



You have downloaded a document from
RE-BUŚ
repository of the University of Silesia in Katowice

Title: Otrzymywanie acetalu w katalizowanych kompleksami rutenu reakcjach eterów allilowych i winylowych z alkoholami i fenolami

Author: Mateusz Penkala

Citation style: Penkala Mateusz. (2013). Otrzymywanie acetalu w katalizowanych kompleksami rutenu reakcjach eterów allilowych i winylowych z alkoholami i fenolami. Praca doktorska. Katowice : Uniwersytet Śląski

© Korzystanie z tego materiału jest możliwe zgodnie z właściwymi przepisami o dozwolonym użytku lub o innych wyjątkach przewidzianych w przepisach prawa, a korzystanie w szerszym zakresie wymaga uzyskania zgody uprawnionego.



Praca doktorska

**„Otrzymywanie acetalu
w katalizowanych kompleksami rutenu
reakcjach eterów allilowych
i winylowych z alkoholami i fenolami”**

Mateusz Penkala

Promotor:

Prof. dr hab. inż. Stanisław Krompiec

Uniwersytet Śląski

Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii

Instytut Chemii

Zakład Chemii Nieorganicznej, Metaloorganicznej i Katalizy

Katowice 2013

Spis treści

Wykaz skrótów	4
Wstęp	5
Cel pracy	6
1. Część literaturowa	7
1.1. Otrzymywanie acetalu	7
1.1.1. Synteza acetalu ze związków karbonylowych i alkoholi	7
1.1.2. Synteza acetalu z eterów winylowych	11
1.1.2.1. Tetrahydropiranylowanie alkoholi lub fenoli	11
1.1.3. Addycja fenoli do eterów allylowych	13
1.1.4. Wewnątrz lub międzycząsteczkowa addycja grupy OH do wiązania potrójnego	14
1.1.5. Pozostałe metody syntezy acetalu	15
1.1.5.1. Synteza acetalu metodą Wackera	15
1.1.5.2. Synteza acetalu metodą Prinsa	16
1.1.5.3. Inne metody syntezy acetalu	18
1.2. Zastosowanie acetalu	23
1.3. Migracja wiązania podwójnego w układach <i>O</i> -allylowych	26
1.3.1. Mechanizm π -allylowy	28
1.3.2. Mechanizm hydrydowy	29
2. Część badawcza	31
2.1. Wstęp	31
2.2. Synteza eterów allylowych	31
2.3. Addycje alkoholi do alifatycznych eterów allylowych	32
2.3.3. Selektywność reakcji addycji a rzędowość alkoholu	33
2.3.4. Addycja z udziałem innych alkoholi i eterów allylowych	37
2.3.5. Addycje do pochodnych (<i>Z</i>)-2-butenu i innych eterów allylowych	39
2.4. Addycje alkoholi i fenoli do aromatycznych eterów allylowych	44
2.4.1. Addycja do eterów allylowo-arylowych	44

2.4.2.	Próby addycji fenolu do 1,4-difenoksy-(Z)-2-butenu.....	50
2.5.	Addycje do eterów winylowych	52
2.6.	Addycje wewnątrzcząsteczkowe (acetale cykliczne)	57
2.7.	Reakcje z udziałem kwasów Lewisa	62
2.8.	Mechanizmy badanych reakcji	69
2.9.	Usuwanie pozostałości Ru z mieszanin poreakcyjnych	77
3.	Część eksperymentalna	80
3.1.	Zagadnienia ogólne	80
3.2.	Metodyka prowadzenia reakcji addycji alkoholi i fenoli do eterów allilowych i winylowych.....	81
3.2.1.	Metoda I (testy katalityczne)	81
3.2.2.	Metoda II (syntezy w skali preparatywnej)	81
3.3.	Synteza układów O-allilowych.....	82
3.4.	Metodyka usuwania kompleksów metali z mieszanin poreakcyjnych oraz wydzielania produktów acetalowych.....	85
3.5.	Otrzymane acetale.....	86
4.	Podsumowanie i wnioski	90
	Literatura.....	93

Wykaz skrótów

cy - cykloheksyl

dppp – 1,3-difenylofosfinopropan

S-PHOS - 2-dicykloheksylofosfino-2',6'-dimetoksybifenyl

Xant-PHOS - 4,5-bis(difenylofosfino)-9,9-dimetyloksanten

PTC - *ang. phase transfer catalysis* - kataliza przeniesienia międzyfazowego

TMC - *ang. transition metal catalysis* - kataliza z udziałem metalu przejściowego

BAC - *ang. Brønsted acid catalysis* - kataliza z udziałem kwasu Brønsteda

LAC - *ang. Lewis acid catalysis* - kataliza z udziałem kwasu Lewisa

rt - temperatura pokojowa

DMF - dimetyloformamid

cp - cyklopentadienyl

1,5-COD - 1,5-cyklooktadien

OTf - anion trifluorometanosulfoniowy

acac - ligand 2,4-pentanodionianowy

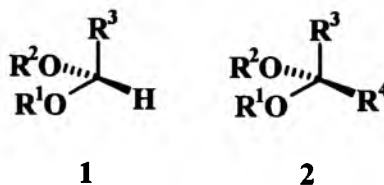
HRMS - *ang. High Resolution Mass Spectrometry* - wysokorozdzielcza spektrometria mas



Dr BG 3412

Wstęp

Acetale są ważną, znaną od dawna grupą związków organicznych, szeroko opisaną w literaturze. Podstawowe grupy acetalu i ich struktury przedstawiono na Rysunku 1.



R¹ - R⁴ = alkil, aryl, heteroaryl

Rysunek 1. Ogólne struktury acetalu (1), ketali (2).

W części literaturowej niniejszej dysertacji zostały omówione najważniejsze metody syntezy acetalu z wykorzystaniem związków i kompleksów metali przejściowych (jako katalizatorów tych reakcji). Odrębną i równie ważną grupę acetalu stanowią te, będące pochodnymi cukrów, jednakże ze względu na charakter pracy nie zostaną one omówione.

Cel pracy

Celem pracy jest synteza nowych acetalii symetrycznych i niesymetrycznych w reakcjach addycji alkoholi i fenoli do eterów allilowych (alkilowych i arylowych) oraz eterów winylowych. Przedmiotem badań była również katalizowana przez kompleksy metali, kwasy Lewisa oraz kwasy protonowe cyklizacja eterów allilowych i winylowych glikoli prowadząca do acetalii cyklicznych. Generalnie, przedmiotem dysertacji była więc między- i wewnątrzcząsteczkowa addycja grupy OH do wiązania podwójnego allilowego lub sprzężonego z atomem tlenu. Praca ma na celu również poznanie ograniczeń wynikających ze stosowania tej metody syntezy acetalii – zarówno po stronie substratów jak i możliwości doboru układu katalitycznego. Ważnym aspektem badań są też mechanizmy reakcji zachodzących w układach eter allilowy lub winylowy – alkohol lub fenol, katalizowanych przez kompleksy rutenu, kompleksy innych metali oraz kwasy protonowe.

Wobec powyższego, zakres dysertacji obejmuje:

- Syntezę substratów allilowych, 1-propenylowych i winylowych;
- Zbadanie możliwości otrzymywania acetalii mieszanych (przede wszystkim) oraz acetalii symetrycznych i acetalii cyklicznych z eterów allilowych, 1-propenylowych i winylowych o różnych strukturach;
- Opracowanie procedur wydzielania czystych produktów, to jest acetalii;
- Opracowanie warunków reakcji addycji między- i wewnątrzcząsteczkowych grupy OH, alkoholowej i fenolowej do wiązania podwójnego w eterach allilowych lub winylowych. Katalizatorami tych reakcji były kompleksy i związki metali przejściowych, głównie rutenu;
- Badania nad mechanizmem reakcji głównej, to jest acetalizacji, oraz reakcji towarzyszących, szczególnie transacetalizacji, migracji wiązania podwójnego;
- Możliwie kompleksowe przedyskutowanie mechanizmów reakcji w badanych układach pod kątem typów procesów katalitycznych w nich występujących.

1. Część literaturowa

W niniejszym rozdziale omówiono metody otrzymywania acetalu (pkt 1.1), zastosowania tej klasy związków (pkt 1.2), a w punkcie 1.3 omówiono reakcję, która często towarzyszy otrzymywaniu acetalu ze związków nienasyconych, czyli migrację wiązania podwójnego. Omówiono ją ze względu na badania będące przedmiotem niniejszej dysertacji, w których zagadnienie to występuje.

1.1. Otrzymywanie acetalu

W niniejszym rozdziale omówiono znane z literatury katalityczne metody otrzymywania acetalu, przy czym rolę katalizatorów pełnią związki i kompleksy metali przejściowych. Incydentalnie omówiono także inne metody otrzymywania acetalu, ze względu na ich znaczenie praktyczne lub rozważania mechanistyczne. Pragnę również podkreślić, iż studium literaturowe składa się z dwóch części: część pierwszą stanowi publikacja w *Coordination Chemistry Reviews* (której jestem współautorem, i którą dołączyłem do niniejszej rozprawy) zawierająca doniesienia literaturowe na temat syntezy acetalu z udziałem związków i kompleksów metali do połowy roku 2012. Natomiast poniżej omówiono te prace, które zostały opublikowane już po przesłaniu do Redakcji CCR mojego artykułu. W tym opracowaniu zawarte są również (ale jedynie w sposób hasłowy, skrótowy) niezbędne elementy (dla przejrzystego zaprezentowania całości) artykułu przeglądowego w *Coordination Chemistry Reviews*.

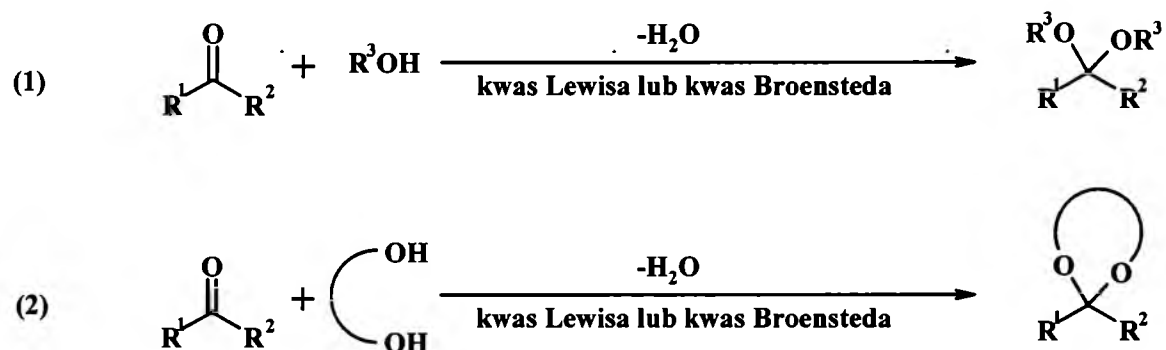
1.1.1. Synteza acetalu ze związków karbonylowych i alkoholi

W literaturze opisanych jest wiele metod syntezy acetalu za związków karbonylowych (aldehidów i ketonów) i hydroksylowych (alkohole, fenole, poliole) [1]. W tego typu metodach otrzymywania acetalu, produktem ubocznym jest zawsze woda. W zależności od warunków prowadzenia reakcji, woda ta jest albo usuwana azeotropowo przy użyciu aparatu Deana-Starka, albo też wiązana chemicznie, na przykład przy użyciu ortomrówczanu trialkilu. W reakcjach tych stosuje się jako katalizatory zarówno kwasy Brønsteda jak i kwasy Lewisa. Te ostatnie mogą być związkami lub kompleksami metali przejściowych, lub związkami metali grup głównych [1]. Ze względu jednak na charakter niniejszej pracy, reakcje z udziałem związków metali grup głównych zostały pominięte.

W związku z tym, że ilość prac opisujących metody otrzymywania acetalu ze związków karbonylowych i alkoholi jest bardzo duża, w dalszej części tego rozdziału

szczegółowo omówiono jedynie te prace, które ukazały się po przyjęciu do druku pracy przeglądowej pod tytułem „*Transition metal compounds and complexes as catalysts in synthesis of acetals and orthoesters: Theoretical, mechanistic and practical aspects*” opublikowanej w *Coordination Chemistry Reviews*, która w sposób zwarty i pełny opisuje stan literaturowy na ten temat do połowy roku 2012 i której jestem współautorem.

Ogólny schemat otrzymywania acetalu ze związków karbonylowych przedstawiono na Schemacie 1.



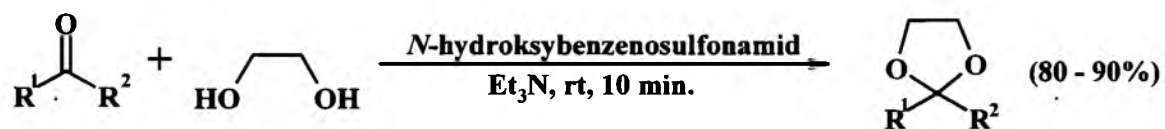
Schemat 1. Otrzymywanie acetalu w reakcjach związków karbonylowych z alkoholami (1) i diolami (2).

Rolę katalizatorów typu kwas Lewisa pełnić mogą związki i kompleksy następujących metali przejściowych: skandiu [2], lantanowców [3-6], tytanu [7-11], cyrkonu [12-17], hafnu [10], itru [14], wolframu [18], molibdenu [18] oraz żelaza [19-25], kobaltu [25,26], rutenu [27-32], rodu [33,34], palladu [35-38], platyny [36-38], miedzi [25], niklu [25] i irydu [29]. Z kolei, rolę katalizatorów typu kwasu Brønsteda mogą pełnić proste kwasy protonowe [39], heteropolikwasy [40-44] lub też funkcjonalizowane żywice zawierające na swojej powierzchni centra kwasowe [25], jak również sita molekularne [45]. Zaletą stosowania kwasów Lewisa jako katalizatorów reakcji acetalizacji związków karbonylowych jest fakt, że związki zawierające podstawniki elektronodonorowe przy grupie karbonylowej nie będą ulegały kondensacji aldolowej. Co więcej, reagenty mające w swojej strukturze „wrażliwe” ugrupowania takie jak estrowe, halogenowe czy eterowe, również mogą z powodzeniem być wykorzystywane w takich syntezach.

W przypadku tej metody syntezy, najczęściej otrzymuje się acetale symetryczne, lub ich mieszaniny z acetalami niesymetrycznymi. Jedynie acetale cykliczne, otrzymywane przez transacetalizację prostych acetalu diolami mogą być selektywnie uzyskane jako

niesymetryczne. Wynika to jednak z ich struktury, nie zaś selektywności acetalizacji (lub transacetalizacji).

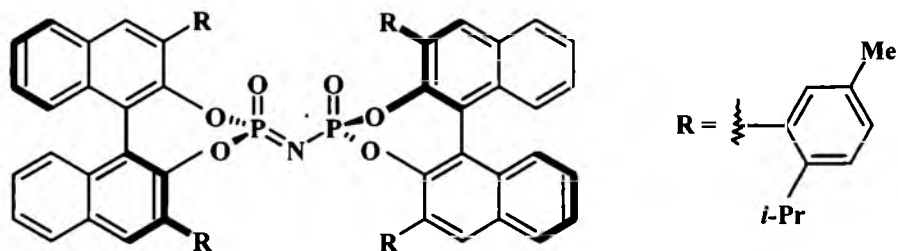
Warto jednak nadmienić, że są znane prace, w których acetalizację związków karbonylowych wykonuje się w warunkach zasadowych. Ostatnio ukazała się praca Hassnera i współpracowników, opisująca acetalizację aldehydów i ketonów w obecności katalizatorów sulfonamidowych [46]. Reakcję tę przedstawiono na Schemacie 2.



Schemat 2. Acetalizacja aldehydów i ketonów w środowisku zasadowym (tzn, trietyloaminy) w obecności katalizatora sulfonamidowego.

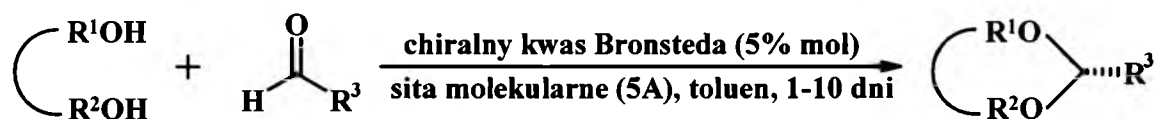
Według autorów, główną zaletą tej metody polega na tym, że reakcja przebiega przez cały czas w warunkach neutralnych dla powstającego produktu. W przypadku stosowanego zazwyczaj środowiska kwasowego, zawsze istnieje ryzyko częściowej hydrolizy produktu acetalowego w tych warunkach. Istotną wadą jest również niemożność stosowania takiej metody (tzn. z udziałem kwasów) w przypadku obecności w reagentach grup funkcyjnych wrażliwych na działanie kwasów. Autorzy początkowo prowadzili próby acetalizacji w obecności sulfonamidów w środowisku kwaśnym [47], jednak uzyskane wydajności nie były zadowalające - sięgały zaledwie 33%. Okazało się, że istotne jest zastosowanie dodatku trietyloaminy jako zasady. Autorzy tłumaczą jej rolę na kilku płaszczyznach. Po pierwsze, umożliwia ona oderwanie kwaśnego protonu od atomu azotu w sulfonamidzie, co ułatwia atak nukleofilowy na grupę karbonylową. Po drugie, wpływa korzystnie na równowagę tworzenia się anionu alkoholowego z diolu. Dodatkowo obecność trietyloaminy zapobiega kwasowej hydrolizie produktu, która mogła by zajść ze względu na obecność drugiego produktu, tj. wody. Jak podkreślają autorzy, niewątpliwą zaletą metody są łagodne warunki (temperatura pokojowa), krótkie czasy (10 minut) reakcji i wysoka wydajność – od 80 do 90%.

Metoda otrzymywania acetai ze związków karbonylowych, pomimo swojej prostoty, może, w pewnych okolicznościach, pozwalać na otrzymywanie produktów o określonej stereochemii. Kim i współpracownicy jako pierwsi opisali metodę, w której otrzymują selektywnie asymetryczne acetale z aldehydów i alkoholi, stosując nowatorski, chiralny katalizator będący kwasem Brønsteda (Rys. 2) [48].



Rysunek 2. Struktura chiralnego kwasu Brønsteda stosowanego do otrzymywania chiralnych acetalu [48]

Oprócz katalizatora przedstawionego na Rysunku 2. Autorzy przebadali również pochodne z innymi podstawnikami, uzyskując różne wyniki w zależności od zastosowanych reagentów. W swoich badaniach stosowali diole i aldehydy (zarówno alifatyczne jak i aromatyczne). Ogólne równanie tej reakcji przedstawiono na Schemacie 3.



e.e. 91,5-99,5, wydajność: 72-93%

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{aryl lub alkil}$

Schemat 3. Otrzymywanie chiralnych acetalu katalizowane chiralnymi kwasami Brønsteda.

Jedynym mankamentem metody wydają się być długie czasy reakcji (nawet 10 dni), jednakże warunki reakcji są stosunkowo łagodne (0°C lub temperatura pokojowa, lub 50°C). Jak podają Autorzy, próba zastosowania otrzymanych i opisanych przez nich wcześniej [49] chiralnych kwasów Brønsteda, które z powodzeniem katalizowały syntezę *N,N*- i *O,N*-acetalu z aldehydów do reakcji jak na Schemacie 3 zakończyła się niepowodzeniem. Wynika to z faktu, iż w przypadku powstawania *N,N*- i *O,N*-acetalu, produktem przejściowym są iminy, do których przyłączanie nukleofili w obecności chiralnych kwasów fosforowych jest stosunkowo dobrze zbadane [50-52]. W przypadku otrzymywania *O,O*-acetalu, produktami przejściowymi są jony oksokarbeniowe, których oddziaływanie z chiralnymi kwasami Brønsteda nie jest tak dobrze poznane [53-55]. Autorzy sugerują, że użyty w katalizatorze chiralny anion imidodifosforanowy, będąc przeciwjonem dla kationu oksokarbeniowego tworzy dla niego prochiralne środowisko [56,57]. Dzięki temu, atak nukleofilowy drugiej

grupy hydroksylowej odbywa się w ściśle ukierunkowany sposób, powodując powstanie acetalu o określonej konfiguracji (jednak Autorzy nie opisują tego problemu ściśle).

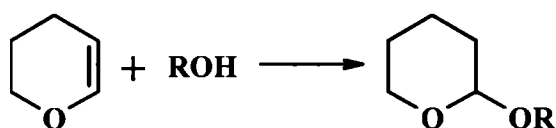
Podsumowując. Po ukazaniu się naszej pracy przeglądowej, pojawiły się jedynie dwie prace na temat syntezy acetalu z aldehydów i ketonów, które zostały opisane w niniejszej dysertacji. Należy dodać, że prace, w których katalizatorami tego rodzaju syntez byłyby związki metali przejściowych nie pojawiły się w ogóle.

1.1.2. Synteza acetalu z eterów winylowych

Otrzymywanie acetalu z eterów winylowych, dotyczy w głównej mierze reakcji tetrahydropiranylowania, która jest szeroko stosowaną metodą zabezpieczania grup hydroksylowych w chemii organicznej. Podobnie jak w przypadku rozdziału 1.1 w dalszej części tego rozdziału szczegółowo omówiono jedynie te prace, które ukazały się po przyjęciu do druku pracy przeglądowej pod tytułem „*Transition metal compounds and complexes as catalysts in synthesis of acetals and orthoesters: Theoretical, mechanistic and practical aspects*” w *Coordination Chemistry Reviews*, która w sposób kompletny opisuje stan literaturowy na ten temat do połowy roku 2012 i której jestem współautorem.

1.1.2.1. Tetrahydropiranylowanie alkoholi lub fenoli

Tetrahydropiranylowanie polega na addycji alkoholu lub fenolu do dihydropiranu (DHP), który z formalnego punktu widzenia możemy traktować jako cykliczny eter winylowy. Ogólny schemat reakcji tetrahydropiranylowania przedstawiono na Schemacie 4.



R = alkil, aryl

Schemat 4. Tetrahydropiranylowanie alkoholi i fenoli – ogólny schemat.

Jak przedstawiono na Schemacie 4, produktem reakcji tetrahydropiranylowania jest cykliczny acetal niesymetryczny. Reakcja ta, ze względu na łagodne warunki w jakich zachodzi i jej wysoką wydajność, stosowana jest szeroko w syntezie organicznej do zabezpieczania grup hydroksylowych alkoholi i fenoli [39]. Ważną cechą tych reakcji jest również to, że ze względów termodynamicznych, wysoce niekorzystne jest powstawanie produktów transacetalizacji, w związku z czym reakcja przebiega najczęściej wysoce

selektywnie. Reakcje te prowadzone są najczęściej w obecności kwasów Brønsteda lub takich związków pierwiastków grup głównych, które mogą pełnić rolę kwasów Lewisa (i katalizować acetalizację). Rolę katalizatorów tetrahydropiranylowania mogą pełnić także bardzo efektywnie związki i kompleksy następujących metali przejściowych: wanadu [58-60], lantanu [61,62], ceru [63-65], samaru [61], cyrkonu [66-68], niobu [69], tantalu [70], cyny [71], molibdenu [72], żelaza [73-75], rutenu [76-78], rodu [76], palladu [79] i miedzi [80-82].

Bardzo często, katalizatory tych reakcji osadzone są na nośnikach, co ułatwia późniejsze oddzielenie katalizatora od mieszaniny poreakcyjnej i umożliwia ewentualny recykł katalizatora. Yi i współpracownicy opisują katalizator, który składa się z polistyrenu z naniesionymi na powierzchni: czterochlorkiem tytanu lub chlorkiem żelaza(III) [83]. Związki te w typowych, to jest homogenicznych warunkach (zwłaszcza czterochlorek tytanu) wymagają ściśle bezwodnego środowiska. Czasami aby ominąć te niedogodności, stosuje się stechiometryczne ilości katalizatora, jednak pociąga to za sobą konieczność bardziej czasochłonnego wydzielenia produktu z mieszaniny poreakcyjnej. W przypadku immobilizowanych $TiCl_4$ i $FeCl_3$, które otrzymali Autorzy, katalizatory te są odporne na działanie wody, mogą również być przechowywane przez długi czas (kilka miesięcy) na powietrzu bez utraty swoich właściwości. Spośród przebadanych rozpuszczalników, najlepszy okazał się chlorek metylenu, ze względu na fakt, iż w jego obecności nośnik – polistyren – pęcznieje, przez co reagenty mają lepszy dostęp do porów, w których znajdują się centra aktywne katalizatora. Czasy reakcji wahały się od 80 do 180 minut, optymalna ilość katalizatora wyniosła 15% molowych (zwiększanie ilości katalizatora powyżej tej wartości nie wpływało na wynik reakcji). Autorzy przeprowadzili reakcje z szeregiem alkoholi pierwszorzędowych (metanol, alkohole $C_4 - C_{10}$, alkohol alilowy, alkohol benzyłowy), drugorzędowych (cykloheksanol, 2-butanol), trzeciorzędowych (2-metylo-2-pentanol) i fenoli (fenol i jego pochodne, naftole), otrzymując we wszystkich przypadkach odpowiednie acetale, z wydajnościami w przedziale od 72% (dla naftolu) do 95% dla alkoholu benzyłowego.

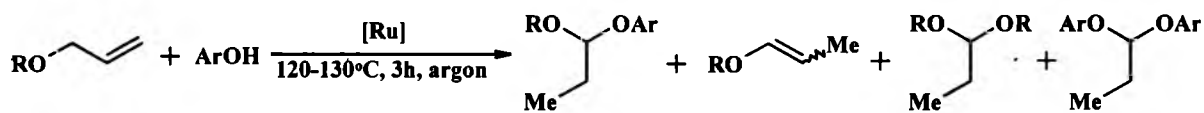
W pracy tej przeprowadzono również próby reakcji transacetalizacji otrzymanych acetali metanolem, w obecności tych samych katalizatorów acetalizacji [83]. Wydajności tej przemiany kształtowały się na poziomie 81-94%. Autorzy podkreślają znaczenie tej metody, tzn. opracowanego katalizatora: prostotę przygotowania katalizatora, jego niską cenę i wysoką efektywność.

Nedumaran i współpracownicy opisują z kolei katalizator tetrahydropiranylowania składający się z jonów cyrkonu osadzonych na mezoporowatej, sulfonowanej krzemionce [84]. Autorzy przeprowadzili reakcje z alkoholami i fenolami, takimi jak: alkohol benzyłowy,

fenol, cykloheksanol, dekanol, 2-propanol, *tert*-butanol czy alkohol propargilowy. Reakcje prowadzone były w chloroformie, w temperaturze pokojowej, w czasie od 30 do 90 minut. Otrzymane wydajności eterów tetrahydropiranylowych mieściły się w przedziale od 84 do 98%. Zdaniem Autorów reakcja biegnie przez jony oksoniowe a centrum aktywne katalizatora stanowią kationy Zr^+ .

1.1.3. Addycja fenoli do eterów allilowych

W zespole prof. Krompca od wielu lat prowadzone są badania dotyczące reakcji związków allilowych, w tym reakcji eterów allilowych [85,86]. W toku tych badań opracowane zostały również metody otrzymywania acetalu z eterów allilowych [87,88]. Szczególny nacisk położono na syntezę acetalu niesymetrycznych, która jest trudna ze względu na łatwo zachodzącą w klasycznych warunkach reakcji (tj. wobec kwasów protonowych lub wobec kwasów Lewisa) transacetalizację, prowadzącą do mieszaniny acetalu symetrycznych i niesymetrycznych. Rezultaty badań nad syntezą acetalu niesymetrycznych z eterów allilowych były przedmiotem rozprawy doktorskiej dr inż. Roberta Penczka oraz publikacji, w tym z moim udziałem [87-89]. W pracy tej głównie skupiono się nad syntezą niesymetrycznych acetalu propanalu z eterów alkilowo-allilowych i fenoli (Schemat 5).



R = alkil, Ar = aryl

[Ru] = kompleksy rutenu o różnorodnej strukturze

Schemat 5. Addycja fenoli do eterów allilowych katalizowana kompleksami rutenu.

W stosowanych przez dr Penczka układach katalitycznych kluczową rolę odgrywał dodatek zasady (przebadane zostały różne zasady), pozwalał on bowiem ograniczyć lub całkowicie wyeliminować transacetalizację [88-90]. Najlepszymi układami katalitycznymi okazały się: $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ z dodatkiem super-zasady oraz układy katalityczne, w których katalizator był generowany *in situ* z prekursora i liganda zewnętrznego, na przykład $\{[RuCl_2(1,5-COD)]_x\}$ + fosfina lub $[Ru_3(CO)_{12}]$ + fosfina. W badaniach tych wykazano również, że niekorzystne są długie czasy prowadzenia reakcji, ze względu na zachodzącą w takich warunkach niekorzystną, następczą transacetalizację. Wyniki uzyskane przez dr Penczka i wcześniej przez dr Kuźnika zostały omówione szczegółowo w przywoływanej już uprzednio pracy przeglądowej w *Coord. Chem. Rev.* z 2012 roku [1].

1.1.4. Wewnątrz lub międzycząsteczkowa addycja grupy OH do wiązania potrójnego

Kolejną z metod otrzymywania acetalu jest wewnątrzcząsteczkowa (prowadząca do spiroketali) lub międzycząsteczkowa (powstają typowe acetale) addycja grupy OH do wiązania potrójnego (Schemat 6). Reakcja ta przebiega przede wszystkim w obecności kompleksów złota [91-98], jednakże również przy udziale związków takich metali jak: platyna [93, 97-99], iryd [100-103], pallad, [98,99, 104-110] czy rtęć [111].



Schemat 6. Synteza acetalu *via* addycja grupy OH do wiązania potrójnego, reakcja wewnątrzcząsteczkowa (synteza spiroketali).

Od chwili wysłania do redakcji *Coordination Chemistry Reviews* naszej pracy przeglądowej p.t. „*Transition metal compounds and complexes as catalysts in synthesis of acetals and orthoesters: Theoretical, mechanistic and practical aspects*”, ukazała się tylko jedna praca na temat syntezy spiroketali w oparciu o związki i kompleksy metali przejściowych. Jest to praca przeglądowa [112], w której zebrano metody syntezy opierające się wyłącznie na wykorzystaniu związków (w tym kompleksów) metali przejściowych. Autorzy zwracają uwagę na fakt, iż wykorzystanie związków metali przejściowych w syntezie spiroketali pozwala na uniknięcie niekorzystnych, ostrych warunków reakcji jakich wymagały metody syntezy z wykorzystaniem procedur i katalizatorów klasycznych. Pozwala to również na znaczne poszerzenie klas związków, które mogą służyć jako substraty w reakcjach spiroketalizacji. Ma to szczególne znaczenie, gdyż spiroketalizacja bardzo często wykorzystywana jest w syntezie produktów naturalnych o bardzo skomplikowanej nieraz strukturze. Autorzy konkludują, że wyzwaniem dla tej metody wciąż pozostaje uzyskanie możliwości prowadzenia reakcji w sposób enancjoselektywny tak, aby móc syntezować wybrane diastereoizomery; szczególnie porządana jest synteza spiroketali tzw. nieranomerycznych. Wynika to z faktu, iż fragmenty spiroketalowe o ściśle określonej konformacji (na przykład wspomniane nieranomeryczne) bardzo często są odpowiedzialne za specyficzną aktywność biologiczną tej bardzo ważnej i intensywnie badanej grupy związków. W klasycznych metodach syntezy (z udziałem kwasów Brønsteda) powstają na ogół produkty o konformacji najtrwalszej (termodynamicznie lub kinetycznie), która niekoniecznie musi być

aktywna biologicznie [113]. Zastosowanie w syntezie układów katalitycznych w oparciu o kompleksy metali przejściowych (m.in. złota), daje możliwość syntezy pożądaných struktur (izomerów) z coraz lepszą stereo- i enancjoselektywnością [112].

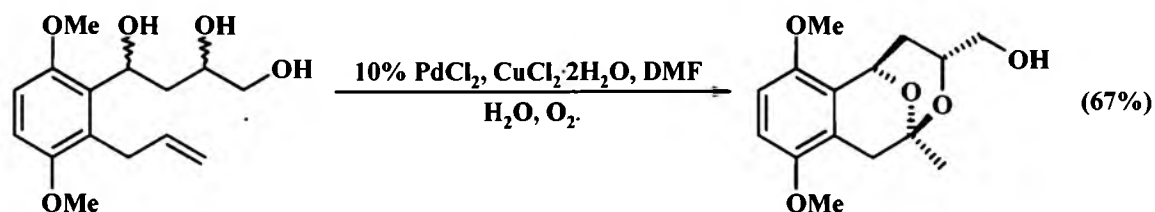
1.1.5. Pozostałe metody syntezy acetalii

Oprócz opisanych powyżej metod syntezy acetalii z udziałem związków metali przejściowych, znane są również inne metody, które ze względu na charakter niniejszej dysertacji zostały omówione w ograniczonym zakresie w kolejnych dwóch podrozdziałach. Ponadto w podrozdziale 1.5.3 omówiono dodatkowo metody syntezy acetalii, które nie należą do żadnych z wcześniej omówionych i nie wykorzystują związków metali przejściowych, jednak są interesujące z punktu widzenia poznawczego i praktycznego.

1.1.5.1. Synteza acetalii metodą Wackera

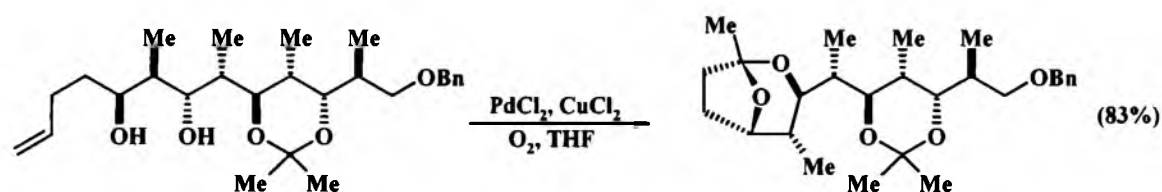
Proces Wackera (właściwie Proces Hoechst - Wacker) to reakcja utleniania olefin do aldehydów w obecności tlenu i bimetalicznego katalizatora palladowo - miedziowego (najczęściej mieszaniny chlorków tych metali). Nazwa tego procesu pochodzi od nazw niemieckich koncernów chemicznych, które opracowały tę metodę jako pierwsze na przełomie lat 50-tych i 60-tych. Pozwoliła ona na zwiększenie liczby związków możliwych do otrzymywania z produktów przerobu ropy naftowej, szczególnie produktów olefinowych. Warto nadmienić, że było to pierwsze w historii wykorzystanie na skalę przemysłową katalizy homogenicznej z udziałem związków metaloorganicznych. Co ważne mechanizm samego procesu został zbadany i jest dość dobrze opisany w literaturze [114]. Zastosowanie procesu Wackera w syntezie spiroketalii ma tę zaletę, że w jednej reakcji następuje wpieryw utlenienie fragmentu alkenowego substratu do aldehydu a potem zachodzi cyklizacja do acetalu, z udziałem sąsiednich grup hydroksylowych (proces *one-pot*). Podobnie jak w przypadku wcześniej omawianych metod, metoda Wackera została omówiona w dołączonej do niniejszej rozprawy pracy przeglądowej natomiast poniżej omówilem jedynie najnowsze doniesienia.

Pillay i współpracownicy opisali metodę syntezy martycyny - fitotoksyny, która wykazuje własności antybakteryjne, niszczące m.in dla gronkowca złocistego [115]. Związek ten w swojej strukturze zawiera fragment spiroketalowy, który otrzymuje się wykorzystując utlenianie Wackera (Schemat 7).



Schemat 7. Synteza acetalowego szkieletu martycyny metodą utleniania Wackera.

Podobnie Dias i współpracownicy, wykorzystali proces Wackera w jednym z 16 etapów syntezy tzw. Saliniketali - związków pochodzenia naturalnego wydzielonych z pewnego szczepu bakterii morskich *Salinispora arenicola* w 2007 roku [116]. Związki te znajdują ważne zastosowanie w terapii zapobiegającej powstawaniu nowotworów i są przedmiotem dużego zainteresowania badaczy [117]. Jeden z etapów syntezy wybranego Saliniketalu, w którym powstaje fragment spiroketalowy z wykorzystaniem procesu Wackera przedstawiono na schemacie 8.



Schemat 8. Jeden z szesnastu etapów syntezy Saliniketalu - spiroketalizacja metodą Wackera.

[117]

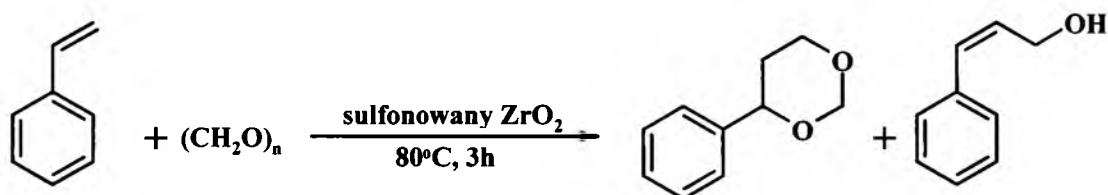
Wydajność samego etapu spiroketalizacji wyniosła 83%, natomiast wydajność końcowego produktu po wszystkich 16 etapach wyniosła 7%. Biorąc pod uwagę bardzo skomplikowaną budowę cząsteczki Saliniketalu (produkt posiada aż 9 centrów stereogenicznych!), reakcja Wackera jest niezwykle selektywną metodą, co pozwala na jej szerokie stosowanie właśnie w syntezie produktów naturalnych.

1.1.5.2. Synteza acetalu metodą Prinsa

Cyklizacja Prinsa jest metodą, która polega na reakcji terminalnych olefin z aldehydami w obecności kwasów Lewisa lub Brønsteda. W przypadku stosowania tej metody w syntezie acetalu, olefiny poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności odpowiednio mocnego

kwasu, otrzymując pochodne 1,3-dioksanu. Metodę tę, podobnie jak proces Wackera, można stosować również do syntezy acetalu w skali przemysłowej.

Taki przykład potencjalnie przemysłowego procesu opisuje Marakatti i współpracownicy w swoim najnowszym artykule [118]. Autorzy zwracają uwagę na wady stosowanych w cyklizacji Prinsa katalizatorów homogenicznych (najczęściej układów złożonych z heteropolikwasów i pochodnych kwasu trifluorometanosulfonowego), zwłaszcza w skali przemysłowej. Ze względu na właściwości katalizatorów konieczne jest stosowanie specjalnych instalacji przemysłowych zbudowanych z materiałów odpornych na korozję. Istotne jest także negatywne oddziaływanie tych technologii na środowisko – ze względu na trudny recykl wykorzystywanych katalizatorów [118]. Wobec powyższego zaproponowali oni metodę syntezy pewnego ważnego acetalu, w oparciu o katalizator heterogeniczny, złożony z sulfonowanego tlenku cyrkonu(IV) (Schemat 9).



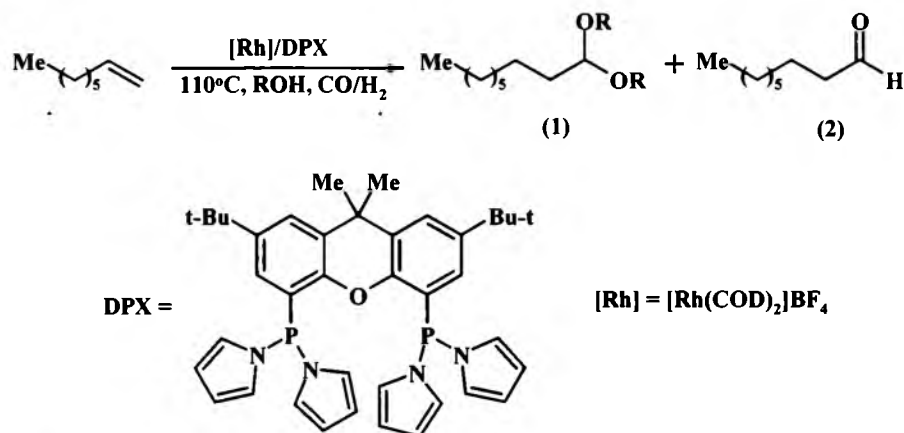
Schemat 9. Cyklizacja Prinsa styrenu z paraformaldehydem prowadząca do 4-fenyl-1,3-dioksanu (ubocznie tworzy się alkohol cynamonowy).

Nie bez przyczyny wybrano takie reagenty jak na Schemacie 9. Styren i paraformaldehyd są tanie i łatwo dostępne a produkt reakcji tj. 4-fenyl-1,3-dioksan jest szeroko stosowany w przemyśle jako wysokowrzący rozpuszczalnik i dodatek do produkcji polimerów [119]. Oprócz porządanej pochodnej dioksanowej, w reakcji powstaje również alkohol cynamonowy co wynika z mechanizmu tej dwuetapowej reakcji. W pierwszym etapie, w reakcji styrenu i paraformaldehydu powstaje karbokation, który w kolejnym etapie może reagować dalej z kolejną cząsteczką paraformaldehydu dając porządany produkt, lub może reagować z cząsteczką styrenu dając alkohol cynamonowy. Autorzy bardzo dokładnie przedstawiają metodologię przygotowania katalizatora i wpływ jego parametrów (np stopnia zulfonowania, temperatury i czasu kalcynacji) na przebieg reakcji katalitycznej. Konwersja styrenu zależy od kwasowości przygotowanego katalizatora (stopnia jego zulfonowania), z kolei selektywność zależy od stosunku kwasowości Brønsteda katalizatora do jego kwasowości Lewisa - im jest większy, tym większa jest selektywność. Przy stosunku kwasowości

Brønsteda do Lewisa równym 1,5 otrzymano maksymalną selektywność tworzenia acetalu na poziomie 95%, z kolei dla stosunku 0,69 selektywność ta wynosiła tylko 75,8%. Ukazuje to, zdaniem autorów, rodzaj efektu synergii obu centrów kwasowych obecnych na powierzchni katalizatora w cyklizacji Prinsa (katalizator stanowił 7% masowych wyjściowych reagentów). Zbadano także wpływ temperatury na proces: im była wyższa tym lepsza była konwersja, ale gorsza była wówczas selektywność. Testowano także wpływ rozpuszczalnika: najlepsze okazały się rozpuszczalniki o charakterze akceptorowym, zachowujące się jak kwas Lewisa, co umożliwiała generowanie aldehydu z paraformaldehydu (szczególnie korzystny był 1,2-dichloroetan). Sprawdzone także reaktywność innych (niż styren) olefin: te, które zawierały grupy elektrodonorowe pozwalały na otrzymanie dioksanu z wydajnością 92%, w przypadku obecności grup elektroakceptorowych było to tylko 26%. Badania nad trwałością i możliwością ponownego użycia katalizatora wykazały możliwość czterokrotnego zawrócenia katalizatora bez straty jego aktywności. Autorzy podkreślają również, że jest to pierwsze doniesienie o możliwości wykorzystania sulfonowanego tlenku cyrkonu do otrzymywania pochodnej 1,3-dioksanu w cyklizacji Prinsa.

1.1.5.3. Inne metody syntezy acetalu

W niniejszym podrozdziale omówiono te metody syntezy acetalu, które nie mogą być zaliczone do wcześniej omówionych (w tym w pracy przeglądowej) lub też postanowiono je wyróżnić – ze względu na ich specyfikę. Diebolt i współpracownicy przedstawili metodę otrzymywania acetalu z terminalnych alkenów w warunkach reakcji hydroformylacji [120] (Schemat 10). Metoda ta mogłaby być zaliczona do metod bazujących na aldehydach ponieważ w pierwszym etapie musi powstać aldehyd, który w procesie następczym ulega acetalizacji. Ponieważ jednak warunki reakcji są szczególne (warunki typowe dla hydroformylacji alkenów) omówiono ją poniżej.



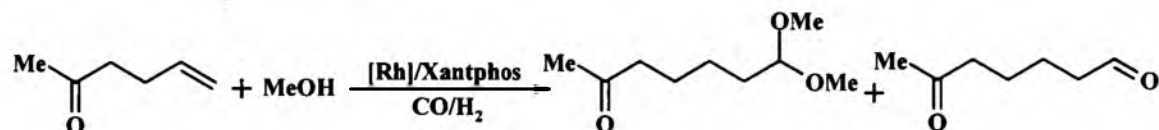
Schemat 10. Hydroformylacja terminalnych olefin w obecności alkoholi, prowadząca do acetalu (i ubocznie aldehydów).

Autorzy zbadali szereg czynników wpływających na przebieg reakcji: właściwości ligandów, stosunek ilości substratu do ilości katalizatora rodowego, temperaturę, ciśnienie, stosunek CO/H₂ w gazie syntezowym, czy wreszcie rodzaj użytego alkoholu i substratu alkenowego.

Reakcja przeprowadzona wobec samego [Rh(COD)₂]BF₄, bez udziału liganda fosfinowego, przebiegała z dobrą selektywnością tworzenia acetalu (1), ale z przewagą ubocznego produktu rozgałęzionego i słabą konwersją alkenu rzędu 50%. W dalszej kolejności zbadano oddzielnie monodentne i bidentne ligandy fosfinowe (ich wpływ na wynik reakcji). Spośród ligandów monodentnych te, które były rozbudowane sterycznie, powodowały drastyczny spadek regioselektywności reakcji. Co więcej, zwiększenie stosunku P/Rh miało istotny wpływ na znaczący spadek wydajności hydroformylacji i następczej acetalizacji. Przeprowadzony *screening* monodentnych fosfin i fosforynów pokazał, że selektywność tworzenia acetalu rosła wraz ze wzrostem własności π-akceptorowych liganda. Z kolei w przypadku ligandów bidentnych, najlepsze rezultaty uzyskano dla tych rozbudowanych sterycznie i o dużym kącie stożkowym, takich jak DPX czy Xantphos. Do dalszych testów katalitycznych wybrano Xantphos, ze względu na fakt, iż w jego przypadku konwersja była niemal ilościowa (w przypadku DPX, w mieszaninie reakcyjnej pozostawało 22,6% substratu). Badacze dobrali następujące, optymalne parametry reakcji: ilość katalizatora w stosunku do substratu - 0,25%, stosunek ligand : metal = 1 : 3, ciśnienie - 30 bar i stosunek CO/H₂ w gazie syntezowym równy 1 : 2.

Biorąc do reakcji alkohole o różnej rzędowości, autorzy zaobserwowali, że selektywność tworzenia acetalu spadała wraz ze wzrostem rzędowości alkoholu - wyniosła tylko niespełna 7% dla tert-butanolu. Zbadano również reakcje z udziałem dioli, uzyskując

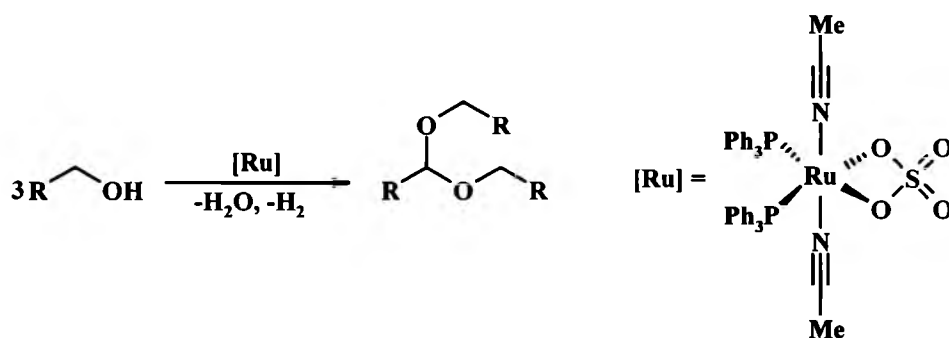
zaskakująco dobre wyniki (selektywność tworzenia acetalu wyniosła 99,3%). Co ważne, autorzy podkreślają, że do reakcji można z powodzeniem używać dioli o niższym stopniu czystości, bowiem obecność niewielkich ilości wody w mieszaninie reakcyjnej, nie wpływała negatywnie na wynik reakcji. Zdaniem autorów, jest to atrakcyjne z punktu widzenia potencjalnego zastosowania tej metody na skalę przemysłową. Z kolei próby z różnymi substratami alkenowymi wykazały, że alkeny wewnętrzne były bardzo mało reaktywne (dla (Z)-cyklooktenu konwersja po 63h reakcji wynosiła zaledwie 27%, pomimo bardzo dobrej selektywności tworzenia acetalu). Zbadano również reakcję z 5-heksenem-2-onem jako substratem alkenowym (Schemat 11).



Schemat 11. Selektywna acetalizacja nienasyconego ketonu [120].

Okazało się, że w przypadku zastosowania metanolu, reakcja przebiegała całkowicie regioselektywnie – otrzymywano wyłącznie produkt acetalizacji grupy aldehydowej. Natomiast w przypadku reakcji z glikolem etylenowym obserwowano produkt całkowitej acetalizacji obu grup karbonylowych, aldehydowej i ketonowej.

Kossoy i współpracownicy opisują otrzymywanie acetali bezpośrednio z alkoholi pierwszorzędowych w obecności katalizatora rutenowego [121] (Schemat 12).



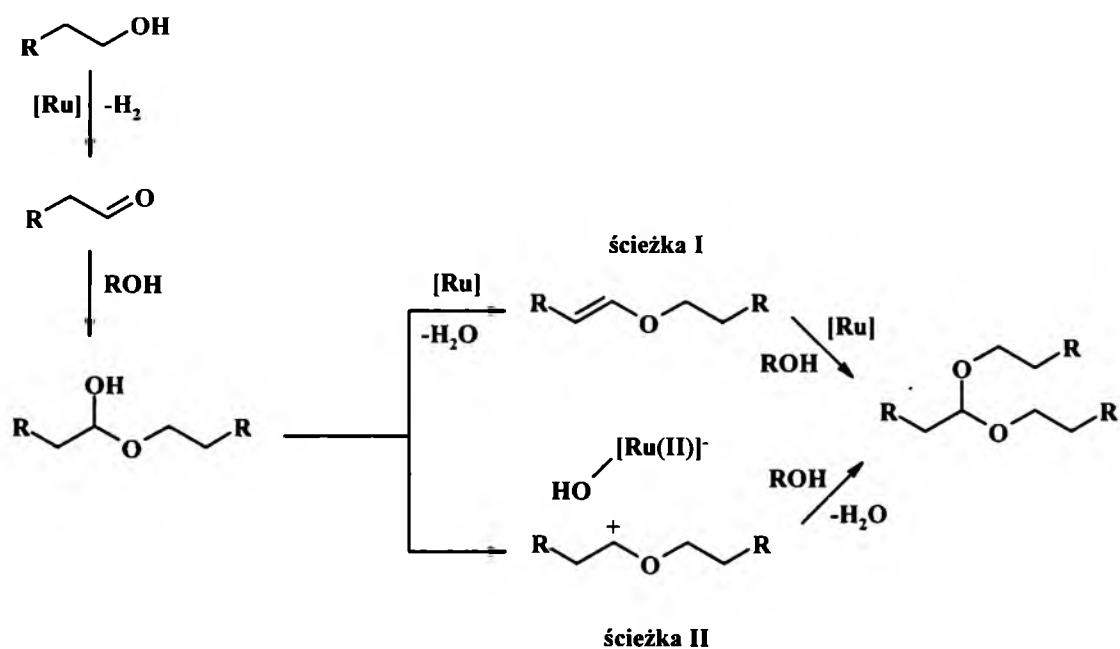
R = propyl, butyl, pentyl

Schemat 12. Otrzymywanie acetali z alkoholi pierwszorzędowych w obecności kompleksu rutenu [121].

