

**RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE**  
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte  
Organiskās ķīmijas tehnoloģijas institūts

**RIGA TECHNICAL UNIVERSITY**  
Faculty of Materials Science and Applied Chemistry  
Institute of Technology of Organic Chemistry

**Anna Lielpētere**  
Doktora studiju programmas “Ķīmija” doktorante  
Doctoral Student of the Study Programme “Chemistry”

**STANNILMETILĒTERU UN FURĀNA ATVASINĀJUMU  
ELEKTROĶĪMISKA OKSIDĒŠANA JAUNU  
SINTĒZES METOŽU IZVEIDEI**

**DEVELOPMENT OF NEW SYNTHETIC METHODS BASED  
ON ELECTROCHEMICAL OXIDATION OF  
STANNYLMETHYLETERS AND FURAN DERIVATIVES**

**Promocijas darba kopsavilkums**  
**Summary of the Doctoral Thesis**

Zinātniskais vadītājs  
Scientific supervisor

Profesors *Dr. chem.* AIGARS JIRGENSONS  
Professor *Dr. chem.* AIGARS JIRGENSONS

RTU Izdevniecība  
RTU Press  
2023

Lielpētere, A. Stannilmetilēteru un furāna atvasinājumu elektroķīmiska oksidēšana jaunu sintēzes metožu izveidei. Promocijas darba kopsavilkums. Rīga: RTU Izdevniecība, 2023. 54 lpp.

Lielpētere, A. Development of New Synthetic Methods Based on Electrochemical Oxidation of Stannylmethylethers and Furan Derivatives. Summary of the Doctoral Thesis. Riga: RTU Press, 2023. 54 p.

Iespiests saskaņā ar promocijas padomes “RTU P-01” 2023. gada 13. janvāra lēmumu, protokols Nr. 04030-9.1/36.

Published in accordance with the decision of the Promotion Council “RTU P-01” of 13 January 2023, Minutes No. 04030-9.1/36.

Vāka attēla autore – Anna Lielpētere  
Cover photo by Anna Liepētere

<https://doi.org/10.7250/9789934229022>  
ISBN 978-9934-22-902-2 (pdf)

# PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2023. gada 1. jūnijā plkst. 14.00 Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Paul Valdena ielā 3/7, 272. auditorijā.

## OFICIĀLIE RECENZENTI

Asociētais profesors *Dr. chem.* Kaspars Traskovkis, Rīgas Tehniskā universitāte

Vadošais pētnieks *Ph. D.* Maksims Ošeka, Tallinas Tehnoloģiju universitāte, Igaunija

Docente *Ph. D.* Helena Lundberga, KTH Karaliskais Tehnoloģiju institūts, Zviedrija

## APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājusi šo promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai. Promocijas darbs zinātniskā grāda iegūšanai nav iesniegts nevienā citā universitātē.

Anna Lielpētere ..... (paraksts)

Datums: .....

Promocijas darbs ir sagatavots kā tematiski saistītu zinātnisko publikāciju kopa, kas papildināts ar kopsavilkumiem latviešu un angļu valodā. Promocijas darbs apvieno četras zinātniskās publikācijas. Zinātniskās publikācijas ir angļu valodā, to kopējais apjoms ir 79 lappuses, ieskaitot pielikumus.

# SATURS

Saīsinājumi .....	5
Promocijas darba vispārējs raksturojums .....	6
Ievads .....	6
Pētījuma mērķis un uzdevumi .....	8
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti .....	9
Darba struktūra un apjoms .....	9
Publikācijas un promocijas darba aprobācija .....	10
Promocijas darba galvenie rezultāti .....	12
1. Elektroķīmiska karbēnija jonu ģenerēšana, izmantojot elektropalīggrupas, un to reakcijas ar nukleofiliem .....	12
2. Furfurilētu etilēnglikolu Torija tipa elektroķīmiskā oksidēšana .....	21
Secinājumi .....	27
Atsauces .....	53

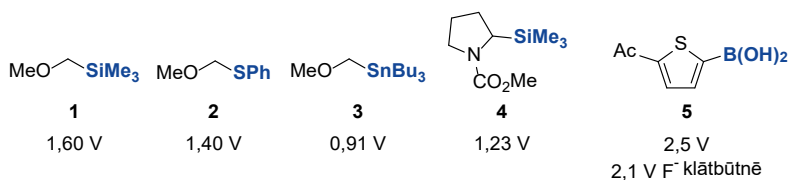
## SAĪSINĀJUMI

Ac – acetil-  
Alk – alkil-  
Ar – aril-  
Boc – *tert*-butoksikarbonil-  
Bu – butil-  
DCM – dihlormetāns  
EAux – elektropalīggrupa  
Ekviv. – ekvivalenti  
 $E^{\text{ox}}$  – oksidēšanās potenciāls  
Et – etil-  
HFIP – 1,1,1,3,3,3-heksafluorpropān-2-ols  
Ist. t. – istabas temperatūra  
KMR – kodolu magnētiskā rezonanse  
Me – metil-  
MOM – metoksimetil-  
PG – aizsarggrupa  
Ph – fenil-  
Piv – pivaloil-  
PPTS – piridīnija *p*-toluosulfonāts  
SHE – standarta ūdeņraža elektrods  
TBA – tetrabutilamonija jons  
TBDMS – *tert*-butildimetilsilil-  
THP – tetrahidropirān-2-il-  
Tr – tritil-  
Ts – tozil-

# PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

## Ievads

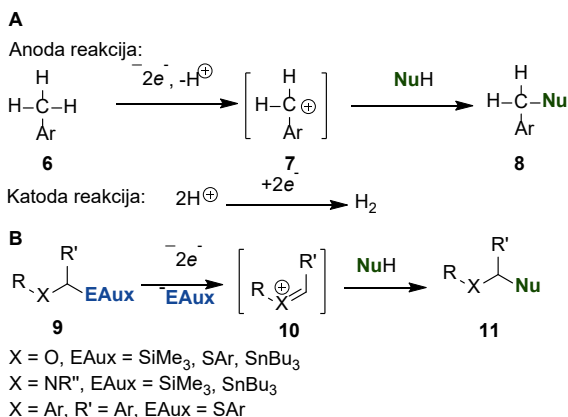
Pēdējā desmitgadē sintētiskā organiskā elektroķīmija ir guvusi jaunu ievēriību, pateicoties tehnoloģiju attīstībai un tās ieguldījumam ilgtspējīgas ķīmijas attīstībā. Elektroķīmiskajām metodēm piemīt daudzas priekšrocības, piemēram, jauni reakciju ceļi, mērogojamība, maigi reakcijas apstākļi un kontrolēta reaģētspējīgu starpproduktu veidošanās.<sup>1-3</sup> Reakcijas laiku iespējams paredzēt un kontrolēt, mainot pievadītās strāvas stiprumu.<sup>4</sup> Elektroķīmija ļauj tiešā ceļā pievadīt molekulai enerģiju, izvairoties no molekulāru enerģijas nesēju izmantošanas.<sup>5</sup> Elektroni tiek tieši pārnesti starp elektroda virsmu un organisko molekulu, radot reaģētspējīgus starpproduktus. Reaģētspējīgo starpproduktu koncentrācija ir atkarīga no strāvas blīvuma, kas raksturo elektronu kustības ātrumu, savukārt elektrodam pieliktais elektriskais potenciāls raksturo redoksp procesa virzītāj spēku. Elektroķīmisko reakciju var veikt vai nu kontrolēta potenciāla, vai kontrolēta strāvas stipruma režīmā. Kontrolēta potenciāla elektroģīze ļauj precīzi kontrolēt savienojumu reaģētspēju, jo potenciāls tiek kontrolēts attiecībā pret referenes elektrodu. Parasti šāda veida reakcijai nepieciešama dalītā elektroķīmiskā šūna, kurā darba elektrods ir atdalīts no palīgelektroda ar membrānu vai filtru, kas sarežģī iekārtu un palielina šūnas pretestību. Kontrolētas strāvas elektroģīzi bieži var veikt nedalītā šūnā. Kontrolētas strāvas elektroģīzes laikā tiek oksidēti savienojumi ar zemāko redokspotenciālu, un ķīmisko selektivitāti var uzlabot, izmantojot elektroķīmiskos mediatorus vai elektropalīggrupas (*electroauxiliary*) – funkcionālās grupas, kas veicina elektronu pārneši.<sup>3,6</sup> Zināmas elektropalīggrupas ir sililgrupas<sup>7-9</sup> (piemēram, 1. att. savienojumi **1,4**), stannāni<sup>10-12</sup> (piemēram, 1. att. savienojums **3**), ariltioli<sup>13</sup> (piemēram, 1. att. savienojums **2**) un organiskās borskābes<sup>14</sup> (piemēram, 1. att. savienojums **5**), kas ir izmantotas karbamātu<sup>7,11</sup>, alkoksikarbonilsavienojumu<sup>10</sup>, ēteru<sup>8,9,11-13</sup>, alkēnu<sup>15</sup>, sulfīdu<sup>15</sup> un arēnu<sup>14</sup> redokspotenciāla pazemināšanai.



1. att. Zināmu elektropalīggrupu reprezentatīvi piemēri un attiecīgie savienojumu redokspotenciāli (pret SHE).

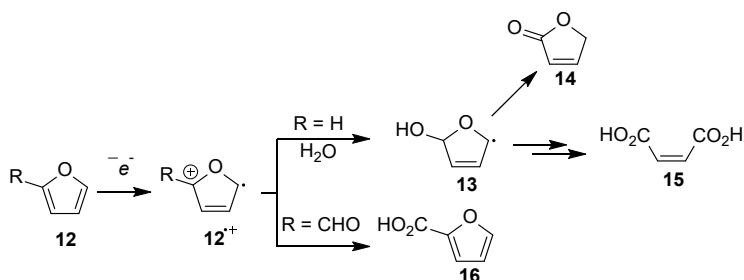
Viens no šajā promocijas darbā īstenotajiem pētījumu virzieniem bija novērtēt elektropalīggrupu izmantošanu karbēnija jonu ģenerēšanai. Anodiskā oksidēšana ļauj ģenerēt karbēnija jonus, piemēram, savienojumu **7** no savienojuma **6** (2. att., A), neizmantojot stehiometriskus oksidētājus, savukārt protonu reducēšana līdz ūdeņradim uz katoda kalpo kā

neitrāla palīģelektroda reakcija (2. att., A). Tomēr tikai daži nukleofili ir inerti pie substrāta aktivēšanai izmantotā oksidēšanas potenciāla, kas nepieciešams, lai iegūtu savienojumu **8**. Lai paplašinātu izmantojamo nukleofilu klāstu, Jošidas (*Yoshida*) grupa izstrādāja elektroķīmisku katjonu uzkrāšanas (*cation pool*) metodoloģiju, izmantojot izejmateriālus **9**, kas modificēti ar elektropalīģgrupu (EAux) (2. att., B). Šajā metodē katjonus **10** (2. att., B) uzkrāj zemā temperatūrā, kam kā atsevišķs solis seko nukleofila pievienošana (*ex cell*), lai iegūtu produktus **11** (2. att., B).<sup>6</sup> Lai gan katjonu uzkrāšanas metodei ir daudz izmantošanas iespēju, praktisko lietojumu sarežģīt nepieciešamība izmantot dalīto šūnu, zemu temperatūru un lielu daudzumu trifluormetānsulfonskābes katodiskajai reakcijai. Praktiskāka būtu elektrosintēze nedalītā šūnā, kur karbēnija joni veidotos nukleofilu klātbūtnē. Šim nolūkam substrātu **6** un **9** redokspotenciālam jābūt zemākam par attiecīgā nukleofila redokspotenciālu. Šajā darbā elektropalīģgrupu izmantošana karbēnija jonu ģenerēšanai ļāva paplašināt izmantojamo oglekļa nukleofilu klāstu.



2. att. A) Tiešā elektroķīmiskā oksidēšana, kurai seko reakcija ar nukleofilu;  
 B) elektroķīmiskā oksidēšana, izmantojot elektropalīģgrupu.

Papildu priekšrocība elektroķīmijas izmantošanai ir ilgtspējīgas ķīmijas veicināšana, radot metodes biomasas valorizācijai.<sup>2, 16, 17</sup> Furāna atvasinājumi (piemēram, 3. att. savienojums **12**) ir īpaši piemēroti substrāti elektroķīmiskai funkcionalizēšanai, jo furāna gredzena zemais oksidēšanās potenciāls ļauj ģenerēt katjonradikālus **12**<sup>•+</sup> tiešā elektroķīmiskā oksidēšanā. Tas paver sintēzes ceļus daudzveidīgu produktu, kā **14**, **15** un **16**, iegūšanai bez elektropalīģgrupu izmantošanas (3. att.).



3. att. Furāna atvasinājumu elektrooksidatīvās valorizācijas produkti.<sup>18</sup>

Lai elektroķīmiskās metodes varētu praktiski lietot organiskās sintēzes laboratorijā, ir būtiski, lai tās būtu tehniski viegli īstenojamas, t. i., izmantotu nedalīto šūnu, lētus elektrodu materiālus un vienkāršas iekārtas, piemēram, IKA komerciāli pieejamo potenciostatu *Electrasyn 2.0* vai pat akumulatoru.<sup>1</sup> Arī rūpnieciskos apstākļos ir būtiski, lai elektroķīmiskās metodes būtu drošas, ar augstu selektivitāti, iznākumu un atomekonomiju. Patlaban praktiski rūpniecībā izmanto tādas elektroķīmiskās reakcijas kā adiponitrila sintēzi (*Monsanto*), aizvietota toluola metoksilēšanu (*BASF*), antracēna oksidēšanu par antrahinonu (*ECRC*), maleīnskābes anhidrīda reducēšanu par dzintarskābi (*CERCI*) un 2-metil-2,5-dimetoksifurāna metoksilēšanu kā soli 2-metil-3-merkaptofurāna iegūšanas ceļā (*Tengzhou Tianshui Biological Technology Co.*).<sup>19</sup>

Gan rūpniecībā, gan laboratorijā īpaši pievilcīgas ir metodes, kas paver jaunus reakciju ceļus, ir izmantojamas vēlīnajās sintēzes stadijās augstas funkcionālo grupu tolerances dēļ vai paver vienkāršus veidus, kā veikt pārvērtības, kas tradicionāli izmanto toksiskus vai nestabilus reaģentus.<sup>1</sup> Šo iemeslu dēļ sintētiskās metodes, kas izstrādātas šī promocijas darba gaitā, izmanto nedalīto šūnu, lētus grafitā elektrodus un komerciāli pieejamo *Electrasyn* potenciostatu.

### Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba galvenais mērķis ir izstrādāt jaunas, funkcionāli vienkāršas elektroorganiskās ķīmijas metodes, izmantojot elektroķīmiski ģenerētus karbēnija jonus.

Lai sasniegtu šo mērķi, tika definēti šādi uzdevumi:

- 1) atrast piemērotu elektropalīggrupu karbēnija jonu ģenerēšanai (iniciējot oksonija jonu fragmentēšanos);
- 2) izstrādāt jaunu metodi karbēnija jonu alilēšanai, elektroķīmiski aktivējot substrātus, kas modificēti ar elektropalīggrupu;
- 3) izstrādāt metodi elektroķīmiski ierosinātai Frīdela–Kraftsa alkilēšanai skābes jutīgu substrātu klātbūtnē;



- 4) izmantot elektroķīmiski ierosinātu iekšmolekulāru Frīdela–Kraftsa alkilēšanas reakciju kondensētu heterociklu sintēzei;
- 5) izpētīt furāna atvasinājumu valorizāciju, izmantojot elektroķīmiskas katjonradikāļu pārvērtības.

### Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Promocijas darbā ir izstrādātas praktiski vienkāršas elektroķīmiskās metodes jaunu ķīmisko saišu veidošanai, reaģējot karbēnija joniem. Trialkilstannilmetilgrupa tika izvēlēta kā piemērota elektropalīggrupa karbēnija jonu ģenerēšanai, iniciējot oksonija jona fragmentēšanos, kas ļauj sintezēt karbēnija jonu prekursorus no viegli pieejamiem izejmateriāliem – spirtiem. Trialkilstannilmetilgrupas kā elektropalīggrupas zemais redokspotenciāls ļauj veikt selektīvu elektrooksidēšanu nedalītā šūnā nukleofilu klātbūtnē. Karbēnija jonu veidošanos papildus veicināja 1,1,1,3,3,3-heksafluorpropān-2-ola (HFIP) kā piedevas izmantošana. Karbēnija jonu elektroķīmiska ģenerēšana no elektropalīggrupu saturošām izejvielām tika lietota alilēšanai, kā nukleofilus izmantojot aliltrimetilsilānus. Elektroķīmiskā karbēnija jonu ģenerēšanas metode tika tālāk attīstīta, lai veiktu Frīdela–Kraftsa alkilēšanu, izmantojot arēnus kā nukleofilus. Modificētie elektrolīzes apstākļi, kuros izmantoja piedevu ( $\text{NaHCO}_3$ ), ļāva izmantot savienojumus ar skābes jutīgām funkcionālajām grupām, tostarp TBDMS, Boc, Tr, MOM, THP un  $-\text{CHPh}_2$ . Iekšmolekulāra Frīdela–Kraftsa alkilēšana ļāva iegūt jaunus kondensētus heterociklus, saslēdzot sešlocekļu ciklus.

Veicot elektroķīmisku oksidēšanu metanolā, furfūrilgrupu saturoši etilēnglikola un aminoetānola atvasinājumi veido spirociklus. Turpinot oksidēšanu, spirociklus var pārveidot par  $\alpha,\beta$ -nepiesātinātiem esteriem ar pilnīgu *Z* selektivitāti. Esteru sintēzi no biomasas izejvielām var veikt vienā vai divās stadijās, iegūstot daudzfunkcionālus būvblokus un funkcionalizētus monomērus polimerizācijai.

### Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs ir tematiski saistītu zinātnisko publikāciju kopa par jaunu elektroķīmisko metožu izstrādi karbēnija jonu iegūšanai un izmantošanai reakcijās. Promocijas darbā apkopoti rezultāti no četriem oriģināliem zinātniskajiem rakstiem, kas indeksēti *Scopus* un *Web of Science*.

## Publikācijas un promocijas darba aprobācija

Promocijas darba rezultāti ir publicēti četrās zinātniskajās publikācijās. Rezultāti ir prezentēti astoņās zinātniskajās konferencēs.

### Publikācijas

1. **Lielpetere, A.**; Jirgensons, A. Carbenium ion formation by fragmentation of electrochemically generated oxonium ions. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 5094–5096.
2. **Lielpetere, A.**; Jirgensons, A. Friedel–Crafts Alkylation with Carbenium Ions Generated by Electrochemical Oxidation of Stannylmethyl Ethers. *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 4510–4516.
3. Darzina, M.; **Lielpetere, A.**; Jirgensons, A. Torii-Type Electrosynthesis of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters from Furfurylated Ethylene Glycols and Amino Alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 4224–4229.
4. **Lielpetere, A.**; Šilaks, A.; Jirgensons, A. Intramolecular Friedel–Crafts alkylation by electrochemical carbenium ion generation. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58(12), 732–736.

### Dalība konferencēs

1. **Lielpētere, A.**, Turovska, B., Jirgensons, A. Electrochemical generation of carbocations and their reactions with nucleophiles. *Electrochemistry 2016*, Goslar, Germany, September 26–28, **2016**.
2. **Lielpētere, A.** Electrochemical generation of carbenium ions via Electroauxiliary. *10<sup>th</sup> Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Riga, Latvia, June 5–16, **2017**.
3. **Lielpētere, A.** Electrochemical Generation of Carbenium Ions via Electroauxiliary and Their Reactions with Nucleophiles. *50<sup>th</sup> Heyrovský Discussion on Molecular Electrochemistry in Organic and Organometallic Research*. Třešť, Czech Republic, June 18–22, **2017**.
4. Dārziņa, M.; **Lielpētere, A.**; Jirgensons, A. Electrochemical Generation of Carbenium Ions and Their Reactions with Nucleophiles. *International Conference on Organic Synthesis BOS 2018*, Tallinn, Estonia, July 1–4, **2018**, PO58.
5. **Lielpetere, A.**; Jirgensons, A. Electrochemical generation of carbenium ions and their reactions with nucleophiles. *Electrochemistry 2018*, Ulm, Germany, September 24–26, **2018**, H059.
6. **Lielpētere, A.**; Jirgensons, A. Electrochemical generation of carbenium ions and their Friedel–Crafts reactions. *Beilstein Organic Chemistry Symposium “Electrifying Organic Synthesis”*, Mainz, Germany, April 9–11, **2019**.

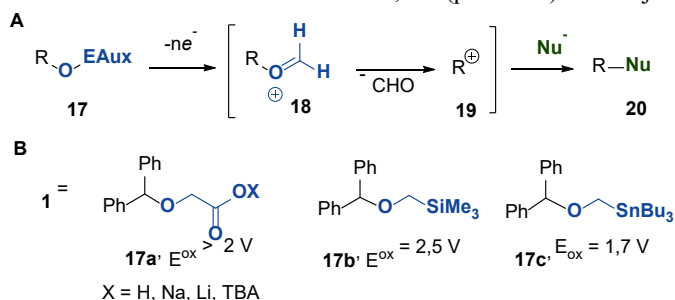
7. **Lielpētere, A.**; Jirgensons, A. Friedel-Crafts reactions of electrochemically generated carbenium ions. *Giornate dell'Elettrochimica Italiana – GEI2019*, Padua, Italy, September 8–12, **2019**.
8. **Lielpētere, A.**; Jirgensons, A. Generation of carbenium ions by electrochemical leaving group activation. *11<sup>th</sup> Paul Walden Symposium*, Riga, September 19–20, **2019**.

# PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

## 1. Elektroķīmiska karbēnija jonu ģenerēšana, izmantojot elektropalīggrupas, un to reakcijas ar nukleofiliem

Karbēnija jonu elektroķīmiskā ģenerēšana tika paredzēta divās stadijās – vispirms, elektroķīmiski aktivējot elektropalīggrupu izejvielā **17**, tiku ģenerēts oksonija jons **18**, kas *in situ* fragmentētos līdz karbēnija jonam **19** (4. att., A). Divu stadiju process ļautu ģenerēt substrātus no viegli pieejamiem izejmateriāliem – spirtiem.

Kā potenciālās elektropalīggrupas tika izmēģinātas oksietikskābes (**17a**), sililmetilētera (**17b**) un stanilmetilētera (**17c**) funkcionālās grupas (4. att., B). No tām zemākais redokspotenciāls tika noteikts stannilmetilēterim – 1,7 V (pret SHE) savienojumā **17c**.



4. att. A) Karbēnija jonu veidošanās no oksonija jonu fragmentēšanās;  
B) izmēģinātās elektropalīggrupas un to oksidēšanās potenciāli (pret SHE).

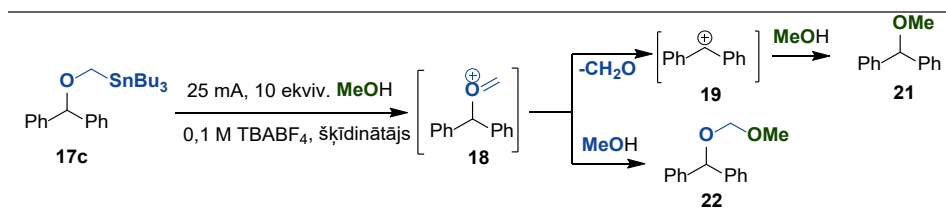
Balstoties cikliskās voltampetrometrijas rezultātos, par elektropalīggrupu karbēnija jonu ģenerēšanai, iniciējot oksonija jonu fragmentēšanos, tika izvēlēta stannilmetilētera grupa. Substrāti tika sintezēti vienā solī no attiecīgajiem spirtiem. Reakcijai starp spirtu un tributil(jodmetil)stannānu bija nepieciešama spēcīga bāze – kālija hidrīds.

Karbēnija jonu ģenerēšanai no tributilstannilmetilēteriem bija nepieciešama ne tikai C–Sn saites šķelšana, bet arī efektīva oksonija jona fragmentēšanās elektrolīzes apstākļos. Fragmentēšanās efektivitāti pētīja ar elektroķīmisku metanolizēšanu dažādos apstākļos (1. tab.). Metanols kalpoja kā protonu donors katodiskajai reakcijai, savukārt reakcijas gaitā ģenerētais metoksīds reaģēja kā nukleofils ar elektroķīmiski ģenerētajām elektrofilajām daļiņām **18** un **19**. Pakļaujot ((benzhdrioksi)metil)tributilstannānu (**17c**) kontrolētas strāvas elektrolīzei metanolā vai acetonitrilā, oksonija jona **18** un karbēnija jona **19** produkti **21** un **22** veidojās ekvimolārā attiecībā ar vidēju iznākumu (1. tab., 1. un 2. aile). Ievērojamu selektivitātes un karbēnija jona produkta **21** iznākuma uzlabojumu novēroja, izmantojot HFIP kā reakcijas šķīdinātāju (1. tab., 4. aile). Ir zināms, ka HFIP stabilizē katjonu un katjonradikāļu starpproduktus, pateicoties tā spējai būt par ūdeņraža saites donoru, zemajai nukleofilītai un

spējai veidot ambivalentas polaritātes mikrostruktūru.<sup>20</sup> Neliela produktu veidošanās tika novērota arī bez elektriskās strāvas HFIP veicinātās izejvielas jonizācijas dēļ, tomēr elektroķīmiskā procesa izmantošana bija izšķiroša, lai produktus iegūtu ar augstu iznākumu.

1. tabula

Substrāta **17c** elektroķīmiskā aktivēšana MeOH klātbūtnē



Nr.	Šķīdinātājs	<b>21</b> : <b>22</b> attiecība	<b>21</b> un <b>22</b> kopējais iznākums (%) <sup>[a]</sup>
1	MeOH	1 : 1.1	50
2	MeCN	1,3 : 1	50
3	DCM	7,5 : 1	85
<b>4</b>	<b>HFIP</b>	<b>&gt; 99 : 1</b>	<b>73</b>

<sup>[a]</sup> Kopējais produktu **21** un **22** <sup>1</sup>H-KMR iznākums, izmantojot 1,4-bis-trihlormetilbenzolu kā iekšējo standartu.

Tālāk tika pētīta citu nukleofilu izmantošana reakcijā ar elektroķīmiski ģenerētajiem karbēnija joniem. Optimālajos reakcijas apstākļos kā šķīdinātājs tika izmantots dihlormetāns (DCM) ar HFIP piedevu, lai veicinātu katodisko reakciju un oksonija jona fragmentēšanos (2. tab., 2. un 3. aile). Elektrolīzi veica nedalītā šūnā istabas temperatūrā bez inertas atmosfēras, izmantojot grafitu elektrodus. Tika konstatēts, ka alilsilāni **23a** un **23b** ir saderīgi ar elektrolīzes apstākļiem un reakcijā ar ģenerētajiem karbēnija joniem veidojas jauna C–C saite.

Substrāta **17c** elektroķīmiskā aktivēšana alilsilānu klātbūtnē

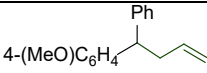
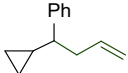
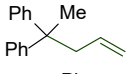
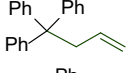
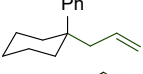
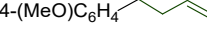
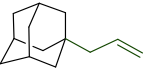
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nr.</th> <th><b>23</b>, šķīdinātāju maisījums</th> <th><b>24</b>, iznākums (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td><b>23a</b>, HFIP</td> <td><b>24a</b>, 40 (KMR)<sup>[a]</sup></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td><b>23a</b>, DCM, 20 ekviv. HFIP</td> <td><b>24a</b>, 87 (izdalīts)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td><b>23b</b>, DCM, 20 ekviv. HFIP</td> <td><b>24b</b>, 64 (izdalīts)</td> </tr> </tbody> </table>	Nr.	<b>23</b> , šķīdinātāju maisījums	<b>24</b> , iznākums (%)	1	<b>23a</b> , HFIP	<b>24a</b> , 40 (KMR) <sup>[a]</sup>	2	<b>23a</b> , DCM, 20 ekviv. HFIP	<b>24a</b> , 87 (izdalīts)	3	<b>23b</b> , DCM, 20 ekviv. HFIP	<b>24b</b> , 64 (izdalīts)
Nr.	<b>23</b> , šķīdinātāju maisījums	<b>24</b> , iznākums (%)										
1	<b>23a</b> , HFIP	<b>24a</b> , 40 (KMR) <sup>[a]</sup>										
2	<b>23a</b> , DCM, 20 ekviv. HFIP	<b>24a</b> , 87 (izdalīts)										
3	<b>23b</b> , DCM, 20 ekviv. HFIP	<b>24b</b> , 64 (izdalīts)										

<sup>[a]</sup> <sup>1</sup>H-KMR iznākums, izmantojot 1,4-bis-trihlormetilbenzolu kā iekšējo standartu.

Elektrolīzē izmantojamais stannilmetilēteru klāsts (3. tab.) ietvēra substrātus, kas iegūti no difenilmetanoliem ar elektronakceptoriem (produkti **26a–d**) un elektrondonoriem (**26e**) aizvietotājiem. Arī fenilciklopropilmetil- un fenilcikloheksilkarbēnija joni ļāva iegūt attiecīgos alilēšanas produktus **26f** un **26i**. Trešējie karbēnija joni reaģēja ar alilsilānu, dodot produktus **26g,h** ar vidēji zemu iznākumu. Mazāk stabili karbēnija joni veidojās neefektīvi – metoksibenzilēteris deva produktu **26j** ar zemu iznākumu.

## Elektroķīmiskās alilēšanas substrātu klāsts

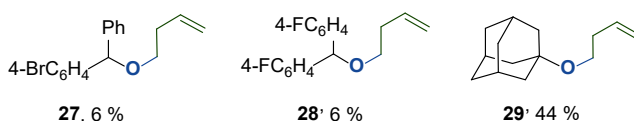
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nr.</th> <th>Produkts</th> <th><b>26</b>, iznākums (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td></td> <td><b>26a</b>, 74</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td></td> <td><b>26b</b>, 79</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td></td> <td><b>26c</b>, 76</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td></td> <td><b>26d</b>, 81</td> </tr> </tbody> </table>	Nr.	Produkts	<b>26</b> , iznākums (%)	1		<b>26a</b> , 74	2		<b>26b</b> , 79	3		<b>26c</b> , 76	4		<b>26d</b> , 81
Nr.	Produkts	<b>26</b> , iznākums (%)													
1		<b>26a</b> , 74													
2		<b>26b</b> , 79													
3		<b>26c</b> , 76													
4		<b>26d</b> , 81													

5		<b>26e</b> , 72
6		<b>26f</b> , 91
7		<b>26g</b> , 26 <sup>[a]</sup>
8		<b>26h</b> , 42 <sup>[b]</sup>
9		<b>26i</b> , 75
10		<b>26j</b> , 14
11		<b>26k</b> , 0

<sup>[a]</sup> 1,1-Difeniletilēns (20 %) tika izdalīts kā blakusprodukts.

