



**Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk**

**Zastosowanie diazoalkanów i oksadiazolin
w fotochemicznych reakcjach tworzenia
wiązań C–C**

mgr inż. Katarzyna Orłowska

*Monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem przedstawiony
Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
w celu uzyskania stopnia doktora*

Promotor: prof. dr hab. Dorota Gryko

WARSZAWA, 2023

Pragnę podziękować wszystkim osobom, które pośrednio lub bezpośrednio przyczyniły się do powstania niniejszej rozprawy doktorskiej, a w szczególności:

Prof. Dorocie Gryko, za możliwość rozwoju w Zespole XV IChO PAN oraz wsparcie na każdym etapie przygotowywania niniejszej rozprawy doktorskiej.

KRJ (najwspanialszej chemicznej mamie), **Dżoanie** (najwspanialszej współlokatorce labu 118), **Łukaszowi** (najwspanialszemu 4P), za wsparcie i przyjaźń.

Oli P., Oli W., Agniesi i Lolo za „*sporadyczne*” spotkania.

Piotrusiowi i JV, za świetną współpracę przy projektach i wspólnie spędzony czas.

Tomeczkowi, Pięknemu Michałowi, Maksowi, Joe, Misiowi, Maćkowi, Krzysiu, Kludii, Dominiczce, oraz wszystkim pozostałym byłym i obecnym członkom Zespołu XV za wspaniałą atmosferę pracy.

Hubertowi, Natalii, Marcie, Mamie, za ogromne wsparcie i wiarę we mnie w czasie tej trudnej drogi.

Praca doktorska wykonana w ramach projektów:



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Diaamentowy
Grant

*„Fotoautokatalityczne, bezpośrednie arylowanie porfiryn w pozycjach
 β - i mezo-”*

realizowanego w ramach grantu **DIAMENTOWY GRANT**

Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego

Numer grantu: DI2016 013246



NARODOWE CENTRUM NAUKI

*„Diazoalkany donorowo-akceptorowe w reakcjach indukowanych
światłem widzialnym”*

realizowanego w ramach programu **ETIUDA**

Narodowego Centrum Nauki

Numer grantu: UMO-2020/36/T/ST4/00208

Spis treści

1. Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	8
2. Spis wystąpień konferencyjnych	9
3. Spis publikacji niewchodzących w skład rozprawy doktorskiej	10
4. Wykaz stosowanych skrótów	11
5. Przewodnik po rozprawie doktorskiej	13
5.1. Cel i zakres pracy	13
5.2. Wstęp literaturowy	16
5.2.1. Fotochemia i mechanizmy reakcji fotochemicznych	16
5.2.2.1. Struktura i klasyfikacja.....	19
5.2.2.2. Reaktywność diazo związków w obecności światła widzialnego	21
5.2.2.2.1. Bezpośrednia fotoliza związków diazoorganicznych.....	22
<i>Fotochemiczne reakcje C–H/X–H insercji</i>	<i>22</i>
<i>Fotochemiczne reakcje z udziałem ylidów</i>	<i>25</i>
<i>Fotochemiczne reakcje cykloaddycji</i>	<i>27</i>
<i>Inne typy reakcji.....</i>	<i>29</i>
5.2.2.2.2. Fotokatalityczne transformacje związków diazoorganicznych	31
<i>Diazo związki jako prekursorzy rodników.....</i>	<i>31</i>
<i>Diazo związki jako akceptory rodników</i>	<i>36</i>
5.2.3. 1,3,4-Oksadiazoliny jako prekursorzy niestabilnych diazoalkanów i karbenów	40
5.2.4. Podsumowanie	42
5.3. Badania własne.....	45
5.3.1. Indukowana światłem widzialnym reakcja Doylea-Kirmsego.....	46
5.3.2. Indukowana światłem widzialnym fotokatalityczna synteza spirocyklopropanów z udziałem 1,3,4-oksadiazolin.....	49
5.3.3. Wykorzystanie światła czerwonego w transformacjach diazo związków z wytworzeniem wiązań C–C i C–N.....	55
5.3.4. Podsumowanie	59
5.4. Bibliografia.....	61
6. Streszczenie w języku polskim.....	66
7. Streszczenie w języku angielskim/ Abstract in English	67
8. Publikacje przeglądowe i oryginalne.....	67
9. Oświadczenia autorów publikacji.....	580

1. Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

Publikacje przeglądowe:

[R1] K. Goliszewska, **K. Orłowska**, D. Gryko

Photoorganocatalysis in Organic Synthesis, Chapter 4: Sulfur Heterocycles.

World Scientific Publishing Company, 2019. (rozdział w monografii naukowej)

Publikacje oryginalne:

[P1] **K. Orłowska**, K. Rybicka-Jasińska, P. Krajewski, D. Gryko

Org. Lett. **2020**, *22*, 1018-1021.

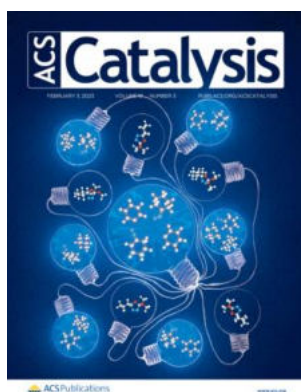
Photochemical Doyle–Kirmse Reaction: A Route to Allenes

[P2] **K. Orłowska**, J. V. Santiago, P. Krajewski, K. Kisiel, I. Deperasińska, K. Zawada, W. Chaładaj, D. Gryko

ACS Catal. **2023**, *13*, 1964-1973.

UV Light Is No Longer Required for the Photoactivation of 1,3,4-Oxadiazolines

Praca wyróżniona okładką.



[P3] **K. Orłowska**, K. Łuczak, P. Krajewski, J. V. Santiago, K. Rybicka-Jasińska, D. Gryko *Chem. Commun.* **2023**, DOI: 10.1039/D3CC05174A

Unlocking the Reactivity of Diazo Compounds on Red Light with the Use of Photochemical Tools

2. Spis wystąpień konferencyjnych

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy zostały zaprezentowane na konferencjach:

1. *COST CHAOS 2nd Training School*, Ateny, Grecja, 2019:
Prezentacja posterowa: *Visible Light Induced Allenes Formation Through [2,3] Sigmathropic Rearrangement*
2. *The Third International Symposium on Carbene and Nitrene Chemistry*, San Antonio, Stany Zjednoczone (Teksas), 2020:
Prezentacja posterowa: *Visible Light Induced Allene Formation Via Doyle Kirmse Reaction*
3. *DIAZO 2021: VI International Symposium – The Chemistry of Diazo Compounds and Related Systems*, Sankt Petersburg, Rosja, 2021:
Prezentacja ustna: *Visible light-induced activation of 1,3,4-oxadiazolines*
Prezentacja wyróżniona II nagrodą
4. *22nd Tetrahedron Symposium*, Lizbona, Portugalia, 2022:
Prezentacja posterowa: *Visible light-induced activation of 1,3,4-oxadiazolines via Triplet Energy Transfer*

3. Spis publikacji niewchodzących w skład rozprawy doktorskiej

Publikacje oryginalne:

1. M. Hapka, K. Orłowska, M. Dranka, G. Chałasiński, M. M. Szczęśniak, J. Zachara
Dalton Trans. **2015**, *44*, 13641-13650.
Noncovalent interactions determine the conformation of aurophilic complexes with 2-mercapto-4-methyl-5-thiazoleacetic acid ligands
2. K. Rybicka-Jasińska, **K. Orłowska**, M. Karczewski, K. Zawada, D. Gryko
Eur. J. Org. Chem. **2018**, *2018*, 6634-6642.
Why Cyclopropanation is not involved in Photoinduced α -Alkylation of Ketones with Diazo Compounds?
3. J. V. Santiago, **K. Orłowska**, M. Ociepa, D. Gryko
Org. Lett. **2023**, *25*, 6267-6271.
Aryl versus Alkyl Redox-Active Diazoacetates — Light-Induced C–H Insertion or 1,2-Rearrangement

4. Wykaz stosowanych skrótów

1,3-DC	1,3-dipolarna cykloaddycja
Boc	grupa <i>tert</i> -butyloksykarbonylowa
CFL	kompaktowa lampa fluorescencyjna
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DCE	dichloroetan
DCM	dichlorometan
DFT	teoria funkcjonałów gęstości
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropylloetyloamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	dimetylosulfotlenek
EDA	diazooctan etylu
EDG	grupa elektronodonorowa
EnT	transfer energii
EPR	elektronowy rezonans paramagnetyczny
EWG	grupa elektronoakceptorowa
HAT	transfer atomu wodoru
HE	1,4-dihydro-2,6-dimetylo-3,5-pirydynokarboksylan dietylu, ester Hantzscha
ISC	przejście międzysystemowe
LED	dioda elektroluminescencyjna
MNP	2-metylo-2-nitrozopropan
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzenosulfonamid
NHC	<i>N</i> -heterocykliczny karben
NHPI	<i>N</i> -hydroksyftalimid
Nphtl	ftalimid
PC	fotokatalizator
PCET	transfer elektronu sprzężony z przeniesieniem protonu
PET	fotoindukowany transfer elektronu
Piv	grupa piwaloilowa
PMP	grupa <i>p</i> -metoksyfenylowa
PPT	fotowzbudzony transfer protonu
PS	fotouczulacz
RB	róż bengalski
RED	reduktor

TEMPO	2,2,6,6-tetrametylopiperydyno-1-oksyl
TFE	2,2,2-trifluoroetanol
TMS	grupa trimetylosililowa
Ts	grupa 4-toluenosulfonowa
UTL	utleniacz
UV	promieniowanie ultrafioletowe

5. Przewodnik po rozprawie doktorskiej

5.1. Cel i zakres pracy

Wdrażanie nowych, ekologicznych rozwiązań w syntezie organicznej jest aktualnie kluczowym wyzwaniem dla współczesnego przemysłu chemicznego. Istotny nacisk kładzie się na pozyskiwanie energii z odnawialnych źródeł i zmniejszanie negatywnego wpływu procesów produkcyjnych na środowisko naturalne. Wraz ze swoimi licznymi zaletami, fotochemia bazująca na wykorzystaniu światła widzialnego wpisuje się w zasady zielonej chemii. Podejście to umożliwia aktywację reagentów w łagodnych warunkach reakcji poprzez unikalne ścieżki reakcyjne, często nieosiągalne innymi metodami.¹⁻⁷ Jedną z pierwszych transformacji fotokatalitycznych w syntezie organicznej, zachodzących pod wpływem światła widzialnego jest opracowana przez grupę MacMillana metoda α -alkilowania aldehydów z użyciem elektrofilowych bromków.⁸ Od tego czasu, przekształcanie energii fotonów w energię chemiczną cieszy się coraz większym zainteresowaniem chemików organików.

Związki diazoorganiczne stanowią interesującą grupę reagentów, która znalazła szerokie zastosowanie w syntezie prostych i złożonych struktur, w tym produktów farmaceutycznych.⁹⁻¹² Łatwo ulegają one reakcjom C-H, X-H insercji, cykloaddycji, przegrupowaniom.¹³⁻¹⁸ Przekształcenia te, na ogół, cechują się dobrą ekonomią atomową. *Bogactwo strukturalne tego typu reagentów zachęca do projektowania metod umożliwiających generowanie reaktywnych indywiduów o różnym charakterze chemicznym.* Początkowo badane reakcje diazo związków w warunkach termicznych lub pod wpływem światła UV cechowały się niskimi selektywnościami.¹⁵ Natomiast najlepiej poznanym rodzajem ich reaktywności są transformacje przebiegające przez stadium metalokarbenu, katalizowane kompleksami metali tj. rod, miedź, srebro, żelazo.^{11,14,16,17} Biorąc pod uwagę, iż obecność nawet śladowych ilości tych metali w produktach farmaceutycznych jest niepożądana, proponowanie alternatywnych metod aktywacji diazo związków jest szczególnie istotne.

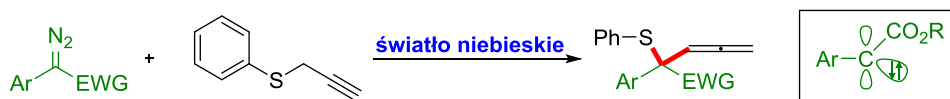
Inspirując się odkryciem MacMillana, Zespół XV IChO PAN opracował pierwszą fotokatalityczną reakcję z zastosowaniem α -diazoestrów w obecności światła widzialnego. Zaproponowana metoda zakładała użycie ich jako reagentów alkilujących aldehydy i wymagała zastosowania kompleksu rutenu jako katalizatora fotoredoks.¹⁹

W alternatywnym podejściu, również zaprojektowanym przez zespół Gryko, katalizator ten zastąpiono porfiryną – inspirowanym naturą, tanim i łatwo dostępnym barwnikiem organicznym.²⁰ W kolejnych latach badaną transformację rozszerzyliśmy o α -funkcjonalizację ketonów.²¹ Od tego czasu, nastąpił intensywny wzrost zainteresowania związkami diazoorganicznymi jako reagentami w reakcjach indukowanych światłem widzialnym. Późniejsze odkrycie przez Daviesa fotolizy α -arylo- α -diazoestry na świetle niebieskim, zainicjowało opracowanie szeregu ich transformacji fotochemicznych w obecności różnorodnych reagentów.^{22–25}

Mimo, iż potencjał zastosowania diazo związków jako reagentów w reakcjach indukowanych światłem widzialnym został zauważony, wciąż nie jest on w pełni poznany. Większość dostępnych metod bazuje na udziale stabilizowanych pochodnych. Niestety, reaktywność prekursorów niestabilnych diazoalkanów, np. 1,3,4-oksadiazolin pod wpływem światła widzialnego pozostaje niezbadana. Wciąż niewiele wiadomo także na temat fotokatalicznego generowania rodników z diazo związków. Dlatego też, **celem mojej pracy doktorskiej było wykorzystanie fotochemicznych przemian diazoalkanów i 1,3,4-oksadiazolin do opracowania nowych metod tworzenia wiązań C–C w obecności światła widzialnego.**

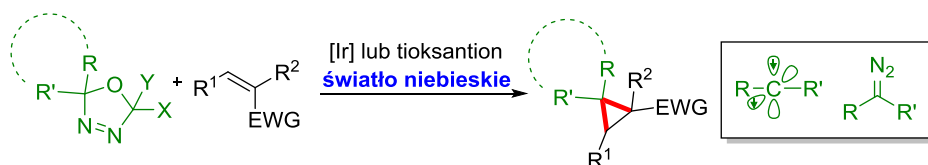
Korzystając z zalet wynikających z zastosowania światła widzialnego do tworzenia nowych wiązań chemicznych oraz bogatej reaktywności diazoalkanów w ramach niniejszej pracy doktorskiej:

1. Zbadalam reaktywność α -arylo- α -diazoestry w reakcji z udziałem sulfidów propargilowych w obecności światła niebieskiego, prowadzącej do otrzymywania allenów (Schemat 1).



Schemat 1. Fotochemiczna reakcja syntezy allenów z udziałem α -arylo- α -diazoestry

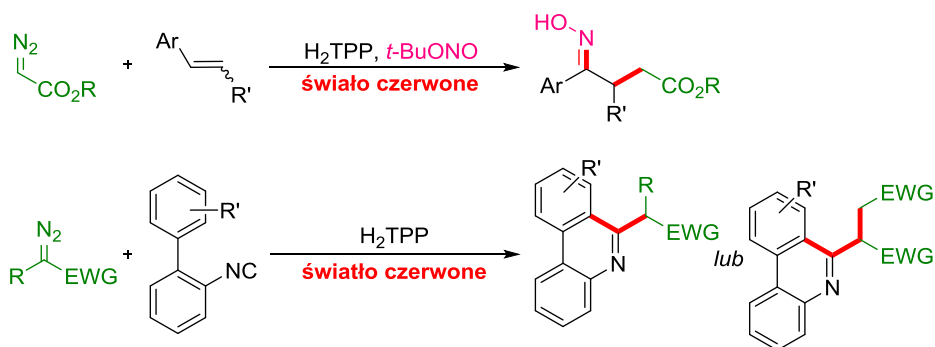
2. Opracowałam indukowaną światłem widzialnym fotokatalityczną metodę aktywacji 1,3,4-oksadiazolin, której użyteczność przedstawiłam na przykładzie syntezy spirocyklopropanów (Schemat 2).



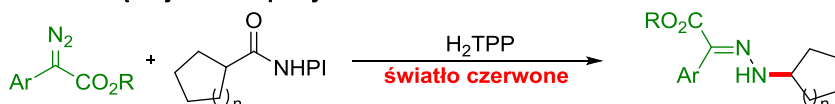
Schemat 2. Fotokatalityczna reakcja syntezy spirocyklopropanów z udziałem 1,3,4-oksadiazolin

3. Wykazałam, że niskoenergetyczne światło czerwone może być stosowane w fotokatalitycznych reakcjach związków diazoorganicznych, na przykładzie reakcji syntezy oksymów i fenantrydyn, w których diazo związki są prekursorami rodników (Schemat 3A) oraz reakcji otrzymywania hydrazonów z użyciem diazo związków jako akceptorów reaktywnych indywiduów (Schemat 3B).

A Diazo związki jako prekursorzy rodników



B Diazo związki jako akceptory rodników



Schemat 3. Fotokatalityczne reakcje diazo związków w obecności światła czerwonego

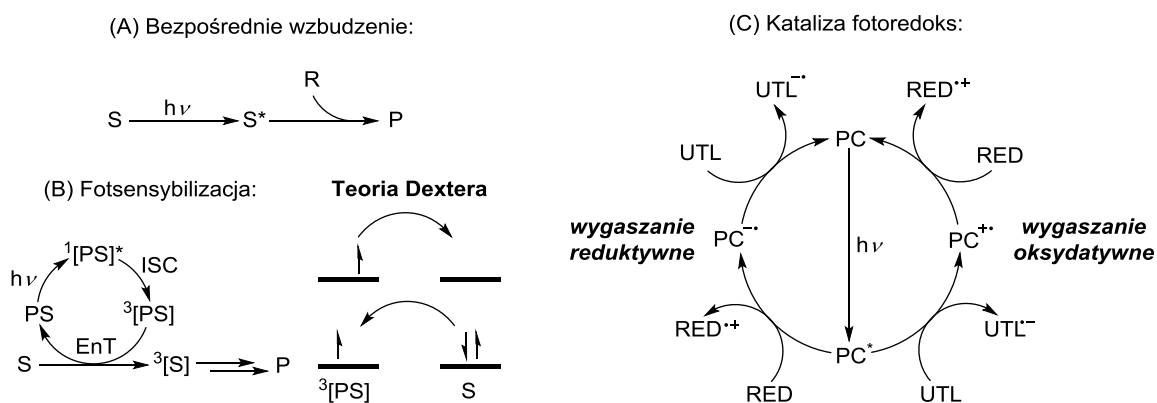
5.2. Wstęp literaturowy

5.2.1. Fotochemia i mechanizmy reakcji fotochemicznych

Zjawiska obserwowane w Naturze od zawsze stanowiły źródło inspiracji dla naukowców. Światło słoneczne, regulujące m.in. jeden z kluczowych procesów biochemicznych flory – fotosyntezę, a także procesy wpływające na funkcjonowanie organizmu człowieka np. syntezę melaniny, czy prowitaminy D₃, zostało rozpoznane jako łatwo dostępne i odnawialne źródło energii. Potencjał wykorzystania promieniowania słonecznego jako siły napędowej reakcji chemicznych dostrzegł już na początku XX wieku włoski chemik Giacomo Ciamician, a jego odkrycia przyczyniły się do narodzin *fotochemii, nauki o procesach chemicznych indukowanych światłem*.²⁶

Obecnie, fotochemia jest jednym z najprężniej rozwijających się narzędzi współczesnej syntezy organicznej.¹⁻⁷ Stanowi ona nie tylko alternatywę dla znanych transformacji, ale modyfikując profil energetyczny reakcji daje dostęp do nieoczywistych reaktywności i przemian nieosiągalnych na drodze klasycznych metod syntetycznych. Reakcje indukowane światłem przebiegają w łagodnych warunkach, bez konieczności stosowania stechiometrycznych ilości silnych utleniaczy/reduktorów lub kwasów/ zasad, co zwiększa zakres tolerancji grup funkcyjnych w strukturze substratów. Z uwagi na generowanie mniejszej ilości odpadów, podejście to cechuje się niską uciążliwością dla środowiska i niewątpliwie wpisuje się w zasady zielonej chemii. Mimo, iż dotychczas energię fotonów wykorzystano w nielicznych procesach przemysłowych (np. fotoutlenianie cytronelolu czy synteza artemizyny),²⁷⁻²⁹ najnowsze doniesienia naukowe obfitują w badania podstawowe dotyczące fotoindukowanych transformacji prowadzących do zarówno prostych jak i złożonych struktur, farmaceutyków i produktów naturalnych.^{7,30-33}

Wyróżniamy trzy główne mechanizmy reakcji indukowanych światłem (Schemat 4). Substraty, które absorbują światło z zakresu naświetlania ulegają *bezpośredniemu wzbudzeniu*, prowadzącemu do wytworzenia reaktywnych indywiduów, dalej uczestniczących w przemianach wewnątrz-, bądź międzycząsteczkowych. W celu aktywacji związku organicznego, który nie absorbuje fotonów o danej energii konieczne jest zastosowanie katalizatora, który je pochłania – fotocuczulacza (**PS**), bądź katalizatora fotoredoks (**PC**). Fotosensybilizator ze wzbudzonego stanu singletowego ¹[**PS**]* może



Schemat 4. Mechanizmy reakcji fotochemicznych

przejsić na skutek wzbronionego spinowo przejścia międzysystemowego (**ISC**) do niższego energetycznie stanu trypletowego $^3[\text{PS}]^*$ o dłuższym czasie życia. Taka reaktywna forma, jeśli charakteryzuje się wartością energii zbliżoną do poziomu trypletowego substratu $^3[\text{S}]^*$, może pośrednio wzbudzić go na drodze fotoindukowanego transferu energii (**EnT**). Mechanizm ten nazywamy *fotosensybilizacją*, a proces przeniesienia energii od fotouczulacza do substratu zachodzi, według teorii Dextera, na drodze jednoczesnej wymiany elektronów ze stanu wzbudzonego donora (**PS**) i stanu podstawowego akceptora (**S**).^{34,35} Szerzej przebadanym w chemii organicznej podejściem katalitycznym jest kataliza fotoredoks bazująca na właściwościach redukująco-utleniających fotokatalizatora w stanie wzbudzonym.¹⁻⁵ Między wzbudzonymi cząsteczkami katalizatora a cząsteczkami reagenta dochodzi do fotoindukowanego transferu elektronu (**PET**), w skutek tego cząsteczki fotokatalizatora redukują się do anionorodników $\text{PC}^{\bullet-}$ utleniając reagent (*wygaszanie reduktywne*), bądź redukując go ulegają utlenieniu do kationorodników $\text{PC}^{\bullet+}$ (*wygaszanie oksydatywne*). Regeneracja katalizatora do stanu podstawowego zachodzi na drodze, odpowiednio, utlenienia $\text{PC}^{\bullet-}$ bądź redukcji $\text{PC}^{\bullet+}$. W niektórych przypadkach do zamknięcia cyklu katalitycznego konieczne jest zastosowanie zewnętrznych utleniaczy/reduktorów (ang. *sacrificial oxidant/reductant*). Jeżeli jednak w cyklu katalitycznym uczestniczą wyłącznie cząsteczki substratów i następcze reaktywne indywidua z nich wytworzone, cykl taki nazywamy *redoks-neutralnym* i jest on najbardziej korzystnym wariantem katalizy fotoredoks pod względem ekonomii atomowej reakcji. Innym rodzajem mechanizmów fotokatalitycznych są cykle bazujące na transferze atomu (np. wodoru – **HAT**, lub fluorowca – **XAT**),^{36,37} w przypadku których do aktywacji substratu dochodzi na skutek oderwania nie elektronu a atomu (wodoru lub fluorowca) od jego cząsteczki przez

wzbudzony fotokatalizator. Choć najczęściej stosowanymi fotokatalizatorami są kompleksy irydu oraz rutenu,³² opracowano wiele alternatywnych metod wykorzystujących tanie i łatwo dostępne barwniki organiczne np. Eozyna Y, róż bengalski, błękit metylenowy, czy inspirowane naturą porfiryny.^{1,6,31}

Opisane powyżej procesy fotochemiczne, w niektórych przypadkach, mogą współistnieć tworząc bardziej złożone mechanizmy reakcyjne. Ponadto, wraz z intensywnym rozwojem współczesnej fotokatalizy opracowano także strategie tzw. katalizy podwójnej (ang. *dual catalysis*) opierającej się na współistnieniu cykli fotokatalitycznego i cyklu np. organokatalizatora lub katalizatora metalu przejściowego na przykład kompleksu kobaltu, niklu, czy palladu.^{38,39} Jednym z najnowszych podejść jest fotoelektrochemia, w myśl której procesy na elektrodach zachodzą przy jednoczesnej obecności fotokatalizatorów i światła.⁴⁰

Fotochemia jest potężnym narzędziem do tworzenia wiązań chemicznych. Jednak wiele z opracowanych metod wymaga zastosowania wysokoenergetycznego, fototoksycznego światła ultrafioletowego. Reakcje indukowane światłem UV, z uwagi na różnorodność chromoforów występujących w obrębie złożonych substratów i produktów reakcji, zwykle cechują się niską selektywnością. Dlatego też do wyzwań współczesnej fotochemii należy opracowanie nowych i alternatywnych metod tworzenia wiązań chemicznych z udziałem: a) światła widzialnego, którego zastosowanie wraz z fotokatalizatorem może prowadzić do reaktywności nieznanych na świetle UV; b) tanich i nietoksycznych barwników organicznych w miejsce kompleksów metali; c) substratów o dotąd niezbadanej reaktywności fotochemicznej będących potencjalnymi prekursorami form reaktywnych, do takich bez wątpienia należą związki diazoorganiczne.

5.2.2. Związki diazoorganiczne

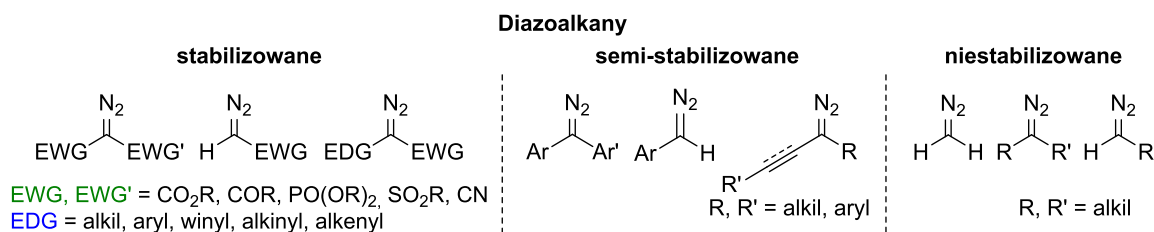
Diazo związki są reagentami powszechnie stosowanymi w syntezie związków organicznych, także tych o znaczeniu biologicznym.⁹⁻¹² Ich użyteczność wynika nie tylko z zazwyczaj prostych metod otrzymywania, ale także różnorodnych reaktywności zapewniających dostęp do różnych reaktywnych indywiduów takich jak metalokarbeny, karbeny, ylidy, czy rodniki. Związki te łatwo ulegają reakcjom cycloaddycji, insercji

i przegrupowania, a transformacje te cechują się dobrą ekonomią atomową, przebiegając często z wydzieleniem cząsteczek azotu.¹³⁻¹⁸

Historycznie pierwsze reakcje związków diazoorganicznych polegały na rozkładzie termicznym, jednakże z uwagi na niską selektywność i silne właściwości wybuchowe diazoalkanów, podejście to zostało uznane za niepraktyczne i niebezpieczne.¹⁵ Zastąpiono je strategią używaną do dziś - katalizą kompleksami metali, głównie rodu, srebra i miedzi, umożliwiającą generowanie wysoce reaktywnych metalokarbenów. Reakcje przebiegające z ich udziałem charakteryzują się bardzo dobrymi wydajnościami i regioselektywnościami, a użycie odpowiednich katalizatorów pozwala na wydajną syntezę asymetryczną.^{11,16,17} Mimo to, zastosowanie toksycznych i często drogich kompleksów metali jest rozwiązaniem nieatrakcyjnym dla przemysłu farmaceutycznego. Dobrze zbadaną reaktywnością diazo związków jest także fotoliza indukowana światłem UV, zachodząca bez dodatku katalizatora, lecz często nioselektywnie.¹⁵ Obecnie, konkurencyjnym podejściem są transformacje przebiegające pod wpływem światła widzialnego.²²⁻²⁵ Zostaną one szczegółowo omówione w punktach 5.2.2.2. oraz 5.2.2.3 niniejszego przewodnika.

5.2.2.1. Struktura i klasyfikacja

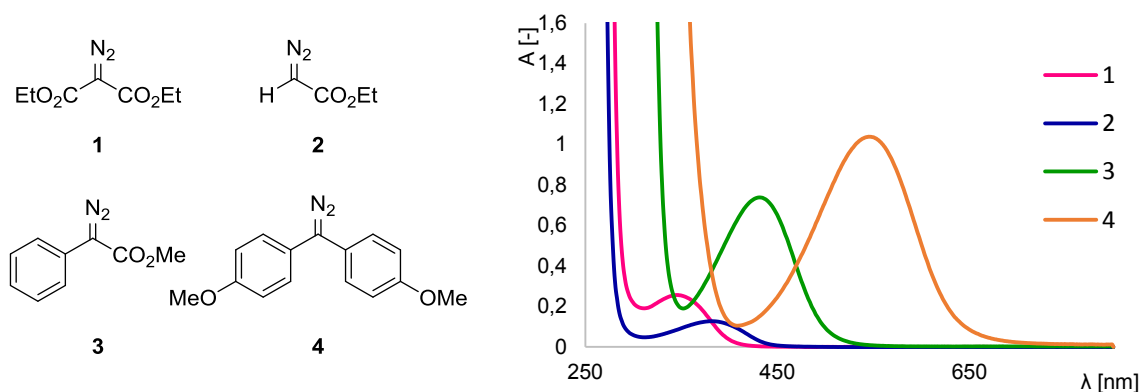
Związki diazoorganiczne są reagentami o bogatej różnorodności strukturalnej, a charakter podstawników w pozycjach α - do atomu węgla związanego z grupą $-N_2$, ma bezpośredni wpływ na ich stabilność i reaktywność.¹⁵ Wśród znanych literaturowo diazo związków znajdują się zarówno diazoalkany stabilizowane, jak i semi-stabilizowane oraz niestabilizowane (Rysunek 1). Stabilizacja zdelokalizowanego ładunku ujemnego, przynajmniej jednym podstawnikiem o charakterze elektronoakceptorowym (EWG), przyczynia się do relatywnie wysokiej trwałości tego typu związków. Dlatego też, stabilizowane pochodne stanowią najbardziej przebadaną grupę diazoalkanów.



Rysunek 1. Klasyfikacja związków organicznych ze względu na stabilność

Wśród nich wyróżnić możemy diazoalkany akceptorowo-akceptorowe (podstawione dwoma grupami EWG), akceptorowe (podstawione jedną grupą EWG) oraz donorowo-akceptorowe (podstawione jedną grupą EWG i drugą o charakterze elektronodonorowym, EDG). Trudniejsze do otrzymania są semi-stabilizowane diazoalkany, zawierające wiązania typu π (pierścienie aromatyczne bądź ugrupowania alkenylowe/alkinyłowe) w bliskim sąsiedztwie węgla diazowego. Z kolei brak podstawników stabilizujących powoduje drastyczny spadek trwałości i sprawia, że są one silnie wybuchowe.¹⁵ Z tego względu są one najmniej przebadanymi z diazo związków na świetle, a do prowadzenia transformacji z ich udziałem konieczna jest synteza *in situ* ze stabilnych prekursorów, takich jak hydrazony,⁴¹ diazyryny,^{42,43} czy 1,3,4-oksadiazoliny.^{44,45} Korzyści wynikające z zastosowania 1,3,4-oksadiazolin jako bezpiecznych prekursorów diazoalkanów i karbenów zostały opisane w sekcji 5.2.3..

Struktura diazo związku wpływa nie tylko na jego stabilność, ale także na właściwości fotofizyczne. Zarówno diazoalkany akceptorowo-akceptorowe, jak i akceptorowe pochłaniają światło z zakresu UV (Wykres 1). Z pomiarów absorpcji wynika, iż im bardziej stabilizowany jest diazo związek, tym wyższymi wartościami energii odpowiadają jego pasma absorpcji ($\lambda_{\max} = 346$ nm dla **1** w porównaniu z $\lambda_{\max} = 380$ nm dla **2**). W 2018 roku Davies i Jurberg odkryli, że zastąpienie atomu wodoru/jednej z grup EWG w strukturze diazoalkanu pierścieniem aromatycznym powoduje bathochromowe przesunięcie lokalnego maksimum absorpcji w stronę światła niebieskiego.⁴⁶ Z kolei najnowsze doniesienia grupy Koenigsa dotyczące fotochemii diarylodiazoalkanów dowodzą, że zwiększenie donorowego charakteru pierścieni aromatycznych skutkuje jeszcze silniejszym efektem bathochromowym i ma znaczący wpływ na stan elektronowy generowanych karbenów.⁴⁷ Co więcej, badania zrealizowane



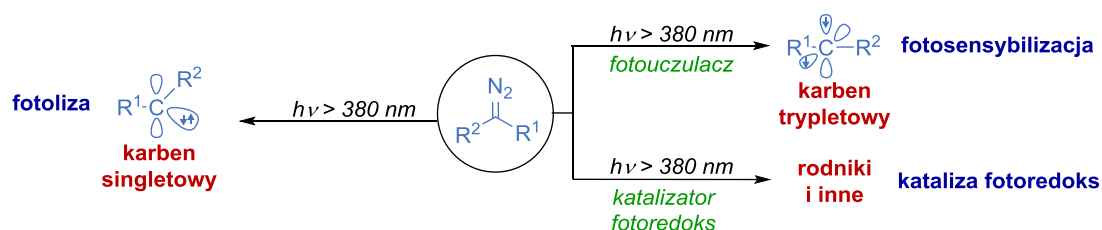
Wykres 1. Widmo UV-Vis wybranych związków diazoorganicznych, $c = 0.01$ M w DCM

w Zespole XV IChO PAN wykazują, że fotoliza di(*p*-metoksy- fenylo)diazometanu **4** jest możliwa nawet pod wpływem światła czerwonego.⁴⁸

5.2.2.2. Reaktywność diazo związków w obecności światła widzialnego

Użyteczność syntetyczna związków diazoorganicznych oraz korzyści wynikające z zastosowania światła jako źródła energii do tworzenia nowych wiązań powoduje, że fotochemiczne metody ich aktywacji są tematem intensywnych badań.^{22–25} Najnowsze doniesienia naukowe wykazują, że zastąpienie światła UV promieniowaniem z zakresu widzialnego pozytywnie wpływa na wydajność i selektywność fotochemicznych transformacji z udziałem diazo związków.

Właściwości fotofizyczne danego diazoalkanu determinują dostępne metody jego fotoaktywacji pod wpływem światła widzialnego. W przypadku pochodnych absorbujących światło z tego zakresu ($\lambda > 380$ nm), takich jak diazoalkany donorowo-akceptorowe, możliwe jest przeprowadzenie fotolizy na drodze wzbudzenia bezpośredniego (Schemat 5). Na skutek tego procesu, generowane są karbeny singletowe, reaktywne indywidua posiadające niewiązącą parę elektronową, która bierze udział w tworzeniu nowych wiązań chemicznych.⁴⁶ Jeśli jednak dany diazo związek nie absorbuje światła z zakresu naświetlania, do generowania form reaktywnych konieczne jest zastosowanie fotokatalizatora (fotouczulacza lub katalizatora fotoredoks), który je pochłania. Gdy poziom energii trypletowej katalizatora jest zbliżony do wartości energii diazoalkanu w stanie trypletowym, dochodzi do fotoindukowanego transferu energii (EnT) z wytworzeniem karbenów trypletowych, o charakterze dwurodników. Natomiast jeśli fotokatalizator charakteryzuje się odpowiednimi właściwościami redoks, możliwa jest redukcja diazoalkanu do rodników w wyniku fotoindukowanego transferu elektronu (PET) od wzbudzonych cząsteczek fotokatalizatora.



Schemat 5. Indukowane światłem widzialnym metody aktywacji diazo związków

Fotochemiczne metody aktywacji diazoalkanów dają dostęp do różnorodnych indywidualnych chemicznych.²²⁻²⁵ Warto jednak zaznaczyć, że aby diazo związek uczestniczył w reakcji fotochemicznej, nie musi on ulegać wzbudzeniu, ani oddziaływać z fotokatalizatorem. W literaturze bowiem, występują również liczne przykłady zastosowania diazoalkanów, w których są one akceptorami rodników wytworzonych w cyklach fotokatalitycznych. Poniższy przegląd transformacji diazoalkanów w obecności światła widzialnego w sposób zwięzły przedstawia tylko najistotniejsze doniesienia literaturowe dotyczące każdego z wymienionych rodzajów reaktywności.

5.2.2.2.1. Bezpośrednia fotoliza związków diazoorganicznych

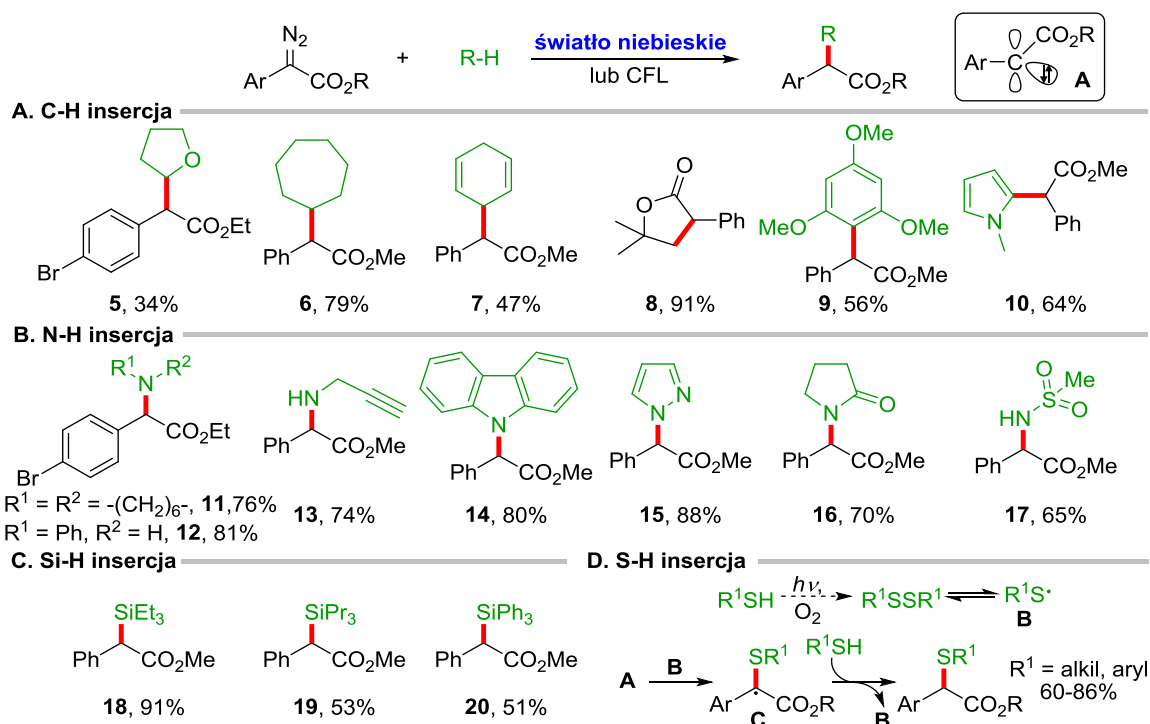
Przełomowe odkrycie właściwości fotofizycznych α -arylo- α -diazoestrów zapoczątkowało gwałtowny wzrost zainteresowania fotolizą diazo związków do karbenów w obecności światła widzialnego.⁴⁶ Wśród dotychczas opracowanych transformacji bazujących na tym podejściu dominują reakcje C-H/X-H insercji, cykloaddycji oraz przegrupowania z udziałem ylidów.²²⁻²⁵

Fotochemiczne reakcje C-H/X-H insercji

Insercja karbenów w wiązania C-H/X-H (X = N, Si, S, O) jest prostą i efektywną strategią umożliwiającą szybką syntezę małych cząsteczek oraz złożonych struktur chemicznych.^{13,49,50} Pierwsze tego typu reakcje zachodzące z udziałem związków diazoorganicznych w obecności światła widzialnego zostały zaobserwowane przez Daviesa i Jurberga podczas badania wpływu rozpuszczalnika na fotoreaktywność α -arylo- α -diazoestrów.⁴⁶ Zauważyli oni, że za wyjątkiem dichlorometanu, większość rozpuszczalników organicznych reaguje z generowanymi *in situ* karbenami, prowadząc do produktów cykloaddycji, C-H insercji, czy O-H insercji. Badania te sugerowały również singletową naturę generowanych karbenów.

Do tej pory zaprojektowano wiele indukowanych światłem widzialnym metod, które umożliwiają insercję karbenów typu **A** w struktury rozmaitych substratów (Schemat 6). W obecności węglowodorów cyklicznych otrzymywane są produkty C-H insercji, jednak z uwagi na ich niską reaktywność reakcje te wymagają stosowania wysokich nadmiarów stechiometrycznych (nawet 100 ekwiwalentów). W przypadku cykloalkenów, czynnikiem obniżającym wydajność reakcji jest konkurencyjna cykloaddycja karbenu do

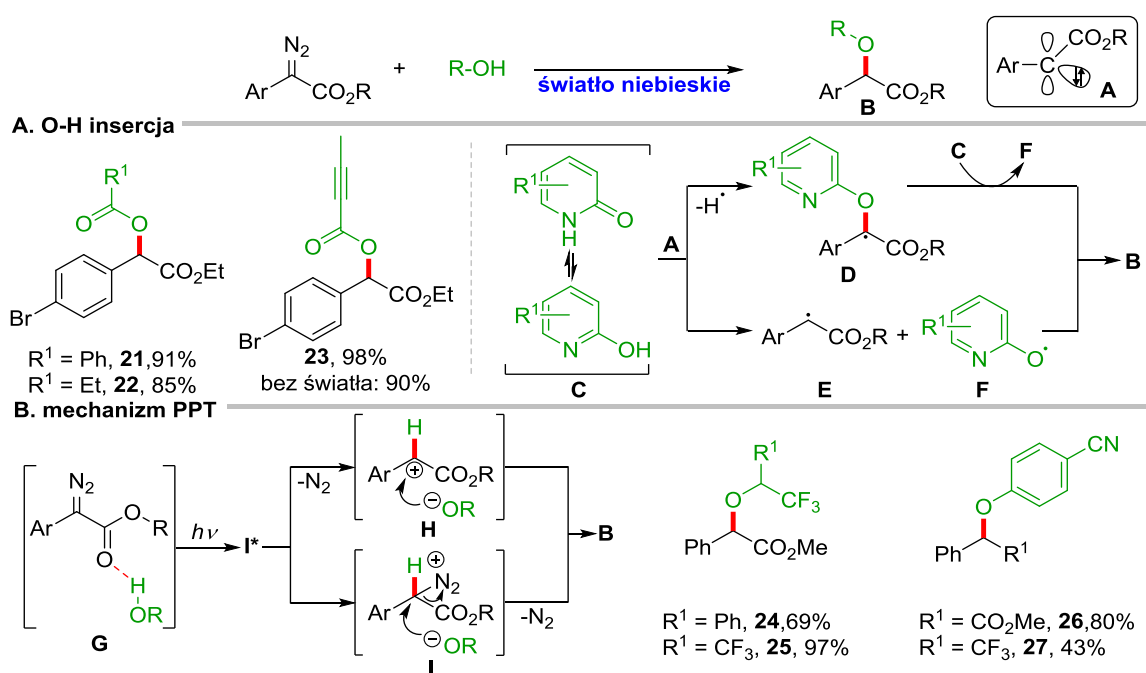
wiązania podwójnego. Analogicznie, uboczna reakcja cyklopropanowania obserwowana jest dla bogatych w elektrony arenów i heteroarenów, stosowanych w znacznie mniejszych ilościach (5 ekwiw.). Ponadto, α -arylo- α -diazoestry o odpowiedniej budowie ulegają reakcji wewnątrzcząsteczkowej, prowadzącej do laktonów (**8**, Schemat 6A).⁴⁶ W obecności reagentów wychwytyjących (0.33-5.0 ekwiw.) takich jak aminy, w tym cykliczne i aromatyczne, karbazole, pirazole, 1,2,3-triazole, indole, amidy i sulfonamidy otrzymywane są produkty N-H insercji (np. związki **11-17**, Schemat 6B).^{46,51-53} Reakcja diazo związków z silanami prowadzi natomiast do tworzenia nowych wiązań C-Si (Schemat 6C).⁵⁴ Nieco odmienny mechanizm postulowany jest w przypadku syntezy tioeterów, zachodzącej z udziałem tiolu alifatycznego bądź tiofenolu.⁵⁵ Zakłada on, że kluczowym etapem jest reakcja karbenu **A** nie z samym substratem a wygenerowanym z niego fotochemicznie rodnikiem **B** (Schemat 6D).



Schemat 6. Wybrane przykłady reakcji C-H/X-H insercji na drodze fotolizy α -arylo- α -diazoestry na świetle widzialnym

Insercja karbenów zachodzi wydajnie w wiązania O-H kwasów zarówno alifatycznych, jak i aromatycznych. Dla kwasów mocniejszych np. but-2-ynowego, estry powstają bez naświetlania mieszaniny reakcyjnej, w wyniku protonowania diazoalkanu oraz następczej substytucji grupy diazowej (ester **23**, Schemat 7A).⁴⁶ O-Alkylowanie 2-pirydonów, dotąd problematyczne, przeprowadzono selektywnie z udziałem α -arylo-

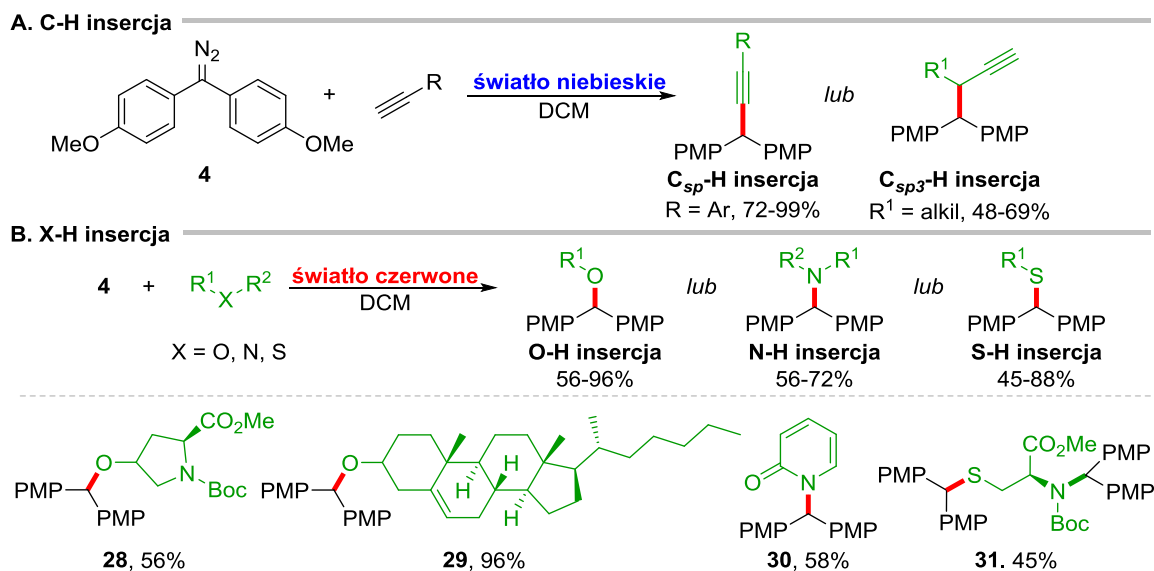
α -diazoestrów.⁵⁶ Rozważane ścieżki reakcyjne sugerują możliwy udział rodników **D-F**, generowanych na skutek reakcji karbenów **A** z substratem **C** (Schemat 7A), selektywność reakcji tłumaczona jest zaś niższą energią dysocjacji wiązania O–H w porównaniu z wiązaniem N–H. Dodatkowo, grupa Koenigsa opracowała strategię bazującą na foto-wzbudzoną transferze protonu (PPT, ang. Photoexcited Proton Transfer), która umożliwia formalną O–H insercję diazo związków do alkoholi o słabych właściwościach kwasowych oraz fenoli.^{57,58} Podejście to wykorzystuje wytworzenie międzycząsteczkowego wiązania wodorowego między grupą estrową diazoestru a hydroksylową alkoholu/fenolu. Powstały w ten sposób kompleks **G** w obecności światła ulega wzbudzeniu i rozpada się na parę jonową **H** lub **I**, a następcza substytucja nukleofilowa prowadzi do otrzymaniażądanego eteru **B** (Schemat 7B). Ta fotochemiczna metoda okazała się skuteczna nie tylko dla α -arylo- α -diazoestrów, ale również cyklicznych α -diazamidów, podczas gdy stosując związki miedzi/rodu w ciemności nie wyizolowano analogicznych produktów.⁵⁹



Schemat 7. Wybrane przykłady reakcji O-H insercji oraz formalnej O-H z udziałem α -arylo- α -diazoestrów na świetle widzialnym

Obok α -arylo- α -diazoestrów, światło widzialne pochłaniają także diarylodiazoalkany. W zależności od rodzaju podstawników pierścienia aromatycznego, pochodne diarylodiazometanu charakteryzują się odmiennymi widmami absorpcji i reaktywnością.⁴⁷ Pod wpływem światła niebieskiego, diazoalkany posiadające

w strukturze bogate w elektrony pierścienie aromatyczne ulegają fotolizie do karbenów o charakterze nukleofilowym. Z uwagi na niewielkie różnice w poziomach energetycznych karbenu trypletowego i singletowego postuluje się współistnienie obydwu stanów elektronowych w roztworze. W obecności alkinów ulegają one formalnej insercji, w wiązania $C_{sp}-H$ dla arylowych pochodnych lub $C_{sp^3}-H$ dla alkinów alifatycznych (Schemat 8A). Co ciekawe, analogiczna reakcja w obecności związków rodu/miedzi prowadzi jedynie do nieselektywnego rozkładu diazoalkanu.⁴⁷ Korzystając z faktu, iż związek **4** ($\lambda_{max} = 543$ nm) w niewielkim stopniu absorbuje także światło czerwone, w zespole XV IChO PAN wykazano, że absorpcja ta jest wystarczająca do przeprowadzenia fotolizy. Użyteczność opracowanej strategii zilustrowano na przykładzie reakcji O-H, N-H i S-H insercji w struktury różnorodnych substratów, w tym cząsteczek o znaczeniu biologicznym (Schemat 8B).⁴⁸

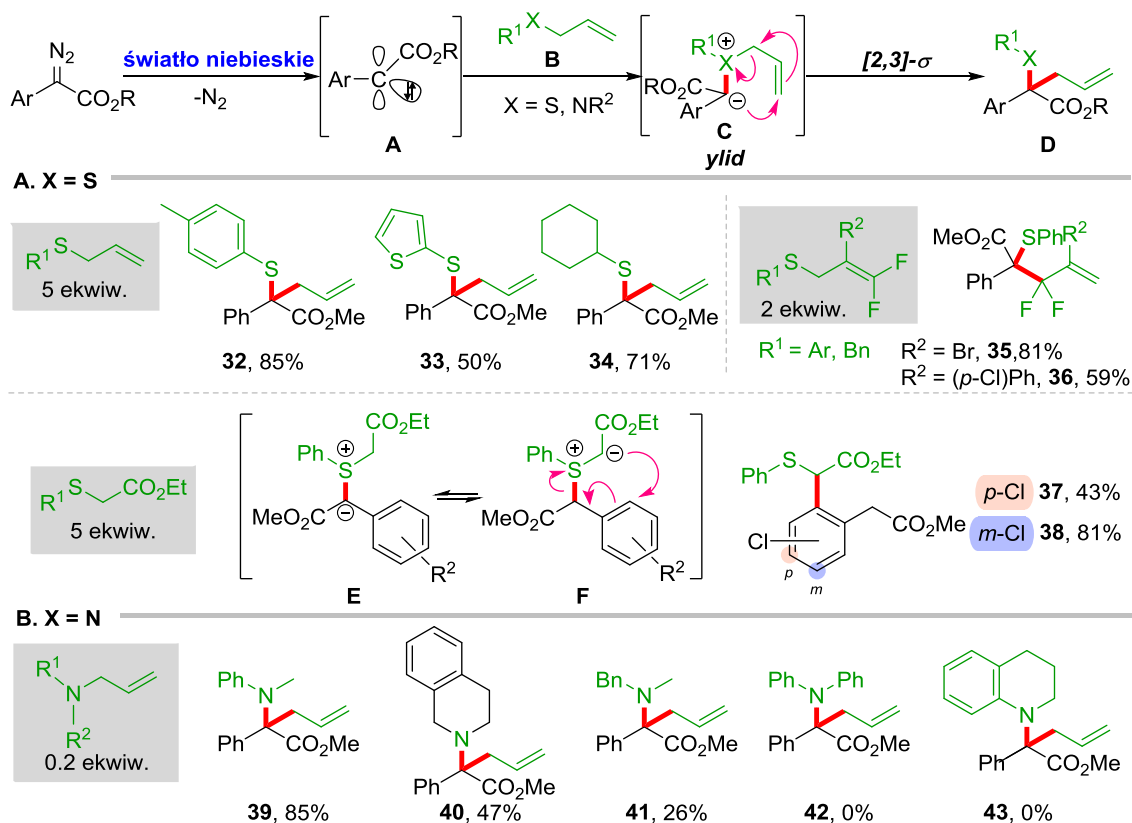


Schemat 8. Indukowane światłem widzialnym reakcje C-H/X-H insercji z udziałem di(*p*-metoksy-fenylo)diazometanu (**4**)

Fotokemiczne reakcje z udziałem ylidów

Przegrupowania sigmatropowe są transformacjami pozwalającymi na szybką reorganizację struktur cząsteczek. Przykładowo, ylidy generowane w reakcjach karbenów/metalokarbenów z reagentami zawierającymi wolną parę elektronową na heteroatomie (X = O, N, S) mogą ulegać przegrupowaniom [2,3]- i [1,2] sigmatropowym.⁶⁰⁻⁶²

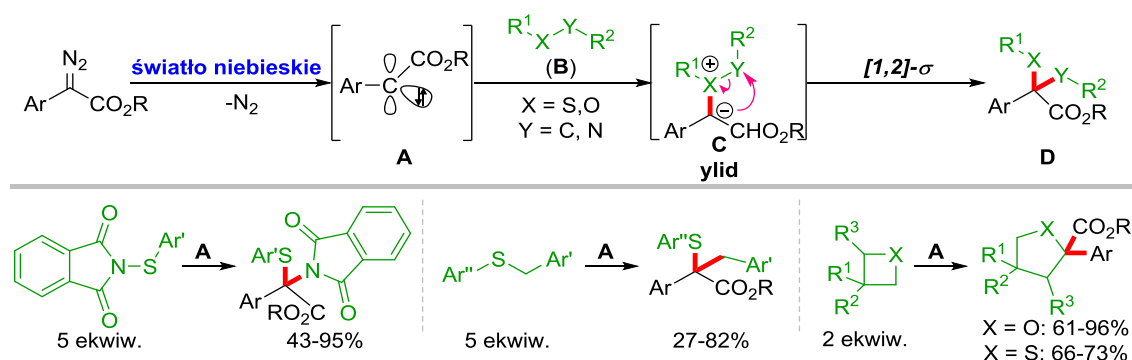
Zakres stosowalności fotochemicznych metod, bazujących na przegrupowaniach [2,3]-sigmatropowych ogranicza się do α -arylo- α -diazoestrów jako prekursorów karbenów **A** oraz różnorodnych sulfidów lub amin propargilowych, **B**. Powstałe ylidy **C** ulegają przegrupowaniu [2,3]- σ z zerwaniem wiązania C–X i wytworzeniem nowego wiązania C–C, a otrzymany produkt **D** posiada czwartorzędowy atom węgla (Schemat 9). W zależności od budowy sulfidu, ylidy mogą przegrupować się na różne sposoby, prowadząc do odmiennych produktów (Schemat 9A). W 2019 roku, grupa Koenigsa opracowała metodę fotolizy α -arylo- α -diazoestrów w obecności sulfidów allylowych.⁶³ W podobnym czasie, Xiao zaproponował transformację wykorzystującą *gem*-difluorowane pochodne.⁶⁴ W obydwu przypadkach, otrzymano sulfidy homoallylowe, analogicznie do reakcji Doyle-Kirmsego, katalizowanej związkami np. miedzi,⁶⁵ srebra,⁶⁶ czy żelaza.⁶⁷ Natomiast ylidy typu **E** generowane z 2-merkaptocetuu i karbenów **A** ulegają tautomerizacji do formy **F**, która w wyniku tzw. przegrupowania Sommeleta-Hausera prowadzi do produktów formalnej *ortho*-C–H funkcjonalizacji pierścienia aromatycznego diazo związku (Schemat 9A).⁶⁸



Schemat 9. Indukowane światłem widzialnym przegrupowania [2,3]-sigmatropowe z udziałem α -arylo- α -diazoestrów

Ylidy pochodzące od trzeciorzędowych amin allilowych, jak w przypadku reakcji z udziałem sulfidów allilowych, ulegają przegrupowaniu [2,3]- σ (Schemat 9B).⁶⁹ Reakcja przebiega z wysokimi wydajnościami dla *N*-allilo-*N*-alkiloanilin (np. produkt **39**), ograniczeniami metody są jednak 1,2,3,4-tetrahydrochinolina i aminy *N,N*-diarylowe (**42-43**).

Karbeny **A** generowane pod wpływem światła niebieskiego ulegają także reakcjom formalnej insercji w wiązania S–N, C–S oraz C–O w obecności ftalimidów *N*-sulfenylowych, sulfidów benzylovych lub tietanów oraz oksetanów (Schemat 10).^{68,70} Transformacje te zachodzą na drodze przegrupowania [1,2]-sigmatropowego ylidów **C**. Obliczenia DFT dla reakcji diazo związków z oksetanami/tietanami sugerują, że przegrupowanie powstałego ylidu prowadzące do ekspansji pierścienia ma charakter rodnikowy.



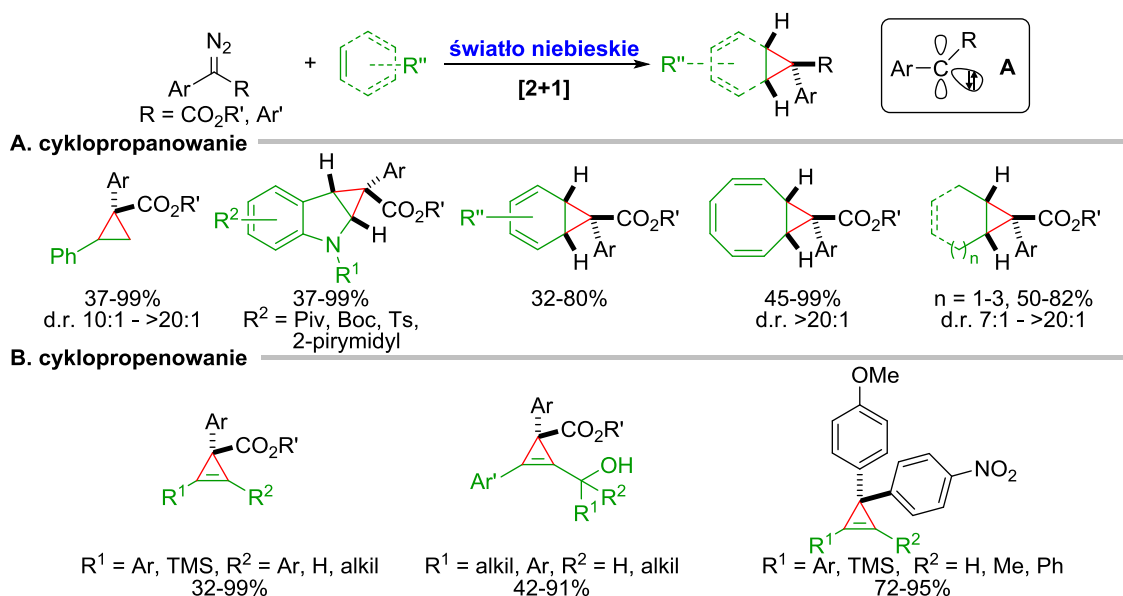
Schemat 10. Indukowane światłem widzialnym przegrupowania [1,2]-sigmatropowe z udziałem α -arylo- α -diazoestrów

Charakter pierścienia aromatycznego diazoestru ma znaczący wpływ na przebieg indukowanej światłem niebieskim reakcji z udziałem *N*-fluorobenzenosulfonimidu (NFSI) w cyklicznym eterze jako rozpuszczalniku.⁷¹ Podczas gdy neutralne i ubogie w elektrony α -arylo- α -diazoestry tworzą z rozpuszczalnikiem ylidy, karbeny generowane z bogatych w elektrony analogów reagują bezpośrednio z reagentem fluorującym a rozpuszczalnik nie ulega inkorporacji w strukturę otrzymanych produktów.

Fotochemiczne reakcje cykloaddycji

Reakcje cykloaddycji są transformacjami użytecznymi do syntezy głównie trój- sześcioczłonowych pierścieni cyklicznych, obficie występujących w strukturach związków naturalnych i cząsteczkach biologicznie czynnych.⁷² W literaturze znane są

przykłady indukowanych światłem widzialnym reakcji cykloaddycji [2+1], przebiegających z udziałem diazo związków i reagentów nienasyconych, prowadzących przez karbeny **A** do pochodnych cyklopropanu lub cyklopropenu. (Schemat 11). Pierwsza tego typu transformacja została przetestowana przez Daviesa i Jurberga z użyciem styrenu (5 ekwiw.) dla α -arylo- α -diazoestrów w ramach kompleksowych badań nad ich reaktywnością fotochemiczną.⁴⁶ Produkty otrzymano z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami (do 99%) i wysokimi diastereoselektywnościami (d.r. do >20:1) (Schemat 11A). Dodatkowo, reakcje cyklopropanowania przeprowadzono także dla pochodnej indolu i benzenu, a w ich wyniku otrzymano produkty bicykliczne.⁴⁶ Badania te w kolejnych latach kontynuowano, a zakres stosowalności [2+1] cykloaddycji z udziałem α -arylo- α -diazoestrów został poszerzony o różnorodne areny,⁷³ indole,⁷⁴ cyklooktatraen i polinienasycone węglowodory (Schemat 11A).⁷⁵



Schemat 11. Indukowane światłem widzialnym reakcje [2+1] cykloaddycji z udziałem diazo związków

Analogicznie do reakcji cyklopropanowania, grupa Koenigsa zaproponowała metodę syntezy cyklopropenów z udziałem alkinów i α -arylo- α -diazoestrów (Schemat 11B).⁶³ Transformację tę przetestowano także dla alkoholi propargilowych.⁷⁶ Mimo, iż stosowane substraty posiadały w strukturze niezabezpieczoną grupę hydroksylową, reakcja cyklopropenowania zachodziła selektywnie dla alkoholi drugo- i trzeciorzędowych. W opracowanych warunkach pierwszorzędowe alkohole propargilowe ulegały natomiast O–H insercji. Co istotne, reakcja przeprowadzana z użyciem standardowych nefotochemicznych metod katalitycznych, w obecności związków rodu

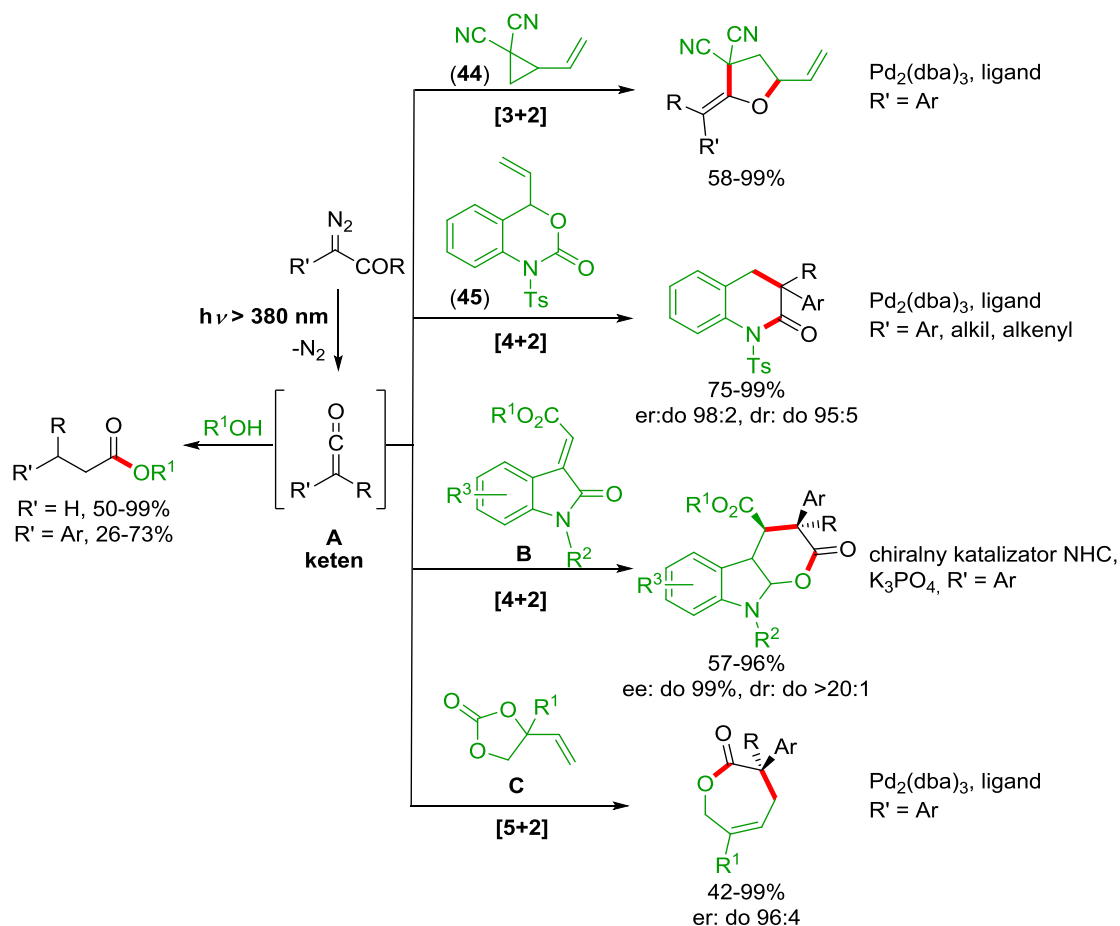
lub złota prowadzi przez stadium ylidu odpowiednio na drodze przegrupowania sigmatropowego do allenu,⁷⁷ lub do 2,5-dihydrofuranu na skutek insercji migracyjnej.⁷⁸ Wspomniane odmienne ścieżki reakcyjne podkreślają korzyści płynące z zastosowania podejścia fotochemicznego, stanowiącego komplementarność dostępnych już metod.