Użyty w reakcji kompleks został otrzymany z prostego prekursora tj. $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ w reakcji z siarczanem(VI) srebra, w roztworze acetonitrylu i metanolu. Początkowo Autorzy stosowali dodatek 0,1% molowych katalizatora ale w tych warunkach wysoka temperatura

reakcji (temperatura wrzenia pentanolu i heksanolu) powodowała spadek selektywności reakcji. Co prawda obniżenie temperatury polepszało selektywność, jednakże skutkowało kilkukrotnym wydłużeniem czasu reakcji i powodowało, że uzyskiwane konwersje nie były najlepsze. Dodatkowo obserwowano pojawianie się szeregu dalszych produktów ubocznych. Wskazywało to najprawdopodobniej na dezaktywację lub nawet rozkład katalizatora. Dopiero zwiększenie ilości katalizatora do 0,3% molowych pozwoliło na wzrost konwersji do ponad 90%.

Autorzy tłumaczą działanie katalizatora tym, że początkowo powoduje on utleniające odwodornienie alkoholu do aldehydu (stąd wydzielenie wodoru) a powstały aldehyd reaguje z obecnym w mieszaninie reakcyjnej alkoholem dając hemiacetal. W dalszej kolejności możliwe są dwie drogi przemiany powstałego półproduktu (Schemat 13).

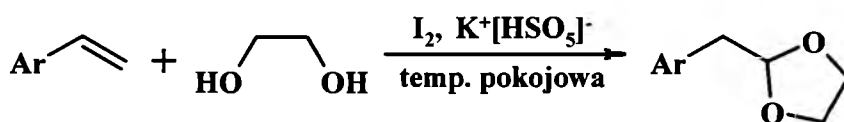


Schemat 13. Dwie ścieżki mechanizmu tworzenia acetalu w reakcji utleniania alkoholi pierwszorzędowych na kompleksie rutenowym [121].

Otóż hemiacetal po odszczerpieniu cząsteczki wody może utworzyć eter winylowy, który w reakcji z alkoholem ulega acetalizacji lub też grupa OH hemiacetalu może ulegać bezpośredniej substytucji alkoholem tworząc acetal. Co ważne, zdaniem autorów, w tym drugim przypadku kompleks rutenu pełni rolę kwasu Lewisa aktywującego grupę hydroksylową. Celem sprawdzenia, jak w świetle proponowanego mechanizmu zachowa się substrat nieposiadający protonów β przeprowadzono reakcję z udziałem alkoholu benzyłowego. Otrzymano mieszaninę zawierającą: benzaldehyd (4%), acetal dibenzyłowy

benzaldehydu (59%), eter dibenzylowy (15%). Taki wynik reakcji potwierdza możliwość powstawania acetalu bez konieczności tworzenia eteru winylowego w etapie przejściowym. Obecność eteru dibenzylowego Autorzy tłumaczą z kolei dużą trwałością karbokationu benzyłowego, który z łatwością reaguje z grupą hydroksylową alkoholu (co prowadzi do eteru). W przypadku alkoholi alkilowych, etery symetryczne nie były obserwowane w mieszaninie poreakcyjnej, ze względu na małą trwałość kationów alkilowych w porównaniu z benzyłowym. Kolejną, bardzo ważną kwestią poruszoną przez Autorów było zbadanie wpływu dodatku aminy na aktywność katalityczną kompleksu $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(\text{MeCN})_2\text{SO}_4]$. Stwierdzono, że dodatek aminy uniemożliwia powstawanie acetalu, powstaje głównie ester. Autorzy tłumaczą to faktem, iż dodatek silnie koordynującej aminy powoduje zajęcie wolnych miejsc koordynacyjnych w kompleksie. Wakanty koordynacyjne pojawiają się dzięki obecności w kompleksie labilnych ligandów acetonitrylowych (MeCN słabiej koordynuje atom Ru niż amina). Konsekwencją wymiany labilnego MeCN na niedysocjującą aminę jest uniemożliwienie koordynacji hemiacetalu, niezbędnej do przebiegu reakcji w kierunku acetalu wg. "ścieżki II". Kompleks rutenu zachowuje się tam jak kwas Lewisa – jednak pod warunkiem labilności ligandów (Schemat 13).

Kumar i współpracownicy w swoim komunikacie opisują interesującą metodę syntezy acetalu z terminalnych olefin i 1,2-etanodiolu katalizowaną układem pierwiastkowy jod/utleniacz [122] Schemat 14.

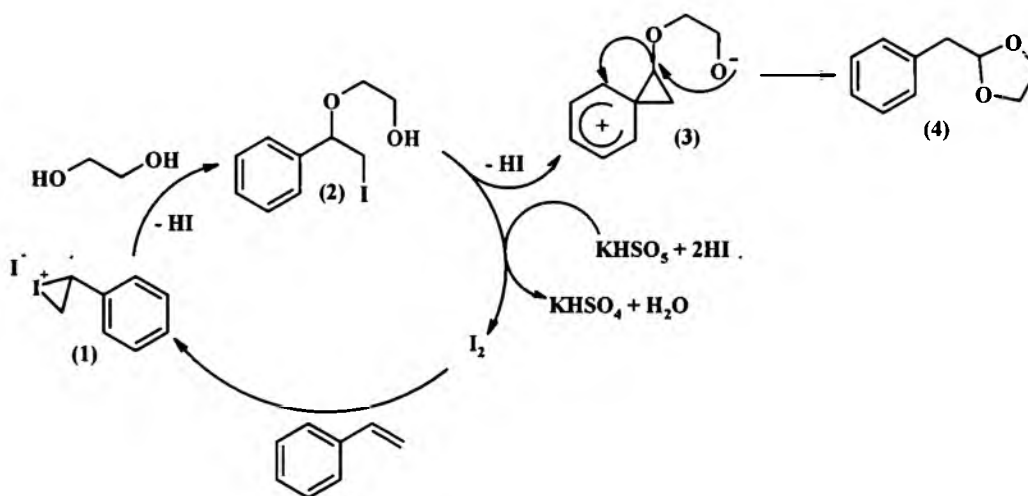


Schemat 14. Synteza cyklicznych acetalu z terminalnych olefin i 1,2-etanodiolu, katalizowana jodem i wodoronadtlenosiarczanem(IV) potasu.

Jako modelową olefinę do testowania efektywności metody wybrano styren. Przebadano różne utleniacze, najlepsze rezultaty uzyskując dla "oxonu" (nazwa handlowa wodoronadtlenosiarczanu(IV) potasu). Autorzy sprawdzili także wpływ różnych proporcji molowych olefiny, jodu i oxonu na wynik reakcji. Okazało się, że najbardziej optymalne stosunki molowe dla reakcji acetalizacji to 2 : 1.5 : 0.1 (styren : oxon : jod). Co ciekawe, dalsze zwiększenie ilości oxonu - do 3 mmoli powoduje wzrost konwersji do estru do 90%. Próby przeprowadzone z podstawionymi pochodnymi styrenu pokazały, że w przypadku

obecności podstawników aktywujących lub dezaktywujących pierścieni benzenowy były konieczne dłuższe czasy reakcji. Jedynie w przypadku 2,4-dimetylostyrenu wydajność reakcji była niska, co zdaniem autorów wynika z zawady sterycznej. Reakcji ulegała również olefina cykliczna - 1-heksen.

Zgodnie z proponowanym przez autorów mechanizmem przemiany (Schemat 15), w pierwszym etapie następuje addycja elektrofilowa jodu do wiązania podwójnego olefiny z utworzeniem cyklicznego produktu przejściowego (1). W kolejnym etapie dochodzi do addycji nukleofilowej diolu i otwarcia pierścienia z utworzeniem jodopochodnej (2). Następnie pod wpływem utleniającego działania oxonu dochodzi do odszczepienia jodu z wydzieleniem jodowodoru, co umożliwia powstanie jonu (3), który ulega dalszej cyklizacji do acetalu (4). Zaproponowany powyżej mechanizm potwierdzono przeprowadzając reakcję z wykorzystaniem deuterowanego styrenu, rejestrując *in situ* widmo ^{13}C NMR mieszaniny reakcyjnej oraz analizując wyniki obliczeń kwantowych.



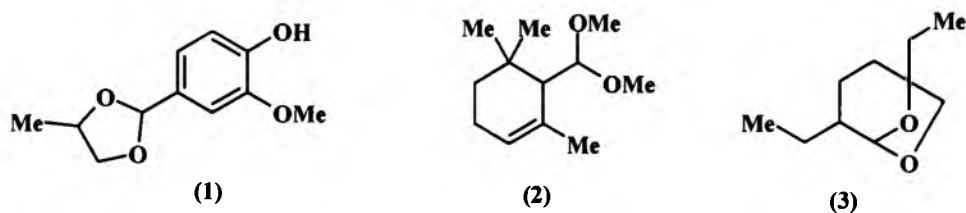
Schemat 15. Proponowany mechanizm transformacji styrenu do acetalu cyklicznego, katalizowanej jodem w obecności utleniacza [122].

1.2. Zastosowanie acetalu

Acetale to związki znane od początku istnienia chemii organicznej. Stąd też liczba ich zastosowań jest bardzo duża, co manifestuje się tysiącami publikacji i patentów. Dlatego też wybrano tylko niektóre z nich dla zilustrowania znaczenia związków, których synteza jest przedmiotem niniejszej dysertacji.

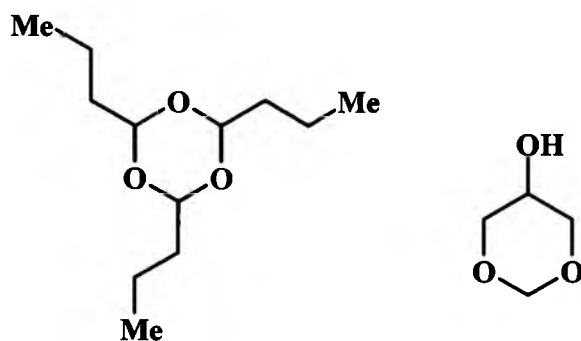
Acetale są zabezpieczonymi formami aldehydów, ketonów, alkoholi i fenoli stosowanymi bardzo szeroko w syntezie organicznej [39]. Zaletą stosowania acetalu jest fakt, że takie zabezpieczenie (jak i odbezpieczanie) ma miejsce na ogół w łagodnych warunkach reakcji, co jest szczególnie istotne w przypadku skomplikowanych cząsteczek o znaczeniu biologicznym (farmaceutyków itp.) oraz w przypadku wieloetapowych syntez wymagających ochrony reaktywnych grup w niektórych etapach [123,124].

Kolejną ważną grupę zastosowań acetalu stanowi ich wykorzystanie w przemyśle perfumeryjnym i spożywczym – jako dodatków zapachowych do kosmetyków [125], artykułów chemii gospodarczej czy jako dodatków smakowych i zapachowych do żywności [126]. Wybrane struktury acetalu stosowanych jako środki zapachowe przedstawiono na Rysunku 3.



Rysunek 3. (1) Acetal bedacy pochodną waniliny stosowany jako „wzmacniacz zapachu” [125], (2) acetal o zapachu krokusa [127] i anyżu (3) [128].

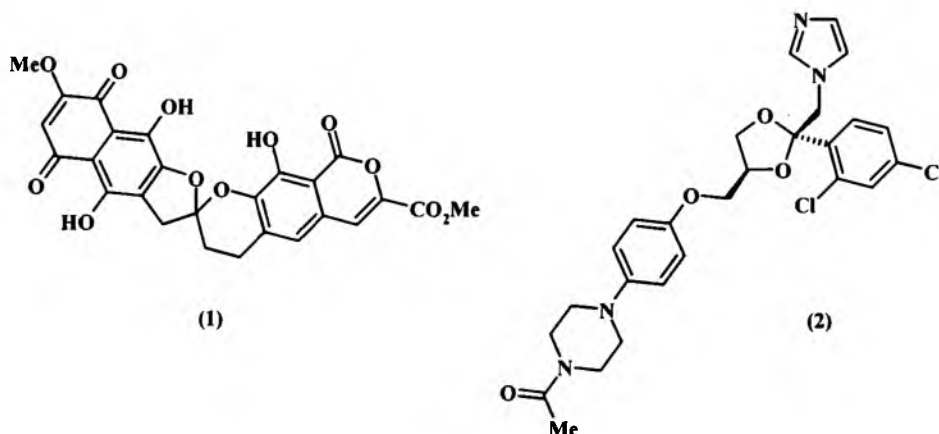
Pochodne acetalowe stanowią także ważną grupę związków stosowanych jako dodatki do biopaliw, zwłaszcza w produkcji biodiesla [129,130]. Struktury wybranych „dodatków” przedstawiono na Rys. 4



Rysunek 4. Struktury acetalu stosowanych jako dodatki do biopaliw [130].

Ich dodatek korzystnie wpływa na lepkość paliwa oraz na obniżenie temperatury, w której następuje wytrącanie z niego parafiny (niekorzystne z punktu widzenia stosowania mieszaniny jako materiału pędnego).

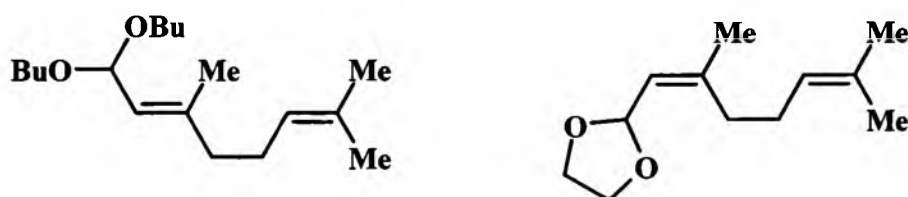
Bardzo często fragment acetalowy jest elementem struktury farmaceutyków [131] i produktów naturalnych [132,133]. Struktury dwóch, wybranych związków: rubromycyny (naturalnie występującego antybiotyku) i ketokonazolu (syntetycznego, popularnego i skutecznego środka przeciwgrzybiczego stosowanego m.in. w szamponach przeciwłupieżowych) przedstawiono na Rys. 5.



Rysunek 5. Rubromycyna (1) i ketokonazol (2). Obie cząsteczki zawierają w swojej strukturze ugrupowanie acetalowe.

W przypadku niektórych farmaceutyków, celem kontrolowania sposobu i szybkości ich dystrybucji w organizmie, przekształca się je w acetale, które w środowisku o ściśle określonym pH rozpadają się uwalniając aktywną formę leku, bezpośrednio we właściwym miejscu [134].

Oprócz wyżej wymienionych zastosowań, acetale stosowane są również jako składniki repellentów (środków odstrasżających insekty) [135,136] (Rys. 6), czy też jako składniki środków ochrony roślin i pestycydów [137].



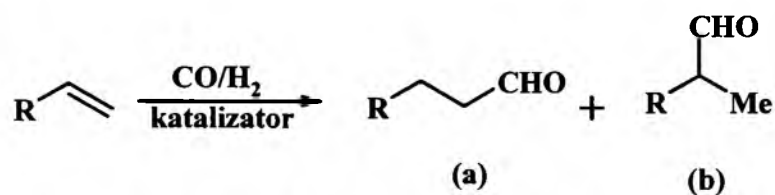
Rysunek 6. Acetale stosowane jako środki odstrasżające owady (repellenty)

Dodatkowo też acetale są ważnymi monomerami do otrzymywania nowoczesnych nanomateriałów polimerowych. Na przykład takich, które stosowane są w biomedycynie, ponieważ w zależności od pH środowiska ulegają biodegradacji z oczekiwaną i kontrolowaną szybkością [138]. Co więcej, dobierając odpowiedni monomer, produkty degradacji otrzymanego z niego biopolimeru są nieszkodliwe i obojętne, co umożliwia wykorzystanie tego rodzaju materiałów na przykład do precyzyjnego wprowadzania leków i szczepionek do organizmu, bez zagrożenia dla pacjenta [139,140].

1.3. Migracja wiązania podwójnego w układach *O*-allilowych

W niniejszej dysertacji acetale były otrzymywane w wyniku addycji alkoholi i fenoli do układów *O*-allilowych i *O*-winylowych. Reakcje te katalizowane były kompleksami metali przejściowych, przede wszystkim rutenu. Ogólnie wiadomo, że katalizatory rutenowe katalizują reakcję migracji wiązania, w tym także w eterach allilowych [141]. Dlatego też poniżej omówiono wybrane doniesienia literaturowe dotyczące tej reakcji.

Reakcja migracji wiązania podwójnego często towarzyszy przemianom alkenów i ich funkcjonalizowanych pochodnych zachodzących z udziałem kompleksów metali przejściowych – rutenu, rodu czy też palladu. Dość obrazowym przykładem tego problemu jest bardzo ważna z punktu widzenia przemysłowego reakcja hydroformylacji alkenów (Schemat 16).

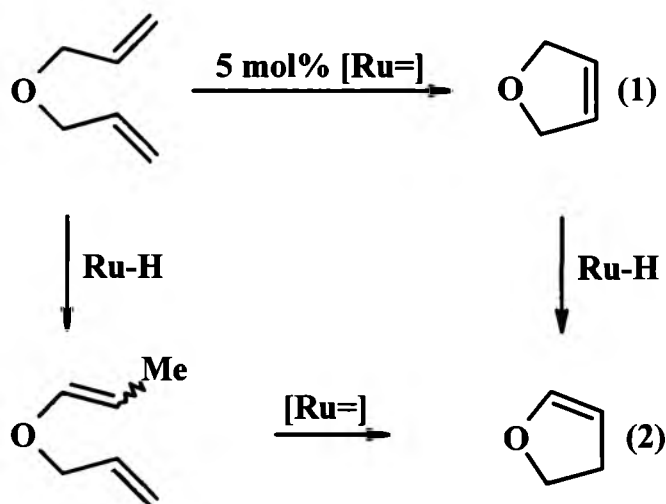


Schemat 16. Idea reakcji hydroformylacji.

Reakcję tę możemy traktować jako „addycję” gazu syntezowego do olefiny, w obecności katalizatora. Produktem tej reakcji są aldehydy: liniowe lub rozgałęzione (Schemat 16). Jednakże w warunkach reakcji hydroformylacji możliwa jest migracja wiązania podwójnego w substracie olefinowym. Najczęściej jest ona niekorzystna, bez względu na to czy jest szybsza czy wolniejsza od hydroformylacji (jednak szczególnie jeśli zachodzi szybko). Prowadzi ona bowiem do powstawania różnych produktów rozgałęzionych, w zależności od względnych udziałów powstających izomerycznych alkenów. Dlatego też,

modyfikuje się układy katalityczne tak, żeby możliwe było jak najskuteczniejsze wyeliminowanie niekorzystnej migracji wiązania – najczęściej poprzez zwiększony dodatek fosfiny, co korzystnie wpływa na zahamowanie izomeryzacji [142].

Inny przykład reakcji, w której izomeryzacja jest nieporządaną przemianą to metateza olefin katalizowana karbenowymi kompleksami rutenu [143]. Problem ten wynika z faktu, iż kompleksy rutenowe katalizujące metatezę, w warunkach reakcji mogą ulegać transformacji do hydrydowych kompleksów rutenu. Te z kolei bardzo efektywnie katalizują migrację wiązania podwójnego, co prowadzi do otrzymania nieporządzanych produktów. Przykład takiej reakcji przedstawiono na Schemacie 17.



Schemat 17. RCM eteru diallilowego, w której oprócz produktu głównego (1), wskutek migracji wiązania w substracie lub/ i w produkcie (1) powstaje nieporządany produkt (2).

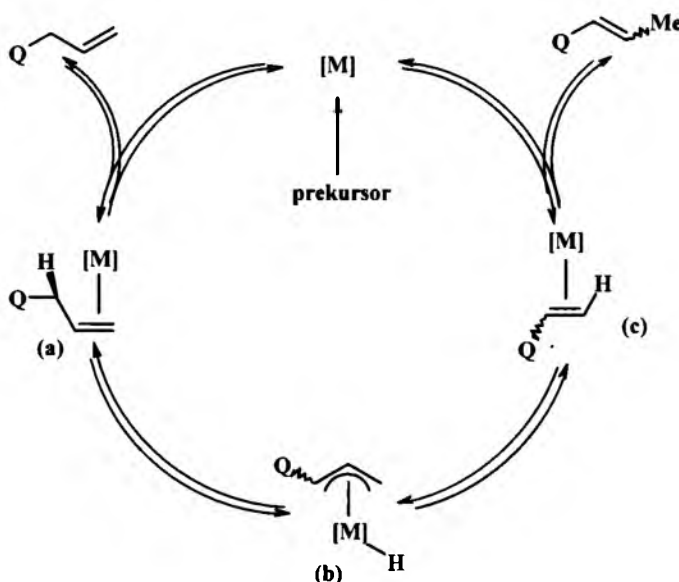
Jak to przedstawiono na Schemacie 17, metateza eteru diallilowego nie prowadzi wyłącznie do oczekiwanego 2,5-dihydrofuranu (1). Okazuje się, że wydłużenie czasu reakcji (co oznacza stworzenie warunków sprzyjających generowaniu *in situ* kompleksów hydrydowych z katalizatora Grubbs'a) prowadzi do zwiększenia ilości powstającego, nieporzadanego 2,3-dihydrofuranu (2). Jest to o tyle istotne, że oba te produkty mają bardzo zbliżoną budowę i właściwości - są więc trudne do rozdzielania z użyciem standardowych metod. Ważne jest zatem odpowiednie dobranie warunków reakcji tak, aby otrzymać selektywnie porządany produkt.

Migracja wiązania podwójnego najczęściej zachodzi według jednego z dwóch mechanizmów: π -allilowego lub hydrydowego. Poniżej, w sposób uproszczony

przedstawiono i omówiono te mechanizmy ponieważ muszą one być brane pod uwagę w analizie mechanizmu acetalizacji będącej przedmiotem niniejszej dysertacji.

1.3.1. Mechanizm π -allilowy

Migracja wiązania podwójnego według mechanizmu π -allilowego, przebiega najczęściej w obecności kompleksów palladu takich jak $[\text{Pd}(\text{RCN})_3]$, $[\text{Pd}(\text{RCN})_2]$ (R = alkil, aryl). Wynika to z faktu, że metal ten łatwo tworzy kompleksy π -allilowe [144]. O mechanizmie π -allilowym, możemy również mówić w przypadku stosowania prekursorów katalizatorów takich jak m.in. $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$, $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ czy $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$. Migrację wiązania podwójnego w układzie allilowym zachodzącą według mechanizmu π -allilowego przedstawiono na Schemacie 18.

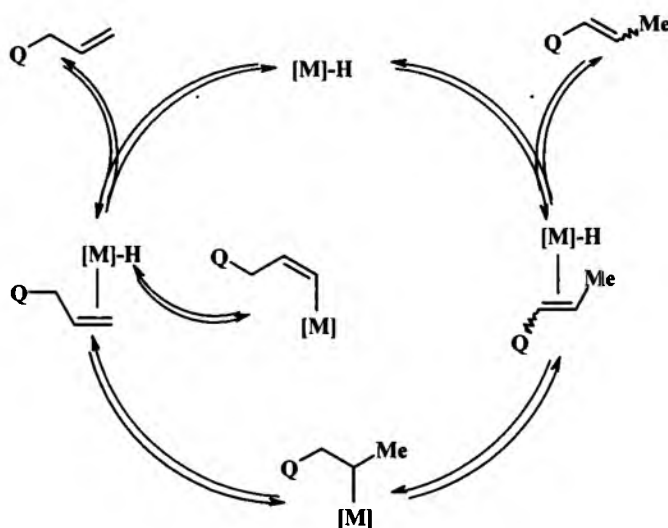


Schemat 18. Migracja wiązania podwójnego w układzie allilowym przebiegająca według mechanizmu π -allilowego.

W pierwszym etapie, generowana jest aktywna forma katalizatora zaś w drugim następuje utworzenie kompleksu π -alkenowego (Schemat 18. wzór (a)). W kolejnym etapie następuje utleniająca addycja i utworzenie kompleksu hydrydo- π -allilowego (Schemat 18. wzór (b)). Następnie, ma miejsce redukująca eliminacja aktywnej formy katalizatora wraz z towarzyszącą jej migracją wiązania podwójnego (Schemat 18. wzór (c)). W ostatnim etapie następuje odszczepienie produktu migracji wiązania wraz z odtworzeniem katalizatora.

1.3.2. Mechanizm hydrydowy

W mechanizmie tym, w pierwszej kolejności następuje koordynacja substratu i utworzenie kompleksu π -alkenowego. Niekiedy etap ten poprzedza dysocjacja jednego z ligandów (np. fosfinowego) co jest szczególnie istotne i niezbędne, gdy prekursor jest koordynacyjnie nasycony. Następnie zachodzi insercja kompleksu hydrydowego do wiązania podwójnego w skoordynowanym substracie. Na tym etapie, w zależności od tego czy insercja zajdzie formalnie zgodnie lub formalnie niezgodnie z regułą Markownikowa, możliwe jest powstanie dwóch produktów. Efektywne z punktu widzenia oczekiwanej izomeryzacji jest powstawanie produktu addycji formalnie zgodnej z regułą Markownikowa bowiem wskutek mającej miejsce w kolejnym etapie β -eliminacji wodoru, dochodzi do migracji wiązania podwójnego z pozycji alilowej do winylowej. W przypadku β -eliminacji wodoru z produktu insercji formalnie niezgodnej z regułą Markownikowa, mamy do czynienia z odtworzeniem układu alilowego. Jak zaznaczono na Schemacie 19, wszystkie wyżej wymienione etapy reakcji są odwracalne.



[M]-H - kompleks hydrydowy metalu przejściowego

Q - grupa funkcyjna układu alilowego, np. arylo, alkilo

Schemat 19. Migracja wiązania podwójnego w układzie alilowym według mechanizmu hydrydowego.

Reakcje układów *O*-allilowych z reagentami typu ROH, katalizowane kompleksami metali przejściowych są głównym przedmiotem niniejszej dysertacji. Przemianom tym towarzyszyć będzie niekiedy migracja wiązania podwójnego, jako reakcja uboczna. Ponadto, wszystkie stosowane w niniejszej dysertacji jako substraty układy 1-propenyłowe, otrzymywano z układów 2-propenyłowych (allilowych) w reakcjach katalizowanych hydrydowymi kompleksami rutenu. We wszystkich tych przypadkach, reakcja migracji wiązania podwójnego będzie z pewnością przebiegała według jednego z wyżej omówionych mechanizmów: π -allilowego lub hydrydowego.

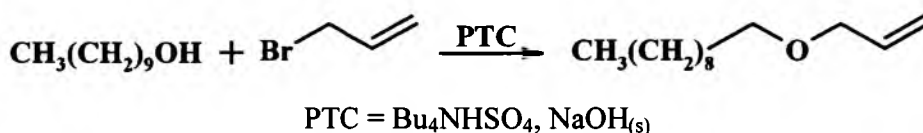
2. Część badawcza

2.1. Wstęp

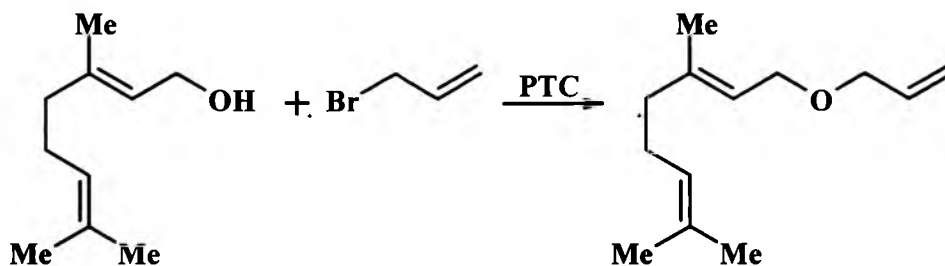
W tej części mojej pracy przedstawiłem wyniki przeprowadzonych badań oraz szeroką dyskusję – szczególnie nad mechanizmami badanych przeze mnie reakcji a także nad związkami pomiędzy strukturą a reaktywnością. Staralem się również podkreślić aspekt praktyczny moich badań, tzn. pokazać możliwości wykorzystania ich w syntezie organicznej – w syntezie acetalu (mieszanych i symetrycznych).

2.2. Synteza eterów allilowych

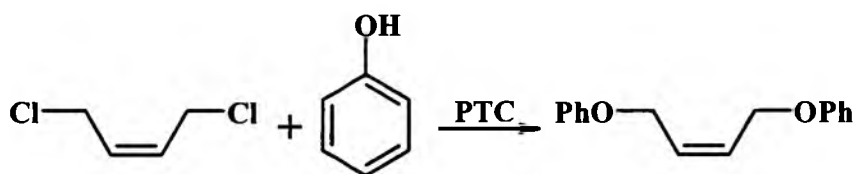
Etery allilowe stosowane w niniejszej pracy należały do pochodnych typu $\text{ROCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ oraz $\text{ROCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OR}$. Etery pierwszego typu otrzymuje się najczęściej z odpowiedniego alkoholu i halogenku allilu [145,146] lub z alkoholu allilowego i halogenku alkilu (cykloalkilu) [147]. Reakcje prowadzi się w warunkach PTC [89] lub klasycznie, tj. przekształcając alkohol w sól sodową lub potasową i dalej prowadząc reakcję w DMSO lub innych, rozpuszczających alkoholany rozpuszczalnikach [145,146]. Etery drugiego typu, tj. pochodne 2-buten-1,4-diolu otrzymuje się klasycznie, tj. albo w reakcji 2-buten-1,4-diolu z odpowiednim chlorkiem alkilowym [89], albo poprzez deprotonację alkoholu za pomocą zasady i reakcję z 1,4-dichloro-(Z)-2-butenem [148] lub wreszcie katalitycznie, na drodze homometatezy [149]. W mojej pracy stosowałem szereg eterów allilowych, z których trzy otrzymałem wg opracowanych przez siebie i przedstawionych poniżej na Schematach 20, 21, 22 procedur.



Schemat 20. Synteza eteru allilowo-*n*-decylowego w warunkach PTC.



Schemat 21. Synteza eteru allilowo-geranylowego w warunkach PTC.



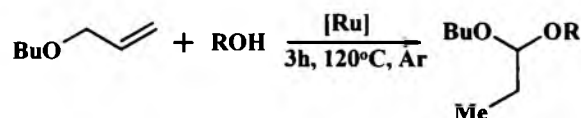
Schemat 22. Synteza (Z)-1,4-difenoksy-2-butenu w warunkach PTC.

Zastosowanie syntezy z udziałem katalizy przeniesienia międzyfazowego (PTC), pozwala na polepszenie wydajności reakcji w stosunku do syntezy klasycznej, sama reakcja przebiega w łagodniejszych warunkach (eliminuje się konieczność pracy np. z metalicznym sodem), łatwiejsze dzięki temu jest również wydzielenie produktu reakcji (mniejsza ilość produktów ubocznych). Opracowane przeze mnie syntezy stanowią więc pewien wkład w metody otrzymywania eterów allilowych.

2.3. Addycje alkoholi do alifatycznych eterów allilowych

W pracy doktorskiej dra inż. Roberta Penczka poświęconej syntezie acetalu i ortoestrów z eterów allilowych i acetalu akroleiny, zbadano wpływ dodatku zasady na addycję alkoholi i fenoli do eteru allilowo-butyłowego [89]. Uzyskane wyniki pokazały, że w przypadku stosowania jako reagenta alkoholu alkilowego, dodatek zasady powodował całkowite zatrzymanie reakcji acetalizacji – obserwowano wyłącznie obecność produktu migracji wiązania podwójnego w substracie allilowym. Dodatek zasady (np. Na_2CO_3 , *t*-BuOK, super-zasady) był niezbędny w przypadku addycji fenoli; sądzono, iż także w przypadku addycji alkoholi obecność zasady spowoduje zwiększenie selektywności tworzenia acetalu mieszanych. Jednakże dopiero wyeliminowanie zasady z układu reakcyjnego, pozwoliło z powodzeniem otrzymać niesymetryczne acetale alkilowe propanalu

z eteru allilowo-butyłowego i kilku prostych alkoholi alifatycznych m.in. butanolu, pentanolu, dekanolu i oktadekanolu – Schemat 23 [89].



R = *m*-tollil, *n*-pentyl, *n*-decyl, *n*-oktadecyl, 1-propenyloksyetyl, 9-decen-1-yl, fenyl, *p*-metoksyfenyl, 2-naftyl, 4-hydroksyfenyl.

Schemat 23. Synteza mieszanych acetalu propanalu *via* addycja alkoholi do eteru allilowo-butyłowego, katalizowana przez $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, $\{[\text{RuCl}_2(1,5\text{-COD})]_x\}$ + fosfina, $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ [89].

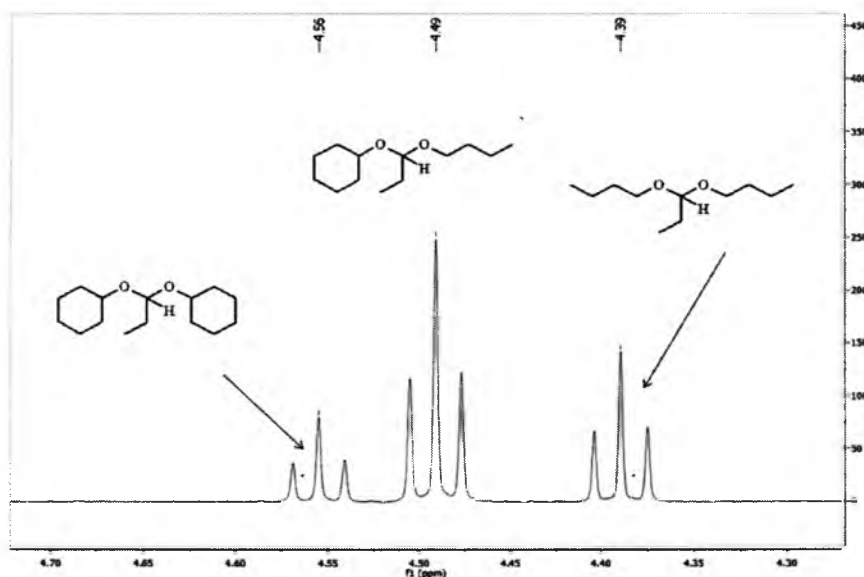
W ramach niniejszej dysertacji kontynuowano badania nad metodą syntezy acetalu alkilowych propanalu (symetrycznych i niesymetrycznych) przedstawioną na Schemacie 23: poszerzono spektrum reagentów allilowych i alkoholi, sprawdzono zakres i ograniczenia tej metody, badano i dyskutowano mechanizm reakcji.

2.3.3. Selektywność reakcji addycji a rzędowość alkoholu

Z wcześniejszych badań prowadzonych w Zespole prof. Krompca wynika, że selektywnej addycji do eterów allilowych z utworzeniem acetalu niesymetrycznych, ulegają alifatyczne alkohole pierwszorzędowe (po dobraniu odpowiedniego układu katalitycznego i warunków reakcji), natomiast alkohole trzeciorzędowe nie ulegają jej wcale. Nie zostały jednak dotychczas szczegółowo zbadane możliwości i ograniczenia syntezy acetalu niesymetrycznych z alifatycznych alkoholi drugorzędowych. Co prawda, opracowana w Zespole prof. Krompca metoda syntezy acetalu z eterów *O*-allilowych pozwala ominąć problem z reaktywnością alkoholi poprzez zastosowanie odpowiedniego eteru allilowego, jednakże możliwość syntezy acetalu bezpośrednio z alkoholu jest z pewnością atrakcyjna.

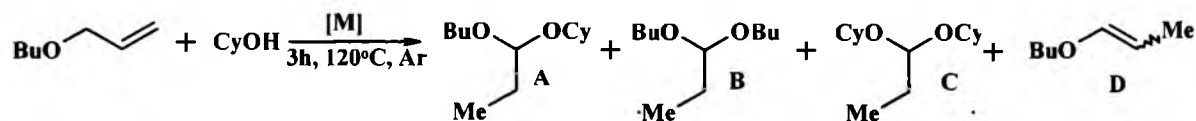
W związku z powyższym, postanowiono wybrać modelowy alkohol drugorzędowy, który poddawany byłby addycji do eteru allilowo-butyłowego (łatwo dostępnego), w obecności różnych układów katalitycznych, z zamiarem uzyskania acetalu mieszanego z możliwie wysoką selektywnością. Spośród kilku przetestowanych wstępnie alkoholi (2-pentanol, cykloheksanol, izopropanol, izobutanol), najlepszym okazał się cykloheksanol, ze względu na bardzo dobry rozdział sygnałów pochodzących od protonów acetalowych na widmie ^1H NMR (Rys. 7). Testowe reakcje addycji wymienionych powyżej alkoholi

drugorzędowych do eteru allilowo-butyłowego prowadzono w standardowych (wg wyników pracy dr Penczka) warunkach: 1 mol% $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ jako katalizator, 120°C , 3h, bez rozpuszczalnika, stosunek eter/alkohol równy 1/1. W każdym przypadku otrzymywano 3 acetale: dwa symetryczne i mieszany (najbardziej pożądaný); oznacza to, iż w każdym przypadku miała miejsce transacetalizacja. Jak widać na Rys. 7. sygnały acetalowe są bardzo dobrze rozdzielone, co pozwala na precyzyjne ustalenie składu mieszaniny tworzących się acetalu za pomocą ^1H NMR. Stosowanie innej metody analitycznej, np. GC lub GC-MS byłoby bardzo niewygodne bowiem każdorazowo konieczne byłoby usunięcie katalizatora. W przypadku pozostałych, testowanych alkoholi (izobutanolu, izopropanolu, 2-pentanolu) sygnały te (acetalowe) nakładaly się lub były niewystarczająco rozdzielone.



Rysunek 7. Fragment widma ^1H NMR mieszaniny acetalu propanalu powstałych w reakcji eteru allilowo-butyłowego z cykloheksanolem. Tryplety pochodzą od protonów acetalowych zaznaczonych na czerwono.

Po tych wstępnych ustaleniach przystąpiono do badań nad addycją cykloheksanolu do eteru allilowo-butyłowego wobec różnych układów katalitycznych, z zamiarem sprawdzenia, czy możliwe jest uzyskanie acetalu mieszanego. Jako optymalne warunki reakcji, na podstawie wcześniejszych badań zrealizowanych (i opublikowanych) w Zespole Prof. Krompca, ustalono 120°C i 3 godziny. Równanie reakcji oraz jej możliwe produkty przedstawiono na Schemacie 24.



Schemat 24. Addycja cykloheksanolu do eteru allilowo-butyłowego.

W pierwszej kolejności do skringingu użyto układów katalitycznych złożonych z kompleksu rutenu: $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ lub $[\text{RuCl}(\text{cp})(\text{PPh}_3)_2]$, jak również generowanych *in situ* z kompleksów rutenowych: $\{[\text{RuCl}_2(1,5\text{-COD})]_x\}$ lub $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$ lub irydowego $[\text{IrCl}(1,5\text{-COD})_2]_2$ i liganda zewnętrznego (fosfiny lub stybiny). Wyniki tych testów przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Addycja cykloheksanolu do eteru allilowo-butyłowego

[M]	t [h], T [°C]	α	%A	%B	%C	%D
$[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$	3; 120	100	55	27	18	0
$\{[\text{RuCl}_2(1,5\text{-COD})]_x\} + \text{PPh}_3$	3; 120	80	41	48	11	0
$\{[\text{RuCl}_2(1,5\text{-COD})]_x\}$	3; 120	91	47	40	13	0
$[\text{IrCl}(1,5\text{-COD})_2]_2 + \text{PPh}_3$	3; 120	100	49	37	14	0
$[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2 + \text{PPh}_3$	3; 120	96	51	25	20	4
$[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$	3; 120	100	45	40	5	0
$[\text{RuCl}(\text{cp})(\text{PPh}_3)_2]$	3; 120	98	33	11	15	41

Tabela 1 pokazuje, że żaden z układów katalitycznych nie był na tyle selektywny, żeby umożliwić powstawanie tylko oczekiwanego acetalu mieszanego; zawsze obserwowano tworzenie się wszystkich trzech acetalu a niekiedy także produktu migracji wiązania podwójnego w substracie allilowym. Najgorszą selektywność wykazał kompleks cyklopentadienylowy rutenu (w mieszaninie poreakcyjnej obecne były wszystkie możliwe produkty). Spośród prekursorów bez dodatku liganda zewnętrznego, najlepszy rezultat uzyskano dla $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ – powstawała największa ilość produktu niesymetrycznego. Co

ciekawe, sam polimeryczny $\{[\text{RuCl}_2(1,5\text{-COD})]_x\}$ dawał lepszą konwersję niż użyty z dodatkiem trifenylofosfiny.

Wobec takich rezultatów jak przedstawione powyżej (to znaczy braku selektywności reakcji) dalsze testy katalityczne prowadzono wobec układów katalitycznych generowanych *in situ* z prekursora i ligandów. Ten szeroko stosowany sposób prowadzenia badań nad reakcjami katalitycznymi umożliwia modyfikację struktury aktywnej formy katalizatora poprzez zmianę dodawanego liganda zewnętrznego. Jeśli chodzi o prekursor, to zdecydowano się na $\{[\text{RuCl}_2(1,5\text{-COD})]_x\}$ jako najtańszy i najłatwiejszy w otrzymywaniu spośród dostępnych kompleksów rutenu (z irydu zrezygnowano ze względu na cenę tego metalu i jego związków). Natomiast rolę ligandów dodawanych do środowiska reakcji (co prowadziło do generowania *in situ* aktywnych form) pełniły różne fosfiny oraz trifenylostybina. Tym razem więc, modelową reakcję addycji cykloheksanolu do eteru allilowo-butyłowego przeprowadzono w obecności prekursora tj. $\{[\text{RuCl}_2(1,5\text{-COD})]_x\}$ oraz różnych fosfin i stybiny jako ligandów zewnętrznych. Otrzymane wyniki przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Wpływ liganda zewnętrznego na addycję cykloheksanolu do eteru allilowo-butyłowego.

L	t [h], T [°C]	α	%A	%B	%C	%D
-	3; 120	91	47	40	13	0
PPh ₃	3; 120	80	41	48	11	0
SbPh ₃	3; 120	100	28	9	17	46
dppp	3; 120	100	23	7	13	57
tris(2,4,6-trimetoksyfenylo)fosfina	3; 120	100	22	3	8	67
tris(2,4,6-trimetylofenylo)fosfina	3; 120	100	52	30	18	0
tris(cykloheksylo)fosfina	3; 120	100	49	29	22	0
tris(1-naftylo)fosfina	3; 120	79	52	24	24	0
tris(2,4-dimetylo)fenylofosfina	3; 120	100	20	4	9	67

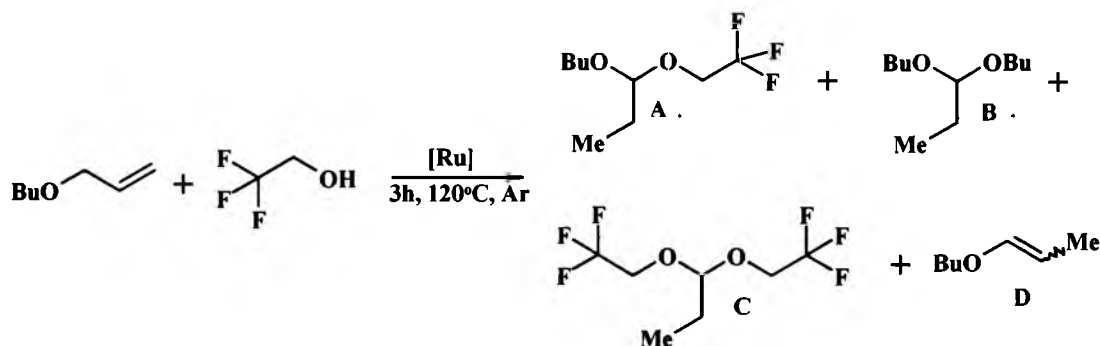
trifenoksyfosfina	3; 120	100	53	28	19	0
S-PHOS	3; 120	100	51	22	23	4

Dane zawarte w Tabeli 2. pokazują, iż w żadnym z przypadków, tj. dla żadnego z dodawanych do reakcji ligandów nie udało się uzyskać zadawalającej selektywności tworzenia się acetalu mieszanego. W każdym przypadku obserwowano transacetalizację, a w kilku przypadkach w mieszaninie poreakcyjnej był obecny także produkt izomeryzacji substratu allilowego. Uzyskanie zbliżonych do siebie wyników dla tak różnych fosfin i stybiny, każe przypuszczać, że ich obecność nie jest decydująca jeśli chodzi o wpływ na mechanizm reakcji, tym samym na jej wynik. W toku dalszych badań, omówionych w podrozdziale 2.8 wykazano, iż w środowisku reakcji generowany jest chlorowodór, który odpowiedzialny jest za transacetalizację prowadzącą do powstawania mieszaniny acetalu. Zagadnienie to oraz mechanizm reakcji omówiono szerzej w podrozdziale 2.8.

Gdy zaś chodzi o wymiar praktyczny, to w świetle uzyskanych wyników selektywna synteza acetalu mieszanych poprzez katalizowaną kompleksami rutenu addycję alkoholi drugorzędowych do eterów allilowych pozostanie nadal wyzwaniem. I jedyną, ale najczęściej skuteczną możliwością syntezy pozostanie wspomniany już uprzednio wariant tj. addycja alkoholi pierwszorzędowych do eterów allilowych otrzymanych z alkoholi drugorzędowych [88,90,150,151].

2.3.4. Addycja z udziałem innych alkoholi i eterów allilowych

Oprócz opisanej w poprzednim rozdziale addycji alkoholi drugorzędowych, sprawdzono także możliwość otrzymania niesymetrycznych acetalu propanalu z alkoholi pierwszorzędowych zawierających wiązanie wielokrotne w cząsteczce, lub dodatkowe podstawniki (np. 2,2,2-trifluoroetanol). Na schemacie 25 pokazano addycję 2,2,2-trifluoroetanolu do eteru allilowo-butyłowego (Schemat 25.)



Schemat 25. Addycja 2,2,2-trifluoroetanolu do eteru allilowo-butyłowego: pokazano wszystkie możliwe produkty reakcji.

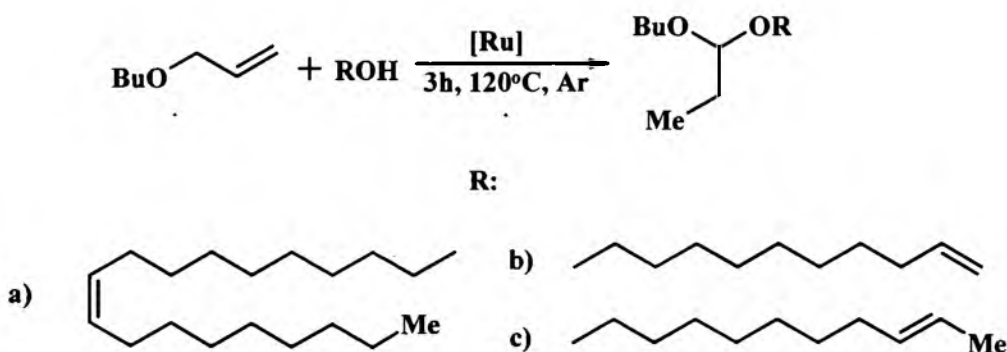
Podobnie jak w przypadku cykloheksanolu katalizatorami addycji 2,2,2-trifluoroetanolu były kompleksy rutenu a uzyskane wyniki przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Addycja 2,2,2-trifluoroetanolu do eteru allilowo-butyłowego

[Ru]	t [h]; T [°C]	A	%A	%B	%C	%D
1% $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$	3; 120	100	48	16	14	22
1% $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3] + 5\text{Na}_2\text{CO}_3$	3; 120	100	10	4	4	82
1% $\{[\text{RuCl}_2(1,5\text{-COD})]_x\}$ + $\text{P}(p\text{-chlorofeny})_3$	6; 120	100	96	2	2	0

Z danych przedstawionych w Tabeli 3 widać, że w przypadku 2,2,2-trifluoroetanolu dodatek zasady do układu katalitycznego, podobnie jak w przypadku innych alkoholi alifatycznych, skutkuje powstaniem niemal wyłącznie produktu migracji wiązania podwójnego w substracie allilowym. Próbę tę przeprowadzono, bowiem dodatek zasady był niezbędny dla selektywnej addycji fenoli [89]. Trifluoroetanol jest znacznie silniejszym kwasem niż etanol – sądzono więc, że dodatek zasady może być korzystny, podobnie jak w przypadku fenoli. Jednakże otrzymanie niesymetrycznego acetalu z wysoką, bo 96% selektywnością było możliwe po zastosowaniu układu katalitycznego generowanego *in situ* z prekursora $\{[\text{RuCl}_2(1,5\text{-COD})]_x\}$ i tris(*p*-chlorofenyl)fosfiny – ale bez dodatku zasady.

Jak już wspomniano, przeprowadzono również reakcje z udziałem alkoholi alifatycznych zawierających w swojej strukturze wiązanie podwójne – Schemat 26



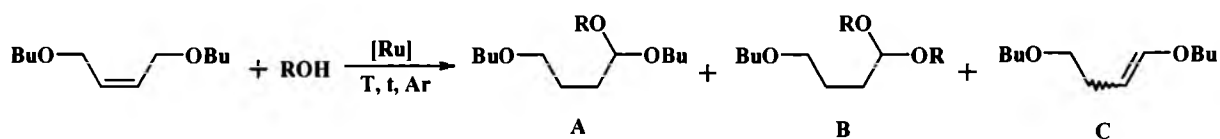
Schemat 26. Addycja 9-decen-1-olu i alkoholu *cis*-oleinowego. Na schemacie przedstawiono fragmenty R, odpowiednio: a) przed i po reakcji, b) przed addycją, c) po addycji

Sprawdzono wpływ warunków reakcji addycji na trwałość wiązania podwójnego, tzn. na oczekiwaną możliwość zachowania tego wiązania w produkcie. W przypadku obu alkoholi, ilościową konwersję i selektywność osiągnięto stosując jako katalizator $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ w temperaturze 120 °C, po 3 godzinach. Po wydzieleniu acetalu i analizie ich widm ^1H NMR okazało się, że w przypadku 9-decen-1-olu doszło do migracji wiązania podwójnego o jedną pozycję (we fragmencie decenowym acetalu), z kolei w przypadku alkoholu oleinowego, położenie wiązania i jego konfiguracja nie uległy zmianie.

