

PRACA  
DOKTORSKA



# Modyfikacje struktury kobalaminy i ich wpływ na właściwości katalityczne

Maksymilian KARCZEWSKI

A-21-6  
K-c-127  
K-c-125  
K-c-130  
K-g-172

Promotor:

prof. dr hab. Dorota GRYKO

Praca przedstawiona Radzie Naukowej  
Instytutu Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk  
celem uzyskania stopnia  
doktora nauk chemicznych

Warszawa, 2017

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.395/17



90000000200946

<http://rcin.org.pl>



Część doświadczalna niniejszej pracy powstała w  
Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w latach  
2013-2017.



Badania były finansowane z grantu OPUS 2012/07/B/ST5/2016  
przyznanego przez Narodowe Centrum Nauki.



Obliczenia wykonano przy użyciu zasobów udostępnionych przez  
Wrocławskie Centrum Sieciowo-Superkomputerowe (<http://wcss.pl>),  
grant obliczeniowy Nr 432, a także Instytut Chemii Organicznej PAN.





**Wyniki mojej pracy zostały częściowo zawarte w publikacjach:**

1. **M. Karczewski**, M. Ociepa, K. Pluta, K. ó Proinsias, D. Gryko, *Vitamin B<sub>12</sub> catalysis - probing the structure/efficacy relationship*. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7024–7030; wyróżnione okładką, a także jako *Hot Paper*;
2. K. ó Proinsias, **M. Karczewski**, A. Zieleniewska, D. Gryko, *Microwave Assisted Cobinamide Synthesis*. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7752–7757.

**Zostały także zaprezentowane w formie plakatów na konferencjach:**

1. 16.05.2014, Chemsession, Warszawa, Polska, *Microwave assisted synthesis of cobinamide*;
2. 14-18.06.2015, ISOS, Gargnano, Włochy, *Locked base-off B<sub>12</sub>*;
3. 03-08.07.2016, ICPP, Nankin, Chiny, *When loop becomes tail - base-off cobalamin*.

**I wykładu:**

1. 15.04.2015, Mam Ochotę na Chemię, Warszawa, Polska, *Witaminowy zawrót głowy, czyli modyfikacje kobalaminy*;



W tym miejscu chciałbym podziękować przede wszystkim **prof. Dorocie Gryko**, pod której światłym kierownictwem i przy ogromnym wsparciu powstała niniejsza dysertacja. Jej legendarne umiejętności motywacyjne (w tym zyskujące na popularności wśród członków Zespołu XV, a będące kiedyś moim wyłącznym dominium - *biureczko*) pozwoliły mi zaliczyć nie tylko wewnętrzne egzaminy IChO PAN, ale także zmagać się z codziennymi przeciwnościami losu towarzyszącymi pracy eksperymentatora.

Wielkie podziękowania należą się także **dr Mikołajowi Chromińskiemu** i **dr Rafałowi Losce**, którzy w znaczącej mierze ukształtowali mój warsztat chemiczny, a także zawsze służyli radą, pomocą i odczynnikami.

Składam także ukłon **dr Keithowi „The Irish Man” ó Proinsiasowi** i **future-dr Michałowi „Misiowi” Ociepie** z którymi wielokrotnie mierzyliśmy się z różnymi problemami intelektualnymi.

Chciałbym także podziękować za to że byli w stanie wytrzymać ze mną, a także wspierać mnie zarówno w sprawach merytorycznych, jak i tych nie związanych bezpośrednio z chemią: **dr Maćkowi „Dzidykowi” Giedykowi**, **dr Kseni Maksimowej**, **dr Rashidowi Nazirowi**, **future-dr Łukaszowi Ciszewskiemu**, **future-dr Katarzynie „Uszki” Goliszewskiej**, **future-dr Agnieszce „Księżniczce” Jackowskiej**, **future-dr Katarzynie „Orzeł” Orłowskiej**, **future-dr Aleksandrze „Posprzątaj” Potrząsaj**, **future-dr Katarzynie „Odciecie” Rybickiej JACSińskiej**, **future-dr Joannie „Dżoanie” Trukowskiej**, **future-dr Dominice Walaszek**, **future-dr Aleksandrze „Lolo” Wierzbie** i **mgr Katarzynie „Plutek” Plucie**.

Nie bez znaczenie jest też wsparcie otrzymane przeze mnie od **Rodzin**: tej która była mi dana, tej którą wybrałem i tej którą sam założyłem.

Na koniec chciałbym podziękować ludziom z którymi mogłem miło spędzić czas i oderwać się od laboratoryjnych niepowodzeń: **Adasiowi**, **Adze-Tapu**, **Bartołdom**, **Bojczasowi**, **Bobsterowi**, **Bumkowi**, **Ciotce**, **Januszowi-mykologowi-filateliście**, **kpt. Jaro**, **Julii**, **Konradowi**, **Mini**, **Wikczerowi** i **Żółwiowi**.





## Lista używanych skrótów

—|— reakcja elektrochemiczna

CDT 1,1'-karbonylo-di-(1,2,4-triazol)

CJ ciecz jonowa

DCC *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid

DCM dichlorometan

DCVC ang. *dry vacuum column chromatography*

DDT dichlorodifenylotrichloroetan

DEPC cyjanofosfonian dietylu

DFT ang. *density functional theory*

DMA *N,N*-dimetyloacetamid

DMAP 4-dimetyloaminopirydyna

DMBI dimetylobenzimidazol

DMF *N,N*-dimetyloformamid

DMSO dimetylosulfotlenek

EDC 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropylo)karbodiimid

FK fotokatalizator

Gr(...) Gramrównoważnik, ekwiwalent

HBTU heksafluorofosforan *O*-(benzotriazol-1-ylo)-*N,N,N',N'*-tetrametylouroniowy

HPLC wysokosprawna chromatografia cieczowa

MeCN acetonitryl

NHI *N*-protonowany imidazol

NMI *N*-metyloimidazol

NMP *N*-metylopirolidon

PCM ang. *polarizable continuum model*

PDA matryca fotodiodowa (ang. *photodiode array*)

RP odwrócone fazy (ang. *reverse phase*)

RT temperatura pokojowa

TBDMS grupa *tert*-butylodimetylosililowa

TFA kwas trifluorooctowy

THF tetrahydrofuran

TMS grupa trimetylosililowa

TS stan przejściowy (ang. *transition state*)

Z grupa elektronoakceptorowa

# Spis treści

Lista używanych skrótów	9
<b>1 Założenia i cel pracy</b>	<b>15</b>
<b>2 Wstęp literaturowy</b>	<b>17</b>
2.1 Wprowadzenie - Kobalamina . . . . .	17
2.2 Właściwości katalityczne kobalaminy . . . . .	20
2.3 Reakcje katalizowane kobalamina . . . . .	23
2.3.1 Reakcje enzymatyczne . . . . .	23
2.3.2 Rozpad wiązań C-halogen . . . . .	26
2.3.3 Modyfikacje wiązań C-C . . . . .	39
2.3.4 Modyfikacje wiązań C-heteroatom . . . . .	52
2.3.5 Izomeryzacje . . . . .	57
2.3.6 Podsumowanie . . . . .	65
<b>3 Badania własne</b>	<b>67</b>
3.1 Stabilna forma <i>base-off</i> kobalaminy . . . . .	67
3.1.1 Synteza <i>N</i> -metylowej pochodnej kobalaminy . . . . .	69
3.1.1.1 Nowa metoda wymiany liganda aksjalnego . . . . .	77
3.1.1.2 Czy metylowanie DMBI P(OMe) <sub>3</sub> jest procesem katalizowanym kobaltem(III)? . . . . .	81
3.1.1.3 Struktura <i>base-off</i> kobalaminy zawierającej ligand fosforowy . . . . .	85
3.1.2 Właściwości katalityczne <i>N</i> -metylowanych pochodnych kobalaminy . . . . .	89
3.2 Kobinamid . . . . .	94
3.2.1 Synteza kobinamidu . . . . .	96
3.2.2 Przyłączenie nowych „pętli” . . . . .	100
3.2.2.1 Próby modyfikacji grupy hydroksylowej kobinamidu	103

3.2.2.2	Właściwości katalityczne pochodnych kobinamidu z „nienaturalnymi pętlami” . . . . .	113
3.2.2.3	Niedostępność grupy hydroksylowej kobinamidu w świetle DFT . . . . .	115
3.3	Ester heptametylowy kwasu kobyrynowego i jego pochodne . . . . .	118
3.3.1	Synteza katalizatorów korynowych . . . . .	118
3.3.2	Wpływ struktury katalizatora na reakcję alkilowania olefin . . . . .	124
3.3.2.1	Hipoteza i jej weryfikacja metodami DFT . . . . .	127
3.4	Podsumowanie i wnioski . . . . .	133
<b>4</b>	<b>Część eksperymentalna</b>	<b>135</b>
4.1	Analizy . . . . .	135
4.1.1	Spektrometria mas . . . . .	135
4.1.2	Magnetyczny rezonans jądrowy . . . . .	135
4.1.3	Spektroskopia UV-Vis i IR . . . . .	135
4.1.4	Wysokosprawna chromatografia cieczowa . . . . .	135
4.1.4.1	Analityczna . . . . .	135
4.1.4.2	Preparatywna . . . . .	136
4.1.5	Pomiary voltamperometryczne . . . . .	136
4.1.6	Obliczenia DFT . . . . .	137
4.1.7	Generowanie wykresów i geometrii struktur . . . . .	137
4.2	Syntezy . . . . .	137
4.2.1	Procedura oczyszczania związków metodą HPLC (zwaną dalej Proc <sub>HPLC</sub> ) . . . . .	137
4.2.2	Konwersja cyjano kompleksu do akwakompleksu (zwana dalej Proc <sub>H<sub>2</sub>O</sub> ) . . . . .	137
4.2.3	Aktywacja kobinamidu CDT i jego dalsza funkcjonalizacja (zwana dalej Proc <sub>CDT</sub> ) . . . . .	138
4.2.4	Alkoholiza pochodnych estru kwasu kobyrynowego (zwana dalej Proc <sub>OH</sub> ) . . . . .	138

4.2.5 Dimeryzacja 1,1-difenyloetenu (57a) . . . . .	139
<b>5 Bibliografia</b>	<b>178</b>
Spis rysunków	189
Spis tablic	192
Spis schematów	194

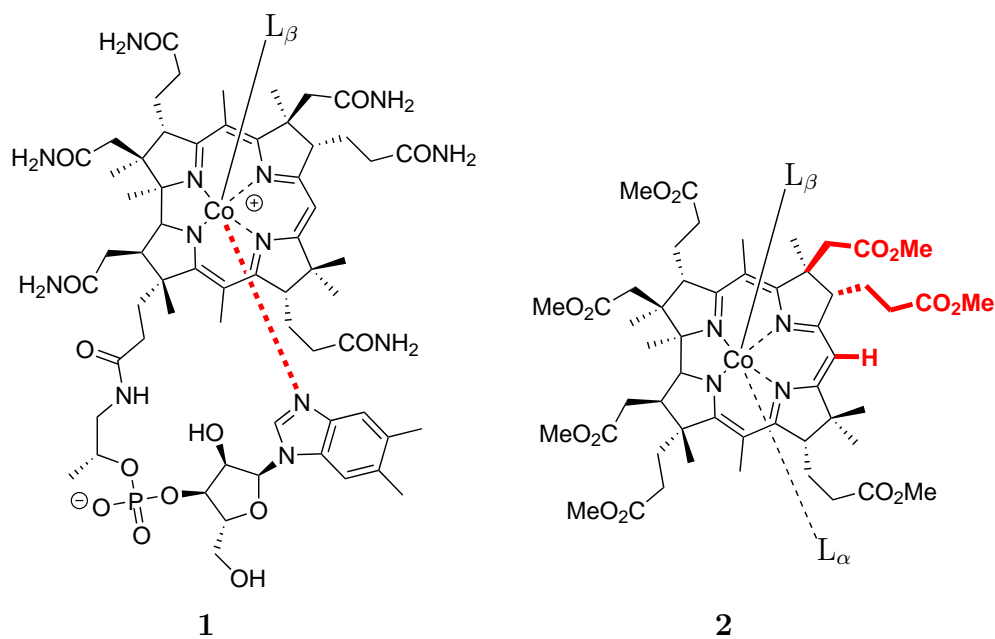






# 1 Założenia i cel pracy

Witamina B<sub>12</sub> (**1**) jest złożonym związkiem organicznym występującym w Naturze (Rysunek 1). Jest to korynowy kompleks kobaltu, będący kofaktorem wielu enzymów np. mutazy metylomalonylo-CoA, czy syntazy metioninowej. Właściwości tego związku bardzo silnie związane są z potencjałem redukcyjnym jonu centralnego, który może występować na trzech stopniach utlenienia od +3 do +1.

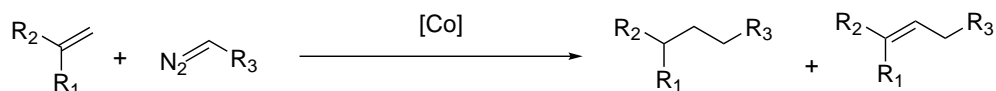


(a) Struktura kobalaminy z wyszczególnionym wiązaniem Co-N<sub>DMBI</sub>.

(b) Struktura heptametylowego estru kwasu kobyrynowego.

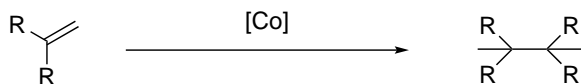
Rysunek 1: Struktury substratów kobyrynowych używanych w badaniach.

Ja za cel swojej pracy obrałem sprawdzenie jak zmiany struktury kobalaminy wpływają na jej właściwości katalityczne w wybranych reakcjach - alkilowania olefin dla hydrofobowych pochodnych kobalaminy (Schemat 1), i dimeryzacji olefin dla hydrofilowych pochodnych (Schemat 2).



Schemat 1: Modyfikacja olefin, przy użyciu diazozwiązków.





Schemat 2: Dimeryzacja olefin.

Jednym z aspektów, które postanowiłem przebadać był wpływ wewnątrzcząsteczkowej zasady, będącej ligandem aksjalnym hydrofilowego układu makrocyklicznego, na reakcje katalizowane związkami kobaltu(I). Doniesienia literaturowe wskazywały, że proces wewnątrzcząsteczkowego kompleksowania zasadą jest pożądanym zjawiskiem, a wyniki moich badań pozwoliłyby odnieść się do tej teorii (1a). Drugim aspektem, z kolei, były modyfikacje hydrofobowej pochodnej kobalaminy (1b) i próba ujęcia jak poszczególne zmiany podstawników w pozycjach *c,d* i *mezo* wpływają na wydajność reakcji alkilowania olefin diazozwiązkami.

Na chwilę obecną, pomimo dużej ilości doniesień literaturowych opisujących wykorzystanie tego związku jako katalizatora, nie zostało ujęte, czy modyfikacje tego makrocyklu mają znaczący wpływ na jego właściwości katalityczne, dlatego też uznałem za zasadne podjąć próbę odpowiedzi na to pytanie, poprzez syntezę pochodnych kobalaminy i użycie ich w reakcjach katalitycznych.



## 2 Wstęp literaturowy

### 2.1 Wprowadzenie - Kobalamina

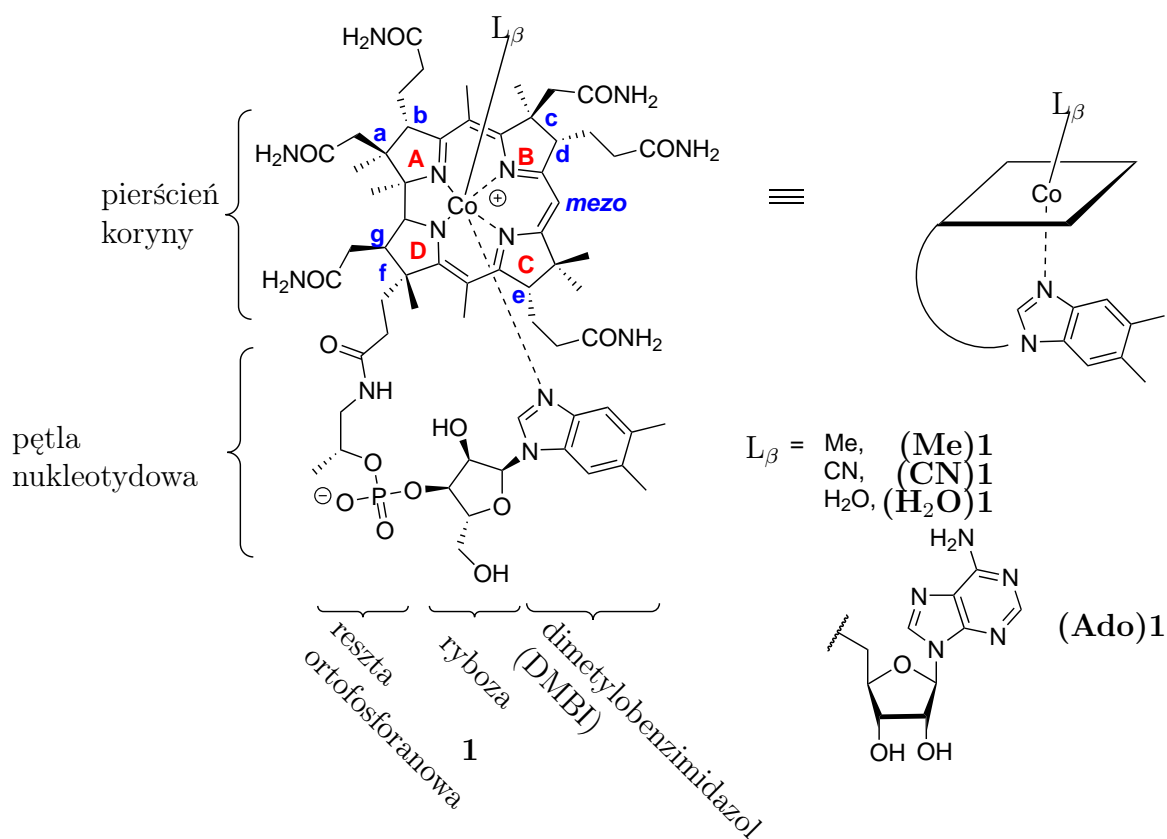
Kobalamina (**1**, witamina B<sub>12</sub>) to związek naturalny będący dla ludzi witaminą, czyli substancją niezbędną do podtrzymania funkcji fizjologicznych, której organizm nie jest w stanie sam zsyntetyzować. Warto nadmienić, że termin „witamina” został zaproponowany przez polskiego biochemika Kazimierza Funka, który odkrył i wyodrębnił witaminę B<sub>1</sub>. [1]

Ludzkość poznała kobalaminę bardzo późno, bo dopiero w II poł. XX wieku. Niemniej historia tego związku naturalnego rozpoczyna się w 1849 roku, kiedy to Addison przedstawił opis anemii, obecnie znanej jako niedokrwistość Addisona-Biermera. [2, 3] Lata 70. i 80. XIX w. przyniosły prace dotyczące leczenia tejże choroby za pomocą świeżego powietrza, dopiero po roku 1925 ukazały się prace Minota, Whipplego i Murphiego, w których wykazali oni skuteczność ekstraktu z wątroby jako remedium na ówczesnie jeszcze nieuleczalną anemię. [4, 5] Za odkrycie to zostali uhonorowani Nagrodą Nobla w 1934 roku. [6–8] Lata powojenne to rozkwit chemii witaminy B<sub>12</sub>. W roku 1948 Folkers i współpracownicy otrzymali z preparatu wątrobowego krystaliczny produkt będący pojedynczym związkiem chemicznym. [9] Następnie dzięki pracom kolejnego noblisty, Todda, możliwe było częściowe wyznaczenie struktury witaminy B<sub>12</sub> (**1**) dzięki badaniu produktów jej degradacji. [10–15] Ponadto badania fizykochemiczne Smitha, a w szczególności coraz mniej popularna analiza spalenkowa, pozwoliły wykazać, że związek **1** jest organometalicznym związkiem posiadającym w swej strukturze kobalt. [16] Z kolei Kaczka zsyntetyzował „pętlę nukleotydową” i porównał ją z tą występującą w witaminie B<sub>12</sub> (**1**). [17, 18] W roku 1954 Dorothy Hodgkin opublikowała strukturę krystalograficzną witaminy B<sub>12</sub>, za co została także została uhonorowana Nagrodą Nobla. [19] Rok 1972 przyniósł z kolei ukończenie syntezy totalnej cyjanokobalaminy **1** przez zespoły - Eschenmosera i Woodwarda. [20, 21]

Witamina B<sub>12</sub> jest cząsteczką o złożonej budowie, w której skład wchodzi tetra-



pirolowy pierścień koryny kordynujący jon centralny - atom kobaltu na +3 stopniu utlenienia. Kolejne pięciocłonowe heterocykliczne pierścienie układu makrocyklicznego oznaczane są symbolami A, B, C i D. Z kolei każdy pierścień posiada, za wyjątkiem C, dwie grupy amidowe (oznaczone kolejnymi małymi literami alfabetu łacińskiego), jedną propionamidową od strony  $\alpha$  i drugą acetamidową od strony  $\beta$ . Grupa propionamidowa pierścienia D jest drugorzędową grupą amidową - jej  $N$ -koniec jest zmodyfikowany tzw. „pętlą nukleotydową”, w której skład wchodzi kolejno alkohol izopropylowy, estryfikująca go reszta kwasu ortofosforowego, a także dimetylobenzimidazoloryboza (Rysunek 2).

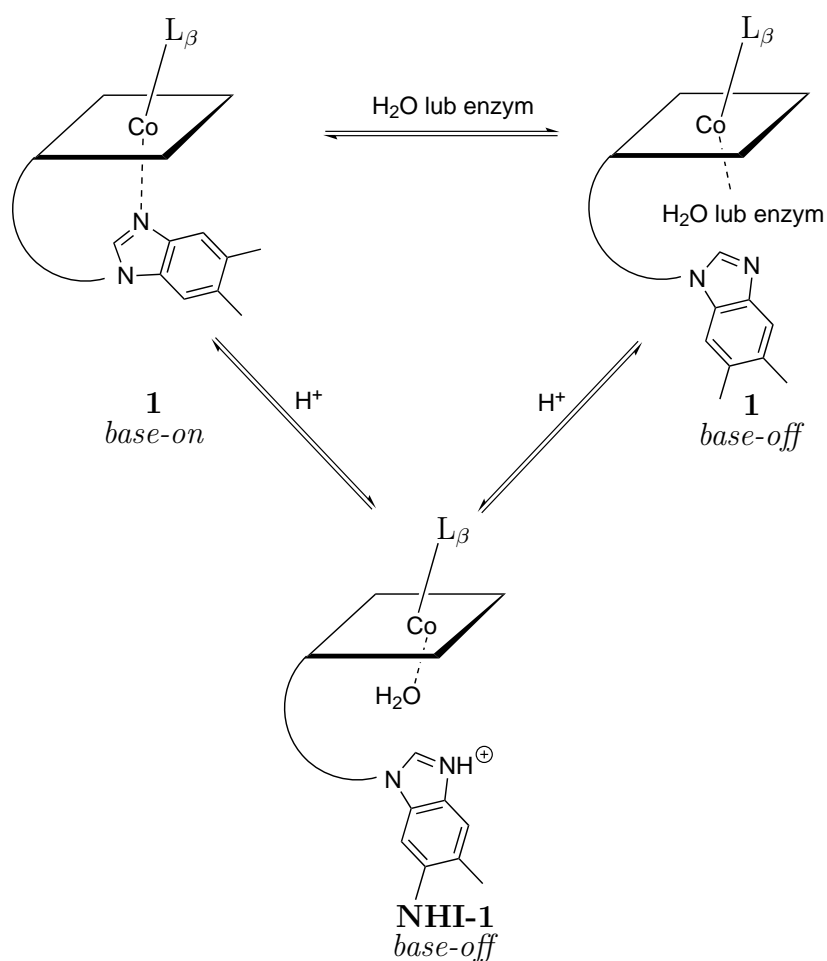


Rysunek 2: Wzór strukturalny kobalaminy(1) i najczęściej spotykanych ligandów.

Dodatkowo jon centralny koordynowany jest przez dwa ligandy aksjalne - od strony  $\alpha$  przez dimetylobenzimidazol, z kolei od strony  $\beta$  przez inny ligand. Jeśli jest nim cząsteczka wody, grupa metylowa bądź adenozyłowa wtedy taki związek uważany jest za witaminę B<sub>12</sub>.

Kobalamina występująca jako kofaktor jest wiązana od strony  $\alpha$  przez utworze-

nie wiązania koordynacyjnego Co-histydyna obecną w strukturze białka i enzymu (Schemat 3).[22] W kwaśnym środowisku następuje protonowanie zasadowej „pętli” i wytworzenie struktury (**NHI-1** - oznacza *N*-protonowanie cząsteczki imidazolu zawartej w strukturze związku **1**) nazywanej w angielskiej nomenklaturze *base-off*, oczywiście można by to przetłumaczyć jako „bezbazie” lub „bezzasadność”, ale nie ma to sensu i nie licuje z powagą rozprawy doktorskiej, dlatego też będę używał zwrotu z języka Szekspira. Analogicznie forma posiadająca wiązanie Co-N<sub>α</sub> nazywana jest *base-on*.



Schemat 3: Związek **1** w formie *base-off* indukowanej albo przez enzym, albo przez protonowanie benzimidazolu (**NHI-1**).

Dla porządku warto też podkreślić, że zapis „związek **1**” oznacza kobalaminę na +3 stopniu utlenienia bez zdefiniowanego aksjalnego liganda  $\beta$ . W większości przypadków zapis ten będzie uzupełniany o właściwy ligand - **L1**. Jeśli ligand **L** jest anionem, to wtedy cząsteczka **1** jest neutralna elektrycznie, gdyż ładunek kobaltu



jest kompensowany poprzez wiązanie kowalencyjne z atomem azotu koryny i grupą ortofosforanową „pętli”. Jeśli z kolei będzie on obojętny, wtedy pojawi się  $+$  przy zapisie np.  $(\text{H}_2\text{O})\mathbf{1}^+$ . Ponadto, ze względu na bogactwo stopni utlenienia, będę posługiwał się zapisem, w którym stopień utlenienia będzie znajdował się po sylabie „kob” lub jako indeks górny po symbolu numerycznym i tak np. kob(III)alamina oznaczać będzie związek  $\mathbf{1}$ , kob(II)alamina to  $\mathbf{1}^{\text{II}}$ , a kob(I)alamina to  $\mathbf{1}^{\text{I}}$ .

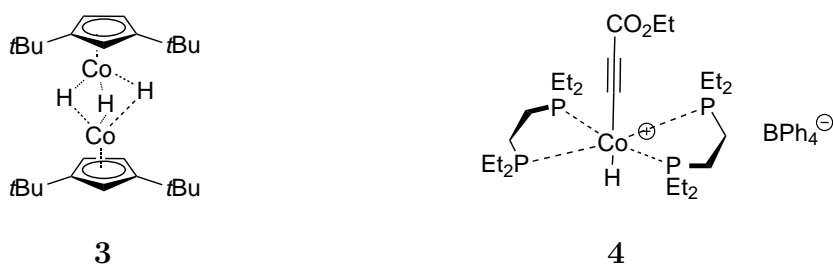
## 2.2 Właściwości katalityczne kobalaminy

Kataliza kobalaminą, zarówno ta stosowana przez chemików pod przysłowiovym „wyciągiem”, jak i w organizmach żywych, bardzo często opiera się na tzw. „super-nukleofilowości” jonu kobaltu(I).

Pierwsze doniesienie o kompleksie kobaltu na  $+1$  stopniu utlenienia pochodzi z roku 1959, kiedy to Griffith i Wilkinson redukowali sole kobaltu(III) w roztworach cyjankowych, bądź sól Adamsona ( $\text{K}[\text{Co}_2(\text{CN})_{10}]$ ), amalgamatem potasu lub borowodorkiem sodu,[23] obserwując najpierw zmianę koloru roztworu na zielony, oznaczający powstanie związku kobaltu(II), a następnie na żółty - kolor kobaltu(I). W tym miejscu warto zrobić małą dygresję i nadmienić, że roztwór kob(III)alaminy jest karmazynowy, kob(II)alaminy brunatny, a kob(I)alaminy jest zielony. Oczywiście istnieją pochodne kobalaminy, które są żółte (Rozdział 3.1.1.3), ale wówczas nie jest spowodowane to obecnością  $\text{Co}^+$ , a obecnością odpowiedniego liganda. Wracając zatem do omawianej publikacji z 1959 roku, autorzy postulowali powstawanie diamagnetycznych jonów  $[\text{HCo}(\text{CN})_4]^{2-}$  i  $[\text{HCo}(\text{CN})_5]^{3-}$ . Niestety próby ich wydzielenia nie powiodły się, gdyż ligand wodorkowy był zbyt labilny, a cały układ zbyt podatny na utlenianie, w przeciwieństwie chociażby do analogicznego kompleksu żelaza.[24] Po dziś dzień zaobserwowanie metodami rentgenograficznymi, a w przypadku kobalaminy ogólnie instrumentalnymi, kompleksu zawierającego oddziaływanie Co-H pozostaje czymś w rodzaju „świętego Graala”, niemniej dwie grupy odniosły sukces wydzielając kompleksy  $\mathbf{3}$  i  $\mathbf{4}$ , będące odpowiednio podwójnym kobaltoceniem połączonym za pomocą mostków wodorkowych i wodorkiem alkinokobaltu chelato-



wanego przez dwie cząsteczki 1,2-bis(dietylofosfino)etanu (Rysunek 3).[25]

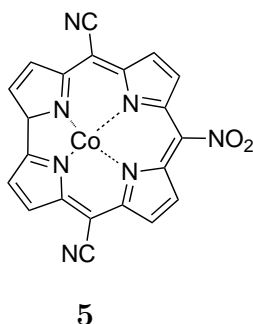


(a)  $[(\eta^5\text{-}t\text{Bu}_2\text{Cp})\text{CoH}_3]$

(b)  $[\text{CoH}(\text{C}\equiv\text{CO}_2\text{Et})(\text{Et}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PEt}_2)_2]\text{-}[\text{BPh}_4]$

Rysunek 3: Kompleksy zawierające w sobie wiązanie Co-H, zanalizowane metodami rentgenografii strukturalnej.

Z kolei Elson, Hamilton i Johnson jako pierwsi otrzymali stabilny korynowy kompleks **5** (Rysunek 4) z 2,8,12,18-tetraetylo-1,3,7,13,17,19-heksametylo koryny, poprzez wprowadzenie w pozycjach 5,10 i 15 grup wyciągających elektrony.[26]



Rysunek 4: Stabilny kompleks kobaltu(I) oparty o pierścień koryny.

Obecnie znana jest ogromna liczba reakcji wykorzystujących katalityczne właściwości związków kobaltu(I), takich jak C-H aktywacja, czy też sprzęgania, opisane w dużej liczbie przeglądów i w jeszcze większej liczbie publikacji.[27] Niestety, nisko-walencyjne związki kobaltu zazwyczaj wymagają użycia nadmiaru reduktora zapewniającego zamknięcie cyklu katalitycznego, dlatego też został opracowany szereg reakcji opierających się na utlenionej formie tego metalu przejściowego.[28]

W eksperymentach chemicznych kob(I)alamina (**1**) jest wytwarzana *in situ* z jej formy utlenionej, posiadającej w swej strukturze jon  $\text{Co}^{2+}$  lub  $\text{Co}^{3+}$ , najczęściej jedną z czterech poniższych metod:

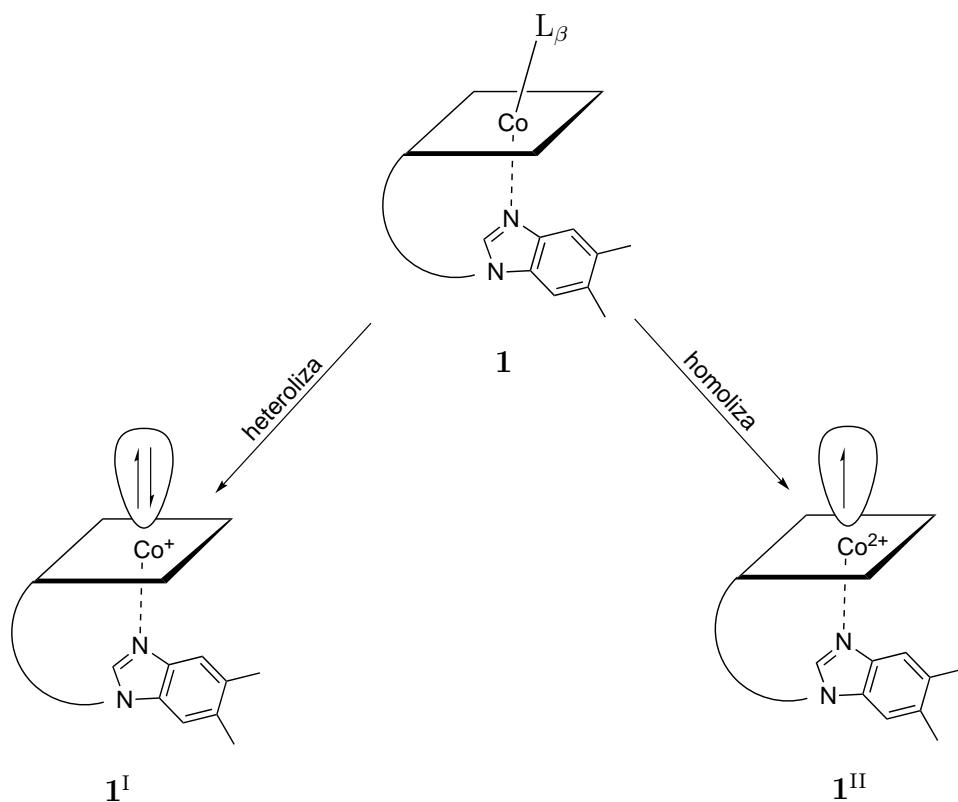
- pyłem cynkowym w obecności chlorku amonu,



- mrówczanem trietyloamoniowym,
- borowodorkiem sodu,
- dwutlenkiem tytanu pod wpływem promieniowania ultrafioletowego,

aby następnie zostać poddana reakcji z substratami. O ile proces przechodzenia przez kolejne stopnie utlenienia ( $+3 \rightarrow +2$ ,  $+2 \rightarrow +1$ ) można zaobserwować przy wykorzystaniu technik woltamperometrii, to w medium redukcyjnym praktycznie jest to niemożliwe. Niemniej Boss i współpracownicy zdołali zredukować oktaedryczny kompleks kobalaminy  $(\mathbf{H}_2\mathbf{O})\mathbf{1}^+$   $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , do kob(II)alaminy.[29] Przy czym, postulowana struktura takiej cząsteczki nadal zakłada oktaedryczne otoczenie jonu centralnego, podczas gdy w kob(I)alaminie właściwe jest ono kwadratowe płaskie.[30]

Jednak Natura posługuje się o wiele bardziej finezyjnym mechanizmem, aby otrzymać witaminę **1** w formie zredukowanej, z jonem kobaltu(II) lub kobaltu(I). Jedną z nich jest homolityczny rozpad **Ado1**, gdzie oprócz związku  $\mathbf{1}^{\text{II}}$  powstaje także rodnik adenozylowy, drugą natomiast rozpad heterolityczny **Me1** (Schemat 4).[31] Brunold i współpracownicy w oparciu o badania spektroskopowe i obliczenia DFT wykazali, że potencjał potrzebny do redukcji  $\text{Co}^{2+}$  do  $\text{Co}^+$  jest możliwy do uzyskania w warunkach fizjologicznych. Co więcej dzięki temu, że koryna posiada tylko jedno miejsce wiążące, w przeciwieństwie do porfiryń, wiązanie Co-C, jak to ujęli autorzy publikacji za *Złotowłosą* z bajki Roberta Southey'ego,[32] *nie jest zbyt silne, ani zbyt słabe - po prostu w sam raz*.[33, 34] Ponadto na podstawie swoich badań stwierdzili, że perturbacje elektronowe lub deformacje pierścienia nie mają wpływu na moc wiązania Co-C, stąd nie mają wpływu na proces redukcji jonu centralnego. Co więcej uważają oni, że ligand w pozycji  $\alpha$  także nie ma wpływu na aktywację wiązania Co-C, ponieważ według nich dimetylobenzimidazol i histydyna są zbyt słabymi  $\sigma$ -donorami. Stwierdzenie to stoi w sprzeczności z wynikami otrzymanymi przeze mnie, a także grupę Brunolda.[35]

Schemat 4: Redukcja **L1** na +1 lub +2 stopień utlenienia.

## 2.3 Reakcje katalizowane kobalaminą

Literatura obecnie jest bogata zarówno w prace oryginalne, jak i przeglądowe, które pozwalają zainteresowanym osobom przybliżyć najważniejsze osiągnięcia, a czasem zasygnalizować nierozwiązane problemy, dotyczące wybranego zagadnienia. Poniższa część dysertacji będzie poświęcona reakjom katalizowanym kobalaminą **1** i jej pochodnymi ze wskazaniem, o ile to możliwe, jak struktura katalizatora wpływa na przebieg przemian chemicznych.

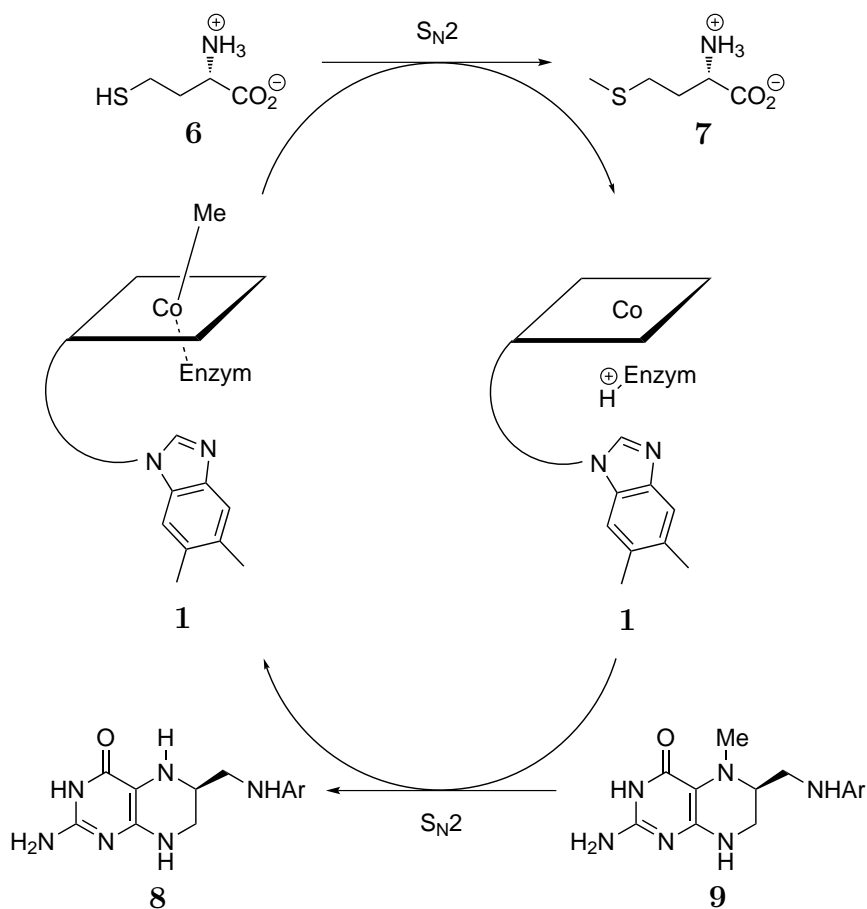
### 2.3.1 Reakcje enzymatyczne

Jak już zostało wspomniane, kobalamina występuje jako kofaktor wielu enzymów katalizujących różne przemiany chemiczne. Jednym z nich jest *syntaza metioninowa*, której niedobór jest chorobą genetyczną,[36] a która pozwala w toku reakcji  $S_N2$  przenieść grupę metylową z **Me1** do homocysteiny (**6**), tworząc w ten sposób metylocysteinę (**7**) i kob(I)alaminę (**1<sup>I</sup>**, Schemat 5), zamknięcie cyklu katalitycznego



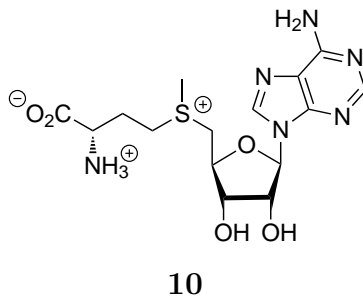


odbywa się poprzez *N*-demetylowanie tetrahydrofolianu (8).[37]



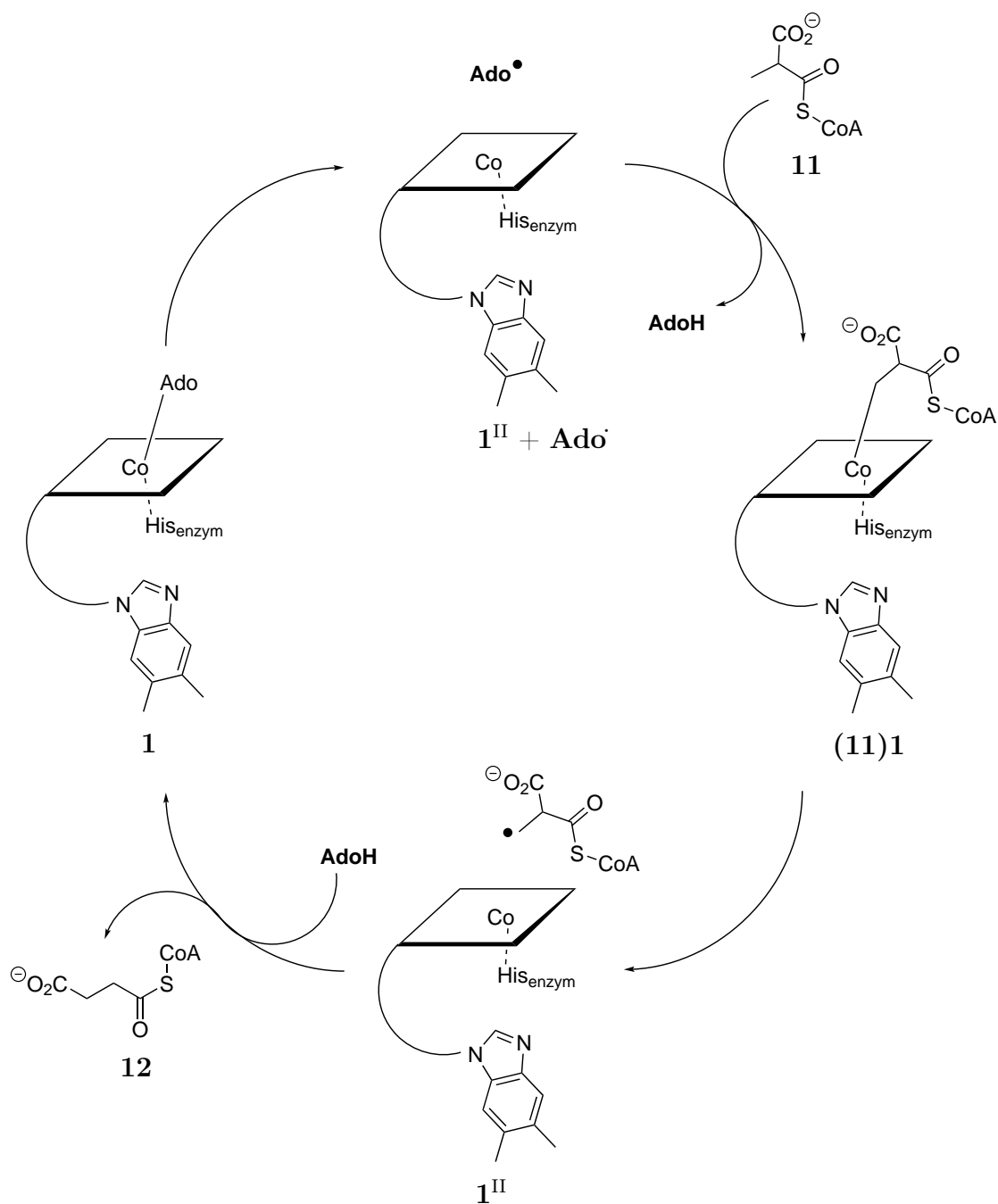
Schemat 5: Metylowanie homocysteiny.

Niemniej, podobnie jak w laboratorium zdarza się nieszczelne septum, tak i w Przyrodzie czasem warunki redukcyjne są zakłócone przez pojawienie się niepożądanego czynnika - tlenu. Powoduje on przerwanie cyklu katalitycznego w wyniku utlenienia katalizatora do kob(II)alaminy, który może zostać przywrócony poprzez metylo-  
wanie katalizatora *S*-adenozylometioniną (10, Rysunek 5).[38] Kolejnym enzymem



Rysunek 5: *S*-adenozylometionina.

jest mutaza metylomalonylowa-CoA, która także przyłącza adenozylokobalaminę (**Ado1**), na zasadzie *base-off*/His-on. Jednak w tym wypadku kataliza opiera się na kob(II)alaminie. Cykl katalityczny rozpoczyna się od homolizy wiązania Co-C i wytworzenia pary rodników, przy czym  $\text{Ado}^\bullet$  rodnik odrywa atom wodoru od metylomalonianu-CoA (**11**), a powstały w wyniku propagacji rodnik jest sparowany przez **1<sup>II</sup>**. Następnie po izomeryzacji następuje proces odwrotny, podczas którego otrzymywany jest bursztynian-CoA (**12**, Schemat 6).[39]



Schemat 6: Izomeryzacja metylomalonianu (11).



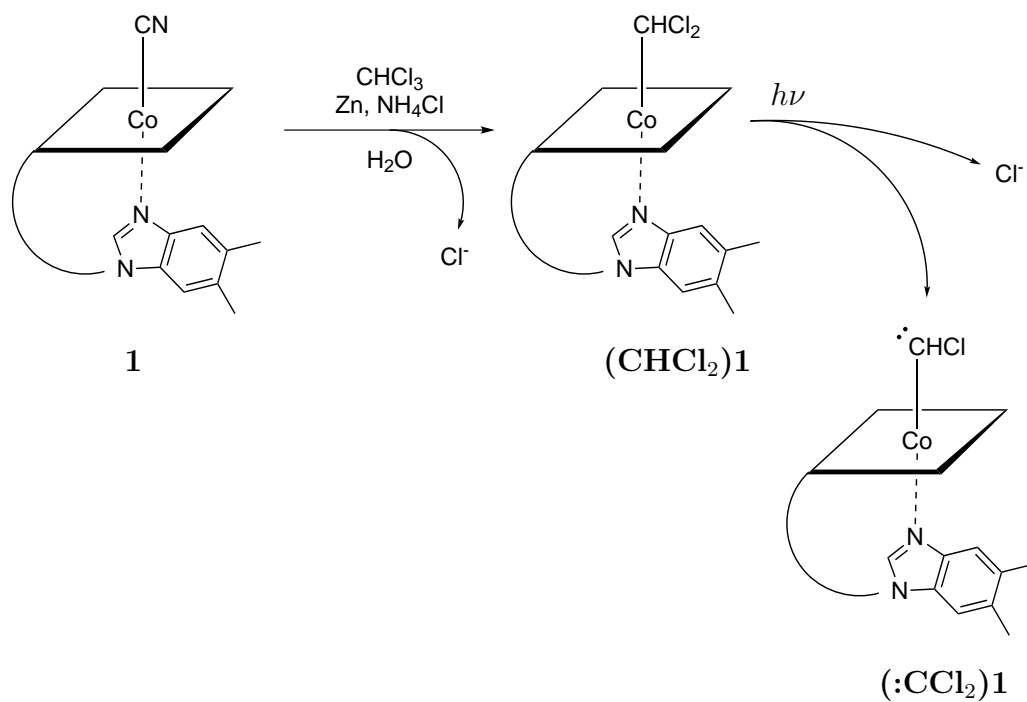
Ponadto obecność histydyliny jako liganda  $\alpha$  okazała się kluczowa dla działania enzymu - jak wykazała Banerjee i współpracownicy, porównując działanie natywnego enzymu z jego mutantami nie będącymi w stanie koordynować jonu kobaltu od strony  $\alpha$ . [40] Przytoczone dwa przykłady świetnie unaocniają wpływ pętli nukleotydowej - odgrywającej znaczącą rolę w katalizie wykorzystującej obecność jonu kobaltu na +2 stopniu utlenienia, który jest kompleksowany poprzez trzeciorzędowy atom azotu DMBI (*vide* oktaedryczna geometria zaobserwowana przez Bossa i współpracowników [29]). Z kolei dla kob(I)alaminy ma znikome znaczenie, gdyż nie bierze udziału w stabilizacji tego podatnego na utlenianie związku.

### 2.3.2 Rozpad wiązań C-halogen

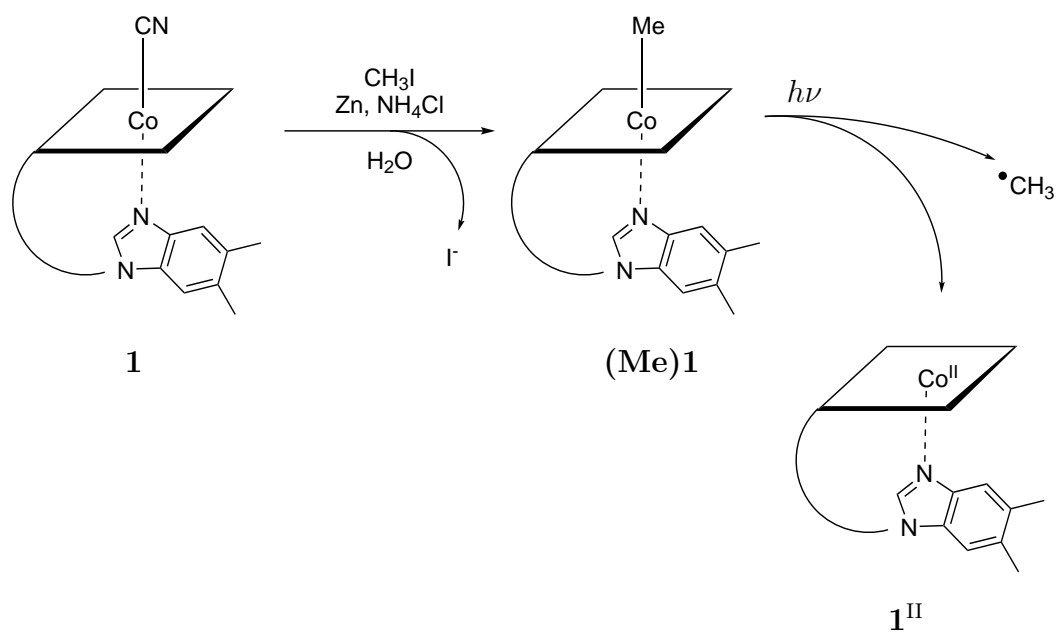
Pod koniec lat 60. opublikowano pierwsze prace dotyczące kobalaminy **1** i jej reakcji z halopochodnymi metanu. Początek tej drogi wyznaczają badania Wooda i Wolfa nad ówczesnie nową metodą wydzielenia enzymu zawierającego kobalaminę **1** z *Methanobacillus omelianskii*. [41, 42] Zaproponowali oni oznaczenie związku **1** radioaktywnym izotopem  $^{14}\text{C}$ , wprowadzanym jako fragment liganda *n*-propylowego. Dokonali tego poprzez wprowadzenie jodku 1- $^{14}\text{C}$ propylu do aktywnej komórki, a następnie jej degradację i identyfikację frakcji zawierających radioaktywny izotop.

W 1969 roku Wood, Wolf i Kennedy opublikowali prace opisujące kontynuację badań nad oddziaływaniem naturalnego korynoidu z halopochodnymi metanu (chloroformem, chlorkiem metylenu, bromoformem, jodoformem, tetrachlorkiem węgla i freonem  $\text{CF}_2\text{Cl}_2$ ), w których wykazali duże powinowactwo kob(I)alaminy (**1**<sup>I</sup>) otrzymanej, na drodze redukcji chemicznej, do halogenków organicznych. [43, 44] Związek **1**<sup>I</sup> reaguje z  $\text{CHCl}_3$  dając jon chlorkowy i alkiłowaną kobalaminę ( $\text{CHCl}_2$ )**1**, która jest fotolabilną cząsteczką i pod wpływem światła widzialnego rozkłada się do chlorku metylenu i kobalaminy (**1**). Dzięki zastosowaniu znaczonego chloroformu  $^{14}\text{CHCl}_3$  wykazano, że proces ten w warunkach reduktywnych przebiega poprzez homolityczne rozerwanie wiązania C-Cl z wytworzeniem rodnika  $\text{Cl}^\bullet$ , a następnie rozpadem ( $\text{CHCl}$ )**1** do kobalaminy **1** i karbenu  $\ddot{\text{C}}\text{HCl}$  (Schemat 7). Mechanizm

ten znacząco różni się od tego zaproponowanego przez Hogenkampa, który stwierdził, że reakcja dla alkilowych pochodnych przebiega przez homolizę wiązania Co-C, bez wytworzenia karbenu (Schemat 8). [45]



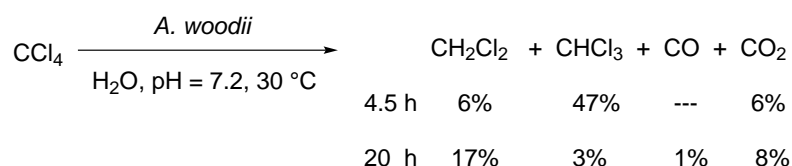
Schemat 7: Dehalogenacja przy użyciu kobalaminy (**1**) i rozpad otrzymanych alkilopochodnych (**Alk1**).



Schemat 8: Homoliza wiązania Co-C przy użyciu światła.



Opierając się na tych badaniach szwajcarscy naukowcy zaobserwowali, że bakterie *Acetobacterium woodii* rozpuszczone w buforze z dodatkiem reduktora, rozkładają tetrachlorek węgla do uboższych w atomy Cl pochodnych - chloroformu, chlorku metylenu, a także dwutlenku węgla (Schemat 9), co biorąc pod uwagę ochronę środowiska ma niebanalne znaczenie.[46] Stwierdzili oni, że za ten stan rzeczy prawdopodobnie odpowiedzialny jest kofaktor zawierający w swej strukturze metalowaną korynę, ponieważ takie kompleksy były efektywnie wykorzystywane w reakcji dehalogenowania.[47] W toku dalszych prac wydzielili oni odpowiednie białka z komórek i użyli je w omawianej reakcji. Ku ich zaskoczeniu nie tylko frakcje zawierające związek **1** katalizowały degradację tetrachlorku węgla, lecz nie potrafili wyjaśnić co dokładnie za ten stan rzeczy odpowiada.

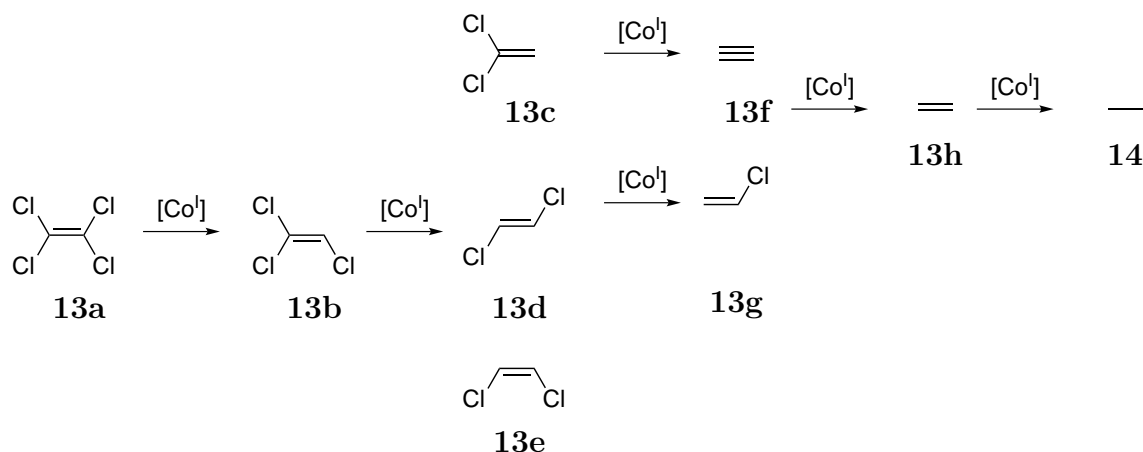


Schemat 9: Rozkład tetrachlorku węgla przeprowadzany przez bakterie.

Następnie, opracowano także warunki prowadzenia tej reakcji bez udziału wyższych struktur białkowych - w reakcji dehalogenowania zastosowano kobalaminę **1** zredukowaną cytrynianem tytanu(III).[48–50] Opracowany układ katalityczny wykorzystano w reakcji z innymi substratami - polichlorowanymi etylenami. W tym wypadku reakcja rozpoczyna się od przyłączenia olefiny do kobalaminy **1**<sup>I</sup> i jej protonowania, a następnie eliminacji anionu chlorkowego, izomeryzacji liganda i jego dysocjacji. W reakcji tetrachloroetenu (**13**), obserwowano produkty uboższe w chlor, włącznie z acetylenem (**13f**), który w środowisku reakcji ulegał protonowaniu, dając jako finalny produkt etan (**14**, Schemat 10). Autorzy, tym samym, wykazali, że przy ujemnym potencjale elektrochemicznym i w zasadowym środowisku (kwaśne znacząco obniża prędkość reakcji) kobalamina **1** nadaje się świetnie jako medium przenoszące elektrony i mogące z powodzeniem zostać wykorzystane w reakcjach dehalogenowania.

Badania pozwoliły także wyznaczyć względne szybkości reakcji dla różnych ha-

lo pochodnych najprostszej z olefin - przyjmując arbitralnie prędkość reakcji z *cis*-dichloroetanem za 1. Dla każdej innej pochodnej tej olefiny wartość ta była przynajmniej o rząd wielkości wyższa, osiągając najwyższą wartość dla tetrachloroetyleny (**13a**), 5000.



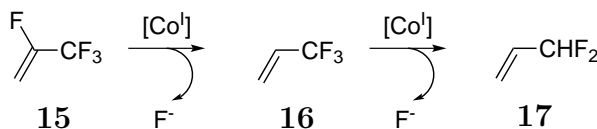
Schemat 10: Dehalogenowanie tetrachloroetenu (**13**).

Ponadto Burris i współpracownicy wykazali, że przyłączenie kobalaminy (**1**) do stałego agarowego podłoża nie wpływa negatywnie na jej właściwości katalityczne, a także na szybkość zachodzących procesów, natomiast uwydatnia się w ilości powstających produktów pośrednich reakcji - powstaje więcej acetyleny (**13f**) i chloroetyleny niż w reakcji, gdzie katalizator jest rozpuszczony.[51] Na podstawie tych wyników Autorzy zasugerowali występowanie  $\beta$ -eliminacji w cyklu katalitycznym jako procesu konkurencyjnego w stosunku do sekwencyjnego uwodorniania.

Wiązanie C-F jest jednym z najmocniejszych oddziaływań kowalencyjnych spotykanych w chemii organicznej, co więcej freony w których występuje fluor nie powodują zmniejszenia się warstwy ozonowej, gdyż promieniowanie ultrafioletowe nie jest w stanie go rozerwać w przeciwieństwie do wiązania C-Cl. Löffler i współpracownicy sprawdzili, że inertne alkanany zawierające w swej budowie wiązanie C-F mogą zostać rozłożone przez supernukleofil, jakim jest zredukowana kobalamina (**1**). [52] Jako modelowy substrat zaproponowali freon HFO-1234yf, będący 2,3,3,3-tetrafluoropropenem (**15**), który następnie próbowali zdegradować w obecności mikrobów, zeolitów i kobalaminy (**1**). Dwa pierwsze podejścia nie przyniosły spo-

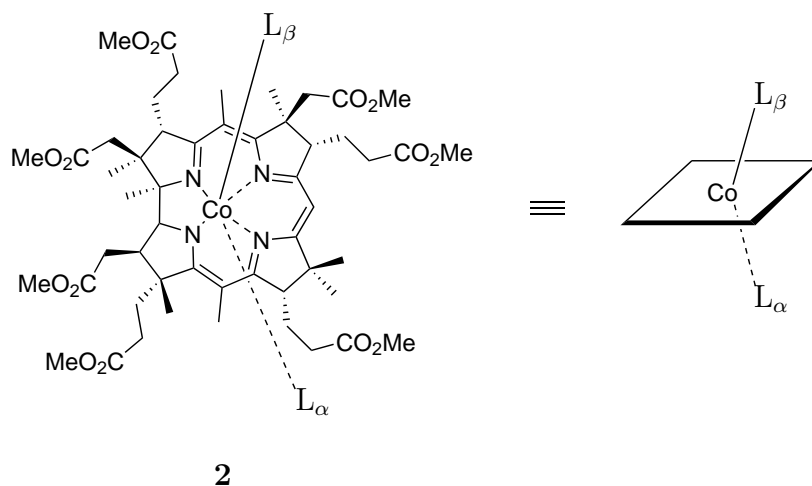


dziewanych rezultatów, natomiast kobalamina **1**<sup>I</sup> okazała się wystarczająco dobrym katalizatorem pozwalającym na podstawienie dwóch atomów fluoru wodorem, w temperaturze 37 °C (Schemat 11).



Schemat 11: Defluorowanie freonu **15** przy pomocy **1**<sup>I</sup>.

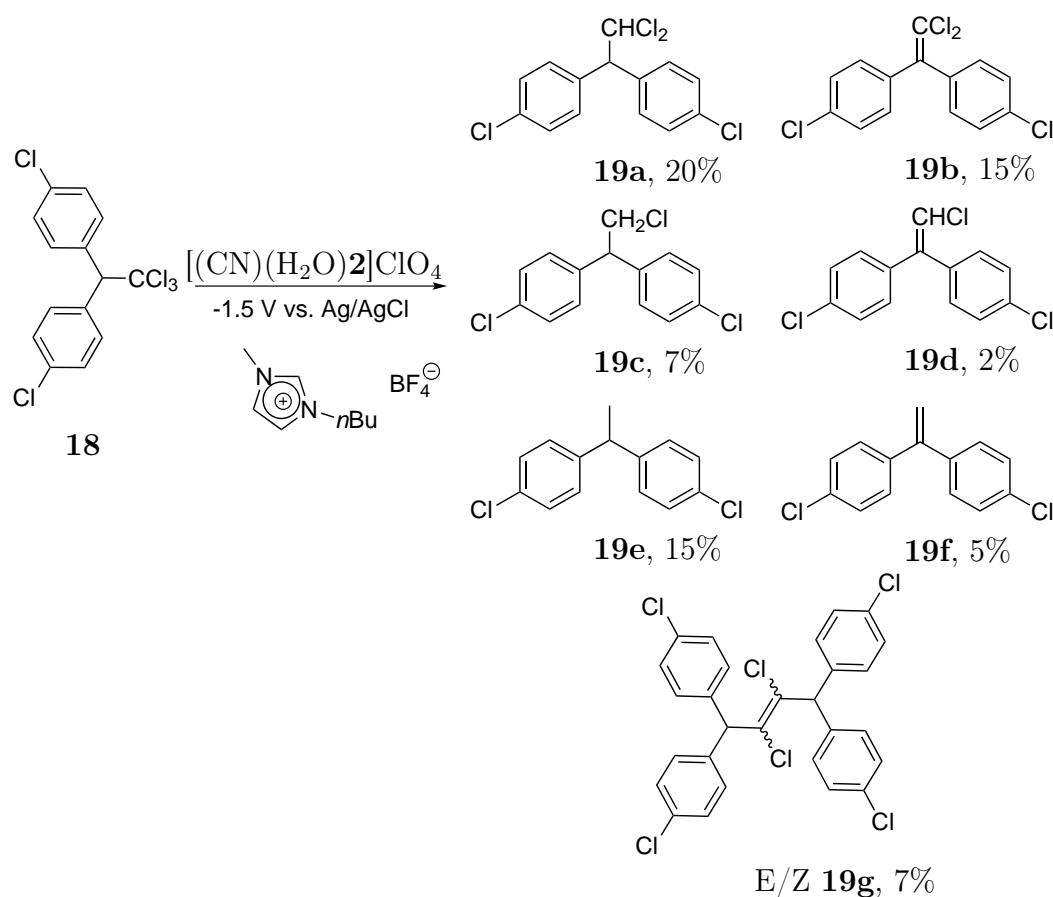
Ogromny wkład w zrozumienie reaktywności kobalaminy(**1**) w reakcjach z halopochodnymi wniósł Hisaeda ze swoją grupą badawczą. W tym miejscu należy zaznaczyć, że o ile w uprzednio wspomnianych badaniach wykorzystano kobalaminę (**1**), o tyle Hisaeda używał w reakcjach dehalogenowania jej hydrofobowej pochodnej **2**, która w przeciwieństwie do związku **1**, świetnie rozpuszcza się w większości rozpuszczalników organicznych, niemniej nie można już jej traktować jako kofaktora. Jest to pochodna, w której wiązania amidowe zostały zastąpione estrami metylowymi, a pozbawiona „pętli”, może przyłączać ligandy zarówno do strony  $\alpha$  jak i  $\beta$  (Rysunek 6).



Rysunek 6: Ester heptametylowy kwasu kobyrinowego (**2**).

Wiele substancji toksycznych posiada w swej budowie cząsteczki halogenków, usunięcie ich z zadanej molekuly najczęściej prowadzi do znacznego obniżenia toksyczności. Jedną z nich jest DDT (**18**) - dichlorodifenylotrichloroetan - środek niegdyś powszechnie stosowany do zwalczania owadów. Hisaeda z powodzeniem

wykorzystał ester **2**, rozpuszczony w cieczy jonowej (tetrafluoroboran 1-metylo-3-butyloimidazolu), w warunkach elektrochemicznych do przetworzenia wspomnianego pestycydu **18** w szereg jego pochodnych **19a–g** (Schemat 12).[53] Standardowym badaniem, które w tych eksperymentach należało wykonać było sprawdzenie, czy w obecności katalizatora obserwowany jest prąd katalityczny - zjawisko wzrostu wartości natężenia prądu, będącego wynikiem przebiegu reakcji katalitycznych. Przeprowadzone pomiary voltamperometryczne potwierdziły występowanie tego zjawiska. Gdy ciecz jonową zastąpiono DMFem obserwowano tylko 16% konwersji substratu.

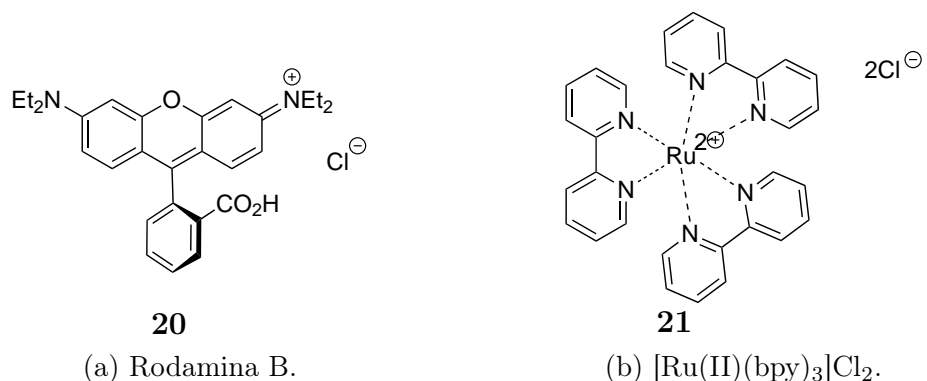


Schemat 12: Rozkład DDT(**18**) do produktów uboższych w atomy chloru.