Charakter podstawników aromatycznych diarylodiazometanu ma drastyczny wpływ na stan elektronowy generowanych karbenów, a w konsekwencji na ich reaktywność. Podczas gdy bogaty w elektrony diazoalkan **4** w obecności alkinu arylowego ulega indukowanej światłem $C_{sp}-H$ insercji (Schemat 8A), (*p*-nitrofenylo)-(*p*-metoksyfenylo)diazometan w warunkach naświetlania z tym samym reagentem prowadzi do cyklopropenu (Schemat 11B). Jeśli jednak zastosowano alkin alifatyczny, dla obydwu diazo związków powstaje produkt formalnej $C_{sp^3}-H$ insercji (Schemat 8A).⁴⁷

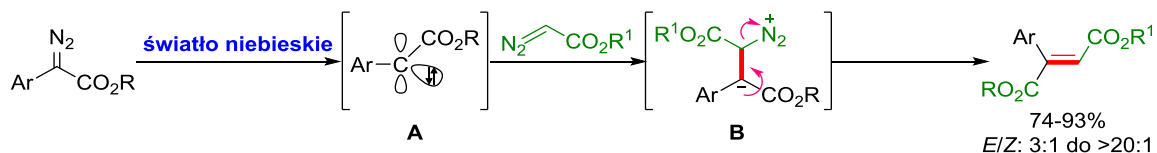
Inne typy reakcji

Szeroko przebadanym typem indukowanych światłem transformacji związków diazokarbonylowych jest przegrupowanie Wollfa, w wyniku którego powstają reaktywne keteny **A**.⁷⁹ Większość doniesień naukowych w tym zakresie dotyczy reaktywności pod wpływem światła ultrafioletowego, jednak najnowsze metody opisują fotolizę także w zakresie światła widzialnego (Schemat 12). Wśród opisanych w literaturze procedur znajdują się reakcje ketenów z alkoholami lub fenolami jako reagentami nukleofilowymi^{80,81} oraz katalizowane kompleksami palladu lub katalizatorami NHC reakcje cykloaddycji [n+2], umożliwiające syntezę rozbudowanych produktów heterocyklicznych.⁸²⁻⁸⁵

Ciekawym przykładem indukowanej światłem widzialnym transformacji związków diazoorganicznych jest reakcja sprzęgania dwóch diazoalkanów, spośród których tylko jeden – α -arylo- α -diazoeoster – absorbuje fotony z zakresu naświetlania (Schemat 13).⁸⁶ Generowane na drodze jego fotolizy karbeny typu **A** reagują z α -diazoestrami, tworząc betainy **B**. Następcza eliminacja cząsteczki azotu prowadzi do trójpodstawionych (*E*)-olefin z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami i wysoką selektywnością.

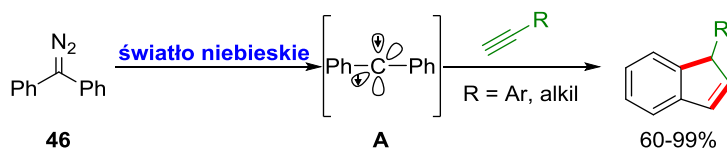


Schemat 12. Reakcje z udziałem ketenów generowanych z diazo związków pod wpływem światła widzialnego



Schemat 13. Fotoindukowana reakcja sprzęgania α -arylo- α -diazoeestrów z α -diazoeestrami

Difenyldiazometan (**46**) w obecności światła niebieskiego i alkinu ulega reakcji kaskadowej prowadzącej do pochodnych indenu (Schemat 14).⁴⁷ Obserwowana reaktywność kontrastuje z fotochemią ubogich i bogatych w elektrony diaryldiazoalkanów, które w takich samych warunkach ulegają odpowiednio: cykloaddycji (Schemat 11B) oraz formalnej C–H insercji (Schemat 8A). Eksperymenty mechanistyczne sugerują



Schemat 14. Fotoindukowana reakcja sprzęgania α -arylo- α -diazoeestrów z α -diazoeestrami

udział karbenów trypletowych.

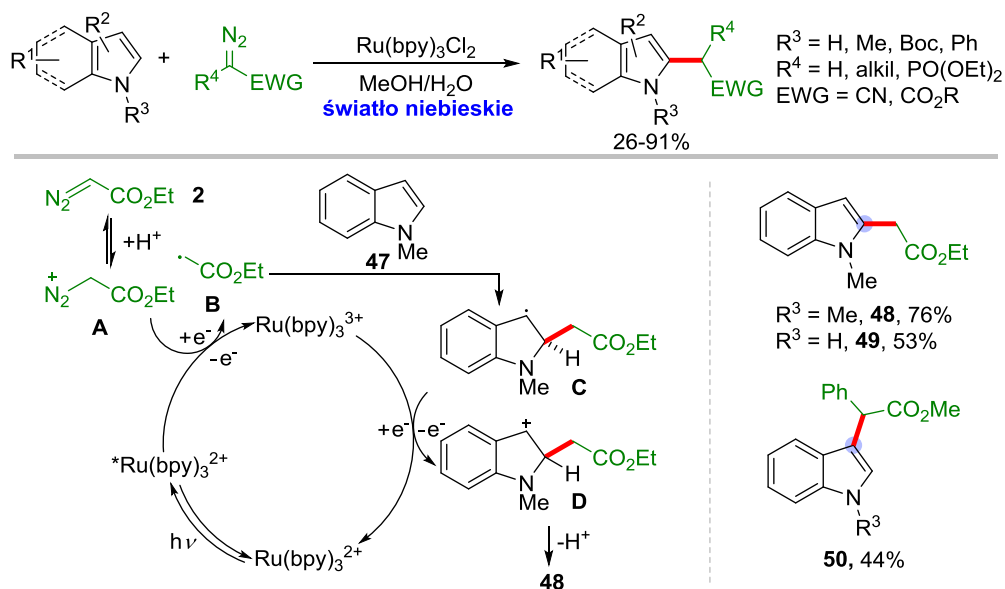
5.2.2.2. Fotokatalityczne transformacje związków diazoorganicznych

Z uwagi na prostotę metodologii oraz wysoką reaktywność α -arylo- α -diazoestrów w obecności światła niebieskiego, większość indukowanych światłem widzialnym transformacji diazo związków bazuje na bezpośredniej fotolizie. Podejście to jest jednak dostępne tylko dla diazoalkanów absorbujących fotony z zakresu naświetlania. Do przeprowadzenia reakcji z udziałem pozostałych pochodnych konieczne jest zastosowanie fotokatalizatorów, które na drodze fotoindukowanego transferu elektronu/energii generują reaktywne indywidua z diazo związków lub reagujących z nimi substratów. Biorąc pod uwagę fakt, że wiele katalizatorów fotoredoks może jednocześnie pełnić funkcję fotouczulacza, niejednokrotnie fotosensybilizacja związków diazoorganicznych może współistnieć równolegle z procesami fotoindukowanego transferu elektronu. Poniżej opisane zostały najważniejsze metody fotochemiczne, w których diazo związki są prekursorami, lub akceptorami rodników generowanych fotokatalitycznie.

Diazo związki jako prekursory rodników

Zastosowanie fotokatalizatorów o odpowiednich właściwościach redoks pozwala na redukcję diazo związków do rodników alkilowych. Tego typu sposób aktywacji został zasugerowany w 2016 roku przez grupę Meggersa w reakcji enancjoselektywnego alkilowania 2-acyloimidazoli za pomocą α -diazoestrów w obecności fotokatalizatora rutenowego i chiralnego kompleksu rodu.⁸⁷ Wówczas założono, że rodniki te generowane są na skutek redukcji α -diazoestrów, prowadzącej do wydzielenia cząsteczek azotu oraz następczego protonowania. Mechanizm ten został dokładniej zbadany przez grupę Gryko na przykładzie fotokatalitycznej metody alkilowania indoli oraz piroli (Schemat 15).⁸⁸ Analiza pomiarów prowadzonych techniką woltamperometrii cyklicznej wykazała, że potencjał α -diazooctanu etylu (**2**) jest zbyt niski, aby ulegał on redukcji na drodze transferu elektronu od wzbudzonych cząsteczek fotokatalizatora. Natomiast w wyniku protonowania diazoestru **2** powstaje forma **A**, która posiada wystarczająco wysoki potencjał redukcji, aby uczestniczyć w procesie PET z fotoreduktorem. Generowane, w konsekwencji, elektrofilowe rodniki **B** reagują z pochodną indolu prowadząc do produktów alkilowania w pozycji C-2. W przypadku diazoalkanów absorbujących w zakresie naświetlania, obserwowane są produkty funkcjonalizacji w pozycji C-3

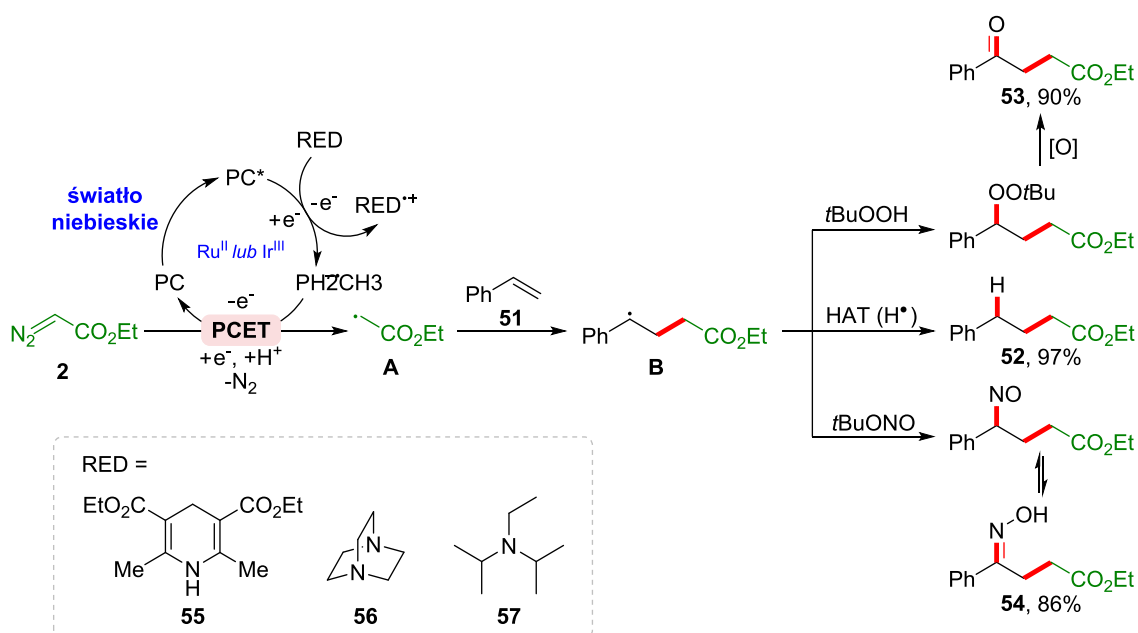
(np. produkt **50**), co tłumaczone jest możliwym udziałem karbenów w mechanizmie reakcji. Analogiczna strategia została wykorzystana w reakcji alkirowania pochodnych imidazoli z zastosowaniem α -diazooctanu etylu (**2**, EDA).



Schemat 15. Fotokatalityczna reakcja alkirowania indoli i piroli z udziałem diazo związków

α -Diazoestry mogą ulegać redukcji nie tylko na etapie wygaszania oksydacyjnego fotokatalizatora, ale również na etapie regeneracji katalizatora w cyklu wygaszania redukcyjnego. Wówczas, do zainicjowania reakcji katalitycznej konieczne jest użycie zewnętrznego reduktora (np. związki **55-57**), który redukuje wzbudzony fotokatalizator do anionorodników $\text{PC}^{\bullet-}$ (Schemat 16). Podejście to zostało opracowane w 2020 roku przez grupę Doyle'a, a redukcję diazo związku do rodnika alkilowego typu **A** uznano za zachodzącą na drodze PCET (ang. *Proton-Coupled Electron Transfer*).⁸⁹ Generowane w obecności olefin rodniki typu **B** na skutek addycji wodoru w procesie HAT (ang. *Hydrogen Atom Transfer*) prowadziły do produktów hydroalkilowania z wysokimi wydajnościami (np. produkt **52**, 97%).

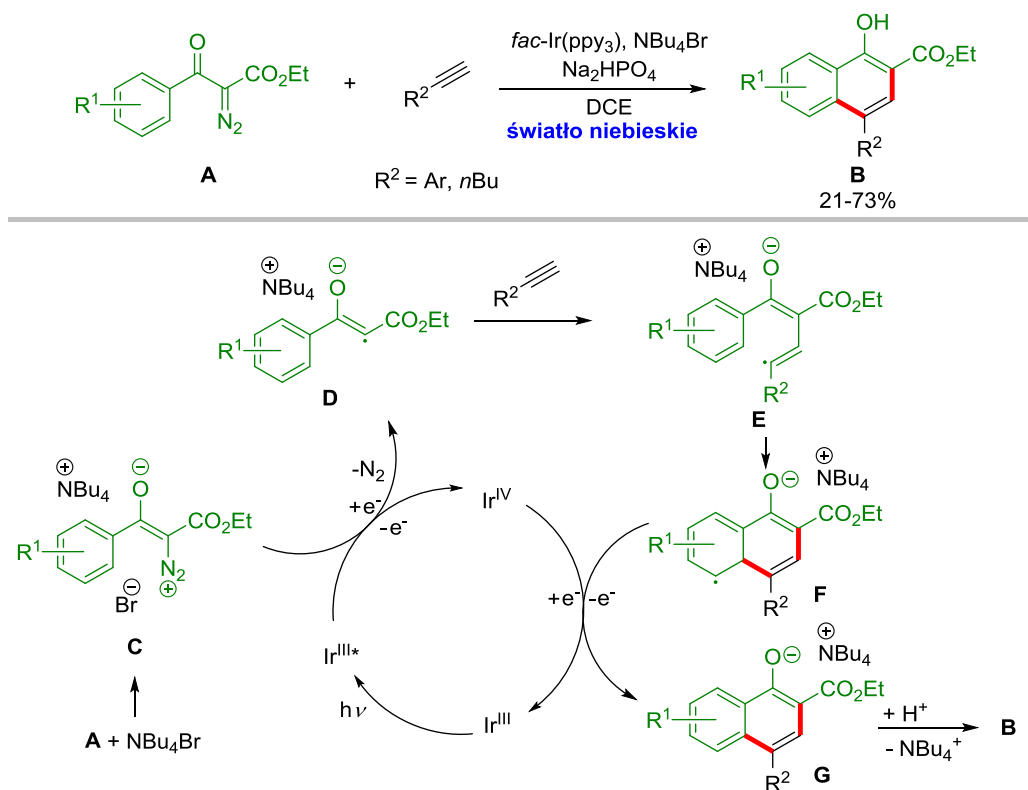
Metodologia ta okazała się użyteczna w wieloskładnikowych reakcjach z udziałem wodoronadtlenku lub azotynu *tert*-butylu umożliwiających syntezę, odpowiednio: δ -ketoestrów (np. **53**)⁹⁰ oraz oksymów (np. **54**).⁹¹ Analogicznie, redukcja różnorodnych strukturalnie diazo związków poprzez PCET w obecności izocyjanianów prowadzi do syntezy fenantrydyn.⁹² Opiswany mechanizm zakłada jednak PCET na etapie wygaszania oksydacyjnego barwnika organicznego - Eozyny Y.



Schemat 16. Fotokatalityczna reakcja 1,2-difunkcjonalizacji olefin z użyciem diazo związków

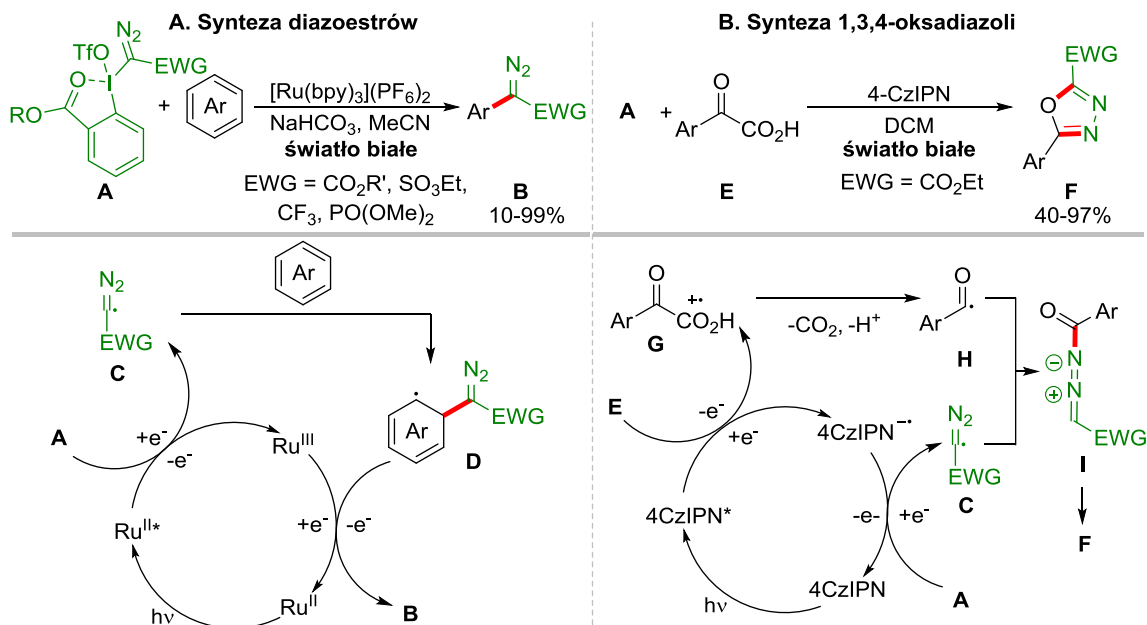
W odpowiednich warunkach reakcji α -diazoestry **A** ulegają rozkładowi do rodników winylowych **D** (Schemat 17). Rodniki te generowane są w wyniku redukcji soli diazoniowych **C**, powstających z diazo związków typu **A** w obecności czwartorzędowych soli amoniowych. Taki sposób aktywacji α -diazoestrów **A** zastosowano w indukowanej światłem niebieskim fotokatalitycznej benzannulacji do podstawionych 1-natfoli **B**.⁹³ Mechanizm przemiany zakłada reakcję rodników **D** z alkinem, z wytworzeniem formy reaktywnej **E**, której cyklizacja i utlenienie zamyka cykl katalityczny reakcji. Ostatnim etapem jest wymiana kationów prowadząca do produktu końcowego **B**. Alternatywna procedura, bazująca na zbliżonym mechanizmie, wykorzystuje ester Hantzsch w roli fotokatalizatora a jej szeroki zakres stosowalności obejmuje różnorodnie strukturalnie alkiiny – także alkilowe i ubogie w elektrony pochodne.⁹⁴

Fotokatalityczna redukcja związków diazoorganicznych o odpowiednio zaprojektowanej strukturze umożliwia generowanie rodników diazometylowych typu **C**, które rozpatrywane są jako tzw. ekwiwalenty karbinowe. Ta innowacyjna strategia została zaprezentowana przez Suero w 2018 roku dla hiperwalencyjnych związków jodu **A** zawierających ugrupowanie diazowe (Schemat 18A).⁹⁵ Reagenty te, stabilne w obecności światła białego, nie rozpadają się do karbenów, lecz w cyklu fotokatalitycznym ulegają redukcji do reaktywnych indywiduali **C** z zachowaniem grupy $-N_2$ w strukturze. W wyniku ich reakcji ze związkami aromatycznymi otrzymywane są α -arylo- α -diazookany o charakterze donorowo-akceptorowym **B**.



Schemat 17. Fotokataltyczna reakcja benzannulacji α -diazoketonów i alkinów

Opracowana metoda cechuje się wysoką tolerancją grup funkcyjnych, zapewniając dostęp do diazo związków także o złożonej strukturze, często problematycznych do otrzymania

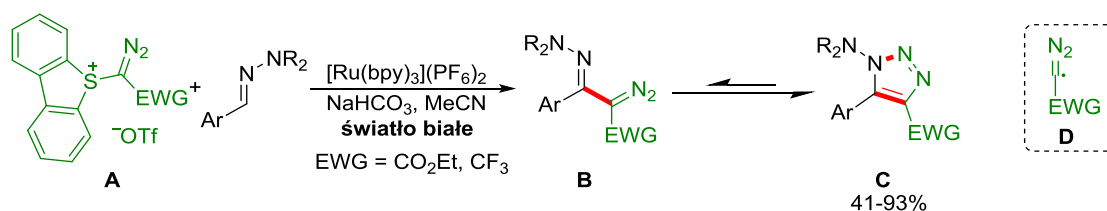


Schemat 18. Hiperwalencyjne związki jodu jako prekursorzy rodników diazometylowych

za pomocą standardowych metod. Zsyntezowane pochodne mogą następnie ulegać dalszym transformacjom na drodze indukowanej światłem niebieskim fotolizy do

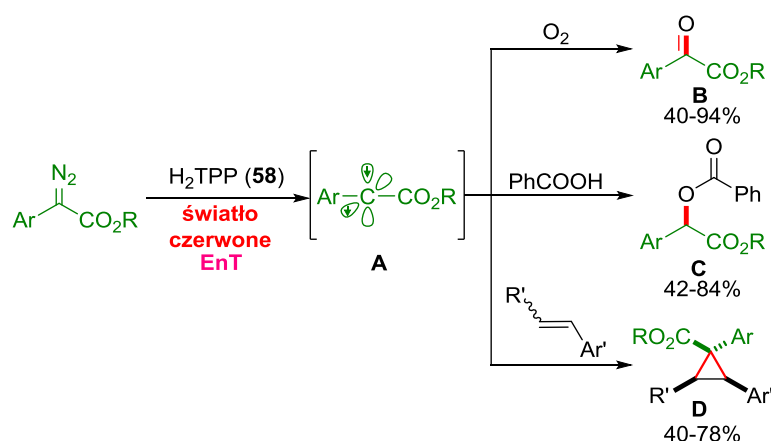
karbenów w obecności różnorodnych reagentów. Niewątpliwie największą zaletą tego podejścia jest zatem możliwość selektywnej difunkcjonalizacji atomu węgla pierwotnie związanego z grupą N₂. Reagent **A** okazał się również skutecznym substratem do syntezy 2,5-dipodstawionych 1,3,4-oksadiazoli **F** (Schemat 18B).⁹⁶ Według proponowanego mechanizmu, heterocykle **F** powstają w wyniku reakcji rodników **H** z acylowymi rodnikami **F**, generowanymi z kwasów α-oksokarboksylowych **E**.

Innymi prekursorami rodników diazometylowych **D** są triflany typu **A**, o dodatnim ładunku zlokalizowanym na atomie siarki. W przypadku także tych reagentów, reaktywne indywidua **D** generowane są na drodze redukcji. Prekursory te wykorzystano w fotokatalitycznej reakcji syntezy diazo związków **B**, ulegających tauotomeryzacji do 1-amino-1,2,3-triazoli **C** (Schemat 19).⁹⁷ Analogiczną procedurę opracowano z zastosowaniem hiperwalencyjnych α-diazo-związków jodu.⁹⁸



Schemat 19. Triflany jako prekursorzy rodników diazometylowych

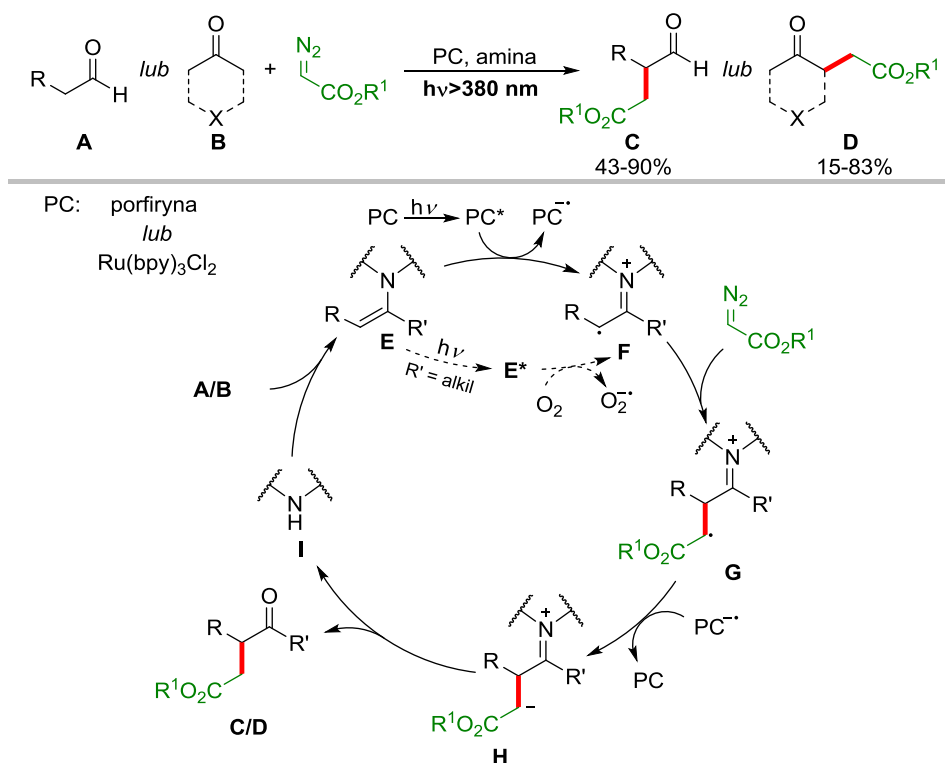
W porównaniu z popularnością transformacji diazo związków przebiegających w obecności katalizatorów fotoredoks, ich aktywacja poprzez EnT jest niezwykle rzadka. W 2022 roku Koenigs zaproponował metodę syntezy furanów w wyniku fotosensybilizacji diazoalkanów akceptorowo-akceptorowych w obecności alkinów.⁹⁹ Natomiast jedna z najnowszych fotokatalitycznych metod aktywacji α-arylo-α-diazoestrów polega na ich pośrednim wzbudzeniu przez cząsteczki tetrafenylporfiryny (H₂TPP, **58**) (Schemat 20).⁴⁸ Zastosowanie tego barwnika organicznego w roli fotouczulacza pozwala na generowanie karbenów trypletowych **A** w obecności niskoenergetycznego światła czerwonego. Transformacje z udziałem reaktywnych indywiduów **A** otrzymanych w wyniku fotoindukowanego transferu energii (EnT), w zależności od warunków reakcji, prowadzą do α-ketoestrów **B**, estrów **C**, czy cyklopropanów **D**.



Schemat 20. Fotosensybilizacja α -arylo- α -diazoestrów

Diazo związki jako akceptory rodników

Związki diazoorganiczne są dobrymi akceptorami reaktywnych indywidualów generowanych w cyklach fotokatalitycznych. Udowodnił to zespół Gryko już w 2016 roku, prezentując metodę α -funkcjonalizacji aldehydów z zastosowaniem α -diazoestrów jako reagentów alkilujących.^{19,20} Strategia ta jest przykładem katalizy podwójnej – obok katalizatora fotoredoks, dla przebiegu reakcji konieczny jest dodatek organokatalizatora – aminy, tworzącej ze związkiem karbonylowym enaminę **E** (Schemat 21).

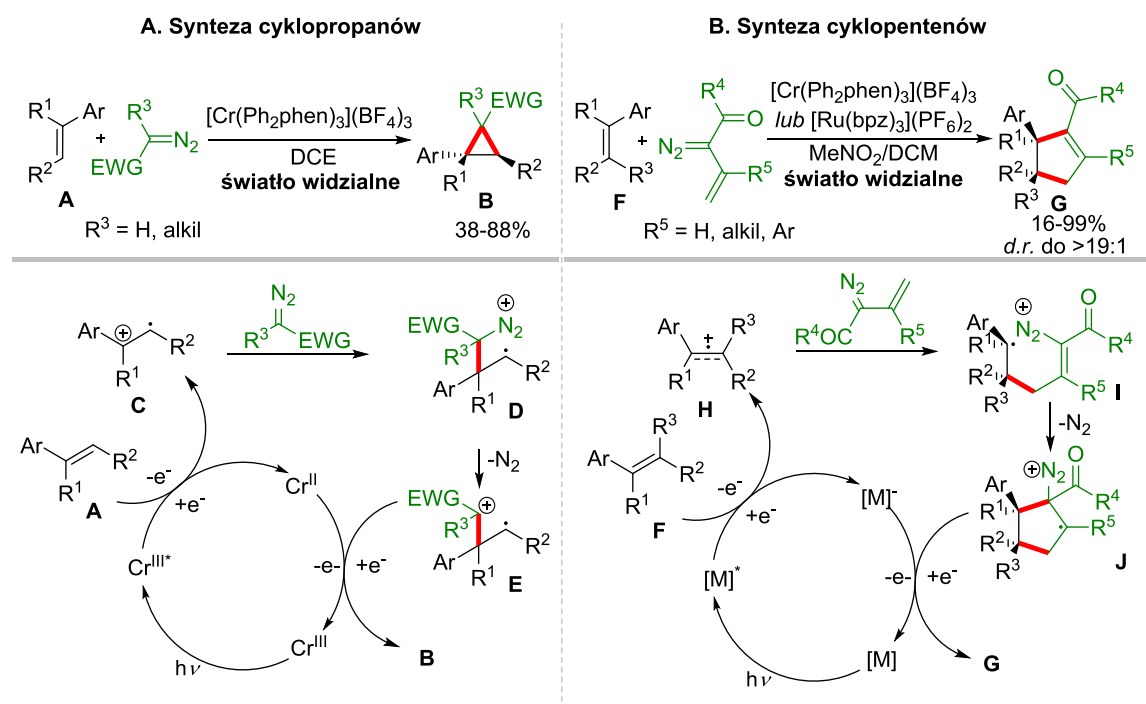


Schemat 21. Fotokatalityczne α -alkilowanie aldehydów i ketonów

W wyniku fotoindukowanego transferu elektronu ulega ona utlenieniu do kationorodnika **F**, który następnie reaguje z α -diazooestrem. Powstały w ten sposób kationorodnik **G** ulega redukcji odtwarzając fotokatalizator, a hydroliza następczej betainy **H** prowadzi do produktu końcowego.

Według analogicznego mechanizmu przebiega reakcja alkilowania ketonów cyklicznych, jednak w tym przypadku niektóre produkty **D** otrzymano, choć ze znacząco niższymi wydajnościami, również w warunkach bez dodatku fotokatalizatora.²¹ Eksperymenty wykazały, że niektóre enaminy **E** mogą ulegać bezpośredniemu wzbudzeniu w warunkach reakcji, a następnie utlenieniu do kationorodników **F** w obecności tlenu. Analogicznie, w badaniach nad zastosowaniem porfiryn jako katalizatorów fotoredoks w obecności światła czerwonego zespół XV IChO PAN udowodnił, że reakcja α -alkilowania 3-fenylpropanalu z udziałem EDA zachodzi wydajnie także w obecności niskoenergetycznych fotonów z zakresu promieniowania czerwonego.¹⁰⁰

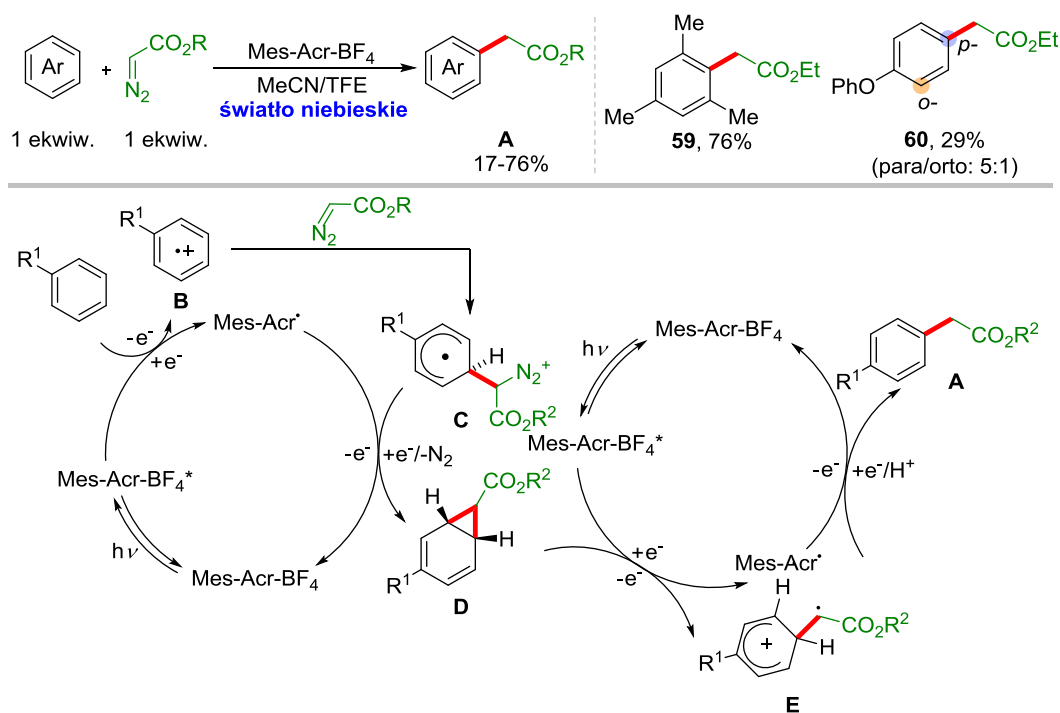
Diazo związki reagują również z kationorodnikami **C/H** powstałymi w wyniku fotokatalicznego utlenienia olefin, a ich struktura ma znaczący wpływ na przebieg reakcji (Schemat 22).



Schemat 22. Diazoalkany jako akceptory fotokatalitycznie generowanych kationorodników olefin

W przypadku α -diazoo estrów oraz α -alkilo- α -diazoo estrów cyklizacja form reaktywnych prowadzi do cyklopropanów **B**.¹⁰¹ Natomiast dla winylowych pochodnych otrzymywane są cyklopenteny **G**.¹⁰² Opisywane procedury wymagają zastosowania kompleksów chromu bądź rutenu w roli katalizatora fotoredoks a zakres ich stosowalności ograniczony jest do olefin o połówkowych potencjałach utlenienia mieszczących się w zasięgu właściwości utleniających stosowanego fotokatalizatora.

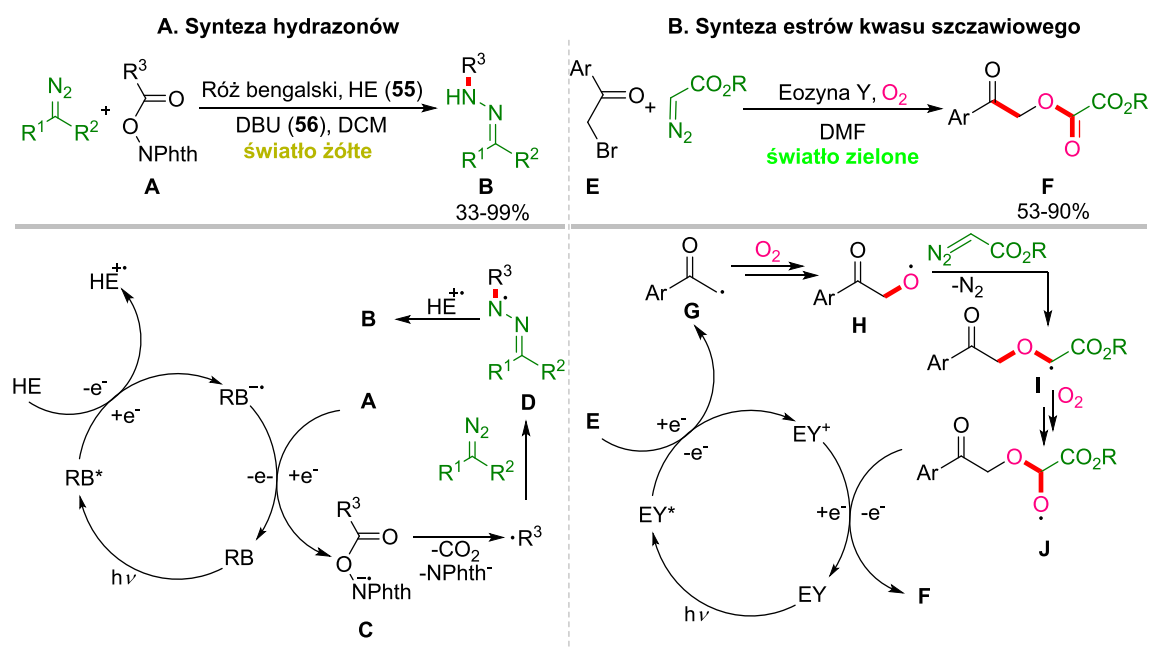
Innym przykładem reaktywnych indywiduów chemicznych, uczestniczących w reakcjach z α -diazooestrami są kationorodniki **C** generowane na drodze utlenienia arenów (Schemat 23).¹⁰³ Opracowana procedura zakłada użycie stechiometrycznych ilości obydwu reagentów a w przypadku obecności kilku podstawników w pierścieniu aromatycznym substratu, zwykle obserwuje się mieszaninę regioizomerów alkilowania. Postulowany mechanizm sugeruje udział związku bicyklicznego **D**, ulegającego utlenieniu z otwarciem pierścienia. Następca redukcja prowadzi do produktu alkilowania **A**.



Schemat 23. Fotokatalityczne alkilowanie arenów

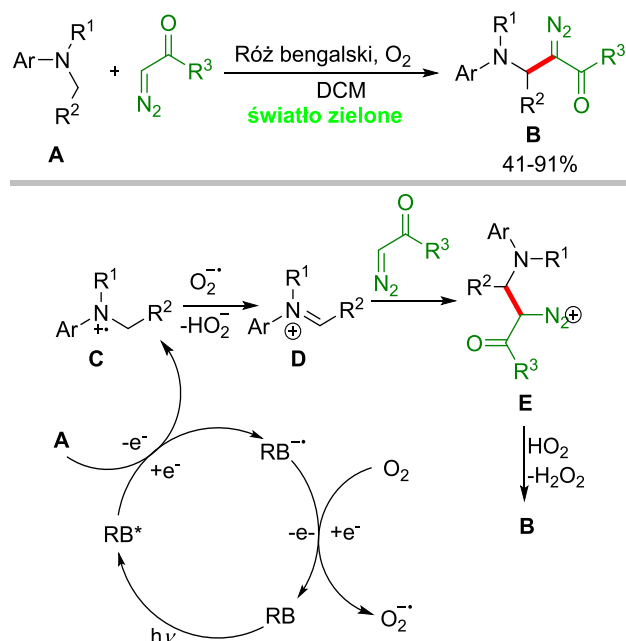
Obok fotochemicznych reakcji z kationorodnikami, diazo związki mogą reagować z rodnikami o obojętnym ładunku elektrycznym. Wśród tego typu reaktywności wyróżniamy reakcje z indywiduami o niesparowanym elektronie na atomie węgla oraz tlenu (Schemat 24). Estry *N*-hydroksyftalimidu **A** są dobrze zbadanymi prekursorami

rodników węglowych o różnej rzędowości. Rodniki te, wytworzone w cyklach fotokatalitycznych, reagują z różnorodnymi strukturalnie związkami diazoorganicznymi z otrzymaniem hydrazonów **B** (Schemat 24A)¹⁰⁴. Z kolei bromki **E** są źródłem rodników acylowych, które w obecności tlenu ulegają konwersji do rodników zlokalizowanych na atomie tlenu **H**. W wyniku ich reakcji z α -diazoestrami otrzymywane są estry kwasu szczawiowego **F** (Schemat 24B).¹⁰⁵



Schemat 24. Związki α -diazokarbonylowe jako akceptory rodników

Diazo związki reagują nie tylko z wytworzonymi w cyklach fotokatalitycznych rodnikami, ale również z formami będącymi wynikiem ich przemian. Przykładem takiej transformacji jest indukowana światłem zielonym reakcja związków α -diazokarbonylowych z aminami trzeciorzędowymi **A** (Schemat 25).¹⁰⁶ Kationorodniki **C**, generowane z amin na drodze wygaszania reduktywnego fotokatalizatora, ulegają eliminacji wodoru w obecności jonów $\text{O}_2^{\bullet-}$. W konsekwencji, tworzą się kationy **D** i to z tymi indywidualami reagują diazo związki prowadząc do otrzymania β -amino- α -diazoalkanów **B**. Według analogicznego mechanizmu zachodzi również fotochemiczna reakcja Mannicha z udziałem amin trzeciorzędowych i enolowych związków diazoorganicznych¹⁰⁷ oraz fotochemiczna reakcja *N*-arylowych pochodnych glicyny z α -diazoestrami prowadząca do *N*-arylowych azyrydyn.¹⁰⁸

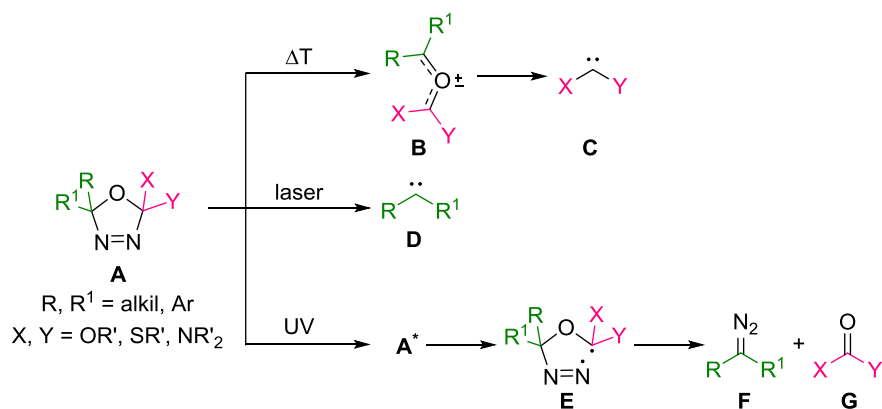


Schemat 25. Związki α -diazokarbonylowe jako akceptory kationów iminiowych

5.2.3. 1,3,4-Oksadiazoliny jako prekursorzy niestabilnych diazoalkanów i karbenów

1,3,4-Oksadiazoliny reprezentują różnorodną strukturalnie grupę prekursorów związków diazoorganicznych oraz karbenów. Wśród ich zalet wymienić należy przede wszystkim prostotę syntezy, zwykle możliwej do przeprowadzenia z handlowo dostępnych substratów oraz wysoką stabilność większości pochodnych. Ponadto, w zależności od warunków reakcji, związki te stanowią źródło odmiennych indywidualności chemicznych, tj. karbeny, ylidy, diazoalkany, a nawet rodniki (Schemat 26).^{44,45,109} W wyniku termolizy 1,3,4-oksadiazoliny ulegają 1,3-dipolarnej cyklorewersji z wydzieleniem azotu i generowaniem ylidu karbonylowego **B**.¹⁰⁹ Ylidy te uczestniczą w dalszych przekształceniach, bądź rozpadają się do nukleofilowych karbenów podstawionych heteroatomami **C**. Podejście to znalazło szerokie zastosowanie do syntezy różnych związków heterocyklicznych z udziałem 2,2-dimetoksylowych pochodnych jako prekursorów karbenu dimetoksyłowego.¹¹⁰

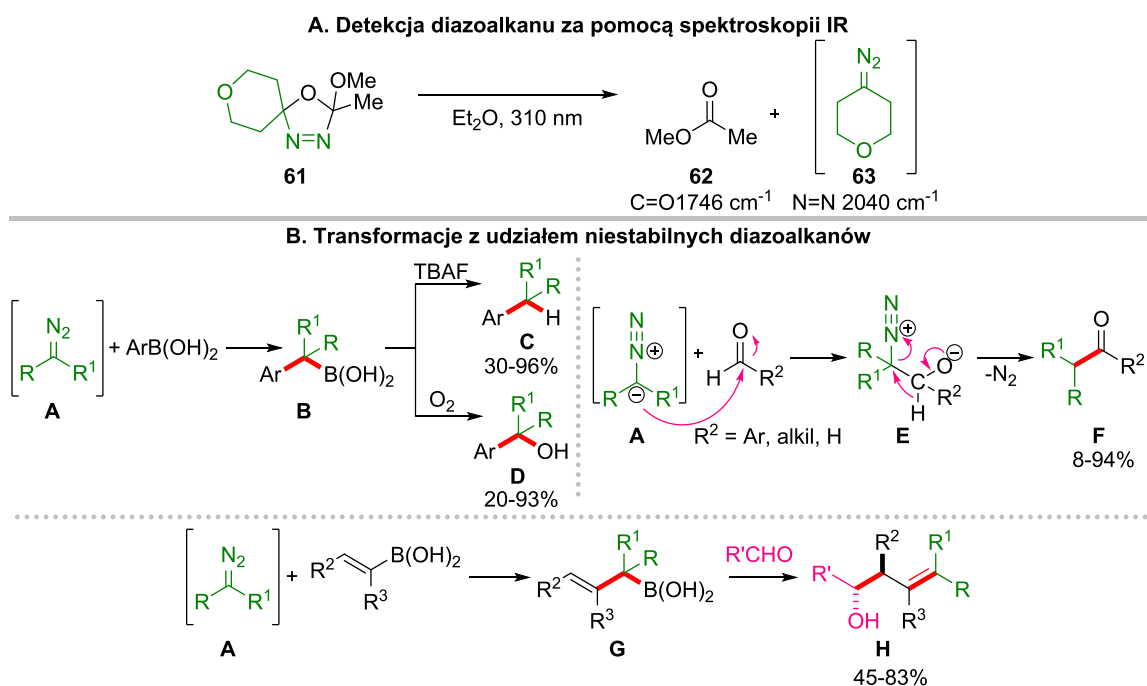
Ponadto, badania reaktywności oksadiazolin pod wpływem impulsów laserowych wykazały ich rozpad do wysoce reaktywnych, niestabilizowanych karbenów **D** (Schemat 26).^{111,112} Mechanizm tego rodzaju aktywności pozostaje jednak nieznan, a indywidualia te w obecności reagentów wychwytyjących np. pirydyny identyfikowane są jako ylidy.



Schemat 26. 1,3,4-Oksadiazoliny jako prekursorzy reaktywnych indywiduów

1,3,4-Oksadiazoliny wykazują absorpcję w zakresie światła ultrafioletowego, o lokalnych maksimach dla dialkoksylowych pochodnych zlokalizowanych w zakresie: 218-230 nm oraz 318-326 nm i odpowiadających przejściom $\pi \rightarrow \pi^*$ oraz $n \rightarrow \pi^*$.¹¹³ Pod wpływem światła UV dochodzi zatem do bezpośredniego wzbudzenia reagenta A, a w konsekwencji do zerwania wiązania C–N z wytworzeniem rodnika diazenylowego E (Schemat 26). Rodnik ten ulega rozpadowi na diazoalkan F oraz związek karbonylowy G.

Mimo, iż pierwsza fotoliza 1,3,4-oksadiazoliny została przeprowadzona już w 1968 roku,¹¹⁴ dopiero pół wieku później grupa Ley zaprezentowała syntetyczne zastosowanie 2-metoksy-2-metylo pochodnych jako prekursorów niestabilizowanych diazoalkanów. Analiza widm spektroskopowych IR naświetlanego roztworu prekursora **61** wykazała obecność pasm charakterystycznych dla drgań grupy diazowej oraz grupy karbonylowej estru **62**, potwierdzając generowanie diazoalkanu **63** w warunkach reakcji (Schemat 27A).¹¹⁵ Fotoliza w wyniku bezpośredniego wzbudzenia jest procesem szybkim, dlatego aby uniknąć niebezpiecznej akumulacji wysoce reaktywnych diazo związków transformacje 2-metoksy-2-metylooksadiazolin realizowano w reaktorze przepływowym. Opisane podejście zastosowano do przeprowadzenia reakcji, bazujących na addycji nukleofilowej diazoalkanów z następczym wydzieleniem cząsteczek azotu (Schemat 27B). Otrzymane na skutek sprzężania z kwasami boronowymi pochodne **B** przekształcono w alkany **C** oraz alkohole trzeciorzędowe **D**.¹¹⁵ Z kolei transformacje z udziałem aldehydów, przebiegające według mechanizmu jonowego z 1,2-H migracją, pozwoliły na otrzymanie ketonów arylowo-alkilowych oraz alkilowo-alkilowych lub homologów formaldehydu **F**.^{116,117} Opracowano również wieloskładnikową reakcję syntezy alkoholi homoallilowych **H** z zastosowaniem oksadiazolin jako prekursorów diazo związków, winylowych kwasów boronowych oraz aldehydów.¹¹⁸



Schemat 27. Indukowane światłem UV transformacje chemiczne z udziałem 1,3,4-oksadiazolin

5.2.4. Podsumowanie

Związki diazoorganiczne są reagentami, które znalazły szerokie zastosowanie w transformacjach organicznych. Ich znaczenie syntetyczne wynika przede wszystkim z prostoty syntezy, także *in situ* oraz bogatej różnorodności strukturalnej i wysokich reaktywności. Klasyczne metody ich aktywacji opierają się jednak na katalizie drogimi i toksycznymi obecnością wprowadzonych grup kierujących w cząsteczkach substratów. Z kolei naświetlanie wysokoenergetycznym światłem ultrafioletowym prowadzi często do licznych produktów ubocznych na skutek nioselektywnego wzbudzenia wielu chromoforów.

Przełomowe odkrycie Davisa i Jurberga z 2018 roku stało się punktem zwrotnym w chemii karbenów generowanych fotochemicznie. Od tego momentu nastąpił gwałtowny wzrost zainteresowania fotolizą związków diazoorganicznych pod wpływem światła widzialnego. Sukcesywnie przeprowadzono reakcje wydajnie prowadzące do produktów insercji, cykloaddycji i przegrupowania. Dotychczas opracowane metodologie skupiają się głównie na zastosowaniu α -arylo- α -diazoestry, które absorbują światło z zakresu 400-500 nm, odpowiadającego barwie niebieskiej. Nieliczne procedury syntetyczne obejmują również α -arylo- α -diazoketony i α -trifluorometylo- α -arylo-diazometan, jednak reakcje z ich udziałem zwykle cechują się niskimi selektywnościami.

Ostatnio, grupa Koenigsa wykazała, że diarylodiazoalkany pochłaniają promieniowanie w zakresie 500-600 nm. Choć na ten moment jest to grupa diazo związków w niewielkim stopniu przebadana pod kątem reaktywności fotochemicznej, z pewnością tematyka ta będzie zgłębiana w najbliższych latach. Wśród wyzwań bezpośredniej fotolizy pod wpływem światła widzialnego znajdują się dalsze projektowanie nowych transformacji oraz opracowanie warunków dla innych diazoalkanów donorowo-akceptorowych, wykazujących absorpcję w zakresie >380 nm.

Dla indukcji reaktywności pozostałych diazo związków, które nie pochłaniają światła widzialnego, atrakcyjnym rozwiązaniem jest zastosowanie metod fotokatalitycznych. Choć na ten moment opracowano jeszcze niewiele takich transformacji, oferują one dostęp do zarówno karbenów trypletowych, jak i rodników, bądź pozwalają na zastosowanie diazoalkanów jako biernych akceptorów form reaktywnych. Obecnie, istnieje potrzeba znaczącego wzbogacenia portfolio reakcji fotokatalitycznych z udziałem związków diazoorganicznych. Pożądane jest również opracowanie większej ilości metod alternatywnych, które umożliwią zastąpienie kompleksów metali barwnikami organicznymi w roli fotokatalizatora. Ponadto, większość znanych transformacji bazuje na naświetlaniu światłem fioletowym/niebieskim. Korzystnym z punktu widzenia potencjalnych aplikacji biologicznych, będzie zastąpienie go światłem niskoenergetycznym np. czerwonym.

Niestety, z uwagi na niską trwałość i silne właściwości wybuchowe, dostęp do diazoalkanów niestabilizowanych jest wciąż utrudniony. W literaturze znane są różnorodne prekursory homologów diazometanu, wśród których wysoką stabilnością i unikalną reaktywnością wyróżniają się 1,3,4-oksadiazoliny. Mimo, iż wykazano, że pod wpływem światła UV rozkładają się one do diazoalkanów, ich reaktywność w obecności światła widzialnego pozostaje nieznana.

Powyższy przegląd literaturowy potwierdza, że metody indukowane światłem widzialnym stanowią dobrą alternatywę dla wcześniej opracowanych strategii aktywacji diazo związków. Podejście to charakteryzuje się łagodnymi warunkami reakcji, które zwykle nie wymagają stosowania dużych rozcieńczeń, bezwodnych rozpuszczalników czy eliminacji tlenu. Reakcje te dają dostęp nie tylko do karbenów i ylidów, ale również reaktywnych rodników. W konsekwencji, dostępne są innowacyjne ścieżki reakcyjne, czyniąc fotochemię w obecności światła widzialnego strategią komplementarną

i konkurencyjną w stosunku do tradycyjnych metod. Podejście to wciąż jednak nie zostało jeszcze dostatecznie zbadane i wymaga wprowadzenia nowych rozwiązań, niezbędnych do eliminacji jego ograniczeń. Tematyka ta stanowi zatem interesujący przedmiot do dalszych badań naukowych, a osiągnięcia z nich wynikające stanowiąc będą istotny wkład w nowoczesną syntezę organiczną.

5.3. Badania własne

Mimo, iż początki fotochemii sięgają XX wieku, dopiero od niedawna reakcje indukowane światłem widzialnym stały się przedmiotem intensywnych badań. Wykorzystanie promieniowania widzialnego jako źródła energii do tworzenia nowych wiązań chemicznych jest szeroko docenianym podejściem, lecz jego potencjał nie został jeszcze w pełni poznany. Wciąż istnieje potrzeba odkrywania nowych reaktywności znanych reagentów i projektowania indukowanych światłem metodologii, pozwalających na otrzymywanie struktur będących wyzwaniem współczesnej chemii organicznej. **Celem mojej pracy doktorskiej było wykorzystanie fotochemicznych przemian diazoalkanów i 1,3,4-oksadiazolin do opracowania nowych metod tworzenia wiązań C–C w obecności światła widzialnego.** W poniższym rozdziale opisałam zaprojektowane przeze mnie indukowane światłem widzialnym metody, wykorzystujące jako substraty różnorodne strukturalnie diazo związki, a także 1,3,4-oksadiazoliny – ich znane prekursory. W kolejnych podrozdziałach przedstawiam strategie bazujące na wszystkich możliwych sposobach aktywacji fotochemicznej: bezpośrednim wzbudzeniu, fotosensybilizacji oraz katalizie fotoredoks. Część z opracowanych metod wymaga zastosowania kompleksu metalu, bądź barwnika organicznego w roli fotouczulacza, bądź katalizatora fotoredoks.

Najbardziej popularną grupę fotokatalizatorów stanowią kompleksy irydu i rutenu, jednakże z uwagi na ich wysoką cenę i toksyczność, chętnie zastępowane są one barwnikami organicznymi. Rozdział *Sulfur Heterocycles* w monografii *Photoorganocatalysis in Organic Synthesis* przygotowany we współpracy z dr Katarzyną Golszewską obejmuje zestawienie powszechnie stosowanych organicznych fotokatalizatorów siarkowych tj. błękit metylenowy, fenotiazyny i sole tiapyryliowe, ze szczególnym podkreśleniem właściwości fotofizycznych oraz mechanizmów typowych dla reakcji katalizowanych przez dane grupy barwników.

[R1] K. Golszewska, **K. Orłowska**, D. Gryko

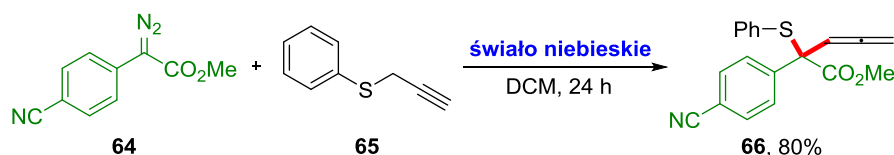
Photoorganocatalysis in Organic Synthesis, Chapter 4: Sulfur Heterocycles.

World Scientific Publishing Company, 2019. (rozdział w monografii naukowej)

5.3.1. Indukowana światłem widzialnym reakcja Doyle-Kirmsego

Struktury o skumulowanych układach wiązań podwójnych, tj. alleny, są występującymi w naturze związkami o unikalnych właściwościach biologicznych, jednakże ich efektywna synteza wciąż stanowi wyzwanie. Wykazano, że związki te są reaktywnymi substratami, uczestniczącymi w reakcjach cykloizomeryzacji, cykloaddycji oraz sprzęgania, a ich struktura ma znaczący wpływ na selektywność reakcji.^{119–122} Wśród wydajnych metod syntezy 1,2-dienów wyróżniamy, na przykład przegrupowanie [2,3]-sigmatropowe ylidów siarkowych lub tlenowych, generowanych z sulfidów/alkoholi propargilowych i diazo związków w obecności soli np. żelaza, srebra, rodu.^{67,123,124} Taka strategia, początkowo opracowana dla sulfidów allilowych przez Kirmsego, została dalej rozwijana przez Doyle, m.in. dla pochodnych propargilowych. Niestety opracowane metodologie wymagają użycia toksycznych związków metali, co znacząco podwyższa koszty syntez i czyni je nieprzyjawnymi dla środowiska oraz przemysłu farmaceutycznego. **Odkrycie zjawiska absorpcji światła widzialnego przez α -arylo- α -diazoestry oraz interesujące właściwości allenów zainspirowały mnie i dr Katarzynę Rybicką-Jasińską do opracowania fotochemicznej reakcji Doyle-Kirmsego z udziałem α -arylo- α -diazo-estrów i sulfidów propargilowych.**

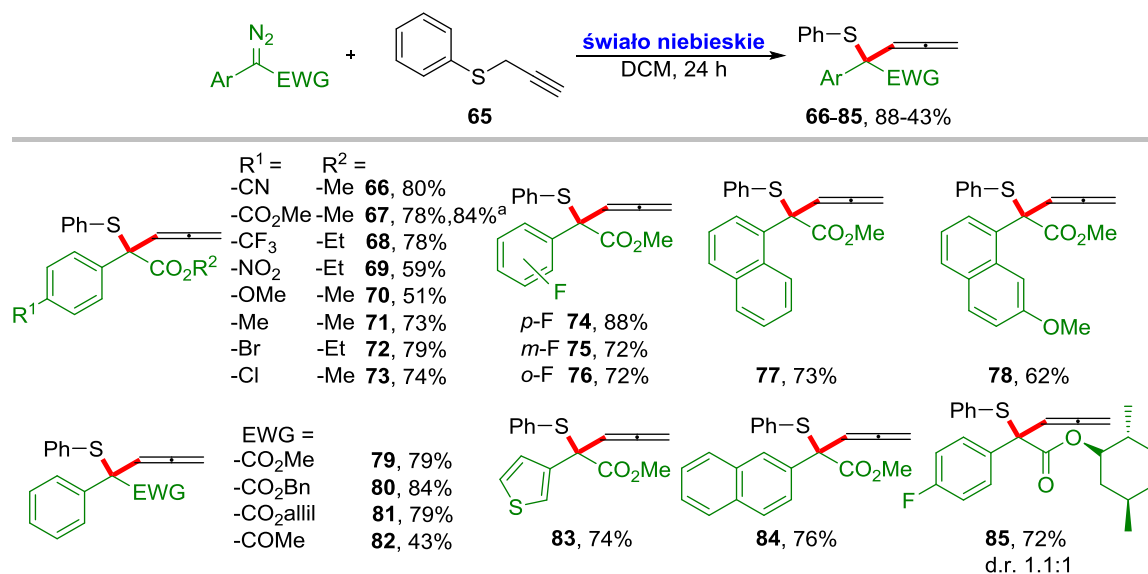
Optymalizacja warunków reakcji modelowej diazoalkanu **64** z sulfidem **65** pozwoliła na otrzymanie produktu **66** z wysoką wydajnością w obecności światła niebieskiego, bez dodatku katalizatora oraz konieczności stosowania bezwodnego rozpuszczalnika i atmosfery gazu obojętnego (Schemat 28). Eksperymenty kontrolne potwierdziły, że światło niebieskie jest czynnikiem niezbędnym dla wydajnego przebiegu reakcji. Mimo, iż diazoalkan **64** wykazuje nieznaczną absorpcję w zakresie światła zielonego, jest ona niewystarczająca do produktywnej fotolizy, natomiast w wyniku naświetlania UV powstaje złożona mieszanina produktów na skutek nioselektywnego wzbudzenia reagentów.



Warunki reakcji: diazoester **64** (0.15 mmol, dodawany w dwóch porcjach: pierwsza w $t = 0$ h, druga w $t = 3$ h), sulfid **65** (1.35 mmol, 9.0 ekwiw.), DCM_{cz.d.a.} (0.3 M), niebieska dioda LED (455+475 nm, 3 W), RT, 24 h.

Schemat 28. Fotochemiczny wariant reakcji Doyle-Kirmsego – reakcja modelowa

Opracowane optymalne warunki reakcji wykorzystywałam następnie do zbadania zakresu i ograniczeń stosowalności metody w odniesieniu do diazo związków (Schemat 29). Proponowana strategia pozwala na otrzymanie allenów **66-85** z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami nie tylko z α -arylo- α -diazoestrów, ale także dla α -arylo- α -diazoketonu (produkt **82**, 43%). Dobrze tolerowane są pochodne o pierścieniach aromatycznych, podstawionych różnorodnymi grupami funkcyjnymi z niewielkim spadkiem wydajności dla pochodnej *p*-nitrowej **69** i *p*-metoksyowej **70**. Rodzaj grupy estrowej oraz pozycja podstawnika w pierścieniu nieznacznie wpływa na wydajność reakcji (związki **74-76** i **79-81**, **85**). Metoda pozwala również na otrzymanie allenów zawierających w swojej strukturze pierścienie naftalenu lub tiofenu. Indukowana światłem synteza jest bardzo dobrze skalowalna, z zachowaniem wysokich wydajności (produkt **67**), a jej jedynym istotnym ograniczeniem jest konieczność stosowania diazo związku, który absorbuje światło niebieskie. Równoległe do opisywanych badań, grupy Koenigsa i Xiao opublikowały komplementarne strategie z wykorzystaniem sulfidów allilowych do syntezy pochodnych homoallilowych.^{63,64} Co ciekawe, analogiczna reakcja opracowana z zastosowaniem alkoholi propargilowych prowadzi do pochodnych cyklopropenu (Sekcja 5.2.2.2.1., Schemat 11B).⁷⁶

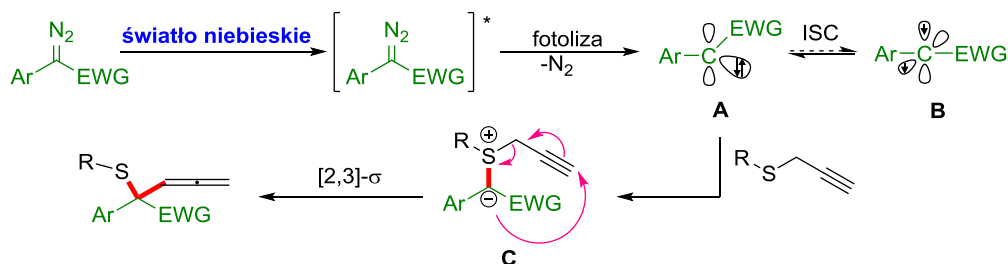


Warunki reakcji: diazoester (0.15 mmol, dodawany w 2 porcjach: pierwsza w t = 0 h, druga w t = 3 h), sulfid **65** (1.35 mmol, 9.0 ekwiw.), DCM_{cz.d.a.} (0.3 M), niebieska dioda LED (455+475 nm, 3 W), RT, 24 h. ^askala: 1 mmol.

