



RĪGAS TEHNISKĀ
UNIVERSITĀTE

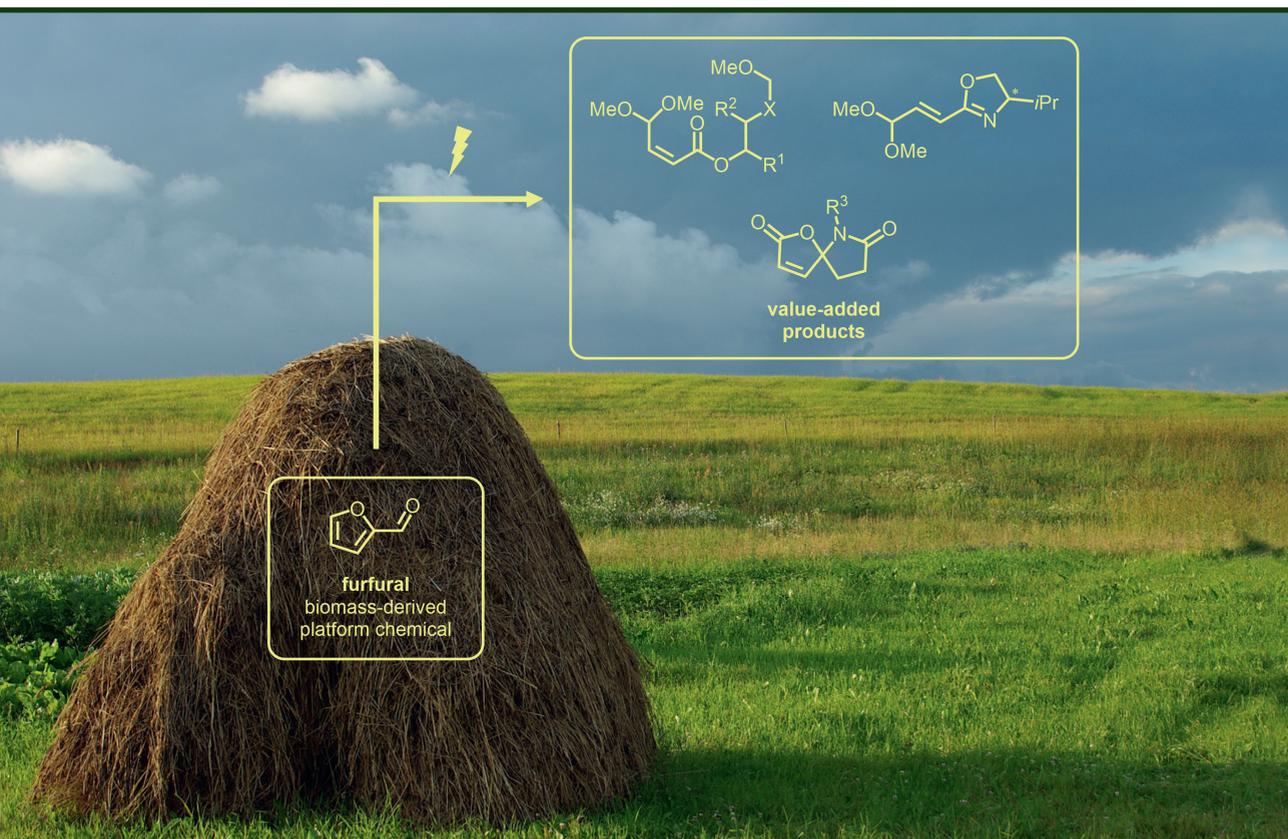
Madara Dārziņa

ELEKTROĶĪMISKAS OKSIDĒŠANAS INDUCĒTA C–O UN C–N SAIŠU VEIDOŠANA FURĀNA UN CIKLOPROPĀNA ATVASINĀJUMOS

Promocijas darba kopsavilkums

ELECTROCHEMICAL OXIDATION INDUCED FORMATION OF C–O AND C–N BONDS IN FURAN AND CYCLOPROPANE DERIVATIVES

Summary of the Doctoral Thesis



RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultāte
Ķīmijas un ķīmijas tehnoloģijas institūts

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

Faculty of Natural Sciences and Technology
Institute of Chemistry and Chemical Technology

Madara Dārziņa

Doktora studiju programmas “Ķīmijas, materiālzinātne un tehnoloģijas” doktorante
Doctoral Student of the Study Programme “Chemistry, Materials Science and
Engineering”

**ELEKTROĶĪMISKAS OKSIDĒŠANAS INDUCĒTA
C–O UN C–N SAIŠU VEIDOŠANA FURĀNA
UN CIKLOPROPĀNA ATVASINĀJUMOS**

**ELECTROCHEMICAL OXIDATION INDUCED
FORMATION OF C–O AND C–N BONDS IN FURAN
AND CYCLOPROPANE DERIVATIVES**

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

Zinātniskais vadītājs / Scientific supervisor

Profesors/Professor *Dr. chem.* AIGARS JIRGENSONS

RTU Izdevniecība / RTU Press
Rīga 2026

Dārziņa, M. Elektroķīmiskas oksidēšanas inducēta $C-O$ un $C-N$ saišu veidošana furāna un ciklopropāna atvasinājumos. Promocijas darba kopsavilkums. Rīga: RTU Izdevniecība, 2026. 72 lpp.

Dārziņa, M. Electrochemical Oxidation Induced Formation of $C-O$ and $C-N$ Bonds in Furan and Cyclopropane Derivatives. Summary of the Doctoral Thesis. Rīga: RTU Press, 2026. 72 p.

Publicēts saskaņā ar promocijas padomes "RTU P-01" 2025. gada 27. novembra lēmumu, protokols Nr. 244.26.

Published in accordance with the decision of the Promotion Council "RTU P-01" of 27th November 2025, Minutes No. 244.26.

Vāka foto autore Inga Sudāre-Špune
Cover photo by Inga Sudāre-Špune

<https://doi.org/10.7250/9789934372483>
ISBN 978-9934-37-248-3 (pdf)

PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2026. gada 15. janvārī plkst. 17.00 Rīgas Tehniskās universitātes Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Asociētā profesore *Dr. chem.* Nelli Batenko,
Rīgas Tehniskā universitāte

Docents *Ph. D.* Maksim Ošeka,
Tallinas Tehnoloģiju universitāte, Igaunija

Asociētais profesors *Ph. D.* Vladislav Ivaništšev,
Latvijas Universitāte, Latvija

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.

Madara Dārziņa (paraksts)

Datums:

Promocijas darbs ir sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa, kas papildināta ar kopsavilkumu latviešu un angļu valodā. Promocijas darbs apvieno četras zinātniskās publikācijas. Zinātniskās publikācijas ir angļu valodā, to kopējais apjoms ir 362 lappuses, ieskaitot pielikumus.

PATEICĪBAS/ACKNOWLEDGMENTS

Īpašs paldies:

- manam darba vadītājam profesoram *Dr. chem.* Aigaram Jirgensonam;
- *Ph. D.* Annai Lielpēterei, kura iepazīstināja mani ar elektroķīmiju un sniedza vērtīgus zinātniskos padomus šo gadu laikā;
- visiem OSM grupas kolēģiem par atbalstu doktorantūras laikā;
- profesoram *Dr. sc. ing.* Sergejam Gaidukovam un viņa grupai par veiksmīgo sadarbību biopolimēru sintēzē;
- Gentes Universitātes profesoram *Dr. ir.* Christian Stevens un *Dr. ir.* Anna Vanluchene, kuri uzņēma mani kā viespētnieci SynBioC grupā;
- bakalaurantiem, kuri šo gadu laikā ir strādājuši kopā ar mani: Olavam Rāciņam, Albertam Šeinam, Renātei Strazdiņai, Dmitrijam Černobrovkinam un Amālijai Gusarovai;
- *Dr. chem.* Jurim Popelim, *Dr. chem.* Baibai Turovscai, profesoram *Dr. sci. nat.* Jānim Velikam un *Dr. phys.* Sergejam Beļakovam par palīdzību un vērtīgajām konsultācijām darba izstrādes laikā;
- Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorijai par KMR, AIMS un rentgenstruktūranalizēm, un Hromatogrāfijas laboratorijai par AESH analizēm un īpatnējās optiskās griešanas mērījumiem!

Promocijas darbs izstrādāts ar Latvijas Organiskās sintēzes institūta iekšējo grantu IG-2020-05, IG-2021-03, IG-2022-06, IG-2023-07, IG-2025-08, Atvērto mehānismu (5.2.1.1.i.) doktorantu grantu Nr. 08/OSI/DG (2024) un Nr. 34/OSI/DG (2025) un projekta *TRANSPHARM* (Eiropas Savienības Horizon Europe pētniecības un inovāciju programmas granta Nr. 101057816) finansiālu atbalstu.

Special thanks to:

- My supervisor, Professor *Dr. chem.* Aigars Jirgensons;
- Anna Lielpētere, PhD, who introduced me to electrochemistry and has given a lot of invaluable advice over the years;
- All of my OSM group colleagues for their support during my doctoral studies;
- Professor *Dr. sc. ing.* Sergejs Gaidukovs and his group for successful collaboration in biopolymer synthesis;
- Professor *Dr. ir.* Christian Stevens and *Dr. ir.* Anna Vanluchene from Ghent University, who hosted me as a visiting researcher in the SynBioC group;
- Undergraduate students, who have worked with me during my doctoral studies: Olavs Rāciņš, Alberts Šeins, Renāte Strazdiņa, Dmitrijs Černobrovkins and Amālija Gusarova;
- *Dr. chem.* Juris Popelis, *Dr. chem.* Baiba Turovska, Professor *Dr. sci. nat.* Jānis Veliks and *Dr. phys.* Sergejs Beļakovs for help and invaluable advice during my doctoral studies;

- Laboratory of Physical Organic Chemistry for NMR, HRMS and X-ray analysis, and Laboratory of Chromatography for HPLC analysis and specific optical rotation measurements.

This Doctoral Thesis has been funded by Latvian Institute of Organic Synthesis internal grants IG-2020-05, IG-2021-03, IG-2022-06, IG-2023-07, IG-2025-08, Recovery and Resilience Facility (5.2.1.1.i.) doctoral career grants No. 08/OSI/DG (2024) and No. 34/OSI/DG (2025), and project TRANSPHARM (European Union Horizon Europe research and innovation program grant No. 101057816).

SATURS/CONTENTS

PATEICĪBAS/ACKNOWLEDGMENTS	4
IEVADS	8
Pētījuma mērķis un uzdevumi.....	9
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti	10
Darba struktūra un apjoms	10
Darba aprobācija un publikācijas	10
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI	12
1. Torī (<i>Torii</i>) esteru elektrosintēze no furfūrilētiem etilēnglikola atvasinājumiem un furfūrilētiem aminospiertiem.....	12
1.1. Torī esteru elektrosintēzes viena reaktora procesa izveide.....	12
1.2. Biobāzēta akrilāta monomēra iegūšana polimerizācijas reakcijām.....	15
1.3. No furfūrola un valinola atvasināta enantiobagātināta viniloksazolīna būvbloka iegūšana un reaģētspējas izpēte	16
2. Elektroķīmiska spirohemiaminālēteru sintēze no furfūrola atvasinājumiem	22
3. Oksazolīnu elektrosintēze ciklopropānu 1,3-oksifluorēšanas reakcijā.....	29
SECINĀJUMI	36
INTRODUCTION.....	39
Aims and objectives.....	40
Scientific novelty and main results	41
Structure and scope of the Thesis.....	41
Publications and approbation of the Tesis.....	41
MAIN RESULTS OF THE THESIS	44
1. Electrosynthesis of <i>Torii-type</i> esters from furfurylated ethylene glycol derivatives and furfurylated amino alcohols	44
1.1. Development of a single-reactor process for the electrosynthesis of <i>Torii-type</i> esters...	44
1.2. Obtaining bio-based acrylate monomer for polymerization reactions	47
1.3. Obtaining a furfural and valinol derived enantio-enriched vinyl oxazoline building block and exploring its reactivity	48
2. Electrochemical synthesis of spiro-hemiaminal ethers from furfural derivatives.....	54
3. Electrochemical formation of oxazolines by 1,3-oxyfluorination of cyclopropanes	61
CONCLUSIONS	69
LITERATŪRAS SARAKSTS/ REFERENCES	71

SAĪSINĀJUMI/ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

9-BBN	9-borabīcīklo[3.3.1]nonāns / 9-borabicyclo[3.3.1]nonane
A:	anods / anode
Ac	acetil- / acetyl-
AEŠH/HPLC	augstas efektivitātes šķidrums hromatogrāfija / high-performance liquid chromatography
Alloc	aliloksīkarbonil- / allyloxycarbonyl-
Ar	aril- / aryl-
ARO	akrilēta rapšu eļļa / acrylated rapeseed oil
BDD	ar boru leģēta dimanta elektrods / boron doped diamond electrode
BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfīn))-1,1'-binafīls / (2,2'-bis(diphenylphosphino))-1,1'-binaphthyl)
Boc	terc-butīloksīkarbonil- / tert-butyloxycarbonyl-
Bz	benzoiļ- / benzoyl-
C _{Gr}	grafīta elektrods / graphite electrode
Cy	cikloheksil- / cyclohexyl-
DIPEA	N,N-diizopropīletilamīns / N,N-diisopropylethylamine
dr	diastereomēru attiecība / diastereomeric ratio
ee	enantiomērais pārkums / enantiomeric excess
E _p	potenciāla maksimums / peak potential
FTIR	Furjē transformācijas infrasarkanā spektroskopija / Fourier transform infrared spectroscopy
GC	stiklveida grafīta elektrods / glassy carbon electrode
HFIP	1,1,1,3,3,3-heksafluorpropān-2-ols / 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
K:	katods / cathode
mCPBA	meta-hlorperoksibenzoskābe / meta-chloroperoxybenzoic acid
Me	metil- / methyl-
mol%	molprocenti / mole percent
MOM	metoksīmetil- / methoxymethyl-
Ms	mezil- / mesyl-
NFSI	N-fluorbenzulfonimīds / N-fluorobenzenesulfonimide
Nu	nukleofīls / nucleophile
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot
ox	anodiska oksidēšana / anodic oxidation
PG	aizsarggrupa / protecting group
PPTS	piridīnija para-toluolsulfonāts / pyridinium para-toluenesulfonate
qKMR/qNMR	kvantitatīvā kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija / quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy
SS	nerūsējošā tērauda elektrods / stainless steel electrode
TASF	tris(dimetilamīno)sulfonija difluorotrimetilsilikāts / tris(dimethylamino)-sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBA	tetra-n-butilamonija katjons / tetra-n-butylammonium cation
TEA	triētilamīns / triethylamine
Teoc	2-(trimetilsilil)etoksīkarbonil- / trimethylsilylethoxycarbonyl-
tfa	trifluoroacetil- / trifluoroacetyl-
Troc	2,2,2-trihloroetoksīkarbonil- / 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl-
Ts	tozil- / tosyl-
UEŠH/UPLC	ultraefektīvā šķidrums hromatogrāfija / ultra-performance liquid chromatography

IEVADS

Elektroorganiskā sintēze ir organiskās sintēzes joma, kas ļauj veidot jaunas metodes organisku savienojumu iegūšanai, izmantojot elektrisko strāvu. Elektroķīmiskās sintēzes priekšrocības ir iespēja samazināt vai izvairīties no reducēšanas un oksidēšanas reaģentu izmantošanas, spēja kontrolēt reakcijas selektivitāti, regulējot pievadīto potenciālu, kā arī iespēja veikt transformācijas, kuras nevar panākt ar tradicionāli izmantotajiem ķīmiskajiem reaģentiem.¹

Elektriskā strāva ir lēts enerģijas avots, ko iespējams iegūt no atjaunojamajiem resursiem, līdz ar to elektroķīmiskā sintēze atbilst pieprasījumam pēc ilgtspējīgas ķīmijas risinājumiem.² Elektroķīmiskās sintēzes jomas attīstību pēdējā desmitgadē ir veicinājis arī plašāks komerciāli pieejamā aprīkojuma piedāvājums, piemēram, *IKA ElectraSyn* potenciostats, kas tirgū parādījās 2017. gadā.³ Rezultātā kopš 2014. gada ik gadu publicēto zinātnisko rakstu daudzums, kuros tiek izmantotas elektroķīmiskās sintēzes metodes, ir pieaudzis vairāk nekā 10 reizes.⁴

Elektrolīzes gaitā notiek heterogēna elektronu apmaiņa starp elektroda virsmu un substrātu. Anodreakcijā notiek elektronu pārnesē no substrāta uz elektrodu jeb oksidēšana, savukārt katodreakcijā notiek pretējais process – elektronu pārnesē no elektroda uz substrātu jeb reducēšana. Abas reakcijas ir saistītas vienotā procesā; elektrolīze bez oksidēšanās vai reducēšanās pusreakcijas nav iespējama.

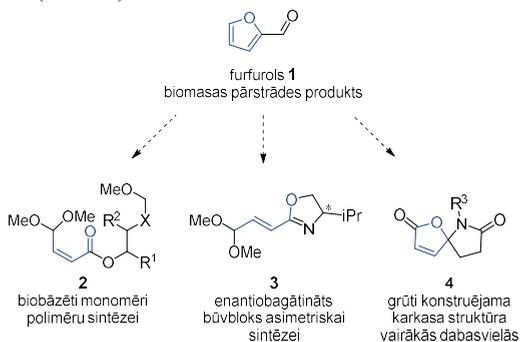
Svarīgākie elektroķīmiskie parametri ir pievadītais strāvas stiprums un potenciāls. Strāvas stiprums raksturo elektronu pārneses ātrumu, savukārt potenciāls – tiem piemītošo enerģiju.⁵ Nozīmīgs ir arī pievadītais lādiņa daudzums, ko nosaka strāvas stiprums laika vienībā. Lādiņa daudzumu izsaka faradejos (F), kur 1 F atbilst 96 485 C/mol lielam lādiņam. Tas ļauj noteikt, cik elektronu ekvivalentu ($z F$, kur z ir elektronu skaits uz substrāta molekulu) ir pievadīts reakcijas maisījumam, analogiski reaģenta stehiometrijai.⁵

Promocijas darba izstrādes gaitā tika pētīta anodiskas oksidēšanas izmantošana jaunu ķīmisko savienojumu sintēzē. Reakcijas substrātu oksidēšana tika veikta uz anoda, savukārt uz katoda tika veikta protonu reducēšana līdz ūdeņradim, tādējādi mazinot reakcijas laikā ģenerēto atkritumu daudzumu. Elektroķīmiskās reakcijas tika veiktas tīlpuma elektrolīzes apstākļos, kur reakcijas maisījums visu elektrolīzes laiku atrodas elektroķīmiskajā šūnā. Elektrolīzes veikšanai tika izmantots komerciāli pieejams standartizēts aprīkojums: potenciostats *IKA ElectraSyn 2.0*, kā arī *IKA* elektroķīmiskās šūnas un elektrodi.

Promocijas darba mērķis ir izstrādāt jaunas elektroķīmiskās sintēzes metodes *C-O* un *C-N* saišu veidošanai. Darbu veido divas daļas: 1) furāna atvasinājumu elektroķīmiska oksidēšana un iegūto produktu funkcionalizēšana; 2) ciklopropāna atvasinājumu elektroķīmiska oksidēšana. Katrā no pētītajiem virzieniem vismaz vienā sintēzes stadijā produkts tika iegūts, veicot izejvielas elektroķīmisku oksidēšanu.

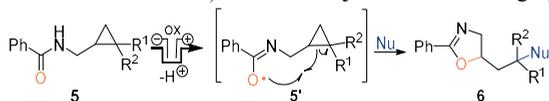
Furāna atvasinājums furfurols **1** ir viens no produktiem, ko biomasas pārstrādes procesā iegūst lielos apjomos.⁶ 2004. gadā ASV Enerģētikas departaments iekļāva furfurolu 12 daudzsoļošāko platformķīmikāliju sarakstā.⁷ Balstoties mūsu grupā iepriekš veiktajos pētījumos par spirociklisku bisketālu un nepiesātināto esteru iegūšanu no furāna konjugātiem, šajā darbā vēlējamies papildināt zināmo metožu klāstu, kas ļautu no biomasas iegūto furfurolu transformēt par daudzfunkcionāliem būvblokiem: modificētiem

akrilātiem **2**, enantiobagātīnātiem nepiesātinātiem oksazolīniem **3** un spirocikliskiem hemiaminālēteriem **4** (1. attēls).



1. attēls. Promocijas darba pirmajā daļā definētie mērķsavienojumi **2-4**, kuru sintēze ietver furāna atvasinājumu elektroķīmisku oksidēšanu.

Promocijas darba otrā daļa veltīta elektroķīmiski inducētai neaktivētu ciklopropānu **5** *C-C* saites uzšķelšanai, lai iegūtu 1,3-difunkcionalizētus produktus **6** (1. shēma). Neaktivēta ciklopropāna gredzena oksidēšanās potenciāls ir pārāk augsts, lai varētu viegli veikt tā tiešu elektroķīmisku oksidēšanu,⁸ tāpēc mēs izvēlējamies konstruēt substrātus **5**, kuros ciklopropāns būtu savienots ar elektroķīmiski oksidējamu funkcionālo grupu – benzamīdu.



1. shēma. Elektroķīmiski inducēta neaktivētu ciklopropānu **5** uzšķelšana.

Paredzams, ka šādos substrātos elektroķīmiski iegūtais amidilradikālis **5'** spēj inducēt ciklopropāna *C-C* saites uzšķelšanu, veidojot jaunu *C-O* saiti. Uzšķelto starpproduktu oksidēšana un reakcija ar nukleofilu ļautu iegūt ciklopropāna 1,3-difunkcionalizēšanas produktus **6**.

Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis ir izstrādāt jaunu metodoloģiju *C-O* un *C-N* saišu veidošanai, izmantojot elektroķīmisku oksidēšanu, un veikt iegūto produktu funkcionālizēšanu.

Promocijas darba uzdevumi:

- 1) biomasas izcelsmes furfurola konjugātu elektroķīmiska transformēšana par α,β -nepiesātinātiem esteriem un spirohemiaminālēteriem;
- 2) elektroķīmiski iegūto α,β -nepiesātināto esteri transformēšana par enantiobagātīnātiem viniloksazolīniem;
- 3) elektroķīmiski inducēta neaktivētu ciklopropānu uzšķelšana un 1,3-difunkcionalizēšana.

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Promocijas darbā izstrādātas trīs elektroķīmiskās metodes un viena sintēzes shēma daudzfunkcionālu būvbloku iegūšanai:

- 1) metode elektroķīmiskam viena reaktora procesam furfūrilētu etilēnglikola atvasinājumu un furfūrilētu aminospirtu transformēšanai par α,β -nepiesātinātiem esteriem;
- 2) sintēzes ceļš elektroķīmiski iegūto hirālo α,β -nepiesātināto esteru transformēšanai par enantiobagātinātiem viniloksazolīna būvblokiem;
- 3) metode elektroķīmiskai spirohemiaminālētu iegūšanai no 3-(2-furil)propion-skābes arilamīdiem;
- 4) metode elektroķīmiski inducētai neaktivētu ciklopropānu iekšmolekulārai uzšķelšanai ar amidilradikāli, un tai sekojošu monofluorēšanu.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota publikāciju kopa par elektroķīmiskās oksidēšanas izmantošanu jaunu C-O/C-N saišu veidošanā, kā arī par elektrolīzē iegūto produktu tālākas izmantošanas iespējām.

Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba galvenie rezultāti apkopoti četrās oriģinālpublikācijās. Pētījumu rezultāti prezentēti 11 konferencēs.

