

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Departamento de Química



**CATÁLISIS REDOX MEDIANTE
CONVERSIÓN FOTÓNICA A ALTA FRECUENCIA**

Tesis Doctoral

Presentada por:

Jorge Castellanos Soriano

Directores/as:

Dr. Raúl Pérez Ruiz

Dra. María Consuelo Jiménez Molero

Valencia, enero 2024



Raúl Pérez Ruiz, Profesor Contratado Doctor en el Departamento de Química de la Universitat Politècnica de València, y María Consuelo Jiménez Molero, Catedrática de Universidad en el Departamento de Química de la Universitat Politècnica de València,

CERTIFICAN que el presente trabajo titulado “CATÁLISIS REDOX MEDIANTE CONVERSIÓN FOTÓNICA A ALTA FRECUENCIA” ha sido desarrollado por Jorge Castellanos Soriano bajo su dirección en el Departamento de Química de la Universitat Politècnica de València, como Tesis Doctoral para obtener el grado de Doctor en Química por la Universitat Politècnica de València.

D. Raúl Pérez Ruiz

Dra. María Consuelo Jiménez Molero

AGRADECIMIENTOS

Si tuviera que agradecer a toda la gente que me ha estado ayudando a llegar a este momento, habría páginas enteras de dedicatorias y esta tesis doctoral perdería el efecto al que está destinada. Así que intentaré ser escueto sin restar importancia a todo lo gratificado y feliz que estoy de haber recibido tal apoyo.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores, el Dr. Raúl Pérez Ruiz y la Dra. M^a Consuelo Jiménez Molero por brindarme la oportunidad de llegar hasta aquí:

Raúl, gracias por guiarme en este camino tan lleno de difíciles decisiones y diferentes emociones, de preocuparte por motivarme a seguir siendo feliz con lo que más me apasiona en esta vida, que es hacer ciencia. Muchas veces has ido incluso más allá de tus intereses por garantizar nuestro bienestar en el laboratorio, por asesorarnos en cualquier aspecto de nuestra carrera profesional y sobre todo de crear ese entorno tan familiar y acogedor que nos alegra día a día. Chelo, gracias por estar siempre dispuesta a ayudarme y resolver cualquier duda en todo momento. Por volcar toda tu sabiduría, profesionalidad y experiencia, tan valiosas, en ayudarme a crear algo tan bonito como esta tesis.

Al resto de profesores, Nacho, Inma, Luis, Sergio, gracias por ser tan cercanos y estar siempre dispuestos a resolver cualquier duda, siempre me acuerdo de las comidas con vosotros y el resto de los compañeros, plagadas de risas y anécdotas graciosas.

Al resto del equipo de nuestro laboratorio 2.2 y del laboratorio 2.3, tanto si siguen trabajando aquí, o se fueron. Jorge, Lorena, Alejandro, Dani, Arianna, Cristina, Maykel, Mery, Vicky y una lista interminable de nombres, que os aseguro que no me olvido de ninguno. Gracias por ser tan confidentes, por estar siempre presentes en todo este camino, en los almuerzos, comidas y quedadas, por crear un ambiente de trabajo tan cómodo, por compartir vuestras experiencias divertidas y hacer que charlar sobre ciencia sea algo común y nos complete como personas y profesionales.

A Manolo, cómo no, el técnico, por hacer que parezca magia arreglar y mantener todos los aparatos de manera tan rápida y eficaz y por cómo nos

ayuda siempre a entender su funcionamiento de manera tan profunda y explicativa.

A mi familia, por supuesto, por darme todo lo que soy y todo lo que tengo, desde el principio hasta este momento, por todo su apoyo moral y cariño, sin ellos nada de esto tendría sentido.

ESTILO

Esta tesis doctoral está escrita en idioma castellano, exceptuando los resúmenes y las conclusiones que se encuentran además en valenciano e inglés. Se estructura con un formato clásico y está compuesta de siete capítulos y dos anexos, en los cuales se describe el trabajo desarrollado. En el Capítulo 1 se describen e introducen los conceptos relevantes relacionados con los contenidos de la tesis, tales como propiedades y procesos fotoquímicos y definiciones en fotoquímica orgánica. En el Capítulo 2 se detallan los objetivos. Los Capítulos 3, 4 y 5 muestran los resultados de la investigación pertinente a esta tesis. En el Capítulo 6 se muestran las conclusiones. En el Capítulo 7 se han descrito los procedimientos experimentales y los aparatos utilizados para la caracterización de los procesos fotofísicos y los compuestos, así como la purificación de estos. En los anexos se muestran las publicaciones y participaciones en congresos, así como los espectros de RMN y masas de los compuestos reportados.

“El problema de tener una mente abierta es que la gente insiste en entrar dentro y poner allí sus cosas.”

Terry Pratchett, *Cavadores*, 1991

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

*	Estado excitado
ΔG	Variación de la energía libre de Gibbs
μs	Microsegundos
A2F	Absorción bifotónica fotosensibilizada
ACN	Acetonitrilo
ADN	Ácido desoxiribonucleico
A	Aniquilador o aceptor
ATT	Aniquilación Triplete-Triplete
BODIPYs	4-4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenos
BOPHYs	Bis(difluoroboro)-1,2-bis((1H-pirrol-2-yl)-metilen)hidrazinas
C-X	Enlace carbono-heteroátomo
Cat	Catalizador
CA-ATT	Conversión fotónica a alta frecuencia basada en la aniquilación triplete-triplete
CIS	Cruce intersistema
Cq	Desactivador
D	Dador
DCA	9,10-dicianoantraceno
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DPA	9,10-difenilantraceno
FC	Fotocatalizador
E	Energía
eq	Equivalentes

eV	Electronvoltios
h ν	Fotón
h ν_2	Fluorescencia retardada
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
I	Intermedio
IR	Infrarrojo
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
IYL	Año Internacional de la Luz
λ	Longitud de onda
λ_{exc}	Longitud de onda de excitación
λ_{em}	Longitud de onda de emisión
LUMO	Orbital molecular vacío de menor energía
NBS	N-Bromosuccinimida
Nd:YAG	Neodimio:Cristal de granate de itrio-aluminio
NU	Naciones Unidas
OPO	Oscilador paramétrico óptico
P	Productos
PDI	Perileno de diimida
PtOEP	Platino octaetilporfirina
R	Reactivos
Rh-6G	Rodamina 6G
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
r.t.	Temperatura ambiente
S	Sensibilizador

S_0	Estado fundamental singlete
S_n	Estado excitado singlete
SCE	Electrodo saturado de calomelanos
T	Estado triplete
T_n	Estado excitado triplete
TE	Transferencia electrónica
TEFCon	Transferencia electrónica fotoinducida consecutiva
TEnTT	Transferencia de energía triplete-triplete
u.a.	Unidades arbitrarias
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta A
Vis	Visible

Resumen

La conversión fotónica a alta frecuencia basada en la aniquilación triplete-triplete (CA-ATT) es considerada una de las tecnologías más atractivas para convertir radiación de longitud de onda de menor energía en otra de mayor energía. Los eventos asociados a este proceso bifotónico sincronizado incluyen el cruce intersistema (CIS), la transferencia de energía triplete-triplete (TEnTT), la aniquilación triplete-triplete (ATT) y la fluorescencia retardada. Este proceso de dos fotones, que requiere de un sistema bimolecular, se ha utilizado ampliamente en numerosos campos, como la generación de bioimágenes, el diseño de células solares, la fabricación de pantallas, la administración de fármacos, etc. Aunque el uso de luz visible de baja energía garantiza una tolerancia alta de grupos funcionales en las transformaciones químicas, sólo recientemente se han desarrollado nuevas estrategias para protocolos de síntesis orgánica mediados por CA-ATT.

Esta tesis tiene como objetivo general desarrollar una metodología sostenible para ampliar el alcance actual de las reacciones de acoplamiento C-C, utilizando para ello luz visible como fuente de energía y colorantes orgánicos (libres de metales) como fotocatalizadores. El trabajo realizado se sitúa en las interfases de la fotofísica, la síntesis orgánica y las aplicaciones tecnológicas. Es de particular interés la combinación de varios factores que hacen que esta metodología resulte atractiva y de gran aplicabilidad en Química Orgánica, como son: i) la fotólisis con baja intensidad energética, que evita rupturas no selectivas de enlaces, así como la degradación no deseada de los reactivos/productos, ii) el uso de colorantes orgánicos libres de metales y no tóxicos como fotocatalizadores e iii) la utilización de reactivos de acoplamiento fácilmente accesibles, como los haluros de arilo. La aportación más original de esta tesis es la generación de luz de alta energía (en los rangos UVA o azul cercano al UVA) mediante tecnología CA-ATT, lo que permite iniciar el proceso fotocatalítico redox.

Resum

La conversió fotònica a alta freqüència basada en l'aniquilació triplet-triplet (CA-ATT) és considerada com una de les tecnologies més atractives per convertir radiació de longitud d'ona de menor energia en una altra més energètica. Els esdeveniments associats a aquest procés bifotònic sincronitzat inclouen el creuament intersistema (CIS), la transferència d'energia triplet-triplet (TEnTT), l'aniquilació triplet-triplet (ATT) i la fluorescència retardada. Aquest procés de dos fotons, que requereix un sistema bimolecular, s'ha utilitzat àmpliament en nombrosos camps, com ara la generació de bioimatges, el disseny de cèl·lules solars, la fabricació de pantalles, l'administració de fàrmacs, etc. Tot i que l'ús de llum visible de baixa energia garanteix una alta tolerància de grups funcionals en les transformacions químiques, només recentment s'han desenvolupat noves estratègies per a protocols de síntesi orgànica mitjançats per CA-ATT.

Aquesta tesi té com a objectiu general desenvolupar una metodologia sostenible per ampliar el repertori actual de les reaccions d'acoblament C-C, utilitzant per això llum visible com a font d'energia i colorants orgànics (lliures de metalls) com a fotocatalitzadors. El treball realitzat se situa a les interfases de la fotofísica, la síntesi orgànica i les aplicacions tecnològiques. És de particular interès la combinació de diversos factors que fan que aquesta metodologia resulti atractiva i de gran aplicabilitat a Química Orgànica, com són: i) la fotòlisi amb baixa intensitat energètica, que evita ruptures no selectives d'enllaços, així com la degradació no desitjada dels reactius/productes, ii) l'ús de colorants orgànics lliures de metalls i no tòxics com a fotocatalitzadors i iii) la utilització de reactius d'acoblament fàcilment accessibles, com els halurs d'aril. L'aportació més original d'aquesta tesi és la generació de llum d'alta energia (als rangs UVA o blau proper a l'UVA) mitjançant tecnologia CA-ATT, cosa que permet iniciar el procés fotocatalític redox.

Abstract

Photon upconversion based on triplet-triplet annihilation (TTA-UC) is considered one of the most attractive technologies for switching wavelengths from lower to higher energy. The photochemical events associated with this synchronized biphotonic process includes intersystem crossing (ISC), triplet-triplet energy transfer (TTEnt), triplet-triplet annihilation (TTA) and upconverted fluorescence. This two-photon process, which requires the involvement of a bimolecular system, has been widely used in numerous fields such as bioimaging, solar cells, displays, drug delivery, and so on. Even though the use of low-energy visible light ensures high functional-group tolerance in chemical transformations, new strategies for organic synthetic protocols mediated by TTA-UC have been only recently developed.

This thesis aims to develop a sustainable chemical reaction methodology to expand the current scope of C-C Coupling reactions using visible light as energy source and organic (metal-free) dyes. The planned activities are at the interfaces of photophysical, organic synthesis, and technological studies. Of particular interest is the combination of several factors that makes this methodology attractive and highly applicable to organic chemistry: i) photolysis under low-energy intensity, which avoids unselective bond cleavages as well as undesired degradation of the corresponding reagents/products; ii) the use of metal-free and non-toxic organic dyes as photocatalysts; iii) involvement of common reactants for this type of coupling transformations such as aryl halides. The very original part of this thesis is the generation of high-energy blue-Vis or near UV light by TTA-UC technology, initiating the redox photocatalytic process.

INDICE

CAPITULO 1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	El potencial del sol	3
1.2	Luz visible	5
1.3	Fotocatálisis	7
1.4	Activación de enlaces mediante la fotocatálisis	9
1.4.1	Aspectos fundamentales	10
1.4.2	Absorción bifotónica frente a monofotónica	14
1.4.3	Reacciones fotocatalizadas por A2F	17
1.4.4	Reacciones de TEFCOn	20
1.5	Transformaciones mediante ATT	24
1.5.1	Aspectos teóricos de la CA-ATT	24
1.5.2	Requisitos de un sistema CA-ATT	25
1.5.3	Evolución histórica de la CA-ATT. Estado del arte	26
CAPITULO 2	OBJETIVOS	32
CAPITULO 3	ARILACIÓN DE HETEROARENOS MEDIANTE CA-ATT	37
3.1	Estado del arte y objetivo	39
3.2	Sistema CA-ATT óptimo	41
3.3	Optimización de condiciones	42
3.4	Alcance de la reacción	45
3.5	Mecanismo	47
3.6	Escalado	58
3.7	Conclusiones	60
3.8	Experimental	60

3.8.1	Procedimiento general para la arilación de furanos y tiofenos	60
3.8.2	Experimento luz/oscuridad	62
CAPITULO 4	FORMACIÓN DE TRIARILETILENOS MEDIANTE CA-ATT	81
4.1	Estado del arte y objetivo	83
4.2	Resultados	86
4.2.1	Alcance de la reacción	86
4.2.2	Mecanismo de reacción	88
4.3	Experimental	92
4.3.1	Protocolo experimental	92
4.3.2	Productos de acoplamiento	92
CAPITULO 5	ESTUDIO DE NUEVOS SISTEMAS FOTOCATALÍTICOS PARA CA-ATT	101
5.1	Sistema CA-ATT y objetivos	103
5.2	Resultados	106
5.2.1	Síntesis <i>BDP-Br</i>	106
5.2.2	Estudio de las propiedades ópticas y fotofísicas de <i>BDP</i> y <i>BDP-Br</i>	109
5.2.3	Estudio del rendimiento cuántico CIS de <i>BDP-Br</i>	114
5.2.4	Sistema <i>BDP</i> y <i>TBPe</i> para CA-ATT	116
5.2.5	Aplicación en fotocatalisis redox	121
5.3	Experimental	129
5.3.1	Fuentes de irradiación de luz	129
5.3.2	Procedimiento de las reacciones de acoplamiento	130
5.3.3	Rendimientos cuánticos del sistema CA-ATT	131

5.3.4	Análisis Stern-Volmer	131
5.3.5	Síntesis de <i>BDP-Br</i>	132
5.3.6	Productos de acoplamiento	138
CAPITULO 6	CONCLUSIONES	141
CAPITULO 7	INSTRUMENTAL	147
7.1	Materiales y métodos	149
7.2	Caracterización de compuestos	149
7.3	Caracterización fotofísica	155
7.4	Caracterización electroquímica	161
ANEXO I	Participaciones en congresos y publicaciones	A1
	Participaciones en congresos por nombre	A3
	Publicaciones en revistas por nombre	A4
	Publicaciones	A5
ANEXO II	Espectros de RMN	A44

**“Aunque no nos bendigan con todos los dulces que queremos,
todavía podemos comer la brisa fresca y clara y beber los
hermosos rayos de color durazno del sol matinal.”**

Kenji Miyazawa, *Poemas*, 1921

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1. El potencial del sol

Encontrar nuevas fuentes de energía limpias, renovables y que además sean viables es actualmente uno de los retos de la humanidad. La utilización de estas fuentes de energía es necesaria para nuestra subsistencia en el planeta, ya sea para generar electricidad, para proporcionar combustible a los medios de transporte o para satisfacer la demanda energética de la tecnología o la investigación. En este contexto, es imposible no fijar nuestra atención en el sol, ya que la luz solar que llega a la superficie de nuestro planeta cada día supone mucha más energía de la que consumimos en un solo año, invitándonos a aprovechar esa radiación para poder transformarla o almacenarla. De esta manera, la utilización de la luz solar con fines energéticos es una magnífica estrategia que se encuentra en continuo desarrollo y en la que se han invertido grandes esfuerzos para que sea una realidad hoy en día.¹

En particular, la Química ha experimentado una gran evolución gracias a la utilización de energía lumínica, que permite romper la barrera energética de numerosas transformaciones químicas. Por ejemplo, la industria de la química fina necesita sintetizar moléculas cada vez más complejas para sus fines; como ejemplo, el sector farmacéutico requiere de medicamentos cada vez más específicos, y las cada vez más escasas fuentes de compuestos fósiles de donde obtienen los precursores químicos deben ser aprovechados con la máxima eficiencia. Por ello, se puede apreciar la necesidad no sólo de mejorar la economía de estos sectores, sino también de hacer menos complejos aquellos procesos involucrados, que de otra manera necesitarían

¹ (a) Scholes, G. D.; Fleming G. R.; Olaya-Castro, A. y van Grondelle, R.; *Nat. Chem.*, **2011**, 763; (b) Scholes, G. D.; Mirkovic, T.; Turner, D. B.; Fassoli, F. and Buchleitner, A.; *Energy Environ. Sci.*, **2012**, 5, 9374; (c) Demmig-Adams, B.; Stewart, J. J.; Burch, T. A.; Adams, W. W.; *J. Phys. Chem. Lett.*, **2014**, 5, 2880.

estrategias de mayor consumo energético y por tanto resultarían más caras. Así, se podría prescindir de fuentes de energía no renovables y del uso de reactivos altamente contaminantes, como compuestos organometálicos. Incluso la naturaleza nos invita a tratar de mimetizarla con procesos que las plantas llevan a cabo, como la fotosíntesis, que aprovecha la energía que proporciona la luz del sol para transformar el dióxido de carbono y el agua en azúcares.²

Por tanto, es inevitable pensar cómo y por qué la Química, pilar de la sociedad moderna y tecnológica, está tratando de usar el sol como fuente de energía para satisfacer todas estas demandas. En este sentido, desde el siglo pasado, no es extraño encontrar en la literatura cómo algunos científicos ya consideraban utilizar el poder del sol como refuerzo o promotor de reacciones químicas, o incluso como la principal fuente de energía de nuestras futuras civilizaciones. Se pueden encontrar teorías extremadamente futuristas como la que el físico británico-estadounidense Freeman Dyson propuso en 1960, diseñando su famosa esfera de Dyson (una hipotética mega estructura esférica colocada alrededor del sol que aprovecharía su energía lumínica y térmica),³ hasta otras más modestas pero no menos importantes, como la que el químico italiano G. Ciamician publicó en *Science* en 1912 (“The photochemistry of the future”), donde demostraba que la luz del sol iniciaba reacciones químicas en compuestos orgánicos, y por la que se le considera el padre de la fotoquímica moderna.⁴

² Field, C. B.; Behrenfeld, M. J.; Randerson, J. T.; Falkowski, P. *Science* **1998**, *281*, 237.

³ Dyson, F. J. *Science* **1960**, *131*, 1667.

⁴ Ciamician, G. *Science* **1912**, *36*, 385 (En 1998, este artículo científico fue citado por primera vez en una revista *JRC*, para más información consultar: Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L. *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 2189).

Merece la pena citar uno de los párrafos con los que G. Ciamician finalizaba aquella publicación, que incitaría posteriormente a científicos a emprender la tarea de aprovechar el potencial del sol y su energía:

“And if in a distant future the supply of coal becomes completely exhausted, civilization will not be checked by that, for life and civilization will continue as long as the sun shines! If our black and nervous civilization, based on coal, shall be followed by a quieter civilization based on the utilization of solar energy, that will not be harmful to progress and to human happiness.”

Con esta premisa de mejorar el motor que mueve el mundo de la tecnología moderna basándonos en el uso de la energía que ofrece el sol, se describe a continuación el marco conceptual para abordar el uso de la luz como promotor de reacciones químicas.

1.2. Luz visible

El 20 de diciembre de 2013, las Naciones Unidas (NU), en su Asamblea General número 68, proclamaron 2015 como el Año Internacional de la Luz y las Tecnologías Basadas en La luz (IYL 2015).⁵ Así, las NU reconocieron la importancia de crear conciencia sobre cómo las tecnologías basadas en la utilización de luz promueven un desarrollo sostenible y generan soluciones para algunos desafíos globales en materia de la energía, educación, agricultura y salud, entre otros. La proclamación del IYL 2015 fue y sigue siendo una oportunidad fantástica para coordinar actividades internacionales y promover nuevas iniciativas que ayuden a potenciar las tecnologías basadas en el uso de la luz.

⁵ <http://www.light2015.org/Home.html>

En primer lugar, se presenta el rango del espectro electromagnético de la radiación solar (Figura 1.1). Solo un 56 % de esta radiación llega a la superficie terrestre, ya que la mayoría (UVC y gran parte de UVB) es filtrada por la capa de ozono o reflejada por la atmósfera (IR). Como resultado, la radiación solar que llega a la Tierra está compuesta por un 2 % de UV (100-400 nm), 32 % de Vis (400-750 nm) y 66 % de IR (700 nm-2,5 μm), aproximadamente. Por tanto, la luz visible constituye casi la tercera parte de radiación solar que llega a la tierra, siendo la fuente de energía más limpia y rentable, por lo que nos ofrece la oportunidad de abarcar una química verde y sostenible.

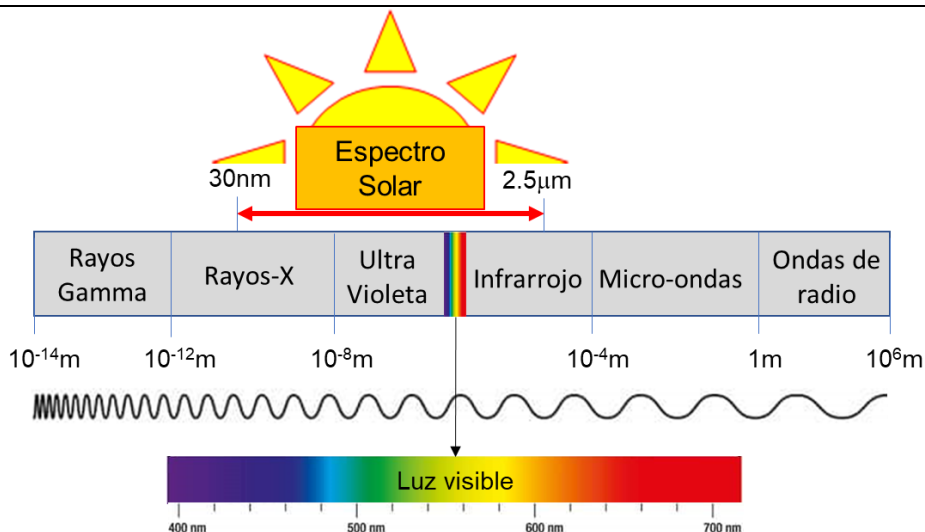


Figura 1.1 Espectro electromagnético y luz solar.

Uno de los problemas que nos podemos encontrar a la hora de utilizar la luz visible como fuente de energía es que gran número de compuestos orgánicos sólo absorben la luz en el rango 250-400 nm, correspondiente al ultravioleta (UV), y por tanto no se pueden excitar por irradiación directa con luz visible (400-750 nm). Por otro lado, la activación directa de estos

compuestos con luz UV puede resultar en reacciones radicalarias no deseadas o incontroladas, dando lugar a fotoproductos que también son difíciles de predecir o controlar. Sin embargo, gracias al continuo desarrollo de las nuevas tecnologías químicas, se plantean soluciones a estos problemas, y, entre ellas, la idea de utilizar luz visible en procesos catalíticos resulta muy atractiva.

1.3. Fotocatálisis

Uno de los requisitos para utilizar la luz visible como fuente de energía en reacciones químicas es que los compuestos que actúan como catalizadores puedan absorberla, activando de esta manera transformaciones químicas en otros sustratos. Estos sistemas excitónicos de conversión química se denominan comúnmente “fotocatalizadores”. La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) define un “fotocatalizador” como “aquel catalizador que puede producir o incitar, tras absorber luz, transformaciones químicas en los reactivos de la reacción. Los estados excitados de los fotocatalizadores interaccionan repetidamente con los reactivos para formar intermedios y se regeneran así mismos después de cada ciclo de interacciones”.⁶

Por tanto, un fotocatalizador ideal no sólo será capaz de ser excitado por la luz visible, sino que además tendrá la capacidad de regenerarse tras la transformación química. De esta forma, se podría utilizar de manera eficiente la energía emitida por la luz visible, que es barata, limpia y sostenible. Además, el uso de fotocatalizadores permite llevar a cabo reacciones cuya activación térmica requeriría de elevadas cantidades de energía. A

⁶ McNaught, A. D.; Wilkinson, A. 2nd ed.; *Blackwell Science: Malden, MA, 1997*; p vii.

continuación, en la Figura 1.2 se muestran las aplicaciones más relevantes de la fotocatalisis.

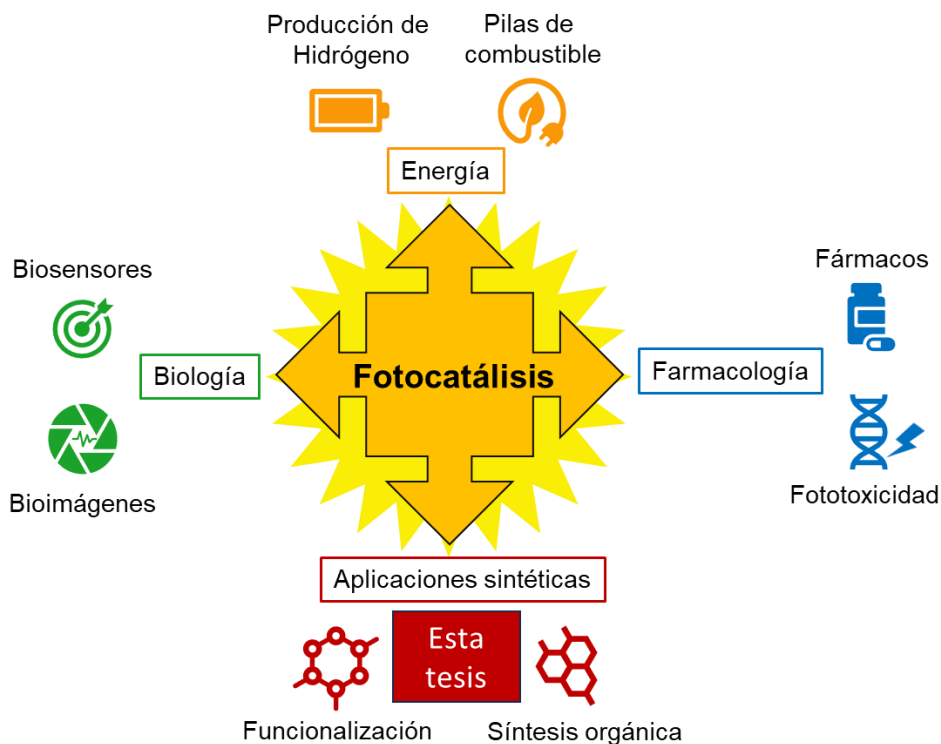


Figura 1.2. Aplicaciones más relevantes de la fotocatalisis.

En las últimas décadas, numerosos investigadores han explorado diversas formas de almacenar y usar eficientemente la luz visible para la activación de moléculas orgánicas gracias al diseño de sistemas fotocatalíticos robustos que permitan ser monitorizados correctamente para la elucidación de sus mecanismos de acción.⁷ Fotocatalizadores basados tanto en

⁷ (a) Balzani, V.; Bergamini, G.; Ceroni, P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11320; (b) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052; (c) Turro, N. J.; Ramamurthy, V.; Scaiano, J. C. *University Science Books: Sausalito, CA*, **2010**; 1084; (d) Griesbeck, A. G.; Oelgemöller, M.; Ghetti, F. *CRC Handbook of Organic Photochemistry and*

complejos metálicos como en colorantes orgánicos son capaces de redistribuir la densidad electrónica eficientemente tras su excitación con luz visible, participando en procesos de transferencia electrónica que permiten activar enlaces de sustratos orgánicos en condiciones de reacción realmente suaves.⁸ Para este tipo de transformaciones químicas se ha acuñado el término “fotocatálisis redox con luz visible”, y han tenido un tremendo impacto en los últimos 15 años dentro del campo de la Química Orgánica.

Aun así, la activación de determinados sustratos requiere una alta demanda energética para llevar a cabo las transformaciones químicas deseadas. Por lo que es necesario el desarrollar o idear nuevas estrategias con el fin de expandir la actual ventana de reactividad.

1.4. Activación de enlaces mediante la fotocatalisis

La activación de sustratos con enlaces cuya ruptura implica una alta demanda energética conlleva la utilización de metodologías en condiciones drásticas, que pueden ser poco convenientes. Por tanto, se requiere de la búsqueda de estrategias empleando condiciones más suaves. En este contexto, una posibilidad de activar estos sustratos es la denominada

Photobiology, 3rd ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, **2012**; 1694; (e) Albini, A.; Fagnoni, M. Handbook of Synthetic Photochemistry; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**; 463; (f) Montaldi, M.; Credi, A.; Prodi, L.; Gandolfi, T. M.; CRC Handbook of Photochemistry, 3rd ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, **2006**; 664; (g) Griesbeck, A. G.; Mattay, J.; Synthetic Organic Photochemistry; Marcel Dekker: New York, **2005**; 648.

⁸ (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322. (b) Xuan, J.; Xiao, W.-J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828. (c) Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527. (e) Douglas, J. J.; Nguyen, J. D.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J. *Aldrichimica Acta* **2014**, *47*, 15. (f) Angnes, R. A.; Li, Z.; Correia, C. R. D.; Hammond, G. B.; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9152. (g) Zeitler, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9785.

conversión fotónica a alta frecuencia.⁹ Este fenómeno permite transformar luz de baja energía (por ejemplo, visible) en luz de alta energía (por ejemplo, UV) que permite la activación de moléculas que no pueden serlo con la utilización de fotocatalizadores convencionales. Además, la utilización de luz visible en vez de UV supone un ahorro y evita la formación de productos no deseados. En la actualidad, esta metodología tiene gran interés y constituye un área de investigación muy activa, que encuentra aplicación en campos de la ciencia que van desde la producción de energía hasta la biología.¹⁰

1.4.1. Aspectos fundamentales

Para entender los procesos clave que ocurren en las estrategias de conversión fotónica a alta frecuencia, primero debemos conocer cómo se comportan las moléculas orgánicas cuando absorben luz (Figura 1.3).

Una molécula orgánica en su estado fundamental generalmente se encuentra como singlete, es decir, su número cuántico es cero, y se denomina S_0 . Cuando un electrón en el S_0 absorbe un fotón de luz, aumenta su energía, alcanzando un estado singlete superior (S_n). La molécula se desactiva entonces por conversión interna (CI) a un estado de menor energía con la misma multiplicidad denominado S_1 . Desde S_1 es posible acceder a un estado denominado triplete (T_n), cuyo número cuántico tiene un valor de uno, mediante un fenómeno denominado cruce entre sistemas (CIS). Si $T_n \neq T_1$, tendrá lugar la CI hasta el T_1 . Los procesos mediante los

⁹ (a) Schulze, T. F.; Schmidt, T. W. *Energy Environ. Sci.* **2015**, *8*, 103; (b) Chen, G.; Qiu, H.; Prasad, P. N.; Chen, X.; *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5161; (c) Auzel, F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 139; (d) Castellano, F. N.; Schmidt, T. J. *Phys. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 4062.

¹⁰ (a) Schultz, D. M.; Yoon, T. P. *Science* **2014**, *343*, 1239176, (b) Sun, Q.-C.; Ding, Y. C.; Sagar, D. M.; Nagpal, P. *Prog. Surf. Sci.* **2017**, *92*, 281. (c) Frazer, L.; Gallaher, J. K. and Schmidt, T. W. *ACS Energy Lett.* **2017**, *2*, 1346. (d) Gulzar, A.; Xu, J.; Yang, P.; He, F.; Xu, L.; *Nanoscale*, **2017**, *9*, 12248.

cuales la molécula vuelve a su estado S_0 desde S_1 pueden permitir algún cambio en su estructura (procesos fotoquímicos) o hacer que pierda energía por otros medios (procesos fotofísicos). Dentro de estos procesos fotofísicos podemos diferenciar tres tipos: i) radiativos, si la molécula emite radiación electromagnética al volver a su estado fundamental (fluorescencia); ii) no radiativos, si lo hace sin emitir radiación, y iii) desactivación, si pierde su energía mediante colisiones con otras moléculas. Desde T_1 , la molécula también puede desactivarse hasta S_0 por vía fotoquímica o fotofísica. En el caso de la transición radiativa $T_1 \rightarrow S_0$, el proceso se denomina fosforescencia. (Figura 1.3A)

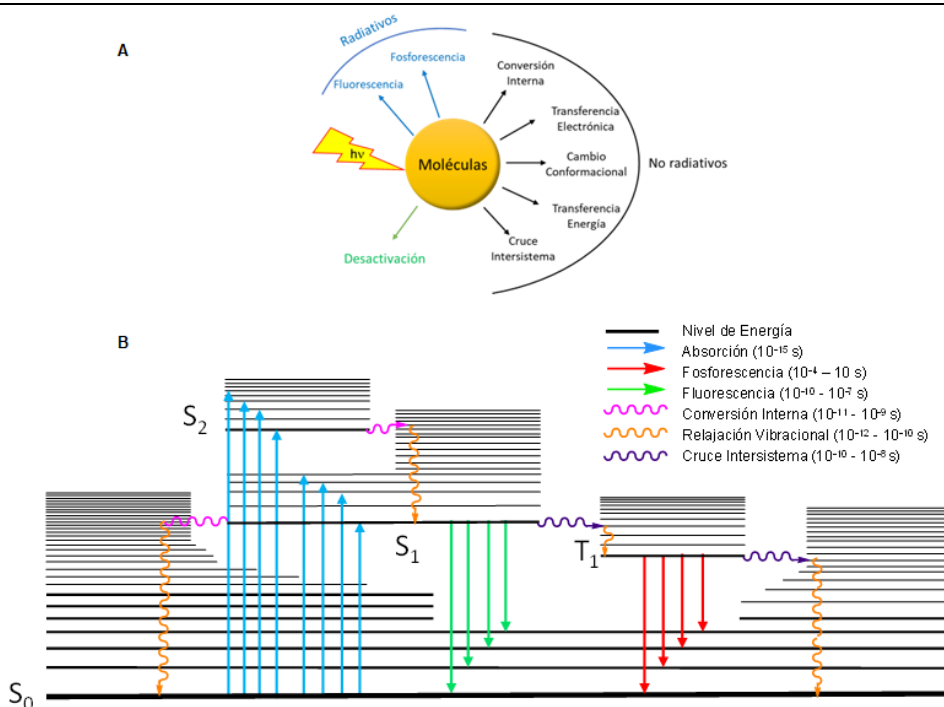


Figura 1.3. A) Procesos fotofísicos de relajación. **B)** Diagrama simplificado de Jablonski, con los principales procesos fotoquímicos y sus tiempos aproximados de duración.

En la fotocatalisis, a diferencia de la catálisis convencional donde el catalizador hace decrecer la barrera de activación de los intermedios aumentando la velocidad de reacción, el fotocatalizador absorbe luz, alcanza un estado de mayor energía y hace el proceso más espontáneo. En este contexto, un fotocatalizador puede adoptar las características tanto de un fotosensibilizador (S) como de un catalizador al mismo tiempo.¹¹

¹¹ Braslavsky, S. E. Glossary of terms used in photochemistry, 3rd edition (IUPAC Recommendations 2006) *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79(3), 293.

Dos de los pasos más comunes para la activación de compuestos orgánicos por un fotocatalizador usando luz como fuente de energía son la transferencia electrónica y la de energía (Figura 1.4). Respecto a la primera, la utilización de las propiedades redox es una característica común en cromóforos moleculares. Así, la promoción fotoinducida de un electrón desde el HOMO de una molécula al LUMO genera un estado electrónicamente excitado. Si el tiempo de vida del estado excitado es lo suficientemente largo como para involucrarse en posteriores reacciones intermoleculares, éste podría bien donar su electrón de alta energía a un aceptor apropiado, o bien aceptar un electrón para llenar su orbital parcialmente ocupado por un dador adecuado. En virtud de este hecho, tendrían lugar reacciones tanto de oxidación como de reducción, gracias a que los potenciales redox del fotocatalizador en su estado excitado son mucho más favorables que en el estado fundamental. Alternativamente, se pueden activar moléculas orgánicas mediante la transferencia de energía desde el estado excitado de un catalizador. Este proceso de transferencia puede ser S-S o T-T. El mecanismo que opera en proceso T-T es el llamado tipo "Dexter". En él se produce una transferencia electrónica fotoinducida simultánea entre sustrato y fotocatalizador, que conduce al sustrato en un estado electrónicamente excitado y, al fotocatalizador en su estado fundamental. Este proceso de intercambio de electrones no resulta en una reacción redox, y en él resultan determinantes los valores de la energía de los estados excitados triplete. De esta manera se puede alcanzar el estado excitado triplete de compuestos orgánicos de forma muy limpia y se evitan posibles rutas no deseadas.¹²

¹² Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *17*, 10075.

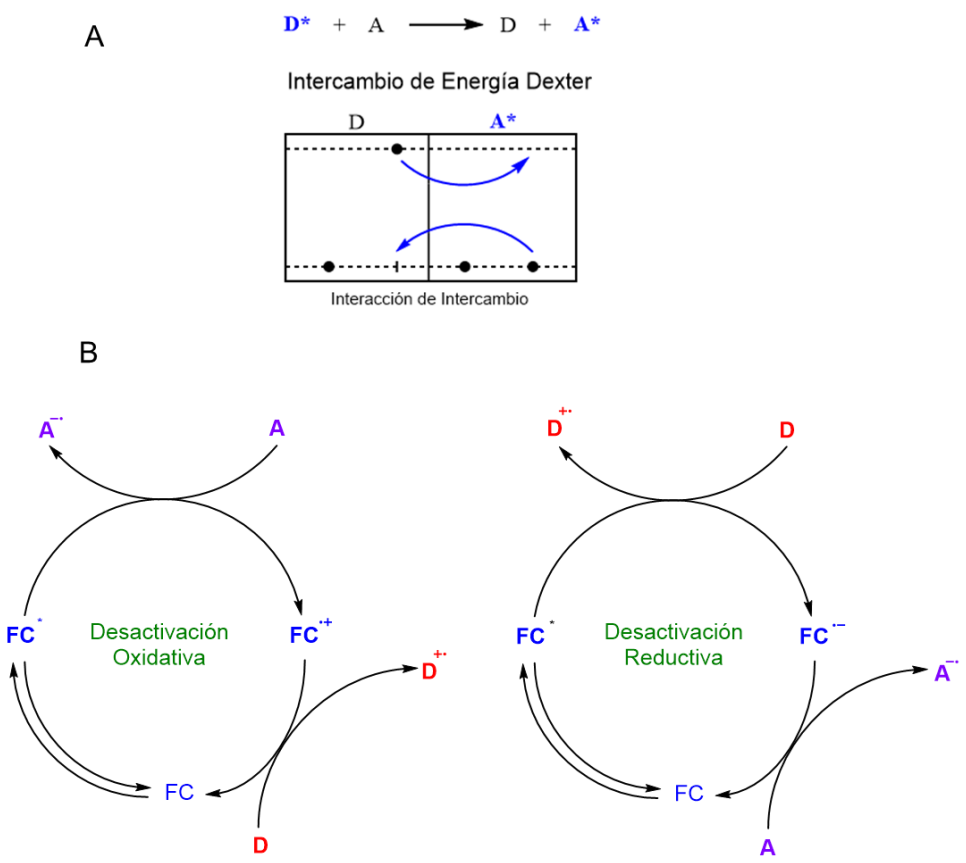


Figura 1.4. **A)** Procesos de transferencia de energía T-T tipo Dexter. **B)** Procesos de transferencia electrónica. D: dador, A: Aceptor, FC: Fotocatalizador.

1.4.2. Absorción bifotónica vs absorción monofotónica

La fotocatalisis homogénea usando luz visible es considerada actualmente una herramienta muy eficaz, ya que no requiere altas temperaturas ni la presencia de sustancias agresivas, permitiendo un control en la formación de los intermedios y, por tanto, dirigiendo la reacción hacia los productos

deseados.¹³ El principal problema radica en que la activación de enlaces con luz visible es muy limitada, ya que la energía proporcionada por esta radiación permite, solamente, la escisión de enlaces débiles como C-I (ca. 2,5 eV, 240 kJmol⁻¹), C(sp³)-Br (ca. 3,1 eV, 276 kJmol⁻¹). Sin embargo, un fotón en la región del visible no posee suficiente energía para disociar enlaces mucho más fuertes como podrían ser C-Cl (ca. 3,5 eV, 339 kJmol⁻¹), C(sp²)-Br (ca. 3,6 eV, 300 kJmol⁻¹), C-O (ca. 3,7 eV, 358 kJmol⁻¹), o C-H (ca. 4,3 eV, 413 kJmol⁻¹). Además, los potenciales de reducción de estos sustratos son muy negativos (por ejemplo, $E_{\text{red}}(\text{PhBr}) = -2,6 \text{ V vs SCE}$), siendo imposible reducirlos con los catalizadores más comunes desde su estado excitado triplete ($E_{\text{ox}}(\text{eosina Y}) = 1,9 \text{ eV}$; $E_{\text{ox}}([\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}) = 2,0 \text{ eV}$; $E_{\text{ox}}([\text{Ir}(\text{ppy})_3]^+) = 2,5 \text{ eV}$); más aún si consideramos la pérdida de energía por el cruce intersistemas y la reorganización estructural (Figura 1.5).

¹³ (a) Hossain, A.; Bhattacharyya, A.; Reiser, O. *Science* **2019**, *364*, 450. (b) Zhou, Q. Q.; Zou, Y. Q.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586. (c) Strieth-Kalthoff, F.; James, M. J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190; (d) Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052. (e) Romero, N. A. Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075. (f) Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035.

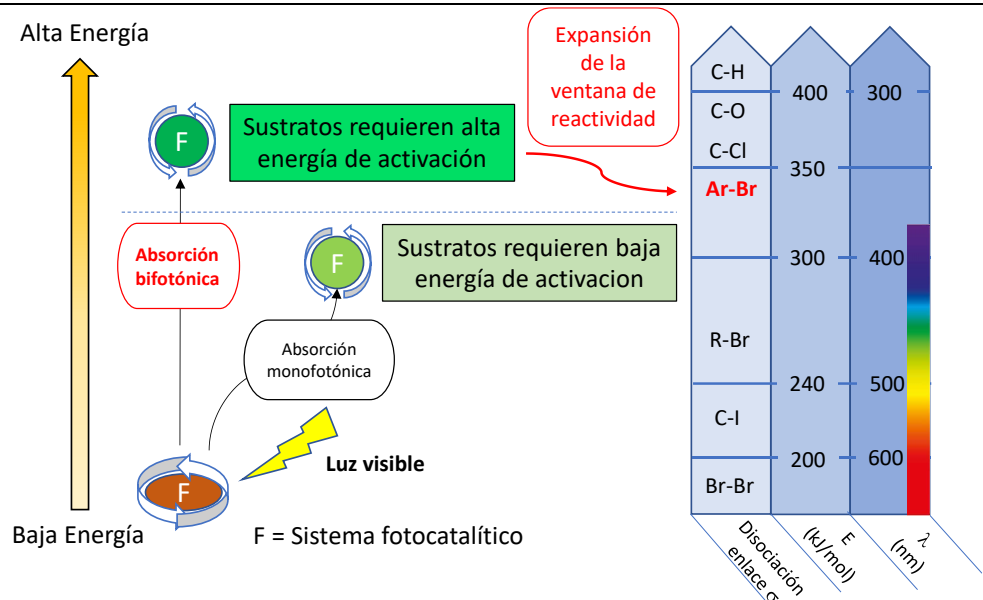


Figura 1.5. Esquema conceptual: la aplicación de procesos bifotónicos expande la ventana de reactividad para la síntesis orgánica.

Por ello, la activación en condiciones muy suaves de compuestos con enlaces robustos constituye un desafío, y la utilización de nuevas metodologías junto con el diseño de fotocatalizadores o sistemas fotocatalíticos supone el foco de la investigación de numerosos grupos en la actualidad. Una manera de superar las limitaciones que existen a la hora de reducir compuestos con potenciales excesivamente negativos en presencia de catalizadores y usando luz visible sería la fotocatálisis redox por absorción de dos fotones. Los procesos bifotónicos tienen la característica de poder convertir luz de baja energía (visible) en alta energía (UV). De ser así, mientras se mantienen las características de estos procesos limpios, sostenibles y con condiciones realmente suaves, se alcanzan longitudes de onda suficientemente elevadas como para activar aquellos sustratos que

requieren una elevada energía para empezar las transformaciones químicas (Figura 1.5).

Se pueden encontrar en literatura aplicaciones sintéticas utilizando procesos bifotónicos tales como: i) la absorción simultánea de dos fotones (A2F), ii) la transferencia electrónica fotoinducida consecutiva (TEFCon) e, iii) la aniquilación triplete-triplete (ATT), siendo este último proceso el que se ha empleado en la presente tesis doctoral.

1.4.3. Reacciones fotosensibilizadas por A2F

El mecanismo de la A2F implica un proceso intramolecular en el cual se absorben simultáneamente dos fotones vía un estado virtual (un estado cuántico inobservable de muy corta duración, prácticamente imaginario),¹⁴ cuya relajación llevaría a la emisión de una radiación de frecuencia más energética. Aunque la A2F requiere del uso de láseres con haces de luz altamente concentrados y con una intensidad de excitación elevada, se hayan descritos en la literatura numerosos sistemas de este tipo con diversas aplicaciones potenciales.¹⁵ Sin embargo, son escasos los ejemplos donde se aplica la A2F en transformaciones químicas orgánicas, debido presumiblemente a las dificultades en los diseños experimentales. A pesar de ello, se pueden encontrar algunas investigaciones centradas en la irradiación bifotónica fotosensibilizada para estudiar el daño al ADN,¹⁶ como el estudio de la química de dos fotones de los estados triplete superiores de la timina. El mecanismo propuesto implicaba la excitación bifotónica de benzofenona mediante pulsos de láser de alta energía y una sensibilización

¹⁴ Nanda, K. D.; Krylov, A. I. *J. Phys. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 3256.

¹⁵ Ye, C.; Zhou, L.; Wang, X.; Liang, Z.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 10818.

¹⁶ Vendrell-Criado, V.; Rodríguez-Muñiz, G. M.; Yamaji, M.; Lhiaubet-Vallet, V.; Cuquerella, M. C.; Miranda, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16714.

intramolecular efectiva. Para evitar pérdidas de energía, se sintetizó una díada que contenía el fotosensibilizador (benzofenona) covalentemente unido al aceptor (timina), a través de un puente amida (ver Figura 1.6).

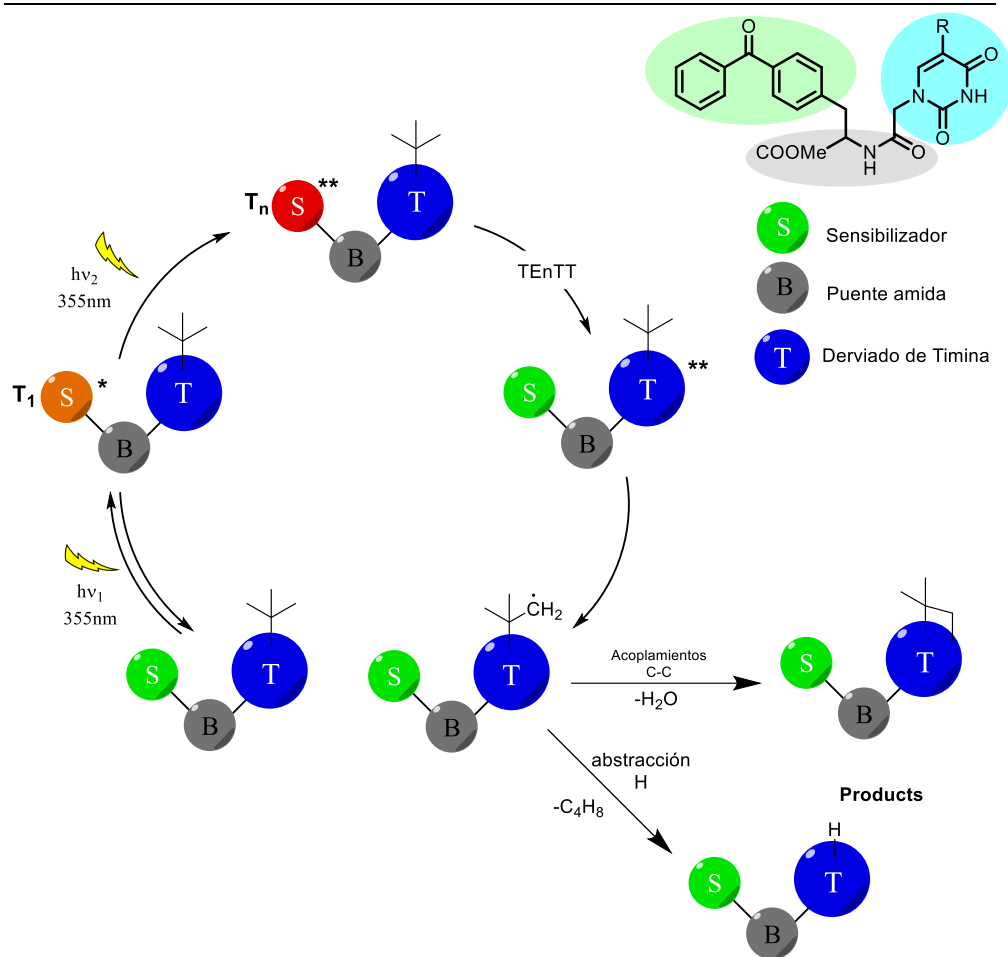


Figura 1.6. Mecanismo propuesto para la A2F

Así, la energía del triplete T_n ($n \geq 2$) de la benzofenona, obtenido tras excitación bifotónica, se transfería al T_2 ($n\pi^*$) del derivado de timina, permitiendo la consiguiente reacción de Norrish-Yang, que conducía a los productos finales. También se estudió la versión intermolecular de esta

reacción,¹⁷ usando 2'-metoxiacetofenona como fotosensibilizador y *tert*-butiluracilo como una base modificada de la pirimidina.

Otros sensibilizadores bifotónicos con estructuras basadas en carbazoles también han demostrado ser capaces de dañar el ADN.¹⁸ Así, se consiguió la escisión del ADN con irradiación de luz visible de baja intensidad (800 nm) a través del proceso de A2F. El mecanismo propuesto implicaba una transferencia de átomo de hidrógeno mediante radicales *N*-centrados (mecanismo tipo I) bajo condiciones anaeróbicas. Sin embargo, estudios computacionales revelaron que los electrones solvatados producidos por una fotoionización espontánea estaban involucrados en el proceso, y eran los responsables de la ruptura del ADN.¹⁹ Wegner y colaboradores también observaron que complejos metálicos convenientemente excitados mediante un proceso bifotónico generaban electrones solvatados,²⁰ consiguiendo controlar la reactividad en varias reacciones fotoquímicas modificando la intensidad de la luz.

Finalmente, Yamaji y colaboradores llevaron a cabo una fotólisis de dos láseres/dos colores con numerosas dicetonas cloradas.²¹ El resultado fue la formación de las cetonas deshalogenadas como único fotoproducto, donde un estado triplete T_n ($n \geq 2$) estaba involucrado en el mecanismo.

¹⁷ Alzueta, O. R.; Cadet, J.; Cuquerella, M. C.; Miranda, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2227.

¹⁸ Zheng, Y.-C.; Zheng, M.-L.; Li, K.; Chen, S.; Zhao, Z.-S.; Wang, X.-S.; Duan, X.-M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 770.

¹⁹ Gattuso, H.; Dumont, E.; Marazziab, M.; Monari, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 18598.

²⁰ Kerzig, C.; Wenger, O. S. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 11023.

²¹ Yamaji, M.; Suwa, Y.; Shimokawa, R.; Paris, C.; Miranda, M. A. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2015**, *14*, 1673.

1.4.4. Reacciones de TEFCOn

Las plantas usan la luz visible para producir su propia energía de manera autótrofa a partir de agua y dióxido de carbono. Esta combinación, conocida como fotosíntesis, sigue un esquema de excitación mediante dos fotones consecutivos, o un mecanismo tipo-Z donde se describe la absorción de fotones acumulativos (Figura 1.7A).

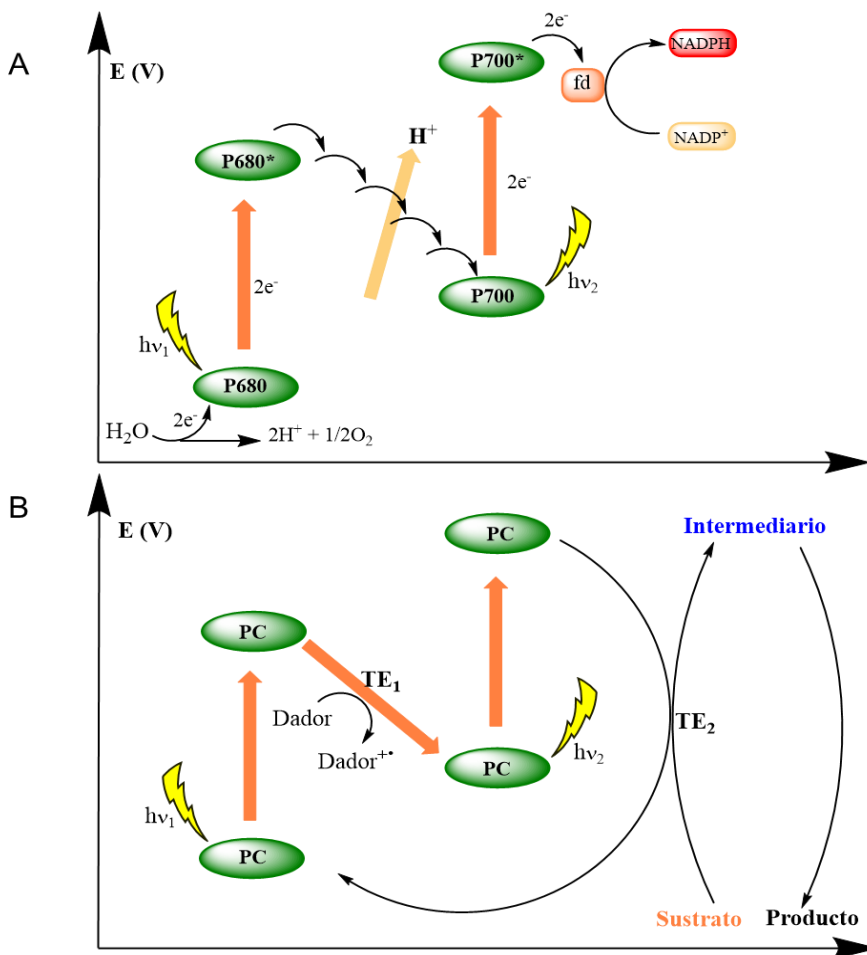


Figura 1.7. A) Esquema de la fotosíntesis. **B)** Esquema en Z representando el mecanismo propuesto para la TEFCOn.

Sorprendentemente, la aplicación de este concepto en la activación de sustratos cuyos enlaces demandan una alta energía para la síntesis orgánica es muy reciente (Figura 1.7B). El punto de partida sobre esta metodología data del año 2014 cuando König y colaboradores publicaron el primer ejemplo.²² Estos autores consiguieron inyectar un electrón a haluros de arilo (Br, Cl) mediante un proceso TEFCon utilizando un fotocatalizador orgánico basado en un perileno de diimida (PDI) que era capaz de acumular la energía de dos fotones de luz visible para reducir haluros de arilo estables, generando los correspondientes radicales de arilo. Éstos se atrapaban por dadores de átomos de hidrógeno o por nucleófilos específicos para formar enlaces C-C. El mecanismo propuesto, basado en el TEFCon, imitaba el esquema tipo-Z de la fotosíntesis biológica y permitió una conversión fotocatalítica de enlaces poco reactivos para la síntesis orgánica. Posteriormente, el mismo catalizador PDI fue incorporado en polímeros organometálicos. Esta aproximación heterogénea permitía deshalogenar haluros de arilo mediante luz visible, reduciendo drásticamente los tiempos de irradiación.²³ Cromóforos basados en estructuras derivadas de diimida también se emplearon en una estrategia heterogénea donde se aplicaba sinérgicamente los procesos TEFCon y HAT (del inglés, hydrogen-atom transfer) para estudiar la fotorreducción de haluros de arilo.²⁴ Investigaciones alternativas relacionadas con el sistema PDI sugerían otras interpretaciones mecanísticas.²⁵

²² Ghosh, I.; Ghosh, T.; Bardagi, J. I.; König, B. *Science* **2014**, *346*, 725.

²³ Zeng, L.; Liu, T.; He, C.; Shi, D.; Zhang, F.; Duan, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3958.

²⁴ He, J.; Li, J.; Han, Q.; Si, C.; Niu, G.; Li, M.; Wang, J.; Niu, J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 2199.

²⁵ Marchini, M.; Gualandi, A.; Mengozzi, L.; Franchi, P.; Lucarini, M.; Cozzi, P. G.; Balzani, V.; Ceroni, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 8071.

Por otro lado, se ha demostrado recientemente que varios colorantes orgánicos muy económicos como la 1,8-hidroxiantraquinona (Aq-OH), la rodamina 6G (Rh-6G) o el 9,10-dicianoantraceno (DCA) actúan como fotocatalizadores muy efectivos en procesos TEFCOn. Por ejemplo, la Aq-OH se transforma en su radical anión o anión en presencia de trietilamina bajo irradiación con luz visible. Estas especies con carga negativa pueden absorber otro fotón de luz visible, dando lugar a procesos de transferencia electrónica, activando haluros de arilo que reaccionan para dar lugar a deshalogenaciones o reacciones de acoplamiento C-C.²⁶

Sin lugar a dudas, el fotocatalizador orgánico Rh-6G es el que más se ha utilizado para la síntesis orgánica hasta la fecha. El grupo de investigación de König ha descrito varios ejemplos de este tipo en la literatura,²⁷ abordando diferentes reacciones fotocatalizadas mediante TEFCOn tales como: el acoplamiento C-C para la funcionalización de arenos y heteroarenos, la síntesis de derivados de quinolinas y ulazinas o de biarilos heteroaromáticos o la fotorreacción de Arbusov para la formación de nuevos enlaces C-P. Siguiendo esta línea de investigación, se demostró que los geles supramoleculares de bajo peso molecular podían actuar como medios de reacción para reacciones de acoplamiento C-C en medio aeróbico fotocatalizadas por Rh-6G a través de un mecanismo TEFCOn. Se obtuvieron resultados similares a experimentos análogos realizados en atmósfera inerte.²⁸ Posteriormente, investigaciones espectroscópicas a escala de femtosegundos revelaron que el tiempo de vida del estado

²⁶ Bardagi, J. I.; Ghosh, I.; Schmalzbauer, M.; Ghosh, T.; König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 34.

²⁷ (a) Ghosh, I.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7676. (b) Das, A.; Ghosh, I.; König, B. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8695. (c) Marzo, L.; Ghosh, I.; Esteban, F.; König, B. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6780.

²⁸ Haring, M.; Abramov, A.; Okumura, K.; Ghosh, I.; König, B.; Yanai, N.; Kimizuka, N.; Díaz Díaz, D. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7928.

excitado del anión radical de la Rh-6G era tan corto (350 fs) que no era capaz de realizar una transferencia electrónica al sustrato.²⁹ Los autores postularon un paso adicional en el ciclo catalítico, que era la generación de un electrón solvatado desde el estado excitado del anión radical de la Rh-6G, el cual era el responsable de las reducciones de los haluros de arilo.

A este respecto, el DCA cumplía el requisito de que el estado excitado del anión radical del DCA poseía un potencial de reducción excepcional (ca. -3 V), pudiéndose convertir en un agente reductor muy potente, además de tener un tiempo de vida en el rango de nanosegundos.³⁰ Pérez-Ruiz y colaboradores observaron como el DCA era capaz de fotocatalizar sustituciones aromáticas de haluros de arilo no activos a temperatura ambiente.³¹ Esta reacción operaba a través de un mecanismo TEFCon bajo irradiación con luz blanca. El estado excitado del anión radical de DCA generado permitía la formación de enlaces C-H, C-C, C-B y C-P. Estudios sintéticos, espectroscópicos y teóricos sugerían un mecanismo catalítico dicromático. Recientemente, se ha utilizado esta estrategia para la fosforilación de heteroarenos de cinco miembros en geles supramoleculares. De esta manera, se logró la formación de fosfonatos de heteroarenos (furanos, tiofenos, selenofenos, pirroles, oxazoles o tioxazoles) con excelentes rendimientos.³² El procedimiento implicaba la irradiación aeróbica con luz blanca de una mezcla del haluro de heteroareno,

²⁹ Brandl, F.; Bergwinkl, S.; Allacher, C.; Dick, B. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 7946.

³⁰ (a) Eriksen, J.; Hund, H.; Nyvad, A. I.; Yamato, T.; Mitchell, R. H.; Dingle, T. W.; Williams, R. V.; Mahedevan, R. *Acta Chem. Scand.* **1983**, *37*, 459. (b) Fujita, M.; Ishida, A.; Majima, T.; Takamuku, S. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 5382. (c) Shida, T.; Elsevier, Amsterdam, **1988**, 246.

³¹ Neumeier, M.; Sampredo, D.; Majek, M.; de la Peña O'Shea, V. A.; Jacobi von Wangelin, A.; Pérez-Ruiz, R. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 105.

³² Herrera-Luna, J. C.; Díaz Díaz, D.; Jiménez, M. C.; Pérez-Ruiz, R. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 48784.

fosfitos trisustituidos, una base como agente de sacrificio y cantidades catalíticas de DCA. El proceso, que operaba por un mecanismo TEFCOn, demostró ser más rápido en el seno de un gel molecular que en disolución.

1.5 Transformaciones químicas mediante ATT

La tecnología de conversión a alta frecuencia (CA) por aniquilación triplete-triplete (ATT) constituye una de las estrategias con mayor potencial y es la que será abordada en esta tesis doctoral.

1.5.1. Aspectos teóricos de la CA-ATT

Un sistema de CA-ATT consiste en una pareja de compuestos donde uno actúa como sensibilizador (S) o dador y el otro como emisor o aceptor (A). Así, tras la absorción de un fotón de baja energía ($h\nu_1$) por parte del S, se genera su estado excitado triplete tras un cruce intersistemas (CIS) desde el singlete. Posteriormente, se produce una transferencia de energía tipo Dexter desde el triplete del S al triplete del A. De esta manera, cuando dos A en su estado triplete colisionan, se forma por ATT un estado excitado singlete de A de mayor energía, que puede desactivarse mediante el fenómeno denominado fluorescencia retardada ($h\nu_2$), y un estado fundamental (Figura 1.8). Dado que se requiere que dos moléculas de sensibilizador absorban cada una de ellas un fotón para que el proceso empiece, el principio fotofísico de esta tecnología de conversión consiste en la absorción de dos fotones de baja energía.

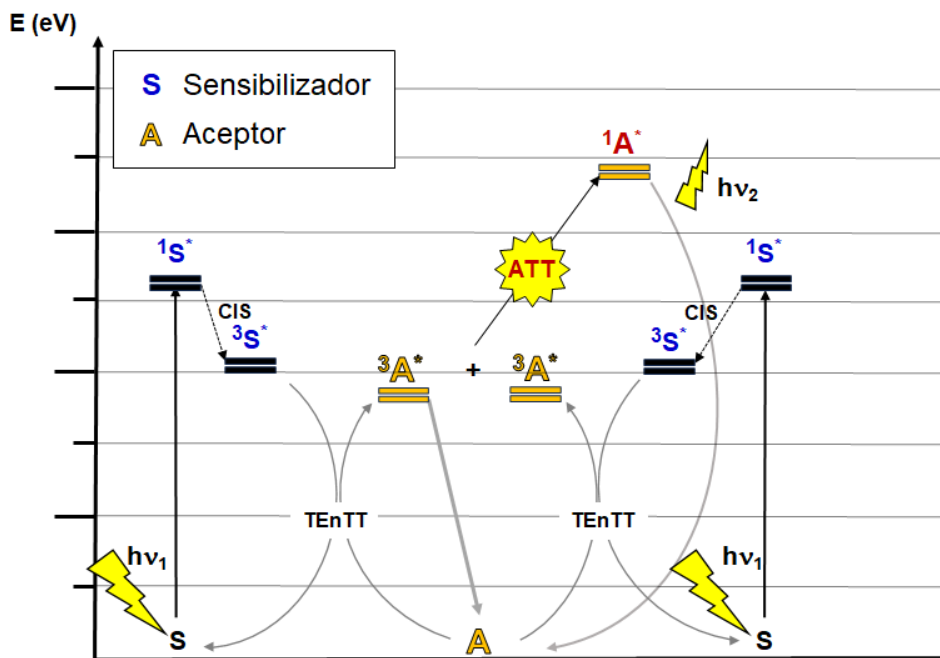


Figura 1.8. Esquema propuesto de la ATT

1.5.2. Requisitos de un sistema de CA-ATT

Para que tengan lugar los procesos que conforman el mecanismo de la ATT, es necesario que el sistema bimolecular cumpla ciertos requisitos.

- En primer lugar, los sensibilizadores deben poseer una serie de características: i) habilidad de absorber luz en la región visible cercana al IR, permitiendo de este modo la excitación mediante luz de baja energía e ii) el tiempo de vida del estado excitado triplete debe de ser relativamente largo, normalmente del orden de varios microsegundos.
- Cuanto mayor sea la diferencia de energía entre el estado triplete entre el S y el A, más favorable será el proceso de transferencia de energía T-T.

- Por otro lado, para que un sistema bimolecular sea lo más eficiente posible a la hora de transformar luz de baja en alta energía, será conveniente que el rendimiento cuántico de fluorescencia del A sea cercano a la unidad.
- Además, los estados excitados singlete y triplete del sensibilizador deben estar estratégicamente localizados en el perfil energético entre los mismos estados en el aceptor.
- Finalmente, el A en su estado excitado singlete debe de tener un potencial de reducción suficientemente negativo para activar enlaces de alta energía tales como los carbono-halógeno en haluros de arilo (Ver Figura 1.8).³³

1.5.3. Evolución histórica de la CA-ATT. Estado del arte

El primer trabajo de un proceso bifotónico mediante ATT data de 1962, cuando Parker y Hatchard observaron este fenómeno empleando sistemas aromáticos enlazados de forma no covalente.³⁴ Sin embargo, durante los años posteriores esta investigación no despertó gran interés, ya que los sensibilizadores puramente orgánicos conocidos tenían rendimientos cuánticos de triplete (Φ_T) bajos, y por tanto los procesos de CA-ATT eran muy poco eficientes. La aparición de los complejos metálicos de coordinación con coeficientes de absorción muy altos en la región del visible y altos valores de Φ_T , abrió el camino para diseñar nuevas parejas de sistemas CA-ATT.

Así, Castellano y colaboradores³⁵ observaron en 2004 como un sistema bimolecular compuesto por un complejo organometálico basado en una diimina de Ru(II) que actuaba como S y un antraceno como A, podía emitir

³³ Castellanos-Soriano, J.; Herrera-Luna, J. C.; Díaz-Díaz, D.; Jiménez, M. C.; Pérez-Ruiz, R. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1709.

³⁴ Parker, C. A.; Hatchard, C. G. *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **1962**, 386–387.

³⁵ Kozlov, D. V.; Castellano, F. N. *Chem. Commun.*, **2004**, *24*, 2860.

luz UV a partir de luz visible a través de un proceso ATT. A partir de este momento, se ha incrementado el número de sistemas bimoleculares susceptibles de dar lugar a procesos de conversión fotónica a altas frecuencias, destacando especialmente la búsqueda de nuevos materiales que emitan en el rango azul y/o UV cercano al azul. Este hecho se ha reflejado en un aumento gradual del número de publicaciones en este campo a partir de ese momento (Figura 1.9), observándose como la tecnología CA-ATT ha evolucionado a múltiples campos, con aplicaciones en bioquímica³⁶, bioimágenes³⁷, sensores³⁸, optimización de la fotosíntesis³⁹, recolección de energía solar⁴⁰, fotocátalisis⁴¹, activación y distribución de medicamentos⁴² o más recientemente fotocátalisis redox.⁴³

³⁶ (a) Sasaki, Y.; Oshikawa, M.; Bharmoria, P.; Kouno, H.; Hayashi-Takagi, A.; Sato, M.; Ajioka, I.; Yanai, N.; Kimizuka, N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 17827. (b) Askes, SHC.; Pomp, W.; Hopkins, SL.; Kros, A.; Wu, S.; Schmidt, T. y Bonnet, S.; *Small*, **2016**, *12*, 5579 (c) Sanders S. N.; Gangishetty, M.K.; Sfeir, M. Y.; Congreve, D.N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9180.

³⁷ (a) Liu, Q.; Yang, T.; Feng, W.; Li, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5390. (b) Kwon, O. S.; Song, H. S.; Conde, J.; Kim, H. I.; Artzi, N.; Kim, J. H.; *ACS Nano*, **2016**, *10*, 1512.

³⁸ Yildiz, D.; Baumann, C.; Mikosch, A.; Kuehne, A. J.; Herrmann, A.; Göstl, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12919.

³⁹ Menon, K.R.; Jose, S.; Suraishkumar, G. K.; *Biotechnol J.* **2014**, *9*, 1547.

⁴⁰ (a) Monguzzi, A.; Borisov, S.; Pedrini, J.; Klimant, I.; Salvalaggio, M.; Biagini, P.; Melchiorre, F.; Lelii, C.; Meinardi, F.; *Adv. Funct. Mater.* **2015**, *25*, 5617. (b) Simpson, C.; Clarke, T. M.; MacQueen, R. W.; Cheng, Y. Y.; Trevitt, A. J.; Mozer, A. J.; Wagner, P.; Schmidt, T. W.; Nattestad, A.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 24826. (c) Hill, S. P.; Banerjee, T.; Dilbeck, T.; Hanson, K.; *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 4510. (d) Nattestad, A.; Cheng, Y. Y.; MacQueen, R. W.; Schulze, T. F.; Thompson, F. W.; Mozer, A. J.; Fückel, B.; Houry, T.; Crossley, M. J.; Lips, K.; Wallace, G. G. y Schmidt, T. W.; *J. Phys. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 2073.

⁴¹ (a) Fang, J. J.; Wang, W.; Zhu, C.; Fang, L.; Jin, J.; Ni, Y.; Lu, C.; Xu, Z. *Appl. Catal. B* **2017**, *217*, 100. (b) Kwon, O. S.; Kim, J. H.; Cho, J. K.; Kim, J. H.; *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7*, 318.

⁴² (a) Huang, L.; Zhao, Y.; Zhang, H.; Huang, K.; Yang, J.; Han, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14400. (b) McNaught, A. D.; Wilkinson, A.; 2nd edn. Blackwell Science, Malden, **1997**, p vii.

⁴³ Pérez-Ruiz, R; *Top Curr Chem (Z)*, **2022**, *23*, 380.

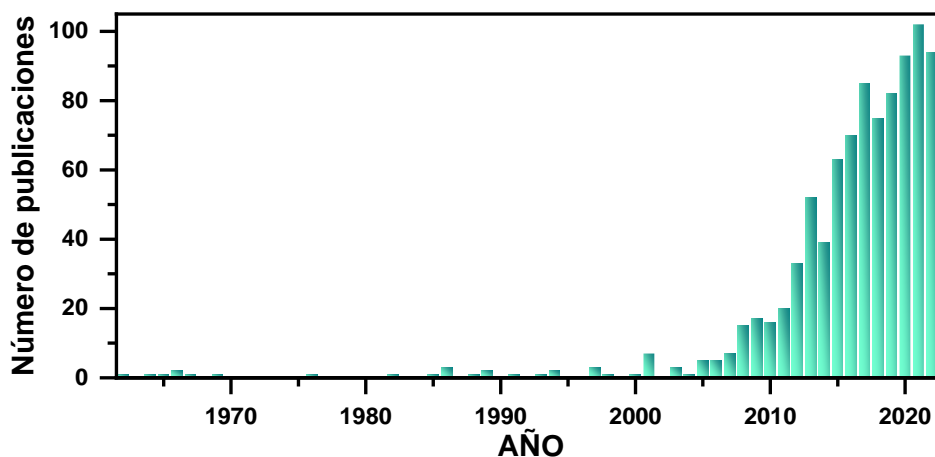


Figura 1.9. Número de publicaciones por año extraída de la fuente ©SciFinder (búsqueda de referencias por palabra clave “photon upconversion” y luego “triplet-triplet annihilation” como cadena de texto dentro del conjunto de resultados)

Por tanto, la CA-ATT se ha convertido en las últimas décadas en una de las tecnologías más atractivas para la conversión de longitudes de onda. Y en la literatura se pueden encontrar gran número de ejemplos y sistemas que presentan propiedades óptimas para la ATT,⁴⁴ entre los que se encuentran los que aprovechan la conversión fotónica a longitudes de onda de mayor energía para la activación de enlaces mediante transferencia electrónica.⁴⁵

⁴⁴ Gertsen, A. S.; Koerstz, M.; Mikkelsen, K. V.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 12182.

⁴⁵ (a) Barawi, M.; Fresno, F.; Pérez-Ruiz, R.; de la Peña O’Shea, V. A. *ACS Appl. Energy Mater.* **2019**, *2*, 207. (b) Yanai, N.; Kimizuka, N. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2487. (c) Schulze, T. F.; Schmidt, T. W. *Energy Environ. Sci.* **2015**, *8*, 103. (d) Zhou, J.; Liu, Q.; Feng, W.; Sun, Y.; Li, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 395. (e) Chen, G.; Qiu, H.; Prasad, P. N.; Chen, X. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5161. (f) Castellano, F. N.; Schmidt, T. J. *J. Phys. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 4062. (g) McCusker, C. E.; Castellano, F. N. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3537. (h) Börjesson, K.; Dzebo, D.; Albinsson, B.; Moth-Poulsen, K. *J. Mater. Chem. A* **2013**, *1*, 8521. (i) Guo, S.; Wu, W.; Guo, H.; Zhao, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3933. (j) Gallavardin, T.; Armagnat, C.; Maury, O.; Baldeck, P. L.; Lindgren, M.; Monnereau, C.; Andraud, C. *Chem. Commun.* **2012**,

A pesar de que el uso de luz visible es compatible con un gran número de grupos funcionales, la tecnología CA-ATT ha sido escasamente utilizada para aplicaciones sintéticas hasta el momento.⁴³ En 2015, Pérez-Ruiz y colaboradores aplicaron exitosamente la CA-ATT en fotocátalisis redox, donde utilizaban un sistema bimolecular CA-ATT compuesto por una dicetona y un oxazol para activar bromuros de arilo.⁴⁶ De esta manera, la CA-ATT se incorporaba por primera vez a reacciones químicas que involucraban la activación por transferencia de electrones de moléculas orgánicas. Estos autores también crearon redes supramoleculares fibrilares de gel para el ensamblaje de materiales fotoactivos mediante la incorporación de pares S/A de sistemas CA-ATT, preservando la integridad estructural de la matriz del material. Así, se realizó la primera fotorreducción aeróbica de haluros de arilo en un medio microheterogéneo basado en geles supramoleculares catalizada mediante un complejo de platino (II) con ligandos octaetil-porfirina (PtOEP) y 9,10-difenilantraceno (DPA) como sistema ATT.⁴⁷ La red proporcionaba un microambiente estable para los procesos fotofísicos con múltiples pasos, bajo condiciones aeróbicas, a temperatura ambiente y sin aditivos adicionales. Estos resultados demostraron que los geles supramoleculares de bajo peso molecular podían utilizarse como medios de reacción confinados o micro/nanoreactores.

Posteriormente, se desarrolló esta metodología para procesos más complejos, tales como reacciones de acoplamiento C-C (Figura 1.10). En particular, se realizó la funcionalización aromática fotocatalítica de *N*-

48, 1689. (k) Khnayzer, R. S.; Blumhoff, J.; Harrington, J. A.; Haefele, A.; Denga, F.; Castellano, F. N. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 209. (l) Zhao, J. Z.; Ji, S. M.; Guo, H. M. *RSC Adv.* **2011**, 1, 937.

⁴⁶ Majek, M.; Faltermeier, U.; Dick, B.; Pérez-Ruiz, R.; Jacobi von Wangelin, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 15496.

⁴⁷ Hearing, M.; Pérez-Ruiz, R.; A. Jacobi von Wangelin; Díaz Díaz D.; *Chem. Commun.* **2015**, 51, 16848.

metilpirrol usando sistemas ATT puramente orgánicos basados en un derivado diiodado de BOPHY (BOPHY) y DPA.⁴⁸ Se obtuvieron buenos rendimientos y se elucidaron los aspectos más relevantes del ciclo catalítico gracias a la combinación del análisis de productos, utilización de técnicas espectroscópicas y estudios computacionales. Es importante destacar que en este segundo trabajo se disminuyó drásticamente el coste económico de fuente de irradiación, ya que se utilizó un puntero láser de haz continuo de 2W ($\lambda_{exc} = (445 \pm 10)$ nm) en lugar de un sistema de Nd:YAG con láser pulsado.

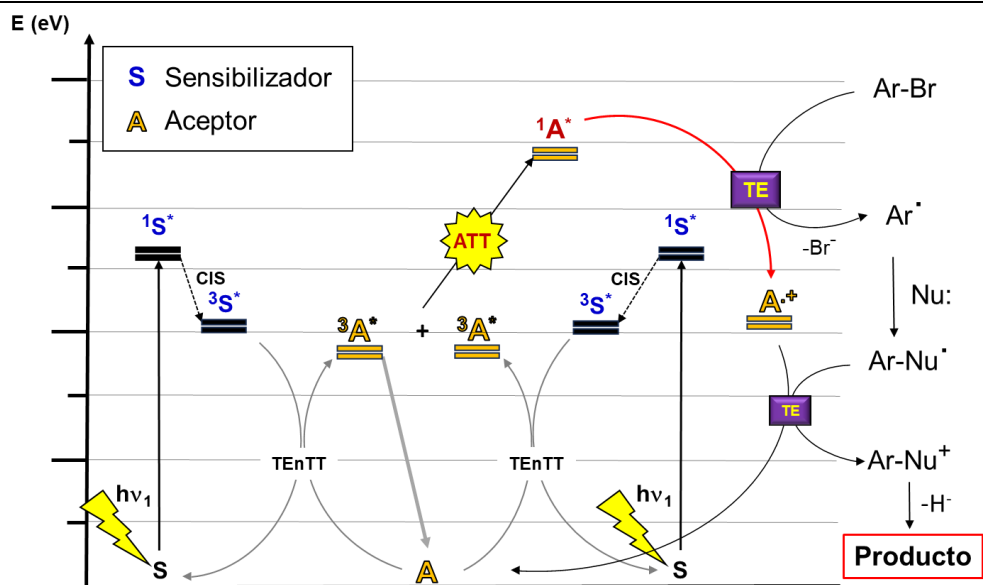


Figura 1.10. Tecnología CA-ATT aplicada a reacciones de acoplamiento C-C.

Por tanto, la tecnología CA-ATT mantiene los beneficios de condiciones suaves (temperatura ambiente, presión atmosférica, luz a baja energía) para activar enlaces críticos (por ejemplo, C-X en haluros de arilo) o realizar

⁴⁸ López-Calixto, C. G.; Liras, M.; de la Peña O'Shea, V. A.; Pérez-Ruiz, R.; *Appl. Catal., B*, **2018**, *18*, 237.

transferencias electrónicas y es la puerta de entrada a una rica química orgánica sintética. En base a ello se han construido los objetivos de esta tesis doctoral, que se presentan en el siguiente capítulo.

CAPITULO 2

OBJETIVOS

El objetivo general de esta tesis doctoral es el desarrollo de una nueva metodología para llevar a cabo reacciones de acoplamiento de forma sencilla, limpia, económica y sostenible. El diseño conceptual implica la conversión fotónica a alta frecuencia basada en la aniquilación triplete-triplete (CA-ATT), seguida de un proceso de transferencia electrónica (TE). Para ello, se pone a punto un procedimiento experimental que contempla la utilización de luz visible en combinación con colorantes puramente orgánicos (libres de metales).

En la presente tesis se pretende iniciar una investigación original e innovadora para ampliar el conocimiento de la generación de especies reactivas intermedias (tales como radicales). Se realizará a través de una novedosa combinación entre procesos fotofísicos y reacciones orgánicas para su posterior aplicación en la Química Orgánica. Por tanto, se desarrollará una metodología sostenible que expande el actual alcance de las transformaciones químicas usando luz visible y colorantes orgánicos libre de metales.



Los objetivos específicos referidos a cada capítulo son:

- Aplicación de la tecnología CA-ATT en reacciones de acoplamiento C-C entre haluros de arilo y heteroarenos de cinco miembros (furanos y tiofenos).
- Formación de triariletilenos mediante una reacción tipo Mizoroki-Heck fotocatalizada por un sistema CA-ATT.
- Diseño de un nuevo sistema CA-ATT que permita fotocatalizar diversas reacciones de acoplamiento tanto de C-C como de C-P.

CAPITULO 3

ARILACIÓN DE HETEROARENOS MEDIANTE CA-ATT

Jorge Castellanos-Soriano, Daniel Álvarez-Gutiérrez, M. Consuelo Jiménez and Raúl Pérez-Ruiz*.

Photoredox Catalysis Powered by Triplet Fusion Upconversion: Arylation of Heteroarenes.

Photochemical & Photobiological Sciences **2022**, 21, 1175-1184.

DOI: 10.1007/s43630-022-00203-5

3.1. Estado del arte y objetivo

En el capítulo 1 se han introducido y desarrollado los fundamentos de la conversión fotónica a altas frecuencias mediante la aniquilación triplete-triplete (CA-ATT). Como se ha descrito, este proceso es una herramienta que puede resultar muy útil en la síntesis orgánica y, sin embargo, existen muy pocos ejemplos en la literatura que hagan uso de él con este fin.¹ Por tanto, resultaría muy interesante implementar esta tecnología en procesos fotocatalíticos, con el fin de proporcionar nuevas estrategias sintéticas.

En este sentido, la formación de nuevos enlaces C-C en la funcionalización de heteroarenos de cinco miembros resulta de gran relevancia, ya que estos compuestos aromáticos están presentes en multitud de productos naturales, agentes bioactivos y productos de química fina con valor añadido.² El único precedente que se conoce en la literatura donde la tecnología CA-ATT se ha empleado como sistema fotocatalizador se remonta al año 2018. Pérez-Ruiz y colaboradores estudiaron con éxito la arilación del *N*-metilpirrol³ demostrando que se podían combinar los procesos fotofísicos implicados en la CA-ATT con procesos químicos mediante una transferencia electrónica, iniciando así la activación de los sustratos implicados (los haluros de arilo) (Figura 3.1).

¹ (a) Majek, M.; Faltermeier, U.; Dick, B.; Pérez-Ruiz, R.; Jacobi von Wangelin, A.; *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 15496–15501. (b) Glaser, F.; Kerzig, C.; Wenger, O. S.; *Chem. Sci.*, **2021**, 12, 9922. (c) Ravetz, B. D.; Pun, A. B.; Churchill, E. M.; Congreve, D. N.; Rovis, T.; Campos, L. M.; *Nature*, **2019**, 565, 343. (d) Tokunaga, A.; Uriarte, L. M.; Mutoh, K.; Fron, E.; Hofkens, J.; Sliwa, M.; Abe, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 17744. (e) Kerzig, C.; Wenger, O. S.; *Chem. Sci.*, **2018**, 57, 6670.

² Ackermann, L.; *Wiley-VCH Verlag GmbH & KGaA*. **2009**

³ López-Calixto, C. G.; Liras, M.; de la Peña O'Shea, V. A.; Pérez-Ruiz, R. *Appl. Catal. B*, **2018**, 237, 18.

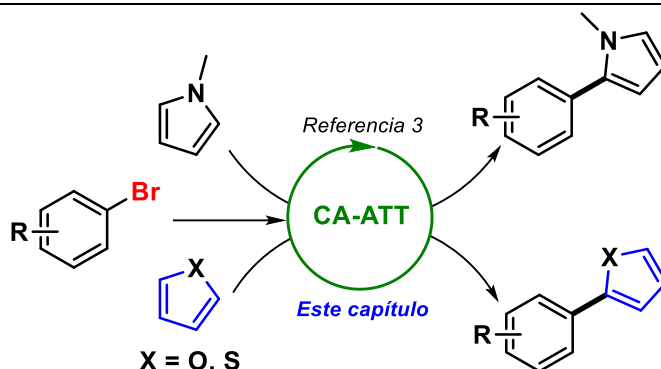


Figura 3.1. Reacciones de acoplamiento C-C entre bromuros de arilo y heteroátomos de cinco miembros.

