



**Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk**

**Witamina B₁₂ 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*

Promotor: prof. dr hab. Dorota Gryko

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, Łukaszowi, 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
5.1. Założenia i cel pracy	19
5.2. Wstęp literaturowy.....	21
5.2.1. Witamina B ₁₂ – budowa oraz właściwości katalityczne.....	21
5.2.2. Witamina B ₁₂ – 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 ₁₂ w środowisku micelarnym.....	43
5.2.4. Podsumowanie	46
5.3. Badania własne	47
5.3.1. Witamina B ₁₂ jako katalizator reakcji podwójnej funkcjonalizacji olefin	48
5.3.2. Katalizowana witaminą B ₁₂ reakcja 1,2-migracji grupy fenylovej w środowisku micelarnym	51
5.3.3. Podsumowanie	59
5.4. Bibliografia	60
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[‡], **A. Wincenciuk[‡]**, O. Drapała, D. Gryko, *Synthesis* **2021**, 53, 1645-1653.
Vitamin B₁₂-Catalyzed Dicarbofunctionalization of Bromoalkenes Under Visible Light Irradiation



Gryko, Dorota <dorota.gryko@icho.edu.pl>

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

Journal of the American Chemical Society <onbehalf@manuscriptcentral.com>

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) 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) 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

Associate Editor
Journal of the American Chemical Society
Email: 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 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-B₁₂-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) *12th International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines*; Madryt, Hiszpania, 2022.

Prezentacja posterowa: *Vitamin B₁₂-catalyzed difunctionalizations of olefins*

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

Prezentacja posterowa: *Vitamin B₁₂-catalyzed difunctionalizations of olefins*

4. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AdoCbl	adenozylkobalamina
ATRA	rodnikowa addycja z przeniesieniem atomu
BCB	bicyklobutan
bpy	2,2'-bipirydyna
Cbi	kobinamid
CMC	krytyczne stężenie micelizacji
(CN)Cbl	cyjanokobalamina
DAC	donorowo-akceptorowe cyklopropany
DDE	di(chlorofenylo)dichloroeten
DDMU	di(chlorofenylo)chloroeten
DDT	di(chlorofenylo)trichloroetan
DFT	dyskretna transformata Fouriera
DMF	dimetyloformamid
DMSO	dimetylosulfotlenek
DTAC	chlorek dodecylotrimetyloamonowy
dtbbpy	4,4'-bis(t-butyl)-2,2'-bipirydyna
EWG	grupa elektronoakceptorowa
HME	ester heptametylowy kwasu kobyrynowego
(H₂O)Cbl	akwakobalamina
HOMO	najwyżej obsadzony orbital molekularny
LUMO	najniżej obsadzony orbital molekularny
MeCbl	metylokobalamina
phen	fenantrolina
RB	róż bengalski
SDS	dodecylosiarczan sodu
TEMPO	2,2,6,6-tetrametylopiperydyno-1-oksyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametylenodiamina
Ts	grupa 4-toluenosulfonowa
UV	promieniowanie ultrafioletowe

5. PRZEWODNIK PO ROZPRAWIE DOKTORSKIEJ

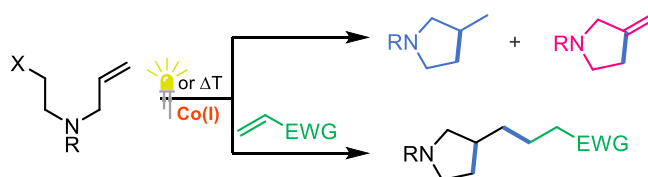
5.1. Założenia i cel pracy

Witamina B₁₂, która bierze udział w wielu procesach enzymatycznych, jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych.^[1] 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 B₁₂ 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.

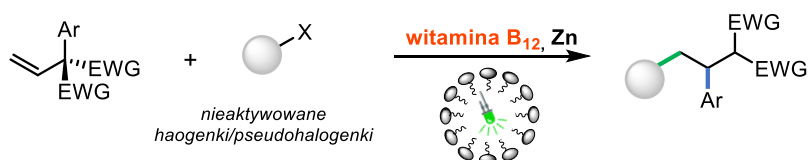
Celem mojej pracy było opracowanie fotokatalitycznych reakcji funkcjonalizacji olefin z wykorzystaniem witaminy B₁₂ jako katalizatora, które mogą stanowić przyjazną dla środowiska alternatywę do klasycznych metod syntezy. Biorąc pod uwagę zalety płynące z zastosowania naturalnego katalizatora witaminowego oraz światła jako źródła energii, w ramach mojej pracy doktorskiej postanowiłam sprawdzić czy:

- 1) **możliwe jest wykorzystanie niemodyfikowanej witaminy B₁₂ 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 B₁₂ podwójna funkcjonalizacja olefin.

2) wykorzystanie wodnego środowiska reakcji – roztworów micelarnych, pomimo hydrofilowości kobalaminy może mieć wpływ na katalizowaną witaminą B₁₂ 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 B₁₂ tendemowa addycja rodnikowa/1,2-migracja grupy fenyłowej.

5.2. Wstęp literaturowy

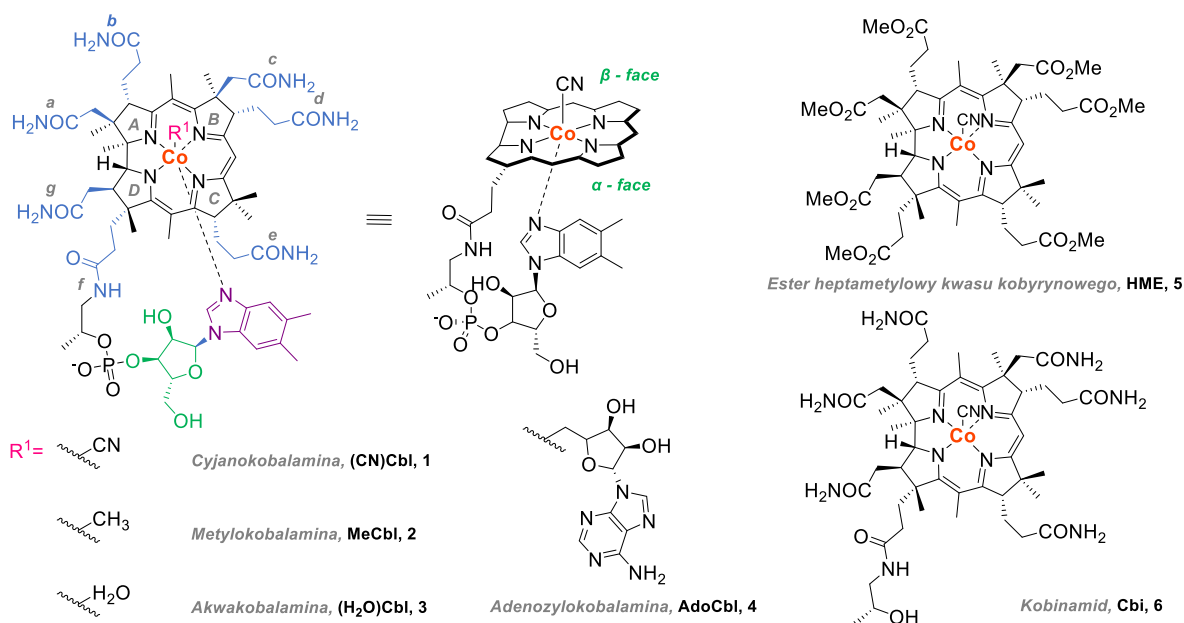
Natura i zachodzące w niej procesy, od wieków stanowią, inspirację dla rozwoju całej ludzkości. Nic więc dziwnego, że naukowcy intensywnie pracują nad odkrywaniem coraz to nowszych metod ich wykorzystania. Podejście to pozwala, na przynajmniej częściowe, ograniczenie użycia oraz powstawania szkodliwych 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 B₁₂ 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 B₁₂ – budowa oraz właściwości katalityczne

Kobalamina (1) jest naturalnym związkiem organicznym, mającym istotny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie organizmów żywych.^[2] 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.^[1] W naturze tylko niektóre mikroorganizmy posiadają kompletne układy enzymów zdolnych do katalizy wieloetapowych reakcji pozwalających na otrzymanie biologicznie czynnej formy tej witaminy.^[3]

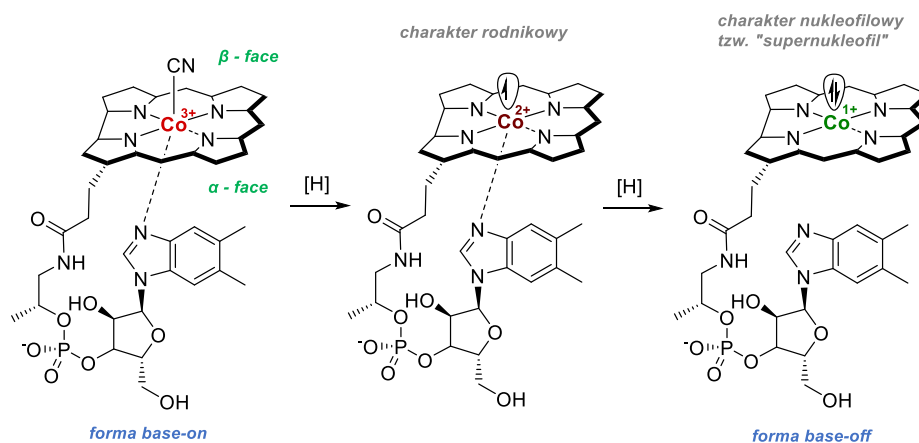
Krystaliczna witamina B₁₂, po raz pierwszy, została wyizolowana przez Folkersa i Smitha, stosunkowo niedawno, a mianowicie w 1948 r.^[4] Wyznaczenie jej budowy chemicznej zajęło naukowcom kolejne lata, a struktura krystalograficzna ostatecznie została opublikowana w 1954 r. przez angielską biochemiczkę Crowfoot Hodgkin, co w późniejszych latach zostało uhonorowane Nagrodą Nobla w dziedzinie chemii.^[5]



Rysunek 1. Struktura witaminy B₁₂ 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).^[6] W zależności od formy witaminy B₁₂, anion cyjankowy może być zastąpiony różnymi podstawnikami, i tak dla metylokobalaminy (**2**) jest to grupa CH₃, akwakobalaminy (**3**) – H₂O oraz adenozyzna dla adenozylokobalaminy (**4**). Z uwagi na rozpuszczalność hydrofilowej witaminy B₁₂, 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.

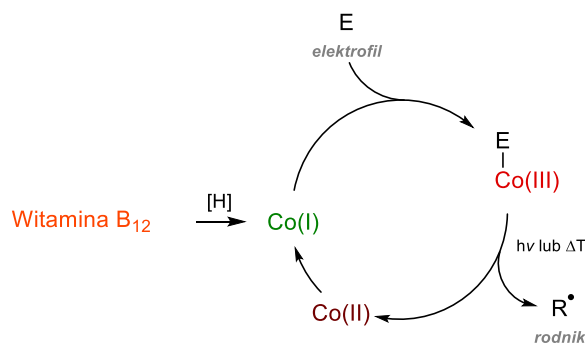
Witamina B₁₂ jest jedną z najbardziej strukturalnie złożonych witamin występujących w przyrodzie.^[7] Dlatego też, w literaturze możemy znaleźć tylko jeden przykład jej syntezy totalnej, w 1972 roku po 12 latach pracy, dokonały tego grupy Woodwarda i Eschenmosera.^[8,9]



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).^[10-12] Według danych literaturowych, właściwości formy Co(I) wynikają z destabilizacji orbitalu $3d_{z^2}$, korzystnej orientacji w stosunku do elektrofila,^[13] oraz udziału struktury o charakterze dirodnikowym w funkcji falowej stanu podstawowego.^[14] 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/NH₄Cl, Zn/AcOH, a także mangan (Mn), borowodorek sodu (NaBH₄) czy też chlorek chromu(II).^[12,15,16] Możliwe jest również przeprowadzenie redukcji na drodze elektrochemicznej^[17] oraz fotochemicznej z wykorzystaniem fotokatalizatorów takich jak np. TiO₂ czy też Ir(dtbbpy)(ppy)₂PF₆.^[18,19]

Większość reakcji chemicznych katalizowanych witaminą B₁₂ 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 B₁₂.

Reakcja ta przebiega najczęściej według mechanizmu S_N2 , a do szeroko stosowanych elektrofilów należą: bromki winylowe,^[20] halogenki alkilowe^[21] i alkinyłowe,^[22] akceptory Michaela,^[20] pochodne kwasowe^[23] czy też naprężone związki cykliczne.^[24] Dalej, relatywnie słabe wiązanie Co–C (energia dysocjacji $\sim 126 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$, dla koenzymu witaminy B₁₂),^[25] 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 B₁₂ – katalizator reakcji chemicznych

W literaturze dostępnych jest wiele prac przeglądowych oraz oryginalnych poświęconych tematyce katalizy z wykorzystaniem kobalaminy.^[10,12,26–28] 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.

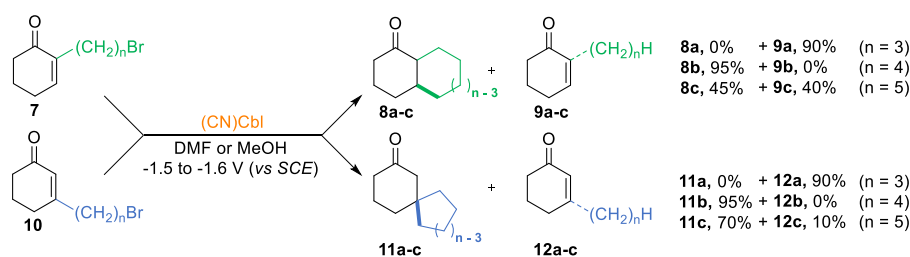
Reakcje addycji do wiązań nienasyconych

Do najbardziej znanych akceptorów rodników niewątpliwie należą związki nienasycone.^[29] W chemii witaminy B₁₂ najczęściej rolę tę pełnią olefiny, ale znane są również liczne przykłady wykorzystania w tym celu alkinów oraz związków aromatycznych.

Alkilowanie olefin

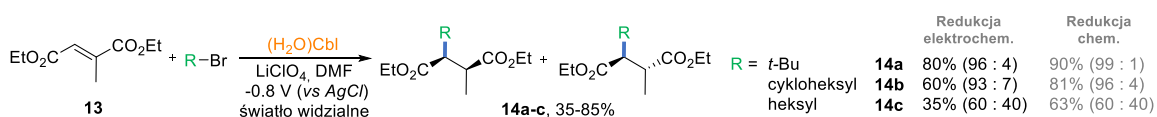
W przypadkach, w których jako prekursor rodnika wykorzystywany jest halogenek bądź pseudohalogenek alkilowy mamy do czynienia z reakcjami alkilowania wiązań wielokrotnych. Różnice w reaktywnościach i selektywnościach tych reakcji można zobrazować wykorzystując teorię orbitali.^[30] W przypadku rodników 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 B₁₂ mogą być wykorzystane jako skuteczne katalizatory reduktywnej, wewnątrzcząsteczkowej addycji alkilohalogenków do aktywowanych olefin.^[31,32] 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 B₁₂ reakcja reduktywnej, sprzężonej addycji alkilohalogenków do olefin.

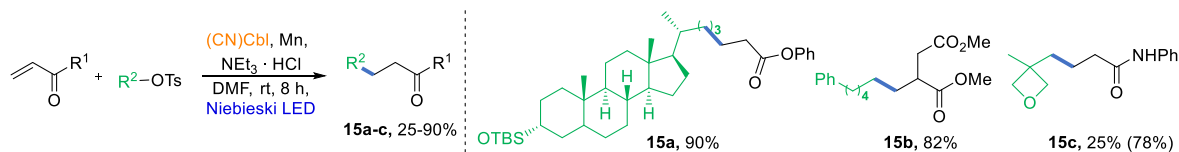
Kolejnym przykładem reakcji addycji rodnikowej, której nazwa pochodzi od jej odkrywcy jest tzw. reakcja addycji typu Giesego.^[21] W reakcji tej wykorzystano akwakobalaminę ((H₂O)Cbl, **3**) jako katalizator fotoelektrochemicznej funkcjonalizacji prochiralnego, trójpodstawnego alkenu **13** – pochodnej 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/NEt₃ 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).^[33] Jest to pierwszy przykład wykorzystania w katalizie witaminą B₁₂ nieaktywowanych tosylianów alkilowych jako źródła niestabilizowanego rodnika alkilowego.

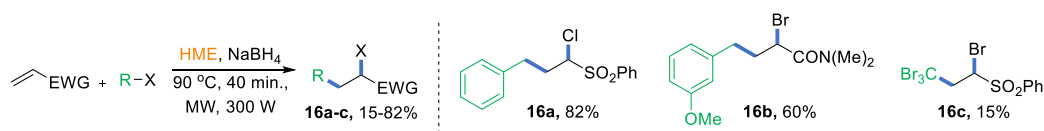


Schemat 7. Katalizowana witaminą B₁₂ reakcja Giesego z tosylianami alkilowymi.

W reakcji tosyłanu dodekanu z akrylanem metylu w obecności kobalaminy jako katalizatora, Mn jako reduktora oraz Et₃N·HCl jako źródła protonu, pod wpływem działania światła niebieskiego (454 nm) pożądany produkt **15b** otrzymano z wydajnością 61% (82% po optymalizacji).

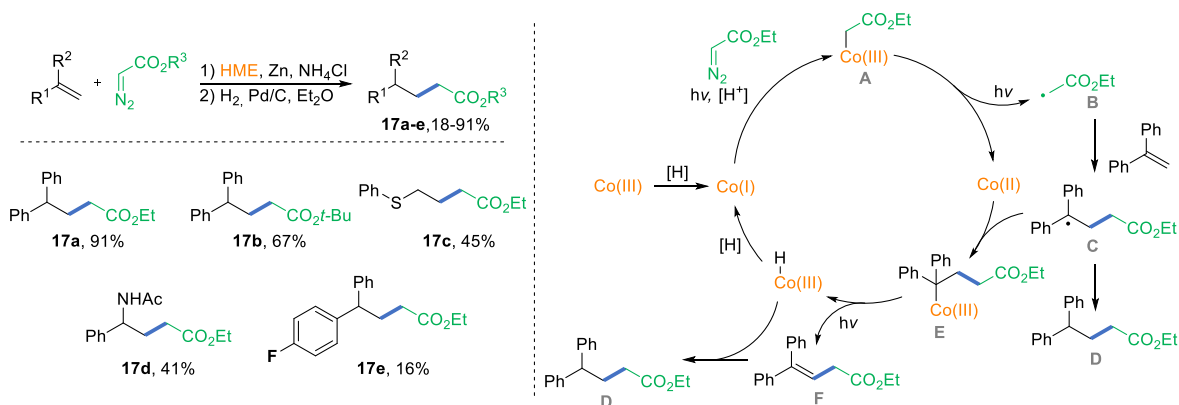
Badania zakresu stosowalności i ograniczeń metody, obejmujące reakcje z różnymi aktywowanymi olefinami oraz tosyłanami alkilowymi, wykazały, że stanowią one bardzo dobrą alternatywę dla halogenków i dają pożądane produkty **15a-b** z bardzo dobrymi wydajnościami od 25% do 90%. W przypadku niższych wydajności, 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).^[34] 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).

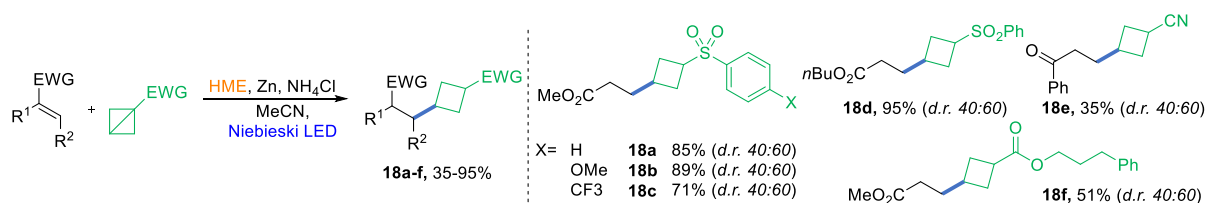
Nie tylko halogenki alkilowe są stosowane jako prokursory rodników alkilowych, choć niewątpliwie cieszą się one dużą popularnością. W 2016 r., po raz pierwszy, do alkilowania bogatych w elektrony wiązań podwójnych wykorzystano związki diazowe (Schemat 9).^[35]



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 ^1H 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.^[36] 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).

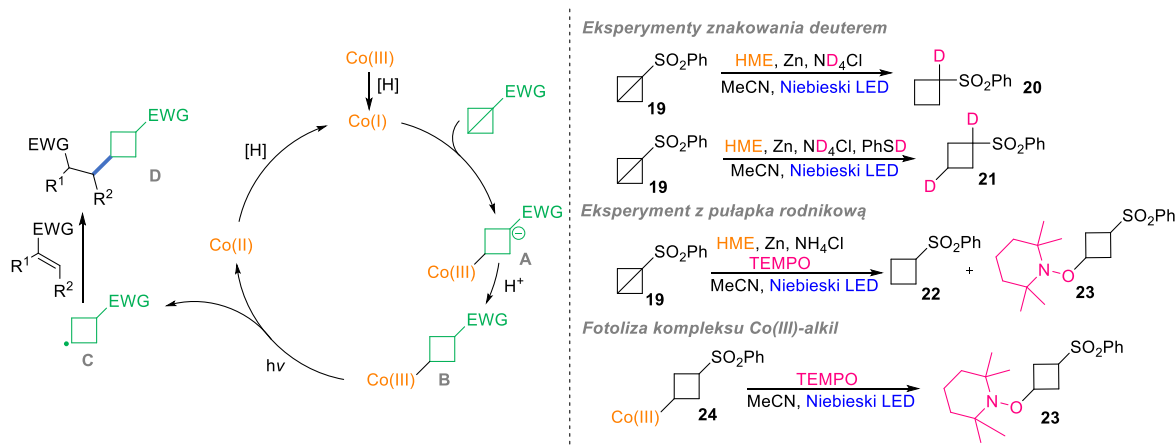
Naprężone związki cykliczne takie jak bicyklobutany (BCB) również mogą być świetnym źródłem rodników. Po raz pierwszy ich wykorzystanie w katalizie witaminą B₁₂ zaprezentowano w 2020 r., w naszym zespole (Schemat 10).^[24] Dzięki nukleofilowemu charakterowi katalizatora, możliwe było generowanie rodników 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 B₁₂ 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

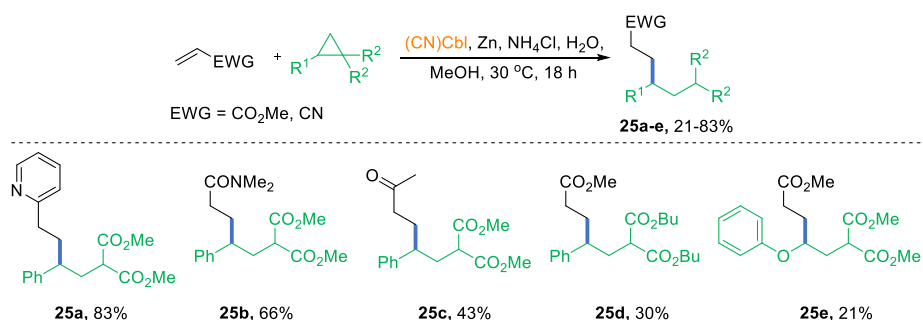
są wydajnymi prekursorami rodników i dostarczają pożądaných produktów z dobrymi wydajnościami. Tolerancja na obecność różnych podstawników elektronoakceptorowych w substratach olefinowych również jest bardzo wysoka.



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.

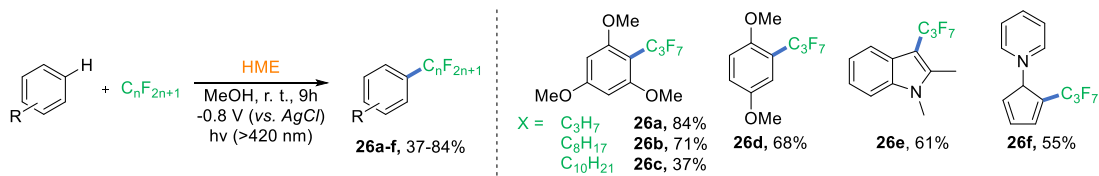
Podobną reaktywność wykazują również donorowo-akceptorowe cyklopropy (DAC), które reagują z elektrofilowymi olefinami z jednoczesnym otwarciem pierścienia (Schemat 12).^[37] Metoda opiera się na odwróceniu reaktywności pierwotnie elektrofilowego atomu węgla, umożliwiając tym samym jego regioselektywną reakcję z elektrofilem. Reakcja ta przebiega w obecności kobalaminy i Zn/NH₄Cl 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 B₁₂,^[38] dlatego dla niektórych substratów olefinowych zamiana katalizatora witaminowego spowodowała wzrost wydajności reakcji.

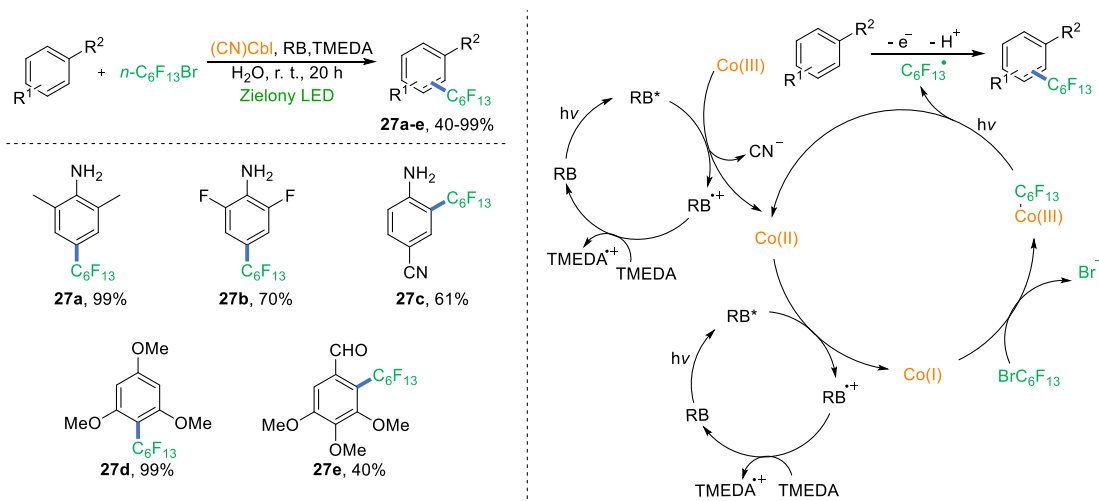
W literaturze znane są również reakcje perfluoroalkilowania związków chemicznych z udziałem witaminy B₁₂ (bądź jej pochodnych) jako katalizatora. W 2017 r. Hisaeda i Ono, jako pierwsi, przedstawili wykorzystanie naturalnego katalizatora kobaltowego w elektrochemicznej reakcji perfluorowanych jodków alkilowych ze związkami aromatycznymi (Schemat 13).^[39]



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**).

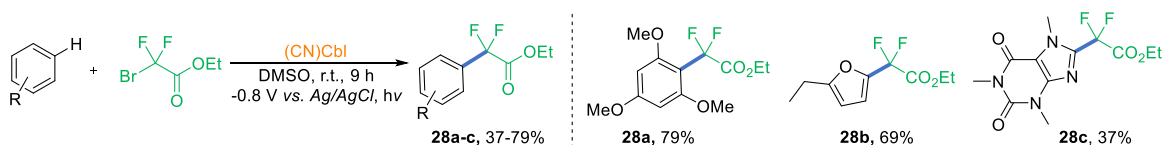
Nieco później, ta sama grupa wykazała, że reakcja perfluoroalkilowania aminopodstawionych arenów i alkoksyarenów może być przeprowadzona z wykorzystaniem niemodyfikowanej kobalaminy i różu bengalskiego (RB) w środowisku wodnym (Schemat 14).^[40]



Schemat 14. Katalizowane witaminą B₁₂ fluoroalkilowanie związków aromatycznych w warunkach wodnych.

Zastosowanie witaminy B₁₂ 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).^[41]

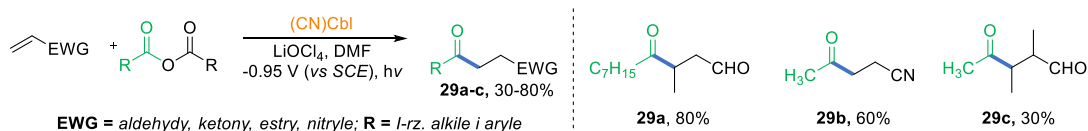


Schemat 15. Katalizowane HME difluoroacylowanie arenów i heteroarenów.

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

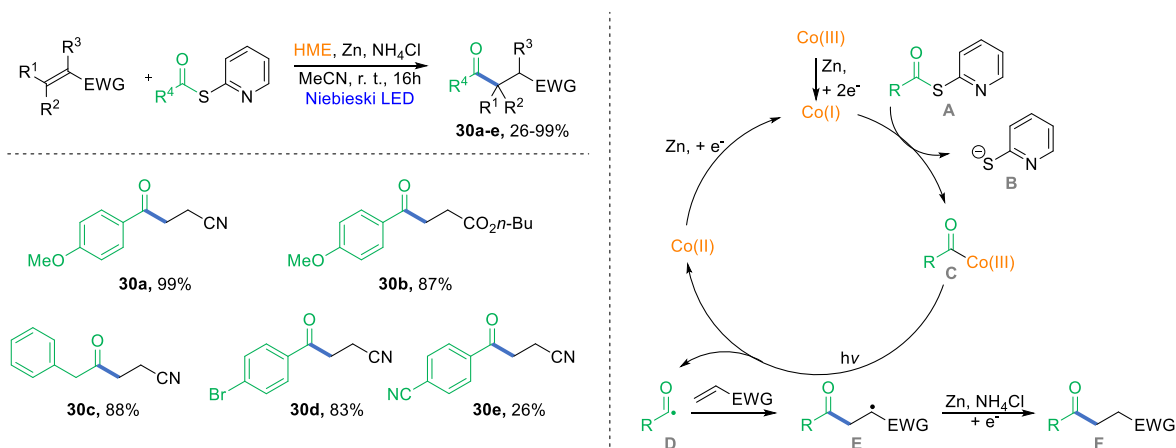
Klasyczne metody generowania rodników acylowych dość często wymagają stosowania drastycznych warunków reakcji, takich jak wysokie temperatury czy też duże ilości reagentów wykazujących właściwości toksyczne. W 1983 r. Scheffold i Orlinski zaprezentowali jednoetapową metodę syntezy 4-okso aldehydów, ketonów,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



Schemat 16. Katalizowane witaminą B₁₂ 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 prekursorzy rodników acylowych, z zastosowaniem Co-katalizatora witaminowego (Schemat 17).^[42] Było to pierwsze doniesienie literaturowe dotyczące wykorzystania tioestrów do generowania acylokobalaminy, a w rezultacie rodników acylowych.



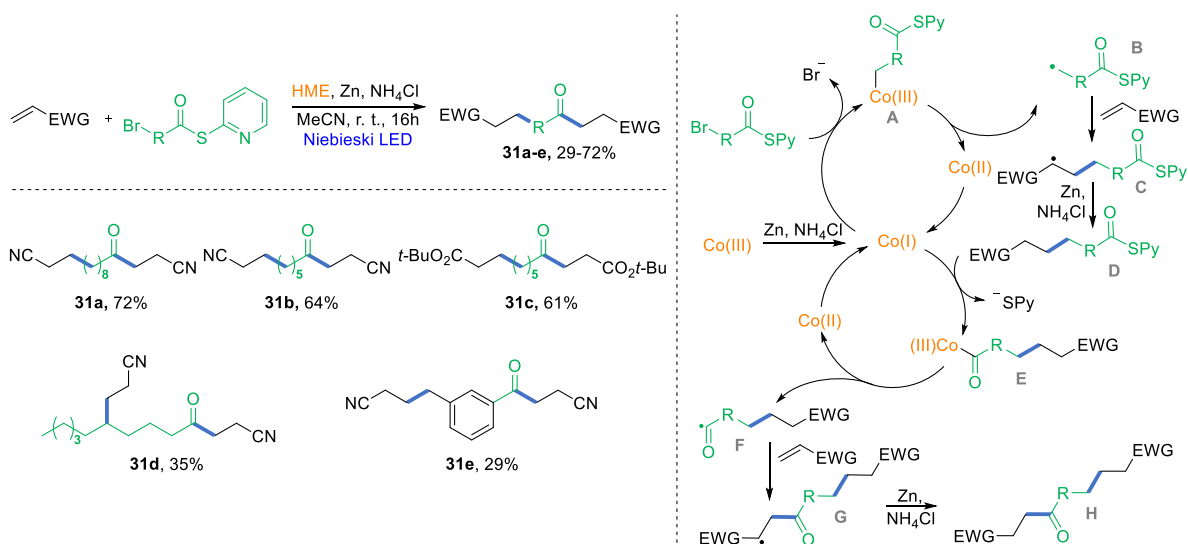
Schemat 17. Katalizowane witaminą B₁₂ generowanie rodników acylowych z tioestrów 2-S-pirydylowych.

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 B₁₂ 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).^[43] 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 B₁₂ generowanie rodnika acylowego i alkilowego z jednego reagenta.

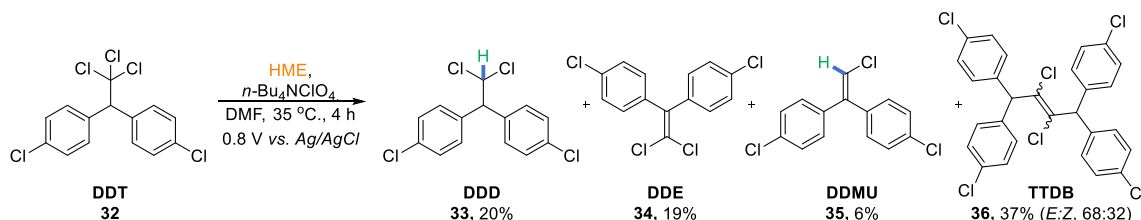
Wykonany profil kinetyczny reakcji wykazał, że pierwszym tworzącym się kompleksem jest Co(III)-alkil, a dopiero w drugiej kolejności generowany jest Co(III)-acyl (Schemat 18). Początkowym etapem reakcji jest typowa dla katalizatorów witaminowych redukcja do Co(I) i wytworzenie zgodnie z ustaloną kolejnością 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.^[44] W chemii witaminy B₁₂, większość tego typu przemian zachodzi dla chlorowanych bądź bromowanych pochodnych.^[12]

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

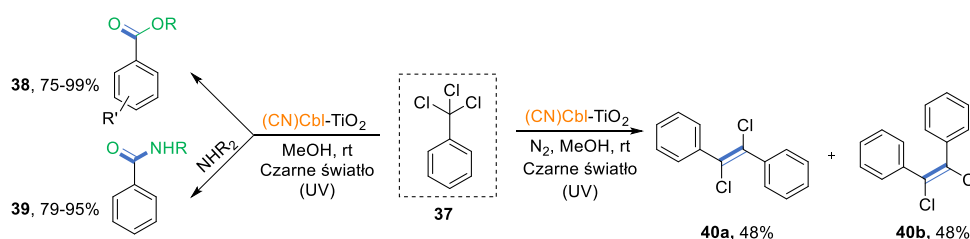
di(chlorofenylo)trichloroetan (DDT, **32**), niegdyś szeroko stosowany jako substancja o silnych właściwościach owadobójczych (Schemat 19).^[45] W warunkach elektrochemicznej redukcji wyżej wspomniany insektycyd rozkłada się tworząc mieszaninę różnych dehalogenowanych produktów **33-36** w 82%.



Schemat 19. Katalizowane HME dehalogenowanie DTT.

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

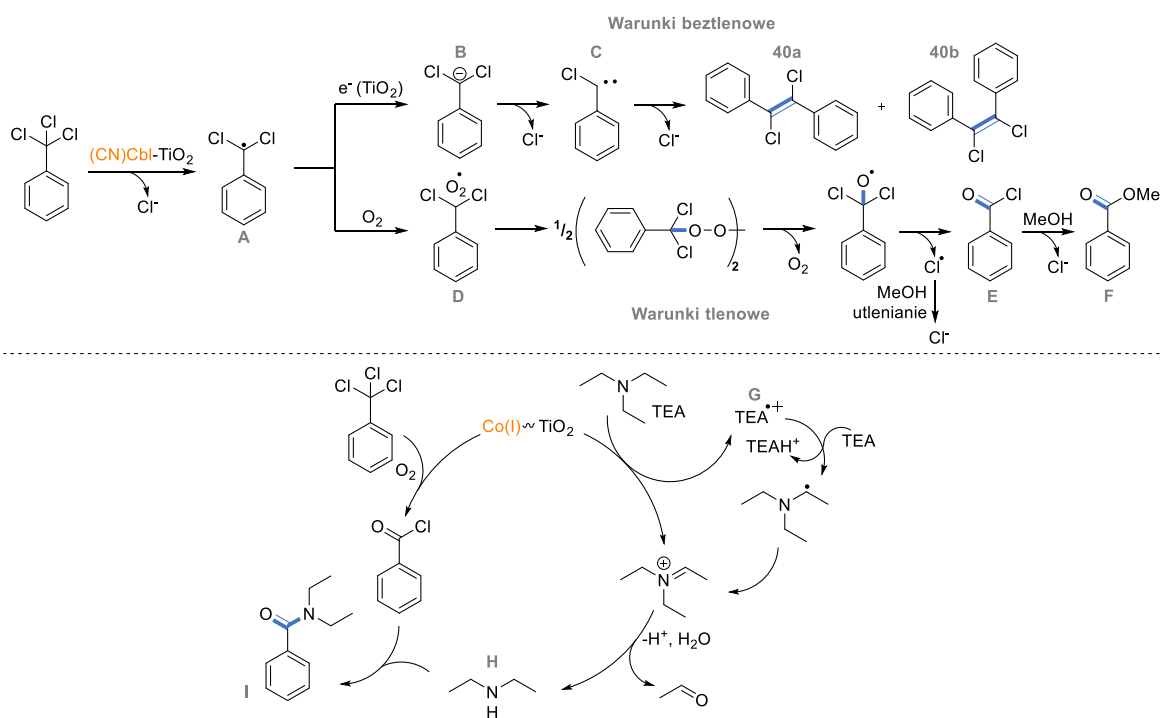
Perchlorowane związki organiczne, można przekształcić w estry i amidy oraz dichlorostilbeny wykorzystując, w tym celu katalizę witaminą B₁₂, związaną kowalencyjnie na powierzchni TiO₂ (Schemat 20).^[47]



Schemat 20. Katalizowana B₁₂-TiO₂ 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 B₁₂ 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.

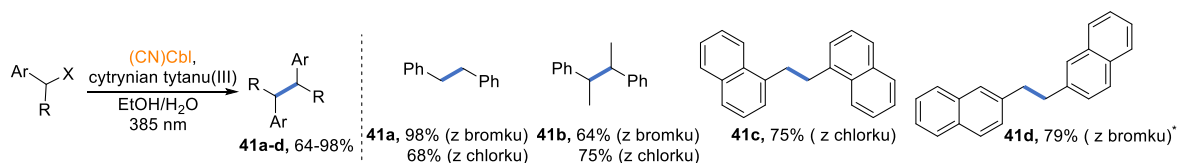
2) w warunkach tlenowych reaguje z tlenem tworząc rodnik **D**. Sprzężenie, a następnie eliminacja tlenu i dysproporcjonowanie prowadzą do utworzenia chlorku benzoilu **E**, który w reakcji z rozpuszczalnikiem (MeOH) daje ester **F**. Warto wspomnieć, że powstawanie chlorku benzoilu zostało potwierdzone 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.

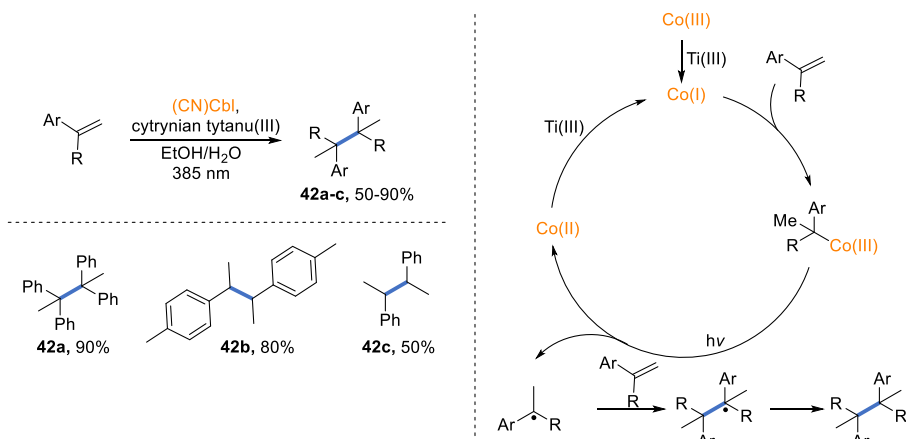
W 1996 r. Rusling wraz ze współpracownikami wykazali, że kobalamina może być wykorzystana jako efektywny katalizator reakcji dimeryzacji halogenków benzytowych.^[48] Kilka lat później van der Donk opublikował swoje rozważania mechanistyczne na ten temat, wykorzystując jako substraty chlorki i bromki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

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



Schemat 22. Katalizowana witaminą B₁₂ reakcja dimeryzacji halogenków benzylowych.
*Reakcja w MeCN/H₂O.

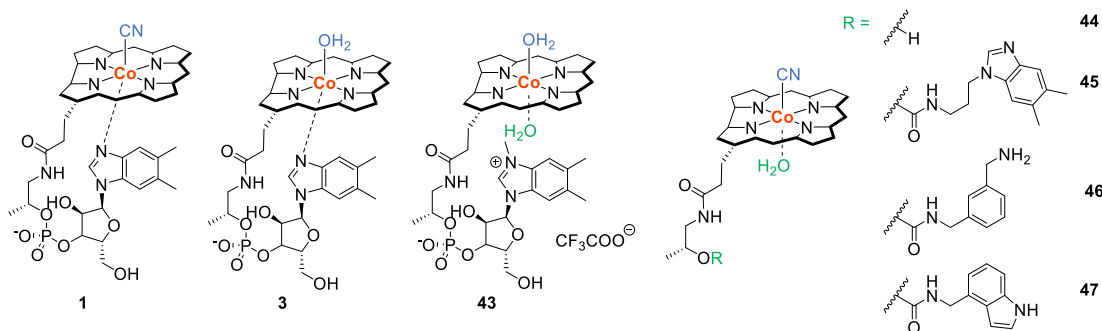
W tej samej pracy przedstawił on także odznaczającą się tą samą regioselektywnością, reakcję dimeryzacji aryloalkenów (Schemat 23).^[49] Wykorzystanie jako czynnika redukującego natywnej kobalaminy, cytrynianu tytanu(III) pozwoliło, aby dla mono- oraz 1,1-podstawionych substratów, produkty **42a-c** 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 B₁₂ 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-difenyloetyleny.

Badania reakcji dimeryzacji 1,1-difenyloetyleny, wykazały, że kompleksowanie centralnego jonu kobaltu nie pozostaje bez znaczenia, wpływając na otrzymane wydajności (Tabela 1).^[50] 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	1	Nie	80 (78)
2	3	Nie	77
3	43	Tak	65
4	44	Tak	68
5	45	Tak	75
6	46	Tak	8
7	47	Tak	74

Przegrupowania

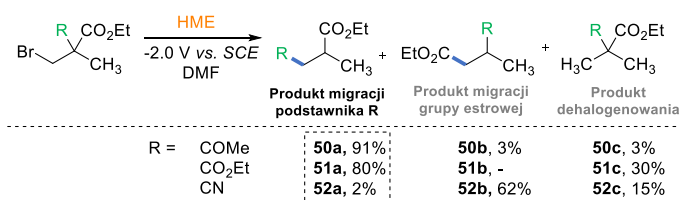
Zalety płynące ze stosowania katalitycznych reakcji rodnikowych, takie jak stosunkowo łagodne warunki przy jednoczesnej wysokiej selektywności sprawiają, że są one często wykorzystywane w syntezie organicznej. Jedną z takich właśnie przemian są reakcje przegrupowania, które często stanowią alternatywną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

Jedno z pierwszych doniesień literaturowych dotyczących reakcji przegrupowania katalizowanych witaminą B₁₂ zostało zaprezentowane przez Murakamiego.^[51] 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	$h\nu$	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 ₂ H ₅ 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.

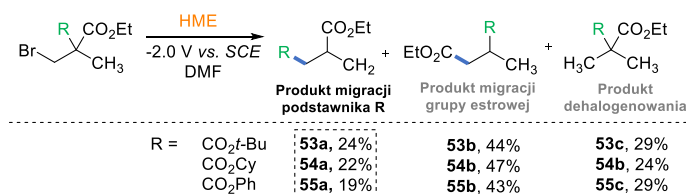


Schemat 24. Katalizowana HME reakcja przegrupowania grupy funkcyjnej w pochodnych 1-bromopentanu.

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 > CO₂Et > CN, co jest konsekwencją działania zarówno efektów elektronowych jak i sterycznych.

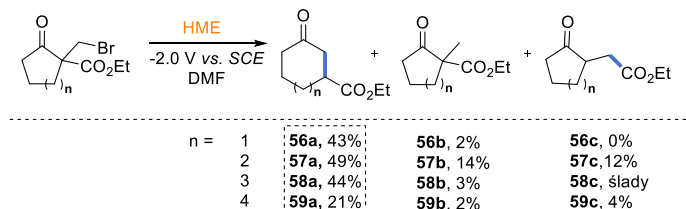
Kilka lat później, Murakami postanowił zgłębić temat efektów sterycznych pochodzących od grupy ulegającej przegrupowaniu wykorzystując halogenki alkilowe posiadające w swej strukturze dwie grupy estrowe o różnych rozmiarach, umiejscowione przy tym samym atomie węgla (Schemat 25).^[52]



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

Wykazano, że migracja podstawnika R na sąsiedni atom węgla zmienia się następująco: CO₂t-Bu > CO₂Cy > CO₂Ph, 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 Murakami i Hisaeda reakcje w warunkach elektrochemicznych prowadzące do ekspansji pierścienia cyklicznych ketonów składających się z 5-8 atomów węgla (Schemat 26).^[53]



Schemat 26. Katalizowana HME reakcja ekspansji pierścienia.

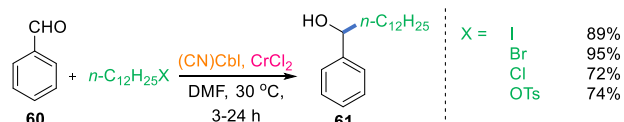
We wszystkich przypadkach, w optymalnych warunkach, głównym produktem jest produkt ekspansji pierścienia **56-59a**, przy czym większe ketony (8-członowe) wykazują niższą reaktywność niż mniejsze (5-7-członowe). Ta sama reakcja przeprowadzona z wykorzystaniem heterogenicznego katalizatora hybrydowego – B₁₂-TiO₂ w warunkach fotochemicznych pozwala na podniesienie wydajności do 72-80%.^[54]

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

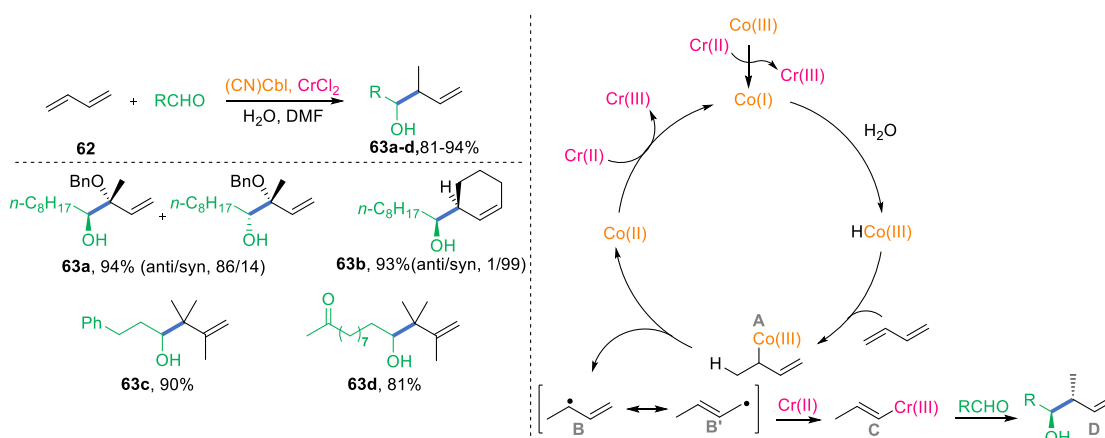
podstawowa reaktywność nie dałaby pożądanego produktu. Stąd też, rozwiązanie to cieszy się obecnie bardzo dużym zainteresowaniem. W chemii witaminy B₁₂ najczęściej wykorzystywanymi partnerami katalitycznymi są związki bazujące na metalach przejściowych takich jak Cr czy też Ni.

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).^[55]



Schemat 27. Katalizowana witaminą B₁₂ 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).^[56] Pożądane produkty **63a-d** tworzyły się z bardzo dobrymi wydajnościami, mieszczącymi się w przedziale 81-94%.

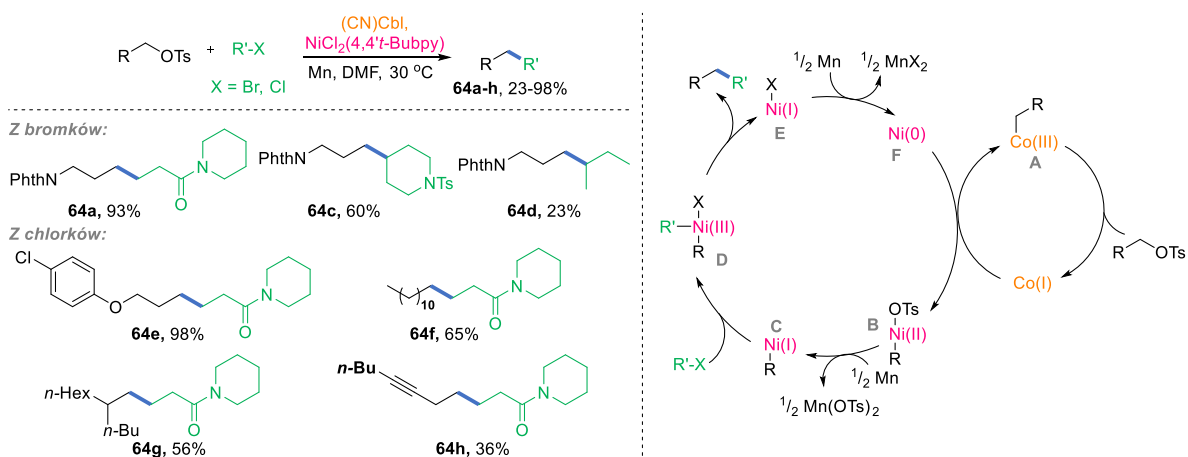


Schemat 28. Generowanie allilowych związków chromowych z 1,3 dienów.

Autorzy postulują, że w pierwszym etapie cyjanokobalamina jest zredukowana do Co(I) przez CrCl₂, 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 B₁₂ 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^[57-59] system katalityczny składający się z niklu i kobalaminy w reakcji sprzęgania krzyżowego halogenków alkilowych i tosylianów alkilowych (Schemat 29).^[60] Zastosowanie $\text{NiCl}_2(\text{bpy})$ i witaminy B_{12} jako układu katalitycznego oraz reduktora w postaci pyłu manganowego pozwala na otrzymanie pożądanego produktu **64** z wydajnością 70%.

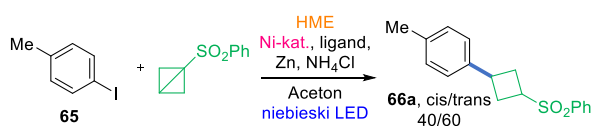


Schemat 29. Katalizowana Co/Ni reakcja sprzęgania halogenków alkilowych i tosylianów alkilowych.

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 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- 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**.

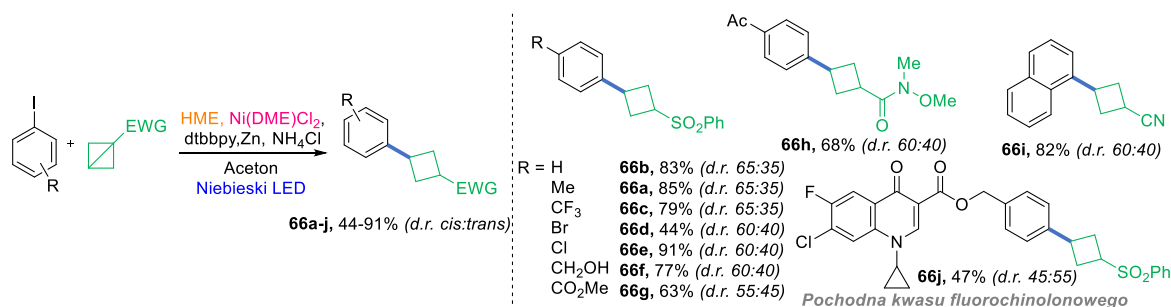
Układ katalityczny złożony z Co i Ni pozwala na przeprowadzenie reakcji redukcyjnego sprzęgania krzyżowego elektrofilowych bicyklobutanów z jodkami aromatycznymi (Tabela 3).^[24] W reakcji tej aktywne są handlowo dostępne katalizatory i ligandy dające produkt **66** z satysfakcjonującymi wydajnościami. Najlepszy rezultat tj. 89% uzyskano dla 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 ₂	dtbbpy	89 (85)
3	NiCl ₂	dtbbpy	31
4	Ni(DME)Br ₂	dtbbpy	81
5	NiClO ₄ · 6H ₂ O	dtbbpy	84
6	Ni(DME)Cl ₂	-	6
7	Ni(DME)Cl ₂	bpy	82
8	Ni(DME)Cl ₂	phen	85
9 ^b	Ni(DME)Cl ₂	dtbbpy	80
10 ^c	Ni(DME)Cl ₂	dtbbpy	75
11 ^d	Ni(DME)Cl ₂	dtbbpy	0

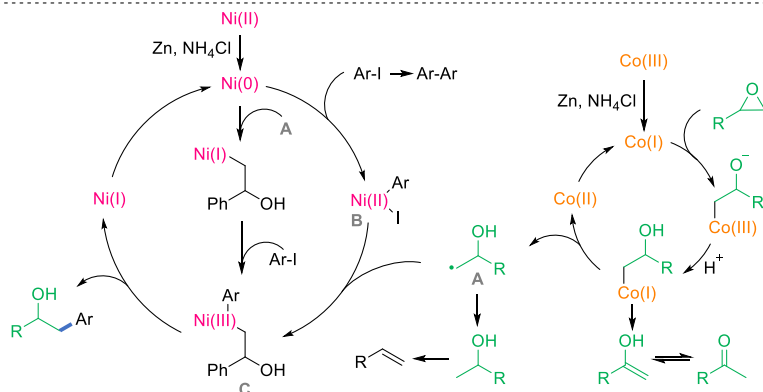
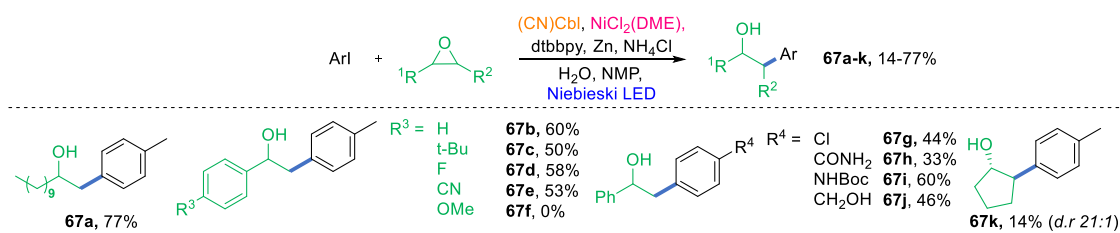
^a BCB (0.1 mmol), jodek (1.5 ekwiw.), Co-kat. (5 mol%), Ni-kat. (20 mol%), ligand (40 mol%), Zn (3 ekwiw.), NH₄Cl (3 ekwiw.), aceton (0.1 M), 20-25 °C, 16 h, Ar, Niebieski LED (taśma). ^b w MeCN, ^c HME (2.5 mol%), ^d bez Co-kat. DME, 1,2-dimetoksy etan; bpy, 2,2'-bipirydyna; dtbbpy, 4,4'-bis-(*t*-butylo)-2,2'-bipirydyna; 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 B₁₂ i niklem reakcji regioselektywnego sprzężenia epoksydów aromatycznych z halogenkami aromatycznymi (Schemat 31).^[61]

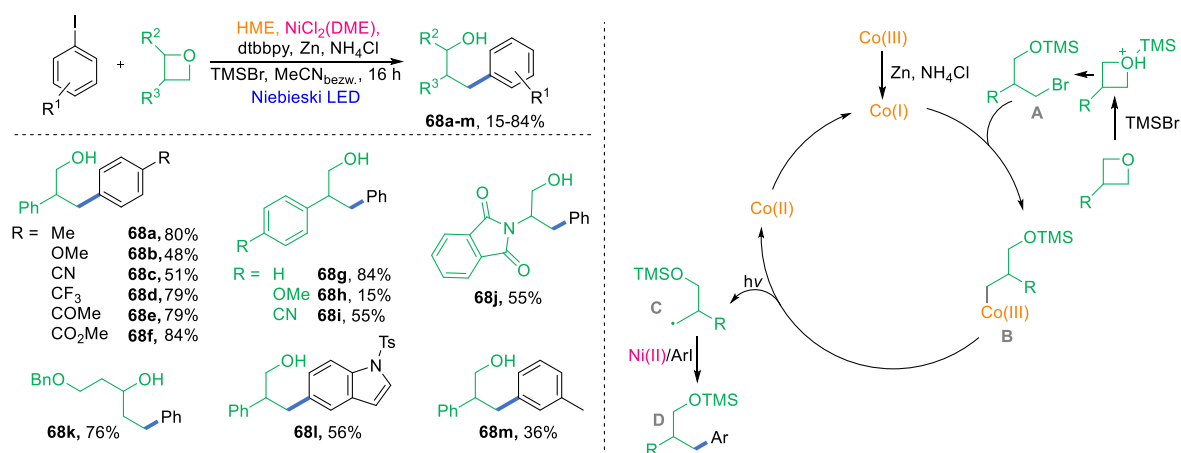


Schemat 31. Katalizowana Co/Ni reakcja regioselektywnego sprzęgania epoksydów aromatycznych z jodkami aromatycznymi.

Autorzy zakładają, że sterycznie rozbudowany katalizator witaminowy, atakuje epoksyd od strony mniej zatłoczonej sterycznie, co może przeważać nad preferowaną termodynamicznie stabilizacją rodników benzytowych, a tym samym umożliwić selektywne tworzenie pierwszorzędowego rodnika **A**. Powstały w cyklu niklowym arylowany 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).^[62]



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**.

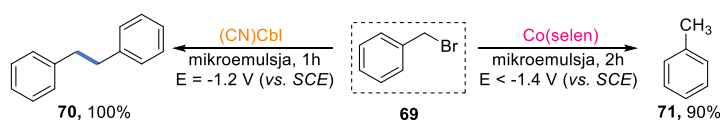
5.2.3. Witamina B₁₂ w środowisku micelarnym

Większość opisanych we wcześniejszych rozdziałach reakcji katalizowanych witaminą B₁₂ 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.^[63] Głównym problemem w zastosowaniu takiego podejścia jest ograniczona rozpuszczalność związków organicznych w roztworach wodnych, oraz konieczność stosowania bezwodnych rozpuszczalników w wielu przemianach chemicznych.^[64] 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.^[65–69]

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.^[48,70-78] 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.^[70] 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.

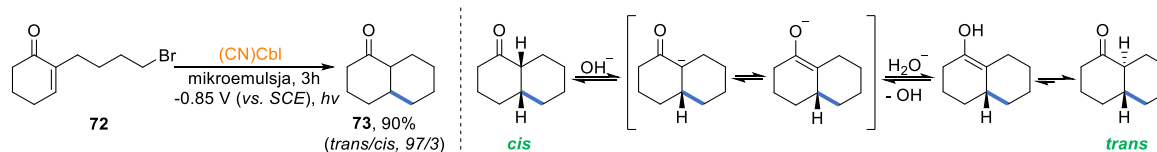
Kilka lat później opisano reakcję redukcji bromku benzylu w obecności różnych katalizatorów kobaltowych, w różnych warunkach elektrochemicznych (Schemat 33).^[73]



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.