Zinātniskās publikācijas

1. **Darzina, M.**; Lielpetere, A.; Jirgensons, A. Preparation of furfural derived enantioenriched vinyl oxazoline building block and exploring its reactivity. *Beilstein J. Org. Chem.* **2025**, *21*, 1737–1741. <https://doi.org/10.3762/bjoc.21.136>.
2. **Darzina, M.**; Jirgensons, A. Electrochemical Formation of Oxazolines by 1,3-Oxyfluorination of Non-activated Cyclopropanes. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 2158–2162. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00143>.
3. Briede, S.; Platnieks, O.; **Darzina, M.**; Jirgensons, A.; Gaidukovs, S. Effect of novel furan-based ester reactive diluent on structure and properties of UV-crosslinked acrylated rapeseed oil. *J. Polym. Sci.* **2023**, *61*, 3318–3328. <https://doi.org/10.1002/pol.20230451>.
4. **Darzina, M.**; Lielpētere, A.; Jirgensons, A. Torii-type electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfurylated ethylene glycols and amino alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 4224–4228. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100605>.

Konferences

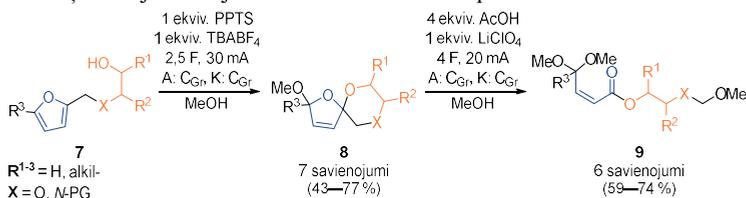
1. **Darzina, M.**; Jirgensons, A. Electrochemical Formation of Oxazolines by 1,3-Oxyfluorination of Non-activated Cyclopropanes. *76th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry*. Vācija, 7.–12. septembris, **2025**. Stenda referāts.
2. **Darzina, M.**; Jirgensons, A. Electrochemical Formation of Oxazolines by 1,3-Oxyfluorination of Non-activated Cyclopropanes. *Electrifying Organic Synthesis*. Vācija, 3.–5. septembris, **2025**. Stenda referāts.
3. **Darzina, M.**; Černobrovkins, D.; Jirgensons, A. Electrochemical Formation of Oxazolines by 1,3-Oxyfluorination of Non-activated Cyclopropanes. *Electrochemistry 2024*. Vācija, 16.–19. septembris, **2024**. Stenda referāts.
4. **Darzina, M.**; Jirgensons, A. Electrochemical Formation of Oxazolines by 1,3-Oxyfluorination of Non-activated Cyclopropanes. *Balticum Organicum Syntheticum 2024*. Latvija, 7.–10. jūlijs, **2024**. Stenda referāts.
5. **Darzina, M.**; Černobrovkins, D.; Jirgensons, A. Electrochemical cleavage and subsequent oxyfluorination of cyclopropane C-C bond. *13th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Latvija, 14.–15. septembris, **2023**. Stenda referāts.
6. **Darzina, M.**; Lielpētere, A.; Jirgensons, A. Electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfurylated ethylene glycols and amino alcohols. *73rd Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry*. Tiešsaistē, 12.–16. septembris, **2022**. Virtuālais stenda referāts.
7. **Darzina, M.**; Lielpētere, A.; Jirgensons, A. Electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfurylated ethylene glycols and amino alcohols. *Balticum Organicum Syntheticum 2022*. Lietuva, 3.–6. jūlijs, **2022**. Stenda referāts.
8. **Darzina, M.**; Lielpētere, A.; Jirgensons, A. Electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfurylated ethylene glycols and amino alcohols. *12th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Tiešsaistē, 28.–29. oktobris, **2021**. Virtuālais stenda referāts.
9. **Darzina, M.**; Lielpētere, A.; Jirgensons, A. Electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfurylated ethylene glycols and amino alcohols. *72nd Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry*. Tiešsaistē, 29. augusts–3. septembris, **2021**. Mutiska prezentācija.
10. **Darzina, M.**; Lielpētere, A.; Jirgensons, A. Electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfuryl alcohol and furfurylamine derivatives. *Electrochemistry undercover 2020*. Tiešsaistē, 23.–24. septembris, **2020**. Virtuālais stenda referāts.
11. **Darziņa, M.**; Lielpētere, A.; Jirgensons, A. Electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfuryl alcohol and furfurylamine derivatives. *Graduate Student Symposium on Advantageous Electrochemistry 2020 online edition*. Tiešsaistē, 10.–11. septembris, **2020**. Mutiska prezentācija.

PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

1. Torī (*Torii*) esteru elektrosintēze no furfūrilētiem etilēnglikola atvasinājumiem un furfūrilētiem aminospirtiem

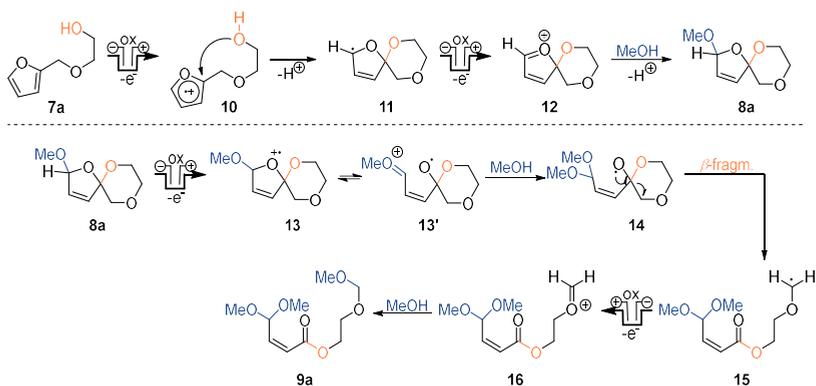
1.1. Torī esteru elektrosintēzes viena reaktora procesa izveide

Iepriekš mūsu grupā tika izstrādāta metode elektroķīmiskai furāna atvasinājumu **7** transformēšanai par nepiesātinātajiem esteriem **9** divos atsevišķos elektrolīzes soļos galvanostatiskos tilpuma elektrolīzes apstākļos nedalītajā šūnā (2. shēma). Anodreakcijā tika veikta savienojumu **7** un **8** oksidēšana, katodreakcijā – protonu reducēšana līdz ūdeņradim. Katrā elektroķīmiskajā reakcijā tika izmantotas dažādas piedevas un fona elektrolīti.



2. shēma. Elektroķīmiska furāna atvasinājumu **7** transformēšana par spirocikliem **8** un nepiesātinātajiem esteriem **9**.

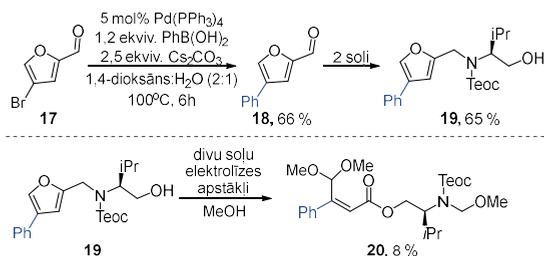
Saskaņā ar piedāvāto reakcijas mehānismu (3. shēma) pirmajā elektrolīzes stadijā savienojumā **7a** notiek furāna cikla anodiska oksidēšana. Furāna katjonradikālim **10** uzbrūk iekšmolekulārais spirts, un, saslēdzot spirociklu, veidojas *C*-centrētais radikālis **11**. Tas tiek oksidēts par oksonija jonu **12**, kas reakcijas vidē pievieno metanolu, veidojot spirociklisko produktu **8a**.⁹ Mehānisma pētījumi parādīja, ka otrajā elektrolīzes stadijā spirocikla uzšķelšanas pirmais solis ir substrāta **8a** oksidēšana par katjonradikāli **13/13'**. Pievienojot metanolu, veidojas oksiradikālis **14**, kurā β -fragmentēšanās rezultātā notiek *C-C* saites šķelšana. Iegūtais acikliskais *C*-centrētais radikālis **15** tiek oksidēts līdz oksonija jonam **16**, kas pievieno metanolu un veido nepiesātināto esteri **9a**.



3. shēma. Iespējamais mehānisms spirta **7a** elektroķīmiskai transformēšanai par esterī **9a**.

Promocijas darbā tika izstrādāts viena reaktora process spirtu **7** transformēšanai par esteriem **9** divu soļu tilpuma elektrolīzē galvanostatiskos apstākļos nedalītājā šūnā (4. shēma). Veicot reakcijas apstākļu izpēti, tika noskaidrots, ka elektrolīzi var veikt divos posmos, neizolējot starpproduktu **8**. Pirmajā solī spirti **7** tika transformēti par spirocikliem **8**, kā piedevu izmantojot 1,1,1,3,3,3-heksafluorpropān-2-olu (HFIP). Reakcijas maisījumam tika pievadīts 2,2 F liels lādiņš, tad tika pievienoti 4 ekvivalenti etiķskābes, kam sekoja vēl 4 F liela lādiņa pievadīšana. Gala rezultātā tika iegūti esterī **9**.

No furāna atvasinājumiem **7a-c**, kas sānu ķēdē saturēja etilēnglikola fragmentu, produktus **9a-c** izdevās iegūt ar vidējiem iznākumiem (39–47 %), kas bija līdzvērtīgi vai zemāki, nekā veicot divas atsevišķas elektrolīzes, izolējot starpproduktus **8a-c**. Savukārt aminospirta fragmentu saturošo substrātu **7d-e** elektrolīzē esteru **9d-e** iznākumi bija ievērojami labāki (69–75 %; 4. shēma).



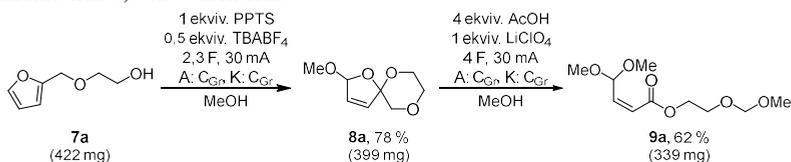
5. shēma. Fenil aizvietota furāna atvasinājuma **19** sintēze un elektrolīze.

Šajā nodaļā aprakstītie rezultāti apkopoti publikācijā “*Torii-type electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfurylated ethylene glycols and amino alcohols*”.

1.2. Biobāzēta akrilāta monomēra iegūšana polimerizācijas reakcijām

Promocijas darba izstrādes gaitā tika pētītas furāna atvasinājumu elektrolīzē iegūto produktu tālākas izmantošanas iespējas. Viens no darba virzieniem bija elektrolīzē iegūto esteri izmantošana polimēru sintēzē.

Pirmajiem pētījumiem kā potenciālais monomērs tika izvēlēts nepiesātinātais esters **9a**. Tas tika iegūts divās secīgās elektrolīzēs no spirta **7a**, izolējot spirociklisko starpproduktu **8a**, jo viena reaktora procesā esters **9a** veidojās ar zemu iznākumu (6. shēma). Tā kā izejvielas **7a** iekrāvums (422 mg; 3,0 mmol) bija lielāks nekā optimizētajos apstākļos (103 mg; 0,7 mmol (4. shēma)), bija iespējams samazināt nepieciešamā elektrolīta TBABF₄ daudzumu līdz 0,5 ekvivalentiem.

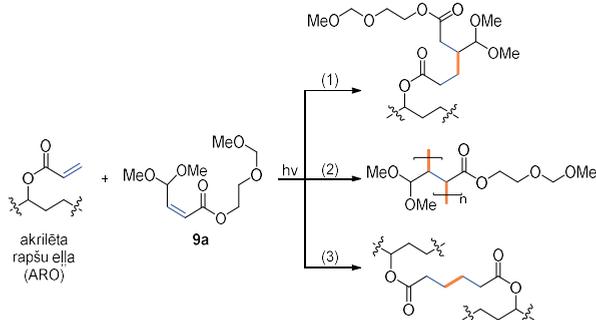


6. shēma. Estera **9a** elektrosintēze polimerizācijas pētījumiem.

Iegūtais esters **9a** tika nodots sadarbības partneriem profesora S. Gaidukova laboratorijā (RTU), kuri to izmantoja kā reaktīvo atšķaidītāju, polimerizējot kopā ar akrilētu rapšu eļļu (ARO). Reaktīvā atšķaidītāja uzdevumi polimerizācijas procesā ir samazināt iegūta polimēra viskozitāti un palielināt šķērssienu veidošanos, kas spēj uzlabot iegūta materiāla izturības un stiepes īpašības. Sadarbības partneru laboratorijā tika sintezēti vairāki kopolimēri, kuros reaktīvais atšķaidītājs **9a** tika pievienots 5 un 20 masas procentu daudzumā, attiecīgi iegūstot kopolimērus ARO/**9a** (5 %) un ARO/**9a** (20 %).

Polimēru iegūšana tika veikta divos soļos. Vispirms, sajaucot akrilēto rapšu eļļu ar attiecīgo estera **9a** daudzumu (5 vai 20 masas procenti), tika pagatavoti sveķi, tad maisījumam tika pievienots nelielā acetona daudzumā izšķīdināts radikāļu fotoiniciators (2,4,6-trimetilbenzoi)fosfīna oksīds (3 masas procenti). Maisījums tika atstāts uz nakti istabas temperatūrā, lai ļautu acetona iztvaikot. Nākamajā solī šķidrās sveķu maisījums

tika uzneests uz stikla substrāta 508 μm biežumā un pakļauts UV starojumam (405 nm), lai panāktu sacietēšanu. Rezultātā tika iegūtas polimēra filmas.



2. attēls. Akrilētas rapšu eļļas (ARO) un estera **9a** iespējamie kopolimerizēšanās produkti.

Radikāļu polimerizēšanās laikā kopolimērā var veidoties trīs dažādu veidu saites (2. attēls): reakcijā starp ARO un **9a** veidojas brīvi svārstīgas ķēdes fragmenti (1); vairākiem **9a** monomēriem reaģējot savās starpā, var veidoties (2) attēlotie fragmenti; trešā veida šķērssaišu veidošanās notiek starp diviem ARO fragmentiem (3), kas ir visvairāk notiek visātrāk, jo šajā gadījumā tiek savienotas divas terminālās dubultsaites.

FTIR spektroskopiskie mērījumi parādīja, ka iegūtajos polimēros ARO/**9a** (5 %) un ARO/**9a** (20 %) ir notikusi estera **9a** iekļaušana un pēc sacietēšanas UV staru ietekmē dubultsaitu signāli ir gandrīz pilnībā pazuduši. Estera **9a** iekļaušana redzama arī ar skenēšanas elektronu mikroskopu (SEM), par ko liecina tas, ka kopolimēru virsma ir ievērojami raupjāka nekā tīra ARO polimēra virsma.

Salīdzinot ar neatšķaidītu ARO polimēru, iegūtajiem kopolimēriem piemita līdz 1,6 reizēm zemāka viskozitāte (ARO/**9a** (20 %)) un uzlabots šķērssaišu savienojšanās blīvums (no 1,07 mol/m³ ARO polimērā līdz 1,65 mol/m³ ARO/**9a** (5 %) kopolimērā).

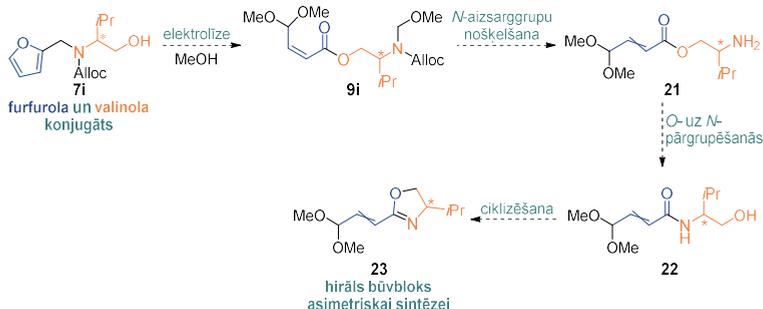
Šis pētījums parādīja, ka no biomasas furāna un etilēnglikola konjugāta iegūtais nepiesātinātais esters **9a** var veiksmīgi aizstāt no fosilās bāzes iegūtus akrilāta monomērus, veicot kopolimerizēšanu ar augu eļļām. Šajā nodaļā iegūtie rezultāti apkopoti publikācijā “*Effect of novel furan-based ester reactive diluent on structure and properties of UV-crosslinked acrylated rapeseed oil*”.

1.3. No furfurola un valinola atvasināta enantiobagātināta viniloksazolīna būvbloka iegūšana un reaģētspējas izpēte

Nākamais apskatītais virziens elektroķīmiski iegūto esteru funkcionalizēšanā bija hirālo centru saturošo esteru **9i** transformācija par enantiobagātinātiem viniloksazolīniem **23**, ko varētu izmantot kā būvblokus asimetriskā sintēzē.

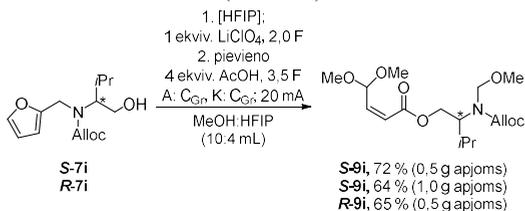
Saskaņā ar piedāvāto stratēģiju (7. shēma), izmantojot mūsu izstrādāto elektrolīzes metodi, no definētu hirālo centru saturošā furfurola un valinola konjugāta **7i** tiktu iegūts enantiobagātināts nepiesātinātais esters **9i**. Nākamajā solī, veicot *N*-aizsarggrupu nošķelšanu, tika sagaidīts, ka atbrīvotais amīns **21 in situ** pārgrupētos par amīdu **22**, ko

varētu tālāk transformēt par enantiobagātīnātu viniloksazolīnu **23**. Tika pieļauta iespēja, ka kādā no sintēzes soļiem iespējama arī dubultsaites izomerizēšanās no *cis*- uz stabilāko *trans*-konfigurāciju. Amīna grupas aizsargāšanai tika izvēlēta Alloc-grupa, jo tā bija saderīga ar elektrolīzes apstākļiem, kā arī tās nošķelšanas apstākļos netika skarta acetāla funkcija.



7. shēma. Stratēģija furfurola un valinola konjugāta **7i** transformēšanai par enantiobagātīnātu viniloksazolīnu **23**.

Izmantojot 1.1. apakšnodaļā aprakstītos divu soļu elektrolīzes apstākļus, nepiesātināto esteri **9i** bija iespējams sintezēt preparatīvā mērogā (500 mg (2 mmol) un 1 grama (4 mmol) apjoma reakcijās) ar labiem iznākumiem (8. shēma).



8. shēma. Nepiesātinātā estera **9i** iegūšana divu soļu elektrolīzes apstākļos preparatīvā mērogā.

Lai arī iepriekš atrastie elektrolīzes apstākļi bija piemēroti nepiesātinātā estera **9i** iegūšanai, tika izvēlēts vienkāršot elektrolīzes procesu, pārejot no divu soļu elektrolīzes uz nepārtrauktu elektrolīzi, kā arī samazināt dārgo vai bīstamo reagentu izmantošanu (HFIP, LiClO₄), tāpēc tika veikta savienojuma **S-/R-7i** elektrolīzes apstākļu optimizēšana (1. tabula).

Samazinot HFIP daudzumu no 4 mL līdz 1 mL vai 0,5 mL, nepārtrauktā elektrolīzē ar 5,5 F liela lādiņa pievadīšanu, veiksmīgi izdevās iegūt nepiesātināto esteri **S-9i** (1. tabula, 2.–3. aile). Procesu iznākumi būtiski neatšķīrās no divu soļu sintēzes iznākumiem (72 % divu soļu sintēzē, 71 % un 70 % ar attiecīgi 1 mL un 0,5 mL HFIP nepārtrauktā sintēzē).

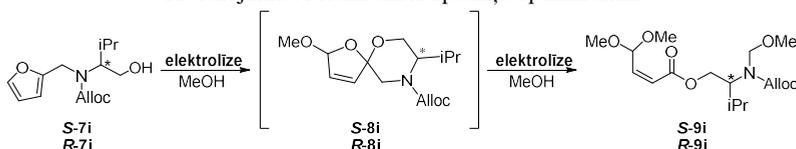
Aizstājot HFIP ar trīs ekvivalentiem AcOH arī izdevās veiksmīgi iegūt nepiesātinātos esterus **S-9i** un **R-9i** (1. tabula, 4.–6. aile). Elektrolīzes iznākums bija līdzvērtīgs divu soļu sintēzei 1 mmol apjomā (72 %), taču 2 mmol apjomā tas samazinājās līdz 68 %. Reakcijā izmantotā elektrolīta LiClO₄ daudzumu samazinājām no 1 līdz 0,5 ekvivalentiem (no 0,14 M uz 0,07 M). Palielinot AcOH daudzumu līdz 1 mL (~ 18 ekv.) elektrolīzes iznākums

samazinājās līdz 55 %, kas liecināja, ka AcOH nav piemērots košķdinātājs šai reakcijai (1. tabula, 7. aile). Savukārt, veicot elektrolīzi bez piedevām, produkts **S-9i** veidojās ar 60 % iznākumu (1. tabula, 8. aile). Aizstājot fona elektrolītu LiClO₄ ar LiOAc, tika novērots, ka elektrolīzes apstākļos veidojas spirocikls **S-8i**, taču nenotiek tā tālāka konversija par nepiesātināto esteri **S-9i** (1. tabula, 9. aile).

Optimizēšanas rezultātā izdevās modificēt elektrolīzes metodi, pārejot no divu soļu uz nepārtrauktu procesu. Iepriekš izmantotā piedevu kombinācija HFIP (4 mL) un AcOH (4 ekviv.) tika aizstāta ar vienu piedevu AcOH (3 ekviv.), kā arī izmantotā elektrolīta LiClO₄ daudzums tika samazināts uz pusi reakcijai 2 mmol apjomā (0,07 M). Turpmākajā darbā nepiesātinātā estera **9i** iegūšanai tika izmantoti 1. tabulas 5.–6. ailē aprakstītie apstākļi.

1. tabula

Savienojuma **7i** elektrolīzes apstākļu optimizēšana

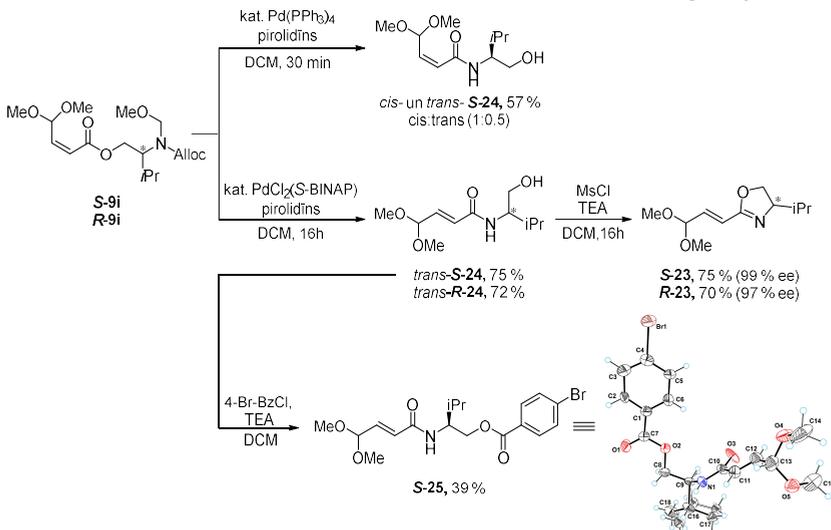


Nr.	Apstākļi ^a	Iznākums 9i
1. ^b	1. solis: MeOH:HFIP (10:4 mL), LiClO ₄ (1 ekviv.), 2,0 F; 2. solis: pievieno AcOH (4 ekviv.), 3,5 F	72 % (S-9i)
2.	Nepārtraukta elektrolīze: MeOH:HFIP (13:1 mL), LiClO ₄ (1 ekviv.), 5,5 F	71 % (S-9i)
3.	Nepārtraukta elektrolīze: MeOH:HFIP (13,5:0,5 mL), LiClO ₄ (1 ekviv.), 5,5 F	70 % (S-9i)
4.	Nepārtraukta elektrolīze: MeOH (14 mL), AcOH (3 ekviv.), LiClO ₄ (1 ekviv.), 5,5 F	72 % (S-9i)
5. ^b	Nepārtraukta elektrolīze: MeOH (14 mL), AcOH (3 ekviv.), LiClO ₄ (0,5 ekviv.), 5,5 F	68 % ^c (S-9i)
6. ^b	Nepārtraukta elektrolīze: MeOH (14 mL), AcOH (3 ekviv.), LiClO ₄ (0,5 ekviv.), 5,5 F	68 % (R-9i)
7.	Nepārtraukta elektrolīze: MeOH:AcOH (13:1 mL), LiClO ₄ (1 ekviv.), 5,5 F	55 % (S-9i)
8.	Nepārtraukta elektrolīze: MeOH (14 mL), LiClO ₄ (1 ekviv.), 5,5 F	60 % (S-9i)
9.	Nepārtraukta elektrolīze: MeOH (14 mL), AcOH (3 ekviv.), LiOAc (1 ekviv.), 5,5 F	0 % ^d (S-9i)

^aApjoms: 1 mmol. ^bApjoms: 2 mmol; ^cFaradejiskā efektivitāte 49,5 %; šūnas produktivitāte 0,09 mmol/h; ^dmažorais produkts ir spirocikls **S-8i**.