Este capítulo se centra en la aplicación de la tecnología CA-ATT en reacciones de acoplamiento C-C entre haluros de arilo y derivados de furano y tiofeno (Figura 3.1). Aunque en la literatura se encuentran reacciones similares usando fotocatalizadores convencionales,⁴ estos métodos presentan diversos inconvenientes como, por ejemplo, la utilización de complejos de metales nobles que son caros y tóxicos, el empleo de reactivos de partida altamente activados (sales de diazonio o yoduros de arilo) que limita el alcance de la reacción, la presencia de aditivos incrementando la complejidad del sistema o los tiempos de irradiación prolongados, lo que conlleva procesos no deseados.

La fotocatalisis redox utilizando CA-ATT como sistema catalítico ofrece la posibilidad de evitar estas desventajas, mediante la aplicación de condiciones realmente muy suaves que incluyen el empleo de luz visible, temperatura ambiente, presión atmosférica, sistemas de CA-ATT basados

⁴ (a) Kalay, E.; Küçükkeçeci, H.; Kilic, H.; Metin, O. *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 5901. (b) Schemalzbauer, M.; Ghosh, I.; König, B. *Faraday Discussions*, **2019**, 215, 364. (c) Wang, L.; Byun, J.; Li, R.; Huang, W.; Zhang, K. A. I. *ASC*, **2018**, 360, 4312. (d) Maity, P.; Kundu, D.; Ranu, B. C. *EurJOC*, **2015**, 1727.

en estructuras puramente orgánicas libres de metales, el uso de reactivos estables y poco activados que son comerciales y fácilmente accesibles o la ausencia de aditivos.

3.2. Sistema CA-ATT óptimo

Como se ha comentado en la introducción, se necesita un sistema bimolecular adecuado que dé lugar a la cascada de procesos deseados en la CA-ATT. Para este estudio, se ha seleccionado un derivado diiodado en las posiciones 2 y 7 del bis(difluoroboro)-1,2-bis((1H-pirrol-2-il)-metilén)hidrazina (**BOPHY**), que actuará como sensibilizador, y el 9,10-difenilantraceno (**DPA**, del inglés 9,10-diphenylanthracene) comercialmente disponible a un precio asequible, que actuará como aceptor (emisor/aniquilador). Esta pareja ya se ha caracterizado espectroscópicamente y se ha determinado que ofrece una eficiencia suficiente para la CA-ATT.⁵ En este caso, se va a emplear un puntero láser con un máximo de excitación a $\lambda = 445$ nm (Figura 3.2). Esta energía va a ser absorbida exclusivamente por el **BOPHY**, que la transferirá al **DPA** a través de una transferencia de energía triplete-triplete (TEnTT). Posteriormente tendrá lugar la ATT entre dos **DPA** en su estado triplete, generándose de este modo una molécula de **DPA** en su estado excitado singlete (de mayor energía que el triplete predecesor), que permitirá activar compuestos poco reactivos como los haluros de arilo.

⁵ Zhang, C.; Zhao, J.; *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 1623.

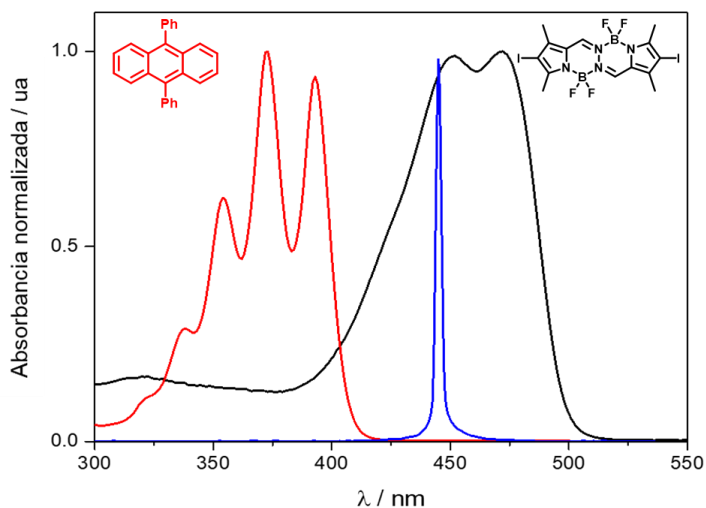


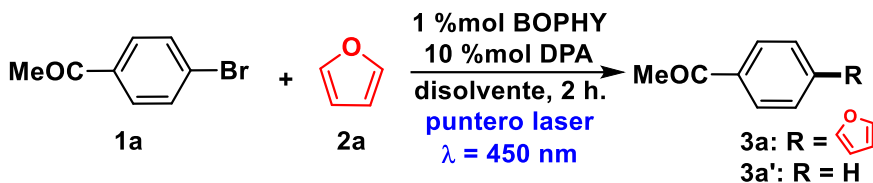
Figura 3.2. Espectros de absorción del derivado diyodado de **BOPHY** (negro) y del **DPA** (rojo), junto con la banda de emisión del puntero láser utilizado (azul).

3.3. Optimización de las condiciones

Para abordar el principal objetivo de este capítulo, que es la arilación de furanos o tiofenos, primero se procedió a la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción (Tabla 3.1). De este modo, se comenzó usando 4-bromoacetofenona (**1a**) y furano (**2a**) como reactivos, en presencia de cantidades catalíticas del sistema bimolecular **BOPHY/DPA**. Así, la mezcla fue sometida a irradiación con luz visible proporcionada por un puntero láser ($\lambda_{\text{exc}} = (450 \pm 10)$ nm) a través de una cubeta de cuarzo, en acetonitrilo (ACN) y atmósfera inerte (N_2). Los detalles experimentales se pueden consultar en la sección 3.8.2). Tras 2 horas de irradiación se obtuvo el producto deseado, **3a** (Tabla 3.1, entradas 1-3 correspondientes a diversas relaciones **1a/2a**). Los resultados, tanto de conversión como de rendimiento, fueron de bajos a moderados, a pesar de obtener una excelente selectividad, especialmente cuando se usó un alto número de equivalentes de **2a** (Tabla 3.1, entrada 3). Manteniendo esta relación **1a/2a** = 80, se observó una conversión completa

de **1a** cuando se usó dimetilacetamida (DMA) como disolvente, obteniéndose un rendimiento del 42% de **3a** junto con cantidades significativas de acetofenona (**3a'**) como subproducto (Tabla 3.1, entrada 4), disminuyendo por tanto considerablemente la selectividad del proceso.

Tabla 3.1. Optimización de la reacción modelo.^a



No	Disolvente	2a /eq	Conv/% ^b	3a / 3a'	Rendimiento/% ^b
1	ACN	10	30	67/33	20
2	ACN	30	30	86/14	26
3	ACN	80	59	96/4	57
4	DMA	80	100	42/58	42
5	ACN/DMA (1/3)	80	74	54/46	40
6	ACN/DMA (3/1)	80	66	77/23	51
7	ACN/DMA (4/1)	80	81	79/21	64
8 ^c	ACN/DMA (4/1)	80	87	73/27	64
9	ACN/DMA (4/1)	100	90	78/22	70^d
10 ^e	ACN/DMA (4/1)	100	0	0/0	0
11 ^f	ACN/DMA (4/1)	100	0	0/0	0

^a [**1a**] = 10 mM (1 eq), [**2a**] como se indique, [**BOPHY**] = 0,1 mM (0,01 eq) y [**DPA**] = 1 mM (0,1 eq), V = 3 mL de disolvente (en el caso de mezclas, la relación es v/v), en atmósfera de N₂ a T = 20 °C, irradiación con puntero láser emitiendo luz azul ($\lambda_{\text{exc}} = (450 \pm 10) \text{ nm}$, 2 W); ^b la conversión de **1a** y el rendimiento de **3a** se analizaron con GC-FID utilizando 1-dodecanonitrilo como patrón interno. El balance de masas fue de 100% en todos los casos, a no ser que se indique lo contrario; ^c 4 h de irradiación; ^d 53% rendimiento del producto aislado; ^e sin **BOPHY**; ^f sin **DPA**.

Buscando el mejor compromiso entre la conversión de **1a**, la selectividad de la reacción y un buen rendimiento de **3a**, se llevaron a cabo reacciones usando mezclas de ACN/DMA (Tabla 3.1, entradas 5-8). En un primer intento los resultados no mejoraron al usar una ratio ACN/DMA de 1/3 (Tabla

3.1, entrada 5). Sin embargo, cuando esta relación fue 3/1 se observó una buena conversión, alcanzando un rendimiento de un 51% del producto deseado **3a** (Tabla 3.1, entrada 6). Para mejorar la relación conversión/selectividad y dado que la DMA es un buen dador de H, se modificó la mezcla de disolventes a 4/1 para el resto de los experimentos de optimización (Tabla 3.1, entradas 7-11). Así, los mejores resultados, con una conversión casi total y un 70% de rendimiento de **3a**, se obtuvieron tras 2 horas de irradiación de **1a** (1 eq) y **2a** (100 eq) en presencia de cantidades catalíticas de **BOPHY** (1% mol) y **DPA** (10% mol), burbujando N₂, usando como disolvente ACN/DMA 4/1 (Tabla 3.1, entrada 9). Experimentos control adicionales mostraron que, como era de esperar, el producto **3a** no se formó en ausencia de **BOPHY** o de **DPA** (Tabla 3.1, entradas 10 y 11), confirmando el papel clave del sistema CA-ATT en la reacción investigada. Cabe mencionar que el exceso de nucleófilo (furano) pudo ser recuperado fácilmente mediante técnicas cromatográficas convencionales.

Por otro lado, se llevó a cabo la reacción usando 4-yodoacetofenona como sustrato de partida, utilizando las condiciones de reacción optimizadas (correspondientes a la entrada 9 de la Tabla 3.1). De este modo se obtuvo un 25% de rendimiento del producto de acoplamiento **3a**, un valor muy inferior al obtenido en la reacción modelo con bromoacetofenona. Una explicación de este resultado podría ser la formación de anión yoduro en el medio, que puede actuar como desactivador eficiente de los estados excitados,⁶ provocando la consecuente pérdida de eficiencia del sistema CA-ATT.

⁶ Shimizu, Y; Azumi, T; *J. Phys. Chem.*, **1982**, 86, 22.

3.4. Alcance de la reacción

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se estudió la generalidad y aplicabilidad de esta metodología a bromuros de arilo con diferentes derivados de furano y tiofeno, obteniéndose generalmente conversiones y selectividades buenas (Figura 3.3). Así, se consiguió satisfactoriamente la arilación de **2a** con 4-bromobenzaldehído (**1b**) y con 4-bromobenzonitrilo (**1c**), dando lugar a los productos deseados **3b,c**. La reacción fue tolerante en términos de regioselectividad, ya que con derivados bencénicos con sustituyentes R y Br en posiciones relativas 1,2- también se pudieron funcionalizar furanos (**3d-f**, **3m-n**). La reacción también funcionó usando **1a** o **1c** y diversos furanos 2-sustituídos con grupos como ciano (-CN), éster (-COOMe), cetona (-COMe) o hidrocarburo, obteniéndose los correspondientes productos de acoplamiento (**3g-l**). Es interesante resaltar que el producto **3c** (60% de rendimiento) había sido obtenido previamente con un rendimiento del 46% empleando una metodología análoga que hacía uso de un fotocatalizador orgánico tipo dador-aceptor⁷, pero en nuestro caso los tiempos de irradiación fueron más cortos y se evitó la utilización de aditivos. Finalmente, compuestos heterobicíclicos como la quinolina también dieron los correspondientes productos de acoplamiento con el furano (**3o,p**), dando lugar a regioisómeros.

⁷ Wang, L.; Byun, J.; Li, R.; Huang, W.; Zhang, K. A. I.; *Adv. Synth. Catal*, **2018**, 360, 4312.

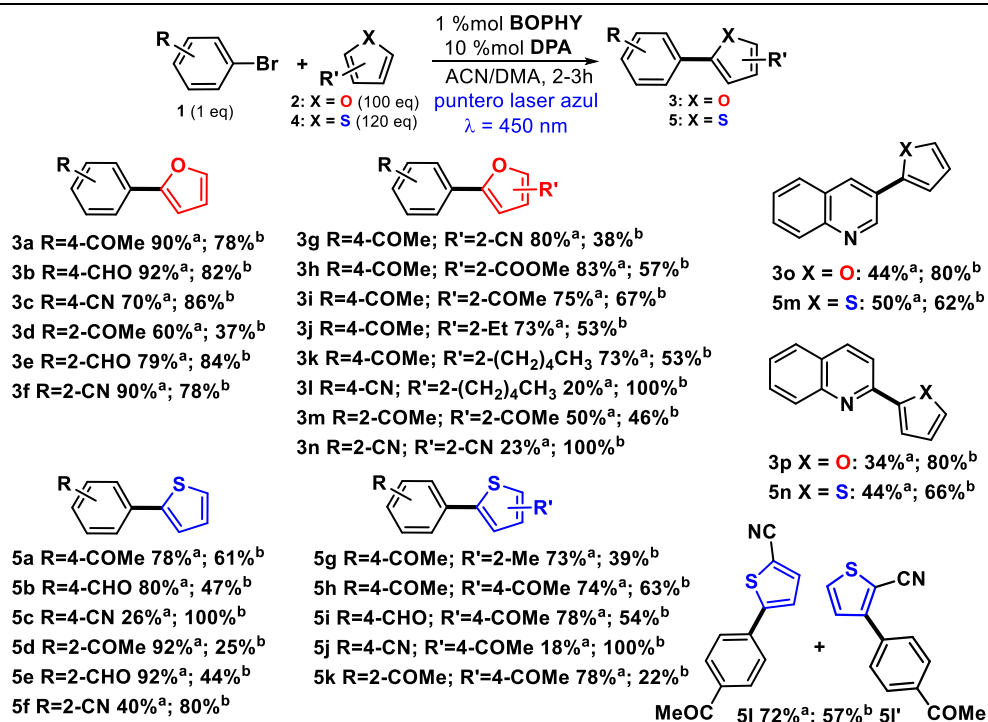


Figura 3.3. Reacción general (optimizada) y rango de sustratos, rendimiento en porcentaje obtenido mediante análisis cuantitativo de los FID-CG. ^aconversión del sustrato de partida 1; ^bselectividad del proceso.

La arilación de tiofenos también fue catalizada por el sistema **BOPHY/DPA** usando luz visible como fuente de energía. En este caso, las conversiones y los rendimientos obtenidos fueron algo menores que los correspondientes para derivados de furanos (Figura 3.3). Dos razones principales que pueden explicar esta observación son: el carácter más aromático del tiofeno y el hecho de que los electrones π del átomo de azufre estén en el orbital 3p, y por ello el solapamiento con los orbitales 2p del carbono es menos eficaz que cuando el solapamiento ocurre entre los electrones 2p del átomo de oxígeno del furano y los 2p del carbono. Por ello, se decidió incrementar los equivalentes de los derivados de tiofeno, con la intención de dirigir el

proceso hacia la formación del producto final en un ajuste de las condiciones óptimas. De esta manera, la producción de los tiofenos arilados (**5a-k**) evidenció el papel clave del sistema CA-ATT como un sistema fotocatalítico apropiado para este propósito sintético. Además, el método permitió la introducción de arilos *orto*- o *para*-sustituídos a tiofenos donde la producción de regioisómeros fue también posible (**5l,l'** y **5m,n**).

3.5. Mecanismo

En la Figura 3.4 se propone un posible mecanismo de reacción, que comienza con la irradiación selectiva ($\lambda_{\text{irr}} = 450 \text{ nm}$) al sensibilizador (**BOPHY**). Tras la formación del estado excitado triplete ($^3\text{T}^*$) por cruce intersistema (CIS) desde el singlete ($^1\text{S}^*$), ocurre una eficiente TEnTT al aceptor **DPA**, dando lugar cuantitativamente al estado excitado triplete del **DPA** ($^3\text{A}^*$) y regenerando el **BOPHY**. Cuando dos $^3\text{A}^*$ colisionan, mediante un mecanismo denominado ATT uno vuelve a su estado fundamental, mientras que el otro promociona a su estado excitado singlete $^1\text{A}^*$ (cuya emisión da lugar a la denominada fluorescencia retardada ($h\nu_2$)). Ahora, el $^1\text{A}^*$ generado puede activar al bromuro de arilo mediante una transferencia electrónica (TE) dando lugar a los correspondientes pares de iones radicales: $\text{Ar}-\text{Br}^-$ y A^+ . Tras una rápida ruptura del enlace $\text{Ar}-\text{Br}$, se generan el ion bromuro (Br^-) y el radical arilo ($\text{Ar}\cdot$), el cual, al ser muy electrófilo, puede ser atrapado por cualquier nucleófilo presente en el medio, en este caso furanos o tiofenos. De esta manera se forma el radical intermedio A (**Int A**) que puede revertir al catión intermedio B (**Int B**) por una TE con A^+ , regenerando de esta manera el **DPA**. Finalmente, el **Int B** evoluciona al producto final por desprotonación.

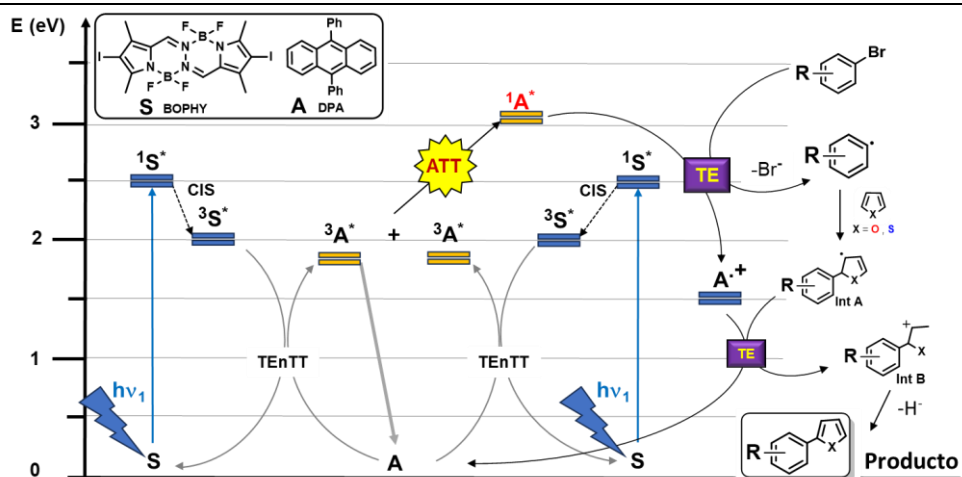


Figura 3.4. Propuesta de mecanismo para la arilación de furanos y tiofenos. Procesos en cascada que involucran: CI (cruce entre sistemas), TEnTT (transferencia de energía triplete-triplete), ATT (aniquilación triplete-triplete), TE (transferencia electrónica), formación de enlaces C-C.

La interacción entre la fluorescencia retardada ($h\nu_2$) del $1DPA^*$ y los bromuros de arilo se evidenció en los experimentos de desactivación (Figura 3.5). Claramente, se observa una disminución de la intensidad de la emisión retardada del $1DPA^*$ en presencia de cantidades crecientes de diversos bromuros de arilo.

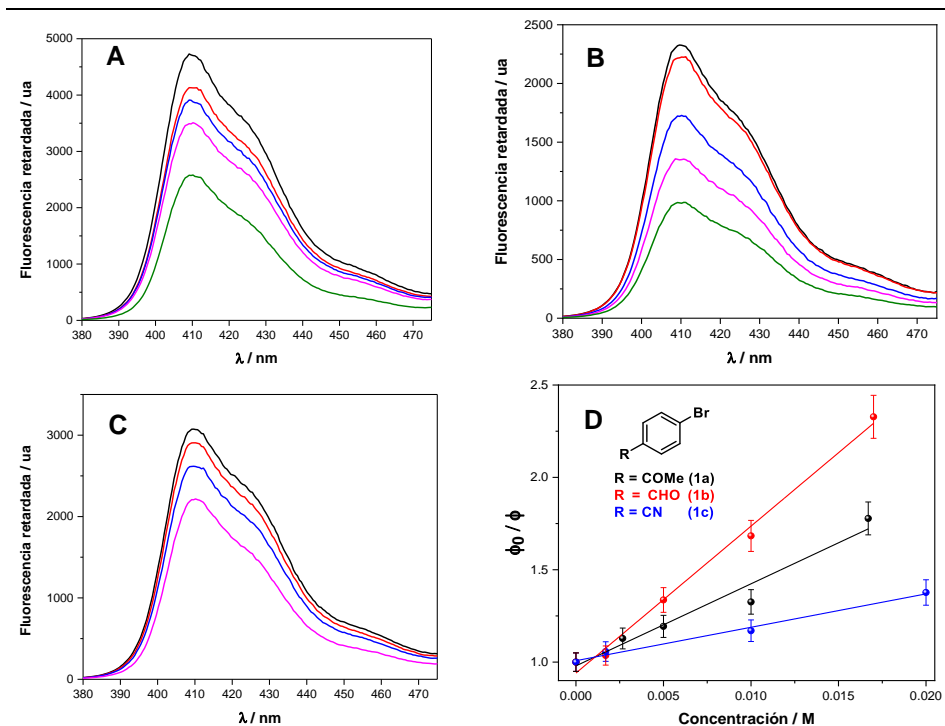


Figura 3.5. Espectros de fluorescencia retardada ($h\nu_2$) registrados 1 μ s después del pulso de láser ($\lambda_{\text{exc}} = 485 \text{ nm}$) de una mezcla compuesta por **BOPHY** (0,1 mM) y **DPA** (1 mM) en ACN/DMA (4/1 v/v), en atmósfera inerte, en presencia de cantidades crecientes de: **A:** **1a**, 0 mM (negro), 2,7 mM (rojo), 5 mM (azul), 10 mM (magenta) y 17 mM (verde); **B:** **1b**, 0 mM (negro), 2,7 mM (rojo), 5 mM (azul), 10 mM (magenta) y 17 mM (verde); **C:** **1c**, 0 mM (negro), 1,7 mM (rojo), 10 mM (azul) y 20 mM (magenta). **D:** Representación de Stern-Volmer para obtener K_{SV} y posteriormente k_q (ecuaciones 1 y 2)

Las constantes de velocidad (k_q) correspondientes a la desactivación del $^1\text{DPA}^*$ fueron calculadas aplicando la relación de Stern-Volmer⁸ (ecuación 1).

$$\phi_0/\phi = 1 + K_{SV} \cdot [C_q] \quad \text{ec. (1)}$$

Esta expresión solo se puede aplicar cuando la desactivación del estado excitado singlete ocurre mediante una única reacción. En ella, ϕ_0 y ϕ son los rendimientos cuánticos de fluorescencia en ausencia y en presencia del desactivador y $[C_q]$ es la concentración del desactivador. La pendiente de la recta (Figura 3.5D) es la constante de Stern-Volmer (K_{SV}), que corresponde al producto de la constante de desactivación (k_q) del estado excitado implicado (S_1) por el tiempo de vida del estado excitado singlete (τ_s), como se indica en la ecuación 2.

$$K_{SV} = \tau_s \cdot k_q(S_1) \quad \text{ec. (2)}$$

De esta manera, las pendientes de las rectas obtenidas por ajuste de los valores experimentales dieron lugar a unos valores de K_{SV} de 44, 79 y 18 M^{-1} para **1a**, **1b** y **1c**, respectivamente. Con estos valores y el tiempo de vida del $^1\text{DPA}^*$ ($\tau_s = 6,96 \text{ ns}$) obtenido experimentalmente (Figura 3.6), se calculó la k_q para cada caso, siendo los valores obtenidos $6,3 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (para **1a**), $1,1 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (para **1b**) y $2,6 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (para **1c**).

Estos resultados indicaron que la interacción del $^1\text{DPA}^*$ con los bromuros de arilo estaba controlada por difusión. Cabe destacar que se pudo establecer una buena correlación entre la conversión del sustrato de partida en las

⁸ A.D. McNaught, A. Wilkinson, IUPAC Compendium of Chemical Terminology, RSC, Cambridge, (1997), <http://dx.doi.org/10.1351/goldbook.S06004>

irradiaciones en estado estacionario y las medidas de desactivación de fluorescencia.

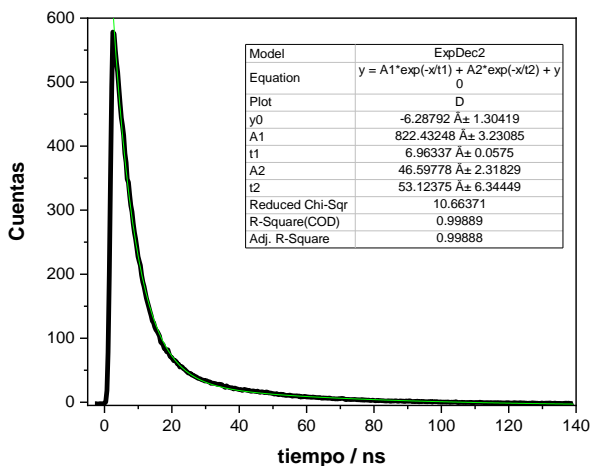
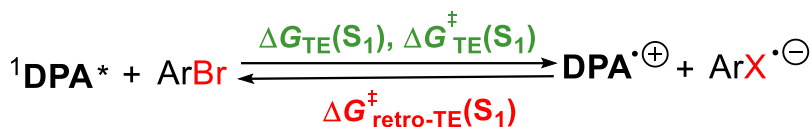
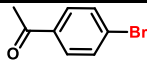
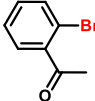
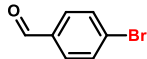
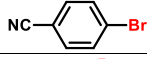

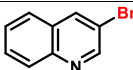


Figura 3.6. Perfil temporal de la fluorescencia ($\lambda_{exc} = 372 \text{ nm}$) de **DPA** (0,01 mM) en ACN/DMA 4/1 v/v. La línea roja indica la bondad del ajuste matemático, que proporciona el tiempo de vida de fluorescencia.

La diversidad que se encontró en la reactividad de los compuestos de partida podría estar relacionada directamente con la termodinámica y la cinética del proceso de TE. Considerando que tanto la fragmentación del enlace Ar–Br como la captura del Ar· por el exceso de heteroareño deben ser procesos muy rápidos, se asumió que el paso limitante de la reacción era la TE desde el $^1\text{DPA}^*$ al bromuro de arilo. Se determinaron computacionalmente las barreras energéticas de activación tanto de la TE como de la retro-TE (Tabla 3.2). Los valores de ΔG se correlacionan bien con los resultados experimentales.

Tabla 3.2. Datos termodinámicos (ΔG_{TE}) y cinéticos (ΔG^{\ddagger}_{TE}) para los procesos de TE y retro-TE obtenidos por cálculos computacionales basados en la teoría de la densidad funcional (DFT) recopilados de la referencia 3 de este capítulo.



Sustrato	E_{red} (V) vs SCE ^a	$\Delta G_{TE}(S_1)$ kJ/mol ^b	$\Delta G_{TE}(T_1)$ kJ/mol ^b	λ kJ/mol ^c	$\Delta G^{\ddagger}_{TE}(S_1)$ kJ/mol ^d	$\Delta G^{\ddagger}_{\text{retro-TE}}(S_1)$ kJ/mol ^d
	1,51	-16,6	102,84	24,27	0,69	16,66
	1,57	-10,9	108,57	35,29	4,36	14,83
	1,36	-0,25	88,53	22,32	0,61	30,31
	1,76	7,33	126,80	17,95	8,69	1,66
	1,69	0,76	120,24	21,03	5,63	4,90
	1,62	-5,84	113,63	12,47	0,94	6,55

^a Potenciales de reducción de los sustratos calculados por DFT; ^b valores de ΔG obtenidos mediante cálculos DFT y teniendo en cuenta que $E_{\text{red}}(\text{DPA}) = -1,38$ V vs SCE; $E_s = 3,06$ eV; $E_T = 1,81$ eV; ^c Valor de la energía nuclear de reorganización calculada según el procedimiento descrito por Nelsen et al.⁹ ^b Basándose en la teoría de Marcus¹⁰

Para demostrar que la luz jugaba un papel clave en el proceso, se llevó a cabo un experimento de “luz/oscuridad” en la reacción de acoplamiento

⁹ Nelsen, S. F.; Weaver, M. N.; Luo, Y.; Pladziewicz, J. R.; Ausman, L. K.; Jentsch, T. L.; O’Konek, J. J. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 11665.

¹⁰ Marcus, R. A. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 13–29.

entre **1b** y **2a**, usando el sistema CA-ATT en las condiciones óptimas (Figura 3.7). Se observó que la reacción progresaba de manera firme y estable durante los tiempos de irradiación con luz visible, mientras que la conversión del bromuro de arilo se estancaba abruptamente cuando la fuente de luz se apagaba. Aunque este resultado no descartaría definitivamente un mecanismo de propagación radicalario mediante una TE entre **Int A** y el bromuro de arilo, sí fue evidente que la luz era un componente totalmente necesario para la reacción. La participación de un mecanismo radicalario ya había sido excluida en la literatura para el caso de la reacción con pirroles.¹¹

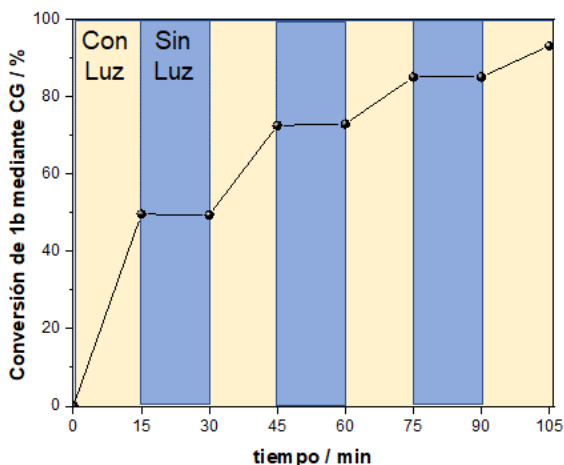


Figura 3.7. (A) Experimento “luz/oscuridad” del acoplamiento entre **1b** y **2a** fotocatalizado por CA-ATT.

Finalmente, se demostró la naturaleza bifotónica del proceso fotocatalítico rédox, al establecer su dependencia con la potencia de la fuente de luz (Figura 3.8). Para ello, se trabajó con tiempos de irradiación más cortos para

¹¹ Neumeier, M.; Sampedro, D.; Májek, M.; de la Peña O’Shea, V. A.; Jacobi von Wangelin, A.; Pérez-Ruiz, R., *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, 105.

evitar la influencia de efectos adversos que pudieran aparecer cuando se utilizan periodos de irradiación prolongados. Los rendimientos se determinaron mediante análisis por CG-FID, usando 1-dodecanitrilo como patrón interno. Claramente, se observó que cuando se incrementaba la intensidad del puntero láser desde la mitad de la óptima (I/2) a la óptima (I), la formación del producto se incrementaba en un factor de 4 (resultado de la relación entre las pendientes obtenidas por ajuste por regresión lineal en la representación del rendimiento de **3a** frente al tiempo para las dos intensidades estudiadas; dichas pendientes fueron 3,2608 y 0,78112, respectivamente, Figura 3.8), lo cual apoyaba la hipótesis de un mecanismo general de dos fotones.^{12,13,14}

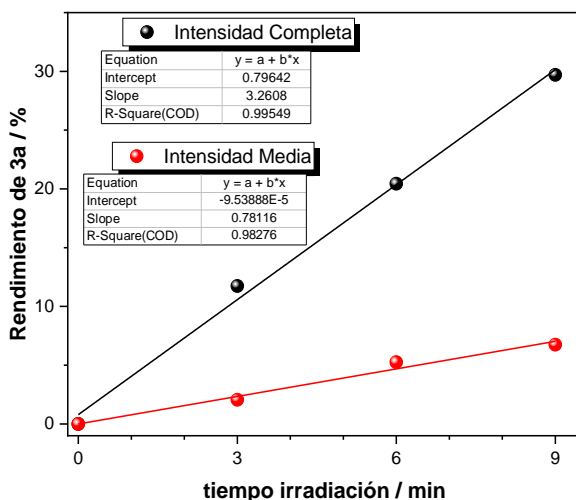


Figura 3.8. Comparación de dos reacciones con idénticas condiciones (**1a** (1 eq), **2a** (100 eq), **BOPHY** (1% mol), **DPA** (10% mol) en ACN/DMA 4/1 v/v bajo atmósfera de nitrógeno) irradiadas con el puntero láser azul con intensidad óptima (negro) y

¹² Glaser, F.; Kerzig, C.; Wenger, O. S.; *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 9922.

¹³ Chatterjee, A.; König, B.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2019**, *58*, 14289.

¹⁴ Pal, A. K.; Li, C.; Hanan, G. S.; Zysman-Colman, E.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2018**, *57*, 8027.

con la mitad de la intensidad óptima (rojo). El rendimiento de **3a** se determinó por análisis de CG.

Finalmente, se investigó la dependencia de la eficiencia de la reacción con la potencia de la fuente de irradiación. Para ello se llevó a cabo la reacción modelo (Tabla 3.1, entrada 9) con diferentes intensidades del láser, observándose una relación no lineal (Figura 3.9). La pérdida de linealidad evidenció la participación de un proceso bifotónico cuando el flujo de fotones era más alto. Aunque a mayor potencia, se podría en principio, incrementar la fotodegradación del sistema catalítico, parecía más ventajoso utilizar este sistema CA-ATT ya que no se detectó una degradación del **DPA** cuantificable después de la irradiación (ver Figuras 3.10 y 3.11).

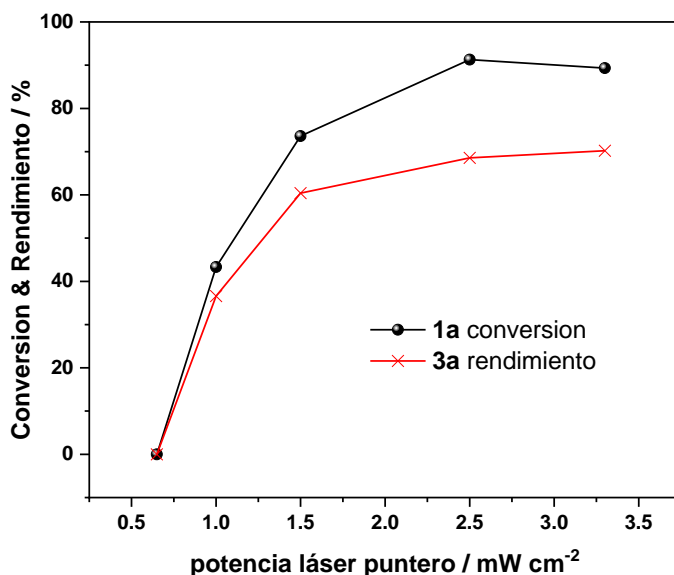
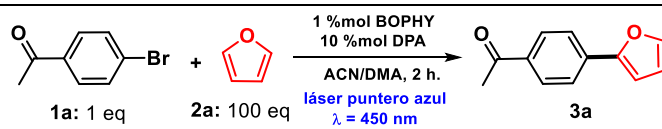
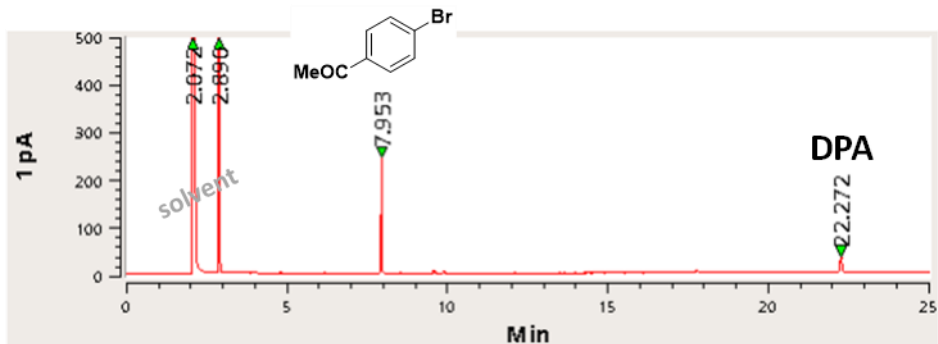
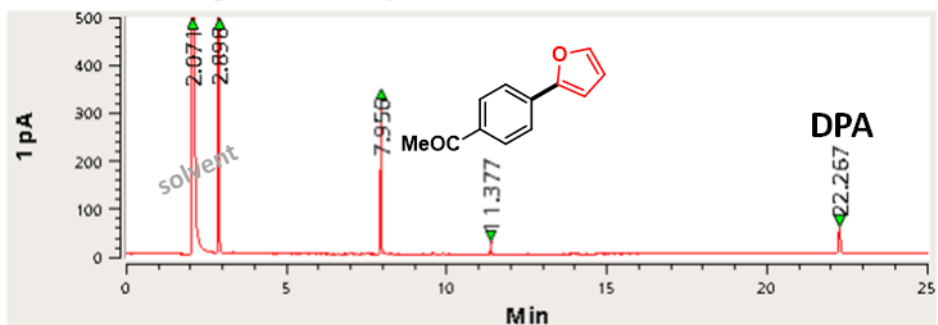


Figura 3.9. Conversión de **1a** y rendimiento de **3a** frente a intensidad de luz.

A: Cromatograma antes de la irradiación



B: Cromatograma después de la irradiación



C: Cromatograma de la acetofenona

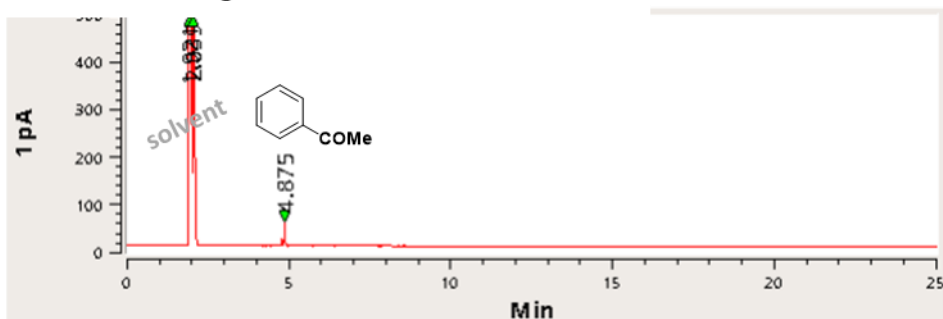


Figura 3.10. Cromatograma (CG-FID) de la irradiación de una mezcla de **1a** y **2a** en presencia de cantidades catalíticas del sistema CA-ATT (**BOPHY/DPA**) en condiciones de flujo continuo: **A:** antes de la irradiación; **B:** después de la irradiación; **C:** producto de fotorreducción (acetofenona).

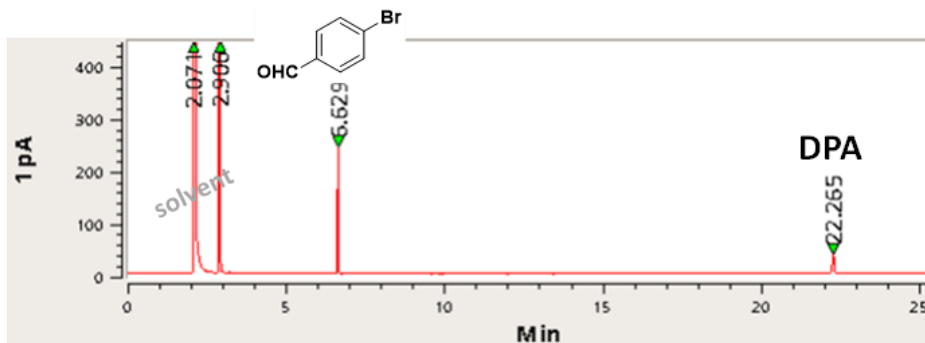
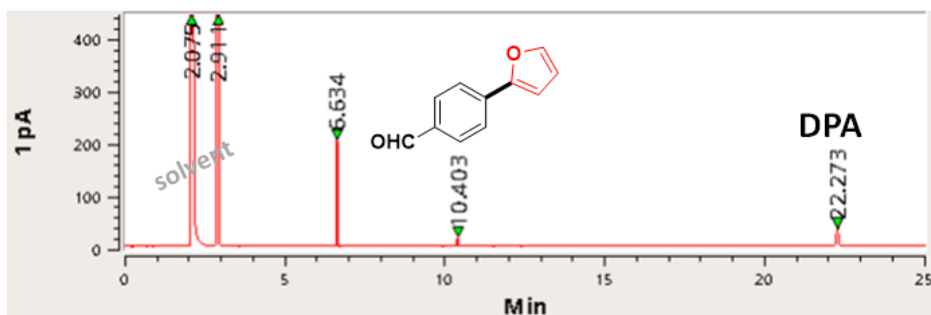
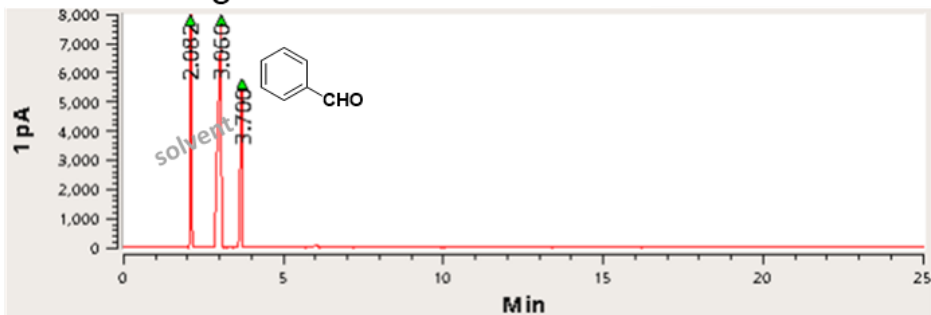
A: Cromatograma antes de la irradiación**B: Cromatograma después de la irradiación****C: Cromatograma del benzaldehído**

Figura 3.11. Cromatograma (CG-FID) de la irradiación de una mezcla de **1b** y **2a** en presencia de cantidades catalíticas del sistema ATT (**BOPHY/DPA**) en condiciones de flujo continuo: **A:** antes de la irradiación; **B:** Después de la irradiación; **C:** Cromatograma (CG) del producto de fotorreducción (benzaldehído).

3.6. Escalado

El escalado en transformaciones fotoquímicas mediante el simple aumento del recipiente de reacción (típicamente observado en las reacciones térmicas en el laboratorio) no parece ser un método efectivo, posiblemente debido a la atenuación de la penetración de la luz. Para solucionar este problema, se han desarrollado dispositivos fotoquímicos de flujo continuo para el escalado de diversos procesos.^{15,16,17,18} Motivados por la idea de que la fotocatalisis redox por CA-ATT podría aplicarse con éxito a escala de gramos, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento entre **1a** (o **1b**) con **2a** en presencia del sistema CA-ATT en condiciones de flujo continuo (Figura 3.12).

¹⁵ Graham, M. A.; Noonan, G.; Cherryman, J. H.; Douglas, J. J.; Gonzalez, M.; Jackson, L. V.; Leslie, K.; Liu, Z.; McKinney, D.; Munday, R. H.; Parsons, C. D.; Whittaker, D. T. E.; Zhang, E.; and Zhang, J; *Org. Process Res. Dev.*, **2021**, 25, 57.

¹⁶ Brown, M.; Aljarah, M.; Asiki, H.; Leung, L. M. H.; Smithen, D. A.; Miller, N; Nemeth, G.; Davies, L.; Niculescu-Duvaz, D.; Zambon, A.; Springer, C.; *Org. Process Res. Dev.*; **2021**, 25, 148.

¹⁷ Lévesque, F.; Di Maso, M. J.; Narsimhan, K.; Wismer, M. K.; Naber, J. R.; *Org. Process Res. Dev.*; **2020**, 24, 2935.

¹⁸ Sambiago, C.; Noël, T.; *Trends Chem.*; **2020**, 2, 92 e) Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T.; *Chem. Rev.*; **2016**, 116, 10271.

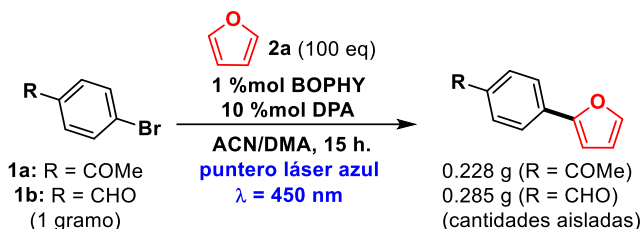
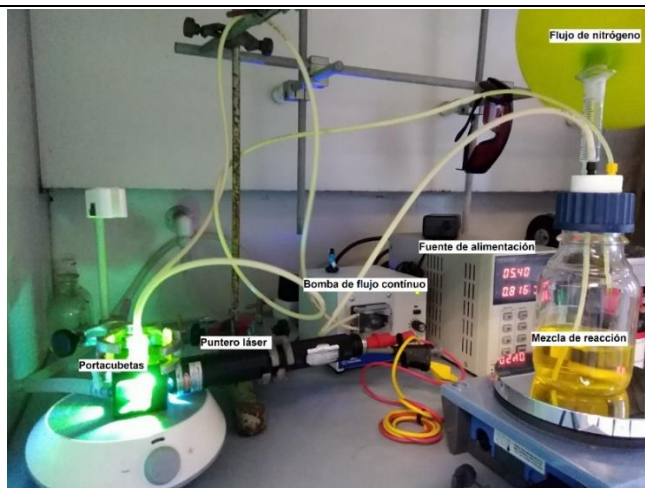


Figura 3.12. Montaje de las irradiaciones para el escalado de la reacción optimizada, mostrando las diferentes secciones y componentes.

Así, la mezcla de reacción, que estaba en un frasco de vidrio, se hizo pasar por una cubeta de cuarzo situada en un portacubetas (provisto de agitación continua y con refrigeración constante a 20 °C), mediante una bomba de flujo continuo y a través de tubos de polipropileno (de diámetro 1,6 mm). La cubeta se irradió con el puntero láser como fuente de luz visible ($\lambda_{exc} = (445 \pm 10) \text{ nm}$). De este modo, no solo se obtuvieron cientos de miligramos de los productos **3a** y **3b**, sino que además la selectividad del proceso resultó ser de un 100% (los cromatogramas fueron coincidentes con los de las Figuras 3.10 y 3.11)

3.7. Conclusiones

En resumen, se ha demostrado que se puede conseguir la arilación de furanos o tiofenos mediante reacciones de acoplamiento C-C utilizando un sistema fotocatalizador bimolecular **BOPHY/DPA** basado en tecnología de la CA-ATT. La reacción es aplicable a un amplio rango de productos sintetizables a partir de haluros de arilo y furanos o tiofenos con un número aceptable de grupos funcionales. El potencial de esta estrategia sintética se basa en la ventaja de usar sustratos fácilmente accesibles (comerciales), catalizadores libres de metales, no necesitar aditivos, utilizar luz visible y tiempos cortos de reacción. Mediante la técnica de fotólisis de destello láser, se ha observado que la fluorescencia retardada ($h\nu_2$) del **DPA** (que tiene lugar a partir de un singlete alto en energía) está directamente implicada en la arilación de haluros de arilo. Finalmente, la naturaleza bifotónica de esta reacción se pone de manifiesto en su dependencia con la fuente de energía. Esta tecnología puede ser potencialmente aplicada en objetivos sintéticos futuros de compuestos de alto valor en la industria farmacéutica, agroquímica, etc.

3.8. Experimental

Las técnicas de caracterización y espectroscópicas utilizadas en este capítulo se detallan en el capítulo 7.

3.8.1. Procedimiento general para la arilación de furanos y tiofenos

En una cubeta de cuarzo de 4mL se introdujeron ACN (2,4 mL) y DMA (0,6 mL) y a continuación se añadió haluro de arilo (30 μmol , 0,01 M, 1,0 eq), **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μmol , 10^{-4} M, 0,01 eq), **DPA** (1 mg, 3 μmol , 10^{-3} M, 0,1 eq) y 1-dodecanenitrilo (6,5 μL , 0,01 M, 1 eq). La mezcla se mantuvo en agitación. La cubeta se selló con un septum y se dispuso en un soporte con

refrigeración de agua para mantener una temperatura de ca. 20 °C. La mezcla se purgó primero con un flujo de nitrógeno durante 10 min y posteriormente se añadieron el furano (220 μL , 100 eq) o el tiofeno ((220 μL 120 eq). El sistema se mantuvo en atmosfera de nitrógeno durante el tiempo de irradiación. Con este protocolo se evitaron pérdidas del agente de captura debido a su bajo punto de ebullición. Las irradiaciones se realizaron utilizando un puntero láser de diodo azul con una potencia real de 2000 mW ($\lambda_{\text{exc}} = (445 \pm 10)$ nm, diámetro del haz de 10 mm) que se adquirió de ®TorLaser. Para más información acerca de la fuente de irradiación, ver el capítulo 7I. En la Figura 3.13 se muestra el “set-up” al completo.

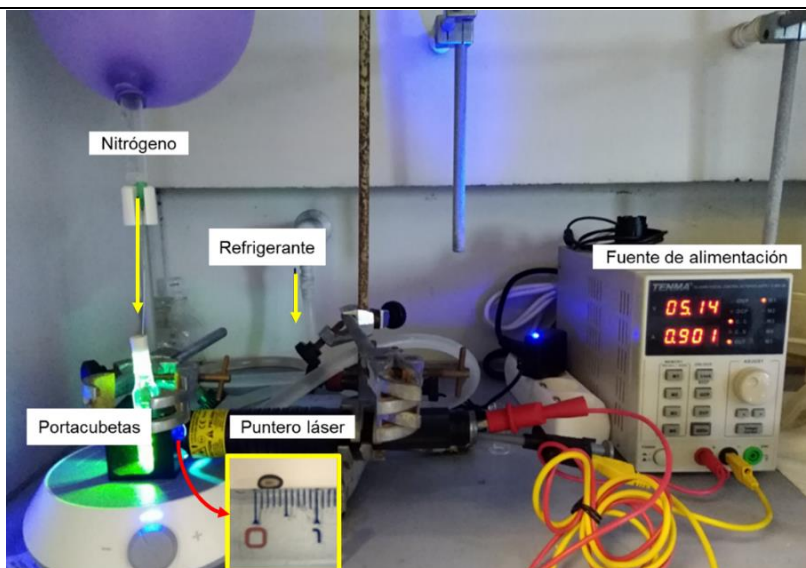


Figura 3.13. Montaje utilizado en las irradiaciones realizadas en este capítulo, señalando las diferentes secciones y componentes. Las flechas amarillas indican la dirección del flujo de gas o líquido. La flecha roja señala la fotografía insertada del haz del puntero láser con una potencia real de 2000 mW ($\lambda_{\text{exc}} = (445 \pm 10)$ nm), con un diámetro del haz de 5 mm \times 3 mm, intensidad de 1,64 mJ/cm²) el cual fue adquirido a ®TorLaser.

La reacción fue monitorizada mediante el análisis por CG con un detector FID. Para aislar el producto, se añadieron 10 mL de agua y la fase acuosa

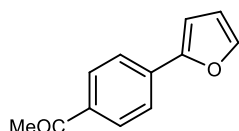
fue extraída con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con sulfato magnésico y fueron filtradas y concentradas a vacío. El crudo del producto fue purificado mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), usando ACN/H₂O (80/20 v/v) como eluyente.

3.8.2. Experimento de “luz/oscuridad”

En una cubeta de 4mL con agitación magnética, se introdujo una mezcla de ACN (2,4 mL) y DMA (0,6 mL) a la que se había añadido 4-bromobenzaldehído **1b** (5,5 mg, 30 μmol, 0,01 M, 1,0 eq), **BOPHY** (0,17 mg, 0.3 μmol, 10⁻⁴ M, 0,01 eq), **DPA** (1 mg, 3 μmol, 10⁻³ M, 0,1 eq) y 1-dodecanenitrilo (6,5 μL, 0,01 M, 1 eq). La cubeta se selló y se dispuso en un soporte de cubetas con refrigeración para mantener una temperatura constante (20 °C). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min y se añadió entonces el furano **2a** (220 μL, 100 eq). La reacción se irradió alternativamente con un puntero láser de diodos y se mantuvo en oscuridad en intervalos de 15 minutos. Se fueron recogiendo alícuotas antes y después de cada intervalo y se diluyeron con ACN. La conversión del producto de partida se determinó por CG-FID, utilizando el 1-dodecanonitrilo como patrón interno.

3.8.3. Caracterización de los compuestos

1-[4-(Furan-2-il)fenil]etanona (**3a**)



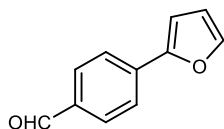
Siguiendo el procedimiento general descrito en 3.8.1, el compuesto se obtuvo usando 4-bromoacetofenona **1a** (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y furano **2a** (220 μL, 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 2 horas, obteniendo un 70 % de rendimiento

según GC y un 55 % de rendimiento de producto aislado. La conversión de **1a** fue del 90 %, con una selectividad del 78 %.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,97 (d, 2H, *J* = 8, 4 Hz), 7,76 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,53 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz), 6,80 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz), 6,52 (dd, 1H, *J* = 1,7, 3,4 Hz), 2,61 (3H, s); **RMN-¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 197,3, 152,8, 143,2, 135,5, 134,8, 128,9, 123,5, 112,0, 107,4, 26,5 ppm; **EMAR** (ESI): *m/z* M+H⁺ = calculada para C₁₂H₁₁O₂: 187,0759; encontrada: 187,0755.

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos. (ver: *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 8, 1727)

Procedimiento de escalado: 4-bromoacetofenona **1a** (1 g, 5 mmol, 1,0 eq), furano **2a** (36 mL, 500 mmol, 100 eq), **DPA** (165 mg, 0,5 mmol, 0,1 eq), **BOPHY** (29,5 mg, 0,05 mmol, 0,01 eq) y 50 mL de ACN/DMA (4/1 v/v) se colocaron en un matraz sellado de 100 mL con una barra magnética agitadora. La tapa de sellado del matraz contenía cuatro puertos de conexión que permitieron que la reacción se llevara a cabo bajo una atmósfera constante de N₂ y llevara la mezcla a un flujo continuo. La mezcla de reacción se irradió durante 15 horas con un puntero láser de diodo externo ($\lambda_{\text{exc}} = (445 \pm 10) \text{ nm}$) a través de una cara de la cubeta. Para aislar el producto, tras la irradiación se añadió agua (25 mL) al crudo de reacción y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexano: acetato de etilo (de 99/01 a 80/20 v/v) como eluyente, obteniendo 228 mg de **3a** como un sólido amarillo pálido.

4-(Furan-2-il)benzaldehído (3b)

Siguiendo el procedimiento general descrito en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromobenzaldehído **1b** (5,6 mg, 30 μ mol, 1,0 eq) como haluro de arilo y furano (220 μ L, 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 2 horas, obteniendo un 75 % de rendimiento según GC y un 60 % de rendimiento de producto aislado. La conversión de **1b** fue del 92 %, con una selectividad del 82 %

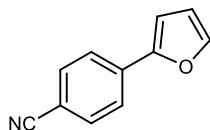
RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 9,90 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, J = 8, 3Hz, 2H), 7,89-7,87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,61-6,60 (m, 1H);
RMN-¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ 191,6, 152,6, 143,6, 136,1, 134,9, 130,4, 123,9, 112,2, 108,1.

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 973).

Procedimiento de escalado: El reactivo 4-bromobenzaldehído **1b** (1 g, 5 mmol, 1,0 eq), furano **2a** (39 mL, 540 mmol, 100 eq), **DPA** (178 mg, 0,54 mmol, 0,1 eq), **BOPHY** (21,8 mg, 0,054 mmol, 0,01 eq) y 50 mL de ACN/DMA (4/1 v/v) se colocaron en un matraz sellado de 100 mL con una barra magnética agitadora. La tapa de sellado del matraz contenía cuatro puertos de conexión que permitieron que la reacción se llevara a cabo bajo una atmósfera constante de N₂ y llevara la mezcla a un flujo continuo. La mezcla de reacción se irradió durante 15 horas con un puntero láser de diodo externo (λ_{exc} = (445 \pm 10) nm) a través de una cara de la cubeta. Para fines de aislamiento, tras la irradiación se añadió agua (25 mL) al crudo de reacción y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 \times 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente en un

rotavapor. El crudo obtenido de este modo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexano:acetato de etilo (de 99/01 a 80/20 v/v) como eluyente, obteniendo 285 mg de **3b** como un sólido amarillo pálido.

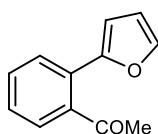
4-(Furan-2-il)benzonitrilo (**3c**)



Siguiendo el procedimiento general descrito en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromobenzonitrilo **1c** (5,5 mg, 30 μ mol, 1,0 eq) como haluro de arilo y furano **2a** (220 μ L, 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 2 horas, obteniendo un rendimiento del 25 % según análisis por CG. La conversión de **1c** fue del 25 %, con una selectividad del 100 %.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,53 (1 H, dd, J = 3,4, 1,7 Hz), 6,81 (1 H, d, J = 3,6 Hz), 7,54 (1 H, d, J = 3,6 Hz), 7,67 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,74 (2 H, d, J = 8,2 Hz); **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃): δ 151.9, 143.6, 134.5, 132.5, 123.8, 118.9, 112.2, 110.1, 108.1 ppm; **EMAR** (ESI): m/z M+H⁺ = calculada para C₁₁H₈NO: 170,0606; encontrada: 170,0608.

1-(2-(Furan-2-il)fenil)etanona (**3d**)

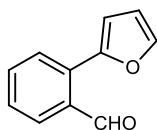


Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 2-bromoacetofenona (5,6 mg, 30 μ mol, 1,0 eq) como haluro de arilo y furano **2a** (220 μ L, 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 2 horas, obteniendo un rendimiento de **3d** del 22 % según análisis por CG y del 15 % como producto aislado. La conversión de la 2-bromoacetofenona fue del 60 %, con una selectividad del 37 %.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,59-7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,35 (m, 4H), 6,59 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 204,83, 152,50, 143,30, 130,45, 128,23, 127,81, 127,27, 112,11, 108,55, 29,98 ppm; **EMAR** (ESI): *m/z* M+H⁺ = calculado para C₁₂H₁₀O₂: 187,0754; encontrada: 187,0751.

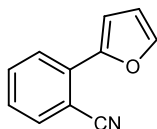
2-(Furan-2-il)benzaldehído (3e)



Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 2-bromobenzaldehído (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y furano (220 μL, 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 2 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 66 %. La conversión de 2-bromoabenzaldehído fue del 79 % con una selectividad del 84 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,26 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,55 (m, 3H), 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 1H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃): δ 192,7, 151,6, 145,1, 134,3, 133,7, 133,6, 129,0, 128,8, 128,3, 117,9, 112,6, 111,9. **EMAR** (ESI): *m/z* M+H⁺ = calculada para C₁₁H₈O₂: 173,0597; encontrada: 173,0587.

2-(Furan-2-il)benzonitrilo (3f)



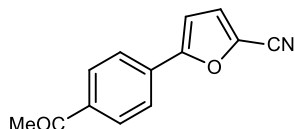
Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 2-bromobenzonitrilo (5,5 mg, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y furano (220 μL, 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del

47 %. La conversión de 2-bromobenzonitrilo fue del 47 % con una selectividad del 100 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,91-7,89 (1H), 7,71-7,69 (1H), 7,64-7,60 (1H), 7,57 (1H), 7,35-7,32 (1H), 6,56 (1H).

Este producto está comercialmente disponible y los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 247).

2-(4-Acetilfenil)furan-5-carbonitrilo (3g)

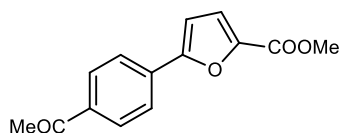


Seguendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromoacetofenona **1a** (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y 2-furanonitrilo (258 μL, 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 2 horas, obteniendo un 32 % de rendimiento de GC y un 25 % de rendimiento aislado. La conversión de **1a** fue del 84 % con una selectividad del 36 %.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,03 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,81 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,21 (1 H, d, *J* = 3,6 Hz), 6,87 (1 H, d, *J* = 3,6 Hz), 2,64 (3 H, s).

Este producto está comercialmente disponible y los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *New J. Chem.* **2015**, 39, 5171).

Metil 5-(4-acetilfenil)furan-2-carboxilato (3h)

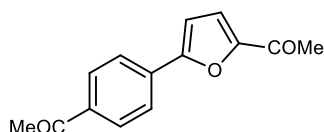


Seguendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromoacetofenona **1a** (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y furan-2-carboxilato de metilo (320 μL, 3 mmol, 100

eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 2 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 47 %. La conversión de 1a fue del 83% con una selectividad del 57%. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,0 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,63 (s, 3 H). **RMN-¹³C** (CD₃CN, 101 MHz): δ 186,08, 166,02, 155,76, 155,74, 151,99, 132,73, 129,73, 124,23, 118,81, 108,79, 51,9, 25,62; **EMAR** (ESI): *m/z* M+H⁺ = calculada para C₁₄H₁₂O₄: 245,0808; encontrada: 245,0805.

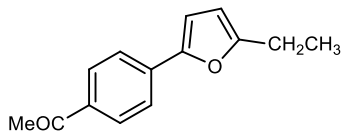
1-(4-(5-Acetilfuran-2-il)fenil)etanona (3i)



Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromoacetofenona 1a (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y 2-acetilfurano (300 μL, 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 2 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 50%. La conversión de 1a fue del 83% con una selectividad del 57%. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo por HPLC.

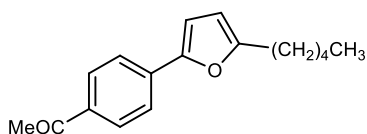
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,52 (s, 3 H). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 197,3, 186,5, 156,1, 152,5, 136,9, 133,3, 128,9, 124,9, 119,3, 109,4, 26,7, 26,1 ppm; **EMAR** (ESI): *m/z* M+H⁺ = calculada para C₁₄H₁₃O₃: 229,0859; encontrada: 229,0854.

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *Org. Lett.* **2012**, 14, 21, 5534).

1-(4-(5-Etilfuran-2-il)fenil)etanona (3j)

Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromoacetofenona **1a** (5,6 mg, 30 μ mol, 1,0 eq) como haluro de arilo y 2-etilfuran (316 μ L, 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 2 horas, obteniendo un 50 % de rendimiento de GC y un 45 % de rendimiento aislado. La conversión de **1a** fue del 81% con una selectividad del 62%.

RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 7,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 2,76-2,70 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,29-1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). **RMN-¹³C** (CD₃CN, 101 MHz): δ 198,1, 148,9, 145,6, 136,2, 135,9, 129,9, 123,8, 109,8, 107,9, 26,9, 22,1, 12,4; **EMAR** (ESI): m/z $M+H^+$ = calculada para C₁₄H₁₄O₃: 215,1067; encontrada: 215,1062.

1-(4-(5-Pentilfuran-2-il)fenil)etanona (3k)

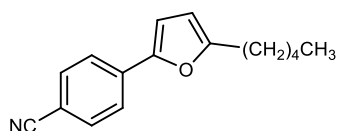
Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromoacetofenona **1a** (5,6 mg, 30 μ mol, 1,0 eq) como haluro de arilo y 2-pentilfuran (467 μ L, 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 2 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 38%. La conversión de **1a** fue del 73% con una selectividad del 53%. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H),

2,60 (s, 3H), 1,70 (q, $J = 2,5$ Hz, 2H), 1,37 (q, $J = 3,7$ Hz, 4H), 0,91 (m, 3H).

RMN-¹³C (CD₃CN, 101 MHz): δ 198,1, 159,1, 149,8, 136,2, 129,9, 123,8, 122,1, 109,8, 108,7, 32,0, 28,6, 28,4, 26,7, 23,0, 14,2. **EMAR** (ESI): m/z $M+H^+$ = calculada para C₁₇H₂₀O₂: 257,1532; encontrada: 257,1544.

4-(5-Pentilfuran-2-il)benzonitrilo (3l)



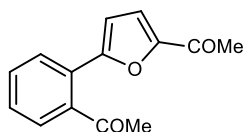
Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromobenzonitrilo **1c** (5,5 mg, 30 μ mol, 1,0 eq)

como haluro de arilo y 2-pentilfuranol (467 μ L, 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 2 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 20 %.

La conversión de **1c** fue del 20 % con una selectividad del 100 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 2,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,70 – 1,56 (m, 2H), 1,49 – 1,20 (m, 4H), 0,83 (m, 3H); **EMAR** (ESI): m/z $M+H^+$ = calculada para C₁₆H₁₇NO: 240,1383, encontrada: 240,1384.

1-(2-(5-Acetilfuran-2-il)fenil)etanona (3m)



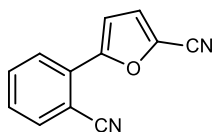
Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 2-bromoacetofenona (5,6 mg, 30 μ mol, 1,0 eq) como

haluro de arilo y 2-acetilfuranol (300 μ L, 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 23%. La conversión de 2-bromoacetofenona fue del

50 % con una selectividad del 46 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,74-7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CDCl₃): δ 197,42, 186,97, 156,31, 153,54, 131,46, 130,39, 129,38, 128,22, 124,76, 122,52, 120,07, 111,29, 30,40, 29,99 ppm; **EMAR** (ESI): *m/z* M+H⁺ = calculada para C₁₄H₁₂O₃: 229,0859; encontrada: 229,0855.

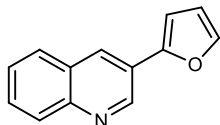
5-(2-Cianofenil)furan-2-carbonitrilo (3n)



Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 2-bromobenzonitrilo (5,5 mg, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y 2-furonitrilo (258 μL, 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 23%. La conversión de 2-bromobenzonitrilo fue del 23 % con una selectividad del 100 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 7,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H).

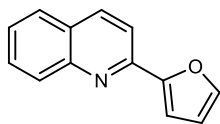
Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *Green Chem.* **2009**, *11*, 1832).

3-(Furan-2-il)quinolina (3o)

Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 3-bromoquinolina (4,2 μL , 30 μmol , 1,0 eq) como haluro de arilo y furano (220 μL , 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 2 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 35 %. La conversión de 3-bromoquinolina fue del 44 % con una selectividad del 80 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,71–7,69 (m, 2H), 7,56–7,53 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,57–6,55 (m, 1H).

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 18, 3255).

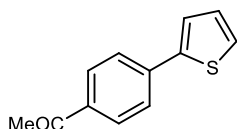
2-(Furan-2-il)quinolina (3p)

Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 2-bromoquinolina (4,2 μL , 30 μmol , 1,0 eq) como haluro de arilo y furano (220 μL , 3 mmol, 100 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 2 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 30%. La conversión de 2-bromoquinolina fue del 38 % con una selectividad del 80 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN- ^1H (CD_3CN , 400 MHz): δ 8,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,93 – 7,87 (m, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,72 – 6,61 (m, 1H).

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9778).

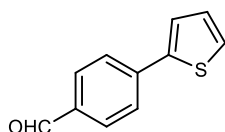
1-(4-Tiofen-2-il-fenil)etanona (**5a**)



Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromoacetofenona **1a** (5,6 mg, 30 μ mol, 1,0 eq) como haluro de arilo y tiofeno (284 μ L, 3,2 mmol, 120 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 47 %. La conversión de **1a** fue del 61% con una selectividad del 47%. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,96 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 4,8, 3,6 Hz), 2,60 (3H, s); **RMN-¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 197,5, 143,1, 138,9, 135,9, 129,3, 128,5, 126,6, 125,8, 124,8, 26,7 ppm; **EMAR** (ESI): m/z M+H⁺ = calculada para C₁₂H₁₁OS: 203,0531; encontrada: 203,0533.

4-(Tiofen-2-il)benzaldehído (**5b**)

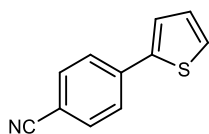


Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromobenzaldehído **1b** (5,6 mg, 30 μ mol, 1,0 eq) como haluro de arilo y tiofeno (284 μ L, 3,2 mmol, 120 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de 37% de GC de producto amarillo pálido. La conversión de **1b** fue del 80 % con una selectividad del 47 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 9,99 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (dd, *J* = 3,7 Hz, 1,5 Hz 1H), 7,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1,5Hz, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H).

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *Eur. J. Inorg. Chem*, **2010**, 19, 2998).

4-(Tiofen-2-il)benzonitrilo (5c)



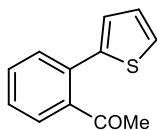
Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromobenzonitrilo **1c** (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y tiofeno (284 μL, 3,2 mmol, 120 eq) como agente de captura. La

mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 26 %. La conversión de **1c** fue del 26 % con una selectividad del 100 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo por HPLC.

RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H).

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *Chem. Comm.* **2011**, 47, 1872).

1-(2-(Tiofen-2-il)fenil)etanona (5d)



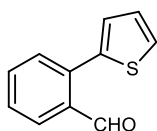
Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 2-bromoacetofenona (4,13 μL, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y tiofeno (284 μL,

3,2 mmol, 120 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 23%. La conversión

de 2-bromoacetofenona fue del 92 % con una selectividad del 25 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo por HPLC.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,48-7,47 (m, 3H,), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 1H), 7,0-7,01 (m, 1H), 2,14 (s, 3H). **EMAR** (ESI): m/z M+H⁺ = calculada para C₁₂H₁₀OS: 203,0525, encontrada: 203,0526.

2-(Tiofen-2-il)benzaldehído (5e)

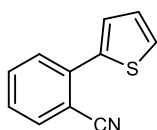


Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 2-bromobenzaldehído (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y tiofeno (284 μL, 3,2 mmol, 120 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 40%. La conversión de 2-bromoacetofenona fue del 92 % con una selectividad del 44 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 10,19 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 – 7,45 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H).

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *Org. Lett.* **2011**, 13, 5020).

2-(Tiofen-2-il)benzonitrilo (5f)



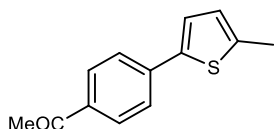
Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromobenzonitrilo (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y tiofeno (284 μL, 3,2 mmol, 120 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 32%. La conversión de 2-bromobenzonitrilo fue del 40 % con una selectividad del 80 %. La

purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 7,82 (dt, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,59 (dd, *J* = 4,2, 2,8 Hz, 2H), 7,49 (dt, *J* = 7,8, 4,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 5,1, 3,7 Hz, 1H).

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *Angew. Chem. Int.* **2009**, 48, 6731).

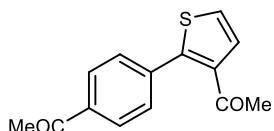
1-(4-(5-Metiltiofen-2-il)fenil)etanona (5g)



Seguendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromoacetofenona **1a** (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq.) como haluro de arilo y 2-metiltiofeno (363 μL, 3,2 mmol, 120 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 28%. La conversión de 1a fue del 73 % con una selectividad del 39 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo por HPLC.

RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,95 – 6,68 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3644).

1-(3-(4-Acetilfenil)tiofen-2-il)etanona (5h)

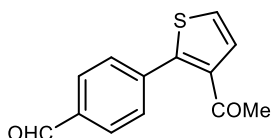


Seguendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromoacetofenona **1a** (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y 3-acetiltiofeno (454 mg, 3,2 mmol, 120 eq) como

agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento del 46%. La conversión de 1a fue del 74% con una selectividad del 63%. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)); **RMN-¹³C** (CD₃CN, 101 MHz): δ 198,43, 195,25, 148,16, 139,33, 137,97, 130,83, 130,60, 129,10, 126,77, 30,32, 27,06. **EMAR** (ESI): *m/z* M+H⁺ = calculada para C₁₄H₁₂O₂S: 245,0631; encontrada: 245,0633.

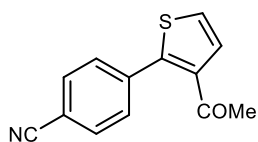
4-(2-Acetiltiofen-3-il)benzaldehído (5i)



Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromobenzaldehído **1b** (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y 3-acetiltiofeno (454 mg, 3,2 mmol, 120 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 43%. La conversión de 1b fue del 74 % con una selectividad del 63 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

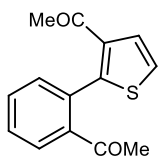
RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 9,97 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H).

EMAR (ESI): *m/z* M+H⁺ = calculada para C₁₃H₁₀O₂S: 231,0474, encontrada: 231,0477.

4-(2-Acetiltiofen-3-il)benzonitrilo (5j)

Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 4-bromobenzonitrilo **1c** (5,6 mg, 30 μ mol, 1,0 eq) como haluro de arilo y 3-acetiltiofeno (454 mg, 3,2 mmol, 120 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 18%. La conversión de **1c** fue del 18 % con una selectividad del 100 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

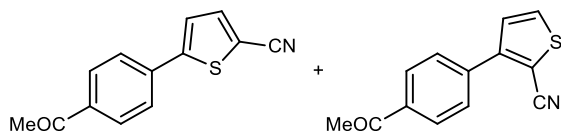
RMN-¹H (CD_3Cl , 400 MHz): δ 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 3H), 7,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,54 (s, 5H). **EMAR** (ESI): m/z $M+H^+$ = calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NOS}$: 228,0478, encontrada: 228,0476.

1-(2-(2-Acetilfenil)tiofen-3-il)etanona (5k)

Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 2-bromoacetofenona (4,13 μ L, 30 μ mol, 1,0 eq) como haluro de arilo y 3-acetiltiofeno (454 mg, 3,2 mmol, 120 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 17%. La conversión de 2-bromoacetofenona fue del 78 % con una selectividad del 22 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CD_3CN , 400 MHz): δ 8,04 (dd, $J = 2,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,82 – 7,63 (m, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,18 (dd, $J = 2,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). **EMAR** (ESI): m/z $M+H^+$ = calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$: 245,0631, encontrada: 245,0635.

5-(4-Acetilfenil)tiofen-2-carbonitrilo (5I) 3-(4-acetilfenil)tiofen-2-carbonitrilo (5I')



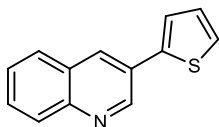
Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo

utilizando 4-bromoacetofenona **1a** (5,6 mg, 30 μ mol, 1,0 eq) como haluro de arilo y 2-cianotiofeno (333 μ L, 3,2 mmol, 120 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 41 %. La conversión de **1a** fue del 57 % con una selectividad del 41 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz): (**5c**) δ 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H); (**5c'**) δ 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H). **RMN-¹³C** (CD₃CN, 101 MHz): δ (**5c**) 201,8, 151,2, 140,9, 138,0, 137,4, 129,2, 128,2, 124,5, 116,0, 112,5, 29,9; (**5c'**) 200,3, 151,2, 138,6, 136,8, 136,5, 129,5, 126,6, 124,7, 113,9, 110,8, 29,9. **EMAR** (ESI): m/z M+H⁺ = calculada para C₁₃H₉NOS: 228,0478; encontrada: 228,0479.

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *Chem. Sus. Chem.* **2008**, 1, 404).

3-(Tiofen-2-il)quinolina (5m)



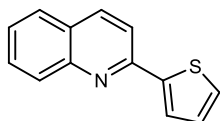
Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 3-bromoquinolina (4,13 μ L, 30 μ mol, 1,0 eq) como haluro de arilo y 3-

acetiltiofeno (454 mg, 3,2 mmol, 120 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 31 %. La conversión de 3-bromoquinolina fue del 50 % con una selectividad del 62 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 9,24 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J_1 = 5,1$, $J_2 = 3,6$ Hz, 1H).

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *Tetrahedron*, **2011**, 67, 7090).

2-(Tiofen-2-il)quinolina (5n)



Siguiendo el procedimiento general presentado en 3.8.1, el compuesto se obtuvo utilizando 2-bromoquinolina (4,13 μL, 30 μmol, 1,0 eq) como haluro de arilo y 3-acetiltiofeno (454 mg, 3,2 mmol, 120 eq) como agente de captura. La mezcla de reacción se irradió durante 3 horas, obteniendo un rendimiento de GC del 29%. La conversión de 3-bromoquinolina fue del 44 % con una selectividad del 66 %. La purificación del compuesto para la caracterización se llevó a cabo mediante HPLC.

RMN-¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 8,29 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,7$, 4,9 Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,27 – 7,15 (m, 1H).

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4592).

CAPITULO 4

FORMACIÓN DE TRIARILETILENOS MEDIANTE CA-ATT

Francisco Ganes-Portolés, Rosella Greco, Judit Oliver-Meseguer, Jorge Castellanos-Soriano, M. Consuelo Jiménez, Miguel López-Haro, Juan Carlos Hernández-Garrido, Mercedes Boronat, Raúl Pérez-Ruiz*, Antonio Leyva-Pérez*.

Regioirregular and Catalytic Mizoroki-Heck Reactions.

Nature Catalysis **2021**, *4*, 293-303.

DOI: 10.1038/s41929-021-00592-3

4.1. Estado del arte y objetivo

La síntesis de triariletilenos (TAEs) ha atraído un interés considerable en el campo de la Química Orgánica¹ debido a sus propiedades únicas, dando lugar a un amplio abanico de sustratos que va desde moléculas bioactivas hasta materiales funcionales. Por ejemplo, el tamoxifeno² o su análogo, el toremifeno,³ se utilizan habitualmente para el tratamiento del cáncer de mama, o algunos TAEs sustituidos que exhiben emisión inducida por agregación se han usado para la preparación de OLEDs (Organic Light Emitting Diodes).⁴

Uno de los métodos sintéticos para la obtención de TAEs es la reacción de Mizoroki-Heck, la cual implica el acoplamiento de 1,2- o 1,1-alquenos disustituidos con haluros de arilo (Figura 4.1).⁵ Este proceso es uno de los más atractivos, ya que no requiere de una activación previa de la olefina.

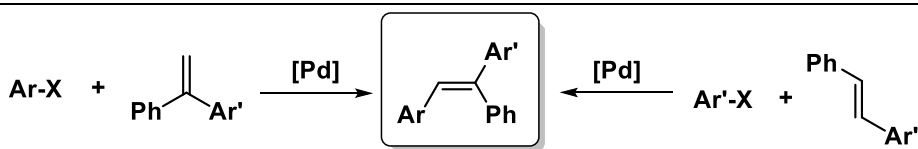


Figura 4.1. Acoplamiento Mizoroki-Heck mediante catálisis metálica

¹ Algunos ejemplos: a) McMurry, J. E.; *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 405. b) Ladipo, F. T.; *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 965. c) Pathe, G. K.; Konduru, N. K.; Parveen, I.; Ahmed, N.; *RSC Adv.* **2015**, *5*, 83512. d) Kaur, G.; Mahajan, M. K.; Pandey, P. S.; Ramisetty, S. R.; Sharma, A. K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1963. e) Dorel, R.; Echavarren, A. M.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028.

² Kasiotis, K. M.; Haroutounian, S. A.; *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 335.

³ Vogel, C. L.; Johnston, M. A.; Capers, C.; Braccia, D.; *Clin. Breast Cancer*, **2014**, *14*, 1.

⁴ Itami, K.; Ohashi, Y.; Yoshida, J.-I.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2778; Sajima, T.; Nagamura, T.; Okawara, T.; Takehara, K.; *Sci. Adv. Mater.* **2015**, *7*, 981; b) Wettach, H.; Jester, S. S.; Colsmann, A.; Lemmer, U.; Rehmann, N.; Meerholz, K.; Höger, S.; *Synth. Met.* **2010**, *160*, 691.

⁵ a) Mc Cartney, D.; Guiry, P. J.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5122. b) Yu, L.; Huang, Y.; Wei, Z.; Ding, Y.; Su, C.; Xu, Q.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8677. c) Lee, D.-H.; Taher, A.; Hossain, S.; Jin, M.-J.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5540. d) Liu, P.; Pan, Y.-M.; Hua, K.; Huang, X.-C.; Liang, Y.; Wang, H.-S.; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7925.

Durante los últimos años se ha hecho un esfuerzo por mejorar la reacción de Heck en términos de sostenibilidad y seguridad,⁶ aunque se ha prestado poca atención al desarrollo de protocolos libre de metales.⁷ Algunas de estas metodologías implican la utilización de luz UV como fuente de energía.⁸

La fotocatalisis redox usando luz visible como fuente de energía es considerada actualmente como una herramienta muy poderosa para la síntesis orgánica. El empleo de fotocatalizadores adecuados permite realizar reacciones en condiciones más sostenibles y económicas, que serían inaccesibles mediante métodos térmicos tradicionales que a menudo requieren condiciones duras y reactivos costosos. En este sentido, se han realizado trabajos previos para la construcción de olefinas similares a TAEs sustituidos utilizando luz visible.⁹ Sin embargo, en ellos se requería la síntesis previa de los materiales de partida (Figura 4.2), o se utilizaban fotocatalizadores metálicos basados en rutenio, siendo necesaria la búsqueda de metodologías novedosas y efectivas.

⁶ a) Ma, Y.; Zhang, D.; Yan, Z.; Wang, M.; Bian, C.; Gao, X.; Bunel, E. E.; Lei, A.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2174; b) Hagiwara, H.; Sugawara, Y.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; *Chem. Commun.* **2005**, 2942; c) Liu, S.; Fukuyama, T.; Sato, M.; Ryu, I.; *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 477; d) Glasnov, T. N.; Findenig, S.; Kappe, C. O.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1001; e) Sun, C. L.; Gu, Y.-F.; Wang, B.; Shi, Z.-J.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10844.

⁷ a) Du, W.; Lai, J.; Tian, L.; Xie, X.; She, X.; Tang, S.; *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14017; b) Shirakawa, E.; Zhang, X.; Hayashi, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4671; c) Rueping, M.; Leiendecker, M.; Das, A.; Poisson, T.; Bui, L.; *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10629.

⁸ a) Guastavino, J. F.; Budé n, M. E.; Rossi, R. A.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9104; b) Mella, M.; Coppo, P.; Guizzardi, B.; Fagnoni, M.; Freccero, M.; Albini, A.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6344; c) Liu, W.; Li, L.; Chen, Z.; Li, C.-J.; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6170.

⁹ a) Schroll, P.; Hari, D. P.; König, B.; *ChemistryOpen* **2012**, *1*, 130; b) Wang, Q.; Yang, X.; Wu, P.; Yu, Z.; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6248; c) Onuigbo, L.; Raviola, C.; Di Fonzo, A.; Protti, S.; Fagnoni, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 5297.

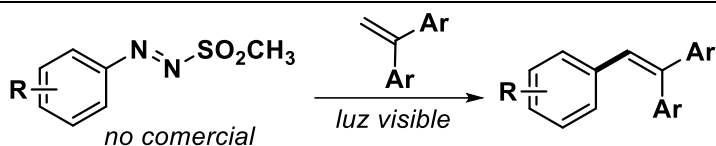


Figura 4.2. Acoplamiento Mizoroki-Heck inducido por luz visible.

En este contexto, los bromuros de arilo, que son compuestos químicos estables, económicos y ampliamente disponibles, no se han empleado como reactivos en este tipo de reacciones. En este contexto, la generación de radicales arilo altamente reactivos a partir de bromuros de arilo con luz visible supone un desafío, ya que para ello se requiere un potencial de reducción muy negativo. Como se ha demostrado en el capítulo anterior, se ha conseguido aplicar la CA-ATT para activar con éxito bromuros de arilo, observando exitosamente reacciones de acoplamiento C-C, en este caso para la funcionalización de heteroarenos. Así, se ha utilizado la pareja de fotocatalizadores basada en una estructura de **BOPHY** diiodado y el antraceno comercialmente disponible **DPA**, que han permitido la correcta combinación de procesos fotofísicos con la consecuente activación de enlaces C(sp²)-Br y la obtención de un producto de acoplamiento C-C final. Además, las condiciones empleadas han resultado ser muy suaves: luz visible, temperatura ambiente, presión atmosférica y ausencia de agentes de sacrificio.

Por tanto, con todos estos antecedentes, el principal objetivo de este capítulo es explorar la viabilidad de la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck fotocatalizada por la tecnología CA-ATT para la elaboración de TAEs usando haluros de arilo como precursores de radicales arilo (Figura 4.3).

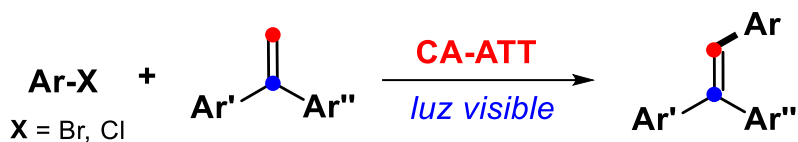


Figura 4.3. Acoplamiento Mizoroki-Heck fotocatalizado por CA-ATT.