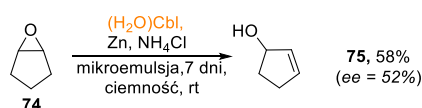
W warunkach elektrochemicznych, katalizowana witaminą B₁₂ reakcja cyklizacji 2-(4-bromobutylo)-2-cykloheksen-1-onu (**72**) w mikroemulsji, prowadzi do powstania 1-dekalonu (**73**, Schemat 34).^[72,76]



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).^[78]



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 B₁₂ i jej pochodne cieszą się zainteresowaniem chemików, głównie z uwagi na ich właściwości katalityczne. Oprócz roli katalizatora, odpowiednio zmodyfikowana witamina B₁₂ 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 B₁₂ stanowi przyjazną dla środowiska naturalnego alternatywę dla katalizy kompleksami kobaltowymi. Na koniec, przytoczyłam także katalizowane witaminą B₁₂ 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 B₁₂ 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 Giese'go, 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:

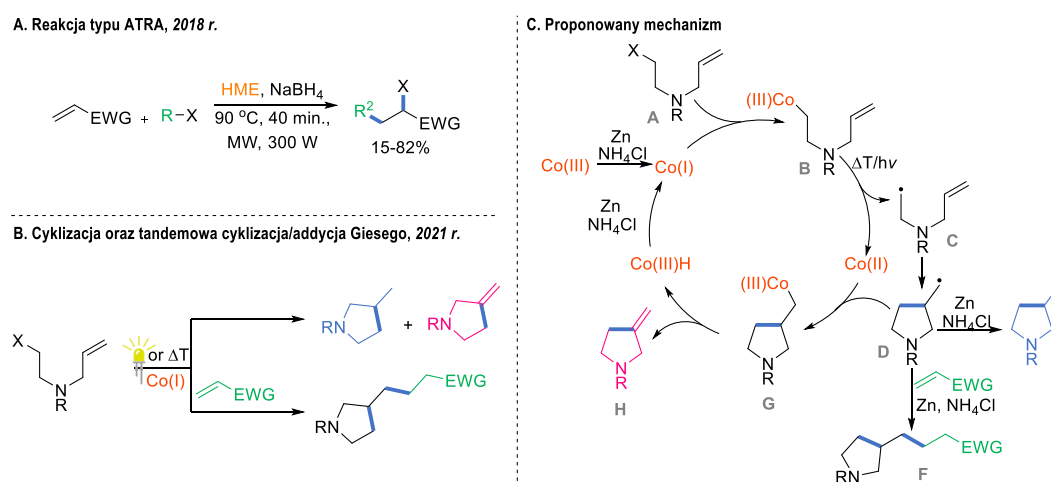
M. Cybularczyk-Cecotka, **A. Wincenciuk**, M. Giedyk; *Supramolecular Nanotechnology: Advanced Design of Self-Assembled Functional Materials*; Wiley-VCH, Weinheim, 2023.

Chapter 18: Aqueous Micellar Solutions in Photocatalysis

5.3.1. Witamina B₁₂ jako katalizator reakcji podwójnej funkcjonalizacji olefin

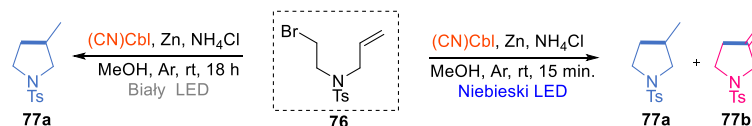
Cykliczne aminy, jako bloki budulcowe, bardzo często spotykane są w związkach naturalnych oraz syntetycznych.^[79,80] Z uwagi na ten fakt, w literaturze znanych jest wiele metod ich syntezy, a wśród nich dużym zainteresowaniem cieszą się reakcje cyklizacji haloolefin.^[81–84] Niestety jako katalizatory 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 B₁₂ – kobaloksym znalazł swe zastosowanie w wewnątrzcząsteczkowej reakcji cyklizacji jodków alkilowych z alkenami.^[85]

W 2018 r. nasz zespół opracował katalizowaną hydrofobową pochodną witaminy B₁₂, HME reakcję typu ATRA (Schemat 36A).^[34] Bazując na zaproponowanym przez autorów mechanizmie założyłam, że witamina B₁₂ 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 B₁₂ 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**.

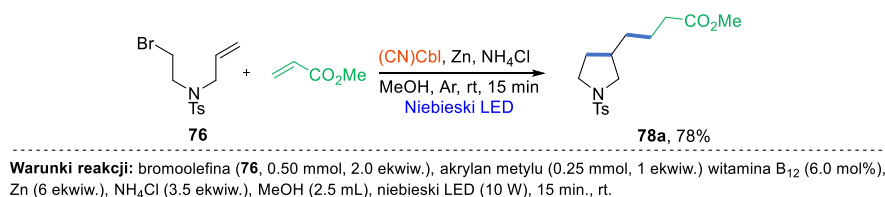


Schemat 37. Modelowa reakcja cyklizacji bromoalkenu **76**.

Wraz z dr Smoleń, w początkowej fazie badań, przetestowałyśmy witaminę B₁₂ 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 NH₄Cl 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 B₁₂ (12.0 mol%), NH₄Cl (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.

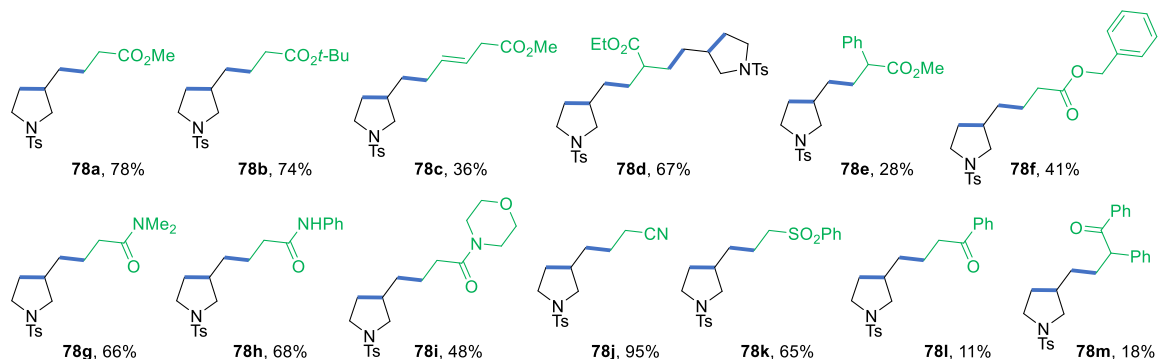
W kolejnym etapie pracy postanowiłam sprawdzić możliwość zastosowania substratu modelowego **76** w reakcji tandemowej cyklizacji rodnikowej oraz następczej addycji typu Giesego prowadzącej do difunkcjonalizacji haloolefin. Wart podkreślenia jest tutaj fakt, iż reakcja ta byłaby potencjalnie pierwszym przykładem zastosowania witaminy B₁₂ 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).



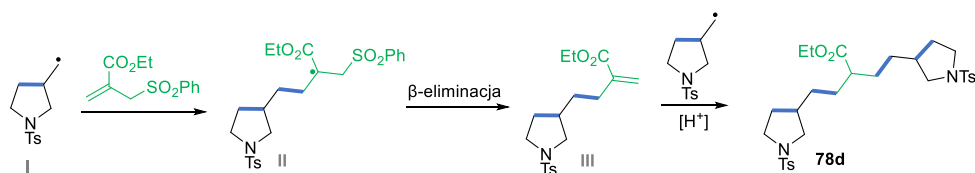
Schemat 38. Modelowa reakcja podwójnej funkcyjacji haloolefin.

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 α,β -podstawionych olefin prowadziło do utworzenia mieszanin produktów, natomiast użycie substratu z podstawnikiem fenylovym w pozycji α 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-((fenylosulfonyl)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 β -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:

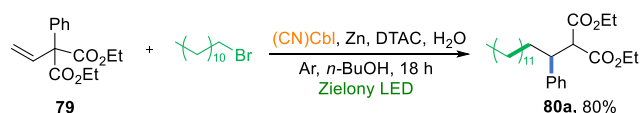
S. Smoleń[‡], **A. Wincenciuk[‡]**, O. Drapała, D. Gryko, *Synthesis* **2021**, 53, 1645-1653.

Vitamin B₁₂-Catalyzed Dicarbofunctionalization of Bromoalkenes Under Visible Light Irradiation

5.3.2. Katalizowana witaminą B₁₂ reakcja 1,2-migracji grupy fenylovej w środowisku micelarnym

Zdecydowana większość reakcji katalizowanych witaminą B₁₂, 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 B₁₂ i wodnego środowiska, w postaci roztworów micelarnych, może stanowić obiecujące rozwiązanie. W części literaturowej (5.2.3. Witamina B₁₂ 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.^[86] W swojej pracy jako model wykorzystałam mechanistycznie podobną, katalizowaną witaminą B₁₂ 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 B₁₂ (2.5 mol%), Zn (3 ekwiw.), DTAC (0.35 mmol), *n*-BuOH (1.25 mmol), H₂O (5 mL), zielony LED (525 nm), 16 h, 40 °C.

Schemat 40. Katalizowana witaminą B₁₂ 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 B₁₂) 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 NH₄Cl. Zastosowanie dodatku niewielkiej ilości *n*-BuOH sprawiło, że formowane micelle stały się bardziej elastyczne^[87,88] 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.^[89]

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

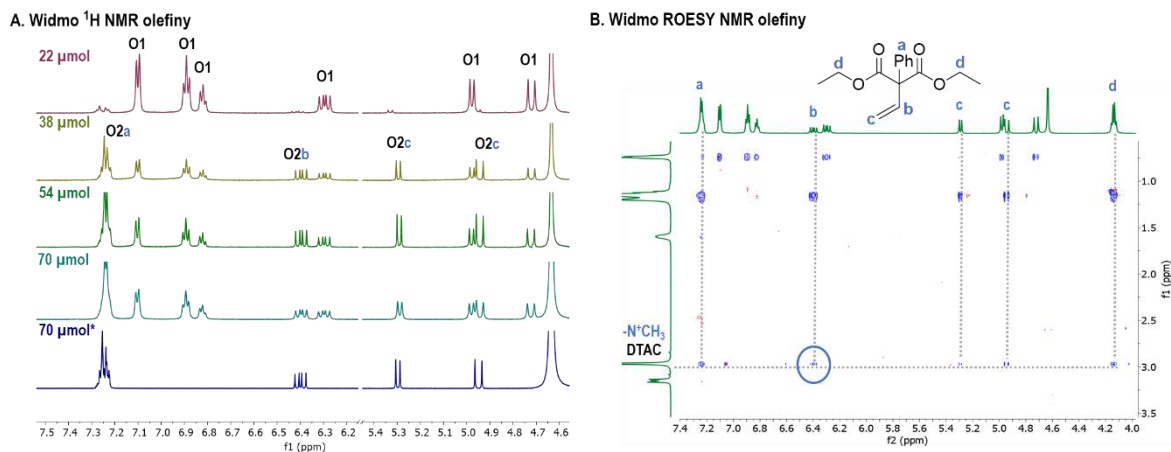
W celu określenia wzajemnego ułożenia poszczególnych składników reakcji wewnątrz układu micelarnego w ramach współpracy z dr Cmochem przeprowadziliśmy szereg badań NMR, a prof. Andersson wykonał niezbędne obliczenia teoretyczne.

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 D₂O 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 ¹H NMR, wraz ze wzrostem stężenia surfaktantu, obserwowałam nieznaczne przesunięcie się sygnałów w kierunku wyższych wartości, co również świadczy o powstawaniu agregatów w postaci miceli.^[90,91]

Wyznaczona na podstawie pomiarów 2D DOSY NMR masa witaminy B₁₂ w roztworze DTAC, w D₂O wynosi 1440 g/mol ($D = 2.27 \times 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) 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-fenilo-2-winylo-malonianu dietylu **79**, powoduje wzrost promienia hydrodynamicznego miceli, sugerując jego

umieszczenie wewnątrz miceli. Co ciekawe, w widmach ^1H 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).



^a widma ^1H NMR były mierzone po 1.5 min intensywnego wytrząsania próbek (jak podczas reakcji). *olefina **79** (mniejsza ilość) w roztworze DTAC, w D_2O .

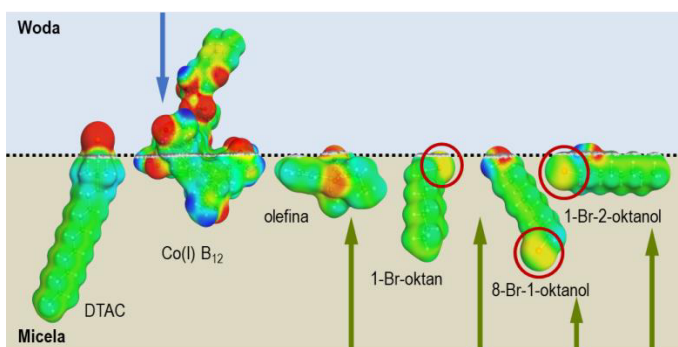
Rysunek 4. A) Widmo ^1H NMR olefiny **79** w roztworach DTAC (o różnych stężeniach) w D_2O .

B) Widmo ROESY NMR olefiny **79** w roztworze DTAC ($54 \mu\text{mol}$), in D_2O (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 ^1H NMR olefiny w roztworze DTAC ($22 \mu\text{mol}$), w D_2O , 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 ^1H NMR sygnały pochodzące od bromków alkilowych w roztworach surfaktantu w D_2O 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.^[92] 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.

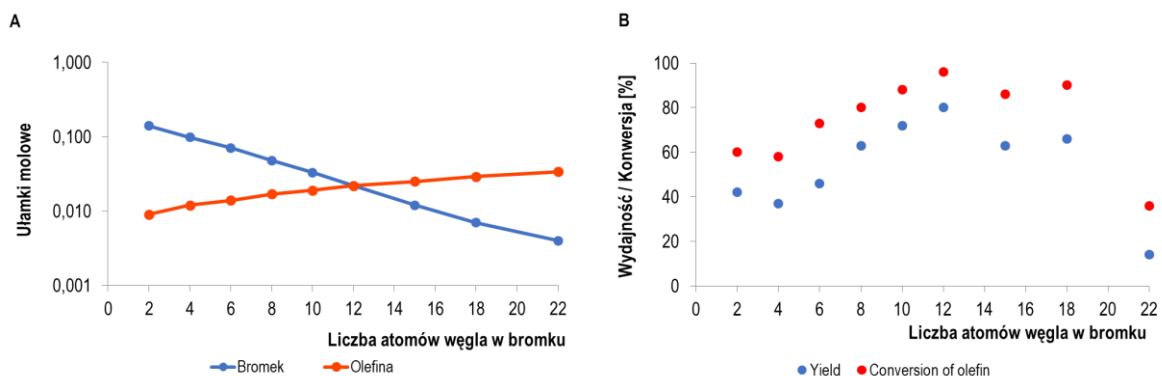
Warto zwrócić uwagę, że obecna grupa –OH wykazuje silne powinowactwo do tworzenia wiązań wodorowych a także, że bromki te mogą wbudować się w strukturę miceli, działając również jako co-surfaktanty. Przeprowadzone przeze mnie pomiary DLS wykazały, że agregaty DTAC/1-bromooktan-2-ol są większe niż te utworzone dla 8-bromooktan-1-olu, co potwierdziły również przeprowadzone przez dr Cmocha eksperymenty 2D DOSY NMR. Na widmach ^1H 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.

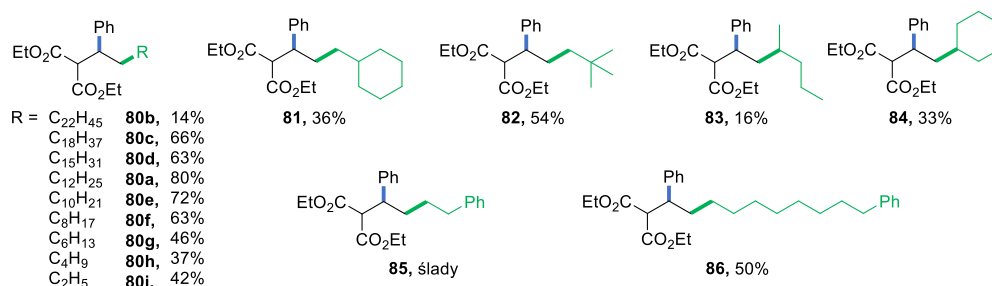
➤ **Reakcja addycji rodnikowej/1,2-migracji grupy aryłowej**

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 alifatycznych mają minimalną wartość przy maksymalnie 12-węglowej długości łańcucha, co jest zgodne z moimi danymi eksperymentalnymi (Rysunek 6).



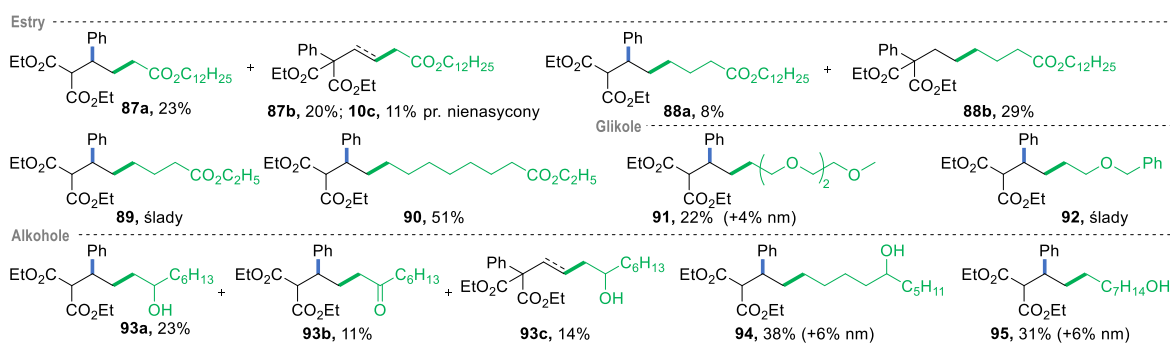
Rysunek 6. A) Ułamki molowe w obszarze międzyfazowym bromku alkilu i olefiny 79. **B)** Wpływ długości łańcucha alifatycznego na wynik reakcji.

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).^[92,93]



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 alkilokobalaminy. 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 micelnego.

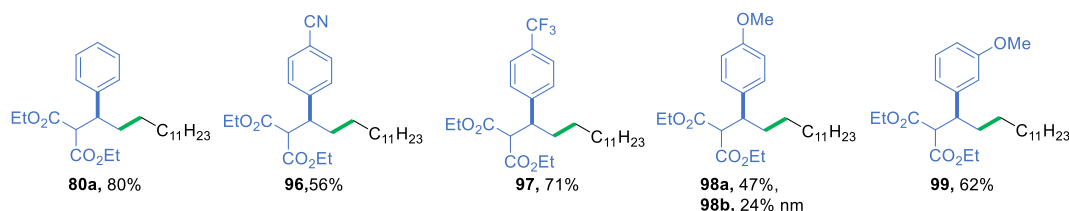


Rysunek 8. Produkty reakcji olefiny **79** z bromkami, z grupami estrowymi, glikolowymi i alkoholowymi. nm – brak migracji (z ang. no migration product)

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).



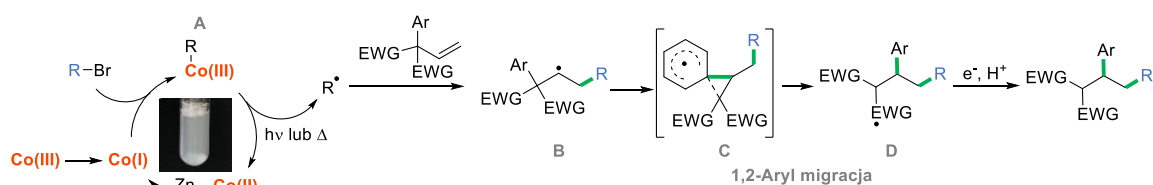
Rysunek 9. Produkty reakcji 1-bromodeknanu z różnymi olefinami. nm – brak migracji (z ang. no migration product).

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 B₁₂ 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 B₁₂ reakcji addycji bromków alkilowych do olefiny i następczej 1,2-migracji grupy fenylovej (Schemat 41).^[86,94]



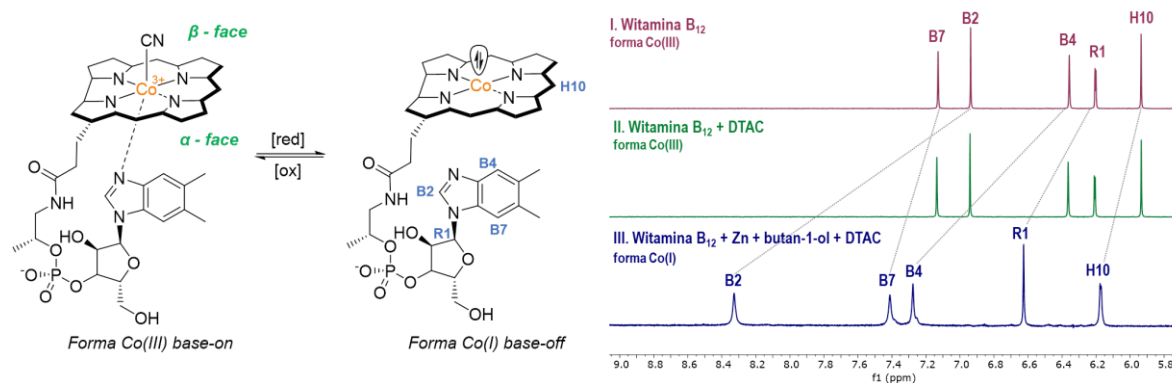
Schemat 41. Prawdopodobny mechanizm reakcji.

Pierwszym jego etapem jest redukcja witaminy B₁₂ 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 alkilowy **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^[95] 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/brązową. Obliczona przez prof. Anderssona energia swobodna przejścia modelu nanaocząsteczki Zn z rdzenia micelnego do granicy faz wynosi +4 kJ mol⁻¹,^[96] co sugeruje, że pomimo preferowanego przez Zn umiejscowienia w rdzeniu, może on przebywać także, na granicy faz, gdzie dochodzi do redukcji witaminy B₁₂.

W formie podstawowej kobalamina występuje w formie *base-on* natomiast po zredukowaniu tworzy ona formę *base-off*. Przygotowane przeze mnie próbki witaminy B₁₂ w D₂O oraz w roztworze DTAC w D₂O, w zarejestrowanych przez dr. Cmocha widmach ¹H NMR mają charakterystyczne dla pętli nukleotydowej sygnały w zakresie 6-7 ppm (Rysunek 10).



Rysunek 10. Fragmenty widm ¹H NMR witaminy B₁₂ w D₂O (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.^[97] Dalsze obliczenia swobodnej energii transferu zredukowanej witaminy z warstwy wodnej do granicy faz woda-micela dały wartość -14 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 ¹H NMR charakterystyczne sygnały przy -0.24 i -0.80 ppm.^[98]

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 ¹H NMR ujawniła powstawanie produktu z deuterem przyłączonym w pozycji α od grupy karbonyłowej. Wynik ten potwierdza tworzenie anionu w pozycji α, 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 B₁₂ 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 B₁₂ 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 B₁₂ fotokatalitycznej reakcji addycji rodnikowej/1,2-migracji grupy fenylowej.

Wykazałam, że układy micelarne stanowią odpowiednie środowisko dla katalizowanej witaminą B₁₂ 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 B₁₂ 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 B₁₂, 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 B₁₂*, 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 B₁₂*, 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 B₁₂, 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 B₁₂ 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 micelnego na katalizowaną witaminą B₁₂, 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 micelnym, które ma kluczowy wpływ na przebieg reakcji.

7. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM / ABSTRACT IN ENGLISH

Vitamin B₁₂ 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 B₁₂ 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 B₁₂-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

WILEY-VCH

Edited by

Omar Azzaroni and Martin Conda-Sheridan

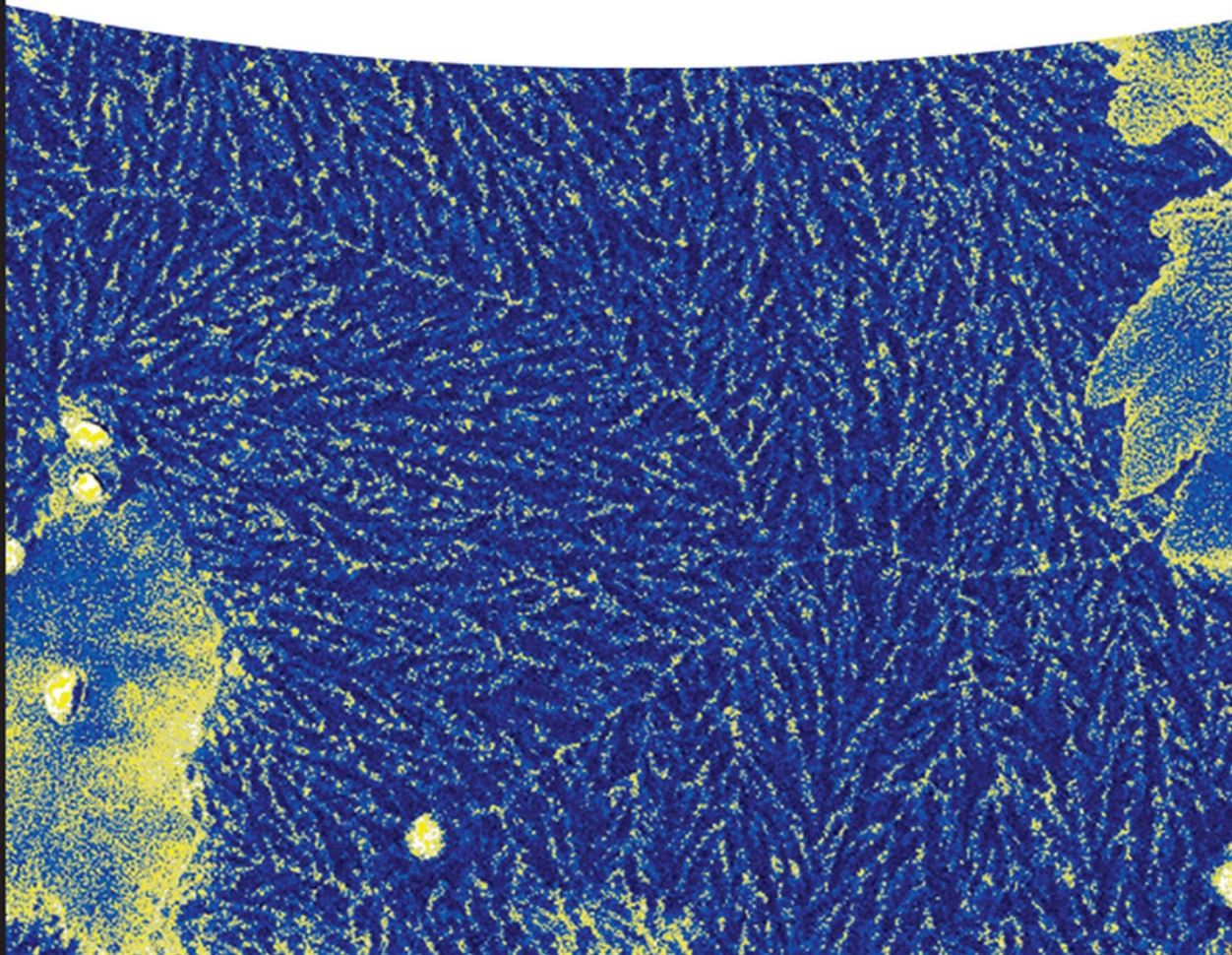
Supramolecular Nanotechnology

Advanced Design of Self-Assembled Functional Materials

Foreword by Jean-Marie Lehn and

Epilogue by Sir Fraser Stoddart

Volumes 1–3



Supramolecular Nanotechnology

Supramolecular Nanotechnology

Advanced Design of Self-Assembled Functional Materials

Volume 2

Edited by Omar Azzaroni and Martin Conda-Sheridan

WILEY-VCH

Editors

Dr. Omar Azzaroni

INIFTA-CONICET-UNLP
Diagonal 113 y 64
1900 La Plata
Argentina

Dr. Martin Conda-Sheridan

University of Nebraska
Department of Pharmaceutical Sciences
4040 Emile St.
68198 Omaha NE
United States

Cover Image: Courtesy of Loro Corazza

■ All books published by **WILEY-VCH** are carefully produced. Nevertheless, authors, editors, and publisher do not warrant the information contained in these books, including this book, to be free of errors. Readers are advised to keep in mind that statements, data, illustrations, procedural details or other items may inadvertently be inaccurate.

Library of Congress Card No.: applied for

British Library Cataloguing-in-Publication Data

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

Bibliographic information published by the Deutsche Nationalbibliothek

The Deutsche Nationalbibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available on the Internet at <<http://dnb.d-nb.de>>.

© 2023 WILEY-VCH GmbH, Boschstraße 12, 69469 Weinheim, Germany

All rights reserved (including those of translation into other languages). No part of this book may be reproduced in any form – by photoprinting, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without written permission from the publishers. Registered names, trademarks, etc. used in this book, even when not specifically marked as such, are not to be considered unprotected by law.

Print ISBN: 978-3-527-35131-2

ePDF ISBN: 978-3-527-83403-7

ePub ISBN: 978-3-527-83405-1

oBook ISBN: 978-3-527-83404-4

Typesetting Straive, Chennai, India

Contents

Volume 1

Preface *xix*

**Supramolecular Chemistry in the Nanodomain – Foreword by
Jean-Marie Lehn** *xxiii*

- 1 Complex Helical Self-Organizations and Functions on All Length Scales. From Art, Architecture, Early Machines and Natural Phenomena to Biological and Synthetic Assemblies and Macromolecules** *1*
Virgil Percec, Jasper Adamson, and Eleonora Gianti
- 2 Recent Advances in Porphyrin- and Phthalocyanine-based 2D-MOFs and 2D-COFs for Energy Applications** *123*
Josué M. Gonçalves, Bill N. Safadi, Bernardo A. Iglesias, Paulo R. Martins, Lúcio Angnes, and Koiti Araki
- 3 Controlled Supramolecular Self-assembly in MOF Confined Spaces** *151*
Rosaria Bruno, Jesús Ferrando-Soria, Emilio Pardo, and Donatella Armentano
- 4 Supramolecular Materials from Porphyrins and Phthalocyanines** *175*
Roeland J.M. Nolte and Johannes A.A.W. Elemans
- 5 Molecular Design and Excited State Engineering for Supramolecular H₂ Evolution Catalysts** *193*
Hyun-Jun Lee and Soo Young Park
- 6 Constitutional and Configurational Isomerism within Peptide/ π -Electron Self-Assembling Molecules and Their Impacts on Supramolecular Nanostructures** *215*
Jessie P. Dibble, Sayak S. Panda, and John D. Tovar

- 7 Self-assembly Templated by Radical–Radical Interactions** 231
Dennis D. Cao
- 8 Molecular Engineering of Bio-Assemblies: Prospects and Design Rules for Sustainable, Wearable Electromechanical Materials** 245
Sarah Guerin, Pierre-André Cazade, Joseph O'Donnell, Syed A.M. Tofail, and Damien Thompson
- 9 Supramolecular Interfacial Nanoarchitectonics** 271
Katsuhiko Ariga
- 10 Physical Chemistry of Polyelectrolyte Multilayers in the Colloidal Domain** 287
Sergio E. Moya, Irina Estrela Lopis, Radostina Georgieva, Lars Dähne, Hans Baumler, and Changyou Gao
- 11 Supramolecular Electroactive Materials via Ionic Self-assembly of Polyelectrolyte–surfactant Complexes – Chemistry, Practical Aspects, and Applications** 301
M. Lorena Cortez, Waldemar A. Marmisollé, Fernando Battaglini, and Omar Azzaroni
- 12 Self-assembling Process of Block Copolymers at the Solid–Polymer Melt Interface: Fundamentals and Applications** 325
Tadanori Koga, Daniel Salatto, and Maya Endoh
- 13 Breath-Figure Self-Assembly, a Versatile Method of Manufacturing Functional Polymer Surfaces** 355
Juan Rodríguez-Hernández and Edward Bormashenko
- 14 Self-assembled Functional Nanomaterials with Discotic Liquid Crystals** 395
Manish Kumar and Sandeep Kumar
- 15 Noncovalent Design of Columnar LCs on the Way to Nanostructured Functional Materials** 425
Raquel Giménez, Alejandro Martínez-Bueno, and Teresa Sierra
- Volume 2**
- Preface** *xix*
- Supramolecular Chemistry in the Nanodomain – Foreword by Jean-Marie Lehn** *xxiii*
- 16 Catalysts Designed by Self-assembly** 447
Tiezheng Pan and Junqiu Liu
- 16.1 Introduction 447

- 16.2 Catalysts Designed by Protein Self-assemblies 448
 - 16.2.1 Artificial Enzymes Based on Protein Scaffolds 449
 - 16.2.2 Self-assembly of Proteins 450
 - 16.2.3 Catalytic Protein Assemblies 452
- 16.3 Catalysts Designed by Peptide Self-assembly 455
 - 16.3.1 Catalytic Property and Self-assembly of Peptides 456
 - 16.3.2 Catalytic Peptide Assemblies 457
- 16.4 Catalysts Designed by Synthetic Self-assembly 460
 - 16.4.1 Self-assembled Switchable Catalysts 460
 - 16.4.2 Self-assembled Catalytic Nanomaterials 462
- 16.5 Summary 463
- References 463

- 17 Dynamic Self-assembled Supramolecular Catalysts 469**
Stephen Lo, Chloe Z.-J. Ren, Pablo Solís-Muñana, and Jack L.-Y. Chen
 - 17.1 Introduction 469
 - 17.2 Concepts for the Design of Dynamic Self-assembled Catalysts 470
 - 17.2.1 Coupling Structure and Function 470
 - 17.2.2 Cooperativity 472
 - 17.2.3 Assembly Using Reversible Interactions 472
 - 17.3 Substrate-Induced Formation of Supramolecular Catalysts 473
 - 17.3.1 A Self-assembled Cooperative Catalyst 473
 - 17.3.2 Substrate-Induced Catalyst Formation 475
 - 17.3.3 Chemically Driven, Out-of-Equilibrium Systems 476
 - 17.4 Modular Assembly of Supramolecular Catalysts 478
 - 17.4.1 Modular Formation of a Cooperative Catalyst 478
 - 17.4.2 A Tool for the Construction of Artificial Enzymes 481
 - 17.4.3 Exploiting the Dynamic Nature of a Self-assembled Catalyst 482
 - 17.4.4 Incorporation into Artificial Transmembrane Receptors 484
 - 17.5 A Self-assembled, Stimuli-Responsive Supramolecular Catalyst 486
 - 17.5.1 A Switchable Self-assembled Phosphodiesterase 486
 - 17.6 Concluding Remarks 488
 - References 489

- 18 Aqueous Micellar Solutions in Photocatalysis 495**
Martyna Cybularczyk-Cecotka, Aleksandra Wincenciuk, and Maciej Giedyk
 - 18.1 Introduction: Why Micelles? 495
 - 18.2 Early Achievements: Model Redox Systems and Remediation of Pollutants 496
 - 18.3 Generation and Application of Hydrated Electrons 498
 - 18.3.1 Initial Works 498
 - 18.3.2 Dehalogenation and Hydrogenation of Double Bonds 499
 - 18.3.3 Homo- and Cross-Coupling Reactions 500
 - 18.4 C-alkylation 501
 - 18.5 Arylation 503
 - 18.6 Sulfonylation 506

- 18.7 Oxidation 507
- 18.8 N-dealkylation 510
- 18.9 Conclusions 510
- Acknowledgments 511
- References 511
- 19 The Role of Mechanically Interlocked Molecules in Catalysis 515**
Adrian Saura-Sanmartin, Alberto Martinez-Cuezva, Mateo Alajarin, and Jose Berna
- 19.1 Introduction 515
- 19.2 Switchable Interlocked Catalysts 516
- 19.2.1 pH-Driven Switchable Interlocked Catalysts 517
- 19.2.2 Photoswitchable Interlocked Catalysts 519
- 19.2.3 Dynamic Switchable Interlocked Organocatalyst 520
- 19.3 Catalyzed Processes to Operate Information Ratchets 521
- 19.4 Asymmetric Interlocked Catalysts 522
- 19.4.1 Chiral Mechanically Interlocked Molecules as Ligands in Metal-Mediated Asymmetric Transformations 523
- 19.4.2 Chiral Mechanically Interlocked Molecules as Organocatalysts 525
- 19.5 Ring-Assisted Catalysis 528
- 19.5.1 Interlocked Systems in Processive Catalysis 528
- 19.5.2 Activation Effect of the Macrocycle 529
- 19.6 Conclusions 531
- Acknowledgments 532
- References 532
- 20 Mechanically Interlocked Derivatives of Nanocarbons 539**
Julia Villalva, Alejandro López-Moreno, and Emilio M. Pérez
- List of Abbreviations 539
- 20.1 Introduction 539
- 20.2 Fullerenes 540
- 20.3 Carbon Nanotubes 545
- 20.4 Nanographenes 551
- 20.5 Polynes 553
- 20.6 Conclusions 556
- References 557
- 21 Slide-Ring Materials Based on Self-assembled Polyrotaxane “Molecular Necklaces” 565**
Karan Dikshit and Carson J. Bruns
- 21.1 Introduction 565
- 21.2 Synthesis of Slide-ring Materials 566
- 21.2.1 Inclusion Complex Formation 566
- 21.2.2 Synthesis of Polyrotaxanes 567

- 21.2.3 Modifications of Polyrotaxanes 571
- 21.3 Mechanics of Slide-ring Materials 573
- 21.3.1 The Pulley Effect 576
- 21.3.2 Mechanics of Slide-Ring Gels 578
- 21.3.3 Mechanics of Slide-Ring Glasses 580
- 21.3.4 Other Slide-Ring Materials 582
- 21.4 Applications of Slide-ring Materials 583
- 21.4.1 Biological Applications 583
- 21.4.2 Dynamic Soft Materials 584
- 21.4.3 Battery Materials 584
- 21.5 Outlook 584
- References 585
- 22 Functional Materials Based on Self-Assembled Low-Molecular-Weight Gelators 595**
Dariana Geraldine Erazo Rondón and Pablo Héctor Di Chenna
- 22.1 Introduction: What is a Gel? 595
- 22.2 Low-Molecular-Weight Gelators (LMWGs) 596
- 22.3 Supramolecular Chirality on Molecular Gels 601
- 22.4 Molecular Gels as Stimuli Responsive Materials 601
- 22.5 Chemoresponsive Molecular Gels 603
- 22.5.1 Ion-Responsive Molecular Gels 604
- 22.5.2 pH Responsive Molecular Gels 604
- 22.5.3 Enzyme-Responsive Molecular Gels 606
- 22.6 Molecular Gels Responsive to Physical Stimuli 606
- 22.6.1 Photoresponsive Molecular Gels 606
- 22.6.2 Conductive and Electro-Responsive Molecular Gels 609
- 22.7 Conclusions and Perspectives 611
- References 612
- 23 Design and Control of Hydrogels Formed by Self-assembly 619**
Emily R. Draper and Dave J. Adams
- 23.1 Introduction 619
- 23.2 Molecular Design 621
- 23.3 Molecular Packing in the Gel Phase 623
- 23.4 Gel Formation and Kinetic Trapping Issues 624
- 23.5 The Network 626
- 23.6 Aging 629
- 23.7 Multicomponent Systems 631
- 23.8 Characterization 632
- 23.9 So, How to Design and Control Hydrogels Formed by Self-Assembly 633
- 23.10 Conclusions and Outlook 633
- References 634

- 24 Supramolecular Versatility of Bent-Shaped Molecules 641**
M. Blanca Ros
- 24.1 Introduction to Supramolecular V-Shaped Building Blocks 641
- 24.2 Liquid Crystalline Self-assembly of Bent-Shaped Structures 643
- 24.3 Bent-core Liquid Crystals 651
- 24.4 Beyond Mesophases: Supramolecular Versatility of Bent-core
Molecules 655
- 24.5 Conclusions and Perspectives 658
- Acknowledgments 660
- References 661
- 25 Extracellular Vesicle-Based Nanodrug Delivery 667**
*Wang Yin, Cuong V. Pham, Shweta Patel, Rocky Chowdhury,
Tuong N.-G. Nguyen, Phuong H.L. Tran, Yimin Zhu, and Wei Duan*
- 25.1 Overview of Extravascular Vesicles 667
- 25.1.1 Introduction to Extravascular Vesicles 667
- 25.1.2 A Brief History of EVs 667
- 25.1.3 The Biological Significance of EVs 668
- 25.2 EVs are Promising Drug-delivery Vehicles 669
- 25.2.1 Size 669
- 25.2.1.1 Biodistribution 669
- 25.2.1.2 Systemic Clearance and Local Tumor Accumulation 671
- 25.2.2 Surface Charge 671
- 25.2.2.1 Stability 672
- 25.2.3 Homing Effect 672
- 25.2.4 Improved Bioavailability 672
- 25.3 Extracellular Vesicles Versus Synthetic Nanoparticles 673
- 25.3.1 The Ability to Cross Biological Barriers 674
- 25.3.2 Cargo Loading into EVs 674
- 25.3.3 Safety 675
- 25.3.4 Pharmacokinetics 677
- 25.4 Isolation and Purification of EVs 678
- 25.4.1 Ultracentrifugation 678
- 25.4.2 Ultrafiltration 679
- 25.4.3 Polymer-Based Precipitation 679
- 25.4.4 Affinity-Based Techniques 679
- 25.5 Clinical Trials on EV-Mediated Drug Delivery 680
- 25.6 Conclusions 681
- References 683
- 26 Carbon Nanomaterials-Based Drug Delivery Systems:
Synthesis, DFT Drug Interactions, and Cancer Therapy 689**
*Amany M. Sawy, Ahmed Barhoum, Wafaa Shousha, Ahmed A. Maarouf, and
Ahmed S.G. Khalil*
- 26.1 Introduction 689

26.2	Carbon Nanomaterials: Types, Structure, and Unique Properties	691
26.2.1	Zero-Dimensional Carbon Nanomaterials	691
26.2.2	One-Dimensional Carbon Nanomaterials	695
26.2.3	Two-Dimensional Carbon Nanomaterials	695
26.3	Carbon Nanomaterials Functionalization	697
26.4	Factors Influencing Anticancer Drug Loading and Release Efficiency	698
26.5	Theoretical Analysis of the Anticancer Drugs Interaction with CNMs	701
26.6	Carbon Nanomaterials for Drug Delivery and Cancer Therapy	703
26.6.1	Zero-Dimensional Carbon Nanomaterials	704
26.6.2	One-Dimensional Carbon Nanomaterials	707
26.6.3	Two-Dimensional Carbon Nanomaterials	708
26.7	Cellular Uptake and Fate of Carbon Nanomaterials	709
26.8	<i>In Vitro</i> and <i>In Vivo</i> Carbon Nanomaterials Toxicity	712
26.9	Conclusions and Future Perspectives	714
	References	715
27	Polyelectrolyte–Ion Complexes as Stimuli-Responsive Systems for Controlled Drug Delivery	729
	<i>Santiago E. Herrera, Maximiliano L. Agazzi, M. Lorena Cortez, Waldemar A. Marmisollé, Mario Tagliacruzchi, and Omar Azzaroni</i>	
27.1	Introduction: Fundamental Notions and Concepts	729
27.1.1	Nanoparticles for Drug Delivery	729
27.1.1.1	Micelles and Vesicles	729
27.1.1.2	Dendrimers	730
27.1.1.3	Polymeric Nanoparticles	731
27.1.1.4	Inorganic Nanoparticles	731
27.1.2	Polyelectrolyte-Based Nanoparticles for Drug Delivery	732
27.1.3	Polyelectrolyte Complexation	732
27.2	Polyelectrolyte Complexation with Multivalent Small Molecules (PEICs)	734
27.2.1	Self-Assembly: Enthalpic, Entropic, and Hydrophobic Effects	734
27.2.2	Preparation of Polyelectrolyte Complexes with Multivalent Small Molecules	737
27.2.3	Building Blocks Nature, Charge, and Concentrations	737
27.2.3.1	Building Blocks	737
27.2.3.2	Concentrations	740
27.2.4	Characterization	741
27.2.5	Stability	742
27.2.6	Drug Loading	743
27.3	Stimulus-Responsive PEICs	744
27.3.1	pH-Responsive PEICs	745
27.3.2	Redox-Responsive PEICs	748
27.3.2.1	Enzyme-Responsive PEICs	749

27.3.2.2	Glucose-Responsive PEICs	750
27.3.3	External Stimulus-Responsive PEICs (Light–Temperature)	750
27.3.3.1	Light-Responsive PEICs	750
27.3.3.2	Temperature-Responsive PEICs	751
27.3.4	Dual and Multi-Stimuli Responsive PEICs	752
27.4	Conclusions	755
	Acknowledgments	757
	References	758
28	Assembly of Mesoporous Silica Nanoparticle Drug Conjugates for Enhanced Delivery	765
	<i>Jing Yu, Lauren Chlebanowski, Joseph L. Hammer, Prem Thapa, Tej B. Shrestha, Hongwang Wang, Obdulia Covarrubias-Zambrano, Deryl L. Troyer, and Stefan H. Bossmann</i>	
28.1	State-of-the-Art of Mesoporous Silica Particles in Drug Delivery	765
28.1.1	Design Principles of MSN-Based Drug-Delivery Systems	766
28.1.2	Gatekeepers	768
28.2	Fine-Tuning of Nanoparticle/Payload Design for Drug Delivery	769
28.2.1	The use of D-K ₆ L ₉ to Target the Negative Surfaces of Cancer Cells	769
28.2.2	The Use of the Peptide D-K ₆ L ₉ Against Human Cancer Cell Lines	770
28.2.3	Confocal Microcopy Studies of the Interaction of SA-D-K ₆ L ₉ -AS with GL26 Cells and Pig Monocytes	772
28.2.3.1	Static Confocal Imaging	772
28.2.3.2	Co-staining of Mitochondria	774
28.3	Modes of Cell Death and Immune Activation	776
28.4	Materials and Methods	777
28.4.1	Synthesis and Characterization of Peptides	777
28.4.2	MSNs Synthesis	777
28.4.3	Peptide Loading	778
28.4.4	MSN Coating with Polysilazane	778
28.4.5	Coating Procedure of MSN with Polysilazane Designer Copolymer	779
28.5	A Mesoporous Silica Nanoparticle (MSN) System for Advanced Drug Delivery	779
28.5.1	MSN Characterization	779
28.5.2	Coating of MSNs with a Polysilazane	780
28.5.3	Analysis of Peptide-loaded and Polysilazane-coated MSNs Using Thermogravimetry (TGA)	781
28.6	<i>In Vitro</i> Experiments	783
28.6.1	Neural Stem Cells for Drug Delivery	783
28.6.2	Incubation of Neural Stem Cells with SA-K ₆ L ₉ -AS-loaded MSNs and Controls	783
28.6.2.1	Summary of the <i>In Vitro</i> Evaluation of SA-K ₆ L ₉ -AS-loaded MSNs vs. Controls	784
28.6.3	The Use of Polysilazane Designer Copolymers as Gatekeepers	785

- 28.6.3.1 Incubation of Neural Stem Cells with Polysilazane-coated SA-K₆L₉-AS-loaded MSNs and Controls 785
- 28.6.3.2 GL26 Cells with Polysilazane-coated SA-K₆L₉-AS-loaded MSNs and Controls 786
- 28.7 Conclusions and Outlook 786
References 788
- 29 Supramolecular Hybrid Assemblies Based on Cyclodextrin with Stimuli-Responsiveness: Recent Advances 795**
Mariachiara Trapani, Annalaura Cordaro, Roberto Zagami, and Antonino Mazzaglia
- 29.1 Introduction 795
- 29.2 Plasmonic Hybrid Assemblies 796
- 29.2.1 Metal Nanoparticles and Photothermal Therapy (PT) 796
- 29.2.2 Plasmonic Hybrid Assemblies Composed of Cyclodextrins and Metallic Nanoparticles 798
- 29.3 Stimuli-Responsive Magnetic Assemblies Based on Cyclodextrin 801
- 29.4 Phototherapeutic and Photodiagnostic Cyclodextrin Assemblies 803
- 29.4.1 Photodynamic Therapy 803
- 29.4.2 Cyclodextrin/PS-based Supramolecular Systems with Phototherapeutic Action 804
- 29.4.3 NIR Light-Triggered PDT 805
- 29.5 Stimuli-responsive Hydrogels and Nanogels 808
- 29.5.1 Supramolecular Hydrogels 808
- 29.5.2 Cyclodextrins as Components for *Smart* Stimuli-responsive Hydrogels 809
- 29.5.3 Nanocomposites Based on Hydrogels and CD 810
- 29.5.4 Supramolecular Hydrogels for Regenerative Applications 812
- 29.5.5 Supramolecular Hydrogels as Drug-Delivery Systems for Cancer Therapy 812
- 29.6 Concluding Remarks 813
Acknowledgments 813
References 813
- 30 Atomic Force Microscopy and Its Spectroscopic Combinations for Studying Self-Assembled Nanostructures 823**
Alexey V. Krasnoslobodtsev
- 30.1 Introduction 823
- 30.2 Atomic Force Microscopy for Imaging of Self-Assembled Nanostructures 824
- 30.2.1 Atomic Force Microscopy as a Tool for Nanoscale Characterization 824
- 30.2.2 The Need for High Spatial Resolution Tools for Imaging of Self-Assembled Materials 826
- 30.2.3 Large-Scale Imaging of Self-Assembled Nanostructures with AFM 827

- 30.2.3.1 Imaging of Dynamic Self-Assembling of Peptides and Proteins into Small Aggregates and Fibrils 827
 - 30.2.3.2 Static Imaging of Self-Assembled Nanofibrils 829
 - 30.2.4 Assessing Dynamic Nature of Nucleic Acid-Based Self-Assembled Nanostructures with AFM Imaging 831
 - 30.3 Probing Mechanical Properties of Self-Assembled Nanostructures 833
 - 30.3.1 Nanoindentation 833
 - 30.3.2 Quantitative Nanomechanical (QNM) Characterization 835
 - 30.3.3 Structural Assessment of Stiffness of Self-Assembled Nanostructures with High Aspect Ratio 836
 - 30.4 Combination of AFM with Vibrational Spectroscopies 838
 - 30.4.1 AFM-IR Imaging 838
 - 30.4.2 Imaging with Tip-Enhanced Raman Scattering 839
 - 30.5 Conclusions and Outlook 841
- References 841

Volume 3

Preface *xix*

Supramolecular Chemistry in the Nanodomain – Foreword by Jean-Marie Lehn *xxiii*

- 31 Designer Peptides: A Treasure Trove for Self-Assembled Functional Materials** 845
V. Haridas and Sagar Jawla
- 32 Supramolecular Assembly of Peptide and Their Biomedical Applications** 869
Cuihong Yang, Chunhua Ren, Zhongyan Wang, and Jianfeng Liu
- 33 Self-Assembled Two-Dimensional Protein and Peptide Materials: Fabrication, Functionalization, and Applications** 895
Gang Wei
- 34 Designed Peptides that Control Protein Nanoassemblies** 917
Hiroshi Inaba and Kazunori Matsuura
- 35 Functional Materials from Self-Assembling Peptide–Polymer Hybrids** 941
Yu-Liang Tsai and Christopher V. Synatschke
- 36 Peptoid Self-Assembly: From Minimal Sequences to Functional Nanoassemblies and Biomedical Applications** 969
Hamish W.A. Swanson, Marwa El yaagoubi, Aquib Jawed, Varun Saxena, Martyn G.L. Merrilees, Tell Tuttle, Lalit M. Pandey, Ian W. Hamley, and King Hang Aaron Lau

- 37 **Design Guidelines Inspired by Nature for Stimuli-Responsive Supramolecular Materials** 1001
Runye Helen Zha
- 38 **Polymersomes: Fundamentals and Shape Transformation Methods** 1027
Chin Ken Wong, Rebecca Y. Lai, and Pall Thordarson
- 39 **Supramolecular Chemistry of Multiblock Amphiphiles** 1055
Takahiro Muraoka
- 40 **Development of Supramolecular Polymers with Unique Chain Structures** 1085
Takehiro Hirao and Takeharu Haino
- 41 **Supramolecular Transmembrane Channels** 1101
Kohei Sato
- 42 **Molecular and Aggregate Structures of Antimicrobial Surfactants** 1121
Yuchun Han and Yilin Wang
- 43 **Theoretical Modeling of Self-Assembled Nanostructures of Amphiphiles in Solution** 1161
Gervasio Zaldivar, Martin Conda-Sheridan, and Mario Tagliacucchi
- 44 **Characterizing Soft Matter Self-Assembly and Material Properties with Advanced Molecular Dynamics and Data-Driven Methods** 1197
Chenxi Zhai, Haoyuan Shi, Tianjiao Li, Liming Zhao, and Jingjie Yeo
- 45 **Machine Learning for Molecular Recognition at the Nanoscale** 1221
Oliver Gordon
- Supramolecular Nanotechnology: Looking Back and Leaping Forward – Epilogue by Sir Fraser Stoddart** 1245
Index 1249

18

Aqueous Micellar Solutions in Photocatalysis

Martyna Cybularczyk-Cecotka, Aleksandra Wincenciuk, and Maciej Giedyk

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

18.1 Introduction: Why Micelles?

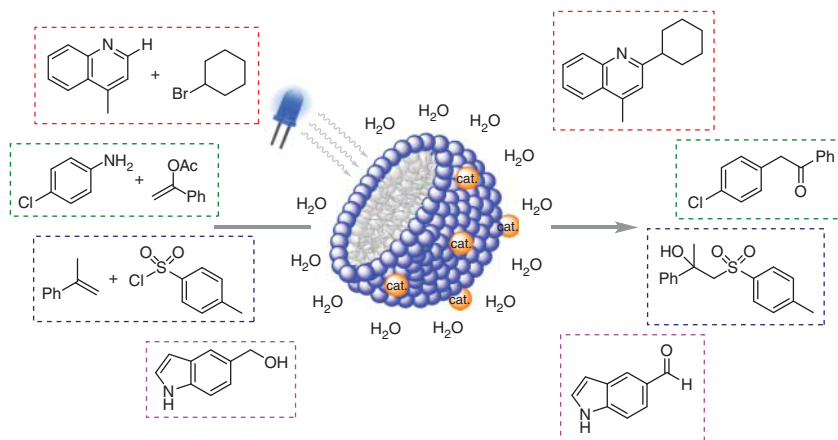
Intensive technological change translates to an ever-increasing generation of waste, not all of which can be effectively recycled. Too often, combustion, which is essentially an atomic waste and a source of greenhouse gases (GHG), remains the only way to dispose of unwanted materials. The same problem applies to the chemical industry, which accounts for over 30% of global greenhouse gas emissions [1]. Change is inevitable: the shift toward more sustainable chemistry is no longer seen as a romantic dream or a catchy narrative in grant applications; it has become widely recognized as the most urgent challenge. The first and arguably the most important among the 12 principles of green chemistry is “prevent.” And, as solvents are responsible for an estimated 80% of chemical waste, their use should be reduced first [2]. Replacing organic solvents with water seems to be one of the most promising solutions under these circumstances [2–4].

In recent years, methodologies that rely on water as the reaction medium have gained considerable attention, and numerous protocols “with water,” “in-water,” or “on-water” have been established [5–8]. The generality of these approaches, however, is often hampered by the lipophilic nature of common organic compounds and the solubility issues that arise. This obstacle can be overcome by following the example of nature and providing suitable self-assembled structures able to accommodate the water-insoluble reaction components in aqueous mixtures [9, 10]. Among the various microheterogeneous systems, micelles, which form in the presence of surfactant above the critical concentration (CMC) [11], are particularly attractive in terms of their wide applicability.

The unique properties of micellar solutions are best evidenced by their role in the origin of life: it is generally accepted that they served as embodiments for early protocells [12, 13]. The encapsulation of chemical reactions in micelles enables spatial heterogeneity, promotes interface processes, and, consequently, increases the complexity in prebiotic reaction systems. The advantages of aqueous micellar solutions have also been noticed by organic chemists who, thanks to their use, have

achieved spectacular results, including the remarkable acceleration of reaction rates [14–16] or the development of aqueous variants of organometallic reactions, such as Suzuki–Miyaura or Negishi cross-coupling [2, 17]. Micelles force interactions between reagents, reactive intermediates, and catalysts, or conversely, provide a desired separation of the reaction components. As a result, the desired reaction takes place, frequently with unique regio-, stereo-, and chemoselectivity. These merits have been convincingly advocated in excellent reviews that can (and should) be used as a starting point for future reading [2, 18–21].

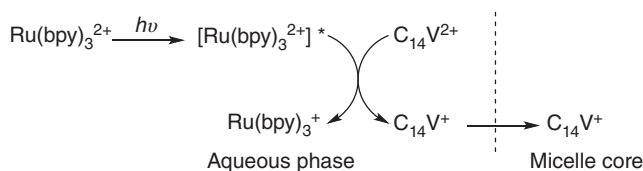
In this chapter, we review photocatalytic protocols that are carried out in water and benefit from micellar effects (Scheme 18.1). Recent years have witnessed a tremendous growth in the field of synthetic photocatalysis, both in terms of conceptual advances and synthetic application [22–26]. Just like micellar catalysis, the idea of powering chemical processes with the energy of light is directly inspired by nature [27]. It should, therefore, come as no surprise that the synergistic combination of the two approaches has become popular, not only as a promising tool for sustainable organic synthesis but also as a platform for unique molecular interactions that may lead to new discoveries. It is our intention to present the developed methods, categorized by the type of reaction they enable. It should be noted that the emphasis here is on synthetic catalysis; artificial photosynthesis in structured media, which was thoroughly reviewed elsewhere [28–30], is beyond the scope of this chapter.



Scheme 18.1 An overview on photocatalytic reactions in micellar solutions.

18.2 Early Achievements: Model Redox Systems and Remediation of Pollutants

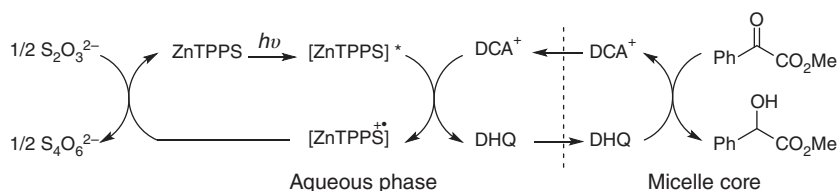
Early reports introducing photoredox systems in micellar solutions appeared already in 1980s and 1990s. The ability of micelles to provide spatial separation of reactants and photoactive intermediates has been used by Gratzel and coworkers, who applied positively charged assemblies formed by cetyltrimethylammonium



Scheme 18.2 Photocatalytic reduction of methylviologen ($C_{14}V^{2+}$) in a micellar solution.

chloride (CTAC) for photocatalytic reduction of methylviologen ($C_{14}V^{2+}$) using ruthenium(III) tris-bipyridine ($Ru(bpy)_3^{2+}$) as a photocatalyst (Scheme 18.2) [31]. Upon reduction, the methylviologen loses its hydrophilic character and migrates to the core of the micelle. On the other hand, $Ru(bpy)_3^{3+}$ is repelled from the positively charged surface, thus inhibiting the undesired back-electron transfer and increasing the product lifetime by a factor of 20 compared with the homogenous approach.

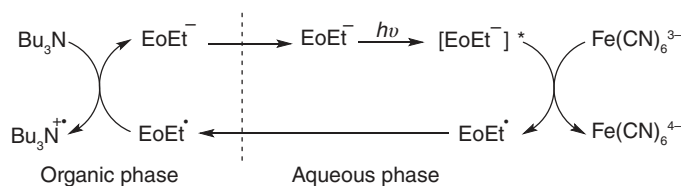
Tabushi and coworkers disclosed a similar method for the photocatalytic reduction of benzoylformate using zinc tetraphenylporphyrin *p*-tetrasulfonate (ZnTPPS) as a photocatalyst and quinolinium-3-carboxamide (QCA) as a phase-transfer mediator (Scheme 18.3) [32]. Upon single-electron transfer (SET) from the excited ZnTPPS, charged QCA was transformed into lipophilic dihydroquinoline-3-carboxamide (DHQ) that migrated to the micelle core and reduced the organic substrates. The active ZnTPPS photocatalyst was regenerated by thiosulfate in the aqueous bulk.



Scheme 18.3 Photocatalytic reduction of methylbenzoylformate in the presence of micelles. ZnTPPS – zinc tetraphenylporphyrin *p*-tetrasulfonate; QCA – quinolinium-3-carboxamide; DHQ – dihydroquinoline-3-carboxamide.