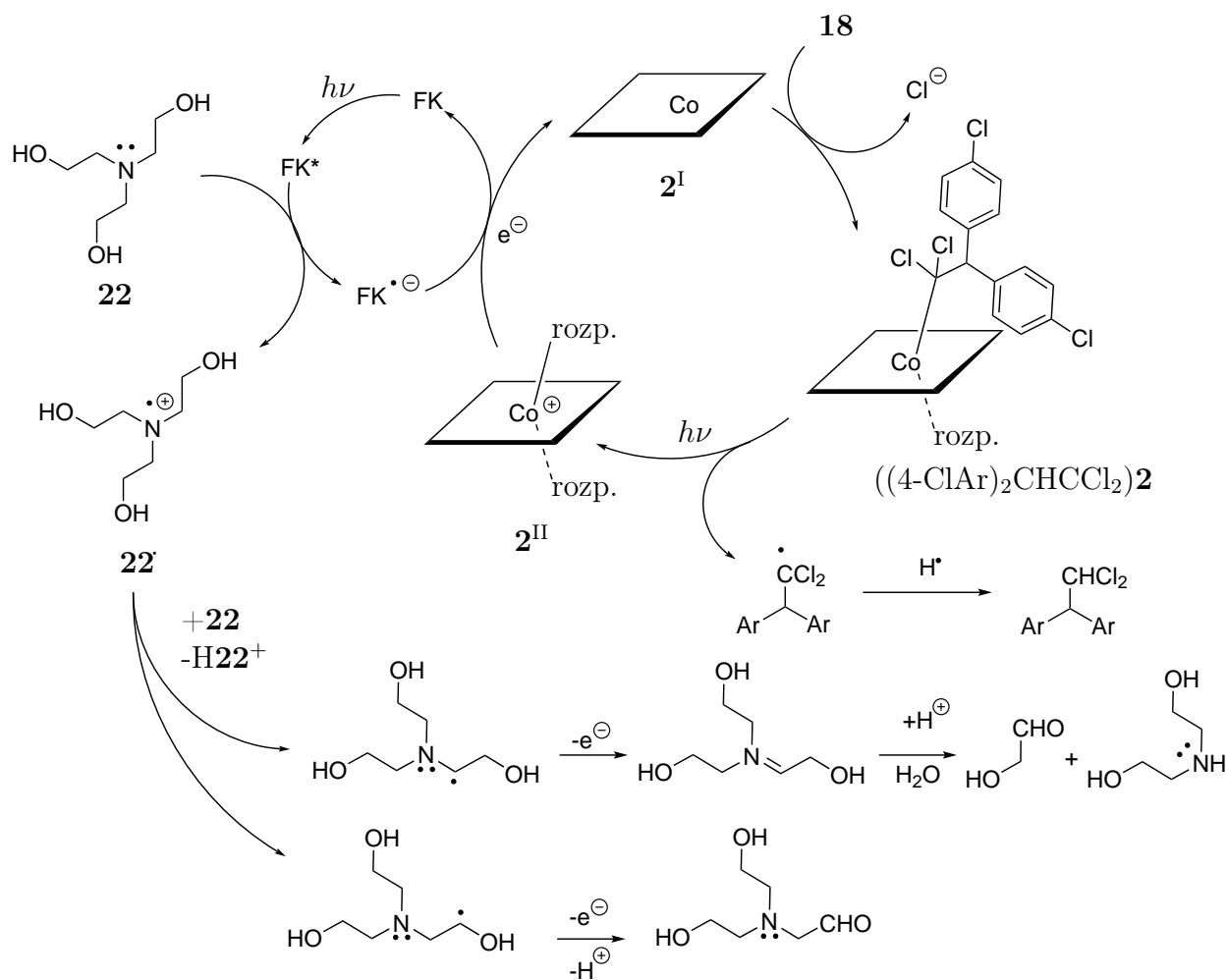
Przytoczona reakcja została także opracowana w wariacie fotokatalitycznym, w którym katalizator na +2 stopniu utlenienia redukowano na +1 w obecności fotoreduktora - rodaminy B (**20**) albo  $[\text{Ru}(\text{II})(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  (**21**) - absorbujących w zakresie światła widzialnego (Rysunek 7, Schemat 13).[54, 55] Wygenerowany w ten sposób supernukleofil zachowywał się tak samo, jak ten otrzymywany na drodze



elektrochemicznej.



Rysunek 7: Fotoreduktory użyte do redukcji **2**.



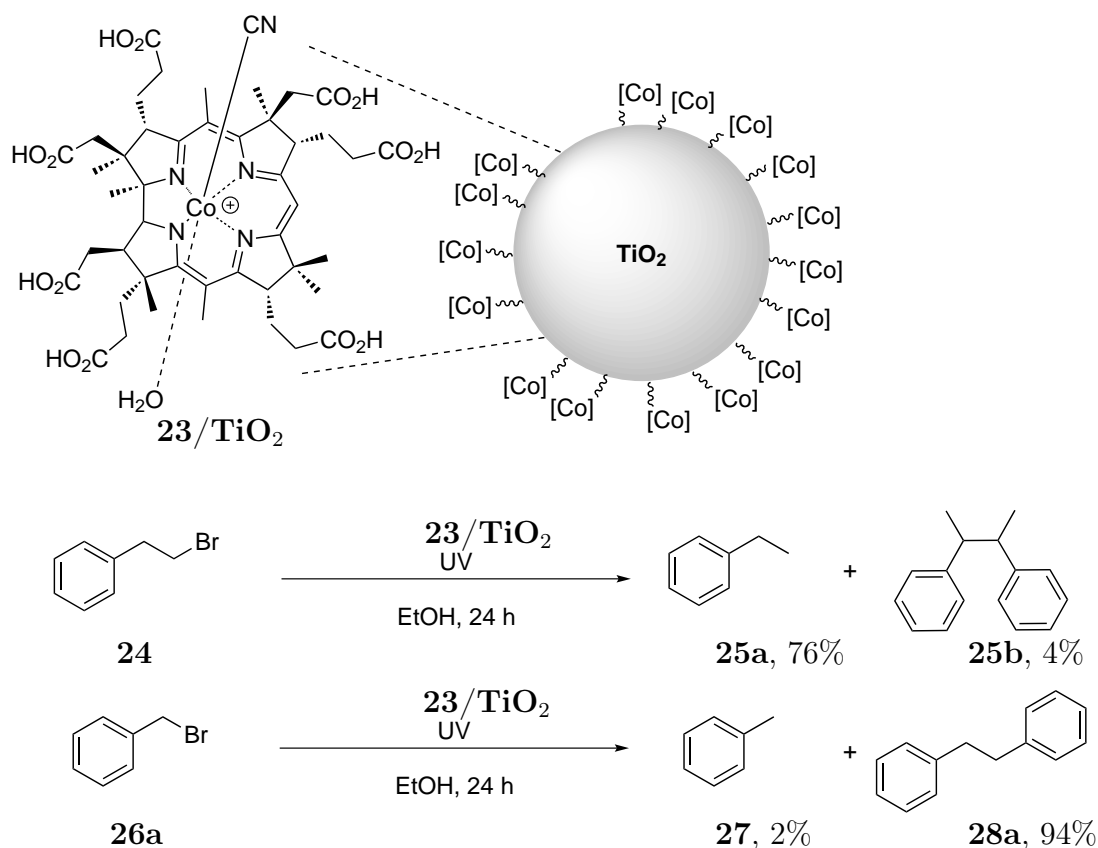
Schemat 13: Mechanizm fotoredukcji estru **2<sup>II</sup>**.

Niemniej zmiana warunków reakcji na fotochemiczne spowodowała wydłużenie czasu reakcji i w ostateczności otrzymanie mieszaniny pozbawionej pochodnych, w których istniało wiązanie  $C_{alkilowy}-Cl$ . Warto zaznaczyć, że lepsze wydajności re-

akcji otrzymano przy zastosowaniu organicznego fotokatalizatora **20**. W cyklu katalitycznym fotokatalizator powracał do stanu podstawowego po przereagowaniu z cząsteczką trietanolaminy (**22**), która przekształcana była w kationorodnik, reagując z kolejną cząsteczką trietanolaminy, aby finalnie przekształcić się w odpowiednie aldehydy.

W kolejnej pracy autorzy wykazali, że do redukcji katalizatora można użyć trietanolaminy (**22**) bez dodatku fotokatalizatora, jednak wymagane jest naświetlenie reakcji światłem ultrafioletowym, powodującym wzbudzenie rozpuszczalnika - trietanolaminy, który to z kolei redukuje katalizator kobaltowy.[56]

Natomiast zastosowanie jako katalizatora związku **23**, będącego kwasem powstałym w wyniku hydrolizy estru **2**, kowalencyjnie przyłączonego do powierzchni nanocząsteczki dwutlenku tytanu (dzięki obecności grup hydroksylowych na jego powierzchni), pozwoliło na rezygnację zarówno z trietanolaminy, jak i poprzednio użytych fotokatalizatorów (Schemat 14).[57]



Schemat 14: Dehalogenowanie 1-bromo-2-fenyletanu (**24**) i bromku benzylu (**26a**).



Zastosowanie tak przygotowanego katalizatora w reakcji debromowania bromku 2-fenyletylowego (**24**) prowadziło do powstania tylko śladowych ilości pożądanego produktu **25b**. W przypadku dającego stabilniejsze rodniki bromku benzylu (**26a**) produkt dimeryzacji **28a** był otrzymywany w przewodzie. Natomiast, DDT (**18**) w obecności katalizatora **23** osadzonego na TiO<sub>2</sub> rozkładało się efektywnie (konwersja 82%). Ponadto, osadzenie pochodnej kobalaminy na nośniku stałym pozwoliło na odzyskiwanie katalizatora poprzez sączenie lub wirowanie. Na podstawie wyników rozkładu roztworów DDT (**18**), na drodze elektrochemicznej w obecności estru **2** (konwersja 75% dla cieczy jonowej, 16% dla DMFu) lub fotochemicznej w obecności kwasu **23** (konwersja 99%), można pokusić się o porównanie wpływu struktury katalizatora na przebieg reakcji dehalogenowania (Tabela 1).

Tabela 1: Wydajności dehalogenowania DDT (**18**), w obecności estru **2** i kwasu **23**.

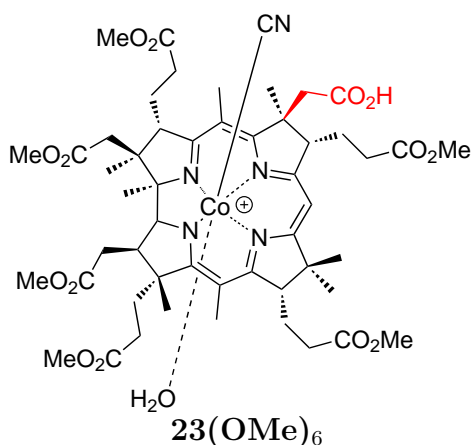
Lp.	Produkt	Wydajność [%]		
		<b>2</b>		<b>23</b>
		CJ <sup>a</sup>	DMF	
1	<b>19a</b>	20	20	13
2	<b>19b</b>	15	19	—
3	<b>19c</b>	7	—	13
4	<b>19d</b>	2	6	16
5	<b>19e</b>	15	—	—
6	<b>19f</b>	5	—	—
7	<i>E/Z</i> <b>19g</b>	7	37	33

<sup>a</sup> CJ - ciecz jonowa;

Pierścień koryny pochodnych kobalaminy **1** udekorowany jest siedmioma grupami karbonyłowymi mogącymi oddziaływać z polarnymi rozpuszczalnikami organicznymi tworząc wiązania wodorowe, które wpływają na właściwości katalityczne jonu centralnego. W reakcji prowadzonej w DMFie, który można traktować jako pseudo-enzymatyczne otoczenie katalizatora ze względu na jego amidowy charakter, otrzymano wydajności wyższe aniżeli w etanolu (wiersze 1, 2, 4 i 7). Ponadto, jeśli grupy peryferyjne nie są inertne, jak w przypadku związku **23**, pomimo wyższej konwersji obserwowane są niższe wydajności produktów reakcji.



Lepiej strukturalnie określony katalizator otrzymano poprzez zastosowanie *c*-kwasu **23** (Rysunek 8). Wydaje się to zadaniem karkołomnym dla osoby niezaznajomionej z chemią kobalaminy, jednak metoda selektywnego zamykania *c*-laktonu przy pomocy *N*-bromosukcynimidu, który może z powodzeniem być hydrolizowany do pożądanego kwasu **23(OMe)<sub>6</sub>** została opracowana. Następnie taki kwas sprzęgano z bis[3-(trimetoksy-sililo)propylo]aminą, a produkt tej reakcji mieszano z dwutlenkiem tytanu, otrzymując hydrofobową pochodną witaminy związaną z nanomateriałem.

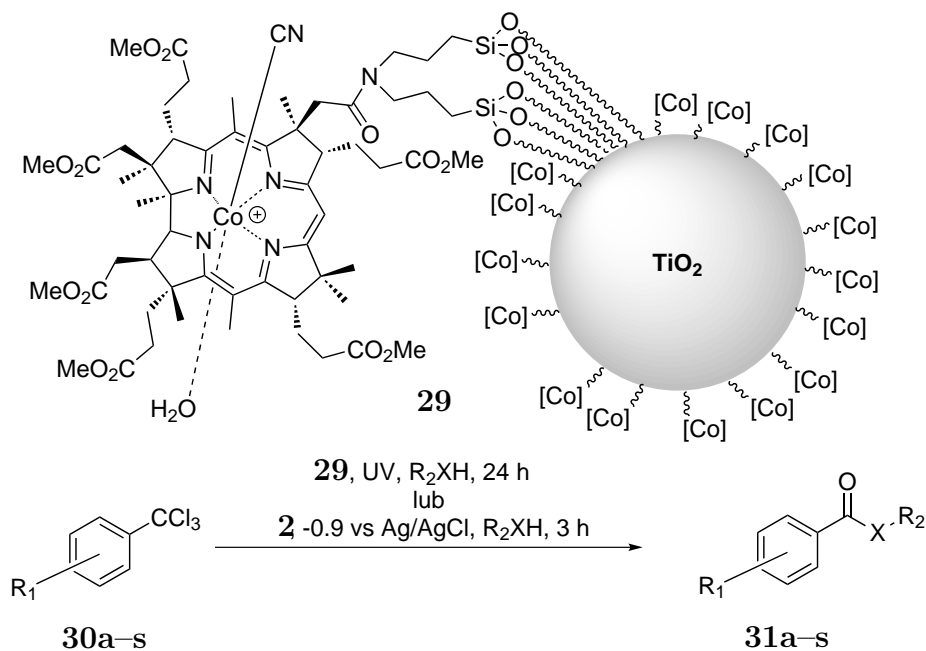


Rysunek 8: *c*-Kwas estru heksametylowego kwasu kobyrinowego.

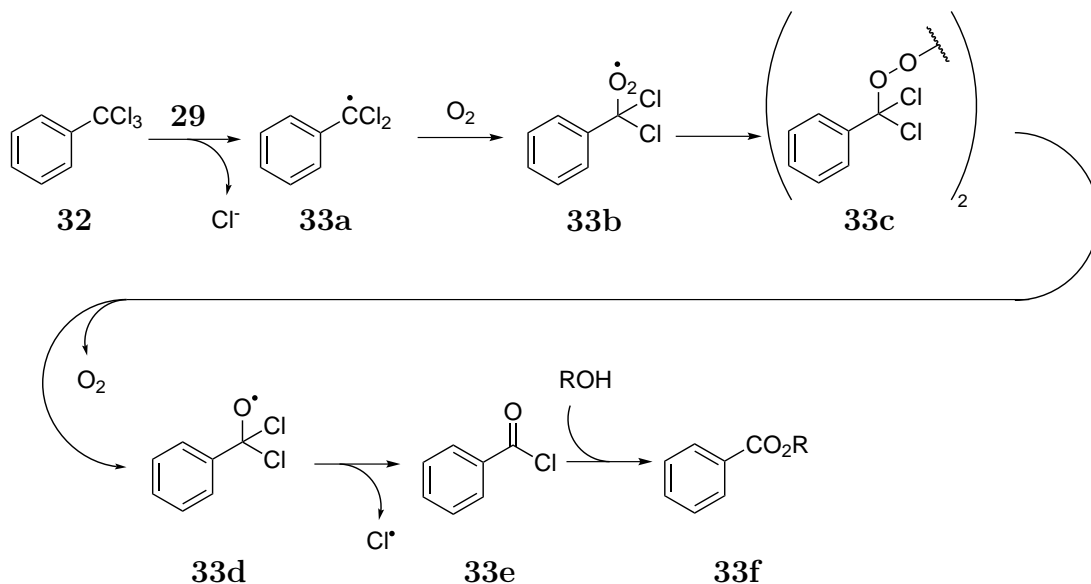
Shimakoshi i Hisaeda bazując na swoich doświadczeniach z DDT (**18**), zastosowali katalizator **29** w reakcji dehalogenowania cząsteczek zawierających w swej strukturze ugrupowanie CCl<sub>3</sub>. Reakcje prowadzone w atmosferze gazu obojętnego dawały produkty dehalogenowania, podczas gdy w obecności tlenu (zazwyczaj niepożądane zjawisko) powstawały estry lub amidy **30a–s** (zależnie od tego czy rozpuszczalnikiem była amina, czy alkohol) (Schemat 15).[58] Reakcja ta została także przeprowadzona w warunkach elektrochemicznych, niestety otrzymane w ten sposób wydajności produktów były niższe.[59] W tym przypadku Autorzy skupili się na badaniu estrów etylowych, podczas gdy w warunkach fotochemicznych tworzyły się estry metylowe. Dane takie są trudne do porównania (Tabela 2), nie mniej pokuszę się o ten zabieg. Z wyjątkiem benzoesanu izopropylu (wiersz 4), wydajności produktów otrzymywanych w reakcjach fotochemicznych były znacząco wyższe niż w reakcjach indukowanych elektrochemicznie. Jedną z przyczyn tego zjawiska jest



powstawanie katalizatora tylko przy powierzchni elektrody, podczas gdy katalizator **29** jest rozproszony w całej objętości reakcji.



Schemat 15: Zastosowanie związku **29** do modyfikacji związków posiadających w swojej strukturze grupę  $-CCl_3$



Schemat 16: Mechanizm zaproponowany przez Shimakoshiego i Hisaedę.

Zasadnicza różnica w przebiegu reakcji z tlenem i bez jego udziału następowała po heterolitycznym rozpadzie wiązania Co-C, kiedy to powstały rodnik dichlorobenzylowy (**33a**) przyłączał cząsteczkę  $O_2$  dając rodnik nadtlenkowy, przekształcający

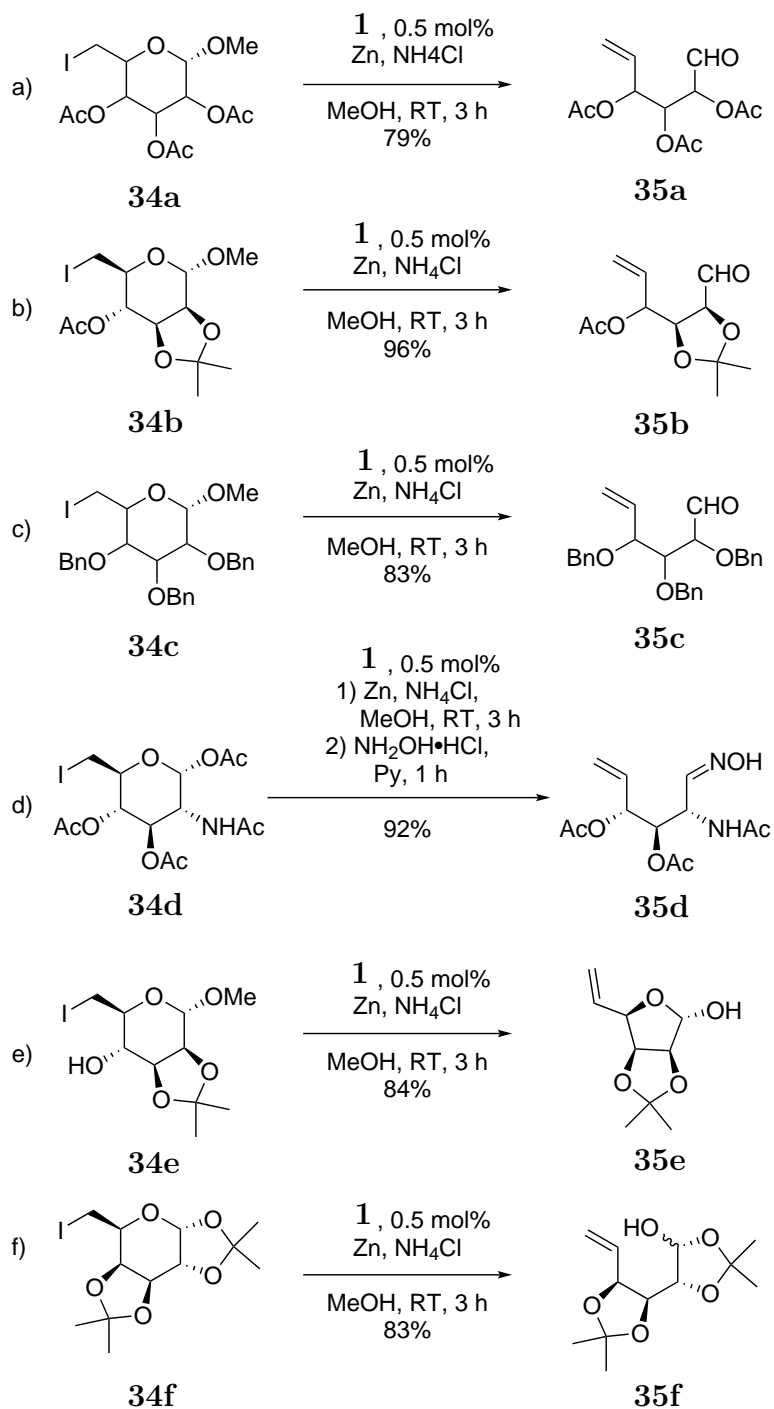
Tabela 2: Wydajności reakcji estryfikacji dla pochodnych trichlorotoluenenu. *b/d* - podana reakcja nie została przeprowadzona (Schemat 15).

Lp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> X	Wydajność 31 [%]	
			<i>hν</i>	- -
1	H	MeO	99	52
2	H	EtO	82	b/d
3	H	<i>n</i> PrO	90	33
4	H	<i>i</i> PrO	10	14
5	2-Cl	EtO	b/d	48
6	2-Cl	MeO	75	b/d
7	2-F	EtO	b/d	48
8	2-F	MeO	87	b/d
9	4-Cl	EtO	b/d	47
10	4-Cl	MeO	96	b/d
11	3-CCl <sub>3</sub>	EtO	b/d	85
12	3-CCl <sub>3</sub>	MeO	99	b/d
13	4-CCl <sub>3</sub>	MeO	99	b/d
14	H	MeNH	90	b/d
15	H	EtNH	92	40
16	H	<i>n</i> PrNH	95	43
17	H	Me <sub>2</sub> N	90	b/d
18	H	Et <sub>2</sub> N	94	55
19	H	pieperydyna	79	54

się do chlorku kwasowego (którego istnienie w mieszaninie reakcyjnej potwierdzono metodą chromatografii gazowej) reagującego następnie z cząsteczką rozpuszczalnika (Schemat 16).

Kobalamina znalazła zastosowanie także w chemii cukrów, jako katalizator reakcji fragmentacji pochodnych 6-deoksypiranozy (Schemat 17, przykłady a, b, c).[60] Należy zauważyć, że pomimo zastosowania reduktywnych warunków reakcji, produkt końcowy takiej przemiany zawierał ugrupowanie karbonylowe (**35a–c**), które następnie mogło zostać zmodyfikowane poprzez dodatek chlorowodoru hydroksyloaminy (**35d**, przykład d).

Przeprowadzona została także kontrakcja pierścienia, podczas której heksoza **34e** została przekształcona w pentozę **35e** zawierającą grupę winylową (przykład e). Siłą napędową tego procesu było usunięcie atomu jodu z pozycji 6, czyli po prostu dehalogenowanie z którego słynie kobalamina i jej pochodne. Dodatkową zaletą tych metod było stosowanie niskiego stężenia katalizatora na poziomie 0.5 mol%.

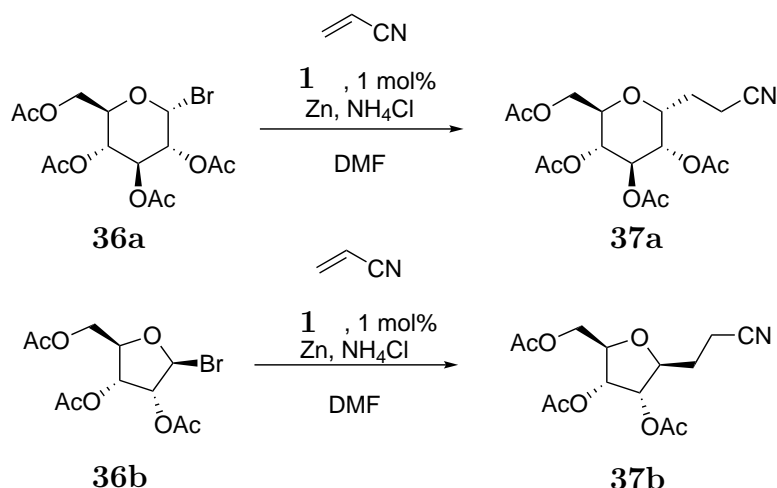


Schemat 17: Fragmentacja 6-jodopiranoz.

Istotnym jest także fakt, że używając kobalaminy **1** zamiast toksycznych związków alkilocynowych można z łatwością, jak wykazali Sheffold wraz z współpracownikami, modyfikować cukry poprzez wydłużanie ich łańcucha węglowego (Schemat 18).[61, 62] W tym wypadku atom halogenku musi być umieszczony na anomerycznym atomie węgla, ponadto należy zastosować dwukrotnie wyższe (1mol%)



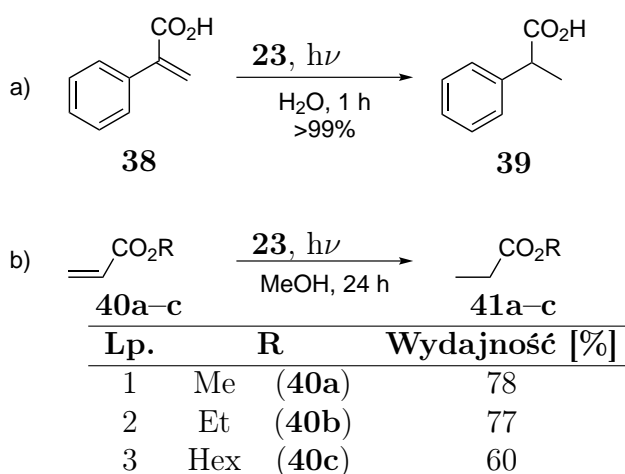
stężenie katalizatora.



Schemat 18: Reakcja akrylonitrylu z 2-bromoglukozą (**36a**) i rybozą (**37b**).

### 2.3.3 Modyfikacje wiązań C-C

Shimakoshi i Hisaeda wykazali, że katalizator **23** można zastosować nie tylko do usuwania chloru z cząsteczek organicznych, ale może być on z powodzeniem wykorzystany także w procesie uwodornienia wiązań nienasyconych C-C, poprzez wodorek kobaltu.[63] Kwas 2-fenylprop-2-enowy (**38**) został ilościowo przekształcony w odpowiedni nasycony analog (**39**) w procesie fotochemicznym w obecności estru **23** (Schemat 19).

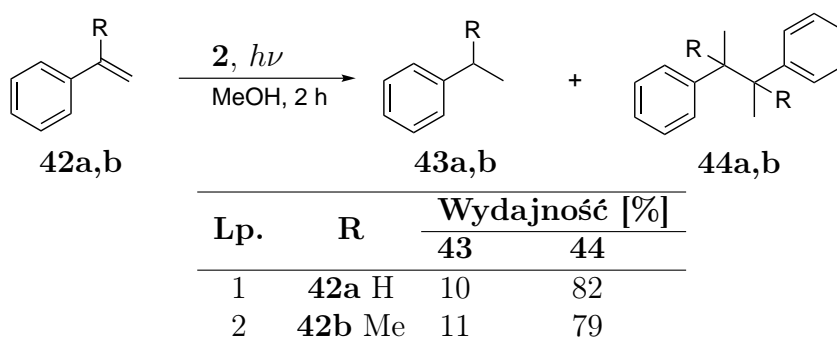


Schemat 19: Uwodornianie kwasu 2-fenylprop-2-enowego (**38**) i estrów kwasu prop-2-enowego (**40a-c**).

Taka reakcja nie zachodziła w przypadku użycia samego dwutlenku tytanu lub

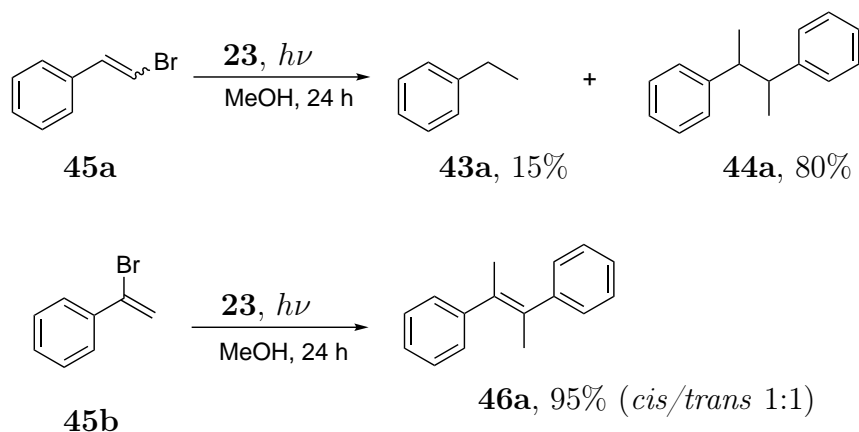


dwutlenku tytanu modyfikowanego platyną. W reakcjach tych źródłem wodoru była woda, co wykazano badając produkty reakcji prowadzonej w D<sub>2</sub>O metodą spektrometrii mas i magnetycznego rezonansu jądrowego. Obserwowano inkorporację ciężkiego atomu wodoru do struktury cząsteczki. W reakcjach estrów **40**, w których brak dodatkowej aktywacji wiązania podwójnego przez pierścień aromatyczny (Schemat 19) wymagane było wydłużenie czasu reakcji, a także zmiana rozpuszczalnika na metanol. Niestety, jak to często bywa, reakcja uwodornienia daje produkt **41a** z dobrą wydajnością dla modelowego substratu **40a**, natomiast dla innych olefin wyniki nie są już tak znakomite. Podobnie było i w tym wypadku - im dłuższy łańcuch węglowy estru tym niższa wydajność produktu **41**. Natomiast, reakcje dla pochodnych styrenu (**42a–b**), prowadziły do wytworzenia głównego produktu dimeryzacji (**44a–b**, Schemat 20).



Schemat 20: Uwodornianie styrenu (**42a**) i jego metylo pochodnej (**42b**).

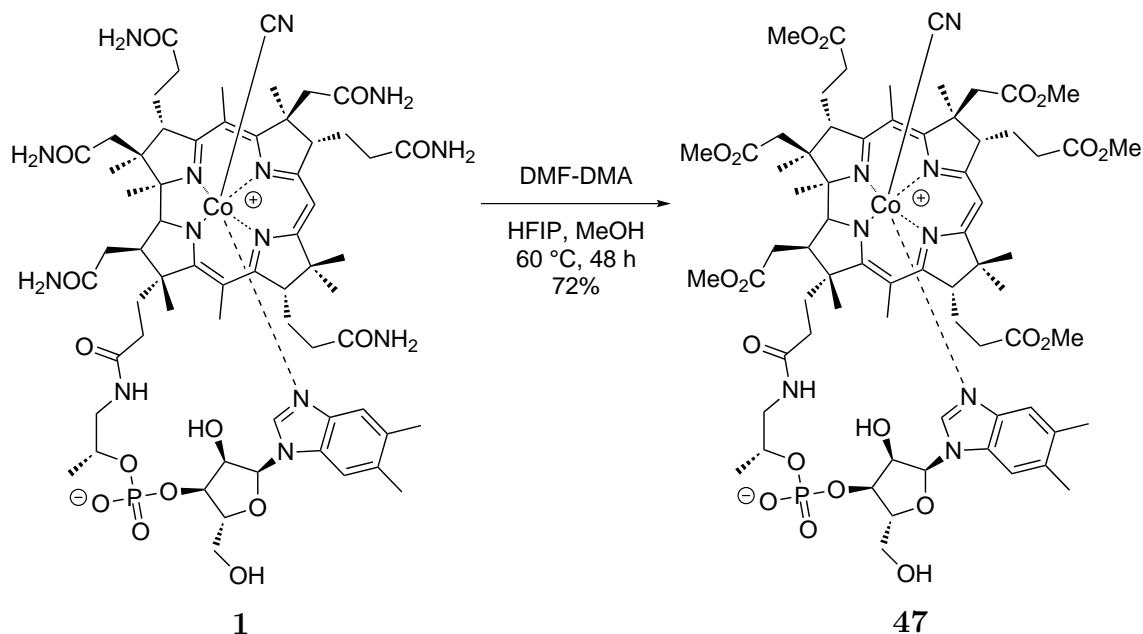
Uważny Czytelnik może sobie zadać pytanie, *skoro kobalamina katalizuje reakcję dehalogenowania związków, to co by się stało, gdyby do cząsteczki z wiązaniem podwójnym wprowadzić atom VII grupy głównej?* Na szczęście autorzy publikacji, także postawili sobie to pytanie i przeprowadzili odpowiednie badania. Substrat **45a** zawierający atom bromu w pozycji 1 dawał nasyconą pochodną dimetylostilbenu **44a** z wydajnością 80%, podczas gdy ten z bromem w pozycji 2 olefinę **46a** ze znakomitą wydajnością 95% (Schemat 21). Na podstawie uzyskanych wyników Autorzy wskazali wodorek związku **23**, jako związek pośredni.



Schemat 21: Uwodornianie bromostyrenów (45).

W Zespole XV IChO PAN, Giedyk zsyntetyzował pochodną kobalaminy (Schemat 22), która łączyła dwa ważne aspekty:

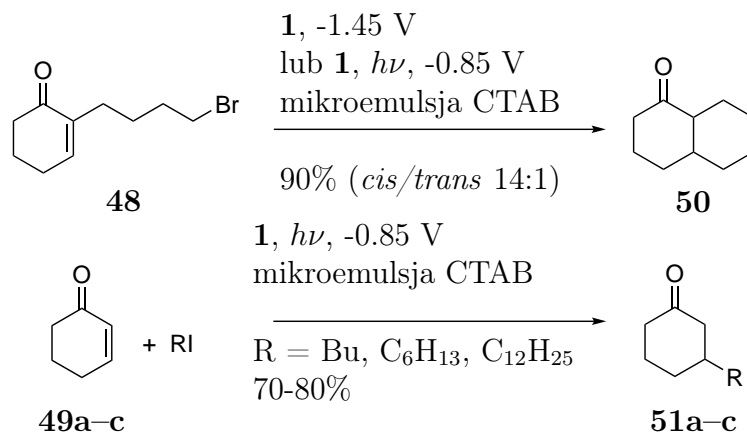
- posiadała pętlę nukleotodową,
- była rozpuszczalna w  $H_2O$ , THF, MeCN itp.;



Schemat 22: Synteza kobalesteru (47).

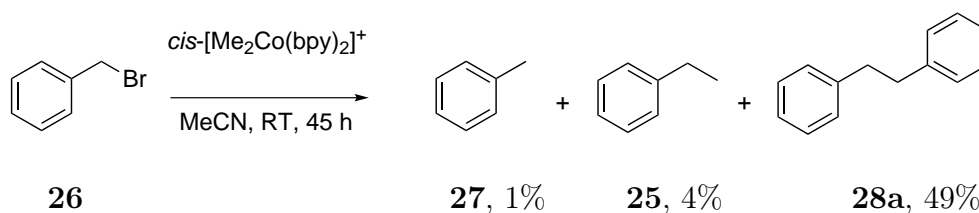
Otrzymywanie tego związku polegało na aktywacji pierwszorzędowych grup amidowych dimetylowymacetalem *N,N*-dimetyloformamidu, a następnie reakcji z nukleofilem - metanolem. Uzyskanie kobalestru (47) pozwoliło rozpocząć pracę w Zespole XV nad wpływem „pętli nukleotydowej” w reakcjach katalizowanych kobalaminą

w warunkach laboratoryjnych.[64] W tym celu zaproponowano reakcję dimeryzacji bromku benzylu (**26a**), w celu przetestowania efektywności katalitycznej pochodnych kobalaminy.[65, 66]



Schemat 23: Cyklizacja 2-( $\omega$ -bromobutylo)-cykloheksenonu (**48**) i alkilowanie cykloheksenonów **49a-c**.

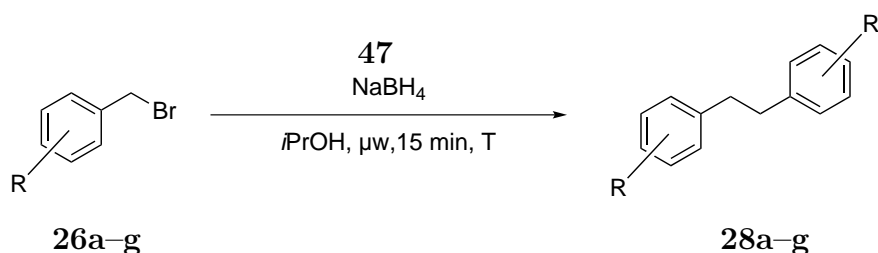
Wybór podyktowany był pracami Gao, Ruslinga i Zhou, w których wytwarzany z halopochodnej rodnik, przyłączał się wewnątrzcząsteczkowo lub międzycząsteczkowo w pozycję  $\beta$  cykloheks-2-enonu (Schemat 23), Za obraniem tej ścieżki dodatkowo przemawiał fakt, iż Tanaka wykorzystując inny kompleks kobaltu zdimeryzował bromek benzylu (**26a**) na drodze fotochemicznej (Schemat 24).[67]



Schemat 24: Reakcja fotoredoks inicjowana *cis*-dialkilkobaltem(III) z bromkiem benzylu (**26a**).

W reakcji dimeryzacji bromku benzylu (**26**) przebadano szereg pochodnych tego związku. Bibenzyle powstały z umiarkowanymi (**26e**, Tabela 3, wiersz 5) lub bardzo dobrymi wydajnościami (**26f**, wiersz 6). Ponadto wydajność związku **28a** była wyższa przy zastosowaniu pochodnych kobalaminy **1**, aniżeli kompleksu kobaltu(III), co wskazuje jak ważny jest układ makrocycliczny w stabilizacji jonu kobaltu(I). Jeśli katalizator **47** redukowano na drodze elektrochemicznej wydajność reakcji wyniosła

tylko 69%. [68]

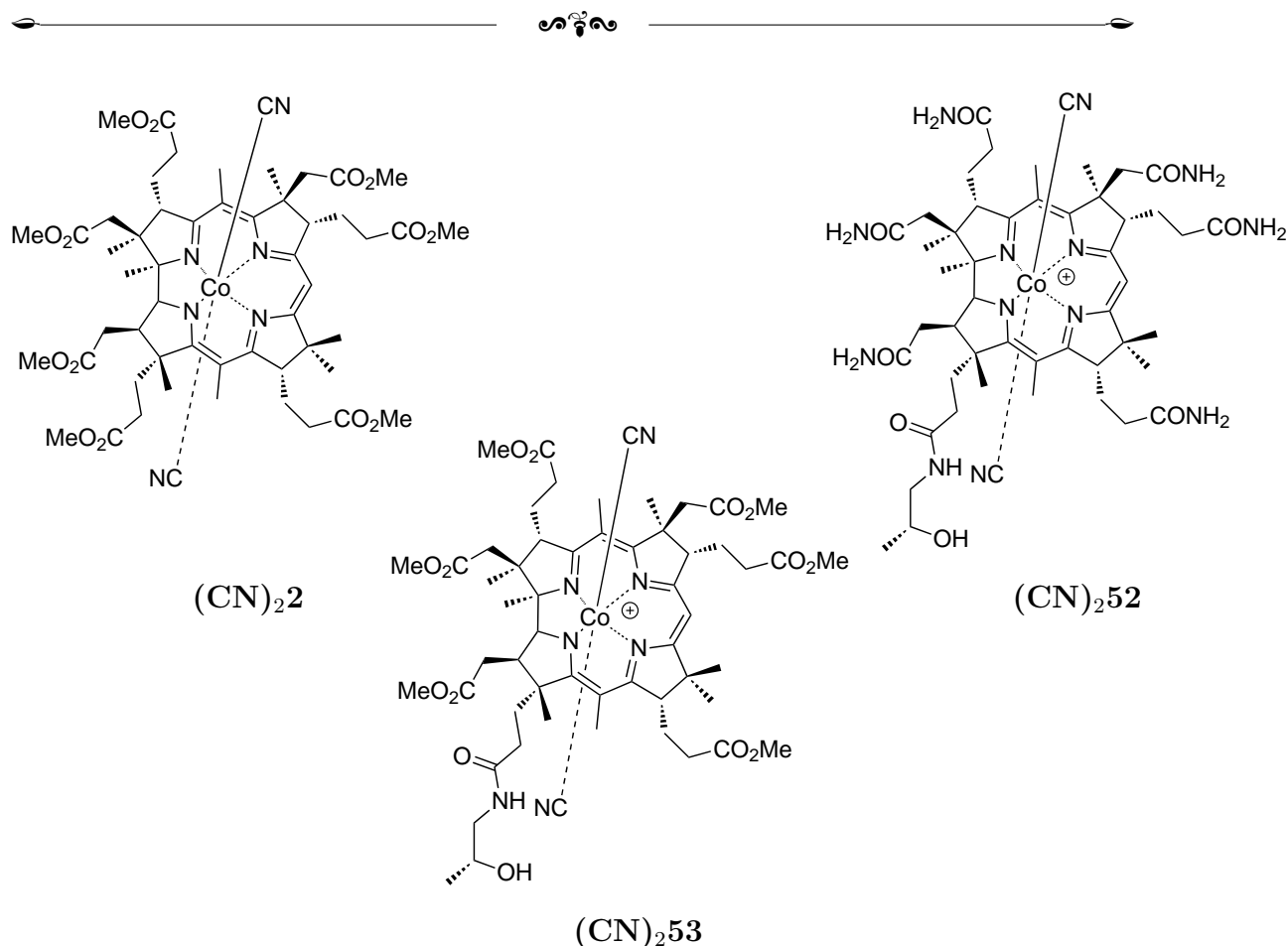


Schemat 25: Dimeryzacja bromku benzylu (**26a**) i jego pochodnych.

Tabela 3: Wydajności reakcji dimeryzacji pochodnych bromku benzylu (**26a**).

Lp.	R		47 mol%	T [°C]	Wydajność [%]
1	H	( <b>26a</b> )	0.5	90	84
2	4-I	( <b>26b</b> )	0.5	90	74
3	3-I	( <b>26c</b> )	0.5	90	70
4	4-NO <sub>2</sub>	( <b>26d</b> )	2.5	120	56
5	2-CN	( <b>26e</b> )	2.5	120	52
6	4-F	( <b>26f</b> )	0.5	90	90
7	3-MeO	( <b>26g</b> )	0.5	90	91

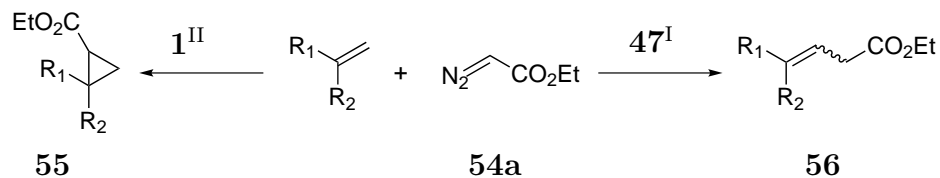
Jednak o wiele ważniejszym zagadnieniem było to, jak wydajność dla reakcji modelowej zmienia się wraz ze zmianą katalizatora (Tabela 4). Otrzymane wyniki potwierdziły supremację związku **47** (wiersz 3). Pochodna, która nie posiadała „pętli” (Rysunek 9), a posiadała pierwszorzędowe estry i drugorzędowy amid **53** dała produkt z niższą wydajnością (wiersz 4), podobnie jak heptaester **2** (wiersz 5). Należy jednak zwrócić uwagę, że w tym wypadku związek **2** został użyty jako forma dicyjano, podczas gdy Shimakoshi wraz z Hisaedą dla kwasu **23**, będącego formą akwacyjno otrzymali wydajność 95% (Schemat 14). Unaocznia to jak ważną rolę w przypadku katalizy odgrywa również ligand aksjalny. Hydrofilowe pochodne natomiast bardzo słabo promowały badaną reakcję (wiersz 1-2).

Rysunek 9: Pochodne kobalaminy **1** nie posiadające „pętli”.Tabela 4: Wydajności reakcji dimeryzacji bromku benzylu (**26a**) katalizowanej różnymi pochodnymi kobalaminy.

Lp.	Katalizator	Wydajność <b>28a</b> [%]
1	cyjanokobalamina	(CN) <b>1</b> 12
2	dicyjanokobinamid	(CN) <sub>2</sub> <b>52</b> 21
3	cyjanokobalester	(CN) <b>47</b> 84
4	dicyjanokobinester	(CN) <sub>2</sub> <b>53</b> 60
5	dicyjano ester heptametylowy kwasu kobyrinowego	(CN) <sub>2</sub> <b>2</b> 62

Podczas dalszych badań, katalizator (CN)**47** został przetestowany w reakcji diazoocetanu etylu (**54a**) z olefinami. Okazało się, że możliwa jest C-H funkcjonalizacja olefin i wytworzenie nowego wiązania C-C (Schemat 26).[69] Jest to zdumiewające, ponieważ związki diazowe w reakcji z olefinami dają cyklopropany, chociażby w obecności kob(II)alaminy.[70, 71] Zatrzymajmy się na chwilę przy cyklopropanowaniu w warunkach zaproponowanych przez Zhanga. W przeciwieństwie do innych metodologii dawało ono bardzo mało produktów ubocznych polimeryzacji diazoocetanu etylu

(**54a**), pomimo użycia jego nadmiaru.[72] W reakcji tej nawet w zoptymalizowanych warunkach, powstawały dwa diastereoizomeryczne produkty - *cis* i *trans*, z których każdy występował w postaci dwóch enancjomerów (Schemat 26).



Schemat 26: Reakcja olefin z diazoocetanem etylu (**54a**).

W reakcji cyklopropanowania zostały przebadane cztery pochodne kobalaminy (**1**) różniące się  $\beta$ -ligandami (Tabela 5), przy czym wydajności w temperaturze pokojowej dla każdej z nich były rażąco niskie (wiersze 1,3,5,7), dopiero podwyższenie temperatury pozwoliło na otrzymanie produktów cyklopropanowania z wydajnością 80% (wiersze 4,6,8). Ponadto, jak można łatwo zauważyć, katalizator (**CN**)**1** okazał się mniej efektywnym w porównaniu ze związkami (**Me**)**1**, czy (**Ado**)**1** - co wskazuje, że o ile to możliwe, należy unikać stosowania cyjanopochodnych kobalaminy.

Tabela 5: Wydajności cyklopropanowania pochodnych styrenu ( $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ), katalizowanych pochodnymi **1**.

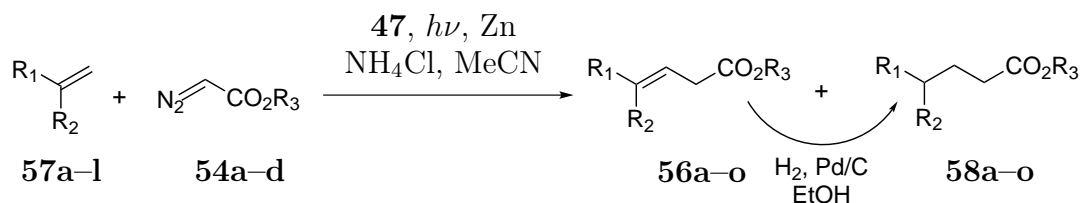
Lp.	1	T [°C]	Wydajność [%]	<i>cis:trans</i>	<i>ee</i>		
					<i>cis</i>	<i>trans</i>	
1	CN	23	1				
2	CN	80	34	56	44	47	29
3	Me	23	3	57	43	63	35
4	Me	80	86	61	39	62	52
5	Ado	23	7	56	44	59	32
6	Ado	80	82	61	39	61	51
7	H <sub>2</sub> O	23	13	67	33	78	59
8	H <sub>2</sub> O	80	98	61	39	64	54

Po zoptymalizowaniu struktury katalizatora ((**H<sub>2</sub>O**)**1**), możliwe było sprawdzenie zakresu stosowalności metody. Niezależnie od użytej pochodnej styrenu wydajności otrzymanych cyklopropanów **55a–k** były wysokie, przy czym w przewodzie tworzył się izomer *cis* (Tabela 6, wszystkie wiersze poza 10.) z stosunkowo niskimi nadmiarami enancjomerycznymi.

Tabela 6: Wydajności cyklopropanowania dla różnych pochodnych styrenu (Schemat 26).

Lp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Wydajność [%]	<i>cis:trans</i>		<i>ee</i>		
						<i>cis</i>	<i>trans</i>	
1	Ph	H	<b>55a</b>	88	61	39	64	54
2	(4-MeO)Ph	H	<b>55b</b>	92	63	37	64	50
3	(4-Me)Ph	H	<b>55c</b>	86	64	36	64	54
4	(3-Me)Ph	H	<b>55d</b>	94	60	40	66	58
5	(2-Me)Ph	H	<b>55e</b>	88	61	39	b/d	57
6	(4- <i>t</i> Bu)Ph	H	<b>55f</b>	95	62	38	66	51
7	(4-CF <sub>3</sub> )Ph	H	<b>55g</b>	84	65	35	64	48
8	(4-Br)Ph	H	<b>55h</b>	70	62	38	65	47
9	Ph	Me	<b>55i</b>	84	64	36	68	58
10	Ph	Ph	<b>55j</b>	95	—	—	55	
11	2-Naft	H	<b>55k</b>	75	58	42	64	b/d

Reakcja diazowiazku **54a** z pochodną kobalaminy - kobalestrem **47** prowadzi do powstania alkilokobalaminy (w tej reakcji można zaobserwować wydzielanie się bąbelków azotu z mieszaniny reakcyjnej, Schemat 29), która następnie w warunkach fotochemicznych reaguje z bogatą w elektrony olefiną (**57a**, Schemat 27).



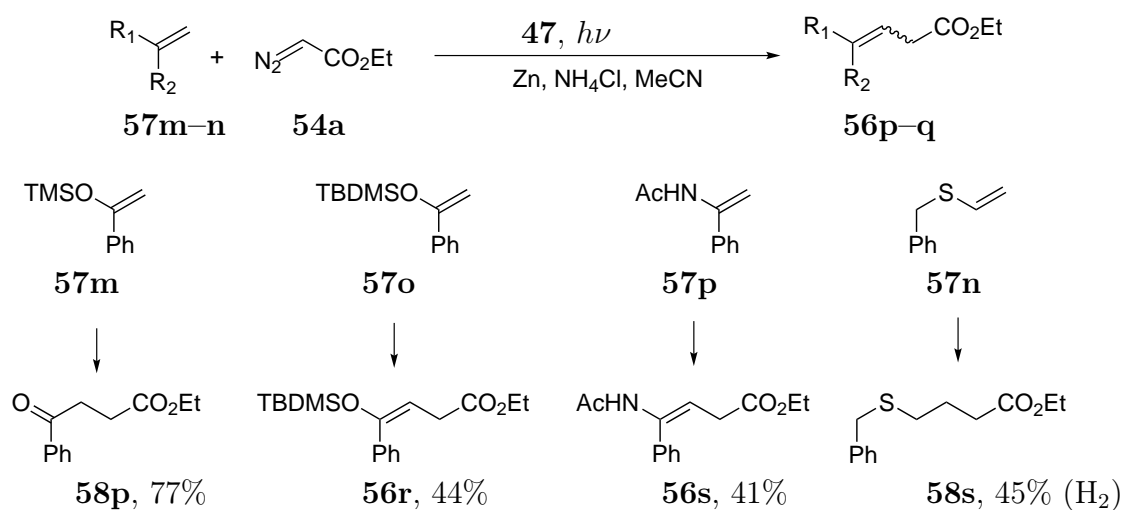
Schemat 27: Alkilowanie olefin diazowiazkami.

Ze względu na redukujące warunki reakcji obserwowany był także produkt uwodornienia wiązania podwójnego **58**, co zostało wytłumaczone tworzeniem się wodoru kobalestru ((**H**)**47**). Omawiana reakcja zachodzi także bez dostępu światła, jednak obserwuje się wówczas znaczny spadek wydajności (o 40%) i selektywności na korzyść olefiny (o 50%). Ponadto zmieniając stosunek ilości cynku do chlorku amonu, udało się zwiększyć selektywność reakcji prawie sześciokrotnie na korzyść tworzenia się olefiny **56a**. Rozdzielenie produktu nasyconego od jego nienasyconego odpowiednika jest zadaniem trudnym, dlatego też na potrzeby sprawdzenia zakresu stosowalności metody (Tabela 7), mieszanina reakcyjna była poddawana katalitycznej redukcji.

Tabela 7: Wydajności reakcji modyfikacji olefin **57**, związkami **54**.

Lp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	t [h]	Wydajność [%]	
1	Ph	Ph	Et	<b>58a</b>	18	91
2	Ph	Ph	<i>t</i> Bu	<b>58b</b>	18	67
3	Ph	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	<b>58c</b>	18	60
4	Ph	Ph	Bn	<b>58d</b>	18	71
5	Ph	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph	Et	<b>58e</b>	18	57
6	Ph	H	Et	<b>58f</b>	6	44
7	(4-F)Ph	H	Et	<b>58f</b>	6	16
8	(4-Cl)Ph	H	Et	<b>58g</b>	6	22
9	(4-Br)Ph	H	Et	<b>58h</b>	6	28
10	(4-MeO)Ph	H	Et	<b>58i</b>	6	38
11	(3-MeO)Ph	H	Et	<b>58j</b>	6	23
12	(2-MeO)Ph	H	Et	<b>58k</b>	6	18
13	(4-CO <sub>2</sub> Me)Ph	H	Et	<b>58l</b>	6	0
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Et	<b>58m</b>	18	73
15	(2-Me)Ph	(2-Me)Ph	Et	<b>58n</b>	18	68

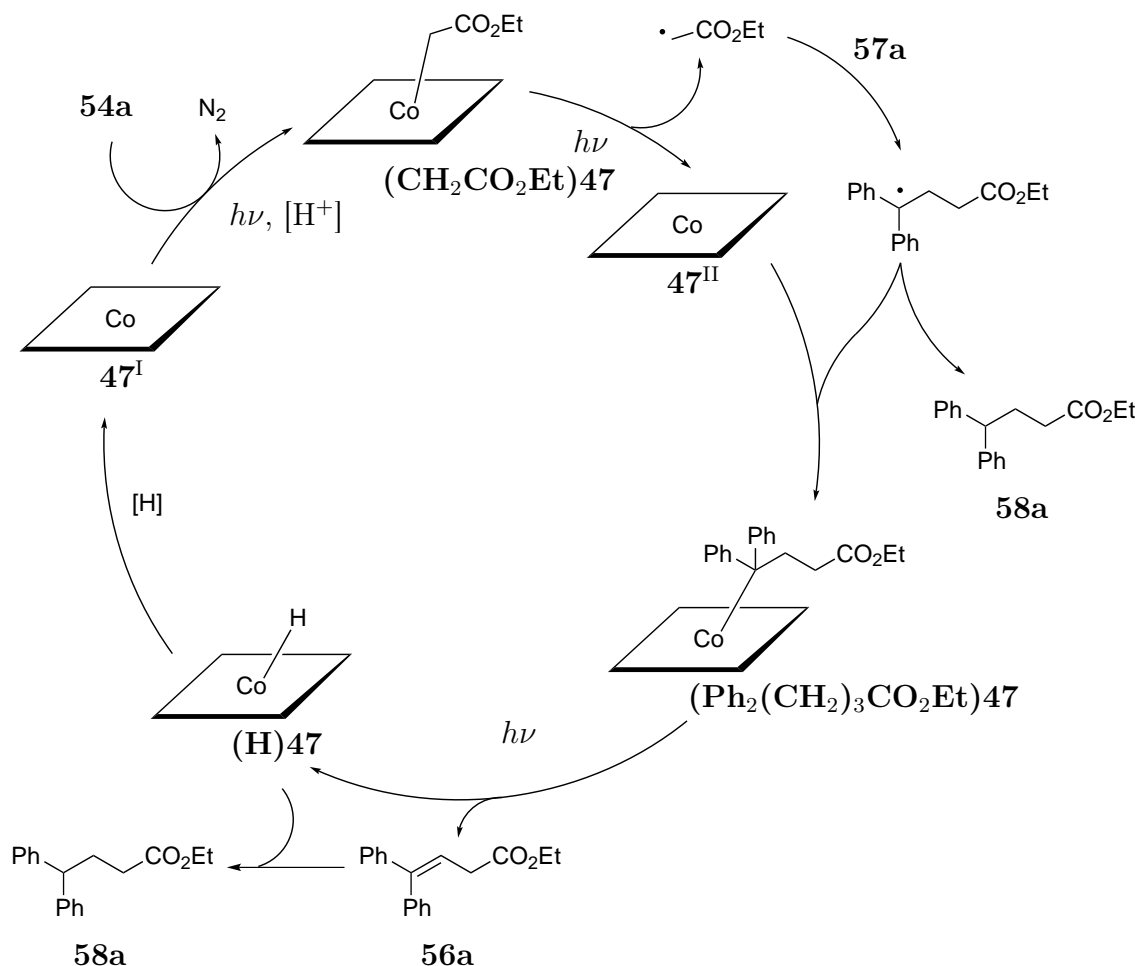
W reakcji alkilowania można także wykorzystać etery enoli i enamidy jako substraty posiadające w swej budowie wiązanie podwójne bogate w elektrony (Schemat 28). W przypadku zastosowania TMS jako grupy zabezpieczającej podstawnik hydroksylowy enolu, jako produkt otrzymywano keton **58p**, z kolei użycie eteru TBDMSu wpływało negatywnie na wydajność końcową, jednak w trakcie reakcji grupa zabezpieczająca nie była usuwana z atomu tlenu. Podobne wydajności na poziomie 40% były obserwowane dla związków posiadających w swej budowie azot (**58r**) i siarkę (**58s**).



Schemat 28: Modyfikacja enoli, enaminy i siarczku winylowego.



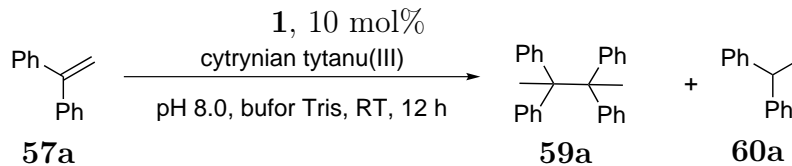
Mechanizm reakcji opiera się na wytworzeniu w kwaśnym środowisku alkilokobalestru będącego produktem przyłączenia diazoocetanu etylu (**54a**) do kobaltu(I) (Schemat 29). Następnie, na skutek działania światła następuje homoliza wiązania Co-C generująca rodnik alkilowy, który wchodzi w reakcję z olefiną **57a**. Nowo-tworzony rodnik może przyłączyć atom wodoru ze środowiska reakcji i tym samym dać produkt nasycony **58a**. Jednak możliwe jest także ponowne przyłączenie powstałego rodnika alkilowego do kobaltu(II), którego fotoliza prowadzi do wytworzenia wodorku kobaltu i powstania produktu nienasyconego **142a**, który tymże kompleksem może być zredukowany do związku **58a**.



Schemat 29: Mechanizm reakcji.

Van der Donk wraz ze współpracownikami badali możliwość przegrupowania cząsteczek zawierających dwa niesprężone wiązania podwójne, jednak jako wyjściowy model do badania takiej reakcji został wybrany 1,1-difenyloeten (**57a**), który w

warunkach redukujących dimeryzował tworząc 2,2,3,3-tetrafenylobutan (**59a**, Schemat 30).[73] Reakcja ta została przeze mnie również badana, ale o tym będzie w dalszej części mojej rozprawy (Rozdział 3).



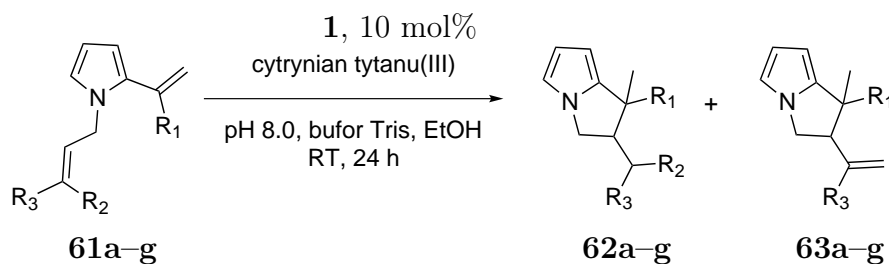
Schemat 30: Dimeryzacja 1,1-difenyloetenu (**57a**).

Wraz ze wzrostem stabilności rodnika, obserwowany jest wzrost wydajności reakcji - najniższą zaobserwowano dla styrenu (Tabela 8, wiersz 2), jego 2-metylowa pochodna (wiersz 5) dała już wydajność zbliżoną do 1,1-difenyloetenu (**57a**, wiersz 1), natomiast wprowadzenie grup halogenowych pozwoliło na ograniczenie powstawania produktu uwodornienia (wiersze 6 i 7). Dalsze prace oparte były na zastosowaniu

Tabela 8: Wydajności dimeryzacji pochodnych 1,1-difenyloetenu.

Lp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		Wydajność [%]	
				<b>59</b>	<b>60</b>
1	Ph	Ph	<b>59a</b>	90	5
2	Ph	H	<b>59b</b>	50	4
3	(4-Me)Ph	H	<b>59c</b>	80	13
4	(2,5-Me)Ph	H	<b>59d</b>	56	7
5	Ph	Me	<b>59e</b>	85	7
6	(4-Cl)Ph	Me	<b>59f</b>	80	3
7	(4-F)Ph	Me	<b>59g</b>	70	0

związków heterocyklicznych - m. in. pochodnych pirolu, posiadających w pozycjach 1 i 2 ugrupowania zawierające wiązania podwójne. W reakcji tworzyły się produkty **62** i **63** posiadające w swej budowie skondensowane pierścienie (Schemat 31).[74]



Schemat 31: Cyklizacja pochodnych pirolu, zawierających dwa wiązania podwójne.

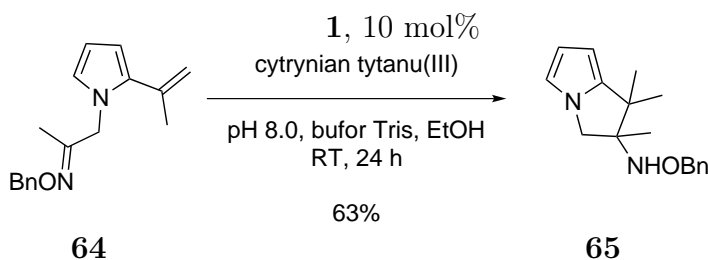


Tylko w dwóch przypadkach otrzymano produkt **63** będący *exo*-olefiną (Tabela 9, wiersz 3 i 4), natomiast dla pozostałych substratów, otrzymane wydajności cyklizacji były bardzo dobre, w przeciwnym razie w przewadze otrzymywany był dimer (wiersze 6 i 7).

Tabela 9: Wydajności cyklizacji pochodnych pirolu.

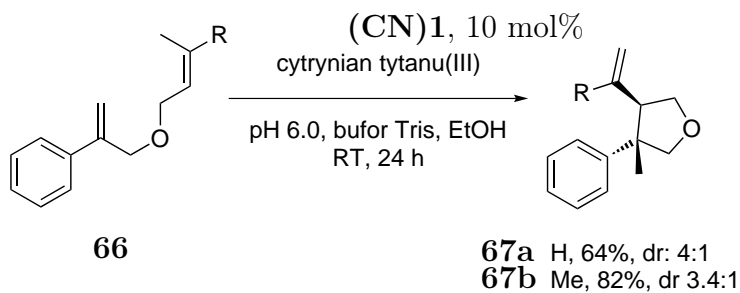
Lp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Wydajność [%]		
				<b>62</b>	<b>63</b>	<b>dimer</b>
1	Me	Ph	H	70	0	0
2	Me	Ph	Ph	80	0	0
3	Me	Me	H	60	40	0
4	Me	Me	Me	28	42	0
5	Me	H	H	72	0	16
6	H	H	Me	<2	0	>72
7	H	H	H	6	0	84

Opracowana metodologia została wykorzystana do syntezy bicyklicznego związku **65** (Schemat 32).



Schemat 32: Cyklizacja pochodnej pirolu **64** zawierającej w swej budowie oksym.

Ostatni przykład w omawianej pracy to pochodna eteru diallilowego **66**, która cyklizowała dając dwa diastereoizomeryczne produkty **67** (Schemat 33).

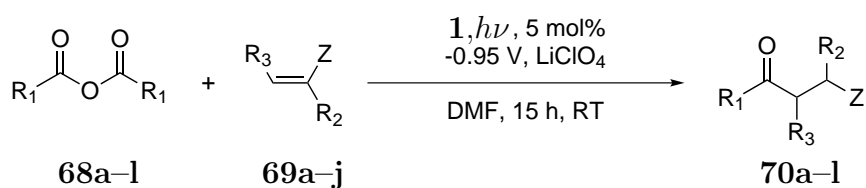


Schemat 33: Cyklizacja pochodnej eteru diallilowego.

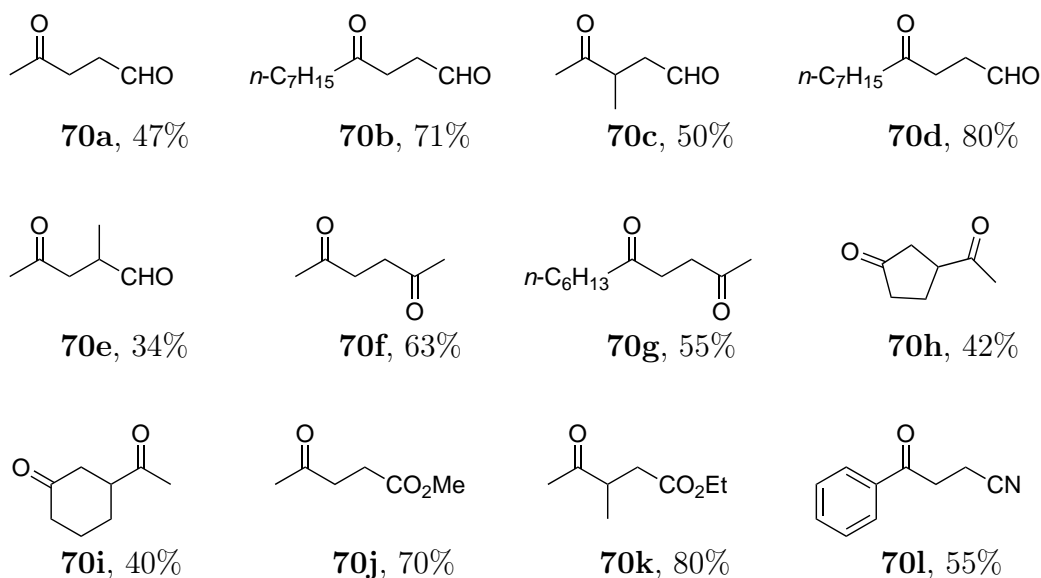
Dzięki prowadzeniu reakcji w buforze o pH = 6.0 otrzymywano praktycznie tylko

pochodną **67** będącą *exo*-olefiną (przy pH 8.0 tak jak w przypadku pochodnych pirolu wydajności cyklizacji byłyby niższe).