Schemat 29. Zakres stosowalności opracowanej metody w odniesieniu do związków α -arylo- α -diazokarbonylowych

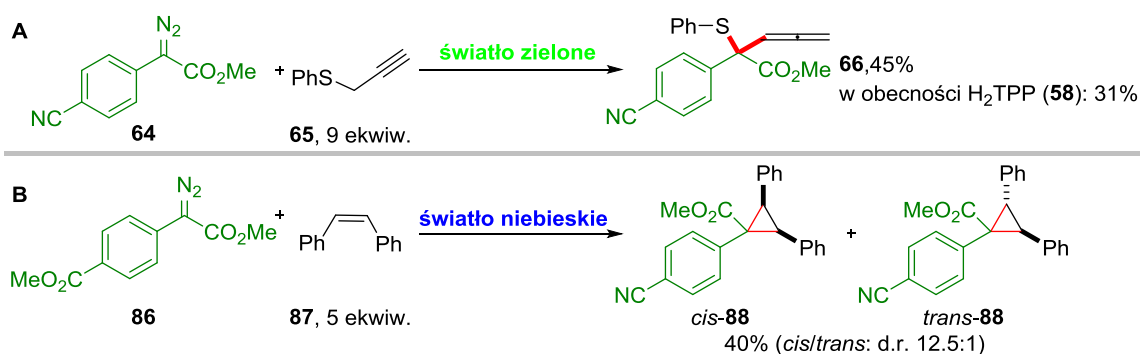
W oparciu o doniesienia literaturowe zaproponowałam mechanizm reakcji, inicjowany przez bezpośrednie wzbudzenie związku α -arylo- α -diazokarbonylowego

(Schemat 30). W wyniku następczej fotolizy, z wydzieleniem cząsteczek azotu, generowane są karbeny singletowe **A**, które w wyniku przejścia międzysystemowego (ISC) mogą przekształcać się w karbeny trypletowe **B**. Niezależnie od multipletowości, indywidua te reagują z sulfidem tworząc ylidy **C**, ulegające przegrupowaniu [2,3]-sigmatropowemu dożądanego allenu.



Schemat 30. Proponowany mechanizm reakcji

Przeprowadzone przeze mnie eksperymenty mechanistyczne wskazują na przeważający udział karbenów singletowych w mechanizmie reakcji. W wyniku fotosensybilizacji diazo związków generowane są karbeny trypletowe. Zatem spadek wydajności reakcji w obecności tetrafenyloporfiryny (**58**) jako fotouczulacza stanów trypletowych dowodzi, że indywidua te nie odgrywają istotnej roli w mechanizmie reakcji (Schemat 31A). Dodatkowo, indukowane światłem widzialnym cyklopropanowanie z udziałem *cis*-stilbenu (**87**) zachodzi w sposób stereospecyficzny z przewagą izomeru *cis*, co dodatkowo wyklucza zaangażowanie karbenów trypletowych (Schemat 31B).



Schemat 31. Determinacja multipletowości karbenu – eksperymenty. **A.** Wpływ dodatku fotouczulacza **B.** Diastereoselektywne fotochemiczne cyklopropanowanie

Powyższe wyniki zostały opublikowane w artykule naukowym:

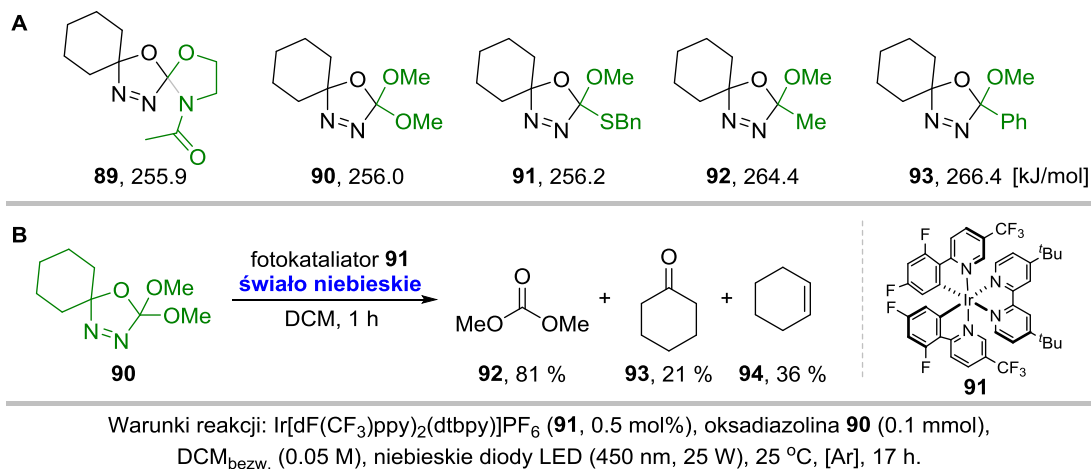
[P1] **K. Orłowska**, K. Rybicka-Jasińska, P. Krajewski, D. Gryko Photochemical Doyle–Kirmse Reaction: A Route to Allenes, *Org. Lett.* **2020**, 22, 1018-1021.

5.3.2. Indukowana światłem widzialnym fotokatalityczna synteza spirocyklopropanów z udziałem 1,3,4-oksadiazolin

Wysoka reaktywność, a w konsekwencji silne właściwości wybuchowe niestabilizowanych diazo związków przyczyniają się do ich ograniczonego zastosowania syntetycznego. Dla zachowania bezpieczeństwa tego typu pochodne otrzymuje się *in situ* z bardziej stabilnych prekursorów, jednak problematyczna synteza i konieczność kontrolowania warunków reakcji powoduje, że znanych transformacji z udziałem prostych diazoalkanów jest znacznie mniej niż tych, w których biorą udział stabilizowane analogi. Wysoką trwałością oraz łatwym dostępem do różnorodnie sfunkcjonalizowanych pochodnych charakteryzują się 1,3,4-oksadiazoliny. Podczas, gdy w warunkach termicznych rozkładają się do karbenów podstawionych heteroatomami, ich fotoliza pod wpływem światła ultrafioletowego generuje niestabilizowane diazo związki.⁴⁴ **Niestety, wysokoenergetyczne światło UV negatywnie wpływa na selektywność reakcji fotochemicznych i ogranicza zakres ich stosowalności. Dlatego też postanowiłam opracować strategię umożliwiającą aktywację 1,3,4-oksadiazolin w łagodniejszych warunkach - w obecności światła widzialnego.**

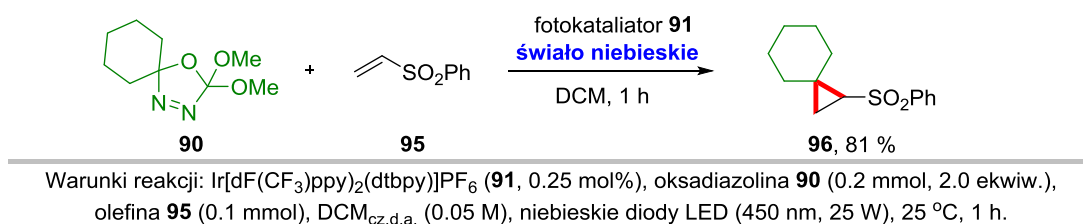
1,3,4-Oksadiazoliny nie absorbują światła z zakresu >380 nm, zatem do ich aktywacji pod wpływem światła widzialnego konieczne było zastosowanie fotokatalizatora o odpowiednich właściwościach. Jednak wartości potencjałów utlenienia i redukcji tych prekursorów znacząco odbiegają od możliwości utleniających/redukujących dostępnych katalizatorów fotoredoks, co wyklucza skuteczność tego podejścia. Zdecydowałam się więc na opracowanie rozwiązania bazującego na fotoindukowanym transferze energii (EnT), które powinno umożliwić generowanie diazoalkanów lub karbenów trypletowych z 1,3,4-oksadiazolin. W celu oszacowania poziomów trypletowych różnorodnych pochodnych oksadiazolin, prof. Irena Deperasińska wykonała obliczenia kwantowo-mechaniczne przybliżające wartości dla pochodnych **89-93** (Schemat 32A). Otrzymane dane teoretyczne sugerują, że użycie w roli fotouczulacza popularnego kompleksu irydu **91** ($E_T = 258$ kJ/mol), o energii trypletowej zbliżonej do wartości wyliczonych dla oksadiazolin, umożliwiłoby wydajny proces fotosensybilizacji. Przeprowadzone przeze mnie eksperymenty wstępne potwierdzają tę hipotezę, bowiem w obecności światła niebieskiego oksadiazolina **90** ulega konwersji przy zastosowaniu katalizatora **91**, podczas gdy w warunkach bez jego dodatku konwersja ta jest znikoma (Schemat 32B). Dodatkowo, fotokatalityczny rozkład

proceeds to m.in. cyclohexene (**94**) as a product of 1,2-hydrogen migration, which indicates a possible contribution of triplet carbene species.



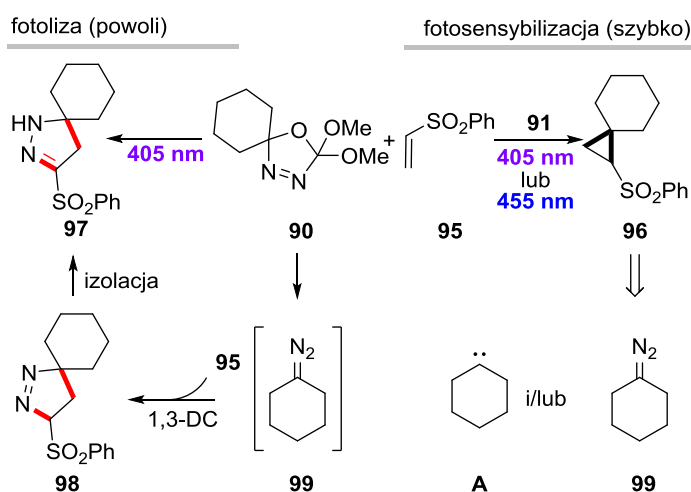
Schemat 32. Fotosensybilizacja 1,3,4-oksadiazolin – eksperymenty wstępne **A**. Zależność energii trypletowej od struktury **B**. Fotokatalityczny rozkład oksadiazoliny **90**

Usefulness of the designed approach was demonstrated on the example of transformation with the participation of olefin electron-deficient, leading to the synthesis of usually difficultly accessible spirocyclopropanes. Conducted by me researches having the aim of optimization of reaction conditions allowed to obtain product **96** with a very good yield (81%, Schemat 33). On this stage of researches I confirmed, that photophysical properties of photocatalyst have a key influence on the course of cyclopropanation reaction. Application of photocatalyst with too low E_T value, unfortunately, resulted in lack or only trace conversion of precursor **90**. I also verified the influence of substitution at C-2 in the structure of 1,3,4-oxadiazoline on the yield of transformation, conducting it with the participation of derivatives **89-93**. Researches showed, that on the yield of cyclopropanation not only the E_T of precursor, but also its electrochemical stability and reactivity of generated species in the result of its chemical decomposition influence.



Schemat 33. Fotokatalityczna synteza spirocyklopropanów – reakcja modelowa

Ponadto, skutecznym fotokatalizatorem dla omawianego przekształcenia okazał się tioksanton – handlowo dostępny barwnik organiczny o długim czasie życia w stanie wzbudzonym, pochłaniający światło z zakresu fioletowego. Dla zapewnienia dobrej wydajności cyklopropanowania konieczne było jego użycie w ilości aż 2.5 mol%. W reakcji tej obok cyklopropanu wyizolowałam niewielką ilość pirazolu **97**, powstającego w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji diazoalkanu **99** z olefiną **95** (Schemat 34). Eksperymenty kontrolne bez dodatku fotouczulacza na świetle fioletowym (z użyciem diod emitujących promieniowanie z zakresu 405 nm +/- 50 nm, a więc w nieznacznym stopniu także światło UV) wykazały obecność pirazolu **97** w mieszaninie poreakcyjnej jako głównego produktu reakcji. Bezpośrednia fotoliza oksadiazoliny **90** jest jednak w tych warunkach powolnym procesem i wymaga naświetlania przez co najmniej 17 h, podczas gdy pełna konwersja substratu **90** w warunkach fotokatalitycznych osiągnięta jest w czasie <30 min.

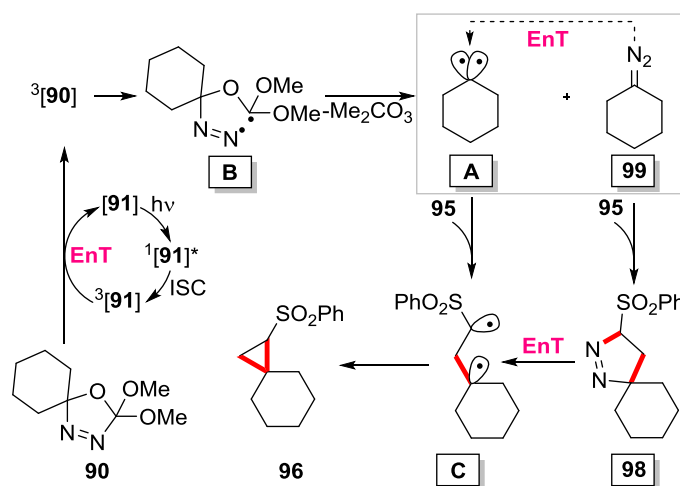


Schemat 34. Porównanie ścieżki bezpośredniego wzbudzenia i fotokatalitycznej

Otrzymane wyniki wskazują, że wzbudzenie bezpośrednie 1,3,4-oksadiazoliny oraz na drodze fotoindukowanego transferu energii prowadzą do różnych produktów reakcji, a zatem w ich wyniku generowane są różne indywidua chemiczne. W przypadku wariantu fotokatalitycznego nie można jednak wykluczyć wytwarzania zarówno karbenu **A**, jak i diazoalkanu **99**, ponieważ szczegółowe eksperymenty mechanistyczne wykazały, że otrzymywana *in situ* 1-pirazolina **98** ulega fotokatalitycznemu rozkładowi w obecności kompleksu irydu **91** do cyklopropanu **96**. Karbony to wysoce reaktywne, a w konsekwencji trudno wykrywalne indywidua, jednak ich obecność w mieszaninie reakcyjnej popierają wyniki eksperymentów EPR, gdzie zidentyfikowano je jako addukty

z MNP (2-metylo-2-nitrozopropan), popularnym reagentem wychwytyjącym karbeny trypletowe. Ponadto, rodnikowy charakter reakcji został potwierdzony za pomocą eksperymentów z pułapką TEMPO, której zastosowanie prowadziło do całkowitego zatrzymania reakcji. Natomiast wygaszanie fluorescencji kompleksu irydu **91** przez 1,3,4-oksadiazoliny dowodzi interakcji cząsteczek prekursorów z fotokatalizatorem w stanie wzbudzonym.

Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów zaproponowałam mechanizm reakcji, która inicjowana jest poprzez fotoindukowany transfer energii od cząsteczek fotokatalizatora **91** w stanie trypletowym (Schemat 35). W wyniku rozerwania wiązania w strukturze wzbudzonej oksadiazoliny powstaje rodnik diazenylowy **B**, który może ulegać dalszemu rozkładowi do karbenu trypletowego **A** oraz niestabilnego diazoalkanu **99**. Diazoalkan ten, na drodze fotosensybilizacji, generuje karben **A**, bądź reaguje z olefiną **95**. W wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji powstaje 1-pirazolina **98**, która na skutek kolejnego fotoindukowanego transferu energii od cząsteczek fotokatalizatora generuje dirodnik **C**, powstający również w reakcji karbenu **A** z olefiną **95**. W końcowym etapie reakcji, ta reaktywna forma cyklizuje do pierścienia cyklopropanu generując produkt spirocykliczny **96**. Wspomniane ścieżki reakcyjne są popierane przez szczegółowe obliczenia DFT wykonane przez dr hab. Wojciecha Chaładaję.

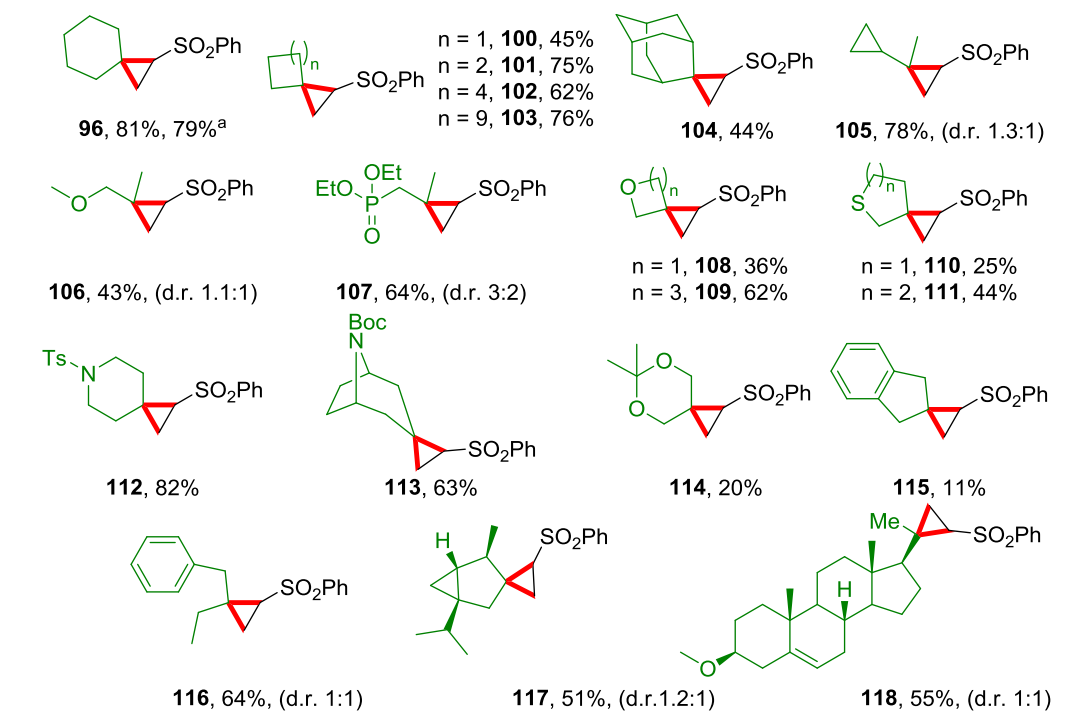


Schemat 35. Proponowany mechanizm reakcji

W oparciu o badania optymalizacyjne przeprowadziłam ocenę zakresu stosowalności i ograniczeń proponowanej metody. Fotokatalityczna reakcja cyklopropanowania zachodzi wydajnie dla różnorodnych 1,3,4-oksadiazolin (Schemat 36). Wśród przetestowanych pochodnych znajdują się zarówno pochodne podstawione

w pozycji C-5 grupami cyklicznymi i heterocyklicznymi, jak i podstawnikami alifatycznymi, zawierającymi w strukturze różnorodne grupy funkcyjne. Z dobrą wydajnością otrzymane zostały pochodne nortropinonu (**113**, 63%), (-)-tujonu (**117**, 51%) oraz steroidu (**118**, 55%), podkreślając możliwość adaptacji metody do funkcjonalizacji związków o znaczeniu biologicznym. Wydajna synteza związku **96** na skalę 1.0 mmol potwierdza bardzo dobrą skalowalność opracowanej metody.

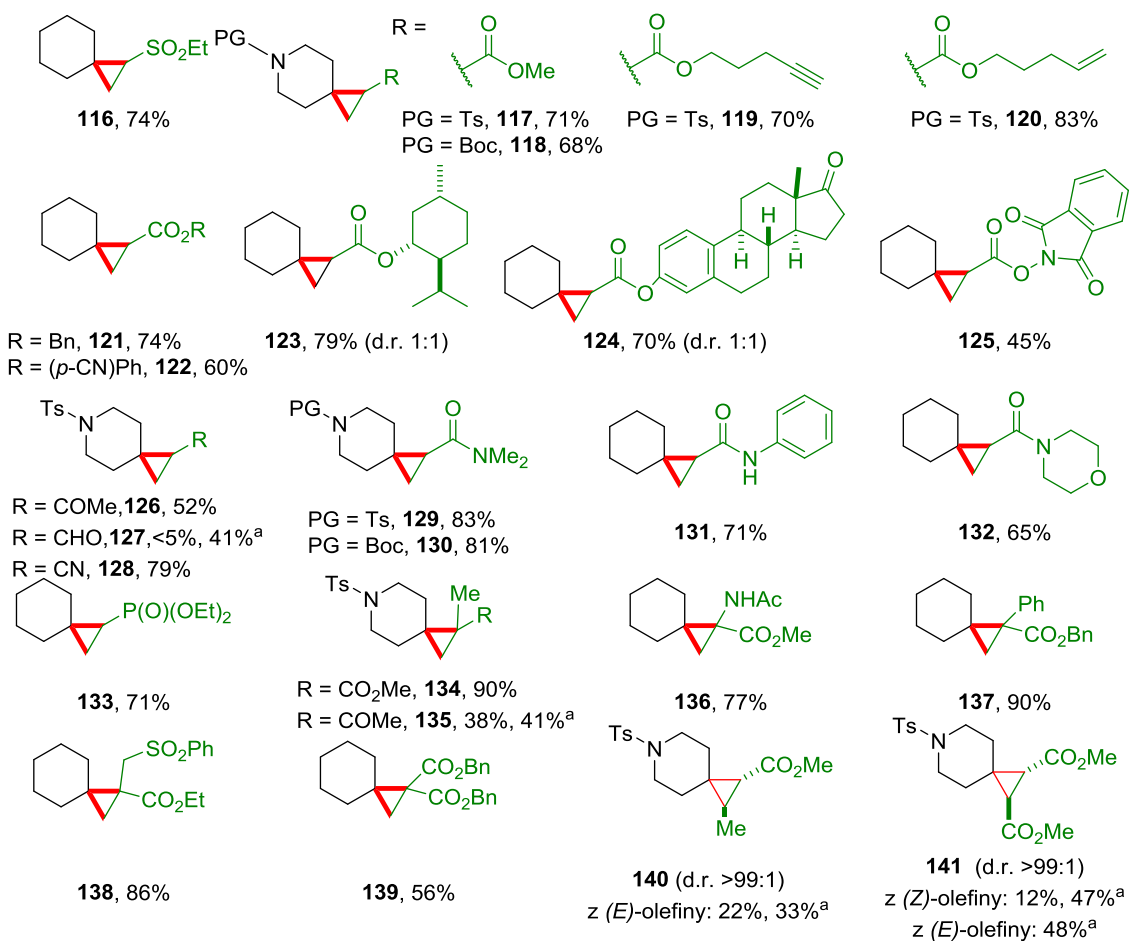
Zakres stosowalności metody w odniesieniu do olefin jest także szeroki (Schemat 37). Wśród wydajnych reagentów znajdują się ubogie w elektrony olefiny tj. sulfony, estry, ketony, amidy, nityryl a nawet redoks-aktywna pochodna *N*-hydroksyftalimidu (produkt **125**), czy aldehyd (produkt **127**).



Warunki reakcji: Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)]PF₆ (**91**, 0.25 mol%), oksadiazolina (0.2 mmol, 2.0 ekwiw.), olefina **95** (0.1 mmol), DCM_{cz.d.a.} (0.05 M), niebieskie diody LED (450 nm, 25 W), 25 °C, 1 h. ^askala 1.0 mmol

Schemat 36. Zakres stosowalności metody w odniesieniu do 1,3,4-oksadiazolin

Dobrze tolerowane są akrylany zawierające w strukturze wiązania nienasycone – fotokatalityczna reakcja syntezy spirocyklopropanów **119** oraz **120** zachodzi z wysoką selektywnością a uboczne produkty cykloaddycji karbenów do nieaktywowanych wiązań typu π nie zostały wykryte. Metoda działa wydajnie także dla dipodstawionych olefin, jednak dla alkenów wicynalnych otrzymywane są jedynie umiarkowane wydajności (np. związki **140**, **141**).



Warunki reakcji: Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)]PF₆ (**91**, 0.25 mol%), oksadiazolina (0.4 mmol, 2.0 ekwiw.), olefina (0.2 mmol), DCM_{oz.d.a.} (0.05 M), niebieskie diody LED (450 nm, 25 W), 25 °C, 1 h. ^a5.0 ekwiw.olefiny

Schemat 37. Zakres stosowalności metody w odniesieniu do olefin

Co istotne, zastosowanie jako reagenta zarówno fumaranu, jak i maleinianu dimetylu prowadzi do otrzymania tego samego diastereoizomeru – bardziej korzystnego termodynamicznie *trans*-cyklopropanu **141**. Taki wynik reakcji potwierdza zaangażowanie dirodnik **C** w mechanizm reakcji. W przypadku niektórych reakcji dla uzyskania umiarkowanej/dobrej wydajności reakcji konieczna była modyfikacja warunków i odwrócenie stosunku stechiometrycznego (przy zwiększeniu nadmiaru olefiny do 5 ekwiw). Istotnym ograniczeniem metody są zaś olefiny bogate w elektrony – dla styrenów produktów cyklopropanowania nie zaobserwowano.

Powyzsze wyniki zostaly opublikowane w artykule naukowym:

[P2] **K. Orłowska**, J. V. Santiago, P. Krajewski, K. Kisiel, I. Deperasińska, K. Zawada, W. Chaładaj, D. Gryko UV Light Is No Longer Required for the Photoactivation of 1,3,4-Oxadiazolines, *ACS Catal.* **2023**, *13*, 1964-1973.

5.3.3. Wykorzystanie światła czerwonego w transformacjach diazo związków z wytworzeniem wiązań C-C i C-N

Szkodliwe działanie wysokoenergetycznego światła ultrafioletowego i niska selektywność reakcji zachodzących pod jego wpływem powoduje, że fotochemiczne transformacje indukowane promieniowaniem UV są często uznawane za niekorzystne do zastosowania w systemach biologicznych. Rozwiązaniem tego problemu jest opracowanie alternatywnych strategii bazujących na aplikacji niskoenergetycznych fotonów z zakresu światła czerwonego i podczerwonego, które wydajnie penetrują różnorodne media w tym tkanki, nie naruszając przy tym ich delikatnej struktury. Znane są już nieliczne przykłady bioortogonalnych transformacji w obecności światła czerwonego.¹²⁵

Diazo związki jako grupa reagentów o zróżnicowanej strukturze i reaktywności zostały już wielokrotnie wykorzystane do wydajnej syntezy farmaceutyków i substancji znaczeniu biologicznym. Do tej pory jednak, opracowane przez nasz Zespół α -alkilowanie 3-fenylopropanalu z udziałem α -diazooctanu etylu stanowiło jedyny przykład transformacji diazo związku przebiegającej w obecności światła czerwonego.¹⁰⁰

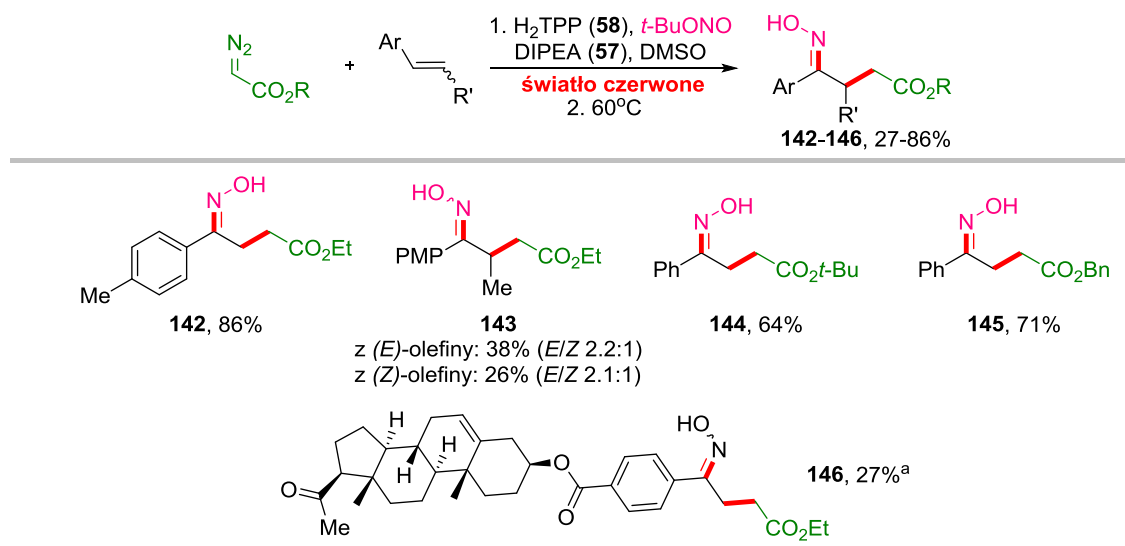
W odpowiedzi na lukę w fotochemii związków diazoorganicznych, w Zespole XV postanowiliśmy zbadać ich reaktywność w obecności niskoenergetycznego światła czerwonego i udowodnić, że w odpowiednich warunkach reakcji, możliwa jest aktywacja różnorodnych strukturalnie diazo związków. W naszych badaniach wykazaliśmy, że indukowane światłem czerwonym transformacje tych reagentów mogą zachodzić na drodze różnych strategii fotochemicznych: fotolizy, fotosensybilizacji i katalizy fotoredoks. Poniżej opisałam zrealizowane przeze mnie badania, dotyczące strategii katalizy fotoredoks z udziałem diazoalkanów w obecności światła czerwonego. Badania te są integralną częścią projektu, prezentującego także indukowane promieniowaniem czerwonym: fotolizę diarylodiazoalkanów oraz fotosensybilizację α -arylo- α -diazoestry, opracowane przez mgr inż. Piotra Krajewskiego oraz mgr inż. Klaudię Łuczak (Schemat 8B i Schemat 20, sekcje 5.2.2.2.1 i 5.2.2.2.2.).

W ramach swoich badań opracowałam warunki reakcji umożliwiające przeprowadzenie transformacji z udziałem związków diazoorganicznych, będących akceptorami lub prekursorami rodników wytworzonych w cyklach katalitycznych,

w obecności światła czerwonego. Zastosowanym przeze mnie do badanych przekształceń katalizatorem fotoredoks jest tetrafenylporfiryra (H_2TPP , **58**) – tani i łatwo dostępny barwnik organiczny, który pochłania światło z zakresu czerwonego, a w reakcjach fotochemicznych może pełnić funkcję zarówno fotoreduktora, jak i fotoutleniacza.

W wyniku redukcji α -diaoestrów na drodze PCET powstają rodniki o charakterze elektrofilowym – podejście to zastosowano już w reakcjach indukowanych światłem niebieskim, katalizowanych np. kompleksem $Ru(bpy)_3(PF_6)_2$ lub Eozyną Y. Bazując na znanej strategii redukcji diazo związków poprzez PCET, dokonałam re-optimizacji warunków dla opracowanej przez zespół Li syntezy oksymów (Schemat 38)⁹¹ oraz zaproponowanej przez zespół Xuana syntezy fenantrydyn (Schemat 39),⁹² używając niskoenergetycznego światła czerwonego w miejsce niebieskiego oraz porfiryry w roli katalizatora.

Optymalizacja warunków multikomponentowej reakcji syntezy oksymów z udziałem styrenów, α -diaoestrów oraz azotynu *t*-butylu pozwoliła na skrócenie czasu reakcji z zaproponowanych przez Li 60 h do 37 h, w tym: 17 h naświetlania światłem czerwonym w obecności H_2TPP (**58**), a następnie ogrzewanie do 60 °C przez kolejne 20 h (Schemat 38). Zastosowanie warunków termicznych umożliwiło przyspieszenie izomeryzacji nitrozo związku do oksymu.

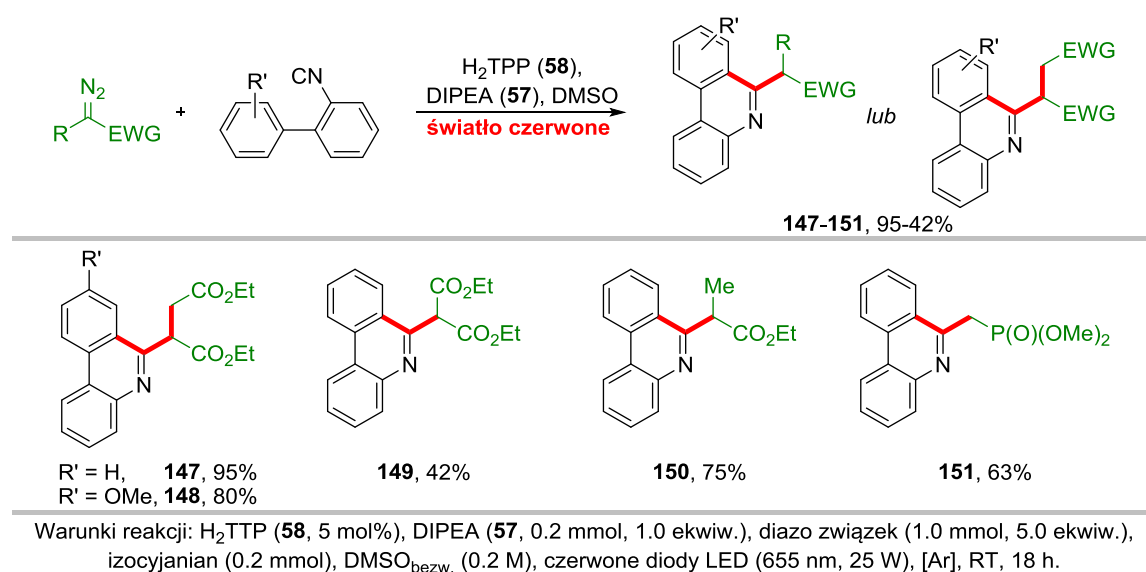


Warunki reakcji: H_2TPP (**58**, 5 mol%), DIPEA (**57**, 0.6 mmol, 1.5 ekwiw.), alken (0.2 mmol), diazoester (0.4 mmol, 2.0 ekwiw.), *t*-BuONO (0.4 mmol, 2.0 ekwiw.), DMSO_{cz.d.a.} (0.05 M), czerwone diody LED (655 nm, 25 W), [Ar], 17 h, następnie 60 °C przez 20 h. ^anaświetlanie 66 h, potem 60 °C przez 20 h, DMSO/MeCN = 1:1 (v/v), (0.03 M).

Schemat 38. Indukowana światłem czerwonym fotokatalityczna synteza γ -oksoiminoestrów

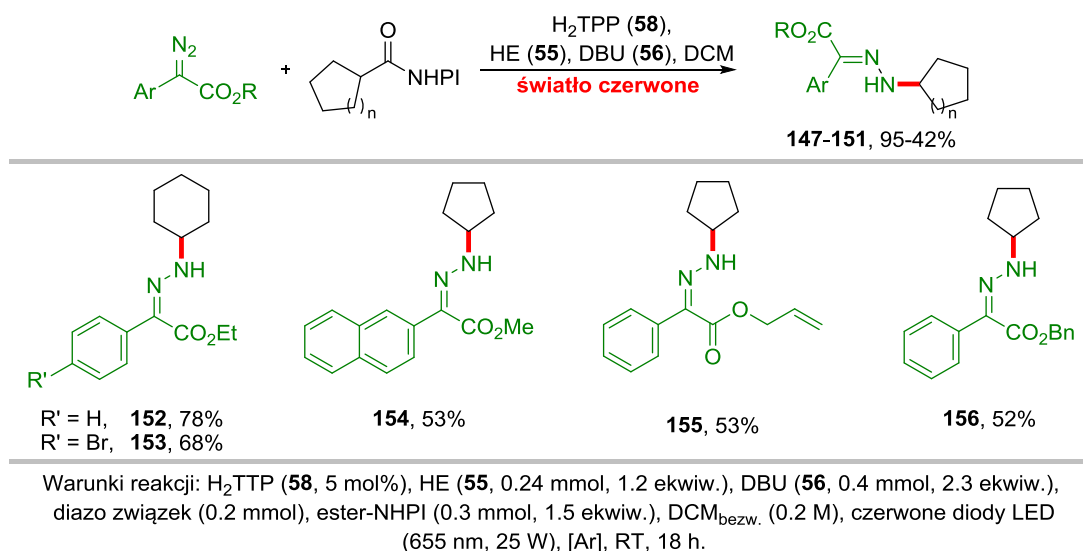
Zaproponowane podejście pozwala na otrzymanie produktów **142**, **144** i **145** z wydajnościami porównywalnymi do warunków Li,⁹¹ jednak w znacznie krótszym czasie i w obecności światła niskoenergetycznego oraz barwnika organicznego. Niewielki spadek wydajności w porównaniu z metodą indukowaną światłem niebieskim zaobserwowałam w przypadku *trans*-anetolu, przy zachowaniu podobnego stosunku *E/Z* produktu **143**. Niestety w związku z ograniczoną rozpuszczalnością pochodnej steroidowej, produkt **146** otrzymałam z niską wydajnością, nawet przy wydłużonym czasie naświetlania.

Zastosowanie H₂TPP pozwala na wydajną syntezę fenantrydyn **147-151** w obecności światła czerwonego (Schemat 39), z wydajnościami lepszymi bądź porównywalnymi z wcześniej opracowaną na świetle niebieskim metodologią Xuana.⁹² Wstępnie określony przeze mnie zakres stosowalności indukowanej promieniowaniem czerwonym metody jest szeroki – reakcji ulegają zarówno diazoalkany akceptorowe, diazomalonian, jak i α -alkilo- α -diazoester. W przypadku α -arylo- α -diazoestrów zaobserwowałam jednak brak selektywności reakcji, co najprawdopodobniej spowodowane jest konkurencyjnym procesem fotosensybilizacji diazo związku i ubocznymi reakcjami następczych karbenów trypletowych. W Zespole XV wykazaliśmy bowiem, że poziom energii trypletowej H₂TPP ($E_T \approx 138$ kJ/mol) jest wystarczający do fotoindukowanego transferu energii do cząsteczek tego typu diazo związków ($E_T \approx 133$ kJ/mol, wartość obliczona przez dr Wojciecha Chaładaję dla α -fenylo- α -diazoocetanu metylu).



Schemat 39. Indukowana światłem czerwonym fotokatalityczna synteza fenantrydyn

Diazo związki mogą być również akceptorami rodników generowanych w cyklu fotokatalitycznym porfiryny inicjowanym absorpcją światła czerwonego. Tezę tę udowodniłam na przykładzie reakcji z udziałem redoks aktywnych estrów ftalimidowych jako prekursorów rodników węglowych oraz α -arylo- α -diazoestrów, prowadzącej do syntezy hydrazonów **147-151** (Schemat 40), uprzednio opracowanej w obecności światła żółtego i różu bengalskiego.¹⁰⁴ Przeprowadzone przeze mnie badania optymalizacyjne wykazały, że dla utrzymania dobrych wydajności reakcji, konieczne jest praktycznie całkowite wyeliminowanie tlenu ze środowiska reakcyjnego. Podobnie, jak w przypadku syntezy fenantrydyn, na wydajność reakcji wpływa konkurencyjny proces fotosensybilizacji.



Schemat 40. Indukowana światłem czerwonym fotokatalityczna synteza hydrazonów

Powyższe wyniki zostały opublikowane w artykule naukowym:

[P3] K. Orłowska, K. Łuczak, P. Krajewski, J. V. Santiago, K. Rybicka-Jasińska, D. Gryko

Chem. Commun. **2023**, DOI: 10.1039/D3CC05174A

Unlocking the Reactivity of Diazo Compounds on Red Light with the Use of Photochemical Tools

5.3.4. Podsumowanie

Celem mojej pracy doktorskiej było wykorzystanie fotochemicznych przemian diazoalkanów i oksadiazolin do opracowania nowych metod tworzenia wiązań C–C w obecności światła widzialnego. W ramach wykonanych przeze mnie badań:

I. Opracowałam fotochemiczną metodę syntezy allenów z α -arylo- α -diazoestrów i sulfidów propargilowych.

Proponowana procedura pozwala na wydajne otrzymywanie wysoce sfunkcjonalizowanych produktów w łagodnych warunkach reakcji bez dodatku katalizatora. Mechanizm transformacji bazuje na *bezpośrednim wzbudzeniu diazo związku* absorbującego światło niebieskie. Generowane w wyniku tego procesu *karbeny singletowe* reagują z sulfidem tworząc ylidy, które ulegają [2,3]-sigmatropowemu przegrupowaniu do allenów.

II. Zbadalam dotychczas nieznaną reaktywność 1,3,4-oksadiazolin w obecności światła widzialnego oraz opracowałam metodę syntezy spirocyklopropanów z ich udziałem.

Zaprojektowana strategia wykorzystuje 1,3,4-oksadiazoliny jako prekursorzy *niestabilizowanych diazo związków* i *karbenów trypletowych*. Zaproponowane podejście polega na aktywacji tych prekursorów na drodze *fotoindukowanego transferu energii* od fotouczulacza o odpowiednim poziomie energii trypletowej. Generowane na skutek *fotosensybilizacji 1,3,4-oksadiazolin* indywidua reagują z elektrofilowymi olefinami prowadząc do spirocyklicznych produktów.

III. Wykazałam, że zastosowanie porfiryny jako katalizatora umożliwia przeprowadzanie transformacji fotoredoks z udziałem diazoalkanów pod wpływem światła czerwonego.

Zrealizowane przeze mnie badania dowodzą, że możliwe jest zastosowanie *niskoenergetycznego światła czerwonego* w przekształceniach, w których *różnorodne strukturalnie diazo związki* pełnią funkcję *prekursorów bądź akceptorów rodników*. Do tego celu, konieczne jest jednak zastosowanie porfiryny - inspirowanego naturą barwnika organicznego, który pochłaniają światło czerwone, a w reakcjach fotokatalitycznych może pełnić funkcję zarówno fotoreduktora, jak i fotoutleniacza. Skuteczność opracowanej strategii

potwierdziłam na przykładzie transformacji prowadzących do tworzenia nowych wiązań C–C i C–N.

Podsumowując, zrealizowane w ramach niniejsze pracy doktorskiej badania znacząco poszerzają stan wiedzy z zakresu fotochemii związków diazoorganicznych oraz 1,3,4-oksadiazolin. Potwierdzają one, że diazo związki oraz 1,3,4-oksadiazoliny są reagentami o interesujących reaktywnościach fotochemicznych, w zależności od mechanizmu reakcji, umożliwiającym dostęp do wielu indywidualnych chemicznych, tj. karbeny, ylidy i rodniki. Indywidua te, jak i same diazo związki jako akceptory rodników, mogą wydajnie uczestniczyć w procesach indukowanych światłem widzialnym, w tym niskoenergetycznym światłem czerwonym. Użyteczność opracowanych przeze mnie strategii wykazałam na przykładzie szeregu przekształceń fotochemicznych, prowadzących do wytworzenia nowych wiązań C–C i C–N z otrzymaniem różnorodnych strukturalnie produktów, także pochodnych substancji biologicznie czynnych. Omówione przeze mnie wyniki eksperymentalne stanowią nie tylko istotny wkład w dostępną wiedzę, ale z pewnością zainspirują naukowców do zgłębiania fotochemii tych reagentów.

5.4. Bibliografia

1. Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.
2. McAtee, R. C.; McClain, E. J.; Stephenson, C. R. J. *Trends Chem.* **2019**, *1*, 111-125.
3. Xuan, J.; Xiao, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828-6838.
4. Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898-6926.
5. Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1-8.
6. Lee, Y.; Kwon, M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 6028-6043.
7. Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102-113.
8. Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77-80.
9. Davies, H. M. L.; Denton, J. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3061-3071.
10. Yang S. *et al. RSC Adv.* **2018**, *8*, 29428-29454.
11. Harada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2021**, *69*, 1170-1178.
12. Mix, K. A.; Aronoff, M.R.; Raines, R.T. *ACS Chem. Biol.* **2016** *11*, 3233-3244.
13. Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003** *103*, 2861-2903.
14. Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091-1160.
15. Regitz, M., Maas, G. *Diazo Compounds: Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, 1986.
16. Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981-10080.
17. Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577-6605.
18. Maas, G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183-190.
19. Rybicka-Jasińska, K.; Ciszewski, Ł. W.; Gryko, D. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1671-1678.
20. Rybicka-Jasińska, K.; Shan, W.; Zawada, K.; Kadish, K. M.; Gryko, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15451-15458.
21. Rybicka-Jasińska, K.; Orłowska, K.; Karczewski, M.; Zawada, K.; Gryko, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6634-6642.
22. Ciszewski, Ł. W.; Rybicka-Jasińska, K.; Gryko, D. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 432-448.
23. Durka, J.; Turkowska, J.; Gryko, D. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, *9*, 8895-8918.
24. Candeias, N.; Afonso, C. A. M. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 763-787.
25. Yang, Z.; Stivanin, M. L.; Jurberg, I. D.; Koenigs, R. M. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6833-6847.
26. Ciamician, G. *Science* **1912**, *36*, 385-394.
27. Alsters, P. L.; Jary, W.; Nardello-Rataj, V.; Aubry, J. -M. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 259-262.
28. Monnerie, N.; Ortner, J. *J. Sol. Energy Eng.* **2001**, *123*, 171-174.

29. Rossen, K.; Poliakoff, M.; George, M. W. *et al. Nat. Chem.* **2015**, *7*, 489-495.
30. Bogdos, M. K.; Pinard, E.; Murphy, J. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2035-2064.
31. Nicewicz, D. A.; Nguyen, T. M. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355-360.
32. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.
33. Pitre, S. P.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1717-1751.
34. Strieth-Kalthoff, F.; James, M. J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190-7202.
35. Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. *Chem.* **2020**, *6*, 1888-1903.
36. Constantin, T.; Zanini, M.; Regni, A.; Sheikh, N. S.; Juliá, F.; Leonori, D. *Science* **2020**, *367*, 1021-1026.
37. Bonciolini, S.; Noël, T.; Capaldo, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200417.
38. Hopkinson, M. N.; Sahoo, B.; Li, J. -L.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3874-3886.
39. Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035-10074.
40. Qian, L.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 3487-3506.
41. Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 560-572.
42. Moss, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 267-272.
43. Platz, M. S.; Huang, H.; Ford, F.; Toscano, J. *Pur. App. Chem.* **1997**, *69*, 803-807.
44. Warkentin, J. *J. Chem. Soc. Perkin I.* **2000**, 2161-2169.
45. Majchrzak, M. W.; Bekhazi, M.; Tse-Sheepy, I.; Warkentin, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1842-1845.
46. Jurberg, I. D.; Davies, H. M. L. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5112-5118.
47. Sripati, J.; Chao, P.; Empel, C.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 13271-1379.
48. Orłowska, K.; Łuczak, K.; Krajewski, P.; Santiago, J. V.; Rybicka-Jasińska, K.; Gryko, D. *Chem. Commun.* **2023**, 10.1039/D3CC05174A.
49. Gillingham, D.; Fei, N. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4918-4931.
50. Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704-724.
51. Empel, C.; Patureau, F. W.; Koenigs, R. M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11316-11322.
52. Stivanin, M. L.; Fernandes, A. A. G.; da Silva, A. F.; Okada, C. Y.; Jurberg, I. D. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1106-1111.
53. Okada, C. Y.; dos Santos, C. Y.; Jurberg, I. D. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131316.
54. He, F.; Li, F.; Koenigs, R. M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1240-1246.
55. Huo, C. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9494-9498.
56. Huo, C. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 394-398.
57. Jana, S.; Yang, Z.; Li, F.; Empel, C.; Ho, J.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5562-5566.
58. Empel, C.; Jana, S.; Pei, C.; Nguyen, T. V.; Koenigs, R. M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7225-7229.

59. Empel, C.; Verspeek, D.; Jana, S.; Koenigs, R. M. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4716-4722.
60. Zhang, Y.; Wang, J. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 941-953.
61. Oost, R.; Neuhaus, J.D.; Merad, J.; Maulide, N. Sulfur Ylides in Organic Synthesis and Transition Metal Catalysis. In: Gessner VH, ed. *Modern Ylide Chemistry: Applications in Ligand Design, Organic and Catalytic Transformations*, Springer International Publishing, 2018, 73-115.
62. Padwa, A.; Hornbuckle, S. F. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 263-309.
63. Hommelsheim, R.; Guo, Y.; Yang, Z.; Empel, C.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1203-1207.
64. Yang, J.; Wang, J.; Huang, H.; Qin, G.; Jiang, Y.; Xiao, T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2654-2657.
65. Li, W. -S.; Zhang, J.; Lu, S.; Cheng, G.; Wan, W. -J.; Wang, L. -X. *Tetrahedron Lett.* **2023**, *122*, 154506.
66. Davies, P. W.; Albrecht, S. J. -C.; Assanelli, G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1276-1279.
67. Holzwarth, M. S.; Alt, I.; Plietker, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5351-5354.
68. Yang, Z.; Guo, Y.; Koenigs, R. M. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 6703-6706.
69. Li, F.; He, F.; Koenigs, R. M. *Synthesis* **2019**, *51*, 4348-4358.
70. Jana, S.; Yang, Z.; Pei, C.; Xu, X.; Koenigs, R. M. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 10129-10134.
71. He, F.; Pei, C.; Koenigs, R. M. *Chem. Comm.* **2020**, *56*, 599-602.
72. Kobayashi, S.; Jørgensen, K. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2002.
73. Guo, Y.; Nguyen, T. V.; Koenigs, R. M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8814-8818.
74. Niu, J. -L.; Song, M.-P. *et al. Synthesis* **2019**, *51*, 889-898.
75. Guo, Y.; Empel, C.; Pei, C.; Atodiresei, I.; Fallon, T.; Koenigs, R. M. *Org Lett.* **2020**, *22*, 5126-5130.
76. He, F.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4881-4884.
77. Li, Z.; Boyarskikh, V.; Hansen, J. H.; Autschbach, J.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15497-15504.
78. Zhang, Z. *et al. Org. Lett.* **2015**, *17*, 5124-5127.
79. Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 2193-2256.
80. Bernardim, B.; Hardman-Baldwin, A. M.; Burtoloso, A. C. B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 13311-13314.
81. Meng, J.; Ding, W. -W.; Han, Z. -Y. *Org Lett.* **2019**, *21*, 9801-9805.
82. Liu, J.; Li, M. -M.; Qu, B. -L.; Lu, L. -Q.; Xiao, W. -J. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2031-2034.
83. Wang, C.; Wang, Z.; Yang, J.; Shi, S. -H.; Hui, X. -P. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4440-4443.
84. Li, M. -M.; Wei, Y.; Liu, J.; Chen, H. -W.; Lu, L. -Q.; Xiao, W. -J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14707-14713.
85. Lu, L. -Q.; Xiao, W. -J. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 133-137.

86. Xiao, T.; Mei, M.; He, Y.; Zhou, L. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8865-8868.
87. Huang, X.; Webster, R. D.; Harms, K.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12636-12642.
88. Ciszewski, Ł. W.; Durka, J.; Gryko, D. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7028-7032.
89. Su, Y. -L.; Liu, G. -X.; Liu, J. -W.; Tram, L.; Qiu, H.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13846-13855.
90. Li, F.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 7526-7529.
91. Liu, Y.; Zhu, K.; Zhao, J.; Li, P. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6834-6838.
92. Ye, H. -B.; Zhou, X. -Y.; Li, L.; He, X. -K.; Xuan, J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6018-6023.
93. Zhou, L. et al. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2018**, *355*, 220-225.
94. Nagode, S. B.; Kant, R.; Rastogi, N. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6249-6254.
95. Wang, Z.; Herraiz, A. G.; Del Hoyo, A. M.; Suero, M. G. *Nature* **2018**, *554*, 86-91.
96. Li, J.; Lu, X. -C.; Xu, Y.; Wen, J. -X.; Hou, G. -Q.; Liu, L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9621-9626.
97. Li, X.; Golz, C.; Alcarazo, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 6943-6948.
98. Dong, J. -Y.; Wang, H.; Mao, S.; Wang, X.; Zhou, M. -D.; Li, L. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2133-2139.
99. Zhu, S.; Li, F.; Empel, C.; Jana, S.; Pei, C.; Koenigs, R. M. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3149-3154.
100. Rybicka-Jasińska, K.; Wdowik, T.; Łuczak, K.; Wierzba, A. J.; Drapała, O.; Gryko, D. *ACS Org. Inorg. Au.* **2022**, *2*, 422-426.
101. Sarabia, F. J.; Ferreira, E. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2865-2868.
102. Sarabia, F. J.; Li, Q.; Ferreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11015-11019.
103. Holmberg-Douglas, N.; Onuska, N. P. R.; Nicewicz, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 7425-7429.
104. Chan, C. -M.; Xing, Q.; Chow, Y. -C.; Hung, S. -F.; Yu, W. -Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8037-8043.
105. Ma, M.; Hao, W.; Ma, L.; Zheng, Y.; Lian, P.; Wan, X. *Org. Lett.* **2018**, 5799-5802.
106. Xiao, T.; Li, L.; Lin, G.; Mao, Z. -W.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4232-4235.
107. Pramanik, M. M. D.; Nagode, S. B.; Kant, R.; Rastogi, N. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7369-7373.
108. Liu, Y.; Dong, X.; Deng, G.; Zhou, L. *Sci. China Chem.* **2016**, *59*, 199-202.
109. El-Saidi, M.; Kassam, K.; Pole, D. L.; Tadey, T.; Warkentin J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8751-8752.
110. Aasmul, M.; Heimgartner, H.; Mloston, G. 2,2-Dimethoxy-5,5-Dimethyl- Δ^3 -1,3,4-Oxadiazoline. *Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette, L. A., Ed.; Wiley, 2012.
111. Warkentin, J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *118*, 3191-3192.
112. Platz, M. S. et al. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4456-4464.

113. Majchrzak, M. W.; Bekhazi, M.; Tse-Sheepy, I.; Warkentin, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1842-1845.
114. Hoffmann, R. W.; Luthardt, H. J. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3861-3871.
115. Ley, S. V. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16602-16605.
116. Ley, S. V. *et al. J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15558-15568.
117. Ley, S. V. *et al. Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11685-11688.
118. Chen, Y.; Blakemore, D. C.; Pasau, P.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6569-6572.
119. Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandan, E.; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067-3126.
120. Hashmi, A. S. K. *Modern Allene Chemistry*, WILEY- VCH, 2008.
121. Yang, W.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2941-2955.
122. Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829-2871.
123. Davies, P. W.; Albrecht, S. J. -C.; Assanelli, G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1276-1279.
124. Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Claxton, E. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 46-48.
125. Jia, S.; Sletten, E. M. *ACS Chem. Biol.* **2022**, *17*, 3255-3269.

6. Streszczenie w języku polskim

Związki diazoorganiczne są powszechnie stosowane w syntezie prostych i złożonych struktur, w tym produktów farmaceutycznych. W zależności od sposobu aktywacji, mogą być one źródłem karbenów, metalokarbenów, ylidów lub rodników. Z uwagi na niską stabilność prostych diazoalkanów, do reakcji z ich udziałem konieczne jest użycie prekursorów, np. 1,3,4-oksadiazolin. Niestety, fotoliza pod wpływem światła UV bądź termoliza diazo związków w obecności różnych substratów zachodzi często w sposób nioselektywny. Z kolei obecność metali w reakcjach przebiegających przez stadium metalokarbenu, powoduje, że są one niekorzystne do zastosowania w przemyśle farmaceutycznym. Obecnie dużym zainteresowaniem cieszą się transformacje diazo związków zachodzące w obecności światła widzialnego, lecz dostępne metody są wciąż nieliczne i ograniczają się do zastosowania jedynie stabilizowanych pochodnych.

Celem mojej pracy doktorskiej było wykorzystanie fotochemicznych przemian diazoalkanów i oksadiazolin do opracowania nowych metod tworzenia wiązań C–C w obecności światła widzialnego. W pierwszej części moich badań opracowałam fotochemiczną metodę syntezy allenów z α -arylo- α -diazo-estrów i sulfidów propargilowych. Eksperymenty mechanistyczne potwierdzają, że powstałe w wyniku bezpośredniego wzbudzenia diazo związków karbeny singletowe odgrywają istotną rolę w mechanizmie reakcji. Następnie, zbadalam dotychczas nieznaną reaktywność 1,3,4-oksadiazolin w obecności światła widzialnego oraz opracowałam metodę syntezy spirocyklopropanów z ich udziałem. Zaproponowana strategia zakłada, że na skutek fotoindukowanego transferu energii do cząsteczek 1,3,4-oksadiazolin, generowane są zarówno diazoalkany, jak i karbeny trypletowe. W ostatniej części moich badań wykazałam, że zastosowanie porfiryny jako katalizatora fotoredoks umożliwia przeprowadzanie indukowanych światłem czerwonym transformacji z udziałem diazoalkanów, w których pełnią one rolę prekursorów bądź akceptorów rodników. Użyteczność zaprojektowanego podejścia przedstawiłam na przykładzie syntezy oksymów, fenantrydyn oraz hydrazonów.

Zrealizowane przeze mnie badania dowodzą, że diazo związki oraz 1,3,4-oksadiazoliny są reagentami o interesujących reaktywnościach fotochemicznych, które w zależności od mechanizmu reakcji, umożliwiają dostęp do wielu indywidualnych związków chemicznych, tj. karbeny, ylidy i rodniki.

7. Streszczenie w języku angielskim/ Abstract in English

Diazo compounds are versatile reagents commonly applied in the synthesis of small molecules and complex structures, and even pharmaceuticals. Depending on the activation mode, they serve as precursors of various reactive intermediates such as carbenes, metal carbenes, ylides and radicals. Due to low stability, simple diazoalkanes should, however, be generated *in situ* from stable precursors, e.g. 1,3,4-oxadiazolines. Although thermolysis and UV light-mediated photolysis of diazo compounds in the presence of diverse substrates are well known approaches, these reactions generally occur with low selectivity. On the other hand, presence of even traces of metals in products obtained via metal-catalyzed methods limits their application in pharmaceutical industry. Taking into consideration the benefits arising from light-induced strategies, such transformations of diazo compounds bring the attention of organic chemists. Nevertheless, already established methods are limited and mostly targeted at stabilized diazoalkanes.

The aim of this thesis is the design of visible light-induced transformations of diazo compounds and 1,3,4-oxadiazolines leading to new C–C bonds formation. In the first part of my work, I proposed a photochemical allene synthesis from α -aryl- α -diazoesters and propargyl sulfides. Mechanistic experiments confirm that singlet carbenes generated via direct photolysis of diazo compounds are the key intermediates. Next, I have explored yet unknown reactivity of 1,3,4-oxadiazolines upon visible light irradiation. The developed activation mode relies on photoinduced energy transfer from photocatalyst to 1,3,4-oxadiazoline, upon which both triplet carbenes and diazoalkanes are generated. Within this part of my work, I illustrated the utility of proposed activation method with spirocyclopropane synthesis in the presence of electrophilic olefins. Finally, I demonstrated that with the use of porphyrins as photoredox catalysts diazo compounds undergo photochemical transformations under red light irradiation, within which they can serve as precursors or acceptors of reactive intermediates. This was evidenced with the photocatalytic synthesis of oximes, phenantridines and hydrazones.

In summary, I have shown that diazo compounds and 1,3,4-oxadiazolines are reagents of distinct photochemical reactivities, which depending on activation mode give access to various reactive species e.g. carbenes, ylides or radicals.

8. Publikacje przeglądowe i oryginalne

9. Oświadczenia autorów publikacji

CATALYTIC SCIENCE SERIES — VOL. 18

Series Editor: Graham J. Hutchings

Photoorganocatalysis in Organic Synthesis

edited by

Maurizio Fagnoni

Stefano Protti

Davide Ravelli

 World Scientific



Copyright of the works in this eBook is vested with World Scientific Publishing. The following eBook is allowed for author review only and may not be resold, copied, further disseminated, or hosted on any other third party website or repository without the copyright holders' written permission.

<http://www.worldscientific.com/worldscibooks/10.1142/q0180>

For any queries, please contact rights@wspc.com.

Photoorganocatalysis in Organic Synthesis

CATALYTIC SCIENCE SERIES

ISSN 1793-1398 (Print)

ISSN 2399-4495 (Online)

Series Editor: Graham J. Hutchings (*Cardiff University*)

Catalysis is at the forefront of the chemical industry and is essential to many fields in the chemical sciences. This series explores all aspects of catalysis in authored and edited volumes drawing on expertise from around the globe in a focussed manner. Volumes are accessible by postgraduate students and professionals in academia and industry.

Published

- Vol. 18 *Photoorganocatalysis in Organic Synthesis*
edited by Maurizio Fagnoni, Stefano Protti and Davide Ravelli
- Vol. 17 *Hydroprocessing Catalysts and Processes:
The Challenges for Biofuels Production*
edited by Bo Zhang and Duncan Seddon
- Vol. 16 *Electro-Catalysis at Chemically Modified Solid Surfaces*
by Jacques Simonet
- Vol. 15 *Noble Metal Noble Value: Ru-, Rh-, Pd-catalyzed Heterocycle Synthesis*
edited by Xiao-Feng Wu
- Vol. 14 *Enantioselective Titanium-Catalysed Transformations*
by H el ene Pellissier
- Vol. 13 *Gold Catalysis: An Homogeneous Approach*
edited by F. Dean Toste and V eronique Michelet
- Vol. 12 *Catalysis by Ceria and Related Materials (Second Edition)*
edited by A. Trovarelli and P. Fornasiero
- Vol. 11 *Supported Metals in Catalysis (Second Edition)*
by J. A. Anderson
- Vol. 10 *Concepts in Syngas Manufacture*
by J. Rostrup-Nielsen and L. J. Christiansen
- Vol. 9 *Deactivation and Regeneration of Zeolite Catalysts*
edited by M. Guisnet and F. R. Ribeiro

More information on this series can be found at <http://www.worldscientific.com/series/css>

(Continued at end of book)

CATALYTIC SCIENCE SERIES — VOL. 18

Series Editor: Graham J. Hutchings

Photoorganocatalysis in Organic Synthesis

edited by

Maurizio Fagnoni

Stefano Protti

Davide Ravelli

University of Pavia, Italy

PHOTOORGANOCATALYSIS IN ORGANIC SYNTHESIS
<http://www.worldscientific.com/worldscibooks/10.1142/q0180>

©World Scientific Publishing Company. For author review only. No further distribution is allowed.

 **World Scientific**

NEW JERSEY • LONDON • SINGAPORE • BEIJING • SHANGHAI • HONG KONG • TAIPEI • CHENNAI • TOKYO

Published by

World Scientific Publishing Europe Ltd.

57 Shelton Street, Covent Garden, London WC2H 9HE

Head office: 5 Toh Tuck Link, Singapore 596224

USA office: 27 Warren Street, Suite 401-402, Hackensack, NJ 07601

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Names: Fagnoni, Maurizio, editor. | Protti, Stefano, 1979– editor. | Ravelli, Davide, 1984– editor.

Title: Photoorganocatalysis in organic synthesis / edited by Maurizio Fagnoni (University of Pavia, Italy), Stefano Protti (University of Pavia, Italy) and Davide Ravelli (University of Pavia, Italy).

Description: New Jersey : World Scientific, 2018. | Series: Catalytic science series ; volume 18 | Includes bibliographical references.

Identifiers: LCCN 2018040371 | ISBN 9781786346049 (hc : alk. paper)

Subjects: LCSH: Organic compounds--Synthesis. | Photocatalysis.

Classification: LCC QD262 .P46 2018 | DDC 547/.215--dc23

LC record available at <https://lcn.loc.gov/2018040371>

British Library Cataloguing-in-Publication Data

A catalogue record for this book is available from the British Library.

Copyright © 2019 by World Scientific Publishing Europe Ltd.

All rights reserved. This book, or parts thereof, may not be reproduced in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or any information storage and retrieval system now known or to be invented, without written permission from the publisher.

For photocopying of material in this volume, please pay a copying fee through the Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA. In this case permission to photocopy is not required from the publisher.

For any available supplementary material, please visit
<https://www.worldscientific.com/worldscibooks/10.1142/Q0180#t=suppl>

Desk Editors: Herbert Moses/Jennifer Brough/Shi Ying Koe

Typeset by Stallion Press
Email: enquiries@stallionpress.com

Printed in Singapore

Preface

The use of catalysts in organic synthesis is mandatory for the development of frontier research in academy and industry. Nowadays, catalysis has been actually monopolized by the use of metal catalysts able to activate several X – Y bonds in organic molecules [1–4]. The main drawbacks in the use of these metals is their high cost and their toxicity, with their removal from the desired compounds being a critical issue, if a pharmaceutical derivative is finally prepared. A way to circumvent such problem is to avoid the use of metal derivatives and promote the reaction by a substoichiometric quantity of an organic compound. As a matter of fact, organocatalysis has been growing at a regular pace in the last 10 years, in turn allowing the development of enantioselective processes. It is rather difficult to summarize the role that organocatalysts, such as amines, alkaloids, peptides, NHC carbenes, ureas and thioureas, alcohols, phenols, carboxylic and chiral Brønsted acids, have in synthetic planning [5–12]. The main drawback in this case, however, is the huge amount of the organic compound required (compared to commonly used metal complexes), that limited its application in industry.