4.2. Resultados

4.2.1. Alcance de la reacción

En el capítulo 3, se ha realizado un estudio detallado acerca de la optimización de las condiciones de reacción en la funcionalización de heteroareños. De entre las más destacadas, se han utilizado cantidades catalíticas del sistema CA-ATT (1% mol de **BOPHY** y 10% mol de **DPA** con respecto al haluro de arilo) y se ha empleado como medio de reacción una mezcla de ACN/DMA, el cual permite no solo una alta conversión del sustrato de partida (en este caso el haluro de arilo), sino que además se obtiene una selectividad del proceso muy elevada (el subproducto principal que podría formarse es el derivado reducido del haluro de arilo).

Con estas premisas, se ha procedido al estudio del acoplamiento entre diferentes haluros de arilo con distintos 1,1-difeniletilenos en presencia de cantidades catalíticas de **BOPHY/DPA** en ACN/DMA (5/1 v/v) como disolvente. De esta manera, la mezcla de reacción se ha sometido a una irradiación con luz visible empleando para este caso un puntero láser con máximo de excitación a $\lambda = (445 \pm 10)$ nm (2W). En la Figura 4.4 se muestran los resultados obtenidos.

La reacción entre 4-bromobenzaldehído y 1,1-difeniletileno dio lugar a la obtención del producto deseado **7a** con un 80% de rendimiento, confirmando que la adaptación de este sistema fotocatalítico redox al acoplamiento Mizoroki-Heck deseado es inmediata y simbiótica.

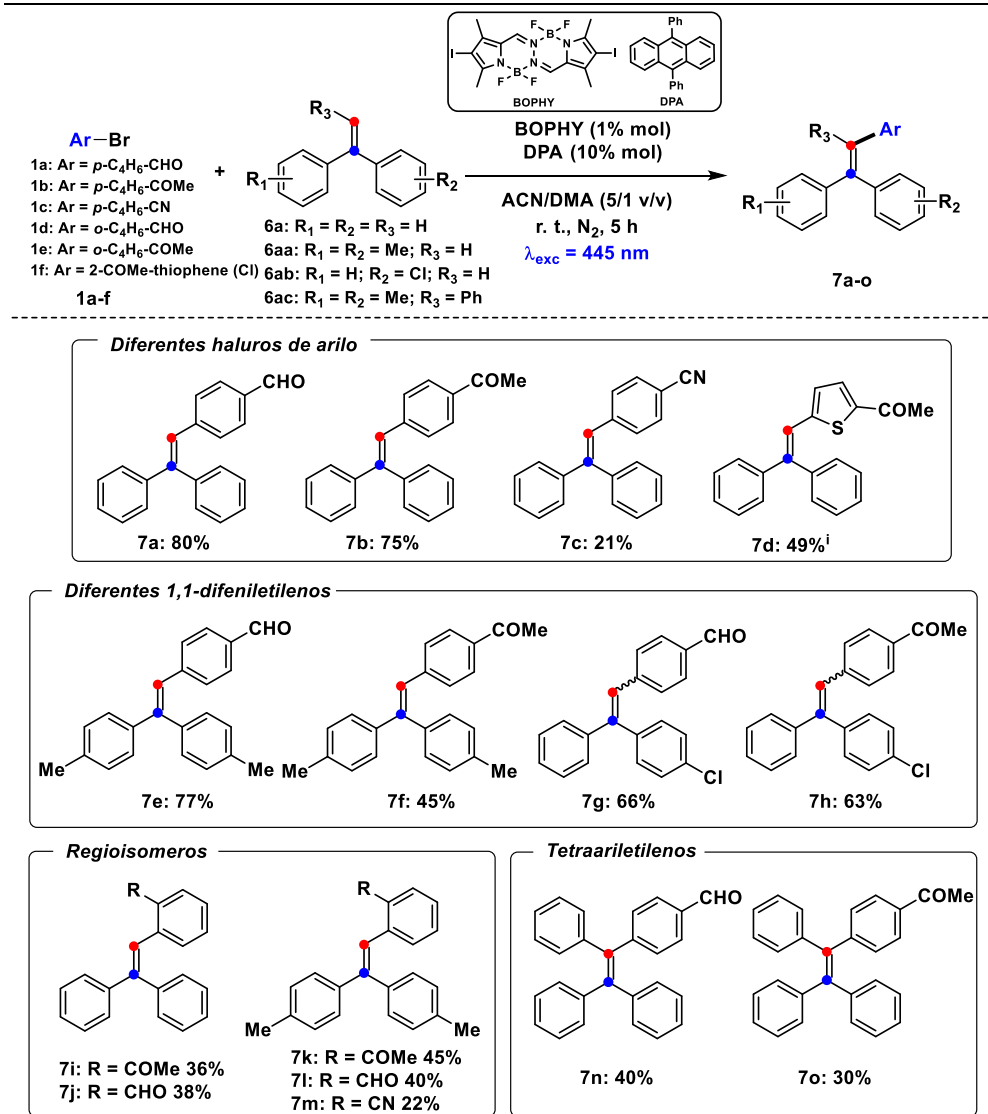


Figura 4.4. Alcance de la reacción de acoplamiento de bromuros de arilo con etilenos polisustituídos fotocatalizada por un sistema CA-ATT.

El procedimiento toleró otros bromuros de arilo con los sustituyentes en posición *para*- respecto al Br, obteniéndose de este modo los productos **7b-c**, si bien el rendimiento de **7c** fue más bajo posiblemente porque el 4-

bromobenzonitrilo posee un potencial de reducción más negativo y, por tanto, la inyección de un electrón por transferencia electrónica está menos favorecida. Se pudo aplicar incluso para un cloruro de arilo, como el 2-acetil-5-clorotiofeno, dando lugar al producto deseado **7d**. El alcance de la reacción se comprobó utilizando otros 1,1-difeniletilenos como reactivos, produciendo los compuestos **7e-h** con buenos rendimientos. Cabe mencionar que la utilización de bifenilos asimétricos resulta en la obtención de los correspondientes isómeros geométricos en proporciones 1:1. Los anillos aromáticos sustituidos en *orto* también toleraron las condiciones de reacción, aunque los rendimientos en general (productos **7i-m**) fueron algo menores en comparación con los correspondientes sustituidos en *para*, debido probablemente a un impedimento estérico. Por tanto, se ha logrado realizar el acoplamiento Mizoroki-Heck usando TAEs como nucleófilos, dando lugar satisfactoriamente a los tetraariletilenos correspondientes (**7n-o**).

4.2.2. Mecanismo de la reacción

En la Figura 4.5 se muestra el mecanismo de reacción propuesto para esta reacción. Al utilizar el mismo sistema CA-ATT que en el capítulo 2, los procesos fotofísicos que se producen para la formación de la fluorescencia retardada ($h\nu_2$) de **DPA** ($^1\mathbf{A}^*$) son idénticos.

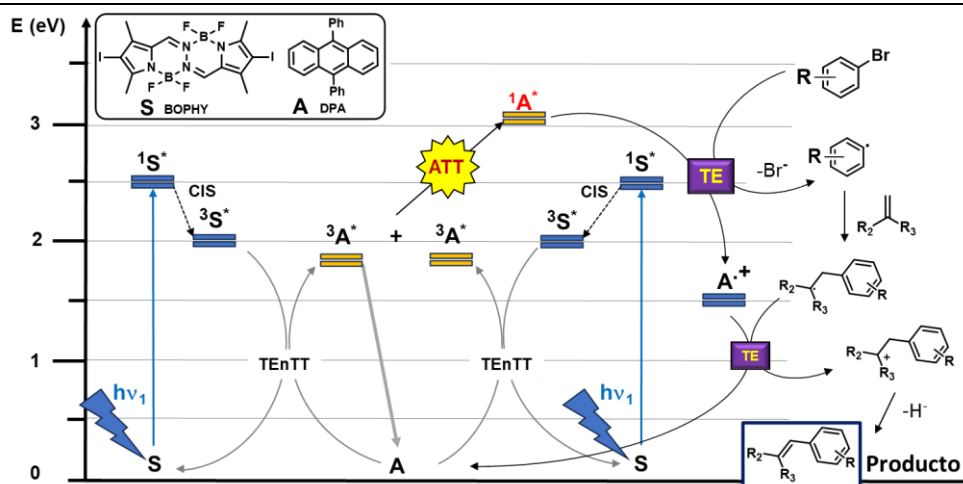


Figura 4.5. Mecanismo propuesto para la reacción de Mizoroki-Heck. Procesos en cascada que involucran: CIS (cruce entre sistemas), TEnTT (transferencia de energía triplete-triplete), ATT (aniquilación triplete-triplete), TE (transferencia de un solo electrón), formación de enlaces C-C.

Así, tras una transferencia de energía triplete-triplete desde el **BOPHY** al **DPA** (Figura 4.6A), dos moléculas de $^3A^*$ son capaces de colisionar, volviendo una de ellas a su estado fundamental y la otra dando lugar a un estado excitado singlete $^1A^*$ mediante ATT. La molécula de $^1A^*$ puede activar ahora bromuros (cloruros) de arilo mediante transferencia electrónica (TE), formando así el par de iones radicales ($A^{+\bullet}/Ar-Br^{\bullet-}$). Para evidenciar de nuevo este proceso, se llevaron a cabo experimentos de desactivación (Figura 4.6B), donde se observa el decrecimiento de la fluorescencia retardada ($h\nu_2$) de A (emisión desde $^1A^*$), descartando la desactivación y participación en procesos de TE del $^1BOPHY^*$, ya que su señal no se ve afectada por la adición del desactivador **DPA**.

Mediante la rápida fragmentación del enlace $Ar-Br^{\bullet-}$ (paso determinante en la velocidad del proceso) se genera el radical arilo (Ar^{\bullet}) que es atrapado por agentes nucleófilos, tales como los 1,1-diariletilenos. De esta manera se

forma el radical intermedio A (**Int A**) que puede revertir al catión intermedio B (**Int B**) por una TE con el **A⁺**, regenerando de esta manera el **DPA**. Finalmente, el **Int B** evoluciona al producto final por desprotonación. Por último, para identificar posibles intermedios transitorios de reacción, se hicieron experimentos adicionales de espectroscopia de absorción transitoria (Figura 4.6C). El resultado muestra claramente una banda de absorción a $\lambda = 500$ nm a los 2 μ s del pulso del láser, la cual se puede asignar de manera segura al **Int B** en base a datos bibliográficos.¹⁰ Además, la formación de estas especies no es instantánea tras el pulso del láser y su tiempo de vida se encuentra en la escala de microsegundos (figura insertada en la Figura 4.6C).

¹⁰ Shida, T.; Elsevier, Amsterdam, **1988**, 246

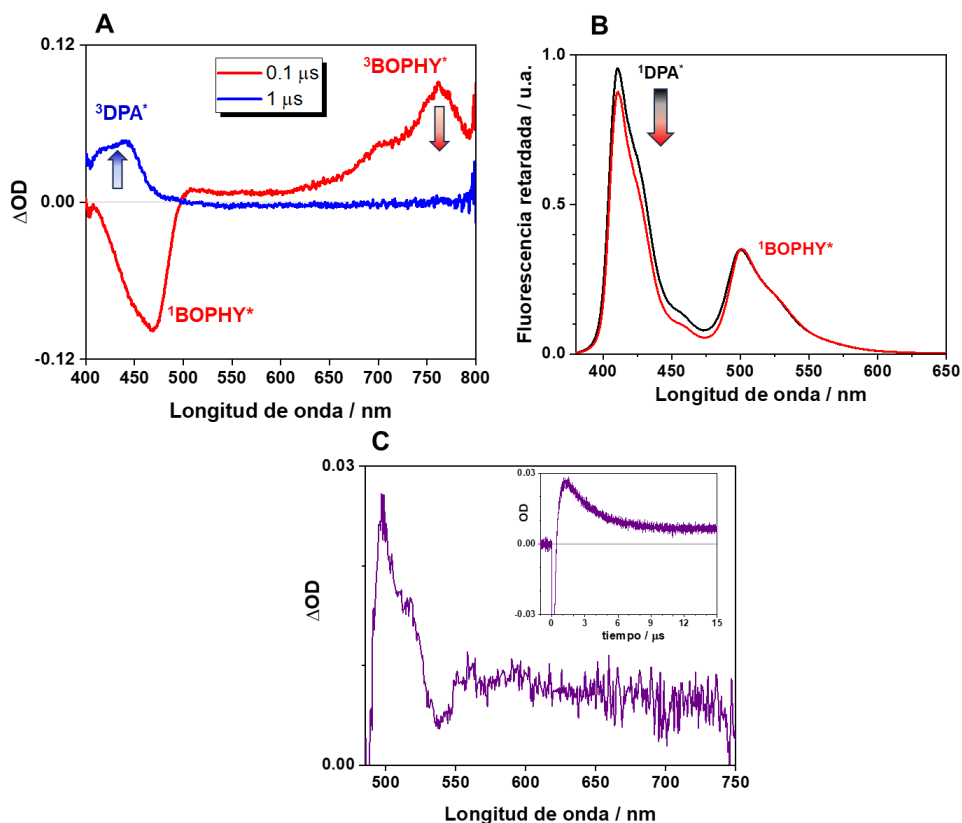


Figura 4.6. **A)** Espectros de absorción transitoria ($\lambda_{\text{exc}} = 485 \text{ nm}$) de **BOPHY** (0,1 mM) y **DPA** (1 mM) en ACN/DMA (5/1 v/v) en atmósfera inerte. **B)** Espectros de emisión retardada ($\lambda_{\text{exc}} = 485 \text{ nm}$) de una mezcla de **BOPHY** (0,1 mM) y **DPA** (1 mM) en ACN/DMA (5/1 v/v) bajo condiciones inertes en ausencia (**negro**) y en presencia (**rojo**) de 4-bromoacetofenona (10 mM). **C)** Espectro de absorción transitoria registrado 2 μs después del pulso láser de **BOPHY** (0.1 mM) y **DPA** (1 mM) en presencia de 4-bromoacetofenona (0,01 M) y 1,1-difeniletileno (0,1 M) en ACN/DMA (5/1 v/v) en atmosfera inerte; figura insertada: perfil temporal de la banda de absorción registrada a 500 nm.

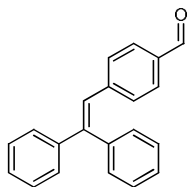
4.3. Experimental

4.3.1. Protocolo experimental

Siguiendo el protocolo experimental llevado a cabo para las arilaciones de heteroareños (sección 3.8.1), en una cubeta de cuarzo de 4 mL con un agitador magnético y una disolución en ACN (2,6 mL) y DMA (0,4 mL) se mezclaron el haluro de arilo (30 μmol , 0,01 M, 1,0 eq), 1,1-difeniletileno (400 μmol , 0,1 M, 10 eq), **BOPHY** (0,3 μmol , 100 μM , 0,01 eq), **DPA** (3 μmol , 0,001 M, 0,1 eq) y 1-dodecanonitrilo (6,5 μL , 0,01M, 1 eq, como patrón interno). La cubeta se selló con un septum y se dispuso en un sistema de enfriamiento por agua para mantener una temperatura constante de 20 °C. La mezcla se purgó con un flujo de gas nitrógeno durante 10 min, y esta atmósfera inerte se mantuvo durante la fotólisis. Posteriormente, se irradió una de las caras de la cubeta durante 5h con un láser de diodo externo ($\lambda_{\text{exc}} = (445 \pm 10)$ nm). El proceso de la reacción se monitorizó por cromatografía de gases. Para el aislamiento y purificación del producto, se añadió agua (10 mL) y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y fueron secadas con sulfato magnésico, se eliminó el disolvente en un rotavapor y el crudo resultante se purificó por cromatografía líquida de alta resolución usando como eluyente una mezcla ACN:Agua (80:20 vol/vol).

4.3.2. Productos de acoplamiento

4-(2,2-Difenilvinil)benzaldehído (7a)



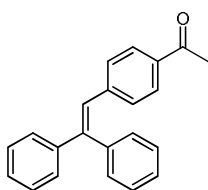
El compuesto se preparó según el procedimiento general usando 4-bromobenzaldehído (5,6 mg, 30 μmol , 1,0 eq), 1,1-difeniletileno (48 μl , 300 μmol , 10,0 eq), 1-dodecanonitrilo (6,5 μl , 30 μmol , 1,0 eq) como estándar

interno, **DPA** (1 mg, 3 μmol , 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μmol , 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 80 % del producto aislado en forma de un sólido amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 9,88 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,43 – 7,32 (m, 8H), 7,23 – 7,16 (m, 4H), 7,13 (s, 1H) ppm. **RMN-¹³C** (101 MHz, CD₃CN) δ 192,5 (CHO), 146,2 (C), 144,3 (C), 143,3 (C), 140,5 (C), 135,3 (C), 130,6 (CH), 130,5 (CH), 129,7 (CH), 129,5 (CH), 129,0 (CH), 128,7 (CH), 128,1 (CH), 127,5 (CH) ppm.

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *Tetrahedron*, **2011**, 67, 250 – 256).

1-(4-(2,2-Difenylvinyl)fenil)etanona (7b)

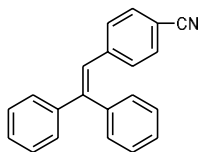


El compuesto se preparó según el procedimiento general usando 4-bromoacetofenona (6,5 mg, 30 μmol , 1,0 eq), 1,1-difeniletileno (48 μl , 300 μmol , 10,0 eq), 1-dodecanonitrilo (6,5 μl , 30 μmol , 1,0 eq) como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μmol , 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg,

0,3 μmol , 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 75 % del producto aislado en forma de un sólido amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 8H), 7,18 (dd, $J = 6,6, 3,0$ Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H) ppm. **RMN-¹³C** (101 MHz, CD₃CN) δ 197,6 (CO), 145,9 (C), 143,7 (C), 143,2 (C), 141,0 (C), 136,2 (C), 131,0 (C), 130,4 (C), 129,8 (C), 129,3 (CH), 129,0 (CH), 128,8 (CH), 128,8 (CH), 128,4 (CH), 127,9 (CH), 26,9 (CH₃) ppm.

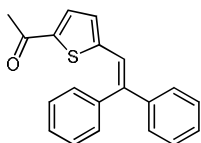
Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *iScience*, **2020**, 27, 100966).

4-(2,2-Difenilvinil)benzonitrilo (7c)

El compuesto se preparó según el procedimiento general usando 4-bromobenzonitrilo (6 mg, 30 μmol , 1,0 eq), 1,1-difeniletileno (48 μL , 300 μmol , 10,0 eq), 1-dodecanonitrilo (6,5 μL , 30 μmol , 1,0 eq) como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μmol , 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μmol , 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 21 % de producto aislado en forma de sólido amarillo.

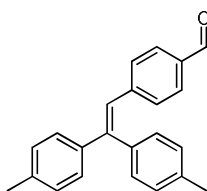
RMN- ^1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,48-7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,41-7,35 (m, 8H), 7,17-7,14 (m, 4H), 7,09 (s, 1H) ppm.

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *iScience*, **2020**, 27, 100966).

1-(5-(2,2-Difenilvinil)tiofen-2-il)etanona (7d)

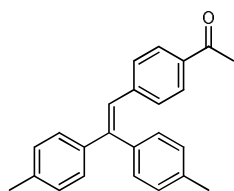
El compuesto se preparó según el procedimiento general usando 2-acetil-5-clorotiofeno (4,8 mg, 30 μmol , 1,0 eq), 1,1-difeniletileno (48 μL , 300 μmol , 10,0 eq), 1-dodecanonitrilo (6,5 μL , 30 μmol , 1,0 eq) como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μmol , 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μmol , 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 49 % del producto aislado en forma de un sólido amarillo.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,58–7,51 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,39–7,30 (m, 5H), 7,26 (dd, $J = 6,7, 2,9$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,39 (s, 4H) ppm. **RMN- ^{13}C** (101 MHz, CD_3CN) δ 190,6 (CO), 133,4 (C), 131,5 (C), 130,7-130,6 (d, CH), 129,6 (C), 129,5 (CH), 129,1 (C), 127,8 (CH), 121,5 (CH), 26,7 (CH₃) ppm. CG-EM (IE): m/z (intensidad relativa): 304 (100) [M+•], 289 (50), 228 (40), 202 (13), 152 (10), 43 (16).

4-(2,2-Di-*p*-tolilvinil)benzaldehído (7e)

El compuesto se preparó según el procedimiento general usando 4-bromobenzaldehído (5,6 mg, 30 μ mol, 1,0 eq), 1,1-di(*p*-tolil)etileno (62,4 mg, 300 μ mol, 10,0 eq), 1-dodecanonitrilo (6,5 μ L, 30 μ mol, 1,0 eq) como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μ mol, 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μ mol, 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 77 % del producto aislado en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 9,88 (s, 1H), 7,65 – 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 8H), 7,06-7,03 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CD₃CN) δ 192,5 (CO), 146,2 (C), 144,7 (C), 140,6 (C), 138,8 (C), 138,4 (C), 137,6 (C), 135,1 (C), 130,5 (CH), 130,4 (CH), 130,0 (CH), 129,6 (CH), 129,6 (CH), 128,1 (CH), 126,4 (CH), 20,9 (CH₃), 20,7 (CH₃). CG-EM (IE), m/z (intensidad relativa): 268 (20), 252 (25), 189 (10), 126 (10).

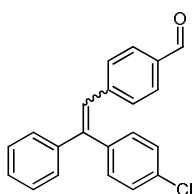
1-(4-(2,2-Di-*p*-tolilvinil)fenil)etanonona (7f)

El compuesto se preparó según el procedimiento general usando 4-bromoacetofenona (6,5 mg, 30 μ mol, 1,0 eq), 1,1-di(*p*-tolil)etileno (62,4 mg, 300 μ mol, 10,0 eq), 1-dodecanonitrilo (6,5 μ L, 30 μ mol, 1,0 eq) como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μ mol, 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μ mol, 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 45 % del producto aislado en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,26 – 7,08 (m, 8H), 7,07 – 7,01 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CD₃CN) δ 198,0 (CO), 145,9 (C), 143,6 (C), 141,1 (C), 139,1 (C), 138,7 (C), 138,1 (C), 136,1 (C), 130,9 (CH), 130,4 (CH), 130,4 (CH), 130,0 (CH), 128,9 (CH), 128,4 (CH), 126,9 (CH), 26,9 (CH₃), 21,3 (CH₃), 21,1 (CH₃). CG-

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 326 (100) [M+•], 311 (50), 268 (15), 252 (25), 189 (10), 126 (10), 43 (20).

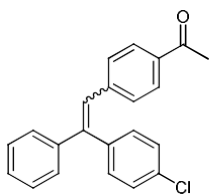
(Z/E)-4-(2-(4-Clorofenil)-2-fenilvinil)benzaldehído (7g)



Los compuestos se obtuvieron como una mezcla de isómeros y se prepararon según el procedimiento general usando 4-bromoacetofenona (5,6 mg, 30 μ mol, 1,0 eq), 1-cloro-4-(1-fenilvinil)benceno (58 μ L, 300 μ mol, 10,0 eq), 1-dodecanonitrilo (6,5 μ L, 30 μ mol, 1,0 eq) como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μ mol, 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μ mol, 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 66% del producto aislado en forma de un sólido amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 9,87 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 4H), 7,30-7,40 (m, 14H), 7,23-7,13 (m, 10H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CD₃CN) δ 193,0 (CO), 132,6 (CH), 130,7 (CH), 130,0 (CH), 130,0 (CH), 129,8 (CH), 129,7 (CH), 129,7 (CH), 129,2 (CH), 129,1 (CH), 129,1 (C), 128,8 (C), 128,3 (CCI), 128,2 (C), 128,1 (C). CG-EM (IE): m/z (intensidad relativa): 318 (100) [M+•], 253 (50), 226 (10), 176 (15), 126 (20).

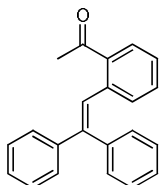
(Z/E)-1-(4-(2-(4-Clorofenil)-2-fenilvinil)fenil)etanona (7h)



Los compuestos se obtuvieron como una mezcla de isómeros y se prepararon según el procedimiento general usando 4-bromoacetofenona (6,5 mg, 30 μ mol, 1,0 eq), 1-cloro-4-(1-fenilvinil)benceno (58 μ L, 300 μ mol, 10,0 eq), 1-dodecanonitrilo (6,5 μ L, 30 μ mol, 1,0 eq) como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μ mol, 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μ mol, 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 63 % del producto aislado en forma de un sólido amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,41-7,31 (m, 14H), 7,18-7,12 (m, 10H), 2,50 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CD₃CN) δ 197,9, 197,8, 144,2, 143,0, 142,5, 142,1, 140,1, 139,4, 136,0, 133,9, 133,8, 132,4, 130,6, 130,1, 129,6, 129,5, 129,5, 129,1, 129,0, 128,8, 128,6, 128,6, 128,5, 128,2, 128,1, 128,0, 26,5, 26,5 ppm. CG-EM (IE): *m/z* (intensidad relativa): 332 (100) [M+•], 317(80), 253 (40), 126 (50), 43 (30).

1-(2-(2-Difenilvinil)fenil)etanonona (7i)

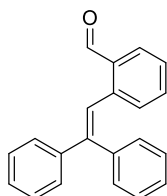


El compuesto se preparó según el procedimiento general usando 2-bromoacetofenona (4,4 μl, 30 μmol, 1,0 eq), 1,1-difeniletileno (48 μl, 300 μmol, 10,0 eq), 1-dodecanonitrilo (6,5 μl, 30 μmol, 1,0 eq) como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μmol, 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μmol, 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 36 % del producto aislado en forma de un sólido amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,74-7,72 (m, 1H), 7,36-7,17 (m, 10H), 6,97-7,04 (m, 4H), 2,49 (s, 3H) ppm.

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11308)

2-(2,2-difenilvinil)benzaldehído (7j)

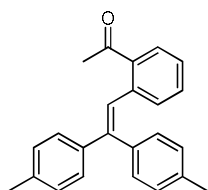


El compuesto se preparó según el procedimiento general usando 2-bromobenzaldehído (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq), 1,1-difeniletileno (48 μl, 300 μmol, 10,0 eq), 1-dodecanonitrilo (6,5 μl, 30 μmol, 1,0 eq) como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μmol, 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μmol, 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 38 % del producto aislado en forma de un sólido amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 10,05 (s, 1H), 7,14-7,47 (m, 14H). CG-EM (IE): m/z (relative intensity): 284 (100) [M+•], 252 (25), 207 (40), 178 (90), 126 (20), 51 (15), 28 (10).

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 849)

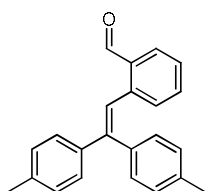
1-(2-(2,2-Di-*p*-tolilvinil)fenil)etanona (7k)



El compuesto se preparó según el procedimiento general usando 2-bromoacetofenona (4,4 μl, 30 μmol, 1,0 eq), 1,1-di(*p*-tolil)etileno (62,4 mg, 300 μmol, 10,0 eq), dodecanonitrilo (6,5 μL, 30 μmol, 1,0 eq) como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μmol, 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μmol, 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 45 % del producto aislado en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,72 (m, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 7H), 7,04 – 6,97 (m, 3H), 6,91–6,89 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CD₃CN) δ 201,7, 138,5, 138,2, 137,6, 137,6, 131,9, 131,4, 131,2, 129,5, 129,5, 129,3, 128,2, 128,1, 127,2, 127,1, 29,3, 20,8, 20,7. CG-EM (IE): m/z (intensidad relativa): 326 (95) [M+•], 283 (25), 268 (20), 252 (25), 235 (100), 207 (30).

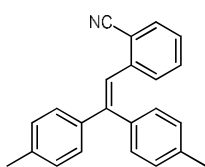
2-(2,2-di-*p*-tolilvinil)benzaldehído (7l)



El compuesto se preparó según el procedimiento general usando 2'-bromobenzaldehído (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq), 1,1-di(*p*-tolil)etileno (62,4 mg, 300 μmol, 10,0 eq), dodecanonitrilo (6,5 μL, 30 μmol, 1,0 eq) como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μmol, 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μmol, 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 40 % del producto aislado en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 10,05 (s, 1H), 7,03-7,32 (m, 13H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CD₃CN) δ 207,0, 145,7, 143,1, 141,7, 137,2, 137,0, 136,8, 134,7, 134,6, 129,3, 129,2, 128,7, 128,5, 127,4, 127,0, 126,4, 125,9, 20,5, 20,5 ppm. CG-EM (IE): m/z (intensidad relativa): 312 (100) [M+•], 252 (45), 207 (95), 178 (65), 73 (60), 28 (75).

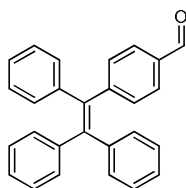
2-(2,2-di-*p*-tolilvinil)benzonitrilo (7m)



El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general, utilizando 2-bromobenzonitrilo (6 mg, 30 μmol, 1,0 eq), 1,1-di(*p*-tolil)etileno (62,4 mg, 300 μmol, 10,0 eq), 1-dodecanonitrilo (6,5 μL, 30 μmol, 1,0 eq) como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μmol, 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μmol, 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento de producto del 22 % de producto aislado en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 10,05 (s, 1H), 7,03-7,32 (m, 13H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, CD₃CN) δ 140,6, 133,6, 132,9, 131,2, 130,7, 130,1, 130,0, 129,1, 128,7, 128,0, 123,7, 116,8, 108,3, 21,2, 21,1 ppm. CG-EM (IE): m/z (intensidad relativa): 309 (100) [M+•], 294 (40), 216 (25), 146 (35), 91 (20), 39 (10).

4-(1,2,2-trifenilvinil)benzaldehído (7n)



El compuesto se preparó según el procedimiento general usando 4-bromobenzaldehído (5,6 mg, 30 μmol, 1,0 eq), 1-(4-(1,2,2-trifenilvinil)fenil)etanonona (77,2 mg, 300 μmol, 10,0 eq), 1-dodecanonitrilo (6,5 μL, 30 μmol, 1,0 eq) como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μmol, 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μmol, 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 40 % del producto aislado en forma de un sólido blanco.

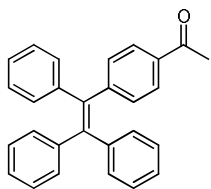
RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 9,88 (s, 1H), 7,65-7,63 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz),

7,24-7,22 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,16-7,12 (m, 9H), 7,06-7,04 (m, 6H) ppm.

RMN-¹³C (101 MHz, CD₃CN) δ 193,0, 151,2, 144,2, 144,1, 143,9, 143,8, 141,0, 135,6, 132,6, 131,9, 131,8, 131,8,129,8, 128,9, 128,9, 128,8, 127,9, 127,8, 118,3.

Producto comercialmente disponible.

1-(4-(1,2,2-Trifenilvinil)fenil)etanona (7o)



El compuesto se preparó según el procedimiento general usando 4-bromoacetofenona (6,5 mg, 30 μ mol, 1,0 eq), 1-(4-(1,2,2-trifenilvinil)fenil)etanona (77,2 mg, 300 μ mol, 10,0 eq), 1-dodecanonitrilo (6,5 μ L, 30 μ mol, 1,0 eq)

como estándar interno, **DPA** (1 mg, 3 μ mol, 0,1 eq) y **BOPHY** (0,17 mg, 0,3 μ mol, 0,01 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 5 horas, obteniendo un rendimiento del 30 % del producto aislado en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,13-7,16 (m, 11H), 7,04-7,06 (m, 6H), 2,48 (s, 3H) ppm.

Los resultados de caracterización se verificaron con datos previamente descritos (ver: *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3765).

CAPITULO 5

ESTUDIO DE NUEVOS SISTEMAS FOTOCATALÍTICOS PARA CA-ATT

Jorge Castellanos-Soriano, Till J. B. Zähringer, Jorge C. Herrera-Luna, M. Consuelo Jiménez, Christoph Kerzig* and Raúl Pérez-Ruiz*.

New Green-to-Blue Upconversion System with Efficient Photoredox Catalytic Properties.

Physical Chemistry Chemical Physics **2023**, *25*, 12041-12049

DOI: 10.1039/D3CP0081

5.1. Sistema CA-ATT y objetivos

El diseño y el estudio de nuevos sistemas de CA-ATT combinando nuevos sensibilizadores con aceptores óptimos es un área de investigación de atrae un interés considerable. Los sistemas más comunes que se encuentran en literatura para CA-ATT están basados en porfirinas de Pd y Pt como sensibilizadores junto con emisores orgánicos como perilenos¹ y difenilantracenos². La formación de triplete de los sensibilizadores ocurre eficientemente *vía* interacciones spin-orbital que son promovidas principalmente por el átomo pesado (comúnmente metales nobles como Pd y Pt), permitiendo la conversión lumínica a altas frecuencias del sistema. También se pueden encontrar otros sistemas, tales como nanocristales semiconductores,³ tecnología *quantum dots*,⁴ perovskitas,⁵ complejos lantánidos,⁶ complejos con metales más abundantes,^{7,8} moléculas con fluorescencia retardada ($h\nu_2$) térmicamente activada (FRTA),⁹ y diadas con

¹ Hoseinkhani, S.; Tubino, R.; Meinardi, F.; Monguzzi, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 4020.

² Dzebo, D.; Moth-Poulsen, K.; Albinsson, B. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2017**, *16*, 1327.

³ Weiss, R.; VanOrman, Z. A.; Sullivan, C.M.; Nienhaus, L. *ACS Mater. Au* **2022**, *2*, 641.

⁴ VanOrman, Z.A.; Conti, C. R.; Strouse, G. F.; Nienhaus, L. *Chem. Mater.* **2021**, *33*, 452.

⁵ VanOrman, Z.A.; Drozdick, H. K.; Wieghold, S.; Nienhaus, L. *J. Mater. Chem. C* **2021**, *9*, 2685.

⁶ Kiseleva, N.; Nazari, P.; Dee, C.; Busko, D.; Richards, B. S.; Seitz, M.; Howard, I.A; Turshatov, A. *J. Phys. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 2477.

⁷ Yang, M.; Sheykhi, S.; Zhang, Y.; Milsman, C.; Castellano, F. N. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 9069.

⁸ Wang, C.; Reichenauer, F.; Kitzmann, W. R.; Kerzig, C.; Heinze, K.; Resch-Genger, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202238.

⁹ Chen, W.; Song, F.; Tang, S.; Hong, G.; Wu, Y.; Peng, X. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4375.

electrones de naturaleza dador-aceptor.¹⁰ Muchos de estos sistemas requieren de sensibilizadores caros y complejos que, además, presentan algunos inconvenientes, como baja fotoestabilidad, estructuras inestables y/o un rango limitado de disolventes posibles. Por tanto, el empleo de sensibilizadores orgánicos con coeficientes de extinción altos, que absorban luz en la región adecuada del espectro electromagnético y que además tengan alta fotoestabilidad y una insensibilidad a diversos ambientes de solvatación resulta de gran interés. Asimismo, los sensibilizadores puramente orgánicos son más convenientes desde un punto de vista medioambiental, ya que son menos tóxicos que los que están formados por complejos de metales de transición. Se ha mostrado en los capítulos anteriores que la pareja **BOPHY/DPA** es un sistema óptimo CA-ATT para catalizar transformaciones fotoquímicas (Figura 5.1, izquierda).

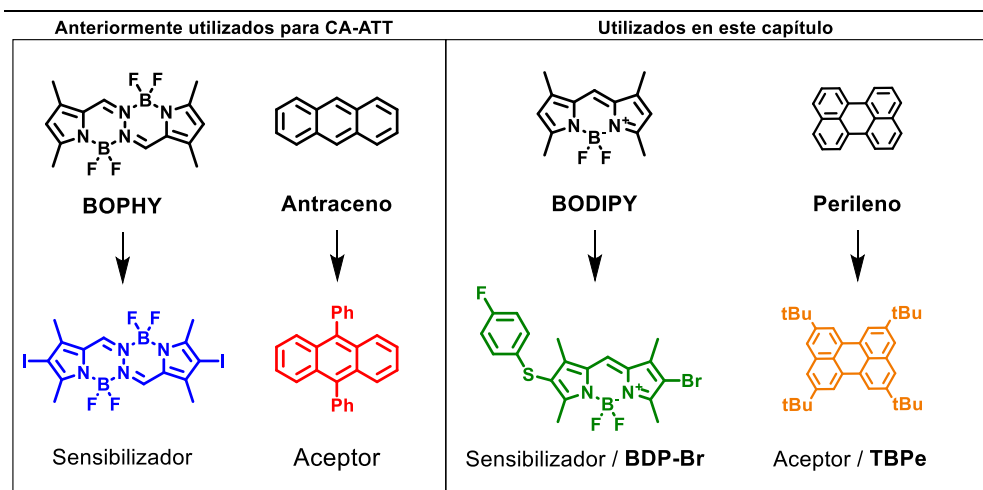


Figura 5.1. Estructura química de los sistemas CA-ATT utilizados

¹⁰ Hou, Y.; Liu, J.; Zhang, N.; Zhao, J. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124*, 9360.

Los BODIPYs son una clase de colorantes muy conocidos y tienen aplicaciones en un amplio espectro de la ciencia. Su estructura se basa en dos anillos aromáticos de pirrol unidos a un grupo difluoroboro (Figura 5.1) y pueden cumplir con los requisitos antes mencionados. La presencia de halógenos unidos directamente al cromóforo y no a los huecos periféricos (el llamado efecto del átomo pesado)¹¹ conlleva un aumento en el rendimiento cuántico del CI.¹² Por ello, el número de trabajos donde se han usado BODIPYs como sensibilizadores en sistemas CA-ATT se ha incrementado en los últimos años.¹³ Motivados por esta evolución continua y por la viabilidad de la funcionalización de nuevas estructuras de BODIPY, nos hemos planteado en este capítulo el diseño de un nuevo sistema basado en un sensibilizador con propiedades óptimas con núcleo BODIPY junto con un aceptor apropiado, como es el 2,5,8,11-tetra-*tert*-butilperileno (**TBPe**), (ver Figura 5.1) que presenta excelentes propiedades fotocatalíticas. De esta manera, se ha conseguido convertir luz de menor energía (verde) en luz de mayor energía (azul) con una capacidad de activación de cloruros de arilo por parte del **TBPe**, dando lugar a diferentes transformaciones químicas tales como la funcionalización del *N*-metilpirrol, la producción de triariletilenos o la formación de enlaces C-P.

¹¹ Yuster, P.; Weissman, S. I. *J. Chem. Phys.* **1949**, *17*, 1182.

¹² (a) Yogo, T.; Urano, Y.; Ishitsuka, Y.; Maniwa, F.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12162; (b) Xiao, X.; Tian, W.; Imran, M.; Cao, H.; Zhao, J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 9686; (c) Lee, J.M.; Park, J.-M.; Ho Yoon, J.; Kim J.-H.; Kim, J. P. *ChemPhotoChem* **2023**, e202200326.

¹³ (a) Chen, K.; Dong, Y.; Zhao, X.; Imran, M.; Tang, G.; Zhao, J.; Liu, Q. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 821; (b) Bumagina, N. A.; Antina, E. V.; Ksenofontov, A. A.; Antina, L. A.; Kalyagin, A. A.; Berezin, M. B. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *469*, 214684.

Así, se ha preparado con éxito un BODIPY asimétrico (**BDP-Br**, Figura 5.1), del cual se espera que la presencia de heteroátomos como el azufre y el bromo (evitando en este caso el uso de átomos de yodo que podrían resultar en cierta foto-labilidad indeseada), no sólo alteren el nivel de energía del estado triplete, sino que desplacen la banda de absorción UV-Vis hasta la región del verde. Este diseño molecular permitirá excitar dicho sensibilizador con una luz energéticamente baja y selectiva ($\lambda_{exc} = 530 \text{ nm}$) para que participe en un ciclo de CA-ATT junto con el aceptor **TBPe** y lograr que fotocatalice la síntesis de compuestos orgánicos de valor añadido, usando condiciones de reacción realmente suaves.

5.2. Resultados

5.2.1. Síntesis del BDP-Br

Con el objetivo de sintetizar un sensibilizador cuya estructura sea un BODIPY y pueda estar involucrado en un sistema bimolecular basado en CA-ATT, se optó por definir una molécula asimétrica, conteniendo un grupo 4-fluorotiofenil en uno de los anillos de pirrol, mientras que el otro anillo incluía bromo. Debido a la particular densidad electrónica resultante, esta disposición le concedía unas propiedades fotofísicas óptimas para nuestros objetivos fotocatalíticos: fuerte absorción de la luz en el visible, un CI eficiente y un triplete con un tiempo de vida de larga duración. En la Figura 5.2 se muestra la ruta sintética que se ha seguido. Así, basándonos en estudios previos sobre sulfonilación de pirroles catalizada por cobre,¹⁴ primero se llevó a cabo la adición de 4-fluorotiofenol al material de partida,

¹⁴ Alves, D.; Lara, R. G.; Contreira, M. E.; Radatz, C. S.; Duarte, L. F. B.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3364.

el 3,5-dimetilpirrol carboxaldehído, obteniéndose un 50% del correspondiente producto **8**.

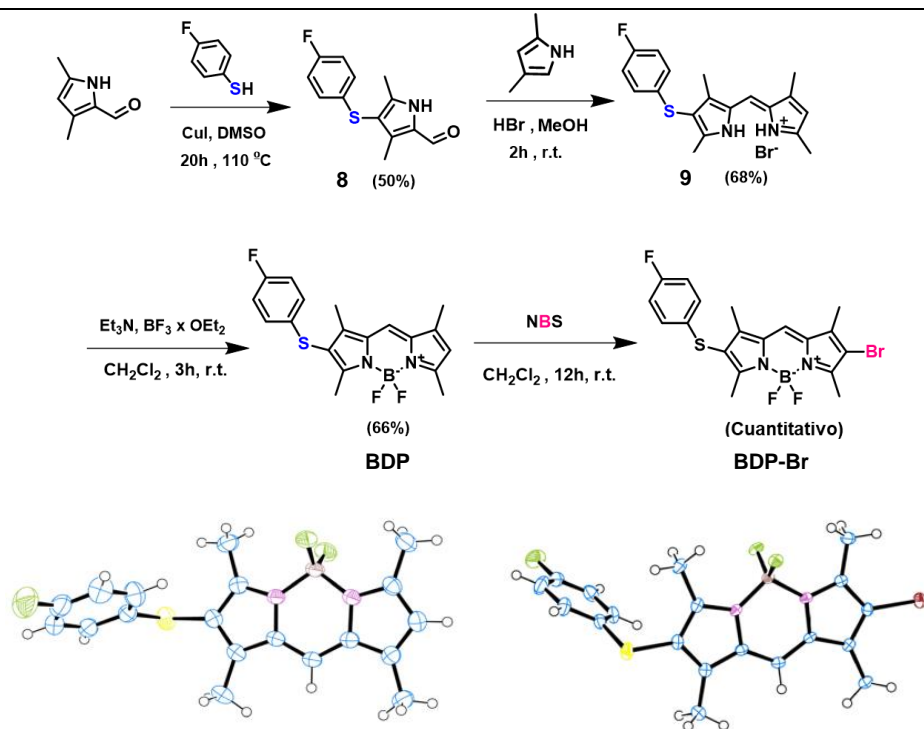


Figura 5.2. Ruta sintética del **BDP-Br** junto con las estructuras obtenidas por difracción de rayos-X de monocristal de **BDP** (izquierda) y **BDP-Br** (derecha).

El siguiente paso fue crucial en la construcción de la estructura asimétrica, ya que se llevó a cabo la condensación del compuesto **8** con 2,4-dimetilpirrol para formar el dipirrometeno **9** con un 68% de rendimiento. Seguidamente, el tratamiento de **9** con una base y posterior adición de dietil eterato de trifluoruro de boro¹⁵ dio como resultado un 66% del BODIPY deseado, el 2-

¹⁵ Antina, E. V.; Berezin, M. B.; Dudina, N. A.; Burkova, S. L.; Nikonovab, A. Y. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2014**, 59, 1427.

(4-fluorofenil)tio-1,3,5,7-tetrametil-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno, nombrado como **BDP**, cuya estructura fue inequívocamente asignada por difracción de rayos X de monocristal. Por último, se introdujo un átomo de Br mediante un tratamiento con NBS (*N*-bromosuccinimida) obteniendo cuantitativamente el compuesto **BDP-Br**. Se determinó inequívocamente la localización del átomo de bromo en la posición 6 mediante análisis por difracción de rayos-X y experimentos adicionales de RMN (ver sección 5.3 y espectros en los anexos). También, cabe destacar que la determinación estructural mediante difracción de rayos-X de monocristal reveló no solo que ambos derivados de BODIPY (**BDP** y **BDP-Br**) cristalizaban en el grupo espacial triclinico P1, sino que la planaridad de dichas moléculas también fue confirmada, extendiéndose hasta el átomo de bromo en el caso de **BDP-Br**. De esta manera, el diseño de **BDP-Br** podría tener un alto impacto en el rendimiento cuántico del CIS. Por un lado, la presencia del grupo 4-fluorotiofenil podría originar un estado excitado de transferencia de carga intramolecular girado (TICT del inglés *twisted intramolecular charge-transfer*) débilmente emisoro¹⁶ entre el par de electrones solitarios del átomo de azufre y el BODIPY excitado deficiente en electrones. Por otro lado, las estructuras cromóforas que contienen átomos pesados como el bromo pueden afectar directamente al tiempo de vida del estado excitado triplete y esto supondría estabilización extra del proceso de CIS.¹⁷ Por tanto, el diseño y caracterización del **BDP-Br** lo hace un candidato ideal para ser utilizado como sensibilizador en un sistema CA-ATT y, por consiguiente, en fotocatalisis redox.

¹⁶ Palao, E.; Slanina, T.; Klán, P. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 11951.

¹⁷ Solov'ev, K. N.; Borisevich, E. A. *Phys.-Usp.* **2005**, 48, 231.

5.2.2. Estudio de las propiedades ópticas y fotofísicas de BDP y BDP-Br

En cuanto a la caracterización de las propiedades ópticas, se estudiaron las siguientes propiedades del sensibilizador **BDP-Br** y su precursor **BDP**: localización de las bandas de absorción/emisión, coeficientes de absorción molar, desplazamientos de Stokes, rendimientos cuánticos de fluorescencia, constantes de emisión, energías de singlete y tiempos de vida de singlete en diferentes disolventes (Tabla 5.1).

Tabla 5.1. Propiedades fotofísicas de **BDP** y **BDP-Br**

BDP								
<i>Disolvente</i>	^a $\lambda_{\text{max.abs}}$	^a $\lambda_{\text{max.em}}$	^b ϵ	^c $\Delta\bar{\nu}$	^d E_S	^e Φ_F	^f τ_{TF}	^g k_F
MeOH	502	601	21675	3281	2.33	0.13	2.6	5.0×10^7
DMSO	506	610	19440	3369	2.29	0.10	2.6	3.9×10^7
DCM	511	600	13000	2903	2.30	0.26	3.7	6.9×10^7
Hexano	512	575	23730	2140	2.32	0.40	6.2	6.4×10^7
DMA	505	603	42500	3214	2.19	0.10	2.3	4.4×10^7
ACN	500	604	22222	3253	2.10	0.15	2.3	6.5×10^7
ACN/DMA (4:1)	505	603	12833	3382	2.35	0.12	2.3	5.3×10^7
BDP-Br								
MeOH	517	612	44600	3003	2.30	0.05	2.1	2.4×10^7
DMSO	522	630	25070	3284	2.25	0.04	2.5	1.6×10^7
DCM	525	609	26700	2628	2.27	0.10	2.3	4.3×10^7
Hexano	527	587	25070	1939	2.28	0.30	3.5	8.5×10^7
DMA	525	625	66670	3048	2.21	0.04	2.2	1.8×10^7
ACN	520	614	29500	2944	2.18	0.05	2.0	2.0×10^7
ACN/DMA (4:1)	524	625	36600	3084	2.26	0.04	2.5	1.6×10^7

^a en nm; ^b coeficiente de absorción molar en $M^{-1}cm^{-1}$; ^c desplazamiento de Stokes en cm^{-1} ; ^d energía del singlete en eV; ^e rendimiento cuántico absoluto de fluorescencia; ^f tiempo de vida de fluorescencia en ns; ^g constante cinética de fluorescencia en s^{-1} . MeOH: metanol; DMSO: dimetilsulfóxido; DCM: diclorometano; DMA: *N,N*-dimetilacetamida; ACN: acetonitrilo.

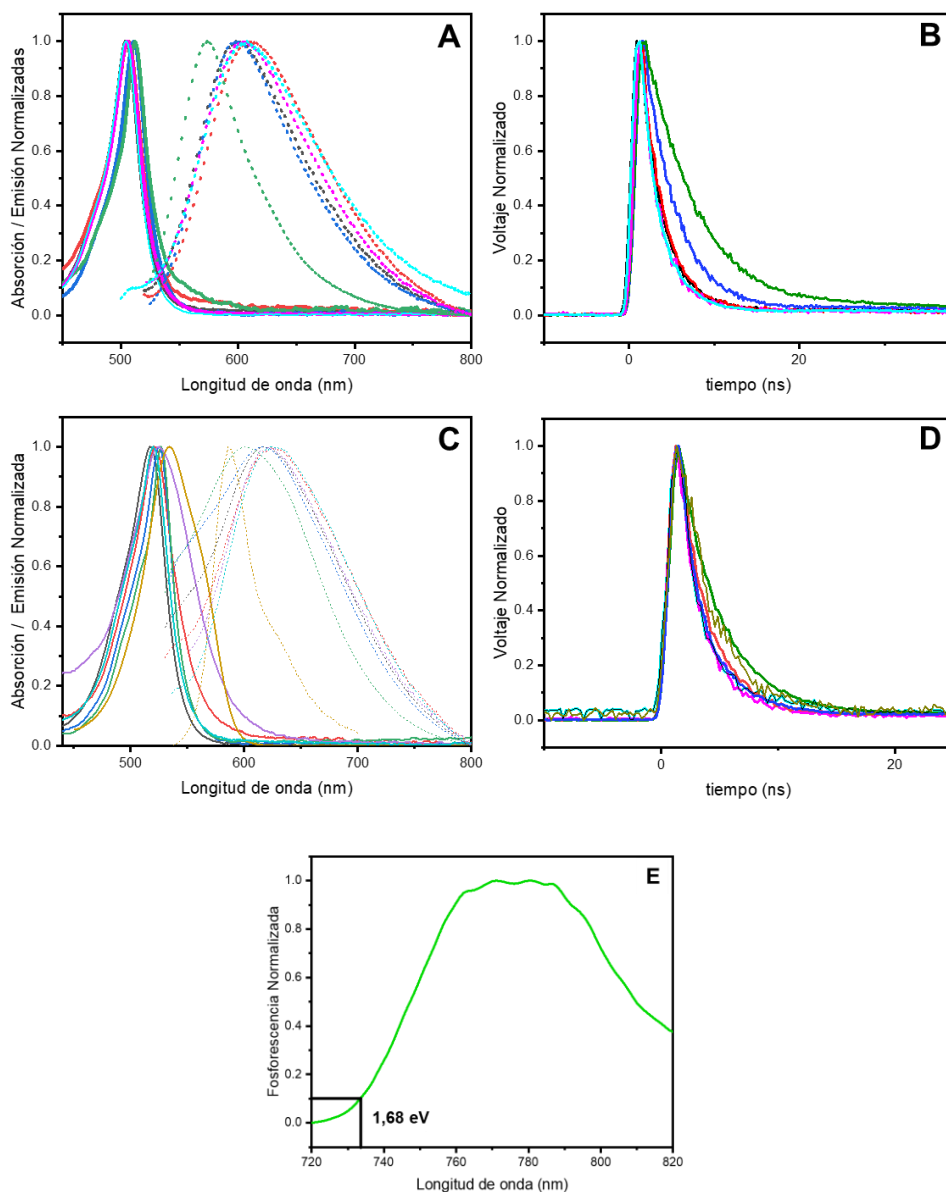


Figura 5.3. **A)** Espectros normalizados de absorción (línea continua) y de emisión (líneas discontinuas) de **BDP** (18 μM) en diferentes disolventes. **B)** Perfiles temporales de la fluorescencia de **BDP** (10 μM) de en diferentes disolventes. **C)** Espectros normalizados de absorción (línea continua) y de emisión (líneas

discontinuas) de **BDP-Br** (15 μM) en diferentes disolventes. **D)** Perfiles temporales de la fluorescencia de **BDP-Br** (10 μM) de en diferentes disolventes. **E)** Espectro de fosforescencia del **BDP-Br** (1 mM) en matriz de EtOH cristalizado a 77 K con 20 nm de apertura de emisión. Código de colores: **Negro:** Metanol; **Rojo:** DMSO; **Azul:** Diclorometano; **Verde:** Hexano; **Marrón:** ACN; **Violeta:** DMA y **Celeste:** ACN/DMA (4:1)

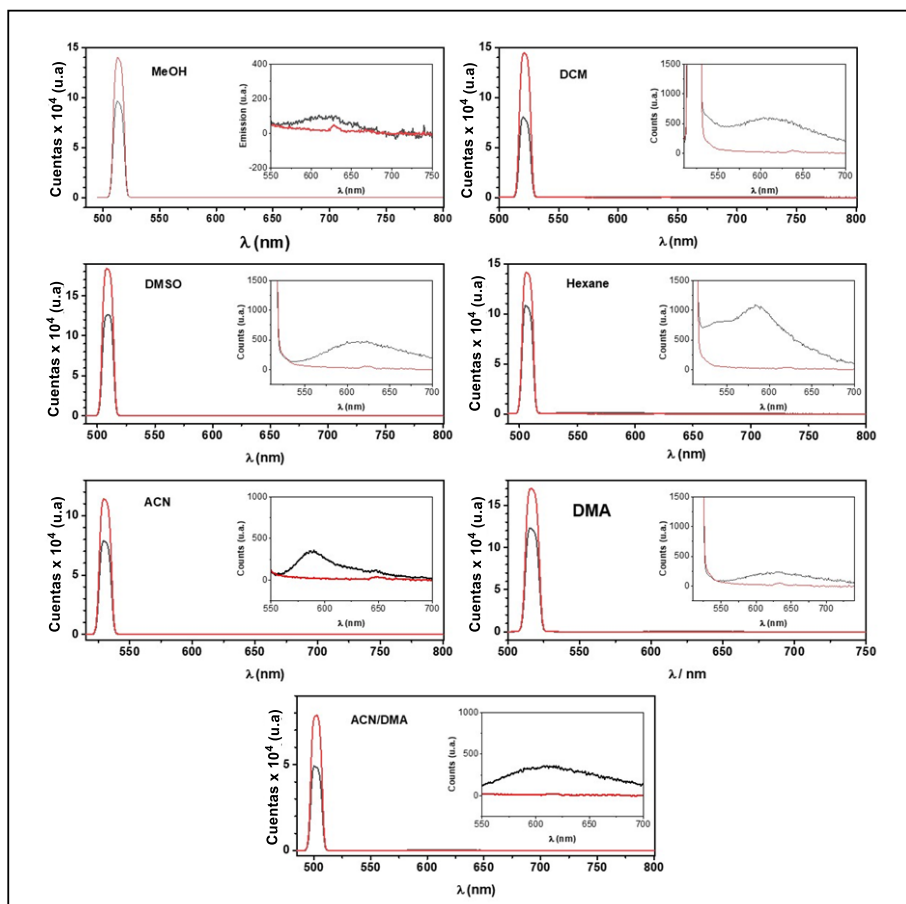


Figura 5.4. Medidas del rendimiento cuántico absoluto de fluorescencia de **BDP-Br** (17 μM) en diferentes disolventes. Las líneas de dispersión rojas pertenecen al disolvente y las líneas de dispersión negras al **BDP-Br**.

Centrándonos en el **BDP-Br**, éste presentaba una banda de absorción centrada en la región verde ($\lambda_{\max} = 517\text{-}527\text{ nm}$) en los diferentes disolventes (Tabla 5.1, Figura 5.3C) siendo muy débilmente dependiente de la polaridad del medio. Se obtuvieron coeficientes de extinción molar (ϵ), desplazamientos de Stokes ($\Delta\nu$) y tiempos de vida de fluorescencia del mismo orden de magnitud que para otros BODIPYs descritos en la literatura.¹⁶ Destacar que se obtuvieron rendimientos cuánticos absolutos de fluorescencia (Φ_F) más pequeños en disolventes más polares, sugiriendo que la eficiencia del cruce intersistema desde el estado excitado singlete más bajo hasta el triplete podría estar promovida por el efecto del átomo pesado interno o por la formación de TCIC. Además, se midió el espectro de fosforescencia del **BDP-Br** en matriz de etanol a 77 K, mostrando una $\lambda_{\max} = 780\text{ nm}$ (Fig 5.3D), lo que concuerda también con BODIPYs que contienen halógenos que se han estudiado previamente.¹⁸ De aquí se pudo estimar la energía de triplete (E_T) del **BDP-Br** resultando ser de 1,68 eV, mayor que la del **TBPe** (1,53 eV),¹⁹ lo que hace posible la transferencia de energía desde el T_1 del **BDP-Br** al T_1 del **TBPe**.

Para investigar la fotoestabilidad de nuestro nuevo sensibilizador, se hicieron medidas comparativas de estabilidad bajo excitación con luz verde monocromática, utilizando como compuesto de referencia el $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$.²⁰ Los estudios semicuantitativos (Figura 5.5) revelaron la

¹⁸ Zhang, X.-F.; Yang, X.; Niu, K.; Geng, H. *J. Photochem. Photobiol. A* **2014**, *285*, 16.

¹⁹ Ravetz, B. D.; Pun, A. B.; Churchill, E. M.; Congreve, D. N.; Rovis, T.; Campos, L. M. *Nature* **2019**, *565*, 343.

²⁰ (a) Bilger, J. B.; Kerzig, C.; Larsen, C. B.; Wenger, O. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 1651. (b) Pfund, B.; Steffen, D. M.; Schreier, M. R.; Bertrams, M-S; Ye, C.; Börjesson, K.; Wenger, O. S.; Kerzig, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10468. (c) Schmid, L.; Kerzig, C.; Prescimone, A.; Wenger, O. S. *JACS Au* **2021**, *1*, 819.

alta fotoestabilidad del **BDP-Br**; siendo el rendimiento cuántico de fotodegradación dos órdenes de magnitud menor que el del complejo de rutenio (ya de por sí bastante estable).

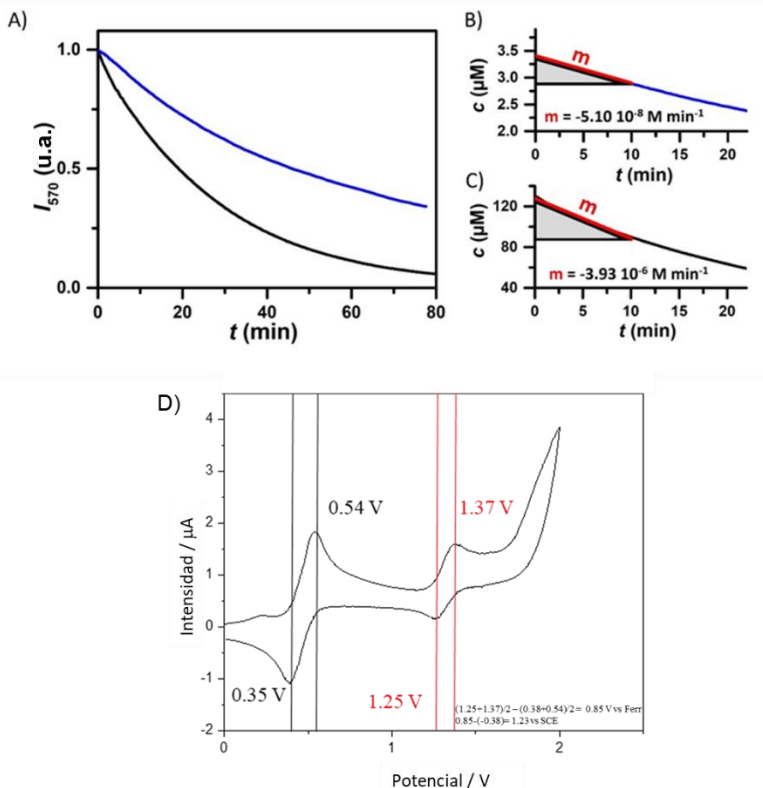


Figura 5.5. A: Medidas de fotoestabilidad de **BDP-Br** (3.38 μM, azul) y [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (120 μM, negro) en ACN bajo condiciones anaeróbicas. Se utilizó un láser de haz continuo de 514 nm como fuente de excitación (100 mW) y la luminiscencia se registró a 570 nm. **B y C:** Concentraciones de **BDP-Br** (azul) y [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (negro) (obtenida a partir de las concentraciones de peso y las señales de emisión relativas) representadas frente al tiempo de irradiación. Los primeros 10 minutos de irradiación se utilizaron para cuantificar la fotodegradación del sensibilizador. **D:** Voltamograma cíclico de **BDP-Br** 1 mM en solución de ACN.

5.2.3. Estudio del rendimiento cuántico del CIS del BDP-Br

Uno de los parámetros clave a la hora de determinar la eficiencia de la tecnología CA-ATT es el rendimiento cuántico del proceso de CIS (Φ_{CIS}) del sensibilizador. Aunque este valor es estimado normalmente con medidas de oxígeno singlete mediante un procedimiento indirecto, es aconsejable un método directo, ya que logra resultados más fidedignos. En este contexto, el Φ_{ISC} del **BDP-Br** se determinó por actinometría usando fotólisis de destello laser,^{21,22} utilizando como valor de referencia el Φ_{ISC} del $[\text{Os}(\text{phen})_3](\text{PF}_6)_2$. El método se basa en excitar la disolución del sensibilizador y la referencia a la longitud de onda de 532 nm bajo condiciones idénticas (Figura 5.6A), añadiendo una concentración conocida de **TBPe** (10 mM) a ambas disoluciones. Tras la excitación se compara la eficiencia de la TEnTT (η_{TEnTT} , Figuras 5.6C y 5.6D) y se detecta la generación del estado excitado triplete del $^3\text{TBPe}^*$ ²³ mediante espectroscopía de absorción transitoria. Ya que se usa el mismo aceptor, la concentración relativa de $^3\text{TBPe}^*$ viene dada por la relación de $\frac{\Delta\text{OD}}{\Delta\text{OD}_{\text{Ref}}}$ a la longitud de onda seleccionada (Figura 5.6D). Considerando que el valor de Φ_{CIS} de referencia del $[\text{Os}(\text{phen})_3](\text{PF}_6)_2$ es 1, se obtiene un valor estimado de $\Phi_{\text{CIS BDP-Br}}$ de 0,16 (ver ecuación 1 en el apartado 5.3.4 para más detalles). Teniendo en cuenta que en la literatura se encuentran valores insignificantes de este parámetro para BODIPYs sin sustituir,²⁴ parece que en este ejemplo de **BDP-Br** el Φ_{CIS} se ve incrementado, permitiendo ser utilizado como sensibilizador para sistemas que se basen en la transferencia de energía de triplete, tales como la CA-

²¹ Bertrams, M.-S.; Kerzig, C. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 6752..

²² Müller, P.; Brettel, K. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, 11, 632.

²³ Ye, C.; Gray, V.; Kushwaha, K.; Singh, S. K.; Erhart, P.; Börjesson, K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, 22, 1715..

²⁴ Schmitt, A.; Hinkeldey, B.; Wild, M. Jung, G.; *J. Fluoresc.* **2009**, 19, 755.

ATT. Las propiedades favorables de absorción exclusivamente en la región del verde (ver apartado 4.2.2 propiedades ópticas), junto con su alta fotoestabilidad (ver mismo apartado), lo hacen un excelente candidato para este sistema ATT.

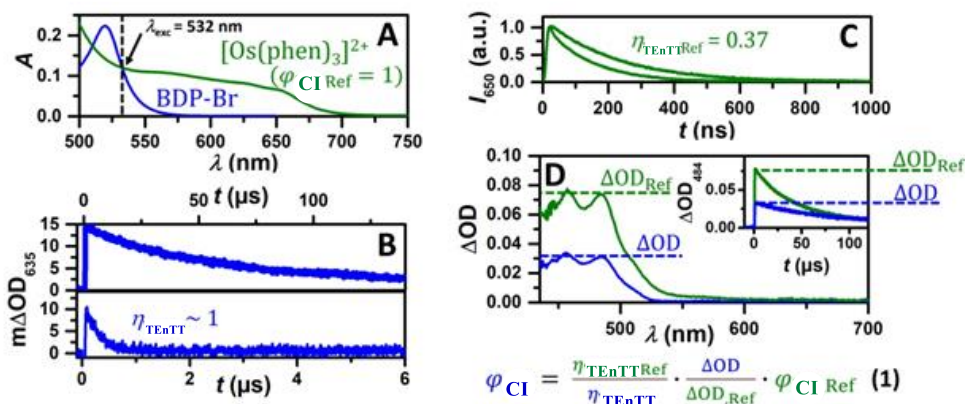


Figura 5.6. A: Espectros de absorción de **BDP-Br** (7 mM) y $[Os(phen)_3](PF_6)_2$ (76 mM) en ACN. **B:** Perfiles temporales de $^3BDP-Br$ en ausencia (arriba) y en presencia (abajo) de **TBPe** (10 mM). **C:** Medidas de la cinética de la fosforescencia de $[Os(phen)_3](PF_6)_2$ en ausencia y en presencia de **TBPe**. **D:** Espectros de absorción transitoria de **BDP-Br** y $[Os(phen)_3](PF_6)_2$ con **TBPe** (10 mM) registrado 1 μs después del pulso de láser (532 nm). Para esta serie de experimentos se utilizaron pulsos láser de energía constante (12 mJ); figura insertada: perfiles temporales a 484 nm.

5.2.4. Sistema BDP-Br y TBPe para CA-ATT

Como se ha observado anteriormente, se estimó la energía del estado triplete del **BDP-Br** en 1,68 eV y sabiendo que, según la literatura,¹⁹ la energía de triplete del **TBPe** es de 1,53 eV, el **TBPe** cumple los requisitos para ser un aceptor apropiado; además de poseer un estado excitado singlete alto en energía (2,81 eV) y grupos *tert-butilo* que evitan que se formen excímeros indeseados.²³ Dado que no era de esperar que ocurrieran procesos ultra rápidos (rango de femtosegundos) en nuestro sistema bimolecular en disoluciones diluidas,²⁵ se llevaron a cabo experimentos de fotólisis de destello laser (FDL) en el rango de ns- μ s, que *a priori* resultaba lo más adecuado para investigar el sistema CA-ATT (Figura 5.7). Así, tras el pulso del láser ($\lambda_{\text{exc}} = 532$ nm de ~ 10 ns de duración) se observó una banda negativa pronunciada correspondiente al estado fundamental y dos bandas anchas de absorción centradas alrededor de 640 nm y 450 nm (Figura 5.7A). Estas señales decayeron hasta la línea base con un tiempo de vida de unos 100 μ s (Figura 5.7B) y se asignaron al estado excitado triplete del **BDP-Br**. Se llevaron a cabo desactivaciones con cantidades crecientes de **TBPe**. El ajuste por Stern-Volmer permitió obtener una constante de TEnTT de $4.1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, en el rango de valores de las energías de triplete publicadas (Figura 5.7B). Tras la adición de **TBPe**, se detectaron nuevas bandas de absorción después de que el **BPD-Br** se hubiera desactivado por completo (Figura 5.7A, línea roja). Los perfiles temporales en la Figura 5.7A (recuadro) mostraron que la desactivación y la formación del fotoproducto ocurrían a idéntica velocidad. Las nuevas especies transitorias mostraron picos de

²⁵ (a) Wang, C.; Sun, M.; Wang, H. Zhao, G.; *J. Phys. Chem. Lett.* **2023**, *14*, 164. (b) Wang, C.; Ma, L.; Wang, S.; Zhao, G. *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 12129. (c) Wang, C.; Liu, Y.; Feng, X.; Zhou, C.; Liu, Y.; Yu, X.; Zhao, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *59*, 11642.

absorción a 484 nm y 453 nm, correspondientes al estado excitado triplete del **TBPe** (Figura 5.7A).²³

Una vez caracterizado el proceso de TEnTT, se abordó el proceso de aniquilación triplete-triplete (ATT). Así, mientras que el sensibilizador **BDP-Br** mostró una banda de fluorescencia centrada a 610 nm en ausencia de **TBPe**, el aceptor **TBPe** no exhibió emisión alguna cuando se encontraba solo y era excitado con pulsos de 532 nm (Figura 5.7C). Sin embargo, cuando ambos se combinaban, excitando a 532 nm, se detectaron dos máximos de emisión, a 480 nm y 461 nm respectivamente (Figura 5.7C).

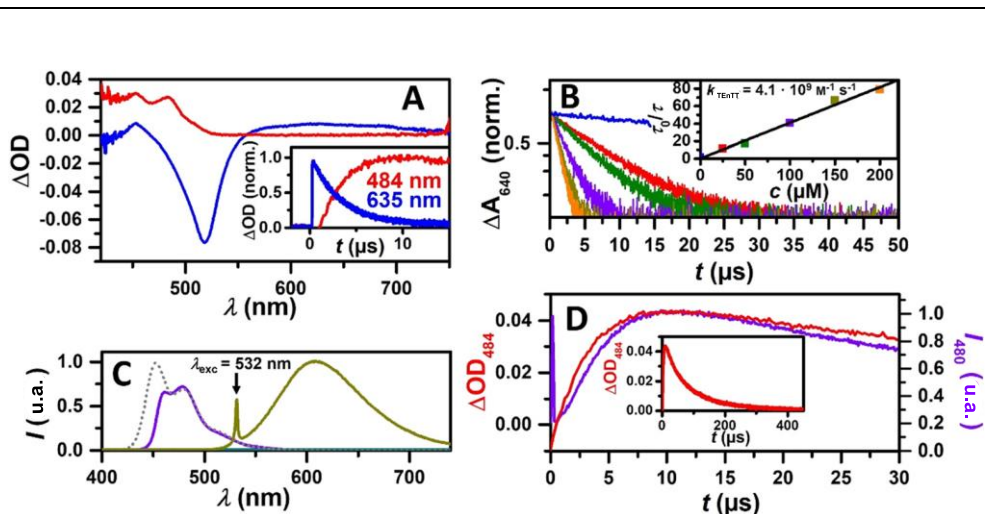


Figura 5.7. Si no se indica lo contrario, se utilizó una disolución de **BDP-Br** 9 mM y **TBPe** 100 mM en ACN bajo condiciones anaeróbica utilizando pulsos de láser a 532 nm. **A:** Espectros de absorción transitoria de **BDP-Br** en presencia (rojo) y en ausencia (azul) de **TBPe** registrados después de 2 μs (azul) o 30 μs (rojo); figura insertada: perfiles temporales correspondientes. **B:** Experimentos de desactivación del triplete de **BDP-Br** en presencia de concentraciones crecientes de **TBPe**; figura insertada: gráfica correspondiente al análisis de Stern-Volmer. **C:** Espectros de emisión a regulados por tiempo de **TBPe** (verde, tiempo de integración: 2–200 μs),

BDP-Br (amarillo oscuro, tiempo de integración: 0–100 ns) y **BDP-Br** con **TBPe** (púrpura, tiempo de integración: 2–200 μ s). Por comparar, se muestra un espectro de emisión de una disolución muy diluida (1 μ M) de **TBPe** (línea gris punteada) después de la excitación directa con pulsos de láser a 355 nm. **D**: Perfiles temporales del $^3\text{TBPe}$ a 484 nm y la emisión retardada a 480 nm; figura insertada: perfil temporal del $^3\text{TBPe}$ a escala de tiempo más largo.

La ventana del tiempo de detección (2-200 μ s después de la excitación) permitió que se excluyeran posibles emisiones inmediatas del **TBPe** o el **BDP-Br**. Por lo tanto, se esperaba observar selectivamente la emisión retardada del sistema AC-ATT. En la Fig. 5.8 se muestra un espectro que contiene la emisión rápida de **TBPe** en una disolución altamente diluida, a modo de comparación. Cabe señalar que los efectos de filtro interno en la región de superposición de absorción-emisión se vuelven evidentes para concentraciones mayores a 10 μ M (Figura 5.8). Los perfiles temporales, tanto de la absorción del $^3\text{TBPe}$ a 484 nm, como de la emisión del $^1\text{TBPe}^*$ llegan a un máximo alrededor de los 11 μ s (Figura 5.7D). El rápido incremento y decrecimiento de la emisión de la conversión a altas frecuencias (CA), comparada con la concentración de triplete, está de acuerdo con la naturaleza bimolecular del proceso de aniquilación y prueba la evidencia de un sistema CA-ATT²⁶.

²⁶ Murakami, Y.; Kamada, K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, *23*, 18268.

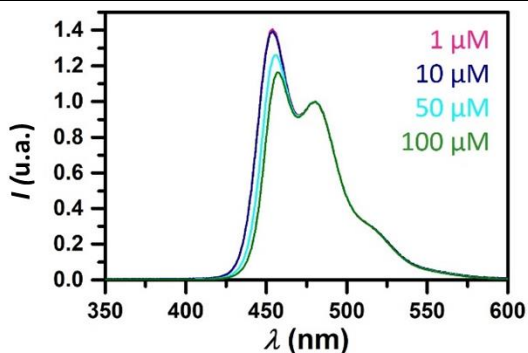


Figura 5.8. Espectros de emisión del **TBPe** a diferentes concentraciones en acetonitrilo después de excitar a 355 nm con pulsos de láser. Los espectros se normalizaron, observándose que no se ocurre efecto filtro.

Además de los estudios con resolución temporal, se investigó la eficiencia de la CA usando un láser de haz continuo a 514 nm como fuente de excitación (Figura 5.9). Se detectó una banda de emisión retardada centrada a 484 nm, que aumentaba gradualmente con la intensidad del láser (10-100 mW). De esta manera se observó una conversión a mayor energía de 0,4 eV teniendo en cuenta la energía del estado excitado singlete del **TBPe** y la longitud de onda de excitación (coincidente con el correspondiente máximo de absorción del **BDP-Br**). Para determinar el rendimiento cuántico de la conversión a altas frecuencias (Φ_{UC}), se utilizó $[(Ru(bpy)_3)(PF_6)_2]$ como sistema de referencia (ver apartado experimental).²⁷ Como se muestra en la figura insertada de la Figura 5.9, el Φ_{UC} de nuestro sistema (con un valor teórico límite de 50%) obtuvo un valor máximo de 2.7%. A pesar del hecho de que este valor es más bajo que el obtenido para otros sistemas optimizados, la propuesta de nuestro sistema CA-ATT para actuar como

²⁷ Suzuki, K.; Kobayashi, A.; Kaneko, S.; Takehira, K.; Yoshihara, T.; Ishida, H.; Shiina, Y.; Oishic, S.; Tobita, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 9850.

fotocatalizador en reacciones redox que suponen un desafío parece suficiente, ya que otros sistemas bien conocidos previamente desarrollados que alcanzan apenas un 1% de Φ_{UC} son capaces de conducir transformaciones fotoquímicas tales como degradaciones reductivas de contaminantes.²⁸ Es más, que el Φ_{UC} sea moderado se ve compensado por la alta fotoestabilidad del sensibilizador y el aceptor (véase apartado de fotoestabilidad).

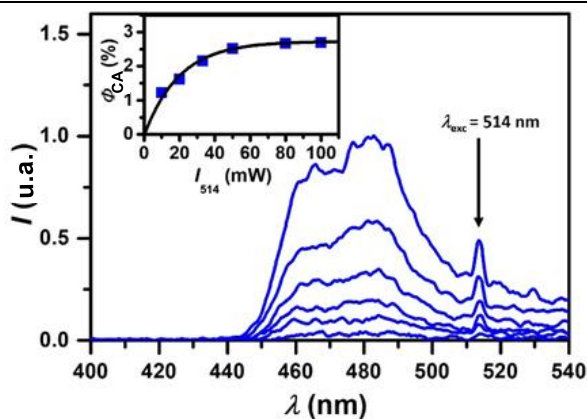


Figura 5.9. Estudios de la eficiencia del proceso CA-ATT de **BDP-Br** (28 mM) y **TBPe** (100 mM) en ACN bajo condiciones anaeróbicas, usando un láser continuo de longitud de onda de excitación a 512 nm. Gráfica principal: Espectros de emisión obtenidos con diferentes intensidades de láser; figura insertada: rendimiento cuántico de CA-ATT frente a intensidad del láser.

²⁸ Pfund, B.; Steffen, D. M.; Schreier, M. R.; Bertrams, M.-C.; Ye, C.; Börjesson, K.; Wenger, O. S.; Kerzig, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 10468.

5.2.5. Aplicación del par **BDP-Br/TBPe** en fotocatalisis redox

Dadas las propiedades ópticas que presenta el sistema **BDP-Br/TBPe** para su uso en tecnología CA-ATT, se contemplaron diferentes posibilidades dentro de las reacciones de acoplamiento intermolecular. Para este fin, primero se exploró la viabilidad de la activación del 2-acetil-5-clorotiofeno como reactivo modelo para ser activado por luz visible utilizando **BDP-Br/TBPe** como sistema fotocatalítico. Se llevaron a cabo experimentos de desactivación mediante FDL bajo condiciones similares a los estudios fotocatalíticos (Figura 5.10A). Se observó claramente como la intensidad de la fluorescencia retardada ($h\nu_2$) del **TBPe** decrecía gradualmente en presencia de cantidades crecientes del desactivador. Además, el análisis de Stern-Volmer para la desactivación de la emisión retardada (figura insertada en Figura 5.10A) muestra un valor de la constante, K_{SV} , de 117 M^{-1} ; teniendo en cuenta este valor y que el tiempo de vida de singlete del **TBPe** es 5 ns (Figura 5.11), la constante de velocidad de desactivación, $k_q (S_1)$ resultó ser $2.3 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, indicando que, efectivamente, el 2-acetil-5-clorotiofeno desactiva la emisión retardada del $^1\text{TBPe}^*$ con una velocidad controlada por difusión. Se obtuvo una constante muy parecida ($K_{SV} = 135 \text{ M}^{-1}$) para la desactivación del $^1\text{TBPe}^*$ por 2-acetil-5-clorotiofeno mediante excitación directa del **TBPe** ($\lambda_{exc} = 405 \text{ nm}$) en ACN, apoyando el mecanismo de activación impulsado por la CA-ATT.

Para demostrar que la interacción entre el $^1\text{TBPe}^*$ generado por CA-ATT y el 2-acetil-5-clorotiofeno era a través de una TE e identificar posibles especies intermedias transitorias, se llevaron a cabo experimentos adicionales con resolución temporal (Figura 5.10B). Así, se llevó a cabo la irradiación del sistema **BDP-Br/TBPe** ($\lambda_{exc} = 532 \text{ nm}$) en presencia de 2-acetil-5clorotiofeno. Se observó claramente una nueva banda de absorción

a 560 nm que correspondía al catión radical del **TBPe** (**TBPe**^{•+}) en base a datos de la literatura.²⁹ Según el perfil temporal a 560 nm (Figura 5.10C), se obtuvo un tiempo de vida del orden de 400 μ s para este intermedio.

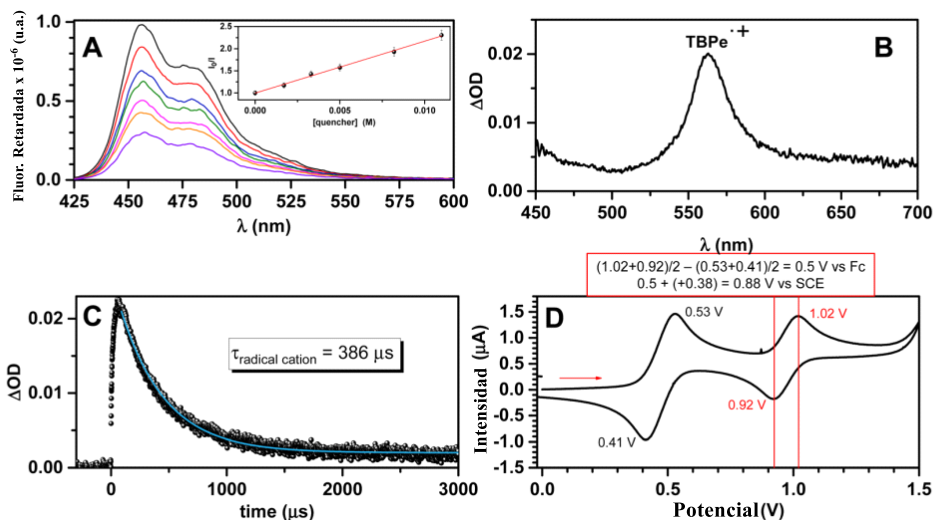


Figura 5.10. A: Espectros de la fluorescencia retardada ($h\nu_2$) de una mezcla de **BDP-Br** (0,1 mM) y **TBPe** (1 mM) en ACN/DMA (4/1 v/v) en atmósfera inerte registrados 2 μ s después del pulso del láser ($\lambda_{exc} = 532$ nm) en presencia de cantidades crecientes de 2-acetil-5-clorotiofeno (hasta 11 mM); figura insertada: Ajuste de Stern-Volmer para la obtención de $k_q(S_1)$; los errores experimentales fueron ca. 5%. **B:** Espectro de absorción transitoria ($\lambda_{exc} = 532$ nm) de **BDP-Br** (0,1 mM) y **TBPe** (1 mM) en ACN bajo atmósfera inerte en presencia de 2-acetil-5-clorotiofeno, monitorizado 140 μ s después del pulso del láser. **C:** Perfil temporal del radical catión del **TBPe** registrado a 560 nm. La línea azul corresponde al ajuste usado para estimar el tiempo de vida. **D:** Voltamperometría cíclica de una disolución de **TBPe** (0.1 mM) en ACN.

²⁹ Steren, C. A.; Willigen, H.; Biczko, L.; Gupta, N.; Linschitz, H. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 8920.

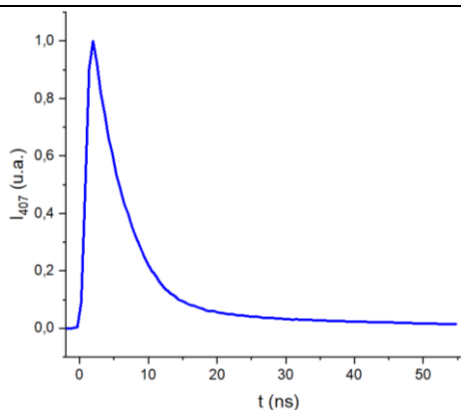


Figura 5.11. Perfil temporal de la emisión de un disolución 1 mM de **TBPe** en ACN/DMA (4:1 v:v).

Se realizó también un análisis termodinámico para los procesos de TE que apoyaron estos datos de manera consistente. Se pudo estimar la variación de energía libre (ΔG_{ET} en Kcal mol^{-1}) asociada al proceso de TE aplicando la ecuación de Weller.³⁰ El potencial de oxidación (E_{OX} (**TBPe**^{•+}/**TBPe**)) del **TBPe** (Figura 5.10D) y su energía de singlete y triplete (E^* (S_1 o T_1)) se obtuvieron experimentalmente: sus valores fueron 0,88 V vs SCE, 64,6 y 34,6 kcal mol^{-1} , respectivamente (Figura 5.12). El potencial de oxidación para el estado excitado S_1 del **TBPe** fue -1,93 V vs SCE, lo que debería permitir reducciones, a priori difíciles, fotocatalizadas por CA-ATT.

³⁰ ΔG_{ET} (kcal mol^{-1}) = 23.06 x ($E_{OX} - E_{RED}$) - $E^*(S_1 \text{ or } T_1)$: Weller, A. Z. *Phys. Chem.* **1982**, 133, 93.