<sup>[b]</sup> <sup>1</sup>H-KMR iznākums, izmantojot 1,4-bis-trihlormetilbenzolu kā iekšējo standartu; iegūts kā nedalāms maisījums ar trifenilmetānu.

Reakcijās, kurās tika ģenerēti nestabili karbēnija joni, varēja izdalīt oksonija jonu alilēšanas produktus (5. att.). Adamantilētera gadījumā oksonija jona pievienošanās produkts **29** tika iegūts kā galvenais produkts.



5. att. Izdalītie oksonija jonu alilēšanas produkti.

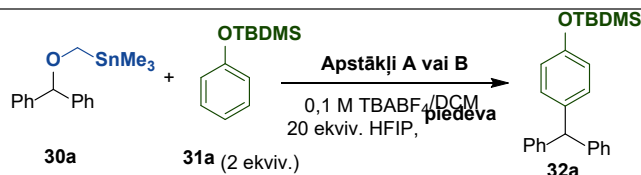
Apskatītie rezultāti ir publicēti 1. pielikumā pievienotajā dokumentā.

Pēc veiksmīgas karbēnija jonu ģenerēšanas metodes izstrādes, kurā izmanto elektroķīmisku stannilmetilētera oksidēšanu un oksonija jona fragmentēšanos, tika pētīta citu nukleofīlu izmantošana C–C saites veidošanai. Elektroķīmiskās metodes ļauj karbēnija jonus ģenerēt vidē, kas nesatur skābi, kamēr lielākajai daļai karbēnija jonu ģenerēšanas metožu nepieciešama Luisa vai Brensteda skābes klātbūtne. Nozīmīga karbēnija jonu reakcija ir Frīdela–Kraftsa alkilēšana. Lai papildinātu pieejamo klāstu ar elektroķīmiskajām arēnu funkcionalizēšanas reakcijām, tika izpētīta iespēja veikt elektroķīmisku Frīdela–Kraftsa reakciju, izmantojot stannilmetilēterus kā elektroķīmiski aktivējamus karbēnija jonu prekursorus.

Tika konstatēts, ka trimetilstannilmetilēteri ir tikpat efektīvi elektroķīmiskai karbēnija jonu ģenerēšanā kā tributilstannilmetilēteri, uzrādot zemāku redokspotenciālu nekā arēniem. Elektroķīmiski ierosināta modeļreakcija starp stannilmetilēteri **30a** un *O*-TBDMS aizsargātu fenolu HFIP klātbūtnē noritēja ar labu iznākumu un augstu *para*-selektivitāti (4. tab., 1. aile). Ņemot vērā, ka HFIP piemīt vājas skābes īpašības, karbēnija jonu veidošanos HFIP izraisītas solvolīzes rezultātā novēroja pat bez elektriskās strāvas, ja izmantoja lielāku šīs piedevas daudzumu (4. tab., 2. aile). Šī iemesla dēļ tika izpētītas dažādas bāzes, lai reakcijas apstākļi būtu savietojami ar skābes jutīgām funkcionālajām grupām (4. tab., 3.–6. aile). NaHCO<sub>3</sub> pievienošana pilnībā novērsa izejvielas solvolīzi, vienlaikus nodrošinot labu produkta iznākumu (4. tab., 6. aile).

4. tabula

Reakcijas apstākļi selektīvai substrāta **30a** elektroķīmiskai aktivēšanai



**Apstākļi A:**  $I = 2,5 \text{ F/mol}$ , 20 mA, grafiņa elektrodi, ist. t., 40 min

**Apstākļi B:** bez strāvas, ist. t., 18 h

Nr.	Piedevas	Apstākļi	
		A	B
		<b>32a</b> iznākums <sup>[a]</sup> (%)	<b>32a</b> iznākums <sup>[a]</sup> (%)
1	nav	63	9
2	papildu HFIP <sup>[b]</sup>	56	74
3	1 ekv. 2,6-lutidīns	0	0
4	1 ekv. PivONa	38	0
5	1 ekv. PhCO <sub>2</sub> Li	51	0
6	1 ekv. NaHCO <sub>3</sub>	64 (55 <sup>[c]</sup> )	0

<sup>[a]</sup> <sup>1</sup>H-KMR iznākums, izmantojot EtOAc kā iekšējo standartu.

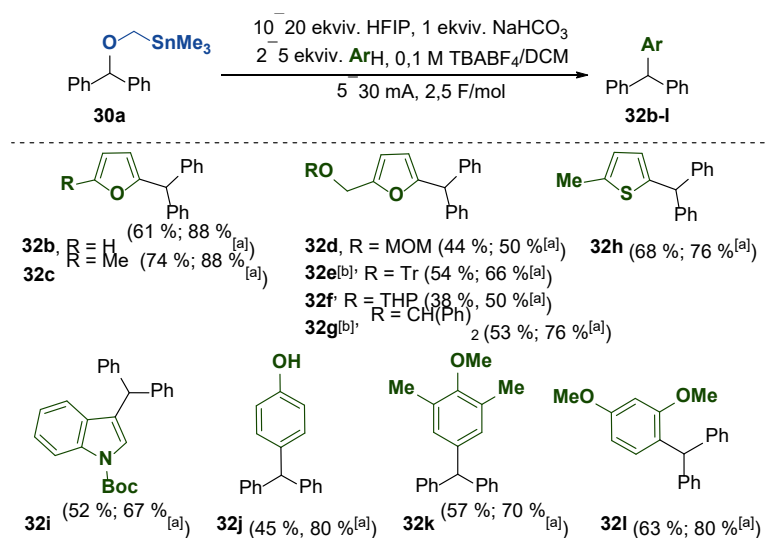
<sup>[b]</sup> Šķīdinātājs: HFIP: DCM 1 : 1.

<sup>[c]</sup> Izdalītais iznākums.

Kad optimālie elektrolīzes apstākļi bija atrasti, tika izpētīts arēnu klāsts, kas piemērots elektroķīmiskajai Frīdela–Kraftsa reakcijai (6. att.). Furāns un metilfurāns reaģēja ar elektroķīmiski ģenerētu karbēnija jonu, dodot produktus **32b** un **32c** ar labiem iznākumiem. Optimizētie reakcijas apstākļi bija saderīgi ar *O*-aizsargātiem furfurilspirtiem (produkti **32d–g**), kas liecināja par pirmo Frīdela–Kraftsa alkilēšanas piemēru, kas veikts ar skābes jutīgiem (MOM, Tr, THP un -CHPh<sub>2</sub>) *O*-aizsargātiem substrātiem. Alkilēšanas reakcijai bija piemēroti arī citi heterocikli, piemēram, tiofēns un *N*-aizsargāts indols (produkti **32h,i**). Ar elektroniem



bagāti fenola un anizola atvasinājumi bija saderīgi ar elektrolīzes apstākļiem, neraugoties uz to zemajiem redokspotenciāliem. Neaizsargāts fenols, dimetilanizols un 1,3-dimetoksibenzols elektrolīzē deva produktus **32j–l** ar labiem iznākumiem.

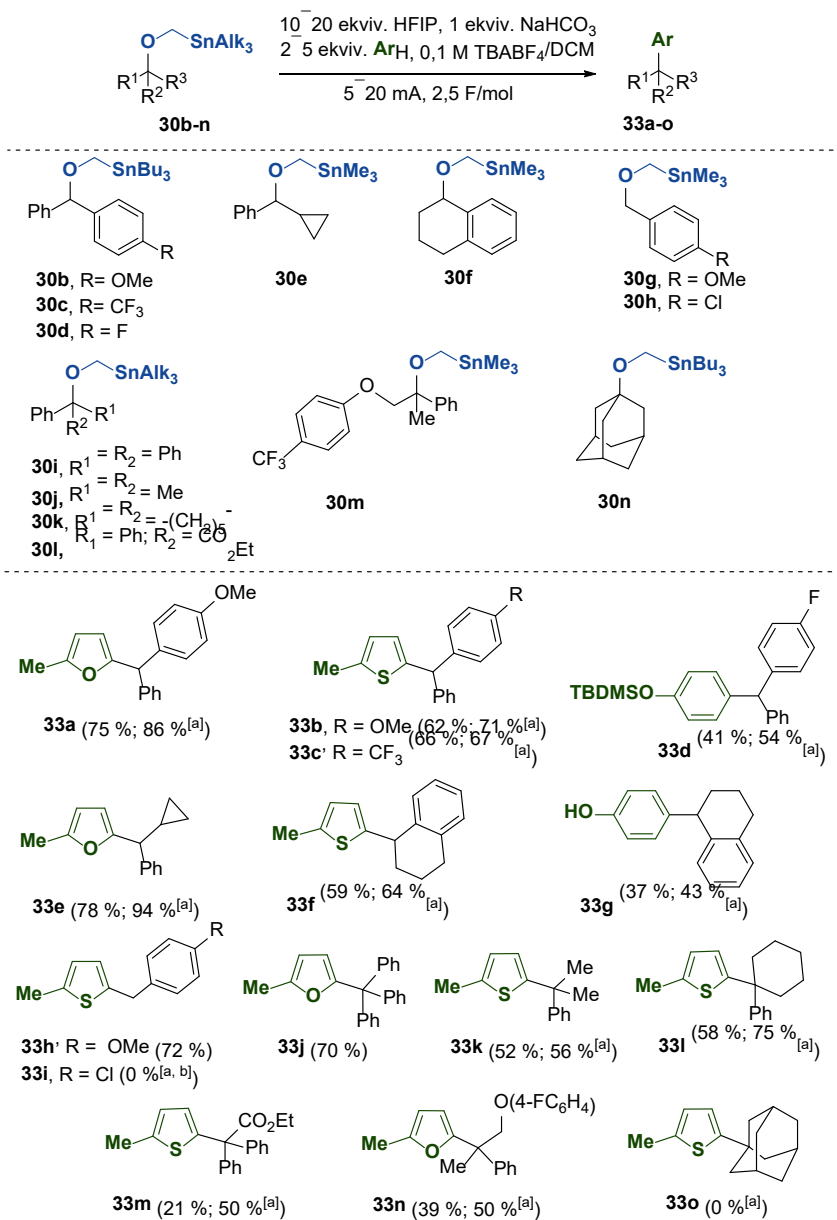


<sup>[a]</sup> <sup>1</sup>H-KMR iznākums, izmantojot EtOAc kā iekšējo standartu <sup>[b]</sup> 10 ekv. HFIP

#### 6. att. Elektroķīmiski ierosinātas Frīdela–Kraftsa reakcijas substrātu klāsts.

Stannilmetilēteru klāsts ietvēra substrātus, kas iegūti no difenilmetanola ar dažādiem aizvietotājumiem benzola gredzena 4. pozīcijā (7. att.). Diarilmetilkatjoni ar elektrondodošām (izejviela **30b**) un elektronatvelkošām (izejviela **30c**) grupām deva 2-metilfurāna un 2-metiltiofēna alkilēšanas produktus **33a–c** ar labiem iznākumiem. Fluoru saturošs diarilmetilkatjons (no **30d**) reaģēja ar *O*-TBDMS aizsargātu fenolu, dodot nedaudz zemāku produkta **33d** iznākumu, salīdzinot ar nefluorētu analogu (produkts **32a**). Reakcija notika ar benzilkatjona prekursoriem, kas saturēja karbēnija jonu stabilizējošo metoksigrupu (**30g**), savukārt no 4-hlorbenzils substrāta **30h** neizdevās iegūt vēlamo produktu **33i**. Trešējā karbēnija jona prekursori deva produktus ar vidēju iznākumu, izņemot adamantilkatjona prekursoru **30n**, kas nedeava gaidīto alkilēšanas produktu **33o**.

Apspriestie rezultāti ir publicēti 2. pielikumā pievienotajā dokumentā.



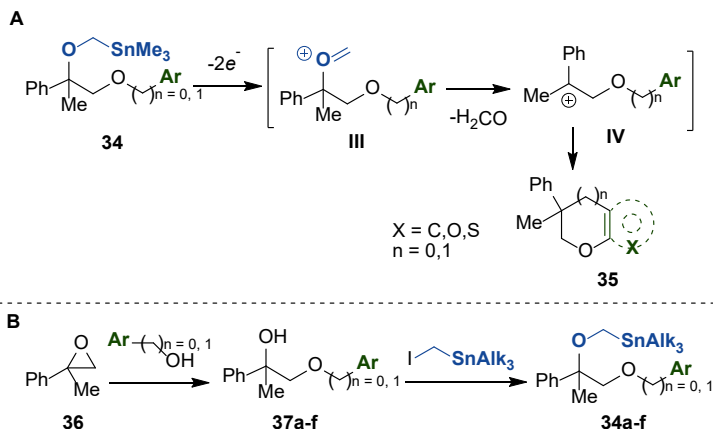
<sup>[a]</sup> <sup>1</sup>H-KMR iznākums, izmantojot EtOAc kā iekšējo standartu, <sup>[b]</sup> oksonija jonu arilēšanas produkts 35 % pēc KMR.

7. att. Stannilmetilēteru klāsts elektroķīmiski ierosinātai Frīdela–Kraftsa reakcijai.

Tika izstrādāta arī iekšmolekulāra Frīdela–Kraftsa alkilēšana, lai iegūtu kondensētus heterociklus kā reakcijas produktus. Šim nolūkam tika izstrādāti substrāti **34**, kuros iekšējais

(hetero)aromātiskais nukleofīls tika pievienots reakcijas centram ar piemērota garuma savienotājposmu, lai pēc iekšmolekulārās ciklizēšanās veidotos pieclocēkļu vai sešlocēkļu cikls (8. att., A).

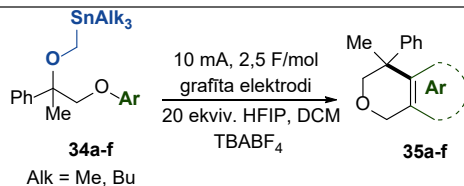
Substrātu sintēzi sāka no epoksīda **36**, ko uzšķēla ar aromātiskiem spirtiem, lai iegūtu iekšmolekulāru nukleofīlu saturošus spirtus **37a–f**, kas pēc tam tika modificēti ar trialkilstannilmetiljodīdu, lai iegūtu izejvielas **34a–f** (8. att., B).



8. att. A) Iekšmolekulāra Frīdela–Kraftsa reakcija;  
B) sintēzes ceļš iekšmolekulārās Frīdela–Kraftsa reakcijas izejvielu iegūšanai.

Elektrolīze ar substrātiem, kas satur 3-metoksifenil (**34a**), 3-furfuril (**34b**), 3-benzofurfuril- (**34d**) un 3-tienilgrupu (**34e**) kā iekšējo nukleofīlu, deva attiecīgos kondensētus sešlocēkļu heterociklus **35a,b,d,e** ar vidēju līdz zemu iznākumu (5. tab.). Elektrolīzes apstākļos netika novērota kondensēta pieclocēkļu cikla **35f** veidošanās, kā arī savienojums **34c** nedeva vēlamu ciklizēšanas produktu, jo elektroķīmiskās reakcijas laikā tika nošķelta 2-furfurilgrupa.