A different catalytic approach is that of photocatalysis. The meaning and the use of photocatalysis dramatically changed in the last years. More than 10 years ago, a photocatalytic reaction was

strictly related to a handful of processes, notably water splitting, photodepollution, or artificial photosynthesis. Indeed, only inorganic derivatives were previously dubbed as photocatalysts, titanium dioxide being the most famous and most employed one. The definition of photocatalyst, however, dramatically changed when photocatalytic processes were applied to organic synthesis. Actually, according to the IUPAC definition, the photocatalyst is a: “Catalyst able to produce, upon absorption of light, chemical transformations of the reaction partners. The excited state of the photocatalyst repeatedly interacts with the reaction partners forming reaction intermediates and regenerates itself after each cycle of such interactions” [13].

This definition, however, fits well even for organic molecules, acquiring the role of photoorganocatalysts (**POCs**). Ten years ago, the use of **POCs** was quite limited and mainly involved aromatic ketones, some quinones, and cyanoaromatics [14]. Nevertheless, with the dramatic advancement of photocatalysis in recent years, the use of **POCs** became more and more important and new organic derivatives were designed for this purpose, or other common derivatives (e.g. dyes) acquired a new role in photochemical reactions [14–26].

The recent impressive development in the use of **POCs** in organic synthesis well justify the publication of this book. The aim of this volume is to assimilate the photocatalyzed organic processes having a synthetic significance, where an organic molecule acts as the photocatalyst.

The chapters are organized according to the class of the **POC** used. Each chapter will start with a brief summary on the photo-physical characteristics of the analyzed **POCs**, and selected representative synthetic applications will ensue. The recent publications in the field (mainly in the last 10 years) have been collected, though some “old” seminal papers have been quoted as well.

The classes of **POCs** considered are: simple (aromatic) ketones and aldehydes (Chapter 1), quinones (Chapter 2), along with unfunctionalized aromatics and cyano(hetero)aromatics (Chapter 3).

As pointed out in the literature, most of the **POCs** employed are heteroaromatics. Thus, the use of sulfur (methylene blue (**MB**))

or thiapyrylium salts, Chapter 4), oxygen (pyrylium salts, Eosin Y, fluorescein, rhodamine, and Rose Bengal (**RB**), Chapters 5–7), and nitrogen (porphyrins, acridinium salts, imides, BODIPY, Chapters 8–10) heterocycles will come next. The last two chapters will be devoted to the applications of photoorganocatalysis in polymerizations (Chapter 11) and under flow conditions (Chapter 12). The structure of the main organic compounds acting as **POCs** is depicted in Chart 1.

In the majority of cases, photoorganocatalyzed reactions were quoted when the **POC** was present in a substoichiometric amount (usually in less than 30% mol quantity). Reactions carried out in the presence of a metal-based or a further organocatalyst (dual catalysis) [27] have been quoted as well, provided that the **POC** was uniquely responsible for light absorption.

On the other hand, photochemical processes where the organic molecule plays a different role were not included in this book. Accordingly, the following reactions will be not treated here:

- when the organic molecule forms an electron donor-acceptor (EDA) complex that is responsible for light absorption, but then the reaction causes the consumption of the starting organic compound (see Ref. [28] for example).
- when the (chiral) organic molecule is able to complex any photoreactive species, but not able to absorb the light itself (see Ref. [29] for example).
- when the organic molecule allowed for a photochemical reaction to occur and was involved in a catalytic cycle, but did not absorb light (e.g. thiols or disulfides, see Ref. [30]).

As for the above and according to the IUPAC definition, the type of reactions that can be promoted by a **POC** are gathered in Scheme 1.

The first process is a direct hydrogen atom transfer, where the excited **POC** (**POC***) is able to cleave homolytically a C–H bond from a hydrogen donor (R–H) and a carbon-centered radical chemistry results (path a). This reaction is photoorganocatalyzed by

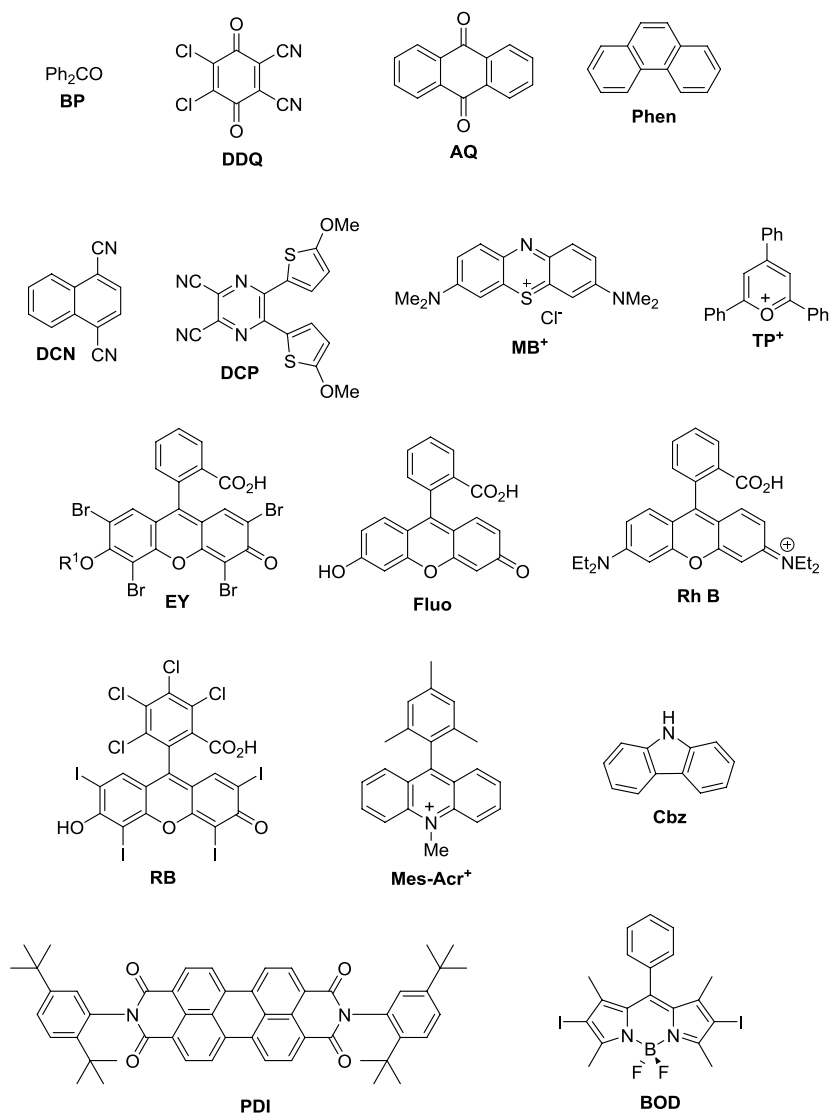


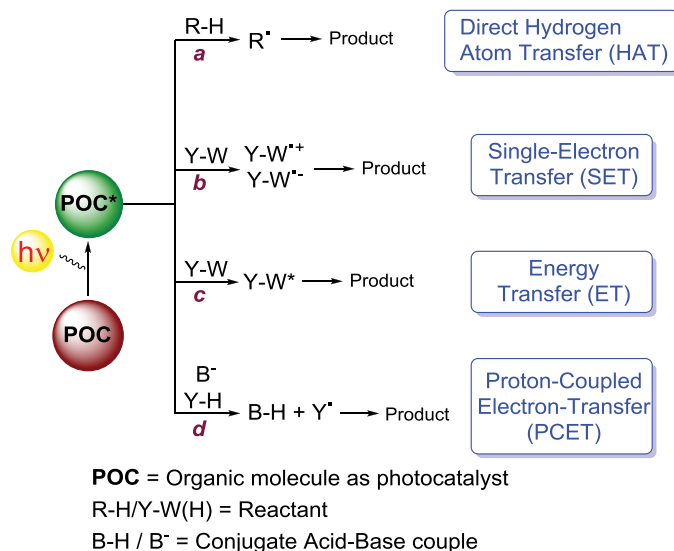
Chart 1. Main POCs used in organic synthesis and discussed in this book.

BP = Benzophenone; **DDQ** = 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone; **AQ** = Anthraquinone; **Phen** = Phenanthrene; **DCN** = 1,4-Dicyanonaphthalene; **DCP** = 5,6-Bis(5-methoxythiophen-2-yl)pyrazine-2,3-dicarbonitrile; **MB⁺** = Methylene blue; **TP⁺** = 2,4,6-triphenylpyrylium salt; **EY** = Eosyn Y; **Fluo** = Fluorescein; **Rh B** = Rhodamine B; **RB** = Rose Bengal; **Mes-Acr⁺** = 9-mesityl-10-methylacridinium ion; **Cbz** = Carbazole; **PDI** = *N,N*-bis(2,5-di-*tert*-butylphenyl)perylene-3,4,9,10-tetracarboxydiimide; **BOD** = 2,6-Diiodo-1,3,5,7-tetramethyl-8-phenyl-4,4-difluoroboradiazaindacene.

Table 1. Selected photophysical and electrochemical data of **POCs** depicted in Chart 1.

	λ_{abs}^a (ϵ^b)	Φ_F^c	τ_S ns ^d	Φ_T^e	τ_T μ s ^f	E_{OX}^0 (POC ^{•+} / POC) ^g	E_{RED}^0 (POC / POC ^{•-}) ^h	E_{OX}^* (POC ^{•+} / POC [*]) ⁱ	E_{RED}^* (POC [*] / POC ^{•-}) ^j
BP	335	—	0.008	1	≤1	+2.39	-1.72	-0.61	+1.28
DDQ	330	—	—	1	—	—	+0.49	—	+3.18
AQ	326	—	—	1	3200	—	-0.96	—	+1.77
Phen	300	0.16	—	0.83	—	+1.50	-2.44	-2.1	+1.14
DCN	<350	—	10.3	—	—	—	-1.27	—	+2.30
DCP	<550	—	—	—	—	—	-1.45	—	+1.99
MB ⁺	610 (90000)	—	<1	0.52	32	+1.13	-0.30	-0.68	+1.60
TP ⁺	368	0.58	4.38	0.42	—	—	-0.32	—	+2.02
EY	539 (60800)	0.48	2.1	0.32	25	+0.76	-1.08	-1.11	+0.83
Fluo	491	0.93	4.73	0.03	—	+0.83	-1.22	-1.55	+1.25
Rh B	550	0.58	2.45	—	—	+0.91	-0.96	-1.31	+1.25
RB	549	0.09	0.50	0.77	—	+0.84	-0.96	-0.96	+0.81
Mes-Acr ⁺	425	<0.08	6	0.38	—	—	-0.49	—	+2.06
Cbz	330 (4250)	0.38	16.1	0.36	170	+1.16	—	—	—
PDI	526 (80000)	0.97	3.8	<10 ⁻³	140	+1.65	-0.53	—	—
BOD	529 (89000)	0.03	0.13	0.97	220	+1.13	—	—	—

Notes: ^aMaximum of the lowest energy absorption band (nm). ^bMolar absorption coefficient (M⁻¹ cm⁻¹). ^cFluorescence quantum yield. ^dLifetime of lowest singlet excited state S₁. ^eQuantum yield for triplet formation. ^fLifetime of the lowest triplet excited state T₁. ^gGround state oxidation potential (V vs SCE). ^hGround state reduction potential (V vs SCE). ⁱOxidation potential in the excited state (V vs SCE). ^jReduction potential in the excited state (V vs SCE).



Scheme 1. Types of photoorganocatalyzed reactions discussed in this book.

(aromatic) ketones and quinones, since they have an excited state that resembles an alkoxy radical. A back-hydrogen transfer from the catalysts to a reactive species is mandatory in order to close the catalytic cycle. In most cases, the process is not efficient and requires a huge amount (up to equimolar) of the **POC** to take place. The preferred pathway is, however, that of single electron transfer (path b), nowadays known as photoredox catalysis. Here **POC*** may donate or accept an electron from an organic compound **Y-W** to generate the corresponding radical anion (**Y-W**^{•-}) or cation (**Y-W**^{•+}), respectively. A radical ion chemistry may then occur, albeit, in most cases, the fragmentation of the radical ion generates again a reactive radical. Most of the **POCs** are able to promote this reaction and a back-electron transfer is mandatory for **POC** regeneration. Depending on the oxidation (or the reduction) potential of **Y-W**, it is possible to choose a suitable **POC** that matches the redox properties of **POC*** (see Table 1), rendering the electron transfer feasible. A particular case is that of energy transfer processes (path c), where the

POC has the role of a photosensitizer, and this is the only case where the reaction involves the excited state of the organic substrate. In some instances, a radical may be formed by a proton-coupled electron transfer (PCET), and as a result a formal hydrogen atom abstraction from a Y–H bond may take place [31]. For the simplicity of the reader we collected in Table 1 some photophysical and electrochemical data of the **POCs** depicted in Chart 1.

We hope that this book will inspire and guide your future research!

Maurizio Fagnoni, Stefano Protti and Davide Ravelli
PhotoGreen Lab, University of Pavia
April 18, 2018

References

- [1] Brandsma L.; Vasilevsky, S. F.; Verkruijsse, H. D. *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1999**.
- [2] Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, **2000**.
- [3] Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723–6737.
- [4] Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764.
- [5] Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.
- [6] Berkessel, A.; Groeger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [7] MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [8] Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171.
- [9] Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189.
- [10] Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774–793.
- [11] Ed., North, M. *Sustainable Catalysis: Without Metals or Other Endangered Elements, Parts 1 and 2*, Vol. 41, RSC Green Chemistry Series, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2016.
- [12] Qin, Y.; Zhu, L.; Luo, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9433–9520.
- [13] <https://goldbook.iupac.org/html/P/PT07446.html>.

- [14] Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albini, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725–2756.
- [15] Ravelli, D.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1999–2011.
- [16] Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 97–113.
- [17] Nicewicz, D. A.; Hamilton, D. S. *Synlett* **2014**, *25*, 1191–1196.
- [18] Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059–6071.
- [19] Hari, D. P.; Koenig, B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688–6699.
- [20] Pérez-Ruiz, R.; Jiménez, M. C.; Miranda, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1359–1368.
- [21] Nicewicz, D. A.; Nguyen, T. M. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355–360.
- [22] Lerch, S.; Unkel, L.-N.; Wienefeld, P.; Brasholz, M. *Synlett* **2014**, *25*, 2673–2680.
- [23] (a) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166; (b) Zeitler, K. in *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*, Ed., Stephenson, C. R. J., Yoon, T. P., MacMillan, D. W. C. Wiley-VCH, Weinheim, **2018**, pp 159–232; (c) Sideri, I. K.; Voutyritsa, E.; Kokotos, C. G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4596–4614; (d) Li, R.; Byun, J.; Huang, W.; Ayed, C.; Wang, L.; Zhang, K. A. I. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4735–4750; (e) Bogdos, M. K.; Pinard, E.; Murphy, J. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2035–2064; (f) Wang, Y.; Li, Y.; Jiang, X. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2208–2242.
- [24] Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8636–8640.
- [25] Majek, M.; von Wangelin, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2316–2327.
- [26] Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9850–9913.
- [27] Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035–10074.
- [28] Arceo, E.; Bahamonde, A.; Bergonzini, G.; Melchiorre, P. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2438–2442.
- [29] Vallavoju, N.; Selvakumar, S.; Pemberton, B. C.; Jockusch, S.; Sibi, M. P.; Sivaguru, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5446–5451.
- [30] Hager, D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16986–16989.
- [31] Gentry, E. C.; Knowles, R. R. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1546–1556.

About the Editors



Stefano Protti (born in 1979) completed his Ph.D. in Pavia (2007) focusing on photochemical arylations via phenyl cations. He was a postdoctoral fellow at the LASIR laboratory (Lille, France) and at the iBitTec-S Laboratory (CEA Saclay, France). Since 2015, he has been Senior Researcher at the University of Pavia, Italy. His research is mainly focused on the development and the optimization of photochemical arylation processes under ecosustainable conditions. Stefano Protti is currently a co-author of more than 90 articles and reviews, 11 chapters in multiauthored books and the book *Paradigms in Green Chemistry and Technology* (2016, Springer IK, with Angelo Albini).



Davide Ravelli is currently a researcher at the PhotoGreen Lab of the University of Pavia. His main research interests are in the frame of photochemical reactions and attending applications in various fields, particularly in organic synthesis. He is highly interested in the discovery of methods for the facile generation of valuable intermediates (mainly radicals). In the last years, he has been deeply involved in the study

of decatungstate-mediated photocatalyzed reactions (particularly, those involving a Hydrogen Atom Transfer — HAT — step). His experimental activity is supplemented by theoretical work (exploiting quantum chemical calculations), aimed at the rationalization of the processes under investigation.



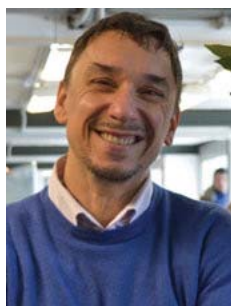
Maurizio Fagnoni graduated at Pavia (Italy) under the supervision of Prof. Angelo Albini. He is currently an Associate Professor at the Department of Chemistry of the University of Pavia (PhotoGreen Lab). He is interested on the development of eco-sustainable processes induced by irradiation of UV/visible light. In particular, his research is mainly focused on the discovery of methods for the facile generation

of valuable intermediates (radicals, diradicals, radical ions, and cations) to be used in synthesis or for technological application (photolithography as well as biological application). He is recently a co-author of the book *Photochemically-Generated Intermediates in Synthesis*.

About the Contributors



Manuel Anselmo, born in Genova on 17/02/1990, achieved his Bachelor in Chemistry (110/110 cum laude) in 2012 (Prof. Renata Riva). Then, he achieved his Master (110/110) in 2015 (Prof. Renata Riva) after an Internship in Germany, Düsseldorf (Prof. Thomas J. J. Müller). He is currently a Ph.D. student in University of Genova under the supervision of Prof. Andrea Basso, having recently returned in Italy after an internship in Germany, Regensburg (Prof. Burkhard König).



Andrea Basso graduated from the University of Genova in 1995 (Prof. Giuseppe Guanti), and then received his Ph.D. in 2000 working on Solid Phase Chemistry under the supervision of Prof. Mark Bradley (University of Southampton, UK). In 2001, he worked as a Postdoctoral-Fellow at the University of Basel in the group of Prof. Beat Ernst, and then moved back to the University of Genova, where he became Assistant Professor in 2005 and Associate Professor in 2015. His scientific interests are focused mainly on novel synthetic methodologies based on multicomponent reactions and photochemistry.



Aude-Héloïse Bonardi is a Graduated Engineer (equivalent to a M.S. degree) in Formulation Science from the Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse (ENSCMu, France), and also received a master degree in Material Science for the University of Haute-Alsace (Mulhouse, France). She is now a Ph.D. student in the group of Prof. Jacques Lalevée at the Institut de Science des Matériaux de Mulhouse (IS2M, France). Her research interests focus on the design of new photoinitiators for radical photopolymerizations under soft irradiation conditions and applications in 3D printing. She already co-authored 2 publications (international journals).

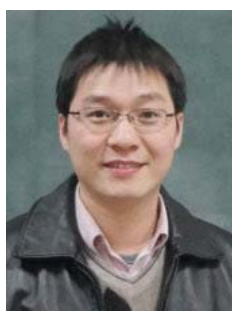


Sergio M. Bonesi was born in Argentina and obtained his M.Sc. degree from the University of Buenos Aires in 1988. He obtained his Ph.D. degree from the University of Buenos Aires in 1996, under the supervision of Prof. Dr. Rosa Erra Balsells. After a Postdoctoral stage under the supervision of Prof. Angelo Albini at the University of Pavia, he returned to Argentina and worked with Prof. Dr. R. Erra Balsells in the area of photochemistry of heteroaromatic compounds. He is currently Associate Professor of Organic Chemistry at the Department of Organic Chemistry, FCEyN, University of Buenos Aires. His interests are in the areas of photoinduced rearrangement reactions, synthetic photochemistry, and steady-state and time-resolved spectroscopies. He is devoted to studying photoreactions in confined media.



Paola Ceroni is Full Professor at the University of Bologna. In 1998, she obtained her Ph.D. degree in Chemical Sciences at the University of Bologna, after a period in the United States (Prof. Allen J. Bard's laboratory). Current research is focused on photochemistry and

electrochemistry of supramolecular systems and nanocrystals. Her research on luminescent silicon nanocrystals was funded by an ERC Starting Grant PhotoSi and an ERC Proof of Concept SiNBiosys. She is fellow of the Royal Society of Chemistry. She is co-author of 190 scientific papers and of a book entitled *Photochemistry and Photophysics: Concepts, Research, Applications*.



Jia-Rong Chen completed his Ph.D. studies under the supervision of Prof. Wen-Jing Xiao at the Central China Normal University (CCNU) (2009). He has worked as a Humboldt Postdoctoral fellow with Prof. Carsten Bolm at the RWTH Aachen University (2011–2012). He is presently a Full Professor at CCNU. His research interests include the development of new catalysts for asymmetric catalysis and photoredox catalyzed radical chemistry.



Pier Giorgio Cozzi studied chemistry at the University of Milan, where he received his Laurea degree in 1989 with Prof. C. Gennari. After spending four years as a Research Associate in Lausanne (CH), he was appointed as Assistant, then Associate Professor and Full Professor at the University of Bologna. The development of new, enantioselective catalytic reactions, the design of new chiral ligands, and the introduction of new concepts in photoredox catalysis are his preeminent interests. P.G.C. has participated in several European projects and he was the coordinator of CATAFLU.OR Project (Fp7 European Program). P.G.C. is on the International Advisory Board of ChemPlusChem and AsianJOC. P.G.C. has received the CINMPIS award (2007) and the JSPS Fellowship from the Japanese Chemical Society (2014). In 2015, he received the Pino Gold Medal from Italian Chemical Society and, in 2018, the González-Ciamician Award from Spanish Royal Society of Chemistry.



Frédéric Dumur received his Ph.D. in Chemistry in 2002 from the University of Angers under the supervision of Prof. Pietrick Hudhomme. Following completion of his Ph.D., he was successively a Postdoctoral Research fellow at the University of Groningen (The Netherlands), Reims Champagne-Ardennes (France), and Versailles Saint-Quentin en Yvelines (France). In 2008, he joined the Faculty of Sciences at the Aix-Marseille University, where he is currently an Associate Professor. His research interests include the synthesis of dopants for OLEDs and photoinitiators of polymerization.



Peter Fodran studied chemistry at the Comenius University in Bratislava (Slovakia). His Master Research, under the guidance of Prof. R. Šebesta, focused on Cu-catalyzed tandem reactions. For his Ph.D. studies, he moved to the University of Groningen (The Netherlands), where he developed methods for stereoselective synthesis of glycerol-based lipids under the supervision of Prof. A. J. Minnaard. After successful defence of his Ph.D. in 2015, he stayed in the group of Prof. Minnaard as a Postdoctoral Researcher working on the total synthesis of methoxy-Mycolic acid. After completion of his project, he worked as a Research Scientist at the contract-research organization Syncom (Groningen, The Netherlands). Since 2017, he has been a Marie-Curie Individual Fellow in the group of Dr. C. J. Wallentin at the University of Gothenburg (Sweden), where he develops catalytic photoredox processes.



Hermenegildo García is a Full Professor since 1996, at the Instituto de Tecnología Química of the Technical University of Valencia. He made a Postdoctoral stay at the University of Reading with Prof. Andrew Gilbert in 1987 working on preparative organic photochemistry and several sabbatical leaves, and in the group of Prof. J. C. Scaiano at the University of Ottawa working on laser flash photolysis and time-resolved spectroscopy. Prof. García has been active in the field of heterogeneous catalysis working with porous catalysts and nanoparticles. This research fronts are related to the use of gold nanoparticles as heterogeneous catalysts, metal organic frameworks in catalysis, carbocatalysis, layered double hydroxides as photocatalysts, plasmon photocatalysis, and solar fuels production.



Didier Gimes completed his Ph.D. in Organic Chemistry in 1998 at the University Paul Cézanne in Marseille (France). Then he moved to Elf Atochem North America in Pennsylvania (USA) to work as a Postdoctoral. In 2001, he was recruited as Researcher at CNRS and in October 2010, he was appointed as Research Director of the CNRS working at Aix-Marseille University. Currently, his research activities concern the synthesis of advanced polymer materials and the development of versatile photoinitiators. He is (co)author of 310 peer review articles in international journals, 17 patents, 10 book chapters, and editor of one book.



Katarzyna Goliszewska was born in Warsaw, Poland, in 1991. She joined the research group of Prof. Dorota Gryko in 2014 where her initial research interests included synthesis of B12 derivatives and their potential applications as catalysts. She graduated from the Warsaw University of Technology with a Masters in Engineering in 2015, and, in 2016, she started Ph.D. at the Institute of Organic Chemistry of the Polish Academy of Sciences. Her current research interests are focused on photoorganocatalysis with particular emphasis on porphyrins as photoredox catalysts.



Dorota Gryko obtained a Ph.D. from the Institute of Organic Chemistry at the Polish Academy of Sciences in 1997, under the supervision of Prof. J. Jurczak. After a Postdoctoral stay with Prof. J. Lindsey in North Carolina State University (1998–2000), she started an independent career in Poland. In 2009 and 2018, she received the prestigious TEAM grants from the Foundation for Polish Science. Her current research interests are focused on light-induced processes, with particular attention being paid to porphyrinoid catalysis, as well as on vitamin B12 chemistry, and its applications as a delivery vehicle.



Andrea Gualandi was born in Bologna, Italy, in 1978, and he studied Chemistry at the University of Bologna where, in 2003, he had his diploma. In 2008, he received his Ph.D. in Chemistry on the diastereoselective synthesis of amines, under the supervision of Prof. D. Savoia. In the same year, he joined the group of Prof. R. Neier at the University of Neuchâtel. Since 2010, he has been working at the University of Bologna in the group of Prof. P. G. Cozzi as a Postdoctoral Associate and as a Junior Assistant Professor. His main interests are the development of new catalytic stereoselective reactions.



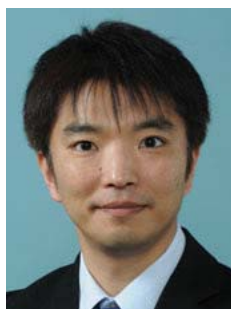
Xiao-Qiang Hu received his B.S. from the Wuhan Polytechnic University in 2011. Subsequently, he began his Ph.D. studies under the supervision of Prof. Jia-Rong Chen and Wen-Jing Xiao at the Central China Normal University. Currently, he is working as a RESOLV Postdoctoral Researcher with Prof. Lukas J. Gooßen at the Ruhr-Universität Bochum. His research interests are transition-metal catalyzed C-H activation and radical cascade reaction.



Akichika Itoh obtained his Doctorate in Pharmacy in 1992 from Kyoto University under Prof. Kaoru Fuji, and completed his Postdoctorate in Michigan State University in 1994, under Prof. John W. Frost). He worked as an Assistant Professor in Gifu Pharmaceutical University in 1988, worked there as a Lecturer in 2003, and as a Full Professor from 2007 to present. His field of research covers Aerobic Photooxidative Reaction, Green Catalysis, Halogen Catalysis, Porous Materials, Methodology Development.



Fabio Juliá was born in Cieza, Spain. In 2016, he obtained his Ph.D. degree in the study of photophysical and photochemical properties of cyclometalated Pt(II) and Pt(IV) complexes at the University of Murcia (Spain) under the supervision of Prof. Pablo González-Herrero. In 2014, he spent 3 months as a visiting research student in the lab of Prof. Corey Stephenson at the University of Michigan, working in photoredox catalysis. After 6 months in industry, he joined in 2017 the group of Daniele Leonori (University of Manchester) as a Postdoctoral Researcher where he has been working since then.



Shin Kamijo received his B.Sc. degree from Tohoku University in 1997 and obtained his Ph.D. degree from the same University, under the supervision of Prof. Y. Yamamoto, in 2002. After working as a Research Associate in the same group (2002–2004), as a JSPS Postdoctoral Fellow with Prof. G. B. Dudley at Florida State University (2004–2006), and as a Postdoctoral Associate with Profs. M. Shibasaki and M. Kanai at the University of Tokyo (2006–2007), he joined the research group of Prof. M. Inoue at the University of Tokyo as an Assistant Professor in 2007. In 2012, he moved to Yamaguchi University as an Associate Professor. He has been honored with the Incentive Award in Synthetic Organic Chemistry, Japan (2011) and the Thieme Chemistry Journal Award 2015. His research interests are focused on the development of chemical transformations involving activation and functionalization of unreactive bonds and their use in organic synthesis.



Jacques Lalevée, Ph.D., is Professor of Physical Chemistry at the University of Haute-Alsace, Mulhouse (France) and Institut Universitaire de France. His research interests are focused on the design of efficient photosensitive systems for photopolymerization processes. He co-authored about 315 publications (international journals), (co-) authored two books and edited two books.



Daniele Leonori was born and raised in Italy, and studied Medicinal Chemistry at the Università degli Studi di Perugia. He completed his Ph.D. in 2010 at the University of Sheffield under the supervision of Prof. Iain Coldham. After Postdoctoral studies with Prof. Magnus Rueping (RWTH Aachen University) and with Prof. Peter H. Seeberger (Max Planck Institute of Colloids and Interfaces), he joined the group of Prof. Varinder K. Aggarwal FRS as a Research Officer (University of Bristol). In 2014, he commenced his independent career as a Lecturer in Organic Chemistry at the University of Manchester. He was the recipient of an EPSRC Early Career Fellowship (2016) and the ERC Starting Grant (2017).



Marianna Marchini was born in Senigallia, Italy, in 1989. She got a bachelor degree in Chemistry in 2011 and a master degree in Photochemistry and Molecular Materials in 2013 at the University of Bologna. She completed Ph.D. in Chemistry (2016) in the group of Prof. Paola Ceroni with a thesis named “Photoactive Molecules in Supramolecular Architectures and Photoredox Reactions”. During her Ph.D., she joined the group of Prof. A. D. Schlüter at the ETH in Zurich, where she worked in the field of 2D-polymers. Since 2017, she is a

Postdoctorate in the group of Prof. Paola Ceroni, and her research is focused on the photophysical and electrochemical study of supramolecular systems and photoactive molecules in organic reactions.



Lisa Moni graduated in 2005 at the University of Florence in Chemistry and Pharmacological Technologies with the highest mark (cum laude). In March 2009, she has completed the Ph.D. course in Chemical Sciences at the University of Ferrara under the guidance of Profs. A. Marra and A. Dondoni. Her Ph.D. research program dealt with the synthesis and biological applications of multivalent glycoside

ligands. In 2010, she was Postdoctoral fellow at the University Joseph Fourier (Grenoble, FR) where she had developed diagnostic kits for Alzheimer's disease in collaboration with the Department of Biophysics and Nuclear Medicine. Since 2011, she has been working at the University of Genova, where she became Assistant Researcher in 2015. Her present research interests regard the development of original methodologies involving multicomponent reactions in combination with organocatalytic and enzymatic processes, and metal-catalyzed post-cyclizations.



Leticia Monjas obtained her M.Sc. degree in Organic Chemistry in 2012 from the Complutense University of Madrid (Spain). She performed her Master Thesis Research under the supervision of Dr. M. I. Rodriguez-Franco and Dr. S. Conde at the Medicinal Chemistry Institute of CSIC on multifunctional compounds for the treatment of Alzheimer's disease. For her Ph.D., she moved

to the group of Prof. A. K. H. Hirsch at the University of Groningen (The Netherlands), to develop small-molecule modulators of

vitamin transporters in bacteria. Thereafter, she moved to the University of Gothenburg (Sweden) where she worked first as a Postdoctoral Researcher in the group of Dr. C. J. Wallentin, and later joined the group of Prof. M. Grøtli, where she currently works on the development of kinase modulators for metabolic diseases.



Jason C. Morris completed his Bachelor of Science at Griffith University (Australia) with Honours, where he was involved in the synthesis of carbonic anhydrase inhibitors as potential cancer therapeutics. He then completed his Master of Applied Science at Queensland University of Technology (QUT), synthesizing novel profluorescent nitroxides for the detection of radical- and redox-related processes.

Continuing in the thematic of photochemistry and nitroxides, he then completed a joint Ph.D. Program between QUT and Aix-Marseille University (AMU), investigating novel photosensitive alkoxyamines for application in nitroxide-mediated photopolymerization (NMP2). Since this time, his Postdoctoral focus has remained in the area of NMP2 at AMU.



Katarzyna Orłowska graduated from the Warsaw University of Technology with a Masters in Engineering in 2017. She joined the research group of Prof. D. Gryko in 2016. She is currently undertaking a Ph.D. at the Institute of Organic Chemistry of the Polish Academy of Sciences. Her research interests include photoredox catalysis, especially application of organic dyes as photocatalysts.



Al Postigo was born in Argentina and obtained his M.Sc. degree from the University of Buenos Aires in 1986. He moved to Canada in 1990, and obtained his Ph.D. degree from McMaster University in 1994, under the direction of Prof. Dr. William J. Leigh. After Postdoctoral positions in Canada, he returned to Argentina and worked with Prof. Dr. Roberto Rossi at the University of Córdoba in the area of radical ion reactions. He is currently Full Professor of Organic Chemistry at the Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Buenos Aires. His interests are in the areas of radical chemistry, both carbon-centered radicals and metallic-centered radicals. He is devoted to studying radical reactions of these species in water and non-conventional media.



Sonia Remiro-Buenamañana obtained her Ph.D. from the University of East Anglia in 2015 under the supervision of Profs. Andrew N. Cammidge and Manfred Bochmann; her Doctoral thesis was focused on the synthesis and characterization of novel compounds related to porphyrin and phthalocyanine family and their subsequent use as encapsulants for optoelectronic applications, she also demonstrated the first syntheses of a completely new class of macrocyclic hybrid (SubTBDAPs). She is currently working as Marie Skłodowska-Curie Postdoctoral Fellow at the Instituto de Tecnología Química of the Technical University of Valencia in the group of Prof. Hermenegildo García. Her research interests include the synthesis and photocatalytic studies of a wide range of photocatalysts for solar fuel production.



Ségolène Villotte received a master degree in Organic Chemistry from the University Paris Sud (France) in 2015, after which she joined the laboratory of Dr. Didier Gigmes at the Faculty of Sciences of Aix-Marseille University (France). Her research interests focus on the design of new photoinitiators able to initiate photopolymerization reaction under soft irradiation conditions.



Carl-Johan Wallentin initiated his academic career in 2004 as a Ph.D. student at the Lund University (Sweden) under the directions of Prof. Kenneth Wärnmark. The main efforts during his time as a Ph.D. student centered on various aspects of supramolecular chemistry, with particular emphasis on hydrogen bonding and its utilization in the construction of discrete molecular aggregates. In 2011, he joined the research group of Prof. Corey Stephenson, then at Boston University (USA), to explore the upcoming field of photoredox catalysis. Thereafter, he joined the Department of Chemistry and Molecular Biology at Gothenburg University to established his own group active within the fields of method development and sustainable chemistry.



Wen-Jing Xiao completed his M.Sc. in 1990 under the supervision of Prof. Wen-Fang Huang from Central China Normal University. In 2000, he received his Ph.D. under the direction of Prof. Howard Alper at the University of Ottawa, Canada. After Postdoctoral studies with Prof. David W. C. MacMillan (2001–2002) at the California Institute of Technology in the States in 2003, Dr. Xiao became a Full Professor

at the College of Chemistry at Central China Normal University. His current research interests include the development of new synthetic methodologies and the synthesis of biologically active compounds.



Nicolas Zivic received his Ph.D. degree in Chemistry in 2017 from the University of Aix-Marseille (Marseille, France) under the supervision of Dr. F. Dumur and Dr. Didier Gigmes. His work of thesis was focused on the synthesis of new photoinitiators active under soft irradiation conditions for cationic and radical polymerization. Since October 2017, he has joined Polymat (San Sebastian, Spain), working as Postdoctoral Researcher in the group of Prof. David Mecerreyes. Within Dr. Haritz Sardon's team, he carries on his research studying photobase generators able to catalyze the polymerization of biodegradable polymers.

Contents

<i>Preface</i>	v
<i>About the Editors</i>	xiii
<i>About the Contributors</i>	xv
Chapter 1 Ketones and Aldehydes <i>Shin Kamijo</i>	1
Chapter 2 Quinones <i>Akichika Itoh</i>	39
Chapter 3 Aromatics and Cyanoaromatics <i>Stefano Protti and Davide Ravelli</i>	71
Chapter 4 Sulfur Heterocycles <i>Katarzyna Gólszewska, Katarzyna Orłowska, and Dorota Gryko</i>	113
Chapter 5 Oxygen Heterocycles: Pyrylium Salts <i>Sergio M. Bonesi and Al Postigo</i>	183
Chapter 6 Oxygen Heterocycles: Eosin Derivatives <i>Wen-Jing Xiao, Xiao-Qiang Hu, and Jia-Rong Chen</i>	243

Chapter 7	Oxygen Heterocycles: Fluorescein, Rhodamines, Rose Bengal <i>Daniele Leonori and Fabio Juliá</i>	287
Chapter 8	Nitrogen Heterocycles: Porphyrins <i>Hermenegildo García and Sonia Remiro-Buenamañana</i>	317
Chapter 9	Nitrogen Heterocycles: Acridinium Salts <i>Peter Fodran, Leticia Monjas, and Carl-Johan Wallentin</i>	359
Chapter 10	Other Nitrogen Heterocycles: Carbazoles, Imides and PDI, mpg-C ₃ N ₄ , Tetrazines, Riboflavin, and BODIPY <i>Pier Giorgio Cozzi, Paola Ceroni, Andrea Gualandi, and Marianna Marchini</i>	423
Chapter 11	Photoorganocatalysts for Polymerization <i>Didier Gimes, Frédéric Dumur, Nicolas Zivic, Ségolène Villotte, Jason C. Morris, Jacques Lalevée, and Aude Héloïse Bonardi</i>	471
Chapter 12	Photoorganocatalysis in Flow <i>Manuel Anselmo, Andrea Basso, and Lisa Moni</i>	519
	<i>Index</i>	559

Chapter 4

Sulfur Heterocycles

Katarzyna Goliszewska, Katarzyna Orłowska,
and Dorota Gryko*

*Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences,
Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland*

**dorota.gryko@icho.edu.pl*

4.1 Introduction

One of the most important aspects, when designing reactions induced by light, is the choice of the photocatalyst. Sulfur heterocycles as organic dyes are attractive alternatives to metal complexes commonly used in this area of research. Undoubtedly, methylene blue (**MB**⁺) is the most widely applied sulfur heterocycle due to its ability to catalyze reactions — not only by energy transfer (*EnT*), but also by single electron transfer (*SET*) (Chart 4.1). Other thiazine dyes, such as thiapyrylium salts, are considered to act only through the latter mechanism.

Structural diversity and a plethora of modification possibilities, which can significantly affect their spectroelectrochemical properties, offer a lot of opportunities for sulfur dyes to be used as photocatalysts in various reactions. They have been proved to be efficient in

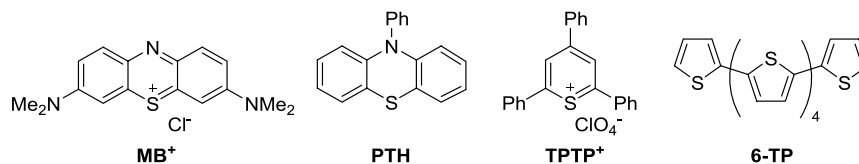


Chart 4.1. Structures of most commonly used sulfur photocatalysts — methylene blue chloride (**MB⁺**), *N*-phenylphenothiazine (**PTH**), 2,4,6-triphenylthiapyrylium perchlorate (**TPTP⁺**), and α -sexithiophene (**6-TP**).

detoxification processes and in the synthesis of biologically active compounds, highlighting the importance of expanding our knowledge of these organic dyes.

In the following chapter, we describe sulfur heterocycles possessing photocatalytic activity (Chart 4.1). Their main modes of action under either photosensitization or photoinduced electron transfer are discussed, along with a number of reactions catalyzed by these dyes.

4.2 MB⁺

MB⁺ is the most widely used phenothiazine dye and, consequently, the most often applied sulfur heterocycle in photochemistry. It was first synthesized by Heinrich Caro in 1876 and was reported as the first fully synthetic drug used in medicine [1]. Initially, applications of **MB⁺** in biology and chemistry were related to its ability to generate singlet oxygen. Recently, emphasis has been put on the utilization of its redox properties under light irradiation.

4.2.1 Photophysical characteristics

MB⁺ as the hydrochloride salt is a dark green powder, giving blue aqueous solutions. It absorbs light in the visible region with λ_{\max} at ~650 nm (depending on the solvent, protonation, or aggregation processes, Figure 4.1), with a high extinction coefficient value ($\varepsilon = 90000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ at 610 nm) [2].

Photon absorption by **MB⁺** generates the short-lived singlet excited state $^1(\text{MB}^+)^*$ ($\tau_0(S_1) \sim 1 \text{ ns}$) of high energy ($E_{0,0}(S_1) = 1.89 \text{ eV}$), which undergoes fast intersystem crossing (ISC) to the triplet state

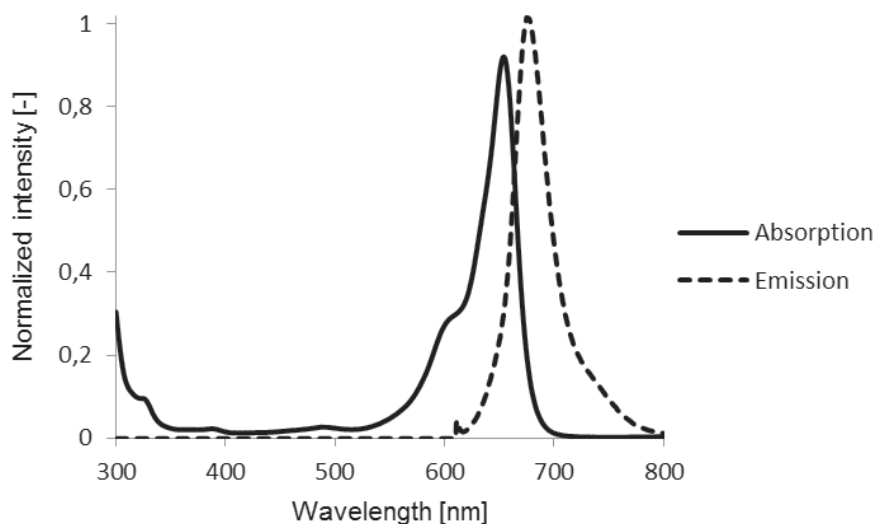
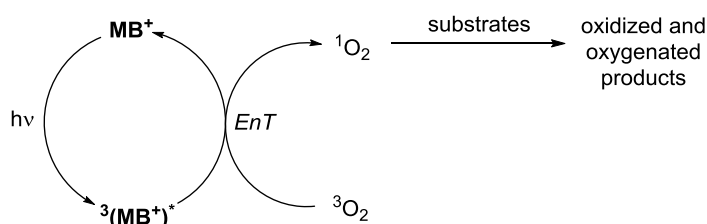


Figure 4.1. Absorption (solid line) and emission (dashed line) spectra of MB^+ in DCM, $c = 1.1 \times 10^{-8}$ M, $\lambda_{\text{ex}} = 610$ nm.



Scheme 4.1. Photosensitization of singlet oxygen.

$^3(\text{MB}^+)^*$. The latter is formed with a high quantum yield ($\Phi_{\text{ISC}} = 0.52$) and has a significantly longer lifetime (τ_0 (T_1) ~ 32 μs) as well as lower energy ($E_{0,0}$ (T_1) = 1.5 eV) [2, 3]. As a consequence, the dye is mainly used as a triplet sensitizer.

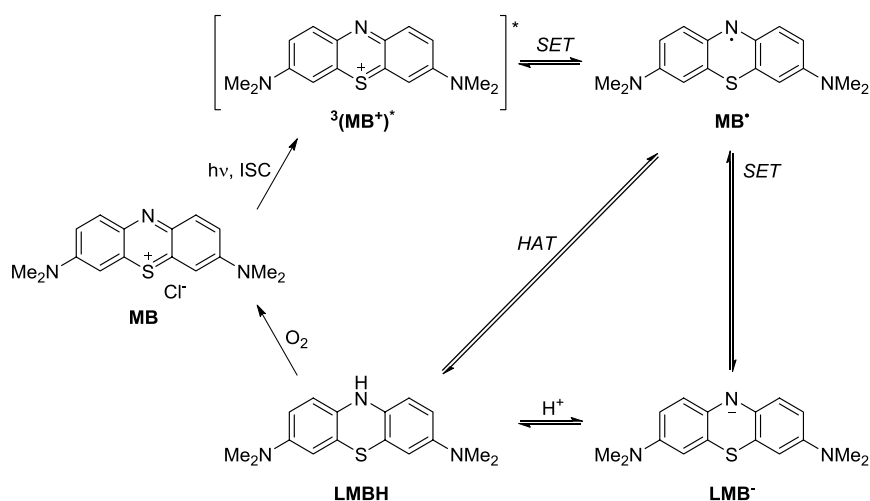
$^3(\text{MB}^+)^*$ can be quenched by various compounds *via* two possible pathways — *EnT* or *SET*. Examples of transformations exploiting both quenching patterns concomitantly were also reported.

EnT involves energy transfer between $^3(\text{MB}^+)^*$ and the ground-state molecule, often molecular oxygen (Scheme 4.1). Short-lived reactive singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) generated *via* this pathway readily

oxidizes a vast number of organic compounds. The high value of the triplet quenching rate constant ($k_q = 2.46 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) for $^3\text{O}_2$ is beneficial for reactions involving $^1\text{O}_2$, however, in *SET* processes a decrease in yield is observed [4].

However, not all oxidations occur with $^1\text{O}_2$. Methylene blue radical (MB^\bullet), formed by *SET* from electron donors to $^3(\text{MB}^+)^*$, can transfer one electron to $^3\text{O}_2$ producing superoxide anion $\text{O}_2^{\bullet-}$ that also can act as an oxidant [4].

In the presence of electron donors, especially amines, $^3(\text{MB}^+)^*$ is reduced to radical MB^\bullet via the *SET* pathway (Scheme 4.2). Transfer of a second electron and protonation, either in a concerted (hydrogen atom transfer (*HAT*)) or stepwise manner, generates colorless leuco-methylene blue (LMBH). Under aerobic conditions, molecular oxygen oxidizes LMBH , regenerating MB^+ in the ground state almost immediately ($k_{\text{obs}} = 5.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$). The comparison of redox potentials with the most common transition metal photocatalysts shows that in the triplet state $^3(\text{MB}^+)^*$ is a stronger oxidant than $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ or $\text{Ir}(\text{ppy})_3$, but a weaker reductant (Table 4.1) [3, 5]. As a result, all known photoredox transformations catalyzed by MB^+ proceed through the reductive quenching cycle.

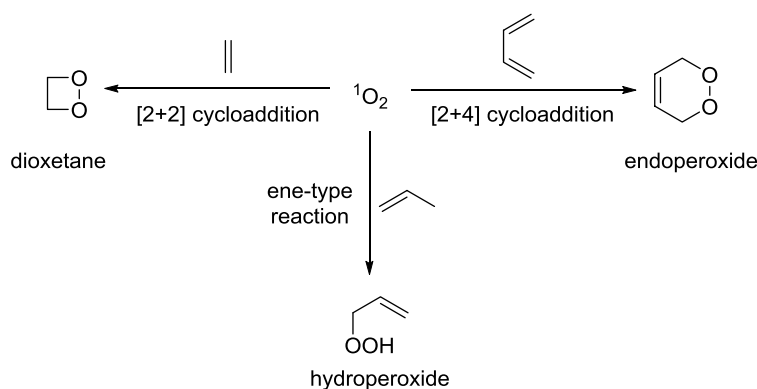


Scheme 4.2. Photoinduced redox cycle of MB^+ .

Table 4.1. Comparison of triplet excited state redox potentials for \mathbf{MB}^+ , $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, and $\text{Ir}(\text{ppy})_3$.

Catalyst	E^* of ^3PC [V vs SCE]	
	$E_{\text{RED}}^* \text{PC}^*/\text{PC}^-$	$E_{\text{OX}}^* \text{PC}^+/\text{PC}^*$
\mathbf{MB}^+	+1.60 ^a	-0.68 ^a
$\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$	+0.77 ^b	-0.81 ^b
$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	+0.31 ^b	-1.73 ^b

Notes: ^aMeasured in methanol. ^bMeasured in acetonitrile.

**Scheme 4.3.** Reactions of singlet oxygen with substrates having C–C double bonds.

4.2.2 \mathbf{MB}^+ as a photosensitizer for singlet oxygen generation

Singlet oxygen is a highly reactive, energetically rich form of molecular oxygen. The two main pathways for the generation of $^1\text{O}_2$ include chemical transformations and photosensitization by irradiation of oxygen in the presence of organic dyes. \mathbf{MB}^+ , along with Rose Bengal, tetraphenylporphyrin, and eosin Y are among the most commonly used sensitizers in this process [6].

In \mathbf{MB}^+ -catalyzed reactions, $^1\text{O}_2$ reacts with substrates with double bonds following one of three main mechanisms — ene-type reactions or [2+2] and [2+4] cycloadditions (Scheme 4.3). In the following paragraphs, we discuss known photocatalytic transformations proceeding *via* these pathways.

4.2.2.1 *Ene-type reactions*

Alkenes possessing at least one allylic hydrogen atom in the presence of $^1\text{O}_2$ form allylic hydroperoxides in which the double bond is shifted to the adjacent position. Due to the high impact of steric and electronic factors on the hydroperoxide formation, the mechanism and regioselectivity of the ene-type reaction of substituted alkenes with $^1\text{O}_2$ have been extensively studied [7]. For trisubstituted alkenes, hydrogen-atom abstraction occurs preferentially from the allylic position on the more sterically-hindered side of the double bond (*cis*-effect, Figure 4.2(a)) [8], while for unsymmetrical *cis*- and *trans*-olefins it is on the larger alkyl group of the double bond (Figure 4.2(b)) [9]. Moreover, alkyl- or aryl-substituted cyclic alkenes **1** undergo regioselective hydrogen abstraction from the methylene group next to the substituent, and the ratio of products **2a-f**:**3a-f** is significantly higher for phenyl- and *tert*-butyl-substituted cycloalkenes than for neopentyl derivatives (Table 4.2) [10].

Regioselectivity of the hydrogen abstraction is also influenced by the photocatalyst form, since for reactions occurring in the interior of MB^+ -doped zeolites (e.g. NaMBY), the *cis*-effect decreases (Table 4.3) [11]. In solution, the sum of *cis*-effect products (**a** and **b**) is always higher than 80%, while in zeolites it falls to 44%. On the other hand, in CD_3CN , *gem/trans* selectivity (**a+c/b**) is low (the ratio of secondary to tertiary peroxides varies from 50:50 to 37:63 in the best case), whereas zeolites enhance the selectivity up to 94:6. It is assumed that these differences arise from the formation of complexes in the interior of the zeolite between Na^+ and the substrate or the pendant oxygen of the peroxide intermediate

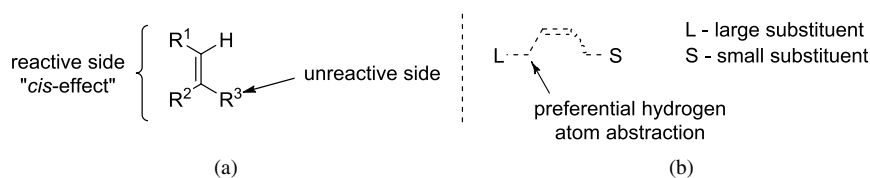


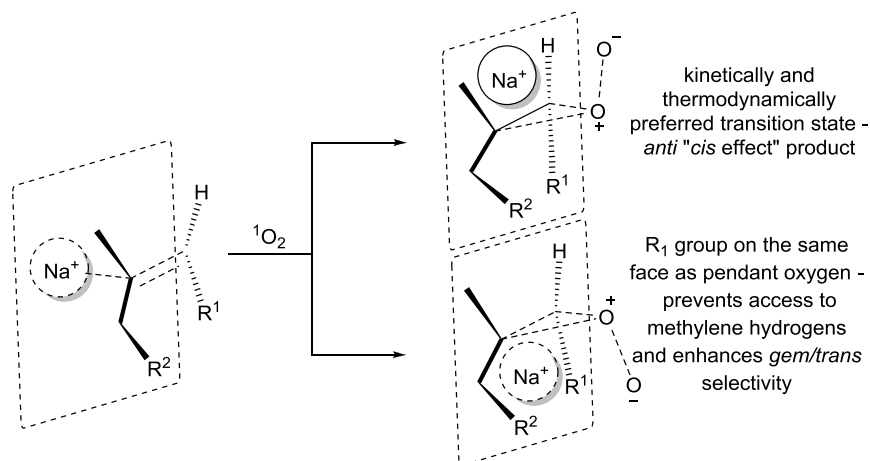
Figure 4.2. Regioselective aspects of the ene-type reaction of trisubstituted alkenes (a) and *cis*- and *trans*-olefins (b).

Table 4.2. MB⁺-catalyzed regioselective formation of allylic hydroperoxides.

Substrate	Yield [%]		Substrate	Yield [%]	
	2	3		2	3
1a	100	—	1d	94	6
1b	71	29	1e	62	38
1c	97	3	1f	97	3

Table 4.3. Photooxidation of trisubstituted alkenes **4–7** in solution and with zeolites Y.

Substrate	Yield [%]			Substrate	Yield [%]		
	<i>cis</i> -effect		<i>anti cis</i> -effect,		<i>cis</i> -effect		<i>anti cis</i> -effect,
	<i>gem</i>	<i>trans</i>	<i>gem</i>		<i>gem</i>	<i>trans</i>	<i>gem</i>
4	8a	8b	8c	6	10a	10b	10c
CD ₃ CN	49	50	1	CD ₃ CN	38	55	7
NaMBY	57	32	11	NaMBY	36	21	43
5	9a	9b	9c	7	11a	11b	11c
CD ₃ CN	18	63	19	CD ₃ CN	48	44	8
NaMBY	9	35	56	NaMBY	61	6	33



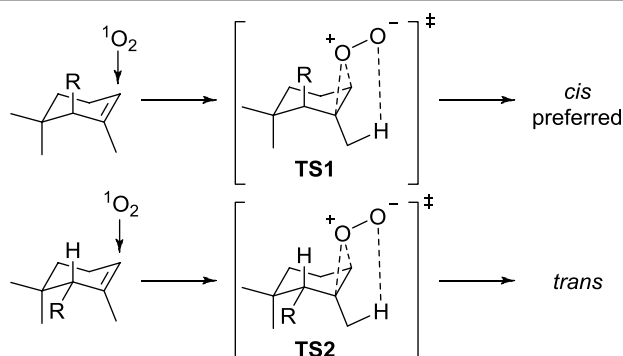
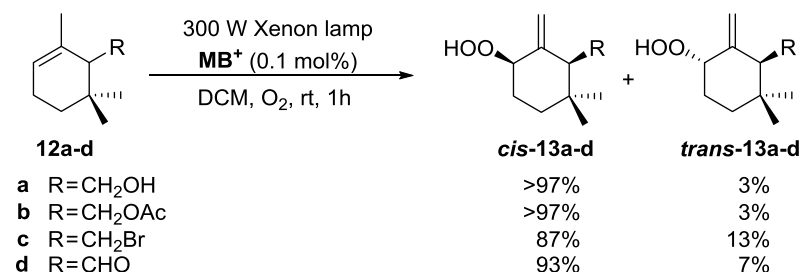
Scheme 4.4. Alkenes photooxidation in the interior of MB^+ -doped zeolites Y.

(Scheme 4.4). The proposed mechanism is also in agreement with intrazeolite photooxidations of allylic alcohols [12].

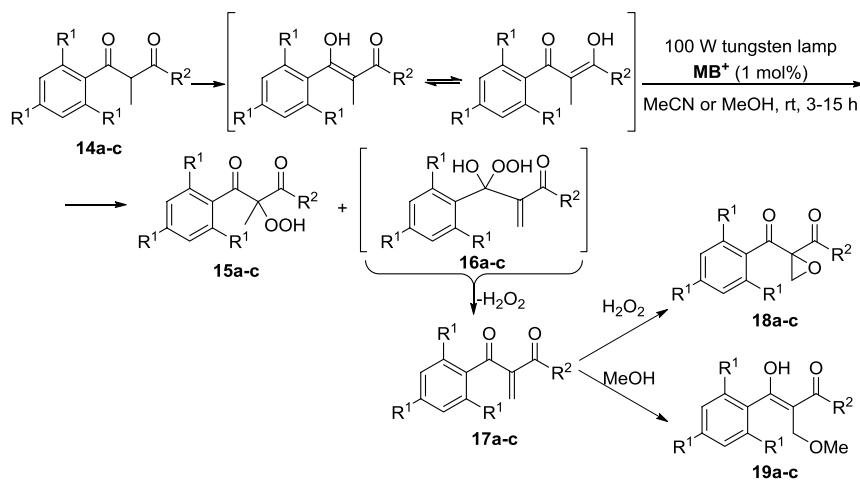
Although MB^+ -catalyzed photooxidations of simple alkenes and allylic alcohols, both in solution and in zeolites Y, lead to a mixture of products, the regioselective ene-type reaction of α -cyclogeranyl derivatives giving selectively one of the three possible regioisomers and displaying high *cis*-diastereoselectivity has been reported (Scheme 4.5) [13].

Transition states analysis indicates that $^1\text{O}_2$ attack occurs preferentially from the upper face of the double bond giving *cis*-product **13a-d** from the more stable **TS1** with the R-substituent in the axial position.

Other substrates for the MB^+ -catalyzed ene-type reaction are 1,3-dicarbonyl compounds **13a-c** that give a mixture of products **15a-c–19a-c** (Scheme 4.6) [14, 15]. In this case, the abstraction of the hydrogen atom from the enol group gives products **15a-c**, while from the 2-methyl group furnishes hydroperoxides **16a-c** that decompose to **17a-c** with the loss of H_2O_2 . In the final step, H_2O_2 oxidizes **17a-c** to epoxides **18a-c**. This reaction is strongly solvent-dependent; in alcohols, olefin **17a-c** reacts faster with a solvent affording product **19a-c** instead of epoxide **18a-c** (Table 4.4).



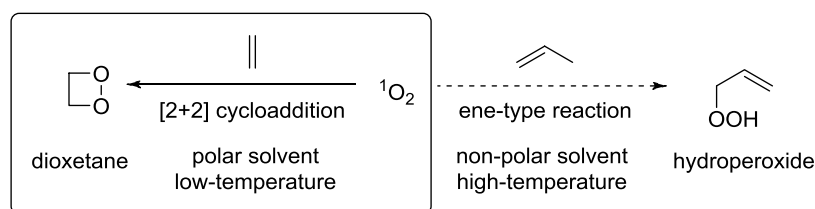
Scheme 4.5. MB⁺-catalyzed regioselective photooxidation of α -cyclogeranyl derivatives.



Scheme 4.6. MB⁺-catalyzed reaction of $^1\text{O}_2$ with 1,3-dicarbonyl compounds **14a-c**.

Table 4.4. Solvent-dependent photooxidation of 1,3-diketones **14a-c**.

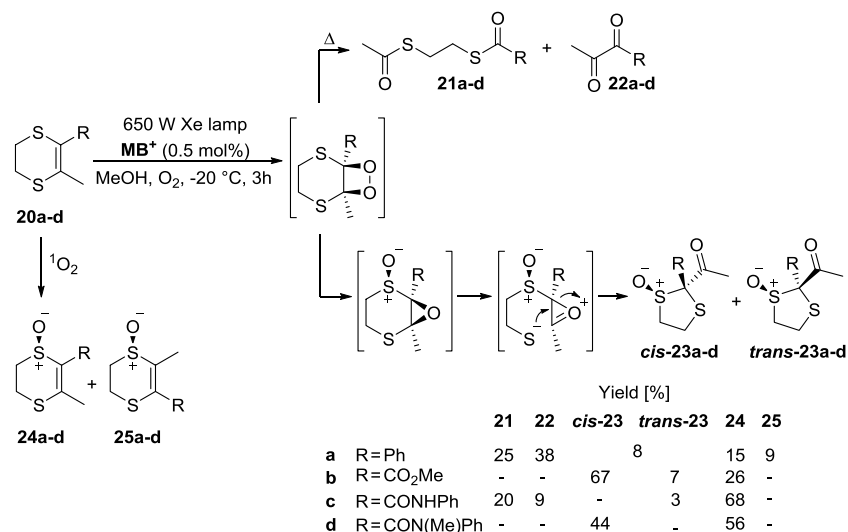
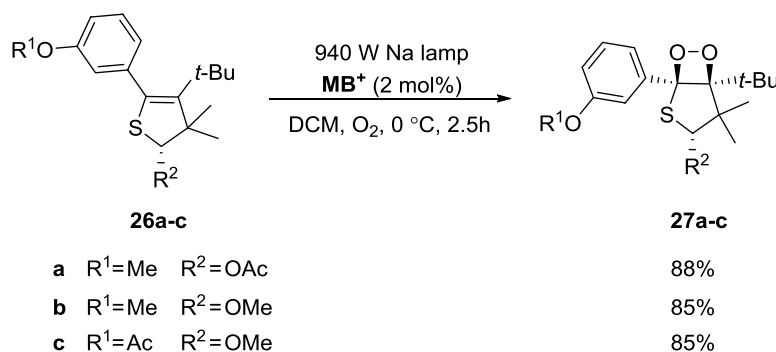
	Substrate		Solvent	Yield [%]			
				15	17	18	19
14a	R ¹ =Me	R ² =Et	MeCN	28	31	10	—
			MeOH	25	—	6	40
14b	R ¹ =Me	R ² = <i>i</i> -Pr	MeCN	32	37	7	—
			MeOH	27	—	7	47
14c	R ¹ = <i>i</i> -Pr	R ² = <i>i</i> -Pr	MeCN	36	55	—	—
			MeOH	37	—	—	52

**Scheme 4.7.** Favorable conditions for dioxetane formation.

4.2.2.2 [2+2] Cycloaddition

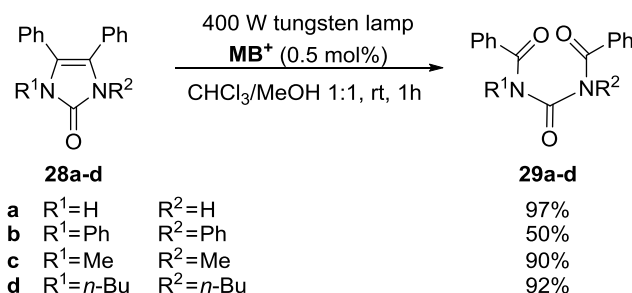
Next to ene-type reactions, the oxidation with ${}^1\text{O}_2$ photogenerated by MB^+ can follow a [2+2] cycloaddition pathway leading to dioxetane products. For substrates that can also undergo the ene-type reaction, the ratio of products depends on the polarity of a solvent and temperature (Scheme 4.7). Non-polar solvents and higher temperatures favor the ene reaction, while in polar solvents (alcohols), dioxetanes or products obtained from the subsequent nucleophilic addition of the solvent are formed [16]. Notably, dioxetane intermediates readily decompose at an elevated temperature, hence their isolation or even detection is challenging.

For example, the MB^+ -sensitized photooxidation of 5,6-dihydro-1,4-dithiins **20a-d** with ${}^1\text{O}_2$ proceeds *via* the [2+2] cycloaddition pathway (Scheme 4.8) [17]. Depending on the electron-withdrawing character of the substituent R, the thermal decomposition of

Scheme 4.8. MB^+ -catalyzed photooxidation of 1,4-dithiins **20a-d**.Scheme 4.9. Synthesis of dioxetanes **27a-c**.

dioxetane to **21a-d** and **22a-d** competes with the formation of ketosulfones **23a-d**. In protic solvents, oxidation of sulfur occurs as a competitive reaction (products **24a-d** and **25a-d**).

Although dioxetanes are usually unstable, the introduction of bulky substituents at the dihydrothiophene ring enables their isolation with no S-oxidation (Scheme 4.9) [18]. $^1\text{O}_2$ attacks the double bond exclusively from the less-hindered side, consequently, only *trans*-products are formed.



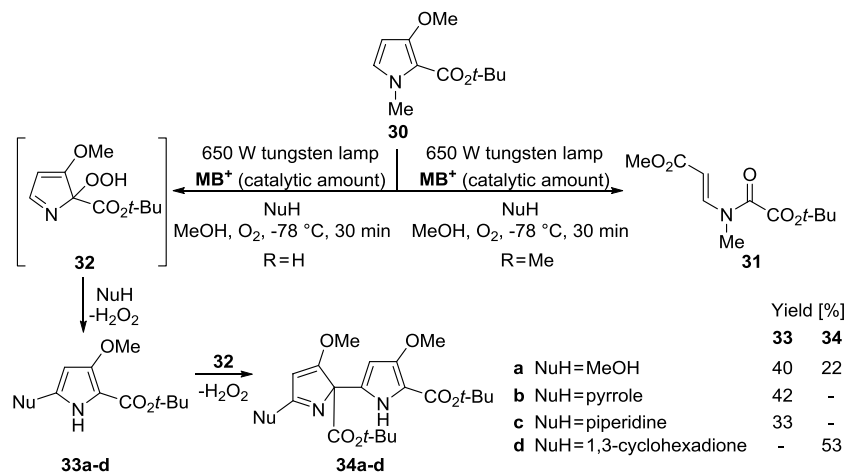
Scheme 4.10. Synthesis of diacylureas **29a-d** *via* oxidation of imidazolin-2-ones **28a-28d**.