Photocatalytic processes have also been studied in other microstructured solutions such as reversed micelles or microemulsions [33, 34]. Willner and Joselevich demonstrated photooxidation of Bu_3N in W/O microemulsion mediated by ethyleosin ($EoEt^-$) (Scheme 18.4). In this case, the hydrophobic $EoEt^-$ radical formed after the photoinduced SET to $Fe(CN)_6^{3-}$ could shuttle the electron to the organic phase. After the oxidation of Bu_3N , the regenerated $EoEt^-$ was transferred back to the aqueous environment and entered the next catalytic cycle.

Despite the fact that photocatalysis in aqueous micellar solutions has been explored for over 40 years, its synthetic aspects have only recently attracted the keen interest of researchers. The first widely tested functionality of such systems involved the removal of impurities, such as phenols and halogenated organic compounds,



Scheme 18.4 Photocatalytic oxidation of Bu_3N in W/O microemulsion. EoEt^- – ethyleosin.

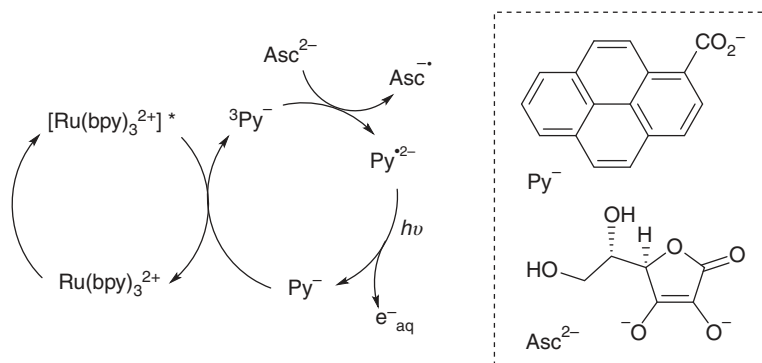
from aqueous solutions. In this context, much attention has been directed to TiO_2 nanoparticles, which show strong oxidizing potential when exposed to UV light and can therefore be used as photocatalysts capable of detoxification and remediation of wastewater. Interestingly, in the early reports, micelles formed by dissolved *N*-hexadecyl-*N,N,N*-trimethylammonium bromide (HTAB), sodium dodecyl sulfate (SDS) or polyoxyethylenedodecylether (Brij 35) were not considered profitable, but rather investigated as a source of undesired inhibitory effects in the degradation of 1-naphthyl-*N*-methylcarbamate (Carbaryl) [35], 2,3,6-trichlorobenzoic acid [36], and 2,4,5-trichlorophenol [37]. However, shortly thereafter, the beneficial aspects of combining TiO_2 with micellar solutions began to gain recognition [38–40]. The developed method not only provides the solubility of otherwise water-insoluble substrates [41, 42] but also, in the case of chlorophenol, promotes a clean reduction reaction, in contrast to the complex, nonselective processes observed in neat water [43].

18.3 Generation and Application of Hydrated Electrons

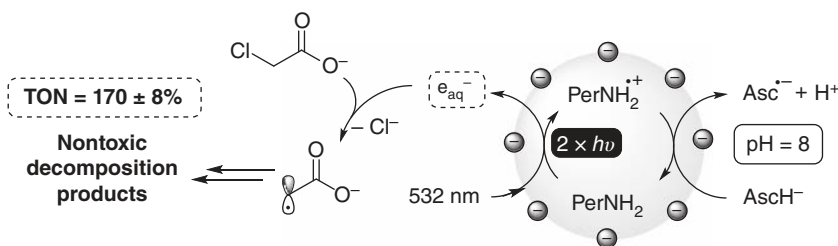
18.3.1 Initial Works

Hydrated electrons are attractive reducing agents in catalysis because of their thermodynamic and kinetic properties: a remarkably strong reductive power of -2.9 V vs. a normal hydrogen electrode and a long unquenched lifetime of $1\text{--}2\ \mu\text{s}$ [44]. In recent years, the use of photocatalytically generated hydrated electrons has been extensively studied, and numerous catalytic systems have been implemented in aqueous media for both the degradation of persistent pollutants and the reductive activation of inert bonds.

A series of articles on this topic were published by Goetz and coworkers. In 2016, they introduced the first photocatalytic platform to generate hydrated electrons with green-light irradiation as an energy source [45]. It consisted of light-harvesting complex: $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, pyrene-based redox catalyst, and sodium ascorbate as a sacrificial electron donor. The mechanism involved energy transfer from the excited ruthenium(III) complex to a pyrene-based redox catalyst, followed by reductive quenching (Scheme 18.5). This led to the reduced pyrene species that were further excited and ejected solvated electrons into the water bulk. A popular surfactant, SDS, proved to be the key component of the system. It allowed for preaggregation of the light-harvesting $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ and the pyrene carboxylate in the Stern Layer and prevented the former from the undesired quenching by water-soluble



Scheme 18.5 Generation of solvated electrons in micellar SDS solution.



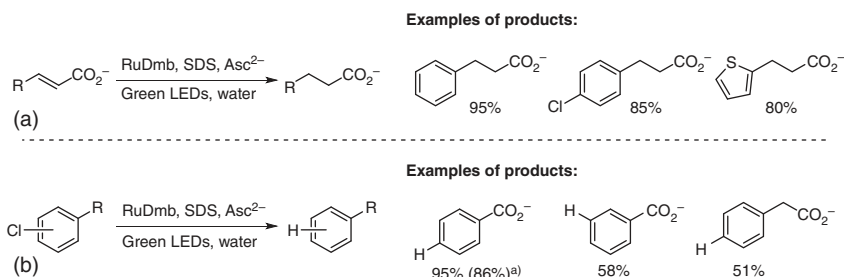
Scheme 18.6 The dehalogenation of chloroacetate anion $\text{ClCH}_2\text{COO}^-$ mediated by hydrated electrons.

sacrificial electron donor. The method was applied to the reductive decomposition of chloroacetate and subjected to further improvements and investigations [46].

As a continuation of this campaign, in 2017, Goetz and coworkers disclosed a conceptually similar but completely metal-free photoredox system [47]. It constituted 3-aminoperylene as a photocatalyst, sodium ascorbate as a sacrificial electron donor, and SDS, which was proven to provide solubility of reagents and relatively high stability of intermediate radicals (created via green-light induced SET) in aqueous solution (Scheme 18.6). Similar to the previous work, authors tested their method in the reductive dehalogenation of chloroacetate anion $\text{ClCH}_2\text{COO}^-$, observing 57% conversion after just 20 minutes of exposure to green light. What's more, the turnover number (TON) is relatively high ($170 \pm 8\%$), which makes the developed procedure even more attractive.

18.3.2 Dehalogenation and Hydrogenation of Double Bonds

Subsequent reports from the Goetz group extended the scope of synthetic application of hydrated electrons in micellar solutions. In 2018, they described a system competent of mediating hydrogenations of olefins (Scheme 18.7a) and dehalogenation of aryl halides through dissociative electron transfer and the formation of carbon-centered radicals (Scheme 18.7b) [48]. The aqueous reaction mixtures contained tris-(4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine)-ruthenium(II) (RuDmb) as

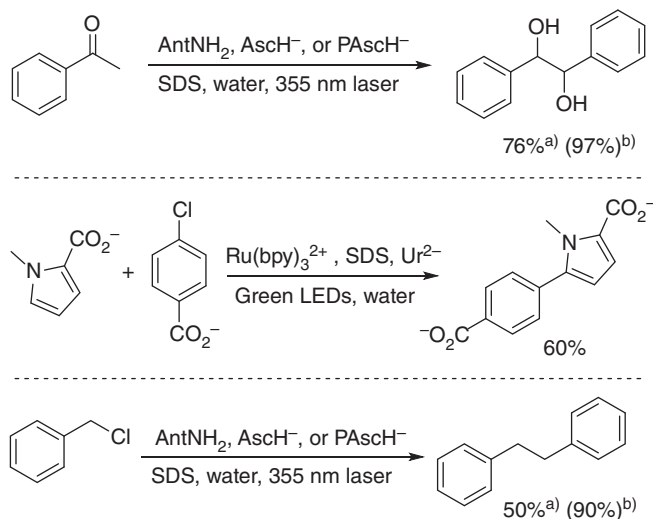


Scheme 18.7 Reductive transformations mediated by hydrated electrons: (a) hydrogenations of olefins and (b) dehalogenation of aryl halides. ^{a)} Fluoride was used as a substrate instead of chloride.

a photocatalyst of choice, SDS as a surfactant, and they were irradiated with green light-emitting diodes (LEDs) (520 nm). It was found that the substituents in the ligand structure affect the activity of the catalyst through the combination of quenching parameters, quantum yield, and back-electron transfer from the reduced catalyst to the ascorbyl radical anion across the micelle–water interface. A method for dehalogenation of chloroalkanes, in which hydrated electrons can contribute to the overall mechanism, has also recently been presented by König and coworkers [49].

18.3.3 Homo- and Cross-Coupling Reactions

The rationally designed variations in the composition of the photocatalyst, surfactant, and the sacrificial reducing agent enable hydrated electrons to mediate various homo- and cross-coupling protocols, such as pinacol coupling [48, 50], arylation of electron-rich (hetero)arenes [48, 51], and Wurtz-type reactions [50]

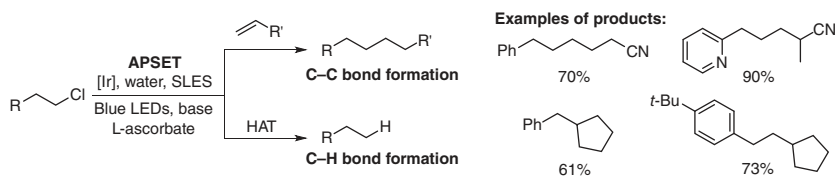


Scheme 18.8 Examples of pinacol coupling, arylation of electron-rich (hetero)arenes, and Wurtz-type reactions mediated by hydrated electrons. AntNH₂ = 2-aminoanthracene, Ur²⁻ = urate dianion. ^{a)} AsCH₂ was used as sacrificial electron donor, ^{b)} ascorbyl palmitate (PAscH⁻) was used as a sacrificial electron donor.

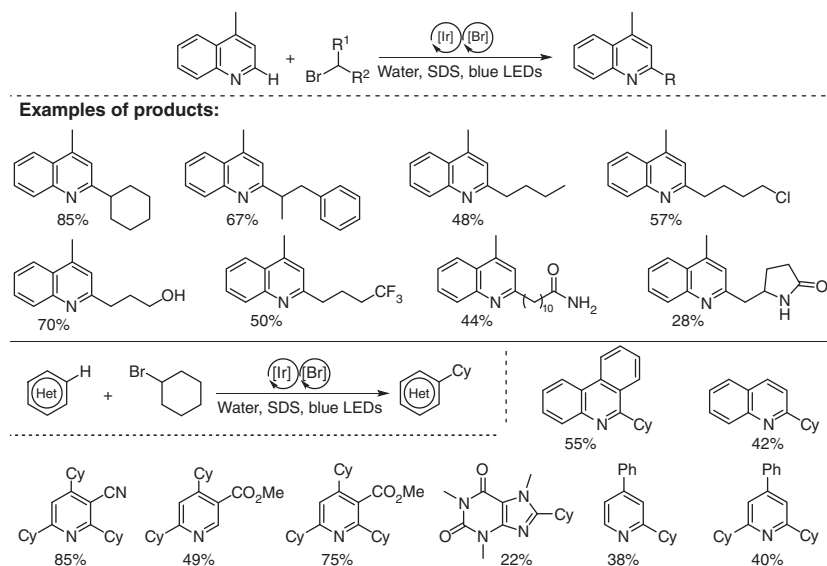
(Scheme 18.8). Noteworthy, the methodology is not limited to costly noble metal-based photocatalysts such as ruthenium complexes. Kohlmann et al. have shown that SDS-micellized 2-aminoanthracene is capable of catalyzing dimerizations of chloroalkanes, ketones, and aldehydes with a turnover of 1 mmol h^{-1} . In this case, however, the use of a pulsed near-UV (355 nm) laser as the irradiation source is required [50]. The authors have closely investigated the role of a sacrificial electron donor in such micellar systems. While the ascorbate monoanion needs to pass through the micellar interface to participate in the SET event with the molecule of the photocatalyst, a specifically designed ascorbyl palmitate is fully incorporated inside the micelle and restores the starting catalyst more efficiently. In addition, the shielding by the micelle suppresses the undesired hydrogen atom transfer (HAT) from the ascorbate moiety to the carbon-centered radicals and thus promotes the radical dimerization process. Complementing their studies on hydrated electrons, the group of Goetz has also proved that, thanks to a reductive power higher by 0.2 eV in water compared with acetonitrile, the SET to carbonyl compounds can occur directly from the reduced form of the photocatalyst [52].

18.4 C-alkylation

The construction of carbon–carbon bonds through C-alkylation lies at the heart of organic synthesis. Although many classical approaches are already available, virtually every newly emerging methodology (photochemistry, organocatalysis, electrocatalysis, mechanochemistry) aims at developing efficient C-alkylation protocols. The same principle applies to micellar photocatalysis. In 2020, König and coworkers discovered the stabilizing effect of noncovalent interactions with a micellar interface on the reduced form of iridium complex $\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2\text{PF}_6$. After tuning the activity of the photocatalytic system and optimizing the structured solutions, they applied this phenomenon in the photocatalytic activation of alkyl chlorides by assembly-promoted single electron transfer (APSET, Scheme 18.9) [49]. Along with the dehalogenation reactions mentioned in Section 3.2, the use of anionic sodium lauryl oligoethylene glycol sulfate (SLES) as a surfactant enabled the reductive alkylation of electron-deficient olefins with notoriously inert alkyl chlorides under blue-light irradiation [53]. Additionally, examples of intramolecular cyclizations leading to cyclopentane derivatives were demonstrated. The use of micelles as reaction environments not only enhanced the solubility of alkyl chlorides but also provided a favorable preaggregation in space with the hydrophilic



Scheme 18.9 APSET in microheterogeneous solutions.

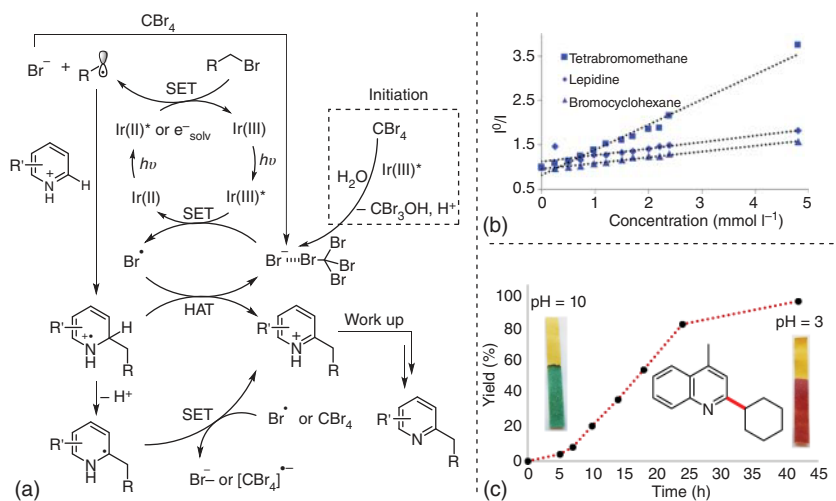


Scheme 18.10 C–H alkylation of heteroarenes with nonactivated alkyl bromides.

chlorine atoms pointing toward the surface of the micelle. Such close proximity to the photocatalytic Ir complex, which is located at the interface, presumably facilitates the SET to the substrates and thereby the generation of radical anions, which are able to undergo further transformations.

A few months later, Giedyk's group developed an efficient method for photocatalytic C–H alkylation of heteroarenes (known as the Minisci reaction) using non-activated aliphatic bromides (Scheme 18.10) [54]. Contrary to existing procedures, the established approach does not require the use of UV light, high temperatures, stoichiometric amounts of radical promoters, external oxidants, or acids [55]. It can be carried out at 40 °C using blue LEDs as a light source. The developed method is compatible with many functional groups, including free OH groups, primary and secondary amides, chlorides, CF₃ groups, or double bonds. Secondary bromides provide higher yields of the desired products than primary bromides, reflecting the higher thermodynamic stability of the radical intermediates. On the other hand, precursors of even more stabilized benzyl or tertiary radicals have proved inadequate, potentially because of lower reactivity in addition processes and competing oxidation to carbocations and hydrolysis. On the aromatic side, the reaction is compatible not only with simple heterocycles like lepidine, phenanthridine, and quinoline, but also with derivatives that contain ester or cyano substituents. Moreover, it was possible to functionalize caffeine, an important stimulant of the central nervous system.

The authors have emphasized the importance of noncovalent structuring of the aqueous solution; its replacement by an organic solvent or a micelle-free water/solvent mixture gave lower yields of desired alkylation products. Reactive carbon radicals have been proposed to be generated through the merger of the photoredox cycle with bromide atom-catalyzed HAT – a process that highly depends

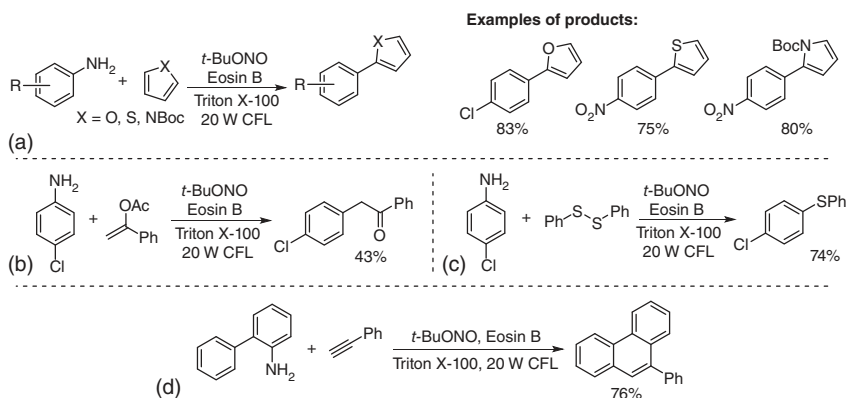


Scheme 18.11 Mechanistic investigation. Reproduced from Ref. [54]: (a) proposed mechanism (the dashed line between Br and CBr₄ indicates the postulated halogen bond), (b) Stern–Volmer fluorescence quenching of Ir(dtbbpy)(ppy)₂ ($c = 50 \mu\text{M}$) in aqueous SDS, (c) kinetic studies of the model reaction and the change in the pH of the reaction progress illustrated on the photos of the indicator strips.

on the spatial distribution of the reacting species in the micellar aqueous solution (Scheme 18.11a). In particular, it has been postulated that the micellar effects and the halogen bonding influence the affinity of the bromide anion for the organic phase. The Stern–Volmer experiment showed that the excited state of the photocatalyst is preferentially quenched by CBr₄ (Scheme 18.11b), which provides the starting concentration of co-catalytic bromide anions in the initiation step. Kinetic studies revealed the increasing rate of the reaction during the first 10 hours of irradiation (Scheme 18.11c). This phenomenon can be rationalized by the gradual change in the pH of the solution and the accumulation of bromide anions in the mixture.

18.5 Arylation

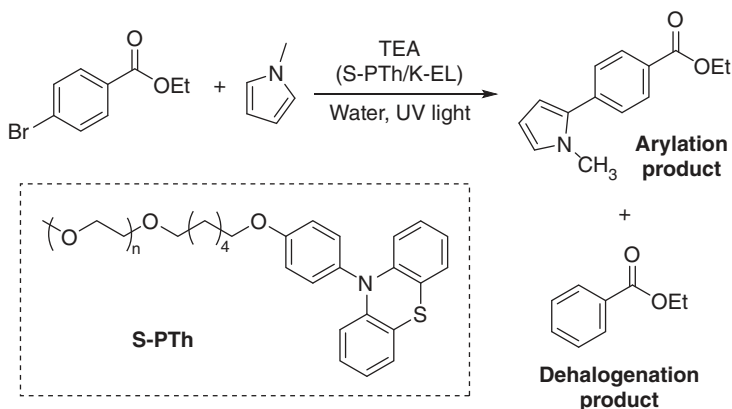
The overview of arylation reactions mediated by hydrated electrons has already been presented in Section 3.3: cross-coupling. The conceptually different photocatalytic arylation methods, which also benefit from the features of micellar solutions, come from the groups of Cai and Jiang [56]. In 2018, they applied nonionic micelles in the reactions of various nucleophiles with *in situ*-generated diazonium compounds (Scheme 18.12). The use of commercially available Triton X-100 as a surfactant and Eosin B as a photocatalyst allowed for the arylation of heteroarenes, enol acetates, disulfides, and [4+2] cycloaddition to alkynes. Additionally, successful recycling of photocatalytic aqueous medium has been shown. The choice of surfactant is of critical importance: the reaction in neat water or in the presence of ionic surfactants gives desired products in low yields. On the contrary, nonionic surfactants like Triton



Scheme 18.12 Arylation reactions via photocatalysis in micellar solutions: (a) arylation of heteroarenes, (b) enol acetates, (c) disulfides, and (d) [4+2] cycloaddition to alkynes.

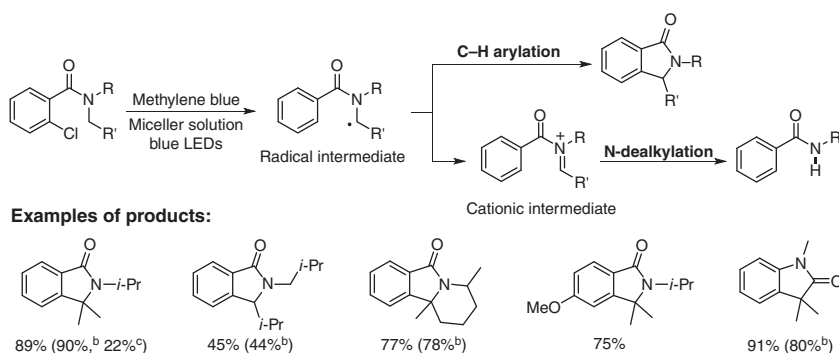
X-100, Brij L23, or Tween 60 gave much better results (yields in the range of 62–83%). The authors attribute this effect to the interactions between the diazonium ion generated in the course of the process and the reaction medium. The blueshift of the maximum absorption of eosin B, which is observed in water and Triton X-100, is also in favor of the optimized conditions. The scope and limitation studies revealed a high tolerance toward various functional groups in the aniline molecule: alkyl, alkoxy, nitro, cyano, carbalkoxy, and trifluoromethyl. Interestingly, the carbon–halogen bond (halogene = Cl, Br) remains stable under the reaction conditions.

Recently, photoreductive arylation of electron-rich (hetero)arenes with bromoarenes in aqueous solutions of surfactants has been investigated by Mattiello, Beverina, and coworkers (Scheme 18.13) [57]. The authors developed a system powered by 365 nm light and constituting 10-(4-methoxy) phenyl-10*H*-phenothiazine (PTh-OMe) as a photocatalyst, Kolliphor EL (K-EL) as a surfactant, and *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) as a sacrificial electron donor. Although



Scheme 18.13 Photoreductive arylation in an aqueous surfactant solution and the structure of S-PTh.

the conversion of the brominated model substrate was lower compared with reactions in MeCN or acetone, a superior selectivity and minimization of undesired dehalogenation was observed. Moreover, the use of continuous-flow photoreactors enabled to increase the yield of the reaction by 80% and, above all, shorten its duration from days to hours. Ultimately, the authors designed and synthesized a hybrid photocatalyst-surfactant compound S-PTh (Scheme 18.13), which provided complete selectivity of the protocol toward the arylation products.



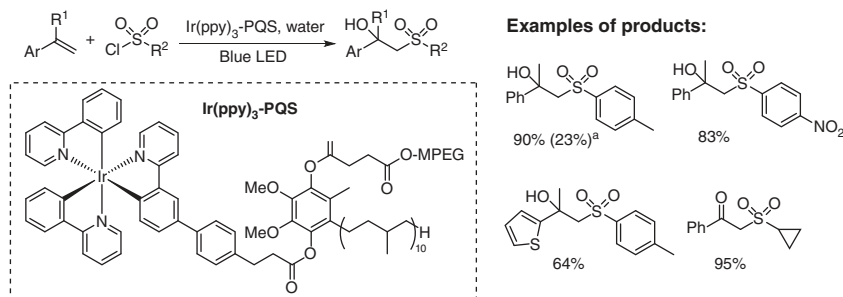
Scheme 18.14 C–H arylation vs. N-dealkylation of *o*-chlorinated benzamides and anilides in aqueous media. ^a Product obtained from *o*-bromosubstrate, ^b product obtained from *o*-fluorosubstrate.

The group of Giedyk reported a photocatalytic, intramolecular C–H arylation of *N,N*-disubstituted *o*-halobenzamides or *N*-substituted *o*-haloanilides (Scheme 18.14) [58]. With the use of methylene blue as a photocatalyst, blue light and tetramethylethylenediamine (TMEDA) in an aqueous solution of cationic cetyltrimethylammonium bromide (CTAB), they were able to activate the carbon–halogen bond and obtain respective isoindolinones and oxindoles. The choice of surfactant, however, is not limited to CTAB. Control experiments have shown that it can be replaced by nonionic Triton X-100 or zwitterionic SB3-14 without a significant decrease in reaction efficiency. The use of anionic SDS, however, under otherwise unaltered conditions offers little advantage compared with the reaction carried out in neat water. The desired transformation can also be performed in dimethylformamide (DMF) instead of the aqueous micellar solution, but with a significantly lower yield. Interestingly, despite the fact that methylene blue displays only weak absorption at 450–500 nm, exposure to blue light is necessary, and it cannot be replaced with other light colors. The reactivities of substrates strongly depend on the substituents on the phenyl ring. Although electron-deficient *o*-chlorobenzamides display lower reactivity, the presence of electron-donating groups facilitates the desired transformation. In addition to functionalization of benzamides, α -arylation of *N*-substituted anilides was also achieved. The authors performed detailed mechanistic studies, which suggest that the C–H arylation is likely to occur through the sequence of single electron reduction, 1,5-HAT, radical cyclization, and oxidative rearomatization. Interestingly, a slight modification of reaction conditions leads to the formation of *N*-dealkylation products (see Section 8: *N*-dealkylation).

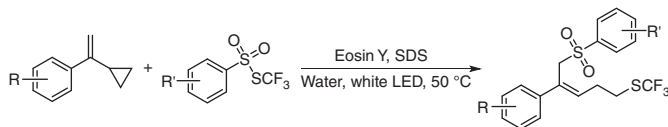
18.6 Sulfonylation

Sulfones are often called “chemical chameleons.” [59, 60] Thanks to their ability to participate as nucleophiles, electrophiles, or radicals in a wide variety of chemical processes, they are widely recognized as important synthetic intermediates. Structurally diverse sulfones are also present in a large number of biologically active products and functional materials [61, 62]. Moreover, the sulfone group can act as a bioisostere for other functionalities such as carboxyl, carbonyl, phosphate, and tetrazolium groups [63]. In order to draw on these advantages, in recent decades, a wide body of research has been directed toward synthetic methodologies that enable the incorporation of sulfonyl groups into small molecules. The vast majority of these approaches, however, employ classical organic solvents as the reaction medium.

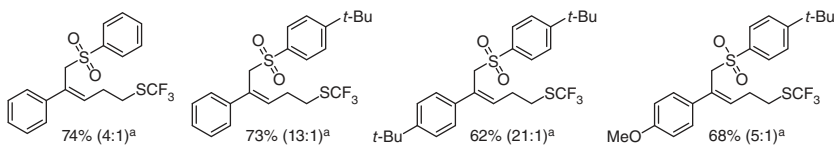
The pioneer work on the preparation of sulfones in micellar aqueous solutions was presented in 2018 by the Lipshutz group [64]. They synthesized an amphoteric photocatalyst consisting of an Ir(ppy)₃ iridium complex and a PQS platform based on ubiquinol (Scheme 18.15) [65]. Thus, the Ir(ppy)₃-PQS molecule functions as both a photocatalyst and a surfactant, self-aggregating to provide nanoreactors. In the optimized, model reaction between α -methylstyrene and tosyl chloride, β -hydroxysulfone was obtained in 90%. Scope and limitation studies showed that the process is compatible with benzenesulfonyl chlorides possessing diverse electronic properties (80–90% yield in each case), and several heteroaryl- and alkylsulfonyl chlorides (60–80%). The procedure also proved efficient in the synthesis of β -ketosulfones from enol acetates. Importantly, the Ir(ppy)₃-PQS can be easily recycled through a single extraction of the postreaction mixture with a small amount of methyl *t*-butyl ether (MTBE). The reactants are transferred to the organic phase and the aqueous layer containing [Ir]-PQS can be reused with only a slight decrease in activity (from 90% to 70% after five cycles). The control “on water” experiment without the surfactant gave a much poorer yield and clearly highlighted the micellar effect.



Xu, Xu, and coworkers reported a method for the remote, stereoselective 1,5-trifluoromethylthio-sulfonylation of aryl vinylcyclopropanes, which utilizes the



Examples of products:

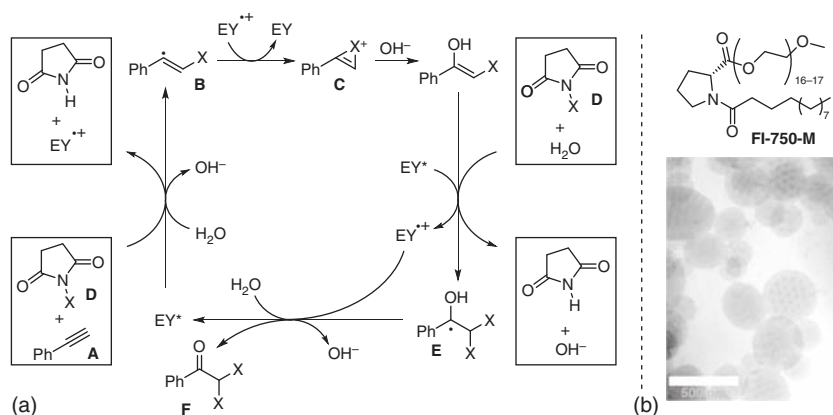


Scheme 18.16 Photocatalytic 1,5-trifluoromethylthiosulfonylation of aryl vinylcyclopropanes. ^a Yield of Z product and Z:E ratios.

solution of SDS (3 mol%) and eosin Y as a photocatalyst (Scheme 18.16) [66]. The role of the structured aqueous solution was evidenced by comparing the model reaction to reactions in other solvents: DMSO and DMF. In the latter cases, the desired products were obtained with worse yields and selectivities: 35% (Z:E = 3 : 1) and 10% (Z:E = 1 : 1), respectively, compared with 76% (Z:E = 7 : 1) under the optimized aqueous conditions. The electronic properties of the aromatic ring in both substrates do not significantly affect the reaction outcome. In addition to aryl vinylcyclopropanes, alkyl derivatives were also competent substrates, although moderate yield and stereoselectivity were observed in this case, possibly because of the lack of profitable steric hindrance. The radical mechanism of the reaction has been confirmed by conducting the experiments with a radical trap, which entirely inhibited the process.

18.7 Oxidation

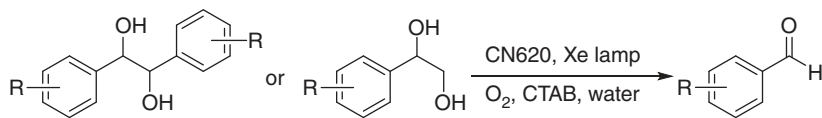
Most of the catalytic approaches described in this chapter so far involve single-electron reduction, either as an activation step or a key-mechanistic step. This does not mean, however, that micellar solutions cannot be successfully used in photocatalytic oxidation. The Handa group developed the oxyhalogenation of aromatic alkynes – mainly phenylacetylene derivatives **A** – using Eosin Y as a photocatalyst and the designer surfactant FI-750-M (Scheme 18.17) [68]. FI-750-M is structurally based on functionalized proline, and it forms spherical nanomicelles with low interior hydrophobicity: a feature that makes it an interesting alternative to toxic, polar solvents such as DMF and NMP. *N*-Bromo- and *N*-chlorosuccinimides were used as halogenating agents, yielding a variety of aromatic α,α -dibromo- or α,α -dichloro ketones with moderate to very-good yields (43–87%). Both reactions were compatible with various functional groups at the aromatic ring: –Cl, –Br, –OMe, –C(O)Me, –NH₂, –NHCbz, –NHBoc, –F, and –NO₂. The process takes place under anaerobic conditions at room temperature or, in the case of substrates of particularly low solubility at a slightly elevated temperature (45 °C). Importantly, the established protocol was validated in the gram-scale reaction, showing no loss in efficiency and no



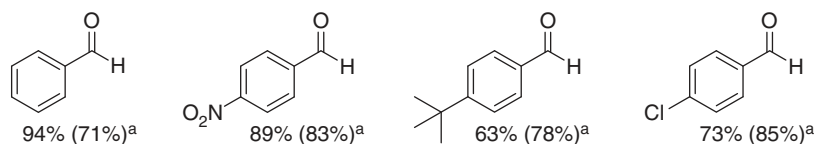
Scheme 18.17 Oxyhalogenation of alkynes: (a) plausible mechanism. EY = eosin Y, (b) structure and cryo-TEM of FI-750-M showing large micelles. Source: Adapted from Brals et al. [67], Reproduced with permission from American Chemical Society.

longer time needed. The authors proposed a mechanism in which an intermediate resonance-stabilized aryl halovinyl radical B is oxidized to form a strained cyclic cation C that undergoes facile opening with a hydroxyl anion. Another SET from the excited eosin, followed by the reaction with halogenating agent D, leads to α-hydroxy dihaloradical E. Finally, intermediate E undergoes oxidation to form a final dihaloketone F. The discussed catalytic system can be recycled several times, which highlights the sustainable nature of the procedure. It has also been successfully applied in a one-pot, two-reaction sequence leading to functionalized thioether, although a different designer surfactant – TPGS-750-M – was used in this case [69].

A protocol for photocatalytic oxidation of vicinal diols to aldehydes in a micellar aqueous solution was developed by the groups of Niu and Ni (Scheme 18.18) [70]. Their method combines micellar catalysis with heterogeneous photocatalysis and thus stands out from other macroscopically homogenous procedures described in this chapter. The authors used a metal-free, recyclable, semiconductor graphitic

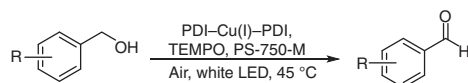


Examples of products:

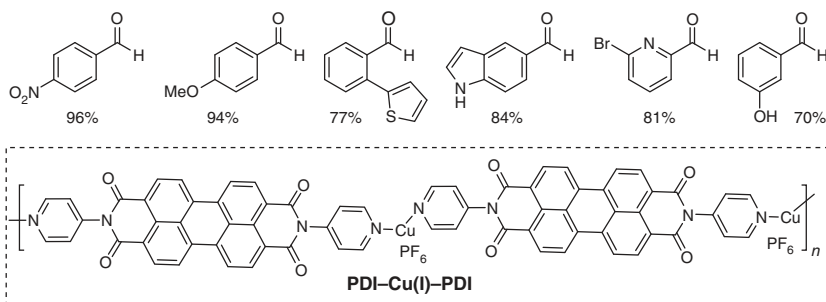


Scheme 18.18 Visible light-promoted oxidative cleavage of vicinal diols.^a Product obtained from monosubstituted 1,2-diol.

carbon nitride with nitrogen vacancies (CN620) – a compound used in water splitting, the removal of pollutants, and CO₂ reduction [71]. A model catalytic system involved irradiation with a Xe lamp (250 W) under oxygen atmosphere (1 atm). It was also found to strongly depend on the surfactant: in neat water, only trace amounts of the desired aldehyde were obtained, whereas the addition of a surfactant resulted in a significant increase in both yield and selectivity. The cationic CTAB (94% yield, 90% selectivity in the model reaction of hydrobenzoin) performed best in this role. Additionally, sunlight-induced (78–85%) and large-scale (20 mmol, 82%) reactions were successfully executed. Importantly, aqueous medium containing CN620 could be recycled directly at least 10 times without significant loss in activity.



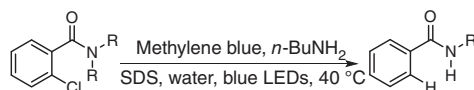
Examples of products:



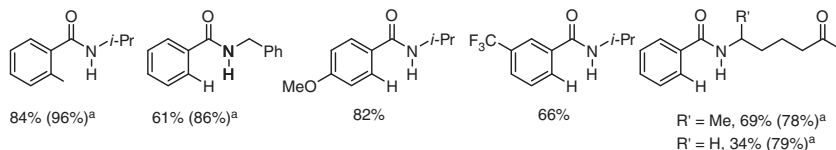
Scheme 18.19 Photocatalytic oxidation of alcohols to aldehydes and the structure of PDI–Cu(I)–PDI.

Another photocatalytic method for oxidation of alcohols to aldehydes utilizes a designer surfactant PS-750-M and the water-insoluble organometallic polymer PDI–Cu(I)–PDI as photocatalyst (Scheme 18.19, PDI = perylene diimide) [72]. PS-750-M, similar to the previously described FI-750-M, contains a proline core that is functionalized with alkyl and alkoxy chains. The designed mode of action involves the steady movement of substrate-containing nanomicelles through the channels formed by the organometallic material PDI–Cu(I)–PDI. According to the authors, this system enables the desired catalysis and at the same time suppresses metal leaching. The scanning electron microscopy and scanning transmission electron microscopy-based high-angle annular dark-field (STEM-HAADF) imaging confirmed the morphology and the presence of channels in the PDI–Cu(I)–PDI. The catalytic properties were investigated in a model oxidation of *p*-nitrobenzyl alcohol to *p*-nitrobenzaldehyde, which occurred at 96% yield under the optimized conditions. The method shows high tolerance toward various functional groups and can be applied not only to benzyl alcohols but also analogues based on heteroaromatic rings. In addition, the use of organic solvents throughout the whole reaction process is minimal, as the products can be readily purified by extraction

and filtration through celite, without the need for column chromatography. The authors also demonstrated other ecological aspects of the developed technology: the possibility of recycling the catalytic system and trace amounts of metal impurities in the final product (<1 ppm).



Examples of products:



Scheme 18.20 Photocatalytic N-dealkylation of *o*-halobenzamides. ^aProduct obtained from *o*-bromobenzamide.

18.8 N-dealkylation

The cleavage of the alkyl substituent from the nitrogen atom in the amides holds the potential to become a convenient approach for late-stage modification of various molecules of biological and functional importance. Unfortunately, it is also highly challenging from a thermodynamic point of view. In nature, N-dealkylation of selected amides is mediated by Cytochrome P450 [73, 74], but chemical methods are scarce. Very recently, the Giedyk group has demonstrated the photocatalytic N-dealkylation of tertiary *o*-halobenzamides (Scheme 18.20) under mild reaction conditions including the use of an aqueous solution of SDS, methylene blue as a photocatalyst, and blue-light irradiation [58]. The authors applied this procedure to benzamides containing various substituents on the nitrogen atom, including primary alkyl groups and benzyl groups. Moreover, it has been found that derivatives of cyclic amines undergo ring opening to the corresponding ketones with the insertion of an oxygen atom at the more substituted position. This leads to the conclusion that N-dealkylation likely proceeds through the hydrolysis of intermediate *N*-acylimine or *N*-acyliminium cation. Mechanistic studies confirmed the photocatalytic nature of the process.

18.9 Conclusions

Aqueous micellar solutions are often portrayed as sustainable alternative to organic solvents in various synthetic applications. Although essentially true, this narrative underestimates the role and potential capabilities of these systems. In fact, they not only allow the solubilization of lipophilic compounds in a highly polar, aqueous environment, but also, thanks to the presence of permeable interfaces, provide a unique platform for selective interactions between substrates, catalysts, and

additives. This is of particular importance in photoredox catalysis, where the fast, though reversible, SET processes are very susceptible to kinetic effects. In this chapter, we have reviewed the state of the art in the field of micellar photocatalysis. The available protocols enable various synthetic applications, including dehalogenation and hydrogenation of double bonds, homo- and cross-coupling reactions, C-alkylation, arylation, sulfonylation, oxidation, and N-dealkylation, which often occur in excellent yields and chemo-, regio-, and stereoselectivities. Despite these impressive achievements, it should be emphasized that micellar photocatalysis is currently at a very early stage of its development and many other disconnections are yet to be covered. In addition, further conceptual improvements are expected to occur regularly in the coming years. These may include selective, photocatalytic C–H functionalization, in which the aqueous environment may account for the discrimination of the desired carbon–hydrogen bonds. The benefits of water as preferred reaction medium may also manifest themselves in the energy-transfer or proton-coupled electron-transfer (PCET) processes. Moreover, as micellar solutions have already been proven compatible with the chemistry of transition-metal complexes, merged photoredox-organometallic procedures will presumably be established very soon.

Acknowledgments

The authors would like to thank prof. Dorota Gryko for fruitful discussions and many helpful comments. We also gratefully acknowledge funding from the National Science Centre, Poland (SONATA 2018/31/D/ST5/00306).


References

- 1 Fishedick, M., Roy, J., Abdel-Aziz, A. et al., in *Clim. Chang*(2014). Industry. In: *Climate Change 2014: Mitigation of Climate Change. Contribution of Working Group III to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*, vol. 2019 (ed. O. Edenhofer, R. Pichs-Madruga, Y. Sokona, et al.), 739–810. Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA: Cambridge University Press.
- 2 La Sorella, G., Strukul, G., and Scarso, A. (2015). *Green Chem.* 17: 644–683.
- 3 Doble, M. and Kruthiventi, A.K. (2007). *Green Chem. Eng.* 93–104.
- 4 Clarke, C.J., Tu, W.C., Levers, O. et al. (2018). *Chem. Rev.* 118: 747–800.
- 5 Chanda, A. and Fokin, V.V. (2009). *Chem. Rev.* 109: 725–748.
- 6 Simon, M.-O. and Li, C.-J. (2012). *Chem. Soc. Rev.* 41: 1415–1427.
- 7 Cortes-Clerget, M., Yu, J., Kincaid, J.R.A. et al. (2021). *Chem. Sci.* 12: 4237–4266.
- 8 Kitano, T. and Kobayashi, S. (2020). *Chem. Eur. J.* 26: 9408–9429.
- 9 Forneris, F. and Mattevi, A. (2008). *Science* 321: 213–216.
- 10 Wong, C.-H. and Whitesides, G.M. (1994). *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry* (ed. C.H. Wong and G.M.B.T.-T.O.C.S. Whitesides), xiii–xv. Elsevier.
- 11 Kronberg, B., Holmberg, K., and Lindman, B. (2014). *Surface Chemistry of Surfactants and Polymers*. Wiley.

- 12 Chen, I.A. and Walde, P. (2010). *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* 2: a002170–a002170.
- 13 Maynard Smith, J. and Szathmáry, E. (1995). *The Major Transitions in Evolution*. Oxford, England: Oxford University Press.
- 14 Paprocki, D., Madej, A., Koszelewski, D. et al. (2018). *Front. Chem.* 6. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00502>.
- 15 Chiba, K., Jinno, M., Nozaki, A., and Tada, M. (1997). *Chem. Commun.* 1403–1404.
- 16 Otto, S., Engberts, J.B.F.N., and Kwak, J.C.T. (1998). *J. Am. Chem. Soc.* 120: 9517–9525.
- 17 Romney, D.K., Arnold, F.H., Lipshutz, B.H., and Li, C.-J. (2018). *J. Organomet. Chem.* 83: 7319–7322.
- 18 Lipshutz, B.H., Ghorai, S., and Cortes-Clerget, M. (2018). *Chem. Eur. J.* 24: 6672–6695.
- 19 Lorenzetto, T., Berton, G., Fabris, F., and Scarso, A. (2020). *Catal. Sci. Technol.* 10: 4492–4502.
- 20 Banerjee, M., Panjikar, P.C., Bhutia, Z.T. et al. (2021). *Tetrahedron* 88: 132142.
- 21 Lipshutz, B.H. (2018). *Curr. Opin. Green Sustainable Chem.* 11: 1–8.
- 22 Marzo, L., Pagire, S.K., Reiser, O., and König, B. (2018). *Angew. Chem. Int. Ed.* 57: 10034–10072.
- 23 Romero, N.A. and Nicewicz, D.A. (2016). *Chem. Rev.* 116: 10075–10166.
- 24 Prier, C.K., Rankic, D.A., and MacMillan, D.W.C. (2013). *Chem. Rev.* 113: 5322–5363.
- 25 Tucker, J.W. and Stephenson, C.R.J. (2012). *J. Organomet. Chem.* 77: 1617–1622.
- 26 Petzold, D., Giedyk, M., Chatterjee, A., and König, B. (2019). *Eur. J. Org. Chem.* <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901421>.
- 27 Ciamician, G. (1912). *Science* 36: 385–394.
- 28 Whang, D.R. and Apaydin, D.H. (2018). *ChemPhotoChem* 2: 148–160.
- 29 House, R.L., Iha, N.Y.M., Coppo, R.L. et al. (2015). *J. Photochem. Photobiol., C* 25: 32–45.
- 30 Kärkäs, M.D., Verho, O., Johnston, E.V., and Åkermark, B. (2014). *Chem. Rev.* 114: 11863–12001.
- 31 Brugget, P.A. and Graetzel, M. (1980). *J. Am. Chem. Soc.* 102: 2461–2463.
- 32 Tabushi, I., Kugimiya, S.I., and Mizutani, T. (1983). *J. Am. Chem. Soc.* 105: 1658–1659.
- 33 Willner, I., Ford, W.E., Otvos, J.W., and Calvin, M. (1979). *Nature* 280: 823–824.
- 34 Willner, I. and Joselevich, E. (1999). *J. Phys. Chem. B* 103: 9262–9268.
- 35 Prevot, A.B., Pramauro, E., and la Guardia, M. (1999). *Chemosphere* 39: 493–502.
- 36 Bianco Prevot, A. and Pramauro, E. (1999). *Talanta* 48: 847–857.
- 37 Fabbri, D., Prevot, A.B., and Pramauro, E. (2004). *Appl. Catal., B* 49: 233–238.
- 38 Stathatos, E., Tsiourvas, D., and Lianos, P. (1999). *Colloids Surf., A* 149: 49–56.
- 39 Fabbri, D., Prevot, A.B., and Pramauro, E. (2006). *Appl. Catal., B* 62: 21–27.
- 40 Zhang, Y., Wong, J.W.C., Liu, P., and Yuan, M. (2011). *J. Hazard. Mater.* 191: 136–143.
- 41 Bettoni, M., Brinchi, L., Del Giacco, T. et al. (2012). *J. Photochem. Photobiol., A* 229: 53–59.

- 42 Zhang, Y., Wu, H., Zhang, J. et al. (2012). *J. Hazard. Mater.* 221–222: 92–99.
- 43 Canevari, V., Fagnoni, M., Bortolus, P., and Albini, A. (2011). *ChemSusChem* 4: 98–103.
- 44 Buxton, G.V., Greenstock, C.L., Helman, W.P., and Ross, A.B. (1988). *J. Phys. Chem. Ref. Data* 17: 513–886.
- 45 Kerzig, C. and Goetz, M. (2016). *Chem. Sci.* 7: 3862–3868.
- 46 Naumann, R., Lehmann, F., and Goetz, M. (2018). *Angew. Chem. Int. Ed.* 57: 1078–1081.
- 47 Kohlmann, T., Naumann, R., Kerzig, C., and Goetz, M. (2017). *Photochem. Photobiol. Sci.* 16: 1613–1622.
- 48 Naumann, R., Lehmann, F., and Goetz, M. (2018). *Chem. Eur. J.* 24: 13259–13269.
- 49 Giedyk, M., Narobe, R., Weiß, S. et al. (2020). *Nat. Catal.* 3: 40–47.
- 50 Kohlmann, T., Kerzig, C., and Goetz, M. (2019). *Chem. Eur. J.* 25: 9991–9996.
- 51 Naumann, R. and Goetz, M. (2018). *Chem. Eur. J.* 24: 9833–9840.
- 52 Naumann, R. and Goetz, M. (2019). *Green Chem.* 21: 4470–4474.
- 53 Cybularczyk-Cecotka, M., Szczepanik, J., and Giedyk, M. (2020). *Nat. Catal.* 3: 872–886.
- 54 Santos, M.S., Cybularczyk-Cecotka, M., König, B., and Giedyk, M. (2020). *Chem. Eur. J.* 26: 15323–15329.
- 55 Predygier, J., Szczepanik, J., and Giedyk, M. (2021). *Synlett* <https://doi.org/10.1055/a-1404-2763>.
- 56 Bu, M.J., Lu, G.P., Jiang, J., and Cai, C. (2018). *Catal. Sci. Technol.* 8: 3728–3732.
- 57 Pallini, F., Sangalli, E., Sassi, M. et al. (2021). *Org. Biomol. Chem.* 19: 3016–3023.
- 58 Cybularczyk-Cecotka, M., Crespi, S., Szczepanik, J., and Giedyk, M. (2022). *ACS Catal.* <https://doi.org/10.1021/acscatal.2c00468>.
- 59 Trost, B.M. and Kalnals, C.A. (2019). *Chem. Eur. J.* 25: 11193–11213.
- 60 Liu, N.-W., Liang, S., and Manolikakes, G. (2016). *Synthesis (Stuttg.)* 48: 1939–1973.
- 61 Ahmad, I. (2015). *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 7: 19–27.
- 62 Whitham, G.H. (1995). *Organosulfur Chemistry*. Oxford, New York: Oxford University Press.
- 63 Fei, Z., Jiang, W., Xiao, D. et al. (2016). *Chin. J. Org. Chem.* 36: 490–501.
- 64 Bu, M., Cai, C., Gallou, F., and Lipshutz, B.H. (2018). *Green Chem.* 20: 1233–1237.
- 65 Lipshutz, B.H. and Ghorai, S. (2009). *Org. Lett.* 11: 705–708.
- 66 Liu, J., Yao, H., Li, X. et al. (2020). *Org. Chem. Front.* 7: 1314–1320.
- 67 Brals, J., Smith, J.D., Ibrahim, F. et al. (2017). *ACS Catal.* 7: 7245–7250.
- 68 Finck, L., Brals, J., Pavuluri, B. et al. (2018). *J. Organomet. Chem.* 83: 7366–7372.
- 69 Yu, T.Y., Pang, H., Cao, Y. et al. (2021). *Angew. Chem. Int. Ed.* 60: 3708–3713.
- 70 Niu, T., Chen, S., Hong, M. et al. (2020). *Green Chem.* 22: 5042–5049.
- 71 Zhou, Z., Zhang, Y., Shen, Y. et al. (2018). *Chem. Soc. Rev.* 47: 2298–2321.
- 72 Duong, U., Ansari, T.N., Parmar, S. et al. (2021). *ACS Sustainable Chem. Eng.* 9: 2854–2860.
- 73 Iley, J. and Tolando, R. (2000). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 2328–2336.
- 74 Wang, Y., Li, D., Han, K., and Shaik, S. (2010). *J. Phys. Chem. B* 114: 2964–2970.

Vitamin B₁₂-Catalyzed Dicarbofunctionalization of Bromoalkenes Under Visible Light Irradiation

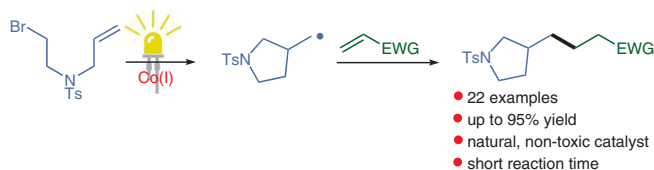
Sabina Smoleń^{⊙a}Aleksandra Wincenciuk^{⊙a}Olga Drapała^{a,b}Dorota Gryko^{*a} 

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

^b Faculty of Chemistry, Warsaw University of Technology, Noakowskiego 3, 00-664 Warsaw, Poland

[⊙] These authors contributed equally

Dedicated to Professor Grzegorz Młostoń on the occasion of his 70th 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 B₁₂ 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 B₁₂-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 B₁₂ [**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.¹ 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,² reductive coupling of halides and non-activated alkyl tosylates,³ dehalogenation,⁴ deprotection of (allyloxy)arenes,⁵ or generation of radicals through strain release,⁶ etc.⁷ 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.⁸

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

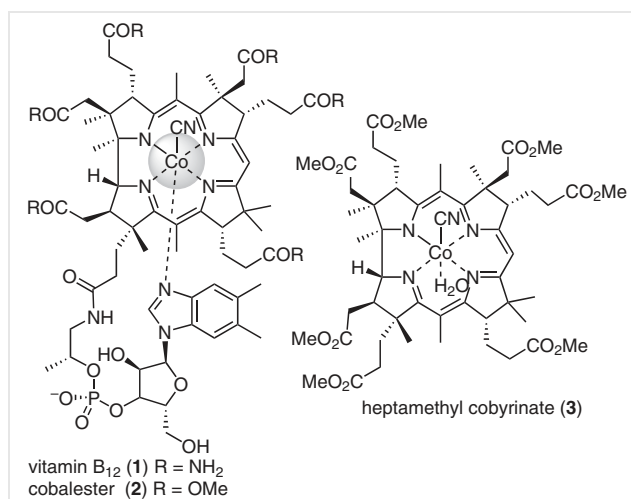
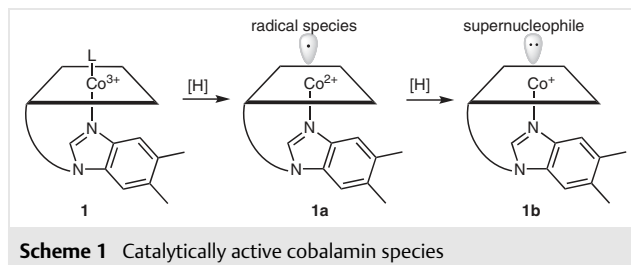


Figure 1 Vitamin B₁₂ and its derivatives



Scheme 1 Catalytically active cobalamin species

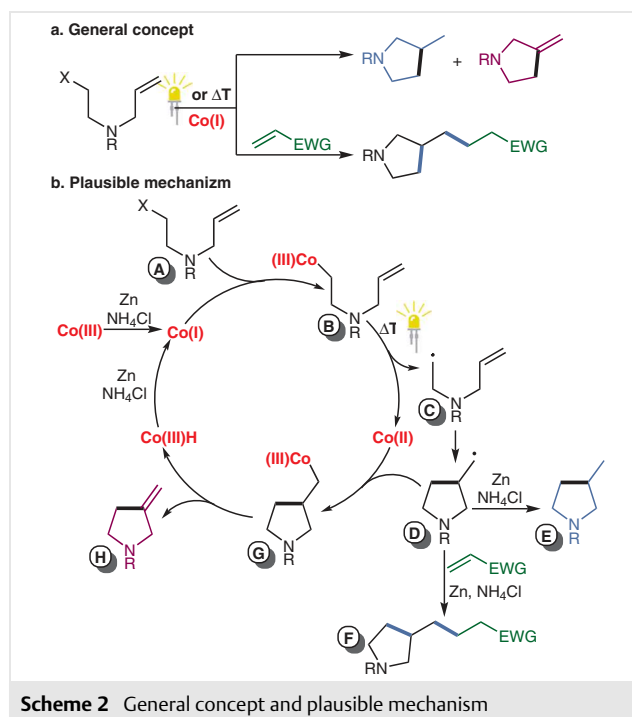
has been already developed¹⁰ among which cyclizations of specifically designed haloolefins occupy an important place.¹¹ In 1990, Hassner et al. reported the conventional intramolecular cyclization of (bromoalkyl)allyl amines to pyrrolidines induced by tributyltin hydride and AIBN as a radical initiator.¹² Later, transition-metal catalysis (Ru, Ti/Ni, Pd, Mn, Fe, etc.) was utilized for this purpose with cobalt

complexes also being efficient.¹³ Cobaloxime – considered as a model compound of vitamin B₁₂ – catalyzes Heck-type reactions.¹³ In particular, Carreira et al. developed intramolecular reaction of alkyl iodides to double bonds under blue light irradiation and applied it in the first total synthesis of daphmanidin alkaloids.¹⁴ More recently, cobalt-catalyzed directed arene C–H activation and 1,5-radical cyclization were merged into a single catalytic cycle to achieve dicarboxylation of bromoalkenes.¹⁵ As a greener alternative for the synthesis of 3-methylpyrrolidine, the Stephenson group proposed photocatalytic hydrodebromination of unactivated alkyl and aryl halides.¹⁶ Despite recent advancement in the realm of the pyrrolidine ring formation, greener, selective, and high-yielding methods are still in high demand.

Recently, we have found that heptamethyl cobyrinate (**3**) catalyzes atom-transfer radical addition of organic halides to olefins.¹⁷ Based on the proposed mechanism for this transformation, we envisaged that vitamin B₁₂ (**1**) might be a suitable catalyst for constructing the pyrrolidine ring (Scheme 2a). Herein, we report vitamin B₁₂-catalyzed cyclization of bromoalkenes and tandem radical cyclization/Giese addition to electrophilic olefins furnishing substituted pyrrolidines and piperidines eliminating the need for toxic or expensive precious metal-based catalysts.

We presumed that the ‘supernucleophilic’ Co(I) form of vitamin B₁₂ would react with specifically designed bromoalkenes **A** forming alkylcobalamin **B** that upon light irradiation or heating would generate radical **C** and subsequently intermediate **D** (Scheme 2b). Radical **D** might follow different pathways, either could: 1) undergo reduction to give 3-methylpyrrolidine **E**, 2) recombine with Co(II) species to give **G** and after dehydrocobaltation generate 3-methylenepyrrolidine **H**, or 3) react with an electron-deficient olefin, if present, furnishing substituted pyrrolidine **F**. This concept holds a multitude of challenges with the selectivity being the major one.

Based on this mechanistic hypothesis, in the initial exploratory experiment, we tested vitamin B₁₂ in the cyclization of model bromoalkene *N*-(2-bromoethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-*p*-toluenesulfonamide (**4**) (Table 1). Background experiments revealed that the cyclization only occurred if all reagents – vitamin B₁₂, zinc, and ammonium chloride – were present (see SI). With no external stimuli (light, heat) the reaction gave traces of 3-methylpyrrolidine **5a** (Table 1, entry 2), while heating the reaction mixture in dark at 50 °C for 18 hours selectively afforded this compound in 42% yield. In contrast, under light irradiation, the selectivity depended on the power of light (entries 6, 7) and color (entries 3–5) as alkyl cobalamins (an intermediate detected by MS, see SI, section 3: Mass spectrometric studies) absorb in the region 250–560 nm. With 3 W blue LED, the reaction selectively furnished product **5a** while with stronger, penetrating deeper, 10 W LED a mixture of compounds **5a/5b** were formed with pyrrolidine **5b** being the major product



(entry 7). Notably, the external stimuli changes the reaction pathway. This enabled us to optimize cyclizations leading either to product **5a** under irradiation with white light (LED tape) or to pyrrolidine **5b** when exposed to blue light (single LED, 10 W) (for details see SI).

Table 1 Optimization: Influence of Light^a

Entry	Light	Time (h)	Conditions	Yield (%) ^b
1 ^c	White (LED tape)	18	A	50 (5a)
2	None	18	A	5 (5a)
3 ^c	Green (LED tape)	18	A	39 (5a)
4 ^c	Purple (LED tape)	18	A	44 (5a)
5 ^c	Blue (LED tape)	18	A	35 (5a)
6	Blue (3 W)	18	A	43 (5a)
7	Blue (10 W)	0.25	A	59 (5a:5b 1:1.5) ^d
8	Blue (10 W)	0.33	B	69 (5a:5b 1:7) ^d

^a Reaction conditions; A: alkyl bromide **4** (0.25 mmol, 1.0 equiv), vitamin B₁₂ (**1**, 1.5 μmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (0.875 mmol, 3.5 equiv), Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv), MeOH (c = 0.1 M), rt; B: alkyl bromide **4** (0.25 mmol, 1.0 equiv), vitamin B₁₂ (**1**, 3 μmol, 12.0 mol%), NH₄Cl (0.25 mmol, 1 equiv), Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv), MeOH (c = 0.1 M), rt.

^b GC yield.

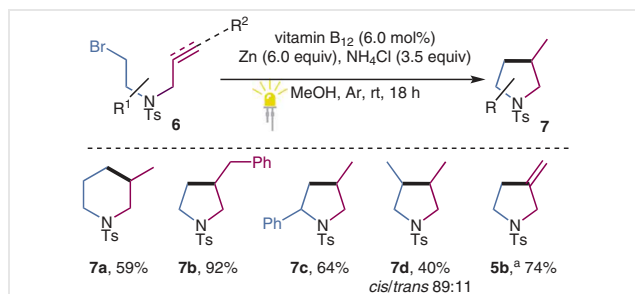
^c LED tape (for more details see SI), 18 h.

