

Resumen

La Tierra está constantemente expuesta a la energía lumínica proveniente del sol. Afortunadamente, la radiación más peligrosa asociada a la luz UVC y UVB se bloquea casi en su totalidad por la capa de ozono del planeta; sin embargo, aquella que es capaz de atravesarla puede causar daños a ciertas biomoléculas, incluyendo el ADN. Dicho daño se puede generar por absorción directa de luz UVB por el propio ADN o por un proceso de fotosensibilización tras absorción de luz UVA por parte de una sustancia exógena o endógena al organismo que actúa como fotosensibilizador (como, por ejemplo, un fármaco). La benzofenona (BP) está presente en una amplia variedad de fármacos; es capaz de generar daño fotosensibilizado al ADN, especialmente a la base de timina (Thy). Como resultado del daño directo o fotosensibilizado, se pueden generar diversos dímeros de pirimidina tales como ciclobutanos (CPDs) y fotoproductos (6-4) pirimidina-pirimidona ((6-4)PPs), cuya formación puede derivar en mutaciones graves, melanomas, o incluso en la muerte celular.

En humanos, los fotoproductos (6-4) pueden revertir a las bases pirimidínicas iniciales a través de un proceso denominado *reparación por escisión de nucleótidos*. En este contexto, ciertas plantas y bacterias también son capaces de reparar dicho daño a través de enzimas específicos (fotoliasas) por un proceso inducido por luz, en lo que podría ser una reacción inversa de la reacción Paternò-Büchi (PB) a través de un intermedio oxetano muy inestable.

Con el fin de conocer con mayor profundidad la fotorreactividad de los derivados de la interacción entre benzofenona y timina, así como el proceso de ruptura fotoinducida de los oxetanos generados, lo que de

alguna manera está relacionado con la fotorreparación de (6-4)PPs, se sintetizó por primera vez una serie de diadas donde Thy y BP están covalentemente unidos por un espaciador lineal de longitud variable. Además, también se sintetizó otra diada compuesta por ketoprofeno (KP), que contiene el cromóforo BP en su estructura, y timidina. Se investigó la reactividad fotoquímica y las propiedades fotofísicas de las diferentes diadas mediante el uso de la técnica de fotólisis de destello láser (LFP) y la espectroscopia de absorción transitoria a escala de femtosegundo; así mismo, se aislaron y caracterizaron los principales fotoproductos (PPs) derivados de la irradiación de las diferentes diadas.

Los resultados mostraron un alto grado de quimioselectividad en función de la longitud y de la conformación del puente de unión entre ambos cromóforos. En cuanto a la reactividad fotoquímica, se formaron PPs derivados de la reacción PB, así como de un proceso de abstracción formal de hidrógeno. En este contexto, la irradiación de las diadas con espaciadores largos dio lugar a la formación de oxetanos con una completa regio- y estereoselectividad, junto con otros PPs provenientes del proceso de abstracción de hidrógeno, dando lugar a estructuras macrocíclicas. En relación con el oxetano derivado de la diada KP-timidina, su fotólisis resultó en la formación de cuatro oxetanos de diferente regioquímica, además de dos estructuras derivadas de la abstracción formal de hidrógeno. Por último, la irradiación de los oxetanos con espaciadores más cortos dio lugar a la formación de un fotoproducto de abstracción de hidrógeno y/o polimerización. En consecuencia, la fotorreactividad fue proporcional a la longitud del espaciador y se correlacionó bien con los tiempos de vida de ${}^3\text{BP}^*$, los espaciadores más largos mostrando tiempos de vida más cortos. En relación con la fotoapertura de los oxetanos resultantes de la irradiación del derivado de

timidina, la fotólisis de los diferentes oxetanos regio- y estereoisoméricos dio lugar a la aparición de la típica banda de absorción triple-triplete de BP. En consecuencia, la ciclorreversión fotoinducida también ocurre por un proceso adiabático. Por último, la fotólisis del oxetano que resulta de la irradiación de la diada con el espaciador más largo evidenció una vez más un proceso completamente adiabático, mostrando una absorción transitoria a ~400 nm, que se atribuye a la formación del supuesto exciplexo triplete entre los cromóforos de benzofenona y timina unidos.

En relación con los procesos involucrados en la fotorreparación de (6-4)PPs, se han estudiado las reacciones fotoquímicas de Thy o uracilo (Ura) con BP, investigando tanto la reacción PB como el proceso de ciclorreversión de los diferentes derivados de oxetano. Con este propósito, se sintetizó una amplia gama de oxetanos Thy-BP y Ura-BP con diversos sustituyentes en las posiciones 1 y 5 de la nucleobase, incluyendo tanto los regioisómeros “head-to-head” (HH) como “head-to-tail” (HT).

Se realizaron estudios espectroscópicos en primer lugar con oxetanos compuestos por 1,3-dimetiltimina (DMT) y BP, nombrados como HH-1 y HT-1. El propósito principal fue el de investigar en detalle la reacción PB inversa. Los resultados de espectroscopía de absorción transitoria a escala de femtosegundos y de LFP, así como el análisis teórico de química cuántica multiconfiguracional, concuerdan con que el proceso de ciclorreversión fotoinducida para HH-1 y para HT-1 implica la formación de un exciplexo triplete en el estado excitado, $^3[\text{DMT}\cdots\text{BP}]^*$, antes de que se produzca la escisión, justo después de la formación de una especie dirradical singlete en el estado excitado. La reacción fotoquímica fue completamente adiabática para HH-1; los resultados experimentales mostraron la formación de una banda de absorción transitoria alrededor

de los 400 nm, correspondiente a $^3[\text{DMT}\cdots\text{BP}]^*$. Se demostró que la formación del exciplexo es altamente regioselectiva para el isómero HH, siendo más rápida y eficiente. Los resultados experimentales concuerdan con la barrera energética predicha por el análisis computacional para que HT-1 alcance el exciplexo triplete, mostrando este una mayor probabilidad de alcanzar el cruce intersistema con el estado fundamental, y por lo tanto induciendo una desactivación no radiante hacia los productos de partida BP y DMT o hacia el oxetano inicial HT-1 en su estado fundamental.

En relación con esto, la fotólisis directa de los oxetanos de Ura o Thy con distintos sustituyentes mostró que la adiabaticidad del proceso viene determinada tanto por la regioquímica del oxetano como por los sustituyentes de la nucleobase. Si bien el proceso de ciclorreversión fotoinducida fue cuasi-cuantitativo para los oxetanos HH, este se vio fuertemente influido por los sustituyentes en los derivados HT, observándose la menor adiabaticidad en el derivado que posee un grupo tert-butilo en la posición 5 y el sustituyente acetato de metilo en la posición 1.

En general, se observó adiabaticidad en el proceso de fotorreversión de todos los oxetanos investigados, con un alto grado de regioselectividad, lo que concuerda con la participación de un exciplexo triplete. Por consiguiente, la ciclorreversión adiabática de los oxetanos derivados de cetonas aromáticas y bases de pirimidina parece ser un proceso bastante general que se produce en todos los compuestos investigados. La regioselectividad (HH vs. HT) y la dependencia de la sustitución son características interesantes de este proceso.