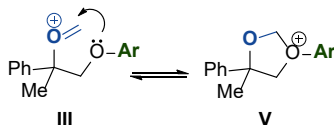
## Iekšmolekulārās Frīdela–Kraftsa alkilēšanas produktu klāsts



Nr	Izejviela <b>34</b>	Produkts <b>35</b>	Produkts, iznākums (KMR iznākums), %
1	<p style="text-align: center;"><b>34a</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>35a</b></p>	46 (60 <sup>[a]</sup> )
2	<p style="text-align: center;"><b>34b</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>35b</b></p>	30 (31 <sup>[a]</sup> )
3	<p style="text-align: center;"><b>34c</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>38</b></p>	22
4	<p style="text-align: center;"><b>34d</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>35d</b></p>	32 (39 <sup>[a]</sup> )
5	<p style="text-align: center;"><b>34e</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>35e</b></p>	17 (32 <sup>[a]</sup> )
6	<p style="text-align: center;"><b>34f</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>35f</b></p>	0

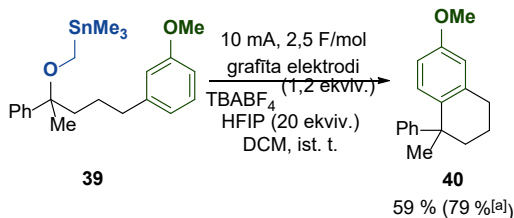
<sup>[a]</sup> <sup>1</sup>H-KMR iznākums, izmantojot EtOAc kā iekšējo standartu.

Iekšmolekulārās Frīdela–Kraftsa reakcijas samazinātos iznākumus, salīdzinot ar starpmolekulāro Frīdela–Kraftsa reakciju, varētu izskaidrot ar oksonija jona **III** vājo fragmentāciju tā stabilizācijas dēļ, veidojoties cikliskai sistēmai **V**, kas ir līdzsvarā ar **III** (9. att.).



9. att. Oksonija jona stabilizācija ar blakus esošā skābekļa nedalīto elektronu pāri.

Izejvielu elektroķīmiskā metanolizēšana norādīja, ka metanola pievienošanās oksonija jonam ir galvenais reakcijas ceļš, un metoksimetilētais starpprodukta **III** (8. att., A) pievienošanās produkts tika iegūts ar augstāku iznākumu nekā metoksilētā starpprodukta **IV** (8. att., A) pievienošanās produkts. Papildus tika sintezēts izejvielas **34a** analogs **39**, kas nesatur papildu skābekļa atomu, tāpēc nav iespējama oksonija jona stabilizācija. Savienojums tika pakļauts elektrolīzes standartapstākļiem, kuros tika iegūts produkts **40** (10. att.).



<sup>[a]</sup> <sup>1</sup>H-KMR iznākums, izmantojot EtOAc kā iekšējo standartu

10. att. Karbocikla **40** iegūšana iekšmolekulārās Frīdela-Kraftsa reakcijas ceļā.

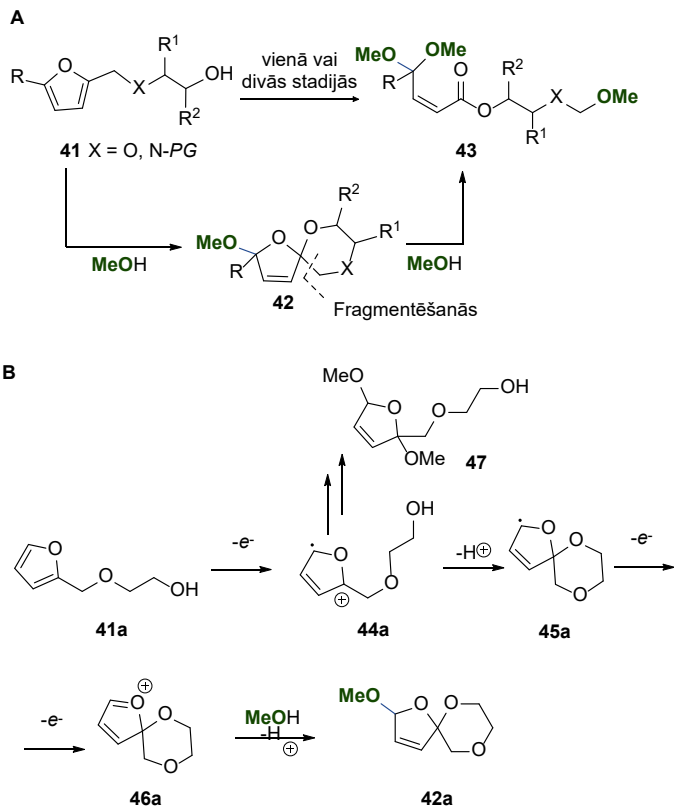
Attiecīgais karbocikls **40** veidojās ar paaugstinātu iznākumu, salīdzinot ar ētera saiti saturošo substrātu **34a**, kas apstiprina oksonija jonu stabilizācijas nozīmi, kavējot kondensētu heterociklu veidošanos.

Apsprieštie rezultāti ir publicēti 3. pielikumā pievienotajā dokumentā.

## 2. Furfurilētu etilēnglikolu Torija tipa elektroķīmiskā oksidēšana

Elektroķīmiskā sintēze ir noderīgs rīks ne tikai paaugstinātas pievienotās vērtības reaģentu/izejvielu iegūšanai, bet arī biomasas valorizācijai. Furāna atvasinājumi ir īpaši piemēroti substrāti elektroķīmiskai funkcionalizēšanai, jo furāna gredzenam piemīt zems oksidēšanās potenciāls, kas ļauj veikt elektroķīmiskas pārvērtības, neizmantojot elektropalīggrupas. Šī darba daļa tika veltīta Torija (*Torii*) tipa elektroķīmiskās oksidēšanas izpētei furānmetilatvasinājumos **41**, kuros hidroksilgrupa kalpo kā iekšējais nukleofils.

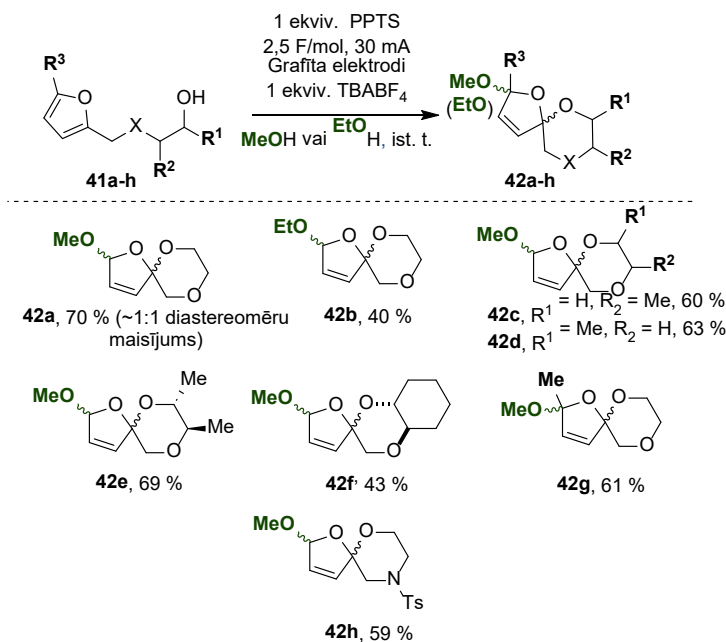
Paredzamie reakcijas produkti ir spirocikliski atvasinājumi **42**, ko tālāk varētu pakļaut fragmentācijai, lai iegūtu produktus **43** ar funkcionalizētu estera daļu. Produkti **43** varētu būt vērtīgi būvbloki tālākām ķīmiskām pārvērtībām. Spirocikla veidošanās sākas ar viena elektrona pāreju savienojumā **41a**, veidojot katjonradikāli **44a** (11. att., B), kas pēc deprotonēšanas un iekšmolekulāras ciklizēšanas dod starpproduktu **45a**. Tālāka **45a** oksidēšana dod oksonija jonu **46a**, kas pēc metanola pievienošanas dod spirociklu **42a**.



11. att. A) Torija tipa nepiesātināto esteru elektrosintēze;  
B) spirocikla **42a** elektroķīmiskais veidošanās mehānisms.

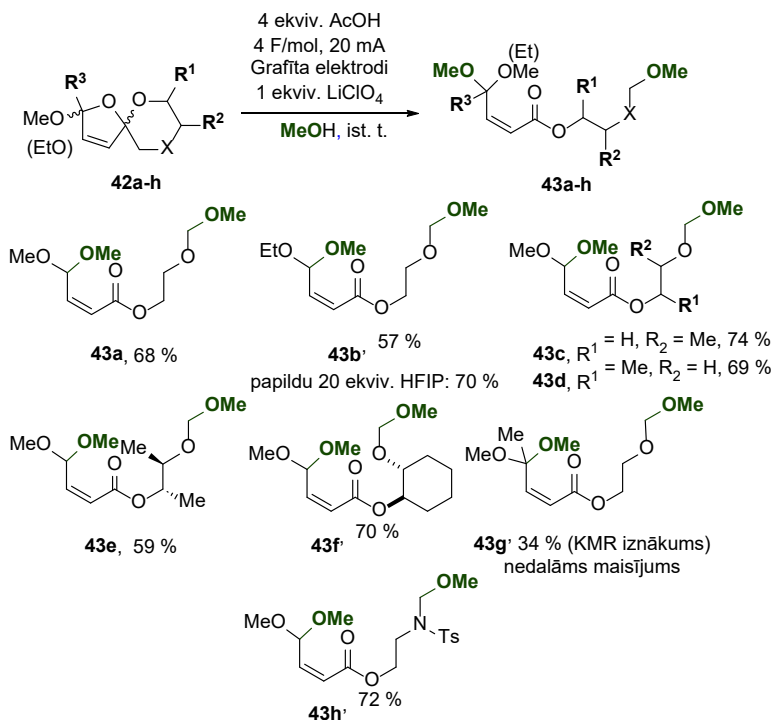
Elektroķīmiski ierosināta spirociklu **42** veidošanās tika realizēta nedalītā šūnā, izmantojot grafitu elektrodus (12. att.). Par šķīdinātāju tika izvēlēts metanols, jo tas spēj kalpot gan kā protonu donors katodiskajai reakcijai, gan arī kā nukleofīls, savukārt TBABF<sub>4</sub> tika izvēlēts kā fona elektrolīts. Lai novērstu iespējamo furāna gredzena dimetoksilēšanu (savienojums **47**, 11. att.) ar metoksīda anjonu, tika pētītas dažādas piedevas, kas veicinātu katodisko reakciju. Tika konstatēts, ka HFIP piedeva nodrošina spirociklu iegūšanu ar labu iznākumu, tomēr kā blakusprodukts veidojās ievērojams daudzums estera **43**, taču, pievienojot reakcijai PPTS,

vēlamais produkts veidojās ar augstu iznākumu bez ievērojama blakusproduktu daudzuma. Optimālie elektrolīzes apstākļi bija piemēroti spirta **41a** oksidēšanai līdz spirociklam **42a** līdz pat 500 mg izejvielas apjomam. Spirocikla sintēzes iespējas tika izpētītas arī no citiem furfurilfragmentu saturošiem etilēnglikola un aminoetanola atvasinājumiem, lai iegūtu produktus **42b–h** ar vidēji labiem vai labiem iznākumiem. Etanols bija piemērots šķīdinātājs un ārējais nukleofīls, lai attiecīgais produkts **42b** tiktu iegūts, lai arī ar zemāku iznākumu, nekā izmantojot metanolu.



12. att. Spirociklu **42** elektroķīmiskās sintēzes klāsts.

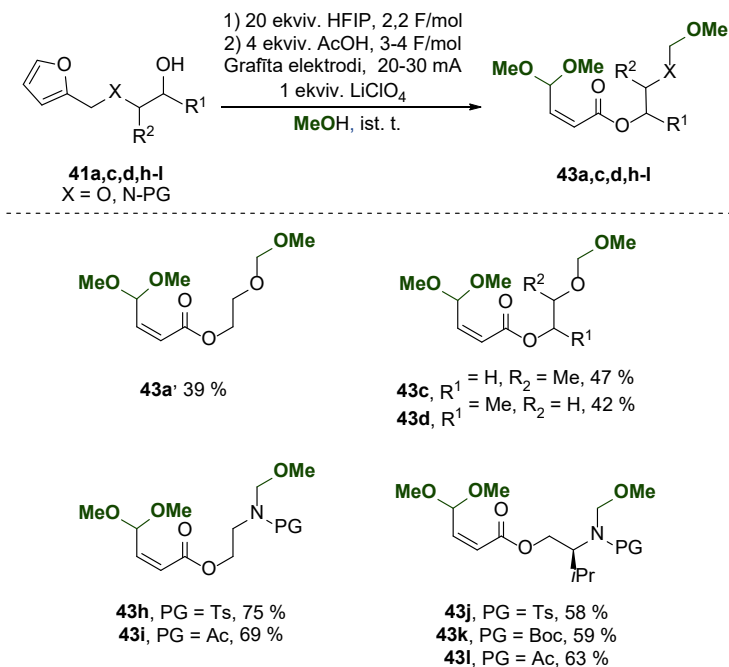
Iegūto spirociklu elektrooksidatīvā fragmentēšana deva esterus **43**. Šim reakcijas solim PPTS nomainīja pret AcOH, jo PPTS blakusprodukti ar laiku mēdza nogulsnēties uz elektrodiem. Tika konstatēts, ka esteri veidošanai LiClO<sub>4</sub> ir labāks fona elektrolīts nekā TBABF<sub>4</sub>. Optimizētajos apstākļos esteri **43a–h** veidojās selektīvi ar dubultās saites Z konfigurāciju (13. att.). Kad elektrolīzei tika pakļauts substrāts **42b**, transacetalizēšana ar metanolu netika novērota un veidojās tikai jauktais acetāls **43b**.



13. att. Elektroķīmiski iegūstamo esteru **43** klāsts no spirocikliem **42**

Spirtu **41** pārvērtību par esteriem **43** var veikt arī vienā solī (14. att.). Lai izvairītos no PPTS nogulsšanās ilgstošas elektrolīzes laikā, pirmajā posmā kā piedevu izmantoja HFIP, reakcijas otrā posmā veicināšanai pievienoja AcOH. Pārvērtības veikšana vienā solī bija īpaši piemērota *N*-aizsargātu *O*-furfurilaizvietotu aminospirtu **43h–l** pārveidošanai. Viena soļa **43k** elektrosintēzi varēja veikt arī viena grama mērogā.