Alloc grupas nošķelšanai tika izmantots palādija katalizators un pirolidīns (9. shēma). Tika novērots, ka reakcijas apstākļos tiek nošķelta arī *N*-MOM grupa un notiek gaidītā *O*-uz *N*-pārgrupēšanās. Izmantojot katalizatoru Pd(PPh₃)₄, pilna izejvielas **S-9i** konversija tika sasniegta 30 minūtēs, taču reakcijas apstākļos notika daļēja dubultsaites izomerizēšanās un

veidojās produktu *cis*-**S-24** un *trans*-**S-24** maisījums (9. shēma). Pārbaudot citus palādija katalizatorus un bāzes, neizdevās atrast apstākļus, kuros selektīvi varētu iegūt tikai *cis*-**24** produktu, savukārt, izmantojot Pd(*S*-BINAP)Cl₂ katalizatoru, izdevās panākt selektīvu produkta *trans*-**24** veidošanos. Atvasinot amīdu *trans*-**S-24** par 4-brombenzoilesteri **S-25**, tika veikta iegūtā produkta rentgenstruktūranalīze, kas apstiprināja gaidīto atomu konektivitāti, dubultsaites izomerizēšanos un stereocentra absolūto konfigurāciju.

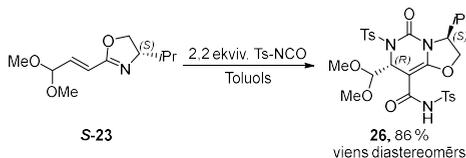


9. shēma. Elektrolīzē iegūtā estera **9i** transformācija par enantiobagātīnātu viniloksazolīnu *S*-/*R*-**23** un *trans*-**S-24** par 4-brombenzoilesteri **S-25**.

Iegūtie hidroksietilamīdi *trans*-**S**-/*R*-**24** tika transformēti par attiecīgajiem oksazolīniem *S*-/*R*-**23**, izmantojot mezilchlorīdu un trietilamīnu (9. shēma). Hirālās AEŠH analīzes apstiprināja, ka iegūtajos oksazolīnos *S*-/*R*-**23** nav notikusi hirālā centra racemizācija.

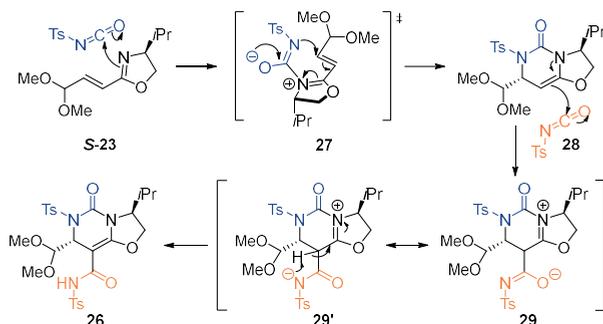
Nākamajā darba posmā tika pētīta viniloksazolīna **23** izmantošana asimetriskā sintēzē, paredzot, ka oksazolīna cikls varētu kalpot kā hirāla virzītājgrupa.

Veicot aza-Dīlsa-Aldera reakciju ar oksazolīnu **S-23** un tozilizocianātu, tika iegūts oksazolo[3,2-*c*]pirimidīna atvasinājums **26** ar 86% iznākumu (10. shēma). Produkts veidojās kā viens diastereomērs.



10. shēma. Oksazolo[3,2-*c*]pirimidīna **26** iegūšana aza-Dīlsa-Aldera reakcijā ar oksazolīnu **S-23**.

Saskaņā ar Eliota (*Elliott et al.*) piedāvāto reakcijas mehānismu,¹¹ produkta **26** veidošanās ietver asinhronu ciklopievienošanos (11. shēma). Vispirms, imidāta slāpeklim uzbrūkot izocianāta ogleklim, tiek ģenerēts intermediāts **27**, kam seko stereoselektīva cikla saslēgšana, veidojot dihidropirimidin-2-onu **28**. Savienojuma **28** nukleofilā dubultsaite iesaistās reakcijā ar otru izocianāta molekulu, veidojot starpproduktu **29/29'**, kam seko protona pāreše, un tiek iegūts oksazolo[3,2-*c*]pirimidīns **26**.



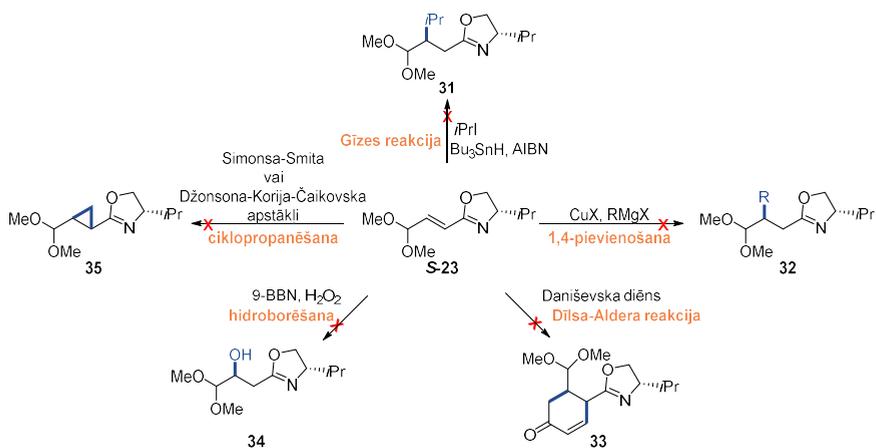
11. shēma. Iespējamais oksazolo[3,2-*c*]pirimidīna **26** veidošanās mehānisms.

Vēloties paplašināt oksazolo[3,2-*c*]pirimidīna atvasinājumu klāstu, tika mēģināts iesaistīt viniloksazolīnu **S-23** aza-Dīlsa-Aldera reakcijā arī ar citiem izocianātiem vai izotiocianātu, lai iegūtu produktus **30a-c**, taču šīs reakcijas bija neveiksmīgas (12. shēma).

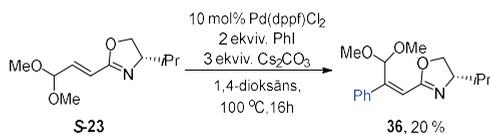


12. shēma. Aza-Dīlsa-Aldera reakcijas ar viniloksazolīnu **S-23** un dažādiem izo- vai izotiocianātiem.

Enantiobagātināto viniloksazolīnu **S-23** tika mēģināts iesaistīt arī dažādās dubultsaites transformācijās, tai skaitā 1,4-pievienošanas, ciklopropanēšanas, hidroborēšanas, Dīlsa-Aldera un Gīzes reakcijās, taču nevienā no tām neizdevās iegūt reakcijā gaidīto produktus **31-35** (13. shēma).



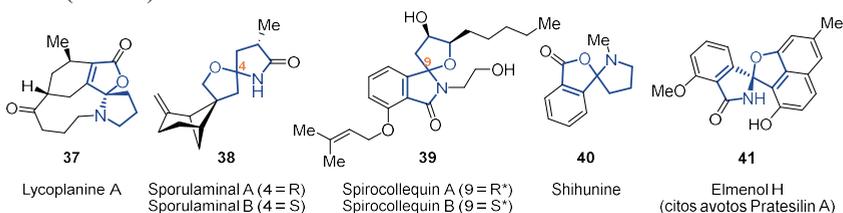
Tālākā darba gaitā tika pētīta arī iespēja iegūto viniloksazolīnu **S-23** izmantot Heka reakcijā, lai ievadītu aizvietotāju pie dubultsaites. Tika veikta reakcijas apstākļu optimizēšana substrāta **S-23** arilēšanas reakcijā ar jodbenzolu. Labāko produkta **36** iznākumu (20 %) izdevās iegūt, izmantojot katalizatoru Pd(dppf)Cl₂ un bāzi Cs₂CO₃ (14. shēma).



Galvenie šajā nodaļā iegūtie rezultāti apkopoti publikācijā “Preparation of furfural derived enantioenriched vinyl oxazoline building block and exploring its reactivity”.

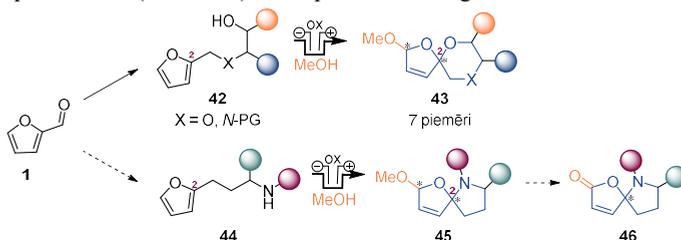
2. Elektroķīmiska spirohemiaminālētu sintēze no furfurola atvasinājumiem

[4.4]-Spirocikliska hemiaminālētera motīvs ir sastopams vairākās dabas vielās **37-41**, no kurām dažām ir zināma arī bioloģiska aktivitāte. Piemēram, likoplanīns A (**37**) ir kalcija kanālu inhibitors, elmenols H (**41**) spēj nomākt TRAIL rezistenci kuņģa adenokarcinomas šūnās, savukārt šihunīna (**40**) ekstrakts ir tradicionāli izmantots ķīniešu medicīnā, lai ārstētu diabētu (3. attēls).¹²⁻¹⁴



3. attēls. [4.4]-Spirohemiāminālētera substrukūru saturošas dabasvielas **37-41**.

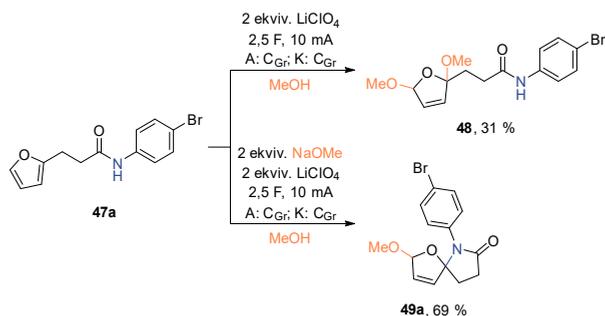
Iepriekš mūsu grupā tika izstrādāta metode elektroķīmiskai [4.5]-spirobisketālu fragmentu saturošu savienojumu **43** iegūšanai no furāna atvasinājumiem **42** (15. shēma). Veicot furāna gredzenu saturošo spirtu **42** elektroķīmisku oksidēšanu vāji skābos apstākļos, tika panākta C-O saites veidošanās starp spirta skābekli un furāna gredziena C2 oglekli, saslēdzot spirociklu **43** (15. shēma). Visi spirocikli tika iegūti kā diastereomēru maisījumi.



15. shēma. Elektroķīmiska [4.5]-spirobisketālu **43** un [4.4]-spirohemiaminālētu **45** iegūšana no furāna atvasinājumiem.

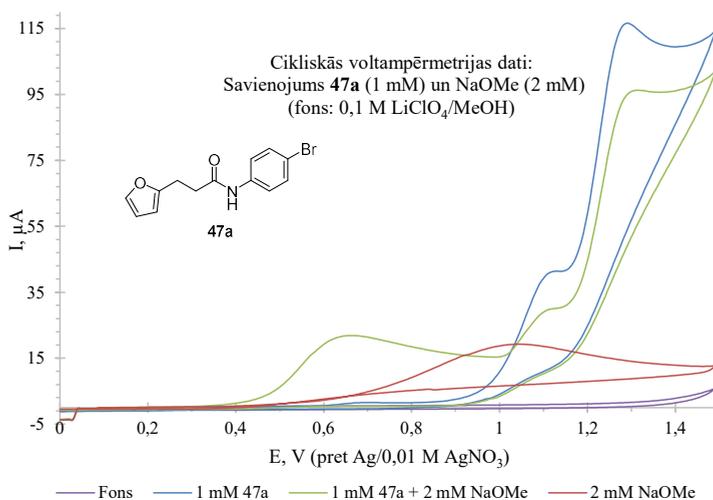
Promocijas darbā tika attīstīta šī metodoloģija, lai konstruētu [4.4]-spirohemiaminālētera karkasu, saslēdzot spirociklu caur elektroķīmiski inducētu C-N saites veidošanos furāna atvasinājumos **44** (15. shēma). Pēc elektrolīzes tika plānots veikt metoksigrupas oksidēšanu par karbonilgrupu, tādējādi iegūstot produktu **46** ar vienu stereocentru.

Darba pirmajā posmā tika veikti koncepta pārbaudes eksperimenti, izmantojot modeļsubstrātu 3-(2-furil)propionskābes arilamīdu **47a**. Tā elektrolīze tika veikta nedalītājā šūnā galvanostatiskos apstākļos metanola vidē. Anodreakcijā tika veikta substrāta oksidēšana, katodreakcijā – protonu reducēšana līdz ūdeņradim. Substrāta **47a** elektrolīzē neitrālos apstākļos tika iegūts tikai furāna gredziena dimetoksilēšanās produkts **48**, savukārt substrāta **47a** elektrolīzē NaOMe klātbūtnē tika novērota selektīva spirocikliskā produkta **49a** veidošanās (16. shēma).



16. shēma. Savienojuma **47a** elektrolīzes produkti **48** un **49a**.

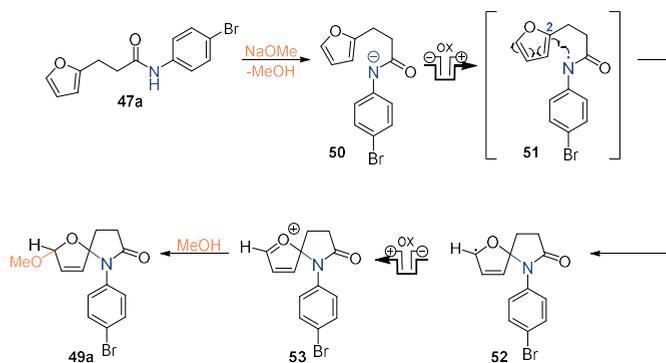
Lai noskaidrotu, kāda ir bāzes loma reakcijas produktu selektivitātē, tika uzņemtas cikliskās voltampēmetrijas līknes substrātam **47a** neitrālās apstākļos un bāziskā vidē (4. attēls). Mērījumi parādīja, ka neitrālās apstākļos pirmais oksidēšanās signāls ir novērojams pie $E_p = 1,1$ V (4. attēls, zilā līkne), kas, visticamāk, atbilst furāna gredzena oksidēšanai. NaOMe klātbūtnē parādās jauns oksidēšanās signāls pie ievērojami zemāka potenciāla $E_p = 0,64$ V (4. attēls, zaļā līkne), kas liecina, ka bāzes klātbūtnē notiek amīda grupas deprotonēšana un cikliskās voltampēmetrijas līknē redzama amidāta anjona oksidēšana. Bāzes pārākumā uzņemtajā cikliskās voltampēmetrijas līknē aizvien ir redzams arī oksidēšanās signāls pie $E_p = 1,1$ V, kas liecina, ka šajos apstākļos nenotiek pilnīga substrāta **47a** deprotonēšana.



4. attēls. Savienojuma **47a** cikliskās voltampēmetrijas mērījumi neitrālās un bāziskās apstākļos.

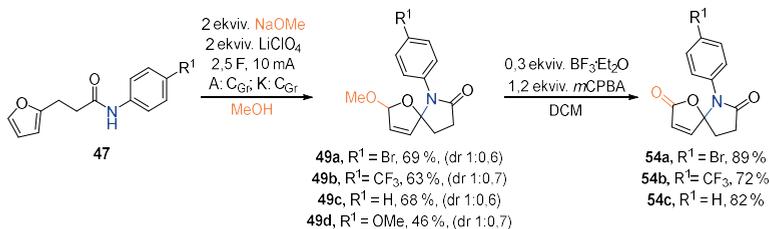
Pamatojoties uz eksperimentālajiem novērojumiem, kā arī literatūras datiem,¹⁵ tika definēts iespējamais mehānisms spirocikliskā hemiaminālētera **49a** iegūšanai (17. shēma).

Reakcijas pirmajā solī notiek amīda **47a** deprotonēšana, kam seko amidāta anjona **50** anodiska oksidēšana. Iegūtais amidilradikālis **51** ar slāpekļa centru veido *C-N* saiti ar furāna C2 oglekli un rodas *C*-centrētais radikālis **52**. Tam oksidējoties, veidojas oksonija jons **53**, kas, pievienojot metanolu, veido galaproduktu **49a**.



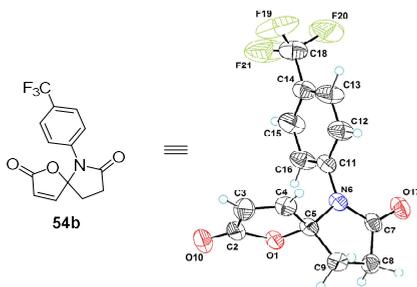
17. shēma. Izvirzītais spirohemiaminālētera **49a** veidošanās mehānisms.

Elektrolīzes substrātu klāsts tika paplašināts ar savienojumiem, kas saturēja dažādus aizvietotājus arilgrupā (18. shēma). Veicot substrātu **47** elektrolīzi NaOMe klātbūtnē, veiksmīgi tika iegūti spirocikli **49a-d**, kas benzola gredzenā saturēja gan elektronatvelkošus, gan elektrondonorus aizvietotājus. Visi spirocikli **49a-d** tika iegūti kā diastereomēru maisījumi. Nākamajā solī tika veikta spirociklu **49a-c** oksidēšana ar *m*CPBA un katalītisku daudzumu $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, iegūstot spirociklus **54a-c** ar labiem iznākumiem (18. shēma).



18. shēma. [4.4]-Spirohemiaminālēteru **49a-d** un **54a-c** iegūšana no 3-(2-furil)propionskābes atvasinājumiem **47a-d**.

Produkta **54b** rentgenstruktūranalīzes rezultāti apstiprināja gaidīto atomu konektivitāti (5. attēls), līdz ar to tika noslēgti koncepta pārbaudes eksperimenti.



5. attēls. Savienojuma **54b** rentgenstruktūranalīzes *ORTEP* attēlojums ar 50 % kontūru varbūtību.

Nākamajā darba posmā tika sākta elektrolīzes apstākļu optimizēšana, vispirms pētot fona elektrolīta ietekmi uz reakcijas iznākumu (2. tabula). Spirocikla **49a** iznākums tika noteikts, izmantojot ^1H -*q*KMR spektroskopiju. Reakcijas tika veiktas nedalītājā elektroķīmiskajā šūnā galvanostatiskos tilpuma elektrolīzes apstākļos. Eksperimentālie rezultāti parādīja, ka reakcijai vispiemērotākie elektrolīti ir sārmu metālu perhlorāts (LiClO_4 un NaClO_4 ; 2. tabulas 1.–2., un 10. aile) un bromīds (LiBr ; 2. tabula, 3. aile). Produkta iznākumi bija līdzīgi, izmantojot gan LiClO_4 (72 %), gan LiBr (74 %), tāpēc turpmākās eksperimentu sērijas tika veiktas ar abiem elektrolītiem.

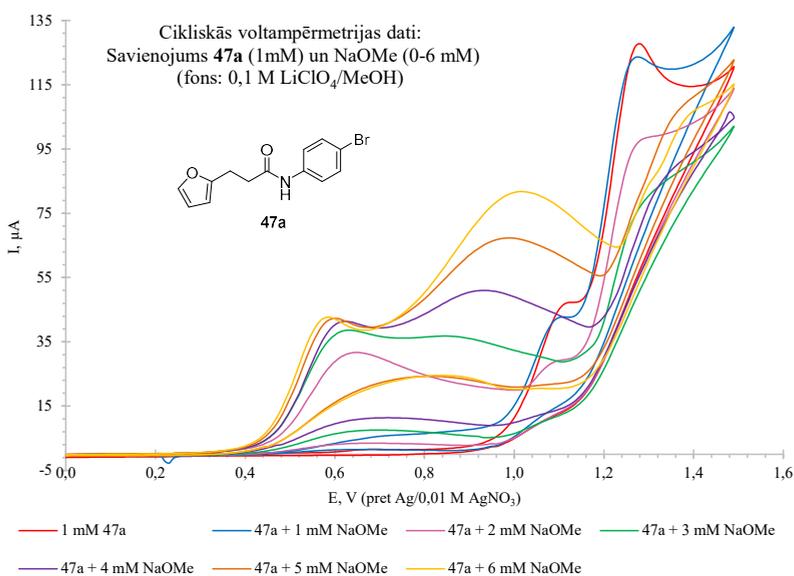
2. tabula

Spirohemiainālēteru **49a** veidošanās, izmantojot dažādus elektrolītus

Nr.	Bāze	Elektrolīts	49a ^a
1.	NaOMe	LiClO_4	70 %
2.	LiOtBu	LiClO_4	72 %
3.	LiOtBu	LiBr	74 %
4.	LiOtBu	LiCl	66 %
5.	LiOtBu	LiBF_4	63 %
6.	LiOtBu	LiOAc	62 %
7.	LiOH	--	64 %
8.	LiOtBu	TBAClO_4	69 %
9.	LiOtBu	TBAPF_6	64 %
10.	NaOMe	NaClO_4	72 %
11.	NaOtBu	NaClO_4	63 %

^a: iznākums noteikts, izmantojot ^1H -*q*KMR; iekšējais standarts 1,4-bis(trihlormetil)benzols.

Lai noskaidrotu, kā bāzes daudzums ietekmē substrāta **47a** deprotonēšanas pakāpi, tika veikti cikliskās voltampēmetrijas mērījumi. Substrātam **47a** tika pievienoti 0 līdz 6 ekvivalenti bāzes NaOMe, uzņemot cikliskās voltampēmetrijas līknes pēc katra pievienotā bāzes ekvivalenta (6. attēls). Pievienojot vienu ekvivalentu bāzes (6. attēls, zilā līkne), līknē nav novērojams izteikts amidāta oksidēšanās signāls pie $E_p = 0,6$ V, savukārt, pievienojot divus ekvivalentus bāzes (6. attēls, rozā līkne), amidāta oksidēšanās signāls kļūst skaidri redzams. Piesātinājuma strāva pie $E_p = 0,6$ V tiek sasniegta, pievienojot 4 līdz 5 ekvivalentus NaOMe, kas nozīmē, ka šāds ir nepieciešamais bāzes daudzums, lai pilnībā deprotonētu visu substrātu **47a** reakcijas maisījumā. Turpinot palielināt bāzes daudzumu, pie $E_p = 1,0$ V var novērot metoksīda oksidēšanās signālu (metoksīda oksidēšanās signāls redzams sarkanajā līknē 4. attēlā).



6. attēls. Cikliskās voltampēmetrijas līknes substrātam **47a** un NaOMe (0–6 ekvivalenti).

Pamatojoties uz šiem novērojumiem, tika izstrādāta eksperimentu sērija, pārbaudot pievienotā bāzes daudzuma ietekmi uz reakcijas produktu selektivitāti un iznākumu robežās no 0 līdz 4 ekvivalentiem. Eksperimentu sērijas tika veiktas ar diviem fona elektrolītiem – LiClO₄ un LiBr (3. tabula), kā bāzi izmantojot LiOtBu.