Wynik taki jest zgodny z danymi literaturowymi odnośnie do reaktywności terminalnych i wewnętrznych wiązań podwójnych w reakcji izomeryzacji. Takie zachowanie się obu substratów alkoholowych (czy raczej fragmentów strukturalnych od nich pochodzących) wynika z czynników stricte kinetycznych. Wiadomo bowiem, iż migracja terminalnego wiązania podwójnego zachodzi znacznie szybciej niż migracja wiązania podwójnego obecnego wewnątrz łańcucha alkilowego [78]. Jeszcze wolniej (najczęściej) od migracji wiązania zachodzi izomeryzacja E/Z, w związku z powyższym w przypadku użytego alkoholu (*Z*)-oleinowego w produkcie acetalowym została zachowana ta sama konfiguracja – (*Z*).

2.3.5. Addycje do pochodnych (*Z*)-2-buteny i innych eterów allilowych

Przedmiotem badań niniejszej dysertacji była również addycja alkoholi do pochodnych (*Z*)-2-buten-1,4-diolu (Schemat 27).



Schemat 27. Addycja alkoholi do 1,4-dibutoksy-(Z)-2-buteny: pokazano wszystkie możliwe produkty reakcji.

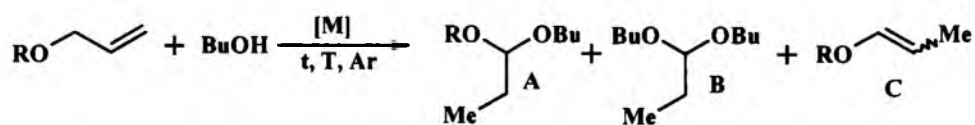
Ze względu na strukturę zbliżoną do modelowego eteru allilowo-butyłowego, jako modelowy eter wybrano 1,4-dibutoksy-(Z)-2-buten. W rozprawie doktorskiej dra inż. Roberta Penczka zbadano addycję *m*-krezolu do tego eteru, uzyskując maksymalną wydajność acetalu niesymetrycznego na poziomie 46%. Postanowiono zatem sprawdzić jak będą reagowały z tym eterem alkohole alifatyczne, po wyeliminowaniu z układu katalitycznego zasady. Przeprowadzono próby dla dwóch alkoholi pierwszorzędowych (1-dekanolu i 9-decen-1-olu) i alkoholu drugorzędowego - cykloheksanolu. Jako katalizator zastosowano prosty $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$. Otrzymane wyniki zaprezentowano w Tabeli 4.

Tabela 4. wyniki addycji alkoholi do 1,4-dibutoksy-(Z)-2-buteny, katalizowanej $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$.

Alkohol	t [h]; T [°C]	α	%A	%B	%C
1-dekanol	6; 120	90	21	0	79
	6; 130	100	42	0	58
	12; 130	100	90	0	10
	20; 130	100	93	0	7
9-decen-1-ol	3; 120	100	74	0	26
	6; 120	100	98	0	2
Cykloheksanol	3; 120	100	30	30	40

Jak wynika z danych zawartych w Tabeli 4, w przypadku cykloheksanolu, reakcja nie zachodzi selektywnie, podobnie jak to miało miejsce w przypadku eteru allilowo-butyłowego (patrz punkt 2.2.3.); obserwowana jest mieszanina wszystkich możliwych produktów. Natomiast dla obu zbadanych alkoholi pierwszorzędowych, udało się selektywnie otrzymać niesymetryczne acetale. Widać jednak zasadniczy wpływ temperatury na wydajność produktu acetalowego. W przypadku 1-dekanolu, dopiero po 20 godzinach w 130 °C osiąga się 90% wydajność acetalu. Co ważne, w produkcie addycji 9-decen-1-olu, podobnie jak w przypadku addycji do eteru allilowo-butyłowego, obserwowano migrację terminalnego wiązania w alkoholu o jedną pozycję: w acetalu, fragment decenyłowy występował w postaci (*E*)- i (*Z*)-8-decen-1-ylu. Z danych przedstawionych w Tabeli 4. widać również, że migracja wiązania w substracie allilowym zachodzi znacznie szybciej niż addycja. Pozwala to wysnuć wniosek, iż tworzenie acetalu w tych warunkach (z udziałem tego prekursora rutenowego) jest następcze lub równoległo-następcze w stosunku do zachodzącej szybciej migracji wiązania podwójnego. Zagadnienie to omówiono szerzej w punkcie 2.8. Należy podkreślić, iż selektywna, tzn. bez transacetalizacji, synteza acetalu w reakcjach addycji 1-dekanolu oraz 9-decen-1-olu do 1,4-dibutoksy-2-butenu jest sukcesem: produkty tych reakcji (acetale mieszane) mogą być interesującymi surfaktantami, dodatkami do paliw, tworzyw sztucznych, itd.

W dalszych badaniach nad addycją alkoholi alifatycznych do alifatycznych układów *O*-allilowych, postanowiono sprawdzić reaktywność innych niż allilowo-butyłowy eterów allilowych. Co prawda w pracy doktorskiej dra Penczka otrzymano szereg acetalu z eterów allilowych innych niż eter allilowo-butyłowy, jednakże były to pochodne uzyskane w wyniku addycji fenolu - *m*-krezolu. Sprawdzono zatem jak przebiega addycja modelowego alkoholu (wybrano 1-butanol) do innych eterów allilowych w obecności układu katalitycznego nie zawierającego zasady. Ogólne równanie reakcji przedstawiono na Schemacie 28.



Schemat 28. Addycja 1-butanolu do wybranych eterów allilowo-alkilowych, katalizowana kompleksami rutenu.

Zestawienie wyników reakcji dla trzech przebadanych eterów allilowych zaprezentowano w Tabeli 5. Struktury produktów tych reakcji przedstawiono na końcu tego podrozdziału.

Tabela 5. Wyniki addycji 1-butanolu do wybranych alifatycznych eterów allilowych, katalizowanej kompleksami rutenu.

Eter allilowy	[Ru]	t [h]; T [°C]	α	%A	%B	%C
eter allilowo-decyłowy	[Ru ¹]	3; 130	100	72	0	28
	[Ru ¹]	20; 130	100	100	0	0
eter diallilowy	[Ru ²] ^a	3; 120	100	76 ^c	0	0
	[Ru ²] ^b	3; 120	74	100	0	0
eter allilowo-geranyłowy	[Ru ¹]	3; 120	100	100	0	0

[Ru]¹ = 1% [RuCl₂(PPh₃)₃]

[Ru]² = 1% {[RuCl₂(1,5-COD)]_x} + P(*p*-chlorofenyl)₃

^a - stosunek eter : alkohol = 1 : 2

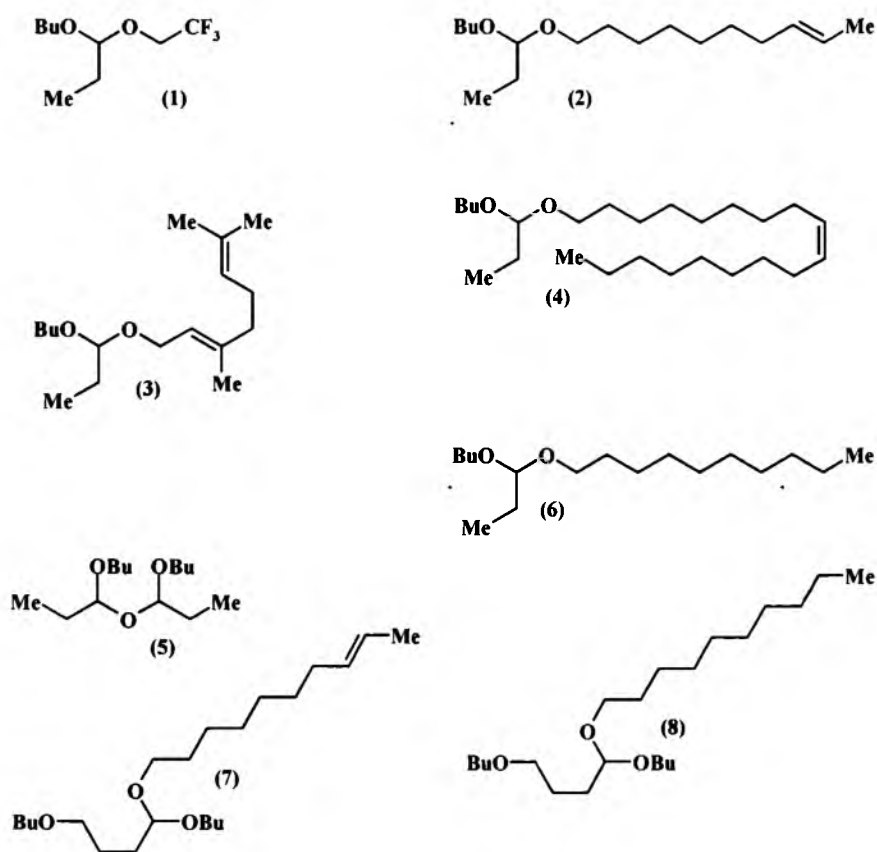
^b - stosunek eter : alkohol = 1 : 4

^c - pozostałe 24% stanowił produkt addycji jednej cząsteczki butanolu.

Wszystkie trzy badane etery allilowe, w odpowiednich warunkach, selektywnie tworzyły acetale mieszane. Najlepszymi układami katalitycznymi okazały się, podobnie jak w przypadku addycji alkoholi alifatycznych do eteru allilowo-butyłowego, kompleks [RuCl₂(PPh₃)₃] lub generowany *in situ* z {[RuCl₂(1,5-COD)]_x} i P(*p*-chlorofenyl)₃ (Tabela 5). Długołańcuchowy eter allilowo-decyłowy wymagał temperatury 130°C i znacznie wydłużonego czasu prowadzenia reakcji; po trzech godzinach konwersja co prawda była ilościowa, jednakże w mieszaninie poreakcyjnej obecny był produkt migracji wiązania. Wydłużenie czasu reakcji do 20 godzin, pozwoliło na osiągnięcie ilościowej wydajności acetalu niesymetrycznego. Pokazuje to, że podobnie jak w przypadku addycji długołańcuchowego dekanolu do eteru allilowo-butyłowego (Tabela 4), wymagane jest użycie wyższej temperatury i wydłużonego czasu reakcji w porównaniu do standardowych warunków reakcji (120 °C i 3 godziny). Drugi ze zbadanych eterów to eter diallilowy. Jak

widac w Tabeli 5, zastosowanie stechiometrycznej ilości alkoholu w stosunku do substratu (po jednej cząsteczce BuOH na fragment allilowy), pozwala na otrzymanie acetalu dibutyłowego jedynie z wydajnością 76%. W mieszaninie reakcyjnej obecny był także produkt addycji jednej cząsteczki butanolu i nieprzereagowane – alkohol i eter. Zwiększenie stosunku eter : alkohol do 1 : 4 (czyli dwie cząsteczki alkoholu przypadały na każdy fragment allilowy) umożliwiło selektywne otrzymanie acetalu dibutyłowego, jednakże przy niepełnej konwersji (74%). Dalsze wydłużanie czasu reakcji nie było zasadne, bowiem nie wpływało na wzrost konwersji, powodowało jedynie powstawanie niekorzystnej mieszaniny acetalu mono- i dibutyłowego. Prawdopodobnie układ katalityczny ulegał bliżej nieznanym, niekorzystnym przemianom co skutkowało transacetalizacją i utratą aktywności katalitycznej. Kolejnym zbadanym eterem był eter allilowo-geranyłowy. W pracy doktorskiej dra Penczka, z powodzeniem otrzymano acetal niesymetryczny z *m*-krezolu i eteru allilowo-mentyłowego. Postanowiono zatem sprawdzić możliwość uzyskania mieszanego acetalu z eteru będącego, podobnie jak eter allilowo-mentyłowy, pochodną alkoholu pochodzenia naturalnego. Użycie pochodnej geranyłowej było o tyle interesujące, że w przeciwieństwie do pochodnej mentyłowej, zawierała w swoim fragmencie dodatkowe dwa wiązania podwójne (co oznaczało większe wyzwanie syntetyczne). Z pokazanych w Tabeli 5 rezultatów wynika, że możliwe jest selektywne otrzymanie acetalu niesymetrycznego z tego eteru. Co ważne, z analizy widma ^1H NMR produktu acetalowego wynika, że położenie wiązań podwójnych we fragmencie geranyłowym nie ulega zmianie.

Struktury otrzymanych, wydzielonych z mieszanin poreakcyjnych i w pełni scharakteryzowanych fizykochemicznie (^1H i ^{13}C NMR, HRMS, t.wrz.) acetalu alifatyczno-alifatycznych przedstawiono poniżej na Rys. 8.



Rysunek 8. Struktury otrzymanych i wydzielonych mieszanych (niesymetrycznych) acetałów alkilowych.

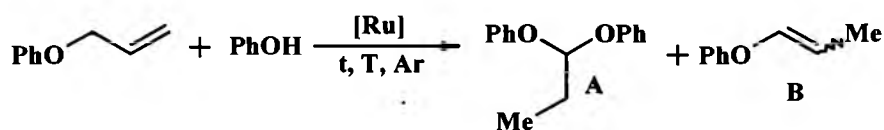
Otrzymane acetale alkilowe, których struktury przedstawiono na Rysunku 8, zostały opublikowane w artykule w czasopiśmie *Monatshefte für Chemie* [151].

2.4. Addycje alkoholi i fenoli do aromatycznych eterów allilowych

2.4.1. Addycja do eterów allilowo-arylowych

W dotychczasowych badaniach prowadzonych w Zespole prof. Krompca, zagadnienie addycji do eterów allilowo-arylowych nie było szerzej rozpatrywane, ze względu na fakt, że addycja alkoholi i fenoli do tych eterów nie zachodziła. Jednakże wyniki uzyskane dla addycji alkoholi alifatycznych do alifatycznych eterów allilowych (kluczowa rola dodatku zasady do układu katalitycznego), wywołały konieczność szerszego zbadania ograniczeń i możliwości addycji do analogicznych eterów arylowych. Zwłaszcza, że opisane w pracy doktorskiej dra Penczka próby addycji do eteru allilowo-fenylowego (i innych eterów allilowo-arylowych), z wykorzystaniem układów katalitycznych zawierających dodatek zasady (węglanu sodu), prowadziły do otrzymania wyłącznie produktów migracji wiązania podwójnego w substracie

allilowym i innych, niezidentyfikowanych produktów. Postanowiono zatem zbadać, jaki wpływ na możliwość addycji do eterów allilowo-arylowych będzie miała obecność zasady (lub jej brak) w układzie katalitycznym. Jako modelową reakcję, wykorzystano addycję fenolu do eteru allilowo-fenylowego (Schemat 29), ze względu na łatwą identyfikację za pomocą spektroskopii NMR, możliwych produktów tej przemiany: acetal symetryczny lub/i produkt migracji wiązania.



Schemat 29. Addycja fenolu do eteru allilowo-fenylowego katalizowana kompleksami rutenu.

Otrzymane rezultaty przedstawiono w Tabeli 6.

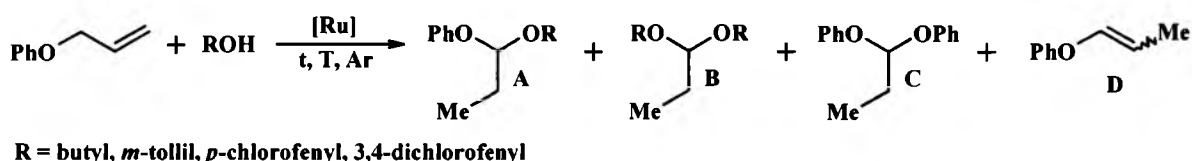
Tabela 6. Zestawienie wyników dla modelowej addycji fenolu do eteru allilowo-fenylowego, gdzie A oznacza produkt acetalowy, B produkt migracji wiązania podwójnego.

[Ru]	t [h]; T [°C]	α	%A	%B
1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] + 5NaOH	3; 120	100	0	100
1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 120	85	100	0
1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 130	100	100	0
1% {[RuCl ₂ (1,5-COD)] _x }	3; 120	100	100	0
1% [Ru ₃ (CO) ₁₂] + PPh ₃	3; 120	100	0	100
1% [Ru ₃ (CO) ₁₂]	3; 120	92	0	100

Jak wynika z danych przedstawionych w Tabeli 6, acetalizację udało się osiągnąć, stosując jako katalizator sam [RuCl₂(PPh₃)₃]. Co prawda, w temperaturze 120 °C, konwersja nie jest ilościowa, jednakże podniesienie temperatury do 130 °C, pozwala na osiągnięcie 100% konwersji. Zastosowanie układu katalitycznego z mocną zasadą taką jak wodorotlenek sodu, podobnie jak opisywano to poprzednio (patrz podrozdział 2.3.4) powoduje iż

acetalizacja nie zachodzi a jedynym produktem jest produkt migracji wiązania podwójnego. Próby z karbonylkowym $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, również prowadziły wyłącznie do eteru 1-propenyloвого. Wynik ten wypada interesująco na tle pozostałych (Tabela 6). Pomimo braku zasady w układzie katalitycznym, w mieszaninie poreakcyjnej obserwowano wyłącznie obecność produktu migracji wiązania podwójnego. Sugeruje to wpływ obecności ligandów chlorkowych na kierunek reakcji.

Postanowiono więc sprawdzić, czy możliwe będzie otrzymanie acetalu niesymetrycznego z modelowego eteru allilowo-fenyloвого. Zbadano więc jak przebiegać będzie reakcja z butanolem (Tabela 7) jak i wybranymi fenolami (Tabela 8). Reakcja przebiegała według Schematu 30.

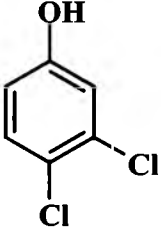

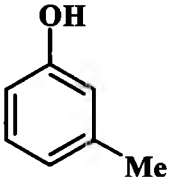
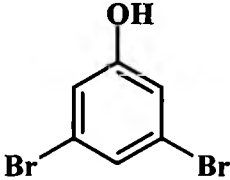


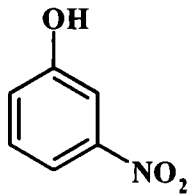
Schemat 30. Addycja butanolu i wybranych fenoli do eteru allilowo-fenyloвого katalizowana kompleksami rutenu.

Tabela 7. Addycja butanolu do eteru allilowo-fenyloвого (oznaczenia A, B, C, D jak na Schemacie 30.)

[Ru]	t [h]; T [°C]	α	%A	%B	%C	%D
1% $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$	3; 120	100	5	27	7	61
1% $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$	3; 100	29	0	0	0	100
1% $\{[\text{RuCl}_2(1,5\text{-COD})]_x\} + \text{AsPh}_3$	3; 120	100	4	33	11	52
1% $\{[\text{RuCl}_2(1,5\text{-COD})]_x\} + \text{P}(p\text{-chlorofenyl})_3$	3; 120	100	3	28	15	54
1% $\{[\text{RuCl}_2(1,5\text{-COD})]_x\}$	3; 120	100	9	23	6	62
1% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}] + \text{PPh}_3$	3; 120	100	0	0	0	100

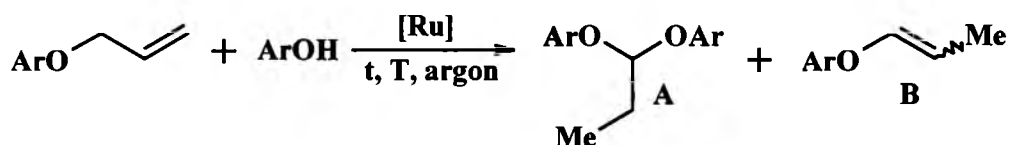
Tabela 8. Addycja wybranych fenoli do eteru allilowo-fenylowego (oznaczenia A, B, C, D jak na Schemacie 30.)

Fenol	[Ru]	t [h]; T [°C]	α	%A	%B	%C	%D
	1% {[RuCl ₂ (1,5-COD)] _x } + PPh ₃	3; 120	100	70	14	16	0
	1% {[RuCl ₂ (1,5-COD)] _x } + SbPh ₃	3; 120	100	65	5	5	25
	1% {[RuCl ₂ (1,5-COD)] _x }	3; 120	100	73	11	12	4
	1% [IrCl(CO)(PPh ₃) ₂]	3; 120	100	19	0	21	60
	1% [Ru ₃ (CO) ₁₂] + PPh ₃	3; 120	100	0	0	0	100
	1% {[RuCl ₂ (1,5-COD)] _x } + P(p-chlorofenylo) ₃	3; 120	100	16	53	14	17
	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 120	76	34	0	66	0
	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 120	62	29	12	59	0

	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 120	100	19	47	12	22
---	--	--------	-----	----	----	----	----

Jak wynika z rezultatów zamieszczonych w Tabelach 7 i 8, w żadnym z przypadków nie jest możliwe selektywne otrzymanie acetalu niesymetrycznego. Niezależnie od zastosowanego układu katalitycznego, jeżeli tylko zawiera on w swojej strukturze ligandy chlorkowe, powstaje mieszanina wszystkich trzech lub tylko dwóch acetalu. Dotyczy to zarówno addycji alkoholu alifatycznego (butanolu) jak i wybranych fenoli. Z kolei w obu przypadkach, kiedy układ katalityczny złożony był z kompleksu nie zawierającego liganda chlorkowego - [Ru₃(CO)₁₂] - jedynym produktem reakcji był eter 1-propenylowy.

Pokazuje to więc, że możliwość syntezy acetalu na drodze addycji do eterów allilowo-arylowych, ogranicza się niemal wyłącznie do syntezy acetalu symetrycznych. W przypadku, kiedy reagentami są Ar¹OH i Ar²Oallil, powstaje mieszanina acetalu symetrycznych i niesymetrycznych. Z kolei gdy reagentami są ArOH i ArOallil, a więc fenol i odpowiadający mu eter allilowy powinno być możliwe otrzymanie acetalu symetrycznych, co sprawdzono dla czterech przypadków (Schemat 31). Wybór fenoli (i tym samym odpowiadających im eterów) nie był przypadkowy: np. *m*-krezol i 2,6-dichlorofenol różnią się zasadniczo kwasowością a także zawadą steryczną.



Ar = *m*-tollil; *p*-tollil; 2,6-dichlorofenyl; 2-chlorofenyl

Schemat 31. Addycja fenoli do odpowiadających im eterów allilowych, prowadząca do acetalu symetrycznych, katalizowana kompleksami rutenu.

Otrzymane rezultaty przedstawiono Tabeli 9.

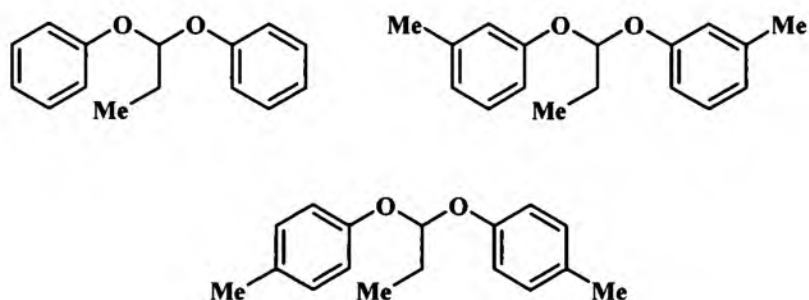
Tabela 9. Addycja wybranych fenoli do odpowiadających im eterów allilowych (oznaczenia A, B jak na Schemacie 31.)

Aryl	[Ru]	t [h]; T [°C]	α	%A	%B
<i>m</i> -tollil	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 120	78	100	0
	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 130	95	100	0
2,6-dichlorofenyl	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 120	100	0	100
2-chlorofenyl	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 130	100	0	100
	1% {[RuCl ₂ (1,5-COD)] _x }	3; 130	100	13	87
	1% {[RuCl ₂ (1,5-COD)] _x }	24; 130	100	53	47
	1% {[RuCl ₂ (1,5-COD)] _x }	24, 140	100	55	45
	RuCl ₃ *H ₂ O	3; 130	45	52	48
<i>p</i> -tollil	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 130	100	61	39
	1% {[RuCl ₂ (1,5-COD)] _x }	3; 130	100	99	1
	RuCl ₃ *H ₂ O	3; 130	49	0	100

Z wyników przedstawionych w Tabeli 9 widać, że addycja *m*-krezolu do eteru allilowo-*m*-tollilowego katalizowana [RuCl₂(PPh₃)₃], daje ilościowo acetal symetryczny. Co prawda konwersja w standardowych warunkach temperatury i czasu nie jest ilościowa, jednakże podwyższenie temperatury do 130 °C, powoduje wzrost konwersji do 95%. Negatywny wynik dla reagentów z fragmentem 2,6-dichlorofenylowym (powstaje wyłącznie produkt migracji wiązania podwójnego), wynika najprawdopodobniej z zawady sterycznej atomów chloru, sąsiadujących z fragmentem allilowym. Widać również, że w przypadku 2-chlorofenolu acetal symetryczny powstaje, jednakże następuje stopniowa destrukcja układu

katalitycznego, ponadto podwyższenie temperatury powoduje, że obserwuje się produkty degradacji eteru allilowego (lub/i acetalu). Problem ten nie występuje w przypadku *p*-krezolu, gdzie udaje się otrzymać praktycznie ilościowo acetal symetryczny. Jeśli chodzi o reakcje z udziałem trichlorku rutenu, jak wynika z Tabeli 9, w przypadku tego prekatalizatora nie można jednoznacznie powiedzieć, że reakcja jest katalizowana przez HCl, bowiem dla reagentów *p*-tollilowych, pomimo 50% konwersji w mieszaninie poreakcyjnej w ogóle nie jest obecny produkt acetalowy. Reakcja ta zatem może przebiegać w oparciu o katalizę kwasem Lewisa (LAC) lub katalizę metalem przejściowym (TMC). To bardzo ważny wynik, pokazuje bowiem, iż problem HCl generowanego z ligandów Cl i ROH (fenolu lub alkoholu) jest złożony. W niektórych układach ewidentnie jest on katalizatorem acetalizacji (np. gdy chodzi o winyloksyalkohole), a w niektórych nie – jak chociażby w reakcji eteru *p*-tollilowo-(1-propenyłowego) z *p*-krezolem. Jest jednak oczywiste, że badania nad syntezą symetrycznych acetalu w reakcjach fenoli z odpowiadającymi im eterami allilowymi wymagają kontynuacji – nie jest możliwe wyciągnięcie zbyt daleko idących wniosków. Kontynuatorzy powinni brać pod uwagę zawadę steryczną (zatłoczone etery nie ulegają addycji), kierunki reakcji ROH z prekursorem katalizatora oraz wszystkie możliwe typy katalizy.

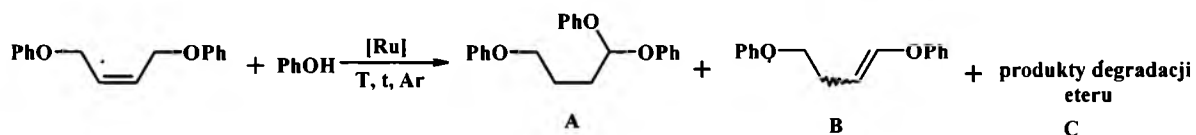
Struktury otrzymanych i wydzielonych acetalu symetrycznych przedstawiono na Rysunku 9.



Rysunek 9. Struktury otrzymanych i wydzielonych symetrycznych acetalu aryłowych.

2.4.2. Próby addycji fenolu do 1,4-difenoksy-(*Z*)-2-butenu

Podobnie, jak przedstawiono to w punkcie 2.3 dla acetalu alkilowych, postanowiono zbadać możliwość otrzymania symetrycznego acetalu aryłowego z 1,4-difenoksy-2-butenu (Schemat 32.)



Schemat 32. Addycja fenolu do 1,4-difenoksy-(Z)-2-butenu katalizowana kompleksami rutenu.

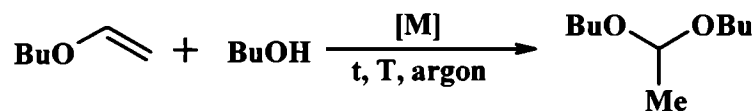
Tabela 10. Addycja fenolu do 1,4-difenoksy-(Z)-2-butenu (oznaczenia A, B, C jak na Schemacie 32)

[Ru]	t [h]; T [°C]	α	%A	%B	%C
1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 120	60	0	90	10
1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 130	100	0	85	15
1% [Ru ₃ (CO) ₁₂] + PPh ₃	3; 150	54	0	0	100
1% {[RuCl ₂ (1,5-COD)] _x }	3; 130	100	0	88	12

Jak wynika z rezultatów przedstawionych w Tabeli 10, 1,4-difenoksy-2-buten, w obecności [RuCl₂(PPh₃)₃], który katalizował addycję fenolu do eteru allilowo-fenyłowego jest słabo reaktywny w temperaturze 120 °C. Co więcej, w tych warunkach w mieszaninie poreakcyjnej nie obserwowano obecności produktu acetalowego A (Schemat 32). Podniesienie temperatury do 130 °C, spowodowało co prawda wzrost konwersji, jednakże nadal nie obserwowano powstawania produktu acetalowego; obecny był tylko produkt migracji wiązania oraz produkty degradacji substratu allilowego. Podwyższenie temperatury do 150 °C i zastosowanie układu katalitycznego w oparciu o karbonylkowy kompleks rutenu z dodatkiem trifenylofosfiny, oprócz spadku konwersji, spowodowało ilościową degradację substratu allilowego. Podobnie {[RuCl₂(1,5-COD)]_x} nie prowadził do produktu acetalowego. Taki rezultat jest zgodny z wcześniejszymi badaniami Prof. Krompca (jak również innych badaczy) nad izomeryzacją eterów allilowych z udziałem katalizatorów rutenowych, w których także obserwowano takie przemiany, właśnie dla eterów allilowo-aryłowych, takich jak eter allilowo-pentachlorofenyłowy czy eter allilowo-heksafluoropropyłowy [152,153].

2.5. Addycje do eterów winylowych

Uzyskane przeze mnie wyniki badań nad katalizowaną kompleksami metali przejściowych (głównie rutenu) z ligandami chlorkowymi addycją alkoholi do eterów allilowych wskazują, iż reakcje te mogą mieć charakter tandemowy. Wpierw zachodzi katalizowana kompleksem metalu izomeryzacja eteru allilowego do 1-propenyowego („*transition metal catalysis*”) a następnie alkohol ulega addycji do tego eteru w reakcji katalizowanej przez chlorowódor („*Brønsted acid catalysis*”). Chlorowódor może być łatwo generowany w reakcji kompleksu zawierającego ligand chlorkowy z alkoholem, co jest znane z literatury [1]. W związku z tym postanowiono sprawdzić możliwość otrzymania acetalu z eteru winylowego i alkoholu (Schemat 33), w reakcji katalizowanej kompleksami rutenu zawierającymi i nie zawierającymi ligandy chlorkowe.



[M] = kompleks rutenu

Schemat 33. Addycja 1-butanolu do eteru butyloowo-winyloвого.

Dla ułatwienia analizy mieszanin poreakcyjnych próby przeprowadzono w układzie eter butyloowo-winyloowy – 1-butanol ponieważ powstać może tylko jeden produkt acetalowy (acetal dibutyloowy etanal). Szczegółowe warunki reakcji, konwersje i wydajności acetalu przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Addycja 1-butanolu do eteru butyloowo-winyłowego.

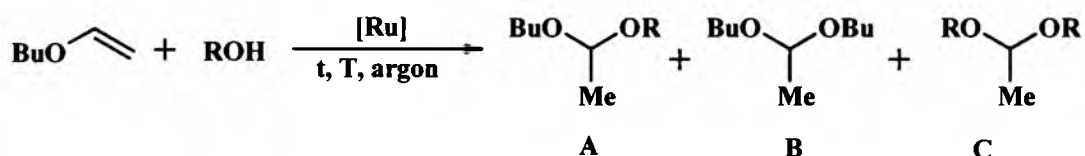
[M]	t [h]; T [°C]	α [%]	Acetal [%]
1 % $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$	3; 120	98	100
1% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}] + \text{PPh}_3$	3; 120	62	100
1% $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ + 5 Na_2CO_3	3; 120	12	100
1% $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ + 5 NaOH	3; 120	1	100
1% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$	3; 120	60	100
1% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$	3; 130	100	23*
1% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$	24; 120	100	100
1% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}] + 5 \text{Na}_2\text{CO}_3$	24; 120	12	100
1% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}] + 5 \text{Na}_2\text{CO}_3$	48; 120	23	100

*resztę stanowią produkty degradacji eteru winyłowego

Jak wynika z danych zaprezentowanych w Tabeli 11, w przypadku kompleksów rutenu, które mają możliwość generowania w warunkach reakcji chlorowodoru, jak na przykład $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, reakcja przebiega ilościowo w standardowych warunkach (3 godziny, 120 °C). Co ciekawe, w przypadku gdy do układu katalitycznego zawierającego $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ dodamy czynnik, który eliminuje HCl (na przykład zasadę), wówczas konwersja substratu winyłowego znacząco spada. O ile w przypadku dodania węglanu sodu osiąga ona 12% po 3 godzinach w 120 °C, o tyle w przypadku zastosowania mocniejszej zasady - NaOH - konwersja w tych samych warunkach to zaledwie 1%. Zastosowanie prekursora, który nie ma możliwości generowania HCl, czyli karbonylku rutenu, również pozwala uzyskać acetal, jednakże reakcja ta nie przebiega z ilościową konwersją - po 3h, w 120 °C konwersja wynosi 60%. Dopiero przedłużenie czasu reakcji do 24h pozwoliło na uzyskanie ilościowej konwersji. Oznacza to, iż acetalizacja, czyli addycja alkoholu do eteru winyłowego może być katalizowana także przez kwas Lewisa, bo taką rolę

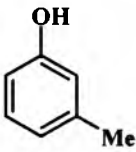
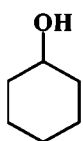
zapewne pełni $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ w tej reakcji. Ponadto, gdy temperaturę reakcji z udziałem karbonylku zwiększono do $130\text{ }^\circ\text{C}$, na widmie $^1\text{H NMR}$ obserwowano produkty degradacji substratu winylowego. Po trzech godzinach stanowiły one 77% mieszaniny poreakcyjnej, przy całkowitej konwersji substratu winylowego. Warto zwrócić również uwagę na fakt, że dodatek zasady (węglanu sodu) do prekursora karbonylkowego, powodował znaczące spowolnienie reakcji, bowiem po 24 godzinach w $120\text{ }^\circ\text{C}$, konwersja wynosiła zaledwie 12%. Wydłużenie czasu reakcji do 48h zwiększyło konwersję tylko do 23%. Należy zaznaczyć, że pomimo tak długiego ogrzewania w obecności $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, jeżeli w układzie katalitycznych obecna była zasada, nie obserwowano na widmie produktów degradacji eteru winylowego (widoczny był tylko produkt acetalowy i nieprzereagowany eter).

Sprawdzono także reaktywność eteru butylowo-winyłowego w odniesieniu do *m*-krezolu i cykloheksanolu (Schemat 34). Rezultaty tych reakcji przedstawiono w tabeli 12.



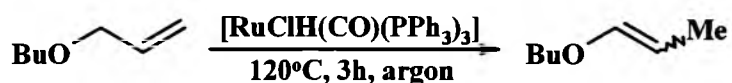
Schemat 34. Addycja *m*-krezolu i cykloheksanolu do eteru butylowo-winyłowego.

Tabela 12. Addycje innych alkoholi do eteru butyloowo-winyłowego (oznaczenia A, B, C jak na Schemacie 34.)

ROH	[Ru]	t [h]; T [°C]	α	%A	%B	%C
	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 120	43	89	6	5
	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] + 5 Na ₂ CO ₃	3; 120	18	95	3	2
	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] + 5 Na ₂ CO ₃	24; 120	100	85	7	8
	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3; 120	100	53	19	28

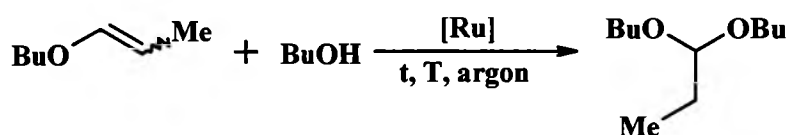
Z rezultatów przedstawionych w Tabeli 12 wynika, że podobnie jak w przypadku modelowej addycji 1-butanolu (Schemat 33), również w przypadku addycji fenolu, dodatek zasady powoduje zmniejszenie konwersji i spowolnienie reakcji (ilościowa konwersja dopiero po 24 godzinach w 120 °C). Reakcja w obecności układu katalitycznego mogącego generować HCl przebiega co prawda szybciej, jednak po 3 godzinach w 120 °C konwersja nie jest ilościowa, wynosi 43 procent. We wszystkich przypadkach natomiast widać, że w mieszaninach poreakcyjnych dominuje acetal niesymetryczny. Z kolei w reakcji gdzie reagentem był cykloheksanol, w obecności prekursora [RuCl₂(PPh₃)₃], po 3 godzinach w 120 °C konwersja co prawda jest ilościowa, jednakże powstaje mieszanina wszystkich możliwych acetalu, z niezbyt dużą przewagą produktu niesymetrycznego.

Oprócz opisanych wyżej addycji do prostego eteru butyloowo-winyłowego, przeprowadzono także kilka prób z udziałem eteru 1-propenyłowego, a konkretniej do (*E* + *Z*)-eteru butyloowo-(1-propenyłowego). Eter ten otrzymano w reakcji izomeryzacji prekursora allilowego na hydrydowym katalizatorze rutenowym (Schemat 35.)



Schemat 35. Izomeryzacja eteru allilowo-butyłowego do (*E* + *Z*)-butylo-(1-propenyłowego) katalizowana przez $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$.

Izomeryzacja eteru allilowego w tych warunkach była praktycznie ilościowa. Co ważne, użyty do dalszych prób eter butylo-(1-propenyłowy) pozbawiony był pozostałości kompleksów rutenu, które zostały usunięte za pomocą sorpcji na węglu aktywnym (więcej o usuwaniu pozostałości kompleksów rutenu z mieszanin poreaacyjnych w punkcie 2.9). Tak otrzymany eter 1-propenyłowy poddano reakcji z 1-butanolem (Schemat 36), dzięki czemu możliwe było powstawanie tylko jednego produktu acetalowego (acetalu dibutyłowego propanalu).



$[\text{Ru}]$ = kompleksy rutenu

Schemat 36. Addycja butanolu do eteru butylo-(1-propenyłowego).

Otrzymane rezultaty przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Addycja butanolu do eteru butylo-(1-propenyłowego).

$[\text{Ru}]$	t [h]; T [°C]	α [%]
1% $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$	1; 120	89
	3; 120	100
1% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}] + \text{PPh}_3$ $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$	1; 120	46
	24; 120	100
1 % $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3] + 5\text{NaOH}$	3; 120	63

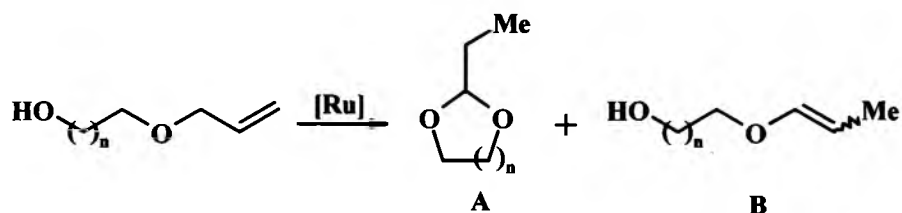
Z danych przedstawionych w Tabeli 13 wynika, że tworzenie symetrycznego acetalu najszybciej przebiega, kiedy zastosowany układ katalityczny ma możliwość generowania chlorowodoru (po 1 godzinie w 120 °C - 89%), trochę wolniej, kiedy zastosowano $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, tj. kompleks bez ligandów mogących generować chlorowódor (46% po tym samym czasie). Najwolniej zaś reakcja przebiegała, kiedy w układzie katalitycznym była obecna zasada - dla NaOH, konwersja wyniosła 63%, ale po trzech godzinach w 120 °C.

Wyniki te pokazują, że w przypadku addycji katalizowanej kompleksami mogącymi generować HCl, kiedy reagentem jest alkohol alifatyczny, acetalizacja możliwa jest na drodze następczej reakcji addycji do eteru 1-propenylowego, katalizowanej kwasem Brønsteda. Związane z tym problemem rozważania mechanistyczne omówiono szerzej w rozdziale 2.8.

Gdy chodzi o wymiar syntetyczny, to możliwe jest uzyskanie symetrycznych acetaali zarówno z prostych eterów winylowych jak i ich pochodnych, tj. eterów 1-propenylowych, w reakcjach katalizowanych przez kompleksy rutenu. Być może w niektórych przypadkach byłaby to alternatywa dla klasycznej katalizy za pomocą kwasów Brønsteda. Wymaga to jednak badań na szerszej grupie układów eter-alkohol.

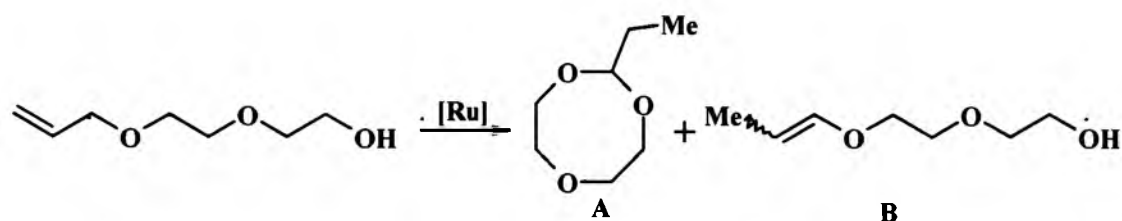
2.6. Addycje wewnątrzcząsteczkowe (acetale cykliczne)

W poprzednich rozdziałach opisano międzycząsteczkowe reakcje eterów allilowych i winylowych z alkoholami, prowadzące do acetaali, w tym do szczególnie pożądaných acetaali mieszanych. W niniejszym podrozdziale omówiono reaktywność alliloksy- i winyloksyalkoholi, które ulegając reakcji wewnątrzcząsteczkowej addycji grupy OH do wiązania podwójnego mogą tworzyć cykliczne acetale. Izomeryzację i cyklizację takich układów przedstawiono na Schematach 37, 38 oraz 39.



[Ru] = kompleks rutenu; n = 2, 3, 4.

Schemat 37. Izomeryzacja alliloksyalkoholi: cyklizacja lub/i migracja wiązania podwójnego



Schemat 38. Izomeryzacja-cyklizacja eteru monoallilowego glikolu dietylenowego

Rezultaty prób przeprowadzonych dla wybranych alliloksyalkoholi przedstawiono w Tabeli 14. Do prób użyto wyłącznie kompleksu karbonylowego, nie zawierającego liganda chlorkowego, który może generować chlorowódor. Chlorowódor, co sprawdzono na modelowym eterze monowinylovym glikolu, powoduje szybką cyklizację winyloksyalkoholi (dla modelowego związku do 2-metylo-1,3-dioksolanu).

Tabela 14. Cyklizacja wybranych alliloksyalkoholi katalizowana karbonylowym kompleksem rutenu (oznaczenia A, B jak na Schemacie 37.)

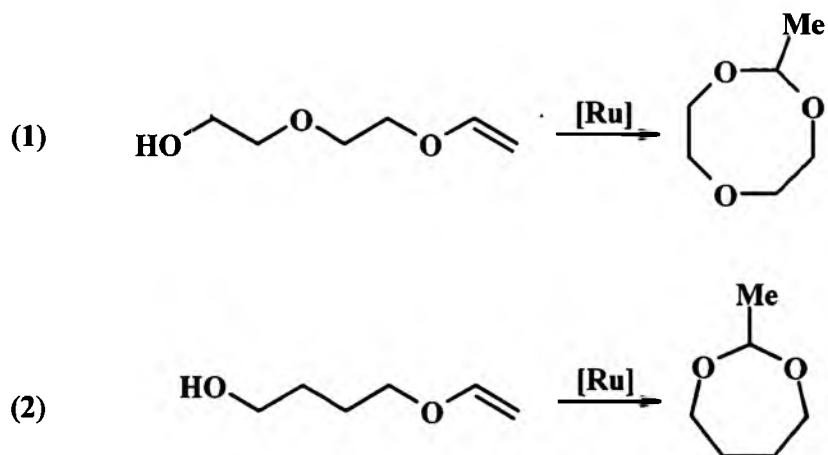
Alliloksyalkohol	[Ru]	t [h]; T [°C]	α [%]	A [%]	B [%]
<chem>C=CCOCCO</chem>	1 % [Ru ₃ (CO) ₁₂]	3; 120	100	100	0
<chem>C=CCOCCCCO</chem>	1% [Ru ₃ (CO) ₁₂]	3; 120	100	100	0
<chem>C=CCOCCCCCO</chem>	1 % [Ru ₃ (CO) ₁₂]	5; 100	100	0	100
	1 % [Ru ₃ (CO) ₁₂]	24; 100	100	0	100
	1 % [Ru ₃ (CO) ₁₂]	48; 100	100	51	49
	1 % [Ru ₃ (CO) ₁₂]	3; 120	100	100	0
<chem>C=CCOCCOCCO</chem>	1 % [Ru ₃ (CO) ₁₂]	3; 120	100	100	0

Z Tabeli 14 wynika, iż wewnątrzcząsteczkowa addycja (cyklizacja) zachodzi ilościowo we wszystkich przypadkach, gdzie reakcję prowadzono w 120 °C przez 3 godziny. Jednakże ciekawą zależność obserwowano dla reakcji 5-alliloksyntanolu w 100 °C. Po

ogrzewaniu w tej temperaturze przez 5 godzin, w mieszaninie poreakcyjnej widoczny był wyłącznie produkt migracji wiązania. Przedłużenie czasu reakcji do 24 godzin dawało ten sam rezultat. Dopiero przedłużenie czasu do 48 godzin, pozwoliło na stwierdzenie w mieszaninie poreakcyjnej produktu cyklizacji, w ilości niemal 1:1 z produktem migracji wiązania. Każę to przypuszczać, że w tych warunkach, w pierwszym etapie ma miejsce migracja wiązania, w drugim następuje addycja (wolniejsza niż izomeryzacja). Podwyższenie temperatury reakcji do 120 °C, powoduje, że oba te etapy są na tyle szybkie, że już po trzech godzinach obserwujemy wyłącznie produkt cyklizacji. Warto zaznaczyć w tym miejscu rolę doboru rozpuszczalnika do określania składu mieszaniny poreakcyjnej za pomocą spektroskopii ^1H NMR. Z badań prowadzonych przez dr inż. Magdalenę Urbalę z Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego wynikało, że układy 1-propenyłowe były bardzo wrażliwe nie tylko na obecność zbyt dużej ilości katalizatora, który mógł przyspieszać niekorzystną polimeryzację, ale również na śladowe ilości kwasu. Potwierdziły to nasze obserwacje, z których wynika, że samo tylko rozpuszczenie 1-propenyloksyalkoholu w deuterowanym chloroformie (CDCl_3) skutkuje szybką cyklizacją (na widmie ^1H NMR widać jedynie cykliczny acetal). Dlatego też widma mieszanin poreakcyjnych rejestrowane w deuterowanym benzenie (C_6D_6) i chloroformie (CDCl_3), różniły się znacząco od siebie jeśli chodzi o udział produktu cyklizacji. Deuterowany chloroform ma możliwość generowania śladowych ilości chlorowodoru – wskutek powolnego rozkładu. Ilości te, choć bardzo małe, są wystarczające do tego, ażeby katalizować cyklizację wrażliwego układu 1-propenyłowego. Dlatego też bardzo ważne było stosowanie odpowiedniego rozpuszczalnika do rejestracji widm NMR mieszanin poreakcyjnych. Konieczne było więc stosowanie albo rozpuszczalnika, który nie ma możliwości generowania chlorowodoru (np. C_6D_6), albo też dodawanie zasady (na przykład trietyloaminy) do próbki, dzięki czemu HCl był wiązany.

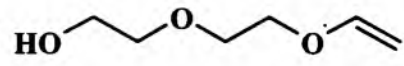

Wszystkie spośród przebadanych substratów, tj. alliloksyalkoholi zostały otrzymane i wydzielone przez dr inż. Magdalenę Urbalę z Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego.

Poddano również cyklizacji dwa winyloksyalkohole (Schemat 39)



Schemat 39. Cyklizacja winyloksyalkoholi: eteru monowinylowego glikolu etylenowego (1) i 4-winyloksybutanolu (2).

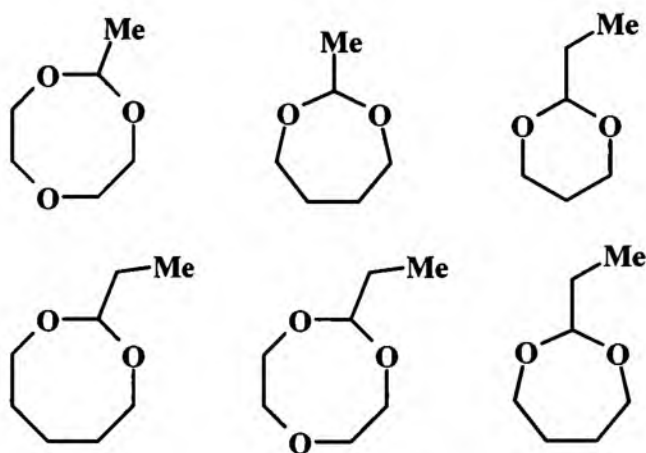
Tabela 15. Cyklizacja 4-winyloksyalkoholi katalizowana kompleksami rutenu.

Alkohol	[Ru]	t [h]; T [°C]	α [%]
	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3, 120	100
	1 % [Ru ₃ (CO) ₁₂]	3, 120	29
	1 % [Ru ₃ (CO) ₁₂]	3, 130	89
		6, 130	97
	1% [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	3, 120	100
	1 % [Ru ₃ (CO) ₁₂]	3, 120	34
	1 % [Ru ₃ (CO) ₁₂]	3, 130	93
		5; 130	96

Na podstawie wyników przedstawionych w Tabeli 15 można stwierdzić, że cyklizacja winyloksyalkoholi, zachodzi trudniej niż cyklizacja 1-propenyloksyalkoholi. O ile dla substratów 1-propenylowych, w 120 °C po 3 godzinach w obecności kompleksu karbonylowego konwersje były ilościowe (Tabela 14), o tyle dla substratów winylowych

(Tabela 15) w 120 °C konwersje nie były ilościowe. Dopiero podwyższenie temperatury do 130 °C, pozwoliło na osiągnięcie konwersji zbliżonej do ilościowej. Z kolei dla prekursora $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, po 3 godzinach w 120 °C konwersja była ilościowa – katalizatorem był zapewne HCl generowany w reakcji kompleksu z alkoholem.

Reasumując, gdy chodzi o wymiar syntetyczny, aplikacyjny, to katalizowane przez kompleksy rutenu transformacje zarówno alliloksy- jak i winyloksyalkoholi są użyteczną metodą syntezy cyklicznych acetalu, szczególnie o większych pierścieniach. Otrzymane, wydzielone i scharakteryzowane spektroskopowo cykliczne acetale otrzymane przez mnie z wybranych alliloksy- i winyloksyalkoholi przedstawiono poniżej na Rysunku 10.