Autor pojawiający się wielokrotnie w przytaczanej literaturze, Scheffold wraz z Orlinskim wykazali, że w warunkach elektrofotocemicznych można acylować akceptory Michaela bezwodnikami (Schemat 34).[75] Z dobrymi wydajnościami otrzymano szereg podstawionych aldehydów (Rysunek 10, **70a–e**), ketonów (**70f–i**), estrów (**70j–k**) i nityli (**70l**), przy czym nie można stwierdzić, że którakolwiek z klas związków była bardziej reaktywna.

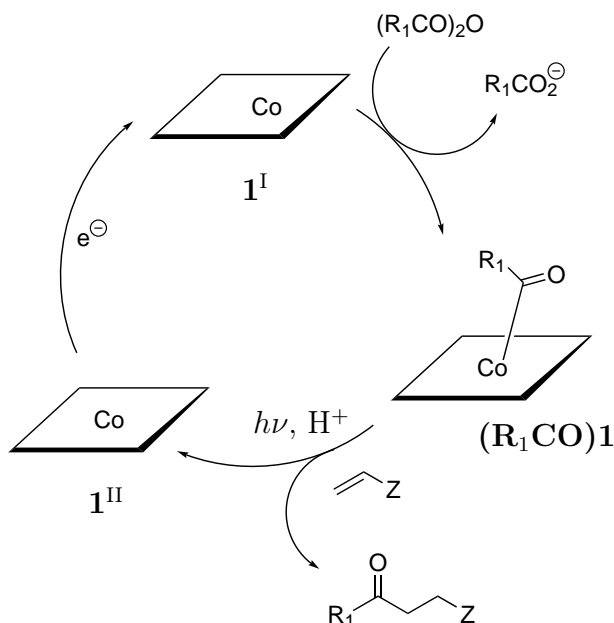


Schemat 34: Acylowanie akceptorów Michaela.



Rysunek 10: Produkty reakcji acylowania akceptorów Michaela.

W toku dalszych badań autorzy ustalili mechanizm reakcji, który zakładał rozpad bezwodnika na anion karboksylowy i acylokobalaminę, który w stanie wzbudzonego reagował z olefiną dając pożądany produkt i katalizator w utlenionej formie, zwracany do reakcji poprzez elektrochemiczną redukcję (Schemat 35).[76]



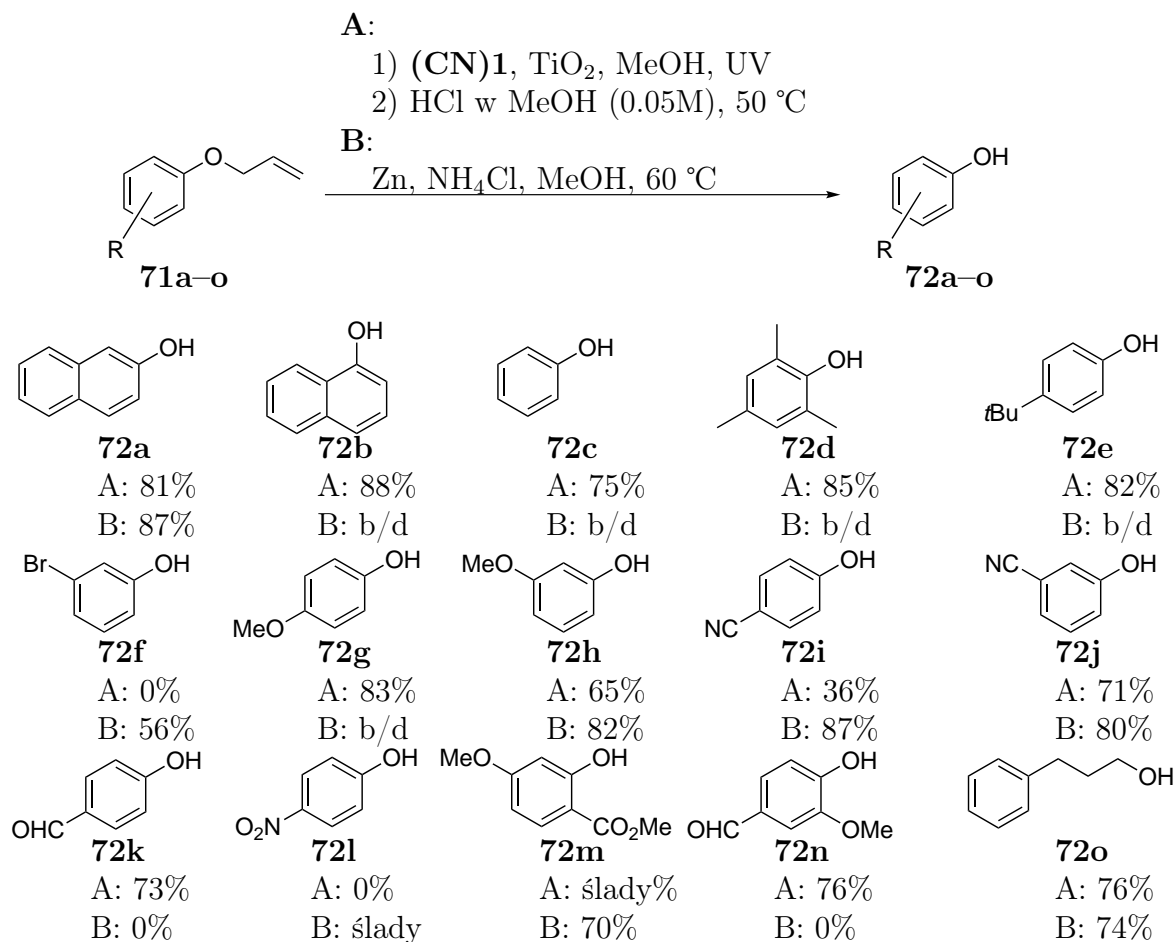
Schemat 35: Mechanizm acylowania akceptorów Michaela.

Zaprezentowane powyżej przykłady dotyczące modyfikacji wiązań C-C pokazują, że szeroki wachlarz substancji może być stosowany jako prekursor (haloalkeny, bezwodniki, olefiny, diazozwiązki) alkilokobalamin, które w wyniku fotolizy generują rodniki wchodzące w reakcję z akceptorem - olefiną.

### 2.3.4 Modyfikacje wiązań C-heteroatom

Jako „supernukleofil” kob(I)alamina może zostać z powodzeniem wykorzystana do aktywacji eterów allilowych, wykorzystanych jako grupa zabezpieczająca fenole (Schemat 36).[77] Opracowano dwie metody różniące się sposobem redukcji prekatalizatora - (CN)1:

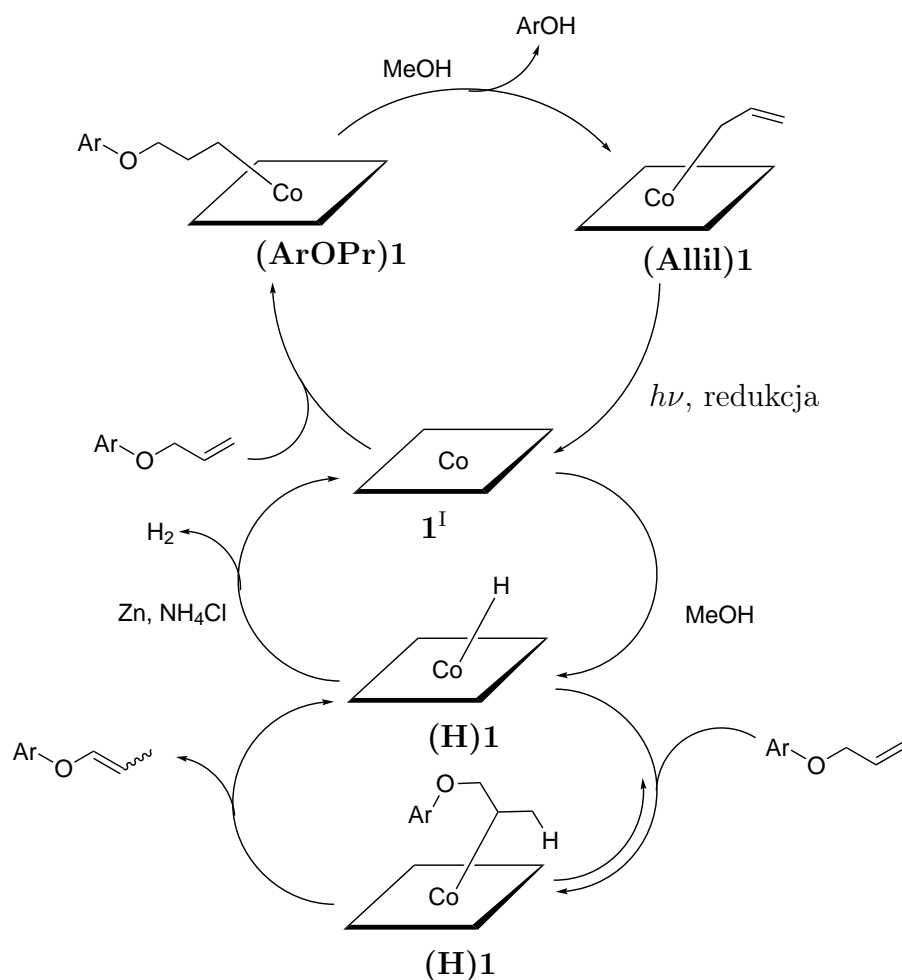
1. fotochemiczną (**A**) - wykorzystującą dwutlenek tytanu, jednak w przeciwieństwie do związków **23** i **29**, (CN)1 nie była kowalencyjnie związana z tlenkiem tytanu;
2. chemiczną (**B**) - wykorzystującą pył cynkowy i chlorek amonu.



Schemat 36: Otrzymywanie fenoli z odpowiednich eterów allilowych.

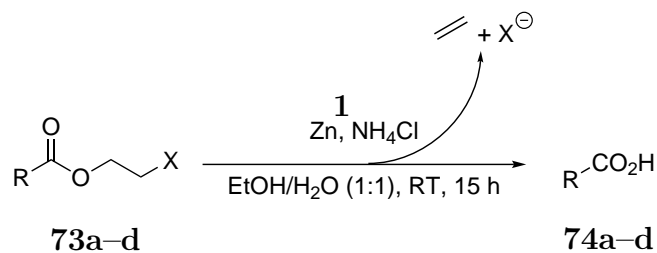
Metoda fotochemiczna wymagała dodatkowego etapu, aby zhydrolizować powstały w toku reakcji eter winylowy będący izomerem substratu. Należy jednak zauważyć, że stężenie kwasu było stosunkowo niskie - 0.05 mol dm<sup>-3</sup>. Zazwyczaj wyższe wydajności fenoli otrzymywano redukując katalizator cynkiem w obecności NH<sub>4</sub>Cl (Schemat 36). Różnica pomiędzy wydajnościami otrzymanymi dla dwóch metod wahała się od prawie 70 dla 4-metoksyalicylanu metylu (**72m**) do kilku procent dla 2-naftolu (**72a**), by praktycznie zrównać się dla alkoholu posiadającego alifatyczną grupę hydroksylową - 3-fenylpropanolu (**72o**). Zastosowanie metody **A** do otrzymania fenolu **72f**, powodowało jego debromowanie, na szczęście komplementarna metoda **B** pozwoliła na otrzymanie pożądanego **72f** produktu z dobrą wydajnością. Odwrotna sytuacja miała miejsce w przypadku *p*-waniliny (**72n**), czy też aldehydu **72k**, kiedy to metoda fotochemiczna **A** okazała się niezawodna.

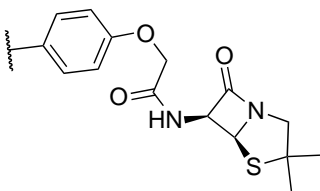
Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów zaproponowano mechanizm, zakładający dwa cykle katalityczne - jeden oparty o przyłączenie nukleofilowego kobaltu(I) do terminalnego atomu węgla eteru, a następnie alkoholizację wiązania C-O, a drugi o wodorek kobaltu, który w toku oksydacyjnej insercji i następczej reduktywnej eliminacji prowadzi do izomeryzacji (Schemat 37).



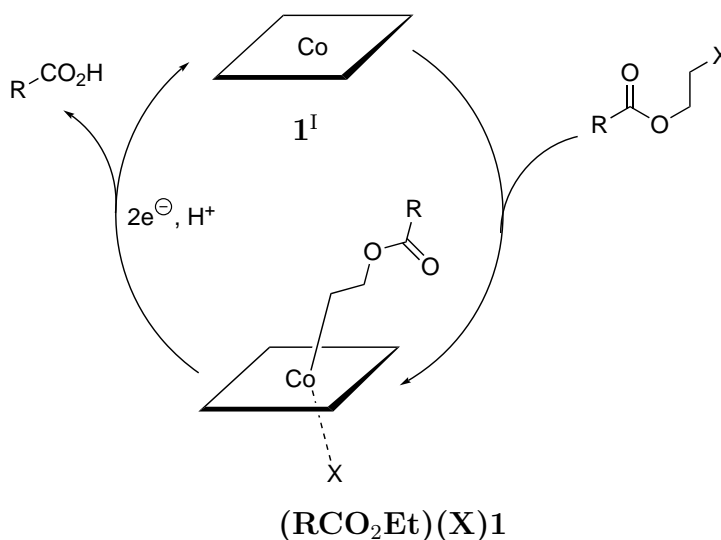
Schemat 37: Mechanizm odbezpieczania eterów allilowych przez **1**.

Z kolei Scheffold z Amble zaproponowali metodę odbezpieczania grupy karboksylowej, występującej w postaci estru  $\beta$ -haloalkoholu (Schemat 38).[78] Niewątpliwą zaletą tej reakcji, oprócz bardzo dobrych wydajności (Tabela 10), jest powstawanie lotnego produktu - etylenu, a także możliwość stosowania złożonych substratów takich jak  $\beta$ -laktamy (wiersz 3), czy też moczniki (wiersz 4).

Schemat 38: Odbezpieczanie  $\beta$ -haloestrów.Tabela 10: Wydajności odbezpieczenia  $\beta$ -haloestrów.

Lp.	R	X	<b>1</b> [mol%]	t [h]	T [°C]	Wydajność [%]	
1	Ph	Cl	<b>74a</b>	3.3	30	20	98
2	Ph	Br	<b>74b</b>	3.8	18	20	90
3		Br	<b>74c</b>	4.0	17	1	95
4	(4-Me)Ph-NH <sub>2</sub>	Cl	<b>74d</b>	1.4	15	20	96

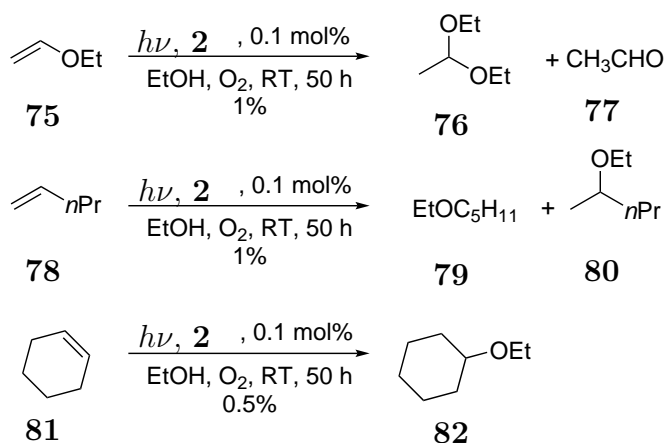
Mechanizm odbezpieczenia  $\beta$ -haloestrów polega na formalnej insercji kobaltowego „supernukleofila” pomiędzy wiązanie C-X, a następnie w toku dwuelektronowej redukcji otrzymywany jest kwas karboksylowy i odzyskiwany katalizator (Schemat 39).

Schemat 39: Mechanizm odbezpieczenia  $\beta$ -haloestrów.

Reaktywność grupy winylowej względem kompleksów kobaltu została przebadana w reakcjach katalizowanych hydrofobową pochodną kobalaminy - **2**. Murakami

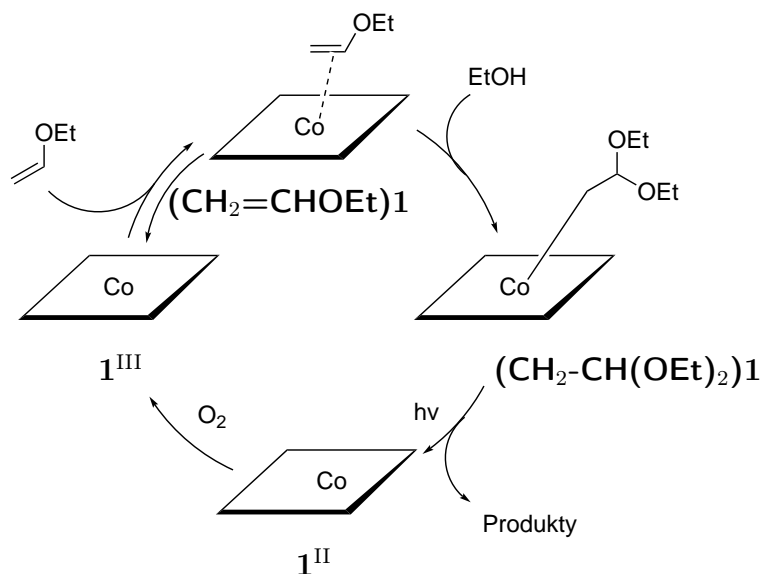


ze współpracownikami wykazali, że alkohol etylowy ulega addycji do eteru winylo-woetylowego (**75**) dając odpowiedni acetal (**76**, Schemat 40).[79] Ponadto metoda okazała się być na tyle uniwersalna, że możliwe było rozszerzenie zakresu stosowalności o olefinę **78** nie posiadającą heteroatomów w swojej strukturze i cykliczną olefinę **81**, która okazała się najmniej podatna na modyfikację. Wydajności otrzymanych tą drogą związków były niskie - kilku-krotność względem ilości katalizatora - 0.1% mol.



Schemat 40: Addycja alkoholu do olefin.

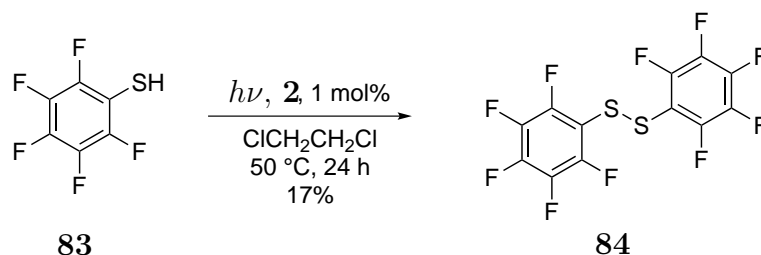
Mechanizm przedstawiony przez Autorów (Schemat 41) różni się znacząco od tego odpowiedzialnego za odbezpieczanie fenoli (Schemat 37).



Schemat 41: Mechanizm addycji alkoholu do olefin.

Formą aktywną katalizatora jest ta z kobaltem na +2 stopniu utlenienia, który kompleksuje olefinę, aby pod wpływem cząsteczki etanolu przekształcić ligand w acetal. Następnie związek ten pod wpływem światła jest uwalniany, a sam katalizator utleniany z powrotem pod wpływem tlenu atmosferycznego.

Kolejnym przedstawicielem VI grupy głównej jest siarka, której powinowactwo do kobalaminy, zarówno w formie tioli jak i nieorganicznych jonów siarkowych, było przedmiotem badań metodami rentgenowskiej analizy strukturalnej,[80] a także spektroskopii [81, 82] i chemii teoretycznej.[83] Niestety literatura dotycząca katalizy kobalaminą lub jej pochodnymi wykorzystującą ten pierwiastek bloku *p*, jest bardzo uboga. Jedynym przykładem, na który udało mi się natrafić, jest doniesienie Hisaedy i współpracowników, w którym perfluorotiofenol (**83**) reaguje z kompleksem **2**<sup>III</sup> dając  $\beta$  podstawioną korynę, która w warunkach termicznych lub fotochemicznych generuje rodnik perfluorotiofenolowy ulegający dimeryzacji (Schemat 42).[84]

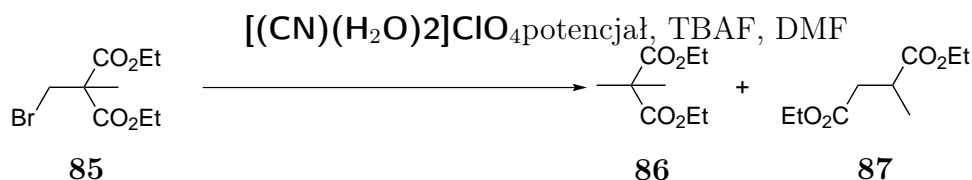


Schemat 42: Dimeryzacja perfluorotiofenolu (**83**).

### 2.3.5 Izomeryzacje

Bao-Lian Su w wywiadzie dla *Science Watch* stwierdził *Do as nature, work as nature, and produce as nature' is the only way to solve the problems of our humanity: energy, food, and environment*. [85] Trudno nie zgodzić się z Autorem tych słów, tym bardziej jeśli pracuje się ze związkiem naturalnym. Wychodząc z tego założenia w roku 1985, Hisaeda wraz ze współpracownikami podjęli udaną próbę elektrochemicznej izomeryzacji 2,2-bis(etoksykarbonylo)-1-bromopropanu (**85**), która prowadziła do związku **87** (Schemat 43), analogicznie do procesu izomeryzacji metylomalonianu występującego w żywych organizmach (Schemat 6).[86] Co więcej wykazali oni, że o ile rodnik można generować również przy użyciu wodoru tributyllocyny, to w warun-

kach tych nie tworzy się produkt przegrupowania. Ponadto naświetlanie alkilowego kompleksu powodowało jego rozpad i faworyzowało powstanie produktu dehalogenowania, tak samo jak obniżenie potencjału przy którym prowadzono elektrolizę do 1.0 V.

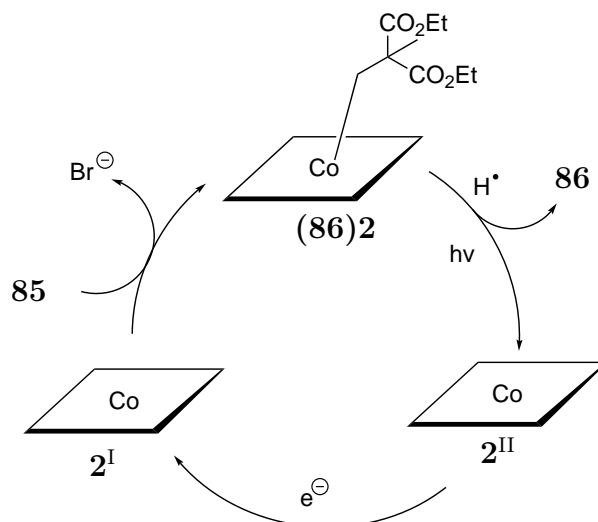


Schemat 43: Dehalogenowanie i izomeryzacja elektrochemiczna 2,2-bis(etoksykarbonylo)-1-bromopropanu (**85**).

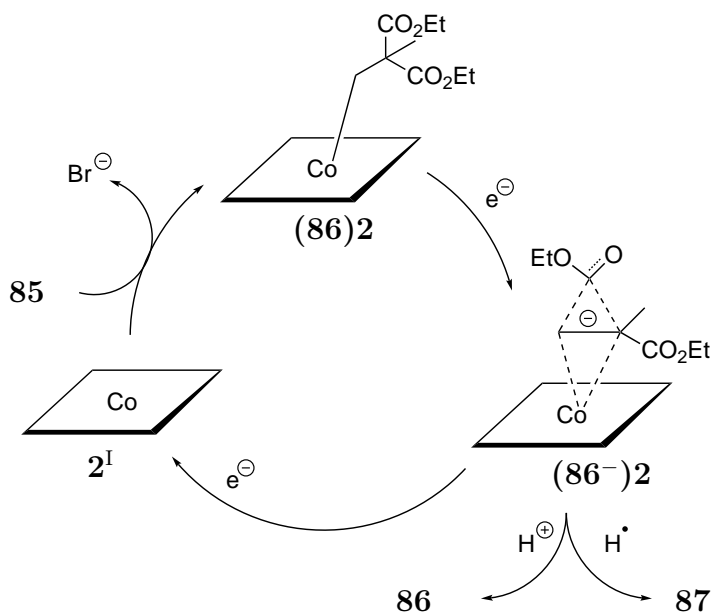
Tabela 11: Wydajności izomeryzacji elektrochemicznej 2,2-bis(ethoksykaronylo)-1-bromopropanu (**85**).

Lp.	Dodatek	$h\nu$	$\text{E}$ [V]	$t$ [h]	Wydajność [%]	
					<b>86</b>	<b>87</b>
1	AcOH	Tak	-1.0	9	11	ślady
2	AcOH	Nie	-1.5	6	17	43
3		Nie	-1.5	23	30	ślady
4		Nie	-1.8	23	26	26
5		Nie	-2.0	2	15	80

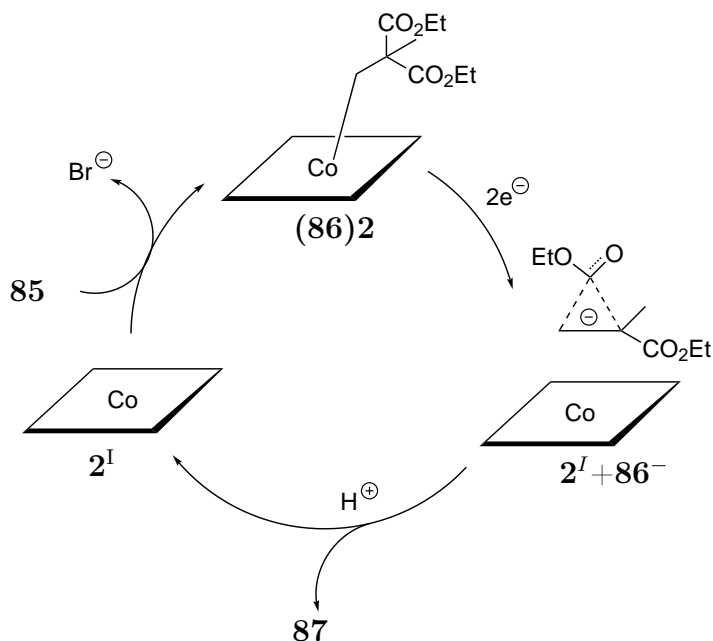
Autorzy pokusili się również o wyjaśnienie mechanizmu zachodzącego procesu.[87] Otrzymane rezultaty (Tabela 11) wskazywały, że wraz ze wzrostem potencjału, mechanizm rodnikowy (Schemat 44) ustępuje miejsca mechanizmowi jonowemu (Schemat 46), posiadając punkt środkowy dla -1.5 V (Schemat 45). Przesunięcia równowagi reakcji następuje pod wpływem kwasu octowego (wiersz 2), niemniej czas potrzebny na przeprowadzenie tej przemiany chemicznej jest trzykrotnie dłuższy niż ten określony dla optymalnych warunków (wiersz 5), a uzyskiwana wydajność jest dwukrotnie niższa. Ponadto w warunkach elektrolitycznych zachodzi przegrupowanie związku (**86**)**2** do (**86**)<sup>-</sup>**2**. Anion posiadający geometrię dwóch trójkątów mających wspólną krawędź, reaguje z rodnikiem lub kationem dając odpowiednio produkt przegrupowania lub dehalogenowania.



Schemat 44: Mechanizm reakcji dibromoestru **85** z kompleksem **2** prowadzonej przy potencjale -1.0 V.

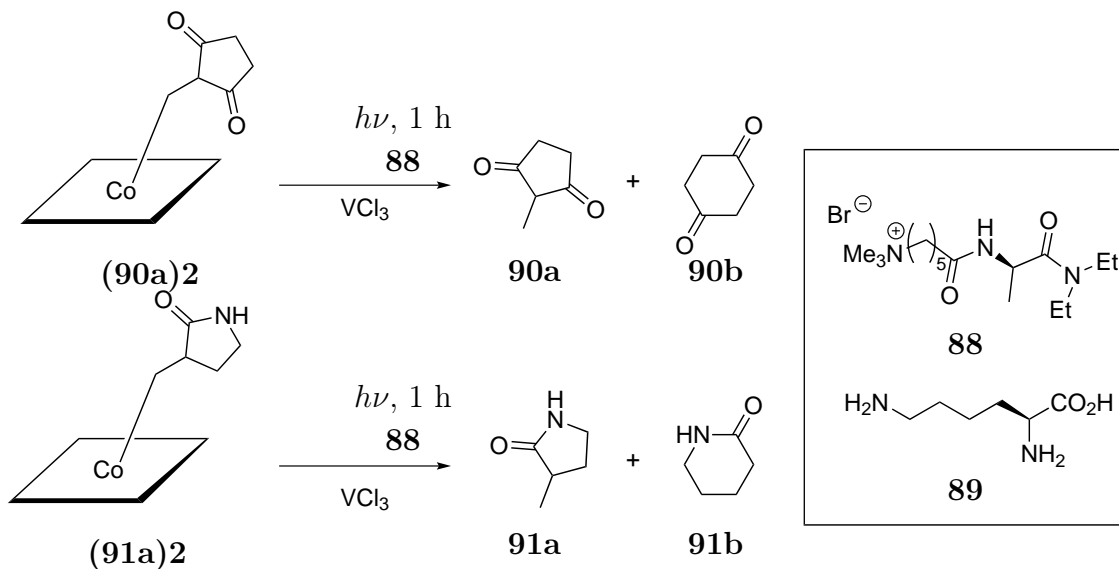


Schemat 45: Mechanizm reakcji dibromoestru **85** z kompleksem **2** prowadzonej przy potencjale -1.5 V.



Schemat 46: Mechanizm reakcji dibromoestru **85** z kompleksem **2** prowadzonej przy potencjale  $-2.0\text{ V}$ .

Dzięki zastosowaniu chlorku wanadu(III) jako reduktora kompleksu **2** otrzymano pochodną z jonem kobaltu na  $+2$  stopniu utlenienia, która reagowała z cyklicznym 1,3-diketonom **90a** lub laktamem **91a** dając, pod wpływem tlenu, odpowiednie alki-  
lopochnie kompleksu **2** (Schemat 47).



Schemat 47: Reakcja rozszerzania pierścienia na przykładzie 2-metylocyklopenta-1,3-dionu (**90a**) i 3-metylo-2-pirolidonu (**91a**).

Ważną zaletą tej metody jest brak konieczności wykorzystania substratów posia-



dających atom halogenku w swej budowie.[88] Kolejnym etapem badań była fotoliza otrzymanych związków, prowadząca albo do substratów użytych do syntezy alkilowych kompleksów kobaltu (**90a** i **91a**), albo do pożądaných produktów (**90b** i **91b**), przy czym reakcje te były mocno zależne od rozpuszczalnika.

Aby zasymulować warunki enzymatyczne - łączenie się makrocykla z białkiem, zdecydowano się na rozpuszczenie kompleksu **2** w buforze zawierającym micelle oparte na soli lizyny **89**. [89] Otrzymane wyniki te zestawiono z tymi uzyskanymi dla reakcji w metanolu (Tabela 12, wiersz 1) i benzenie (wiersz 3). Wydawać by się mogło, że wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika udział produktów o powiększonym pierścieniu powinien rosnać, gdyż w reakcji enzymatycznej reakcja zachodzi w polarnym środowisku. Jednak ta zależność nie znalazła potwierdzenia w wynikach eksperymentalnych - wydajności otrzymane w benzenie były wyższe od tych otrzymanych w metanolu, niemniej ilość substratu **90a** wciąż przeważała. Dopiero przeprowadzenie reakcji w micelach utworzonych z soli **88** dało zadowalające rezultaty.

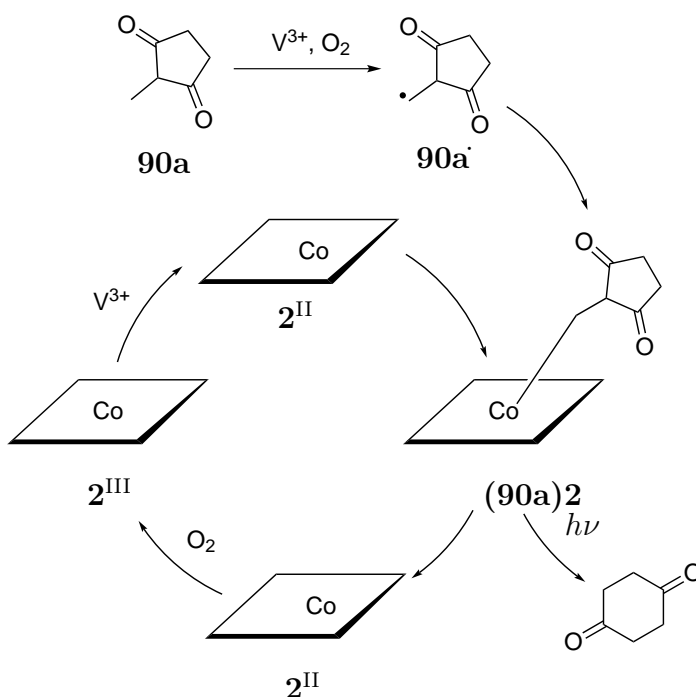
Tabela 12: Wydajności reakcji rozszerzania pierścienia.

Lp.	Rozpuszczalnik	Substrat	Wydajność [%]			
			90a	90b	91a	91b
1	MeOH	(alkil) <b>2</b>	69	19	83	3
2	MeOH	alkil	76	9	86	ślady
3	PhH	(alkil) <b>2</b>	57	28	76	9
4	PhH	alkil	69	14	83	2
5	<b>88</b> <sub>(aq)</sub>	(alkil) <b>2</b>	19	67	63	24
6	<b>89</b> <sub>(aq)</sub>	(alkil) <b>2</b>	15	73	61	26
7	<b>89</b> <sub>(aq)</sub>	alkil	71	15	80	4

Autorzy przeprowadzili tę reakcję także w sposób katalityczny, generując *in situ* odpowiednie alkilowe pochodne **2**, prowadzące do produktu **90b** po 70 godzinach z prawie ilościową wydajnością. Niemniej już po upływie jednej godziny wydajność na poziomie 76% jest dobrym wynikiem (Tabela 12, wiersz 2). Trzeba zaznaczyć, że w podanych warunkach (VCl<sub>3</sub> i O<sub>2</sub>), reakcja zachodzi także bez użycia katalizatora, jednak wydajność tej przemiany jest znacząco niższa (mniej niż 25% po 70 godzinach). O ile diketony chętnie ulegały przegrupowaniu, to laktam **91a** cechował się

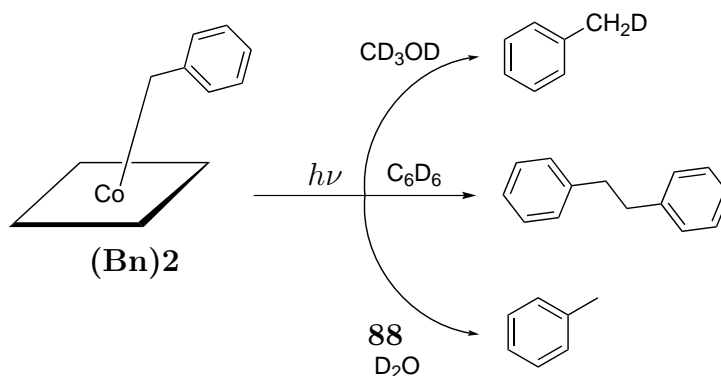
niską reaktywnością. Ponadto reakcje w micelach otrzymanych z lizyny (**89**), przy przejściu z wariantu stechiometrycznego (wiersz 6) do katalitycznego (wiersz 7) dochodzi do znacznego spadku wydajności.

Na podstawie otrzymanych rezultatów zaproponowano mechanizm reakcji, w którym to chlorek wanadu powoduje powstanie rodnika **90a**<sup>•</sup>, który następnie reaguje z kompleksem **2**<sup>II</sup>, dając alkilokobalaminę ulegającą fotolizie do pożądanego produktu **90b** (Schemat 48).



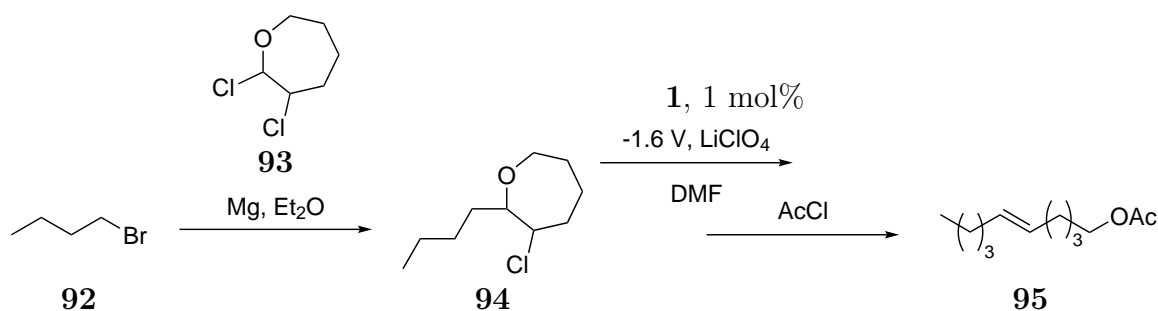
Schemat 48: Mechanizm reakcji powiększania pierścienia, katalizowanej **2**.

Pogłębiając studia nad wpływem rozpuszczalnika, używając jako substratu alkilowej pochodnej (**Bn**)**2** i prowadząc reakcję w deuterowanych rozpuszczalnikach, udało się wykazać, że proton rozkładający alkilowy kompleks pochodzi albo bezpośrednio z katalizatora, albo z cząsteczki micelli **88** (Schemat 49).[90]



Schemat 49: Fotoliza  $\beta$ -benzyłowej pochodnej **2**, w deuterowanych rozpuszczalnikach.

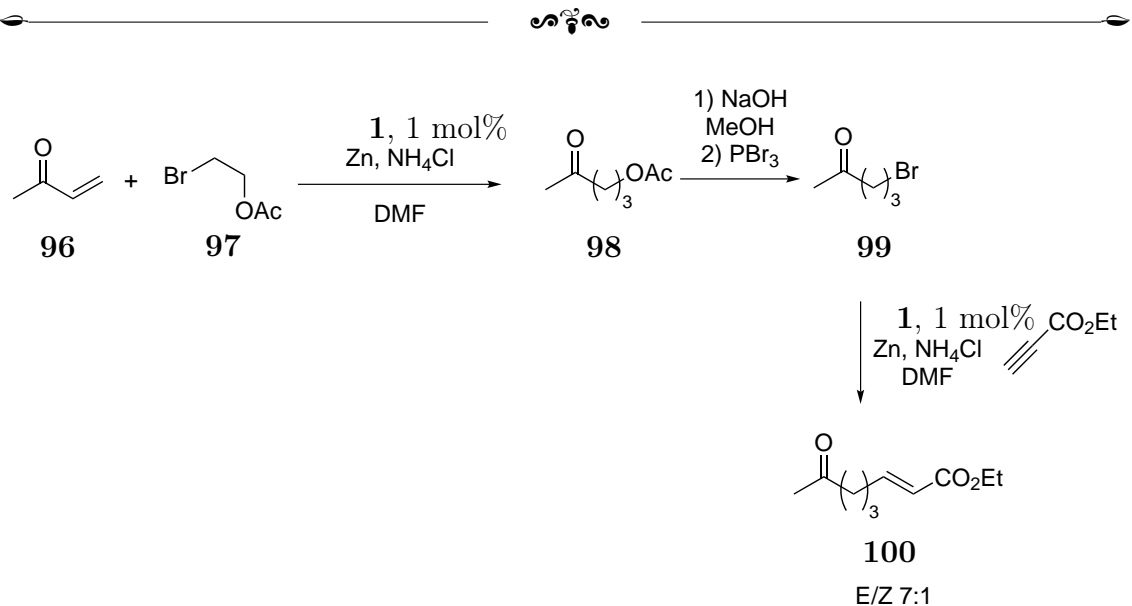
Produkty naturalne zazwyczaj posiadają ciekawe właściwości, a ich totalna synteza bywa nie lada wyzwaniem. Jednym z przykładów, w których katalityczne właściwości witaminy zostały wykorzystane, jest synteza feromonu **95** wytwarzanego przez ćmę *Anarsia Lineatella*, gdzie w czteroetapowej linearnej syntezie uzyskano go z wydajnością 70% (Schemat 50).[62] Należy zauważyć, że wyjściowa cząsteczka bromku alkilowego jest dosyć prosta i przy dzisiejszym stanie wiedzy, większość eksperymentatorów zdecydowałaby się na użycie metatezy olefin, aniżeli katalizy związkami **1**, niemniej jest to przykład pokazujący użyteczność tego naturalnego związku - witaminy B<sub>12</sub>.



Schemat 50: Synteza octanu *trans*-deken-5-ylu (**95**) - feromonu ćmy *Anarsia Lineatella*.

Kolejnym hormonem, który można zsyntetyzować z dobrą wydajnością całkowitą (85%), jest związek **100** o bajecznej nazwie *substancja królowej*, gdzie kluczowe etapy wydłużenia łańcucha węglowego opierają się na reakcjach katalizowanych ko-balaminą (**1**, Schemat 51).[62, 91]



Schemat 51: Synteza *substancji królowej*.



### 2.3.6 Podsumowanie

Przytoczony materiał wskazuje, że od momentu ustalenia struktury kobalaminy przez Dorothy Hodgkin i współpracowników do dzisiaj, opracowano szereg reakcji katalizowanych zarówno kobalaminą (**1**), jak i jej hydrofobowymi pochodnymi (**2**, **23** i **29**). Większość z nich wykorzystuje „supernukleofilowe” właściwości kobaltu uwiecznionego w pierścieniu koryny, tworzącego się w wyniku redukcji chemicznej, bądź elektrolizy. Istnieje jednak kilka przykładów, w których to kob(II)alamina jest właściwym katalizatorem lub kob(III)alamina, która w toku reakcji jest redukowana do pożądanego stopnia utlenienia, by następnie zostać utleniona przez tlen atmosferyczny. Należy podkreślić, że w zależności od stopnia utlenienia katalizatora, wychodząc z tych samych substratów, możliwe jest otrzymanie różnych produktów, tak jak było to w przypadku modyfikacji olefin związkami diazowymi (Schemat 26). Otrzymywane w nich produkty, to wyniki m.in. dehalogenowania, izomeryzacji szkieletu węglowego cząsteczki, czy też tworzenia, jakże pożądanych w chemii, wiązań C-C. Zazwyczaj wyższe wydajności otrzymywane są przy redukcji chemicznej aniżeli elektrolitycznej. Cykle katalityczne przytoczonych reakcji wymagają dostępu światła, aby możliwe było zerwanie wiązania Co-L<sub>β</sub>.

Nie bez znaczenia na przebieg reakcji mają ligandy aksjalne. O ile użycie cyjanokobalaminy ((CN)**1**), daje zazwyczaj podobne rezultaty jak metylowy czy akwa odpowiednik tego kompleksu, to w przypadku estru **2**, wyższe wydajności otrzymywane są dla jego akwacyjano pochodnej, aniżeli dicyjano, co zostało udowodnione na przykładzie dimeryzacji bromku benzyłu. Jednak w przypadku, gdy aktywną formą katalizatora jest związek z kobaltem(II) (*vide* cyklopropanowanie), obecność liganda cyjankowego jest w ogóle niepożądana.

Murkami i Hisaeda wykazali znaczny wzrost wydajności w reakcji powiększania pierścienia, kiedy prowadzili ją w micelach otrzymanych z czwartorzędowych soli aminokwasów, które miały symulować warunki ściany komórkowej.

Pierścień koryny wydaje się odgrywać kluczową rolę w stabilizacji kompleksu, jak zostało to wykazane przez porównanie reakcji dimeryzacji bromku benzyłu kata-



lizowanej pochodnymi kobalaminy **1** i chelatowego kompleksu kobaltu **143**. Ponadto obecność „pętli”, okazała się odgrywać niebagatelną rolę w przypadku C-H aktywacji olefin, kiedy to wydajności dla katalizatorów ją zawierających były wyższe aniżeli dla pochodnych jej pozbawionych, wskazując tym samym jak ważna jest możliwość wewnątrzcząsteczkowej koordynacji zasady do jonu centralnego.

Powyższe informacje wskazują, na pewne luki w wiedzy dotyczącej kobalaminy - uściślenie jak wpływa struktura tego naturalnego kompleksu kobaltu na właściwości katalityczne i czy chemicy są w stanie poprawić coś co Natura kształtowała przez tysiące lat ewolucji? Odpowiedź na to pytanie znajdzie się na kolejnych stronach tego opracowania.



### 3 Badania własne

*Zastanawiałem się jak tu rozpocząć ten mój minirecital z gitarą, czy tak jak kiedyś zaczynałem, czy może rozpocznę tymi piosenkami, tymi starymi, które otworzyły mi drogę, prawda, na estrady świata, Paryż, Londyn, Koluszki, Kazimierz nad Wisłą...na...na...nad Wisłą.*

---

O.S.T.R

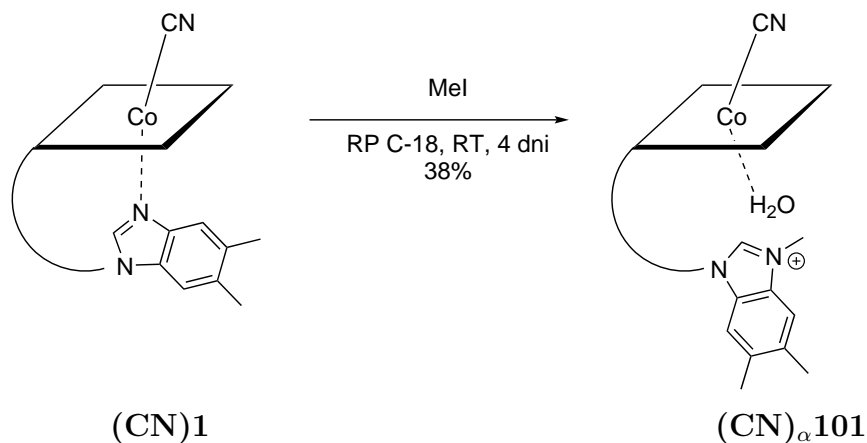
*Intro, Hollyłódź, 2007*

Ta część mojej dysertacji wymaga ode mnie ułożenia chaosu codziennych działań, trwających niemalże cztery lata w spójną całość, będącą ciągiem przyczynowo skutkowym. Zdecydowałem się przeprowadzić Czytelnika przez mój tok myślowy na zasadzie *top-down* znanej z nanotechnologii, choć nie była ona przedmiotem mojej pracy. Oznacza to, że moją przygodę z kobalaminą zacznę od opisu największych i najcięższych cząsteczek z jakimi dane mi było pracować (pochodne **101**), poprzez kobinamid **52** i wreszcie związek **2** i jego pochodne. Dla każdej serii związków przeprowadzone zostały modelowe reakcje katalityczne, których wyniki miały odpowiedzieć na pytanie jak otoczenie kobaltu wpływa na wydajność zadanych przemian chemicznych.

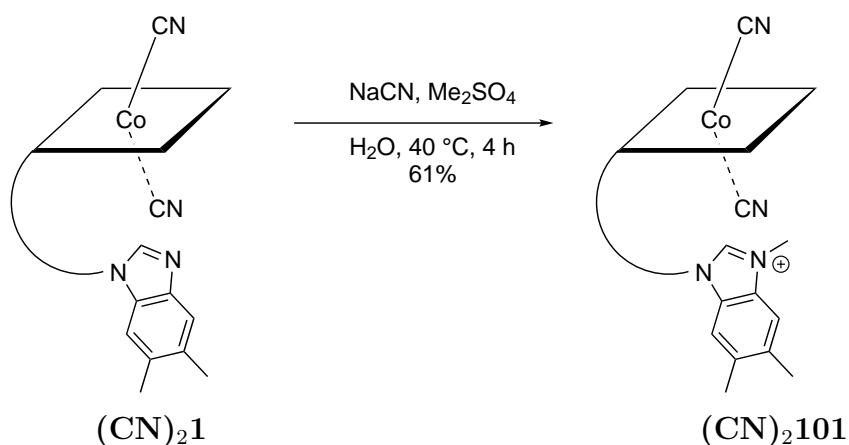
#### 3.1 Stabilna forma *base-off* kobalaminy

Witamina B<sub>12</sub> może, zależnie od środowiska, występować w formie *base-on*, jak i *base-off* (Schemat 3, str. 19). Przy czym forma *base-off* jest obecna w enzymach - miejsce zwolnione przez wewnątrzcząsteczkowy ligand aksjalny zajmuje histydyna występująca w białku. Zmiana pH rozpuszczalnika powoduje przesunięcie równowagi w kierunku jednej z form kobalaminy (**1**), proces ten może zahamować czwartorzędowanie heteroatomu - azotu grupy dimetylobenzimidazolowej (DMBI). Najprostszą metodą wydawałoby się wprowadzenie grupy metylowej i tę drogę właśnie obrałem dla uzyskania swojego celu - sprawdzenia jak obecność „pętli nukleotydowej” wpływa na jej właściwości katalityczne.

Należy zaznaczyć, że możliwość tworzenia kationu amoniowego kobalaminy **1**, została wykazana przez Zeldera i Mannel-Croise (Schemat 52), którzy bazowali na dokonaniach Fridericha i Bernhauera, a także Browna i Wu (Schemat 53).[22, 92, 93]



Schemat 52: Metylowanie DMBI jodkiem metylu.



Schemat 53: Metylowanie DMBI siarczanem dimetylu.

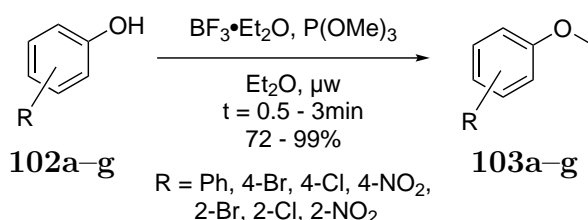
Oryginalne rozwiązanie tego problemu polegało na utworzeniu formy *base-off* indukowanej ligandem cyjankowym, a następnie metylowanie jej siarczanem dimetylu. Z kolei Zelder i współpracowniczka wykorzystali fakt, że podczas chromatografii związku **1** w odwróconych fazach (nawiasem mówiąc jest to standardowa metoda oczyszczania tych związków), „pętla” oddziałuje niekwalencyjnie z łańcuchami węglowymi zmodyfikowanej krzemionki C-18. W warunkach tych przechodzi ona w formę *base-off*, co czyni ją podatną na odczynnik metylujący - jodometan. Otrzymana ilość - niecałe 2 mg - pozwoliła na pomiar <sup>1</sup>H NMR otrzymanej substancji,

niemniej metoda ta wymagała użycia ogromnego nadmiaru odczynnika metylującego -  $10^6$  ekwiwaleńców, a czas reakcji także nie był zbyt konkurencyjny - 4 dni.

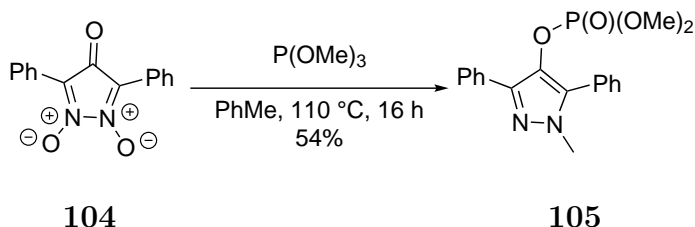
Podczas jednego ze swych eksperymentów, próbując dokonać innej przemiany, odkryłem jak można zmetylować ugrupowanie benzimidazolu w kobalaminie **1** w warunkach ogrzewania mikrofalowego ( $\mu\text{w}$ ).

### 3.1.1 Synteza *N*-metylowej pochodnej kobalaminy

Odczynnikiem, który oprócz jodometanu i siarczanu metylu może być użyty do metylowania heterocyklu jest fosforyn trójmetylu -  $\text{P}(\text{OMe})_3$ , zazwyczaj używany w reakcji Michaelisa-Arbuzowa (Schemat 54, Schemat 55).[94–98] Należy zauważyć, że literatura na ten temat nie jest zbyt obfita i przytoczone dwie reakcje są jedyne jakie udało mi się znaleźć przy użyciu dostępnych baz danych. O wiele częściej wykorzystywana do tego celu jest utleniona forma tego estru.[99–101] Ponadto metylowanie fenoli zostało przeprowadzone przy użyciu konwencjonalnej kuchenki mikrofalowej, co nie jest rozwiązaniem akceptowanym przez Społeczność Chemików, gdyż nie zapewnia odtwarzalności warunków, a także odpowiedniej kontroli parametrów takich jak moc czy temperatura.



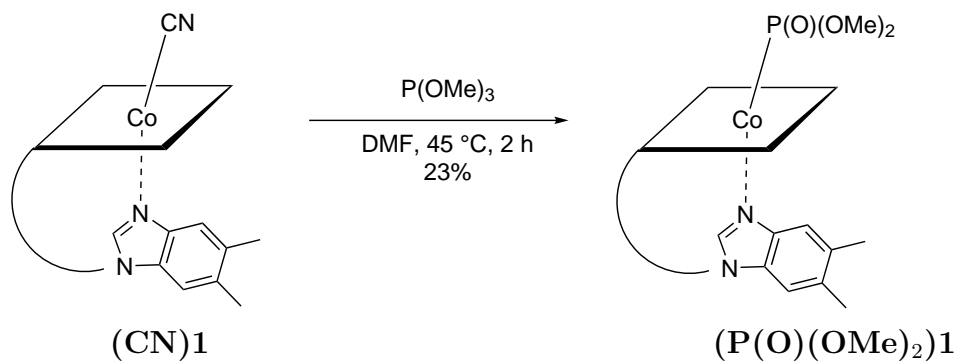
Schemat 54: Metylowanie fenoli fosforynem trójmetylu.



Schemat 55: Metylowanie 3,4-dwutlenku-2,5-difenylo-3,4-diazacyclopentadienu.

Co zatem dzieje się z kobalamina **1** poddaną działaniu estru fosforynowego? Okazuje się, że kluczową rolę odgrywa tu termodynamika reakcji. W zależności od

temperatury, w reakcji kobalaminy (**1**) z  $\text{P}(\text{OMe})_3$  otrzymałem produkt wymiany liganda  $\text{CN}^-$  na fosforanowy lub przy wyższej temperaturze pochodną barwy żółtej. Przyjrzyjmy się zatem pierwszej reakcji, która wymaga ogrzewania cyjanokobalaminy (**(CN)1**) z ortoestrem fosforinowym w temperaturze  $45\text{ }^\circ\text{C}$  (Schemat 56).



Schemat 56: Podstawienie liganda cyjankowego, fosforinowym.

Pochodna taka została otrzymana przez Kopfa, co więcej została scharakteryzowana metodami rentgenowskiej analizy strukturalnej, niestety nie udało mi się dotrzeć do oryginalnej publikacji - pracy habilitacyjnej niemieckiego uczonego. Najważniejszą informację o długości wiązania  $\text{Co-N}_{\text{DMBI}}$ , wynoszącej  $2.20\text{ \AA}$  dla związku **(P(O)(OMe)<sub>2</sub>)1**, udało się znaleźć w literaturze.[102] Dla kobalaminy **(CN)1**, odległość ta jest mniejsza i wynosi  $2.01\text{ \AA}$ . Ponadto, znane są także pochodne, w których żadna grupa alkilowa ortoestru nie została odszczepiona, czyli do jonu centralnego koordynował ligand nieobdarzony ładunkiem.[103, 104] Wzrost długości wiązania  $\text{Co-N}_{\text{DMBI}}$  w związku **(P(O)(OMe)<sub>2</sub>)1** spowodowany jest przez tzw. *efekt trans*, kiedy to skrócenie dystansu  $\text{Co-L}_\beta$  powoduje wzrost dystansu  $\text{Co-L}_\alpha$ . Efekt ten został postulowany pierwotnie w 1969 przez Williamsa, Pratta i Hilla,[105] a następnie wielokrotnie studiowany przez szereg uczonych.[106–109] Wykazano że *efekt trans* determinuje energię potrzebną do zerwania wiązania  $\text{Co-C}$  w alkilowych pochodnych kobalaminy.

Procedurę otrzymywania związku **(P(O)(OMe)<sub>2</sub>)1** zoptymalizowałem (Tabela 13), określając wydajność na podstawie chromatogramów HPLC. Po pierwsze, dodatek kwasu Lewisa ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) wraz ze zmianą rozpuszczalnika na metanol, pozwolił na obniżenie temperatury reakcji do pokojowej. Zmniejszenie ilości kwasu Lewisa



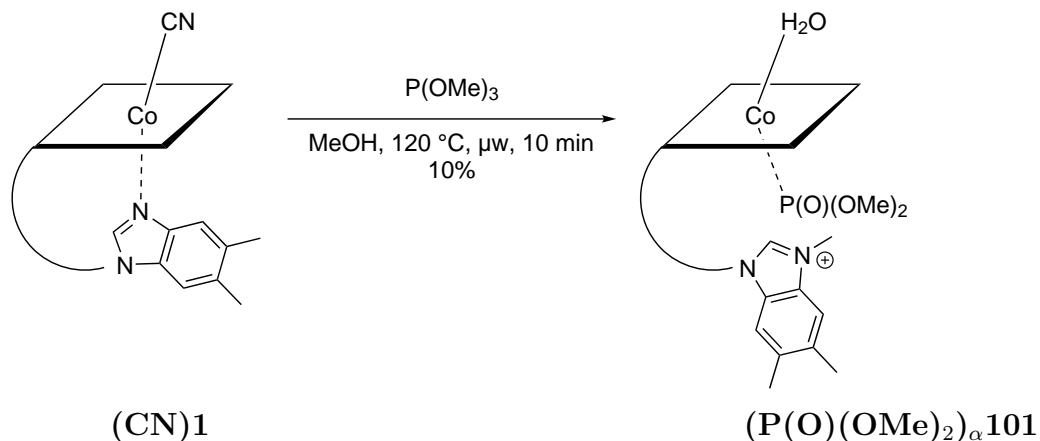
(wiersz 8) i ortoestru względem początkowych wartości (wiersz 4), pozwoliło nieznacznie podnieść wydajność reakcji do 70%.

Tabela 13: Optymalizacja reakcji wymiany liganda  $\text{CN}^-$  na  $\text{P(O)(OMe)}_2^-$ .

Lp.	T [°C]	t [min]	Gr ( $\text{P(OMe)}_3$ )	Gr ( $\text{BF}_3 \bullet \text{OEt}_2$ )	Wydajność ( $\text{P(O)(OMe)}_2$ ) <b>1</b> [%] <sup>a</sup>
1	RT	20	102	104	21
2	RT	30	102	104	33
3	RT	40	102	104	48
4	RT	60	102	104	55
5	RT	60	56	104	52
6	RT	60	28	104	56
7	RT	60	28	52	66
<b>8</b>	<b>RT</b>	<b>60</b>	<b>28</b>	<b>27</b>	<b>70 (57<sup>b</sup>)</b>
9	0	60	28	27	66

<sup>a</sup>Wydajność na podstawie HPLC; <sup>b</sup>Wydajność wydzielonego produktu;

Znaczące podniesienie temperatury reakcji przy zastosowaniu ogrzewania mikrofalowego (120 °C) prowadziło do powstania żółtego związku, będącego pochodną kobalaminy, w której atom azotu grupy dimetylobenzimidazolowej został zmetylowany, a ligand cyjankowy zastąpiony fosforynowym (Schemat 57).



Schemat 57: Metylowanie grupy dimetylobenzimidazolowej przy użyciu ogrzewania mikrofalowego.

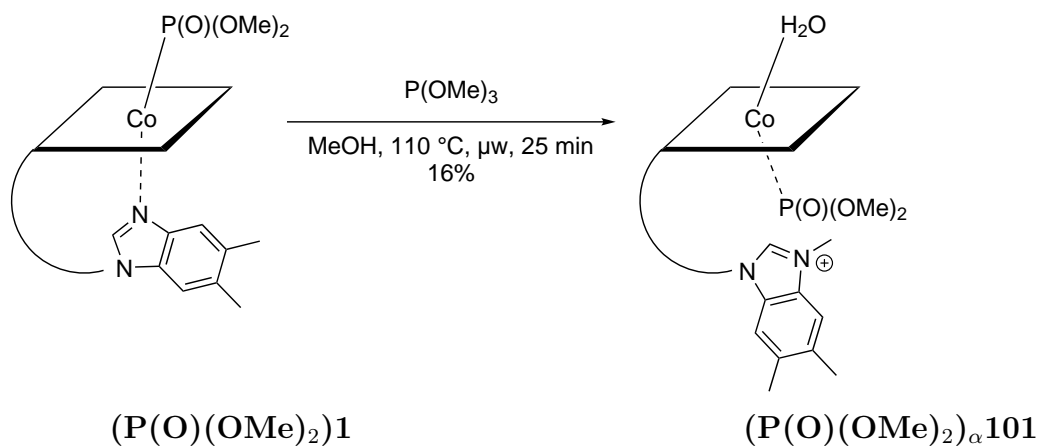
W tym miejscu należy zaznaczyć, że mieszanina reakcyjna pierwotnie czerwona, stawała się brunatno-żółta, a pożądany produkt **101** po oczyszczeniu miał barwę żółtą. Ta właściwość, dzięki użyciu spektroskopii UV-Vis i obliczeń DFT, pozwoliła na ostateczne ustalenie struktury, jeśli chodzi o pozycję liganda względem płaszczyzny koryny (Rozdział 3.1.1.3, str. 85). Ciekawą rzecz można było zaobserwować



podczas oczyszczania mieszaniny reakcyjnej metodą chromatografii w układzie odwróconych faz. Otrzymany produkt **101** jest formalnie kationem, zatem konieczne było zastosowanie 0.5‰ roztworu kwasu trifluorooctowego w wodzie jako eluenta. Jeśli natomiast użyje się wody bez dodatku kwasu, to obserwowane jest najpierw fioletowe pasmo odpowiadające produktowi ubocznemu reakcji - dicyjano kobinamidowi ((CN)<sub>2</sub>**52**) pochodzącemu z hydrolizy wiązania P-O „pętli”. Produkt ten wstępnie zidentyfikowałem dzięki spektrometrii mas, a następnie przy pomocy widm jądrowego rezonansu magnetycznego, w którym brakowało charakterystycznych sygnałów dla „pętli” powyżej 6 ppm. Wskazuje to, że ligand cyjankowy nie jest przekształcany w środowisku reakcji. Ponadto w mieszaninie reakcyjnej dzięki zastosowaniu tej samej techniki instrumentalnej wykryłem związki ((P(O)(OMe)<sub>2</sub>)**52**) i ((P(O)(OMe)<sub>2</sub>)**1**), co wskazywało, że zachodzą trzy procesy chemiczne:

- hydroliza wiązania P-O → tworzenie kobinamidu (**52**, Rozdział 3.2, str. 94);
- podstawienie liganda cyjankowego → otrzymanie pochodnych zawierających ligand (P(O)(OMe)<sub>2</sub><sup>-</sup>;
- metylowanie azotu grupy DMBI.

O ile proces drugi nie wydawał się być czymś niepożądanym, co zostało wykazane poprzez reakcję (P(O)(OMe)<sub>2</sub>)**1** z ortoestrem (Schemat 58), o tyle tworzenie się kobinamidu **52** było, gdyż całkowicie usuwało „pętlę nukleotydowną”.



Schemat 58: Metylowanie grupy dimetylobenzimidazolowej kobalaminy (P(O)(OMe)<sub>2</sub>)**1** w reaktorze mikrofalowym.



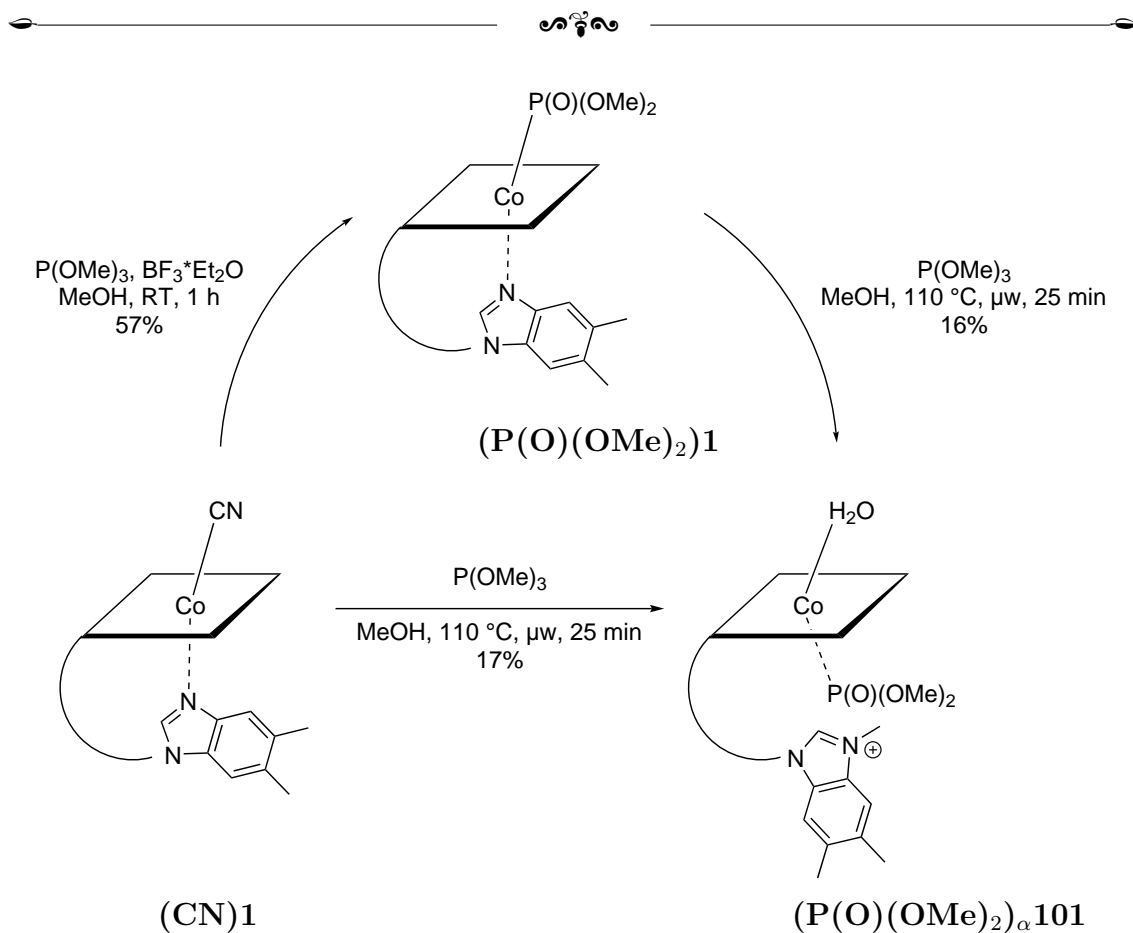
Przeprowadziłem proces optymalizacji, aby ograniczyć powstawanie kobinamidu **52** i zwiększyć ilość pożądanego produktu **101** w mieszaninie reakcyjnej. Zmieniałem cztery parametry reakcji - temperaturę, czas, ilość rozpuszczalnika i ilość ortoestru (Tabela 14), co pozwoliło na stworzenie dwóch ścieżek syntetycznych prowadzących do pochodnej kobalaminy **101** (Schemat 59).

Tabela 14: Optymalizacja reakcji metylowania (CN)**1**.