Tika noskaidrots, ka reakcija veiksmīgi norit arī tad, ja bāzi izmanto substehiometriskā daudzumā (0,5 ekvivalenti; 2. tabula, 3. un 8. ailes), turklāt bāzes pievienošana pārākumā (2–4 ekvivalenti; 2. tabula 1.–2., un 7. aile) produkta **49a** iznākumu būtiski neuzlabo. Tas liecina, ka veiksmīgai elektrolīzes norisei nav nepieciešams uzreiz deprotonēt visu reakcijas substrātu **47a**. Samazinot bāzes daudzumu no 0,5 līdz 0,2 ekvivalentiem, produkta **49a** iznākums nedaudz samazinās (3. tabula, 4. un 9. aile), bet, pievienojot 0,1 ekvivalentu bāzes, tika novērota arī dimetoksilētā blakusprodukta **48** veidošanās (3. tabula, 5. un 10. aile).

Elektrolīzi var veikt arī bāzes pārākumā (2 ekvivalenti) bez fona elektrolīta, taču tad produkta iznākums ir nedaudz zemāks nekā ar elektrolītu (3. tabula, 6. aile).

Šajā eksperimentu sērijā tika noskaidrots, ka selektīvai spirocikliskā produkta **49a** iegūšanai pietiek ar 0,5 ekvivalentiem bāzes. Produkta iznākumi ar LiBr un LiClO₄ bija līdzvērtīgi, bet, ņemot vērā, ka LiBr ir lētāks un drošāks reģents, nākamajos eksperimentos kā fona elektrolīts tika izmantots tikai tas.

3. tabula

Spirohemiainālētu **49a** veidošanās, pievienojot dažādus bāzes LiOrBu daudzumus

Nr.	LiOrBu (ekviv.)	Elektrolīts	49a ^a	48 ^a
1.	4,0	LiClO ₄	73 %	–
2.	2,0		72 %	–
3.	0,5		72 %	–
4.	0,2		70 %	–
5.	0,1		61 %	5 %
6.	–		0 %	52 %
7.	2,0	LiBr	74 %	–
8.	0,5		74 %	–
9.	0,2		66 %	–
10.	0,1		17 %	49 %
11.	2,0		–	67 %

^a: iznākums noteikts, izmantojot ¹H-*q*KMR; iekšējais standarts 1,4-bis(trihlormetil)benzols.

Nākamajā eksperimentu sērijā tika pārbaudīta katjona – Li⁺, Na⁺ un K⁺ – ietekme uz reakcijas iznākumu, eksperimentos izmantojot attiecīgo katjonu saturošos alkoksīdus (MeO⁻ vai *t*BuO⁻) un bromīdus (4. tabula). Vislabākais rezultāts tika iegūts, izmantojot litiju saturošu elektrolītu un bāzi (74 %; 4. tabula, 1. aile), taču arī pārējās katjonu kombinācijas deva līdzīgus rezultātus, kas liecina, ka katjona izvēle maz ietekmē reakcijas iznākumu.

4. tabula

Spiroheminālnāleteri **49a** veidošanās, izmantojot Li^+ , Na^+ un K^+ saturošas bāzes un bromīdus

0,5 ekv. bāze
1 ekv. elektrolīts
2,5 F, 10 mA
A: C_{Gr}; K: C_{Gr}
MeOH

Nr.	Bāze	Elektrolīts	49a ^a
1.	LiO _t Bu	LiBr	74 %
2.	LiO _t Bu	NaBr	70 %
3.	NaOMe	LiBr	73 %
4.	NaOMe	NaBr	71 %
5.	KO _t Bu	KBr	70 %

^a: iznākums noteikts, izmantojot ¹H-*q*KMR; iekšējais standarts 1,4-bis-(trihlormetil)benzols.

Noslēdzošajā elektrolīzes apstākļu optimizēšanas posmā tika pētīta elektroķīmisko parametru ietekme uz reakcijas iznākumu (5. tabula), pārbaudot dažādus anoda un katoda materiālus, kā arī strāvas stiprumu. No apskatītajiem anoda materiāliem, substrāta oksidēšanai vispiemērotākais bija grafitis (C_{Gr}), savukārt vislabākais katoda materiāls bija nerūsējošais tērauds (SS) (5. tabula, 6. aile). Svarīgs parametrs izrādījās strāvas stiprums – samazinot reakcijai pievadīto strāvu no 10 mA līdz 5 mA, produkta iznākums samazinājās no 76 % līdz 69 % (5. tabula, 7. aile), savukārt, palielinot strāvas stiprumu līdz 15–50 mA, produkta iznākums palielinājās līdz 78–84 % (5. tabula, 8.–12. aile).

5. tabula

Spiroheminālnāleteri **49a** veidošanās, variējot elektroķīmiskos parametrus

0,5 ekv. LiO_tBu
1 ekv. LiBr
2,5 F, strāva elektrodi
MeOH

Nr.	Anods	Katods	Strāva (mA)	49a ^a	48 ^a	47a ^a
1.	GC	C _{Gr}	10	65 %	–	–
2.	Pt	C _{Gr}		48 %	8 %	10 %
3.	BDD	C _{Gr}		7 %	37 %	–
4.	C _{Gr}	C _{Gr}		74 %	–	–
5.	C _{Gr}	Pt		75 %	–	–
6.				76 %	–	–
7.			5	69 %	–	–
8.			15	80 %	–	–
9.			20	80 %	–	–
10.			30	78 %	–	–
11.			40	84 %	–	–
12.			50	82 %	–	–

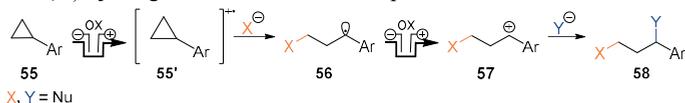
^a: iznākums noteikts, izmantojot ¹H-*q*KMR; iekšējais standarts 1,4-bis-(trihlormetil)benzols.

Optimizēšanas rezultātā tika noskaidrots, ka labākie apstākļi spirohemiaminālētera **49a** iegūšanai ir, izmantojot 0,5 ekvivalentus LiO*t*Bu un 1 ekvivalentu (jeb 0,17 M) LiBr. Optimizētie elektroķīmiskie parametri bija 40 mA liela strāva (strāvas blīvums $j = 25 \text{ mA/cm}^2$), 2,5 F liels lādiņš, grafitā anods un nerūsējošā tērauda katods.

Darba turpinājumā paredzēts veikt reakcijas substrātu klāsta izpēti un elektrolīzes produktu tālāku funkcionalizēšanu.

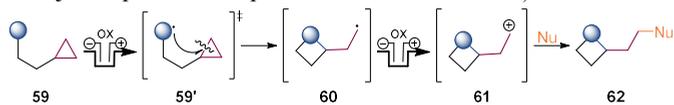
3. Oksazolīnu elektrosintēze ciklopropānu 1,3-oksifluorēšanas reakcijā

Otrs promocijas darba izstrādes gaitā pētītais virziens bija elektroķīmiski inducēta ciklopropāna C-C saites uzšķelšana. 2021. gadā Aivena Lei (*Aiwen Lei*) grupa publicēja rakstu, kurā viņi arilciklopropānu aktivēšanai izmantoja elektrisko strāvu (19. shēma).⁸ Publicētajā metodē tika veikta arilciklopropānu **55** tieša anodiska oksidēšana, iegūstot katjonradikāļus **55'**. Šādos katjonradikāļos ciklopropāna C-C saite ir ievērojami vājāka nekā neitrālā ciklopropānā, un to var uzšķelt, izmantojot dažādus nukleofilus X/Y, iegūstot 1,3-difunkcionalizētus produktus **58**. Viens no autoru izmantotajiem nukleofiliem bija fluorīds ($\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$), ļaujot iegūt mono- un difluorētus produktus **58**.



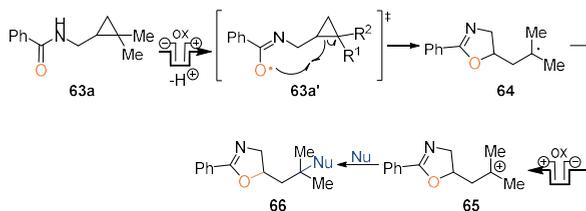
19. shēma. Aivena Lei grupas demonstrētā elektroķīmiskā arilciklopropānu 1,3-difunkcionalizēšana.⁸

Promocijas darba ietvaros vēlējamies paplašināt elektroķīmisko ciklopropāna uzšķelšanas metožu klāstu, fokusējoties uz neaktivētiem ciklopropāniem, kuru tieša elektroķīmiska oksidēšana ir apgrūtināta. Šim nolūkam tika izstrādāta pieceja ciklopropāna uzšķelšanai ar anodiski oksidējamu funkcionālo grupu, kas pievienota ciklopropānam ar linkeru (20. shēma). Anodiski aktivētais intermediāts **59'** iekšmolekulāras ciklopropāna uzšķelšanas rezultātā veidotu C-centrēto radikāli **60**. Tas tiktu anodiski oksidēts par karbēnija jonu **61**, kura neitralizēšanai reakcijas maisījumā būtu nepieciešams arī ārējais nukleofils (Nu). Galarezultātā tiktu iegūts ciklopropāna 1,3-difunkcionalizēšanas produkts **62**. Katodreakcijā tika plānots veikt protonu reducēšanu līdz ūdeņradim.



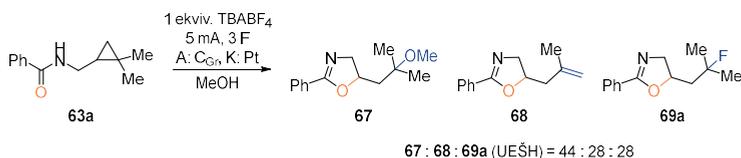
20. shēma. Stratēģija elektroķīmiski inducētai ciklopropāna uzšķelšanai.

Kā modeļsubstrāts metodes izstrādei tika izvēlēts savienojums **63a**, kas saturēja benzamīda un dimetilazvietota ciklopropāna funkcijas. Elektroķīmiski oksidējot benzamīda fragmentu, veidotos amidilradikālis **63a'**, kas varētu inducēt ciklopropāna gredzena C-C saites uzšķelšanu, veidojot oksazolīnu **66** (21. shēma). Tika paredzēts, ka geminālās metilgrupas ciklopropāna fragmentā pēc tā uzšķelšanas varētu palīdzēt stabilizēt radikāli **64** un karbēnija jonu **65**.



21. shēma. Elektroķīmiska benzamīda grupas oksidēšana ar sekojošu ciklopropāna uzšķelšanu savienojumā **63a**.

Pirmie mēģinājumi elektroķīmiskai ciklopropāna **63a** uzšķelšanai tika veikti nedalītājā šūnā galvanostatiskos tilpuma elektrolīzes apstākļos, kā reakcijas šķīdinātāju un ārējo nukleofīlu izmantojot metanolu (22. shēma). Tika gaidīts, ka reakcijā veidosies metilēteris **67**, taču, analizējot reakcijas maisījumu, tika noskaidrots, ka veidojas trīs produkti – metilēteris **67**, kā arī alkēns **68** un fluoru saturošais savienojums **69a**. Fluorētā produkta rašanās liecināja, ka elektrolīzē izmantotais elektrolīts TBABF₄ var kalpot arī kā fluora avots.



22. shēma. Elektroķīmiski inducēta ciklopropāna **63a** uzšķelšana metanolā.

Uzskatot, ka fluoru saturoši produkti varētu būt perspektīvi būvbloki, darba turpinājumā tika optimizēta sintēzes metode, lai varētu selektīvi ievadīt produktā fluora atomu.

Vispirms tika pētīts, kādi fluoru saturošie reaģenti elektrolīzes apstākļos vislabāk veic fluora pārnesi uz produktu. Tika apskatīti vairāki fluoru saturoši elektrolīti, kā arī dažādi nukleofīlie un elektrofilie fluorēšanas reaģenti (6. tabula). Reakcijās kā šķīdinātājs tika izmantots HFIP, kas kā protona avots nodrošina katoda pusreakciju, taču ir vājš nukleofīls, novēršot šķīdinātāja pievienošanos karbēnija jonam **65** kā iespējamo blakusreakciju.

Elektrolīzes tika veiktas nedalītājā šūnā galvanostatiskos apstākļos, pievienojot 1 ekvivalentu fona elektrolīta un 2 ekvivalentus pārējās piedevas. Reakcijās, kurās tika izmantoti fluorēšanas reaģenti, kas paši nav labi elektrolīti, tika izmantots fona elektrolīts TBAClO₄. Elektrolīzē novērotie blakusprodukti bija alkēns **68**, spirts **70**, kā arī HFIP pievienošanās produkts **71**. Pēc elektrolīzes beigām tika noteikta iegūto produktu attiecība, izmantojot UESH analīzes; produktu iznākumi netika noteikti.

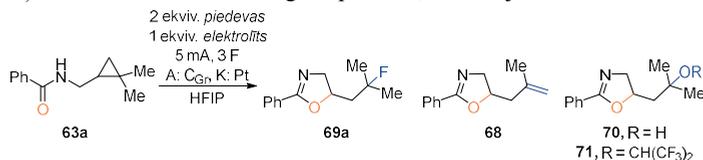
Visaugstākā selektivitāte fluorētā produkta iegūšanai tika novērota, izmantojot TBABF₄ sāli, nedaudz zemāka selektivitāte tika novērota TBAPF₆ klātbūtnē (6. tabula, 1.–2. aile). Šie sāļi ir ērti fluorēšanas reaģenti elektrolīzes apstākļos, jo spēj vienlaikus kalpot arī kā fona elektrolīts; tie arī nekorodē stikla elektroķīmiskās šūnas. Izmantojot tādas nukleofīlus fluorīda avotus kā CsF, TBAF un TASF, tika novērots, ka veidojas produktu

maisījums (6. tabula, 3.–5. aile). Elektrofīlā fluorēšanas reaģentu NFSI klātbūtnē kā mažorais produkts veidojās olefīns **68** (6. tabula, 6. aile).

Eksperimentu rezultātā tika noskaidrots, ka TBABF₄ ir piemērotākais fluorēšanas reaģents selektīvai fluorētā produkta **69a** iegūšanai elektrolīzes apstākļos, tāpēc tas tika izmantots turpmākajā darbā.

6. tabula

Modeļsubstrāta **63a** elektrolīzē iegūtie produkti, izmantojot dažādus fluora avotus



Nr.	Elektrolīts	Pievevas	Produktu attiecība ^a				
			69a , %	68 , %	70 , %	71 , %	63a , %
1.	TBABF ₄	--	> 95	< 2	< 2	0	0
2.	TBAPF ₆	--	79	7	9	5	0
3.	TBAClO ₄	CsF	8	40	6	20	26
4.		TBAF·3H ₂ O	11	31	40	18	0
5.		TASF	41	34	5	19	0
6.		NFSI	5	65	0	30	0

^a: noteikta ar UESH (UV absorbcija).

Nākamais solis bija elektrolīzes apstākļu optimizēšana. Reakcijas tika veiktas nedalītājā šūnā galvanostatiskos apstākļos (7. tabula). Produkta **69a** iznākumi tika noteikti ar ¹⁹F-*g*KMR.

Vispirms tika pētīta TBABF₄ daudzuma ietekme uz elektrolīzes iznākumu. Elektrolīzē ar 1 ekvivalentu TBABF₄ produkts veidojās ar 69 % iznākumu (7. tabula, 1. aile). Palielinot TBABF₄ daudzumu līdz 3 ekvivalentiem, produkta **69a** iznākums pieauga līdz 82 % (7. tabula, 3. aile). Izmantojot 5 ekvivalentus TBABF₄, produkta iznākums izdevās vēl nedaudz uzlabot (7. tabula, 5. aile), taču šajos apstākļos tika novērots, ka notiek grafitā elektroda šķīšana. Reakcijā, kurā tika izmantots elektrolītu TBABF₄ un TBAClO₄ maisījums 2 : 1 attiecībā, produkta **69a** iznākums samazinājās līdz 46 % (7. tabula, 6. aile).

Aizstājot grafitā anodu ar platīna anodu, produkta iznākums samazinājās līdz 53 % (7. tabula, 7. aile). Savukārt, platīna katodu aizstājot ar ievērojami lētāku grafitā katodu, reakcijas iznākums būtiski nemainījās (7. tabula, 8. aile).

Lai arī saskaņā ar 21. shēmā doto mehānismu substrāta **63a** transformēšanai par produktu **69a** ir nepieciešams 2 F liels lādiņš, tika noskaidrots, ka elektrolīzes apstākļos pilnai substrāta konversijai ir nepieciešams 3 F liels lādiņš (7. tabula, 9.–10. aile).

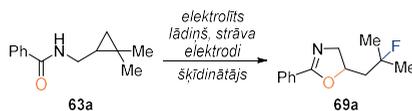
HFIP bija vienīgais protiskais šķīdinātājs, kurā ar augstu iznākumu veidojās produkts **69a**, taču līdzvērtīgu iznākumu varēja sasniegt, izmantojot arī DCM ar 20 ekvivalentiem HFIP katoda reakcijas nodrošināšanai (7. tabula, 11.–13. aile).

Bez strāvas pievades produkta **67a** veidošanās netika novērota (7. tabula, 14. aile).

Elektrolīzes apstākļu optimizēšanas rezultātā tika noskaidrots, ka reakcijai nepieciešami 3 ekvivalenti TBABF₄ un piemērotākais šķīdinātājs ir HFIP. Optimizētie elektroķīmiskie parametri bija 5 mA stipra strāva (strāvas blīvums $j = 4,2 \text{ mA/cm}^2$), 3 F liels lādiņš, kā arī grafitā anods un platīna katods.

7. tabula

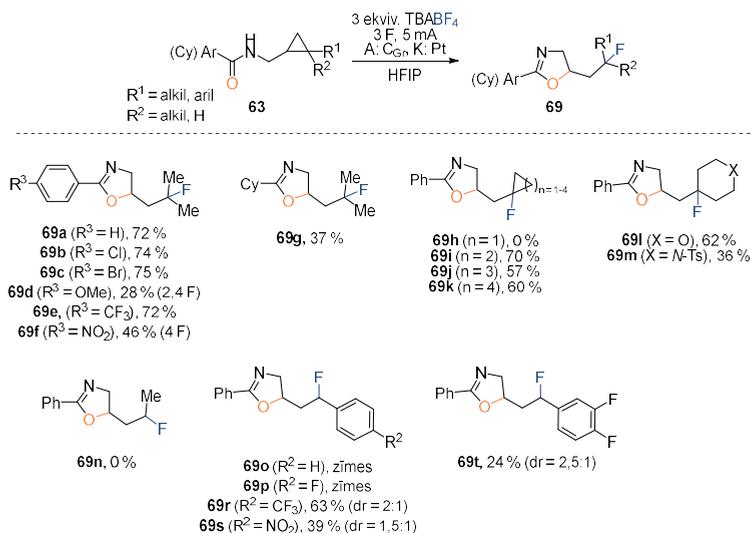
Elektroķīmiski inducētas ciklopropāna **63a** uzšķelšanas reakcijas apstākļu optimizēšana



Nr.	Šķīdinātājs	Elektrolīts (ekviv.)	Strāva, mA	Lādiņš, F	A:K	69a ^a	
1.	HFIP	TBABF ₄ (1)	5	3	A: C _{Gr} K: Pt	69 %	
2.		TBABF ₄ (2)				79 %	
3.		TBABF ₄ (3)				82 %	
4.		TBABF ₄ (4)				82 %	
5.		TBABF ₄ (5)				84 % ^b	
6.		TBABF ₄ (2) TBAClO ₄ (1)				46 %	
7.		TBABF ₄ (3)				A: Pt K: Pt	53 %
8.						A: C _{Gr} K: C _{Gr}	81 %
9.						2	77 %
10.						2,5	79 %
11.	MeOH		A: C _{Gr} K: Pt	11 %			
12.	DCM 20 ekviv. HFIP	3	A: C _{Gr} K: Pt	77 %			
13.	MeCN 20 ekviv. HFIP			20 %			
14.	HFIP	TBABF ₄ (3)	0	0	–	0 %	

^a: iznākums noteikts ar ¹⁹F-*q*KMR, iekšējais standarts 4,4'-difluorbenzofenons; ^b: anods tiek bojāts elektrolīzes laikā.

Reakcijas substrātu klāsta pētījumiem tika sintezētas trīs substrātu sērijas – substrāti **63a-f** ar dažādiem aizvietotājiem benzamīda funkcijā, substrāti **63h-m**, kuros ciklopropāns savienots ar vēl vienu karbociklu, un monoarilaizvietoti ciklopropāni **63o-t**. Iegūtie savienojumi tika pakļauti elektrolīzei optimizētajos apstākļos (23. shēma).



23. shēma. Ciklopropānu **63** elektrolīzē iegūtie 1,3-oksifluorētie produkti **69**.

Pirmās sērijas substrātu **63a-f** elektrolīzē tika pētīta benzamīda funkcijā ievadītu aizvietotāju ietekme uz ciklopropāna 1,3-oksifluorēšanas reakciju (produkti **69a-f**). Modeļsubstrāta **63a** elektrolīzē produkts **69a** tika iegūts ar 72 % iznākumu. Līdzīgu iznākumu varēja iegūt arī halogēn- un trifluorometil- aizvietotu analogu **63b-c** un **63e** elektrolīzēs (produkti **69b-c**, **69e**). Ievadot fenilgrupā elektrononoro metoksigrupu, izejvielas **63d** konversijai bija nepieciešams mazāks pievadītais lādiņš, taču produkta **69d** iznākums bija ievērojami zemāks (28 %). Zems iznākums tika novērots arī nitrogrupu saturoša substrāta **63f** elektrolīzē, kur produkts **69f** tika iegūts ar 46 % iznākumu.

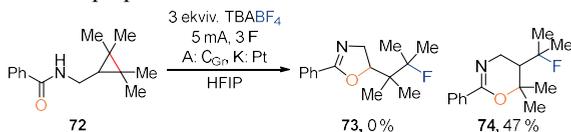
Benzamīda funkciju aizstājot ar cikloheksānkarboksamīdu (substrāts **63g**), tika iegūts elektrolīzes produkts **69g**, taču tā iznākums (37 %) bija ievērojami zemāks nekā benzamīdu saturošajam analogam **69a**.

Otrās sērijas substrāti bija spirocikliski analogi **63h-m** un analogs ar monometil aizvietotu ciklopropānu **63n**. Šajā sērijā veiksmīgi izdevās iegūt monofluorētu ciklobutānu **69i**, ciklopentānu **69j**, cikloheksānu **69k**, tetrahidropirānu **69l** un piperidīnu **69m**. Monofluorētu ciklopropānu saturošo produktu **69h** iegūt neizdevās, kā arī monometil aizvietota ciklopropāna **63n** elektrolīzē attiecīgais fluorētais savienojums **69n** netika iegūts.

Trešajā substrātu sērijā tika pētīta monoaril aizvietotu ciklopropānu **63o-t** elektroķīmiska 1,3-oksifluorēšana. Tika novērots, ka fluorētos produktus var iegūt tikai, ja arilgrupā pie ciklopropāna ievadīti elektronatvelkoši aizvietotāji (substrāti **63r-t**). Šādu selektivitāti varētu skaidrot ar to, ka neaizvietota arilciklopropāna oksidēšanās potenciāls ir zemāks nekā benzamīdam, līdz ar to tas tiek oksidēts pirmais. Elektronatvelkošo grupu ievadīšana ļauj kontrolēt oksidēšanās selektivitāti par labu benzamīda funkcijai.

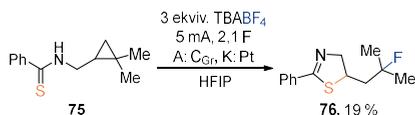
Interesanti, ka tetrametil aizvietota ciklopropāna **72** elektrolīzē netika novērota gaidītā oksazolīna **73** veidošanās. Tā vietā kā galvenais produkts tika iegūts dihidrooksazīns **74**

(24. shēma). Šāda produkta veidošanās liecina, ka šajā gadījumā elektrolīzes gaitā tiek šķelta tetrametilaizvietotā ciklopropāna C-C saite.



