

University of Groningen

Phenanthrenequinone Photoclick Chemistry

Fu, Youxin

DOI:
[10.33612/diss.807699798](https://doi.org/10.33612/diss.807699798)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2023

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Fu, Y. (2023). *Phenanthrenequinone Photoclick Chemistry*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.807699798>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 7

Summary



English Summary

Photoclick reactions, as a novel and distinctive type of click reaction that combines the principle of photochemistry and click chemistry, offer an optimal platform for achieving selective product formation, high conversion rates, rapid reaction kinetics, compatibility with diverse functional groups and mild reaction conditions. These reactions enable precise synthesis, demonstrate exceptional spatiotemporal resolution, and have a wide range of applications, which includes but is not limited to drug discovery, polymer synthesis, materials science, and bioimaging. The 9,10-phenanthrenequinone (**PQ**) - electron rich alkene (**ERA**) photocycloadditions photoclick reaction deserves special attention due to its good kinetics, biocompatibility, and ability to respond to visible light, making it highly captivating. However, further comprehensive research is essential to advance our understanding of this reaction, develop novel alternatives and unravel its underlying mechanisms, paving the way for future advancements in this field.

The main focus of this dissertation is the visible and near-infrared light (NIR) light-induced **PQ-ERA** photoclick reaction system. It encompasses several key aspects, including investigating the reaction mechanism, optimizing reactivity through the development of new traps, achieving a redshift of the driving wavelength using strategies like triplet-triplet energy transfer (TTET) and upconverting nanoparticles (UCNP), and exploring practical applications such as synthesizing ^{18}F -PET tracers.

In **chapter 1**, an overview of diverse classes of photoclick reactions, initiated by visible and NIR light, is provided. The distinct mechanisms through which light activates these reactions are thoroughly elucidated. Furthermore, a detailed introduction is given to various strategies employed to shift the irradiation wavelength towards longer wavelengths, along with a discussion of recent advancements in photoclick reactions driven by visible and NIR light. Finally, an outlook is presented on the potential opportunities and challenges that lie ahead for visible and NIR light-induced photoclick reactions in the future.

Chapter 2 presents an innovative photoclick reaction that enables the rapid synthesis of short-lived ^{18}F -PET tracers. The ^{18}F -**VE** and **PQ** precursors exhibit high synthetic accessibility, making them well-suited probes for this purpose. By introducing a “-COOH” handle into the **PQ** moiety, the attachment of diverse tracers, including the clinically significant PSMA ligand and the antibacterial agent vancomycin, becomes straightforward through an amide bond. The utilization of a commercially available, automated module equipped with a flow photo-microreactor has optimized the reaction time to an impressive 1 min upon visible light irradiation. This finding represents a noteworthy leap forward when compared to most existing methods in

the field. Remarkably, this approach enables the entire process, starting from dried ^{18}F - K_{222} to the crude final product, to be completed in less than 10 min. This method holds significant potential as a pioneering radiolabeling procedure for ^{18}F -tracers from a practical standpoint. Additionally, leveraging the fluorescence properties of the photocycloadduct opens up exciting prospects for the development of other (multimodal) imaging protocols.

Chapter 3 describes the development of an ideal system for next-generation ultrafast **PQ-ERA** photoclick reactions by modifying the structural parameters of both reaction partners in the **PQ-ERA** photocycloaddition. By functionalizing the **PQ** moiety with groups of varying electronic properties, a series of **PQ** derivatives exhibited excellent reactivity towards cyclic vinyl ether 2,3-dihydrofuran (**DF**). Utilizing $\text{C}=\text{C}-\text{NR}_2$ motifs as **ERA** reaction partners, enamines were demonstrated for the first time to participate in a [4+2]-photocycloaddition, further enhancing the reaction kinetics. The **PQ**-enamine photoclick system achieved an ultrafast reaction rate ($k_{2,\text{obs}}(390) = 634.4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, >5400 times enhance) and high quantum yields (up to 65%), offering exceptional speed (photoclick in second on mM scale), facile synthesis, and tunability of reaction kinetics. Mover, the resulting cyclization products displayed excellent fluorescence properties (fluorescence quantum yields up to 97%) and solvatochromic effects, suggesting potential use as fluorescence probes for water detection in organic solvents. Notably, an orthogonal photoclick reaction system was established, enabling precise product generation amidst competing processes, demonstrating high chemoselectivity even on solid surfaces such as silica nanoparticles.