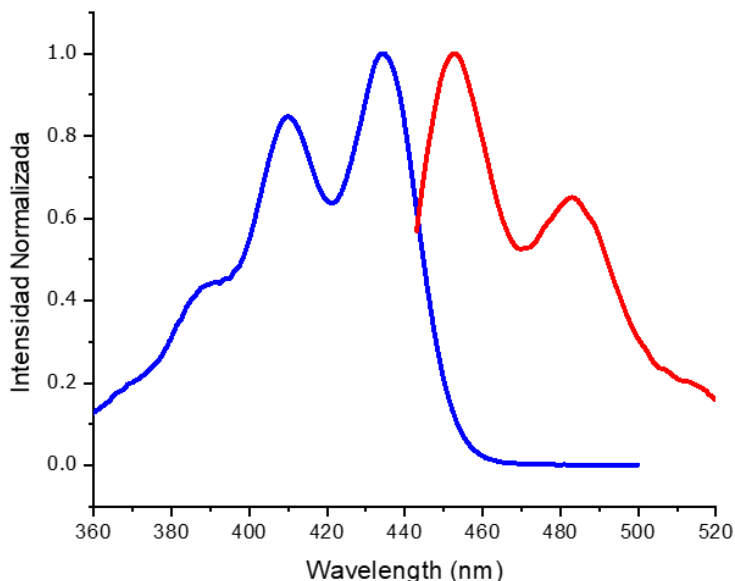


Figura 5.12. Espectros normalizados de absorción (azul) y de emisión (rojo) del **TBPe** (10 μ M) en ACN.

Considerando el potencial de reducción del 2-acetil-5-clorotiofeno (-1,66 V vs SCE),³¹ se calcularon los valores de $\Delta G_{ET}(S_1)$ y $\Delta G_{ET}(T_1)$, dando como resultado -6,0 kcal mol⁻¹ y 23,9 kcal mol⁻¹, respectivamente. Por lo tanto, la activación del 2-acetil-5-clorotiofeno por el **¹TBPe*** sería un proceso exergónico mientras que el mecanismo desde el **³TBPe*** no es termodinámicamente factible. Se hicieron los mismos cálculos para el **BDP-Br** con el fin de discutir si estas especies podrían actuar como activadoras. Considerando los datos experimentales para **BDP-Br** ($E_{ox} = 1,23$ V vs SCE, $E(S_1) = 52,1$ kcal mol⁻¹ y $E(T_1) = 38,7$ kcal mol⁻¹), ambos valores de $\Delta G_{ET}(S_1)$

³¹ Herrera-Luna, J. C.; Díaz Díaz, D.; Jiménez, M. C.; Pérez-Ruiz, R. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 48784.

y ΔG_{ET} (T_1) fueron positivos (13,8 kcal mol⁻¹ y 27,2 kcal mol⁻¹, respectivamente), descartando así cualquier TE desde la especie excitada del **BDP-Br**.

Con estos resultados, podríamos concluir que el 2-acetil-5-clorotiofeno era activado gracias al sistema CA-ATT mediante un proceso de TE. Por tanto, la conversión de luz de baja energía (2,3 eV) en una de mayor energía proveniente del ¹**TBPe*** (2,8 eV) permitiría la inyección de un electrón para formar aniones radicales inestables del compuesto modelo, que rápidamente generaría cloruro y el correspondiente radical del heteroareno. Estas especies reactivas podrían ser ahora atrapadas por un nucleófilo adecuado y producir nuevos compuestos. En este contexto, se investigó la aplicación de esta cascada de procesos (CA-ATT + TE + acoplamiento intermolecular) a diferentes transformaciones químicas importantes, las cuales se detallan a continuación (Figura 5.13).

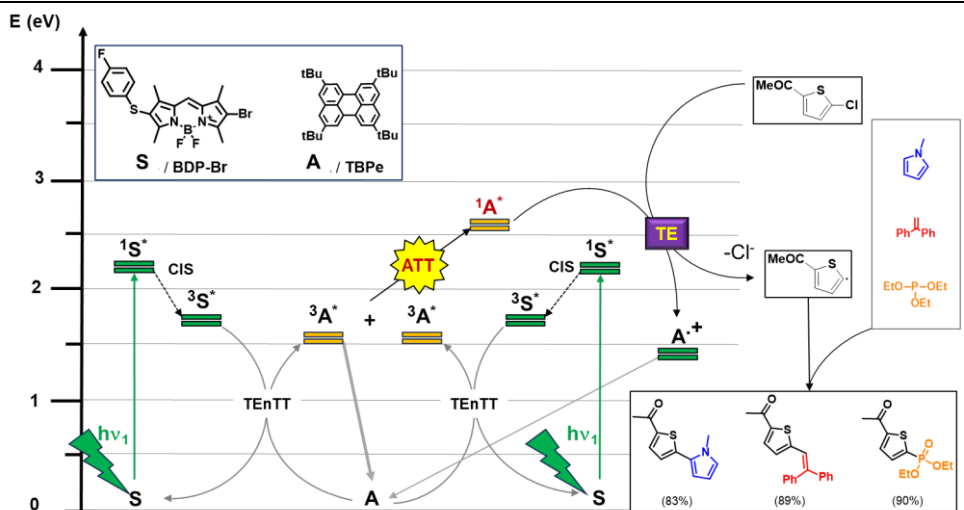


Figura 5.13. Mecanismo propuesto. Procesos en cascada que involucran: CI (cruce entre sistemas), TE_{nTT} (transferencia de energía triplete-triplete), ATT (aniquilación triplete-triplete), TE (transferencia de un solo electrón), formación de nuevos enlaces.

En un primer acoplamiento, se llevó a cabo una arilación análoga a la reacción de Meerwein. Este tipo de reacción originalmente usa sales de diazonio para generar radicales de arilo como precursores.³² Sin embargo, muchas de estas especies ni están disponibles comercialmente ni son estables al aire, siendo en ocasiones perjudicial su empleo. Alternativamente, se utilizan haluros de arilo para obtener reactivos electrofílicos en tales reacciones. Recientemente, se ha podido comprobar la efectividad de la capacidad fotocatalítica de un sistema CA-ATT basado en el par **BOPHY/DPA**, permitiendo el acoplamiento entre el 2-acetil-5-clorotiofeno y el *N*-metilpirrol, obteniéndose un 62% de rendimiento para el producto biarilo final **10**.³³ Al utilizarse una radiación más energética ($\lambda_{\text{exc}} = 450 \text{ nm}$), esto podría ocasionar inestabilidad en el sensibilizador y reflejarse en la incompleta conversión del reactivo de partida. Por tanto, con el fin de mejorar los resultados, en este capítulo se usó la misma reacción utilizando el par **BDP-Br/TBPe** como sistema fotocatalítico. Las condiciones óptimas (tabla de optimización Tabla 5.2) implicaba cantidades catalíticas de **BDP-Br** (2% mol) y **TBPe** (10% mol), irradiando durante 4 horas con un láser pulsado en la región verde ($\lambda_{\text{exc}} = 532 \text{ nm}$) y en una disolución de ACN/DMA (4/1 v/v) bajo condiciones anaeróbicas. Con todo esto, el resultado se mejoró considerablemente, obteniéndose un 83% de rendimiento del producto final. Cabe mencionar que la mezcla de disolventes ACN/DMA favoreció tanto la selectividad como la dilución del **TBPe** en el medio de reacción.

³² Prasad Hari, D.; König, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4734.

³³ López-Calixto, C. G.; Liras, M.; de la Peña O'Shea, V. A.; Pérez-Ruiz; R. *Appl. Catal. B* **2018**, *237*, 18.

Tabla 5.2. Optimización de la reacción modelo

Entrada	Disolvente	Irradiación (h)	Equivalentes N-metilpirrol	BDP-Br/TBPe (% mol)	Rendimiento (%)
1	ACN	18	80	1/5	0 ^a
2	ACN	2	80	1/5	0 ^b
3	ACN	2	80	1/5	0 ^c
5	ACN	3	80	1/5	10 ^d
6	ACN	3	80	1/5	44
7	ACN/DMA (4:1)	3	80	2/10	72
8	ACN/DMA (4:1)	4	80	2/10	80
9	ACN/DMA (4:1)	4	100	2/10	83

a) Irradiación con LEDs, b) Reacción sin **BDP-Br**, c) Reacción sin **TBPe**, d) Usando **BDP** como sensibilizador

Se ha estudiado un segundo ejemplo basándose en la reacción de Mizoroki-Heck. Muy recientemente se ha utilizado la tecnología CA-ATT para fotocatalizar este tipo de reacciones y obtener triariletilenos sustituidos, partiendo de haluros de arilo (especialmente bromuros) como precursores.³⁴ Con las condiciones óptimas arriba encontradas, se sometió nuestro compuesto modelo (2-acetil-5-clorotiofeno) a radiación con luz verde ($\lambda_{\text{exc}} = 532 \text{ nm}$) en presencia del 1,1-difeniletileno como agente de captura (ver detalles en sección 5.3.2). Se obtuvo una conversión completa del material

³⁴ Garnes-Portolés, F.; Greco, R.; Oliver-Meseguer, J.; Castellanos-Soriano, J.; Jiménez, M. C.; López-Haro, M.; Hernández-Garrido, J. C.; Boronat, M.; Pérez-Ruiz, R.; Leyva-Pérez, A. *Nat. Cat.* **2021**, *4*, 293.

de partida tras 4 horas de irradiación y un rendimiento excelente del 89%, mejorando notablemente el ejemplo anterior (49%)³⁶ a pesar de que la luz utilizada como fuente de energía era más baja energéticamente y los tiempos de irradiación menores, confirmando la eficiencia de la actividad fotocatalítica del nuevo sistema AC-ATT (Figura 5.14).

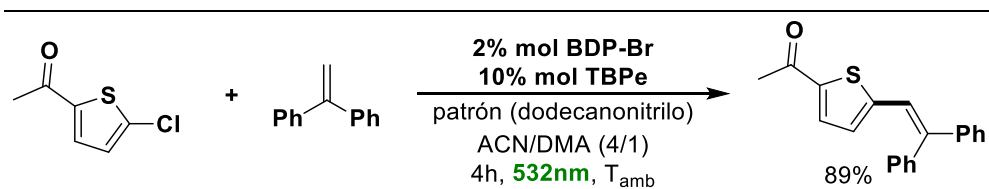


Figura 5.14. Formación del derivado triariletileno.

Por último, se exploró la reacción tipo Arbusov para construir fosfonatos. Apenas se ha explorado la formación de nuevos enlaces C-P a partir de haluros de arilo con trialquil fosfitos mediante procesos bifotónicos.^{35,36} En particular, estos estudios seguían un proceso TEFCOn utilizando colorantes orgánicos como fotocatalizadores junto con bases como agentes de sacrificio. Hasta este momento, no se había intentado llevar a cabo la reacción de Arbusov fotocatalizada por un sistema CA-ATT. De esta manera, exploramos si este protocolo podría ser una estrategia poderosa para formar nuevos enlaces C(sp²)-P en condiciones suaves. Así, se llevó a cabo la fosforilación del compuesto modelo, 2-acetil-5-clorotiofeno, en presencia de trietil fosfato y cantidades catalíticas de **BDP-Br/TBPe** (ver detalles en sección 5.3.2). Cabe resaltar que se obtuvo un excelente

³⁵ Herrera-Luna, J. C.; Díaz-Díaz, D.; Jiménez, M. C.; Pérez-Ruiz, R.; ACS Appl. Mater. Interfaces, **2021**, 13, 48784.

³⁶ Shaikh, R. S.; Düsel, S. J. S.; König, B; ACS Catal., **2016**, 6, 8410.

rendimiento del 90% a pesar de la ausencia de agentes de sacrificio, el cual se pudo comparar con el obtenido previamente del 91% (Figura 5.15).³⁷

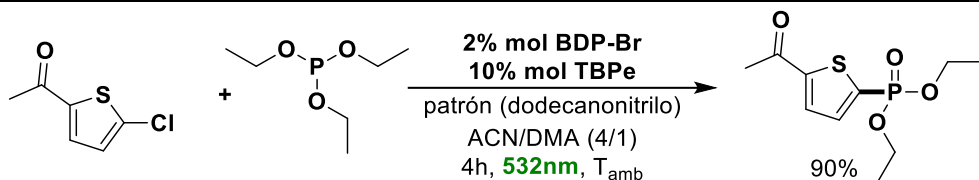


Figura 5.15. Formación del derivado de fosfonato.

5.3. Experimental

5.3.1. Fuentes de irradiación de luz

Las reacciones de acoplamiento se llevaron a cabo utilizando un láser YAG duplicado de frecuencia conmutada q pulsado Quantel (láser YAG pulsado Quantel Brilliant B, $\lambda_{exc} = 532 \text{ nm}$, 10 Hz, $\sim 1 \text{ mJ}$ por pulso, $\sim 4 \text{ ns}$ fwhm, Figura 5.16). Además, también se realizaron experimentos con LED verdes (AVONEC, 3W, 515-525 nm) (Figura 5.16).

A



B

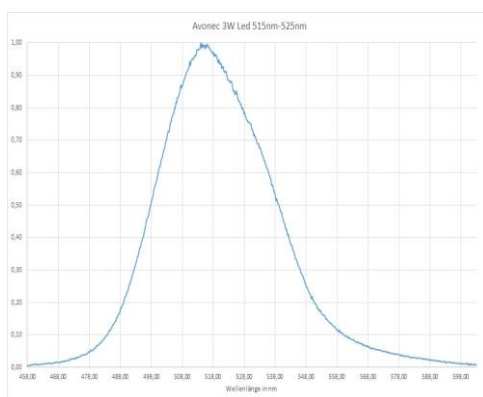


Figura 5.16. A) Imágenes del láser utilizado en las fotorreacciones. **B)** Espectro de emisión de la lámpara LED de luz verde.

Se utilizó un láser de 514 nm de Roithner Lasertechnik con una salida ajustable (salida óptica máxima de 800 mW) y un diámetro de haz de 3,0 mm² (Figura 5.17 para ver la hoja de datos) para examinar la emisión de CA-ATT, el rendimiento cuántico de CA-ATT y la fotoestabilidad de **BDP-Br**.

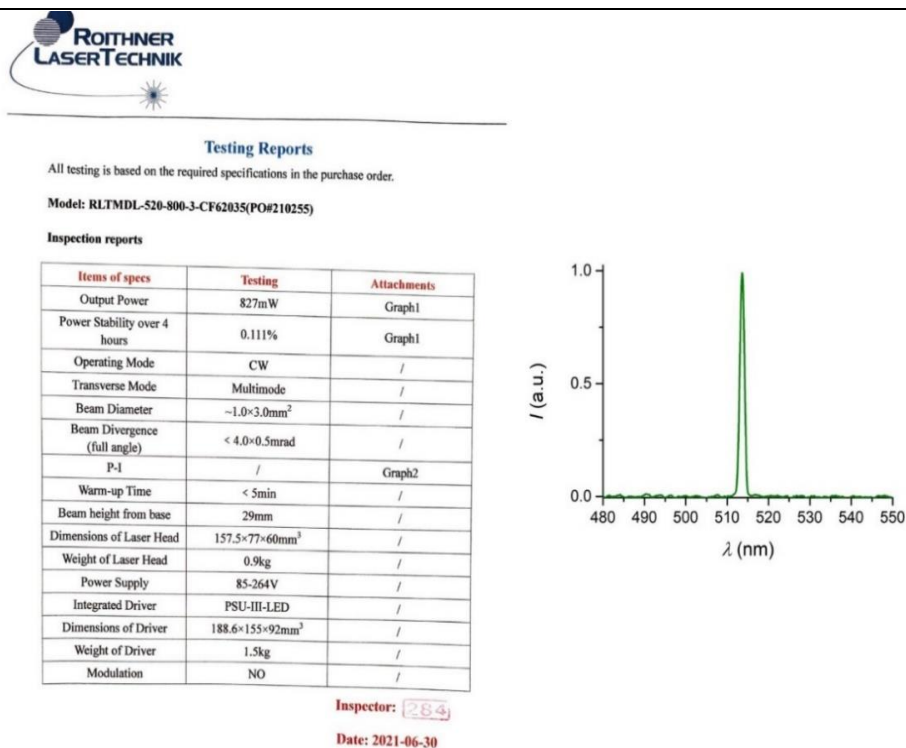


Figura 5.17. Izquierda: Ficha de información del láser de haz continuo de 514nm de Roithner Lasertechnik. Derecha: Espectro de emisión obtenido al irradiar una cubeta con agua en el espectrómetro de emisión

5.3.2. Reacciones de acoplamiento: procedimiento

En una cubeta de cuarzo de 4 mL con agitador magnético, se colocó 1 eq de 2-acetil-5-clorotiofeno y los correspondientes equivalentes de agente de captura en una mezcla de disolventes compuesta por ACN/DMA 4:1, luego se añadió 1 eq de dodecanitrilo como patrón interno y la cubeta se selló en atmósfera de Ar, se sumergió parcialmente en un baño de agua fría y se irradió con un láser Q-Switch (Quantel Brilliant, $\lambda_{\text{exc}} = 532$ nm, 10 MHz, ~1 mJ por pulso, ~5 ns fwhm) (Figura 5.16A). El curso de la reacción se siguió por TLC comerciales en placas de aluminio revestidas con SiO₂ (DC60 F254, Merck). La visualización se realizó mediante luz ultravioleta de 254 nm. Después de 4 h, el crudo de la reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se evaporó a vacío. Finalmente, el producto se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando ACN/H₂O 90/10 como eluyente. Los rendimientos se obtuvieron como: [conversión × selectividad]/balance de masa.

5.3.3. Rendimientos cuánticos de CA-ATT

Se estimó el rendimiento cuántico del sistema CA-ATT por la relación de los fotones generados por la CA (integrados) relativo a la emisión integrada del sistema de referencia (con rendimiento cuántico bien conocido). Para ello, se midió la intensidad de la fotoluminiscencia de una disolución de [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ ($\Phi_{\text{Ph}} = 0.095$)³⁷ en ACN en atmósfera inerte en ausencia del aniquilador, bajo idénticas condiciones que el sistema de CA-ATT. Se utilizaron filtros neutros de Newport y Thorlabs para atenuar la intensidad del láser.

5.3.4. Análisis de Stern-Volmer.

³⁷ Suzuki, K.; Kobayashi, A.; Kaneko, S.; Takehira, K.; Yoshihara, T.; Ishida, H.; Shiina, Y.; Oishic, S.; Tobita, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 9850.

Se realizaron experimentos de Stern-Volmer para determinar la constante de velocidad tanto de la transferencia de energía de triplete $k_{\text{TE}n\text{TT}}$ de **BDP-Br** a **TBPe**, como de la desactivación de la emisión del sistema CA-ATT por el 2-acetil-5-clorotiofeno (ecuación 1), siendo τ el tiempo de vida de fluorescencia, F la intensidad de fluorescencia, c_q la concentración del desactivador y K_{SV} como la constante de Stern-Volmer. El subíndice 0 se utiliza en ausencia de desactivador.

$$\frac{\tau_0}{\tau} = \frac{F_0}{F} = 1 + \tau_0 \cdot k_q \cdot c_q = 1 + K_{\text{SV}} \cdot c_q \quad (1)$$

Se llevaron a cabo experimentos adicionales de desactivación de la emisión en estado estacionario monitorizando la emisión de **TBPe** (longitud de onda de excitación = 405 nm, ACN) en presencia de diferentes concentraciones de 2-acetil-5-clorotiofeno. Se empleó un espectrómetro Perkin Elmer FL-6500 para estas mediciones.

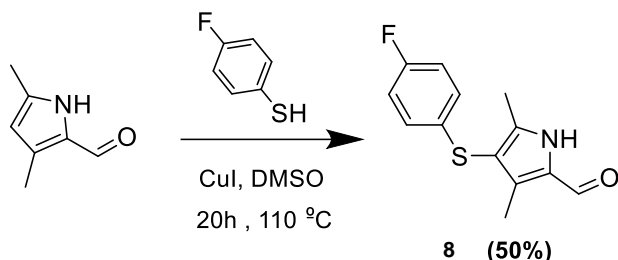
5.3.5. Síntesis de BDP-Br

El compuesto **BDP-Br** se sintetizó siguiendo la metodología descrita en la bibliografía.^{38,39} Así, el primer paso fue la adición oxidativa de 4-fluorotiofenol a 2,3-dimetilpirrol carboxaldehído, seguido de la condensación del correspondiente trialquilpirrol con formilpirrol en metanol en presencia de HBr como catalizador, formándose el precursor del producto final. Estos dos pasos corresponden a protocolos convencionales para este tipo de síntesis ya descritos en la literatura. Finalmente, la adición de bromuro puede

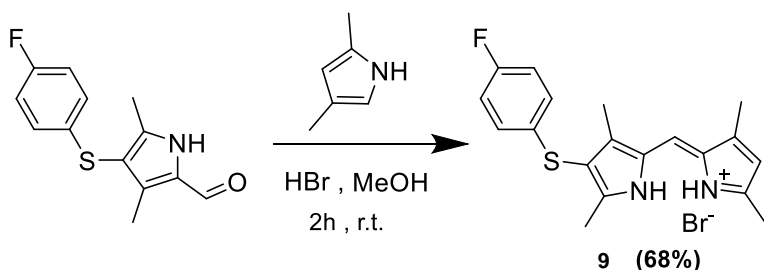
³⁸ Weiss, R.; VanOrman, Z. A.; Sullivan, C. M.; Nienhaus, L. *ACS Mater. Au* **2022**, 2, 641.

³⁹ VanOrman, Z. A.; Conti, C. R.; Strouse, G. F.; Nienhaus, L. *Chem. Mater.* **2021**, 33, 452.

llevarse a cabo cuantitativamente mediante tratamiento con NBS. Los diferentes pasos de la reacción se explican a continuación:

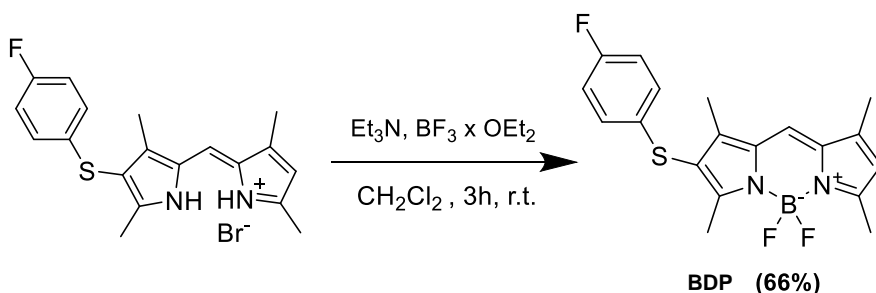


Síntesis del compuesto 8: Se mezclaron 3,5-dimetilpirrol-2-carboxaldehído (120 mg, 0,97 mmol), 4-fluorotiofenol (1 mL, 9,4 mmol) y CuI (300 mg, 0,77 mmol) en 2 mL de DMSO y se colocaron en un matraz de fondo redondo bajo N₂ y se calentaron a 110° C durante 20h. El crudo se extrajo con DCM y las fases orgánicas se lavaron con salmuera y agua. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa, usando ACN:CH₂Cl₂ como eluyente. Finalmente, se obtuvieron 121 mg del producto **8** (50 %) en forma de un sólido de color amarillo anaranjado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (s, 1H) 9,59, (s, 1H) 9,49, (m, 4H) 6,97-6,92, (s, 3H) 2,32, (s,3H) 2.28.

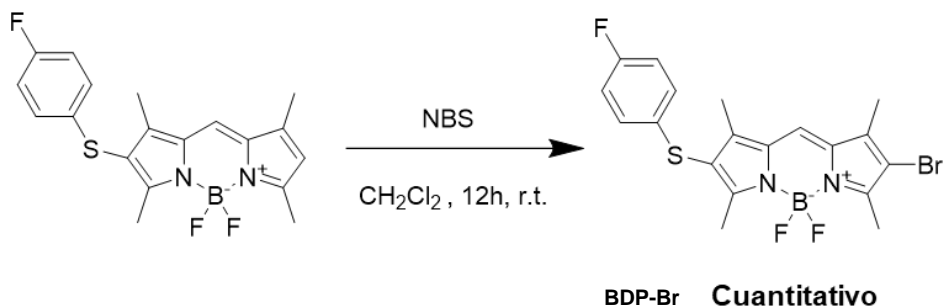


Síntesis del compuesto 9: A una disolución de 1,2 g (12,6 mmol) de 2,4-dimetilpirrol y 1,55 g (12,6 mmol) de **5** en 20 mL de metanol, se añadieron 2 mL de HBr (conc.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente,

el precipitado se filtró, se lavó con metanol frío y se secó a vacío a temperatura ambiente. Se obtuvieron 2,5 g de **9** (68 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13,52 (s, 1H), 13,44 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,00-6,94 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 162,7, 160,2, 158,9, 157,7, 148,9, 148,1, 131,7, 128,5, 128,5, 127,9, 125,8, 120,8, 118,9, 118,0, 116,6, 116,4, 14,9, 13,3, 12,4, 11,3



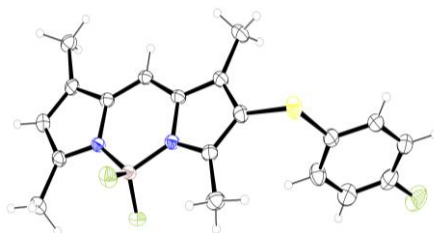
Síntesis de BDP: Una disolución de 0,125 g (0,32 mmol) de **6** en 40 mL de DCM se agitó a temperatura ambiente. Luego se agregaron 420 mL (3,2 mmol) de trietilamina e inmediatamente se agregaron 370 mL (3,2 mmol) de éterato de dietilo de trifluoruro de boro. La mezcla se agitó durante 3 h, se lavó 3 veces con agua, la capa orgánica se separó y se eliminó el disolvente en un rotavapor. El residuo sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna usando DCM como eluyente. El disolvente se evaporó, se lavó el sólido obtenido con metanol, se filtró y se secó al vacío, obteniendo 86 mg de producto **BDP** (66%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 162,4, 160,2, 159,9, 158,4, 144,2, 143,7, 134,8, 132,9, 132,8, 131,9, 128,0, 127,9, 120,8, 120,8, 120,6, 117,8, 116,3, 116,1, 15,1, 12,9, 11,5, 10,6. $^{19}\text{F RMN}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -117,6 (s, 1F), -146,2—146,3 (d, 1F), -146,3—146,4 (d, 1F). $^{11}\text{B RMN}$ (128 MHz, CDCl_3) δ 1,07, 0,81, 0,56 (t, 1B).



Síntesis del compuesto BDP-Br. A una solución de 0,338 g (1 mmol) del compuesto BDP en cloruro de metileno (100 mL) que se estaba agitando a temperatura ambiente, se añadieron lentamente 0,024 g (1 mmol) de NBS. A continuación, la solución se agitó en la oscuridad durante 12 horas a temperatura ambiente. El crudo de reacción se lavó con agua (100 mL) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). La fase orgánica se combinó y se deshidrató sobre MgSO₄ anhidro. Después de la evaporación del disolvente al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando cloruro de metileno/hexano, 1:1 como eluyente. Se obtuvieron 0,409 g del producto **BDP-Br**, lo que produjo una conversión completa del reactivo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (s, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 162,4, 160,2, 160,0, 158,4, 144,2, 143,7, 134,8, 132,9, 132,8, 131,9, 128,0, 127,9, 120,8, 120,8, 120,6, 117,8, 116,3, 116,1, 15,1, 12,9, 11,5, 10,7. ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -117,0, -146,1, -146,2, -146,3, -146,4. ¹¹B RMN (128 MHz, CDCl₃) δ 0,91, 0,66, 0,41.

Datos de la resolución cristalográfica mediante difracción de Rayos-X de la estructura del **BDP-Br**. Los datos han sido depositados en “*Cambridge Crystallographic Data Centre*” (CCDC 2236113 y CCDC 2236113, respectivamente).

Refinado de estructura y datos del cristal de **BDP**



Fórmula química	$C_{19}H_{18}BF_3N_2S$
Mr	374,22
Sistema del cristal, grupo espacial	Triclinico, P-1
Temperatura (K)	250
a, b, c (Å)	7,3747 (4), 8,7258 (4), 13,7648 (7)
α , β , γ (°)	80,5679 (15), 82,5851 (15), 86,1805 (15)
V (Å ³)	865,55 (8)
Z	2
Tipo de radiación	Mo K α
μ (mm ⁻¹)	0,22
Tamaño cristal (mm)	0,19 × 0,14 × 0,07
Recolección de datos	
Difractómetro	Bruker D8 VENTURE PHOTON III-14
Corrección de absorción	Multi-scan BRUKER SADABS2016/2
Tmin, Tmáx	0,926, 0,959

No. de reflexiones [$I > 2\sigma(I)$] medidas, independientes y observadas

29732, 3806, 3265

R_{int} 0,029(sin θ/λ)_{max} (Å⁻¹) 0,641

Refinamiento

R[F² > 2 σ (F²)], wR(F²), S 0,037, 0,104, 1,04

No. de reflexiones 3806

No. de parámetros 239

Tratamiento H-átomo Parámetros H-átomo restringidos

 $\Delta\rho_{\text{máx}}$, $\Delta\rho_{\text{mín}}$ (e Å⁻³) 0,25, -0,24Refinado de estructura y datos del cristal de **BDP-Br**Fórmula química C₁₉H₁₇BBBrF₃N₂S

Mr 453,12

Sistema del cristal, grupo espacial Triclínico, P-1

Temperatura (K) 100

a, b, c (Å) 16,7902 (17), 16,9670 (16), 17,0009 (15)

 α , β , γ (°) 117,894 (3), 101,580 (4), 107,565 (4)V (Å³) 3729,8 (6)

Z 8

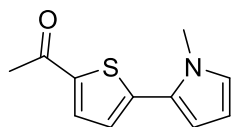
Tipo de radiación Mo K α μ (mm⁻¹) 2,35

Tamaño cristal (mm)	0,11 × 0,07 × 0,02
Recolección de datos	
Difractómetro	Bruker D8 VENTURE PHOTON III-14
Corrección absorción	Multi-scan BRUKER SADABS2016/2
Tmin, Tmáx	0,818, 0,888
No. de reflexiones [$I > 2\sigma(I)$] medidas, independientes y observadas	199984, 20090, 15203
Rint	0,086
($\sin \theta/\lambda$)max (\AA^{-1})	0,685
Refinamiento	
R[F2 > 2 σ (F2)], wR(F2), S	0,038, 0,084, 1,03
No. de reflexiones	20090
No. de parámetros	991
Tratamiento H-átomo	Parámetros restringidos H-átomo
$\Delta\rho_{\text{máx}}$, $\Delta\rho_{\text{mín}}$ ($e \text{\AA}^{-3}$)	0,81, -0,46

5.3.6. Productos de acoplamiento

Reacción tipo Arilación de Meerwein

1-(5-(1-Metil-1H-pirrol-2-il)tiofen-2-il)etan-1-ona

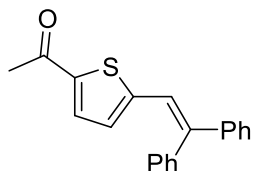


El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el texto principal utilizando 2-acetil-5-clorotiofeno (4,8 mg, 30 μmol , 1,0 eq) como haluro de arilo y *N*-metilpirrol (213 μL , 2,4 mmol, 80 eq) como agente de captura, dodecanonitrilo (6,5 μL , 30 μmol , 1,0 eq) como patrón interno, **TBPe** (2,9 mg, 6 μmol , 0,1 eq) y **BDP-Br** (0,2 mg, 0,6 μmol , 0,02 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 4 horas, obteniendo un rendimiento del producto del 83 % según el análisis CG-FID (rendimiento del 73 % del producto aislado como un sólido amarillo oscuro). ¹H RMN (400

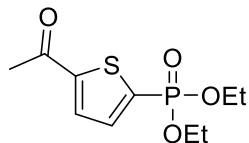
MHz, CDCl₃): δ = 7,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 3,8, 1,8 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 3,8 Hz, 2,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 190,6, 144,0, 141,9, 133,3, 126,9, 126,3, 124,4, 111,7, 108,7, 36,0, 26,7. **GC-MS** (IE): m/z (intensidad relativa) = 205 (100) [M⁺], 190 (94), 162 (36), 130 (13), 118 (53).

Reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck

1-(5-(2,2-Difenilvinil)tiofen-2-il)etanona



El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general utilizando 5-bromo-2-acetiltiofeno (4,8 mg, 30 μ mol, 1,0 eq), 1,1-difeniletileno (152 μ L, 900 μ mol, 30,0 eq) como agente de captura, dodecanonitrilo (6,5 μ L, 30 μ mol, 0,1 eq) como patrón interno, **TBPe** (2,9 mg, 6 μ mol, 0,2 eq) y **BDP-Br** (0,2 mg, 0,6 μ mol, 0,02 eq). La mezcla de reacción se irradió durante 4 horas, obteniendo un 89 % de producto según el análisis GC-FID (85 % de rendimiento del producto aislado como un sólido amarillo). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 7,58 – 7,51 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 5H), 7,26 (dd, J_1 = 6,7, J_2 = 2,9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 4H). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃CN) δ 190,58 (CO), 133,45 (C), 131,52(C), 130,66-130,63 (d, CH), 129,60 (C), 129,47 (CH), 129,14 (C), 127,83 (CH), 121,48 (CH), 26,68 (CH₃). **GC-MS** (IE): m/z (intensidad relativa): 304 (100) [M⁺], 289 (50), 228 (40), 202 (13), 152 (10), 43 (16).

Reacción foto-Arbuzov**Fosfonato de difenil 5-acetiltiofen-2-ilo**

El compuesto (CAS: 1119779-20-2) se preparó según el procedimiento general utilizando 2-acetil-5-bromotiofeno (4,8 mg, 30 μ mol, 1,0 eq), trietilfosfito (45 μ L, 250 μ mol, 5 eq), dodecanonitrilo (6,5 μ L, 30 μ mol, 1,0 eq) como patrón interno, TBPe (2,9 mg, 6 μ mol, 0,1 eq) y BDP-Br (0,2 mg, 0,6 μ mol, 0,02 eq). La mezcla se irradió durante 4 horas, obteniendo el 90% del producto según análisis GC-FID (85% de rendimiento aislado como un aceite amarillo).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,9, 3,7$ Hz, 1H), 4,27 – 4,06 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H) ppm. **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 190,6 (C, d, $J = 1,6$ Hz), 150,6 (C, d, $J = 7,2$ Hz), 136,7 (CH, d, $J = 11,5$ Hz), 136,4 (C, d, $J = 203,1$ Hz), 132,1 (CH, d, $J = 17,0$ Hz), 63,2 (CH_2 , d, $J = 5,5$ Hz), 27,3 (CH_3 , s), 16,4 (CH_3 , d, $J = 6,6$ Hz) ppm. **^{31}P RMN** (162 MHz, CDCl_3) δ 9,61 (s) ppm. **HRMS** (EI): m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{PS}$: 263,0501, encontrada: 263,0505.

CAPITULO 6

CONCLUSIONES

Conclusiones

En la presente tesis doctoral se ha conseguido demostrar la viabilidad de utilizar la tecnología CA-ATT como sistema fotocatalítico para diferentes reacciones de acoplamiento.

En la primera parte de esta investigación (capítulo 3), se ha demostrado que es posible llevar a cabo la arilación de furanos y tiofenos mediante acoplamientos C-C usando un sistema bimolecular de fotocatalizadores basado en la tecnología CA-ATT. La reacción, además, tiene un amplio alcance en cuanto a haluros de arilo y furanos o tiofenos, tolerando un amplio rango de grupos funcionales. Además, el uso de esta estrategia ofrece la ventaja de usar sustratos comerciales, catalizadores con estructuras puramente orgánicas, sin la necesidad de aditivos, uso de luz visible y tiempos de reacción cortos. Se propuso un mecanismo de reacción en base a técnicas de fotólisis de destello laser, observando la implicación directa de la fluorescencia retardada del **DPA** en la activación de los haluros de arilo. También se demostró la naturaleza bifotónica de la arilación de furanos y tiofenos mediante experimentos que mostraron su dependencia con la fuente de energía.

En el capítulo 4, se ha conseguido el acoplamiento de bromuros de arilo con etilenos polisustituídos mediante el uso de la luz visible, con rendimientos razonables y una buena selectividad, dando acceso a la formación de triariletilenos. De nuevo, el uso de la CA-ATT como alternativa sintética barata, limpia y práctica expande la ventana de reactividad de la reacción de Mizoroki-Heck y abre el camino para el diseño de nuevos fotocatalizadores libres de metales

Por último (capítulo 5), se ha diseñado un nuevo sistema CA-ATT basado en un nuevo BODIPY asimétrico, junto con el 2,5,8,11-tetra-tert-butilperileno (TBPe) como aceptor adecuado. Un estudio detallado basado en técnicas espectroscópicas ha demostrado que este par sensibilizador/aceptor es óptimo para realizar los procesos fotofísicos que implican a la CA-ATT. Además, se ha observado que este sistema bimolecular ha sido capaz de fotocatalizar con éxito diversas transformaciones químicas de gran interés con una alta mejora de rendimiento y requisitos energéticos y económicos. Las reacciones objeto de estudio han sido: i) la arilación tipo Meerwein; ii) la formación de triariletilenos mediante acoplamientos Mizoroki-Heck; y iii) la reacción de tipo Arbuzov para la obtención de fosfonatos.

Conclusions

In this doctoral thesis we demonstrate the viability of using CA-ATT technology as a photocatalytic system for different coupling reactions.

In the first section of this research (chapter 3), it has been shown that it is possible to carry out the arylation of furans and thiophenes through C-C couplings using a bimolecular photocatalyst system based on CA-ATT technology. The reaction also has a wide scope in terms of aryl halides and furans or thiophenes, tolerating a wide range of functional groups. Furthermore, the use of this strategy offers the advantage of using commercial substrates, catalysts with purely organic structures, without the need for additives, use of visible light and short reaction times. A reaction mechanism was proposed based on laser flash photolysis techniques, observing the direct involvement of the delayed fluorescence of DPA in the activation of aryl halides. The two-photon nature of the arylation of furans and thiophenes was also demonstrated by experiments that showed its dependence on the energy source.

In chapter 4, the coupling of aryl bromides with polysubstituted ethylenes has been achieved through the use of visible light, with reasonable yields and good selectivity, giving access to the formation of triarylethylenes. Again, the use of CA-ATT as a cheap, clean and practical synthetic alternative expands the reactivity window of the Mizoroki-Heck reaction and opens the way for the design of new metal-free photocatalysts.

Finally (chapter 5), a new CA-ATT system has been designed based on a new asymmetric BODIPY, together with 2,5,8,11-tetra-tert-butylperylene (TBPe) as a suitable acceptor. A detailed study based on spectroscopic techniques has shown that this sensitizer/acceptor pair is optimal for carrying out the photophysical processes involving CA-ATT. Furthermore, it has been observed that this bimolecular system has been able to successfully photocatalyze various chemical transformations of great interest with a high improvement in performance and energetic and economic requirements. The reactions under study have been: i) Meerwein-type arylation; ii) the formation of triarylethylenes through Mizoroki-Heck couplings; and iii) the Arbuzov type reaction to obtain phosphonates.

Conclusions

En la present tesi doctoral s'ha aconseguit demostrar la viabilitat d'utilitzar la tecnologia CA-ATT com a sistema fotocatalític per a diferents reaccions d'acoblament.

En la primera part d'esta investigació (capítol 3), s'ha demostrat que és possible dur a terme la arilació de furans i tiofens mitjançant acoblaments C-C usant un sistema bimolecular de fotocatalitzadors basat en la tecnologia CA-ATT. La reacció, a més, té un ampli abast quant a halurs d' arilo i furans o tiofens, tolerant un ampli rang de grups funcionals. A més, l'ús d'esta estratègia oferix l'avantatge d'usar substrats comercials, catalitzadors amb estructures purament orgàniques, sense la necessitat d'additius, ús de llum visible i temps de reacció curts. Es va proposar un mecanisme de reacció sobre la base de tècniques de fotólisis de centelleig llaser, observant la implicació directa de la fluorescència retardada del *DPA en l'activació dels halurs d'arilo. També es va demostrar la naturalesa bifotónica de l'arilació de furans i tiofens mitjançant experiments que van mostrar la seua dependència amb la font d'energia.

En el capítol 4, s'ha aconseguit l'acoblament de bromurs de *arilo amb etilens polisubstituïts mitjançant l'ús de la llum visible, amb rendiments raonables i una bona selectivitat, donant accés a la formació de triariletilens. De nou, l'ús de la CA-ATT com a alternativa sintètica barata, neta i pràctica expandix la finestra de reactivitat de la reacció de Mizoroki-Heck i obri el camí per al disseny de nous fotocatalitzadors lliures de metalls

Finalment (capítol 5), s'ha dissenyat un nou sistema CA-ATT basat en un nou BODIPY asimètric, juntament amb el 2,5,8,11-tetra-tert-butilperilè (TBPe) com a acceptor adequat. Un estudi detallat basat en tècniques espectroscòpiques ha demostrat que este parell sensibilitzador/acceptor és òptim per a realitzar els processos fotofísics que impliquen la CA-ATT. A més, s'ha observat que este sistema bimolecular ha sigut capaç de fotocatalitzar amb èxit diverses transformacions químiques de gran interès amb una alta millora de rendiment i requisits energètics i econòmics. Les reaccions objecte d'estudi han sigut: i) l'arilació tipus Meerwein; ii) la formació de triariletilens mitjançant acoblaments Mizoroki-Heck; i iii) la reacció de tipus Arbuzov per a l'obtenció de fosfonats.

CAPITULO 7

INSTRUMENTAL

7.1. Materiales y métodos

Todos los reactivos ($\geq 97\%$ pureza) y disolventes ($\geq 99\%$ pureza) fueron adquiridos de proveedores comerciales (Merck, TCI, Apollo Scientific, Fluorochem, Shcarlab) y se usaron como se recibieron si no se indica lo contrario. El sensibilizador BOPHY fue sintetizado según el procedimiento que marca la bibliografía¹¹⁶ partiendo del 3,5 dimetilpirrol y en unos pocos pasos. El sensibilizador BODIPY se sintetizó según dicta el procedimiento experimental del capítulo 4 El aceptor DPA está disponible comercialmente.

7.2. Caracterización de compuestos

Las reacciones de irradiación se llevaron a cabo en una cubeta de cuarzo de 4mL (Hellma) sellada con un septum. La irradiación se llevó a cabo con un puntero láser de diodos con una potencia real de 2000 mW ($\lambda_{exc}=455\text{nm}\pm 10$, diámetro del haz de 10 mm) fue adquirido de [®]TorLaser.

¹¹⁶ López-Calixto, G.; Cabrera, S, Pérez-Ruiz, R.; Barawi, M.; Alemán, J.; de la Peña O'Shea, V.; Liras, M.; *App. Catal. B. Environmental*, 258, **2019**, 117933



Especificaciones Técnicas	
Nombre del Modelo:	Blue-Tor
Color:	Azul
Potencia:	2000mW
Longitud de Onda:	445nm
Clase Producto Láser:	4
Divergencia del haz:	2.5mRad
Diámetro del haz:	10.0 mm
O.D. Gafas de Seguridad:	3.0+
Alimentación:	2x Batería de litio UltraFire 16340
Ciclo de trabajo:	Continuo: 30 segundos encendido / 20 segundos apagado
Medidas:	210mm x 30mm
Peso:	219gr
Material del cuerpo:	Aluminio Anodizado

Etiquetas de Advertencia	
<p>AVOID EXPOSURE LASER LIGHT IS EMITTED FROM THIS APERTURE</p> <p>DANGER</p> <p>LASER RADIATION AVOID EYE OR SKIN EXPOSURE TO DIRECT OR SCATTERED RADIATION</p> <p>WAVELENGTH RANGE: 445</p> <p>MAX OUTPUT POWER: 2000mW</p> <p>CLASS 4 LASER PRODUCT</p>	<p>LASER EMISSION APERTURE APERTURA EMISIÓN LASER</p> <p>18+</p> <p>CAUTION PELIGRO</p> <p>LASER RADIATION BEAR EYE AND SKIN EXPOSURE TO DIRECT, REFLECTED OR SCATTERED RADIATION IS DANGEROUS</p> <p>RADIACIÓN LASER LA EXPOSICIÓN OCULAR Y CUTÁNEA A RADIACIÓN DIRECTA, REFLEJADA O DISPUSA DEL HAZ ES PELIGROSA</p> <p>CE RoHS</p>

Figura 7.1. Láser azul y especificaciones

Las cromatografías de capa fina fueron llevadas a cabo en placas de aluminio con sílice adherida SiO₂ (DC60 F254, Merck). Se visualizaron con una lámpara de luz UV (254 nm). El 1-dodecanonitrilo se usó como referencia interna en el análisis cuantitativo del CG. Los rendimientos se estimaron mediante la fórmula: “[conversión x selectividad]/ balance de masas”. El equipo de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) estaba formado por módulos modelo JASCO 2080 y un detector UV JASCO UV-1575, la mezcla de eluyente polar (composición de una mezcla de ACN y agua), se pasó por una columna semipreparativa de fase estacionaria apolar (Figura 7.3)



Figura 7.2. Cromatógrafo de gases modelo 8860 de Agilent



Figura 7.3. Equipo de HPLC utilizado en la separación y purificación de los compuestos caracterizados en este trabajo.

La determinación de la pureza y la estructura de los productos descritos fue llevada a cabo mediante RMN de los siguientes núcleos: ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{11}B y ^{31}P , así como espectrometría de masas de baja resolución (EMBR) para los productos conocidos en la literatura, y espectrometría de masas de alta resolución (EMAR) para los no conocidos. Los espectros de RMN fueron recogidos en un espectrómetro Bruker Advance 400 (400 MHz para ^1H ; 101 MHz para ^{13}C ; 376 MHz para ^{19}F ; 128 MHz para ^{11}B ; 162 MHz para ^{31}P) a 20 °C. Los desplazamientos químicos se reportaron en δ/ppm , las constantes de acoplamiento J en Hercios. Las señales residuales de los disolventes se usaron como patrones internos para todas las medidas de RMN. La cuantificación de los núcleos de ^1H se obtuvieron de integrar las señales de resonancia pertinentes. Las abreviaciones usadas en los espectros de RMN: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, bs = singlete ancho, dd = doble doblete, ddd = doble de doblete. Los EMAR se llevaron a cabo en las facilidades de la SCSIE de la Universidad de Valencia. EMBR se llevó a cabo en un sistema de cromatógrafo de gases HP 6890 con un detector selectivo de masas Agilent 5973 con H_2 como gas portador. Abreviaciones usadas en los espectros de masas: M=masa molar del compuesto objetivo, IE=ionización por impacto electrónico, IES= ionización por electrospray.

Para computar los datos de los experimentos de Rayos-X se usaron las siguientes especificaciones: Recolección de datos: APPEX3v2022.1-1 (BRUKER AXS, 2021); Refinamiento de celda: SAINT V8.40B (Bruker AXS LLC, 2019); Reducción de datos: SAINT V8.40B (Bruker AXS LLC, 2019); programa usado para resolver la estructura: SHELXT2018/2 (Sheldrick, 2015); programa usado para refinar la estructura: SHELXL2019/1 (Sheldrick, 2019); gráficos moleculares: ORTEP para Windows (Farrugia, 2012);

software usado para preparar el material de publicación: WinGX *publication routines* (Farrugia, 2012).



Figura 7.4. Equipo de resonancia magnética nuclear BRUKER

7.3. Caracterización fotofísica

Absorción y emisión

Los espectros ultravioleta-visible (UV-Vis) de las muestras líquidas se obtuvieron mediante un espectrómetro JASCO V-650. Los espectros de emisión se llevaron a cabo utilizando un espectrofluorómetro Edinburgh FS5. Las muestras se colocaron en celdas de cuarzo de 1 cm de longitud. Las concentraciones de los compuestos se fijaron como se indica en los espectros.



Figura 7.5. Espectrómetro de ultravioleta-visible JASCO V-650

Rendimientos cuánticos de fluorescencia

Los rendimientos cuánticos de fluorescencia absoluta se midieron utilizando un espectrofluorómetro Edinburgh FS5 con un módulo de esfera de integración SC-30. El método absoluto requiere dos mediciones; el número de fotones absorbidos y el número de fotones emitidos. El número de

fotones absorbidos de una muestra se determina mediante la reducción de la dispersión de la luz en comparación con una medición en blanco. El cálculo del rendimiento cuántico se realiza mediante un asistente dentro del software operativo.

La emisión de UC, el rendimiento cuántico de UC y la fotoestabilidad de BDP-Br se midieron con un espectrómetro Perkin Elmer FL-6500 a temperatura ambiente (295 ± 2 K) y los espectros de emisión se corrigieron según la sensibilidad del instrumento que depende de la longitud de onda.

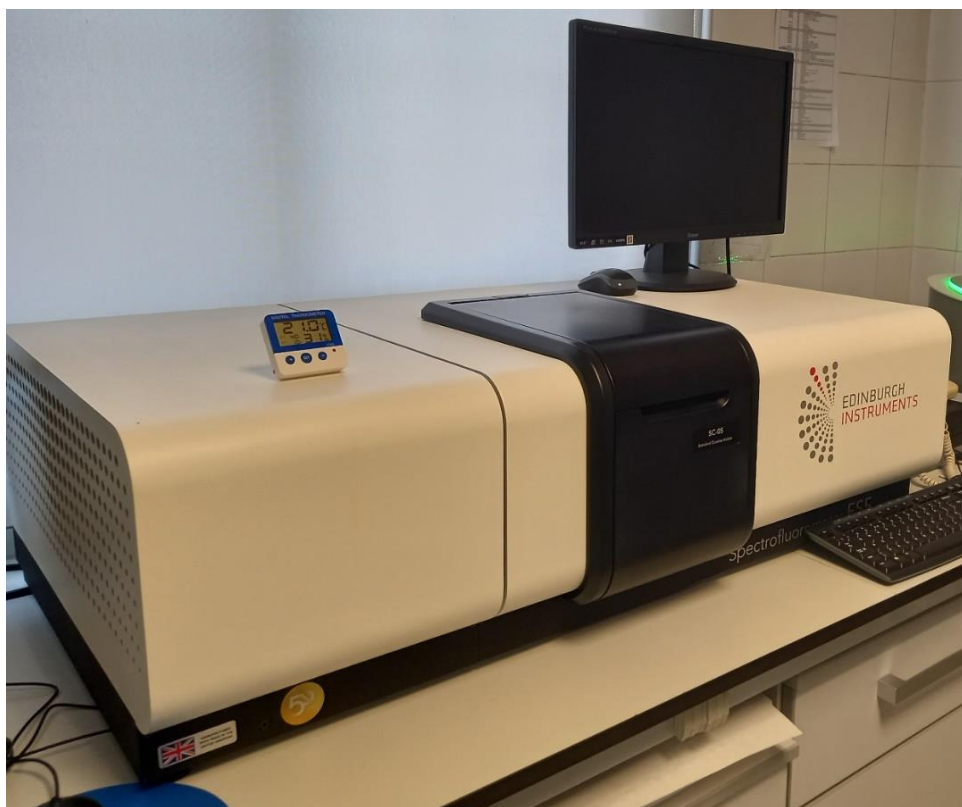


Figura 7.6. Espectrofotómetro FS5 de *Edinburgh* con el módulo simple SC-05 utilizado para las medidas de emisión.



Figura 7.7. Módulo de esfera integradora SC-30 para el fluorímetro FS5 de *Edinburgh*

Medidas de fosforescencia

Los espectros de fosforescencia se obtuvieron usando un módulo Dewar para Nitrógeno Líquido SC-70 insertado en el Espectrofluorímetro Edinburgh FS5, con el objetivo de poder medir las muestras en tubos de cuarzo (DI 4mm) bajo EtOH cristalizado a 77K.



Figura 7.8. Módulo *Dewar* SC-70 para el espectrofotómetro *Edinburgh* FS5 que se utilizó en las medidas de fosforescencia.

Medidas de tiempos de vida de fluorescencia

Las medidas se llevaron a cabo en un espectrómetro de fluorescencia *EasyLife X*, conectado a un sistema de control de temperatura que trabaja con refrigeración líquida. Las muestras fueron colocadas en una cubeta de cuarzo de 4mL e irradiadas con un LED a 407nm para sensibilizadores, o 372nm para aceptores, filtrando las longitudes de onda de emisión inferiores a 475nm en el primer caso o utilizando un filtro GG40 para el segundo caso. (Figura 7.9)



Figura 7.9. Espectrómetro de fluorescencia de tiempo resuelto *EasyLife X* utilizado en las medidas de tiempos de vida de fluorescencia, se señalan la fuente de irradiación (inserto) y la posición de la cubeta con la muestra.

Fotólisis de destello láser

Se usaron dos equipos diferentes para los experimentos de fotólisis de destello láser (FDL).

Equipo en Mainz (Capítulo 3): Se utilizó una configuración LP980KS de *Edinburgh Instruments* equipada con un láser Nd:YAG de Quantel (Q-smart 450) para registrar señales transitorias de absorción y emisión. La salida de doble frecuencia a una longitud de onda de 532 nm, un pulso de ~10 ns de duración, una frecuencia de 10 Hz y una energía típica de ~12 mJ sirvieron como fuente de excitación. Una energía de salida del láser constante es muy importante para mediciones cuantitativas como la determinación del

rendimiento cuántico de cruce entre sistemas. Por lo tanto, las energías de los pulsos se mantuvieron sin cambios para cada serie de experimentos y las mediciones de control establecieron la estabilidad de la salida del láser. Se utilizó un expansor de haz (Thorlabs) para garantizar una excitación homogénea en el volumen de detección. La detección de espectros de absorción transitoria se realizó con una cámara iCCD de Andor. La cinética de una sola longitud de onda se registró utilizando un tubo fotomultiplicador de Hamamatsu (R928). Los experimentos espectroscópicos se realizaron utilizando un soporte para cubetas que permite controlar la temperatura. Si no se indica lo contrario, las mediciones de LFP se realizaron a 293 K y los espectros de absorción transitoria se integraron en 100 ns.

Equipo en Valencia (Capítulos 2, 3 y 4): Los experimentos de Fotólisis de Destello Láser (LFP) para la desactivación de a fluorescencia retardada (Capítulo 5.2) se realizaron usando una configuración LP980KS de *Edinburgh* con un láser INDI Quanta-Ray Nd:YAG equipado con un oscilador paramétrico óptico (OPO) primoSCAN BB de SPECTRA PHYSICS®. El pulso es mayor que el tiempo de la ventana de medida, y un monocromador (TMS302-A, rejillas de 150 líneas mm^{-1}) dispersa la luz antes de atravesar la muestra. Dicha luz puede entonces pasar a un detector PMT (rango espectral de 200-870 nm) para obtener el perfil temporal resuelto. Todos los componentes son controlados por el programa L900 de *Edinburgh*. Para los experimentos de emisión retardada, el obturador está cerrado de manera que la luz de la lámpara de Xe está excitando la muestra y sólo se usa como fuente de luz el láser. Para la fotólisis de las muestras, se empleó un monocromador a 532 nm asegurando que sólo el cromóforo **BDP-Br** absorbió los fotones. Los datos se adquirieron como media de múltiples disparos.

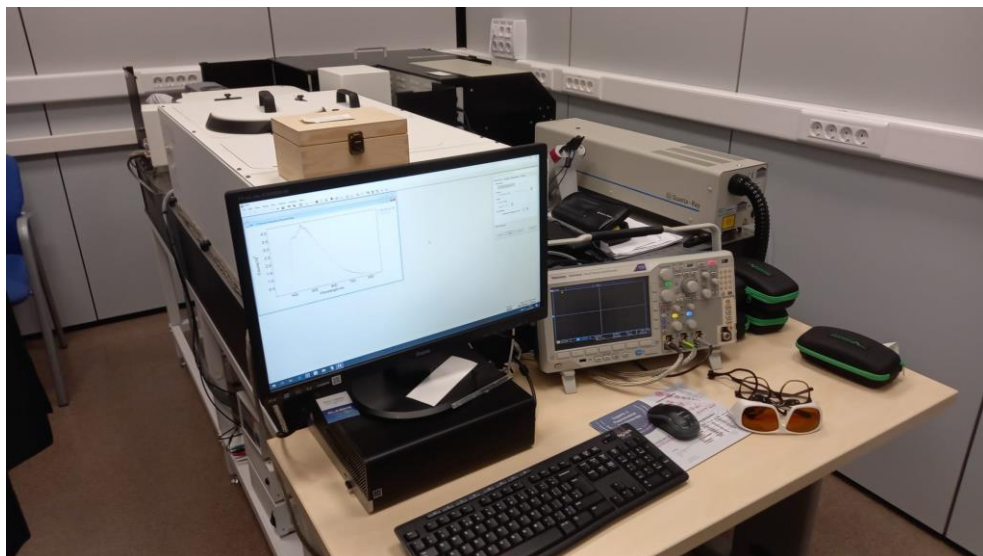


Figura 7.10. Equipo de fotólisis de destello laser

7.4. Caracterización electroquímica

Los potenciales de reducción se midieron mediante voltametría cíclica con un equipo pocentioestado AUTOLAB PGSTAT100. Todas las medidas se hicieron en acetonitrilo anaeróbico que contenía tetrafluoroborato de tetrametilamonio 0,1 M como electrodo secundario, carbono vítreo como electrodo de trabajo, un cable de platino como electrodo opuesto, un cable de plata como seudo referencia y ferroceno 0,01 M como patrón interno. La velocidad de escaneo fue de $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$. Se reportaron los potenciales respecto a un electrodo saturado de calomelanos (SCE) como referencia.

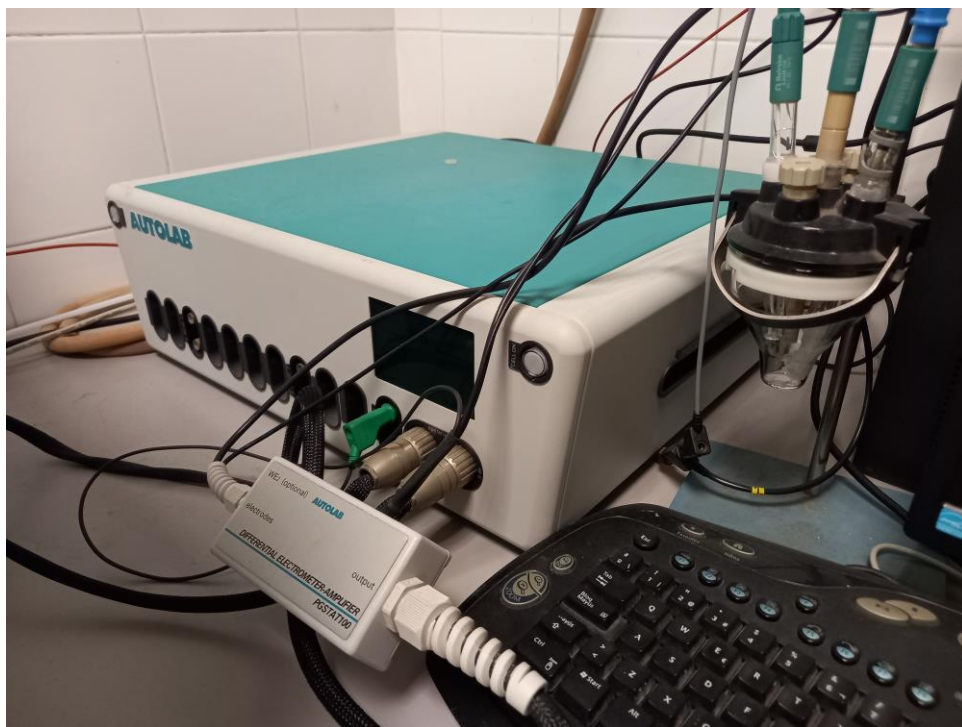


Figura 7.11. Potenciostato AUTOLAB PGSTAT100 utilizado para la caracterización electroquímica

ANEXO I.
**Participaciones en congresos y
publicaciones**

PUBLICACIONES**Relacionadas con esta tesis**

1. Jorge Castellanos-Soriano, a Jorge C. Herrera-Luna, a David Díaz Díaz, M. Consuelo Jiménez, Raúl Pérez-Ruiz*. Recent applications of biphotonic processes in organic synthesis. *Organic Chemistry Frontiers*, **2020**, 7, 1709-1716. [DOI: 10.1039/d0qo00466a](https://doi.org/10.1039/d0qo00466a)
2. Jorge Castellanos-Soriano, Daniel Álvarez-Gutiérrez, M. Consuelo Jiménez, Raúl Pérez-Ruiz*. Photoredox Catalysis Powered by Triplet Fusion Upconversion: Arylation of Heteroarenes. *Photochemical & Photobiological Sciences*, **2022**, 21, 1175-1184. [DOI: 10.1007/s43630-022-00203-5](https://doi.org/10.1007/s43630-022-00203-5)
3. Francisco Garnes-Portolés, Rosella Greco, Judit Oliver-Meseguer, Jorge Castellanos-Soriano, M. Consuelo Jiménez, Miguel López-Haro, Juan Carlos Hernández-Garrido, Mercedes Boronat, Raúl Pérez-Ruiz*, Antonio Leyva-Pérez*. Regioirregular and Catalytic Mizoroki-Heck Reactions. *Nature Catalysis*, **2021**, 4, 293-303. [DOI: 10.1038/s41929-021-00592-3](https://doi.org/10.1038/s41929-021-00592-3)
4. Jorge Castellanos-Soriano, Till J. B. Zähringer, Jorge C. Herrera-Luna, M. Consuelo Jiménez, Christoph Kerzig*, Raúl Pérez-Ruiz*. New Green-to-Blue Upconversion System with Efficient Photoredox Catalytic Properties. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2023**, 25, 12041-12049. [DOI: 10.1039/D3CP00081](https://doi.org/10.1039/D3CP00081)

Otras publicaciones

5. Jorge Castellanos-Soriano, Francisco Garnés-Portolés, M. Consuelo Jiménez, Antonio Leyva-Pérez, Raúl Pérez-Ruiz. In-Flow Heterogeneous Triplet-Triplet Annihilation Upconversion. *Submitted*.
6. Jorge Castellanos-Soriano, Allen, T. Ekubo, Mark, R. J. Elsegood, Nuria Lastra-Calvo, Aman Mantry, Arturo Martínez-Insua-Rodríguez, Miguel A. Penarrubia-Ferrer, Martin B. Smith. Synthesis and characterization of new tetraalkylaminophosphonium chlorides, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. **2017**, 192, 570-575 [DOI: 10.1080/10426507.2017.1284836](https://doi.org/10.1080/10426507.2017.1284836)
7. Luis Domingo, Mar Ríos Gutiérrez, Jorge Castellanos Soriano. Understanding the Origin of the Regioselectivity in Non-Polar [3+2] Cycloaddition Reactions through the Molecular Electron Density Theory. *Organics*, **2020**, 1(1), 19-35. [DOI: 10.3390/org1010003](https://doi.org/10.3390/org1010003)

PARTICIPACIONES EN CONGRESOS

1. Photoredox Catalyzed Coupling Reactions Powered by Photon Upconversion Based on Triplet–Triplet Annihilation; *VII Jornadas Ibéricas de Fotoquímica (7'JIF)*; **08/09/2022**.
2. VISIBLE-LIGHT CATALYZED TRANSFORMATIONS DRIVEN BY PHOTON UPCONVERSION; *XVI Simposio de Investigadores Jóvenes RSEQ-Sigma Aldrich*, **07/11/2019**.
3. Photon Upconversion Based on Triplet-Triplet Annihilation as Synthetic Strategy for C-C Coupling Reactions; *X Reunión de Química Orgánica del Mediterráneo (X REQOMED)*; **21/10/2022**.
4. Photoredox Catalyzed Coupling Reactions Powered by Photon Upconversion based on Triplet-Triplet Annihilation; *VII Jornadas Ibéricas de Fotoquímica (7'JIF)*; **08/09/2022**.
5. New BOPHY Dyes as Sensitizers in Triplet Fusion Upconversion Systems: Synthesis and Photophysical Characterization; *XXXVIII Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ 2022)*; **30/06/2022**
6. Application of Triplet Fusion Upconversion to Photoredox Catalysis: Functionalization of 5-Membered Heteroarenes; *Iberian Symposium of Young Photochemists (ISYP2021)*; **21/10/2021**.
7. Low Energy Photoredox Catalysis using Triplet Fusion Upconversion for Carbon-Carbon Coupling Reactions; *Symposium of the Spanish Royal Society of Chemistry 2021: Online Conference*; **30/09/2021**.
8. Low Energy Photoredox Catalysis using Triplet Fusion Upconversion for Carbon-Carbon Coupling Reactions; *Symposium of the Spanish Royal Society of Chemistry 2021: Online Conference*; **30/09/2021**.

HIGHLIGHT

View Article Online
View Journal | View IssueCite this: *Org. Chem. Front.*, 2020, 7, 1709

Recent applications of biphotonic processes in organic synthesis

Jorge Castellanos-Soriano,^a Jorge C. Herrera-Luna,^a David Díaz Díaz,^{b,c,d} M. Consuelo Jiménez^a and Raúl Pérez-Ruiz^{a*}

Currently, evolution of chemical transformations by visible light irradiation is highly desirable from cost, safety, availability, and environmental friendliness points of view. Besides, activation of less reactive substrates under very mild conditions becomes one of the most challenging tasks in organic synthesis. However, the insufficient energy provided by one photon of visible light for their activation definitely makes necessary the development of new protocols together with the design of new photocatalytic systems to overcome this limitation. In this context, the implementation of biphotonic processes has been found to be a solution for these drawbacks. This new mechanistic paradigm which combines light upconversion processes with energy/electron transfers holds great potential for high energy demanding bond activations, expanding the accessible reactivity window. Here, we wish to highlight the recent applications of biphotonic processes in organic synthesis.

Received 20th April 2020,
Accepted 28th May 2020
DOI: 10.1039/d0qo00466a

rsc.li/frontiers-organic

Sunlight strikes our planet every day with more energy than we consume in a whole year. The question arises why the chemistry community has not used sunlight as a synthetic tool for developing photochemical processes for almost one century.[†] The main reason lies in the inability of most organic compounds to absorb light in the visible range. Moreover, electronically excited states are often only available upon irradiation with shorter wavelengths of ultraviolet (UV) light. These high-energy photons can therefore cause uncontrolled photodecomposition processes, a factor that has limited the broad utilization of photochemical synthesis in

the fabrication of complex organic molecules. For this purpose, many researchers have explored ways to efficiently employ visible light energy for the activation of organic molecules,¹ for example, the design, synthesis and development of photocatalysts that can absorb visible light and mediate the desired chemical transformations by different oxidative and reductive potentials. Activation of molecules with visible light offers the possibility of reaction pathways which are otherwise impossible to perform with classical nonphotochemical strategies.²

Another fascinating aspect of photochemistry boosted by visible light is the use of photons as "traceless and green reagents", rendering photochemical processes green and sustainable. In this context, the last decade has witnessed a fantastic growth in the field of organic photocatalysis using visible light as an energy source, emerging as a new and powerful tool for activating molecules.³

However, the scope of photocatalytic bond activations is limited not only by the energy of one visible photon but also by the energetic losses suffered by the photocatalysts such as intramolecular charge transfers or internal conversions.^{3a} A plausible approach to expand the accessible reactivity window to less activated substrates is the use of photon upconversion (UC),⁴ which converts low-energy radiation into higher-energy radiation by either the two-photon absorption (TPA) mechanism or the triplet-triplet annihilation (TTA) mechanism.⁵ This technology has been successfully applied in diverse scientific fields ranging from energy to biology.⁶ Although the utiliz-

^aDepartamento de Química, Universitat Politècnica de València (UPV), Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, Spain. E-mail: raupreru@qim.upv.es

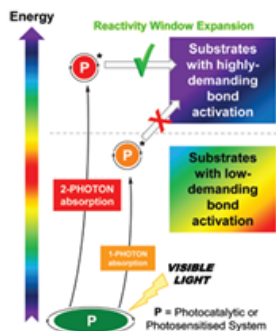
^bInstitut für Organische Chemie, Universität Regensburg, Universitätsstr. 31, 93053 Regensburg, Germany

^cDepartamento de Química Orgánica, Universidad de La Laguna, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38206 La Laguna, Tenerife, Spain

^dInstituto de Bio-Química Antonio González, Universidad de La Laguna, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 2, 38206 La Laguna, Tenerife, Spain

[†]More than one century ago, the Italian chemist G. Ciamician published a *Science* article ("The Photochemistry of the Future") where he recognized that sunlight could be utilized as a promoter of organic reactions (see ref. 30). Inspired by the ability of plants to make use of solar energy, he was the first scientist to investigate photochemical reactions in a systematic way. His predictions on the advantages of utilizing solar energy to convert it into fuels have led to him being considered a pioneer of modern photochemistry (in 1998, this paper was cited for the first time in a JRC journal: see for instance ref. 31, source: SciFinder®).

Highlight



Scheme 1 Conceptual scheme of this highlight article: the application of biphotonic processes expands the reactivity window for organic synthesis.

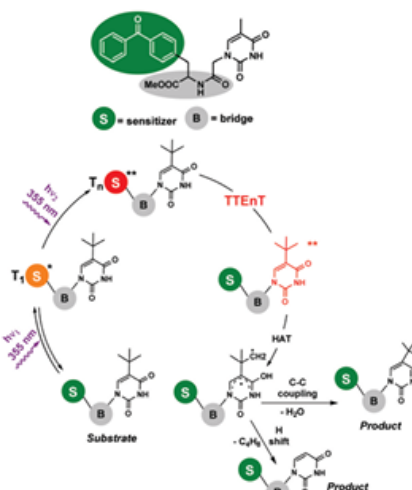
ation of biphotonic processes[‡] as a potential synthetic tool is still in its infancy, it has gained great momentum over the past five years and has triggered renewed interest in photochemistry in general. Development of the biphotonic technology for addressing critical bond activations or electron transfers in organic synthesis has been found to be advantageous while retaining the benefit of mild reaction conditions using lower-energy visible light (Scheme 1).

In this highlight article, we therefore focus our attention on the existing examples of this emerging concept where several biphotonic processes such as TPA, TTA and consecutive photo-induced electron transfer (ConPET) have been successfully applied to chemical transformations.

Photosensitized two-photon absorption (TPA) reactions: The TPA mechanism involves an intramolecular simultaneous absorption of two photons *via* a virtual state,⁷ and relaxation would lead to an emission with a greater frequency than those of the absorbed photons. Despite TPA requiring the use of high intensity excitation by laser beams with concentrated peaks, numerous potential applications in biophotonics, optics and nano-micro fabrication have been reported.⁵ However, the involvement of TPA processes in organic transformations is quite rare, presumably because of difficulties in experimental designs. Nevertheless, some examples can be found in the literature focused mainly on photosensitized

[‡]Based on ref. 32: The biphotonic process is defined as "resulting from two-photon excitation". The two-photon process is defined as "a photophysical or photochemical event triggered by a two-photon excitation". And the two-photon excitation is defined as "excitation resulting from successive or simultaneous absorption of two photons by an atom or molecular entity. This term is used for successive absorption only if some of the excitation energy of the first photon remains in the atom or molecular entity before absorption of the second photon. The simultaneous two-photon absorption can also be called biphotonic excitation".

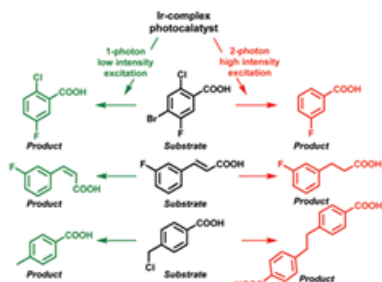
Organic Chemistry Frontiers



Scheme 2 Photoreaction of the benzophenone-modified nucleobase dyad. Involvement of a TPA process upon laser flash photolysis ($\lambda_{exc} = 355$ nm).

biphotonic irradiation for DNA damage. Miranda and co-workers⁸ demonstrated the photochemistry of an upper thymine-like triplet state ($n\pi^*$ triplet). The proposed mechanism involved the biphotonic excitation of benzophenone by high-energy laser pulses and a successful intramolecular sensitization. To avoid energetic losses, a dyad containing both the photosensitizer and the acceptor linked by an amide bridge was synthesized (Scheme 2). Thus, the benzophenone T_1 formed by biphotonic excitation transferred its energy to thymine-like T_2 ($n\pi^*$), allowing the subsequent Norrish-Yang reaction to obtain the corresponding products. In this vein, the same research group has very recently published the intermolecular version of this reaction,⁹ using 2'-methoxyacetophenone as a photosensitizer and *tert*-butyluracil as a modified pyrimidine base; however, the strategy was now different. After the first UVA (355 nm) photon was absorbed by the sensitizer, triplet-triplet energy transfer (TTeNT) occurred, giving rise to the nucleobase triplet which was able to absorb the second photon (355 nm) reaching a T_n state. The viability of this strategy was supported by two model reactions: (i) the Norrish-Yang photocyclization of *tert*-butyluracil and (ii) the photohydration of its uracil analogue, lacking the *tert*-butyl substituent.

Carbazole-based compounds were also found to be effective biphotonic sensitizers for the DNA photodamage.¹⁰ Experimentally, the DNA photocleavage was successfully achieved in the presence of photosensitizers upon irradiation with not only visible light but also with 800 nm NIR light *via* a



Scheme 3 Control over the reactivity relying on the one- or two-photon mechanism.

TPA process. The proposed reaction mechanism involved a hydrogen atom abstraction (HAT) by N-centred radicals (type I mechanism) under anaerobic conditions. Accordingly, subsequent computational studies on these findings evidenced the great efficiency of these compounds as sensitizers in the NIR region; however, the rationalization of the mechanism of action revealed the involvement of solvated electrons ($e^-_{(aq)}$) produced by a spontaneous photoionization that in turn were responsible for DNA strand cleavage.¹¹

In this respect, Wenger and co-workers also observed that efficient two-photon excitation of a metal complex generated an $e^-_{(aq)}$ upon ionization.¹² This fact allowed them to control the reactivity over several photochemical reactions relying on the light intensity. Hence, the one-photon mechanism (low-powered intensity) permitted energy transfer from the photocatalyst to the substrates achieving debromination, *cis-trans* isomerization or HAT; in contrast, the use of high-powered light intensity (**TPA**) electron transfer from the $e^-_{(aq)}$ took place, affording in this case dechlorinated, hydrogenated and dimer products, respectively (Scheme 3).

Regarding the challenging dechlorination reactions, Yamaji and co-workers carried out two-colour two-laser photolysis on several chlorinated diketones.¹³ The results revealed the formation of halogen-free diketones as the sole products by a Cl elimination mechanism in which the upper triplet T_n ($n \geq 2$) state was involved. Finally, chemical reactions involving quinoline-based photoremovable protecting groups using **TPA** processes have been recently proven as a powerful tool for physiological studies.¹⁴ Thus, photolysis at longer wavelengths (740 nm light from a Ti:sapphire laser) allowed the efficient release of homopiperonylic acid in a high yield under simulated physiological conditions.

Photocatalytic reactions by triplet-triplet annihilation (TTA): Photon upconversion based on TTA between bimolecular organic systems has become one of the most attractive wavelength conversion technologies. Various combinations of compounds showing TTA properties can be found in the literature.¹⁵ Scheme 4 shows the photochemical events associated with this synchronized biphotonic process which includes



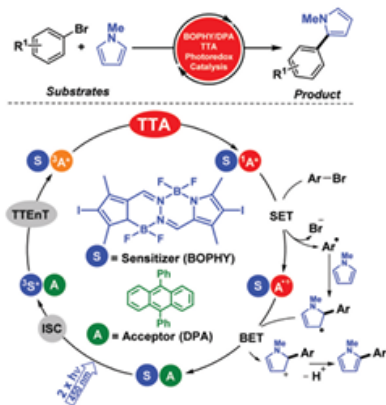
Scheme 4 Photon upconversion technology based on TTA. After the absorption of low-energy photons ($h\nu_1$), a sensitizer triplet is produced by intersystem crossing (ISC) from its singlet. Subsequently, TTEnT from sensitizer triplets to the acceptor (Dexter mechanism) occurs. When two acceptor molecules in their triplet states are capable of colliding during their lifetimes, a higher singlet energy level is formed by TTA and, consequently, generates delayed upconverted fluorescence ($h\nu_2$).

intersystem crossing (ISC), TTEnT, TTA and upconverted fluorescence ($h\nu_2$).

This transformation of two low-energy photons ($2 \times h\nu_1$) into one higher-energy photon ($h\nu_2$) has been already productively applied in diverse scientific areas of research;¹⁶ however, organic synthetic procedures using TTA processes have only recently been developed. For the first time, TTA was embedded in chemical reactions involving electron transfer activation of challenging organic molecules.¹⁷ Thus, we pioneered this elegant concept investigating the photophysical and photochemical aspects of combining TTA events of two simple organic dyes (diketone and oxazole) with reductive activations of aryl bromides.^{17a} This framework involved detailed spectroscopic, theoretical, and synthetic studies and ultimately led to the development of a new set of photocatalytic redox hydrodebrominations. Concomitantly with this work, we also contributed with the first intragel aerobic photoreduction of aryl halides catalysed by platinum(II) octaethyl-porphyrin (PtOEP) and 9,10-diphenylanthracene (DPA) as the TTA system in supramolecular gel networks.^{17b} Thus, the gel network provided a stable microenvironment for the challenging multi-step process under aerobic conditions, at room temperature and without additional additives. These results demonstrated that low weight molecular (LWM) gelators could be used as confined reaction media or micro/nanoreactors, providing the background for more demanding photophysical processes.

We further developed this methodology for more complex processes such as C-C coupling reactions. In particular, photocatalytic aromatic functionalization of *N*-methyl pyrrole was achieved using a metal-free TTA system based on diiodoBOPHY-like derivative (BOPHY) and DPA.¹⁸ The reaction reported good to high product yields and the mechanistic aspects of this procedure were elucidated by means of combining product analysis, spectroscopic data and computational studies (Scheme 5). It is worth mentioning that an economical blue laser pointer ($\lambda_{exc} = 445 \text{ nm} \pm 10$, 2 W) was employed that facilitated the management of the optimal conditions instead of using the laser flash photolysis technique.

Highlight



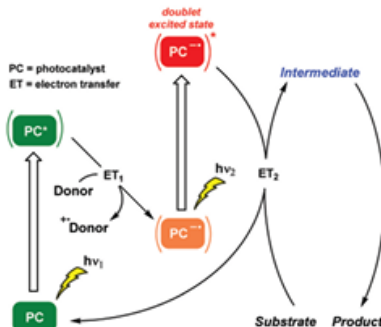
Scheme 5 Aromatic functionalization of *N*-methyl pyrrole photocatalyzed by the TTA technology.

Among biological applications, near-infrared (NIR) radiation was also used for several organic transformations by utilizing the photophysical process of TTA.^{19,20} Orange or blue light was accessed from low-energy NIR light ($\lambda_{exc} = 730 \text{ nm}$) by pairwise combination of the TTA couple.¹⁹ For instance, the delayed emission released from the NIR-to-orange upconversion system (Pd-complex/diketopyrrolopyrrole derivative as a sensitizer/annihilator) was absorbed by a photocatalyst (eosin Y or Rose Bengal) that subsequently photocatalyzed low energy demanding reactions such as dehalogenation of α -bromoacetophenone, amine oxidation or C–N bond activation. Besides, the combination of a NIR absorbing sensitizer Pt-complex with tetraterbutylperylene as a blue-emitter was adapted to the prototypical [Ru(bpy)₃]²⁺-catalysed reaction, the intramolecular [2 + 2] cyclization of enones, obtaining moderate yields (48%). This TTA system was also employed directly for catalysing the cyclization of diene azides to pyrroles (80% yield) or the polymerization of methyl methacrylate. On the other hand, a photochromic reaction involving a C–N bond breaking was successfully achieved by TTA, where NIR light irradiation ($\lambda_{exc} = 635 \text{ nm}$) was also implemented.²⁰

Despite suitable TTA systems in aqueous media being barely known,²¹ monodechlorination of trichloroacetate in air-saturated aqueous solution was successfully achieved by means of the TTA technology.^{21d} This procedure constituted a promising green strategy for further photochemical transformations in homogeneous aqueous solution.

Consecutive photoinduced electron transfer (ConPET) reactions: Plants produce their own energy autotrophically from water, carbon dioxide and visible light. This combination, the renowned photosynthesis, follows a two-step photon excitation Z-scheme mechanism where accumulative photon absorption

Organic Chemistry Frontiers



Scheme 6 The ConPET mechanism, which mimics the Z-scheme, adapted to organic transformations. Selective excitation of the PC led to its excited state which is quenched by an appropriate donor generating the PC radical anion. Then, excitation of the PC radical anion results in the formation of an excited PC radical anion (doublet excited state), a highly reducing agent.

is involved. Surprisingly, the application of the Z-scheme photosynthesis concept to activate substrates with high energy demanding bonds for organic synthesis is very recent (Scheme 6).

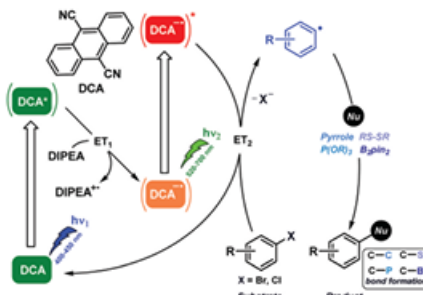
The kick-off work engaging these two terms is attributed to König and co-workers.²² Photogeneration of radical anions of aryl halides (Br, Cl) was achieved by a ConPET process involving a doublet excited state. An organic perylene diimide (PDI)-based photocatalyst was capable of accumulating the energy of two visible light photons in order to reduce stable aryl halides, generating the corresponding aryl radicals which were trapped by hydrogen atom donors or by specific nucleophiles to form C–C bonds. Thus, this outstanding chemical model mimicked the Z scheme in biological photosynthesis and permitted the photocatalytic conversion of less reactive chemical bonds in organic synthesis. Subsequently, the same PDI-based photocatalyst was incorporated into the metal-organic polymer. This heterogeneous approach facilitated the ConPET process for the visible light-driven dehalogenation of aryl halides reducing markedly the irradiation times.²³ Regarding chromophore-diimide derivatives, a heterogeneous strategy based on the synergistic effects of ConPET and HAT processes was applied to aryl halide photoreduction. A new polyoxometalate-incorporated naphthalenediimide (NDI)-based metal-organic framework (MOF) was designed and, after visible light irradiation, the host-guest MOF could stably generate NDI^{•-} which was the critical intermediate for obtaining the photoreduced products.²⁴ Strategically, diimide-like photocatalysts required *a priori* tedious synthesis, in addition to low solubility in organic solvents and sometimes the use of elevated temperatures. Moreover, alternative investigations related to the PDI system might suggest other mechanistic interpretations.²⁵

Various organic, inexpensive, and soluble dyes such as 1,8-dihydroxyanthraquinone (Aq-OH), rhodamine 6G (Rh-6G) or 9,10-dicyanoanthracene (DCA) were found to be suitable photocatalysts for ConPET processes. For instance, Aq-OH transformed into its coloured radical anion or semiquinone anion in the presence of triethylamine upon the irradiation of one visible light photon. Then, excitation of these species by visible light led to an electron transfer process, activating aryl halides that reacted in dehalogenation or C-C bond-forming reactions.²⁶

To date, the organic photocatalyst Rh-6G has been most widely used for organic synthesis.²⁷ The first work in this series described the selective aromatic functionalisation of arenes and heteroarenes by controlling the bond activation through light-controlled regulation of redox potentials.^{27a} Subsequently, a series of synthetic applications photocatalyzed by Rh-6G through the ConPET process were reported. Thus, the synthesis of pyrrolo-[1,2-*a*]quinolines and ullazines was achieved in one pot in moderate to good yields (35–75%).^{27b} Heteroaromatic biaryls were synthesized in moderate to excellent yields (41–91%) and, remarkably, this reaction worked for a broad range of brominated electron-rich heteroarenes and chlorinated heteroarenes bearing electron-withdrawing groups.^{27c} A photo-Arbusov reaction for the construction of aryl phosphonates with consistent yields was also achieved by this methodology through C-P bond formation.^{27d} Moreover, this Rh-6G-ConPET protocol was found to be an alternative strategy of the C-H arylation procedures using halogenated nucleobases under UV-light irradiation.^{27e} Combination of ConPET (Rh-6G) with metal catalysis (lanthanide ions) permitted the activation of even chlorobenzenes in order to form C-C and C-P bonds.^{27f} Finally, it was demonstrated that gel networks could act as the reaction media for aerobic photocatalyzed C-C coupling reactions by Rh-6G through the ConPET mechanism, providing similar results to those obtained under inert atmosphere conditions.^{27g}

Spectroscopic investigations obtained some insights into the mechanistic aspects of this ConPET process using Rh-6G. Hence, fluorescence spectroscopy showed that the Rh-6G radical anion could be generated from the singlet or triplet excited state of Rh-6G, relying on the sacrificial donor and varying its concentration.^{27h} Very recently, the fate of the excited Rh-6G radical anion has been studied by femtosecond spectroscopy.²⁷ⁱ The lifetime of the excited Rh-6G radical anion (350 fs) was found to be too short for diffusion-controlled electron transfer to the substrate. Therefore, the authors postulated that the excited Rh-6G radical anion generated $e^-_{(aq)}$ as an additional step in the photocatalytic cycle, which was now responsible for the aryl halide reductions.