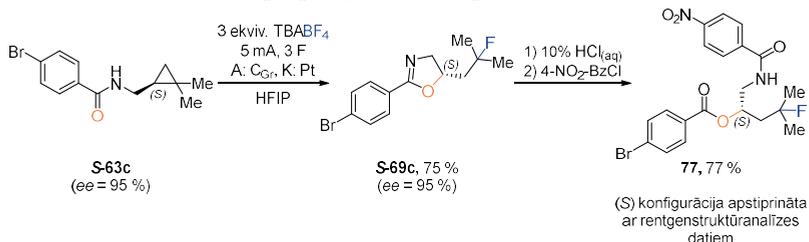
24. shēma. Tetrametilaizvietota ciklopropāna **72** elektrolīzes produkts dihidrooksazīns **74**.

Veicot tioamīdu saturošā ciklopropāna **75** elektrolīzi, izejvielas konversijai bija nepieciešams tikai 2,1 F liels lādiņš, taču tiazolīna produkta **76** iznākums bija zems (19 %, 25. shēma). Novērotie blakusprodukti liecināja, ka reakcijas apstākļos notiek izejvielas vai aktivēto intermediātu desulfurizēšana.



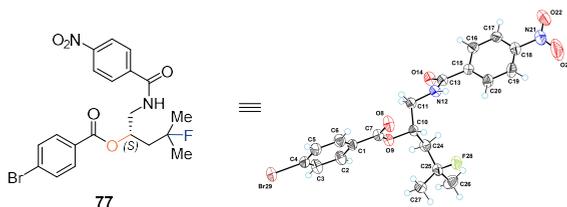
25. shēma. Tioamīdu saturošā ciklopropāna **75** elektrolīze.

Lai noskaidrotu, vai oksazolīna veidošanās laikā notiek hirālītātes pārnese no izejvielas uz produktu, tika izmantots enantiobagātināta brombenzamīda **63c** *S*-enantiomērs. Pakļaujot enantiotīru substrātu **S-63c** elektrolīzes apstākļiem, tika iegūts oksazolīns **S-69c** (26. shēma). Veicot hirālās AEŠH analīzes, tika noskaidrots, ka produkts **S-69c** ir iegūts kā viens enantiomērs, kas liecina par pilnīgu hirālītātes pārnesei.



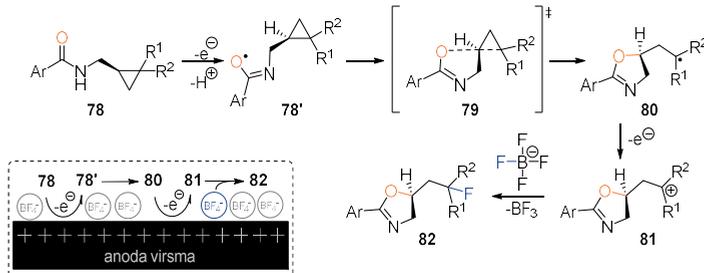
26. shēma. Enantiobagātinātā brombenzamīda **S-63c** elektrolīze un iegūtā produkta derivatizēšana.

Produkta **S-69c** absolūtā konfigurācija tika noteikta, veicot tā derivatizēšanu par savienojumu **77**, kuram tika veikta rentgenstruktūranalīze. Tā parādīja, ka produktā **77** hirālajam centram ir *S* konfigurācija; tas liecina par to, ka C-C saites uzšķelšanas laikā notiek konfigurācijas inversija (7. attēls).



7. attēls. Savienojuma **77** rentgenstruktūranalīzes *ORTEP* attēlojums ar 50 % kontūru varbūtību.

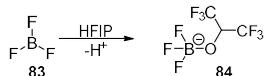
Pamatojoties uz šiem datiem, bija iespējams piedāvāt iespējamo reakcijas mehānismu (27. shēma). Pirmais reakcijas solis ir elektroķīmiska benzamīda funkcijas oksidēšana, ģenerējot amidilradikāli **78'**. Nākamajā solī amidilradikālis ar skābekļa centru uzbrūk ciklopropāna *C-C* saites irdinošajai orbitālei saskaņā ar iekšmolekulārās homolītiskās aizvietošanas mehānismu (*S_{HI}*). Ciklopropāna *C-C* saite tiek uzšķelta, un veidojas *C*-centrēts radikālis **80**, kas oksidējoties kļūst par karbēnija jonu **81**. Seko fluorīda pārnese no tetrafluorborāta anjona un veidojas galaprodukts – monofluorētais oksazolīns **82**.



27. shēma. Piedāvātais oksazolīna **82** veidošanās mehānisms.

Reakcijas selektivitāti par labu fluorēšanai varētu skaidrot, ņemot vērā reakcijas vidi pie anoda virsmas, kur notiek elektronu pārnese. Anoda virsma ir pozitīvi lādēta, tāpēc tās tuvumā ir negatīvi lādētu jonu slānis, ko sauc par elektrisko dubultslāni. Elektrolīzes apstākļos to veido tetrafluorborāta joni (27. shēma). Šāda augsta nukleofīla koncentrācija tuvu karbēnija jonu ģenerēšanas vietai varētu sekmēt fluorēšanas norisi.

Analizējot reakcijas maisījuma ¹¹B-KMR spektru, tika secināts, ka elektrolīzes laikā ir izveidojies jauns boru saturošs savienojums, kas liecina, ka reakcijas gaitā atbrīvotais bora trifluorīds **83** tiek saistīts borāta kompleksā ar heksafluorizopropanolu (28. shēma). Bez strāvas pievadīšanas šāda apmaiņa notiek tikai zīmju līmenī.

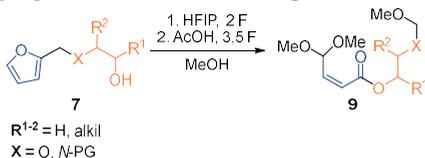


28. shēma. Elektrolīzes laikā atbrīvotā bora trifluorīda **83** saistīšana borāta kompleksā **84**.

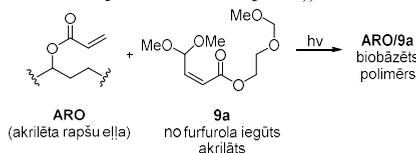
Šajā nodaļā aprakstītie rezultāti apkopoti publikācijā “*Electrochemical Formation of Oxazolines by 1,3-Oxyfluorination of Non-activated Cyclopropanes*”.

SECINĀJUMI

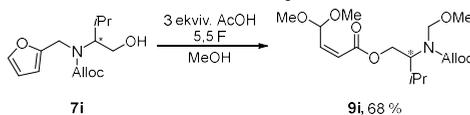
1. Furfurilētu etilēnglikolu un furfurilētu aminospirtu atvasinājumu **7** transformāciju par α,β -nepiesātinātiem esteriem **9** var veikt viena reaktora divpakāpju elektroķīmiskā sintēzē, kā piedevas izmantojot HFIP pirmajā solī un AcOH otrajā solī. Darba rezultātā tika izstrādāta jauna elektroķīmiska C-O saites veidošanas metode, kas ļauj iegūt funkcionalizētus Torī-tipa esterus.



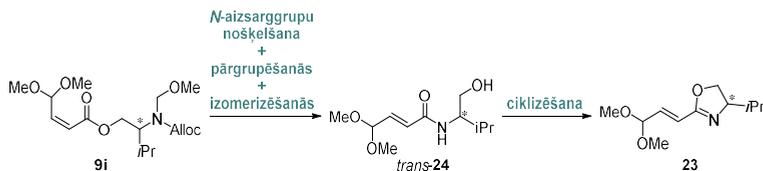
2. Elektroķīmiski iegūto α,β -nepiesātināto esteri **9a** var izmantot kā reaktīvo atšķaidītāju kopolimerizācijā ar akrilētu rapšu eļļu biobāzētu polimēru iegūšanai.



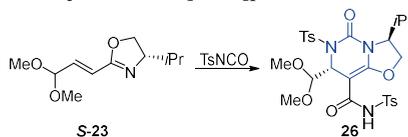
3. *N*-Alloc aizsargātu α,β -nepiesātināto esteri **9i** var iegūt no spirta **7i** nepārtrauktā elektrolīzē metanolā, izmantojot reakcijas piedevu AcOH. Šī metode ļauj iegūt hirālu būvbloku, kas atvasināts no biobāzētām izejvielām – furfuroļa un valinola.



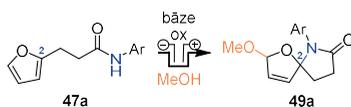
4. Enantiobagātinātu *N*-Alloc aizsargātu α,β -nepiesātināto esteri **9i** ķīmiskās sintēzes ceļā var transformēt par enantiobagātinātu viniloksazolīnu **23**. *N*-Alloc nošķelšanas procesā notiek arī metoksimetilgrupas nošķelšana, *O*- uz *N*- pārgrupēšanās un daļēja vai pilnīga dubultsaites izomerizēšana. Rezultātā tiek iegūts hirāls viniloksazolīna būvbloks.



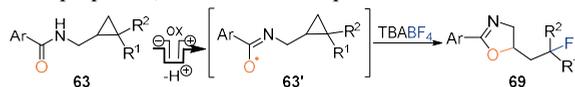
5. Viniloksazolīna atvasinājuma **S-23** aza-Dīlsa-Aldera reakcijā ar tozilizocianātu diastereoselektīvi veidojas oksazolo[3,2-*c*]pirimidīna atvasinājums **26**.



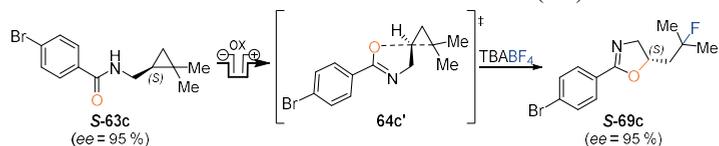
6. 3-(2-Furil)propionskābes arilamīdu **47a** elektrolīzē, pievienojot substehiometrisku bāzes daudzumu, notiek spirocikla **49a** saslēgšana, amīda funkcijai izveidojot *C-N* saiti ar furāna C2 oglekli. Metode ļauj konstruēt [4.4]-spirohemiaminālētera karkasu, kas ir sastopams vairākās dabasvielās.



7. Anodiskā oksidēšanā ģenerēti amidilradikāļi **63'** veic iekšmolekulāru neaktivēto ciklopropāna grupas *C-C* saites uzšķelšanu, veidojot oksazolīnus **69**. Šajā reakcijā TBABF₄ kalpo kā fluora avots. Rezultātā tiek izveidotas jaunas *C-O* un *C-F* saites, veidojot ciklopropāna 1,3-oksifluorēšanas produktus.



8. Veicot hirāla ciklopropāna **S-63c** elektroķīmiski inducētu uzšķelšanu, notiek pilnīga hiralitātes pārnese uz produktu ar konfigurācijas inversiju, rezultātā veidojot enantiobagātīnātu oksazolīnu **S-69c**. Stereokīmijas pētījumu rezultāti liecina par iekšmolekulārās homolītiskās aizvietošanas mehānismu (S_{H1}).



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

To be granted the scientific degree of Doctor of Science (PhD), the present Doctoral Thesis has been submitted for defence at the open meeting of RTU Promotion Council on 15 January 2026 17.00 at the Faculty of Natural Sciences and Technology of Riga Technical University, Paula Valdena iela 3, Room 272.

OFFICIAL REVIEWERS

Associate Professor Dr. chem. Nelli Batenko,
Riga Technical University

Assistant Professor PhD Maksim Ošeka,
Tallinn University of Technology, Estonia

Associate Professor PhD Vladislav Ivaništšev,
University of Latvia, Latvia

DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY

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

Madara Dārziņa (signature)

Date:

The Doctoral Thesis has been prepared as a collection of thematically related scientific publications and summaries in both Latvian and English. The Doctoral Thesis consists of four scientific publications. The scientific publications have been written in English, with a total volume of 362 pages, including supplementary data.

INTRODUCTION

Electroorganic synthesis is a subfield of organic synthesis that enables the development of new methods for obtaining organic compounds, employing electric current. The advantages of electrochemical synthesis include the possibility to reduce or avoid the use of redox reagents and the ability to control reaction selectivity by tuning the applied potential.¹ In addition, electrochemical synthesis can expand the scope of chemical transformations, enabling reaction pathways that cannot be easily achieved with traditionally used chemical reagents.¹

Electricity is a cheap source of energy that can be generated from renewable resources; hence electrochemical synthesis meets the demand for sustainable chemistry.² The rapid development of the field of electrosynthesis in the past decade has also been driven by increased supply of commercially available equipment, such as the IKA *ElectraSyn* potentiostat, which appeared on the market in 2017.³ As a result, since 2014, the number of scientific articles published each year that employ electrochemical synthesis methods has increased more than tenfold.⁴

During electrolysis, a heterogeneous exchange of electrons takes place between the electrode surface and the substrate. In the anode reaction, electrons are transferred from the substrate to the electrode, i.e., oxidation, while in the cathode reaction, the opposite process takes place – electrons are transferred from the electrode to the substrate, i.e., reduction. Both transformations are linked in a joint process; it is not possible to carry out an electrolysis without the oxidation or reduction half-reaction.

The most important electrochemical parameters are the applied current and potential. Current strength characterizes the rate of electron transfer, while potential characterizes their inherent energy.⁵ The most common modes of performing electrolysis are galvanostatic (controlling the current strength) or potentiostatic (controlling the potential) conditions. Another important variable is the amount of charge delivered, which is determined as the strength of the current per unit of time. Charge is expressed in faradays (F), where 1 F corresponds to a charge of 96,485 C/mol. It allows for determining, how many electron equivalents (z F, where z is the number of electrons per substrate molecule) have been added to the reaction mixture, analogous to reagent stoichiometry.⁵

During the Doctoral Thesis, the author explored the use of electrochemical oxidation to synthesize new compounds. Substrate oxidation was performed on the anode, while proton reduction to hydrogen was carried out on the cathode, thus reducing the amount of waste generated during the reaction. The electrochemical reactions were carried out in batch electrolysis conditions, where the reaction mixture remains in the electrochemical cell throughout the electrolysis process. Electrochemical reactions were performed using commercially available standardized equipment: the IKA *ElectraSyn 2.0* potentiostat, as well as IKA electrochemical cells and electrodes.

The aim of the Doctoral Thesis was to develop new electrochemical synthesis methods for the formation of *C-O* and *C-N* bonds. The study consists of two parts: 1) electrochemical oxidation of furan derivatives and electrochemically obtained product functionalization; and 2) electrochemical oxidation of cyclopropane derivatives. In each explored approach, at least one synthesis step was performed by electrochemical oxidation of the reaction substrate.

Furfural **1**, a furan derivative, is one of the products obtained in large quantities during biomass processing.⁶ In 2004, the US Department of Energy included furfural in its list of 12 most promising platform chemicals.⁷ Based on previous research conducted by our group on the synthesis of spirocyclic bisketals and unsaturated esters from furan derivatives, in this study, we wanted to expand the scope of known methods that would allow biomass-derived furfural **1** to be transformed into multi-functional building blocks: modified acrylates **2**, enantio-enriched unsaturated oxazolines **3**, and spirocyclic hemiaminal ethers **4** (Fig. 1).

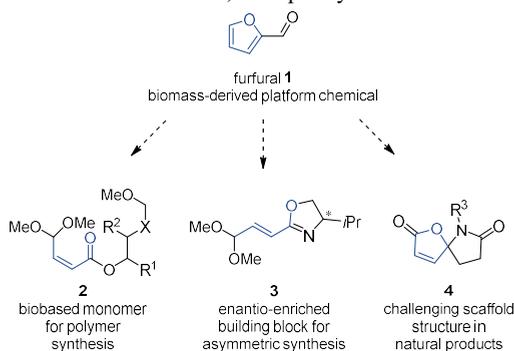
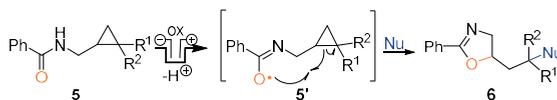


Fig. 1. Target compounds **2–4** proposed in the first part of the Doctoral Thesis, the synthesis of which involves electrochemical oxidation of furan derivatives.

The second part of the Doctoral Thesis is dedicated to electrochemically induced *C-C* bond cleavage of non-activated cyclopropanes **5** to obtain 1,3-difunctionalized products **6** (Scheme 1). The oxidation potential of the non-activated cyclopropane ring is too high to allow easy direct electrochemical oxidation,⁸ so we chose to construct substrates **5** in which cyclopropane would be linked to an electrochemically oxidizable functional group, benzamide.



Scheme 1. Electrochemically induced cleavage of non-activated cyclopropanes **5** to obtain oxazolines **6**.

It is expected that the electrochemically obtained amidyl radical **5'** in such substrates is capable of inducing the cleavage of the cyclopropane *C-C* bond, forming a new *C-O* bond. Further oxidation of the cleaved intermediate and reaction with a nucleophile would lead to the formation of cyclopropane 1,3-functionalization products **6**.

Aims and objectives

The thesis aims to develop new methodology for the electrochemical formation of *C-O* and *C-N* bonds and explore further functionalization of the obtained products.

To achieve this aim, the following tasks were set:

- 1) electrochemical transformation of biomass-derived furfural conjugates into α,β -unsaturated esters and spiro-hemiaminal ethers;
- 2) transformation of electrochemically obtained α,β -unsaturated esters into enantio-enriched vinyl oxazolines;
- 3) electrochemically induced cleavage of non-activated cyclopropanes with subsequent 1,3-difunctionalization.

Scientific novelty and main results

Within the scope of the Thesis, three electrochemical methods and one synthesis route to obtain multi-functional building blocks were developed:

- 1) a method for an electrochemical one-reactor process for furfurylated ethylene glycol and furfurylated amino alcohol derivative transformation into α,β -unsaturated esters;
- 2) a synthesis route for the conversion of electrochemically obtained chiral α,β -unsaturated esters into enantio-enriched vinyl oxazoline building blocks;
- 3) a method for electrochemical synthesis of spiro-hemiaminal ethers from 3-(2-furyl)propionic acid aryl amide derivatives;
- 4) a method for electrochemically induced intramolecular cleavage of non-activated cyclopropanes by an amidyl radical, followed by monofluorination.

Structure and scope of the Thesis

The Doctoral Thesis is prepared as a collection of scientific publications on the use of electrochemical oxidation to form new *C-O/C-N* bonds, as well as exploration of further applications of the electrochemically obtained products.

Publications and approbation of the tTesis

The main results of the Doctoral Thesis are summarized in four scientific publications. The research results have been presented at 11 conferences.

Scientific publications

1. **Darzina, M.**; Lielpetere, A.; Jirgensons, A. Preparation of furfural derived enantioenriched vinyl oxazoline building block and exploring its reactivity. *Beilstein J. Org. Chem.* **2025**, *21*, 1737–1741. <https://doi.org/10.3762/bjoc.21.136>
2. **Darzina, M.**; Jirgensons, A. Electrochemical Formation of Oxazolines by 1,3-Oxyfluorination of Non-activated Cyclopropanes. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 2158–2162. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00143>
3. Briede, S.; Platnieks, O.; **Darzina, M.**; Jirgensons, A.; Gaidukovs, S. Effect of novel furan-based ester reactive diluent on structure and properties of UV-crosslinked acrylated rapeseed oil. *J. Polym. Sci.* **2023**, *61*, 3318–3328.

<https://doi.org/10.1002/pol.20230451>

4. **Daržina, M.**; Lielpetere, A.; Jirgensons, A. Torii-type electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfurylated ethylene glycols and amino alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 4224–4228. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100605>

Conferences

1. **Daržina, M.**; Jirgensons, A. Electrochemical Formation of Oxazolines by 1,3-Oxyfluorination of Non-activated Cyclopropanes. *76th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry*. Germany, September 7–12, **2025**. Poster presentation.
2. **Daržina, M.**; Jirgensons, A. Electrochemical Formation of Oxazolines by 1,3-Oxyfluorination of Non-activated Cyclopropanes. *Electrifying Organic Synthesis*. Germany, September 3–5, **2025**. Poster presentation.
3. **Daržina, M.**; Černobrovkins, D.; Jirgensons, A. Electrochemical Formation of Oxazolines by 1,3-Oxyfluorination of Non-activated Cyclopropanes. *Electrochemistry 2024*. Germany, September 16–19, **2024**. Poster presentation.
4. **Daržina, M.**; Jirgensons, A. Electrochemical Formation of Oxazolines by 1,3-Oxyfluorination of Non-activated Cyclopropanes. *Balticum Organicum Syntheticum 2024*. Latvia, July 7–10, **2024**. Poster presentation.
5. **Daržina, M.**; Černobrovkins, D.; Jirgensons, A. Electrochemical Cleavage and Subsequent Oxyfluorination of Cyclopropane C-C Bond. *13th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Latvia, September 14–15, **2023**. Poster presentation.
6. **Daržina, M.**; Lielpētere, A.; Jirgensons, A. Electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfurylated ethylene glycols and amino alcohols. *73rd Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry*. Online, September 12–16, **2022**. Virtual poster presentation.
7. **Daržina, M.**; Lielpētere, A.; Jirgensons, A. Electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfurylated ethylene glycols and amino alcohols. *Balticum Organicum Syntheticum 2022*. Lithuania, July 3–6, **2022**. Poster presentation.
8. **Daržina, M.**; Lielpētere, A.; Jirgensons, A. Electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfurylated ethylene glycols and amino alcohols *12th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Online, October 28–29, **2021**. Virtual poster presentation.
9. **Daržina, M.**; Lielpētere, A.; Jirgensons, A. Electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfurylated ethylene glycols and amino alcohols. *72nd Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry*. Online, August 29–September 3, **2021**. Oral presentation.
10. **Daržina, M.**; Lielpētere, A.; Jirgensons, A. Electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfuryl alcohol and furfurylamine derivatives. *Electrochemistry Undercover 2020*. Online, September 23–24, **2020**. Virtual poster presentation.
11. **Daržina, M.**; Lielpētere, A.; Jirgensons, A. Electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfuryl alcohol and furfurylamine derivatives. *Graduate Student*

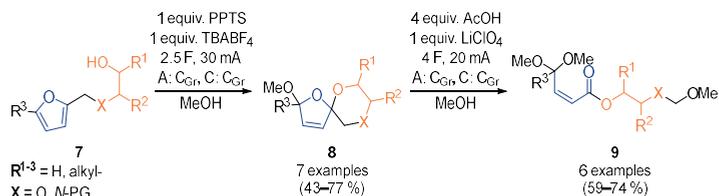
Symposium on Advantageous Electrochemistry 2020 online edition. Online, September 10–11, **2020**. Oral presentation.

MAIN RESULTS OF THE THESIS

1. Electrosynthesis of *Torii-type* esters from furfurylated ethylene glycol derivatives and furfurylated amino alcohols

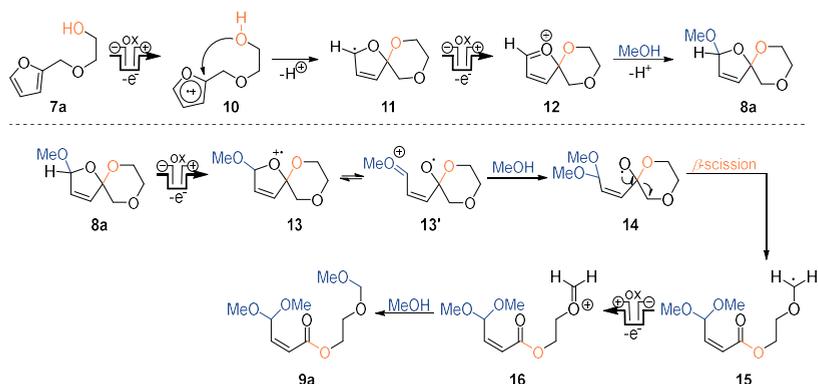
1.1. Development of a single-reactor process for the electrochemical synthesis of *Torii-type* esters

Previously, our group developed a method for electrochemical conversion of furan derivatives **7** into unsaturated esters **9** in two separate electrolysis steps under galvanostatic batch electrolysis conditions in an undivided cell (Scheme 2). Oxidation of compounds **7** and **8** was carried out in the anode reaction, while proton reduction to hydrogen was employed as the cathode reaction. Different additives and supporting electrolytes were required in each electrochemical reaction.



Scheme 2. Electrochemical conversion of furan derivatives **7** into spirocyclic compounds **8** and unsaturated esters **9**.