Lp.	T [°C]	t [min]	V <sub>MeOH</sub> [ml]	Gr (P(OMe) <sub>3</sub> )	Wydajność (P(O)(OMe) <sub>2</sub> ) <sub>α</sub> <b>101</b> [%] <sup>a</sup>
1	95	10	0.4	8	5
2	125	10	0.4	8	1
3	110	10	0.4	8	25
4	110	35	0.4	8	28
5	110	25	0.4	8	28
6	110	25	1.2	8	18
7	110	25	0.6	4	28
8	110	25	0.6	16	24
<b>9</b>	<b>110</b>	<b>25</b>	<b>0.6</b>	<b>8</b>	<b>28 (17)<sup>b</sup></b>

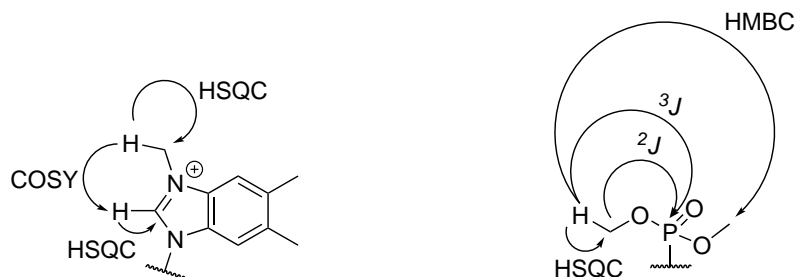
<sup>a</sup> Wydajność na podstawie HPLC; <sup>b</sup> Wydajność wydzielonego produktu;

Metylowanie DMBI, zwiera się wąskim oknie termodynamicznym - w temperaturach odbiegających od 110 °C *N*-metylowana kobalamina **101** praktycznie nie powstaje (wiersze 1 i 2). Zachowując takie same stężenie ortoestru otrzymałem różne wydajności (wiersze 6 i 7), co zapewne wynika ze zmiany właściwości rozpuszczalnika, a co za tym idzie efektu przegrzewczego, którego w zastosowanym aparacie nie można dokładnie określić, ze względu na zastosowanie pomiaru temperatury za pomocą czujnika na podczerwień, a nie światłowodów.[110]



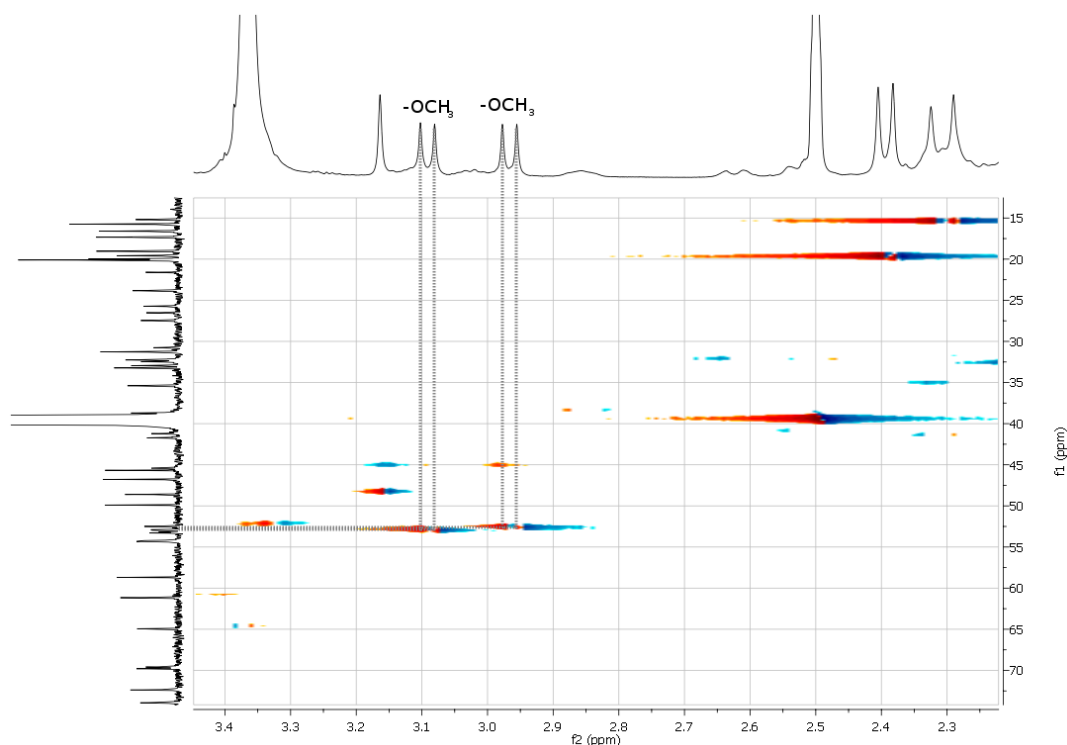
Schemat 59: Otrzymywanie  $(\text{P(O)(OMe)}_2)_\alpha\mathbf{101}$  dwoma ścieżkami syntetycznymi.

Przeprowadziłem dogłębną analizę związku  $(\text{P(O)(OMe)}_2)_\alpha\mathbf{101}$  - wykonałem szereg dwuwymiarowych eksperymentów NMR, które pozwoliły mi na potwierdzenie struktury tej pochodnej, a w szczególności potwierdzenie czwartorzędowania azotu grupy DMBI i struktury liganda. Dla trimetylobenzimidazolu (Rysunek 11a), zaobserwowałem na widmie  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY, sprzężenie pomiędzy protonami nowo przyłączonej grupy metylowej, a protonem w pozycji 2, którego ekranowanie zostało zmniejszone przez kationowy charakter benzimidazolu, co spowodowało przesunięcie odpowiedniego sygnału o ok. 2 ppm (z 7.69 ppm na 9.61 ppm). Dodatkowo widmo HSQC pozwoliło na przypisanie węgli do odpowiednich protonów. Ze względu na załoczenie steryczne spowodowane obecnością grup amidowych, ligand fosforynowy (Rysunek 11b) nie może swobodnie rotować wokół wiązania Co-P, co ujawnia się w nierównocенności magnetycznej jąder  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ , a także stałych stałych sprzężenia  $^{13}\text{C}-^{31}\text{P}$  i  $^1\text{H}-^{31}\text{P}$ , które mają inną wartość - odpowiednio  $^2J_{^{13}\text{C}-^{31}\text{P}}$  wynoszące 11 i 21 Hz i  $^3J_{^1\text{H}-^{31}\text{P}}$  wynoszące 43.5 i 41.5 Hz (Rysunek 11).



(a) Sprzężenia jakie udało się zaobserwować dla MeDMI.

(b) Sprzężenia jakie udało się zaobserwować dla liganda.



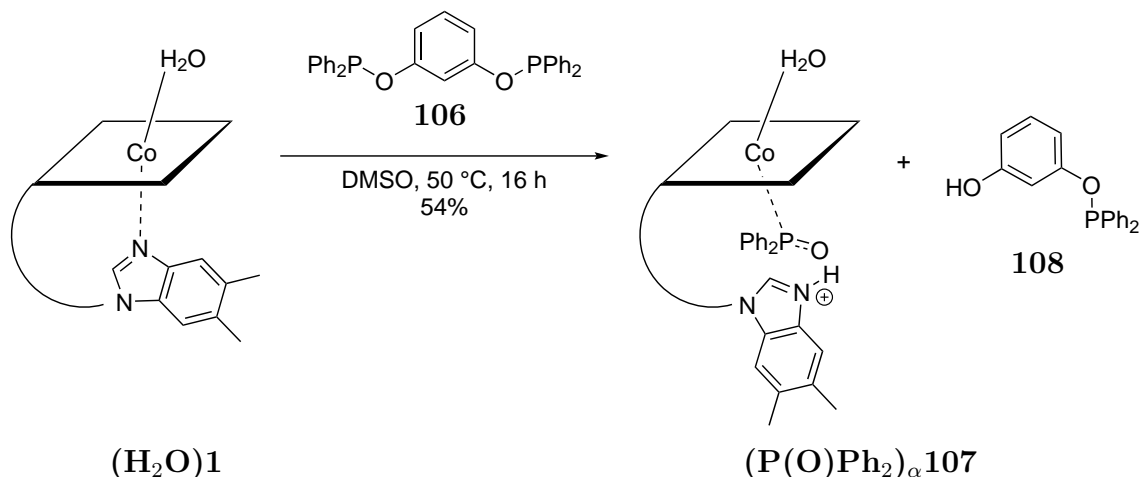
(c) Fragment widma  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$  HMBC związku  $(\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2)_\alpha$  **101** odpowiadający grupom metylowym liganda.

Rysunek 11: Informacje uzyskane dzięki eksperymentom NMR.

Jak mawiał mój nauczyciel historii w liceum, dr Piotr Podemski, są dwie szkoły: warszawska i krakowska, co prawda stwierdzenie to odnosi się do myśli historycznej, ale też niesie w sobie przesłanie, że na te same zjawiska można patrzeć z różnej perspektywy. Tak samo jest z metylowaniem benzimidazolu, można to robić według opisanej procedury lub wykorzystując witaminę w formie *semi-base-off* (nie jest to termin powszechnie stosowany, raczej mój neologizm, z którym mam nadzieję przebiję się do głównego nurtu).

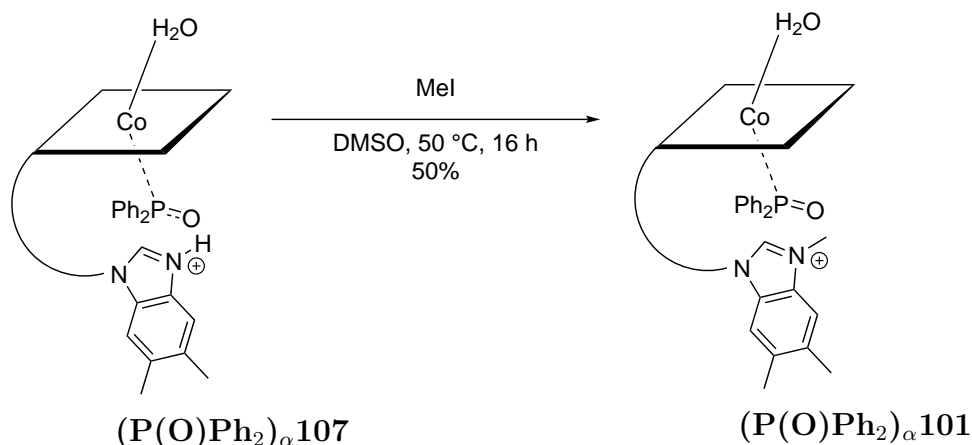
Próbując otrzymać kompleks kleszczowy kobalaminy oparty o motyw POCOP,

pierwotnie zaproponowany przez Jensena i współpracowników,[111] a następnie szeroko stosowany w katalizie, między innymi jako związek **106**,[112] otrzymałem żółtą mieszaninę reakcyjną wskazującą na przyłączenie liganda fosforowego do jonu centralnego (Schemat 60).



Schemat 60: Synteza kobalaminy **107**, typu *semi-base-off*.

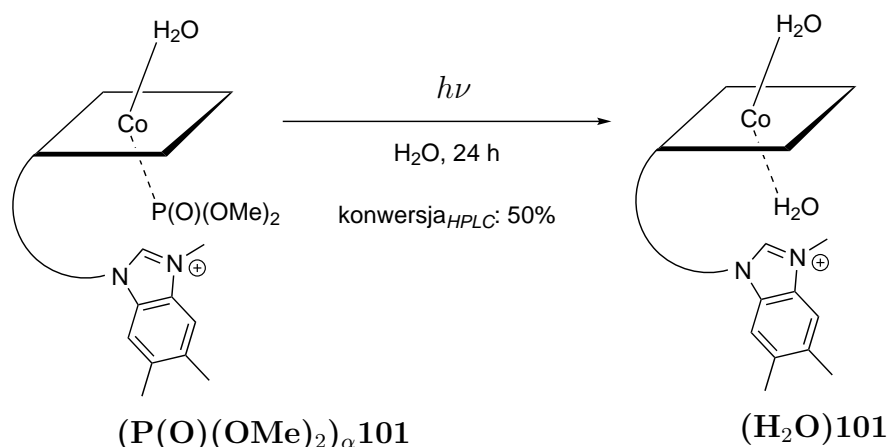
Ligand w produkcie **107**, różni się od tego wprowadzonego do środowiska reakcji (**106**). Powstaje on *in situ*, jako produkt hydrolizy substratu **106**, który przyłącza się do kobalaminy **1**. Co więcej, okazało się, że przy próbie oczyszczania metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym związek **106** rozkłada się do fenolu i odpowiedniego kwasu fosfininowego. Dzięki zastosowaniu łagodniejszych warunków niż ogrzewanie mikrofalowe, w reakcji akwakobalaminy ze związkiem **106** otrzymałem tylko dwa produkty -  $(\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2)_\alpha\mathbf{107}$  i  $(\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2)\mathbf{1}$ , przy czym ten drugi miał barwę czerwoną. Efekt stabilizujący proton, przyłączony do atomu grupy DMBI, poprzez ligand  $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$  doskonale zobrazowały widma spektrometrii mas, podczas której obserwowałem sygnał pojedynczo naładowanego jonu odpowiadającego  $[\text{Cbl}+\text{L}+\text{H}]^+$ , jaki zazwyczaj rejestrowany jest dla kobalamin metodą ESI, a jedynie sygnał od dwunaładowanego kationu  $[\text{Cbl}+\text{L}+2\text{H}]^{2+}$ . Potraktowanie związku  $(\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2)_\alpha\mathbf{107}$  jodometanem w temperaturze 50 °C pozwoliło na otrzymanie pożądanej *N*-metylowanej pochodnej kobalaminy **101** (Schemat 61).



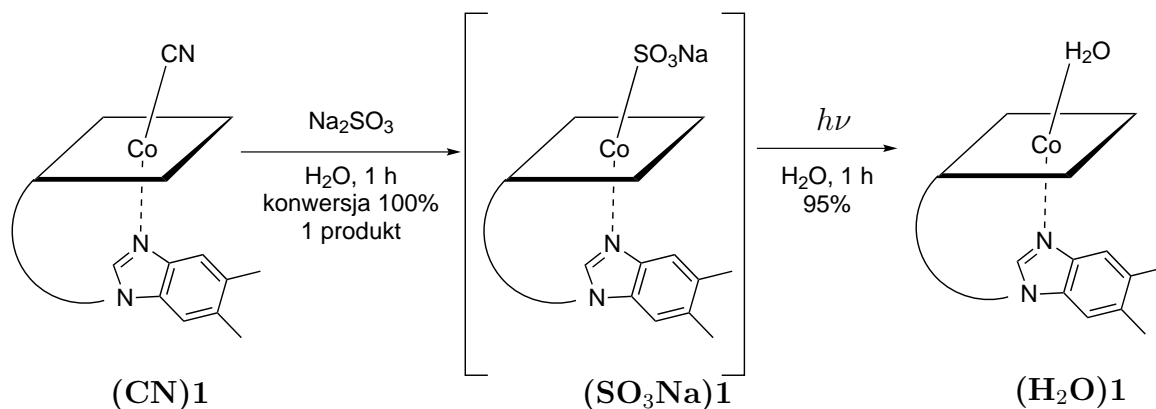
Schemat 61: Metylowanie formy *semi-base-off* w celu uzyskania formy *base-off*.

Otrzymane pochodne zostały scharakteryzowane dodatkowo metodami  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, gdzie podobnie jak w przypadku związku  $(\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2)_\alpha \mathbf{101}$ , proton przy atomie węgla C2 dimetylobenzimidazolu był mniej ekranowany aniżeli ten w kobalaminie **1**.

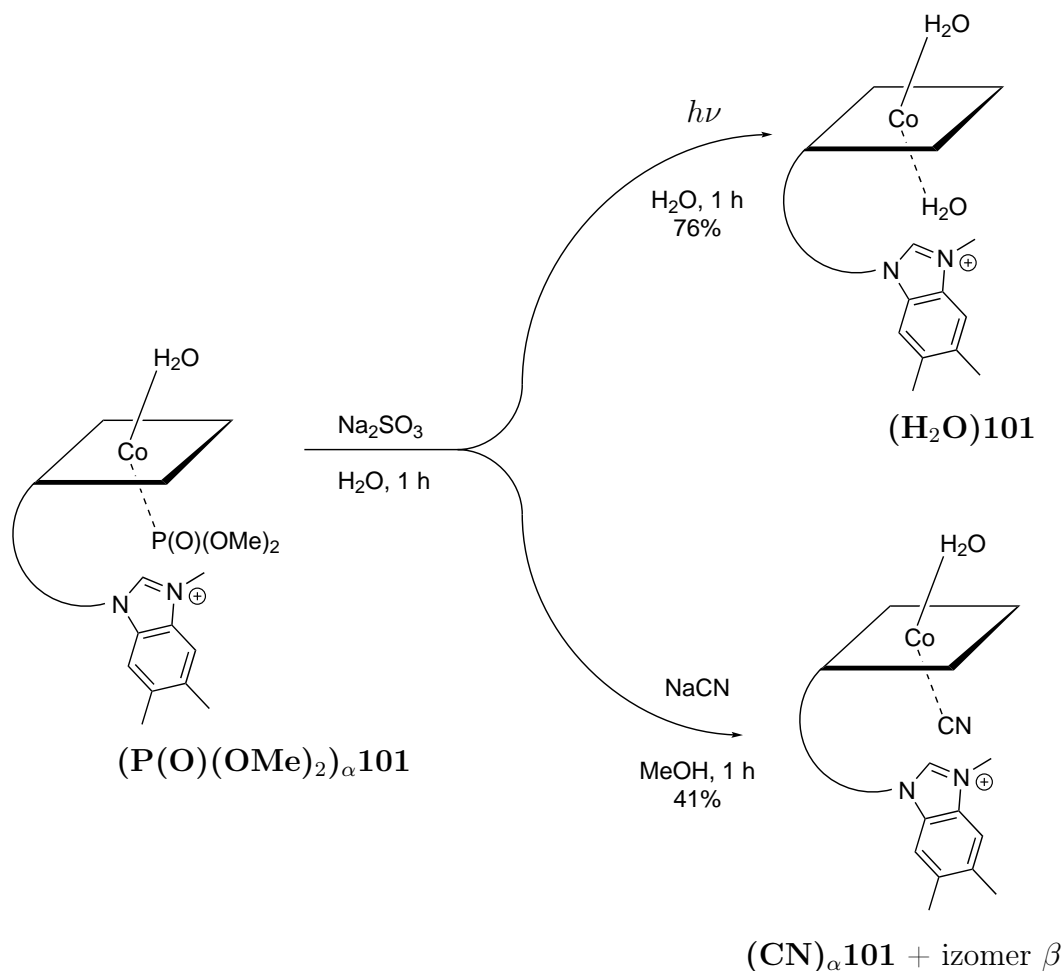
**3.1.1.1 Nowa metoda wymiany liganda aksjalnego** Rozwiązanie problemu metylowania kobalaminy **1** niosło ze sobą pewne komplikacje w postaci obecności silnie wiążących ligandów  $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2^-$  lub  $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2^-$ , co wynikało z widm spektrometrii mas - obserwowałem sygnały  $[\text{Cbl}+\text{L}]^+$ . Z pracy Zhanga i współpracowników jasno wynikało, że stabilne kompleksy kobalaminy nie są efektywnymi katalizatorami (Tabela 5, str. 45). Zatem musiałem znaleźć dogodną metodę wymiany ligandów fosforowych. Rozpuszczenie związku  $(\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2)_\alpha \mathbf{101}$  w wodnym roztworze cyjanku sodu nie prowadziło do wymiany liganda, dlatego też zdecydowałem się na poddanie związku **101** działaniu promieniowania UV-Vis.[113] Niestety, pomimo prowadzenia tej reakcji przez 24 godziny, konwersja oszacowana na podstawie HPLC wynosiła 50%, co nie było satysfakcjonującym rezultatem (Schemat 62), przy czym powstawał wyłącznie związek  $(\text{H}_2\text{O})\mathbf{101}$ .

Schemat 62: Fotoliza liganda  $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2^-$ .

We współpracy z Michałem Ociepą udało się nam opracować metodologię ilościowego przekształcania cyjanokobalaminy w jej akwa odpowiednik. Działanie na wodny roztwór  $(\text{CN})\mathbf{1}$  dużym nadmiarem siarczynu sodu, dawało niestabilny produkt pośredni  $(\text{SO}_3\text{Na})\mathbf{1}$ , który następnie poddawano fotolizie do pochodnej  $(\text{H}_2\text{O})\mathbf{1}$  (Schemat 63). Związek  $(\text{SO}_3\text{Na})\mathbf{1}$  jest trudny w izolacji, gdyż w roztworze zachodzi dysocjacja liganda aksjalnego.

Schemat 63: Ilościowe przekształcanie cyjanokobalaminy  $((\text{CN})\mathbf{1})$  w akwakobalaminę  $((\text{H}_2\text{O})\mathbf{1})$ .

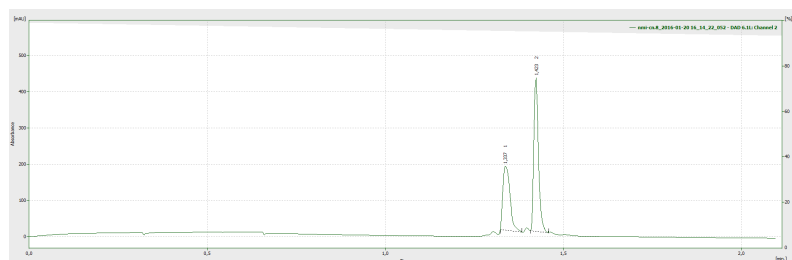
Tak opracowaną metodę spróbowałem wykorzystać do przekształcenia  $(\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2)_\alpha \mathbf{101}$ . Udało się otrzymać zamierzone związki  $(\text{CN})_{\alpha/\beta} \mathbf{101}$  i  $(\text{H}_2\text{O})\mathbf{101}$  (Schemat 64), a następnie zanalizować je metodami spektroskopii NMR i UV-Vis, a także spektrometrii mas.



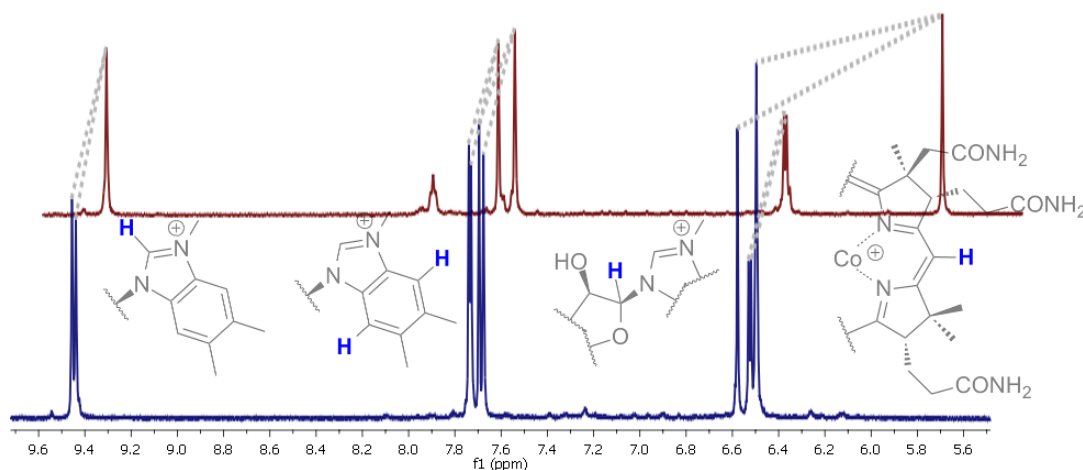
Schemat 64: Przekształcanie kobalaminy  $(\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2)_\alpha 101$  w jej pochodne.

Trzeba jednak zaznaczyć, że wytwarzanie sulfito kompleksu nie jest możliwe dla każdej pochodnej kobalaminy - nie działa np. dla kobalesteru  $(\text{CN})47$ . Łatwo zauważyć, że w tym wypadku nie udało się przeprowadzić reakcji z wysoką wydajnością (76%). Przyczyną takiego stanu rzeczy jest fakt, że w momencie zablokowania możliwości kordinowania pętli do jonu centralnego, „pętla nukleotydowa” staje się bardziej podatna na hydrolizę grupy ortofosforanowej i przekształcenie w kobinamid **52**. Był on obserwowany jako produkt uboczny tego przekształcenia w obydwu reakcjach. Niemniej wydajność dla  $(\text{H}_2\text{O})101$  była więcej niż zadowalająca (76%), czego nie można powiedzieć o odpowiedniej cyjanopochodnej  $(\text{CN})101$ , która występowała w postaci dwóch diastereoizomerów, co ładnie obrazował zarówno chromatogram HPLC (Rysunek 12), jak i widmo  $^1\text{H}$  NMR w regionie aromatycznym (Rysunek 13), powstających z łączną wydajność 41%.



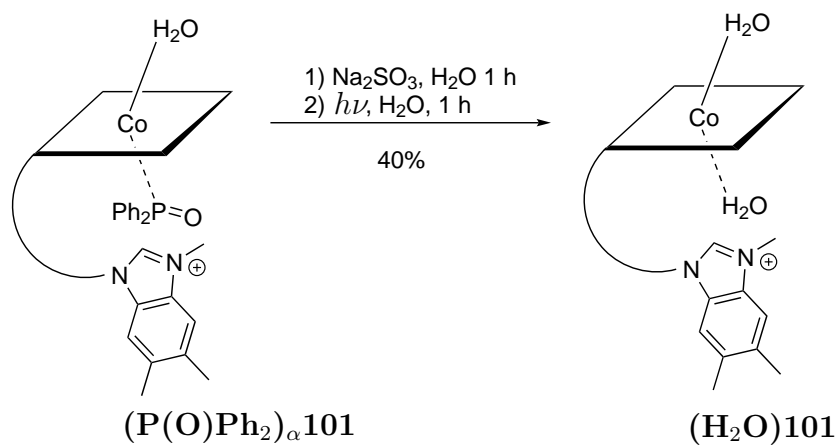


Rysunek 12: Chromatogram związku (CN)101, który występuje w dwóch diastereoizomerycznych formach różniących się położeniem jonu cyjankowego ( $\alpha$  i  $\beta$ ), dlatego też obserwowane są dwa sygnały.



Rysunek 13: Nałożone widma  $^1\text{H}$  NMR formy dicyjano (czerwony) i akwacyjano (niebieski) związku 101.

*N*-metylowaną pochodną 101 zawierającą ligand  $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2^-$  przekształciłem w akwa kompleks, jednak w tym wypadku wydajność takiego procesu była niższa - 40%, ze względu na powstawanie szeregu niezidentyfikowanych produktów ubocznych (Schemat 65).



Schemat 65: Wymiana liganda  $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2^-$  na  $\text{H}_2\text{O}$ .



Wymianę liganda zaobserwowałem zarówno w widmie NMR - gdyż zniknęły sygnały odpowiadające pierścieniom fenyłowym, a przede wszystkim optycznie, gdyż związek **(H<sub>2</sub>O)101** jest barwy czerwonej.

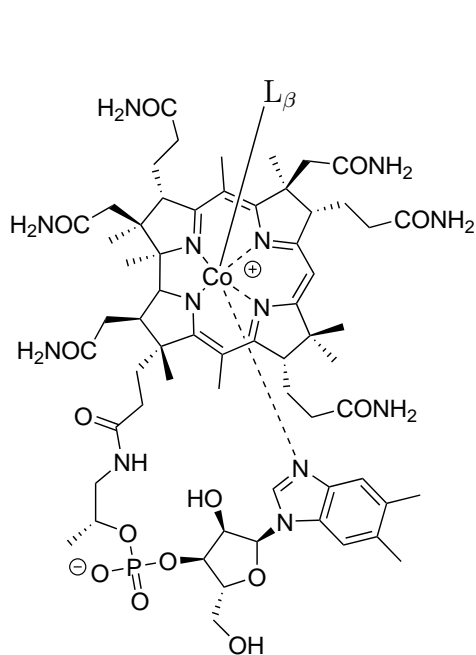
### 3.1.1.2 Czy metylowanie DMBI P(OMe)<sub>3</sub> jest procesem katalizowanym

**kobaltem(III)?** Postawiłem sobie pytanie, czy sam proces syntezy związku **(P(O)(OMe)<sub>2</sub>)<sub>α</sub>101** nie odbywa się już na drodze katalitycznej - to znaczy, czy obecność jonu kobaltu w środowisku reakcji faworyzuje proces *N*-metylowania DMBI. Żeby odpowiedzieć na to pytanie konieczne było zaproponowanie mechanizmu reakcji ortoestru fosforynowego z kobalaminą, a także wybranie metody eksperymentalnej. Zdecydowałem się na obliczenia DFT, na podstawie których mógłbym oszacować energię aktywacji procesu metylowania DMBI i tym samym potwierdzić, albo zaprzeczyć postawionemu pytaniu.

Biorąc pod uwagę rozmiar cząsteczki - ponad 150 atomów o dużej ilości stopni swobody - obliczenia półempiryczne wydawałyby się właściwym podejściem, ale dwie grupy badawcze wykazały, że z powodzeniem można wykorzystywać strukturę *zminimalizowaną*, do badania właściwości procesów zachodzących na atomie kobaltu (Rysunek 14), [114, 115] takich jak:

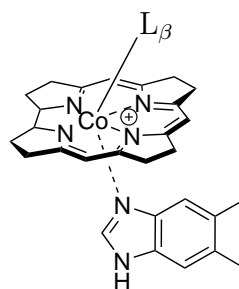
- homoliza i właściwości wiązania Co-C;[116]
- wiązanie tlenku azotu;[117]
- badanie właściwości spektroskopowych;[118]
- badanie właściwości wiązania Co-S;[119]

W modelu tym wszystkie łańcuchy boczne pierścienia koryny zostały zastąpione atomami wodoru, natomiast ligandy aksjalne pozostały bez zmian (Rysunek 14b).

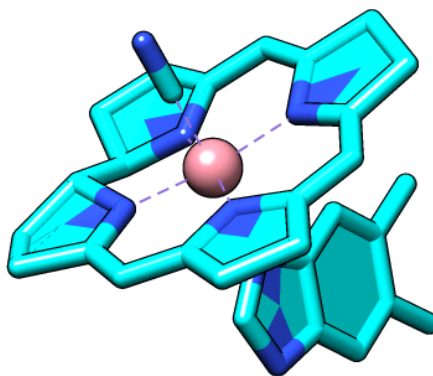


1

(a) Wzór strukturalny kobalaminy.



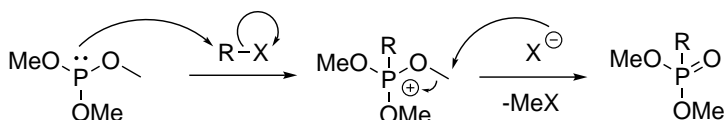
(b) Wzór strukturalny kobalaminy używany do obliczeń DFT.



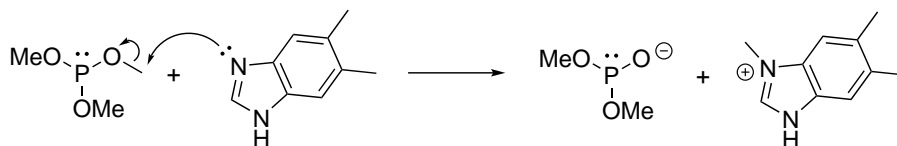
(c) Geometria zminimalizowanej struktury cyjanokobalaminy.

Rysunek 14: Struktury kobalaminy.

W przeciwieństwie do reakcji Michaelisa-Arbuzowa, założyłem, że metylowanie nie zachodzi w procesie  $S_N2$  (Schemat 66), [120] a raczej poprzez przeniesienie karbokationu metylowego (Schemat 67) pomiędzy atomem tlenu, a atomem azotu ( $S_N1$ ).



Schemat 66: Mechanizm reakcji Michaelisa-Arbuzowa.



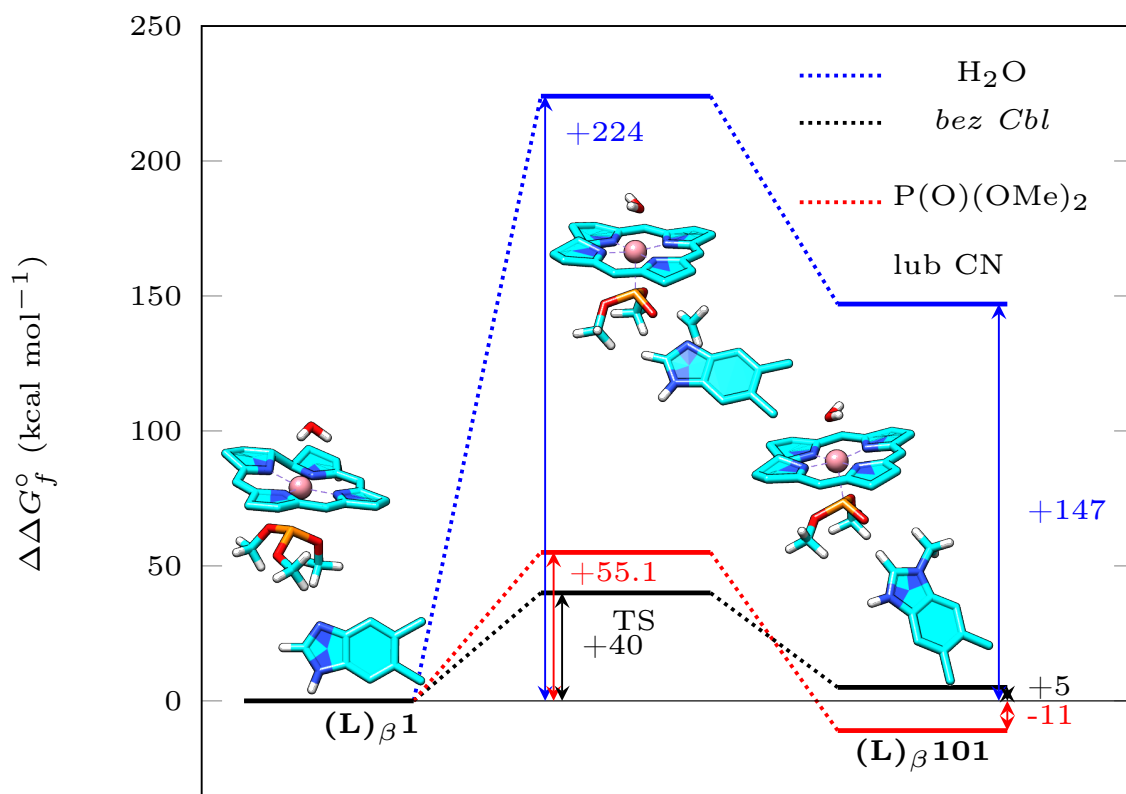
Schemat 67: Przeniesienie karbokationu z fosforynu metylu na DMBI.

Teza ta była podyktowana faktem, że substrat witaminowy nie posiadał grupy opuszczającej X. Przy czym w wariantcie „katalitycznym” atom fosforu dodatkowo koordynowałby jonu kobaltu. Nie zakładałem możliwości powstania *in situ* metylo-

kobalaminy jako intermediatu, które pośredniczyłyby w przeniesieniu grupy metylowej z fosforynu na grupę DMBI, ponieważ jest to związek wyjątkowo wrażliwy na temperaturę, a także ze względu na łatwość z jaką wytwarzają się kobalamaminy z fosforanowymi ligandami, co było przedstawione w poprzednim rozdziale. Do obliczeń zdecydowałem się zastosować funkcjonal BP-86 z bazą 6-31G(d) dla wszystkich atomów oprócz kobaltu, który był opisywany przy pomocy def2TZVP. Zestaw ten był wielokrotnie z powodzeniem używany w przytoczonej literaturze.[116] Konkurencyjnym funkcjonalem, potencjalnie przeze mnie rozpatrywanym był, M06-2x powszechnie używany w termochemicznych obliczeniach,[121]<sup>1</sup> jednak nie nadający się do opisu cząsteczek, w których występują metale bloku *d*. [122] Dodatkowo sprawdziłem, jak wpływa rodzaj liganda  $\beta$  na energię aktywacji potrzebną do przeniesienia rzeczzonego karbokationu (Rysunek 15).

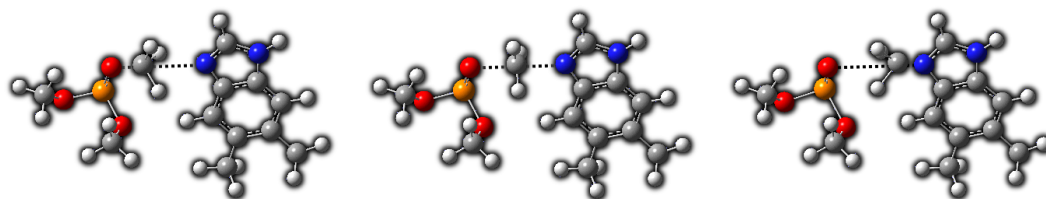
Z przedstawionego wykresu (Rysunek 15) wynika, że w procesie, w którym kobalt nie uczestniczy (*bez Cbl*), energia aktywacji jest niższa (40 kcal mol<sup>-1</sup>), aniżeli w odwrotnym wypadku (55 kcal mol<sup>-1</sup> lub 224 kcal mol<sup>-1</sup>), co jasno wskazuje, że nie jest to reakcja katalityczna. Pomimo, że obecność silnych ligandów - CN<sup>-</sup> i P(O)(OMe)<sup>-</sup>, nie powoduje znacznego wzrostu tejże energii to otrzymany produkt jest stabilniejszy termodynamicznie. W przypadku liganda obojętnego (H<sub>2</sub>O) obserwowany jest znaczący wzrost energii aktywacji (224 kcal mol<sup>-1</sup>), wynosząca czterokrotność tej energii dla ligandu cyjankowego. Ponadto otrzymany produkt (**H<sub>2</sub>O**)101 jest mniej stabilny termodynamicznie. Poczynione obserwacje unaocniają zatem jak ważną rolę odgrywa aksjalne otoczenie jonu centralnego. Nieznaczny wzrost energii o 15 kcal mol<sup>-1</sup> E<sub>a</sub> wynika z trajektorii po jakiej wędruje karbokation. W przypadku, gdy pierścień koryny nie występuje, przegrupowanie odbywa się trajektorią liniową (Rysunek 16), podczas gdy koordynacja do kobaltu narzuca trajektorię trójkątną (Rysunek 17).

<sup>1</sup>Ten artykuł był cytowany wg. Web of Knowledge™ ponad 8300 razy!

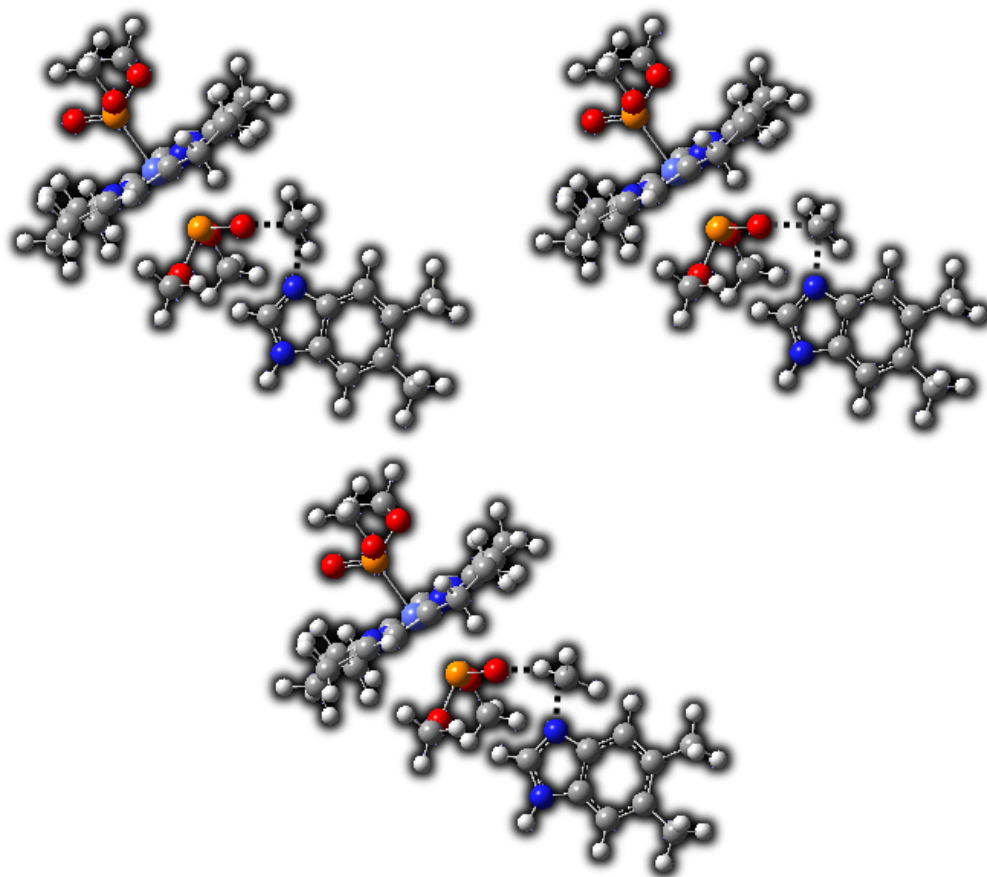


Współrzędna reakcji

Rysunek 15: Profil energetyczny *N*-metylowania dimetylobenzimidazolu. Wykonano dla funkcjonu BP86 i bazy 6-31G(d) dla C,N,H,P,O i def2TZVP dla Co. *bez Cbl* - profil reakcji, w której nie występuje pierścień koryny.



Rysunek 16: Trajektoria pokonywana przez karbokation metylowy dla reakcji bez udziału kobaltu, na podstawie analizy wibracji urojonej.



Rysunek 17: Trajektoria pokonywana przez karbokation metylowy dla reakcji z udziałem kobaltu, na podstawie analizy wibracji urojonej.

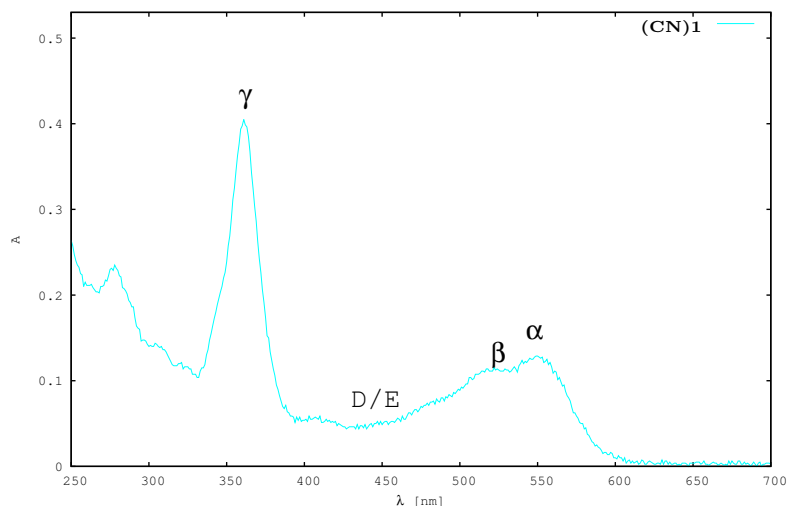
### 3.1.1.3 Struktura *base-off* kobalaminy zawierającej ligand fosforowy

Przeprowadzone eksperymenty spektroskopowe nie pozwoliły jednoznacznie określić, po której stronie ( $\alpha$  lub  $\beta$ ) ligand fosforanowy jest koordynowany, próby krystalizacji *N*-metylowanych kobalamin także nie były owocne. Dlatego też należało znaleźć inne metody pozwalające w pełni scharakteryzować otrzymane związki

(**P(O)(OMe)<sub>2</sub>**101, (**P(O)Ph<sub>2</sub>**101 i (**P(O)Ph<sub>2</sub>**107. Na wykresie zaprezentowanym w poprzedniej części (Rysunek 15), produkt **101** po przeniesieniu karbokationu w pozycji  $\alpha$  na atomie kobaltu, posiada ligand  $\text{P(O)(OMe)}_2^-$ , co potwierdziły eksperymenty spektrometrii mas jak i NMR, będące podstawą uzasadnienia struktur prezentowanych wcześniej (Schemat 57, str. 71). Weryfikację hipotezy dotyczącej miejsca przyłączenia liganda postanowiłem oprzeć także na technikach spektralnych, a mianowicie spektroskopii UV-Vis połączonej z obliczeniami DFT. Należy zauważyć, że ligand fosforanowy w przypadku kobalaminy ma niebagatelne znaczenie, co

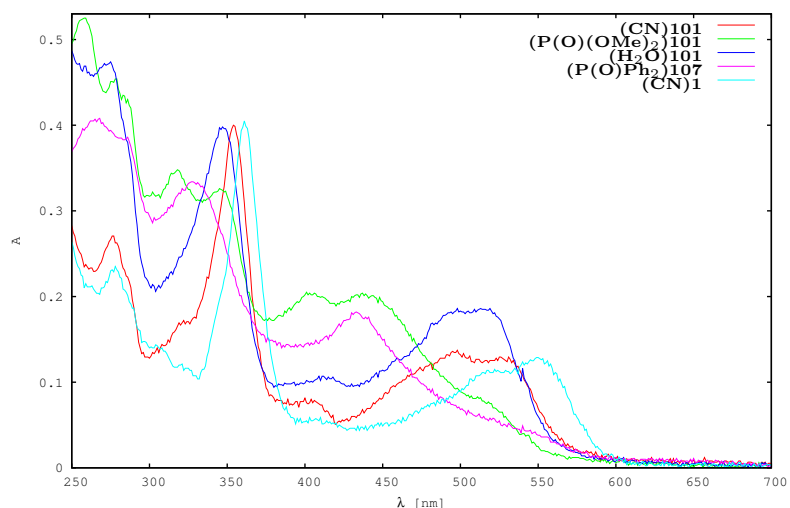


obrazuje porównanie widm UV-Vis kobalaminy **101** i **107** z ligandami fosforanowymi z cyjanokobalaminą ((CN)**1**, Rysunek 18). Najpierw warto jednak pochylić się nad widmem natywnej kobalaminy **1** i wytłumaczyć jego znaczenie.



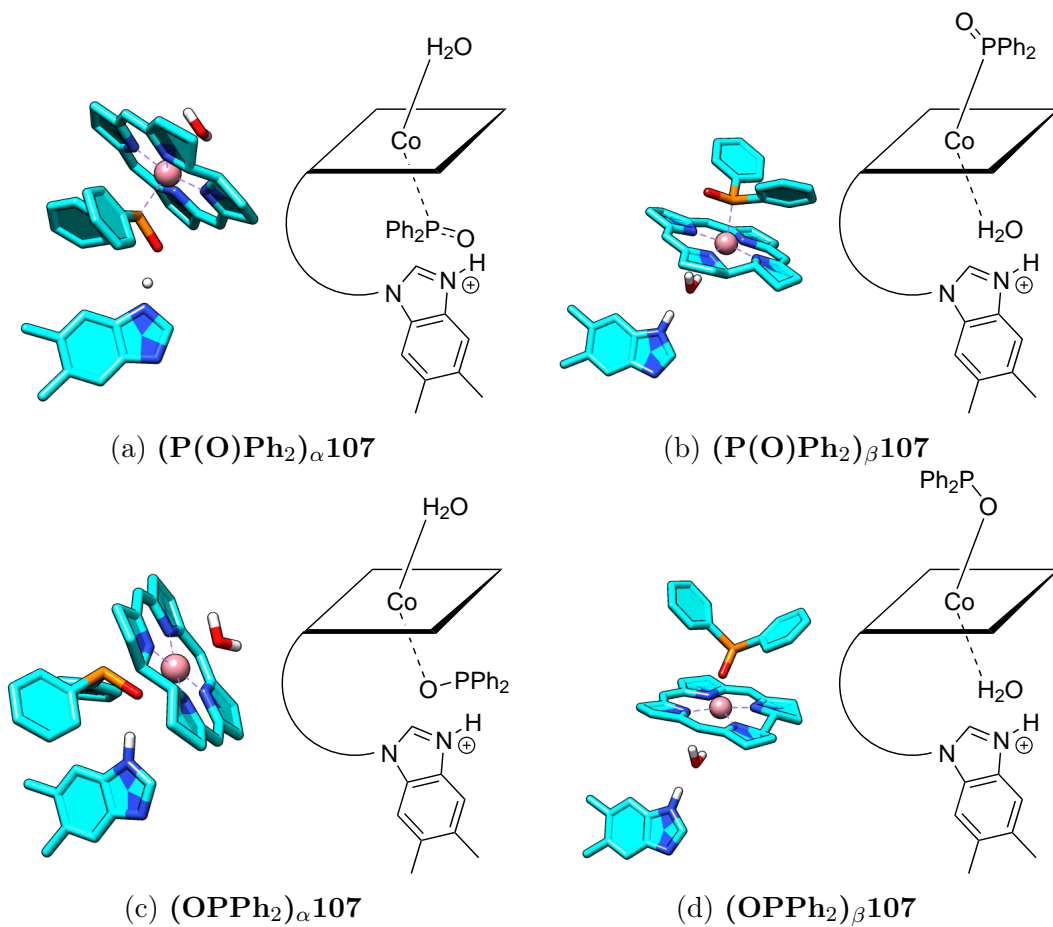
Rysunek 18: Widmo cyjanokobalaminy (CN)**1** w metanolu.

Pierwszy pomiar UV-Vis dla tego związku w rozpuszczalniku wykonano w 1949, [123] a kolejne lata przyniosły ustalenie nazewnictwa kolejnych pasm, a także przypisanie ich do odpowiednich przejść elektronowych  $\pi$ - $\pi^*$  pierścienia koryny (Rysunek 18).[34, 124] Położenie pasma  $\gamma$  wskazuje na stopień utlenienia kobaltu - przesunięcie batochromowe jest obserwowane podczas redukcji, z kolei wraz ze wzrostem  $\sigma$ -donorowości liganda ma miejsce przesunięcie hipsokromowe. Związki (**P(O)(OMe)<sub>2</sub>**)**101** (Rysunek 19, zielona linia) i (**P(O)Ph<sub>2</sub>**)**107** (różowa linia) dają zupełnie odmienne widma aniżeli pozostałe pochodne kobalaminy. W przypadku związku (**P(O)(OMe)<sub>2</sub>**)**101** nie obserwuje się dobrze wykształconego pasma  $\gamma$ , a raczej dwa oddzielne sygnały, w przeciwieństwie do pochodnej (**P(O)Ph<sub>2</sub>**)**107** dla której występuje efekt hipsokromowy o ponad 30 nm, ale zanika pasmo  $\alpha$ . Ponadto usunięcie DMBI ze strefy koordynacyjnej i zastąpienie tego liganda cząsteczką rozpuszczalnika także powoduje przesunięcie pasm absorpcji w stronę krótszych długości fali.



Rysunek 19: Zestawienie widm pochodnych kobalaminy **1** mierzonych w metanolu.

W celu wyjaśnienia takiego kształtu widm porównałem widmo  $(\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2)\mathbf{107}$  z odpowiednikami obliczonymi metodą DFT, dla różnych izomerów (Rysunek 20).

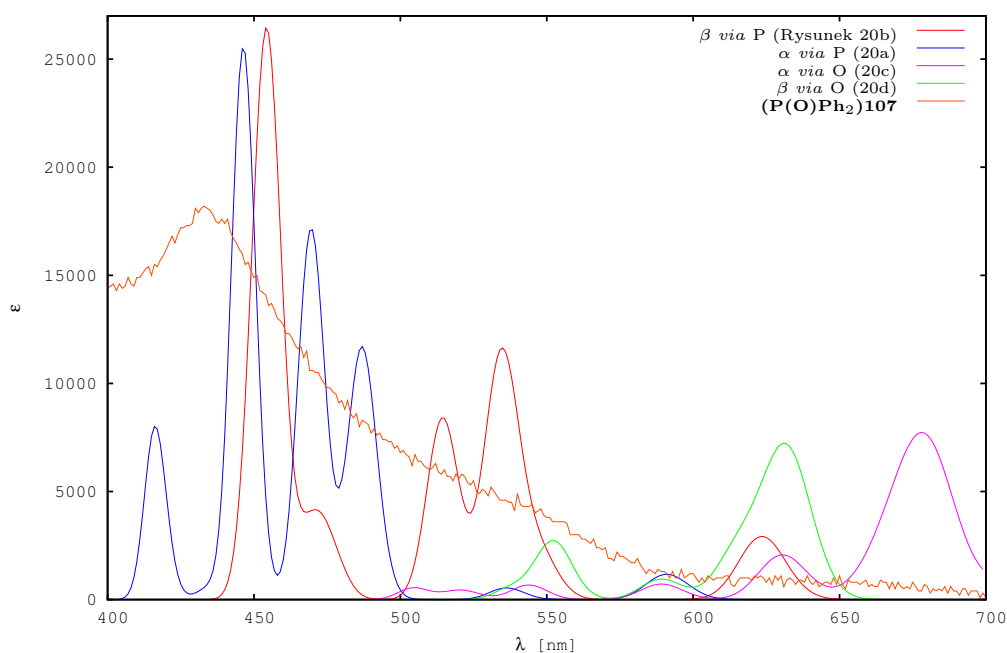


Rysunek 20: Zoptymalizowane geometrie czterech diastereoizomerów.



Także w tym wypadku, jak w poprzedniej części wykorzystałem „zminimalizowaną” strukturę kobalaminy. Kierując się intuicją chemiczną wybrałem do badań cztery diastereoizomery różniące się stroną płaszczyzny koryny do której przyłączony jest ligand -  $\alpha$  (20a, 20c) lub  $\beta$  (20b, 20d), a także sposobem przyłączenia do atomu centralnego - przez atom tlenu (20c, 20d), bądź fosforu (20a, 20b).

Niezależnie od strony wiążącej, diastereoizomery zawierające wiązanie Co-O absorbowałyby światło czerwone (Rysunek 21, różowa i zielona linia), wtedy też pochodna **107** powinna mieć kolor niebiesko-zielony, co nie znajduje odbicia w widmie eksperymentalnym. Pozostawia to nas nad rozważaniem, czy ligand fosforowy przyłączony jest od strony  $\alpha$  czy  $\beta$ . Jeśli byłby przyłączony od strony  $\beta$ , to nieobserwowany byłby efekt hipsochromowy względem pochodnych **(CN)101** czy **(H<sub>2</sub>O)101**, czyli związek absorbowałby światło widzialne w zakresie 500-600 nm. Zatem jedynym możliwym diastereoizomerem jest ten zaprezentowany na Rysunku 20a.

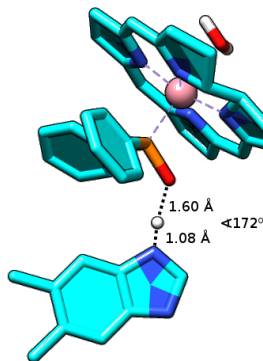


Rysunek 21: Zestawienie przejść elektronowych (BP86/6-31G(d)/def2TZVP) dla różnych diastereoizomerów **107** z eksperymentalnym widmem UV-Vis w przedziale 400-700 nm.

Dodatkową przesłanką wskazującą na występowanie **(P(O)Ph<sub>2</sub>)107** w postaci diastereoizomeru  $\alpha$ , jest wytworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodor-



wego, pomiędzy ligandem a protonowaną grupą DMBI (Rysunek 22). Odległości  $O_{P(O)Ph_2}-H$  i  $N_{DMBI}-H$  wynoszą 1.60 Å i 1.08 Å, a rzeczony trzy atomy są ułożone praktycznie liniowo ( $\angle OHN$  172°).

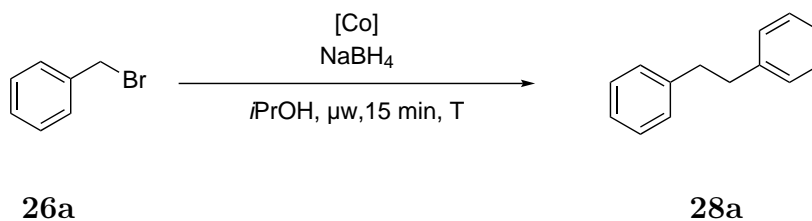


Rysunek 22: Struktura potwierdzona poprzez porównanie eksperymentalnego widma UV-Vis z wygenerowanym komputerowo.

### 3.1.2 Właściwości katalityczne *N*-metylowanych pochodnych kobalaminy

Ukończywszy etap analizy otrzymanych przeze mnie związków, przystąpiłem do badania właściwości katalitycznych *nowych pochodnych kobalaminy*.

Zdecydowałem się na reakcję dimeryzacji bromku benzylu (Schemat 68), która, jak zostało to wykazane, zależnie od użytego korynowego katalizatora daje różne wydajności,[64] co czyni z niej dobrą reakcją modelową (Schemat 25, str. 43). Hydrofilowe pochodne kobalaminy nie rozpuszczają się w izopropanolu, jest to możliwe dopiero w podwyższonej temperaturze. Niemniej Giedyk, dla omawianej reakcji katalizowanej cyjanokobalaminą, otrzymał produkt **28a** z wydajnością 12%. Mając na uwadze niższą polarność kobalamin **101** w porównaniu ze związkiem **1** miałem nadzieję na uzyskanie wyższej wydajności.



Schemat 68: Dimeryzacja bromku benzylu katalizowanych kompleksami nie koordynującymi kobaltu poprzez DMBI.



Wydajności reakcji dimeryzacji zostały wyznaczone przy wykorzystaniu chromatografii gazowej z dodekanem jako wzorcem wewnętrznym (Tabela 15). Z pomiarów UV-Vis wynikało, że ligand fosforanowy  $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2^-$  jest silniejszym  $\sigma$ -donorem, gdyż dla tego liganda widmo UV-Vis jest przesunięte hipsochromowo względem cyjankowego analogu, a zatem kompleks go zawierający powinien być trudniej redukowalny i katalizować reakcję mniej efektywnie (porównaj wiersz 1 i 2). Wydajności reakcji dla kolejnych pochodnych **101** wskazują, że możliwość koordynowania „pętli” do jonu centralnego jest pożądaną właściwością katalizatorów - pochodnych kobalaminy **1** w tej reakcji (*vide* ester **47**).

Tabela 15: Wydajności otrzymywania dibenzylu w reakcjach katalizowanych pochodnymi kobalaminy.

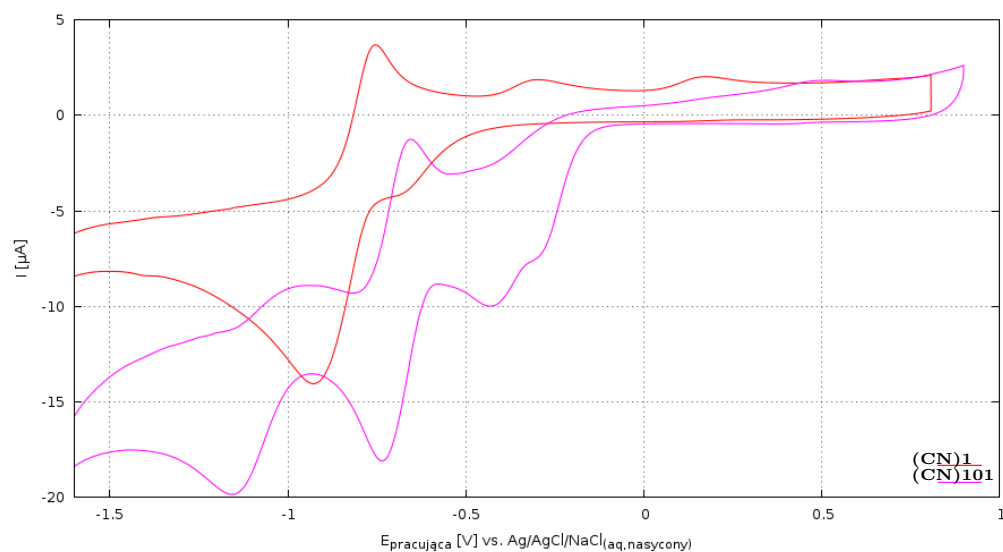
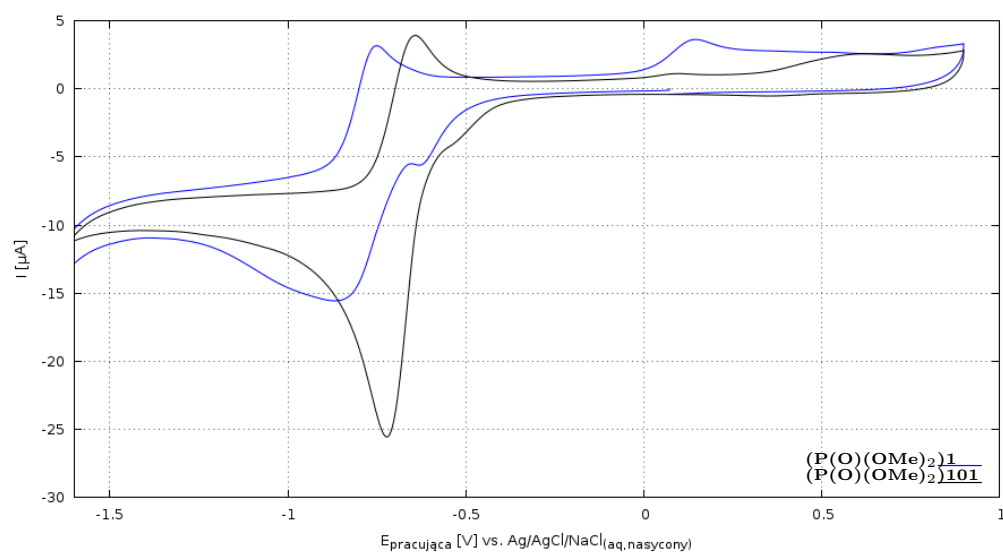
Lp.	Katalizator	Wydajność <b>28a</b> [%] <sup>a</sup>
1	$\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$ <b>101</b>	38
2	$(\text{CN})$ <b>101</b>	30
3	$(\text{H}_2\text{O})$ <b>101</b>	38
4	$(\text{CN})_2$ <b>52</b>	21

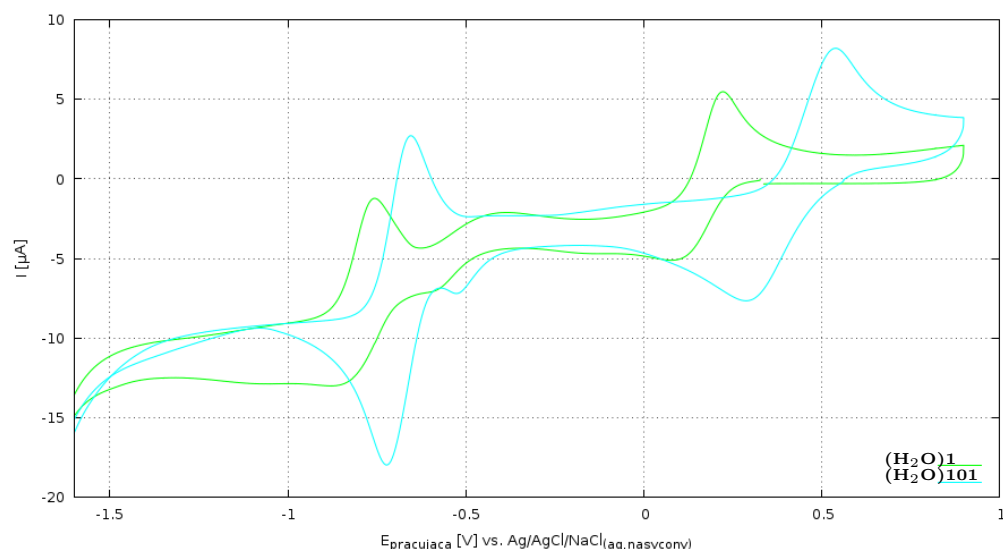
<sup>a</sup> Wydajność na podstawie GC, dodekan użyty jako wzorzec wewnętrzny;

Aby ostatecznie rozstrzygnąć, czy ligand  $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2^-$  mocniej wiąże jon kobaltu niż  $\text{CN}^-$  jak wskazywałyby pomiary UV-Vis, czy słabiej jak wskazywałyby przeprowadzone reakcje katalityczne, wykonane zostały pomiary metodą woltamperometrii cyklicznej (Rysunek 23). Wskazały one jasno, że ligand fosforanowy nieznacznie mocniej koordynuje jon kobaltu niż cząsteczka wody, ale słabiej niż cyjankowy, co obrazują potencjały odpowiadające redukcji jonu  $\text{Co}^{3+}$  do kobaltu(I), wynoszące odpowiednio -0.76 V dla kompleksu  $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$ **101** (Rysunek 24), -0.73 V dla  $(\text{H}_2\text{O})$ **101** (Rysunek 25) i -0.89 V dla kompleksu  $(\text{CN})$ **101** (Rysunek 23). Potencjał redukcji  $(\text{CN})$ **101** mierzony w tych samych warunkach wyniósł -0.90 V, a  $(\text{CN})(\text{H}_2\text{O})$ **52** -0.85 V. Ponadto redukcja związku  $(\text{CN})$ **101** powoduje uwalnianie się anionu cyjankowego, który łącząc się z kolejną cząsteczką tegoż związku, daje formę dicyjano o potencjale redukcji powyżej 1 V (Rysunek 23, Tabela 16).

Tabela 16: Potencjały redukcji  $\text{Co}^{3+} \rightarrow \text{Co}^+$  dla pochodnych kobalaminy.

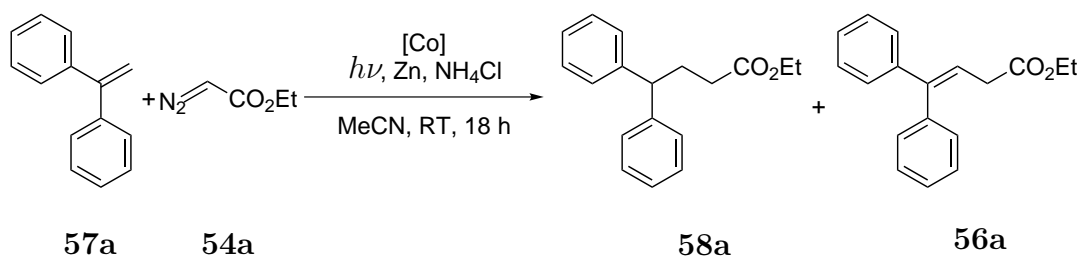
Lp.	Pochodna	$E_{\text{Co}^{3+} \rightarrow \text{Co}^+}$ [V]
1	(CN)1	-0.90
2	(CN)101	-0.89
3	(H <sub>2</sub> O)1	-0.85
4	(H <sub>2</sub> O)101	-0.73
5	(P(O)(OMe) <sub>2</sub> )1	-0.86
6	(P(O)(OMe) <sub>2</sub> )101	-0.76

Rysunek 23: Woltamogramy cykliczne zarejestrowane dla cyjanokobalaminy ((CN)1) i jej *N*-metylowanego odpowiednika 101 w metanowym roztworze  $\text{NBu}_4\text{ClO}_4$ .Rysunek 24: Woltamogramy cykliczne zarejestrowane dla dimetylofosforynokobalaminy ((P(O)(OMe)<sub>2</sub>)1) i jej *N*-metylowanego odpowiednika 101 w metanowym roztworze  $\text{NBu}_4\text{ClO}_4$ .



Rysunek 25: Woltamogramy cykliczne zarejestrowane dla akwakobalaminy (( $\text{H}_2\text{O}$ )**1**) i jej *N*-metylowanego odpowiednika **101** w metanолоwym roztworze  $\text{NBu}_4\text{ClO}_4$ .

Mimo słabej rozpuszczalności pochodnych **101** w acetonitrylu, zdecydowałem się na przeprowadzenie również reakcji C-H aktywacji olefin w ich obecności (Schemat 69).



Schemat 69: Funkcjonalizacja olefin diazoocetanem etylu (**54a**), opisywana przez Giedyka (Schemat 27, str. 46).