In this context, the excited DCA radical anion lifetime previously ranged in the ns scale and it displayed an exceptionally high reducing potential of *ca.* -3 V.²⁸ Therefore, DCA possessed all prime qualifications for its use as a strongly reducing photocatalyst. Indeed, photocatalytic aromatic substitutions of poor reactive aryl halides by DCA were found to be operated *via* the ConPET mechanism.²⁹ Thus the resulting



Scheme 7 Aromatic substitutions of aryl halides photocatalyzed by DCA through the ConPET mechanism using cold white LEDs (410–700 nm). Fluorescence studies revealed the quantitative formation of the DCA radical anion that absorbs green light, giving rise to its doublet excited state; this species was capable of injecting one electron to the aryl halides.

excited DCA radical anion readily effected C-C, C-P, C-S, and C-B bond formations. The detailed information of the reaction mechanism of this biphotonic catalytic process was supported by product analysis, spectroscopic measurements, and computational studies (Scheme 7).

In summary, the biphotonic technology has emerged as a powerful tool for addressing important bond activations or electron transfer processes in organic synthesis under mild conditions and using lower-energy visible light. These biphotonic processes include TPA, TTA and ConPET reactions, which have been used to trigger, for instance, reductive activations of aryl bromides, C-C or C-heteroatom coupling reactions, dehalogenation of aryl halides and functionalisation of arenes and heteroarenes. The success of this approach lies on a judicious selection of the photocatalytic system to achieve the required photoregulation of the involved redox potentials. In the coming years, we foresee a significant increase in the use of this technology to assist modern organic synthesis.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

Financial support from the Generalitat Valenciana (CIDEGENT/2018/044) and the Spanish Government (CTQ2016-78875-P, BES-2017-080215 and BEAGAL18/00166) is gratefully acknowledged.

Notes and references

- (a) G. D. Scholes, G. R. Fleming, A. Olaya-Castro and R. van Grondelle, Lessons from nature about solar light harvest-

Highlight

Organic Chemistry Frontiers

- ing, *Nat. Chem.*, 2011, 3, 763; (b) G. D. Scholes, T. Mirkovic, D. B. Turner, F. Fassioi and A. Buchleitner, Solar light harvesting by energy transfer: from ecology to coherence, *Energy Environ. Sci.*, 2012, 5, 9374; (c) B. Demmig-Adams, J. J. Stewart, T. A. Burch and W. W. Adams, Insights from placing photosynthetic light harvesting into context, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2014, 5, 2880.
- (a) V. Balzani, G. Bergamini and P. Ceroni, Light: A very peculiar reactant and product, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, 54, 11320; (b) N. Hoffmann, Photochemical reactions as key steps in organic synthesis, *Chem. Rev.*, 2008, 108, 1052; (c) N. J. Turro, V. Ramamurthy and J. C. Scaiano, *Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules*, University Science Books, Sausalito, CA, 2010, p. 1084; (d) A. G. Griesbeck, M. Oelgemöller and F. Ghetti, *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, CRC Press, Boca Raton, FL, 3rd edn, 2012, p. 1694; (e) A. Albini and M. Fagnoni, *Handbook of Synthetic Photochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009, p. 463; (f) M. Montaldi, A. Credi, L. Prodi and T. M. Gandolfi, *CRC Handbook of Photochemistry*, CRC Press, Boca Raton, FL, 3rd edn, 2006, p. 664; (g) A. G. Griesbeck and J. Mattay, *Synthetic Organic Photochemistry*, Marcel Dekker, New York, 2005, p. 648.
 - (a) A. Hossain, A. Bhattacharyya and O. Reiser, Copper's rapid ascent in visible-light photoredox catalysis, *Science*, 2019, 364, 450; (b) Q. Q. Zhou, Y. Q. Zou, L. Q. Lu and W. J. Xiao, Visible-light-induced organic photochemical reactions through energy-transfer pathways, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, 58, 1586; (c) F. Strieth-Kalthoff, M. J. James, M. Tedeers, L. Pitzer and F. Florius, Energy transfer catalysis mediated by visible light: Principles, Applications, *Chem. Soc. Rev.*, 2018, 47, 7190; (d) J. Twilton, C. Le, P. Zhang, M. H. Shaw, R. W. Evans and D. W. C. MacMillan, The merger of transition metal and photocatalysis, *Nat. Rev. Chem.*, 2017, 1, 0052; (e) N. A. Romero and D. A. Nicewicz, Organic photoredox catalysis, *Chem. Rev.*, 2016, 116, 10075; (f) K. L. Skubi, T. R. Blum and T. P. Yoon, Dual catalysis strategies in photochemical synthesis, *Chem. Rev.*, 2016, 116, 10035; (g) C. K. Prier, D. A. Rankic and D. W. C. MacMillan, Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis, *Chem. Rev.*, 2013, 113, 5322; (h) D. M. Schultz and T. P. Yoon, Solar synthesis: Prospects in visible light photocatalysis, *Science*, 2014, 343, 1239176.
 - (a) M. Zhang, Y. Lin, T. J. Mullen, W.-F. Lin, L.-D. Sun, C.-H. Yan, T. E. Patten, D. Wang and G.-y. Liu, Improving hematite's solar water splitting efficiency by incorporating rare-earth upconversion nanomaterials, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2012, 3, 3188; (b) F. Gonell, M. Haro, R. S. Sánchez, P. Negro, I. Mora-Seró, J. Bisquert, B. Julián-López and S. Gimenez, Photon up-conversion with lanthanide-doped oxide particles for solar H₂ generation, *J. Phys. Chem. C*, 2014, 118, 11279.
 - C. Ye, L. Zhou, X. Wang and Z. Liang, Photon upconversion from two-photon absorption (TPA) to triplet-triplet annihilation (TTA), *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, 18, 10818, and references therein.
 - For selected reviews: (a) Q.-C. Sun, Y. C. Ding, D. M. Sagar and P. Nagpal, Photon upconversion towards applications in energy conversion and bioimaging, *Prog. Surf. Sci.*, 2017, 92, 281; (b) L. Frazer, J. K. Gallaher and T. W. Schmidt, *ACS Energy Lett.*, 2017, 2, 1346; (c) A. Gulzar, J. Xu, P. Yang, F. He and L. Xu, Upconversion processes: versatile biological applications and biosafety, *Nanoscale*, 2017, 9, 12248.
 - K. D. Nanda and A. I. Krylov, Visualizing the contributions of virtual states to two-photon absorption cross sections by natural transition orbitals of response transition density matrices, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2017, 8, 3256.
 - V. Vendrell-Criado, G. M. Rodríguez-Muñiz, M. Yamaji, V. Lhiaubet-Vallet, M. C. Cuquerella and M. A. Miranda, Two-photon chemistry from upper triplet states of thymine, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 16714.
 - O. R. Alzueta, J. Cadet, M. C. Cuquerella and M. A. Miranda, Photosensitized biphotonic chemistry of pyrimidine derivatives, *Org. Biomol. Chem.*, 2020, 18, 2227.
 - Y.-C. Zheng, M.-L. Zheng, K. Li, S. Chen, Z.-S. Zhao, X.-S. Wang and X.-M. Duan, Novel carbazole-based two-photon photosensitizer for efficient DNA photocleavage in anaerobic condition using near-infrared light, *RSC Adv.*, 2015, 5, 770.
 - H. Gattuso, E. Dumont, M. Marazziab and A. Monari, Two-photon-absorption DNA sensitization via solvated electron production: unraveling photochemical pathways by molecular modeling and simulation, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, 18, 18598.
 - C. Kerzig and O. S. Wenger, Reactivity control of a photocatalytic system by changing the light intensity, *Chem. Sci.*, 2019, 10, 11023.
 - M. Yamaji, Y. Suwa, R. Shimokawa, C. Paris and M. A. Miranda, Photochemical reactions of halogenated aromatic 1,3-diketones in solution studied by steady state, one- and two-color laser flash photolyses, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2015, 14, 1673.
 - A.-L. K. Hennig, D. Deodato, N. Asad, C. Herbivo and T. M. Dore, Two-Photon Excitable Photoremovable Protecting Groups Based on the Quinoline Scaffold for Use in Biology, *J. Org. Chem.*, 2020, 85, 726.
 - A. S. Gertsen, M. Koerstz and K. V. Mikkelsen, Benchmarking triplet-triplet annihilation photon upconversion schemes, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2018, 20, 12182.
 - (a) M. Barawi, F. Fresno, R. Pérez-Ruiz and V. A. de la Peña O'Shea, Photoelectrochemical hydrogen evolution driven by visible-to-ultraviolet photon upconversion, *ACS Appl. Energy Mater.*, 2019, 2, 207; (b) N. Yanai and N. Kimizuka, New triplet sensitization routes for photon upconversion: thermally activated delayed fluorescence molecules, inorganic nanocrystals, and singlet-to-triplet absorption, *Acc. Chem. Res.*, 2017, 50, 2487; (c) T. F. Schulze and T. W. Schmidt, Photochemical upconversion: present status and prospects for its application to solar energy conversion, *Energy Environ. Sci.*, 2015, 8, 103; (d) J. Zhou, Q. Liu,

- W. Feng, Y. Sun and F. Li, Upconversion luminescent materials: advances and applications, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 395; (e) G. Chen, H. Qiu, P. N. Prasad and X. Chen, Upconversion nanoparticles: design, nanochemistry, and applications in theranostics, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 5161; (f) F. N. Castellano; and T. J. Schmidt, Photochemical upconversion: the primacy of kinetics, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2014, **5**, 4062; (g) C. E. McCusker and F. N. Castellano, Orange-to-blue and red-to-green photon upconversion with a broadband absorbing copper(i) MLCT sensitizer, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 3537; (h) K. Börjesson, D. Dzebo, B. Albinsson and K. Moth-Poulsen, Photon upconversion facilitated molecular solar energy storage, *J. Mater. Chem. A*, 2013, **1**, 8521; (i) S. Guo, W. Wu, H. Guo and J. Zhao, Room-temperature long-lived triplet excited states of naphthalenediimides and their applications as organic triplet photosensitizers for photooxidation and triplet-triplet annihilation upconversions, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 3933; (j) T. Gallavardin, C. Armagnat, O. Maury, P. L. Baldeck, M. Lindgren, C. Monnerau and C. Andraud, An improved singlet oxygen sensitizer with two-photon absorption and emission in the biological transparency window as a result of ground state symmetry-breaking, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 1689; (k) R. S. Khnazyer, J. Blumhoff, J. A. Harrington, A. Haeefele, F. Deng and F. N. Castellano, Upconversion-powered photoelectrochemistry, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 209; (l) J. Z. Zhao, S. M. Ji and H. M. Guo, Triplet-triplet annihilation based upconversion: from triplet sensitizers and triplet acceptors to upconversion quantum yields, *RSC Adv.*, 2011, **1**, 937.
- 17 (a) M. Majek, U. Faltermeier, B. Dick, R. Pérez-Ruiz and A. Jacobi von Wangelin, Application of visible-to-uv photon upconversion to photoredox catalysis: the activation of aryl bromides, *Chem. - Eur. J.*, 2015, **21**, 15496; (b) M. Haering, R. Pérez-Ruiz, A. Jacobi von Wangelin and D. Díaz Díaz, Intrigal photoreduction of aryl halides by green-to-blue upconversion under aerobic conditions, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 16848.
- 18 C. G. López-Calixto, M. Liras, V. A. de la Peña O'Shea and R. Pérez-Ruiz, Synchronized biphotonic process triggering c-c coupling catalytic reactions, *Appl. Catal., B*, 2018, **237**, 18.
- 19 B. D. Ravetz, A. B. Pun, E. M. Churchill, D. N. Congreve, T. Rovis and L. M. Campos, Photoredox catalysis using infrared light via triplet fusion upconversion, *Nature*, 2019, **565**, 343.
- 20 A. Tokunaga, L. M. Uriarte, K. Mutoh, E. Fron, J. Hofkens, M. Sliwa and J. Abe, Photochromic reaction by red light via triplet fusion upconversion, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 17744.
- 21 (a) K. A. El Roz and F. N. Castellano, Photochemical upconversion in water, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 11705; (b) W. Xu, W. Liang, W. Wu, C. Fan, M. Rao, D. Su, Z. Zhong and C. Yang, Supramolecular assembly-improved triplet-triplet annihilation upconversion in aqueous solution, *Chem. - Eur. J.*, 2018, **24**, 16677; (c) H. Kouno, Y. Sasaki, N. Yanai and N. Kimizuka, Supramolecular crowding can avoid oxygen quenching of photon upconversion in water, *Chem. - Eur. J.*, 2019, **25**, 6124; (d) C. Kerzig and O. S. Wenger, Sensitized triplet-triplet annihilation upconversion in water and its application to photochemical transformations, *Chem. Sci.*, 2018, **57**, 6670.
- 22 I. Ghosh, T. Ghosh, J. I. Bardagi and B. König, Reduction of aryl halides by consecutive visible light-induced electron transfer processes, *Science*, 2014, **346**, 725.
- 23 L. Zeng, T. Liu, C. He, D. Shi, F. Zhang and C. Duan, Organized aggregation makes insoluble perylene diimide efficient for the reduction of aryl halides via consecutive visible light-induced electron-transfer processes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 3958.
- 24 J. He, J. Li, Q. Han, C. Si, G. Niu, M. Li, J. Wang and J. Niu, Photoactive metal-organic framework for the reduction of aryl halides by the synergistic effect of consecutive photo-induced electron-transfer and hydrogen-atom-transfer processes, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2020, **12**, 2199.
- 25 M. Marchini, A. Gualandi, L. Mengozzi, P. Franchi, M. Lucarini, P. G. Cozzi, V. Balzani and P. Ceroni, Mechanistic insights into two-photon-driven photocatalysis in organic synthesis, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2018, **20**, 8071.
- 26 J. I. Bardagi, I. Ghosh, M. Schmalzbauer, T. Ghosh and B. König, Anthraquinones as photoredox catalysts for the reductive activation of aryl halides, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, **34**.
- 27 (a) I. Ghosh and B. König, Chromoselective photocatalysis: controlled bond activation through light-color regulation of redox potentials, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 7676; (b) A. Das, I. Ghosh and B. König, Synthesis of pyrrolo[1,2-a]quinolines and ullazines by visible light mediated one- and twofold annulation of N-arylpyrroles with arylalkynes, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 8695; (c) L. Marzo, I. Ghosh, F. Esteban and B. König, Metal-free photocatalyzed cross coupling of bromoheteroarenes with pyrroles, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 6780; (d) R. S. Shaikh, S. J. S. Düsel and B. König, Visible-light photo-arbuzov reaction of aryl bromides and trialkyl phosphites yielding aryl phosphonates, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 8410; (e) A. Graml, I. Ghosh and B. König, Synthesis of arylated nucleobases by visible light photoredox catalysis, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 3552; (f) A. U. Meyer, T. Slanina, A. Heckel and B. König, Lanthanide ions coupled with photoinduced electron transfer generate strong reduction potentials from visible light, *Chem. - Eur. J.*, 2017, **23**, 7900; (g) M. Haring, A. Abramov, K. Okumura, I. Ghosh, B. König, N. Yanai, N. Kimizuka and D. Díaz Díaz, Air-sensitive photoredox catalysis performed under aerobic conditions in gel networks, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 7928; (h) J. M. Haimerl, I. Ghosh, B. König, J. M. Lupton and J. Vogelsang, Chemical photocatalysis with rhodamine 6g: investigation of photoreduction by simultaneous fluorescence correlation spectroscopy and fluorescence lifetime measurements, *J. Phys. Chem. B*,

Highlight

Organic Chemistry Frontiers

- 2018, **122**, 10728; (j) F. Brandl, S. Bergwinkl, C. Allacher and B. Dick, Consecutive photoinduced electron transfer (conPET): the mechanism of the photocatalyst rhodamine-6g, *Chem. – Eur. J.*, 2020, DOI: 10.1002/chem.201905167.
- 28 (a) J. Eriksen, H. Lund, A. I. Nyvad, T. Yamato, R. H. Mitchell, T. W. Dingle, R. V. Williams and R. Mahedevan, Electron-transfer fluorescence quenching of radical ions, *Acta Chem. Scand.*, 1983, **37**, 459; (b) M. Fujita, A. Ishida, T. Majima and S. Takamuku, Lifetimes of radical anions of dicyanoanthracene, phenazine, and anthraquinone in the excited state from the selective electron-transfer quenching, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 5382; (c) T. Shida, *Electronic Absorption Spectra of Radical Ions*, Elsevier, Amsterdam, 1988, pp. 246.
- 29 M. Neumeier, D. Sampedro, M. Majek, V. A. de la Peña O’Shea, A. Jacobi von Wangelin and R. Pérez-Ruiz, Dichromatic photocatalytic substitutions of aryl halides with a small organic dye, *Chem. – Eur. J.*, 2018, **24**, 105.
- 30 G. Ciamician, *Science*, 1912, **36**, 385.
- 31 D. Gust, T. A. Moore and A. L. Moore, Mimicking bacterial photosynthesis, *Pure Appl. Chem.*, 1998, **70**, 2189.
- 32 S.E. Braslavsky, Glossary of terms used in photochemistry, 3rd edition (IUPAC Recommendations 2006), *Pure Appl. Chem.*, 2007, **79**(3), 293.

Photoredox catalysis powered by triplet fusion upconversion: arylation of heteroarenes

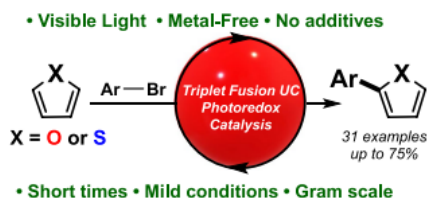
Jorge Castellanos-Soriano¹ · Daniel Álvarez-Gutiérrez¹ · M. Consuelo Jiménez¹ · Raúl Pérez-Ruiz¹ 

Received: 27 January 2022 / Accepted: 3 March 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

In this work, the feasibility of triplet fusion upconversion (TFU, also named triplet–triplet annihilation upconversion) technology for the functionalization (arylation) of furans and thiophenes has been successfully proven. Activation of aryl halides by TFU leads to generation of aryl radical intermediates; trapping of the latter by the corresponding heteroarenes, which act as nucleophiles, affords the final coupling products. Advantages of this photoredox catalytic method include the use of very mild conditions (visible light, standard conditions), employment of commercially available reactants and low-loading metal-free photocatalysts, absence of any sacrificial agent (additive) in the medium and short irradiation times. The involvement of the high energetic delayed fluorescence in the reaction mechanism has been evidenced by quenching studies, whereas the two-photon nature of this photoredox arylation of furans and thiophenes has been manifested by the dependence on the energy source power. Finally, the scaling-up conditions have been gratifyingly afforded by a continuous-flow device.

Graphical abstract



Keywords Visible light · Photoredox catalysis · Arylations · Furans · Thiophenes · Photon upconversion · Triplet fusion (triplet–triplet annihilation)

1 Introduction

Application of photon upconversion (UC) that transforms low-energy (visible light) into higher energy (UV or near-Vis) radiation has been potentially ranged from energy to biology fields constituting nowadays an active area of research [1–3]. The UC mechanism implies two types of scenarios, named two-photon absorption (TPA) [4] and triplet

fusion upconversion (TFU, also so-called triplet–triplet annihilation, TTA) [5–7]. The latter proceeds with lower energetic radiation than TPA, and constitutes one of the most attractive wavelength conversion technologies, successfully applied in several scientific topics [8–18]. Thus, TFU involves the association of multistep photochemical events (Fig. 1B), and a variety of organic dyes and metal complexes can be currently found in literature for this purpose [19]. Briefly, after absorption of low energy photons ($h\nu_1$), the singlet excited state $^1S^*$ of the sensitizer (donor) is reached; then, intersystem crossing (ISC) leads to the corresponding triplet excited state $^3S^*$. Afterwards, intermolecular

✉ Raúl Pérez-Ruiz
raupreru@qim.upv.es

¹ Departamento de Química, Universitat Politècnica de València, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, Spain

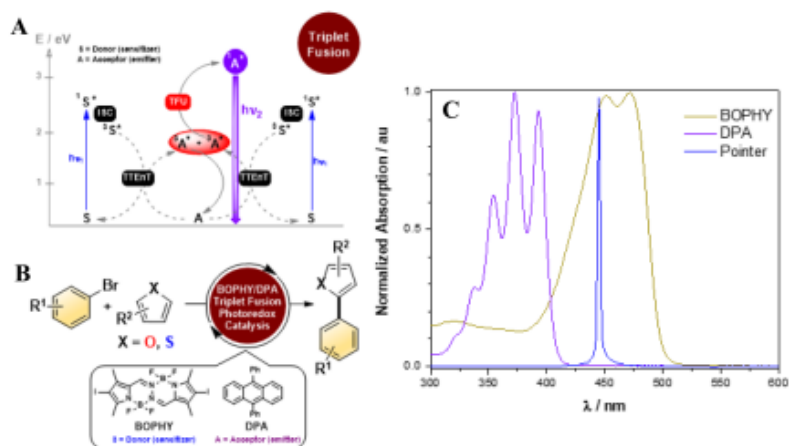


Fig.1 A Application of **TFU** to the C-C coupling catalytic reaction between aryl bromides and furans or thiophenes using an appropriate donor/acceptor system as photocatalyst. **B** Photochemical events associated with the **TFU** technology. Energy-level diagram represent-

ing the photophysical and photochemical processes of a donor-acceptor system. **C** Normalized absorption spectra of **BOPHY** dye and **DPA** in acetonitrile/dimethylacetamide mixture. The blue line corresponds to the emission of the blue laser pointer

triplet-triplet energy transfer (TTEt) from $^3S^*$ to the emitter (acceptor). **A** takes place, affording $^3A^*$. Finally, collision of two $^3A^*$ units gives rise to the highly energetic $^1A^*$, which is capable to radiate anti-Stokes delayed fluorescence ($h\nu_2$).

In this context, visible-light photoredox catalysis represents a novel emerging strategy to drive chemical reactions [20–27]. Activation of molecules by visible light offers the possibility of new reaction routes, otherwise impossible to occur using classical nonphotochemical strategies. Frequently, photocatalytic processes require the employment of activated substrates that facilitate generation of radical intermediates in the vicinity of heteroatomic functional groups (amines, carbonyls) [28–30], or by irreversible reaction steps [31–34]. Consequently, photocatalytic activations of unbiased or non-activated substrates have received very little attention. In general, the scope of photocatalytic bond activations is limited not only by the low energy of photons laying in the visible range, only sufficient for the cleavage of weak C–I, Csp₃–Br and π -bonds, but also by the energetic losses suffered by the photocatalysts, such as intramolecular charge transfers or internal conversions [35–37].

Among other strategies such as consecutive photoinduced electron transfer or electrophotochemistry [38, 39], a novel possibility to overcome this limitation is the implementation of **TFU**. In the former methodologies, after exciting the photocatalyst (or reducing by electrode), reductive

quenching of its excited state from sacrificial donor (or electrode) generates the reduced species that can become subsequently excited, producing an even more potent reductant. They differ from the **TFU** technology which provides high energy excited state from low energy light in a redox-neutral strategy. Despite the fact that this biphotonic process could be a useful synthetic tool in organic synthesis, only few examples are reported in the literature [40–48]. Thus, we wish to report the successful use of **TFU** photocatalysis for the challenge of heteroarene functionalization, a straightforward methodology that can be employed for the synthesis of natural products, bioactive compounds, and high value fine chemicals [49]. We have recently explored the feasibility of employing the **TFU** technology for the photocatalyzed arylation of *N*-methylpyrrole [45].

Herein, we focus our attention on the application of **TFU** to the C–C coupling between aryl bromides and furans or thiophenes (Fig. 1B). Similar photoreactions have been reported in the past employing metal-based or metal-free photoredox catalysts [50–57]; however, these methods present some drawbacks, such as the need of expensive and toxic noble-metal complexes as photocatalysts, the use of high activated starting materials (aryl iodides or aryl diazonium salts) that limits the accessible substrate scope, the presence of additives in the medium increasing the complexity of the system or the prolonged irradiation times (more than 10 h) implying unwanted processes. In this context,

TFU photoredox catalysis would offer some advantages over other photocatalytic-based protocols which include very mild reaction conditions (visible light, room temperature, atmospheric pressure), employment of stable and less activated commercially available reagents, absence of metal photocatalysts or other additives (sacrificial donors/acceptors) in the medium, and short irradiation times.

2 Results and discussion

2.1 Optimizing conditions for coupling reaction catalyzed by TFU

We focused on the arylation of furans and thiophenes using bis(difluoroboron)-1,2-bis((1H-pyrrol-2-yl)-methylene)hydrazine (**BOPHY**) as sensitizer and 9,10-diphenylanthracene (**DPA**) as emitter as photocatalytic system on the basis of literature data (Fig. 1C) [45]. For searching the optimal conditions, we initiated the investigation using 4-bromoacetophenone (**1a**) and furan (**2a**) as starting materials in the presence of catalytic amounts of **BOPHY/DPA** and the mixture was submitted to visible light irradiation through quartz with a commercially available blue laser pointer ($\lambda_{exc} = 450 \text{ nm} \pm 10$, 2 W, see Figure S1 in the Supporting Information). The desired coupled product **3a** was thus obtained after 2 h of irradiation using acetonitrile (ACN) as solvent (Table 1, entries 1–3); however, conversions and

yields were low-to-moderate even using higher equivalents of **2a** (Table 1, entry 3). Conversely, full conversion of **1a** was detected in dimethylacetamide (DMA), although 42% yield of **3a** was gained together with significant amounts of acetophenone (**3a'**) as photo-reduced by-product (Table 1, entry 4). To reach the best conditions for conversion, product distribution and coupling product yield, we then performed the reactions using ACN/DMA mixtures (Table 1, entries 5–8). In a first attempt the results did not improve using an excess of DMA (Table 1, entry 5). Interestingly, when the ACN/DMA ratio was 3/1 v/v, good conversion was observed, yielding 51% of product **3a** (Table 1, entry 6). To gain better conversion/selectivity (DMA is a good H donor) the solvent ratio was modified to 4/1 v/v (Table 1, entries 7–11).

The optimized reaction conditions led to almost total conversion and 70% yield of **3a** after 2 h irradiation of **1a** (1 eq) and **2a** (100 eq) in the presence of catalytic amounts of **BOPHY** (1% mol) plus **DPA** (10% mol) in N_2 -bubbled ACN/DMA mixture (Table 1, entry 9). As expected, formation of **3a** did not take place in the absence of **BOPHY** or **DPA** (Table 1, entries 10–11), confirming the key role of the TFU system in the investigated reaction. To mention that the excess of nucleophile (furan) was easily recovered by conventional chromatographic techniques. Besides, the reaction was also carried out using 4-iodoacetophenone as starting material, obtaining a 25% yield of the coupled product **3a** which was found to be clearly lower than that obtained with

Table 1 Searching the optimal conditions.^a

No	Solvent	2a /eq	Conv/% ^b	3a / 3a'	Yield/% ^b
1	ACN	10	30	67/33	20
2	ACN	30	30	86/14	26
3	ACN	80	59	96/4	57
4	DMA	80	100	42/58	42
5	ACN/DMA (1/3)	80	74	54/46	40
6	ACN/DMA (3/1)	80	66	77/23	51
7	ACN/DMA (4/1)	80	81	79/21	64
8 ^c	ACN/DMA (4/1)	80	87	73/27	64
9	ACN/DMA (4/1)	100	90	78/22	70 ^d
10 ^e	ACN/DMA (4/1)	100	0	0/0	0
11 ^f	ACN/DMA (4/1)	100	0	0/0	0

^a[**1a**] = 10 mM (1 eq), [**2a**] as indicated, [**BOPHY**] = 0.1 mM (0.01 eq) and [**DPA**] = 1 mM (0.1 eq) in 3 mL of N_2 /solvent at 20 °C; irradiation (blue laser pointer $\lambda_{exc} = 450 \text{ nm} \pm 10$, 2 W); ^bConversion related to **1a**, GC-FID analysis vs. internal 1-dodecanenitrile. Mass balance was 100% in all cases otherwise indicated; ^c4 h of irradiation; ^d53% isolated yield; ^ewithout **BOPHY**; ^fwithout **DPA**.

the optimal reaction. A plausible explanation for this result could be the formation of iodide (heavy atom) in the medium that is a well-known singlet excited quencher and consequently provoking loss of efficiency of the TFU system.

2.2 Substrate scope

After standardizing the conditions, we studied the generality and applicability of this methodology to aryl bromides with different furan derivatives, where very good conversions and selectivities were in general obtained (Fig. 2). Hence, arylation of **2a** was also achieved satisfactorily in the presence of 4-bromobenzaldehyde (**1b**) and 4-bromobenzonitrile (**1c**) as starting reagents, obtaining the desired products (**3b–c**). The reaction was tolerant in terms of regioselectivity, since 2-bromoaryl compounds could also functionalize different furans (**3d–f**, **3m–n**). Reaction proceeded efficiently using **1a** or **1c** and several 2-substituted furans bearing different substituents, such as nitrile (–CN), ester (–COOMe), carbonyl (COMe) groups or alkylated chains, affording the corresponding coupling products (**3g–l**). Formation of **3c** (60% yield) was comparable to that from example of donor–acceptor-type organic photocatalyst (46%) [52], despite of the shorten irradiation time and the absence of additives. Finally, hetero bicyclic compounds such as quinoline could also be coupled to furan (**3o–p**), giving rise to regioisomers.

The arylation of thiophenes was also photocatalyzed by BOPHY/DPA system using visible light as energy source. The outputs in terms of conversion and selectivities were

found to be in a lesser extent than those for furans (Fig. 2). Two main reasons could explain that the reactivity of thiophenes towards electrophilic substitution is less than furans: (1) the most aromatic character of the former and, (2) the *p* electrons of the sulphur atom are in the 3*p* orbital which overlaps less effectively than the 2*p* orbital of oxygen with the 2*p* orbitals of carbon. We decided to increase the equivalents of thiophene derivatives with the occurrence of directing the process towards the formation of the final product to adjust the reaction conditions at the optimal state. Remarkably, the production of such amount of arylated thiophenes (**5a–k**) evidenced the key role of the TFU couple as suitable photocatalyst system for such synthetic purpose. In line with furans, the method allowed the introduction of *ortho*- or *para*-substituted aryls to thiophenes, where the production of regioisomers was also feasible (**5l–l'** and **5m–n**).

2.3 Mechanistic proposal

The proposed reaction mechanism is outlined in Fig. 3. Following similar performance [45], the reaction then starts with the selective absorption of BOPHY dye at $\lambda_{irr} = 450$ nm. After ISC from the singlet to the triplet, a rapid TTEt occurs to produce quantitatively ³DPA* which collides with another ³DPA* to generate the ¹DPA* up-converted fluorescence. A single electron transfer (SET) from ¹DPA* to the aryl bromide (Ar–Br) leads to the radical ion pair, Ar–Br^{•–} and DPA^{•+}. Fast scission of the Ar–Br^{•–} gives rise to bromide (Br[–]) plus the aryl radical (Ar[•]) that is successfully trapped by the 5-membered heteroarene, affording

Fig. 2 Substrate scope for the arylation of furans and thiophenes using TFU as photocatalyst system. Mass balance was 100% in all cases. ^aConversion related to **1**; ^bselectivity

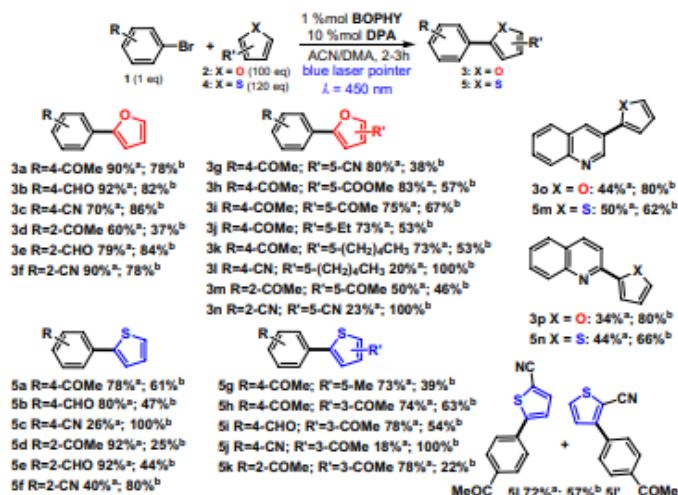
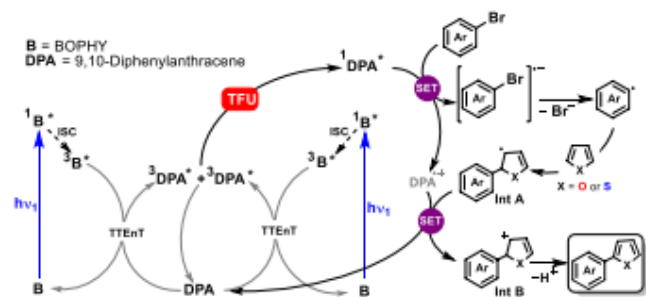


Fig. 3 Proposed reaction mechanism for the photocatalytic arylation of furans and thiophenes by means of TFU technology



the radical intermediate **A** (Int **A**). A SET from Int **A** to $\text{DPA}^{\bullet+}$ provides the restoring of **DPA** and the cationic intermediate **B** (Int **B**) which evolves to the final product after deprotonation.

The involvement of the high-energy delayed fluorescence DPA^* in the SET was supported by quenching experiments (Fig. 4A; Figures S2–S3). Clearly, a decrease of DPA^* was observed in the presence of increasing amounts of quenchers, confirming the interaction between DPA^* and the aryl bromides. The quenching rate constants (k_q) were calculated by the Stern–Volmer analysis (Fig. 4B; Equations S1 and S2). The Stern–Volmer constants (K_{SV}) were thus estimated as 44, 79 and 18 M^{-1} for **1a**, **1b** and **1c**, respectively. From these data and the **DPA** singlet lifetime value ($\tau_f = 6.96 \text{ ns}$ in aerated ACN(4)/DMA(1) solution at 0.01 mM , Figure S4), the $k_q(S_1)$ were found to be $6.3 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (for **1a**), $1.1 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (for **1b**) and $2.6 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (for **1c**). These results indicated that interaction of DPA^* with the aryl bromides occurred at diffusion rates. To worth mentioning that a good correlation might be established between starting material conversion in the steady-state irradiations and fluorescence quenching measurements.

Besides, the diversity in reactivity was directly linked to thermodynamic and kinetic data (see Table S1). The SET pathway was assumed to be the rate-determining step, considering that fragmentation of $\text{Ar-Br}^{\bullet-}$ and trapping of Ar^{\bullet} by the large excess of the heteroarenes were found to be very fast processes. Hence, the activation barriers of both SET vs. BET (Table S1) supported that the weak reactivity in some cases was in accordance with an efficient reversibility of the electron transfer process.

To verify the necessity of light to maintain the coupling, we investigated a “light/dark” experiment in the reaction of **1b** with **2a** in the presence of the TFU system under optimal conditions (Fig. 5A). It was observed that the reaction progressed steadily with visible light irradiation, but consumption of the aryl bromide abruptly stalled when the light source was removed. The results of this experiment did not definitively rule out a radical chain propagation mechanism

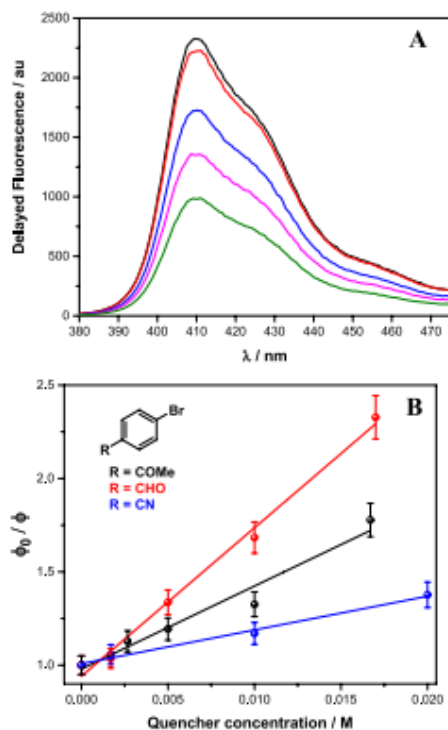


Fig. 4 **A** Delayed fluorescence spectra of a mixture of BOPHY (0.1 mM) and **DPA** (1 mM) in degassed ACN/DMA (4/1 v/v) recorded 1 μs after excitation with a pulsed laser ($\lambda_{\text{exc}} = 485 \text{ nm}$) in the presence of increasing amounts of 4-bromobenzaldehyde **1b** (0 mM black, 1.7 mM red, 5 mM blue, 10 mM magenta and 17 mM green). **B** Stern–Volmer plots to obtain k_q (S1); experimental errors were lower than 5% of the obtained values

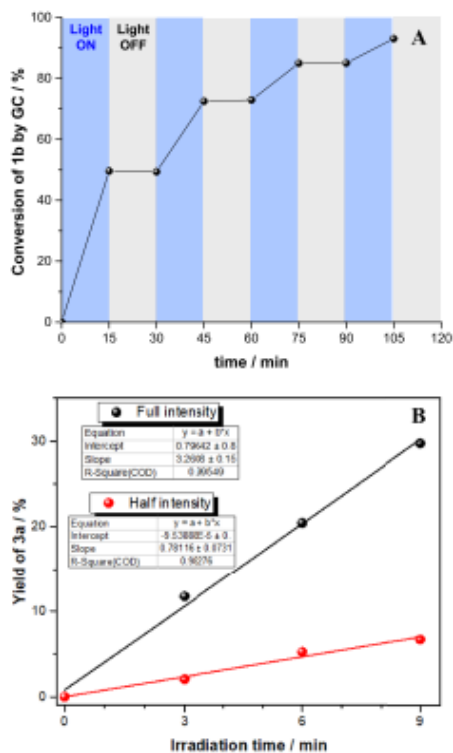


Fig. 5 A Light/dark experiment of the photoredox catalyzed coupling reaction between **1b** and **2a** in the presence of **TFU** system as photocatalyst. B Two reactions with the same amount of **1a** (1 eq), **2a** (100 eq), **BOPHY** (1% mol), **DPA** (10% mol) in ACN/DMA (4/1 v/v) under nitrogen atmosphere were irradiated with the same blue laser pointer. Formation of **3a** was determined by GC analysis

by SET from Int **A** to the aryl bromide, although it was evident that visible light was a necessary component of the reaction. Furthermore, similar photoreactivity using pyrroles as trapping nucleophile showed that the possibility of a radical chain propagation appeared to be thermodynamically unfeasible [58].

Finally, the biphotonic nature of this photoredox catalytic process at reaction conditions was demonstrated by its dependence on the light source power (Fig. 5B). Shorter irradiation time (9 min) was used to prevent other influencing factors such as adverse effects of prolonged reaction time. Yields were determined by GC analysis with 1-dodecanenitrile as internal standard. Thus, upon increasing the blue laser pointer power from half to full intensity, the rate of

product generation was found to enhance by a factor of 4.1 (resulting from ratio of 3.2608 to 0.78116 from the slopes of the linear regression fits) which supported an overall two-photon mechanism [41, 59, 60]. To gain further insight into mechanistic aspects relying on biphotonic excitation, a non-linear power dependency of the product yield (determined by GC-FID analysis) should operate. Hence, the model reaction (Table 1, entry 9) was submitted to different laser pointer intensities and a non-linear behavior was observed (Figure S5). Biphotonic reactions, therefore, proceed with high photon fluxes (higher yields are observed) which, in principle, might entail an increment of the likelihood for the catalytic system photodegradation. In this context, the utilization of this **TFU** system appeared to be advantageous, since negligible degradation of **DPA** was detected after irradiation (see for instance Figures S6–S7).

2.4 Scaling-up

The scalability of photochemical transformations by simply enlarging the reaction vessel (quite typical in thermal reactions in the laboratory) does not appear to be an efficient method; this could be explained by the attenuation of light penetration. To address this drawback continuous-flow photochemical devices have been developed for the scale-up of several processes [61–64]. Encouraged by the idea that **TFU** photoredox catalysis could be successfully applied to gram scale, we carried out the coupling reaction between **1a** (or **1b**) with **2a** in the presence of the **TFU** system under flow settings (Fig. 6). In a glass bottle, the reaction mixture under anaerobic conditions was delivered to a quartz cuvette holder (constant temperature at 20 °C due to water cooling) by a Fisher® continuous-flow pump through a Tygon Pharmed® BPT tubing (ID 1.6 mm). The sample kept continuously stirring in the quartz cuvette to facilitate the flow at the irradiation region, where the blue laser pointer ($\lambda_{exc} = 445 \text{ nm} \pm 10$) acted as visible light source. Gratifyingly, not only the coupled products **3a** and **3h** were obtained in hundreds of milligrams but also the selectivity of the process was found to be 100% (Figures S6, S7), representing, therefore, a useful method for organic synthesis.

3 Conclusions

In summary, we have demonstrated that arylation of furans or thiophenes by a C–C coupling reaction can be successfully achieved using a **TFU** bimolecular system as photocatalyst. The reaction displays a broad scope toward aryl halides and furans or thiophenes with an acceptable range of functional group tolerance. The potential of this strategy lies on the advantage of using substrates commercially available,

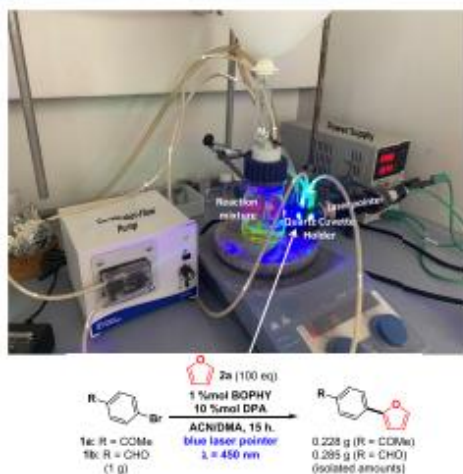


Fig. 6 Photograph of the setup of the home-made continuous-flow photochemical device for the gram-scale arylation of furan photocatalyzed by TFU technology

metal-free photocatalysts, no additives, visible light, and short reaction times. Mechanistic evidence has been demonstrated by laser flash photolysis, where the high energetic delayed fluorescence of DPA is directly implied on the activation of aryl halides. Finally, the biphotonic nature of this photoredox arylation of furans and thiophenes has been supported by the power dependence of the energy source. We believe that triplet fusion upconversion technology can be potentially applied in photoredox catalysis and further synthetic purposes employing this methodology beyond C–C coupling will be undertaken in the future.

4 Experimental

4.1 Materials and methods

All reagents ($\geq 97\%$ purity) and solvents ($\geq 99\%$ purity) were purchased from commercial suppliers (Merck, TCI, Apollo Scientific, Fluorochem, Scharlab) and used as received unless otherwise indicated. The dye BOPHY was synthesized as previously described (Ref. 10d in the main text), whereas the acceptor 9,10-diphenylanthracene (DPA) is commercially available. Reactions were carried out in a quartz cuvette (4 mL, Hellma) sealed with septum. Irradiation was performed using a blue diode laser pointer with a real power of 2000 mW ($\lambda_{exc} = 445 \text{ nm} \pm 10$, beam diameter of 10 mm) that was purchased from [®]TorLaser.

TLC was performed on commercial SiO_2 -coated aluminum plates (DC60 F254, Merck). Visualization was done by UV-light (254 nm). 1-Dodecanenitrile was used as an internal standard in the GC quantitative measurements; yield products were estimated as: [conversion \times selectivity]/mass balance. Determination of purity and structure confirmation of the literature known products was performed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and low-resolution mass spectrometry (LRMS)–LRMS measurements were replaced by high-resolution mass spectrometry (HRMS) in case of unknown products. NMR spectral data were collected on a Bruker Advance 400 (400 MHz for ^1H ; 101 MHz for ^{13}C) spectrometer at 20 °C. Chemical shifts are reported in δ/ppm , coupling constants J are given in Hertz. Solvent residual peaks were used as internal standard for all NMR measurements. The quantification of ^1H cores was obtained from integrations of appropriate resonance signals. Abbreviations used in NMR spectra: s—singlet, d—doublet, t—triplet, q—quartet, m—multiplet, bs—broad singlet, dd—doublet of doublet, ddd—doublet of doublet of doublet. HRMS was carried out was performed in the mass facility of SCSIE University of Valencia. LRMS was carried out on an HP 6890 Series GC System with Agilent 5973 Network Mass Selective Detector and H_2 as carrier gas. Abbreviations used in MS spectra: M—molar mass of target compound, EI—electron impact ionization, ESI—electrospray ionization.

4.2 General procedure for the arylation of furans or thiophenes

In a quartz cuvette (4 mL) with a magnetic stirring bar, an ACN (2.4 mL) + DMA (0.6 mL) solution of aryl halide (30 μmol , 0.01 M, 1.0 eq), BOPHY (100 μg , 0.3 μmol , 10^{-4} M, 0.01 eq), DPA (1 mg, 3 μmol , 10^{-3} M, 0.1 eq) and 1-dodecanenitrile (6.5 μL , 0.01 M, 1 eq) was prepared. The cuvette was sealed with a septum and placed in a water-cooling holder to keep a constant temperature around 20 °C (see Figure S1). The mixture was first purged with a nitrogen gas flux for 10 min, then furan (1 M, 100 eq) or thiophene (1.2 M, 120 eq) was added to the mixture which was subsequently maintained by nitrogen atmosphere during the photolysis. Then, 2 h irradiation of the reaction was performed with an external diode laser pointer ($\lambda_{exc} = 445 \text{ nm} \pm 10$) through one face of the cuvette. The reaction progress was monitored by GC–FID analysis. For isolation purposes, water (10 mL) was added, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate ($3 \times 10 \text{ mL}$). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulphate, filtered from the drying agent, and concentrated in vacuum. The crude product was purified by high-performance liquid chromatography (HPLC), using acetonitrile:water (80:20 v/v) as eluent.

4.3 Delayed emissions recorded by laser flash photolysis

The LP980-KS Laser Flash Photolysis Spectrometer (from Edinburgh Instruments) is a combined system for the measurement of laser induced transient absorption, emission kinetics and spectra, with the ability to automatically convert and fully analyze the kinetic and spectral information. The probe pulse is longer than the recorded time window of a measurement, and a monochromator (TMS302-A, grating 150 lines mm⁻¹) disperses the probe light after it passed the sample. The probe light can be then passed on to a PMT detector (spectral S5 range 200–870 nm) to obtain the temporal resolved picture. All components are controlled by the software L900 provided by Edinburgh.

For our delayed emission measurements, the probe shutter is closed so that no light from the Xe lamp is exciting the sample and the laser is only used as a light source. To photolyze our samples, a 485 nm monowavelength was employed, ensuring that only the BOPHY chromophore absorbs the excited photons. The data have been acquired as an average of several shots to improve the signal-to-noise ratio.

4.4 Fluorescence lifetime

Lifetime measurement of DPA (0.01 mM in aerated ACN/DMA 4/1 v/v) was carried out using an EasyLife X system containing a sample compartment composed of an automated Peltier cuvette holder to control the temperature, a pulsed LED excitation source and a lifetime detector. The employed LED excitation source was 372 nm, with emission filter of GG400.

4.5 Light/dark experiment

In a quartz cuvette (4 mL) with a magnetic stirring bar, an ACN (2.4 mL) + DMA (0.6 mL) solution of 4-bromobenzaldehyde **1b** (5.5 mg, 30 μ mol, 0.01 M, 1.0 eq), BOPHY (100 μ g, 0.3 μ mol, 10⁻⁴ M, 0.01 eq), DPA (1 mg, 3 μ mol, 10⁻³ M, 0.1 eq) and 1-dodecanenitrile (6.5 μ L, 0.01 M, 1 eq) was prepared. The cuvette was sealed, placed in a water-cooling holder for keeping a constant temperature (20 °C). The mixture was first purged with nitrogen for 10 min, then furan **2a** (1 M, 100 eq) was added to the mixture. The reaction was alternatively irradiated with an external diode laser pointer and kept in the dark in 15-min intervals. Aliquots of 50 μ L were removed at the start and after each interval and diluted with ACN. Conversion of the starting material was determined by GC-FID and based on 1-dodecanenitrile as internal standard.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s43630-022-00203-5>.

Acknowledgements We thank the Generalitat Valenciana (project CIDEGET/2018/044) and the Spanish Government (project PID2019-105391GB-C22 funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033 and fellowship PRE2020-093783 funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033) for financial support. We also thank Prof. Julia Pérez-Prieto for spectroscopy facilities.

Funding Open Access funding provided thanks to the CRUE-CSIC agreement with Springer Nature.

Declarations

Conflict of interests The authors declare no competing financial interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Sun, Q.-C., Ding, Y. C., Sagar, D. M., & Nagpal, P. (2017). Photon upconversion towards applications in energy conversion and bioimaging. *Progress in Surface Science*, 92, 281–316. <https://doi.org/10.1021/crm020897u>
- Frazer, L., Gallaher, J. K., & Schmidt, T. W. (2017). Optimizing the efficiency of solar photon upconversion. *ACS Energy Letters*, 2, 1346–1354. <https://doi.org/10.1021/acsenenergylett.7b00237>
- Gulzar, A., Xu, J., Yang, P. G., He, F., & Xu, L. (2017). Upconversion processes: Versatile biological applications and biosafety. *Nanoscale*, 9, 12248–12282. <https://doi.org/10.1039/C7NR01836C>
- He, G. S., Tan, L.-S., Zheng, Q. D., & Prasad, P. N. (2008). Multiphoton absorbing materials: Molecular designs, characterizations, and applications. *Chemical Reviews*, 108, 1245–1330. <https://doi.org/10.1021/cr050054x>
- Bharmoria, P., Bildirir, H., & Moth-Poulsen, K. (2020). Triplet-triplet annihilation based near infrared to visible molecular photon upconversion. *Chemical Society Reviews*, 49, 6529–6554. <https://doi.org/10.1039/D0CS00257G>
- Rauch, M. P., & Knowles, R. R. (2018). Applications and prospects for triplet-triplet annihilation photon upconversion. *Chimia*, 72, 501–507. <https://doi.org/10.2533/chimia.2018.501>
- Singh-Rachford, T. N., & Castellano, F. N. (2010). Photon upconversion based on sensitized triplet-triplet annihilation. *Coordination Chemistry Reviews*, 254, 2560–2573. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.01.003>
- Barawi, M., Fresno, F., Pérez-Ruiz, R., & de la Peña O'Shea, V. A. (2019). Photoelectrochemical hydrogen evolution driven by visible-to-ultraviolet photon upconversion. *ACS Appl. Energy Mater.*, 2, 207–211. <https://doi.org/10.1021/acsaem.8b01916>
- Yanai, N., & Kimizuka, N. (2017). New triplet sensitization routes for photon upconversion: Thermally activated delayed

- fluorescence molecules, inorganic nanocrystals, and singlet-to-triplet absorption. *Accounts of Chemical Research*, 50, 2487–2495. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00235>
10. Schulze, T. F., & Schmidt, T. W. (2015). Photochemical upconversion: Present status and prospects for its application to solar energy conversion. *Energy Environ Science*, 8, 103–125. <https://doi.org/10.1039/C4EE02481H>
 11. Zhou, J., Liu, Q., Feng, W., Sun, Y., & Li, F. (2015). Upconversion luminescent materials: Advances and applications. *Chemical Reviews*, 115, 395–465. <https://doi.org/10.1021/cr400478f>
 12. Chen, G., Qiu, H., Prasad, P. N., & Chen, X. (2014). Upconversion nanoparticles: Design, nanochemistry, and applications in theranostics. *Chemical Reviews*, 114, 5161–5214. <https://doi.org/10.1021/cr400425b>
 13. Castellano, F. N., & Schmidt, T. J. (2014). Photochemical upconversion: The primacy of kinetics. *Journal of Physical Chemistry Letters*, 5, 4062–4072. <https://doi.org/10.1021/jz501799m>
 14. McCusker, C. E., & Castellano, F. N. (2013). Orange-to-blue and red-to-green photon upconversion with a broadband absorbing copper(I) MLCT sensitizer. *Chemical Communications*, 49, 3537–3539. <https://doi.org/10.1039/C3CC40778K>
 15. Börjesson, K., Dzebo, D., Albinsson, B., & Moth-Poulsen, K. (2013). Photon upconversion facilitated molecular solar energy storage. *J. Mater. Chem. A*, 1, 1039/C3TA12002C
 16. Guo, S., Wu, W., Guo, H., & Zhao, J. (2012). Room-temperature long-lived triplet excited states of naphthalenediimides and their applications as organic triplet photosensitizers for photooxidation and triplet-triplet annihilation upconversions. *Journal of Organic Chemistry*, 77, 3933–3943. <https://doi.org/10.1021/jo3003002>
 17. Gallavardin, T., Armagnat, C., Maury, O., Baldeck, P. L., Lindgren, M., Monnerau, C., & Andraud, C. (2012). An improved singlet oxygen sensitizer with two-photon absorption and emission in the biological transparency window as a result of ground state symmetry-breaking. *Chemical Communications*, 48, 1689–1691. <https://doi.org/10.1039/C2CC15904J>
 18. Khnayer, R. S., Blumhoff, J., Harrington, J. A., Haefele, A., Deng, F., & Castellano, F. N. (2012). Upconversion-powered photoelectrochemistry. *Chemical Communications*, 48, 209–211. <https://doi.org/10.1039/C1CC16015J>
 19. Gertsen, A. S., Koerstz, M., & Mikkelsen, K. V. (2018). Benchmarking triplet-triplet annihilation photon upconversion schemes. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 20, 12182–12192. <https://doi.org/10.1039/C8CP00588E>
 20. Hossain, A., Bhattacharyya, A., & Reiser, O. (2019). Copper's rapid ascent in visible-light photoredox catalysis. *Science*, 364, 450. <https://doi.org/10.1126/science.aav9713>
 21. Zhou, Q. Q., Zou, Y. Q., Lu, L. Q., & Xiao, W. J. (2019). Visible-light-induced organic photochemical reactions through energy-transfer pathways. *Angewandte Chemie International Edition*, 58, 1586–1604. <https://doi.org/10.1002/anie.201803102>
 22. Strieth-Kalthoff, F., James, M. J., Teders, M., Pitzer, L., & Glorius, F. (2018). Energy transfer catalysis mediated by visible light: Principles, applications. *Chemical Society Reviews*, 47, 7190–7202. <https://doi.org/10.1039/C8CS00054A>
 23. Twilton, J., Le, C., Zhang, P., Shaw, M. H., Evans, R. W., & MacMillan, D. W. C. (2017). The merger of transition metal and photocatalysis. *Nature Reviews Chemistry*, 1, 0052. <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0052>
 24. Romero, N. A., & Nicewicz, D. A. (2016). Organic photoredox catalysis. *Chemical Reviews*, 116, 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>
 25. Skubi, K. L., Blum, T. R., & Yoon, T. P. (2016). Dual catalysis strategies in photochemical synthesis. *Chemical Reviews*, 116, 10035–10074. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00018>
 26. Prier, C. K., Rankic, D. A., & MacMillan, D. W. C. (2013). Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic synthesis. *Chemical Reviews*, 113, 5322–5363. <https://doi.org/10.1021/cr300503r>
 27. Schultz, D. M., & Yoon, T. P. (2014). Solar synthesis: Prospects in visible light photocatalysis. *Science*, 343, 1239176. <https://doi.org/10.1126/science.1239176>
 28. Xuan, J., & Xiao, W.-J. (2012). Visible-light photoredox catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, 51, 6828–6838. <https://doi.org/10.1002/anie.201200223>
 29. Beatty, J. W., & Stephenson, C. R. J. (2015). Amine functionalization via oxidative photoredox catalysis: Methodology development and complex molecule synthesis. *Accounts of Chemical Research*, 48, 1474–1484. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00068>
 30. Nakajima, K., Miyake, Y., & Nishibayashi, Y. (2016). Synthetic utilization of α -aminoalkyl radicals and related species in visible light photoredox catalysis. *Accounts of Chemical Research*, 49, 1946–1956. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00251>
 31. Majek, M., & Jacobi von Wangelin, A. (2016). Mechanistic perspectives on organic photoredox catalysis for aromatic substitutions. *Accounts of Chemical Research*, 49, 2316–2327. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00293>
 32. Ghosh, I., Marzo, L., Das, A., Shaikh, R., & Koenig, B. (2016). Visible light mediated photoredox catalytic arylation reactions. *Accounts of Chemical Research*, 49, 1566–1577. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00229>
 33. Jin, Y., & Fu, H. (2017). Visible-light photoredox decarboxylative couplings. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 6, 368–385. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201600513>
 34. Xuan, J., Zhang, Z.-G., & Xiao, W.-J. (2015). Visible-light-induced decarboxylative functionalization of carboxylic acids and their derivatives. *Angewandte Chemie International Edition*, 54, 15632–15641. <https://doi.org/10.1002/anie.201505731>
 35. Ravelli, D., Protti, S., Fagnoni, M., & Albin, A. (2013). Visible light photocatalysis. A green choice? *Current Organic Chemistry*, 17, 2366–2373. <https://doi.org/10.2174/13852728113179990051>
 36. Reckenthaler, M., & Griesbeck, A. G. (2013). Photoredox catalysis for organic syntheses. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 355, 2727–2744. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300751>
 37. Teply, F. (2011). Photoredox catalysis by [Ru(bpy)₃]²⁺ to trigger transformations of organic molecules. Organic synthesis using visible-light photocatalysis and its 20th century roots. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 76, 859–917. <https://doi.org/10.1135/cccc2011078>
 38. Ghosh, I., Ghosh, T., Bandagi, J. I., & König, B. (2014). Reduction of aryl halides by consecutive visible light-induced electron transfer processes. *Science*, 346, 725–728. <https://doi.org/10.1126/science.1258232>
 39. Barham, J. P., & König, B. (2020). Synthetic photoelectrochemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, 59, 11732–11747. <https://doi.org/10.1002/anie.201913767>
 40. Garnes-Portolés, F., Greco, R., Oliver-Meseguer, J., Castellanos-Soriano, J., Jiménez, M. C., López-Haro, M., Hernández-Garrido, J. C., Boronat, M., Pérez-Ruiz, R., & Leyva-Pérez, A. (2021). Regioirregular and catalytic Mizoroki-Heck reactions. *Nature Catalysis*, 4(4), 293–303. <https://doi.org/10.1038/s41929-021-00592-3>
 41. Glaser, F., Kerzig, C., & Wenger, O. S. (2021). Sensitization-initiated electron transfer via upconversion: Mechanism and photocatalytic applications. *Chemical Science*, 12, 9922–9933. <https://doi.org/10.1039/D1SC02085D>
 42. Castellanos-Soriano, J., Herrera-Luna, J. C., Díaz Díaz, D., Jiménez, M. C., & Pérez-Ruiz, R. (2020). Recent applications of biphotonic processes in organic synthesis. *Organic Chemistry Frontiers*, 7, 1709–1716. <https://doi.org/10.1039/D0OQ00466A>
 43. Ravetz, B. D., Pun, A. B., Churchill, E. M., Congreve, D. N., Rovis, T., & Campos, L. M. (2019). Photoredox catalysis using infrared light via triplet fusion upconversion. *Nature*, 565, 343–346. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0835-2>

44. Tokunaga, A., Uriarte, L. M., Mutoh, K., Fron, E., Hofkens, J., Sliwa, M., & Abe, J. (2019). Photochromic reaction by red light via triplet fusion upconversion. *Journal of the American Chemical Society*, *141*, 17744–17753. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b08219>
45. López-Calixto, C. G., Liras, M., de la Peña O'Shea, V. A., & Pérez-Ruiz, R. (2018). Synchronized biphotonic process triggering C–C coupling catalytic reactions. *Applied Catalysis B*, *237*, 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2018.05.062>
46. Kerzig, C., & Wenger, O. S. (2018). Sensitized triplet-triplet annihilation upconversion in water and its application to photochemical transformations. *Chemical Science*, *57*, 6670–6678. <https://doi.org/10.1039/C8SC01829D>
47. Majek, M., Faltermeier, U., Dick, B., Pérez-Ruiz, R., & Jacobi von Wangelin, A. (2015). Application of visible-to-UV photon upconversion to photoredox catalysis: The activation of aryl bromides. *Chemistry A European Journal*, *21*, 15496–15501. <https://doi.org/10.1002/chem.201502698>
48. Haering, M., Pérez-Ruiz, R., Jacobi von Wangelin, A., & Diaz Diaz, D. (2015). Intragel photoreduction of aryl halides by green-to-blue upconversion under aerobic conditions. *Chemical Communications*, *51*, 16848–16851. <https://doi.org/10.1039/C5CC06917C>
49. Ackermann, L. (2009). *Modern Arylation Methods*. Wiley-VCH Verlag GmbH & KGaA.
50. Kalay, E., Küçükkeçeci, H., Kilic, H., & Metin, Ö. (2020). Black Phosphorus as a metal-free, visible-light active heterogeneous photoredox catalyst for the direct c-h arylation of heteroarenes. *Chemical Communications*, *56*, 5901–5904. <https://doi.org/10.1039/DOCC01874K>
51. Schemalzbauer, M., Ghosh, I., & König, B. (2019). Utilising excited state organic anions for photoredox catalysis: Activation of (hetero)aryl chlorides by visible light-absorbing 9-anthrolate anions. *Faraday Discussions*, *215*, 364–378. <https://doi.org/10.1039/C8FD00176F>
52. Wang, L., Byun, J., Li, R., Huang, W., & Zhang, K. A. I. (2018). Molecular Design of donor-acceptor-type organic photocatalysts for metal-free aromatic C–C bond formations under visible light. *Advanced Synthesis and Catalysis*, *360*, 4312–4318. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800950>
53. Bu, M.-J., Lu, G.-P., Jiang, J., & Cai, C. (2018). Merging visible-light photoredox and micellar catalysis: Arylation reactions with anilines nitrosated in situ. *Catalysis Science & Technology*, *8*, 3728–3732. <https://doi.org/10.1039/C8CY01221K>
54. Maity, P., Kundu, D., & Razu, B. C. (2015). Visible-light-photocatalyzed metal-free C-H heteroarylation of heteroarenes at room temperature: A sustainable synthesis of biheteroaryls. *European Journal of Organic Chemistry*, *2015*, 1727–1734. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500006>
55. Zhang, J., Chen, J., Zhang, X., & Lei, X. (2014). Total syntheses of menisporphine and daurioxoisoporphine C enabled by photoredox-catalyzed direct C–H arylation of isoquinoline with aryldiazonium salt. *Journal of Organic Chemistry*, *79*, 10682–10688. <https://doi.org/10.1021/jo5020432>
56. Cheng, Y., Gu, X., & Li, P. (2013). Visible-light photoredox in homolytic aromatic substitution: Direct arylation of arenes with aryl halides. *Organic Letters*, *15*, 2664–2667. <https://doi.org/10.1021/ol400946k>
57. Hari, D. P., Schroll, P., & Koenig, B. (2012). Metal-free, visible-light-mediated direct C–H arylation of heteroarenes with aryl diazonium salts. *Journal of the American Chemical Society*, *134*, 2958–2961. <https://doi.org/10.1021/ja212099r>
58. Neumeier, M., Sampedro, D., Májek, M., de la Peña O'Shea, V. A., Jacobi von Wangelin, A., & Pérez-Ruiz, R. (2018). Dichromatic photo-catalytic substitutions of aryl halides with a small organic dye. *Chemistry A European Journal*, *24*, 105–108. <https://doi.org/10.1002/chem.201705326>
59. Chatterjee, A., & König, B. (2019). Birch-type photoreduction of arenes and heteroarenes by sensitized electron transfer. *Angewandte Chemie International Edition*, *58*, 14289–14294. <https://doi.org/10.1002/anie.201905485>
60. Pal, A. K., Li, C., Hanan, G. S., & Zysman-Colman, E. (2018). Blue-emissive cobalt(III) complexes and their use in the photocatalytic trifluoromethylation of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Angewandte Chemie International Edition*, *57*, 8027–8031. <https://doi.org/10.1002/anie.201802532>
61. Graham, M. A., Noonan, G., Cherryman, J. H., Douglas, J. J., Gonzalez, M., Jackson, L. V., Leslie, K., Liu, Z.-Q., McKinney, D., Munday, R. H., Parsons, C. D., Whittaker, D. T. E., Zhang, E.-X., & Zhang, J.-W. (2021). Development and proof of concept for a large-scale photoredox additive-free minisci reaction. *Organic Process Research & Development*, *25*, 57–67. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00483>
62. Brown, M., Aljarah, M., Asiki, H., Leung, L. M. H., Smiithen, D. A., Miller, N., Nemeth, G., Davies, L., Niculescu-Duvaz, D., Zambon, A., & Springer, C. (2021). Toward the scale-up of a bicyclic homopiperazine via schmidt rearrangement and photochemical oxaziridine rearrangement in continuous-flow. *Organic Process Research and Development*, *25*, 148–156. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00213>
63. Lévesque, F., Di Maso, M. J., Narsimhan, K., Wismer, M. K., & Naber, J. R. (2020). Design of a kilogram scale, plug flow photoreactor enabled by high power LEDs. *Organic Process Research and Development*, *24*, 2935–2940. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00373>
64. Cambié, D., Bottecchia, C., Straathof, N. J. W., Hessel, V., & Noël, T. (2016). Applications of continuous-flow photochemistry in organic synthesis, material sciences, and water treatment. *Chemical Reviews*, *116*, 10276–10341. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00707>

Regioirregular and catalytic Mizoroki–Heck reactions

Francisco Garnes-Portolés¹, Rossella Greco¹, Judit Oliver-Meseguer¹, Jorge Castellanos-Soriano², M. Consuelo Jiménez², Miguel López-Haro³, Juan Carlos Hernández-Garrido³, Mercedes Boronat¹, Raúl Pérez-Ruiz² and Antonio Leyva-Pérez¹

The palladium-catalysed cross-coupling reaction between alkenes and aryl halides (the Mizoroki–Heck reaction) is a powerful methodology to construct new carbon–carbon bonds. However, the success of this reaction is in part hampered by an extremely marked regioselectivity on the double bond, which dictates that electron-poor alkenes react exclusively on the β -carbon. Here, we show that ligand-free, few-atom palladium clusters in solution catalyse the α -selective intramolecular Mizoroki–Heck coupling of iodoaryl cinnamates, and mechanistic studies support the formation of a sterically encumbered cinnamate–palladium cluster intermediate. Following this rationale, the α -selective intermolecular coupling of aryl iodides with styrenes is also achieved with palladium clusters encapsulated within fine-tuned and sterically restricted zeolite cavities to produce 1,1-bisarylethylenes, which are further engaged with aryl halides by a metal-free photoredox-catalysed coupling. These ligand-free methodologies significantly expand the chemical space of the Mizoroki–Heck coupling.

The regioselectivity of intra- and intermolecular Mizoroki–Heck coupling¹ is essentially dictated by the chemical nature of the alkene coupling partner. Electron-poor alkenes, perhaps the most often used starting alkenes for the reaction (acrylates and styrenes), give *E*-1,2-alkenes (β -coupling) as major reaction products, because the neutrally charged Pd intermediate inserts the alkene in such a way that the electron-withdrawing group (EWG) points away from the coupling position. This stereochemical outcome, shown in Fig. 1a,b, is switched in the cationic mechanism, where alkenes with electron-donor groups (EDGs; that is, vinyl ethers) give the 1,1-alkene product (α -coupling)². Coherently, neutral alkenes (that is, alkyl alkenes) give mixtures of β and α products, and it is difficult, in the available literature, to find any example that clearly contradicts the regioselective rules shown in Fig. 1b. Reported alternatives include the use of sterically encumbered stoichiometric Pd complexes³ or aryl pseudohalides (such as aryl sulfonates⁴, triflates⁵, carboxylates⁶ and diazocompounds⁷), which also trigger a cationic pathway to give the α product, regardless of the alkene partner used. Although these strategies are remarkable, the complex Pd catalyst and the aryl pseudo-halide are much more laborious to prepare and more expensive than typical Pd catalysts and aryl halides for conventional Mizoroki–Heck reactions. An additional issue for the intermolecular coupling is the lack of reactivity of the polysubstituted alkenes, as shown in Fig. 1c, which is severely restricted by the prohibitive steric hindrance generated during alkene insertion into the nearly planar alkene–Pd intermediates⁸. Together, these limitations explain why more than half of the theoretically possible couplings are, in principle, not feasible yet in reasonable yields, as illustrated in Fig. 1d, and why the Mizoroki–Heck reaction is still under-represented in industrial applications compared to other reactions. For instance, the synthesis of cinnamates can also be performed in industry by aldol-type condensations of

the corresponding aldehydes and esters⁹. Apart from electronics, regioselectivity also follows steric restrictions based on the strict accommodation of the sterically encumbered substrate around the catalytic Pd site. As a result, exo- and endo-products in the intramolecular coupling are formed depending on whether the final product is a 5–8- or ≥ 9 -carbon-atom member ring, respectively¹⁰. To our knowledge, the electronic and steric regioselectivity patterns have not been placed in conflict during an intramolecular Mizoroki–Heck reaction¹¹ (Supplementary Discussion). In this Article, we show the α -coupling of electron-poor alkenes with aryl iodides, for both intra- and intermolecular versions of the reaction, and also the coupling of polyarylsubstituted alkenes with aryl bromides and one aryl chloride (Fig. 1c). The former is based on the use of sterically encumbered but ligand-free Pd cluster catalysts, where the Pd intermediate is enclosed by either the substrate itself (intramolecular) or by a zeolite cavity (intermolecular; Fig. 1b), with the latter relying on a metal-free, visible-light-induced photoredox-catalysed system, which circumvents clashed planar Pd complexes (Fig. 1c)^{12,13}.

Results

α -Selective intramolecular Mizoroki–Heck coupling. Table 1 presents the results for the intramolecular Mizoroki–Heck coupling of aryl *o*-iodide-substituted cinnamic ester **1a**¹⁴, which, according to the steric rules, should give the α -coupling product **2a**, but according to the electronic rules should give the β -coupling product **3a**. Different representative Pd complex catalysts¹⁵ (2 mol%) for the Mizoroki–Heck reaction gave low yields of product **2a** under optimal reaction conditions for their respective catalytic activity (entries 1–15), but in situ generated catalytic ligand-free ultrasmall Pd₄ clusters¹⁶ gave substantial amounts of α product **2a** (entries 16–20), up to a yield of 69% (by gas chromatography (GC) as a 4:1 mixture of *E* and *Z* isomers; Supplementary Fig. 1) and with

¹Instituto de Tecnología Química (UPV-CSIC), Universitat Politècnica de València-Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Valencia, Spain.

²Departamento de Química, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain. ³Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica y Química Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Cádiz, Campus Universitario Puerto Real, Cádiz, Spain. ¹²✉e-mail: raupreuru@qim.upv.es; anleyva@itq.upv.es

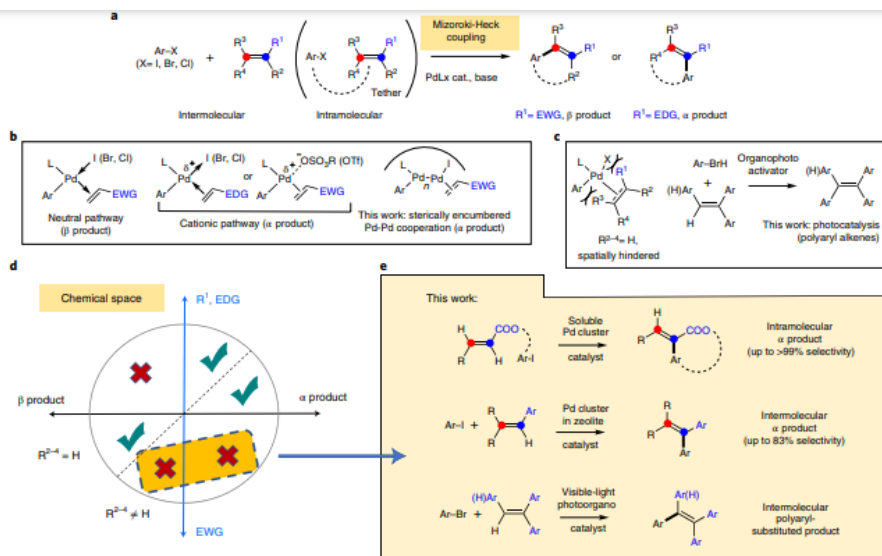


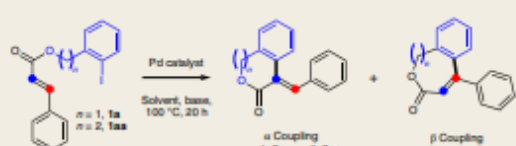
Fig. 1 | Expanding the chemical space of the Mizoroki-Heck reaction. **a**, Mizoroki-Heck coupling and the two possible regioselective products, α and β . EWG, electron-withdrawing group; EDG, electron-donor group. **b**, Mechanistic rationale for the formation of the α and β products, and the proposal presented here. **c**, Spatially hindered couplings in polysubstituted alkenes, and the proposal presented here. **d**, Schematic of the Mizoroki-Heck chemical space, with the yet unachieved couplings. **e**, The three strategies studied here to significantly expand the chemical space of the Mizoroki-Heck reaction: (1) the Pd-cluster-catalysed α -selective intramolecular coupling of iodoaryl cinnamates, (2) the Pd-zeolite-catalysed α -selective intermolecular coupling of aryl iodides with styrenes and (3) the organophotocatalysed coupling of aryl bromides with polysubstituted ethylenes under visible light.

an isolated yield after column chromatography of 52% for the α -E product **2a** and <10% for the β -coupling product **3a**. The cinnamic ester **1a**, with an additional carbon atom in the alkyl chain, was also prepared and tested as a starting material for the coupling, and the result showed that the α -coupling products, the unfavoured seven-member ring ϵ -lactones **2aa** and **2ab**, were formed in 55% isolated yield, without any trace of β -coupling product **3aa** (entry 21; Supplementary Fig. 1). This last result confirms the preferential formation of the α -coupling product beyond the intrinsic stability of δ - and ζ -lactones versus ϵ -lactones.

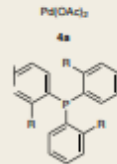
Figure 2 shows that cinnamates **1a-m** cyclize in the presence of ligand-free Pd_{1-4} catalysts to give the corresponding α -coupled, exo-benzylidene δ -lactones **2a-m** in excellent yields and reasonable stereoselectivity, with the *E* isomer as the major product. These results strongly support that exo regioselectivity takes control and violates the long-accepted β -directing electronic rules for the Mizoroki-Heck reaction in aryl iodide-substituted cinnamyl esters **1a(a)-m**, with catalytic Pd_{1-4} clusters, to intramolecularly couple the α -carbon atom of the electron-poor alkene to the aryl iodide, giving the otherwise difficult-to-prepare exo-benzylidene lactones **2a(a)-m**^{17,18}.

The highly conjugated structure of benzyl cinnamate esters **1a-z** did not invite, in a first approach, expectation of any intramolecular coupling (neither α nor β), because the carbon-iodide and alkene reactive groups are too far away to be accommodated by one Pd atom in the expected quasi-planar configuration. Indeed,

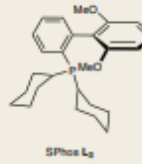
density functional theory (DFT) calculations show that the reactive groups are separated by more than 5 Å in the bowl-shaped, most stable configuration of pristine **1a** (Supplementary Fig. 2 and Supplementary Table 1), and that this distance remains larger than 4.6 Å after oxidative addition of one single Pd atom (**1a-Pd₁**) and two Pd atoms (**1a-Pd₂**), regardless of the initial configuration of pristine **1a** (Supplementary Fig. 3 and Supplementary Table 1). In all these systems, the Pd atoms coordinate to the sp^2 oxygen atom of the ester group, and the organometallic structure is nearly planar. By contrast, the most stable coordination modes of **1a** with Pd₁ and Pd₄ clusters involve the sp^2 oxygen atom of the carbonyl group (structures labelled A in Fig. 3a and Supplementary Fig. 4) or the C=C bond (structures labelled B in Fig. 3a and Supplementary Fig. 4), with the ester-linked structures C and D clearly being less favoured. This change in the preferred coordinating mode is a consequence of both the fluxionality of the Pd₁ and Pd₄ clusters (which allows spatially reaching further atoms on linear molecule **1a**) and their electronic distribution, with an empty lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) spread over the whole cluster that allows formation of multiple Pd-C and Pd-O bonds (Fig. 3b). In the B-type coordination mode, the reactant groups are placed near enough for coupling (optimized distances are provided in Supplementary Table 1), with the Pd₁-I-B structure being particularly favourable (the optimized C-C α and C-C β distances in Pd₁-I-B are 3.03 Å and 3.66 Å, respectively). Starting from B-type structures, the transition states

Table 1 | Catalytic results for the α -selective intramolecular coupling of **1a** with different soluble Pd catalysts (right) and under different reaction conditions and the scope of the reaction with Pd₃₋₄ clusters as a catalyst, under optimized reaction conditions


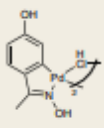
Entry	1	Catalyst	Solvent	Base	2 (%) ^a			
1	1a	4a	Toluene	CytNMe	–			
2		Pd(L1) ₂			–			
3		PdCl ₂ (L1) ₂			–			
4		PdCl ₂ (L2) ₂			9			
5		4a-L3			4			
6		4b			11			
7		4c			14			
8		4d			4			
9 ^b		4b			Pd ₃₋₄	DMF	KOAc	16
10 ^b								K ₂ CO ₃
11 ^b			CytNMe	11				
12 ^b			K ₂ CO ₃	9				
13 ^b			KOAc	17				
14 ^b			<i>o</i> -Xylene	K ₂ CO ₃				16
15 ^b			K ₂ PO ₄	14				
16 ^{b,c}			CytNMe	25				
17 ^b			K ₂ CO ₃	30				
18 ^{b,c,d}				61				
19 ^{b,c,d}			KOAc	63 (52)				
20 ^{b,c,d}			K ₂ PO ₄	62				
21 ^{b,c,d}		1aa		KOAc	60 (55)			




4a
R: H, PPh₃, L₁
R': Me, P(*o*-tolyl)₂, L₂



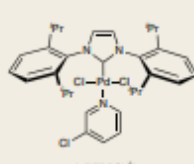
SPhos L₂



4b. Nijera's catalyst



4c



4d. PEPPSI-Pr

^aGC yields, with isolated yields in parentheses. The ratio of **2:3** was typically >4:1 for **1a** and >20:1 for **1b**. ^bWith tetrapropylammonium bromide (TPAB, 20 mol%). ^c130 °C. ^dPd₃₋₄ clusters were generated either from **4a** and **4b** by in situ heating.

and products for the α and β intramolecular couplings in **1a** were calculated (the results are shown in Fig. 3c and Supplementary Figs. 5 and 6). The optimized length of the C–C bond being formed is similar, ~2 Å in all cases (Supplementary Table 2), but the different number of additional interactions that can be formed between the Pd cluster and the organic skeleton of **1a** leads to differences in activation energies as large as 24 kcal mol⁻¹. According to the DFT results, the α -coupling in **1a** is energetically affordable in the Pd₁-I model, with an intrinsic activation energy of 19.7 kcal mol⁻¹ (Fig. 3d), while the β -coupling requires surpassing barriers larger than 34 kcal mol⁻¹ in all cases considered. Although we have not calculated the activation energies for all the steps of the mechanism, activation barriers for the alkene insertion step in the metal-cluster-catalysed regular coupling are ~30 kcal mol⁻¹, clearly higher than those obtained for the oxidative addition of the aryl iodide (1–2 kcal mol⁻¹) and the β -elimination steps (7 kcal mol⁻¹). For the regioirregular coupling here, the activation energies obtained for the alkene insertion steps on the equivalent Pd₁-I catalyst model are 34–38 kcal mol⁻¹,

suggesting that the rate-determining step (RDS) might also be the alkene insertion, as in a typical Heck reaction.

The fact that iodine, once bound to Pd, helps during the catalysis is clearly supported by the calculations and warrants a separate study. A preliminary experiment was carried out with the commercially available catalyst [Pd(μ -I)(Pt-Bu₃)₂], where the Pd atom is connected to two bridging μ -I atoms and which has been reported to be active for intermolecular Mizoroki-Heck coupling²⁵, and the results show that this iodine-containing Pd catalyst is much more active than Pd(OAc)₂, and has close to the activity of Pd₃₋₄-MOF clusters²¹ in *o*-xylene (Supplementary Fig. 7).

To directly visualize the Pd clusters, high-resolution high-angle annular dark-field scanning transmission electron microscopy (HR HAADF-STEM) measurements of the dimethylformamide (DMF) solution were performed. Note that there are difficulties associated with directly imaging the clusters in solution, without any support. Figure 3c shows the main Pd species visible in solution, existing as aggregations between 0.5 and 0.8 nm in size and

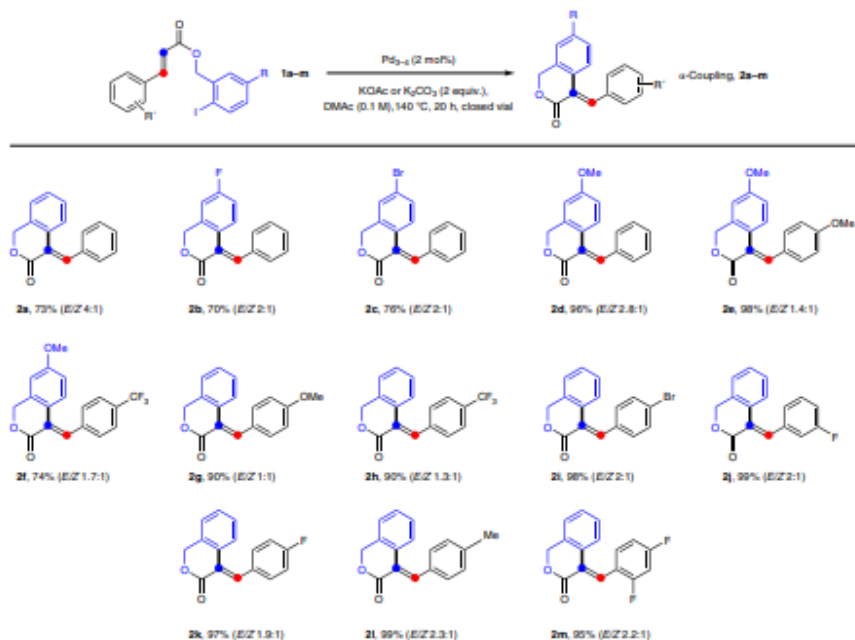


Fig. 2 | Scope for the α -selective intramolecular coupling. Scope of the reaction with Pd_{2-4} clusters as a catalyst, under optimized reaction conditions.

corresponding to Pd clusters of 4 ± 1 atoms. Computational simulations confirm this size for the Pd clusters in solution (Supplementary Fig. 8), in good agreement with the previously observed size for these Pd clusters^{15,16} and confirming the experimental and computational evidence obtained here during the regioirregular Mizoroki-Heck reaction.

Kinetic and reactivity studies and proposal of a plausible mechanism for regioirregular intramolecular coupling. Kinetic measurements in *N,N*-dimethylacetamide (DMAc) instead of DMF solvent (to increase the reaction temperature to 170 °C) show that the activation energy for the intramolecular coupling of **1a** is 21 kJ mol⁻¹, but, in contrast, the activation energy for the intermolecular coupling of iodobenzene **5a** with benzyl cinnamyl ester **1n** is 98 kJ mol⁻¹ (Supplementary Fig. 9). Thus, the measured activation energy for the α -selective intramolecular coupling is nearly four times lower, under the same experimental conditions, than the β -selective intermolecular coupling. Additional kinetic measurements with different *p*-substituted aryl *o*-iodide cinnamyl esters give the slope $\rho = +1.0(5)$ in the Hammett plot (Supplementary Fig. 10), which clearly indicates that a negative charge is located in the β -carbon atom of the alkene during the α -selective coupling, in other words, that Pd insertion exerts an umpolung of the carbon-carbon bond. Complementary, electron-deficient aryl iodides react more easily than their electron-rich counterparts or aryl bromides, which fits the expected order of reactivity for the oxidative addition step. The experimental rate equation obtained with different concentrations of **1a**, catalyst and base is $v_i = k_{\text{app}}[\text{Pd}_{2-4}][\mathbf{1a}][\text{base}]$ (k_{app} refers to the experimental constant, Supplementary Fig. 11), with all

the reagents taking part in the RDS of the coupling, which supports a late transition state where β -hydride elimination is implicated¹⁷. Together, the computational and experimental results strongly support that the intramolecular Mizoroki-Heck coupling of **1a** operates with catalytic Pd_{2-4} clusters under the canonical steps of the coupling—that is, oxidative addition-alkene insertion- β -hydride elimination—to intramolecularly accommodate the aryl iodide and the alkene for α -coupling on the basis of steric requirements, regardless of the electronics, and with a substantial umpolung of the alkene.