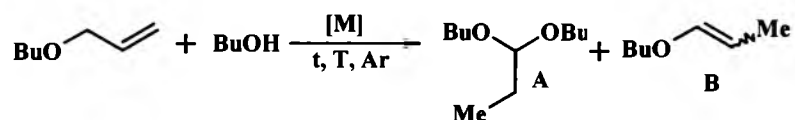


Rysunek 10. Otrzymane cykliczne acetale.

Co ważne, możliwe jest także selektywne (tzn. bez produktów cyklizacji) otrzymanie eterów 1-propenyłowych z badanych alliloksyalkoholi. W tych przypadkach z dwóch możliwych reakcji izomeryzacji alliloksyalkoholu zachodzi jedynie migracja wiązania podwójnego, nie zaś cyklizacja. Jest to możliwe dzięki doborowi odpowiedniego, rutenowego katalizatora. Ten wątek badawczy realizowałem wspólnie z dr inż. Magdaleną Urbalą z Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego [154]. Ponieważ jednak celem mojej dysertacji była addycja alkoholi i fenoli do eterów allilowych i winylowych prowadząca do acetalu, nie omawiam szerzej tego wątku w mojej pracy.

2.7. Reakcje z udziałem kwasów Lewisa

Z analizy rezultatów zaprezentowanych w poprzednich rozdziałach wynika, że w niektórych przypadkach istotną rolę w reakcji acetalizacji odgrywa generowany z prekursora katalizatora (kompleksu metalu) zawierającego ligand chlorkowy chlorowódor. Z kolei w niektórych przypadkach nie ma możliwości generowania chlorowodoru (bo kompleks katalityczny nie zawiera liganda chlorkowego) a reakcja mimo to zachodzi. Przeprowadzono zatem serię prób na różnych układach celem sprawdzenia, jaki wpływ na acetalizację eterów winylowych (w tym 1-propenylowych) mają układy katalityczne oparte o centrum kwasowe typu Lewisa. Układy allilowe pod tym kątem nie były badane, bowiem nie ulegały addycji, jeżeli użyty katalizator acetalizacji o charakterze kwasu Lewisa, nie był jednocześnie aktywny jako katalizator migracji wiązania podwójnego. Sprawdzone to (tzn. konieczność wstępnej izomeryzacji układu allilowego do 1-propenyłowego) w reakcji eteru allilowo-butyłowego z butanolem (Schemat 40)



Schemat 40. Addycja butanolu do eteru allilowo-butyłowego w obecności katalizatora o charakterze kwasu Lewisa.

Otrzymane rezultaty przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 16. Addycja 1-butanolu do eteru allilowo-butyłowego (oznaczenia A, B jak na Schemacie 40).

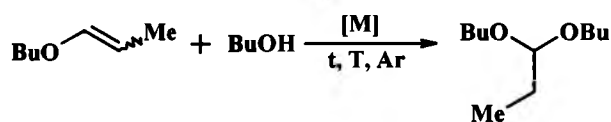
[M]	t [h]; T [°C]	α [%]	A [%]	B [%]
1% RuCl ₃ ·xH ₂ O	3; 120	84	100	0
1 % ZrCl ₄ *	3; 120	0	0	0

* tak samo nieaktywne były: TiCl₄, CuCl₂, CoCl₂, Sc(OTf)₃, AgOTf

Z Tabeli 16 wynika, że czterochlorek cyrkonu oraz inne testowane kwasy Lewisa, po 3 godzinach w 120 °C nie dawały żadnej reakcji. Z kolei uwodniony trichlorek rutenu w tych samych warunkach dawał produkt acetalowy z 84% konwersją i 100% selektywnością. Co ważne, zarówno czterochlorek cyrkonu (i inne testowane chlorki), jak i uwodniony

trójchlorek rutenu mają możliwość generowania chlorowodoru w warunkach reakcji, w reakcji z alkoholem (co jest ogólnie znane). Różnica pomiędzy nimi polega na tym, że czterochlorek cyrkonu nie katalizuje reakcji migracji wiązania, w przeciwieństwie do trójchlorku rutenu [155]. W przypadku tego drugiego, powstający w trakcie reakcji eter 1-propenylowy, ulega natychmiast reakcji z butanolem, zarówno w obecności znajdującego się w mieszaninie kwasu Brønsteda tj. HCl, jak i być może samego rutenu (w postaci kompleksu o bliżej nieznanym strukturze) będącego centrum kwasowym Lewisa.

W związku z powyższym, w niniejszym podrozdziale główną uwagę poświęcono reakcjom z udziałem układów *O*-winylowych i *O*-(1-propenylowych) oraz alkoholi i fenoli (jako reagentów mogących ulegać addycji). Na modelowej reakcji addycji 1-butanolu do eteru butylowo-(1-propenylowego) (Schemat 41) sprawdzono szereg różnych kwasów Lewisa jako ewentualnych katalizatorów tej acetalizacji (Tabela 17). Wybór potencjalnych katalizatorów nie był przypadkowy: [Ru(acac)₃] jest znany jako katalizator izomeryzacji eterów allilowych [78] i tetrahydropiranylowania [77], [VO(acac)₂] oraz CuSO₄·5H₂O to także katalizatory tetrahydropiranylowania [58;156], kationowe kompleksy złota katalizują addycję grupy OH do wiązania potrójnego [157], [PdCl₂(MeCN)₂] stosowany jest w syntezie acetalu z eterów winylowych [158], [PtCl₂(eten)₂] również katalizuje addycję grupy OH do wiązania potrójnego [159].



Schemat 41. Addycja 1-butanolu do eteru butylowo-(1-propenylowego) w obecności katalizatora o charakterze kwasu Lewisa [M].

Tabela 17. Addycja 1-butanolu do eteru butylowo-(1-propenylowego).

Kwas Lewisa [M]	t [h]; T [°C]	α [%]	Acetal [%]
2 % [Ru(acac) ₃]	1; 25	3	100
	24; 25	20	100
	92; 25	52	100
	24; 80	54	100
	24; 100	94	100
1 % [VO(acac) ₂]	1; 25	7	100
1 % CuSO ₄ *5H ₂ O	1; 25	23	100
1% [AuCl(PPh ₃)]	14; 25	30	100
1% AgOTf	1; 25	82	100
1% [PdCl ₂ (MeCN) ₂]	18; 25	100	26 ^a
1% [PtCl ₂ (eten) ₂]	18; 25	100	24 ^a
1% [AuCl(PPh ₃)] + AgOTf ^b	1; 25	100	22 ^a
1% [AuCl(PPh ₃)] + AgOTf ^b	18; 25	100	23 ^a
1% ZrCl ₄	1; 25	100	100
RuCl ₃ *H ₂ O	1; 25	100	100

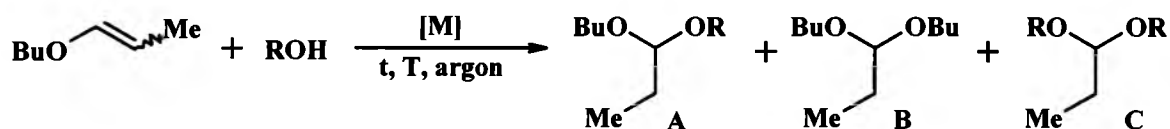
^a - resztę stanowiły nieprzereagowany alkohol i produkty degradacji eteru 1-propenylowego; ^b – *in situ* powstaje kationowy [Au(PPh₃)]OTf [160]

Jak wynika z danych zaprezentowanych w Tabeli 17, wszystkie z przebadanych kwasów Lewisa były aktywne jako katalizatory acetalizacji. Niektóre z nich, jak na przykład czterochlorek cyrkonu czy uwodniony trichlorek rutenu, wykazywały wysoką aktywność

katalityczną - ilościową konwersję (oraz 100% selektywność) uzyskiwano już w temperaturze pokojowej. Tak wysoka aktywność TiCl_4 oraz RuCl_3 jako katalizatorów acetalizacji może wynikać z faktu (i moim zdaniem wynika), że związki te mogą generować chlorowodór, w obecności którego eter 1-propenyłowy reaguje ilościowo z alkoholem. Co ciekawe, mimo iż w literaturze opisano szereg reakcji tworzenia acetalu, w tym z tetrahydropiraniu katalizowanych przez chlorki metali, zagadnienie generowania *in situ* HCl, który następnie katalizuje samą acetalizację (a nie chlorek jako kwas Lewisa) jest najczęściej pomijane [1]. Wysoką, bo 80% wydajność acetalu uzyskano również, w tych samych warunkach – czyli jak dla RuCl_3 i TiCl_4 w przypadku triflatu srebra. Co ważne, triflat srebra z pewnością katalizował acetalizację jako kwas Lewisa. W przypadku trzech dalszych spośród przebadanych układów, tj. $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$, $[\text{PtCl}_2(\text{eten})_2]$ oraz generowanego *in situ* kationowego $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{OTf}$, obserwowano co prawda całkowitą konwersję substratu 1-propenyłowego, jednakże w mieszaninie poreakcyjnej obecne były oprócz acetalu: nieprzereagowany alkohol i inne, niezidentyfikowane produkty nie będące acetalami. Obecność alkoholu świadczy o zachodzącej w tych warunkach degradacji eteru 1-propenyłowego (prawdopodobnie polimeryzacji). Co ciekawe dla generowanego *in situ* z $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ i triflatu srebra kationowego kompleksu złota, konwersja eteru 1-propenyłowego po jednej godzinie reakcji w temperaturze pokojowej była całkowita. Jednakże selektywność w kierunku acetalu wyniosła jedynie 22% - resztę stanowiły produkty degradacji eteru i nieprzereagowany alkohol. Dlatego też po osiemnastokrotnie dłuższym czasie reakcji uzyskano niemal ten sam wynik - 23% acetalu i inne, niepożądane produkty. Świadczy to jednoznacznie, że w tych warunkach substrat 1-propenyłowy ulega degradacji szybciej niż przebiega addycja alkoholu; ponadto degradacji ulega także katalizator. Porównując ten wynik z wynikiem dla układu złożonego z samego tylko obojętnego kompleksu złota $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$, widać, że kompleks obojętny jest o wiele mniej aktywny niż kationowy: po 18 godzinach zanotowano tylko 30% konwersji (ale bez degradacji substratu 1-propenyłowego). Najsłabszą aktywność jako katalizator acetalizacji w temperaturze pokojowej wykazywały: bis(2,4-pentanodionian)wanadylu (tylko 7% konwersji) oraz acetyloacetonian rutenu(III). W przypadku tego ostatniego, przeprowadzono dodatkowe próby w innych warunkach, bowiem autorzy pracy z 2006 roku [77] przebadali ten kompleks rutenu pod kątem jego właściwości katalitycznych w reakcji otrzymywania acetalu z dihydropiraniu (który jest cyklicznym eterem winylowym), otrzymując dla butanolu przeszło 99% wydajność acetalizacji, i to już po 30 minutach reakcji w temperaturze pokojowej. Tymczasem w badanej przeze mnie addycji 1-butanolu do eteru butylo-(1-propenyłowego)

w tych samych warunkach (temperatura, ilość katalizatora, czas reakcji) po 1 godzinie konwersja wynosiła zaledwie 3%. Wydłużenie czasu reakcji do 1 doby pozwoliło zwiększyć konwersję do 20%, a dopiero podwyższenie temperatury do 100°C, pozwoliło na uzyskanie 94% konwersji, przy 100% selektywności w kierunku acetalizacji (po 24 godzinach). Co ważne, Promotor mojej dysertacji jest ekspertem gdy chodzi o właściwości katalityczne $[\text{Ru}(\text{acac})_3]$ – doktoryzował się z tej tematyki; także w pracy habilitacyjnej i kilku Jego publikacjach różne właściwości tego i innych 1,3-diketonianów metali przejściowych są szczegółowo omawiane [78,161,162]. Wobec powyższego podjęto próbę powtórzenia tetrahydropiranylowania 1-butanolu wg. procedury opisanej przez [77]. Niestety na podstawie analizy mieszaniny poreakcyjnej za pomocą spektroskopii ^1H NMR, stwierdzono w niej po 24 godzinach reakcji w temperaturze pokojowej obecność wyłącznie nieprzereagowanych substratów. Nie udało się także powtórzyć wyniku opisanego przez Varalę i współpracowników gdy chodzi o recykl $[\text{Ru}(\text{acac})_3]$, który według nich jest łatwy i praktycznie ilościowy. Otóż według mnie (tzn. moich wyników) a także według opinii mojego Promotora nie jest możliwe odzyskanie tego kompleksu z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą procedury opisanej przez Autorów pracy w *Canadian Journal of Chemistry* (wytrącenie eterem dietylowym) [77]. Kompleks ten rozpuszcza się bowiem w znacznym stopniu w rozpuszczalnikach takich jak etery.

Opisane wyżej rezultaty dotyczyły tworzenia się acetalu symetrycznego. Postanowiono również sprawdzić jak przedstawia się problem selektywności acetalizacji katalizowanej kwasami Lewisa, gdy addycji ulegać będą fenole oraz inne alkohole niż 1-butanol (Schemat 42).



Schemat 42. Addycja wybranych alkoholi i fenoli do eteru butylo-(1-propenyloвого).

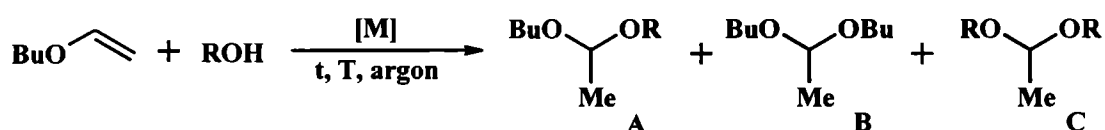
Otrzymane wyniki przedstawiono w Tabeli 18. (Oznaczenia A, B, C jak na Schemacie 42)

Tabela 18. Wydajności addycji wybranych alkoholi i fenoli do eteru butylo-(1-propenyloвого).

ROH	[M]	t [h]; T [°C]	α [%]	A[%]	B[%]	C[%]
cykloheksanol	1% ZrCl ₄	1; 25	100	52	32	16
	1% [AuCl(PPh ₃)] + AgOTf	3; 25	100	44	48	8
2-pentanol	1% ZrCl ₄	1; 25	100	69	20	11
alkohol allilowy	1% ZrCl ₄	1; 25	100	18	32	50
	1% CuSO ₄ *5H ₂ O	1; 25	30	0	73	26
	1% [VO(acac) ₂]	1; 25	0	0	0	0
	1% RuCl ₃ *H ₂ O	1; 25	100	37	20	43
	1% [Ru(acac) ₃]	3; 120	17	0	30	70
	1% TiCl ₄	1; 25	100	34	19	47
alkohol benzyłowy	1% ZrCl ₄	1; 25	100	29	33	38
	1% CuSO ₄ *5H ₂ O	1; 25	44	17	43	40
metanol	1% ZrCl ₄	1; 25	100	33	64	3
	1% [AuCl(PPh ₃)] + AgOTf	1; 25	100	27	39	34
dekanol	1% ZrCl ₄	1; 25	100	31	69	0
	1% [Ru(acac) ₃]	24; 100	58	44	56	0
	1% CuSO ₄ *5H ₂ O	1; 25	80	37	63	0
<i>p</i> -chlorofenol	1% ZrCl ₄	3; 25	100	32	68	0
<i>m</i> -krezol	1% ZrCl ₄	3; 25	100	29	71	0
	1% [Ru(acac) ₃]	24; 100	100	78	22	0

Jak wynika z rezultatów przedstawionych w Tabeli 18, żaden z kwasów Lewisa nie katalizuje selektywnie otrzymywania niesymetrycznego acetalu. We wszystkich przypadkach (z wyjątkiem fenoli i długołańcuchowego alkoholu decylowego, dla których nie obserwowano w mieszaninie poreakcyjnej acetalu symetrycznego pochodzącego od przyłączonego alkoholu lub fenolu) powstaje mieszanina wszystkich możliwych acetalu. I to pomimo faktu, iż użyte do tej reakcji katalizatory w reakcji tetrahydropiranylowania pozwalają na selektywne otrzymanie acetalu niesymetrycznych [1]. Oznacza to, iż we wszystkich przypadkach (pokazanych w Tabeli 18) dochodzi do następczej i następczo-równoległej transacetalizacji. Zagadnienie to omówiono szerzej w podrozdziale 2.8 omawiającym powiązanie rodzaju katalizatora z typem reakcji.

W dalszej kolejności sprawdzono, jak w obecności wybranych spośród wymienionych w Tabeli 18 katalizatorów będzie reagował z wybranymi alkoholami i wybranym fenolem eter butylowo-winyłowy – analog eteru 1-propenyłowego (Schemat 43)



Schemat 43. Addycja wybranych alkoholi (1-butanolu i metanolu) oraz wybranego fenolu (m-krezolu) do eteru butylowo-winyłowego.

Otrzymane wyniki przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19. Addycja wybranych alkoholi i fenoli do eteru butylowo-(winyłowego).

ROH	[M]	t [h]; T [°C]	α [%]	A[%]	B[%]	C[%]
BuOH	1% CoCl ₂	24; 25	14	100	-	-
	1% ZrCl ₄	1; 25	100	0	-	-
MeOH	1% ZrCl ₄	1; 25	100	0	0	0
m-krezol	1% [Ru(acac) ₃]	24; 100	100	0	0	0

Jak wynika z rezultatów przedstawionych w Tabeli 19, w przypadku eteru winyłowego, podobnie jak jego 1-propenyłowego odpowiednika nie udaje się selektywnie

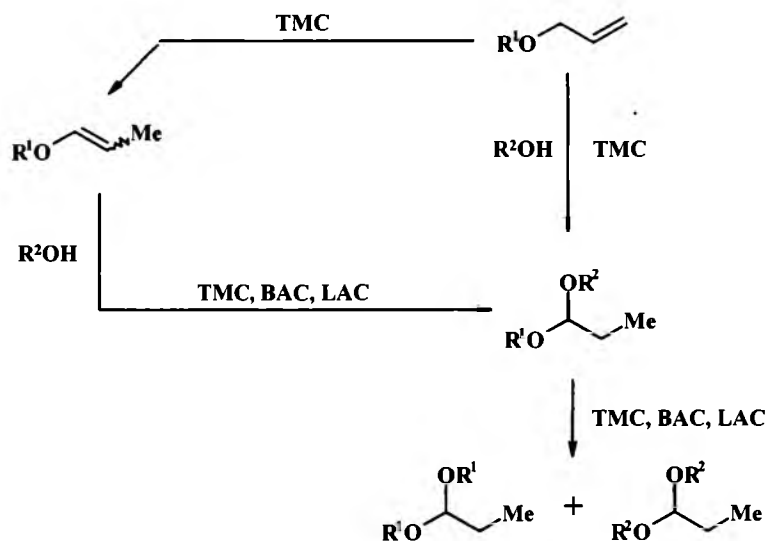
i z wysoką wydajnością otrzymać acetalu niesymetrycznych. Co więcej, eter butylowo-winylowy, okazał się być bardziej wrażliwy na działanie silnych i średnich kwasów Lewisa: w przypadku zarówno $[\text{Ru}(\text{acac})_3]$ jak i czterochloru cyrkonu, konwersja substratu winylowego była ilościowa, jednakże w mieszaninie były obecne niezidentyfikowane produkty degradacji eteru, nie będące acetalami. Było to szczególnie widoczne w przypadku czterochloru cyrkonu: dodanie ZrCl_4 do mieszaniny reakcyjnej (eter winylowy i 1-butanol) powodował jej silne podgrzanie. Czynnikiem powodującym tę egzotermiczną reakcję był substrat winylowy: wykonane przeze mnie próby z samym eterem butylowo-winylowym i czterochlorkiem cyrkonu pokazały, że związki te gwałtownie reagują ze sobą już w temperaturze pokojowej. Na widmie ^1H NMR mieszaniny eteru butylowo-winylowego i czterochloru cyrkonu obserwowano jedynie śladowe ilości sygnałów pochodzących od fragmentu winylowego, co świadczy o degradacji eteru zachodzącej już w temperaturze pokojowej, po zmieszaniu obu związków. W przypadku kiedy użyto do reakcji z eterem butylowo-winylowym alkoholi niesuszonych, zawierających niewielkie ilości wody, reakcja była jeszcze bardziej gwałtowna (zawartość fiolki rozpryskiwała się a całość ciemniała, przybierając konsystencję lepkiego syropu). Wynikało to najprawdopodobniej z faktu iż ZrCl_4 w obecności śladowych ilości wody uwalnia chlorowodór, który z kolei znany jest ze swojej wybuchowej wręcz reaktywności wobec eterów winylowych [163]. Dlatego też wszystkie alkohole użyte do reakcji jak i sam eter były suszone i przechowywane nad sitami molekularnymi. Mimo tego nie udało się uzyskać oczekiwanej acetalizacji – zachodziła degradacja substratu winylowego.

Reasumując, nie udało się przenieść rezultatów (znanych z literatury) dotyczących efektywnego katalizowania przez kwasy Lewisa reakcji tetrahydropiranylowania (czyli tworzenia acetalu cyklicznych z dihydropiranu i alkoholi bądź fenoli) na reakcje otrzymywania acetalu łańcuchowych, niecyklicznych. W reakcjach eterów 1-propenylowych z alkoholami i fenolami obserwuje się zawsze transacetalizację – dla tych układów eter-alkohol-kwas Lewisa, które badałem w swojej dysertacji. W przypadku eterów winylowych, analogów eterów 1-propenylowych sytuacja jest jeszcze mniej pozytywna – zachodzą głównie procesy destrukcji, polimeryzacji i także transacetalizacji.

2.8. Mechanizmy badanych reakcji

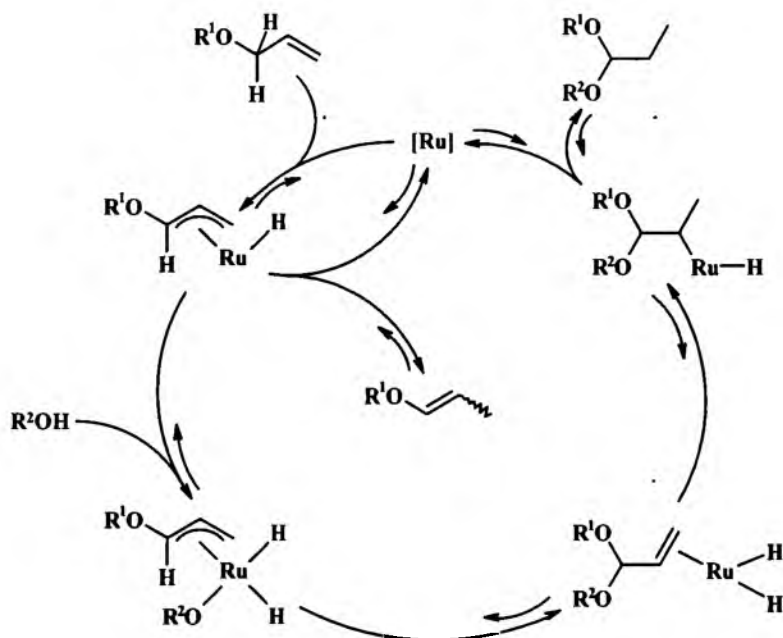
Obiektem badań przedstawionych w niniejszej dysertacji były reakcje eterów allilowych, 1-propenylowych i winylowych z alkoholami i fenolami zachodzące w obecności

różnych katalizatorów: kompleksów i związków metali przejściowych, a także kwasów protonowych. Te ostatnie były generowane *in situ* z niektórych kompleksów metali (i alkoholi lub fenoli) lub były dodawane do mieszaniny reakcyjnej (ta druga możliwość związana była wyłącznie z badaniami mechanistycznymi). Wobec tego aby zrozumieć istotę zachodzących w badanych układach przemian (prowadzących do produktów oczekiwanych lub/i niepożądanych) należało rozważyć wszystkie możliwe mechanizmy reakcji, a ściślej brać pod uwagę wszystkie możliwe typy reakcji katalitycznych zachodzących z udziałem wszystkich, występujących w badanych układach aktywnych form. Zważywszy na strukturę reagentów oraz strukturę aktywnych katalitycznie indywiduów (kwasów Brønsteda, kwasów Lewisa, kompleksów metali) należało rozważyć wszystkie (trzy) typy procesów katalitycznych prowadzących od substratów (eterów allilowych lub winylowych i alkoholi lub fenoli) do oczekiwanych acetalu oraz produktów nieporządanych (produktów transacetalizacji, polimeryzacji, degradacji). Zatem rozważono udział w badanych układach: katalizy z udziałem metalu przejściowego (ang. *transition metal catalysis*), katalizy kwasem Lewisa oraz Brønsteda (ang. *Lewis or Brønsted acid catalysis*). Celowo przywołane zostały anglojęzyczne nazwy tych reakcji i mechanizmów, bowiem są one szeroko stosowane w literaturze dotyczącej otrzymywania acetalu w reakcjach katalizowanych przez związki i kompleksy metali przejściowych [1]. Udział poszczególnych typów katalizy w reakcjach pomiędzy eterami – allilowym i 1-propenylovym a alkoholem (fenolem), których oczekiwanymi produktami były acetale niesymetryczne (i niekiedy symetryczne) przedstawiono na Schemacie 44. W odniesieniu do eterów winylowych typu $\text{ROCH}=\text{CH}_2$ schemat możliwych przemian byłby bardzo podobny – nie zawierałby jedynie możliwości jakie stwarza układ allilowy. W przypadku tego ostatniego reakcja może bowiem przebiegać poprzez kompleksy π -allilowe, co nie jest możliwe dla układów winylowych (ale jest możliwe dla eterów 1-propenylovych, będących analogami eterów winylowych).



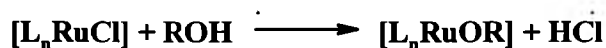
Schemat 44. Możliwe mechanizmy, możliwe typy katalizy w reakcjach pomiędzy eterami *O*-allilowymi i *O*-(1-propenyłowymi a alkoholami lub fenolami (pominięto odwracalność reakcji). Oznaczenia na schemacie: TMC - *transition metal catalysis*; BAC - *Brønsted acid catalysis*; LAC - *Lewis acid catalysis*.

I tak z katalizą z udziałem metalu przejściowego (TMC) mamy do czynienia w sytuacji, kiedy zachodzi bezpośrednia (tzn. bez migracji wiązania podwójnego) addycja alkoholu lub fenolu do eteru allilowego z utworzeniem acetalu niesymetrycznego. Szczegółowa ścieżka tego mechanizmu została zaproponowana w pracy doktorskiej dra inż. Penczka, w oparciu o badania przeprowadzone z udziałem deuterowanych reagentów. Przedstawiono ją na Schemacie 45.



Schemat 45. Proponowany cykl katalityczny w syntezie niesymetrycznych acetalii *via* addycja alkoholi i fenoli do eterów allilowych katalizowana kompleksami rutenu [89].

Jak widać istotą tej drogi reakcji w układzie eter allilowy – alkohol lub fenol jest powstawanie kompleksu π -allilowego *via* utleniająca addycja eteru do aktywnej formy katalizatora a także atak nukleofilowy ROH na skoordynowany substrat eterowy. Mechanizm ten musi być również brany pod uwagę w reakcjach, które badałem w mojej pracy. TMC występuje również w przypadku syntezy acetalii symetrycznych, gdzie pierwszym etapem (koniecznym by możliwa była następcza reakcja acetalizacji) jest migracja wiązania podwójnego z pozycji allilowej do winylowej. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że badane reakcje acetalizacji, mogły przebiegać nie tylko wyłącznie według mechanizmu π -allilowego, lecz również z jednoczesnym działaniem układu katalitycznego jako kwasu Lewisa czy Brønsteda (kiedy jest możliwość generowania HCl), zatem sumarycznie mogło nakładać się na siebie kilka różnych mechanizmów, w zależności od struktury reagentów czy rodzaju użytego układu katalitycznego. Przykładowo, $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, $\{[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_x\}$ oraz układy typu $[[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_x] + \text{PAR}_3$ katalizują migrację wiązania podwójnego, na co jest wiele dowodów w literaturze [78] – etery allilowe ulegają izomeryzacji do 1-propenyłowych. Jednocześnie w reakcji z alkoholami oraz fenolami generują te kompleksy HCl w myśl reakcji pokazanej ogólnie i poglądowo poniżej – Schemat 46.

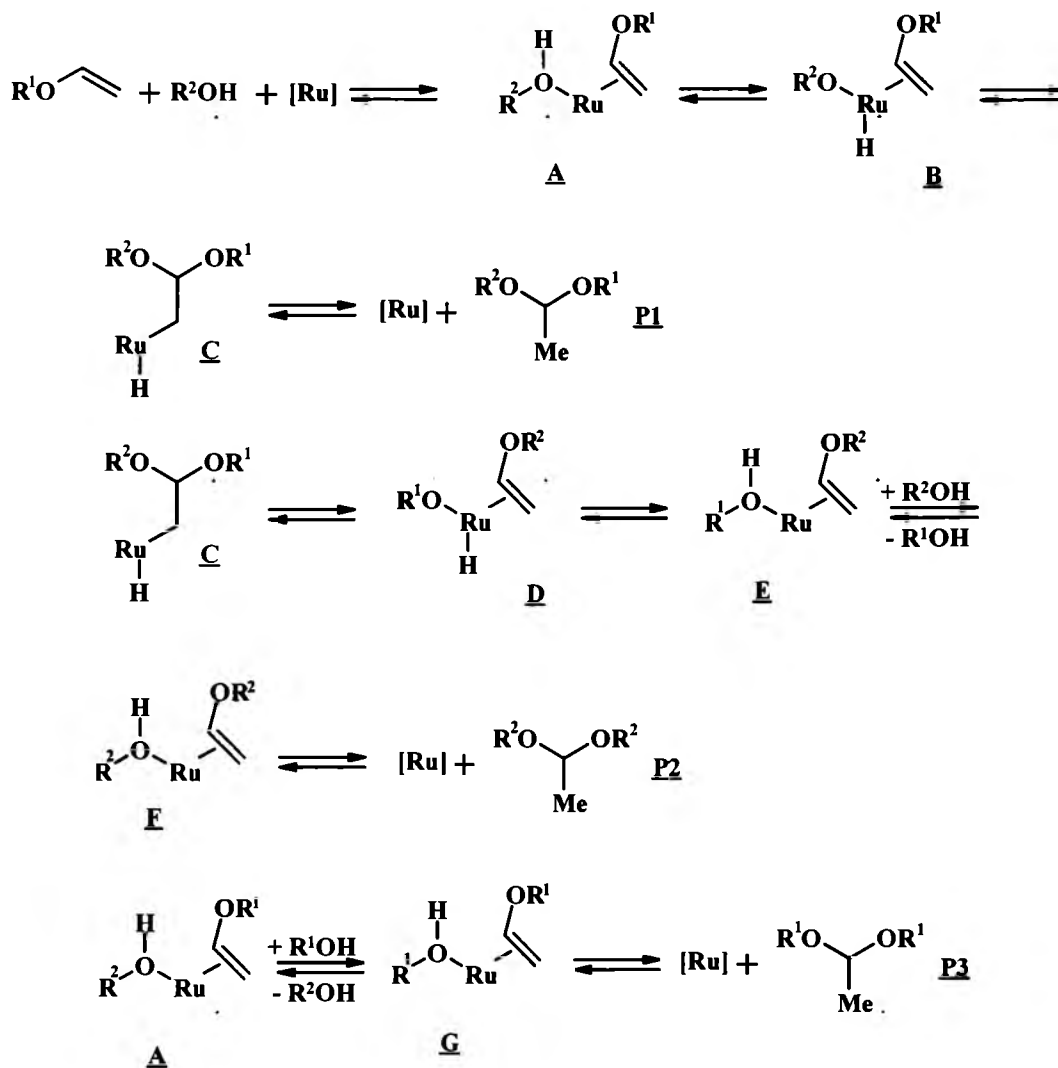


R = alkil lub aryl.

Schemat 46. Generowanie HCl w reakcjach kompleksów rutenu zawierających ligand chlorkowy – idea przemiany.

Powstający w powyższej reakcji chlorowódor katalizuje addycję alkoholu lub fenolu do powstałego eteru 1-propenylowego – tworzy się acetal. Mamy więc do czynienia z klasycznym tandemem – reakcja jest one-pot, pierwszy etap to TMC a drugi BAC. Trzeba też uwzględnić fakt, iż chlorowódor katalizuje również następczą transacetalizację – jej szybkość zależy od stężenia HCl i struktury acetalu. Nie można też wykluczyć, iż analizowane układy katalityczne katalizują acetalizację a także transacetalizację jako kompleksy lub/i kwasy Lewisa (a nie tylko źródła HCl dla procesu następczego) – czyli, że mamy do czynienia z TMC i LAC także w etapie acetalizacji. Z tej analizy wynika, iż w przypadku omawianych systemów katalitycznych należy się liczyć ze złożonym mechanizmem, z udziałem różnych rodzajów katalizy homogenicznej. Dlatego też tak trudno otrzymać acetale mieszane, czyli stworzyć warunki by zachodziła addycja, lub izomeryzacja a potem addycja, natomiast transacetalizacja nie miała miejsca lub jej szybkość była mała.

W przypadku, gdy katalizatorem (a raczej prekursorem katalizatora) jest kompleks nie zawierający ligandów mogących generować kwas Brønsteda (np. HCl, HBr) złożoność procesu jest tylko nieco mniejsza, a w efekcie końcowym (chodzi o ograniczenie transacetalizacji) wynik może być podobny – powstaje mieszanina acetalu. Na przykład $[Ru_3(CO)_{12}]$ katalizuje zarówno migrację wiązania podwójnego, jak i addycję czyli acetalizację – i jest to TMC (zapewne *via* kompleksy π -allilowe). Jednakże kompleks ten może z powodzeniem katalizować również transacetalizację – i będzie to TMC (mechanizm allilowy) lub/i LAC. W rezultacie znów sukces, tzn. uzyskanie selektywnie acetalu mieszanego jest trudne. Należy bowiem przyjąć, iż wszystkie reakcje w omawianych układach są odwracalne. Na schemacie poniżej przedstawiono propozycję przebiegu acetalizacji eteru winylowego, katalizowanej przez $[Ru_3(CO)_{12}]$ i prowadzącej do acetalu mieszanego (z uwzględnieniem możliwości transacetalizacji).



Schemat 47. Propozycja mechanizmu reakcji pomiędzy eterem winylowym a alkoholem: tworzenie się acetalu mieszanego i transacetalizacja (powstawanie acetalu symetrycznego).

W pierwszym etapie postuluje się koordynację (i tym samym aktywację) obu substratów (kompleks A) a następnie utleniającą addycję skoordynowanego alkoholu do atomu rutenu. Dalej mamy insercję eteru do wiązania ruten-tlen i finalnie reduktywną eliminację: powstaje produkt (mieszany acetal P1) i odtworzeniu ulega kwas Lewisa, aktywna forma katalizatora rutenowego. Ponieważ wszystkie etapy są odwracalne, remigracja w kompleksie C może też prowadzić do kompleksu D, dalej kompleksu E i ostatecznie po wymianie skoordynowanego R^1OH na R^2OH (poprzez kompleks F) do powstania acetalu symetrycznego P2 (czyli do produktu transacetalizacji). Drugi acetal symetryczny (P3)

powstaje w analogiczny sposób: wymiana ligandów pomiędzy A i powstałym wcześniej R¹OH – i dalej tak, jak dla pierwszego z symetrycznych acetai.

Warto podkreślić w tym miejscu fakt, iż etery *O*-allilowe nie ulegały acetalizacji ani w obecności kwasów Brønsteda (np. HCl), ani też tych kwasów Lewisa, które nie katalizowały migracji wiązania podwójnego (np. Ag(OTf), [Au(PPh₃)]⁺). Potwierdzono to na podstawie przeprowadzonych prób z użyciem gazowego, suszonego HCl, na modelowej reakcji eteru allilowo-butyłowego z 1-butanołem; po 18 godzinach reakcji w temperaturze pokojowej, nie stwierdzono w mieszaninie poreakcyjnej ani obecności acetalu, ani też produktów degradacji eteru allilowego – Schemat 48. Identyczne wyniki uzyskano, gdy w środowisku tej reakcji były obecne wspomniane uprzednio kwasy Lewisa (które nie katalizują migracji wiązania podwójnego) – eter allilowy nie reaguje.



Schemat 48. Próby trwałości układu eter allilowy-alkohol w obecności wybranych kwasów Brønsteda i Lewisa.

W związku z tym zarówno o katalizie kwasem Brønsteda (BAC) jak i kwasem Lewisa (LAC) - Schemat 44. możemy myśleć jako o procesach następczych w reakcjach addycji ROH do eterów allilowych, bowiem mogą być brane pod uwagę jedynie w przypadku gdy w mieszaninie reakcyjnej obecny jest układ *O*-(1-propenyłowy). Oprócz tego BAC i LAC są odpowiedzialne za następcze reakcje transacetalizacji prowadzące do otrzymania mieszaniny acetai. Układy katalityczne takie jak [RuCl₂(PPh₃)₃] są w stanie efektywnie prowadzić do acetai wyłącznie w przypadku kiedy możliwe jest powstawanie tylko jednego produktu acetalowego, acetalu symetrycznego. Nawet jeśli transacetalizacja zachodzi (a z pewnością ma miejsce) to jej nie obserwujemy, bo powstaje ten sam produkt. Dopiero zastosowanie znaczonych substratów mogłoby to potwierdzić. Znane z literatury stosowanie układów katalitycznych opartych na BAC i LAC do selektywnej syntezy niesymetrycznych acetai cyklicznych (pochodnych tetrahydropiranu) wynika z faktu, iż w przypadku takich struktur pierścieniowych, korzystniejsze ze względów entropowych jest tworzenie produktu niesymetrycznego. Z tego względu we wszystkich próbach wykorzystania znanych z literatury katalizatorów tetrahydropiranylowania w reakcjach otrzymywania acetai niesymetrycznych z łańcuchowych eterów winylowych (w tym 1-propenyłowych)

otrzymywałem mieszaninę wszystkich możliwych acetalii. Związek pomiędzy strukturą prekursora rutenowego użytego do reakcji a jego możliwościami jako katalizatora (chodzi o typ katalizy i rodzaju katalizowanej reakcji) w obrębie badanych w niniejszej dysertacji układów (etry allilowe i winylowe, alkohole lub fenole) przedstawiono poglądowo w Tabeli 20.

Kompleks <i>(Typ katalizy)</i>	Katalizowane reakcje
[RuH_nL_m] <i>(TMC)</i>	migracja C=C
[Ru₃(CO)₁₂] <i>(TMC, LAC,</i> <i>[TMC + LAC])</i>	migracja C=C, addycja OH do C=C, transacetalizacja
[RuCl_nL_m] <i>(TMC, LAC,</i> <i>BAC (HCl),</i> <i>[TMC + LAC],</i> <i>[TMC + BAC])</i>	migracja C=C, addycja OH do C=C, transacetalizacja

Tabela 20. Zależność między mechanizmem działania a rodzajem katalizatora stosowanego w reakcji acetalizacji. Oznaczenia w tabeli: TMC - *transition metal catalysis*; BAC - *Bronsted acid catalysis*; LAC - *Lewis acid catalysis*.

Zestawienie przedstawione w Tabeli 20 pokazuje jaki rodzaj katalizatora rutenowego odpowiedzialny jest za odpowiedni typ katalizowanej reakcji. W przypadku katalizatora hydrydowego [RuH_nL_m] działającego jako TMC, możliwe jest katalizowanie wyłącznie migracji wiązania podwójnego w substracie allilowym. Sprawdziłem, iż [RuH₂(CO)(PPh₃)₃] nie katalizuje addycji 1-butanolu do eteru allilowo-butyłowego (nawet w 140°C). Dla karbonylowego kompleksu rutenu [Ru₃(CO)₁₂], który nie ma możliwości generowania kwasu Brønsteda, możliwe jest jego działanie na trzy sposoby: tylko jako TMC (wówczas katalizuje migrację wiązania podwójnego lub bezpośrednią addycję reagenta ROH do substratu allilowego poprzez mechanizm π-allilowy) lub tylko jako LAC (wówczas katalizuje

niekorzystną transacetalizację lub katalizuje addycję do substratu winylowego), ale również jako tandem TMC + LAC. W pierwszym etapie tego tandemu kompleks katalizuje migrację wiązania z pozycji allilowej w pozycję 1-propenyłową, co umożliwia z kolei addycję reagenta ROH do tak powstałego układu propenyłowego w oparciu o katalizę kwasem Lewisa - tak jak to ma miejsce w przypadku tetrahydropiranylowania. Natomiast dla trzeciego rodzaju katalizatora, który ma dodatkową możliwość generowania kwasu Brønsteda (na przykład HCl), mamy do czynienia z następującymi możliwościami gdy chodzi o ścieżki reakcji: samo TMC (migracja wiązania podwójnego w substracie allilowym lub bezpośrednia, selektywna addycja reagenta ROH do substratu allilowego poprzez mechanizm π -allilowy) lub LAC (transacetalizacja lub addycja do substratu winylowego), lub BAC (wygenerowany kwas, np. HCl, katalizuje transacetalizację albo też addycję reagenta ROH do substratu winylowego), lub wreszcie tandem TMC + LAC albo TMC + BAC. Te dwie ostatnie możliwości dotyczą reagentów allilowych: w pierwszym etapie katalizowana jest migracja wiązania podwójnego z pozycji allilowej do winylowej, następnie możliwa jest addycja reagenta ROH pod wpływem centrum metalicznego działającego jako kwas Lewisa lub pod wpływem obecności wygenerowanego z kompleksu w warunkach reakcji kwasu Brønsteda (w moich badaniach – HCl).

Powyższa analiza pokazuje jak rodzaj użytego katalizatora może wpływać na przebieg, w tym przede wszystkim na selektywność reakcji acetalizacji. Pokazuje także, że w przypadku niektórych układów katalitycznych, które mają możliwość katalizowania reakcji na więcej niż jednej tylko ścieżce, trudno jest jednoznacznie określić, które z tych ścieżek będą niezależnie od siebie a które się na siebie nakładają.

Przedstawione powyżej rozważania mechanistyczne zostały opublikowane w pracy w *Applied Catalysis* [154] i *Coordination Chemistry Reviews* [1].

2.9. Usuwanie pozostałości Ru z mieszanin poreakcyjnych

Bardzo ważnym, z punktu widzenia wydzielenia produktów acetalowych z mieszanin poreakcyjnych, było usuwanie katalizatorów rutenowych. Tylko czyste acetale, wolne od pozostałości metalu przejściowego mogą być badane pod kątem zastosowań praktycznych: jako środki zapachowe, dodatki do polimerów, i inne. W pracy doktorskiej dra inż. Roberta Penczka zbadano szczegółowo tę kwestię w odniesieniu do wybranych acetalu i ortoestrów [89]. W ramach niniejszej dysertacji również zaistniała konieczność zastosowania procedury usuwania układu katalitycznego z produktu. Procedura ta składała się zawsze z dwóch

etapów: wstępnego usunięcia części katalizatora oraz praktycznie ilościowego usunięcia pozostałości na drodze sorpcji. Etap pierwszy przebiegał następująco: do mieszaniny poreakcyjnej dodawano pentanu i całość schładzano do temperatury kilkunastu stopni poniżej zera, dzięki czemu znaczna część obecnego w mieszaninie poreakcyjnej katalizatora (związki rutenu wraz z fosfiną - o ile była stosowana) wytrącała się i poprzez sączenie była oddzielana. Tak otrzymana mieszanina zawierająca pozostałości układu katalitycznego, który nie uległ wytrąceniu, była poddawana dalszej sorpcji.

Do sorpcji pozostałości katalizatorów rutenowych z mieszanin poreakcyjnych stosowano trzy rodzaje nośników: węgiel aktywny Norit CN-1 firmy Acros, funkcjonalizowane pianki mezoporowate otrzymane przez Panią dr hab. inż. Julię Mrowiec-Białoń z Instytutu Inżynierii chemicznej PAN oraz handlowo dostępne tzw. "metal scavenging agents" firmy Strem - czyli funkcjonalizowane materiały na bazie tlenku glinu o właściwościach dobranych specjalnie dla potrzeb usuwania wybranych metali przejściowych, w tym rutenu. Sorbenty z Instytutu Inżynierii Chemicznej PAN to pianki mezoporowate funkcjonalizowane grupami $-(\text{CH}_2)_3\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, które mają zdolności "wychwytywania" metali. W przypadku "zgarniaczy metali" (dosłowne tłumaczenie angielskiej nazwy handlowej "*metal scavenging agent*") firmy Strem Chemicals, nośnikiem jest tlenek glinu, którego powierzchnia modyfikowana jest kwasem fosforowolframowym. Tego typu materiał przystosowany jest do sorpcji kompleksów takich metali jak pallad, iryd ruten czy rod. Co ciekawe, sorbent ten według zapewnień producenta jest aktywny i stabilny w temperaturze do 150 °C.

Usuwanie pozostałości rutenu z mieszanin poreakcyjnych było szczególnie ważne z punktu widzenia wydzielania czystych produktów - acetalu. Zastosowana metoda wydzielania, czyli destylacja pod zmniejszonym ciśnieniem, wymagała ogrzewania mieszanin poreakcyjnych do temperatur zbliżonych lub wyższych niż temperatury reakcji. Wiązało się to z ryzykiem katalizowania przez obecne w mieszaninie poreakcyjnej pozostałości rutenu niekorzystnych reakcji następczych jak na przykład transacetalizacji. Było to istotne zwłaszcza w przypadku wydzielania acetalu niesymetrycznych. Fakt ten nie bez znaczenia był również w przypadku prowadzenia reakcji, w których substratami były etery 1-propenyłowe. Aby móc rzetelnie zbadać wpływ kwasu Lewisa na acetalizację tych eterów, użyte substraty (otrzymywane w reakcji migracji wiązania na hydrydowych kompleksach rutenu) musiały być pozbawione pozostałości katalizatora.

Zawartość rutenu w mieszaninach poreakcyjnych poddanych sorpcji na wymienionych powyżej nośnikach zbadano metodą optycznej spektroskopii emisyjnej z plazmą sprzężoną

indukcyjnie ICP-OES. W próbce z mieszaniny poreakcyjnej, z której nie usuwano rutenu stwierdzono jego zawartość na poziomie 344 ppm. Z kolei w próbkach po sorpcji na węglu lub funkcjonalizowanym sorbencie na bazie Al_2O_3 , zawartość ta mieściła się w zakresie poniżej 10 ppm – aż do praktycznie zera (tzn. do wartości poniżej czułości metody). Analizy na zawartość rutenu wykonał Pan dr Andrzej Kita z Zakładu Chemii Analitycznej naszego Instytutu.

Oczyszczone w ten sposób acetale i etery 1-propenyłowe miały postać bezbarwnych cieczy. W zależności od selektywności reakcji, a co za tym idzie składu mieszaniny poreakcyjnej, oczyszczony związek poddawano destylacji próżniowej lub wykorzystywano dalej jako czysty (jak w przypadku eterów 1-propenyłowych, które otrzymywano z praktycznie ilościową wydajnością, czy też acetali cyklicznych, które tworzyły się ilościowo i w mieszaninie poreakcyjnej oprócz produktu acetalowego obecny był wyłącznie pozostały katalizator). Zaletą tej metody (tzn. sorpcji), oprócz jej skuteczności, jest jej prostota: wystarczy mieszanie zawiesiny sorbenta i produktu (po wytrąceniu i odfiltrowaniu części układu katalitycznego) w pentanie przez 24 godziny, w temperaturze pokojowej, a następnie oddzielenie sorbentu na drodze prostej filtracji. Jednakże z praktycznego punktu widzenia, głównie ze względu na koszty operacji, sorbentem zalecanym do usuwania rutenu będzie najtańszy z badanych, tj. Norit-CN-1 (Acros Organics). Statystycznie rzecz biorąc, wyniki sorpcji z użyciem tego sorbenta były najbardziej powtarzalne a zawartości rutenu zwykle najniższe (znacznie poniżej 1 ppm). Warto również podkreślić, iż straty produktu po sorpcji zarówno dla prostego i taniego węgla aktywnego jak i dedykowanego sorbenta na bazie tlenku glinu czy mezoporowatych pianek na bazie SiO_2 były małe i porównywalne (od 2 do 3%). Jak już zaznaczono, ostatnim etapem wydzielania czystych acetali niesymetrycznych była destylacja. W produktach destylowanych nie stwierdzano już obecności rutenu wcale, co ma kluczowe znaczenie dla ewentualnych przyszłych zastosowań.

3. Część eksperymentalna

3.1. Zagadnienia ogólne

Wszystkie analizy jakościowe wykonano z pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (^1H , ^{13}C NMR). Analizy ilościowej dokonano za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (^1H NMR) lub chromatografii gazowej i wysokorozdzielczej spektrometrii mas. W przypadku analiz wykonywanych za pomocą ^1H NMR, próg wykrywalności mieścił się w przedziale od 0,1 do 1%. Uwaga odnośnie do progu wykrywalności dotyczy zwłaszcza wykrywania w mieszaninach poreakcyjnych i w czystych produktach innych acetalu lub produktów migracji wiązania podwójnego.

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego rejestrowano w temperaturze pokojowej na aparatach: Bruker Avance 400 lub Bruker Avance 500, przy częstotliwościach odpowiadających rezonansom analizowanych jąder. Przesunięcia chemiczne sygnałów w technikach ^1H i ^{13}C NMR zostały odniesione względem tetrametylosilanu.

Analizy HRMS wykonano w Zespole Spektrometrii Mas Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie na aparacie Mariner ESI-TOF (Applied Biosystems) ze zdolnością rozdzielczą 5000. Próbkę nastrzykiwano w roztworze metanolowym z dodatkiem glikolu polietylenowego 200 i 400 jako wzorca wewnętrznego. Dokładność zmierzonych mas była poniżej 5 ppm.

Większość reagentów organicznych była produktami handlowymi firm: Sigma-Aldrich, POCh i Acros Organics, natomiast kompleksy metali oraz ligandy (fosfiny, trifenylostibina i inne) głównie firm STREM Chemicals i ABCR.

Używano następujących, dostępnych handlowo odczynników (wymieniono tylko ważniejsze): eter allilowo-butyłowy (Sigma-Aldrich), eter allilowo-fenylowy (Fluka), bromek allilu (Acros Organics), eter butylowo-winyłowy (Fluka), uwodniony chlorek rutenu(III) (POCh), $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (ABCR), wodorosiarczan(VI) tetrabutylamonowy (Acros Organics), wodorek wapnia (Acros Organics), wodorotlenek sodu (Chempur), wodorek sodu (Sigma-Aldrich), (*Z*)-2-buten-1,4-diol (Acros Organics), węgiel aktywny Norit CN-1 (Acros Organics), sorbenty metali "metal scavenging agents" (STREM Chemicals).