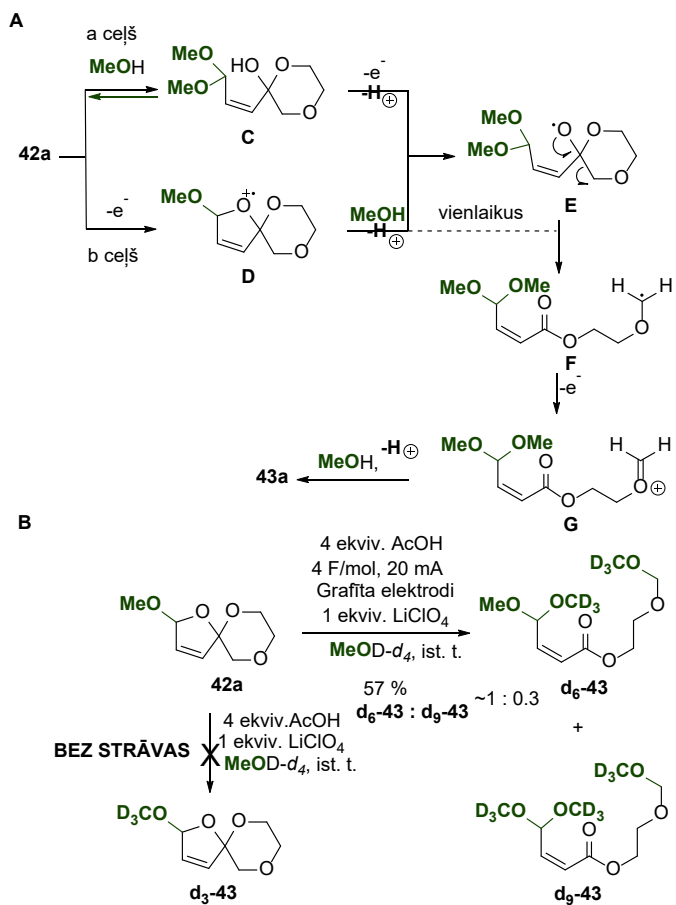




14. att. Spirtu **41** oksidatīvā fragmentēšanās vienā solī līdz esteriem **43**.

Piedāvātais estera **43** veidošanās mehānisms no spirocikla **42** sākas ar atgriezenisku S<sub>N</sub>-tipa acetāla metanolīzi, kas rada starpproduktu **C**. Elektroķīmiska radikāļa **C** oksidēšana dod *O*-centrētu radikāli **E**, kas fragmentējas līdz  $\alpha$ -oksi stabilizētam *C*-centrētam radikālim **F** (15. att., A, a ceļš). Otrs iespējams reakcijas ceļš (b ceļš) paredz, ka, elektroķīmiski aktivējot acetāla grupu spirocīklā **42a**, varētu veidoties katjonradikālis **D**. Pēc tam gredzens tiktu uzšķelts metanolīzes ceļā, iegūstot *O*-centrētu radikāli **E**.

Mehānisma izpētei elektrolīze tika veikta deiterētā metanolā gan elektriskās strāvas klātbūtnē, gan bez tās. Reakcijā, kurā netika izmantota strāvas padeve, neveidojās iespējams produkts **d3-43** (15. att., B), kas līdzsvara procesā veidotos caur a ceļu, tāpēc tika secināts, ka spirocikla metanolīzei ir nepieciešama elektroķīmiska aktivēšana (b ceļš).



15. att. A) Piedāvātais mehānisms estera **43a** iegūšanai no spirocikla **42a**;  
 B) deitērija iezīmēšanas eksperimenti, kas apstiprina estera **43a** veidošanās mehānismu caur *b* ceļu.

Apspriestie rezultāti ir publicēti 4. pielikumā pievienotajā dokumentā.

## SECINĀJUMI

1. Trialkilstannilmetilgrupa ir piemērota elektropalīggrupa karbēnija jonu iegūšanai no trialkilstannilmetilēteriem, inicējot oksonija jona fragmentēšanos.
2. Karbēnija jonus var elektroķīmiski ģenerēt no stannilmetilēteriem nedalītā šūnā alilsilānu klātbūtnē. Elektroķīmiski ģenerētie karbēnija joni viegli reaģē ar alilsilāniem.
3. Elektroķīmiskā Frīdela–Kraftsa alkilēšana ar trialkilstannilmetilēteri 1,1,1,3,3,3-heksafluorpropān-2-olā, kā piedevu izmantojot  $\text{NaHCO}_3$ , ir lietota substrātiem, kas satur skābes jutīgas funkcionālās grupas, piemēram, TBDMS, Tr, THP, MOM un  $-\text{CHPh}_2$ .
4. Elektroķīmiski ierosinātas iekšmolekulāras Frīdela–Kraftsa alkilēšana ceļā, saslēdzoties sešlocekļu ciklam, iespējams iegūt kondensētus heterociklus. Produkta veidošanos kavē starpprodukta, oksonija jona, iekšmolekulāra stabilizēšana.
5. Etilēnglikola un aminoetanolā atvasinājumi, kas satur furfūrilgrupu, metanolā elektroķīmiski oksidējoties furāna gredzenam, veido spirociklus.
6. Spirociklu **42** elektroķīmiskā oksidēšana ļauj iegūt  $\alpha,\beta$ -nepiesātinātus esterus. Pārvērtību iespējams veikt arī vienā solī no *O*-furfurilaizvietotiem etilēnglikoliem un aminospiertiem.
7. Eksperimenti ar deitērija iezīmētu metanolu apstiprina, ka elektroķīmiskai aktivēšanai ir izšķiroša nozīme spirocikla atvasinājumu pārveidošanā par  $\alpha,\beta$ -nepiesātinātiem esteriem.

# **DOCTORAL THESIS PROPOSED TO RIGA TECHNICAL UNIVERSITY FOR THE PROMOTION TO THE SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE**

To be granted the scientific degree of Doctor of Science (Ph. D.), the present Doctoral Thesis has been submitted for the defence at the open meeting of RTU Promotion Council on June 1, 2023 at 14.00 at the Faculty of Materials Science and Applied Chemistry, 3/7 Paula Valdena Street, Room 272.

## **OFFICIAL REVIEWERS**

Associate Professor Dr. chem. Kaspars Traskovkis,  
Riga Technical University

Principal investigator Ph. D. Maksim Ošeka,  
Tallinn University of Technology, Estonia

Assistant Professor Ph. D. Helena Lundberg,  
KTH Royal Institute of Technology, Sweden

## **DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY**

I hereby declare that the Doctoral Thesis submitted for the review to Riga Technical University for the promotion to the scientific degree of Doctor of Science (Ph. D.) is my own. I confirm that this Doctoral Thesis had not been submitted to any other university for the promotion to a scientific degree.

Anna Lielpētere .....  
(signature)

Date .....

The Doctoral Thesis has been prepared as a collection of thematically related scientific publications complemented by summaries in both Latvian and English. The Doctoral Thesis unites four scientific publications. The scientific publications have been written in English, with a total volume of 292 pages, including supplementary data.

## TABLE OF CONTENTS

Abbreviations .....	30
General overview of the Thesis.....	31
Introduction .....	31
Aims and objectives .....	33
Scientific novelty and main results .....	33
Structure and volume of the Thesis.....	34
Publications and approbation of the Thesis.....	35
Main results of the Thesis .....	37
1. Electrochemical carbenium ion generation via electroauxiliaries and their reactions with nucleophiles.....	37
2. Torii-Type electrochemical oxidation of furfurylated ethylene glycols .....	46
Conclusions .....	52
References .....	53

## ABBREVIATIONS

Ac – acetyl  
Alk – alkyl  
Ar – aryl  
Boc – *tert*-butoxycarbonyl  
Bu – butyl  
DCM – dichloromethane  
EAux – electroauxiliary group  
E<sup>ox</sup> – peak oxidation potential  
Equiv – equivalents  
Et – ethyl  
HFIP – 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol  
Me – methyl  
MeCN – acetonitrile  
MOM – methoxymethyl  
NMR – nuclear magnetic resonance spectroscopy  
PG – protecting group  
Ph – phenyl  
Piv – pivalic  
PPTS – pyridinium *p*-toluenesulfonate  
r.t. – room temperature  
SHE – standard hydrogen electrode  
TBA - tetrabutylammonium  
TBABF<sub>4</sub> – tetrabutylammonium tetrafluoroborate  
TBDMS – *tert*-butyldimethylsilyl  
THP – 2-tetrahydropyranyl  
Tr – trityl  
Ts – tosyl

# GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

## Introduction

In the last decade, synthetic organic electrochemistry has received renewed interest due to technological advances and its contribution to sustainable chemistry. Electrochemistry offers many advantages, such as new reaction pathways, scalability, ambient conditions, and controlled generation of reactive intermediates.<sup>1-3</sup> Reaction times can be predicted and modulated by changing the applied current.<sup>4</sup> Electrochemistry enables energy input directly into a molecule, avoiding using molecular energy carriers.<sup>5</sup> Electrons are directly transferred between the electrode surface and the organic molecule, producing reactive intermediate species. The concentration of the reactive intermediates depends on the current density applied, which is a measure of the rate of electron movement. Meanwhile, the electric potential characterises the driving force of the redox process. An electrochemical reaction can be performed either at constant potential or constant current mode. Constant potential electrolysis allows fine reactivity control, as the potential is controlled via the reference electrode. Usually, this type of reaction requires a divided cell where the working and the counter electrode are in separate compartments divided by a membrane or a frit, complicating the setup and increasing the resistance of the cell. On the other hand, constant current electrolysis can often be performed in a beaker-type cell. During constant current electrolysis, the species with the lowest redox potential are consumed, and chemoselectivity can be improved by using redox mediators or electroauxiliaries – functional groups that promote electron transfer.<sup>3, 6</sup> Known electroauxiliaries include silyl groups<sup>7-9</sup> (e.g. in Fig. 1, compounds **1**, **4**), stannanes<sup>10-12</sup> (e.g. in Fig. 1, compound **3**), arylthiols<sup>13</sup> (e.g. in Fig. 1, compound **2**) and organoboronic acids<sup>14</sup> (e.g. in Fig. 1, compound **5**) that have been used to lower the redox potential of carbamates<sup>7, 11</sup>, alkoxycarbonyl compounds<sup>10</sup>, ethers<sup>8, 9, 11-13</sup>, alkenes<sup>15</sup>, sulfides<sup>15</sup>, and arenes<sup>14</sup>.

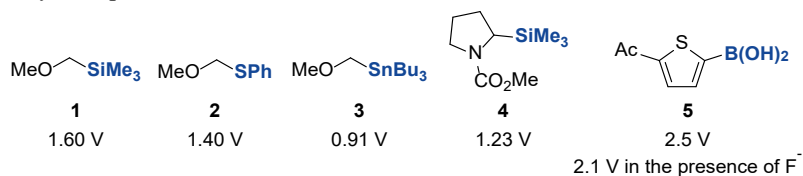


Fig. 1. Representative examples of known electroauxiliaries and their respective redox potentials (vs SHE).

One of this Thesis objectives is to explore the use of electroauxiliary groups for the generation of carbenium ions. Anodic oxidation enables the generation of carbenium ions (e.g. in Fig. 2 A, compound **7** from compound **6**) without the use of stoichiometric oxidants, while proton reduction to hydrogen at the cathode serves as a neutral paired reaction (Fig. 2 A). However, only some nucleophiles are compatible with the oxidation potential required for

substrate activation allowing to obtain compounds **8**. To expand the nucleophile scope, the Yoshida group developed an electrochemical cation pool methodology using starting materials **9** (Fig. 2 B) modified with an electroauxiliary (EAux) group. In this method, ions **10** (Fig. 2 B) are accumulated at low temperatures, followed by an “ex-cell” addition of a nucleophile to form products **11** (Fig. 2 B).<sup>6</sup> Even though the cation pool methodology is a powerful approach, it requires a complex setup with a divided cell, low temperatures and a large amount of trifluorosulfonic acid for the cathodic reaction. Preferable would be electrosynthesis in an undivided cell where carbenium ions are generated in the presence of nucleophiles. For this, the redox potential of substrates **6** and **9** must be lower than that of the nucleophile. Therefore, the use of electroauxiliary groups for carbenium ion generation enabled the use of various carbon nucleophiles in this Thesis.

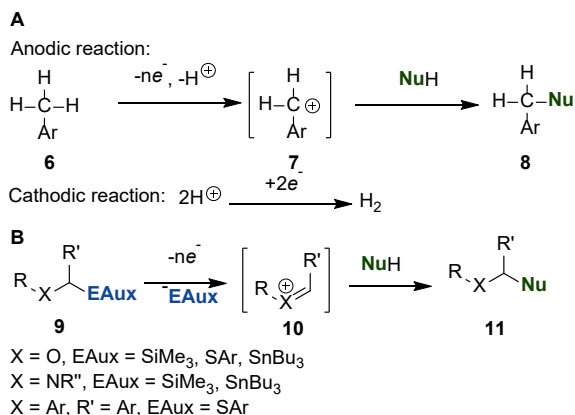


Fig. 2. A – Direct electrochemical oxidation followed by reaction with a nucleophile; B – electrochemical oxidation *via* electroauxiliary.

Additionally, electrochemistry can contribute to sustainable chemistry by offering methods for the valorisation of biomass.<sup>2, 16, 17</sup> Furan derivatives (e.g. in Fig. 3, compound **12**) are particularly suitable substrates for electrochemical functionalisation due to the low oxidation potential of the furan ring to form radical cations **12**<sup>•+</sup>, which allows transformation into various products like **14**, **15**, and **16** without the use of electroauxiliary groups (Fig. 3).

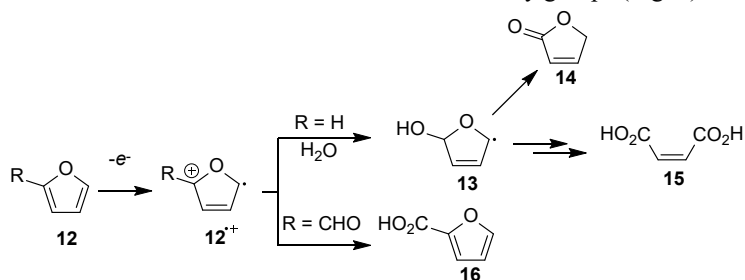


Fig. 3. Electrooxidative furan derivative valorisation products.<sup>18</sup>



To have a practical application in a synthetic lab, electrochemical methods benefit from operational simplicity, that is, employing an undivided cell, cheap electrode materials and simple equipment like the commercially available Electrasyn 2.0 potentiostat from IKA or even a battery.<sup>1</sup> For industrial applications, the safety, selectivity and yield as well as low energy and atom consumption of the electrosynthetic reactions are important factors. Electrochemical reactions such as the synthesis of adiponitrile (*Monsanto*), methoxylation of substituted toluene (*BASF*), oxidation of anthracene to anthraquinone (*ECRC*), reduction of maleic anhydride to succinic acid (*CERCI*) and methoxylation of 2-methyl-2,5-dimethoxyfuran as an intermediate for 2-methyl-3-mercaptofuran production (*Tengzhou Tianshui Biological Technology Co.*) are some examples of electrosynthetic reactions currently in practical industrial use.<sup>19</sup>

Both for laboratory and industrial application, especially attractive are methodologies that offer new reaction pathways, are usable for late-stage functionalisation with high functional group tolerance or show easy ways to perform traditionally complicated reactions without employing toxic or highly reactive reagents.<sup>1</sup> For these reasons, synthetic methodologies developed as part of this Thesis use an undivided cell and cheap graphite electrodes fitted to the commercially available Electrasyn potentiostat.

## Aims and objectives

The main goal of the Thesis is to develop new operationally simple electrochemical methods for organic synthesis via electrochemically generated carbenium ions.

To fulfil this goal, the following tasks were set:

1. To find a suitable electroauxiliary for the generation of carbenium ions (via fragmentation of the oxonium ions).
2. To develop a new method for electrochemical allylation of carbenium ions formed by electrochemical activation of substrates modified with electroauxiliary.
3. To develop an electrochemical method for Friedel-Crafts alkylation in the presence of acid-labile substrates.
4. To demonstrate an intramolecular Friedel-Crafts alkylation for the synthesis of condensed heterocycles.
5. To investigate the valorisation of furan derivatives by the reactions of electrochemically generated radical cations.