α -Selective intermolecular Mizoroki-Heck coupling. Taking into account that a bowl-shaped Pd_{2-4} cluster-substrate intermediate, with a diameter of ~1 nm, enables the intramolecular α -coupling of the very electron-deficient alkenes **1a(a)-m** in solution, we wondered if this catalytic cage could be mimicked by Pd clusters enclosed within the cavities of a porous macromolecule of similar size¹⁸, to perform intermolecular Mizoroki-Heck coupling. This molecular confinement will artificially play the role of the cinnamyl ester carbon chain skeleton in **1a**, to embed the Pd_{2-4} cluster and enable reactant activation and coupling. Of course, the catalytic design requires exquisite control of the cavity size and also the accommodation of a proximal basic site, because the concomitant diffusion of an external base within the catalytic site of a rigid macromolecule may turn out to be difficult. Here, we envisioned the use of basic zeolites as both a support for Pd and a base for the α -selective intermolecular Mizoroki-Heck reaction, an approach that radically circumvents the use of ligands, the only candidates proposed so far with computational calculations to theoretically

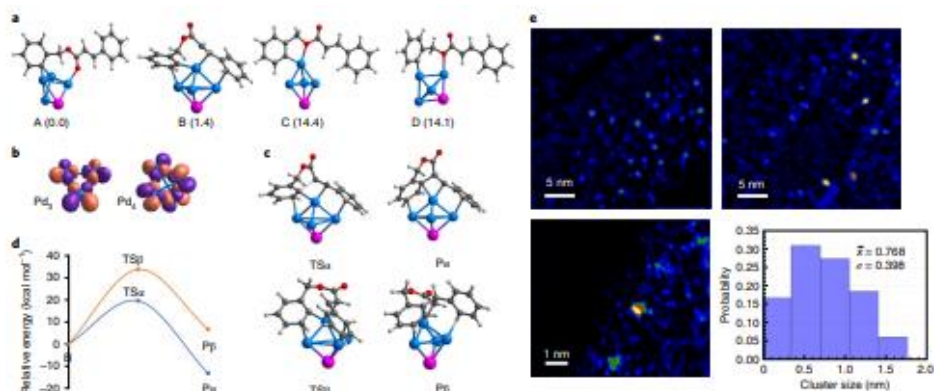


Fig. 3 | DFT calculations of the α -selective intramolecular coupling. **a-d.** Most-stable adsorption modes of **1a** on Pd_4 clusters (**a**), the LUMO orbitals of Pd_4 and Pd_6 (**b**), the optimized geometries of transition states and products for the α - and β -intramolecular coupling (**c**) and corresponding energy profiles (**d**). In parentheses are the relative energies with respect to the most stable structure A (in kcal mol⁻¹). Atom colour scheme: Pd, blue; I, pink; C, grey; O, red; H, white. **e.** HR HAADF-STEM images of the Pd clusters in solution. The corresponding histogram is shown in the range 0-2 nm (bottom right).

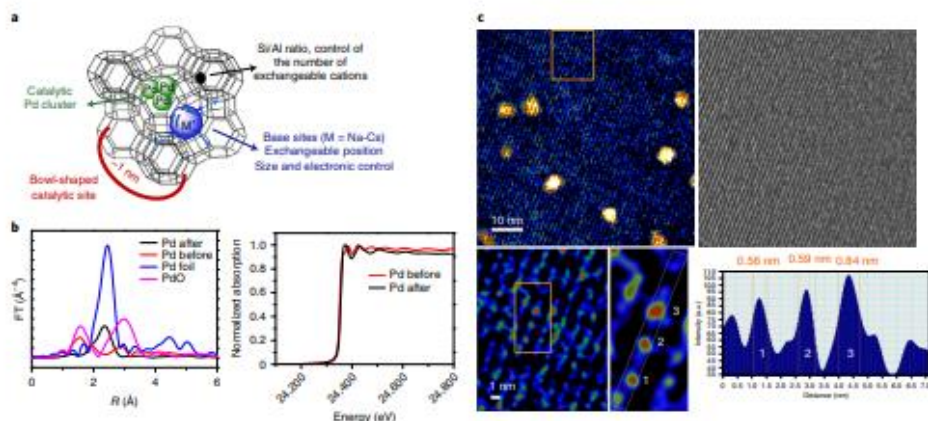


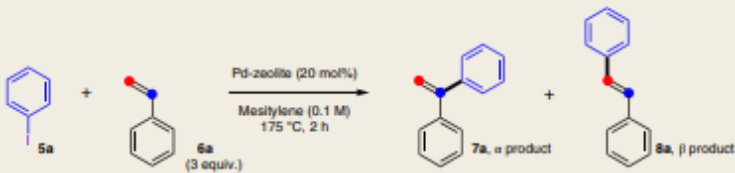
Fig. 4 | Pd-containing base zeolites for the α -selective intermolecular coupling. **a.** Catalytic design. **b.** Fourier transform (FT) of the k^3 -weighted phase-uncorrected $\chi(k)$ functions and normalized XANES spectra. **c.** Top row: large-area and detailed HR HAADF-STEM image (left) and the integrated differential phase contrast (IDPC) image of the same area (right) for a Pd-Cs(3)X sample. In the HAADF-STEM image, the identification of Pd entities is clearly imaged due to the higher contrast. In the corresponding IDPC image, the atomic structure of the zeolite Cs(3)X is also clearly revealed. Bottom row: precise location of sub-nanometre (<1 nm) Pd clusters within the zeolite Cs(3)X framework, obtained by combining the images obtained in the two modes.

switch the outcome of electron-deficient alkene couplings^{22,23} (Supplementary Discussion).

H^+ - or Na^+ -exchanged Y and X zeolites are able to accommodate Pd clusters within supercages and catalyse the nominal Mizoroki-Heck reaction with an external base, to give exclusively the classical β intermolecular product^{22,23}. However, the faujasite (FAU) supercage shows the appropriate dimensions to simulate the Pd intermediate involved in the α -selective Mizoroki-Heck coupling of **1a**

and also hosts counterbalancing cations to tune not only the void space but also the basicity of the zeolite (three cations in zeolite Y (Si/Al=2.5) and 10 cations in zeolite X (Si/Al=1.2)). Thus, it may be that exchanging the extra-framework Na^+ cations (ionic radius 1.0 Å) with bigger ones such as K^+ (ionic radius 1.5 Å) or Cs^+ (ionic radius 1.7 Å) will build up a suitable Pd catalyst to switch the selectivity of the Mizoroki-Heck reaction from the β product to the α product²⁵. Indeed, Na^+ locates in the small rings of the zeolite cavity

Table 2 | Catalytic results of Pd-containing base zeolites



Entry	Catalyst	7a/8a (%) ^a	Entry	Catalyst	7a/8a (%) ^a
1	Pd ²⁺ -NaY	—/—	11	Pd ²⁺ -K(1)X	1/8
2	Pd-NaY	—/—	12	Pd-K(1)X	1/12
3	Pd ²⁺ -K(1)Y	—/—	13	Pd-K(3)X	4/18
4	Pd-K(1)Y	—/—	14	Pd-Cs(1)X	22/75
5	Pd ²⁺ -K(3)Y	—/—	15	Pd-Cs(2)X	37/62
6	Pd-K(3)Y	—/—	16	Pd-Cs(3)X	64 (57)/35
7	Pd-Cs(1)Y	—/—	17 ^b	Pd-Cs(3)X	73 (70)/26
8	Pd-Cs(3)Y	—/—	18 ^c	Pd-Cs(3)X	45/37
9	Pd ²⁺ -NaX	—/—	19 ^d	Pd-Cs(3)X	47/53
10	Pd-NaX	—/—	20 ^e	Pd-Cs(3)X	46/17 [57/24]

^aGC yields; isolated yields are shown in parentheses. ^b5 wt% of Pd on the solid. ^cNon-exchanged Cs sites added onto the solid. ^dHierarchical zeolite. ^eCaI (1equiv.) on the solid; the results after water washings and reuse are given in square brackets. Catalytic results are shown for the intermolecular coupling between iodobenzene **5a** and styrene **6a** with different Pd-supported base zeolites.

walls, whereas Cs⁺ locates in the bigger supercages, which increases the steric hindrance provoked by the latter in the reaction site.

Figure 4a illustrates this hypothesis, where the size and number of extra-framework cations modulate the size and basicity of the Pd-containing supercages. A rapid calculation confirms that every exchange of Na⁺ by Cs⁺ increases the occupied space by at least 7 Å³, ~5% of the void volume. To test the hypothesis, Pd²⁺ was introduced in basic zeolites²⁷ (Methods) and the resulting Pd²⁺-M*(N)-zeolites (M = Na, K or Cs; N = 1-3 exchanges; zeolites Y or X) were then calcined at 400 °C under air to trigger the formation of Pd clusters (Pd-M*(N)-zeolite), except for CsX zeolites, where rapid formation of black Pd was observed at temperatures >200 °C. This result showcases the high electron density of the CsX zeolite, provoked by the hosted Cs⁺ cations, and a simple drying at 100 °C in an oven is indeed enough to trigger Pd cluster formation²⁸.

The catalytic solids were analysed by powder X-ray diffraction, thermogravimetry, Brunauer-Emmett-Teller surface area measurements and infrared spectroscopy (Supplementary Figs. 12-15), confirming the integrity of the zeolite framework after incorporation of Pd²⁺ and Cs⁺, as well as the expected decrease of internal volume. Diffuse reflectance ultraviolet-visible spectrophotometry (DR-UVvis, Supplementary Fig. 16) shows the typical absorption bands for confined species of PdO at 240-300 nm, and Cs₁₄ and Pd₁₄ X-ray photoelectron spectroscopy (XPS, Supplementary Fig. 17) shows well-separated spin-orbit components for Cs⁺ and Pd²⁺ (Δ = 14 and 5 eV, respectively), compatible with the hydroxide and oxide species, and without the apparent formation of Pd(0) in the uncalcined samples²⁹. These results support the successful incorporation of Pd²⁺ within the zeolite framework. Figure 4b shows the extended X-ray absorption fine structure (EXAFS) and X-ray absorption near edge structure (XANES) spectra of uncalcined and used Pd-Cs(3)X. The R²-weighted (phase-uncorrected)

Fourier transform spectrum shows that the Pd atoms in uncalcined Pd-CsX have their first coordination shell in the same position (around 1.5 Å) of PdO, characteristic of square planar compounds. Furthermore, the contribution of higher coordination shells is very low, in accordance with the potential formation of tiny PdO clusters within the zeolite. This contribution disappears after reaction to give a Pd-Pd first-shell contribution, as also observed in the Pd foil sample, but with many lesser contributions after 3 Å. These results are in good agreement with the expected reduction of Pd during the catalytic cycle and the formation of very small Pd clusters confined within the zeolite nanostructure, which, according to the fitting, corresponds to a central Pd atom surrounded by four Pd atoms (Supplementary Table 3)³⁰. The lower amplitude of the EXAFS oscillation after reaction is also indicative of the formation of ultrasmall Pd clusters. The XANES Pd K edge confirms that the Pd atoms in fresh Pd-Cs(3)X are in the oxidized form (24,368 eV) and become reduced after reaction (24,385 eV). Aberration-corrected high-resolution transmission electron microscopy measurements were then attempted, despite the high atomic weight of Cs⁺ severely hampering correct visualization of the Pd atoms within the zeolite³¹⁻³³. Figure 4c shows that the majority of Pd ensembles observed by electron microscopy have a size around 0.6-0.8 nm, embedded within the zeolite channels (for details see Methods and Supplementary Fig. 8), and this size nicely fits with the experimental size observed above for the catalytically active clusters in solution. Computational simulations agree satisfactorily with this size, so one can say that Pd clusters of between three and five atoms are the catalytic active species for the regioselective Mizoroki-Heck reaction both in solution and in the zeolite. Although it is true that a mixture of single Pd atoms and ultrasmall clusters reside together within the zeolite (Supplementary Fig. 8)³⁴, the results in solution and the fact that the generation of Pd clusters inside small zeolite frameworks

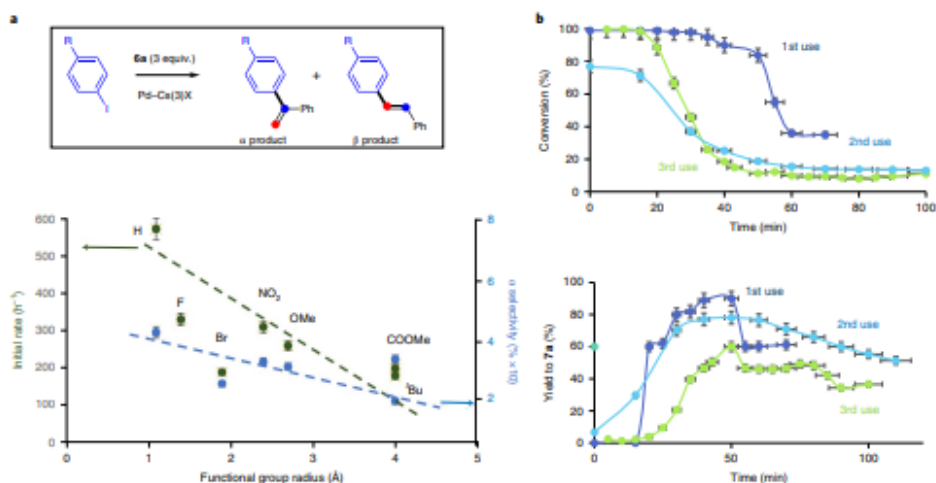


Fig. 5 | Steric effects and in-flow reaction. **a**, Correlation of the reactivity and selectivity with the size of the iodobenzene coupling partner when using Pd-Cs(3)X as a catalyst under optimized reaction conditions. **b**, In-flow reaction: intermolecular coupling of **5a** with **6a** in a fixed-bed reactor containing 0.5 mm pellets of Pd-Cs(3)X. Error bars account for a 5% uncertainty and were calculated as standard deviations with Microsoft Excel software.

is in principle favoured under calcination conditions^{23,24} make Pd clusters the plausible catalytic species here. Table 2 shows the catalytic results for the Mizoroki-Heck coupling of iodobenzene **5a** and styrene **6a** with the bifunctional Pd-base zeolites, without the addition of any external base. Gratifyingly, the bifunctional solids give α -coupling product **7a** when the proper basicity and steric hindrance are achieved, starting with K⁺-X zeolites (compare entries 1–12, Table 2) and peaking with Pd-Cs(3)X, to give a 57% isolated yield of **7a** after a reaction time of 2 h (entries 13–16). Remarkably, a Pd-Cs(3)X sample prepared more than 15 years ago, with PdCl₂ instead of K₂PdCl₄, showed a similar catalytic activity and selectivity. A new sample of Pd-Cs(3)X with 5 wt% Pd gives a somewhat higher isolated yield of **7a** (70%, entry 17), with mesitylene used as a solvent, since DMF or DMAc gave exclusively β product **8a**²¹ after leaching of Pd. The α -selectivity rises with basicity and steric hindrance increase within the zeolite. To decouple these two factors, the basicity of Pd-Cs(3)X was further increased after generating more Cs₂O particles inside the zeolite by addition of a base Cs⁺ solution, in zeolite positions that do not modify the steric hindrance of the supercage¹⁶. The result shows that this superbasic zeolite is neither more active nor more α -selective for the coupling (entry 18). Additionally, a Pd-(Na(Ge)X zeolite¹⁶, containing Ge instead of Si on the framework, gave very low amounts (<5%) of **7a**, even though GeX zeolite shows a much higher framework electron density than the parent (Si)X zeolite due to the softer nature of Ge compared to Si. These results support that it is not only the basicity, but also the steric hindrance exerted by the Cs⁺ atoms on the Pd cluster in the supercage that plays a decisive role in the α -selective reaction; indeed, a hierarchical Pd-CsX zeolite¹⁶, with much lower basicity than the microporous three-dimensional (3D) standard one but with a higher internal volume and better diffusivity (Supplementary Fig. 14), still gave a significant amount of **7a** (entry 19).

Figure 5a shows that both the conversion and the α -selectivity drop linearly with increasing kinetic radius of the different *para*-substituted iodobenzenes, which is a direct measurement of

the ability of the substrate to be accommodated into the Pd-loaded zeolite supercage. By contrast, iodobenzene electronics are randomly distributed in any Hammett plot correlation, so substrate electronics do not directly control the reactivity within the zeolite cavity (Supplementary Fig. 18). These results strongly support that Pd cluster catalysts in combination with base zeolites generate the suitable steric spatial arrangement for an α -selective coupling. The hierarchical zeolite notably improves the coupling of the more hindered *p*-*tert*-butyl-iodobenzene compared to the regular zeolite, confirming the steric requirements imposed by the base zeolite (Supplementary Fig. 19). Kinetic measurements for the coupling of **5a** with **6a** catalysed by Pd-Cs(3)X, at different concentrations of reactants and solid catalyst (Supplementary Fig. 20), give the rate equation $v_0 = k_{app}[\text{zeolite}][\text{5a}][\text{6a}]$. Changing iodobenzene **5a** to bromo- and chlorobenzene shows the typical decrease in reactivity for the Mizoroki-Heck coupling (the reactivity of each halide is reduced by approximately one order of magnitude; Supplementary Fig. 21), but still preserves a similar α -selectivity for **7a**. The kinetic isotopic effect (KIE) obtained in parallel experiments with alkenes **6a** and **6a**-*d*² (Supplementary Fig. 22) shows a KIE of 1.3(4). These results point to a late transition state during the α -selective coupling, where not only iodobenzene **5a** and Pd-Cs(3)X, but also the alkene **6a**, are implicated in the RDS of the coupling, as above for intramolecular coupling. The kinetic profile of the reaction shows a rapid poisoning of the catalyst, with nearly 90% of the activity occurring in the first 5 min of reaction (Supplementary Fig. 22). A small but detectable induction time of 1–2 min can also be observed. Because the reaction is carried out by adding **5a** on a mesitylene mixture containing **6a** and the solid catalyst at 175 °C, experiments were performed at different stirring rates to unveil any potential diffusion control¹⁹. However, the results show that the reaction is not controlled by diffusion (Supplementary Fig. 23), neither for **5a** nor for the sterically hindered *p*-*tert*-butyl-iodobenzene. Tests with product **7a** (0.5 equiv.) as an additional starting material (Supplementary Fig. 24) ruled out any self-poisoning of the coupling by the product.

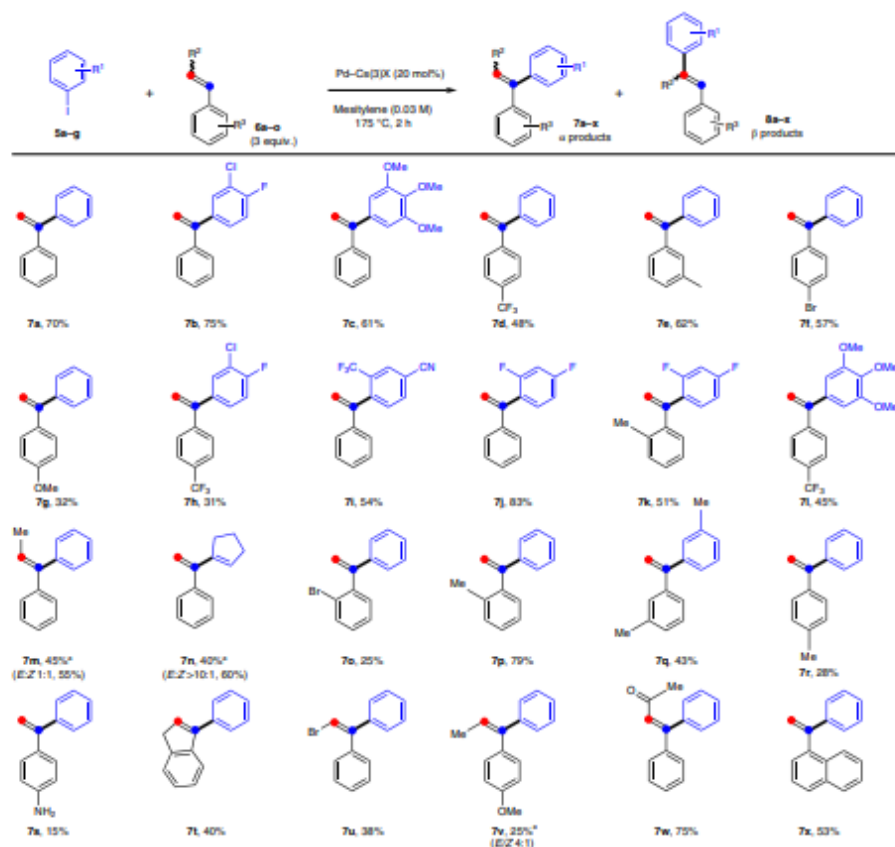


Fig. 6 | Scope for α -selective intermolecular coupling. Results for different iodobenzenes and alkenes under optimized reaction conditions. *Mixture of isomers.

However, in contrast, a sample of Pd-Cs(3)X impregnated with an aqueous solution of CsI (1 equiv. with respect to 5a), the expected by-product of the reaction, showed a substantial decrease in overall activity, but not of selectivity (entry 20 in Table 2). These results indicate that the product diffuses out smoothly, but CsI is formed during the reaction and blocks the catalyst pores, stopping the reaction. Notice that the amount of basic sites is enough to complete the reaction, because the simplified formula of the Cs-X zeolite, Cs(AlSiO₃), indicates that the solid could contain up to 5 mmol of basic sites per gram (as a maximum), and here we use 200 mg of zeolite (1 mmol of basic site) per 0.1 mmol of iodobenzene (up to 10-fold excess). A CsI blockage is reasonable considering the low polarity of the solvent and the lack of metal leaching from catalytic Pd-containing solids immersed in hot toluene derivative solutions²³⁻²⁷. If this is so, washings of the used solid catalyst with an aqueous solution of Cs⁺ ions to remove the barely adsorbed CsI species should regenerate the basicity of the zeolite while retaining the catalytic Pd clusters. Indeed, the used Pd-Cs(3)X catalyst

recovered its full original activity and selectivity after being washed at room temperature (entry 20). Regarding the induction time, it was observed that the sequential addition of 5a or 6a after a 2-min reaction time does not produce any change in the kinetic reaction profile. However, the induction time is nearly undetectable under open reflux conditions rather than in sealed vials; with the former, a rapid exothermic burst can be visually appreciated when the coupling starts. We tentatively associate the induction time, other than to the reduction of PdO to the Pd clusters, to the removal of strongly adsorbed water within the zeolite, which clears the Pd catalyst and basic sites for the reaction. Figure 5b shows that the catalytic system based on Pd-Cs(3)X can be engineered to work in flow, in a rare example of a continuous Mizoroki-Heck reaction¹⁹. Because both the Pd catalyst and the inorganic base are contained within the solid, leaching does not occur, and the catalytic solid can be easily activated after use by water washings. In this way, pelletized Pd-Cs(3)X was introduced into a fixed-bed tubular reactor at 175 °C and a solution of 5a and 6a in mesitylene was passed through,

giving a consistent yield and selectivity of **7a** of >50% for 1 h, after a stabilization period of 20 min. After reaction, an aqueous solution of Cs_2CO_3 was passed through the reactor at 140 °C to regenerate the solid catalyst and, after drying the solid catalyst with a nitrogen stream at room temperature, the reaction mixture was passed again to give **7a** in >40% yield, without any stabilizing period. A third use of the catalyst was also fruitful, although a loss in efficiency of the catalyst could be observed, possibly due to incomplete regeneration of the catalyst and some leaching of Pd. Further studies are required to achieve a complete continuous catalytic system for α -coupling, but these results are a promising step towards the development of such a solid-catalysed, in-flow system.

Figure 6 shows the results for the coupling of different iodobenzenes **5a–g** and styrenes **6a–o** catalysed by Pd–Cs(3)X under optimized conditions, to give α -coupling products **7a–x** in good yields of up to 83%. A survey of the results reported in the literature for the same couplings, with any other catalyst, and tested here by us with catalyst **4b**¹⁷, systematically gave <10% of β products **8a–l** (the only exception was for product **8c**, which, in our hands, was obtained in 13% yield at full conversion).

Intermolecular metal-free organophotocatalytic Mizoroki–Heck coupling. The popularity of the Mizoroki–Heck coupling is in part due to the selective monoarylation of the alkene, because the corresponding disubstituted alkene product does not evolve further to a highly coupled product⁴⁷, despite a second coupling being electronically favoured. As commented above, steric effects during the Pd–alkene insertion step take control at this stage, hampering the activation of disubstituted alkenes, in particular for aryl bromides. The ligand-free Pd-catalysed system reported here somewhat alleviates this limitation, as shown in products **7m** and **7t–v**, but still with a very narrow window of activity, and only for iodobenzenes. Assuming that the impeded insertion of sterically encumbered aromatic alkenes on the Pd catalytic sites severely restricts intermolecular Mizoroki–Heck couplings, the design of a metal-free catalytic system was envisioned here on the grounds that the acceptance of free radicals is favoured in polyaromatic alkenes⁴¹. This catalytic design would be particularly effective in the activation of quaternary alkenyl carbon atoms, such as those in the 1,1-diarylethylene **7a–x** products synthesized in Fig. 4b, because the diaryl-substituted benzylic position naturally stabilizes a free radical⁴².

Visible-light-driven construction of substituted triarylethylenes (TAEs) has been studied previously^{43,44} and, with already well-established optimal conditions in mind^{45,46}, aryl bromides **9a–f** and 1,1-diphenylethylenes **7a,q,y,z** were exposed to catalytic amounts of (4,4'-diiodo-bis(difluoroboron)1,2-bis((1*H*-pyrrol-2-yl)methylene)hydrazine **BOPHY** (1 mol%) and 9,10-diphenylanthracene **DPA** (10% mol) in an anaerobic acetonitrile/dimethylacetamide (5/1 vol/vol) solution, and the mixture was submitted to visible-light irradiation with a laser pointer diode ($\lambda_{\text{exc}} = 445 \pm 10 \text{ nm}$, 2 W, Supplementary Fig. 25). Extended Data Fig. 1 shows that TAEs **10a–o** are successfully obtained, in up to 80% yield after a reaction time of 5 h, confirming that the adaptation of this photoredox catalytic system to the desired Mizoroki–Heck coupling is immediate and symbiotic. Similar conditions could also be applied to aryl chloride **9f** as a starting material, forming desired product **10d**. The *ortho*-substituted aromatic rings are also tolerated, although generally in lower yields (products **10e**, **10h** and **10m–o**) than the corresponding *para*-substituted products (that is, **10a** and **10f**), and *ortho* substitution seems to hamper the coupling, irrespective of whether a metal catalyst is used or not, because it also occurs for Pd-catalysed regioirregular couplings (compare substrates **7j** and **7k**, and **7f** and **7o**). Extended Data Fig. 2 (also Supplementary Figs. 26–31 and Supplementary discussion) shows the results of experimental transient absorption spectroscopy and quenching experiments, which support a

plausible mechanism (Fig. 2b). The results, altogether, indicate a triplet fusion upconversion (TFU, also named triplet–triplet annihilation) mechanism⁴⁷.

Conclusions

Regioirregular Mizoroki–Heck reactions of electron-deficient alkenes, including the Pd-cluster-catalysed α -selective intramolecular coupling of iodoaryl cinnamates, the Pd–CsX-catalysed α -selective intermolecular coupling of aryl iodides and styrenes, and the organophotocatalysed coupling of aryl bromides with polysubstituted ethylenes under visible light, have been achieved in reasonable yields and good selectivity to give access to exo-benzylidene δ - and ϵ -lactones (14 examples, up to 99% yield), 1,1-bisarylethylenes (24 examples, up to 83% yield) and polyaromatic alkenes (12 examples, up to 80% yield), respectively. These practical, cheap and industrially viable catalytic systems widely expand the chemical space of the Mizoroki–Heck reaction and pave the way for the design of ligand-free Pd catalysts, not only for the synthesis of alkenes, but also of esters and polyaromatic molecules⁴⁸, while preserving the activation of common aryl halides^{49,50}.

Methods

General preparation of basic zeolites and Pd²⁺ incorporation. Commercially available Y and X zeolites, in Na⁺ form, were treated with an aqueous solution of K⁺ or Cs⁺ acetate to give the corresponding K⁺- and Cs⁺-zeolites (KY, CsY, KX and CsX). The extent of this first exchange is typically 65% and 25% for K⁺ and Cs⁺, respectively, and two more consecutive exchanges were carried out to increase the total cation exchange to 75% and 36% for K⁺ and Cs⁺, respectively (K(3)Y, ..., where (3) indicates three consecutive exchanges). The resulting solids were impregnated with an aqueous solution of K₂PdCl₄ in methanol and left to evaporate to give 1 wt% Pd-loaded zeolites⁵¹. In this way, no further cation exchange occurs and the Pd is distributed along the zeolite channels and cavities as Pd²⁺ without further counterbalancing of the zeolite basic sites, because the Pd vehicle (PdCl₄²⁻) is present as an anion.

Preparation of PdCs(n)X. In a round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar, 10 g of NaX zeolite and 50 ml of a 1 M solution of CsOAc were introduced. The mixture was placed in a pre-heated oil bath and magnetically stirred at 80 °C for 8 h. After this, the solid was filtered under vacuum suction and washed with water, to give the CsX zeolite after drying in an oven at 110 °C for 16 h. This procedure was repeated once or twice to obtain Cs(2)X and Cs(3)X zeolites, respectively. The solid obtained was impregnated with a 0.1 M solution of potassium tetrachloropalladate(II) in water (1.88 ml per 1 g of zeolite), and the mixture was dried in an oven at 60 °C for 16 h to obtain Pd(1 wt%)-Cs(n)X. For Pd at 5 wt%, the amount of Pd precursor was increased five times in the impregnated solution.

α -Selective intramolecular coupling of *o*-iodoaryl cinnamates. In a 2-ml glass vial equipped with a magnetic stir bar, 0.127 mmol of the corresponding *o*-iodoaryl cinnamate, 1.3 ml of dimethylacetamide, 0.2 mmol of KOAc or K₂CO₃ (these two bases systematically gave the same results), 0.1 mmol of tetrapropylammonium bromide and 2 × 10⁻⁶ mmol of palladium acetate (2 mol%) were added. The mixture was placed in a pre-heated oil bath and magnetically stirred at 140 °C. Aliquots (50 μ l) were periodically taken out, diluted in a solution of the internal standard in dichloromethane, and analysed by GC. After 20 h, the reaction mixture was cooled, 4 ml of water was added, and the mixture was extracted with 3 ml of ethyl acetate (three times), washed with brine and dried over magnesium sulfate. Products were purified by flash chromatography in a hexane-ethyl acetate (9:1) mixture as an eluent. DMAc was used as a solvent instead of DMF, because the latter starts to decompose at temperatures of -140 °C to give free dimethylamines and CO, which can deactivate the clusters. Despite using a relatively highly concentrated solution (0.1–0.5 M), the intramolecular coupling proceeds well, because the intermolecular coupling of **1a(a)–m** does not proceed at all, in accordance with the steric hindrance associated with disubstituted alkenes. Note that non-dried *N*-alkyl amides are the solvents of choice here, as they generate and stabilize ultrasmall catalytically active Pd species for the coupling. General bases for Mizoroki–Heck couplings worked well, perhaps except amines, which typically show a better performance, and the presence of halides (iodide and bromides) as ligands seems compatible with the regioirregular coupling (at least an initial 10-fold excess of bromide).

α -Selective intermolecular coupling of aryl iodides and styrenes. In a 5-ml vial equipped with a magnetic stir bar and a reflux condenser, 0.1 mmol of the corresponding iodobenzene, 0.3 mmol of the corresponding styrene, 20 mol% of Pd–Cs(3)X and 3 ml of mesitylene (1 M) were added. The use of external bases, including Cs₂CO₃ or *n*-butyl acrylate as an alkene partner, yielded β -E-alkenes

as the only products of the reaction. A higher amount of catalytic Pd compared to the intramolecular coupling in solution must be employed, not only because of the inherent difficulty of the intermolecular coupling, but also because of the need to use Pd-embedded microporous solid catalysts (it is difficult at this point to know how catalytically active Pd(0) is initially formed, although the fact that the electron-rich zeolite, that is, Ca-X, is the more active catalyst suggests an electron donation from the zeolite to the Pd clusters during the reaction). Thermal dehydration of the Pd-CaX is not recommended, because Pd is prone to reduce and agglomerate into Pd black. The reaction was then heated at 175 °C under reflux in open air. Aliquots of the supernatant (50 µl) were periodically taken out after stopping the stirring for a few seconds, then diluted in a toluene solution with the internal standard, to be analysed by GC. After 2 h, the reaction mixture was cooled, 5 ml of water was added and the mixture was extracted with 5 ml of ethyl acetate (three times), washed with brine and dried over magnesium sulfate. It was then purified by flash chromatography in a hexane-ethyl acetate (4:1) mixture as an eluent. The kinetic radius of the different *para*-substituted iodobenzenes was calculated on the basis of molecular mechanics (MM2) at minimized energy and also on experimental X-ray distances. Substrate **1a** is not reactive with any Pd-zeolite catalyst as it cannot diffuse into the zeolite pores.

In-flow α -selective intermolecular coupling of iodobenzene **5a and styrene **6a**.** A syringe was charged with a mesitylene solution (38 ml) of iodobenzene **5a** (0.143 ml) and styrene **6a** (0.42 ml), then the mixture was pumped at atmospheric pressure at a flow of 12.5 ml min⁻¹ on top of a stainless-steel tube (internal diameter of 10 mm), into which previously pelletized (and sieved to a particle size of 0.4–0.5 mm) Pd-Ca(2)X (2.4 g) was placed. The reactor was filled with glass wool to favour the uniform distribution of the flow through the catalyst bed and to avoid preferential pathways. The reaction temperature was maintained at 175 °C and the samples were collected by gravity every 5 min. Known amounts of dodecane or *o*-xylene were added as an external standard and the samples were analysed by GC. After the reaction was completed, the reactivation of the catalyst was performed in situ by heating at 140 °C while the reactor was fed with a solution of Ca₂CO₃ for 2 h at 0.5 ml min⁻¹, and then dried at 25 °C with a nitrogen stream.

Photoredox-catalysed coupling of aryl bromides with 1,1-diphenylethylenes using TFC technology. In a quartz cuvette (4 ml) with a magnetic stirring bar, an acetonitrile (2.6 ml) and dimethylacetamide (0.4 ml) solution of aryl halide (30 µmol, 0.01 M, 1.0 equiv.), 1,1-diphenylethylene (400 µmol, 0.1 M, 10 equiv.), **BOPIH** (100 µg, 0.3 µmol, 0.0001 M, 0.01 equiv.), **DPA** (1 mg, 3 µmol, 0.001 M, 0.1 equiv.) and 1-dodecanenitrile (6.5 µl, 0.01 M, 1 equiv., as an internal standard) was prepared. The cuvette was sealed with a septum and placed in a water cooling holder to maintain a constant temperature of -20 °C. The mixture was first purged with a nitrogen gas flux for 10 min, with the nitrogen atmosphere subsequently maintained during photolysis. Then, irradiation of the reaction was performed for 5 h with an external diode laser pointer ($\lambda_{exc} = 445 \pm 10$ nm) through one face of the cuvette. The reaction progress was monitored by GC analysis. For isolation purposes, water (10 ml) was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 × 10 ml). The combined organic phases were washed with brine (10 ml) and dried over magnesium sulfate, filtered from the drying agent, and concentrated in vacuum. The crude product was purified by high-pressure liquid chromatography using acetonitrile:water (80:20 vol/vol) as an eluent.

Transient absorption spectroscopy. Measurements were carried out with an LP980-KS Laser Flash photolysis spectrometer, wavelength-specific kinetic measurements were made using a photomultiplier and digital storage oscilloscope, and time-gated spectral measurements were obtained using an image-intensified charge-coupled device (ICCD) camera. The pump source was a flash lamp-pumped Q-switched Nd:YAG laser operating at 1,064, 532, 355 and 266 nm (INDI-40-10-1G Quanta-Ray Spectra Physics). To select other excitation wavelengths, an optical parametric oscillator (primoScan BB Spectra Physics) was pumped by the third harmonic (355 nm, pump energy of 120 mJ) of a Nd:YAG laser from Spectra Physics with a typical pulse duration of 0–3 ns. The wavelength was set from 250 nm to -2,750 nm, with a linewidth of -3.5–6 cm⁻¹, and the repetition rate was 10 Hz. The white probe light was generated by a pulsed xenon flash lamp (150 W, ozone-free, 230–900 nm) and passed the sample orthogonal to the pump beam. The duration of the probe pulse was 250 µs and the time resolution in each window was -20% of the temporal window width. The transient absorption spectra were recorded by an ICCD camera (Ander DH320T-25F-03) with a 25-mm diameter and spectral range of 180–850 nm.

Computational. The DFT calculations were performed with Gaussian09 software, using the B3LYP functional in combination with the 6-311G** and LANL2DZ basis sets. The solvent was not included in the calculations because it is involved in Pd cluster generation^{34,35}, but apparently not in the catalytic events, because the use of a pre-formed Pd₄ clusters within a metal organic framework solid³⁶ allowed the intramolecular coupling of **1a** in toluene as well as DMF, with similar yields in both cases (Supplementary Fig. 7). Nevertheless, the aim of the DFT study was to support the structure of a potential active site with geometric relations, but the environment is much more complex (that is, variation/development of cluster

sizes up to flat surfaces under heating, halides, other substrates and additives) and dynamic, which must be taken in account.

Synchrotron experiments. X-ray absorption experiments at the Pd (24,350 eV) K edge were performed at the BL22 (CLESS) beamline of ALBA Synchrotron. The white beam was monochromatized using a Si (311) double crystal cooled by liquid nitrogen, and harmonic rejection was performed using Rh-coated silicon mirrors. The spectra were collected in transmission mode. Reference patterns (for example, metal foil) were measured simultaneously between I1 and I2 and used for spectra alignment. To identify the location of Pd clusters in Pd-Ca(3)X, we employed a combination of HR HAADF-STEM and iDPC imaging techniques to simultaneously visualize both Pd clusters and the zeolite structure with atomic resolution, respectively, under low-dose conditions^{37,38}. As shown in Fig. 4c, some bright dots can be clearly identified in the HR HAADF-STEM images recorded at an off-axis orientation, together with some larger nanoparticles. Although the vast majority of the zeolite crystals analysed in this study were off-axis STEM images, visualization of the tiny Pd entities is improved due to the reduction of electron channelling effects³⁴, and, considering the image simulation results, the bright dots appearing in the HR HAADF-STEM images can be ascribed to Pd clusters (Supplementary Fig. 8). The position of the Pd clusters can be determined to be within the zeolite channels by correlating the bright dots in the corresponding iDPC image.

Microscopy experiments. Samples for electron microscopy studies were prepared by dropping the suspension of the solid samples in DMF directly onto holey-carbon-coated copper grids. For Pd-containing base zeolite, powder samples were embedded in an epoxy resin and sliced at a thickness of less than 100 nm with an ultramicrotome. They were then deposited on the holey-carbon copper grid before TEM observations. HR HAADF-STEM and STEM-iDPC studies were performed on a double-aberration-corrected, monochromated, FEI Titan³ Themis 60–300 microscope working at 300 kV.

Data availability

The datasets generated during and/or analysed during the current study are included in this Article (and its Supplementary Information) or are available from the corresponding authors upon reasonable request. If possible, datasets will also be deposited in public repositories of the UPV and CSIC. Source data are provided with this paper.

Received: 13 August 2020; Accepted: 17 February 2021;
Published online: 15 April 2021

References

- Phan, N. T. S., Van Der Sluis, M. & Jones, C. W. On the nature of the active species in palladium-catalysed Mizoroki-Heck and Suzuki-Miyaura couplings—homogeneous or heterogeneous catalysis, a critical review. *Adv. Synth. Catal.* **348**, 669–679 (2006).
- Mo, J. & Xiao, J. The Heck reaction of electron-rich olefins with regiocontrol by hydrogen-bond donors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 4152–4157 (2006).
- Wucher, P. et al. Breaking the regioselectivity rule for acrylate insertion in the Mizoroki-Heck reaction. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **108**, 8955–8959 (2011).
- Baehsma, J., Moriel, P., Valdés, C. & Aznar, F. N. Toylydraxones as reagents for cross-coupling reactions: a route to polysubstituted olefins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 5587–5590 (2007).
- Zou, Y. et al. Selective arylation and vinylation at the α position of vinylarenes. *Chem. Eur. J.* **19**, 3504–3511 (2013).
- Yang, J., Hackenberger, D. & Goossen, L. J. Branched arylalkenes from cinnamates: selectivity inversion in Heck reactions by carboxylates as decarboxylating directing groups. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 11296–11299 (2016).
- Sullivan, R. J., Freire, G. P. R. & Newman, S. G. Overcoming scope limitations in cross-coupling of diazo nucleophiles by manipulating catalyst speciation and using flow diazo generation. *ACS Catal.* **9**, 5623–5630 (2019).
- Nakashima, Y., Hirata, G., Sheppard, T. D. & Nishikata, T. The Mizoroki-Heck reaction with internal olefins: reactivities and stereoselectivities. *Asian J. Org. Chem.* **9**, 480–491 (2020).
- Torborg, C. & Beller, M. Recent applications of palladium-catalysed coupling reactions in the pharmaceutical, agrochemical and fine chemical industries. *Adv. Synth. Catal.* **351**, 3027–3045 (2009).
- Drouay, A. B. & Overman, L. E. The asymmetric intramolecular Heck reaction in natural product total synthesis. *Chem. Rev.* **103**, 2945–2963 (2003).
- Tovchikhov, D. & Buchwald, S. L. Synthesis of heterocycles via Pd-ligand controlled cyclization of 2-chloro-N-(2-vinyl)aniline: preparation of carbazoles, indoles, dibenzazepines and acridines. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 14048–14051 (2010).
- Wu, X.-F., Anbarasan, P., Neumann, H. & Beller, M. From noble metal to Nobel prize: palladium-catalysed coupling reactions as key methods in organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 9047–9050 (2010).
- Beletskaya, I. P. & Chepurkov, A. V. The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis. *Chem. Rev.* **100**, 3009–3066 (2000).

14. Weng, S.-S., Ke, C.-S., Chen, F.-K., Lya, Y.-F. & Lin, G.-Y. Transesterification catalyzed by iron(III) β -diketonate species. *Tetrahedron* **67**, 1640–1648 (2011).
15. Najera, C. Oxime-derived palladacycles: applications in catalysis. *ChemCatChem* **8**, 1865–1881 (2016).
16. Leyva-Pérez, A., Oliver-Meseguer, J., Rubio-Marqués, P. & Corma, A. Water-stabilized three- and four-atom palladium clusters as highly active catalytic species in ligand-free C–C cross-coupling reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 11554–11559 (2013).
17. Zhu, F., Li, Y., Wang, Z. & Wu, X.-F. Iridium-catalyzed carbonylative synthesis of chromenones from simple phenols and internal alkenes at atmospheric pressure. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 14151–14154 (2016).
18. Li, X. et al. Palladium-catalyzed enantioselective intramolecular deaminative Heck reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **140**, 13945–13951 (2018).
19. Fernández, E. et al. Base-controlled Heck, Suzuki and Sonogashira reactions catalyzed by ligand-free platinum or palladium single atom and sub-nanometer clusters. *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 1928–1940 (2019).
20. Sperger, T., Stirner, C. K. & Schoenbeck, F. Bench-stable and recoverable palladium(I) dimer as an efficient catalyst for Heck cross-coupling. *Synthesis* **49**, 115–120 (2017).
21. Fortes-Pérez, F. R. et al. The MOF-driven synthesis of supported palladium clusters with catalytic activity for carbene-mediated chemistry. *Nat. Mater.* **16**, 760–766 (2017).
22. von Schenk, H., Åkermark, B. & Swanson, M. Electronic control of the regiochemistry in the Heck reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 3503–3506 (2003).
23. Dreth, R. J., Smith, A. & Brown, J. M. Electronic control of the regiochemistry in palladium-phosphine catalyzed intermolecular Heck reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 7144–7151 (2004).
24. Djakovitch, L. & Koechler, K. Heck reaction catalyzed by Pd-modified zeolites. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 5990–5999 (2001).
25. Dams, M. et al. Pd-zeolites as heterogeneous catalysts in Heck chemistry. *J. Catal.* **209**, 225–236 (2002).
26. Marqués, P., Rivero-Crespo, M. A., Leyva-Pérez, A. & Corma, A. Well-defined noble metal single sites in zeolites as an alternative to catalysis by insoluble metal salts. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 11832–11837 (2015).
27. Corma, A., García, H., Leyva, A. & Primo, A. Basic zeolites containing palladium as bifunctional heterogeneous catalysts for the Heck reaction. *Appl. Catal. A* **247**, 41–49 (2003).
28. Sun, T., Seff, K., Heo, N. H. & Petranovskii, V. P. A cationic cesium continuum in zeolite X. *Science* **259**, 495–497 (1993).
29. Agostini, G. et al. Preparation of supported Pd catalysts: from the Pd precursor solution to the deposited Pd phase. *Lovelace* **26**, 11204–11211 (2010).
30. Cerrillo, J. L. et al. Nature and evolution of Pd catalysts supported on activated carbon fibers during the catalytic reduction of bromate in water. *Catal. Sci. Technol.* **10**, 3646–3653 (2020).
31. Liu, L. & Corma, A. Metal catalysts for heterogeneous catalysis: from single atoms to nanoclusters and nanoparticles. *Chem. Rev.* **118**, 4981–5079 (2018).
32. Liu, L. et al. Regioselective generation and reactivity control of subnanometric platinum clusters in zeolites for high-temperature catalysis. *Nat. Mater.* **18**, 866–873 (2019).
33. Liu, L. et al. Structural modulation and direct measurement of subnanometric bimetallic PtSn clusters confined in zeolites. *Nat. Catal.* **3**, 628–638 (2020).
34. Liu, L. et al. Tutorial: structural characterization of isolated metal atoms and subnanometric metal clusters in zeolites. *Nat. Protoc.* <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0366-9> (2020).
35. Li, P. et al. Explaining the influence of the introduced base sites into alkali oxide modified CaX towards side-chain alkylation of toluene with methanol. *RSC Adv.* **9**, 13234–13242 (2019).
36. Concepcion-Heydorn, P. et al. Structural and catalytic properties of sodium and cesium exchanged X and Y zeolites, and germanium substituted X zeolite. *J. Mol. Catal. A* **162**, 227–246 (2000).
37. Sen, D.-W., Rahma, S. T., Reddy, B. M. & Parka, S.-E. Carbon dioxide assisted toluene side-chain alkylation with methanol over Ca-X zeolite catalyst. *J. CO₂ Util.* **26**, 254–261 (2018).
38. Rivero-Crespo, M. A. et al. Intermolecular carbonyl-olefin metathesis with vinyl ethers catalyzed by homogeneous and solid acids in flow. *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**, 3846–3849 (2020).
39. Khashani, S. K., Jessiman, J. E. & Newman, S. G. Exploring homogeneous conditions for mild Buchwald–Hartwig amination in batch and flow. *Org. Process Res. Dev.* <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00018> (2020).
40. Alami, M., Liron, F., Gervais, M., Peyrat, J.-F. & Beion, J.-D. *Ortho* substituents direct regioselective addition of tributyltin hydride to unsymmetrical diaryl (or heteroaryl) alkenes: an efficient route to stannylated stilbene derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 1578–1580 (2002).
41. Onnigbo, L., Raviola, C., Di Fonzo, A., Protti, S. & Fagnoni, M. Sunlight-driven synthesis of triarylethylenes (TAEs) via metal-free Mizoroki–Heck-type coupling. *Eur. J. Org. Chem.* **38**, 5257–5303 (2018).
42. Wang, H., Gao, Y., Zhou, C. & Li, G. Visible-light-driven reductive carbonylation of styrenes with CO₂ and aryl halides. *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 8122–8129 (2020).
43. Zuo, Z. & MacMillan, D. W. C. Decarboxylative arylation of α -amino acids via photoredox catalysis: a one-step conversion of biomass to drug pharmacophore. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 5257–5260 (2014).
44. Bardagi, J. L., Ghosh, I., Schmalzbauer, M., Ghosh, T. & König, B. Anthraquinones as photoredox catalysts for the reductive activation of aryl halides. *Eur. J. Org. Chem.* **1**, 34–40 (2018).
45. Majek, M., Faltermeier, U., Dick, R., Pérez-Ruiz, R. & Jacobi von Wangdin, A. Application of visible-to-UV photon upconversion to photoredox catalysis: the activation of aryl bromides. *Chem. Eur. J.* **21**, 15496–15501 (2015).
46. López-Calisto, C. G., Liras, M., de la Peña O'Shea, V. A. & Pérez-Ruiz, R. Synchronized biphotonic process triggering C–C coupling catalytic reactions. *Appl. Catal. B* **237**, 18–23 (2018).
47. Martínez-Guadalupe, A. M. et al. Chiroselective access to Z- or E-allylated amines and heterocycles by a photocatalytic allylation reaction. *Nat. Commun.* **10**, 2634 (2019).
48. Yang, J. et al. Direct synthesis of adipic acid esters via palladium catalyzed carbonylation of 1,3-dienes. *Science* **366**, 1514–1517 (2019).
49. Uehling, M. R., King, R. P., Kraka, S. W., Cernak, T. & Buchwald, S. L. Pharmaceutical diversification via palladium oxidative addition complexes. *Science* **363**, 405–408 (2019).
50. Ross, S. P., Rahman, A. A. & Sigman, M. S. Development and mechanistic interrogation of interrupted chain-walking in the enantioselective relay Heck reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 10516–10525 (2020).

Acknowledgements

This work was supported by MINECO (Spain, projects CTQ2017-86735-P, PID2019-105391GB-C22 and MAT2017-82288-C2-1-P, Severo Ochoa programme SEV-2016-0683 and the Juan de la Cierva programme), F.G.-P. and R.G. thank ITQ for the concession of a contract. J.O.-M. acknowledges the Juan de la Cierva programme (CIBERGENI/2018/044) funded by Generalitat Valenciana. HR STEM measurements were performed at DIME-UCA in Cadiz University, with financial support from FEDER/MINECO (PID2019-110018GA-I00 and PID2019-107578GA-I00). We acknowledge ALBA Synchrotron for allocating beamtime and CLAES beamline staff for their technical support during our experiment.

Author contributions

F.G.-P. performed the synthesis and characterization of Pd catalysts and the corresponding reactions. R.G. carried out and interpreted the computational studies. J.O.-M. performed and interpreted the synchrotron studies and the in-flow reactions. R.P.-R. and M.C.J. designed and supervised the investigations on photoredox-catalyzed coupling between aryl bromides and 1,1-diphenylethylenes. M.L.-H. and J.C.H.-G. carried out and interpreted HR STEM measurements, image analysis and simulations. M.B. carried out and supervised the computational studies. J.C.-S. and R.P.-R. performed the photoredox-catalyzed reactions together with the isolation, purification and characterization of TAEs. A.L.-P. performed the synthesis and characterization of Pd catalysts and the corresponding reactions, supervised the whole study and wrote the manuscript (all authors contributed to the manuscript).

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Extended data is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/s41029-021-00592-3>.

Supplementary information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41029-021-00592-3>.

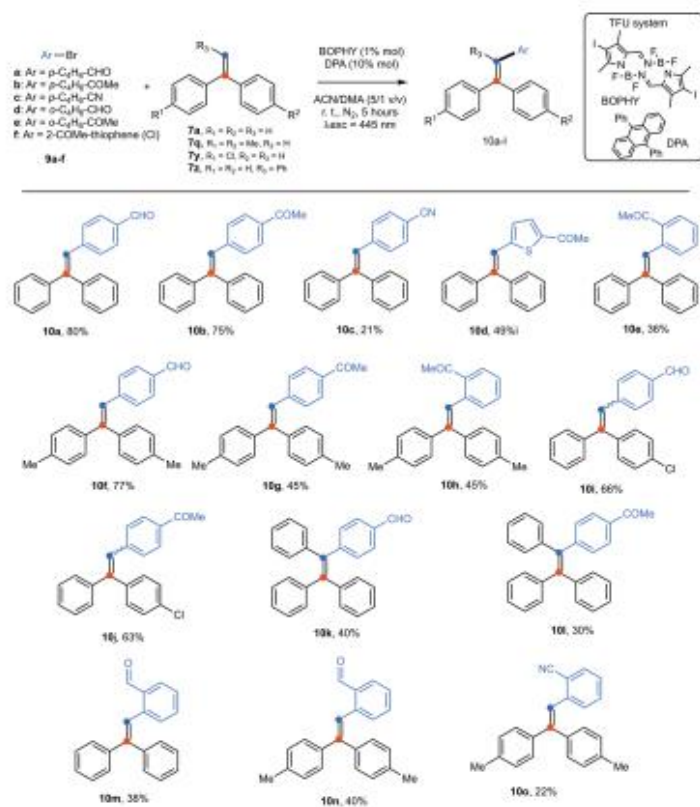
Correspondence and requests for materials should be addressed to R.P.-R. or A.L.-P.

Peer review information *Nature Catalysis* thanks Atsualpa A. C. Braga, Xiaoning Guo and the other, anonymous, reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work.

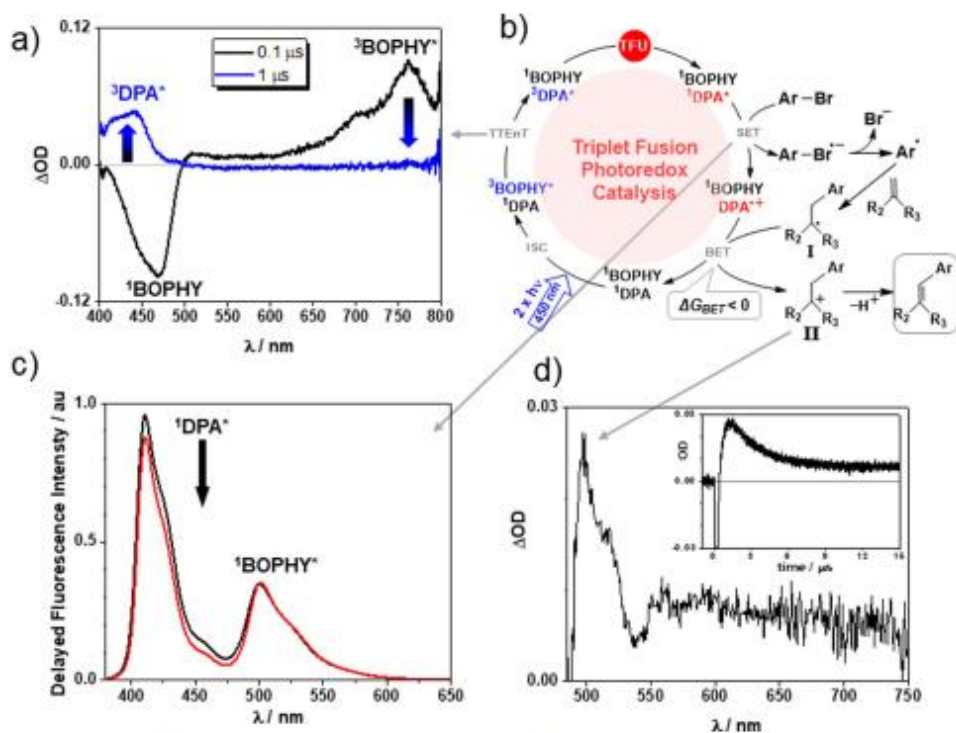
Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2021



Extended Data Fig. 1 | Scope for the coupling of aryl bromides with polysubstituted ethylenes by means of TFU photoredox catalysis. Examples of Mizoroki-Heck couplings between aryl bromides and polysubstituted alkenes using TFU technology. Reaction conditions: aryl bromide (10^{-2} M), polysubstituted alkenes (0.1 M), BOPHY (10^{-3} M) and DPA (10^{-2} M), 3 ml of ACN/DMA 5/1 v/v using a blue laser pointer ($445 \text{ nm} \pm 10$) under nitrogen atmosphere during 5 h. This reaction was carried out using 2-acetyl-5-chlorothiophene.



Extended Data Fig. 2 | Mechanism of the TFU photoredox catalysed Heck coupling of polysubstituted ethylenes. **a**, Transient absorption spectra of **BOPHY** (0.001 mM) and **DPA** (1 mM) in N_2 ACN/DMA (5/1 v/v) solution ($\lambda_{\text{exc}} = 485 \text{ nm}$). **b**, Proposed photocatalytic mechanism of the Mizoroki-Heck coupling reaction between aryl bromides and polysubstituted alkenes. Cascade processes involving ISC (intersystem crossing), TTEnT (triplet-triplet energy transfer), TFU (triplet fusion upconversion), SET (single electron transfer), C–C bond formation and BET (back electron transfer). **c**, Delayed emission spectra of a mixture of **BOPHY** (0.1 mM) and **DPA** (1 mM) in bubbled (N_2) ACN/DMA (5/1 v/v) after excitation (485 nm) with a pulsed laser in the absence (black) and in the presence of 4-bromoacetophenone (10 mM) (red). **d**, Transient absorption spectrum recorded at $2 \mu\text{s}$ after the laser pulse of **BOPHY** (10^{-4} M) and **DPA** (10^{-2} M) in the presence of 4-bromoacetophenone (10^{-2} M) and 1,1-diphenylethylene (0.1 M) in 3 ml of N_2 ACN/DMA (5/1 v/v); inset: decay kinetic monitored at 500 nm after 485 nm TAS.



Cite this: DOI: 10.1039/d3cp00811h

A new green-to-blue upconversion system with efficient photoredox catalytic properties†

Jorge Castellanos-Soriano,^a Till J. B. Zähringer,^b Jorge C. Herrera-Luna,^a M. Consuelo Jiménez,^a Christoph Kerzig^{b,*} and Raúl Pérez-Ruiz^{a,*}

The design and development of new triplet–triplet annihilation upconversion (TTA-UC) systems combining triplet sensitizers with acceptor compounds have attracted considerable interest. In this vein, sensitizers made from purely organic dyes rather than transition-metal complexes appear to be more convenient from an environmental point of view. BODIPYs are a very well-known class of dyes with applications in a widespread range of scientific areas. Owing to the versatility of BODIPYs, we present herein a new asymmetric BODIPY with excellent photophysical properties to be used as an appropriate sensitizer in a bimolecular TTA-UC system. Detailed spectroscopic measurements demonstrated the ability of this new design to sensitize TTA-UC by combination with a suitable acceptor such as 2,5,8,11-tetra-*tert*-butylperylene (**TBPe**), allowing a successful conversion of green to blue light. The singlet-excited **TBPe** so obtained is capable of activating aryl chlorides reductively which initiated the functionalization of *N*-methylpyrrole (Meerwein-type arylation) and formation of both substituted triarylethylenes (Mizoroki–Heck reaction) and heteroarene phosphonates (photo-Arbuzov reaction). Product yields reveal that our TTA-UC system behaved as a highly efficient photocatalytic entity.

Received 21st February 2023,
Accepted 4th April 2023

DOI: 10.1039/d3cp00811h

rsc.li/pccp

Introduction

Photon upconversion based on triplet–triplet annihilation (TTA-UC) has attracted considerable interest in the last decade due to its applicability to a broad range of scientific areas such as anticounterfeiting,¹ solar fuels,^{2,3} photovoltaics,^{4–7} biophotonics,^{8–12} and more recently in photoredox catalysis.^{13–15} The motivation for employing this phenomenon is mainly due to two reasons: (i) the development of numerous TTA-UC systems (from hybrid organic/inorganic to purely organic materials) that provide lots of chances for their applications,¹⁶ and (ii) the high efficiency at low excitation intensities with non-coherent light^{17,18} in comparison with other UC systems based on two-photon absorption.¹⁹

Typical TTA-UC implies the association of multistep photochemical events (Fig. 1A). After absorption of low energy photons ($h\nu_1$), the triplet excited state (T_1) of the sensitizer (or a donor) is produced by intersystem crossing (ISC) from the singlet excited state (S_1). Subsequently, triplets of the annihilator (or an acceptor) are populated through triplet–triplet

energy transfer (TTEnT) from the triplets of the sensitizer (the Dexter mechanism). When two annihilator molecules at their triplet states are able to collide during their lifetimes, a higher singlet energy level is formed by means of triplet–triplet annihilation (TTA) and delayed upconverted fluorescence ($h\nu_2$) is consequently generated. The emission energy of the new photon is greater than the energy of the initially absorbed photon, making this procedure one of the most attractive wavelength conversion technologies.

Based on the literature data, Pd and Pt porphyrins as sensitizers²⁰ coupled with organic emitters like rubrene,²¹ perylene²² and diphenylanthracene²³ are found to be the most common TTA-UC systems. The triplet formation of the sensitizers occurs efficiently *via* spin–orbital interactions promoted by the heavy atoms (noble metals such as Pd and Pt), permitting the UC luminescence of the system. Investigations regarding other sensitizers such as semiconductor nanocrystals,²⁴ quantum dots,²⁵ perovskites,²⁶ lanthanide complexes,²⁷ complexes with more earth-abundant metals,^{28,29} molecules showing TADF (thermally activated delayed fluorescence),³⁰ and electron donor–acceptor dyads³¹ have also been reported. Most of these systems require expensive and complex sensitizers, presenting somehow several drawbacks including low photostability, structural instability, and a limited usable range of solvent conditions. Therefore, the employment of more readily available and organic sensitizers with high extinction coefficients in the appropriate absorption region, high photostability, and

^a Departamento de Química, Universitat Politècnica de Valencia, Camino de Vera S/N, 46022, Valencia, Spain. E-mail: vaupreru@upv.es

^b Department of Chemistry, Johannes Gutenberg University Mainz, Duesbergweg 10-14, 55128, Mainz, Germany. E-mail: ckerzig@uni-mainz.de

† Electronic supplementary information (ESI) available. CCDC 2236113 and 2236116. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: <https://doi.org/10.1039/d3cp00811h>

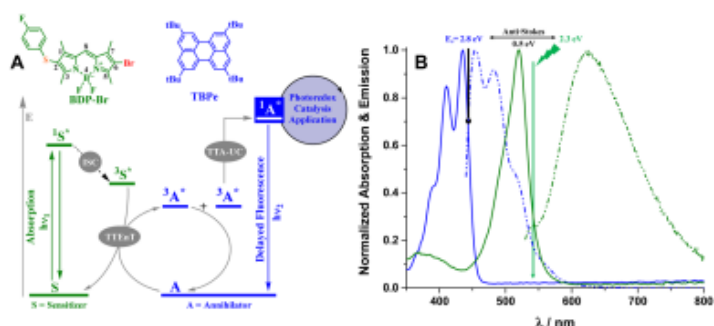


Fig. 1 (A): Schematic representation of the corresponding photophysical events associated with the TTA-UC phenomenon enabled by the **BDP-Br** (sensitizer) and **TBPe** (annihilator) pair and its implementation in photoredox catalysis. (B): Normalized absorption (solid line) and emission (dashed dotted line) spectra of **BDP-Br** (green) and **TBPe** (blue) in 8 μ M aerated acetonitrile/dimethylacetamide (4/1 v/v) solution.

insensitivity to solvent environments appears to be more desirable.

In this context, boron dipyrromethene (BODIPY) derivatives fulfill the abovementioned criteria and the addition of halogen substituents (the so-called internal heavy-atom effect)³² directly onto the chromophore, not to the peripheral moieties, provides a direct effect on the ISC quantum yield and the population of triplets substantially enhances.^{32–35} Thus, the number of reports on the photosensitization of TTA-UC using BODIPY-based donors has increased over the last few years.^{36,37} Encouraged by this continuous evolution and on the basis of the viable and straightforward functionalization of the BODIPY framework, it would be of great interest to construct new BODIPY dyes with special properties to be used as suitable sensitizers in a bimolecular TTA-UC system.

As a matter of fact, we have herein prepared an asymmetric BODIPY (6-bromo-2-(4-fluorophenyl)thio-1,3,5,7-tetramethyl-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene, **BDP-Br**, Fig. 1A) in which the presence of heteroatoms such as sulfur atoms plus one bromine is expected to not only alter the energy level of the triplet state but also shift the UV-Vis absorption band to the green region. This molecular design permits a lower energetic light input ($\lambda_{exc} > 530$ nm) and milder reaction conditions, while avoiding iodine atoms that frequently result in rather photolabile dyes. The ability to successfully sensitize TTA-UC in solution has been demonstrated through spectroscopic methods, employing an adequate acceptor such as 2,5,8,11-tetra-*tert*-butylperylene (**TBPe**).

Moreover, the generation of highly energetic species by this phenomenon (Fig. 1B) seems useful for the application of photoredox catalysis *via* upconversion. Hence, the activation of an aryl chloride with a high-energy demanding bond using this novel TTA-UC couple has led to different chemical transformations such as *N*-methylpyrrole functionalization, the production of a triaryl-ethylene compound and the formation of a new C-P bond. These three overall redox-neutral reactions have been investigated based on product analysis and spectroscopic measurements, supporting

the relationship between the photophysical (ISC, TTA, and TTA) and photochemical (SET, radical trapping, and C-C or C-P couplings) events.

Results and discussion

Synthesis of BDP-Br

As stated above, one of the main goals in this study was to synthesize a new BODIPY-like sensitizer to be involved in a bimolecular system for TTA-UC purposes. Interestingly, this new entity possesses an asymmetric structure with a 4-fluorophenyl sulfide group attached to one side of the chromophore whereas a bromine atom was attached to the opposite side of the chromophore. This disposition conferred a particular electronic density with the occurrence of strong absorption of visible light, an efficient ISC, and a long-lived triplet state.

Based on the reported data on sulfenylation of pyrroles catalyzed by copper,³⁸ the addition of 4-fluorothiophenol to the starting material 3,5-dimethylpyrrole-2-carboxaldehyde was first carried out, obtaining a 50% yield of the corresponding product **A** (Fig. 2). The next step was crucial in the construction of an asymmetrical structure and the condensation of compound **A** with 2,4-dimethylpyrrole led to the formation of intermediate dipyrromethane **B** with 68% yield. Now, the treatment of **B** with a base such as triethylamine followed by boron trifluoride diethyl etherate³⁹ yielded 66% of the BODIPY derivative **BDP** (2-(4-fluorophenyl)thio-1,3,5,7-tetramethyl-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene, Fig. 2) whose structure was confirmed by X-ray analysis. The last step consisted of the addition of a bromine atom to **BDP** by NBS (*N*-bromosuccinimide) treatment and the target compound **BDP-Br** was quantitatively obtained. The location of bromine at position 6 was successfully supported by X-ray analysis (Fig. 2). It should be noted that structural determination by single-crystal X-ray diffraction revealed not only that both BODIPY species crystallize in the triclinic space group $P\bar{1}$ but also the planarity of the

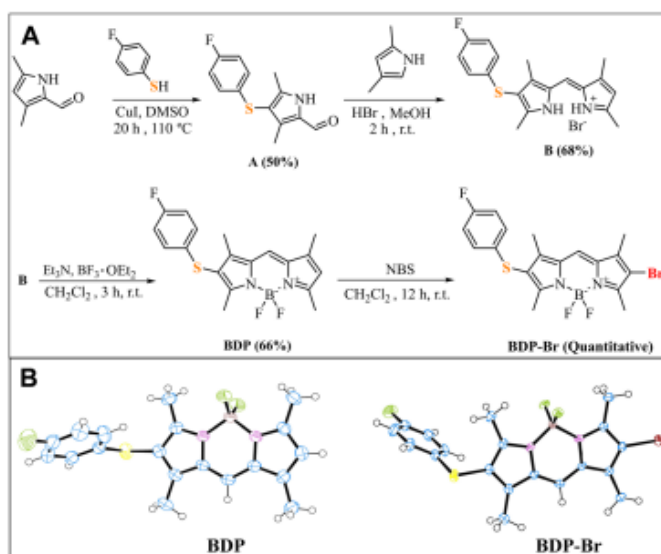


Fig. 2 (A): Synthetic route for the formation of **BDP-Br**. For more details on the synthetic procedures, see the ESI† (B): ORTEP pictures of the X-ray structures of **BDP** and **BDP-Br**.

BODIPY core was confirmed which was extended through the bromine group in the case of **BDP-Br**. Thus, the design of **BDP-Br** could have a high impact on the ISC quantum yield. On the one hand, the presence of the 4-fluorophenyl sulfide group would give rise to a weakly emissive twisted intramolecular charge-transfer excited state (TICT)⁴⁰ between the sulfur's lone electron pair and an excited electron-deficient BODIPY moiety. On the other hand, chromophore structures bearing heavy atoms such as Br would affect directly the triplet state lifetime of the molecule and would stabilize the ISC process.⁴¹ Therefore, **BDP-Br** appears to be the ideal choice to be applied to both TTA-UC and photoredox catalysis.

General photophysical and photochemical properties of **BDP-Br**

Regarding optical characterization, we investigated the photophysical properties of **BDP-Br**, which include absorption/emission bands, molar absorption coefficients, Stokes shifts, fluorescence quantum yields, emission rate constants, singlet energies and lifetimes in different solvents (Table 1). The absorption spectra of **BDP-Br** in all solvents presented an absorption band ($\lambda_{\text{max,abs}}$) in the green region (517–527 nm), being only weakly dependent on the solvent polarity (see Fig. S5 in the ESI†). It displayed molar extinction coefficients (ϵ), Stokes shifts ($\Delta\nu$) and fluorescence lifetimes in the same order of magnitude as found for similar BODIPYs.⁴⁰ Interestingly, lower absolute fluorescence quantum yields (Φ_f) were obtained

Table 1 Photophysical properties of **BDP-Br**

Solvent	$\lambda_{\text{max,abs}}^a$	$\lambda_{\text{max,em}}^a$	$\Delta\nu^b$	E_s^c	Φ_f^d	τ_f^e	k_f^f
MeOH	517	612	44 600	3003	2.30	0.05	2.1×10^7
ACN	520	614	29 500	2944	2.18	0.05	2.0×10^7
DMSO	522	630	25 070	3284	2.25	0.04	2.5×10^7
DMA	525	625	66 670	3048	2.21	0.04	2.2×10^7
DCM	525	609	26 700	2628	2.27	0.10	2.3×10^7
Hexane	527	587	25 070	1939	2.28	0.30	3.5×10^7
ACN/DMA (4:1)	524	625	36 600	3084	2.26	0.04	2.5×10^7

^a Maximum absorption/emission peak (in nm). ^b Molar extinction coefficient (in $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$). ^c Stokes shifts (in cm^{-1}). ^d Singlet energy (in eV). ^e Absolute fluorescence quantum yield. ^f Singlet lifetime (in ns). ^g Fluorescence rate constant (in s^{-1}). MeOH: methanol; DMSO: dimethylsulfoxide; DCM: dichloromethane; DMA: *N,N*-dimethylacetamide; ACN: acetonitrile.

in more polar solvents, suggesting that the intersystem crossing efficiency from the lowest singlet excited state to the triplet would be enhanced by the internal heavy-atom effect or the formation of a TICT state. Besides, the phosphorescence spectrum of **BDP-Br** in the ethanol matrix at 77 K was recorded at λ_{max} of 780 nm (Fig. S6 in the ESI†), and was in accordance with those of halogen-substituted BODIPYs previously reported.⁴² Furthermore, the lowest triplet energy (E_T) of **BDP-Br** was estimated to be 1.68 eV, which was found to be larger than that of **TBP**e (1.53 eV)¹⁵ and makes energy transfer possible from the T_1 of **BDP-Br** to the T_1 of **TBP**e.

To investigate the inherent photostability of the novel sensitizer, comparative stability measurements under monochromatic green light excitation with the widely used reference compound $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ were carried out.⁴² These semi-quantitative studies (Fig. S10, ESI†) revealed the outstanding photostability of **BDP-Br** – its photodegradation quantum yield is lower than that of the (already quite stable) $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ by about two orders of magnitude.

ISC quantum yield of BDP-Br

One of the key parameters to determine the TTA-UC efficiency is the ISC quantum yield (Φ_{ISC}) of the sensitizer. This value is regularly estimated by singlet oxygen measurements in an indirect fashion, whereas a direct method can yield more reliable results. In this context, the Φ_{ISC} of **BDP-Br** was determined using laser flash photolysis actinometry^{44,45} with the well-defined Φ_{ISC} of $[\text{Os}(\text{phen})_3](\text{PF}_6)_2$ as the reference system. Briefly, this method is based on identical excitation conditions at a laser wavelength of 532 nm (Fig. 3A), adding a known concentration of **TBPe** (10 mM) to the sensitizers. Then, the triplet energy transfer efficiency η_{TTEnt} is compared after excitation (Fig. 3B and C) and the generation of the triplet-excited perylene⁴⁶ is detected using transient absorption spectroscopy (*vide infra* for more detailed TTEnt measurements with the **BDP-Br-TBPe** pair). Since we are using the same acceptor, the relative concentration of the generated $^3\text{TBPe}^*$ is given by the ratio of $\frac{\Delta\text{OD}}{\Delta\text{OD}_{\text{Ref}}}$ at a selected wavelength (Fig. 3D). Considering the widely accepted $\Phi_{\text{ISC,Ref}}$ value for $[\text{Os}(\text{phen})_3](\text{PF}_6)_2$ as 1, a Φ_{ISC} of 0.16 for **BDP-Br** was estimated (see eqn (1) and the ESI† for more experimental details). Based on the literature data that unsubstituted BODIPY shows negligible ISC,⁴⁷ herein it clearly appears that ISC is substantially accelerated for **BDP-Br**, allowing us to employ this BODIPY derivative as the sensitizer for triplet energy transfer-driven chemistry. The overall higher fluorescence quantum yield and a longer singlet

lifetime of **BDP** compared to those of **BDP-Br** allow us to attribute the increased ISC quantum yield mainly to the heavy atom effect of the bromine atom rather than the fluorophenyl sulfide moiety (see Table 1 and Table S1, ESI†). The favorable absorption properties of **BDP-Br** with only one dominant absorption band in the green region and weak absorptivity in the blue region (*vide supra*) together with its high photostability make it a suitable candidate for a green-to-blue upconversion system.

BDP-Br and TBPe pair for TTA-UC

Considering the triplet state energy of **BDP-Br** as 1.68 eV, **TBPe** was selected as the suitable annihilator owing to its rather low triplet state energy of 1.53 eV¹⁵ and high singlet-excited state energy of 2.81 eV, while the *tert*-butyl groups suppress unwanted excimer formation.⁴⁶ Given that ultrafast photoprocesses cannot be expected for our bimolecular UC system in the diluted solution,^{48–50} we believed that laser flash photolysis (LFP) experiments in the ns- μs timescale range was the appropriate choice to further investigate the TTA-UC system (Fig. 4). Thus, a pronounced ground state bleach and a broad absorption band centered at around 640 nm and 450 nm were observed right after the laser pulse ($\lambda_{\text{exc}} = 532$ nm and ~ 10 ns pulse duration) (Fig. 4A). All signals decay to baseline with a natural lifetime of ~ 100 μs (Fig. 4B) and we assigned them to the triplet-excited **BDP-Br**. Stern-Volmer experiments were performed using **TBPe** as the quencher, yielding a TTEnt rate constant of $4.1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ in line with the reported triplet energies (Fig. 4B). With the addition of **TBPe**, new absorption bands are detected in the TA spectrum (red) after **BDP-Br** has been fully quenched and the kinetic traces in Fig. 4A (inset) clearly demonstrate that quenching and photoproduct formation occur with identical rates. The new transient species shows absorption peaks at 484 nm and 453 nm which can be safely ascribed to the triplet state of **TBPe** (Fig. 4A, red spectrum).⁴⁶

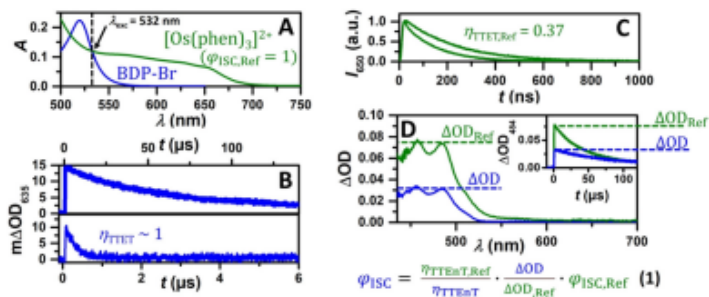


Fig. 3 Data sets used for the ISC quantum yield determination of **BDP-Br**. (A): Absorption spectra of deaerated 7 μM **BDP-Br** and deaerated 76 μM $[\text{Os}(\text{phen})_3](\text{PF}_6)_2$ in ACN. (B): Kinetic traces of $^3\text{BDP-Br}$ in the absence (upper panel) and presence (lower panel) of 10 mM **TBPe**. (C): Kinetic measurements of the $[\text{Os}(\text{phen})_3](\text{PF}_6)_2$ phosphorescence in the absence and presence of **TBPe**. (D): Transient absorption spectra of **BDP-Br** and $[\text{Os}(\text{phen})_3](\text{PF}_6)_2$ with 10 mM **TBPe** recorded 1 μs after excitation with 532 nm laser pulses. Laser pulses of constant energy (12 mJ) were used in this series of experiments. Inset: kinetic measurements at 484 nm.

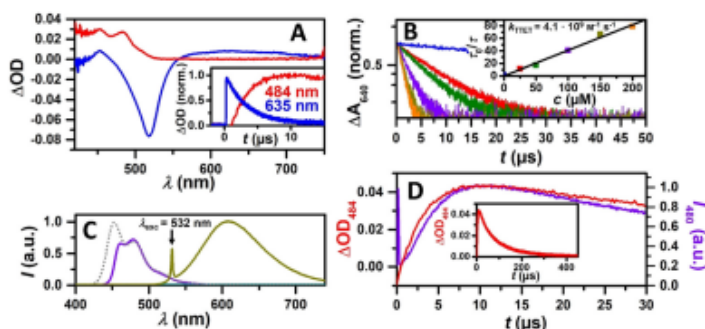


Fig. 4 Mechanistic LFP experiments using 532 nm laser pulses. If not stated otherwise, a solution of 9 μM BDP-Br and 100 μM TBPe in deaerated ACN was used. (A) TA spectra of BDP-Br in the presence (red) and absence (blue) of TBPe recorded after 2 μs (blue) or 30 μs (red). Inset: corresponding kinetic traces. (B) BDP-Br triplet quenching experiments with increasing TBPe concentrations. Inset: the corresponding Stern–Volmer plot. (C) Time-gated emission spectra of TBPe (green, integration time: 2–200 μs), BDP-Br (dark yellow, integration time: 0–100 ns) and BDP-Br with TBPe (purple, integration time: 2–200 μs). For comparison, an emission spectrum of a strongly diluted (1 μM) TBPe solution (dotted grey line) after direct excitation using 355 nm laser pulses is shown. (D) Kinetic traces of $^3\text{TBPe}$ at 484 nm and UC emission at 480 nm. Inset: the kinetic trace of $^3\text{TBPe}$ on a longer timescale.

Having established the TTEt step, we then turned to the annihilation process. Individually, the sensitizer only shows fluorescence peaking at ~ 610 nm while no emission is detected from the annihilator after pulsed 532 nm excitation (Fig. 4C). When combined, however, emission signals with a spectral upshift respective to the excitation wavelength with maxima at 480 nm and 461 nm are detected. The detection time window (2–200 μs after excitation) allowed us to exclude the prompt emission of TBPe and BDP-Br such that delayed fluorescence expected for TTA-UC can be selectively observed. A spectrum containing the prompt emission of TBPe in a highly diluted solution is shown in Fig. 4C for comparison. It should be noted that inner filter effects in the absorption-emission overlap region become apparent at concentrations > 10 μM (Fig. S11, ESI†). Kinetic traces of both the $^3\text{TBPe}$ absorption at 484 nm and the $^1\text{TBPe}^*$ emission concurrently reach a maximum at ~ 11 μs (Fig. 4D). The faster increase and decrease of the UC emission compared to the triplet concentration is in line with the bimolecular nature of the annihilation process and provides further evidence for TTA-UC.⁵¹

In addition to the time-resolved studies that provided deep insights into the novel TTA-UC system, we investigated the UC efficiency using a 514 nm cw laser for excitation (Fig. 5). The UC emission peaking at 484 nm gradually enhanced with increasing laser intensity (10–100 mW). A spectral upshift of 0.40 eV was observed when the singlet-excited state energy of TBPe and the excitation wavelength (almost perfectly corresponding to the BDP-Br absorption maximum) were considered. To determine the UC quantum yield, Φ_{UC} , $[[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2]$ was used as the reference system (see the ESI† for details of the method).⁵² As depicted in the inset of Fig. 5, the Φ_{UC} for our metal-free system (with a theoretical limit of 50%) was found to reach a maximum of 2.7%. Despite the fact that this value was lower

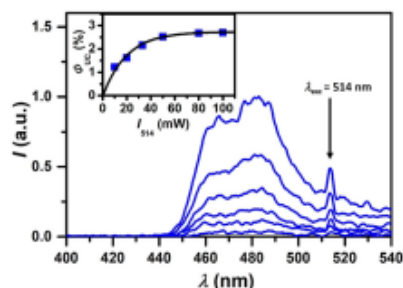


Fig. 5 Photon upconversion studies of 28 μM BDP-Br and 100 μM TBPe in deaerated ACN using a 514 nm cw laser for excitation. Main plot: UC Emission spectra with increasing laser intensity. Inset: the external UC quantum yield plotted against the laser intensity. See the text and ESI† for details.

than others from quantum-yield-optimized systems, the performance of the current TTA-UC system to act as the photocatalyst to drive challenging photoredox reactions appeared to be sufficient since well-known bimolecular systems that show Φ_{UC} well below 1% were able to trigger photochemical transformations such as reductive pollutant degradation.⁵³ Furthermore, the moderate quantum yield is likely compensated by the very high sensitizer and annihilator photostability (*vide supra*).

Application of the BDP-Br/TBPe system to photoredox catalysis

Several biphotonic excitation strategies in photoredox catalysis have been developed over the last few years in order to address critical bond activations or electron transfers under mild

conditions and using lower-energy visible light. Reactions such as two-photon absorption (TPA)⁵⁴ and consecutive photo-induced electron transfer (conPET)⁵⁵ can be carried out using a single photocatalyst. In the case of TTA-UC, a bimolecular system governs the catalytic cycle by the energy input of two photons where the primary photosensitizer transfers the absorbed energy to the co-catalyst (annihilator). Although the application of this technology to chemical transformations has been recently reviewed,¹³ there is still plenty of room concerning the employment of improved systems. Therefore, in view of the outstanding TTA-UC properties of the **BDP-Br/TBPe** system, this couple was embedded as the photocatalyst into different challenging intermolecular coupling reactions.

To this end, we first explored the feasibility of activating 2-acetyl-5-chlorothiophene as the model reagent with visible light employing the **BDP-Br/TBPe** system. Quenching experiments were carried out by means of transient absorption spectroscopy (TAS) under conditions that are similar to those of the photocatalytic studies (Fig. 6A). Clearly, the delayed fluorescence intensity of **TBPe** gradually decreased in the presence of increasing amounts of the quencher. Indeed, the Stern-Volmer analysis of delayed emission quenching (Fig. 6A inset) revealed a K_{SV} of 117 M^{-1} ; taking into account this value and the **TBPe** singlet lifetime ($\tau_f = 5 \text{ ns}$ in ACN/DMA 4/1 v/v, see the ESI† for details), the fluorescence quenching rate constant, $k_q(S_1)$, was found to be $2.3 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, indicating that the target compound quenches the delayed **¹TBPe*** with a diffusion-controlled rate. A very similar Stern-Volmer constant ($K_{SV} = 135 \text{ M}^{-1}$) was obtained for **¹TBPe*** quenching by 2-acetyl-5-chlorothiophene upon the direct excitation of **TBPe** ($\lambda_{exc} =$

405 nm) in neat ACN, supporting the UC-driven activation mechanism.