Eter allilowo-*t*-butylowy [145], Eter allilowo-*m*-tollilowy [146], Eter allilowo-2,6-dichlorofenylowy [164], eter allilowo-2-chlorofenylowy [165], eter allilowo-*p*-tollilowy [166], $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ [167], $\{[\text{RuCl}_2(1,5\text{-COD})_x]\}$ [168] zostały otrzymane według metod literaturowych. Eter allilowo-cykloheksylowy oraz 1,4-dibutoksy-(*Z*)-2-buten zostały

otrzymane według przepisu opisanego w rozprawie doktorskiej dra inż. Roberta Penczka [89]. Wszystkie alliloksyalkohole zostały otrzymane przez Panią dr inż. Magdalenę Urbalę z Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego [154].

Stosowane w badaniach rozpuszczalniki oczyszczano w standardowy sposób i przechowywano nad zalecanymi środkami suszącymi (sitami molekularnymi, metalicznym sodem, wodorkiem wapnia lub bezwodnym węglanem potasu) [169].

3.2. Metodyka prowadzenia reakcji addycji alkoholi i fenoli do eterów allilowych i winylowych

3.2.1. Metoda I (testy katalityczne)

W szklanej, zakręcanej fiolce umieszczono eter allilowy lub winylowy (1-5 mmol), ROH – alkohol lub fenol (1-10 mmol), katalizator (1-2% mol), zasadę (5% mol, jeżeli była stosowana) oraz rozpuszczalnik (jeżeli był stosowany). Mieszaninę nasycano argonem (przez 10 min), następnie fiolkę zakręcono i intensywnie mieszając mieszadłem magnetycznym, ogrzewano w termostatowej łaźni olejowej (+/- 0,5 °C), przez zadany czas, w zadanej temperaturze. Po upływie określonego czasu fiolkę wyjmowano i chłodzono do temperatury otoczenia. Gdy ROH był fenolem, do ochłodzonej mieszaniny poreakcyjnej dodawano dichlorometanu (10 cm³), a następnie ekstrahowano 10% wodnym roztworem NaOH (3 x 15 cm³) i wodą (1 x 10 cm³). Po wysuszeniu bezwodnym MgSO₄ i filtracji, odparowano na próżniowej wyparce rotacyjnej lotne frakcje i pobrano próbkę mieszaniny poreakcyjnej do analizy ¹H i/ lub ¹³C NMR (0,10 cm³ w 0,7 cm³ CDCl₃). Natomiast gdy ROH był alkoholem, do mieszaniny poreakcyjnej dodawano heksanu (10 cm³), a następnie sączono przez bibułę filtracyjną. Po odsączeniu osadu (kompleksy metali, fosfina, zasada), z przesączu na wyparce rotacyjnej odparowano heksan, a z pozostałości pobierano próbkę do analizy ¹H i/ lub ¹³C NMR (0,10 cm³ w 0,7 cm³ CDCl₃).

3.2.2. Metoda II (syntezy w skali preparatywnej)

W grubościenniej kolbie okrągłodennej o pojemności 25 cm³ umieszczono eter allilowy (10-50 mmol), alkohol lub fenol (10-100 mmol), katalizator (1-2% mol), zasadę (5% mol jeżeli była stosowana) oraz rozpuszczalnik (jeżeli był stosowany). Mieszaninę intensywnie mieszano mieszadłem (magnetycznym dipolem krzyżakowym) i nasycano argonem (przez 10 min), następnie kolbę szczelnie zamykano i, kontynuując intensywnie mieszanie, ogrzewano w termostatowej łaźni olejowej (+/- 0,5 °C). Po upływie określonego

czasu kolbę wyjmowano i ochładzano do temperatury otoczenia. Gdy ROH był fenolem, do mieszaniny poreakcyjnej dodawano dichlorometanu (25 cm^3), a następnie ekstrahowano ją 10% NaOH ($3 \times 15 \text{ cm}^3$) i wodą ($1 \times 10 \text{ cm}^3$). Ekstrakt osuszano bezwodnym MgSO_4 i na wyparce rotacyjnej odparowano z niego lotne frakcje. Otrzymaną, surową mieszaninę poreakcyjną oczyszczano dalej jak to opisano w punkcie 3.4.

3.3. Synteza układów *O*-allilowych

1,4-difenoksy-(Z)-2-buten

Reakcję prowadzono w atmosferze argonu. W kolbie trój szyjnej o pojemności 500 cm^3 (umieszczonej w łaźni wodno-lodowej) i zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne umieszczono 70 cm^3 toluenu, 24 g ($0,2 \text{ mol}$, 20 cm^3) 1,4-dichloro-(*Z*)-2-buteny, 18 g ($0,2 \text{ mol}$) fenolu, 19 g ($0,5 \text{ mol}$) sproszkowanego NaOH i $3,2 \text{ g}$ (9 mmol) wodorosiarczanu(VI) tetrabutylamonowego. Następnie do kolby wprowadzono 150 cm^3 toluenu i kontynuowano intensywne mieszanie mechaniczne. Po ogrzaniu się zawartości kolby do temperatury pokojowej, rozpoczęto ogrzewanie na termostatowanej łaźni olejowej w $80 \text{ }^\circ\text{C}$. Po 3 godzinach do mieszaniny reakcyjnej dodano kolejną porcję sproszkowanego NaOH (19 g) i wodorosiarczanu(VI) tetrabutylamonowego ($3,2 \text{ g}$). Kontynuowano ogrzewanie w atmosferze argonu z intensywnym mieszaniem przez następne 4 godziny.

Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną pozostawiono do ostygnięcia do następnego dnia. Zdekantowano warstwę organiczną z nad osadu, osad przemyto przez dekantację heksanem ($3 \times 25 \text{ cm}^3$) i połączone warstwy organiczne przemyto wodą ($8 \times 50 \text{ cm}^3$), a następnie osuszono dodając bezwodny MgSO_4 . Po odsączeniu środka suszącego oddestylowano lotne frakcje na wyparce, a do pozostałości dodano 100 cm^3 heksanu i 2 g węgla aktywnego. Po 24 h mieszania w temperaturze pokojowej zawiesinę przesączono przez twardą bibułę, oddestylowano heksan na wyparce próżniowej, a pozostałość poddano destylacji próżniowej. Otrzymano 1,4-difenoksy-(*Z*)-2-buten (18 g , $188 \text{ }^\circ\text{C}$ przy 5 mmHg) w postaci bezbarwnego, krystalicznego ciała stałego z wydajnością 48%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 4.77$ (dd, $J=3.4 \text{ Hz}$ $J=0.9 \text{ Hz}$, 4H), 6.03 - 6.06 (m, 2H), 7.02 - 7.10 (m, 6H), 7.38 - 7.43 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 63.9, 114.6, 120.9, 128.4, 128.4, 129.3, 158.3$ ppm.

Eter allilowo-geranylowy

W kolbie trójszyjnej o pojemności 250 cm³ zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, wkraplacz i chłodnicę zwrotną z bubblerem, umieszczono 17,5 cm³ (0,1 mol) geraniolu oraz 1,7g (0,005 mol) wodorosiarczanu(VI) tetrabutylamoniowego i 20g (0,5 mol) sproszkowanego NaOH, dodając do całości 50 cm³ benzenu. Po kilkuminutowym mieszaniu mieszadłem mechanicznym, powoli rozpoczęto wkraplanie 26 cm³ (0,3 mol) bromku allilu. Po dodaniu około połowy bromku allilu zawartość kolby z ciemnobrązowej zmieniła się na jasnobrązową. Po dodaniu całej ilości bromku allilu, rozpoczęto ogrzewanie na termostatowanej łaźni olejowej, w temperaturze wrzenia benzenu. Mieszaninę ogrzewano przez 6 godzin. Po tym czasie dodano kolejną porcję wodorosiarczanu(VI) tetrabutylamoniowego (1,7g) i sproszkowanego NaOH (20g) i kontynuowano ogrzewanie w temperaturze wrzenia przez kolejne 6 godzin. Po tym czasie mieszaninę po reakcyjną pozostawiono do ostygnięcia do następnego dnia. Zdekantowano warstwę organiczną z osadu, osad przemyto przez dekantację heksanem (2 x 25 cm³) i połączone warstwy organiczne przemyto wodą (8 x 50 cm³), a następnie osuszono dodając bezwodny MgSO₄. Po odsączeniu środka suszącego oddestylowano lotne frakcje na wyparce, a do pozostałości dodano 100 cm³ heksanu i 2g węgla aktywnego. Po 24 h mieszania w temperaturze pokojowej zawiesinę przesączono przez twardą bibułę, oddestylowano heksan na wyparce próżniowej, a pozostałość poddano destylacji próżniowej. Otrzymano eter allilowo-geranylowy (8g, 80°C przy 3,2 mmHg) w postaci bezbarwnej cieczy z wydajnością 41%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1.60 (d, J=0.3 Hz, 3H), 1.66 (m, 3H), 1.67 (d, J=1.2 Hz, 3H), 1.98 –2.15(m, 4H), 3.96 (dt, J=5.7 Hz, J=1.4 Hz, 2H), 3.99 (dd, J=6.9 Hz, J=0.9 Hz, 2H), 5.09 (m, 1H), 5.14-5.18 (m, 1H), 5.27 (ddt, J= 17.4 Hz, J=1.7 Hz, 1H), 5.36 (ddt, J=6.9 Hz, J=2.4 Hz, J=1.2 Hz, H), 5.92 (ddt, J = 17.4 Hz, J = 10.5 Hz, J = 5.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 11.5, 14.4, 22.7, 29.2, 41.5, 62.0, 71.9, 116.7, 121.1, 124.2, 131.6, 134.9, 139.8 ppm.

Eter allilowo-decyłowy

Reakcję prowadzono w atmosferze argonu. W kolbie trój szyjnej wyposażonej w mieszadło mechaniczne i wkraplacz, umieszczono benzen (200 cm^3), dekanol (15,8 g, 0,1 mol), wodorosiarczan(VI) tetrabutylamonowy (1,7 g; 0,005 mol) i sproszkowany NaOH (16,0 g; 0,4 mol). Zawartość kolby intensywnie mieszano i jednocześnie powoli wkraplano 25 cm^3 (0,3 mola) chlorku allilu. Po dodaniu całego chlorku, wkraplacz zamieniono na chłodnicę zwrotną i rozpoczęto ogrzewanie mieszaniny do temperatury łagodnego wrzenia za pomocą termostatowanej łaźni olejowej. Po 2 godzinach intensywnego mieszania i utrzymywania mieszaniny w stanie wrzenia, dodano drugą porcję sproszkowanego NaOH (16,0g; 0,4 mol) i wodorosiarczanu(VI) tetrabutylamonowego (1,7g; 0,005mol). Kontynuowano ogrzewanie w atmosferze argonu z intensywnym mieszaniem przez następne 3 godziny.

Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną pozostawiono do ostygnięcia do następnego dnia. Zdekantowano warstwę organiczną z nad osadu, osad przemyto przez dekantację heksanem ($3 \times 25\text{ cm}^3$) i połączone warstwy organiczne przemyto wodą ($8 \times 50\text{ cm}^3$), a następnie osuszono dodając bezwodny MgSO_4 . Po odsączeniu środka suszącego oddestylowano lotne frakcje na wyparce, a do pozostałości dodano 100 cm^3 heksanu i 2g węgla aktywnego. Po 24 h mieszania w temperaturze pokojowej zawiesinę przesączono przez twardą bibułę, oddestylowano heksan na wyparce próżniowej, a pozostałość poddano destylacji próżniowej. Otrzymano eter allilowo-decyłowy (10 g, 116°C przy 10 mmHg) w postaci bezbarwnej cieczy z wydajnością 51%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 0.86$ (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.20-1.35 (m, 14H), 1.49-1.59 (m, 2H), 3.39 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.93 (dt, $J=5.6\text{ Hz}$, $J=1.3\text{ Hz}$, 2H), 5.13 (ddt, $J=10.4\text{ Hz}$, $J=1.4\text{ Hz}$, $J=1.3\text{ Hz}$, 1H), 5.24 (ddt, $J=17.2\text{ Hz}$, $J=1.7\text{ Hz}$, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 5.89 (ddt, $J=17.2\text{ Hz}$, $J=10.4\text{ Hz}$, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 14.0, 22.6, 25.7, 26.1, 29.3, 29.7, 31.9, 32.8, 62.9, 70.4, 71.7, 116.5, 135.0$ ppm.

3.4. Metodyka usuwania kompleksów metali z mieszanin poreakcyjnych oraz wydzielania produktów acetalowych

Syntezy acetały prowadzono w skali od jednego do kilku gramów – w przeliczeniu na produkt; wszystkie otrzymane acetale wyizolowano z mieszanin poreakcyjnych. Usuwanie kompleksów metali z mieszanin poreakcyjnych realizowano poprzez sorpcję na węglu aktywnym, funkcjonalizowanym tlenku glinu lub piankach mezoporowatych. Stosowano następujące sorbenty: węgiel aktywny Norit CN-1 (Acros Organics), pianki mezoporowate funkcjonalizowane grupami $-(CH_2)_3SH$, $-(CH_2)_3NH_2$ i $-(CH_2)_3NHCH_2CH_2NH_2$ otrzymane od Pani dr hab. inż. Julity Mrowiec-Białoń z Instytutu Inżynierii PAN w Gliwicach oraz handlowo dostępny tlenek glinu firmy Strem Chemicals, którego powierzchnia modyfikowana jest kwasem fosforowolframowym (tzw. "metal scavenging agent").

Destylację prowadzono z aparatury do mikrodestylacji firmy Aldrich, w skali od 2 do 5 gramów (w przeliczeniu na produkt), zbierając wąsko-wrzące frakcje. Ze względu na małą skalę syntez, wydajności wyizolowanych produktów zawierały się w granicach od 15 do 30%.

Procedurę wydzielania produktów oraz procedurę usuwania układu katalitycznego z mieszanin poreakcyjnych realizowano w następujący sposób.

Wydzielanie produktów z mieszanin poreakcyjnych:

W kolbie stożkowej o pojemności 250 cm³ umieszczano surową mieszaninę poreakcyjną (od 1 do 4 gramów) i dodawano 50 cm³ pentanu lub eteru naftowego. Całość energicznie wytrząsano przez kilka minut i umieszczano na 24 godziny w temp. -15 °C. Następnie, wytrącony osad (katalizator i tlenki fosfin - o ile fosfiny były stosowane) odsączano na twardym sączku karbowanym, a do przesączu dodawano 20% masowych (względem mieszaniny reakcyjnej) suszonego sorbentu. Otrzymaną mieszaninę mieszano przez 48 godzin, po czym sączono. Z przesączu odparowywano na wyparce rotacyjnej rozpuszczalnik, a otrzymany surowy produkt poddawano destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. W przypadku produktów, które powstawały ilościowo (produkty migracji wiązania, acetale symetryczne z eterów i alkoholi zawierających ten sam motyw strukturalny) powtarzano ponownie sorpcję otrzymując produkty zawierające poniżej 5 ppm Ru.

3.5. Otrzymane acetale

1-[1-(2,2,2-trifluoroetoksy)propoksy]butan (A1, C₉H₁₇F₃O₂):

t.wrz. = 66 °C, 20 mm Hg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.91–0.95 (m, 6H), 1.34–1.44 (m, 2H), 1.52–1.59 (m, 2H), 1.61–1.68 (m, 2H), 3.44 (dt, 1H, *J* = 6.6, 9.4 Hz), 3.60–3.64 (m, 1H), 3.84 (q, 1H, *J* = 8.8 Hz), 3.85 (q, 1H, *J* = 8.8 Hz), 4.56 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.7, 13.8, 19.3, 26.0, 31.7, 60.9, 61.2, 61.6, 61.9, 65.9, 104.4, 124.2 (q, *J* = 277.8 Hz) ppm.

(2E)-8-(1-butoksypropoksy)okt-2-en (A2, C₁₇H₃₄O₂):

t.wrz. = 118 °C, 0.29 mm Hg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.86–0.97 (m, 9H), 1.23–1.44 (m, 10H), 1.51–1.66 (m, 6H), 1.92–2.04 (m, 2H), 3.37–3.43 (m, 2H), 3.53–3.63 (m, 2H), 4.39 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.36–5.44 (m, 2H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 9.0, 13.9, 17.8, 19.4, 25.6, 26.3, 26.5, 27.0, 31.6, 31.9, 32.0, 32.6, 65.2, 65.5, 104.3, 124.5, 131.6 ppm.

1-(1-butoksypropoksy)-3,7-dimetylookta-2,6-dien (A3, C₁₇H₃₂O₂):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.81–0.83 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.25–1.29 (m, 2H), 1.36–1.40 (m, 2H), 1.51–1.56 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.99–2.12 (m, 4H), 3.55 (t, *J* = 6.6 Hz), 4.11 (d, *J* = 7.9 Hz), 4.43 (t, *J* = 5.7 Hz), 5.08 (t, *J* = 6.6 Hz), 5.34 (t, *J* = 7.9 Hz) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 9.2, 11.5, 14.0, 14.4, 20.6, 22.7, 27.8, 29.2, 41.5, 62.0, 65.3, 103.7, 121.1, 124.2, 131.6, 139.8 ppm;

HRMS (ESI+) obliczona dla C₁₇H₃₂O₂Na [M+Na]⁺ 291.2295; znaleziona 291.2309.

1-[(1-butoksypropoksy)](8Z)-oktadec-8-en (A4, C₂₅H₅₀O₂):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.26–1.40 (m, 26H), 1.52–1.66 (m, 4H), 1.94 – 2.05 (m, 4H), 3.37–3.44 (m, 2H), 3.52–3.64 (m, 2H), 4.39 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.33–5.43 (m, 2H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.1, 13.9, 14.0, 19.4, 22.7$ (CH_3CH_2 , 25.8, 26.5, 27.17, 29.1, 29.2, 29.43, 29.43, 29.45, 29.6, 29.6, 29.6, 31.8, 32.0, 32.6, 65.2, 65.5, 104.2, 128.1, 128.9 ppm.

HRMS (ESI+): obliczona dla $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 405.3708; znaleziona 405.3703.

1-[1-(1-butoksypropoksy)propoksy]butan (A5, $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_3$):

t.wrz. = 74 °C, 5 mm Hg

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 0.91$ (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.34-1.44 (m, 4H), 1.51-1.66 (m, 8H), 3.42 (dt, $J = 9.4, 6.6$ Hz, 2H), 3.58 (dt, $J = 9.4, 6.6$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H) ppm;

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 8.9, 13.7, 19.3, 26.4, 31.9, 65.0, 104.2$ ppm.

1-(1-butoksypropoksy)dekan (A6, $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_2$):

t.wrz. = 123 °C, 0.34 mm Hg

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.21-1.44 (m, 16H), 1.50-1.67 (m, 6H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.53-3.60 (m, 2H), 4.39 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.1, 13.9, 14.1, 19.5, 22.7, 26.4, 26.6, 29.6, 29.7, 29.7, 30.0, 32.0, 32.1, 65.3, 65.6, 104.3$ ppm.

GC-MS (70 eV), m/e (int[%]): 272 (<1), 243 (8), 199 (14), 141 (10), 115 (84), 102 (42), 85 (52), 71 (48), 59 (80), 57 (100), 43 (52), 41 (52).

HRMS (ESI+) obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 295.2608; znaleziona 295.2614.

(2E)-8-[1,4-dibutoksy(butoksy)]okt-2-en (A7, $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_3$):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.87-0.97$ (m, 9H), 1.26-1.42 (m, 12H), 1.52-1.67 (m, 10H), 1.90-2.04 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 6H), 3.54-3.59 (m, 2H), 4.48 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.37-5.42 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 13.9, 14.0, 17.9, 19.4, 19.5, 25.1, 26.3, 29.2, 29.4, 29.6, 30.0, 30.3, 31.9, 32.1, 32.6, 65.3, 65.6, 70.6, 70.7, 103.1, 124.6, 131.6$ ppm

1-decyloksy-1,4-dibutoksybutan (A8, $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_3$):

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 0.86-0.95$ (m, 9H), 1.27-1.41 (m, 18H), 1.51-1.68 (m, 10H), 3.37-3.44 (m, 6H), 3.54-3.61 (m, 2H), 4.48 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8, 13.8, 14.0, 19.4, 22.6, 25.0, 26.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.8, 29.8, 30.2, 31.8, 31.8, 31.9, 65.2, 65.5, 70.4, 70.5, 102.9$ ppm.

HRMS (ESI+) obliczona dla $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 381.3339; znaleziona 381.3349.

1,1-difenoksypropan (A9, $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$):

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 1.08$ (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.97-2.04 (m, 2H), 5.72 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 6H), 7.19-7.31 (m, 4H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.2, 27.1, 102.6, 120.5, 122.3, 129.4, 129.5, 129.6$ ppm

1,1-bis(m-toliloksy)propan (A10, $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$):

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 1.08$ (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 5.63 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 6H), 7.13-7.14 (m, 2H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.2, 21.6, 26.3, 103.1, 114.4, 118.3, 122.7, 129.3, 139.1, 157.2$ ppm

1,1-bis(p-toliloksy)propan (A11, $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$):

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) $\delta = 1.12$ (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 5.67 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.93-6.96 (m, 2H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.09-7.11 (m, 2H) ppm;

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.6, 20.5, 27.1, 103.2, 115.1, 117.7, 129.9, 131.7, 153.3, 154.1$ ppm

Dane spektroskopowe dla otrzymanych acetalii cyklicznych A12 i A14-17, są zgodne z danymi literaturowymi.

2-etylo-1,3-dioksacyklooktan (A12, $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$) [170]

2-etylo-1,3,6-trioksacyklooktan (A13, $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 0.87-0.94$ (m, 3H), 1.57-1.68 (m, 2H), 3.56-3.78 (m, 8H), 4.47-4.55 (m, 1H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.4, 27.1, 68.8, 68.9, 102.2$ ppm.

2-metylo-1,3,6-trioksacyklooktan (A14, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$) [171]

2-metylo-1,3-dioksacykloheptan (A15, C₆H₁₂O₂) [170]

2-etylo-1,3-dioksacykloheptan (A16, C₇H₁₄O₂) [170]

2-etylo-1,3-dioksacykloheksan (A17, C₆H₁₂O₂) [170]

4. Podsumowanie i wnioski

Niniejsza dysertacja była poświęcona reakcjom eterów allilowych, 1-propenyłowych i winylowych z alkoholami lub fenolami katalizowanych związkami i kompleksami metali, głównie rutenu. Zasadniczym celem było otrzymanie acetali niesymetrycznych ale i symetrycznych, ustalenie ograniczeń metody oraz przedyskutowanie złożonych mechanizmów przemian zachodzących w badanych układach.

Wobec powyższego, wnioski z tych badań są następujące:

1. Otrzymano szereg acetali niesymetrycznych (mieszanych) w reakcjach addycji alkoholi pierwszorzędowych do różnych eterów allilowych, w tym także eteru diallilowego. Katalizatorami tych selektywnych syntez (w pełni lub w wysokim stopniu wyeliminowano transacetalizację) były kompleksy rutenu. Na szczególne podkreślenie zasługują udane syntezy acetali zawierających wiązania wielokrotne, które nie uległy przemianom w trakcie reakcji (acetal z fragmentem geranyłowym lub (Z)-oleinowym).
2. Wykazano, że addycja alkoholi drugorzędowych do eterów allilowych, katalizowana kompleksami rutenu, nie jest selektywna, powstaje mieszanina wszystkich możliwych produktów acetalowych. Otrzymanie niesymetrycznych acetali jest możliwe na innej drodze, poprzez odpowiedni eter allilowy (czyli w reakcji eteru allilowego drugorzędowego alkoholu z alkoholem pierwszorzędowym).
3. W wyniku katalizowanej kompleksami rutenu wewnątrzcząsteczkowej addycji grupy OH do wiązania podwójnego w eterach monowinyłowych glikoli otrzymano cykliczne acetale. Wykazano także, iż w przypadku stosowania jako katalizatorów tych reakcji związków i kompleksów zawierających labilny ligand Cl (chlorkowy) addycję katalizuje HCl generowany w reakcji wymiany ligandów (pomiędzy alkoholem lub fenolem a kompleksem).
4. Wykazano, iż w badanych układach należy liczyć się z co najmniej trzema możliwymi mechanizmami (ścieżkami) reakcji: TMC - *transition metal catalysis*; BAC - *Brønsted acid catalysis*; LAC - *Lewis acid catalysis*. Natura procesu katalitycznego zależy od struktury prekursora – co wykazano na przykładach.
5. I tak acetalizacja w oparciu o TMC dotyczy tylko tych reakcji, w których substratem jest eter allilowy lub 1-propenyłowy, ale nie winylowy (i alkohol) - wówczas biegnie ona poprzez kompleksy π -allilowe. Gdy chodzi o strukturę prekursora, to z TMC mamy do czynienia, gdy katalizatorami są kompleksy nie zawierające ligandów chlorkowych.

W przypadku kompleksów z ligandem Cl, TMC też może mieć miejsce, ale jest maskowana przez BAC (szczególnie) i LAC.

6. Natomiast acetalizacja w oparciu o BAC dotyczy reakcji z udziałem substratów winylowych i 1-propenyłowych (ale nie allilowych). Reakcja taka, w formie wewnątrzcząsteczkowej przebiega znacznie szybciej niż międzycząsteczkowej: obserwowano ilościową cyklizację 1-propenyloksyalkoholi w temperaturze pokojowej, w obecności śladowych ilości HCl zawartych w deuterowanym chloroformie. Dla mieszaniny eteru 1-propenyłowego i alkoholu, nie obserwowano reakcji (addycji) w tych warunkach.
7. Po raz pierwszy otrzymano i wydzielono symetryczne acetale aryłowe propanalu na drodze addycji fenoli do eterów allilowo-aryłowych, w obecności homogenicznych katalizatorów rutenowych.
8. Zweryfikowano wyniki badań (opublikowanych przez Varalę i Współpracowników w *Canadian Journal of Chemistry*) nad acetyloacetonianem rutenu(III) jako katalizatorem reakcji tetrahydropiranylowania alkoholi. Wykazano, iż aktywność $[\text{Ru}(\text{acac})_3]$ w tej reakcji jest o kilka rzędów niższa niż to sugerują Autorzy. Ponadto, nie jest możliwy recykling katalizatora wg procedury, którą podano w publikacji (wytrącenie eterem, filtracja). Dodatkowe potwierdzenie, odnośnie do znacznie niższej aktywności katalitycznej $[\text{Ru}(\text{acac})_3]$ w reakcjach addycji alkoholi do eterów winylowych uzyskano badając acetalizację eterów allilowych i winylowych (w tym 1-propenyłowych) wobec tego kompleksu. Okazało się, iż $[\text{Ru}(\text{acac})_3]$ jest umiarkowanie aktywny w tych reakcjach – podobnie jak we wspomnianej reakcji tetrahydropiranylowania alkoholi.
9. Wykazano, że reakcje z udziałem łańcuchowych eterów 1-propenyłowych nie są prostą analogią reakcji tetrahydropiranylowania (mimo iż w obu przypadkach mamy do czynienia z addycją grupy hydroksylowej do sprzężonego układu $-\text{OCH}=\text{CH}-$). Dlatego też znane z literatury katalizatory tetrahydropiranylowania nie pozwalają na selektywne otrzymanie acetalu niesymetrycznych z łańcuchowych eterów 1-propenyłowych (i alkoholi).
10. Z przeprowadzonych badań wynika, że w przypadku niektórych związków metali przejściowych stosowanych jako katalizatory acetalizacji, w tym tetrahydropiranylowania (RuCl_3 , $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$, TiCl_4 , ZrCl_4) nie do pominięcia (o ile nie kluczowa) jest rola HCl, który obecny jest w mieszaninie reakcyjnej (wskutek reakcji pomiędzy ROH a kompleksem). Co ważne, rola generowanego chlorowodoru w przypadku stosowania

takich układów na przykład w reakcji tetrahydropiranylowania nie była, jak dotąd, wyraźnie wskazywana w literaturze.

Literatura

1. S. Krompiec, M. Penkala, K. Szczubiałka, E. Kowalska, *Coord. Chem. Rev.* 256 (2012) 2057-2096.
2. J.L. Luche, A.L. Gemal, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* (1978) 976-977.
3. A.L. Gemal, J.L. Luche, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 4187-4189.
4. A.B. Smith III, M. Fukui, H.A. Vaccaro, J.R. Empfield, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 2071-2092.
5. K. Ishihara, Y. Karumi, M. Kubota, H. Yamamoto, *Synlett* (1996) 839-841.
6. F. Ono, H. Takenaka, Y. Eguchi, M. Endo, T. Sato, *Synlett* (2009) 487-489.
7. A. Clerici, N. Pastori, O. Porta, *Tetrahedron* 54 (1998) 15679-15690.
8. A. Clerici, N. Pastori, O. Porta, *Tetrahedron*, 57 (2001) 217-225.
9. T. Kawabata, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 8329-8332.
10. C.H. Lin, S.D. Lin, T.P. Lin, Y.J. Huang, *Appl. Catal. A-Gen.* 240 (2003) 253-262.
11. F.M. Moghaddam, A. Sharifi, *Synthetic Commun.* 25 (1995) 2457-2461
12. M. Shibagaki, K. Takahashi, H. Kuno, H. Matsushita, *B. Chem. Soc. Jpn.* 63 (1990) 1258-1259.
13. A. Sarkart, O.S. Yemult, B.P. Bandgar, N.B. Gaikwad, P.P. Wadgaonkar, *Org. Prep. Proced. Int.* 28 (1996) 613-617.
14. G.C.G. Pals, A. Keshavaraja, K. Saravanan, P. Kumar, *J. Chem. Res-S.* (1996) 426-427.
15. T.S. Jin, Y.R. Ma, Y.G. Wang, T.S. Li, *Indian J. Chem. B* 39 (2000) 858-859.
16. T.S. Jin, S.L. Zhang, X.F. Wang, J.J. Guo, T.S. Li, *J. Chem. Res-S.* 7 (2001) 289-291.
17. A. Sinhamahapatra, N. Sutradhar, M. Ghosh, H.C. Bajaj, A.B. Panda, *Appl. Catal. A-Gen.* 402 (2011) 97-93.
18. M.V. Joshi, C.S. Narasimhan, *J. Catal.* 120 (1989) 282-286.
19. B.P. Bandgar, M.M. Kulkarni, P.P. Wadgaonkar, *Synthetic Commun.* 27 (1997) 627-634.
20. T. Beregszaszi, A. Molnar, *Synthetic Commun.* 27 (1997) 3705-3709.
21. Y. Huirong, L.B.C. Yinge, *Synthetic Commun.* 28 (1998) 1233-1238.
22. B.P. Bandgar, N.B. Gaikwad, *Monatsh. Chem.* 129 (1998) 719-722.
23. H. Eshghi, M. Rahimizadeh, S. Saberi, *Catal. Commun.* 9 (2008) 2460-2466.
24. T. Sammakia, R.S. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 7915-7916.

25. S.J. Ji, L. Wu, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 202 (2003) 41-46.
26. S. Velusamy, T. Punniyamurthy, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 4917-4920.
27. S. Ma, L.M. Venanzi, *Synlett* (1993) 751-752.
28. Q. Jiang, H. Ruegger, L.M. Venanzi, *Inorg. Chim. Acta* 290 (1999) 64-79.
29. J. Ott, B. Schmid, L.M. Venanzi, G. Wang, T.R. Ward, G.M. Ramos Tombo, *New. J. Chem.* 14 (1990) 495-498.
30. M. Sulu, L.M. Venanzi, *Helv. Chim. Acta*, 84 (2001) 898-907.
31. J.Y. Qi, J.X. Ji, C.H. Yueng, H.L. Kwong, A.S.C. Chan, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 7719-7721.
32. S.K. De, R.A. Gibbs, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 8141-8144.
33. R.V. Hoffman, *Tetrahedron Lett.* 15 (1974) 2415-2416.
34. J. Ott, G.M. Ramos Tombo, B. Schmid, L.M. Venanzi, G. Wang, T.R. Ward, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 6151-6154.
35. F. Gorla, L.M. Venanzi, *Helv. Chim. Acta.* 73 (1990) 690-697.
36. M. Cataldo, E. Nieddu, R. Gavagnin, F. Pinna, G. Strukul, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 142 (1999) 305-316.
37. B.M. Reddy, V.R. Reddy, D. Giridhar, *Synthetic Commun.* 31 (2001) 1819-1823.
38. B.M. Reddy, P.M. Sreekanth, V.R. Reddy, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 225 (2005) 71-78.
39. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4rd ed, John Wiley & Sons, New York, (2006).
40. A. Molnar, T. Beregszaszi, *Tetrahedron Lett.* 37 (1996) 8597-8600.
41. G.P. Romanelli, P.G. Vazquez, L.R. Pizzio, C.V. Caceres, M.N. Blanco, J.C. Autino, *Synth. Commun.* 33 (2003) 1359-1366.
42. L.R. Pizzio, C.V. Caceres, M.N. Blanco, *Appl. Catal. A: Gen.* 167 (1998) 283-294.
43. P.G. Vazquez, M.N. Blanco, C.V. Caceres, *Catal. Lett.* 60 (1999) 205-215.
44. M.H. Habibi, S. Tangestaninejad, I. Mohammadpoor-Baltork, V. Mirkhani, B. Yadollahi, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 2851-2853.
45. N. Asakura, T. Hirokane, H. Hoshida, H. Yamada, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 534-537.
46. A. Hassner, C. R. Bandi, S. Panchgalle, *Synlett* 23 (2012) 2773-2776.
47. A. Hassner, R. Wiederkehr, A.J. Kascheres, *J. Org. Chem.* 35 (1970) 1962-1964.
48. J.H. Kim, I. Coric, S. Vellalath, B. List, *Angewandte Chemie International Edition*, 52, (2013), 4474-4477
49. S. Vellalath, I. Coric, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* 49 (2010) 9749-9752.

50. T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* 116 (2004) 1592-1594.
51. D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 5356-5357.
52. T. Akiyama, *Chem. Rev.* 107 (2007) 5744-5758.
53. S.E. Reisman, A.G. Doyle, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 7198-7199.
54. M. Terada, H. Tanaka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.*, 131 (2009) 3430-3431.
55. Q.W. Zhang, C.A. Fan, H.J. Zhang, Y.Q. Tu, Y.M. Zhao, P. Gu, Z.M. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 121 (2009) 8724-8726.
56. M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem Int Ed.* 125 (2013) 540-556.
57. R.J. Phipps, G.L. Hamilton, F.D. Toste, *Nat. Chem* 4 (2012) 603-614.
58. B.M. Choudary, V. Neeraja, M.L. Kantam, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 175 (2001) 169-172.
59. S.A. Taghavi, M. Moghadam, I. Mohammadpoor-Baltork, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, A.R. Khosropour, *Cr. Chim.* 14 (2011) 1095-1102.
60. L.C. Branco, C.A.M. Afonso, *Tetrahedron* 57 (2001) 4405-4410
61. V. Bhuma, M.L. Kantam, *Synthetic Commun.* 22 (1992) 2941-2944.
62. T.S. Reddy, K. Ravinder, N. Suryakiran, M. Narasimhulu, K.Chinni Mahesh, Y.Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 2341-2344.
63. G. Maity, S.C. Roy, *Synthetic Commun.* 23 (1993) 1667-1671.
64. K. Pachamuthu, Y.D. Vankar, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 7511.
65. G. Bartoli, R. Giovannini, A. Giuliani, E. Marcantoni, M. Massaccesi, P. Melchiorre, M. Paoletti, L. Sambri, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 1476-1482.
66. N. Rezai, F.A. Meybodi, P. Salehi, *Synthetic Commun.* 30 (2000) 1799-1805.
67. B.M. Reddy, P.M. Sreekanth, *Synthetic Commun.* 32 (2002) 3561-3564.
68. B.M. Reddy, P.M. Sreekanth, P. Lakshmanan, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 237 (2005) 93-100.
69. K. Nagaiah, B.V.S. Reddy, D. Sreenu, A.N. Venkat, *Arkivoc* (2005) 192-199.
70. S. Chandrasekhar, M. Takhi, Y. Ravindra Reddy, S. Mohapatra, C.Rama Rao, K. Venkatram Reddy, *Tetrahedron* 53 (1997) 14997-15004.
71. S. Naik, R. Gopinath, B.K. Patel, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 7679-7681.
72. M.L. Kantam, P.L. Santhi, *Synthetic Commun.* 23 (1993) 2225-2228.
73. B.P. Bandgar, S.R. Jagtap, B.B. Aghade, P.P. Wadgaonkar, *Synthetic Commun.* 25 (1995) 2211-2215.
74. L. Li, L. Zhu, X. Zhang, G. Zhang, G. Qu, *Can. J. Chemistry* 83 (2005) 1120-1123.

75. M.M. Heravi, F.K. Behbahani, H.A. Oskooie, R.H. Shoar, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 2543-2545.
76. S. Ma, L.M. Venanzi, *Tetrahedron Lett.* 34 (1993) 5269-5272.
77. R. Varala, S.R. Adapa, *Can. J. Chemistry* 84 (2006) 1174-1179.
78. S. Krompiec, *Izomeryzacja alkenów i ich funkcynie podstawionych pochodnych katalizowana kompleksami rutenu*, Zesz. Nauk. Pol. Śl., Gliwice 1997.
79. Y.G. Wang, X.X. Wu, Z.Y. Jiang, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 2973-2976.
80. U.T. Bhalariao, K.J. Davis, B.V. Rao, *Synthetic Commun.* 26 (1996) 3081-3085.
81. A.T. Khan, L.H. Choudhury, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 7891-7894.
82. M. Wang, Z.G. Song, H. Gong, H. Jiang, *Chinese Chem. Lett.* 18 (2007) 799-802.
83. Z. Yi, D. Qianqian, L. Yuan, D. Liyan, W. Xiaozhong, C. Yingqi, *Chin. J. Chem.* 30 (2012) 2567-2572.
84. D. Nedumaran, A. Pandurangan, *Micropor. Mesopor. Mat.* 169 (2013) 25-34.
85. M. Urbala, N. Kuznik, S. Krompiec, J. Rzepa, *Synlett* (2004) 1203-1206.
86. S. Krompiec, N. Kuznik, M. Urbala, J. Rzepa, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 248 (2006) 198-209.
87. S. Krompiec, R. Penczek, N. Kuznik, J.G. Malecki, M. Matlengiewicz, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 137-140.
88. S. Krompiec, R. Penczek, M. Penkala, M. Krompiec, J. Rzepa, M. Matlengiewicz, J. Jaworska, S. Baj, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 290 (2008) 15-22.
89. R. Penczek "Katalizowana kompleksami rutenu addycja alkoholi i fenoli do układów O-allilowych", rozprawa doktorska, Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach, 2009.
90. S. Krompiec, R. Penczek, N. Kuznik, J.G. Malecki, M. Matlengiewicz, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 137-140.
91. J.H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37 (1998) 1415-1418.
92. S. Antoniotti, E. Genin, V. Michelet, J.P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 9976-9977.
93. B. Liu, J.K. de Brabander, *Org. Lett.* 8 (2006) 4907-4910.
94. V. Belting, N. Krause, *Org. Lett.* 8 (2006) 4489-4492.
95. A. Aponick, C.Y. Li, J.A. Palmes, *Org. Lett.* 11 (2009) 121-124.
96. Y. Li, F. Zhou, C.J. Forsyth, *Angew. Chem. Int. Edit.* 46 (2007) 279-282.
97. P. Dube, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 12062-12063
98. B.M. Trost, M. O'Boyle, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 16190-16192.

99. B.M. Trost, B.M. O'Boyle, D. Hund, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 15061-15074.
100. J.A. Marshall, M.M. Yanik, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 4717 – 4721.
101. S. Selvaratnam, J.H.H. Ho, P.B. Huleatt, B.A. Messerle, C.L.L. Chai, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 1125-1127.
102. X. Li, A.R. Chianese, T. Vogel, R.H. Crabtree, *Org. Lett.* 7 (2005) 5437-5440.
103. B.A. Messerle, K.Q. Vuong, *Pure Appl. Chem.* 78 (2006) 385-390.
104. P. Dube, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 12062-12063
105. A. Diégues-Vazquez, C.C. Tzschucke, W.Y. Lam, S.V. Ley, *Angew. Chem. Int. Edit.* 47 (2008) 209-212.
106. K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1845-1852.
107. C.V. Ramana, S.B. Suryawanshi, R.G. Gonnade, *J. Org. Chem.* 74 (2009) 2842-2845.
108. B.M. Trost, D.B. Horne, M.J. Woltering, *Angew. Chem. Int. Edit.* 42 (2003) 5987-5990.
109. B.M. Trost, A.H. Weiss, *Angew. Chem. Int. Edit.* 46 (2007) 7664-7666.
110. N. Asao, T. Nogami, K. Takahashi, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 764-765.
111. J.W. Hartman, W.C. Hiscox, P.W. Jennings, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 7613-7614.
112. J.A. Palmes, A. Aponick, *Synthesis* 44 (2012) 3699-3721.
113. S. Favre, P. Vogel, S. Gerber-Lemaire, *Molecules* 13 (2008) 2570-2600.
114. J.A. Keith, P.M. Henry, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 9038-9049.
115. A. Pillay, A.L. Rousseau, M.A. Fernandes, C.B. de Koning, *Tetrahedron* 68 (2012) 7116-7121.
116. P.G. Williams, R.N. Asolkar, T. Kondratyuk, J.M. Pezzuto, P.R. Jensen, W. Fenical, *J. Nat. Prod.* 70 (2007) 83-88.
117. L.C. Dias, C.C. Perez, *Eur. J. Org. Chem.* (2013) 2930-2939.
118. V.S. Marakatti, G.V. Shanbhag, A.B. Halgeri, *Appl. Catal. A: Gen.* 451 (2013) 71-78.
119. J.M. Watson, A. Chepregi, U.S. Patent 4185019 (1980).
120. O. Diebolt, C. Cruzeuil, C. Muller, D. Vogt, *Adv. Synth. Catal.* 354 (2012) 670-677.
121. E. Kossoy, Y. Diskin-Posner, G. Leituss, D. Milstein, *Adv. Synth. Catal.* 354 (2012) 497-504.
122. M.A. Kumar, P. Swamy, M. Naresh, M.M. Reddy, C.N. Rohitha, S. Prabhakar, A.V.S. Sarma, J.R.P. Kumar, N.Narender, *Chem. Commun.* 49 (2013) 1711-1713.
123. M.J. Ashton, C. Lawrence, J.A. Karlsson, K.A.J. Stuttle, C.G. Newton, B.Y.J. Vacher, S. Webber, M.J. Withnall, *J. Med. Chem.* 39 (1996) 4888-4896.

124. C. Yuan, L. Yang, G. Yue, T. Yu, W. Zhong, B. Liu, *Tetrahedron Lett.* 53 (2012) 6972-6976.
125. K. Ishida, T. Aida, U.S. Patent 8236970B2 (2012).
126. K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg (1990) *Common fragrances and flavour materials*, 2nd edn. VCH, New York
127. P. Dupau, M. H. Sanchez, U.S. Patent 8236749B2, (2012).
128. A.P. Closson, M.G. Monteleone, U.S. Patent 7820616B1, (2010).
129. E. Oprescu, E. Stepan, R. Dragomir, A. Radu, P. Rosca, *Fuel Processing Technology*, 110 (2013) 214-217.
130. M.B. Guemez, J. Requies, I. Agirre, P.L. Arias, V.L. Barrio, J.F. Cambra, *Chem. Eng. J.* 228 (2013) 300-307.
131. A. Jain, H. Khambete, S. Jain, "Pharmacy: *Development and Characterization of Ketoconazole Emulgel for Topical Drug Deliver*", (2012), Lambert Academic Publishing, ISBN:3848487004
132. M. Brasholz, S. Sorgel, C. Azap, H. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* (2007) 3801-3814
133. M. Wilsdorf, H. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.* 51 (2012) 9486-9488.
134. E.R. Gillies, A.P. Goodwin, J.M.J. Frechet, *Bioconjugate Chemistry* 15 (2004) 1254-1263.
135. F. Bencsits, U.S. Patent 20050249767, (2005).
136. M.A. Scialdone, A.Y. Liauw, U.S. Patent 7776912B2, (2010).
137. M.G. Smith, W.C. Lo, W. Jacks, S. Moore, D.J. Pernich, M.V. Subramanian, J.A. Turner; *Pest Management Science* 59 (2003) 107-113.
138. R.A. Sheno, J.K. Narayanannair, J.L. Hamilton, B.F.L. Lai, S. Horte, R.K. Kainthan, J.P. Varghese, K.G. Rajeev, M. Manoharan, J.N. Kizhakkedathu, *J. Am. Chem. Soc.* 134 (2012) 14945-14957.
139. S. Lee, S. Yang, M. Heffernan, W.R. Taylor, N. Murthy, *Bioconjugate Chemistry* (2007), 18 (1), 4-7 ISSN:1043-1802, American Chemical Society
140. S. Chatterjee, S. Ramakrishnan, *Macromolecules* 44 (2011) 4658-4664.
141. N. Kuźnik, S. Krompiec, *Coord. Chem. Rev.* 251 (2007) 222-233.
142. A.M. Trzeciak, J.J. Ziółkowski, *J. Organomet. Chem.* 597 (2000) 69-76.
143. S.H. Hong, D.P. Sanders, C.W. Lee, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 17160-17161.
144. F.P. Pruchnik, *Chemia Metaloorganiczna*, PWN, Warszawa 1991
145. H. Kwart, S.F. Sarnier, J. Slutsky, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 5234-5242.

146. I.A. Sayyed, V.V. Thakur, M.D. Nikalje, G.K. Dewcar, S.P. Kotkar, A. Sudalai, *Tetrahedron* 61 (2005) 2831-2838.
147. I.I. Ibragimov, V.A. Tarasov, A.G. Aliev, V.I. Belyaeva, *Zh. Org. Khim.* 27 (1991) 1600-1604.
148. E. Roversi, F. Monnat, P. Vogel, K. Schenk, P. Roversi, *Helv. Chim. Acta* 85 (2002) 733-760.
149. M. Brett Runge, M.T. Mwangi, N.B. Bowden, *J. Organomet. Chem.* 691 (2006) 5278-5288.
150. S. Krompiec, R. Penczek, P. Bujak, E. Kubik, J. Malarz, M. Penkala, M. Krompiec, N. Kuźnik, H. Maciejewski, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 1193-1195.
151. S. Krompiec, M. Penkala, E. Kowalska, R. Penczek, P. Bujak, W. Danikiewicz, G. Spólnik, A. Kita, I. Grudzka, *Monatsh. Chem.* 142 (2011) 1241-1247.
152. J.G. Planas, T. Marumo, Y. Ichikawa, M. Hirano, S. Komiya, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 147 (1999) 137-154.
153. S. Krompiec, N. Kuźnik, M. Krompiec, R. Penczek, J. Mrzigod, A. Tórz, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 253 (2006) 132-146.
154. M. Urbala, S. Krompiec, M. Penkala, W. Danikiewicz, M. Grela, *Appl. Catal. A: Gen.* 451 (2013) 101-111.
155. N. Kuźnik, S. Krompiec, *Coord. Chem. Rev.* 252 (2008) 1819-1841.
156. R.P. Hanzlik, M. Leinwetter, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 438-440.
157. L.L. Santos, V.R. Ruiz, M.J. Sabater, A. Corma, *Tetrahedron* 64 (2008) 7902-7909.
158. R.I. Hoaglin, D.G. Kubler, A.E. Montagna, *J. Am. Chem. Soc.* 80 (1958) 5460-5463.
159. J.W. Hartman, L. Sperry, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 3787-3788.
160. D. Vasu, S.K. Pawar, R.S. Liu, *Beilstein J. Org. Chem.* 9 (2013) 1751-1756.
161. S. Krompiec, J. Suwiński, R. Grobelny, *J. Mol. Catal.* 89 (1994) 303-316.
162. S. Krompiec, J. Suwiński, R. Grobelny, J. Majewski, *Pol. J. Chem.* 70 (1996) 721-724.
163. H.S. Hill, L.M. Pidgeon, *J. Am. Chem. Soc.* 50 (1928) 2718-2725.
164. W. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* 64 (1942) 1066-1069.
165. M. Yus, R. Ortiz, F.F. Hucerta, *Tetrahedron* 59 (2003) 8525-8542.
166. V. Satyanarayana, C. Rao, G.L. Krupadanam, G. Srimannarayana, *Synth. Commun.* 21 (1991) 1455-1464.
167. T.A. Stephenson, G. Wilkinson, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 28 (1966) 945-956.
168. E.W. Abel, M.A. Bennett, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* (1959) 3178-3182.

-
169. B.S. Furnis, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th Edition, Chapter 4, Pearson Education 2005.
 170. K. Pihlaja, H. Nummelin, K.D. Klika, J. Czombos, *Magn. Res. Chem.* 39 (2001) 657-671.
 171. V. Gold, C.M. Sghibartz, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* (1983) 453-458.

Mateusz Penkala***Działalność naukowa, dydaktyczna*****1. Lista publikacji**

- [1] Krompiec S., Penczek R., Penkala M., Krompiec M., Rzepa J., Matlengiewicz M., Jaworska J., Baj S., *J. Mol. Catal. A Chem.*, (2008), 290, 15-22, (IF= 3.19)
- [2] Krompiec S., Penczek R., Bujak P., Kubik E., Malarz J., Penkala M., Krompiec M., Kuźnik N., Maciejewski H., *Tetrahedron Lett.*, (2009), 50, 11, 1193-1195, (IF= 2.40)
- [3] Krompiec S., Penkala M., Kowalska E., Penczek R., Bujak P., Danikiewicz W., Spólnik G., Kita A., Grudzka I., *Monatsh. Chem.*, (2011), 142, 12, 1241-1247, (IF= 1.63)
- [4] Krompiec S., Penkala M., Szczubiałka K., Kowalska E., *Coord. Chem. Rev.* (2012), 256, 2057-2096, (IF= 11.02)
- [5] Machura B., Wolff M., Penkala M., *Polyhedron* (2012), 44, 156-164, (IF= 1.81)
- [6] Machura B., Świtlicka A., Penkala M., *Polyhedron* (2012), 45, 221-228, (IF= 1.81)
- [7] Małecki J.G., Krompiec S., Maroń A., Penkala M., *Polyhedron* (2012), 48, 21-30, (IF= 1.81)
- [8] Urbala M., Krompiec S., Penkala M., Danikiewicz W., Grela M., *Appl. Catal. A: Gen.*, (2013), 451, 101-111, (IF= 3.41)
- [9] Małecki J.G., Maroń A., Krompiec S., Filapek M., Penkala M., Marcol B., *Polyhedron*, (2013), 49, 190-199, (IF= 1.81)
- [10] Małecki, J.G., Gryca I., Penkala M., *Polyhedron*, (2013), 51, 102-110, (IF= 1.81)
- [11] Machura, B., Palion J., Penkala M., Groń T., Duda H., Kruszynski R., *Polyhedron* (2013), 56, 189-199, (IF= 1.81)

- [12] Data P., Zassowski P., Lapkowski M., Domagała W., Krompiec S., Flak T., Penkala M., Świśt A., Soloduch J., Danikiewicz W., *Electrochim. Acta*, (2013), (przyjęta do druku), (IF= 3.78).

