

Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk

**Witamina B<sub>12</sub> jako efektywny katalizator  
fotochemicznych funkcjonalizacji olefin**

**mgr Aleksandra Wincenciuk**

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

21-A-6  
K-C-121  
K-C-130

Promotor: prof. dr hab. Dorota Gryko



B. Orp.  
401/25

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.461/25**



1000000117255

Warszawa, 2024



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

**Pani prof. Dorocie Gryko**, za możliwość pracy w Zespole XV IChO PAN, cenne porady merytoryczne, a także okazaną pomoc i wsparcie na każdym etapie powstawania niniejszej rozprawy doktorskiej.

**Aleksandrze, Orzełkowi, KRJ, Dżoanie, Agniesi i Lolo**, za wsparcie oraz „sporadyczne” spotkania przy lampce wina i nie tylko.

**Maćkowi i Sabinie**, za współpracę w projektach.

Wszystkim byłym i obecnym członkom Zespołu XV, w szczególności:

**Tomeczkowi, Marzence, Klaudusi, Mohad, Krzysiowi, Wojtusiowi, Kacprze, Piotrusiowi, Joe, Kubie, Łukaszewi, Misiowi, Maksowi, Krzyśkowi G., Martynie, Kitti, João**, oraz **Souvikowi**, za miłe wspomnienia oraz wspaniałą atmosferę w trakcie pracy.

**Paulinie i Marasowi**, za spędzony razem czas na rozmowach o wszystkim i o niczym.

**Maćkowi, Rodzicom i Rodzeństwu**, za wyrozumiałość, wiarę i wsparcie w trudnych chwilach.



*Praca doktorska wykonana w ramach projektu:*



*„Bioinspired catalysis for sustainable light-induced processes”*

realizowanego w ramach programu TEAM

Fundacji na rzecz Nauki Polskiej

Numer grantu: POIR.04.04.00-00-4232/17-00



## SPIS TREŚCI

1. SPIS PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ .....	9
2. SPIS PUBLIKACJI NIEWCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ .....	13
3. SPIS WYSTĄPIEŃ KONFERENCYJNYCH .....	15
4. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW .....	17
5. PRZEWODNIK PO ROZPRAWIE DOKTORSKIEJ.....	19
<b>5.1. Założenia i cel pracy .....</b>	<b>19</b>
<b>5.2. Wstęp literaturowy.....</b>	<b>21</b>
5.2.1. Witamina B <sub>12</sub> – budowa oraz właściwości katalityczne.....	21
5.2.2. Witamina B <sub>12</sub> – katalizator reakcji chemicznych .....	24
<i>Reakcje addycji do wiązań nienasyconych .....</i>	<i>24</i>
<i>Dehalogenowanie .....</i>	<i>32</i>
<i>Reakcje dimeryzacji .....</i>	<i>34</i>
<i>Przegrupowania.....</i>	<i>36</i>
<i>Przemiany z udziałem innych katalizatorów (dual catalysis) .....</i>	<i>38</i>
5.2.3. Witamina B <sub>12</sub> w środowisku micelarnym.....	43
5.2.4. Podsumowanie .....	46
<b>5.3. Badania własne .....</b>	<b>47</b>
5.3.1. Witamina B <sub>12</sub> jako katalizator reakcji podwójnej funkcjonalizacji olefin .....	48
5.3.2. Katalizowana witaminą B <sub>12</sub> reakcja 1,2-migracji grupy fenylovej w środowisku micelarnym .....	51
5.3.3. Podsumowanie .....	59
<b>5.4. Bibliografia .....</b>	<b>60</b>
6. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM .....	65
7. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM / ABSTRACT IN ENGLISH.....	66
8. PUBLIKACJE PRZEGLĄDOWE I ORYGINALNE.....	67
9. OŚWIADCZENIA AUTORÓW PUBLIKACJI .....	201





## 1. SPIS PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

*Publikacje przeglądowe:*

- 1) M. Cybularczyk-Cecotka, **A. Wincenciuk**, M. Giedyk; *Supramolecular Nanotechnology: Advanced Design of Self-Assembled Functional Materials*; Wiley-VCH, Weinheim, 2023. (rozdział w monografii naukowej)  
*Chapter 18: Aqueous Micellar Solutions in Photocatalysis*

*Publikacje oryginalne:*

- 1) **A. Wincenciuk**, P. Cmoch, M. Giedyk, M. Andersson, D. Gryko, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, publikacja zaakceptowana (list str. 11).  
*Aqueous Micellar Environment Impacts the Co-Catalyzed Photo-transformation: A Case Study*
- 2) S. Smoleń<sup>‡</sup>, **A. Wincenciuk<sup>‡</sup>**, O. Drapała, D. Gryko, *Synthesis* **2021**, 53, 1645-1653.  
*Vitamin B<sub>12</sub>-Catalyzed Dicarbofunctionalization of Bromoalkenes Under Visible Light Irradiation*





Gryko, Dorota &lt;dorota.gryko@icho.edu.pl&gt;

---

**Gryko, Dorota ja-2024-026829.R2 -- Manuscript Accepted 18-Jun-2024**

---

Journal of the American Chemical Society &lt;onbehalf@manuscriptcentral.com&gt;

Tue, Jun 18, 2024 at 9:48

PM

Reply-To: lloyd-jones-office@jacs.acs.org

To: dorota.gryko@icho.edu.pl

Cc: lloyd-jones-office@jacs.acs.org

18-Jun-2024

Manuscript ID: ja-2024-026829.R2

Title: "Aqueous Micellar Environment Impacts the Co-Catalyzed Photo-transformation: A Case Study"

Author(s): Wincenciuk, Aleksandra; Cmoch, Piotr; Giedyk, Maciej; Andersson, Martin; Gryko, Dorota

Dear Dr. Gryko:

We are pleased to inform you that your Article has been accepted for publication in Journal of the American Chemical Society.

You will soon receive an email invitation from the ACS Journal Publishing Staff that contains a link to the online Journal Publishing Agreement. Please sign and submit the journal publishing agreement within 48 hours.

Your manuscript has been forwarded to the ACS Publications office. You will be contacted in the near future by the ACS Journal Publishing Staff regarding the proofs for your manuscript.

After you approve your proofs, your manuscript will be published on the Web in approximately 48 hours. In view of this fast publication time, it is important to review your proofs carefully. Once a manuscript appears on the Web it is considered published. Any change to the manuscript once it appears on the Web will need to be submitted by email to Erick Carreira ([jacs@jacs.acs.org](mailto:jacs@jacs.acs.org)) for the Editor's consideration for possible publication as "Additions and Corrections".

Your manuscript will appear in an issue of the Journal of the American Chemical Society in two to three months.

JACS has a twitter account (@J\_A\_C\_S). If you would like us to tweet about your paper when it appears online, please recommend a 200 character tweet or less including spaces to JACS Managing Editors ([managing.editor@jacs.acs.org](mailto:managing.editor@jacs.acs.org)) with your Manuscript ID as the subject line. You may include your twitter handle if you wish. We may modify the tweet before posting, and may not be able to include all tweets submitted. We appreciate your willingness to provide the tweet within one week of receipt of this email.

Patent Activities and Intellectual Property Issues: Authors are responsible for ensuring that all patent activities and intellectual property issues are satisfactorily resolved. Acceptance and publication will not be delayed for pending or unresolved issues of this nature.

Both the HTML and PDF versions of the Article will be published on the Web and will have the exact contents of the later printed version. Therefore, ACS considers that the date on which the Article is published on the Web is the official date of publication. To aid authors with issues of priority and patent claims, the date of release will be displayed on the Web version and will be included on the first page of the printed copy.

Once your paper is published, you can track downloads and citations of your work by logging into the ACS Publishing Center (<https://pubs.acs.org/publish/dashboard>) and selecting "Published".

Sincerely,

Prof. Guy Lloyd-Jones

<https://rcin.org.pl>

Associate Editor  
Journal of the American Chemical Society  
Email: [lloyd-jones-office@jacs.acs.org](mailto:lloyd-jones-office@jacs.acs.org)

PLEASE NOTE: This email message, including any attachments, contains confidential information related to peer review and is intended solely for the personal use of the recipient(s) named above. No part of this communication or any related attachments may be shared with or disclosed to any third party or organization without the explicit prior written consent of the journal Editor and ACS. If the reader of this message is not the intended recipient or is not responsible for delivering it to the intended recipient, you have received this communication in error. Please notify the sender immediately by e-mail, and delete the original message.

As an author or reviewer for ACS Publications, we may send you communications about related journals, topics or products and services from the American Chemical Society. Please email us at [pubs-comms-unsub@acs.org](mailto:pubs-comms-unsub@acs.org) if you do not want to receive these. Note, you will still receive updates about your manuscripts, reviews, or future invitations to review.

Thank you.

---

## 2. SPIS PUBLIKACJI NIEWCHODZACYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

*Publikacje oryginalne:*

- 1) A. J. Wierzba, K. Maximova , **A. Wincenciuk**, M. Równicki, M. Wojciechowska, E. Nexø, J. Trylska, D. Gryko; *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18772–18778.

*Does a Conjugation Site Affect Transport of Vitamin-B<sub>12</sub>-Peptide Nucleic Acid Conjugates into Bacterial Cells?*

- 2) A. J. Wierzba, **A. Wincenciuk**, M. Karczewski, V.I. Vullev, D. Gryko; *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10344–10356.

*meso-Modified Cobalamins: Synthesis, Structure, and Properties*





### 3. SPIS WYSTĄPIEŃ KONFERENCYJNYCH

*Wyniki przedstawione w niniejszej pracy zostały zaprezentowane na konferencjach:*

- 1) *12<sup>th</sup> International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines*; Madryt, Hiszpania, 2022.

**Prezentacja posterowa:** *Vitamin B<sub>12</sub>-catalyzed difunctionalizations of olefins*

- 2) *Exploratory Photochemistry: Light Creates Structure*; Halle, Niemcy, 2021.

**Prezentacja posterowa:** *Vitamin B<sub>12</sub>-catalyzed difunctionalizations of olefins*





#### 4. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

<b>AdoCbl</b>	adenozylkobalamina
<b>ATRA</b>	rodnikowa addycja z przeniesieniem atomu
<b>BCB</b>	bicyklobutan
<b>bpy</b>	2,2'-bipirydyna
<b>Cbi</b>	kobinamid
<b>CMC</b>	krytyczne stężenie micelizacji
<b>(CN)Cbl</b>	cyjanokobalamina
<b>DAC</b>	donorowo-akceptorowe cyklopropany
<b>DDE</b>	di(chlorofenylo)dichloroeten
<b>DDMU</b>	di(chlorofenylo)chloroeten
<b>DDT</b>	di(chlorofenylo)trichloroetan
<b>DFT</b>	dyskretna transformata Fouriera
<b>DMF</b>	dimetyloformamid
<b>DMSO</b>	dimetylosulfotlenek
<b>DTAC</b>	chlorek dodecylotrimetyloamonowy
<b>dtbbpy</b>	4,4'-bis(t-butylo)-2,2'-bipirydyna
<b>EWG</b>	grupa elektronoakceptorowa
<b>HME</b>	ester heptametylowy kwasu kobyrynowego
<b>(H<sub>2</sub>O)Cbl</b>	akwakobalamina
<b>HOMO</b>	najwyżej obsadzony orbital molekularny
<b>LUMO</b>	najniżej obsadzony orbital molekularny
<b>MeCbl</b>	metylokobalamina
<b>phen</b>	fenantrolina
<b>RB</b>	róż bengalski
<b>SDS</b>	dodecylosiarczan sodu
<b>TEMPO</b>	2,2,6,6-tetrametylopiperydyno-1-oksyl
<b>TMEDA</b>	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametylenodiamina
<b>Ts</b>	grupa 4-toluenosulfonowa
<b>UV</b>	promieniowanie ultrafioletowe



## 5. PRZEWODNIK PO ROZPRAWIE DOKTORSKIEJ

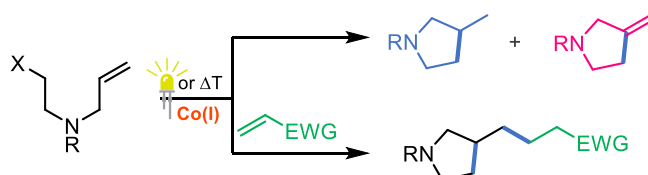
### 5.1. Założenia i cel pracy

Witamina B<sub>12</sub>, która bierze udział w wielu procesach enzymatycznych, jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych.<sup>[1]</sup> Z uwagi na jej właściwości katalityczne oraz fakt, iż niektóre procesy biologiczne katalizowane przez ten związek to reakcje rodnikowe, możliwe jest jej zastosowanie jako katalizatora w indukowanych światłem reakcjach rodnikowych, co wpisuje się w tzw. trend zielonej chemii. Podobnie z resztą jak wykorzystywanie energii pozyskiwanej z naturalnych źródeł, jak np. szeroko wykorzystywane w fotochemii światło, gdzie energia fotonów ulega przekształceniu w energię chemiczną.

Za właściwości katalityczne witaminy B<sub>12</sub> odpowiedzialny jest, znajdujący się w pierścieniu koryny jon Co(III), który może zostać zredukowany do wykazującej charakter rodnikowy formy Co(II) lub nukleofilowej formy Co(I). Wytworzony „supernukleofil” może następnie wejść w reakcje z elektrofilami, takimi jak bromki winylowe, halogenki alkilowe i alkinyłowe, akceptory Michaela, halogenki kwasowe czy też naprężone związki cykliczne, a utworzone wiązanie Co–C ulega zerwaniu w warunkach termolitycznych, elektrolitycznych lub fotolitycznych, generując zdolne do dalszych przemian reaktywne indywiduum w postaci rodnika.

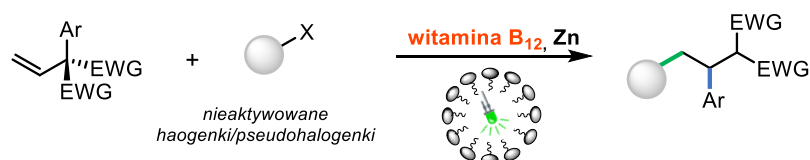
**Celem mojej pracy było opracowanie fotokatalitycznych reakcji funkcjonalizacji olefin z wykorzystaniem witaminy B<sub>12</sub> jako katalizatora, które mogą stanowić przyjazną dla środowiska alternatywę do klasycznych metod syntezy.** Biorąc pod uwagę zalety płynące z zastosowania naturalnego katalizatora witaminowego oraz światła jako źródła energii, w ramach mojej pracy doktorskiej postanowiłam sprawdzić czy:

- 1) możliwe jest wykorzystanie niemodyfikowanej witaminy B<sub>12</sub> jako katalizatora reakcji podwójnej funkcjonalizacji, cyklizacji a następnie addycji Giesego, nieaktywowanych alkenów, prowadzącą do otrzymania pochodnych piperolidynowych i piperydynowych (Schemat 1).**



**Schemat 1.** Katalizowana witaminą B<sub>12</sub> podwójna funkcjonalizacja olefin.

2) wykorzystanie wodnego środowiska reakcji – roztworów micelarnych, pomimo hydrofilowości kobalaminy może mieć wpływ na katalizowaną witaminą B<sub>12</sub> reakcję addycji rodnikowej halogenków i następczej 1,2-migracji grupy fenyłowej (Schemat 2). Dodatkowo, wykorzystując pomiary NMR i badania teoretyczne podjęłam próbę określenia lokalizacji poszczególnych reagentów wewnątrz roztworu micelnego, co jak się później okazało, ma istotny wpływ na przebieg reakcji.



**Schemat 2.** Katalizowana witaminą B<sub>12</sub> tendemowa addycja rodnikowa/1,2-migracja grupy fenyłowej.

## 5.2. Wstęp literaturowy

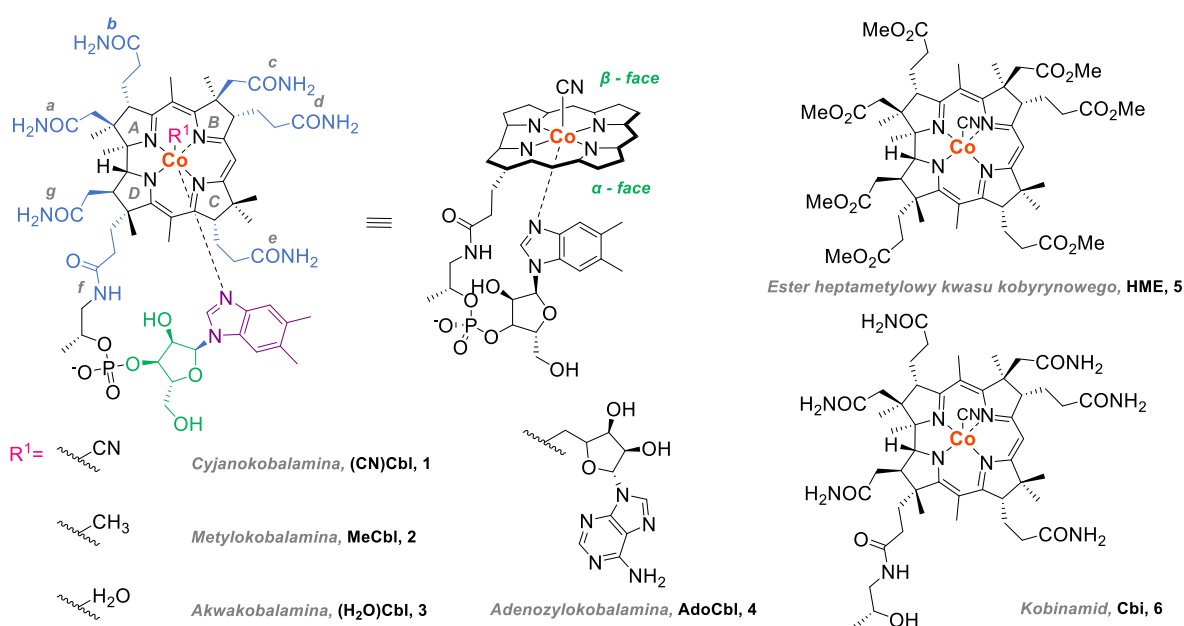
Natura i zachodzące w niej procesy, od wieków stanowią, inspirację dla rozwoju całej ludzkości. Nic więc dziwnego, że naukowcy intensywnie pracują nad odkrywaniem coraz to nowszych metod ich wykorzystania. Podejście to pozwala, na przynajmniej częściowe, ograniczenie użycia oraz powstawania szkodliwych dla środowiska substancji. Z biegiem lat dość znacznie wzrosła świadomość ekologiczna, a także poczucie odpowiedzialności za zachodzące zmiany klimatyczne, dlatego też trend zielonej chemii jest niezwykle istotny, nie tylko w przypadku eksperymentów prowadzonych w skali laboratoryjnej, ale również i przemysłowej. Wykorzystanie światła jako siły napędowej przemian chemicznych i połączenie tego z naturalnym, niemodyfikowanym katalizatorem, którym niewątpliwie może być kobalamina, jest niemalże połączeniem idealnym.

W poniższym wstępie literaturowym przybliżę chemię witaminy B<sub>12</sub> oraz katalizowanych nią reakcji. Dokonany przeze mnie przegląd literaturowy, z założenia, nie jest wyczerpujący a jego głównym celem jest zaprezentowanie kobalaminy jako bardziej przyjaznego dla środowiska naturalnego, katalizatora reakcji chemicznych.

### 5.2.1. Witamina B<sub>12</sub> – budowa oraz właściwości katalityczne

Kobalamina (1) jest naturalnym związkiem organicznym, mającym istotny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie organizmów żywych.<sup>[2]</sup> Jest ona kofaktorem enzymów zaangażowanych w izomeryzację enzymatyczną, transfer grupy metylowej, czy też dehalogenowanie. Jako, że nie jest ona syntezowana wewnątrz organizmu ludzkiego, musi być dostarczana wraz z produktami spożywczymi, takimi jak np. mięso, jaja, mleko czy też ryby.<sup>[1]</sup> W naturze tylko niektóre mikroorganizmy posiadają kompletne układy enzymów zdolnych do katalizy wieloetapowych reakcji pozwalających na otrzymanie biologicznie czynnej formy tej witaminy.<sup>[3]</sup>

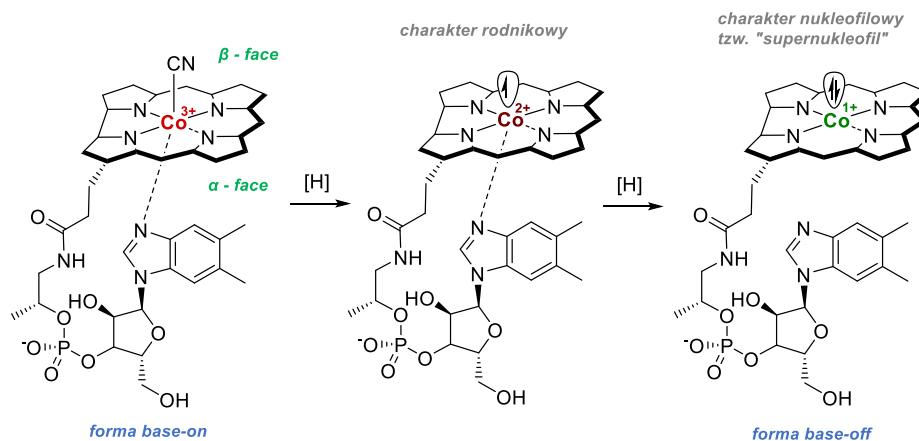
Krystaliczna witamina B<sub>12</sub>, po raz pierwszy, została wyizolowana przez Folkersa i Smitha, stosunkowo niedawno, a mianowicie w 1948 r.<sup>[4]</sup> Wyznaczenie jej budowy chemicznej zajęło naukowcom kolejne lata, a struktura krystalograficzna ostatecznie została opublikowana w 1954 r. przez angielską biochemiczkę Crowfoot Hodgkin, co w późniejszych latach zostało uhonorowane Nagrodą Nobla w dziedzinie chemii.<sup>[5]</sup>



**Rysunek 1.** Struktura witaminy B<sub>12</sub> oraz jej pochodnych.

Jako korynoid, kobalamina (**1**) zawiera w swej strukturze składający się z czterech podjednostek pirolowych (A-D), pierścien korynowy (Rysunek 1). Na zewnątrz makrocyklicznego pierścienia umiejscowione są trzy grupy acetamidowe (a, c, g), cztery propionamidowe (b, d, e, f) oraz sześć metylowych. W samym centrum tej złożonej struktury, w tzw. *luce makrocyklicznej* kompleksowany jest jon Co(III). Koordynowany jest on przez pochodzące od podjednostek pirolowych cztery atomy azotu, od góry (*ligand β-aksjalny*) przez anion cyjankowy (lub inny ligand), i od dołu (*ligand α-aksjalny*) przez atom azotu grupy 5,6-dimetylobenzimidazolowej. Wiązanie *N*-glikozydowe łączy drugi atom azotu tej grupy z rybozą, która dalej jest połączona z propionamidem poprzez grupę fosforanową (f).<sup>[6]</sup> W zależności od formy witaminy B<sub>12</sub>, anion cyjankowy może być zastąpiony różnymi podstawnikami, i tak dla metylokobalaminy (**2**) jest to grupa CH<sub>3</sub>, akwakobalaminy (**3**) – H<sub>2</sub>O oraz adenozylna dla adenozylokobalaminy (**4**). Z uwagi na rozpuszczalność hydrofilowej witaminy B<sub>12</sub>, ograniczającą się do wody oraz polarnych rozpuszczalników organicznych (MeOH, DMSO, DMF itd.), synteza jej hydrofobowych pochodnych, takich jak np. ester heptametylowy kwasu kobyrinowego (**5**, HME, Rysunek 1) czy też kobinamid (**6**, Cbi, Rysunek 1) pozwoliła na dalszy rozwój katalizy z wykorzystaniem tego przyjaznego dla środowiska katalizatora.

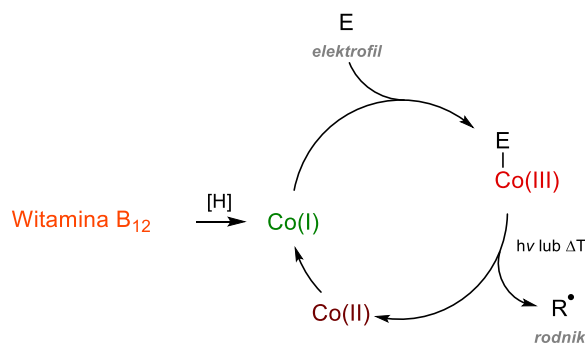
Witamina B<sub>12</sub> jest jedną z najbardziej strukturalnie złożonych witamin występujących w przyrodzie.<sup>[7]</sup> Dlatego też, w literaturze możemy znaleźć tylko jeden przykład jej syntezy totalnej, w 1972 roku po 12 latach pracy, dokonały tego grupy Woodwarda i Eschenmosera.<sup>[8,9]</sup>



**Schemat 3.** Aktywne katalityczne formy kobalaminy.

Za właściwości katalityczne kobalaminy odpowiedzialny jest centralny jon Co(III), który w wyniku redukcji tworzy, wykazującą charakter rodnikowy formę Co(II) lub silnie nukleofilową formę Co(I), często określaną mianem „supernukleofila” (Schemat 3).<sup>[10-12]</sup> Według danych literaturowych, właściwości formy Co(I) wynikają z destabilizacji orbitalu  $3d_{z^2}$ , korzystnej orientacji w stosunku do elektrofila,<sup>[13]</sup> oraz udziału struktury o charakterze dirodnikowym w funkcji falowej stanu podstawowego.<sup>[14]</sup> W zależności od stopnia utlenienia jonu kobaltowego obserwujemy zmianę barwy roztworu z czerwonej dla Co(III), poprzez brązowo-brązową dla Co(II) aż do zielonej dla Co(I). Najczęściej w celu przeprowadzenia procesów redukcji stosowane są Zn/NH<sub>4</sub>Cl, Zn/AcOH, a także mangan (Mn), borowodurek sodu (NaBH<sub>4</sub>) czy też chlorek chromu(II).<sup>[12,15,16]</sup> Możliwe jest również przeprowadzenie redukcji na drodze elektrochemicznej<sup>[17]</sup> oraz fotochemicznej z wykorzystaniem fotokatalizatorów takich jak np. TiO<sub>2</sub> czy też Ir(dtbbpy)(ppy)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>.<sup>[18,19]</sup>

Większość reakcji chemicznych katalizowanych witaminą B<sub>12</sub> rozpoczyna się od wyżej wspomnianej redukcji kobaltu Co(III) do nukleofilowego Co(I), który następnie może wejść w reakcję z różnymi elektrofilami tworząc alkilo/acylokobalaminy (Schemat 4).



**Schemat 4.** Ogólny mechanizm generowania rodników przez witaminę B<sub>12</sub>.



Reakcja ta przebiega najczęściej według mechanizmu S<sub>N</sub>2, a do szeroko stosowanych elektrofilów należą: bromki winylowe,<sup>[20]</sup> halogenki alkilowe<sup>[21]</sup> i alkinyłowe,<sup>[22]</sup> akceptory Michaela,<sup>[20]</sup> pochodne kwasowe<sup>[23]</sup> czy też naprężone związki cykliczne.<sup>[24]</sup> Dalej, relatywnie słabe wiązanie Co–C (energia dysocjacji ~126 kJ × mol<sup>-1</sup>, dla koenzymu witaminy B<sub>12</sub>),<sup>[25]</sup> w wyniku działania światła bądź temperatury, ulega homolizie generując zdolny do dalszych reakcji rodnik R• oraz Co(II). Ostatnim etapem jest ponowna redukcja Co(II) do Co(I), w wyniku której cykl katalityczny ulega zamknięciu. Witamina często bierze również udział w reakcjach wykorzystujących podwójne systemy katalityczne (z ang. *dual catalysis*) np. wraz z niklem (Ni) czy też chromem (Cr).

### 5.2.2. Witamina B<sub>12</sub> – katalizator reakcji chemicznych

W literaturze dostępnych jest wiele prac przeglądowych oraz oryginalnych poświęconych tematyce katalizy z wykorzystaniem kobalaminy.<sup>[10,12,26–28]</sup> Witamina i jej pochodne są szeroko stosowane nie tylko w syntezie, ale także w reakcjach prowadzących do rozkładu związków organicznych np. halogenowanych zanieczyszczeń środowiska. A wszystko to za sprawą centralnego jonu kobaltu (Co) i jego różnorodnego charakteru. W dalszej części tego rozdziału dokonam przeglądu najważniejszych reakcji przebiegających z udziałem tego naturalnego katalizatora i jego pochodnych.

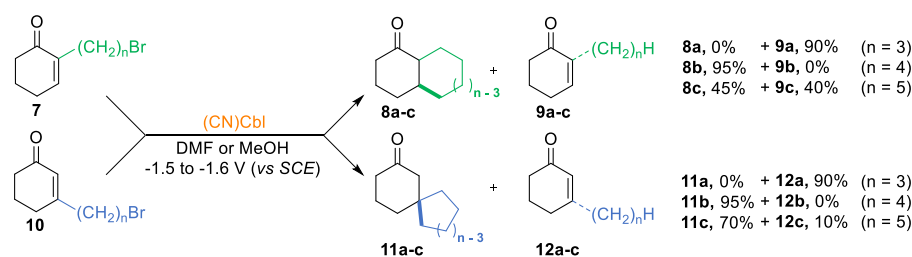
#### Reakcje addycji do wiązań nienasyconych

Do najbardziej znanych akceptorów rodników niewątpliwie należą związki nienasycone.<sup>[29]</sup> W chemii witaminy B<sub>12</sub> najczęściej rolę tę pełnią olefiny, ale znane są również liczne przykłady wykorzystania w tym celu alkinów oraz związków aromatycznych.

#### *Alkilowanie olefin*

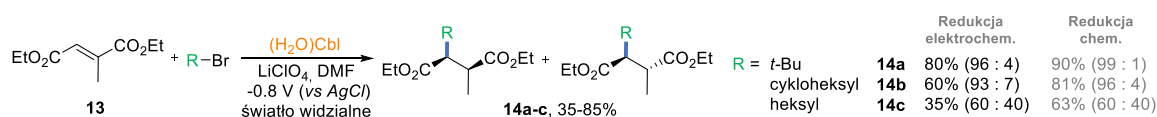
W przypadkach, w których jako prekursor rodnika wykorzystywany jest halogenek bądź pseudohalogenek alkilowy mamy do czynienia z reakcjami alkilowania wiązań wielokrotnych. Różnice w reaktywnościach i selektywnościach tych reakcji można zobrazować wykorzystując teorię orbitali.<sup>[30]</sup> W przypadku rodników o charakterze nukleofilowym dominują oddziaływania pomiędzy orbitalami SOMO (z ang. *Singly Occupied Molecular Orbital*) rodnika i LUMO (z ang. *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) alkeny, natomiast dla rodników wykazujących właściwości elektrofilowe są to oddziaływania między orbitalami SOMO i HOMO (z ang. *Highest Occupied Molecular Orbital*). Regio- i stereoselektywność reakcji jest determinowana poprzez efekty steryczne. Nie bez znaczenia jest również stabilność rodnikowych produktów reakcji.

W 1980 r. Scheffold wraz ze współpracownikami wykazali, że pochodne witaminy B<sub>12</sub> mogą być wykorzystane jako skuteczne katalizatory reduktywnej, wewnątrzcząsteczkowej addycji alkilohalogenków do aktywowanych olefin.<sup>[31,32]</sup> W zależności od użytych substratów (**7**, **10**), w warunkach elektrochemicznych, z posiadających łańcuch alifatyczny zakończony atomem bromu ketonów powstawały związki bicykliczne (**8a-c**, **11a-c**) z dobrymi bądź też bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 5).



**Schemat 5.** Katalizowana witaminą B<sub>12</sub> reakcja reduktywnej, sprzężonej addycji alkilohalogenków do olefin.

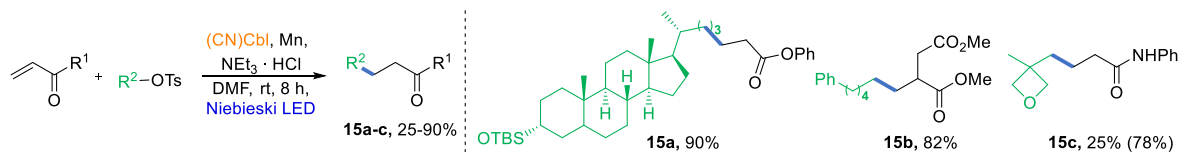
Kolejnym przykładem reakcji addycji rodnikowej, której nazwa pochodzi od jej odkrywcy jest tzw. reakcja addycji typu Giesego.<sup>[21]</sup> W reakcji tej wykorzystano akwakobalaminę ((H<sub>2</sub>O)Cbl, **3**) jako katalizator fotoelektrochemicznej funkcjonalizacji prochiralnego, trójpodstawinego alkenu **13** – pochodnej maleinianu dietylu (Schemat 6).



**Schemat 6.** Fotoelektrolityczna funkcjonalizacja maleinianu dietylu z wykorzystaniem bromków alkilowych.

W opracowanych warunkach, w reakcjach maleinianu z I-, II- i III-rzędowymi bromkami otrzymano pożądane produkty **14a-c** z wydajnościami rzędu 35–80%. Przeprowadzenie analogicznej reakcji w warunkach redukcji chemicznej Zn/NEt<sub>3</sub> spowodowało wzrost wydajności (Schemat 6, wydajności w kolorze szarym). W obydwu przypadkach, stereoselektywność reakcji spada wraz ze zmniejszaniem się podstawnika alkilowego.

Niedawno Osaka wraz ze współpracownikami opisali fotochemiczną reakcję Giesego tosylianów alkilowych z elektrofilowymi olefinami (Schemat 7).<sup>[33]</sup> Jest to pierwszy przykład wykorzystania w katalizie witaminą B<sub>12</sub> nieaktywowanych tosylianów alkilowych jako źródła niestabilizowanego rodnika alkilowego.

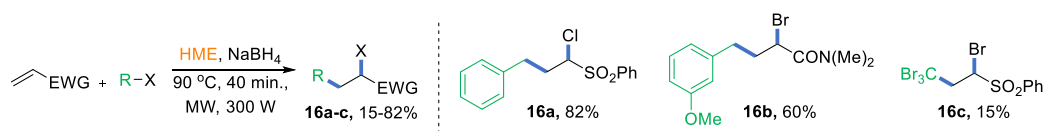


**Schemat 7.** Katalizowana witaminą B<sub>12</sub> reakcja Giesego z tosylianami alkilowymi.

W reakcji tosyłanu dodekanu z akrylanem metylu w obecności kobalaminy jako katalizatora, Mn jako reduktora oraz Et<sub>3</sub>N·HCl jako źródła protonu, pod wpływem działania światła niebieskiego (454 nm) pożądany produkt **15b** otrzymano z wydajnością 61% (82% po optymalizacji).

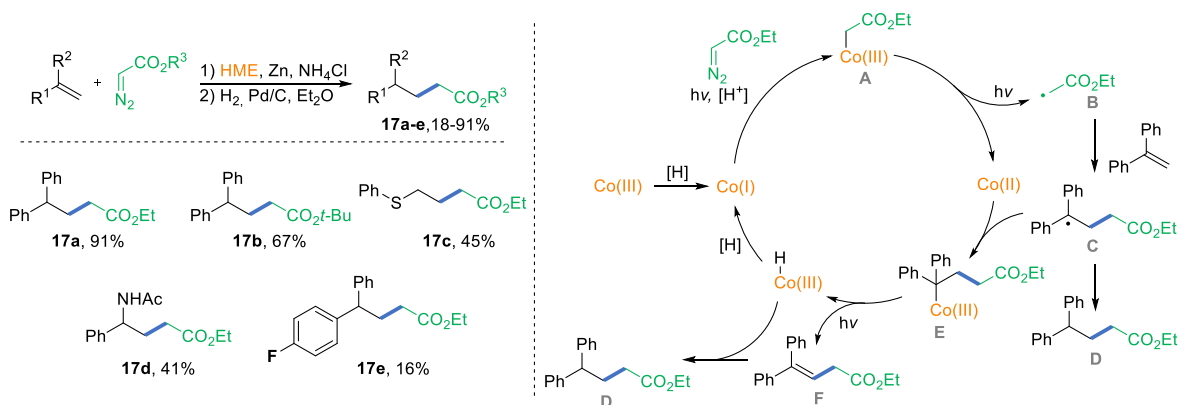
Badania zakresu stosowalności i ograniczeń metody, obejmujące reakcje z różnymi aktywowanymi olefinami oraz tosyłanami alkilowymi, wykazały, że stanowią one bardzo dobrą alternatywę dla halogenków i dają pożądane produkty **15a-b** z bardzo dobrymi wydajnościami od 25% do 90%. W przypadku niższych wydajności, często rozwiązaniem problemu było zastosowanie większej ilości katalizatora oraz wydłużenie czasu reakcji.

Wartą uwagi reakcją jest także rodnikowa addycja z przeniesieniem atomu, w skrócie ATRA (z ang. *Atom Transfer Radical Addition*), która po raz pierwszy została opisana przez Kharascha w 1937 r., a obecnie jest jedną z popularniejszych metod tworzenia wiązania C–C i C–X (X – halogenek) jednocześnie. Jako reakcja difunkcjonalizacji jest ona niezwykle użyteczna, z uwagi na możliwość otrzymania dipodstawionych produktów w jednym procesie. Okazało się, że również kobalamina może katalizować tego typu przemiany, a dokładniej jej hydrofobowa pochodna **5** – HME (Schemat 8).<sup>[34]</sup> Wykorzystując reaktor mikrofalowy, po 40 min. z halogenku i olefiny otrzymano produkty reakcji ATRA (**16a-c**) z dobrymi wydajnościami.



**Schemat 8.** Reakcja rodnikowej addycji z przeniesieniem atomu (ATRA).

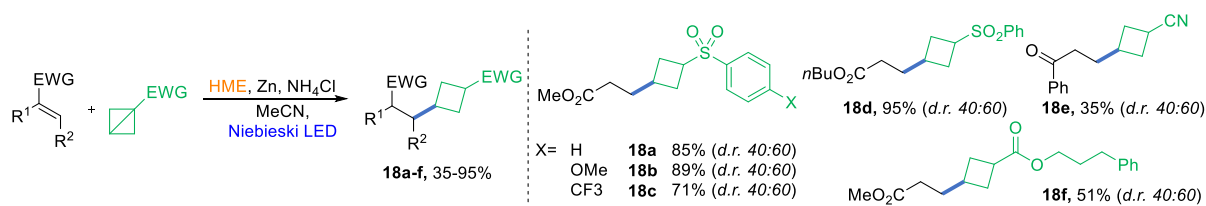
Nie tylko halogenki alkilowe są stosowane jako prokursory rodników alkilowych, choć niewątpliwie cieszą się one dużą popularnością. W 2016 r., po raz pierwszy, do alkilowania bogatych w elektrony wiązań podwójnych wykorzystano związki diazowe (Schemat 9).<sup>[35]</sup>



**Schemat 9.** Alkylowanie olefin z wykorzystaniem związków diazowych.

Zaprezentowana metodologia pozwoliła na otrzymanie alkilowanych produktów typu Hecke (**17a-e**), a analiza mieszaniny reakcyjnej, przy wykorzystaniu technik  $^1\text{H}$  NMR, nie wykazała nawet śladowych ilości, obserwowanych we wcześniejszych pracach, produktów cyklopropanowania. Postulowany przez autorów przebieg reakcji zakłada alkilowanie katalizatora związkami diazowymi, co jest zupełnym przeciwieństwem wcześniejszych doniesień literaturowych.<sup>[36]</sup> W pierwszym etapie reakcji mamy do czynienia z typową dla katalizatorów witaminowych redukcją Co(III) do aktywnej katalitycznej formy z jonem Co(I), która wchodzi w reakcję z prekursorem rodnika alkilowego – związkami diazowymi, tworząc alkilokobalester **A**. Następnie utworzone wiązanie Co–C ulega rozerwaniu (w wyniku działania światła bądź temperatury) i generowany jest rodnik alkilowy **B**, który ulega addycji do wiązania podwójnego olefiny tworząc rodnik **C**. Powstały rodnik **C** może reagować na dwa sposoby: 1) wejść w reakcję z Co(II) katalizatora, albo 2) redukcji i protonowaniu bądź dysproporcjonowaniu prowadząc do utworzenia produktu **D**. W przypadku utworzenia produktu **E**, pod wpływem światła powstaje produkt **F** i protonowana forma Co(II), która po redukcji zamyka cykl katalityczny, ale może też wejść w reakcję z olefiną prowadząc do powstania produktu **D** (Schemat 9).

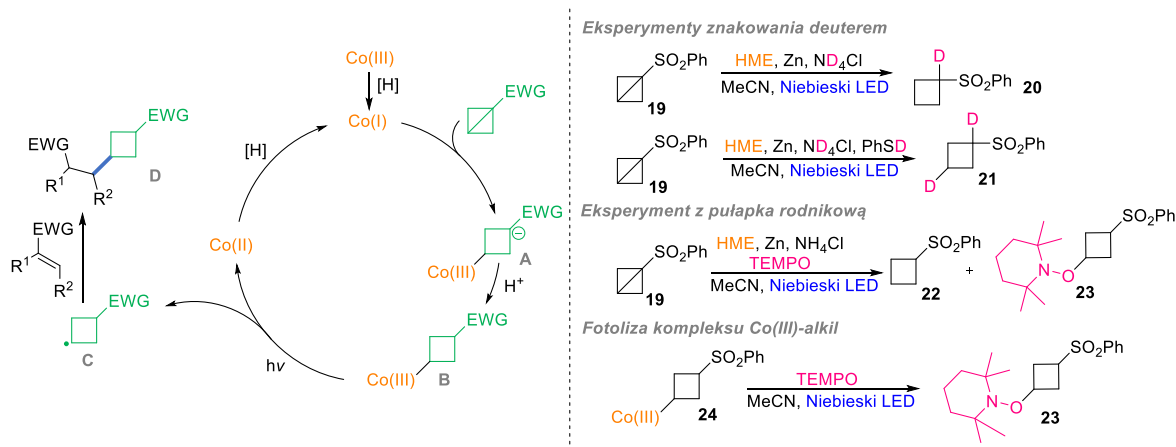
Naprężone związki cykliczne takie jak bicyklobutany (BCB) również mogą być świetnym źródłem rodników. Po raz pierwszy ich wykorzystanie w katalizie witaminą B<sub>12</sub> zaprezentowano w 2020 r., w naszym zespole (Schemat 10).<sup>[24]</sup> Dzięki nukleofilowemu charakterowi katalizatora, możliwe było generowanie rodników z naprężonych związków, które wchodziły w reakcję z elektrofilami – addycja Giesego oraz redukcyjne sprzężenie krzyżowe katalizowane Ni (więcej w części pt. *Przemiany z udziałem innych katalizatorów (dual catalysis)*).



**Schemat 10.** Addycja typu Giesego bicyklobutanów do elektrofilowych alkenów.

Autorzy swoją pracę rozpoczęli od optymalizacji warunków reakcji, podczas której okazało się, że zastosowanie hydrofilowej, niemodyfikowanej witaminy B<sub>12</sub> powoduje znaczny spadek wydajności – czego powodem jest prawdopodobnie słaba rozpuszczalność kobalaminy w MeCN. Najlepsze rezultaty otrzymano dla hydrofobowego HME. W trakcie badania zakresu stosowalności i ograniczeń metody wykazano, że w optymalnych warunkach reakcji naprężone sulfony, nityle, estry oraz amidy

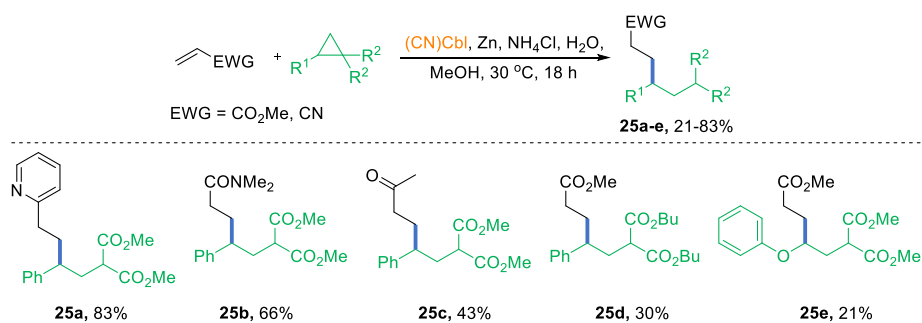
są wydajnymi prekursorami rodników i dostarczają pożądaných produktów z dobrymi wydajnościami. Tolerancja na obecność różnych podstawników elektronoakceptorowych w substratach olefinowych również jest bardzo wysoka.



**Schemat 11.** Postulowany mechanizm oraz eksperymenty mechanistyczne reakcji addycji bicyklobutanów do alkenów.

Mechanizm reakcji zakłada, że w obecności źródła protonu nukleofilowa forma Co(I) ulega sprzężonej addycji do centralnego wiązania C–C substratu, dostarczając Co(III) – alkiłowy kompleks **A** (Schemat 11). Powstały produkt pośredni **B**, po homolitycznym rozszczepieniu pod wpływem światła, generuje alkiłowy rodnik **C** i formę katalizatora z Co(II). Dalej w zależności od warunków, rodnik **C** może ulec szeregowi transformacji: (1) abstrakcji wodoru, (2) addycji do SOMOfila lub (3) reakcji z kompleksem metalu przejściowego. Katalizator Co(II) jest z kolei redukowany do Co(I), zamykając cykl katalizacyjny. Słuszność proponowanego mechanizmu została potwierdzona badaniami mechanistycznymi, takimi jak eksperymenty znakowania deuterem, z pułapką rodnikową oraz fotolizy kompleksu Co(III)-alkil **24** w obecności TEMPO. Warto podkreślić, że autorzy wyizolowali kryształ alkiłowego kompleksu kobalaminy (**24**), co z uwagi na niską stabilność tego typu związków – szybki rozpad w wyniku działania światła, jest niewątpliwie dużym osiągnięciem.

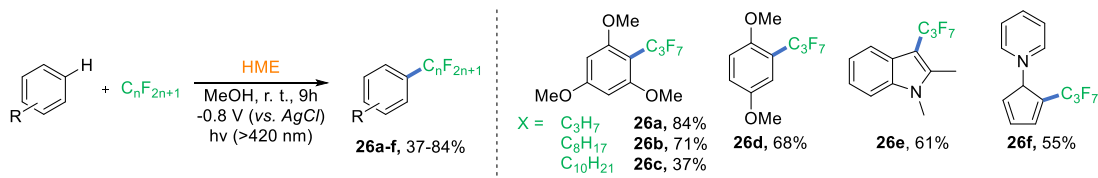
Podobną reaktywność wykazują również donorowo-akceptorowe cyklopropy (DAC), które reagują z elektrofilowymi olefinami z jednoczesnym otwarciem pierścienia (Schemat 12).<sup>[37]</sup> Metoda opiera się na odwróceniu reaktywności pierwotnie elektrofilowego atomu węgla, umożliwiając tym samym jego regioselektywną reakcję z elektrofilem. Reakcja ta przebiega w obecności kobalaminy i Zn/NH<sub>4</sub>Cl jako układu redukcyjnego pod wpływem światła niebieskiego (455 nm).



**Schemat 12.** Addycja donorowo-akceptorowych cyklopropanów (DAC) do elektrofilowych olefin.

Metoda ta działała dobrze dla cyklopropanów zawierających podstawniki fenyłowe z różnymi podstawnikami w obrebie pierścienia aromatycznego. Dla niektórych substratów olefinowych obserwowano jedynie śladowe ilości pożądanego produktu, co mogło być spowodowane szybką, częściową redukcją substratu. Doniesienia literaturowe świadczą o tym, że szybkość reakcji katalizowanych przez HME jest znacznie wyższa niż w przypadku katalizy niemodyfikowaną witaminą B<sub>12</sub>,<sup>[38]</sup> dlatego dla niektórych substratów olefinowych zamiana katalizatora witaminowego spowodowała wzrost wydajności reakcji.

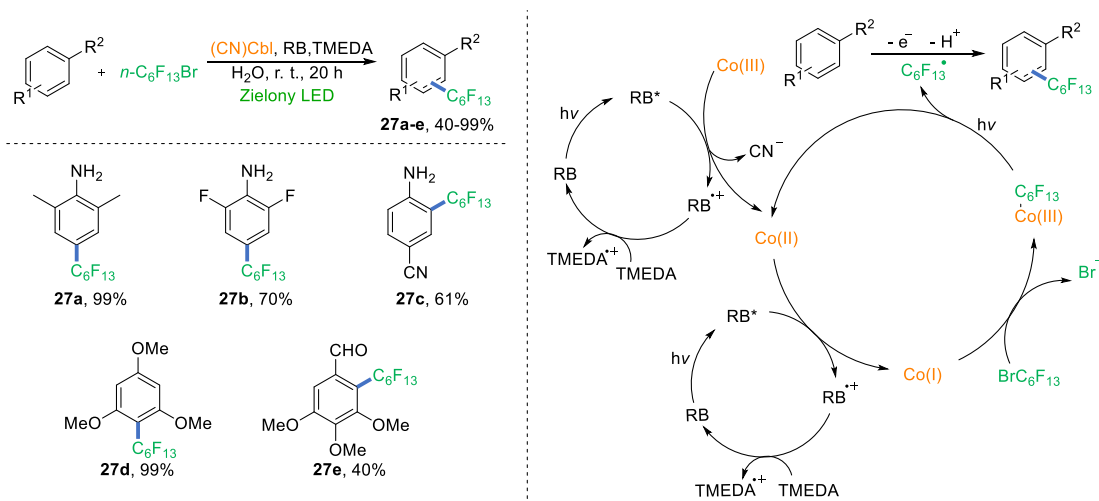
W literaturze znane są również reakcje perfluoroalkilowania związków chemicznych z udziałem witaminy B<sub>12</sub> (bądź jej pochodnych) jako katalizatora. W 2017 r. Hisaeda i Ono, jako pierwsi, przedstawili wykorzystanie naturalnego katalizatora kobaltowego w elektrochemicznej reakcji perfluorowanych jodków alkilowych ze związkami aromatycznymi (Schemat 13).<sup>[39]</sup>



**Schemat 13.** Katalizowane HME perfluoroalkilowanie związków aromatycznych.

Modelowa reakcja 1, 3, 5-trimetoksy benzenu z jodkiem heptafluoropropylu, w warunkach optymalnych tj. przy potencjale -0.8 V vs. Ag/AgCl, w obecności światła widzialnego (> 420 nm) i 1 mol% HME, po 9 h, dała pożądanego produktu **26a** z wydajnością 84%. Opracowane warunki okazały się kompatybilne dla szeregu substratów posiadających w swej strukturze grupy -OMe w różnych pozycjach jak i w przypadku ich braku (**26a-f**).

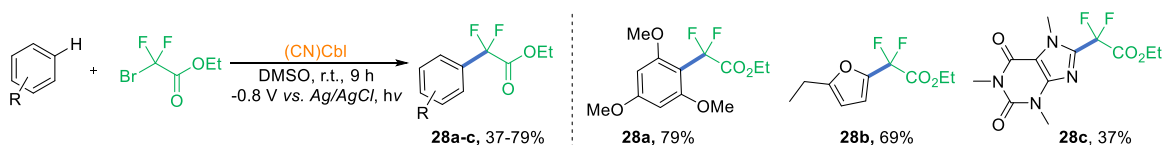
Nieco później, ta sama grupa wykazała, że reakcja perfluoroalkilowania aminopodstawionych arenów i alkoksyarenów może być przeprowadzona z wykorzystaniem niemodyfikowanej kobalaminy i różu bengalskiego (RB) w środowisku wodnym (Schemat 14).<sup>[40]</sup>



**Schemat 14.** Katalizowane witaminą B<sub>12</sub> fluoroalkilowanie związków aromatycznych w warunkach wodnych.

Zastosowanie witaminy B<sub>12</sub> jako katalizatora jest tutaj niezbędne do utworzenia rodnika perfluoroalkilowego, który następnie wchodzi w reakcję z bogatymi w elektrony związkami aromatycznymi dając produkty reakcji **27a-e** z wydajnościami 40-99%. W metodzie tej kobalamina jest redukowana do aktywnej katalitycznej formy przez fotokatalizator RB, który odpowiada także za transfer elektronów z donora – TMEDA, do akceptora – perfluorowany bromek.

W warunkach elektrochemicznych lub fotochemicznych, bromodifluorooctan etylu pozwalał na difluoroacylowanie arenów oraz heteroarenów w łagodnych warunkach (Schemat 18).<sup>[41]</sup>

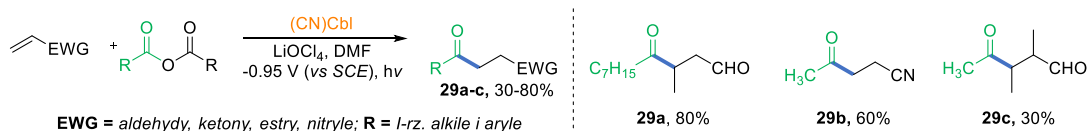


**Schemat 15.** Katalizowane HME difluoroacylowanie arenów i heteroarenów.

Zastosowanie opracowanych warunków reakcji pozwoliło na otrzymanie produktów reakcji **28a-c** w sposób wydajny (od 37% do 79%), a prezentowana metoda może stanowić konkurencyjną metodę otrzymywania bioaktywnych cząsteczek.

