



Sveučilište u Zagrebu

Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

Vilma Lovrinčević

**AMINONAFTALENSKE I
AMINOBIFENILNE FOTOKEMIJSKI
UKLONJIVE ZAŠTITNE SKUPINE**

DOKTORSKI RAD

Mentori: doc. dr. sc. Dragana Vuk
akademik Nikola Basarić

Zagreb, 2025.



University of Zagreb

Faculty of Chemical Engineering and Technology

Vilma Lovrinčević

AMINONAPHTHALENE AND AMINOBIIPHENYL PHOTOREMOVABLE PROTECTING GROUPS

DOCTORAL DISSERTATION

Mentors: Assist. Prof. Dragana Vuk, PhD
Academician Nikola Basarić

Zagreb, 2025

SAŽETAK

Aminonaftalenske i aminobifenilne fotokemijski uklonjive zaštitne skupine

U okviru ovog doktorskog rada razvijene su nove fotokemijski uklonjive zaštitne skupine (PPG) s potencijalnom primjenom u organskoj sintezi i biologiji koje se temelje na različito supstituiranom aminonaftalenskom i aminobifenilnom kromoforu. Modelni spojevi aminonaftalena i aminobifenila pripremljeni su u obliku metilnih etera i acetilnih estera (fotokavezi) za izučavanje eliminacije alkohola, odnosno karboksilnih kiselina. Njihova priprava provedena je standardnim metodama sintetske organske kemije, pri čemu je strategija njihove sinteze temeljena na dobivanju različito supstituiranih alkohola aminonaftalena i aminobifenila koji su korišteni kao njihovi međuprodukti.

Aminonaftalenski kromofori pokazuju maksimume u apsorpcijskom spektru pri 325 – 360 nm, dok aminobifenilni pri 280 – 315 nm te ih je moguće pobuđivati primjenom UV-A ili bliskog vidljivog zračenja u području valnih duljina 350 – 400 nm. Fotofizička svojstva fotokaveza određena su stacionarnom i vremenski razlučenom fluorescencijom te su korelirana s fotokemijskom reaktivnošću. Fotokemijska reaktivnost fotokaveza studirana je provedbom preparativnih osvjetljavanja u MeCN i MeCN-H₂O (1:1) te izolacijom fotoprodukata. Utvrđeno je da su gotovo svi fotokavezi fotokemijski reaktivni u vodenom mediju, pri čemu su reakcije acetilnih estera učinkovitije u odnosu na metilne etere. Izolacijom fotoprodukata ustanovljeno je da većina aminonaftalenskih i aminobifenilnih fotokaveza podliježe reakciji fotohidrolize, osim u slučaju etera **8**, **14** i **33**, kod kojih je primijećeno da dolazi do fotokemijske reakcije *N*-demetiliranja. Na temelju kvantnih prinosa reakcije eliminacije acetata, uočeno je da aminobifenilni fotokavezi učinkovitije podliježu eliminaciji acetata ($\Phi_r = 0,04 - 0,32$) u odnosu na aminonaftalenske fotokaveze ($\Phi_r = 0,01 - 0,22$). Nadalje, studiranjem mehanizma fotokemijske reakcije cijepanja ustanovljeno je da aminonaftalenski i aminobifenilni esteri podliježu homoličkoj reakciji cijepanja u singletnom pobuđenom stanju, dajući radikalske parove koji naknadnim procesom prijenosa elektrona daju karbokatione i supstrate u obliku karboksilata. Slobodni radikali detektirani su laserskom pulsnom fotolizom i u vodenim otopinama pokazuju maksimume apsorpcije pri 340, 450 i 500 nm te vremena života od 10 – 100 μ s.

Potencijalna primjenjivost aminonaftalenskih i aminobifenilnih PPG u organskoj sintezi i biologiji prikazana je na nekoliko primjera eliminacije karboksilnih kiselina, uključujući biološki

aktivne molekule (nesteroidni protuupalni lijekovi, neurotransmiter GABA i aminokiselina) i alkohole, uključujući ugljikohidrate. Dodatno, uspješno je provedena selektivna eliminacija aminonaftalenskog PPG u prisutnosti hidroksianilinskog PPG što ukazuje na kromo-ortogonalnu reakciju eliminacije.

❖ **Ključne riječi:** aminobifenil, aminonaftalen, fotokavez, fotokemija, fotokemijski uklonjive zaštitne skupine, laserska pulsna fotoliza

ABSTRACT

Aminonaphthalene and aminobiphenyl photoremovable protecting groups

The PhD thesis features new photoremovable protective groups (PPGs) based on differently substituted aminonaphthalene and aminobiphenyl chromophores, with potential application in organic synthesis and biology. Model compounds of aminonaphthalene and aminobiphenyl were prepared in the form of methyl ethers and acetyl esters (photocages) for the decaging study of alcohols and carboxylic acids, respectively. Their synthesis followed conventional methods in synthetic organic chemistry, whereby synthetic strategy was based on the preparation of differently substituted aminonaphthalene and aminobiphenyl alcohols, which were used as their intermediates.

Aminonaphthalene chromophores exhibit absorption maxima at 325 – 360 nm, while aminobiphenyl chromophores at 280 – 315 nm, and can be excited by UV-A or near-visible radiation in the 350 – 400 nm wavelength range. The photophysical properties of the photocages were investigated by steady-state and time-resolved fluorescence spectroscopy and were correlated with their photochemical reactivity. The photochemical reactivity of photocages was studied by preparative irradiation in MeCN and MeCN-H₂O (1:1) and isolation of the photoproducts. The results showed that nearly all photocages are photochemically reactive in aqueous medium, with acetyl esters showing greater efficiency than methyl ethers. Analysis of the isolated photoproducts revealed that most of the aminonaphthalene and aminobiphenyl photocages underwent photohydrolysis, except for ethers **8**, **14**, and **33**, which were found to undergo photochemical *N*-demethylation reaction. Based on the quantum yields for the acetate elimination, the aminobiphenyl photocages react more efficiently ($\Phi_r = 0.04 - 0.32$) than aminonaphthalene photocages ($\Phi_r = 0.01 - 0.22$). Furthermore, mechanistic studies of the photocleavage revealed that aminonaphthalene and aminobiphenyl esters undergo homolytic cleavage on the single excited state surface, leading to the formation of radical pairs, which is followed by electron transfer giving the carbocations and substrates in the form of carboxylates. Free radicals were detected by laser flash photolysis, exhibiting absorption maxima at 340, 450, and 500 nm in aqueous solutions, with lifetimes ranging from 10 – 100 μ s.

The potential applicability of aminonaphthalene and aminobiphenyl PPGs in organic synthesis and biology was demonstrated through several examples of the photo-release of carboxylic acids,

including biologically active molecules (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, the neurotransmitter GABA, and amino acids), and alcohols, including carbohydrates. Furthermore, the selective removal of aminonaphthalene PPG in the presence of hydroxyaniline PPG was demonstrated, indicating their chromo-orthogonal elimination.

❖ **Key words:** aminobiphenyl, aminonaphthalene, photocages, photochemistry, photoremovable protective groups, laser flash photolysis