^d HPLC yield.

In the presence of vitamin B₁₂, the desired product **5a** was formed in 50% yield under white light irradiation for 18 h. The optimized conditions for the synthesis of pyrrolidine **5a** are as follows: Conditions A: vitamin B₁₂ (6.0 mol%), NH₄Cl (3.5 equiv), Zn (6.0 equiv), MeOH (*c* = 0.1 M of **4**), white LED tape, room temperature, 18 hours.

Optimization of the reaction exposed to strong blue light (single LED, 10 W) to selectively form pyrrolidine **5b** with the exocyclic double bond was more challenging. To this end, our effort was directed towards achieving both higher selectivity and yield of the reaction. Variation of the solvent, addition of acids, bases, or water had negligible effect on the reaction course (for details, see SI). Decreasing the amount of NH₄Cl to 1.0 equivalent increased the **5a/5b** ratio to 1:2. The strongest influence had the amount of cobalamin (**1**) used, with 12.0 mol% of vitamin B₁₂ the yield increased to 69% and the ratio **5a/5b** to 1:7. Conditions B: vitamin B₁₂ (12.0 mol%), NH₄Cl (1.0 equiv), Zn (6.0 equiv), MeOH (*c* = 0.1 M of **4**), blue LED (10 W), 20 minutes.

Under optimized conditions A, we tested structurally diverse haloolefins **6** (Scheme 3). Reactions irradiated with white LEDs enabled the synthesis of both pyrrolidine and piperidine derivatives **7** in good to excellent yields. Notably, substitution at the terminal position of the double bond as well as at the α -position to the bromide had beneficial influence on the reaction yield. In contrast, the use of secondary bromides, expectedly, led to product **7d** in diminished yield (40%).^{17,18}



Scheme 3 Scope for the radical cyclization under white light irradiation. ^a Obtained from *N*-(2-bromoethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-*p*-toluenesulfonamide.

Conditions B have several limitations and reactions often resulted in complex mixtures of products. Instead, using conditions A the same product – pyrrolidine **5b** – with the exocyclic double bond could be obtained from *N*-(2-bromoethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-*p*-toluenesulfonamide (**4**) in high yield.

In the next step, we wondered if the presence of electron-deficient olefin would allow for a selective tandem reaction – the radical cyclization followed by the Giese addi-

tion – enabling difunctionalization of alkenyl halides (Scheme 2). Similar synthesis of pyrrolidines was reported by Kang and co-workers who utilized the Fe(CO)₅-phenanthroline system as a catalyst.¹⁹ Two-component reductive dicarbofunctionalization of alkenes via radical cyclization is also possible with Ni catalysis.²⁰ In this line, we have also shown that vitamin B₁₂ catalysis enables dicarbofunctionalization of electron-deficient alkenes.¹⁷ The cyclization proposed herein followed by the Giese addition would be the first example of dicarbofunctionalization of non-activated alkenes catalyzed by vitamin B₁₂. The reaction of substrate **4** with methyl acrylate under conventional heating (MeOH, 50 °C, 18 h) or in a microwave reactor (MeOH, 66 °C, 30 min) afforded product **8** in decent yield, 53% and 44%, respectively (Table 2, entries 1, 2). Irradiation of the reaction mixture for 18 hours with white light (LED tape) gave a similar result while the yield increased to 70% when stronger blue LED (10 W) was used (entries 3, 4). The undeniable advantage of using this light source is the short time of the reaction, just after 15 minutes, the yield reached maximum. Several polar solvents were tested with the aim to increase the yield, however, none was more efficient than MeOH presumably because of the solubility of vitamin B₁₂ in the reaction media (see SI).

Table 2 Optimization of the Reaction Conditions^a

Entry	Conditions	Time	Yield (%) ^b of 8
1 ^c	50 °C	18 h	53
2 ^c	microwave, 66 °C	30 min	44
3 ^c	white LED	18 h	53
4 ^d	blue LED	15 min	70

^a Reaction conditions: alkyl bromide **4** (0.25 mmol, 1.0 equiv), methyl acrylate (0.75 mmol, 3.0 equiv), vitamin B₁₂ (6.0 mol%), NH₄Cl (3.5 equiv), Zn (6.0 equiv), MeOH (*c* = 0.1 M), rt.

^b GC yield.

^c LED tape (for more details see SI), 18 h.

^d Single LED (10 W), 15 min.

Furthermore, we established 6.0 mol% of vitamin B₁₂ as the optimal catalyst loading. The ratio of zinc to NH₄Cl had negligible effect on the reaction outcome while the ratio of substrates influenced the selectivity most (Table 3). Even with 10 equivalents of methyl acrylate, pyrrolidines **5a** and **5b** were formed as the main by-products (Table 3, entry 2). In contrast, using an excess of alkyl bromide **4** improved the yield of product **8** up to 78% (entries 4–6).

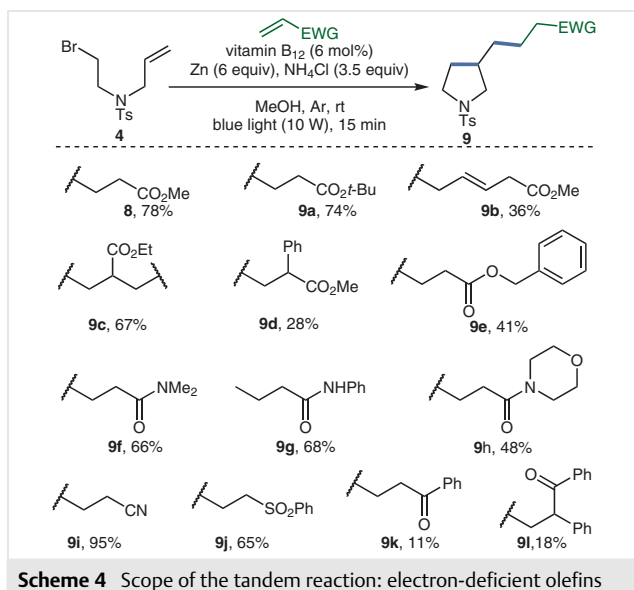
Table 3 Optimization the Ratio of Substrate **4** to Methyl Acrylate^a

Entry	4 (mmol)	Methyl acrylate (mmol)	Yield (%) ^b of 8
1	0.25	0.75	70
2	0.25	2.50	49
3	0.25	0.25	50
4	0.375	0.25	69
5	0.50	0.25	78
6	0.75	0.25	72

^a Reaction conditions: vitamin B₁₂ (1.6 μmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv), Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv), MeOH (c = 0.1 M of non-excess substrate), rt, single blue LED (10 W), 15 min.

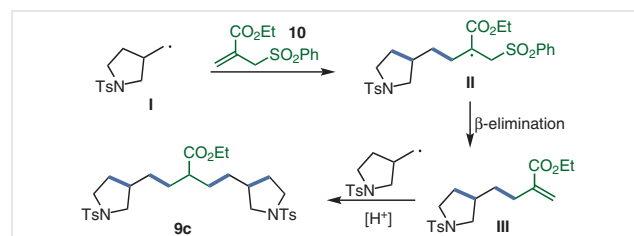
^b GC yield.

The use of iodide instead of bromide led to the loss of selectivity giving product **8** in 19% yield accompanied by a mixture of saturated and unsaturated pyrrolidine **5a** and **5b** (49%). Chloro and tosyl derivatives were almost unreactive under developed conditions. The substrate scope, with respect to the coupling partner, was then investigated (Scheme 4).

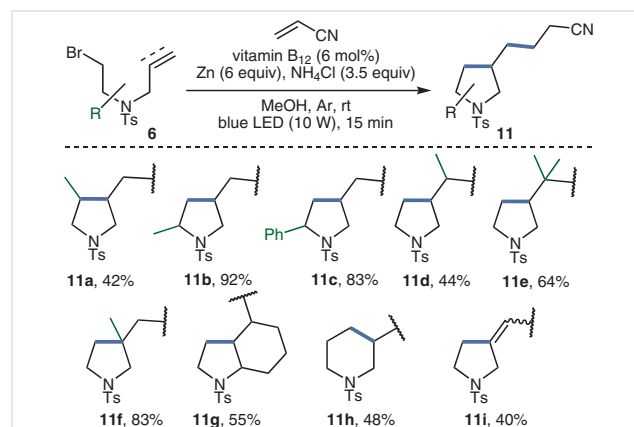


For the formation of esters **8**, **9a**, amides **9f–h**, nitrile **9i**, and sulfone **9j**, the reaction is highly efficient (48–95%) while keto products caused problems, mostly due to reduction of the carbonyl group. In the case of methyl 2,4-pentadienoate, only 1,6-addition is observed (→ **9b**, 36%). α,β -Substituted electrophilic olefins gave a mixture of products, only for α -phenyl-substituted substrate product **9d** was formed in 28% yield. For 4-iodobenzyl acrylate the desired product was not observed instead compound **9e** was isolated (41%) because of subsequent deiodination taking place. Reactions with ketones gave products **9k** and **9l** in low

yields (11–18%). The best result was obtained in the reaction with acrylonitrile, the desired product **9i** was formed in 95% yield. For ethyl 2-[(phenylsulfonyl)methyl]acrylate (**10**) the formation of disubstituted product **9c** was observed. A plausible mechanism involves addition of radical **I** to allyl sulfone **10** giving radical **II**, which after β -elimination generates intermediate **III** still being an electrophilic olefin (Scheme 5). This olefin reacts further with an excess of radical **I** to give product **9c** in 67% yield.

**Scheme 5** Formation of product **9c**: the proposed mechanism

Next, we tested if other bromoalkenes could be used in this transformation (Scheme 6). Secondary bromide and alkyl- and aryl-substituted bromoalkenes furnished products **11a** (42%) and **11b–f** (44–92%), respectively, in good to excellent yields. Moreover, the developed method is also suitable for the synthesis of bicyclic product **11g** (55%) and piperidine derivative **11h** (48%). *N*-(2-Bromoethyl)-*N*-propargyl-*p*-toluenesulfonamide enabled the synthesis of pyrrolidine **11i** with the exocyclic double bond.



The reaction proved to be easily scalable and on a bigger scale (1 mmol), only extension time was required (to 2 h) to achieve product **8** in 57% of yield.

In summary, vitamin B₁₂ catalyses intramolecular cyclization of bromoalkenes leading to substituted pyrrolidines and piperidines, while in the presence of an electrophilic olefin dicarbofunctionalization occurs. This demonstrate the versatility of vitamin B₁₂ catalysis, just by fine tuning of the reaction conditions different products from

the same substrate form with high selectivity. The present methodology eliminates the need for toxic, expensive metals, thus it is potentially attractive for pharmaceutical industry.

All reagents and solvents used were supplied by commercial sources without further purification, unless otherwise specified. Bromoalkenes (see SI) **4**,²¹ **S1**,²² **S2**,²² **S4**,²³ **S5**,²⁴ **S6**,²⁴ **S7**,²⁵ **S8**,¹² and **S9**²⁶ were prepared according to the literature procedures. For the synthesis of **S3**, see the Supporting Information.

NMR spectra were recorded on Bruker 400 MHz, Bruker 500 MHz, and Varian 500 MHz spectrometers. Chemical shifts are reported in parts per million (δ) relative to the internal standard TMS (0 ppm) for CDCl_3 . The coupling constants, J , are reported in hertz (Hz). High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Waters SYNAPT G2-S HDMS instrument using electrospray ionization (ESI). Elemental analysis (C, H, N) were performed using a PerkinElmer 240 Elemental Analyzer. Melting points were recorded on a Marienfeld MPM-H2 melting point apparatus and are uncorrected (an average of three measurements). GC-MS analyses were performed using Shimadzu GCMS-QP2010 SE gas chromatograph with FID detector and Zebtron ZB 5MSi column. HPLC analyses were performed on reverse-phase (RP) Knauer HPLC with columns: Kromasil Eternity-5-C18, 250 mm V4.6 mm with a precolumn or Kromasil 100 C185 mm, 250 mm V4.6 mm; detection, UV/Vis. For column chromatography silica gel (200–300 mesh) was used.

Pyrrolidine Derivatives; General Procedure A

A glass reaction tube (inner diameter = 18 mm) equipped with a magnetic bar was charged with NH_4Cl (47 mg, 0.87 mmol, 3.5 equiv), vitamin B_{12} (21 mg, 0.016 mmol, 6.0 mol%), and activated Zn (98 mg, 1.5 mmol, 6.0 equiv), then MeOH (2.5 mL, HPLC grade) was 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 ultrasonic bath (the solution turned from red to dark green or brown). Subsequently, a bromoalkene (0.25 mmol) was added and the reaction vessel was placed in a photoreactor and irradiated with white LED (9.6 W/m) for 18 h. The reaction mixture was quenched with EtOAc, filtered through a cotton pad, and concentrated in vacuo. The crude product was purified using column chromatography (SiO_2 , gradient from 0 to 10% EtOAc in hexane).

Pyrrolidine Derivatives; General Procedure B

A glass reaction tube (inner diameter = 18 mm) equipped with a magnetic bar was charged with NH_4Cl (47 mg, 0.87 mmol, 3.5 equiv), vitamin B_{12} (21 mg, 0.016 mmol, 6.0 mol%), and activated Zn (98 mg, 1.5 mmol, 6.0 equiv), then MeOH (2.5 mL, HPLC grade) was 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 ultrasonic bath (the solution turned from red to dark green or brown). Subsequently, an electron-deficient olefin (0.25 mmol, 1.0 equiv) and bromoalkene (0.5 mmol, 2.0 equiv) were added and the reaction vessel was placed in a photoreactor and irradiated with blue LED (10 W) for 15–20 min. The reaction mixture was quenched with EtOAc, filtered through a cotton pad, and concentrated in vacuo. The crude product was purified using column chromatography (SiO_2 , gradient from 0 to 30% EtOAc in hexane).

3-Methyl-1-tosylpyrrolidine (**5a**)²⁷

Product was obtained according to General Procedure A from **4** as a rigid colorless oil; yield: 39 mg (64%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.35 (dd, J = 9.7, 7.1 Hz, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.68 (dd, J = 9.7, 7.8 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.05 (m, 1 H), 1.78–1.87 (m, 1 H), 1.28 (m, 1 H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 3 H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 143.1, 104.3, 129.5, 127.4, 55.0, 53.9, 40.5, 36.2, 21.5, 15.6, 12.8.

NMR spectra are consistent with the reported data.

3-Methylidene-1-tosylpyrrolidine (**5b**)²⁷

Product was obtained according to General Procedure A from **S5** as a rigid colorless oil; yield: 44 mg (74%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.02 (m, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 3.40 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.58 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 144.1, 143.6, 102.9, 129.6, 127.8, 107.4, 51.9, 48.07, 31.7.

NMR spectra are consistent with the reported data.

3-Methyl-1-tosylpiperidine (**7a**)²⁸

Product was obtained according to General Procedure A from **S8** as white crystals; yield: 39 mg (59%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.24 (td, J = 11.4, 2.9 Hz, 1 H), 1.91 (t, J = 10.7 Hz, 1 H), 1.84–1.49 (m, 4 H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.88–0.79 (m, 1 H).

NMR spectra are consistent with the reported data.

3-Benzyl-1-tosylpyrrolidine (**7b**)¹⁹

Product was obtained according to General Procedure A from **S10** as a colorless oil; yield: 22 mg (92%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.44–3.31 (m, 2 H), 3.19 (dt, J = 9.8, 7.9 Hz, 1 H), 2.92 (dd, J = 9.8, 7.5 Hz, 1 H), 2.58–2.51 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.34 (dq, J = 15.1, 7.5 Hz, 1 H), 1.87 (ddd, J = 19.1, 7.1, 4.4 Hz, 1 H), 1.52–1.44 (m, 1 H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 143.3, 109.7, 104.1, 129.6, 128.6, 128.5, 127.5, 126.3, 52.8, 47.4, 40.4, 39.1, 31.1, 21.5.

NMR spectra are consistent with the reported data.

4-Methyl-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine (**7c**)²⁹

Product was obtained according to General Procedure A from **S3** as white crystals; yield: 50 mg (64%); dr = 1:3 (I/II).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 0.5 H, 2 H_I), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1.5 H, 2 H_{II}), 7.33–7.18 (m, 7 H, 7 H_I + 7 H_{II}), 4.86–4.84 (m, 0.25 H, 1 H_I), 4.66–4.63 (m, 0.75 H, 1 H_{II}), 3.84 (dd, J = 11.1, 7.3 Hz, 0.75 H, 1 H_I), 3.73 (dd, J = 9.3, 7.0 Hz, 0.25 H, 1 H_I), 3.08 (t, J = 10.8 Hz, 0.75 H, 1 H_{II}), 2.88 (t, J = 9.2 Hz, 0.25 H, 1 H_I), 2.42 (s, 0.75 H, 3 H_I), 2.40 (s, 2.25 H, 3 H_{II}), 2.41–2.31 (m, 1 H_I , 1 H_I + 1 H_{II}), 1.91–1.79 (m, 1 H_I , 1 H_I + 1 H_{II}), 1.63–1.57 (m, 0.25 H, 1 H_I), 1.53–1.43 (m, 0.75 H, 1 H_{II}), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 2.25 H, 3 H_{II}), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 0.75 H, 3 H_I).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (isomer I) = 16.8, 21.5, 33.4, 43.6, 56.7, 64.6, 126.1, 126.3, 126.9, 127.1, 127.4, 127.5, 128.2, 128.3, 129.5, 105.7, 143.1, 143.3; δ (isomer II) = 16.4, 21.5, 31.3, 43.5, 55.8, 63.1,

126.1, 126.3, 126.9, 127.1, 127.4, 127.5, 128.2, 128.3, 129.46, 105.0, 143.0, 143.2.

NMR spectra are consistent with the reported data.

cis/trans-3,4-Dimethyl-1-tosylpyrrolidine (7d)¹⁹

Product was obtained according to General Procedure A from **S1** as a rigid colorless oil; yield: 25 mg (40%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (cis/trans = 9:1) = 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, 2 H_I + 2 H_{II}), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 2 H_I + 2 H_{II}), 3.51 (dd, *J* = 9.8, 6.9 Hz, 0.20 H, 2 H_I), 3.38 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 1.80 H, 2 H_{II}), 2.95 (dd, *J* = 9.7, 5.6 Hz, 1.80 H, 2 H_{II}), 2.79 (t, *J* = 9.4 Hz, 0.20 H, 2 H_I), 2.43 (s, 3.0 H, 3 H_I + 3 H_{II}), 2.12 (dd, *J* = 12.7, 6.4 Hz, 2 H, 2 H_I + 2 H_{II}), 0.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 0.6 H, 6 H_I), 0.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 5.4 H, 6 H_{II}).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (cis/trans = 9:1) = 143.1, 104.3, 129.5, 127.4, 55.0, 53.9, 40.5, 36.2, 21.5, 15.6, 12.8.

NMR spectra are consistent with the reported data.

Methyl 4-(1-Tosylpyrrolidin-3-yl)butanoate (8)³⁰

Product was obtained according to General Procedure B as a white solid; yield: 64 mg (78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.42 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 1 H), 3.36–3.30 (m, 1 H), 3.22–3.15 (m, 1 H), 2.77 (dd, *J* = 9.7, 8.0 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.03–1.89 (m, 2 H), 1.59–1.48 (m, 2 H), 1.37 (dd, *J* = 12.0, 8.5 Hz, 1 H), 1.25 (dd, *J* = 15.4, 7.7 Hz, 2 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.8, 143.4, 134.1, 129.74, 127.66, 53.3, 51.7, 47.6, 38.7, 34.0, 32.7, 31.5, 23.5, 21.6.

NMR spectra are consistent with the reported data.

tert-Butyl 4-(1-Tosylpyrrolidin-3-yl)butanoate (9a)

Product was obtained according to General Procedure B as a yellowish oil; yield: 67 mg (74%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.42 (dd, *J* = 9.7, 7.3 Hz, 1 H), 3.36–3.29 (m, 1 H), 3.22–3.14 (m, 1 H), 2.77 (dd, *J* = 9.7, 8.0 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.02–1.88 (m, 2 H), 1.54–1.44 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 1.39–1.33 (m, 1 H), 1.29–1.20 (m, 2 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.8, 143.4, 134.1, 129.7, 127.6, 80.4, 53.3, 47.7, 38.8, 35.5, 32.6, 31.5, 28.2, 23.7, 21.6.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₉NO₄SNa: 390.1714; found: 390.1715.

Anal. Calcd for C₁₉H₂₉NO₄S: C, 62.10; H, 7.95; N, 3.81. Found: C, 62.26; H, 7.98; N, 3.65.

(E)-Methyl 6-(1-Tosylpyrrolidin-3-yl)hex-3-enoate (9b)

Product was obtained according to General Procedure B as a colorless oil; yield: 32 mg (36%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 5.54–5.40 (m, 2 H), 3.67 (s, *J* = 3.1 Hz, 3 H), 3.42 (dd, *J* = 9.6, 7.4 Hz, 1 H), 3.35–3.29 (m, 1 H), 3.21–3.14 (m, 1 H), 3.05–2.98 (m, 2 H), 2.80–2.73 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.03–1.88 (m, 4 H), 1.38–1.28 (m, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.5, 143.5, 134.2, 133.8, 129.8, 127.7, 122.5, 53.3, 52.0, 47.7, 38.5, 38.0, 32.7, 31.6, 31.1, 21.7.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₅NO₄SNa: 374.1402; found: 374.1392.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₅NO₄S: C, 61.51; H, 7.17; N, 3.99. Found: C, 61.35; H, 7.01; N, 3.83.

Ethyl 4-(1-Tosylpyrrolidin-3-yl)-2-[2-(1-tosylpyrrolidin-3-yl)-ethyl]butanoate (9c)

Product was obtained according to General Procedure B as a yellowish oil; yield: 50 mg (67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 4 H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 4 H), 4.12–4.04 (m, 2 H), 3.42–3.29 (m, 4 H), 3.19–3.12 (m, 2 H), 2.78–2.68 (m, 2 H), 2.42 (s, 6 H), 2.19–2.09 (m, 1 H), 2.00–1.85 (m, 4 H), 1.56–1.43 (m, 2 H), 1.39–1.24 (m, 5 H), 1.23–1.15 (m, 6 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 143.6, 134.2, 129.9, 127.8, 60.6, 53.3, 47.8, 39.0, 31.7, 31.6, 31.0, 21.8, 14.6.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₃₀H₄₂N₂O₆S₂Na: 613.2382; found: 613.2399.

Anal. Calcd for C₃₀H₄₂N₂O₆S₂: C, 60.99; H, 7.17; N, 4.74. Found: C, 60.90; H, 7.19; N, 4.77.

Methyl 2-Phenyl-4-(1-tosylpyrrolidin-3-yl)butanoate (9d)

Product was obtained according to General Procedure B as a colorless oil; yield: 32 mg (28%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (dd, *J* = 8.2, 3.0 Hz, 2 H), 7.32–7.27 (m, 4 H), 7.25–7.20 (m, 3 H), 3.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H), 3.43–3.36 (m, 2 H), 3.33–3.26 (m, 1 H), 3.17–3.11 (m, 1 H), 2.72 (ddd, *J* = 16.0, 9.7, 8.2 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.00–1.86 (m, 3 H), 1.73–1.62 (m, 1 H), 1.37–1.28 (m, 1 H), 1.24–1.11 (m, 2 H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 174.2, 143.4, 138.8, 138.7, 134.1, 129.7, 129.7, 128.9, 128.8, 127.9, 127.9, 127.6, 127.5, 53.2, 53.2, 52.1, 52.1, 51.6, 47.6, 47.6, 38.8, 32.1, 32.0, 31.4, 31.4, 31.2, 31.0, 21.6.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₂H₂₈NO₄SNa: 402.1739; found: 402.1738.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₇NO₄S: C, 65.80; H, 6.80; N, 3.50. Found: C, 65.63; H, 6.61; N, 3.36.

Benzyl 4-(1-Tosylpyrrolidin-3-yl)butanoate (9e)

Product was obtained according to General Procedure B as a yellowish oil; yield: 40 mg (41%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.37–7.29 (m, 7 H), 5.09 (s, 2 H), 3.41 (dd, *J* = 9.7, 7.3 Hz, 1 H), 3.35–3.29 (m, 1 H), 3.21–3.14 (m, 1 H), 2.76 (dd, *J* = 9.7, 8.0 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.02–1.87 (m, 2 H), 1.61–1.51 (m, 2 H), 1.38–1.30 (m, 1 H), 1.27–1.21 (m, 2 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.1, 143.4, 136.1, 134.1, 129.7, 128.7, 128.4, 128.3, 127.6, 66.3, 53.2, 47.6, 38.7, 34.2, 32.6, 31.4, 23.5, 21.6.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₇NO₄SNa: 424.1558; found: 424.1547.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₇NO₄S: C, 65.81; H, 6.78; N, 3.49. Found: C, 65.73; H, 6.67; N, 3.63.

N,N-Dimethyl-4-(1-tosylpyrrolidin-3-yl)butanamide (9f)

Product was obtained according to General Procedure B as a colorless oil; yield: 58 mg (66%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.41 (dd, J = 9.6, 7.4 Hz, 1 H), 3.35–3.29 (m, 1 H), 3.19–3.13 (m, 1 H), 2.93 (s, 6 H), 2.78–2.74 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.23 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.01–1.97 (m, 1 H), 1.95–1.89 (m, 1 H), 1.61–1.48 (m, 2 H), 1.40–1.33 (m, 1 H), 1.30–1.24 (m, 2 H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 172.6, 143.4, 134.1, 129.7, 127.6, 53.3, 47.7, 38.9, 33.1, 33.0, 31.5, 23.6, 21.6.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 339.1742; found: 339.1743.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 59.69; H, 7.78; N, 8.19. Found: C, 59.75; H, 7.73; N, 8.12.

N-Phenyl-4-(1-tosylpyrrolidin-3-yl)butanamide (9g)

Product was obtained according to General Procedure B as a white solid; yield: 66 mg (68%); mp 96 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.32–7.27 (m, 4 H), 7.08 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 3.44–3.39 (m, 1 H), 3.35–3.30 (m, 1 H), 3.20–3.13 (m, 1 H), 2.78 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.05–1.88 (m, 2 H), 1.71–1.57 (m, 2 H), 1.40–1.28 (m, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.0, 143.6, 138.1, 133.9, 129.8, 129.1, 127.6, 124.3, 119.9, 53.3, 47.7, 38.8, 37.4, 32.7, 31.4, 24.1, 21.6.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$: 409.1562; found: 409.1552.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 65.26; H, 6.78; N, 7.25. Found: C, 65.09; H, 6.66; N, 7.19.

1-Morpholino-4-(1-tosylpyrrolidin-3-yl)butan-1-one (9h)

Product was obtained according to General Procedure B as a yellowish solid; yield: 52 mg (48%); mp 84 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.66–3.63 (m, 4 H), 3.60–3.57 (m, 2 H), 3.44–3.39 (m, 3 H), 3.34 (ddd, J = 9.7, 8.4, 3.5 Hz, 1 H), 3.20–3.13 (m, 1 H), 2.78 (dd, J = 9.7, 8.1 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.24 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.06–1.89 (m, 2 H), 1.62–1.50 (m, 2 H), 1.43–1.35 (m, 1 H), 1.33–1.26 (m, 2 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.2, 143.4, 134.1, 129.7, 127.7, 67.0, 66.7, 53.3, 47.7, 46.0, 42.0, 38.9, 33.0, 32.9, 31.5, 23.6, 21.6.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 381.1848; found: 381.1848.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 59.98; H, 7.42; N, 7.36. Found: C, 60.01; H, 7.24; N, 7.28.

4-(1-Tosylpyrrolidin-3-yl)butanenitrile (9i)

Product was obtained according to General Procedure B as a yellowish oil; yield: 69 mg (95%); mp 67 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.37 (dd, J = 9.7, 7.3 Hz, 1 H), 3.28 (ddd, J = 9.8, 8.4, 3.7 Hz, 1 H), 3.14 (ddd, J = 9.8, 8.5, 7.3 Hz, 1 H), 2.72 (dd, J = 9.7, 8.0 Hz, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.27–2.18 (m, 2 H), 1.99–1.92 (m, J = 15.6 Hz, 1 H), 1.92–1.85 (m, 1 H), 1.57–1.48 (m, 2 H), 1.38–1.28 (m, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 143.5, 103.7, 129.7, 127.5, 119.1, 52.9, 47.3, 38.1, 32.0, 31.2, 23.9, 21.5, 17.2.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$: 315.1143; found: 315.1134.

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 61.62; H, 6.89; N, 9.58. Found: C, 61.63; H, 6.78; N, 9.33.

3-[3-(Phenylsulfonyl)propyl]-1-tosylpyrrolidine (9j)

Product was obtained according to General Procedure B as a yellowish oil; yield: 66 mg (65%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.64–7.58 (m, 3 H), 7.54–7.47 (m, 2 H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.33–3.28 (m, 1 H), 3.27–3.22 (m, 1 H), 3.13–3.07 (m, 1 H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 2.70–2.65 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.93–1.80 (m, 2 H), 1.65–1.55 (m, 2 H), 1.32–1.21 (m, 3 H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 143.6, 139.2, 134.0, 129.8, 129.5, 128.1, 127.6, 56.2, 53.0, 47.5, 38.5, 31.8, 31.3, 21.7, 21.4.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$: 430.1123; found: 430.1117.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}_2 + 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 57.30; H, 5.95; N, 3.30. Found: C, 57.28; H, 5.95; N, 3.25.

1-Phenyl-4-(1-tosylpyrrolidin-3-yl)butan-1-one (9k)¹⁹

Product was obtained according to General Procedure B as a white solid; yield: 10 mg (11%); mp 80 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.52–7.46 (m, 1 H), 7.41–7.36 (m, 2 H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.41–3.35 (m, 1 H), 3.31–3.25 (m, 1 H), 3.16–3.09 (m, 1 H), 2.84 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.77–2.71 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.03–1.93 (m, 1 H), 1.92–1.84 (m, 1 H), 1.67–1.53 (m, 2 H), 1.38–1.30 (m, 1 H), 1.29–1.20 (m, 2 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 199.9, 143.4, 137.1, 134.2, 133.2, 129.8, 128.7, 128.1, 127.7, 53.3, 47.7, 39.0, 38.4, 32.9, 31.5, 22.7, 21.7.

NMR spectra are consistent with the reported data.

1,2-Diphenyl-4-(1-tosylpyrrolidin-3-yl)butan-1-one (9l)

Product was obtained according to General Procedure B as a white solid; yield: 22 mg (18%); mp 129 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.61 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 2 H), 7.42–7.37 (m, 1 H), 7.35–7.25 (m, 2 H), 7.24–7.12 (m, 7 H), 4.35 (td, J = 7.3, 2.0 Hz, 1 H), 3.37–3.19 (m, 2 H), 3.12–3.04 (m, 1 H), 2.72–2.63 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.10–1.77 (m, 3 H), 1.74–1.57 (m, 1 H), 1.34–1.05 (m, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 199.6, 143.4, 139.4, 136.8, 134.1, 133.1, 129.7, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 128.2, 128.2, 127.7, 127.3, 53.9, 53.8, 53.3, 47.7, 39.0, 32.7, 32.5, 31.4, 31.2, 21.6.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{SNa}$: 470.1766; found: 470.1758.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S} + 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 71.59; H, 6.59; N, 3.09. Found: C, 71.21; H, 6.76; N, 2.82.

4-(5-Methyl-1-tosylpyrrolidin-3-yl)butanenitrile (11a)

Product was obtained according to General Procedure B from **S1** as a colorless oil; yield: 43 mg (42%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.31 (td, J = 9.7, 6.8 Hz, 2 H), 2.97 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1 H), 2.90–2.82 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.27–2.19 (m, 2 H), 2.14–2.10 (m, 1 H), 1.95–1.91 (m, 1 H), 1.52–1.46 (m, 2 H), 1.40–1.32 (m, 1 H), 1.20–1.12 (m, 1 H), 0.65 (d, J = 7.1 Hz, 3 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 143.4, 104.0, 129.6, 127.4, 119.2, 54.7, 50.7, 41.3, 35.1, 26.8, 23.9, 21.5, 17.3, 10.0.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$: 329.1300; found: 329.1295.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{22}N_2O_2S$: C, 62.72; H, 7.24; N, 9.19. Found: C, 62.56; H, 7.24; N, 9.40.

4-(5-Methyl-1-tosylpyrrolidin-3-yl)butanenitrile (11b)

Product was obtained according to General Procedure B from **S2** as a colorless oil; yield: 71 mg (92%). Mixture of diastereoisomers; *dr* = 1:3.3.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, 2 H_{11}), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 2 H_1 + 2 H_{11}), 3.72 (ddd, *J* = 8.5, 6.5, 2.3 Hz, 0.3 H, 1 H_1), 3.58–3.46 (m, 1.70 H, 1 H_1 + 2 H_{11}), 2.89 (dd, *J* = 11.2, 9.8 Hz, 0.70 H, 1 H_{11}), 2.58 (t, *J* = 9.3 Hz, 0.3 H, 1 H_1), 2.38 (s, 3 H, 3 H_3 + 3 H_{11}), 2.24–2.18 (m, 2 H, 2 H_1 + 2 H_{11}), 2.08–2.02 (m, 0.70 H, 1 H_{11}), 1.59–1.07 (m, 9.30 H, 10 H_1 + 9 H_{11}).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 143.3, 143.3, 105.2, 104.4, 129.6, 129.0, 127.4, 127.3, 119.1, 56.7, 55.6, 54.1, 53.9, 41.0, 39.2, 37.3, 36.2, 31.6, 31.5, 23.9, 23.9, 23.3, 22.6, 21.4, 17.2, 17.1.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for $C_{16}H_{22}N_2O_2SNa$: 329.1300; found: 329.1290.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{22}N_2O_2S$: C, 62.72; H, 7.24; N, 9.14. Found: C, 62.76; H, 7.09; N, 9.21.

4-(5-Phenyl-1-tosylpyrrolidin-3-yl)butanenitrile (11c)

Product was obtained according to General Procedure B from **S3** as a colorless oil; yield: 92 mg (83%). Mixture of diastereomers; *dr* = 1:2.3 (I:II).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.5 H, 2 H_1), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.5 H, 2 H_{11}), 7.29–7.17 (m, 7 H, 7 H_1 + 7 H_{11}), 4.83 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 0.25 H, 1 H_1), 4.62 (dd, *J* = 9.4, 7.2 Hz, 0.75 H, 1 H_{11}), 3.84 (dd, *J* = 11.0, 7.3 Hz, 0.75 H, 1 H_{11}), 3.73 (dd, *J* = 9.4, 7.0 Hz, 0.25 H, 1 H_1), 3.09 (t, *J* = 10.7 Hz, 0.75 H, 1 H_{11}), 2.89 (t, *J* = 9.3 Hz, 0.25 H, 1 H_1), 2.40–2.35 (m, 4 H, 4 H_1 + 4 H_{11}), 2.25–2.20 (m, 2 H, 2 H_1 + 2 H_{11}), 1.88 (ddd, *J* = 12.2, 5.9, 2.1 Hz, 0.25 H, 1 H_1), 1.80–1.69 (m, 0.75 H, 1 H_{11}), 1.6–1.24 (m, 6 H, 6 H_1 + 6 H_{11}).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 143.5, 143.3, 142.9, 142.5, 135.5, 134.7, 129.6, 129.5, 128.4, 128.3, 127.5, 127.4, 127.2, 127.1, 126.3, 125.9, 119.1, 64.2, 62.8, 60.3, 54.9, 54.0, 43.5, 41.4, 38.0, 36.2, 31.5, 31.3, 23.9, 21.5, 21.4, 17.2, 17.1.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for $C_{21}H_{24}N_2O_2SNa$: 391.1456; found: 391.1443.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{24}N_2O_2S$: C, 68.45; H, 6.57; N, 7.60; S, 8.70. Found: C, 68.22; H, 6.77; N, 7.54; S, 8.83.

4-(1-Tosylpyrrolidin-3-yl)pentanenitrile (11d)

Product was obtained according to General Procedure B from **S4** as a colorless oil; yield: 34 mg (44%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.71–7.55 (m, 2 H), 7.34–7.22 (m, 2 H), 3.40 (dt, *J* = 9.2, 7.0 Hz, 1 H), 3.31 (tt, *J* = 11.3, 2.4 Hz, 1 H), 3.12 (qd, *J* = 9.9, 6.9 Hz, 1 H), 2.79–2.64 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.30 (dddd, *J* = 16.9, 7.5, 5.3, 0.9 Hz, 1 H), 2.26–2.16 (m, 1 H), 1.88 (tdd, *J* = 10.9, 7.0, 2.2 Hz, 1 H), 1.79 (dt, *J* = 12.8, 8.8 Hz, 1 H), 1.73–1.59 (m, 1 H), 1.41–1.26 (m, 3 H), 0.81 (dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 3 H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 143.5, 103.71, 103.66, 129.7, 127.5, 119.32, 119.27, 118.6, 51.54, 51.52, 47.8, 47.7, 44.33, 44.27, 35.6, 35.4, 30.6, 30.3, 29.7, 29.3, 24.3, 21.5, 16.8, 16.6, 16.3, 14.8, 14.7.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for $C_{16}H_{23}N_2O_2S$: 307.1480; found: 307.1462.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{23}N_2O_2S$: C, 62.72; H, 7.24; N, 9.14; S, 10.46. Found: C, 62.54; H, 7.20; N, 9.29; S, 10.43.

4-Methyl-4-(1-tosylpyrrolidin-3-yl)pentanenitrile (11e)

Product was obtained according to General Procedure B from **S5** as a colorless oil; yield: 52 mg (64%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.41–3.29 (m, 1 H), 3.28–3.11 (m, 1 H), 3.03 (td, *J* = 9.9, 6.7 Hz, 1 H), 2.88 (t, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.20–2.10 (m, 2 H), 1.90–1.79 (m, 1 H), 1.74–1.65 (m, 1 H), 1.55–1.43 (m, 3 H), 0.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 6 H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 146.4, 106.5, 102.6, 100.4, 122.8, 51.1, 50.9, 50.7, 39.2, 36.7, 29.0, 26.4, 26.0, 24.4, 15.0.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for $C_{17}H_{25}N_2O_2S$: 321.1637; found: 321.1623.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{25}N_2O_2S$: C, 63.72; H, 7.55; N, 8.74; S, 10.00. Found: C, 63.57; H, 7.48; N, 8.72; S, 10.12.

4-(3-Methyl-1-tosylpyrrolidin-3-yl)butanenitrile (11f)

Product was obtained according to General Procedure B from **S6** as a colorless oil; yield: 59 mg (83%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.39–7.30 (m, 2 H), 3.38–3.26 (m, 2 H), 3.02–2.93 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.33–2.21 (m, 2 H), 1.67–1.49 (m, 4 H), 1.37 (t, *J* = 11.4 Hz, 2 H), 0.89 (s, 3 H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 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]⁺ calcd for $C_{16}H_{22}N_2O_2SNa$: 329.1300; found: 329.1293.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{22}N_2O_2S$: C, 62.72; H, 7.24; N, 9.19. Found: C, 62.66; H, 7.27; N, 9.09.

3-(1-Tosyloctahydro-1H-indol-4-yl)propanenitrile (11g)

Product was obtained according to General Procedure B from **S7** as a colorless oil; yield: 92 mg (55%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 3.46–3.37 (m, 2 H), 3.21 (t, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.22 (dd, *J* = 37.5, 20.6 Hz, 2 H), 1.89 (dd, *J* = 18.7, 10.9 Hz, 1 H), 1.76–1.32 (m, 10 H), 1.05–0.97 (m, 1 H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 143.3, 104.7, 129.6, 127.4, 119.5, 58.5, 47.2, 43.3, 34.7, 30.1, 28.7, 27.6, 26.6, 21.5, 19.0, 15.1.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for $C_{18}H_{24}N_2O_2SNa$: 355.1456; found: 355.1458.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{24}N_2O_2S$: C, 65.05; H, 7.28; N, 8.43. Found: C, 64.85; H, 7.28; N, 8.18.

4-(1-Tosylpiperidin-3-yl)butanenitrile (11h)

Product was obtained according to General Procedure B from **S8** as a colorless oil; yield: 82 mg (48%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 3.59–3.54 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.38–2.31 (m, 3 H), 2.05 (t, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 1.76–1.60 (m, 6 H), 1.42–1.31 (m, 2 H), 0.91 (t, *J* = 15.6 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 143.4, 103.3, 129.6, 127.6, 119.3, 51.3, 46.7, 35.0, 32.5, 29.8, 24.2, 22.7, 21.5, 17.3.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for $C_{16}H_{22}N_2O_2SNa$: 329.1300; found: 329.1295.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{22}N_2O_2S$: C, 62.72; H, 7.24; N, 9.19. Found: C, 62.75; H, 7.34; N, 8.96.

4-(1-Tosylpyrrolidin-3-ylidene)butanenitrile (11i)

Product was obtained according to General Procedure B from **S9** as a colorless oil; yield: 46 mg (40%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 2 H), 5.24 (ddd, *J* = 9.2, 4.7, 2.3 Hz, 1 H), 3.74–3.68 (m, 2 H), 3.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.42–2.36 (m, 5 H), 2.31–2.18 (m, 4 H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 146.7, 141.8, 105.3, 102.6, 100.8, 120.9, 55.0, 50.7, 30.7, 28.1, 24.4, 20.0.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₈N₂O₂SNa: 310.0987; found: 310.0980.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₈N₂O₂S: C, 62.04; H, 6.25; N, 9.65. Found: C, 61.93; H, 6.22; N, 9.64.

Funding Information

Financial support for this work was provided by the Foundation for Polish Sciences (FNP TEAM POIR.04.04.00-00-4232/17-00).

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <https://doi.org/10.1055/s-0040-1706602>.

References

- (1) (a) Banerjee, R. *Chemistry and Biochemistry of B12*; Wiley: New York, **1999**. (b) Schneider, Z.; Stroinski, A. *Comprehensive B12*; Walter de Gruyter: Berlin, **1987**. (c) Jones, A. R. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2017**, *16*, 820.
- (2) Chen, Y.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2431.
- (3) Komeyama, K.; Ohata, R.; Kiguchi, S.; Osaka, I. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6401.
- (4) (a) Wood, J. M.; Kennedy, F. S.; Wolfe, R. S. *Biochemistry* **1968**, *7*, 1707. (b) Kennedy, F. S.; Buckman, T.; Wood, J. M. *Biochim. Biophys. Acta* **1969**, *177*, 661.
- (5) Giedyk, M.; Turkowska, J.; Lepak, S.; Marculewicz, M.; ó Proinsias, K.; Gryko, D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2670.
- (6) Ociepa, M.; Wierzbą, A. J.; Turkowska, J.; Gryko, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5355.
- (7) Giedyk, M.; Goliszewska, K.; Gryko, D. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3391.
- (8) (a) Schrauzer, G. N. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 97. (b) Halpern, J. *Science* **1985**, *227*, 869. (c) Demartean, J.; Debuigne, A.; Detrembleur, C. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 6906.
- (9) (a) Nóbrega, L.; Dinis-Oliveira, R. J. *Drug Metab. Rev.* **2018**, *50*, 125. (b) Khan, M. K.; Wang, D.; Moloney, M. G. *Synthesis* **2020**, *52*, 1602.
- (10) (a) Olivier, W. J.; Smith, J. A.; Bissember, A. C. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1216. (b) Babazadeh, M.; Soleimani-Amiri, S.; Vessally, E.; Hosseini, A.; Edjlali, L. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 43716.
- (11) (a) Rowlands, G. J. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* **2013**, *109*, 88. (b) Kwiatkowski, M. R.; Alexanian, E. J. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 1134.
- (12) Rai, L.; Hassner, A. *Heterocycles* **1990**, *30*, 817.
- (13) (a) Fujioka, T.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2257. (b) Affo, W.; Ohmiya, H.; Fujioka, T.; Ikeda, Y.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K.; Imamura, Y.; Mizuta, T.; Miyoshi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8068.
- (14) (a) Weiss, M. E.; Kreis, L. M.; Lauber, A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11125. (b) Weiss, M. E.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11501.
- (15) Sun, Q.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5238.
- (16) Devery, J. J.; Nguyen, J. D.; Dai, C.; Stephenson, C. R. J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5962.
- (17) Proinsias, K. O.; Jackowska, A.; Radzewicz, K.; Giedyk, M.; Gryko, D. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 296.
- (18) Potrzęśaj, A.; Ociepa, M.; Baka, O.; Spólnik, G.; Gryko, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1567.
- (19) Hwang, J. Y.; Baek, J. H.; Shin, T. I.; Shin, J. H.; Oh, J. W.; Kim, K. P.; You, Y.; Kang, E. J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4900.
- (20) Qi, X.; Diao, T. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8542.
- (21) Iwamoto, H.; Akiyama, S.; Hayama, K.; Ito, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2614.
- (22) Kuang, Y.; Wang, X.; Anthony, D.; Diao, T. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2558.
- (23) Kwiatkowski, M. R.; Alexanian, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16857.
- (24) Venning, A. R. O.; Kwiatkowski, M. R.; Roque Peña, J. E.; Lainhart, B. C.; Guruparan, A. A.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11595.
- (25) Bloome, K. S.; McMahan, R. L.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20146.
- (26) Tsuji, H.; Yamagata, K.; Itoh, Y.; Endo, K.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8060.
- (27) Liu, H.; Qiao, Z.; Jiang, X. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7274.
- (28) Verendel, J. J.; Zhou, T.; Li, J.-Q.; Paptchikhine, A.; Lebedev, O.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8880.
- (29) Martínez, C.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8287.
- (30) Kim, H.; Lee, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2050.

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 B₁₂-catalyzed dicarbofunctionalization of bromo-alkenes under visible light irradiation

S. Smoleń,^{a+} A. Wincenciuk,^{a+} O. Drapała,^{a,b} and D. Gryko^{a,}*

^aInstitute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences,

Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland

^bDepartment of Chemistry, Warsaw University of Technology,

Noakowskiego 3, 00-664 Warsaw, Poland

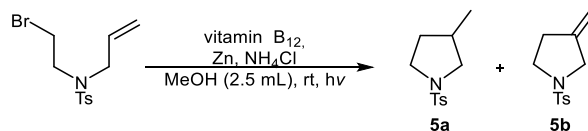
correspondence: dorota.gryko@icho.edu.pl

Table of contents

1.	Optimization studies.....	3
1.1.	Optimization of 3-methyl-1-tosylpyrrolidine (5a) and 3-methylidene-1-tosylpyrrolidine (5b) 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 ₁₂ , Zn, and NH ₄ 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 (5b).....	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 ₁₂ , Zn, and NH ₄ Cl.....	14
1.2.6.	Optimization of the amount bromo-alkene (4) and methyl acrylate (MA)	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 [%] ^c	Yield of 5b [%] ^d
1 ^a	hν	26	0
2 ^a	B ₁₂	0	0
3 ^a	Zn	0	0
4 ^a	NH ₄ Cl	0	0
5 ^b	hν	5	0
6 ^b	B ₁₂	12	0
7 ^b	Zn	0	0
8 ^b	NH ₄ Cl	0	0

^aConditions A: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B₁₂ (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 18 h, white LEDs. ^bConditions B: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B₁₂ (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (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). ^cGC yield. ^dHPLC yield.

1.1.2. Influence of light and a catalyst

Table 2. Influence of light and a catalyst.^a

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

^aReaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), catalyst (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 18 h, light. ^bHPLC yield. ^cLED (10 W).

^dLED (3 W). ^e5a forms selectively

1.1.3. Influence of additives

Table 3. Influence of the additives.^a

No	Additive	Amount [equiv.]	Yield of 5 [%] ^b	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 ^c	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 ₂	0.5	52	1:1.2
9	10% NaOH	200 μ L	49	2.5 : 1
10	H ₃ PO ₄	cat.	48 ^c	5 : 1
11	AcOH	drop	63	1 : 1.5
12	LiBF ₄	0.5	53 ^c	1 : 1.7
13	TMSCl	0.5	39 ^c	1.3 : 1
14	H ₂ O	0.5 mL	60	1 : 1.1
15	styrene	0.5	48	1 : 2.2

^aReaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B₁₂ (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (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). ^bHPLC or GC yield. ^cmixture of isomers (see 1.1.8 part).

1.1.4. Optimization of the amount of vitamin B₁₂, Zn, and NH₄Cl

Table 4. Optimization of vitamin B₁₂, Zn and NH₄Cl amount.^a

No	B ₁₂ [mol%]	Zn [equiv.]	NH ₄ Cl [equiv.]	Zn : NH ₄ Cl	Yield of 5 ^b [%]	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 ^c	12	6	1	6 : 1	67	1 : 7
5 ^c	12	8	1	8 : 1	55 ^d	1 : 2.4
6 ^c	12	4	1	4 : 1	28 ^d	1 : 1
7 ^c	12	2	1	2 : 1	40 ^d	1 : 3
8 ^c	15	6	1	6 : 1	37 ^d	1 : 3
9 ^c	20	10	1.7	6 : 1	62	1 : 4.6
10 ^c	20	6	1	6 : 1	58 ^d	1 : 8.7
11 ^c	20	6	0.5	12 : 1	39 ^d	1 : 2.5

^aReaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B₁₂, NH₄Cl, activated Zn, MeOH (2.5 mL), rt, 15 min, blue LED (10 W). ^bHPLC yield. ^c20 min ^dmixture of alkene's isomers (see 1.1.8 part).

1.1.5. Optimization of a solvent

Table 5. Optimization of solvent.^a

No	Solvent	Conditions A/B	Yield of 5a and 5b [%] ^b	Ratio of 5a : 5b
1	MeOH	A	50 ^c	-
2	DMSO(dry)	A	53 ^c	-
3	DMSO	A	45 ^c	-
4	DMF	A	52 ^c	-
5	EtOH	A	27 ^c	-
6	CF ₃ CH ₂ OH	A	27 ^c	-
7	H ₂ O	A	33 ^c	-
8	MeOH	B	67	1 : 7
9	MeOH ^d	B	49	1 : 2
10	MeOH ^e	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 ^f	B	40	3 : 1
16	EtOH(absolute) ^f	B	2	1 : 1
17	CF ₃ CH ₂ OH	B	34	1.4 : 1

^a**Conditions A:** alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B₁₂ (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (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 B₁₂ (0.03 mmol, 12.0 mol%), NH₄Cl (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). ^bHPLC or GC yield. ^c5a forms selectively. ^d5 mL of MeOH. ^e1 mL of MeOH. ^fnot full conversion of substrate.

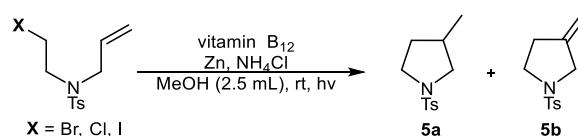
1.1.6. Optimization of the reaction time

Table 6. Optimization of the reaction time.^a

No	Time [min]	Yield of 5 ^b [%]	Condition A/B	Ratio 5a : 5b
1	60	14 ^c	A	-
2	120	19 ^c	A	-
3	360	34 ^c	A	-
4	overnight ^d	54 ^c	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 ^e	B	1 : 3.8
10	60	39 ^e	B	1 : 1.8

^aConditions A: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B₁₂ (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (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 B₁₂ (0.031 mmol, 12.0 mol%), NH₄Cl (0.25 mmol, 1.0 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, time, blue LED (10 W). ^bHPLC or GC yield. ^c5a forms selectively. ^d18 h. ^emixture of 5b regioisomers (see 1.1.8 part).

1.1.7. Testing different halo-alkene



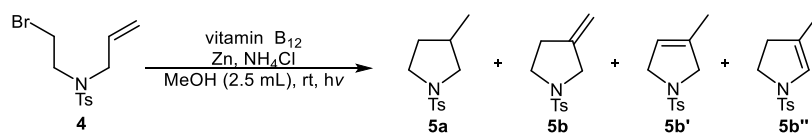
Scheme 2.

Table 7. Testing different halo-alkene.^a

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

^aReaction conditions: alkyl halide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B₁₂ (0.03 mmol, 12.0 mol%), NH₄Cl (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). ^bHPLC yield. ^cnot full conversion of substrate.

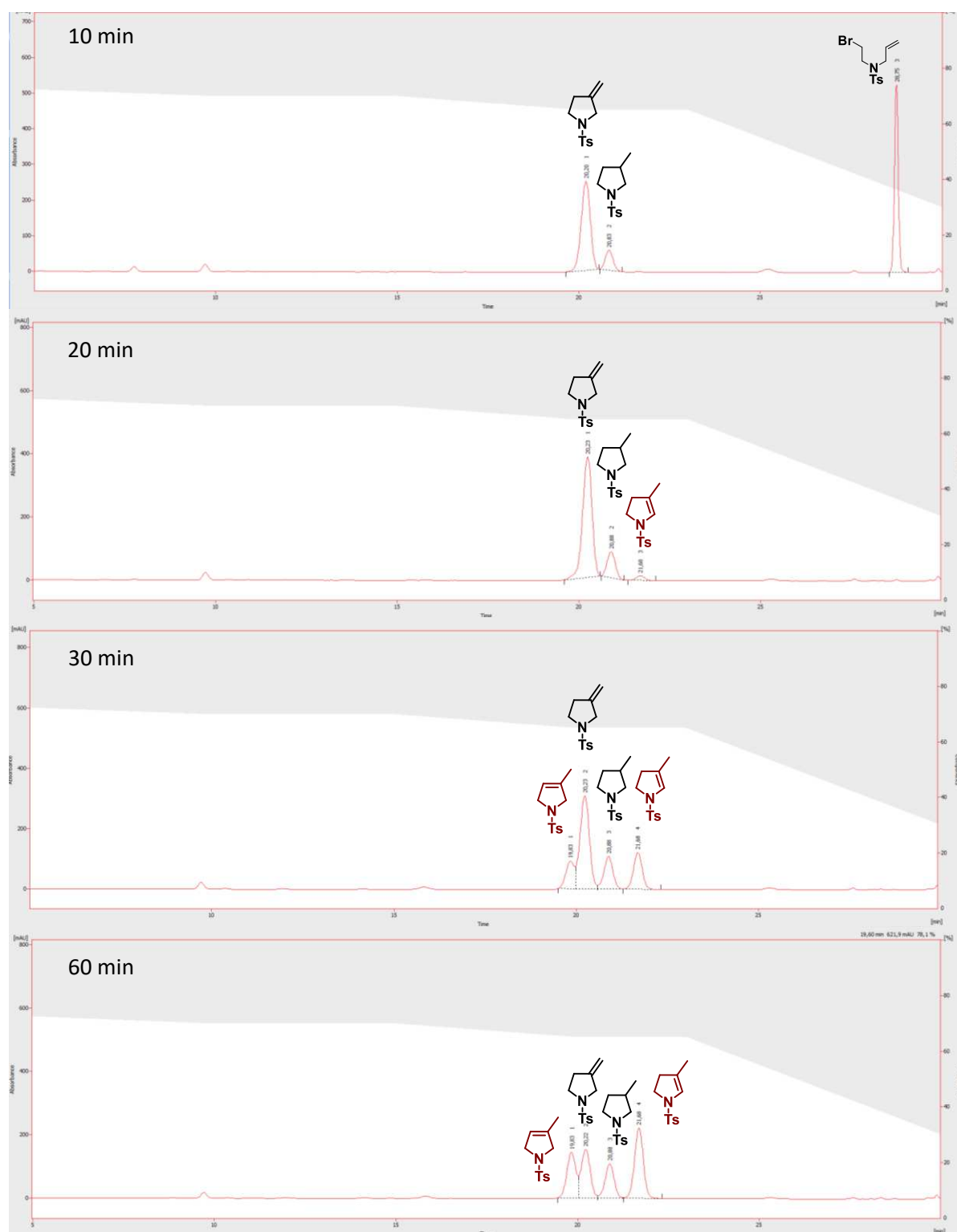
1.1.8. Isomerization of 3-methylidene-1-tosylpyrrolidine (**5b**)



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

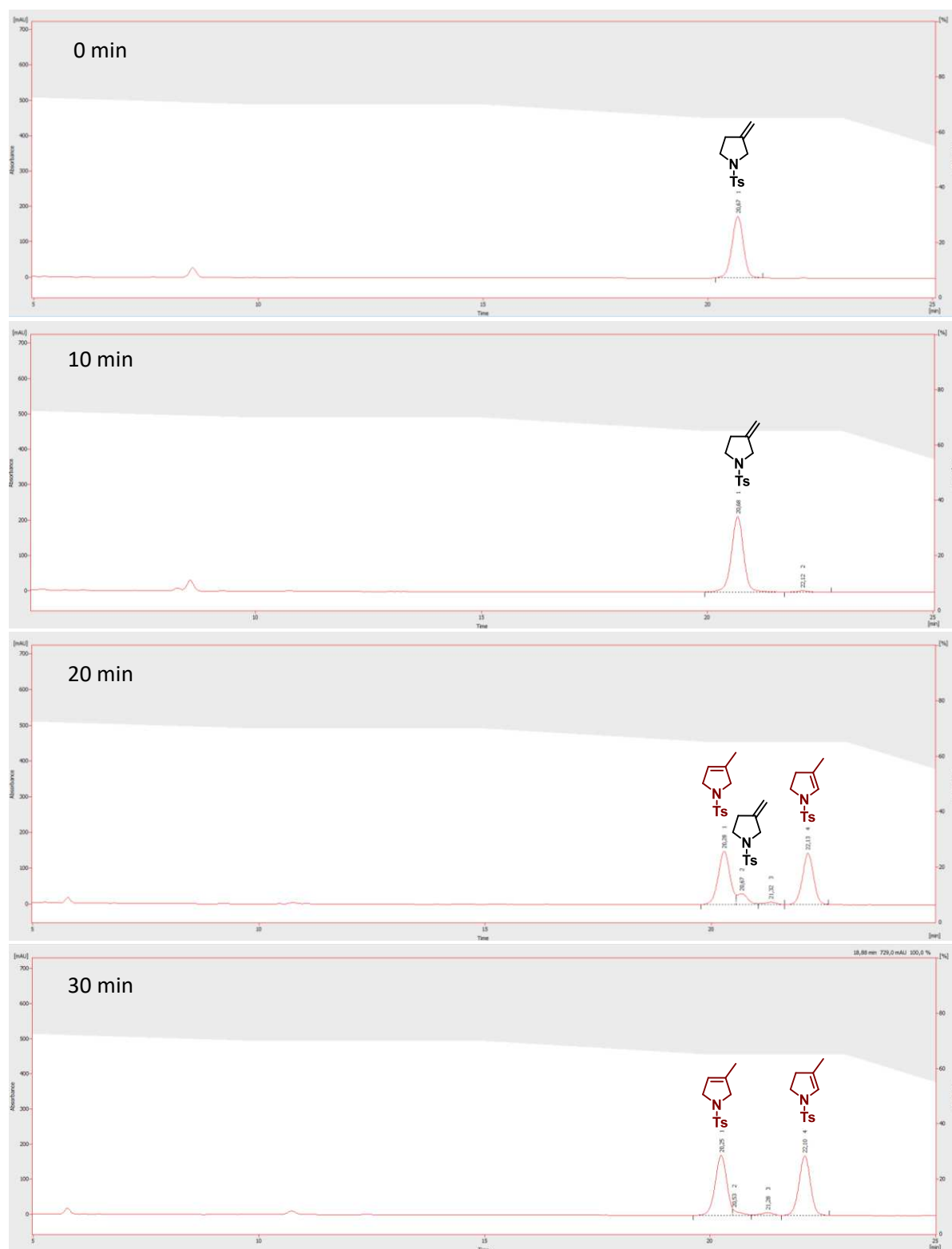
Under certain conditions an isomerization of pyrrolidine **5b** into **5b'** and **5b''** was observed (Scheme 3). In the first experiment we examined the impact of the reaction time on isomerisation process. After 20 min of irradiation of the reaction mixture full conversion of substrate **4** was observed. 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^a:



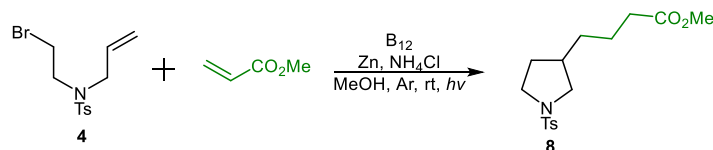
^aExperiment conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B₁₂ (0.03 mmol, 12.0 mol%), NH₄Cl (0.25 mmol, 1.0 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, blue LED (10 W). The presence of isomers confirmed by NMR spectra.