### Acylowanie

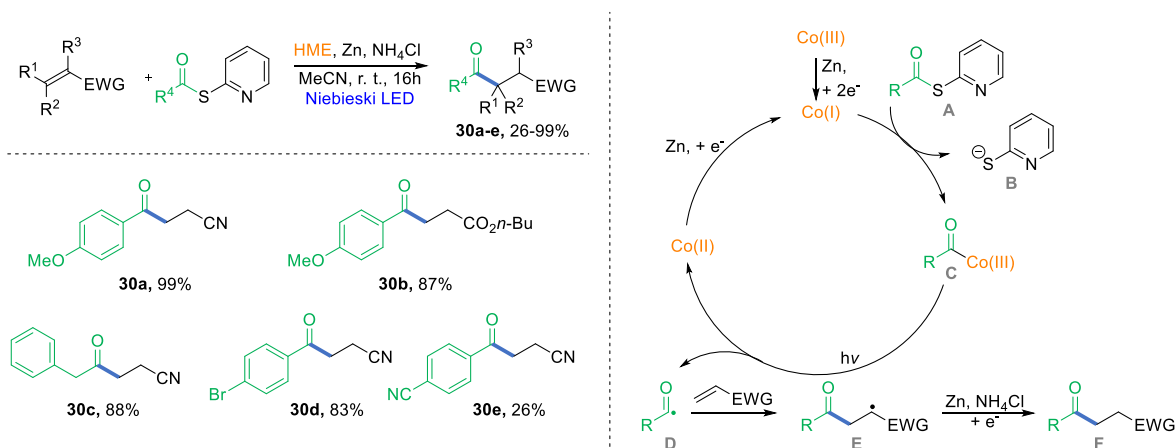
Klasyczne metody generowania rodników acylowych dość często wymagają stosowania drastycznych warunków reakcji, takich jak wysokie temperatury czy też duże ilości reagentów wykazujących właściwości toksyczne. W 1983 r. Scheffold i Orlinski zaprezentowali jednoetapową metodę syntezy 4-okso aldehydów, ketonów, estrów oraz nitryli wykorzystując jako prekursor rodnika acylowego bezwodniki kwasowe (Schemat 16).<sup>[23]</sup>



**Schemat 16.** Katalizowane witaminą B<sub>12</sub> acylowanie olefin z wykorzystaniem bezwodników kwasowych jako źródła rodnika acylowego.

Reakcja przebiega z wykorzystaniem katalitycznych ilości kobalaminy, w warunkach elektrochemicznych z wydajnościami rzędu 30-80% (produkty **29a-c**).

W 2017 roku Gryko wraz ze współpracownikami opracowali metodę wykorzystującą tioestry 2-S-pirydylowe jako prekursor rodników acylowych, z zastosowaniem Co-katalizatora witaminowego (Schemat 17).<sup>[42]</sup> Było to pierwsze doniesienie literaturowe dotyczące wykorzystania tioestrów do generowania acylokobalaminy, a w rezultacie rodników acylowych.



**Schemat 17.** Katalizowane witaminą B<sub>12</sub> generowanie rodników acylowych z tioestrów 2-S-pirydylowych.

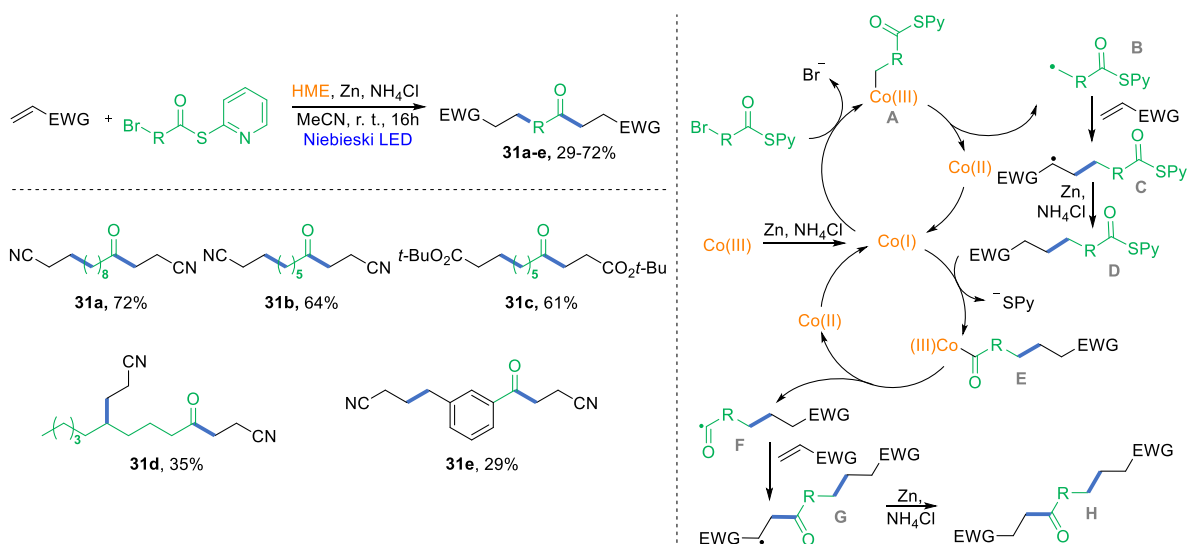
Bazując na swoim doświadczeniu i literaturze autorzy założyli, że acylowanie zachodzi za pośrednictwem kompleksu **C** generowanego w reakcji Co(I) z tioestrem **A**, który ulega homolizie do rodnika acylowego **D** i kompleksu Co(II). Następnie nukleofilowy rodnik **D** reaguje z olefiną, dostarczając rodnik **E**, a katalizator Co(II) jest redukowany przez Zn z powrotem do Co(I) i cykl katalityczny się zamyka.

Reakcja daje produkty **30a-e** z dobrymi wydajnościami, 26-99%. Witamina B<sub>12</sub> i jej pochodne znane są ze swej aktywności w procesie dehalogenowania, dlatego też jest on częstym procesem ubocznym. Jednakże, w tym przypadku, co zaskakujące, metoda pozwala na tworzenie produktów zawierających halogenowe podstawniki w sposób selektywny.

W 2020 r. ten sam zespół wykazał, że wykorzystując ester kwasu kobyrynowego **5** (HME) możliwe jest generowanie zarówno rodników alkilowych jak i acylowych z jednego reagenta, a ich reakcja z elektrofilem może przebiegać w sposób selektywny (Schemat 18).<sup>[43]</sup> Kluczowy jest tutaj odpowiednio zaprojektowany prekursor obydwu



rodników, a mianowicie podstawiony tioester – jako źródło rodnika acylowego, posiadający na swym przeciwnym końcu łańcucha alkilowego podstawnik halogenowy – źródło rodnika alkilowego. Prezentowana metoda działa bardzo dobrze dla tioestrów różniących się długością łańcucha alkilowego oraz pozycją i rodzajem halogenu, a także dla różnych akceptorów Michaela (produkty **31a-e**).



**Schemat 18.** Katalizowane witaminą B<sub>12</sub> generowanie rodnika acylowego i alkilowego z jednego reagenta.

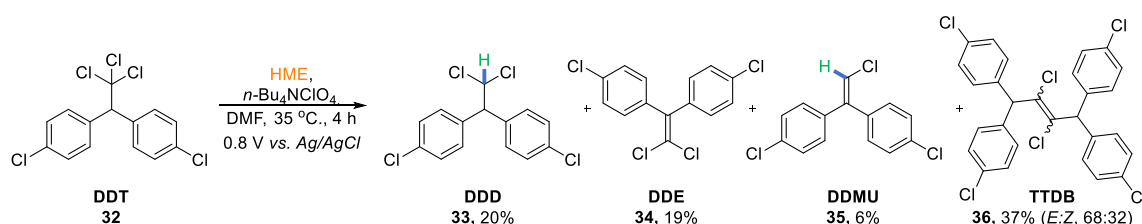
Wykonany profil kinetyczny reakcji wykazał, że pierwszym tworzącym się kompleksem jest Co(III)-alkil, a dopiero w drugiej kolejności generowany jest Co(III)-acyl (Schemat 18). Początkowym etapem reakcji jest typowa dla katalizatorów witaminowych redukcja do Co(I) i wytworzenie zgodnie z ustaloną kolejnością alkilokobalaminy **A**, a następnie powstałego z rozpadu wiązania Co–C rodnika **B**. Po reakcji z ubogą w elektrony olefiną powstaje produkt **D**, który od razu jest przekształcany w acylokobalaminę **E**, a ta po ponownej homolizie i reakcji z olefiną tworzy pożądany produkt końcowy **H**.

## Dehalogenowanie

Na przestrzeni lat reakcje dehalogenowania cieszyły się rosnącym zainteresowaniem, z uwagi na ich potencjalne zastosowanie w procesach rozkładu trwałych polihalogenowych zanieczyszczeń środowiska. Dane literaturowe donoszą, że bakterie i drobnoustroje odpowiadające za usuwanie halogenków z halogenowych związków organicznych wykorzystują w tym celu dehalogenazę redukcyjną, której działanie jest zależne od kobalaminy.<sup>[44]</sup> W chemii witaminy B<sub>12</sub>, większość tego typu przemian zachodzi dla chlorowanych bądź bromowanych pochodnych.<sup>[12]</sup>

W 2004 r. grupa Hisaeda'y udowodniła, że hydrofobowa pochodna kobalaminy – ester heptametylowy kwasu kobyrynowego **5** (HME) jest w stanie zdehalogenować

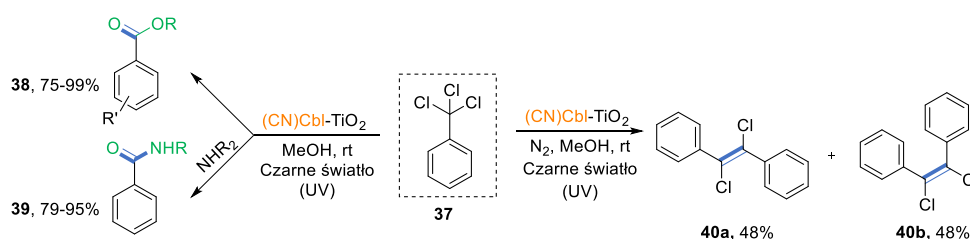
di(chlorofenylo)trichloroetan (DDT, **32**), niegdyś szeroko stosowany jako substancja o silnych właściwościach owadobójczych (Schemat 19).<sup>[45]</sup> W warunkach elektrochemicznej redukcji wyżej wspomniany insektycyd rozkłada się tworząc mieszaninę różnych dehalogenowanych produktów **33-36** w 82%.



**Schemat 19.** Katalizowane HME dehalogenowanie DTT.

Reakcja ta może być również przeprowadzona na drodze fotochemicznej stosując  $[\text{Ru}(\text{II})(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  jako fotoreduktor hydrofobowej pochodnej kobalaminy oraz światło widzialne.<sup>[46]</sup> Zastosowanie nowego układu pozwoliło na rozkład DDT (**32**) z wytworzeniem DDD (**33**) jako głównego produktu z wydajnością 71% oraz niewielkiej ilości (6%) DDE (**34**).

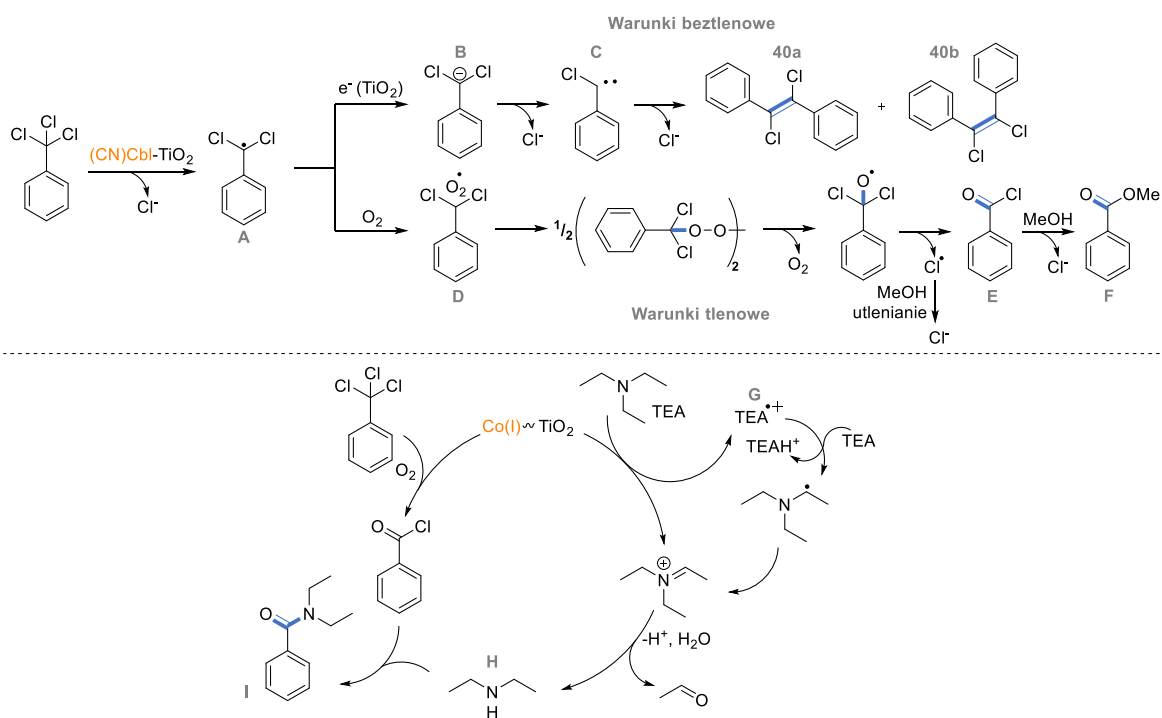
Perchlorowane związki organiczne, można przekształcić w estry i amidy oraz dichlorostilbeny wykorzystując, w tym celu katalizę witaminą B<sub>12</sub>, związaną kowalencyjnie na powierzchni TiO<sub>2</sub> (Schemat 20).<sup>[47]</sup>



**Schemat 20.** Katalizowana B<sub>12</sub>-TiO<sub>2</sub> reakcja dehalogenowania.

Pod wpływem promieniowania UV w warunkach tlenowych i temperaturze pokojowej reakcja prowadzi do estrów (**38**) lub amidów (**39**, po dodaniu aminy) natomiast warunki beztlenowe pozwalają na otrzymanie dichlorostilbenów (mieszanina E/Z).

W typowym dla witaminy B<sub>12</sub> cyklu z wykorzystaniem Co(I) generowany jest rodnik **A**, który następnie: 1) w warunkach beztlenowych przekształcany jest w karboanion **B**, a ten po eliminacji chloru tworzy karben **C**. Elektrofilowy karben **C** następnie reaguje z karboanionem **B** tworząc mieszaninę produktów **40a** i **40b** (Schemat 21).



**Schemat 21.** Proponowane mechanizmy powstawania dimerów, estrów i amidów w katalizowanej  $B_{12}$ - $TiO_2$  reakcji dehalogenowania.

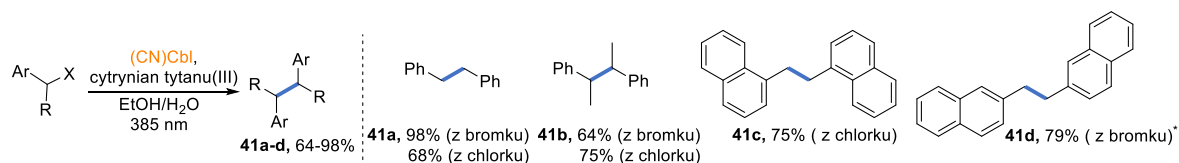
2) w warunkach tlenowych reaguje z tlenem tworząc rodnik **D**. Sprzężenie, a następnie eliminacja tlenu i dysproporcjonowanie prowadzą do utworzenia chlorku benzoilu **E**, który w reakcji z rozpuszczalnikiem (MeOH) daje ester **F**. Warto wspomnieć, że powstawanie chlorku benzoilu zostało potwierdzone metodą GC MS. Mechanizm tworzenia amidów zakłada wytworzenie z trietyloaminy (TEA) kationorodnika **G**, który może ostatecznie doprowadzić do wytworzenia dietyloaminy **H**, a ta następnie ulega reakcji z chlorkiem benzoilu, tworząc amid **I** jako produkt (Schemat 21).

## Reakcje dimeryzacji

Jedną z pierwszych opisanych reakcji, które mogą być katalizowane witaminą  $B_{12}$ , jest reakcja dimeryzacji chlorków bądź olefin. Bardzo często jest to jednak proces uboczny, prowadzący do niepożądanych produktów, których powstawanie obniża wydajności reakcji. Aby do niej doszło wygenerowany w cyklu katalitycznym rodnik, zamiast wejść w reakcję ze swoim partnerem reakcyjnym, przereagowuje z drugim rodnikiem dając dimer.

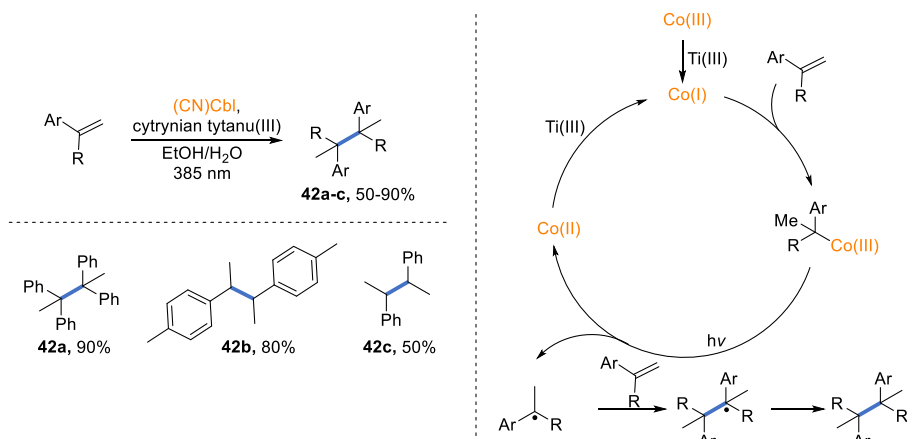
W 1996 r. Rusling wraz ze współpracownikami wykazali, że kobalamina może być wykorzystana jako efektywny katalizator reakcji dimeryzacji halogenków benzytowych.<sup>[48]</sup> Kilka lat później van der Donk opublikował swoje rozważania mechanistyczne na ten temat, wykorzystując jako substraty chlorki i bromki benzytowe

(Schemat 22).<sup>[49]</sup> Powstawanie pożądaných produktów **41a-d** obserwowano z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami (64-98%).



**Schemat 22.** Katalizowana witaminą  $B_{12}$  reakcja dimeryzacji halogenków benzylowych.  
\*Reakcja w  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ .

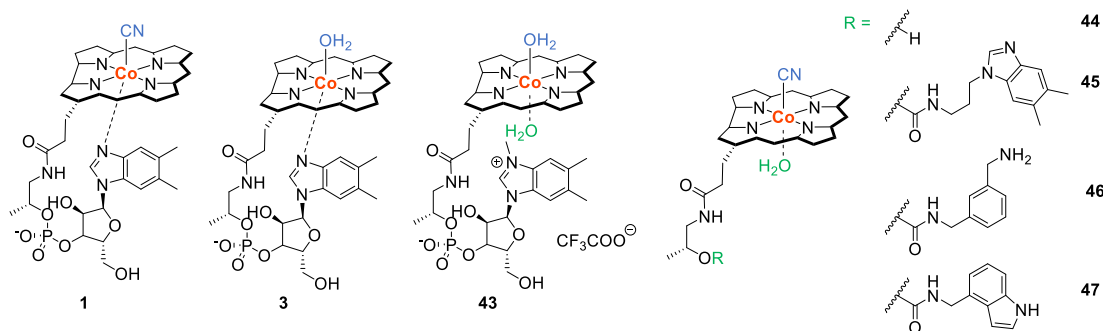
W tej samej pracy przedstawił on także odznaczającą się tą samą regioselektywnością, reakcję dimeryzacji aryloalkenów (Schemat 23).<sup>[49]</sup> Wykorzystanie jako czynnika redukującego natywnej kobalaminy, cytrynianu tytanu(III) pozwoliło, aby dla mono- oraz 1,1-podstawionych substratów, produkty **42a-c** powstawały z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami, rzędu 50-90%. Niestety, wykorzystanie tri- oraz 1,2-podstawionych alkenów nie dawało pożądaných produktów.



**Schemat 23.** Katalizowana witaminą  $B_{12}$  reakcja dimeryzacji aryloalkenów.

Proponowany mechanizm zakłada generowanie w typowym dla katalizatorów witaminowych cyklu katalitycznym rodnika alkilowego, który następnie wchodzi w reakcję z drugą cząsteczką olefiny, prowadząc do otrzymania dimeru. Obserwowane były tutaj również niewielkie ilości produktów uwodornienia aryloalkenów jako reakcji ubocznej.

Wpływ pętli nukleotydowej zarówno na właściwości biologiczne jak i fizykochemiczne kobalaminy nie pozostawia żadnych wątpliwości, ale jej rola jako elementu budowy katalizatora wciąż nurtuje wielu naukowców.



**Rysunek 2.** Struktury katalizatorów witaminowych reakcji dimeryzacji 1,1-difenyloetylenu.

Badania reakcji dimeryzacji 1,1-difenyloetylenu, wykazały, że kompleksowanie centralnego jonu kobaltu nie pozostaje bez znaczenia, wpływając na otrzymane wydajności (Tabela 1).<sup>[50]</sup> Pochodne kobalaminy z pętlą nukleotydową (tzw. *base-on*) reagowały z alkenem szybciej, ale to te bez niej (*base-off*) pozwalały na otrzymanie produktu dimeryzacji w sposób bardziej selektywny. Co więcej wydajności uzyskane dla katalizatorów **43**, **45**, i **46** wykazują, że sama obecność pętli ma wpływ na właściwości katalityczne użytej pochodnej.

**Tabela 1.** Wydajności powstawania dimeru w zależności od struktury katalizatora witaminowego.

Nr	Katalizator	Base-off	Wydajność [%]
1	<b>1</b>	Nie	80 (78)
2	<b>3</b>	Nie	77
3	<b>43</b>	Tak	65
4	<b>44</b>	Tak	68
5	<b>45</b>	Tak	75
6	<b>46</b>	Tak	8
7	<b>47</b>	Tak	74

## Przegrupowania

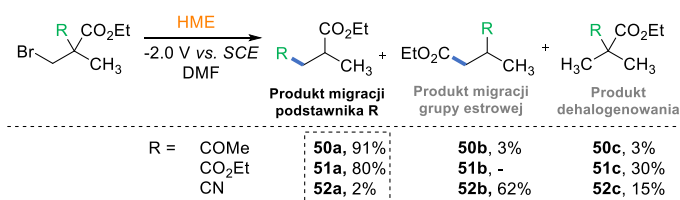
Zalety płynące ze stosowania katalitycznych reakcji rodnikowych, takie jak stosunkowo łagodne warunki przy jednoczesnej wysokiej selektywności sprawiają, że są one często wykorzystywane w syntezie organicznej. Jedną z takich właśnie przemian są reakcje przegrupowania, które często stanowią alternatywną metodę otrzymywania różnych produktów.

Jedno z pierwszych doniesień literaturowych dotyczących reakcji przegrupowania katalizowanych witaminą B<sub>12</sub> zostało zaprezentowane przez Murakamiego.<sup>[51]</sup> W zależności od zastosowanych warunków, reakcja bromku estru dietylowego kwasu 2-etylo-2-metylomalonowego w obecności estru metylowego kwasu kobyrynowego (HME, **5**) przebiegała z różną selektywnością (Tabela 2).

**Tabela 2.** Stosunek wydajności produktów reakcji przegrupowania w zależności od wartości potencjału.

Nr	Potencjał	<i>hν</i>	Dodatki	Wydajność [%]	
	[V vs. SCE]			49a	49b
1	-1.0	+	AcOH	ślady	11
2	-1.5	+	AcOH	7	39
3	-1.5	-	AcOH	43	17
4	-1.5	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COOH	27	16
5	-1.5	-	<i>i</i> -PrOH	ślady	35
6	-1.5	-	-	1	31
7	-1.8	-	AcOH	34	13
8	-1.8	-	-	27	26
9	-2.0	-	-	80	15

Przykładowo, elektroliza przy potencjale -1.0 V vs. SCE, możliwa była dopiero po dodatkowym naświetleniu mieszaniny, dając głównie produkt dehalogenowania. Z kolei, zastosowanie potencjału wynoszącego -1.5 V vs. SCE w ciemności, prowadziło do powstania produktu przegrupowania **49a**, ale tylko jeśli w mieszaninie reakcyjnej pojawiło się dodatkowe źródło protonu, kwas octowy lub propionowy. Brak dodatków lub niewielka ilość izopropanolu skutkowało powstawaniem w przewodzie produktu dehalogenowania **49b**. Jeszcze inna sytuacja miała miejsce, gdy zastosowano potencjał -1.5 V vs. SCE i światło widzialne, wówczas głównie tworzył się produkt dehalogenowania nawet w obecności kwasu. Elektroliza okazała się najbardziej wydajna przy -2.0 V vs. SCE w ciemności, pozwalając na utworzenie produktu przegrupowania estru etylowego z wydajnością 80% już po 2 h prowadzenia reakcji.

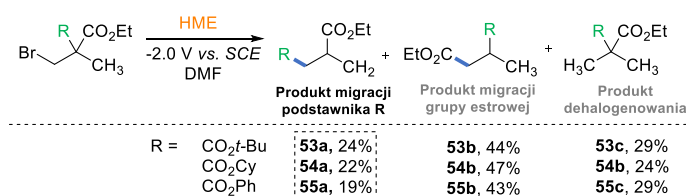


**Schemat 24.** Katalizowana HME reakcja przegrupowania grupy funkcyjnej w pochodnych 1-bromopentanu.

W przypadku substratów, z takimi grupami funkcyjnymi jak grupa eterowa czy cyjankowa, w opracowanych warunkach, otrzymuje się mieszaniny produktów migracji grupy R **50-52a** bądź estru etylowego **50-52b** oraz produkt dehalogenowania substratu **50-52c** (Schemat 24). Zdolność do migracji poszczególnych podstawników

zmienia się zgodnie z szeregiem: COMe > CO<sub>2</sub>Et > CN, co jest konsekwencją działania zarówno efektów elektronowych jak i sterycznych.

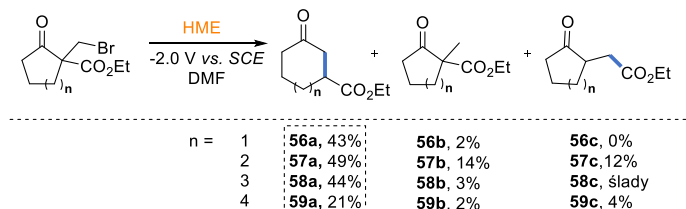
Kilka lat później, Murakami postanowił zgłębić temat efektów sterycznych pochodzących od grupy ulegającej przegrupowaniu wykorzystując halogenki alkilowe posiadające w swej strukturze dwie grupy estrowe o różnych rozmiarach, umiejscowione przy tym samym atomie węgla (Schemat 25).<sup>[52]</sup>



**Schemat 25.** Katalizowana HME reakcja przegrupowania grupy estrowej o różnych rozmiarach podstawnika.

Wykazano, że migracja podstawnika R na sąsiedni atom węgla zmienia się następująco: CO<sub>2</sub>t-Bu > CO<sub>2</sub>Cy > CO<sub>2</sub>Ph, tworząc pożądane produkty **53-55a** z odpowiednio wyższymi wydajnościami.

W reakcjach przegrupowania zdarzają się sytuacje, w których migracja może prowadzić do ekspansji pierścienia cyklicznego. Przykładem tego typu przemian są opisane przez Murakamiego i Hisaedaę reakcje w warunkach elektrochemicznych prowadzące do ekspansji pierścienia cyklicznych ketonów składających się z 5-8 atomów węgla (Schemat 26).<sup>[53]</sup>



**Schemat 26.** Katalizowana HME reakcja ekspansji pierścienia.

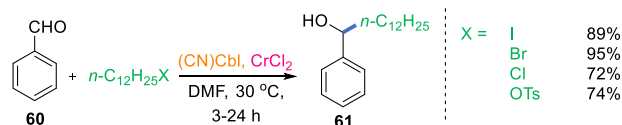
We wszystkich przypadkach, w optymalnych warunkach, głównym produktem jest produkt ekspansji pierścienia **56-59a**, przy czym większe ketony (8-członowe) wykazują niższą reaktywność niż mniejsze (5-7-członowe). Ta sama reakcja przeprowadzona z wykorzystaniem heterogenicznego katalizatora hybrydowego – B<sub>12</sub>-TiO<sub>2</sub> w warunkach fotochemicznych pozwala na podniesienie wydajności do 72-80%.<sup>[54]</sup>

### Przemiany z udziałem innych katalizatorów (*dual catalysis*)

Połączenie cykli katalitycznych, często wiąże się z wykorzystaniem więcej niż jednego katalizatora w reakcji, ale pozwala na otrzymanie, złożonych, związków organicznych. Zabieg ten umożliwia przereagowanie ze sobą substratów, których

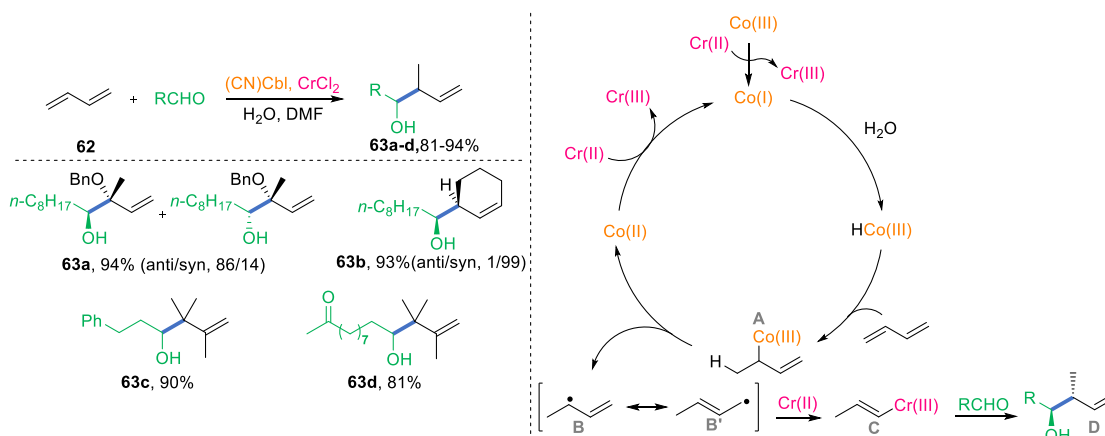
podstawowa reaktywność nie dałaby pożądanego produktu. Stąd też, rozwiązanie to cieszy się obecnie bardzo dużym zainteresowaniem. W chemii witaminy B<sub>12</sub> najczęściej wykorzystywanymi partnerami katalitycznymi są związki bazujące na metalach przejściowych takich jak Cr czy też Ni.

W 1989 r. Takai i Utimoto, po raz pierwszy, wykorzystali nukleofilowe właściwości zredukowanej Co(I) kobalaminy, w reakcji typu Barbiera alkilo(pseudo)halogenków z aldehydami, otrzymując jako produkt addycji drugorzędowy alkohol **61**, z bardzo dobrymi wydajnościami, 72-95% (Schemat 27).<sup>[55]</sup>



**Schemat 27.** Katalizowana witaminą B<sub>12</sub> reakcja typu Barbiera.

Kilka lat później analogiczne podejście zastosowano do generowania allilowych związków chromowych z 1,3-dienów z wykorzystaniem chlorku chromu(II), aldehydu oraz wody (Schemat 28).<sup>[56]</sup> Pożądane produkty **63a-d** tworzyły się z bardzo dobrymi wydajnościami, mieszczącymi się w przedziale 81-94%.



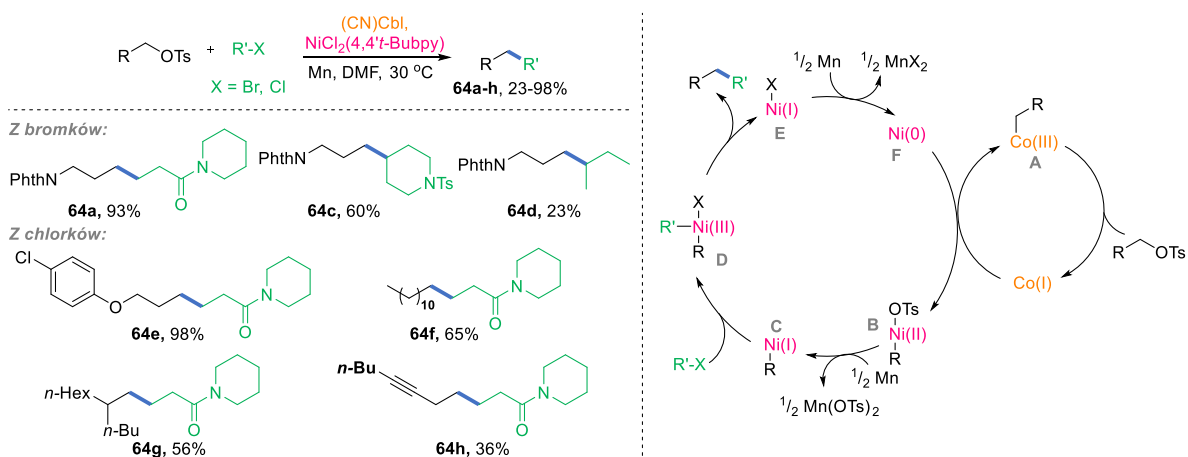
**Schemat 28.** Generowanie allilowych związków chromowych z 1,3 dienów.

Autorzy postulują, że w pierwszym etapie cyjanokobalamina jest zredukowana do Co(I) przez CrCl<sub>2</sub>, a następnie w wyniku reakcji z wodą, tworzy się wodorek kobalaminy. Dalej w wyniku hydrokobaltowania 1,3-dienu generowana jest allilokobalamina **A**. W wyniku homolizy wiązania Co-C powstaje rodnik **B**, który po migracji wiązania podwójnego i reakcji z chromem (II) tworzy allilochrom **C**, a ten w reakcji z aldehydem tworzy pożądaną produkt **D**. Co(II) ulega redukcji przez Cr(II) do Co(I) i cykl ulega zamknięciu.

Przeprowadzenie reakcji katalizowanych witaminą B<sub>12</sub> z wykorzystaniem takich partnerów reakcyjnych jak np. halogenki alkilowe czy aryłowe możliwe jest dzięki zastosowaniu katalizatora niklowego. Komeyama wraz ze współpracownikami



wykorzystali wcześniej już opracowany<sup>[57-59]</sup> system katalityczny składający się z niklu i kobalaminy w reakcji sprzęgania krzyżowego halogenków alkilowych i tosylianów alkilowych (Schemat 29).<sup>[60]</sup> Zastosowanie  $\text{NiCl}_2(\text{bpy})$  i witaminy  $\text{B}_{12}$  jako układu katalitycznego oraz reduktora w postaci pyłu manganowego pozwala na otrzymanie pożądanego produktu **64** z wydajnością 70%.



**Schemat 29.** Katalizowana Co/Ni reakcja sprzęgania halogenków alkilowych i tosylianów alkilowych.

Prezentowana metoda bardzo dobrze sprawdza się dla różnych halogenków oraz tosylianów alkilowych, zawierających różne grupy funkcyjne (produkty **64a-h**). Proponowany mechanizm zakłada początkową reakcję zredukowanej (przez pył manganowy) formy kobalaminy  $\text{Co(I)}$  a tosylianem z wytworzeniem związku pośredniego **A**, który następnie ulega transalkilowaniu z katalizatorem niklowym tworząc produkt **B**. Dalej w wyniku redukcji powstaje związek pośredni **C**, który w reakcji z halogenkiem daje dialkilo- $\text{Ni(III)}$ , **D**. Gwałtowna reduktywna eliminacja powoduje generowanie pożądanego produktu oraz halogenku niklu **E** który ulega redukcji do **F** zamykając cykl katalityczny. Autorzy nie wykluczają także wariantu, w którym produkt pośredni **D** powstaje w trakcie transmetalacji kompleksów **A** i **C**.

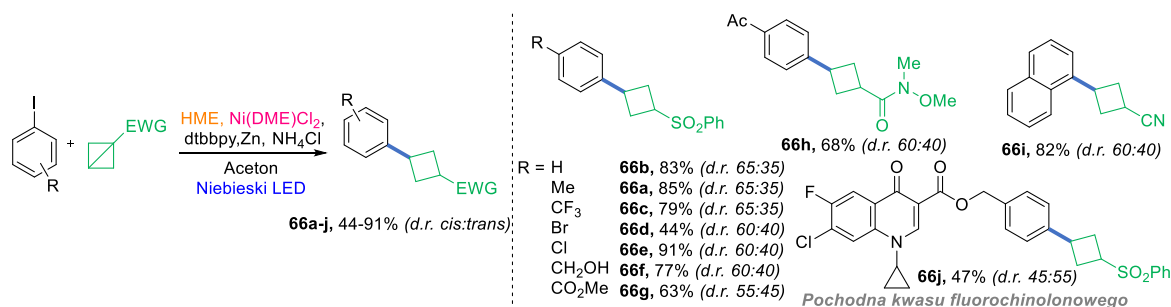
Układ katalityczny złożony z Co i Ni pozwala na przeprowadzenie reakcji redukcyjnego sprzęgania krzyżowego elektrofilowych bicyklobutanów z jodkami aromatycznymi (Tabela 3).<sup>[24]</sup> W reakcji tej aktywne są handlowo dostępne katalizatory i ligandy dające produkt **66** z satysfakcjonującymi wydajnościami. Najlepszy rezultat tj. 89% uzyskano dla  $\text{Ni(DME)Cl}_2$  i 4,4'-bis(*t*-butylo)-2,2'-bipirydyny (dtbbpy) jako liganda.

**Tabela 3.** Różne katalizatory Ni oraz ligandy w reakcji redukcyjnego sprzężenia krzyżowego bicyklobutanów z jodkami aryłowymi.



Nr	Katalizator niklowy	Ligand	Wydajność [%]
1	-	dtbbpy	0
2	Ni(DME)Cl <sub>2</sub>	dtbbpy	89 (85)
3	NiCl <sub>2</sub>	dtbbpy	31
4	Ni(DME)Br <sub>2</sub>	dtbbpy	81
5	NiClO <sub>4</sub> · 6H <sub>2</sub> O	dtbbpy	84
6	Ni(DME)Cl <sub>2</sub>	-	6
7	Ni(DME)Cl <sub>2</sub>	bpy	82
8	Ni(DME)Cl <sub>2</sub>	phen	85
9 <sup>b</sup>	Ni(DME)Cl <sub>2</sub>	dtbbpy	80
10 <sup>c</sup>	Ni(DME)Cl <sub>2</sub>	dtbbpy	75
11 <sup>d</sup>	Ni(DME)Cl <sub>2</sub>	dtbbpy	0

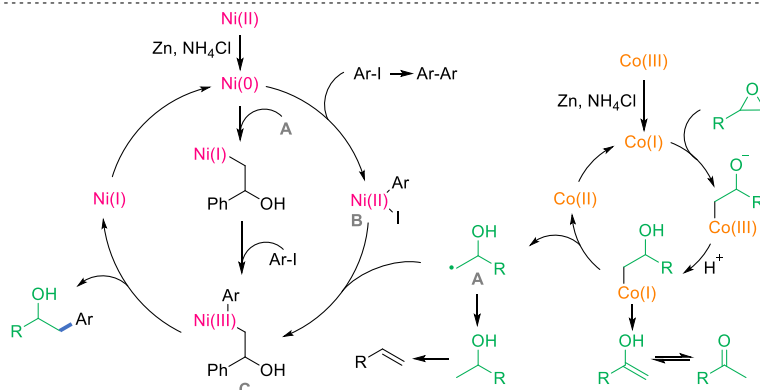
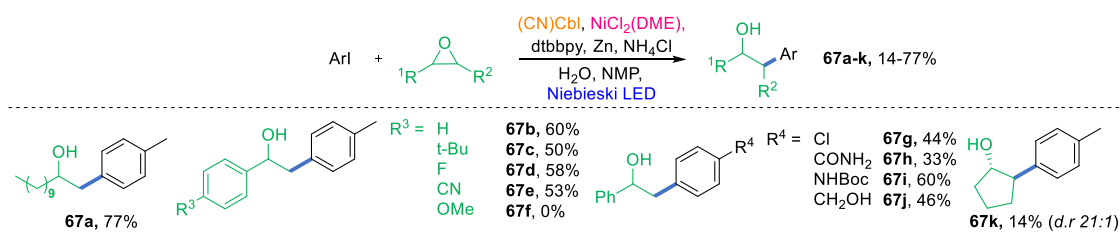
<sup>a</sup> BCB (0.1 mmol), jodek (1.5 ekwiw.), Co-kat. (5 mol%), Ni-kat. (20 mol%), ligand (40 mol%), Zn (3 ekwiw.), NH<sub>4</sub>Cl (3 ekwiw.), aceton (0.1 M), 20-25 °C, 16 h, Ar, Niebieski LED (taśma). <sup>b</sup> w MeCN, <sup>c</sup> HME (2.5 mol%), <sup>d</sup> bez Co-kat. DME, 1,2-dimetoksy etan; bpy, 2,2'-bipirydyna; dtbbpy, 4,4'-bis-(*t*-butylo)-2,2'-bipirydyna; phen, 1,10-fenantrolina.



**Schemat 30.** Katalizowana układem Co/Ni reakcja redukcyjnego sprzężenia krzyżowego bicyklobutanów z jodkami aryłowymi.

Obecność zarówno elektronodonorowych jak i elektronoakceptorowych podstawników w obrębie pierścienia aromatycznego jodku jest dobrze tolerowana, tak samo jak jodki heteroaromatyczne oraz różne pochodne BCB (produkty **66a-j**, Schemat 30). Metoda pozwala na funkcjonalizację wysoce złożonych związków, w tym farmaceutyków takimi jak np. kwas fluorochinolonowy (pochodna antybiotyku).

Jedną z klasycznych metod otrzymywania liniowych i rozgałęzionych alkoholi jest ich synteza z epoksydów. Podejście te zostało wykorzystane w katalizowanej witaminą B<sub>12</sub> i niklem reakcji regioselektywnego sprzężenia epoksydów aromatycznych z halogenkami aromatycznymi (Schemat 31).<sup>[61]</sup>

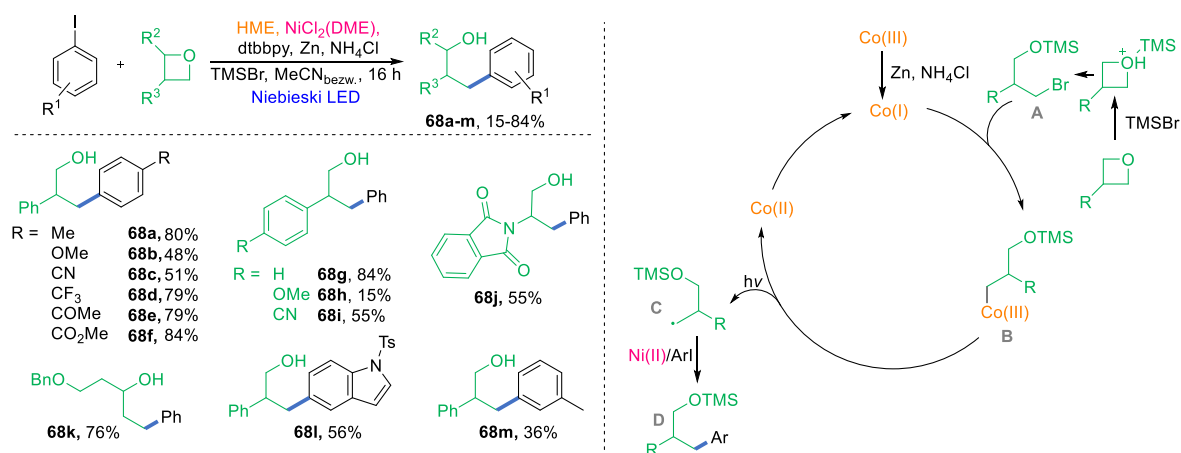


**Schemat 31.** Katalizowana Co/Ni reakcja regioselektywnego sprzęgania epoksydów aromatycznych z jodkami aromatycznymi.

Autorzy zakładają, że sterycznie rozbudowany katalizator witaminowy, atakuje epoksyd od strony mniej zatłoczonej sterycznie, co może przeważać nad preferowaną termodynamicznie stabilizacją rodników benzyłowych, a tym samym umożliwić selektywne tworzenie pierwszorzędowego rodnika **A**. Powstały w cyklu niklowym aryłowany Ni(II) **B**, ulega reakcji alkilowania z wykorzystaniem rodnika **A**, tworząc produkt pośredni **C**. W ostatnim etapie, na drodze reduktywnej eliminacji tworzony jest drugorzędowy alkohol, a katalizator niklowy odtwarza się w cyklu katalitycznym. Szeroko zakrojone badania mechanistyczne obejmujące obliczenia DFT, eksperymenty z wykorzystaniem spektrometrii mas (MS) takie jak tworzenie alkilokobalaminy czy też z pułapką rodnikową (TEMPO) potwierdziły, że to właśnie kobalamina zapewnia wysoką regioselektywność reakcji.

Zakres stosowalności i ograniczeń metody jest szeroki, reakcje z epoksydami zawierającymi podstawniki aromatyczne i alifatyczne (zarówno cykliczne jak i liniowe) oraz z różnymi jodkami aromatycznymi dają pożądane alkohole **67a-k** z dobrymi wydajnościami (14-77%).

Zakładając, że podobnie jak epoksydy (oksirany), oksetany również powinny ulec reakcji otwarcia pierścienia w sposób regioselektywny, przetestowano je w opracowanych wcześniej warunkach. Okazało się, że w ich przypadku konieczny jest dodatek kwasu Lewisa, który aktywuje oksetan. Pożądane produkty sprzęgania krzyżowego **68a-m** otrzymano z dobrymi wydajnościami (15-84%) oraz wysoką tolerancją na różne grupy funkcyjne (Schemat 32).<sup>[62]</sup>



**Schemat 32.** Katalizowana Co/Ni reakcja regioselektywnego sprzęgania oksetanów aromatycznych z jodkami aromatycznymi.

Ponieważ wyniki obliczeń DFT wykazały, że energia swobodna Gibbsa otwierania pierścienia oksatanowego jest znacznie wyższa niż w przypadku epoksydów, musi on najpierw zostać aktywowany przez wykorzystanie kwasu Lewisa – bromku trimetylosililu (TMSBr), co potwierdziły również badania kinetyczne. Dopiero w aktywowanej formie **A**, może on wejść w reakcję ze zredukowaną formą HME, prowadząc ostatecznie w cyklu kobaltowym do utworzenia rodnika **C**, który z kolei w cyklu niklowym reaguje z jodkami aromatycznymi i tworzy ostateczny produkt reakcji **D**.

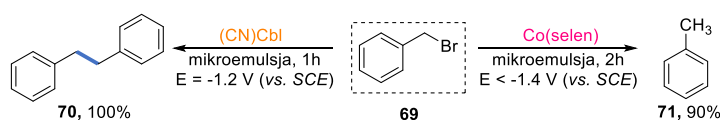
### 5.2.3. Witamina B<sub>12</sub> w środowisku micelarnym

Większość opisanych we wcześniejszych rozdziałach reakcji katalizowanych witaminą B<sub>12</sub> i jej pochodnymi, zachodzi w rozpuszczalnikach organicznych. Te, powszechnie stosowane w chemii organicznej rozpuszczalniki odpowiedzialne są za około 80% odpadów chemicznych, zatem ograniczenie ich użycia jest niezwykle pożądane, a zastąpienie ich wodą wydaje się jednym z najbardziej obiecujących rozwiązań.<sup>[63]</sup> Głównym problemem w zastosowaniu takiego podejścia jest ograniczona rozpuszczalność związków organicznych w roztworach wodnych, oraz konieczność stosowania bezwodnych rozpuszczalników w wielu przemianach chemicznych.<sup>[64]</sup> Rozwiązaniem problemu jest zastosowanie mikroemulsji i roztworów micelarnych, które powstają w obecności środka powierzchniowo czynnego, w stężeniu powyżej wartości jego stężenia krytycznego (CMC, z ang. *critical micelle concentration*). Ich wykorzystanie często wykazuje pozytywny wpływ na regio-, stereo- i chemoselektywność, czego przykładami są liczne doniesienia literaturowe.<sup>[65–69]</sup>

Z uwagi, na zalety płynące z wykorzystania naturalnego katalizatora witaminowego i micelnego środowiska reakcji, wydaje się, że ich połączenie może

być obiecujące. Jednym z pionierów wykorzystującym tego typu środowisko w reakcjach elektrochemicznych jest Rusling.<sup>[48,70-78]</sup> Wraz ze współpracownikami opracował on reakcję redukcji 1,2-dibromoetanu i 1,2-dibromobutanu przebiegającą z udziałem elektrochemicznie zredukowanej akwakobalaminy w emulsji złożonej z izooktanu, wody i soli sodowej sulfobursztynianu dioktylu.<sup>[70]</sup> Dodatek nadchloranu tetraetyloamoniu pozwolił na uzyskanie odpowiedniej dla warunków elektrochemicznych konduktywności oraz posłużył jako stabilizator powstałej emulsji. Autorzy wykazali, że zastosowanie, stabilizowanej środkiem powierzchniowo czynnym emulsji, pozwala na redukcję katalizatora do aktywnej katalitycznej formy, a tym samym umożliwia reakcję redukcji dibromków wycyalnych. Co więcej, opracowana metodologia pozwala na oszacowanie zawartości etylenu w benzynie ołowiowej i bezołowiowej.

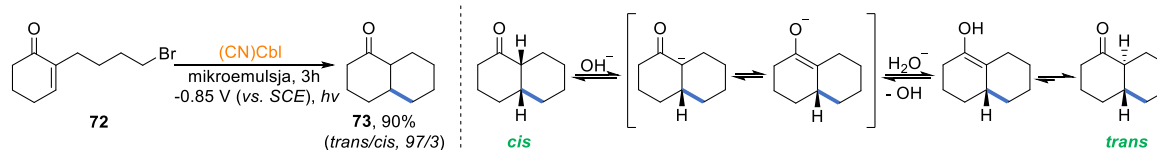
Kilka lat później opisano reakcję redukcji bromku benzylu w obecności różnych katalizatorów kobaltowych, w różnych warunkach elektrochemicznych (Schemat 33).<sup>[73]</sup>



**Schemat 33.** Reakcja redukcji bromku benzylu na drodze elektrolitycznej.

W zależności od użytego katalizatora oraz warunków reakcji, w mikroemulsji złożonej z bromku didodecyldimetyloamoniowego, wody i dodekanu (21/39/40 wt%) bromek **69**: 1) w obecności kobalaminy, ulegał reakcji rodnikowej, gdzie na drodze dimeryzacji tworzył bibenzyl **70**. 2) w reakcji katalizowanej Co(selen), ulegał przemianie anionowej prowadząc do powstania toluenu **71**. Reakcja w DMF-ie, w obecności Co(selenu) prowadziła do powstania mieszaniny bibenzylu i toluenu, natomiast zastosowanie katalizatora witaminowego powoduje powstanie bibenzylu jako jedyne produktu. Konwersja bromku, w obydwu przypadkach, była znacznie niższa niż dla przemiany prowadzonej w mikroemulsji. Według autorów, otrzymane wyniki mogą sugerować korzystny wpływ emulsji na przebiegające rodnikowo reakcje tworzenia wiązań C-C.

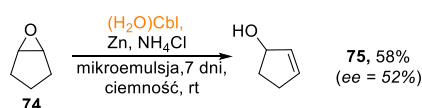
W warunkach elektrochemicznych, katalizowana witaminą B<sub>12</sub> reakcja cyklizacji 2-(4-bromobutylo)-2-cykloheksen-1-onu (**72**) w mikroemulsji, prowadzi do powstania 1-dekalonu (**73**, Schemat 34).<sup>[72,76]</sup>



**Schemat 34.** Reakcja cyklizacji 2-(4-bromobutylo)-2-cykloheksen-1-onu w mikroemulsji.

Co ciekawe, w reakcji tej w przewodzie powstaje produkt *trans*- (*trans/cis*, 97/3). Reakcje w rozpuszczalnikach organicznych wykazują dużo gorszą selektywność, a jej poprawienie możliwe jest poprzez wydłużenie czasu prowadzenia reakcji do 4-6 h. Autorzy tłumaczą selektywne powstawanie *trans*-1-dekalonu w emulsji, tautomeryzacją keto-enolową, katalizowaną jonami wodorotlenkowymi powstałymi w czasie reakcji elektrolizy wody.

W środowisku mikroemulsji zachodzi również reakcja otwierania pierścienia 1,2-epoksycyklopentanu (**74**, Schemat 35).<sup>[78]</sup>



**Schemat 35.** Reakcja otwierania pierścienia 1,2-epoksycyklopentanu w mikroemulsji.

Najlepsze wyniki uzyskano stosując dodecylosiarczan sodu (SDS)/tetradekan/*n*-BuOH/woda, w którym (*R*)-cyklopent-2-enol (**75**) powstawał z wydajnością 58% i 52% *ee*. Próby przeprowadzenia reakcji w mikroemulsji SDS typu woda-w-oleju (z ang. *water-in-oil SDS microemulsion*) skutkowały obniżeniem stereoselektywności, prawdopodobnie w wyniku słabej rozpuszczalności katalizatora witaminowego.