To further demonstrate the interaction between TTA-generated **¹TBPe*** and 2-acetyl-5-chlorothiophene through an initial electron transfer step and to identify possible transient intermediates, additional time-resolved studies were performed (Fig. 6B). Hence, irradiation of the **BDP-Br/TBPe** system ($\lambda_{exc} = 532 \text{ nm}$) in the presence of 2-acetyl-5-chlorothiophene was carried out. Interestingly, a new absorption band at ca. 560 nm was clearly observed which was safely ascribed to the **TBPe** radical cation (**^{•+}TBPe**) based on the literature data.⁵⁶ From the temporal profile at 560 nm (Fig. 6C), a lifetime on the order of 400 μs was estimated for this intermediate.

In addition, thermodynamic analysis for ET processes strongly supported these data. The free energy change (ΔG_{ET} in kcal mol^{-1}) associated with the ET process was estimated by the application of the Weller equation.⁵⁷ The oxidation potential ($E^\circ(\text{TBPe}^{\bullet+}/\text{TBPe})$) of **TBPe** (Fig. 6D) and its singlet and triplet energy ($E^\circ(S_1 \text{ or } T_1)$, for details see the ESI†) were experimentally obtained. Their corresponding values are 0.88 V vs. SCE, 64.6 and 34.6 kcal mol^{-1} , respectively. The resulting excited-state oxidation potential for the **TBPe**'s S_1 state is as high as -1.93 V vs. SCE , which should permit challenging photocatalytic reductions via TTA-UC.

Considering the reduction potential of the model reagent 2-acetyl-5-chlorothiophene (-1.66 V vs. SCE),⁵⁸ the $\Delta G_{ET}(S_1)$ and $\Delta G_{ET}(T_1)$ values were estimated as $-6.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ and $+23.9 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectively. Therefore, the activation of 2-acetyl-5-chlorothiophene by delayed **¹TBPe*** would be an exergonic process, whereas the mechanism from **³TBPe*** is

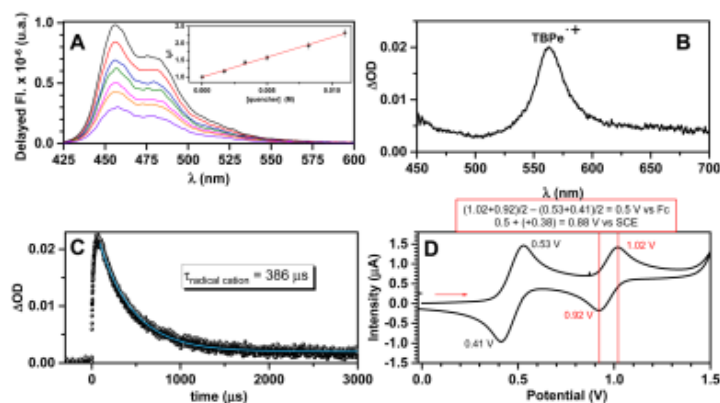


Fig. 6 Activation of the model reagent by delayed fluorescence **¹TBPe***. (A): Delayed fluorescence spectra of a mixture of **BDP-Br** (0.1 mM) and **TBPe** (1 mM) in anaerobic ACN/DMA (4/1 v/v) solution recorded 2 μs after the laser pulse ($\lambda_{exc} = 532 \text{ nm}$) in the presence of increasing amounts of 2-acetyl-5-chlorothiophene (up to 11 mM); inset: the Stern-Volmer plot to obtain $k_q(S_1)$; experimental errors were lower than 5% of the obtained values. (B): TAS measurements ($\lambda_{exc} = 532 \text{ nm}$) of **BDP-Br** (0.1 mM) and **TBPe** (1 mM) in the anaerobic ACN solution in the presence of 10 mM of 2-acetyl-5-chlorothiophene recorded 140 μs after the laser pulse. (C): Temporal profile of the **TBPe** radical cation monitored at 560 nm. The blue line is the fit function used to estimate the lifetime. (D): Cyclic voltammogram for an ACN solution of **TBPe** (0.1 mM).

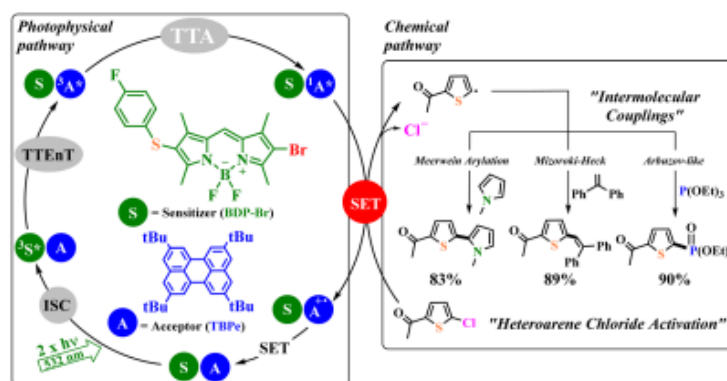


Fig. 7 Mechanism of TTA-UC enabled by the **BDP-Br(SI)/TBPe(A)** pair and its adaptation to photoredox catalysis through a SET-initiated reductive activation of an aryl chloride. Involvement of sequential processes: ISC, TTeT, TTA and SET as key steps. ISC = intersystem crossing; TTeT = triplet-triplet energy transfer; TTA = triplet-triplet annihilation; SET = single-electron transfer.

thermodynamically unfeasible. Same calculations were indeed performed for **BDP-Br** with the question whether this species could act as an activator. Considering the experimental data of **BDP-Br** ($E_{ox} = +1.23$ V vs. SCE, $E(S_1) = 52.1$ kcal mol⁻¹ and $E(T_1) = 38.7$ kcal mol⁻¹, see the ESI† for details), both $\Delta G_{ET}(S_1)$ and $\Delta G_{ET}(T_1)$ were estimated as positive values (+13.8 kcal mol⁻¹ and +27.2 kcal mol⁻¹, respectively), ruling out any ET from the excited **BDP-Br**.

These results allowed us to conclude that the activation of 2-acetyl-5-chlorothiophene was successfully powered using the TTA-UC system through a SET process (Fig. 7). Thus, the conversion of low energy light (2.3 eV) into the higher energy delayed ¹TBPe* (2.8 eV) allowed the one-electron injection, giving rise to the formation of the unstable radical anion of the model compound which rapidly released chloride to afford the corresponding heteroarene radical. This reactive species could be now trapped by adequate nucleophiles to produce complex compounds (Fig. 7). Therefore, we investigated the application of this cascade of processes (TTA-UC + SET + intermolecular coupling) to different important reactions such as the Meerwein arylation or the Mizoroki-Heck reaction in order to functionalize the thiophene ring by C-C coupling and the Arbuzov-like reaction to construct the corresponding thiophene phosphonate.

The photocatalyzed Meerwein arylation is a classic reaction in which aryl diazonium salts were employed as aryl radical precursors.⁵⁹ However, most of these species are not neither commercially available nor stable in the presence of air, being their employment sometimes detrimental. In this context, aryl halides were used as alternative electrophilic reagents in such reactions. Recently, a TTA-UC system based on the diiodo-BOPHY-like derivative as the sensitizer and 9,10-diphenylanthracene as the annihilator photocatalyzed the coupling reaction between our model compound (2-acetyl-5-chlorothiophene)

and *N*-methylpyrrole, yielding 62% of the final biaryl product.⁶⁰ The instability of the sensitizer under the irradiation conditions ($\lambda_{exc} = 450$ nm) could be an important factor for the incomplete conversion of the starting material or the lack of more product formation. Thus, we focused our attention on the same reaction utilizing **BDP-Br/TBPe** as the TTA-UC photocatalytic system. Optimal conditions (see Table S2 for the optimization of the model reaction in the ESI†) involved catalytic amounts of **BDP-Br** (2% mol) and **TBPe** (10% mol), with pulsed laser irradiation in the green region at 532 nm in ACN/DMA (4/1 v/v) solution for 4 hours under anaerobic conditions. The result was markedly improved to that previously obtained with an 83% yield of the final product. It is worth mentioning that the ACN/DMA mixture as a solvent was found to be ideal not only for enhancing the selectivity of the process but also for favoring the complete dissolution of **TBPe**.

At the same shape, TTA-UC technology was very recently applied to the photocatalyzed Mizoroki-Heck reaction to obtain substituted triarylethylenes using aryl halides (especially bromides) as aryl radical precursors.⁶¹ With the optimizing conditions stated above, our model compound was subjected to green-light photolysis ($\lambda_{exc} = 532$ nm) in the presence of diphenylethylene as the trapping agent and catalytic amounts of the **BDP-Br/TBPe** system (for detailed information on the reaction conditions, see the ESI†). Full conversion of the starting material was observed after 4 hours of irradiation and an excellent 89% yield of the final product was obtained. This finding notably improved the previous example (*i.e.*, 49%)⁶¹ despite the lower-energy light input and the shortened irradiation time, confirming the efficiency of the photocatalytic activity of the TTA-UC couple.

Biphotonic-based methods for the C-P bond formation of (hetero)aryl halides with triallyl phosphite *via* the visible-light-induced photo-Arbuzov reaction have been barely explored.^{58,62}

In particular, these studies followed a consecutive photoinduced electron transfer (ConPET) mechanism using organic dyes as photocatalysts together with a sacrificial agent as the base. As far as we are aware, the photo-Arbuzov reaction catalyzed using a TTA-UC system has not been attempted yet and we were interested whether this protocol could be a powerful strategy to forge new C(sp²)-P bonds under mild conditions. The phosphorylation of the model compound, 2-acetyl-5-chlorothiophene, was thus carried out in the presence of **BDP-Br/TBPe** as the TTA-UC photocatalytic system under the optimal conditions (for detailed information on the reaction conditions, see the ESI†). Interestingly, the targeted product was obtained with an excellent 90% yield, which was comparable to the previously reported value (91%)⁵⁸ in spite of the absence of sacrificial agents.

Conclusions

In summary, we have developed a purely organic upconversion system that efficiently catalyzes challenging reductions under green-light excitation conditions. Our tailor-made BODIPY sensitizer shows efficient triplet formation and energy transfer to the selected annihilator, while possessing outstanding photostability properties compared to the most famous photoactive metal complex as the reference. The excited annihilator singlet obtained *via* upconversion is a strong photoreductant providing about 2 V of reductive power. Given the low price and durability of green light sources such as frequency-doubled Nd:YAG lasers (which are also the key components of most commercial laser pointers) and green diode-based lamps compared to blue lasers and diodes, our approach should be within reach for most photochemical laboratories to activate substrates in a selective fashion under metal-free conditions.

Author contributions

All authors discussed the results and reviewed the manuscript.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

Acknowledgements

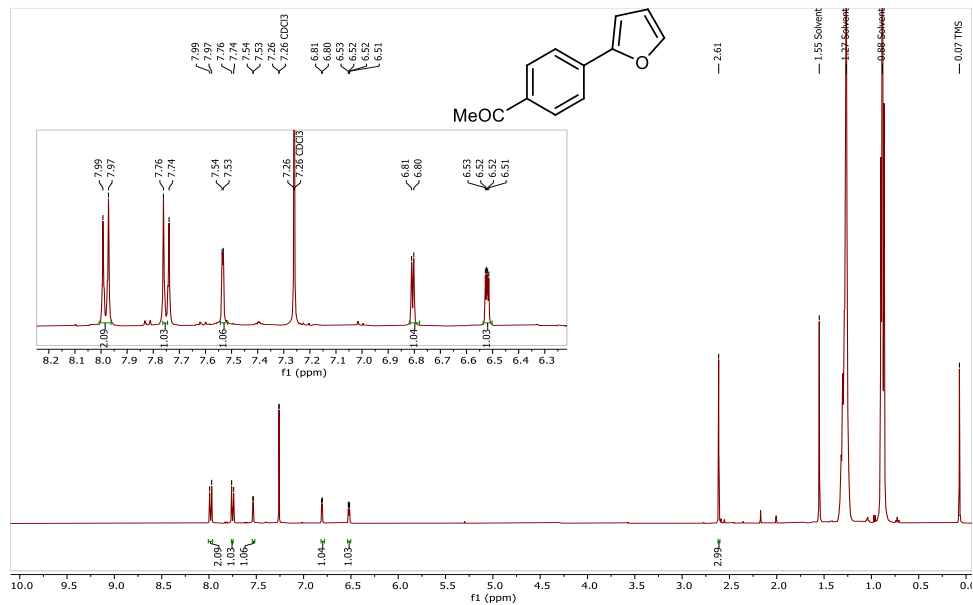
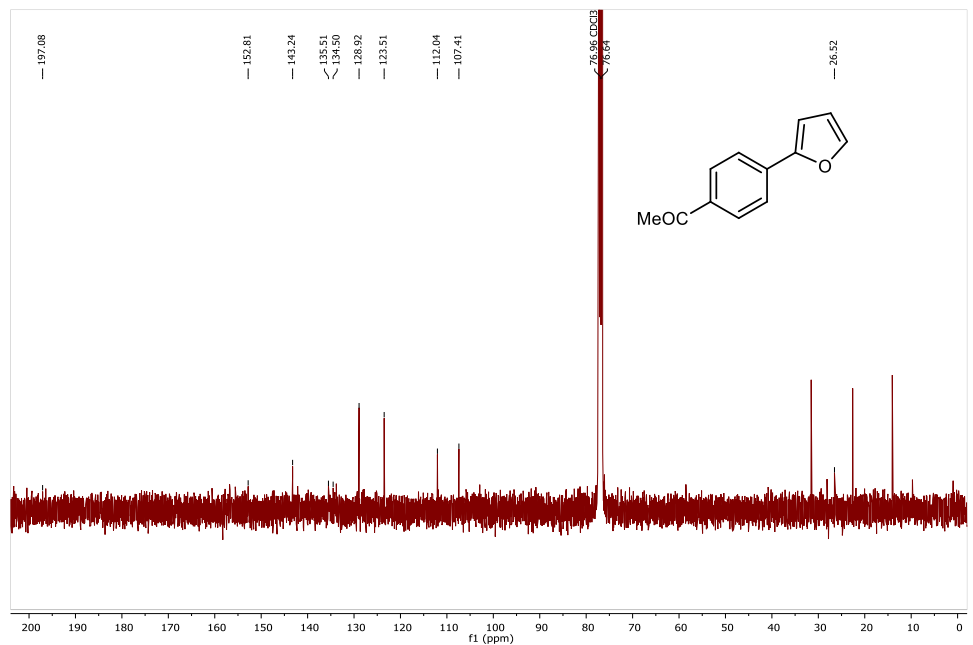
We thank the Generalitat Valenciana (project CIDEAGENT/2018/044), the Spanish Government (project PID2019-105391GB-C22 funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033), the German Federal Environmental Foundation (DBU, PhD fellowship to T. J. B. Z., grant number 20022/028) and the German Research Foundation (DFG, grant number KE 2313/3-1) for financial support. We also thank Prof. Julia Pérez-Prieto for spectroscopic facilities.

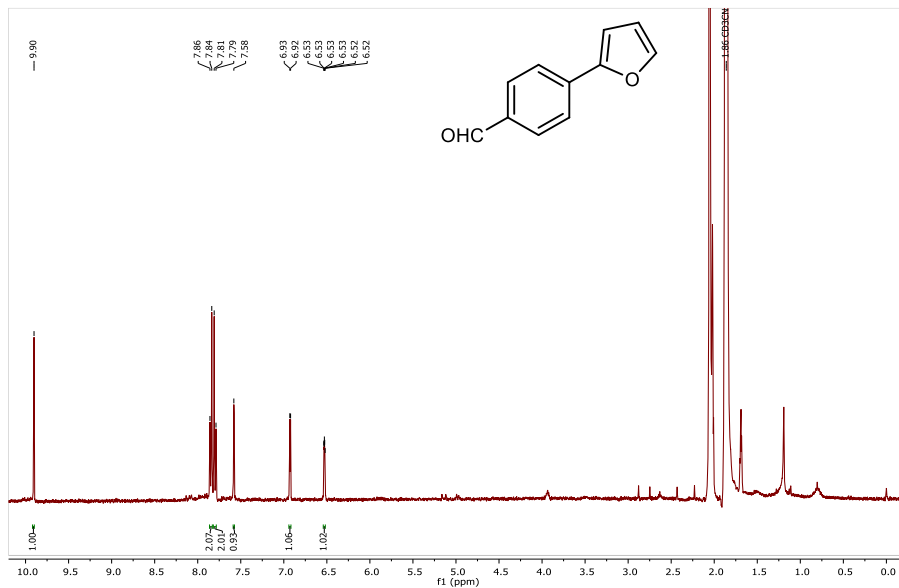
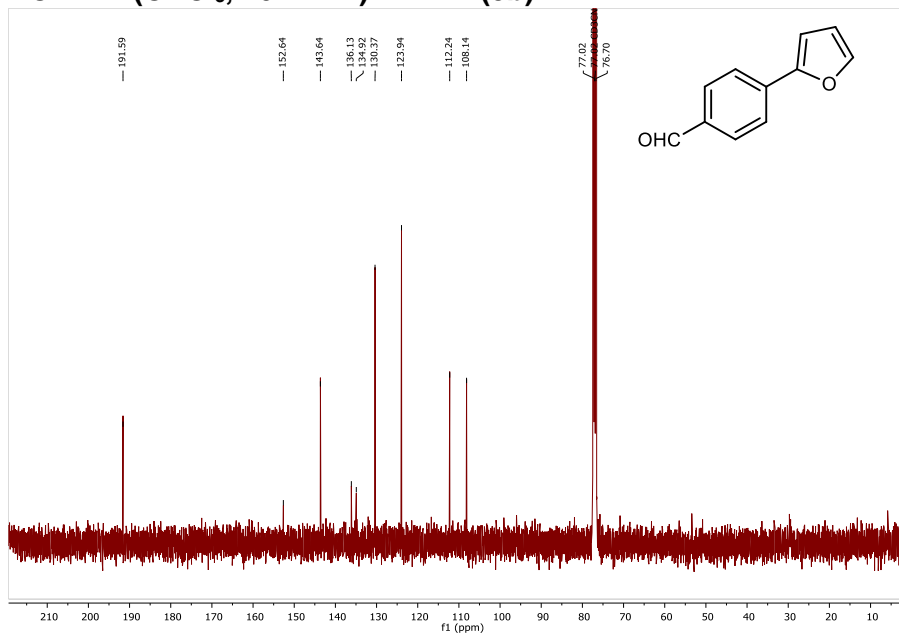
References

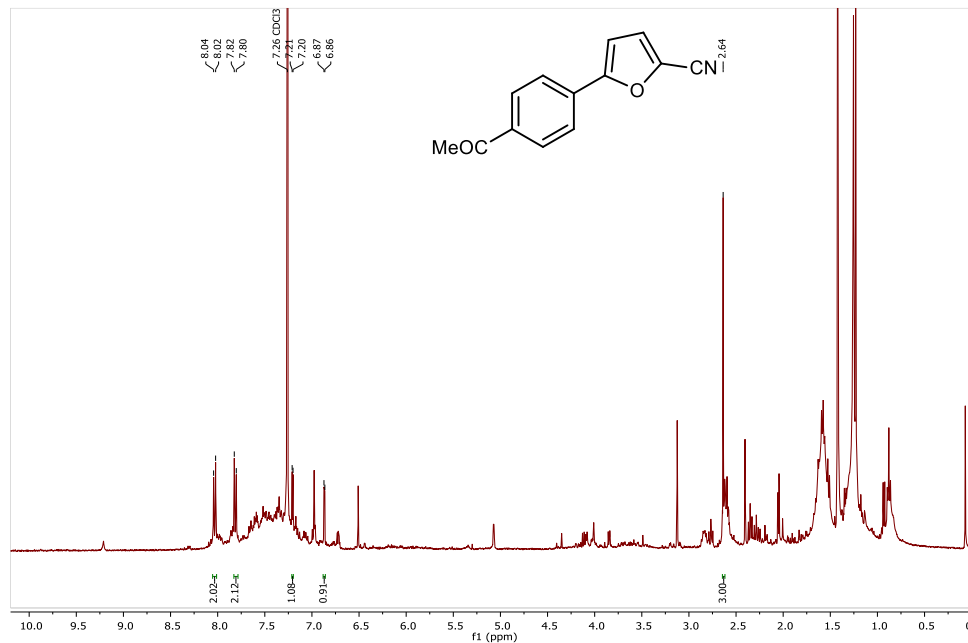
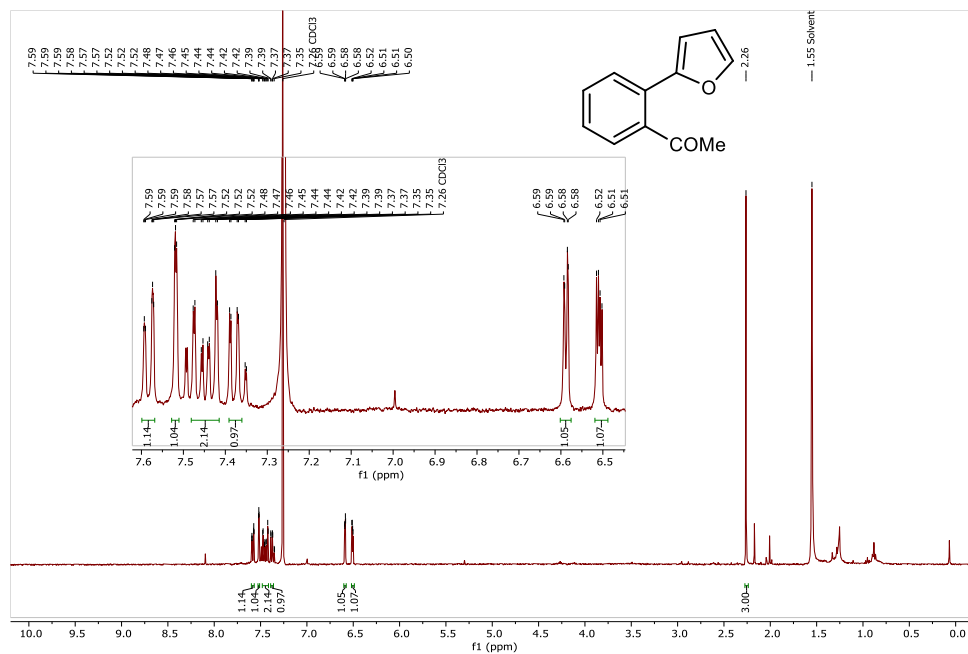
- 1 A. L. Hagstrom, H.-L. Lee, M.-S. Lee, H.-S. Choe, J. Jung, B.-G. Park, W.-S. Han, J.-S. Ko, J.-H. Kim and J. H. Kim, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, **10**, 8985–8992.
- 2 M. Barawi, F. Fresno, R. Pérez-Ruiz and V. A. de la Peña O'Shea, *ACS Appl. Energy Mater.*, 2019, **2**, 207–211.
- 3 V. Gray, D. Dzebo, M. Abrahamsson, B. Albinsson and K. Moth-Poulsen, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 10345–10352.
- 4 T. F. Schulze and T. W. Schmidt, *Energy Environ. Sci.*, 2015, **8**, 103–125.
- 5 L. Frazer, J. K. Gallaher and T. W. Schmidt, *ACS Energy Lett.*, 2017, **2**, 1346–1354.
- 6 T. Dilbeck and K. Hanson, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2018, **9**, 5810–5821.
- 7 Y. Zhou, C. Ruchlin, A. J. Robb and K. Hanson, *ACS Energy Lett.*, 2019, **4**, 1458–1463.
- 8 H.-L. Lee, J. H. Park, H.-S. Choe, M.-S. Lee, J.-M. Park, N. Harada, Y. Sasaki, N. Yanai, N. Kimizuka, J. Zhu, S. H. Bhang and J.-H. Kim, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2019, **11**, 26571–26580.
- 9 Q. Liu, M. Xu, T. Yang, B. Tian, X. Zhang and F. Li, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, **10**, 9883–9888.
- 10 S. H. C. Askes, M. S. Meijer, T. Bouwens, I. Landman and S. Bonnet, *Molecules*, 2016, **21**, 1460.
- 11 Q. Liu, T. Yang, W. Feng and F. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 5390–5397.
- 12 C. Wohnhaas, A. Turshatov, V. Mailänder, S. Lorenz, S. Balushev, T. Miteva and K. Landfester, *Macromol. Biosci.*, 2011, **11**, 772–778.
- 13 R. Pérez-Ruiz, *Top. Curr. Chem.*, 2022, **380**(23), 1–12.
- 14 F. Glaser, C. Kerzig and O. S. Wenger, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2020, **59**, 10266–10284.
- 15 B. D. Ravetz, A. B. Pun, E. M. Churchill, D. N. Congreve, T. Rovis and L. M. Campos, *Nature*, 2019, **565**, 343–346.
- 16 S. Wen, J. Zhou, P. J. Schuck, Y. D. Suh, T. W. Schmidt and D. Jin, *Nat. Photonics*, 2019, **13**, 828–838.
- 17 M. Wu, T.-A. Lin, J. O. Tjepelt, V. Bulović and M. A. Baldo, *Nano Lett.*, 2021, **21**, 1011–1016.
- 18 E. Radiunas, S. Raišys, S. Juršėnas, A. Jozelitinaitė, T. Javorskis, U. Šinkevičienė, E. Orentas and K. Kazlauskas, *J. Mater. Chem. C*, 2020, **8**, 5525–5534.
- 19 J. Zhou, Q. Liu, W. Feng, Y. Sun and F. Li, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 395–465.
- 20 J. Zhao, W. Wu, J. Sun and S. Guo, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 5323–5351.
- 21 Y. Y. Cheng, T. Khoury, R. G. C. R. Clady, M. J. Y. Tayebjee, N. J. Ekins-Daukes, M. J. Crossley and T. W. Schmidt, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2010, **12**, 66–71.
- 22 S. Hoseinkhani, R. Tubino, F. Meinardi and A. Monguzzi, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2015, **17**, 4020–4024.
- 23 D. Dzebo, K. Moth-Poulsen and B. Albinsson, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2017, **16**, 1327–1334.
- 24 R. Weiss, Z. A. VanOrman, C. M. Sullivan and L. Nienhaus, *ACS Mater. Au*, 2022, **2**, 641–654.

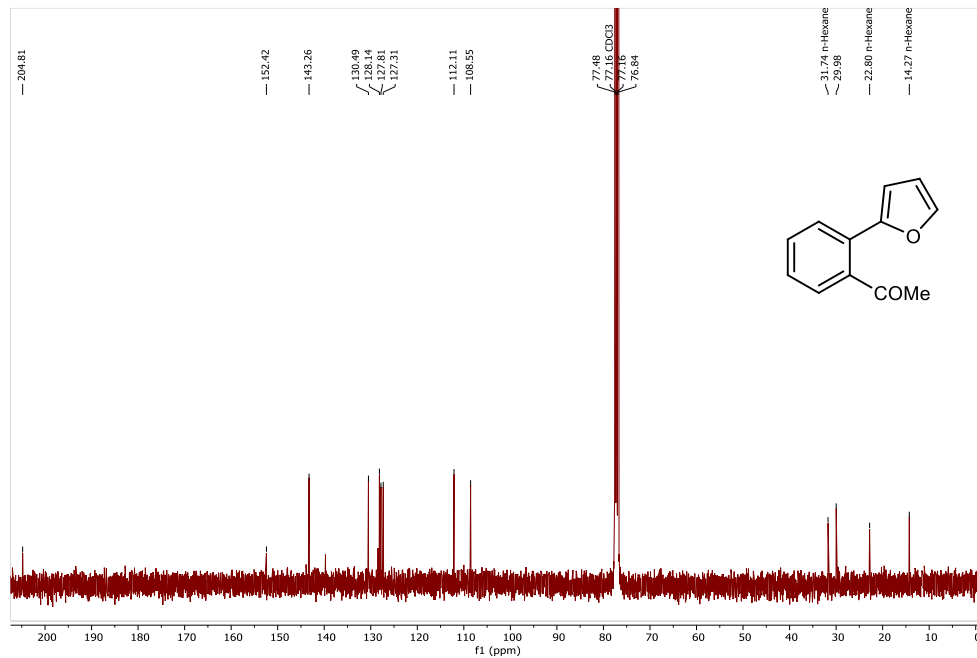
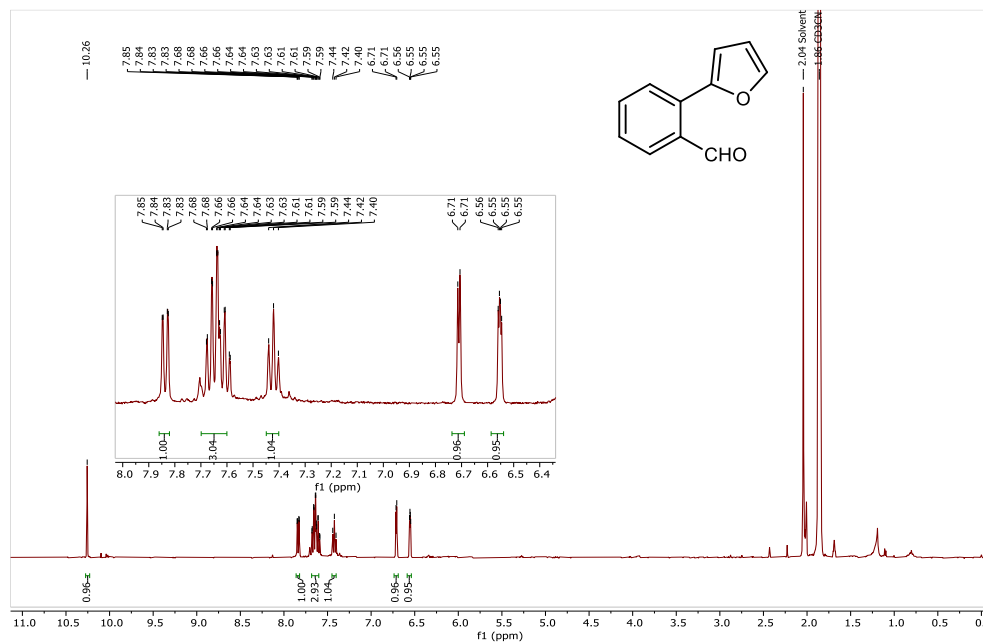
- 25 Z. A. VanOrman, C. R. Conti, G. F. Strouse and L. Nienhaus, *Chem. Mater.*, 2021, **33**, 452–458.
- 26 Z. A. VanOrman, H. K. Drozdick, S. Wieghold and L. Nienhaus, *J. Mater. Chem. C*, 2021, **9**, 2685–2694.
- 27 N. Kiseleva, P. Nazari, C. Dee, D. Busko, B. S. Richards, M. Seitz, I. A. Howard and A. Turshatov, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2020, **11**, 2477–2481.
- 28 M. Yang, S. Sheykhi, Y. Zhang, C. Millsman and F. N. Castellano, *Chem. Sci.*, 2021, **12**, 9069–9077.
- 29 C. Wang, F. Reichenauer, W. R. Kitzmann, C. Kerzig, K. Heinze and U. Resch-Genger, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2022, **61**, e202202238(3 of 8).
- 30 W. Chen, F. Song, S. Tang, G. Hong, Y. Wu and X. Peng, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 4375–4378.
- 31 Y. Hou, J. Liu, N. Zhang and J. Zhao, *J. Phys. Chem. A*, 2020, **124**, 9360–9374.
- 32 P. Yuster and S. I. Weissman, *J. Chem. Phys.*, 1949, **17**, 1182.
- 33 T. Yogo, Y. Urano, Y. Ishitsuka, F. Maniwa and T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 12162–12163.
- 34 X. Xiao, W. Tian, M. Imran, H. Cao and J. Zhao, *Chem. Soc. Rev.*, 2021, **50**, 9686–9714.
- 35 J. M. Lee, J.-M. Park, J. Ho Yoon, J.-H. Kim and J. P. Kim, *ChemPhotoChem*, 2023, e202200326.
- 36 K. Chen, Y. Dong, X. Zhao, M. Imran, G. Tang, J. Zhao and Q. Liu, *Front. Chem.*, 2019, **7**, 821.
- 37 N. A. Bumagina, E. V. Antina, A. A. Ksenofontov, L. A. Antina, A. A. Kalyagin and M. B. Berezin, *Coord. Chem. Rev.*, 2022, **469**, 214684.
- 38 D. Alves, R. G. Lara, M. E. Conreira, C. S. Radatz, L. F. B. Duarte and G. Perin, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**(26), 3364–3368.
- 39 E. V. Antina, M. B. Berezin, N. A. Dudina, S. L. Burkova and A. Y. Nikonovab, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 2014, **59**(10), 1427–1434.
- 40 E. Palao, T. Slanina and P. Klán, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 11951–11954.
- 41 K. N. Solov'ev and E. A. Borisevich, *Phys.-Usp.*, 2005, **48**, 231–253.
- 42 X.-F. Zhang, X. Yang, K. Niu and H. Geng, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2014, **285**, 16–20.
- 43 J. B. Bilger, C. Kerzig, C. B. Larsen and O. S. Wenger, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 1651–1663.
- 44 M.-S. Bertrams and C. Kerzig, *Chem. Commun.*, 2021, **57**, 6752–6755.
- 45 P. Müller and K. Brettel, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2012, **11**, 632–636.
- 46 C. Ye, V. Gray, K. Kushwaha, S. K. Singh, P. Erhart and K. Börjesson, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2020, **22**, 1715–1720.
- 47 A. Schmitt, B. Hinkeldey, M. Wild and G. Jung, *J. Fluoresc.*, 2009, **19**, 755–758.
- 48 C. Wang, M. Sun, H. Wang and G. Zhao, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2023, **14**, 164–169.
- 49 C. Wang, L. Ma, S. Wang and G. Zhao, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2021, **12**, 12129–12134.
- 50 C. Wang, Y. Liu, X. Feng, C. Zhou, Y. Liu, X. Yu and G. Zhao, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **59**, 11642–11646.
- 51 Y. Murakami and K. Kamada, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2021, **23**, 18268–18282.
- 52 K. Suzuki, A. Kobayashi, S. Kaneko, K. Takehira, T. Yoshihara, H. Ishida, Y. Shiina, S. Oishi and S. Tobita, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2009, **11**, 9850–9860.
- 53 B. Pfund, D. M. Steffen, M. R. Schreiber, M.-S. Bertrams, C. Ye, K. Börjesson, O. S. Wenger and C. Kerzig, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 10468–10476.
- 54 C. Kerzig, X. Guo and O. S. Wenger, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 2122–2127.
- 55 I. Ghosh, T. Ghosh, J. I. Bardagi and B. König, *Science*, 2014, **346**, 725–728.
- 56 C. A. Steren, H. van Willigen, L. Biczok, N. Gupta and H. Linschitz, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 8920–8926.
- 57 ΔG_{ET}^{\ddagger} (kcal mol⁻¹) = 23.06 × (E_{ox} - E_{red}) - E*(S₁ or T₁): A. Weller, *Z. Phys. Chem.*, 1982, **133**, 93–98.
- 58 J. C. Herrera-Luna, D. Díaz Díaz, M. C. Jiménez and R. Pérez-Ruiz, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2021, **13**, 48784–48794.
- 59 D. Prasad Hari and B. König, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 4734–4743.
- 60 C. G. López-Calixto, M. Liras, V. A. de la Peña O'Shea and R. Pérez-Ruiz, *Appl. Catal., B*, 2018, **237**, 18–23.
- 61 F. Garnes-Portolés, R. Greco, J. Oliver-Meseguer, J. Castellanos-Soriano, M. C. Jiménez, M. López-Haro, J. C. Hernández-Garrido, M. Boronat, R. Pérez-Ruiz and A. Leyva-Pérez, *Nat. Catal.*, 2021, **4**, 293–303.
- 62 R. S. Shaikh, S. J. S. Düsel and B. König, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 8410–8414.

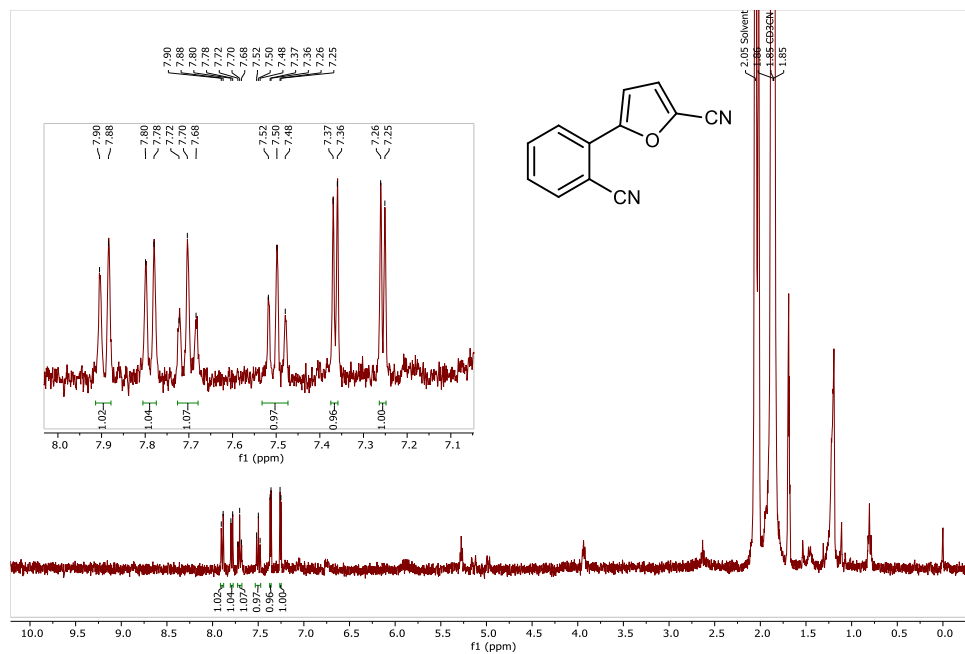
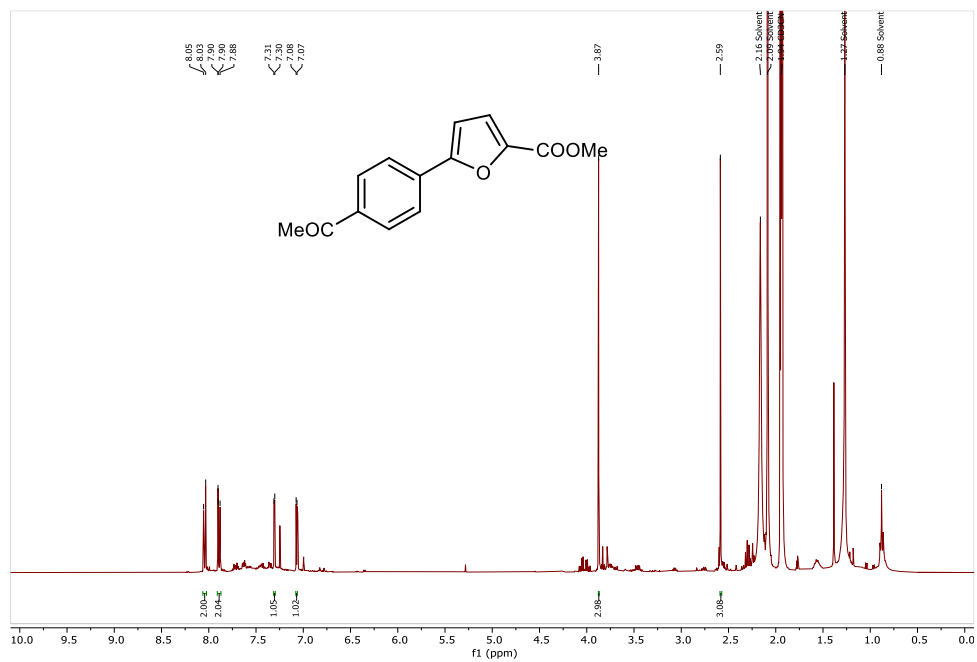
ANEXO II.
Espectros de RMN

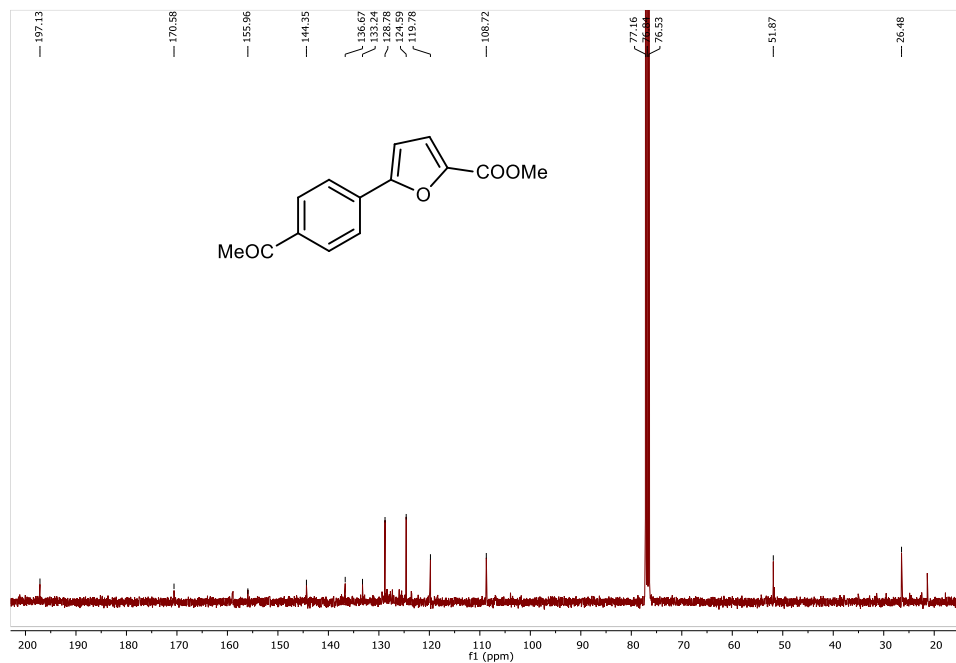
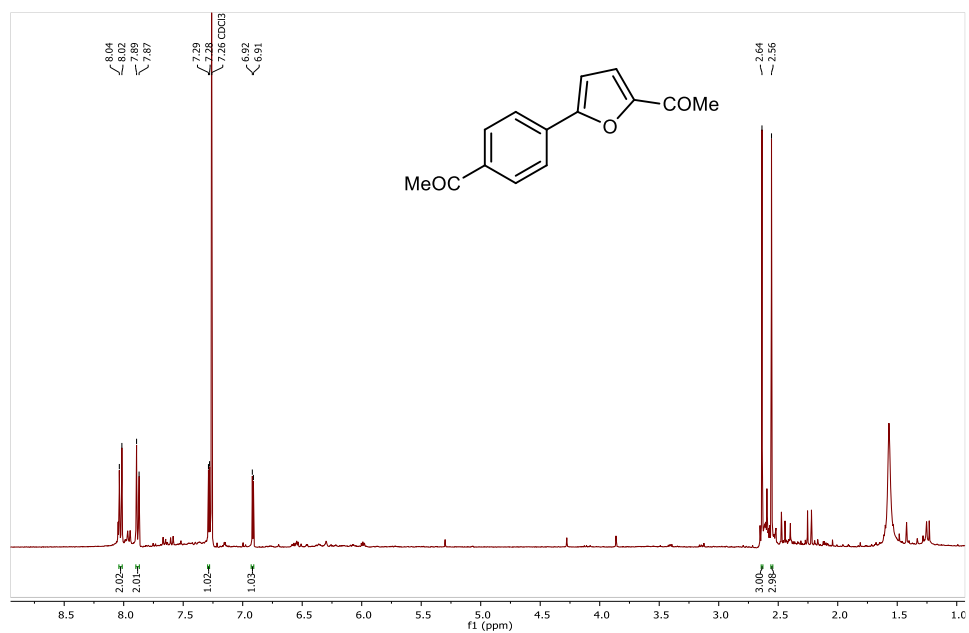
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) (3a)**¹³C RMN (CDCl₃, 101 MHz) (3a)**

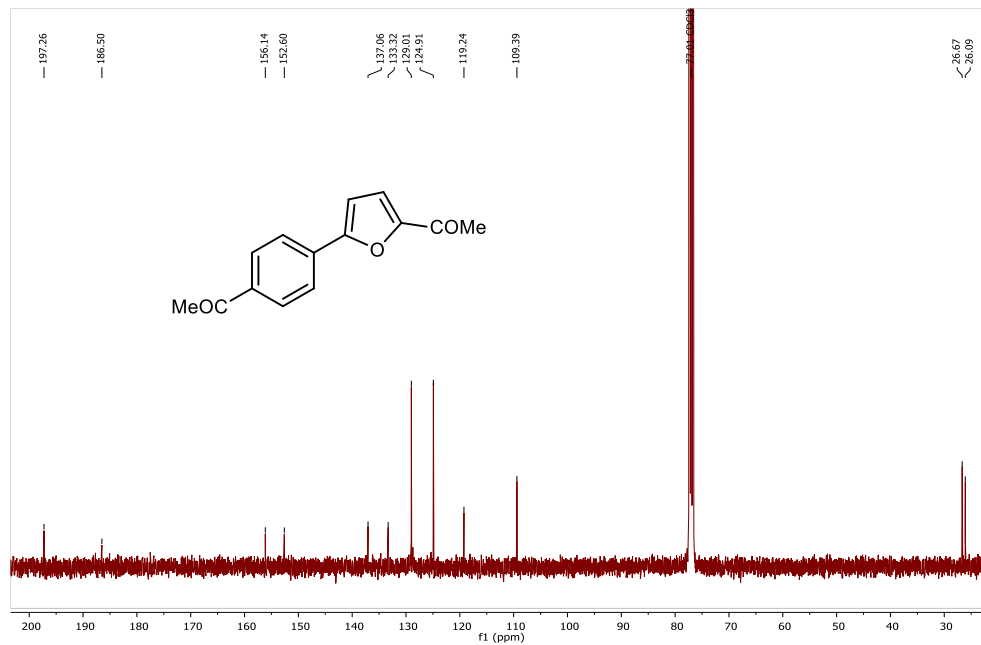
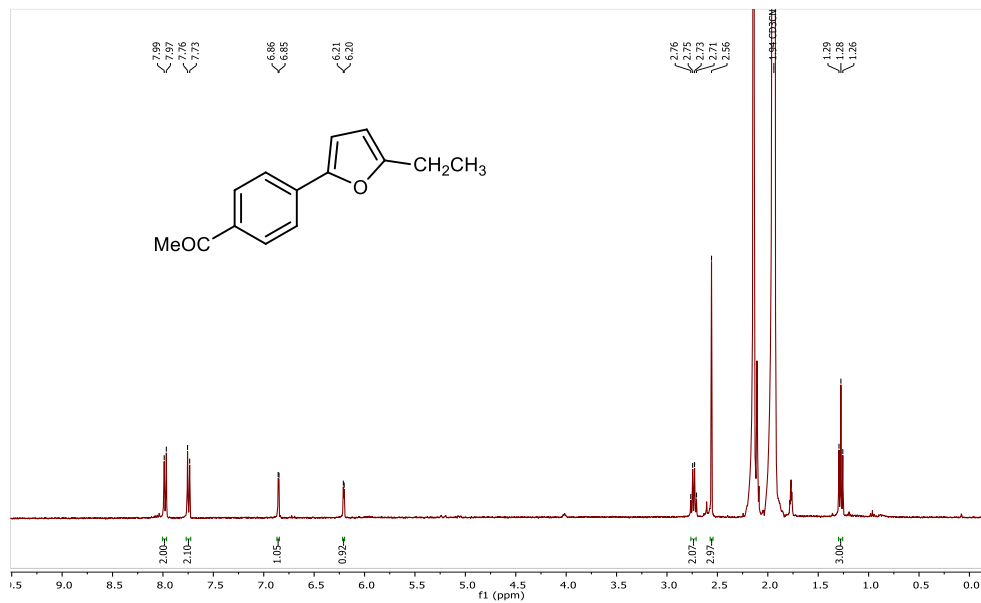
^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (3b) **^{13}C RMN (CDCl_3 , 101 MHz) (3b)**

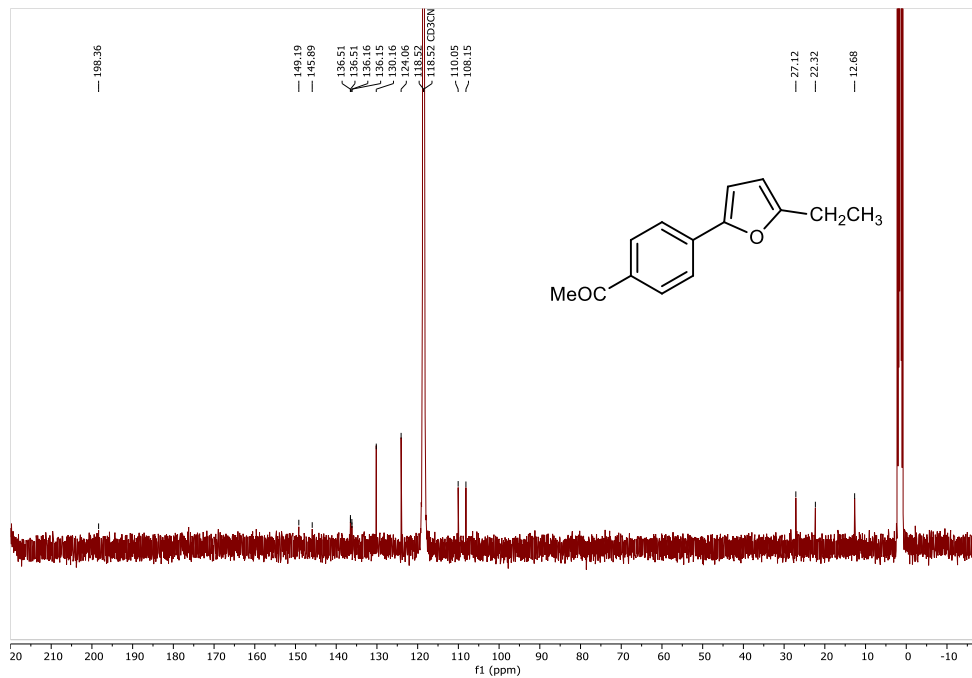
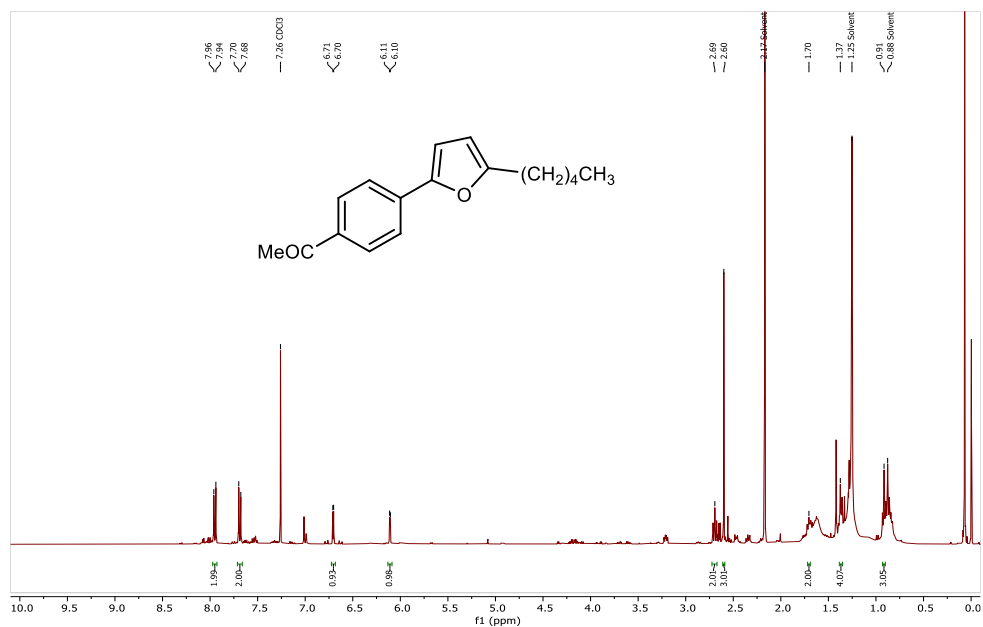
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) (3c)**¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) (3d)**

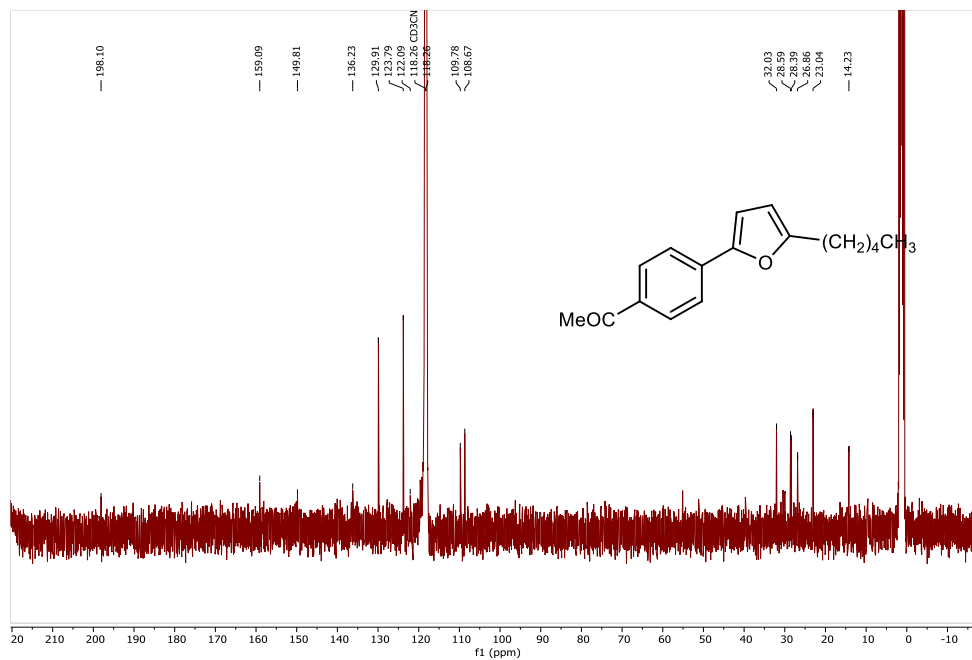
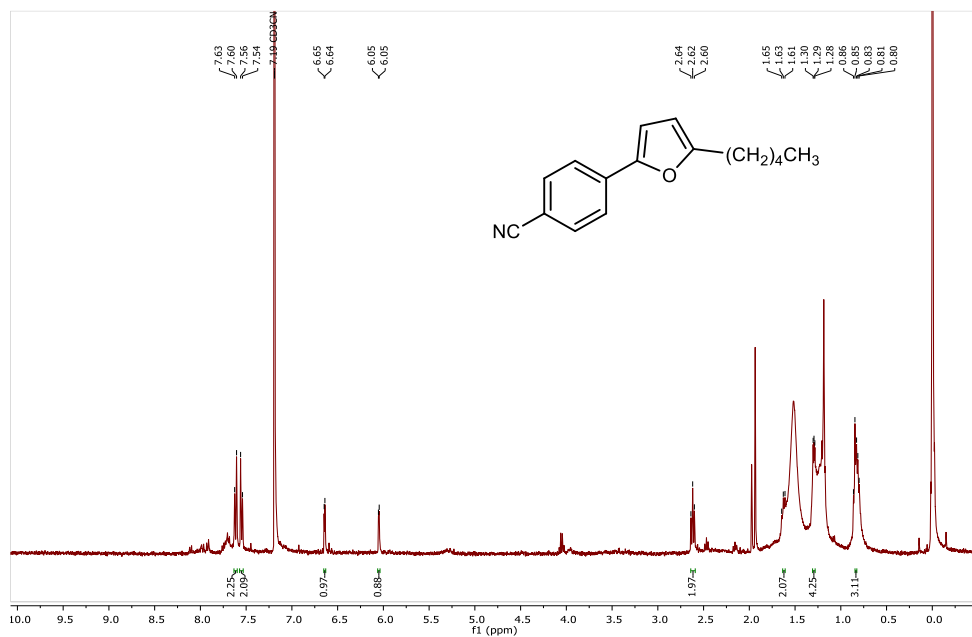
^{13}C RMN (CDCl₃, 101 MHz) (3d) **^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz) (3e)**

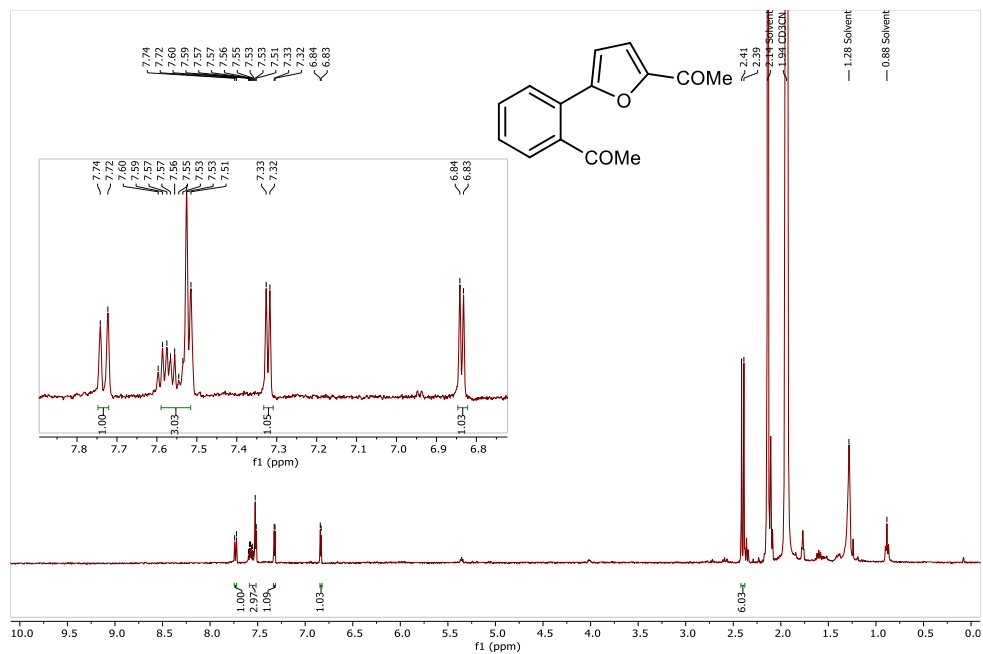
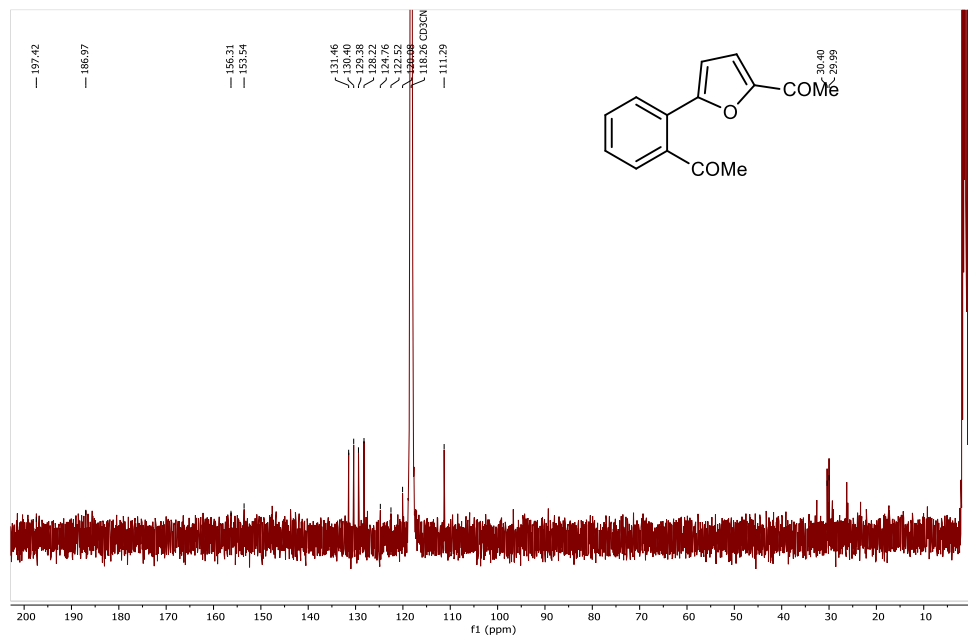
¹H RMN (CD₃CN, 400 MHz) (3g)**¹H RMN (CD₃CN, 400 MHz) (3h)**

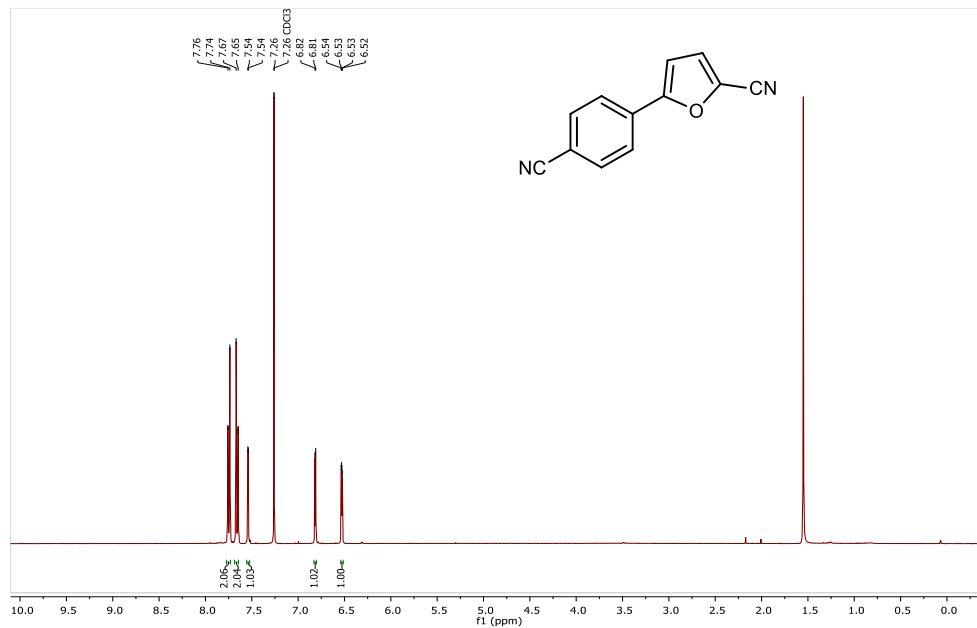
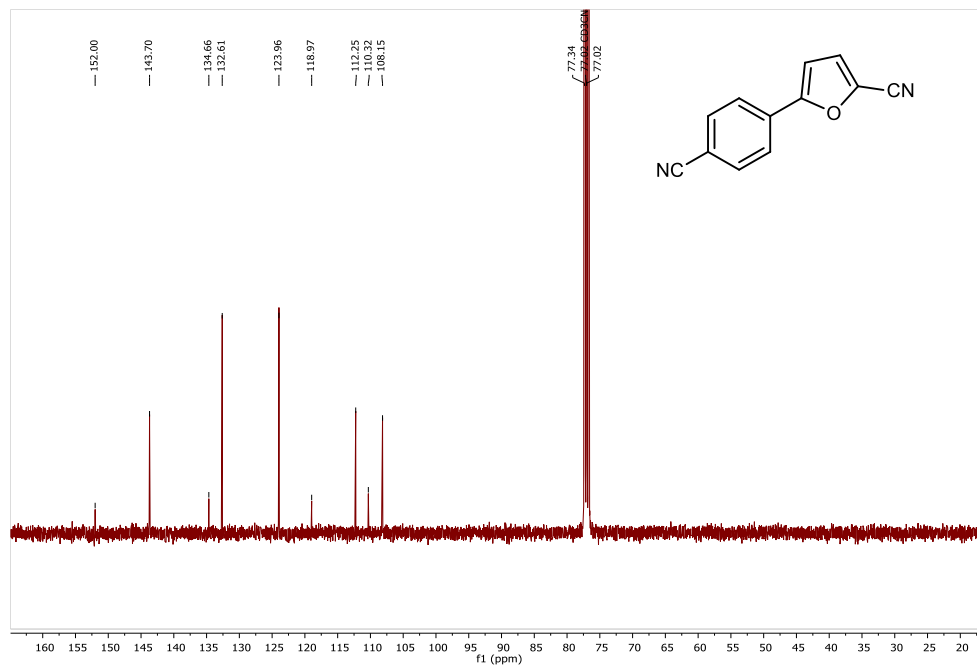
^{13}C RMN (CDCl₃, 101 MHz) (3h) **^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz) (3i)**

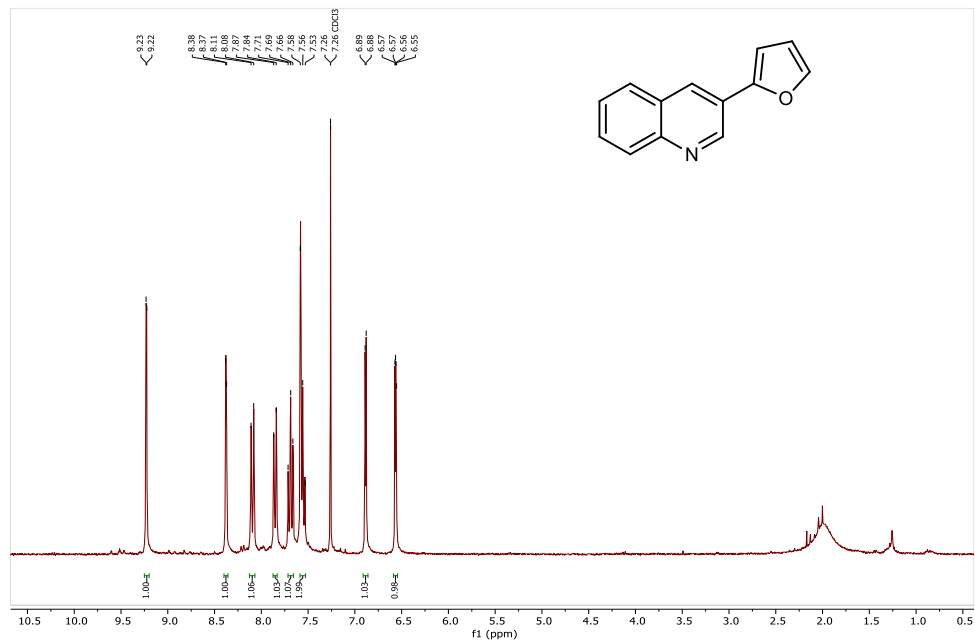
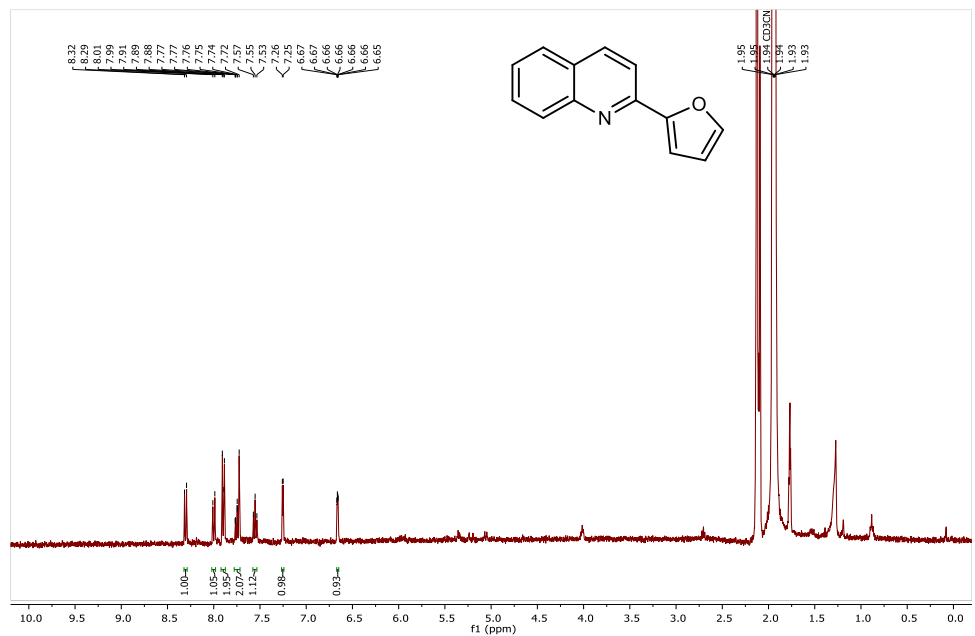
^{13}C RMN (CDCl_3 , 101 MHz) (3i) **^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (3j)**

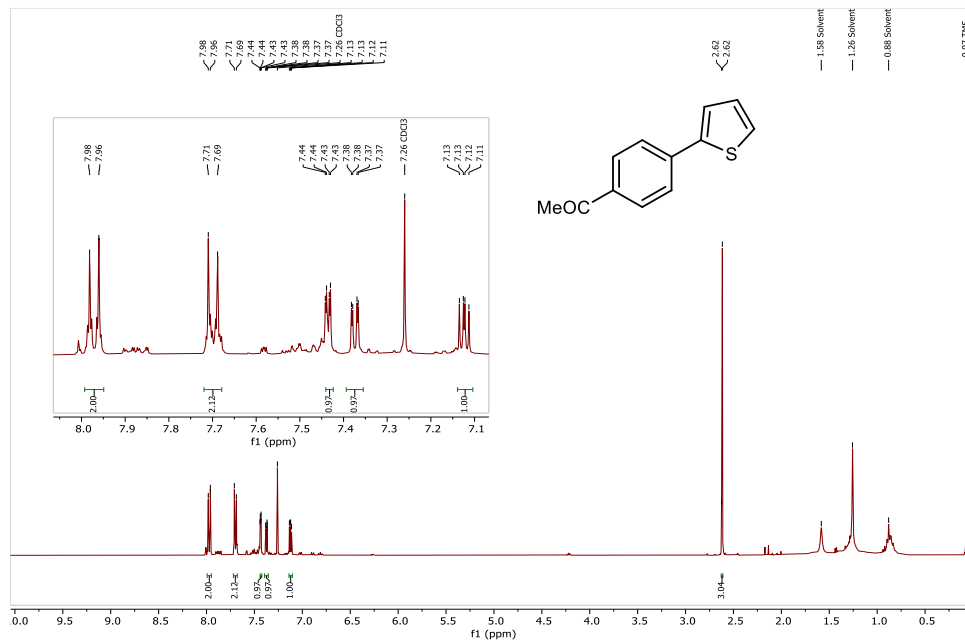
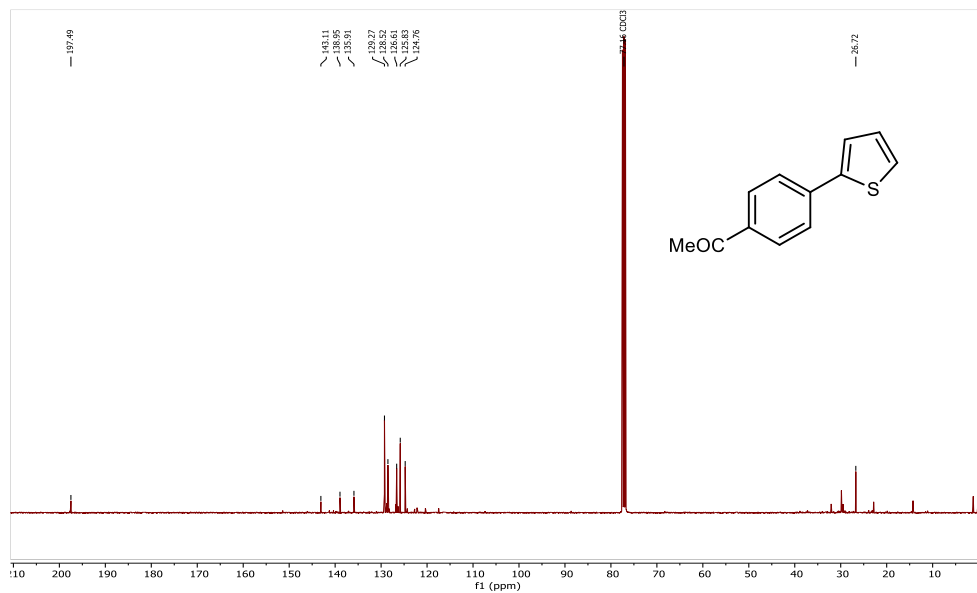
^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz) (3j) **^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (3k)**

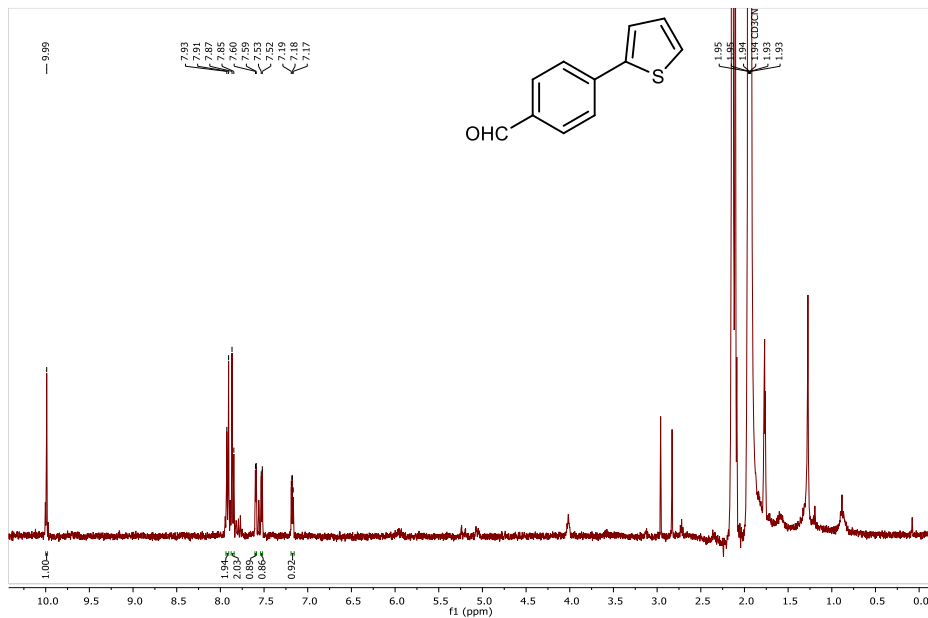
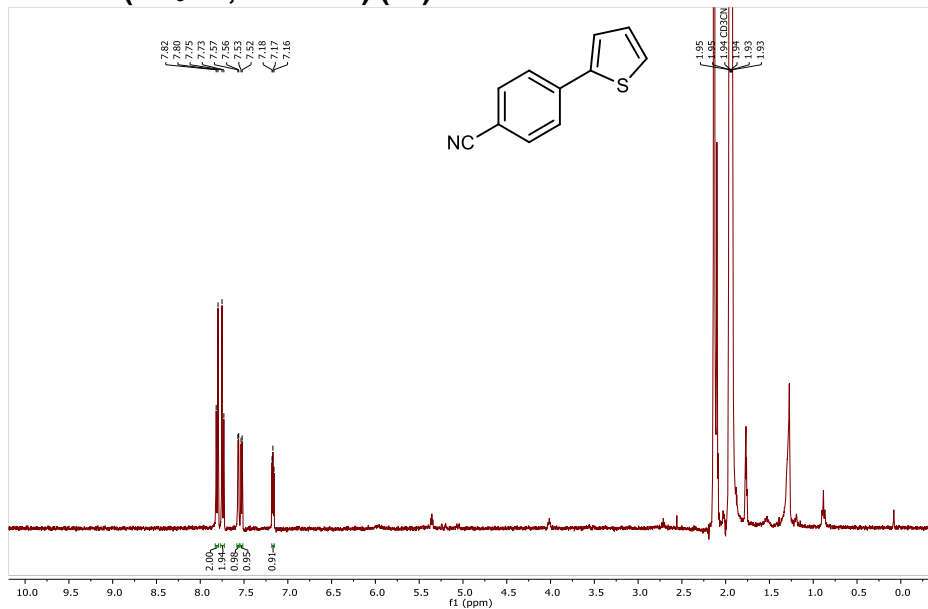
^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz) (3k) **^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) (3l)**

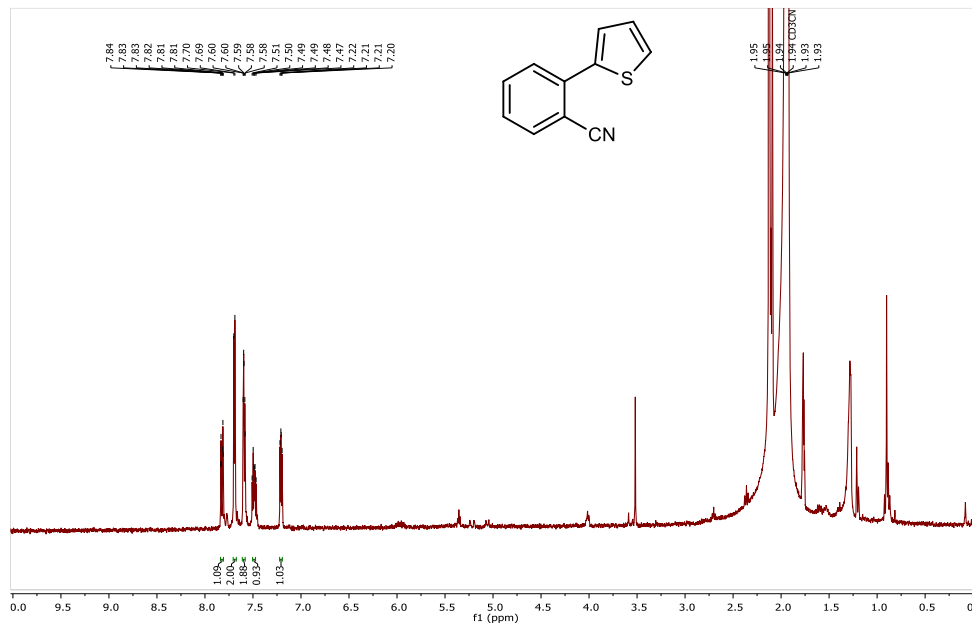
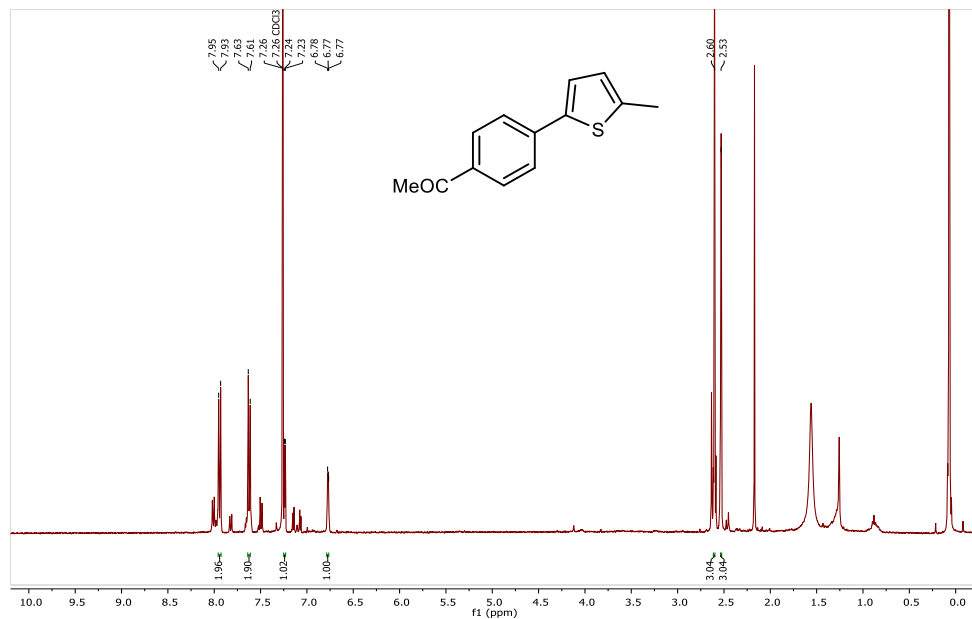
^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (3m) **^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz) (3m)**

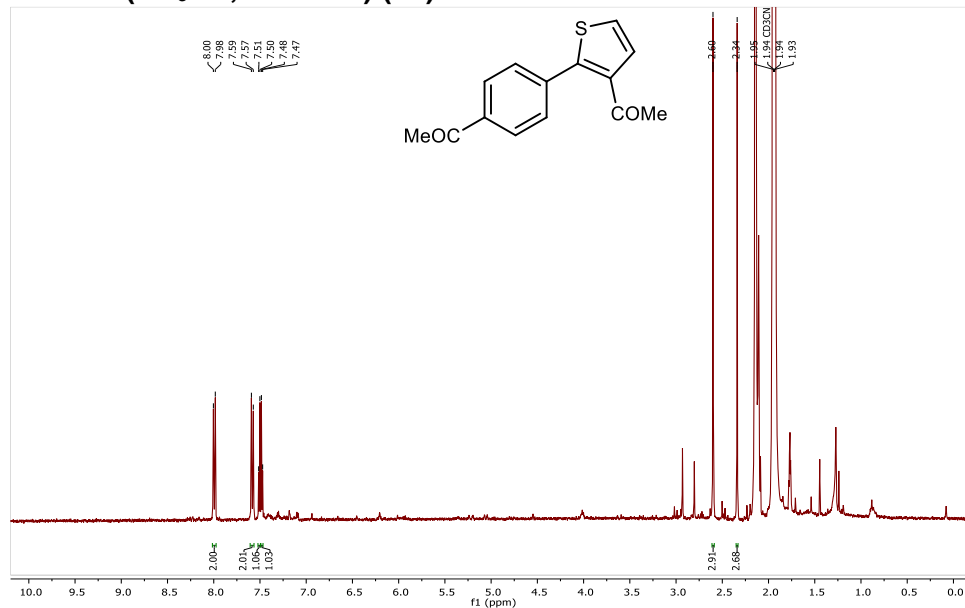
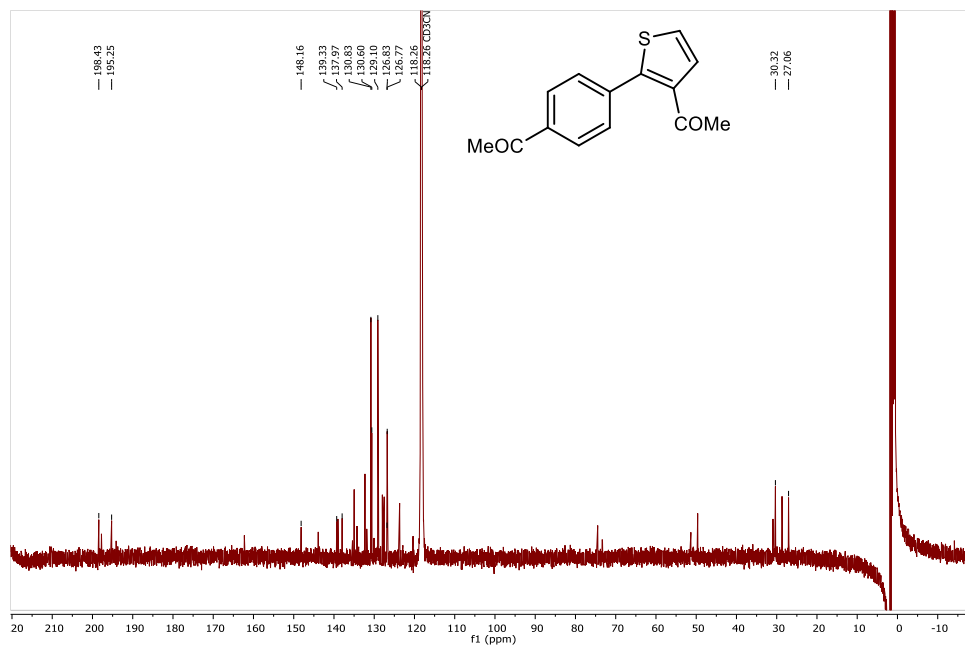
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) (3n) **^{13}C RMN (CDCl_3 , 101 MHz) (3n)**