## Scientific novelty and main results

As the result of the Thesis, operationally simple electrochemical methods for new bond formation via carbenium ion generation have been developed. Trialkylstannylmethyl group has been established as a suitable electroauxiliary for carbenium ion formation via the

fragmentation of oxonium ion that enables the synthesis of carbenium ion precursors from alcohols as readily available starting materials. The low redox potential of trialkylstannylmethyl electroauxiliary allows selective electrooxidation in an undivided cell in the presence of nucleophiles. The carbenium ion formation was further promoted using 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) as an additive. An electrochemical allylation method with allyltrimethylsilanes was demonstrated. The electrochemical carbenium ion generation method was further extended for Friedel-Crafts alkylation by using arenes as nucleophiles. The use of  $\text{NaHCO}_3$  as a basic additive rendered the electrolysis conditions compatible with sensitive acid-labile functional groups, including TBDMS, Boc, Tr, MOM, THP, and  $\text{CHPh}_2$  protecting groups. An intramolecular Friedel-Crafts alkylation was demonstrated where the formation of 6-membered cycles furnished new condensed heterocycles.

Ethylene glycol and amino ethanol derivatives containing furfuryl moiety formed spirocycles upon electrochemical oxidation in methanol. Upon further oxidation, the spirocycles could be transformed into  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters with complete *Z*-selectivity. The ester synthesis from biomass-derived starting materials can be done in two steps or by using a one-pot protocol giving multifunctional building blocks and tailored monomers for polymerisation.

### **Structure and volume of the Thesis**

The Thesis is a collection of thematically related scientific publications on developing new electrochemical methods for carbenium ion generation and use in reactions. The Thesis compiles results from 4 original scientific papers indexed in Scopus and Web of Science.

## Publications and approbation of the Thesis

The results of the Thesis have been published in 4 scientific papers. Additionally, the results have also been disseminated at 8 scientific conferences.

### Publications:

1. **Lielpetere, A.**; Jirgensons, A. Carbenium ion formation by fragmentation of electrochemically generated oxonium ions. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 5094–5096.
2. **Lielpetere, A.**; Jirgensons, A. Friedel–Crafts Alkylation with Carbenium Ions Generated by Electrochemical Oxidation of Stannylmethyl Ethers. *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 4510–4516.
3. Darzina, M.; **Lielpetere, A.**; Jirgensons, A. Torii-Type Electrosynthesis of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters from Furfurylated Ethylene Glycols and Amino Alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 4224.
4. **Lielpetere, A.**; Šilaks, A.; Jirgensons, A. Intramolecular Friedel–Crafts alkylation by electrochemical carbenium ion generation. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58(12), 732–736.

### Conference participation:

1. **Lielpētere, A.**; Turovska, B.; Jirgensons, A. Electrochemical generation of carbocations and their reactions with nucleophiles. *Electrochemistry 2016*, Goslar, Germany, September 26–28, **2016**.
2. **Lielpētere, A.** Electrochemical generation of carbenium ions via Electroauxiliary. *10<sup>th</sup> Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Riga, Latvia, June 5–16, **2017**.
3. **Lielpētere, A.** Electrochemical Generation of Carbenium Ions via Electroauxiliary and Their Reactions with Nucleophiles. *50<sup>th</sup> Heyrovský Discussion on Molecular Electrochemistry in Organic and Organometallic Research*. Třešť, Czech Republic, June 18–22, **2017**.
4. Dārziņa, M.; **Lielpētere, A.**; Jirgensons, A. Electrochemical Generation of Carbenium Ions and Their Reactions with Nucleophiles. *International Conference on Organic Synthesis BOS 2018*, Tallinn, Estonia, July 1–4, **2018**, PO58.
5. **Lielpetere, A.**; Jirgensons, A. Electrochemical generation of carbenium ions and their reactions with nucleophiles. *Electrochemistry 2018*, Ulm, Germany, September 24–26, **2018**, H059.
6. **Lielpētere, A.**; Jirgensons, A. Electrochemical generation of carbenium ions and their Friedel-Crafts reactions. *Beilstein Organic Chemistry Symposium “Electrifying Organic Synthesis”*, Mainz, Germany, April 9–11, **2019**.

7. **Lielpētere, A.**; Jirgensons, A. Friedel-Crafts reactions of electrochemically generated carbenium ions. *Giornate dell'Elettrochimica Italiana - GEI2019*, Padua, Italy, September 8–12, **2019**.
8. **Lielpētere, A.**; Jirgensons, A. Generation of carbenium ions by electrochemical leaving group activation. *11<sup>th</sup> Paul Walden Symposium*, Riga, September 19–20, **2019**.

# MAIN RESULTS OF THE THESIS

## 1. Electrochemical carbenium ion generation via electroauxiliaries and their reactions with nucleophiles

For the electrochemical generation of carbenium ions, we envisioned a two-step process. The electrochemical activation of the electroauxiliary in starting material **17** would generate an oxonium ion **18**, which would undergo *in situ* fragmentation to carbenium ion **19** (Fig. 4 A). The two-step process would enable the generation of the substrates from alcohols as readily available starting materials.

We tested oxyacetic acid (**17a**), silylmethyl (**17b**) and stannylmethyl ether (**17b**) functional groups as electroauxiliaries (Fig. 4 B). From these, stannylmethyl ether had the lowest redox potential of 1.7 V in compound **17c** (vs SHE).

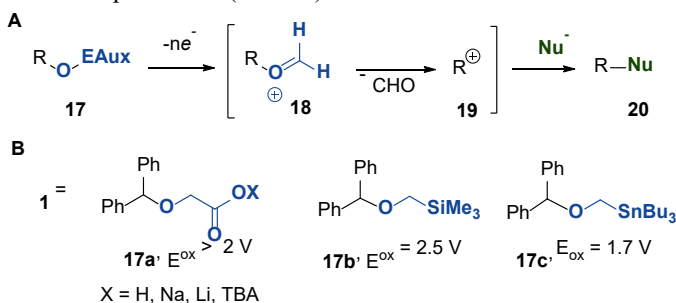


Fig. 4. A – Carbenium ion generation via oxonium ion fragmentation; B – tested electroauxiliaries and their oxidation potentials (vs SHE).

Stannylmethyl ether group was chosen as the electroauxiliary group for the generation of carbenium ions *via* oxonium ion fragmentation. The substrates were synthesised in one step from the corresponding alcohols. The reaction between alcohol and tributyl(iodomethyl)stannane required a strong base, KH.

The generation of carbenium ions from tributylstannylmethylethers demanded not only the cleavage of C–Sn bond, but also an effective fragmentation of the oxonium ion in the electrolysis conditions. The effectiveness of the fragmentation was investigated by electrochemical methanolysis in various solvents (Table 1). In this case, methanol served as the proton donor for the cathodic reaction while the formed methanoate acted as a nucleophile for reaction with the electrochemically formed electrophilic species **18** and **19**. When ((benzhydryloxy)methyl)tributylstannane (**17c**) was subjected to a constant current electrolysis in methanol or acetonitrile as the electrolysis solvent, oxonium **18** and carbenium **19** ion products **21** and **22** formed in equimolar ratio in a moderate yield (Table 1, entries 1 & 2). A substantial improvement in selectivity and yield of carbenium ion product **21** was observed

with HFIP as the reaction solvent (Table 1, entry 4). HFIP is known to stabilise cation and radical cation intermediates due to its hydrogen bond donor ability, low nucleophilicity, and the ambivalent polarity domains of the molecule.<sup>20</sup> Some product formation due to ionisation of the starting materials promoted by the hydrogen bond donating character of the HFIP was also observed in the absence of electricity; however, the use of electrical current was crucial to provide products in high yields.

Table 1

Electrochemical activation of substrate **17c** in the presence of MeOH

Entry	Solvent	Ratio <b>21</b> : <b>22</b>	Yield of <b>21</b> & <b>22</b> (%) <sup>[a]</sup>
1	MeOH	1 : 1.1	50
2	MeCN	1.3 : 1	50
3	DCM	7.5 : 1	85
4	<b>HFIP</b>	<b>&gt;99 : 1</b>	<b>73</b>

<sup>[a]</sup> Total <sup>1</sup>H-NMR yield of products **21** and **22** using 1,4-bis-trichloromethylbenzene as the internal standard.

Next, the application of other nucleophiles for the reaction with electrochemically generated carbenium ions was explored. The optimal reaction conditions employed dichloromethane (DCM) as a solvent with HFIP as an additive to promote the cathodic reaction and fragmentation of the oxonium ion (Table 2, entries 2 & 3). The electrolysis was performed using a simple and robust setup in an undivided cell equipped with graphite electrodes at room temperature and ambient atmosphere. Allylsilanes **23a** and **23b** were compatible with the electrochemical reaction conditions for formation of a C–C bond upon reaction with the generated carbenium ions.

Table 2

Electrochemical activation of substrate **17c** in the presence of allylsilanes

Entry	<b>23</b> , solvent system	<b>24</b> , yield (%)
1	<b>23a</b> , HFIP	<b>24a</b> , 40 (NMR) <sup>[a]</sup>
2	<b>23a</b> , DCM, 20 equiv HFIP	<b>24a</b> , 87 (isolated)
3	<b>23b</b> , DCM, 20 equiv HFIP	<b>24b</b> , 64 (isolated)

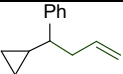
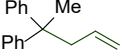
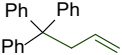
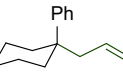
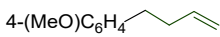
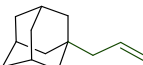
<sup>[a]</sup> <sup>1</sup>H-NMR yield using 1,4-bis-trichloromethylbenzene as the internal standard.

The scope of the stannylmethylethers (Table 3) included substrates derived from diphenylmethanols containing electron-withdrawing (products **26a-d**) and electron-donating (**26f**) substituents. Phenylcyclopropylmethyl and phenylcyclohexyl carbenium ions also provided the corresponding allylation products **26f** and **26i**. Tertiary carbenium ions reacted with allylsilane giving products **26g-h** in low yields. Less stable carbenium ions were formed inefficiently – methoxybenzylic ether gave product **26j** in a poor yield.

Table 3

Substrate scope for the electrochemical allylation

Entry	Product	<b>26</b> , yield (%)
1		<b>26a</b> , 74
2		<b>26b</b> , 79
3		<b>26c</b> , 76
4		<b>26d</b> , 81
5		<b>26e</b> , 72

6		<b>26f</b> , 91
7		<b>26g</b> , 26 <sup>[a]</sup>
8		<b>26h</b> , 42 <sup>[b]</sup>
9		<b>26i</b> , 75
10		<b>26j</b> , 14
11		<b>26k</b> , 0

<sup>[a]</sup> 1,1-Diphenylethylene (20 %) was isolated as a side product.

<sup>[b]</sup> <sup>1</sup>H-NMR yield using 1,4-bis-trichloromethylbenzene as the internal standard; obtained as an inseparable mixture with triphenylmethane.

When less stable carbenium ions were formed, oxonium ion allylation products could be isolated (Fig. 5). In the case of the adamantyl ether, oxonium ion addition product **29** was the major product. The results discussed have been published in the paper attached in Appendix 1.

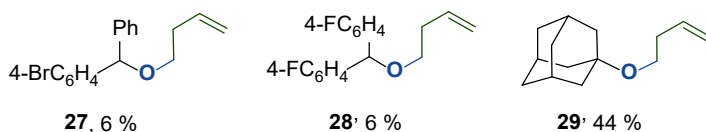


Fig. 5. Isolated oxonium ion allylation products.

After successfully developing a method for carbenium ion formation *via* electrochemical oxidation of stannylmethyl ether and fragmentation of the intermediate oxonium ion, we explored using other nucleophiles for C–C bond formation. Electrochemistry offers an attractive tool for carbenium ion generation in an acid-free medium, while most carbenium ion generation techniques require a Lewis or Brønsted acid. An important reaction proceeding through carbenium ion formation is Friedel-Crafts alkylation. To complement the recent advances in electrochemical arene functionalisation, we explored an electrochemical Friedel-Crafts reaction using stannylmethyl ethers as electrochemically activated carbenium ion precursors.

Trimethylstannylmethyl ethers were just as effective for the electrochemical carbenium ion generation as the tributylstannylmethyl ethers. Both functional groups exhibited a lower redox



potential than the nucleophiles (arenes). An electrochemically induced Friedel-Crafts reaction between stannylmethyl ether **30a** and *O*-TBS protected phenol **31a** was chosen as a model reaction. The product **32a** was obtained with a good yield and high *para*-selectivity when HFIP was used as an additive for the electrolysis (Table 4). However, due to the slightly acidic nature of HFIP, carbenium ion formation due to HFIP-induced solvolysis was observed even without the electric current when larger amounts of the additive were used (Table 4, entry 2). Therefore, basic additives were screened to render the reaction conditions compatible with acid-labile functional groups (Table 4, entries 3–6). NaHCO<sub>3</sub> was found to completely suppress the solvolysis of the starting material while delivering the product in a good yield (Table 4, entry 6).

Table 4

Reaction conditions for selective electrochemical activation of substrate **30a**

Entry	Additive	Cond. A Yield <sup>[a]</sup> of <b>32a</b> (%)	Cond. B Yield <sup>[a]</sup> of <b>32a</b> (%)
1	none	63	9
2	additional HFIP <sup>[b]</sup>	56	74
3	1 equiv 2,6-lutidine	0	0
4	1 equiv PivONa	38	0
5	1 equiv PhCO <sub>2</sub> Li	51	0
6	1 equiv NaHCO <sub>3</sub>	64 (55 <sup>[c]</sup> )	0

<sup>[a]</sup> <sup>1</sup>H-NMR yield using EtOAc as an internal standard.

<sup>[b]</sup> Solvent: HFIP:DCM 1:1

<sup>[c]</sup> Isolated yield.

With the electrolysis conditions established, the scope of arenes suitable for the electrochemical Friedel-Crafts reaction was investigated (Fig. 6). Furan and methylfuran reacted with the electrochemically generated carbenium ion to give products **32b** and **32c** in good yields. Moreover, furfuryl alcohols with acid-labile functional groups, such as MOM, Tr, THP, and Ph<sub>2</sub>CH (products **32-g**), were also compatible with the reaction conditions, demonstrating to our knowledge the first example of Friedel-Crafts alkylation performed with acid-sensitive *O*-protecting group bearing substrates. Other heterocycles, such as thiophene

and *N*-protected indole, were also suitable for the alkylation reaction (products **32h,f**). Electron-rich phenol and anisole derivatives were compatible with the electrolysis conditions despite their low redox potentials. Unprotected phenol, dimethylanisole and 1,3-dimethoxybenzene all delivered products **32j-l** in good yields.