#### 5.2.4. Podsumowanie

Witamina B<sub>12</sub> i jej pochodne cieszą się zainteresowaniem chemików, głównie z uwagi na ich właściwości katalityczne. Oprócz roli katalizatora, odpowiednio zmodyfikowana witamina B<sub>12</sub> wykazuje także zdolność do transportu biologicznie aktywnych związków, co jest wykorzystywane w medycynie czy też radiodiagnostyce.

W przedstawionym przeglądzie literaturowym zaprezentowałam przykłady reakcji obrazujące szerokie wykorzystanie kobalaminy jako katalizatora w reakcjach takich jak addycje do wiązań nienasyconych (alkilowanie i acylowanie), dehalogenowanie, dimeryzacje, reakcje przegrupowań oraz przemiany ze współudziałem innych katalizatorów (z ang. *dual catalysis*). Z uwagi na łagodne warunki oraz stosunkowo niskie koszty, witamina B<sub>12</sub> stanowi przyjazną dla środowiska naturalnego alternatywę dla katalizy kompleksami kobaltowymi. Na koniec, przytoczyłam także katalizowane witaminą B<sub>12</sub> reakcje, które zachodzą w środowisku wodnym (emulsje, roztwory micelarne).

Przedstawione reakcje chemiczne, przebiegające w obecności kobalaminy jako katalizatora, pozwalają na zagłębienie wiedzy o tym katalizatorze, ale pomimo licznych przykładów literaturowych, ujawniają także wciąż istniejące w efektywnym wykorzystaniu jej potencjału luki. Przykładowo, pomimo faktu iż jest to związek hydrofilowy, nadal brakuje doniesień odnośnie jej zastosowania w środowisku wodnym. Znane są tylko nieliczne tego przykłady, a niemodyfikowana witamina najczęściej zastępowana jest swoimi hydrofobowymi pochodnymi. Biorąc pod uwagę korzyści, niewątpliwie jej zastosowanie w przyszłości przyniesie wiele nowoczesnych i bardziej przyjaznych dla środowiska rozwiązań.

### 5.3. Badania własne

Zastosowanie w reakcjach światła jako odnawialnego źródła energii oraz naturalnego katalizatora witaminowego stanowi doskonałą, z punktu widzenia ochrony środowiska naturalnego, alternatywę dla klasycznych metod syntezy. Pomimo wielu doniesień literaturowych podejście to nie zostało dostatecznie zgłębione i wymaga dalszych badań. ***Celem mojej pracy doktorskiej było opracowanie fotokatalitycznych reakcji funkcjonalizacji olefin z wykorzystaniem witaminy B<sub>12</sub> jako katalizatora, które mogą stanowić alternatywne metody syntezy z wykorzystaniem bardziej przyjaznych dla środowiska reagentów.*** W dalszej części badań własnych bardziej szczegółowo przedstawię opracowane przeze mnie transformacje fotokatalityczne, wykorzystujące niemodyfikowaną kobalaminę jako katalizator. Początkowo skupiłam się na wykorzystaniu kobalaminy w reakcji podwójnej funkcjonalizacji – cyklizacji i addycji typu Giesego, w wyniku której otrzymałam pochodne pirolidynowe i piperidynowe. Podjęłam również próbę wyjaśnienia wpływu środowiska micelnego na reakcję addycji rodnikowej/1,2-migracji grupy fenylowej.

Biorąc pod uwagę negatywny wpływ przemysłu chemicznego na naturę, stosowanie wodnych roztworów micelarnych jako środowiska reakcji może stanowić atrakcyjne rozwiązanie tego problemu. Rozdział pt. *Aqueous Micellar Solutions in Photocatalysis* przygotowany we współpracy z dr Cybularczyk-Cecotką i dr Giedykiem skupia się na przeglądzie dotychczasowych doniesień literaturowych w tematyce łączącej fotokatalizę ze środowiskiem micelnym. W rozdziale tym skupiliśmy się na przedstawieniu przykładów reakcji takich jak: dehalogenowanie, uwodornianie wiązania podwójnego, C-alkilowanie, arylowanie, sulfonowanie, utlenianie czy też N-dealkilowanie.

***Powyższy rozdział został opublikowany w monografii naukowej:***

M. Cybularczyk-Cecotka, **A. Wincenciuk**, M. Giedyk; *Supramolecular Nanotechnology: Advanced Design of Self-Assembled Functional Materials*; Wiley-VCH, Weinheim, 2023.

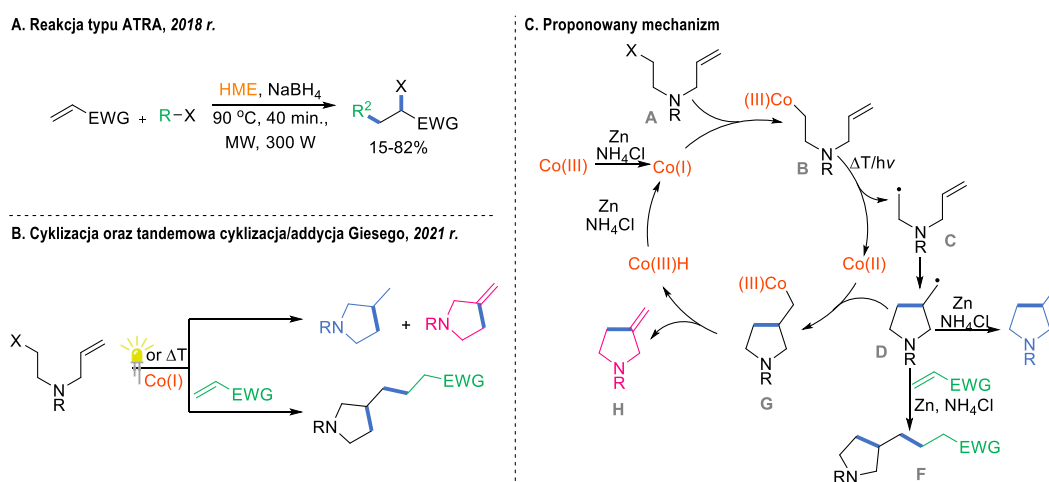
*Chapter 18: Aqueous Micellar Solutions in Photocatalysis*



### 5.3.1. Witamina B<sub>12</sub> jako katalizator reakcji podwójnej funkcjonalizacji olefin

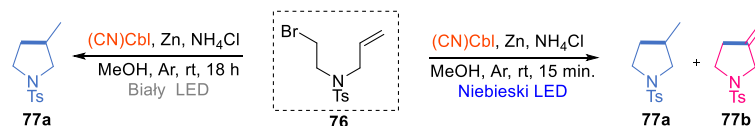
Cykliczne aminy, jako bloki budulcowe, bardzo często spotykane są w związkach naturalnych oraz syntetycznych.<sup>[79,80]</sup> Z uwagi na ten fakt, w literaturze znanych jest wiele metod ich syntezy, a wśród nich dużym zainteresowaniem cieszą się reakcje cyklizacji haloolefin.<sup>[81–84]</sup> Niestety jako katalizatory tego typu przemian bardzo często wykorzystywane są toksyczne metale przejściowe, dlatego bardzo ważne jest poszukiwanie przyjaznych dla środowiska naturalnego metod ich syntezy. Przykładowo, uważany za związek modelowy dla witaminy B<sub>12</sub> – kobaloksym znalazł swe zastosowanie w wewnątrzcząsteczkowej reakcji cyklizacji jodków alkilowych z alkenami.<sup>[85]</sup>

W 2018 r. nasz zespół opracował katalizowaną hydrofobową pochodną witaminy B<sub>12</sub>, HME reakcję typu ATRA (Schemat 36A).<sup>[34]</sup> Bazując na zaproponowanym przez autorów mechanizmie założyłam, że witamina B<sub>12</sub> może posłużyć również jako katalizator reakcji cyklizacji bromoalkenów oraz tandemowej cyklizacji rodnikowej/addycji Giesego do elektrofilowych olefin prowadzącej do otrzymania podstawionych pochodnych piperolidyny i piperidyny (Schemat 36B).



**Schemat 36. A)** Reakcja typu ATRA. **B)** Koncepcja generalna cyklizacji oraz tandemowej cyklizacji/addycji Giesego. **C)** proponowany mechanizm reakcji.

Uznałam, że aktywna katalitycznie forma witaminy B<sub>12</sub> z jonem Co na +I stopniu utlenienia, powinna ulec reakcji z odpowiednio zaprojektowanym przeze mnie bromoalkenem typu **A** prowadząc do powstania alkilokobalaminy **B** (Schemat 36C). W wyniku działania światła bądź temperatury, wygenerowany rodnik **C**, po cyklizacji dałby rodnik **D**, a ten następnie mógłby ulec różnym przemianom: 1) reakcji redukcji, tworząc 3-metylopiperolidynę **E**; 2) rekombinować z Co(II), tworząc kompleks pośredni **G**, a po dehydratacji generować 3-metylenopiperolidynę **H**; albo też 3) wejść w reakcję z posiadającą niedobór elektronów olefiną tworząc produkt **F**.

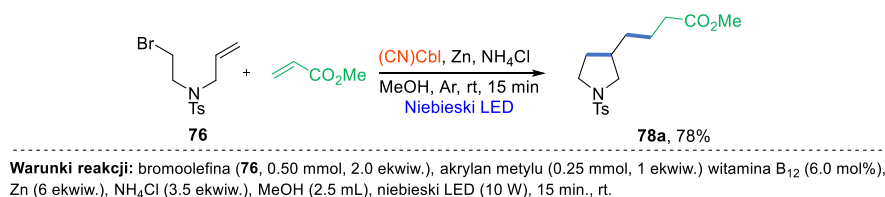


**Schemat 37.** Modelowa reakcja cyklizacji bromoalkenu **76**.

Wraz z dr Smoleń, w początkowej fazie badań, przetestowałyśmy witaminę B<sub>12</sub> jako katalizator reakcji cyklizacji substratu modelowego, *N*-(2-bromoetylo)-*N*-(prop-2-yn-1-ylo)-*p*-toluenosulfonamidu **76** (Schemat 37). Przeprowadzone eksperymenty kontrole wykazały, że zarówno kobalamina jak i Zn oraz NH<sub>4</sub>Cl są niezbędne do przebiegu reakcji. W dalszej części badań okazało się, że zastosowanie światła białego (taśma LED) prowadzi do selektywnego powstawania produktu **77a**, podczas gdy naświetlanie mieszaniny reakcyjnej niebieską diodą LED (10 W) daje mieszaninę produktów **77a** i **77b**. Optymalizacją warunków reakcji oraz zbadaniem zakresu stosowalności metody z wykorzystaniem światła białego zajęła się w ramach swojej pracy magisterskiej inż. Drapała. Moim zadaniem była optymalizacja reakcji cyklizacji z użyciem światła niebieskiego (pojedyncza dioda LED, 10 W) w kierunku selektywnego utworzenia produktu **77b**. Pomimo intensywnych badań, związek ten powstawał zawsze w mieszaninie, a najlepszy rezultat 69% (**77a**:**77b**, 1/7) otrzymałam stosując następujące warunki: witamina B<sub>12</sub> (12.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (1.0 ekwiw.), Zn (6.0 ekwiw), MeOH (c = 0.1 M z **76**), niebieska dioda LED (10 W), 20 min. Próby zastosowania tych warunków dla innych substratów olefinowych, prowadziły do złożonych mieszanin produktów.

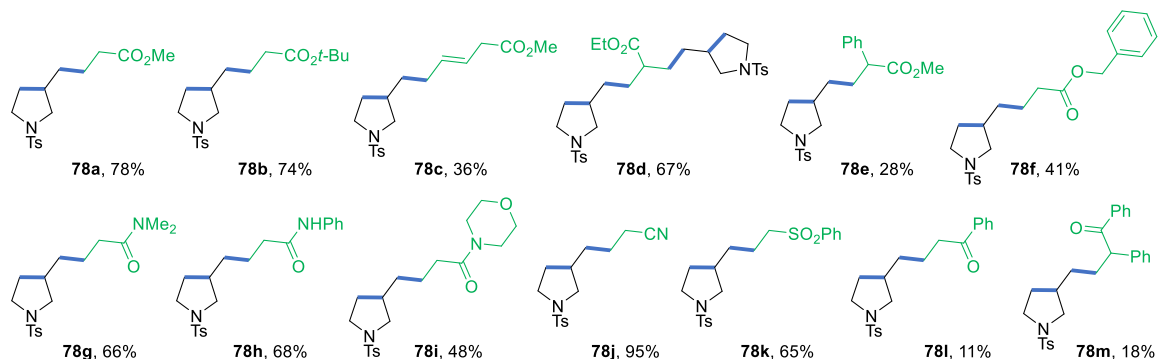
W kolejnym etapie pracy postanowiłam sprawdzić możliwość zastosowania substratu modelowego **76** w reakcji tandemowej cyklizacji rodnikowej oraz następczej addycji typu Giesego prowadzącej do difunkcjonalizacji haloolefin. Wart podkreślenia jest tutaj fakt, iż reakcja ta byłaby potencjalnie pierwszym przykładem zastosowania witaminy B<sub>12</sub> w reakcji difunkcjonalizacji nieaktywowanych alkenów.

W pierwszym etapie prac przeprowadzono optymalizację warunków reakcji bromoolefiny **76** z akrylanem metylu, otrzymując pożądany produkt **78a**, z wydajnością 78% po 15 min. naświetlania mieszaniny reakcyjnej światłem niebieskim (pojedyncza dioda LED, 10 W, Schemat 38).



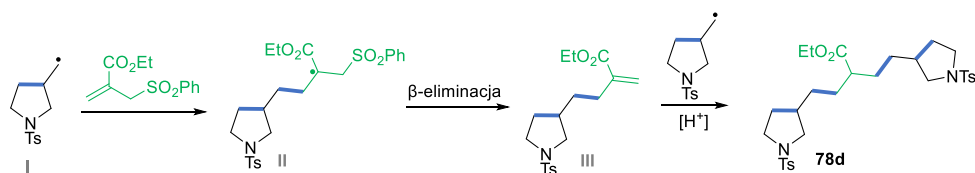
**Schemat 38.** Modelowa reakcja podwójnej funkcjonalizacji haloolefin.

Wykorzystując warunki optymalne przeprowadziłam badania zakresu stosowalności i ograniczeń mojej metody w odniesieniu do różnych akceptorów Michaela (Rysunek 3). Integralną część tych badań stanowiły również, przeprowadzone przez dr Smoleń, badania wpływu innych substratów haloolefinowych na przebieg reakcji.



**Rysunek 3.** Zakres stosowalności i ograniczeń reakcji podwójnej funkcjonalizacji haloolefin: akceptory Michaela.

Reakcje bromoalkenu **76** z różnymi akrylanami, wykazały dobrą tolerancją grup funkcyjnych, takich jak estry (**78a-b**), amidy (**78g-i**), nityle (**78j**) czy sulfony (**78k**) dając pożądane produkty z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami, rzędu 48-95%. Ketony, z powodu redukcji grupy karbonylowej, okazały się słabymi partnerami w tej reakcji, produkty **78l-m** tworzyły się z niskimi wydajnościami. W reakcji z 2,4-pentadienoinianem metylu jako produkt otrzymałam nienasycony związek **78c** z wydajnością 36%. Wykorzystanie  $\alpha,\beta$ -podstawionych olefin prowadziło do utworzenia mieszanin produktów, natomiast użycie substratu z podstawnikiem fenylowym w pozycji  $\alpha$  pozwoliło mi na otrzymanie produktu **78e** z niską wydajnością (28%). W reakcji pomiędzy bromoalkenem **76** a akrylanem 4-jodobenzylu otrzymałam dehalogenowany produkt **78f** z wydajnością 41%. Z kolei, użycie 2-((fenylosulfonylo)metylo) akrylanu etylu dało niespodziewany produkt **78d** z dobrą, 67% wydajnością.



**Schemat 39.** Powstawanie produktu **78d**: proponowany mechanizm.

Powstawanie tego związku można wytłumaczyć reakcją addycji rodnika **I** do akrylanu, w wyniku czego utworzony zostaje rodnik **II**, który w reakcji  $\beta$ -eliminacji daje olefinę **III**. Na samym końcu, w wyniku reakcji olefiny **III** z rodnikiem **I**, powstaje produkt **78d**.

W toku badań, wykazałam także, że wydłużenie czasu reakcji do 2 godzin, pozwala na przeprowadzenie reakcji modelowej, w większej skali (1 mmol), dostarczając pożądany produkt **78a** z wydajnością 57%.

**Powyższe wyniki zostały opublikowane w artykule naukowym:**

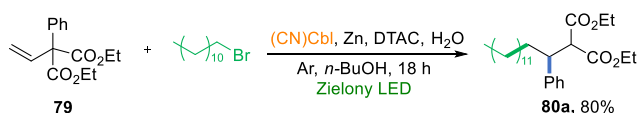
S. Smoleń<sup>‡</sup>, **A. Wincenciuk<sup>‡</sup>**, O. Drapała, D. Gryko, *Synthesis* **2021**, 53, 1645-1653.

*Vitamin B<sub>12</sub>-Catalyzed Dicarbofunctionalization of Bromoalkenes Under Visible Light Irradiation*

### 5.3.2. Katalizowana witaminą B<sub>12</sub> reakcja 1,2-migracji grupy fenylovej w środowisku micelarnym

Zdecydowana większość reakcji katalizowanych witaminą B<sub>12</sub>, pomimo hydrofilowych właściwości tego katalizatora, przebiega w rozpuszczalnikach organicznych. Z kolei, naturalne systemy, w których działanie zaangażowana jest kobalamina funkcjonują w środowiskach wodnych. Co za tym idzie, połączenie katalizy witaminą B<sub>12</sub> i wodnego środowiska, w postaci roztworów micelarnych, może stanowić obiecujące rozwiązanie. W części literaturowej (5.2.3. Witamina B<sub>12</sub> w środowisku micelarnym) omówiłam znane przykłady literaturowe, w których Rusling wraz ze współpracownikami wykazali, że możliwe jest generowanie aktywnej formy katalizatora Co(I) na drodze elektrochemicznej w mikroemulsjach. *Przebiegająca, w środowisku micelarnym, chemiczna redukcja witaminy do aktywnej katalitycznej formy oraz fundamentalne zrozumienie przebiegających procesów wciąż pozostają jednak niezbadane. W związku z tym postanowiłam opracować reakcję, która pozwoliłaby mi na wyjaśnienie wpływu układu micelarnego na jej przebieg. Ponadto przeprowadzone, we współpracy badania NMR (dr Cmoch) i teoretyczne (prof. Andersson) pozwoliły na określenie wzajemnego umiejscowienia reagentów w środowisku micelarnym.*

W 2021 r. Shi opublikował katalizowaną irydem rodniową reakcję addycji perfluorowanych jodków połączoną z 1,2-migracją pierścienia arylovego.<sup>[86]</sup> W swojej pracy jako model wykorzystałam mechanistycznie podobną, katalizowaną witaminą B<sub>12</sub> reakcję, pochodnej kwasu 2-fenyl-2-winylomalonowego (**79**) z 1-bromododekanem (Schemat 40).



Warunki reakcji: dietylo 2-fenyl-2-winylomalonian (**79**, 0.10 mmol), 1-bromododekan (3 ekwiw., 0.30 mmol), witamina B<sub>12</sub> (2.5 mol%), Zn (3 ekwiw.), DTAC (0.35 mmol), *n*-BuOH (1.25 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL), zielony LED (525 nm), 16 h, 40 °C.

**Schemat 40.** Katalizowana witaminą B<sub>12</sub> reakcja addycji/1,2-migracji fenylu – reakcja modelowa.

Zakrojone na szeroką skalę badania optymalizacyjne warunków reakcji modelowej pozwoliły mi na otrzymanie pożądanego produktu **80a** z wydajnością 80% po 16 godzinach naświetlania światłem zielonym (525 nm) w atmosferze gazu obojętnego.

Kluczowym etapem optymalizacji było znalezienie surfaktantu, który umożliwiłby interakcję hydrofilowego katalizatora (witamina B<sub>12</sub>) z hydrofobowymi substratami oraz pyłem cynkowym. Najlepszy rezultat uzyskałam wykorzystując chlorek dodecylotrimetyloamonowy (DTAC), który oprócz najlepszej wydajności pozwolił również na wyeliminowanie ze składu mieszaniny reakcyjnej NH<sub>4</sub>Cl. Zastosowanie dodatku niewielkiej ilości *n*-BuOH sprawiło, że formowane micelle stały się bardziej elastyczne<sup>[87,88]</sup> a tym samym ich pojemność nieco większa, co tłumaczymy inkorporowaniem cząsteczek alkoholu na granicy faz. Przeprowadzone reakcje kontrolne z użyciem rozpuszczalników organicznych (MeOH, DMSO oraz mieszanina MeCN/woda, 1/1) dały znacznie niższe wydajności potwierdzając postulowany efekt micelarny. Dodatkowo, zgodnie z doniesieniami literaturowymi, reakcje prowadzone w środowisku micelarnym mogą zachodzić szybciej niż w przypadku standardowych rozpuszczalników organicznych z uwagi na zmianę entropii reakcji, co jest zgodne z otrzymanymi przeze mnie wynikami.<sup>[89]</sup>

#### ➤ **Umieszczenie poszczególnych składników mieszaniny w układzie micelarnym**

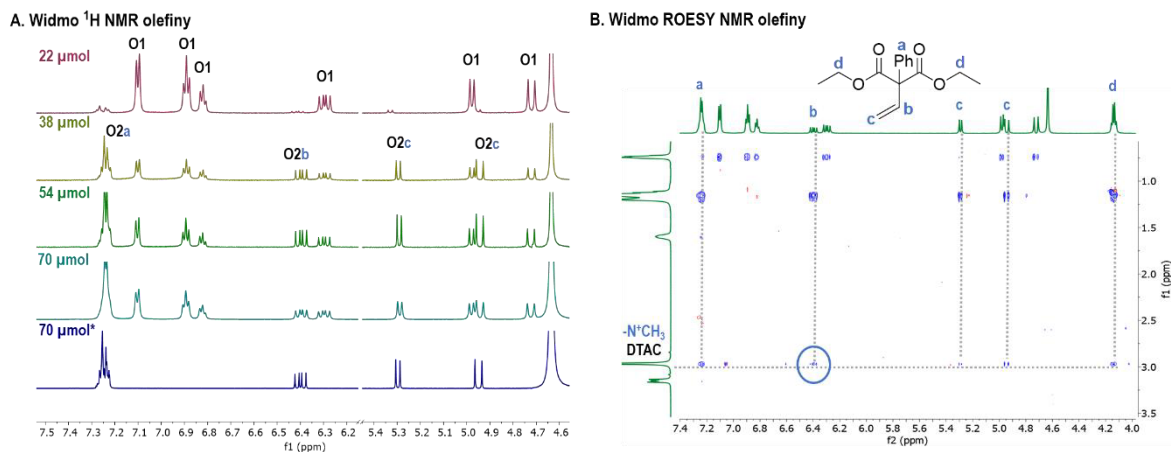
W celu określenia wzajemnego ułożenia poszczególnych składników reakcji wewnątrz układu micelarnego w ramach współpracy z dr Cmochem przeprowadziliśmy szereg badań NMR, a prof. Andersson wykonał niezbędne obliczenia teoretyczne.

Przeprowadzone przeze mnie pomiary DLS dla wodnych roztworów DTAC o różnych stężeniach wykazały, że wraz ze wzrostem stężenia zwiększa się również rozmiar powstałych agregatów, co jest zgodne z wynikami pomiarów 2D DOESY NMR. Wraz ze wzrostem stężenia DTAC w D<sub>2</sub>O współczynnik dyfuzji (*D*) maleje, co oznacza wzrost masy powstałego agregatu a tym samym jego rozmiaru. Przy optymalnym dla reakcji stężeniu DTAC (tj. 70 mM) powstają micelle o promieniu hydrodynamicznym równym 1.20 nm, natomiast dodanie do próbki *n*-BuOH powoduje wzrost tej wartości do 1.52 nm. Dodatkowo w widmach <sup>1</sup>H NMR, wraz ze wzrostem stężenia surfaktantu, obserwowałam nieznaczne przesunięcie się sygnałów w kierunku wyższych wartości, co również świadczy o powstawaniu agregatów w postaci miceli.<sup>[90,91]</sup>

Wyznaczona na podstawie pomiarów 2D DOSY NMR masa witaminy B<sub>12</sub> w roztworze DTAC, w D<sub>2</sub>O wynosi 1440 g/mol (*D* = 2.27 × 10<sup>-10</sup> m<sup>2</sup>s<sup>-1</sup>) sugeruje, że w mieszaninie reakcyjnej jest ona w formie monomeru. Z kolei obliczenia teoretyczne wykazały, że jej aktywna katalityczna forma z jonem Co na +I stopniu utlenienia preferuje umiejscowienie się na hydrofilowo-hydrofobowej granicy faz.

Dodatek do roztworu DTAC substratu modelowego – 2-fenyl-2-winylo-malonianu dietylu **79**, powoduje wzrost promienia hydrodynamicznego miceli, sugerując jego

umieszczenie wewnątrz miceli. Co ciekawe, w widmach  $^1\text{H}$  NMR olefiny w roztworach DTAC o różnych stężeniach surfaktantu widnieją dwa zestawy sygnałów **O1** i **O2**, świadczące o tym, że w roztworze micelarnym występuje ona w dwóch formach (Rysunek 4A).



<sup>a</sup> widma  $^1\text{H}$  NMR były mierzone po 1.5 min intensywnego wytrząsania próbek (jak podczas reakcji). \*olefina **79** (mniejsza ilość) w roztworze DTAC, w  $\text{D}_2\text{O}$ .

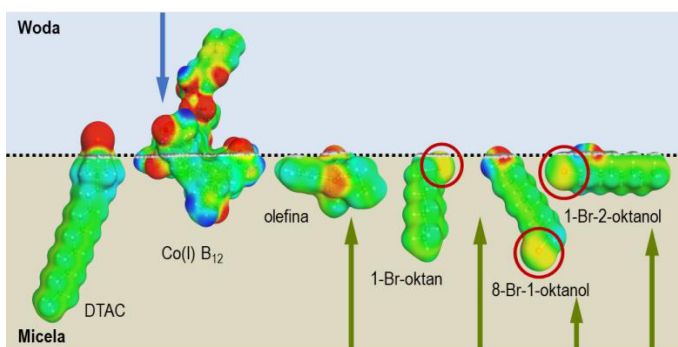
**Rysunek 4. A)** Widmo  $^1\text{H}$  NMR olefiny **79** w roztworach DTAC (o różnych stężeniach) w  $\text{D}_2\text{O}$ .

**B)** Widmo ROESY NMR olefiny **79** w roztworze DTAC ( $54 \mu\text{mol}$ ), in  $\text{D}_2\text{O}$  (1 mL).

Prawdopodobnie wewnątrz miceli obecna jest tylko część olefiny, a wymiana pomiędzy cząsteczkami jest bardzo wolna (w skali czasowej NMR). Wartości współczynnika  $D$  wyznaczone na podstawie sygnałów **O1** praktycznie nie ulegają zmianie ( $D_{\text{O1}} = 0.42\text{--}0.56 \times 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ ), podczas gdy wartości dla **O2** zmniejszają się wraz ze wzrostem stężenia surfaktantu. Dodatkowo na widmie  $^1\text{H}$  NMR olefiny w roztworze DTAC ( $22 \mu\text{mol}$ ), w  $\text{D}_2\text{O}$ , sygnały pochodzące od **O1** są znacznie bardziej intensywne (**O2** w śladowych ilościach), podczas gdy dla wyższych stężeń surfaktantu intensywność sygnałów **O2** rośnie. Na widmie bardzo rozcieńczonego roztworu olefiny, znajdują się tylko sygnały pochodzące od **O2**, co sugeruje, że mogą one pochodzić od protonów olefiny oddziałujących z micelami. Eksperymenty ROESY wykazały korelację protonów olefiny **O2** z grupą  $-\text{NCH}_3$  surfaktantu dodatkowo wspierając stwierdzenie, że część olefiny prawdopodobnie ulokowana jest na granicy faz woda-micela (Rysunek 4B).

Widoczne na widmach  $^1\text{H}$  NMR sygnały pochodzące od bromków alkilowych w roztworach surfaktantu w  $\text{D}_2\text{O}$  są poszerzone, a im dłuższy łańcuch alifatyczny bromku tym szersze sygnały. Widoczne są również dodatkowe zestawy sygnałów, które sugerują powstawanie większych agregatów bromków. Dodatek  $n\text{-BuOH}$  powoduje wyostrenie się tych sygnałów, co jest wynikiem zmian w podziale składników mieszaniny pomiędzy fazami.<sup>[92]</sup> Obecność dodatkowych grup funkcyjnych w bromku nie pozostaje bez znaczenia dla układu składników mieszaniny w roztworze micelarnym, co zobrazowałam na przykładzie 1-bromooktan-2-olu i 8-bromooktan-1-olu.

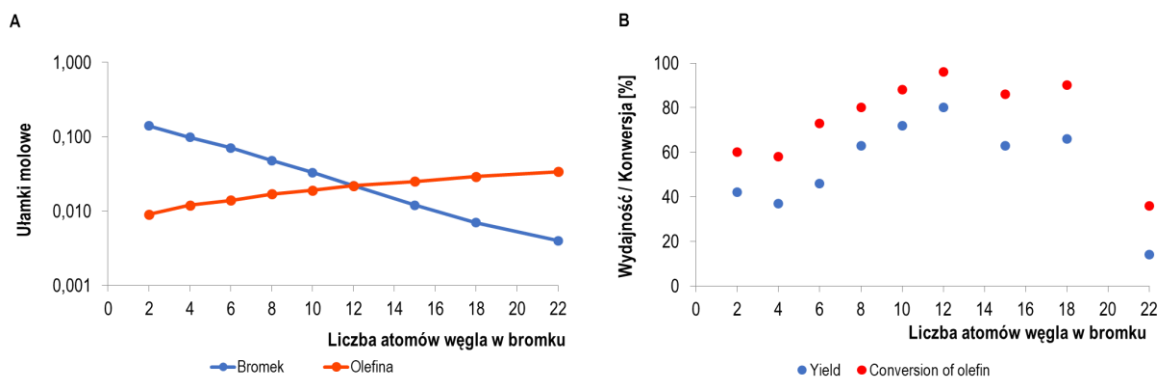
Warto zwrócić uwagę, że obecna grupa –OH wykazuje silne powinowactwo do tworzenia wiązań wodorowych a także, że bromki te mogą wbudować się w strukturę miceli, działając również jako co-surfaktanty. Przeprowadzone przeze mnie pomiary DLS wykazały, że agregaty DTAC/1-bromooktan-2-ol są większe niż te utworzone dla 8-bromooktan-1-olu, co potwierdziły również przeprowadzone przez dr Cmocha eksperymenty 2D DOSY NMR. Na widmach  $^1\text{H}$  NMR również obserwujemy poszerzenie sygnałów bromków, a dodatek *n*-BuOH tak jak we wcześniejszym przypadku powoduje ich wyostrenie. Prof. Andersson wykorzystując obliczenia COSMO (z ang. *conductor-like screening model*) w badaniach teoretycznych wykazał, że wzajemne położenie atomu –Br i grupy –OH, ma istotny wpływ na ułożenie tych bromków w roztworze (Rysunek 5).



**Rysunek 5.** Powierzchnia COSMO i najbardziej stabilne umiejscowienie składników mieszaniny reakcyjnej w roztworze micelarnym.

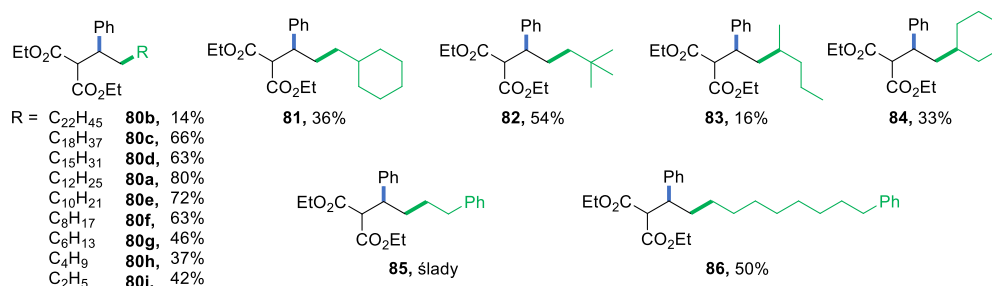
### ➤ **Reakcja addycji rodnikowej/1,2-migracji grupy aryłowej**

Przeprowadzone we współpracy badania z wykorzystaniem techniki NMR oraz obliczenia teoretyczne wykazują, że biorąc pod uwagę omówioną wcześniej lokalizację reagentów, reakcja pomiędzy nimi jest możliwa tylko na granicy faz woda-micela. Dane eksperymentalne wykazują, ścisłą zależność pomiędzy wydajnością reakcji a długością łańcucha bromku alifatycznego. Obliczone przez prof. Anderssona ułamki molowe olefiny i bromków alkilowych mają minimalną wartość przy maksymalnie 12-węglowej długości łańcucha, co jest zgodne z moimi danymi eksperymentalnymi (Rysunek 6).



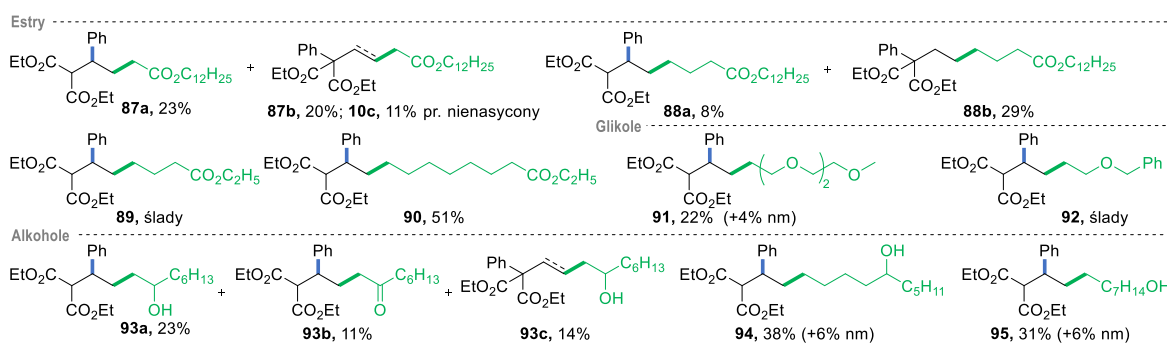
**Rysunek 6. A)** Ułamki molowe w obszarze międzyfazowym bromku alkilu i olefiny **79**. **B)** Wpływ długości łańcucha alifatycznego na wynik reakcji.

Najwyższą wydajność, tj. 80% otrzymałam dla użytego w reakcji modelowej 1-bromododekanu, którego długość łańcucha alifatycznego jest identyczna jak użytego surfaktantu (DTAC). Wydajności, które otrzymałam zarówno dla dłuższych jak i krótszych bromków są niższe, co jest najprawdopodobniej spowodowane mniej korzystnym dla przebiegu reakcji ułożeniem substratów (produkty **80a-i**, Rysunek 7).<sup>[92,93]</sup>



**Rysunek 7.** Produkty reakcji olefiny **79** z bromkami alifatycznymi.

Krótsze bromki, mają bardzo dużo miejsca, aby móc poruszać się w sposób swobodny wewnątrz miceli a tym samym ich oddziaływanie z witaminą jest mocno utrudnione. Dłuższe bromki, układają się tak aby dopasować się do wielkości utworzonej miceli przez co zawada steryczna wokół atomu węgla w C–Br ulega zwiększeniu. Z tych samych powodów, mniej reaktywne są zatłoczone bromki 2-metylocykloheksylu (36%) i neopentyłu (54%). Bromki drugorzędowe okazały się słabymi substratami z uwagi, na ich znane z literatury, trudności w tworzeniu alkilokobalamin. Obecność pierścienia aromatycznego w strukturze bromku skutkowało otrzymaniem jedynie śladowych ilości pożądanego produktu. Wzrost wydajności do 50% zaobserwowałam dla bromku w którym atom bromu i pierścień fenylowy są od siebie oddalone o 8 atomów węgla łańcucha alifatycznego, co prawdopodobnie daje możliwość korzystnego ułożenia się związku wewnątrz układu micelnarnego.



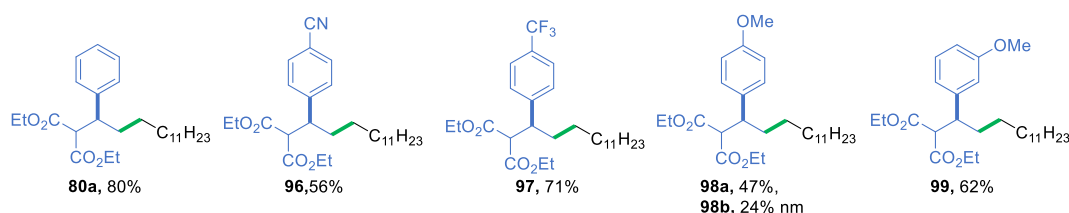
**Rysunek 8.** Produkty reakcji olefiny **79** z bromkami, z grupami estrowymi, glikolowymi i alkoholowymi. nm – brak migracji (z ang. no migration product)

Reakcje z bromkami posiadającymi terminalną grupę estrową, wykazują ten sam trend – im dłuższy łańcuch alifatyczny tym wyższa wydajność (produkty **87-90**, Rysunek 8). W przypadku bromków zawierających łańcuch polioksyetylenowy, założyłam, że z uwagi



na swą hydrofilowość, ich ułożenie powinno być odwrócone w porównaniu z wcześniejszymi przypadkami. Rzeczywiście, produkt **91** otrzymałam z niską wydajnością, co potwierdza, że ułożenie to nie jest korzystne, dla mającego miejsce na granicy faz woda-micela, przebiegu reakcji. W reakcji z 8-bromoktan-1-olem otrzymałam mieszaninę produktów z wydajnością 37% (**95**), wzrost wydajności do 44% zaobserwowałam dla 1-bromodekan-5-olu (**94**) a do 48% dla 1-bromooktan-2-olu ((**93a-c**), bierzemy pod uwagę całkowite wydajności, ponieważ odzwierciedlają one wydajność powstawania rodników z bromoalkoholi).

Obecność elektroakceptorowych i elektronodonorowych grup funkcyjnych w obrębie pierścienia aromatycznego olefiny powoduje tylko niewielkie spadki wydajności reakcji (produkty **80a**, **96-99**, Rysunek 9).



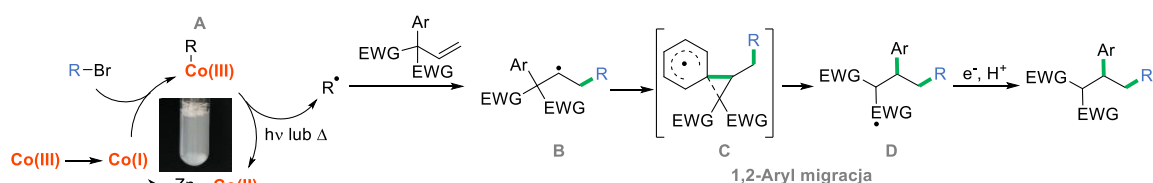
**Rysunek 9.** Produkty reakcji 1-bromodekane z różnymi olefinami. nm – brak migracji (z ang. no migration product).

To z kolei sugeruje, że w przeciwieństwie do bromków, obecność dodatkowych grup w strukturze olefiny nie wpływa znacząco na ułożenie reagentów wewnątrz roztworu micelarnego a tym samym na przebieg reakcji.

### ➤ **Reaktywne związki pośrednie**

Biorąc pod uwagę kwestie mechanistyczne, zastosowanie roztworu micelarnego nie powinno mieć większego wpływu na powstawanie reaktywnych produktów pośrednich, ale na selektywność i szybkość przebiegu reakcji już tak. Przeprowadzone przeze mnie eksperymenty kontrolne wykazują, że zastosowanie witaminy B<sub>12</sub> jako katalizatora, a także pyłu Zn oraz światła jest niezbędne do uzyskania pożądanego produktu. Brak atmosfery gazu obojętnego powoduje znaczny spadek wydajności z 80% do 7%. W przypadku wyeliminowania surfaktantu oraz *n*-BuOH ze składu mieszaniny reakcyjnej zaobserwowałam spadek wydajności.

W oparciu o doniesienia literaturowe zaproponowałam mechanizm katalizowanej niemodyfikowaną witaminą B<sub>12</sub> reakcji addycji bromków alkilowych do olefiny i następczej 1,2-migracji grupy fenylowej (Schemat 41).<sup>[86,94]</sup>



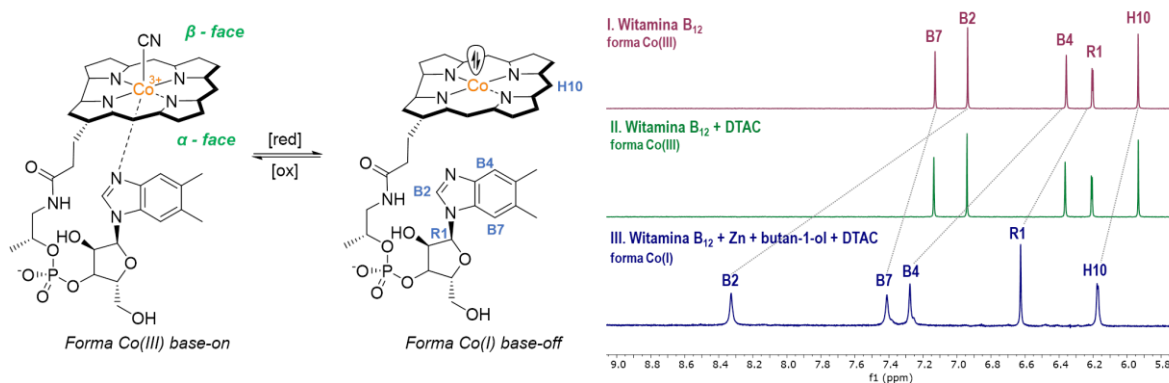
**Schemat 41.** Prawdopodobny mechanizm reakcji.

Pierwszym jego etapem jest redukcja witaminy B<sub>12</sub> do jej aktywnej katalitycznej formy z Co na +I stopniu utlenienia. Powstały *supernukleofil* reaguje z bromkiem alifatycznym prowadząc do powstania alkilokobalaminy **A**, pod wpływem światła bądź temperatury wiązanie Co–C ulega rozerwaniu i generowany jest rodnik, który po reakcji z ubogą w elektrony olefiną dostarcza rodnik alifatyczny **B**. Dalej po, przebiegającej przez stan przejściowy **C**, 1,2-migracji grupy aryłowej generowany jest rodnik **D**, a po protonowaniu, powstaje pożądany produkt końcowy reakcji.

W kolejnym etapie badań przeprowadziłam szereg badań mechanistycznych, które miały na celu potwierdzenie powstawania poszczególnych produktów pośrednich w proponowanym mechanizmie.

Pomimo adhezji miceli na powierzchni cząstek Zn<sup>[95]</sup> podczas reakcji zachodzi skuteczna redukcja Co(III) do aktywnej katalitycznej formy Co(I), co obserwuje się poprzez zmianę barwy roztworu z czerwonej na ciemno zieloną/brazową. Obliczona przez prof. Anderssona energia swobodna przejścia modelu nanaocząsteczki Zn z rdzenia micelnego do granicy faz wynosi +4 kJ mol<sup>-1</sup>,<sup>[96]</sup> co sugeruje, że pomimo preferowanego przez Zn umiejscowienia w rdzeniu, może on przebywać także, na granicy faz, gdzie dochodzi do redukcji witaminy B<sub>12</sub>.

W formie podstawowej kobalamina występuje w formie *base-on* natomiast po zredukowaniu tworzy ona formę *base-off*. Przygotowane przeze mnie próbki witaminy B<sub>12</sub> w D<sub>2</sub>O oraz w roztworze DTAC w D<sub>2</sub>O, w zarejestrowanych przez dr. Cmocha widmach <sup>1</sup>H NMR mają charakterystyczne dla pętli nukleotydowej sygnały w zakresie 6-7 ppm (Rysunek 10).



**Rysunek 10.** Fragmenty widm <sup>1</sup>H NMR witaminy B<sub>12</sub> w D<sub>2</sub>O (z dodatkami).

Przygotowanie próbki w warunkach gazu obojętnego, z dodatkiem aktywowanego Zn, powoduje przesunięcie tych sygnałów w kierunku 6-9 ppm co jest według danych literaturowych charakterystyczne dla powstawania formy *base-off* kobalaminy.<sup>[97]</sup> Dalsze obliczenia swobodnej energii transferu zredukowanej witaminy z warstwy wodnej do granicy faz woda-micela dały wartość  $-14 \text{ kJ mol}^{-1}$ , ujawniając najbardziej stabilną jej lokalizację właśnie na granicy hydrofilowo-hydrofobowej, dzięki czemu możliwe jest przechwycenie przez nią bromku alkilowego. Wynik ten dodatkowo wspiera postulowane w pracy ułożenie reagentów.

W celu potwierdzenia powstawania alkilokobalaminy, przygotowałam próbkę surowej mieszaniny reakcyjnej w MeOH, której pomiar HR-MS wykazał obecność piku  $[M+H]$  o  $m/z = 1498.7650$ . Wartość ta odpowiada masie kompleksu Co(III)-alkil **A** (Schemat 41). Dodatkowym dowodem na powstanie alkilokobalaminy są występujące na widmie  $^1\text{H NMR}$  charakterystyczne sygnały przy  $-0.24$  i  $-0.80$  ppm.<sup>[98]</sup>

Rodnikowy charakter mechanizmu reakcji, potwierdziłam poprzez przeprowadzenie reakcji z dodatkiem pułapki rodnikowej TEMPO. Analiza składu mieszaniny reakcyjnej z wykorzystaniem pomiaru HR MS pozwoliła na potwierdzenie powstawania adduktu TEMPO.

Reakcja z użyciem ciężkiej wody jako źródła deuteru, a następnie analiza składu mieszaniny za pomocą pomiaru  $^1\text{H NMR}$  ujawniła powstawanie produktu z deuterem przyłączonym w pozycji  $\alpha$  od grupy karbonylowej. Wynik ten potwierdza tworzenie anionu w pozycji  $\alpha$ , który po protonowaniu tworzy pożądaną produkt reakcji.

***Powyższe wyniki zostały opublikowane w artykule naukowym:***

**A. Wincenciuk**, P. Cmoch, M. Giedyk, M. Andersson, D. Gryko, *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, artykuł zaakceptowany.

*Aqueous Micellar Environment Impacts the Co-Catalyzed Photo-transformation: A Case Study*

### 5.3.3. Podsumowanie

*Celem mojej pracy doktorskiej było opracowanie fotokatalitycznych reakcji funkcjonalizacji olefin z wykorzystaniem witaminy B<sub>12</sub> jako katalizatora*, które mogą stanowić alternatywne metody z wykorzystaniem bardziej przyjaznych dla środowiska reagentów. W ramach przeprowadzonych przeze mnie badań:

**1) Opracowałam fotokatalityczną metodę wykorzystania niemodyfikowanej witaminy B<sub>12</sub> jako katalizatora reakcji podwójnej funkcjonalizacji – cyklizacji a następnie addycji Giesego, nieaktywowanych olefin** prowadzącą do otrzymania pochodnych pirolidynowych i piperidynowych.

Godnym podkreślenia jest tutaj fakt, iż w zależności od zastosowanych warunków reakcji możliwe jest otrzymanie różnych produktów, przy wykorzystaniu jednego substratu oraz jednoczesnym zachowaniu wysokiej selektywności reakcji.

**2) Zbadałam wpływ wykorzystania środowiska micelnego na przebieg katalizowanej witaminą B<sub>12</sub> fotokatalitycznej reakcji addycji rodnikowej/1,2-migracji grupy fenylowej.**

Wykazałam, że układy micelarne stanowią odpowiednie środowisko dla katalizowanej witaminą B<sub>12</sub> reakcji addycji rodnikowej/1,2-migracji grupy fenylowej pozwalając na powstanie pożądaných produktów z dobrymi wydajnościami. Dodatkowo, przeprowadzone, we współpracy, badania NMR i teoretyczne, pozwoliły mi na określenie lokalizacji reagentów wewnątrz układu micelnego ukazując, że zgodnie z danymi eksperymentalnymi długość łańcucha alifatycznego oraz obecność grup funkcyjnych w strukturze bromku ma na nią silny wpływ.

Zrealizowane w ramach niniejszej pracy doktorskiej badania stanowią zwartą całość oraz znacząco poszerzają stan wiedzy z zakresu fotokatalizy, z wykorzystaniem witaminy B<sub>12</sub> jako efektywnego katalizatora reakcji prowadzących do funkcjonalizacji substratów olefinowych. Dodatkowo pozwalają one na dogłębne zrozumienie procesów zachodzących w przypadku zastosowania przyjaznych dla środowiska wodnych roztworów micelarnych. Zrealizowane i omówione przeze mnie eksperymenty docelowo nie tylko wnoszą istotny wkład w chemię witaminy B<sub>12</sub>, ale także z całą pewnością zainspirują naukowców do poszukiwania nowocześniejszych i bardziej przyjaznych dla środowiska rozwiązań.

#### 5.4. Bibliografia

- [1] A. K. Petrus, T. J. Fairchild, R. P. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 1022–1028.
- [2] S. Clardy-James, J. Bernstein, D. Kerwood, R. Doyle, *Synlett* **2012**, *23*, 2363–2366.
- [3] A. S. Z. Schneider, *Comprehensive B<sub>12</sub>*, Walter De Gruyter, Berlin, New York, **1987**.
- [4] K. Folkers, D. E. Wolf, in *Vitam. Horm.*, **1954**, 1–51.
- [5] C. Brink, D. C. Hodgkin, J. Lindsey, J. Pickworth, J. H. Robertson, J. G. White, *Nature* **1954**, *174*, 1169–1171.
- [6] K. ó Proinsias, M. Giedyk, D. Gryko, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6605–6619.
- [7] A. Pettenuzzo, R. Pigot, L. Ronconi, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2017*, 1625–1638.
- [8] R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145–178.
- [9] A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science*. **1977**, *196*, 1410–1420.
- [10] M. Giedyk, D. Gryko, *Chem Catal.* **2022**, *2*, 1534–1548.
- [11] T. Wdowik, D. Gryko, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 6517–6531.
- [12] D. G. M. Giedyk, K. Goliszewska, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *7*, 3391–3404.
- [13] M. D. Liptak, T. C. Brunold, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9144–9156.
- [14] N. Kumar, M. Alfonso-Prieto, C. Rovira, P. Lodowski, M. Jaworska, P. M. Kozłowski, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 1541–1551.
- [15] K. ó Proinsias, A. Jackowska, K. Radzewicz, M. Giedyk, D. Gryko, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 296–299.
- [16] R. Bam, A. S. Pollatos, A. J. Moser, J. G. West, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1736–1744.
- [17] Y. Hisaeda, T. Nishioka, Y. Inoue, K. Asada, T. Hayashi, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *198*, 21–37.
- [18] L. Chen, Y. Kametani, K. Imamura, T. Abe, Y. Shiota, K. Yoshizawa, Y. Hisaeda, H. Shimakoshi, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13070–13073.
- [19] M. Giedyk, J. Turkowska, S. Lepak, M. Marculewicz, K. ó Proinsias, D. Gryko, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2670–2673.
- [20] H. Shimakoshi, Y. Hisaeda, *ChemPlusChem* **2014**, *79*, 1250–1253.
- [21] P. Erdmann, J. Schäfer, R. Springer, H. Zeitz, B. Giese, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*,

638–644.

- [22] M. Ruetz, R. Salchner, K. Wurst, S. Fedosov, B. Kräutler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11406–11409.
- [23] R. Scheffold, R. Orlinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7200–7202.
- [24] M. Ociepa, A. J. Wierzba, J. Turkowska, D. Gryko, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5355–5361.
- [25] M. D. Waddingtoic, R. G. Finke, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4629–4640.
- [26] K. L. Brown, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2075–2150.
- [27] K. Tahara, L. Pan, T. Ono, Y. Hisaeda, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2553–2567.
- [28] T. Wdowik, D. Gryko, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 6517–6531.
- [29] H. Fischer, L. Radom, *Macromol. Symp.* **2002**, *182*, 1–14.
- [30] B. Giese, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 753–764.
- [31] R. Scheffold, S. Abrecht, R. Orlinski, H.-R. Ruf, P. Stamouli, O. Tinembart, L. Walder, C. Weymuth, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 363–372.
- [32] R. Scheffold, M. Dike, S. Dike, T. Herold, W. Lorenz, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3642–3644.
- [33] K. Komeyama, T. Michiyuki, Y. Teshima, I. Osaka, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 3539–3546.
- [34] K. O. Proinsias, A. Jackowska, K. Radzewicz, M. Giedyk, D. Gryko, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 296–299.
- [35] M. Giedyk, K. Goliszewska, K. ó Proinsias, D. Gryko, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1389–1392.
- [36] J. Durka, J. Turkowska, D. Gryko, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 8895–8918.
- [37] J. Turkowska, J. Durka, M. Ociepa, D. Gryko, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 509–512.
- [38] M. Karczewski, M. Ociepa, K. Pluta, K. ó Proinsias, D. Gryko, *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23*, 7024–7030.
- [39] M. J. Hossain, T. Ono, K. Wakiya, Y. Hisaeda, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10878–10881.
- [40] D. E. Yerien, A. Postigo, M. Baroncini, S. Barata-Vallejo, *Green Chem.* **2021**, *23*, 8147–8153.