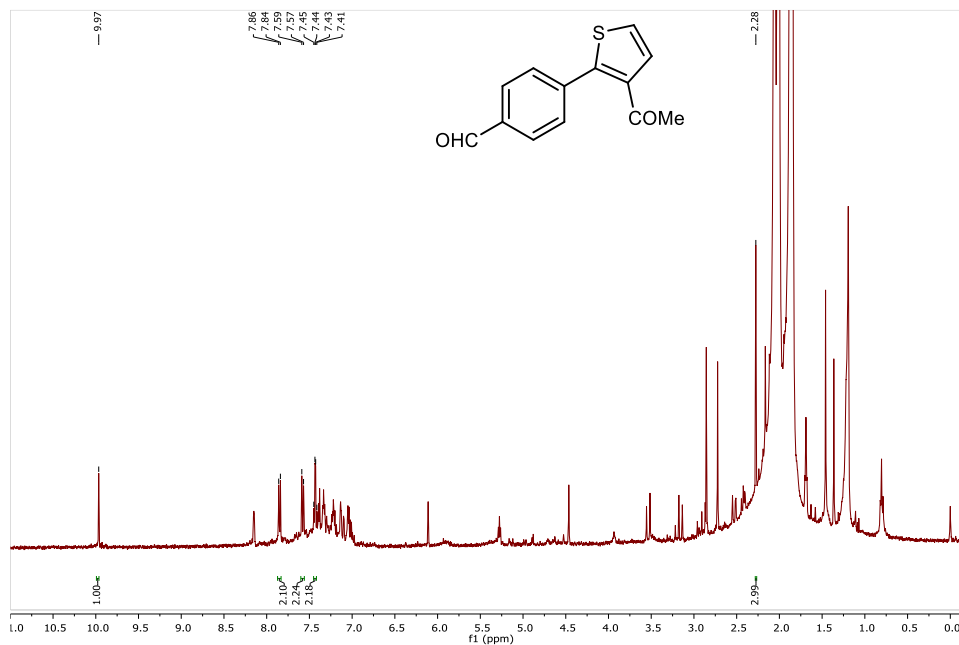
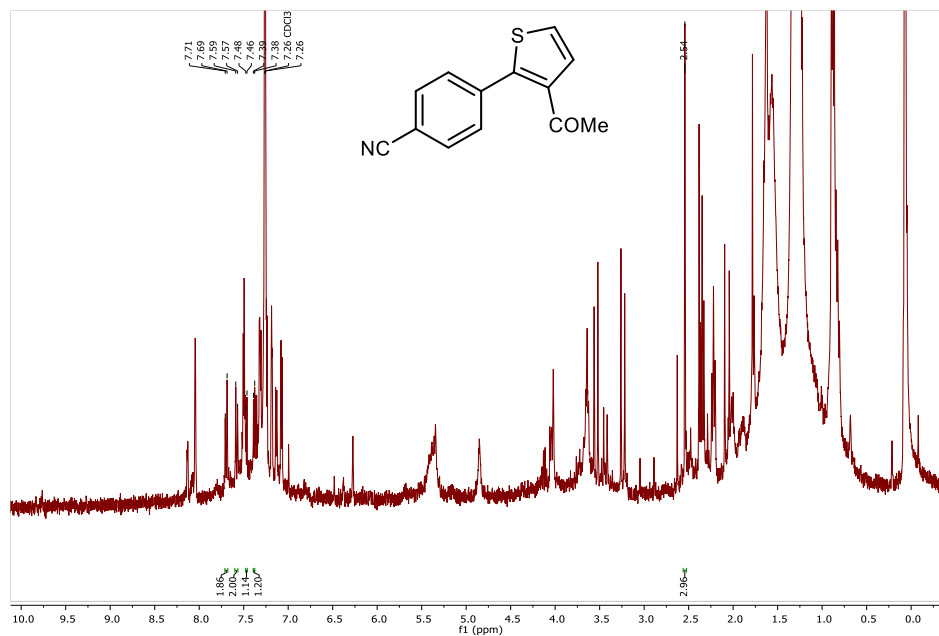
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) (3o) **^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (3p)**

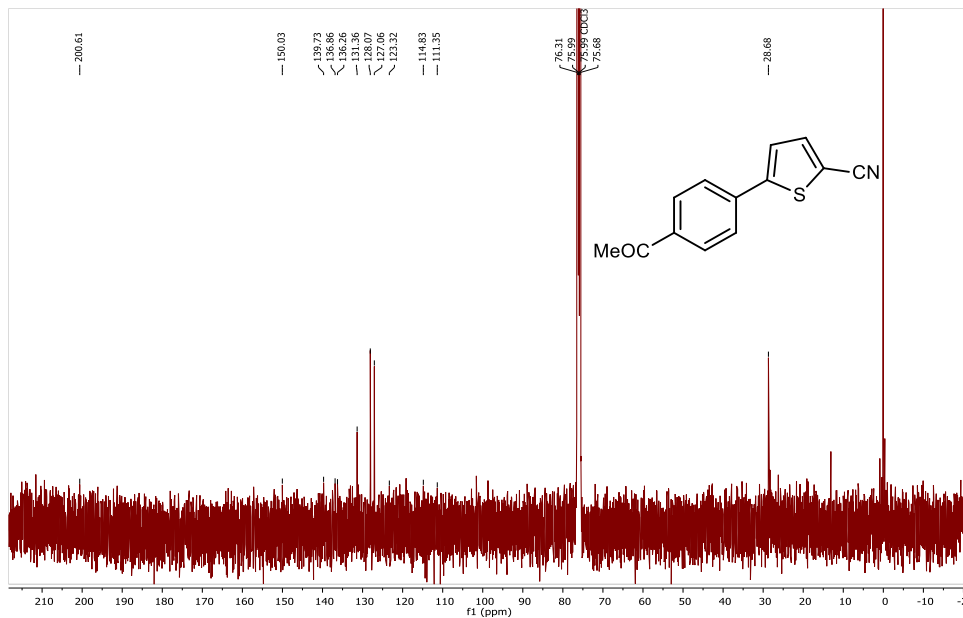
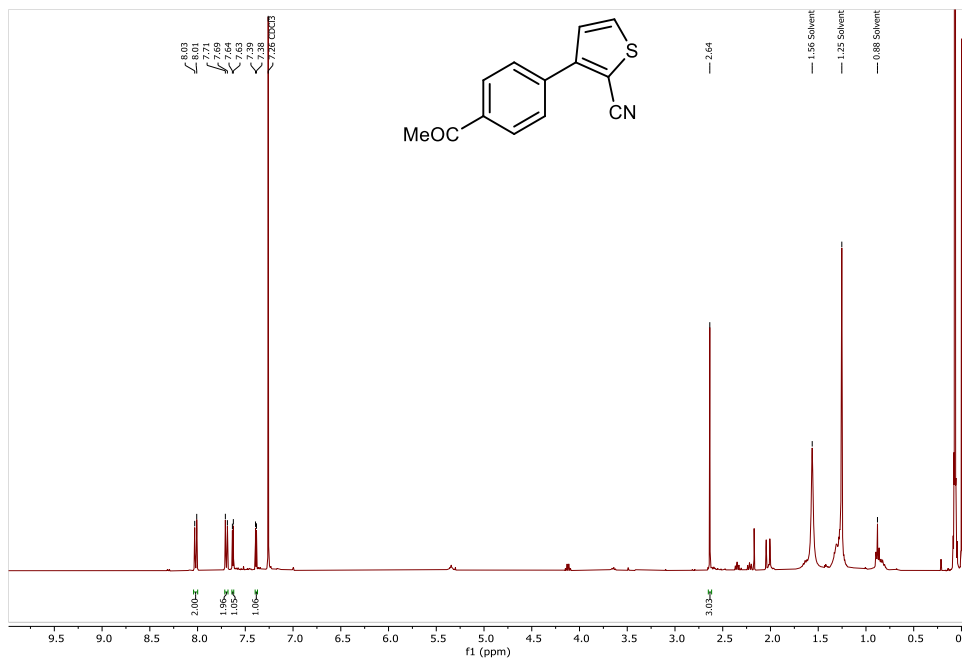
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) (5a) **^{13}C RMN (CDCl_3 , 101 MHz) (5a)**

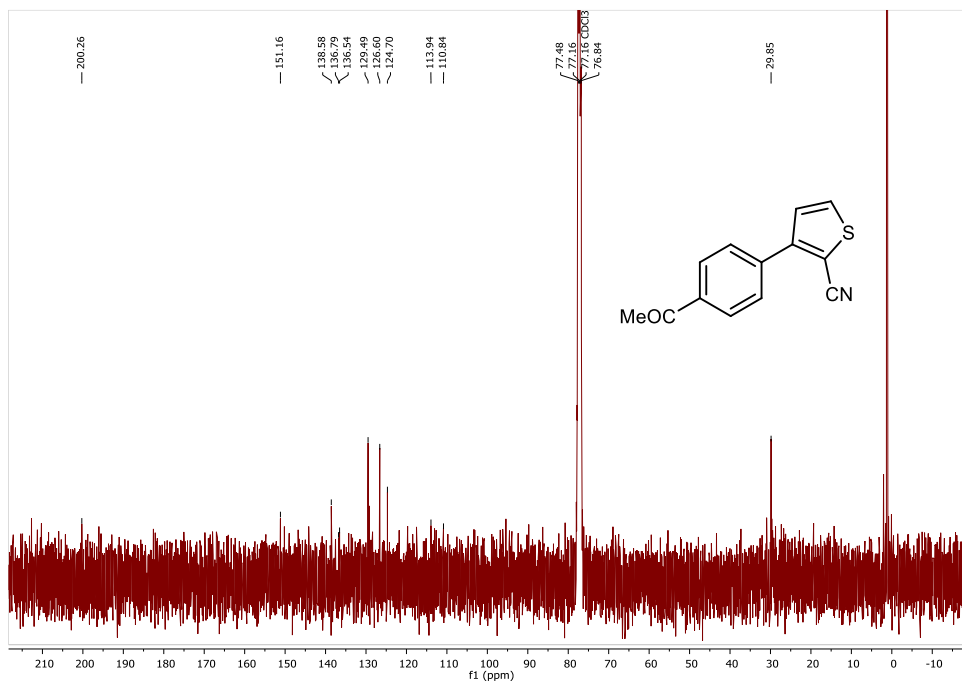
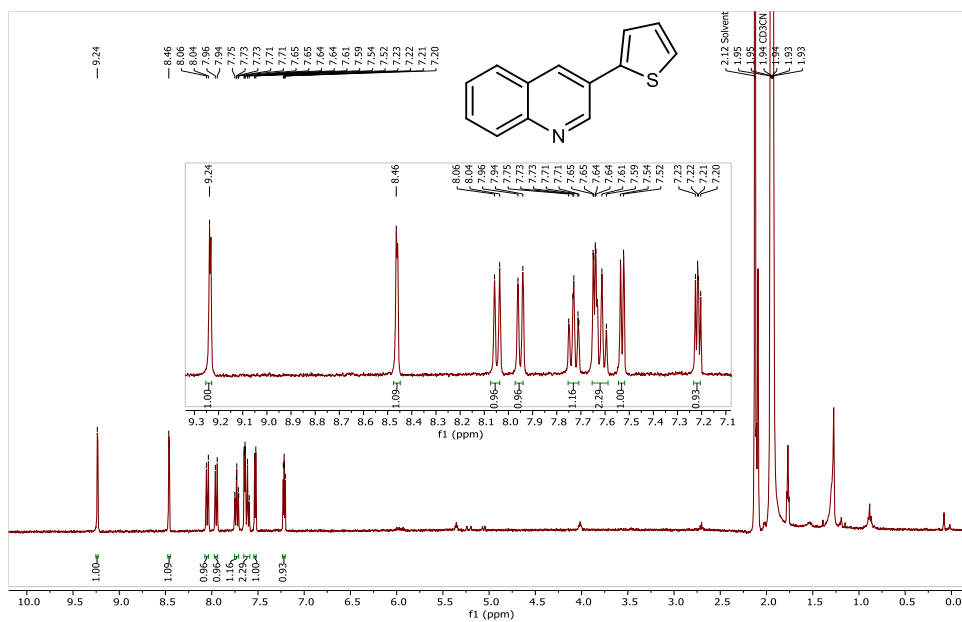
^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (5b) **^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (5c)**

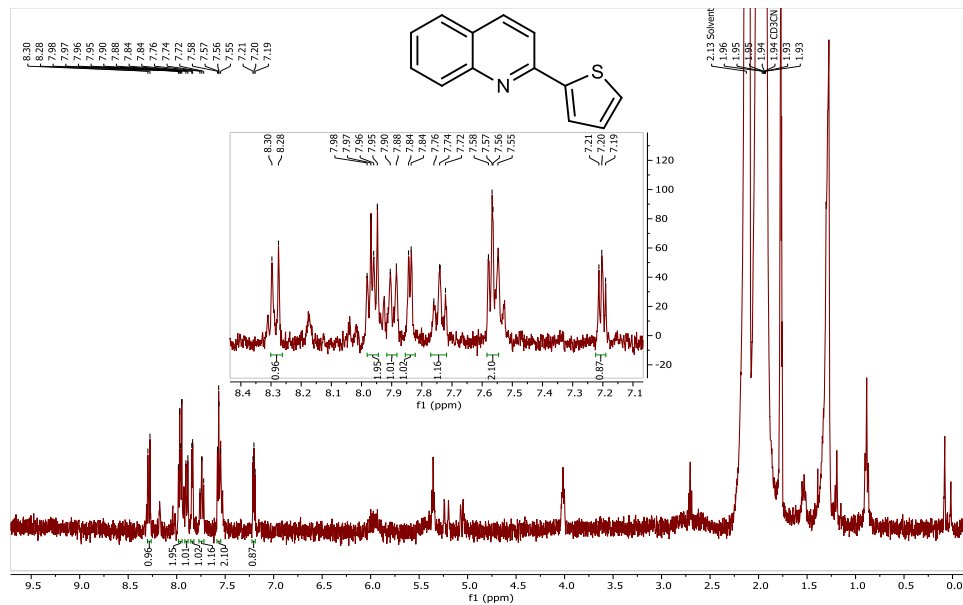
^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (5f) **^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) (5g)**

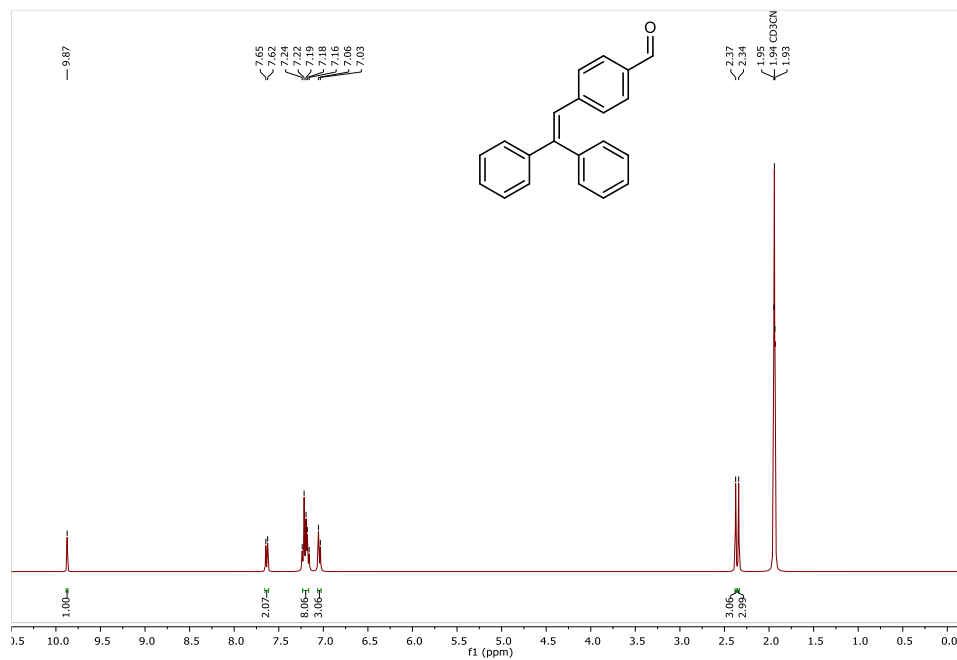
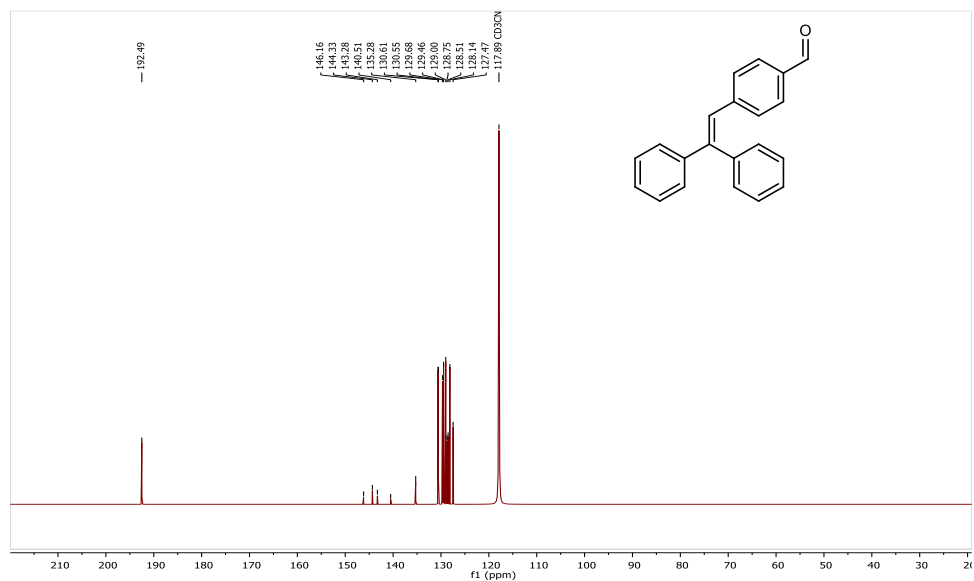
^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (5h) **^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz) (5h)**

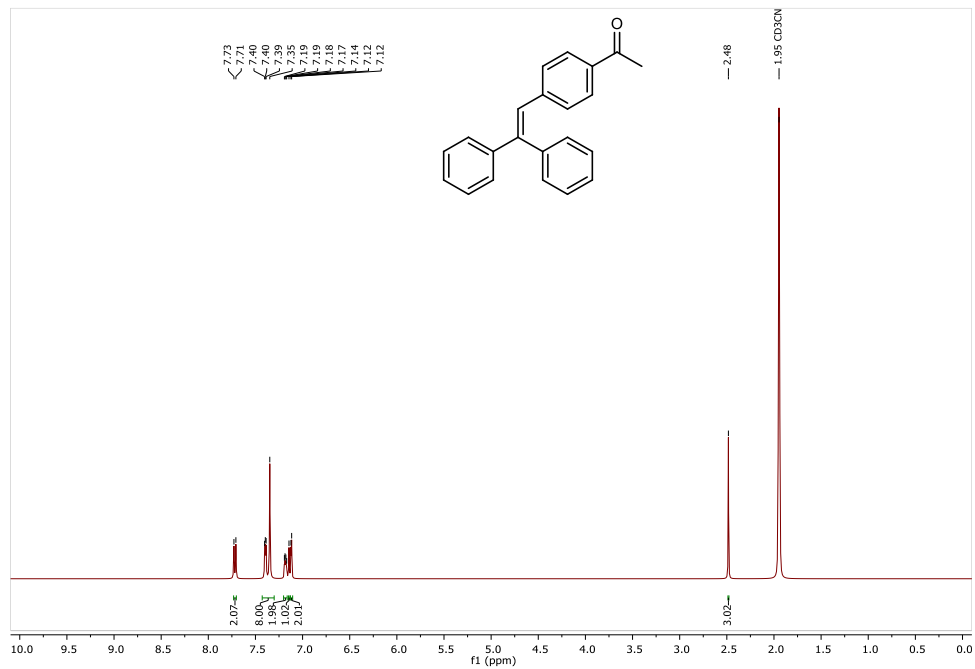
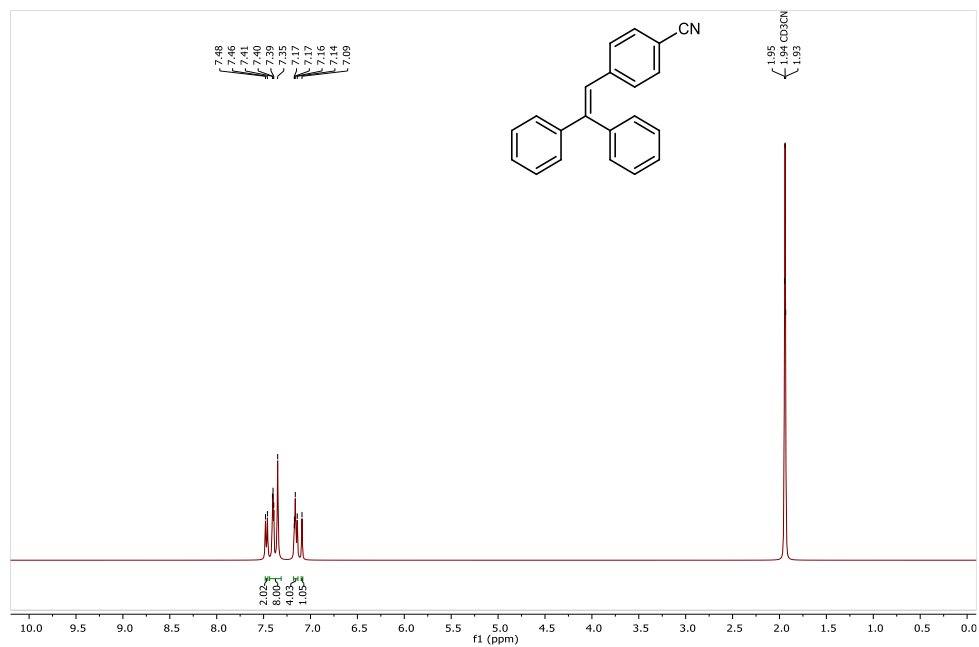
^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (5i) **^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (5j)**

^{13}C RMN (CDCl_3 , 101 MHz) (5I) **^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) (5I')**

^{13}C RMN (CDCl_3 , 101 MHz) (5l') **^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (5m)**

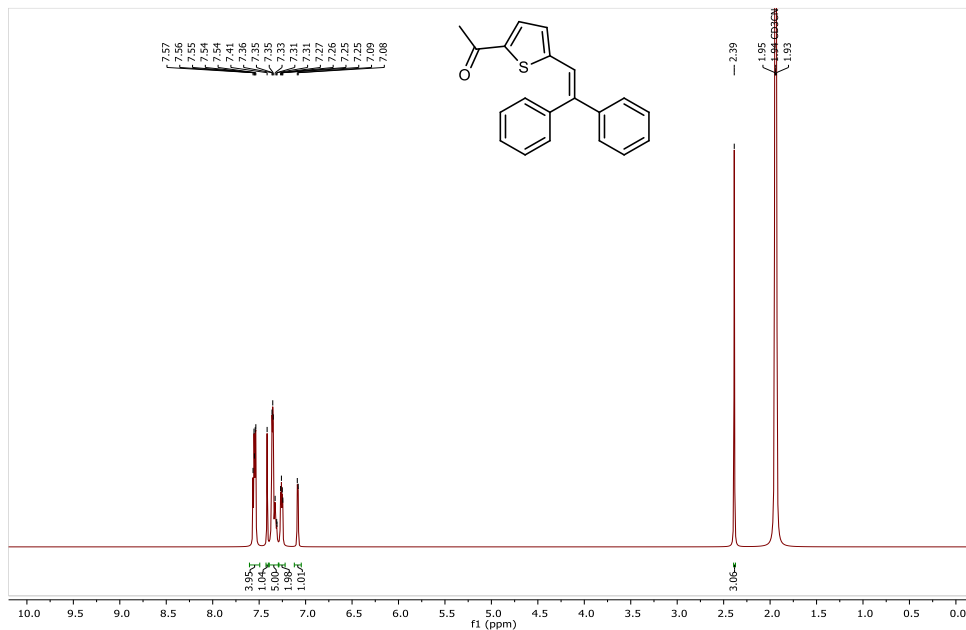
^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (5n)

¹H RMN (CD₃CN, 400 MHz) (7a)**¹³C RMN (CD₃CN, 101 MHz) (7a)**

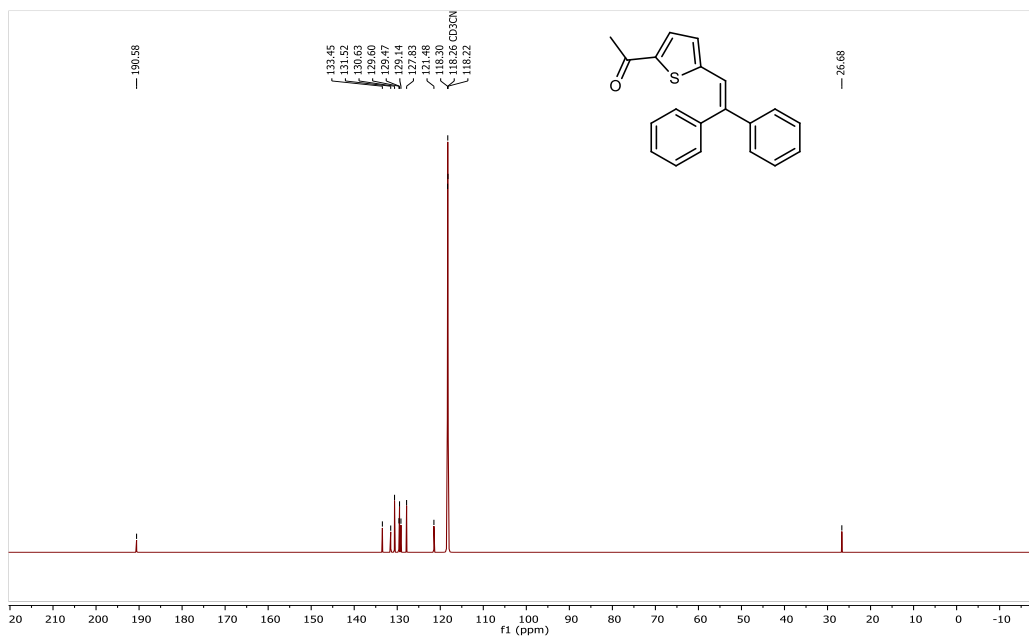
¹H RMN (CD₃CN, 400 MHz) (7b)**¹H RMN (CD₃CN, 400 MHz) (7c)**

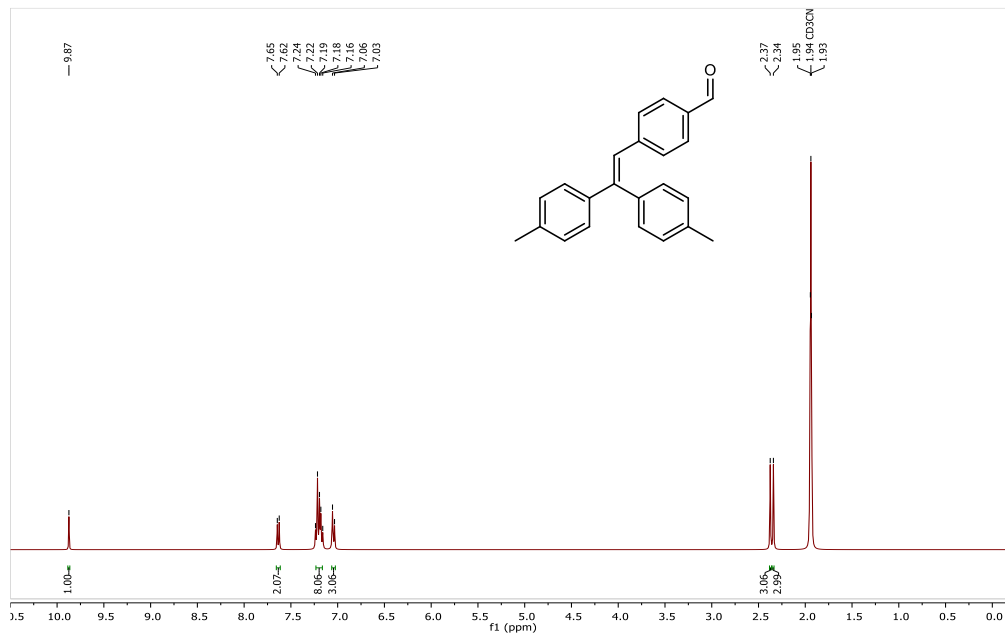
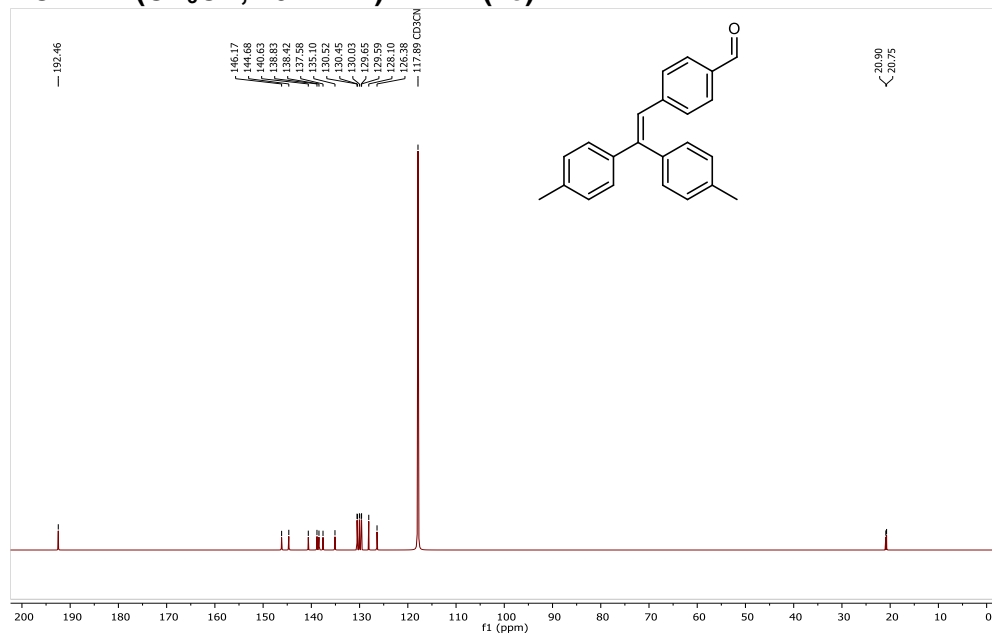
^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz)

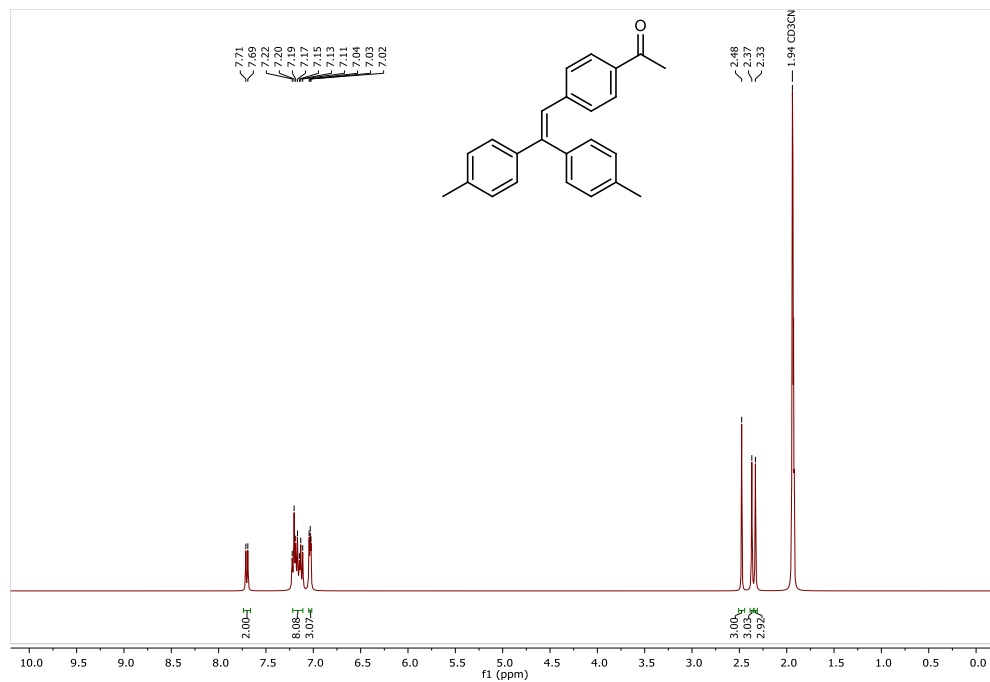
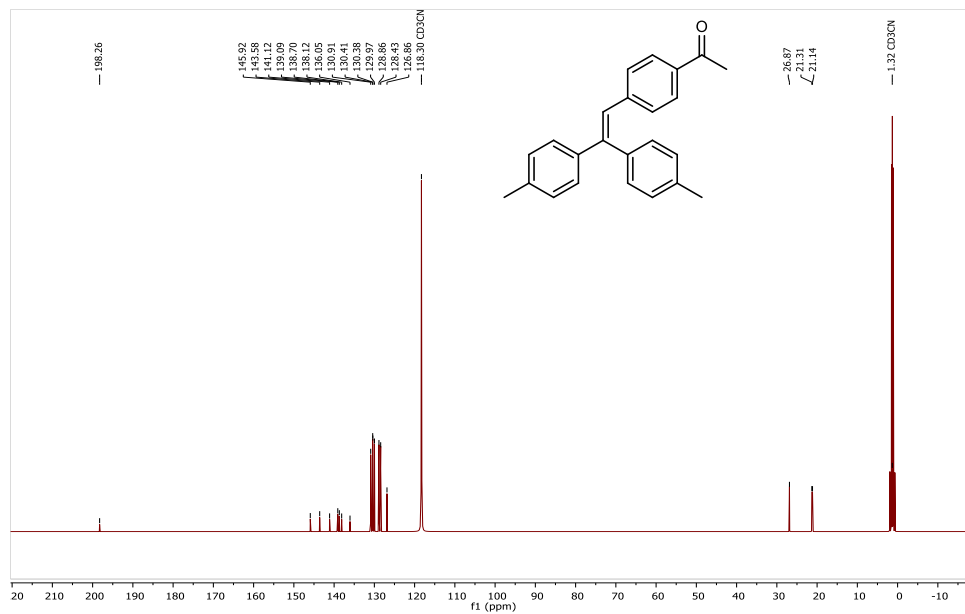
(7d)

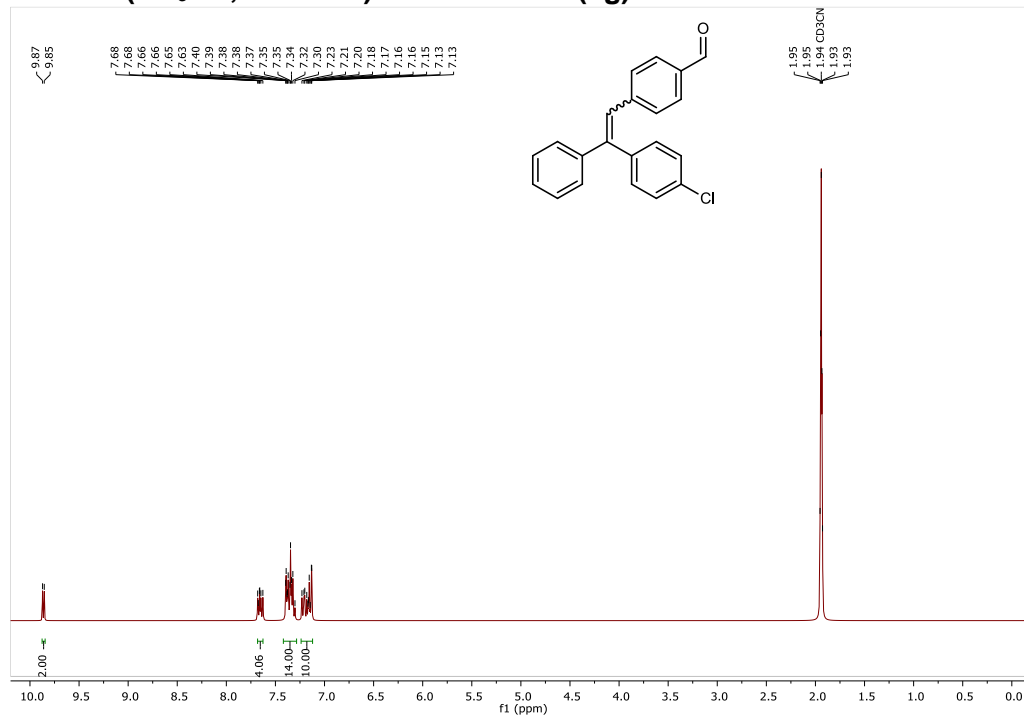
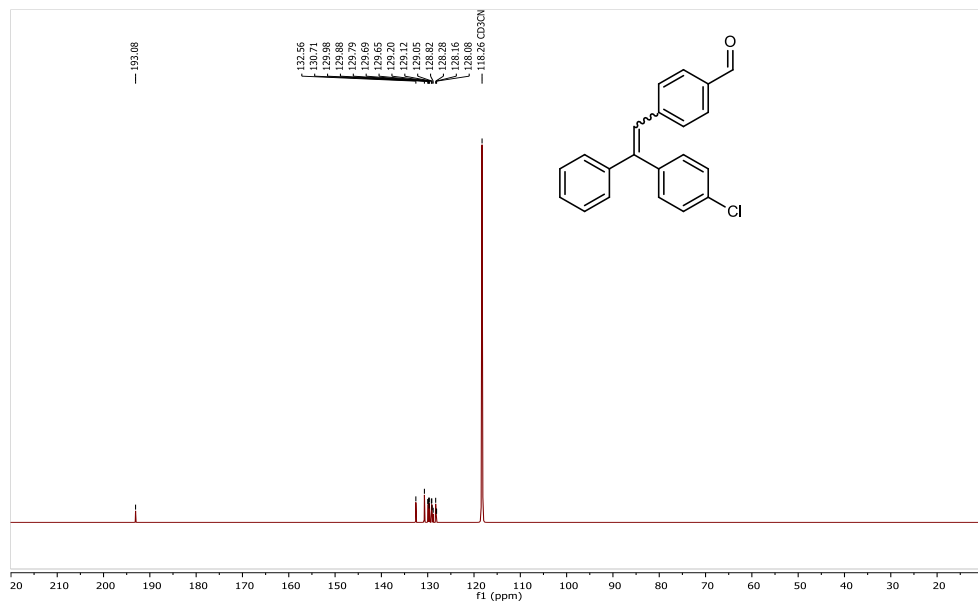
 ^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz)

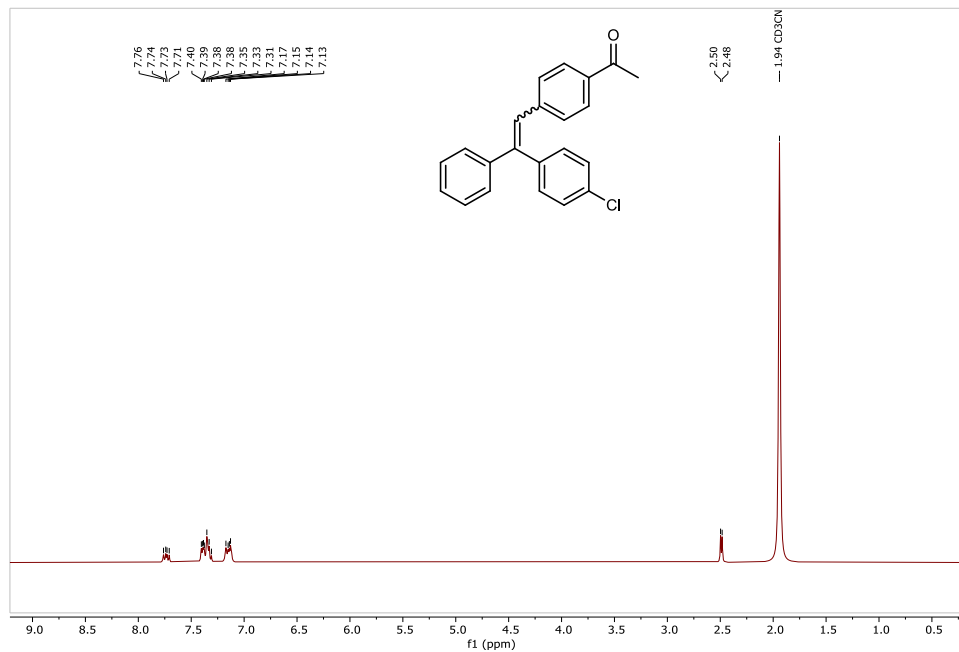
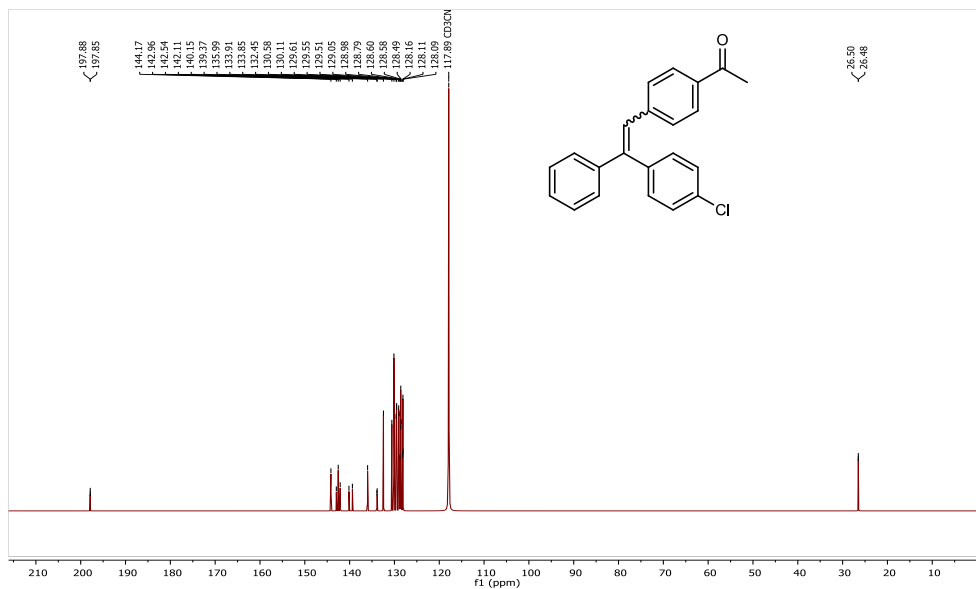
(7d)

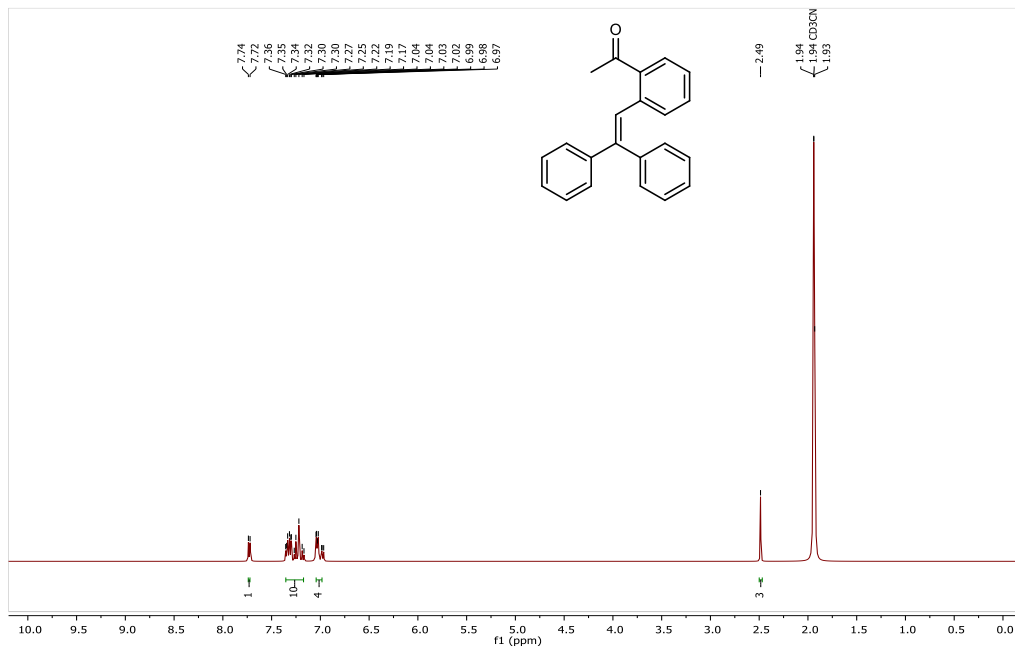
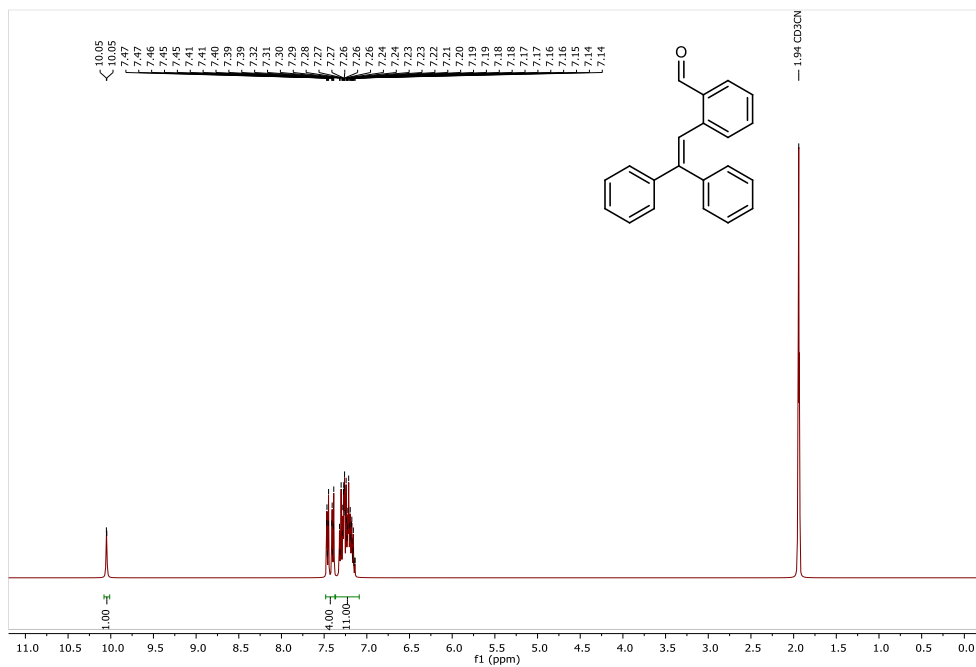


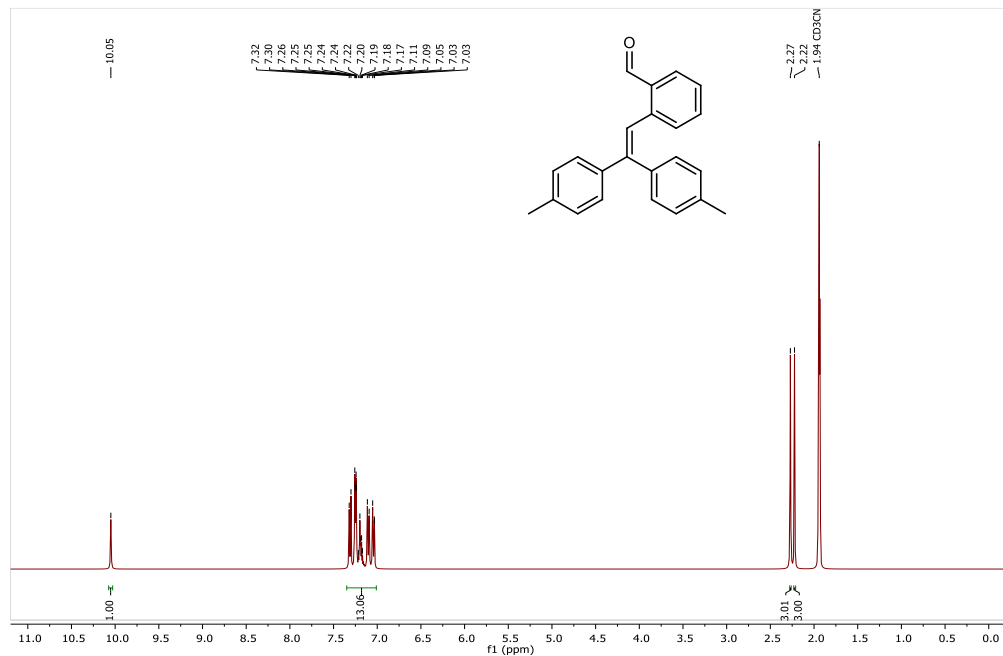
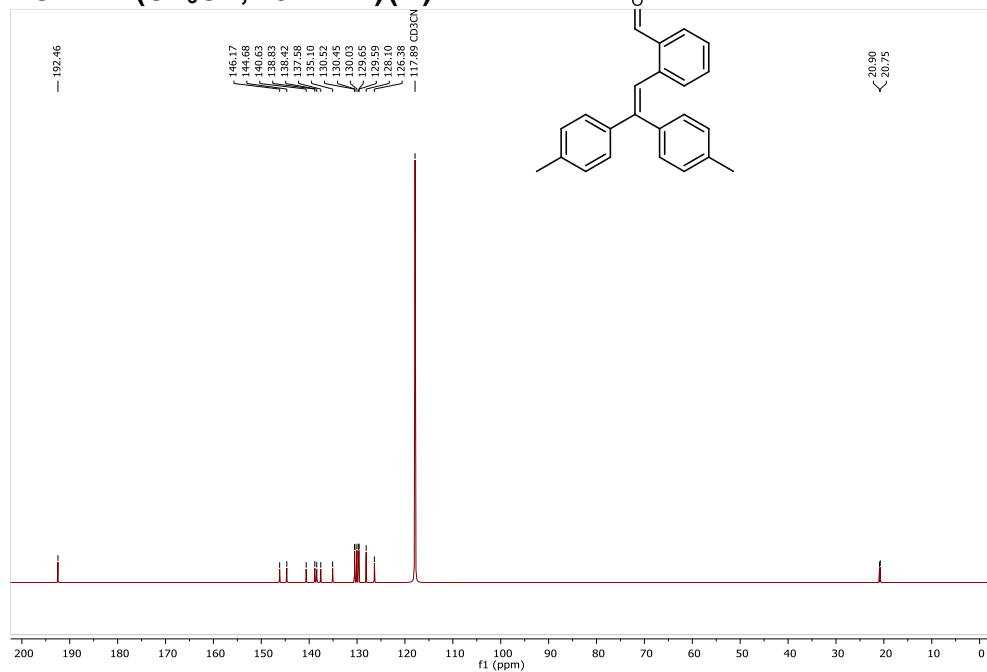
¹H RMN (CD₃CN, 400 MHz) (7e)**¹³C RMN (CD₃CN, 101 MHz) (7e)**

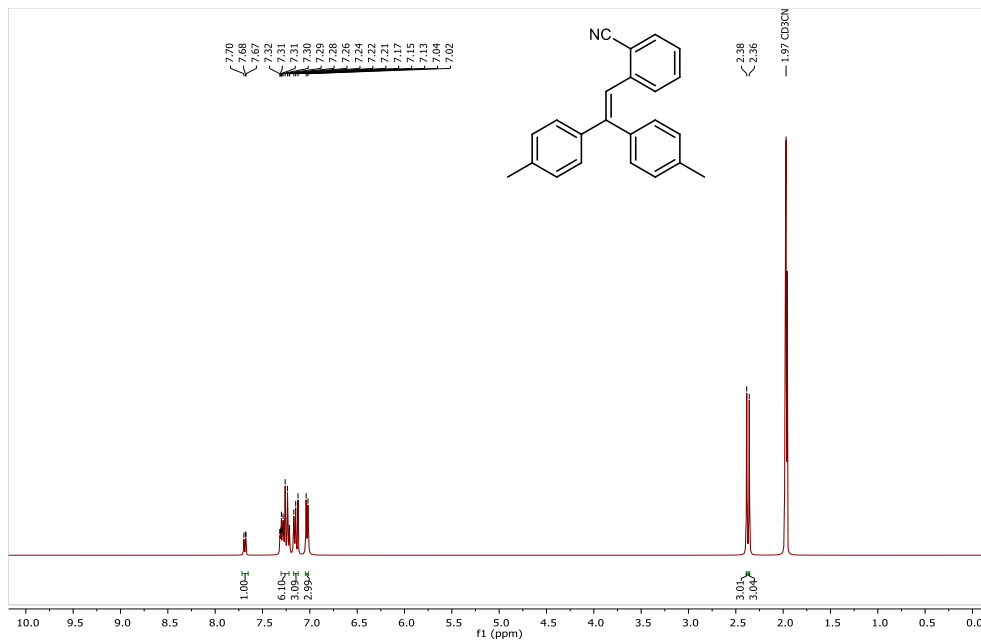
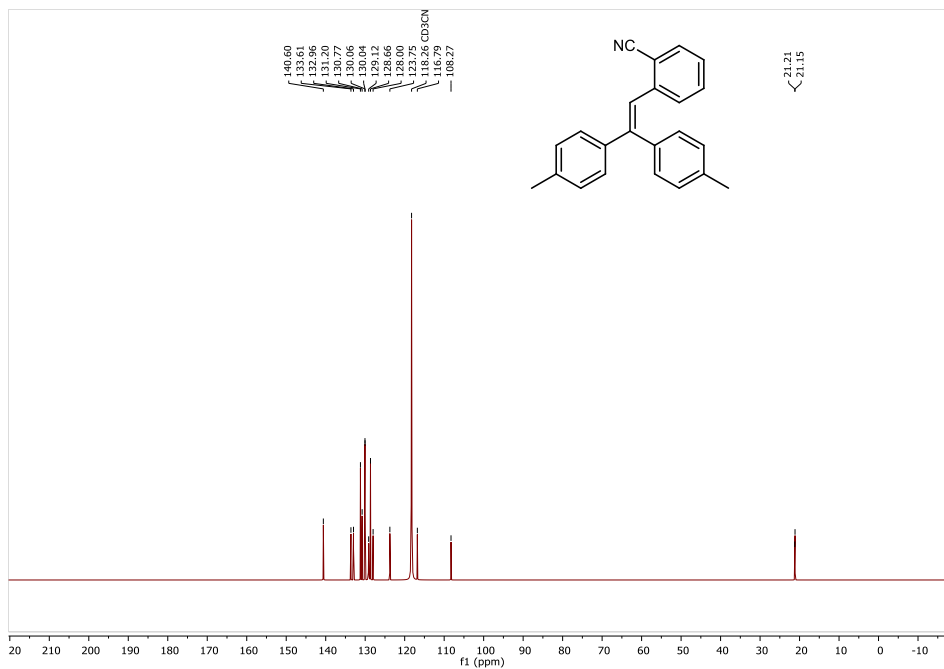
^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz)**(7f)** **^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz)****(7f)**

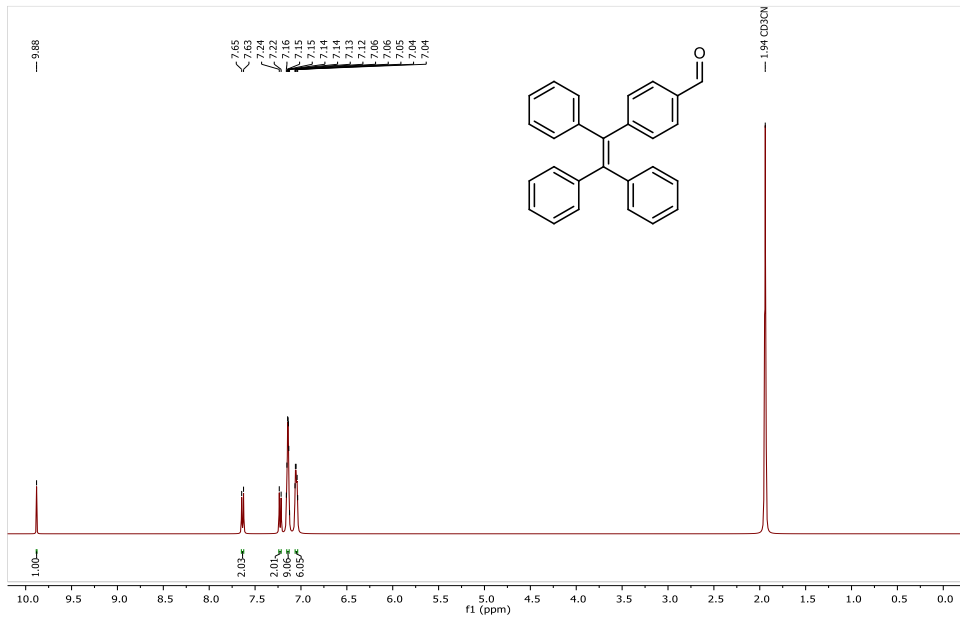
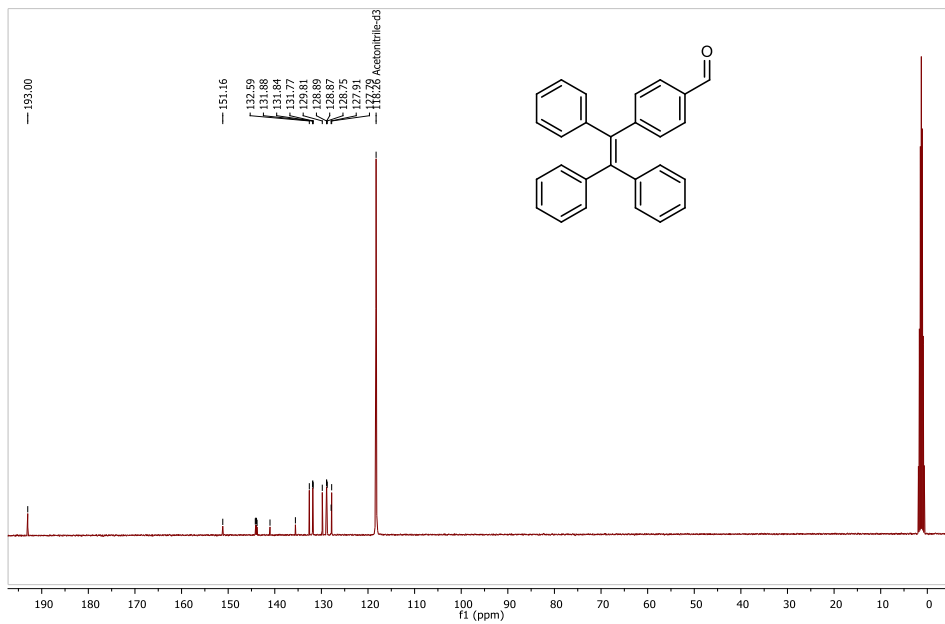
^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz)**(7g)** **^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz)****(7g)**

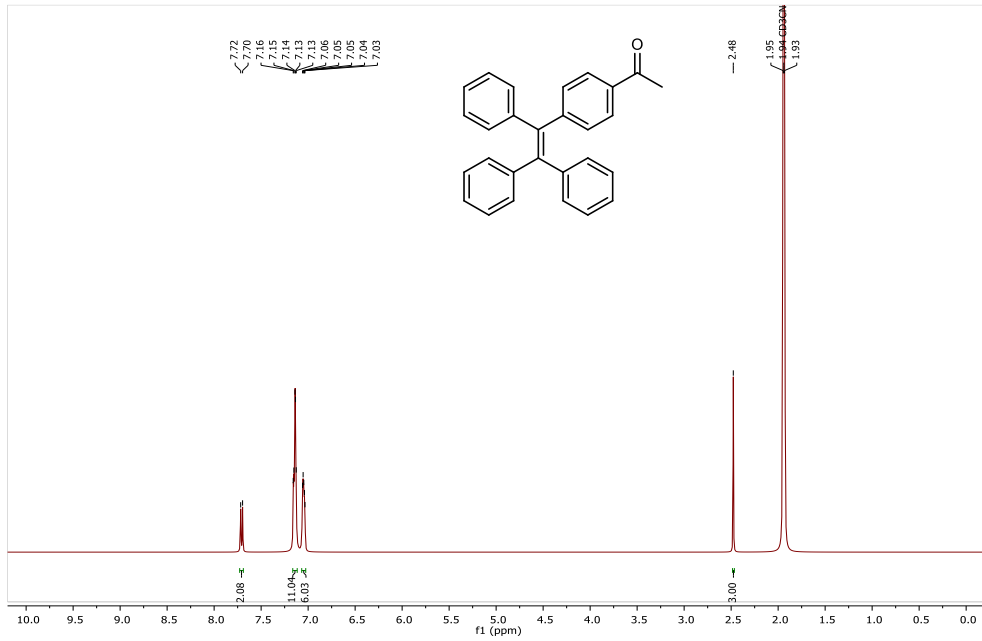
^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) (7h) **^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz) (7h)**

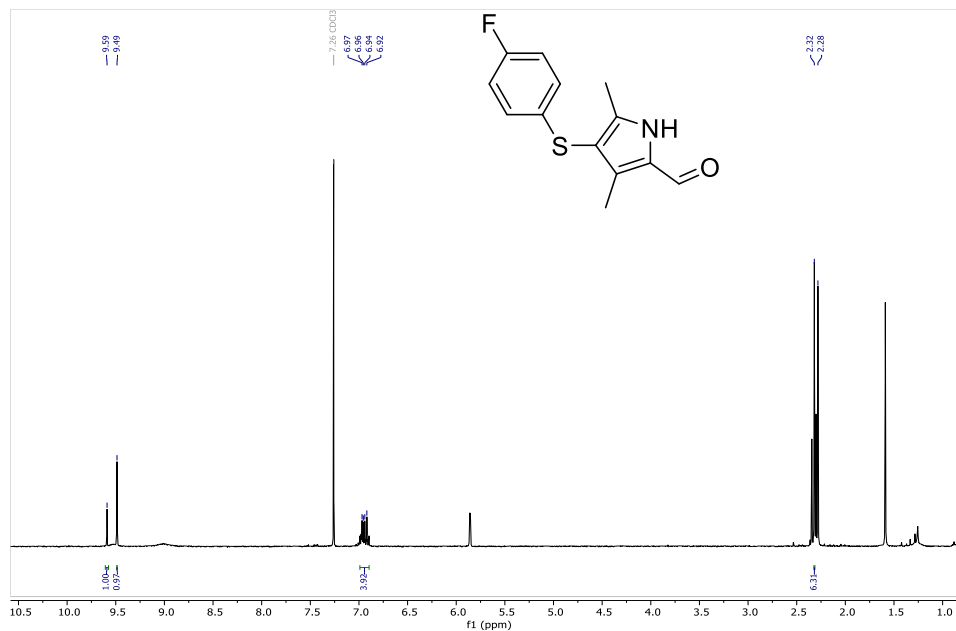
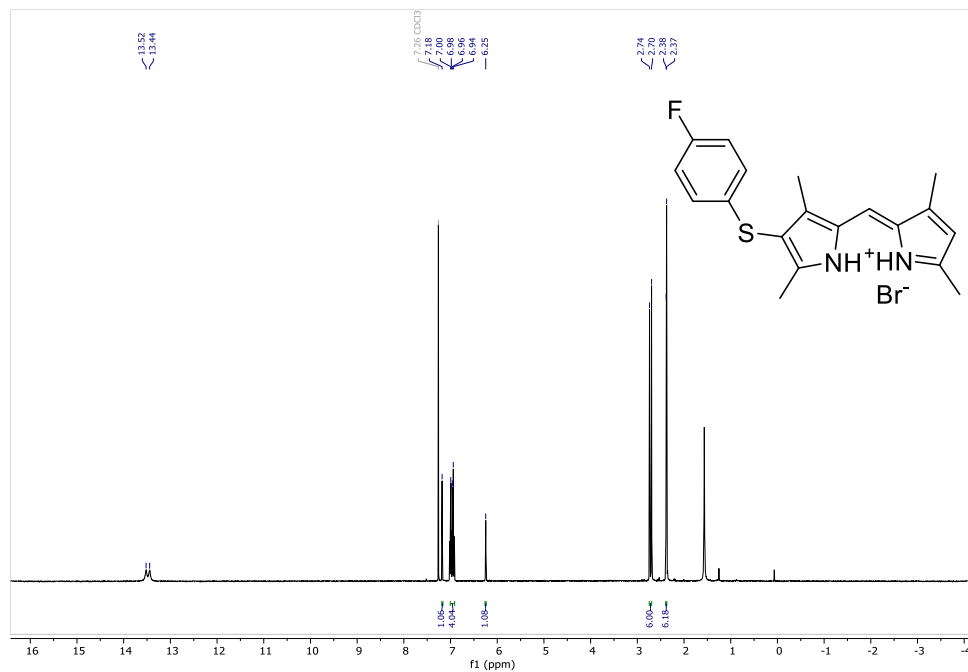
¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) (7i)**¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) (7j)**

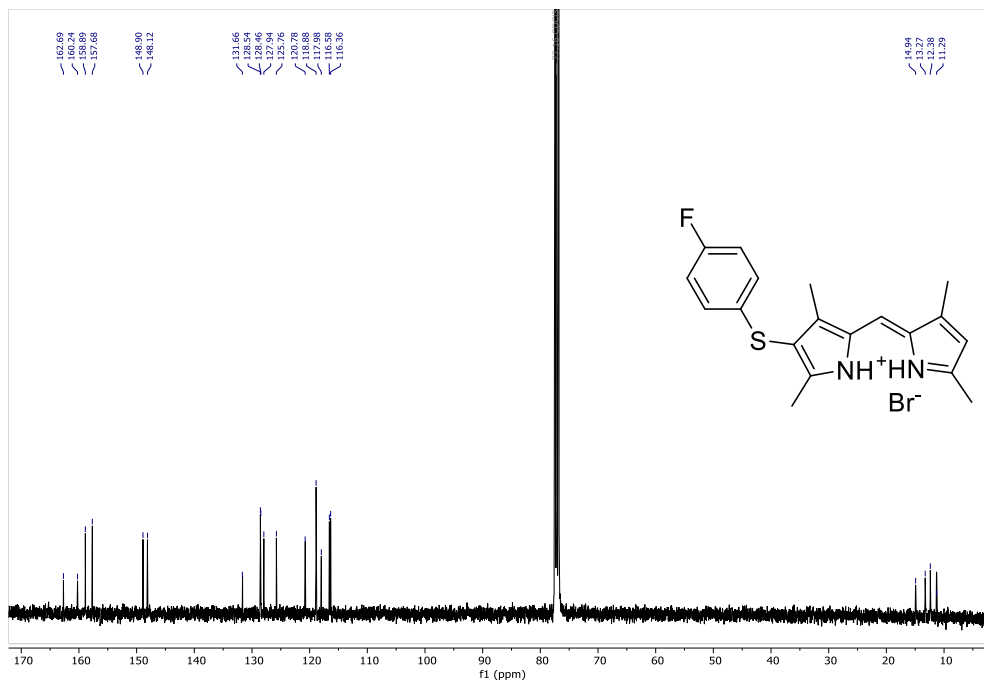
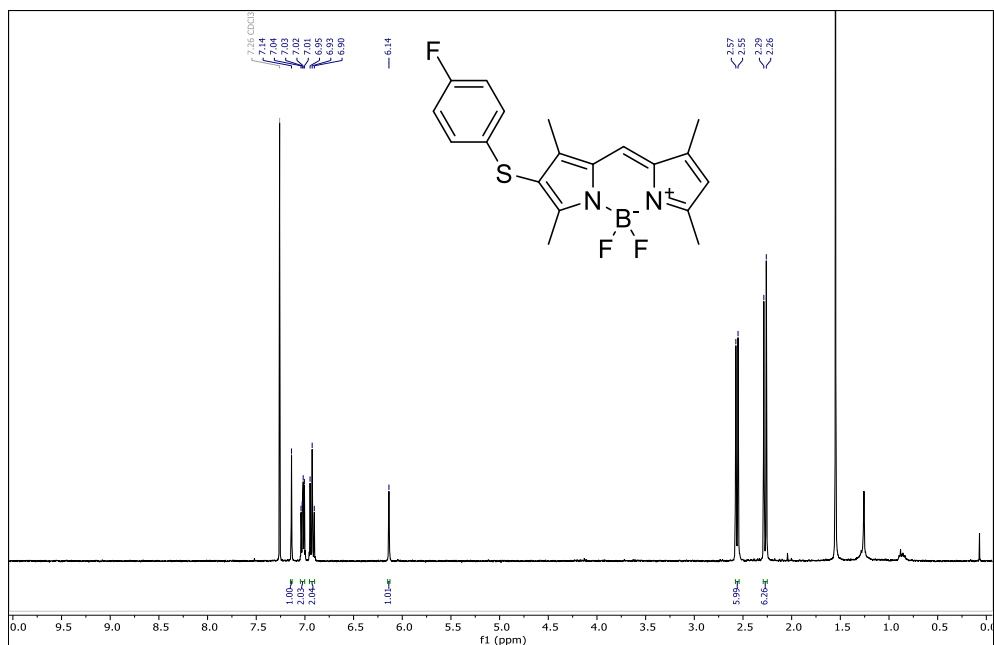
^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) (7I) **^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz) (7I)**

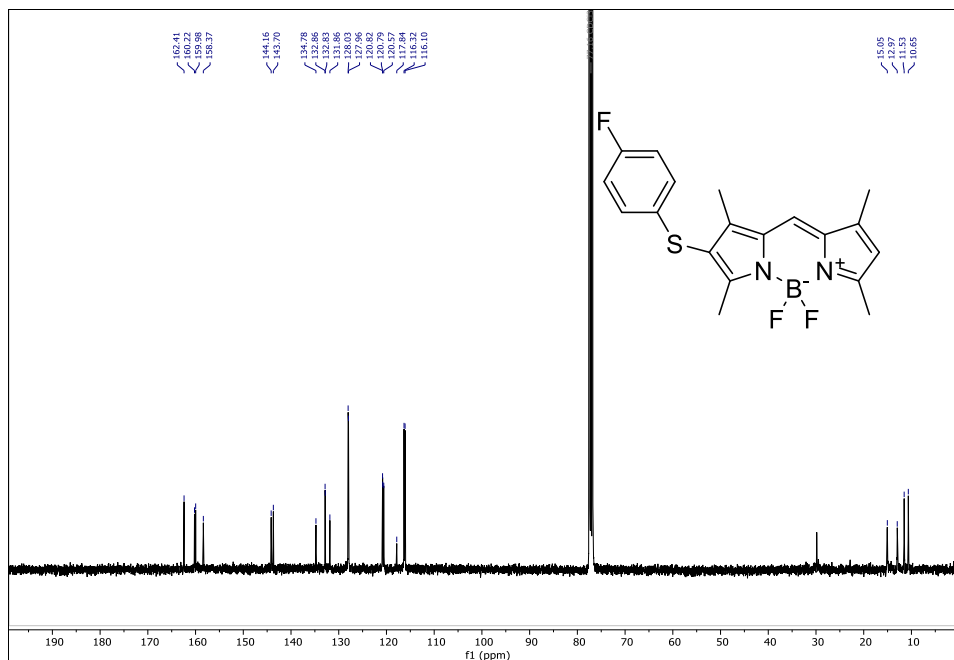
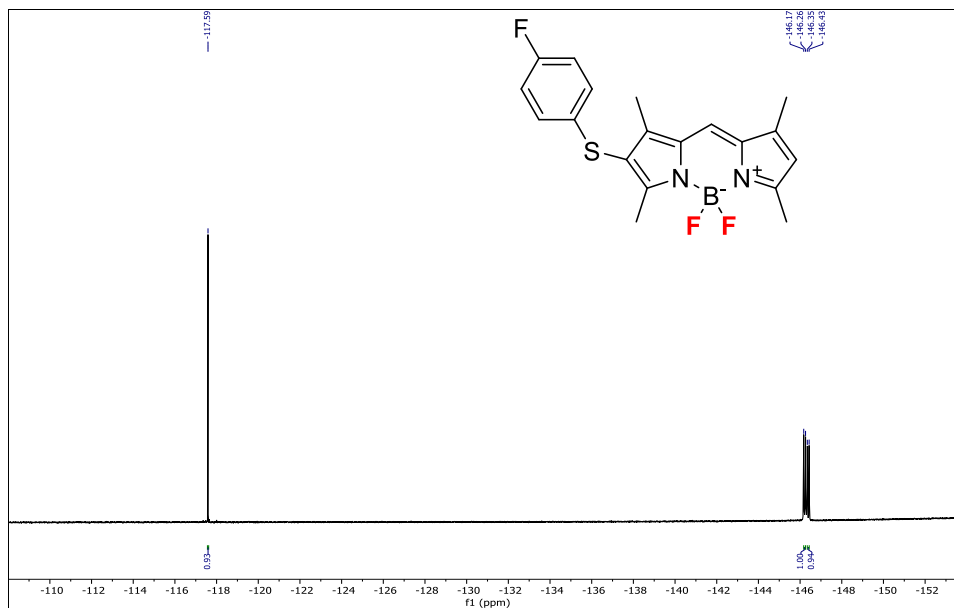
^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) (7m) **^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz) (7m)**

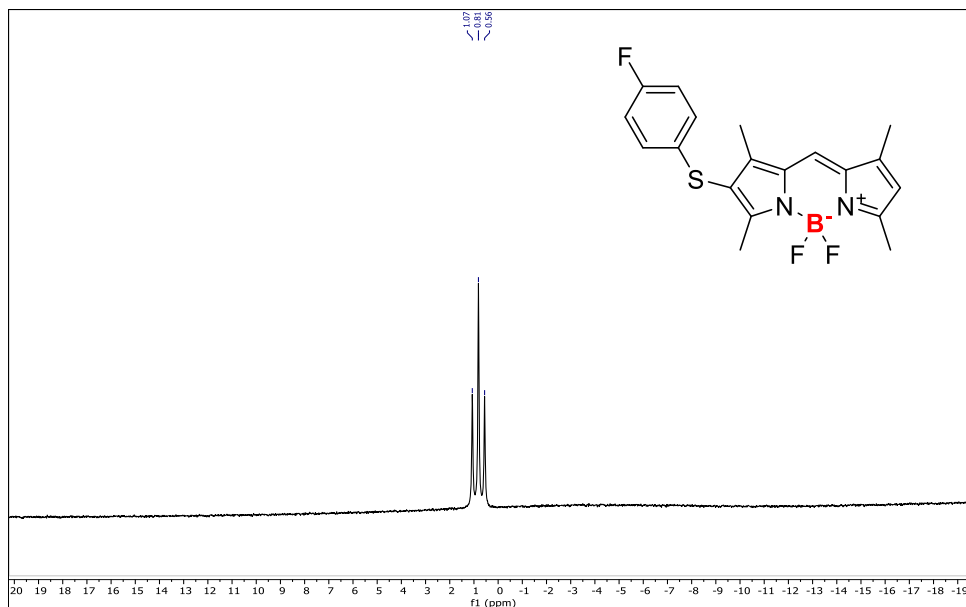
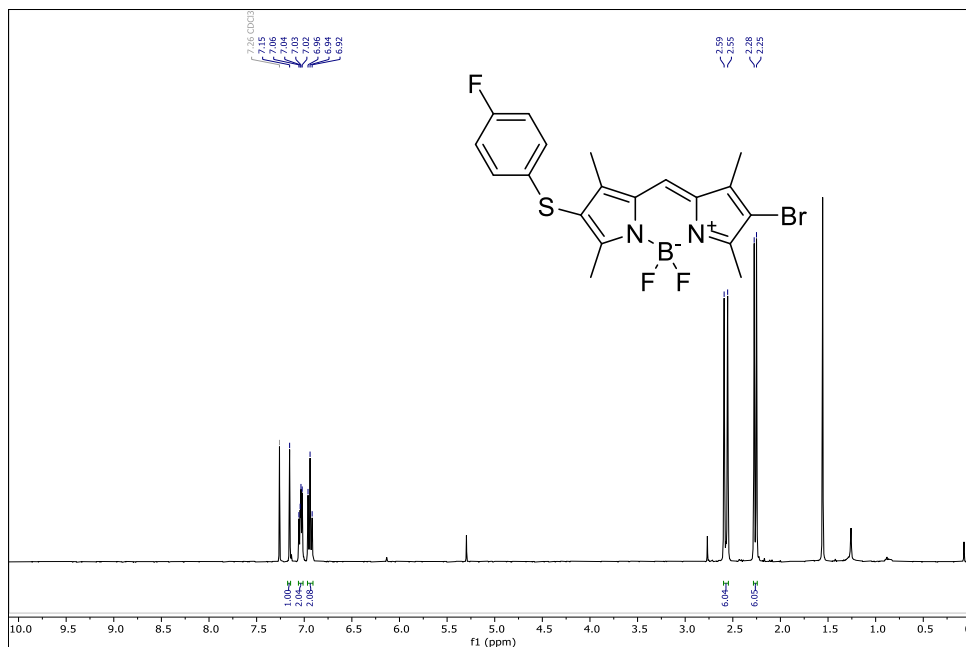
^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) (7n) **^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz) (7n)**

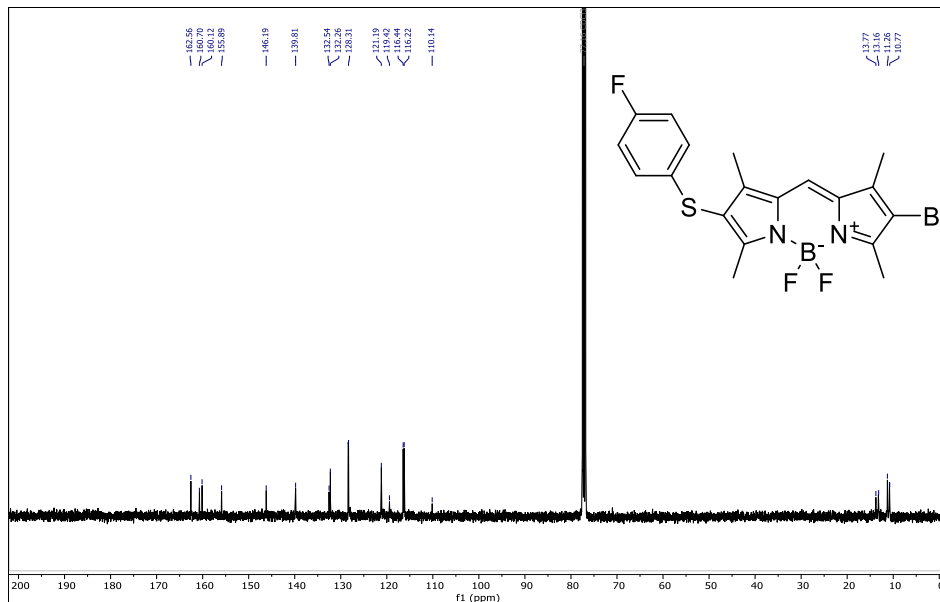
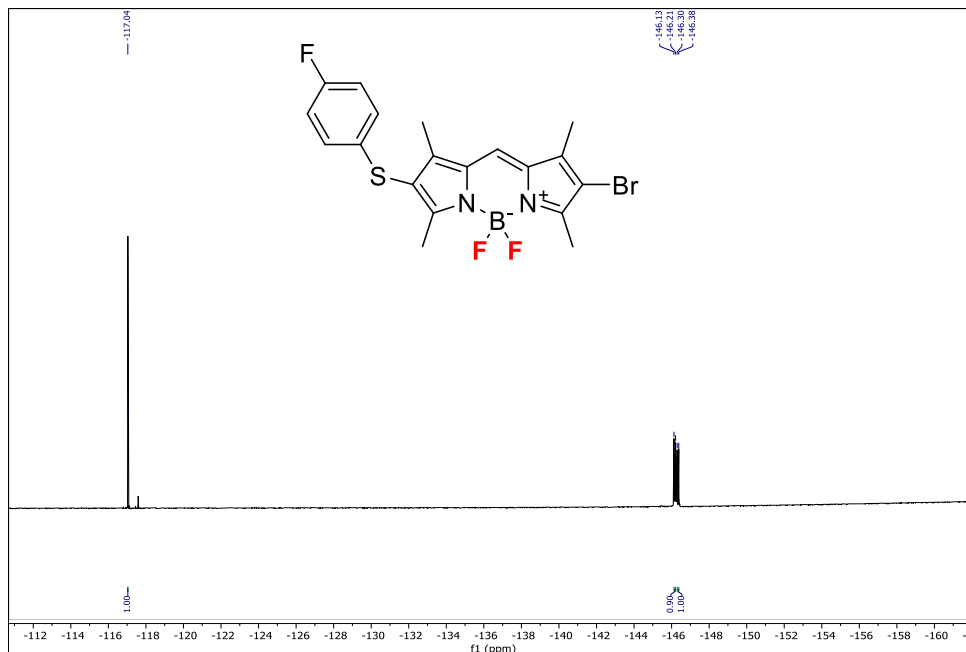
^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) (7o)

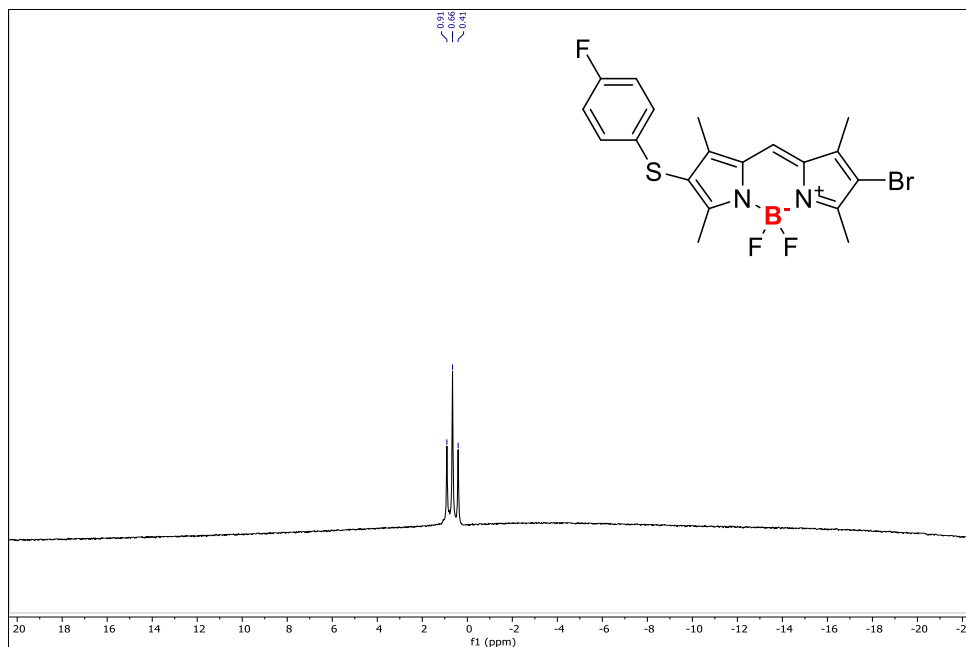
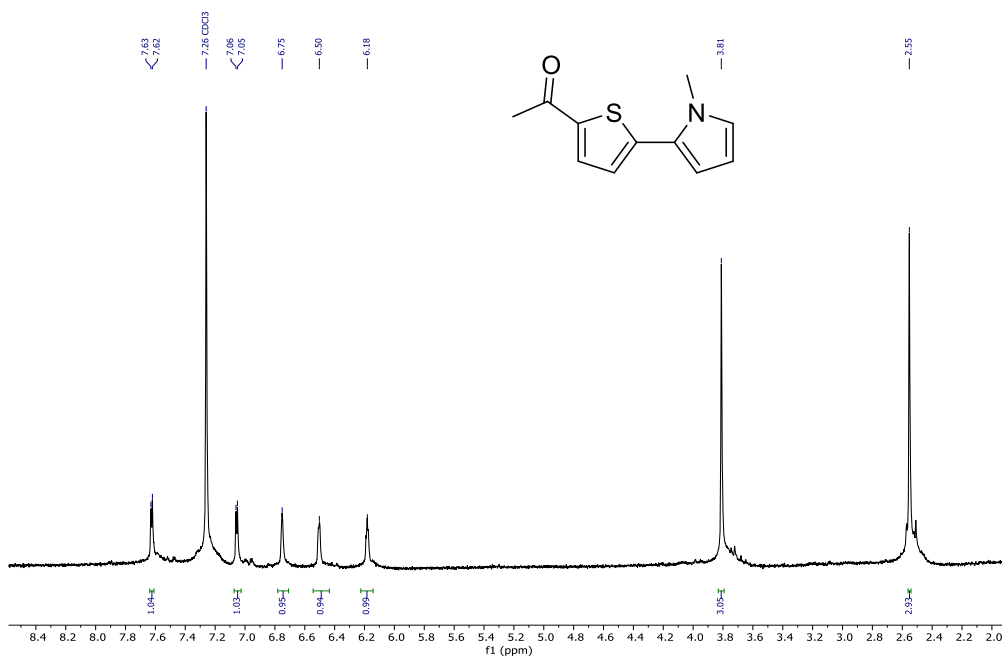
^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) (8) **^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) (9)**

^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz) (9) **^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) (BDP)**

^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz) (BDP) **^{19}F RMN (BDP)**

^{11}B RMN (BDP) **^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) (BDP-Br)**

^{13}C RMN (CD_3CN , 101 MHz) (BDP-Br) **^{19}F RMN (BDP-Br)**

^{11}B RMN (BDP-Br) **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (10)**

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) (12)