Wydażności reakcji olefiny **57a** z diazoocetanem etylu (**54a**) były niskie i podobnie jak w przypadku dimeryzacji bromku benzylu (**26a**) wyznaczone metodami instrumentalnymi (Tabela 17). Rozwiązaniem mogłaby być tu zmiana rozpuszczalnika, jednak jak można się dowiedzieć z tzw. *Supplementary Information* towarzyszącego artykułowi Giedyka,<sup>[69]</sup> ani DMF ani metanol nie są dobrymi rozpuszczalnikami do prowadzenia tej reakcji, co więcej wraz ze wzrostem protoczności medium reakcji zwiększa się szybkość rozkładu diazozwiązku **54a**.<sup>[125]</sup> Można by próbować wyciągać jakieś wnioski o tym jak wpływa struktura na wydażność, jednakże w przy-

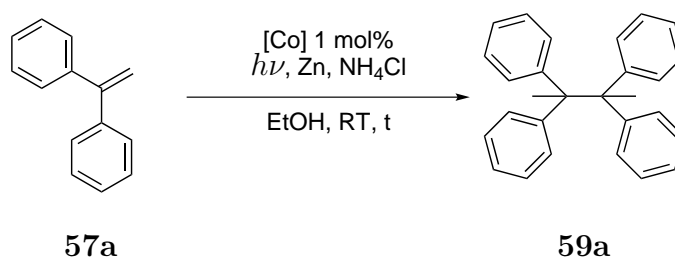
padku kiedy reakcje prowadzone są w słabo zdefiniowanym środowisku (ani w pełni homogeniczna, ani w pełni heterogeniczna), nie należy tego robić, aby nie dojść do błędnych wniosków, jak np. uczeni którzy ogłosili, że neutrino poruszają się szybciej niż światło.[126]

Tabela 17: Wydajności dla modyfikacji 1,1-difenyloetenu (**57a**) przy użyciu diazo-octanu etylu (**54a**).

Lp.	Katalizator	Wydajność 28a [%] <sup>a</sup>	
		58a	56a
1	(P(O)(OMe) <sub>2</sub> ) <b>101</b>	5	3
2	(CN) <b>101</b>	3	2
3	(H <sub>2</sub> O) <b>101</b>	6	5
4	(CN) <sub>2</sub> <b>52</b>	6	5

<sup>a</sup> Wydajność na podstawie <sup>1</sup>H NMR, 1,2-dibromobenzen użyty jako wzorec wewnętrzny;

Następnie, w poszukiwaniu reakcji katalitycznej mogącej odpowiedzieć jak struktura katalizatora wpływa na jego reaktywność, przetestowałem dimeryzację 1,1-difenyloetenu (**57a**) opisaną uprzednio przez van der Donka i przytoczoną w części literaturowej (Schemat 30, str. 49).[74] W tym przypadku zmuszony byłem jednak obniżyć stężenie katalizatora o jeden rząd wielkości, aby możliwe było zaobserwowanie różnic w reaktywności kompleksów kobaltu (Schemat 70).



Schemat 70: Dimeryzacja 1,1-difenyloetenu (**57a**).

Stwierdziłem, że reakcja ta nie jest wrażliwa na typ liganda aksjalnego obecnego w cząsteczce prekatalizatora, gdyż wydajności otrzymane dla odpowiednich par związków są praktycznie jednakowe (Tabela 18, wiersze 1 i 2, wiersze 3 i 4). Jednak najważniejszym jest fakt, że zablokowanie możliwości koordynowania DMBI do jonu centralnego, czy to poprzez jej całkowite usunięcie (wiersze 3 i 4), czy zmetylowanie trzeciorzędowego atomu azotu (wiersz 5), prowadzi do obniżenia szybkości

reakcji, ale także hamuje powstawanie produktów ubocznych, dając tym samym wyższą wydajność końcową po 24 godzinach, dla kobinamidów **52** prawie ilościową, dla kobalamin **101** na poziomie 82% (wiersze 4 i 5). Brak ilościowej wydajności w reakcji katalizowanej związkami **101** można wytłumaczyć zatłoczeniem sterycznym, powodowanym przez swobodnie poruszającą się „pętlę nukleotydową” po stronie  $\alpha$ .

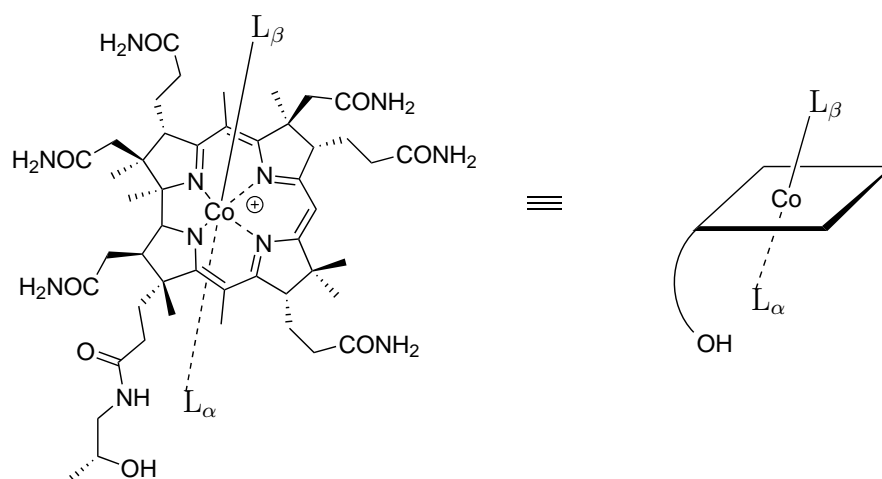
Tabela 18: Wydajności dimeryzacji 1,1-difenyloetenu (**57a**).

Lp.	Katalizator	Wydajność [%]	
		1 h	24 h
1	(CN) <b>1</b>	80	78
2	(H <sub>2</sub> O) <b>1</b>	77	74
3	(CN)(H <sub>2</sub> O) <b>52</b>	68	99
4	(CN) <sub>2</sub> <b>52</b>	57	96
5	(H <sub>2</sub> O) <b>101</b>	65	82

Podczas badań nad *N*-metylowanymi pochodnymi kobalaminy, udało mi się opracować dwie nowe metody syntezy tych związków. Ponadto wykazałem, iż strukturę liganda można określić poprzez porównanie widm UV-Vis z widmami obliczonymi metodami DFT. W reakcji dimeryzacji 1,1-difenyloetenu, katalizowanej kobaltem(I), „pętla nukleotydowa” okazała się być czynnikiem znacząco przyspieszającym reakcję.

### 3.2 Kobinamid

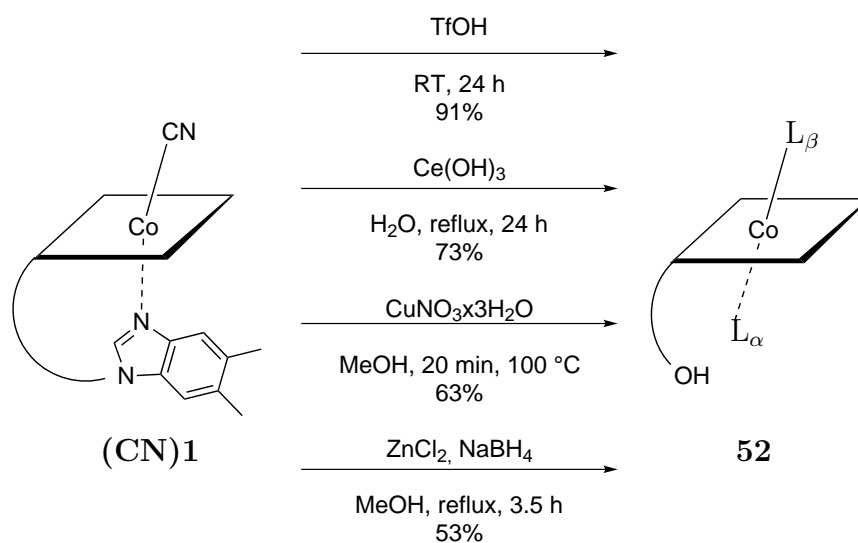
Kolejną serią związków jaką się zajmowałem, były pochodne kobinamidu **52** (Rysunek 26). Jest to pochodna kobalaminy pozbawiona „pętli nukleotydowej”, a co za tym idzie może być traktowana podobnie jak związek **101** jako forma *base-off* **1**. Usunięcie pętli odbywa się poprzez hydrolizę wiązania P-O grupy ortofosforanowej. Synteza kobinamidu pozwoliła mi na przygotowanie analogów kobalaminy, które posiadałyby inną niż dimetylobenzimidazol wewnątrzcząsteczkową zasadę koordynującą jon centralny.



52

Rysunek 26: Struktura kobinamidu.

Zanim struktura kobalaminy **1** została dobrze określona na podstawie badań metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej, ukazał się szereg prac, które wskazywały na istnienie kobinamidu, jako produktu kwaśnej hydrolizy tego naturalnego związku. Drugim produktem była „pętla nukleotydowa” strącona w postaci soli baru,[127, 128] lub otrzymana w formie wolnego kwasu.[17] Hydroliza zasadowa, także prowadziła do usunięcia „pętli” z kobalaminy **1**. [12] Traktowanie kobalaminy **1** z wodnym roztworem wodorotlenku ceru w temperaturze wrzenia pozwoliło na otrzymanie kobinamidu z wydajnością 73% (Schemat 71).[129, 130]



Schemat 71: Literaturowe metody syntezy kobinamidu.

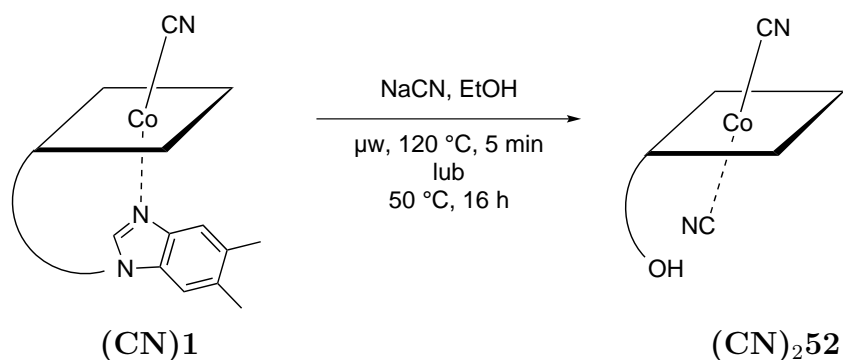
Kobalamina **1** poddana działaniu czystego kwasu triflowego przez 24 godziny



dała kobinamid z wydajnością 91%.[131] Z kolei użycie ciekłego fluorowodoru prowadzi również do hydrolizy drugorzędowego amidu, uwolnienia grupy 1-amino-2-hydroksypropylowej i powstania w ten sposób heksamiadu kwasu kobyrynowego.[132, 133] Natomiast Zelder i Zhou zaproponowali użycie chlorku cynku lub trihydratu azotanu miedzi(II), w reakcji otrzymywania kobinamidu **52**. Ogrzewanie kobalaminy **1** z  $\text{Cu}(\text{NO})_2$  w temperaturze powyżej  $100\text{ }^\circ\text{C}$  przez 20 min lub 1 godzinę z  $\text{ZnCl}_2$ , pozwalało otrzymać produkt hydrolizy z wydajnością 63%. Alternatywnie można przez 3.5 godziny ogrzewać kobalaminę w metanолоwym roztworze borowodoru sodu i chlorku cynku, z tym samym wynikiem, ale niższą wydajnością wynoszącą 53%. Podsumowując, istniejące metody posiadały kilka wad, jak użycie soli metali bloku *d* lub mocnego kwasu, skomplikowany proces oczyszczania czy długi czas reakcji.

### 3.2.1 Synteza kobinamidu

Synteza zaproponowana przez Zeldera jasno wskazuje, że hydroliza ortofosforanu zachodzi w relatywnie krótkim czasie, ale wymaga przegrzania rozpuszczalnika, co można osiągnąć poprzez ogrzewanie mikrofalowe.[110] Czy można w jakiś sposób ominąć używanie kwasów Lewisa, tak aby nie zanieczyszczać związku docelowego jonami metali bloku *d*? Podczas eksperymentów syntetycznych udało się wykazać, że zastosowanie tylko nadmiaru cyjanku sodu w etanolu pozwala otrzymać pożądany związek **52** (Schemat 72). Możliwe jest także zastosowanie ogrzewania konwencjonalnego - łaźni olejowej, niestety kosztem wydajności - 56%. Reakcja bazuje na po-



Schemat 72: Synteza kobinamidu.



czątkowym utworzeniu podatnej na hydrolizę formy *base-off*  $(\text{CN})_2\mathbf{1}$ , w której nie występuje już wiązanie  $\text{N}_{\text{DMBI-Co}}$ , a następnie indukowane termicznie rozerwanie wiązania P-O, na co wskazuje powstawanie kobinamidu także w reakcji otrzymania *N*-metylowanej kobalaminy **101** (Schemat 57, str. 71). Optymalizacja reakcji usuwania „pętli nukleotydowej” wykazała, że znacząco można obniżyć ilość użytego cyjanku sodu - zamiast dwudziestosiedmiokrotnego nadmiaru (Tabela 19, wiersz 1), wystarczy trzy i półkrotny, pod warunkiem zastosowania większego stężenia reagentów (wiersz 5). Hydroliza wiązania P-O może być prowadzona także w rozcieńczeniu, jednak wymagane jest wtedy wydłużenie czasu ogrzewania (wiersz 6). Zastosowanie innych rozpuszczalników niż etanol praktycznie nie pozwalało na otrzymanie pożądanego produktu **52**.

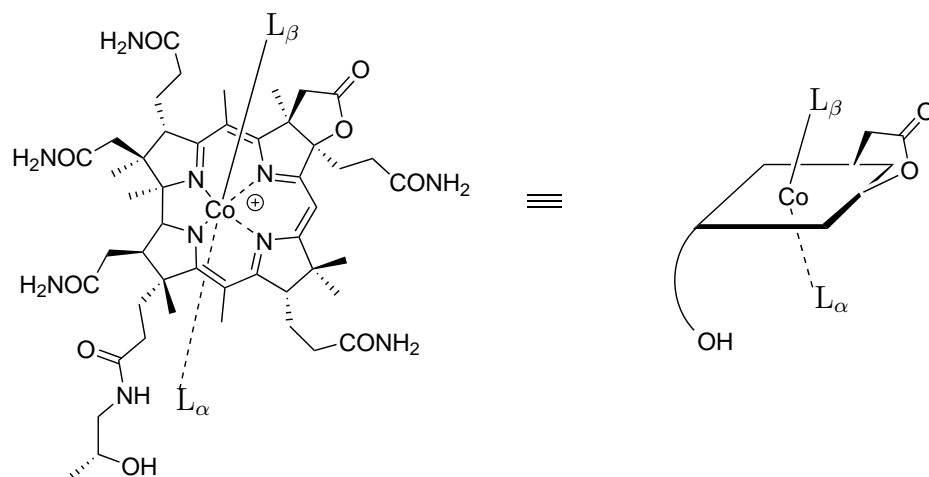
Tabela 19: Optymalizacja warunków syntezy kobinamidu przy zastosowaniu ogrzewania mikrofalowego.

Lp.	Gr(NaCN)	$C_M((\text{CN})_2\mathbf{1})$ [mmol dm <sup>-3</sup> ]	Wydajność [%]
1	27	10	94
2	13	10	90
3	7	10	80
4	3.5	10	63
<b>5</b>	<b>3.5</b>	<b>100</b>	<b>93</b>
6	3.0	10	92 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Czas reakcji wydłużony do 10 minut;

Przy tak złożonej cząsteczce jaką jest kobalamina **1**, pytanie, czy można użyć jej analogów w reakcji hydrolizy wiązania P-O, samo się nasuwa, dlatego też podjęte zostały próby syntezy *c*-laktonu  $(\text{CN})_2\mathbf{109}$  (Rysunek 27).

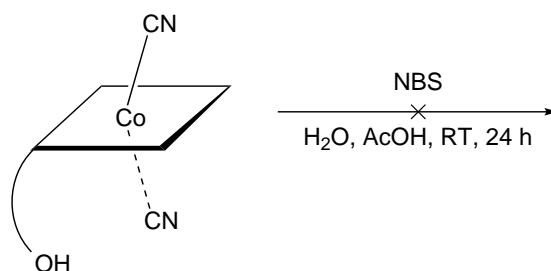
Modyfikacje w pozycji *c* są o tyle ważne, że nie wpływają negatywnie na transport kobalaminy w ustroju fizjologicznym.[134] Co więcej, w Zespole XV IChO PAN został opracowany szereg dalszych modyfikacji bazujących na *c*-laktonie **109** pochodnej kobalaminy jako substracie.[135–138]



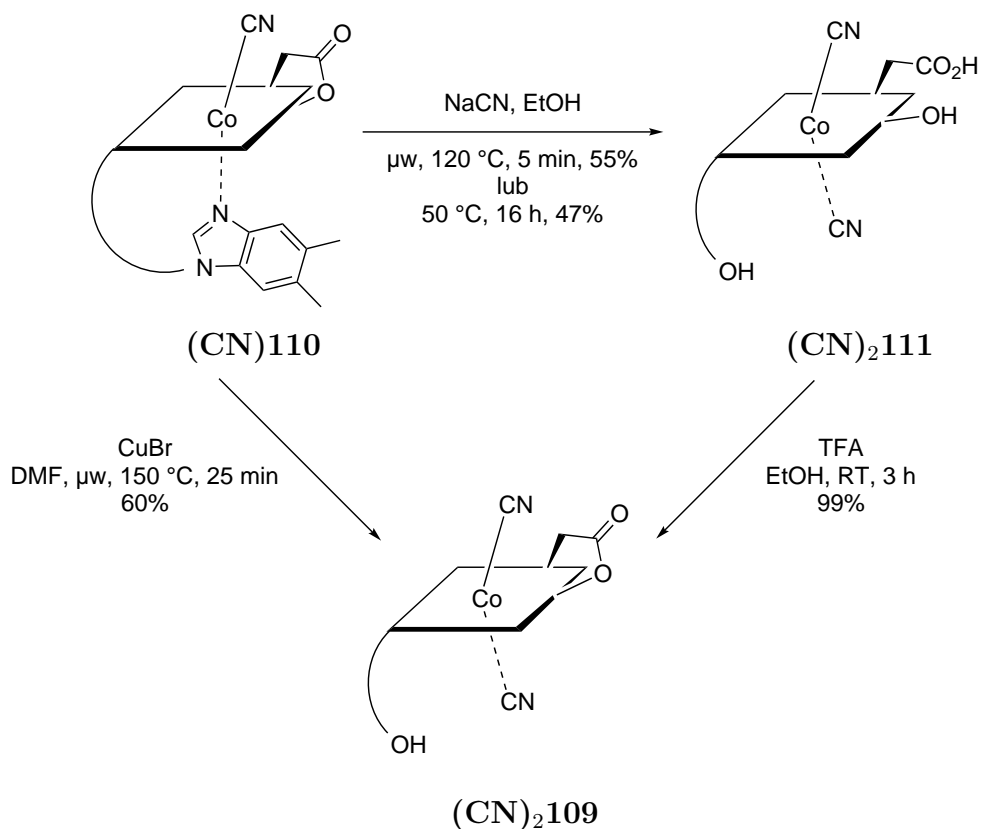
109

Rysunek 27: Struktura *c*-laktonu kobinamidu.

Jako że metodologia tworzenia cyklicznego estru jest dobrze opracowana, zdecydowałem się na zastosowanie reakcji zaproponowanej przez Keesego i współpracowników (Schemat 73), [139] jednak nie przyniosła ona zamierzonego rezultatu - otrzymałem jedynie brunatną mieszaninę nie separowalnych produktów.

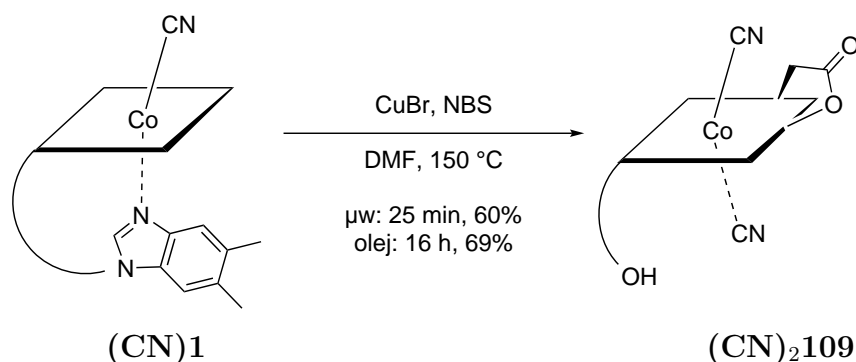
 $(\text{CN})_2\mathbf{52}$ Schemat 73: Nieudana synteza *c*-laktonu kobinamidu metodą Keesego.

Taki stan rzeczy, sprowokował mnie do poszukania innego podejścia, które owocewałoby otrzymaniem związku **109**. Najpierw podjąłem próbę użycia do reakcji *c*-laktonu kobalaminy (**110**), jednak jak wykazały pomiary ESI-MS, w tym wypadku tworzył się produkt otwarcia pięciocłonowego pierścienia. Jednakże pod wpływem silnego kwasu, TFA, możliwe było otrzymanie związku **109** z wydajnością 55% w przypadku zastosowania promieniowania mikrofalowego lub 47% jeśli mieszaninę reakcyjną ogrzewano konwencjonalnie (Schemat 74).

Schemat 74: Udana synteza *c*-laktonu kobinamidu.

Pamiętając o pracach Zeldera dotyczących kobinamidu, zdecydowałem się na sprawdzenie, czy poprzez zastosowanie różnych soli można osiągać podobny efekt. Okazało się, że reakcja katalizowana bromkiem miedzi(I) w DMFie, w podwyższonej temperaturze daje z zadowalającą wydajnością produkt **109** (60%), czego nie można powiedzieć o reakcji katalizowanej bromkiem miedzi(II). Jest to poniekąd zadziwiająca chemoselektywność zważywszy, że używano także soli miedzi(II), w postaci uwodnionego azotanu do otrzymania kobinamidu **52**.

Zastosowanie *N*-bromosukcynimidu i bromku miedzi(I) pozwoliło na przeprowadzenie dwóch przemian jednocześnie - wytworzenia *c*-laktonu i usunięcia „pętli nukleotydowej”, także z zadowalającą wydajnością (Schemat 75). Warto zauważyć, że w tym wypadku nieznacznie lepsze wydajności uzyskiwane były dla reakcji ogrzewanej konwencjonalnie, co może wynikać z braku silnego efektu przegrzewczego, który zazwyczaj jest czynnikiem powodującym zwiększenie wydajności.

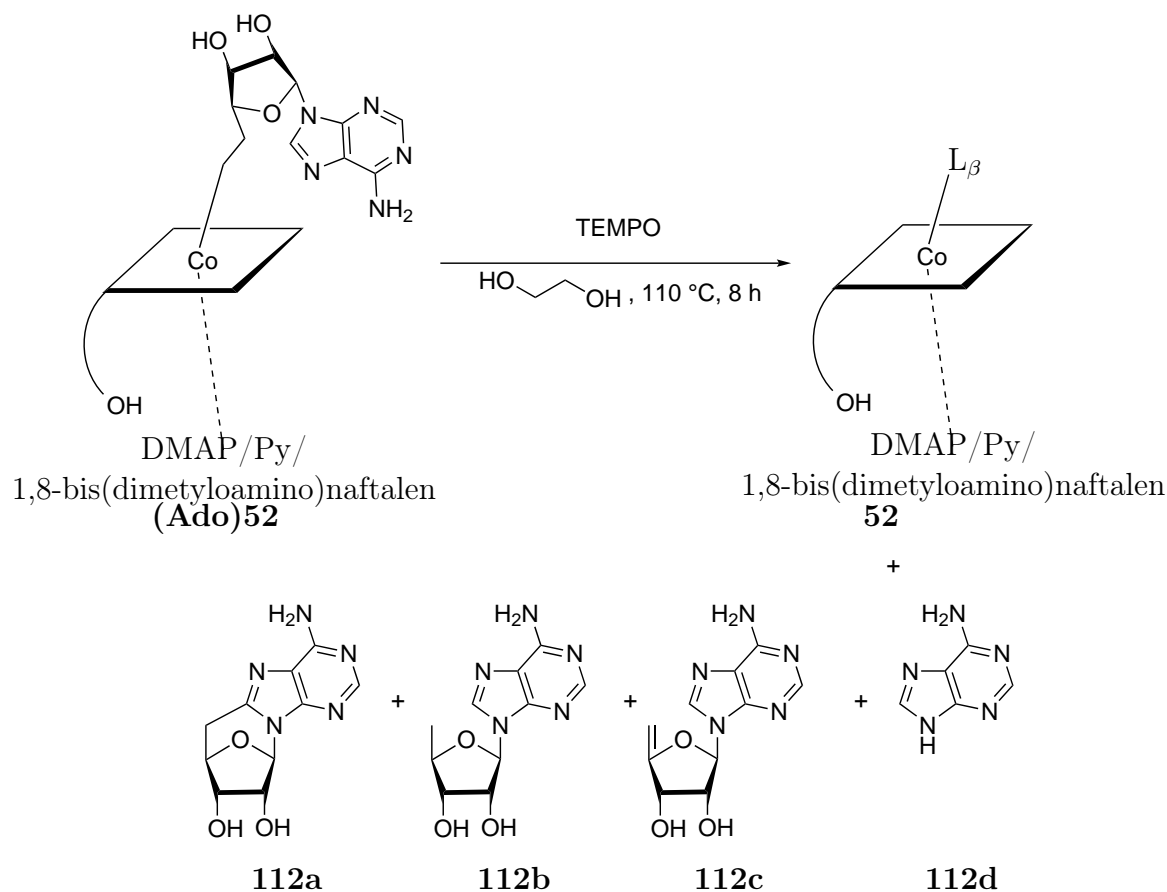


Schemat 75: Synteza *c*-laktonu kobinamidu bezpośrednio z kobalaminy **1**.

### 3.2.2 Przyłączenie nowych „pętli”

Kobinamid był z powodzeniem wykorzystywany do badania wpływu zasadowości aksjalnej zasady na naturę wiązania Co-C. Jednak w pracach tych zasada nie była kowalencyjnie przyłączana do koryny. Dlatego też postanowiłem wypełnić te lukę w wiedzy dotyczącej kobalaminy.

Finke i współpracownicy badali rozkład produktów termolizy adenozylokobinamidu i jego pochodnych, które różniły się  $\beta$ -ligandem (Schemat 76).[140] Należy zaznaczyć, że produkty **112a–c** pochodzą z homolizy wiązania Co-C, natomiast produkt **112d** z heterolizy. Jako zasad użyto odpowiednio 1,8-bis(dimetyloamino)-naftalenu, będącego „gąbką protnową”, *N,N*-dimetyloaminopirydny i pirydyny, których  $pK_a(\text{H}_2\text{O})$  wynoszą odpowiednio 12.1, 9.6 i 8.75.[141–143] Wraz ze wzrostem zasadowości, wzrasta udział produktu heterolizy **112d** (Tabela 20, wiersz 4 wobec wiersza 9 i 10). Jednak natywna kobalamina **1** zawiera ligand DMBI, którego zasadowość jest wyższa od DMAPu, co wskazywałoby, że w reakcjach enzymatycznych wykorzystujących (**Ado**)**1** powinno obserwować się produkty heterolizy wiązania Co-C, a nie homolizy. Wykazano jednak, że DMBI w istocie jest słabym  $\sigma$ -donorem powodując, że wiązanie Co- $N_{\text{DMBI}}$  ma odpowiednią długość, aby zaszedł proces homolizy, potwierdzając tym samym teorię Mealliego, Sabata i Marzilliego o niskiej energii aktywacji tego procesu.[144]



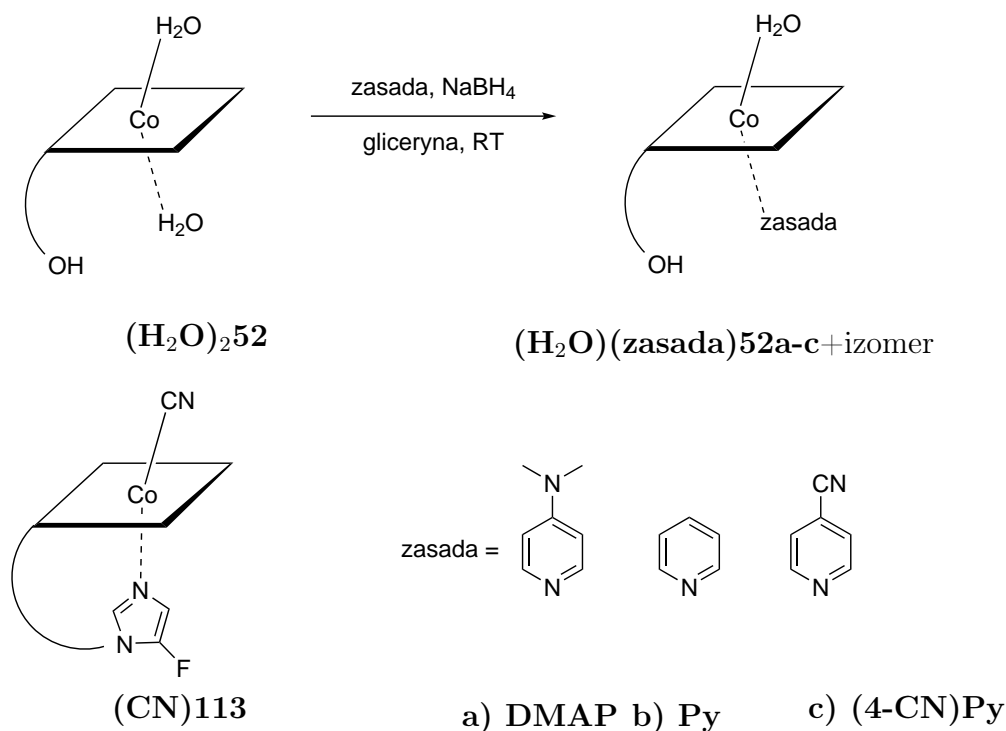
Schemat 76: Termoliza adenozylokobinamidu.

Tabela 20: Wydajności produktów termolizy (Ado)52.

Lp.	Zasada	$c_{\text{zasady}}$ [ $\frac{\text{mol}}{\text{dm}^3}$ ]	$c_{\text{TEMPO}}$ [ $\frac{\text{mol}}{\text{dm}^3}$ ]	Wydajność [%]					
				Ado-TEMPO	112a	112b	112c	112d	$\Sigma$
1	—	0	0	0	46	16	33	2	97
2	—	0	$2 \times 10^{-2}$	73	1	0	24	2	100
3	—	0	0.85	91	0	0	7	3	101
4	$\text{C}_{10}\text{H}_6(\text{NMe}_2)_2$	$7.5 \times 10^{-3}$	0	0	8	2	8	47	65
5	DMAP	0.1	0	0	23	6	5	17	51
6	DMAP	0.3	0	0	12	3	3	36	54
7	DMAP	0.3	$2 \times 10^{-2}$	30	0	0	2	30	62
8	DMAP	0.3	0.85	53	0	0	0	25	78
9	Py	0.15	$2 \times 10^{-2}$	74	1	0	20	3	98
10	Py	0.3	$2 \times 10^{-2}$	76	0	0	18	7	101

Z kolei Brunold i współpracownicy zsyntetyzowali szereg pochodnych kobinamidu  $(\text{H}_2\text{O})_2\text{52}$ , poddając go redukcji borowodorkiem sodu, a następnie utlenianiu tlenem atmosferycznym w obecności odpowiedniej zasady (Schemat 77) otrzymując kompleksy, w których jon kobaltu tworzył wiązanie koordynacyjne z aminą.[35]

Otrzymane kompleksy wykorzystano do badań spektroskopowych (EPR, UV-Vis i dichromizm kołowy) i wykonano dla nich obliczenia metodami DFT, wyniki porównywano z tymi otrzymanymi dla kobalaminy (**(Ado)1**) i otrzymanego na drodze biosyntezy związku (**(CN)113**).

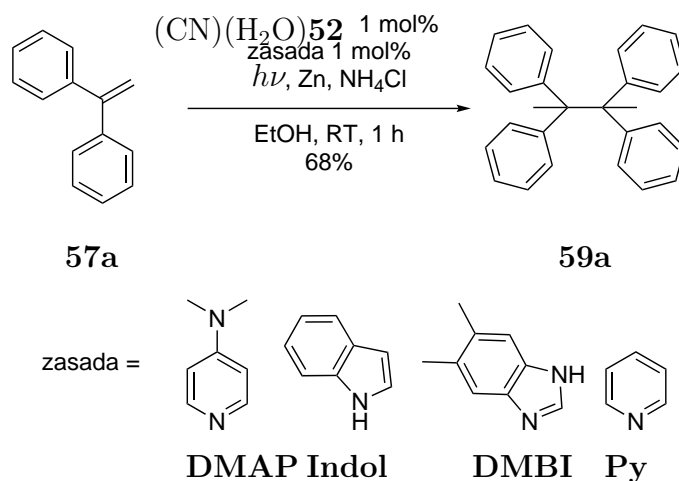


Schemat 77: Otrzymywanie kobinamidu z pochodnymi pirydny i imidazolu, jako ligandami aksjalnymi.

Na podstawie swoich badań Autorzy wykazali, że azotowy ligand aksjalny ma znaczący wpływ na stabilizację kobalaminy na +2 stopniu utlenienia, co z kolei rzutuje na wzrost aktywności enzymatycznej izomeraz, których kofaktorem jest (**(Ado)1**). W przypadku kobinamidu wzrost zasadowości jest kompensowany zwiększeniem odległości od jonu centralnego, a tym samym właściwości katalityczne tych kompleksów powinny być bardzo zbliżone.

Przytoczone powyżej eksperymenty, po pierwsze dotyczyły związków z jodem kobaltu(II), po drugie można je nazwać stacjonarnymi, gdyż nie były badane ich właściwości katalityczne. Nie dawały odpowiedzi, czy istnieje jakiś wpływ zasady na właściwości katalityczne pochodnych **1**, kiedy w środowisku reakcji generowany jest jon kobaltu(I). Wzorując się na pracy Brunolda i współpracowników postanowiłem

sprawdzić, czy stechiometryczny, wobec katalizatora, dodatek zasady pozwoli na uzyskanie danych umożliwiających udzielenie odpowiedzi na postawione wcześniej pytanie (Schemat 78).

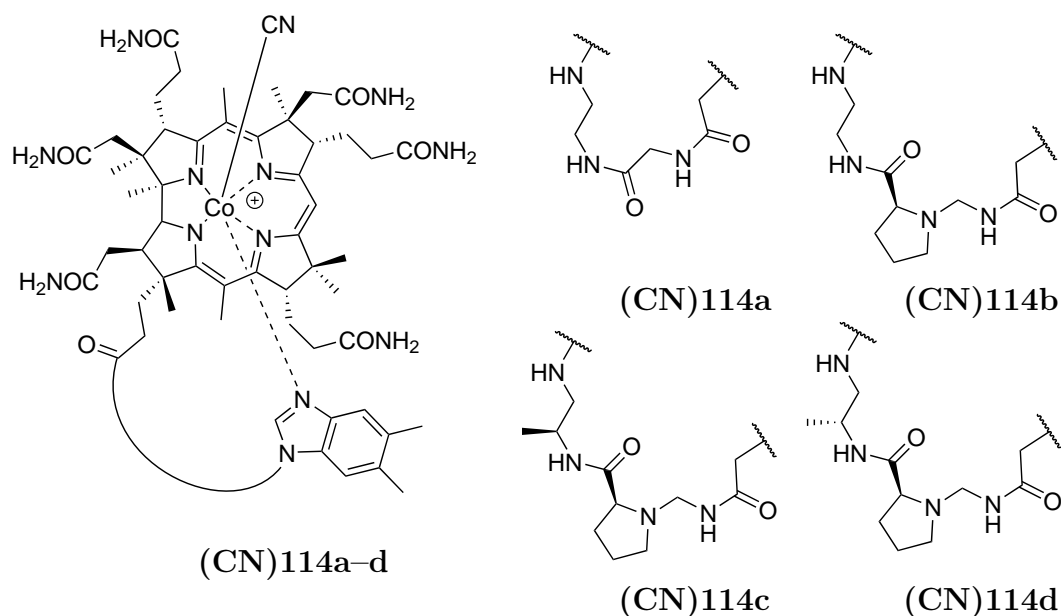


Schemat 78: Dimeryzacja 1,1-difenyloetenu (**57a**) katalizowana parą kobinamid **52**-zasada.

Jako zasadę wykorzystałem pirydynę, 5,6-dimetylobenzimidazol (DMBI), indol i DMAP, które miałyby kompleksować jon centralny. Ku mojemu zaskoczeniu nie miały one wpływu na końcową wydajność dimeryzacji 1,1-difenyloetenu, co sugerowałyby brak wpływu zasady na przebieg reakcji. Ponieważ stężenie katalizatora i aminy w reakcji było poniżej  $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ , dopuszczałem możliwość braku wytworzenia się *in situ* kompleksu (zasada)**52**<sup>II</sup>. Rozwiązaniem mógłby być dodatek niestechiometrycznej ilości zasady, lecz wtedy obserwowałem spadek wydajności do 20%, spowodowany powstawaniem kompleksu (zasada)<sub>2</sub>**52**.

**3.2.2.1 Próby modyfikacji grupy hydroksylowej kobinamidu** Logicznym i w miarę łatwym wydawało się przyłączenie zasady w sposób kowalencyjny do mocno okrojonej „pętli” kobinamidu **52**. Zelder i Zhou zsyntetyzowali szereg pochodnych, wychodąc z heksaamidu kwasu kobyrynowego, różniących się peptydowym połączeniem pomiędzy DMBI a pierścieniem koryny (Rysunek 28).[145] Wykazali oni zależność pomiędzy użytymi aminokwasami, a potencjałami redukcji makrocyklu i  $pK_{\text{base-off}}$  (Tabela 21), co było bardzo obiecującą przesłanką do podjęcia przez mnie dalszych badań.



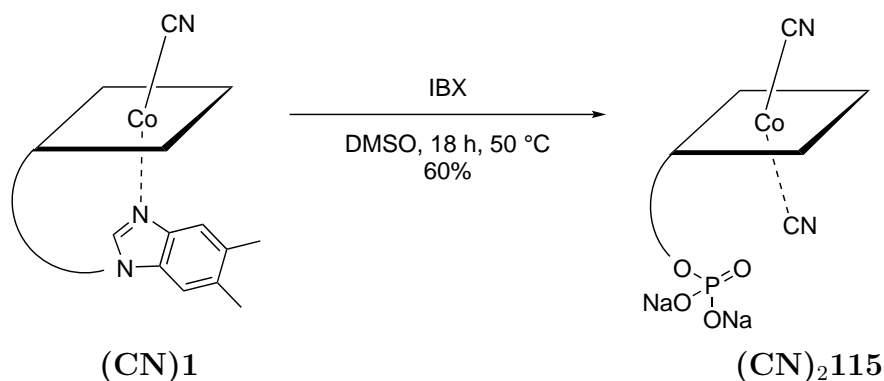


Rysunek 28: Kobalaminy ze zmodyfikowanym połączeniem koryna-DMBI.[145]

Tabela 21: Potencjały redukcji i  $pK_{base-off}$  dla pochodnych zsyntetyzowanych przez Zeldera i Zhou.[145]

Lp.	Kobalamina	$pK_{base-off}$	$E_{red}$ [V]
1	(CN)1	0.1	-1.126
2	(CN)114a	1.38	-1.056
3	(CN)114b	0.97	-1.077
4	(CN)114c	1.64	-1.039
5	(CN)114d	0.62	-1.096

W Zespole XV IChO PAN wykazano możliwość otrzymania fosforanu kobinamidu (**115**) i zbadano wstępnie możliwość jego funkcjonalizacji (Schemat 79).



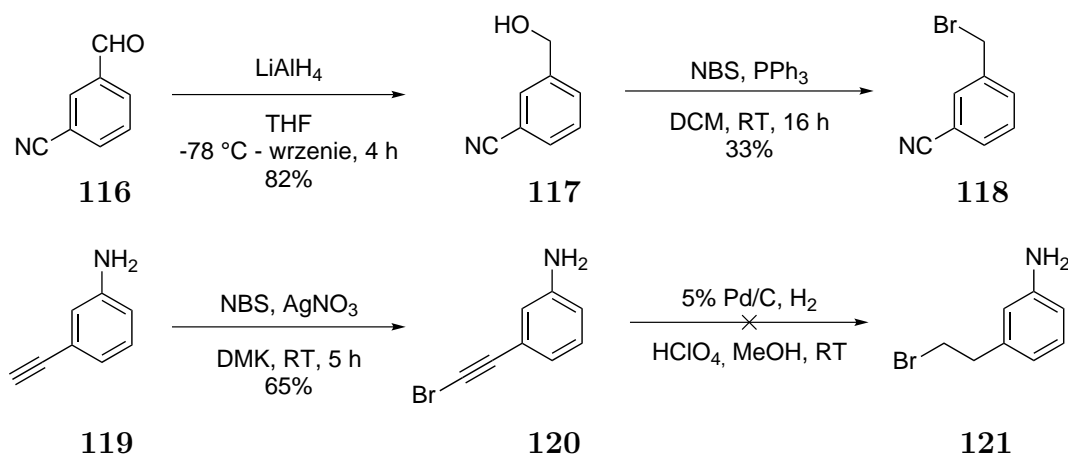
Schemat 79: Synteza fosforanu kobinamidu.

Według opracowanej procedury związek **115** zsyntetyzowałem z wydajnością 60%, a następnie podjąłem próby otrzymania substratów - odpowiednich bromków,



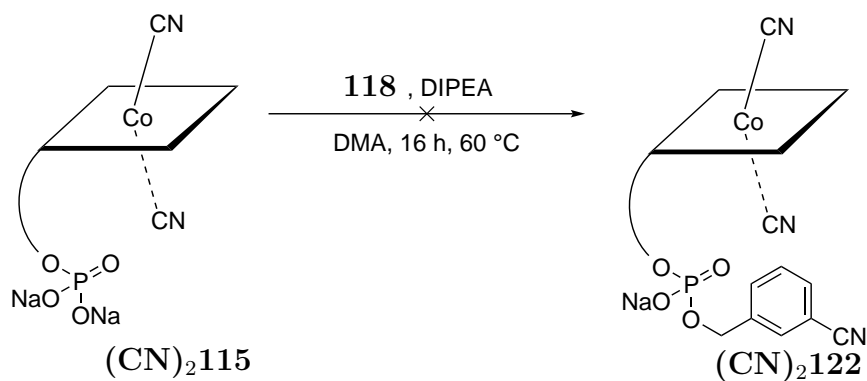
które mogłyby być nową „pętlą” - tak aby nowo powstały pierścień liczył 19 atomów tak jak w kobalaminie **1**, co zapewniłoby brak niepożądanych naprężeń.[140]

Synteze pierwszego związku rozpocząłem od redukcji nitrylu **116** glinowodorkiem litu do alkoholu **117**, który w reakcji Appella przekształciłem w odpowiedni bromek **118** (Schemat 80).



Schemat 80: Synteza fragmentów, które miały posłużyć do odbudowy pętli.

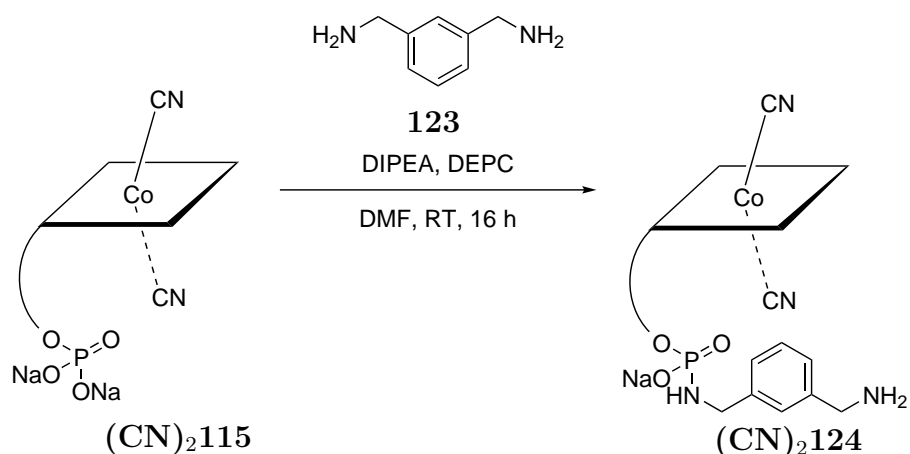
Dodatkowo podjąłem próbę otrzymania pochodnej aniliny **121**, której synteza opierała się na bromowaniu wiązania potrójnego aniliny **119** *N*-bromosukcynimidem, [146] a następnie jego redukcji. Bromowanie związku **119** dało pochodną **120** z wydajnością 65%. Mimo wielu prób, nie udało mi się przeprowadzić redukcji wiązania potrójnego. Niestety okazało się również, że *meta*-podstawiony bromek benzylu **118**, nie wchodzi w reakcję z grupą fosforanową **115** (Schemat 81), w przeciwieństwie do bromku benzylu, a co za tym idzie metoda ta nie jest uniwersalna, więc uznałem, że nie warto podążać dalej tą ścieżką.



Schemat 81: Nieudana próba modyfikacji związku **115**.

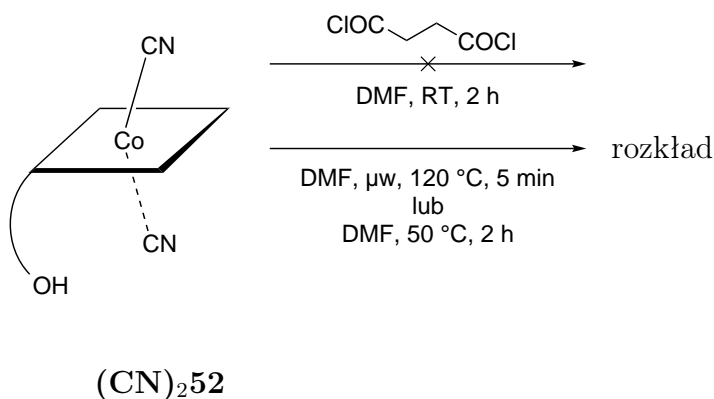


W związku z powyższym, zmieniłem strategię i przeprowadziłem sprzężenie aminy z kwasem fosforowym celem otrzymania fosfamidu. Wybrałem handlowo dostępną *m*-ksylenodiaminę (**123**) i sprzężenie Yamady (Schemat 82).[147, 148] Wynik eksperymentu nie przyniósł jednak pozytywnych rezultatów. Okazało się że można otrzymać związek (CN)<sub>2</sub>**124**, co potwierdził pomiar ESI-MS, niestety pod warunkiem, że reakcja jest prowadzona w bardzo małej skali (<5 mg pochodnej kobalaminy), więc także i tego podejścia zaniechałem.



Schemat 82: Sprzężanie pochodnej **115** z aminą.

W tym momencie postanowiłem wrócić - jak wskazuje nazwa rozdziału - do kobinamidu i spróbować zmodyfikować drugorzędową grupę hydroksylową. Mając w pamięci inertność związków witaminy B<sub>12</sub>, zdecydowałem się przeprowadzić reakcję związku **52** z chlorkiem kwasu bursztynowego (Schemat 83).

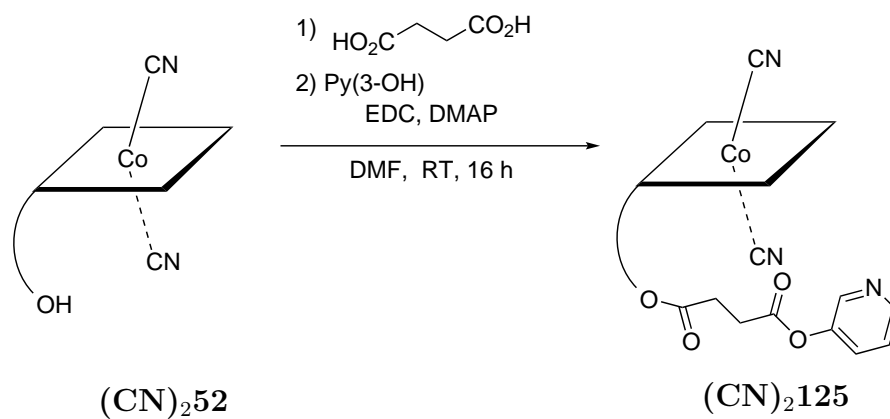


Schemat 83: Reakcja pomiędzy chlorkiem kwasu bursztynowego, a kobinamidem **52**.

Pomimo użycia stechiometrycznej ilości chlorku, w temperaturze pokojowej nie

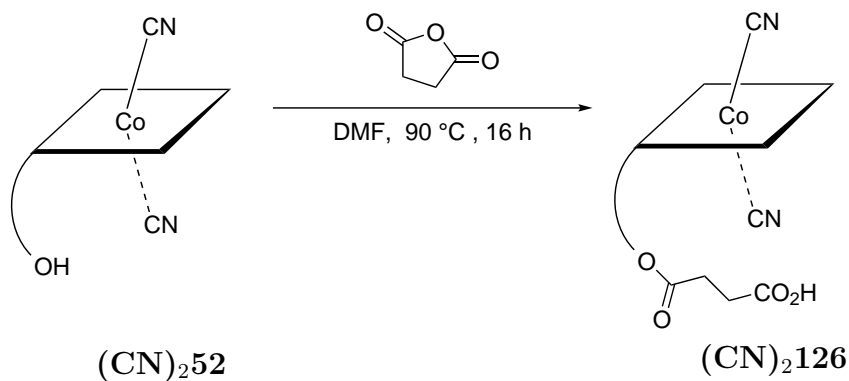
zaobserwowałem pożądanego produktu. Zastosowanie odczynnika w nadmiarze, także nie przybliżyło mnie do ustanowionego celu, a podwyższenie temperatury reakcji powodowało rozkład kobinamidu **52**.

Dlatego też, postanowiłem wypróbować reakcję sprzęgania opartego o karbodiimid - EDC, które w przeszłości było z powodzeniem wykorzystywane, między innymi przeze mnie, w Zespole XV.[136] W tym wypadku, także zdecydowałem się na wykorzystanie kwasu bursztynowego, którego grupy karboksylowe były zestryfikowane kobinamidem i 3-hydroksypirydyną (Schemat 84).



Schemat 84: Modyfikowanie kobinamidu przy pomocy EDC.

Jak zwykle pojawiło się kilka *ale*. Reakcja, podobnie jak w przypadku sprzęgania Yamady dla związku **115** działała dobrze w przypadku użycia 3 mg substratu witaminowego. Zwiększenie skali dziesięciokrotnie wymagało dostarczenia energii w postaci termicznej (50 °C, jednak i to nie gwarantowało pełnej konwersji), a co za tym idzie utrudniało oczyszczanie produktu, czyniąc tę reakcję z syntetycznego punktu widzenia bezużyteczną (nawet na preparatywnym HPLC sygnał substratu nakładał się z tym pochodzącym od produktu). Okazało się jednak, że kobinamid **52** reaguje ilościowo w podwyższonej temperaturze z bezwodnikiem bursztynowym, przekształcając ilościowo substrat w pożądaný produkt  $(\text{CN})_2\mathbf{126}$  (Schemat 85).



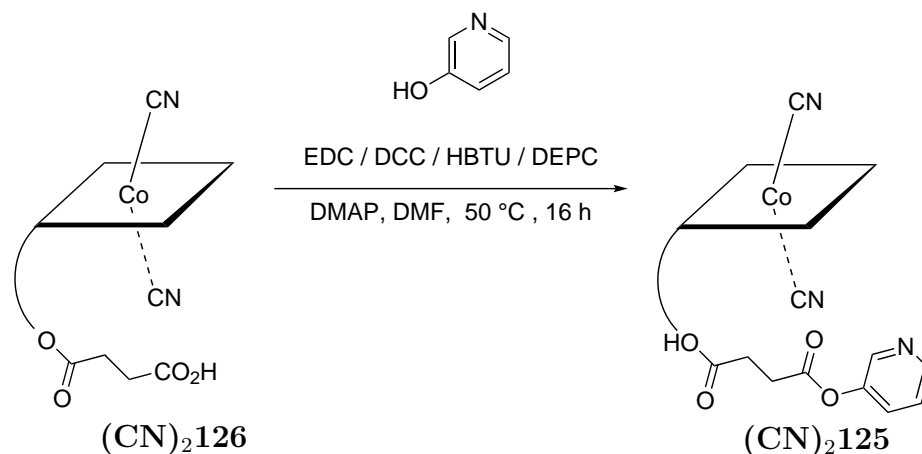
Schemat 85: Reakcja bezwodnika bursztynowego z kobinamidem.

Tabela 22: Konwersja reakcji bezwodnika bursztynowego z kobinamidem.

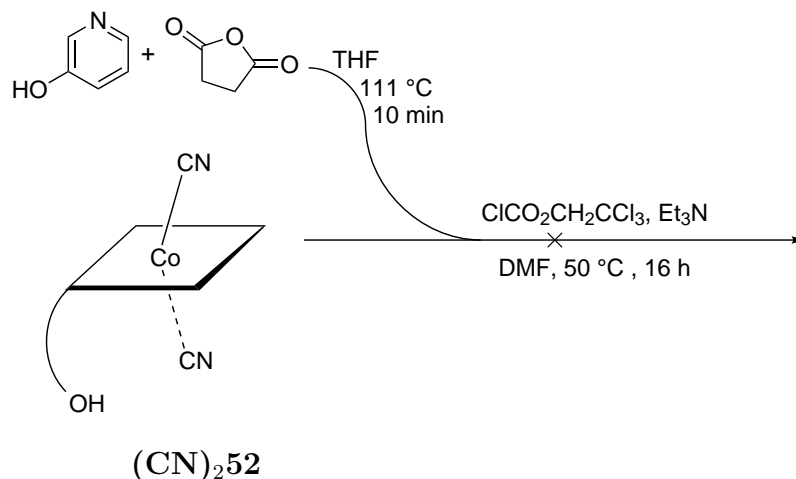
Lp.	$n((\text{CN})_2\mathbf{52})$ [ $\mu\text{mol}$ ]	Konwersja [%] <sup>a</sup>	Ilość produktów <sup>a</sup>
1	2.5	100	1
2	12.5	80	>1

<sup>a</sup>Wyznaczone na podstawie HPLC.

Pięciokrotny wzrost ilości użytego substratu **52** (25 mg), powodował spadek konwersji (Tabela 22, wiersz 2), ponadto pojawiły się produkty uboczne, niemniej głównym produktem nadal był związek **126**. Zastosowanie jako odczynnika sprzęgającego EDC, niestety nie zapewniało satysfakcjonującej konwersji substratu  $(\text{CN})_2\mathbf{126}$ , a co za tym idzie ogromnie utrudniało oczyszczanie docelowego produktu  $(\text{CN})_2\mathbf{125}$  (Schemat 86). Z kolei użycie *N,N*-dicykloheksylokarbadiimidu, dawało produkt aktywacji grupy karboksylowej DCC, to samo zjawisko było obserwowane przy zastosowaniu DEPC. Zastosowanie HBTU powodowało rozkład substratu  $(\text{CN})_2\mathbf{126}$ .

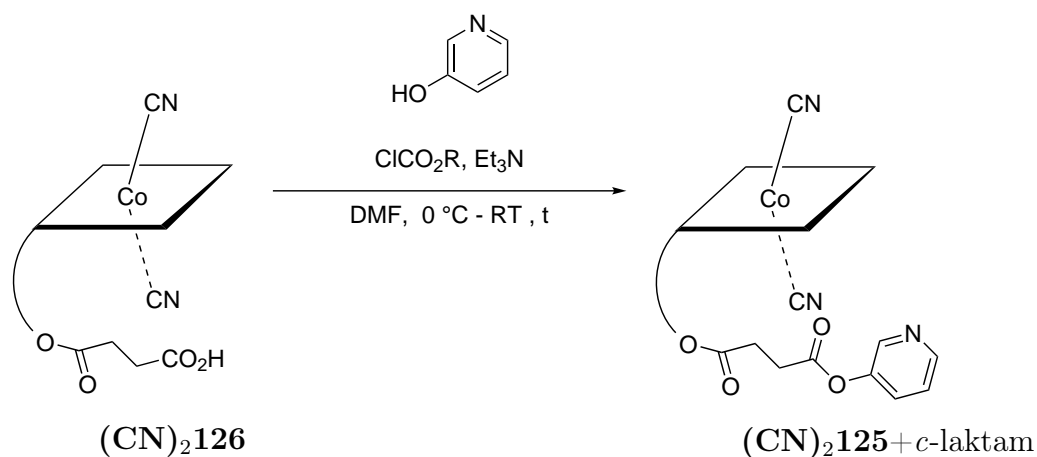
Schemat 86: Reakcja kobinamidu **126** z 3-hydroksypirydyną w obecności odczynników sprzęgających.

W tej sytuacji zmieniłem podejście i wykorzystałem reakcję tworzenia *in situ* mieszanego bezwodnika z produktu otwierania bezwodnika bursztynowego 3-hydroksypirydyną, przy użyciu chloromrówczanu 2,2,2-trichloroetylu (Schemat 87). Niestety w tym wypadku nie udało się otrzymać pożądanego produktu.



Schemat 87: Reakcja mieszanego bezwodnika z kobinamidem **52**.

Widząc pewien potencjał w reakcji z udziałem mieszanych bezwodników wróciłem do badania reakcji związku **126** z szeregiem pochodnych chloromrówczanu (Schemat 88).



Schemat 88: Modyfikacja kobinamidu **126** metoda mieszanych bezwodników.

Z danych eksperymentalnych wynika, że dobór odpowiedniego chloromrówczanu jest kluczowy, jako że wydajność reakcji może się wahać od praktycznie 0% (Tabela 23, wiersz 1) do 55% (wiersz 11), przy czym rozpuszczalnik nie odgrywa w tym



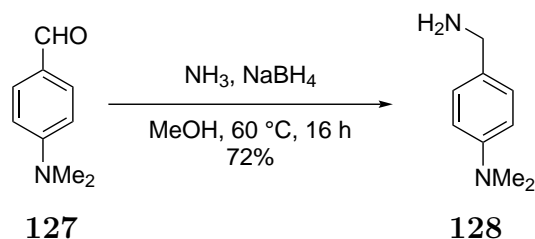
procesie znaczącej roli (wiersze 9-11). Wykonując te eksperymenty miałem nadzieję znaleźć reagent pozwalający na osiągnięcie wydajności bliskiej ilościowej, gdyż tylko taki stan rzeczy umożliwiał rozsądne oczyszczanie.

Tabela 23: Wpływ użytego chloromrówczanu na wydajność reakcji modyfikacji kobinamidu.

Lp.	R	Rozpuszczalnik	t [h]	Wydajność [%] <sup>a</sup>
1	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Bn	DMF	1	ślady
2	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Bn	DMF	18	12
3	Et	DMF	1	30
4	Et	DMF	18	54
5	CCl <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	DMF	1	19
6	CCl <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	DMF	18	19
7	<sup><i>i</i></sup> Bu	DMF	1	54
8	<sup><i>i</i></sup> Bu	DMF	18	54
9	<sup><i>i</i></sup> Bu	DMSO	1	44
10	<sup><i>i</i></sup> Bu	DMA	1	54
11	<sup><i>i</i></sup> Bu	NMP	1	55

<sup>a</sup>Na podstawie HPLC.

Ostatecznie zdecydowałem się na użycie CDT, który pozwala na wytworzenie karbaminianu z grupy hydroksylowej kobinamidu i aminy. Ponadto kierując się wynikami obliczeń DFT, o których będzie mowa dalej (str. 115), zrezygnowałem z formy dicyjano kobinamidu, na rzecz akwacyjano. Tym samym oznaczało to potrzebę syntezy odpowiednich diamin charakteryzujących się różną zasadowością. Jako przedstawiciela amin o niskiej zasadowości wybrałem dimetyloanilinę, którą otrzymałem z wydajnością 72% z 4-(*N,N*-dimetyloamino)benzaldehydu w reakcji redukcyjnego aminowania (Schemat 89).

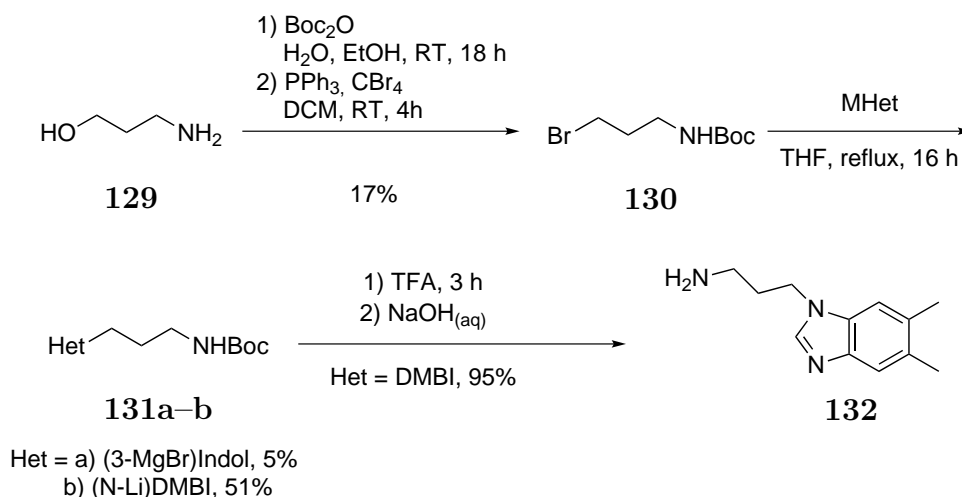


Schemat 89: Synteza *N,N*-dimetylobenzylaminy.

Uznałem również za stosowne zsyntetyzować pochodną, która posiadałaby ugru-

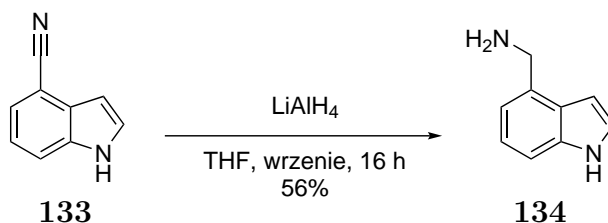


powanie DMBI (Schemat 90). Syntezę odpowiedniej pochodnej rozpocząłem od zabezpieczenia aminoalkoholu **129** grupą Boc, a następnie poddaniu nieoczyszczonego alkoholu reakcji Appela, otrzymując odpowiedni *N*-Boc-karbaminian **130** z wydajnością 17%. Następnie był on dodawany do wygenerowanych *in situ* soli DMBI i indolu. W przypadku indolu konwersja była bardzo niska, a zastosowanie wyższych temperatur niż 80 °C, powodowało rozkład heterocyklicznego produktu. Następnie grupę Boc ze związku **131a** usunąłem w reakcji z kwasem trifluoroctowym, otrzymując jako produkt sól, która przed reakcją z kobinamidem była przeprowadzona w formę wolnej zasady **132** poprzez przemycie wodnym roztworem wodorotlenku sodu.



Schemat 90: Synteza pochodnej dimetylobenzimidazolu.

Redukcja glinowodorkiem litu handlowo dostępnego 4-cyjanoindolu (**133**) wg. znanej procedury,[149] pozwoliła na otrzymanie aminy **134** z wydajnością 56% (Schemat 91).

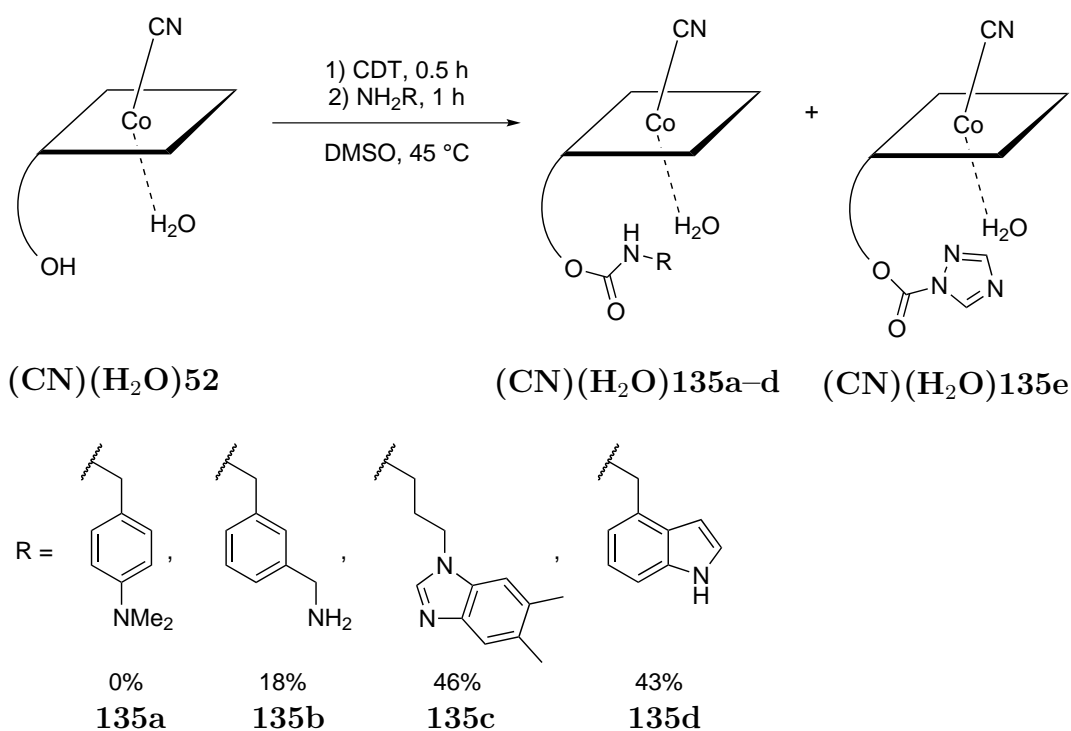


Schemat 91: Synteza 4-metyloaminoindolu.

Tworzenie karbaminianu okazało się nie być tak uniwersalne, jak zakładałem

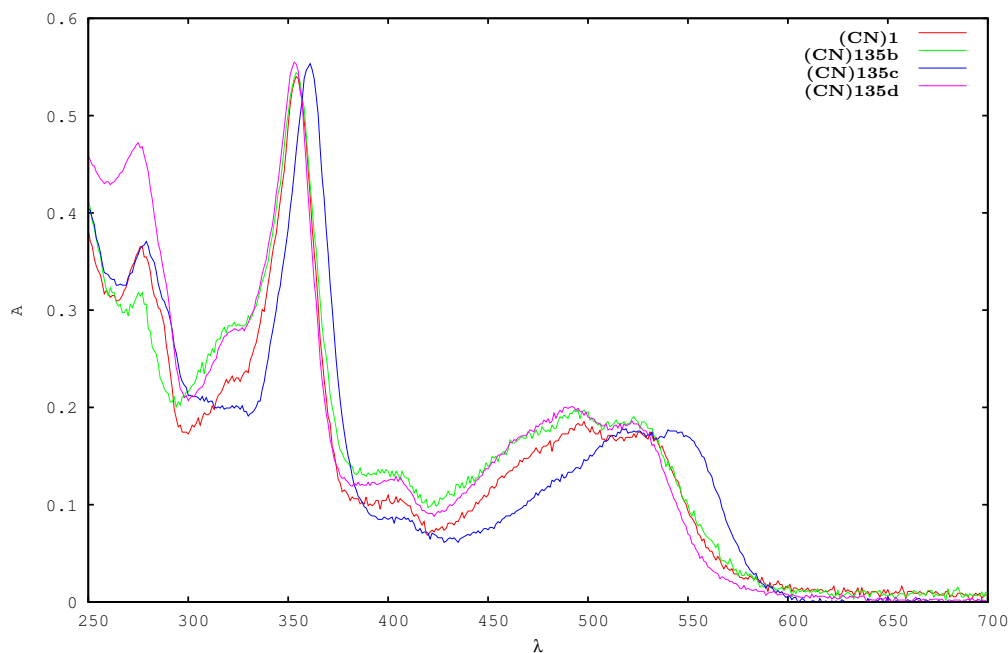


(Schemat 92). Amina **128** w ogóle nie wchodziła w reakcję z aktywnym estrem. Było to dość zaskakujące, biorąc pod uwagę, że nawet pierwszorzędowa amiana **123** reagowała dając, oprócz właściwego produktu **135b**, także związki będące wynikiem polimeryzacji substratu, stąd też tak niska wydajność. Z kolei związek **132** dawał produkt **135c** z przyzwoitą wydajnością. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że aby reakcja była w ogóle możliwa, należało dodać 20 gramrównoważników CDT i co najmniej tyle samo aminy. Wyizolowałem także produkt reakcji kobinamidu (CN)<sub>2</sub>**52** i (CN)(H<sub>2</sub>O)**52** z CDT (**135e**) z wydajnościami odpowiednio 11% i 36%.