- [41] M. J. Hossain, T. Ono, Y. Yano, Y. Hisaeda, *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 4199–4203.
- [42] M. Ociepa, O. Baka, J. Narodowiec, D. Gryko, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3560–3565.
- [43] A. Potrząsaj, M. Ociepa, O. Baka, G. Spólnik, D. Gryko, *Euro. J. Org. Chem.* **2020**, 1567–1571.
- [44] K. A. P. Payne, C. P. Quezada, K. Fisher, M. S. Dunstan, F. A. Collins, H. Sjuts, C. Levy, S. Hay, S. E. J. Rigby, D. Leys, *Nature* **2015**, *517*, 513–516.
- [45] H. Shimakoshi, M. Tokunaga, Y. Hisaeda, *Dalt. Trans.* **2004**, *4*, 878–882.
- [46] H. Shimakoshi, M. Tokunaga, T. Baba, Y. Hisaeda, *Chem. Commun.* **2004**, 1806–1807.
- [47] H. Shimakoshi, Y. Hisaeda, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54*, 15439–15443.
- [48] J. F. Rusling, D.-L. Zhou, *J. Electroanal. Chem.* **1997**, *439*, 89–96.
- [49] J. Shey, C. M. McGinley, K. M. McCauley, A. S. Dearth, B. T. Young, W. A. van der Donk, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 837–846.
- [50] M. Karczewski, M. Ociepa, D. Gryko, *European J. Org. Chem.* **2019**, 469–477.
- [51] Y. Murakami, Y. Hisaeda, T. Ozaki, T. Tashiro, T. Ohno, Y. Tani, Y. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 311–324.
- [52] Y. Murakami, Y. Hisaeda, T. Ozaki, *J. Coord. Chem.* **1991**, *23*, 77–89.
- [53] Y. Hisaeda, J. Takenaka, Y. Murakami, *Electrochim. Acta* **1997**, *42*, 2165–2172.
- [54] S. I. Izumi, H. Shimakoshi, M. Abe, Y. Hisaeda, *Dalt. Trans.* **2010**, *39*, 3302–3307.
- [55] K. Takai, K. Nitta, O. Fujimura, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4732–4734.
- [56] D. M. F. The, K. Takai, C. Toratsu, *J. Org. Chem* **1998**, 6450–6451.
- [57] K. Komeyama, R. Ohata, S. Kiguchi, I. Osaka, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6401–6404.
- [58] K. Komeyama, Y. Yamahata, I. Osaka, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4375–4378.
- [59] K. Komeyama, R. Tsunemitsu, T. Michiyuki, H. Yoshida, I. Osaka, *Molecules* **2019**, *24*, DOI 10.3390/molecules24081458.
- [60] K. Komeyama, T. Michiyuki, I. Osaka, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9285–9291.
- [61] A. Potrząsaj, M. Musiejuk, W. Chaładaj, M. Giedyk, D. Gryko, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9368–9376.
- [62] A. Potrząsaj, M. Ociepa, W. Chaładaj, D. Gryko, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2469–2473.

- [63] G. La Sorella, G. Strukul, A. Scarso, *Green Chem.* **2015**, *17*, 644–683.
- [64] H. Gröger, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 5262–5296.
- [65] M. Cybularczyk-Cecotka, A. Wincenciuk, M. Giedyk, in *Supramol. Nanotechnol.* (Eds.: O. Azzaroni, M. Conda-Sheridan), Wiley, **2023**, 495–513.
- [66] T. Lorenzetto, G. Berton, F. Fabris, A. Scarso, *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 4492–4502.
- [67] S. Serrano-Luginbühl, K. Ruiz-Mirazo, R. Ostaszewski, F. Gallou, P. Walde, *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 306–327.
- [68] M. Cortes-Clerget, J. Yu, J. R. A. Kincaid, P. Walde, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4237–4266.
- [69] P. Hauk, J. Wencel-Delord, L. Ackermann, P. Walde, F. Gallou, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2021**, *56*, 1–11.
- [70] J. F. Rusling, T. F. Connors, A. Owlia, *Anal. Chem.* **1987**, *59*, 2123–2127.
- [71] D. L. Zhou, J. Gao, J. F. Rusling, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1127–1134.
- [72] J. Gao, J. F. Rusling, D. Zhou, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5972–5977.
- [73] D.-L. Zhou, H. Carrero, J. F. Rusling, *Langmuir* **1996**, *12*, 3067–3074.
- [74] Y. Shao, M. V. Mirkin, J. F. Rusling, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 3202–3208.
- [75] J. K. N. Mbindyo, J. F. Rusling, *Langmuir* **1998**, *14*, 7027–7033.
- [76] J. Gao, C. K. Njue, J. K. N. Mbindyo, J. F. Rusling, *J. Electroanal. Chem.* **1999**, *464*, 31–38.
- [77] C. K. Njue, B. Nuthakki, A. Vaze, J. M. Bobbitt, J. F. Rusling, *Electrochem. Commun.* **2001**, *3*, 733–736.
- [78] B. Nuthakki, J. M. Bobbitt, J. F. Rusling, *Langmuir* **2006**, *22*, 5289–5293.
- [79] Y. Kuang, X. Wang, D. Anthony, T. Diao, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2558–2561.
- [80] M. R. Kwiatkowski, E. J. Alexanian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16857–16860.
- [81] A. R. O. Venning, M. R. Kwiatkowski, J. E. Roque Peña, B. C. Lainhart, A. A. Guruparan, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11595–11600.
- [82] K. S. Bloome, R. L. McMahan, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20146–20148.



- [83] H. Tsuji, K. Yamagata, Y. Itoh, K. Endo, M. Nakamura, E. Nakamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8060–8062.
- [84] H. Liu, Z. Qiao, X. Jiang, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7274–7277.
- [85] M. E. Weiss, L. M. Kreis, A. Lauber, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11125–11128.
- [86] Z. Li, M. Wang, Z. Shi, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 186–190.
- [87] K. C. Kuperkar, J. P. Mata, P. Bahadur, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2011**, *380*, 60–65.
- [88] R. Guo, L. Tianqing, Y. Weili, *Langmuir* **1999**, *15*, 624–630.
- [89] M. P. Andersson, *J. Colloid Interface Sci.* **2022**, *628*, 819–828.
- [90] X. Cui, S. Mao, M. Liu, H. Yuan, Y. Du, *Langmuir* **2008**, *24*, 10771–10775.
- [91] O. Söderman, P. Stilbs, W. S. Price, *Concepts Magn. Reson. Part A Bridg. Educ. Res.* **2004**, *23*, 121–135.
- [92] Y. Shi, Y. Wu, J. Hao, G. Li, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2005**, *43*, 203–216.
- [93] M. Giedyk, R. Narobe, S. Weiß, D. Touraud, W. Kunz, B. König, *Nat. Catal.* **2019**, *3*, 40–47.
- [94] R. Banerjee, *Chemistry and Biochemistry of B<sub>12</sub>*, John Wiley & Sons, Inc., Canada, **1999**.
- [95] H. Peacock, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 3285–3296.
- [96] M. P. Andersson, F. Gallou, P. Klumphu, B. S. Takale, B. H. Lipshutz, *Chem. – A Eur. J.* **2018**, *24*, 6778–6786.
- [97] C. Männel-Croisé, F. Zelder, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11249–11251.
- [98] M. Rossi, J. P. Glusker, L. Randaccio, M. F. Summers, P. J. Toscano, L. G. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1729–1738.

## 6. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Witamina B<sub>12</sub>, jest związkiem naturalnym zaangażowanym, w zachodzące wewnątrz organizmów żywych, procesy enzymatyczne, co czyni ją substancją niezbędną do ich prawidłowego funkcjonowania. Dzięki obecności centralnego jonu Co na +III stopniu utlenienia, wykazuje ona właściwości katalityczne, które są szeroko wykorzystywane w chemii. Znalazła ona zastosowanie jako przyjazny dla środowiska katalizator reakcji, takich jak addycje do wiązań nienasyconych (alkilowanie i acylowanie), dehalogenowanie, dimeryzacje, reakcje przegrupowań czy też przemiany ze współudziałem innych katalizatorów (z ang. *dual catalysis*).

***Celem mojej pracy doktorskiej było opracowanie fotokatalitycznych reakcji funkcjonalizacji olefin z wykorzystaniem witaminy B<sub>12</sub> jako katalizatora, które mogą stanowić przyjazną dla środowiska alternatywę do klasycznych metod syntezy.*** W początkowej części swojej pracy skupiłam się na wykorzystaniu kobalaminy jako katalizatora reakcji podwójnej funkcjonalizacji nieaktywowanych olefin – wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji odpowiednio zaprojektowanego bromoalkenu i następczej addycji Giesego akrylanów. Opracowane warunki pozwalają na wydajne otrzymanie pochodnych pirolidynowych i piperydynowych, stanowiących ważne bloki budulcowe związków naturalnych i syntetycznych, już po 15 min prowadzenia reakcji. Dodatkowo wykazałam, że w zależności od zastosowanych warunków reakcji, z jednego substratu możliwe jest selektywne otrzymanie różnych produktów.

W drugim projekcie podjęłam się próby wyjaśnienia wpływu środowiska micelarnego na katalizowaną witaminą B<sub>12</sub>, fotokatalityczną reakcję addycji rodnikowej/1,2-migracji grupy fenylovej. W toku prowadzonych badań wykazałam, że zastosowanie wodnych roztworów micelarnych znacznie zwiększa wydajność reakcji, która jest silnie uzależniona od budowy bromu, długości łańcucha alifatycznego i obecności grup funkcyjnych. Przeprowadzone we współpracy badania NMR i teoretyczne pozwoliły na określenie wzajemnego umiejscowienia reagentów w środowisku micelarnym, które ma kluczowy wpływ na przebieg reakcji.

## 7. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM / ABSTRACT IN ENGLISH

Vitamin B<sub>12</sub> is a natural compound involved in enzymatic processes, making it an essential substance for the proper functioning of living organisms. Due to the presence of a central Co ion on the +III oxidation state, it exhibits catalytic properties that are widely used in chemistry. It is used as an environmentally friendly catalyst in reactions such as addition to unsaturated bonds (alkylation and acylation), dehalogenation, dimerization, rearrangement reactions or transformations involving other catalysts (dual catalysis).

*The aim of my PhD thesis was to develop photocatalytic olefin functionalization reactions using vitamin B<sub>12</sub> as a catalyst, which could provide alternative synthesis methods using environmentally friendly reactants.* In the initial part of my work, I focused on the use of cobalamin as a catalyst for the difunctionalization reaction of unactivated olefins – the intramolecular cyclization of a bromoalkene and the subsequent Giese addition. The conditions developed allow the efficient preparation of pyrrolidine and piperidine derivatives, which are important building blocks of natural and synthetic compounds, after only 15 minutes of reaction. I have also shown that, depending on the reaction conditions used, it is possible to selectively obtain different products from a single substrate.

In the second project, I attempted to elucidate the effect of the micellar environment on the vitamin B<sub>12</sub>-catalysed, tandem radical addition/1,2-aryl migration reaction. I have shown that the use of aqueous micellar solutions significantly increases the yield of the reaction, which is strongly dependent on the structure of the bromine, the length of the aliphatic chain and the presence of functional groups. NMR measurements and theoretical studies showed the most stable localization of reaction components in micellar solution.

## **8. PUBLIKACJE PRZEGLĄDOWE I ORYGINALNE**



Edited by

Omar Azzaroni and Martin Conda-Sheridan

# Supramolecular Nanotechnology


Advanced Design of Self-Assembled Functional Materials

Foreword by Jean-Marie Lehn and

Epilogue by Sir Fraser Stoddart

Volumes 1–3

# Vitamin B<sub>12</sub>-Catalyzed Dicarbofunctionalization of Bromoalkenes Under Visible Light Irradiation

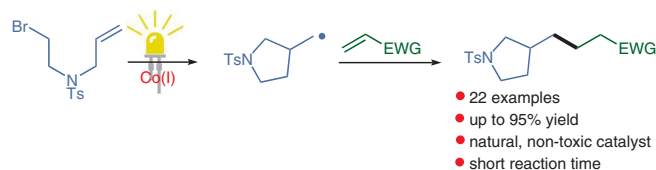
Sabina Smoleń<sup>⊙a</sup>Aleksandra Wincenciuk<sup>⊙a</sup>Olga Drapała<sup>a,b</sup>Dorota Gryko<sup>\*a</sup> 

<sup>a</sup> Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland  
dorota.gryko@icho.edu.pl

<sup>b</sup> Faculty of Chemistry, Warsaw University of Technology, Noakowskiego 3, 00-664 Warsaw, Poland

<sup>⊙</sup> These authors contributed equally

Dedicated to Professor Grzegorz Młostoń on the occasion of his 70<sup>th</sup> birthday.



Received: 31.08.2020

Accepted after revision: 02.11.2020

Published online: 23.11.2020

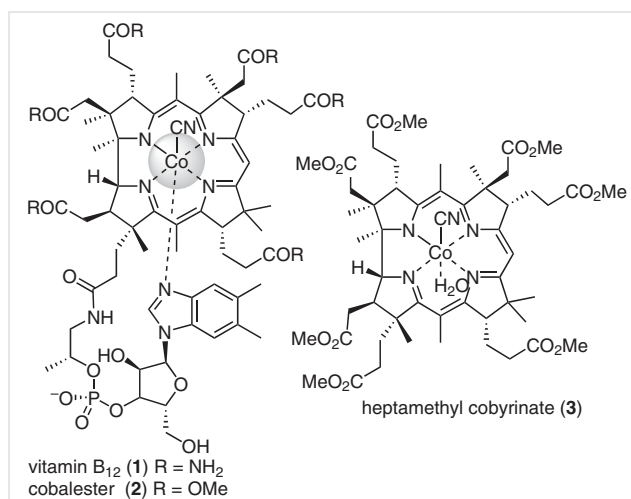
DOI: 10.1055/s-0040-1706602; Art ID: ss-2020-t0466-op

**Abstract** Vitamin B<sub>12</sub> plays a crucial role in enzymatic transformations. This natural compound proved also useful as a catalyst in numerous organic reactions. Commercial availability and lower cost than precious metal complexes, make cobalamin an attractive candidate for a broader use as a benign Co-catalyst. Herein, the vitamin B<sub>12</sub>-catalyzed dicarbofunctionalization of bromoalkenes with electrophilic olefins is reported leading to substituted pyrrolidines and piperidines in decent yields after only 15 minutes under light irradiation.

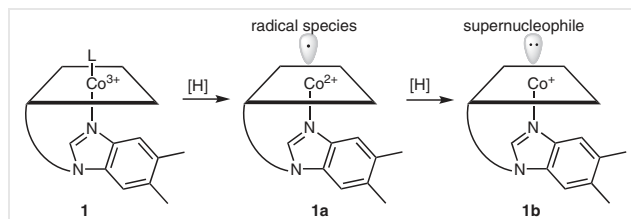
**Key words** cobalt, vitamin B12, radical cyclization, Giese addition

Vitamin B<sub>12</sub> [**1**, CN(Cbl), cyanocobalamin, Figure 1], as a cofactor is involved in enzymatic isomerization, methyl transfer, and dehalogenation reactions, consequently it plays a crucial role in proper functioning of living cells.<sup>1</sup> In organic synthesis, as a native compound, amphiphilic cobalaster **2**, or hydrophobic heptamethyl cobyrinate (**3**) has been utilized as a benign Co-catalyst in numerous reactions, including cyclopropanation,<sup>2</sup> reductive coupling of halides and non-activated alkyl tosylates,<sup>3</sup> dehalogenation,<sup>4</sup> deprotection of (allyloxy)arenes,<sup>5</sup> or generation of radicals through strain release,<sup>6</sup> etc.<sup>7</sup> Catalytic properties of these compounds stem from the central Co(III) ion, which upon reduction generates either radical Co(II) **1a** or 'supernucleophilic' Co(I)-species **1b** (Scheme 1). As such, they react, respectively, with radicals and electrophiles furnishing alkyl cobalamins. Subsequent photolytic or thermal homolytic cleavage of the C–Co bond leads to C-centered radicals, which with suitable partners forge new C–C bonds.<sup>8</sup>

Pyrrolidines are important class of organic compounds with numerous applications in medicinal chemistry.<sup>9</sup> Given their ubiquity in structures of natural products and synthetic compounds, a plethora of methods for their synthesis



**Figure 1** Vitamin B<sub>12</sub> and its derivatives



**Scheme 1** Catalytically active cobalamin species

has been already developed<sup>10</sup> among which cyclizations of specifically designed haloolefins occupy an important place.<sup>11</sup> In 1990, Hassner et al. reported the conventional intramolecular cyclization of (bromoalkyl)allyl amines to pyrrolidines induced by tributyltin hydride and AIBN as a radical initiator.<sup>12</sup> Later, transition-metal catalysis (Ru, Ti/Ni, Pd, Mn, Fe, etc.) was utilized for this purpose with cobalt

Supporting Information  
for DOI: 10.1055/s-0040-1706602  
© 2020. Thieme. All rights reserved.  
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany





## Supporting Information

# Vitamin B<sub>12</sub>-catalyzed dicarbofunctionalization of bromo-alkenes under visible light irradiation

*S. Smoleń,<sup>a+</sup> A. Wincenciuk,<sup>a+</sup> O. Drapała,<sup>a,b</sup> and D. Gryko<sup>a,\*</sup>*

*<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences,*

*Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland*

*<sup>b</sup>Department of Chemistry, Warsaw University of Technology,*

*Noakowskiego 3, 00-664 Warsaw, Poland*

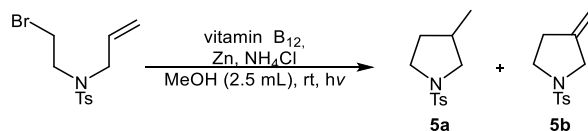
*correspondence: [dorota.gryko@icho.edu.pl](mailto:dorota.gryko@icho.edu.pl)*

## Table of contents

1.	Optimization studies.....	3
1.1.	Optimization of 3-methyl-1-tosylpyrrolidine ( <b>5a</b> ) and 3-methylidene-1-tosylpyrrolidine ( <b>5b</b> ) synthesis.....	3
1.1.1.	Background reactions .....	3
1.1.2.	Influence of light and a catalyst.....	4
1.1.3.	Influence of additives .....	5
1.1.4.	Optimization of the amount of vitamin B <sub>12</sub> , Zn, and NH <sub>4</sub> Cl.....	6
1.1.5.	Optimization of a solvent.....	7
1.1.6.	Optimization of the reaction time .....	8
1.1.7.	Testing different halo-alkene .....	8
1.1.8.	Isomerization of 3-methylidene-1-tosylpyrrolidine ( <b>5b</b> ).....	9
1.2.	Dicarbofunctionalization of halo-olefins with acrylates – optimization studies .....	12
1.2.1.	Background reactions .....	12
1.2.2.	Influence of a light and a catalyst.....	12
1.2.3.	Optimization of a solvent.....	13
1.2.4.	Optimization of the reaction time .....	13
1.2.5.	Optimization of the amount of vitamin B <sub>12</sub> , Zn, and NH <sub>4</sub> Cl.....	14
1.2.6.	Optimization of the amount bromo-alkene ( <b>4</b> ) and methyl acrylate ( <b>MA</b> ) .....	14
1.2.7.	Testing different halo-alkene .....	15
2.	Structures of bromo-alkenes used in the scope and limitation studies.....	15
3.	Mass spectrometry studies.....	16
4.	NMR spectra .....	17

## 1. Optimization studies

### 1.1. Optimization of 3-methyl-1-tosylpyrrolidine (5a) and 3-methylidene-1-tosylpyrrolidine (5b) synthesis



Scheme 1. Model reaction.

#### 1.1.1. Background reactions

Table 1. Background reactions.

No	Without	Yield of 5a [%] <sup>c</sup>	Yield of 5b [%] <sup>d</sup>
1 <sup>a</sup>	hν	26	0
2 <sup>a</sup>	B <sub>12</sub>	0	0
3 <sup>a</sup>	Zn	0	0
4 <sup>a</sup>	NH <sub>4</sub> Cl	0	0
5 <sup>b</sup>	hν	5	0
6 <sup>b</sup>	B <sub>12</sub>	12	0
7 <sup>b</sup>	Zn	0	0
8 <sup>b</sup>	NH <sub>4</sub> Cl	0	0

<sup>a</sup>Conditions A: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 18 h, white LEDs. <sup>b</sup>Conditions B: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 15 min, blue LED (10 W). <sup>c</sup>GC yield. <sup>d</sup>HPLC yield.

### 1.1.2. Influence of light and a catalyst

**Table 2.** Influence of light and a catalyst.<sup>a</sup>

No	Light	Catalyst	Yield of 5 (5a : 5b) [%] <sup>b</sup>
1	blue <sup>c</sup>	HME	87 (3.1 : 1)
2	blue <sup>c</sup>	(CN)Cbl	59 (1 : 1.5)
3	green	(CN)Cbl	49 <sup>e</sup>
4	white	(CN)Cbl	50 <sup>e</sup>
5	purple	(CN)Cbl	44 <sup>e</sup>
6	blue <sup>d</sup>	(CN)Cbl	43 <sup>e</sup>
7	blue	(CN)Cbl	39 <sup>e</sup>
8	green	(CN)Cbl	35 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Reaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), catalyst (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 18 h, light. <sup>b</sup>HPLC yield. <sup>c</sup>LED (10 W). <sup>d</sup>LED (3 W). <sup>e</sup>5a forms selectively

### 1.1.3. Influence of additives

**Table 3.** Influence of the additives.<sup>a</sup>

No	Additive	Amount [equiv.]	Yield of 5 [%] <sup>b</sup>	Ratio 5a : 5b
1	DIPEA	0.1	59	1 : 1.4
2	DIPEA	0.5	65	1 : 1.6
3	DIPEA	1	60	1.2 : 1
4	TEA	0.5	37 <sup>c</sup>	1.6 : 1
5	Py	0.5	39	1 : 1
6	DMAP	0.5	78	1 : 1.2
7	PhCHO	0.5	49	1.2 : 1
8	NaNO <sub>2</sub>	0.5	52	1:1.2
9	10% NaOH	200 μL	49	2.5 : 1
10	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	cat.	48 <sup>c</sup>	5 : 1
11	AcOH	drop	63	1 : 1.5
12	LiBF <sub>4</sub>	0.5	53 <sup>c</sup>	1 : 1.7
13	TMSCl	0.5	39 <sup>c</sup>	1.3 : 1
14	H <sub>2</sub> O	0.5 mL	60	1 : 1.1
15	styrene	0.5	48	1 : 2.2

<sup>a</sup>Reaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 15 min, blue LED (10 W). <sup>b</sup>HPLC or GC yield. <sup>c</sup>mixture of isomers (see 1.1.8 part).

### 1.1.4. Optimization of the amount of vitamin B<sub>12</sub>, Zn, and NH<sub>4</sub>Cl

Table 4. Optimization of vitamin B<sub>12</sub>, Zn and NH<sub>4</sub>Cl amount.<sup>a</sup>

No	B <sub>12</sub> [mol%]	Zn [equiv.]	NH <sub>4</sub> Cl [equiv.]	Zn : NH <sub>4</sub> Cl	Yield of 5 <sup>b</sup> [%]	Ratio of 5a : 5b
1	2	6	1	6 : 1	57	1 : 1.1
2	6	6	1	6 : 1	64	1 : 2
3	6	6	0.5	12 : 1	61	1 : 2.2
4 <sup>c</sup>	12	6	1	6 : 1	67	1 : 7
5 <sup>c</sup>	12	8	1	8 : 1	55 <sup>d</sup>	1 : 2.4
6 <sup>c</sup>	12	4	1	4 : 1	28 <sup>d</sup>	1 : 1
7 <sup>c</sup>	12	2	1	2 : 1	40 <sup>d</sup>	1 : 3
8 <sup>c</sup>	15	6	1	6 : 1	37 <sup>d</sup>	1 : 3
9 <sup>c</sup>	20	10	1.7	6 : 1	62	1 : 4.6
10 <sup>c</sup>	20	6	1	6 : 1	58 <sup>d</sup>	1 : 8.7
11 <sup>c</sup>	20	6	0.5	12 : 1	39 <sup>d</sup>	1 : 2.5

<sup>a</sup>Reaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, activated Zn, MeOH (2.5 mL), rt, 15 min, blue LED (10 W). <sup>b</sup>HPLC yield. <sup>c</sup>20 min <sup>d</sup>mixture of alkene's isomers (see 1.1.8 part).

### 1.1.5. Optimization of a solvent

Table 5. Optimization of solvent.<sup>a</sup>

No	Solvent	Conditions A/B	Yield of 5a and 5b [%] <sup>b</sup>	Ratio of 5a : 5b
1	MeOH	A	50 <sup>c</sup>	-
2	DMSO(dry)	A	53 <sup>c</sup>	-
3	DMSO	A	45 <sup>c</sup>	-
4	DMF	A	52 <sup>c</sup>	-
5	EtOH	A	27 <sup>c</sup>	-
6	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	A	27 <sup>c</sup>	-
7	H <sub>2</sub> O	A	33 <sup>c</sup>	-
8	MeOH	B	67	1 : 7
9	MeOH <sup>d</sup>	B	49	1 : 2
10	MeOH <sup>e</sup>	B	60	1 : 4.5
11	NMP	B	69	1 : 1
12	DMSO	B	48	1.3 : 1
13	DMA	B	70	1 : 1.6
14	DMF	B	61	1.3 : 1
15	HMPA <sup>f</sup>	B	40	3 : 1
16	EtOH(absolute) <sup>f</sup>	B	2	1 : 1
17	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	B	34	1.4 : 1

<sup>a</sup>**Conditions A:** alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), solvent (2.5 mL), rt, 18 h, white LEDs. **Conditions B:** alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (0.03 mmol, 12.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.25 mmol, 1.0 equiv.) activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), solvent (2.5 mL), rt, 20 min, blue LED (10 W). <sup>b</sup>HPLC or GC yield. <sup>c</sup>5a forms selectively. <sup>d</sup>5 mL of MeOH. <sup>e</sup>1 mL of MeOH. <sup>f</sup>not full conversion of substrate.

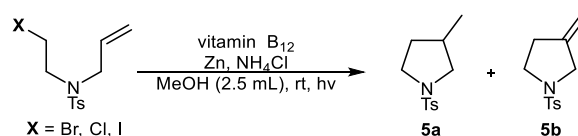
### 1.1.6. Optimization of the reaction time

Table 6. Optimization of the reaction time.<sup>a</sup>

No	Time [min]	Yield of 5 <sup>b</sup> [%]	Condition A/B	Ratio 5a : 5b
1	60	14 <sup>c</sup>	A	-
2	120	19 <sup>c</sup>	A	-
3	360	34 <sup>c</sup>	A	-
4	overnight <sup>d</sup>	54 <sup>c</sup>	A	-
5	5	28	B	1 : 6.0
6	10	41	B	1 : 5.8
7	15	55	B	1 : 5.9
8	20	67	B	1 : 7.0
9	30	58 <sup>e</sup>	B	1 : 3.8
10	60	39 <sup>e</sup>	B	1 : 1.8

<sup>a</sup>Conditions A: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, time, white LEDs. Conditions B: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (0.031 mmol, 12.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.25 mmol, 1.0 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, time, blue LED (10 W). <sup>b</sup>HPLC or GC yield. <sup>c</sup>5a forms selectively. <sup>d</sup>18 h. <sup>e</sup>mixture of 5b regioisomers (see 1.1.8 part).

### 1.1.7. Testing different halo-alkene



Scheme 2.

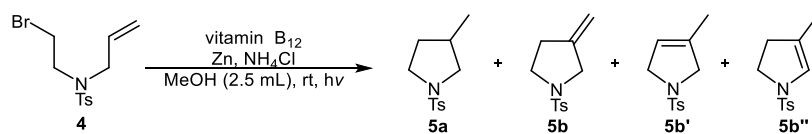
Table 7. Testing different halo-alkene.<sup>a</sup>

No	X	Yield [%] <sup>b</sup>	Ratio 5a : 5b
1	Br	67	1 : 7
2	I	50	1.4 : 1
3	Cl	14 <sup>c</sup>	3 : 1

<sup>a</sup>Reaction conditions: alkyl halide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (0.03 mmol, 12.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.25 mmol, 1.0 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 20 min, blue LED (10 W). <sup>b</sup>HPLC yield. <sup>c</sup>not full conversion of substrate.



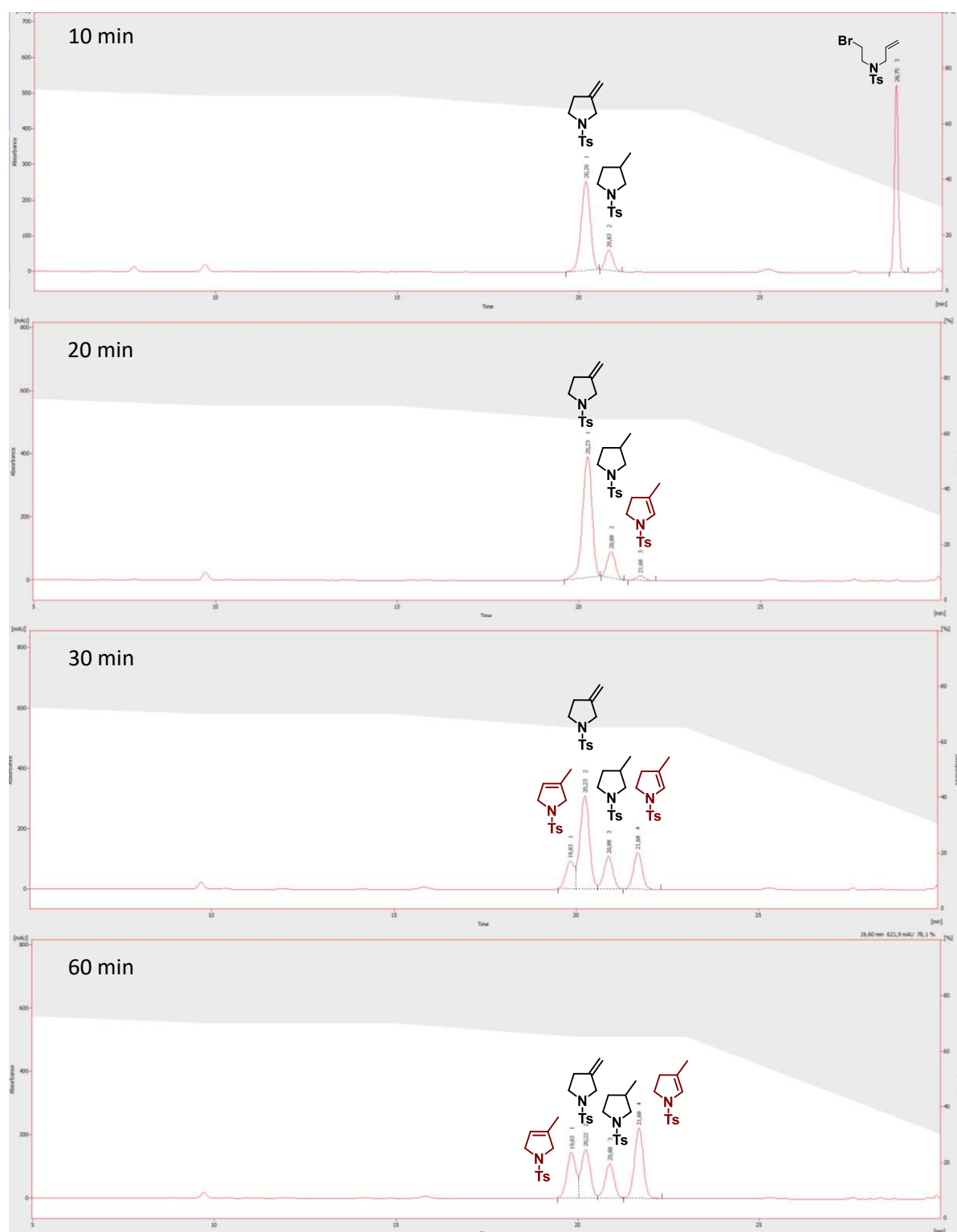
### 1.1.8. Isomerization of 3-methylidene-1-tosylpyrrolidine (**5b**)



**Scheme 3.** Isomerization of 3-methylidene-1-tosylpyrrolidine (**5b**).

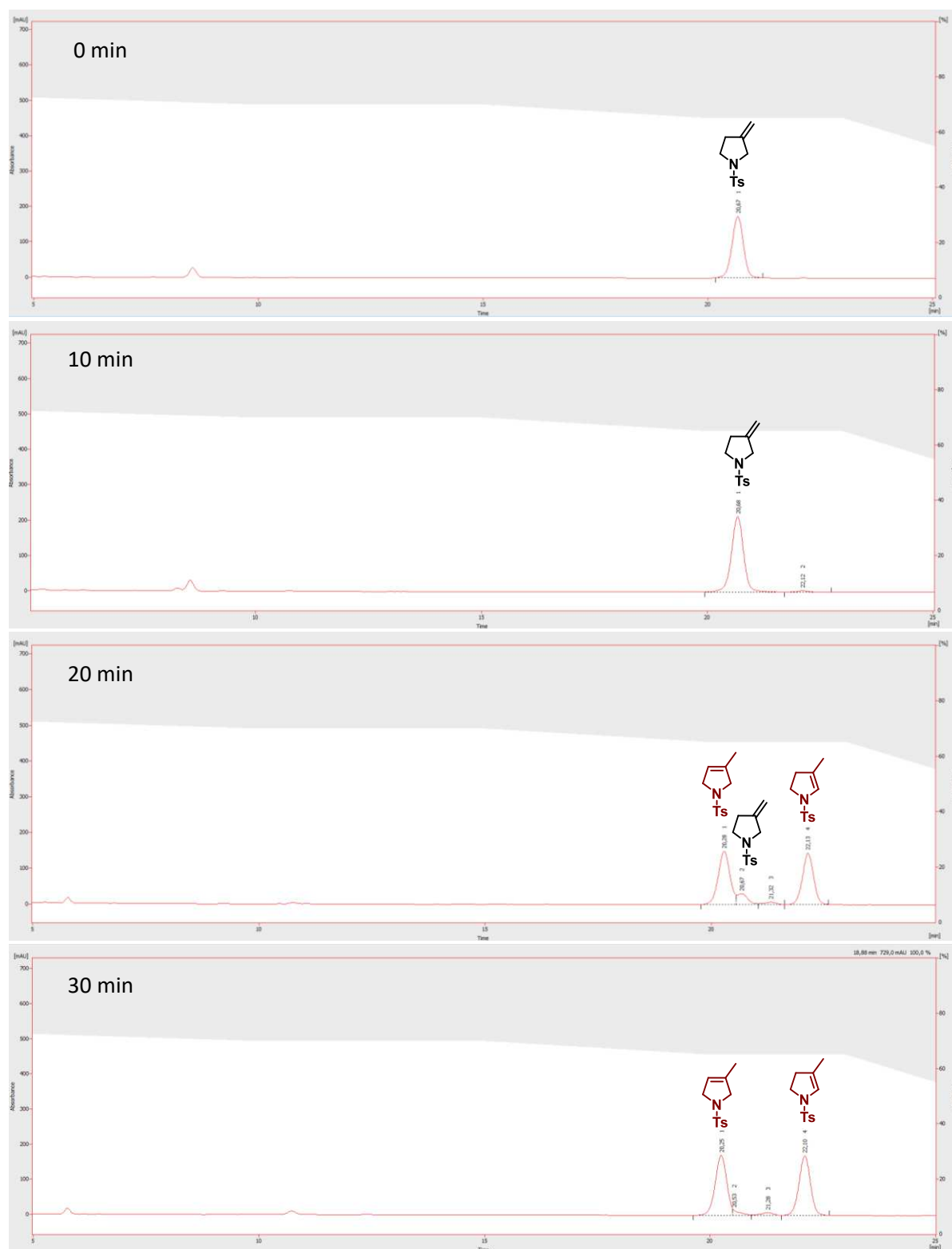
Under certain conditions an isomerization of pyrrolidine **5b** into **5b'** and **5b''** was observed (Scheme 3). In the first experiment we examined the impact of the reaction time on isomerisation process. After 20 min of irradiation of the reaction mixture full conversion of substrate **4** was observed. Extension of the irradiation time to 30 min or 60 min led to the formation of compounds **5b'** and **5b''**. We presumed that the radical generated from substrate **4** (which was used in excess) initiates the isomerization process. To prove our hypothesis we performed experiment 2 in which pure product **5b** with a catalytic amount of different bromide, 3-(4-methoxyphenyl)propyl bromide was irradiated, after 30 min **5b** isomerized to products **5b'** and **5b''** completely (HPLC chromatograms below), which proved our hypothesis.

## Experiment 1<sup>a</sup>:



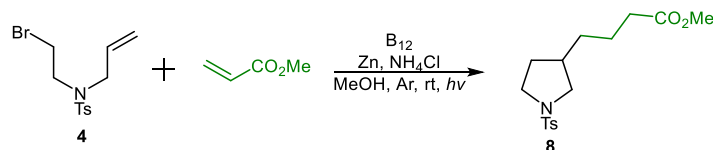
<sup>a</sup>Experiment conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (0.03 mmol, 12.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.25 mmol, 1.0 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, blue LED (10 W). The presence of isomers confirmed by NMR spectra.

## Experiment 2<sup>b</sup>:



<sup>b</sup>Experiment conditions: 3-methylidene-*N*-[(4-methylphenyl)sulfonyl]pyrrolidine (**5b**), catalytic amount of 3-(4-methoxyphenyl)propyl bromide, vitamin B<sub>12</sub> (0.03 mmol, 12.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.25 mmol, 1.0 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, blue LED (10 W). The presence of isomers confirmed by NMR spectra.

## 1.2. Dicarbofunctionalization of halo-olefins with acrylates – optimization studies



**Scheme 4.** Model dicarbofunctionalization reaction.

### 1.2.1. Background reactions

**Table 8.** Background reactions.<sup>a</sup>

No	Without	Yield of 8 [%] <sup>b</sup>
1	$h\nu$	8
2	B <sub>12</sub>	3
3	Zn	0
4	NH <sub>4</sub> Cl	traces
5	$h\nu$ and B <sub>12</sub>	traces

<sup>a</sup>Reaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), methyl acrylate (0.75 mmol, 3.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 18 h, white light. <sup>b</sup>GC yield.

### 1.2.2. Influence of a light and a catalyst

**Table 9.** Optimization of light and catalyst.<sup>a</sup>

No	Light	Catalyst	Yield of 8 [%] <sup>b</sup>
1	blue <sup>c</sup>	(CN)Cbl (1)	70
2	white <sup>d</sup>	(CN)Cbl (1)	64
3	green	(CN)Cbl (1)	60
4	blue	(CN)Cbl (1)	60
5	purple	(CN)Cbl (1)	59
6	white	HME (2)	54
7	blue <sup>d</sup>	(CN)Cbl (1)	53
8	white	(CN)Cbl (1)	53

<sup>a</sup>Reaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), methyl acrylate (0.75 mmol, 3.0 equiv.), catalyst (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 18 h, light. <sup>b</sup>GC yield. <sup>c</sup>LED (10 W). <sup>d</sup>LED (3 W).

### 1.2.3. Optimization of a solvent

Table 10. Optimization of solvent.<sup>a</sup>

No	Solvent	Yield of 8 [%] <sup>b</sup>
1	MeOH	70
2	EtOH <sub>czda</sub>	59
3	EtOH <sub>absolute</sub>	47
4	DMA	46
5	DMSO	43
6	DMF	39
7	NMP	36
8	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	17
9	HMPA	6

<sup>a</sup>Reaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), methyl acrylate (0.75 mmol, 3.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), solvent (2.5 mL), rt, 15 min, blue LED (10 W). <sup>b</sup>GC yield.

### 1.2.4. Optimization of the reaction time

Table 11. Optimization of the reaction time.<sup>a</sup>

No	Time [min]	Yield [%] <sup>b</sup>
1	5	61
2	10	61
3	15	70
4	30	62
5	60	60
6	120	59

<sup>a</sup>Reaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), methyl acrylate (0.75 mmol, 3.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, blue LED (10 W). <sup>b</sup>GC yield.

### 1.2.5. Optimization of the amount of vitamin B<sub>12</sub>, Zn, and NH<sub>4</sub>Cl

Table 12. Amount of zinc and ammonium chloride.<sup>a</sup>

No	B <sub>12</sub> [mol%]	Zn [equiv.]	NH <sub>4</sub> Cl [equiv.]	Zn:NH <sub>4</sub> Cl ratio	Yield [%] <sup>b</sup>
1	6	6	3.5	1.8 : 1	70
2 <sup>c</sup>	6	6	3.5	1.8 : 1	65
3	6	14	3.5	4 : 1	55
4	6	3.5	3.5	1 : 1	54
5	2	6	3.5	1.7 : 1	43
6	2	3	3.5	1.7 : 1	42
7	0.25	6	6	1.7 : 1	2

<sup>a</sup>Reaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), methyl acrylate (0.75 mmol, 3.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 15 min, blue LED (10 W). <sup>b</sup>GC yield. <sup>c</sup>in 1 mL of MeOH

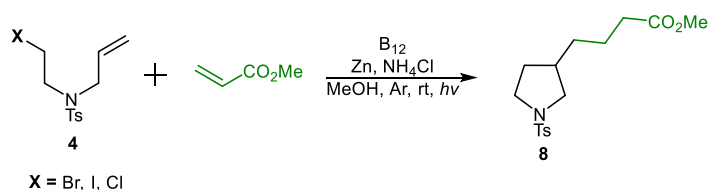
### 1.2.6. Optimization of the amount bromo-alkene (4) and methyl acrylate (MA)

Table 13. Influence of a concentration of substrates and their relative ratio.<sup>a</sup>

No	4 [mmol]	MA [mmol]	4:MA ratio	Yield of 8 [%] <sup>b</sup>
1	0.75	0.25	3:1	72
2	0.50	0.25	2:1	78
3	0.375	0.25	1.5:1	69
4	0.25	0.75	1:3	70
5	0.25	0.25	1:1	50
7	0.25	2.50	1:10	49

<sup>a</sup>Reaction conditions: alkyl bromide (4), methyl acrylate (MA), vitamin B<sub>12</sub> (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 15 min, blue LED (10 W). <sup>b</sup>GC yield.

### 1.2.7. Testing different halo-alkene

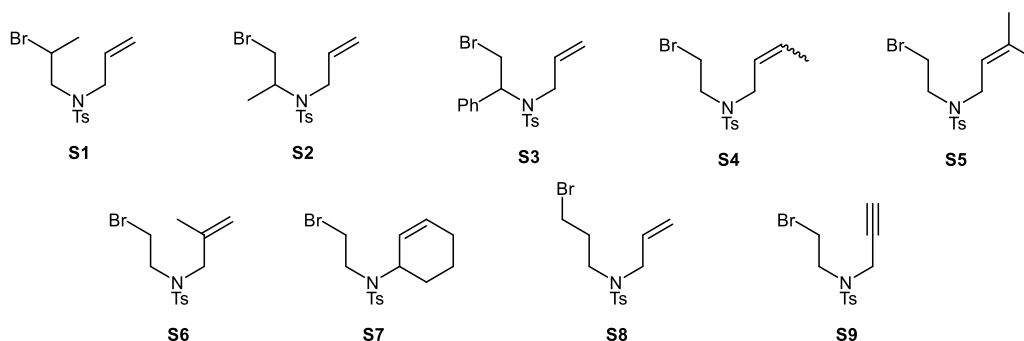


**Table 14.** Testing different halo-alkene.<sup>a</sup>

No	X	Yield of <b>8</b> [%] <sup>b</sup>
<b>1</b>	Br	78
<b>2</b>	I	19
<b>3</b>	Cl	11

<sup>a</sup>Reaction conditions: alkyl halide (0.5 mmol, 2.0 equiv.), methyl acrylate (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH<sub>4</sub>Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 15 min, blue LED (10 W). <sup>b</sup>GC yield.

## 2. Structures of bromo-alkenes used in the scope and limitation studies



### Synthesis of **S3**:

Bromo-alkane **S3** was prepared according to the literature procedure.<sup>1</sup> **S3** was obtained as a yellowish, 1.3 g (86%).

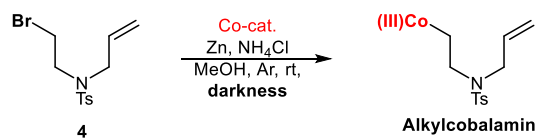
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.81 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 5H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 5.78 (dd,  $J$  = 23.9, 16.1 Hz, 1H), 5.35 (dd,  $J$  = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 5.16 (dd,  $J$  = 8.5, 7.7 Hz, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.93 (dd,  $J$  = 10.4, 5.7 Hz, 1H), 3.51 (dd,  $J$  = 16.4, 7.7 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 143.4, 103.9, 129.6, 127.4, 119.2, 58.8, 46.5, 41.5, 38.5, 37.5, 23.0, 21.5, 21.2, 17.6.

HRMS (ESI):  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>NaSBr: 416.0296; found 416.0276.

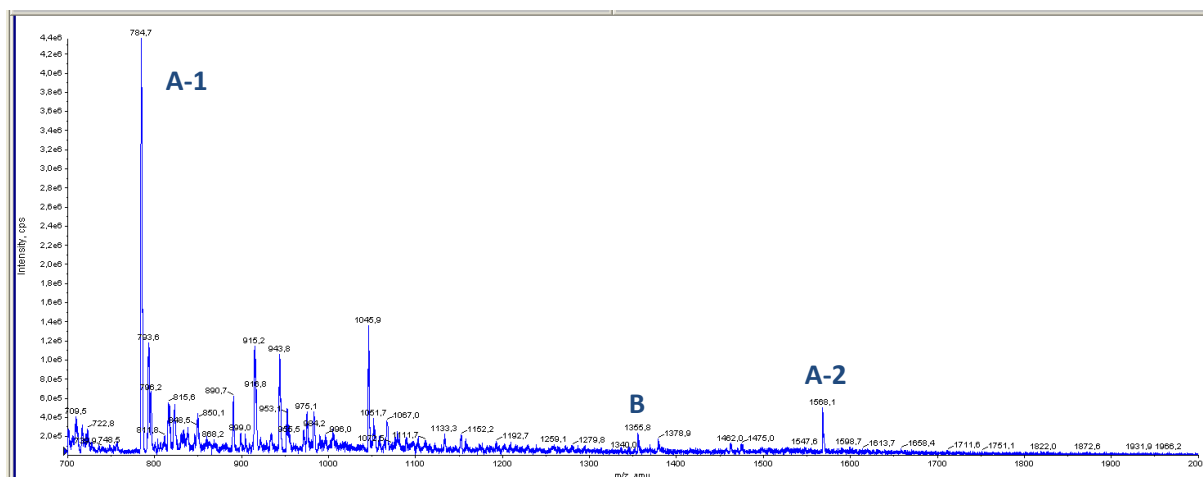
<sup>1</sup>Kuang, Y.; Wang, X.; Anthonya, D. and Diao, T.; *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 2558-2561.

### 3. Mass spectrometry studies

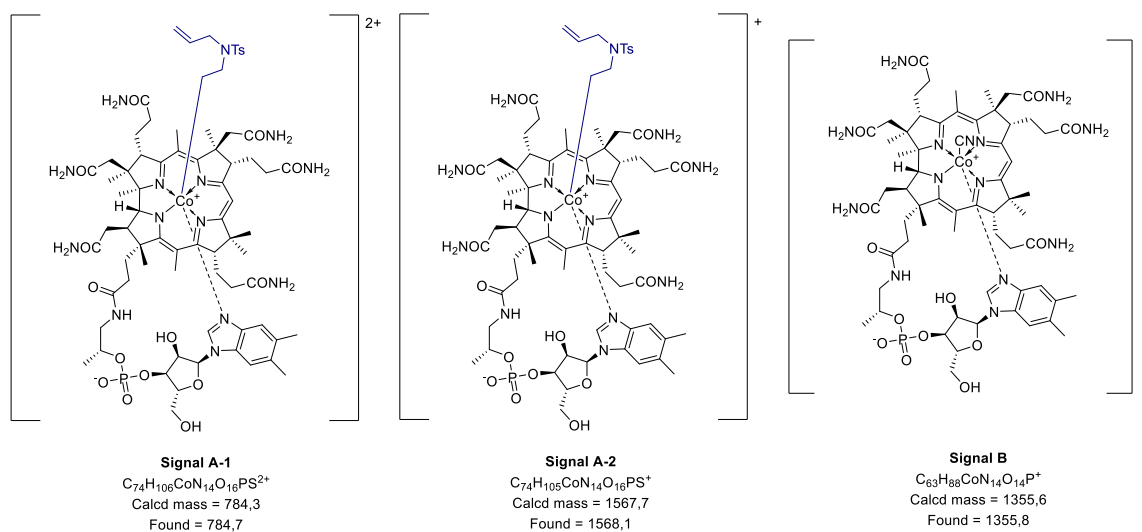


**Scheme 5.** Alkylcobalamin formation reaction.

A glass reaction tube equipped with a magnetic bar and sealed with a septum was charged with activated zinc (196 mg, 3.0 mmol, 30 equiv.),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (27 mg, 0.5 mmol, 5 equiv.) and vitamin  $\text{B}_{12}$  (136 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.). MeOH (2.5 mL) was added and the resulting mixture was degassed by purging the solution with argon for 20 min with simultaneous sonication using ultrasonic bath. Subsequently, bromo-alkene **4** was added. The reaction vessel was covered with an aluminium foil and the mixture was stirred, an aliquot was taken from the reaction mixture after 15 minutes and its composition was studied by LRMS ESI(+).



The LRMS spectrum of the reaction mixture indicates the presence of three main forms of the catalyst (signals A-1-2 and B). Signals A-1-2 corresponds to the mass of alkylcobalamin complexes (Scheme 6). Signal B corresponds to the mass of the catalyst (Scheme 6). This experiment proves the hypothesis that the reaction occurs via alkyl-cobalt complex.



**Scheme 6.** Structures of the main forms of the catalyst in the reaction mixture according to the LRMS.



## 4. NMR spectra

*Widma NMR związków dostępne są w pełnej wersji pliku Supporting Information.*

*([https://www.thieme-connect.de/media/synthesis/202109/supmat/sup\\_ss-2020-t0466-op\\_10-1055\\_s-0040-1706602.pdf](https://www.thieme-connect.de/media/synthesis/202109/supmat/sup_ss-2020-t0466-op_10-1055_s-0040-1706602.pdf))*

# Aqueous Micellar Environment Impacts the Co-Catalyzed Photo-transformation: A Case Study

Aleksandra Wincenciuk,<sup>a</sup> Piotr Cmoch,<sup>a</sup> Maciej Giedyk,<sup>a\*</sup> Martin Andersson,<sup>b\*</sup> and Dorota Gryko<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry Polish Academy of Sciences; Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland

<sup>b</sup>Center for Integrative Petroleum Research, King Fahd University of Petroleum and Minerals, Dhahran 31261, Kingdom of Saudi Arabia

**ABSTRACT:** In recent years, methodologies that rely on water as the reaction medium have gained considerable attention. The unique properties of micellar solutions were shown to improve the regio-, stereo-, and chemoselectivity of different transformations. Herein, we demonstrate that the aqueous environment is a suitable medium for a visible light driven cobalt-catalyzed reaction involving radical species. In this system, reduced vitamin B<sub>12</sub> reacts with alkyl halides, generating radicals that are trapped by the lipophilic olefin present in the Stern layer. A series of NMR measurements and theoretical studies revealed the location of reaction components in the micellar system.

## INTRODUCTION

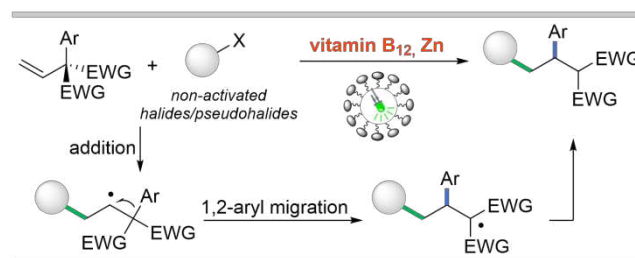
Bioinspiration is a well-established approach in the field of chemistry. In contrast to biological systems where reactions take place in water-based confined compartments, water has been regarded as an unsuitable medium for reactions of lipophilic reactants. Micellar solutions do, however, allow their incorporation into the confined system, thus fostering their reactions.<sup>1-6</sup> These systems, however, are not widely utilized in synthetic organic chemistry, even less for reactions involving radicals.<sup>7-13</sup> Common methods for the generation of these reactive intermediates often involve the application of precious transition metals, toxic promoters in stoichiometric amounts, or long-wavelength ultraviolet (UV) light. However, recent studies have successfully addressed this drawback; In parallel to photoredox transformations<sup>14</sup> and electrochemistry,<sup>15-17</sup> vitamin B<sub>12</sub> catalysis has established itself as a sustainable bioinspired strategy for the generation of alkyl and acyl radicals from various molecules.<sup>18,19</sup> These mainly involve alkyl (pseudo)halides, olefins, diazo compounds, strained molecules, carboxylic acid derivatives, and others.<sup>20-24</sup>

Most B<sub>12</sub>-catalyzed reactions take place in organic solvents. On the contrary, natural systems that involve vitamin B<sub>12</sub> function in an aqueous, highly confined environment ensuring excellent selectivity. Consequently, the strategy of merging B<sub>12</sub> catalysis with micellar structures offers promising routes for advancing radical synthesis. Along this line, Rusling et al. have demonstrated that the electrochemical generation of the catalytically active nucleophilic Co(I) form of vitamin B<sub>12</sub> can be performed in nanoreactor-type microemulsions that require the addition of an organic solvent.<sup>25-32</sup> Using this strategy dehalogenation,<sup>25</sup> synthesis of bibenzyl,<sup>26,28</sup> and *trans*-1-decalone<sup>31</sup> was achieved. In the latter case, remarkable *trans*-stereoselectivity was observed, in contrast to the homogeneous reaction in DMF. Despite these promising advances in B<sub>12</sub> electrocatalysis in nanoreactor-type environments, reactions that involve chemical reduction of vitamin B<sub>12</sub> in micellar solutions remain unexplored. Assumingly, because of fundamental problems: 1) Vitamin B<sub>12</sub> is a water-soluble compound, while the substrates are mostly lipophilic. 2) The requirement

for Zn as a reducing agent that was shown to form organozinc intermediates in palladium-catalyzed cross-coupling reactions in self-assembled micelles.<sup>33</sup> In addition, a fundamental understanding of reactions in micellar systems remains sparse.