The formation of a dioxetane-type intermediate was also suggested for the **MB**⁺-sensitized photooxidation of imidazolin-2-ones **28a-d**, though with no clear evidences (Scheme 4.10) [19]. The reaction rate is higher for imidazolin-2-ones **28a-d** with electron-donating substituents as they enhance the nucleophilicity of the double bond, while the oxidation of *N*-phenyl derivatives proceeds slowly due to the nitrogen lone pair being partially conjugated with the phenyl ring.

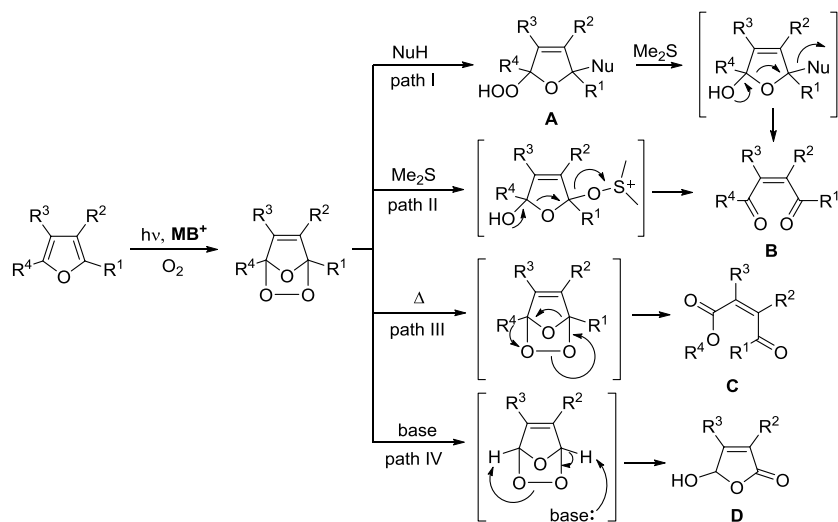
The [2+2] cycloaddition of ¹O₂ to pyrrole derivative **30** leads to different products depending on the *N*-substitution pattern [20]. Photooxidation of *N*-methyl pyrrole gives amido diester **31**, while *N*-unsubstituted substrate affords, in the presence of various nucleophiles including alcohols, amines, and β-diketones, the corresponding 5-substituted adducts **33a-d** or α,α'-coupling products **34** (Scheme 4.11). The more nucleophilic the character of the initially-formed 5-substituted adducts **33a-d**, the higher the yield of α,α'-bipyrroles **34a-d**.

4.2.2.3 [2+4] Cycloaddition

Among **MB**⁺-catalyzed oxidations, the most common reactions proceed *via* the [2+4] cycloaddition pathway. They lead to endoperoxides, which, as in the case of dioxetanes, are also highly unstable and undergo subsequent transformations. The course is strongly influenced by the reaction conditions and the structure of the substrate. For example, decomposition of furan-derived endoperoxides follows one of four general pathways leading to products **A-D** (Scheme 4.12).



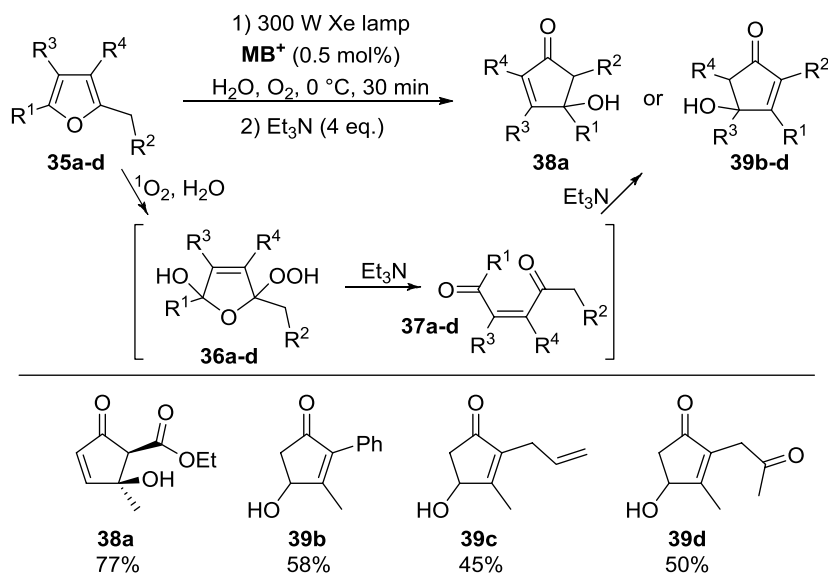
Scheme 4.11. Photooxidation of *N*-substituted and *N*-unsubstituted pyrroles **30**.



Scheme 4.12. Four pathways for endoperoxide transformation in the [2+4] cycloaddition of $^1\text{O}_2$ to furans.

• **Path I**

In alcoholic or aqueous solutions, the oxidation of furan derivatives usually gives hydroperoxydihydrofurans of type **A** (Scheme 4.12,



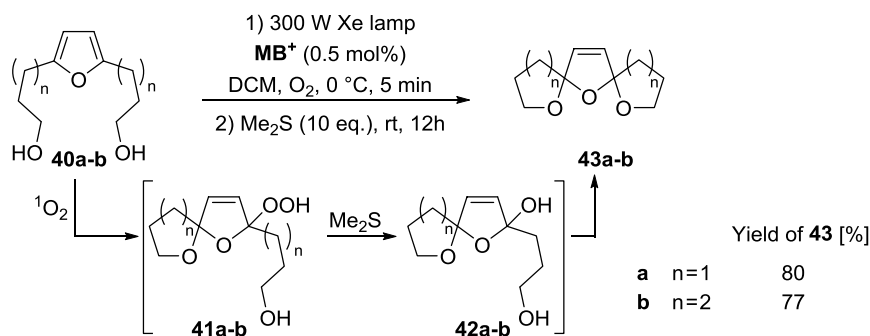
Scheme 4.13. MB^+ -catalyzed one-pot synthesis of 4-hydroxy-substituted-2-cyclopentenones **38a** and **39b-d** from alkyl furans **35a-d**.

path I). This was utilized in the elegant one-pot synthesis of 4-hydroxy-2-cyclopentenones **38a** and **39b-d** (Scheme 4.13) [21]. In this transformation (occurring in the presence of water as the nucleophile), intermediate **36a-d** is formed and then decomposed to enedione **37a-d**. Final cyclization yielding cyclopentanones **38a** and **39b-d** proceeds *via* an aldol reaction catalyzed by the base.

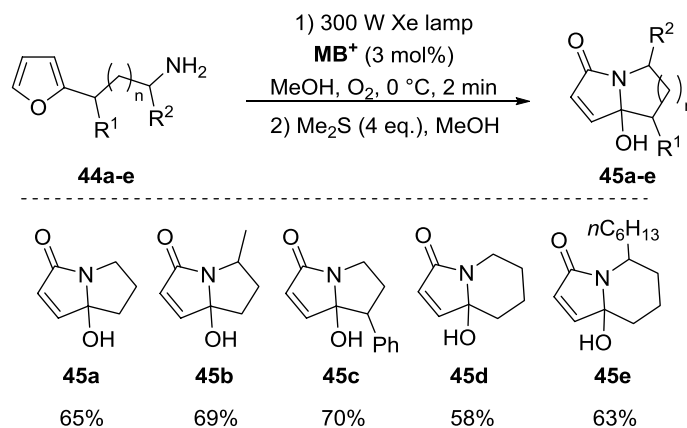
On the other hand, if a nucleophilic group is present in the starting material, an intramolecular reaction preferentially occurs, as in the reaction of 2,5-disubstituted furans **40a-b**, giving bis-spiroketal **43a-b** (Scheme 4.14) [22, 23].

The formation of the first spiro ring results from the intramolecular nucleophilic attack of the hydroxyl group at the endoperoxide ring, whereas the second nucleophilic attack requires prior reduction of hydroperoxide **41a-b** by Me_2S followed by ketalization.

Similarly, bicyclic compounds are formed in the synthesis of pyrrolizidinones **45a-e** (Scheme 4.15) [24]. Notably, $^1\text{O}_2$ generated by MB^+ -sensitization reacts exclusively with the furan ring with no amine oxidation.

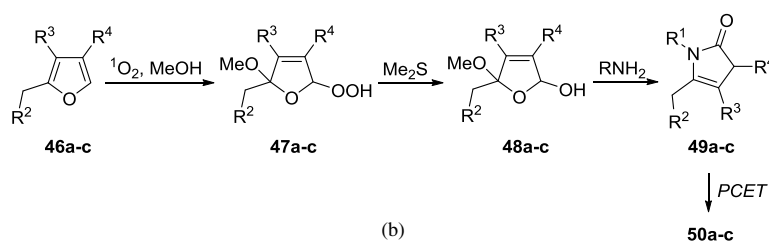
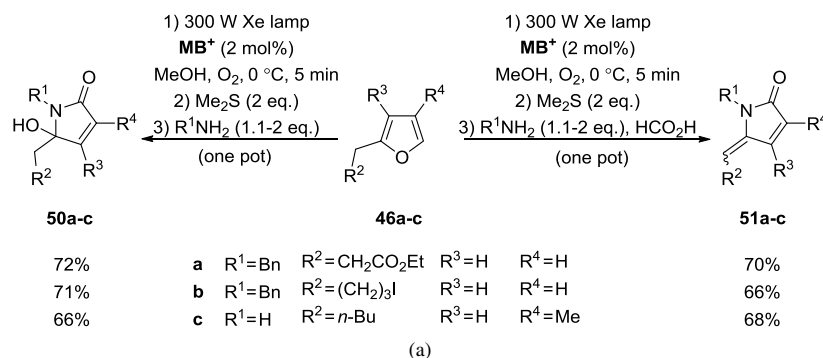


Scheme 4.14. One-pot synthesis of [5,5,5]- and [6,5,6]-bis-spiroketal **43a-b**.



Scheme 4.15. Synthesis of pyrrolizidinone derivatives **45a-e** via photoorganocatalyzed oxidation of furfurylalkylamines **44a-e**.

The synthesis of 5-hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones **50a-c** from alkyl furans **46a-c**, and their dehydrated counterparts, 5-ylidenepyrrol-2(5*H*)-ones **51a-c** proceeding *via* 2-pyrrolidinones **49a-c** is a unique example of transformations utilizing **MB⁺** as both the photosensitizer and the redox agent in the ground state (Scheme 4.16a) [25]. Lactams **49a-c** generated *via* sequential ¹O₂ photooxidation, reduction by Me₂S, and then nucleophilic addition of an amine undergo subsequent proton-coupled electron-transfer (*PCET*) catalyzed by **MB⁺**, but this reaction does not require light (Scheme 4.16b). Importantly, such a cascade process is possible only



Scheme 4.16. One-pot synthesis of 5-hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones **50a-c** and 5-ylidenepyrrol-2(5*H*)-ones **51a-c** (a) and with a simplified reaction mechanism (b).

in the presence of **MB**⁺ and does not occur for other sensitizers, such as Rose Bengal.

The path I mechanism was also confirmed for a one-pot stereoselective transformation of 2-methoxyfurans **52a-d** to methyl *cis*-4-oxoalk-2-enoates **53a-d** (Table 4.5) [26]. Interestingly, even furans with substituents sensitive to oxidation, such as the sulfinyl group, are readily transformed to the corresponding enediones [27]. Similarly, 2-thiofurans and 2,5-bis-(thio)furans **54a-d** are oxidized as well, but instead of the expected *S,S*-bis(thio)maleate derivatives **57a-d**, *O,S*-thiomaleates **55a-d** and **56a-d** are formed (Table 4.6) [28]. It is assumed that the fast removal of the phenylthio group enables the rapid decomposition of hydroperoxide A (Scheme 4.12) even in the absence of a reducing agent. *S,S*-Bis(thio)maleates **57a-d** form only in the case of the photooxidation of compound **54c** possessing the methylthio group that does not act as a leaving group.

Table 4.5. Synthesis of methyl *cis*-4-oxoalk-2-enoates **53a-d** via **MB⁺**-sensitized photooxidation.

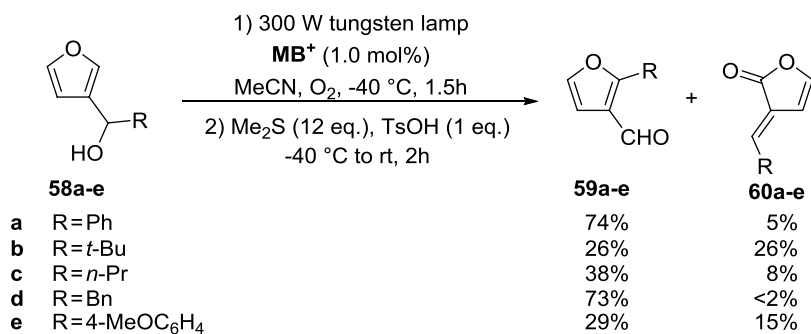
Substrate	R ¹	R ²	R ³	Yield of 53 [%]
52a	CO ₂ Me	Et	Et	77
52b	CO ₂ Me	Ph	Ph	84
52c	H	CO ₂ Me	(4-Br)Ph	98
52d	CO ₂ Me	H	(4-Br)Ph	80

Table 4.6. Synthesis of *O,S*-thiomaleates **55a-d** and **56a-d** via **MB⁺**-sensitized photooxidation.

Substrate	R ¹	R ²	R ³	Yield [%]		
				55	56	57
54a	Br	Ph	Ph	96	—	—
54b	H	Ph	Ph	87	6	—
54c	H	Me	Me	59	—	28
54d	H	Me	Ph	84	6	—

- **Path II**

By changing methanol or water to non-nucleophilic solvents, the photooxidation of furans follows path II (Scheme 4.12). In acetonitrile, ¹O₂-induced rearrangement of furfuryl alcohols **58a-e** leads to enedial intermediate **B** (Scheme 4.12), which in the presence of a strong acid such as TsOH, cyclizes giving predominantly product **59a-e** (Scheme 4.17) [29]. By-products alkylidenefuran-2-ones **60a-e**



Scheme 4.17. $^1\text{O}_2$ -induced rearrangement of furfuryl alcohols **58a-e** to 2-substituted-3-furfurals **59a-e** via path II.

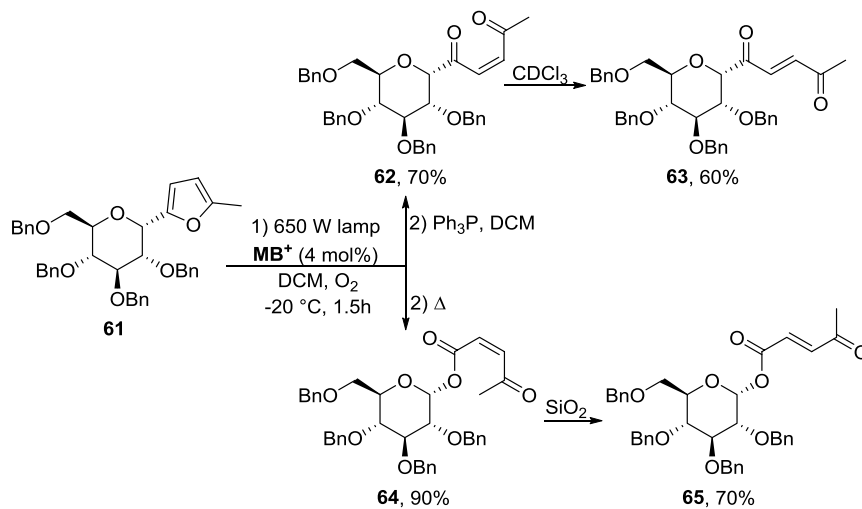
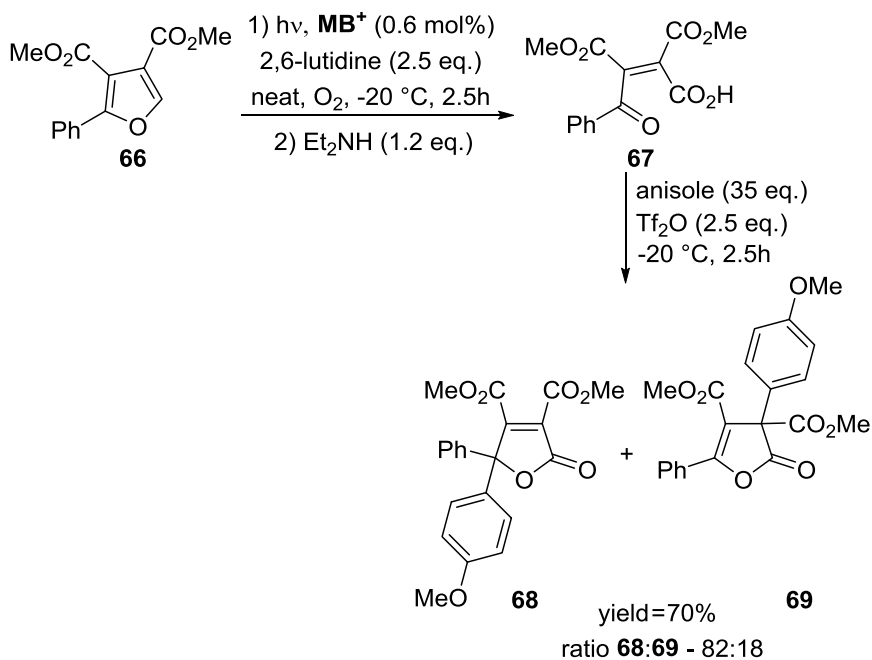
result from the reductive cleavage of the endoperoxide and their formation can be enhanced by *in situ* treatment with methanesulfonyl or toluenesulfonyl chlorides.

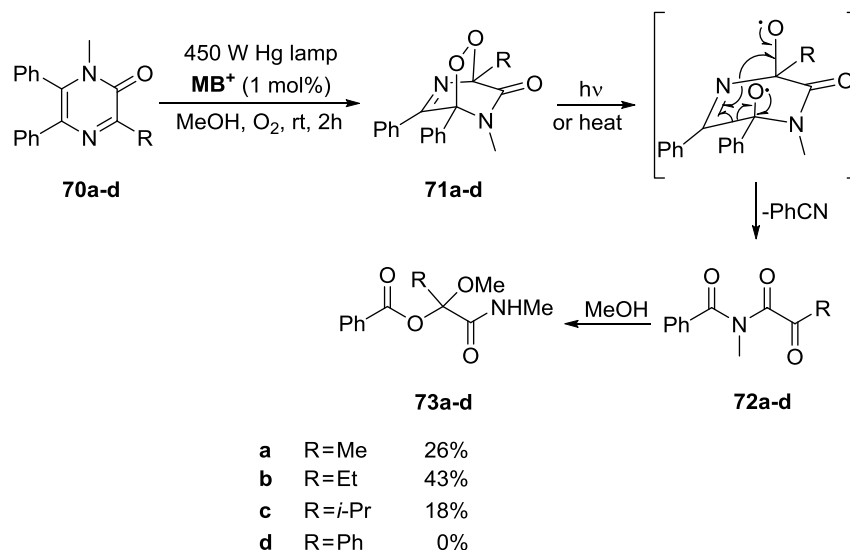
- **Path II and Path III**

The direction of endoperoxide decomposition can be controlled by the careful selection of the reaction conditions. In the photooxygenation of 2-(*C*-glucosyl)furan **61**, depending on the conditions used in the second step, *cis*-*C*-glucosyl derivative **62** (via path II, Scheme 4.12) or *cis*-*O*-glucopyranoside **64** (via path III, Scheme 4.12) are selectively obtained (Scheme 4.18) [30]. Both products can subsequently isomerize to the corresponding *trans*-derivatives **63** and **65**.

- **Path IV**

In the presence of a hindered base, oxidation of 2- or 2,5-disubstituted furans follows the path IV mechanism. The reaction leads to γ -hydroxybutenolides **D** (Scheme 4.12), which convert easily to acids under basic conditions [31–33]. The MB^+ -sensitized photooxidation of 2-aryl-3,4-dicarbomethoxyfuran **66** to 4-oxoacid **67** also occurs via this pathway (Scheme 4.19) [34]. The subsequent acylation in the presence of Tf_2O and anisole furnishes diarylfuranones **68** and **69** in good yield and regioselectivities up to 82:18.

Scheme 4.18. MB^+ -sensitized photooxidation of 2-(C-glucosyl)furan **61**.Scheme 4.19. One-pot, three-step synthesis of diarylfuranones **68** and **69**.



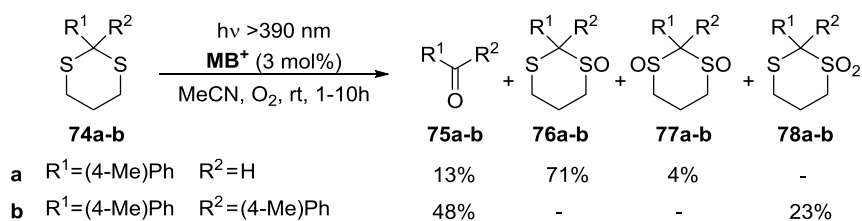
Scheme 4.20. Photocatalytic oxidation of pyrazine-2-ones **70a-d**.

Other heterocycles also undergo oxidation by MB^+ -generated singlet oxygen. For instance, pyrazine-2-ones **70a-d** undergo [4+2] cycloaddition to $^1\text{O}_2$ giving 3,6-epidioxypyrazin-2-ones **71a-d** (Scheme 4.20), reasonably stable in the solid state at room temperature [35]. When heated or irradiated with visible light, these products decompose to α -oxoimides **72a-d** by electrocyclic ring opening with the release of a nitrile. The subsequent nucleophilic attack at the carbonyl group provides rearranged α -methoxyamides **73a-d** in moderate yields.

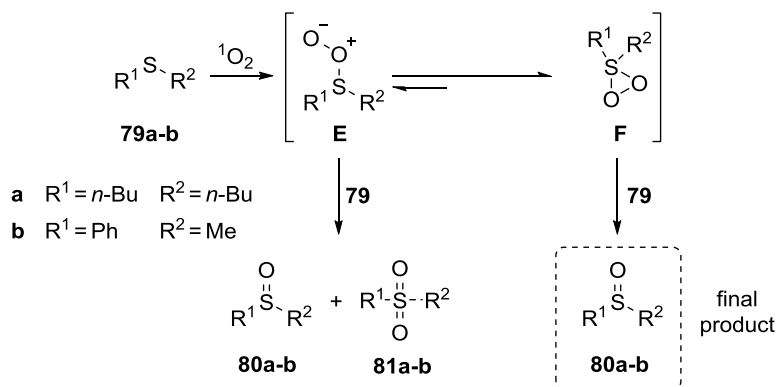
4.2.2.4 Oxidation of heteroatoms via $^1\text{O}_2$

Singlet oxygen generated by MB^+ -photosensitization can also oxidize heteroatoms. For example, the visible-light irradiation of 1,3-dithianes **74a-b** in the presence of MB^+ under an oxygen atmosphere gives desired ketones **75a-b** and sulfur oxidation products, sulfoxides **76a-b** and **77**, and sulfones **78** (Scheme 4.21). The ratio strongly depends on the substitution pattern with preferential formation of the deprotected ketone **75b** for more substituted dithiane **74b** [36].

The problem associated with the selectivity in the oxidation of sulfides is not present when a bentonite-bound MB^+ is used as a



Scheme 4.21. MB⁺-sensitized photooxidation of 1,3-dithianes **74a-b**.

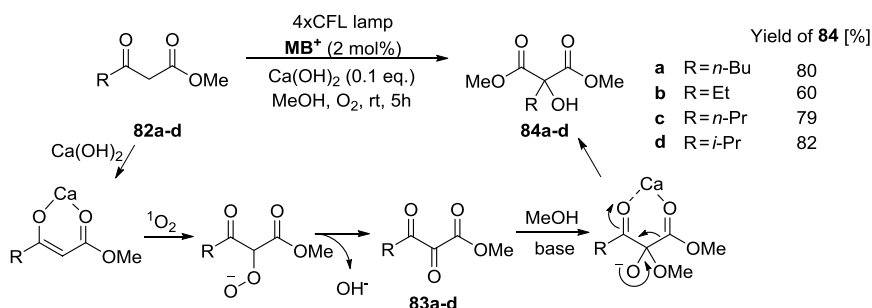


Scheme 4.22. Formation of sulfoxides **80a-b** in the MB⁺-catalyzed photooxidation of sulfides **79a-b** in a clay medium.

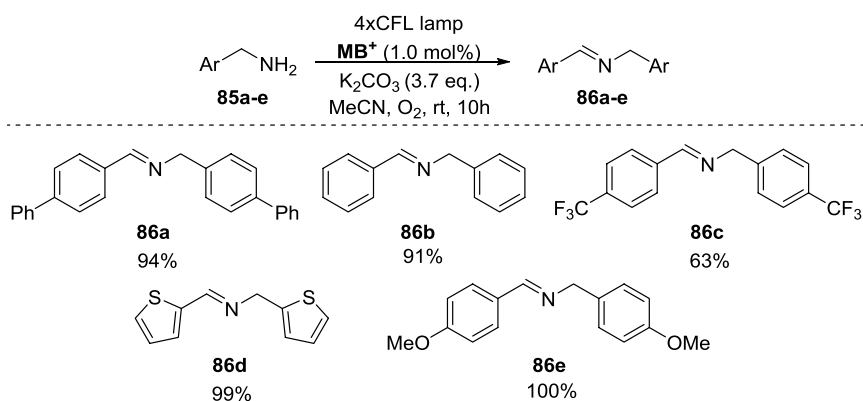
POC [37]. A persulfoxide intermediate **E** is not well stabilized in a clay media and, as a result, is in equilibrium with the thiadioxirane intermediate **F** (Scheme 4.22). In the presence of an excess of sulfides **79a-b**, the equilibrium is shifted towards the sulfoxides **80a-b**. The reaction is very much concentration-dependent and the ratio of products **80/81** varies from 100:0 for di(*n*-butyl)sulfide (**79a**) in a 0.001 M solution to 86:14 in a 0.01 M solution.

4.2.2.5 C–X bond formation

The formation of C–X bonds is not a typical reaction involving singlet oxygen, with only two examples reported. One of them is the tandem transformation of β-oxoesters **82a-d** leading to



Scheme 4.23. Mechanism of tandem transformation of β -oxoesters **82a-d**.



Scheme 4.24. Oxidative coupling of benzylamines **85a-e** catalyzed by MB^+ .

2-hydroxymalonic esters **84a-d** *via* oxidation and rearrangement steps (Scheme 4.23) [38]. The reaction involves the nucleophilic addition of the enolate of substrate **82a-d** to $^1\text{O}_2$. The final products **84a-d** are formed as a consequence of the base-induced rearrangement of tri-carbonyl intermediates **83a-d**. Under similar conditions, β -oxoamides are successfully converted to 2-hydroxymalonic amides [38].

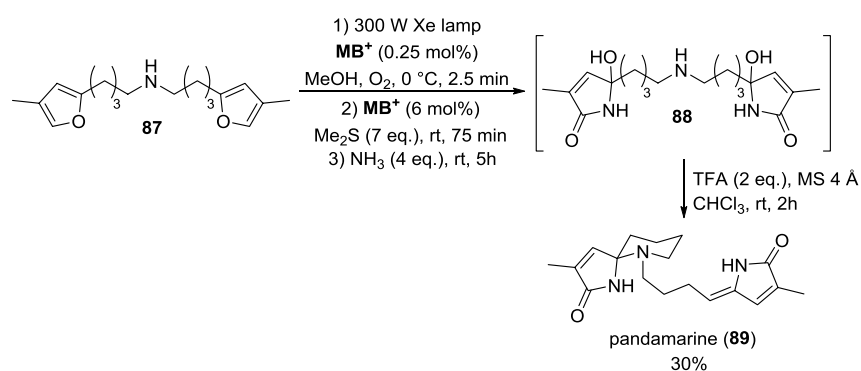
Another example of C–X bond formation in the presence of MB^+ and oxygen is the oxidation of benzylamines **85a-e** to imines **86a-e** with various substituents, although amines bearing electron-donating groups are preferred (Scheme 4.24) [39]. The reaction involves hydrogen atom abstraction from the amine leading to

phenylmethanimine and subsequent nucleophilic addition of the second molecule of the amine.

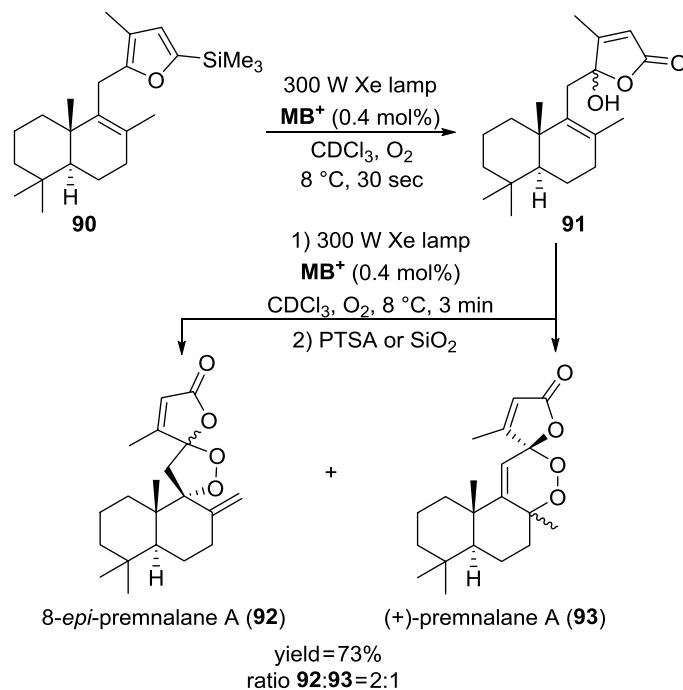
4.2.2.6 Photogenerated 1O_2 in the synthesis of natural compounds

Singlet oxygen has been extensively employed in the total synthesis of natural products [6]. Due to space limitations, in this chapter, only a few examples are presented.

Within a multistep total synthesis of biologically active compounds, usually only one stage utilizes 1O_2 . For example, an ene-type reaction was employed during the total synthesis of the antimalarial agent (+)-yingzhaosu [40], or a [2+4] cycloaddition to bicyclic diene in the construction of acetylcholinesterase inhibitor arugacin A [41]. However, one of the most characteristic features of 1O_2 is its ability to promote cascade reactions which allows for the one pot synthesis of complex molecules, significantly reducing the number of synthetic steps. For instance, Vassilikogiannakis *et al.* found an extremely convenient way to synthesize pandamarine (**89**), an alkaloid present in the leaves of the tropical plant *Pandanus amaryllifolius* (Scheme 4.25) [42]. An MB^+ -photocatalyzed transformation is the key step involving the oxidation of bis-furan derivative **87** to bis-5-hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one **88** via three stages — [2+4] cycloaddition of 1O_2 , reduction, and nucleophilic addition of ammonia.



Scheme 4.25. MB^+ -catalyzed step of the total synthesis of pandamarine (**89**).

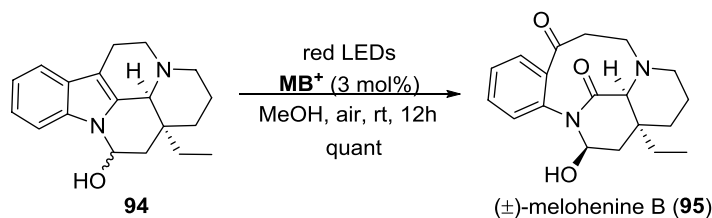


Scheme 4.26. MB^+ -catalyzed reactions in the total synthesis of (+)-premnalane A (93).

Subsequent ketalization and dehydration steps under acidic conditions afford pandamarine (89) in the 30% overall yield.

A similar “one-pot” approach was employed in the total synthesis of (+)-premnalane A (93), an antibacterial natural product isolated from *Premnaoligotricha* (Scheme 4.26) [43]. In this process, MB^+ promotes the [2+4] cycloaddition of $^1\text{O}_2$ to furan followed by an ene-type reaction. The final ketalization step yields a mixture of easily separated products 92 and 93.

Although in total synthesis, the photooxidation of furan precursors is the most often used transformation catalyzed by MB^+ , other examples have been reported. For example, the oxidative cleavage of indole derivative 94 during the synthesis of two natural products — melohenine B (95) and *O*-ethyl-14-*epi*melohenine B involves $^1\text{O}_2$ (Scheme 4.27) [44]. It is assumed that these



Scheme 4.27. Photooxidation of indole derivative **94** in the total synthesis of melohenine B (**95**).

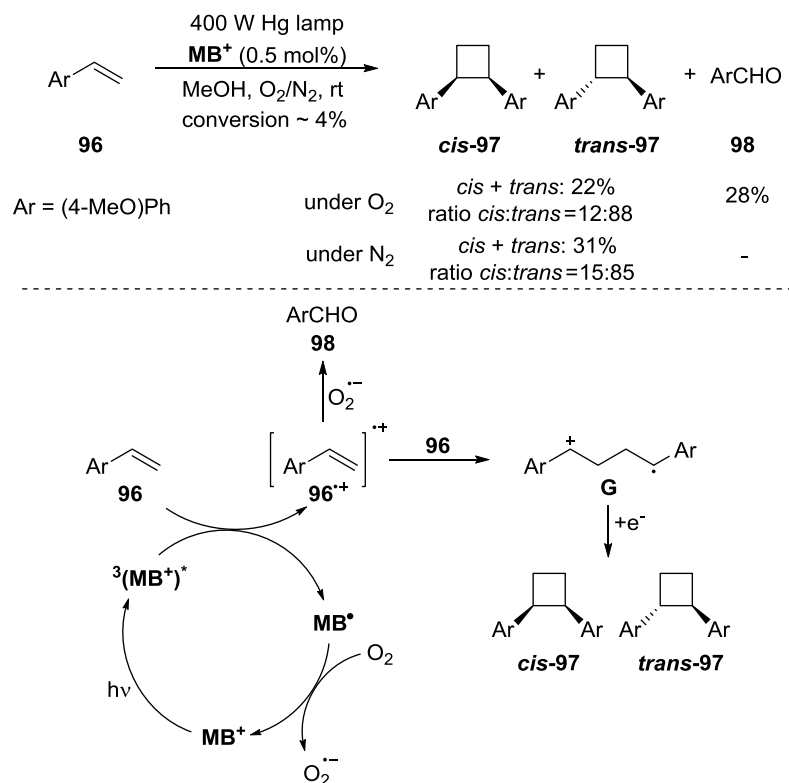
transformations proceed *via* a dioxetane intermediate, quantitatively yielding only one diastereoisomer.

4.2.3 **MB**⁺ as photoredox catalyst

Despite its undeniable utility in *EnT*, **MB**⁺ can also be involved in the photoinduced electron-transfer processes. As a photoredox catalyst, **MB**⁺ efficiently promotes important chemical transformations such as carbon–carbon or carbon–heteroatom bond formation, removal of protecting groups, and oxidation of various nitrogen compounds. The following paragraphs discuss *SET* processes catalyzed by **MB**⁺ and reactions involving both electron transfer and *EnT* for ¹O₂ generation.

4.2.3.1 C–C bond formation

The oxidation of *trans*-stilbene to benzaldehyde represents one of the first transformations where singlet oxygen generation in a dye-sensitized reaction was excluded and, instead, *SET* from the olefin to the excited dye was proposed [45]. Fluorescence quenching studies and experiments with ¹O₂ trapping agents revealed that **MB**⁺ acts as a photoredox catalyst in this process. This fact was also confirmed by subsequent studies on dye-sensitized oxidation and dimerization of 4-methoxystyrene (**96**, Scheme 4.28) [46]. The reaction proceeds *via* generation of radical cation **96**^{•+} which, under aerobic conditions, can dimerize to cyclobutanes **97** or be oxidized to aldehyde **98** by O₂^{•-}. In this transformation, 4-methoxystyrene (**96**) quenches excited state of photocatalysts, with the highest



Scheme 4.28. Photoinduced transformation of 4-methoxystyrene (**96**) in the presence of **MB**⁺ and proposed mechanism.

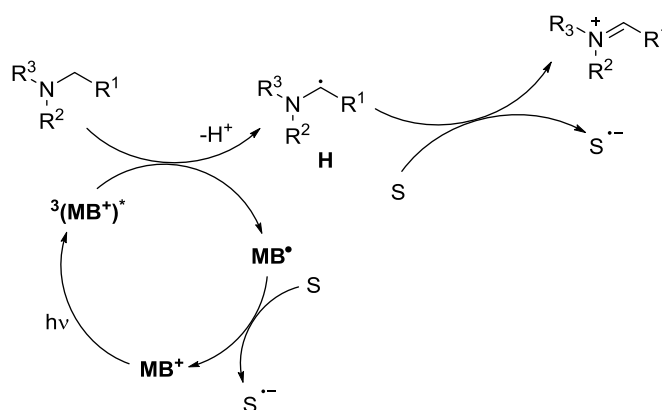
fluorescence quenching constant value for ³(**MB**⁺)^{*}. Very low conversion for **MB**⁺ can be attributed to the most positive value of reduction potential (−0.32 V vs Ag/AgCl) which makes reduction of radical cation **G** less efficient (Table 4.7). These results clearly show that **MB**⁺-photoorganocatalyzed reactions can represent an interesting alternative to C–C bond formation in the presence of transition metal complexes or other dyes.

The concept of **MB**⁺ acting through *SET* was not elaborated until 2013 when Pitre *et al.* demonstrated that ³(**MB**⁺)^{*} can be quenched by aliphatic amines resulting in the formation of two reactive radicals — semireduced **MB**[•] and an amine-radical **H** (Scheme 4.29) [4].

Table 4.7. Comparison of photophysical characteristics and conversions for transformation of 4-methoxystyrene (**96**) under light irradiation in the presence of selected dyes.

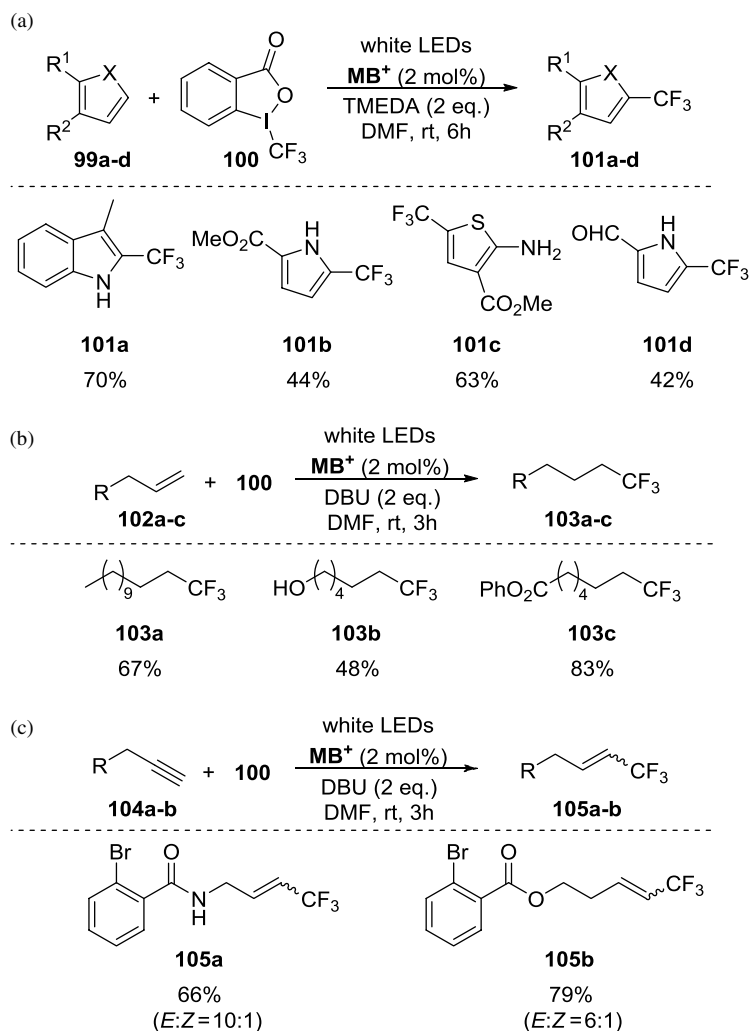
Dye	Conversion [%]	k_q [$10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$]	τ_f (ns)	$E_{\text{RED}} [\text{V}]^a$ (POC/POC ⁻)
Acriflavine	31	58	4.61	-1.06
Rhodamine 6G	10	18	4.16	-0.83
MB ⁺	4	185	0.75	-0.32
Eosin Y	17	4.0	4.44	-1.19
Rose Bengal	18	7.0	2.68	-1.15

Note: ^a Measured vs Ag/AgCl in MeCN.

**Scheme 4.29.** General mechanism for **MB**⁺-photoorganocatalyzed reactions in the presence of amines.

Subsequently, both species can readily reduce numerous organic substrates initiating synthetically important chemical transformations.

Following this mechanism, radical trifluoromethylation of electron-rich heterocycles **99a-d** and hydrotrifluoromethylation of terminal alkenes **102a-c** or alkynes **103a-c** was accomplished (Scheme 4.30) [47]. The adoption of **MB**⁺ as **POC**, an amine as a sacrificial reductant, and the electrophilic CF_3 reagent **100** allows for the synthesis of organofluorine compounds **101a-d**, **103a-c**, and **105a-b**,

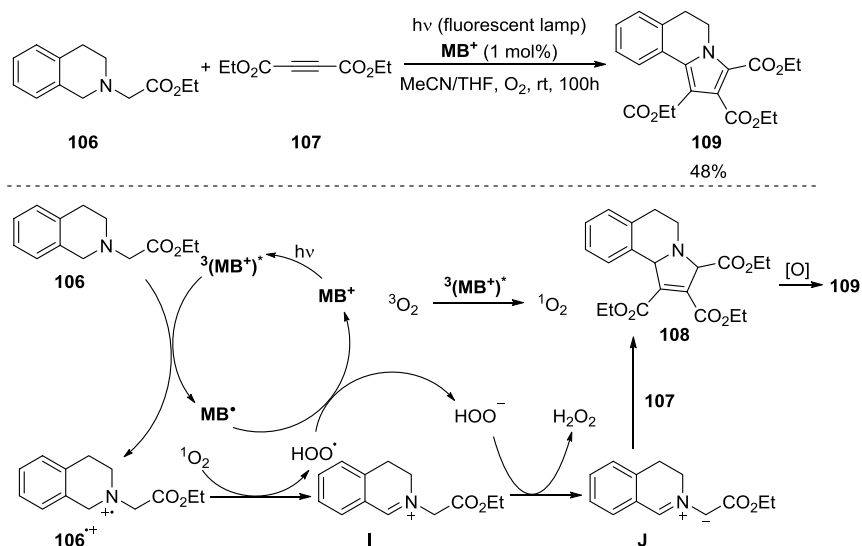


Scheme 4.30. MB^+ -catalyzed radical trifluoromethylation of electron-rich heterocycles **99a-d** and hydrotrifluoromethylation of terminal alkenes **102a-c**, or alkynes **104a**, **104b**.

respectively, without the use of transition-metal complexes. Kinetic studies and laser flash photolysis analyses reveal that satisfying results are obtained when the amine outcompetes other reagents in $^3(\text{MB}^+)^*$ quenching. *N,N,N',N'*-Tetramethylenediamine (TMEDA), having the

highest quenching rate constant out of the examined amines, gives the best yield in the trifluoromethylation of heterocycles **99a-d**. Furthermore, despite having the lowest reduction potential, the Umemoto's reagent is not effective in the production of CF_3^\bullet radicals, as it competes with TMEDA in the quenching of $^3(\text{MB}^+)^*$. In this case, the utilization of Togni's reagent (**100**) with a much lower quenching rate constant gives superior results. Additionally, in the hydrotrifluoromethylation of terminal alkenes **102a-c** and alkynes **104a-b**, the replacement of TMEDA with DBU, having a lower quenching rate constant, leads to a more efficient product formation. This can be attributed to the formation of a charge-transfer complex with MB^+ facilitating *SET* process. MB^+ proves also to be suitable for the generation of CF_3^\bullet radicals from $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na/TFA}$, however, trifluoromethylation of arenes is low-yielding [48].

Under light irradiation, MB^+ is able to induce the [3+2] cycloaddition of azomethine ylide **J** (from compound **106**) with dipolarophile **107**, which, after oxidative aromatization, gives pyrrolo [2,1-*a*] isoquinoline derivative **109** (Scheme 4.31) [49]. The photocatalyst

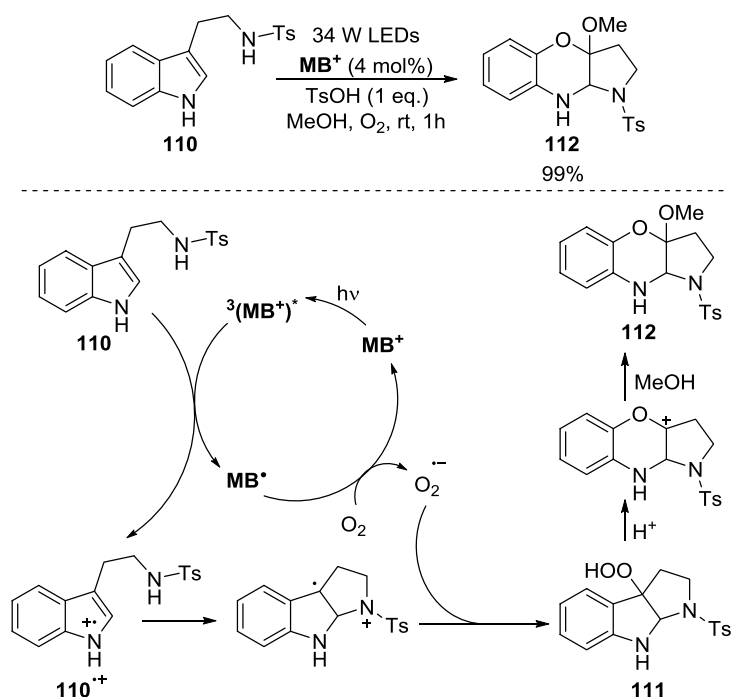


Scheme 4.31. MB^+ -photocatalyzed formation of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline **109**.

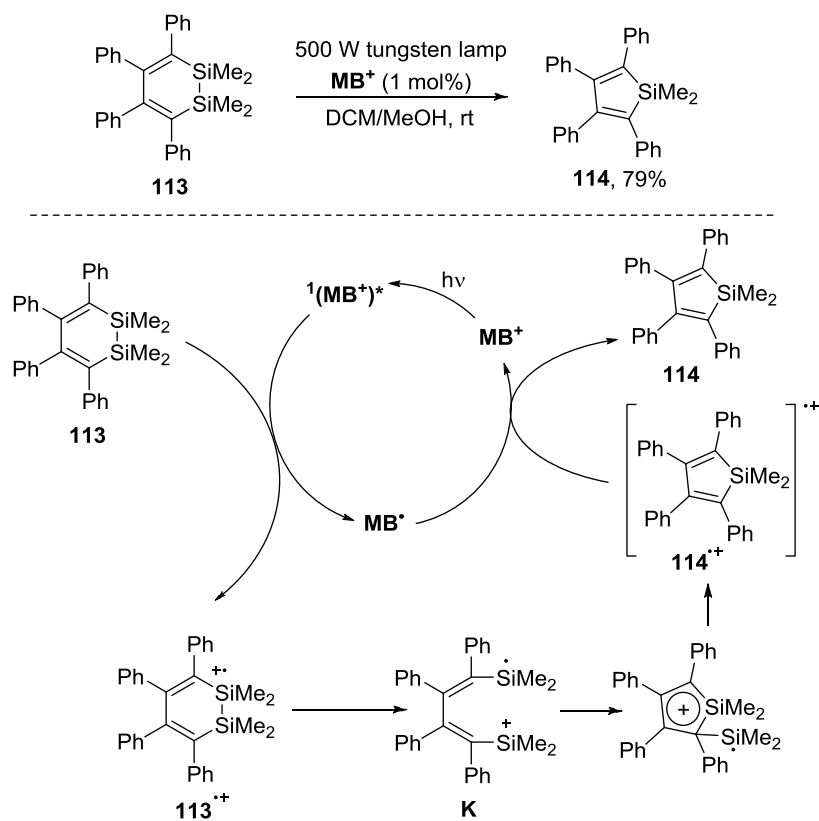
plays a dual role — oxidizes the tetrahydroisoquinoline **106** *via SET* and generates singlet oxygen *via EnT*. $^1\text{O}_2$ forms a peroxy anion which deprotonates the imine cation **I** to produce azomethine ylide **J** that undergoes [3+2] cycloaddition with electron-deficient alkenes and alkynes. The subsequent oxidative aromatization occurs without an additional oxidant and may involve either singlet oxygen, hydrogen peroxide generated *in situ*, or a second *SET* process.

4.2.3.2 C–X bond formation

Another group of photoredox processes catalyzed by MB^+ consists of carbon–heteroatom bond forming reactions. These transformations furnish either linear or cyclic compounds, very often of potential pharmacological importance. For example, the photoredox intramolecular cyclization of indole derivative **110** yields 4-benzoxazine **112** (Scheme 4.32) [50]. In this reaction, radical



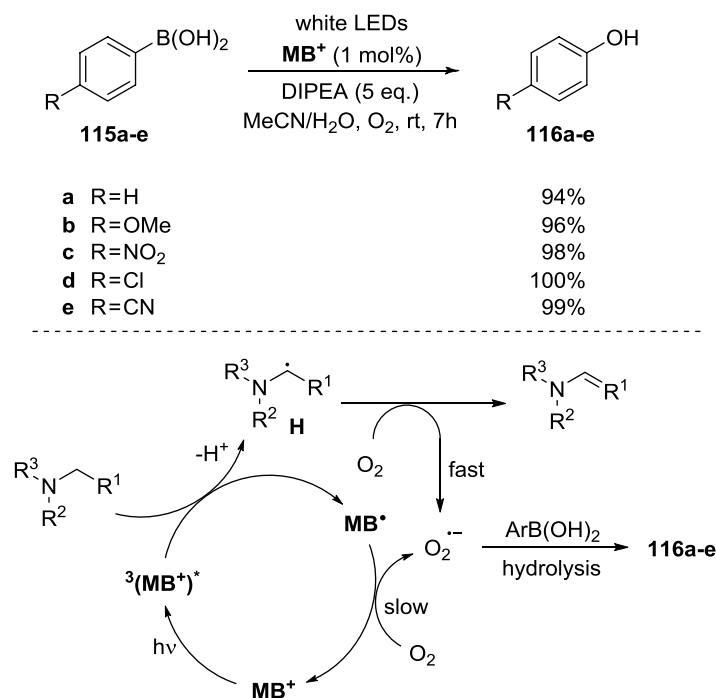
Scheme 4.32. Intramolecular cyclization of indole derivative **110** catalyzed by MB^+ .



Scheme 4.33. MB^+ -catalyzed ring contraction of 1,2-disila-3,5-cyclohexadiene **113**.

cation $\mathbf{110}^{\bullet+}$ is generated *via* SET and then undergoes an intramolecular attack by a tethered heteroatom and the subsequent addition of the superoxide radical anion $\text{O}_2^{\bullet-}$ to afford hydroperoxide **111**. In the last step, an acid-catalyzed rearrangement gives the final product **112**.

Alternatively, MB^+ -catalyzed processes may lead to cyclic products *via* ring contraction. In the presence of the POC, 1,2-disila-3,5-cyclohexadiene **113** undergoes photolysis [51]. As the reaction is not inhibited by $^3(\text{MB}^+)^*$ quenchers, $^1(\text{MB}^+)^*$ is assumed to participate in SET (Scheme 4.33). The possible mechanism starts with a SET from the substrate **113** to the singlet excited state $^1(\text{MB}^+)^*$

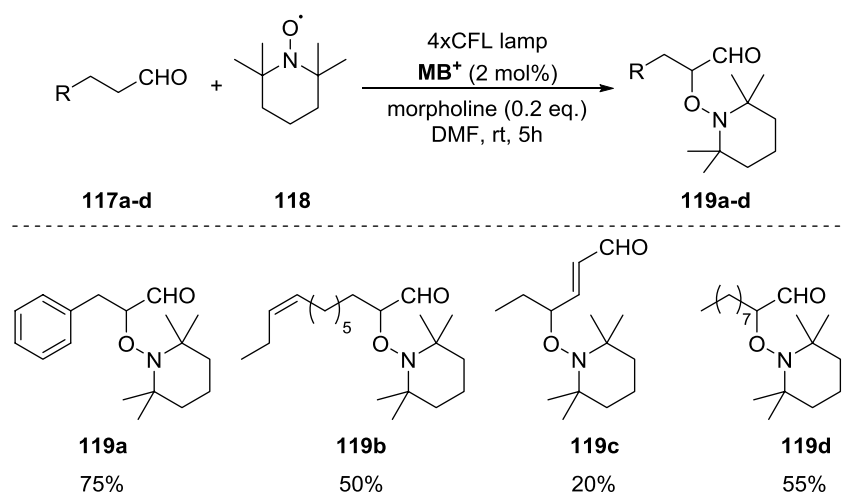


Scheme 4.34. Oxidative hydroxylation of arylboronic acids **115a-e**.

giving a radical cation **113^{•+}**. After mesolytic Si–Si bond cleavage, subsequent intramolecular attack of the silyl cation on diene **K**, elimination of the silyl group, and *SET*, gives the final silole **114**.

MB⁺/amine catalytic systems are efficient not only in carbon–carbon bond forming reactions, but also for oxidations proceeding *via SET* [4]. In this line, visible-light-induced oxidative hydroxylation of arylboronic acids **115a-e** to phenols **116a-e** engages the superoxide anion (Scheme 4.34) [52]. In the catalytic cycle, the *SET* from α -amino radical **H** to oxygen occurs faster than from the semireduced **MB[•]** to O₂.

MB⁺ efficiently catalyzes the α -functionalization of aldehydes **117a-d** leading to α -oxyaminated products **119a-d** in good to moderate yields *via* enamine catalysis (Scheme 4.35) [53]. Notably, the reaction works well also for α,β -unsaturated aldehydes and gives the γ -substituted product **119c**.

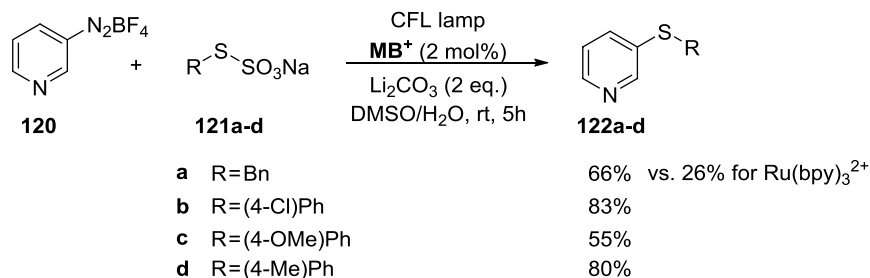


Scheme 4.35. α -Oxyamination of aldehydes **117a-d** catalyzed by MB^+ .

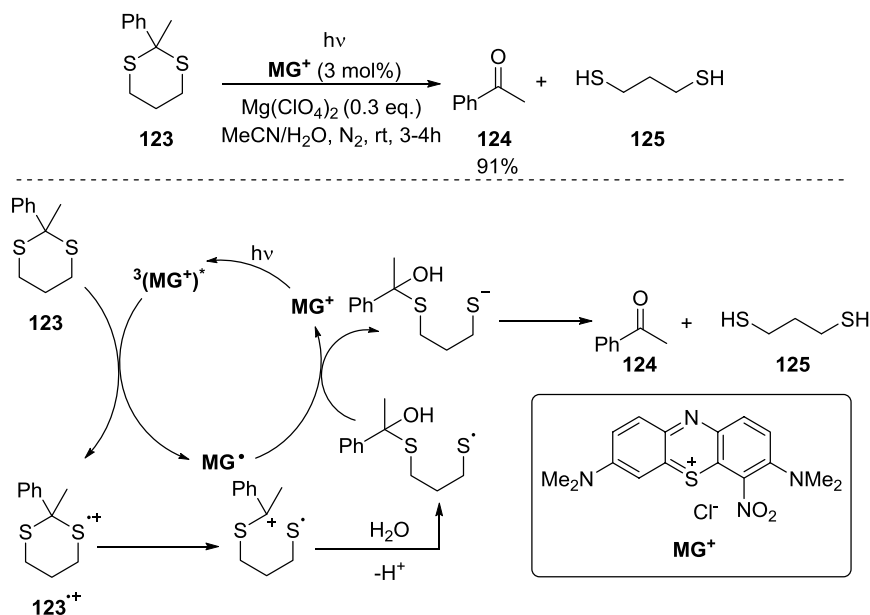
The reaction of alkyl or aryl thiosulfates **121a-d** with diazonium salts is efficiently catalyzed by $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ and gives sulfides **122a-d** under basic conditions. However, the catalytic system is not suitable for pyridine derivative **120** [54]. Employing MB^+ and using Li_2CO_3 as the base significantly improves the yield for this starting material (Scheme 4.36). The differences in the catalytic efficacy between $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ and MB^+ supposedly stems from the Ru coordination to the N-atom of pyridine or lower stability of pyridinium substrate **120** under irradiation with more energetic absorption wavelength required for $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$.

4.2.3.3 C–X bond cleavage

Multistep organic synthesis is not usually possible without a countless number of protection and deprotection steps. The more complex the target molecule, the more selective and milder conditions required for these reactions. In this line, photocatalysis offers great synthetic advantages, often eliminating the need for strong acids or bases. The first reported deprotection reaction catalyzed by a sulfur heterocycle was the cleavage of the dithio protecting

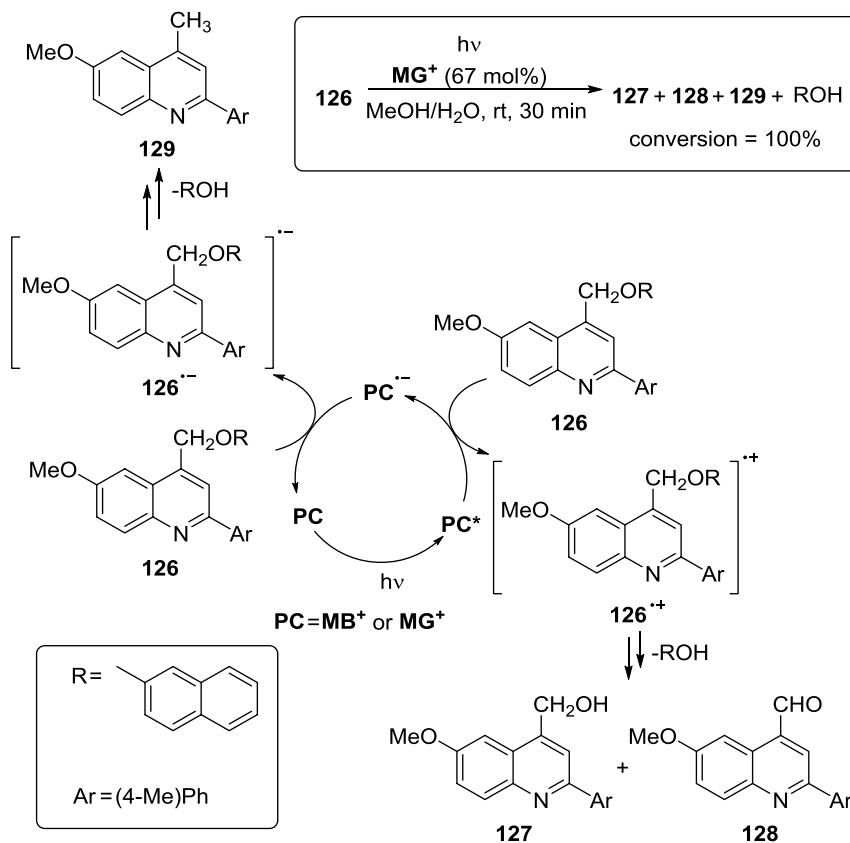


Scheme 4.36. \mathbf{MB}^+ -photoorganocatalyzed reaction of pyridine diazonium salt **120** with alkyl/aryl thiosulfates **121a-d**.



Scheme 4.37. Deprotection of the dithio group catalyzed by \mathbf{MG}^+ .

group in the presence of methylene green (\mathbf{MG}^+), a derivative of \mathbf{MB}^+ (Scheme 4.37) [55]. Similar to \mathbf{MB}^+ , ${}^3(\mathbf{MG}^+)^*$ acts in this process as an oxidant and accepts an electron from dithiane **123**. The subsequent C-S bond cleavage and nucleophilic addition of water followed by back-electron transfer leads to acetophenone



Scheme 4.38. Photocleavage of quinoline methyl ether **126**.

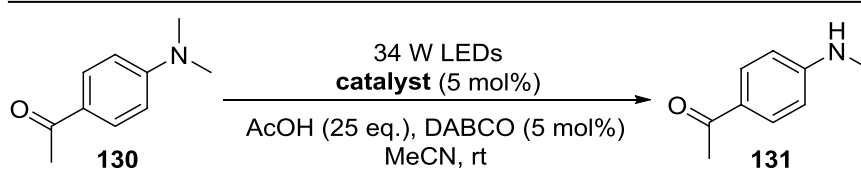
124 and dithiol **125**. The method is efficient for deprotection of both aldehydes and ketones.

Both MB^+ and MG^+ are able to catalyze the photocleavage of methyl ether-protected alcohols [56]. Irradiation of quinoline methyl ether **126** in the presence of a photocatalyst, *D*-sorbitol as a radical scavenger, and Et_3N as the sacrificial reductant, results in a mixture of three products — quinoline alcohol **127**, quinoline aldehyde **128**, and derivative **129** (Scheme 4.38). The initial step for the formation of compounds **127** and **128** involves the generation of radical cation $\text{126}^{\bullet+}$ via SET from **126** to the photocatalyst **PC**. The subsequent addition of water to cation $\text{126}^{\bullet+}$ furnishes alcohol **127**,

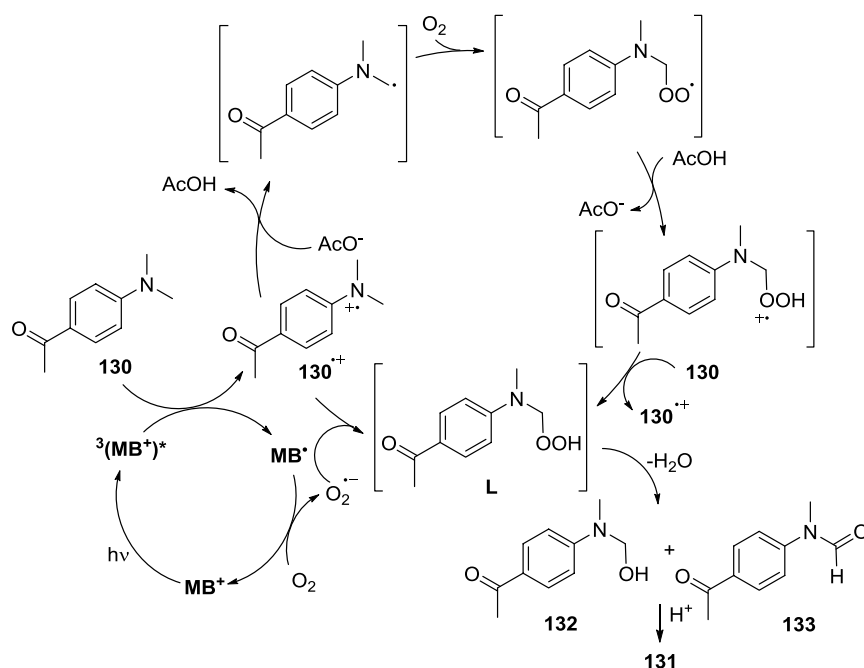
while H^\bullet abstraction produces aldehyde **128**. The reduced form PC^\bullet goes back to the ground state **PC** by *SET*, along with the formation of radical anion $\text{126}^{\bullet-}$, which then decomposes to the adequate radical or anion and produces the final product **129** by H^\bullet or H^+ abstraction. This mild method for the methyl ether deprotection represents a good alternative for other chemical and electrochemical reactions which often require harsh reaction conditions.

Oxidative cleavage of the C–N bond enables one of the most important metabolic pathways — *N*-demethylation. This biological process can be mimicked by employing visible-light photocatalysis [57]. *N,N*-Dimethylaminophenyl derivative **130**, when irradiated in the presence of a photocatalyst under aerobic conditions, affords secondary amine **131** (Table 4.8, Scheme 4.39). Notably, the use of a photoorganocatalyst proved to be more efficient than $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$, with the addition of acetic acid accelerating the formation of hydroperoxide **L** *via* the deprotonation and protonation steps. Intermediate **L** decomposes or dehydrates to give, respectively, *N*-hydroxymethyl derivative **132** and *N*-formyl compound **133**. The first decomposes spontaneously to *N*-demethylated product **131**, whereas the latter hydrolyzes to the final product under acidic conditions. The developed deprotection method was applied to the demethylation of various pharmaceutical compounds, giving deprotected amines in ~60% yield even on gram-scale.

Table 4.8. Selecting the photocatalyst for the visible-light-induced *N*-demethylation of 4-(*N,N*-dimethylamino)-acetophenone **130**.