Experiment 2^b:



^bExperiment conditions: 3-methylidene-*N*-[(4-methylphenyl)sulfonyl]pyrrolidine (**5b**), catalytic amount of 3-(4-methoxyphenyl)propyl bromide, vitamin B₁₂ (0.03 mmol, 12.0 mol%), NH₄Cl (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.^a

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

^aReaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), methyl acrylate (0.75 mmol, 3.0 equiv.), vitamin B₁₂ (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 18 h, white light. ^bGC yield.

1.2.2. Influence of a light and a catalyst

Table 9. Optimization of light and catalyst.^a

No	Light	Catalyst	Yield of 8 [%] ^b
1	blue ^c	(CN)Cbl (1)	70
2	white ^d	(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 ^d	(CN)Cbl (1)	53
8	white	(CN)Cbl (1)	53

^aReaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), methyl acrylate (0.75 mmol, 3.0 equiv.), catalyst (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 18 h, light. ^bGC yield. ^cLED (10 W). ^dLED (3 W).

1.2.3. Optimization of a solvent

Table 10. Optimization of solvent.^a

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

^aReaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), methyl acrylate (0.75 mmol, 3.0 equiv.), vitamin B₁₂ (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (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). ^bGC yield.

1.2.4. Optimization of the reaction time

Table 11. Optimization of the reaction time.^a

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

^aReaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), methyl acrylate (0.75 mmol, 3.0 equiv.), vitamin B₁₂ (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (0.87 mmol, 3.5 equiv.), activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, blue LED (10 W). ^bGC yield.

1.2.5. Optimization of the amount of vitamin B₁₂, Zn, and NH₄Cl

Table 12. Amount of zinc and ammonium chloride.^a

No	B ₁₂ [mol%]	Zn [equiv.]	NH ₄ Cl [equiv.]	Zn:NH ₄ Cl ratio	Yield [%] ^b
1	6	6	3.5	1.8 : 1	70
2 ^c	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

^aReaction conditions: alkyl bromide (0.25 mmol, 1.0 equiv.), methyl acrylate (0.75 mmol, 3.0 equiv.), vitamin B₁₂, NH₄Cl, activated Zn (1.5 mmol, 6.0 equiv.), MeOH (2.5 mL), rt, 15 min, blue LED (10 W). ^bGC yield. ^cin 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.^a

No	4 [mmol]	MA [mmol]	4:MA ratio	Yield of 8 [%] ^b
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

^aReaction conditions: alkyl bromide (4), methyl acrylate (MA), vitamin B₁₂ (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (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).

^bGC yield.

1.2.7. Testing different halo-alkene

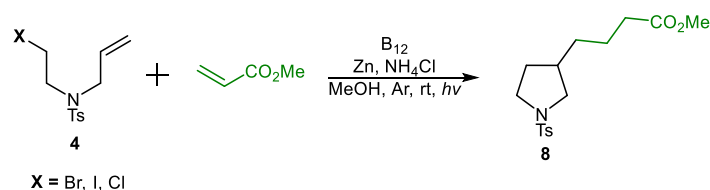
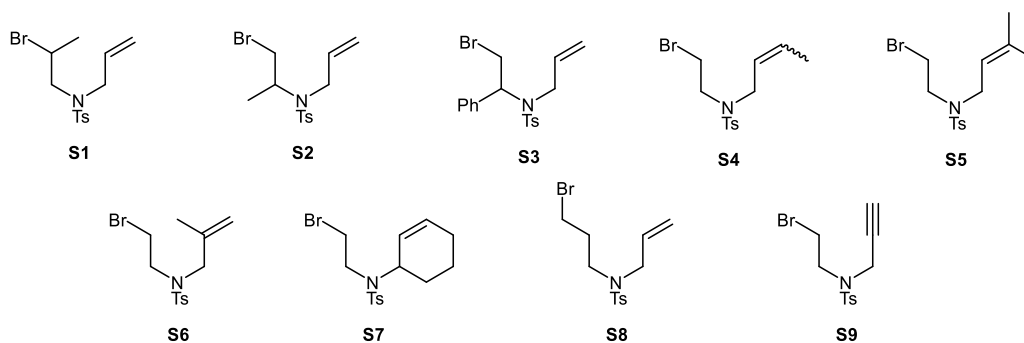


Table 14. Testing different halo-alkene.^a

No	X	Yield of 8 [%] ^b
1	Br	78
2	I	19
3	Cl	11

^aReaction conditions: alkyl halide (0.5 mmol, 2.0 equiv.), methyl acrylate (0.25 mmol, 1.0 equiv.), vitamin B₁₂ (0.016 mmol, 6.0 mol%), NH₄Cl (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). ^bGC 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.¹ **S3** was obtained as a yellowish, 1.3 g (86%).

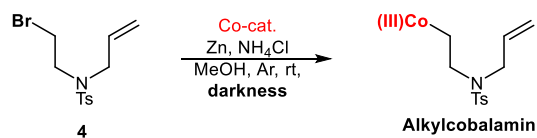
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 5H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 5.78 (dd, J = 23.9, 16.1 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 8.5, 7.7 Hz, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 16.4, 7.7 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 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]⁺ calcd for C₁₈H₂₀NO₂NaSBr: 416.0296; found 416.0276.

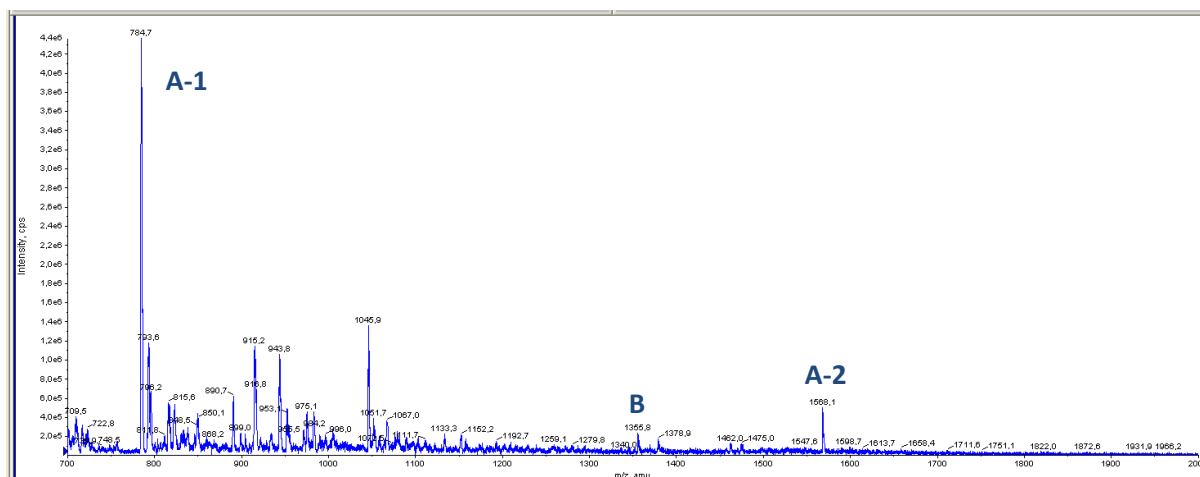
¹Kuang, Y.; Wang, X.; Anthony, D. and Diao, T.; *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 2558-2561.

3. Mass spectrometry studies

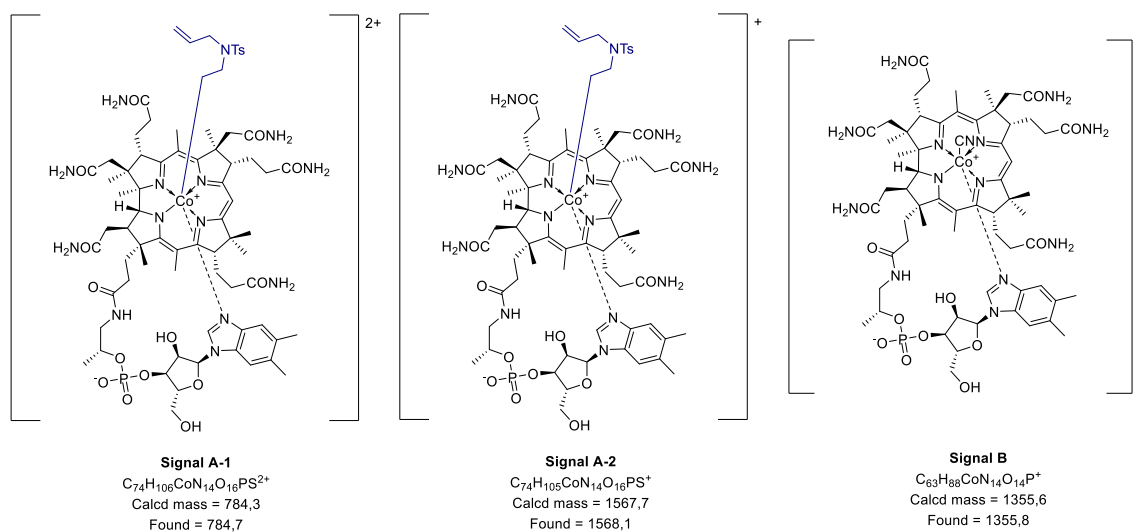


Scheme 5. Alkylcobalamin formation reaction.

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.), NH_4Cl (27 mg, 0.5 mmol, 5 equiv.) and vitamin 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)

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

Aleksandra Wincenciuk,^a Piotr Cmoch,^a Maciej Giedyk,^{a*} Martin Andersson,^{b*} and Dorota Gryko^{a*}

^aInstitute of Organic Chemistry Polish Academy of Sciences; Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland

^bCenter 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 B₁₂ 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

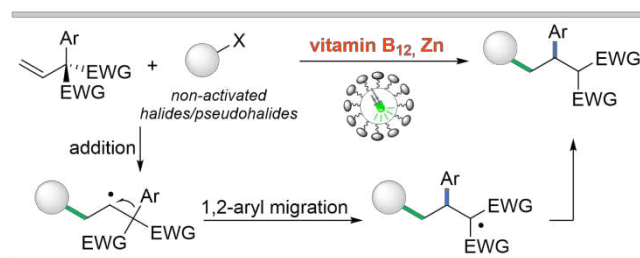
Bioinspiration is a well-established approach in the field of chemistry. In contrast to biological systems where reactions take place in water-based confined compartments, water has been regarded as an unsuitable medium for reactions of lipophilic reactants. Micellar solutions do, however, allow their incorporation into the confined system, thus fostering their reactions.¹⁻⁶ These systems, however, are not widely utilized in synthetic organic chemistry, even less for reactions involving radicals.⁷⁻¹³ 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 transformations¹⁴ and electrochemistry,¹⁵⁻¹⁷ vitamin B₁₂ catalysis has established itself as a sustainable bioinspired strategy for the generation of alkyl and acyl radicals from various molecules.^{18,19} These mainly involve alkyl (pseudo)halides, olefins, diazo compounds, strained molecules, carboxylic acid derivatives, and others.²⁰⁻²⁴

Most B₁₂-catalyzed reactions take place in organic solvents. On the contrary, natural systems that involve vitamin B₁₂ function in an aqueous, highly confined environment ensuring excellent selectivity. Consequently, the strategy of merging B₁₂ 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 B₁₂ can be performed in nanoreactor-type microemulsions that require the addition of an organic solvent.²⁵⁻³² Using this strategy dehalogenation,²⁵ synthesis of bibenzyl,^{26,28} and *trans*-1-decalone³¹ was achieved. In the latter case, remarkable *trans*-stereoselectivity was observed, in contrast to the homogeneous reaction in DMF. Despite these promising advances in B₁₂ electrocatalysis in nanoreactor-type environments, reactions that involve chemical reduction of vitamin B₁₂ in micellar solutions remain unexplored. Assumingly, because of fundamental problems: 1) Vitamin B₁₂ 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.³³ 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 B₁₂-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 B₁₂-mediated electrochemical reactions.²⁵⁻³² 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 B₁₂ 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

and co-workers presented a mechanistically related perfluoroalkylation of vinyl-substituted quaternary centers in TFE.³⁴

A preliminary screening of conditions for the model reaction of olefin **1** with 1-bromododecane (**2**) was performed using native vitamin B₁₂ as a catalyst, Zn/NH₄Cl as a reducing system and white LEDs as an energy source (Figure 1). Control reactions in common organic solvents: MeOH, DMSO, or water/acetonitrile mixture (1:1) provided desired product **3a**, albeit in low yields, 33%, 33%, and 18%, respectively.

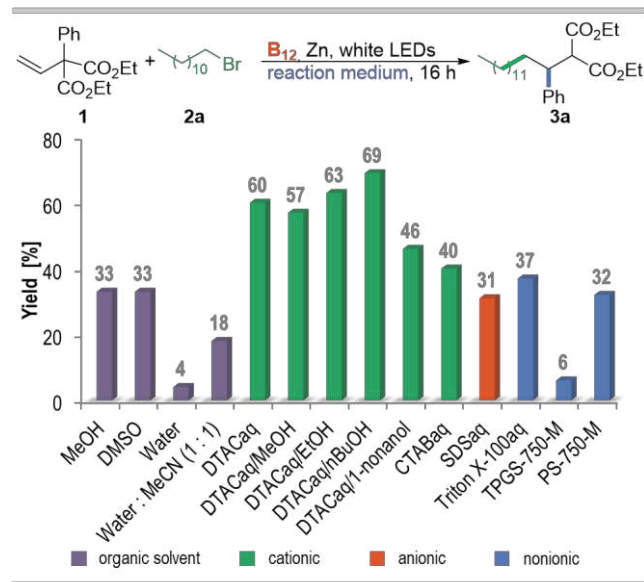


Figure 1. Preliminary Screening of Reaction Media for the Vitamin B₁₂-Catalyzed Addition/1,2-Phenyl Migration. [a] Reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (**1**, 0.10 mmol), 1-bromododecane (**2**, 5 equiv., 0.50 mmol), vitamin B₁₂ (10 mol%), Zn (3 equiv.), NH₄Cl (1.5 equiv.), solvent (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. Yields determined by GC analysis.

Several amphiphiles, cationic, anionic, and non-ionic, were screened. The model reaction in an aqueous micellar solution proved to be surfactant dependent with dodecyl trimethylammonium chloride (DTAC), giving superior results (60%), and thus supporting the hypothesized micellar effect. Other surfactants were less efficient (6 - 40% yield). Moreover, it is known that different anion salts of the same amphiphile influence the micellization process and therefore should affect reactions in micellar solutions. Indeed, the halide anion exerts some influence on the reaction efficacy, and it follows the trend DTAC (60%) > DTAB (55%) > DTAI (48%). It corresponds well with the hydration level of micelles, DTAC micelles are the least hydrated and therefore, assumingly, hydrophilic vitamin B₁₂ can interact with the micellar interface more effectively.³⁵ The cationic surfactant with the head ammonium salt not only enhanced the reaction yield but also eliminated the need for NH₄Cl, a required additive in B₁₂-catalyzed reactions. Gratifyingly, it also facilitates required zinc dispersion (see photo in SI) and cleans the metal surface for electron transfer.³³ Even in the presence of unactivated zinc, the reaction yielded product **3a** with only a slightly diminished yield (67%), in contrast to reactions in organic solvents. Furthermore, the so-called ‘co-solvent trick’ here also played a role as it alters the hydrogen bonded structure.^{36,37} Among the co-solvents/additives used, *n*-BuOH exhibited the greatest effect. The alcohol is incorporated into the micellar interface, making

micelles more flexible and improving the hydrophobic micro-environment capacity within the aqueous solution. Extensive optimization of reaction conditions with respect to catalyst, surfactant and co-surfactant, light, time, concentrations of all reagents and micelles type, ultimately enabled desired product **3a** to be obtained in 80% yield (see SI).

The desired reaction also occurs in pure water (see SI), possibly taking advantage of the ‘on water’ mode of interactions. But in the presence of DTAC and *n*-BuOH as an additive, not only does the yield increase significantly but also the rate of the reaction, corroborating the beneficial effect of the micellar environment. The exact role of this environment has to be, however, determined. Therefore, we next focused our efforts on elucidating the origin of the micellar impact on the reaction studied.

Model system

The qualitatively different behaviour of the yield/conversion vs time for the homogeneous organic solvent and the micellar solution agrees with recent theoretical predictions of micellar catalysis kinetics (Figure 2).³⁸ It was found that the reaction rates in micellar systems can be higher than those in organic solvents, due to the change in the reaction entropy resulting from compartmentalization of reactants in microheterogeneous aqueous solutions. Thus, to better understand the molecular interactions within the entire noncovalent catalytic system, a series of in-depth studies were performed.

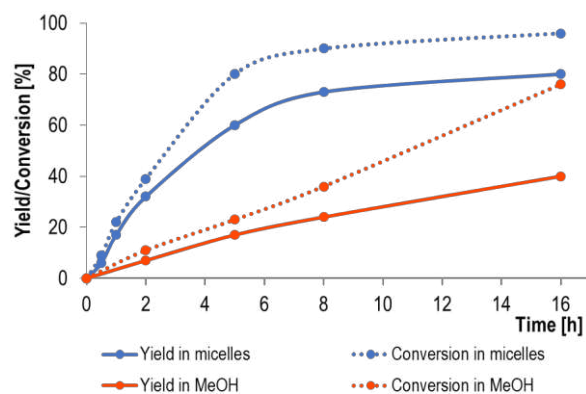


Figure 2. Kinetic Profile of The Model Reactions. [a] dotted lines – conversion of olefin **1**, solid lines – reaction yield.

DTAC - Computational chemistry predictions of the critical micellar concentrations (CMC)³⁹ under the given reaction conditions are 18-25 mM DTAC, in agreement with the reported experimental data.^{35,40} DLS measurements of surfactant solutions in water show aggregation signals, and as the concentration of DTAC increases, the size of the aggregates increases from 0.72 to 1.27 nm. This trend is also observed in two-dimensional diffusion-ordered spectroscopy (2D DOESY NMR). The spectra were measured for DTAC solutions in D₂O at various concentrations, including the one that corresponds to its concentration in the reaction studied. In all samples above the CMC, signals corresponding to aggregates were observed. Specific diffusion constants (D) of surfactant molecules decrease as their concentration increases, indicating the formation of larger aggregates (Table 1, column 3, entries 1-4). At the optimal reaction concentration (70 mM, far above the CMC), micelles of 1.20 nm hydrodynamic radius are formed (Table 2, entry 4). The addition of *n*-BuOH as an addi-

tive increases the size to 1.52 nm, which is in agreement with the literature data.³⁶ At the same time, the phenomenon is expected to improve the permeability of the interface to organic compounds.⁴¹

In the ¹H NMR spectra, the signals corresponding to the surfactant are slightly down-field shifted (from 0.72 to 0.76 ppm CH₃, 2.96 to 3.00 ppm NCH₃, 3.16 to 3.20 ppm for CH₂) as the concentration increases, which, according to the literature, implies micelles formation.^{42,43}

Table 1. Specific Diffusion Constants and Hydrodynamic Radius Measured for DTAC and Olefin 1.^a

entry	DTAC [μmol]	DTAC		
		$D_{\text{DTAC}} \times 10^{-10} [\text{m}^2 \text{s}^{-1}]$	$(R_{\text{H}} [\text{nm}]^{\text{b}})$	
		olefin in DTAC solution		
		$D_{\text{DTAC}} \times 10^{-10} [\text{m}^2 \text{s}^{-1}]$	$(R_{\text{H}} [\text{nm}]^{\text{b}})$	$D_{\text{olefin}} \times 10^{-10} [\text{m}^2 \text{s}^{-1}]^{\text{c}}$
		$(R_{\text{H}} [\text{nm}]^{\text{b}})$		
1	22	4.72 (0.55)	4.17 (0.61)	2.30 (0.99)
2	38	3.03 (0.78)	2.58 (0.90)	1.22 (1.73)
3	54	2.30 (0.99)	2.06 (1.09)	1.07 (1.96)
4	70	1.84 (1.20)	1.65 (1.32)	0.98 (2.21)
5	70 / <i>n</i> -BuOH ^d	1.41 (1.52)	1.20 (1.62)	0.98 (2.21)

^aSamples were prepared in D₂O (1 mL) and were shaken vigorously prior to measurements, measurement time 30 min; ^bR_H hydrodynamic radius. ^cDetermined based on **O2** signals, olefin **1** (20 μmol) in DTAC at different concentrations in D₂O (1 mL); ^d*n*-BuOH (250 μmol).

Catalyst – 2D DOSY NMR data collected for the vitamin B₁₂ (0.6 μmol) in DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL) shows peaks corresponding to only one catalyst entity for which the specific diffusion coefficient is equal to $2.27 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, corresponding to a weight of 1440 g/mol (Figure 3). Thus corroborates that the hydrophilic vitamin B₁₂ (1355 g/mol) remains in an aqueous phase as a monomer surrounded by water molecules and does not participate in the formation of aggregates. This might suggest that the transformation can be classified as type IIa, which means that the reaction takes place on the surface of self-assembled aggregates that accommodate lipophilic reagents with the catalyst being only in the aqueous phase.⁴⁴ But in fact, in vitamin B₁₂-catalyzed reactions the Co(I) form is catalytically active and *our theoretical calculations revealed that this species prefers to be located at the micelle-water interface* (see the Reactive intermediates part).

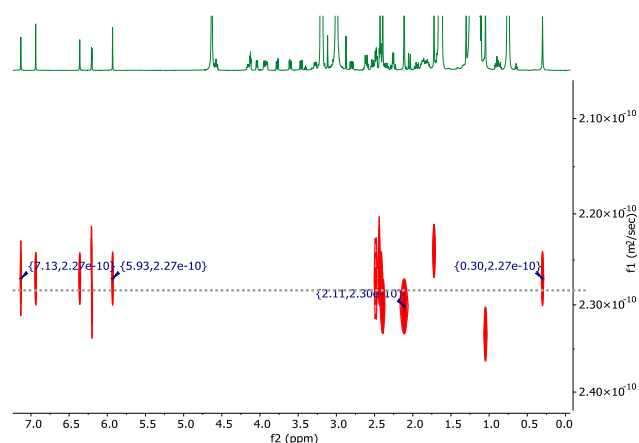


Figure 3. 2D DOSY NMR spectra of vitamin B₁₂ (0.6 μmol) in DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL).

Olefin - The addition of diethyl 2-phenyl-2-vinyl malonate (**1**) to a DTAC solution causes a decrease in the specific diffusion coefficient of surfactant molecules (Table 1, column 4). The increased size of the aggregates suggests the localization of hydrophobic olefin in the micelle, as proved by the Blum and Peacock FILM studies.⁴⁵ As the concentration of the surfactant increases, the size of the aggregates with olefin also increases. The ¹H NMR spectra of olefin (20 μmol) measured

in DTAC solutions in D₂O (1 mL) at various concentrations showed two distinct sets of sharp signals **O1** and **O2** corresponding to protons of the two olefin entities that correlate with DOSY results. These may suggest that only part of the olefin molecules are incorporated into the micelle and that the exchange between molecules occurs at a relatively slow rate on the NMR time scale (Figure 4A). Specific diffusion constants determined on **O2** signals decrease as the concentration of DTAC increases (Table 1, column 4, entries 1-4), while D_s determined on **O1** signals are very similar in all measurements and range from $0.42 - 0.56 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. In the ¹H NMR spectra for the solution of 22 μmol DTAC **O1** signals are of higher integrated intensity suggesting that the equilibrium is shifted toward **O1** aggregates, in this case, the reaction efficiency is lower (63% vs. 80%). At higher concentrations of DTAC, **O2** signals are more intense. The control ¹H NMR spectra of a very diluted solution of olefin (5 μmol) solution shows only **O2** signals. This suggests that **O2** signals may originate from olefinic protons that interact with micelles and that olefin aggregates (corresponding to **O1** signals) are not formed in this case. The possible interaction should be recognized from the occurrence of cross-peaks in the rotating-frame nuclear Overhauser-effect correlation spectra. Indeed, the ROESY experiment clearly shows the correlation of **O2** olefin protons with the surfactant - NCH₃ (Figure 4B, the signal in the blue circle). Therefore, only protons corresponding to the **O2** form interact with the surfactant, confirming its location at the hydrophilic-hydrophobic interface.

The ROESY NMR experiments indicate favorable preassociation of the olefin molecules at the micellar interface.

Halides - In the ¹H NMR spectra measured for alkyl bromides in DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL), signals are not only broadened, but additional sets of signals are also observed; the longer the aliphatic chain, the broader the signals (see SI). The results of the 2D DOSY NMR measurements for 1-bromohexane indicate that the specific diffusion coefficient of the surfactant increases to $2.10 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, which corroborates the interaction of bromides with micelles, and in addition larger aggregates of the bromide are also present in the solution. When *n*-BuOH is added to a sample containing hexyl bromide in the DTAC solution (D₂O), the signals become sharper as a consequence of changes in the partitioning be-

tween phases⁴¹ and the slower exchange rate between entities that are present at sufficient concentrations to be detected by

NMR measurements (Figure 5A).

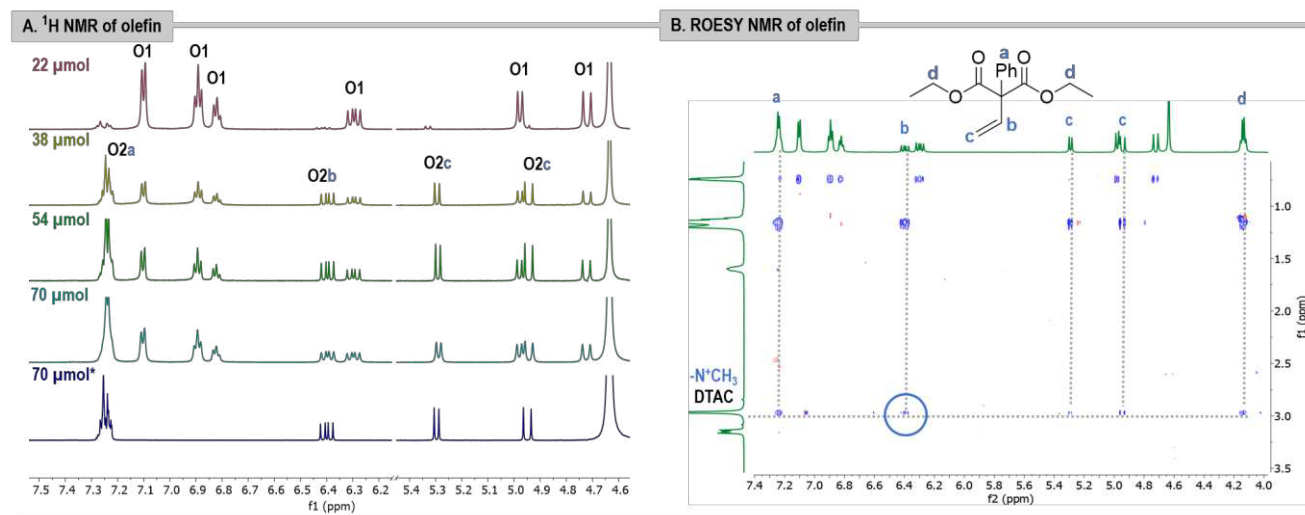


Figure 4. A) ¹H NMR spectra of olefin 1 (20 μmol) in DTAC at different concentrations in D₂O (1 mL).^{*} olefin 1 (5 μmol) in DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL). B) ROESY NMR spectra of olefin 1 (20 μmol) in DTAC (54 μmol) solution in D₂O (1 mL).^a ¹H NMR spectra were measured 1.5 min for samples were vigorously shaken (as is during the reaction).

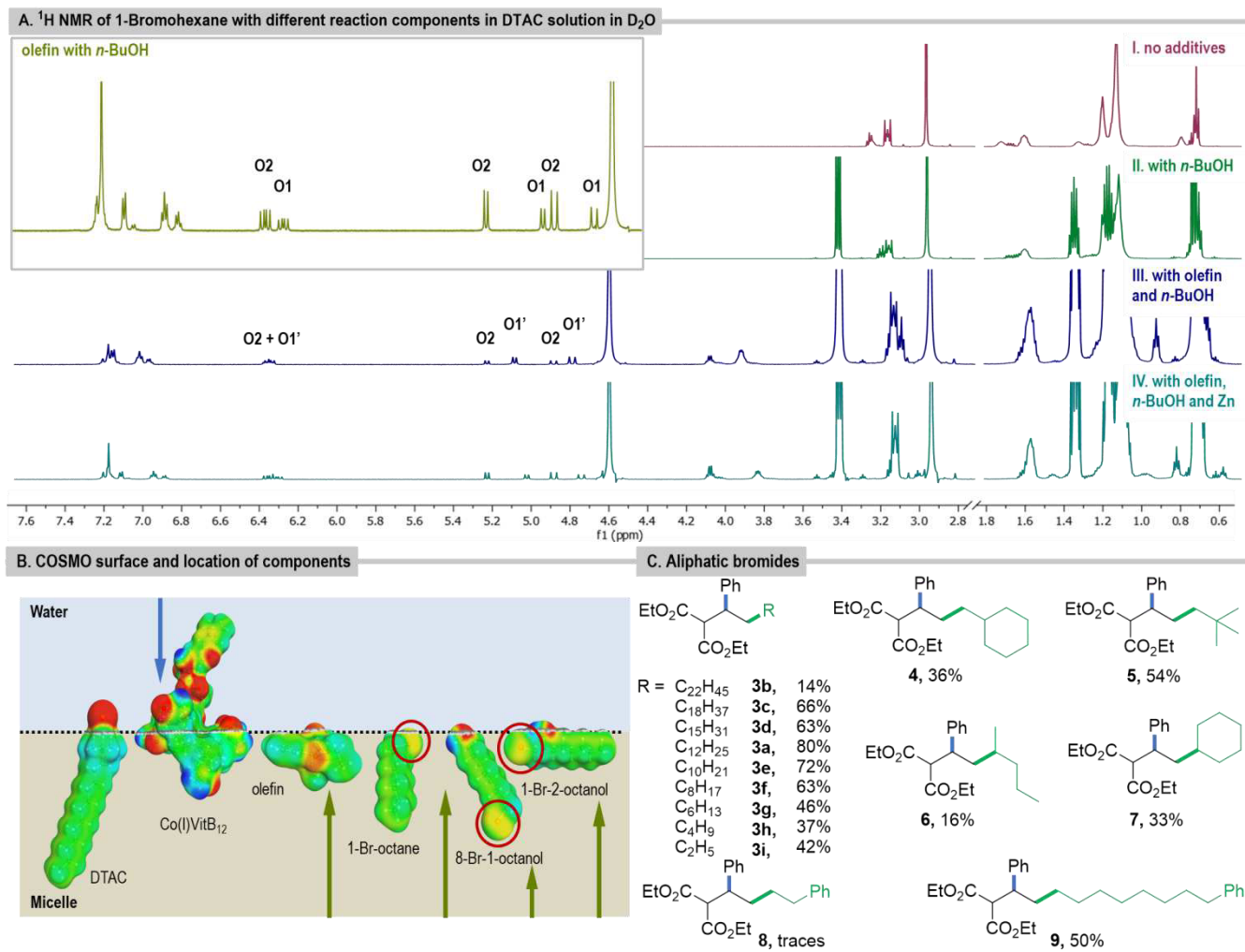


Figure 5. A) ¹H NMR spectra of 1-bromohexane (60 μmol) in, I) DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL); II) DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol); III) with olefin (20 μmol) and *n*-BuOH (250 μmol) in DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL); IV) DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL) with olefin (20 μmol), *n*-BuOH (250 μmol) and Zn (60 μmol). B) COSMO

surface and the most stable location of the components of the reaction mixture in the micellar solution, including the surfactant DTAC. C) Reaction products of olefin 1 with aliphatic bromides.

Functional groups influence substrates organization in micellar environment and hence change the reaction rate.⁴⁶ The strongest influence could be expected for compounds comprising the hydroxyl group in their structure due to its high affinity for forming hydrogen bonds, thus 1-bromooctan-2-ol and 8-bromooctan-1-ol were selected as extreme model cases. Due to their polar structure, these bromides can act as a co-surfactant and incorporate into the micellar structure. DLS measurements indicate that DTAC/1-bromooctan-2-ol aggregates are bigger than those with 8-bromooctan-1-ol. This may be explained by its better fit to the structure of the surfactant layer. The specific diffusion constant for 1-bromooctan-2-ol is equal to $1.10 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ while for 8-bromooctan-1-ol $1.17 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ reflecting this trend. For both bromides, in ¹H NMR spectra the signals are broadened, and again the addition of *n*-BuOH sharpens the signals (see SI). Now, there are additional distinctive sets of signals corresponding to the bromides' entities that are present in two different environments and form different aggregates.

Theoretical COSMO-RS studies indeed show that when the bromide substituent is in close proximity to the hydroxyl group, this part of the molecule is located in the hydrophilic section of the micelle (Figure 5B). On the other hand, in 8-bromooctan-1-ol, the groups are separated by the hydrophobic chain, and it is the hydroxyl group that stays predominantly at the micelle-water interface.

In general, in vitamin B₁₂-catalyzed reactions, alkyl chlorides and tosylates are less reactive compared to their bromide counterparts. Here, in both cases, the reactions were, however, only slightly less efficient (Table 2, entries 1-5). We also investigated the effect of preencapsulation of zinc (premix), which according to Peacock and Blum reduces protodemetalation pathways in cross-coupling reactions in micellar solutions.³³ In our case,

Table 2. Pre-mix Influence on the Model Reaction^a

entry	halides/conditions	yield of 3a ^b [%]	conversion of olefin [%]
1	C ₁₁ H ₂₃ CH ₂ I	68	99
2	C ₁₁ H ₂₃ CH ₂ Br	80	96
3	C ₁₁ H ₂₃ CH ₂ Cl	69	89
4	C ₉ H ₁₉ CH ₂ Cl	71 (3e)	87
5	C ₁₁ H ₂₃ CH ₂ OTs	52	91
6	C ₁₁ H ₂₃ CH ₂ Cl with premix ^c	79	95
7	C ₉ H ₁₉ CH ₂ Cl with premix ^c	72 (3e)	86
8	C ₁₁ H ₂₃ CH ₂ Br with premix ^c	75	98
9	C ₁₁ H ₂₃ CH ₂ I with premix ^c	66	98
10	C ₁₁ H ₂₃ CH ₂ OTs with premix ^c	65	90

^aOptimized reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (**1**, 0.10 mmol), bromide (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B₁₂ (2.5 mol%), Zn (3 equiv.), DTAC (0.35 mmol), *n*-BuOH (1.25 mmol), H₂O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C. ^bYields determined by GC analysis with mesitylene as an internal standard. ^cPremix: zinc powder was stirred for 2 h in DTAC (0.35 mmol) solution in water prior adding reagents and the catalyst.

this would lead to dehalogenation of alkyl halides that may also be catalyzed by vitamin B₁₂. We have not, however, seen any significant differences; thus, this path is not valid here and the observed dehalogenation originates from the catalytic process (entries 6-10).

Vitamin B₁₂-catalyzed tandem radical addition/1,2-aryl migration

The reaction of olefin **1** with 1-bromododecane (**2**) in the presence of native vitamin B₁₂, Zn as a reductant under green light irradiation (525 nm) gave the desired product in 80% yield. Our NMR and theoretical studies on the localization of the reagents indicate that the reaction occurs in the interface region (Stern layer). Indeed, the predictions from the COSMO-RS calculations for the mole fractions of all components in the micellar core and in the micellar interface region revealed that the micellar interface mole fractions for bromide **2** and olefin **1** are identical and equal to 0.022, while the micellar core mole fractions are dominated by bromide and olefin (for details see SI). Since the active form of the Co-catalyst is only present in the Stern layer (see Reactive intermediates section), bromide points toward this region and part of the olefin molecules are there, the reaction occurs in the interface region.

Because NMR techniques demonstrated utility in probing the micellar structure,⁴⁷ we focused on studying interactions between reagents and micelles within the whole reacting mixture. The ¹H NMR spectra of substrates, 1-bromohexane (60 μmol) and olefin **1** (20 μmol), in DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL) with the addition of *n*-BuOH (250 μmol) show two sets of resonances for olefinic protons (Figure 5A). Chemical shifts for one set are very similar to chemical shifts of **O2** resonances, 0.02 ppm up-field shifted, that correspond to the olefin/micelle aggregates. The second set of resonances (**O1'**) is down-field shifted. Based on ROESY measurements (Figure 4B) and COSMO data, it can be assumed that only the **O2** form reacts with radicals and since the yield of the reaction is 46% yield, it must exist in the equilibrium with **O1'**.

Furthermore, the reaction efficiency is strongly dependent on the length of the reacting alkyl bromide. The calculated mole fractions of the olefin and the alkyl bromide in the micellar interface region are shown in Figure 6A. The minimum mole fraction of the two reactants has a maximum chain length of 12, which is in agreement with the yield and conversion observed experimentally (Figure 6B). This is consistent with the formation of a very short-lived and reactive radical species, which needs a 1:1 partner of olefin for optimum efficiency. For shorter chain radicals, there is a surplus of alkyl bromide, and the proposed reaction mechanism would result in a side reaction of alkylation of the radical. The longer-chain radicals would have a reaction partner, so fewer side reactions are expected, only slower reactions because of the lower concentration of the alkyl bromide. Experimentally, the best yield, 80%, was obtained for the model 1-bromododecane, whose length corresponds well to the diameter of the micelle core (an alkyl chain length corresponds to that present in the surfactant). As the diameter decreases or increases (using surfactants that possess shorter alkyl chains (C8) or longer (C18) than DTAC (C12), the yield diminishes to 7% and 50%, respectively. Both longer and shorter alkyl bromides give inferior results, which can be explained by the less advantageous align-

ment of the substrate inside the micelles.^{41,46} Long-chain halides must fold to fit into the structure

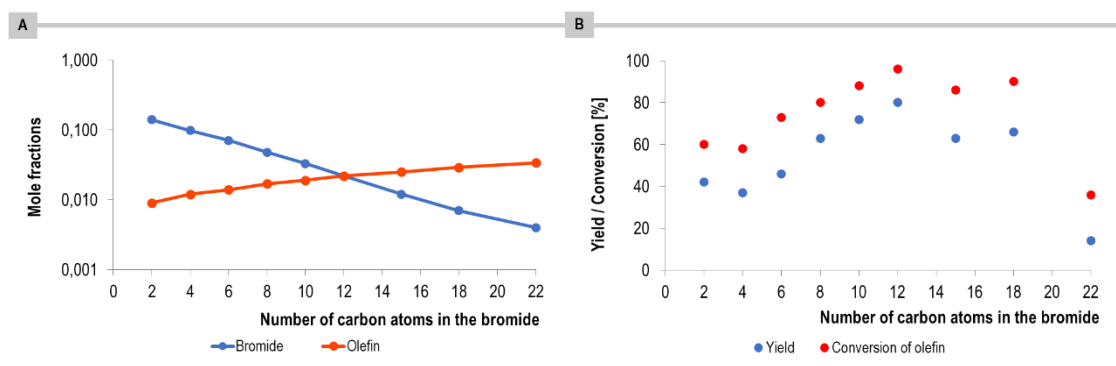


Figure 6. A) Mole fractions in the interfacial region of alkyl bromide and olefin 1. B) The impact of the length of the aliphatic chain on the reaction outcome.

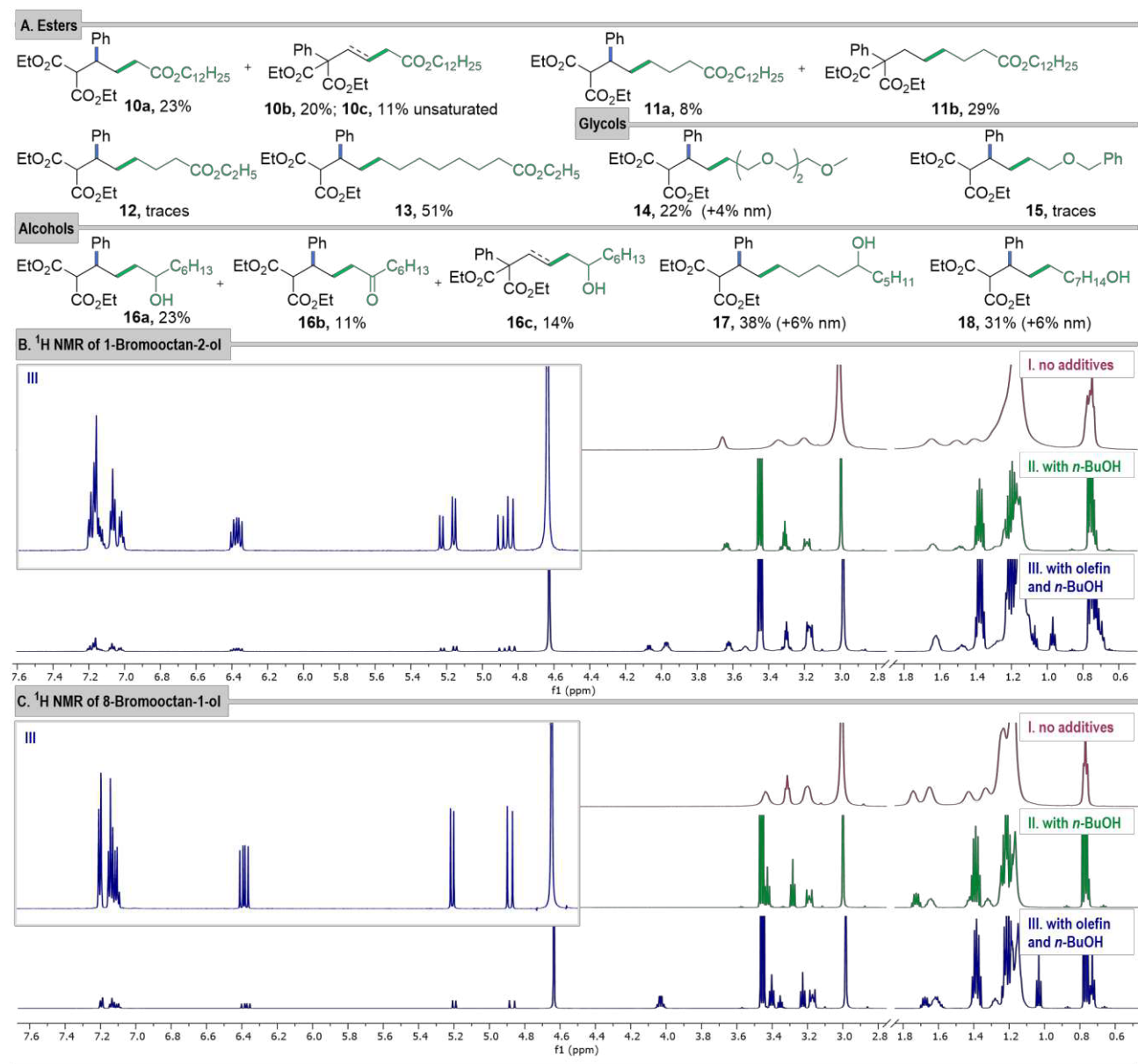


Figure 7. A) Products formed from olefin and bromides with ester, glycol, and alcohol groups. B) ^1H NMR spectra of 1-bromooctan-2-ol (60 μmol) in I) DTAC (70 μmol) solution in D_2O (1 mL); II) DTAC (70 μmol) solution in D_2O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol); III) DTAC (70 μmol) solution in D_2O (1 mL) with olefin (20 μmol) and *n*-BuOH (250 μmol). C) ^1H NMR spectra of 8-bromooctan-1-ol (60 μmol) in I) DTAC (70 μmol) solution in D_2O (1 mL); II) DTAC (70 μmol) solution in D_2O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol); III) in DTAC (70 μmol) solution in D_2O (1 mL) with olefin (20 μmol) and *n*-BuOH (250 μmol); nm - product with the aryl group not migrated.

of the surfactant layer, enhancing the steric hindrance around the bromide-substituted carbon atom and impairing the interaction with the catalyst molecule. Shorter-chain substrates have a lot of space to freely move within the confinement, which minimizes the micellar effect. More sterically bulky, cyclohexyl methyl bromide and neopentyl bromide, provide the desired products though in yields of 36% and 54%, respectively. Expectedly, secondary bromides proved less efficient, as it is well documented that the formation of the respective alkyl cobalamins is unfavorable and that secondary halides are by far more reactive toward undesired insertion of zinc leading to organozinc halides and subsequent protodemetalation.⁴⁸ As a consequence, products **6** and **7** form in lower yields, respectively, 16% and 33%. Reactions with aliphatic bromides containing phenyl-ring (bromo ethylbenzene) proved unsuccessful (**8**). Only separation between the bromide substituent and the phenyl ring that exceeds eight bonds allowed the synthesis of desired products (**9**, 50%), seemingly due to the possibility of the bromide folding inside the micelles and thus reaching the preferred orientation. The importance of a proper fitting of the surfactant layer is also reflected in the reaction efficacy of olefin **1** with bromides having terminal ester group (Figure 7A, **10-13**). Again, the longer the aliphatic chain, the higher the yield of the reaction. We were also interested in the reactivity of hydrophilic pegylated bromides, since in this case the polyoxyethylene chain should point toward the water phase, thus altering the localization of an alkyl bromide. Indeed, it afforded product **14**, albeit in a low yield, thus further corroborating that effective collision of the substrates takes place in the interface layer.

To form alkylcobalamin, the reduced catalyst has to intercept an alkyl bromide, thus we assume that the bromide atom should point toward the surface of the micelle where the catalyst is present. Consequently, the presence of any functional groups influencing the organization of substrates in the micelles should impact the reaction rate.

The interaction occurring between substrates was investigated at the atomic level based on NMR measurements of mixtures of 1-bromooctan-2-ol and 8-bromooctan-1-ol (60 μmol) with olefin **1** (20 μmol) in DTAC (70 μmol) solution in D_2O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol). In both cases, the size of the aggregates becomes larger, regardless of the location of the hydroxy group in the bromide ($0.98 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ and $0.88 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ for 1,2- and 1,8-regioisomers respectively), hence the reactants fit in the surfactant layers. COSMO-RS calculations showed that for 8-bromooctan-1-ol, the bromide substituent is deeply buried in the aggregate, making it difficult to react with the catalyst. Furthermore, ^1H NMR spectra of the olefin with the two bromo-alcohols show substantial differences in the olefinic protons region. For 1-bromooctan-2-ol, as in the model case, two sets of signals (**O2** and **O3**) corresponding to olefinic protons are observed, they are slightly shifted (**O2** up-field, **O3** down-field). On the contrary, for 8-bromooctan-1-ol, only one set is present. These differences are reflected in the reactivity of these substrates toward olefin in the micellar system. The reaction of diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (**1**) with 8-bromooctan-1-ol yields the mixture of

products in 37% yield (**18**). The yield increases to 44% for 1-bromodecan-5-ol (**17**) and up to 48% for 1-bromooctan-2-ol (**16a-c**), we compare total yields as they reflect efficiency of the radical formation from bromo-alcohols).

In terms of olefins, the presence of functional groups and their position in the aromatic ring of the olefin affect the reaction course. The introduction of both EWG and EDG results in a slight decrease in reaction yields, suggesting that the interreactant orientation in the micellar solution was not significantly altered (**19-21**, Figure 8). In contrast, olefins with other functional groups of different polarity (-CN, -SO₂Ph) that may have a strong impact on the localization of a substrate furnished a complex mixture of products. The challenging synthesis of ketoesters and diketones precluded their use as substrates in the developed transformation. The results above confirm that in the presence of DTAC and *n*-BuOH as an additive, the yield, reaction rate increase significantly, confirming the beneficial effect of the micellar environment. *The experimental and theoretical data clearly indicate the influence of the bromide structure on the interposition of the reactants.*

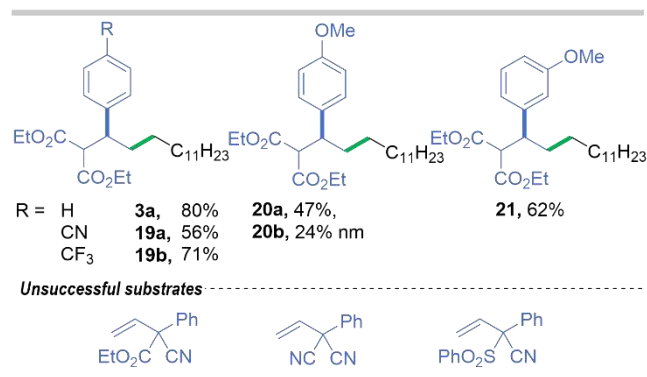


Figure 8. Products of Reactions 1-Bromododecane with Various Olefins.

These amplifications can be explained by the favorable distribution of the reactants and the restriction of their free movement inside the micellar solution and thus the increase in the likelihood of an effective collision.

Reactive intermediates

Control experiments revealed that both vitamin B₁₂, zinc and light are essential to obtain the desired product (Table 3, entries 2-5). Reactions either without the surfactant or co-solvent are less efficient. From the point of view of the reaction mechanism, we assume that the use of micellar solutions should not affect the formation of main reactive intermediates but should have an impact on the selectivity and the reaction rate.

Based on our knowledge and previous reports,^{49,50} we formulated the hypothetical mechanism for the vitamin B₁₂-catalyzed tandem addition/1,2-phenyl migration of alkyl bromides with olefins (Scheme 2). In the first step, zinc reduces vitamin B₁₂ to its active Co(I) form. This ‘supernucleophilic’

undergoes a reaction with bromide that furnishes alkylcobalamin **A**. The resulting intermediate, upon light irradiation or heating, generates a radical, which reacts with an electron-deficient olefin providing alkyl radical **B**. After 1,2-aryl migration *via* transition state **C**, radical **D** forms and after protonation delivers the desired product. A set of mechanistic experiments corroborated the formation of reactive intermediates in the proposed mechanistic pathway.

Co(I) form - The effective reduction of vitamin B₁₂ to its active Co(I) form by zinc is usually ensured by the use of activated zinc powder, the addition of NH₄Cl, and virulent stirring.¹⁹

Table 3. Control Experiments for the Vitamin B₁₂-Catalyzed Addition/1,2-Phenyl Migration^a

entry	deviation from the reaction conditions	yield of 3a [%] ^b
1	-	80
2	no B ₁₂	0
3	no Zn	0
4	no light	0

5	no B ₁₂ , Zn and light	0
6	under air	7
7	no surfactant	31
8	no butan-1-ol	65

^aOptimized reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (**1**, 0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B₁₂ (2.5 mol%), Zn (3 equiv.), DTAC (0.35 mmol), *n*-BuOH (1.25 mmol), H₂O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C. ^bYields determined by GC analysis with mesitylene as an internal standard.

Scheme 2. Plausible Reaction Mechanism

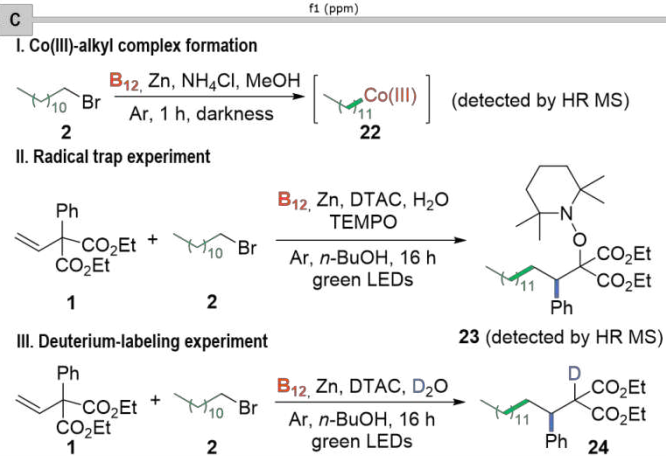
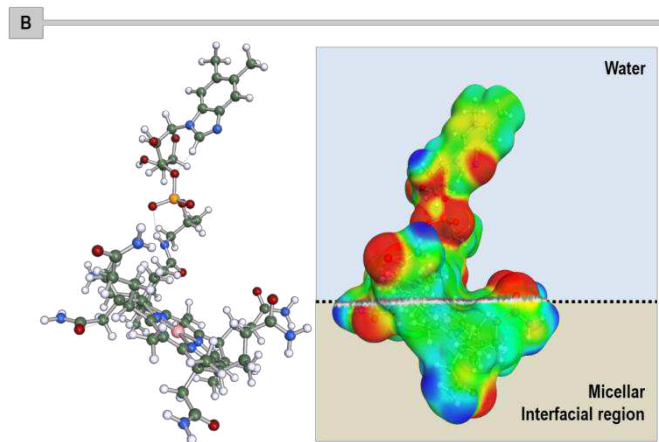
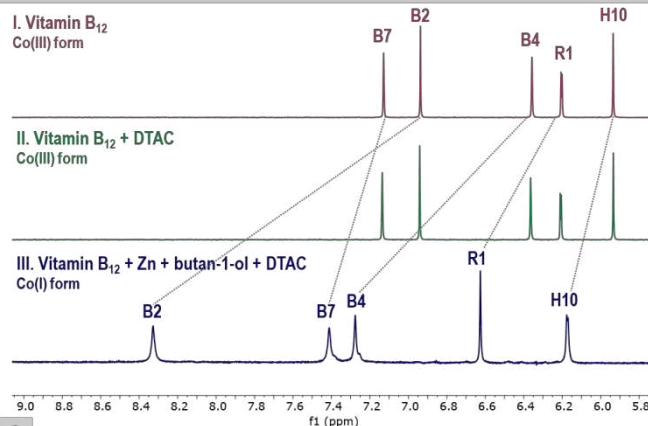
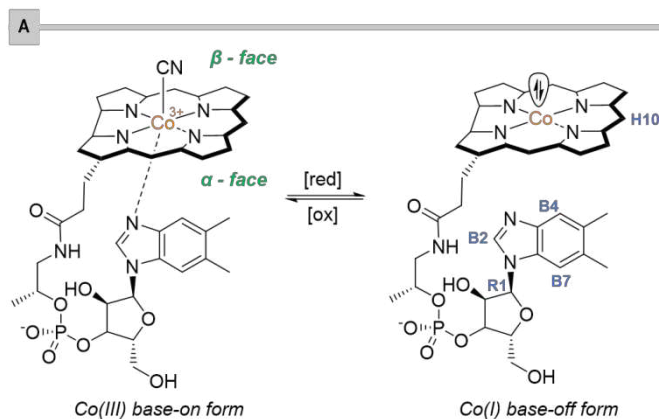
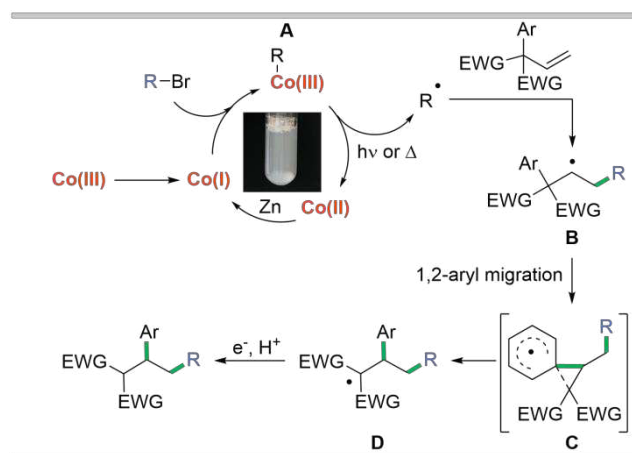


Figure 9. Mechanistic studies. A) ¹H NMR spectra of I) vitamin B₁₂ (0.6 μmol) in D₂O (1 mL); II) vitamin B₁₂ (0.6 μmol) in DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL); III) vitamin B₁₂ (2.4 μmol) in DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol)

and Zn (240 μmol). B) Molecular structure of Co(I) vitamin B₁₂ (left) and the COSMO surface and the most stable location at the micellar interface. C) Mechanistic experiments.

Herein, even though the micelles are positioned on the zinc surface as found by Blum using imaging techniques,³³ the effective reduction of the Co⁺³ ion to Co⁺¹ occurs as a usual color change of the reaction mixture was observed from red to deep green / brown.

The calculated free energy of transfer of a Zn nanoparticle model from the micellar core to the micellar interface region is only +4 kJ/mol.⁵¹ This indicates that Zn prefers the micellar core, but will have a nonnegligible probability of being at the interface, where it can reduce Co(III) into the active Co(I) form, which is inherently in a *base-off* form.⁵⁰ ¹H NMR studies of the cobalamin solution shows that resonances corresponding to protons in the nucleotide loop in the range between 6-7 ppm. The addition of zinc powder causes a shift to 6-9 ppm (Figure 9A). This down-field shift is characteristic to the *base-off* form of cobalamin.⁵²

For computational reasons, we used a nanoparticle model for Zn, but we assume that the surface interactions from this model can be generalized to imply which part of the surfactant will interact with a larger zinc surface. This parallel is analogous to our previous computational work for explaining why water sensitive Negeshi couplings using zinc powder work in aqueous micellar systems.⁵¹

Furthermore, a set of calculations for the free energy of transfer from the aqueous phase to the micellar interface for Co(I) species **A** showed a favorable interaction, -14 kJ/mol. The most stable interaction geometry off the *base-off* form, is shown in Figure 9A and indicates that the Co(I) ion is in the micellar interface region and can therefore react with the alkyl bromide. Thus, it further supports the postulated alignment of the reactants in a micellar system (Figure 9B).

Calculations and NMR data confirm that the Co(I) form is generated in a micellar system, even though Zn prefers the micellar core, thus allowing the reaction to proceed.

Alkyl cobalamin – Once the Co(I) species is generated, it reacts with alkyl bromides to afford alkyl cobalamin **A**. HR-MS of the crude reaction mixture in MeOH shows the peak at [M+H], m/z 1498.7650 that corresponds to the Co(III)-alkyl complex **22**. Fortunately, ¹H NMR spectra measured for the reaction mixture without olefin show signals at -0.24 and -0.80 ppm, which are characteristic for alkyl cobalamin, corroborating its formation during the catalytic cycle.⁵³

As an alternative, the reaction mechanism involving alkylzinc bromide may be considered. It has been assumed that, in micellar systems based on TPGS, palladium-catalyzed cross-coupling reactions involve the formation of alkylzinc(II) halides.³³ It is not, however, the case under the developed conditions. The ¹H NMR spectrum for the mixture of octyl bromide, zinc, and DTAC in deuterated water shows only signals corresponding to hydrogen atoms present in alkyl bromide and DTAC (see SI). Characteristic signals for alkylzinc bromide are not observed.⁵⁴ Therefore, *the only role of zinc in the transformation developed is as a reducing agent.*

Radicals - The mechanism is radical in nature, as the reaction was completely halted once the radical trap was added prior to exposure to light (Figure 9C). Analysis of the reaction mixture by ESI-MS showed the presence of a peak corresponding to the TEMPO adduct **23**, which was formed from a radical **D** generated by adding 1-bromododecane (**2**) to olefin **1**.

Anion - The reaction in D₂O, which is a source of deuterium cation, provides the desired product **24** with the deuterium atom incorporated at the α -position to the carbonyl group (see SI), thus corroborating the formation of an anion at this position that after protonation furnishes the desired product. This result is consistent with 1,2-aryl migration and protonation, as shown in Scheme 2.

All reactive intermediates involved in the catalytic cycle are confirmed, but with the experimental evidences collected we cannot exclude the activity of chain reaction processes and/or alternative mechanistic pathways.

CONCLUSIONS

The micellar system proved to be suitable for the Co-catalyzed radical addition/1,2-aryl migration, the micellar environment is pivotal to obtain the desired products in high yields. NMR studies of the model reaction indicate the localization of reactants in the micellar system and enabled the determination of reactive intermediates in the reaction pathway. Our mechanistic analysis and theoretical studies, along with understanding the interactions within the entire non-covalent catalytic system, reveal that the aliphatic chain length and the presence of functional groups have a strong impact on the organization of substrates in the micellar solution.

This work expands the chemical space related to both Co(porphyrinoid) catalysis and an aqueous micellar environment, opening access to a new research area at the intersection of these fields. We believe that these findings will serve as an inspiration for broadening the utility of micelle-mediated radical transformations for the advancement of green chemistry applications.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: XXX.

Experimental details and procedures, optimization studies, mechanistic experiments, and spectral data for all new compounds (PDF).

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Dorota Gryko – Institute of Organic Chemistry Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland; orcid.org/0000-0002-5197-4222

Email: dorota.gryko@icho.edu.pl

Martin Andersson – Center for Integrative Petroleum Research, King Fahd University of Petroleum and Minerals, Dhahran 31261; orcid.org/0000-0002-4921-1461

Email: martin.andersson@kfupm.edu.sa

Maciej Giedyk – Institute of Organic Chemistry Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland; orcid.org/0000-0002-7645-1356

Email: maciej.giedyk@icho.edu.pl

Present Addresses

†If an author's address is different than the one given in the affiliation line, this information may be included here.