Chapter 4 explores the impact of substituting the 3- and 3'-positions of **PQs** with one or two thiophene moieties. This simple modification leads to remarkable enhancements in photoclick quantum yield (up to 98%), photoclick rate constants (up to $1974 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), and improved tolerance to O_2 . The analysis of transient absorption data provides strong evidence that excitation of 3-thiophenyl **PQs** preferentially populates the reactive triplet state, which plays a crucial role in the photocycloaddition with **ERAs**. These findings highlight the significance of introducing thiophene moieties in **PQs** for achieving highly efficient and oxygen-tolerant photoclick reactions.

Chapter 5 introduces a novel approach to bathochromically shift the excitation wavelength of a photoclick reaction to green or orange light using the TTET process. This pioneering study presents the development of a fast and efficient TTET-based **PQ-ERA** photoclick reaction, with reaction rates reaching up to $87.9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. An impressive aspect of this study is that the reaction can be conducted using only

catalytic amounts (5 mol%) of a photosensitizer. The combination of a thorough computational analysis and transient spectroscopy study yields valuable insights into the underlying mechanisms and validates the experimental results. By identifying the ideal reactant combination, a dual-wavelength visible-light-induced orthogonal photoclick reaction system is established, enabling the selective formation of desired products while competing reactions are suppressed. This unique wavelength-orthogonality within the same click reaction type represents a notable departure from the reactivity observed in traditional click reactions.

In **chapter 6**, a pioneering and versatile strategy for NIR light-induced **PQ-ERA** photoclick reactions is introduced. In contrast to traditional photochemistry, where external light directly initiates the reaction, this approach utilizes nanoparticles called **UCNPs** dispersed in the solution. These **UCNPs** act as UV/blue nano-emitters uniformly distributed in the reaction system under NIR light irradiation. The specially designed **UCNPs** with tunable spectra significantly enhance upconversion emission intensities and spectral overlap with **PQ** and photosensitizer absorption. This enables efficient photocycloaddition reactions with 800 nm or 980 nm NIR light using two methodologies: general **PQ-ERA** and TTET-induced **PQ-ERA** systems. The reactions can be completed within 10 min, with a production yield of up to 76%, demonstrating the fastest and most efficient NIR light-triggered photoclick reaction. So far, precise customization of **UCNPs'** spectra successfully prevents photodegradation of the reaction system. Spectroscopic analysis confirms that **UCNPs** activate the photoclick reaction through a radiative energy transfer mechanism. Notably, a deep-tissue penetration experiment using chicken tissue highlights the potential of this strategy for promoting *in vivo* **PQ-ERA** photoclick reactions, showcasing its significance in practical applications.

Nederlandse Samenvatting

Fotoklik reacties, een nieuw en onderscheidend type klikreacties waarbij de principes van fotochemie en klikchemie gecombineerd worden, bieden een optimaal platform voor selectieve productvorming, hoge conversies, comptabiliteit met diverse functionele groepen en milde reactiecondities. Naast het mogelijk maken van specifieke syntheses, bieden deze reacties een hoge mate van controle over de tijd en locatie. Dit leidt tot een breed scala aan toepassingen, inclusief maar zich niet beperkend tot het ontdekken van nieuwe medicijnen, polymeersyntheses, materiaalwetenschappen en biologische beeldvorming. De **PQ-ERA** fotoklik reactie verdient speciale aandacht vanwege haar goede kinetiek, bio-compatibiliteit en haar vermogen om geïnduceerd te worden door middel van zichtbaar licht. Echter, uitgebreider onderzoek is nodig om alternatieve en verbeterde systemen te ontwikkelen, ons begrip van deze reactie te vergroten en de onderliggende mechanismen te ontrafelen. Deze kennis is van groot belang voor nieuwe mogelijkheden en toekomstige progressie op dit gebied.