2. Zgłoszenia Patentowe

- [1] S. Krompiec, J. Malarz, C. Pietraszuk, B. Powąła, S. Rogalski, M. Filapek, B. Marcol, M. Penkala, E. Kowalska, J. Polański, A. Słodek, S. Kula, I. Grudzka, P. Bujak, *"Tripodstawione izoksazoliny i sposób ich otrzymywania"*, zgłoszenie patentowe: Nr. P.401 600. (14.11.2012).
- [2] S. Krompiec, J. Malarz, C. Pietraszuk, B. Powąła, S. Rogalski, M. Filapek, M. Penkala, E. Kowalska, J. Polański, A. Słodek, B. Marcol, S. Kula, I. Grudzka, P. Bujak, *"Izoksazoliny tripodstawione w pozycjach 3, 4 i 5 oraz sposób ich otrzymywania"*, zgłoszenie patentowe Nr. P-401601. (14.11.2012).
- [3] S. Krompiec, J. Malarz, C. Pietraszuk, B. Powąła, S. Rogalski, M. Filapek, M. Penkala, E. Kowalska, J. Polański, A. Słodek, B. Marcol, S. Kula, I. Grudzka, P. Bujak, *"Izoksazoliny 3,4,5-tripodstawione oraz sposób ich otrzymywania"*, zgłoszenie patentowe: Nr. P-401602. (14.11.2012).
- [4] S. Krompiec, J. Malarz, M. Filapek, M. Paluch, S. Pawlus, C. Pietraszuk, B. Powąła, S. Rogalski, B. Marcol, M. Penkala, S. Kula, *"Sposób otrzymywania 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin"*, zgłoszenie patentowe Nr. P-402909. (26.02.2013).

3. Udział w konferencjach naukowych

- [1] Penkala M., Penczek R., Krompiec S., *„Katalizowana kompleksami rutenu addycja alkoholi i fenoli do eterów allilowych – nowa, selektywna metoda syntezy mieszanych acetalu”*, Wiosenny Zjazd Naukowy Sekcji Studenckiej PTChem, Sulejów, 15-20 kwietnia 2008 – wystąpienie ustne
- [2] Penkala M., Kubik E., Penczek R., Krompiec M., Krompiec S., *„A selective and convenient ruthenium mediated method for the synthesis of mixed acetals and orthoesters”*, XVIth International Winter School On Coordination Chemistry, Karpacz, 8-12 grudzień 2008 – poster

- [3] Krompiec M., Łapkowski M., Krompiec S., Ignasiak H., Sajewicz M., Kuś P., Lis S., Penkala M., "*Synthesis and electropolymerization of new 3,5-dithienylpyridines, their N-methyl salts and complexes with ruthenium phthalocyanines*", XVIth International Winter School On Coordination Chemistry, Karpacz, 8-12 XII 2008
- [4] Penkala M., Krompiec S., Pietraszuk C., Bujak P., Kowalska E., Malarz J., „*Synthesis of mixed acetals and orthoesters and some isoxazolines from O-allyl systems*”, XVIIth International Symposium on Homogeneous Catalysis, Poznań, 4-9 lipiec 2010 - poster

4. Stypendia

- 2008 Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego
- 2009-2013 Stypendium projektu UPGOW Uniwersytetu Śląskiego, współfinansowane przez Europejski Fundusz Społeczny

5. Działalność dydaktyczna, popularyzacja chemii

- [1] Praca w Komitecie Organizacyjnym Ogólnopolskiego Konkursu Chemicznego organizowanego przez Instytut Chemii Wydziału Matematyki Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego dla młodzieży szkół średnich (2007-2013).
- [2] Współpraca przy organizacji etapów okręgowych LVI, LVII i LVIII Olimpiady Chemicznej w Okręgu Katowickim (2009-2011)
- [3] Sekretarz Komitetu Okręgowego Olimpiady Chemicznej w Katowicach (od 2012 r.)

Załącznik:

Praca przeglądowa

w *Coordination Chemistry Reviews*



Review

Transition metal compounds and complexes as catalysts in synthesis of acetals and orthoesters: Theoretical, mechanistic and practical aspects

Stanisław Krompiec^{a,*}, Mateusz Penkala^a, Krzysztof Szczubińska^b, Ewelina Kowalska^a^a Institute of Chemistry, Faculty of Mathematics, Physics and Chemistry, University of Silesia, ul. Szkolna 9, 40-007 Katowice, Poland^b Faculty of Chemistry, Jagiellonian University, Ingardena 3, 30-060 Kraków, Poland

Contents

1. Introduction.....	2058
2. Synthesis of symmetrical acetals.....	2058
2.1. Acetalization of aldehydes and ketones with alcohols or diols.....	2058
2.2. Transacetalization for the synthesis of symmetrical acetals.....	2063
2.3. Symmetrical acetals from vinyl and allyl ethers.....	2064
2.3.1. Symmetrical acetals from vinyl ethers.....	2064
2.3.2. Syntheses from allyl ethers.....	2064
2.4. Symmetrical acetals from vinyl arenes.....	2067
2.5. Intra- or intermolecular addition of OH group to triple bond.....	2067
2.6. Oxidation of primary alcohols.....	2071
3. Synthesis of mixed acetals and orthoesters.....	2072
3.1. Synthesis of mixed acetals.....	2072
3.1.1. Synthesis of mixed acetals from carbonyl compounds and diols.....	2073
3.1.2. Synthesis of mixed acetals via addition of alcohols or phenols to allyl ethers.....	2073
3.1.3. Synthesis of mixed acetals via addition of alcohols or phenols to vinyl ethers.....	2075
3.1.4. Synthesis of mixed acetals via transacetalization.....	2077
3.1.5. Intra- or intermolecular addition of OH group to alkynes.....	2078
3.1.6. Unsymmetrical 1,3-dioxolanes from epoxides and aldehydes or ketones.....	2087
3.1.7. Prins cyclization of olefins with paraformaldehyde – formation of 1,3-dioxanes.....	2090
3.1.8. Mixed cyclic acetals via oxidative cyclization-carbonylation of ynones.....	2091
3.1.9. Acetalization of ene-diol under Wacker-type catalysis.....	2091
3.2. Preparation of symmetrical and mixed orthoesters.....	2091
4. Conclusions.....	2093
Acknowledgments.....	2094
Appendix A. Supplementary data.....	2094
References.....	2094

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 January 2012

Accepted 8 May 2012

Available online 15 May 2012

Keywords:

Acetal synthesis

ABSTRACT

A comprehensive review of the reports concerning the synthesis of symmetrical and, particularly, mixed acetals and orthoesters with transition metal compounds and complexes as catalysts is presented. The following methods for the synthesis of symmetric and mixed acetals are discussed: acetalization of aldehydes or ketones with alcohols or diols; transacetalization; synthesis from vinyl and allyl ethers; synthesis via intra- or intermolecular addition of OH group to a triple bond; oxidation of primary alcohols; tetrahydropyranation of alcohols or phenols; synthesis from epoxides and aldehydes or ketones; formation of

Abbreviations: Triphos, 1,1,1-tris(diphenylphosphinomethyl)ethane; dppe, 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane; DCE, dichloroethene; dppb, 1,4-bis(diphenylphosphino)butane; TBS, *tert*-butyldimethylsilyl; dppp, 1,3-bis(diphenylphosphino)propane; Bmim, 1-butyl-3-methylimidazolium; Dowex-50, type of ion-exchange resin; DMF, dimethylformamide; DMM, dimethoxymethane; MCM-41, mesoporous silica nanoparticles; GHSV, gas hourly space velocity; AlFe-PILC, AlFe-pillared clay; DHP, dihydroxypropan; TPP, tetraphenylporphyrin; THP, tetrahydropyran; MOM, methoxymethane; CSA, camphorsulfonic acid; PPTS, pyridinium *p*-toluenesulfonate; TBDPS, *tert*-butyldiphenylsilyl; PMB, *p*-Methoxybenzyl ether; MIM, 3-methylimidazolium; TFA, trifluoroacetic acid; BINAP, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl.

* Corresponding author at: Institute of Chemistry, Faculty of Mathematics, Physics and Chemistry, University of Silesia, Szkolna 9 Street, 40-007 Katowice, Poland.

Tel.: +48 32 3591646; fax: +48 32 2599978.

E-mail address: stanislaw.krompiec@us.edu.pl (S. Krompiec).

Transition metal catalyst

1,3-dioxanes by Prins cyclization of olefins with paraformaldehyde; oxidative cyclization-carbonylation of ynones; acetalization of ene-diol under Wacker-type catalysis. Reviewed is also the synthesis of mixed orthoesters via addition of alcohols and phenols to acrolein acetals. Presented are methods of the isolation of pure products, recycling of the catalysts (if applicable) and the advantages of the metal complexes compared to classical catalysts, Brønsted acids in particular. The relationship between the structure and reactivity was analyzed and the mechanisms of the reactions of acetal formation catalyzed by transition metal compounds and complexes were discussed.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Acetals and orthoesters are very important organic compounds, well-known for a long time. Of special importance are acetals, since they include natural saccharides and a vast number of their derivatives. This paper reviews selected methods for the synthesis of acetals and orthoesters, with special focus on mixed acetals and orthoesters, which are difficult to obtain selectively (*i.e.*, without transacetalization) (see Fig. 1, structures B, D, and E).

From among a plethora of papers devoted to the synthesis of acetals and orthoesters those are discussed which involve application of transition metal compounds and complexes. Reactions are analyzed, catalyzed by simple transition metal compounds (*e.g.*, TiCl_4 , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, AuCl , CoCl_2), complexes of these metals (*e.g.*, $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$, $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$), zeolites, and other heterogeneous catalysts (*e.g.*, mixed oxides), which contain transition metal atoms, including heteropolyacids, which catalyze the formation of acetals as Brønsted acids, although they contain transition metal atoms.

The paper is composed of two parts. The main part reports only the studies which analyze the problems related to the coordination chemistry and molecular catalysis, *i.e.*, the transition metal effect, effect of ligands, and the mechanisms of the reactions. On the other hand, Supporting Information reviews the articles which show practical application of the catalysis based on the use of transition metals (their compounds and complexes) in the synthesis of acetals and orthoesters. In these studies the aspects of coordination chemistry and molecular catalysis were not discussed or were only superficially treated. These articles are, however, very important, since they reveal the significance of transition metal complexes and compounds in the synthesis of acetals and orthoesters. This particularly concerns those syntheses which cannot be performed without application of transition metal catalysis.

2. Synthesis of symmetrical acetals

This section reviews the synthetic methods of the compounds with structures given in Fig. 1. In the literature there are no examples of the synthesis of symmetrical orthoesters with structure C (see Fig. 1) involving the application of transition metal compounds and complexes as catalysts or reagents.

Dimethyl, diethyl, and cyclic acetals (1,3-dioxolane and 1,3-dioxane derivatives) are the most frequently obtained symmetric acetals, since they are applied in the procedures of the protection of carbonyl groups in aldehydes or ketones. The substrates are appropriate carbonyl compounds and methanol, ethanol, or diols while water formed is removed in a typical Dean-Stark apparatus or using trialkyl orthoformate as a water scavenger (sometimes water is not removed). Cyclic acetals are frequently synthesized by transacetalization of dimethyl acetals with diols under solvent-free conditions.

2.1. Acetalization of aldehydes and ketones with alcohols or diols

The reagents used in these methods are carbonyl compounds (aldehydes, ketones) and hydroxy compounds (monoalcohols, diols, or 1,2-dihydroxybenzenes; the reactions of polyhydroxy alcohols are similar to those of diols). Water formed in these acetalization reactions was either removed azeotropically, bound by trialkyl orthoformate, or sometimes was not removed.

The catalyst in these reactions were the compounds and complexes of the following transition metals: Sc [1], various lanthanides [2–5], Ti [6–10], Zr [10–16], Hf [9], Y [13], W [17], Mo [17], Fe [10,18–24], Co [24,25], Ru [26–31], Rh [32,33], Pd [34–37], Pt [35–37], Cu [24], Ni [24], and Ir [28,29].

Mixed cyclic acetals (1,3-dioxanes and 1,3-dioxolanes) were obtained in the reactions of ketones with diols catalyzed by extremely active scandium trifluoromethanesulfonate or trifluoromethanesulfonimide [1]. Examples of such syntheses are shown in Scheme 1. $\text{Sc}(\text{NTf}_2)_3$ was more active in PhMe, while $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ was more active in acetonitrile.

Both Lewis acids studied were better acetalization catalysts of 4-phenyl-2-butanones with trimethyl orthoformate than TsOH. Moreover, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ was significantly more effective than TsOH as a catalyst of menthol addition to THP. Both scandium complexes were also more effective catalysts of α - and β -hydroxy carboxylic acid reactions with aldehydes and ketones leading to 1,3-dioxolanones or 1,3-dioxanones (cyclic esters).

Symmetrical dimethyl acetals were synthesized from aldehydes in the presence of catalytic amount of TiCl_4 in a methanol solution containing Et_3N or NH_3 , with 68 to >99% yields of crude products (usually >90%) [6] (Scheme 2). Due to the work-up of the post reaction mixture the catalyst was not recycled.

The above synthetic procedures have the following advantages: in contrast to acetalization in basic media, aldehydes with electron-rich carbonyl groups did not undergo aldol condensation; in contrast to acid catalysis migration of the double bond did not occur, and aromatic bromide, furan and ester groups were inert, too. Chlorotitanium methoxide $[\text{Ti}(\text{OMe})_n\text{Cl}_{4-n}]$, generated *in situ* by adding a base (NH_3 or Et_3N) to the methanolic solution of TiCl_4 , is an active catalyst for these reactions. The proposed mechanism of the acetalization mechanism is shown in Scheme 3.

The Lewis acid center simultaneously activates MeOH and RCHO (by coordination) and complex A is formed. As a consequence, methanol addition to the carbonyl carbon is a very fast quasi-intramolecular concerted reaction. Conversion of the complexed hemiacetal B into the acetal very probably proceeds *via* prior formation of the oxocarbenium ion ($\text{S}_{\text{N}}1$).

$\text{Fe}(\text{HSO}_4)_3$ was applied as an efficient, inexpensive, and recyclable heterogeneous catalyst for acetalization of several carbonyl compounds (aldehydes and cycloalkanones) with neopentyl glycol – see Scheme 4 [22].

Aldehydes undergo acetalization much faster than cycloalkanones. Moreover, acetophenone and benzophenone do not react. The catalyst was separated by filtration (and recovered) and almost pure acetals were obtained after drying and evaporation of the filtrate. As in other Lewis acid catalyzed acetalizations [7], $\text{Fe}(\text{HSO}_4)_3$

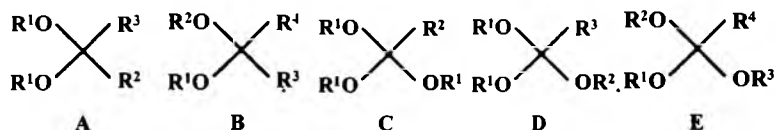
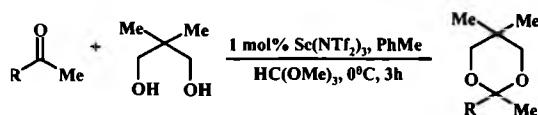


Fig. 1. Symmetrical and mixed acetals and orthoesters.



R (NMR yield) = PhCH₂CH₂ (92); *t*-Bu (89); Ph (87), and other

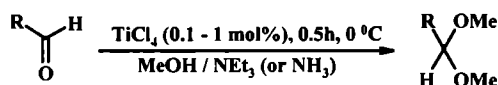
Scheme 1. Sc(NTf₂)₃ as a catalyst in the synthesis of dioxanes (isolation of products was not described, catalyst recycling is probably impossible).

first forms a reactive intermediate (A), then an intramolecular addition of diols to carbonyl occurs and a protonated hemiacetal is formed – see Scheme 5. Finally, hemiacetal complex (B) converts into acetal probably via prior formation of an oxocarbenium ion

[23] and subsequent addition of a diol. The deprotection of acetals to the corresponding carbonyl compounds occurred rapidly, quantitatively, and very cleanly in the aqueous acetone using the same catalyst.

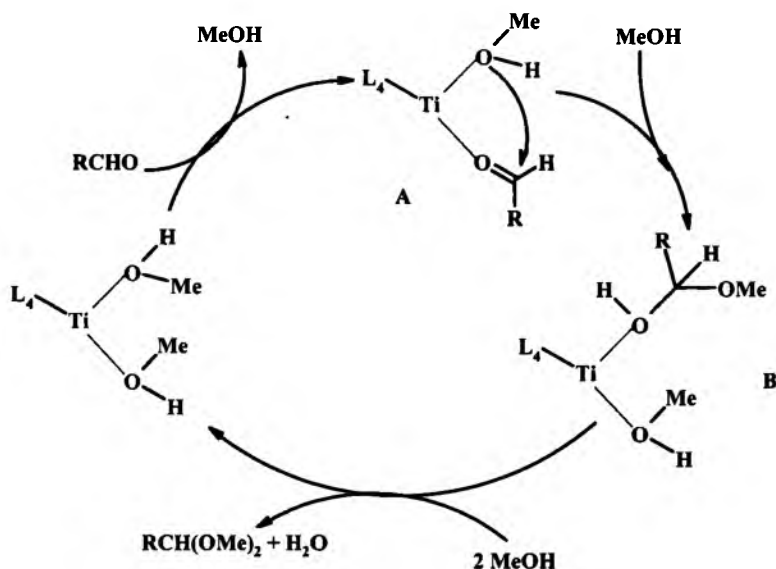
Transition metal complexes immobilized on chelating resins were applied as heterogeneous, easy to recycle (with activity preserved after 10 cycles) catalysts of the acetalization of carbonyl compounds to 1,3-dioxolane derivatives – see Scheme 6 [24].

The resins were synthesized by incorporating ethanolamine, 2-mercaptoethylamine, and other compounds into chloromethylated polystyrene-divinyl benzene and then treated with Fe(III), Cu(II), Co(II), or Ni(II) salts in the aqueous solution to form metal complexes on the surface. The yield of 1,3-dioxolane

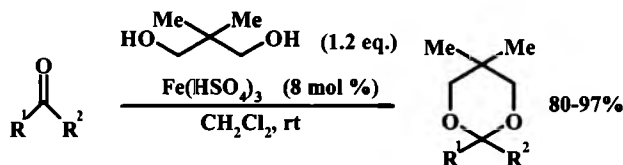


R = Y-Ph, Y = H, *p*-MeO, *o*-MeO, *o*-OH, *p*-COOH, *m*-CHO; 2-furyl; PhCH=CH; cyclohexyl;
Me₂C=CHCH₂CH₂CH(Me)CH₂; *i*-Pr; *t*-Bu; and other.

Scheme 2. Acetalization of aldehydes with methanol catalyzed by TiCl₄ in a basic medium. Purification of crude products: flash chromatography on silica or Kugelrohr distillation.

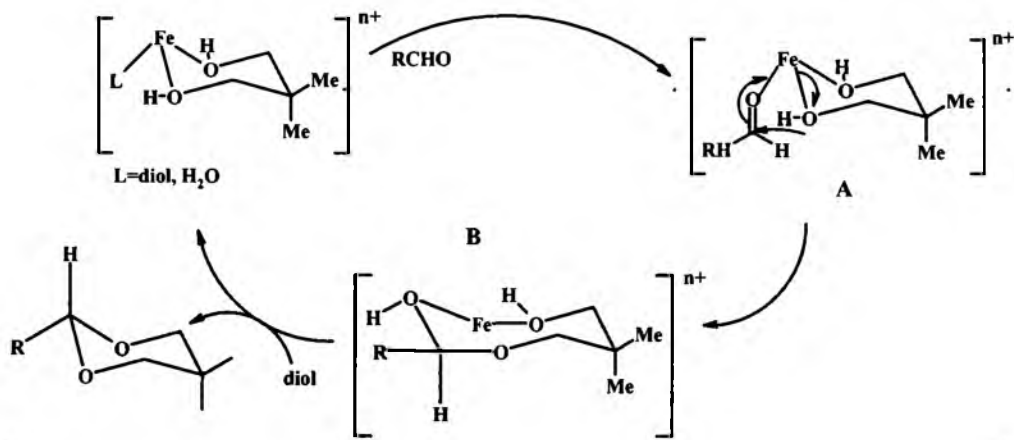


Scheme 3. Proposed mechanism of the formation of dimethyl acetals from aldehydes and methanol catalyzed by *in situ* generation of [Ti(OMe)_nCl_{4-n}] [6].



R¹, R² = X-C₆H₄ (X = H, *p*-Cl, *o*-HO, and other), H; *n*-C₃H₁₁, H; -(CH₂)₄-; and other

Scheme 4. Synthesis of symmetrical cyclic acetals (1,3-dioxane derivatives) via acetalization of aldehydes and ketones with neopentyl glycol, catalyzed by Fe(HSO₄)₃ [22].

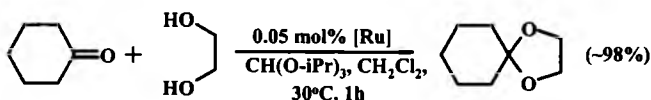


Scheme 5. Proposed mechanism of the acetalization of carbonyl compounds to symmetrical acetals catalyzed by $\text{Fe}(\text{HSO}_4)_2$.



R^1, R^2 (% isolated yield, after distillation) = $-(\text{CH}_2)_5-$ (93); $-(\text{CH}_2)_4-$ (72); Ph, H (74); n -Pr, H (40)

Scheme 6. Synthesis of 1,3-dioxolanes via acetalization of carbonyl compounds with 1,2-ethanediol catalyzed by heterogeneous metal complexes on resins (with azeotropic removal of water).



Scheme 7. Synthesis of 2,2-pentamethylene-1,3-dioxolane from cyclohexanone and 1,2-ethanediol catalyzed by $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3(\text{PhP}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(p\text{-X-C}_6\text{H}_4)_2)_2)]^{2+}$ (X = H, F, Me and OMe).

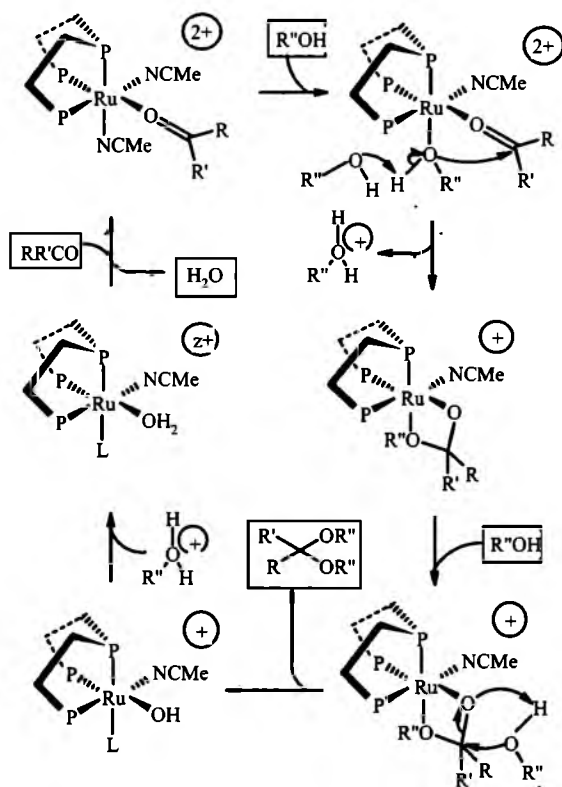
derivative depended on the type of resin and metal (metal ion). The highest yields were obtained when resin was synthesized using ethanolamine and Fe(III) as a metal (the yield decreased in the sequence: Fe(III) > Cu(II) > Co(II) > Ni(II)). Reduction of the yield with decreasing hardness of the central atom indicates that the transition metal atom (ion) plays a role of a typical simple Lewis acid. There are, however, few examples of the reactions in the paper, the high yield was obtained only for the reaction with cyclohexanone, and the reaction with 1,2-propanediol gave much lower yield than with 1,2-ethanediol.

Cationic ruthenium complexes of $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3(\text{triphos})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ type were tested as the catalysts for the acetalization reaction of cyclohexanone with 1,2-ethanediol in the presence of triisopropyl orthoformate as a drying agent – see Scheme 7 [27].

The influence of X on the reaction rate was minor: for F the reaction was slightly faster, and for the donor Me and MeO somewhat slower. However, after 1 h an equilibrium was reached in all reactions (conversion ~98%). The proposed reaction mechanism is shown in Scheme 8. The high activity of the cationic Ru complexes studied is due to their ability to simultaneously coordinate the carbonyl compounds and the alcohol to the active sites in $[\text{Ru}(\text{triphos})]^{2+}$.

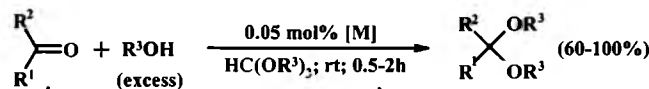
The ruthenium complexes studied also efficiently catalyzed the transacetalization reaction of cyclohexanone with 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane – see Section 2.2.

The following cationic complexes of rhodium, ruthenium and iridium with triphos as ligands are effective catalysts of aldehyde and ketone acetalization to



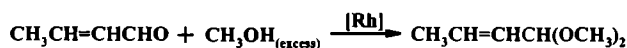
Scheme 8. Proposed mechanism of acetalization of ketones by alcohols catalyzed by $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3(\text{triphos})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ [27].

symmetrical acetals: $[\text{RhCl}_{(3-n)}(\text{MeCN})_n(\text{CF}_3\text{triphos})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_n$ ($n = 1, 2$; $\text{CF}_3\text{triphos} = \text{MeC}[\text{CH}_2\text{P}(m\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_2]_3$) and $[\text{M}(\text{MeCN})_3(\text{CF}_3\text{triphos})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_n$ ($\text{M} = \text{Ru}, n = 2$; $\text{M} = \text{Ir}, n = 3$) as catalyst precursors – see Scheme 9 [28,29]. After the reaction



R¹, R², R³ = -(CH₂)₂-, Me; Ph, H, Me; Ph, Me, Me; 4-vinylphenyl, H, Me; Me, EtO₂CCH₂, Me; PhCH=CH, H, Me; and other; water was removed azeotropically or bound using HC(OR)₃ (R = Me or *i*-Pr)

Scheme 9. Acetalization of aldehydes and ketones with MeOH catalyzed by 0.05 mol% of ruthenium, rhodium and iridium cationic or neutral complexes with triphos (Htriphos = MeC(CH₂PPh₂)₃ or CF₃triphos = MeC(CH₂P(*m*-F₃CC₆H₄)₂)₃).



Scheme 10. Synthesis of crotonaldehyde dimethyl acetal in the reaction catalyzed by [Rh₂(CO)₄Cl₂].

was complete the post-reaction mixture was filtered through neutral Al₂O₃. Recycling of the catalysts was not applied.

In some cases, diols were used instead of MeOH, e.g., in the reaction of α -bromo-2,4-dichloroacetophenone with 1,2-pentanediol, and cyclohexanone and benzophenone with 1,2-ethanediol. Acetals were obtained with 60–100% yield; only in the reaction of benzophenone with 1,2-ethanediol the acetal was obtained with 56% yield. The catalytic activity of the complexes studied is determined by the ability to easily generate two *cis* coordination sites. Therefore, the presence of at least two labile *cis* ligands, such as solvent molecules, influences the rate of the reaction. For this reason [RhCl(MeCN)₂(triphos)](OTf)₂ and [Rh(MeCN)₃(triphos)](OTf)₃ were practically identically reactive. On the other hand, the presence of two or three more strongly coordinating ligands results in a noticeable decrease of the reaction rate. Therefore, [RhCl₃(triphos)] was significantly less reactive than [Rh(MeCN)₃(triphos)](OTf)₃. The *trans*-effect of L ligands is also important, therefore the complex of rhodium with arsine ligand (MeC(CH₂AsPh₂)₃) was significantly less active than the complex with the phosphine ligand. In the model transacetalization reaction of cyclohexanone with 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane, the complexes [M(MeCN)₃L](OTf)_n (where M, n = Rh, 3; Ru, 2 or Ir, 3) and L = MeC(CH₂P(*m*-F₃CC₆H₄)₂)₃ are more active than those with L = MeC(CH₂PPh₂)₃. Moreover, the activity of cationic complexes decreases in the sequence: Rh > Ru > Ir. In the case of rhodium and ruthenium the limiting stage is a nucleophilic attack of ROH on the carbonyl carbon atom of the coordinated carbonyl compound. This attack is faster for the complex with higher charge on the metal atom, thus faster for Rh(III) rather than for Ru(II). Higher charge of the metal atom means also a higher charge on the carbonyl carbon atom and, therefore, higher rate of the reaction with a nucleophile. On the other hand, in the case of Ir(III) complex the limiting stage is the exchange of ligands leading to the formation of an actual catalyst. Water exchange is indeed slower at Ir(III) than at Rh(III) in the complexes of the [M(H₂O)₃(η^5 -C₅Me₅)²⁺] type. The higher the effective charge on the Ir atom (the element from the third transition-metal series) than on the Rh atom (the element from the second transition-metal series) does not promote dissociation, whereas in the case of neutral complexes of [MCl₃L] type acetalization occurred faster if L = MeC(CH₂PPh₂)₃ than if L = MeC(CH₂P(*m*-F₃CC₆H₄)₂)₃. A higher charge on the central atom (higher for L with a CF₃ substituent) opposes dissociation of [MCl₃(triphos)] to [MCl₂(triphos)]⁺. The [MCl₃(triphos)] complexes dissociate first to [MCl₂(triphos)]⁺ and then in the presence of the substrates [MCl(triphos)L¹L²]⁺ (L¹, L² = alcohol, ketone, or solvent) are formed, which are actual catalysts. The complexes are less active than cationic complexes since the dissociation of the M–Cl bond is slower than that of the M–NCMe bond (M–Cl

bond is stronger than M–NCMe bond). The increase of the positive charge does not facilitate dissociation of the M–Cl bond and exchange of the ligands, which is required for an actual reaction catalyst to be formed. As a result, the concentration of the actual catalyst, i.e., [MClL¹L²(triphos)], is lower when triphos contains a CF₃ substituent.

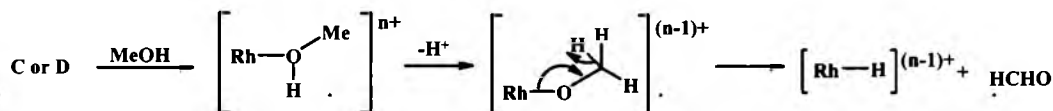
Complexes of transition metals can be applied as catalysts of the acetalization of carbonyl compounds – see Scheme 10 [32]. Acetalization of crotonaldehyde catalyzed by [Rh₂(CO)₄Cl₂] in methanol at room temperature reaches the maximum conversion of 89%.

Kinetic measurements have shown that crotonaldehyde underwent acetalization 22 times faster than saturated analogous compound, i.e., butanal used for comparison. However, the rate of acetalization of the unsaturated aldehyde was only 3–5 times higher when the catalyst used in both reactions was HCl. Probably, in the reaction catalyzed by the complex of rhodium alkene complexes are formed and the additional coordination stabilizes the transition states in the multistage acetalization.

The symmetrical acetals were synthesized in the acetalization reaction of various aldehydes and ketones with MeOH (or EtOH) or diols (1,2-ethanediol or dimethyl tartrate) catalyzed by Rh(III) complexes (0.05, 0.1, or even only 0.01 mol%): [RhCl₃(triphos)] (A), [RhCl₂(MeCN)(triphos)]⁺(CF₃SO₃⁻) (B), [RhCl(MeCN)₂(triphos)]²⁺(CF₃SO₃⁻)₂ (C) and [Rh(MeCN)₃(triphos)]³⁺(CF₃SO₃⁻)₃ (D) [33]. These complexes easily generate species with Lewis-acidic character and, therefore, they can be considered, at least in a formal sense, as “bulky protons”. In our opinion the term “bulky proton”, is not adequate enough, even formally, since cationic species catalyzing the reaction are able to coordinate both reagents. Thus, they behave like a transition metal complex, and not only like a simple Lewis acid. Also, a strong *trans* effect indicates a specific coordinating interaction of the cationic complexes with the substrates. The carbonyl reagents (with a free or protected carbonyl group) were aldehydes, ketones, ketoesters, and dimethyl acetals. The reactions were carried out in room temperature or under reflux, in benzene, toluene, or excess alcohol, and the formed water was removed azeotropically or was bound by using trialkyl orthoformate. For the substrates, which are sterically encumbered, the best precursor is [Rh(MeCN)₃(triphos)]³⁺(CF₃SO₃⁻)₃. The yield of acetals (isolated or determined by GC) is 84–100%; only for preparation of 3,3,5,5-tetramethylcyclohexanone dimethyl acetal the yield was 50%. The examples of synthesized acetals are shown below (the procedure of isolation is not presented). The figure shows also the proposed structure of the complex with both substrates coordinated.

The complexes C and D react with methanol, as shown by the formation of [RhH(MeCN)(triphos)]²⁺ and [RhH(MeCN)(triphos)]⁺, respectively, accompanied with a liberation of a proton (see Scheme 11), which may compete with the metal center in catalyzing the acetalization reaction.

Two free *cis* coordination sites are required in the precursor, allowing simultaneous coordination of both substrates – see Fig. 2. Of additional importance is a strong *trans* effect caused by the coordinated phosphine, which identically activates all three *cis*



Scheme 11. Liberation of a proton and formation of hydride complexes from C or D Rh⁺ complexes [33].

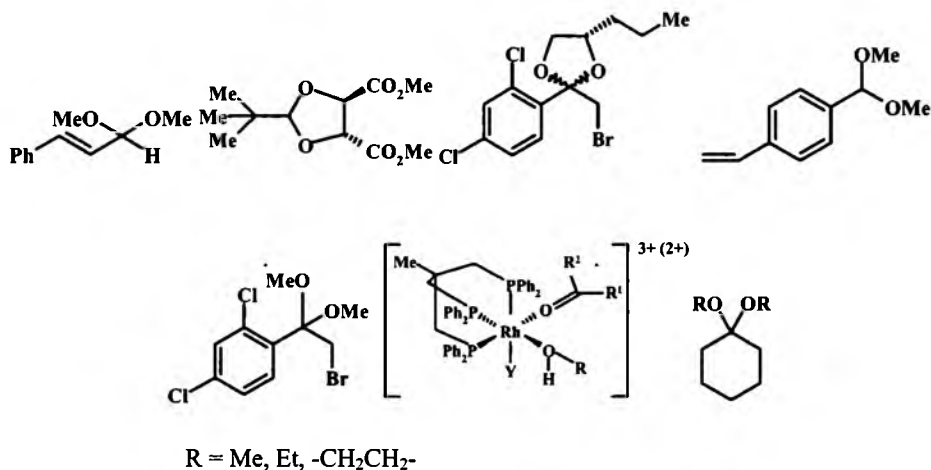


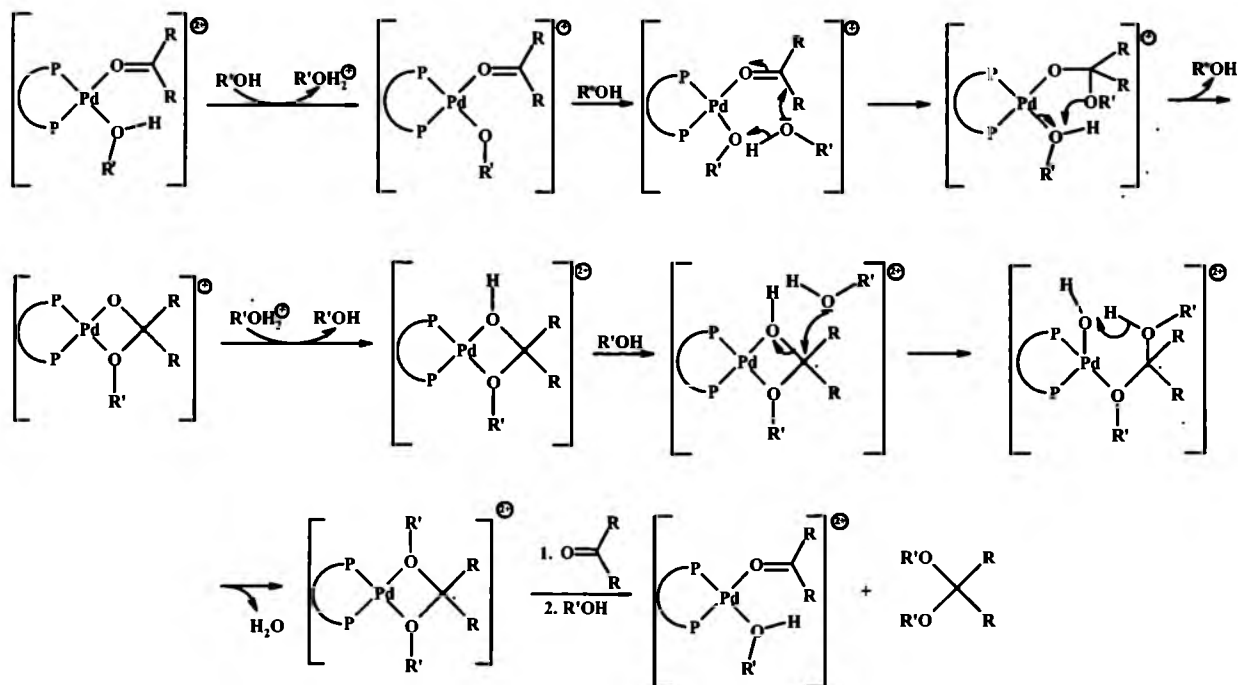
Fig. 2. Structure of selected products. The proposed structure of the transition complex with both substrates coordinated (before coupling).

positions. The catalytic activity of the arsenic analog of A complex (triphos was replaced with triars) is much lower, thereby confirming the role of the *trans* effect in the activation of the coordination sites, on which the actual catalytic reaction occurs.

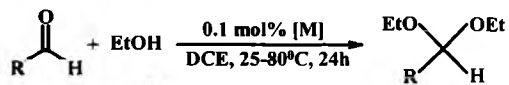
Symmetrical and mixed acetals were synthesized *via* acetalization of aldehydes and ketones (e.g., cinnamaldehyde, acetophenone, cyclohexanone, benzaldehyde, acetone) with MeOH, 1,2-ethanediol, 2-methyl-1,2-ethanediol, or glycerol, catalyzed by 0.05 mol% [Pd(H₂O)₂(dppe)](CF₃SO₃)₂ [34]. The reactions were carried out in a solvent (C₆H₆ or CH₂Cl₂) or without solvent

(acetalization with methanol), at room temperature or under reflux. Water was removed azeotropically or bound using trialkyl orthoformates. The yields of acetals were 90–98%. The Pt(II) catalyst [Pt(H₂O)₂(dppe)](CF₃SO₃)₂ was also tested (but only on a limited number of substrates): the reaction time, selectivity, and yields of acetals were similar to those for the Pd-complex. The proposed reaction mechanism (with our modifications and additions) is shown in Scheme 12.

The cationic complexes are catalytically active when: (a) two “active sites” in *cis* positions can be easily generated, e.g., by the



Scheme 12. A possible mechanistic pathway for the Pd(II)-catalyzed acetalization reaction (corrected and modified by us).



Scheme 13. Synthesis of diethyl acetals of aldehydes catalyzed by $[M_2(dppb)_2(OH)_2](BF_4)_2$, where $M = [Pd]$ or $[Pt]$. Recycling of the catalytic system was not reported.

presence of weakly coordinated ligands like H_2O in the Pd and Pt complexes studied; (b) the bonds between the metal center and the O-donors are labile. Moreover, in order to enable acetalization at acceptable rate at room temperature the charge of the complex must not be lower than +2. Therefore, the $[Rh]^{1+}$ was much less active than $[Pd]^{2+}$ and $[Pt]^{2+}$. A high charge for the complex is important for two reasons: (a) it facilitates polarization of the metal–carbonyl reagent bond; (b) it promotes deprotonation of coordinated ROH. Both these effects favor nucleophilic attack on the coordinated C=O group. The reaction rate is also significantly influenced by a strong *trans* effect of the phosphine ligands which increases instability of the M–O bond.

Pd(II) and Pt(II) complexes of the type $[(P-P)M(\mu-OH)_2]^{2+}$ are effective catalysts in the synthesis of acetals of aldehydes and ketones – see Schemes 13 and 14 [35].

The lack of any effect on the reactivity induced by the steric properties of different diphosphines and the lack of stereochemical control by the catalyst in the stereoselective reactions seem to suggest that the cationic metal centers play a role very close to that of a simple Lewis acid. A possible mechanism of these acetalizations is highly speculative and similar to that presented previously by Gorla and Venanzi for Pd^{2+} – see Scheme 12 [34].

2.2. Transacetalization for the synthesis of symmetrical acetals

The substrates in these reactions are: (a) aldehydes or ketones and trialkyl orthoformate (methyl, ethyl, *i*-propyl); (b) ketones or

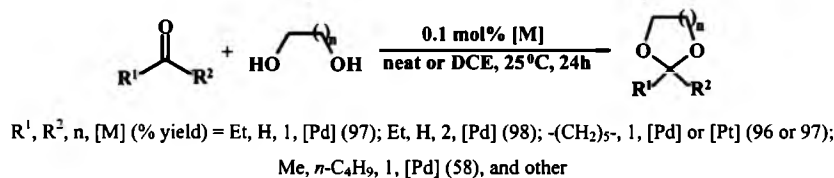
aldehydes and 2,2-dimethyldioxolane; (c) methyl or ethyl acetals of different carbonyl compounds and various alcohols. The catalysts of these reactions were the compounds of Zr [38,39], Cu [40], Rh [28,29,33], Fe [39,41], Ru [27–29], Ti [39], Hf [39], Sn [39], Ce [5], Ir [28,29].

Symmetrical dimethyl acetals were obtained in the catalyzed by $Cu(BF_4)_2 \cdot xH_2O$ reactions of aldehydes and ketones with trimethyl or triethyl orthoformate at solvent-free conditions or in ROH solutions ($R = Me$ or Et) – see Scheme 15 [40]. The advantages of the method are: reusable catalyst, room temperature, short reaction times (except for the acetalization of *p*- $Me_2NC_6H_4CHO$), and high yield.

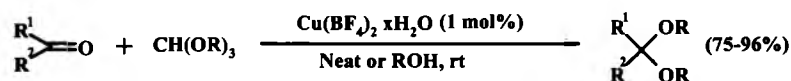
Most of the reactions were solvent-free, but some were carried out in methanol or ethanol. The role of MeOH or EtOH may be explained by the fact that the initial reaction of a carbonyl compound with these solvents leads to the formation of a hemiacetal, which undergoes nucleophilic attack by trimethyl or triethyl orthoformate complexed with $Cu(BF_4)_2 \cdot xH_2O$ and results in the acetal formation. The acetals were obtained, e.g., from substituted benzaldehydes, 2-thiophene- and 2-furanocarbaldehyde, cinnamaldehyde, cyclohexanone, acetophenone, and other aldehydes and ketones. However, the regioselectivity of the acetalization was not satisfactory because from 4-acetylbenzaldehyde a mixture of two acetals was obtained. The acetal with a protected aldehyde group constituted 77%, and the acetal with both groups protected constituted 23%. The procedure of isolation of pure acetals (conversions were not quantitative) and the procedure of catalyst recovery and recycling were not described.

In 2008 a transacetalization of 2-ethoxy-4-arylidene-tetrahydrofurans with various alcohols catalyzed by $Fe(ClO_4)_3 \cdot 6H_2O$, in THF solution and at room temperature was described [41] – see Scheme 16.

The reaction did not occur with bulky *t*-BuOH and with phenol (probably because of its lower nucleophilicity). $Zn(ClO_4)_2$ is significantly less active than $Fe(ClO_4)_3$ and that $Mg(ClO_4)_2$ is completely

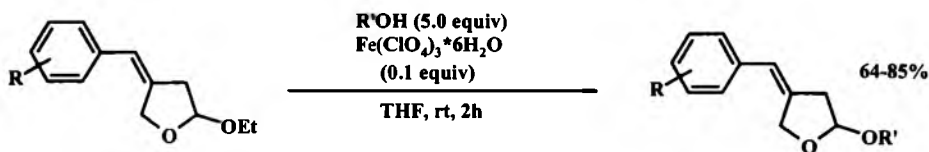


Scheme 14. Synthesis of dioxolanes from aldehydes or ketones and diols catalyzed by $[Pd_2(dppe)_2(OH)_2](BF_4)_2$ ([Pd]) or $[Pt_2(dppb)_2(OH)_2](BF_4)_2$ ([Pt]). Recycling of the catalytic system was not reported.



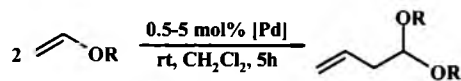
R^1, R^2, R (% yield) = 3- $O_2NC_6H_4$, H, Me (92); 1-naphthyl, H, Me (85); 9-antracenylyl, H, Me (82); 2-furylyl, H, Me (85); 2-thienylyl, H (82); $PhCH_2CH_2$, H, Et (92); Ph, Me, Et (82), and other

Scheme 15. $Cu(BF_4)_2 \cdot xH_2O$ as a catalyst in the synthesis of dimethyl acetals from aldehydes or ketones and $HC(OMe)_3$ or $HC(OEt)_3$.

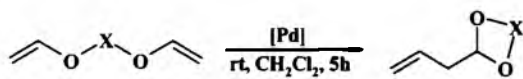


$R = H$ or 4- O_2N ; $R' = Me, Oct, i-Pr, HOCH_2CH_2-, BrCH_2CH_2-, PhCH_2-$

Scheme 16. Transacetalization of ethyl acetals by various alcohols, mediated by $Fe(ClO_4)_3 \cdot 6H_2O$.



Scheme 17. Dimerization of vinyl ethers to acetals of 3-buten-1-ol $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OR})_2$ type catalyzed by $[\{(\alpha\text{-diimine})\text{Pd}(\mu\text{-Cl})_2\}_2][\text{B}(\text{3,5}\text{-}(\text{CF}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3)_2\}_2]$.



X (% yield after flash chromatography) X = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ (80);
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ (60); $-(\text{CH}_2)_3-$ (60); $-(\text{CH}_2)_6-$ (80)

Scheme 18. Dimerization of divinyl ethers to cyclic acetals of 3-buten-1-ol catalyzed by $[\{(\alpha\text{-diimine})\text{Pd}(\mu\text{-Cl})_2\}_2][\text{B}(\text{3,5}\text{-}(\text{CF}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3)_2\}_2]$. Recycling of the catalytic systems was not performed.

inactive. This means that Lewis acidity of a catalyst is of primary significance in this reaction.

2.3. Symmetrical acetals from vinyl and allyl ethers

Symmetrical acetals may be obtained in the addition reaction of alcohols to vinyl ethers. The most important reaction of this type is the addition of alcohols and phenols to dihydropyran (tetrahydropyran-2-yl) leading to tetrahydropyran-2-yl ethers, which are mixed acetals (see Section 3.1.3.1).

The symmetrical acetals were also synthesized from allyl ethers. These reactions proceeded via isomerization of allyl ethers to vinyl ethers or the acetal was formed directly from the allyl ether. Recently, a paper appeared on the synthesis of acetals via dimerization of vinyl ethers [42].

2.3.1. Symmetrical acetals from vinyl ethers

The catalysts of the addition of ROH to vinyl ethers were the complexes of Pd [42–46], Co [47], Hg [48], and Au [49].

Palladium-catalyzed dimerization of vinyl ethers to symmetrical acetals which are 3-buten-1-ol derivatives was reported – see Schemes 17 and 18 [42]. The reactions were catalyzed by dinuclear mono- $[\{(\alpha\text{-diimine})\text{Pd}(\mu\text{-Cl})_2(\mu\text{-Cl})\}_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ and dicationic $[\{(\alpha\text{-diimine})\text{Pd}(\mu\text{-Cl})_2\}_2][\text{B}(\text{3,5}\text{-}(\text{CF}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3)_2\}_2]$ species generated *in situ* from $[\text{PdCl}_2(\alpha\text{-diimine})]$ and $[\text{Li}(\text{OEt})_2][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ or $[\text{Na}][\text{B}(\text{3,5}\text{-}(\text{CF}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3)_4]$, respectively, in CH_2Cl_2 solution at room temperature ($\alpha\text{-diimine}$ = 1,2-(2,6-*i*-Pr₂C₆H₃)N=C(An)C(An)=N(2,6-*i*-Pr-C₆H₃); An = acenaphthyl). No or only a small contribution of cationic polymerization was observed, but these catalytic systems were inert with $\text{PhOCH}=\text{CH}_2$ and $\text{EtOCH}=\text{CHCH}_3$, even at elevated temperatures. Moreover, no intermolecular dimerization or oligomerization products were observed in the cyclization of divinyl ethers.

The catalytically active Pd species responsible for vinyl ether dimerization has not been identified yet. However, a plausible mechanism involving *in situ* generated complex (A), double vinyl ether insertion, β -OR elimination, and ligand substitution steps is shown in Scheme 19.

The energetic barrier for the insertion of olefins into Pd–OR bonds may be lower than barrier for analogous insertions into Pd–R bonds due to the destabilization of the PdOR complex by repulsion between the filled metal d and oxygen p orbitals and due to the fact that the Pd–OR bond needs not be fully cleaved during the insertion since O-chelated products are formed. DFT calculations indicated that the insertion barrier for the model complex $[(\text{HN}=\text{CHCH}=\text{NH})\text{Pd}(\text{OMe})(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]^+$ (9.7 kcal/mol) is much lower than that for $[(\text{HN}=\text{CHCH}=\text{NH})\text{Pd}(\text{Me})(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]^+$

(17 kcal/mol). A similar dimerization of vinyl ethers to acetals by $\text{Hg}(\text{OAc})_2/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ has been reported [48], however, in contrast to the Hg catalytic system, the reaction shown in Schemes 17 and 18 catalyzed by Pd⁺ or Pd²⁺ does not proceed by a cationic mechanism.

Au(I) catalyzed synthesis of 2-hydroxypyran derivatives (hemiacetals) from propargyl vinyl ether via Claisen rearrangement/heterocyclization cascade – see Scheme 20 [49]. When the substrate was a chiral ether (optical purity was 94%), a chiral hemiacetal was obtained (with 90% ee).

Replacing water with a pendant alcohol as a nucleophile allows performing a stereoselective synthesis of spiroketals – see Scheme 21. Using this method and starting from enantiomerically enriched propargyl vinyl ether (Scheme 22) a spiroketal with a complete chirality transfer may be obtained – see Scheme 22. Thus, starting from a linear precursor, the bicyclic spiroketal framework is established in a single step with complete control over three stereogenic centers and an alkene functional group in the product, which could be engaged in post-cyclization diastereoselective transformations. The activation of the triple bond by the coordination of the transition atom metal (gold, iridium, platinum) is essential for the transformation of alkynols (and ynodiols – see Section 3.1.5).