Schemat 92: Synteza pochodnych kobinamidu z użyciem CDT.

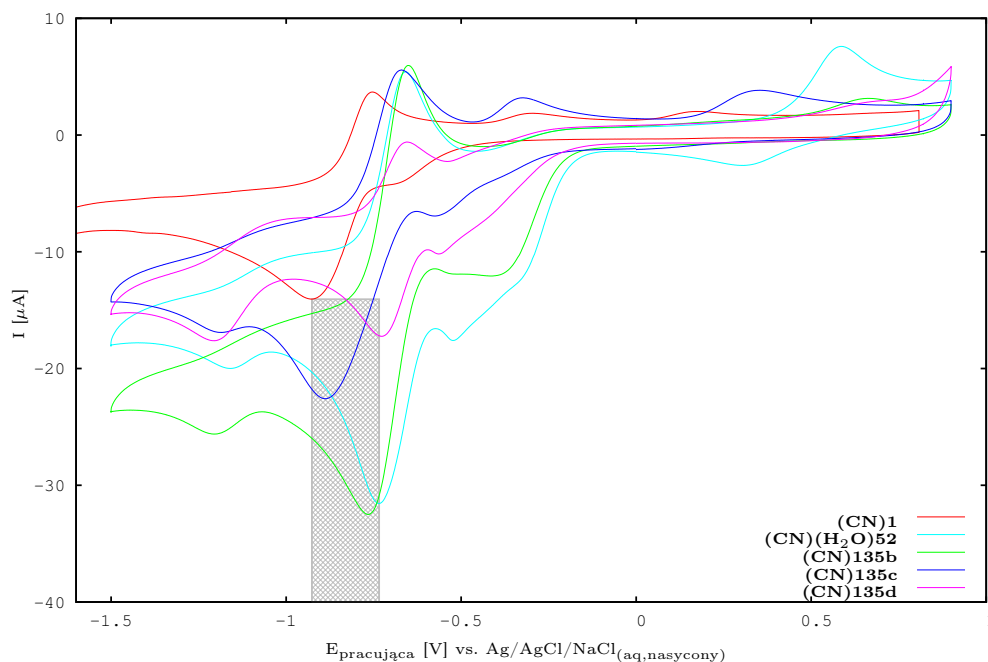
Zsyntetyzowane pochodne **135b–d** nie różniły się znacząco właściwościami absorpcyjnymi światła widzialnego/bliskiego nadfioletu ( $\lambda > 330$  nm), zarówno położenie maksimów jak i intensywność charakterystycznych pasm były co do wartości równe tym odpowiadającym kobalamini (**1**, Rysunek 29). Jedynym wyjątkiem była pochodna **135c** zawierająca pętlę z DMBI, której widmo UV-Vis jest przesunięte bathochromowo względem związku **1**. Subtelne różnice, głównie w intensywności pasm, można dopiero obserwować w bliskim i pośrednim nadfiolecie ( $\lambda < 330$  nm).



Rysunek 29: Widma UV-Vis kobalaminy (**1**) i pochodnych kobinamidu ze zmodyfikowaną wewnątrzcząsteczkową zasadą.

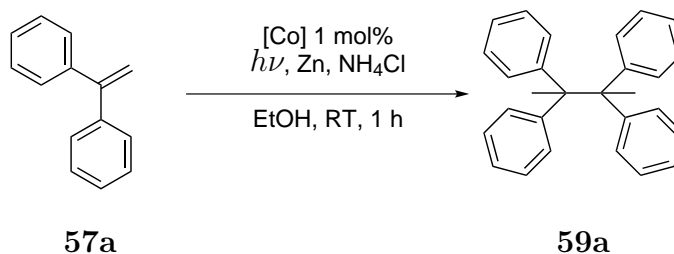
### 3.2.2.2 Właściwości katalityczne pochodnych kobinamidu z „nienaturalnymi pętlami”

Najważniejszym pytaniem, na jakie trzeba było odpowiedzieć, to czy w zsyntetyzowanych związkach występuje wiązanie koordynacyjne pomiędzy jodem centralnym a zasadą. Odpowiedzi udzieliły pomiary woltamperometrii cyklicznej (Rysunek 30), które wskazały, że pochodna **135d** (różowa linia) zwierająca w swej strukturze indol może być podobnie jak kobinamid traktowana jako pochodna *base-off*. W celu ułatwienia interpretacji wyników na wykresie zostało wyrysowane szare pole, którego wertykalne boki przecinają minima prądu redukcji dla kobalaminy (**1**, czerwona linia) i kobinamidu (**52**, jasno niebieska linia). Na tej podstawie można stwierdzić, że pierwszorzędowa amina obecna w strukturze pochodnej **135b** (zielona linia) słabo koordynuje jon kobaltu, z kolei mówiąc o związku **135c** (ciemnoniebieska linia) można stwierdzić, że jego charakter jest bliski temu kobalaminy (**1**). Dodatkowo wszystkie trzy pochodne **135b–d**, podobnie jak kobinamid (**52**) wykazywały tendencję do tworzenia formy dicyjano - prąd redukcyjny przy potencjale poniżej -1 V.



Rysunek 30: Woltamperogramy cykliczne zarejestrowane dla różnych pochodnych kobalaminy użytych w reakcji katalitycznej.

Po otrzymaniu pochodnych **135a–d** przetestowałem ich właściwości katalityczne w modelowej reakcji dimeryzacji 1,1-difenyloetenu (**57a**, Schemat 93).



Schemat 93: Dimeryzacja 1,1-difenyloetenu.

Pierwszorzędowe aminy nie są dobrymi katalizatorami dimeryzacji (Tabela 24, wiersz 4). Co jest zaskakujące, praktycznie identyczny rezultat, wydajność 75%, dały związki **135c** i **135d** (wiersze 4 i 5), mimo posiadania w „pętli” układów heterocyklicznych o znacząco różnych właściwościach zasadowych. Sama wartość wydajności plasuje się mniej więcej w połowie tej pomiędzy formą *base-off* (wiersz 1), a *base-on* (wiersz 2). Taki wynik sugeruje, że zasadowość „pętli” ma małe znaczenie, o ile nie jest ona zerowa. Procesem, który ją upośledza jest powstawanie trudniej redukowalnej formy dicyjano kompleksu, która to nie została zarejestrowana na wol-

tamogramach dla kobalaminy (**1**), ale dla jej pochodnej różniącej się połączeniem, pomiędzy heterocyklem, a grupą hydroksylową łańcucha *f*, już tak.

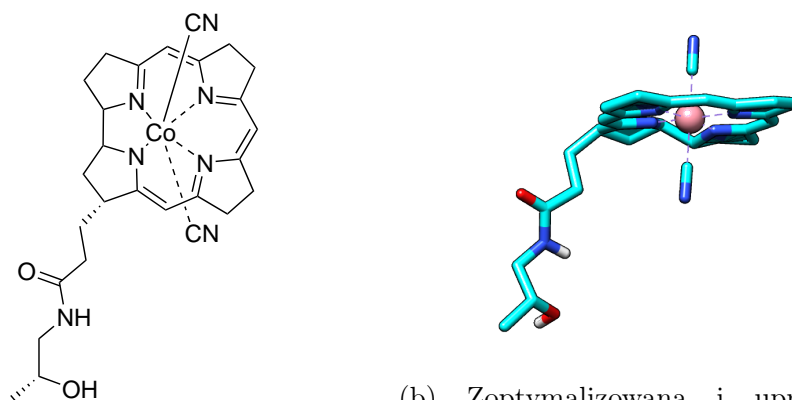
Tabela 24: Wydajności dimeryzacji 1,1-difenyloetenu.

Lp.	Katalizator	Wydajność [%]
1	(CN) <b>1</b>	80
2	(CN)(H <sub>2</sub> O) <b>52</b>	68
3	(CN) <sub>2</sub> <b>52</b>	57
4	(CN)(H <sub>2</sub> O) <b>135b</b>	8
5	(CN) <b>135c</b>	75
6	(CN)(H <sub>2</sub> O) <b>135d</b>	74

### 3.2.2.3 Niedostępność grupy hydroksylowej kobinamidu w świetle DFT

Modyfikacja grupy hydroksylowej kobinamidu okazała się dużym syntetycznym wyzwaniem. Widmo <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR tegoż związku nie zawierało dodatkowych sygnałów, które wskazywałyby na jakies stabilizujące oddziaływania. Postanowiłem zatem przyjrzeć się bliżej temu zagadnieniu posługując się metodami DFT. Trzeba przy tym zaznaczyć, że nie udało mi się odnaleźć struktury krystalograficznej tegoż związku w bazach danych.

W przeciwieństwie do obliczeń, w których studiowany był wpływ liganda aksjalnego, tym razem struktura została rozszerzona o łańcuch *f* (Rysunek 31).



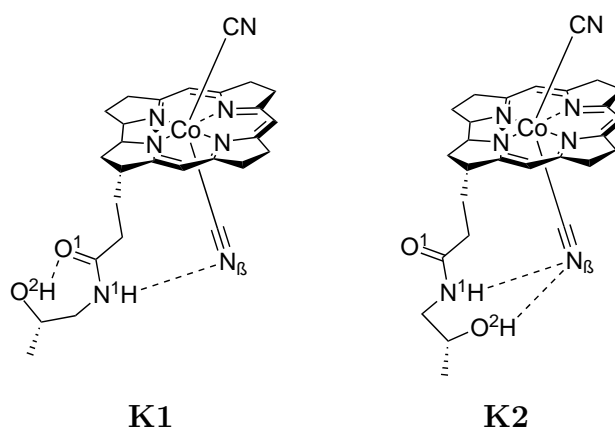
(a) Wzór strukturalny kobinamidu użytego do obliczeń.

(b) Zoptymalizowana i uproszczona struktura kobinamidu dla jednego z konformerów.

Rysunek 31: Struktury kobinamidu.

Jako wyjściową geometrię zastosowałem tą odpowiadającą kobalaminie **1**, z której usunąłem łańcuchy boczne, otrzymując tym samym pozostałość „pętli” nie od-

działającą z resztą cząsteczki. Podejrzewając, że przyczyną niskiej reaktywności grupy hydroksylowej mogą być wiązania wodorowe, po zapoznaniu się z literaturą zdecydowałem się na zastosowanie dwóch funkcjonałów BP86 - stosowanego do opisu oddziaływania ligandów aksjalnych i  $\omega$ B97xd w połączeniu z funkcjonałem 6-311++G(d,p) dla atomów C,H,N,O i def2TZVP dla Co.[150] Pierwszą hipotezę jaką postawiłem, było istnienie wiązania wodorowego pomiędzy grupą hydroksylową a ligandem cyjankowym, a dokładniej atomem azotu grupy CN. Szybka weryfikacja obliczeniami metodami DFT zmieniła moje postrzeganie problemu - okazało się, że to atom wodoru bezpośrednio związany z atomem azotu grupy amidowej ma większe powinowactwo do liganda  $\beta$  (**K1**, Rysunek 32). Dodatkowo tworzone jest wiązanie wodorowe pomiędzy protonem grupy hydroksylowej a tlenem grupy amidowej. Poprzez rotację wokół wiązania NH-CC(OH) możliwa jest także konformacja, w której protony NH i OH są skierowane w stronę grupy CN $_{\beta}$  (**K2**). Nie udało się zweryfikować tej obserwacji metodą dwuwymiarowych widm  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  NMR.



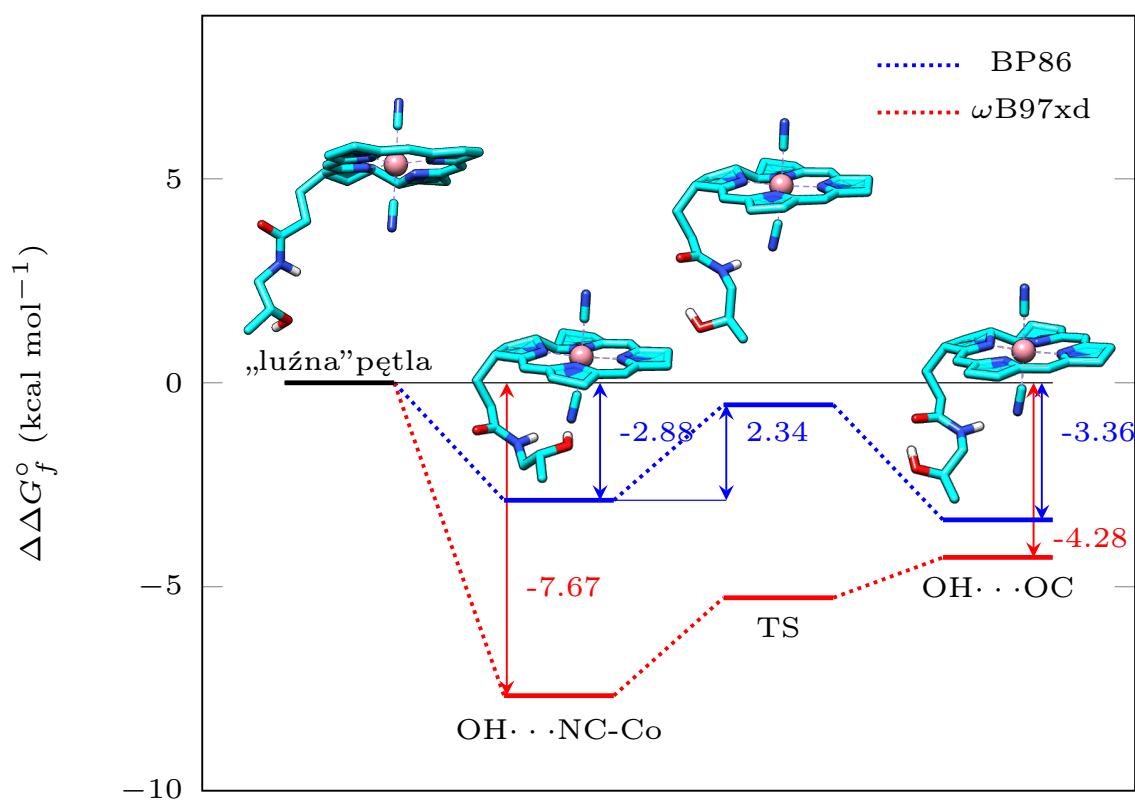
Rysunek 32: Wzór strukturalny dwóch konformerów posiadających wiązanie wodorowe.

Oddziaływanie pomiędzy protonami a ligandem cyjankowym należy uznać za słabe, jako że odpowiednie odległości wynoszą więcej niż 2 Å (Tabela 25, wiersze 1-2 i 5-8), niemniej stabilizują one cząsteczkę. Natomiast odległość pomiędzy protonem grupy hydroksylowej, a tlenem grupy karbonylowej wskazuje na silne oddziaływanie (wiersz 3 i 4).

Tabela 25: Odległości dla wiązań wodorowych.

Lp.	Konformer	Funkcjonał	Wiązanie	Wartość [Å]
1	K1	BP86	N <sup>1</sup> H-N <sub>β</sub>	2.01
2	K1	ωB97xd	N <sup>1</sup> H-N <sub>β</sub>	2.08
3	K1	BP86	O <sup>2</sup> H-O <sup>1</sup>	1.80
4	K1	ωB97xd	O <sup>2</sup> H-O <sup>1</sup>	1.77
5	K2	BP86	N <sup>1</sup> H-N <sub>β</sub>	2.09
6	K2	ωB97xd	N <sup>1</sup> H-N <sub>β</sub>	2.09
7	K2	BP86	O <sup>2</sup> H-N <sub>β</sub>	2.10
8	K2	ωB97xd	O <sup>2</sup> H-N <sub>β</sub>	2.19

Posiadając odpowiednie konformacje o najniższej energii, przeszedłem do poszukiwania stanów przejściowych (Rysunek 33).



Współrzędna reakcji

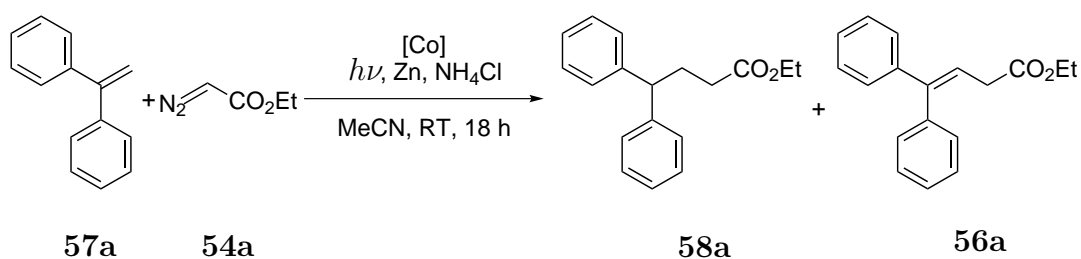
Rysunek 33: Profil energetyczny tworzenia się wiązań wodorowych w modelu (CN)<sub>2</sub>Cbi i przejścia pomiędzy dwoma konformerami.

W przypadku obydwu funkcyjonałów nie występuje punkt siodłowy pomiędzy formą, w której „pętla” nie jest związana z cząsteczką a konformerami z wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi. Tylko w przypadku funkcyjonału BP86 można

zaobserwować stan przejściowy pomiędzy dwoma geometriami różniącymi się ułożeniem przestrzennym łańcucha *f*. Należy zauważyć, że różnice energii pomiędzy kolejnymi konformerami nie są zbyt duże, co wskazywałoby, że dostępność grupy OH powinna być większa. Trzeba jednak pamiętać o niedoskonałości metod DFT w opisie wiązań wodorowych, zwłaszcza kiedy nie są one liniowe, tak jak w tym przypadku, dlatego też rezultaty powinno się rozpatrywać wyłącznie jakościowo a nie ilościowo.

### 3.3 Ester heptametylowy kwasu kobyrinowego i jego pochodne

Przedmiotem moich dalszych badań było określenie wpływu struktury pierścienia koryny na właściwości katalityczne pochodnych kobalaminy **1**. Pamiętając o słabej rozpuszczalności katalizatorów posiadających pierwszorzędowe amidy w swej strukturze, wydało mi się zasadnym skupienie się na heptametylowym estrze kwasu kobyrinowego **2** i jego pochodnych, ze względu na łatwość jego syntezy, a także względnie proste, dobrze udokumentowane w literaturze, następcze modyfikacje w pozycjach *c*, *d* i *mezo*. Przy jasno postawionym celu, należało tylko określić środki, które pomogą mi go osiągnąć. Jako reakcję modelową tym razem wybrałem opracowaną w Zespole XV IChO PAN reakcję olefin z diazozwiązkami (Schemat 94).

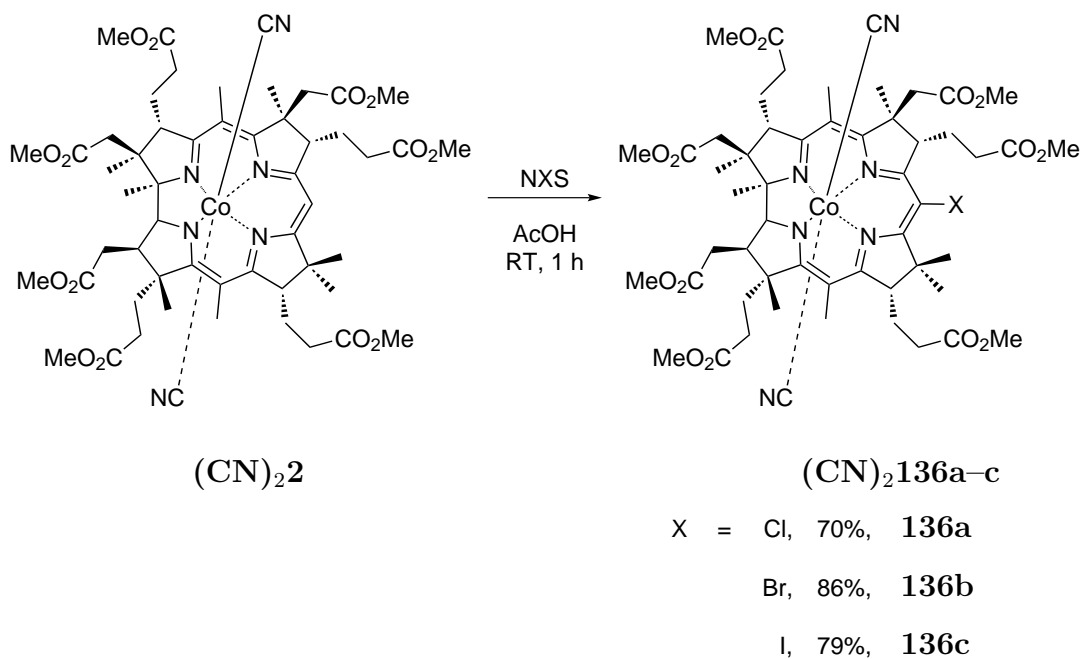


Schemat 94: Funkcjonalizacja olefiny **57a** diazoocetanem etylu (**54a**).

#### 3.3.1 Synteza katalizatorów korynowych

Wprowadzenie grup EWG lub EDG do pierścienia kompleksu możliwe jest tylko w pozycji *mezo*. W przypadku estru **2**, mieszanie w kwaśnym środowisku z odpowiednimi *N*-chlorowcosukcynimidami, pozwala otrzymać halogenopochodne bez

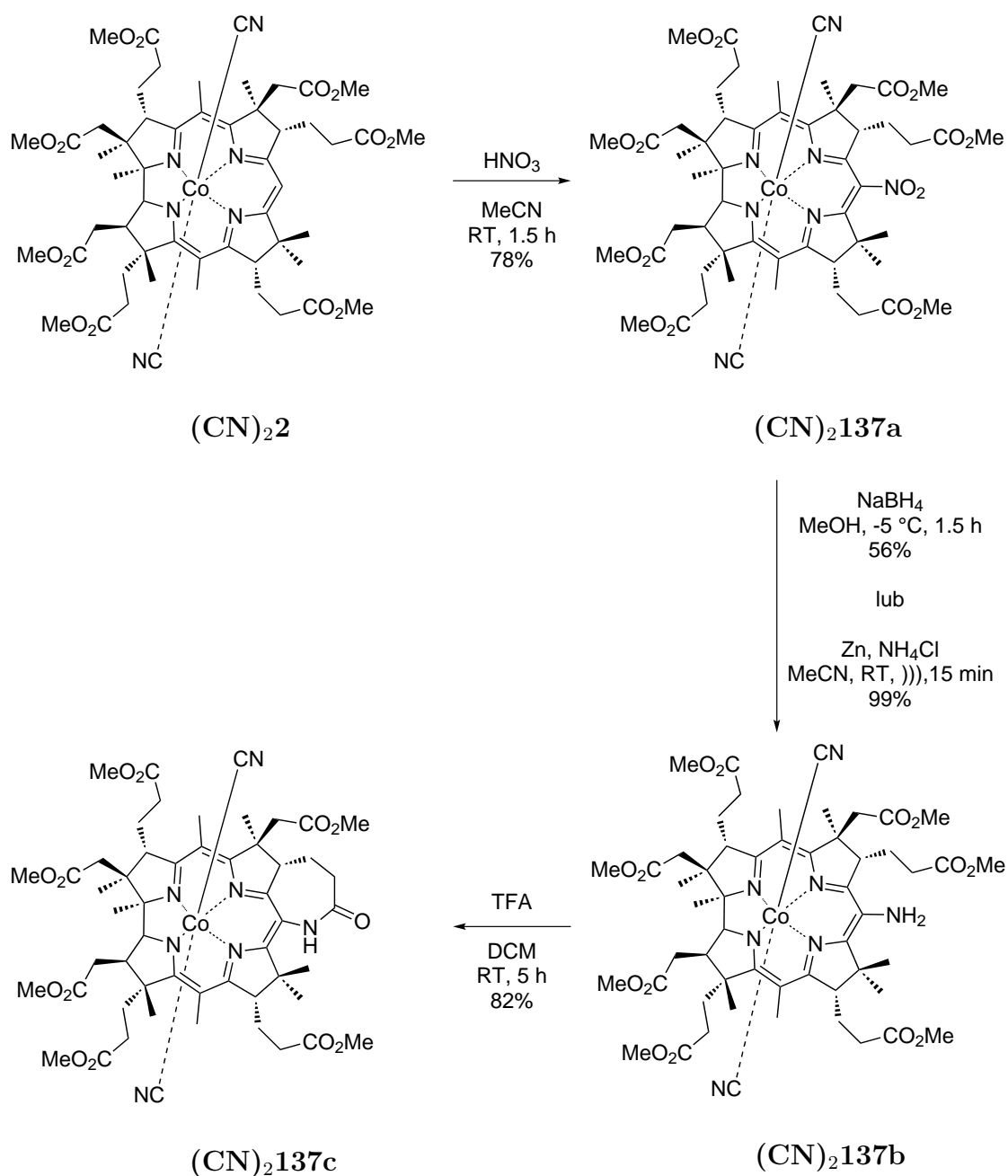
powstania niepożądanego *c*-laktonu (Schemat 95).[151] W ten sposób otrzymałem trzy pochodne estru heptametylowego **136a–c**.



Schemat 95: Otrzymywanie *mezo*-halopochodnych estru **2**.

Następnie postanowiłem otrzymać pochodną posiadającą grupę wyciągającą elektrony, poprzez potraktowanie substratu **2** stężonym kwasem azotowym,[152] co pozwoliło na wprowadzenie grupy nitrowej, która zarówno w reduktywnych warunkach reakcji alkilowania olefin,[153] jak i poprzez działanie borowodorkiem sodu była przekształcana w aminową (Schemat 96).

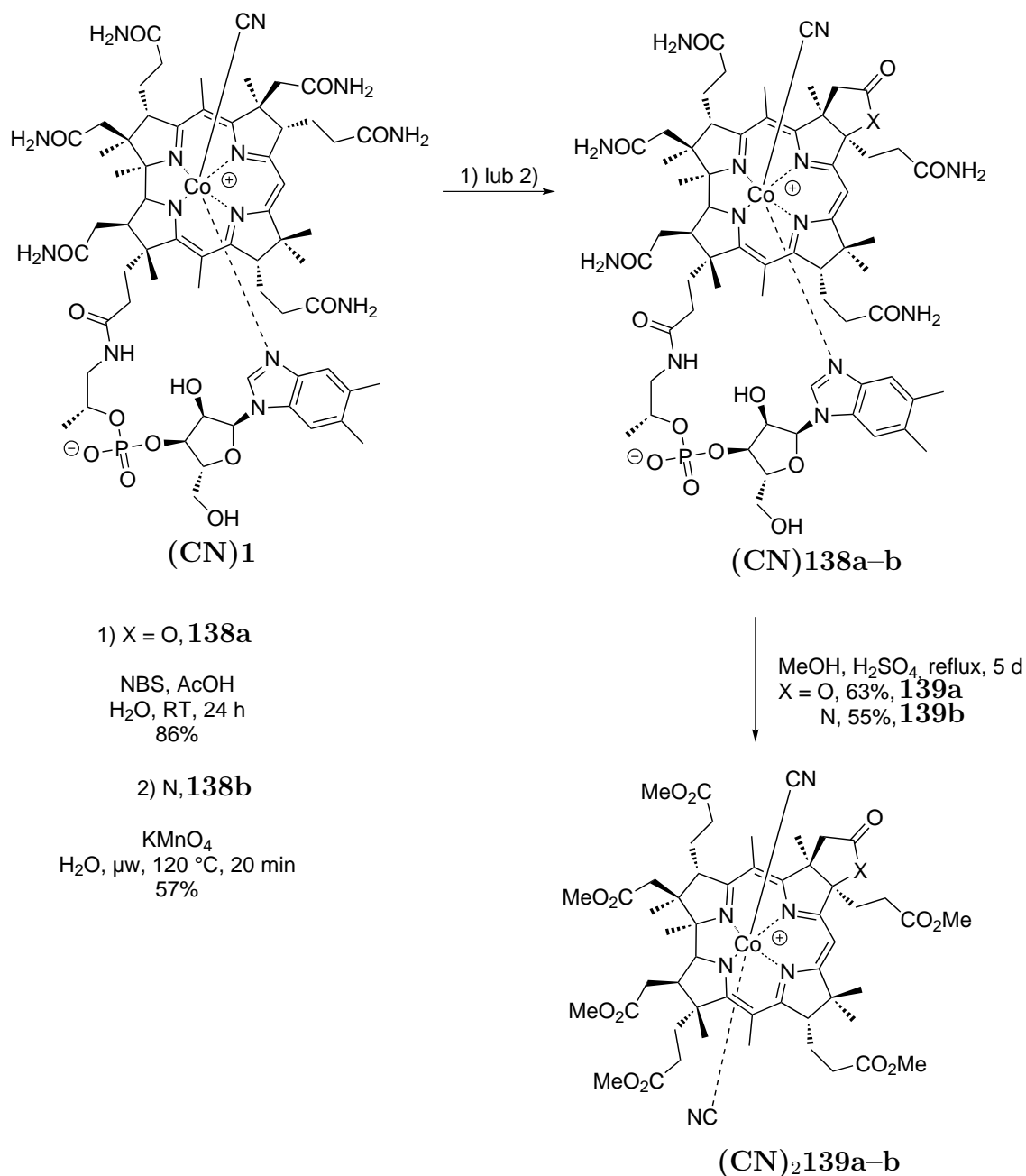


Schemat 96: Nitrowanie estru **2** i jego redukcja.

Rozpuszczenie w kwasie trifluoroctowym pochodnej **137b** pozwoliło na selektywną aminolizę estru w pozycji *d*, prowadzącą do otrzymania siedmioczłonowego laktamu **137c** zgodnie z procedurą opisaną przez Kurconia.[152] Skoro jesteśmy już przy tworzeniu dodatkowych pierścieni w strukturze kobalaminy, warto wspomnieć o otrzymywaniu *c*-laktonu **139a** i *c*-laktamu kobalaminy **139a** (Schemat 97). Cały proces sprowadza się do wytworzenia pożądanego pierścienia heterocyklicznego



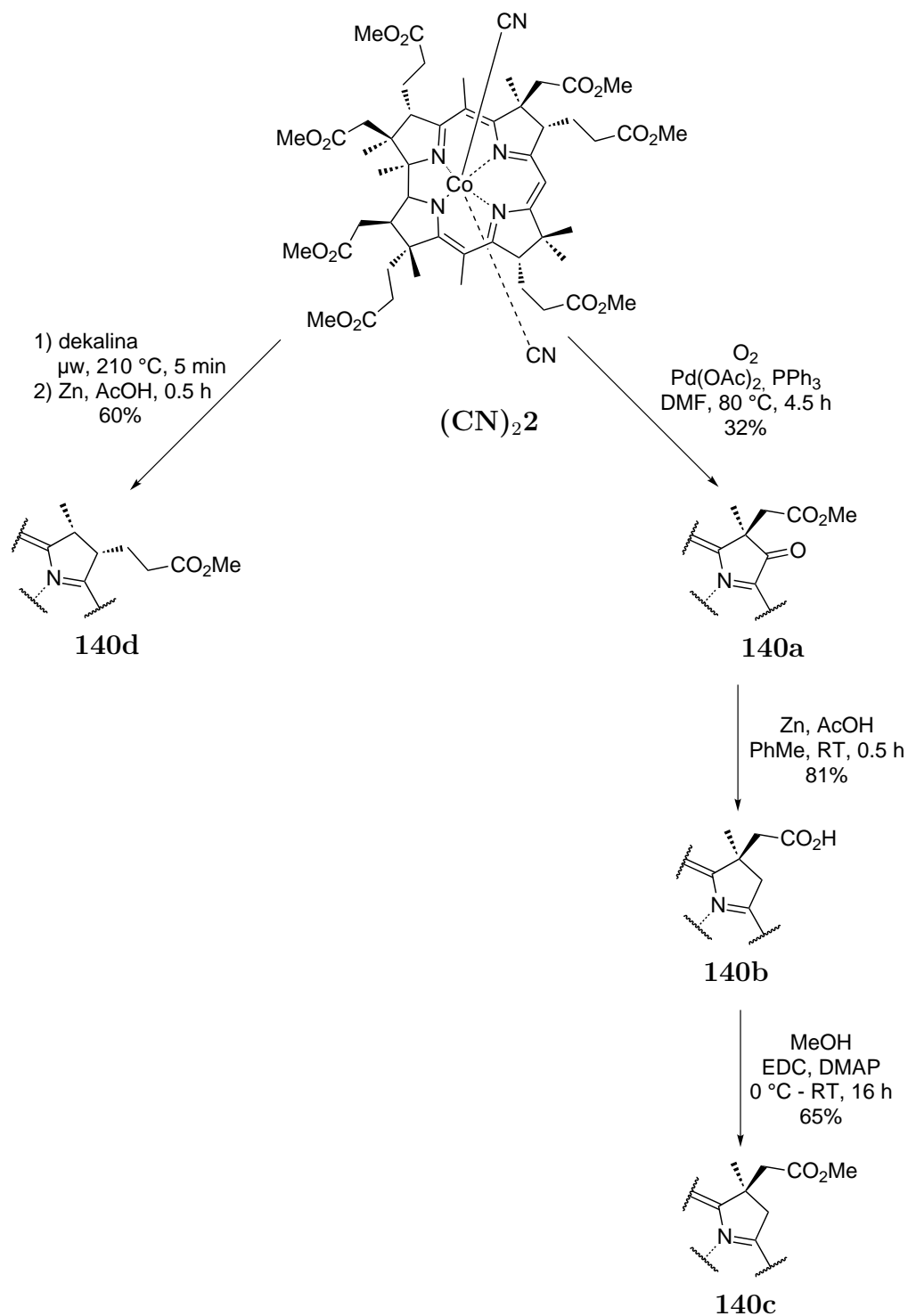
jeszcze na kobalaminie **1**, a następnie alkoholizy heterocykli **138a–b** w kwaśnych warunkach, w toku której pierścienie laktonu i laktamu pozostają nienaruszone.



Schemat 97: Synteza *c*-laktonu **139a** i *c*-laktamu kobalaminy **139b**.

Dodatkowo, według procedur literaturowych przygotowałem związki pozbawione łańcucha aceto i propionoamidowego (odpowiednio **140d** i **140a,140c**).[154, 155] Pochodną **140d** można otrzymać w wyniku pirolizy związku **2** w warunkach ogrzewania mikrofalowego. Należy zauważyć, że użyty substrat **2** nie rozpuszcza się w dekalinie, dodatkowo ten węglowodór nie jest rozpuszczalnikiem łatwo pochłania-

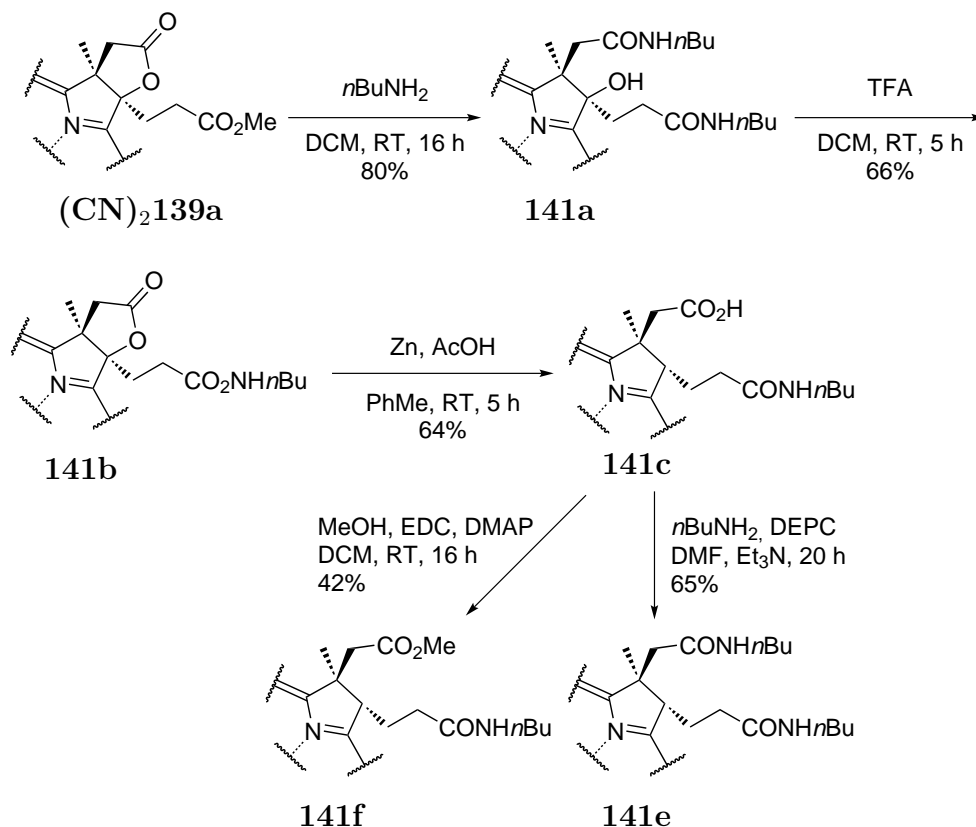
jącym promieniowaniem mikrofalowe, niemniej otrzymywany jest pożądany produkt **140d** poprzez następcze uwodornianie mieszaniny reakcyjnej. Z kolei ester **2**, pod wpływem tlenu w obecności katalizatora palladowego, utlenia się do kobryketonu **140a**. Związek ten w warunkach reduktywnych daje *c*-kwas **140b**, który poddałem estryfikacji metanolem.



Schemat 98: Synteza pochodnych pozbawionych *c* i *d*-łańcucha.

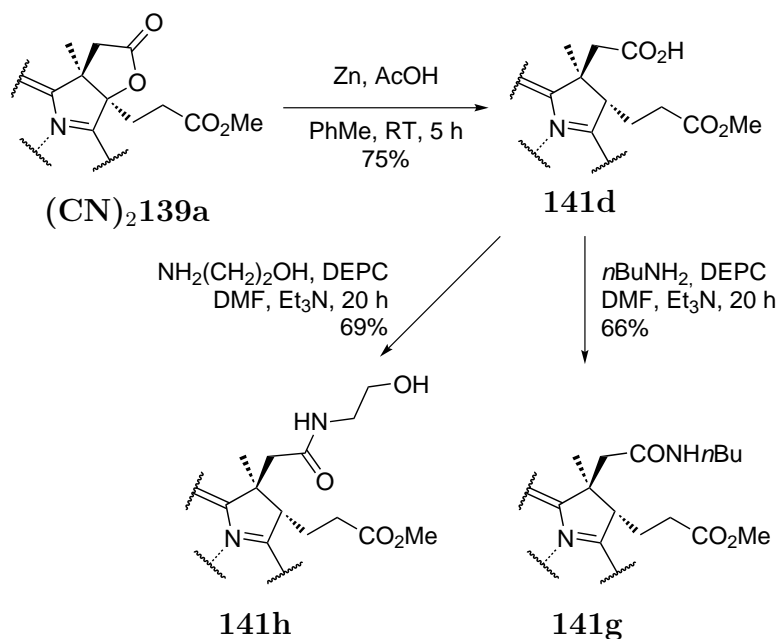


Otwieranie *c*-laktonu wielokrotnie było przydatne w syntezie nowych pochodnych kobalaminy. [135–138, 155] Dlatego też skorzystałem z tej, jakże użytecznej metody do przygotowania nowych pochodnych estru **2** zawierających amidy w pozycji *c,d* i *c,d* (Schemat 99, Schemat 100).

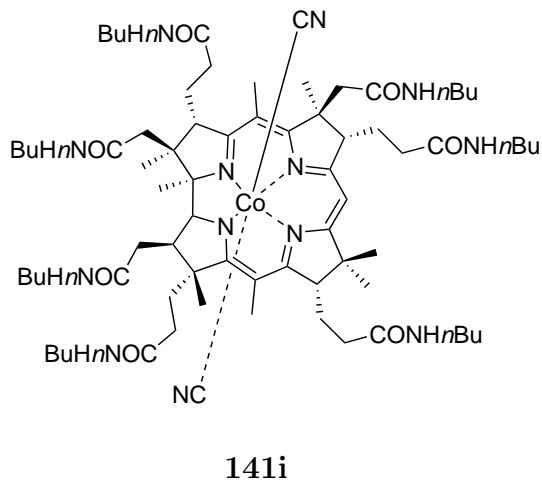


Schemat 99: Synteza *c,d* i *c,d* amidów estru heksametylowego kwasu kobarynowego.

Niestety działanie *n*-butyloaminą na związek **139a**, powoduje otwarcie pierścienia, jednak pozostawia w pozycji *d* grupę hydroksylową, która może zostać usunięta poprzez przekształcenie produktu **141a** w kwas **141c**, poddany działaniu aminy, bądź alkoholu. Poddając redukcji lakton **139a** otrzymałem z kolei kwas **141d**, który przekształciłem w amidy **141g** i **141h**.

Schemat 100: Synteza *c* amidów estru heksametylowego kwasu kobyrinowego.

Dodatkowo, aby sprawdzić czy tylko pozycje *c* i *d*, są ważne z punktu widzenia katalizy, zgodnie z procedurą literaturową przygotowałem amid **141i** (Rysunek 34), będący produktem aminolizy estru heptametylowego kwasu kobyrinowego.

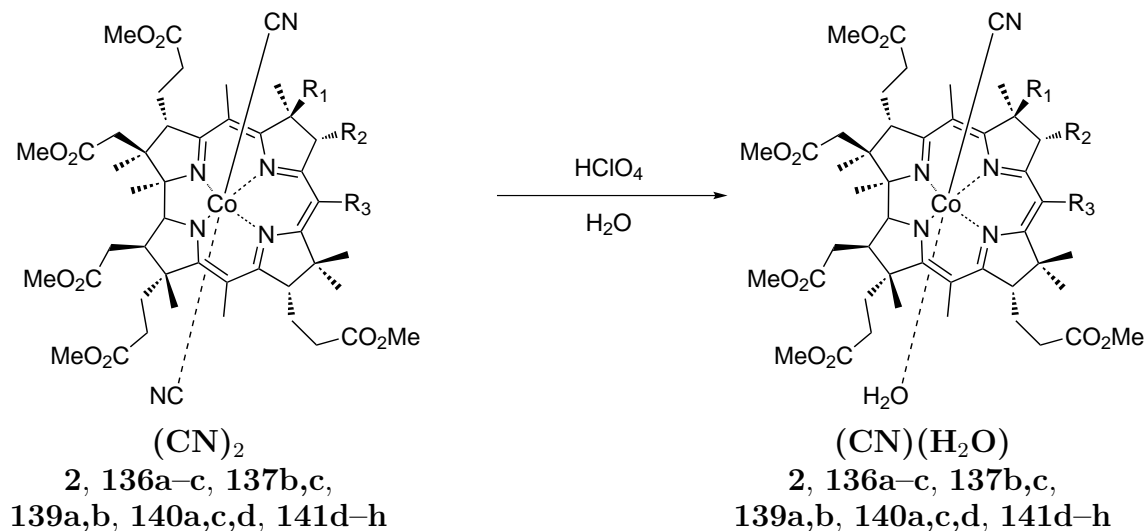
Rysunek 34: Hepta-*n*-butylo amid kwasu kobyrinowego.[156]

### 3.3.2 Wpływ struktury katalizatora na reakcję alkilowania olefin

Przed przeprowadzeniem reakcji i pomiarami voltamperometrycznymi, pochodne **2**, **136a–c**, **137b,c**, **139a,b**, **140a,c,d**, **141d–h** zostały przekształcone z form dicyjano do formy akwacyjano, poprzez przemycie roztworu substratu w DCMie, wod-

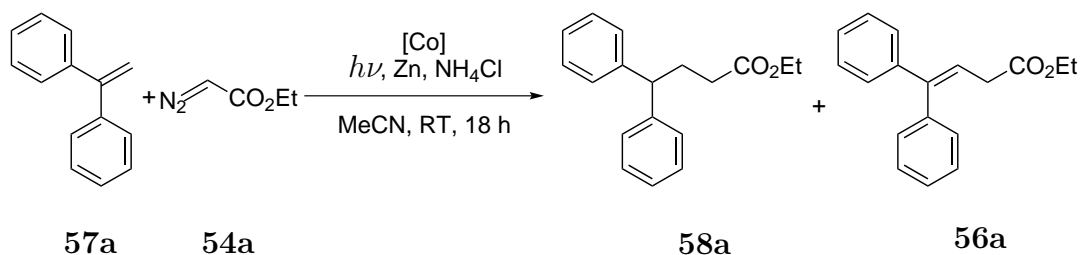


nym roztworem kwasu nadchlorowego (Schemat 101). Zabieg ten przeprowadza się, gdyż forma dicyjano trudniej ulega redukcji, co wpływa negatywnie na wydajność przeprowadzanych reakcji katalitycznych



Schemat 101: Otrzymywanie akwa pochodnych estrów kwasu kobyrinowego.

Otrzymane związki **2, 136a–c, 137b,c, 139a,b, 140a,c,d, 141d–h** zostały użyte jako katalizatory reakcji 1,1-difenyloetenu (**57a**) z diazooctanem etylu (**54a**). Produkty alkilowania tworzyły się z różnymi wydajnościami zależnie od modyfikacji pierścienia koryny (Tabela 26).



Schemat 102: Modyfikacja olefin, przy użyciu diazooctanu etylu (**54a**).

Wprowadzenie haloatomu do wyjściowej pochodnej - estru kwasu kobyrinowego **2** (wiersz 1), w przypadku bromu nie miało żadnego wpływu na wydajność reakcji (wiersz 2), natomiast bardziej elektroujemny chlor powodował jej obniżenie (wiersz 3). Wyniki wskazują, że grupy wyciągające elektrony mają negatywny wpływ na badaną C-H aktywację olefin, poprzez zmniejszenie nukleofilowości jonu centralnego. Tę tezę można byłoby potwierdzić poprzez przetestowanie w rzeczonyj reakcji ka-

talizatorów posiadających grupę  $-CF_3$ , bądź  $-CN$  w pozycji *mezo*, niestety próby otrzymania tych związków w reakcji Ullmanna i Sandmeyera, nie powiodły się.

Tabela 26: Wydajności dla reakcji C-H aktywacji olefin.

Lp.	Katalizator	Wydajność [%]	56a:58a
1	<b>2</b>	61	17:1
2	<b>136b</b>	62	11:1
3	<b>136a</b>	51	8:1
4	<b>136c<sup>a</sup></b>	—	—
5	<b>137b</b>	62	9:1
6	<b>137c</b>	27	4:1
7	<b>139a</b>	37	4:1
8	<b>139b</b>	32	1:1
9	<b>140a</b>	45	4:1
10	<b>140c</b>	31	2:1
11	<b>140d</b>	51	4:1
12	<b>141d</b>	30	3:1
13	<b>141e</b>	53	5:1
14	<b>141f</b>	69	9:1
15	<b>141g</b>	78	9:1
16	<b>141h</b>	77	12:1
17	<b>141i</b>	71	13:1

<sup>a</sup> - katalizator niestabilny w warunkach reakcji

Z kolei związek posiadający jod w pozycji *mezo*, rozkładał się w mieszaninie reakcyjnej (wiersz 4). Wprowadzenie grup donujących elektrony miało ambiwalentny wpływ na wydajność, jako że w przypadku grupy aminowej efekt był nie zauważalny (wiersz 5), ale już wytworzenie amidu powodowało, że w modelowej reakcji docelowe związki powstawały z niższą wydajnością (wiersz 6). Podobnie zachowywały się katalizatory zawierające dodatkowe pierścienie heterocykliczne w oparciu o *c*-grupę karboksylową (wiersze 7,8). Skrócenie (**140a**, wiersz 9), usunięcia łańcuchów *c* i *d* (**140c**, **140d**, wiersze 10, 11) lub hydroliza estru (**141d**, wiersz 12) także nie powodowała zwiększenia wydajności reakcji. Zastosowanie w reakcji katalizatorów **141d** i **141f–i** poddanych aminolizie łańcuchów bocznych pierścienia *B* poza jednym wyjątkiem (wiersz 13), powodowało zwiększenie wydajności reakcji tworzenia się nowego wiązania C-C (wiersze 15-18).

Niestety nie obserwowałem wyraźnych zależności, gdyż zarówno grupy wyciągające elektrony, jak i te donujące dawały podobne wydajności. Sprawę mógł rozja-

śnić instrumentalny pomiar potencjału potrzebnego do redukcji kompleksów kobaltu (Tabela 27). Na podstawie przeprowadzonych pomiarów potencjałów redukcji można zauważyć, że wprowadzenie atomu halogenu w pozycję *mezo* powoduje podwyższenie potencjału potrzebnego do redukcji makrocyclicznych związków kobaltu (wiersze 2,3), natomiast co ciekawe, obecność grupy aminowej nie wpływa na tę właściwość (wiersz 4). Ponadto wraz ze spadkiem wydajności reakcji alkilowania obniża się również stosunek ilości olefiny **56a** do produktu nasyconego **58a**, sugerując tym samym, że wraz ze wzrostem szybkości reakcji faworyzowany jest produkt nienasycony, tym samym selektywność jest pochodną kinetyki reakcji.

Tabela 27: Potencjały redukcji pochodnych **2**.

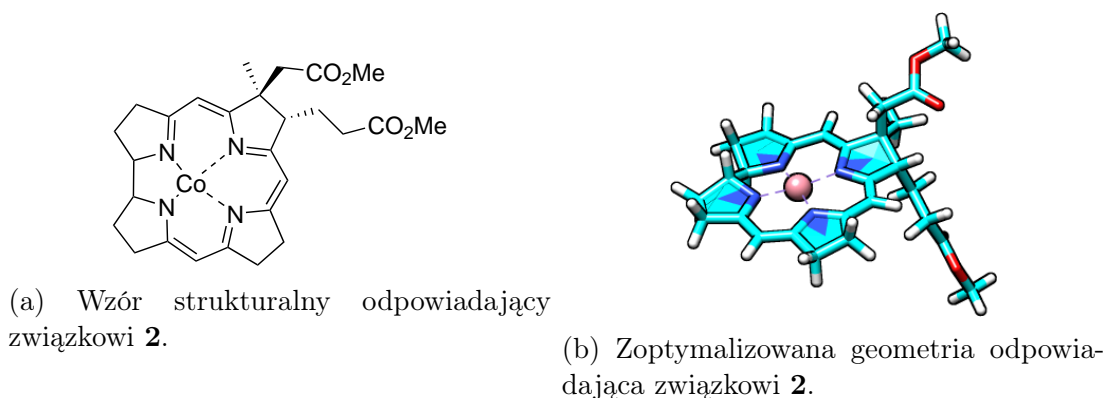
Lp.	Katalizator	Potencjał vs. Ag AgCl [V]			
		$(\text{H}_2\text{O})(\text{CN})\text{Co}^{\text{III}}$ / $(\text{H}_2\text{O})\text{Co}^{\text{II}}$	$(\text{H}_2\text{O})\text{Co}^{\text{II}}$ / $\text{Co}^{\text{I}}$	$(\text{CN})_2\text{Co}^{\text{III}}$ / $(\text{CN})\text{Co}^{\text{II}}$	$(\text{CN})\text{Co}^{\text{II}}$ / $\text{Co}^{\text{I}}$
1	<b>2</b>	-0.43	-0.64	-1.30	-1.51
2	<b>136b</b>	-0.35	-0.54	-1.18	-1.39
3	<b>136a</b>	-0.34	-0.53	-1.13	-1.34
4	<b>137b</b>	-0.39	-0.62	-1.30	-1.54
5	<b>137c</b>	-0.33	-0.56	-1.21	-1.44
6	<b>139a</b>	-0.37	-0.54	-1.15	-1.33
7	<b>139b</b>	-0.62	-0.62	-1.25	-1.48
8	<b>140d</b>	-0.36	-0.92	-1.35	-1.57
9	<b>140a</b>	-0.36	-0.91	-1.52	-1.52
10	<b>140c</b>	-0.42	-0.63	-1.30	-1.51
11	<b>141d</b>	-0.39	-0.65	-	-
12	<b>141g</b>	-0.36	-0.69	-	-
13	<b>141h</b>	-0.33	-0.64	-1.21	-1.46
14	<b>141e</b>	-0.42	-0.64	-1.23	-1.47
15	<b>141f</b>	-0.46	-0.64	-1.31	-1.58
16	<b>141i</b>	-0.37	-0.68	-1.24	-1.46

**3.3.2.1 Hipoteza i jej weryfikacja metodami DFT** Postanowiłem i w tym wypadku sięgnąć do metod obliczeniowych w celu wyjaśnienia zależności pomiędzy wydajnością, a strukturą katalizatora. Mimo, że reakcje chemiczne są w rzeczywistości bardzo złożonymi procesami, zdecydowałem się zastosować redukcjonistyczne podejście do rozwiązania tego problemu, będące cechą ludzkiego gatunku.[157, 158] Ponownie wykorzystałem uproszczoną strukturę kobaltowego katalizatora, tym ra-





zem jednak bez pozbawiania go łańcuchów bocznych pierścienia B (Rysunek 35). O ile takie podejście pozwalało znacząco ograniczyć czas, to nie jest adekwatne przy próbie porównania związków **141e** i **141i**, będących odpowiednio diamidem i heptamidem kwasu kobyrynowego (Tabela 26, wiersze 13 i 17).



Rysunek 35: Struktury estru kwasu kobyrynowego.

Po lekturze prac Perriego i Marquesa,[159, 160] postanowiłem sprawdzić, czy pomiar długości wiązania Co-C<sub>CN</sub> jest tym parametrem mikro, który pozwala wytłumaczyć parametr makro - wydajność reakcji (Tabela 28). Ku mojemu zaskoczeniu o ile wprowadzenie podstawnika w pozycję *mezo* unaocznia efekt *trans*, to zmiana łańcucha bocznego nie ma już takich reperkusji, choć w jakiś sposób ma wpływ na jon kobaltu będący centrum katalitycznym.

Tabela 28: Odległości Co-C<sub>CN</sub> dla związków opartych o **2**.

Lp.	Katalizator	Co-C <sub>CN</sub> [Å] <sup>a</sup>			Wydajność [%]
		(CN) <sub>2</sub> Co <sup>III</sup>	(CN)Co <sup>III</sup>	(CN)Co <sup>II</sup>	
1	<b>2</b>	1.939, 1.938	1.820	2.083	61
2	<b>141g</b>	1.939, 1.938	1.820	2.083	77

<sup>a</sup> B3LYP/6-31G(d)/LANL2DZ;

Ponieważ reakcja opiera się na *supernukleofilowości* jonu kobaltu(I) (*N*) uznałem, że wydajność reakcji (*W*<sub>%</sub>) C-H aktywacji jest do niej wprost proporcjonalna (Równanie 1a). Z kolei za miarę tego pierwszego mogę uznać średnią z minimum gęstości elektronowej ( $\overline{\rho_{e^-}^{\text{Co}^{\text{I}}}}$ ) zlokalizowanej po stronie  $\alpha$  i  $\beta$  kobaltu (Równanie 1b). Należy zaznaczyć, że istnieje także metoda wyznaczania nukleofilowości oparta o funkcję

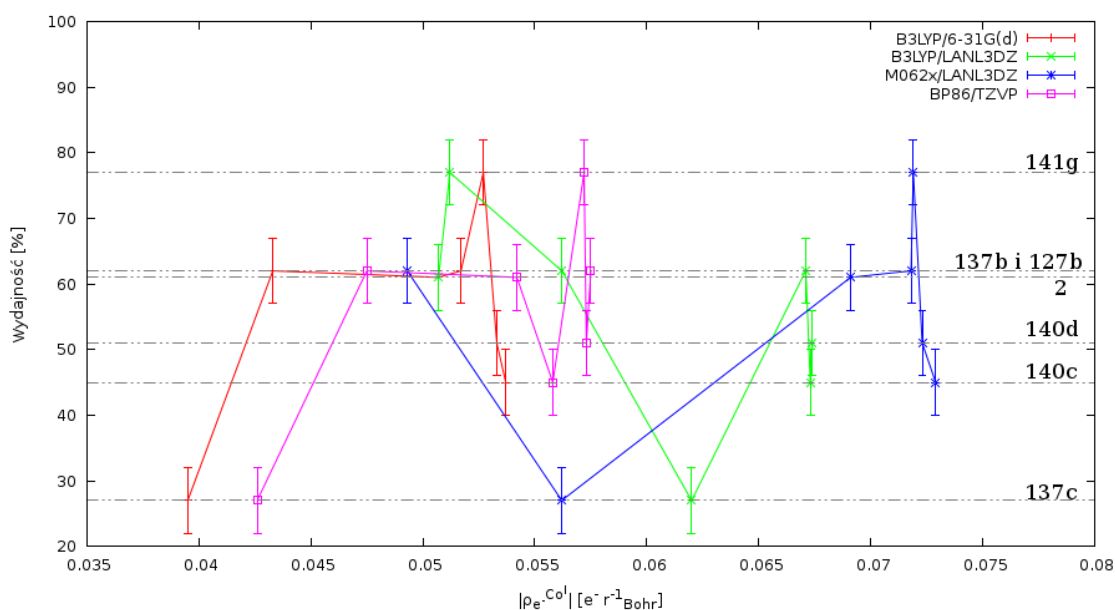


Fukuiego.[161, 162]

$$W_{\%} \propto N \quad (1a)$$

$$N \propto \left| \rho_{e^{-}}^{\text{@CoI}} \right| = \left| \frac{\min(\rho_{e^{-}}^{\text{@CoI}_{\alpha}}) + \min(\rho_{e^{-}}^{\text{@CoI}_{\beta}})}{2} \right| \quad (1b)$$

Najpierw postanowiłem sprawdzić jak moja robocza hipoteza współpracuje z ograniczonym zestawem katalizatorów dla różnych par funkcjonał/baza (Rysunek 36) z uwzględnieniem wpływu rozpuszczalnika (PCM).

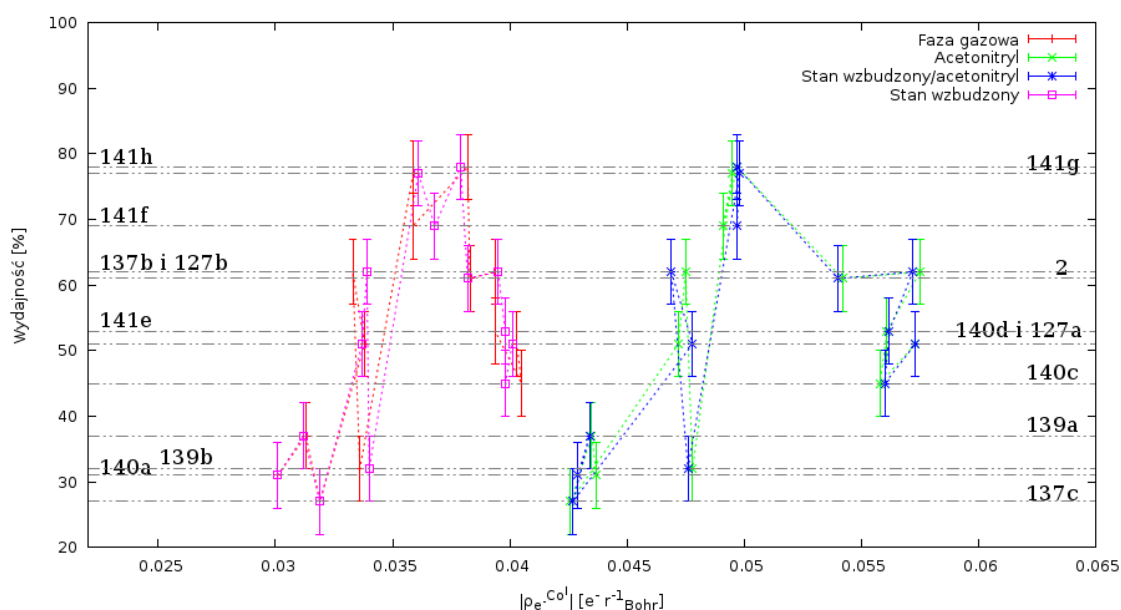


Rysunek 36: Wykres zależność wydajności i obliczonej średniej gęstości elektronicznej zlokalizowanej na kobaltie(I) dla różnych funkcjonałów/baz z uwzględnieniem rozpuszczalnika (PCM).

Założyłem, że wydajność każdej reakcji jest określona z dokładnością  $\pm 5\%$ . Podejrzewałem, że wykres, który otrzymam powinien przypominać ten spotykany w przypadku rozkładu Gaussa, szeroko rozpowszechniony w Przyrodzie. Dlatego też baza LANL2DZ została odrzucona, gdyż niezależnie od użytego funkcjonału wykres prezentował raczej odwrotność rozkładu Gaussa (zielona i niebieska linia). W przypadku zarówno B3LYP (czerwona linia) jak i BP86 (różowa linia) obserwowane było niepożądane *plateau*, które sugerowałyby występowanie lokalnych maksimów stojące w sprzeczności z wyjściowymi założeniami. Posiadały, też jak wymienione poprzedniczki, lokalne minima, lecz nie były one co do wartości tak duże. Zało-



żyłem, że należy wziąć pod uwagę efekty relatywistyczne i dlatego zdecydowałem się na zastosowanie do dalszych obliczeń BP86/TZVP, na korzyść którego dodatkowo przemawiał fakt prawidłowego opisu energii dysocjacji wiązania Co-C.[116] Następnie korzystając z pełnego zestawu danych eksperymentalnych, sprawdziłem jak wygląda rozkład gęstości elektronowej dla zoptymalizowanych geometrii w fazie gazowej (Rysunek 37, czerwona linia), fazie gazowej w stanie wzbudzonym (różowa linia), w fazie ciekłej (zielona linia) i w fazie ciekłej w stanie wzbudzonym (niebieska linia).



Rysunek 37: Wykres zależność wydajności i obliczonej średniej gęstości elektronowej zlokalizowanej na kobaltie(I) dla BP86/TZVP.

Dla wszystkich czterech przypadków można śmiało stwierdzić, że maksimum rozkładu jest dość dobrze opisane (dla wydajności >65%). Jeśli rozważmy natomiast położenie punktów na prawo od niego to należałoby wnioskować, w przypadku modeli uwzględniających wpływ rozpuszczalnika, że wydajności dla pochodnej pozabawionej łańcucha w pozycji *c* **140c**, czy też wyjściowego związku **2** powinny być znacząco wyższe. Natomiast dla fazy gazowej w tym wypadku sytuacja rysuje się bardziej optymistycznie, wskazując, że ten opis lepiej odzwierciedla stan zaobserwowany w „życiu codziennym”. Jeśli chodzi o lewą stronę, to przypadek *c*-laktamu **139b** wydaje się być niedoszacowanym bez względu na metodę zastosowaną do



opisu, co więcej dla obliczeń w fazie gazowej, także siedmioczłonowy laktam **137c**, wydaje się sprawiać podobny problem. Zaskoczony tym faktem powtórzyłem reakcję dla tych dwóch pochodnych, jednak ponownie otrzymałem te same wydajności, co jednoznacznie wskazuje na niedokładność opisu kwantowo-mechanicznego cząsteczek kobalaminy zawierających w swej strukturze pierścień laktamowy. Dla fazy gazowej i stanu wzbudzonego, dopasowałem funkcję rozkładu Gaussa ( $G$ , Równanie 2), do danych eksperymentalnych otrzymując odpowiednie wykresy (Rysunek 38 i Rysunek 39).

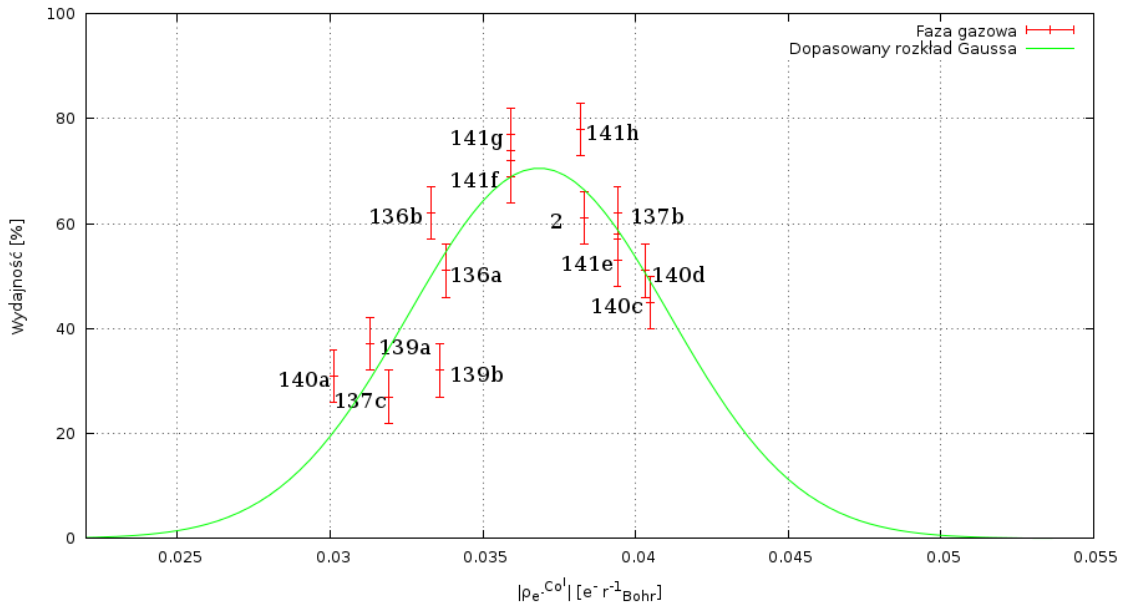
$$G\left(\left|\rho_{e^-}^{\text{CoI}}\right| = x\right) = \frac{a}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (2)$$

Tabela 29: Wartości współczynników rozkładu Gaussa.