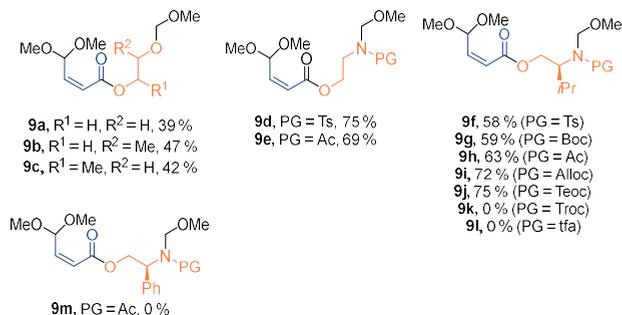
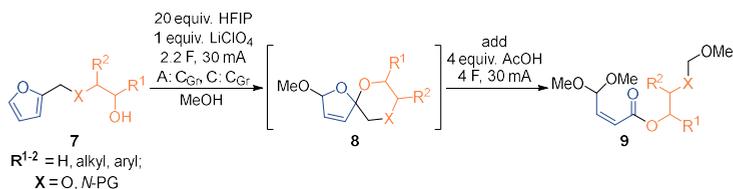
According to the proposed reaction mechanism (Scheme 3), in the first step, the furan ring in compound **7a** undergoes anodic oxidation, resulting in the formation of radical cation **10**, which is attacked by the intramolecular alcohol, closing the spirocycle. This results in the formation of a *C*-centered radical **11** that is further oxidized to an oxonium ion **12** and quenched with methanol, forming the spirocyclic product **8a**.⁹ Mechanistic investigation revealed that spirocycle cleavage in the second stage of electrolysis begins with anodic oxidation to form the radical cation **13/13'**, followed by methanol addition to give the oxyradical **14**. In the next step, intermediate **14** undergoes β -scission forming acyclic *C*-centered radical **15**, that is oxidized to oxonium ion **16** and quenched by methanol to give the final product unsaturated ester **9a**.



Scheme 3. Proposed mechanism for the electrochemical transformation of alcohol **7a** into ester **9a**.

As part of the Doctoral Thesis, a single-reactor process was developed for the conversion of alcohols **7** into esters **9** by two-step batch electrolysis under galvanostatic conditions in an undivided cell (Scheme 4). By studying the reaction conditions, it was found that electrolysis can be carried out in two steps without isolating the spirocyclic product **8**. In the first step, alcohols **7** were converted into spirocyclic compounds **8** in the presence of 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (HFIP) as an additive by applying 2.2 F of charge. Then, 4 equivalents of acetic acid were added to the reaction mixture, and electrolysis was continued until an additional 4 F was added to the cell. As a result, unsaturated esters **9** were formed.

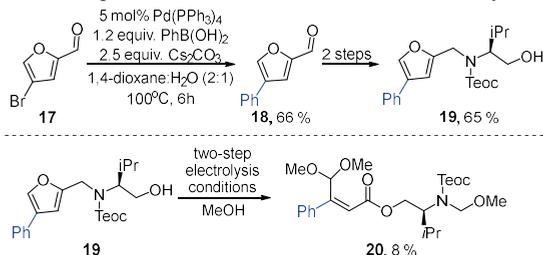
Using furan derivatives **7a-c**, which contained an ethylene glycol fragment in the side chain, products **9a-c** were obtained with average yields (39–47 %), which were equivalent to or lower than those obtained by performing two separate electrolysis reactions, isolating spirocyclic intermediates **8a-c**. In contrast, the ester yield was significantly improved in the electrolysis of substrates **7d-e** containing an amino alcohol fragment, and esters **9d-e** could be obtained with yields of 69–75 % (Scheme 4).



Scheme 4. Electrosynthesis of unsaturated esters **9** from furan derivatives **7** in a single-reactor process.

To expand the scope of products, we synthesized substrates **7f-l**, in which a chiral amino alcohol, L-valinol, was attached to the furan ring. Amine groups have a low oxidation potential (up to 1.0 V vs. saturated calomel electrode (SCE)¹⁰), thus a protecting group was installed on the amine function to prevent possible side reactions. We found that Ts, Ac, Boc, Alloc, and Teoc protecting groups are compatible with the electrolysis conditions, which allowed us to obtain products **9f-j**, while the halogen-containing protecting groups Troc and tfa were not suitable (Scheme 4). If valinol fragment was replaced with a phenylglycinol fragment, a complex mixture of products was formed during electrolysis, from which the expected product **9m** could not be isolated (Scheme 4).

We also explored how introducing a substituent in the furan ring affects the electrolysis outcome with substrate **19**. Compound **19** was obtained in three steps from commercially available 4-bromofurfural **17** (Scheme 6). In the first step, a phenyl group was installed by Suzuki-Miyaura coupling with phenylboronic acid, followed by reductive amination and amino group protection to give compound **19**. Electrolysis of alcohol **19** led to a mixture of products from which the expected ester **20** was isolated with an 8 % yield (Scheme 5).



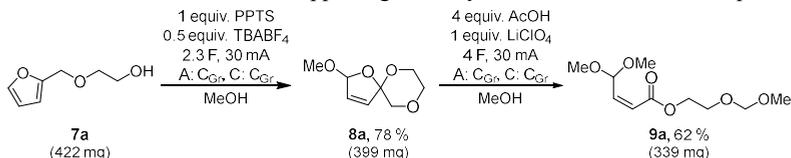
Scheme 5. Synthesis and electrolysis of 4-phenyl-substituted furan derivative **19**.

The main results obtained in this chapter are summarized in the publication “*Torii-type electrosynthesis of α,β -unsaturated esters from furfurylated ethylene glycols and amino alcohols*”.

1.2. Obtaining bio-based acrylate monomer for polymerization reactions

Having developed a method for the electrochemical synthesis of unsaturated esters, we explored the prospects of further application of these compounds. One of the areas of interest was the use of the unsaturated esters in polymer synthesis as acrylate-type monomers.

For initial studies, we selected unsaturated ester **9a** as a potential monomer. Ester **9a** was obtained in two consecutive electrolysis steps from alcohol **7a**, isolating spirocyclic intermediate **8a**, because the single-reactor process was not suitable for obtaining product **9a** with a sufficiently high yield (Scheme 6). Since the substrate **7a** loading (422 mg; 3.0 mmol) was higher than under optimized conditions (103 mg; 0.7 mmol (Scheme 4)), we were able to reduce the amount of supporting electrolyte TBABF₄ from 1 to 0.5 equivalents.



Scheme 6. Synthesis of ester **9a** for polymerization studies.

The obtained ester **9a** was handed over to collaboration partners at Professor S. Gaidukovs' laboratory (RTU), where it was used as a reactive diluent to be copolymerized with acrylated rapeseed oil (ARO). The purpose of the reactive diluent in polymerization reactions is to reduce the viscosity of the obtained polymer and increase the formation of crosslinks, which can improve the strength and tensile properties of the material. Our collaboration partners prepared several polymer films, in which the reactive diluent **9a** was added in amounts of 5 % and 20 % by weight, yielding copolymers ARO/**9a**(5 %) and ARO/**9a**(20 %), respectively.

The polymer films were obtained in two steps. First, the resin was prepared by mixing acrylated rapeseed oil with the appropriate amount of ester **9a** (5 % or 20 % by weight), followed by the addition of a small amount of radical photoinitiator (2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphine oxide (3 % by weight) solution in acetone to the mixture. The mixture was left overnight at room temperature to allow the solvent to evaporate. In the next step, the liquid resin mixture was applied to a glass substrate at a thickness of 508 μm and exposed to UV radiation (405 nm) to achieve curing. This resulted in the formation of polymer films.

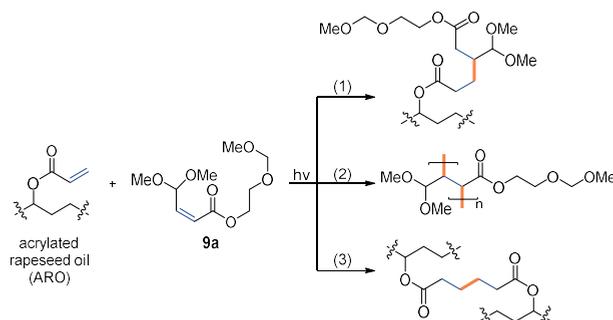


Fig. 2. Possible copolymerization products of acrylated rapeseed oil (ARO) and ester **9a**.

During radical polymerization, three different types of bonds can form in the copolymer (Fig. 2): the reaction between ARO and **9a** forms freely oscillating chain fragments (1); several **9a** monomers react with each other and the fragments shown in (2) can form; the third type of cross-linking occurs between two ARO fragments (3), which is the most likely and fastest, as in this case two terminal double bonds are connected.

FTIR spectroscopic measurements confirmed that ester **9a** was incorporated into the obtained polymers **ARO/9a**(5 %) and **ARO/9a**(20 %), because the double bond signals had almost completely disappeared after curing by UV rays. The incorporation of ester **9a** is also visible using a scanning electron microscope (SEM), as the surface of the copolymer is significantly rougher than that of a pure ARO polymer.

Compared to undiluted ARO polymer, the obtained copolymers had up to 1.6 times lower viscosity (**ARO/9a**(20 %)) and improved crosslink density (from 1.07 mol/m^3 in ARO polymer to 1.65 mol/m^3 in **ARO/9a**(5 %) copolymer).

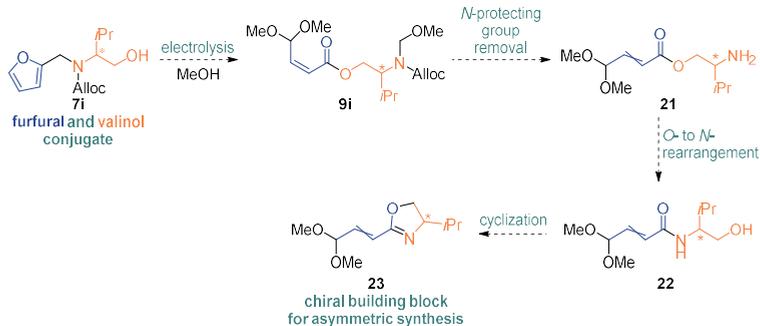
This study demonstrated that the unsaturated ester **9a**, derived from biomass furan and ethylene glycol conjugate, can successfully replace fossil-based acrylate monomers in copolymerization with vegetable oils. The results obtained in this chapter are summarized in the publication "*The effect of a new furan-based ester reactive solvent on the structure and properties of UV-cured acrylated rapeseed oil.*"

1.3. Obtaining a furfural and valinol derived enantio-enriched vinyl oxazoline building block and exploring its reactivity

The next explored approach of electrochemically obtained ester functionalization was the transformation of chiral center-containing esters **9i** into enantio-enriched vinyl oxazolines **23**, which could be used as building blocks in asymmetric synthesis.

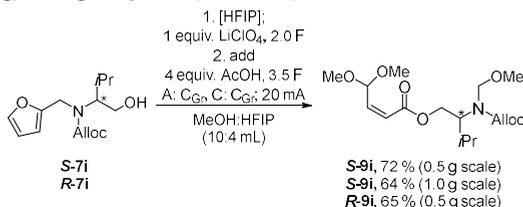
According to the proposed strategy (Scheme 7), the electrolysis of the chiral center containing furfural and valinol conjugate **7i** would yield the enantio-enriched unsaturated ester **9i**. Upon amine protecting group removal in the next step, we expected the free amine **21** to undergo *in situ* rearrangement to amide **22**, which could be cyclized into enantio-enriched vinyl oxazoline **23**. We allowed for the possibility that double bond isomerization

from *cis*- to the more stable *trans*-configuration might also occur in one of the synthesis steps. We chose Alloc group as the amine protecting group, because it was compatible with the electrolysis conditions and the acetal function in the substrate was not affected during its removal.



Scheme 7. Strategy for the transformation of the furfural and valinol conjugate **7i** into the enantio-enriched vinyl oxazoline **23**.

Using the two-step electrolysis conditions described in Section 1.1, we were able to synthesize the unsaturated ester **9i** on a preparative scale (500 mg (2 mmol) and 1 g (4 mmol) of substrate loading) with good yields (Scheme 8).



Scheme 8. Preparation of unsaturated ester **9i** on a preparative scale using two-step electrolysis conditions.

Although the previously developed reaction conditions were suitable for obtaining unsaturated ester **9i**, we wanted to simplify the electrolysis process by switching from two-step electrolysis to continuous electrolysis, as well as to reduce the use of expensive or hazardous reagents (HFIP, LiClO₄). To achieve this, we proceeded to optimize the electrolysis conditions for compounds *S*-/*R*-**7i** (Table 1).

First, we reduced the amount of HFIP from 4 mL to 1 mL and 0.5 mL and performed continuous electrolysis with a 5.5 F of added charge. Gratifyingly, we were able to successfully obtain the unsaturated esters *S*-**9i** (Table 1, rows 2–3). The yields in these reactions were comparable to previously established two-step conditions (72% in the two-step electrolysis, 71% and 70% with 1 mL and 0.5 mL of HFIP in the continuous electrolysis, respectively).

Replacing HFIP with 3 equivalents of AcOH also resulted in the successful formation of unsaturated esters *S*-**9i** and *R*-**9i** (Table 1, rows 4–6). The yield of electrolysis was equivalent to that of the two-step synthesis on a 1 mmol scale (72%), but decreased to 68%

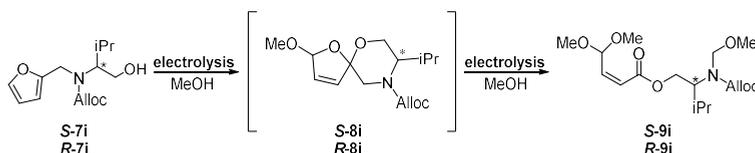
on a 2 mmol scale. Additionally, the amount of LiClO₄ electrolyte used in the reaction was reduced from 1 to 0.5 equivalents (from 0.14 M to 0.07 M). By increasing the amount of AcOH to 1 mL (~ 18 equiv.), the product yield decreased to 55 %, indicating that AcOH is not suitable as a co-solvent for this reaction (Table 1, row 7). In contrast, when electrolysis was performed without additives, product **S-9i** was formed with a 60 % yield (Table 1, row 8).

When replacing the supporting electrolyte LiClO₄ with LiOAc, we observed the formation of spirocycle **S-8i**, but no further conversion to unsaturated ester **S-9i** took place (Table 1, row 9).

As a result of optimization studies, it was possible to modify the electrolysis method, switching from a two-step to a continuous electrolysis process. The previously used additive combination of HFIP (4 mL) and AcOH (4 equiv.) was replaced with a single additive, AcOH (3 equiv.), and the amount of supporting electrolyte LiClO₄ was reduced by half on a 2 mmol scale.

Table 1

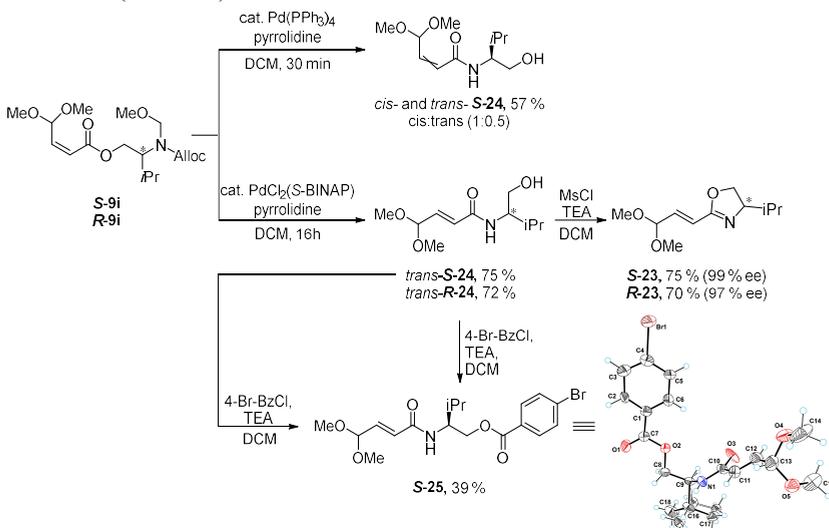
Optimization of the electrolysis conditions for compound **7i**



No.	Conditions ^a	Yield of 9i
1. ^b	Step 1: MeOH: HFIP (10:4 mL), LiClO ₄ (1 equiv.), 2.0 F; Step 2: Add AcOH (4 equiv.), 3.5 F	72 % (S-9i)
2.	Continuous electrolysis: MeOH: HFIP (13:1 mL), LiClO ₄ (1 equiv.), 5.5 F	71 % (S-9i)
3.	Continuous electrolysis: MeOH: HFIP (13.5:0.5 mL), LiClO ₄ (1 equiv.), 5.5 F	70 % (S-9i)
4.	Continuous electrolysis: MeOH (14 mL), AcOH (3 equiv.), LiClO ₄ (1 equiv.), 5.5 F	72 % (S-9i)
5. ^b	Continuous electrolysis: MeOH (14 mL), AcOH (3 equiv.), LiClO ₄ (0.5 equiv.), 5.5 F	68 % ^c (S-9i)
6. ^b	Continuous electrolysis: MeOH (14 mL), AcOH (3 equiv.), LiClO ₄ (0.5 equiv.), 5.5 F	68% (R-9i)
7.	Continuous electrolysis: MeOH: AcOH (13:1 mL), LiClO ₄ (1 equiv.), 5.5 F	55 % (S-9i)
8.	Continuous electrolysis: MeOH (14 mL), LiClO ₄ (1 equiv.), 5.5 F	60 % (S-9i)
9.	Continuous electrolysis: MeOH (14 mL), AcOH (3 equiv.), LiOAc (1 equiv.), 5.5 F	0 % ^d (S-9i)

^a Scale: 1 mmol. ^b Scale: 2 mmol. ^c Faradaic efficiency 49.5 %; cell productivity 0.09 mmol/h. ^d The major product is spirocycle **S-8i**.

To cleave the Alloc group, we used a palladium catalyst and pyrrolidine as a nucleophile to scavenge the allyl group (Scheme 9). We observed that under reaction conditions, the *N*-MOM group was also cleaved and the expected *O*-to-*N* rearrangement took place. Using catalyst Pd(PPh₃)₄, a complete conversion of the starting material **S-9i** was achieved in 30 minutes, but partial double bond isomerization occurred, and a mixture of *cis*-**S-24** and *trans*-**S-24** products was obtained (Scheme 9). After additional screening of other palladium catalysts and bases, we were not able to find conditions under which the *cis*-**S-24** isomer could be obtained selectively, whereas using the Pd(*S*-BINAP)Cl₂ catalyst led to the selective formation of the *trans*-**S-24** isomer. Product *trans*-**S-24** was derivatized to 4-bromo-benzoyl ester **S-25** to perform X-ray structural analysis, which confirmed the expected atom connectivity, double bond isomerization and absolute configuration of the stereocenter (Scheme 9).

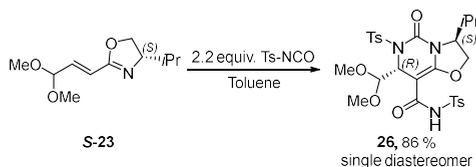


Scheme 9. Transformation of the electrochemically obtained esters **S-/R-9i** into enantio-enriched vinyl oxazolines **S-/R-23** and *trans*-**S-24** to 4-bromobenzoyl ester **S-25**.

The obtained amides *trans*-**S-/R-24** were transformed into the corresponding oxazolines **S-/R-23**, using mesyl chloride and triethylamine (Scheme 9). Chiral HPLC analysis confirmed that no racemization had occurred in the oxazolines **S-/R-23**.

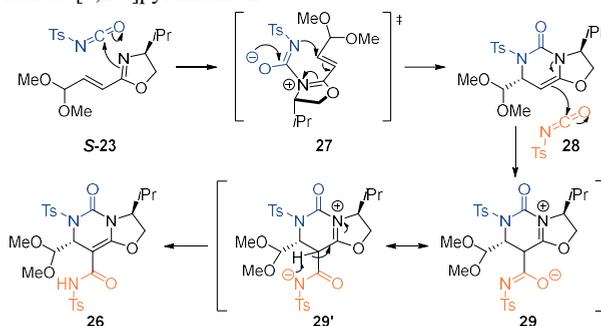
In the next stage of the study, we focused on exploring the reactivity of the obtained vinyl oxazolines **23**. We predicted that the oxazoline ring could serve as a chiral directing group, thus allowing asymmetric transformations.

Performing aza-Diels-Alder reaction with oxazoline **S-23** and tosyl isocyanate, we obtained oxazolo[3,2-*c*]pyrimidine derivative **26** with an 86% yield (Scheme 10). The product was formed as a single diastereomer.



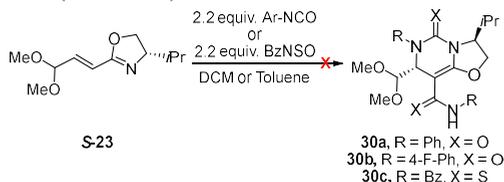
Scheme 10. Oxazoline **S-23** and tosyl isocyanate aza-Diels-Alder reaction product oxazolo[3,2-*c*]pyrimidine **26**.

Based on the reaction mechanism proposed by Elliott *et al.*,¹¹ the formation of product **26** involves asynchronous cycloaddition (Scheme 11). First, the attack of imidate nitrogen to isocyanate carbon generates intermediate **27**, followed by stereoselective ring closure to form dihydropyrimidine-2-one **28**. Intermediate **28** with its nucleophilic double bond attacks another isocyanate molecule, forming intermediate **29/29'**, and proton transfer yields the final product oxazolo[3,2-*c*]pyrimidine **26**.



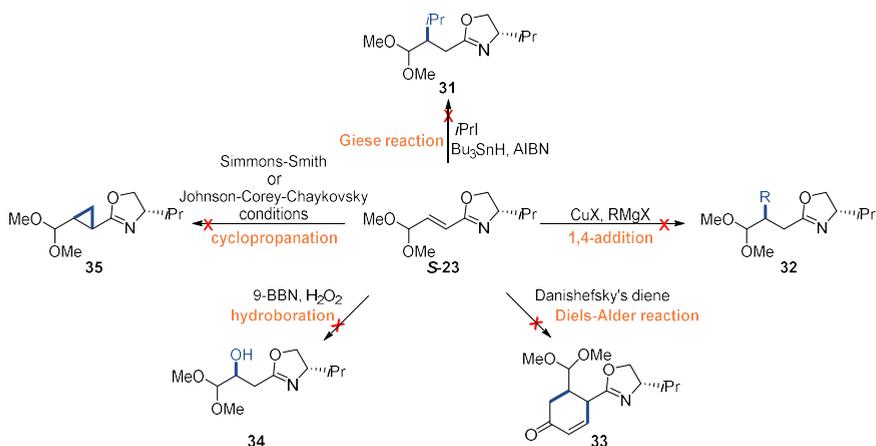
Scheme 11. Proposed mechanism for oxazolo[3,2-*c*]pyrimidine **26** formation.

We wanted to expand the scope of oxazolo[3,2-*c*]pyrimidine products, so we attempted to engage the vinyl oxazoline **S-23** in aza-Diels-Alder reaction with other isocyanates or isothiocyanates. However, these reactions were unsuccessful and products **30a-c** were not obtained (Scheme 12).



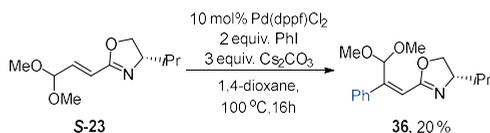
Scheme 12. Aza-Diels-Alder reactions with vinyl oxazoline **S-23** and various isocyanates or isothiocyanate.

We also attempted to explore asymmetric vinyl oxazoline **S-23** double bond transformations, including 1,4-addition, cyclopropanation, hydroboration, Diels-Alder, and Giese reactions. Unfortunately, none of them led to the formation of the desired products **31-35** (Scheme 13).



Scheme 13. Attempts to engage the vinyl oxazoline **S-23** in asymmetric double bond transformations.