Author Contributions

All authors have given approval to the final version of the manuscript.

Funding Sources

National Science Centre, Poland.

Notes

Any additional relevant notes should be placed here.

ACKNOWLEDGMENT

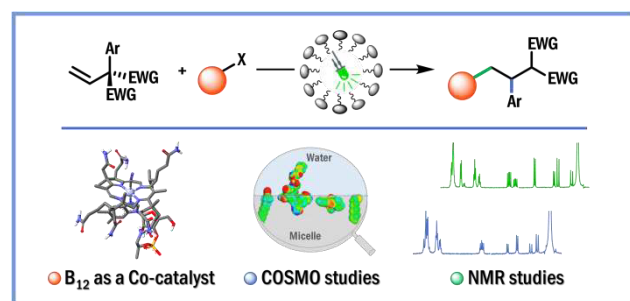
Financial support for this work was provided by the National Science Centre, Poland, grant MAESTRO 2020/38/A/ST4/00185.

REFERENCES

- Hauk, P.; Wencel-Delord, J.; Ackermann, L.; Walde, P.; Gallou, F. Organic Synthesis in Aqueous Multiphase Systems — Challenges and Opportunities Ahead of Us. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2021**, *56*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2021.101506>.
- Gröger, H.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Where Chemocatalysis Meets Biocatalysis: In Water. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 5262–5296. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00416>.
- Serrano-Luginbühl, S.; Ruiz-Mirazo, K.; Ostaszewski, R.; Gallou, F.; Walde, P. Soft and Dispersed Interface-Rich Aqueous Systems That Promote and Guide Chemical Reactions. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 306–327. <https://doi.org/10.1038/s41570-018-0042-6>.
- Lorenzetto, T.; Berton, G.; Fabris, F.; Scarso, A. Recent Designer Surfactants for Catalysis in Water. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 4492–4502. <https://doi.org/10.1039/D0CY01062F>.
- Giuliano, C. B.; Cvjetan, N.; Ayache, J.; Walde, P. Multivesicular Vesicles: Preparation and Applications. *ChemSystemsChem* **2021**, *3*, 1–28. <https://doi.org/10.1002/syst.202000049>.
- Cortes-Clerget, M.; Yu, J.; Kincaid, J. R. A.; Walde, P.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Water as the Reaction Medium in Organic Chemistry: From Our Worst Enemy to Our Best Friend. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4237–4266. <https://doi.org/10.1039/D0SC06000C>.
- Studer, A.; Curran, D. P. Catalysis of Radical Reactions: A Radical Chemistry Perspective. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 58–102. <https://doi.org/10.1002/anie.201505090>.
- Jeyaseelan, R.; Utikal, M.; Daniliuc, C. G.; Næsberg, L. Photocyclization by a Triplet–Triplet Annihilation Upconversion Pair in Water – Avoiding UV-Light and Oxygen Removal. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 11040–11044. <https://doi.org/10.1039/D3SC03242F>.
- Brüss, L.; Jeyaseelan, R.; Kürschner, J. C. G.; Utikal, M.; Næsberg, L. Micellar Effects and Their Relevance in Photochemistry and Photocatalysis. *ChemCatChem* **2023**, *15*, 9–12. <https://doi.org/10.1002/cctc.202201146>.
- Russo, C.; Brunelli, F.; Tron, G. C.; Giustiniano, M. Visible-Light Photoredox Catalysis in Water. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6284–6293. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00805>.
- Chatgililoglu, C.; Barata-Vallejo, S.; Gimisis, T. Radical Reactions in Organic Synthesis: Exploring in-, on-, and with-Water Methods. *Molecules.* **2024**, *29*, 569. <https://doi.org/10.3390/molecules29030569>.
- Pölderl, G.; Næsberg, L. Avoiding Oxygen Removal for Photochemical Reactions – towards Water as the Solvent. *ChemPhotoChem* **2024**, *202300340*. <https://doi.org/10.1002/cptc.202300340>.
- Lipshutz, B. H. On the Role of Surfactants: Rethinking “Aqueous” Chemistry. *Green Chem.* **2023**, *739–752*. <https://doi.org/10.1039/d3gc03875k>.
- König, B. *Chemical Photocatalysis*; König, B., Ed.; De Gruyter, 2020. <https://doi.org/10.1515/9783110576764>.
- Pollak, D.; Waldvogel, S. R. Electro-Organic Synthesis – a 21st Century Technique. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12386–12400. <https://doi.org/10.1039/D0SC01848A>.
- Zhu, C.; Ang, N. W. J.; Meyer, T. H.; Qiu, Y.; Ackermann, L. Organic Electrochemistry: Molecular Syntheses with Potential. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 415–431. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01532>.
- Lodh, J.; Paul, S.; Sun, H.; Song, L.; Schöfberger, W.; Roy, S. Electrochemical Organic Reactions: A Tutorial Review. *Front. Chem.* **2023**, *10*, 1–24. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.956502>.
- Wdowik, T.; Gryko, D. C–C Bond Forming Reactions Enabled by Vitamin B₁₂ — Opportunities and Challenges. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 6517–6531. <https://doi.org/10.1021/acscatal.2c01596>.
- Giedyk, M.; Gryko, D. Vitamin B₁₂: An Efficient Cobalt Catalyst for Sustainable Generation of Radical Species. *Chem Catal.* **2022**, *2* (7), 1534–1548. <https://doi.org/10.1016/j.checat.2022.05.004>.
- Chen, L.; Hisaeda, Y.; Shimakoshi, H. Visible Light-Driven, Room Temperature Heck-Type Reaction of Alkyl Halides with Styrene Derivatives Catalyzed by B₁₂ Complex. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2877–2884. <https://doi.org/10.1002/adsc.201801707>.
- Ociepa, M.; Wierzbna, A. J.; Turkowska, J.; Gryko, D. Polarity-Reversal Strategy for the Functionalization of Electrophilic Strained Molecules via Light-Driven Cobalt Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5355–5361. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c00245>.
- Potrząsaj, A.; Musiejuk, M.; Chaładaj, W.; Giedyk, M.; Gryko, D. Cobalt Catalyst Determines Regioselectivity in Ring Opening of Epoxides with Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9368–9376. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c00659>.
- Potrząsaj, A.; Ociepa, M.; Chaładaj, W.; Gryko, D. Bioinspired Cobalt-Catalysis Enables Generation of Nucleophilic Radicals from Oxetanes. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2469–2473. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c00355>.
- Komeyama, K.; Michiyuki, T.; Teshima, Y.; Osaka, I. Visible Light-Driven Giese Reaction with Alkyl Tosylates Catalysed by Nucleophilic Cobalt. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 3539–3546. <https://doi.org/10.1039/d0ra10739e>.
- Rusling, J. F.; Connors, T. F.; Owlia, A. Electrocatalytic Reduction of Ethylene Dibromide by Vitamin B₁₂ in a Surfactant-Stabilized Emulsion. *Anal. Chem.* **1987**, *59*, 2123–2127. <https://doi.org/10.1021/ac00144a025>.
- Zhou, D.-L.; Carrero, H.; Rusling, J. F. Radical vs Anionic Pathway in Mediated Electrochemical Reduction of Benzyl Bromide in a Bicontinuous Microemulsion. *Langmuir* **1996**, *12*, 3067–3074. <https://doi.org/10.1021/la9515175>.
- Gao, J.; Rusling, J. F.; Zhou, D. Carbon–Carbon Bond Formation by Electrochemical Catalysis in Conductive Microemulsions. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5972–5977. <https://doi.org/10.1021/jo9608477>.
- Rusling, J. F.; Zhou, D.-L. Electrochemical Catalysis in Microemulsions. Dynamics and Organic Synthesis. *J. Electroanal. Chem.* **1997**, *439*, 89–96. [https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(97\)00374-4](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(97)00374-4).
- Nuthakki, B.; Bobbitt, J. M.; Rusling, J. F. Influence of Microemulsions on Enantioselective Synthesis of (R)-Cyclopent-2-Enol Catalyzed by Vitamin B₁₂. *Langmuir* **2006**, *22*, 5289–5293. <https://doi.org/10.1021/la0600191>.
- Njue, C. K.; Nuthakki, B.; Vaze, A.; Bobbitt, J. M.; Rusling, J. F. Vitamin B₁₂-Mediated Electrochemical Cyclopropanation of Styrene. *Electrochem. Commun.* **2001**, *3* (12), 733–736. [https://doi.org/10.1016/S1388-2481\(01\)00255-7](https://doi.org/10.1016/S1388-2481(01)00255-7).
- Gao, J.; Njue, C. K.; Mbindyo, J. K. N.; Rusling, J. F. Mechanism of Stereoselective Production of Trans-1-Decalone by Electrochemical Catalysis in Microemulsions. *J. Electroanal. Chem.* **1999**, *464*, 31–38. [https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(98\)00463-X](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(98)00463-X).
- Zhou, D. L.; Gao, J.; Rusling, J. F. Kinetic Control of Reactions of Electrogenated Co(I) Macrocyclics with Alkyl Bromides in a Bicontinuous Microemulsion. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1127–1134. <https://doi.org/10.1021/ja00108a032>.
- Peacock, H.; Blum, S. A. Single-Micelle and Single-Zinc-Particle Imaging Provides Insights into the Physical Processes Underpinning Organozinc Reactions in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 3285–3296. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c00421>.
- Li, Z.; Wang, M.; Shi, Z. Radical Addition Enables 1,2-Aryl Migration from a Vinyl-Substituted All-Carbon Quaternary Center. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 186–190. <https://doi.org/10.1002/anie.202010839>.
- Rózycka-Roszak, B.; Żyłka, R.; Sarapuk, J. Micellization Process -Temperature Influence on the Counterion Effect. *Z.*

- Naturforsch. C* **2001**, *56*, 154–157. <https://doi.org/10.1515/znc-2001-1-223>.
- (36) Kuperkar, K. C.; Mata, J. P.; Bahadur, P. Effect of 1-Alkanols/Salt on the Cationic Surfactant Micellar Aqueous Solutions-A Dynamic Light Scattering Study. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2011**, *380*, 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.02.019>.
- (37) Guo, R.; Tianqing, L.; Weili, Y. Phase Behavior and Structure of the Sodium Dodecyl Sulfate/Benzyl Alcohol/Water System. *Langmuir* **1999**, *15*, 624–630. <https://doi.org/10.1021/la9711488>.
- (38) Andersson, M. P. Entropy Reduction from Strong Localization – an Explanation for Enhanced Reaction Rates of Organic Synthesis in Aqueous Micelles. *J. Colloid Interface Sci.* **2022**, *628*, 819–828. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2022.08.105>.
- (39) Turchi, M.; Karcz, A. P.; Andersson, M. P. First-Principles Prediction of Critical Micellar Concentrations for Ionic and Nonionic Surfactants. *J. Colloid Interface Sci.* **2022**, *606*, 618–627. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.08.044>.
- (40) Oviedo-Roa, R.; Martínez-Magadán, J. M.; Muñoz-Colunga, A.; Gómez-Balderas, R.; Pons-Jiménez, M.; Zamudio-Rivera, L. S. Critical Micelle Concentration of an Ammonium Salt through DPD Simulations Using COSMO-RS-Based Interaction Parameters. *AIChE J.* **2013**, *59*, 4413–4423. <https://doi.org/10.1002/aic.14158>.
- (41) Shi, Y.; Wu, Y.; Hao, J.; Li, G. Microemulsion Copolymerization of Styrene and Acrylonitrile with n-butanol as the Cosurfactant. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 203–216. <https://doi.org/10.1002/pola.20495>.
- (42) Cui, X.; Mao, S.; Liu, M.; Yuan, H.; Du, Y. Mechanism of Surfactant Micelle Formation. *Langmuir* **2008**, *24*, 10771–10775. <https://doi.org/10.1021/la801705y>.
- (43) Söderman, O.; Stilbs, P.; Price, W. S. NMR Studies of Surfactants. *Concepts Magn. Reson. Part A Bridg. Educ. Res.* **2004**, *23*, 121–135. <https://doi.org/10.1002/cmr.a.20022>.
- (44) Kitano, T.; Kobayashi, S. Reactions in Water Involving the “On-Water” Mechanism. *Chem. – A Eur. J.* **2020**, *26*, 9408–9429. <https://doi.org/10.1002/chem.201905482>.
- (45) Peacock, H.; Blum, S. A. Surfactant Micellar and Vesicle Microenvironments and Structures under Synthetic Organic Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 7648–7658. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c01574>.
- (46) Giedyk, M.; Narobe, R.; Weiß, S.; Touraud, D.; Kunz, W.; König, B. Photocatalytic Activation of Alkyl Chlorides by Assembly-Promoted Single Electron Transfer in Microheterogeneous Solutions. *Nat. Catal.* **2019**, *3*, 40–47. <https://doi.org/10.1038/s41929-019-0369-5>.
- (47) Cannalire, R.; Santoro, F.; Russo, C.; Graziani, G.; Tron, G. C.; Carotenuto, A.; Brancaccio, D.; Giustiniano, M. Photomicellar Catalyzed Synthesis of Amides from Isocyanides: Optimization, Scope, and NMR Studies of Photocatalyst/Surfactant Interactions. *ACS Org. Inorg. Au* **2022**, *2*, 66–74. <https://doi.org/10.1021/acsorginorgau.1c00028>.
- (48) Andruniow, T.; Zgierski, M. Z.; Kozłowski, P. M. Theoretical Determination of the Co–C Bond Energy Dissociation in Cobalamins. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2679–2680. <https://doi.org/10.1021/ja0041728>.
- (49) Li, Z.; Wang, M.; Shi, Z. Radical Addition Enables 1,2-Aryl Migration from a Vinyl-Substituted All-Carbon Quaternary Center. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 186–190. <https://doi.org/10.1002/anie.202010839>.
- (50) Banerjee, R. *Chemistry and Biochemistry of B₁₂*; John Wiley & Sons, Inc.: Canada, 1999.
- (51) Andersson, M. P.; Gallou, F.; Klumphu, P.; Takale, B. S.; Lipshutz, B. H. Structure of Nanoparticles Derived from Designer Surfactant TPGS-750-M in Water, As Used in Organic Synthesis. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6778–6786. <https://doi.org/10.1002/chem.201705524>.
- (52) Männel-Croisé, C.; Zelder, F. Immobilised Vitamin B₁₂ as a Biomimetic Model for Base-off/Histidine-on Coordination. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11249–11251. <https://doi.org/10.1039/c1cc15093f>.
- (53) Rossi, M.; Glusker, J. P.; Randaccio, L.; Summers, M. F.; Toscano, P. J.; Marzilli, L. G. The Structure of a B₁₂ Coenzyme: Methylcobalamin Studies by x-Ray and NMR Methods. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1729–1738. <https://doi.org/10.1021/ja00292a046>.
- (54) Fleckenstein, J. E.; Koszinowski, K. Lithium Organozincate Complexes LiRZnX₂: Common Species in Organozinc Chemistry. *Organometallics* **2011**, *30*, 5018–5026. <https://doi.org/10.1021/om200637s>.

Insert Table of Contents artwork here



Supporting Information

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

Aleksandra Wincenciuk,^a Piotr Cmoch,^a
Maciej Giedyk,^{a*} Martin Andersson,^{b*} and Dorota Gryko^{a*}

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

*^bCenter 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

1. General Informations.....	S5
2. Setup for photoreactions.....	S6
3. Optimization studies.....	S7
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 ₁₂ and Zn.....	S11
3.11. Screening of reductant.....	S12
3.12. Influence of buffer.....	S12
3.13. Reaction time.....	S12
4. Preparation of starting materials (S1-S11) and characterization of new compounds.....	S13
<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
5. General Procedures for Tandem Radical Addition/1,2-Aryl Migration Reaction.....	S15
5.1. General procedure for liquid substrats.....	S15
5.2. General procedure for solid substrates.....	S16
5.3. Notes.....	S16
6. Products and characterization of new compounds.....	S17
<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, 10a	S24
4-dodecyl 1,1-diethyl 1-phenylbutane-1,1,4-tricarboxylate, 10b	S25
4-dodecyl 1,1-diethyl-1-phenylbut-2-ene-1,1,4-tricarboxylate, 10c	S25
6-dodecyl 1,1-diethyl 2-phenylhexane-1,1,6-tricarboxylate, 11a	S26
6-dodecyl 1,1-diethyl 1-phenylhexane-1,1,6-tricarboxylate, 11b	S26
triethyl 2-phenyldecane-1,1,10-tricarboxylate, 13	S27
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.....	S27
diethyl 2-(4-hydroxy-1-phenyldecyl)malonate, 16a	S28
diethyl 2-(4-oxo-1-phenyldecyl)malonate, 16b	S28
diethyl 2-(4-hydroxydecyl)-2-phenylmalonate, 16c	S29
diethyl 2-(7-hydroxy-1-phenyldecyl)malonate, 17	S29
diethyl 2-(10-hydroxy-1-phenyldecyl)malonate, 18	S30
diethyl 2-(1-(4-cyanophenyl)tetradecyl)malonate, 19a	S30
diethyl 2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)tetradecyl)malonate, 19b	S31
diethyl 2-(1-(4-methoxyphenyl)tetradecyl)malonate, 20a	S32
diethyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-tetradecylmalonate, 20b	S32
diethyl 2-(1-(3-methoxyphenyl)tetradecyl)malonate, 21	S33
7. Mechanistic consideration	S34
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. ¹ 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 3a in micellar systems.....	S50
Vitamin B ₁₂ in micellar systems.....	S51
Alkyl cobalamin.....	S52
Organozinc compound.....	S53
ROESY NMR spectra of olefin 1 in micellar systems.....	S54
Olefin 1 in micellar system over time.....	S56
2D DOSY NMR spectra of vitamin B ₁₂ in micellar systems.....	S57

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

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 (^1H 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 (CHCl_3 – 7.26 ppm ^1H NMR, 77.16 ppm ^{13}C NMR, D_2O – 4.635 ppm ^1H NMR) or TMS as an internal reference. Chemical shifts are reported relatively in δ -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: ^1H 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 Zebtron ZB 5MSi column. (length: 30.0 m; thickness: 0.25 μm , 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).

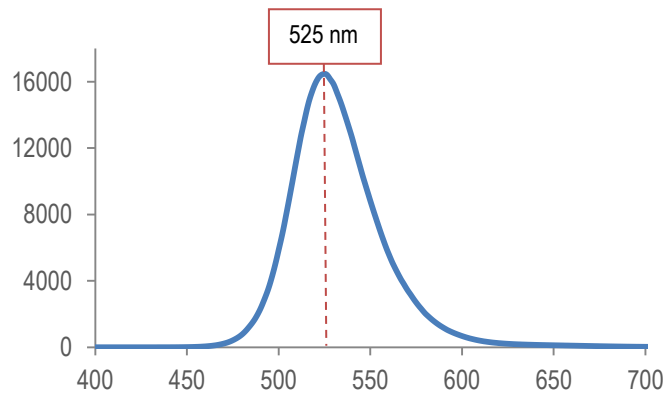


LED tapes characteristics:

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

Power consumption: 10 W/m.

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

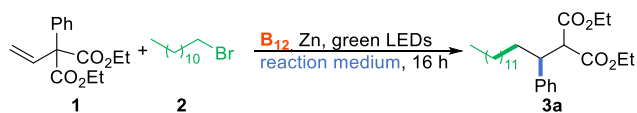


White LED tape: 8 mm SMD3528 LED strip, 120 LED diodes/m

Power consumption: 9.6 W/m

White light – 6500 K, 30 lm

3. Optimization studies



3.1. Background experiments^a

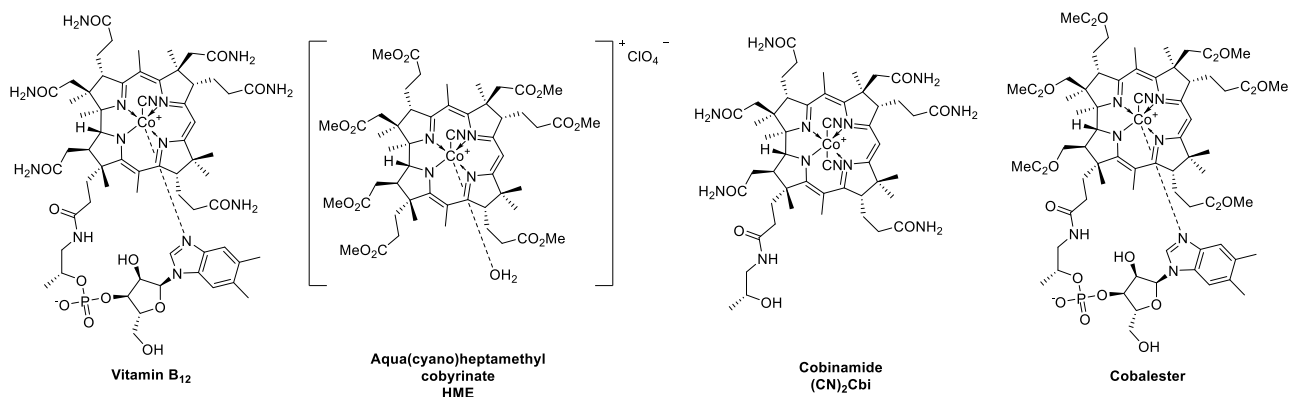
entry	without	yield of 3a [%] ^b	conversion of 1 [%] ^b
1	hv	7	15
2	catalyst	0	0
3	Zn	0	0
4	NH ₄ Cl	51	100
5	B ₁₂ and hv	0	0
6	CTAB	4	16

^a**Reaction conditions:** diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (5 equiv., 0.50 mmol), B₁₂ (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv. 0.30 mmol), NH₄Cl (1.5 equiv., 0.15 mmol), CTAB (2.5 equiv., 0.25 mmol), H₂O (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. ^bCalculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

3.2. Type of cobalt catalyst^a

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

^a**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), NH₄Cl (1.5 equiv., 0.15 mmol), CTAB (2.5 equiv., 0.25 mmol), H₂O (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. ^b**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) H₂O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C. ^cCalculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard. ^dIsolated yield.



3.3. Screening of surfactant^a

entry	surfactant	yield of 3a [%] ^d	conversion of 1 [%] ^d
1	DTAC	60 (61) ^e	94
2	DTAB	55	95
3	DTAI	48	89
4	CTAC	53	100
5	CTAB	40 (49) ^e	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 ^b	43	100
16	Tween 60	5	98
17	Tween 20	2	98
18 ^b	Polyoxyethanyl – α -tocopheryl	11	54
19 ^c	AOT (B ₁₂)	0	9
	AOT (HME)	4	15

***Reaction conditions:** diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (5 equiv., 0.50 mmol), vitamin B₁₂ (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), surfactant (2.5 equiv., 0.25 mmol), H₂O (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), B₁₂ (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), H₂O (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), B₁₂ (2.5 mol%, 0.003 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), surfactant (5 equiv., 0.50 mmol), H₂O (0.18 mL), *n*-heptane (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C. ^dCalculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard. ^e Isolated yield.

3.4. Additives^a

entry	additives and solvent	yield of 3a [%] ^b	conversion of 1 [%] ^b
1	methanol	57	86
2	ethanol	63	95
3	propan-1-ol	62	91
4	propan-2-ol _{dry}	63	95
5	propan-2-ol _{p.a.grade}	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 ₂ O (1 : 1)	18	24
14	CTAB / dodecane / <i>n</i> -BuOH / H ₂ O (17.5 / 12.5 / 35 / 35 wt%)	51	65
15	DTAC / heksan / <i>n</i> -BuOH / H ₂ O (17.5 / 12.5 / 35 / 35 wt%)	45	60
16	CTAB / dodecane / <i>n</i> -BuOH / H ₂ O (17.5 / 12.5 / 35 / 35 wt%)	47	71
17	DTAC / <i>n</i> -BuOH / H ₂ O (33.3 / 33.3 / 33.3 wt%)	38	40

^aReaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (5 equiv., 0.50 mmol), vitamin B₁₂ (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC (2.5 equiv. 0.25 mmol), additives (40 equiv., 4 mmol), H₂O (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. ^bCalculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

3.5. Amount of DTAC^a

entry	DTAC [mmol]	ratio of DTAC / <i>n</i> -BuOH / H ₂ O [wt%]	yield of 3a [%] ^b	conversion of 1 [%] ^b
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

^aReaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (5 equiv., 0.50 mmol), vitamin B₁₂ (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC, *n*-BuOH (40 equiv., 4 mmol), H₂O (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. ^bCalculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

3.6. Amount of *n*-BuOH^a

entry	<i>n</i> -BuOH [mmol]	ratio of DTAC / <i>n</i> -BuOH / H ₂ O [wt%]	yield of 3a [%] ^b	conversion of 1 [%] ^b
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

^aReaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (5 equiv., 0.50 mmol), vitamin B₁₂ (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH, H₂O (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. ^bCalculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

3.7. Amount of water^a

entry	DTAC [mmol]	H ₂ O [mL]	ratio of DTAC / <i>n</i> -BuOH / H ₂ O [wt%]	yield of 3a [%] ^b	conversion of 1 [%] ^b
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

^aReaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (5 equiv., 0.50 mmol), vitamin B₁₂ (10 mol%, 0.01 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC, *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol), H₂O, white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. ^bCalculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

3.8. Substrates ratio^a

entry	olefin 1 [mmol]	bromide 2 [mmol]	ratio 1 : 2	yield of 3a [%] ^b	conversion of 1 [%] ^b
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

^aReaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate, 1-bromododecane, vitamin B₁₂ (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), H₂O (5 mL), white LEDs (6500 K), 16 h, 40 °C. ^bCalculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

3.9. The influence of light^a

entry	light	yield of 3a [%] ^b	conversion of 1 [%] ^b
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

^aReaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B₁₂ (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), H₂O (5 mL), light, 16h, 40 °C. ^bCalculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

3.10. Amount of vitamin B₁₂ and Zn^a

entry	B ₁₂ [mol%]	Zn [equiv.]	yield of 3a [%] ^b	conversion of 1 [%] ^b
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

^aReaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B₁₂, Zn, DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol), H₂O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C. ^bCalculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

3.11. Screening of reductant^a

entry	reductant	yield of 3a [%] ^b	conversion of 1 [%] ^b
1	Zn	80	96
2	NaBH ₄	7	74
3	Mn	1	7

^aReaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B₁₂ (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), H₂O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C. ^bCalculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

3.12. Influence of buffer^a

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

^aReaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.1 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B₁₂ (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. ^b48 h. ^cCalculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard.

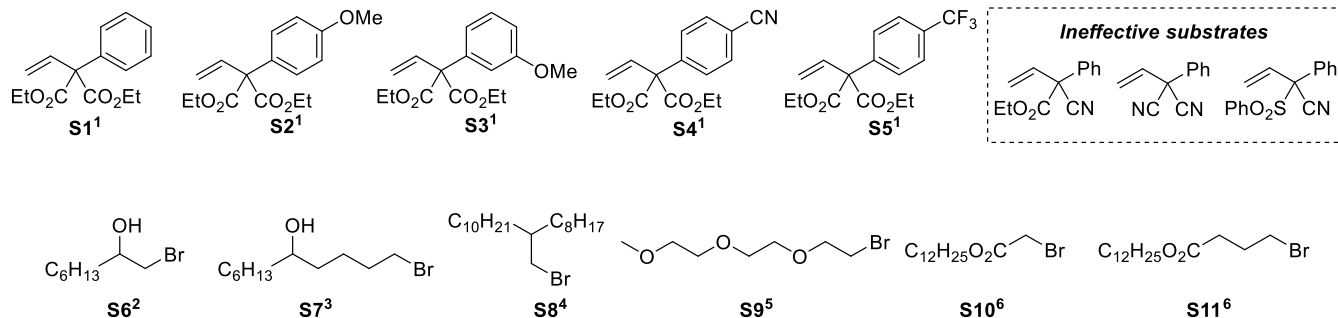
3.13. Reaction time^a

entry	time [h]	yield of 3a [%] ^b	conversion of 1 [%] ^b	conversion of 2 [%] ^b
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) ^c	96	100
7	40	76	99	100
8	64	77	95	100

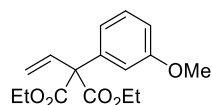
^aReaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B₁₂ (2.5 mol%, 0.003 mmol), Zn (3 equiv., 0.30 mmol), DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol), H₂O (5 mL), green LEDs (525 nm), time, 40 °C. ^bCalculated based on GC analysis. Mesitylene was used as an internal standard. ^cIsolated yield.

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

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



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



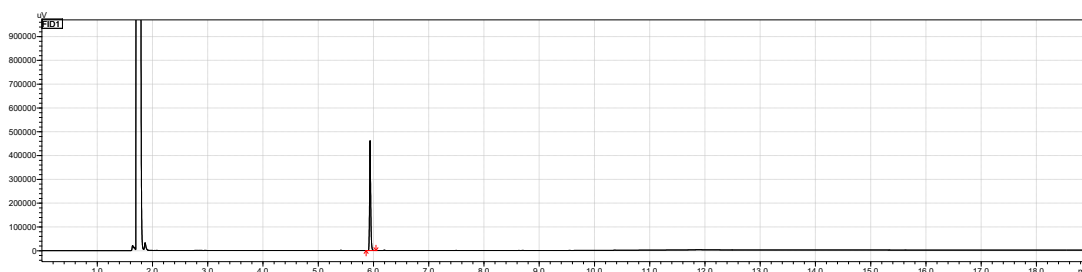
Following the reported procedure,¹ **S3** was obtained from 1-iodo-3-methoxybenzene (2.34 g, 10 mmol) and diethyl malonate (3.20 g, 20 mmol, 2 equiv.) to afford 439 mg of diethyl 2-(3-methoxyphenyl)-2-vinylmalonate as colorless oil, (yield = 15 %, after three steps).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 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).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 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]⁺ calcd for C₁₆H₂₀O₅Na 315.1208, found 315.1214.

GC chromatogram:



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

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

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

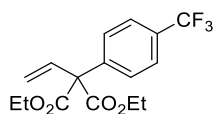
^{3b} Tian, B.; Li, X.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 14881–14886.

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

⁵ Karimi, B.; Mansouri, F.; and Vali, H, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 2587-2596.

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

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



Following the general procedure,¹ 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).

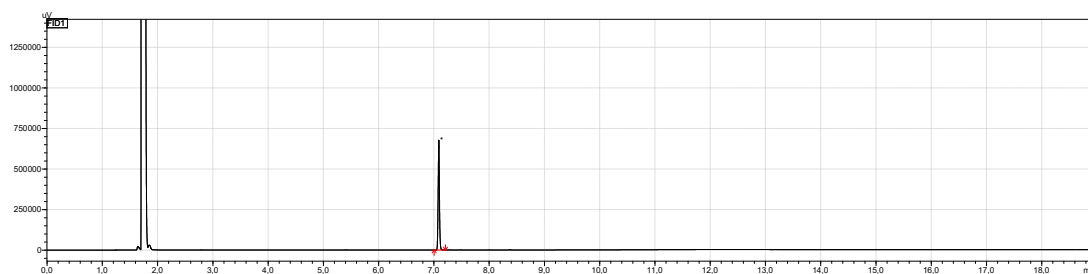
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 6.59 (ddd, *J* = 17.7, 10.8, 1.4 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 10.7, 1.3 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.28 (qd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 4H), 1.27 (t, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 140.9, 140.9, 135.7, 130.1 (q_{CF₃}, *J* = 32.2 Hz), 129.8, 129.5, 125.1 (q_{CF₃}, *J* = 3.8 Hz), 124.2 (q_{CF₃}, *J* = 272.7, 271.7, 271.6 Hz), 119.3, 66.1, 62.4, 14.1.

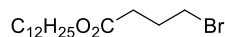
¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -62.76 (s, 3F).

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₇F₃O₄Na 353.0977, found 353.0979.

GC chromatogram:



dodecyl 4-bromobutanoate, S11



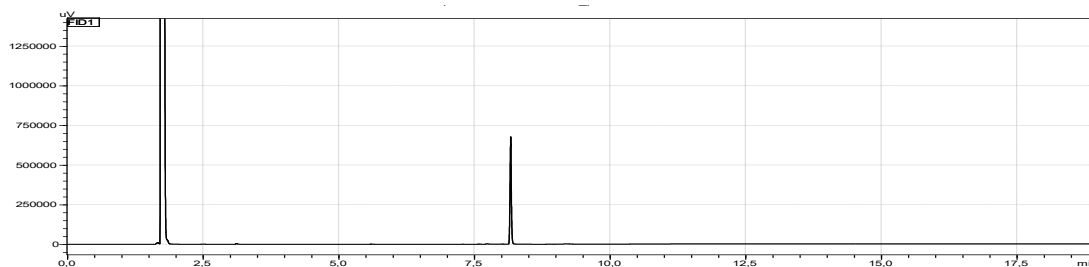
Following the reported procedure,⁶ **S11** was obtained from 1-dodecanol (1.86 g, 10 mmol) and 4-bromobutanoyl chloride (3.71 g, 20 mmol, 2 equiv.) to afford 2.5 g of dodecyl 4-bromobutanoate as colorless oil, (yield = 75 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

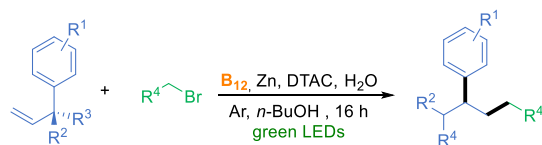
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 64.9, 32.8, 32.7, 32.1, 29.77, 29.75, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 28.8, 28.0, 26.0, 22.8, 14.2.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₆H₃₁O₂NaBr 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 B₁₂ (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), H₂O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C.

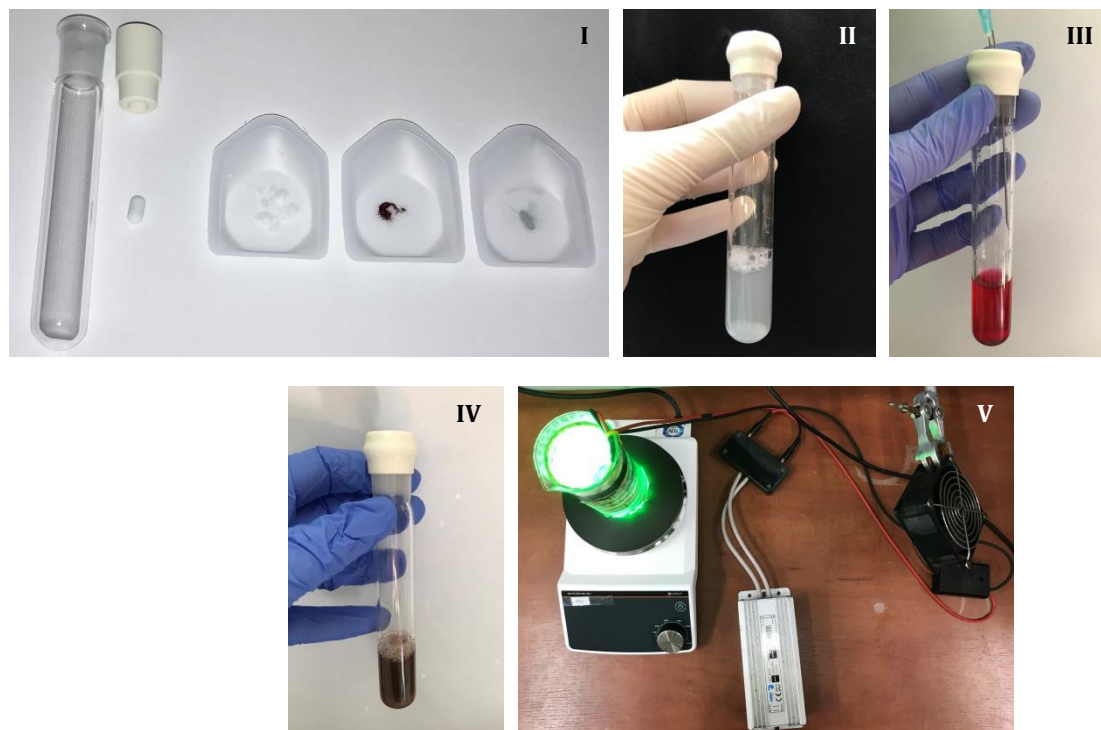


Figure S1. Graphics for the main reaction steps. I) Reaction tubes and weighted sample of DTAC, vitamin B₁₂ and Zn; II) Zn in DTAC solution in H₂O; III) vitamin B₁₂ and Zn in DTAC solution in H₂O - mixture before degassing, red; IV) vitamin B₁₂ and Zn in DTAC solution in H₂O - mixture after degassing, 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 B₁₂ (3.4 mg, 0.003 mmol, 2.5 mol%) and activated zinc (19.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.), then distilled H₂O (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 Na₂SO₄, 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 B₁₂ (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 H₂O (5 mL) and *n*-BuOH (114.2 μ 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 Na₂SO₄, 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.

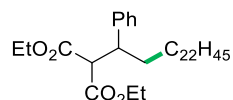
5.3. Notes:

- ✓ The reaction can be easily monitored by GC and TLC chromatography (AcOEt/Hexane) using UV visualization and KMnO₄ stain;
- ✓ Reactions require using activated zinc (unactivated zinc gives a lower yield);⁷
- ✓ The mixture containing Zn, Cobalt-catalyst (vitamin B₁₂) 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.

⁷ 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**



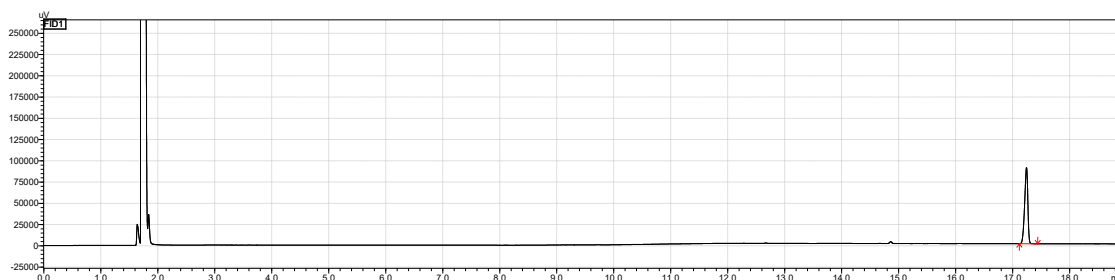
Following the general procedure 5.2 compound **3b** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromodocosane (117 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 8 mg of diethyl 2-(1-phenyltetracosyl)malonate as white solid, (yield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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

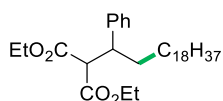
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.05, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 32.1, 29.85, 29.83, 29.81, 29.80, 29.75, 29.7, 29.5, 29.51, 29.49, 27.2, 22.8, 14.3, 13.8.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₃₇H₆₄O₄Na 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-phenylicosyl)malonate as white solid, (yield = 67 %, mp = 53 °C).

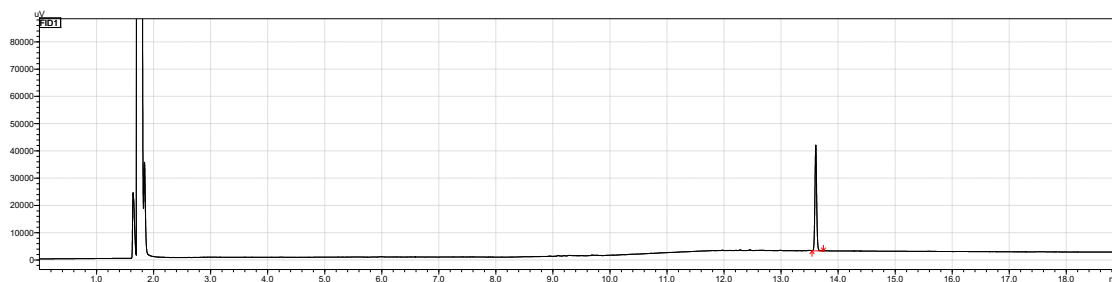
With C₁₈TAC instead of DTAC, yield = 41 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

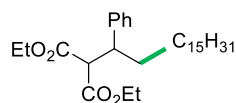
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.1, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 32.1, 29.84, 29.82, 29.80, 29.79, 29.74, 29.69, 29.53, 29.51, 29.49, 27.2, 22.8, 14.27, 14.25, 13.8.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₃₃H₅₆O₄Na 539.4076, found 539.4080.

GC chromatogram:



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



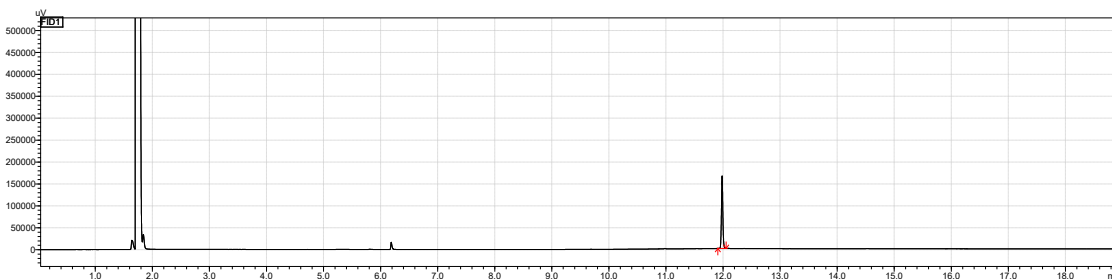
Following the general procedure 5.2 compound **3d** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromopentadecane (87 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 30 mg of diethyl 2-(1-phenylheptadecyl)malonate as white solid,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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

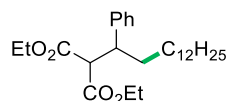
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.0, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.80 34.1, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.79, 29.78, 29.7, 29.7, 29.52, 29.49, 29.47, 27.2, 22.8, 14.3, 14.2, 13.8.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₃₀H₅₀O₄Na 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 %).

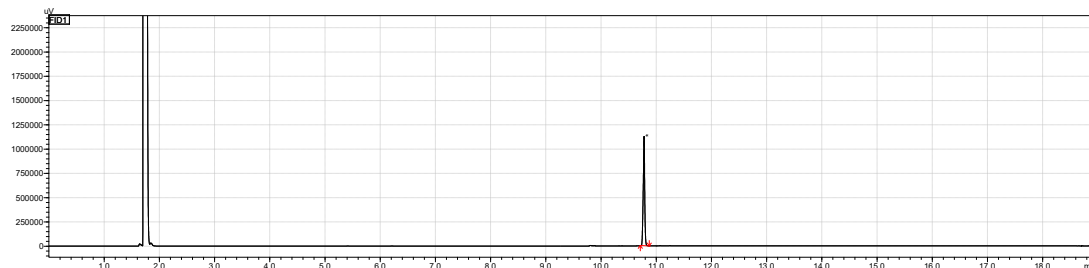
With: C₁₈TAC instead of DTAC, yield = 50 %; C₈TAC instead of DTAC, yield = 7 %.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 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).

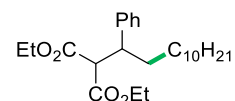
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 168.0, 141.1, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 32.1, 29.80, 29.76, 29.72, 29.66, 29.51, 29.48, 29.46, 27.2, 22.8, 14.3, 13.8.

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



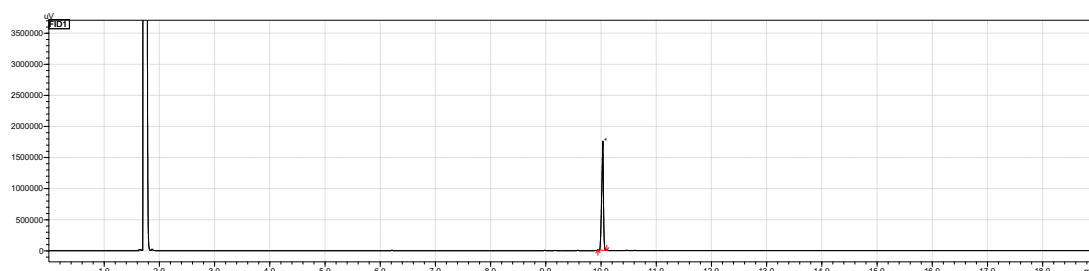
Following the general procedure 5.1 compound **3e** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromodecane (66 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 29 mg of diethyl 2-(1-phenyldodecyl)malonate as colorless oil, (yield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

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 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).

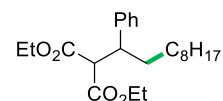
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 168.0, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 32.0, 29.72, 29.66, 29.51, 29.47, 29.45, 27.2, 22.8, 14.3, 14.2, 13.8.

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 %).

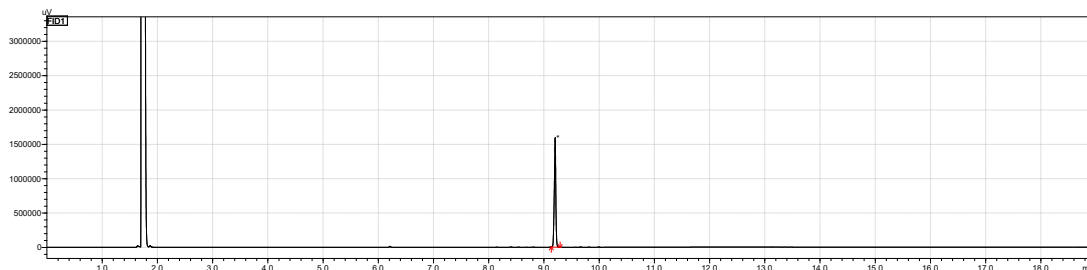
With: C₈TAC instead of DTAC, yield = 4 %; C₈TAC (0.70 mmol) instead of DTAC, yield = 17 %; C₈TAC (1.05 mmol) instead of DTAC, yield = 10 %.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 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).

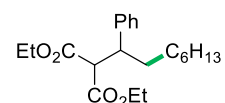
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 168.0, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 32.0, 29.6, 29.51, 29.46, 29.37, 27.2, 22.8, 14.3, 14.2, 13.8.

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**



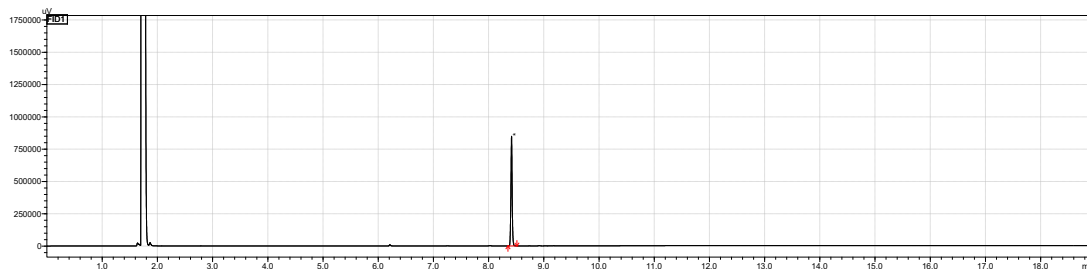
Following the general procedure 5.1 compound **3g** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromohexane (50 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 16 mg of diethyl 2-(1-phenyloctyl)malonate as colorless oil, (yield =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

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 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).

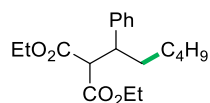
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 168.0, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 31.9, 29.4, 29.17, 27.16, 22.7, 14.3, 14.2, 13.8.

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



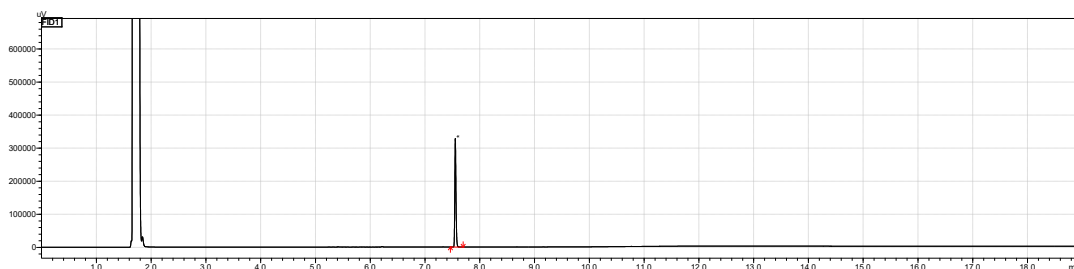
Following the general procedure 5.1 compound **3h** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromobutane (41 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 12 mg of diethyl 2-(1-phenylhexyl)malonate as colorless oil, (yield =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

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 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).

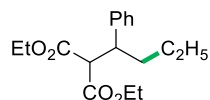
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.1, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 31.7, 26.8, 22.5, 14.3, 14.1, 13.8.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₈O₄Na 343.1885, found 343.1889.

GC chromatogram:



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



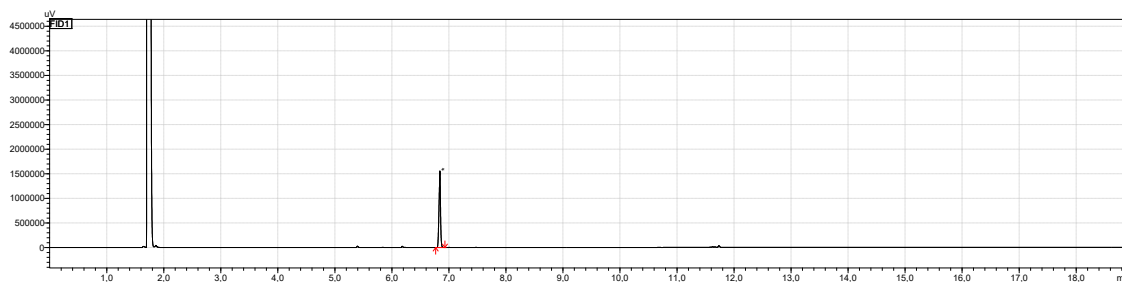
Following the general procedure 5.1 compound **3i** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromoethane (33 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 12 mg of diethyl 2-(1-phenylbutyl)malonate as colorless oil, (yield =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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

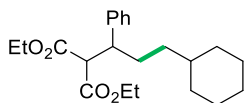
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.1, 141.2, 128.5, 128.4, 127.0, 61.6, 61.2, 59.1, 45.6, 36.3, 20.4, 14.3, 14.0, 13.8.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₄O₄Na 315.1572 found 315.1574.

GC chromatogram:



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



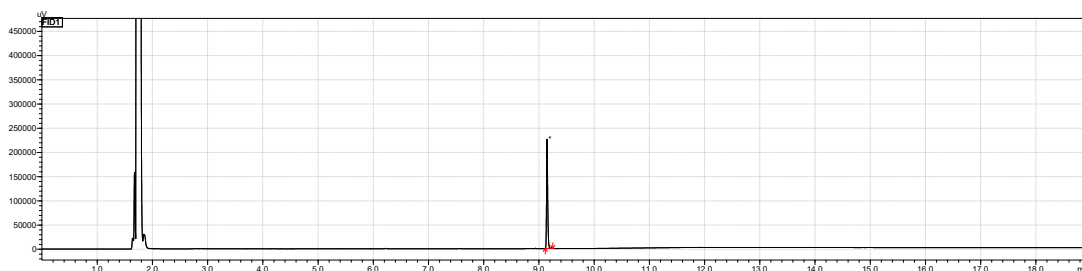
Following the general procedure 5.1 compound **4** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and (bromomethyl)cyclohexane (53 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 13 mg of diethyl 2-(3-cyclohexyl-1-phenylpropyl)malonate as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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

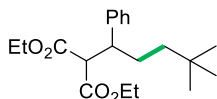
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.1, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.2, 46.0, 37.5, 34.8, 33.7, 33.0, 31.4, 26.8, 26.5, 26.4, 14.3, 13.8.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₃₂O₄Na 383.2198, found 383.2197.

GC chromatogram:



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



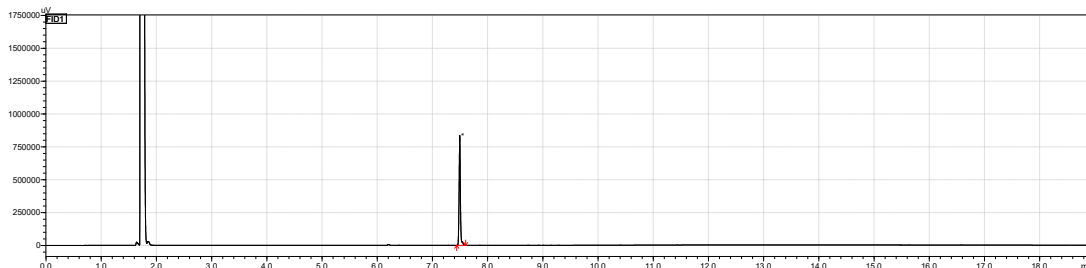
Following the general procedure 5.1 compound **5** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromo-2,2-dimethylpropane (45 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 18 mg of diethyl 2-(4,4-dimethyl-1-phenylpentyl)malonate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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

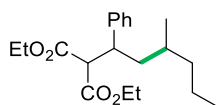
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.1, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.3, 46.5, 41.4, 30.3, 29.3, 29.0, 14.3, 13.9.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₀O₄Na 357.2042, found 357.2040.

GC chromatogram:



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



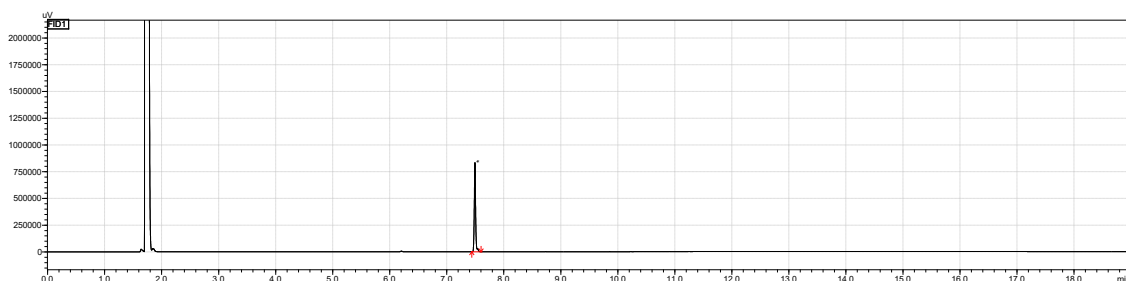
Following the general procedure 5.1 compound **6** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 2-bromopentane (45 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 5 mg of diethyl 2-(3-methyl-1-phenylhexyl)malonate as colorless oil,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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

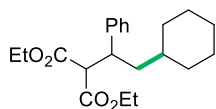
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 168.1, 141.3, 128.6, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.5, 43.7, 41.8, 37.3, 29.7, 20.9, 19.6, 14.5, 14.3, 13.9.

HRMS (ESI) *m/z* [M - H]⁻ calcd for C₂₀H₂₉O₄ 333.2066, found 333.2069.

GC chromatogram:



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



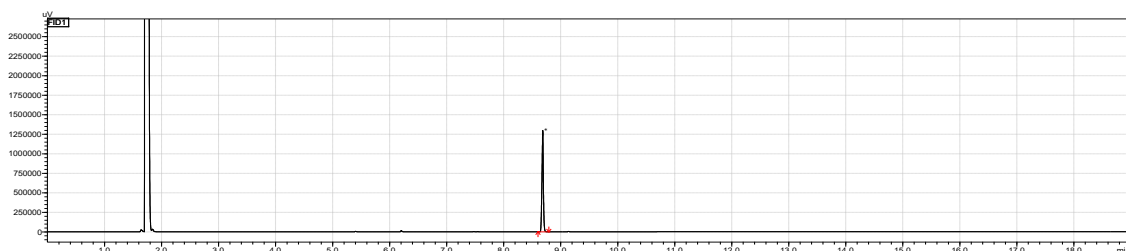
Following the general procedure 5.1 compound **7** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and bromocyclohexane (49 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 12 mg of diethyl 2-(2-cyclohexyl-1-phenylethyl)malonate as colorless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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

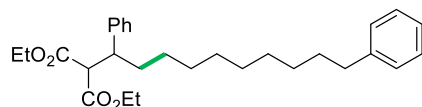
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 168.1, 141.2, 128.5, 128.4, 126.9, 61.6, 61.2, 59.6, 43.0, 41.8, 34.7, 34.5, 31.9, 26.7, 26.3, 26.0, 14.3, 13.9.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₃₀O₄Na 369.2042, found 369.2040.

GC chromatogram:



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



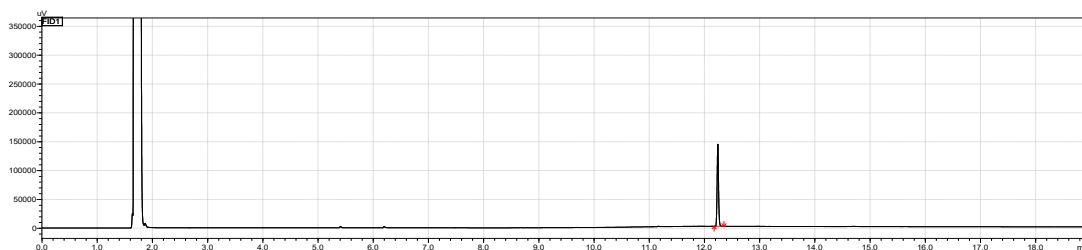
Following the general procedure 5.1 compound **9** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromo-8-phenyloctane (81 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 14 mg of diethyl 2-(1,10-diphenyldecyl)malonate as colorless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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

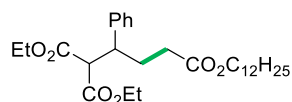
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.1, 143.1, 141.2, 128.53, 128.50, 128.4, 128.3, 126.9, 125.7, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 36.1, 34.1, 31.6, 29.57, 29.55, 29.49, 29.45, 29.42, 27.2, 14.3, 13.8.

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₉H₄₁O₄ 453.3005, found 453.3004.

GC chromatogram:



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



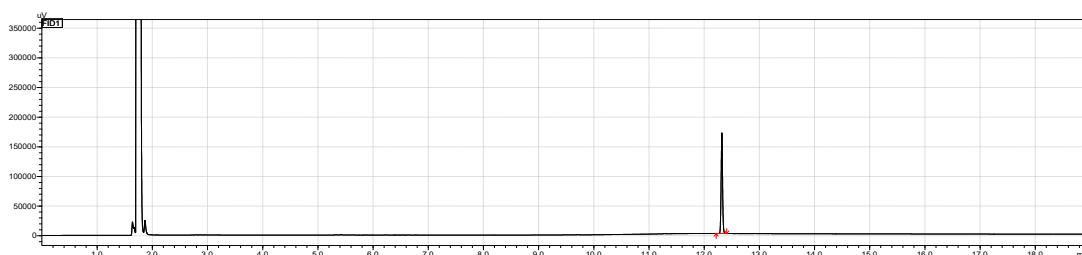
Following the general procedure 5.1 compound **10a** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and dodecyl 2-bromoacetate (92 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 11 mg of 4-dodecyl 1,1-diethyl 2-phenylbutane-1,1,4-tricarboxylate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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

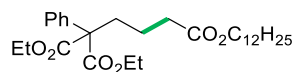
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 168.4, 167.7, 139.9, 128.7, 128.5, 127.4, 64.7, 61.8, 61.3, 58.7, 45.2, 32.2, 32.1, 29.79, 29.76, 29.72, 29.65, 29.5, 29.4, 29.3, 28.7, 26.0, 22.8, 14.3, 14.2, 13.8.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₉H₄₆O₆Na 513.3192, found 513.3194.

GC chromatogram:



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



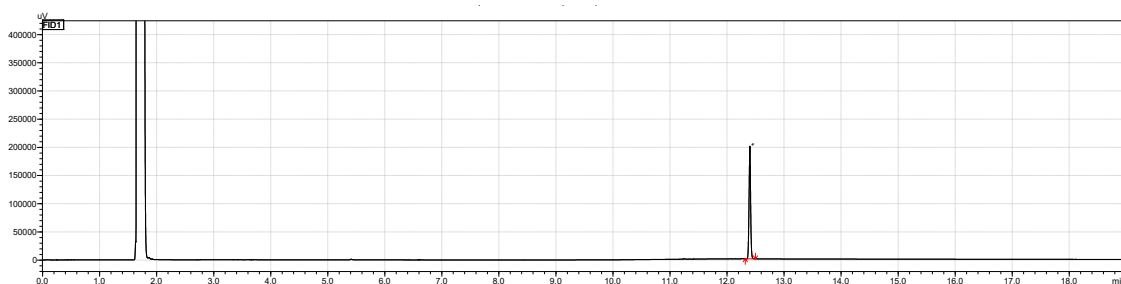
Following the general procedure 5.1 compound **10b** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and dodecyl 2-bromoacetate (92 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 10 mg of 4-dodecyl 1,1-diethyl 1-phenylbutane-1,1,4-tricarboxylate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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

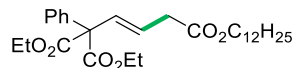
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.3, 170.7, 136.9, 128.3, 128.2, 127.6, 64.7, 62.6, 61.7, 35.4, 34.5, 32.1, 29.80, 29.77, 29.73, 29.67, 29.5, 29.4, 28.8, 26.1, 22.8, 20.5, 14.3, 14.1.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₉H₄₆O₆Na 513.3192, found 513.3195.