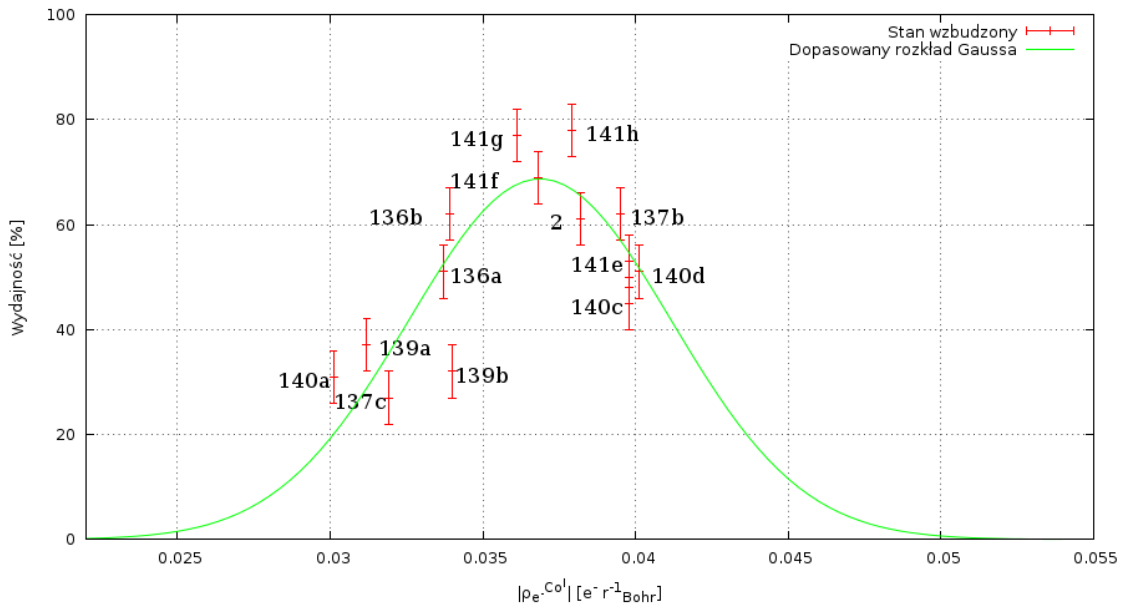
Lp.	Geometria	$a$	$\sigma$	$\mu$
1	faza gazowa	0.753 ( $\pm 9.28\%$ )	0.00426 ( $\pm 13.05\%$ )	0.0368 ( $\pm 0.99\%$ )
2	stan wzbudzony	0.741 ( $\pm 10.60\%$ )	0.00431 ( $\pm 14.42\%$ )	0.0369 ( $\pm 1.14\%$ )

$a$  - współczynnik nachylenia;  $\sigma$  - odchylenie standardowe;  $\mu$  - wartość spodziewana;

Błędy otrzymanych współczynników były dość znaczące dla  $a$  i odchylenia standardowego (Tabela 29) i wynosiły przeszło 10%. Należy przy tym pamiętać, że o ile wartość ta wydaje się znacząca, to dużo analitycznych technik instrumentalnych jest obarczonych podobnym błędem. Osobiście uważam, że stworzony przeze mnie model może być traktowany jakościowo, ale niestety nie ilościowo, ze względu na odstępstwa jakie są widoczne - zakres błędu wydajności, nie zawsze zawiera się w linii odpowiadającej rozkładowi. Należy ponadto zauważyć, że w przypadku geometrii w fazie gazowej dla dwóch przypadków obserwowana jest sytuacja, w której jednej gęstości elektronowej odpowiadają dwie wydajności, co nielicuje z definicją funkcji. W przypadku stanu wzbudzonego jest tylko jeden taki przypadek, wskazując na wyższość tego modelu. Ponadto zebrane dane wskazują, że niemożliwym jest aby wydajność tej reakcji dla pochodnych opartych o związek **2** przekroczyła 80%.



Rysunek 38: Wykres zależność wydajności i obliczonej średniej gęstości elektronowej zlokalizowanej na kobalcie(I) dla BP86/TZVP w fazie gazowej.



Rysunek 39: Wykres zależność wydajności i obliczonej średniej gęstości elektronowej zlokalizowanej na kobalcie(I) dla BP86/TZVP w stanie wzbudzonym w fazie gazowej.



### 3.4 Podsumowanie i wnioski

Podczas czterech lat przeznaczonych na badania przygotowałem odpowiednie pochodne kobalaminy modyfikowane w pozycji *mezo*, „pętli nukleotydowej” oraz w łańcuchach bocznych, a następnie przetestowałem je jako katalizatory reakcji modelowych: dimeryzacji i alkilowania olefin.

W szczególności opracowałem efektywne metody **otrzymywania nowych pochodnych *base-off* kobalaminy** zawierających ligand fosforanowy, poprzez czwartorzędowanie grupą metylową azotu wchodzącego w skład grupy benzimidazolowej. Wykazałem także, że możliwa jest wymiana ligandów silnie wiążących ( $\text{CN}^-$ ,  $\text{P}(\text{O})\text{OMe}_2^-$ ,  $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2^-$ ), na cząsteczkę wody, a strukturę jak i sposób wiązania liganda można z powodzeniem wyjaśnić bazując na metodach DFT.

**Opracowałem nową metodę syntezy kobinamidu** pozwalającą, znacząco skrócić czas, potrzebny na jego przygotowanie. Opiera się ona na ogrzewaniu etanolowego roztworu kobalaminy z nadmiarem cyjanku. Ponadto możliwe jest przeprowadzenie w jednej reakcji tworzenia *c*-laktonu, jak i hydrolizy wiązania P-O, a tym samym otrzymać *c*-lakton kobinamidu. CDT, jako jeden z niewielu odczynników umożliwia rozszerzenie kobinamidu, o „pętlę”, co pozwoliło mi na syntezę kilku nowych pochodnych zawierających „nienaturalny” łańcuch w swej strukturze.

Właściwości katalityczne otrzymanych związków przetestowałem w reakcjach dimeryzacji bromku benzyłu, reakcji 1,1-difenyloetenu z diazoocetanem etylu i dimeryzacji tejże olefiny, przy czym ostatnia z wymienionych reakcji okazała się najlepszym modelem. Dla związków typu *base-off*, czyli kobinamidu i *N*-metylowanych pochodnych kobalaminy przeprowadzone badania porównawcze wykazały, że **brak „pętli” skutkuje spadkiem szybkości reakcji, jednak pozytywnie wpływa na wydajność** - uboczne reakcje praktycznie nie są obserwowane, tak jak w wypadku kobalaminy.

Pochodne zawierające inną niż DMBI wewnątrzcząsteczkową zasadę dają w reakcji dimeryzacji 1,1-difenyloetenu wydajności niższe niż kobalamina. **Dodatkowo brak fragmentu anionowego w strukturze sztucznej pętli powoduje po-**



wstanie w warunkach reduktywnych trudniej redukowanej formy dicyjano, co z kolei obniża dostępność katalizatora w środowisku reakcji. Ponadto wykazałem, na podstawie obliczeń DFT, dlaczego spotkały mnie takie trudności podczas wykonywania tego zadania - spowodowane to było wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi pomiędzy ligandem cyjankowym a drugorzędową grupą amidową.

Synteza pochodnych estru heptametylowego kwasu kobyrinowego i użycie ich jako katalizatorów reakcji 1,1-difenyloetenu z diazoocetanem etylu pozwoliła na wykazanie, że **wydajność tej reakcji**, ze względu na brak wewnątrzcząsteczkowej zasady, **jest proporcjonalna do minimum gęstości elektronowej zlokalizowanej na atomie kobaltu**, a **selektywność reakcji jest powiązana z jej szybkością**. Najlepsze wydajności otrzymuje się dla *c*-amidów, przy czym obliczenia DFT wskazują, że niemożliwe jest osiągnięcie wydajności wyższej niż 80% dla danego stężenia molowego katalizatora.

## 4 Część eksperymentalna

### 4.1 Analizy

#### 4.1.1 Spektrometria mas

Widma spektrometrii mas (ESI) wykonano na aparatach Mariner PerSeptive Biosystem lub SYNAPT G2-S HDMS.

#### 4.1.2 Magnetyczny rezonans jądrowy

Widma NMR zostały zarejestrowane na aparatach: Varian Gemini 200 MHz, Varian 400 MHz, Varian 500 MHz, Varian 600 MHz, Bruker AM 500 MHz. Wartość przesunięć chemicznych podano względem tetrametylosilanu jeśli zastosowano  $\text{CDCl}_3$ , względem rozpuszczalnika dla  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  i  $\text{DMSO-}d_6$ . W opisie widm używano następujących skrótów: s – singlet, d – dublet, t – tryplet, q – kwartet, quint – kwintet, m – multiplet, br – sygnał poszerzony.

#### 4.1.3 Spektroskopia UV-Vis i IR

Widma UV-Vis zostały zmierzone przy użyciu aparatu Jenway 7315 w metanolu cz.d.a. lub wodzie oczyszczonej na dordze odwróconej osmozy, a widma w podczerwieni (KBr) zostały wykonane na aparacie Perkin Elmer Spectrum 2000.

#### 4.1.4 Wysokosprawna chromatografia cieczowa

Acetonitryl i metanol były używane w czystości „HPLC gradient”, TFA jako cz.d.a., natomiast woda była poddana odwróconej osmozie.

##### 4.1.4.1 Analityczna

**Program 1** Kolumna: RP C-18, 250x4.6 mm; Przepływ: 1 ml min<sup>-1</sup>; detektor PDA, 254 nm i 356 nm;





Tabela 30: Gradient HPLC użyty do pomiarów analitycznych.

Lp.	H <sub>2</sub> O (0.05% TFA) [%]	MeCN [%]	Czas [min]
1	99	1	0
2	85	15	5
3	20	80	30
4	99	1	35

**Program 2** Kolumna: RP C-18, 250x4.6 mm; Przepływ: 1 ml min<sup>-1</sup>; detektor PDA, 254 nm i 356 nm;

Tabela 31: Gradient HPLC użyty do pomiarów analitycznych.

Lp.	H <sub>2</sub> O (0.05% TFA) [%]	MeCN [%]	Czas [min]
1	90	10	0
2	30	70	15

**4.1.4.2 Preparatywna** Kolumna: RP C-18, 250x20 mm; Przepływ: 9 ml min<sup>-1</sup>; detektor PDA, 254 nm i 356 nm;

Tabela 32: Gradient HPLC użyty do rozdzielania preparatywnego.

Lp.	H <sub>2</sub> O (0.1% TFA) [%]	MeOH [%]	Czas [min]
1	99	1	0
2	57	43	60
3	50	43	70
4	99	1	75

#### 4.1.5 Pomiary woltamperometryczne

Parametry pomiarów:

- elektroda pracująca: węglowa;
- przeciwelektroda: 25 mm drut platynowy;
- elektroda referencyjna: Ag/AgCl/NaCl<sub>(aq,nasyc.)</sub>;
- prędkość skanowania: 100 mV s<sup>-1</sup>;
- stężenie pochodnych witaminy: 2.0 × 10<sup>-3</sup> M;
- stężenie elektrolitu (*n*-Bu<sub>4</sub>NCl): 1.0 × 10<sup>-1</sup> M.



#### 4.1.6 Obliczenia DFT

Obliczenia były wykonywane za pomocą pakietu Gaussian w wersji 09.D.01.[163]

#### 4.1.7 Generowanie wykresów i geometrii struktur

Rysunki struktur były generowane przez program Chimera na podstawie plików Gaussian.[164] Z kolei wykresy były generowane za pomocą programu GNU Plot, który także wykorzystywałem do znalezienia dopasowania funkcji do punktów eksperymentalnych.

### 4.2 Syntezy

Związki **2**, **136a–c**, **137b,c**, **139a,b**, **140a,c,d** i **141d–h** otrzymano według procedur literaturowych.

#### 4.2.1 Procedura oczyszczania związków metodą HPLC (zwaną dalej **Proc<sub>HPLC</sub>**)

Mieszaninę reakcyjną przenoszono do kolby stożkowej, rozcieńczano eterem dietylowym aż do całkowitego odbarwienia się cieczy pod wpływem wytrącenia się pochodnych kobalaminy i sączono przez celit. Pozostałość dwukrotnie przemywano eterem dietylowym, a następnie zmywano z podłoża stałego metanolem. Po usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, związek oczyszczono metodą preparatywnego HPLC. Frakcje zawierające pożądany produkt łączono, a rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany osad rozpuszczano w niewielkiej ilości metanolu, przenoszono do probówki typu „Falcon” i rozcieńczano eterem dietylowym. Po odwirowaniu, osad przemywano najpierw eterem dietylowym, a następnie *n*-pentanem i suszono *in vacuo* otrzymując produkt.

#### 4.2.2 Konwersja cyjano kompleksu do akwakompleksu (zwaną dalej **Proc<sub>H<sub>2</sub>O</sub>**)

Substrat (22  $\mu$ mol) rozpuszczano w wodzie (50 ml) wraz z Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (0.5 g, 3.9 mmol) i mieszano przez jedną godzinę. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczano etano-



lem i odparowywano. Otrzymany osad rozpuszczano w etanolu, sączono przez celit, roztwór zateżano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymane czerwone ciało stałe rozpuszczano następnie w wodzie (1 ml na 1 mmol) i poddawano działaniu promieniowania widzialnego (LED, 300 lm, ciepłe) przez jedną godzinę, po czym usuwano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

#### 4.2.3 Aktywacja kobinamidu CDT i jego dalsza funkcjonalizacja (zwana dalej **Proc<sub>CDT</sub>**)

W probówce z teflonowym zakręcanym korkiem umieszczano akwacyjano kobinamid ((CN)(H<sub>2</sub>O)**1**, 30 mg, 27 μmol) i 1,1'-korbonylodi(1,2,4-triazol) (80 mg, 487 μmol). Po czym naczynie zaargonowano (suchą linią), a następnie rozpuszczono w *N*-metylo-2-pirolidynie (1 ml). Po ogrzewaniu przez pół godziny w temperaturze 51 °C, do mieszaniny wprowadzono w przepływie argonu odpowiednią aminę (600 μmol) i kontynuowano ogrzewanie w tej samej temperaturze przez jedną godzinę, a następnie postępowano zgodnie z Proc<sub>HPLC</sub>. Pomiarzy NMR związków otrzymanych tą drogą były wykonywane dla formy dicyjano!

#### 4.2.4 Alkoholiza pochodnych estru kwasu kobyrinowego (zwana dalej **Proc<sub>OH</sub>**)

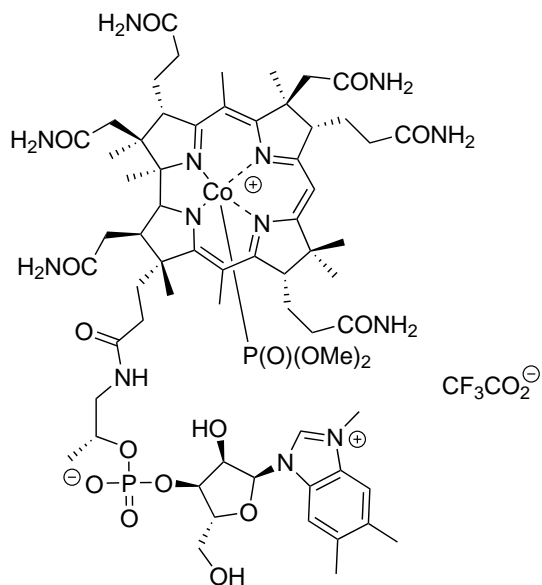
Cyjanokobalaminę (**1**, 0.06 mmol), *c*-lakton kobalaminy (**138a**) lub *c*-laktam kobalaminy (**138b**) wraz z elementem mieszącym umieszczono w naczyniu dedykowanym do ogrzewania mikrofalowego i rozpuszczono w metanolu (6 ml). Rozpuszczalnik odgazowano, aby usunąć tlen, przy użyciu płuczki ultradźwiękowej, przepuszczając przez roztwór argon (40 °C, 30 min.). Następnie mieszaninę ochłodzono w łaźni lód/woda i wkroplono kwas siarkowy(VI) (96%, 0.5 ml), po czym naczynie zaargonowano i ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 120 °C przez 20 min. Po ochłodzeniu naczynia, mieszaninę reakcją następnie przeniesiono do kolby stożkowej, rozcieńczono wodą (50 ml) i powoli zobojętniono kwaśnym węglanem sodu do zaprzestania wydzielania się gazu. Następnie mieszaninę rozcieńczono



solanką i dodano cyjanek sodu, zaobserwowano zmianę barwy roztworu z czerwonej na fioletową. Warstwę wodną przemyto trzykrotnie chlorkiem metylenu, aż do prawie całkowitego odbarwienia się warstwy organicznej. Połączone fazy organiczne wysuszono siarczanem sodu. Osad odsączono, a rozpuszczalnik odparowano. Produkt oczyszczono metodą DCVC, eluując mieszaniną heksan:izopropanol. Frakcje zawierające produkt połączone i odparowano, a następnie produkt wytrącono z mieszaniny heksan:toluen i wysuszone *in vacuo*.

#### 4.2.5 Dimeryzacja 1,1-difenyloetenu (57a)

W probówce umieszczono pył cynkowy (98 mg, 1.5 mmol),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (45 mg, 1.7 mmol), katalizator (2.5  $\mu\text{mol}$ ) i etanol (2.5 ml). Następnie mieszaninę odgazowywano na płuczce ultradźwiękowej, przepuszczając przez nią argon. Po zmianie barwy z czerwonej lub fioletowej na zieloną, świadczącej o redukcji kobaltu z +3 na +1 stopień utlenienia, dodawano 1,1-difenyloeten (**57a**) (45  $\mu\text{l}$ , 0.25 mmol) i mieszano naświetlając światłem widzialnym (LED, 300 lm, ciepłe) przez zadany okres czasu (1 h lub 24 h). Mieszaninę reakcyjną rozcieńczano eterem dietylowym (20 ml), sączono przez celit. Po usunięciu rozpuszczalników pod zmniejszonym ciśnieniem, mieszaninę reakcyjną oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej używając jako eleuentu mieszaniny heksan:octan etylu (97:3). Odpowiednie frakcje łączono i odparowywano po zmniejszonym ciśnieniem, a następnie suszono otrzymany produkt *in vacuo*.



**((P(O)(OMe)<sub>2</sub>))101**

**NMI-(P(O)(OMe)<sub>2</sub>)Cbl<sup>+</sup> CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>**  
**((P(O)(OMe)<sub>2</sub>))101**: Synteza z cyjanokobalaminy ((CN)**1**):

Naważkę cyjanokobalaminy **1** (92 mg, 68 μmol) rozdzielono do 7 naczyń dedykowanych do ogrzewania mikrofalowego zawierających element mieszający. Następnie każdą z próbek rozpuszczono w metanolu (0.6 ml) i dodano P(OMe)<sub>3</sub> (0.1 ml, 0.8 mmol). Naczynia ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 110 °C przez 25 min. Po oczyszczeniu metodą Proc<sub>HPLC</sub> otrzymano 20

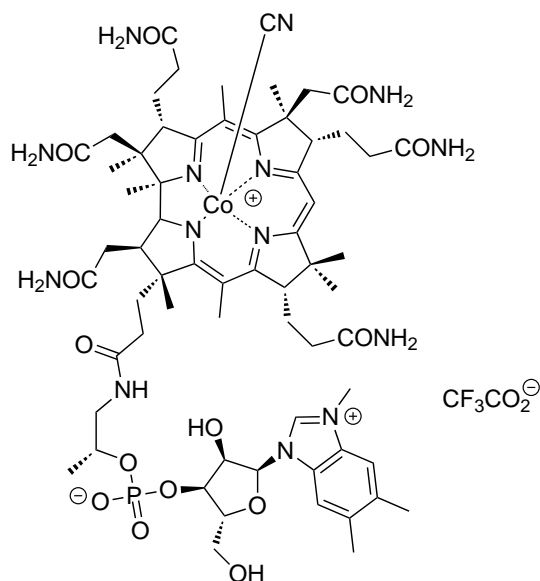
mg (17 %, 13 μmol) żółto-brązowego ciała stałego.

Synteza z **(P(O)(OMe)<sub>2</sub>))1**:

Związek **(P(O)(OMe)<sub>2</sub>))1** (30 mg, 21 μmol) został umieszczony w naczyniu dedykowanym do ogrzewania mikrofalowego wraz z elementem mieszającym, metanolem MeOH (1.8 ml) i P(OMe)<sub>3</sub> (0.15 ml, 1.2 mmol). Reakcję ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 110 °C przez 10 min, a następnie oczyszczono metodą Proc<sub>HPLC</sub> otrzymując 5 mg (17%, 3 μmol) żółto-brązowego ciała stałego.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 9.59 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 2H), 4.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.15 (quint, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.58 (td, *J*<sub>1</sub> = 3.73 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.0 Hz, 3H), 3.34 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.25 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 10.9 Hz, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.59

(s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.52 (dd,  $J_1 = 2.2$  Hz,  $J_2 = 4.1$ , 1H), 2.40 (d,  $J = 14.2$  Hz, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 3H), 1.91 - 1.72 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 1.31 (s, 5H), 1.28 - 1.13 (m, 2H), 1.06 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 1.04 (s, 2H), 0.99 (s, 2H), 0.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 0.80 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 150 MHz)  $\delta$  177.3, 175.7, 174.7, 174.2, 173.9, 173.5, 173.3, 173.2, 173.2, 172.9, 171.4, 163.7, 163.3, 157.9, 157.7, 140.7, 135.9, 135.8, 130.1, 129.2, 114.1, 112.8, 107.7, 106.0, 97.2, 87.8, 86.6, 86.5, 85.7, 75.0, 74.1, 72.1, 70.0, 61.0, 54.3, 54.2, 53.7 (d,  $J = 42$  Hz), 53.4 (d,  $J = 36$  Hz), 52.5, 49.9, 46.7, 45.6, 45.2, 41.7, 41.2, 38.7, 35.3, 33.2, 32.9, 32.5, 32.2, 30.7, 27.5, 26.4, 25.7, 23.8, 20.1, 20.0, 19.4, 19.0, 17.3, 16.6, 15.71, 15.70, 15.2.  $^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 288 MHz)  $\delta$  34.1, 0.1. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{CO}_2]^+$  Obliczono dla  $\text{C}_{65}\text{H}_{97}\text{CoN}_{13}\text{O}_{17}\text{P}_2\text{Co}$  1452.5933; Znaleziono 1452.5894. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3376, 3196, 2976, 2947, 1667, 1621, 1573, 1496, 1452, 1406, 1350, 1221, 1205, 1153, 1118, 1069, 1029, 1002, 951, 884, 785, 731, 566. UV/vis ( $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): 219 ( $2.6 \times 10^3$ ), 258 ( $1.8 \times 10^3$ ), 279 ( $1.6 \times 10^3$ ), 318 ( $1.2 \times 10^3$ ), 345 ( $1.1 \times 10^3$ ), 401 ( $7.1 \times 10^2$ ), 437 ( $7.1 \times 10^2$ ). HPLC:  $t_R$  analityczne Program 1 = 15.32 min,  $t_R$  preparatywne = 16.2 min.



(CN)101 + izomer

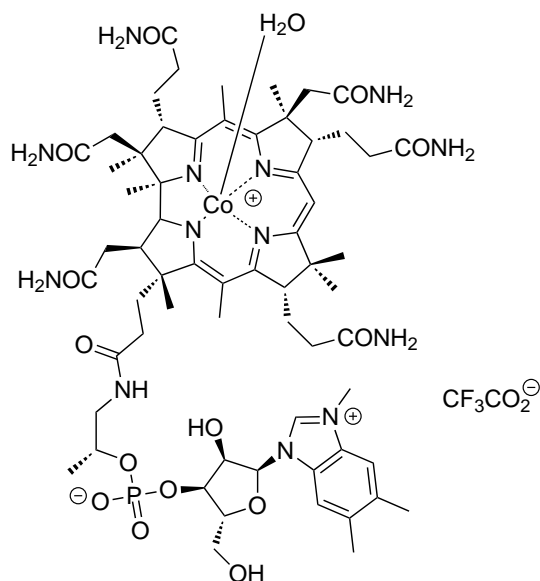
**NMI-(CN)Cbl<sup>+</sup> CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup> ((CN)101):**

Naważkę cyjanokobalaminy **1** (200 mg, 148  $\mu$ mol) rozdzielono po równo do dwóch naczyń dedykowanych do ogrzewania mikrofalowego wraz z elementami mieszającymi. Następnie rozpuszczono je w metanolu (6 ml) i dodano P(OMe)<sub>3</sub> (1 ml, 8 mmol). Naczynia ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 110 °C przez 40 min. Następnie postępowano zgodnie z Proc<sub>HPLC</sub> i Proc<sub>H<sub>2</sub>O</sub>, otrzymany w ten sposób osad rozpuszczono w metanolu (5 ml) wraz z

NaCN (6 mg) po czym znowu postępowano zgodnie z Proc<sub>HPLC</sub> w wyniku czego otrzymano 15 mg (7%, 10  $\mu$ mol) czerwonego ciała stałego. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz)  $\delta$  9.42 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.50 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 6.47 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H), 4.11 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 3H), 4.07 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J$  = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (dd,  $J$  = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.28 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.78 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.70 (m,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 2.65 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 3H), 2.48 (s, 5H), 2.46 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 - 1.84 (m, 8H), 1.83 (s, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.57 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (s, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 3H), 1.21 (dd,  $J$  = 8.5, 6.4 Hz, 3H), 1.15 (s, 1H), 0.90 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz)  $\delta$  180.4, 179.9, 179.7, 178.9, 178.7, 178.5, 177.5, 175.8, 175.6, 174.6, 165.9, 165.7, 165.3, 142.0, 132.0, 131.2, 114.9, 113.6, 108.3, 106.7, 96.1, 94.8, 89.1, 88.5, 87.0, 85.0, 76.8, 76.3, 73.8, 72.8, 62.8, 61.0, 60.4, 58.6, 57.7, 57.4, 57.0, 55.5, 55.3, 52.2, 46.7, 46.2, 43.9, 42.8, 40.7, 40.2, 36.4, 36.2, 35.3, 34.2, 33.9,

33.4, 33.2, 33.0, 31.7, 28.3, 28.1, 28.0, 27.6, 27.1, 26.8, 25.0, 23.4, 22.9, 21.8, 20.5, 20.3, 20.0, 19.8, 19.6, 18.0, 17.7, 17.39, 16.5, 16.4, 14.4. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : Obliczono dla  $C_{64}H_{91}CoN_{14}O_{14}PCo [M]^+$  1369.5909; Otrzymano 1369.5900. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3333, 3190, 2966, 2876, 2135, 1667, 1614, 1577, 1499, 1449, 1396, 1357, 1311, 1219, 1153, 1116, 1069, 993, 951, 845, 581. UV/vis ( $H_2O$ )  $\lambda_{max}$  (nm) ( $\epsilon$ ,  $M^{-1} cm^{-1}$ ): 221 ( $4.7 \times 10^4$ ), 277 ( $1.7 \times 10^4$ ), 354 ( $2.6 \times 10^4$ ), 498 ( $8.8 \times 10^3$ ), 525 ( $8.3 \times 10^3$ ). HPLC:  $t_R$  analityczne Program 1 = 14.70 i 15.00 min,  $t_R$  preparatywne = 57.9 i 63.2 min.

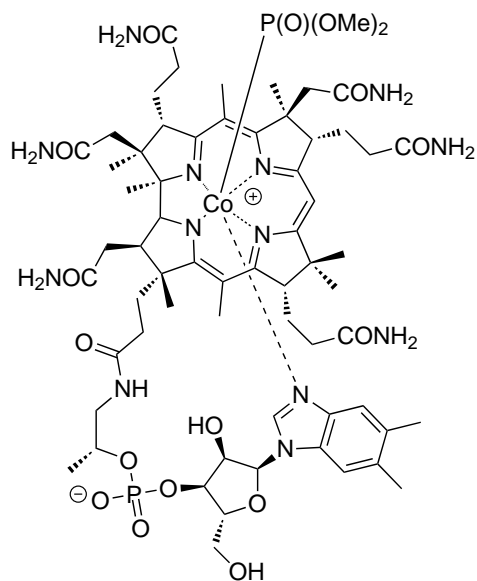


**((H<sub>2</sub>O)101)****NMI-(H<sub>2</sub>O)Cbl<sup>+</sup> CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup> ((H<sub>2</sub>O)101):**

Naważkę cyjanokobalaminy **1** (300 mg, 222  $\mu\text{mol}$ ) rozdzielono po równo do trzech naczyń dedykowanych do ogrzewania mikrofalowego wraz z elementami mieszającymi, rozpuszczono je w metanolu (6 ml) i dodano P(OMe)<sub>3</sub> (1 ml, 8 mmol). Naczynia ogrzewano w reaktorze mikrofalowym w temperaturze 110 °C przez 40 min. Następnie postępowano zgodnie z Proc<sub>HPLC</sub> i Proc<sub>H<sub>2</sub>O</sub>, co pozwoliło otrzymać 42 mg (13%, 29  $\mu\text{mol}$ ) czerwonego ciała stałego. <sup>1</sup>H

NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz)  $\delta$  9.45 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.34 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.80 (t,  $J = 3.5$  Hz, 2H), 3.69 (d,  $J = 19$  Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.21 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 12H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.41 - 2.26 (m, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 4H), 1.85 - 1.79 (m, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.63 (s, 4H), 1.45 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 1.30 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.26-1.23 (m, 1H), 1.20 (s, 1H), 1.192 (s, 1H), 1.188 (s, 1H), 1.17 (s, 2H), 1.16 (s, 1H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz)  $\delta$  181.0, 180.9, 176.2, 174.7, 173.9, 173.6, 164.5, 164.3, 162.8, 140.6, 136.9, 130.6, 129.5, 113.4, 112.2, 104.9, 103.3, 92.8, 87.8, 87.2, 87.0, 84.8, 75.8, 75.0, 74.8, 72.3, 71.4, 65.5, 61.3, 59.4, 57.2, 56.9, 56.0, 55.5, 54.1, 49.8, 44.6, 42.1, 41.2, 39.6, 39.1, 35.2, 33.9, 32.9, 32.5, 32.2, 31.9, 30.1, 26.7, 25.8, 22.0, 21.1, 19.2, 19.1, 18.5, 18.3, 18.0, 17.1, 16.7, 16.1, 15.2, 14.0, 13.0. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : Obliczono dla C<sub>63</sub>H<sub>91</sub>CoN<sub>14</sub>O<sub>14</sub>PCo [M]<sup>+</sup> 1343.5878; Otrzymano 1343.5874. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3348, 3198, 2973, 2936, 2875, 1669, 1621, 1580, 1502, 1452, 1401, 1335, 1283, 1200, 1138, 1069, 993, 951, 886, 841, 801, 722, 584. UV/vis (H<sub>2</sub>O)  $\lambda_{max}$  (nm) ( $\epsilon$ , M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>):

223 ( $3.5 \times 10^4$ ), 274 ( $1.7 \times 10^4$ ), 349 ( $1.8 \times 10^4$ ), 403 ( $3.2 \times 10^3$ ), 494 ( $7.3 \times 10^3$ ), 518 ( $7.6 \times 10^3$ ). HPLC:  $t_R$  *analyzne* = 12.1 min,  $t_R$  *preparatywne* = 60.7 min.



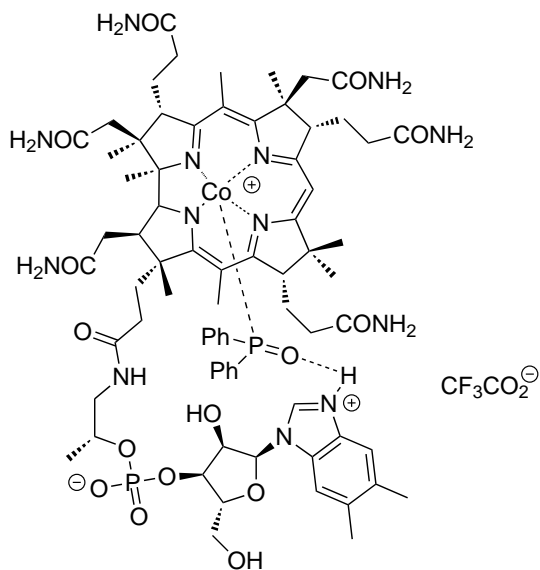
**(P(O)(OMe)<sub>2</sub>)1**

**(P(O)(OMe)<sub>2</sub>)Cbl ((P(O)(OMe)<sub>2</sub>)1):**

Cyjanokobalaminę ((CN)1) (102 mg, 75  $\mu$ mol), rozpuszczono w metanolu (6.0 ml), dodano P(OMe)<sub>3</sub> (0.25 ml, 2.1 mmol) i BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.25 ml, 2.0 mmol). Reakcję prowadzono przez jedną godzinę po czym postąpiono zgodnie z Proc<sub>HPLC</sub> i otrzymano 61 mg (57%, 43  $\mu$ mol) czerwonego ciała stałego. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, J = 22.1 Hz, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.57 (s,

1H), 6.50 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.72 – 3.64 (m, 1H), 3.53 (d, J = 18.9 Hz, 3H), 3.22 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 3.10 (d, J = 10.4 Hz, 4H), 2.74 (s, 1H), 2.64 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 5H), 2.39 (s, 5H), 2.35 – 2.19 (m, 5H), 2.17 (s, 4H), 2.16 (s, 4H), 2.08 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.75 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.67 (s, 5H), 1.56 (dd, J = 14.9, 7.6 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.25 – 1.19 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.84 (s, 1H), 0.30 (s, 3H). HRMS (ESI-TOF) *m/z* : Obliczono dla C<sub>64</sub>H<sub>94</sub>CoN<sub>13</sub>O<sub>17</sub>P<sub>2</sub>CoNa [M+Na]<sup>+</sup> 1460.5596; Otrzymano 1460.5583. HPLC: *t*<sub>R</sub> *analityczne Program 1* = 13.95 min, *t*<sub>R</sub> *preparatywne* = 14.2 min.

Związek znany.[102]

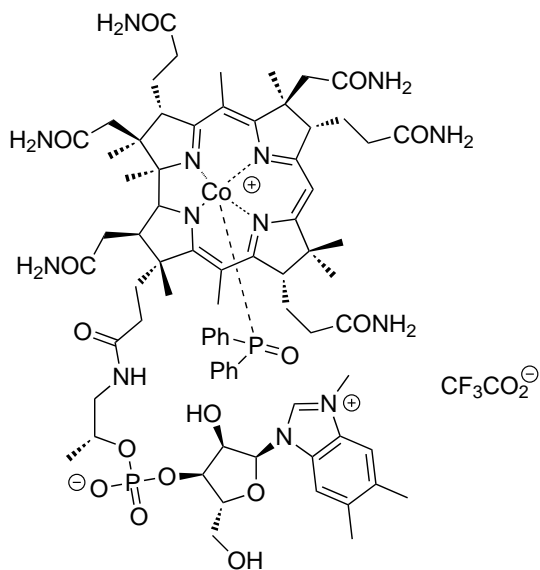
**(P(O)Ph<sub>2</sub>)107****NHI-(P(O)Ph<sub>2</sub>)Cbl ((P(O)Ph<sub>2</sub>)107):**

Akwakobalaminę ((H<sub>2</sub>O)1) (50 mg, 36 μmol) umieszczono w fiolce, rozpuszczono w DMSO (2 ml) i dodano pochodną *m*-rezorcyny **106** (117 mg, 420 μmol). Reakcję utrzymywano przez szesnaście godzin w temperaturze 50 °C po czym rozcieńczono octanem etylu (2 ml), następnie postępowano zgodnie z Proc<sub>HPLC</sub> i otrzymano 30 mg (54%, 20 μmol) żółto-brązowego ciała stałego.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.96

(s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.64 (d, *J* = 36.4 Hz, 5H), 7.56 (s, 2H), 7.41 (d, *J* = 20.6 Hz, 5H), 7.34 (s, 3H), 7.24 – 7.11 (m, 13H), 7.08 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H), 6.90 (d, *J* = 22.6 Hz, 3H), 6.82 (s, 2H), 6.80 – 6.74 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.43 – 6.37 (m, 4H), 4.67 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.24 (t, 1H), 3.95 – 3.91 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.23 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 3H), 2.31 (s, 5H), 2.28 (s, 8H), 2.18 (d, *J* = 16.5 Hz, 6H), 2.17 – 2.06 (m, 12H), 2.04 – 1.88 (m, 10H), 1.83 (d, *J* = 9.3 Hz, 4H), 1.69 (dd, *J* = 32.3, 8.6 Hz, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 9H), 1.31 – 1.25 (m, 2H), 1.22 (s, 5H), 1.13 – 1.07 (m, 6H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.60 (d, *J* = 14.9 Hz, 4H), 0.44 (s, 4H), 0.16 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H); (Widmo <sup>1</sup>H zawiera o ponad 50 sygnałów za dużo, których źródła nie sposób wyjaśnić, gdyż pozostałe analizy wskazują, że związek jest czysty) <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 177.55, 176.18, 175.32, 175.07, 173.83, 173.60, 173.52, 173.44, 172.58, 171.35, 171.26, 165.37, 164.49, 163.66, 159.54, 157.66, 140.01, 136.42 (d, *J* = 53.7 Hz), 135.26 (d, *J* = 55.9 Hz), 133.38, 130.41, 129.87, 129.23, 128.85 (d, *J* = 5.3 Hz), 128.48 (d, *J* = 10.5 Hz), 127.88 (d, *J* = 11.1 Hz), 127.71 (d, *J* = 11.8 Hz), 118.65, 115.10, 112.58, 110.03, 108.21, 98.92, 87.30, 86.51,

85.66, 75.37, 74.33, 71.65, 71.07, 64.80, 60.94, 58.72, 54.22, 53.84, 51.88, 48.56, 46.24, 45.42, 44.45, 33.39, 32.44, 32.22, 32.10, 32.01, 31.71, 30.24, 27.19, 26.12, 25.82, 23.50, 21.62, 21.59, 20.03, 19.55, 19.09, 18.67, 17.46, 16.24, 15.55, 15.47, 15.06, 13.79.  $^{31}\text{P}$  NMR (243 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  66.42, -1.30; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : Obliczono dla  $\text{C}_{74}\text{H}_{99}\text{CoN}_{13}\text{O}_{15}\text{P}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^{2+}$  776.8093 Otrzymano 776.8040; UV/vis (MeOH)  $\lambda_{max}$  (nm) ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): 265 ( $2.5 \times 10^4$ ), 327 ( $2.0 \times 10^4$ ), 433 ( $1.1 \times 10^4$ ); HPLC:  $t_R$  analityczne Program 1 = 15.14 min,  $t_R$  preparatywne = 16.0 min.

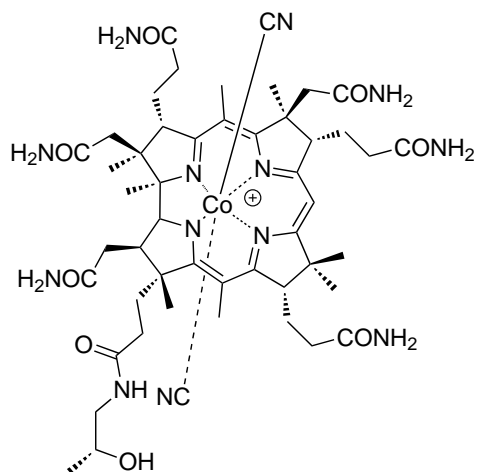
**(P(O)Ph<sub>2</sub>)101****NMI-(P(O)Ph<sub>2</sub>)Cbl ((P(O)Ph<sub>2</sub>)101):**

Kobalaminę **(P(O)Ph<sub>2</sub>)107** (20 mg, 16  $\mu\text{mol}$ ) umieszczono w fiolce, rozpuszczono w DMSO (1 ml) i jodometan (15  $\mu\text{l}$ , 160  $\mu\text{mol}$ ). Reakcję utrzymywano przez szesnaście godzin w temperaturze 50 °C po czym rozcieńczono octanem etylu (2 ml), następnie postępowano zgodnie z Proc<sub>HPLC</sub> i otrzymano 10 mg (50%, 8  $\mu\text{mol}$ ) żółto-brązowego ciała stałego. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

$\delta$  9.41 (s, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.39

(t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.15 (dd,  $J = 7.4, 5.5$  Hz, 3H), 6.86 (dd,  $J = 10.9, 8.2$  Hz, 2H), 6.47 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.78 – 4.72 (m, 1H), 4.67 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.47 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.09 (s,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.07 – 4.02 (m, 1H), 3.85 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 3.74 (t, 1H), 3.31 (dt,  $J = 3.2, 1.6$  Hz, 3H), 3.26 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 3.19 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 2.88 (t, 1H), 2.62 (ddd,  $J = 24.4, 16.2, 10.5$  Hz, 1H), 2.56 – 2.48 (m,  $J = 16.0, 6.3$  Hz, 1H), 2.45 (d,  $J = 14.2$  Hz, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (dd,  $J = 9.5, 4.3$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.80 (s, 4H), 1.76 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 1.67 – 1.63 (m, 1H), 1.62 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.42 (t, 2H), 1.39 – 1.23 (m, 2H), 1.19 (s, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.90 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 0.73 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.36 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  178.04, 176.90, 176.55, 176.22, 175.96, 175.86, 174.95, 174.24, 173.39, 173.27, 165.49, 164.49, 140.57, 136.86, 136.30 (d,  $J = 56.2$  Hz), 134.69 (d,  $J = 58.2$  Hz), 131.22, 131.06, 130.57, 129.74, 129.01, 128.96 (d,  $J = 10.3$  Hz), 128.60 (d,  $J = 10.1$  Hz), 128.11, 128.02, 113.40, 112.22, 111.37, 110.06, 109.99, 109.48, 100.03, 88.51, 87.95, 87.71, 87.27, 87.07, 75.67, 74.90, 72.27, 71.30, 65.47, 61.32, 59.62, 55.39, 54.75, 52.55, 49.27, 45.74, 44.73, 41.04, 40.93, 38.85, 34.64,

33.89, 32.45, 32.32, 31.95, 31.88, 31.18, 27.12, 26.41, 26.09, 23.44, 21.96, 20.85, 19.18, 19.11, 18.37, 17.64, 15.81, 15.28, 14.95, 14.02, 12.94; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : Obliczono dla  $C_{75}H_{101}CoN_{13}O_{15}P_2Na$   $[M+Na]^+$  783.8117 otrzymano 783.8114; UV/vis (MeOH)  $\lambda_{max}$  (nm) ( $\epsilon$ ,  $M^{-1} cm^{-1}$ ): 266 ( $2.4 \times 10^4$ ), 325 ( $1.9 \times 10^4$ ), 431 ( $1.2 \times 10^4$ ); HPLC:  $t_R$  *analityczne Program 1* = 15.32 min,  $t_R$  *preparatywne* = 16.2 min.

**(CN)<sub>2</sub>52**

**(CN)<sub>2</sub>Cbi ((CN)<sub>2</sub>52):** Cyjanokobalaminę

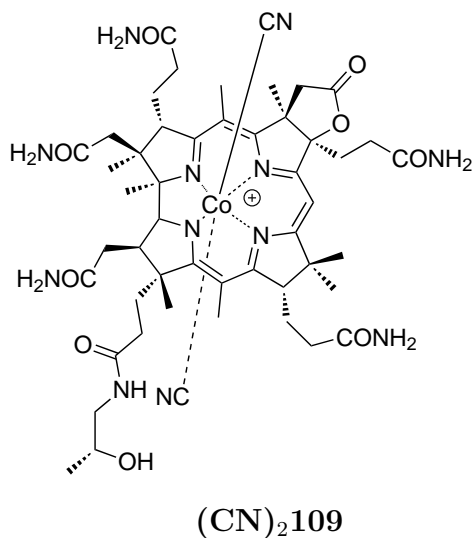
((CN)**1**, 100 mg, 74  $\mu$ mol) i cyjanek sodu (13 mg, 0.25 mmol) umieszczono w kolbie bądź naczyniu dedykowanym do ogrzewania mikrofalowego, do którego dodano etanol (6.6 ml). Reakcję ogrzewano przez 10 min w temperaturze 120 °C w reaktorze mikrofalowym lub przez 16 godzin w temperaturze 50 °C używając łaźni olejowej. Schłodzoną

mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby stożkowej i rozcieńczono dwukrotnie izopropanolem, po czym naniesiono na kolumnę DCVC i eluowano roztworem metanolu w chloreku metylenu (2:8→1:1). Pożądaną frakcję połączono, a rozpuszczalniki usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie osad rozpuszczono w izopropanolu i przesączono przez celit, po czym przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany osad rozpuszczono w etanolu i traktowano eterem dietylowym otrzymując 70 mg (92%, 68  $\mu$ mol) fioletowego ciała stałego. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  5.80 (s, 1H), 4.11 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 3.55 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 3.24 – 3.18 (m, 2H), 3.07 (ddd,  $J$  = 7.7, 6.4, 7.1 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 3H), 2.53 – 2.46 (m, 2H), 2.42 – 2.36 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 – 2.28 (m, 1H), 2.27 (s, 5H), 2.25 – 2.20 (m, 2H), 2.17 – 2.02 (m, 6H), 1.99 – 1.79 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.13 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  178.36, 178.33, 178.2, 178.1, 177.6, 175.8, 175.8, 175.7, 174.97, 174.92, 174.97, 174.92, 173.8, 164.8, 164.5, 164.5, 106.2, 104.2, 92.1, 84.5, 76.5, 67.3, 60.1, 57.8, 56.7, 55.0, 50.5, 47.9, 47.8, 47.5, 44.8, 42.7, 40.3, 36.2, 34.1, 33.5, 32.9, 32.7, 32.6, 31.7, 28.4, 26.8, 26.6, 22.9, 20.9, 19.8, 19.4, 18.6, 17.3, 16.1; UV – vis (H<sub>2</sub>O)  $\lambda$  ( $\epsilon$ , M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>) 276 (9.86×10<sup>3</sup>), 312 (7.16×10<sup>3</sup>), 367 (1.83 ×10<sup>4</sup>), 504 (4.47×10<sup>3</sup>), 538 (6.18×10<sup>3</sup>), 581 nm (5.91×10<sup>3</sup>);



HRMS (ESI) [M-CN]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>49</sub>H<sub>72</sub>CoN<sub>12</sub>O<sub>8</sub> 1015.4928, otrzymano m/z 1015.4928; HPLC *t<sub>R</sub> analityczne Program 2* = 5.22 min i 6.17 min; Analiza elementarna C<sub>50</sub>H<sub>72</sub>CoN<sub>13</sub>O<sub>8</sub>·5H<sub>2</sub>O: C, 53.04; H, 7.30; N, 16.08. Otrzymano: C, 52.74; H, 7.15; N, 15.71.

Związek znany.[165]

**(*c*-Lakton)(CN)<sub>2</sub>Cbi ((CN)<sub>2</sub>109):**

Synteza z *c*-laktonu cyjanokobalaminy (**138a**):

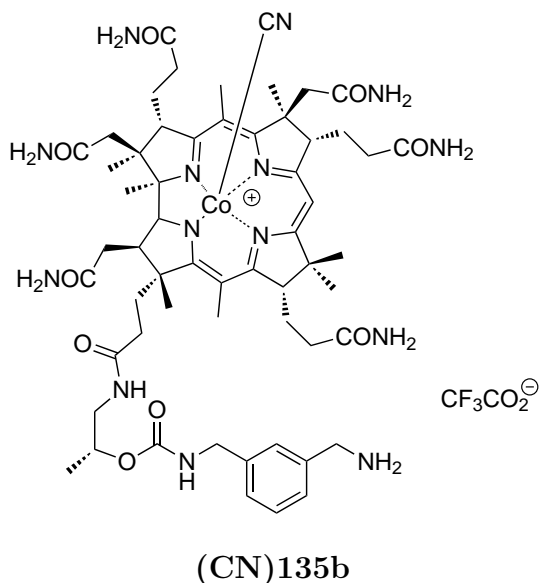
*c*-Lakton cyjanokobalaminy (**(CN)138a**) (40 mg, 30 μmol) i cyjanek sodu (40 mg, 0.80 mmol) umieszczono w naczyniu dedykowanym do ogrzewania mikrofalowego, do którego dodano etanol (2.6 ml). Reakcję ogrzewano przez 5 min w temperaturze 120 °C w reaktorze mikrofalowym. Schłodzoną mieszaniną re-

akcyjną rozcieńczono dwukrotnie izopropanolem i przesączono przez warstwę celitu. Otrzymany przesącz odparowano i ponownie rozpuszczono w mieszaninie etanol:kwas trifluorooctowy (1:1) i mieszano przez trzy godziny. Po tym czasie rozpuszczalniki usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymany osad rozpuszczono w izopropanolu i naniesiono na kolumnę DCVC i eluowano roztworem metanolu w chlorku metylenu (gradient 2:8→1:1). Frakcje zawierające pożądany związek **109** połączone, a rozpuszczalniki usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany osad rozpuszczono w izopropanolu i przesączono przez celit. Przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie osad rozpuszczono w etanolu i traktowano eterem dietylowym. Otrzymano 17 mg (55%, 16 μmol) fioletowego ciała stałego.

Synteza z cyjanokobalaminy:

Cyjanokobalaminę (**(CN)1**, 30 mg, 20 μmol), NBS (4.2 mg, 20 μmol), CuBr (34 mg, 20 μmol) i element mieszący umieszczono w naczyniu dedykowanym do ogrzewania mikrofalowego, do którego dodano DMF (0.8 ml). Reakcję ogrzewano przez 25 min w temperaturze 150 °C w reaktorze mikrofalowym. Po czym oczyszczano tak jak kobinamid (**52**), otrzymując 14 mg (60%, 12 μmol) fioletowego ciała stałego. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.78 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.79 (m, 2H), 3.24 – 3.20 (m, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 3H), 2.66 – 2.58 (m, 3H), 2.52 – 2.39 (m,

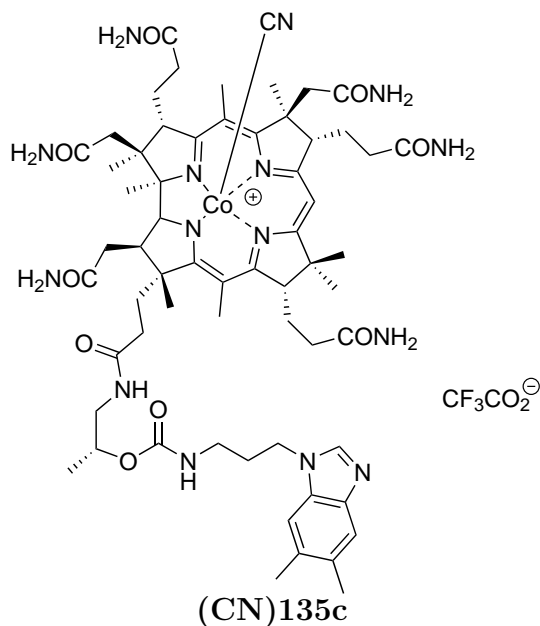
4H), 2.37 (s, 4H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.27 (s, 5H), 2.25 – 2.20 (m, 2H), 2.16 – 2.10 (m, 3H), 2.06 – 1.82 (m, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (d,  $J = 5.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  179.0, 177.6, 176.78, 176.73, 176.1, 175.0, 174.3, 174.2, 173.3, 173.29, 173.27, 165.8, 162.7, 160.4, 104.7, 104.4, 94.5, 87.6, 83.3, 75.6, 65.4, 56.4, 53.6, 50.2, 46.5, 46.1, 41.2, 38.8, 34.7, 32.9, 32.0, 31.4, 31.2, 29.7, 29.6, 29.0, 25.7, 25.1, 21.5, 19.5, 18.4, 18.3, 17.1, 14.5, 14.0; UV – vis ( $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda$  ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) 277 ( $9.21 \times 10^3$ ), 320 ( $8.35 \times 10^3$ ), 354 ( $2.02 \times 10^4$ ), 405 ( $3.78 \times 10^3$ ), 501 ( $7.09 \times 10^3$ ), 528 nm ( $7.13 \times 10^3$ ); HRMS (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{50}\text{H}_{69}\text{CoN}_{12}\text{O}_9\text{Na}$  1063.4513, znaleziono 1063.4540; HPLC  $t_R$  analityczne Program 2 = 5.42 min i 6.37 min;



**(3-(Aminometylo)benzylo)karbaminian kobinamidu ((CN)135b):**

Postępowano zgodnie z Proc<sub>CDT</sub>. Otrzymano 6.5 mg (18%, 4.9  $\mu\text{mol}$ ) czerwonego ciała stałego.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.28 (dd,  $J = 14.7, 7.2$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.27 (q, 2H), 4.12 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.56 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 14.0, 4.1$  Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J = 13.9, 7.3$  Hz, 1H),

3.15 (s, 1H), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.63 (dd,  $J = 14.0, 9.7$  Hz, 2H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.52 (d,  $J = 13.8$  Hz, 2H), 2.48 (dd,  $J = 10.6, 4.8$  Hz, 1H), 2.38 (ddd,  $J = 24.8, 14.0, 8.4$  Hz, 3H), 2.30 (s,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 2.12 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.08 – 1.88 (m, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.51 (t,  $J = 6.6$  Hz, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.35 – 1.28 (m, 2H), 1.25 (d,  $J = 12.5$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.15 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 0.90 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  176.88, 176.81, 176.71, 176.19, 174.41, 174.30, 173.54, 172.36, 163.42, 163.01, 157.22, 142.58, 139.39, 128.31, 126.03, 125.80, 125.48, 104.74, 102.74, 90.69, 83.15, 75.10, 69.81, 65.46, 58.68, 56.89, 56.35, 55.24, 53.55, 49.08, 46.41, 46.04, 45.25, 44.07, 43.60, 43.35, 41.30, 38.76, 34.83, 33.89, 32.79, 32.08, 31.54, 31.27, 31.17, 30.37, 27.00, 25.26, 21.96, 21.47, 18.43, 17.99, 16.93, 16.84, 15.91, 14.73, 14.51, 14.01, 12.93; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : Obliczono dla  $\text{C}_{58}\text{H}_{82}\text{CoN}_{14}\text{O}_9$   $[\text{M}]^+$  1177.5721 otrzymano 1177.5712; UV/vis (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): 277 ( $1.7 \times 10^4$ ), 354, ( $2.6 \times 10^4$ ), 495 ( $8.4 \times 10^3$ ), 523 ( $8.4 \times 10^4$ ); HPLC:  $t_R$  analityczne Program 2 = 6.00 min,  $t_R$  preparatywne = 10.23 min.

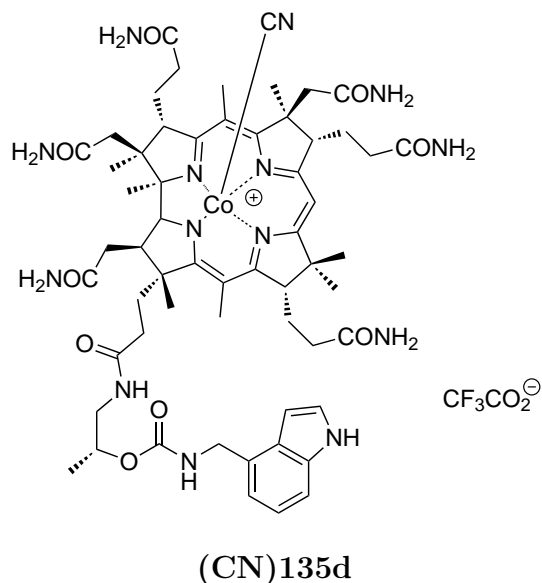


**(3-(5,6-Dimetylo-1H-benzo[d]imi-  
dazol-1-ylo)karbaminian**

**kobinamidu ((CN)135c):** Postępowano zgodnie z Proc<sub>CDT</sub>. Otrzymano 17 mg (46%, 13  $\mu$ mol) czerwonego ciała stałego.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.77 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 3.35 (s,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.16 (ddd,  $J = 27.3, 13.9, 7.2$  Hz, 4H),

3.09 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.52 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 2.46 (d,  $J = 9.4$  Hz), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 7H), 2.22 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 2.00 (m, 5H), 2.00 – 1.78 (m, 3H), 1.70 (s,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.31 (dd,  $J = 13.9, 7.1$  Hz, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.21 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.19 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.17 (d,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 4H), 0.90 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : Obliczono dla  $\text{C}_{62}\text{H}_{87}\text{CoN}_{15}\text{O}_9$   $[\text{M}]^+$  1244.6143 otrzymano 1244.6135; UV/vis (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): 279 ( $1.7 \times 10^4$ ), 361, ( $2.6 \times 10^4$ ), 519 ( $8.4 \times 10^3$ ), 540 ( $8.4 \times 10^4$ ); HPLC:  $t_R$  *analityczne Program 2* = 7.47 min,  $t_R$  *preparatywne* = 12.86 min.

Próbki nie wystarczyło na pomiar  $^{13}\text{C NMR}$ .

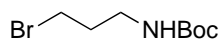


**((1H-Indol-4-yl)metylo)karba-  
minian kobinamidu ((CN)135d):**

Postępowano zgodnie z Proc<sub>CDT</sub>. Otrzymano 16 mg (43%, 12 μmol) czerwonego ciała stałego. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.57 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 14.6, 6.4 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 10.6 Hz,

1H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 3.42 (dd, *J* = 14.0, 3.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.17 (dd, *J* = 13.9, 8.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 10.4, 5.8 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.60 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 2.56 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 2.46 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.37 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.27 (s, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.24 – 2.13 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 – 2.04 (m, *J* = 11.0, 6.5 Hz, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 3H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.69 (s, *J* = 17.3 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 2H), 1.41 (dd, *J* = 19.5, 8.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 2H), 1.29 (dd, *J* = 18.9, 9.5 Hz, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 3H), 1.19 (s, 1H), 1.17 (s, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 178.41, 178.32, 178.23, 178.15, 178.11, 177.64, 175.84, 175.69, 174.97, 173.69, 164.80, 164.36, 158.64, 137.72, 131.27, 127.96, 125.63, 122.27, 119.02, 111.73, 106.12, 104.17, 100.61, 92.06, 84.55, 76.43, 71.25, 66.89, 60.06, 57.73, 56.64, 54.82, 50.51, 47.74, 47.46, 45.11, 44.77, 44.05, 42.71, 40.07, 36.25, 34.25, 33.42, 32.97, 32.74, 32.48, 31.83, 28.41, 26.66, 26.44, 23.69, 22.85, 19.85, 19.41, 18.35, 18.27, 17.32, 16.15, 15.83, 15.43, 14.41; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: Obliczono dla C<sub>59</sub>H<sub>80</sub>CoN<sub>14</sub>O<sub>9</sub> [M]<sup>+</sup> 1187.5565 otrzymano 1187.5555; UV/vis (MeOH) λ<sub>max</sub> (nm) (ε, M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>): 277 (1.7 × 10<sup>4</sup>), 354, (2.6 × 10<sup>4</sup>), 495 (8.4 × 10<sup>3</sup>), 523 (8.4 × 10<sup>4</sup>);

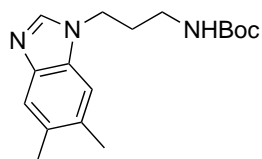
HPLC: *t*<sub>R</sub> analityczne Program 2 = 6.82 min, *t*<sub>R</sub> preparatywne = 11.04 min.

**130*****N*-(*tert*-butylokarbamylo)-3-bromopropylamina**

**(130):** W kolbie umieszczono aminoalkohol **129** (3 ml, 2.9 g, 39 mmol), wodorowęglan sodu (3.3 g, 39 mmol), węglan di(*tert*-butylu) (8.5 g, 39 mmol), wodę (10 ml),

etanol (3 ml) i mieszano w temperaturze pokojowej przez osiemnaście godzin. Po czym mieszaninę reakcyjną rozcieńczono 1 M wodorotlenkiem sodu (50 ml) i trzykrotnie ekstrahowano chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną osuszono siarczanem sodu. Środek suszący odsączono, a rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu (20 ml) i dodano trifenylofosinę (10.2 g, 39 mmol), po czym kolbę chłodzono w łaźni suchy lód/woda/chlorek sodu i porcjami dodawano CBr<sub>4</sub> (12.9 g, 39 mmol). Po zakończeniu tej czynności, usunięto łaźnię chłodzącą i kontynuowano mieszanie w temperaturze pokojowej przez cztery godziny. Następnie mieszaninę przemyto wodą (50 ml) z perhydrolem (5 ml, 30%). Po oddzieleniu warstwy organicznej, warstwę wodną dwukrotnie przemyto chlorkiem metylenu. Połączone warstwy organiczne osuszono siarczanem sodu. Po odsączeniu środka suszącego, rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej eluując mieszaniną heksan:octan etylu (1:1). Odpowiednie frakcje połączone, a rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i wysuszono *in vacuo* otrzymując 1.4 g żółtego oleju (15%, 5.8 mmol) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.66 (s, 1H), 3.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.27 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.05 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.9, 36.4, 32.7, 30.7, 28.4.

Związek znany.[166]

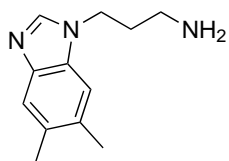
**131a**

**Karbaminian *tert*-butylo 3-(5,6-dimetylo-1H-benzo[d]imidazol-1-ylo)propylowy(131a)**

W naczyniu Schlenka umieszczono dimetylobenzimidazol (288 mg, 2.0 mmol), po czym zaargonowano kolbę za pomocą suchej linii i dodano suchy THF (8 ml). Następnie schłodzono mieszaninę reakcyjną w łaźni suchy lód/izopropanol, dodano *sec*-butylolit (1.4 M, 1.5 ml) i powoli ogrzewano do temperatury pokojowej. Po wytrąceniu się osadu dodano bromek **130** i ogrzewano we wrzeniu przez osiemnaście godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej rozcieńczono ją 1M wodorotlenkiem sodu (50 ml) oraz wodą (100 ml) i ekstrahowano trzykrotnie chlorkiem metylenu (25 ml). Warstwę organiczną wysuszono siarczanem sodu, a po przesączeniu rozpuszczalnika usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę chlorek metylenu:metanol (97:3). Frakcje zawierające pożądany produkt **131a** połączono. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość wysuszono *in vacuo* otrzymując 300 mg (51%, 1.0 mmol) żółtego oleju.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.13 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.05 (p,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.44 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.0, 156.1, 142.6, 142.2, 132.2, 132.1, 131.0, 120.4, 109.7, 42.4, 37.9, 30.3, 28.4, 20.5, 20.2.

Związek znany.[167]

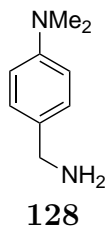


**132****3-(5,6-Dimetylo-1H-benzo[d]imidazol-1-ylo)**

**propylo-1-amina (132)** Pochodną benzimidazolu **131a** (300 mg, 1 mmol) umieszczono w kolbie, dodano kwas trifluorooctowy (3 ml) i mieszano przez 3 godziny.

Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono eterem dietylowym (25 ml) i umieszczono w zamrażarce. Po upływie szesnastu godzin, wytrąconą sól aminy odwirowano, a otrzymano osad dwukrotnie przemyto eterem dietylowym i wysuszono *in vacuo* 285 mg (95%, 0.95 mmol) białego ciała stałego. Przed reakcją sprzęgania sól aminy była rozpuszczana w 1 M wodorotlenku sodu (10 ml) i trzykrotnie ekstrahowana chlorkiem metylenu. Połączone warstwy organiczne wysuszono siarczanem sodu, osad odsączono, a rozpuszczalnik odparowano, otrzymując żółty olej.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.24 - 9.11 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.58 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (dt,  $J = 15.3, 7.6$  Hz, 2H).

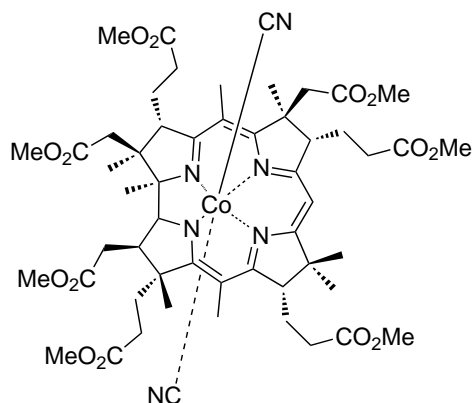
Związek znany.[167]



**4-(Aminometylo)-*N,N*-dimetyloanilina (128)** W zakręcanym naczyniu Schlenka umieszczono aminoaldehyd (**127**, 400 mg, 2.7 mmol) i rozpuszczono w metanolu (4 ml), następnie naczynie wypełniono argonem i schłodzono w łaźni izopropanol/suchy lód, po czym skroplono w naczyniu amoniak ( $\tilde{2}$  ml). W strumieniu argonu na-

stępnie dodano borowodrek sodu (400 mg, 10 mmol), po czym powoli ogrzano mieszaninę do temperatury 60 °C. Kontynuowano mieszanie przez dwadzieścia godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono w łaźni izopropanol/suchy lód, otwarto naczynie i powoli ogrzano do temperatury pokojowej, po czym zawartość kolby rozcieńczono wodą (20 ml) i trzykrotnie ekstrahowano chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu frakcji organicznej siarczanem sodu, odsączeniu osadu i odparowaniu rozpuszczalnika, produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej, jako eluentu używając heksan:octan etylu (1:1), otrzymując 288 mg (72%, 1.9 mmol) lekko żółtego oleju.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.95 (s, 6H);

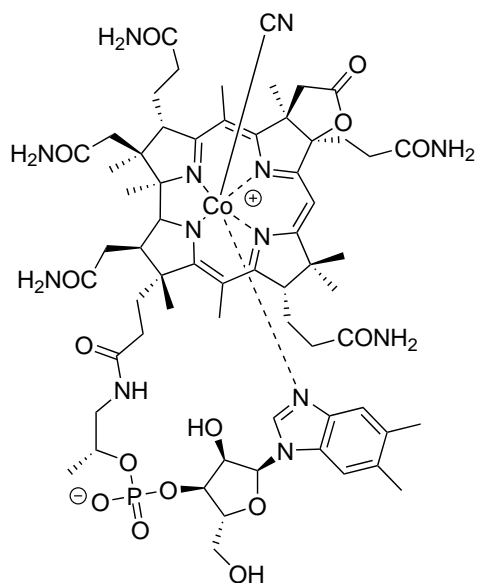
Związek znany.[168]



### Ester heptametylowy kwasu kobyrinowego(2) Cyjanokobalaminę

((CN)1) (80 mg, 0.06 mmol) rozpuszczono w metanolu (6.0 ml) i dodano  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (720  $\mu\text{L}$ ). Postępowano następnie zgodnie z Proc<sub>OH</sub>. Do chromatografii stosowano gradient heksan:izopropanol (95:5  $\rightarrow$  70:30). Otrzymano 38 mg (60%, 36  $\mu\text{mol}$ ) fioletowego ciała stałego.  $^1\text{H}$

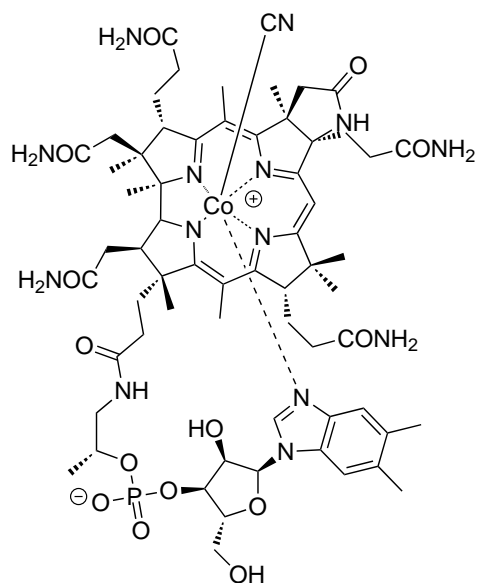
NMR (500 MHz, aceton- $d_6$ )  $\delta$  5.73 (s, 1H), 3.88 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.654 (s, 3H), 3.650 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (dd,  $J = 4.6, 3.2$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 4.4, 1.0$  Hz, 1H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 3.73-3.71 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 5H), 2.45-2.42 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.30 (s, 4H), 2.25 (s, 5H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, aceton- $d_6$ )  $\delta$  176.8, 176.2, 176.1, 174.2, 173.8, 173.26, 173.22, 173.0, 172.7, 172.1, 171.4, 164.2, 163.3, 104.5, 103.1, 91.4, 83.5, 75.5, 59.0, 57.5, 55.0, 54.2, 52.4, 52.0, 51.9, 51.8, 51.7, 51.6, 51.5, 49.2, 47.4, 46.6, 42.8, 42.1, 40.2, 34.1, 33.0, 32.0, 31.5, 31.4, 31.2, 27.2, 26.5, 25.6, 22.6, 19.8, 19.6, 18.3, 17.0, 16.0, 15.6; HRMS ESI: m/z: obliczono dla  $\text{C}_{53}\text{H}_{73}\text{CoN}_6\text{O}_{13}$ : 1062.4495  $[\text{M-CN}]^+$ , otrzymano: 1062.4494; UV/vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): 229 ( $4.26 \times 10^4$ ), 278 ( $1.42 \times 10^4$ ), 296 ( $8.56 \times 10^3$ ), 372 ( $3.42 \times 10^4$ ), 546 ( $1.14 \times 10^4$ ), 590 ( $1.34 \times 10^4$ ); Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{54}\text{H}_{73}\text{CoN}_6\text{O}_{14}$ : C, 59.55; H, 6.76; N, 7.72 %, otrzymano: C, 59.38; H, 6.75; N, 7.50 %.