Herein, we report that the micellar solution is indeed a suitable medium for vitamin B<sub>12</sub>-catalyzed tandem radical addition/1,2 aryl migration reaction even though the catalyst is hydrophilic. The model reaction involving alkyl halides and functionalized olefins gives the desired products in good yields (Scheme 1). Experimental and theoretical studies shed light on the localization of reagents in the micellar system that allows effective reactions.

## Scheme 1. Co-Catalyzed Tandem Radical Addition/1,2-Aryl Migration – A Case Study.



## RESULTS AND DISCUSSION

### Model reaction - optimization studies

Previous reports showed the beneficial effect of microemulsions requiring the addition of organic solvents as an oil component on vitamin B<sub>12</sub>-mediated electrochemical reactions.<sup>25-32</sup> Consequently, we wondered whether an alternative strategy based solely on the use of surfactants would be beneficial. The crucial issue was to find a suitable surfactant for a reaction involving a water-soluble catalyst, lipophilic starting materials, and zinc particles. We commenced our studies on vitamin B<sub>12</sub> catalysis in aqueous micellar solutions by focusing on a model tandem reaction of diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (**1**) with 1-bromododecane (**2a**). In 2021 Shi

Supporting Information

**Aqueous Micellar Environment Impacts  
the Co-Catalyzed Phototransformation: A Case Study**

Aleksandra Wincenciuk,<sup>a</sup> Piotr Cmoch,<sup>a</sup>  
Maciej Giedyk,<sup>a\*</sup> Martin Andersson,<sup>b\*</sup> and Dorota Gryko<sup>a\*</sup>

*<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry Polish Academy of Sciences;  
Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland*

*<sup>b</sup>Center for Integrative Petroleum Research, King Fahd University of Petroleum and Minerals,  
Dhahran 31261, Kingdom of Saudi Arabia*

*correspondence:*

*dorota.gryko@icho.edu.pl,  
martin.andersson@kfupm.edu.sa,  
maciej.giedyk@icho.edu.pl.*

## Table of Contents

<b>1. General Informations.....</b>	<b>S5</b>
<b>2. Setup for photoreactions.....</b>	<b>S6</b>
<b>3. Optimization studies.....</b>	<b>S7</b>
3.1. Background experiments.....	S7
3.2. Type of cobalt catalyst.....	S7
3.3. Screening of surfactant.....	S8
3.4. Additives.....	S9
3.5. Amount of DTAC.....	S9
3.6. Amount of <i>n</i> -BuOH.....	S10
3.7. Amount of water.....	S10
3.8. Substrates ratio.....	S10
3.9. The influence of light.....	S11
3.10. Amount of vitamin B <sub>12</sub> and Zn.....	S11
3.11. Screening of reductant.....	S12
3.12. Influence of buffer.....	S12
3.13. Reaction time.....	S12
<b>4. Preparation of starting materials (S1-S11) and characterization of new compounds.....</b>	<b>S13</b>
<i>diethyl 2-(3-methoxyphenyl)-2-vinylmalonate, S3</i> .....	S13
<i>diethyl 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-vinylmalonate, S5</i> .....	S14
<i>dodecyl 4-bromobutanoate, S11</i> .....	S14
<b>5. General Procedures for Tandem Radical Addition/1,2-Aryl Migration Reaction.....</b>	<b>S15</b>
5.1. General procedure for liquid substrats.....	S15
5.2. General procedure for solid substrates.....	S16
5.3. Notes.....	S16
<b>6. Products and characterization of new compounds.....</b>	<b>S17</b>
<i>diethyl 2-(1-phenyltetracosyl)malonate, 3b</i> .....	S17
<i>diethyl 2-(1-phenylicosyl)malonate, 3c</i> .....	S17
<i>diethyl 2-(1-phenylheptadecyl)malonate, 3d</i> .....	S18
<i>diethyl 2-(1-phenyltetradecyl)malonate, 3a</i> .....	S18
<i>diethyl 2-(1-phenyldodecyl)malonate, 3e</i> .....	S19
<i>diethyl 2-(1-phenyldecyl)malonate, 3f</i> .....	S19
<i>diethyl 2-(1-phenyloctyl)malonate, 3g</i> .....	S20
<i>diethyl 2-(1-phenylhexyl)malonate, 3h</i> .....	S21
<i>diethyl 2-(1-phenylbutyl)malonate, 3i</i> .....	S21
<i>diethyl 2-(3-cyclohexyl-1-phenylpropyl)malonate, 4</i> .....	S22
<i>diethyl 2-(4,4-dimethyl-1-phenylpentyl)malonate, 5</i> .....	S22
<i>diethyl 2-(3-methyl-1-phenylhexyl)malonate, 6</i> .....	S23
<i>diethyl 2-(2-cyclohexyl-1-phenylethyl)malonate, 7</i> .....	S23
<i>diethyl 2-(1,10-diphenyldecyl)malonate, 9</i> .....	S24

4-dodecyl 1,1-diethyl 2-phenylbutane-1,1,4-tricarboxylate, <b>10a</b> .....	S24
4-dodecyl 1,1-diethyl 1-phenylbutane-1,1,4-tricarboxylate, <b>10b</b> .....	S25
4-dodecyl 1,1-diethyl-1-phenylbut-2-ene-1,1,4-tricarboxylate, <b>10c</b> .....	S25
6-dodecyl 1,1-diethyl 2-phenylhexane-1,1,6-tricarboxylate, <b>11a</b> .....	S26
6-dodecyl 1,1-diethyl 1-phenylhexane-1,1,6-tricarboxylate, <b>11b</b> .....	S26
triethyl 2-phenyldecane-1,1,10-tricarboxylate, <b>13</b> .....	S27
a mixture of diethyl 2-(4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1-phenylbutyl)malonate, <b>14</b> and diethyl 2-(4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)butyl)-2-phenylmalonate.....	S27
diethyl 2-(4-hydroxy-1-phenyldecyl)malonate, <b>16a</b> .....	S28
diethyl 2-(4-oxo-1-phenyldecyl)malonate, <b>16b</b> .....	S28
diethyl 2-(4-hydroxydecyl)-2-phenylmalonate, <b>16c</b> .....	S29
diethyl 2-(7-hydroxy-1-phenyldecyl)malonate, <b>17</b> .....	S29
diethyl 2-(10-hydroxy-1-phenyldecyl)malonate, <b>18</b> .....	S30
diethyl 2-(1-(4-cyanophenyl)tetradecyl)malonate, <b>19a</b> .....	S30
diethyl 2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)tetradecyl)malonate, <b>19b</b> .....	S31
diethyl 2-(1-(4-methoxyphenyl)tetradecyl)malonate, <b>20a</b> .....	S32
diethyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-tetradecylmalonate, <b>20b</b> .....	S32
diethyl 2-(1-(3-methoxyphenyl)tetradecyl)malonate, <b>21</b> .....	S33
<b>7. Mechanistic consideration</b> .....	<b>S34</b>
7.1. Proposed mechanism .....	S34
7.2. Co(III)-alkyl complex formation.....	S34
7.3. Experiment with a radical trap .....	S36
7.4. Deuterium labeling experiment.....	S37
7.5. Undesired products.....	S38
7.6. NMR spectroscopy measurements and calculation of the sizes. ....	S40
7.6.1. <sup>1</sup> H NMR data for reaction components .....	S41
DTAC at different concentrations .....	S41
DTAC systems. ....	S42
Olefin at variable concentration of DTAC.....	S43
Aliphatic bromides in DTAC. ....	S44
1-Bromohexane in micellar systems. ....	S45
1-Bromooctane in micellar systems. ....	S47
1-Bromooctan-2-ol in micellar systems. ....	S48
8-Bromooctan-1-ol in micellar systems. ....	S49
Product <b>3a</b> in micellar systems. ....	S50
Vitamin B <sub>12</sub> in micellar systems. ....	S51
Alkyl cobalamin.....	S52
Organozinc compoud. ....	S53
ROESY NMR spectra of olefin <b>1</b> in micellar systems. ....	S54
Olefin <b>1</b> in micellar system over time. ....	S56
2D DOSY NMR spectra of vitamin B <sub>12</sub> in micellar systems. ....	S57

7.7. Computational Methods and Additional Results .....	S58
7.8. Dynamic-light-scattering (DLS) measurements.....	S59
<b>8. NMR spectra .....</b>	<b>S60</b>

## 1. General Informations

All solvents and commercially available reagents were purchased as reagent grade and were used without further purification, unless otherwise stated. Yields refer to spectroscopically ( $^1\text{H}$  NMR) homogeneous materials. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC), using 0.20 mm Merck silica plates (60F-254) and visualised using UV-light or potassium permanganate stain with heat as a developing agent. GC yields were calibrated with mesitilene as an internal standard. NMR spectra were recorded on Bruker 400 MHz or Varian 600 MHz and calibrated using residual undeuterated solvent ( $\text{CHCl}_3$  – 7.26 ppm  $^1\text{H}$  NMR, 77.16 ppm  $^{13}\text{C}$  NMR,  $\text{D}_2\text{O}$ – 4.635 ppm  $^1\text{H}$  NMR) or TMS as an internal reference. Chemical shifts are reported relatively in  $\delta$ -scale as parts per million (ppm) referenced to the residual solvent peak. Coupling constants  $J$  are given in Hertz (Hz) and the following abbreviations were used for indicating signal multiplicity:  $^1\text{H}$  NMR: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet and the respective combinations. Low-resolution mass spectra (LRMS) were recorded on an Applied Biosystems API 365 mass spectrometer using electrospray ionization (ESI) technique. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Waters AutoSpec Premier instrument using electron ionization (EI) or a Waters SYNAPT G2-S HDMS instrument using electrospray ionization (ESI) or atmospheric-pressure chemical ionization (APCI) with time of flight detector (TOF). Melting points were recorded on a Marienfeld MPM-H2 melting point apparatus and are uncorrected. GC analyses were performed using Shimadzu GCMS-QP2010 SE with helium as the carrier gas and a Zebron ZB 5MSi column. (length: 30.0 m; thickness: 0.25  $\mu\text{m}$ , diameter: 0.25 mm).

**GC program: time:** 19.39 min; **pressure:** 121.8 kPa; **total flow:** 30.3 mL/min; **column flow:** 1.30 mL/min; **linear velocity:** 33.1 cm/s; **purge flow:** 3.0 mL/min; **split ratio:** 20.0.

	rate	temperature [°C]	hold time
0	-	100.0	1.00
1	40.00	180.0	1.50
2	40.00	260.0	1.50
3	45.00	300.0	1.00
4	50.00	325.0	9.00

Column chromatography was performed using Merck silica gel 60 (230-400 mesh). Preparative HPLC separations were performed using Knauer HPLC chromatograph with PDA detector and Preparative column chromatography Knauer EII 100-10 Si column (250 x 20 mm). Flash column chromatography was performed on CombiFlash NextGen 300 Flash Chromatography System.

**Flash program:** time: 35 min; column: silica 4g; flow rate: 13 mL/min; automatic peak hold: on.

entry	time [min]	hexane [%]	AcOEt [%]
1	0	100	0
2	2	100	0
3	7	95	5
4	13	95	5
5	23	90	10
6	28	90	10
7	33	0	100
8	35	0	100

## 2. Setup for photoreactions

Reactions were carried out in a homemade photoreactors made of 400 mL beakers covered on the inside with LED tape. A cooling fan with adjustable spin rate was used to maintain temperature inside the photoreactor (40 °C).

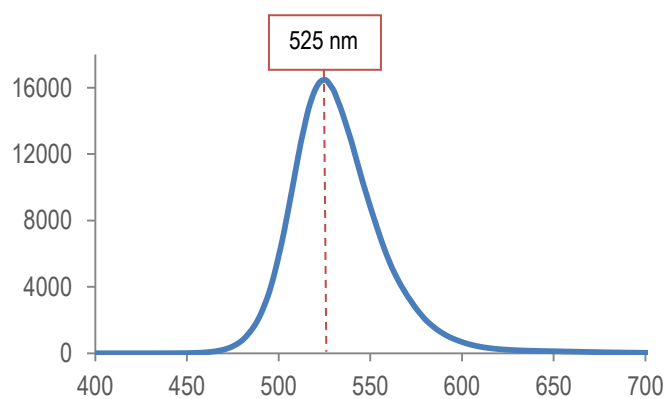


### LED tapes characteristics:

**Green LED tape:** 10 mm SMD5050 LED strip, 60 LED diodes/m.

Power consumption: 10 W/m.

Green light –  $\lambda_{\max}$  = 525 nm, 20 lm.



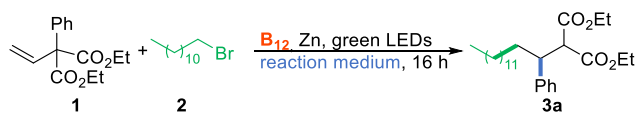
**White LED tape:** 8 mm SMD3528 LED strip, 120 LED diodes/m

Power consumption: 9.6 W/m

White light – 6500 K, 30 lm



### 3. Optimization studies



#### 3.1. Background experiments<sup>a</sup>

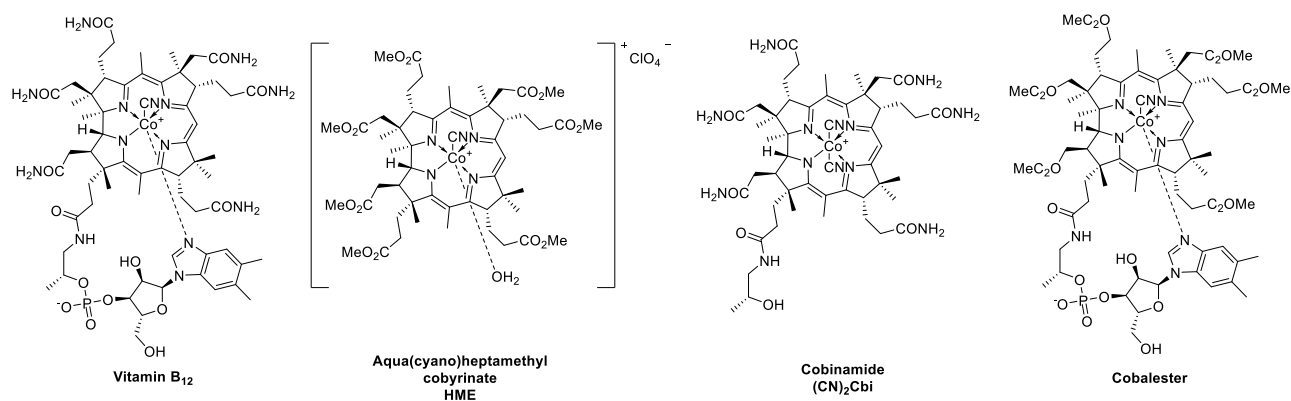
entry	without	yield of 3a [%] <sup>b</sup>	conversion of 1 [%] <sup>b</sup>
1	hv	7	15
2	catalyst	0	0
3	Zn	0	0
4	NH <sub>4</sub> Cl	51	100
5	B <sub>12</sub> and hv	0	0
6	CTAB	4	16

<sup>a</sup>**Reaction conditions:** diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (5 equiv., 0.50 mmol), B<sub>12</sub> (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv. 0.30 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (1.5 equiv., 0.15 mmol), CTAB (2.5 equiv., 0.25 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. <sup>b</sup>Calculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

#### 3.2. Type of cobalt catalyst<sup>a</sup>

entry	catalyst	yield of 3a [%] <sup>c</sup>	conversion of 1 [%] <sup>c</sup>
1	B <sub>12</sub>	40 (49) <sup>d</sup>	93
2	HME	33	70
3 <sup>b</sup>	(CN) <sub>2</sub> Cbi	59	94
4 <sup>b</sup>	Cobalester	21	58

<sup>a</sup>**Reaction conditions:** diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (5 equiv., 0.50 mmol), catalyst (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv. 0.30 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (1.5 equiv., 0.15 mmol), CTAB (2.5 equiv., 0.25 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. <sup>b</sup>**Reaction conditions:** diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), catalyst (2.5 mol%, 0.003 mmol), Zn (3 equiv. 0.30 mmol), DTAC (2.5 equiv., 0.25 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol) H<sub>2</sub>O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C. <sup>c</sup>Calculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard. <sup>d</sup>Isolated yield.



### 3.3. Screening of surfactant<sup>a</sup>

entry	surfactant	yield of 3a [%] <sup>d</sup>	conversion of 1 [%] <sup>d</sup>
1	DTAC	60 (61) <sup>e</sup>	94
2	DTAB	55	95
3	DTAI	48	89
4	CTAC	53	100
5	CTAB	40 (49) <sup>e</sup>	92
6	SLES	40	88
7	Triton X-100	37	99
8	SB3-14	33	100
9	PS-750-M	32	95
10	SDS	31	54
11	Triton X-45	30	61
12	STAB	20	31
13	Potassium laurate	5	35
14	Brij-35	10	100
15	TPGS-750-M	6	80
	TPGS-750-M <sup>b</sup>	43	100
16	Tween 60	5	98
17	Tween 20	2	98
18 <sup>b</sup>	Polyoxyethanyl – $\alpha$ -tocopheryl	11	54
19 <sup>c</sup>	AOT (B <sub>12</sub> )	0	9
	AOT (HME)	4	15

**\*Reaction conditions:** diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (5 equiv., 0.50 mmol), vitamin B<sub>12</sub> (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), surfactant (2.5 equiv., 0.25 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. **\*Reaction conditions:** diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.3 mmol), B<sub>12</sub> (2.5 mol%, 0.003 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), surfactant (2.5 equiv., 0.25 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C. **\*Reaction conditions:** diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), bromide (3 equiv., 0.30 mmol), B<sub>12</sub> (2.5 mol%, 0.003 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), surfactant (5 equiv., 0.50 mmol), H<sub>2</sub>O (0.18 mL), *n*-heptane (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C. <sup>d</sup>Calculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard. <sup>e</sup> Isolated yield.

### 3.4. Additives<sup>a</sup>

entry	additives and solvent	yield of 3a [%] <sup>b</sup>	conversion of 1 [%] <sup>b</sup>
1	methanol	57	86
2	ethanol	63	95
3	propan-1-ol	62	91
4	propan-2-ol <sub>dry</sub>	63	95
5	propan-2-ol <sub>p.a.grade</sub>	61	88
6	butan-1-ol	68	96
7	pentan-1-ol	66	93
8	2-butyl-1-octanol	49	89
9	nonan-1-ol	46	79
10	acetone	70	92
11	THF	70	95
12	PEG-200	61	97
13	MeCN : H <sub>2</sub> O (1 : 1)	18	24
14	CTAB / dodecane / <i>n</i> -BuOH / H <sub>2</sub> O (17.5 / 12.5 / 35 / 35 wt%)	51	65
15	DTAC / heksan / <i>n</i> -BuOH / H <sub>2</sub> O (17.5 / 12.5 / 35 / 35 wt%)	45	60
16	CTAB / dodecane / <i>n</i> -BuOH / H <sub>2</sub> O (17.5 / 12.5 / 35 / 35 wt%)	47	71
17	DTAC / <i>n</i> -BuOH / H <sub>2</sub> O (33.3 / 33.3 / 33.3 wt%)	38	40

<sup>a</sup>Reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (5 equiv., 0.50 mmol), vitamin B<sub>12</sub> (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC (2.5 equiv. 0.25 mmol), additives (40 equiv., 4 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. <sup>b</sup>Calculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

### 3.5. Amount of DTAC<sup>a</sup>

entry	DTAC [mmol]	ratio of DTAC / <i>n</i> -BuOH / H <sub>2</sub> O [wt%]	yield of 3a [%] <sup>b</sup>	conversion of 1 [%] <sup>b</sup>
1	0	0 / 0.2 / 99.8	26	51
2	0.05	0.2 / 5.6 / 94.2	43	67
3	0.15	0.7 / 5.6 / 93.7	67	91
4	0.25	1.2 / 5.6 / 93.2	69	96
5	0.35	1.7 / 5.6 / 92.7	71	99
6	0.95	4.5 / 5.6 / 89.9	71	98
7	3.41	14.5 / 5.6 / 79.9	66	93

<sup>a</sup>Reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (5 equiv., 0.50 mmol), vitamin B<sub>12</sub> (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC, *n*-BuOH (40 equiv., 4 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. <sup>b</sup>Calculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

### 3.6. Amount of *n*-BuOH<sup>a</sup>

entry	<i>n</i> -BuOH [mmol]	ratio of DTAC / <i>n</i> -BuOH / H <sub>2</sub> O [wt%]	yield of 3a [%] <sup>b</sup>	conversion of 1 [%] <sup>b</sup>
1	0	1.8 / 0.0 / 98.8	54	86
2	0.09	1.8 / 0.1 / 98.1	47	64
3	0.51	1.8 / 0.7 / 97.5	62	98
4	1.25	1.8 / 1.8 / 96.4	72	98
5	2.02	1.8 / 2.9 / 95.3	65	96
6	4.04	1.8 / 5.6 / 92.6	71	99
7	6.07	1.8 / 8.1 / 90.1	69	99

<sup>a</sup>Reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (5 equiv., 0.50 mmol), vitamin B<sub>12</sub> (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH, H<sub>2</sub>O (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. <sup>b</sup>Calculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

### 3.7. Amount of water<sup>a</sup>

entry	DTAC [mmol]	H <sub>2</sub> O [mL]	ratio of DTAC / <i>n</i> -BuOH / H <sub>2</sub> O [wt%]	yield of 3a [%] <sup>b</sup>	conversion of 1 [%] <sup>b</sup>
1		7.5	1.2 / 1.2 / 97.6	62	97
2	0.35	5.0	1.8 / 1.8 / 96.4	72	98
3		2.5	3.4 / 3.4 / 93.2	68	98
4		1.0	7.8 / 7.8 / 84.4	57	76
5	0.53	7.5		68	94
6	0.35	5.0	1.8 / 1.8 / 96.4	72	98
7	0.175	2.5		65	100
8	0.07	1.0		60	96

<sup>a</sup>Reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (5 equiv., 0.50 mmol), vitamin B<sub>12</sub> (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC, *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol), H<sub>2</sub>O, white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. <sup>b</sup>Calculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

### 3.8. Substrates ratio<sup>a</sup>

entry	olefin 1 [mmol]	bromide 2 [mmol]	ratio 1 : 2	yield of 3a [%] <sup>b</sup>	conversion of 1 [%] <sup>b</sup>
1	0.10	0.10	1 : 1	32	55
2	0.10	0.25	1 : 2.5	64	86
3	0.10	0.30	1 : 3	68	94
4	0.10	0.40	1 : 4	71	97
5	0.10	0.50	1 : 5	72	98
6	0.10	0.75	1 : 7.5	66	94
7	0.10	1.00	1 : 10	60	86

<sup>a</sup>Reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate, 1-bromododecane, vitamin B<sub>12</sub> (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. <sup>b</sup>Calculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

### 3.9. The influence of light<sup>a</sup>

entry	light	yield of 3a [%] <sup>b</sup>	conversion of 1 [%] <sup>b</sup>
1	green LEDs (tape)	80	96
2	white LEDs (tape)	68	94
3	blue LEDs (tape)	56	80
4	violet LEDs (tape)	24	43
5	red LEDs (single diode)	42	66
6	green LEDs (single diode, 6 W)	34	56
7	white LEDs (single diode)	25	57
8	blue LEDs (single diode, 3 W)	12	21
9	violet LEDs (single diode, 40 W)	12	29
10	green LEDs (single diode, 40 W)	15	26
11	green LEDs (single diode, 20 W)	6	10
12	green LEDs (single diode, 10 W)	12	20
13	no light, 40 °C	7	12
14	no light, 70 °C	47	84
15	no light, 70 °C (microwave, 3h)	3	43

<sup>a</sup>Reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B<sub>12</sub> (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL), light, 16h, 40 °C. <sup>b</sup>Calculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

### 3.10. Amount of vitamin B<sub>12</sub> and Zn<sup>a</sup>

entry	B <sub>12</sub> [mol%]	Zn [equiv.]	yield of 3a [%] <sup>b</sup>	conversion of 1 [%] <sup>b</sup>
1	1		66	96
2	2.5		80	98
3	5	3	80	96
4	10		80	97
5	15		61	94
6		1	53	77
7		2	57	85
8	2.5	3	80	98
9		4	63	78
10		5	63	75
11		6	44	50

<sup>a</sup>Reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B<sub>12</sub>, Zn, DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C. <sup>b</sup>Calculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

### 3.11. Screening of reductant<sup>a</sup>

entry	reductant	yield of 3a [%] <sup>b</sup>	conversion of 1 [%] <sup>b</sup>
1	Zn	80	96
2	NaBH <sub>4</sub>	7	74
3	Mn	1	7

<sup>a</sup>Reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B<sub>12</sub> (2.5 mol%, 0.003 mmol), reductant (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C. <sup>b</sup>Calculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

### 3.12. Influence of buffer<sup>a</sup>

entry	buffer	pH	yield of 3a [%] <sup>c</sup>	conversion of 1 [%] <sup>c</sup>
1	-	-	80	96
2 <sup>b</sup>	acetate	5.0	70	90
3	acetate	5.0	67	87
4	acetate	4.0	43	56
5 <sup>b</sup>	acetate	4.0	42	60
6	PBS	7.4	3	8

<sup>a</sup>Reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.1 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B<sub>12</sub> (2.5 mol%, 0.003 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol), buffer (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C. <sup>b</sup>48 h. <sup>c</sup>Calculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

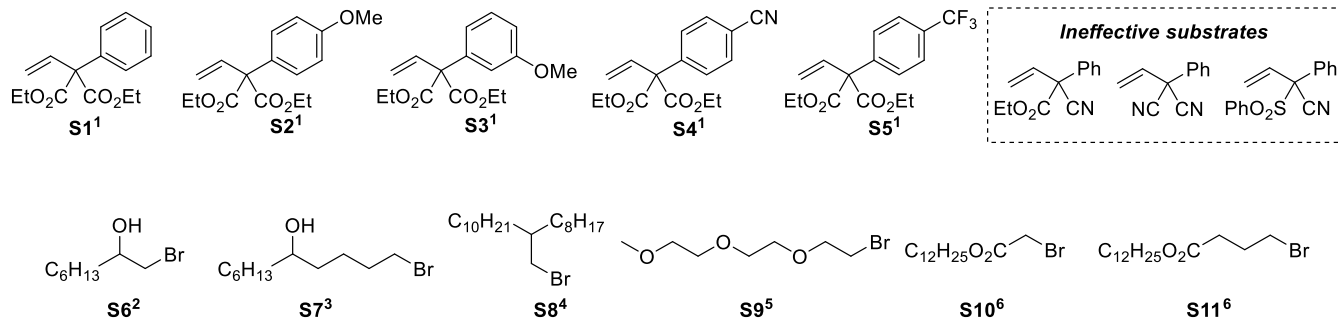
### 3.13. Reaction time<sup>a</sup>

entry	time [h]	yield of 3a [%] <sup>b</sup>	conversion of 1 [%] <sup>b</sup>	conversion of 2 [%] <sup>b</sup>
1	0.5	6	9	7
2	1	17	22	30
3	2	32	39	35
4	5	60	80	61
5	8	73	90	92
6	16	80 (76) <sup>c</sup>	96	100
7	40	76	99	100
8	64	77	95	100

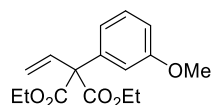
<sup>a</sup>Reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B<sub>12</sub> (2.5 mol%, 0.003 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL), green LEDs (525 nm), time, 40 °C. <sup>b</sup>Calculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard. <sup>c</sup>Isolated yield.

#### 4. Preparation of starting materials (S1-S11) and characterization of new compounds

Not commercially available substrates were synthesized according to the reported procedures.<sup>1-6</sup> The observed characterization data (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR) are consistent with those previously reported.



#### diethyl 2-(3-methoxyphenyl)-2-vinylmalonate, S3



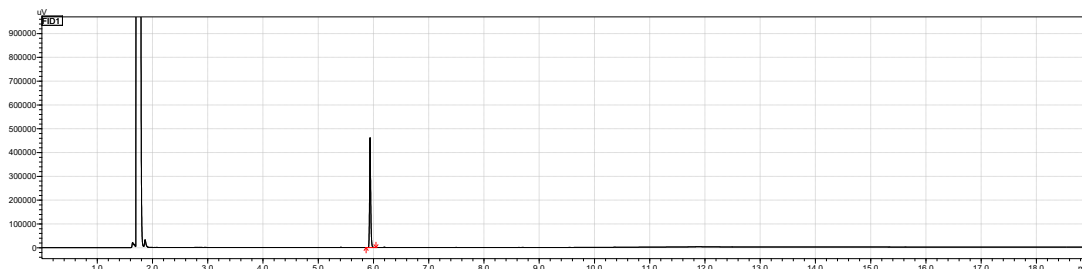
Following the reported procedure,<sup>1</sup> S3 was obtained from 1-iodo-3-methoxybenzene (2.34 g, 10 mmol) and diethyl malonate (3.20 g, 20 mmol, 2 equiv.) to afford 439 mg of diethyl 2-(3-methoxyphenyl)-2-vinylmalonate as colorless oil, (yield = 15 %, after three steps).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 6.87 – 6.82 (m, 1H), 6.56 (dd, *J* = 17.7, 10.8 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.26 (qd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.6, 159.3, 138.3, 136.2, 129.1, 121.3, 118.5, 115.2, 113.1, 66.3, 62.0, 55.4, 14.1.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Na 315.1208, found 315.1214.

#### GC chromatogram:



<sup>1</sup> Li, Z.; Wang, M.; Shi, Z. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60* (1), 186–190.

<sup>2</sup> Zav'yalov, S. I.; Sitkareva, I. V. and Ezhova, G. I.; *Russ Chem Bull*, **1989**, *38*, 127–130.

<sup>3a</sup> Prasanth C. P.; Ebbin J.; Abhijith A.; Nair D. S.; Ibusaud I.; Raskatov, J.; Singaram B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3, 1431–1440.

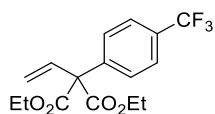
<sup>3b</sup> Tian, B.; Li, X.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 14881–14886.

<sup>4</sup> Chen, M.; Li, J.; Jiao, X.; Yang, X.; Wu, W.; McNeill, C. R. and Gao, X.; *J. Mater. Chem. C*, **2019**, *7*, 2659–2665.

<sup>5</sup> Karimi, B.; Mansouri, F.; and Vali, H, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 2587–2596.

<sup>6</sup> Boz M.; Baştürk S. S. *J Surfact Deterg.* **2016**, *19*, 663–671.

### diethyl 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-vinylmalonate, S5



Following the general procedure,<sup>1</sup> compound **S5** was obtained from 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (3.17 g, 10 mmol) and diethyl malonate (3.20 g, 20 mmol, 2 equiv.) to afford 83 mg of diethyl 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-vinylmalonate as colorless oil, (yield = 5 %, after three steps).

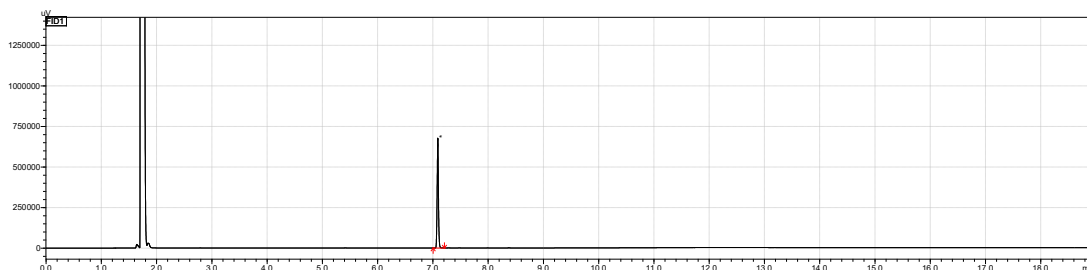
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 6.59 (ddd, *J* = 17.7, 10.8, 1.4 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 10.7, 1.3 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.28 (qd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 4H), 1.27 (t, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.2, 140.9, 140.9, 135.7, 130.1 (q<sub>CF<sub>3</sub></sub>, *J* = 32.2 Hz), 129.8, , 129.5, 125.1 (q<sub>CF<sub>3</sub></sub>, *J* = 3.8 Hz), 124.2 (q<sub>CF<sub>3</sub></sub>, *J* = 272.7, 271.7, 271.6 Hz), 119.3, 66.1, 62.4, 14.1.

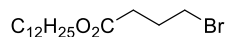
<sup>19</sup>F NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.76 (s, 3F).

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na 353.0977, found 353.0979.

#### GC chromatogram:



### dodecyl 4-bromobutanoate, S11



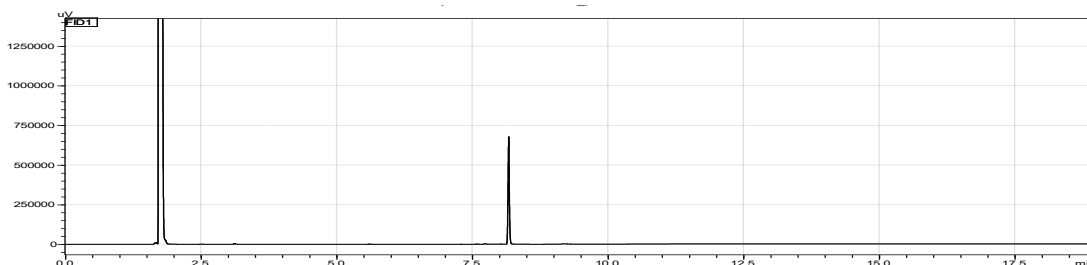
Following the reported procedure,<sup>6</sup> **S11** was obtained from 1-dodecanol (1.86 g, 10 mmol) and 4-bromobutanoyl chloride (3.71 g, 20 mmol, 2 equiv.) to afford 2.5 g of dodecyl 4-bromobutanoate as colorless oil, (yield = 75 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.64 – 1.59 (m, 2H), 1.34 – 1.24 (m, 18H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.7, 64.9, 32.8, 32.7, 32.1, 29.77, 29.75, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 28.8, 28.0, 26.0, 22.8, 14.2.

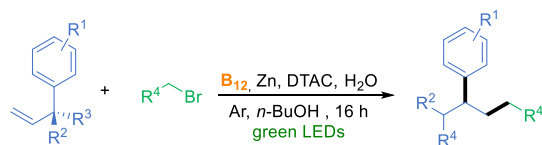
HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>NaBr 357.1405, found 357.1402.

#### GC chromatogram:

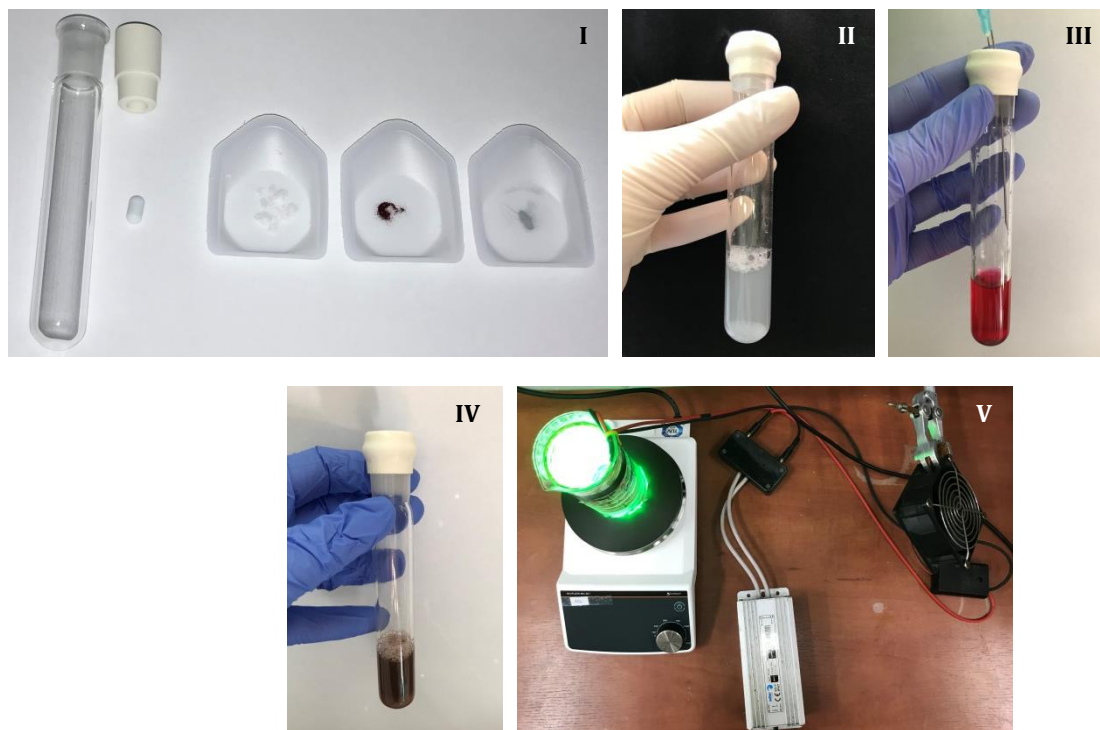




## 5. General Procedures for Tandem Radical Addition/1,2-Aryl Migration Reaction



**Reaction conditions:** olefin (0.10 mmol), bromide (3 equiv, 0.30 mmol), vitamin B<sub>12</sub> (2.5 mol%, 0.003 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH (12.5 mmol, 1.25 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C.



**Figure S1.** Graphics for the main reaction steps. I) Reaction tubes and weighted sample of DTAC, vitamin B<sub>12</sub> and Zn; II) Zn in DTAC solution in H<sub>2</sub>O; III) vitamin B<sub>12</sub> and Zn in DTAC solution in H<sub>2</sub>O - mixture before degassing, red; IV) vitamin B<sub>12</sub> and Zn in DTAC solution in H<sub>2</sub>O - mixture after degassing, dark green or brown; V) setup for photoreactions.

### 5.1. General procedure for liquid substrats:

A glass reaction tube (inner diameter = 18 mm) equipped with a magnetic bar was charged with DTAC (92.4 mg, 0.35 mmol, 3.5 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (3.4 mg, 0.003 mmol, 2.5 mol%) and activated zinc (19.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.), then distilled H<sub>2</sub>O (5 mL) and *n*-BuOH (114.2 μL, 1.25 mmol, 12.5 equiv.) were added. The tube was sealed with a septum and the resulting mixture was degassed by purging the solution with argon for 20 min with simultaneous sonication in an ultrasonic bath (the solution turned from red to dark green or brown). Subsequently, an electron-deficient olefin (0.10 mmol, 1.0 equiv.) and bromide (0.30 mmol, 3.0 equiv.) were added and the reaction vessel was placed in a photoreactor and irradiated with green LEDs (tape, 525 nm) for 16 h. The resulting mixture was diluted with brine, extracted with AcOEt (3 x 10 mL), and washed with water (10 mL). The organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, then filtered through the cotton wool and concentrated in vacuo. A crude product was purified using flash column chromatography with hexanes/AcOEt eluent system. If necessary, product was repurified using preparative HPLC with hexanes/AcOEt eluent system.

## 5.2. General procedure for solid substrates:

A glass reaction tube (inner diameter = 18 mm) equipped with a magnetic bar was charged with DTAC (92.4 mg, 0.35 mmol, 3.5 equiv.), vitamin B<sub>12</sub> (3.4 mg, 0.003 mmol, 2.5 mol%) an electron-deficient olefin (0.10 mmol, 1.0 equiv.) and activated zinc (19.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.), then distilled H<sub>2</sub>O (5 mL) and *n*-BuOH (114.2  $\mu$ L, 1.25 mmol, 12.5 equiv.) were added. The tube was sealed with a septum and the resulting mixture was degassed by purging the solution with argon for 20 min with simultaneous sonication in an ultrasonic bath (the solution turned from red to dark green or brown). Subsequently, bromide (0.30 mmol, 3.0 equiv.) was added and the reaction vessel was placed in a photoreactor and irradiated with green LEDs (tape, 525 nm) for 16 h. The resulting mixture was diluted with brine, extracted with AcOEt (3 x 10 mL), and washed with water (10 mL). The organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, then filtered through the cotton wool and concentrated in vacuo. A crude product was purified using flash column chromatography with hexanes/AcOEt eluent system. If necessary, product was repurified using preparative HPLC with hexanes/AcOEt eluent system.

## 5.3. Notes:

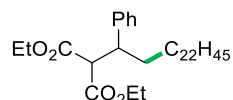
- ✓ The reaction can be easily monitored by GC and TLC chromatography (AcOEt/Hexane) using UV visualization and KMnO<sub>4</sub> stain;
- ✓ Reactions require using activated zinc (unactivated zinc gives a lower yield);<sup>7</sup>
- ✓ The mixture containing Zn, Cobalt-catalyst (vitamin B<sub>12</sub>) and a solvent should turned from red to dark green and finally brown. The color indicates the reduction of the cobalt from Co(III) to Co(I) oxidation state;
- ✓ If the color of the reaction does not change (from red to dark brown/green), we highly recommend to repeat zinc activation step.

---

<sup>7</sup> M. Ociepa; O. Baka; J. Narodowicz; D. Gryko; *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3560–3565.

## 6. Products and characterization of new compounds

### diethyl 2-(1-phenyltetracosyl)malonate, **3b**



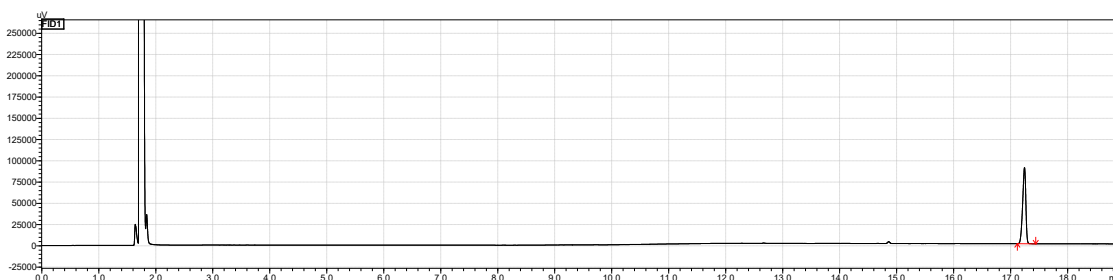
Following the general procedure 5.2 compound **3b** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromodocosane (117 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 8 mg of diethyl 2-(1-phenyltetracosyl)malonate as white solid, (yield = 14 %, mp = 64 °C).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.31 – 1.16 (m, 41H), 1.14 – 0.95 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

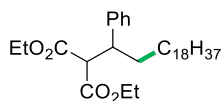
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 168.05, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 32.1, 29.85, 29.83, 29.81, 29.80, 29.75, 29.7, 29.5, 29.51, 29.49, 27.2, 22.8, 14.3, 13.8.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>37</sub>H<sub>64</sub>O<sub>4</sub>Na 595.4702, found 595.4695.

### GC chromatogram:



### diethyl 2-(1-phenylicosyl)malonate, **3c**



Following the general procedure 5.2 compound **3c** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromooctadecane (100 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 35 mg of diethyl 2-(1-phenyltetracosyl)malonate as white solid, (yield = 67 %, mp = 53 °C).

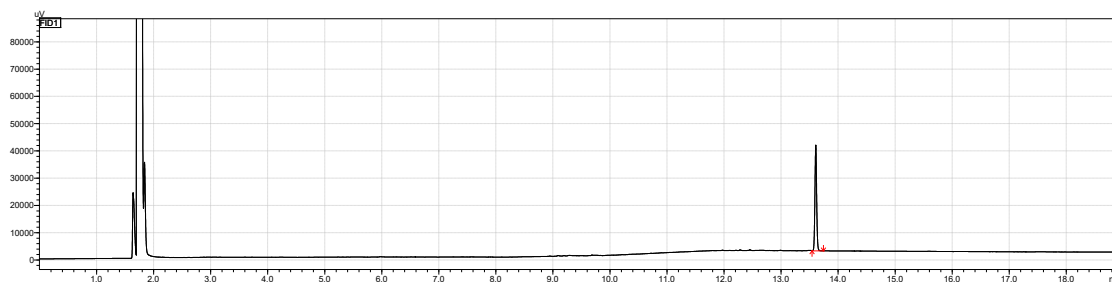
With C<sub>18</sub>TAC instead of DTAC, yield = 41 %.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 – 3.84 (m, 2H), 3.61 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 1.70 – 1.57 (m, 2H), 1.30 – 1.14 (m, 37H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

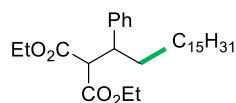
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 168.1, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 32.1, 29.84, 29.82, 29.80, 29.79, 29.74, 29.69, 29.53, 29.51, 29.49, 27.2, 22.8, 14.27, 14.25, 13.8.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>O<sub>4</sub>Na 539.4076, found 539.4080.

### GC chromatogram:



### diethyl 2-(1-phenylheptadecyl)malonate, 3d



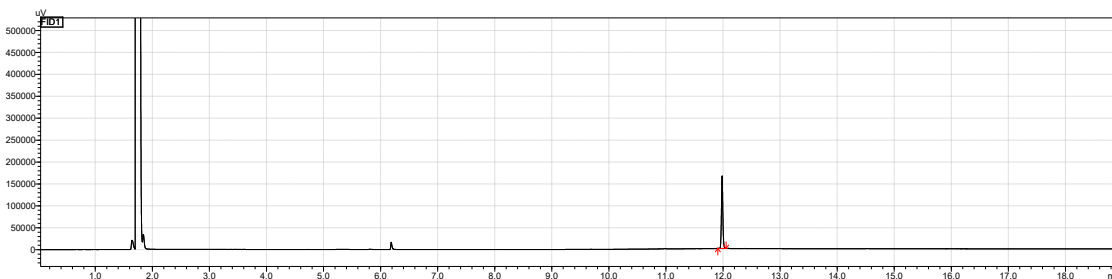
Following the general procedure 5.2 compound **3d** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromopentadecane (87 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 30 mg of diethyl 2-(1-phenylheptadecyl)malonate as white solid, (yield = 63 %, mp = 38 °C).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (qd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.30 – 1.10 (m, 31H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

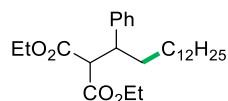
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 168.0, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.80 34.1, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.79, 29.78, 29.7, 29.7, 29.52, 29.49, 29.47, 27.2, 22.8, 14.3, 14.2, 13.8.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>Na 497.3607, found 497.3613.

### GC chromatogram:



### diethyl 2-(1-phenyltetradecyl)malonate, 3a



Following the general procedure 5.1 compound **3a** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromododecane (75 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 33 mg of diethyl 2-(1-phenyltetradecyl)malonate as colorless oil, (yield = 76 %).

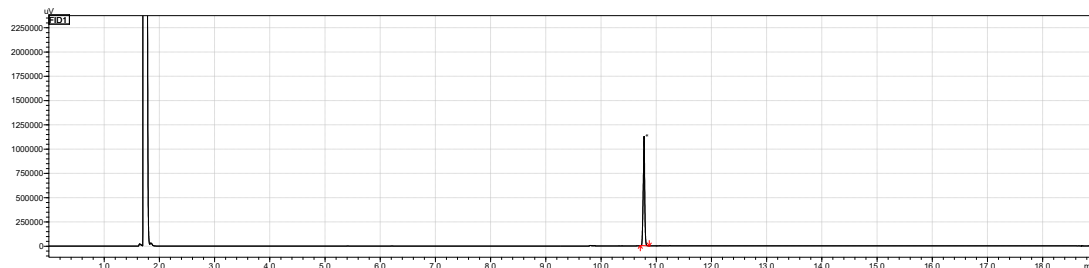
With: C<sub>18</sub>TAC instead of DTAC, yield = 50 %; C<sub>8</sub>TAC instead of DTAC, yield = 7 %.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (qd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 3.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.33 (td, *J* = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.29 – 0.99 (m, 25H), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

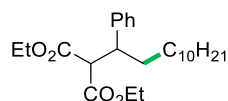
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.7, 168.0, 141.1, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 32.1, 29.80, 29.76, 29.72, 29.66, 29.51, 29.48, 29.46, 27.2, 22.8, 14.3, 13.8.

HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Na}$  455.3137, found 455.3140.

GC chromatogram:



**diethyl 2-(1-phenyldodecyl)malonate, 3e**



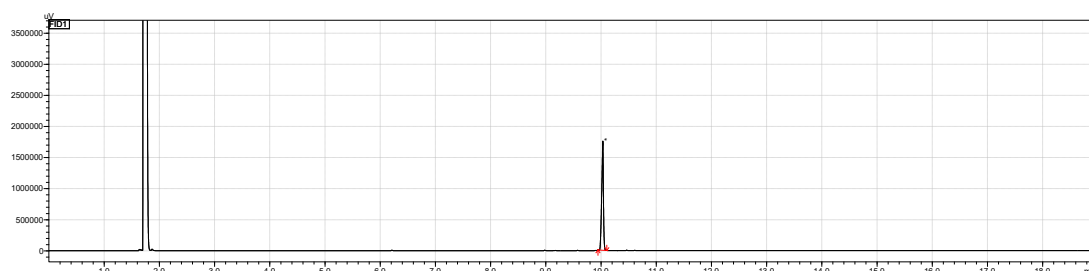
Following the general procedure 5.1 compound **3e** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromodecane (66 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 29 mg of diethyl 2-(1-phenyldodecyl)malonate as colorless oil, (yield = 72 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 3H), 4.24 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (qd,  $J$  = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 3.61 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 3.34 (td,  $J$  = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.30 – 1.08 (m, 21H), 0.93 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

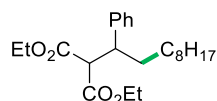
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.7, 168.0, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 32.0, 29.72, 29.66, 29.51, 29.47, 29.45, 27.2, 22.8, 14.3, 14.2, 13.8.

HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Na}$  427.2824, found 427.2824.

GC chromatogram:



**diethyl 2-(1-phenyloctyl)malonate, 3f**



Following the general procedure 5.1 compound **3f** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.1 mmol) and 1-bromooctane (58 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 24 mg of diethyl 2-(1-phenyloctyl)malonate as colorless oil, (yield = 63 %).

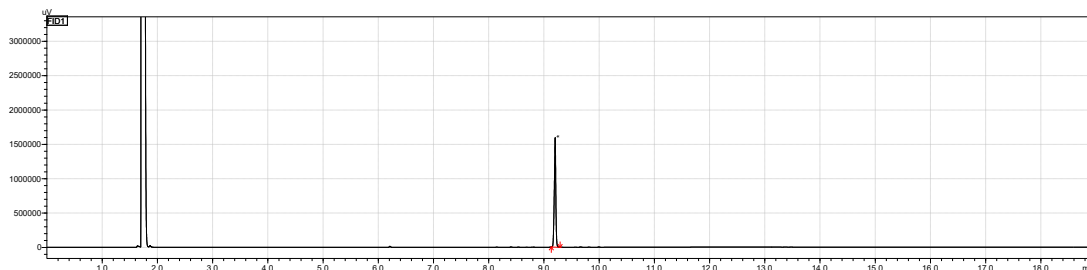
With: C<sub>8</sub>TAC instead of DTAC, yield = 4 %; C<sub>8</sub>TAC (0.70 mmol) instead of DTAC, yield = 17 %; C<sub>8</sub>TAC (1.05 mmol) instead of DTAC, yield = 10 %.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 3H), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.86 (qd,  $J = 7.1, 1.1$  Hz, 2H), 3.61 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.34 (td,  $J = 10.9, 3.7$  Hz, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.30 – 1.05 (m, 17H), 0.93 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.86 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

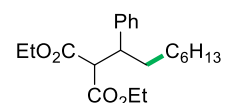
$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.7, 168.0, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 32.0, 29.6, 29.51, 29.46, 29.37, 27.2, 22.8, 14.3, 14.2, 13.8.

**HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$  399.2511, found 399.2520.

#### GC chromatogram:



#### diethyl 2-(1-phenyloctyl)malonate, **3g**



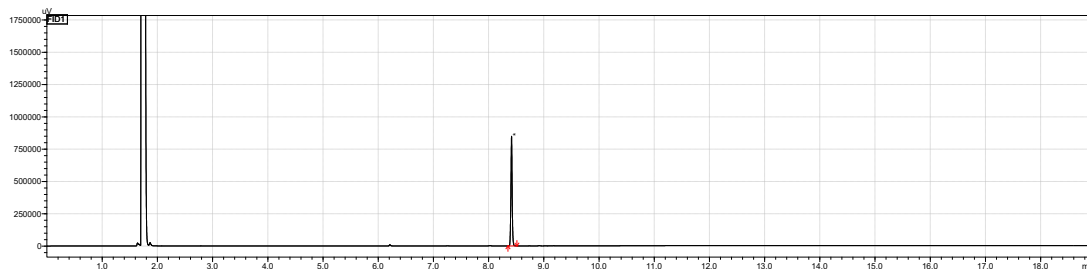
Following the general procedure 5.1 compound **3g** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromohexane (50 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 16 mg of diethyl 2-(1-phenyloctyl)malonate as colorless oil, (yield = 46 %).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 3H), 4.24 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.86 (qd,  $J = 7.1, 1.1$  Hz, 2H), 3.61 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.35 (td,  $J = 10.9, 3.7$  Hz, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.25 – 1.03 (m, 10H), 0.93 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.83 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

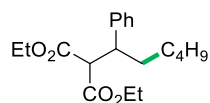
$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.7, 168.0, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 31.9, 29.4, 29.17, 27.16, 22.7, 14.3, 14.2, 13.8.

**HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$  371.2198, found 371.2201.

#### GC chromatogram:



### diethyl 2-(1-phenylhexyl)malonate, 3h



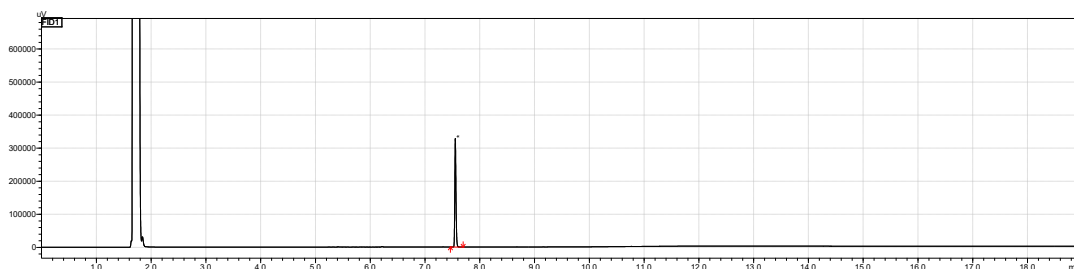
Following the general procedure 5.1 compound **3h** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromobutane (41 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 12 mg of diethyl 2-(1-phenylhexyl)malonate as colorless oil, (yield = 37 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (qd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.35 (td, *J* = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25 – 1.04 (m, 6H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (t, 3H).

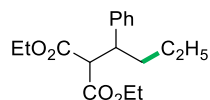
**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 168.1, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 31.7, 26.8, 22.5, 14.3, 14.1, 13.8.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Na 343.1885, found 343.1889.

#### GC chromatogram:



### diethyl 2-(1-phenylbutyl)malonate, 3i



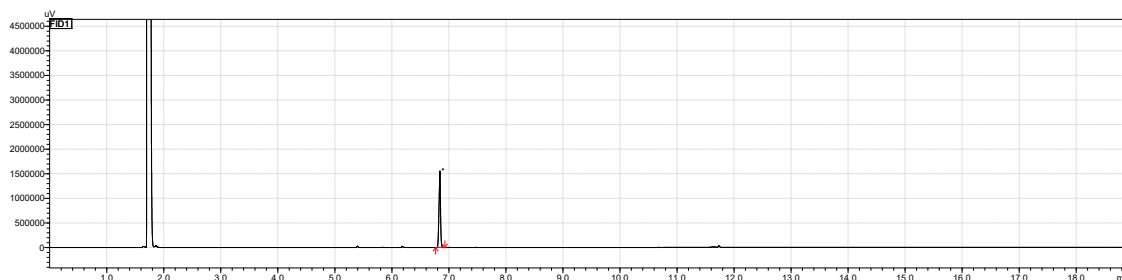
Following the general procedure 5.1 compound **3i** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromoethane (33 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 12 mg of diethyl 2-(1-phenylbutyl)malonate as colorless oil, (yield = 42 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (q, 2H), 3.62 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 10.6, 4.4 Hz, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13 – 1.06 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

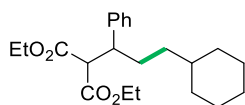
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 168.1, 141.2, 128.5, 128.4, 127.0, 61.6, 61.2, 59.1, 45.6, 36.3, 20.4, 14.3, 14.0, 13.8.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Na 315.1572 found 315.1574.

#### GC chromatogram:



#### diethyl 2-(3-cyclohexyl-1-phenylpropyl)malonate, 4



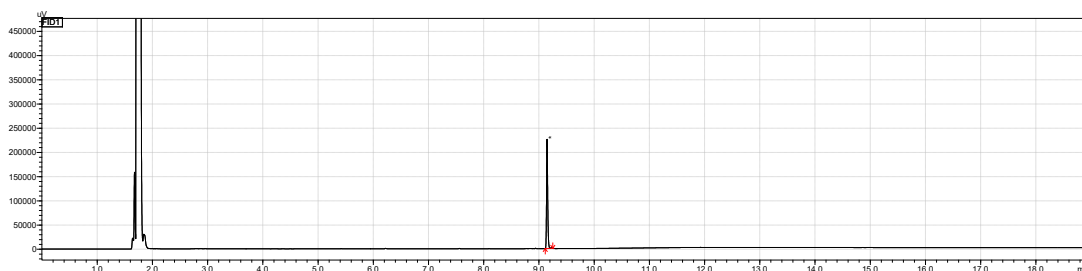
Following the general procedure 5.1 compound **4** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and (bromomethyl)cyclohexane (53 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 13 mg of diethyl 2-(3-cyclohexyl-1-phenylpropyl)malonate as colorless oil, (yield = 36 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (qd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.31 (td, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19 – 0.99 (m, 5H), 0.95 – 0.85 (m, 4H), 0.81 – 0.68 (m, 2H).

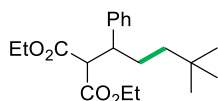
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 168.1, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.2, 46.0, 37.5, 34.8, 33.7, 33.0, 31.4, 26.8, 26.5, 26.4, 14.3, 13.8.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Na 383.2198, found 383.2197.

#### GC chromatogram:



#### diethyl 2-(4,4-dimethyl-1-phenylpentyl)malonate, 5



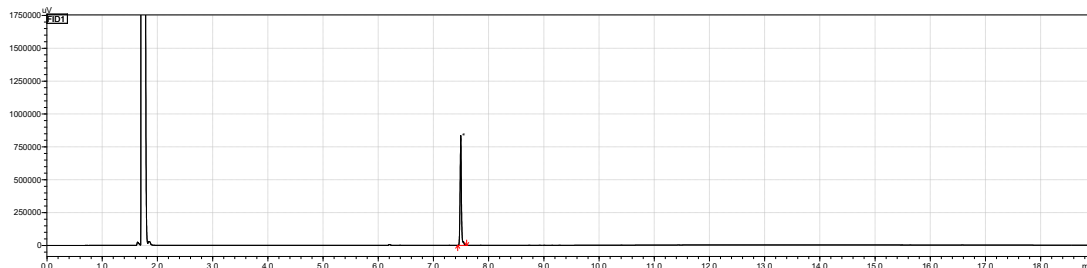
Following the general procedure 5.1 compound **5** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromo-2,2-dimethylpropane (45 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 18 mg of diethyl 2-(4,4-dimethyl-1-phenylpentyl)malonate as colorless oli, (yield = 54 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.28 (td, *J* = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 1.72 – 1.65 (m, 1H), 1.59 – 1.56 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 – 1.01 (m, 1H), 0.95 – 0.88 (m, 4H), 0.77 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 168.1, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.3, 46.5, 41.4, 30.3, 29.3, 29.0, 14.3, 13.9.

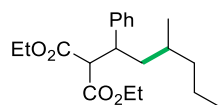
**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Na 357.2042, found 357.2040.

#### GC chromatogram:





### diethyl 2-(3-methyl-1-phenylhexyl)malonate, 6



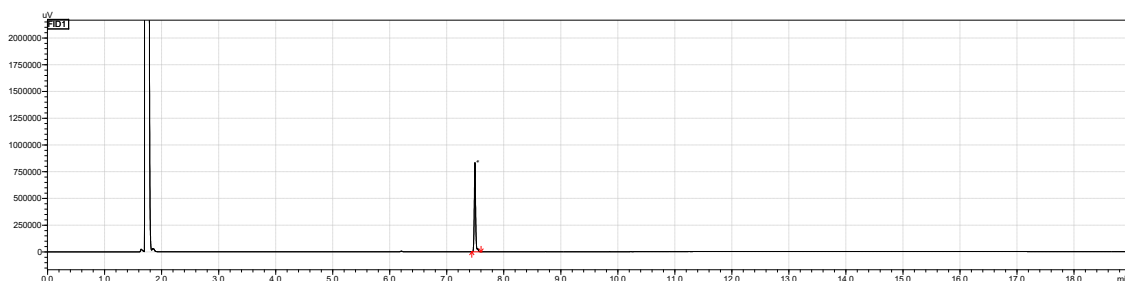
Following the general procedure 5.1 compound **6** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 2-bromopentane (45 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 5 mg of diethyl 2-(3-methyl-1-phenylhexyl)malonate as colorless oil, (yield = 16 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.16 (m, 3H), 4.23 (qd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 2H), 3.85 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.47 (td, *J* = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 1.59 – 1.54 (m, 2H), 1.47 – 1.43 (m, 1H), 1.31 – 1.26 (m, 4H), 1.17 – 1.09 (m, 2H), 1.06 – 0.99 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (d, 3H).

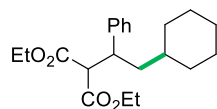
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.6, 168.1, 141.3, 128.6, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.5, 43.7, 41.8, 37.3, 29.7, 20.9, 19.6, 14.5, 14.3, 13.9.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M - H]<sup>-</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub> 333.2066, found 333.2069.

### GC chromatogram:



### diethyl 2-(2-cyclohexyl-1-phenylethyl)malonate, 7



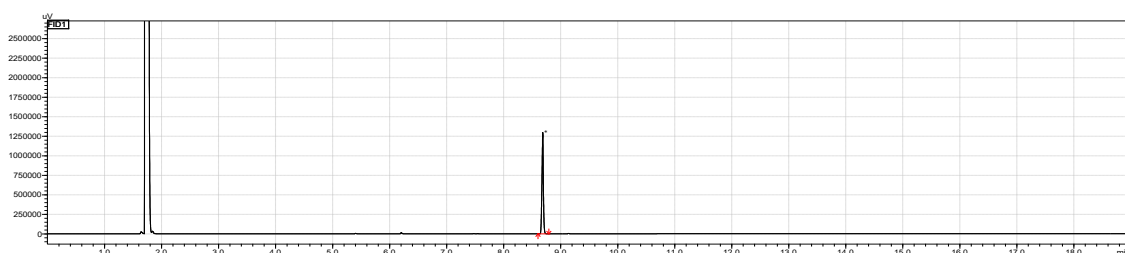
Following the general procedure 5.1 compound **7** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and bromocyclohexane (49 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 12 mg of diethyl 2-(2-cyclohexyl-1-phenylethyl)malonate as colorless oil, (yield = 33 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 4.24 (qt, *J* = 7.1, 3.5 Hz, 2H), 3.85 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.49 (td, *J* = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 1.92 – 1.87 (m, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 3H), 1.47 – 1.41 (m, 2H), 1.34 – 1.21 (m, 4H), 1.10 – 0.99 (m, 3H), 0.95 – 0.81 (m, 6H).

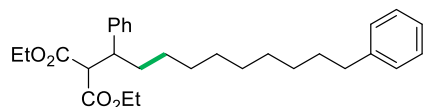
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.6, 168.1, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.6, 43.0, 41.8, 34.7, 34.5, 31.9, 26.7, 26.3, 26.0, 14.3, 13.9.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Na 369.2042, found 369.2040.

### GC chromatogram:



### diethyl 2-(1,10-diphenyldecyl)malonate, **9**



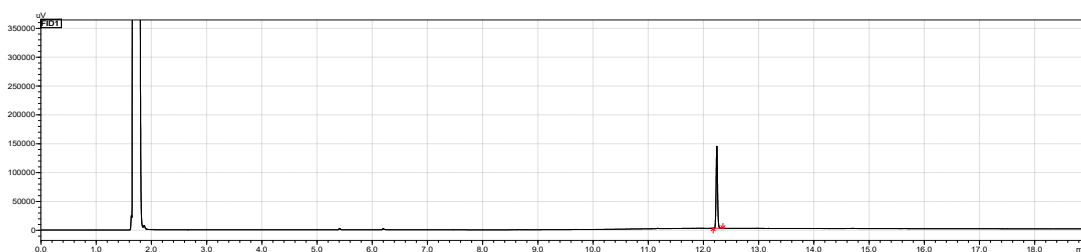
Following the general procedure 5.1 compound **9** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromo-8-phenyloctane (81 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 14 mg of diethyl 2-(1,10-diphenyldecyl)malonate as colorless oil, (yield = 50 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 – 7.23 (m, 5H), 7.20 – 7.15 (m, 5H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (qd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 1H), 1.62 – 1.54 (m, 3H), 1.32 – 1.21 (m, 9H), 1.20 – 1.11 (m, 5H), 1.07 – 1.01 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

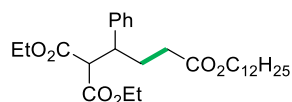
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 168.1, 143.1, 141.2, 128.53, 128.50, 128.4, 128.3, 126.9, 125.7, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 36.1, 34.1, 31.6, 29.57, 29.55, 29.49, 29.45, 29.42, 27.2, 14.3, 13.8.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>O<sub>4</sub> 453.3005, found 453.3004.

#### GC chromatogram:



### 4-dodecyl 1,1-diethyl 2-phenylbutane-1,1,4-tricarboxylate, **10a**



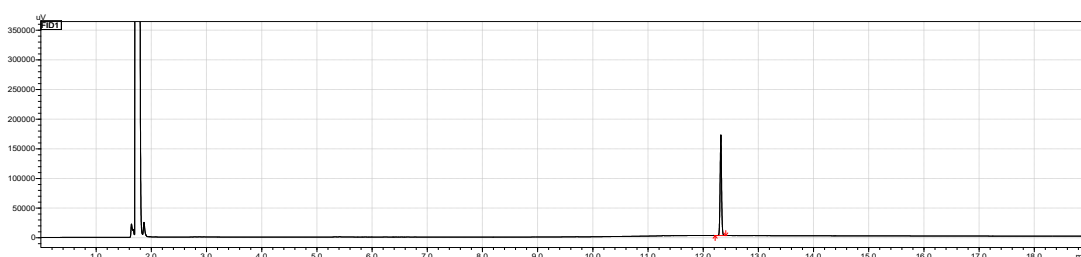
Following the general procedure 5.1 compound **10a** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and dodecyl 2-bromoacetate (92 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 11 mg of 4-dodecyl 1,1-diethyl 2-phenylbutane-1,1,4-tricarboxylate as yellowish oil, (yield = 23 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.87 (qd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 2.16 – 2.02 (m, 3H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.61 – 1.50 (m, 3H), 1.31 – 1.23 (m, 20H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

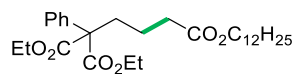
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.2, 168.4, 167.7, 139.9, 128.7, 128.5, 127.4, 64.7, 61.8, 61.3, 58.7, 45.2, 32.2, 32.1, 29.79, 29.76, 29.72, 29.65, 29.5, 29.4, 29.3, 28.7, 26.0, 22.8, 14.3, 14.2, 13.8.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>Na 513.3192, found 513.3194.

#### GC chromatogram:



#### 4-dodecyl 1,1-diethyl 1-phenylbutane-1,1,4-tricarboxylate, **10b**



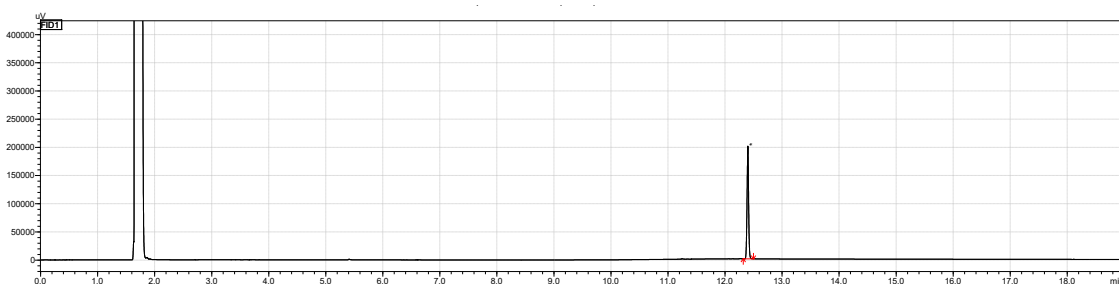
Following the general procedure 5.1 compound **10b** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and dodecyl 2-bromoacetate (92 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 10 mg of 4-dodecyl 1,1-diethyl 1-phenylbutane-1,1,4-tricarboxylate as yellowish oil, (yield = 20 %)

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 4H), 4.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 4H), 1.62 – 1.54 (m, 4H), 1.33 – 1.19 (m, 24H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

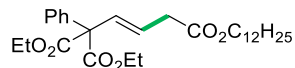
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.3, 170.7, 136.9, 128.3, 128.2, 127.6, 64.7, 62.6, 61.7, 35.4, 34.5, 32.1, 29.80, 29.77, 29.73, 29.67, 29.5, 29.4, 28.8, 26.1, 22.8, 20.5, 14.3, 14.1.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>Na 513.3192, found 513.3195.

#### GC chromatogram:



#### 4-dodecyl 1,1-diethyl-1-phenylbut-2-ene-1,1,4-tricarboxylate, **10c**



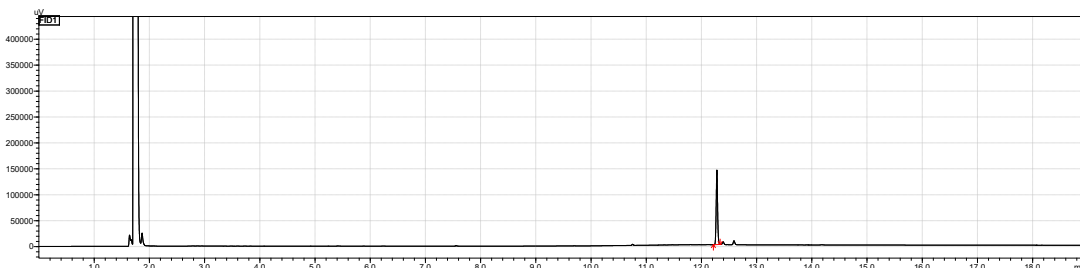
Following the general procedure 5.1 compound **10c** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and dodecyl 2-bromoacetate (92 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 5 mg of 4-dodecyl 1,1-diethyl-1-phenylbut-2-ene-1,1,4-tricarboxylate as yellowish oil, (yield = 11 %)

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 6.34 (d, 1H), 5.61 (dt, *J* = 16.0, 7.1 Hz, 1H), 4.26 (qd, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 4H), 4.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 1.62 – 1.58 (m, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 24H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

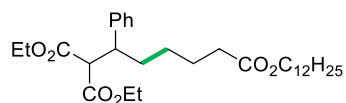
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.3, 169.8, 137.2, 132.0, 128.9, 128.2, 127.8, 126.6, 65.1, 62.1, 38.4, 32.1, 29.80, 29.77, 29.74, 29.65, 29.5, 29.4, 28.7, 26.0, 22.8, 14.3, 14.1.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>O<sub>6</sub> 489.3216, found 489.3223.

#### GC chromatogram:



### 6-dodecyl 1,1-diethyl 2-phenylhexane-1,1,6-tricarboxylate, **11a**



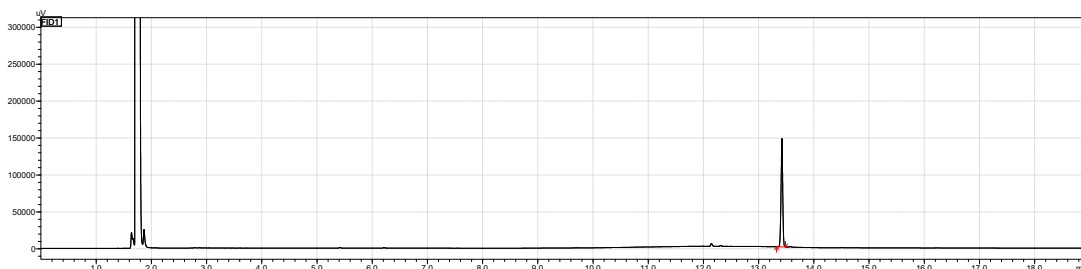
Following the general procedure 5.1 compound **11a** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and dodecyl 4-bromobutanoate (101 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 4 mg of 6-dodecyl 1,1-diethyl 2-phenylhexane-1,1,6-tricarboxylate as colorless oil, (yield = 8 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (qd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 2H), 1.72 – 1.67 (m, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 3H), 1.32 – 1.23 (m, 23H), 1.17 – 1.05 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

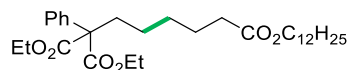
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.8, 168.6, 168.0, 140.8, 128.5, 127.1, 64.6, 61.7, 61.3, 59.0, 45.6, 34.3, 33.7, 32.1, 29.80, 29.78, 29.73, 29.67, 29.5, 29.4, 28.8, 26.7, 26.1, 24.9, 22.8, 14.3, 13.8.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>Na 541.3505, found 541.3512.

#### GC chromatogram:



### 6-dodecyl 1,1-diethyl 1-phenylhexane-1,1,6-tricarboxylate, **11b**



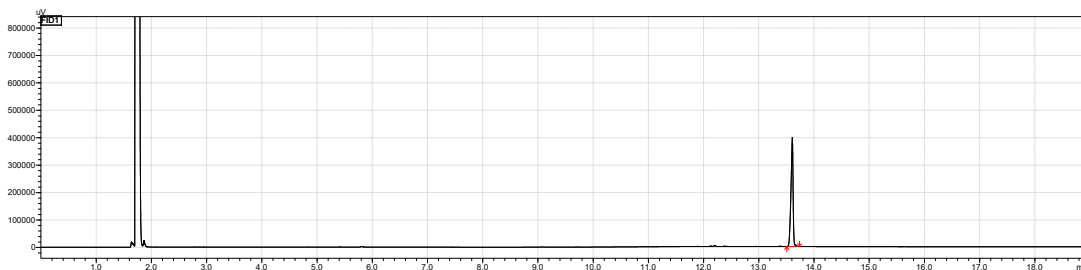
Following the general procedure 5.1 compound **11b** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and dodecyl 4-bromobutanoate (101 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 15 mg of 6-dodecyl 1,1-diethyl 1-phenylhexane-1,1,6-tricarboxylate as colorless oil, (yield = 29 %)

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 4H), 4.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.32 – 2.22 (m, 4H), 1.62 – 1.56 (m, 4H), 1.38 – 1.21 (m, 28H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

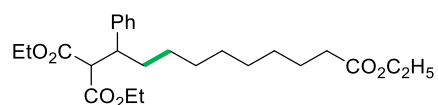
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9, 170.9, 137.3, 128.2, 128.1, 127.5, 64.6, 62.7, 61.6, 35.7, 34.4, 32.1, 29.79, 29.77, 29.73, 29.67, 29.51, 29.49, 29.4, 28.8, 26.1, 24.8, 24.5, 22.8, 14.3, 14.1.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>Na 541.3505, found 541.3513.

#### GC chromatogram:



### triethyl 2-phenyldecane-1,1,10-tricarboxylate, **13**



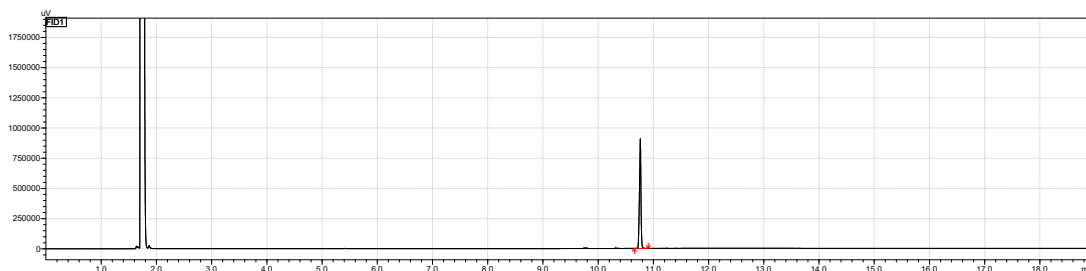
Following the general procedure 5.1 compound **13** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and ethyl 8-bromooctanoate (75 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 22 mg of triethyl 2-phenyldecane-1,1,10-tricarboxylate as colorless oil, (yield = 51 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (qd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 2.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.27 – 1.01 (m, 13H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

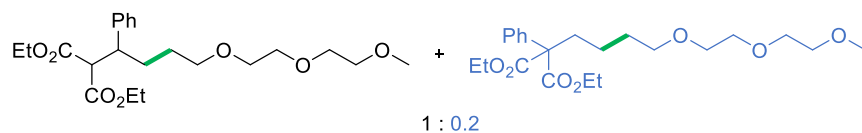
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.0, 168.7, 168.0, 141.1, 128.5, 128.39, 128.38, 126.9, 61.6, 61.2, 60.3, 59.1, 45.8, 34.5, 34.1, 29.4, 29.30, 29.25, 29.2, 27.1, 25.1, 14.4, 14.3, 13.8.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>Na 457.2566, found 457.2568.

### GC chromatogram:



### a mixture of diethyl 2-(4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1-phenylbutyl)malonate, **14** and diethyl 2-(4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)butyl)-2-phenylmalonate



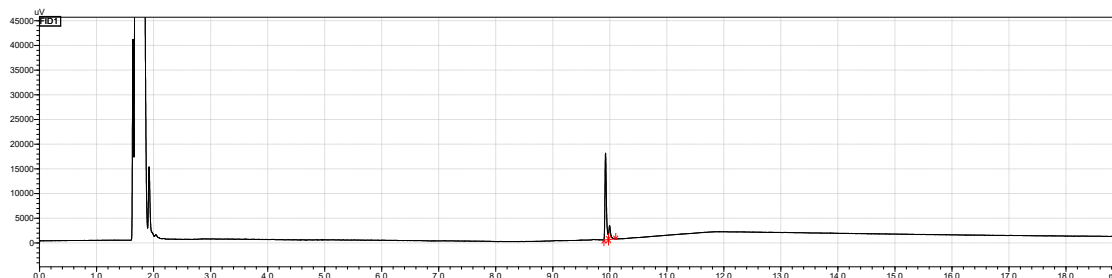
Following the general procedure 5.1 compound **14** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromo-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethane (68 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 9 mg (+ 2 mg of no migration product) of diethyl 2-(4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1-phenylbutyl)malonate as yellowish oil, (yield = 22 % + 4 % no migration product).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 – 7.38 (m, 0.4H), 7.35 – 7.29 (m, 0.6H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 4.22 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H + 0.8H), 3.86 (qd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 3.68 – 3.56 (m, 5H + 0.4H), 3.55 – 3.51 (m, 2H + 0.6H), 3.51 – 3.47 (m, 2H), 3.43-3.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 0.4H), 3.36 (s, 3H + 0.6H), 3.36 – 3.32 (m, 3H + 0.6H), 2.32 – 2.25 (m, 0.4H), 1.80 – 1.70 (m, 1H + 0.2H), 1.67 – 1.61 (m, 1H + 0.2H), 1.45 – 1.32 (m, 2H + 0.4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.2H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

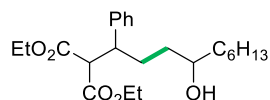
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7, 168.4, 167.8, 140.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.4, 126.9, 71.9, 71.0, 70.9, 70.60, 70.59, 70.53, 70.51, 70.1, 70.0, 62.6, 61.5, 61.4, 61.1, 59.0, 58.9, 45.5, 30.5, 29.9, 27.2, 14.1, 14.0, 13.7.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>Na 433.2202, found 433.2206.

### GC chromatogram:



### diethyl 2-(4-hydroxy-1-phenyldecyl)malonate, **16a**



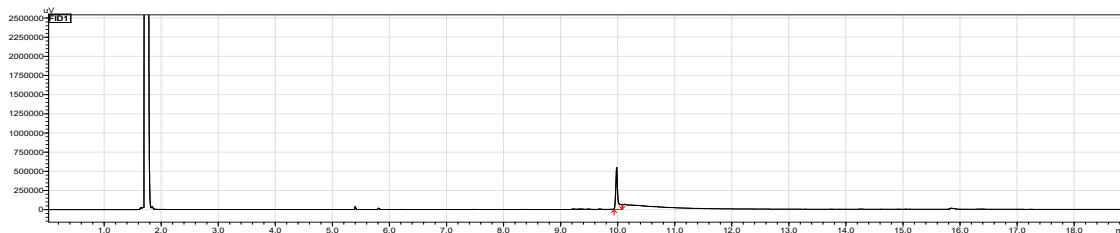
Following the general procedure 5.1 compound **16a** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromooctan-2-ol (63 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 9 mg of diethyl 2-(4-hydroxy-1-phenyldecyl)malonate as colorless oil, (yield = 23 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 3.36 (td, *J* = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.38 – 1.11 (m, 16H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

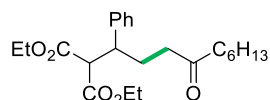
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.9, 167.9, 140.7, 128.6, 128.5, 127.2, 71.0, 61.8, 61.3, 58.9, 45.1, 37.7, 34.6, 31.9, 30.1, 29.4, 25.8, 22.7, 14.3, 14.2, 13.8.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Na 415.2460, found 415.2463.

### GC chromatogram:



### diethyl 2-(4-oxo-1-phenyldecyl)malonate, **16b**



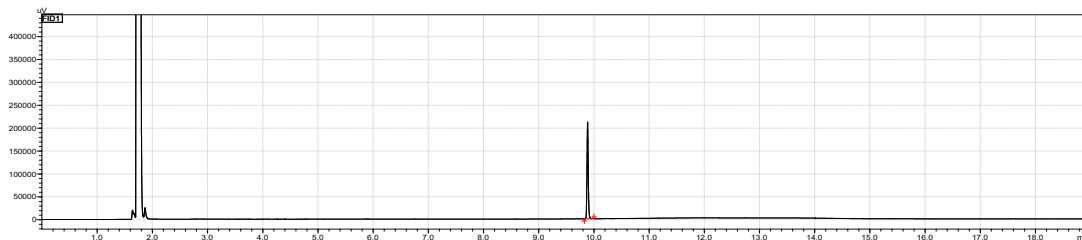
Following the general procedure 5.1 compound **16b** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromooctan-2-ol (63 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 4 mg of diethyl 2-(4-oxo-1-phenyldecyl)malonate as colorless oil, (yield = 11 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 4.24 (qd, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 2H), 3.86 (qd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 3.63 (d, 1H), 3.32 (td, *J* = 11.3, 3.3 Hz, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26 – 1.17 (m, 6H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

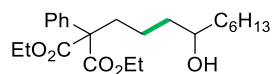
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 210.6, 168.4, 167.8, 140.2, 128.6, 128.5, 127.4, 61.8, 61.3, 58.9, 45.2, 42.9, 40.5, 31.7, 29.0, 27.9, 23.9, 22.6, 14.3, 14.2, 13.8.

**HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + Na]^+$  calcd for  $C_{23}H_{34}O_5Na$  413.2304, found 413.2311.**

**GC chromatogram:**



**diethyl 2-(4-hydroxydecyl)-2-phenylmalonate, 16c**



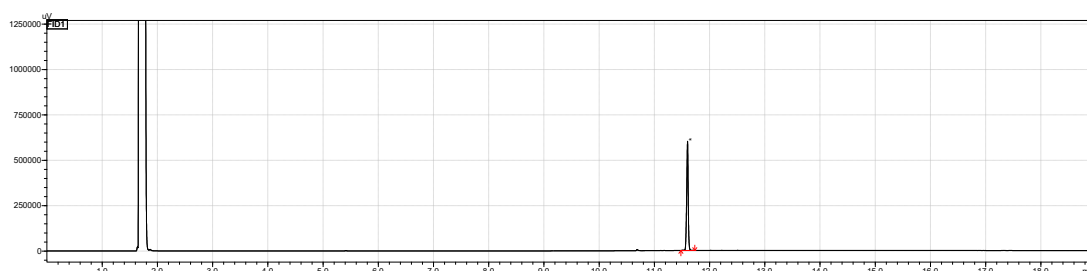
Following the general procedure 5.1 compound **16c** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromooctan-2-ol (63 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 6 mg of diethyl 2-(4-hydroxydecyl)-2-phenylmalonate as colorless oil, (yield = 14 %).

**$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 4.22 (dq,  $J$  = 10.6, 7.0, 3.3 Hz, 4H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 1.47 – 1.36 (m, 5H), 1.33 – 1.20 (m, 15H), 0.88 (t, 3H).

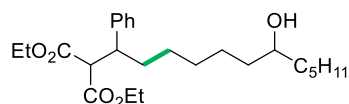
**$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.9, 137.3, 128.3, 128.1, 127.6, 71.5, 62.8, 61.66, 61.65, 37.58, 37.57, 35.7, 32.0, 29.5, 25.8, 22.8, 21.0, 14.2, 14.14, 14.13.

**HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + Na]^+$  calcd for  $C_{23}H_{36}O_5Na$  415.2460, found 415.2458.**

**GC chromatogram:**



**diethyl 2-(7-hydroxy-1-phenylundecyl)malonate, 17**



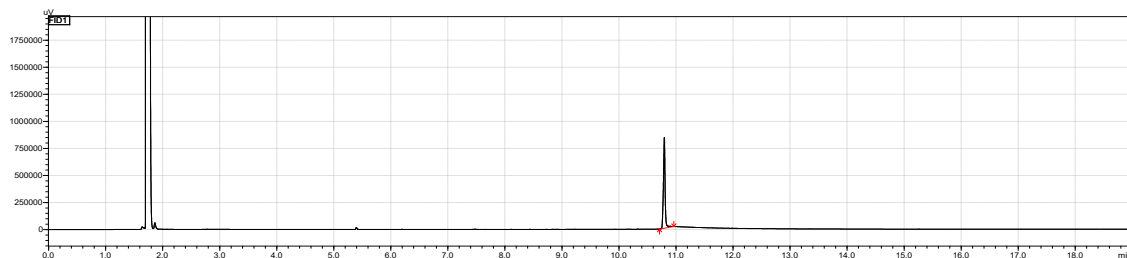
Following the general procedure 5.1 compound **17** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromoundecan-5-ol (71 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 16 mg of diethyl 2-(7-hydroxy-1-phenylundecyl)malonate as colorless oil, (yield = 38 %).

**$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.16 (m, 3H), 4.24 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.34 (td,  $J$  = 10.8, 3.7 Hz, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.40 – 1.18 (m, 19H), 0.93 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H).

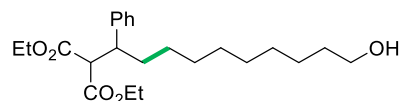
**$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.7, 168.0, 141.1, 128.5, 128.4, 127.0, 72.1, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 37.6, 37.5, 34.0, 32.0, 29.5, 29.4, 27.1, 25.5, 22.8, 14.3, 14.2, 13.8.

**HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + Na]^+$  calcd for  $C_{25}H_{40}O_5Na$  443.2773, found 443.2778.**

**GC chromatogram:**



**diethyl 2-(10-hydroxy-1-phenyldecyl)malonate, 18**



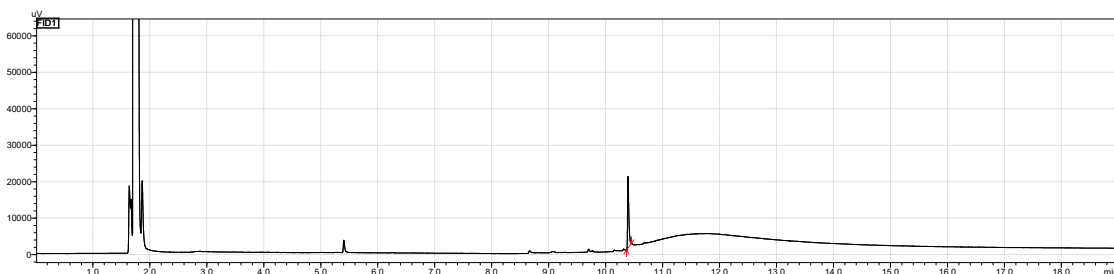
Following the general procedure 5.1 compound **18** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate 26 mg, 0.10 mmol) and 8-bromooctan-1-ol (63 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 12 mg of diethyl 2-(10-hydroxy-1-phenyldecyl)malonate as colorless oil, (yield = 31 %).

**$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.86 (q,  $J = 7.2, 0.7$  Hz, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 3H), 3.34 (td,  $J = 10.9, 3.9$  Hz, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.57 – 1.51 (m, 2H), 1.33 – 1.12 (m, 15H), 0.93 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

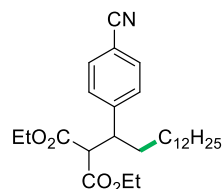
**$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.7, 168.0, 141.1, 128.5, 128.4, 126.9, 63.2, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 32.9, 29.6, 29.4, 29.39, 29.37, 27.1, 25.8, 14.3, 13.8.

**HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{23}H_{37}O_5$  393.2641, found 393.2639.**

**GC chromatogram:**



**diethyl 2-(1-(4-cyanophenyl)tetradecyl)malonate, 19a**



Following the general procedure 5.1 compound **19a** was obtained from diethyl 2-(4-cyanophenyl)-2-vinylmalonate (29 mg, 0.10 mmol) and 1-bromododecane (75 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 26 mg of diethyl 2-(1-(4-cyanophenyl)tetradecyl)malonate as colorless oil, (yield = 56 %).

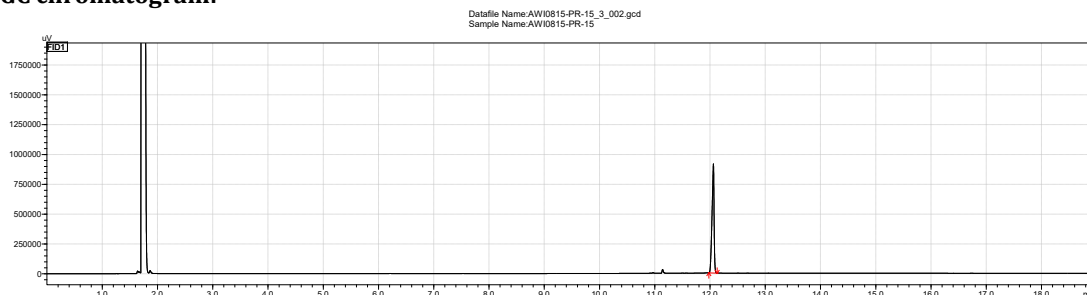


**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 – 3.86 (m, 2H), 3.60 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.42 (td, *J* = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 1.74 – 1.66 (m, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 1H), 1.30 – 1.08 (m, 25H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

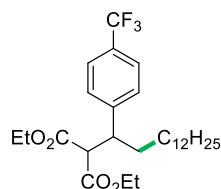
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.1, 167.6, 147.2, 132.3, 129.4, 118.9, 111.0, 61.9, 61.5, 58.4, 45.7, 33.8, 32.0, 29.78, 29.75, 29.74, 29.7, 29.6, 29.5, 29.43, 29.35, 27.1, 22.8, 14.2, 13.9.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>4</sub> 458.3270 found 458.3276.

#### GC chromatogram:



#### diethyl 2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)tetradecyl)malonate, **19b**



Following the general procedure 5.1 compound **19b** was obtained from diethyl 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-vinylmalonate (33 mg, 0.10 mmol) and 1-bromododecane (75 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 36 mg of diethyl 2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)tetradecyl)malonate as colorless oil, (yield = 71 %).

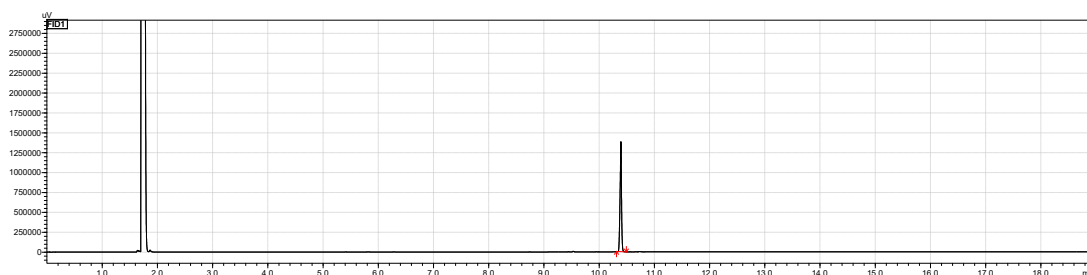
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.43 (td, *J* = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 1.70 (tdd, *J* = 9.8, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.31 – 1.13 (m, 23H), 1.07 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 1.00 (td, *J* = 9.1, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3, 167.7, 145.6, 129.3 (q<sub>CF3</sub>, *J* = 32.4 Hz), 125.4 (q<sub>CF3</sub>, *J* = 3.9, 3.4 Hz), 124.3 (q<sub>CF3</sub>, *J* = 271.9 Hz), 123.2, 61.8, 61.4, 58.7, 45.5, 34.0, 32.1, 29.80, 29.77, 29.71, 29.65, 29.48, 29.47, 29.4, 27.1, 22.8, 14.2, 13.8.

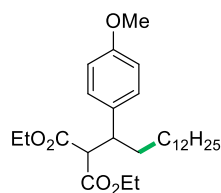
**<sup>19</sup>F NMR** (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.5 (s, 3F).

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub> 501.3192, found 501.3195.

#### GC chromatogram:



### diethyl 2-(1-(4-methoxyphenyl)tetradecyl)malonate, 20a



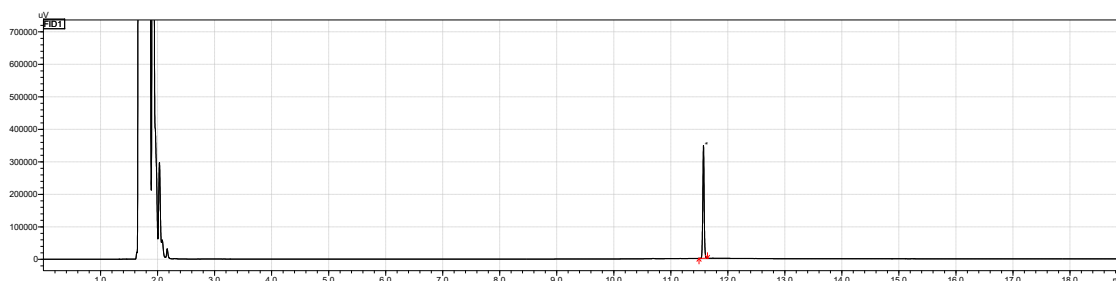
Following the general procedure 5.1 compound **20a** was obtained from diethyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-vinylmalonate (29 mg, 0.10 mmol) and 1-bromododecane (75 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 22 mg of diethyl 2-(1-(4-methoxyphenyl)tetradecyl)malonate, (yield = 47 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13 – 7.08 (m, 2H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (qd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.29 (td, *J* = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 1.70 – 1.54 (m, 2H), 1.29 – 1.05 (m, 25H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

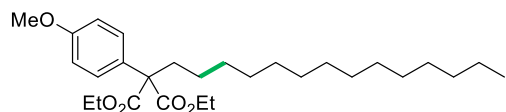
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.8, 168.1, 158.5, 133.2, 129.4, 113.8, 61.6, 61.2, 59.3, 55.3, 45.0, 34.2, 32.1, 29.82, 29.79, 29.76, 29.7, 29.6, 29.5, 27.2, 22.8, 14.28, 14.25, 13.9.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Na 485.3243, found 485.3235.

#### GC chromatogram:



### diethyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-tetradecylmalonate, 20b



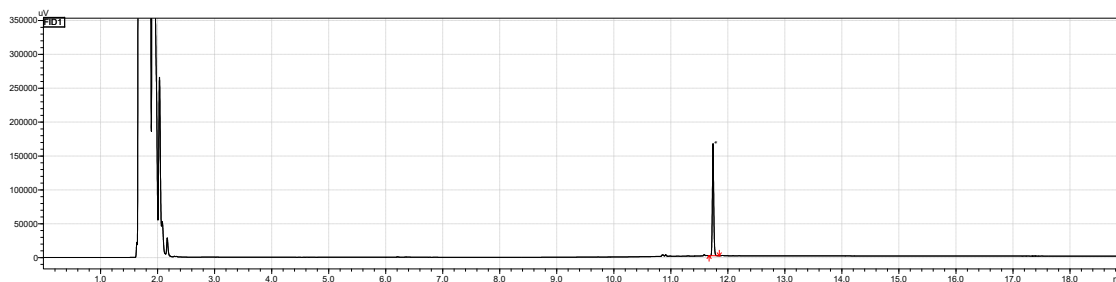
Following the general procedure 5.1 compound **20b** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (29 mg, 0.10 mmol) and 1-bromododecane (75 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 11 mg of diethyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-tetradecylmalonate as colorless oil, (yield = 24 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 – 7.34 (m, 2H), 6.87 – 6.85 (m, 2H), 4.22 – 4.18 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.28 – 2.24 (m, 2H), 1.26 – 1.22 (m, 27H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H).

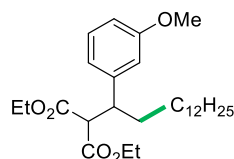
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2, 158.8, 129.5, 129.2, 113.6, 62.0, 61.5, 55.4, 35.6, 32.1, 30.5, 30.1, 29.84, 29.81, 29.77, 29.7, 29.51, 29.47, 24.7, 22.8, 14.3, 14.2.

**HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Na 485.3243, found 485.3241.

### GC chromatogram:



### diethyl 2-(1-(3-methoxyphenyl)tetradecyl)malonate, **21**



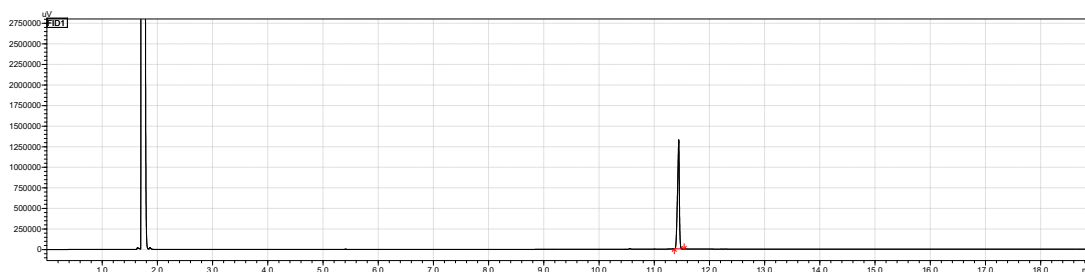
Following the general procedure 5.1 compound **21** was obtained from diethyl 2-(3-methoxyphenyl)-2-vinylmalonate (29 mg, 0.10 mmol) and 1-bromododecane (75 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 29 mg of diethyl 2-(1-(3-methoxyphenyl)tetradecyl)malonate as yellowish oil, (yield = 62 %).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 – 7.16 (m, 1H), 6.80 – 6.77 (m, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.32 (td, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.30 – 1.04 (m, 25H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 168.0, 159.6, 142.9, 129.3, 120.9, 114.3, 112.2, 61.6, 61.2, 59.0, 55.3, 45.8, 34.1, 32.1, 29.81, 29.78, 29.74, 29.70, 29.53, 29.51, 29.49, 27.2, 22.8, 14.3, 13.9.

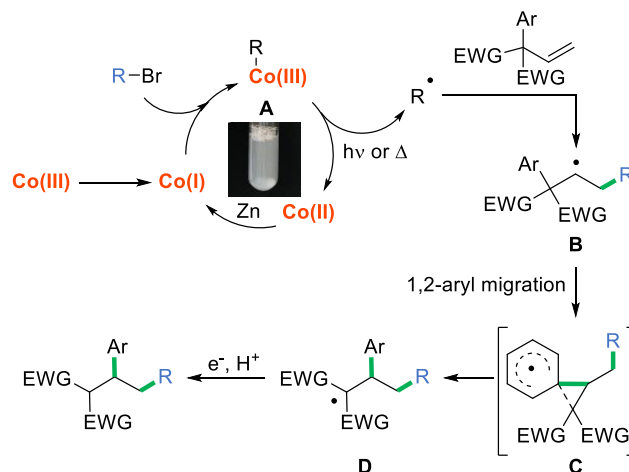
HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Na 485.3243, found 485.3246.

### GC chromatogram:

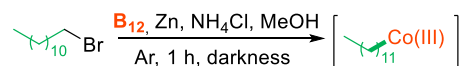


## 7. Mechanistic consideration

### 7.1. Proposed mechanism

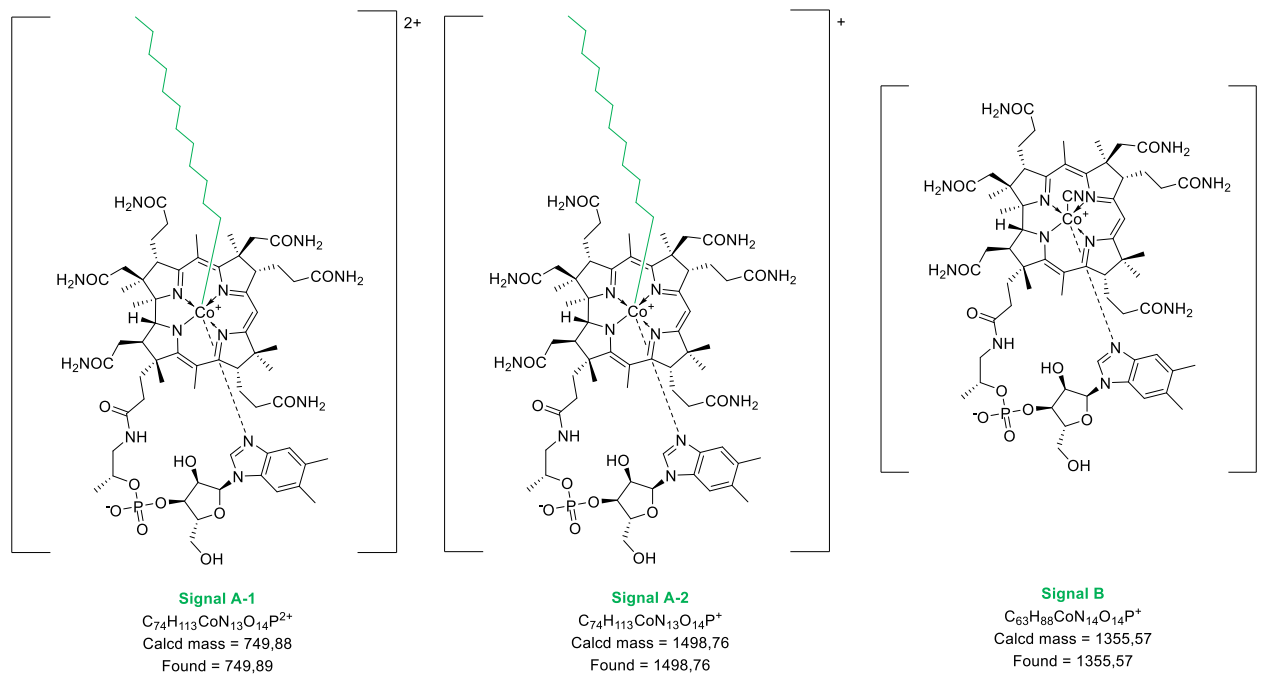
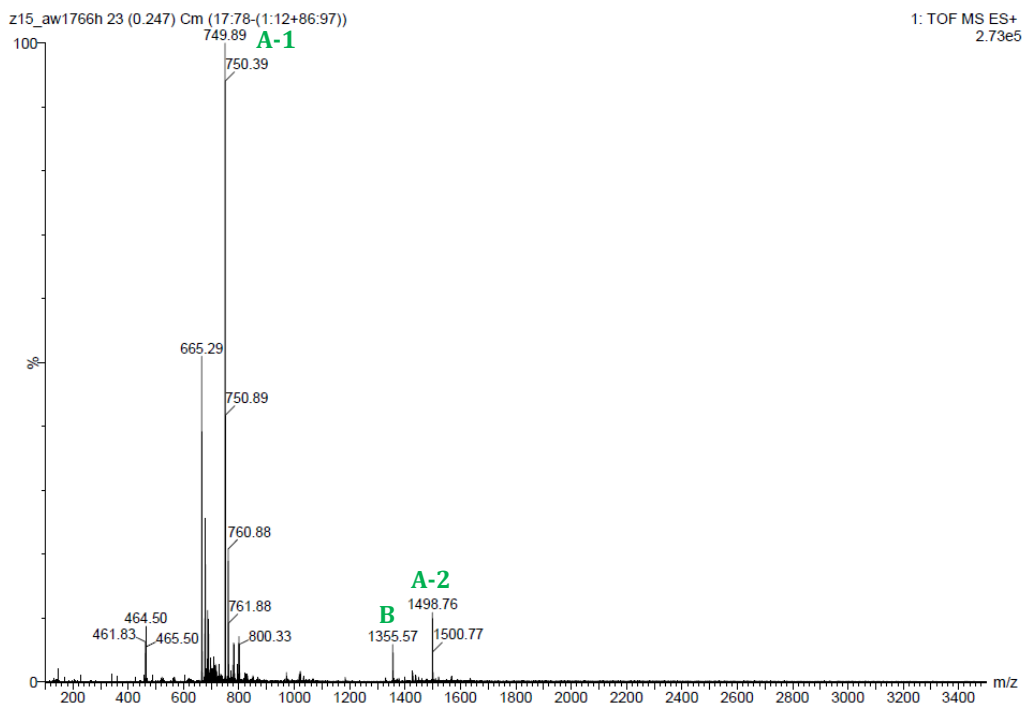


### 7.2. Co(III)-alkyl complex formation



**Reaction conditions:** 1-bromododecane (0.10 mmol, 1 equiv.), vitamin  $\text{B}_{12}$  (0.10 mmol, 1 equiv.),  $\text{Zn}$  (3.00 mmol, 30 equiv.),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3.00 mmol, 30 equiv.),  $\text{MeOH}$  (2 mL), darkness, 1h.