We also investigated the prospect of using the vinyl oxazoline **S-23** in the Heck reaction. We attempted to optimize the reaction conditions for the arylation of substrate **S-23** with iodobenzene; however, the highest obtained yield of product **36** was only 20 % (Scheme 14).



Scheme 14. Heck reaction with oxazoline **S-23** and iodobenzene.

The main results obtained in this chapter are summarized in the publication "*Preparation of furfural derived enantioenriched vinyl oxazoline building block and exploring its reactivity*".

2. Electrochemical synthesis of spiro-hemiaminal ethers from furfural derivatives

The [4.4]-spirocyclic hemiaminal ether motif is found in several natural products **37-41**, some of which are known to have biological activity. For example, *lycoplanine A* (**37**) is a calcium channel inhibitor, *elmenol H* (**41**) can suppress TRAIL resistance in gastric adenocarcinoma cells, while *shihunine* (**40**) extract has been traditionally used in Chinese medicine to treat diabetes (Fig. 3).¹²⁻¹⁴

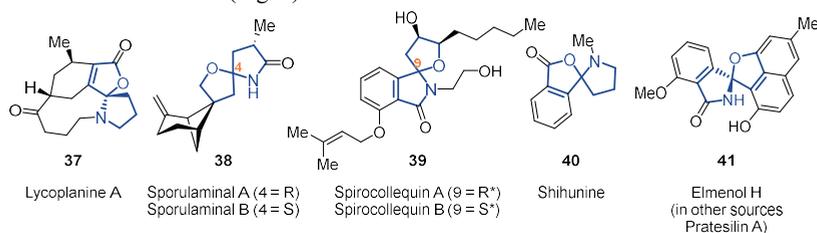
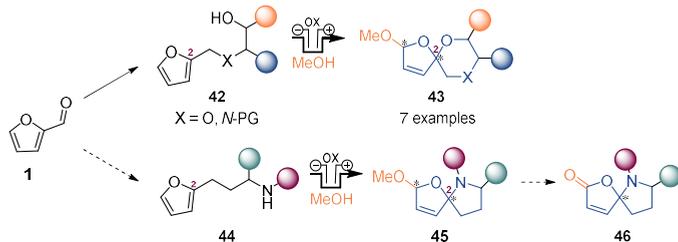


Fig. 3. Natural products **37-41** containing [4.4]-spiro-hemiaminal ether motif.

Previously, our group developed a method for electrochemical synthesis of [4.5]-spiro-bisketal scaffold containing compounds **43** (Scheme 15). Electrochemical oxidation of furfural derived alcohol **42** in weakly acidic conditions lead to C-O bond formation between the oxygen of the alcohol and the C2 carbon of the furan ring. As a result, spirocyclic products **43** were obtained, as mixtures of diastereomers (Scheme 15).

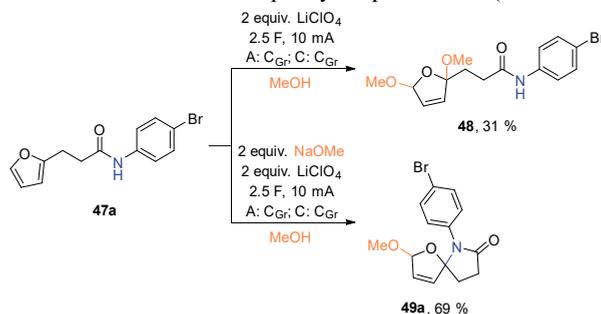


Scheme 15. Electrochemical synthesis of [4.5]-spiro-bisketals **43** and [4.4]-spiro-hemiaminal ethers **45** from furan derivatives.

As part of the Doctoral Thesis, we looked to extend this methodology to construct [4.4]-spiro-hemiaminal ether scaffolds by assembling spirocycles through electrochemically induced C-N bond formation in furan derivatives **44** (Scheme 15). After electrolysis, we planned to transform the methoxy group into a carbonyl group, thus obtaining product **46** with a single stereocenter.

In the first stage of the work, we carried out concept verification experiments, using 3-(2-furyl)propionic acid derived arylamide **47a** as the model substrate. Electrochemical reactions were carried out in an undivided cell under galvanostatic conditions. Substrate oxidation was performed on the anode, while proton reduction to hydrogen was employed as the cathode reaction. Electrolysis of substrate **47a** in methanol in neutral conditions gave

only the furan ring dimethoxylation product **48**, while electrolysis in the presence of NaOMe resulted in the selective formation of the spirocyclic product **49a** (Scheme 16).



Scheme 16. Products **48** and **49a**, formed by electrolysis of compound **47a** in methanol.

To determine the role of base in the reaction product selectivity, we recorded cyclic voltammetry curves for substrate **47a** in neutral and basic conditions (Fig. 4). In neutral conditions, the first oxidation peak is observed at $E_p = 1.1$ V (Fig. 4, blue curve), which most likely corresponds to the oxidation of the furan ring. In the presence of NaOMe, a new oxidation peak appears at a significantly lower potential, $E_p = 0.64$ V (Fig. 4, green curve), which likely indicates that the amide group is deprotonated and the new oxidation peak corresponds to oxidation of the amidate anion. Even in the presence of excess base (2 equiv.), the cyclic voltammetry curve still shows an oxidation signal at $E_p = 1.1$ V (Fig. 4, green curve), suggesting that complete deprotonation of substrate **47a** does not occur under these conditions.

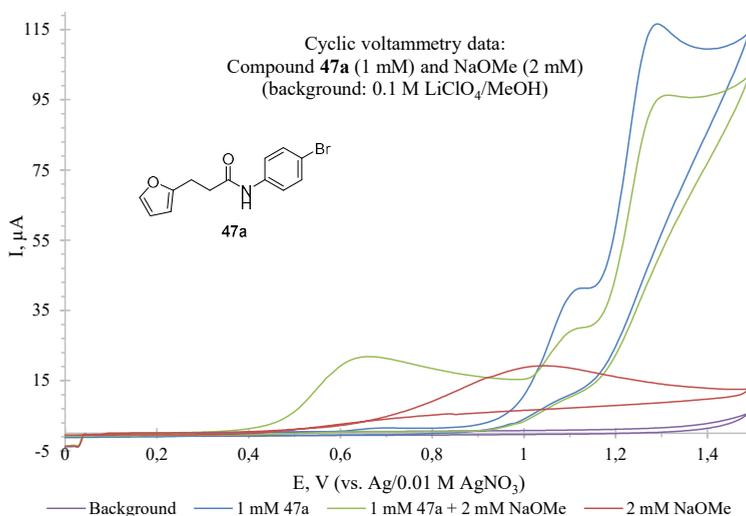
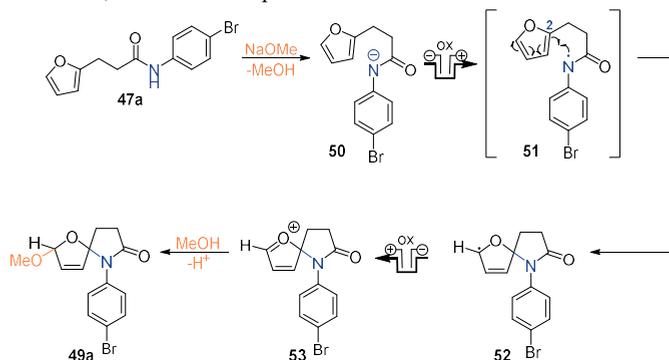


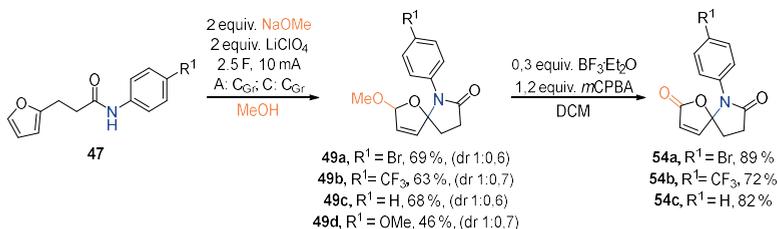
Fig. 4. Cyclic voltammetry curves of compound **47a** in neutral and basic conditions.

Based on experimental and literature¹⁵ data, we proposed a possible mechanism for the formation of spirocyclic hemiaminal ether **49a** (Scheme 17). The first step is amide **47a** deprotonation, followed by anodic oxidation of amidate **50**. The resulting amidyl radical **51** with its nitrogen center forms a C-N bond with the C2 carbon of the furan ring, which leads to C-centered radical **52**. Subsequent oxidation produces oxonium ion **53**, which, upon addition of methanol, forms the final product **49a**.



Scheme 17. Possible mechanism of formation of spiro-hemiaminal ether **49a**.

Next, we explored the electrolysis substrate scope with compounds containing various substituents in the arylamide function (Scheme 18). Electrolysis of substrates **47** in the presence of NaOMe successfully gave spirocycles **49a-d**, which contained both electron-withdrawing and electron-donating substituents in the benzene ring. All electrolysis products were obtained as a mixture of diastereomers. In the next step, we performed oxidation of spirocycles **49a-c** with *m*CPBA and a catalytic amount of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, to obtain the respective spirocycles **54a-c** with good yields (Scheme 18).



Scheme 18. Synthesis of [4.4]-spiro-hemiaminal ethers **49a-d** and **54a-c** from 3-(2-furyl)propionic acid derivatives **47**.

X-ray structural analysis of product **54b** confirmed the expected atom connectivity (Fig. 5). With this, we concluded concept verification experiments.

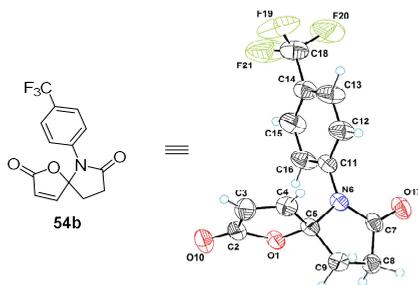


Fig. 5. ORTEP image of the X-ray structural analysis of compound **54b** with 50 % contour probability.

In the next stage of our work, we began optimizing the reaction conditions. First, we studied the effect of the supporting electrolyte on the reaction outcome (Table 2). The yield of spirocycle **49a** was determined using ^1H -qNMR spectroscopy. The reactions were carried out in an undivided electrochemical cell under galvanostatic conditions. The experimental results showed that the most suitable electrolytes for the reaction are alkali metal perchlorate (LiClO_4 and NaClO_4 ; Table 2, rows 1–2 and 10) and bromide (LiBr ; Table 2, row 3). Since the product yields were similar when using both LiClO_4 (72 %) and LiBr (74 %), the next series of experiments was carried out with both supporting electrolytes.

Table 2

Formation of spiro-hemiaminal ether **49a** using different supporting electrolytes

No.	Base	Electrolyte	49a ^a
1.	NaOMe	LiClO_4	70 %
2.	$\text{LiO}t\text{Bu}$	LiClO_4	72 %
3.	$\text{LiO}t\text{Bu}$	LiBr	74 %
4.	$\text{LiO}t\text{Bu}$	LiCl	66 %
5.	$\text{LiO}t\text{Bu}$	LiBF_4	63 %
6.	$\text{LiO}t\text{Bu}$	LiOAc	62 %
7.	LiOH	--	64 %
8.	$\text{LiO}t\text{Bu}$	TBAClO_4	69 %
9.	$\text{LiO}t\text{Bu}$	TBAPF_6	64 %
10.	NaOMe	NaClO_4	72 %
11.	$\text{NaO}t\text{Bu}$	NaClO_4	63 %

^a Yield determined using ^1H -qNMR; internal standard 1,4-bis(trichloromethyl)benzene.

To determine how the amount of base affects the degree of amide deprotonation and oxidation potential of substrate **47a**, a cyclic voltammetry study was performed by adding 0 to 6 equivalents of the base NaOMe in increments of one equivalent to substrate **47a** (Fig. 6). When one equivalent of base is added (Fig. 6, blue curve), no pronounced amidate oxidation peak is observed at $E_p = 0.6$ V, whereas, when two equivalents of base are added (Fig. 6, pink curve), the amidate oxidation peak becomes clearly visible. The saturation current at $E_p = 0.6$ V is reached upon addition of 4 to 5 equivalents of NaOMe, which means that this is the amount of base required to completely deprotonate all of the substrate **47a** in the reaction mixture. By continuing to increase the amount of base, a methoxide oxidation peak becomes prominent at $E_p = 1.0$ V (the methoxide oxidation peak is shown in the red curve in Fig. 4).

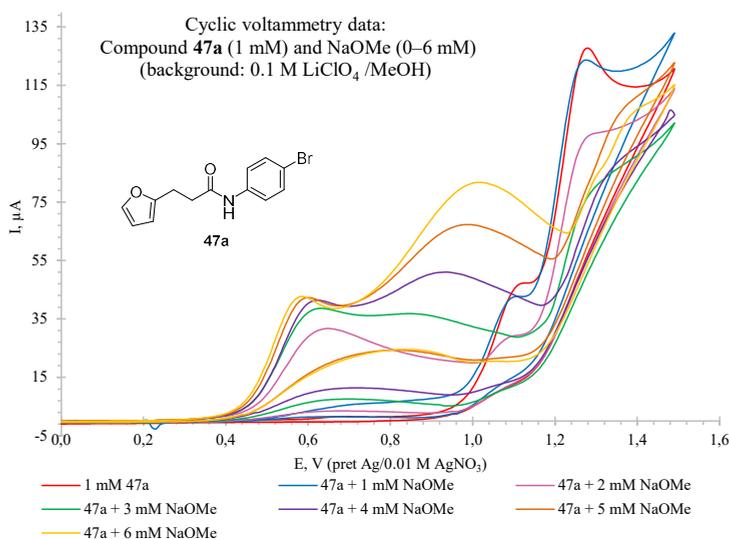


Fig. 6. Cyclic voltammetry curves for substrate **47a** with NaOMe (0 to 6 equivalents).

Based on cyclic voltammetry data, we developed a series of experiments to test how the amount of base added affects the selectivity and yield of the reaction products, exploring a range from 0 to 4 equivalents. The series of experiments was carried out with two supporting electrolytes – LiClO₄ and LiBr (Table 3), using LiOtBu as the base.

We observed that adding a substoichiometric amount of base (0.5 equivalents; Table 2, rows 3 and 8) leads to selective formation of spirocyclic product **49a**, while adding an excess of base (2–4 equivalents; Table 2, columns 1–2 and 7) does not significantly improve the yield. This shows that it is not necessary to deprotonate all of substrate **47a** at the start of the reaction.

Reducing the amount of base from 0.5 to 0.2 equivalents caused the product **49a** yield to decrease slightly (Table 3, rows 4 and 9), while adding only 0.1 equivalent of base led to significant formation of the dimethoxylated side product **48** (Table 3, rows 5 and 10).

Electrolysis could also be performed with excess base (2 equivalents) without any additional supporting electrolyte, but the product yield was slightly lower than in the same conditions with electrolyte (Table 3, row 11).

In this series of experiments, we found that 0.5 equivalents of base are sufficient for selective formation of the spirocyclic product **49a**. The product yields using LiBr and LiClO₄ were comparable, but considering that LiBr is a cheaper and safer reagent, we used lithium bromide as the supporting electrolyte in further experiments.

Table 3

Formation of spiro-hemiaminal ether **49a** by adding different amounts of base LiOtBu

No.	LiOtBu (equiv.)	Electrolyte	49a ^a	48 ^a
1.	4.0	LiClO ₄	73 %	--
2.	2.0		72 %	--
3.	0.5		72 %	--
4.	0.2		70 %	--
5.	0.1		61 %	5 %
6.	--		0 %	52 %
7.	2.0	LiBr	74 %	--
8.	0.5		74 %	--
9.	0.2		66 %	--
10.	0.1		17 %	49 %
11.	2.0	--	67 %	--

^a Yield determined using ¹H-gNMR; internal standard 1,4-bis(trichloromethyl)benzene.

In the next series of experiments, we tested the effect of cations – Li⁺, Na⁺ and K⁺ – on product yield. For reactions, we used alkoxides (MeO⁻ or *t*BuO⁻) and bromides containing the respective cations (Table 4). The best results were obtained using a lithium-containing electrolyte and base (74 %; Table 4, row 1), but other cation combinations also gave similar results, indicating that the choice of cation in this case has little effect on the reaction outcome.

Table 4
Formation of spiro-hemiaminal ether **49a**, using Li^+ , Na^+ and K^+ containing bases and bromides

No.	Base	Electrolyte	49a ^a
1.	LiO <i>t</i> Bu	LiBr	74 %
2.	LiO <i>t</i> Bu	NaBr	70 %
3.	NaOMe	LiBr	73 %
4.	NaOMe	NaBr	71 %
5.	KO <i>t</i> Bu	KBr	70 %

^a Yield determined using ¹H-*q*-NMR; internal standard 1,4-bis(trichloromethyl)benzene.

In the final stage of optimization, we studied the effect of electrochemical parameters on the reaction outcome (Table 5). We tested various anode and cathode materials, as well as current strength. Of the anode materials used, graphite (C_{Gr}) was best suited for substrate oxidation, while stainless steel (SS) was the best cathode material (Table 5, row 6). Current strength proved to be an important parameter – when the current supplied to the reaction was reduced from 10 mA to 5 mA, the product yield decreased from 76 % to 69 % (Table 5, row 7), while increasing the current to 15–50 mA increased the product yield to 78–84 % (Table 5, rows 8–12).

Table 5
Formation of spiro-hemiaminal ether **49a** by varying electrochemical parameters

No.	Anode	Cathode	Current (mA)	49a ^a	48 ^a	47a ^a
1.	GC	C_{Gr}	10	65 %	--	--
2.	Pt	C_{Gr}		48 %	8 %	10 %
3.	BDD	C_{Gr}		7 %	37 %	--
4.	C_{Gr}	C_{Gr}		74 %	--	--
5.	C_{Gr}	Pt		75 %	--	--
6.	C_{Gr}	SS		76 %	--	--
7.	C_{Gr}	SS	5	69 %	--	--
8.			15	80 %	--	--
9.			20	80 %	--	--
10.			30	78 %	--	--
11.			40	84 %	--	--
12.			50	82 %	--	--

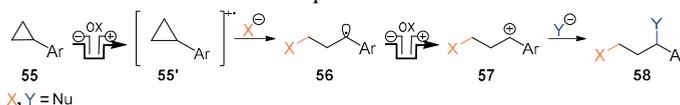
^a Yield determined using ¹H-*q*-NMR; internal standard 1,4-bis(trichloromethyl)benzene.

During optimization studies, we found that synthesis of spiro-hemiaminal ether **49a** requires 0.5 equivalents of LiOtBu and 1 equivalent (0.17 M) of LiBr. Optimized electrochemical parameters were a current of 40 mA (current density $j = 25 \text{ mA/cm}^2$), applied charge of 2.5 F, as well as a graphite anode and a stainless steel cathode.

The next steps in this study include investigating the reaction substrate scope and further functionalization of electrolysis products.

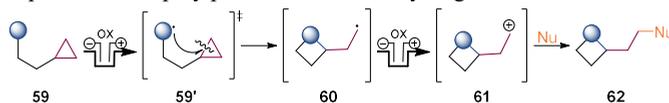
3. Electrochemical formation of oxazolines by 1,3-oxyfluorination of cyclopropanes

The second part of the Doctoral Thesis focused on electrochemically induced cleavage of cyclopropane C-C bond. In 2021, Aiwon Lei's group published an article in which they used electric current to activate aryl cyclopropanes for reactions with nucleophiles (Scheme 19).⁸ In the published method, direct anodic oxidation of aryl cyclopropane **55** leads to radical cations **55'**, in which the cyclopropane C-C bond is significantly weaker and which in turn can be cleaved using various nucleophiles X/Y, leading to 1,3-difunctionalized products **58**. One of the nucleophiles explored was fluoride (as Et₃N·3HF), allowing the authors to obtain mono- and difluorinated products **58**.



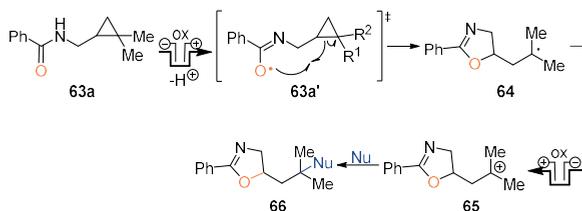
Scheme 19. Electrochemical 1,3-difunctionalization of aryl cyclopropanes **55** as demonstrated by the group of Aiwon Lei.⁹

We wanted to expand the scope of electrochemical methods for cyclopropane C-C bond cleavage, focusing on cyclopropanes that are difficult to oxidize directly. For this purpose, we developed an approach for indirect electrochemical cyclopropane ring cleavage, employing an anodically oxidizable functional group attached to cyclopropane *via* a linker (Scheme 20). Anodic oxidation of compound **59** would lead to radical **59'**, in which the activated functional group could induce intramolecular cyclopropane C-C bond cleavage. Resulting C-centered radical **60** could be further oxidized to carbenium ion **61**, which, upon reaction with an external nucleophile (Nu), would give the final product **62**. In the cathode reaction, we planned to employ proton reduction to hydrogen.



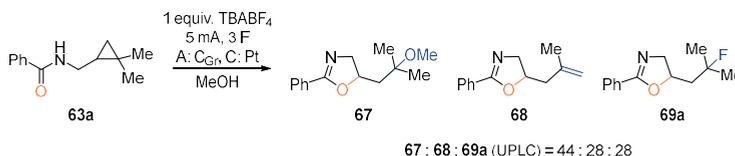
Scheme 20. Strategy for electrochemically induced cyclopropane C-C bond cleavage.

We chose compound **63a** as the model substrate for the reaction, which contained benzamide and dimethyl-substituted cyclopropane functions. Electrochemical oxidation of benzamide group would form amidyl radical **63a'**, which could induce cleavage of the C-C bond in cyclopropane, forming oxazoline **66** (Scheme 21). We predicted that the geminal methyl groups in cyclopropane function could help stabilize radical **64** and carbenium ion **65**.



Scheme 21. Electrochemical oxidation of benzamide group, followed by intramolecular cyclopropane ring cleavage in compound **63a**.

The first attempts at electrochemical cyclopropane **63a** cleavage were carried out, using methanol as the reaction solvent and an external nucleophile (Scheme 22). We expected to obtain methyl ether **67**, but analysis of the reaction mixture revealed that three products were formed: methyl ether **67**, alkene **68**, and fluorine-containing compound **69a**. The formation of the fluorinated product suggested that the supporting electrolyte TBABF₄ could also serve as a source of fluorine.



Scheme 22. Electrochemically induced cleavage of cyclopropane **63a** in methanol.

We believed that fluorine-containing products could be promising building blocks, so we focused on optimizing the synthesis method towards the selective introduction of a fluorine atom in the product.

Retaining dimethylcyclopropane **63a** as the model substrate, we first investigated which fluorine-containing reagents work best for product fluorination under electrolysis conditions. We examined several fluorine-containing supporting electrolytes, as well as nucleophilic and electrophilic fluorination reagents (Table 6). HFIP was used as the reaction solvent, while also serving as a proton source for the cathode reaction. Being a weak nucleophile, HFIP was unlikely to promote solvent addition to the carbenium ion intermediate **65** side reaction.

Substrate electrolysis was performed in an undivided cell under galvanostatic conditions. One equivalent of supporting electrolyte and two equivalents of other additives were used. In reactions where the fluorinating reagent in question was itself a poor electrolyte, we used TBAClO₄ as the supporting electrolyte. Identified side products were alkene **68**, alcohol **70**, and HFIP addition product **71**. After electrolysis, we determined the ratio of the products obtained using UPLC analysis; the product yields were not determined.

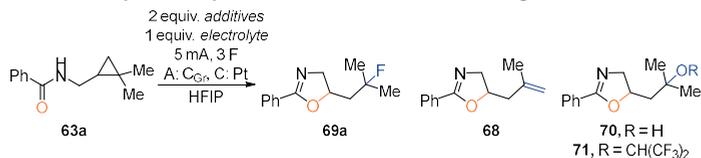
The highest selectivity towards fluorinated product **69a** formation was observed using TBABF₄ salt, while slightly lower selectivity was observed in the presence of TBAPF₆ (Table 6, rows 1–2). These salts are convenient fluorination reagents in electrochemical conditions, because they also serve as supporting electrolyte and don't corrode glass

electrochemical cells. Using nucleophilic fluoride sources such as CsF, TBABF₄·3H₂O, and TASF, we observed formation of a mixture of products (Table 6, rows 3–5). In the presence of electrophilic fluorination reagent NFSI, the major product was olefin **68** (Table 6, row 6).