De belangrijkste focus van dit proefschrift ligt bij het **PQ-ERA** fotoclick reactiesysteem, gedreven door zichtbaar- en nabij-infrarood (NIR) licht. Dit omvat meerdere kernaspecten, zoals het onderzoeken van het reactiemechanisme, het optimaliseren van de reactiviteit middels het ontwikkelen van nieuwe cycloadditie partners, het rood-verschuiven van de activatiegolflengte met behulp van strategieën zoals Triplet-Triplet Energy Transfer (**TTET**) en up-converting nanodeeltjes (**UCNPs**) en het verkennen van praktische toepassingen zoals het produceren van ^{18}F -PET tracers.

In **hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van de verschillende categorieën fotoklik reacties die gedreven worden door zichtbaar- en NIR-licht. Dit omvat een nauwkeurige omschrijving van de diverse mechanismen waarmee deze licht-gestuurde reacties geactiveerd worden. Daarnaast worden diverse strategieën geïntroduceerd om de golflengte voor bestraling te vergroten en wordt gefocust op de recente ontwikkelingen op het gebied van fotoklik reacties geïnitieerd door zichtbaar- en NIR-licht. Tenslotte wordt vooruitgeblikt op de potentiële mogelijkheden en uitdagingen voor zichtbaar- en NIR-licht gestuurde fotoklik reacties in de toekomst.

Hoofdstuk 2 introduceert een innovatieve fotoklik reactie die de snelle synthese van kortlevende ^{18}F -PET tracers mogelijk maakt. Door hun grote synthetische toegankelijkheid zijn **^{18}F -VE** en **PQ** hiervoor erg geschikte uitgangsmaterialen. De introductie van een “-COOH” handvat op de **PQ** maakt het eenvoudig om verschillende tracers, zoals het klinisch relevante PSMA-ligand en het antibacteriële

medicijn vancomycine, te installeren via een amide binding. Door gebruik te maken van een commercieel verkrijgbare en geautomatiseerde module, voorzien van een flow-foto-microreactor, werd het mogelijk de reactie indrukwekkend snel uit te voeren (in 1 min) wanneer het reactiemengsel werd beschoven met zichtbaar licht. Vergeleken met de al bestaande methoden in dit veld, betekenen deze ontwikkelingen een significante stap vooruit. Het is noemenswaardig dat deze aanpak het mogelijk maakt om het gehele proces, van het drogen van $^{18}\text{F}^-$ tot het ruwe eindproduct, de PET-tracers, te voltooien in minder dan 10 minuten. Vanuit een praktisch oogpunt heeft deze baanbrekende methode veel potentie voor de radiosynthese van ^{18}F -PET tracers. Ook bieden de fluorescente eigenschappen van het fotoklik product mogelijkheden voor het ontwikkelen van nieuwe protocollen voor (multimodale) beeldvorming.

Hoofdstuk 3 omschrijft de ontwikkeling van een ideaal systeem voor de volgende generatie ultrasnelle **PQ-ERA** fotoklik reacties, door middel van het aanpassen van de structurele parameters van beide reactiepartners. De installatie van groepen met verschillende elektronische eigenschappen op de **PQ** zorgde voor een serie **PQ**-derivaten met excellente reactiviteit ten opzichte van de cyclische vinyl ether 2,3-dihydrofuraan (**DF**). Daarnaast liet het gebruik van $\text{C}=\text{C}-\text{NR}_2$ motieven als **ERA**-reactiepartners zien dat ook enamines succesvol kunnen deelnemen aan de [4+2] cycloadditie, en dat deze de reactiekinetiek zelfs nog verder kunnen verbeteren. Het **PQ**-enamine fotoklik systeem leidt tot een ultrasnelle reactie ($k_{2,\text{obs}}(390) = 634.4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, >5400 keer sneller) en hoge kwantum opbrengst (tot 65%), wat zorgt voor gemakkelijke synthese en variabiliteit in de reactiekinetiek. Daarnaast hebben de resulterende cyclische producten excellente fluorescente eigenschappen (fluorescente kwantum opbrengsten tot 97%) en solvato-chromische effecten, waardoor deze wellicht gebruikt kunnen worden als fluorescente probes voor het detecteren van water in organische oplosmiddelen. Als laatste is een orthogonaal fotoklik systeem ontwikkeld, waarbij producten worden gevormd tijdens concurrerende processen, wat nog steeds hoge chemoselectiviteit liet zien op solide-opervlakken zoals silica nanodeeltjes.