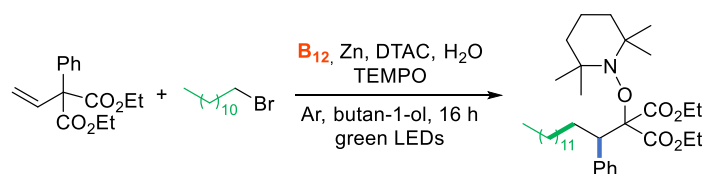
A glass reaction tube equipped with a magnetic bar was charged with vitamin  $\text{B}_{12}$  (136 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) ammonium chloride (80 mg, 3.00 mmol, 30 equiv.) and activated zinc (196 mg, 3.00 mmol, 30.0 equiv.), then  $\text{MeOH}$  (2 mL) was added. Tube was sealed with a septum and the resulting mixture was degassed by purging the solution with argon for 20 min with simultaneous sonication in ultrasonic bath (the solution turned from red to dark green or brown). Subsequently, the reaction tube was then sealed with aluminium foil, bromide (25 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) was added and the reaction was placed on a magnetic stirrer. After 60 minutes an aliquot was taken from the reaction mixture and its composition was studied by HRMS ESI(+).



The HRMS ESI (+) spectrum of the reaction mixture indicates the presence of three main forms of the catalyst (signals A-1-2 and B). Signals A-1-2 corresponds to the mass of alkylcobalamin complexes. Signal B corresponds to the mass of the catalyst.

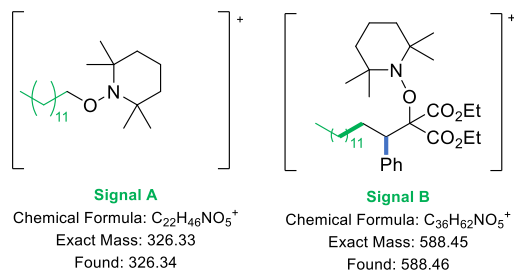
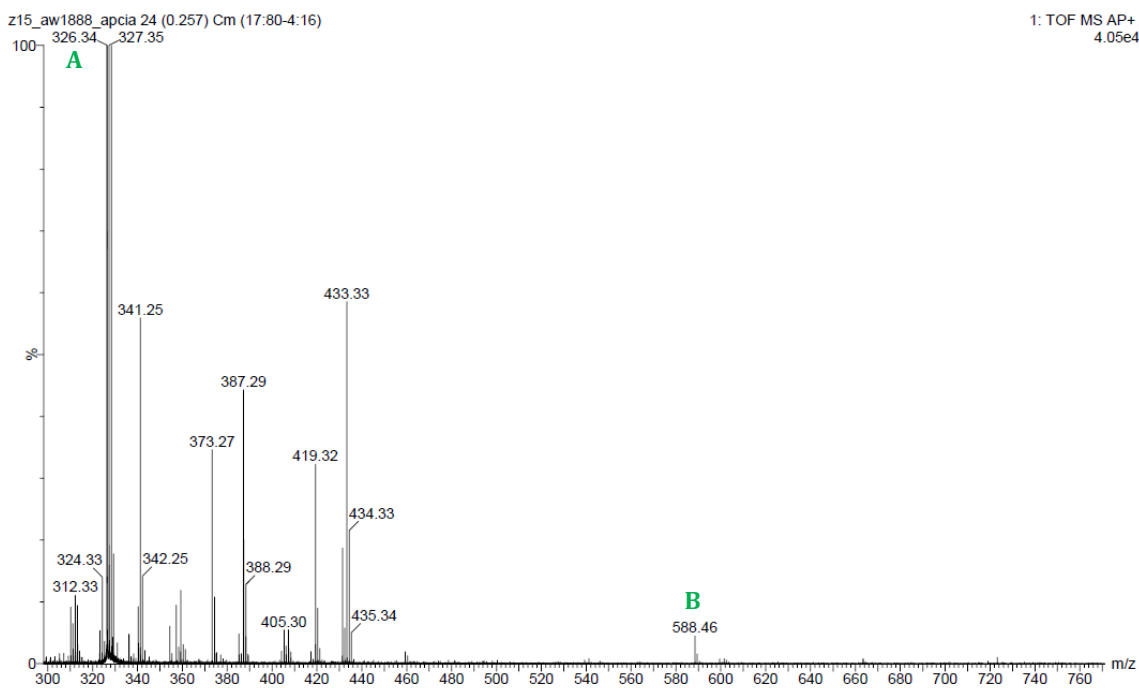
*This experiment proves the hypothesis that the reaction involves alkyl-cobalt complex.*

### 7.3. Experiment with a radical trap



**Reaction conditions:** diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), TEMPO (3 equiv., 0.30 mmol) vitamin  $B_{12}$  (2.5 mol%, 0.003 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol),  $H_2O$  (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C.

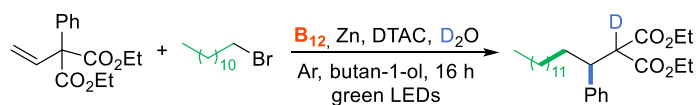
The reaction was set up following the general procedure A (in 4 mL of  $H_2O$ ). Subsequently (after 2 h), TEMPO (3 equiv., 0.30 mmol in 1 mL of DTAC solution in  $H_2O$ ) was added. Then the reaction was worked up as usual. HRMS ESI(+) analysis of the crude reaction mixture indicates the formation of the TEMPO adduct.



The HRMS ESI (+) spectrum of the reaction mixture indicates the presence of two main forms of the complex (signals A and B). Signal A corresponds to the mass of dodecane-TEMPO adduct. Signal B corresponds to the mass of the product-TEMPO adduct.

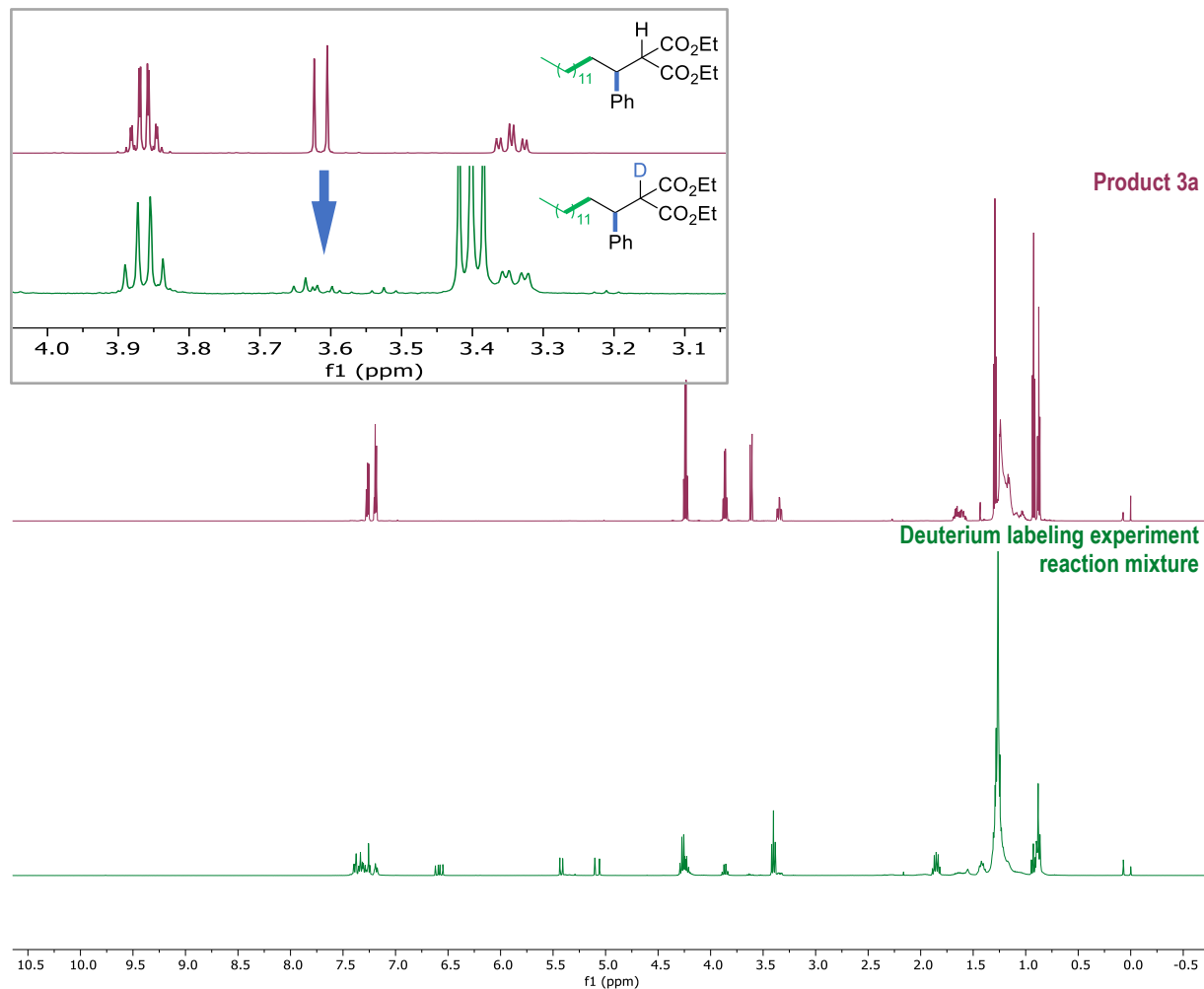
*This experiment proves the hypothesis that reaction involves radical as an intermediate.*

#### 7.4. Deuterium labeling experiment



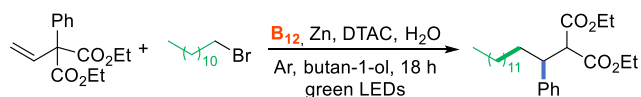
**Reaction conditions:** diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B<sub>12</sub> (2.5 mol%, 0.003 mmol), Zn (3 equiv, 0.30 mmol), DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol), D<sub>2</sub>O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C.

The reaction was set up following the general procedure 5.1. An aliquot was taken and its composition was studied by <sup>1</sup>H NMR.



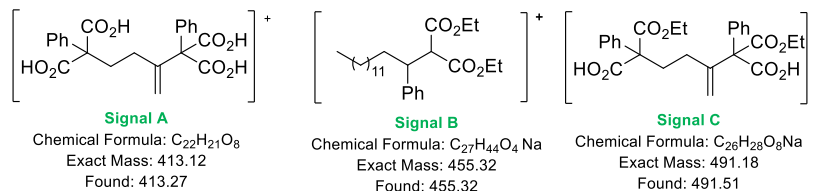
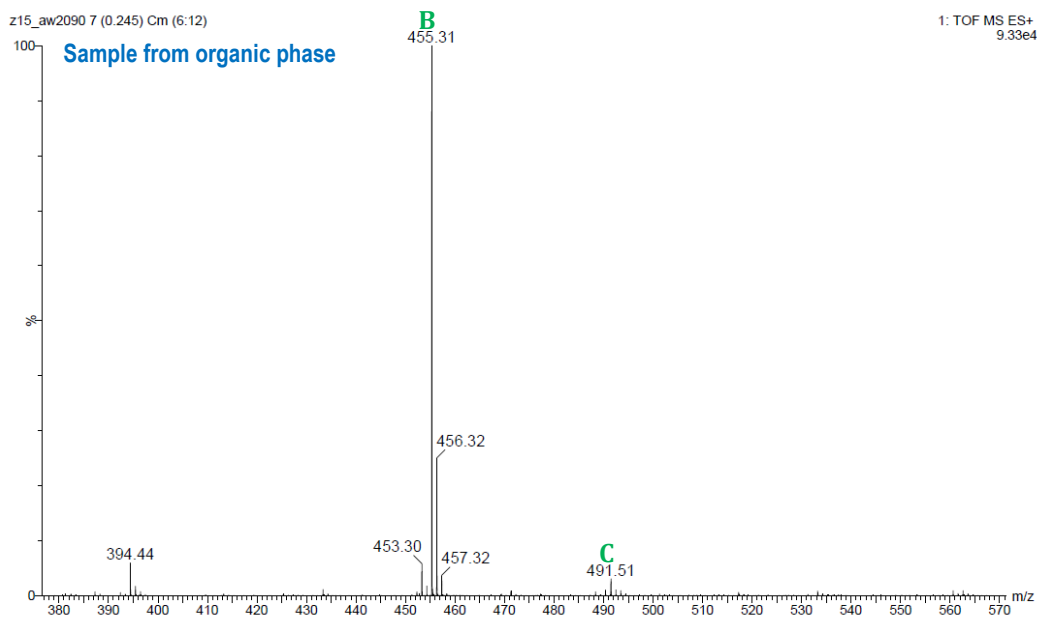
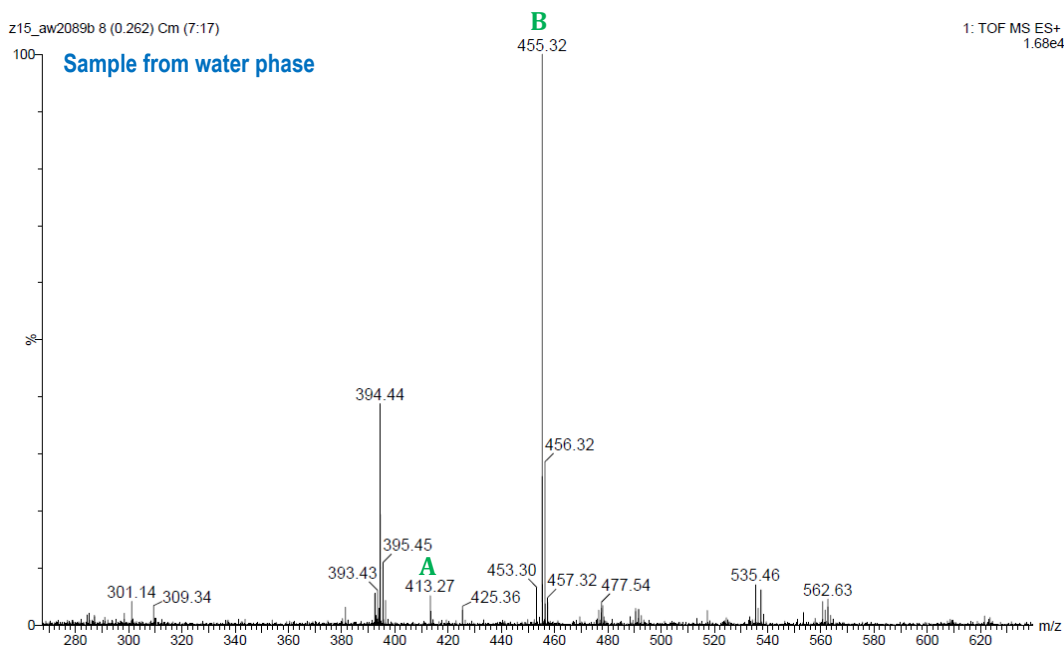
The reaction in D<sub>2</sub>O, which is a source of deuterium cation, provides the desired product with the deuterium atom incorporated at the  $\alpha$ -position to the carbonyl group, thus corroborating the formation of an anion at this position that after protonation furnishes the desired product.

## 7.5. Undesired products



**Reaction conditions:** diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin  $B_{12}$  (2.5 mol%, 0.003 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC (3.5 equiv. 0.35 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol),  $H_2O$  (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C.

The reaction was set up following the general procedure 5.1. After 16 h an aliquot was taken from the water and organic phase (during workup) and its composition was studied by LR MS (ESI+).





LR MS ESI(+) analysis of the crude reaction mixture indicates the formation of three forms of the complex (signals A, B and C). Signal A corresponds to the mass of dimer with full hydrolysis of ester groups. Signal B corresponds to the mass of the reaction product. Signal C corresponds to the mass of dimer with partial hydrolysis of ester groups.

*The small discrepancy between the yield and conversion in model reaction (80% vs. 96%) stems from undesired dimerization of the olefin along with full and partial hydrolysis of ester groups.*

## 7.6. NMR spectroscopy measurements and calculation of the sizes.

The samples for NMR spectroscopy were prepared by dissolving the appropriate amount of components in 1 mL of D<sub>2</sub>O to obtain a desired concentrations and aliquots (0.7 mL) were taken.

NMR experiments were recorded on a Varian NMR vnmrs 600 MHz spectrometer equipped with a PFG Auto XID (1H/15N-31P 5 mm) indirect z-gradient 5 mm probe head. All NMR spectra, including <sup>1</sup>H NMR, 2D ROESY and 2D DOSY experiments, taken for interaction/diffusion studies between all components of water solutions (in D<sub>2</sub>O and at 298 K) containing the studied substances (DTAC, olefin, alkyl bromides, *n*-BuOH and vitamin B<sub>12</sub>), were shaken vigorously just prior to measurements.

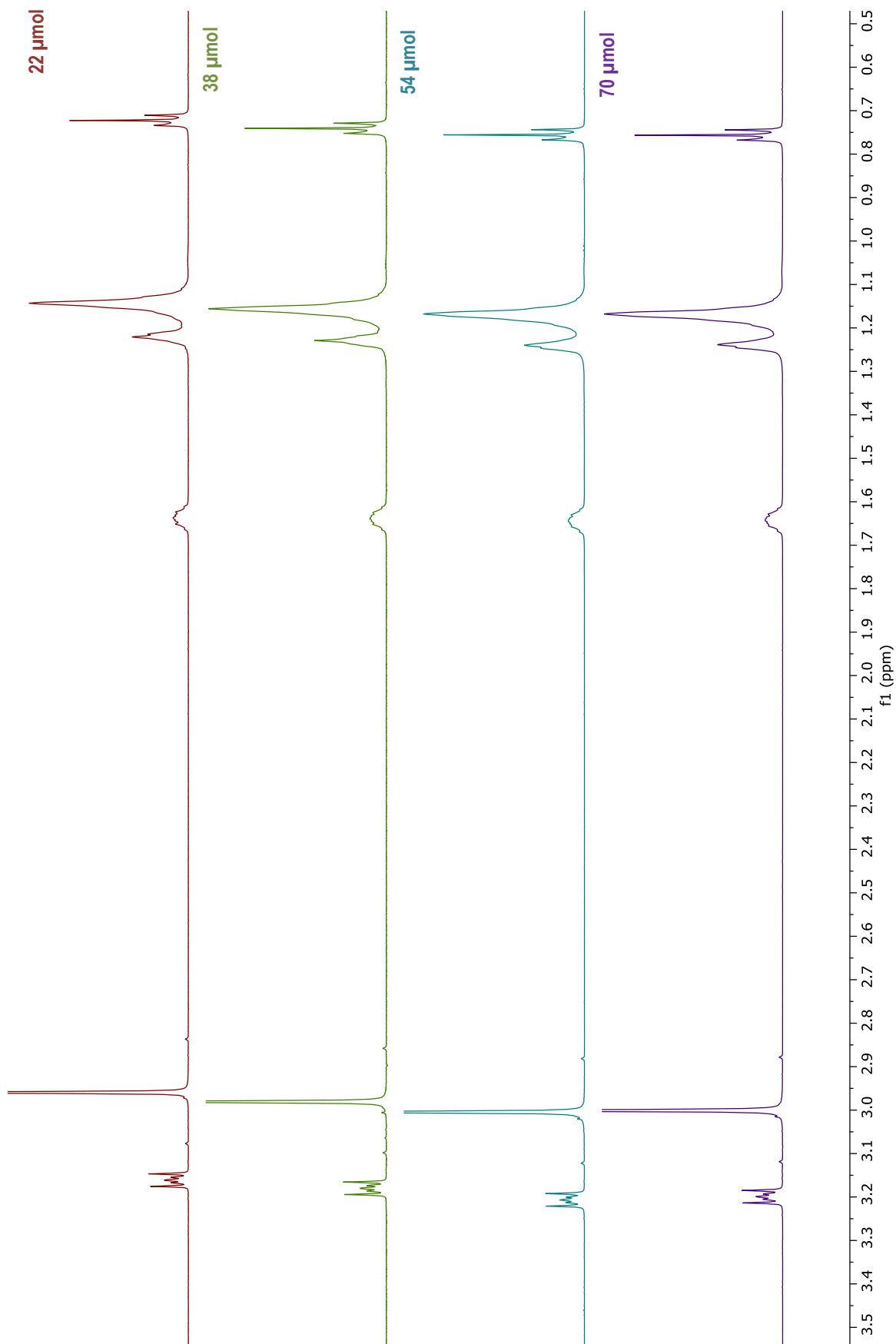
Proton spectra were run with 16 scans, at = 4 s and d1 = 1 s acquisition time and delay time (ca. 80 s), respectively. Longer experiments used to investigate different interactions/diffusion phenomena (ROESY/DOSY sequences) were run in a shortest possible time.\* ROESY sequence (to identify intra-/intermolecular interactions in appropriate solutions) was run with 4 scans, 256 increments, acquisition time 200 ms, and mixing time 200 ms, total time ca. 50 min). To investigate diffusion and related with it hydrodynamic radius and molecular mass of the solution ingredients the pseudo-2D DOSY experiments (ONESHOT sequence) were run. Typical parameters were: acquisition time - 3.2 s, delay - 2 s, 16 scans for each of 16 gradient levels, with interleave option to average results,  $\Delta$  - ca. 0.12 – 0.2 s,  $\delta$  = 0.002 s, total time ca. 24 minutes.

The proton, DOESY and ROESY spectra were processed and analyzed with the MestReNova software packages. The specific diffusion coefficient (*D*) and molecular weight (*M*) and hydrodynamic radius (*R<sub>H</sub>*) estimations were determined using SEGWE (The Stokes-Einstein-Gierer-Wirtz Estimation) D/MW Calculator.

\* Note that the shaken solutions are “alive” and time where complete recovering (visible in proton spectra, Figure S15, str. S56) of equilibrium is reached approximately 120 minutes.

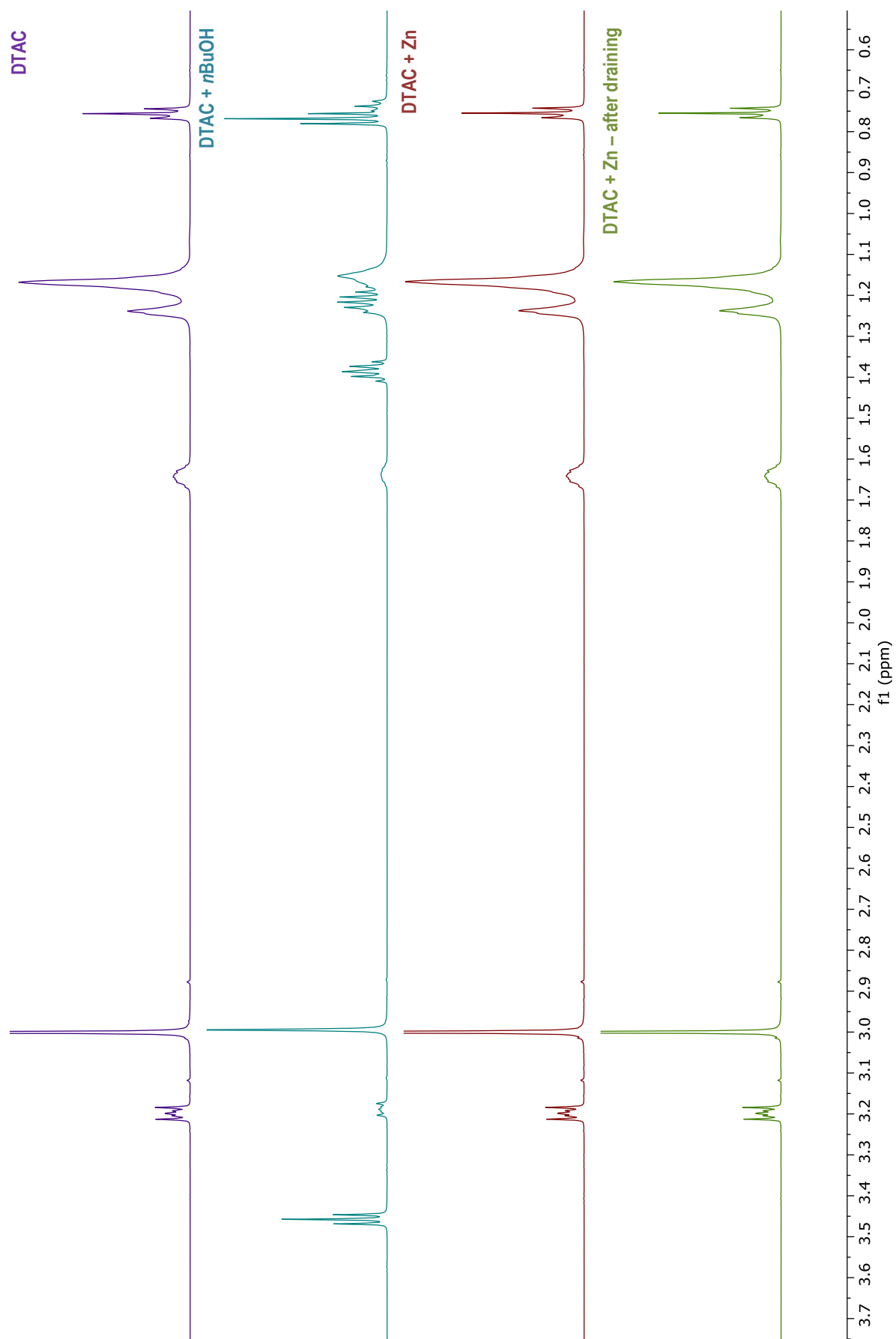
### 1.1.1. $^1\text{H}$ NMR data for reaction components

Figure S2. DTAC at different concentrations



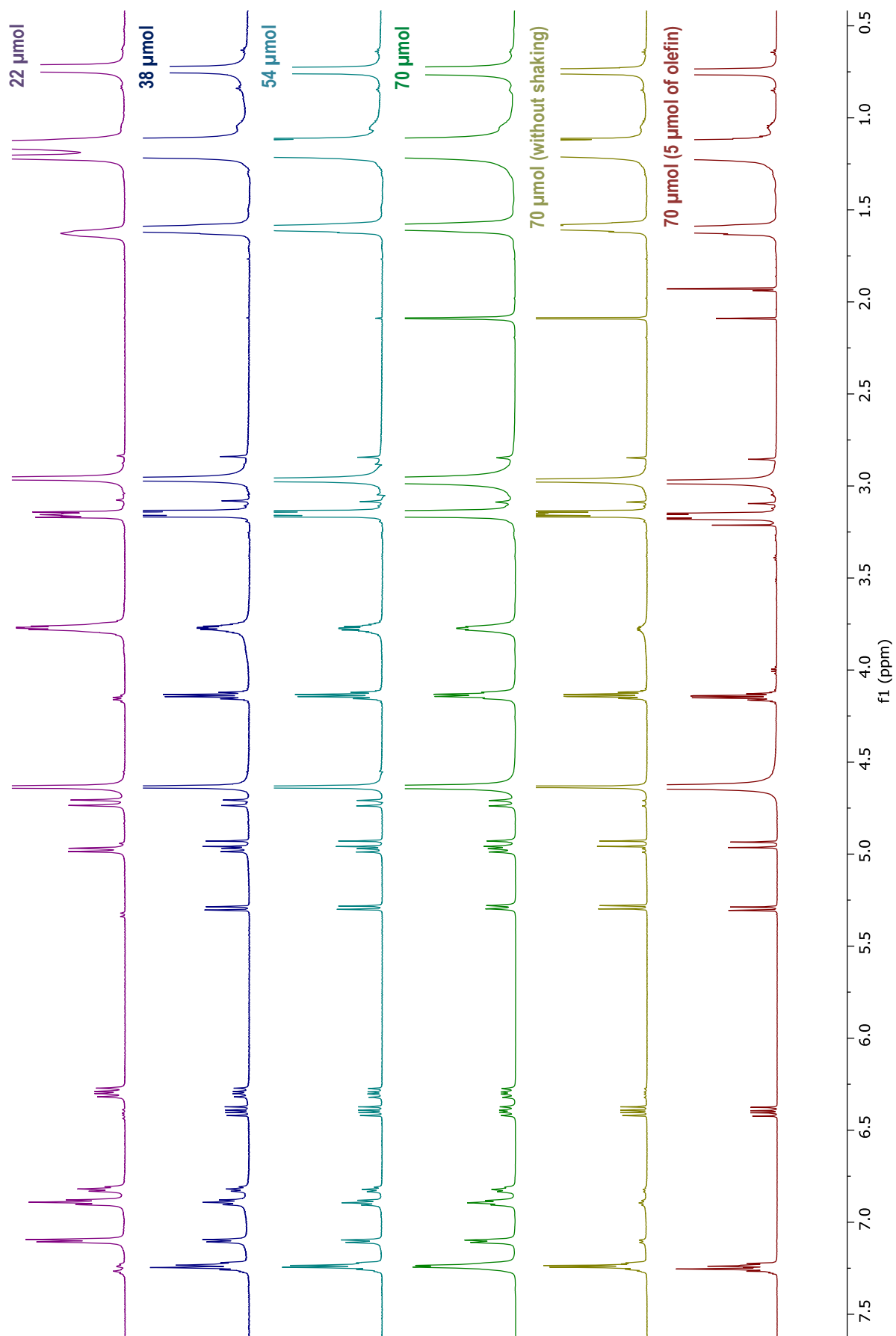
**Sample:** DTAC at different concentrations in  $\text{D}_2\text{O}$  (1 mL).

Figure S3. DTAC systems.



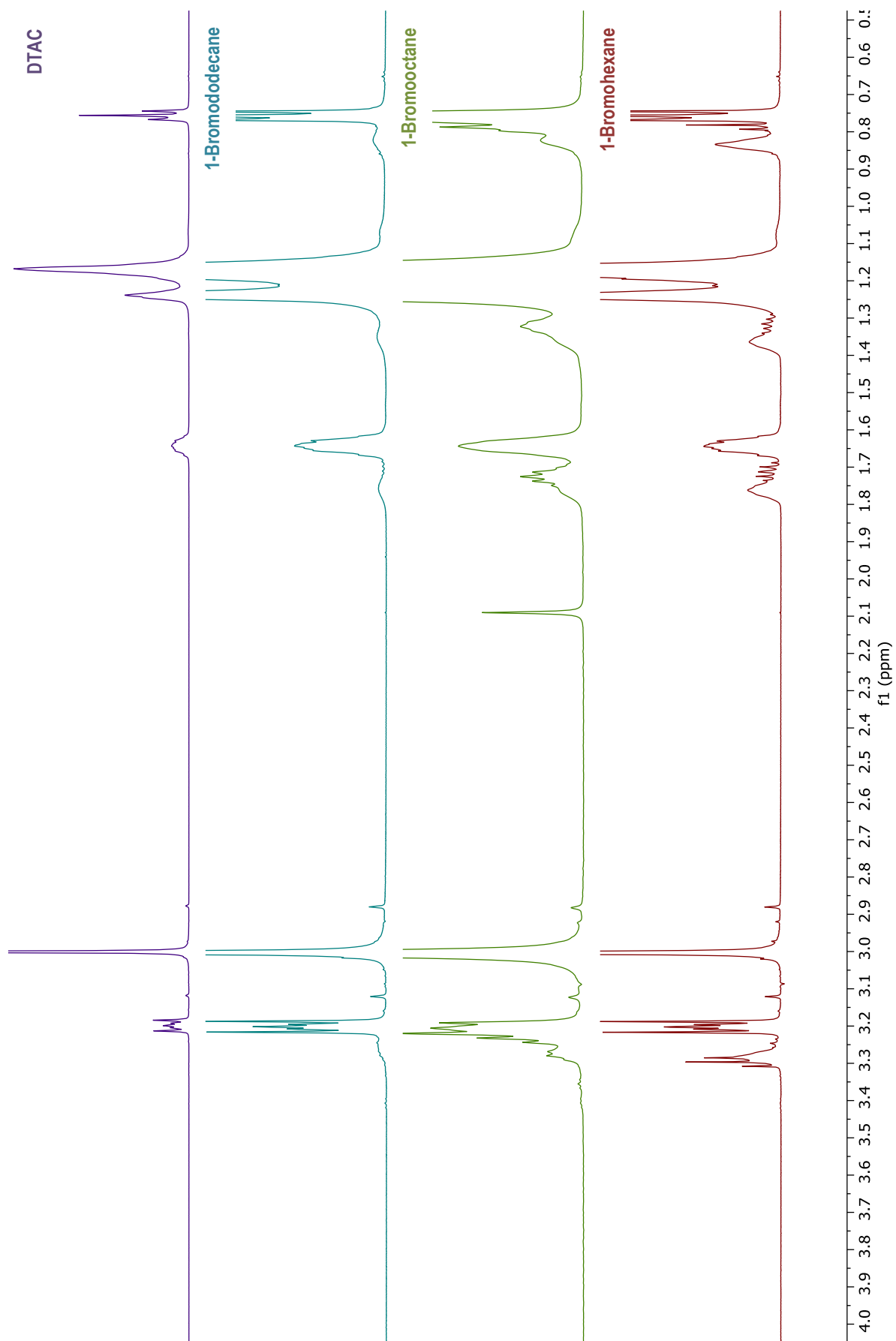
**Sample:** DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$  (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu\text{mol}$ ), Zn (60  $\mu\text{mol}$ ) and Zn (60  $\mu\text{mol}$ ) after drying.

Figure S4. Olefin at variable concentration of DTAC.



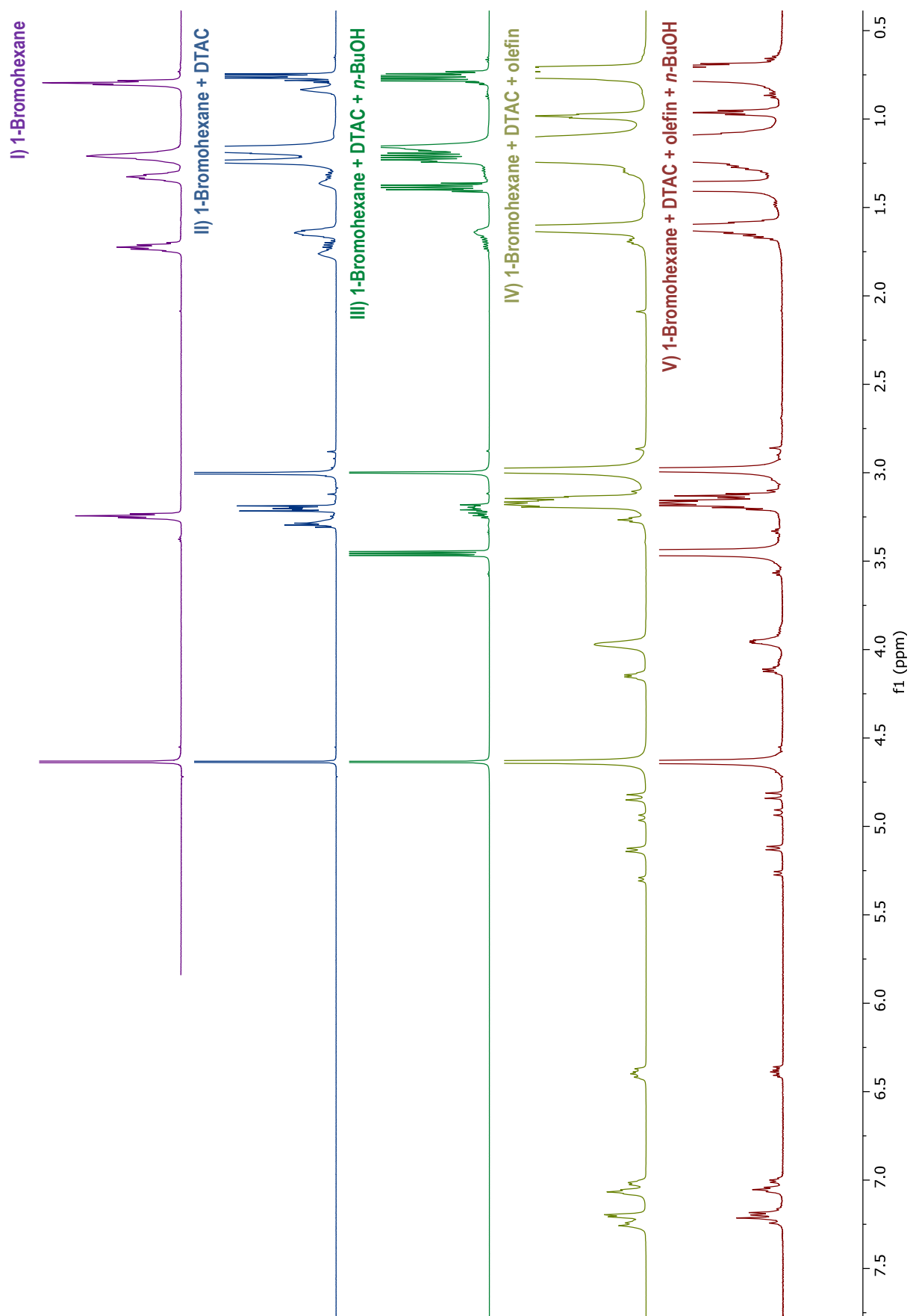
Sample: olefin (20 μmol) in DTAC at different concentrations in D<sub>2</sub>O (1 mL).

Figure S5. Aliphatic bromides in DTAC.

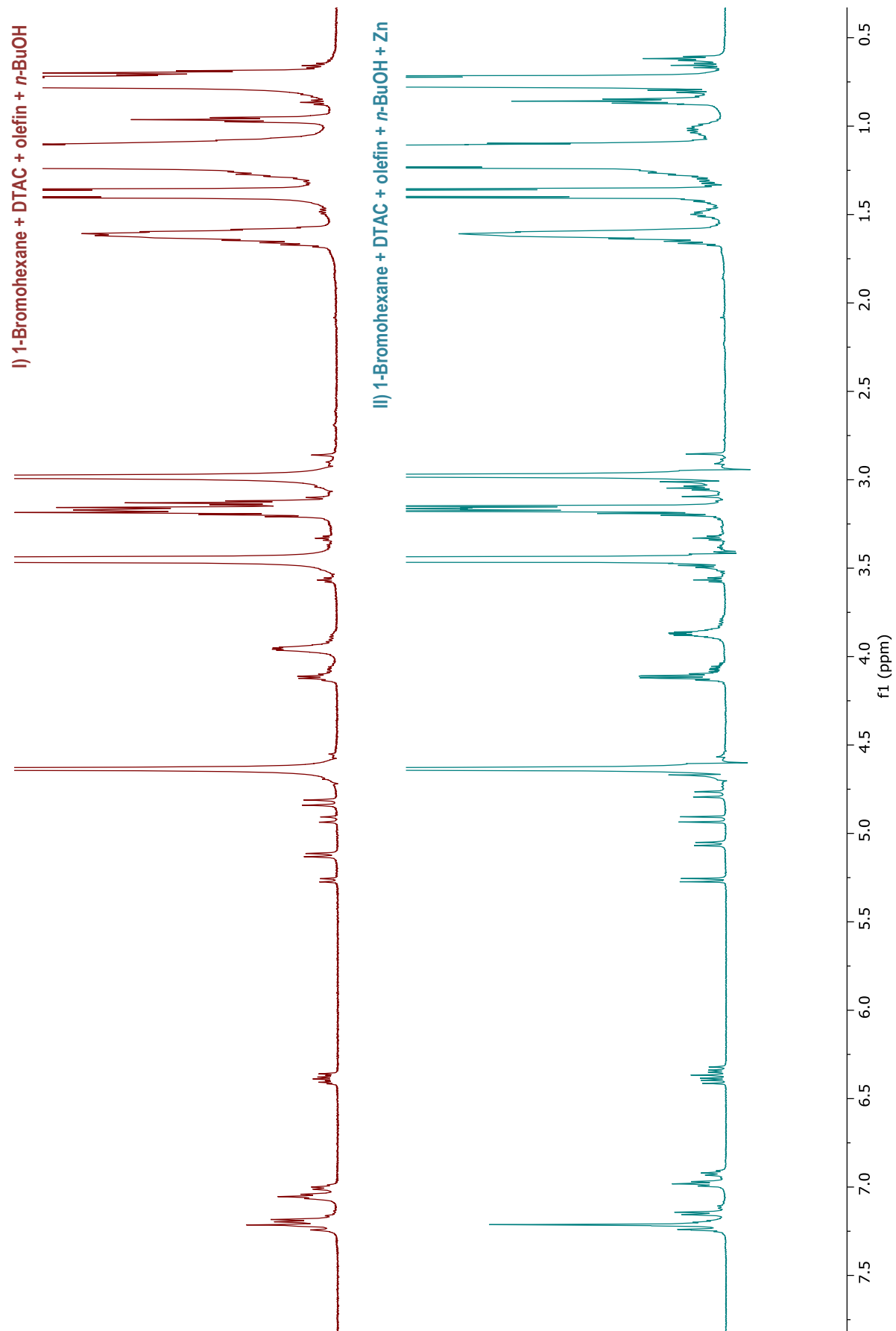


**Sample:** aliphatic bromides (60  $\mu$ mol) in DTAC (70  $\mu$ mol) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL).

Figure S6. 1-Bromohexane in micellar systems.



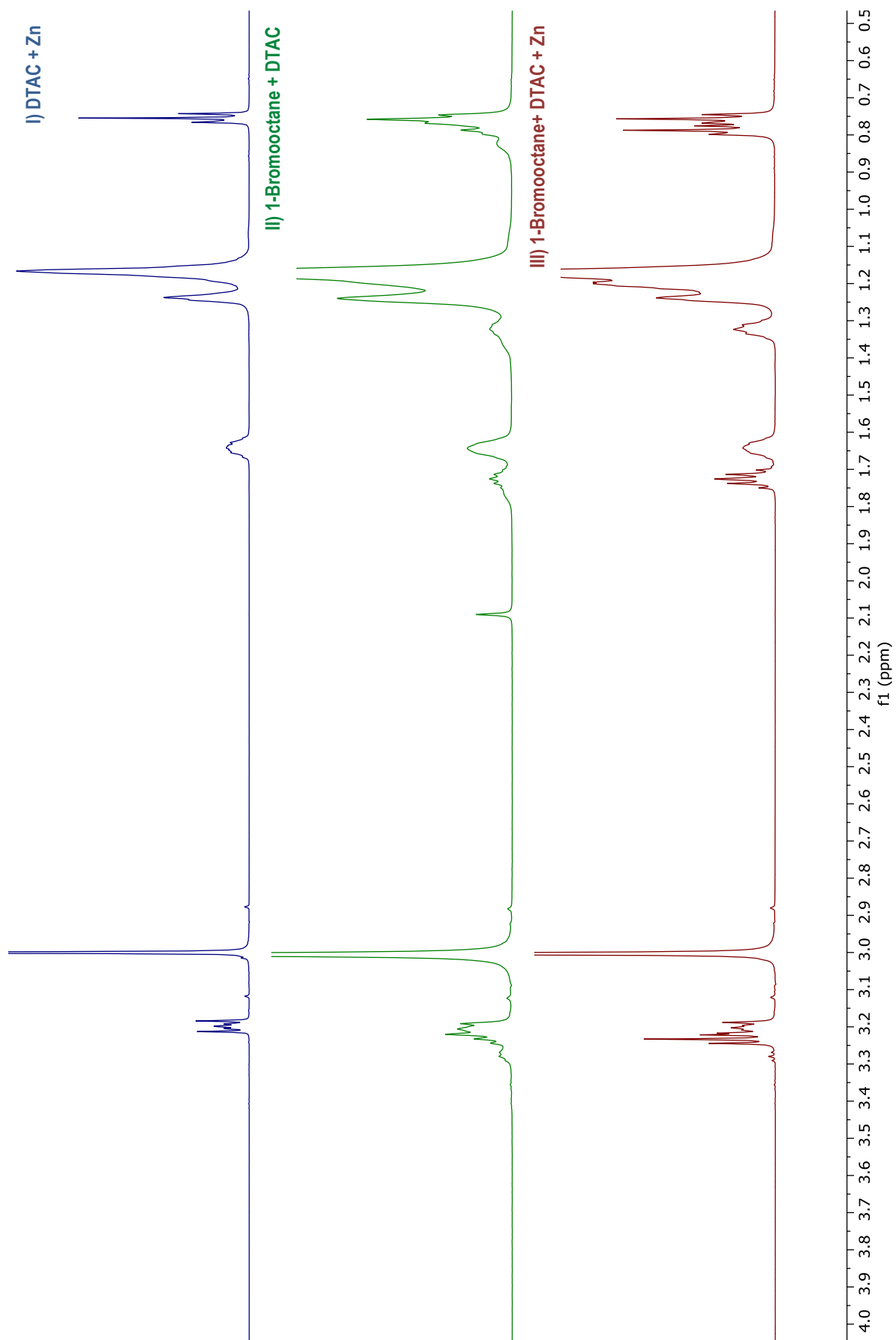
**Sample:** 1-bromohexane (60  $\mu\text{mol}$ ) in I) D<sub>2</sub>O (1 mL); II) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) in D<sub>2</sub>O (1 mL); III) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) in D<sub>2</sub>O (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu\text{mol}$ ); IV) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) in D<sub>2</sub>O (1 mL) with olefin (20  $\mu\text{mol}$ ); V) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) in D<sub>2</sub>O (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu\text{mol}$ ) and olefin (20  $\mu\text{mol}$ ).



**Sample:** 1-bromohexane (60  $\mu\text{mol}$ ) in I) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$  (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu\text{mol}$ ) and olefin (20  $\mu\text{mol}$ ); II) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$  (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu\text{mol}$ ), olefin (20  $\mu\text{mol}$ ) and Zn (60  $\mu\text{mol}$ ).

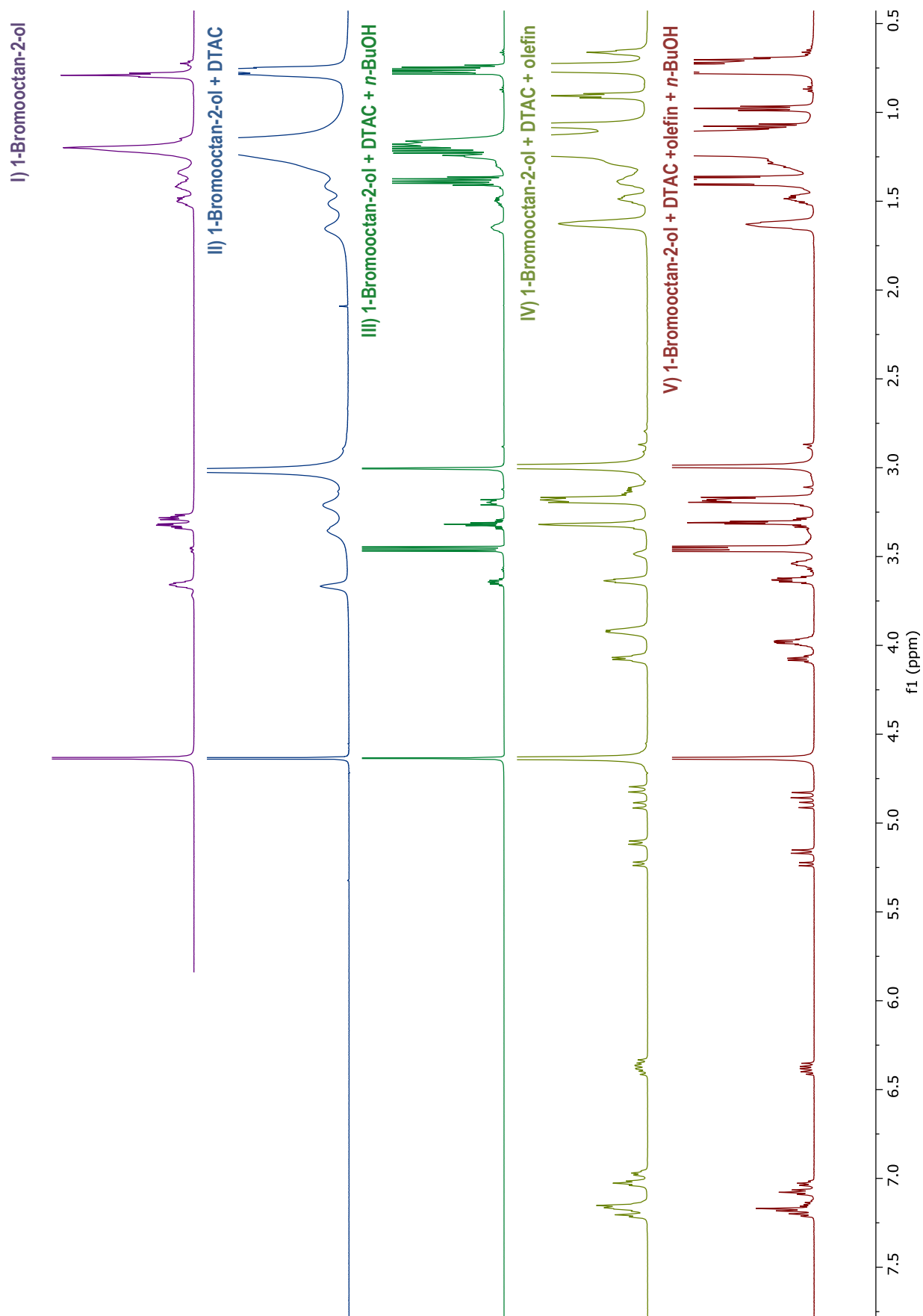


Figure S7. 1-Bromooctane in micellar systems.



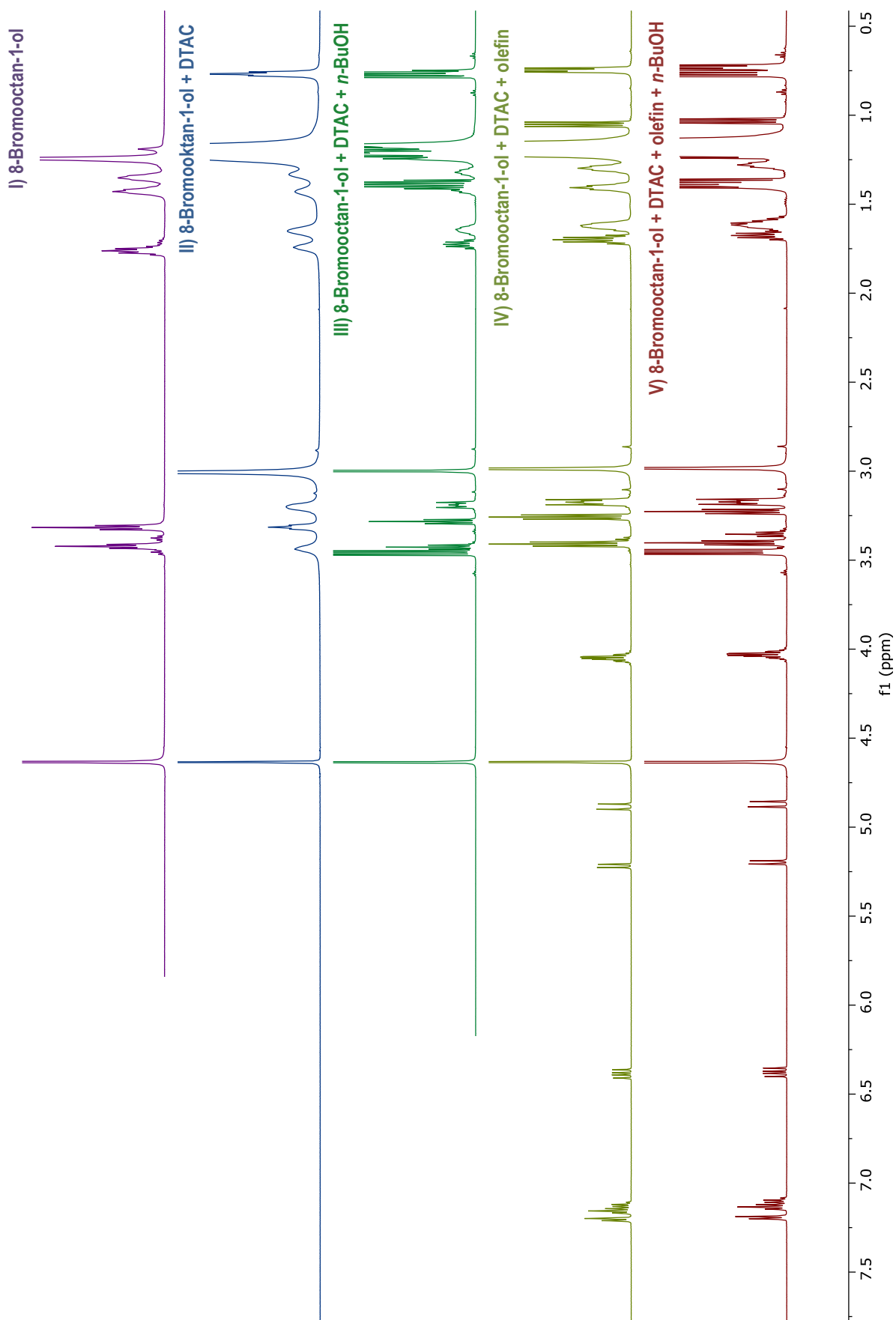
**Sample:** DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in  $\text{D}_2\text{O}$  (1 mL); II) 1-bromooctane (60  $\mu\text{mol}$ ) in DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in  $\text{D}_2\text{O}$  (1 mL); III) 1-bromooctane (60  $\mu\text{mol}$ ) in DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in  $\text{D}_2\text{O}$  with Zn (60  $\mu\text{mol}$ ).