Catalyst	Time [h]	Conversion [%]	Yield of 131 [%]
RB	3	97	91
MB ⁺	4	98	86
Acr–Me ⁺	1.5	>99	79
$[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$	4	<5	—



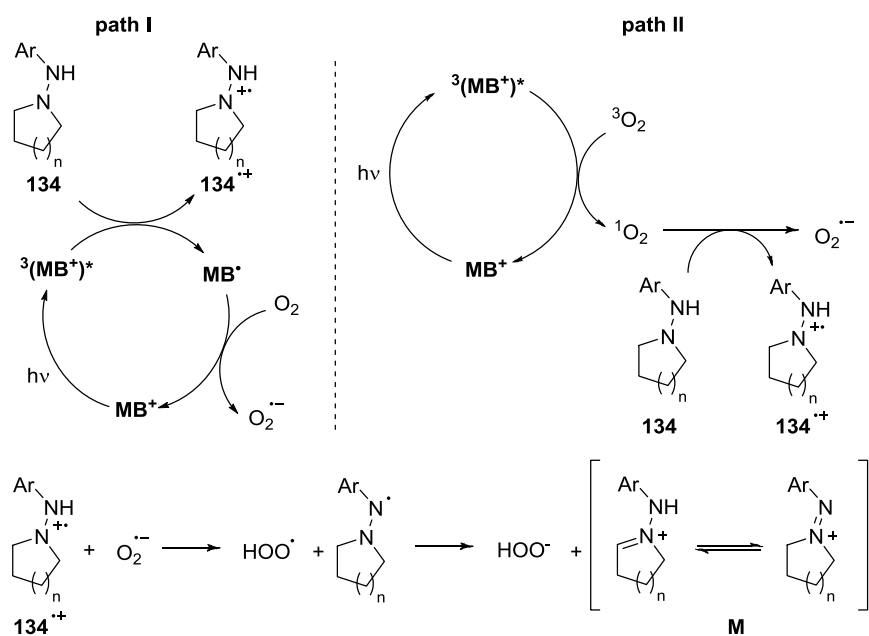
Scheme 4.39. Mechanism of N-demethylation of 130.

4.2.3.4 Oxidation of nitrogen containing compounds

Among the reactions catalyzed by MB⁺, the photooxidation of heterocyclic nitrogen compounds and hydrazine derivatives *via SET* is of great importance. The relatively low oxidation potentials of tetraalkylhydrazines, in comparison to tertiary amines, and the unique stability of their radical cations (generated by *SET*), resulting from the equal distribution of the formal charge between the two nitrogen atoms, facilitated photocatalytic processes [58].

The oxidation of *N*-arylamino-1-pyrrolidine or *N*-arylamino-1-piperidine **134** in the presence of a catalytic amount of MB⁺, under aerobic conditions, leads to stable radical cations **134**^{•+}. The reaction supposedly involves either *SET* from the substrate **134** to ³(MB⁺)^{*} or singlet oxygen generation (Scheme 4.40) [59].

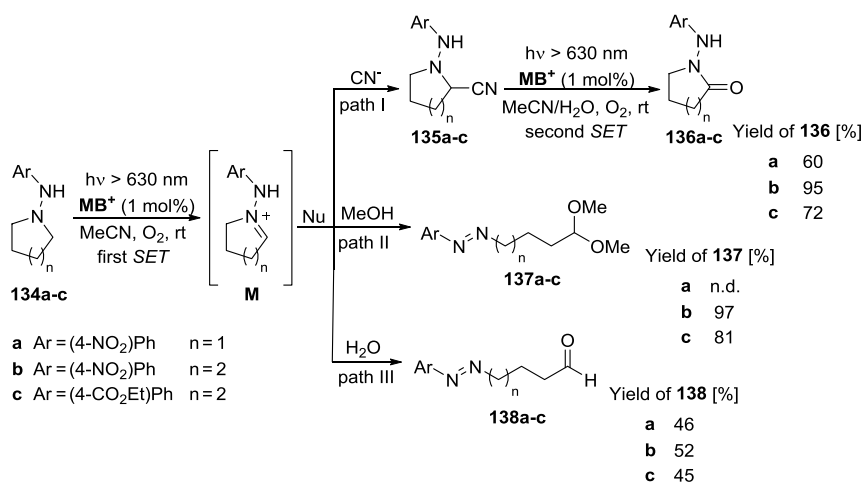
Subsequent processes strongly depend on the nucleophiles present in the reaction. With trimethylsilyl cyanide (TMSCN),



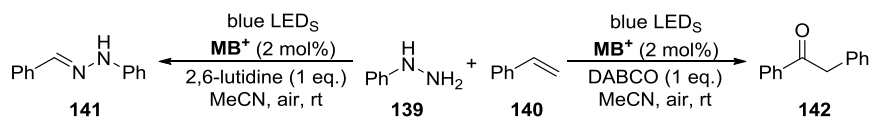
Scheme 4.40. Two possible pathways for the **MB⁺**-catalyzed generation of hydrazinium radical cation **134*⁺** followed by the formation of hydrazinium cations **M**.

α -hydrazinonitriles **135a-c** are obtained in a regio and stereoselective manner, and the proton abstraction occurs on the more substituted C–H bond (Scheme 4.41, path I) [60]. When further oxidation is performed under aqueous conditions, lactam **136a-c** is formed [59]. The initial photooxidation of hydrazine derivatives **134a-c** may also lead to a C–N cleavage and ring opening [61]. In the presence of alcohols, the main products are azoalkylacetals **137a-c** (Scheme 4.41, path II), while in water aldehydes **138a-c** are obtained in excellent yields (Scheme 4.41, path III). The synthesis of carbonyls proceeds regioselectively with the preferential cleavage of the less-substituted C–N bond and can be utilized in the synthesis of aminoaldehydes.

The **MB⁺**-catalyzed photooxidation of arylhydrazines in the presence of alkenes may give the corresponding hydrazones [62] or



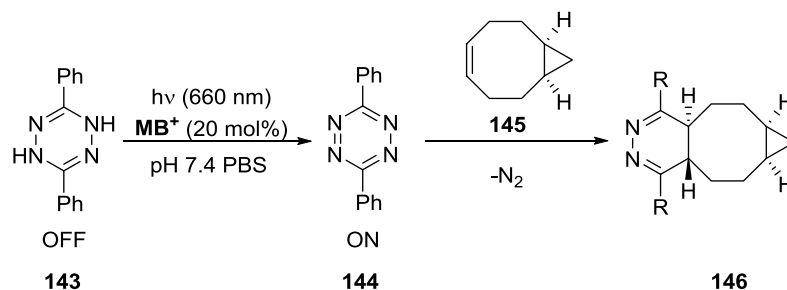
Scheme 4.41. **MB**⁺-catalyzed oxidation of *N*-arylamino-1-pyrrolidines or *N*-arylamino-1-piperidines **134a-c**.



Scheme 4.42. Formation of hydrazones and ketones in the **MB**⁺-catalyzed photooxidation of arylhydrazines.

ketones (Scheme 4.42) [63]. The reaction outcome mainly depends on the amine required as an additive, with other reaction conditions being the same.

Photooxidation of heterocyclic nitrogen compounds is utilized in bioorthogonal chemistry. In this line, irradiation of **MB**⁺ with red light allows for the rapid oxidation of dihydrotetrazine **143** to tetrazine **144**, turning on its reactivity toward dienophiles, e.g. compound **145** (Scheme 4.43) [64]. Despite the fact that the reaction can be catalyzed by Rose Bengal, the use of **MB**⁺ proves to be beneficial due to its low toxicity, high solubility, and suitability for medical applications. The exact reaction mechanism is not known, but a *SET* process was suggested, since the involvement of singlet oxygen was excluded.



Scheme 4.43. MB^+ -catalyzed tetrazine **144** ligation.

4.3 Other Thiazines

MB^+ belongs to the class of thiazine dyes. Their structure is based on a 6-membered ring containing S and N atoms. Phenothiazines possessing two additional aromatic rings are especially worth of attention (Figure 4.3). Functionalizations of these organic dyes include the introduction of alkyl or phenyl groups at the nitrogen atom or modification of aromatic rings at the 3- and 7- positions, for example *via* the Vilsmeier reaction and subsequent condensation with carbonyl compounds [65].

4.3.1 Photophysical properties

Photophysical properties of phenothiazine dyes are strongly influenced by the nature of the substituents present in the core structure. Such modifications allow for a fine tuning of their redox properties. The most commonly used **PTH** absorbs in the near-UV (Chart 4.2), while the absorption maxima of 3,7-disubstituted thiazine dyes are usually located between 400–450 nm with the tendency of shifting towards the blue region when strong electron donating groups are introduced [65]. As a result, the oxidation potential is lowered, thus facilitating the oxidation of the photocatalyst (oxidation potentials 0.47–0.53 V vs SCE) and shifting HOMO and LUMO to higher energy levels (–5.26 eV to –5.22 eV and –2.88 eV to –2.60 eV, respectively, Table 4.9) [65]. Besides their oxidizing properties, thiazines can also act as strong reductants (e.g. $E_{\text{RED}}^* = -2.1$ V vs

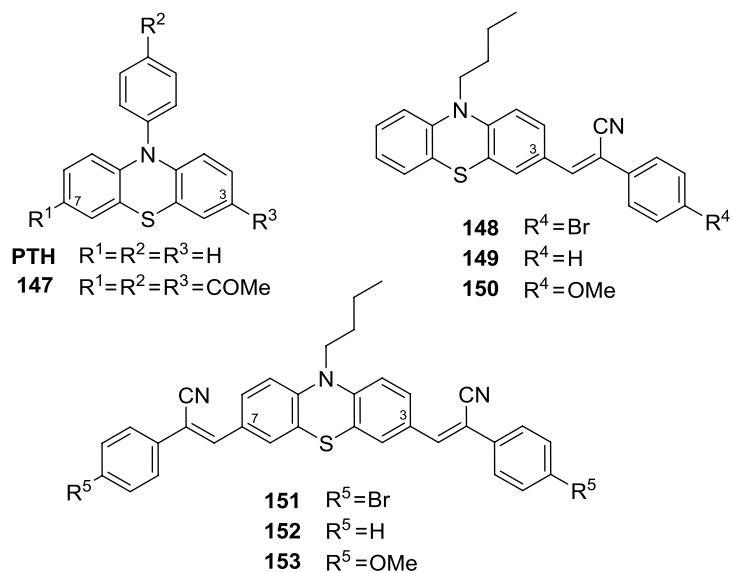


Figure 4.3. Thiazine dyes.

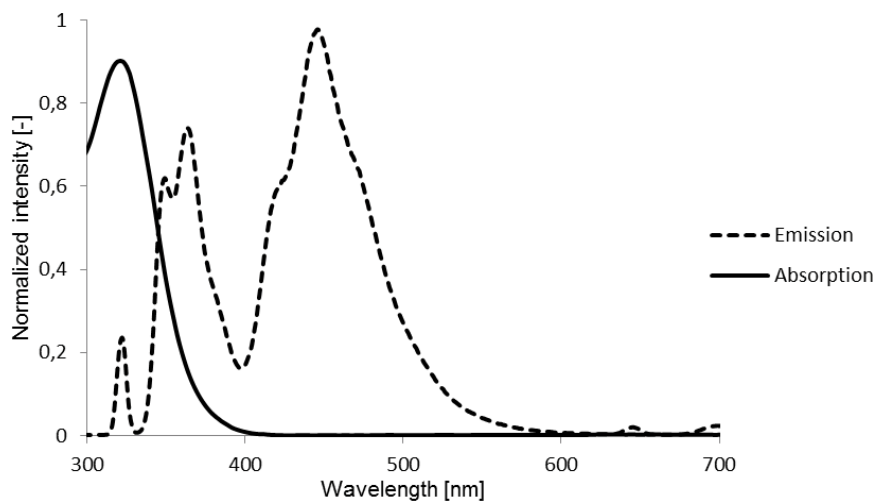


Chart 4.2. Absorption (solid line) and emission (dashed line) spectra of **PTH** in DCM, $c = 2 \times 10^{-7}$ M, $\lambda_{ex} = 321$ nm.

Table 4.9. Influence of aryl substituents on the photophysical properties of dyes **148–153** [65].

Phenothiazine dye	E_{OX} [V] ^a POC ⁺ /POC	$E_{0,0}$ [eV]	E_{OX}^* [V] ^b POC ⁺ /POC*	HOMO [eV]	LUMO [eV]
148	0.48	2.54	-2.06	-5.23	-2.69
149	0.47	2.59	-2.12	-5.23	-2.64
150	0.45	2.62	-2.17	-5.22	-2.60
151	0.53	2.36	-1.83	-5.26	-2.88
152	0.51	2.41	-1.90	-5.25	-2.83
153	0.48	2.43	-1.95	-5.22	-2.78

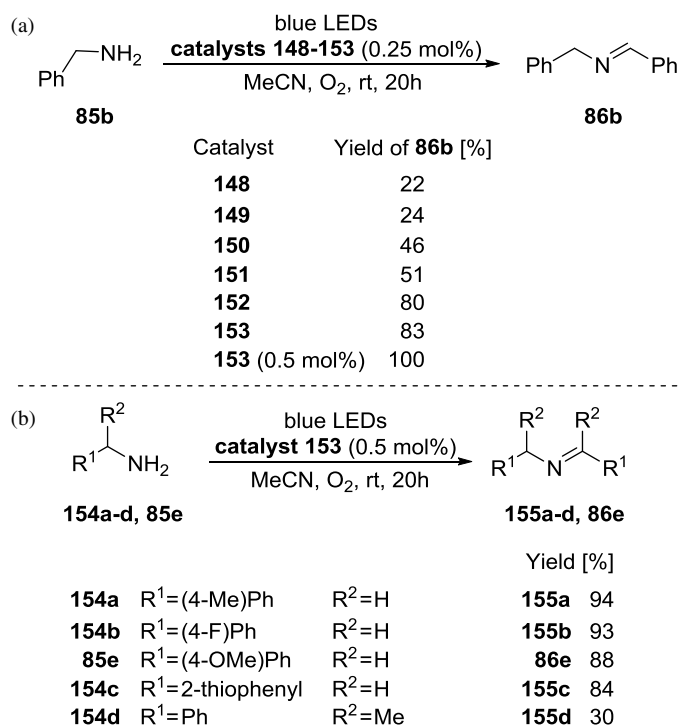
Notes: ^a Measured vs Ag/AgCl in MeCN. ^b Calculated from E_{OX} and $E_{0,0}$ values.

SCE for **PTH**) [66]. The introduction of electron-withdrawing groups (i.e. acetyl groups in **147**, Figure 4.3) to the aromatic rings of **PTH** leads to an increase of its excited state oxidation potential ($E_{\text{OX}}^* = -1.5$ V vs SCE, in comparison with $E_{\text{OX}}^* = -2.1$ V vs SCE), hence limiting the catalytic ability of compound **147** [67].

4.3.2 Thiazines as photoredox catalysts

4.3.2.1 Thiazines as oxidants

The oxidative properties of thiazine dyes have not been extensively explored, with only a few examples being reported. The oxidative coupling of primary benzyl amines in the presence of a thiazine photocatalyst gives the desired imines (Scheme 4.44) [65]. 3,7-disubstituted *N*-butyl phenothiazine **153** proves to be the most effective in catalyzing this process, while asymmetric, 3-substituted thiazine dyes **148–150** are less efficient. Additionally, the oxidation of benzylamine (**85b**) proceeds quantitatively when 0.25 mol% of thiazine **153** is used, while application of twice of the amount of **MB⁺** is needed for other amines tested and the resulting yields are slightly lower (Scheme 4.44). Oxidation of amines to imines proceeds under an oxygen atmosphere for a broad range of primary benzyl amines, but not for alkyl amines. Alkyl imines can only be obtained



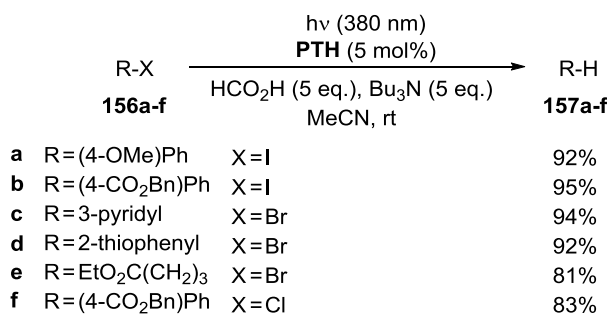
Scheme 4.44. Thiazine-catalyzed oxidation of primary benzyl amines under light irradiation: scope of phenothiazine dyes (a) and amines (b).

by the coupling of an alkyl amine with benzylamine (**85b**). The reaction mechanism involves the reduction of molecular oxygen to the superoxide ion followed by the oxidation of the amine (at the thiazine recovery step).

4.3.2.2 Thiazines as reductants

- C–X bond cleavage

Phenothiazines are good reductants for aryl halides **156a-f** with a nice correlation with their low oxidation potentials ($E^*_{\text{OX}} = -2.1$ V vs SCE for **PTH**, Scheme 4.45) [66]. With such redox properties, phenothiazine dyes are able to activate challenging C–Br bonds (reduction potentials from -2.57 V to -2.05 V vs SCE) [68, 69].



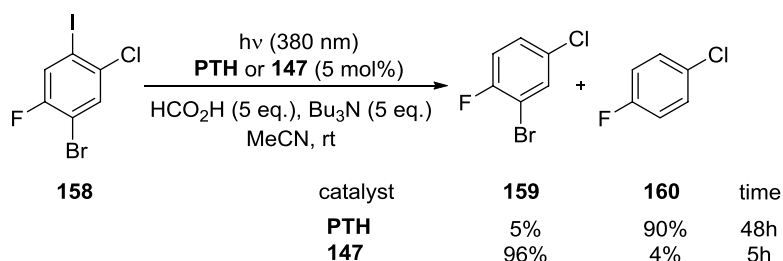
Scheme 4.45. Phenothiazine photocatalyzed dehalogenation of aryl halides **156a-f**.

As the reaction is not quenched by oxygen, a popular triplet quencher, **PTH** is likely to act *via* the singlet excited state. The reaction proceeds *via* oxidative quenching of the substrate with the amine additive acting as a source of hydrogen atoms for carbon-centered radical intermediates.

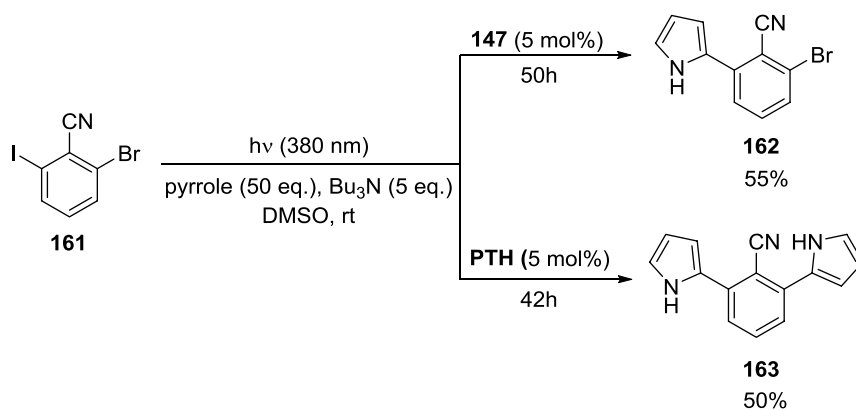
Phenothiazine photocatalysts are suitable for the chemoselective radical dehalogenation of aryl derivatives bearing multiple carbon–halogen bonds [67]. The reduction of C–Cl and C–F bonds requires much stronger reducing agents than the reduction of C–I and C–Br bonds. By modifying the **PTH** structure, hence its redox properties, a high reaction selectivity can be achieved. When different halogen bonds are present in the starting material **158**, analogue **147** catalyzes deiodination selectively, while, under **PTH** catalysis, both deiodination and debromination take place with C–Cl and C–F bonds remaining intact (Scheme 4.46) [67].

- **C–C bond formation**

PTH-catalyzed dehalogenation reactions allow for subsequent C–C bond formation. For example, an excess of a heterocycle favors arylation over hydrogen atom abstraction (Scheme 4.47) [67]. Both mono and diarylation are possible by tuning the properties of the photocatalyst.



Scheme 4.46. Chemoselective dehalogenation of arene **158** bearing multiple carbon–halogen bonds.



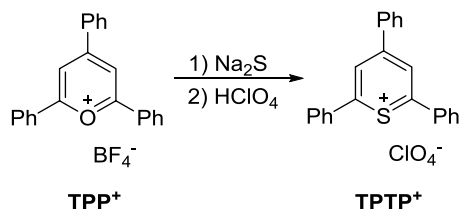
Scheme 4.47. Chemoselective dehalogenation of arenes bearing multiple carbon–halogen bonds leading to C–C bond formation.

4.4. Thiapyrylium Salts

Next to thiazines, thiapyrylium salts represent a group of important **POCs** containing a sulfur heterocycle with the **TPTP⁺** being the most commonly used. It is easily obtained from 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate (**TPP⁺**) and sodium sulfide on a gram scale (Scheme 4.48) [70].

4.4.1 Photophysical properties

TPTP⁺, a yellow solid, is unstable in neutral and basic media (to prevent degradation of **TPTP⁺** in solution, it should be acidified to



Scheme 4.48. Synthesis of thiapyrylium salt (**TPTP**⁺) from pyrylium salt (**TPP**⁺).

Table 4.10. Comparison of **TPTP**⁺ and **TPP**⁺ photophysical properties [3, 72].

Catalyst	$\tau_0(S_1)$ [ns]	$\tau_0(T_1)$ [μs]	$E_{\text{RED}}^*(S_1)$ [V vs SCE] POC ^{*/} / POC ⁻	$E_{\text{RED}}^*(T_1)$ [V vs SCE] POC ^{*/} / POC ⁻
TPTP ⁺	3.6	6.9	+2.45	+2.09
TPP ⁺	2.7	9.6	+2.55	+2.02

pH \leq 3.0) [70]. Thiapyrylium salts and their oxygen counterparts, pyrylium salts, have similar photophysical properties, which depend on the nature of the heteroatom, as well as the substituents on the aryl moiety. **TPTP**⁺ has a longer lifetime in the singlet excited state, while the triplet excited state is lower in energy in comparison to **TPP**⁺. **TPTP**⁺ has lower singlet excited state reduction potential than **TPP**⁺ (Table 4.10), consequently, **TPP**⁺ is more easily reduced than **TPTP**⁺. Both dyes are not able to reduce molecular oxygen, hence they do not generate the superoxide radical anion $\text{O}_2^{\bullet-}$. Since thiapyrylium salt undergoes efficient ISC ($\Phi_{\text{ISC}} = 0.97$, calculated $k_{\text{ISC}} = 2.7 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$) [71], it can act as a **POC** in both singlet and triplet excited states (half-wave triplet excited state reduction potential value of 2.09 V vs SCE [3] and ground state reduction potential of -0.19 V vs SCE [3]).

TPTP⁺ absorbs visible light in the blue region with two absorption maxima at $\sim 370 \text{ nm}$ and $\sim 400 \text{ nm}$ (depending on the solvent, Chart 4.3).

With 3.6 ns fluorescence lifetime, **TPTP**⁺ encompasses fluorescence with a maximum in $\sim 470 \text{ nm}$ ($k_f = 8 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$), although the

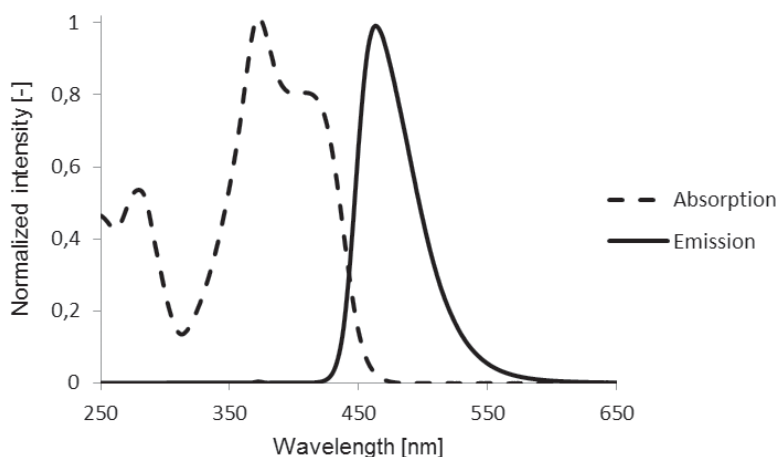


Chart 4.3. Absorption (dashed line) and emission (solid line) spectra of **TPTP**⁺ in DCM, $c = 7.3 \times 10^{-8}$ M, $\lambda_{\text{ex}} = 373$ nm.

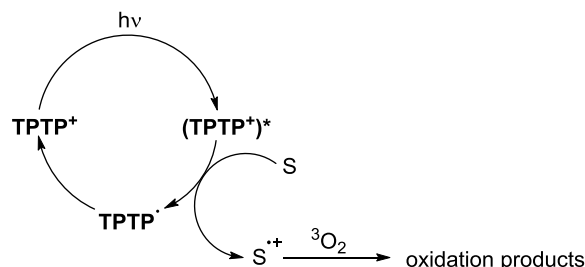
fluorescence quantum yield is very low ($\Phi_F = 0.03$) [71]. The T–T absorption spectrum band is located within 460–600 nm with a lifetime of 6.9 μs [72].

4.4.2 Thiapyrylium salts as photoredox catalysts

4.4.2.1 Oxygenations

Photocatalytic oxygenations are a promising alternative to the application of strong oxidizing reagents [73, 74]. These procedures usually employ singlet oxygen generated photochemically in the presence of light and a photosensitizer [75]. Another mechanism of photooxygenation involves oxygen in the ground state. Thiapyrylium and pyrylium salts absorb light and, in the excited state, oxidize the starting materials through *SET*, generating a radical cation that subsequently reacts with molecular oxygen giving oxidation products (Scheme 4.49) [76].

Following this mechanism, **TPTP**⁺ efficiently oxidizes heteroatoms like sulfur [77] or phosphorus [78] in organic compounds and promotes detoxification of model pollutants, for example cinnamic acids [79].



Scheme 4.49. Mechanism of **TPTP**-catalyzed photooxygenation (simplified).

Table 4.11. Photooxygenation of sulfides **164a-c** in the presence of **TPTP**⁺.

				Yield[%]					
Substrate	R ¹	R ²	Solvent	165	166	167	168	169	170
164a	Et	Et	MeCN	75	—	—	—	24	—
164a	Et	Et	DCE	73	9	3	10	—	—
164b	Bn	Et	MeCN	35	—	—	—	—	18
164c	Ph	<i>t</i> -Bu	MeCN	—	35	—	—	—	—

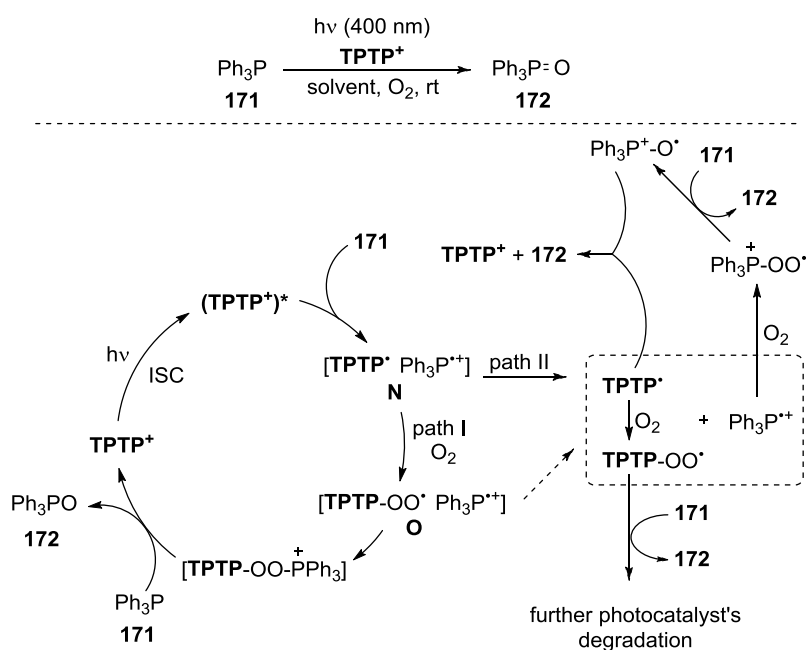
Albini *et al.* reported the photocatalytic oxidation of sulfides **164a-c** in the presence of immobilized thiapyrylium and pyrylium salts [77]. The method is not only suitable for a number of aliphatic, aromatic, and aliphatic–aromatic sulfides leading mainly to sulfoxides **165a-c**, but also for products that are derived from C–S bond which is cleaved, such as compounds **166a-c–169a-c** or aldehydes **170a-c** as by-products (Table 4.11).

In solution, thiapyrylium and pyrylium photocatalysts are susceptible to degradation. Their stability increases by immobilization inside zeolites or adsorption on mesoporous silica, which also enables their easy recovery.

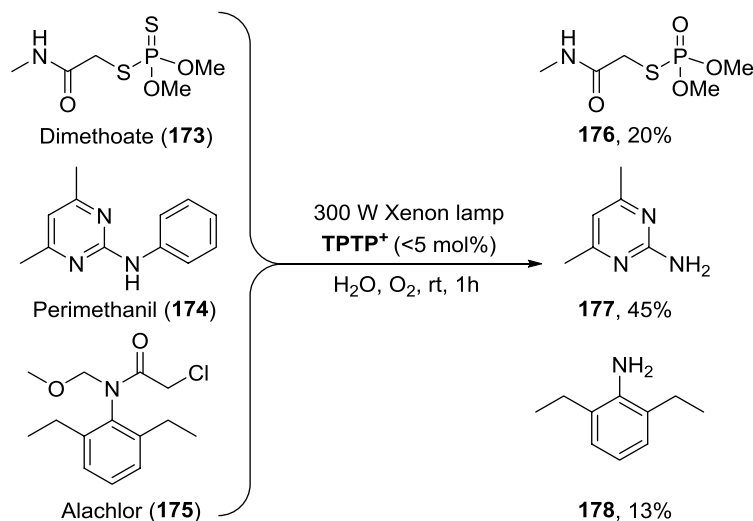
Thiapyrylium salts under visible-light irradiation catalyze the oxidation of triphenylphosphine (**171**) to phosphine oxide (**172**,

Scheme 4.50) [78]. The rate of product **172** formation depends on the solvent used, with acetonitrile being the most efficient. In nucleophilic media, slight photocatalyst degradation (only 3% of the employed amount of **TPTP**⁺) occurs, but phosphine oxide (**172**) is still obtained in 92% yield. The predominant role of the triplet excited state of **TPTP**⁺ is assumed based on high ISC quantum yield ($\Phi_{ISC} = 0.94$), which is in contrast to the pyrylium analogue (**TPP**⁺) acting mainly from the singlet excited state [78].

In this reaction, the initial step involves SET between the excited thiapyrylium salt ³(**TPTP**⁺)* and phosphine **171**, leading to the formation of the radical/radical cation pair **N**. Depending on the solvation power of the reaction medium, the oxygenation of the intermediate **N** occurs either at this step (path I, Scheme 4.50), or after solvation (path II, Scheme 4.50). The degradation of the photocatalyst results from oxygen transfer from **TPTP-OO**[•] to **171**, and may occur even after formation of pair **O**.



Scheme 4.50. Visible-light-mediated triphenylphosphine (**171**) oxidation in the presence of **TPTP**⁺.



Scheme 4.51. Photodegradation of pollutants **173–175** in the presence of **TPTP**⁺.

Over the past decade, researchers not only considered thiapyrylium salts as efficient **POCs** in the oxidation processes for synthetic purposes, but also emphasized their potential in the solar-driven photodegradation of pollutants [80]. Mild reaction conditions, with air as the source of oxygen, as well as the use of **POCs** in aqueous media, meet the expectations of green chemistry.

Dimethoate (**173**), perimethanil (**174**), and alachlor (**175**) are popular pesticides that were used as model pollutants to evaluate **TPTP**⁺ activity in the photodetoxification processes (Scheme 4.51) [81]. These pesticides in aqueous media, in the presence of a catalytic amount of **TPTP**⁺ (<5 mol%) after a short irradiation time, give degraded products **176**, **177** and **178** in yields of 20%, 45%, and 13%, respectively.

In this process, the singlet excited state of thiapyrylium salt is involved in the electron transfer to the pesticide. Based on Stern–Volmer experiments, the formation of the ground state complex of the photocatalyst and a pesticide within which *SET* occurs upon excitation is suggested.

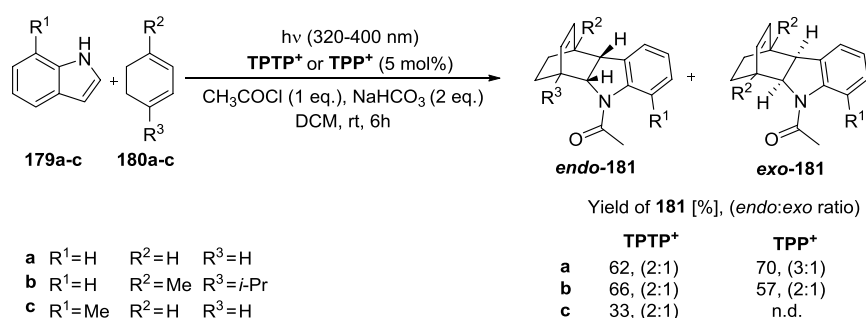
Subsequently, the detoxification abilities of thiapyrylium salts under air and visible-light irradiation were tested with ferulic acid

and the commercial pesticide Senvol bearing the carbaryl active moiety [81]. In the presence of **TPTP**⁺, 85% of ferulic acid and 80% of Senvol are eliminated, while **TPP**⁺ is only capable of detoxifying 59% of the ferulic acid.

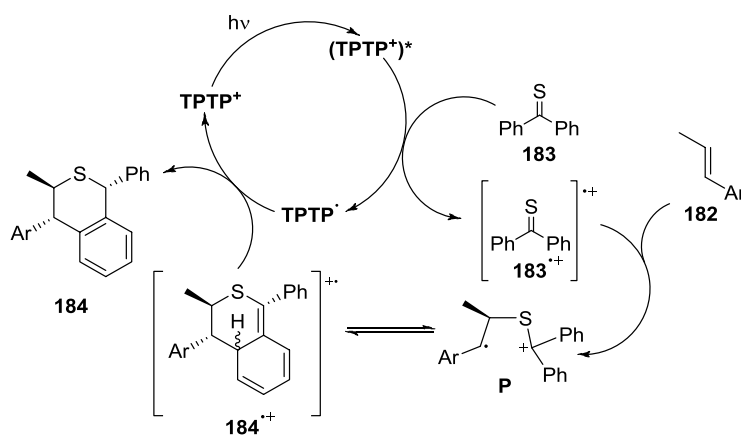
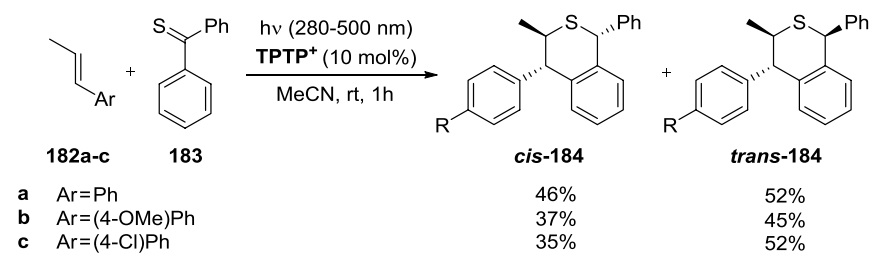
4.4.2.2 C–C bond formation

Apart from oxygenation, thiapyrylium salts in the presence of light, also catalyze C–C bond forming reactions including cycloadditions [71] and dimerizations [72]. The **TPTP**-catalyzed Diels–Alder reaction of indoles **179a–c** with cyclohexadienes **180a–c** affords cycloadducts **181a–c** in yields exceeding 33%, but with selectivity lower than that for **TPP**⁺ (Scheme 4.52) [71]. Earlier studies revealed that the nitrogen atom of the indole ring should be protected, but the reaction of *N*-acetylindole with cyclohexadiene derivatives gives only traces of the adduct. Hence, it was assumed that the acylation of the product was required. Photophysical experiments (e.g. **TPTP**⁺ fluorescence quenching by reactants) revealed that both singlet and triplet excited states are involved in the process.

The selectivity of the reaction of aryl-alkenes **182a–c** with thiobenzophenone (**183**) is also unsatisfactory, leading to a mixture of two diastereoisomers *cis*-**184a–c** and *trans*-**184a–c** with only a slight excess of the *trans* isomer being formed (*trans* positions of two aryl substituents, Scheme 4.53) [82]. In this case, the proposed mechanism involves *SET* from thiobenzophenone (**183**) to the triplet-excited



Scheme 4.52. Diels–Alder reaction catalyzed by **TPTP**⁺.

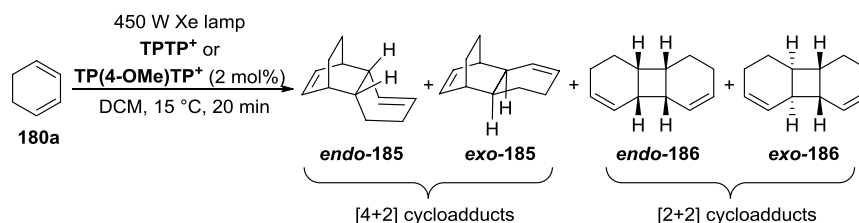


Scheme 4.53. [2+4] cycloaddition of alkenes **182** and thiobenzophenone **183** catalyzed by **TPTP⁺**.

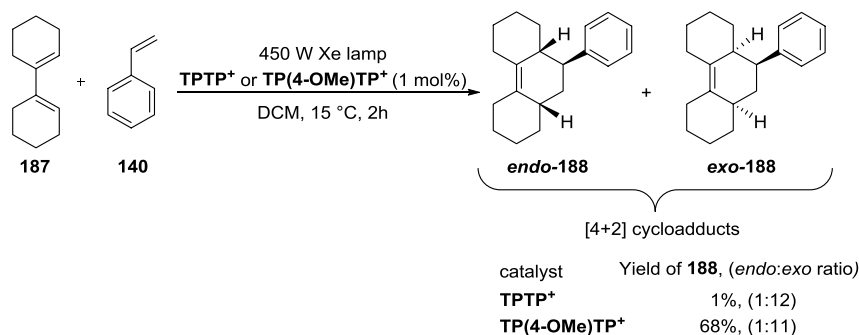
TPTP⁺. The radical cation **183^{•+}** reacts then with aryl-alkene **182** generating the intermediate **P**. Cyclization and back electron transfer from **TPTP[•]** to the radical cation closes the catalytic cycle, leading to the recovery of **TPTP⁺** and cycloadduct **184**.

Dimerization of 1,3-cyclohexadiene (**180a**) may be initiated by **TPTP⁺**, though high solvent dependence is observed (Scheme 4.54) [83]. The photocatalyst-free reaction affords exclusively [2+2] products **186**. On the other hand, the reaction in dichloromethane leads only to [2+4] cycloaddition products **185**, whereas, in chloroform, mainly [2+2] cycloadducts **186** are formed. Both [2+4] and [2+2] cycloadditions lead preferably to the *endo* product.

The use of **TP(4-OMe)TP⁺** in the reaction of 1,1'-bicyclohexe-1-yl (**187**) with styrene (**140**) efficiently furnishes [4+2] cycloadducts **188**



Scheme 4.54. Light-induced dimerization of 1,3-cyclohexadiene (**180a**) catalyzed by **TPTP⁺** and **TP(4-OMe)TP⁺**.



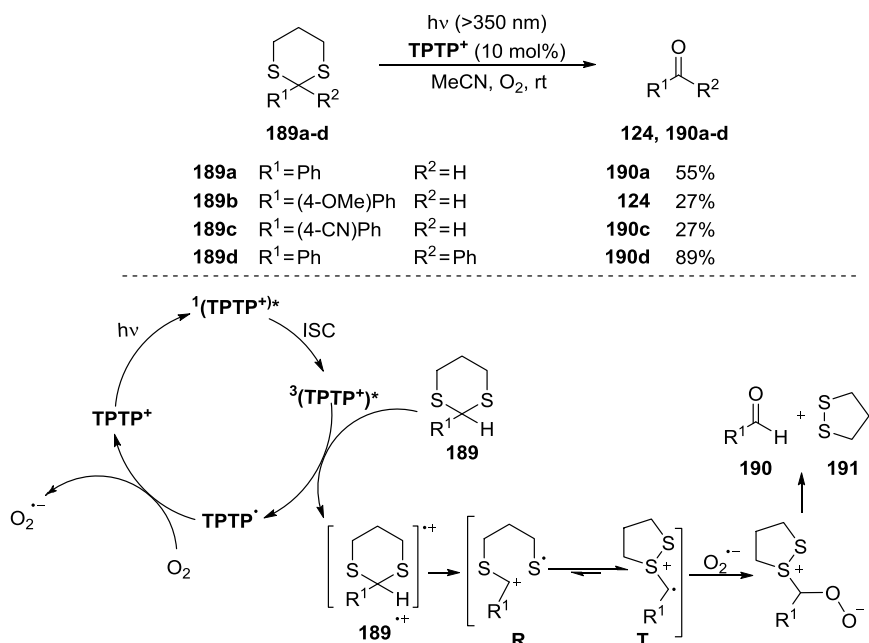
Scheme 4.55. Diels-Alder reaction of 1,1'-bicyclohexen-1-yl (**187**) with styrene (**140**) catalyzed by thiapyrylium salts.

with *exo* selectivity in the 68% yield, while unmodified **TPTP⁺** results in a significant decrease in the yield (Scheme 4.55) [83]. These results clearly emphasize the structural impact of **POCs** on the photophysical properties and catalytic efficiency.

4.4.2.3 C–X bond cleavage

The catalytic properties of thiapyrylium salts enable C–X bond cleavage reactions. In this line, photodeprotection of 1,3-dithianes **189a-d** in the presence of **TPTP⁺** leads to the corresponding aldehydes and ketones **190a-d** in moderate to good yields (Scheme 4.56) [84].

The reaction is less efficient for substrates with phenyl rings substituted either with electron-withdrawing or electron-donating groups. The complete inhibition of the reaction by 1,4-benzoquinone,

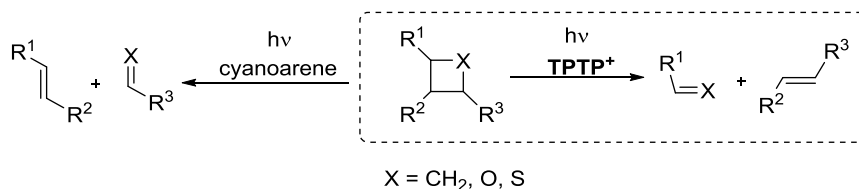


Scheme 4.56. Photodeprotection of 1,3-dithianes **189a–189d** catalyzed by **TPTP⁺**.

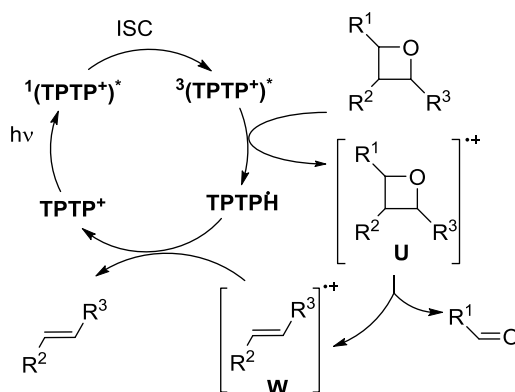
a superoxide ion quencher, suggests the importance of oxygen in the deprotection mechanism [85]. Laser flash photolysis experiments revealed the involvement of the triplet excited state of **TPTP⁺** and the formation of radical cation **189^{•+}** via *SET* to the photocatalyst. The radical cation **189^{•+}** degrades to the distonic radical cation **R** which exists in two forms, with the closed ring form **T** being more stable. As such, it immediately reacts with the superoxide ion through nucleophilic attack, which is thermodynamically and kinetically favorable, leading to deprotected carbonyl compounds **190** and by-product **191**.

4.4.2.4 Cycloreversion

Cycloreversion reactions, involved in DNA reconstruction after UV irradiation damage [86], are well-known transformations in the



Scheme 4.57. Possible pathways of cycloreversion depending on the photocatalyst used.



Scheme 4.58. Mechanism of **TPTP**⁺-photoorganocatalyzed cycloreversion of oxetanes.

field of organic chemistry. Miranda *et al.* reported the thiapyrylium photocatalyzed cycloreversion of oxetanes, thietanes, and cyclobutanes [87]. In comparison with cyanoarene photocatalysts, initially used in this type of reaction [88], thiapyrylium salts furnish products derived from different C–X and C–C bond cleavages (Scheme 4.57).

Mechanistic studies suggest *SET* from the oxetane ring to the excited ³(**TPTP**⁺)* (Scheme 4.58) [89]. The resulting radical cation **U** decomposes, releasing an aldehyde and a radical cation **W** which is reduced by **TPTP**[•] to the final alkene, thus regenerating the photocatalyst. Although thermodynamic calculations imply that both the triplet and singlet excited states of **TPTP**⁺ are likely to participate in *SET*, the high value of Φ_{ISC} indicates the involvement

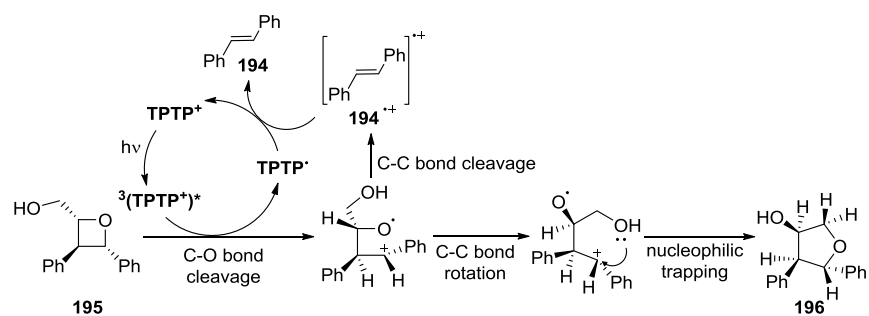
of mainly the triplet excited state of the photocatalyst in the electron transfer [90, 91]. This is in opposition to cyanoarenes which catalyze the cycloreversion reaction from the singlet excited state [88]. An analogous mechanism operates for thietanes and cyclobutanes.

Applying **TPTP**⁺ in the presence of light for the cycloreversion of oxetane **192** furnishes the acetaldehyde (**193**) and *trans*-stilbene (**194**) quantitatively, while in the case of the pyrylium salt, which is characterized by a lower Φ_{ISC} value, only small amounts of products are formed (Table 4.12) [89].

Nucleophilic trapping experiments were undertaken in order to evaluate which bond, either C–O or C–C, breaks first in the starting material [92]. The formation of a five-membered ring from the substrate **195**, as a consequence of C–C bond rotation, confirms the initial C–O bond cleavage (Scheme 4.59).

Table 4.12. Cycloreversion of oxetane **192** catalyzed by (thia)pyrylium salts.

Catalyst	Conversion [%]
TPTP ⁺	100
TPP ⁺	8

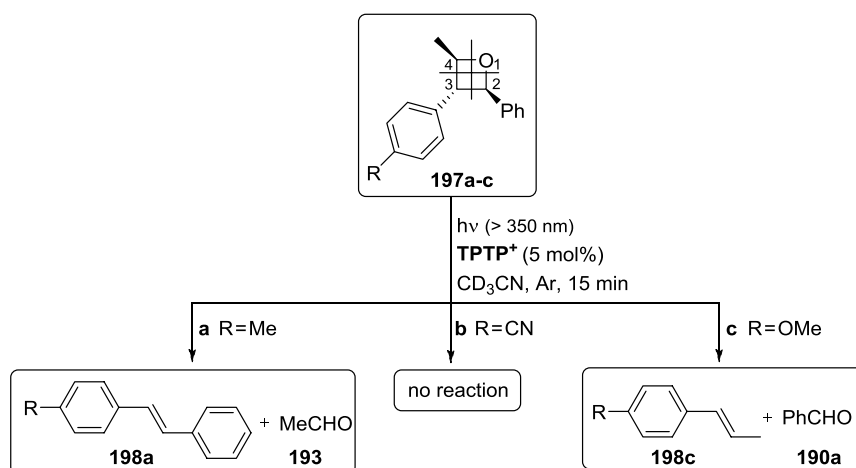


Scheme 4.59. Formation of product **196** via a photoorganocatalyzed cycloreversion.

Miranda *et al.* also reported another nucleophilic trapping experiment in which acetonitrile attacks the oxetane radical cation **U** (Scheme 4.58) leading to a six-membered heterocycle, clearly supporting the suggested mechanism [93].

The substitution pattern has a great influence on the bond breaking order and the reaction pathway [94]. Introduction of electron donating groups, such as the methoxy group, to the phenyl substituent at the C₃ position in the oxetane **197c** changes the reaction pathway leading to another bond cleavage, similar to the cyanoarene-catalyzed reaction (Scheme 4.60) [95]. This divergence may be caused by the stabilization of the positive charge in the radical cation **U** by the OMe group. However, substitution of the aryl ring with the electron-withdrawing CN-group makes the oxetane **197b** resistant to cycloreversion, while replacing it with the methyl group leads to products **193** and **198a** resulting from the cleavage of O–C₂ and C₃–C₄ bonds [94].

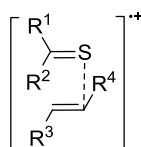
Unexpectedly, irradiation of thietanes **199a-c** in the presence of **TPTP**⁺ furnishes two types of products: not only cycloreversion products (the corresponding alkene and thiobenzophenone **183**), but also secondary [2+4] cycloadducts (*cis*-**200** and *trans*-**200**) (Table 4.13) [96].



Scheme 4.60. Cycloreversion controlled by the structure of substrates **197a-c**.

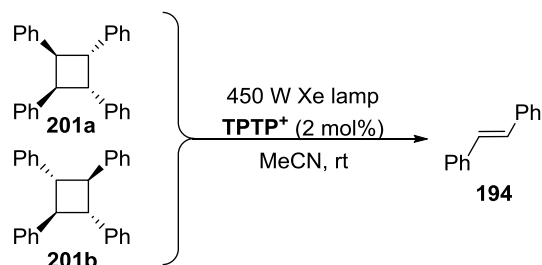
Table 4.13. Cycloreversion of thietanes **199a–199c** catalyzed by **TPTP**⁺.

Substrate	R ¹	R ²	Yield [%]			
			alkene	183	<i>cis</i> -200	<i>trans</i> -200
199a	Me	Ph	182a	—	48	52
199b	Me	(4-OMe)Ph	198c	26	28	33
199c	Ph	Ph	194	100	85	—

**Figure 4.4.** Structure of an IMC.

The ratio of the products depends on the structure of the starting material. For thietane **199a**, substituted with one methyl and three phenyl groups in the presence of thiapyrylium, only cycloreversion occurs, while the replacement of the phenyl group at C₄ position with methyl gives exclusively cycloaddition products **200** (Table 4.13). These reactivity differences can be explained based on the ion–molecule complex (IMC, Figure 4.4) formation through the C–C and C–S bonds cleavage. Elimination of the radical cation from the complex leads to cycloreversion, while complex rearrangement results in [2+4] cycloaddition.

In the presence of light, **TPTP**⁺ catalyzes the cycloreversion of cyclobutanes. 1,2,3,4-Tetraphenylcyclobutanes **201a** and **201b** furnish *trans*-stilbene (**194**) as the sole photoproduct (Scheme 4.61) [97]. Laser flash photolysis experiments exclude the formation of a radical cation corresponding to *cis*-stilbene. The mechanism is similar to the one shown in Scheme 4.58, with **TPTP**⁺ in the triplet excited state being involved in *SET*.



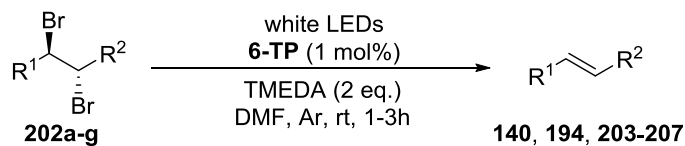
Scheme 4.61. TPTP⁺-catalyzed cycloreversion of cyclobutanes **201a-b**.

4.5. Sexithiophene and Polymeric Benzothiadiazole Systems

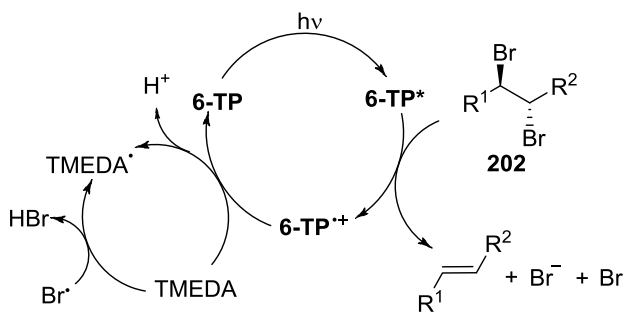
Among sulfur photocatalysts, only a few examples of thiophene applications are reported. For instance, **6-TP** is an efficient photoredox catalyst for dehalogenation of activated vicinal-dibromides **202** (Scheme 4.62) [98]. The reaction proceeds with the heterogenous **6-TP** photocatalyst in the presence of a tertiary amine acting as a sacrificial electron donor.

The **6-TP** lifetimes in the singlet and triplet excited states are respectively, 0.81 ns and 16 μ s [2]. Thermodynamic calculations support *SET* from the single excited state of thiophene hexamer to dibromide reagent **202a-g** as the initial reaction step. However, laser flash photolysis reveals that both singlet and triplet excited states of **6-TP** are involved in the photocatalytic cycle. Initially, vicinal dibromides **202a-g** transform to the corresponding alkenes with the release of a bromide anion and a bromide radical. The **6-TP**^{•+} and the bromine radical are reduced by an amine acting as a sacrificial reductant.

Another sulfur photocatalyst is a microporous cross-linked polymeric system based on benzothiadiazole units (**B-BT**) (Figure 4.5). It was obtained in the Sonogashira–Hagihara cross-coupling reaction of 1,3,5-triethynylbenzene with 4,7-dibromo-benzo[*c*][1,2,5]thiadiazole. **B-BT** catalyzes the [2+2] cycloaddition of styrene (**140**) and its derivatives giving products in decent yields with high substrate tolerance and only a small amount of homocyclo-adducts as by-products (Scheme 4.63) [99]. It also enables the



a	R ¹ =Ph	R ² =Ph	194	>99%
b	R ¹ =Ph	R ² =C(O)Ph	203	84%
c	R ¹ =(4-OMe)Ph	R ² =C(O)Ph	204	77%
d	R ¹ =(4-OMe)Ph	R ² =C(O)(4-OMe)Ph	205	79%
e	R ¹ =Ph	R ² =CO ₂ Et	206	68%
f	R ¹ =3,4-dihydro-1(2 <i>H</i>)-naphthalenone	R ² =Ph	207	65%
g	R ¹ =Ph	R ² =H	140	57%



Scheme 4.62. Sexithiophene-catalyzed reductive debromination.

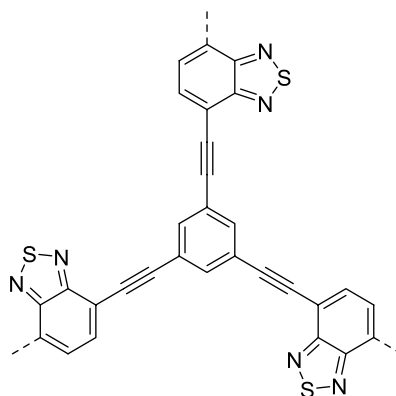
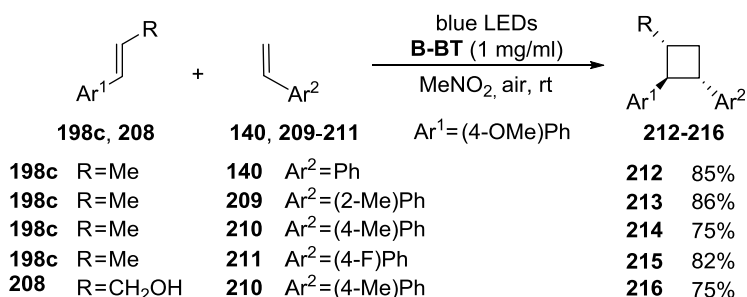
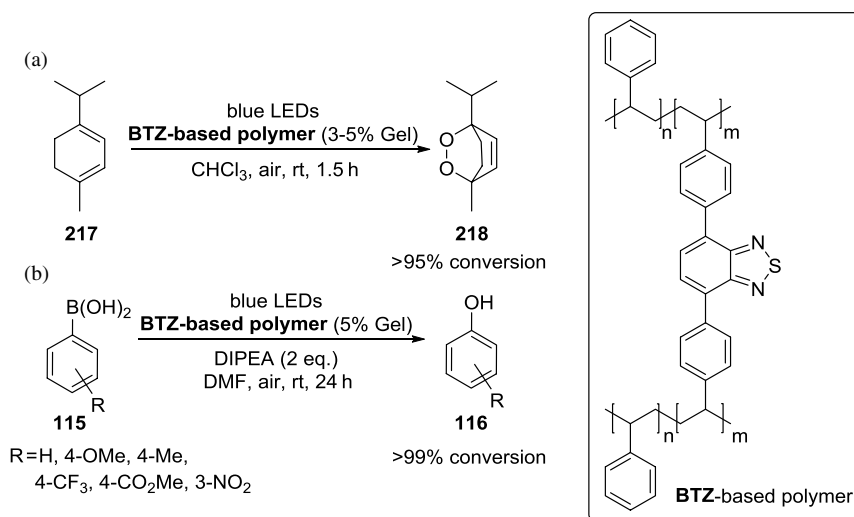


Figure 4.5. Structure of **B-BT**.



Scheme 4.63. B-BT-photocatalyzed [2+2] cycloaddition.



Scheme 4.64. BTZ-based polymer as ¹O₂ photosensitizer in the oxidation of α -terpinene (**217**) (a) and as the photoredox catalyst in the hydroxylation of arylboronic acids **115** (b).

facile synthesis of the biologically active endiandrin A and di-*O*-methylendiandrin A, potent antiinflammatory drugs.

The free radical copolymerization of 2,1,3-benzothiadiazole (BTZ)-based vinyl crosslinker with a large excess of styrene (**140**) furnishes the heterogeneous sulfur-containing photocatalyst BTZ. BTZ-based polymer has been used in a stable form of gel and it enables the photogeneration of ¹O₂ (Scheme 4.64(a)) as well as

the superoxide ion ($\text{O}_2^{\bullet-}$) for hydroxylation of arylboronic acids **115** (Scheme 4.64(b)) [100].

Photooxidation of α -terpinene (**217**, Scheme 4.64) to ascaridole (**218**) with $^1\text{O}_2$ in the presence of a gel containing 5% of **BTZ** units under light irradiation leads to product **218** with an almost quantitative conversion of the starting substrate. Photocatalytic polymeric systems are stable and resistant towards oxidation by $^1\text{O}_2$, which is in contrast to styrene-**BZT** monomer (due to the high reactivity between vinylarenes and $^1\text{O}_2$). These reactions can be carried out in a continuous flow manner with sunlight as an alternative to LEDs.

4.6. Conclusions

Sulfur heterocyclic **POCs** consist mainly of thiazines and thiapyrylium salts with **MB**⁺ being at the forefront. As structural modifications strongly influence the photophysical properties of these dyes, various functionalizations of the sulfur heterocycles provide an impressive set of photocatalysts with distinct characteristics.

Taking into account the absorption maxima of the four most commonly used sulfur catalysts (Table 4.14), one can realize that these compounds can be applied in reactions that proceed with the more energetic near-UV light (**PTH**, **TPTP**⁺), as well as the near-IR radiation of lower energy (**MB**⁺). Due to the fast ISC to the long-living triplet state, their photocatalytic activity mainly involves energy or electron-transfer processes from the triplet excited state. As the substitution pattern strongly affects the redox potential values, they span from as low as -2.15 V vs SCE on the cathodic to $+2.45$ V vs SCE on the anodic site, thus facilitating selective reactions for complex starting materials.

The spectroelectrochemical differences among these sulfur heterocycles are reflected in their catalytic properties. **MB**⁺ acts as both a photoredox catalyst and a photosensitizer. Ene-type reactions, [2+2] and [2+4] cycloadditions include $^1\text{O}_2$ photogeneration through *EnT* from $^3(\text{MB}^+)^*$, while, through electron transfer, **MB**⁺ catalyzes C–C and C–X bond formation as well as cleavage of C–X bonds. Other phenothiazine dyes include **PTH**, which are the only

Table 4.14. Summary of the photophysical properties of the most commonly used sulfur **POCs** [2, 3].

POC	λ_{\max} absorption		λ_{\max} emission		
	(nm)	ϵ ($M^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	(nm)	τ_f (ns)	Φ_{ISC}
MB⁺	650–660	9400	678	0.60–1.0	0.52
PTH	320	13900	444	0.81–2.3	n.d.
TPTP⁺	370–400	4500	463	3.1	0.94
α-6T	435	26100	510	n.d.	n.d.

PC	τ_0 (S_1) (ns)	τ_0 (T_1) (μs)	$E_{0,0}$ [eV]	
			$E_{0,0}$ (S_1)	$E_{0,0}$ (T_1)
MB⁺	1	32	1.89	1.50
PTH	3	n.d.	2.80	2.40
TPTP⁺	3.6	6.9	2.64	2.28
α-6T	0.81	16	2.58	1.82

PC	E of POC [V vs SCE]		E^* of ¹POC* [V vs SCE]		E^* of ³POC* [V vs SCE]	
	E_{RED} POC/ POC⁻	E_{OX} POC⁺/ POC	E^*_{RED} POC[*]/ POC⁻	E^*_{OX} POC⁺/ POC[*]	E^*_{RED} POC[*]/ POC⁻	E^*_{OX} POC⁺/ POC[*]
MB⁺	-0.30	+1.13	+1.56	-0.73	+1.60	-0.68
PTH	n.d.	+0.68	n.d.	-2.10	n.d.	-1.70
TPTP⁺	-0.19	n.d.	+2.45	n.d.	+2.09	n.d.
α-6T	n.d.	+0.42	n.d.	-2.15	n.d.	-1.44

sulfur photocatalysts with the ability to act as both reductants and oxidants *via* a *SET* mechanism. Apart from the participation in oxygenations *via* *SET*, thiapyrylium salts also catalyze C–C bond formation, C–X bond cleavage, and cycloreversion reactions.

Thanks to their high photocatalytic activity, sulfur heterocycles have found application in total synthesis, drug development, and detoxification processes. To this end, their structural and photochemical diversity enables the rational selection of a suitable

photocatalyst for the desired transformation. They were efficiently immobilized in the interior of zeolites or in gel, thus increasing their stability and enabling photocatalyst recovery.

References

- [1] Schirmer, R. H.; Adler, H.; Pickhardt, M.; Mandelkow, E. *Neurobiol. Aging* **2011**, *32*, 2325.e7–2325.e16.
- [2] Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Scaiano, J. C. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1320–1330.
- [3] Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- [4] Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13286–13289.
- [5] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- [6] Ghogare, A. A.; Greer, A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9994–10034.
- [7] Stephenson, L. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 419–425.
- [8] Orfanopoulos, M.; Grdina, M. B.; Stephenson, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 275–276.
- [9] Orfanopoulos, M.; Stratakis, M.; Elemen, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4875–4878.
- [10] Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 425–430.
- [11] Clennan, E. L.; Sram, J. P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6945–6950.
- [12] Clennan, E. L.; Zhang, D.; Singleton, J. *Photochem. Photobiol.* **2006**, *82*, 1226–1232.
- [13] Tsangarakis C., Zaravinos, I-P.; Stratakis, M. *Synlett* **2005**, *12*, 1857–1860.
- [14] Yoshioka, M.; Sakuma, Y.; Saito, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9247–9250.
- [15] Yoshioka, M.; Hashimoto, K.; Fukuhara, T.; Hasegawa, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, *1*, 283–288.
- [16] Kwon, B. M.; Foote, C. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3878–3882.
- [17] Cermola, F.; Guaragna, A.; Iesce, M. R.; Palumbo, G.; Purcaro, R.; Rubino, M.; Tuzi, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10075–10080.
- [18] Watanabe, N.; Kikuchi, M.; Maniwa, Y.; Ijuin, H. K.; Matsumoto, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 879–884.

- [19] Chawla, H. M.; Pathak, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1331–1342.
- [20] Wasserman, H. H.; Xia, M.; Wang, J.; Petersen, A. K.; Jorgensen, M.; Power, P.; Parr, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7419–7425.
- [21] Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Alexopoulou, I.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13201–13205.
- [22] Georgiou, T.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1945–1948.
- [23] Tofi, M.; Montagnon, T.; Georgiou, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 772–777.
- [24] Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4605–4609.
- [25] Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6281–6285.
- [26] Iesce, M. R.; Cermola, F.; Piazza, A.; Scarpati, R.; Graziano, M. L. *Synthesis* **1995**, *1995*, 439–443.
- [27] Arroyo, Y.; Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Amo, J. F. R.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, A. M. *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 1183–1191.
- [28] Arroyo, Y.; Rodríguez, J. F.; Sanz-Tejedor, A.; Santos, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9129–9132.
- [29] Charbonnet, N.; Riguet, E.; Bochet, C. G. *Synlett* **2011**, *15*, 2231–2233.
- [30] Cermola, F.; Iesce, M. R.; Montella, S. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 271–275.
- [31] Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2773–2776.
- [32] Aquino, M.; Bruno, I.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4831–4834.
- [33] Patil, S. N.; Liu, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 195–198.
- [34] DellaGreca, M.; Zuppolini, S.; Zarrelli, A.; Iesce, M. R.; Previtiera, L. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4725–4730.
- [35] Nishio, T.; Tokunaga N.; Kondo, M.; Omote, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, *1*, 2921–2925.
- [36] Kamata, M.; Sato, M.; Hasegawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5085–5088.
- [37] Madhavan, D.; Pitchumani, K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8391–8394.
- [38] Okada, A.; Nagasawa, Y.; Yamaguchi, T.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 42596–42599.