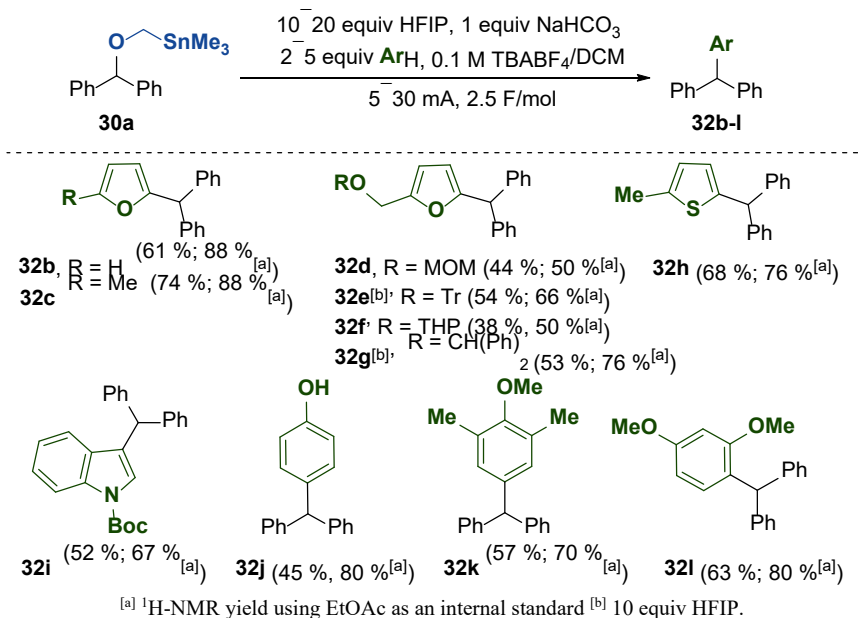
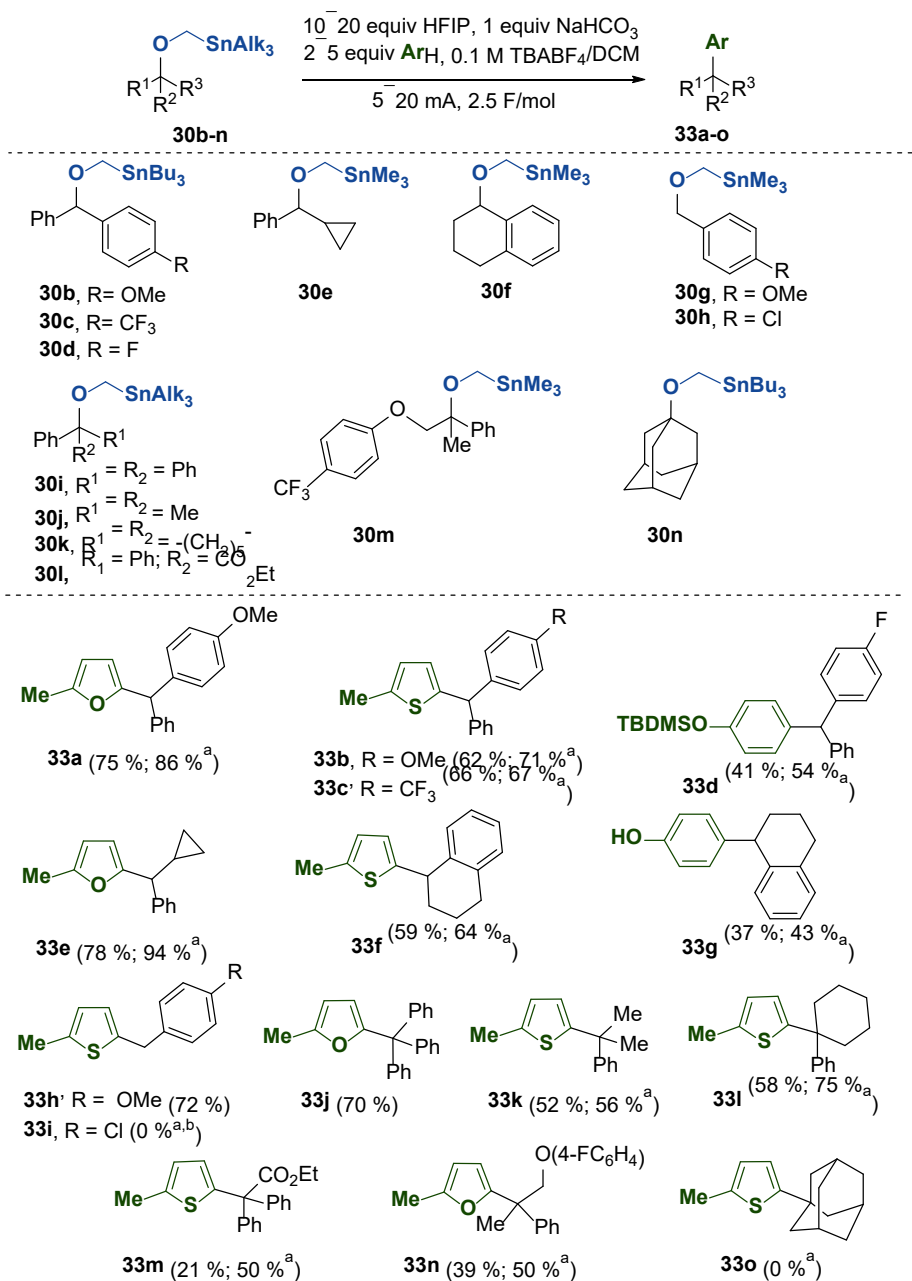


Fig. 6. Nucleophile scope for the electrochemically induced Friedel-Crafts reaction.

The range of stannylmethylethers included substrates derived from diphenylmethanol with various substituents at the 4-position of the phenyl ring (Fig. 7). Diarylmethyl cations with electron-donating (from **30b**) and electron-withdrawing (from **30c**) groups gave 2-methyl furan and 2-methyl thiophene alkylation products **33a-c** with good yields. Fluorine-containing diarylmethyl cation (from **30d**) reacted with *O*-TBDMS-protected phenol, giving a slightly lower product **33d** yield than the non-fluorinated analogue (product **32a**). The reaction was limited to benzyl cation precursor with a stabilising methoxy group (**30g**) as the 4-chlorobenzyl substrate **30h** failed to give the anticipated product **33i**. Tertiary carbenium ion precursors gave products in moderate yields except for the adamantyl cation precursor **30n** that did not yield the expected alkylation product **33o**.

The results discussed have been published in the paper attached in Appendix 2.



<sup>[a]</sup> <sup>1</sup>H-NMR yield using EtOAc as an internal standard <sup>[b]</sup> oxonium ion reaction product in 35% by NMR

Fig. 7. Scope of stannylmethylethers for the electrochemically induced Friedel-Crafts reaction.

An intramolecular Friedel-Crafts alkylation was demonstrated to obtain condensed heterocycles as reaction products. For this, we designed substrates **34** in which the internal (hetero)aromatic nucleophile was attached to the reaction centre *via* a tether of suitable length to form a 5- or 6-membered cycle upon intramolecular cyclisation (Fig. 8 A).

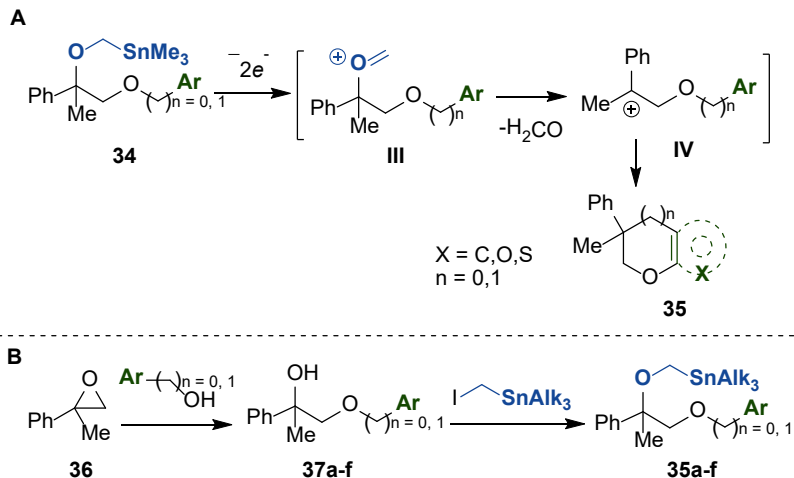


Fig. 8. Intramolecular electrochemically induced Friedel-Crafts reaction.

The synthesis of the substrates was achieved by a ring-opening reaction of the epoxide **36** with an aromatic alcohol introducing the intramolecular nucleophile to obtain alcohols **37a-f** which were then modified with the trialkylstannylmethyl group to provide the starting materials **34a-f** (Fig. 8 B).

Electrolysis with substrates containing 3-methoxyphenyl (**34a**), 3-furfuryl (**34b**), 3-benzofurfuryl (**34d**) and 3-thienyl (**34e**) group as internal nucleophiles all furnished the corresponding condensed 6-membered heterocycles **35a-b,d-e** in moderate to poor yields (Table 5). Formation of 5-membered cycle **35f** was not observed. Another substrate which failed to give the product was compound **34c**, in which the 2-furfuryl group was cleaved off during the electrochemical reaction.

Table 5

## Scope of the intramolecular Friedel-Crafts alkylation

Alk = Me, Bu

Entry	Starting material <b>34</b>	Product <b>35</b>	Product, yield (NMR yield), %
1			<b>35a</b> , 46 (60 <sup>a</sup> )
2			<b>35b</b> , 30 (31 <sup>a</sup> )
3			<b>38</b> , 22
4			<b>35d</b> , 32 (39 <sup>a</sup> )
5			<b>35e</b> , 17 (32 <sup>a</sup> )
6			<b>35f</b> , 0

<sup>a</sup> <sup>1</sup>H-NMR yield using EtOAc as an internal standard

We hypothesised that the reduced yields compared to the intermolecular Friedel-Crafts reaction could be explained by poor fragmentation of intermediate oxonium ion III due to the stabilisation forming a transient cyclic system V (Fig. 9).

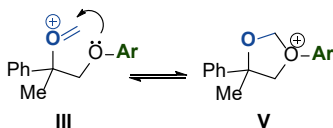


Fig. 9. Oxonium ion stabilisation by the lone electron pair of the ether linker.

Electrochemical methanolysis of the starting materials showed that methanol addition to the oxonium ion is the major pathway as the methoxymethylated products were obtained in excess over the methoxylated products. Furthermore, an analogue **39** incapable of oxonium ion stabilisation was synthesised and subjected to the electrolysis conditions (Fig. 10).

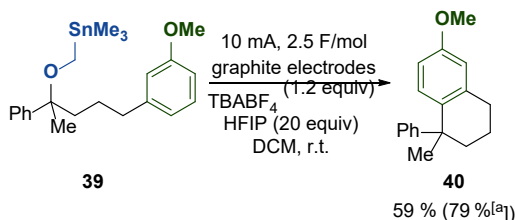


Fig. 10. Electrochemical formation of a carbocycle **40**.

<sup>[a]</sup> <sup>1</sup>H-NMR yield using EtOAc as an internal standard.

The corresponding carbocycle **40** formed in a higher yield compared to ether bond containing substrate **34a**, confirming the role of oxonium ion stabilisation in hindering the formation of the condensed heterocycles.

The results discussed have been published in the paper attached in Appendix 3.

## 2. Torii-Type electrochemical oxidation of furfurylated ethylene glycols

Electrochemical synthesis is a valuable tool not only for fine chemical synthesis but also for biomass valorisation. Furan derivatives are particularly suitable substrates for electrochemical functionalisation due to the furan ring's low oxidation potential, which allows transformation without the use of electroauxiliary groups. Our work was devoted to investigating the electrochemical oxidation of furyl methyl derivatives **41** bearing hydroxyl group as an internal nucleophile. Electrolysis in the presence of a nucleophile should provide spirocyclic derivatives **42** which would undergo fragmentation to give products **43** with functionalised ester moiety. Such products could be valuable building blocks for further chemical transformations. The spirocycle formation starts with one-electron oxidation of **41a**, giving a radical cation **44a** (Fig. 11 B) which undergoes proton elimination and intramolecular

cyclisation, yielding an intermediate **45a**. Further oxidation of **45a** followed by methanolysis gives spirocycle **42a**.

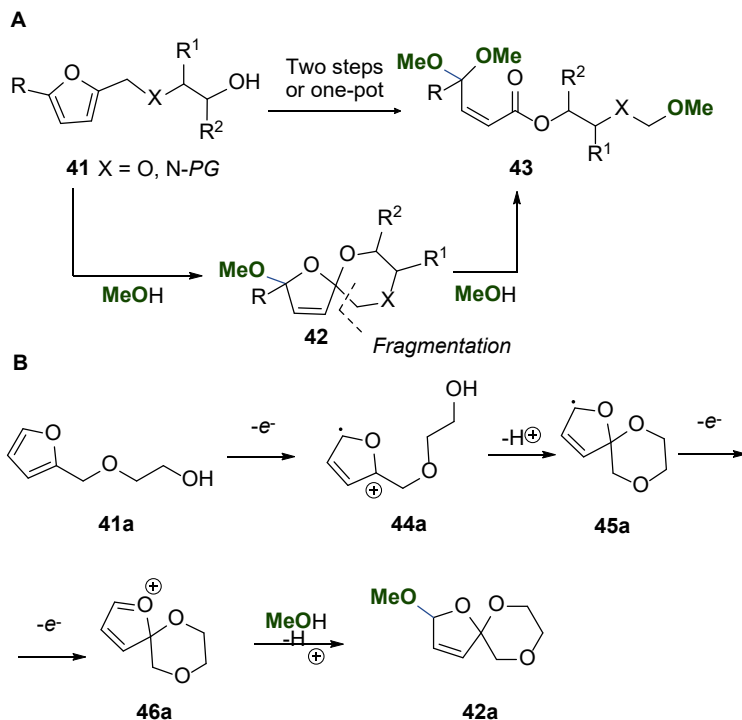


Fig. 11. A – Torii-type electrosynthesis of unsaturated esters; B – mechanistic steps for electrochemical formation of spirocycle **42a**.

Electrochemically induced formation of spirocycle **42** was realised in an undivided cell using graphite electrodes (Fig. 12). Methanol was chosen as the solvent due to its ability to serve both as the proton donor for the cathodic reaction and the external nucleophile, and TBABF<sub>4</sub> was found to be an effective electrolyte. Acidic additives were investigated to suppress the formation of methoxide ions, which would lead to methoxylation of the furan ring in favour of spirocyclization. HFIP was found to provide the spirocycle in a good yield; however, a significant amount of ester **43** formed as a byproduct. PPTS promoted the formation of the spirocycle in a high yield without large amounts of byproducts. Optimal conditions were suitable for the oxidation of alcohol **41a** to spirocycle **42a** on a 500 mg scale.

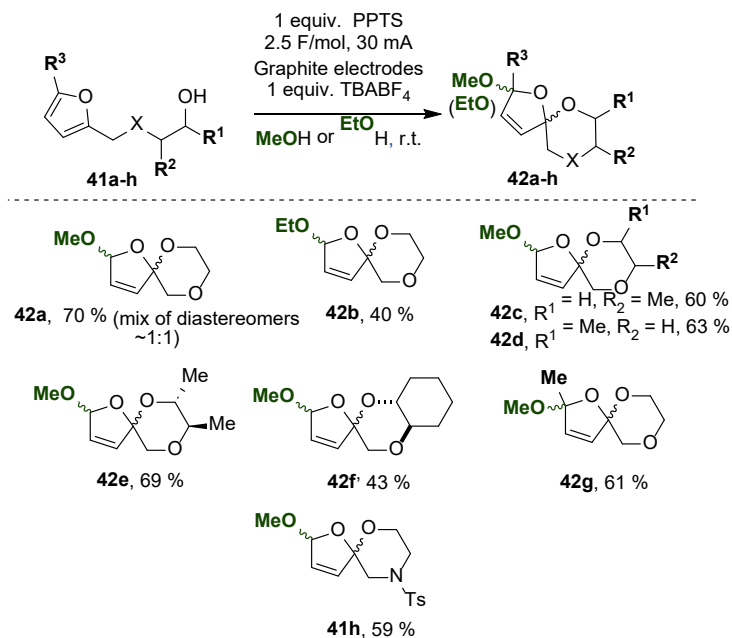


Fig. 12. Scope of spirocycle **42** synthesis.