GC chromatogram:



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



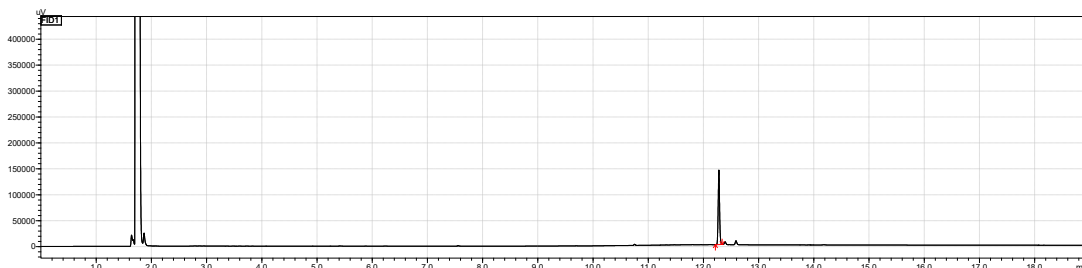
Following the general procedure 5.1 compound **10c** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and dodecyl 2-bromoacetate (92 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 5 mg of 4-dodecyl 1,1-diethyl-1-phenylbut-2-ene-1,1,4-tricarboxylate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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

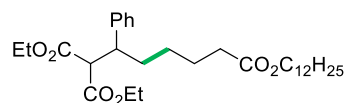
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 171.3, 169.8, 137.2, 132.0, 128.9, 128.2, 127.8, 126.6, 65.1, 62.1, 38.4, 32.1, 29.80, 29.77, 29.74, 29.65, 29.5, 29.4, 28.7, 26.0, 22.8, 14.3, 14.1.

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₉H₄₅O₆ 489.3216, found 489.3223.

GC chromatogram:



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



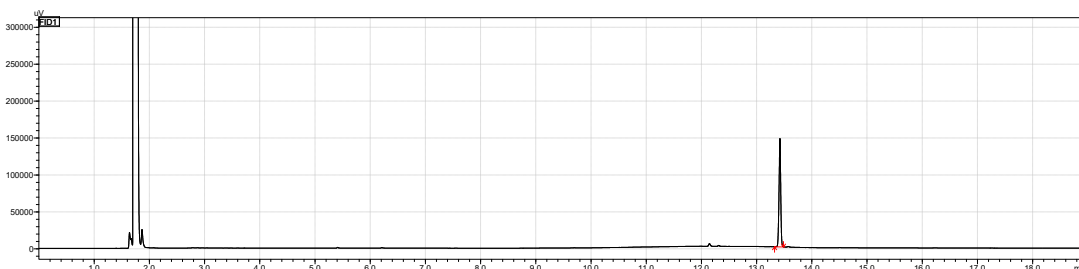
Following the general procedure 5.1 compound **11a** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and dodecyl 4-bromobutanoate (101 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 4 mg of 6-dodecyl 1,1-diethyl 2-phenylhexane-1,1,6-tricarboxylate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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

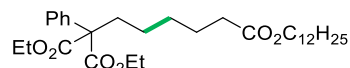
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 168.6, 168.0, 140.8, 128.5, 127.1, 64.6, 61.7, 61.3, 59.0, 45.6, 34.3, 33.7, 32.1, 29.80, 29.78, 29.73, 29.67, 29.5, 29.4, 28.8, 26.7, 26.1, 24.9, 22.8, 14.3, 13.8.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₃₁H₅₀O₆Na 541.3505, found 514.3512.

GC chromatogram:



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



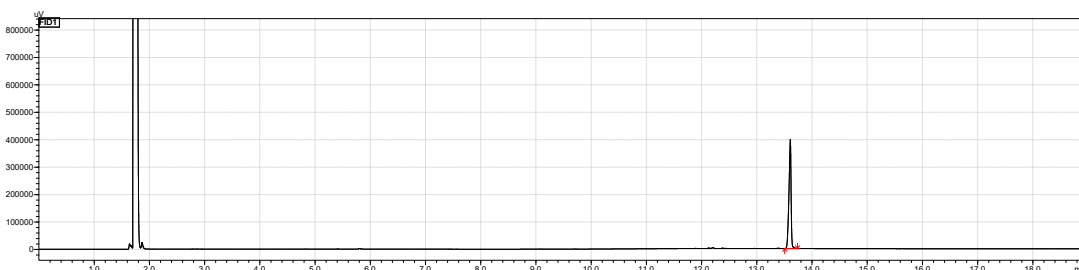
Following the general procedure 5.1 compound **11b** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and dodecyl 4-bromobutanoate (101 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 15 mg of 6-dodecyl 1,1-diethyl 1-phenylhexane-1,1,6-tricarboxylate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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

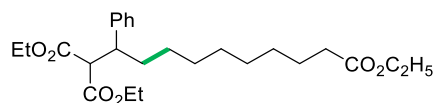
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.9, 170.9, 137.3, 128.2, 128.1, 127.5, 64.6, 62.7, 61.6, 35.7, 34.4, 32.1, 29.79, 29.77, 29.73, 29.67, 29.51, 29.49, 29.4, 28.8, 26.1, 24.8, 24.5, 22.8, 14.3, 14.1.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₃₁H₅₀O₆Na 541.3505, found 541.3513.

GC chromatogram:



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



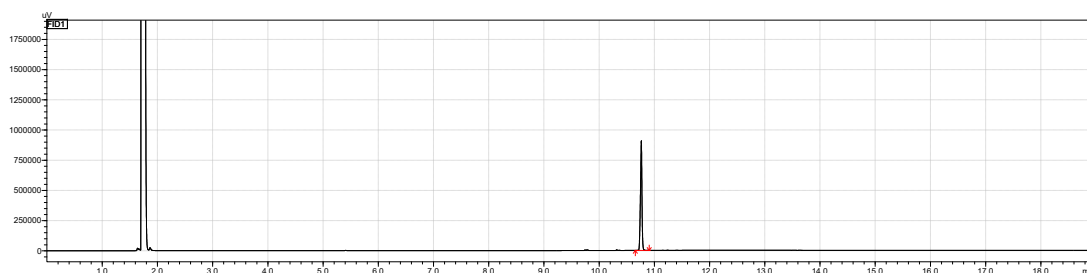
Following the general procedure 5.1 compound **13** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and ethyl 8-bromooctanoate (75 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 22 mg of triethyl 2-phenyldecane-1,1,10-tricarboxylate as colorless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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

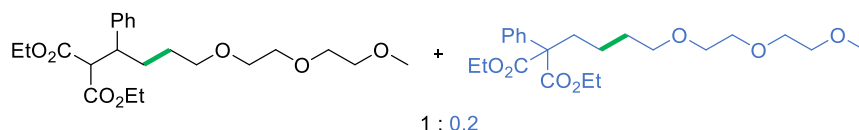
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 168.7, 168.0, 141.1, 128.5, 128.39, 128.38, 126.9, 61.6, 61.2, 60.3, 59.1, 45.8, 34.5, 34.1, 29.4, 29.30, 29.25, 29.2, 27.1, 25.1, 14.4, 14.3, 13.8.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₅H₃₈O₆Na 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



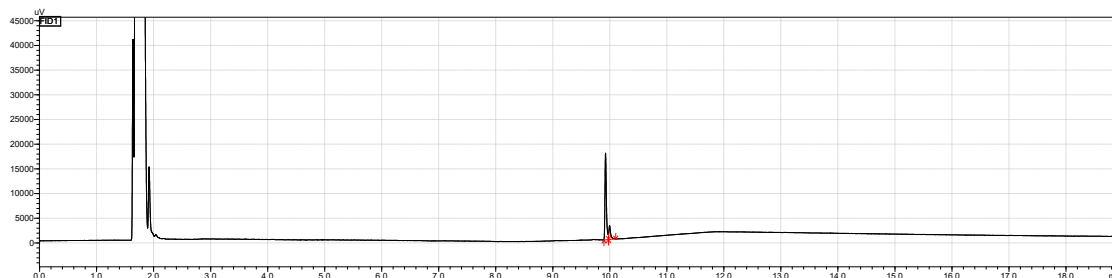
Following the general procedure 5.1 compound **14** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromo-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethane (68 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 9 mg (+ 2 mg of no migration product) of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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

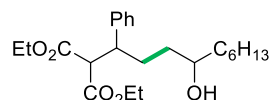
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 168.4, 167.8, 140.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.4, 126.9, 71.9, 71.0, 70.9, 70.60, 70.59, 70.53, 70.51, 70.1, 70.0, 62.6, 61.5, 61.4, 61.1, 59.0, 58.9, 45.5, 30.5, 29.9, 27.2, 14.1, 14.0, 13.7.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₃₄O₇Na 433.2202, found 433.2206.

GC chromatogram:



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



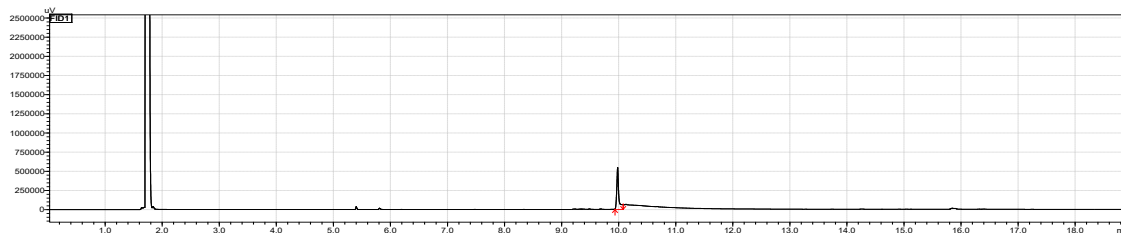
Following the general procedure 5.1 compound **16a** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromooctan-2-ol (63 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 9 mg of diethyl 2-(4-hydroxy-1-phenyldecyl)malonate as colorless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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

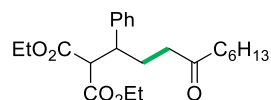
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 167.9, 140.7, 128.6, 128.5, 127.2, 71.0, 61.8, 61.3, 58.9, 45.1, 37.7, 34.6, 31.9, 30.1, 29.4, 25.8, 22.7, 14.3, 14.2, 13.8.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₃H₃₆O₅Na 415.2460, found 415.2463.

GC chromatogram:



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



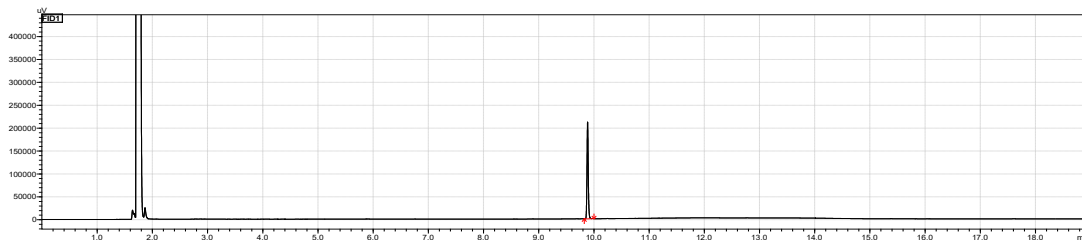
Following the general procedure 5.1 compound **16b** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromooctan-2-ol (63 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 4 mg of diethyl 2-(4-oxo-1-phenyldecyl)malonate as colorless oil,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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

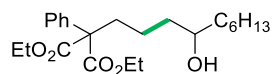
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 210.6, 168.4, 167.8, 140.2, 128.6, 128.5, 127.4, 61.8, 61.3, 58.9, 45.2, 42.9, 40.5, 31.7, 29.0, 27.9, 23.9, 22.6, 14.3, 14.2, 13.8.

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



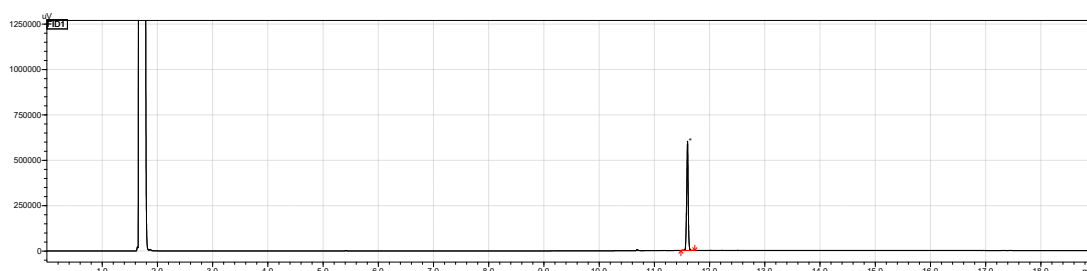
Following the general procedure 5.1 compound **16c** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromooctan-2-ol (63 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 6 mg of diethyl 2-(4-hydroxydecyl)-2-phenylmalonate as colorless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

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

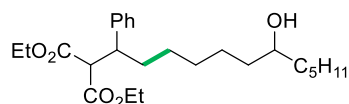
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170.9, 137.3, 128.3, 128.1, 127.6, 71.5, 62.8, 61.66, 61.65, 37.58, 37.57, 35.7, 32.0, 29.5, 25.8, 22.8, 21.0, 14.2, 14.14, 14.13.

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-phenyldodecyl)malonate, 17



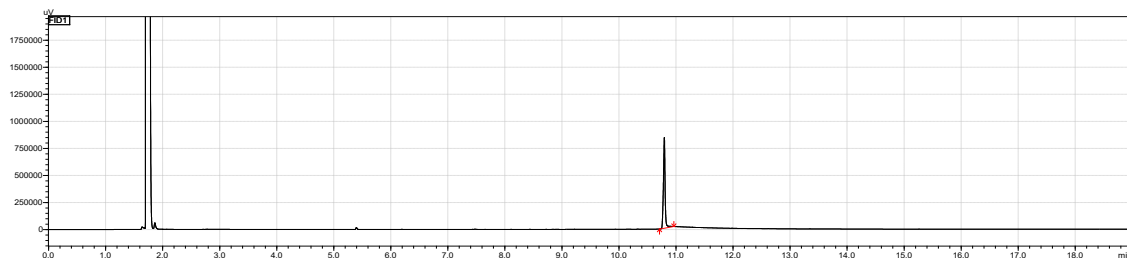
Following the general procedure 5.1 compound **17** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (26 mg, 0.10 mmol) and 1-bromododecan-5-ol (71 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 16 mg of diethyl 2-(7-hydroxy-1-phenyldodecyl)malonate as colorless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

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

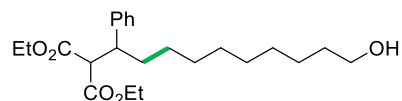
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 168.7, 168.0, 141.1, 128.5, 128.4, 127.0, 72.1, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 37.6, 37.5, 34.0, 32.0, 29.5, 29.4, 27.1, 25.5, 22.8, 14.3, 14.2, 13.8.

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



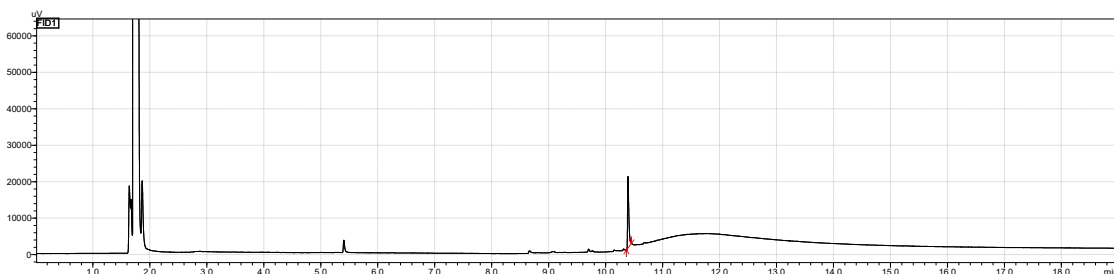
Following the general procedure 5.1 compound **18** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate 26 mg, 0.10 mmol) and 8-bromooctan-1-ol (63 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 12 mg of diethyl 2-(10-hydroxy-1-phenyldecyl)malonate as colorless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

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (q, $J = 7.2, 0.7$ 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).

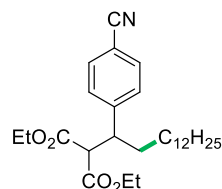
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 168.7, 168.0, 141.1, 128.5, 128.4, 126.9, 63.2, 61.6, 61.2, 59.1, 45.8, 34.1, 32.9, 29.6, 29.4, 29.39, 29.37, 27.1, 25.8, 14.3, 13.8.

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



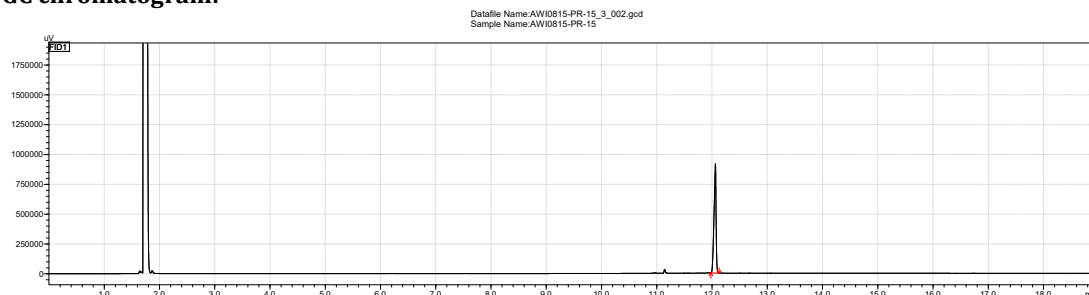
Following the general procedure 5.1 compound **19a** was obtained from diethyl 2-(4-cyanophenyl)-2-vinylmalonate (29 mg, 0.10 mmol) and 1-bromododecane (75 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 26 mg of diethyl 2-(1-(4-cyanophenyl)tetradecyl)malonate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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

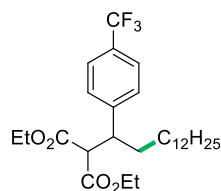
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.1, 167.6, 147.2, 132.3, 129.4, 118.9, 111.0, 61.9, 61.5, 58.4, 45.7, 33.8, 32.0, 29.78, 29.75, 29.74, 29.7, 29.6, 29.5, 29.43, 29.35, 27.1, 22.8, 14.2, 13.9.

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₈H₄₄NO₄ 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 %).

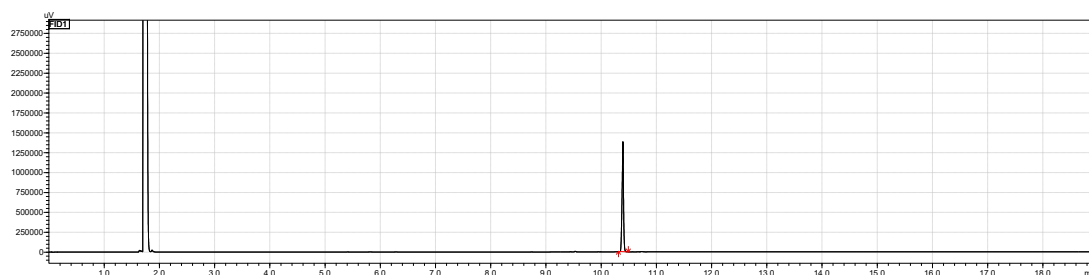
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.43 (td, *J* = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 1.70 (tdd, *J* = 9.8, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.31 – 1.13 (m, 23H), 1.07 (dd, *J* = 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).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 167.7, 145.6, 129.3 (*q*_{CF₃}, *J* = 32.4 Hz), 125.4 (*q*_{CF₃}, *J* = 3.9, 3.4 Hz), 124.3 (*q*_{CF₃}, *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.

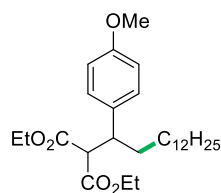
¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -62.5 (s, 3F).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₈H₄₄O₄F₃ 501.3192, found 501.3195.

GC chromatogram:



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



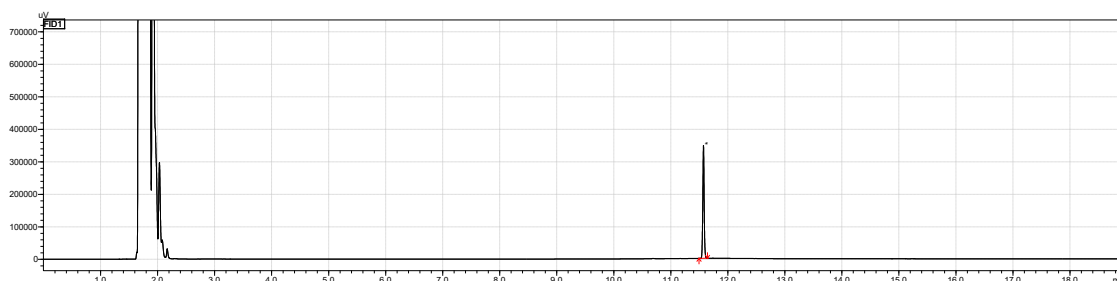
Following the general procedure 5.1 compound **20a** was obtained from diethyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-vinylmalonate (29 mg, 0.10 mmol) and 1-bromododecane (75 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 22 mg of diethyl 2-(1-(4-methoxyphenyl)tetradecyl)malonate,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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

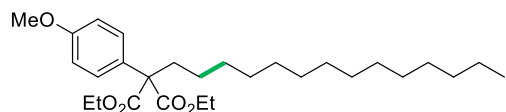
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 168.1, 158.5, 133.2, 129.4, 113.8, 61.6, 61.2, 59.3, 55.3, 45.0, 34.2, 32.1, 29.82, 29.79, 29.76, 29.7, 29.6, 29.5, 27.2, 22.8, 14.28, 14.25, 13.9.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₈H₄₆O₅Na 485.3243, found 485.3235.

GC chromatogram:



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



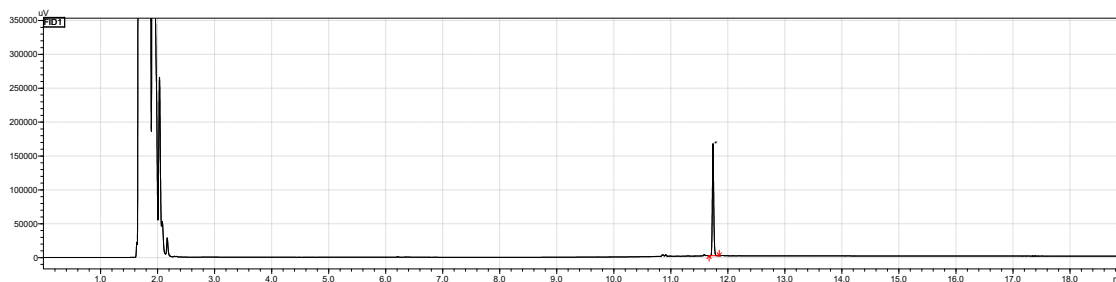
Following the general procedure 5.1 compound **20b** was obtained from diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (29 mg, 0.10 mmol) and 1-bromododecane (75 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 11 mg of diethyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-tetradecylmalonate as colorless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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

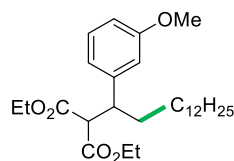
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 158.8, 129.5, 129.2, 113.6, 62.0, 61.5, 55.4, 35.6, 32.1, 30.5, 30.1, 29.84, 29.81, 29.77, 29.7, 29.51, 29.47, 24.7, 22.8, 14.3, 14.2.

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₈H₄₆O₅Na 485.3243, found 485.3241.

GC chromatogram:



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



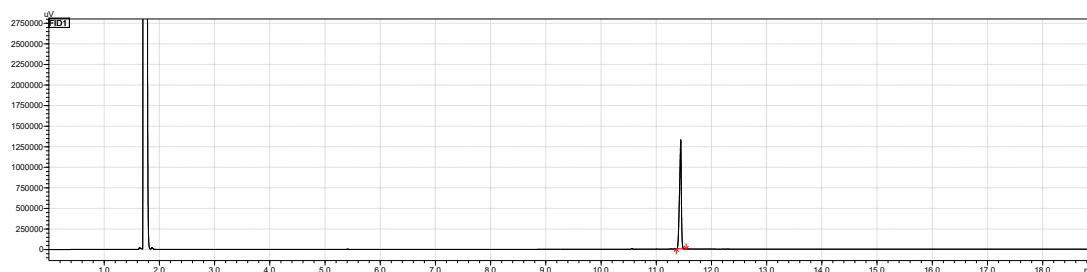
Following the general procedure 5.1 compound **21** was obtained from diethyl 2-(3-methoxyphenyl)-2-vinylmalonate (29 mg, 0.10 mmol) and 1-bromododecane (75 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography to afford 29 mg of diethyl 2-(1-(3-methoxyphenyl)tetradecyl)malonate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

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 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).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 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.

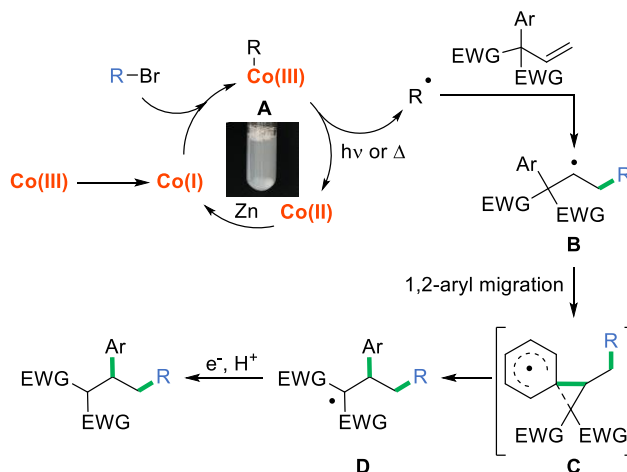
HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₈H₄₆O₅Na 485.3243, found 485.3246.

GC chromatogram:

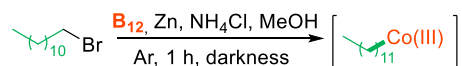


7. Mechanistic consideration

7.1. Proposed mechanism

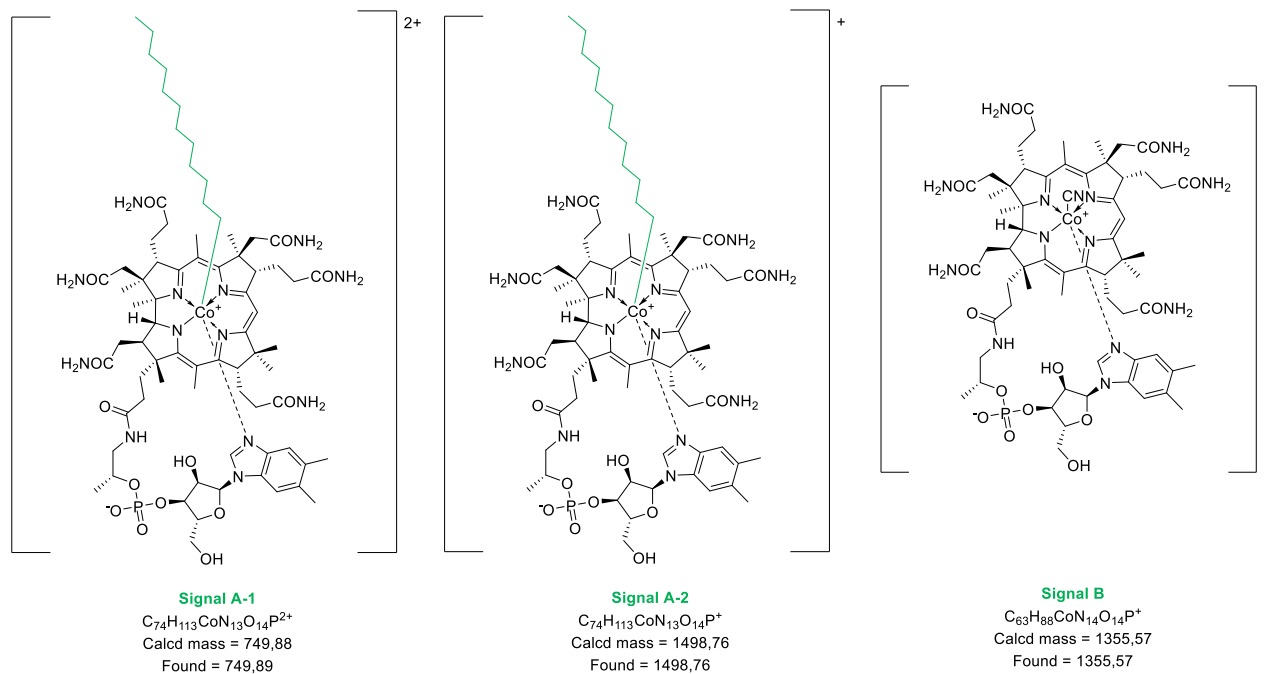
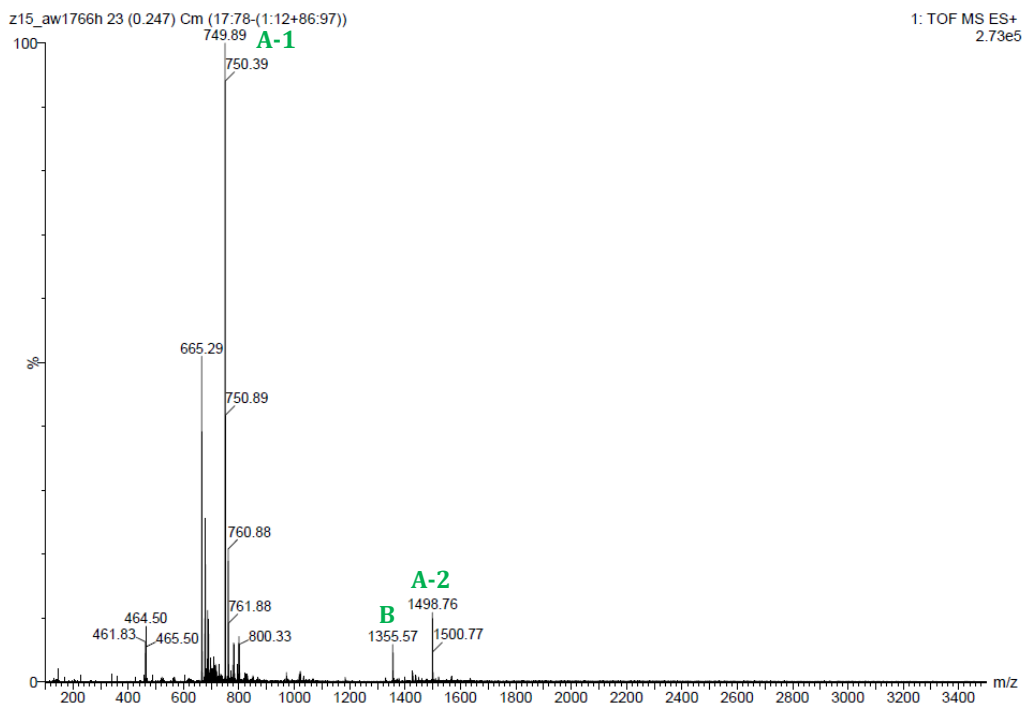


7.2. Co(III)-alkyl complex formation



Reaction conditions: 1-bromododecane (0.10 mmol, 1 equiv.), vitamin B₁₂ (0.10 mmol, 1 equiv.), Zn (3.00 mmol, 30 equiv.), NH₄Cl (3.00 mmol, 30 equiv.), MeOH (2 mL), darkness, 1h.

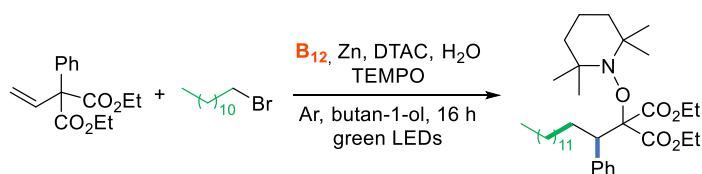
A glass reaction tube equipped with a magnetic bar was charged with vitamin B₁₂ (136 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) ammonium chloride (80 mg, 3.00 mmol, 30 equiv.) and activated zinc (196 mg, 3.00 mmol, 30.0 equiv.), then MeOH (2 mL) was added. Tube was sealed with a septum and the resulting mixture was degassed 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.

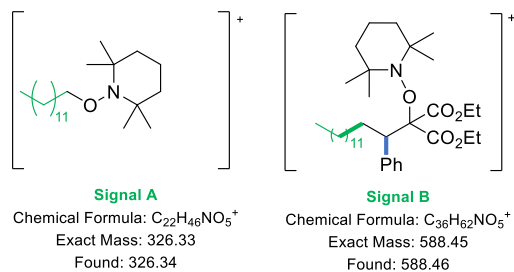
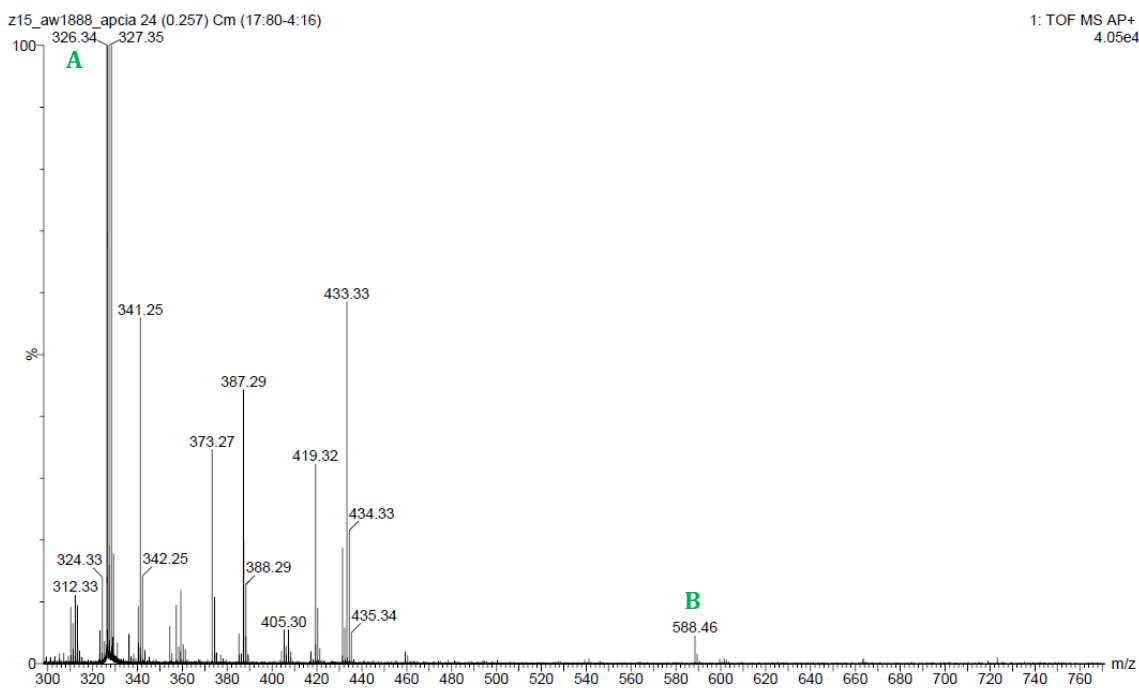
This experiment proves the hypothesis that the reaction involves alkyl-cobalt complex.

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 B₁₂ (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), H₂O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C.

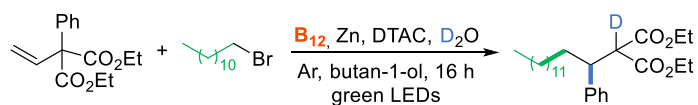
The reaction was set up following the general procedure A (in 4 mL of H₂O). Subsequently (after 2 h), TEMPO (3 equiv., 0.30 mmol in 1 mL of DTAC solution in H₂O) was added. Then the reaction was worked up as usual. HRMS ESI(+) analysis of the crude reaction mixture indicates the formation of the TEMPO 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.

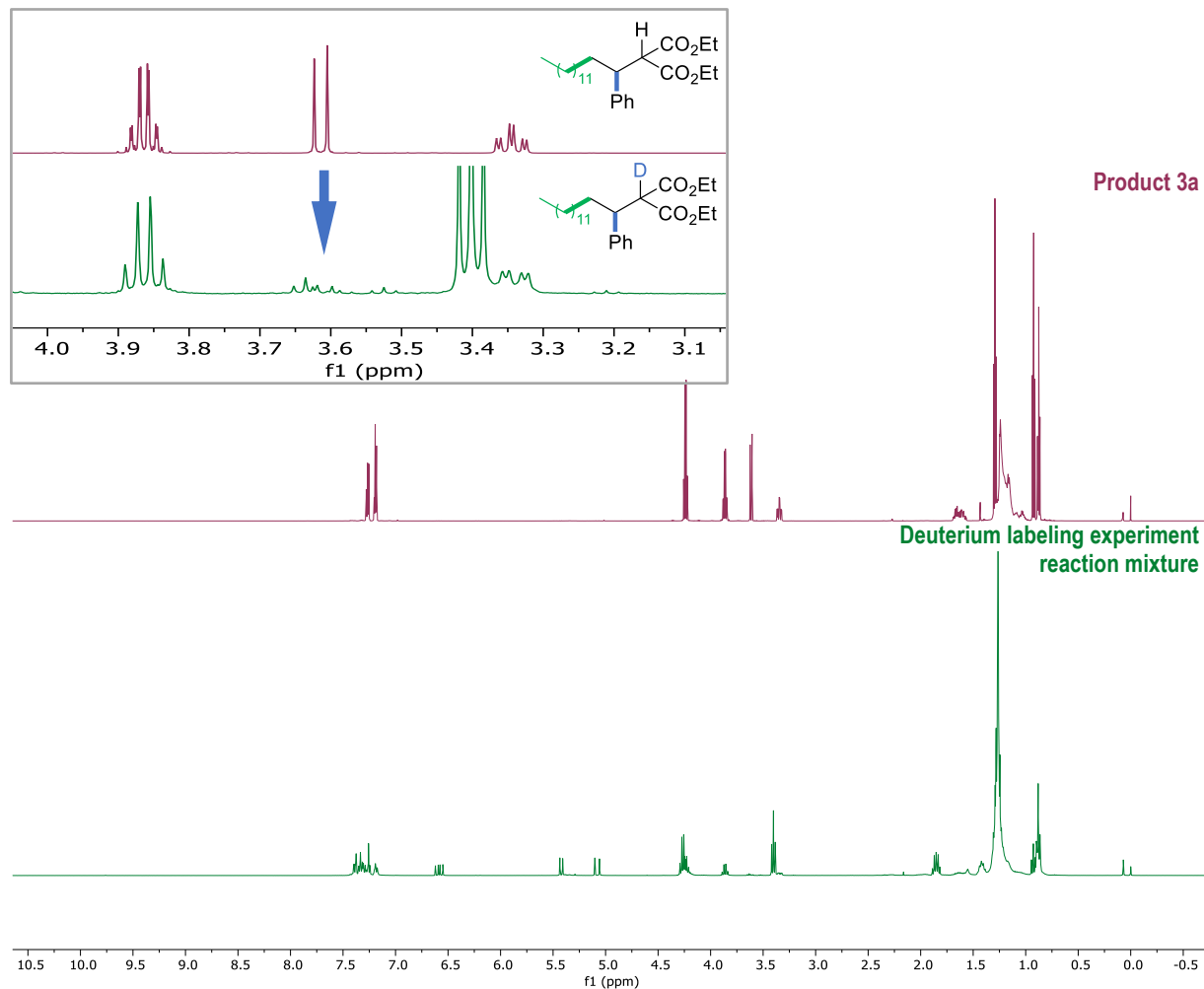
This experiment proves the hypothesis that reaction involves radical as an intermediate.

7.4. Deuterium labeling experiment



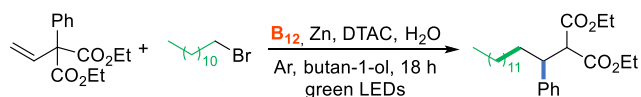
Reaction conditions: diethyl 2-phenyl-2-vinylmalonate (0.10 mmol), 1-bromododecane (3 equiv., 0.30 mmol), vitamin B₁₂ (2.5 mol%, 0.003 mmol), Zn (3 equiv, 0.30 mmol), DTAC (3.5 equiv., 0.35 mmol), *n*-BuOH (12.5 equiv., 1.25 mmol), D₂O (5 mL), green LEDs (525 nm), 16 h, 40 °C.

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



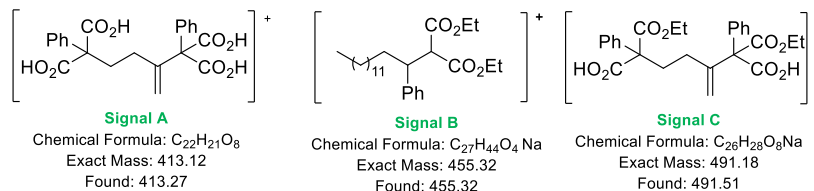
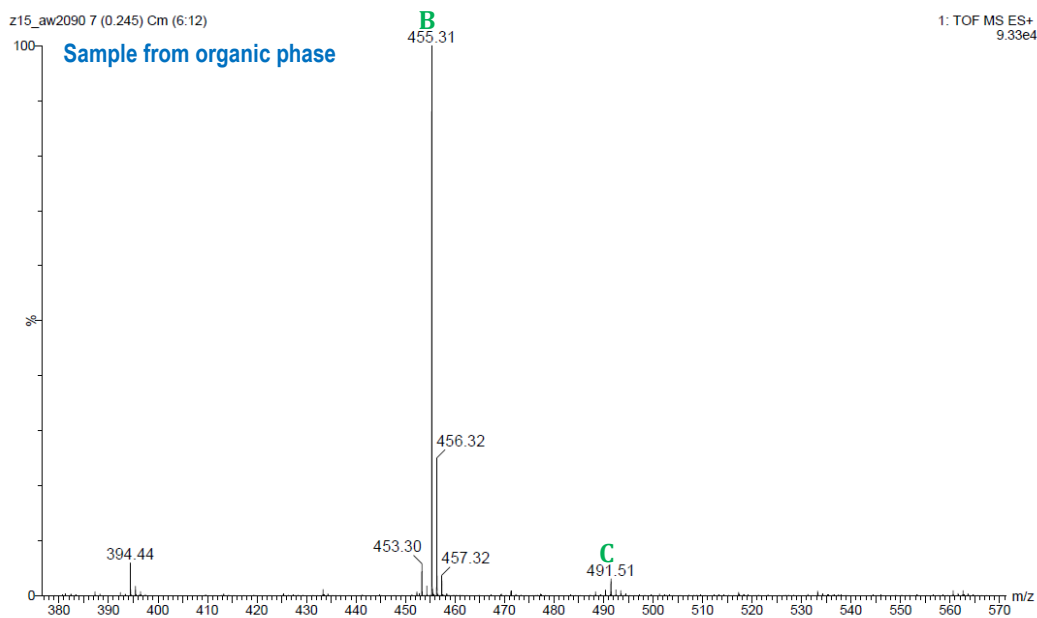
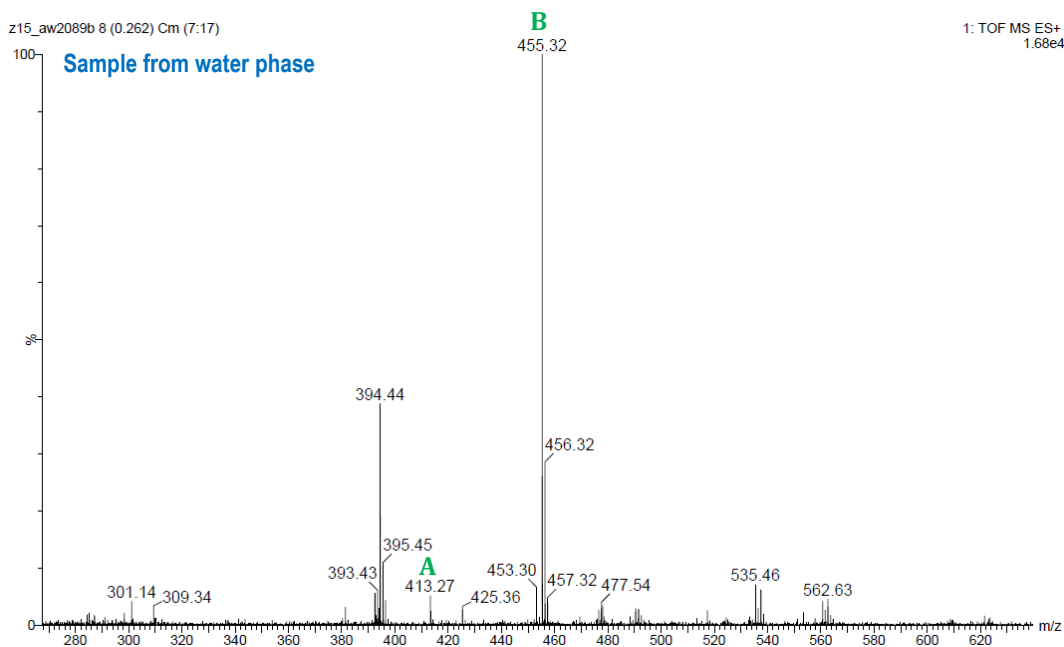
The reaction in D₂O, which is a source of deuterium cation, provides the desired product with the deuterium atom incorporated at the α -position to the carbonyl group, thus corroborating the formation of an anion at this position that after protonation furnishes the desired product.

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 D₂O 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 ¹H NMR, 2D ROESY and 2D DOSY experiments, taken for interaction/diffusion studies between all components of water solutions (in D₂O and at 298 K) containing the studied substances (DTAC, olefin, alkyl bromides, *n*-BuOH and vitamin B₁₂), were shaken vigorously just prior to measurements.

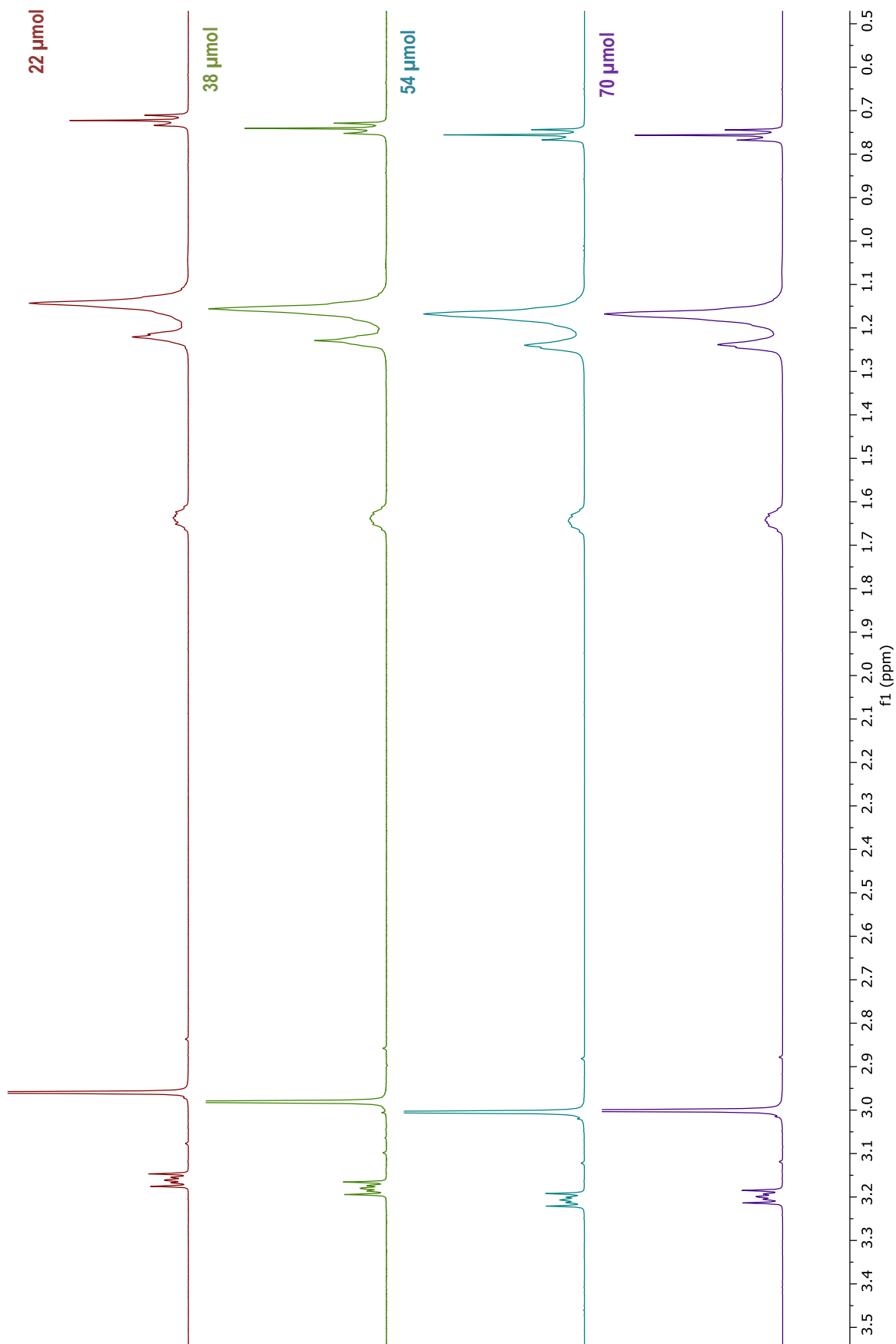
Proton spectra were run with 16 scans, at = 4 s and d1 = 1 s acquisition time and delay time (ca. 80 s), respectively. Longer experiments used to investigate different interactions/diffusion phenomena (ROESY/DOSY sequences) were run in a shortest possible time.* ROESY sequence (to identify intra-/intermolecular 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, Δ - ca. 0.12 – 0.2 s, δ = 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_H*) 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.

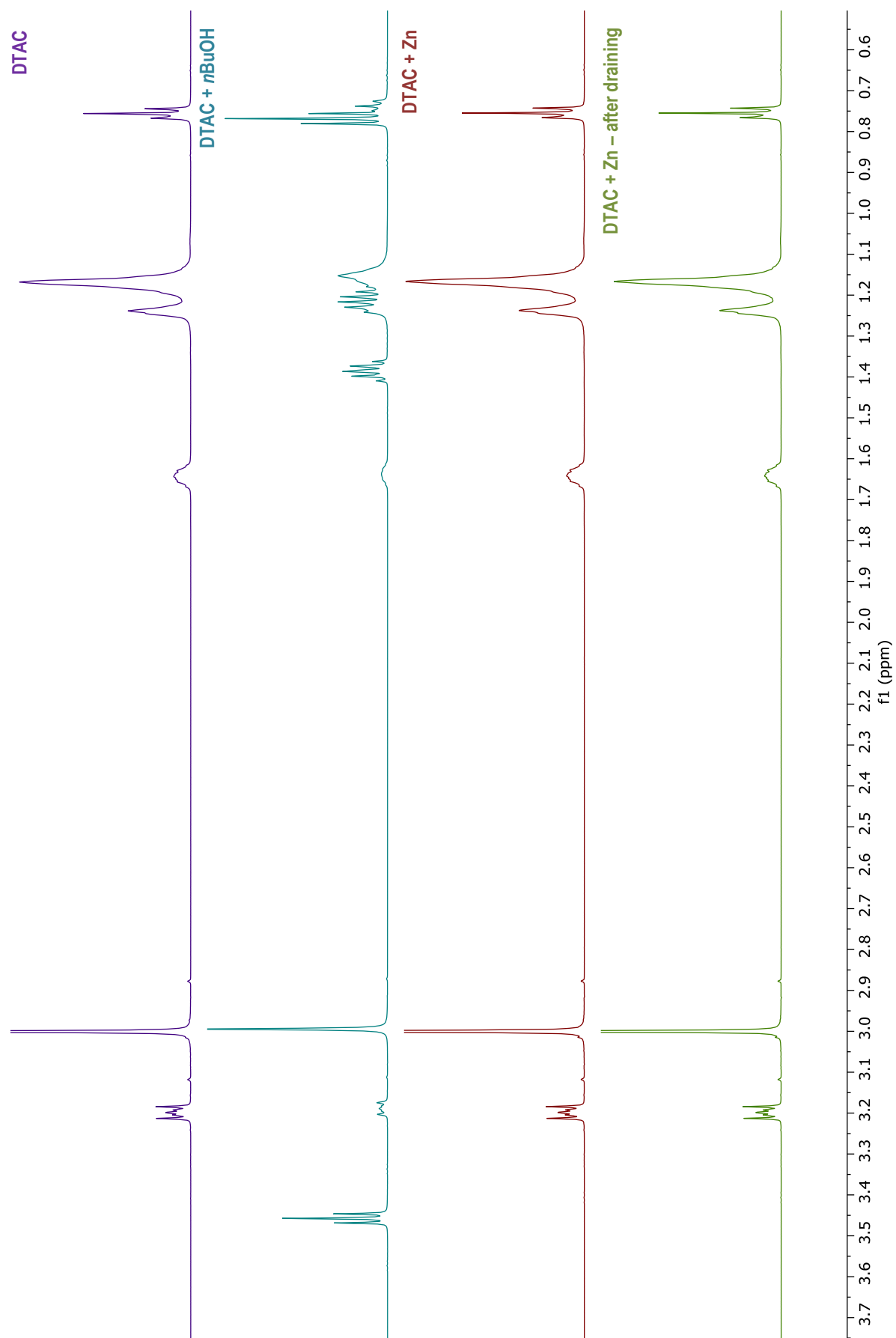
1.1.1. ^1H NMR data for reaction components

Figure S2. DTAC at different concentrations



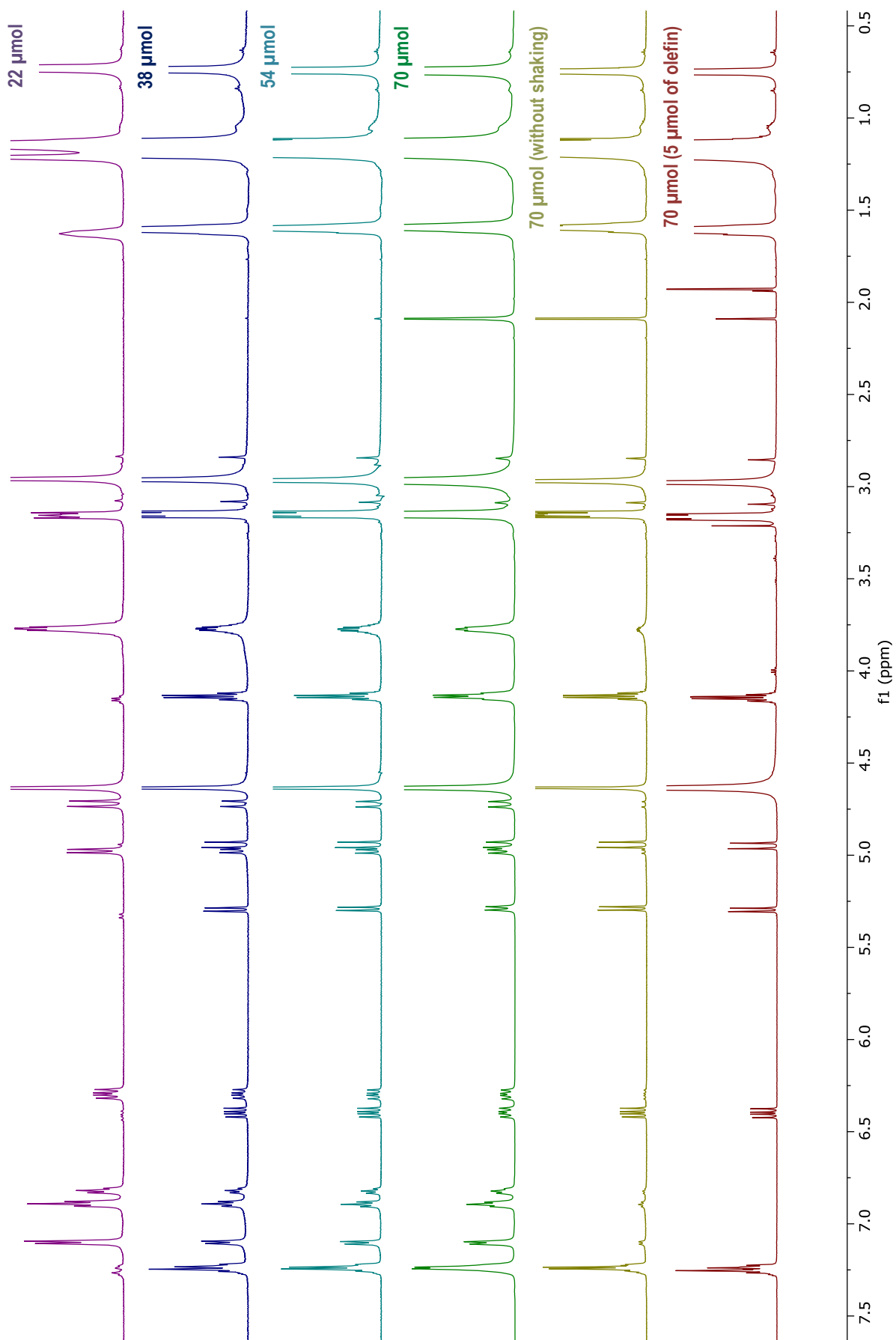
Sample: DTAC at different concentrations in D_2O (1 mL).

Figure S3. DTAC systems.



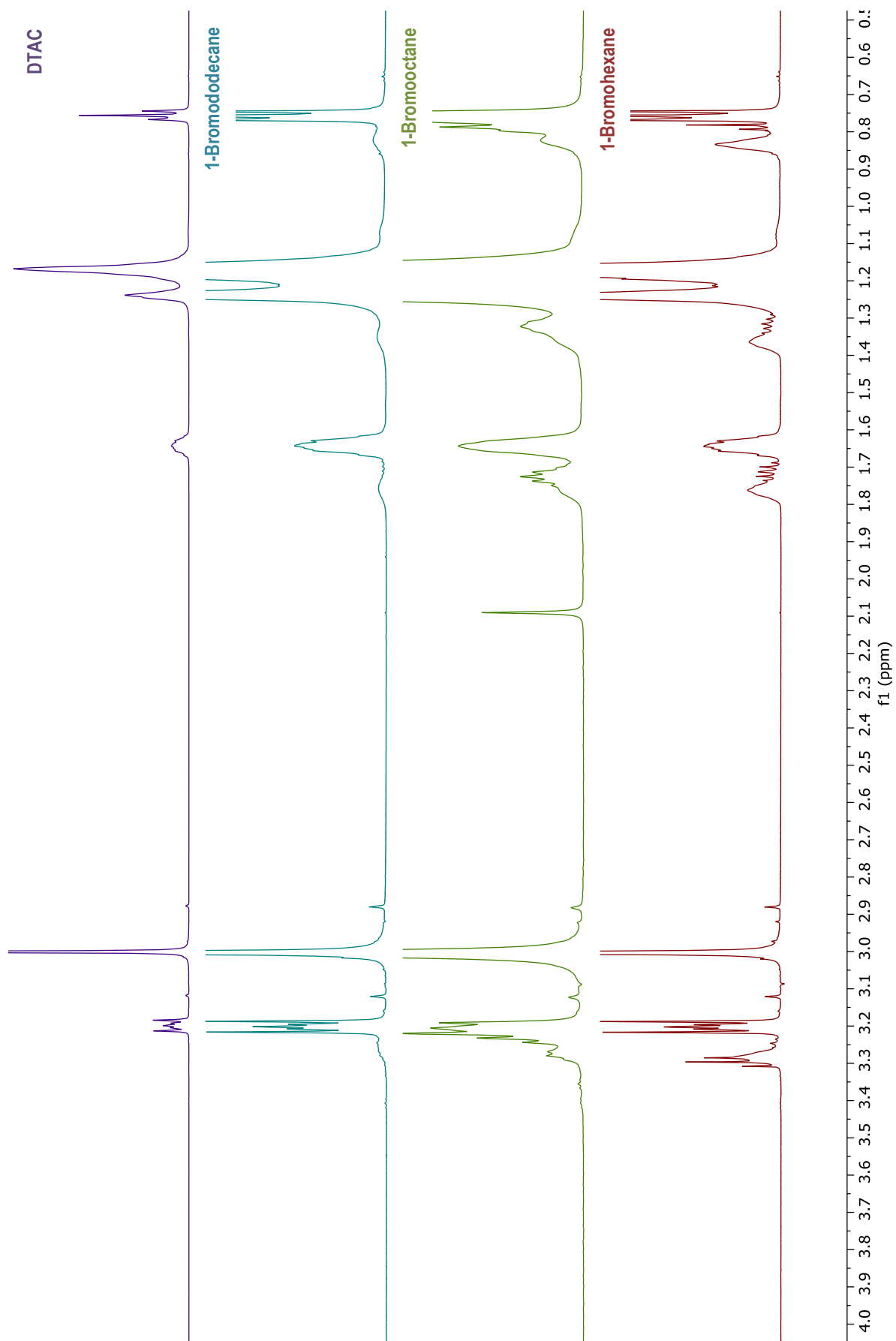
Sample: DTAC (70 μ mol) in D₂O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μ mol), Zn (60 μ mol) and Zn (60 μ mol) after drying.