Figure S8. 1-Bromooctan-2-ol in micellar systems.



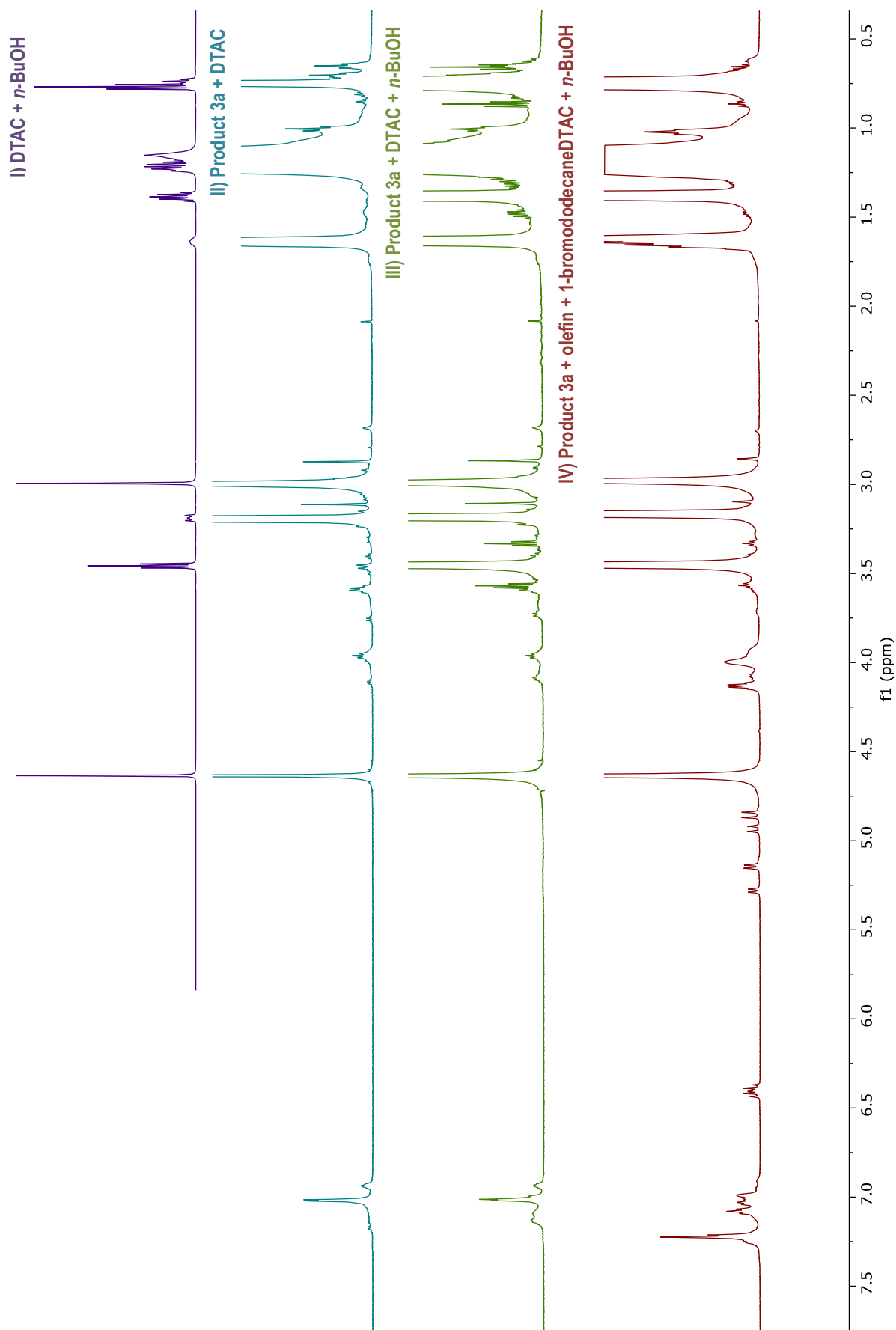
**Sample:** 1-bromooctan-2-ol (60  $\mu\text{mol}$ ) in I) D<sub>2</sub>O (1 mL); II) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL); III) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu\text{mol}$ ); IV) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL) with olefin (20  $\mu\text{mol}$ ); V) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu\text{mol}$ ) and olefin (20  $\mu\text{mol}$ ).

Figure S9. 8-Bromooctan-1-ol in micellar systems.



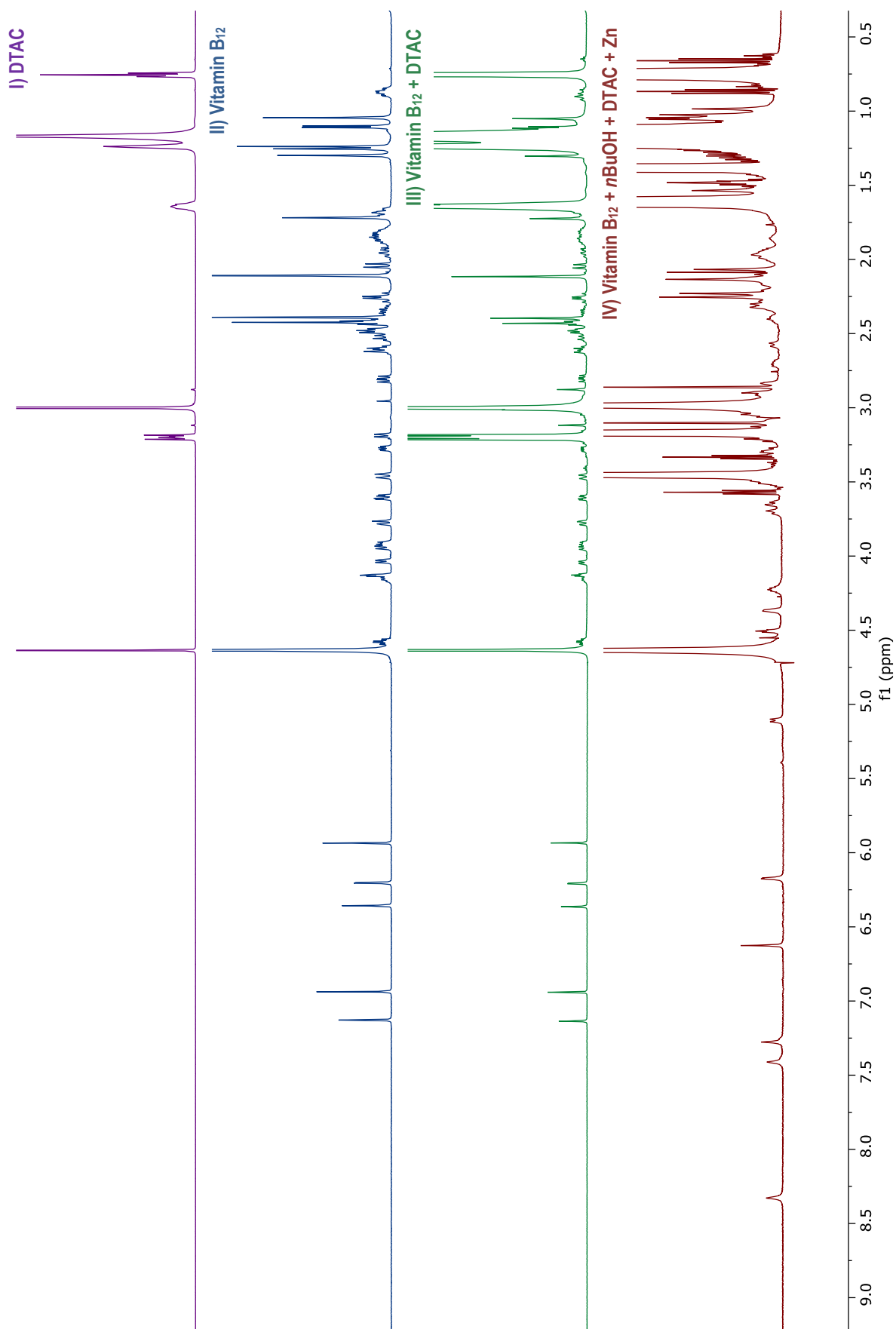
**Sample:** 8-bromooctan-1-ol (60  $\mu\text{mol}$ ) in I) D<sub>2</sub>O (1 mL); II) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL); III) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu\text{mol}$ ); IV) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL) with olefin (20  $\mu\text{mol}$ ); V) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu\text{mol}$ ) and olefin (20  $\mu\text{mol}$ ).

Figure S10. Product 3a in micellar systems.



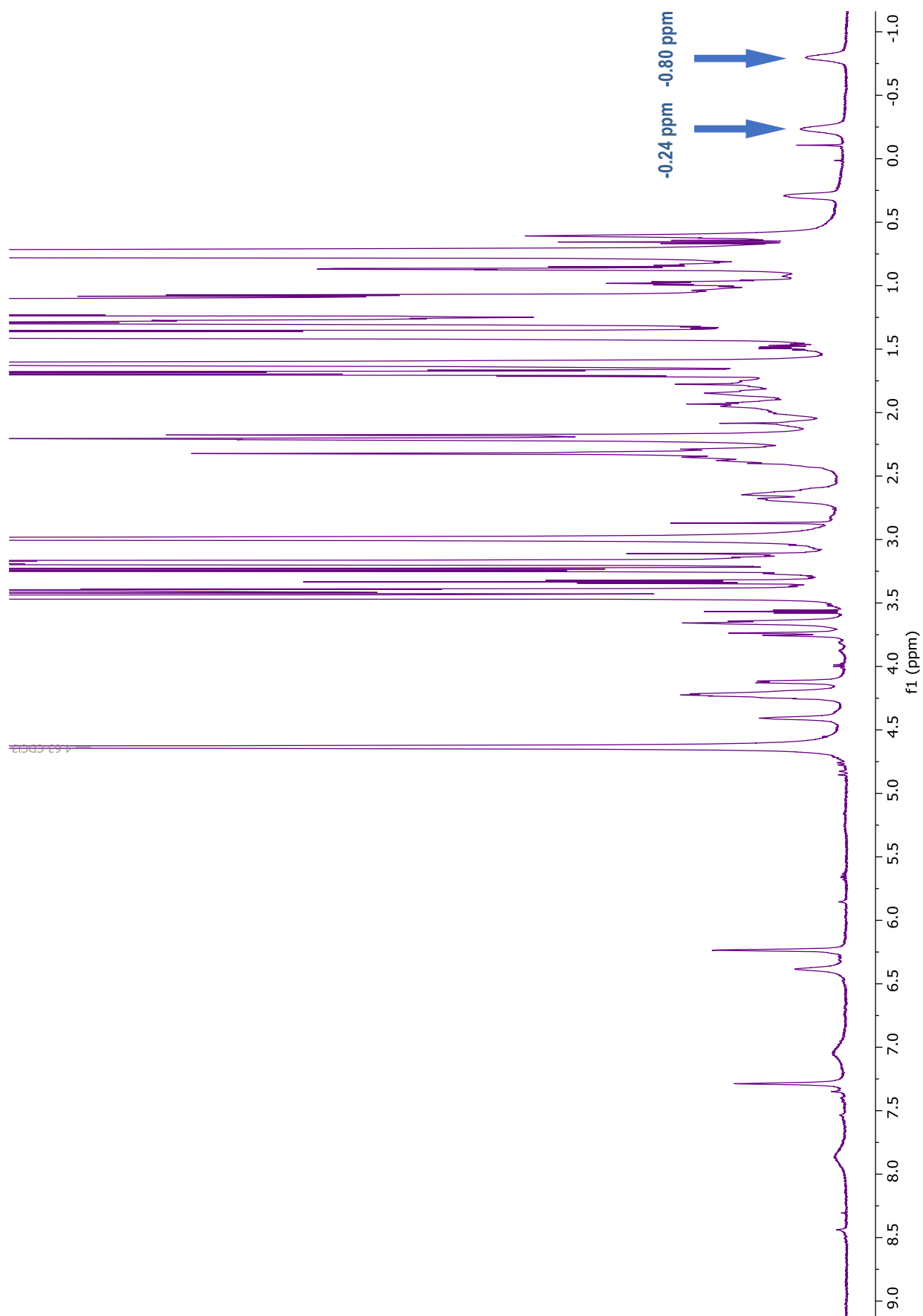
**Sample:** I) DTAC (70  $\mu$ mol) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu$ mol); Product 3a (10  $\mu$ mol) in II) DTAC (70  $\mu$ mol) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL); III) DTAC (70  $\mu$ mol) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu$ mol); IV) DTAC (70  $\mu$ mol) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu$ mol), olefin (10  $\mu$ mol) and 1-bromododecane (30  $\mu$ mol).

Figure S11. Vitamin B<sub>12</sub> in micellar systems.



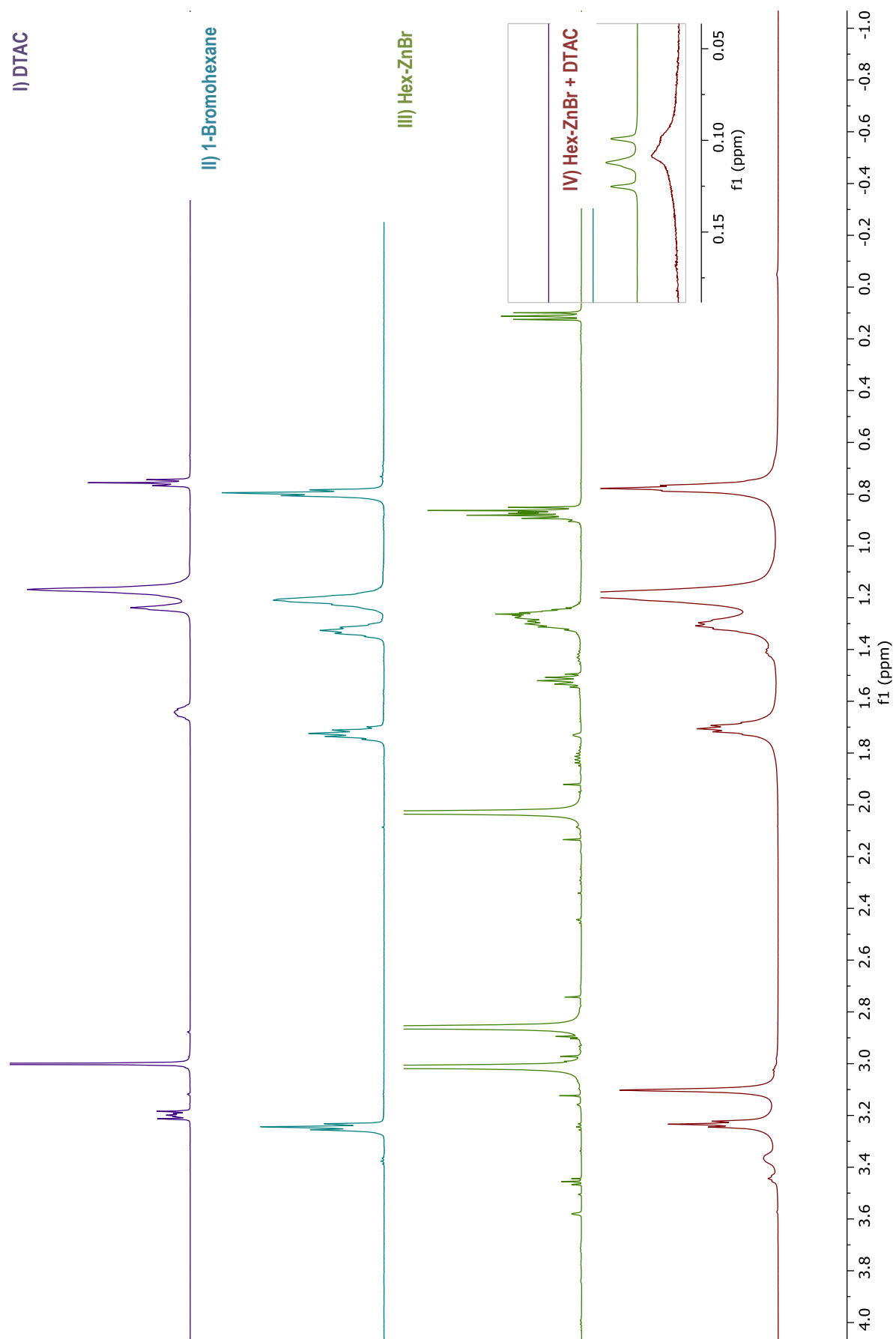
**Sample:** I) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL); II) vitamin B<sub>12</sub> (0.6  $\mu\text{mol}$ ) in D<sub>2</sub>O (1 mL); III) vitamin B<sub>12</sub> (0.6  $\mu\text{mol}$ ) in DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL); IV) vitamin B<sub>12</sub> (2.4  $\mu\text{mol}$ ) in DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu\text{mol}$ ) and Zn (240  $\mu\text{mol}$ ).

Figure S12. Alkyl cobalamin.



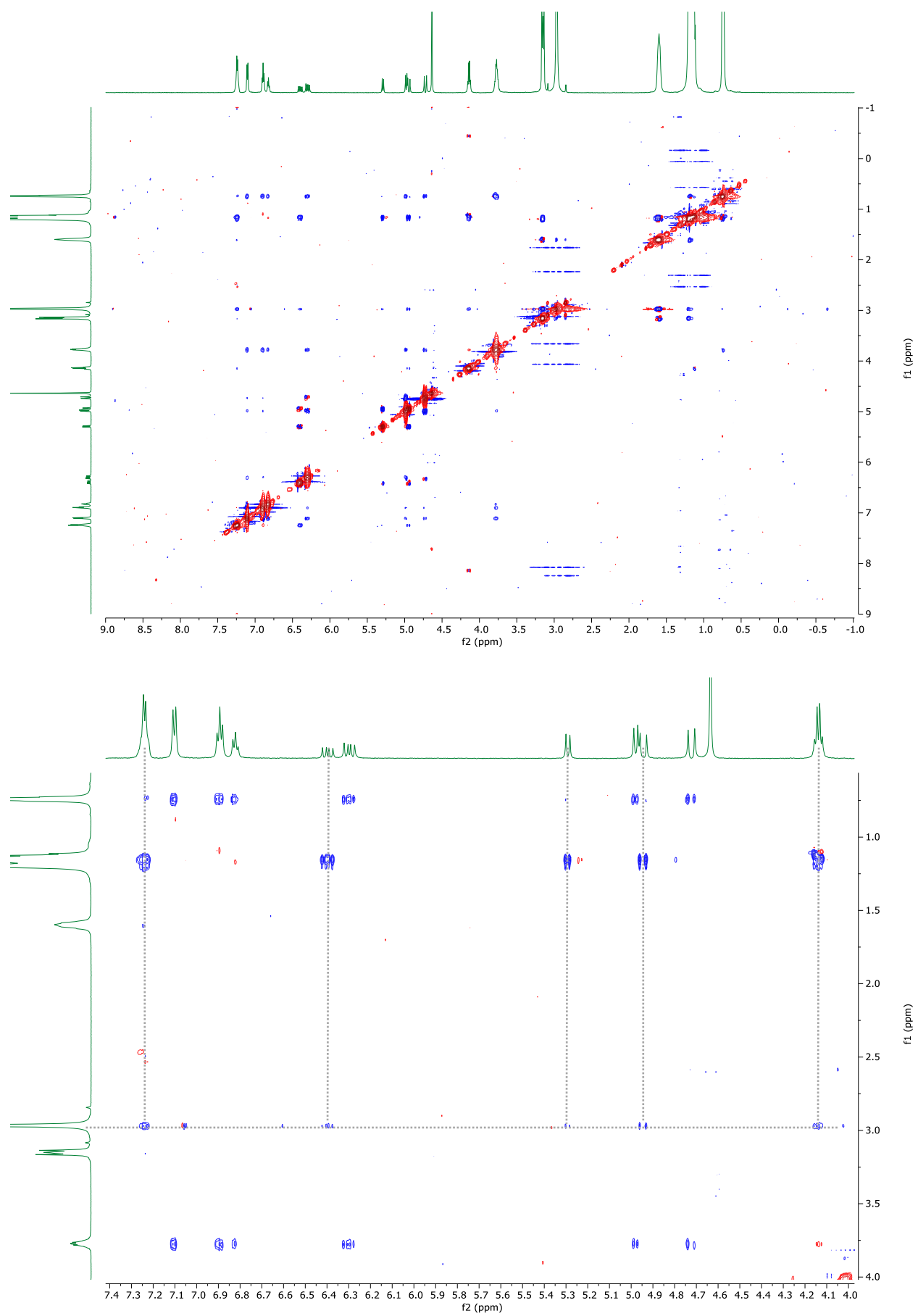
**Sample:** vitamin B<sub>12</sub> (10  $\mu\text{mol}$ ) in DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL) with *n*-BuOH (250  $\mu\text{mol}$ ), 1-bromooctan-2-ol (60  $\mu\text{mol}$ ) and Zn (308  $\mu\text{mol}$ ).

Figure S13. Organozinc compound.



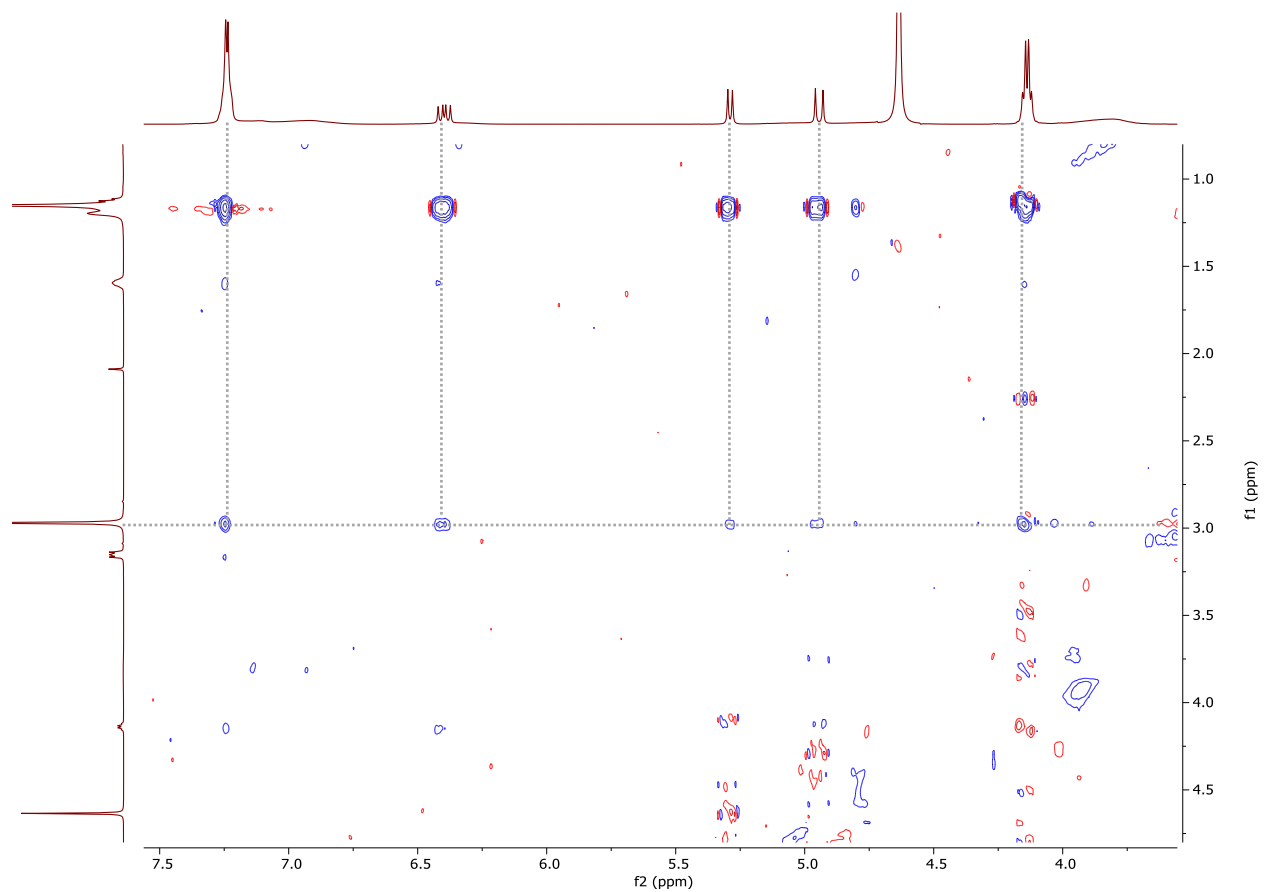
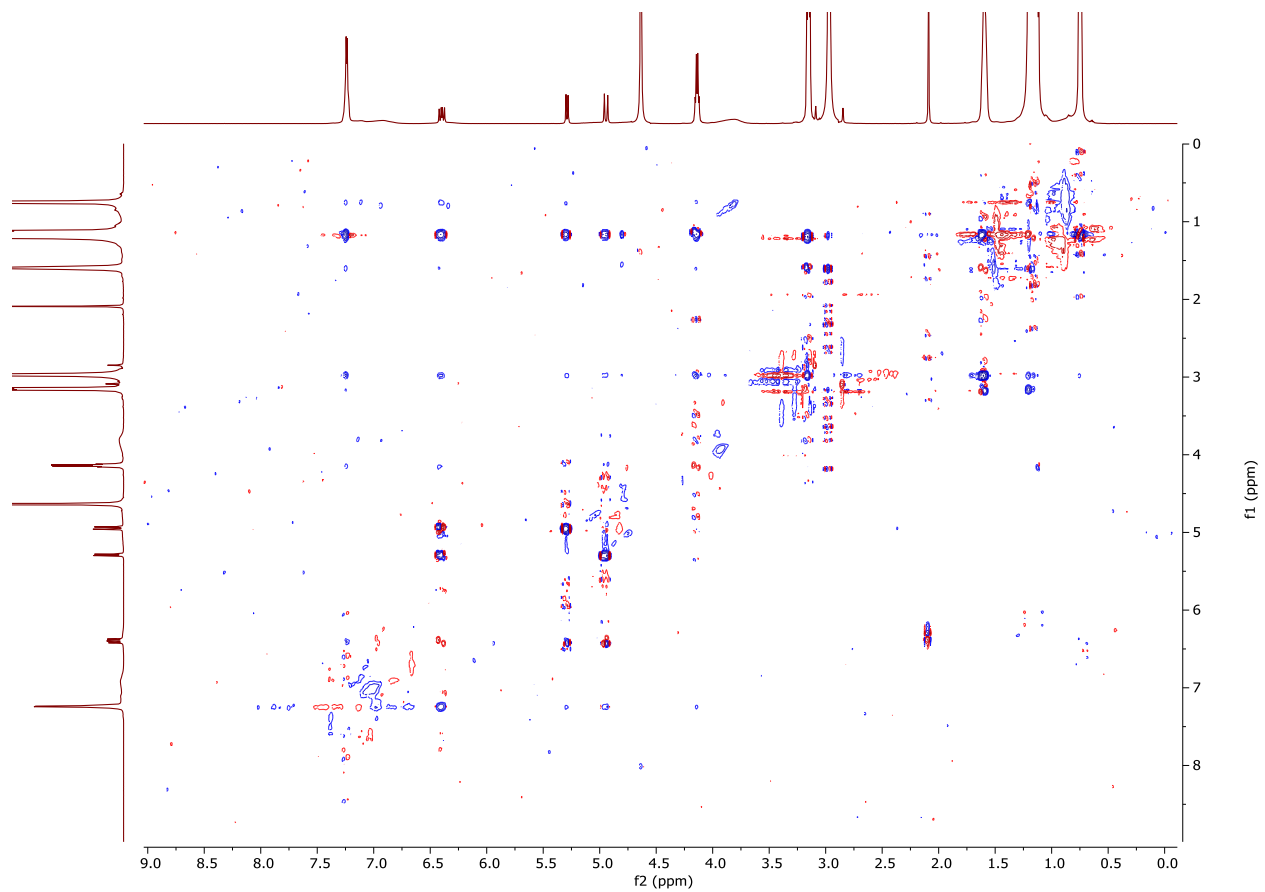
**Sample:** I) DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL); II) 1-bromohexane (60  $\mu\text{mol}$ ) in D<sub>2</sub>O (1 mL); III) Hex-ZnBr in THF<sub>d8</sub>; IV) Hex-ZnBr in DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL).

**Figure S14. ROESY NMR spectra of olefin 1 in micellar systems.**



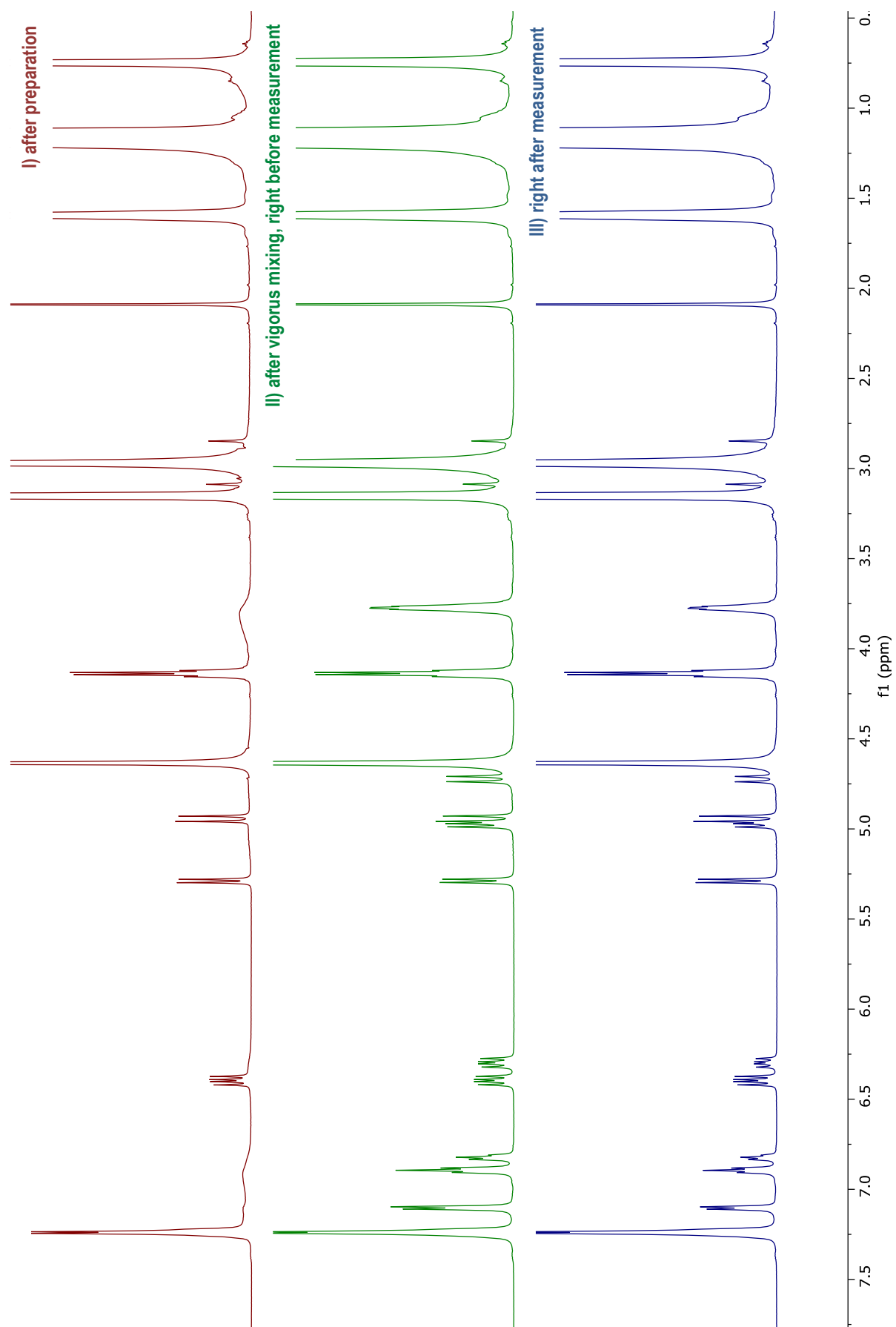
**Sample:** olefin 1 (20  $\mu\text{mol}$ ) in DTAC (54  $\mu\text{mol}$ ) solution in  $\text{D}_2\text{O}$  (1 mL).





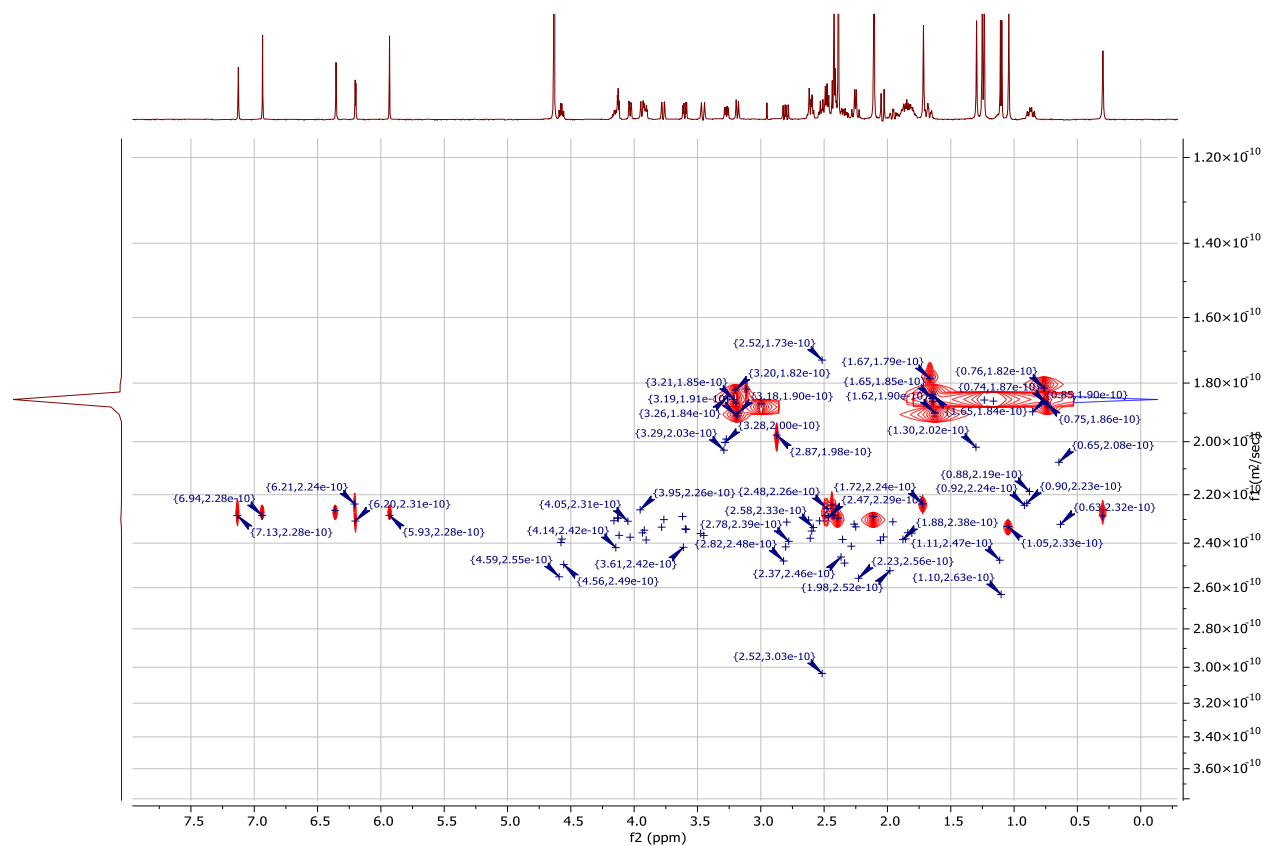
Sample: olefin 1 (20  $\mu\text{mol}$ ) in DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in  $\text{D}_2\text{O}$  (1 mL).

Figure S15. Olefin 1 in micellar system over time.

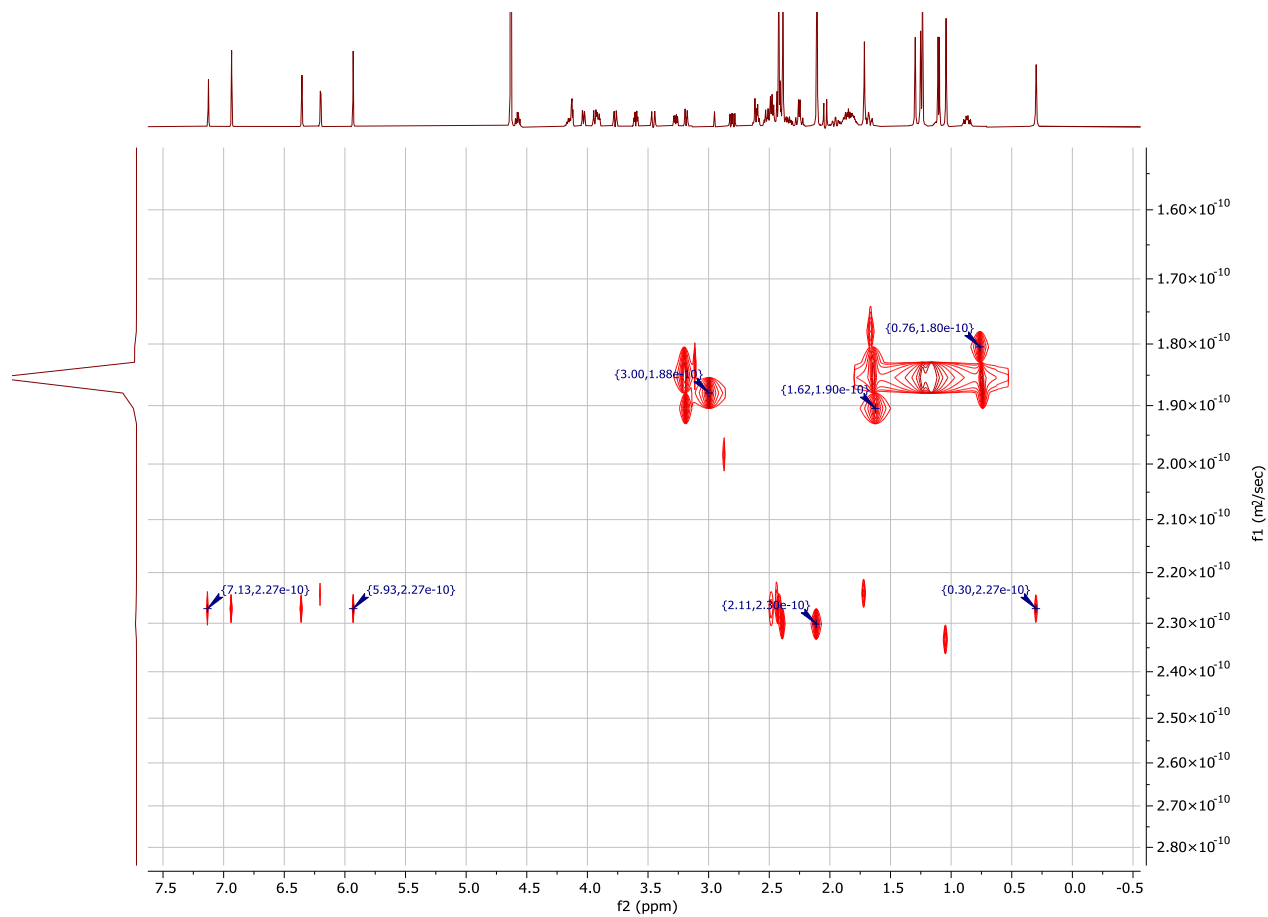


**Sample:** olefin 1 (20  $\mu\text{mol}$ ) in DTAC (70  $\mu\text{mol}$ ) solution in  $\text{D}_2\text{O}$  (1 mL).

Figure S16. 2D DOSY NMR spectra of vitamin B<sub>12</sub> in micellar systems.



Sample: vitamin B<sub>12</sub> (0.6 μmol) in DTAC (70 μmol) solution in D<sub>2</sub>O (1 mL).



## 7.7. Computational Methods and Additional Results

The density functional theory (DFT) calculations were performed using Turbomole 7.3.<sup>8</sup> We used the BP functional<sup>9</sup> and the TZVP basis set<sup>10</sup> along with the COSMO implicit solvent model<sup>11</sup> using an infinite dielectric constant, in order to allow for COSMO-RS<sup>12</sup> calculations. The ensuing COSMO-RS calculations were performed using COSMOtherm 21 and the BP\_TZVP\_C30\_1601 parameterisation. The DTAC surfactant was modelled as a contact ion pair, to make it a neutral molecule, which is a requirement for the interfacial tension calculations.

We predicted the critical micellar concentration (CMC) using our recent method<sup>13</sup> with dodecane as the equivalent tail model for the surfactant. The method is based on our COSMO-RS based method for predicting liquid-liquid interfacial tension (IFT)<sup>14</sup> and allows to calculate the interfacial mole fraction of all components at the liquid-liquid interface, which in our case is the micelle-water interface. The first part of any liquid-liquid IFT calculation is a liquid extraction calculation, an equilibrium calculation between the two bulk phases, which were

1. Surfactant + water
2. Dodecane (modelling surfactant tail), alkyl bromide and olefin

In short, for the system including all components in the calculation (including the bromide and olefine reactants), the CMC was found by changing the surfactant concentration in the calculations until the computed IFT was equal to 0. Thermodynamically, this is the concentration at which the free Energy cost for creating the micelle-water interface vanishes, and micelles can start to form spontaneously. For more details on the procedure, see<sup>13</sup>.

**Table S1.** COSMO-RS predicted equilibrium mole fractions in the surface phase in the IFT calculations (the micellar interface region). The length of the aliphatic chain in the bromide is denoted by x.

entry	x	water	DTAC	bromide 2	olefin 1
1	2	0.73	0.12	0.140	0.009
2	4	0.75	0.14	0.098	0.012
3	6	0.77	0.15	0.071	0.014
4	8	0.78	0.15	0.048	0.017
5	10	0.79	0.16	0.033	0.019
6	12	0.80	0.16	0.022	0.022
7	15	0.80	0.16	0.012	0.025
8	18	0.80	0.16	0.007	0.029
9	22	0.80	0.16	0.004	0.034

<sup>8</sup> R. Ahlrichs; M. Bar; M. Haser; H. Horn and C. Kolmel; *Chem. Phys. Lett.*, **1989**, *162*, 165–169.

<sup>9a</sup> A. D. Becke; *Phys. Rev. A*, **1988**, *38*, 3098. <sup>9b</sup> J. P. Perdew; *Phys. Rev. B*, **1986**, *33*, 8822–8824.

<sup>10</sup> F. Weigend and R. Ahlrichs; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, *7*, 3297–3305.

<sup>11</sup> A. Klamt and G. Schüürmann; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1993**, *2*, 799–805.

<sup>12</sup> A. Klamt, F. Eckert and W. Arlt, in *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, **2010**, *vol. 1*, 101–122.

<sup>13</sup> M. Turchi, A. P. Karcz and M. P. Andersson, *J. Colloid Interface Sci.*, **2022**, *606*, 618–627.

<sup>14</sup> M. P. Andersson, M. Bennetzen, A. Klamt and S. L. S. Stipp, *J. Chem. Theory Comput.*, **2014**, *10*, 3401–3408.

### 7.8. Dynamic-light-scattering (DLS) measurements

The samples for DLS were prepared by dissolving the appropriate amount of DTAC in 3 mL of H<sub>2</sub>O and after 2 h in 40 °C aliquots were taken.

Measurements of dynamic-light-scattering (DLS) were conducted using Malvern Zetasizer Nano – ZS at 40°C, which corresponds to the conditions.

**Table S2.** DLS measurements of micelle size.<sup>a</sup>

No	C <sub>DTAC</sub> [mM]	additives	d [nm]
1	70	-	1.27
2	54	-	1.12
3	38	-	0.72
4	22	-	-
5	70	1-bromooctan-2-ol, <i>n</i> -BuOH	0.91
6	70	8-bromooctan-1-ol, <i>n</i> -BuOH	0.73

<sup>a</sup>**Measurements conditions:** bromide (15 μL), DTAC, *n*-BuOH (68 μL), H<sub>2</sub>O (3 mL), 40 °C.

*Analysis of the data confirmed the presence of small micelles under the conditions developed and their increase in size with increasing surfactant concentration.*

## 8. NMR spectra

*Widma NMR związków dostępne są w pełnej wersji pliku Supporting Information.*

## 9. OŚWIADCZENIA AUTORÓW PUBLIKACJI







Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk

mgr Aleksandra Wincenciuk

doktorant, Zespół XV

+48 787 927 321

aleksandra.wincenciuk@icho.edu.pl

Instytut Chemii Organicznej PAN

ul. Kasprzaka 44/52

01-224 Warszawa, Polska

Warszawa, 24.06.2024 r.

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

- > M. Cybularczyk-Cecotka, A. Wincenciuk, M. Giedyk; *Supramolecular Nanotechnology: Advanced Design of Self-Assembled Functional Materials*; Wiley-VCH, Weinheim, **2023**. (rozdział w monografii naukowej)  
*Chapter 18: Aqueous Micellar Solutions in Photocatalysis*

dokonaniu przeglądu literaturowego i przygotowaniu części rozdziału dotyczącej wczesnych osiągnięć: modelowych systemów redoks i remediacji zanieczyszczeń, generowania i zastosowania uwodnionych elektronów oraz C-alkilowania (Podrozdziały 18.1-18.4).

- > A. Wincenciuk, P. Cmoch, M. Giedyk, M. Andersson, D. Gryko, *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, artykuł zaakceptowany.  
*Aqueous Micellar Environment Impacts the Co-Catalyzed Photo-transformation: A Case Study*

dyskusji koncepcji badań, planowaniu i przeprowadzeniu wszystkich eksperymentów wstępnych i optymalizacyjnych, zbadaniu całego zakresu stosowalności i ograniczeń metody, przeprowadzeniu wszystkich badań mechanistycznych (w tym przygotowaniu próbek do badań NMR w roztworach micelarnych), interpretacji otrzymanych wyników i przygotowaniu manuskryptu.

- > S. Smoleń, A. Wincenciuk, O. Drapała, D. Gryko, *Synthesis* **2021**; 53(09): 1645-1653.  
*Vitamin B<sub>12</sub>-Catalyzed Dicarbofunctionalization of Bromoalkenes Under Visible Light Irradiation*

współpracowaniu koncepcji badań, pełnej optymalizacji warunków reakcji cyklizacji związku **4** do **5a** i **5b** oraz współuczestnictwo w optymalizacji warunków reakcji difunkcjonalizacji halogenków olefinowych z akrylanami, zbadaniu zakresu stosowalności i ograniczeń metody w odniesieniu do ubogich w elektrony olefin (synteza związków: **8**, **9a-l**), przeprowadzeniu badań z wykorzystaniem spektrometrii mas, interpretacji otrzymanych wyników i przygotowaniu manuskryptu.

Dorota  
Gryko

Digitally signed by  
Dorota Gryko  
Date: 2024.06.24

Potwierdzam zgodność z prawdą: .....04:40:11+02'00'.....

(podpis Promotora)

DocuSigned by:

Aleksandra Wincenciuk

F82CB13063034A4.....



Instytut Chemii Organicznej PAN

ul. Kasprzaka 44/52

01-224 Warszawa, Polska

Warszawa, 24.06.2024 r.

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

- > A. Wincenciuk, P. Cmoch, M. Giedyk, M. Andersson, D. Gryko, *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, artykuł zaakceptowany.

*Aqueous Micellar Environment Impacts the Co-Catalyzed Photo-transformation: A Case Study*

współpracowaniu koncepcji badań, interpretacji wyników i przygotowaniu manuskryptu.

- > S. Smoleń, A. Wincenciuk, O. Drapała, D. Gryko, *Synthesis* **2021**; 53(09): 1645-1653.

*Vitamin B<sub>12</sub>-Catalyzed Dicarbofunctionalization of Bromoalkenes Under Visible Light Irradiation*

współpracowaniu koncepcji badań, interpretacji wyników i przygotowaniu manuskryptu.

Dorota  
Gryko

Digitally signed by

Dorota Gryko

Date: 2024.06.24

04:40:50.102100

Dr Maciej Giedyk

Warszawa, 21.06.2024 r.

### Oświadczenie

Oświadczam, że mój wkład w powstawanie poniższych publikacji:

- › M. Cybularczyk-Cecotka, A. Wincenciuk, M. Giedyk; *Supramolecular Nanotechnology: Advanced Design of Self-Assembled Functional Materials*; Wiley-VCH, Weinheim, **2023**. (rozdział w monografii naukowej)

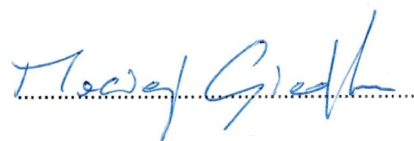
*Chapter 18: Aqueous Micellar Solutions in Photocatalysis*

polegał na opracowaniu koncepcji rozdziału, dokonaniu przeglądu literaturowego i uczestnictwie w jego pisaniu.

- › A. Wincenciuk, P. Cmoch, M. Giedyk, M. Andersson, D. Gryko, *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, artykuł zaakceptowany

*Aqueous Micellar Environment Impacts the Co-Catalyzed Photo-transformation: A Case Study*

polegał na współpracowaniu pierwotnej koncepcji badań, analizie wyników syntetycznych i uczestnictwie w przygotowaniu początkowej wersji manuskryptu.



Dr Martyna Cybularczyk-Cecotka

Warszawa, 24.06.2024 r.

### Oświadczenie

Oświadczam, że mój wkład w powstawanie poniższej publikacji:

- › M. Cybularczyk-Cecotka, A. Wincenciuk, M. Giedyk; *Supramolecular Nanotechnology: Advanced Design of Self-Assembled Functional Materials*; Wiley-VCH, Weinheim, **2023**. (rozdział w monografii naukowej)

*Chapter 18: Aqueous Micellar Solutions in Photocatalysis*

dokonaniu przeglądu literaturowego i przygotowaniu części rozdziału dotyczącej reakcji arylowania, sulfonylowania, utleniania oraz *N*-dealkilowania (Podrozdziały 18.5-18.9).

  
.....



## Cover letter

---

Date : June 23, 2024  
To : Whomever it concerns  
From : Dr. Martin P. Andersson  
Research Scientist I (Program Leader – Modelling), Center for Integrative  
Petroleum Research  
Subject : Co-author statement

---

I declare that my contribution to the following publication:

A. Wincenciuk, P. Cmoch, M. Giedyk, M. Andersson, D. Gryko, *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, (accepted)  
*Aqueous Micellar Environment Impacts the Co-Catalyzed Photo-transformation: A Case Study*

included theoretical predictions of micellar catalysis kinetics, theoretical COSMO-RS studies, calculation of mole fractions of the olefin and the alkyl bromide in the micellar interface region, analyses and interpretation of results and preparation of part of theoretical studies in the manuscript.

**Best regards,**

---

Dr. Martin Andersson



Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk

dr Piotr Cmoch  
Adiunkt, Pracownia Magnetycznego  
Rezonansu Jądrowego  
+48 22 343 25 52  
piotr.cmoch@icho.edu.pl

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

Warszawa, 24.06.2024 r.

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

- › A. Wincenciuk, P. Cmoch, M. Giedyk, M. Andersson, D. Gryko, *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, artykuł zaakceptowany.  
*Aqueous Micellar Environment Impacts the Co-Catalyzed Photo-transformation: A Case Study*

polegał na przeprowadzeniu pomiarów NMR w roztworach micelarnych, wyznaczeniu mas i promieni hydrodynamicznych składników próbek oraz współpracy przy analizie i interpretacji otrzymanych wyników.

*Piotr Cmoch*

---

## Oświadczenie współautora publikacji

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższej publikacji:

Sabina Smoleń<sup>‡</sup>, Aleksandra Wincenciuk<sup>‡</sup>, Olga Drapała, Dorota Gryko, *Synthesis* **2021**; 53(09): 1645-1653; *Vitamin B12-Catalyzed Dicarbofunctionalization of Bromoalkenes Under Visible Light Irradiation*

polegał na współpracowaniu koncepcji badań, współuczestnictwie w optymalizacji warunków reakcji difunkcjonalizacji halogenków olefinowych z akrylanami, syntezie substratów **S1-9**, zbadaniu zakresu stosowalności i ograniczeń metody w odniesieniu do bromoalkenów (synteza związków: **11a-i**), interpretacji otrzymanych wyników i przygotowaniu manuskryptu.

Warszawa, 27.05.2024 r.

Sabina Piśarek



Warszawa, 27.05.2024

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższej publikacji:

S. Smoleń, A. Wincenciuk, O. Drapała, D. Gryko, Synthesis 2021; 53(09): 1645-1653.  
Vitamin B12-Catalyzed Dicarbofunctionalization of Bromoalkenes Under Visible Light Irradiation

polegał na udziale w optymalizacji warunków reakcji cyklizacji rodnikowej bromoolefin oraz w badaniach zakresu stosowalności i ograniczeń metody (synteza związków 7a-d).

.....  
*Olga Drapała*  
.....  
podpis