This reaction may also be intermolecular – see Scheme 23.

Mechanistic studies suggest two possible routes of the reaction, both initiated by the Au(I) coordination to the alkyne and the addition of the pendant enol ether to afford cationic intermediate A (see Scheme 21). In one case, intermolecular trapping of A by water or alcohol generates pyran directly, after protonation of the vinyl gold intermediate. Alternatively, a Grob-type fragmentation of A to an allenic aldehyde, followed by 6-endo-trig addition of the aldehyde, regenerates A, which can be trapped by water or alcohol.

Hallberg and Larhed obtained mixed cyclic ketals of acetophenone via reaction of hydroxyalkyl-vinyl ethers with aryl triflates, bromides or iodobenzene in the presence of catalytic amounts of Pd-complexes generated *in situ* from $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ and dppp – see Scheme 24 [43,44].

Applying $[\text{Pd}(\text{dppp})_2]$ as a catalyst gave a comparable yield to reactions with the $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ and dppp combination. Employing PhBr or PhI as arylating agents required addition of $\text{Ti}(\text{OAc})_3$ to control the regioselectivity in the first step of the reaction (Heck reaction). The proposed reaction mechanism is shown in Scheme 25.

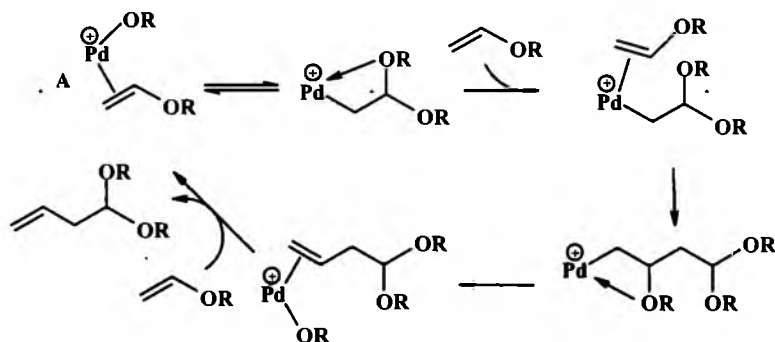
A very high regioselectivity of the arylation step is due to dppp, a bidentate ligand. When dppp was replaced with PPh_3 , a mixture of α - and β -arylation products was obtained. The synthesis is possible due to the combination of transition metal catalysis (Pd mediated formation of hydroxyalkyl-enol ethers) with Brønsted acid catalysis (intramolecular addition of OH group to the double bond).

An efficient method for the arylation (with excellent regioselectivity) of hydroxyalkyl vinyl ethers by aryl bromide, using Pd-dppp catalysis in the ionic liquids $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ or $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ was developed – see Scheme 26 [44,46]. The arylating products cyclize *in situ* to give cyclic ketals in good to excellent yield and the catalyst and ionic liquid can be recycled.

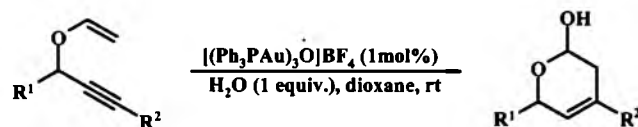
The arylation proceeds via the cationic pathway because of the unique properties of the ionic liquids. Moreover, thanks to the ionic liquid the presence of the halide scavenger at the arylation stage and the presence of a Brønsted acid for sequential cyclization of some substrates are not necessary (as in the procedure described by Hallberg and Larhed [45]). Cyclization might be promoted by HNET_3 or by the Lewis acidic C2-H proton of the imidazolium cation, or by Pd(II) (protonolysis to release the ketal).

2.3.2. Syntheses from allyl ethers

In these reactions allyl aryl ethers or allyl alkyl ethers (and alcohols or phenols) were the substrates and the complexes of

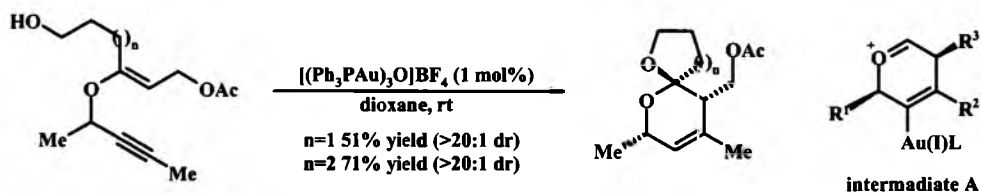


Scheme 19. A plausible mechanism of Pd-catalyzed dimerization of vinyl ethers to symmetrical 3-buten-1-yl acetals.

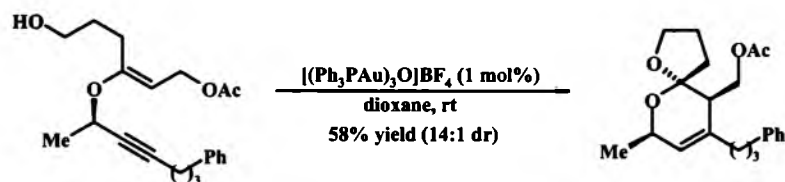


R^1, R^2 (isolated yields 1–1.3 : 1 mixture of anomers after purification by column chromatography)
 = PhCH_2CH_2 , $(\text{CH}_2)_4\text{OTs}$ (89); PhCH_2CH_2 , $c\text{-C}_3\text{H}_5$ (92); $i\text{-Pr}$, $(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$ (90); TBSOCH_2 , $n\text{-Bu}$ (95);
 and other

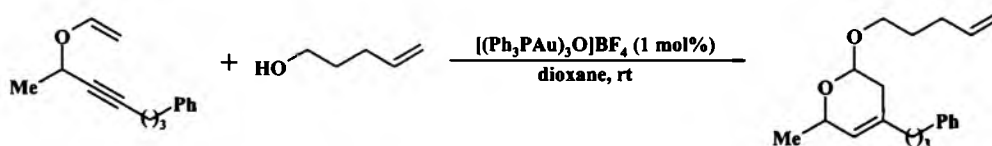
Scheme 20. Au(I)-catalyzed synthesis of 2-hydroxydihydropyran type hemiacetals from propargyl vinyl ether.



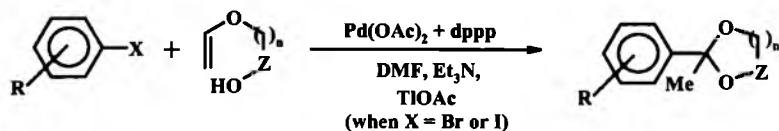
Scheme 21. Au(I)-oxo catalyzed stereoselective synthesis of spiroketals from propargyl vinyl ether. The Au(I)-sigma carbyl complex is the cationic intermediate in these reactions.



Scheme 22. Au(I)-catalyzed chiral spiroketal synthesis via complete chirality transfer from chiral substrate.

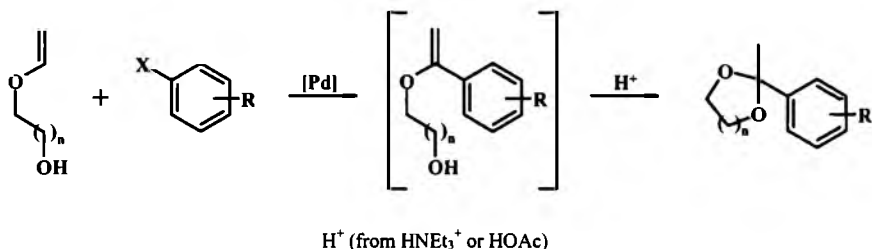


Scheme 23. Au catalyzed intermolecular heterocyclization of propargyl vinyl ether with alcohol (76%, 1.7:1 dr).

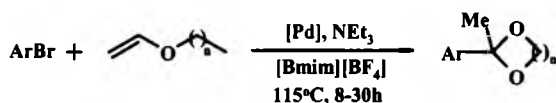


$R, X, n, Z =$ a) Ph , OTf or Br or I , CH_2 ; b) Ph , OTf , 3 , CH_2 ; c) Ph , OTf , 2 , OCH_2CH_2 ; d) $p\text{-NC}_6\text{H}_4$, OTf , 1 , CH_2 ; e) $m\text{-formyl-C}_6\text{H}_4$, OTf , 1 , CH_2 and other; isolated yields (after distillation and/or flash column chromatography): 33–91%

Scheme 24. Pd-catalyzed selective synthesis of cyclic ketals from aryl triflates or aryl halides (due to the work-up of the post-reaction mixture, the catalyst could not be reused).

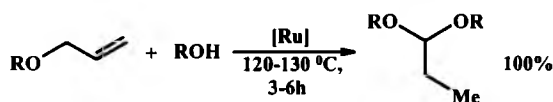


Scheme 25. Formation of the ketals via [Pd] and H^+ catalyzed reaction of aryl triflates and halides with hydroxyalkyl vinyl ethers.



[Pd] = 3 mol % $[\text{PdOAc}_2]$ + 6 mol % dppp; R, n, % yield = *p*-MeOC₆H₄, 2, 86; *p*-OHCC₆H₄, 2, 63; *o*-FC₆H₄, 2, 96; 1-naphthyl; 2, 72; *p*-MeOC₆H₄, 4, 77; *o*-FC₆H₄, 4, 61; *p*-NCC₆H₄, 4, 76; 1-naphthyl, 4, 77, and other

Scheme 26. Pd-catalyzed regioselective synthesis of cyclic acetals from aryl bromides and hydroxyalkyl vinyl ethers in an ionic liquid.



R = Bu, *c*-C₆H₁₁, PhCH₂, *n*-C₁₀H₂₁, *n*-C₁₈H₃₇, and others; [Ru] = $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{RuCl}_2(\text{COD})_x]$ + 1-2L (L = PPh₃, AsPh₃ and others), $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, and others

Scheme 27. Synthesis of symmetrical acetals of propanal from allyl ethers and alcohols catalyzed by ruthenium complexes (yields = quant.). The catalyst was not recovered.

Co [50–52], Ru [53–57], Rh [53,54], and Ir [53,54] were the catalysts. The symmetrical acetals of propanal were synthesized from allyl ethers and alcohols catalyzed by ruthenium complexes, in the solvent-free conditions, with quantitative yield – see Scheme 27 [unpublished results].

Our latest studies on the mechanisms of these reactions (ROH addition to ROallyl and ROvinyl) have shown that they are different for various ruthenium complexes [unpublished results]. ROH addition to ROallyl may proceed according to π -allyl mechanism (see Section 3.1.2), and ruthenium complex may also catalyze the reaction as a Lewis acid. Moreover, the reaction may also have a tandem character, i.e., (a) in the first step the double bond migration in ROallyl occurs catalyzed by [Ru] double; (b) in the second step the addition of ROH to vinyl ether (formed in the first step) catalyzed by HCl (generated *in situ* from Ru-complexes containing chloride-ligand). The method shown in Scheme 27 may be applied to obtain some mixed acetals with high selectivity – see Section 3.1.2.

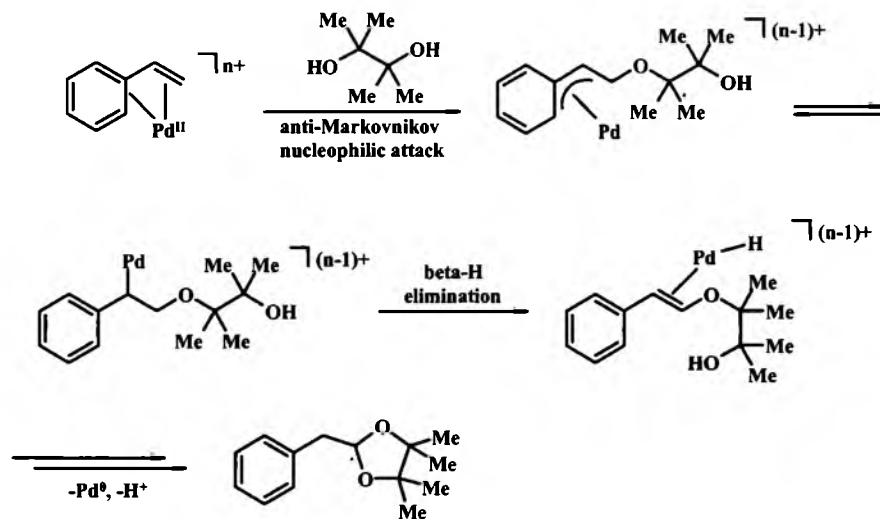
In 1987 the method for the synthesis of acetals in the reactions of allyl ethers of $\text{R}^1\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OR}^2$ type with hydroxyl compounds in the presence of transition metal compounds as catalysts was patented [52]. However, there is only one example in the patent, of the synthesis of a symmetrical diacetal (catalyzed by hydrated Ru(III) chloride), as shown in Scheme 28.

Synthesis of this acetal from 1,1,9-trimethoxy-7-nonene without protection of the CHO group was less beneficial (also, anhydrous conditions were necessary). The synthesis is a two-step reaction: allyl ether isomerizes to vinyl ether and then ROH addition takes place. Our studies on the isomerization of allyl ethers and addition of ROH to allyl ethers indicate that also possible are the hydrolysis of vinyl ether to aldehyde (and then acetalization) or ROH addition to allyl ethers *via* allyl complex without the formation of an intermediate product, i.e., vinyl ether [unpublished results].

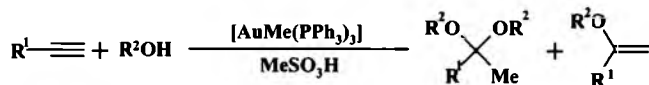
Another possibility is a tandem reaction, i.e., isomerization of an allyl ether to a vinyl ether (catalyzed by [Ru]) followed by the addition of ROH to vinyl ether catalyzed by HCl generated from hydrated RuCl_3 (Brønsted catalysis). Our recent studies confirm the latter alternative, i.e., the tandem reaction [unpublished results].

There is only one paper describing intramolecular addition of the OH nucleophilic group to *O*-allyl systems leading to symmetrical, cyclic acetals [55], i.e., selective transformation of an allyloxyalcohol, which, depending on the catalyst used (hydride or nonhydride Ru complex), leads to symmetrical cyclic acetal or 1-propenyl ether with quantitative yield – see Scheme 29.

Our latest studies have shown that this selective transformation of allyloxyalcohols to 1-propenyl ethers or cyclic acetals is also very effectively catalyzed by other ruthenium catalytic systems: $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ (only isomerization); $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (isomerization and cyclization); $\{[\text{RuCl}_2(\text{COD})_x]\} + \text{bases}$ (only isomerization); $\{[\text{RuCl}_2(\text{COD})_x]\} + \text{SbPh}_3$ (isomerization) and other [unpublished results]. The mechanisms of these reactions (both double bond migration and cyclization) are different for different ruthenium complexes (e.g., different for $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ and $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$). Double bond migration occurs, according to a hydride mechanism (e.g., for $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ and $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$) or π -allyl one (e.g., for $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$). On the other hand, isomerization-cyclization leading to cyclic acetals may occur according to three different mechanisms (Brønsted acid catalysis, transition metal catalysis, and Lewis acid catalysis). The method is very interesting because it offers a possibility to synthesize large rings (even 9-membered ones), which is very difficult to achieve in the reaction of a respective aldehyde with an alcohol catalyzed by proton acids which leads mainly to polycondensation. Acetals were isolated from the post-reaction mixtures *via* distillation or column chromatography. The recycling of the catalysts (ruthenium complexes) is possible [56,57].



Scheme 32. Proposed mechanism of Pd-mediated reaction of styrene with pinacol.



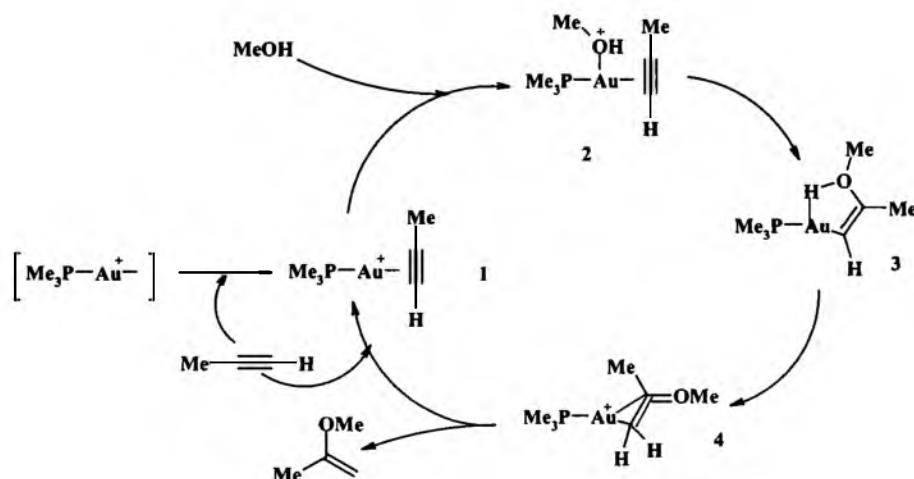
$R^1, R^2 =$ a) Me, Me; b) Me, Et; c) Me,*i*-Pr; d) Me, allyl; e) H, Me; f) Ph, Me

Scheme 33. Synthesis of symmetrical ketals: addition of alcohols to alkynes catalyzed by $[\text{Au}(\text{I})]^+$ generated from $[\text{AuMe}(\text{PPh}_3)_3]$ and MeSO_3H . For (a)–(e) the respective acetal is formed almost exclusively, for (f) acetal:enol = 1:2.

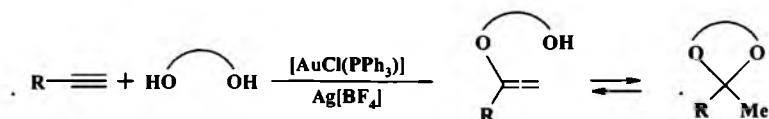
The Au(I) complexes of the general type $[\text{L-Au}]^+$ (where L is a phosphine, a phosphite, or an arsine) are neither water nor air sensitive. These cationic Au(I) complexes can be generated *in situ* by several methods, e.g. (a) protonation of $[\text{LAuMe}]$ with a strong acid whose anion does not coordinate gold strongly (preferred method) or (b) $[\text{LAuHal}] + \text{AgX}$, where $\text{X} = \text{CF}_3\text{COO}^-$, MeSO_3^- . The activity of these complexes depends on L: electron-poor ligands lead to an increase in the activity but the stability decreases. The activity order of $[\text{L-Au}]^+$ was as follows (initial TOF $[\text{h}^{-1}]$ in parentheses): Ph_3As (430) < Et_3P (550) < Ph_3P (610) < $(\text{MeO})_3\text{P}$ (1200) < $(\text{PhO})_3\text{P}$ (1500). However, TOF for L = PPh_3 is 5000, but only 2500 for L = $(\text{PhO})_3\text{P}$. H^+ is required as a cocatalyst: TOF increases in a roughly linear fashion with increasing concentration of H^+ . Moreover, the anions present

in the solution are also a very important factor because the catalytic activity strongly increases as one progresses from soft to hard anions (TOF increases from 2 for I^- to 700 for NO_3^- or CF_3COO^- or CF_3SO_3^-). Scheme 34 shows the reaction mechanism proposed for the addition of methanol to propyne based on these experimental results and *ab initio* calculations.

The cationic gold(I) complex does not exist in a free form but it coordinates with any donor present in solution, as shown by ^{31}P NMR spectroscopy. *Ab initio* calculations provide the following relative stabilities for the complexes between the $[\text{AuPMe}_3]^+$ and L (kJ/mol): L = CH_2Cl_2 (+63), H_2O (+44), $\text{HC}\equiv\text{CH}$ (+38), MeOH (+24), $\text{HC}\equiv\text{CCH}_3$ (+18), and $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ (0). Mono- and disubstituted alkynes are better ligands than MeOH (or 1,4-dioxane), which favors the formation of alkyne-complex **1**. The activation energy of each reaction step was calculated and different possible reaction pathways were analyzed, e.g. the mechanism of rearrangement of **2**–**3**. Moreover, secondary alcohols react almost ten times slower than primary alcohols because both **3** and transition state between **2** and **4** are bulky. On the other hand, the reactivity of the alkynes increased with increasing electron density of the triple bond and decreases with increasing steric hindrance. Regioselectivity of the gold catalyst is thus higher than that of mercury catalysts [62].

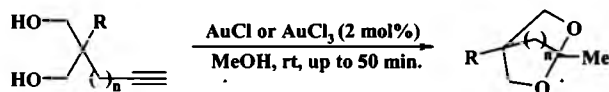


Scheme 34. Au^+ mediated addition of MeOH to propyne: the first step of acetal formation, i.e., addition of one molecule of ROH to alkyne and formation of enol ether.



t [°C] = 25 – 100 (most often 100); time [h] = 0.2 – 48; conversion of alkyne [%] = 51 – 100 (most often 100); selectivity [%] = 76 – 98 (most often \geq 90); R (diols) = Ph, PhCH₂, *n*-Bu, *t*-Bu (1,2-ethanediol); Ph (1,3-propanediol); Ph (1,4-butanediol); Ph (1,5-pentanediol); 2-naphthyl (1,2-propanediol); and other

Scheme 35. Synthesis of cyclic acetals: addition of diols to the terminal alkynes catalyzed by [AuCl(PPh₃)]/Ag[BF₄].



R, n, [Au] (% yield) = Bn, 1, AuCl or AuCl₃ (99); *n*-Bu, 1, AuCl (80); allyl, 2, AuCl (91); cyclohexen-2-enyl, 1, AuCl₃ (94); Ph, 1, AuCl₃ (99), and others

Scheme 36. AuCl or AuCl₃ catalyzed cycloisomerization of bis-homopropargylic diols to symmetrical ketals in MeOH.

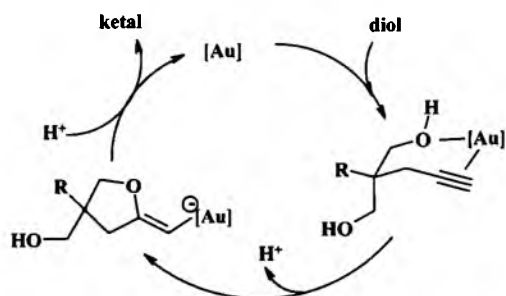
The transformation of the terminal alkynes into symmetrical cyclic acetals catalyzed by gold(I) complex generated *in situ* from [AuCl(PPh₃)] and Ag[BF₄] in toluene solution was highly efficient – see Scheme 35 [65]. When the reaction was completed, the solvent was evaporated and the crude product was purified by PLC chromatography on silica gel. The catalytic system was removed on a column but was not recycled.

Addition proceeds regioselectively and faster if R = alkyl than if R = aryl and slower if R is sterically expanded. This transformation should involve the initial regioselective formation of an enol ether intermediate, which would undergo a rapid thermal isomerization to the more stable cyclic acetal – see Scheme 35. However, our studies on isomerization-cyclization of allyloxyalcohols have indicated that the second step (of cyclization) also requires a catalyst – Brønsted or Lewis acid [[55], unpublished results]. Control experiments showed that the formation of cyclic acetals did not occur with [AuCl(PPh₃)] or Ag[BF₄] solely. Ag[BF₄] is necessary to generate a cationic Au(I) coordinated with any donor molecules (alkynes, diols) present in solution. In addition, [AuCl(PPh₃)₃] in reaction with Ag[BF₄] forms a cationic complex, i.e., [Au(PPh₃)₃]⁺BF₄⁻ [66]. The addition of the catalytic amount of *p*-toluenesulfonic acid to Au(I)/Ag(I) system accelerates the acetalization reactions providing the Brønsted acid as cocatalyst. However, in the presence of *p*-TsOH only, the reaction was very slow or did not occur at all.

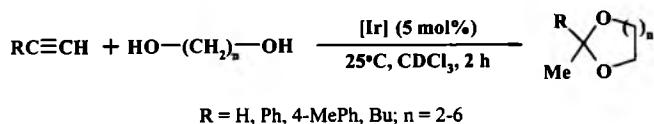
Au(I) and Au(III) catalyzed cycloisomerization of bis-homopropargylic diols leading to strained dioxabicyclo[2.2.1]ketals and dioxabicyclo[2.2.2]ketals was reported – see Scheme 36 [68].

The post-reaction mixtures were filtered through a short pad of celite and the ketals were obtained after evaporation of the solvent. The mechanism involves a Lewis acid-type activation, followed by two intramolecular cyclizations – see Scheme 37. The second step of the reaction (cyclization of the enol vinylgold intermediate) may also be catalyzed by gold, considering the proposed mechanism for the Au(I)-catalyzed cyclization of α -hydroxyallenes [68].

The symmetrical cyclic acetals were synthesized *via* addition of diols of HO(CH₂)_nOH type to terminal alkynes catalyzed by cationic iridium complex [Ir(CH₃)(OTf)(CO)(OH₂)(PPh₃)₂](OTf) in the absence of water – see Scheme 38 [61]. Ir complex contains two O-ligands (OTf and H₂O), which may be easily replaced by alkynes or even alcohols.



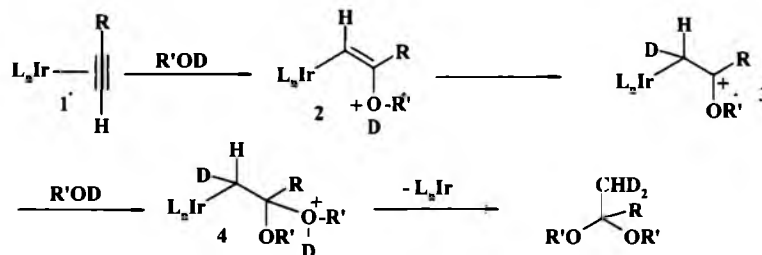
Scheme 37. The postulated mechanism of Au(I) or Au(III) catalyzed cycloisomerization of bis-homopropargylic diols.



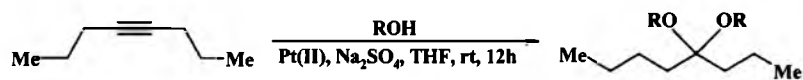
Scheme 38. Synthesis of cyclic acetals *via* addition of diols to terminal alkynes catalyzed by cationic iridium complex [61]. The work-up of the post reaction mixtures was not described.

After 2 h the conversion was quantitative (as determined by NMR) and the acetal was the only product of the addition. The catalyst does not catalyze the hydration of alkynes in the same conditions. A deuterium-labeling study suggests a reaction pathway involving a π -alkyne complex **1** which is attacked by alcohols to give β -alkoxy-alkenyl complex **2** (Scheme 39). Proton transfer and attack by another alcohol molecule on the intermediate **3** produces **4** which finally yields the acetal – see Scheme 39.

Small amounts of ketones were observed in most of the experiments even when absolute-alcohols are used as substrates. Probably these ketones are products of the hydration of alkynes by the water coordinated in the catalyst. Bulky R substituents of RC≡CH cause a decrease in the rate of a diol addition, and the formation of six- and seven-membered acetals is faster than that of five and eight-membered ones. Moreover, the addition to RC≡CH occurred much slower than to acetylene. Probably, because of the sterical reasons, the formation of complexes **2** and **4** is limited when

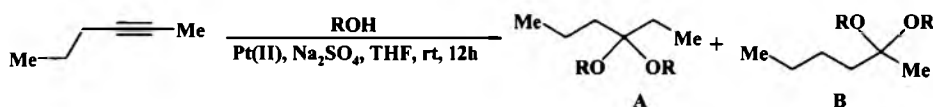


Scheme 39. The proposed mechanism of diol addition to alkynes catalyzed by Ir complex [61].



Pt(II) = [PtCl₂(ethene)]₂; R (% conversion of octyne) = Me (89), Et (80), *n*-Pr (68), *i*-Pr (45); when R = *t*-Bu or Ph, the reaction did not occur

Scheme 40. Pt(II)-catalyzed synthesis of symmetrical dialkyl ketals from 4-octyne and different alcohols.



R (A : B) = Me (54 : 46); Et (56 : 44); *n*-Pr (62 : 38); *i*-Pr (59 : 41)

Scheme 41. Pt(II)-catalyzed reaction of alcohols to 2-hexyne: regioselectivity of the addition.

R is not a hydrogen atom due to unfavorable interaction of R and R' groups.

The synthesis was reported of symmetrical acetals in the addition reactions of alcohols to 4-octynes catalyzed by 1 mol% di- μ -chlorobis(ethylene)diplatinum(II) and 2 mol% co-catalyst (Na₂SO₄) in THF at room temperature – see Scheme 40 [59].

If the addition of ROH occurred to non-symmetrical alkyne (e.g., 2-hexyne) high selectivity was not observed – see Scheme 41.

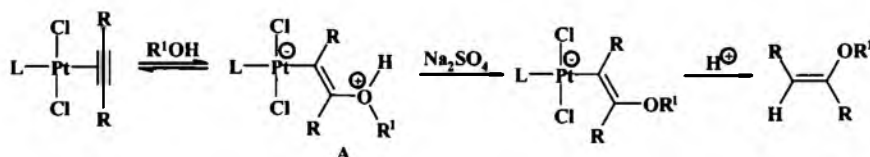
The products were isolated by Kugelrohr bulb-to-bulb distillation; recycling of the catalyst was not reported. According to the proposed alkyne hydration mechanism, if the alcohol is used as the nucleophile the initial product would be a Pt-bound protonated vinyl ether – see Scheme 42 [59].

Since the tautomerism is not possible, a proper base is necessary to detach proton from the intermediate A and shift the equilibrium to the right. Among the bases studied, the most effective ones were MgSO₄, Na₂SO₄ (90% and 89% conversion of alkyne) and 2,6-di-*t*-butylpyridine (81%), the activity of CH₃CO₂K was poor (8%), while 2,6-dimethylpyridine and diisopropylethylamine were completely inactive. The fact, that the extremely bulky 2,6-di-*t*-butylpyridine was as effective as both sulfates (sulfate ion = base) proves that the co-catalyst performs the role of a base and not a ligand (it does not coordinate the Pt atom). The second addition of alcohols to vinyl

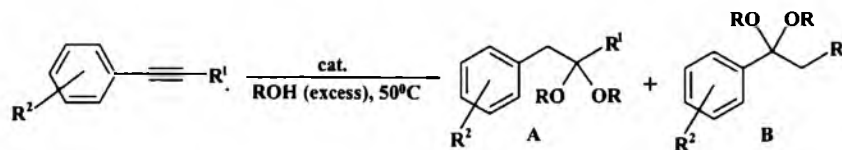
ether leading to the formation of an acetal is also catalyzed by the platinum complex.

Symmetrical acetals were obtained via addition of alcohols to deactivated alkynes catalyzed by heterobimetallic trinuclear sulfido clusters [(CpIrCl)₂(μ -SH)₂MCl₂] (M = Pd or Pt) – see Scheme 43 [60]. The acetals were purified by column chromatography on silica gel and then by bulb-to-bulb distillation.

Regioselectivity of the reaction is much greater for M = Pd than for M = Pt and decreases with an increase of the electron density on the triple bond. However, the cause of the unexpectedly high regioselectivity of the reaction has not been elucidated. The proposed mechanism is general and analogous to that shown in Scheme 37: (a) initially the alkyne complex is formed; (b) then an attack of ROH on coordinated triple bond occurs, and after deprotonation a sigma-carbylic alkoxy-vinyl complex is formed; (c) proposed mechanism ends with a protonation – an enol ether is formed. Moreover, the results of the studies indicate that the structure of the cluster is preserved during the catalytic cycle (it does not dissociate into fragments). It is confirmed by the fact that the cluster can be recovered in 85% yield after the catalytic reaction. Besides, the cluster catalyzes the addition of MeOH to PhCH=C(OMe)Me (in 86% yield), therefore it probably participates also in the addition of a second molecule of MeOH to enol ether.

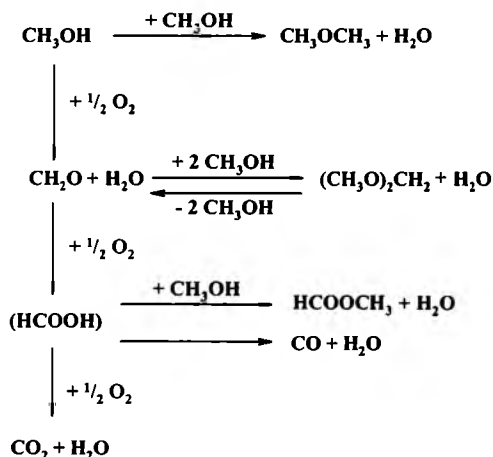


Scheme 42. Addition of alcohols to alkyne catalyzed by Pt(II) and anhydrous Na₂SO₄ as basic co-catalyst: formation of enol ethers.



R^1, R^2, R , % conversion of alkyne, % isolated yield, A : B = Me, H, Me, > 99, 88, 98.2; Me, H, 93, 89, 97.3; Et, H, Me, > 99, 81, 99.1; Me, *p*-Cl, Me, > 99, 95, 97.3; Me, *p*-Me, > 99, 82, 91.9; Me, *p*-MeO, > 99, 59, 66.34, and others

Scheme 43. Synthesis of symmetrical acetals: regioselective addition of alcohols to alkynes catalyzed by 3.3 mol% of $[(\text{CpIrCl})_2(\mu\text{-SH})_2\text{MCl}_2]$.



Scheme 44. Reaction pathways for the reaction of catalytic partial oxidation of methanol [71–73].

2.6. Oxidation of primary alcohols

Symmetrical acetals (methylal and DMM in particular) may be also obtained via one-pot oxidation of primary alcohols catalyzed by transition metal compounds. The vast majority of papers concerns the oxidation of MeOH to DMM; the oxidation of higher alcohols was little studied. During last 20 years many different systems of one-pot synthesis of DMM from MeOH were tested; in our opinion the most important, interesting, and promising ones from industrial point of view, have been discussed in this section. However, currently DMM is still produced by the condensation of formaldehyde (FA) with methanol over acidic catalyst [69]. This reaction pathway (one pot oxidation of MeOH to DMM) requires a bifunctional catalyst retaining at least one mild redox couple to oxidize methanol to formaldehyde with no further oxidation to CO_2 and one acidic function (Lewis or Brønsted type) to mediate the condensation reaction. According to the mechanism of the one-step synthesis of DMM the MeOH was primarily oxidized to FA on the redox sites, and then the MeOH reacted with FA to form DMM on the acidic sites [70]. Thus, the balance between those two functions on the catalyst must be tuned to orientate the selectivity toward the targeted DMM. The parallel and consecutive reactions, which may occur during oxidation of MeOH, are shown in Scheme 44.

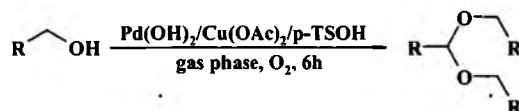
The catalysts of the oxidation of primary alcohols to acetals (oxidation of MeOH to methylal), in particular, may be SbRe_2O_6 [74–76], Re/TiO_2 -rutile [77], V/TiO_2 [72], V-Mo-O [78], PMoH/SiO_2 [79,80], $\text{Mo}/\text{MCM-41}$ [81], MoO_3 [71,82], $\text{Re}/\text{Fe}_2\text{O}_3$ [83], $\text{Re}/\text{V}_2\text{O}_5$ [83], $\text{H}_{3+n}\text{PVMo}_{12-n}\text{O}_{40}$ ($n=0-4$) [70], Ru/Sn heterobimetallic complexes [84], Ru mononuclear complexes [84], RuO_2 supported on various metal oxides [85], $\text{V}_2\text{O}_5/\text{TiO}_2$ (anatase)- $\text{Ti}(\text{SO}_4)_2$ [86,87], Pd/Cu bifunctional catalyst [88–91], $\text{Mo}_{12}\text{V}_3\text{W}_{1.2}\text{Cu}_{1.2}\text{Sb}_{0.5}\text{O}_x$

[92,93], $\text{MoO}_3\text{-Fe}_2(\text{MoO}_4)_2$ [94], $\text{VO}_x\text{-TiO}_2$ [95,96], Re_x/SiO_2 [97,98].

Methylal can be synthesized from methanol and oxygen with a high selectivity of 92.5% at 6.5% conversion of MeOH at $\text{GSHV} = 10,000 \text{ mL h}^{-1} \text{ g}_{\text{cat}}^{-1}$ and 573 K, in the presence of SbRe_2O_6 (a well-defined compound) as a catalyst [74,75]. Other catalytic systems tested, e.g., $\text{Sb}_4\text{Re}_2\text{O}_{13}$ and $\text{Re}_2\text{O}_7 + \text{Sb}_2\text{O}_3$, were ineffective in this process. The catalyst was stable – no structural change in the bulk and on the surface of SbRe_2O_6 was observed during and after MeOH oxidation at 573 K. The SbRe_2O_6 surface benefited from the specific Re valency and arrangement (the octahedral structure of $\text{Re}_2\text{O}_6^{3-}$ layer structure connecting with SbO^+ chains through Re-O-Sb bonds) provided high activity and selectivity of methylal formation. There existed two types of active lattice oxygen species on SbRe_2O_6 both being responsible for the methylal formation. The high selectivity of methylal formation was independent of the methanol concentration and the O_2 concentration in the reaction feed. The oxidation mechanism and, in particular, the importance of the strength of basic and acidic centers were discussed. However, due to a low reaction rate and a low conversion of methanol the catalyst cannot be industrially applied.

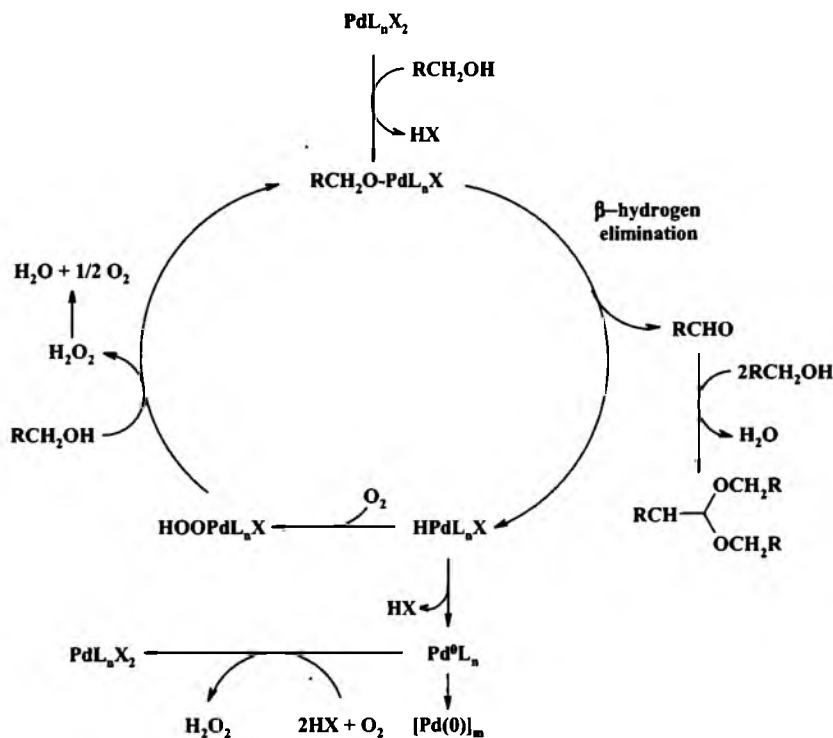
In another paper the same research team presented effective and selective rhenium oxide catalysts supported on various metal oxides (max 10 wt% Re) for the transformation of methanol to DMM [77]. At 513 K particularly effective ($S_{\text{BET}}/\text{m}^2 \text{ g}^{-1}$; $\text{rate}/\text{mmol h}^{-1} \text{ g}_{\text{cat}}^{-1}$; % MeOH conversion; % DMM selectivity) were: Re/TiO_2 -rutile (5; 351.2; 53.7; 83.1), Re/TiO_2 -anatase (50; 389.1; 59.5; 78.5), $\text{Re}/\text{V}_2\text{O}_5$ (6; 140.6; 21.5; 93.7), Re/ZrO_2 (9; 234.1; 35.8; 89.4), $\text{Re}/\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (3; 101.4; 15.5; 90.5), $\text{Re}/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (16; 319.2; 48.4; 91). The redox capability of Re oxides at the support surface (possibly $\text{Re}^{6+} \leftrightarrow \text{Re}^{4+}$) may be responsible for the selective oxidation of MeOH to DMM, while the appropriate acidity of Re oxides may also be necessary for the acetalization of formaldehyde with MeOH to methylal. The lattice oxygen atoms of the Re oxides work as active oxygen species for the selective oxidation of MeOH and the consumed ones were regenerated by gaseous O_2 . The catalytic systems found earlier for the oxidation of MeOH to DMM, such as V/TiO_2 [72], V-Mo-O [78], PMoH/SiO_2 [79,80], $\text{Mo}/\text{MCM-41}$ [81], MoO_3 [71,82], and SbRe_2O_6 [76] were much less effective due to low selectivity or very low reaction rate. Re oxides supported on $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, and V_2O_5 (in particular the active Re species) were thoroughly characterized by XRD, XPS, TPR, TPD, and FTIR spectroscopy [83]. Conclusions from this work are that the highest reaction rate was observed on the $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (1–3 wt% Re); and that the active $\text{Re}^{6-7+}\text{O}_x$ clusters (probably Re-O-Fe phase) were formed on $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ at Re loadings ≥ 1 wt% after the formation of a $[\text{Re}^{7+}\text{O}_4]$ monolayer (stabilized by interactions between ReO_x and support).

A selective one-pot synthesis of symmetric acetals through a tandem aerobic oxidation-acetalization of primary alcohols was achieved using a chloride-free $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]/[\text{Cu}(\text{OAc})_2]/p\text{-TsOH}$ system as an efficient bifunctional catalyst – see Scheme 45 [88].



R, t[°C], p[atm], % conversion, % selectivity = Me, 50, 10, 21, 96; Et, 70, 10, 30, 92; Pr, 80, 5, 36, 94; Bu, 80, 5, 45, 90

Scheme 45. Synthesis of symmetric acetals via oxidation/acetalization of various alcohols catalyzed by [Pd(OAc)₂]/[Cu(OAc)₂]/p-TsOH.



Scheme 46. A proposed reaction mechanism [88].

The reaction is a two-step one: the first step is a dehydrogenation of alcohols to aldehydes catalyzed by bimetallic Pd-Cu catalyst; the second step is an acetalization catalyzed by *p*-TsOH – see Scheme 46.

In this catalytic system regeneration of the active palladium species is performed directly by molecular oxygen (via Pd-hydroperoxide species) and rather not by Cu(II) (like in classical Pd²⁺/Pd⁰ and Cu²⁺/Cu⁺ catalysis). Moreover, the concentration of *p*-TsOH and Cu(OAc)₂ was very important to control the reaction rate and selectivity. The great accelerative effect of Cu(OAc)₂ can be explained by bonding of Cu(II) or Cu(I) to Pd(II) via bridging acetate ligand. The formation of bimetallic Pd(II)–Cu(II) complexes was suggested in various olefin oxidations in both chloride and chloride-free Pd/Cu systems [89–91]. On the other hand, the presence of acid is critical for the catalyst stability: the addition of *p*-TsOH prevents the precipitation of Pd-metal.

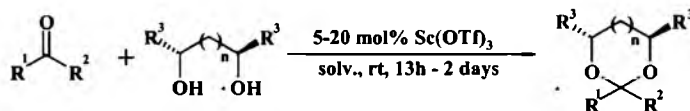
The catalytic activity of a series of V₂O₅–TiO₂ catalysts was tested with V₂O₅ content from 15 to 75% (prepared by the co-precipitation method) and doped with SO₄²⁻ in the methanol oxidation to DMM [87]. The highest selectivity of DMM formation (90%) was achieved for 25% V₂O₅–75% TiO₂ (SO₄²⁻-doped) catalyst at 413 K (MeOH conversion was 54%). Doping of the catalysts with

SO₄²⁻ was crucial for selective formation of DMM (and inhibition of FA and MF formation).

3. Synthesis of mixed acetals and orthoesters

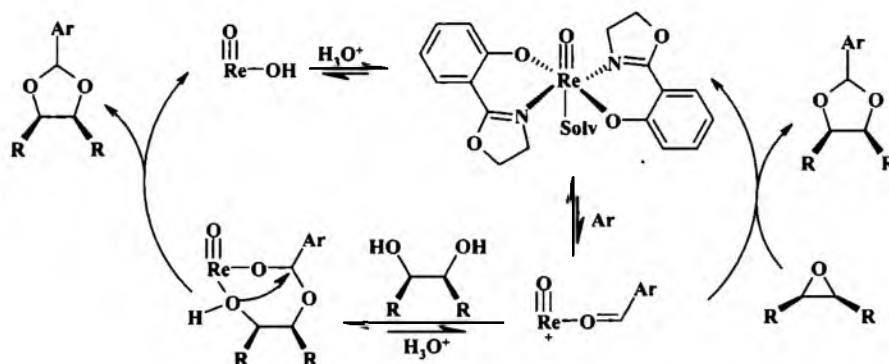
3.1. Synthesis of mixed acetals

There are many methods for the synthesis of mixed acetals which are derivatives of 1,3-dioxolane, 1,3-dioxane, and tetrahydropyranil ethers. However, the synthesis of a product with an asymmetric structure is easy in the cases where the structure of the reagents is appropriate. Moreover, there were no problems reported with the transacetalization in these reactions. On the other hand, the selective synthesis of mixed acetals of R¹R²C(OR³)(OR⁴) type in the reactions of aldehydes or ketones with alcohols or phenols has not been possible so far. Irrespective of the type of the catalyst used (Brønsted or Lewis acids, transition metal complexes, and others) a mixture of acetals is always formed, which may be separated, but most often this is difficult. Up till now, no method has been reported on the generation of a stereogenic center on acetal carbon atom using a chiral complex of a transition metal. There is only one method reported on the preparation of chiral acetals from



a) $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Me}$ (93%); b) $R^1 = \text{C}_5\text{H}_{11}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Me}$ (100%); c) $R^1 R^2 = -(\text{CH}_2)_5-$, $R^3 = \text{CO}_2\text{Et}$ (99%); and other

Scheme 47. Synthesis of chiral dioxanes and dioxolanes from chiral diols mediated by $\text{Sc}(\text{OTf})_3$.



Ar, diol, or epoxide, $t[^\circ\text{C}]$, $\tau[\text{h}]$, (% NMR yield, mixture of stereoisomers) = 2-furyl, hexane-1,2-diol, 100, 5 (90); 2-Furyl, *cis*-cyclohexane-1,2-diol, 100, 5 (91); 2-furyl, *n*-butyloxirane, rt, 24 (100); epoxycyclohexane, rt, 24 (100); Ph, *cis*- or *trans*-stilbene oxide, rt, 24 (100, mixture of isomers); Ph, *meso*- or (R,R)-hydrobenzoin, rt, 24 (100, 100% R,R)

Scheme 48. Proposed mechanism for oxorhenium(V) catalyzed 1,3-dioxolane formation from furfural with epoxide or diols.

achiral precursor (from enol ether) [99,100]. Asymmetric induction is a result of the application of a chiral selenoorganic reagent in the synthesis of the acetal.

3.1.1. Synthesis of mixed acetals from carbonyl compounds and diols

Selective preparation of mixed acetals in the reactions of carbonyl compounds with alcohols is possible only in the case of a synthesis of cyclic acetals, so the hydroxyl reagent must be a diol. Otherwise, one should always expect transacetalization and formation of all three acetals (in the reaction with two different alcohols). This is probably why there are no reports on the selective synthesis of non-cyclic acetals of the $=\text{C}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$ type. The catalysts of these reactions may be the following compounds and complexes of the transition metals: $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ and other lanthanides [101], AlFe-PILC [102], Zr, Ti, Sn and Hf sulfated metal oxides [9], zirconium sulfophenyl phosphonate [103], Pd and Pt(II) complexes [35], and cationic oxorhenium(V) oxazoline complexes [104].

Chiral acetals were obtained from carbonyl compounds and chiral diols catalyzed by $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ – see Scheme 47 [101]. As far as the activity of the triflates of other lanthanides is concerned, $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ was as active as $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, but the triflates of Nd, Sm and Yb were less active. The relative catalytic activity corresponds well with the relative hardness of M^{3+} ions of these elements.

The reactions were carried out at room temperature, in benzene, THF, or CH_2Cl_2 solution for 12 h to 2 days (addition of anhydrous MgSO_4 improved the yield of acetals). The acetals obtained underwent reaction with Me_3SiCN without separation and then with HCl/MeOH to produce optically active cyanohydrin ethers.

A cationic oxorhenium(V) oxazoline complex was used as a catalyst in the synthesis of 1,3-dioxolanes from furfural (or

benzaldehyde) and vicinal diols or epoxides under solvent free conditions – Scheme 48 [104].

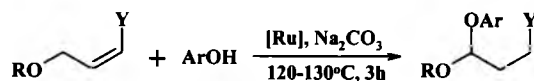
The rhenium complex played a role of a Lewis acid: it activated the carbonyl group and accelerated establishment of equilibrium between epoxide and diol (diol was generated *in situ* from epoxide). The $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ was used as the anion because it gives high purity cationic form of the Re-catalyst (chloride precursor was less effective). After the completion of the reaction the catalyst is still active.

3.1.2. Synthesis of mixed acetals via addition of alcohols or phenols to allyl ethers

As in the case of symmetrical acetals the substrates may be allyl alkyl ethers (the reactions for allyl aryl ethers have not been reported), while the catalysts may be Ru complexes [55,105–107].

A general method for the synthesis of mixed alkyl–alkyl (Scheme 49) and alkyl–aryl (Scheme 50) acetals *via* addition of alcohols or phenols to allyl ethers catalyzed by transition metal complexes was reported [55,105–107]. The addition of phenols was performed in the presence of bases (mainly Na_2CO_3 , Verkade's superbase, KOH, and *t*-BuOK), while the addition of alcohols was carried out without addition of bases. The addition of a base was very important in the addition reactions of phenols – it limited or completely eliminated transacetalization (which was more effective for stronger bases). On the other hand, the addition of alcohols to allyl ethers was performed without the addition of a base since in the presence of a base the isomerization of an allyl substrate was mainly or exclusively observed.

Recently, we have successfully selectively (*i.e.*, without transacetalization) attached 3,5-dichlorophenol, 4-acetylphenol, and 4-phenylphenol to *n*-BuOallyl (in the presence of $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ and Na_2CO_3) [unpublished results].



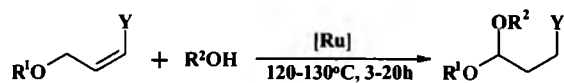
R, Y, Ar, [Ru], (% yield) = *n*-Bu, H, Ph, [RuCl₂(PPh₃)₃], (98); *n*-Bu, H, 3-MePh, {[RuCl₂(COD)]_x} + 3P(2,4,6-Me₃C₆H₂)₃, (97); *c*-C₆H₁₁, H, 3-MePh, [RuCl₂(PPh₃)₃], (95); PhCH₂CH₂, H, 3-MePh, [Ru₃(CO)₁₂] + 3PPh₃ (26); PhOCH₂CH₂, H, 3-MePh, [RuCl₂(PPh₃)₃], (74); *n*-Bu, CH₂OBU, [RuCl₂(PPh₃)₃], (37); *n*-Bu, *n*-C₃H₇, [RuCl₂(PPh₃)₃], (56); Bu, H, 4-HOPh, [RuCl₂(PPh₃)₃]; and others

Scheme 49. Synthesis of mixed alkyl-aryl acetals: addition of phenols to allyl-alkyl ethers, catalyzed by ruthenium complexes in the presence of bases. The catalytic systems were not recovered.