Figure S4. Olefin at variable concentration of DTAC.



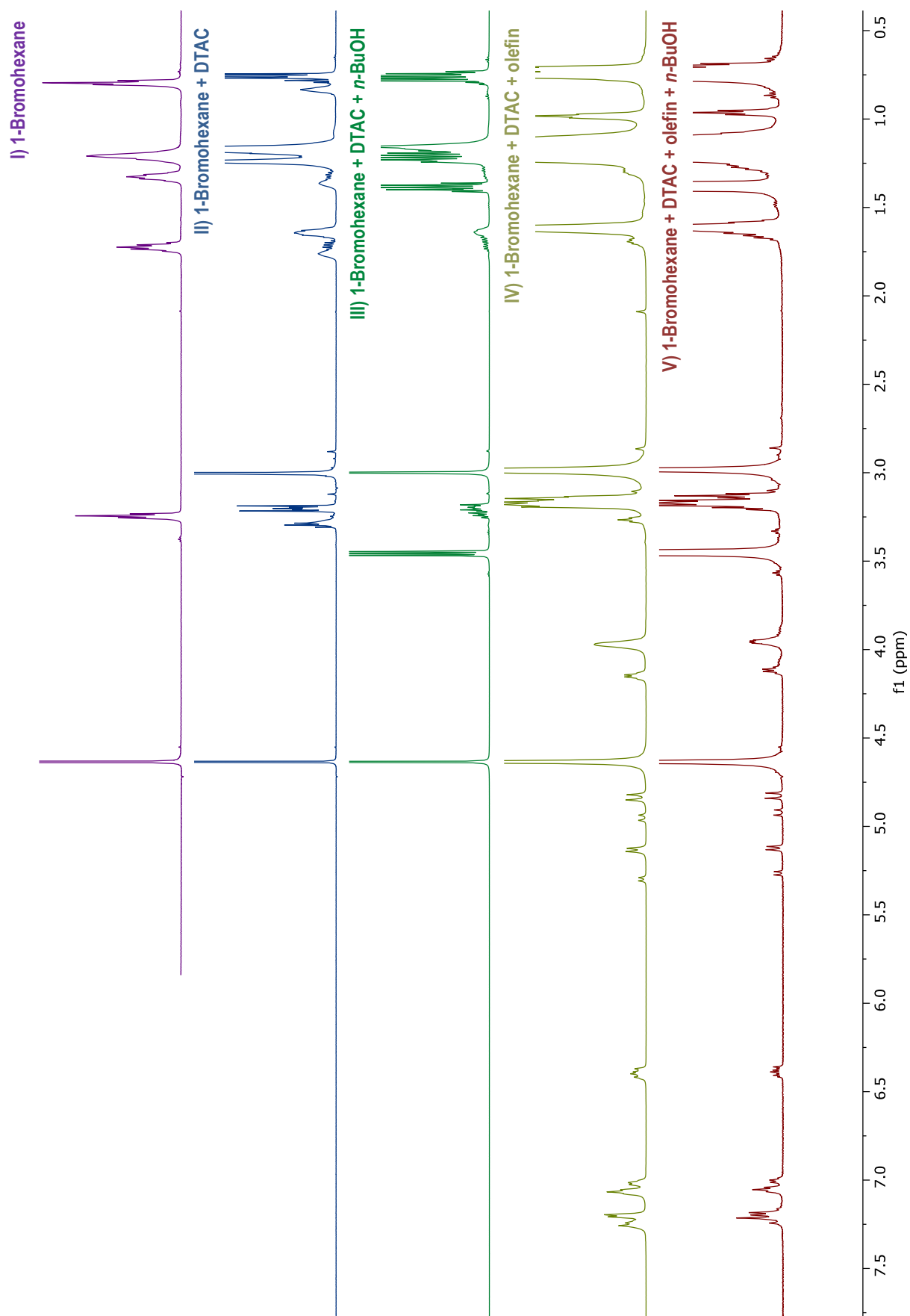
Sample: olefin (20 μmol) in DTAC at different concentrations in D₂O (1 mL).

Figure S5. Aliphatic bromides in DTAC.

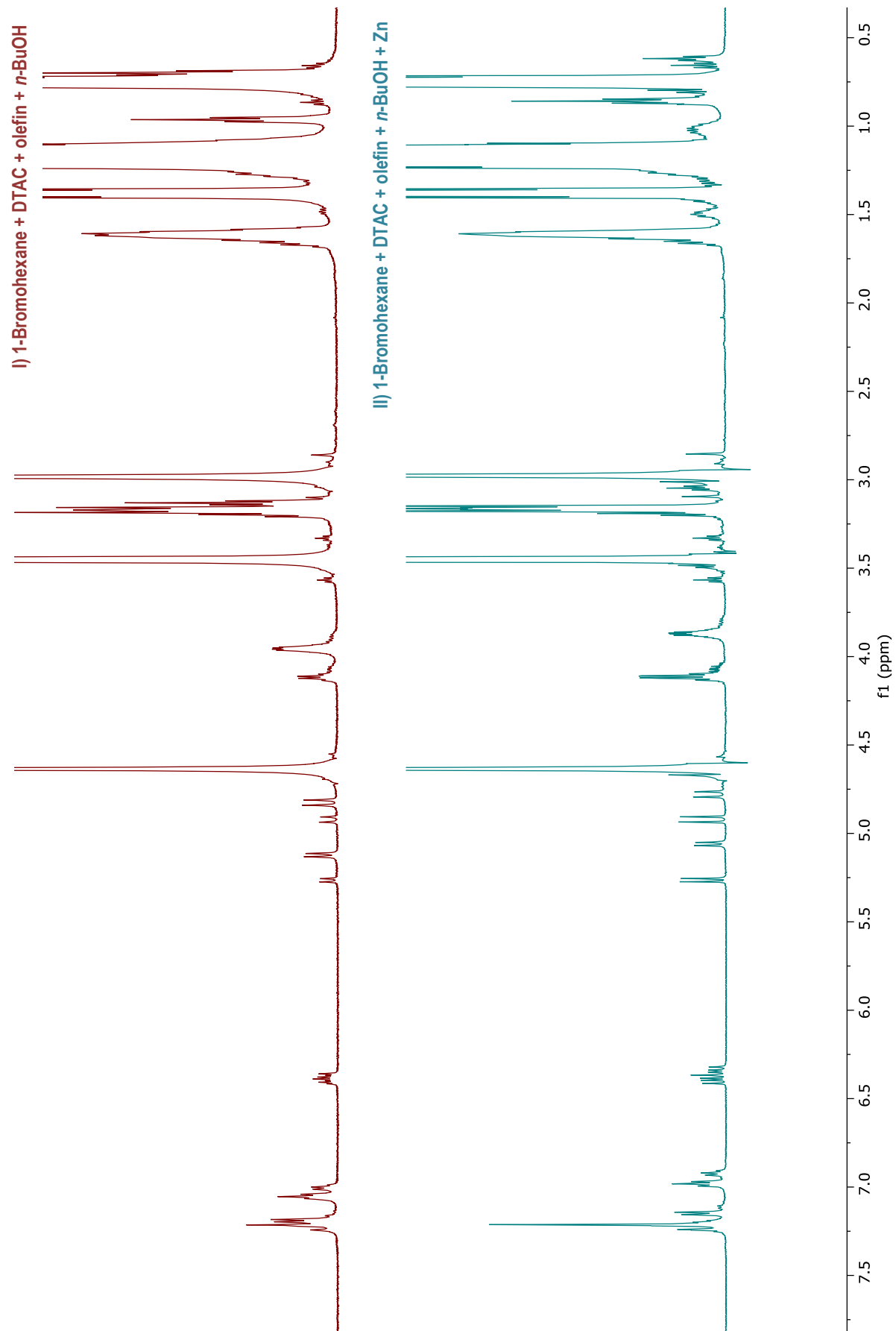


Sample: aliphatic bromides (60 μ mol) in DTAC (70 μ mol) solution in D₂O (1 mL).

Figure S6. 1-Bromohexane in micellar systems.

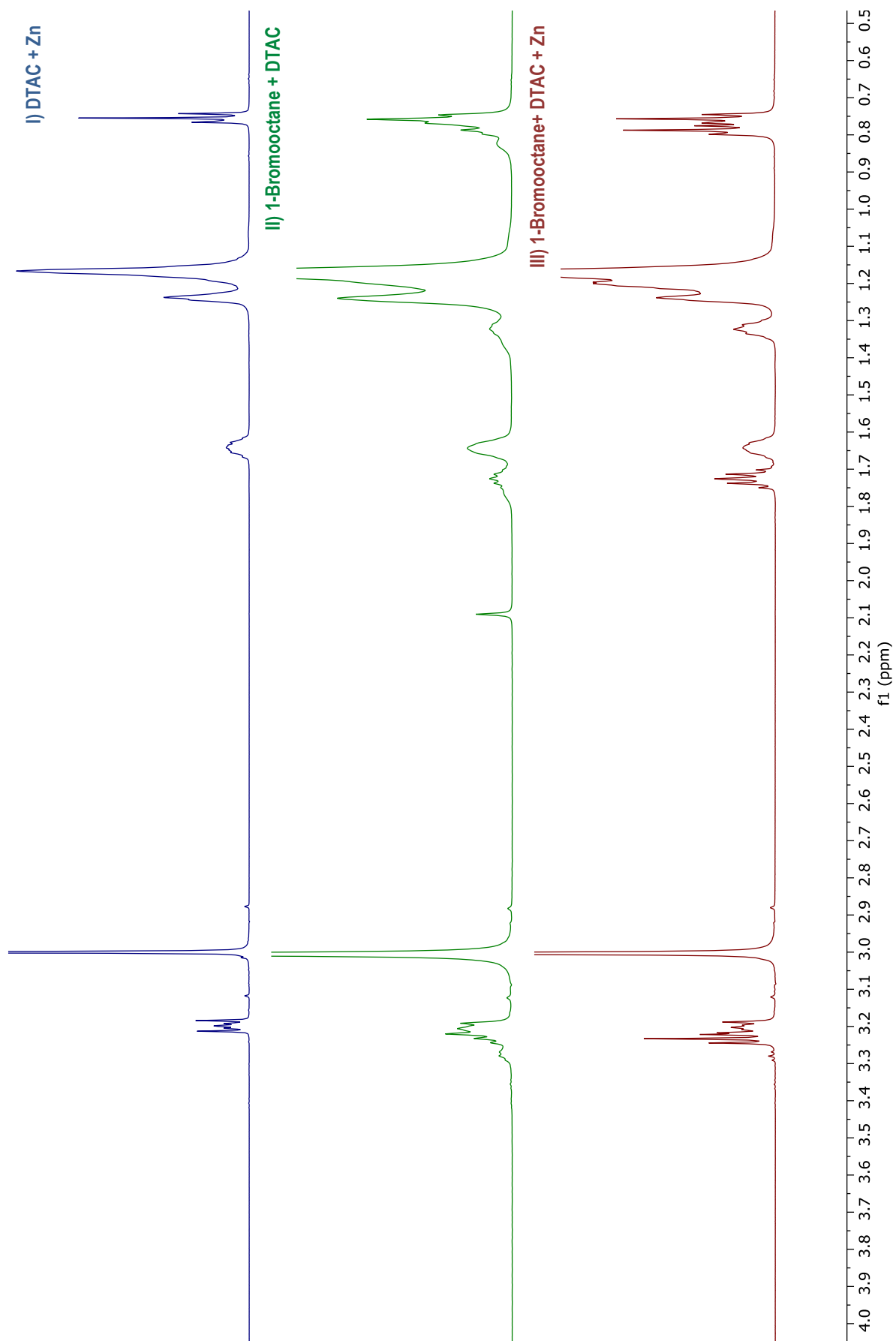


Sample: 1-bromohexane (60 μmol) in I) D_2O (1 mL); II) DTAC (70 μmol) in D_2O (1 mL); III) DTAC (70 μmol) in D_2O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol); IV) DTAC (70 μmol) in D_2O (1 mL) with olefin (20 μmol); V) DTAC (70 μmol) in D_2O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol) and olefin (20 μmol).



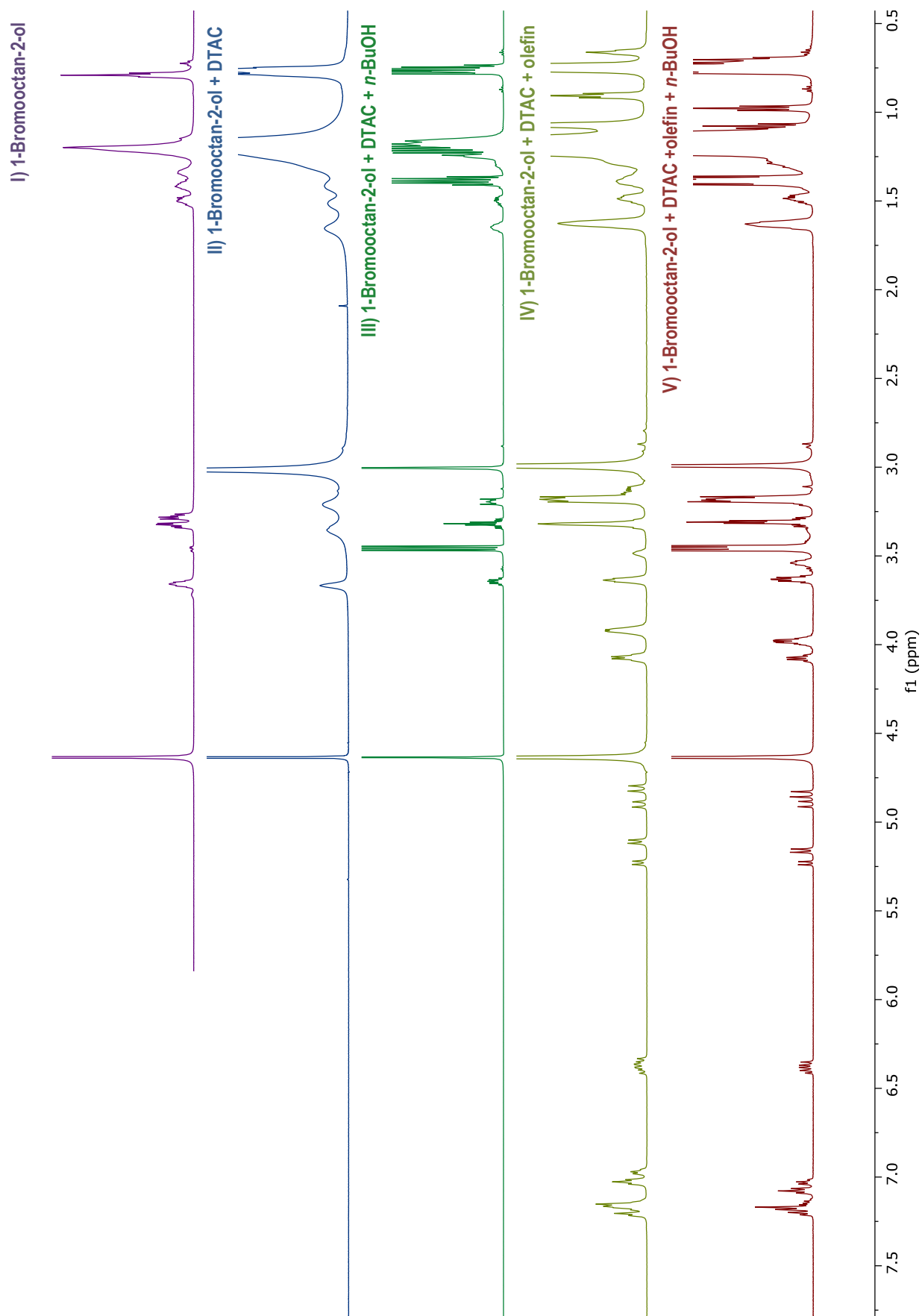
Sample: 1-bromohexane (60 μmol) in I) DTAC (70 μmol) in D_2O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol) and olefin (20 μmol); II) DTAC (70 μmol) in D_2O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol), olefin (20 μmol) and Zn (60 μmol).

Figure S7. 1-Bromooctane in micellar systems.



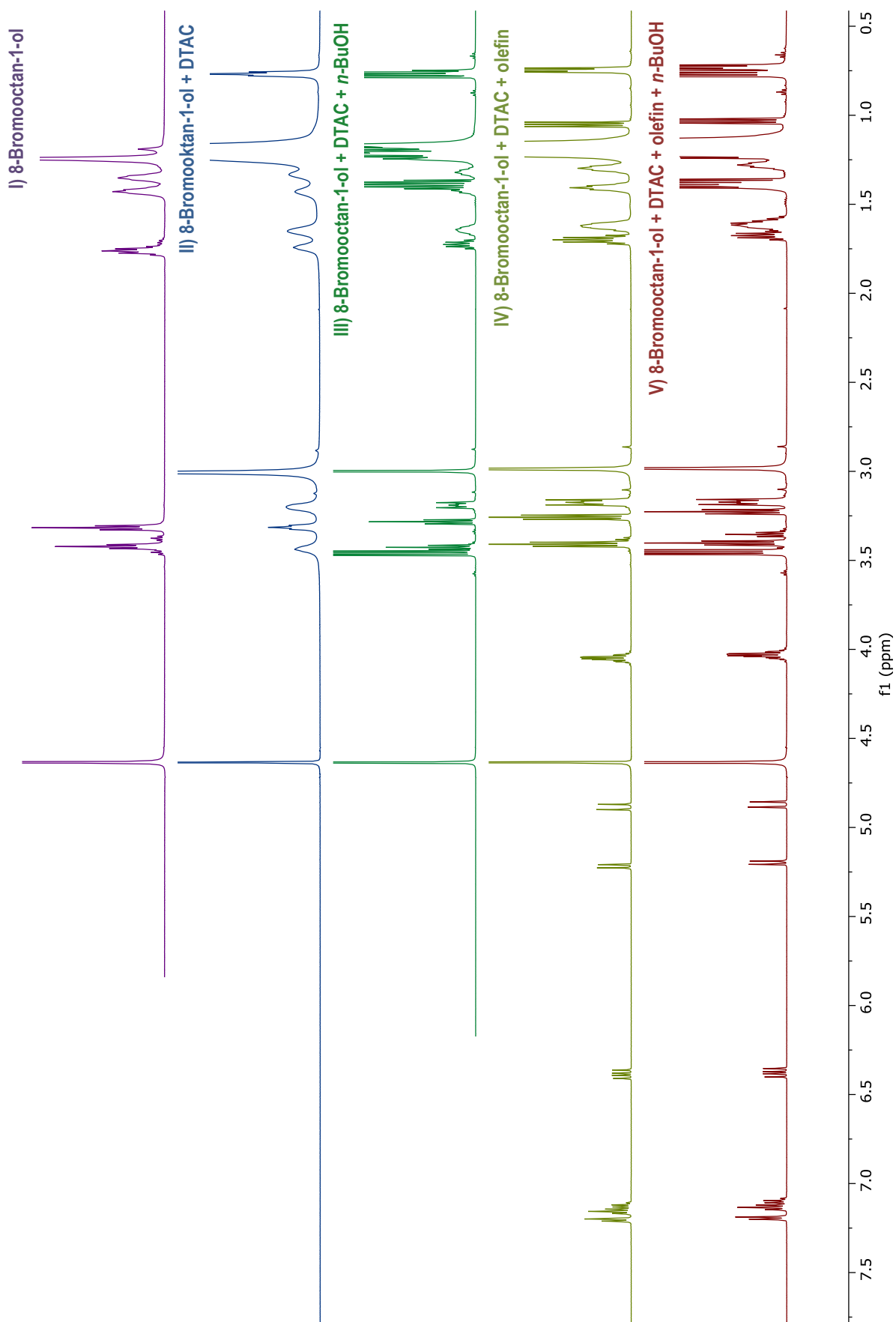
Sample: DTAC (70 μ mol) solution in D₂O (1 mL); II) 1-bromooctane (60 μ mol) in DTAC (70 μ mol) solution in D₂O (1 mL); III) 1-bromooctane (60 μ mol) in DTAC (70 μ mol) solution in D₂O with Zn (60 μ mol).

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



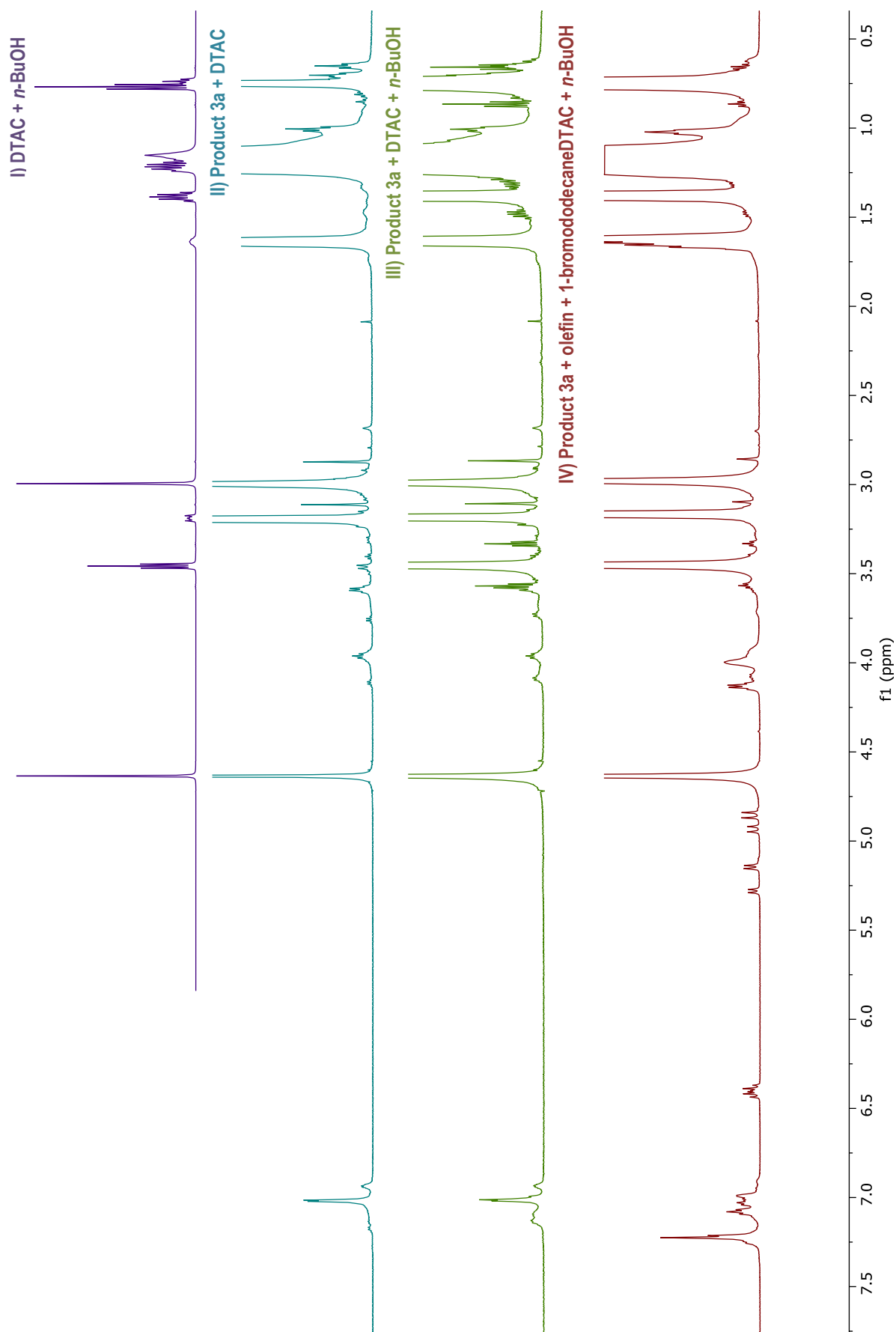
Sample: 1-bromooctan-2-ol (60 μmol) in I) D₂O (1 mL); II) DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL); III) DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol); IV) DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL) with olefin (20 μmol); V) DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol) and olefin (20 μmol).

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



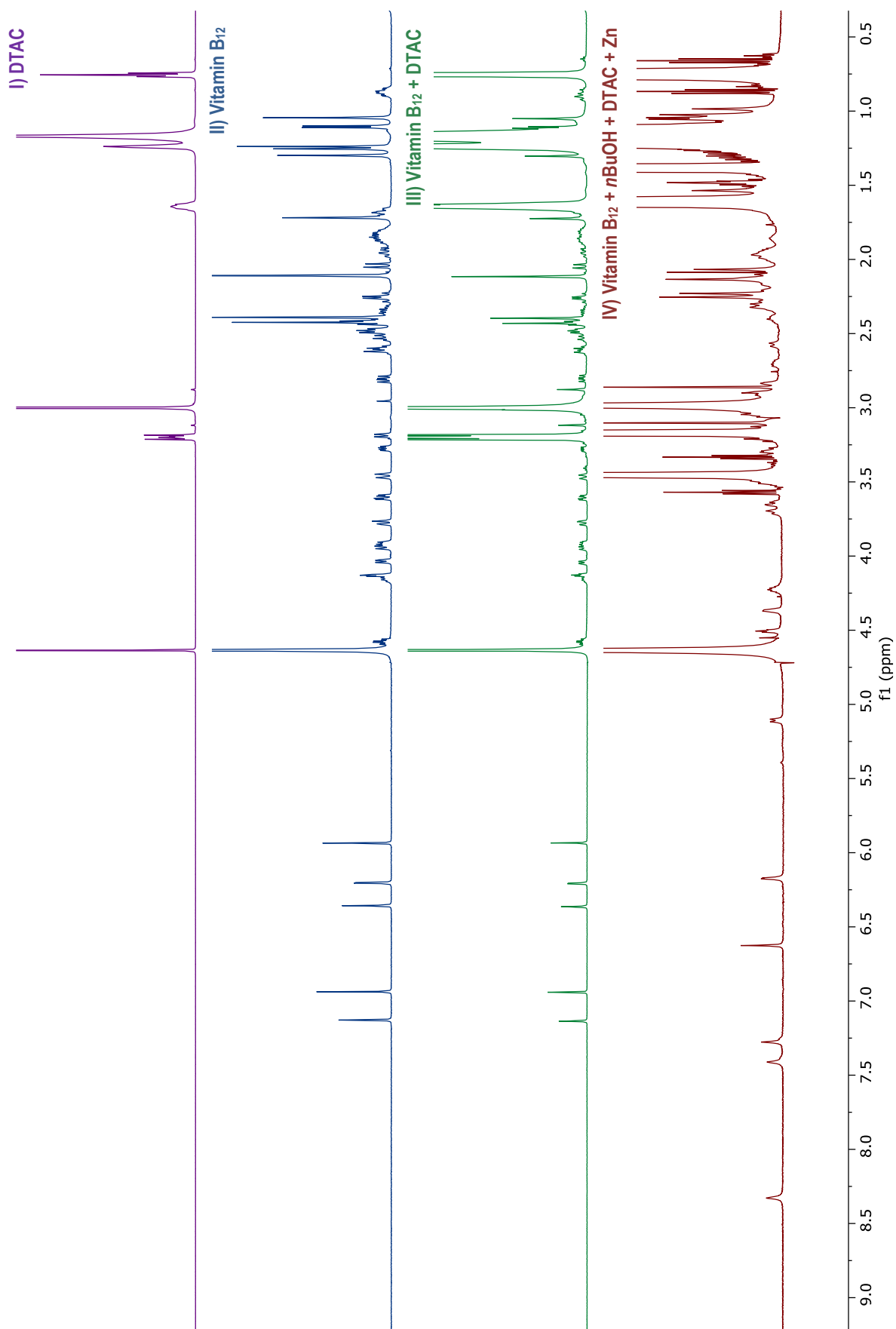
Sample: 8-bromooctan-1-ol (60 μmol) in I) D₂O (1 mL); II) DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL); III) DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol); IV) DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL) with olefin (20 μmol); V) DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol) and olefin (20 μmol).

Figure S10. Product 3a in micellar systems.



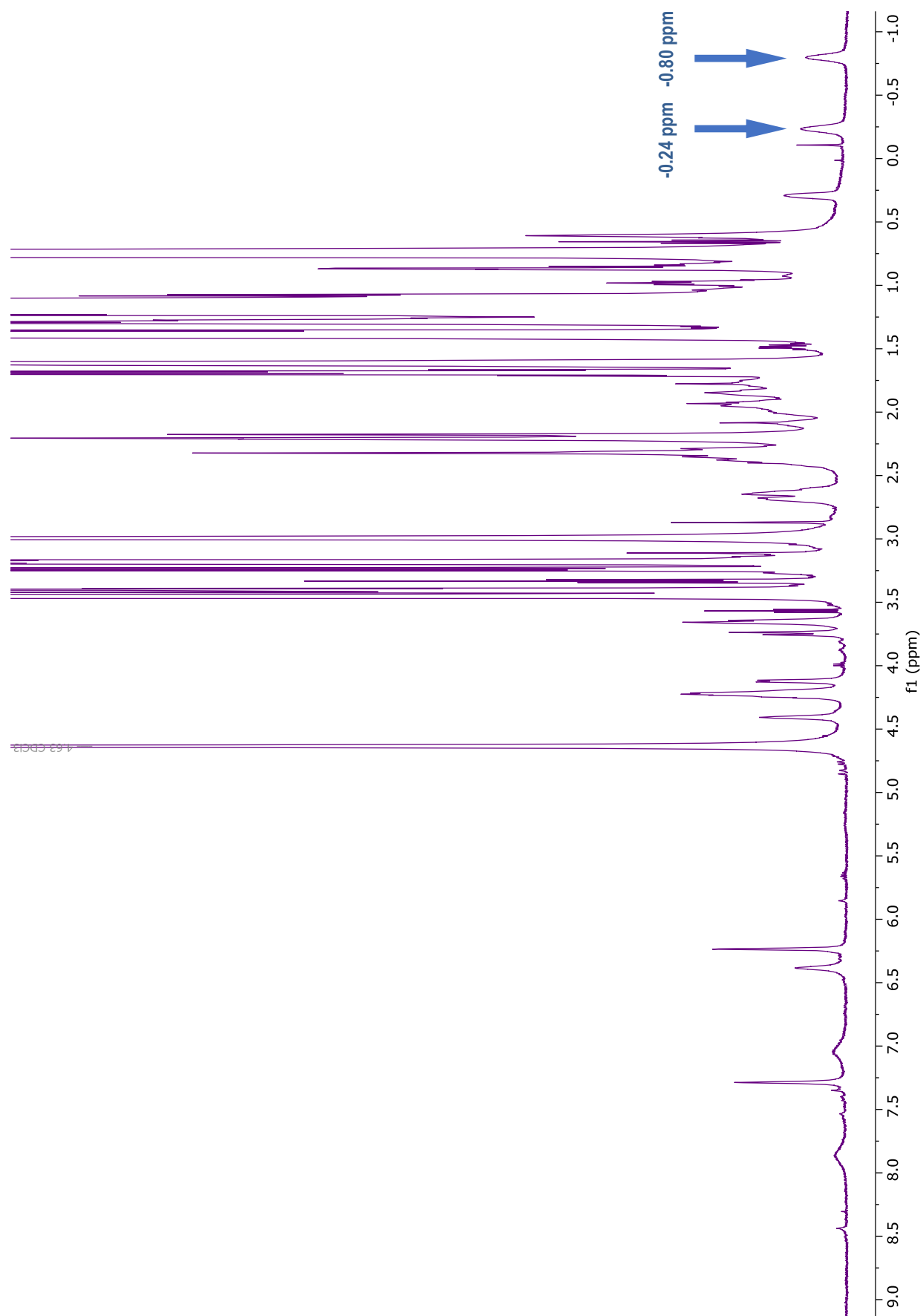
Sample: I) DTAC (70 μmol) solution in D_2O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol); Product 3a (10 μmol) in II) DTAC (70 μmol) solution in D_2O (1 mL); III) DTAC (70 μmol) solution in D_2O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol); IV) DTAC (70 μmol) solution in D_2O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol), olefin (10 μmol) and 1-bromododecane (30 μmol).

Figure S11. Vitamin B₁₂ in micellar systems.



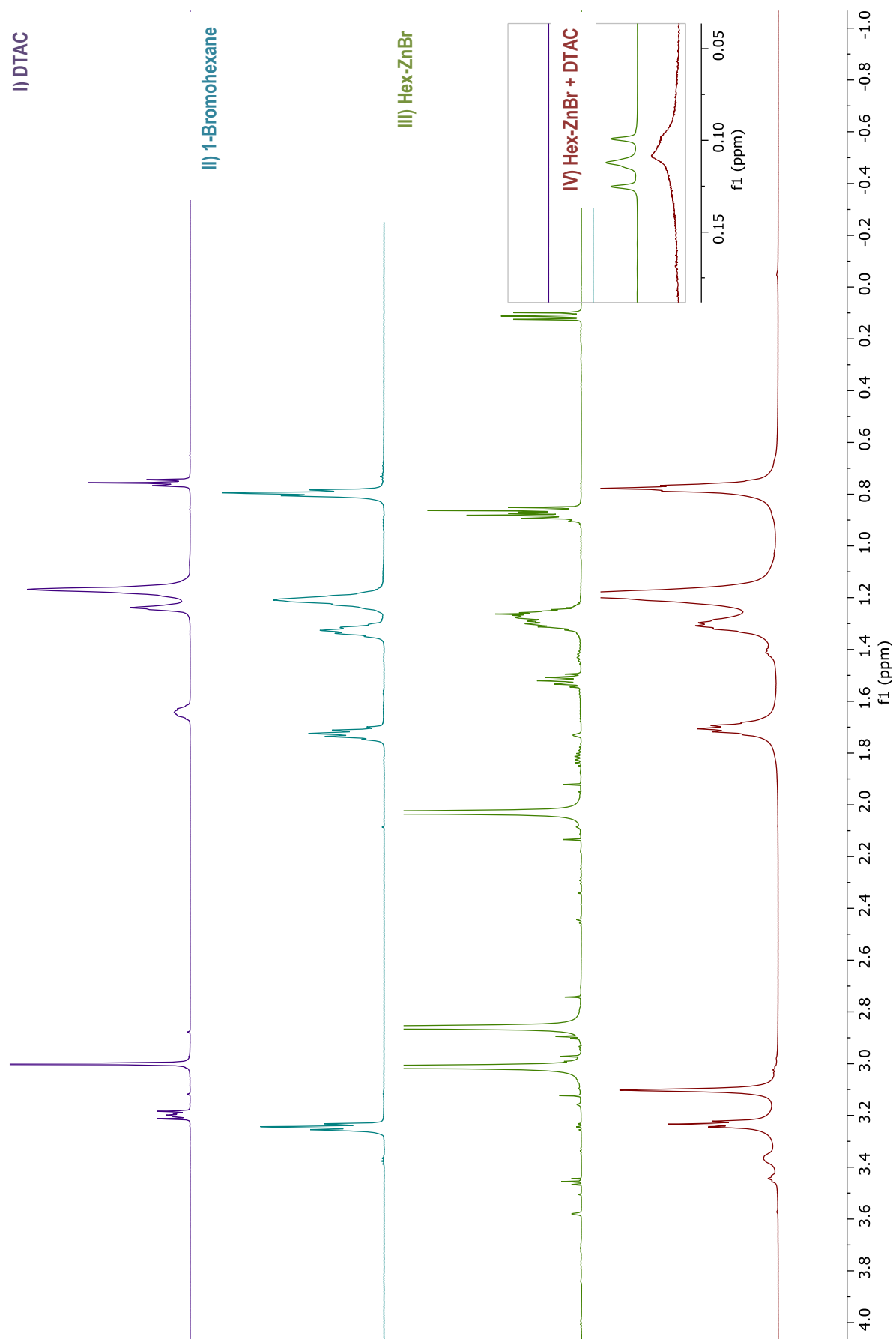
Sample: I) DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL); II) vitamin B₁₂ (0.6 μmol) in D₂O (1 mL); III) vitamin B₁₂ (0.6 μmol) in DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL); IV) vitamin B₁₂ (2.4 μmol) in DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol) and Zn (240 μmol).

Figure S12. Alkyl cobalamin.



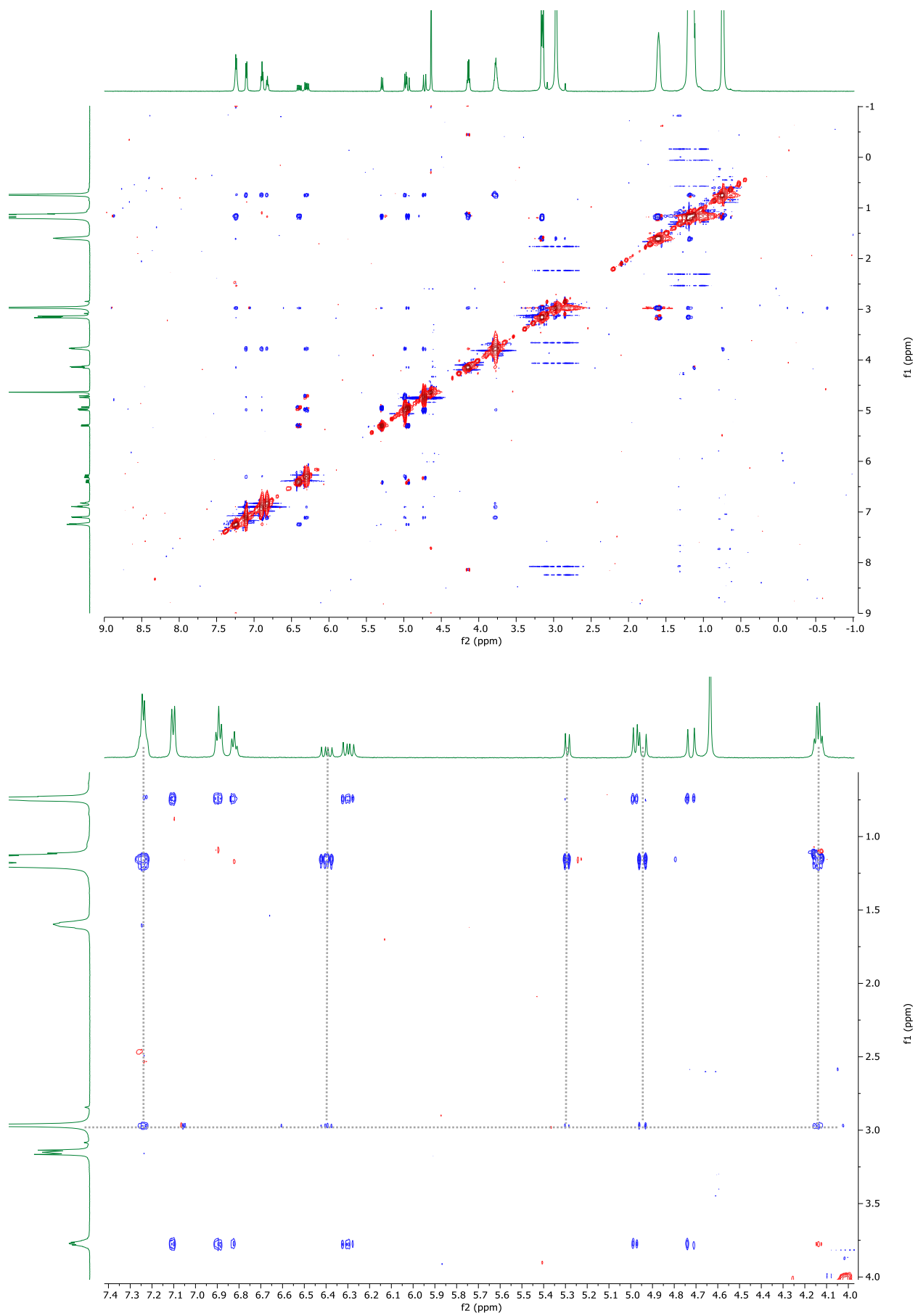
Sample: vitamin B₁₂ (10 μmol) in DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL) with *n*-BuOH (250 μmol), 1-bromooctan-2-ol (60 μmol) and Zn (308 μmol).

Figure S13. Organozinc compound.

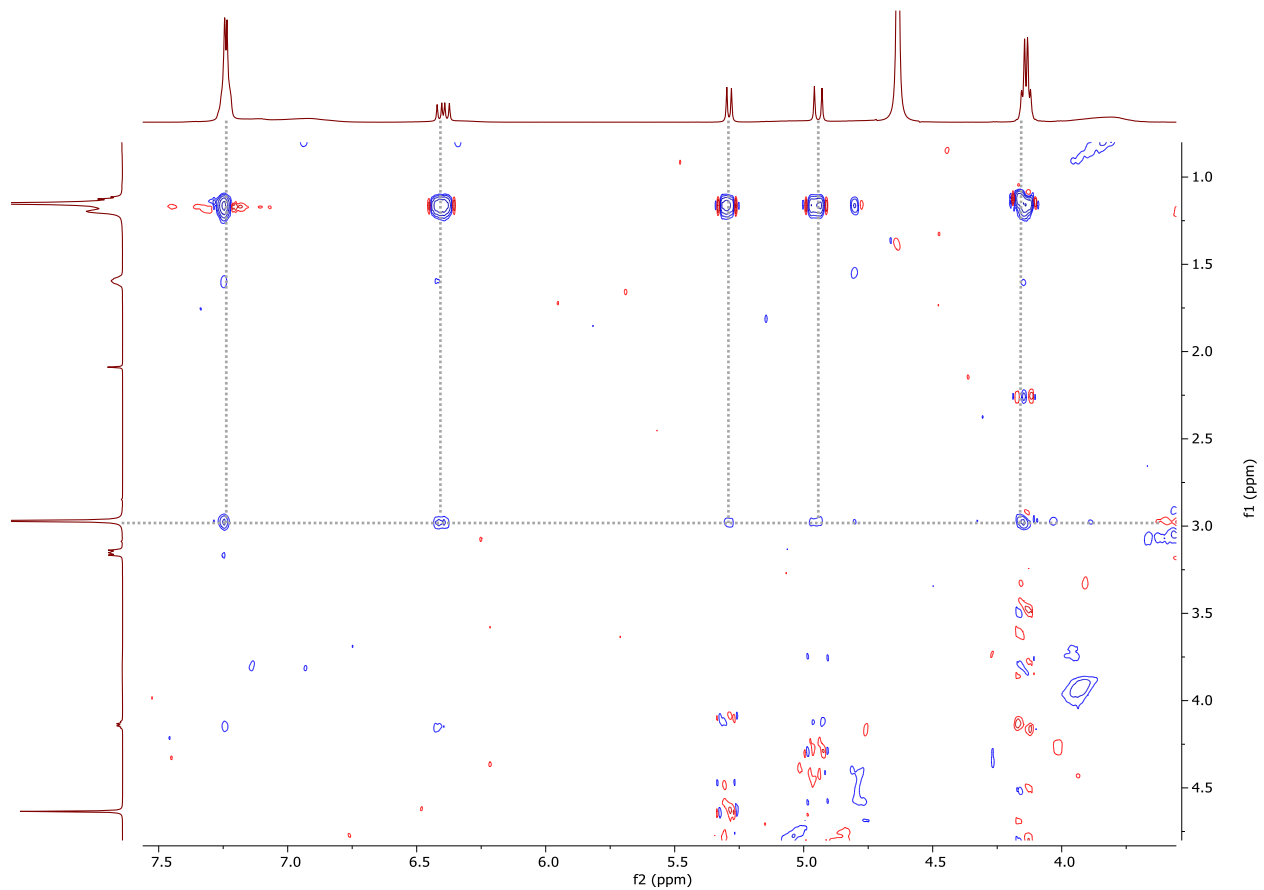
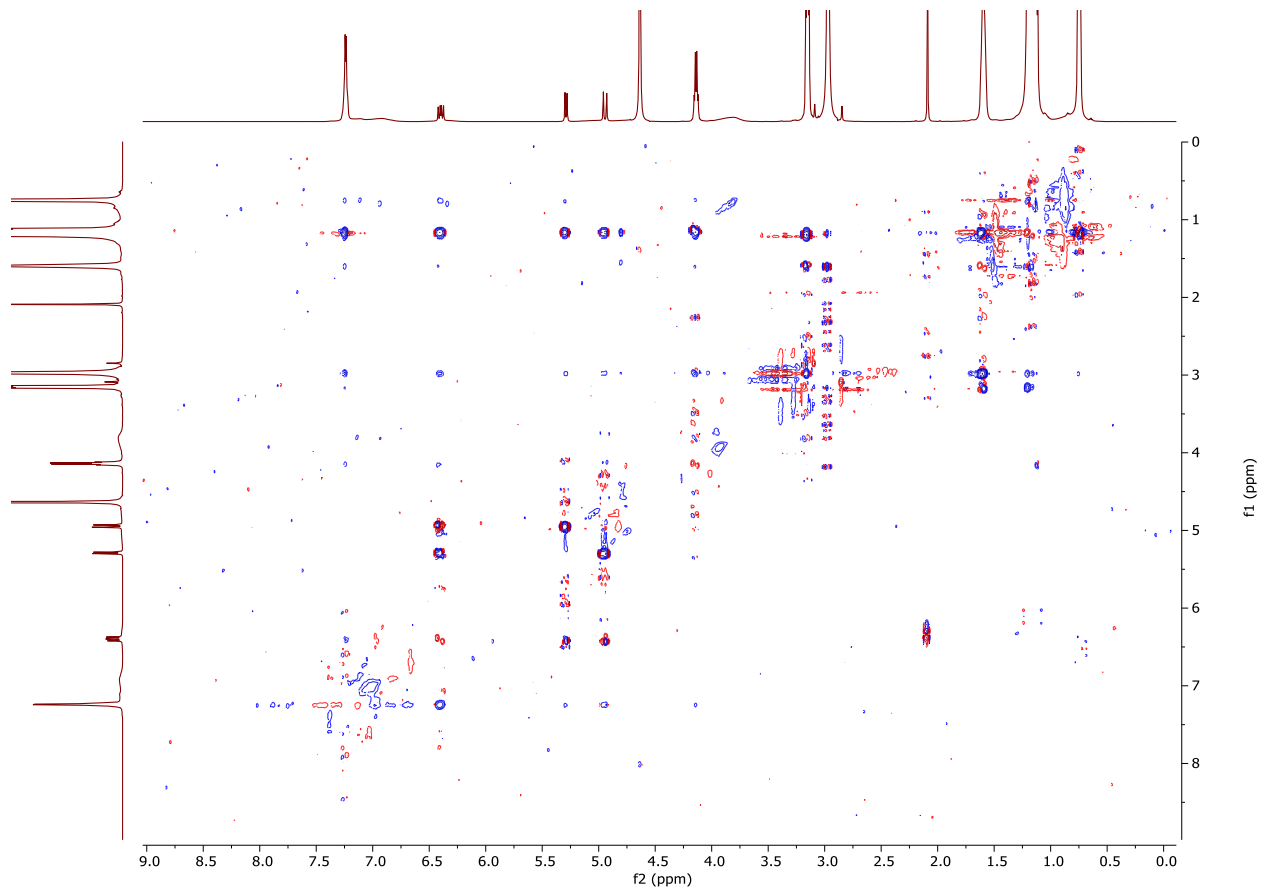


Sample: I) DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL); II) 1-bromohexane (60 μmol) in D₂O (1 mL); III) Hex-ZnBr in THF_{d8}; IV) Hex-ZnBr in DTAC (70 μmol) solution in D₂O (1 mL).

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

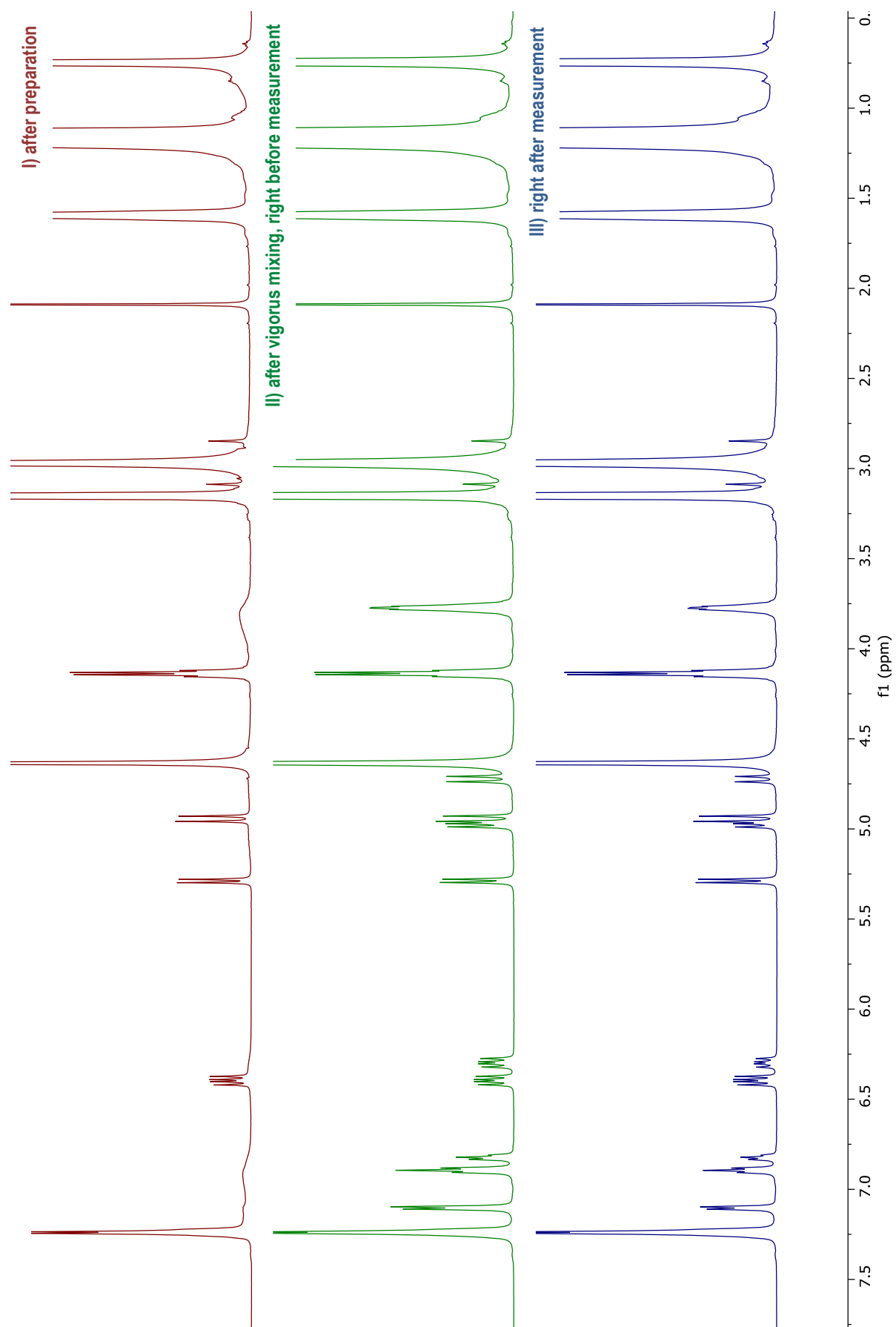


Sample: olefin 1 (20 μmol) in DTAC (54 μmol) solution in D_2O (1 mL).



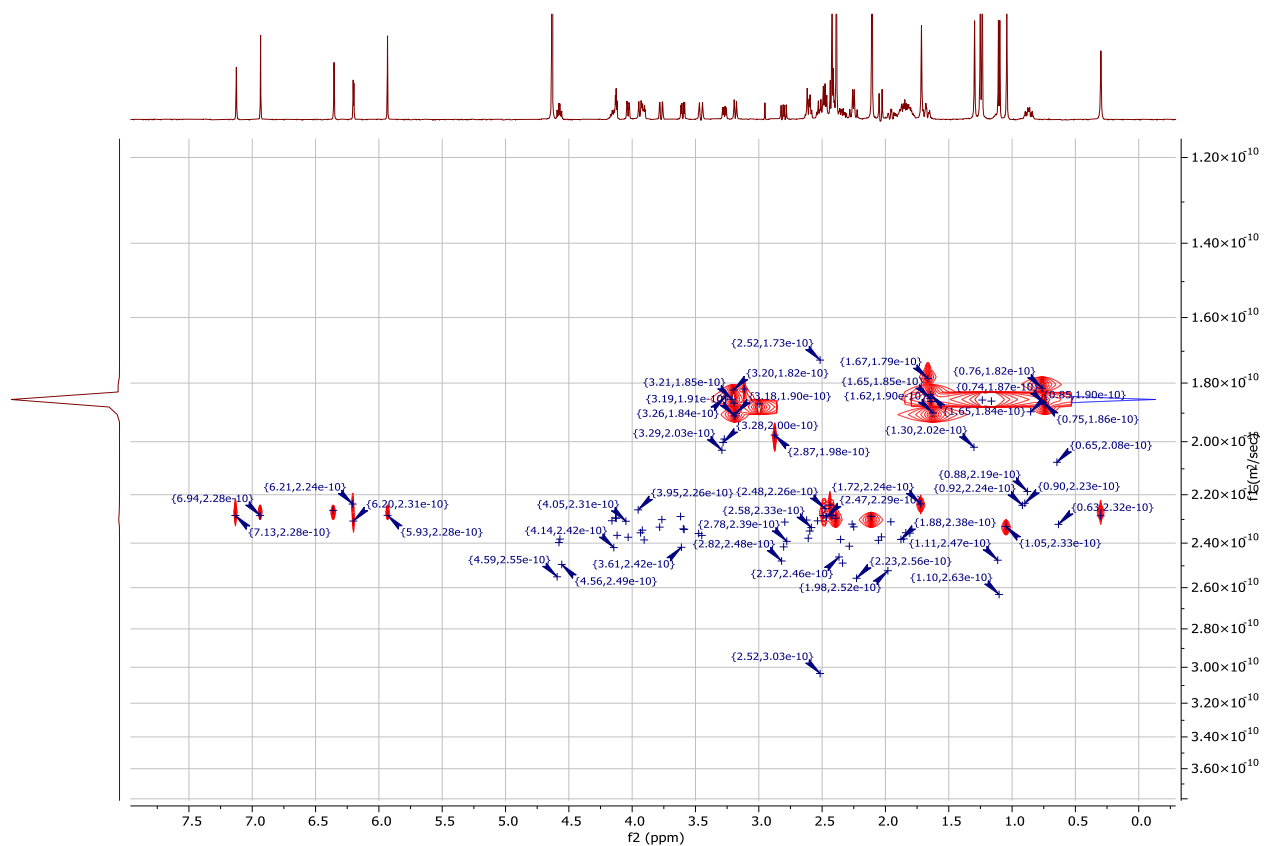
Sample: olefin 1 (20 μmol) in DTAC (70 μmol) solution in D_2O (1 mL).

Figure S15. Olefin 1 in micellar system over time.

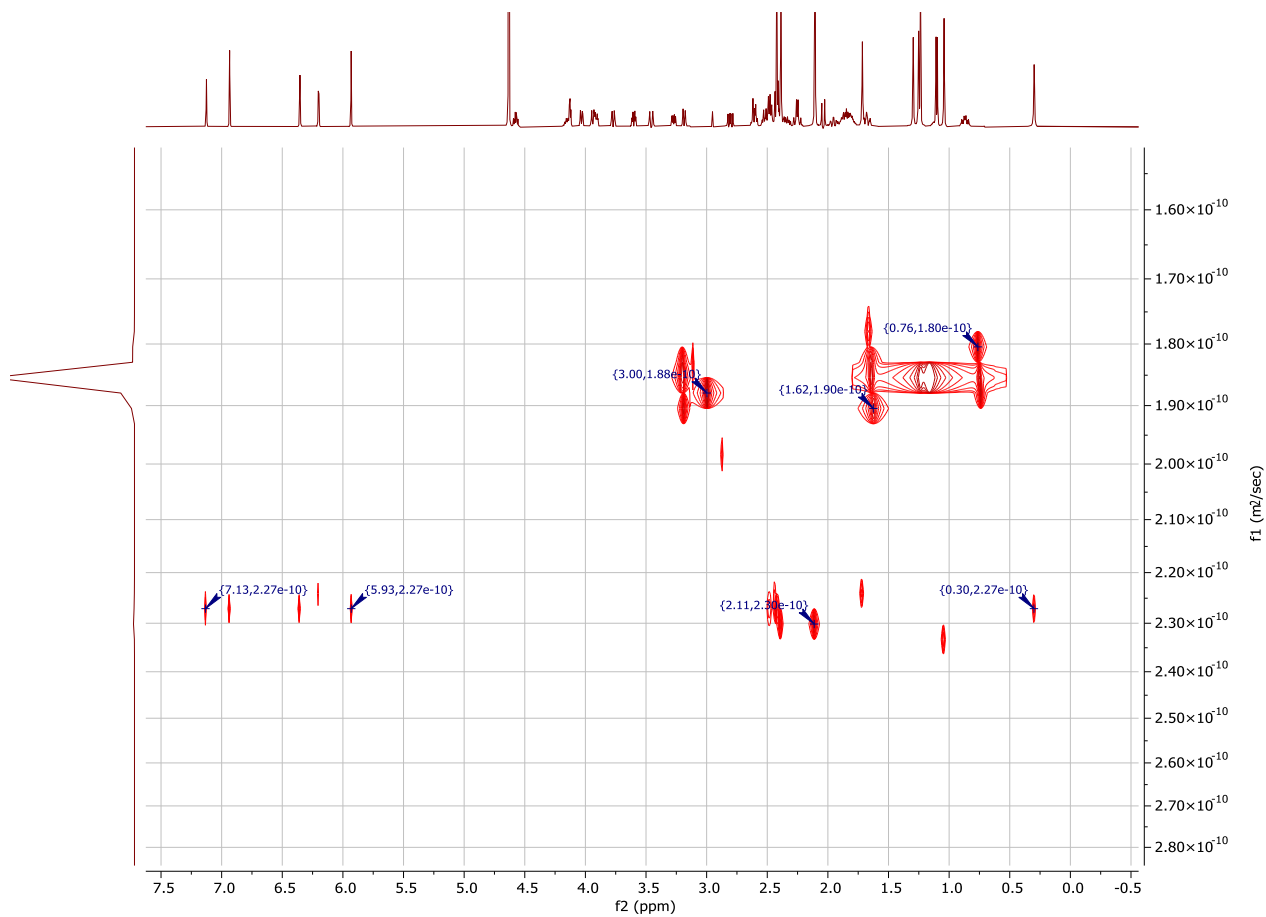


Sample: olefin 1 (20 μ mol) in DTAC (70 μ mol) solution in D₂O (1 mL).

Figure S16. 2D DOSY NMR spectra of vitamin B₁₂ in micellar systems.



Sample: vitamin B₁₂ (0.6 μ mol) in DTAC (70 μ mol) solution in D₂O (1 mL).



7.7. Computational Methods and Additional Results

The density functional theory (DFT) calculations were performed using Turbomole 7.3.⁸ We used the BP functional⁹ and the TZVP basis set¹⁰ along with the COSMO implicit solvent model¹¹ using an infinite dielectric constant, in order to allow for COSMO-RS¹² 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 method¹³ 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)¹⁴ 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, see¹³.

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

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

^{9a} A. D. Becke; *Phys. Rev. A*, **1988**, *38*, 3098. ^{9b} J. P. Perdew; *Phys. Rev. B*, **1986**, *33*, 8822–8824.

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

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

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

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

¹⁴ 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 H₂O 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.^a

No	C _{DTAC} [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

^a**Measurements conditions:** bromide (15 μL), DTAC, *n*-BuOH (68 μL), H₂O (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 B₁₂-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 B₁₂-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)

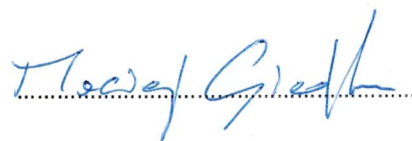
Chapter 18: Aqueous Micellar Solutions in Photocatalysis

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).

M. Cybularczyk-Cecotka



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[‡], Aleksandra Wincenciuk[‡], 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