- [39] Okada, A.; Yuasa, H.; Fujiya, A.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *Synlett* **2015**, 26, 1705–1709.
- [40] Xu, X.-X.; Zhu, J.; Huang, D.-Z.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5785–5788.
- [41] Jung, M. E.; Min, S.-J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3682–3701.
- [42] Kalaitzakis, D.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3596–3599.
- [43] Margaros, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5585–5588.
- [44] Lancefield, C. S.; Zhou, L.; Lébl, T.; Slawin, A. M. Z.; Westwood, N. *J. Org. Lett.* **2012**, 14, 6166–6169.
- [45] Manring, L. E.; Eriksen, J.; Foote, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4275–4277.
- [46] Kojima, M.; Kuriyama, Y.; Sakuragi, H.; Tokumaru, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2724–2729.
- [47] Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *ACS Catal.* **2014**, 4, 2530–2535.
- [48] Cui, L.; Matusaki, Y.; Tada, N.; Miura, T.; Uno, B.; Itoh, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2203–2207.
- [49] Fujiya, A.; Tanaka, M.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Itoh, A. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7262–7270.
- [50] Wu, G.; Lv, T.; Mo, W.; Yang, X.; Gao, Y.; Chen, H. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1395–1398.
- [51] Kako, M.; Takada, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3525–3528.
- [52] Zou, Y.-Q.; Chen, J.-R.; Liu, X.-P.; Lu, L.-Q.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 784–788.
- [53] Ciszewski, Ł. W.; Smoleń, S.; Gryko, D. *Arkivoc* **2017**, part ii, 251–259.
- [54] Li, Y.; Xie, W.; Jiang, X. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 16059–16065.
- [55] Epling, G. A.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5909–5912.
- [56] Provatas, A.; A. Epling, G.; D. Stuart, J. *Aust. J. Chem.* **2016**, 69, 763–769.
- [57] Wu, G.; Li, Y.; Yu, X.; Gao, Y.; Chen, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 687–692.
- [58] Nelsen, S. F.; Peacock, V.; Weisman, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5269–5277.
- [59] Cocquet, G.; Ferroud, C.; Simon, P.; Taberna, P.-L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 2, 1147–1153.

- [60] Ferroud, C.; Cocquet, G.; Guy, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5005–5008.
- [61] Cocquet, G.; Ferroud, C.; Guy, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2975–2984.
- [62] Ding, Y.; Li, H.; Meng, Y.; Zhang, T.; Li, J.; Chen, Q.-Y.; Zhu, C. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1611–1614.
- [63] Ding, Y.; Zhang, W.; Li, H.; Meng, Y.; Zhang, T.; Chen, Q.-Y.; Zhu, C. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2941–2944.
- [64] Zhang, H.; Trout, W. S.; Liu, S.; Andrade, G. A.; Hudson, D. A.; Scinto, S. L.; Dicker, K. T.; Li, Y.; Lazouski, N.; Rosenthal, J.; Thorpe, C.; Jia, X.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5978–5983.
- [65] Park, J. H.; Ko, K. C.; Kim, E.; Park, N.; Ko, J. H.; Ryu, D. H.; Ahn, T. K.; Lee, J. Y.; Son, S. U. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5502–5505.
- [66] Discekici, E. H.; Treat, N. J.; Poelma, S. O.; Mattson, K. M.; Hudson, Z. M.; Luo, Y.; Hawker, C. J.; de Alaniz, J. R. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11705–11708.
- [67] Poelma, S. O.; Burnett, G. L.; Discekici, E. H.; Mattson, K. M.; Treat, N. J.; Luo, Y.; Hudson, Z. M.; Shankel, S. L.; Clark, P. G.; Kramer, J. W.; Hawker, C. J.; de Alaniz, J. R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7155–7160.
- [68] Fry, A. J.; Krieger, R. L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 54–57.
- [69] Rondinini, S.; Mussini, P. R.; Muttini, P.; Sello, G. *Electrochim. Acta* **2001**, *46*, 3245–3258.
- [70] Wizinger, R.; Ulrich, P. *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 207–216.
- [71] González-Béjar, M.; Stiriba, S.-E.; Miranda, M. A.; Pérez-Prieto, J. *Arkivoc* **2007**, *part iv*, 344–355.
- [72] Akaba, R.; Kamata, M.; Koike, A.; Mogi, K.-I.; Kuriyama, Y.; Sakuragi, H. *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 861–869.
- [73] Muñoz, I.; Rieradevall, J.; Torrades, F.; Peral, J.; Domènech, X. *Sol. Energy* **2005**, *79*, 369–375.
- [74] Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 561–674.
- [75] Baptista, M. S.; Cadet, J.; Di Mascio, P.; Ghogare, A. A.; Greer, A.; Hamblin, M. R.; Lorente, C.; Nunez, S. C.; Ribeiro, M. S.; Thomas, A. H.; Vignoni, M.; Yoshimura, T. M. *Photochem. Photobiol.* **2017**, *93*, 912–919.
- [76] Miranda, M. A.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1063–1089.
- [77] Bonesi, S. M.; Carbonell, E.; Garcia, H.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Appl. Catal. B Environ.* **2008**, *79*, 368–375.

- [78] Bonesi, S. M.; Protti, S.; Albini, A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11678–11685.
- [79] Marin, M. L.; Miguel, A.; Santos-Juanes, L.; Arques, A.; Amat, A. M.; Miranda, M. A. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, *6*, 848–852.
- [80] Arques, A.; Amat, A. M.; Santos-Juanes, L.; Vercher, R. F.; Marín, M. L.; Miranda, M. A. *Catal. Today* **2007**, *129*, 37–42.
- [81] Gomis, J.; Arques, A.; Amat, A. M.; Marin, M. L.; Miranda, M. A. *Appl. Catal. B Environ.* **2012**, *123*, 208–213.
- [82] Argüello, J. E.; Pérez-Ruiz, R.; Miranda, M. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3587–3590.
- [83] Martiny, M.; Steckhan, E.; Esch, T. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1671–1682.
- [84] Oksdath-Mansilla, G.; Hajj, V.; Andrada, D. M.; Argüello, J. E.; Bonin, J.; Robert, M.; Peñeñory, A. B. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2733–2739.
- [85] Manring, L. E.; Kramer, M. K.; Foote, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2523–2526.
- [86] Prakash, G.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11375–11376.
- [87] Pérez-Ruiz, R.; Jiménez, M. C.; Miranda, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1359–1368.
- [88] Nakabayashi, K.; Kojima, J.; Tanabe, K.; Yasuda, M.; Shima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 96–101.
- [89] Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Galindo, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1965–1967.
- [90] Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Pérez-Ruiz, R. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 2478–2482.
- [91] Izquierdo, M. A.; Domingo, L. R.; Miranda, M. A. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 2602–2607.
- [92] Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6532–6533.
- [93] Pérez-Ruiz, R.; Sáez, J. A.; Domingo, L. R.; Jiménez, M. C.; Miranda, M. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5700–5703.
- [94] Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A. *Chem. Commun.* **2003**, 364–365.
- [95] Izquierdo, M. A.; Miranda, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1424–1431.
- [96] Argüello, J. E.; Pérez-Ruiz, R.; Miranda, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1884–1887.

- [97] Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Galindo, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4138–4142.
- [98] McTiernan, C. D.; Pitre, S. P.; Sciano, J. C. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4034–4039.
- [99] Li, R.; Ma, B. C.; Huang, W.; Wang, L.; Wang, D.; Lu, H.; Landfester, K.; Zhang, K. A. I. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3097–3101.
- [100] Tobin, J. M.; McCabe, T. J. D.; Prentice, A. W.; Holzer, S.; Lloyd, G. O.; Paterson, M. J.; Arrighi, V.; Cormack, P. A. G.; Vilela, F. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4602–4612.

Photochemical Doyle–Kirmse Reaction: A Route to Allenes

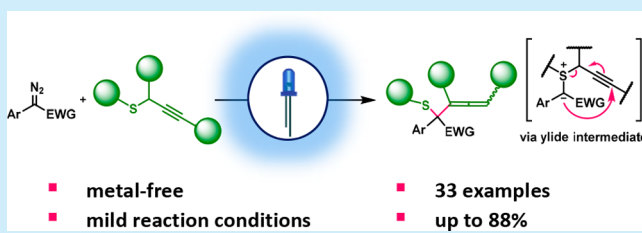
Katarzyna Orłowska,^{†,§} Katarzyna Rybicka-Jasińska,^{†,§} Piotr Krajewski,^{†,‡} and Dorota Gryko^{*,†,‡}

[†]Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland

[‡]Department of Chemistry, Warsaw University of Technology, Noakowskiego 3, 00-664 Warsaw, Poland

S Supporting Information

ABSTRACT: This Letter describes the metal-free, blue-light-induced [2,3]-sigmatropic rearrangement of sulfonium ylides generated from donor/acceptor diazoalkanes and propargyl sulfides. The reaction furnishes highly functionalized allenes from a broad range of starting materials in decent yield. Mechanistic experiments supported by the literature data suggest singlet carbenes as intermediates in this reaction.



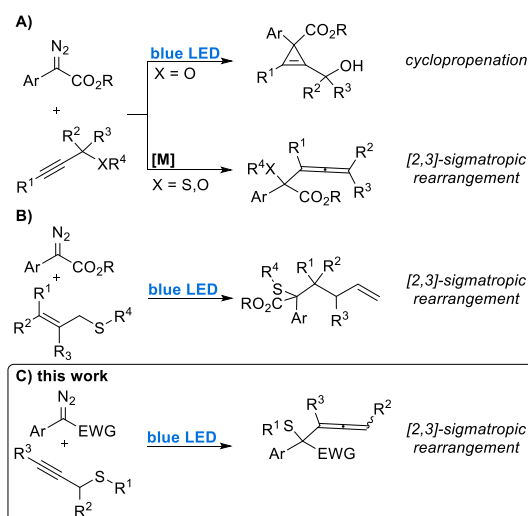
The unique reactivity of the 1,2-diene moiety and its presence in a number of natural products have attracted considerable attention over the last several decades.^{1–3} Allenes undergo a wide variety of reactions including cycloisomerization,^{4,5} cycloaddition,^{6–8} and cross-coupling^{9–11} reactions furnishing a valuable collection of small and complex molecules with impressive regio- and diastereoselectivities.^{12,13} As a result, this functionality has often been installed in biologically active molecules, such as steroids¹⁴ or nucleosides,¹⁵ to tune their pharmacological properties.

The appealing chemistry of allenes results in a variety of synthetic methods for their preparation, starting from classical procedures¹⁶ to more recent reports on enantioselective methods promoted by metal catalysts (e.g., copper,¹⁷ palladium,¹⁸ or gold¹⁹). Prominent among these are rearrangement reactions involving sulfonium or oxonium propargyl ylides. Typically, these reactive intermediates are generated from propargyl sulfides or alcohols and extremely electrophilic metal carbenes derived from diazocarbonyl compounds.^{20–24}

Unlike carbene chemistry induced by metal catalysts,^{25,26} photolytic reactions are less explored, with only a few examples being promoted by visible light.²⁷ Our group developed photocatalytic procedures for the functionalization of aldehydes,²⁸ ketones,²⁹ and indoles,³⁰ evidencing that in the presence of blue light, α -diazo esters can act as efficient alkylating reagents. On the contrary, the decomposition of aryl diazoacetates to free carbenes under blue-light irradiation proved to be feasible because these compounds absorb light in the wavelength region of 400–500 nm.^{31,32} As a consequence, the reactivity of donor/acceptor diazo compounds under blue-light irradiation has been extensively studied. Indeed, visible-light-induced cyclopropanation,³³ cyclopropanation,³⁴ benzannulation,³⁵ and cross-coupling³⁶ as well as C–H,³² O–H,³² and N–H^{32,37} insertion reactions have been recently reported.

Photochemically generated carbenes react with propargyl tertiary alcohols,³⁸ giving cyclopropenes in contrast with metal-catalyzed [2,3]-sigmatropic rearrangement involving ylide intermediates (Scheme 1A).²⁴

Scheme 1. Metal-Catalyzed and Photochemical Reactions of Donor/Acceptor Diazoalkanes



Such ylides, in general, can undergo either [1,2]- or [2,3]-sigmatropic rearrangements, but for allyl sulfides, the Doyle–Kirmse reaction predominates (Scheme 1B).^{39,40,34}

In this line, we questioned whether in the presence of blue light propargyl sulfides would follow a pattern of propargyl alcohols and undergo a photochemical cyclopropanation reaction or rather furnish [2,3]-sigmatropic rearrangement products, as reported by Kirmse⁴¹ and Doyle⁴² in metal-catalyzed reactions.

Herein we report that under blue-light irradiation the Doyle–Kirmse reaction of propargyl sulfides with donor/acceptor diazoalkanes leads to allenes, valuable building blocks toward complex molecules (Scheme 1C).

Received: December 19, 2019

Published: January 3, 2020

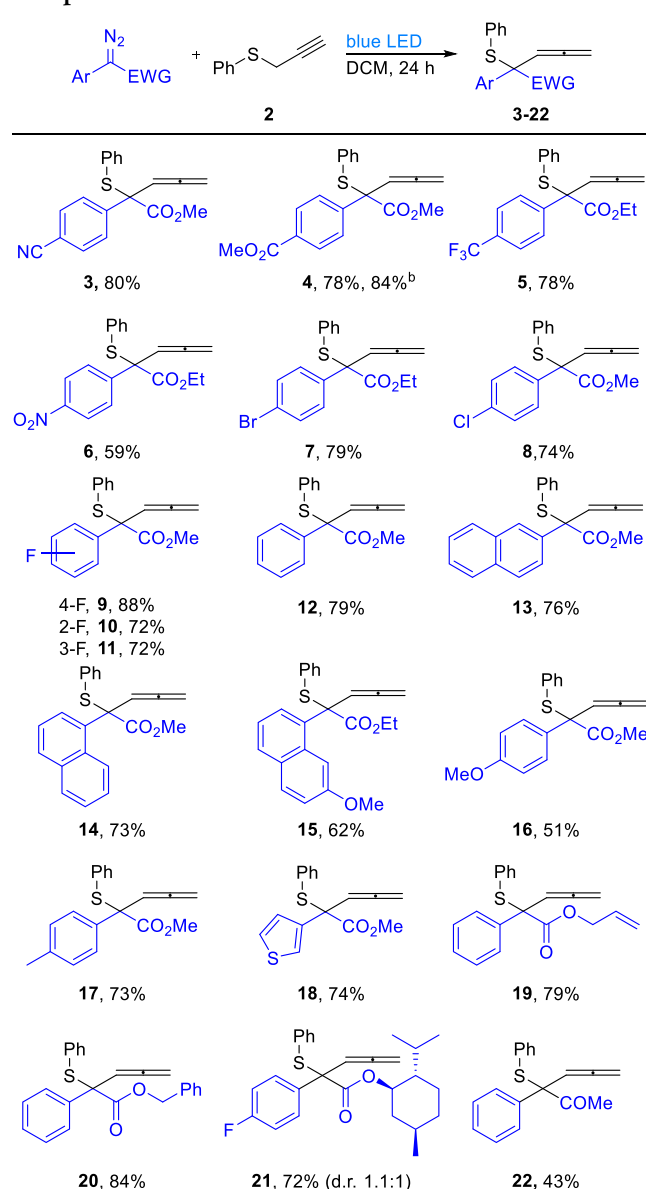
Table 1. Background and Optimization Studies^a

entry	light	yield (%) ^b
1	blue	76
2	no light	0
3 ^c	blue	70
4	green	45
5 ^d	green	65
6 ^e	UV	12
7 ^{e,f}	UV	22
8 ^g	blue	80

^aReaction conditions: **1** (0.15 mmol), **2** (9 equiv), DCM (0.5 mL), single blue LED, 24 h, rt. ^bIsolated yields. ^cMethylene blue (1 mol %) was added. ^dEosin Y (1 mol %) was added. ^eReaction time: 8 h. ^fBenzophenone (20 mol %) was added. ^gReaction was started with **1** (0.075 mmol) in DCM (0.25 mL); a second portion of **1** (0.075 mmol) in DCM (0.25 mL) was added after 3 h.

Taking into consideration the optical properties of donor/acceptor diazo compounds (see the SI), specifically, the local absorbance maximum for the lowest energy absorption, we selected methyl (4-cyano)phenyl diazoacetate (**1**) as a model diazoalkane and reacted it with phenyl propargyl sulfide (**2**) under blue-light irradiation (Table 1). To our delight, the reaction furnished allene **3** in 76% yield (entry 1). Control experiments demonstrated the crucial role of light (entry 2) and revealed that the addition of a photosensitizer to the reaction performed under blue light did not significantly affect the reaction yield (entry 3). Consequently, because some diazo compounds absorb in the wavelength around 500 nm, the model reaction was irradiated with green light. The desired product **3** formed, however, in diminished yield. Keeping in mind that suitable sensitizers induce the generation of carbenes, we examined whether the addition of eosin Y, an organic photocatalyst, improved the reaction outcome. The yield indeed increased up to 65% (entry 5). On the contrary, reactions with and without the addition of benzophenone (a photosensitizer) under high-energy UV light were less efficient and led to the decomposition of starting materials just after 8 h (entries 6 and 7). Presumably, in these cases, the photoexcitation of not only diazo ester **1** but also propargyl sulfide **2** contributed to the loss of reaction selectivity. Dichloromethane (DCM) ensured the formation of product in the highest yield. Notably, there was no need to use dry, degassed solvents. (For details, see the SI.) The yield further improved when diazo compound **1** was added portionwise to the solution of 9 equiv of sulfide **2** in DCM (second portion after 3 h, entry 8).

With the optimal conditions in hand, we investigated the scope of aryl diazoacetates (Scheme 2) and propargyl sulfides (Scheme 3). The visible-light-induced Doyle–Kirmse reaction works well for a broad range of aryl diazo compounds regardless of the position and electronic effects of a substituent in the phenyl ring. In the case of electron-donating substituents (allenes **15–17**), as compared with those with electron-withdrawing groups (products **3–6**), yields slightly decrease as a result of the lower electrophilicity of carbenes generated from diazo reagents. Halogen substituents on the phenyl ring within the diazo compound structure (**7–11**) are also well tolerated,

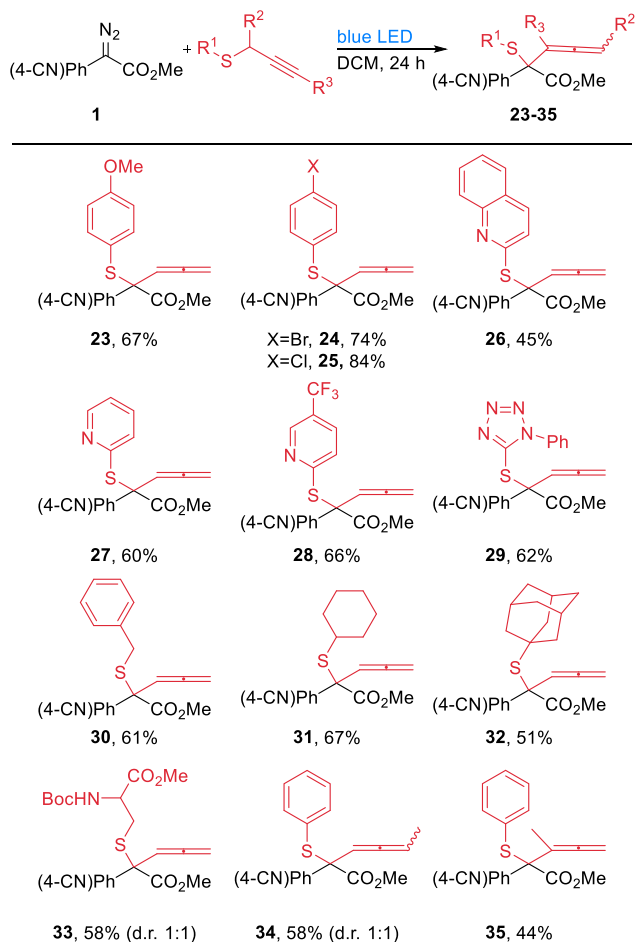
Scheme 2. Scope of Reaction: Aryl Diazoacetyl Compounds^a

^aReaction conditions: diazoalkane (0.15 mmol, added in two portions), phenyl propargyl sulfide (**2**, 9 equiv), DCM (0.5 mL), single blue LED, 24 h. ^bReaction performed on a 1 mmol scale.

with the 4-fluoro derivative giving the best result (**9**, 88%). Furthermore, the substitution position does not strongly affect the reaction yield; for two- and three-substituted products **10** and **11**, yields decrease to some extent, as compared with four-substituted diazoalkane derivative **9**.

The reaction is also efficient for diazoacetates bearing unsubstituted aryl and naphthyl aromatic rings, affording products **12–14** in good yield. Even allene **18** bearing a heteroaromatic moiety can be synthesized in satisfactory yield, in contrast with allene bearing the pyridine unit.

Various esters of aryl diazoacetate including (–)-menthyl are well tolerated with benzyl diazoester ($\lambda_{\text{max}} = 430 \text{ nm}$) giving allene **20** in the highest yield. Additionally, the reaction is easily scalable, and the synthesis of compound **4** on a 1 mmol scale gives product **4** in even slightly better yield (**4**, 84% compared with 78% on the 0.15 mmol scale).

Scheme 3. Scope of Reaction: Propargylic Sulfides^a

^aReaction conditions: diazoalkane **1** (0.15 mmol, added in two portions), propargylic sulfide (9 equiv), DCM (0.5 mL), single blue LED, 24 h.

It is noteworthy that under developed conditions, aryl diazoketone also absorbing blue light gives allene **22** in 43% yield (Figure 1). In contrast, methyl 2-diazo-3-phenylpropionate ($\lambda_{\max} = 410$ nm, Figure 1) is not reactive under developed conditions, suggesting that the absorption of light in the blue region is not the only prerequisite for an efficient reaction.

As far as propargylic sulfides are concerned, the reaction tolerates not only derivatives with substituted phenyl rings

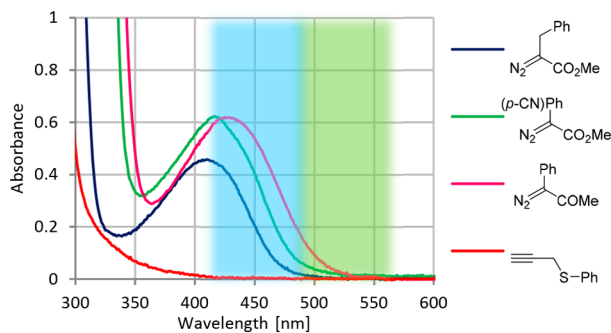
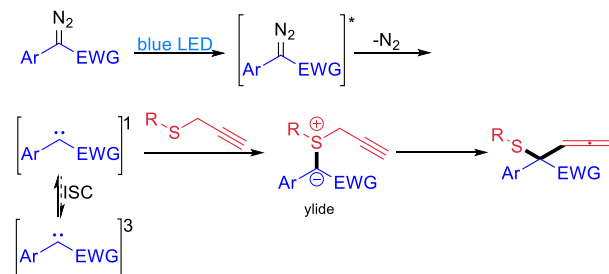


Figure 1. Absorption spectra of various diazoalkanes (6 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ in DCM) and phenyl propargyl sulfide **2** (3.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ in DCM). For UV-vis spectra of other aryl diazocarbonyl compounds, see the SI.

giving allenes **23-25** in good yield but also nitrogen-containing heteroaromatics, for example, pyridine, tetrazole, quinoline (**26-29**), and aliphatic sulfides, for which products form (**30-32**) in only slightly diminished yield (Scheme 3). A valuable example is allene **33** bearing the cysteine moiety, which was obtained in 58% yield with, as expected, no diastereoselectivity. The effect of substitution on the propargyl moiety was also examined, and due to steric hindrance, allenes **34** and **35** were obtained but in moderate yield.

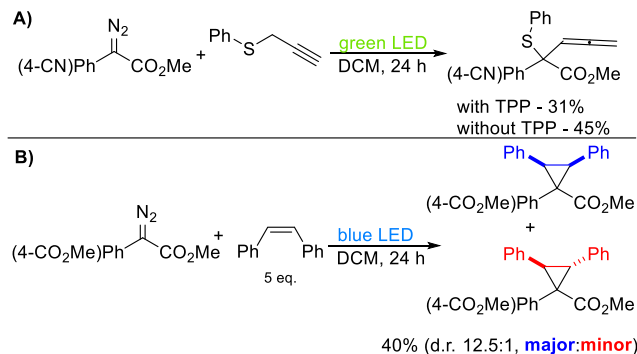
On the basis of recent reports on the reactivity of aryl diazoacetates under blue-light irradiation,³² we assume that the photoexcitation of an aryl diazocarbonyl compound is also the initial step in their reaction with propargyl sulfides (Scheme 4).

Scheme 4. Plausible Mechanism of the Photochemical Doyle–Kirmse Reaction



Under light irradiation, nitrogen extrusion occurs, leading to a singlet carbene that can either undergo intersystem crossing to the triplet state or, as such, react with a propargyl sulfide, generating a sulfonium ylide. The subsequent [2,3]-sigmatropic rearrangement furnishes the desired allene. Exploring the mechanistic aspects of the reaction, we questioned the nature of carbene species involved in the visible-light-induced Doyle–Kirmse reaction. Our recent studies on the porphyrin-photocatalyzed α -alkylation of ketones with α -diazo esters suggest the generation of triplet carbenes detected as an adduct with TEMPO.²⁸ Concurrently, the reported reaction is not halted by the addition of TEMPO, and no adducts with carbenes can be observed. (See the SI.) Taking into consideration the fact that direct photolysis of diazo compounds leads to the generation of singlet carbenes, whereas photosensitization furnishes triplet carbenes,^{43,44} we performed the reaction with and without the addition of a triplet sensitizer, tetraphenyl porphyrin (TPP, Scheme 5A). When TPP was added, a decrease in the yield was indeed observed compared with the porphyrin-free reaction. More-

Scheme 5. Mechanistic Experiments



over, blue-light irradiation of aryl diazoacetate with *cis*-stilbene led to the diastereoselective cyclopropanation reaction (Scheme 5B).

This outcome is typical for singlet carbene species, as cyclopropanations engaging triplet carbenes are believed to be two-step processes with a loss of stereospecificity.⁴⁵ Consequently, the predominant generation of singlet carbenes in the reaction course is assumed.

In summary, we have shown that the Doyle–Kirmse reaction of propargyl sulfides with diazo compounds can be induced by visible light and does not require any catalyst. Our method enables the synthesis of a broad range of highly functionalized allenes in good to excellent yield under mild reaction conditions.

Mechanistic considerations support the involvement of singlet carbenes that react with propargyl sulfides, forming ylides. The subsequent [2,3]-sigmatropic rearrangement leads to allenes. Our investigations contribute to broadening the knowledge of visible-light-induced processes employing diazo compounds, as only comprehensive studies will fulfill this research area.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.9b04560>.

Full description of optimization and mechanistic studies, general procedure for [2,3]-sigmatropic rearrangement to allenes, UV–vis spectra of aryl diazocarbonyl compounds, compound characterization (NMR, HRMS, AE), and NMR spectra (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: dorota.gryko@icho.edu.pl.

ORCID

Katarzyna Orłowska: 0000-0003-2172-7789

Katarzyna Rybicka-Jasińska: 0000-0002-9018-7846

Dorota Gryko: 0000-0002-5197-4222

Author Contributions

[§]K. O. and K.R.-J. contributed equally.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

Financial support for this work was supported by the Ministry of Science and Higher Education (K.O., grant no. 0132/DIA/2017/46) and the Foundation for Polish Sciences (D.G., grant no. FNP TEAM POIR.04.04.00-00-4232/17-00). We extend our gratitude to Dr. Olga Staszewska-Krajewska (Institute of Organic Chemistry, PAS) for NOE experiments.

■ REFERENCES

- (1) Krause, N.; Hashmi, A. S. K. *Modern Allene Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.
- (2) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2886.
- (3) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.
- (4) Gockel, B.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485.

(5) Hashmi, A. S. K. Transition Metal-Catalyzed Cycloisomerizations of Allenes. In *Modern Allene Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.

(6) López, F.; Mascareñas, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2904.

(7) Kitagaki, S.; Inagaki, F.; Mukai, C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2956.

(8) Murakami, M.; Matsuda, T. Cycloadditions of Allenes. In *Modern Allene Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.

(9) Ma, S. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 197.

(10) Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandan, E.; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067.

(11) Zimmer, R.; Reissig, H.-U. Transition Metal-Catalyzed Cross Couplings of Allenes. In *Modern Allene Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.

(12) Ye, J.; Ma, S. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1210.

(13) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2933.

(14) Burger, A.; Roussel, J.-P.; Hetru, C.; Hoffmann, J. A.; Luu, B. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 155.

(15) Zemlicka, J. *Nucleosides Nucleotides* **1997**, *16*, 1003.

(16) Sydnes, L. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1133.

(17) Bayeh-Romero, L.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13788.

(18) Scheipers, I.; Mück-Lichtenfeld, C.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6545.

(19) Lo, V. K.-Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 517.

(20) Davies, P. W.; Albrecht, S. J. C.; Assanelli, G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1276.

(21) Zhang, X.; Ma, M.; Wang, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 891.

(22) Holzwarth, M. S.; Alt, I.; Plietker, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5351.

(23) Ma, M.; Peng, L.; Li, C.; Zhang, X.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15016.

(24) Li, Z.; Boyarskikh, V.; Hansen, J. H.; Autschbach, J.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15497.

(25) Jia, M.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9134.

(26) Moss, R. A.; Doyle, M. P. *Contemporary Carbene Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2013.

(27) Ciszewski, Ł. W.; Rybicka-Jasińska, K.; Gryko, D. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 432.

(28) Rybicka-Jasińska, K.; Shan, W.; Zawada, K.; Kadish, K. M.; Gryko, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15451.

(29) Rybicka-Jasińska, K.; Orłowska, K.; Karczewski, M.; Zawada, K.; Gryko, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6634.

(30) Ciszewski, Ł. W.; Durka, J.; Gryko, D. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7028.

(31) Wang, Z.; Herraiz, A. G.; del Hoyo, A. M.; Suero, M. G. *Nature* **2018**, *554*, 86.

(32) Jurberg, I. D.; Davies, H. M. L. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5112.

(33) Guo, Y.; Nguyen, T. V.; Koenigs, R. M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8814.

(34) Hommelsheim, R.; Guo, Y.; Yang, Z.; Empel, C.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1203.

(35) Nagode, S. B.; Kant, R.; Rastogi, N. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6249.

(36) Xiao, T.; Mei, M.; He, Y.; Zhou, L. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8865.

(37) Empel, C.; Patureau, F. W.; Koenigs, R. M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11316.

(38) He, F.; Koenigs, R. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4881.

(39) Yang, Z.; Guo, Y.; Koenigs, R. M. *Chem. - Eur. J.* **2019**, *25*, 6703.

(40) Yang, J.; Wang, J.; Huang, H.; Qin, G.; Jiang, Y.; Xiao, T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2654.

(41) Kirmse, W.; Kapps, M. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 994.

(42) Doyle, M. P.; Tamblyn, W. H.; Bagheri, V. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5094.

(43) Roth, H. D.; Manion, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 779.

(44) Roth, H. D. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 85.

(45) Moss, R. A.; Dolling, U.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 954.

UV Light Is No Longer Required for the Photoactivation of 1,3,4-Oxadiazolines

Katarzyna Orłowska, João V. Santiago, Piotr Krajewski, Kacper Kisiel, Irena Deperasińska, Katarzyna Zawada, Wojciech Chaładaj,* and Dorota Gryko*



Cite This: *ACS Catal.* 2023, 13, 1964–1973



Read Online

ACCESS |

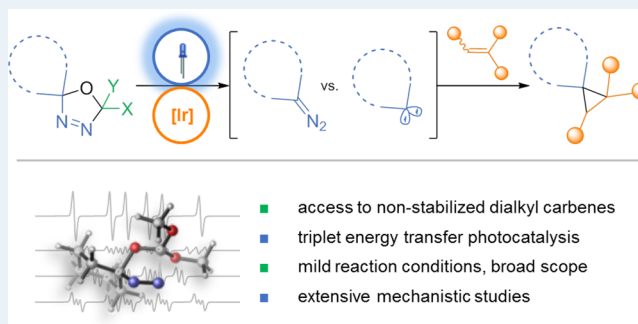
Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: Carbenes play a key role in a plethora of organic transformations. Although stabilized diazo carbonyl compounds predominate as a source of electrophilic carbenes, the hazardous nature of nonstabilized analogues calls for their in situ generation from stable precursors. Among these, 1,3,4-oxadiazolines serve as diazoalkane surrogates under UV light irradiation. In view of their high stability, diverse reactivities, and straightforward synthesis, milder methodologies for the activation of these compounds that permit the use of UV-light-sensitive substrates are highly valued. Herein, we report the visible-light-induced activation of oxadiazolines by triplet energy transfer catalysis that, in contrast to UV-induced processes, alters their reactivity and enables the generation of carbenes. The formed reactive species react with electron-poor olefins, thereby giving valuable spirocyclopropanes. Mechanistic investigations, both theoretical and experimental, uncover plausible pathways and highlight the importance of the triplet energy transfer steps.

KEYWORDS: triplet energy transfer photocatalysis, photosensitization, diazoalkanes and dialkyl carbenes, 1,3,4-oxadiazolines, visible-light induced transformations, spirocyclopropane synthesis



INTRODUCTION

Carbene chemistry represents an extremely valuable branch of organic synthesis that has already proven to be a powerful tool for the construction of a wide range of C–C and C–X bonds,^{1–3} including transformations of pharmaceutical interest.^{4–6} Over the years, various precursors of carbene intermediates were developed, among which diazo carbonyl compounds stand at the forefront generating this reactive species under thermal⁷ and photochemical^{2,8–10} conditions or in metal-catalyzed reactions.^{11–14} Most of their applications are, however, limited to stabilized reagents with at least one electron-withdrawing group adjacent to the diazo carbon atom.^{7,15} In contrast, the safe synthetic use of nonstabilized counterparts requires in situ generation from, for example, hydrazones,^{16–20} diazirines,^{21,22} or 1,3,4-oxadiazolines.^{23,24}

Compared with other diazo surrogates, 1,3,4-oxadiazolines exhibit high stability and the unique ability to provide distinct reactive intermediates depending on the conditions used (Scheme 1A). The well-known reactivity is based on thermolysis to ylides that spontaneously decompose into heteroatom-substituted carbenes.^{24,25} Along this line, they have been widely studied by Warkentin and implemented as dimethoxycarbene surrogates in the synthesis of structurally diverse heterocycles.^{26–30} Although effective in the formation of α -X (X = O, N, S) divalent carbon species, 1,3,4-

oxadiazolines were only evidenced to give alkylidene carbenes trapped as pyridinium ylides under laser flash photolysis (LFP) at 308 nm.^{31–33} When exposed to UV light, nonstabilized diazo compounds are, however, generated.^{34–36} While the first photolysis report dates back to 1968,³⁴ it was only recently that the Ley group proposed their application as diazo precursors in UV-light-induced aryl–alkyl cross-coupling³⁷ and C–H functionalization reactions of aldehydes.^{38–40}

The use of highly energetic UV light often, however, leads to undesired side reactions and precludes broader applications of these stable and easily available precursors. To address these challenges, we propose a novel strategy for the activation of 1,3,4-oxadiazolines on the basis of the energy transfer event taking place under visible light irradiation. We illustrate the utility of the developed methodology in the photosensitized synthesis of the precious spirocyclopropane skeleton (Scheme 1B).

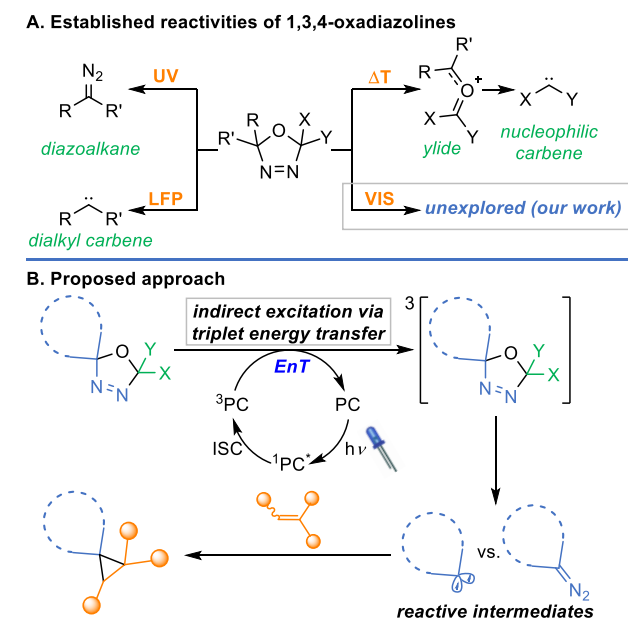
Received: October 28, 2022

Revised: December 16, 2022

Published: January 20, 2023



Scheme 1. Reactivity of oxadiazolines



RESULTS AND DISCUSSION

Proposed Strategy. Visible-light-mediated energy transfer (EnT) catalysis has already emerged as a beneficial tool to give access to highly reactive species via indirect excitation (sensitization) of a substrate by a photocatalyst in its excited state.^{41,42} Such processes occur productively if a sensitizer features a sufficient triplet energy level of lifetime long enough to transfer the energy to an intended molecule rather than to follow another relaxation pathway. The feasibility of the EnT process can therefore be estimated on the basis of the similarities between the triplet excited state energies of a photocatalyst and a substrate. Consequently, we began our investigations with density functional B3LYP/6-31G(d,p) calculations to assess $S_0 \rightarrow T_1$ excitation maxima corresponding to triplet energy values for a set of 5,5-cyclohexylidene oxadiazolines 1–5 with different substitution patterns at the position C_2 (Figure 1).

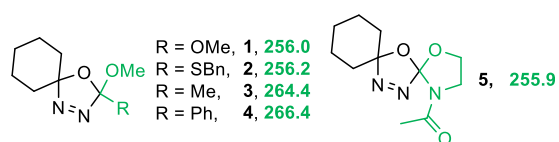


Figure 1. E_T values of oxadiazolines 1–5 (kJ/mol).

The calculated triplet energies are at a similar level with slightly lower values exhibited by compounds 1, 2, and 5. In view of its stability and synthetic feasibility, the 5,5-cyclohexylidene-2,2-dimethoxy analogue 1 was selected for further theoretical investigations and initial experiments.

Considering the prospective rich chemistry of compound 1, various decomposition pathways were computationally investigated at singlet (both ground and first excited) and triplet potential energy surfaces (PES) (Figure 2). Generally, concerted, one-step transformations were identified at singlet PESs, with considerably lower barrier heights for excited states. For example, cycloelimination of diazoalkane 7 from oxadiazoline 1 is associated with an activation energy of only 11.7 kJ/mol for the excited state S_1 , which is significantly lower than

the respective value for the ground state S_0 (121.0 kJ/mol). This is in line with the known facile UV-induced generation of diazoalkanes from 1,3,4-oxadiazolines.²³ On the contrary, a more complex reactivity pattern emerged for the system in the triplet spin state.

Typically, reaction trajectories involve consecutive bond cleavage and the presence of diradical intermediates. The most feasible pathway initiates with scission of the C_2-N_3 bond within oxadiazoline 1 leading to diazenyl intermediate I ($\Delta G^\ddagger = 14.1$ kJ/mol), followed by a practically barrierless dissociation of N_2 , and finally, the liberation of the triplet carbene II ($\Delta G^\ddagger = 52.3$ kJ/mol). The elimination of diazoalkane 7 from intermediate I is also accessible ($\Delta G^\ddagger = 34.4$ kJ/mol). Further analysis of the potential energy surface around TS1 (Figure 2B) revealed a flat region and viability of the bifurcation of the reaction trajectory, thereby enabling direct decomposition of precursor 1 in the triplet state T1 to compound 7. Moreover, the subsequent carbene formation with the nitrogen extrusion from triplet diazoalkane 7 should proceed noticeably easier than for the molecule in the singlet ground state S_0 ($\Delta G^\ddagger = 63.8$ kJ/mol from triplet 7 in comparison with $\Delta G^\ddagger = 125.1$ kJ/mol calculated for the singlet ground state S_0). Given the relatively high barrier for this process, a prior relaxation of triplet diazoalkane 7 to a singlet ground state S_0 and further participation of the latter in reaction pathways seems also probable.

Taking into account the relatively high value of $E_T = 256.0$ kJ/mol [calculated with the B3LYP/6-31G(d,p)] for oxadiazoline 1, among the typically used triplet sensitizers, iridium catalyst [Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)]PF₆ (6) with $E_T = 258$ kJ/mol should promote energy transfer from its excited state to compound 1.⁴² We supported our hypothesis by illuminating reagent 1 with blue light in the presence of catalyst 6. Almost complete conversion of substrate 1 was observed, in contrast to the catalyst-free experiment (Scheme 2). Dimethyl carbonate (8), cyclohexanone (9), and cyclohexene (10) were identified as main products, with the latter one resulting from the 1,2-H migration, a transformation typical for alkylidene carbenes,³³ which suggests its formation in a triplet energy transfer process.

Cyclopropanation Optimization Studies. The known activation modes of oxadiazolines give access to ylides, diazo compounds, and carbenes — either dialkyl or heteroatom-substituted, both of nucleophilic type but differing in stability and reactivity.^{43,44} Therefore, for the further studies, electron-poor olefins were selected as electrophilic reaction partners. The blue-light-induced model reaction of oxadiazoline 1 with phenyl–vinyl sulfone (11) in the presence of catalyst 6 furnished cyclopropane 12 in 41% yield (Table 1, entry 1) along with traces of (*E*)-olefin 13. Control experiments proved light and the catalyst as factors required for the formation of product 12, which is inaccessible via a thermal approach (entries 2–4). Optimization studies revealed that a simple modification, such as lowering an excess of oxadiazoline 1, led to an almost 2-fold increase in the yield of cyclopropane 12 with traces of (*E*)-olefin 13 also formed (entry 5). It is noteworthy that the reaction is only slightly sensitive to the presence of air and moisture and proceeds effectively under blue light irradiation of both low and high intensity; however, a significant decrease of the yield was observed in the case of highly concentrated solutions [for details see Supporting Information (SI) Section S]. Notably, we were able to reduce both the catalyst loading to only 0.25 mol % and the reaction time to 1 h while maintaining the high reaction efficacy (entry

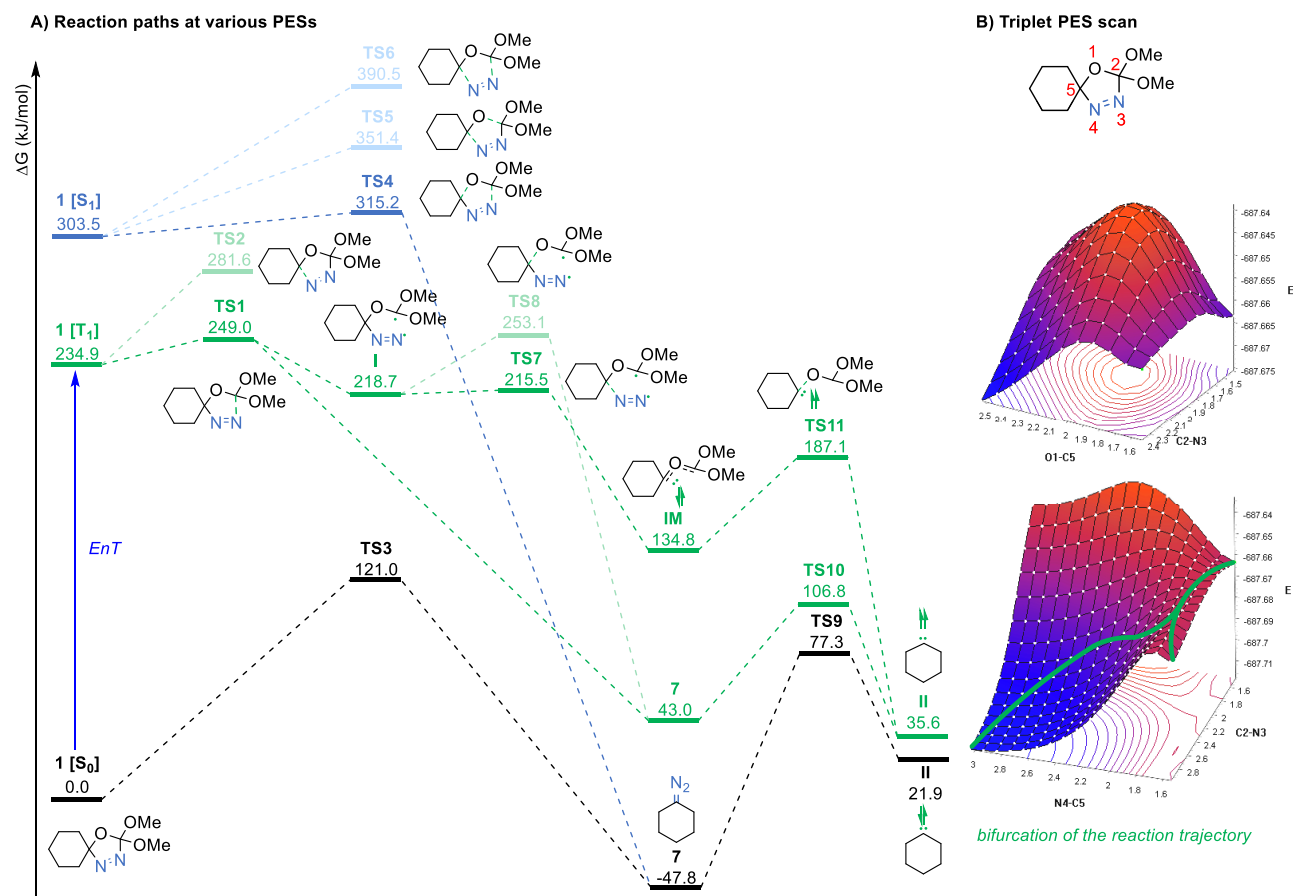
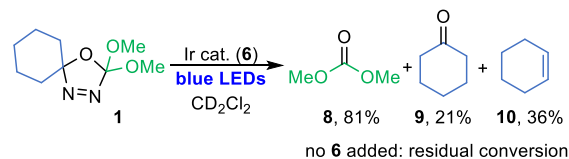


Figure 2. Various decomposition paths of oxadiazoline 1, calculated at the M06/6-311++G(d,p)/SMD(DCM)//B3LYP-D3/6-31G(d) level of theory (TD-DFT for S₁ PES).

Scheme 2. Initial Experiments—Proof of Concept^a

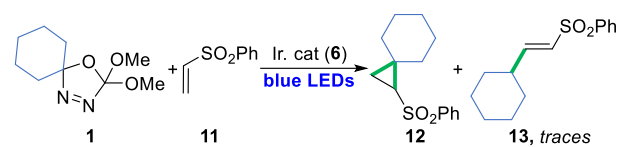


^aConditions: {Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)}PF₆ (6, 0.5 mol %), oxadiazoline (1, 0.1 mmol), CD₂Cl₂ (0.05 M), blue LEDs (450 nm, 25 W, for details see Supporting Information), Ar atmosphere, 17 h. NMR yields, CH₂Br₂ used as internal standard.

6). In contrast, the reaction exposed to UV irradiation without the catalyst added yielded compound 12 in only 10%, regardless of almost full conversion of the starting materials (entry 7), thus corroborating the significance of the triplet–triplet energy transfer process for the reaction selectivity.

We evaluated the influence of the substitution pattern at the position C₂ on the reaction yield by testing oxadiazolines 2–5 under the developed conditions (Scheme 3). Within all analogues tested, only reagent 1 proved to be an adequate substrate and efficiently furnished desired cyclopropane 12. Thioalkoxy derivative 2 with a triplet state energy level almost equal to oxadiazoline 1 brought only 18% yield within a multitude of byproducts, along with dibenzyl sulfide. Although the calculated emission maxima for derivatives 3 and 4 are comparable, the reaction outcomes differ significantly. Oxadiazoline 3 yielded product 12 in 40% yield despite full conversion of olefin 11. In this case, we cannot exclude the

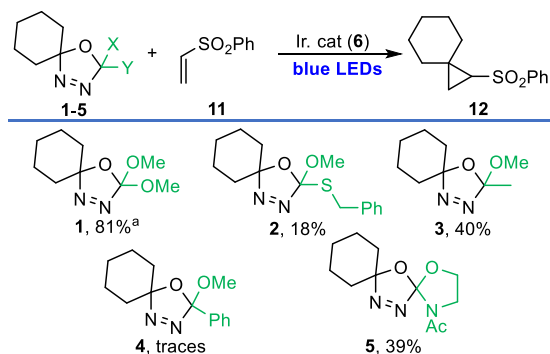
Table 1. Background and Optimization Studies of Visible-Light-Induced Cyclopropanation



entry	deviation from standard conditions ^a	yield of 12 (%) ^b
1	none	41
2	no catalyst 6	0
3	no light	0
4	no light, no catalyst 6, in toluene, 110 °C	0
5	2.0 equiv of 1	71
6 ^c	0.25 mol % of catalyst 6, 2.0 equiv of 1, 1 h, 25 °C	81
7 ^{cd}	UV light, no catalyst 6, 2.0 equiv of 1, 1 h, 25 °C	10

^aConditions: {Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)}PF₆ (6, 1 mol %), oxadiazoline (1, 0.5 mmol, 5.0 equiv), phenyl–vinyl sulfone (11, 0.1 mmol), DCM_{anh} (0.05 M), blue LEDs (450 nm, 25 W), 17 h, 18 °C. ^bIsolated yields. ^cDCM p.a. grade was used. ^d365 nm light was used.

formation of other reaction intermediates, since 2-methyl-2-methoxy derivatives are known to fragment unselectively upon thermolysis.^{45,46} When oxadiazoline 4 was used, a complex mixture of products formed with only traces of the desired product and cyclohexyl benzoate, the latter presumably originating from a diradical species—an intermediate postulated for 2-phenyl derivatives.⁴⁷ Oxadiazoline 5, which proved

Scheme 3. Cyclopropanation with Various Oxadiazolines^b

^aIsolated yield. ^bConditions: {Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)}PF₆ (**6**, 0.25 mol %), oxadiazoline (**1–5**, 0.4 mmol, 2.0 equiv), PVS (**11**, 0.2 mmol), DCM (0.05 M), blue LEDs (450 nm, 25 W), 1 h, 25 °C, GC yields.

unstable under electrochemical conditions (see SI Section 6.3), provided cyclopropane **12** with only a moderate yield.

These findings demonstrate that an appropriate E_T value is not the only prerequisite required for ensuring the reaction efficiency. Among crucial factors are also the stability, as well as reactivity, of generated intermediates, which we shall take into consideration.

Mechanistic Investigations. Various experiments were performed to investigate the reaction mechanism. The Stern–Volmer analysis confirmed the interaction between the excited state of photocatalyst **6** and oxadiazolines, revealing the correlation between the E_T value of the latter and their Ir fluorescence quenching ability (Figure 3). For oxadiazolines

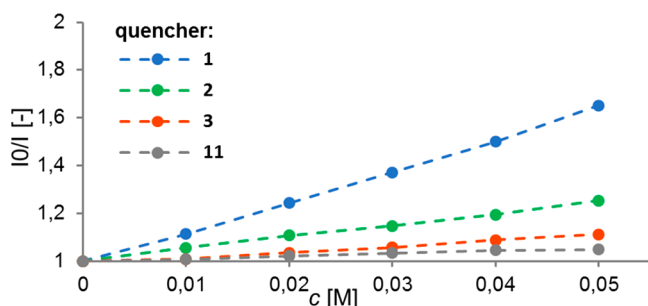


Figure 3. Stern–Volmer (SV) Analysis for Photocatalyst **6**.

1–3, the higher the E_T value is, the lower the quenching rate constant is [**1** (256.0 kJ/mol) < **2** (256.2 kJ/mol) < **3** (264.4 kJ/mol), and **1** ($5.42 \times 10^6 \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$) > **2** ($2.20 \times 10^6 \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$) > **3** ($9.35 \times 10^5 \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$)]. Thus, the lower the E_T is for oxadiazoline, the more intensive the quencher of the Ir catalyst luminescence is. In contrast, no significant influence of substrate **11** was observed on the fluorescence intensity of catalyst **6**.

Furthermore, the formation of product **12** via a competitive single electron transfer (SET) process was ruled out because oxadiazoline **1** exhibits oxidation and reduction potentials (for details see SI Section 6.3) significantly exceeding those of the examined photocatalysts (Table 2). Expectedly, sensitizers with low E_T values were not effective in catalyzing the cyclopropanation reaction (catalysts **14–16**). Although iridium catalysts **17** and **18** with triplet energy levels comparable with those of oxadiazoline **1** catalyzed the reaction,

they were less efficient. Interestingly, the model reaction in the presence of a common organic triplet sensitizer, thioxanthone (**19**, $\lambda_{\text{max}} = 360 \text{ nm}$),⁵⁰ which exhibits remarkably long-lived and highly energetic triplet species, provided cyclopropane **12** in diminished yield (63%), even upon increased catalyst loading and the use of violet light. The application of short-lived xanthone (**20**, $\lambda_{\text{max}} = 340 \text{ nm}$)⁵⁰ also gave desired product **12** but in much lower yield (25%); pyrazoline **21** was isolated (70%) instead, similarly to the catalyst-free reaction performed under violet LEDs (Table 3, entries 1, 2).

The 1,3-dipolar cycloaddition of sulfone **11** to diazoalkane **7** leads to compound **22**, which isomerizes to isolated heterocycle **21** (NMR analysis, see SI Section 6.7). The generation of the diazo compound from oxadiazoline **1** via direct photolysis exhibits slow kinetics because only traces of product **21** formed within 1 h in the catalyst-free conditions (entry 3). In contrast, the Ir-photosensitized cyclopropanation efficiently yields cyclopropane **12** after 1 h of irradiation (entry 4). The distinct distribution of products upon direct photolysis and in the Ir-catalyzed reaction unambiguously indicates that these processes operate via different mechanisms involving various reactive intermediates. While direct absorption of violet light by reagent **1** slowly leads to diazoalkane **7**, a triplet sensitization presumably gives fast access to dialkyl carbenes. If accessed in that way, as is typical for the triplet energy transfer process, they should possess triplet multiplicity and undergo stepwise addition to olefin **11**, thereby generating a diradical species. Overall, these studies reveal a high absorption coefficient and long excited state lifetime of a catalyst, together with its triplet energy level comparable with the E_T value of a substrate, as prerequisites for the reaction efficacy.

The radical nature of the mechanism was verified with experiments in the presence of TEMPO (Scheme 4A). The reaction was halted completely once the radical trap was added prior to exposure to light. When added just 2 min after the start of the reaction, cyclopropane **12** formed, though in a diminished yield along with pyrazoline **21**. ESI-MS analysis of the reaction mixture revealed the presence of a peak corresponding to TEMPO adduct **23**, formed from a radical generated upon the addition of triplet carbene to olefin **11**. The observation of pyrazoline **21** in the radical trapping experiment suggests the parallel diazoalkane **7** formation under the developed conditions. This was further supported by the isolation of heterocycle **21** when the reaction was stopped after 2 min (Scheme 4B). Because this compound is not observed under optimal conditions, one can conclude that 1-pyrazoline **22** converts to cyclopropane **12** during the reaction course. In fact, preprepared compound **22** efficiently transformed into cyclopropane **12** when exposed to blue LED irradiation in the presence of catalyst **6** (Scheme 4C). These results directly point to compound **22** and, therefore, diazoalkane **7** as intermediates involved along with carbene in the reaction mechanism.

Alkylidene carbenes, especially those with a cyclic structure, are extremely reactive species with short lifetimes (0.1–0.7 ns in C₆H₁₂ for cyclohexylidene),³³ so for EPR measurements, DMPO (5,5-dimethyl-1-pyrroline *N*-oxide) and MNP (2-methyl-2-nitrosopropane) as spin traps were used, the latter being a typical carbene trapping agent.

Simulations performed with the EasySpin package in Matlab revealed EPR spectra of the reaction mixture as a superposition of multiple components when DMPO was applied, which predominantly arose from capturing the diazenyl radical I

Table 2. Photophysical Properties of Commonly Used Photocatalysts

photocatalyst ^a	E _T [kJ/mol]	τ [ns]	yield of 12 [%] ^{b,c}	of
Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (14)	205	1100	0	
Ir[(dtbbpy)(ppy) ₂ PF ₆ (15)	206	557	traces	
<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ (16)	231	1900	traces	
Ir[dF(Me)ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆ (17)	252	1221	50	
[Ir(dFCF ₃ ppy) ₂ (bpy)]PF ₆ (18)	253	2280	49	
Ir[dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbpy)]PF ₆ (6)	258	2300	(71)	
thioxantone (19)	265	73000	63 ^{d,e}	
xanthone (20)	310	20	25 ^{d,e}	

^aPhotophysical properties of listed photocatalyst from reported data.^{42,48,49} ^bConditions: photocatalyst (1 mol %), oxadiazoline (**1**, 0.5 mmol, 5.0 equiv), phenyl–vinyl sulfone (**11**, 0.1 mmol), DCM_{anh.} (0.05 M), blue LEDs (450 nm, 25 W), 17 h, 18 °C. ^cGC yields, isolated yields in parentheses. ^dIrradiation with violet LEDs (405 nm, 25 W). ^e2.5 mol % of catalyst loading.

Table 3. Oxadiazoline Reactivity under Violet Light Irradiation

entry	conditions ^a	yield of 12 [%] ^b	yield of 21 [%] ^b
1	xanthone (20 , 2.5 mol %), 17 h	25	70
2	catalyst-free, 17 h	15	62
3	catalyst-free, 1 h	0	traces
4	catalyst 6 (0.25 mol %), 1 h	84	0

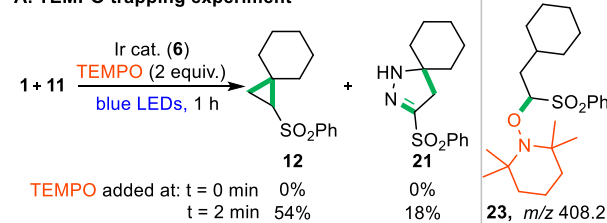
^aConditions: oxadiazoline (**1**, 0.5 mmol, 5.0 equiv), phenyl–vinyl sulfone (**11**, 0.1 mmol), DCM_{anh.} (0.05 M), violet LEDs (405 nm, 25 W), 18 °C. ^bIsolated yields.

(Figure 4A, for details, see SI Section 6.9). However, one of the signals could be tentatively ascribed to a biradical species, which correlates well with carbene–DMPO adduct **c1** [Figure 4A, hyperfine couplings (HFCs): $a_N = 1.22$ mT, $a_H = 2.27$ mT for the nitroxide moiety and $a_N = 0.31$ mT, $a_{H(\text{nitroxide})} = 1.87$ mT, and $a_{H(\text{CH}_2)} = 1.45$ mT for the cyclohexane moiety with rather fast spin exchange ($J = 6.55$ mT)]. The formation of carbene was further implied in an experiment with the MNP spin trap because a weak signal between the DTBN peaks (di-*tert*-butyl nitroxide) of parameters matching to a biradical adduct **c2** appeared (Figure 4B; for details see SI Section 6.9).

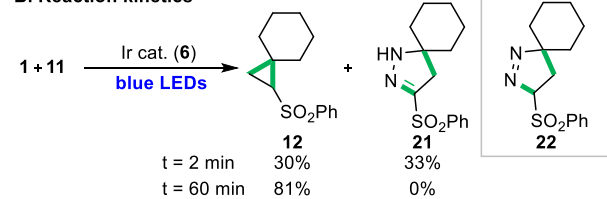
For better insight into the reaction mechanism, putative intermediates resulting from the reactivity of diazoalkane **7** toward olefin **11** were investigated computationally in both

Scheme 4. Mechanistic Experiments

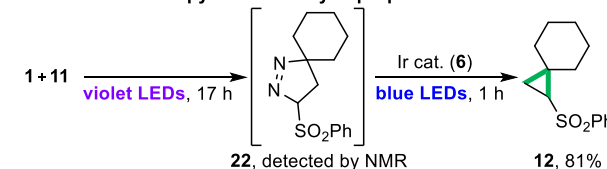
A. TEMPO trapping experiment



B. Reaction kinetics



C. Conversion of 1-pyrazoline to cyclopropane



singlet (black) and triplet (green) spin states (Figure 5). At a singlet PES, the concerted cycloaddition of diazocyclohexane **7**, which provides product **22**, should proceed more feasibly (TS12 with $\Delta G^\ddagger = 82.5$ kJ/mol) than its prior denitrogenation through TS9 that leads to singlet carbene **II** ($\Delta G^\ddagger = 125.1$ kJ/mol).

In contrast, triplet **7** (calculated $E_T = 195.8$ kJ/mol, see SI Table T8), would preferentially lose the N₂ molecule rather than enter a stepwise addition to olefin **11** (TS10 and TS13, $\Delta G^\ddagger = 63.8$ and 77.9 kJ/mol). If a stepwise process occurs, the subsequent intermediate **IM1** is prone to dinitrogen elimination along a practically barrierless path leading to biradical **III**.

The alternative cyclization of **IM1** to heterocycle **22** through a TS16 is hardly accessible ($\Delta G^\ddagger = 104.6$ kJ/mol), while the

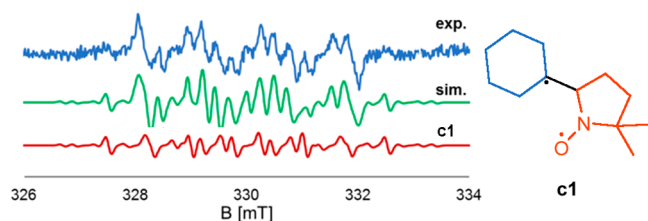
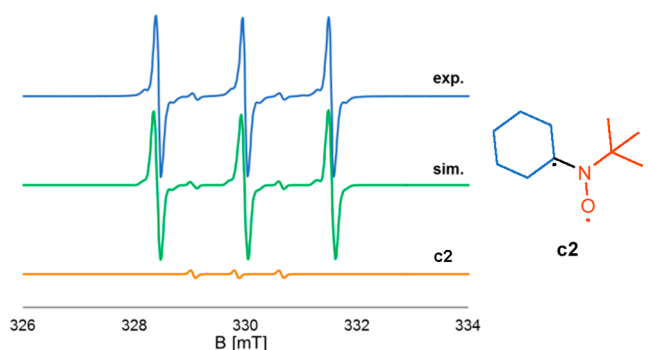
A. Ir-catalyst **6** + oxadiazoline **1** + PVS (**11**) + DMPOB. Ir-catalyst **6** + oxadiazoline **1** + MNP

Figure 4. EPR spectra of selected reagents with (A) DMPO and (B) MNP used as the spin trap (spin traps added 15 s after irradiation); whole spectra (exp., experimental; sim., simulated) and selected components with plausible structures attached.

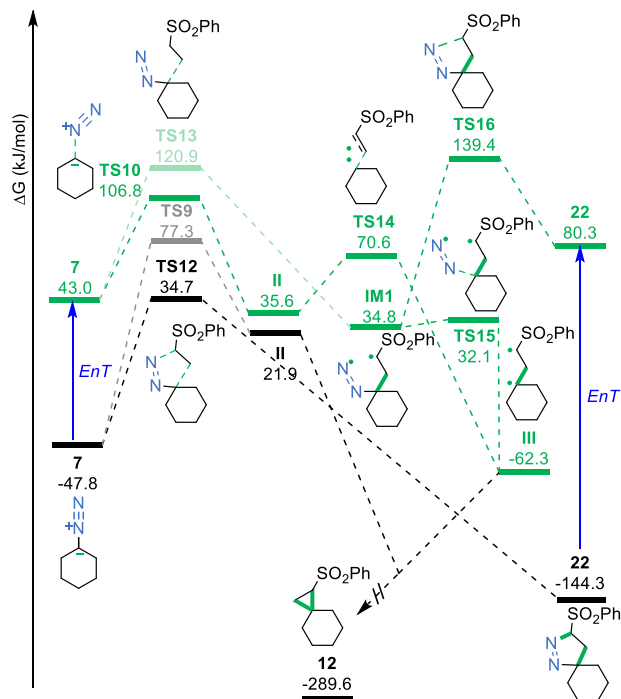
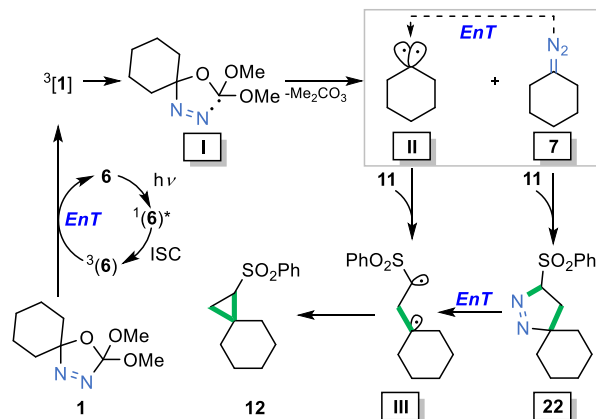


Figure 5. Plausible reaction paths calculated at the M06/6311+G(d,p)/SMD(DCM)//B3LYP-D3/6-31G(d) level of theory.

reverse decomposition process of triplet pyrazoline **22** (accessed via *EnT* from sensitizer **6**) ultimately leading to biradical **III** seems a viable reactivity channel ($\Delta G^\ddagger = 59.1$ kJ/mol). Conversely, the extrusion of nitrogen from compound **22** in a close-shell process is sluggish ($\Delta G^\ddagger = 147.2$ kJ/mol) but would lead to olefin **13**, which may also originate from the

insertion of a singlet carbene **II** into the C–H bond of sulfone **11** ($\Delta G^\ddagger = 81.5$ kJ/mol).