Experimental results showed that TBABF₄ was the most suitable fluorination reagent for achieving selective formation of fluorinated product **69a** under electrolysis conditions.

Table 6

Products obtained by electrolysis of model substrate **63a** using different fluorine sources



No.	Electrolyte	Additives	Product ratio ^a				
			69a, %	68, %	70, %	71, %	63a, %
1.	TBABF ₄	--	> 95	< 2	< 2	0	0
2.	TBAPF ₆	--	79	7	9	5	0
3.	TBAClO ₄	CsF	8	40	6	20	26
4.		TBAF·3H ₂ O	11	31	40	18	0
5.		TASF	41	34	5	19	0
6.		NFSI	5	65	0	30	0

^a Determined by UPLC (UV absorption).

Next, we proceeded to optimize electrolysis conditions. Electrolysis of substrate **63a** was carried out in an undivided cell under galvanostatic conditions (Table 7). The yield of product **69a** was determined by ¹⁹F-*q*NMR.

First, we studied the effect of TBABF₄ quantity on the product yield. Adding 1 equivalent of TBABF₄ led to a product **69a** yield of 69 % (Table 7, row 1). By increasing the amount of TBABF₄ to 3 equivalents, the yield of product **69a** increased to 82 % (Table 7, row 3). Using 5 equivalents of TBABF₄, the yield of the product was slightly improved to 84 % (Table 7, row 5), but we observed that the graphite anode was dissolving. When using a 2 : 1 mixture of TBABF₄ and TBAClO₄ salts, the yield of product **69a** decreased to 46 % (Table 7, row 6).

In the next series of experiments, we studied the effect of the electrode material on the reaction yield. When the graphite anode was replaced with a platinum anode, the product yield decreased to 53 % (Table 7, row 7). However, when the platinum cathode was replaced with a significantly cheaper graphite cathode, the reaction yield did not change significantly (Table 7, row 8).

Although, according to the mechanism shown in Scheme 21, a charge of 2 F is required for the transformation of substrate **63a** into product **69a**, we found that under electrolysis conditions, a charge of 3 F is required for complete substrate conversion (Table 7, rows 9–10).

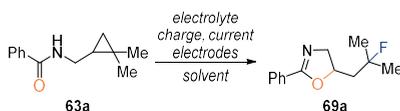
HFIP was the only protic solvent in which compound **69a** was formed with a high yield, but a comparable yield could also be achieved using DCM with 20 equivalents of HFIP to supply reactant for the cathode reaction (Table 7, rows 11–13).

Without applying current, the formation of product **69a** was not observed (Table 7, row 14).

Reaction optimization studies revealed that 3 equivalents of TBABF₄ are required for efficient product formation, with HFIP being the most suitable reaction solvent. The optimized electrochemical parameters were a current of 5 mA (current density $j = 4.2 \text{ mA/cm}^2$), a charge of 3 F, a graphite anode and a platinum cathode.

Table 7

Optimization of reaction conditions for oxazoline **69a** formation

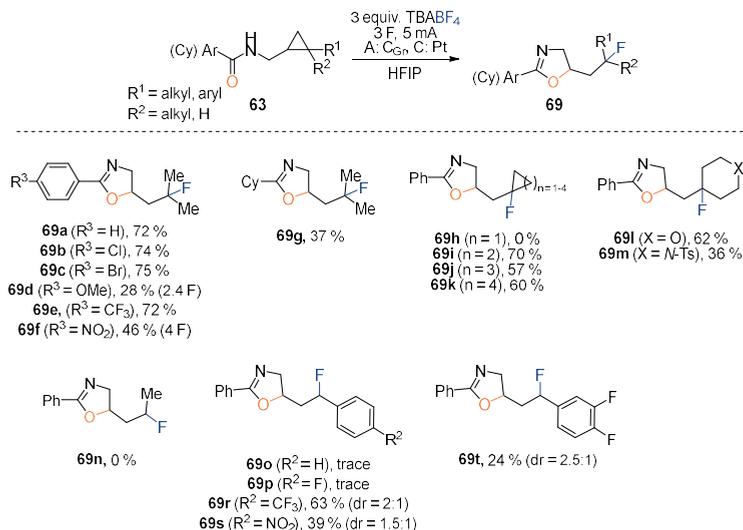


No.	Solvent	Electrolyte (equiv.)	Current, mA	Charge, F	A: C	69a ^a	
1.	HFIP	TBABF ₄ (1)	5	3	A: C _{Gr} C: Pt	69 %	
2.		TBABF ₄ (2)				79 %	
3.		TBABF ₄ (3)				82 %	
4.		TBABF ₄ (4)				82 %	
5.		TBABF ₄ (5)				84 % ^b	
6.		TBABF ₄ (2) TBAClO ₄ (1)				46 %	
7.		TBABF ₄ (3)			A: Pt C: Pt	53 %	
8.					A: C _{Gr} C: C _{Gr}	81 %	
9.					2.0	A: C _{Gr} C: Pt	77 %
10.					2.5		79 %
11.	MeOH	3	3	A: C _{Gr} C: Pt	11 %		
12.	DCM 20 equiv. HFIP				77 %		
13.	MeCN 20 equiv. HFIP				20 %		
14.	HFIP	TBABF ₄ (3)	0	0	--	0 %	

^a Yield determined by ¹⁹F- η -NMR, internal standard 4,4'-difluorobenzophenone. ^b Anode damaged during electrolysis.

To explore the reaction substrate scope, we synthesized three substrate series – substrates **63a-f** with various substituents in the benzamide function, substrates **63h-m** in which cyclopropane was connected to another carbocycle to form spirocycles, and mono-

aryl substituted cyclopropanes **63o-t**. Compounds **63a-t** were subjected to electrolysis under optimized conditions (Scheme 23).



Scheme 23. 1,3-Oxyfluorinated products **69** obtained by electrolysis of cyclopropanes **63**.

In the first series of substrates **63a-f**, the effect of substituents in the benzene ring of the benzamide group was studied. Electrolysis of model substrate **63a** gave product **69a** with a 72 % yield. A similar yield was obtained in the electrolysis of halogen- and trifluoromethyl-substituted analogues **63b-c** and **63e** (products **69b-c**, **69e**). By introducing an electron-donating methoxy group in the benzene ring, a lower applied charge was required for the conversion of starting material **63d**, but the yield of product **69d** was significantly lower (28 %). A low yield was also observed in the electrolysis of substrate **63f** containing a nitro-phenyl group, where product **69f** was obtained with a yield of 46 %.

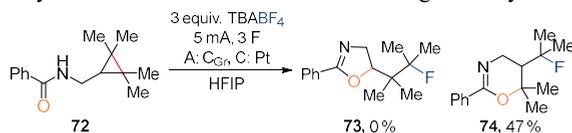
Replacing the benzamide function in the starting material with cyclohexanecarboxamide (substrate **63g**) gave product **69g**, but the yield (37 %) was significantly lower than that of the benzamide analogue.

The substrates in the second series were spirocyclic analogues **63h-m** and an analogue with monomethyl-substituted cyclopropane **63n**. In this series, fluorinated cyclobutane **69i**, cyclopentane **69j**, cyclohexane **69k**, tetrahydropyran **69l**, and piperidine **69m** were successfully obtained. Monofluorinated cyclopropane-containing product **69h** was not obtained. The corresponding fluorinated compound **69n** by electrolysis of monomethyl-substituted cyclopropane **63n** was also not obtained.

In the third substrate series, we explored electrochemical 1,3-oxyfluorination of mono-aryl substituted cyclopropanes **63o-t**. We observed that fluorinated products could only be obtained if the aryl group attached to cyclopropane contained electron-withdrawing substituents (substrates **63r-t**). This selectivity could be explained by the fact that the oxidation potential of unsubstituted aryl cyclopropane is lower than that of benzamide, so it

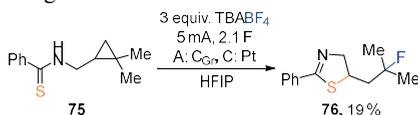
is oxidized first. The introduction of electron-withdrawing groups allows the oxidation selectivity to be controlled in favor of the benzamide group.

Interestingly, we did not observe the expected formation of oxazoline **73** in the electrolysis of tetra-methyl substituted cyclopropane **72**. Instead, dihydro-oxazine **74** was obtained as the main product (Scheme 24). The formation of product **74** indicates that in this case the tetra-methyl substituted C-C bond is cleaved during electrolysis.



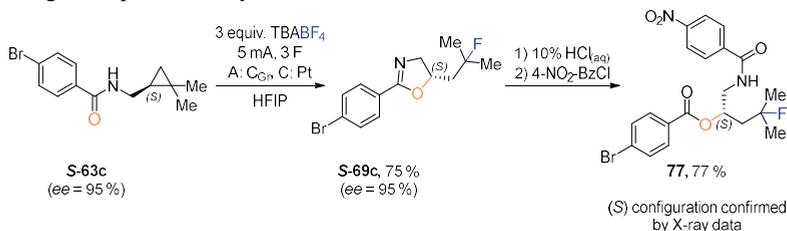
Scheme 24. Tetra-methyl substituted cyclopropane **72** electrolysis product dihydro-oxazine **74**.

For electrolysis of thioamide containing cyclopropane **75**, only 2.1 F of charge was required for full conversion of the starting material; however, the yield of the thiazoline product **76** was low – 19% (Scheme 25). The observed by-products indicated that desulfurization of the starting material or intermediates occurs under the reaction conditions.



Scheme 25. Electrolysis of thioamide containing cyclopropane **75**.

To probe whether chirality transfer from the starting material to the product occurs during oxazoline ring formation, we chose an enantio-enriched 4-bromo-benzamide **S-63c** as the reaction substrate. By subjecting the enantiomerically pure cyclopropane **S-63c** (95% ee) to electrolysis conditions, we obtained oxazoline **S-69c** (Scheme 26). Chiral HPLC analysis revealed that the product **S-69c** was obtained as a single enantiomer, indicating a complete chirality transfer.



Scheme 26. Synthesis of enantio-enriched oxazoline **S-69c** and its derivatization to compound **77**.

The absolute configuration of product **S-69c** was determined by derivatizing it to compound **77**, which was subjected to X-ray structural analysis. This revealed, that the chiral center in product **77** had an *S*-configuration, indicating that configuration inversion occurs during the cleavage of the C-C bond (Fig. 7).

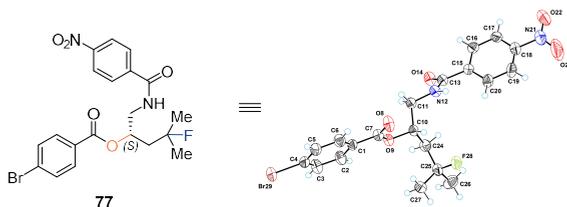
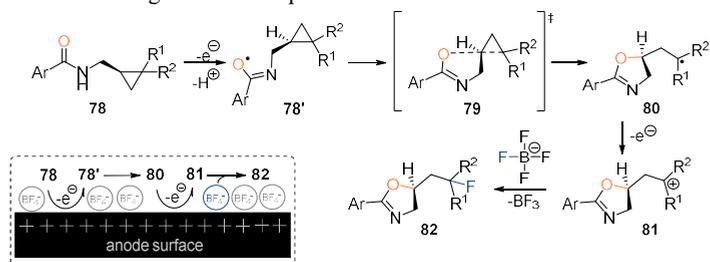


Fig. 7. ORTEP image of the X-ray structural analysis of compound **77** with a 50 % contour probability.

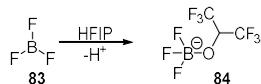
Based on these observations, we were able to propose a possible reaction mechanism (Scheme 27). In the first step, electrochemical oxidation of the benzamide group provides the amidyl radical **78'**. Next, the amidyl radical with its oxygen center attacks the cyclopropane C-C bond anti-bonding orbital, according to the intramolecular homolytic substitution mechanism (S_{HI}). The C-C bond is cleaved, leading to C-centered radical **80**, which is further oxidized to carbenium ion **81**. In the last step, transfer of fluoride from the tetrafluoroborate anion gives the final product – monofluorinated oxazoline **82**.



Scheme 27. Proposed mechanism of monofluorinated oxazoline **82** formation.

The reaction selectivity in favor of fluorination can be explained by considering the environment near the anode surface, where electron transfer takes place. Since the anode surface is positively charged, the liquid interface in its vicinity contains a layer of negatively charged ions, called the electric double layer. In our reaction, it is formed by tetrafluoroborate ions (Scheme 27). Such a high concentration of nucleophile near the site of carbenium ion generation could promote the fluorine transfer process.

Analyzing the ¹¹B-NMR spectrum of the reaction mixture, we observed that a new boron containing compound was formed during electrolysis. This suggests that the boron trifluoride released during the reaction is scavenged by HFIP (Scheme 28). Without the application of electric current, fluorine to HFIP exchange occurs only at trace level.

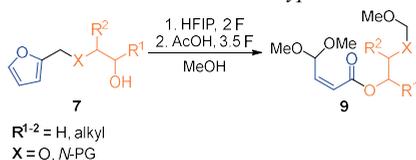


Scheme 28. Binding of released boron trifluoride **83** in a borate complex **84** with HFIP.

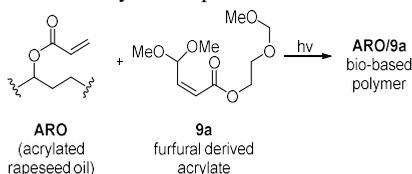
The results obtained in this chapter are summarized in the publication "*Electrochemical Formation of Oxazolines by 1,3-Oxyfluorination of Non-activated Cyclopropanes*".

CONCLUSIONS

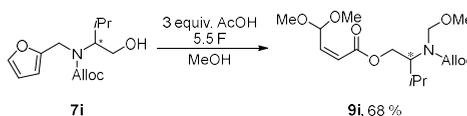
1. Furfurylated ethylene glycol and furfurylated amino alcohol derivatives **7** can be transformed into α,β -unsaturated esters **9** in a two-step single-reactor electrochemical synthesis, using HFIP as an additive in the first step and AcOH in the second step. As a result, a new electrochemical C-O bond formation method was developed, which allowed to obtain functionalized *Torii-type* esters.



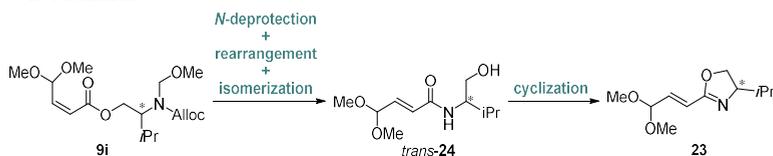
2. Electrochemically obtained α,β -unsaturated ester **9a** can be used as a reactive diluent in copolymerization with acrylated rapeseed oil to obtain a bio-based polymer.



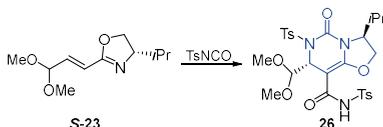
3. *N*-Alloc-protected α,β -unsaturated ester **9i** can be obtained by continuous electrolysis of furfural and valinol conjugate **7i** in methanol, using AcOH as the sole reaction additive. This method allows to obtain a chiral biomass-derived building block.



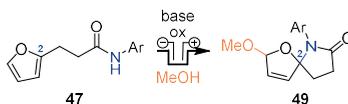
4. Enantio-enriched *N*-Alloc-protected α,β -unsaturated ester **9i** can be transformed into enantio-enriched vinyl oxazoline **23** in two steps. The *N*-Alloc cleavage also induces the cleavage of the methoxymethyl group, *O*- to *N*-rearrangement, and partial or full isomerization of the double bond. As a result, a chiral vinyl oxazoline building block is obtained.



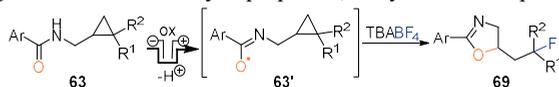
5. Aza–Diels–Alder reaction of the vinyl oxazoline derivative **S-23** and tosyl isocyanate, diastereoselectively furnishes the oxazo[3,2-*c*]pyrimidine derivative **26**.



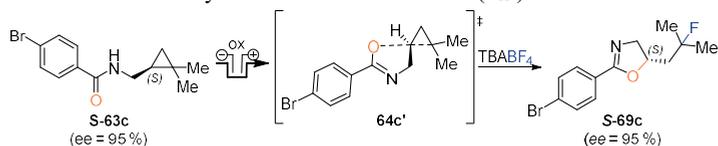
6. Electrolysis of 3-(2-furyl)propionic acid arylamide **47** in the presence of a substoichiometric amount of base induces a *C-N* bond formation between amide and the C2 carbon of furan to give spirocycle **49**. This method allows a rapid construction of [4.4]-spiro hemiaminal ether scaffold, which can be found in several natural products.



7. Anodically generated amidyl radicals **63'** intramolecularly cleave the *C-C* bond in non-activated cyclopropanes, forming oxazolines **69**. In this reaction, TBABF₄ serves as a fluorine transfer reagent. As a result, new *C-O* and *C-F* bonds are formed, resulting in the formation of cyclopropane 1,3-oxyfluorination products.



8. Electrochemically induced cleavage of chiral cyclopropane **S-63c** results in complete transfer of chirality to the product with configuration inversion, resulting in the formation of enantio-enriched oxazoline **S-69c**. Stereochemical studies suggest an intramolecular homolytic substitution mechanism (S_{HI}).



LITERATŪRAS SARAKSTS/ REFERENCES

1. Kingston, C.; Palkowitz, M. P.; Takahira, Y.; Vantourout, J. C.; Peters, B. K.; Yu Kawamata, Y.; Baran, P. S. A Survival Guide for the “Electro-curious”. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 72–83. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00539>.
2. Wiebe, A.; Gieshoff, T.; Möhle, S.; Rodrigo, E.; Zirbes, M.; Waldvogel, S. R. Electrifying Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5594. <https://doi.org/10.1002/anie.201711060>.
3. Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. Synthetic Organic Electrochemistry: Calling All Engineers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4149. <https://doi.org/10.1002/anie.201707584>.
4. Scopus datubāze/database. <https://www.scopus.com/term/analyzer.uri?sort=plf-f&src=s&sid=48db715f0ba16fb8e044737c59d6e2b1&sot=a&sdt=a&sl=59&s=KEY%28electrosynthesis%29+AND+PUBYEAR+%3e+2013+AND+PUBYEAR+%3c+2025&origin=resultslist&count=10&analyzeResults=Analyze+results> (lapa skatīta/site visited on 21.01.2025.) Izmantotais atslēgvārds: electrosynthesis; salīdzināti 2014. un 2024. gada dati. /Keyword: electrosynthesis; compared results from 2014 and 2024.
5. Schotten, C.; Nicholls, T. P.; Bourne, R. A.; Kapur, N.; Nguyen, B. N.; Willans, C. E. Making electrochemistry easily accessible to the synthetic chemist. *Green Chem.*, **2020**, *22*, 3358–3375. <https://doi.org/10.1039/D0GC01247E>.
6. Wang, Y.; Li, M.; Wang, Z.; Liu, S.; O’Young, L. Furfural production: A review on reaction mechanism and conventional production process. *Ind. Crops Prod.* **2025**, *230*, 121103. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2025.121103>.
7. Bao, Y.; Du, Z.; Liu, X.; Liu, H.; Tang, J.; Qin, C.; Liang, C.; Huang, C.; Yao, S. Furfural production from lignocellulosic biomass: one-step and two-step strategies and techno-economic evaluation. *Green Chem.*, **2024**, *26*, 6318–6338. <https://doi.org/10.1039/D4GC00883A>.
8. Peng, P.; Yan, X.; Zhang, K.; Liu, Z.; Zeng, L.; Chen, Y.; Zhang, H.; Lei, A. Electrochemical C–C Bond Cleavage of Cyclopropanes Towards the Synthesis of 1,3-Difunctionalized Molecules. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3075. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23401-8>.
9. Shipman, M. A.; Sproules, S.; Wilson, C.; Symes, M. D. Towards a better understanding of the electrosynthesis of 2,5-dicarboxy-2,5-dihydrofurans: structure, mechanism and influence over stereochemistry. *Soc. Open Sci.* **2019**, *6*, 190336. <https://doi.org/10.1098/rsos.190336>.
10. Roth, H. G.; Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Experimental and Calculated Electrochemical Potentials of Common Organic Molecules for Applications to Single-Electron Redox Chemistry. *Synlett.* **2016**, *27*, 714–723. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1561297>.
11. Elliott, M. C.; Kruiswijk, E. Asymmetric hetero-Diels–Alder reactions of alkenyldihydrooxazoles. Synthesis of oxazolo[3,2-c]pyrimidines and related compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, *1*, 3157–3166. <https://doi.org/10.1039/A905700E>.

12. Zhang, Z.; Nian, Y.; Zhu, Q.; Li, X.; Su, J.; Wu, X.; Yang, J.; Zhao, Q. Lycoplanine A, a C16N Lycopodium Alkaloid with a 6/9/5 Tricyclic Skeleton from *Lycopodium complanatum*. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4668–4671. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02293>.
13. Yixizhuoma, N. I.; Abdelfattah, M. S.; Ishibashi, M. Elmenols C-H, new angucycline derivatives isolated from a culture of *Streptomyces* sp. IFM 11490. *J. vv.* **2017**, *70*, 601–606. <https://doi.org/10.1038/ja.2016.158>.
14. Li, X.; Huang, M.; Lo, K.; Chen, W.; He, Y.; Xu, Y.; Zheng, H.; Hu, H.; Wang, J. Anti-Diabetic Effect of a Shihunine-Rich Extract of *Dendrobium loddigesii* on 3T3-L1 Cells and db/db Mice by Up-Regulating AMPK–GLUT4–PPAR α . *Molecules.* **2019**, *24*, 2673. <https://doi.org/10.3390/molecules24142673>.
15. Zhu, L.; Xiong, P.; Mao, Z.; Wang, Y.; Yan, X.; Lu, X.; Xu, H. Electrocatalytic Generation of Amidyl Radicals for Olefin Hydroamidation: Use of Solvent Effects to Enable Anilide Oxidation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2226–2229. <https://doi.org/10.1002/anie.201510418>.



Madara Dārziņa dzimusi 1994. gadā Rīgā. Latvijas Universitātē ieguvusi dabaszinātņu bakalaura (2018) un maģistra (2020) grādu ķīmijā. 2021. gadā saņēmusi Latvijas Zinātņu akadēmijas Jauno zinātnieku balvu par maģistra darbu "Elektroķīmiska α,β -nepiesātinātu esteru iegūšana no 2-(hidroksimetil)furāna atvasinājumiem" (vadītājs prof. A. Jirgensons). 2024. gada vasarā kā viespētniece viesojās SynBioC grupā Gentes Universitātē (Beļģija). Patlaban strādā Latvijas Organiskās sintēzes institūta Organiskās sintēzes metodoloģijas grupā. Zinātniskās intereses saistītas ar elektroorganisko un organisko sintēzi. Ir piecu zinātnisko oriģinālpublikāciju līdzautore.

Madara Dārziņa was born in Riga in 1994. She obtained a Bachelor's degree (2018) and a Master's degree (2020) in Natural Sciences in Chemistry from the University of Latvia. In 2021, she received the Latvian Academy of Sciences Young Scientist Award for her Master's Thesis "Electrochemical synthesis of α,β -unsaturated esters from 2-(hydroxymethyl)furan derivatives" (supervisor Prof. A. Jirgensons). In the summer of 2024, she was a visiting researcher at the SynBioC group at Ghent University, Belgium. She currently works in the Organic Synthesis Methodology Group at the Latvian Institute of Organic Synthesis. Her scientific interests are related to electroorganic and organic synthesis. She is the co-author of five original scientific publications.