The scope of spirocycle synthesis was explored for other ethylene glycol and amino ethanol derivatives containing furfuryl moiety to give products **42b-h** in moderate to good yields. Ethanol was also a suitable solvent and external nucleophile, although it provided the corresponding product **42b** in a lower yield.

An electrooxidative fragmentation of the obtained spirocycles provided esters **43**. For effective product formation, PPTS was exchanged for AcOH, since PPTS byproducts tended to accumulate on electrodes during longer electrolyses. LiClO<sub>4</sub> was also found to be a better electrolyte than TBABF<sub>4</sub> for the ester formation. In the optimised conditions, esters **43a-h** formed regioselectively with a *Z* configuration of the double bond (Fig. 13). No transacetalization with methanol was observed when the substrate **42b** was subjected to the electrolysis, and the mixed acetal **43b** formed exclusively.



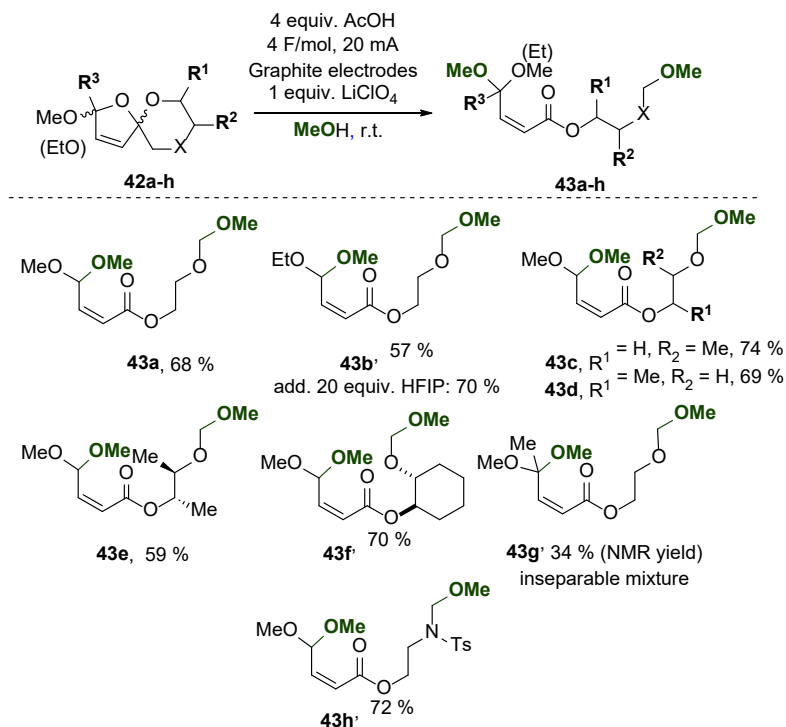


Fig. 13. Scope of oxidative fragmentation of spirocycles **42** to esters **43**.

One-pot transformation of alcohols **41** into esters **43** could also be realised (Fig. 14). To avoid precipitation of PPTS during prolonged electrolysis, HFIP was used instead as an additive for the first step, while AcOH was added to promote the second step of the reaction. The one-step approach was especially suitable for the transformation of *N*-protected *O*-furfuryl amino alcohols **43h-l**. Electrosynthesis of **43k** in one step could also be demonstrated on a gram scale.

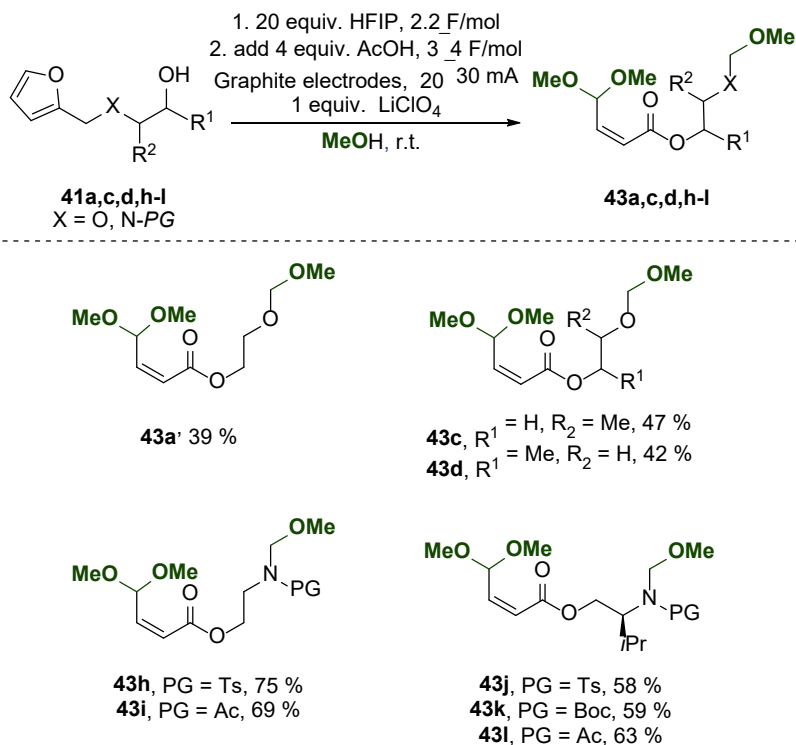


Fig. 14. One-pot oxidative fragmentation of alcohols **41** to esters **43**.

The proposed mechanism for ester **43** formation from spirocycle **42** starts with a reversible S<sub>N</sub>-type methanolysis of the acetal leading to intermediate **C** which undergoes electrochemical oxidation to an *O*-centered radical **E** fragmenting to an  $\alpha$ -oxy-stabilized *C*-centered radical **F** (Fig. 15 A, Path a). Alternatively, electrochemical activation of the acetal group in the spirocycle **26a** could form a radical cation **D**. Afterwards, the ring could be opened by methanolysis, leading to an *O*-centered radical **E**.

Mechanistic investigations performed in deuteromethanol in the presence and absence of electrical current showed that the electrochemical activation is crucial for the methanolysis of the spirocycle (Fig. 15 B), supporting Path b of the mechanism.

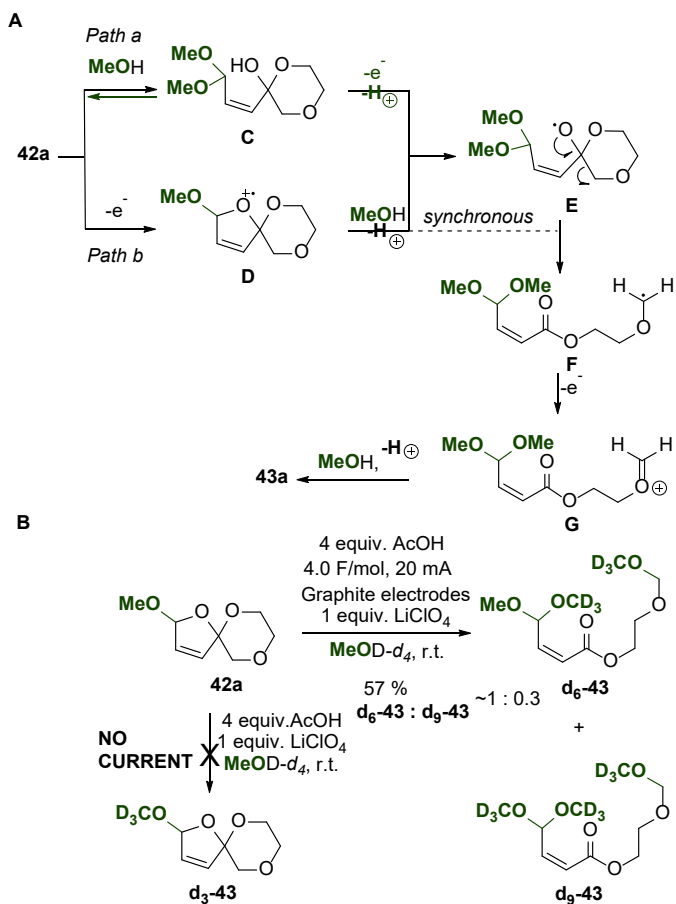


Fig. 15. A – Proposed mechanistic pathways for ester **43a** formation from spirocycle **42a**; B – Deuterium labelling experiments supporting Path b of ester **43a** formation mechanism.

The results discussed have been published in the paper attached in Appendix 4.

## CONCLUSIONS

1. Trialkylstannylmethyl group is a suitable electroauxiliary for the generation of carbenium ions from trialkylstannylmethylethers via fragmentation of oxonium ions.
2. Carbenium ions can be generated electrochemically from stannylmethyl ethers in an undivided cell in the presence of allylsilanes. Electrochemically generated carbenium ions readily react with allylsilanes.
3. Electrochemical Friedel-Crafts alkylation with trialkylstannylmethylethers in HFIP as a solvent and using  $\text{NaHCO}_3$  as an additive is compatible with substrates containing acid-labile functional groups like TBDMS, Tr, THP, MOM, and  $\text{CHPh}_2$ .
4. Intramolecular electrochemical Friedel-Crafts alkylation furnishes condensed heterocycles with the formation of a 6-membered cycle. Product formation is hindered by intramolecular stabilisation of the intermediate oxonium ion.
5. Ethylene glycol and amino ethanol derivatives containing furfuryl moiety form spirocycles upon electrochemical oxidation of the furan ring in methanol.
6. Further electrochemical oxidation of the spirocycles results in obtaining  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters in a one or two step electrolysis procedure.
7. Experiments with deuterium-labelled methanol confirm that the electrochemical activation is crucial for the transformation of spirocycle derivatives into  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters.

# ATSAUCES

## REFERENCES

- (1) Kingston, C.; Palkowitz, M. D.; Takahira, Y.; Vantourout, J. C.; Peters, B. K.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. A Survival Guide for the “Electro-curious”. *Accounts of Chemical Research* **2020**, *53* (1), 72–83. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00539.
- (2) Cembellin, S.; Batanero, B. Organic Electrosynthesis Towards Sustainability: Fundamentals and Greener Methodologies. *Chem. Rec.* **2021**, *21* (9), 2453–2471. DOI: 10.1002/tcr.202100128.
- (3) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. Synthetic Organic Electrochemical Methods Since 2000: On the Verge of a Renaissance. *Chemical Reviews* **2017**, *117* (21), 13230–13319. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00397.
- (4) Yuan, Y.; Lei, A. Is electrosynthesis always green and advantageous compared to traditional methods? *Nature Communications* **2020**, *11* (1), 802. DOI: 10.1038/s41467-020-14322-z.
- (5) Tjark H. Meyer; Lutz Ackermann. Chemistry with Potential: Present Challenges and Emerging Trends in Organic Electrocatalysis. *Aldrichimica Acta* **2021**, *54* (1), 29–31.
- (6) Yoshida, J.; Kataoka, K.; Horcajada, R.; Nagaki, A. Modern Strategies in Electroorganic Synthesis. *Chemical Reviews* **2008**, *108* (7), 2265–2299. DOI: 10.1021/cr0680843.
- (7) Yoshida, J.; Isoe, S. Electrochemical oxidation of  $\alpha$ -silylcarbamates. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28* (52), 6621–6624. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)96929-6.
- (8) Yoshida, J.; Murata, T.; Isoe, S. Electrochemical oxidation of organosilicon compounds: V. Electrochemical oxidation of  $\alpha$ -silyl ethers. remarkable effect of silicon on oxidation potentials and reaction pathways. *Journal of Organometallic Chemistry* **1988**, *345* (3), C23–C27. DOI: 10.1016/0022-328X(88)80104-9.
- (9) Yoshida, J.; Suga, S.; Suzuki, S.; Kinomura, N.; Yamamoto, A.; Fujiwara, K. Direct Oxidative Carbon–Carbon Bond Formation Using the “Cation Pool” Method. 1. Generation of Iminium Cation Pools and Their Reaction with Carbon Nucleophiles. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121* (41), 9546–9549. DOI: 10.1021/ja9920112.
- (10) Yoshida, J.; Morita, Y.; Ishichi, Y.; Isoe, S. Anodic oxidation of  $\alpha$ -alkoxycarbonyloxy and  $\alpha$ -acyloxy organotin compounds. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35* (29), 5247–5250. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)77075-4.
- (11) Yoshida, J.; Ishichi, Y.; Isoe, S. Intramolecular carbon-carbon bond formation by the anodic oxidation of unsaturated  $\alpha$ -stannyl heteroatom compounds. Synthesis of fluorine containing heterocyclic compounds. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114* (19), 7594–7595. DOI: 10.1021/ja00045a060.
- (12) Yoshida, J.; Ishichi, Y.; Nishiwaki, K.; Shiozawa, S.; Isoe, S. Electrochemical oxidation of  $\alpha$ -alkoxystannanes. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33* (18), 2599–2602. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)92254-8.
- (13) Yoshida, J.; Sugawara, M.; Kise, N. Organothio groups as electroauxiliaries: Electrooxidative inter- and intramolecular carbon-carbon bond formation. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37* (18), 3157–3160. DOI: 10.1016/0040-4039(96)00516-3.

- (14) Suzuki, J.; Shida, N.; Inagi, S.; Fuchigami, T. Electrochemical Properties and Reactions of Organoboron Acids in the Presence of Fluoride Ions. *Electroanalysis* **2016**, *28* (11), 2797–2801. DOI: 10.1002/elan.201600130.
- (15) Yoshida, J.; Nishiwaki, K. Redox selective reactions of organo-silicon and -tin compounds. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1998** (16), 2589–2596. DOI: 10.1039/A803343I.
- (16) Liu, H.; Li, W. Recent advances in paired electrolysis of biomass-derived compounds toward cogeneration of value-added chemicals and fuels. *Current Opinion in Electrochemistry* **2021**, *30*, 100795. DOI: 10.1016/j.coelec.2021.100795.
- (17) Lucas, F. W. S.; Grim, R. G.; Tacey, S. A.; Downes, C. A.; Hasse, J.; Roman, A. M.; Farberow, C. A.; Schaidle, J. A.; Holewinski, A. Electrochemical Routes for the Valorization of Biomass-Derived Feedstocks: From Chemistry to Application. *ACS Energy Letters* **2021**, *6* (4), 1205–1270. DOI: 10.1021/acseenergylett.0c02692.
- (18) Román, A. M.; Hasse, J. C.; Medlin, J. W.; Holewinski, A. Elucidating Acidic Electro-Oxidation Pathways of Furfural on Platinum. *ACS Catal.* **2019**, *9* (11), 10305–10316. DOI: 10.1021/acscatal.9b02656.
- (19) M. Leech; Anthony D. Garcia; Alessia Petti; A. Dobbs; K. Lam. Organic electrosynthesis: from academia to industry. *Reaction Chemistry and Engineering* **2020**.
- (20) Ramos-Villaseñor, J. M.; Rodríguez-Cárdenas, E.; Barrera Díaz, C. E.; Frontana-Uribe, B. A. Review—Use of 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) Co-Solvent Mixtures in Organic Electrosynthesis. *Journal of The Electrochemical Society* **2020**, *167* (15), 155509. DOI: 10.1149/1945-7111/abb83c.