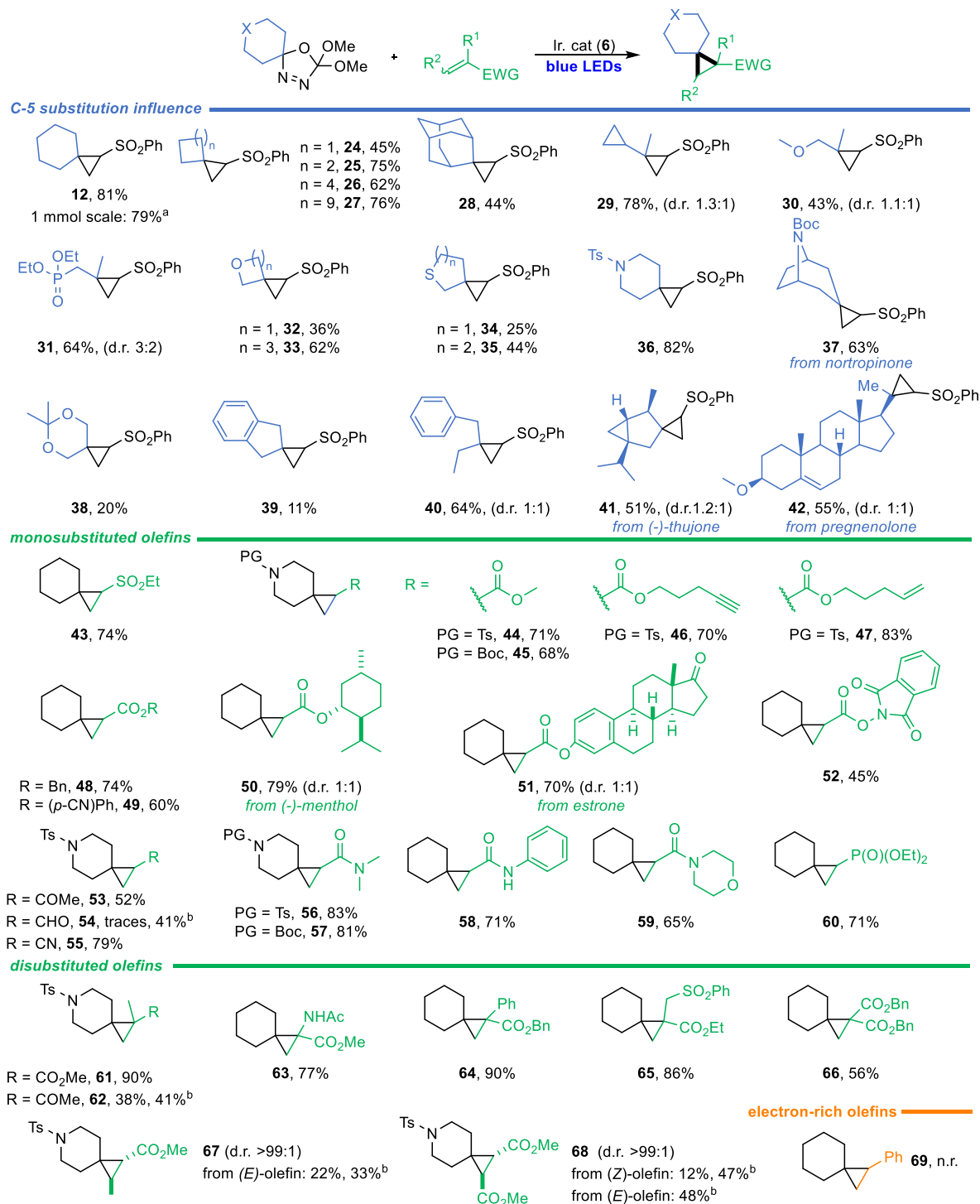
On the basis of the above experimental and theoretical findings, a plausible mechanism is featured in **Scheme 5**. The

Scheme 5. Plausible mechanism

reaction is initiated with light absorption by catalyst **6** that, after intersystem crossing, transfers energy to oxadiazoline **1** in its triplet state. Consequently, the cleavage of the C₂–N₃ bond within oxadiazoline leads to the literature-known³⁶ diazenyl radical **I**, that decomposing to triplet carbene **II** and diazoalkane **7**. Regardless of the source of species **II**, in the presence of olefin **11**, it furnishes cyclopropane **12** in a stepwise manner with diradical intermediate **III**.

Concurrently, diazoalkane **7** undergoes 1,3-dipolar cycloaddition to olefin **11**, thereby giving pyrazoline **22**, which is an intermediate that upon photosensitization leads to spirocyclopropane **12** through intermediate **III**. Mechanistic experiments confirm both carbene and diazoalkane-mediated pathways; however, at this point, no evidence is known for if any pathway prevails.

Scope and Limitation Studies. The spirocyclopropane scaffold is found in numerous, naturally occurring, bioactive compounds and constitutes a useful building block in the synthesis of carbocycles and heterocycles, etc.^{51–54} For this reason, efficient methods for their preparation are highly valued. Therefore, we resolved to evaluate the utility of the developed methodology in the synthesis of structurally diverse spirocyclopropanes (**Scheme 6**). To this end, reactions with a variety of oxadiazolines substituted variously at the C₅ position were performed. Starting materials bearing cycloalkylidenes of different size are well tolerated giving spirocyclic products **24–28** in decent yields (45–76%). Interestingly, the oxadiazoline containing the cyclopropyl moiety furnishes product **29** in 78% with the cyclopropyl group remaining intact. Although no rearrangement occurs, this cannot be recognized as evidence of a nonradical mechanism since diradical species thermally generated from the analogous 2-phenyl-2-methoxy derivative were postulated to undergo reactions that are faster than the cyclopropane ring opening.⁴⁷ A modest yield for oxetane **32** (36%) was observed, presumably because of the strain generated upon the formation of the spirocycle or because of the higher reactivity and, therefore, lower selectivity of the generated intermediates. Generally, for reactions leading to compounds **32–35**, a decrease in yield was observed; in contrast, *N*-tosyl derivative **36** formed productively (82%). Intrigued by the distinct reactivities displayed by oxadiazolines

Scheme 6. Spirocyclopropane Synthesis under Visible Light Irradiation^c

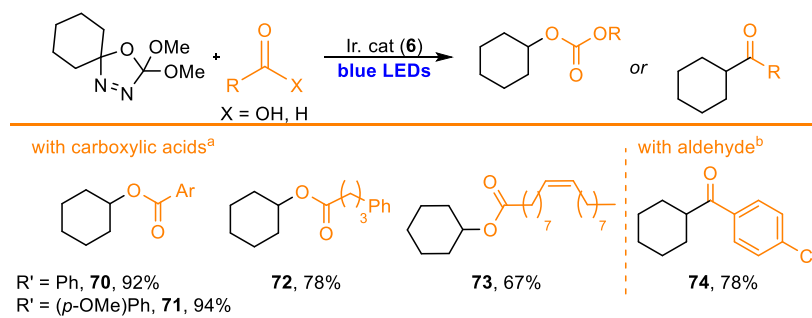
^aReaction performed on 10 W LEDs for 5 h. ^bOxadiazoline used as the limiting substrate (5.0 equiv, 1.0 mmol); n.r. = no reaction. ^cConditions: {Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)}PF₆ (**6**, 0.25 mol %), oxadiazoline (0.4 mmol, 2.0 equiv), olefin (0.2 mmol), DCM (0.05 M), blue LEDs (450 nm, 25 W), 1 h, 25 °C.

S10–S12, we estimated their E_T values (see SI Table T8). These are considerably lower than triplet energy levels predicted for 5,5-cyclohexylidene analogues **1–5**. The obtained values correspond well with the Stern–Volmer analysis (see SI Section 6.5), which revealed that reagent **S12** ($E_T = 247.0$ kJ/mol), which has a k_q remarkably higher than all other examined derivatives (1.18×10^7 s⁻¹ M⁻¹),

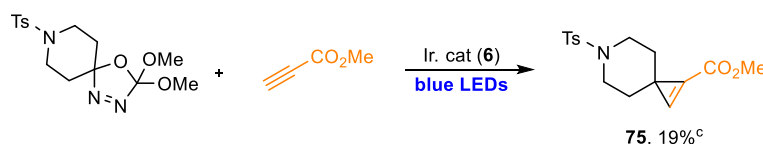
affords cyclopropane **36** in high yield (82%). Beneficially, oxadiazolines derived from naturally occurring nortropinone, (–)- α -thujone, and pregnenolone efficiently furnished spirocycles **37**, **41**, and **42**, thereby emphasizing the utility of the developed method. Moreover, the reaction can be performed on a larger scale, but prolonged irradiation time is required

Scheme 7. Preliminary Studies on Other Transformations

A. Carbonyls as reaction partners



B. Alkyne as reaction partner



^aConditions: {Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)}PF₆ (**6**, 0.25 mol %), oxadiazoline (**1**, 0.2 mmol, 2.0 equiv), acid (0.1 mmol), DCM (0.1 M), blue LEDs (447 nm, 7 W), 1.5 h, 25 °C. ^bConditions: {Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)}PF₆ (**6**, 0.25 mol %), oxadiazoline (**1**, 1.0 mmol, 5.0 equiv), aldehyde (0.2 mmol), DCM (0.05 M), blue LEDs (450 nm, 25 W), 2.5 h, 25 °C. ^cConditions: {Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)}PF₆ (**6**, 0.25 mol %), oxadiazoline (**S12**, 0.4 mmol, 2.0 equiv), alkyne (0.2 mmol), DCM (0.05 M), blue LEDs (450 nm, 25 W), 1 h, 25 °C, NMR yield with 1,3,5-trimethoxybenzene used as internal standard.

(79% for cyclopropane **12** in the case of 5 h of irradiation with 5 W blue LEDs, Scheme 6).

Next, we explored the scope of olefins in conjunction with oxadiazolines **1** and **S12** (Scheme 6). Numerous olefins that carry various electron-withdrawing groups, including sulfone (**43**), ester (**44–52**), ketone (**53**), nitrile (**55**), amide (**56–59**), and phosphonate (**60**) moieties, are well tolerated. The reaction proceeds selectively in the presence of unactivated alkenes and alkynes to furnish **46** and **47** with high yields. It is noteworthy that our method is suitable for late-stage functionalizations, as evidenced by the cyclopropanation of olefins bearing menthol and estrone scaffolds (**50** and **51**, 79% and 70%, respectively). Although acrolein initially did not react productively, the modification of a substrate ratio enabled the synthesis of product **54** in decent yield (41%). Additionally, various *N*-protecting groups are well tolerated, thereby providing cyclopropanes **44** and **45**, as well as **56** and **57**, with comparable efficacies. Geminal olefins with either one EDG and one EWG or two EWG groups work similarly to monosubstituted alkenes with yields even up to 90% for **61** and **64**. Products **67** and **68** can be synthesized from vicinal alkenes, albeit in considerably lower yields that can be improved upon by increasing the amount of olefin used.

We could not observe any discrimination between the (*E*)- and (*Z*)-isomers of the starting material, with the more thermodynamically favorable *trans* diastereoisomer furnished solely from olefins of both configurations (products **67** and **68**), which further supports a stepwise, diradical-mediated mechanism. Expectedly, the reaction with styrene did not lead to spirocycle **69**, indicating electron-rich olefins as a limitation of the method.

The developed strategy is not limited to the cyclopropanation reaction: preliminary studies also uncovered oxadiazolines as suitable starting materials for O–H insertion into carboxylic acids (Scheme 7A). Both aryl and alkyl carboxylic acids efficiently reacted with oxadiazoline **1**, which led to corresponding cyclohexyl esters **70–73** in yields up to

94%. When an aldehyde was applied as the reaction partner, ketone **74** was obtained similarly to the Ley et al. report.³⁸ Additionally, we were able to proceed a cyclopropanation reaction, albeit with low efficiency, possibly because of the low stability of cyclopropane **75** (Scheme 7B).

CONCLUSIONS

Herein, we have demonstrated that 1,3,4-oxadiazolines — known as extremely stable diazo precursors — give access to reactive dialkyl intermediates when activated by a photosensitizer under visible light irradiation, which we utilized for the efficient synthesis of spirocyclopropanes. The proposed approach not only eliminates the need for the use of highly energetic UV light, thus enabling broader applications, but also alters the reaction pathway. While the developed photosensitized method affords cyclopropanes, violet-light-mediated direct photolysis leads to 2-pyrazolines. The use of UV-light impedes the reaction selectivity. It is, therefore, the visible-light-induced energy transfer event from the excited state of the photocatalyst to 1,3,4-oxadiazolines that makes the reported method compatible with numerous electron-deficient olefins to furnish spirocyclopropanes productively.

Both experimental and theoretical investigations corroborate that alkylidene carbenes, as well as diazoalkanes, are intermediates in the reaction mechanism and reveal the appropriate triplet energy level of a sensitizer as crucial for the reaction efficacy. In addition, preliminary results, including the extension of the scope of the reaction partners to carbonyls and alkynes, are enclosed. Further studies on the reactivity of oxadiazolines under visible light irradiation are ongoing in our laboratories.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.2c05319>.

Supplemental experimental details and procedures, optimization studies, mechanistic experiments, DFT calculations, EPR measurements and simulations, and spectral data for all new compounds (PDF)

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

Wojciech Chaladaj – Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw, Poland; Email: wojciech.chaladaj@icho.edu.pl

Dorota Gryko – Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw, Poland; orcid.org/0000-0002-5197-4222; Email: dorota.gryko@icho.edu.pl

Authors

Katarzyna Orłowska – Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw, Poland

João V. Santiago – Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw, Poland; orcid.org/0000-0001-9315-3863

Piotr Krajewski – Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw, Poland; Department of Chemistry, Warsaw University of Technology, 00-664 Warsaw, Poland

Kacper Kisiel – Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw, Poland

Irena Deperasińska – Institute of Physics, Polish Academy of Sciences, 02-668 Warsaw, Poland

Katarzyna Zawada – Faculty of Pharmacy with the Laboratory Medicine Division, Department of Physical Chemistry, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/10.1021/acscatal.2c05319>

Author Contributions

K.O. and D.G.: methodology design. K.O., J.V.S., P.K., and K.K.: experimental investigations. K.Z.: EPR spectroscopy and simulations. I.D. and W.C.: calculations. K.O., D.G., and W.C.: manuscript writing, editing, reviewing. D.G.: supervision. All authors have given approval to the final version of the manuscript.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Prof. Grzegorz Mloston for providing an oxadiazoline sample for preliminary studies and helpful discussions. Financial support for this work was provided by the National Science Centre (OPUS no. 2019/35/B/ST4/03435; K.O., ETIUDA 2020/36/T/ST4/00208). Calculations have been carried out using resources provided by Wrocław Centre for Networking and Supercomputing (grant no. 518) and by the Interdisciplinary Centre for Mathematical and Computational Modelling ICM, University of Warsaw under computational allocation no G87-1090.

REFERENCES

- (1) Moss, R. A.; Doyle, M. P. *Contemporary Carbene Chemistry*; Wiley: New York, 2013; pp 325–551.
- (2) Brinker, U. H. *Advances in Carbene Chemistry - Vol. 3*; JAI Press: Stamford, 2001; pp 287–316.
- (3) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. Catalytic Carbene Insertion into C-H Bonds. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704–724.
- (4) Davies, H. M. L.; Denton, J. R. Application of Donor/Acceptor-Carbenoids to the Synthesis of Natural Products. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3061–3071.
- (5) Harada, S. Development of Novel Methodology Using Diazo Compounds and Metal Catalysts. *Chem. Pharm. Bull.* **2021**, *69*, 1170–1178.
- (6) Ge, S.-S.; Chen, B.; Wu, Y.-Y.; Long, Q.-S.; Zhao, Y.-L.; Wang, P.-Y.; Yang, S. Current Advances of Carbene-Mediated Photoaffinity Labeling in Medicinal Chemistry. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 29428–29454.
- (7) Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds: Properties and Synthesis*; Academic Press: Orlando, 1986; pp 65–195.
- (8) Ciszewski, Ł. W.; Rybicka-Jasińska, K.; Gryko, D. Recent Developments in Photochemical Reactions of Diazo Compounds. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 432–448.
- (9) Hua, T.-B.; Yang, Q.-Q.; Zou, Y.-Q. Recent Advances in Enantioselective Photochemical Reactions of Stabilized Diazo Compounds. *Molecules* **2019**, *24*, 3191–3212.
- (10) Empel, C.; Pei, C.; Koenigs, R. M. Unlocking Novel Reaction Pathways of Diazoalkanes with Visible Light. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 2788–2798.
- (11) Gillingham, D.; Fei, N. Catalytic X-H Insertion Reactions Based on Carbenoids. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4918–4931.
- (12) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*; Wiley: New York, 1998; pp 112–652.
- (13) Dorwald, F. Z. *Metal Carbenes in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 2008; pp 13–232.
- (14) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. Recent Advances in Asymmetric Catalytic Metal Carbene Transformations. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911–936.
- (15) Zhu, D.; Chen, L.; Fan, H.; Yao, Q.; Zhu, S. Recent Progress on Donor and Donor-Donor Carbenes. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 908–950.
- (16) Shao, Z.; Zhang, H. N-Tosylhydrazones: Versatile Reagents for Metal-Catalyzed and Metal-Free Cross-Coupling Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 560–572.
- (17) Xia, Y.; Wang, J. N-Tosylhydrazones: Versatile Synthons in the Construction of Cyclic Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2306–2362.
- (18) Wang, Y.; Wen, X.; Cui, X.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. Asymmetric Radical Cyclopropanation of Alkenes with in Situ-Generated Donor-Substituted Diazo Reagents via Co(II)-Based Metalloradical Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1049–1052.
- (19) Ke, J.; Lee, W.-C. C.; Wang, X.; Wang, Y.; Wen, X.; Zhang, X. P. Metalloradical Activation of in Situ-Generated α -Alkynyldiazo-methanes for Asymmetric Radical Cyclopropanation of Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2368–2378.
- (20) Wang, X.; Ke, J.; Zhu, Y.; Deb, A.; Xu, Y.; Zhang, X. P. Asymmetric Radical Process for General Synthesis of Chiral Heteroaryl Cyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 11121–11129.
- (21) Moss, R. A. Diazirines: Carbene Precursors Par Excellence. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 267–272.
- (22) Platz, M. S.; Huang, H.; Ford, F.; Toscano, J. Photochemical Rearrangements of Diazirines and Thermal Rearrangements of Carbenes. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 803–807.
- (23) Warkentin, J. Δ^3 -1,3,4-Oxadiazolines. Versatile Sources of Reactive Intermediates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, *14*, 2161–2169.
- (24) Warkentin, J. 2,5-Dihydro-1,3,4-Oxadiazoles and Bis-(Heteroatom-Substituted)Carbenes. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 205–212.
- (25) El-Saidi, M.; Kassam, K.; Pole, D. L.; Tadey, T.; Warkentin, J. 2,2-Dialkoxy- Δ^3 -1,3,4-Oxadiazolines: Convenient Thermal Sources of Dialkoxycarbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8751–8752.

- (26) Aasmul, M.; Heimgartner, H.; Mloston, G. *2,2-Dimethoxy-5,5-Dimethyl- Δ^3 -1,3,4-Oxadiazoline*. *Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley, 2012.
- (27) Rigby, J. H.; Laurent, S.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. Construction of the Azepinoindole Core Tricycle of the Stemona Alkaloids. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5587–5591.
- (28) Rigby, J. H.; Cavezza, A.; Ahmed, G. Nucleophilic Carbenes in Organic Synthesis. Construction of Functionalized Hydroindolones via a Novel Reaction Pathway of Dimethoxycarbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12848–12849.
- (29) Spino, C.; Rezaei, H.; Dupont-Gaudet, K.; Bélanger, F. Inter- and Intramolecular [4 + 1]-Cycloadditions between Electron-Poor Dienes and Electron-Rich Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9926–9927.
- (30) Rigby, J. H.; Sidique, S. Total Synthesis of (\pm)-Phenserine via [4 + 1] Cyclization of a Bis(Alkylthio)Carbene and an Indole Isocyanate. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1219–1221.
- (31) Pezacki, J. P.; Pole, D. L.; Warkentin, J.; Chen, T.; Ford, F.; Toscano, J. P.; Fell, J.; Platz, M. S. Laser Flash and Dual Wavelength Photolysis of 3,4-Diaza-2,3-Dimethoxy-1-Oxa[4.5]spirooct-3-ene. Migration of Hydrogen and Carbon in Cyclobutylidene and in the Excited State of Its Precursor. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3191–3192.
- (32) Pezacki, J. P.; Wood, P. D.; Gadosy, T. A.; Luszyk, J.; Warkentin, J. Laser Flash Photolysis Studies of Oxygen and Sulfur Atom Transfer Reactions from Oxiranes and Thiranes to Singlet Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8681–8691.
- (33) Pezacki, J. P.; Couture, P.; Dunn, J. A.; Warkentin, J.; Wood, P. D.; Luszyk, J.; Ford, F.; Platz, M. S. Rate Constants for 1,2-Hydrogen Migration in Cyclohexylidene and in Substituted Cyclohexylidenes. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4456–4464.
- (34) Hoffmann, R. W.; Luthardt, H. J. Thermolyse Und Photolyse von Δ^3 -1,3,4-Oxadiazolinen. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3861–3871.
- (35) Pezacki, J. P.; Wagner, B. D.; Lew, C. S. Q.; Warkentin, J.; Luszyk, J. Δ^3 -1,3,4-Oxadiazolines: Photochemical Precursors to Diazoalkanes and Sec-Alkanediazonium Ions in Acidic Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1789–1790.
- (36) Majchrzak, M. W.; Bekhazi, M.; Tse-Sheepy, I.; Warkentin, J. Photolysis of 2-Alkoxy- Δ^3 -1,3,4-Oxadiazolines: A New Route to Diazoalkanes. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1842–1845.
- (37) Greb, A.; Poh, J. S.; Greed, S.; Battilocchio, C.; Pasau, P.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. A Versatile Route to Unstable Diazo Compounds via Oxadiazolines and Their Use in Aryl-Alkyl Cross-Coupling Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 16602–16605.
- (38) Dingwall, P.; Greb, A.; Crespin, L. N. S.; Labes, R.; Musio, B.; Poh, J.-S.; Pasau, P.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. C-H Functionalisation of Aldehydes Using Light Generated, Non-Stabilised Diazo Compounds in Flow. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11685–11688.
- (39) Chen, Y.; Leonardi, M.; Dingwall, P.; Labes, R.; Pasau, P.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. Photochemical Homologation for the Preparation of Aliphatic Aldehydes in Flow. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15558–15568.
- (40) Chen, Y.; Blakemore, D. C.; Pasau, P.; Ley, S. V. Three-Component Assembly of Multiply Substituted Homoallylic Alcohols and Amines Using a Flow Chemistry Photoreactor. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6569–6572.
- (41) Strieth-Kalthoff, F.; James, M. J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. Energy Transfer Catalysis Mediated by Visible Light: Principles, Applications, Directions. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190–7202.
- (42) Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. Triplet Energy Transfer Photocatalysis: Unlocking the Next Level. *Chem.* **2020**, *6*, 1888–1903.
- (43) Miesusset, J. L.; Brinker, U. H. The Carbene Reactivity Surface: A Classification. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1553–1558.
- (44) Sander, W.; Kötting, C.; Hübert, R. Super-Electrophilic Carbenes and the Concept of Philicity. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 561–568.
- (45) Bekhazi, M.; Warkentin, J. Thermolysis of 2-Methoxy-2,5,5-Trimethyl- Δ^3 -1,3,4-Oxadiazoline. Carbenes from Thermal Fragmentation of a Carbonyl Ylide Intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2473–2474.
- (46) Bekhazi, M.; Warkentin, J. Reactions of Carbenes with Acetone. Reversible Thermal Formation and Fragmentation of Carbonyl Ylides and Their Cycloaddition to Acetone. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1289–1292.
- (47) Adam, W.; Finzel, R. UV-Laser Photochemistry: Retro-Cleavage in the Benzophenone-Sensitized Photolysis of Δ^3 -1,3,4-Oxadiazolines into Diazoalkanes. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 863–866.
- (48) Teegardin, K.; Day, J. I.; Chan, J.; Weaver, J. Advances in Photocatalysis: A Microreview of Visible Light Mediated Ruthenium and Iridium Catalyzed Organic Transformations. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156–1163.
- (49) Montalti, M.; Credi, A.; Prodi, L.; Gandolfi, M. T. *Handbook of Photochemistry*, 3rd ed.; CRC Press: Boca Raton, 2006; p 266.
- (50) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- (51) Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. Biosynthesis and Metabolism of Cyclopropane Rings in Natural Compounds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625–1648.
- (52) Sarkar, T.; Das, B. K.; Talukdar, K.; Shah, T. A.; Punniyamurthy, T. Recent Advances in Stereoselective Ring Expansion of Spirocyclopropanes: Access to the Spirocyclic Compounds. *ACS Omega* **2020**, *5*, 26316–26328.
- (53) Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. The Use of Spirocyclic Scaffolds in Drug Discovery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673–3682.
- (54) Zheng, Y.-J.; Tice, C. M. The Utilization of Spirocyclic Scaffolds in Novel Drug Discovery. *Expert Opin. Drug Discovery* **2016**, *11*, 831–834.

Recommended by ACS

Energy-Transfer-Enabled Regioconvergent Alkylation of Azlactones via Photocatalytic Radical–Radical Coupling

Kun Zhu, Yixin Lu, *et al.*

MARCH 27, 2023

ACS CATALYSIS

READ 

Access to Azetidines via Gold Mediated Energy Transfer Photocatalysis

Sébastien G. Guillet, Steven P. Nolan, *et al.*

FEBRUARY 27, 2023

ORGANIC LETTERS

READ 

Exhaustive Catalytic *ortho*-Alkoxylation of Azobenzenes: Flexible Access to Functionally Diverse Yellow-Light-Responsive Photoswitches

Adrian Müller-Deku and Oliver Thorn-Seshold

DECEMBER 07, 2022

THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

READ 

Photoinduced Acylations Via Azolium-Promoted Intermolecular Hydrogen Atom Transfer

Joshua L. Zhu, Karl A. Scheidt, *et al.*

JANUARY 10, 2023

JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

READ 

Get More Suggestions >



Cite this: DOI: 10.1039/d3cc05174a

 Received 20th October 2023,
Accepted 15th November 2023

DOI: 10.1039/d3cc05174a


rsc.li/chemcomm

Structurally diversified diazoalkanes can be activated under red light irradiation relying on direct photolysis, photosensitization or photoredox catalysis.

Bioorthogonal chemistry represents chemical transformations that proceed selectively in biological environments without perturbing the structure of biomolecules or interfering with biochemical pathways.^{1–6} Several photoactivated methods have been designed, yet most of them employ short-wavelength light emitting sources.^{7–10} The phototoxicity of high energetic photons makes them inappropriate for biological applications. Therefore, switching to less energetic light is desirable. Along this line, tetrazole bioorthogonal chemistry was performed under NIR radiation *via* two-photon excitation or upconversion processes.^{11,12} Dihydropyridazine oxidation *in vivo* can also be achieved with less energetic photons.¹³ Yet, red light-induced reactions even in synthetic chemistry call for in depth studies.¹⁴

Diazoalkanes are versatile reactants for photochemical synthesis of small/complex structures^{15–17} and functionalization of bioactive compounds.^{18–21} They have been utilized in enzymatic cyclopropanation, ring expansion, cyclopropanation, or insertion reactions.^{22–27} So far, however, generation of carbenes in biological systems is mostly limited to diazirines that are activated in UV/violet light.^{28–30} In view of benefits arising from the application of low energetic photons, red light-induced diazo chemistry is highly desirable. Given the structural diversity of diazoalkanes, they can be directly photolyzed or activated *via* photocatalytic processes under visible light (even red, Fig. 1A). We wondered whether it is possible to unlock the potential of red light toward the generation of reactive species from structurally diversified diazo compounds utilizing various photochemical modes. While studying the photocatalytic activity of porphyrins under red-light irradiation,

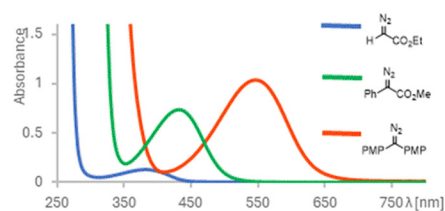
Unlocking the reactivity of diazo compounds in red light with the use of photochemical tools†

 Katarzyna Orłowska, Klaudia Łuczak, Piotr Krajewski,  João V. Santiago, Katarzyna Rybicka-Jasińska* and Dorota Gryko *

we found that they catalyze photoalkylation of aldehydes with ethyl diazoacetate.³¹ Herein, we present our comprehensive study on the red light-induced photolysis, photosensitization, and photoredox-driven generation of reactive intermediates from diazo reagents (Fig. 1B).

Photolysis – Direct photolysis of diazoalkanes enables carbene generation with no catalyst required. Although acceptor-only and acceptor/acceptor diazo compounds exhibit light absorption beyond the visible range, replacing H/one of the acceptor groups with an aryl substituent bathochromically shifts the λ_{max} toward the visible spectrum.^{16,32} By increasing the donating character of the phenyl ring, λ_{max} is shifted even further (for –OMe, $\lambda_{\text{max}} = 543 \text{ nm}$),³³ and has an impact on the carbene spin state. Given the ubiquity of free hydroxy-, amino-, and thio-groups in natural compounds, we focused on red light-induced photolysis of diaryldiazoalkanes in the presence of alcohols, amines, and thiols (Scheme 1). The light-induced method works well for primary alcohols efficiently affording ethers 1–5. Incorporation into the phenolic O–H bond, a

A. UV/Vis spectra of diazo compounds



B. Our work

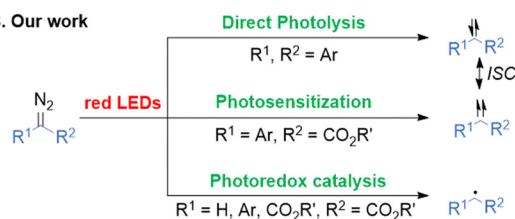
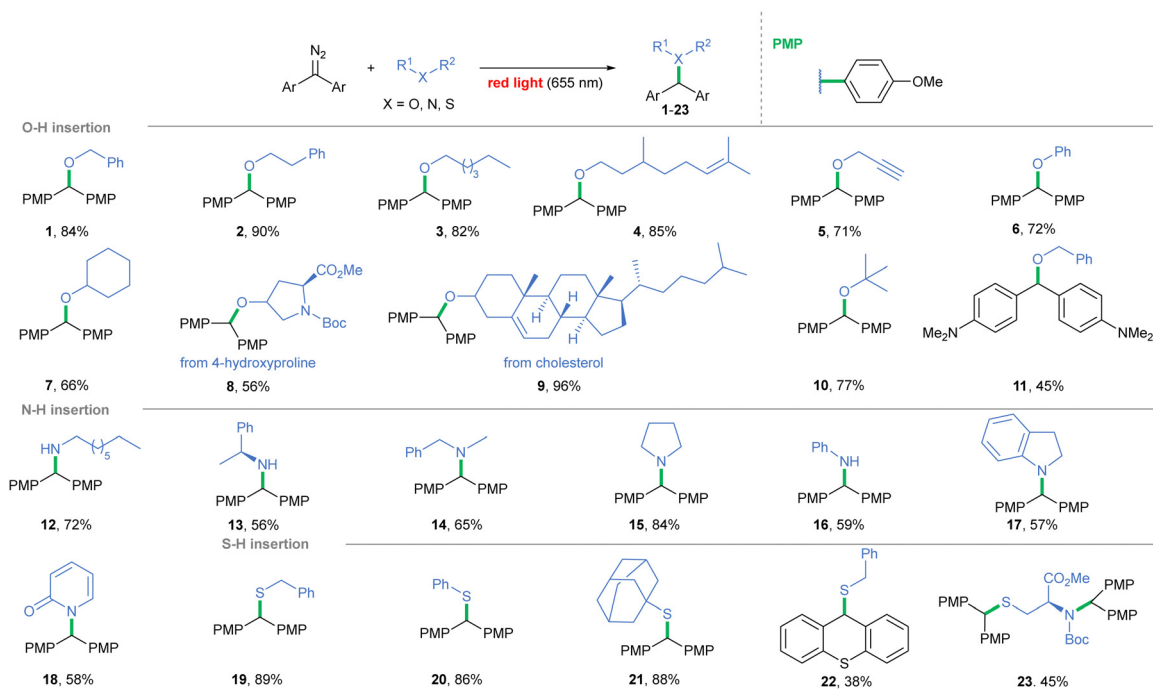


Fig. 1 Red light-induced reactions of diazoalkanes.

 Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences,
Kasprzaka 44/52 01-224, Warsaw, Poland. E-mail: dorota.gryko@icho.edu.pl

 † Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: <https://doi.org/10.1039/d3cc05174a>

Scheme 1 Scope of red light-induced carbene insertion into the X–H bond.

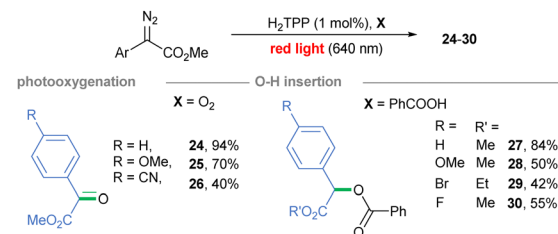
tyrosine model, also proved successful (**6**, 72%). Secondary and tertiary alcohols were slightly less effective (**7**, **8** and **10**), but cholesterol derivative **9** formed almost quantitatively. On the other hand, irradiation of diaryl diazoalkane bearing amino groups at *p*-positions ($\lambda_{\max} = 566 \text{ nm}$)³⁴ in the presence of benzyl alcohol led to product **11** in a diminished yield (45%). Noteworthy, when beneficial, the substrate ratio could be reversed and diazoalkane excess could be used instead. Benzyl and aromatic amines formed in a slightly diminished yield, in contrast with productive amine **15** formation (84%). 2-Hydroxypyridine gave a mixture of O–H and N–H insertion products but, upon isolation, full conversion to amide **18** occurred. The scope of tolerated thiols is broad, and even thiophenol and bulky adamantanethiol efficiently furnished products **20** and **21**. Furthermore, the feasibility of the method was examined with *N*-Boc protected cysteine ester, and insertion occurred on both the N–H and S–H bonds (**23**, 74%).

Photosensitization - Most carbene precursors, including diazo compounds, do not, however, absorb red light (Fig. 1A), and for their activation photocatalytic approaches are required. Among these, photosensitization with the use of a dye of proper E_T level gives access to triplet excited states *via* triplet-triplet energy transfer (EnT).^{35,36} Only recently, mild Ir-sensitized strategies to access triplet carbenes from diazirines and 1,3,4-oxadiazolines under blue light irradiation were proposed by MacMillan and our group,^{30,37} but approaches relying on red light remain challenging. Porphyrins are sensitizers widely applied in photooxidation, photodynamic therapy and artificial photosynthesis.^{38–41} We tested these red-light-absorbing organic dyes for photosensitization of diazoalkanes. When aryldiazoesters ($E_T \approx 133 \text{ kJ mol}^{-1}$, calculated using

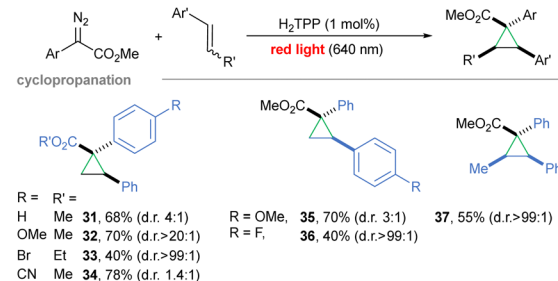
SMD(DCM)/M06/6-311++g(d,p)//B3LYP-D3/6-31g(d)), were irradiated with red light in the presence of H₂TPP ($E_T = 138 \text{ kJ mol}^{-1}$)⁴² and oxygen, β -ketoesters **24–26** formed (Scheme 2A).

For more electrophilic aryl diazoalkane, a loss of selectivity was observed (**26**, 40%). Since porphyrins are well-known ¹O₂ sensitizers,^{38,39} maintaining oxygen-free conditions was crucial to prevent competitive oxidation pathways in consecutive O–H insertion (Scheme 2A) and cyclopropanation (Scheme 2B, see ESI†). The insertion into O–H carboxylic bonds works for

A. Photosensitized oxygenation and O–H insertion



B. Photosensitized cyclopropanation



Scheme 2 Red light-induced photosensitized transformations of diazo compounds.

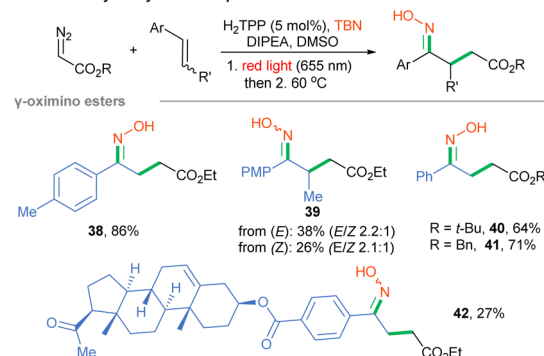


various aryldiazoesters leading to products **27–30**. Electron-poor aryldiazo ester reached the highest cyclopropanation productivity (**34**, 90%). The method is suitable for both electron-rich and -poor styrenes, with a better outcome for *p*-methoxy-styrene-derived product **35** (70%). A modest yield was observed when the internal olefin was subjected to the reaction conditions giving cyclopropane **37** (55%). α -Diazo esters, diazo-malonates, and aryldiazoketones possessing higher E_T values than porphyrin (calculated $E_T = 158 \text{ kJ mol}^{-1}$ for EDA) cannot, in principle, be activated under the developed conditions. Intuitively, the reaction rate for diazoalkane transformation depends on the carbene rate formation, which for the red light-mediated EnT-approach occurs slower than *via* direct photolysis under blue light (see ESI†).

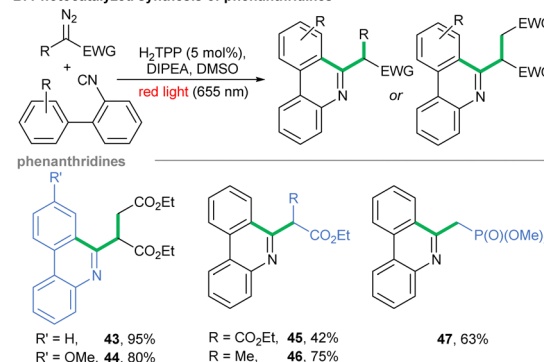
Photoredox catalysis – To unlock the red-light mediated reactivity of yet unconquered α -diazo esters, we screened the possibilities offered by photoredox catalysis. These acceptor-only types of diazoalkanes are reduced to alkyl radicals *via* proton coupled electron transfer (PCET, $E_{\text{RED}} = -1.28 \text{ V vs. SCE}$ for EDA).⁴³ In this view, numerous blue light-induced methodologies utilizing diazoesters as surrogates of alkyl radicals have been reported.^{43–48} Recently, we have proved that porphyrins are suitable photo-oxidants and photo-reductants for red light-mediated organic transformations.³¹ Therefore, we harnessed their photoredox abilities to tune already reported blue light-induced, radical-based transformations of α -diazoesters and applied them on red illumination instead. Our studies were initiated with the redesign of the photocatalyzed synthesis of γ -oximino esters, originally performed by Li under blue light with the use of α -diazoester, styrene and TBN as starting materials.⁴³ Optimization studies substantially shortened the reaction time (reported on blue: 60 h) to 37 h by thermally accelerating the isomerization of the nitroso compound to the final product **38** (see ESI†). Our method works well for various α -diazoesters giving esters **38**, **40** and **41** in yields comparable to those reported by Li (Scheme 3A). A slight yield decrease was observed for *trans*-anethole, though with a similar *E/Z* ratio (product **39**). Due to solubility problems, the synthesis of pregnenolone-derived ester **42** was less efficient. For the Ru-catalyzed reaction a key step relies on the reduction of diazo ester by the photocatalyst in the excited state. In our case, as the reduction potential of the porphyrin in the excited state (-0.91 vs. SCE)³¹ is higher than that of EDA (-1.28 V vs. SCE), we assume that the excited porphyrin oxidizes DIPEA, thus generating a strongly reducing porphyrin radical anion, similar to the mechanism reported for the generation of radicals from aminopyridinium salts.⁴⁹

Next, we examined an analogous PCET-based approach toward phenanthridines utilizing isocyanobiphenyls and diazoalkanes.⁵⁰ Scheme 3B shows the optimization of the red light-mediated protocol-enabled synthesis of heterocycles **43–47** with better productivity or comparable to the Xuan methodology. Finally, there are methodologies involving diazo reagents in which the diazo moiety remains intact or does not generate reactive intermediates. To fill the picture of the photochemistry of diazo compounds under red-light

A. Photocatalyzed synthesis of γ -oximino esters



B. Photocatalyzed synthesis of phenanthridines

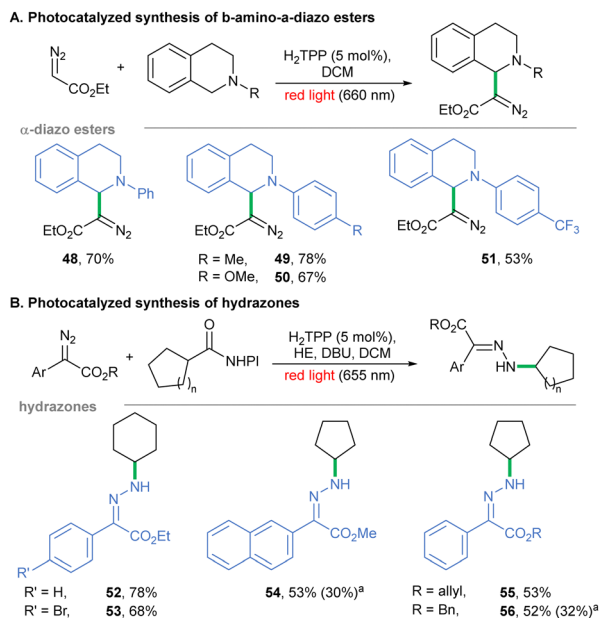


Scheme 3 Diazo compounds as radical precursors in red light-mediated photocatalyzed transformations.

irradiation, such transformations were studied. Given that sole H_2TPP is unable to photoreduce EDA, we tested H_2TPP as a photo-oxidant of diversely substituted tetrahydroisoquinolines in the presence of EDA and red light, similar to Zhou's report.⁵¹ In fact, products **48–51** were obtained in decent yields (Scheme 4A). Furthermore, diazo compounds have been shown to react with radicals generated under photochemical conditions, including alkyl radicals generated from NHPI esters in the presence of Rose Bengal on yellow LEDs.⁵² We performed this transformation with the H_2TPP catalyst instead, under red light irradiation. A wide range of donor/acceptor diazoalkanes reacted under the developed conditions to give hydrazones **52–56** (Scheme 4B).

In summary, this study demonstrates that photochemistry provides tools for red light-driven activation of various diazo compounds. A proper structural modification of diazoalkane results in a bathochromic shift of the absorption maxima allowing for direct photolysis under low-energetic, red-light irradiation. If this pathway is not possible, we induce transformations of diazo compounds taking advantage of nature-inspired dyes, established as safe and effective for photodynamic therapy and artificial photosynthesis. The triplet energy level of the porphyrin excited state is sufficient for productive EnT to aryl-diazo esters giving access to triplet carbenes. Other diazoalkanes may be activated through porphyrin-mediated photoredox processes by undergoing reduction to alkyl radicals or by serving as radical acceptors. Therefore, three-modes of





Scheme 4 Diazo compounds as radical acceptors in red light-mediated photocatalyzed transformations. *Reaction set under blue light irradiation (25 W, 455 nm).

activation of diazo compounds under red-light irradiation have been unlocked.

Financial support for this work was provided by National Science Center, Poland, grant number Maestro UMO-2020/38/A/ST4/00185.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Notes and references

- E. M. Sletten and C. R. Bertozzi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 6974.
- C. R. Bertozzi, *Acc. Chem. Res.*, 2011, **44**, 651.
- N. K. Devaraj, *ACS Cent. Sci.*, 2018, **4**, 952.
- S. Jia and E. M. Sletten, *ACS Chem. Biol.*, 2022, **17**, 3255.
- J. Li, H. Kong, C. Zhu and Y. Zhang, *Chem. Sci.*, 2020, **11**, 3390.
- B. D. Fairbanks, L. J. Macdougall, S. Mavila, J. Sinha, B. J. Kirkpatrick, K. S. Anseth and C. N. Bowman, *Chem. Rev.*, 2021, **121**, 6915.
- G. S. Kumar and Q. Lin, *Chem. Rev.*, 2021, **121**, 6991.
- W. Song, Y. Wang, J. Qu, M. M. Madden and Q. Lin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 2832.
- W. Song, Y. Wang, J. Qu and Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 9654.
- P. An, T. M. Lewandowski, T. G. Erbay, P. Liu and Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 4860.
- Z. Yu, T. Y. Ohulchanskyy, P. An, P. N. Prasad and Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 16766.
- P. Lederhose, Z. Chen, R. Muller, J. P. Blinco, S. Wu and C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 12195.
- C. Wang, H. Zhang, T. Zhang, X. Zou, H. Wang, J. E. Rosenberger, R. Vannam, W. S. Trout, J. B. Grimm, L. D. Lavis, C. Thorpe, X. Jia, Z. Li and J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 10793.
- N. Sellet, M. Cormier and J. P. Goddard, *Org. Chem. Front.*, 2021, **8**, 6783.
- Z. Yang, M. L. Stivanin, I. D. Jurberg and R. M. Koenigs, *Chem. Soc. Rev.*, 2020, **49**, 6833.
- J. Durka, J. Turkowska and D. Gryko, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2021, **9**, 8895.
- L. W. Ciszewski, K. Rybicka-Jasińska and D. Gryko, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 432.
- H. M. L. Davies and J. R. Denton, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 3061.
- S.-S. Ge, B. Chen, Y.-Y. Wu, Q.-S. Long, Y.-L. Zhao, P.-Y. Wang and S. Yang, *RSC Adv.*, 2018, **8**, 29428.
- S. Harada, *Chem. Pharm. Bull.*, 2021, **69**, 1170.
- K. A. Mix, M. R. Aronoff and R. T. Raines, *ACS Chem. Biol.*, 2016, **11**, 3233.
- Z. Liu and F. H. Arnold, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2021, **69**, 43.
- B. J. Wittmann, A. M. Knight, J. L. Hofstra, S. E. Reisman, S. B. J. Kan and F. H. Arnold, *ACS Catal.*, 2020, **10**, 7112.
- R. Mao, D. J. Wackelin, C. S. Jamieson, T. Rogge, S. Gao, A. Das, D. M. Taylor, K. N. Houk and F. H. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**, 16176.
- D. C. Miller, R. G. Lal, L. A. Marchetti and F. H. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, **144**, 4739.
- K. Chen, X. Huang, S. B. Jennifer Kan, R. K. Zhang and F. H. Arnold, *Science*, 2018, **360**, 71.
- R. K. Zhang, K. Chen, X. Huang, L. Wohlschlagler, H. Renata and F. H. Arnold, *Nature*, 2019, **565**, 67.
- A. Blencowe and W. Hayes, *Soft Matter*, 2005, **1**, 178.
- S. W. Huth, J. V. Oakley, C. P. Seath, J. B. Geri, A. D. Trowbridge, D. L. Parker Jr., F. P. Rodriguez-Rivera, A. G. Schwaib, C. Ramil, K. A. Ryu, C. H. White, O. O. Fadeyi, R. C. Oslund and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**, 16289.
- J. B. Geri, J. V. Oakley, T. Reyes-Robles, T. Wang, S. J. McCarver, C. H. White, F. P. Rodriguez-Rivera, D. L. Parker Jr., E. C. Hett, O. O. Fadeyi, R. C. Oslund and D. W. C. MacMillan, *Science*, 2020, **367**, 1091.
- K. Rybicka-Jasińska, T. Wdowik, K. Łuczak, A. J. Wierzbka, O. Drapała and D. Gryko, *ACS Org. Inorg. Au*, 2022, **2**, 422.
- I. D. Jurberg and H. M. L. Davies, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 5112.
- S. Jana, C. Pei, C. Empel and R. M. Koenigs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2021, **60**, 13271.
- R. W. R. Humphreys and D. R. Arnold, *Can. J. Chem.*, 1979, **57**, 2652.
- F. Strieth-Kalthoff and F. Glorius, *Chem*, 2020, **6**, 1888.
- F. Strieth-Kalthoff, M. J. James, M. Teders, L. Pitzer and F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**, 7190.
- K. Orłowska, J. V. Santiago, P. Krajewski, K. Kisiel, I. Deperasińska, K. Zawada, W. Chaładaj and D. Gryko, *ACS Catal.*, 2023, **13**, 1964.
- R. Costa e Silva, L. O. da Silva, A. de Andrade Bartolomeu, T. J. Brocksom and K. T. de Oliveira, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2020, **16**, 917.
- J. Kou, D. Dou and L. Yang, *Oncotarget*, 2017, **8**, 81591.
- D. Gust, T. A. Moore and A. L. Moore, *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**, 1890.
- R. Seely, *Photochem. Photobiol.*, 1978, **27**, 639.
- L. G. Arnaut, Design of porphyrin-based photosensitizers for photodynamic therapy, in *Advances in Inorganic Chemistry*, ed. R. van Eldik and G. Stoichel, Academic Press, 2011, ch. 5, vol. 63, pp. 187–233.
- Y. Liu, K. Zhu, J. Zhao and P. Li, *Org. Lett.*, 2022, **24**, 6834.
- F. Li, S. Zhu and R. M. Koenigs, *Chem. Commun.*, 2022, **58**, 7526.
- L. W. Ciszewski, J. Durka and D. Gryko, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 7028.
- X. Huang, R. D. Webster, K. Harms and E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 12636.
- Y.-L. Su, G. X. Liu, L. De Angelis, R. He, A. Al-Sayyed, K. S. Schanze, W.-H. Hu, H. Qiu and M. P. Doyle, *ACS Catal.*, 2022, **12**, 1357.
- Y. L. Su, G. X. Liu, J. W. Liu, L. Tram, H. Qiu and M. P. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 13846.
- K. Golszewska, K. Rybicka-Jasińska, J. A. Clark, V. I. Vullev and D. Gryko, *ACS Catal.*, 2020, **10**, 5920.
- H. B. Ye, X. Y. Zhou, L. Li, X. K. He and J. Xuan, *Org. Lett.*, 2022, **24**, 6018.
- T. Xiao, L. Li, G. Lin, Z. W. Mao and L. Zhou, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 4232.
- C. M. Chan, Q. Xing, Y. C. Chow, S. F. Hung and W. Y. Yu, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 8037.





Instytut Chemii Organicznej PAN
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa, Polska

Warszawa, 04.12.2023r.

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji polegał na:

- › K. Goliszewska, **K. Orłowska**, D. Gryko *Photoorganocatalysis in Organic Synthesis*, Chapter 4: Sulfur Heterocycles. World Scientific Publishing Company, 2019.

dokonaniu przeglądu literaturowego i przygotowaniu części rozdziału dotyczących zastosowania barwników heterocyklicznych tj. tiazyny, sole tiapyryliowe, struktury polimeryczne (sekcje 4.3, 4.4, 4.5), rejestracji widm absorpcji i emisji oraz przygotowaniu wszystkich wykresów absorpcji i emisji zamieszczonych w rozdziale (Figure 4.1., Chart 4.2., Chart 4.3).

- › **K. Orłowska**, K. Rybicka-Jasińska, P. Krajewski, D. Gryko *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1018–1021.
Photochemical Doyle–Kirmse Reaction: A Route to Allenes

współpracowaniu koncepcji badań, współuczestnictwie w badaniach optymalizacyjnych i syntezie diazo związków, dokonaniu pomiarów absorpcji diazo związków **S1a-S1u**, zbadaniu zakresu i ograniczeń stosowalności metody w odniesieniu do diazo związków (synteza związków **3-22**), przeprowadzeniu wszystkich badań mechanistycznych, interpretacji otrzymanych wyników i przygotowaniu manuskryptu.

- › **K. Orłowska**, J.V. Santiago, P. Krajewski, K. Kisiel, I. Deperasińska, K. Zawada, W. Chaładaj, D. Gryko *ACS Catal.* **2023**, *13*, 1964-1973.

UV Light Is No Longer Required for the Photoactivation of 1,3,4-Oxadiazolines

współpracowaniu koncepcji badań, przeprowadzeniu eksperymentów wstępnych oraz całych badań optymalizacyjnych, współuczestnictwie w badaniu zakresu i ograniczeń stosowalności metody w odniesieniu do 1,3,4-oksadiazolin oraz olefin (synteza związków **12-27**, **29**, **31**, **33**, **35**, **36**, **39**, **40**, **42- 53**, **55-65**, **67**, **68**), przeprowadzeniu wszystkich eksperymentów mechanistycznych (w tym współuczestnictwo w przeprowadzeniu pomiarów EPR), uczestnictwie w interpretacji otrzymanych wyników i przygotowaniu manuskryptu.

- › **K. Orłowska**, K. Łuczak, P. Krajewski, J.V. Santiago, K. Rybicka-Jasińska, D. Gryko *Chem. Commun.* **2023**, DOI: 10.1039/d3cc05174a

Unlocking the Reactivity of Diazo Compounds on Red Light with the Use of Photochemical Tools



współpracowaniu koncepcji badań, optymalizacji warunków fotokatalitycznych reakcji syntezy oksymów, fenantrydyn i hydrazonów oraz wstępnym zbadaniu zakresu stosowalności zoptymalizowanych metod (synteza związków **38-47**, **52-56**), interpretacji wyników i przygotowaniu manuskryptu

Potwierdzam zgodność z prawdą:
Dorota Gryko Digitally signed by Dorota Gryko
Date: 2023.12.05 14:26:32
+01'00'

(podpis Promotora)

Katarzyna Ostrowska



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Prof. dr hab. Dorota Gryko
Kierownik zespołu XV
+48 22 343 20 51
dorota.gryko@icho.edu.pl

Instytut Chemii Organicznej PAN
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa, Polska

Warszawa, 04.12.2023r.

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji polegał na:

- › K. Golszewska, K. Orłowska, D. Gryko *Photoorganocatalysis in Organic Synthesis, Chapter 4: Sulfur Heterocycles*. World Scientific Publishing Company, 2019.
współpracowaniu koncepcji przeglądu i uczestnictwie w jego pisaniu.
- › K. Orłowska, K. Rybicka-Jasińska, P. Krajewski, D. Gryko *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1018–1021.
Photochemical Doyle–Kirmse Reaction: A Route to Allenes
współpracowaniu koncepcji badań, interpretacji wyników i przygotowaniu manuskryptu
- › K. Orłowska, J.V. Santiago, P. Krajewski, K. Kisiel, I. Deperasińska, K. Zawada, W. Chaładaj, D. Gryko *ACS Catal.* **2023**, *13*, 1964–1973.
UV Light Is No Longer Required for the Photoactivation of 1,3,4-Oxadiazolines
współpracowaniu koncepcji badań, interpretacji wyników i przygotowaniu manuskryptu
- › K. Orłowska, K. Łuczak, P. Krajewski, J.V. Santiago, K. Rybicka-Jasińska, D. Gryko *Chem. Commun.* **2023**, DOI: 10.1039/d3cc05174a
Unlocking the Reactivity of Diazo Compounds on Red Light with the Use of Photochemical Tools
współpracowaniu koncepcji badań, interpretacji wyników i przygotowaniu manuskryptu

Dorota
Gryko

Digitally signed by
Dorota Gryko
Date: 2023.12.04
14:08:59 +01'00'



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

dr Katarzyna Goliżewska

Dział Grantów

+48 22 343 23 32

katarzyna.goliszewska@icho.edu.pl

Instytut Chemii Organicznej PAN
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa, Polska

Warszawa, 24.11.2023r.

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższego rozdziału w monografii naukowej polegał na:

-
-) K. Goliżewska, K. Orłowska, D. Gryko Photoorganocatalysis in Organic Synthesis, Chapter 4: Sulfur Heterocycles. World Scientific Publishing Company, 2019.
dokonaniu przeglądu literaturowego i zgromadzeniu literatury dotyczącej opisywanych zagadnień, przygotowaniu części rozdziału dotyczącej wstępu oraz zastosowania błękitu metylenowego jako fotouczulacza oraz katalizatora fotoredoks (sekcje 4.1 i 4.2).

Katarzyna Goliżewska



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

dr Katarzyna Rybicka-Jasińska

Kierownik zespołu XVb

+48 22 343 21 09

katarzyna.rybicka-jasinska@icho.edu.pl

Instytut Chemii Organicznej PAN

ul. Kasprzaka 44/52

01-224 Warszawa, Polska

Warszawa, 22.11.2023r.

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji polegał na:

- › **K. Orłowska**, K. Rybicka-Jasińska, P. Krajewski, D. Gryko *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1018–1021.

Photochemical Doyle–Kirmse Reaction: A Route to Allenes

współpracowaniu koncepcji badań, współuczestnictwie w badaniach optymalizacyjnych, zbadaniu zakresu stosowalności i ograniczeń metody w odniesieniu do sulfidów, uczestnictwie w interpretacji wyników i przygotowaniu manuskryptu

- › **K. Orłowska**, K. Łuczak, P. Krajewski, J.V. Santiago, K. Rybicka-Jasińska, D. Gryko *Chem. Commun.* **2023**, DOI: 10.1039/d3cc05174a Unlocking the Reactivity of Diazo Compounds on Red Light with the Use of Photochemical Tools

współpracowaniu koncepcji badań, interpretacji wyników i przygotowaniu manuskryptu

Katarzyna
Rybicka-
Jasińska

Elektronicznie
podpisany przez
Katarzyna Rybicka-
Jasińska

Data: 2023.11.23
16:10:15 +01'00'



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

mgr inż. Piotr Krajewski
doktorant, Zespół XV

+48 22 343 21 18

piotr.krajewski@icho.edu.pl

Instytut Chemii Organicznej PAN
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa, Polska

Warszawa, 22.11.2023r.

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji polegał na:

- › **K. Orłowska**, K. Rybicka-Jasińska, P. Krajewski, D. Gryko *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1018–1021.
Photochemical Doyle–Kirmse Reaction: A Route to Allenes
uczestnictwie w procesie optymalizacji reakcji oraz syntezie substratów
- › **K. Orłowska**, J.V. Santiago, P. Krajewski, K. Kisiel, I. Deperasińska, K. Zawada, W. Chaładaj,
D. Gryko *ACS Catal.* **2023**, *13*, 1964–1973.
UV Light Is No Longer Required for the Photoactivation of 1,3,4-Oxadiazolines
syntezie substratów oraz uczestnictwie w oczyszczaniu otrzymanych produktów
- › **K. Orłowska**, K. Łuczak, P. Krajewski, J.V. Santiago, K. Rybicka-Jasińska, D. Gryko *Chem. Commun.*
2023, DOI: 10.1039/d3cc05174a
Unlocking the Reactivity of Diazo Compounds on Red Light with the Use of Photochemical Tools
optymalizacji warunków reakcji O-H, N-H i S-H insercji z udziałem diarylodiazoalkanów oraz
zbadaniu zakresu stosowalności metod, interpretacji otrzymanych wyników i uczestnictwie
w przygotowaniu manuskryptu

Krajewski



Instytut Chemii Organicznej PAN
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa, Polska

Warszawa, 01.09.2023r.

To whom it may concern, I declare that my contribution to the following publications included:

-
- › **K. Orłowska**, J.V. Santiago, P. Krajewski, K. Kisiel, I. Deperasińska, K. Zawada, W. Chaładaj, D. Gryko *ACS Catal.* **2023**, *13*, 1964-1973.
UV Light Is No Longer Required for the Photoactivation of 1,3,4-Oxadiazolines
substrates' synthesis, synthesis of compounds **28, 30, 32, 34, 37, 38, 41, 54, 66**, participation in purification of obtained products and manuscript preparation
 - › **K. Orłowska**, K. Łuczak, P. Krajewski, J.V. Santiago, K. Rybicka-Jasińska, D. Gryko *Chem. Commun.* **2023**, DOI: 10.1039/d3cc05174a
Unlocking the Reactivity of Diazo Compounds on Red Light with the Use of Photochemical Tools
optimization of reaction conditions for photocatalyzed synthesis of β -amino- α -diazoesters and synthesis of products **48-51**.

João Victor Santiago da Silva



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

mgr inż. Kacper Kisiel
doktorant, Zespół XV

+48 22 343 21 12

kacper.kisiel@icho.edu.pl

Instytut Chemii Organicznej PAN
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa, Polska

Warszawa, 22.11.2023r.

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższej publikacji polegał na:

- › **K. Orłowska**, J.V. Santiago, P. Krajewski, K. Kisiel, I. Deperasińska, K. Zawada, W. Chaładaj,
D. Gryko *ACS Catal.* **2023**, *13*, 1964-1973.
UV Light Is No Longer Required for the Photoactivation of 1,3,4-Oxadiazolines
syntezie i oczyszczeniu produktów **70-73**

Kacper Kisiel



INSTYTUT FIZYKI POLSKIEJ AKADEMII NAUK
INSTITUTE OF PHYSICS, POLISH ACADEMY OF SCIENCES

02-668 WARSZAWA, AI. LOTNIKÓW 32/46
fax: (48-22) 843-0926; <http://info.ifpan.edu.pl>

dr hab. Irena Deperasińska

e-mail: deper@ifpan.edu.pl

Warszawa, 28 listopada 2023

Oświadczenie

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższej publikacji:

K. Orłowska, J.V. Santiago, P. Krajewski, K. Kisiel, I. Deperasińska, K. Zawada, W. Chaładaj, D. Gryko *ACS Catal.* **2023**, *13*, 1964-1973.

UV Light Is No Longer Required for the Photoactivation of 1,3,4-Oxadiazolines

polegał na przeprowadzeniu obliczeń DFT dotyczących wartości energii trypletowych oksadiazolin **1, 2, 3, 4, 5, S10, S11, S12** oraz diazoalkanu **7**.

Irena Deperasińska



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

ZAKŁAD CHEMII ORGANICZNEJ I FIZYCZNEJ

Warszawa, 22.11.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższej publikacji:

K. Orłowska, J.V. Santiago, P. Krajewski, K. Kisiel, I. Deperasińska, K. Zawada, W. Chaładaj,
D. Gryko, *UV Light Is No Longer Required for the Photoactivation of 1,3,4-Oxadiazolines*.
ACS Catal. 2023, 13, 1964-1973

polegał na przeprowadzeniu pomiarów EPR oraz obliczeń potrzebnych do interpretacji
wyników EPR (symulacja widm), analizie i interpretacji otrzymanych wyników, a także
przygotowaniu części manuskryptu dotyczącej badań EPR.


Katarzyna Zawada



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

mgr inż. Klaudia Łuczak
doktorant, Zespół XV

+48 22 343 21 18

klaudia.luczak@icho.edu.pl

Instytut Chemii Organicznej PAN
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa, Polska

Warszawa, 22.11.2023r.

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższej publikacji polegał na:

- › **K. Orłowska**, K. Łuczak, P. Krajewski, J.V. Santiago, K. Rybicka-Jasińska, D. Gryko *Chem. Commun.* **2023**, DOI: [10.1039/d3cc05174a](https://doi.org/10.1039/d3cc05174a)

Unlocking the Reactivity of Diazo Compounds on Red Light with the Use of Photochemical Tools
optymalizacji warunków reakcji i zbadaniu zakresu stosowalności reakcji fotosensybilizacji α -arylo- α -diazoestrów z udziałem tlenu, kwasu benzoowego i styrenów, analizie otrzymanych wyników oraz współuczestnictwie w przygotowaniu manuskryptu

Kuczak Klaudia



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

dr hab. Wojciech Chaładaj, prof. IChO PAN
Kierownik zespołu VI
+48 22 343 30 65
wojciech.chaladaj@icho.edu.pl

Instytut Chemii Organicznej PAN
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa, Polska

Warszawa, 22.11.2023r.

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższej publikacji polegał na:

-
- > **K. Orłowska**, J.V. Santiago, P. Krajewski, K. Kisiel, I. Deperasińska, K. Zawada, W. Chaładaj, D. Gryko *ACS Catal.* **2023**, *13*, 1964-1973.
UV Light Is No Longer Required for the Photoactivation of 1,3,4-Oxadiazolines
przeprowadzeniu obliczeń DFT mechanizmu reakcji, analizie i interpretacji otrzymanych danych oraz przygotowaniu części manuskryptu dotyczącej tych danych.

Wojciech
Jan Chaładaj

Digitally signed by
Wojciech Jan Chaładaj
Date: 2023.11.22 08:56:07
+01'00'