Hoofdstuk 4 onderzoekt de invloed van het substitueren van de 3- en 3'-posities van **PQ** met één of twee thiofeen-groepen. Deze eenvoudige verandering leidt tot markante verbeteringen in de fotoklik kwantum opbrengsten (tot 98%), fotoklik reactiesnelheden (tot $1974 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) en tot verbeterde tolerantie van zuurstof. De transient-absorption spectra tonen aan dat excitatie van 3-thiofenyl **PQ**s voornamelijk leidt tot populatie van de reactieve triplet staat, die een cruciale rol speelt in de foto-cycloadditie met **ERAs**. Deze bevindingen benadrukken het belang

van de introductie van thiofeen-groepen in **PQs** voor het bereiken van zeer efficiënte en zuurstofbestendige fotoklikreacties.

Hoofdstuk 5 introduceert een nieuwe aanpak om de excitatie golflengte van een fotoklik reactie bathochromisch te verschuiven naar groen of oranje licht door middel van het TTET-proces. Deze baanbrekende studie presenteert de ontwikkeling van een snelle en efficiënte TTET-gebaseerde **PQ-ERA** fotoklik reactie, met reactiesnelheden tot $87.9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Een indrukwekkend aspect van deze studie is dat de reactie uitgevoerd kan worden met slechts katalytische hoeveelheden (5 mol%) foto-sensitizer. De combinatie van grondige computationele analyse en transient-absorption spectroscopie leidt tot waardevolle inzichten in de onderliggende mechanismen en valideert de experimentele resultaten. Door de combinatie van ideale reagentia te identificeren, werd een orthogonaal fotoklik reactiesysteem gevonden op basis van twee golflengtes en geactiveerd door zichtbaar licht. Dit zorgt voor de selectieve formatie van de gewenste producten, terwijl de concurrerende reacties onderdrukt worden. Deze unieke golflengte-orthogonaliteit binnen hetzelfde klik reactie type, representeert een belangrijke verandering met significante voordelen ten opzichte van de reactiviteit die in traditionele klikreacties geobserveerd wordt.

In **hoofdstuk 6** wordt een toonaangevende en veelzijdige strategie geïntroduceerd voor NIR-licht geactiveerde **PQ-ERA** fotoklik reacties. In tegenstelling tot traditionele fotochemie, waarbij extern licht direct de reactie initieert, maakt deze aanpak gebruik van **UCNPs** die over de oplossing verspreid zijn. Deze **UCNPs** zijn UV/blauw-licht nanostralers die gelijkmatig zijn verdeeld in het reactiesysteem onder beschijning met NIR-licht. Deze **UCNPs** zijn speciaal ontworpen met aanpasbare spectra, wat zorgt voor een significante verbetering in de intensiteit van de emissie na de up-conversie en in vergrote overlap tussen de absorptiespectra van **PQ** en de foto-sensitizer. Dit maakt efficiënte foto-cycloadditie reacties mogelijk onder bestraling met 800 nm of 980 nm NIR-licht, wat gebruik maakt van twee methodes: de algemene **PQ-ERA** en de systemen die aangedreven worden door middel van TTET. De reacties kunnen in 10 min uitgevoerd worden, met een opbrengst tot 76%, wat dit momenteel de snelste en meest efficiënte fotoklik reactie maakt die door NIR-licht geactiveerd wordt. Door de precieze aanpassingen van de spectra van de **UCNPs** kan foto-degradatie van de reactiepartners worden voorkomen. Spectroscopische analyses bevestigen dat **UCNPs** de fotoklik reactie activeren door middel van een mechanisme dat gebaseerd is op radiatieve energieoverdracht. Het belang van praktische toepassingen wordt aangetoond door middel van een diep-weefsel penetratie experiment, dat gebruik maakt van

kipweefsel. Dit benadrukt het potentieel van deze strategie voor het bevorderen van *in vivo* **PQ-ERA** fotoklik reacties.