138a

**c-Lakton kobalaminy (138a)** Cyjanokobalaminę ((CN)1) (500 mg, 0.36 mmol), NBS (115 mg, 0.65 mmol) rozpuszczono w wodzie (150 ml), dodano lodowaty kwas octowy (7.5 ml) i mieszano przez jedną dobę. Mieszaninę reakcyjną przemyto trzykrotnie niewielką ilością chlorku metylenu, po czym odparowano rozpuszczalnik, a osad wytrącono z mieszaniny metanol:eter dietylowy, otrzymując ilościowo czerwone ciało stałe i czystości 86%. Produkt nie był oczyszczany przed dalszymi etapami

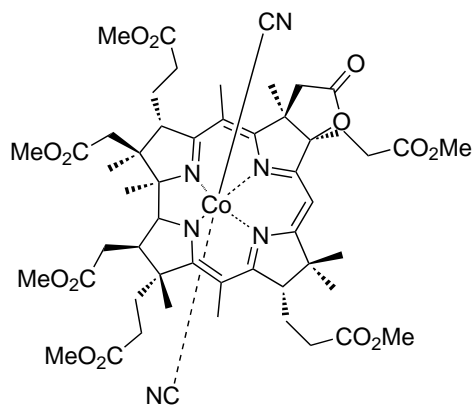
syntezy.

**138b**

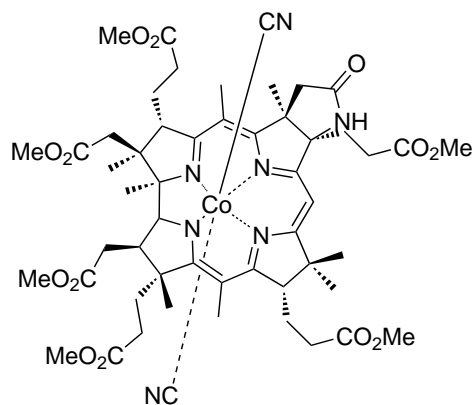
**c-Laktam kobalaminy (138b)** Cyjanokobalaminę ((CN)**1**) (100 mg, 0.07 mmol) i nadmanganian potasu (6.4 mg, 0.04 mmol) umieszczono w naczyniu dedykowanym do ogrzewania mikrofalowego, po czym rozpuszczono w wodzie (1.3 ml) w atmosferze gazu obojętnego. Reakcję ogrzewano w reaktorze mikrofalowym, w temperaturze 120 °C przez dwadzieścia minut. Następnie mieszaninę reakcyjną naniesiono na kolumnę RP C-18 i wydzielono produkt stosując gradient rozpuszczalników

woda:acetonitryl (95:5 →90:10). Odpowiednie frakcje zawierającym **c-laktam 138b** odparowano. Otrzymany osad rozpuszczono w metanolu i traktowano eterem. Otrzymany osad następnie wysuszono *in vacuo* otrzymując 28 mg (57%, 0.04) czerwonego ciała stałego. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.21 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.27 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.66 (s(br), 1H), 4.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.32 (m(br), 1H), 4.20 (s(br), 1H), 4.13 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.92 (m(br), 1H), 3.75 (m(br), 1H), 3.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.91-2.79 (m, 3H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.59 (s, 5H), 2.57 (s, 4H), 2.53-2.34 (m, 8H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (t, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.08-1.98 (m, 3H), 1.93-1.82 (m, 8H), 1.48 (s, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 181.5, 180.7, 179.8, 177.4, 176.1, 175.2, 175.1, 173.6, 167.0, 165.1, 143.5 138.4, 135.7, 133.9, 131.5, 117.7, 112.8, 107.6, 92.4, 88.1, 86.5, 76.9, 75.7, 70.7, 62.5, 60.4, 57.9, 55.0, 53.5, 45.2, 42.9, 36.1, 35.2, 33.5, 32.9, 32.2, 32.0, 31.2, 31.0, 29.5, 27.3, 20.9, 20.8, 20.6, 20.3, 20.2, 20.1, 17.4, 17.3, 17.2, 16.1; HRMS-ESI: m/z: obliczono dla C<sub>63</sub>H<sub>86</sub>CoN<sub>14</sub>O<sub>14</sub>PNa<sub>2</sub>: 699.2651 [M+2Na]<sup>2+</sup>; otrzymano 699.2643; UV/vis (MeOH): UV/vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) λ<sub>max</sub> (nm) (ε, M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>):219 (4.83×10<sup>4</sup>), 276 (1.55×10<sup>4</sup>), 359

( $2.76 \times 10^4$ ), 516 ( $8.13 \times 10^3$ ), 549 ( $8.59 \times 10^3$ ); HPLC:  $t_R$  *analityczne Program 1* = 13.3 min; Analiza elementarna dla  $C_{63}H_{86}CoN_{14}O_{14}P \cdot 6H_2O$ : C, 51.78; H, 6.76; N, 13.42 %, otrzymano: C, 51.85; H, 6.58; N, 13.16 %.

**139a****c-Lakton estru heksametylowego****kwasu kobyrynowego (139a)**

Zastosowano  $\text{ProcOH}$  używając związku **138a** (80 mg, 0.06 mmol). Produkt oczyszczono metoda chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując heksan:izopropanol (gradient 95:5→70:30). Otrzymano 40 mg (63%, 38  $\mu\text{mol}$ ) fiolowego ciała stałego.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, aceton- $d_6$ )  $\delta$  5.76 (s, 1H), 3.90 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.78 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.22 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.16-3.00 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 5H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 4H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 4H), 2.26-2.16 (m, 5H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.71 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, aceton- $d_6$ )  $\delta$  178.9, 176.9, 176.3, 174.1, 173.3, 173.2, 173.1, 173.0, 172.9, 172.6, 166.1, 163.8, 161.0, 104.9, 104.8, 94.5, 88.7, 83.7, 76.0, 59.1, 57.6, 54.3, 52.5, 52.0, 51.9, 51.8, 51.7, 51.5, 51.3, 48.1, 46.7, 42.8, 41.9, 40.3, 34.0, 33.1, 32.0, 31.4, 30.9, 29.0, 26.5, 25.5, 22.6, 19.7, 19.5, 18.7, 17.1, 17.0, 15.8; LRMS ESI: m/z: obliczono dla  $\text{C}_{53}\text{H}_{69}\text{CoN}_6\text{O}_{14}$ : 1046.41  $[\text{M-CN}]^+$ , otrzymano: 1046.41; UV/vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): 230 ( $5.04 \times 10^4$ ), 255 ( $1.42 \times 10^4$ ), 318 ( $1.31 \times 10^4$ ), 370 ( $3.61 \times 10^4$ ), 318 ( $7.76 \times 10^3$ ), 549 ( $1.20 \times 10^4$ ), 593 ( $1.30 \times 10^4$ ); Analiza elementarna dla  $\text{C}_{53}\text{H}_{69}\text{CoN}_6\text{O}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 58.34; H, 6.56; N, 7.70 %, otrzymano: C, 58.13; H, 6.49; N, 7.55 %.

**139b**

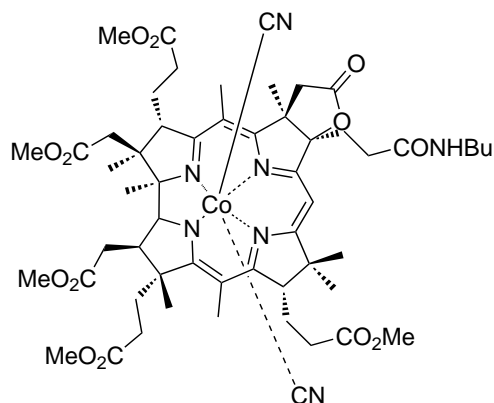
**c-Laktam estru heksametylowego kwasu kobyrinowego (139b)**

Zastosowano  $\text{Proc}_{\text{OH}}$  używając związek **138b** (50 mg, 0.04 mmol), metanol (3.7 ml) i kwas siarkowy(VI) (450  $\mu\text{l}$ ). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent heksan:izopropanol (gradient 95:5 $\rightarrow$ 40:60). Otrzymano 22 mg (55%, 21  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.75

(s(br), 1H), 5.87 (s, 1H), 3.90 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.77 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.19 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 4H), 2.46-2.33 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 2.25-2.10 (m, 5H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  178.89, 173.6, 173.4, 173.3, 172.5, 172.4, 172.2, 166.0, 163.8, 161.0, 129.7, 128.9, 104.8, 94.8, 88.9, 83.7, 73.1, 61.7, 61.3, 61.0, 60.96, 60.91, 60.8, 60.6, 60.5, 59.2, 57.6, 56.8, 54.4, 52.6, 51.4, 48.2, 47.9, 47.2, 46.8, 42.8, 42.2, 40.334.3, 33.1, 32.2, 32.1, 31.8, 30.8, 30.8, 30.6, 30.5, 25.4, 19.8, 19.6, 19.3, 18.5, 17.1, 17.0, 15.8, 14.5, 14.47, 14.44, 14.40; HRMS-ESI: m/z: obliczono dla  $\text{C}_{53}\text{H}_{70}\text{CoN}_7\text{O}_{13}\text{Na}$ : 1094.4232  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , otrzymano: 1094.4245; UV/vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): 278 ( $7.48 \times 10^4$ ), 370 ( $4.79 \times 10^4$ ), 550 ( $1.61 \times 10^4$ ), 588 ( $1.79 \times 10^4$ ); Analiza elementarna dla  $\text{C}_{53}\text{H}_{70}\text{CoN}_7\text{O}_{13} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ : C, 57.45; H, 6.73; N 8.85 %, otrzymano: C, 57.58; H, 6.66; N, 8.82 %.



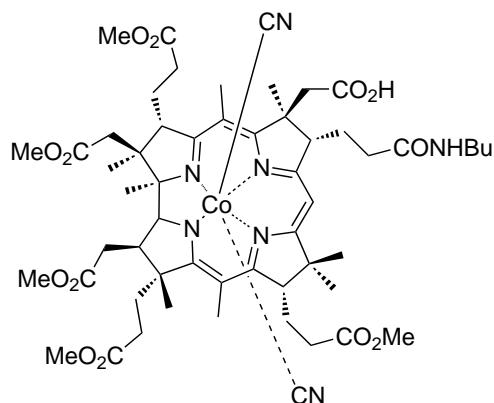


141b

*d*-Butyloamid-*c*-lakton estru pentametylowego kwasu kobrynowego (141b) Związek 141a (72 mg, 0.06 mmol) rozpuszczono w mieszaninie chlorku metylenu (6 ml) z kwasem trifluoroctowym (3 ml) i mieszano monitorując reakcję przy pomocy TLC, po zaobserwowaniu pełnej konwersji zobojętniono ją wodnym roztworem NaHCO<sub>3</sub> i dodano cyjanek sodu. Warstwę wodną

trzykrotnie ekstrahowano chlorkiem metylenu. Połączone warstwy organiczne wysuszono siarczanem sodu, po odsączeniu osadu i odparowaniu rozpuszczalnika, osad oczyszczono metodą DCVC, jako eluent stosując mieszaninę rozpuszczalników chlorek metylenu:etanol (gradient 98:2→95:5). Frakcje zawierające produkt połączone, rozpuszczalniki odparowano, a produkt wytrącono z mieszaniny heksan:toluen. Otrzymany osad wysuszono *in vacuo* otrzymując 44 mg (60%, 36 μmol) fioletowego ciała stałego. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>) δ 6.87 (t, *J* = 4.8 Hz, 0.7H), 6.54 (t, *J* = 5.0 Hz, 0.3H), 6.04 (s, 0.3H), 5.77 (s, 0.7H), 4.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 0.3 H), 3.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.7H), 3.88 (m, 0.4H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 3.58 (s, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.37 (t, *J* = 4.9 Hz, 0.3H), 3.26 (dd, *J* = 4.5, 1.4 Hz, 0.7H), 3.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.96-2.98 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.80 (s, 1H) 2.72-2.41 (m, 7H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 3H), 2.10-2.08 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.30-1.21 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>) δ 179.2, 177.2, 176.5, 174.0, 173.9, 173.6, 173.33, 173.31, 173.2, 173.2, 173.1, 173.1, 173.0, 172.8, 172.6, 171.3, 171.1, 167.3, 163.7, 161.1, 105.0, 104.8, 95.8, 95.7, 88.4, 83.8, 76.0, 75.8, 59.2, 57.6, 54.3, 52.5, 52.08, 52.00, 51.8, 51.7, 51.0, 48.0, 46.6, 43.3, 41.9, 40.3, 39.3, 34.0, 33.0, 32.4, 31.9, 31.3, 31.05, 31.00, 26.4, 25.4, 22.6, 20.64,

20.60, 19.7, 19.3, 18.4, 17.1, 17.0, 15.8, 14.02, 14.00; HRMS-ESI: m/z: obliczono dla  $C_{56}H_{76}CoN_7O_{13}Na$ : 1136.4724  $[M+Na]^+$ , otrzymano: 1136.4731. UV/vis ( $CH_2Cl_2$ ): UV/vis ( $CH_2Cl_2$ )  $\lambda_{max}$  (nm) ( $\epsilon$ ,  $M^{-1} cm^{-1}$ ): 278 ( $7.48 \times 10^4$ ), 370 ( $4.79 \times 10^4$ ), 550 ( $1.61 \times 10^4$ ), 588 ( $1.79 \times 10^4$ ). UV/vis ( $CH_2Cl_2$ ): UV/vis ( $CH_2Cl_2$ )  $\lambda_{max}$  (nm) ( $\epsilon$ ,  $M^{-1} cm^{-1}$ ): 314 ( $8.80 \times 10^3$ ), 371 ( $2.50 \times 10^4$ ), 424 ( $2.70 \times 10^3$ ), 547 ( $8.10 \times 10^3$ ), 589 ( $9.40 \times 10^3$ ); Analiza elementarna: obliczono dla  $C_{56}H_{76}CoN_7O_{13} \cdot 2H_2O$ : C, 58.48; H, 7.01; N, 8.52 %, otrzymano: C, 58.55; H, 6.66; N, 8.21 %.

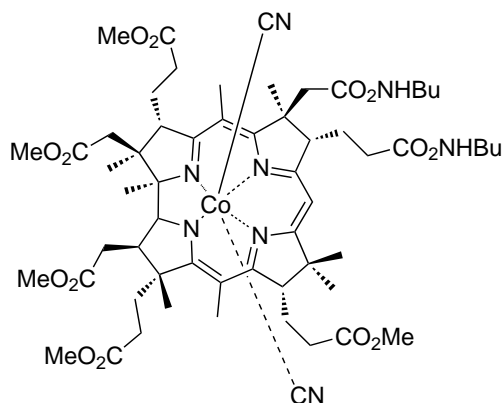


141c

***d*-Butyloamid-*c*-kwas estru pentamtylowego kwasu kobyrynowego**

(141c) Związek 141b (70 mg, 0.06 mmol), pył cynkowy (150 mg, 2.3 mmol), toluen (6.0 ml) umieszczono w kolbie w przepływie argonu, roztwór odgazowano, a następnie dodano kwas octowy (1.0 ml). Zaobserwowano zmianę barwy z fioletowej na zieloną. Reakcję monitorowano za pomocą TLC.

Po zaobserwowaniu pełnej konwersji zobojętniono ją wodnym roztworem NaHCO<sub>3</sub>, przywracając mieszaninę do jej pierwotnego - fioletowego - koloru. Mieszaninę trzykrotnie ekstrahowano chlorkiem metylenu. Następnie warstwę organiczną wysuszono siarczanem sodu, a po usunięciu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano. Otrzymany osad oczyszczono metodą DCVC jako eluent sotsując mieszaninę rozpuszczalników chlorek metylenu:metanol (gradient 95:5→80:20). Frakcje zawierające produkt odparowano, wytrącono z mieszaniny toluen:heksan i wysuszono *in vacuo* otrzymując 45 mg (64%, 36 μmol) fioletowego ciała stałego. HRMS-ESI: *m/z*: obliczono dla C<sub>56</sub>H<sub>78</sub>CoN<sub>7</sub>O<sub>13</sub>Na: 1138.4875 [M+Na]<sup>+</sup>, otrzymano: 1138.4887. Widmo NMR zawierało bardzo poszerzone sygnały czyniące je nieczytelnym.



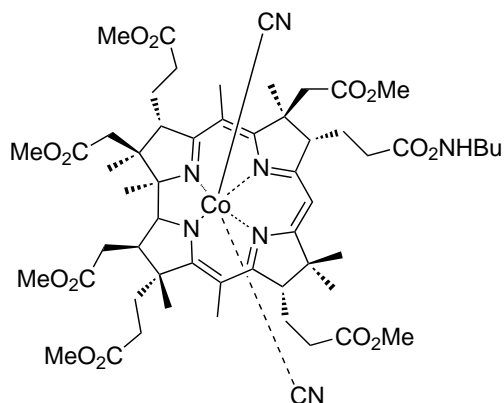
141e

*c,d*-Dibutyloamid estru pentame-  
tylowego kwasu kobyrinowego

(141e) Związek 141c (50 mg, 0.04 mmol) rozpuszczono w suchym DMF (3 ml) w atmosferze argonu, po czym dodano DEPC (15  $\mu$ L, 0.09 mmol), Et<sub>3</sub>N (9  $\mu$ L, 0.09 mmol) i *n*-butyloaminę (7  $\mu$ L, 0.09 mmol), reakcję mieszano przez dwadzieścia godzin, a następnie rozcień-  
czono chlorkiem metylenu, przemyto so-

lanką i wodnym roztworem cyjanku sodu. Warstwę organiczną wysuszono siar-  
czanem sodu, po usunięciu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano, a otrzy-  
many osad oczyszczono metodą DCVC stosując gradient chlorek metylenu:etanol  
(98:2→95:5). Frakcje zawierające produkt odparowano, a następnie wytrącono z  
mieszaniny toluen:octan etylu:heksan i wysuszono *in vacuo* otrzymując 57 mg (65%,  
26 $\mu$ mol) fioletowego ciała stałego. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.25 (t, *J* =  
5.0 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H),  
3.75 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.34-3.26 (m,  
1H), 3.24 (dd, *J* = 6.0, 4.0 Hz, 1H), 3.07 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H),  
2.96-2.82 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 5H), 2.34 (s, 3H),  
2.31-2.20 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 3H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.93-1.83 (m,  
4H), 1.76 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.37-1.21 (m, 11H) 1.19  
(s, 3H), 0.84 (td, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  176.8,  
176.6, 176.2, 174.0, 173.4, 173.1, 173.0, 172.9, 172.6, 172.4, 169.6, 163.9, 162.8, 106.5,  
102.9, 91.6, 83.6, 75.4, 59.3, 59.0, 57.5, 54.0, 52.3, 52.0, 51.8, 51.6, 51.5, 51.0, 47.1,  
47.0, 46.7, 42.1, 40.2, 39.5, 39.0, 33.9, 32.8, 32.5, 32.2, 32.1, 31.8, 31.6, 31.2, 28.6,  
26.2, 25.3, 22.5, 20.59, 20.53, 19.5, 18.8, 18.2, 16.9, 15.6, 15.5, 13.9, 13.8; HRMS-ESI:  
m/z: obliczono dla C<sub>60</sub>H<sub>87</sub>CoN<sub>8</sub>O<sub>12</sub>Na: 1193.5685 [M+Na]<sup>+</sup>, otrzymano: 1193.5673.  
UV/vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda_{max}$  (nm) ( $\epsilon$ , M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>):314 (9.00×10<sup>3</sup>), 372 (2.50×10<sup>4</sup>), 424

( $2.70 \times 10^3$ ), 546 ( $8.30 \times 10^3$ ), 589 ( $1.00 \times 10^4$ ); Analiza elementarna: obliczono dla  $C_{60}H_{87}CoN_8O_{12} \cdot H_2O$ : C, 60.59; H, 7.54; N, 9.42; % otrzymano: C, 60.33; H, 7.28; N, 8.99 %.



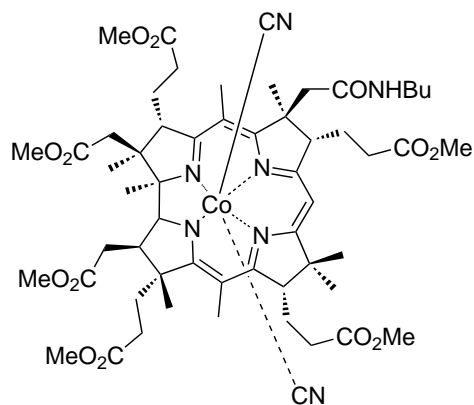
141f

***d*-Butyloamid estru heksametylo-**  
**wego kwasu kobyrinowego (141f)**

Związek **141c** (38 mg, 0.03 mmol), EDC·HCl (15 mg, 0.07 mmol), DMAP (12 mg, 0.09 mmol), zaargonowano, a następnie rozpuszczono w suchym chlorku metylenu (3.0 ml). Roztwór schłodzono w mieszaninie lód/woda, a następnie dodano metanol (0.5 ml), usunięto łaźnię chłodzącą i mieszano przez

szesnaście godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono chlorkiem metylenu, przemyto dwukrotnie wodą i raz wodnym roztworem cyjanku sodu. Warstwę organiczną wysuszono siarczanem sodu, po usunięciu środka suszącego, rozpuszczalnik odparowano, a produkt oczyszczono metodą DCVC stosując gradient chlorek metylenu:etanol (98:2→90:10). Frakcje zawierające produkt odparowano, a następnie wytrącono z mieszaniny toluen:heksan i wysuszono *in vacuo* otrzymując 16 mg (42%, 38  $\mu$ mol) fioletowego ciała stałego.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, aceton- $d_6$ )  $\delta$  6.89 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.94 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.46 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J$  = 5.9 and 4.3 Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J$  = 6.8, 12.8 Hz, 1H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.71-2.45 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 4H), 2.01-1.80 (m, 5H), 1.68 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.29-1.19 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.83 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, aceton- $d_6$ )  $\delta$  176.3, 175.6, 175.4, 173.2, 172.33, 172.31, 172.2, 172.1, 171.7, 170.5, 163.6, 163.0, 103.5, 102.2, 90.5, 82.7, 74.7, 58.1, 56.7, 54.9, 53.2, 51.5, 51.1, 51.05, 51.02, 50.8, 50.7, 47.8, 46.4, 45.6, 42.1, 41.0, 39.3, 38.2, 33.2, 32.0, 31.54, 31.51, 31.1, 30.5, 30.4, 25.5, 24.6, 21.7, 19.7, 18.8, 18.4, 17.4, 16.1, 15.1, 14.7, 13.1; HRMS-ESI:  $m/z$ : obliczono dla  $\text{C}_{57}\text{H}_{80}\text{CoN}_7\text{O}_{13}\text{Na}$ : 1152.5049  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , otrzymano: 1152.5044. UV/vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{max}$  (nm) ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): 319 ( $7.3 \times 10^3$ ), 369 ( $2.2 \times 10^4$ ), 422 ( $2.4 \times 10^3$ ),

553 ( $7.5 \times 10^3$ ), 592 ( $7.1 \times 10^3$ ); Analiza elementarna: obliczono dla  $C_{57}H_{80}CoN_7O_{13} \cdot H_2O$ : C, 59.62; H, 7.20; N, 8.54 %, otrzymano: C, 59.63; H, 7.24; N, 8.53 %.



141g

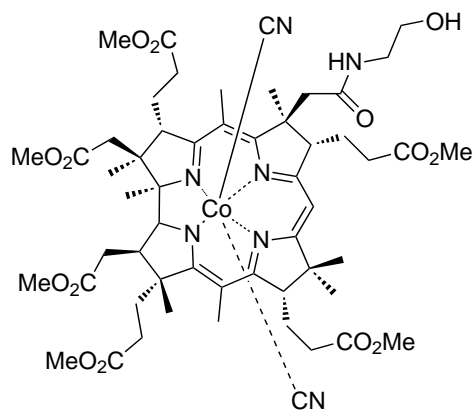
### *c*-Butyloamid estru heksametylowego kwasu kobrynowego (141g)

Związek **141d** (48 mg, 0.045 mmol) rozpuszczono w suchym DMF (2 ml) w atmosferze gazu obojętnego, po czym dodano *n*-butyloaminę (19  $\mu$ L, 0.54 mmol), DEPC (19  $\mu$ L, 0.13 mmol), Et<sub>3</sub>N (19  $\mu$ L, 0.14 mmol) i mieszano w przez osiemnaście godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono

chlorkiem metylenu i przemyto solanka. Warstwę organiczną osuszono siarczanem sodu, a następnie usunięto osad. Rozpuszczalnik odparowano, a produkt oczyszczono metodą DCVC jako eluent stosując mieszaninę rozpuszczalników chlorku metylenu:etanol (gradient 98:2→95:5). Frakcje zawierające produkt odparowano, a następnie wytrącono z mieszaniny toluen:heksan i wysuszono *in vacuo* otrzymując 33 mg (66%, 30  $\mu$ mol) fioletowego ciała stałego. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.35 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 0.3 H), 5.75 (s, 0.7 H), 4.33 (d, *J* = 10.9 Hz, 0.3 H), 3.86 (d, *J* = 10.1 Hz, 0.7 H), 3.75 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.65-3.64 (m, 5H), 3.66 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.35-3.27 (m, 3H), 3.20 (dd, *J* = 6.4, 4.2 Hz, 1H), 3.04-2.99 (m, 0.5 H), 2.95-2.92 (m, 1.5 H), 2.89-2.88 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.77-2.74 (s, 1H), 2.66-2.59 (m, 3H), 2.54-2.47 (m, 4H), 2.38 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.20-2.19 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (s, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  176.6, 176.5, 176.2, 174.1, 174.0, 173.8, 173.7, 173.29, 173.25, 173.20, 173.15, 173.11, 173.0, 172.8, 172.6, 172.5, 169.8, 169.7, 164.1, 162.6, 108.1, 107.0, 103.0, 93.1, 91.8, 83.8, 83.6, 75.4, 59.8, 59.1, 58.9, 58.8, 57.9, 57.6, 54.3, 54.1, 52.4, 52.3, 52.1, 52.0, 51.9, 51.78, 51.75, 51.62, 51.61, 51.5, 47.7, 47.4, 47.3, 47.1, 46.9, 46.7, 42.3, 42.0, 40.3, 39.6,



39.3, 34.1, 34.0, 32.9, 32.26, 32.23, 32.1, 32.0, 31.9, 31.6, 31.4, 31.37, 31.30, 31.2, 26.8, 26.7, 26.58, 26.53, 25.8, 25.5, 23.9, 23.2, 22.6, 20.7, 19.9, 19.7, 19.6, 19.2, 18.35, 18.30, 17.18, 17.12, 15.8, 15.8, 15.7, 15.7, 14.2, 13.9; HRMS-ESI: m/z: obliczono dla  $C_{57}H_{80}CoN_7O_{13}$ : 1103.5109  $[M+CN]^+$ , otrzymano: 1103.5104; Analiza elementarna: obliczono dla  $C_{57}H_{80}CoN_7O_{13} \cdot 2H_2O$ : C, 58.70; H, 7.26; N, 8.41 %, otrzymano: C, 59.04; H, 7.19, N, 8.26%.

**141h**

***c*-Etanoloamid estru heksametylowego kwasu kobyrinowego (141h)**

Związek **141h**, zsyntetyzowano i oczyszczano analogicznie do związku **141g**, używając substrat kobyrinowy **141d** (80 mg, 0.075 mmol), DMF (3 ml), etanoloaminę (55  $\mu$ L, 0.90 mmol), DEPC (32  $\mu$ L, 0.22 mmol) i Et<sub>3</sub>N (32  $\mu$ L, 0.22 mmol). Otrzymano 58 mg (69%, 52  $\mu$ mol) fioletowego ciała stałego. <sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.18 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.87 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.70 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.63-2.45 (m, 8H), 2.32 (s, 4H), 2.28-2.18 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  176.71, 176.47, 174.16, 173.86, 173.24, 173.16, 173.02, 172.61, 172.58, 170.35, 164.10, 162.23, 107.44, 103.19, 92.02, 83.74, 75.49, 61.46, 59.52, 59.19, 57.55, 54.14, 52.45, 52.06, 52.05, 51.93, 51.78, 51.62, 51.58, 47.48, 47.39, 46.96, 43.72, 42.35, 40.36, 34.04, 32.87, 31.90, 31.79, 31.46, 31.37, 26.63, 26.51, 25.5, 22.6, 19.7, 19.2, 18.2, 17.1, 15.7, 15.7; HRMS-ESI:  $m/z$ : obliczono dla C<sub>55</sub>H<sub>76</sub>CoN<sub>7</sub>O<sub>14</sub>: 1140,4680 [M+Na]<sup>+</sup>, otrzymano: 1140.4681; Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>55</sub>H<sub>76</sub>CoN<sub>7</sub>O<sub>14</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 58.70; H, 7.26; N, 8.41 %,otrzymano: C, 59.04; H, 7.19, N, 8.26 %.

## 5 Bibliografia

- [1] P. Griminger, *J. Nutr.* **1972**, *102*, NP–NP, 1107–1113.
- [2] T. Addison, *London Medical Gazette* **1849**, *43*, 517–518.
- [3] J. M. S. Pearce, *J. R. Soc. Med.* **2004**, *97*, 297–300.
- [4] G. R. Minot, W. P. Murphy, *Yale J. Biol. Med.* **2001**, *74*, 341–353.
- [5] G. R. Minot, W. P. Murphy, *Trans. Assoc. Am. Physicians* **1926**, *41*, 72–75.
- [6] George R. Minot - Nobel Lecture: The Development of Liver Therapy in Pernicious Anemia, [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1934/minot-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1934/minot-lecture.html), Dostęp: 2017-05-19.
- [7] George H. Whipple - Nobel Lecture: Hemoglobin Regeneration as Influenced by Diet and Other Factors, [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1934/whipple-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1934/whipple-lecture.html), Dostęp: 2017-05-19.
- [8] William P. Murphy - Nobel Lecture: Pernicious Anemia, [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1934/murphy-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1934/murphy-lecture.html), Dostęp: 2017-05-19.
- [9] E. L. Rickes, N. G. Brink, F. R. Koniuszy, T. R. Wood, K. Folkers, *Science* **1948**, *107*, 396–397.
- [10] J. R. Cannon, A. W. Johnson, A. R. Todd, *Nature* **1954**, *174*, 1168–1169.
- [11] A. W. Johnson, G. W. Miller, J. A. Mills, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3061–3066.
- [12] J. B. Armitage, J. R. Cannon, A. W. Johnson, L. F. J. Parker, E. L. Smith, W. H. Stafford, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3849–3864.
- [13] R. Bonnett, J. R. Cannon, A. W. Johnson, A. Todd, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1148–1158.
- [14] R. Bonnett, J. R. Cannon, V. M. Clark, A. W. Johnson, L. F. J. Parker, E. L. Smith, A. Todd, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1158–1168.

- [15] R. Bonnett, J. G. Buchanan, A. W. Johnson, A. Todd, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1168–1172.
- [16] K. H. Fantes, J. E. Page, L. F. J. Parker, E. L. Smith, *Proc. R. Soc. B: Biological Sciences* **1950**, *136*, 592–609.
- [17] E. A. Kaczka, D. Heyl, W. H. Jones, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5549–5550.
- [18] E. A. Kaczka, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 6317–6318.
- [19] C. Brink, D. C. Hodgkin, J. Lindset, J. Pickworth, J. H. Robertson, J. G. White, *Nature* **1954**, *174*, 1169–1171.
- [20] A. Eschenmoser, C. Wintner, *Science* **1977**, *196*, 1410–1420.
- [21] R. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145–178.
- [22] C. Mannel-Croise, F. Zelder, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11249–11251.
- [23] W. P. Griffith, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1959**, 2757–2762.
- [24] J. J. Schneider, U. Specht, R. Goddard, C. Kriegerl, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 161–170.
- [25] M. G. Basallote, D. L. Hughes, M. Jimenez-Tenorio, G. J. Leigh, M. C. P. Vizcaino, P. V. Jimenez, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 1841–1847.
- [26] C. M. Elson, A. Hamilton, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 775–781.
- [27] G. Cahiez, A. Moyeux, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435–1462.
- [28] M. Moselage, J. Li, L. Ackermann, *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 498–525.
- [29] D. S. Sahnikov, R. Silaghi-Dumitrescu, S. V. Makarov, R. van Eldik, G. R. Boss, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9831–9834.
- [30] K. P. Jensen, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 10505–10512.
- [31] K. Gruber, B. Puffer, B. Krautler, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4346–4363.

- [32] P. Sałamacha, W. Ibis, *Złotowłosa i trzy niedźwiadki*, Wydawnictwo Ibis, **2015**.
- [33] M. D. Liptak, T. C. Brunold, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9144–9156.
- [34] T. A. Stich, A. J. Brooks, N. R. Buan, T. C. Brunold, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5897–5914.
- [35] K. S. Conrad, C. D. Jordan, K. L. Brown, T. C. Brunold, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 3736–3747.
- [36] T. Arakawa, K. Narisawa, K. Tanno, K. Ohara, O. Higashi, Y. Honda, T. Tamura, Y. Wada, T. Mizuno, T. Hayashi, Y. Hirooka, T. Ohno, M. Ikeda, *Tohoku J. Exp. Med.* **1967**, *93*, 1–22.
- [37] R. G. Matthews, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 681–689.
- [38] D. Leclerc, A. Wilson, R. Dumas, C. Gafuik, D. Song, D. Watkins, H. H. Q. Heng, J. M. Rommens, S. W. Scherer, D. S. Rosenblatt, R. A. Gravel, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1998**, *95*, 3059–3064.
- [39] M. Sprecher, M. Clark, D. Sprinson, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1964**, *15*, 581–587.
- [40] M. Vlasie, S. Chowdhury, R. Banerjee, *J. Bio. Chem.* **2002**, *277*, 18523–18527.
- [41] J. Wood, R. Wolfe, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1966**, *22*, 119–123.
- [42] J. M. Wood, R. S. Wolfe, *Biochemistry* **1966**, *5*, 3598–3603.
- [43] F. S. Kennedy, T. Buckman, J. Wood, *Biochim. Biophys. Acta* **1969**, *177*, 661–663.
- [44] J. M. Wood, F. S. Kennedy, R. S. Wolfe, *Biochemistry* **1968**, *7*, 1707–1713.
- [45] H. P. C. Hogenkamp, *Biochemistry* **1966**, *5*, 417–422.
- [46] S. A. Stromeyer, K. Stumpf, A. M. Cook, T. Leisinger, *Biodegradation* **1992**, *3*, 113–123.

- [47] G. Klečka, S. Gonsior, *Chemosphere* **1984**, *13*, 391–402.
- [48] G. Glod, U. Brodmann, W. Angst, C. Holliger, R. P. Schwarzenbach, *Environ. Sci. Technol.* **1997**, *31*, 3154–3160.
- [49] G. Glod, W. Angst, C. Holliger, R. P. Schwarzenbach, *Environ. Sci. Technol.* **1997**, *31*, 253–260.
- [50] U. E. Krone, R. K. Thauer, H. P. C. Hogenkamp, *Biochemistry* **1989**, *28*, 4908–4914.
- [51] D. R. Burris, C. A. Delcomyn, M. H. Smith, A. L. Roberts, *Environ. Sci. Technol.* **1996**, *30*, 3047–3052.
- [52] J. Im, G. E. Walshe-Langford, J.-W. Moon, F. E. Löffler, *Environ. Sci. Technol.* **2014**, *48*, 13181–13187.
- [53] M. A. Jabbar, H. Shimakoshi, Y. Hisaeda, *Chem. Commun.* **2007**, 1653–1655.
- [54] K. Tahara, K. Mikuriya, T. Masuko, J.-i. Kikuchi, Y. Hisaeda, *J. Porph. Phthal.* **2013**, *17*, 135–141.
- [55] H. Shimakoshi, M. Tokunaga, T. Baba, Y. Hisaeda, *Chem. Commun.* **2004**, 1806–1807.
- [56] H. Shimakoshi, L. Li, M. Nishi, Y. Hisaeda, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10921–10923.
- [57] H. Shimakoshi, E. Sakumori, K. Kaneko, Y. Hisaeda, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 468–469.
- [58] H. Shimakoshi, Y. Hisaeda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15439–15443.
- [59] H. Shimakoshi, Z. Luo, T. Inaba, Y. Hisaeda, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 10173–10180.
- [60] M. Kleban, U. Kautz, J. Greul, P. Hilgers, R. Kugler, H.-Q. Dong, V. Jäger, *Synthesis* **2000**, *2000*, 1027, 1027–1033.
- [61] S. Abrecht, R. Scheffold, *Chimia* **1985**, *39*, 211–212.

- [62] R. Scheffold, S. Abrecht, R. Orlinski, H.-R. Ruf, P. Stamouli, O. Tinembart, L. Walder, C. Weymuth, *Pure App. Chem.* **1987**, *59*, 363–372.
- [63] H. Shimakoshi, Y. Hisaeda, *ChemPlusChem* **2014**, *79*, 1250–1253.
- [64] M. Giedyk, S. N. Fedosov, D. Gryko, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4674–4676.
- [65] J. Gao, J. F. Rusling, D.-l. Zhou, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5972–5977.
- [66] J. F. Rusling, D.-L. Zhou, *J. Electroanal. Chem.* **1997**, *439*, 89–96.
- [67] S. Fukuzumi, K. Ishikawa, T. Tanaka, *Organometallics* **1987**, *6*, 358–365.
- [68] M. Giedyk, H. Shimakoshi, K. Goliszewska, D. Gryko, Y. Hisaeda, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 8340–8346.
- [69] M. Giedyk, K. Goliszewska, K. o Proinsias, D. Gryko, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1389–1392.
- [70] Z. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577–6605.
- [71] W. I. Dzik, X. Xu, X. P. Zhang, J. N. H. Reek, B. de Bruin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10891–10902.
- [72] Y. Chen, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2431–2435.
- [73] 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.
- [74] C. M. McGinley, H. A. Relyea, W. A. van der Donk, *Synlett* **2006**, *211*, 211–214.
- [75] R. Scheffold, R. Orlinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7200–7202.
- [76] L. Walder, R. Orlinski, *Organometallics* **1987**, *6*, 1606–1613.
- [77] M. Giedyk, J. Turkowska, S. Lepak, M. Marculewicz, K. ó Proinsias, D. Gryko, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2670–2673.
- [78] R. Scheffold, E. Amble, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 629–630.
- [79] Y. Murakami, Y. Hisaeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2652–2658.
- [80] E. M. Scheuring, I. Sagi, M. R. Chance, *Biochemistry* **1994**, *33*, 6310–6315.

- [81] N. Adler, T. Medwick, T. J. Poznanski, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5018–5020.
- [82] Z. L. Rodgers, T. A. Shell, A. M. Brugh, H. L. Nowotarski, M. D. E. Forbes, D. S. Lawrence, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 1962–1969.
- [83] L. Randaccio, S. Geremia, M. Stener, D. Toffoli, E. Zangrando, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, *2002*, 93–103.
- [84] K. Tahara, A. Matsuzaki, T. Masuko, J.-i. Kikuchi, Y. Hisaeda, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 6410–6416.
- [85] Mesoporous Materials - Interview, <http://archive.sciencewatch.com/ana/st/mes-mat/08augMESMATsu/>, Dostęp: 2017-06-07.
- [86] Y. Murakami, Y. Hisaeda, T. Tashiro, Y. Matsuda, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 1813–1816.
- [87] Y. Murakami, Y. Hisaeda, T. Tashiro, Y. Matsuda, *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 555–558.
- [88] Y. Murakami, Y. Hisaeda, T. Ohno, Y. Matsuda, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 621–624.
- [89] Y. Murakami, Y. Hisaeda, T. Ohno, *J. Coord. Chem.* **1990**, *21*, 13–22.
- [90] Y. Murakami, Y. Hisaeda, X.-M. Song, K. Takasaki, T. Ohno, *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 977–980.
- [91] T. A. Hase, K. M. Coy, *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 63–67.
- [92] W. Friedrich, K. Bernhauer, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2030–2044.
- [93] K. L. Brown, G. Z. Wu, *Organometallics* **1993**, *12*, 496–502.
- [94] M. R. Saidi, F. Rajabi, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 2343–2348.
- [95] J. P. Freeman, M. E. Guay, *Heterocycles* **2004**, *62*, 847–849.
- [96] A. Michaelis, R. Kaehne, *Berichte* **1898**, *31*, 1048–1055.



- [97] B. A. Arbusow, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*.
- [98] S. R. Landauer, H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2224–2234.
- [99] A. D. F. Toy, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 499–499.
- [100] K. Yamauchi, T. Tanabe, M. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3691–3696.
- [101] A. M. Modro, T. A. Modro, *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, *2*, 377–382.
- [102] J. Kopf, Habilitationsschrift, University of Hamburg, Germany, **1986**.
- [103] S. M. Chemaly, *J. Inorg. Biochem.* **1991**, *44*, 17–25.
- [104] S. M. Chemaly, *J. Inorg. Biochem.* **1991**, *44*, 1–15.
- [105] H. A. O. Hill, J. M. Pratt, R. J. P. Williams, *Chem. Brit.* **1969**, *5*, 156–61.
- [106] M. Summers, P. Toscano, N. Brescianipahor, G. Nardin, L. Randaccio, L. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6259–6263.
- [107] M. Summers, L. Marzilli, N. Brescianipahor, L. Randaccio, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4478–4485.
- [108] V. B. Pett, M. N. Liebman, P. Murray-Rust, K. Prasad, J. P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3207–3215.
- [109] I. Sagi, M. R. Chance, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8061–8066.
- [110] C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250–6284.
- [111] D. Morales-Morales, R. Redon, C. Yung, C. M. Jensen, *Chem. Commun.* **2000**, 1619–1620.
- [112] R. B. Bedford, S. M. Draper, P. Noelle Scully, S. L. Welch, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 745–747.
- [113] L. A. Walker, J. T. Jarrett, N. A. Anderson, S. H. Pullen, R. G. Matthews, R. J. Sension, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3597–3603.
- [114] K. P. Jensen, S. P. A. Sauer, T. Liljefors, P.-O. Norrby, *Organometallics* **2001**, *20*, 550–556.

- [115] P. M. Kozłowski, T. Andruniow, A. A. Jarzecki, M. Z. Zgierski, T. G. Spiro, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 5585–5590.
- [116] J. Kuta, S. Patchkovskii, M. Z. Zgierski, P. M. Kozłowski, *J. Comp. Chem.* **2006**, *27*, 1429–1437.
- [117] C. Selçuki, R. van Eldik, T. Clark, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 2828–2833.
- [118] M. D. Liptak, T. C. Brunold, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9144–9156.
- [119] K. S. Conrad, T. C. Brunold, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8755–8766.
- [120] A. K. Bhattacharya, G. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415–430.
- [121] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *120*, 215–241.
- [122] C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10757–10816.
- [123] V. P. B. Ellis, G. F. Snook, *J. Pharm. Pharm. Sci.* **1949**, *1*, 60–61.
- [124] S. M. Chemaly, *Dalton Trans.* **2008**, 5766–5773.
- [125] M. Regitz, *Diazo Compounds: Properties and Synthesis*, Elsevier Science, **2012**.
- [126] G. Brumfiel, *Nature* **2011**, DOI 10.1038/news.2011.554.
- [127] J. Buchanan, A. Johnson, J. Mills, A. Todd, *Chem. Ind.* **1950**, 426–430.
- [128] J. G. Buchanan, A. W. Johnson, J. A. Mills, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2845–2855.
- [129] W. Friedrich, K. Bernhauer, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2507–2512.
- [130] H. Dellweg, K. Bernhauer, *Arch. Biochem. and Biophys.* **1957**, *69*, 74–80.
- [131] X. Zou, D. R. Evans, K. L. Brown, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1634–1635.
- [132] G. Müller, O. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 125–126.
- [133] G. Müller, O. Müller, *Z. Naturforschg.* **1966**, *21b*, 1159–1164.
- [134] E. HIPPE, English, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **1972**, *29*, 59–68.

- [135] M. Chromiński, K. ó Proinsias, E. Martin, D. Gryko, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1530–1537.
- [136] M. Chromiński, Ł. Banach, M. Karczewski, K. ó Proinsias, I. Sharina, D. Gryko, E. Martin, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7260–7277.
- [137] K. ó. Proinsias, M. Giedyk, R. Loska, M. Chromiński, D. Gryko, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6806–6812.
- [138] K. ó. Proinsias, J. L. Sessler, S. Kurcoń, D. Gryko, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4674–4677.
- [139] M. J. Pfammatter, T. Darbre, R. Keese, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1105–1116.
- [140] C. D. Garr, J. M. Sirovatka, R. G. Finke, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11142–11154.
- [141] R. W. Alder, P. S. Bowman, W. R. S. Steele, D. R. Winterman, *Chem. Commun.* **1968**, 723–724.
- [142] I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019–1028.
- [143] R. Linnell, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 290–290.
- [144] C. Mealli, M. Sabat, L. G. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1593–1594.
- [145] K. Zhou, F. Zelder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5178–5180.
- [146] J. P. Marino, H. N. Nguyen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6841–6844.
- [147] Z. Wang w *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**.
- [148] S.-i. Yamada, Y. Kasai, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1595–1598.
- [149] D. Robaa, C. Enzensperger, S. E. D. Abul Azm, E. S. El Khawass, O. El Sayed, J. Lehmann, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2646–2650.

- [150] A. D. Boese, *ChemPhysChem* **2015**, *16*, 978–985.
- [151] F. Wagner, *Proc. R. Soc. A* **1965**, *288*, 344–347.
- [152] K. ó Proinsias, S. Kurcoń, D. Gryko, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 154–159.
- [153] F. A. Khan, J. Dash, C. Sudheer, R. K. Gupta, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7783–7787.
- [154] S. Kurcoń, K. ó. Proinsias, D. Gryko, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4115–4122.
- [155] M. Giedyk, K. ó. Proinsias, S. Kurcoń, I. Sharina, E. Martin, D. Gryko, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 2344–2350.
- [156] K. ó. Proinsias, M. Giedyk, Ł. Banach, D. Rutkowska-Zbik, D. Gryko, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 504–513.
- [157] R. van Riel, R. Van Gulick w *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, (red.: E. N. Zalta), Metaphysics Research Lab, Stanford University, Winter 2016, **2016**.
- [158] D. Kokurewicz, *Biologia: słownik encyklopedyczny*, Wydawnictwo Europa, **2001**.
- [159] C. Perry, H. Marques, *S. Afr. J. Chem.* **2005**, *58*, 9–15.
- [160] P. P. Govender, I. Navizet, C. B. Perry, H. M. Marques, *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 3057–3068.
- [161] P. Chattaraj, *Chemical Reactivity Theory: A Density Functional View*, CRC Press, **2009**.
- [162] W. Yang, R. G. Parr, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1985**, *82*, 6723–6726.
- [163] M. J. Frisch, i współpracownicy, Gaussian'09 Revision D.01, Gaussian Inc. Wallingford CT, **2009**.
- [164] E. F. Pettersen, T. D. Goddard, C. C. Huang, G. S. Couch, D. M. Greenblatt, E. C. Meng, T. E. Ferrin, *J. Comp. Chem.* **2004**, *25*, 1605–1612.

- [165] K. Zhou, F. Zelder, *J. Porph. Phthal.* **2011**, *15*, 555–559.
- [166] B. H. Lee, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 24–31.
- [167] D. Evans, T. Hicks, W. Williamson, W. Dawson, S. Meacock, E. Kitchen, *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 635–642.
- [168] H. Feuer, D. M. Braunstein, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1817–1821.

## Spis rysunków

1	Struktury substratów kobyrynowych używanych w badaniach. . . .	15
2	Wzór strukturalny kobalaminy( <b>1</b> ) i najczęściej spotykanych ligandów.	18
3	Kompleksy zawierające w sobie wiązanie Co-H, zanalizowane metodami rentgenografii strukturalnej. . . . .	21
4	Stabilny kompleks kobaltu(I) oparty o pierścień koryny. . . . .	21
5	<i>S</i> -adenozylometionina. . . . .	24
6	Ester heptametylowy kwasu kobyrynowego ( <b>2</b> ). . . . .	30
7	Fotoreduktory użyte do redukcji <b>2</b> . . . . .	32
8	<i>c</i> -Kwas estru heksametylowego kwasu kobyrynowego. . . . .	35
9	Pochodne kobalaminy <b>1</b> nie posiadające „pętli”. . . . .	44
10	Produkty reakcji acylowania akceptorów Michaela. . . . .	51
11	Informacje uzyskane dzięki eksperymentom NMR. . . . .	75
12	Chromatogram związku (CN) <b>101</b> , który występuje w dwóch diastereoizomerycznych formach różniących się położeniem jonu cyjanokowego ( $\alpha$ i $\beta$ ), dlatego też obserwowane są dwa sygnały. . . . .	80
13	Nalóżone widma $^1\text{H}$ NMR formy dicyjano (czerwony) i akwacyjano (niebieski) związku <b>101</b> . . . . .	80
14	Struktury kobalaminy. . . . .	82
15	Profil energetyczny <i>N</i> -metylowania dimetylobenzimidazolu. Wykonano dla funkcjonału BP86 i bazy 6-31G(d) dla C,N,H,P,O i def2TZVP dla Co. <i>bez Cbl</i> - profil reakcji, w której nie występuje pierścień koryny.	84
16	Trajektoria pokonywana przez karbokation metylowy dla reakcji bez udziału kobaltu, na podstawie analizy wibracji urojonej. . . . .	84
17	Trajektoria pokonywana przez karbokation metylowy dla reakcji z udziałem kobaltu, na podstawie analizy wibracji urojonej. . . . .	85
18	Widmo cyjanokobalaminy (CN) <b>1</b> w metanolu. . . . .	86
19	Zestawienie widm pochodnych kobalaminy <b>1</b> mierzonych w metanolu.	87
20	Zoptymalizowane geometrie czterech diastereoizomerów. . . . .	87

21	Zestawienie przejść elektronowych (BP86/6-31G(d)/def2TZVP) dla różnych diastereoizomerów <b>107</b> z eksperymentalnym widmem UV-Vis w przedziale 400-700 nm. . . . .	88
22	Struktura potwierdzona poprzez porównanie eksperymentalnego widma UV-Vis z wygenerowanym komputerowo. . . . .	89
23	Woltamogramy cykliczne zarejestrowane dla cyjanokobalaminy (( <b>CN</b> ) <b>1</b> ) i jej <i>N</i> -metylowanego odpowiednika <b>101</b> w metanolowym roztworze NBu <sub>4</sub> ClO <sub>4</sub> . . . . .	91
24	Woltamogramy cykliczne zarejestrowane dla dimetylofosforynokobalaminy (( <b>P(O)(OMe)</b> ) <b>2</b> ) <b>1</b> ) i jej <i>N</i> -metylowanego odpowiednika <b>101</b> w metanolowym roztworze NBu <sub>4</sub> ClO <sub>4</sub> . . . . .	91
25	Woltamogramy cykliczne zarejestrowane dla akwakobalaminy (( <b>H<sub>2</sub>O</b> ) <b>1</b> ) i jej <i>N</i> -metylowanego odpowiednika <b>101</b> w metanolowym roztworze NBu <sub>4</sub> ClO <sub>4</sub> . . . . .	92
26	Struktura kobinamidu. . . . .	95
27	Struktura <i>c</i> -laktonu kobinamidu. . . . .	98
28	Kobalaminy ze zmodyfikowanym połączeniem koryna-DMBI.[145] .	104
29	Widma UV-Vis kobalaminy ( <b>1</b> ) i pochodnych kobinamidu ze zmodyfikowaną wewnątrzcząsteczkową zasadą. . . . .	113
30	Woltamperogramy cykliczne zarejestrowane dla różnych pochodnych kobalaminy użytych w reakcji katalitycznej. . . . .	114
31	Struktury kobinamidu. . . . .	115
32	Wzór strukturalny dwóch konformerów posiadających wiązanie wodorowe. . . . .	116
33	Profil energetyczny tworzenia się wiązań wodorowych w modelu (CN) <sub>2</sub> Cbi i przejścia pomiędzy dwoma konformerami. . . . .	117
34	Hepta- <i>n</i> -butylo amid kwasu kobyrinowego.[156] . . . . .	124
35	Struktury estru kwasu kobyrinowego. . . . .	128

36	Wykres zależność wydajności i obliczonej średniej gęstości elektrono- wej zlokalizowanej na kobalcie(I) dla różnych funkcjonałów/baz z uwzględnieniem rozpuszczalnika (PCM). . . . .	129
37	Wykres zależność wydajności i obliczonej średniej gęstości elektrono- wej zlokalizowanej na kobalcie(I) dla BP86/TZVP. . . . .	130
38	Wykres zależność wydajności i obliczonej średniej gęstości elektrono- wej zlokalizowanej na kobalcie(I) dla BP86/TZVP w fazie gazowej. .	132
39	Wykres zależność wydajności i obliczonej średniej gęstości elektrono- wej zlokalizowanej na kobalcie(I) dla BP86/TZVP w stanie wzbudzo- nym w fazie gazowej. . . . .	132



## Spis tablic

1	Wydajności dehalogenowania DDT ( <b>18</b> ), w obecności esteru <b>2</b> i kwasu <b>23</b> . . . . .	34
2	Wydajności reakcji estryfikacji dla pochodnych trichlorotoluenenu. <i>b/d</i> - podana reakcja nie została przeprowadzona (Schemat 15). . . . .	37
3	Wydajności reakcji dimeryzacji pochodnych bromku benzylu( <b>26a</b> ). . . . .	43
4	Wydajności reakcji dimeryzacji bromku benzylu ( <b>26a</b> ) katalizowanej różnymi pochodnymi kobalaminy. . . . .	44
5	Wydajności cyklopropanowania pochodnych styrenu ( $R_1 = \text{Ph}$ , $R_2 = \text{H}$ ), katalizowanych pochodnymi <b>1</b> . . . . .	45
6	Wydajności cyklopropanowania dla różnych pochodnych styrenu (Schemat 26). . . . .	46
7	Wydajności reakcji modyfikacji olefin <b>57</b> , związkami <b>54</b> . . . . .	47
8	Wydajności dimeryzacji pochodnych 1,1-difenyloetenu. . . . .	49
9	Wydajności cyklizacji pochodnych pirolu. . . . .	50
10	Wydajności odbezpieczenia $\beta$ -haloestrów. . . . .	55
11	Wydajności izomeryzacji elektrochemicznej 2,2-bis(ethoksykaronylo)-1-bromopropanu ( <b>85</b> ). . . . .	58
12	Wydajności reakcji rozszerzania pierścienia. . . . .	61
13	Optymalizacja reakcji wymiany liganda $\text{CN}^-$ na $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2^-$ . . . . .	71
14	Optymalizacja reakcji metylowania ( <b>CN</b> ) <b>1</b> . . . . .	73
15	Wydajności otrzymywania dibenzylu w reakcjach katalizowanych pochodnymi kobalaminy. . . . .	90
16	Potencjały redukcji $\text{Co}^{3+} \rightarrow \text{Co}^+$ dla pochodnych kobalaminy. . . . .	91
17	Wydajności dla modyfikacji 1,1-difenyloetenu ( <b>57a</b> ) przy użyciu diazoocetanu etylu ( <b>54a</b> ). . . . .	93
18	Wydajności dimeryzacji 1,1-difenyloetenu ( <b>57a</b> ). . . . .	94
19	Optymalizacja warunków syntezy kobinamidu przy zastosowaniu ogrzewania mikrofalowego. . . . .	97

20	Wydażności produktów termolizy ( <b>Ado</b> ) <b>52</b> . . . . .	101
21	Potencjały redukcji i $pK_{base-off}$ dla pochodnych zsyntetyzowanych przez Zeldera i Zhou.[145] . . . . .	104
22	Konwersja reakcji bezwodnika bursztynowego z kobinamidem. . . . .	108
23	Wpływ użytego chloromrówczanu na wydażność reakcji modyfikacji kobinamidu. . . . .	110
24	Wydażności dimeryzacji 1,1-difenyloetenu. . . . .	115
25	Odległości dla wiązań wodorowych. . . . .	117
26	Wydażności dla reakcji C-H aktywacji olefin. . . . .	126
27	Potencjały redukcji pochodnych <b>2</b> . . . . .	127
28	Odległości Co-C <sub>CN</sub> dla związków opartych o <b>2</b> . . . . .	128
29	Wartości współczynników rozkładu Gaussa. . . . .	131
30	Gradient HPLC użyty do pomiarów analitycznych. . . . .	136
31	Gradient HPLC użyty do pomiarów analitycznych. . . . .	136
32	Gradient HPLC użyty do rozdziału preparatywnego. . . . .	136

## Spis schematów

1	Modyfikacja olefin, przy użyciu diazozwiązków. . . . .	15
2	Dimeryzacja olefin. . . . .	16
3	Związek <b>1</b> w formie <i>base-off</i> indukowanej albo przez enzym, albo przez protonowanie benzimidazolu ( <b>NHI-1</b> ). . . . .	19
4	Redukcja <b>L1</b> na +1 lub +2 stopień utlenienia. . . . .	23
5	Metylowanie homocysteiny. . . . .	24
6	Izomeryzacja metylomalonianu ( <b>11</b> ). . . . .	25
7	Dehalogenacja przy użyciu kobalaminy ( <b>1</b> ) i rozpad otrzymanych alkilopochodnych ( <b>Alk1</b> ). . . . .	27
8	Homoliza wiązania Co-C przy użyciu świtała. . . . .	27
9	Rozkład tetrachloru węgla przeprowadzany przez bakterie. . . . .	28
10	Dehalogenowanie tetrachloroetenu ( <b>13</b> ). . . . .	29
11	Defluorowanie freonu <b>15</b> przy pomocy <b>1<sup>I</sup></b> . . . . .	30
12	Rozkład DDT( <b>18</b> ) do produktów uboższych w atomy chloru. . . . .	31
13	Mechanizm fotoredukcji estru <b>2<sup>II</sup></b> . . . . .	32
14	Dehalogenowanie 1-bromo-2-fenyletanu ( <b>24</b> ) i bromku benzylu ( <b>26a</b> ). . . . .	33
15	Zastosowanie związku <b>29</b> do modyfikacji związków posiadających w swojej strukturze grupę -CCl <sub>3</sub> . . . . .	36
16	Mechanizm zaproponowany przez Shimakoshiego i Hisaedę. . . . .	36
17	Fragmentacja 6-jodopiranoz. . . . .	38
18	Reakcja akrylonitrylu z 2-bromoglukozą ( <b>36a</b> ) i rybozą ( <b>37b</b> ). . . . .	39
19	Uwodornianie kwasu 2-fenylprop-2-enowego ( <b>38</b> ) i estrów kwasu prop-2-enowego ( <b>40a-c</b> ). . . . .	39
20	Uwodornianie styrenu ( <b>42a</b> ) i jego metylo pochodnej ( <b>42b</b> ). . . . .	40
21	Uwodornianie bromostyrenów ( <b>45</b> ). . . . .	41
22	Synteza kobalesteru ( <b>47</b> ). . . . .	41
23	Cyklizacja 2-( $\omega$ -bromobutylo)-cykloheksenonu ( <b>48</b> ) i alkilowanie cykloheksenonów <b>49a-c</b> . . . . .	42

24	Reakcja fotoredoks inicjowana <i>cis</i> -dialkylkobaltem(III) z bromkiem benzyłu ( <b>26a</b> ). . . . .	42
25	Dimeryzacja bromku benzyłu ( <b>26a</b> ) i jego pochodnych. . . . .	43
26	Reakcja olefin z diazoocetanem etylu ( <b>54a</b> ). . . . .	45
27	Alkilowanie olefin diazozwiązkami. . . . .	46
28	Modyfikacja enoli, enaminy i siarczku winylowego. . . . .	47
29	Mechanizm reakcji. . . . .	48
30	Dimeryzacja 1,1-difenyloetenu ( <b>57a</b> ). . . . .	49
31	Cyklizacja pochodnych pirolu, zawierających dwa wiązania podwójne.	49
32	Cyklizacja pochodnej pirolu <b>64</b> zawierającej w swej budowie oksym.	50
33	Cyklizacja pochodnej eteru diallilowego. . . . .	50
34	Acylowanie akceptorów Michaela. . . . .	51
35	Mechanizm acylowania akceptorów Michaela. . . . .	52
36	Otrzymywanie fenoli z odpowiednich eterów allilowych. . . . .	53
37	Mechanizm odbezpieczania eterów allilowych przez <b>1</b> . . . . .	54
38	Odbezpieczanie $\beta$ -haloestrów. . . . .	55
39	Mechanizm odbezpieczenia $\beta$ -haloestrów. . . . .	55
40	Addycja alkoholu do olefin. . . . .	56
41	Mechanizm addycji alkoholu do olefin. . . . .	56
42	Dimeryzacja perflurotiofenolu ( <b>83</b> ). . . . .	57
43	Dehalogenowanie i izomeryzacja elektrochemiczna 2,2-bis(etoksykarbonylo)-1-bromopropanu ( <b>85</b> ). . . . .	58
44	Mechanizm reakcji dibromoestru <b>85</b> z kompleksem <b>2</b> prowadzonej przy potencjale -1.0 V. . . . .	59
45	Mechanizm reakcji dibromoestru <b>85</b> z kompleksem <b>2</b> prowadzonej przy potencjale -1.5 V. . . . .	59
46	Mechanizm reakcji dibromoestru <b>85</b> z kompleksem <b>2</b> prowadzonej przy potencjale -2.0 V. . . . .	60

47	Reakcja rozszerzania pierścienia na przykładzie 2-metylocyklopenta-1,3-dionu ( <b>90a</b> ) i 3-metylo-2-pirolidonu ( <b>91a</b> ). . . . .	60
48	Mechanizm reakcji powiększania pierścienia, katalizowanej <b>2</b> . . . . .	62
49	Fotoliza $\beta$ -benzylovej pochodnej <b>2</b> , w deuterowanych rozpuszczalnikach. . . . .	63
50	Synteza octanu <i>trans</i> -deken-5-ylu ( <b>95</b> ) - feromonu ćmy <i>Anarsia Lineatella</i> . . . . .	63
51	Synteza <i>substancji królowej</i> . . . . .	64
52	Metylowanie DMBI jodkiem metylu. . . . .	68
53	Metylowanie DMBI siarczanem dimetylu. . . . .	68
54	Metylowanie fenoli fosforynem trójmetylu. . . . .	69
55	Metylowanie 3,4-dwutlenku-2,5-difenylo-3,4-diazacyclopentadienonu. . . . .	69
56	Podstawienie liganda cyjankowego, fosforynowym. . . . .	70
57	Metylowanie grupy dimetylobenzimidazolowej przy użyciu ogrzewania mikrofalowego. . . . .	71
58	Metylowanie grupy dimetylobenzimidazolowej kobalaminy ( <b>P(O)(OMe)<sub>2</sub></b> ) <b>1</b> w reaktorze mikrofalowym. . . . .	72
59	Otrzymywanie ( <b>P(O)(OMe)<sub>2</sub></b> ) $\alpha$ <b>101</b> dwoma ścieżkami syntetycznymi. . . . .	74
60	Synteza kobalaminy <b>107</b> , typu <i>semi-base-off</i> . . . . .	76
61	Metylowanie formy <i>semi-base-off</i> w celu uzyskania formy <i>base-off</i> . . . . .	77
62	Fotoliza liganda <b>P(O)(OMe)<sub>2</sub><sup>-</sup></b> . . . . .	78
63	Ilościowe przekształcanie cyjanokobalaminy (( <b>CN</b> ) <b>1</b> ) w akwakobalaminę (( <b>H<sub>2</sub>O</b> ) <b>1</b> ). . . . .	78
64	Przekształcanie kobalaminy ( <b>P(O)(OMe)<sub>2</sub></b> ) $\alpha$ <b>101</b> w jej pochodne. . . . .	79
65	Wymiana liganda <b>P(O)Ph<sub>2</sub><sup>-</sup></b> na <b>H<sub>2</sub>O</b> . . . . .	80
66	Mechanizm reakcji Michaelisa-Arbuzova. . . . .	82
67	Przeniesienie karbokationu z fosforynu metylu na DMBI. . . . .	82
68	Dimeryzacja bromku benzylu katalizowanych kompleksami nie koordynującymi kobaltu poprzez DMBI. . . . .	89

69	Funkcjonalizacja olefin diazoocetanem etylu ( <b>54a</b> ), opisywana przez Giedyka (Schemat 27, str. 46). . . . .	92
70	Dimeryzacja 1,1-difenyloetenu ( <b>57a</b> ). . . . .	93
71	Literaturowe metody syntezy kobinamidu. . . . .	95
72	Synteza kobinamidu. . . . .	96
73	Nieudana synteza <i>c</i> -laktonu kobinamidu metodą Keesego. . . . .	98
74	Udana synteza <i>c</i> -laktonu kobinamidu. . . . .	99
75	Synteza <i>c</i> -laktonu kobinamidu bezpośrednio z kobalaminy <b>1</b> . . . . .	100
76	Termoliza adenozylokobinamidu. . . . .	101
77	Otrzymywanie kobinamidu z pochodnymi pirydny i imidazolu, jako ligandami aksjalnymi. . . . .	102
78	Dimeryzacja 1,1-difenyloetenu ( <b>57a</b> ) katalizowana parą kobinamid <b>52</b> -zasada. . . . .	103
79	Synteza fosforanu kobinamidu. . . . .	104
80	Synteza fragmentów, które miały posłużyć do odbudowy pętli. . . . .	105
81	Nieudana próba modyfikacji związku <b>115</b> . . . . .	105
82	Sprzęganie pochodnej <b>115</b> z aminą. . . . .	106
83	Reakcja pomiędzy chlorkiem kwasu bursztynowego, a kobinamidem <b>52</b> . . . . .	106
84	Modyfikowanie kobinamidu przy pomocy EDC. . . . .	107
85	Reakcja bezwodnika bursztynowego z kobinamidem. . . . .	108
86	Reakcja kobinamidu <b>126</b> z 3-hydroksypirydyną w obecności odczynników sprzęgających. . . . .	108
87	Reakcja mieszanego bezwodnika z kobinamidem <b>52</b> . . . . .	109
88	Modyfikacja kobinamidu <b>126</b> metoda mieszanych bezwodników. . . . .	109
89	Synteza <i>N,N</i> -dimetylobenzyloaminy. . . . .	110
90	Synteza pochodnej dimetylobenzimidazolu. . . . .	111
91	Synteza 4-metyloaminoindolu. . . . .	111
92	Synteza pochodnych kobinamidu z użyciem CDT. . . . .	112

93	Dimeryzacja 1,1-difenyloetenu. . . . .	114
94	Funkcjonalizacja olefiny <b>57a</b> diazoocetanem etylu ( <b>54a</b> ). . . . .	118
95	Otrzymywanie <i>mezo</i> -halopochodnych estru <b>2</b> . . . . .	119
96	Nitrowanie estru <b>2</b> i jego redukcja. . . . .	120
97	Synteza <i>c</i> -laktonu <b>139a</b> i <i>c</i> -laktamu kobalaminy <b>139b</b> . . . . .	121
98	Synteza pochodnych pozbawionych <i>c</i> i <i>d</i> -łańcucha. . . . .	122
99	Synteza <i>c,d</i> i <i>c,d</i> amidów estru heksametylowego kwasu kobyrynowego. . . . .	123
100	Synteza <i>c</i> amidów estru heksametylowego kwasu kobyrynowego. . . . .	124
101	Otrzymywanie akwa pochodnych estrów kwasu kobyrynowego. . . . .	125
102	Modyfikacja olefin, przy użyciu diazoocetanu etylu ( <b>54a</b> ). . . . .	125

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.395/17



90000000200946