Table 1
The influence of the conical angle of the PR₃ ligands on the selectivity of the addition of *m*-cresole to allyl-butyl ether in the presence of the catalyst generated *in situ* from {[RuCl₂(COD)]_x}, 3PR₃ and 5 mol% Na₂CO₃.

PR ₃	P(MeO) ₃	P(OPh) ₃	PBu ₃	PPh ₃	P(C ₆ F ₅) ₃	P(2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂) ₃
θ [°]	107	128	132	145	184	212
Addition/isomerization	65/33	73/25	67/23	86/10	87/13	97/1
Transacetalization ^a	2	2	5	4	2	2

^a (BuO)₂CHCH₂CH₃ and unidentified products.



Scheme 50. Synthesis of mixed alkyl-alkyl acetals: addition of alcohols to allyl-alkyl ethers, catalyzed by ruthenium complexes. The catalytic systems were not recovered.

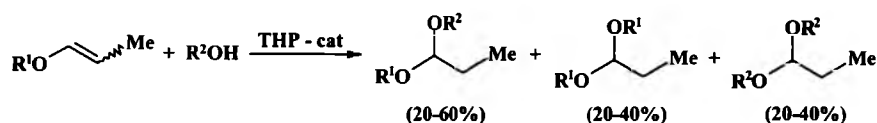
The side products of these reactions were sometimes 1-propenyl ethers, which are products of double bond migration in allylic substrate (0–60%; the most often 0–20%). In a model addition reaction of *m*-cresole to *n*-BuOallyl catalyzed by {[RuCl₂(COD)]_x} + 3PR₃ + 5 mol% Na₂CO₃ it was found that the conical angle of the PR₃ ligands has a strong influence on the selectivity of the reaction (addition/isomerization ratio) – see Table 1.

In most of the cases transacetalization was successfully, completely, or almost completely eliminated: yields of symmetric acetals were between 0 and 6% (most often 0–3%). 1-propenyl ethers (products of side isomerization) may be almost always easily separated from mixed acetals by distillation or column chromatography. On the other hand, the separation of the symmetrical acetals (formed by transacetalization) from mixed acetals is much more difficult, and often practically impossible. The catalysts were removed from the post-reaction mixtures by adsorption on the charcoal (on Norit CN-1, <0.2 ppm Ru) or by distillation of the products under reduced pressure [106,107]. The effective catalysts of some reactions were also iridium and osmium complexes generated *in situ* from stable precursors and triphenylphosphine ([OsCl₂(COD)]_x + PPh₃) and ([IrCl₂(COD)]₂ + PPh₃). Acetals of CH₃CH(OR¹)(OR²) type are usually obtained both in the reaction

of R¹Oallyl with R²OH and R¹OH with R²Oallyl, which is an important advantage of the presented method. This often allows one to overcome the limitations of the method: (a) allyl-aryl ethers are completely nonreactive (if the catalytic system contains a base), (b) the addition to allyl-aryl ethers is completely nonselective (if the catalytic system does not contain a base), (c) the addition of the secondary alcohols is usually nonselective, (d) the tertiary alcohols do not undergo addition. The reactions such as those in Schemes 49 and 50 are not analogical to tetrahydropyranylation of alcohols and phenols (which also involved addition of ROH to vinyl ether) catalyzed by many transition metal complexes. We have verified that tetrahydropyranylation catalysts do not show any selectivity – in model reactions of addition of selected alcohols and phenols to selected 1-propenyl ethers a mixture of three acetals is always formed (transacetalization occurs, as shown in Scheme 51 [unpublished results]).

A mechanism of the addition of the reagents of ROH type to O-allyl compounds leading to the formation of acetals (and orthoesters – see Scheme 52) was proposed [106]. The model reaction was the addition of PhCH₂OH to PhCH₂OCD₂CH=CH₂. The distribution of deuterium in the product is in good agreement with the proposed mechanism. However, this mechanism refers to the addition reactions of alcohols and phenols to O-allyl ethers, and the addition of alcohols and phenols to O-allyl acetals (see Section 3.1.2) occurring in the presence of different complexes of ruthenium with Cl as a ligand and bases, and to reactions catalyzed by [Ru₃(CO)₁₂].

The reaction occurs through allyl complexes and ROH may or may not undergo oxidative addition to Ru. The catalytic systems

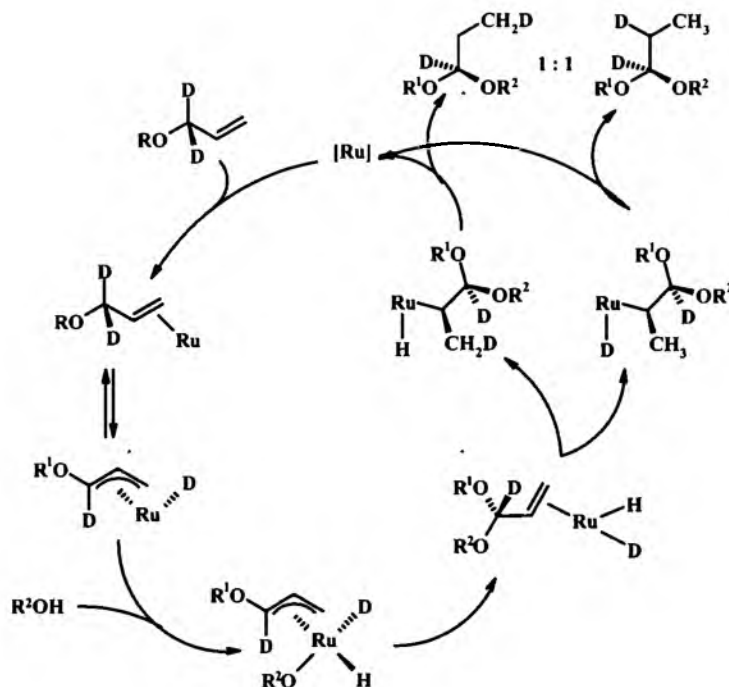


R¹, R² = Bu, Ph; Bu, PhCH₂; Bu, *c*-C₆H₁₁; PhCH₂, Bu; PhCH₂, Ph

Reactions conditions: rt – 100°C; 1–24h

Solvents: CoCl₂ (in MeCN); ZrCl₄, TiCl₄, ZrCl₄, CuCl₂, [Ru(acac)₃], [VO(acac)₂] (without solvent)

Scheme 51. Addition of alcohols or phenols to propenyl ethers catalyzed by selected tetrahydropyranylation catalysts (TiCl₄, ZrCl₄, CuCl₂, [Ru(acac)₃], [VO(acac)₂], CoCl₂).



Scheme 52. Proposed mechanism for the synthesis of unsymmetrical acetals in the addition reaction of ROH type reagents to O-allyl compounds (ethers and O-allyl acetals) [105]. Catalytic systems: (a) ruthenium complexes containing Cl as a ligand (e.g., $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$) and bases; (b) $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$.

of Ru-complex/base type do not catalyze addition of butanol to butyl vinyl ethers and cyclization of vinyloxyethanol, or this addition occurs very slowly with small yield and higher temperature is necessary, which confirms allylic mechanism of the reaction. The mechanism of alcohol and phenol addition to allyl ethers and allyloxyalcohol cyclization is, however, different for different ruthenium catalytic systems, as we found recently [unpublished results]. The reaction may occur: (a) according to π -allyl mechanism (e.g., for $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ and bases and for $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$); (b) a complex of Ru may activate the O-1-propenyl and O-vinyl substrate as a Lewis acid (e.g., $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$); (c) the reaction may have a tandem character (in the first step $[\text{Ru}]$ catalyzes double bond migration and in the second step HCl generated *in situ* from $[\text{RuCl}_n]$ catalyzes the addition of OH to the double bond in a vinyl ether).

The addition of alcohols to allyl ethers catalyzed by $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$ generated *in situ* and leading to acetals was described earlier by Chang [50,51,108]. However, using this reaction for a selective synthesis of mixed acetals is not possible – symmetrical acetals are mainly formed – see Scheme 53.

The reaction proceeds in two steps – allyl ether first isomerizes to 1-propenyl ether and then a fast addition of an alcohol (only MeOH was tested) occurs to 1-propenyl ether catalyzed by a strong acid such as $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$. Transacetalization occurs since all the steps are reversible and excess MeOH is used. In effect, the selectivity of mixed acetals formation is low. The disadvantage of this method are also the conditions of this reaction: high pressure, high temperature, using H_2 , CO, and toxicity of cobalt carbonyls.

3.1.3. Synthesis of mixed acetals via addition of alcohols or phenols to vinyl ethers

Mixed acetals were obtained in the reactions of alcohols and phenols with dihydropyran, dihydrofuran, and, exceptionally, with vinyl ethers. The most important in this group are mixed acetals of THP-ether type obtained in the tetrahydropyranylation reactions of alcohols and phenols because the protection of hydroxy group by their conversion to the corresponding THP ethers is

a common and widely used transformation in organic synthesis [109,110].

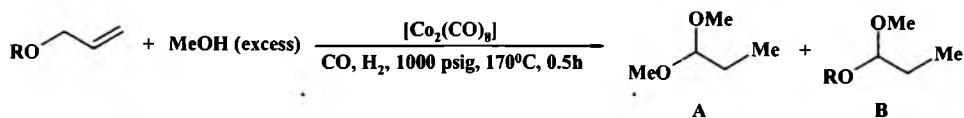
3.1.3.1. Mixed acetals via tetrahydropyranylation of alcohols or phenols. The addition of alcohols and phenols to dihydropyran (DHP) is efficiently catalyzed by both Brønsted and Lewis acids, including transition metal compounds. Although transacetalization is also possible in the reactions of alcohols or phenols with DHP, it has never been reported, at least in the studies, where transition metal complexes were applied as catalysts. The synthesis of THP ethers is a particular case of ROH addition to enol ethers. However, due to the entropic reasons transacetalization is not favored (if reaction time and temperature are properly selected). The reactions of DHP with alcohols and phenols are catalyzed by the compounds and complexes of the following transition metals: V [111–113], La [114,115], Ce [114,116–118], Sm [114], Zr [12,37,119–121], Nb [122], Ta [123], Sn [124], Mo [125], heteropolyacids [126–131], Fe [132–134], Ru [135–137], Rh [135], Pd [138], Cu [139–141], $\text{H}_7[\text{PMo}_8\text{V}_4\text{O}_{40}]$ [142].

Vanadyl(IV) acetate (a powerful Lewis acid, practically insoluble in the solvent chosen) was applied as an efficient, convenient, and reusable catalyst for the tetrahydropyranylation of alcohols and phenols – see Scheme 54 [111].

The advantages of this synthesis method of THP-ether type mixed acetals include very mild conditions, easy separation of the inexpensive catalyst by filtration, and the tolerance to a wide range of functionalities. After separation of the catalyst (by filtration) the acetals were purified by column chromatography on silica gel. The proposed mechanism of this reaction includes steps typical for the catalysis by Lewis acids – see Scheme 55.

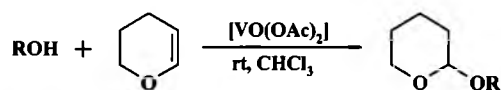
Tetraphenylporphyrinatovanadium(IV) trifluoromethanesulfonate, $[\text{V}^{\text{IV}}(\text{TPP})(\text{OTf})_2]$, can also be used as an efficient and reusable catalyst for tetrahydropyranylation of primary, secondary and tertiary alcohols as well as phenols – Scheme 56 [112].

$[\text{V}^{\text{IV}}(\text{TPP})(\text{OTf})_2]$ activates DHP similarly to a typical Lewis acid: at the beginning carbonium ion is created, and then an nucleophilic attack of ROH occurs. Moreover, the catalyst



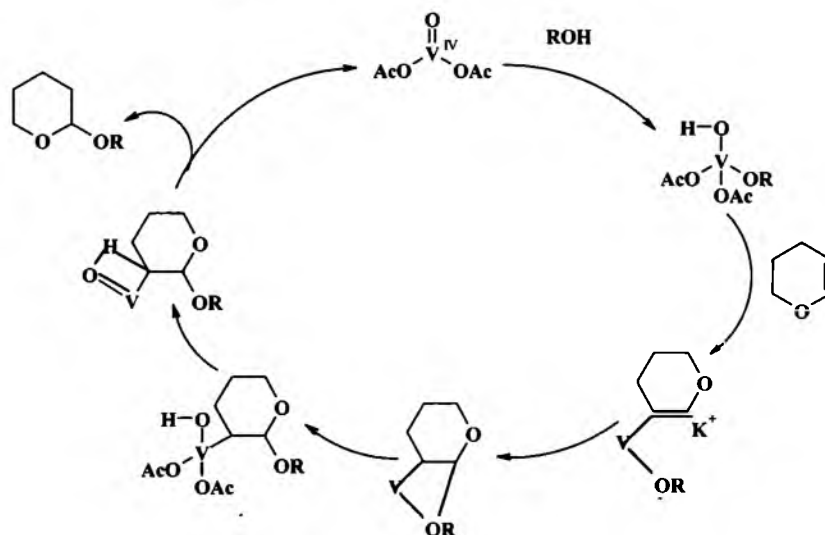
R, conversion, selectivity (to acetals), A : B = Et, 98, 99, 74 : 26; Ph, 97, 98, 81 : 19

Scheme 53. Formation of acetals from allyl ethers and MeOH catalyzed by $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$ generated *in situ* (from $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$, CO, and H_2 under 2000 psi).

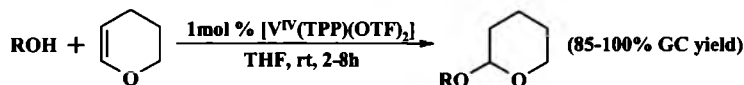


R = *n*-octyl, *t*-Bu, HC≡CCH₂, cholesteryl, *p*-O₂NC₆H₄, cyclohexyl, and others (yields: 70–95%)

Scheme 54. Tetrahydropyranation of alcohols or phenols catalyzed by $[\text{VO}(\text{OAc})_2]$.



Scheme 55. Plausible mechanism of the formation of acetals in the reaction of DHP with ROH catalyzed by $[\text{VO}(\text{OAc})_2]$ – by Choudary et al. with our minor corrections [111].



ROH = XC₆H₄CH₂OH (X = H, *p*-Br, *p*-MeO, *o*-MeO); 1-octanol; 2-octanol; adamantan-1-ol; *t*-butanol; cyclohexanol; XC₆H₄OH (X = H, *p*-Cl, *p*-O₂N, *p*-Me); 1-naphthol and other

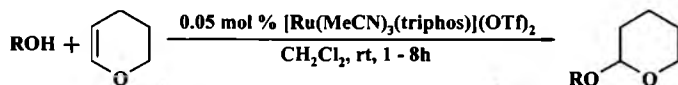
Scheme 56. Synthesis of THP-ethers *via* tetrahydropyranation of alcohols and phenols catalyzed by $[\text{V}^{\text{IV}}(\text{TPP})(\text{OTf})_2]$ (at the end of reactions, the solvent was evaporated and Et₂O was added and the catalyst was filtered and then recovered without loss of its activity).

activity of $[\text{V}^{\text{IV}}(\text{TPP})(\text{OTf})_2]$ was slightly higher than previously described $[\text{Sn}^{\text{IV}}(\text{TPP})(\text{OTf})_2]$ [124], but higher than $[\text{V}^{\text{IV}}(\text{TPP})(\text{Cl})_2]$ and much higher than $[\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{TPP})]$ and $[\text{VO}(\text{OAc})_2]$ [113]. Apparently, increased hardness of the central atom (ion) results in a higher catalytic activity of the complex.

Mixed acetals were synthesized in mild conditions *via* tetrahydropyranation of several primary, secondary, and tertiary alcohols and phenols catalyzed by cationic ruthenium(II) complex – see Scheme 57 [135]. This is another example of the application of cationic ruthenium complexes in the synthesis of acetals, this time *via* ROH addition to enol ethers. The catalyst was separated from the post-reaction mixture by adsorption on neutral Al₂O₃ (but was not recovered) and the acetals were purified by vacuum distillation, chromatography on silica gel, or crystallization.

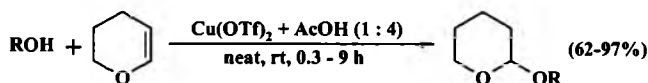
This catalyst can tolerate several functional groups, such as carbon–carbon double and triple bond, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxanyl, and the ketal group (MeCO in *p*-MeCOC₆H₄OH). However, 2-aminoethanol and 2-phenylglycidol did not afford the corresponding product, probably due to the strong coordinating properties of the donor atoms present in these substrates. Moreover, rhodium(III) complex, $[\text{Rh}(\text{MeCN})_3(\text{triphos})](\text{OTf})_3$ is also an active catalyst for the tetrahydropyranation reaction of alcohols.

An interesting catalyst for the synthesis of THP ethers is $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})]$. By using this catalyst, the primary alcohols could be chemoselectively tetrahydropyranated in the presence of phenols, secondary and tertiary alcohols [138]. The acetalization of alcohols (1-octanol, PhCH₂OH, TBSO(CH₂)₄OH, CbzO(CH₂)₄OH, TsO(CH₂)₆OH, and other) occurred in THF at room temperature with 71–91% yields. The acetals were purified by flash



Triphos = $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2\text{PPh}_2)_3$; R = Bu, *t*-Bu, cholesteryl, PhCH_2 , Me_2CH , *c*- C_6H_{12} , *p*-Ac-Ph, allyl,
 $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$, and others (yields: 77 – 100%)

Scheme 57. Synthesis of mixed acetals via tetrahydropyranlation of alcohols and phenols catalyzed by 0.05 mol% of $[\text{Ru}(\text{MeCN})_3(\text{MeC}(\text{CH}_2\text{PPh}_2)_3)](\text{OTf})_2$.



R = PhCH_2 , cyclohexyl, *i*-Pr, *t*-Bu, 1-nonyl, 2-butyl, and others

Scheme 58. Synthesis of THP ethers from primary, secondary, and tertiary alcohols and DHP catalyzed by $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -AcOH system.

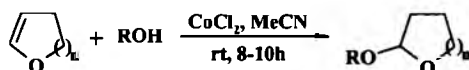
chromatography over silica gel using ethyl acetate/hexane as an eluent. The same complex catalyzed deprotection of alcohol and phenol THP ethers in boiling and wet MeCN. The mechanism of the protection and deprotection was not explained. It is possible that protons from the hydrolysis of $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ (in wet MeCN) catalyze deprotection. In our opinion $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ catalyzes acetalization as a Lewis acid (since it is chemoselective and does not involve phenols), whereas deprotection is catalyzed probably by protons formed/generated due to the hydrolysis of the complex in wet and boiling MeCN (deprotection is not selective).

Mixed acetals of THP ether type were obtained in the addition reaction of primary, secondary, and tertiary alcohols to DHP catalyzed by $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -AcOH system in room temperature and without solvent – see Scheme 58 [141].

A synergistic catalytic effect (between $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ and AcOH) was observed since both $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ and acetic acid used separately catalyze this reaction very weakly. Phenols also react, but the yields are low, as found for two ArOH (yields = 71% for PhOH and 44% for *p*- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{OH}$).

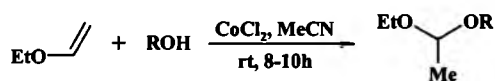
3.1.3.2. Mixed acetals from dihydrofuran and alkyl-vinyl ethers. These reactions are analogical to the addition of alcohols and phenols to DHP, while the catalysts used (which are compounds and complexes of a transition metal) are complexes of cobalt [47,143].

Mixed acetals were obtained via addition of primary or secondary alcohols to 2,3-dihydrofuran (or DHP) and primary alcohols to ethyl-vinyl ether, catalyzed by anhydrous CoCl_2 in acetonitrile solution at ambient temperature – see Schemes 59 and 60 [143].



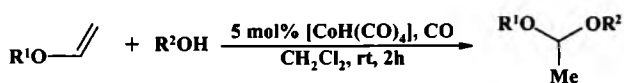
ROH, n (% yield after distillation) = a) allyl alcohol, 1 (83); b) 1,3-butanediol, 1 (77, monoacetal);
 c) propargyl, 2 (68); d) 1-hexen-3-ol, 2 (79), and others

Scheme 59. Synthesis of mixed acetals via addition of primary alcohols to 2,3-dihydrofuran or THP catalyzed by CoCl_2 .



ROH (% yield of acetals after distillation) = allyl (85), isobutyl (70), propargyl (68), furfuryl (72),
 3-phenylallyl (79), 1-heptyl (82), and other alcohols

Scheme 60. Synthesis of mixed acetals via addition of primary alcohols to ethyl-vinyl ether catalyzed by anhydrous CoCl_2 .



a) $\text{R}^1 = \text{Bu}$, $\text{R}^2 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2$; b) $\text{R}^1 = \text{Bu}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$

Scheme 61. Synthesis of mixed acetals via addition of alcohols to vinyl ethers catalyzed by $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$. The catalyst was not recycled.

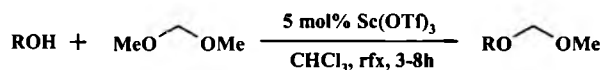
Transacetalization leading to the formation of symmetrical acetals ($\text{MeCH}(\text{OEt})_2$ and $\text{MeCH}(\text{OR})_2$) probably did not occur (our studies indicate that it is of little probability [unpublished results]) or symmetrical acetals were separated during distillation.

Two asymmetrical acetals were synthesized in the addition reactions of alcohols to vinyl ethers catalyzed by $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$ in CH_2Cl_2 solution at room temperature (under 1 atm CO) and with quantitative yield – see Scheme 61 [47].

Transacetalization occurred only when a large excess of alcohol was used, although $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$ is a strong Brønsted acid (see also Section 2.3.1).

3.1.4. Synthesis of mixed acetals via transacetalization

The most important mixed acetals obtained via transacetalization are acetals of $\text{ROCH}_2\text{OR}'$ type, where R = Me or Et (MOM ethers or MOE ethers). These acetals are synthesized by transacetalization of FDMA ($\text{CH}(\text{OMe})_2$) or FDEA ($\text{CH}(\text{OEt})_2$) with alcohols or phenols. This is most often related to the protection procedure of the OH group. One of the popular methods for this purpose is to transfer hydroxyl groups and alkoxymethyl groups – particularly (usually) to methoxy-methyl or methoxy-ethyl ethers (MOM or MOE ethers). These protecting groups provide a number of significant advantages such as ease of introduction and stability toward a wide variety of conditions including many organometallic, reducing, and oxidizing agents [109,110]. The methoxy-methyl protecting group is thus superior to the tetrahydropyran group, especially in the case of polyols, because it is easier to distinguish mono-protection from multi-protection and to estimate impurities content by NMR spectroscopy. Moreover, methoxymethylation has the advantage



R = 4-O₂NC₆H₄CH₂, PhCH₂CH₂, menthyl, cholesteryl, adamantyl, and other

Scheme 62. Scandium triflate as a catalyst for MOM-ethers synthesis (% isolated yields = 77–98).

over tetrahydropyranylation in many instances because the latter involves the formation of a new asymmetric center thus leading to diastereoisomers when it is used for chiral alcohols. As for the acetal-derived protecting group for alcohols, such as THP and MOM/MEM, THP ethers generate diastereoisomers upon protection, while such problems do not arise with MOM and MEM groups. The following compounds and complexes of the transition metals were reported as the catalysts of these reactions: Sc [144], Zr [145–148], Ti [147,149], Hf [147], Mo [150,151], W [152,153], Fe [154,155], Pd [34], Cu [156].

Mixed alkyl-methyl acetals were obtained in the reactions of primary, secondary and even tertiary alcohols with excess of FDMA catalyzed by Sc(OTf)₃ in boiling chloroform – see Scheme 62 [144].

The products were purified by distillation or crystallization (after work-up procedure they were almost pure). Neither double bond migration nor elimination were observed in the case of either allyl or tertiary alcohols. Thus, unlike other traditional Lewis acids, Sc(OTf)₃ does not decompose under aqueous work-up conditions and its recycling is possible (after evaporation of aqueous phase and drying the solid residue at 90°C). However, this method is not applicable for the protection of phenols; mixtures of unidentified products were formed even at room temperature.

Mixed acetals of MOM ether type were synthesized via catalyzed by 2.5 mol% ZrO(OTf)₂ selective methoxymethylation of primary, secondary, and tertiary alcohols and phenols with an excess of FDMA – see Scheme 63 [148].

The advantages of the method are short times and low temperature of the reactions, easy catalyst preparation, high product yields (93–98% after chromatography on silica gel), solvent-free conditions, applicability for both alcohols and phenols, and reusability of

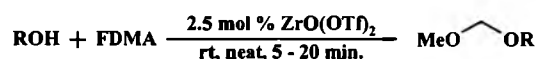
the catalyst. No dehydration product was observed in the case of tertiary alcohols. Moreover, highly selective methoxymethylation of primary alcohols in the presence of secondary alcohols, and of tertiary alcohols in the presence of phenol is possible. The comparison with other catalysts suggests that ZrO₂(OTf)₂ is the most effective one among methoxymethylation catalysts reported so far.

3.1.5. Intra- or intermolecular addition of OH group to alkynes

Intra- or intermolecular addition of phenolic or alcoholic hydroxy group to a triple bond may be well applied in the synthesis of the mixed acetals (particularly ketals). Alkyne can be chemoselectively activated toward nucleophiles by complexation with a transition metal [157]. For this reason, alkynes are effective ketone surrogates in the organic synthesis and offer many additional advantages over ketones as synthetic intermediates. In particular alkynes are inert to a wide range of conditions used in standard organic transformation. Usually these reactions (addition of OH group to the triple bond toward to mixed ketals) are catalyzed by the catalytic systems used also in the synthesis of the symmetrical acetals (see Section 2.4). Therefore, the complexes of Au [64,67,158–164], Pt [158,163–165], Pd [158,163–171], Ir [172–175], and Rh [172,176] were used as catalysts.

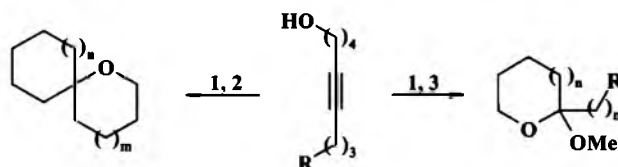
A regioselective cycloisomerization and tandem hydroalkoxylation/acetal formation of unactivated internal alkynols catalyzed with Au(I), Pt(II) or Pd(II) complexes was reported – see Schemes 64–67 [158]. Under the appropriate conditions 5-endo, 5-exo, 6-endo, and 6-exo cycloisomerization modes are all available in this reaction. It is interesting since, in contrast to terminal alkynes, unactivated internal alkynes show only minor regioselectivity in the reaction of water or methanol addition. After reactions the catalysts were separated by filtration or chromatography (using Al₂O₃ or SiO₂, respectively), but the catalyst was not recycled.

The change of [PtCl₂(CH₂=CH₂)₂] to [AuMe(PPh₃)]/AgPF₆ allowed modification of the regioselectivity of 4-alkynol transformation both into spiroketals and into methoxypyran and methoxyfurans. A hypothetical mechanism of these reactions was presented in Scheme 67. Initial coordination of the alkynol to Pt[II]



R = X-C₆H₄CH₂OH (X = H, *p*-O₂N, *p*-MeO, and other); cyclohexyl, adamantyl, PhC(Me)₂, *t*-Bu, 1-heptyl, and others; X-C₆H₄ (X = H, 2-OMe, 4-O₂N, and others)

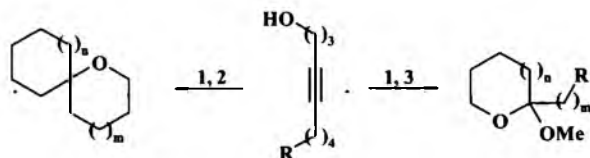
Scheme 63. Synthesis of MOM ethers catalyzed by ZrO(OTf)₂.



1) 1mol% [PtCl₂(eten)]₂, Et₂O, 23°C, 0.5h 2) CSA, MeCN/H₂O, MgSO₄ 3) PPTS, MeOH, HC(OMe)₃

Path 1,2: a) R = OTHP, 1a n = m = 1 and 1b where n = 2 but m = 0, endo/exo [1a/1b] = 30, total yield = 75 %; b) R=OTBS, 1a n = m = 1 and 1b where n = 2 but m = 0, endo/exo [1a/1b] = 20, total yield = 83 %. Path 1,3: a) R = OAc, 2a n = 1 m = 4 and 2b n = 2 but m = 3, endo/exo [2a/2b] = 13, total yield = 94 %; b) R = n-Pr, 2a n = 1, m = 4 and 2b n = 2 but m = 3, endo/exo [2a/2b] = 7, total yield = 92 %

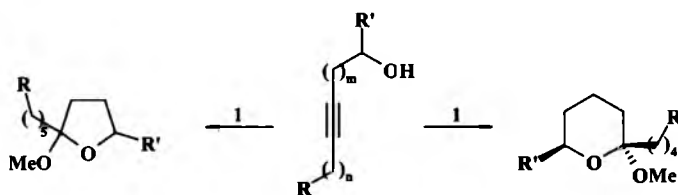
Scheme 64. Synthesis of mixed acetals via Pt[II]-catalyzed 6-exo selective hydroalkoxylation of 5-alkynols.



1) 1) cat. Pt, Au or Pd complex, solvent, 23°C 2) CSA, MeCN/H₂O, MgSO₄ 3) PPTS, MeOH, HC(OMe)₃

Path 1,2: a) R = OTHP, [PtCl₂(ethene)]₂, dioxane, 1a n = m = 1 and 1b where n = 0 but m = 2, 1a/1b = 1 : 11, yield = 70%; b) R = OH, [PtCl₂(ethene)]₂, Et₂O, 1a n = m = 1 and 1b where n = 0 but m = 2, 1a/1b = 2:1, yield = > 95 %; c) R = OTBS, [AuMe(PPh₃)]/Ag[PF₆], *i*-Pr₂O, 1a n = m = 1 and 1b where n = 0 but m = 2, 1a/1b = 6.6 : 1, yield = 73%; and other; Path 1,3: a) R = OAc, [PtCl₂(ethene)]₂, Et₂O, 1a n = 1, m = 4 and 1b where n = 0 but m = 5, a/1b = 1 : 2.3, yield = 93%; b) R = Et, PdCl₂, Et₂O, 1a n = 1, m = 4 and 1b where n = 0 but m = 5, 1a/1b = 2.6 : 1, yield = 87%; c) R = OMOM, [AuMe(PPh₃)]/Ag[PF₆], *i*-Pr₂O, 1a n = 1, m = 4 and 1b where n = 0 but m = 5, 1a/1b = 4.1, yield = 94%; and other

Scheme 65. Transition metal-catalyzed hydroalkoxylation of 4-alkynols.



1) alkyne : MeOH = 1 : 5; 1 mol% [PtCl₂(ethene)]₂; THF; H(COMe)₃ (10 : 1, 0.2 M); 23°C. The way leading to tetrahydrofurans: a) n = 0, R = *n*-Hex, m = 1, R' = H, NMR yield = 95%; b) n = 4, R = OTBS, m = 2, R' = H, 5-*exo*/6-*endo* = 1.5 : 1 and the 6-*endo* product included the corresponding dihydropyran, NMR yield = 98%; and other. Pathway leading to pyran derivatives a) n = 3, R = OTHP, m = 3, R' = H, (92 %, isolated yield 86%), 6-*exo*/7-*endo* = 1:1; b) n = 3, R = OTBS, m = 3, R' = Me, 82% yield, 78% isolated yield, 6-*exo*/7-*endo* = > 20; and other

Scheme 66. Tandem cycloisomerization/acetal formation catalyzed by Pt complex.

activates it for intramolecular attack by the hydroxyl group to yield endo-C or exo-C adducts. The paper presents the detailed discussion of the proposed mechanism taking into account the results of deuterium labeling experiment (reaction in CD₃OD).

Two mixed acetals (1,4-dioxane derivatives) were prepared via gold(I)-H₂SO₄ catalyzed addition of MeOH to propargyl alcohols – see Scheme 68 [64].

The catalytic system was extremely effective – for R=H TON was 10⁵ (yield was 93%). Isolation of ketals was simple, but catalyst recycling was impossible. More details of this reaction are given in Section 2.4, since this method was used mainly to synthesize symmetrical dimethyl acetals.

An efficient and unprecedented route to tetrahydrofuranyl ethers via tandem cycloisomerization-hydroalkoxylation of homopropargylic alcohols in the presence of alcohols and a dual catalyst system consisting of a gold precatalyst and a Brønsted acid was reported – see Scheme 69 [159]. The reaction can be carried out in various solvents (alcohols, PhMe, THF), with both terminal and internal alkynes as substrates.

Increasing the distance between a triple bond and a hydroxy group is possible: RC≡CCH₂CH₂CH₂OH (R=Ph or MeO₂CC₆H₄) undergo reaction with EtOH under the same conditions as the homopropargylic alcohols. Decreasing the catalyst loading from 5 to 2 or even to 0.1 mol% affected the reaction time and the

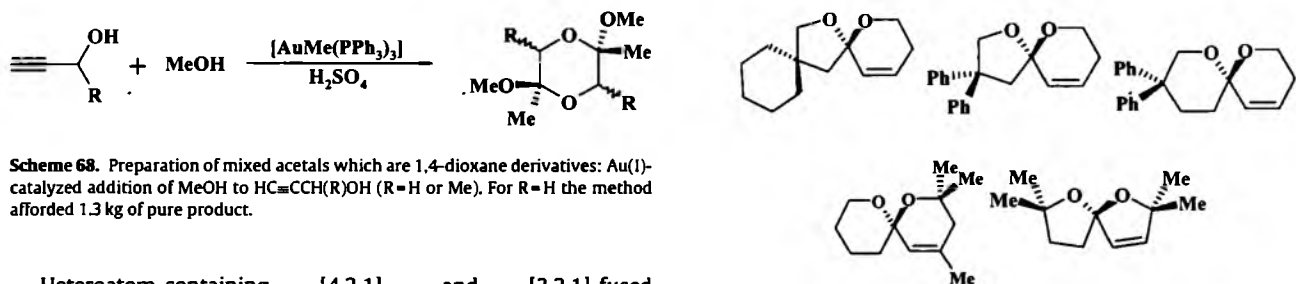
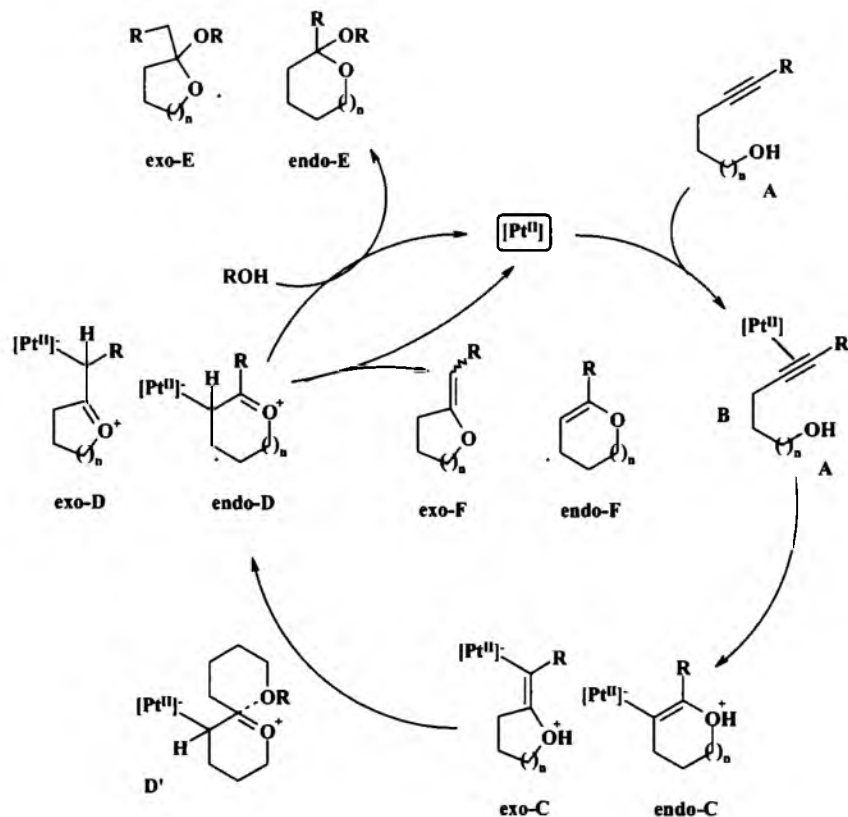
chemical yield only to a minor extent. H[AuCl₄] was also catalytically active (and did not require addition of *p*-TsOH), however, Na[AuCl₄] was completely inactive. After an easy work-up the acetals were purified by flash chromatography on alumina; the catalyst was not recovered. It was proposed the formation of dihydrofuran probably takes place in the gold-catalyzed cycloisomerization followed by acid-catalyzed hydroalkoxylation leading to an acetal – see Scheme 70.

Au(I) (generated *in situ* from [AuClL] and AgOTf, where L = P(*t*-Bu)₂(*o*-biphenyl)) catalyzed cyclization of monopropargylic triols to olefin-containing substituted 5- and 6-membered spiroketals – see Scheme 71 [160]. Also, [AuCl(PPh₃)]/AgOTf and AuCl or AuCl₃ without any additives catalyze this reaction, but less efficiently.

Selected spiroketals prepared by applying this procedure (and purified by flash chromatography) are shown in Fig. 3. Recycling of the catalytic system was not reported.

Cyclization of a triol obtained from TBDPS-protected (*S*)-glycidol as an approximately 1:1 mixture of diastereoisomers leads to a chiral spiroketal – see Scheme 72.

It means that the substrate configuration does not affect the reaction since both diastereomers give the same product. Spiroketalization of triols proceeds *via* one of two possible mechanisms – see Scheme 73 [160].

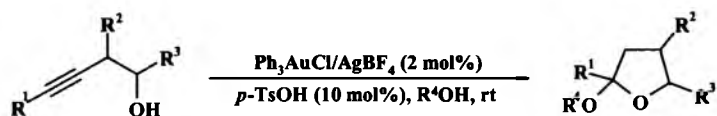


Heteroatom-containing [4.2.1]- and [3.2.1]-fused bicyclic acetals were obtained via PtCl_4 catalyzed domino cycloisomerization-hydroalkoxylation reaction of alkyne-diols derivatives – see Scheme 74 [165].

In general, internal triple bonds are less reactive in these hydroalkoxylation reactions than terminal ones. Moreover, the reaction proceeded in good yield for substrates without a strong EWG group in R^2 and gave the homochiral bicyclic acetals with high selectivity. However, the presence of an EWG group in R^2 (4- O_2N or 4- CF_4 in benzene ring) diminishes the reactivity and changes the regioselectivity of the cycloisomerization

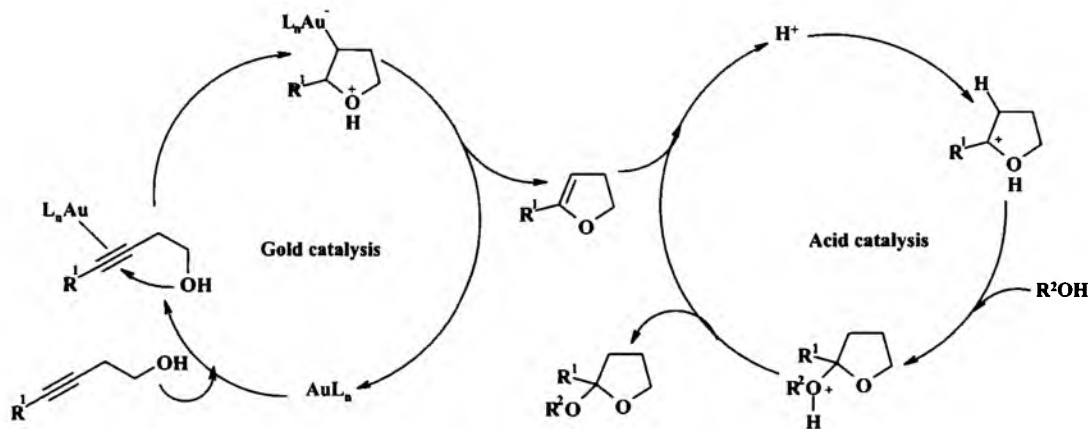
Fig. 3. Selected spiroketals prepared by cyclization of monopropargylic triols [160].

reaction. The intermediate products of these reactions are probably enol ethers – for one alkyne diol ($\text{R}^1=\text{H}$ and $\text{R}^2=4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, see Scheme 74) both enol ethers were isolated. In the same paper the synthesis of heteroatom-containing fused bicyclic acetals by Pt(IV)-catalyzed domino deprotection-hydroalkoxylation of diacetal-protected alkyne-diols was described – see Scheme 75 showing a selected example of this reaction.

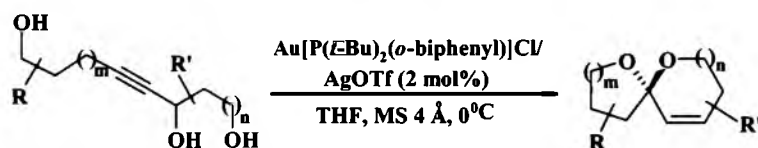


$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ (% yield) = 2- BrC_6H_4 , H, H, Et (77); 4- MeOC_6H_4 , H, H, Et (36); 4- $\text{MeO}_2\text{CC}_6\text{H}_4$, H, H, Me (71); Ph, Ph, H, Et (72); H, Ph, Ph, Et (53), and others

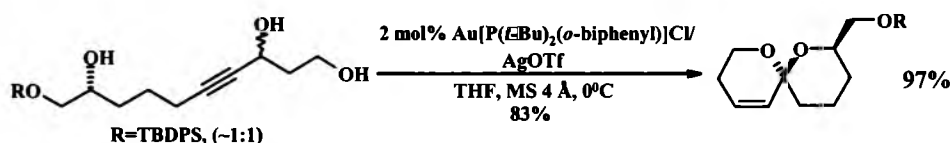
Scheme 69. Synthesis of mixed acetals (tetrahydrofuran ether type) in the reactions of homopropargylic alcohols with alcohols in the presence of $[\text{AuCl}(\text{Ph}_3\text{P})]/\text{Ag}[\text{BF}_4]/p\text{-TsOH}$ as a catalytic system.



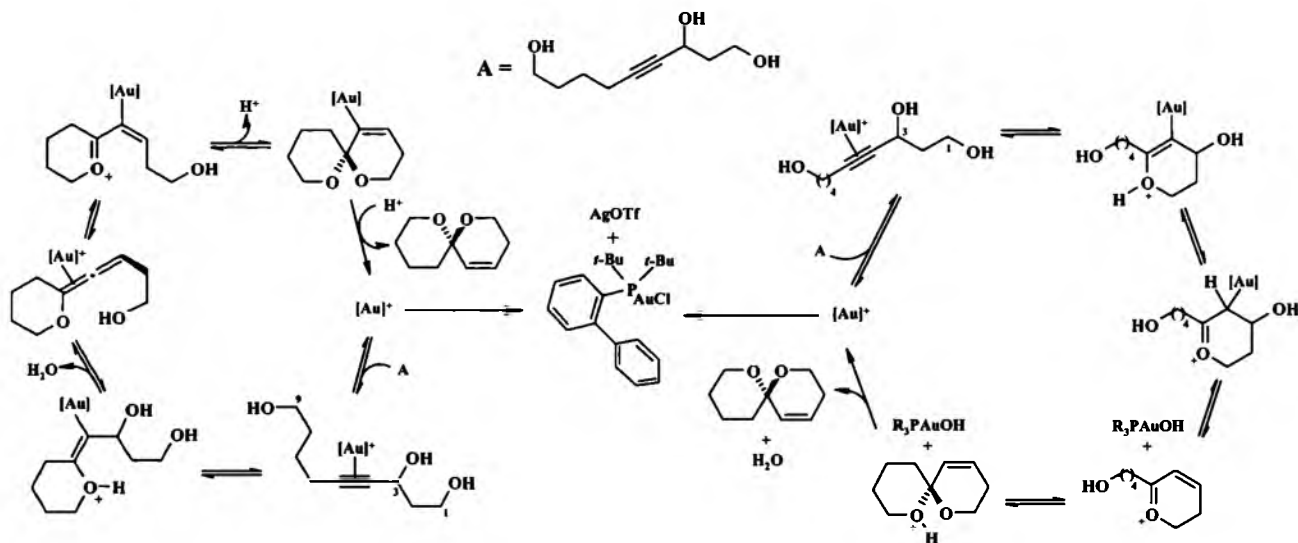
Scheme 70. Gold-catalyzed cycloisomerization and acid-catalyzed hydroalkoxylation of homopropargylic alcohols.



Scheme 71. The gold-catalyzed synthesis of unsymmetrical spiroketals (with the yields up to 99%).



Scheme 72. Chirality in the Au-catalyzed spiroketalization [160].

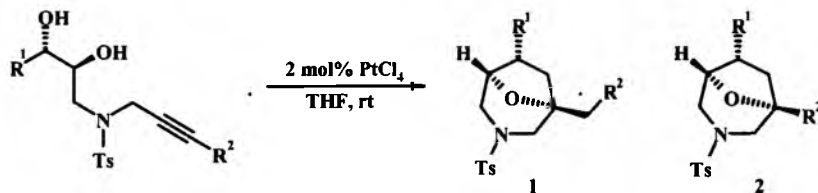


Scheme 73. Au(I)-catalyzed cyclization of monopropargylic triols to spiroketals: two possible catalytic cycles [160].

Only PtCl_4 and AuCl_3 catalyzed these reactions and the Pt-catalyst is necessary for both steps of the domino reactions (deprotection followed by hydroalkoxylation). Other Lewis acids, acetic acid without Pt catalyst, and other solvent systems were not as effective for the domino sequence (other reactions occurred). The homochiral protected alkyne-diols were easily

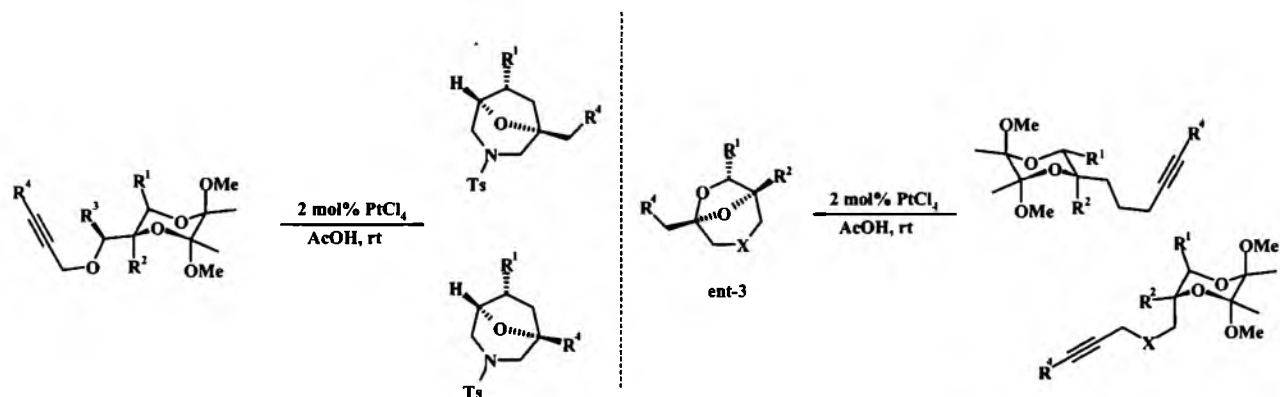
prepared in a few steps from the corresponding BDA-glyceraldehyde or tartrate. A plausible mechanism for the cycloisomerization-hydroalkoxylation reaction is depicted in Scheme 76.

Coordination of the alkyne by the Pt-catalyst provides the π -complex in which the triple bond is activated toward an



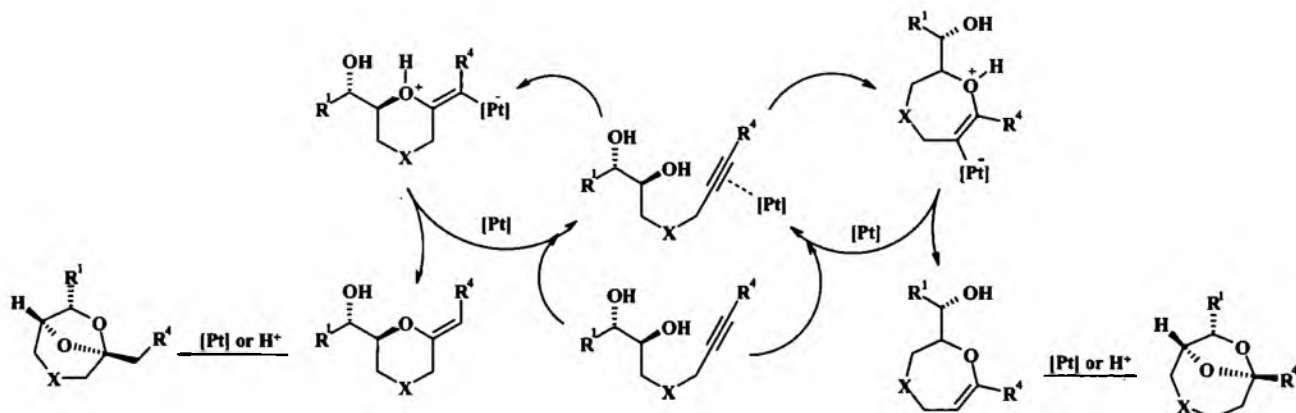
R^1, R^2 (1 or 2, % yield) = H, H (1, 93); CO₂Me, H (80); H, Ph (2, 77); H, 2-Br-C₆H₄ (2, 82); H, 4-MeO-C₆H₄ (2, 83); H, 4-O₂N (1 + 2, 83); and others.

Scheme 74. Pt(IV)-catalyzed domino cycloisomerization-hydroalkoxylation reaction of alkyne-diol derivatives. The catalyst was removed during isolation of the products via flash column chromatography on silica gel. The catalyst was not recycled.



R^1, R^2, R^3, R^4, X (% yield 1, 2 or 3) = H, H, H, H, NTs (92, 1); H, H, H, Ph, NTs (75, 2); H, H, H, 4-FC₆H₄, NTs (78, 2); BnOCH₂, H, H, H, O (85, 1); H, *n*-C₁₁H₂₃, H, H, O (79, 1); H, H, Bn, H, O (72, 1); H, H, H, 4-CF₃C₆H₄, NTs (63, 1 + 2); and others.

Scheme 75. Pt(IV)-AcOH catalyzed transformation of BDA-protected alkyne-diols into fused bicyclic acetals [165].



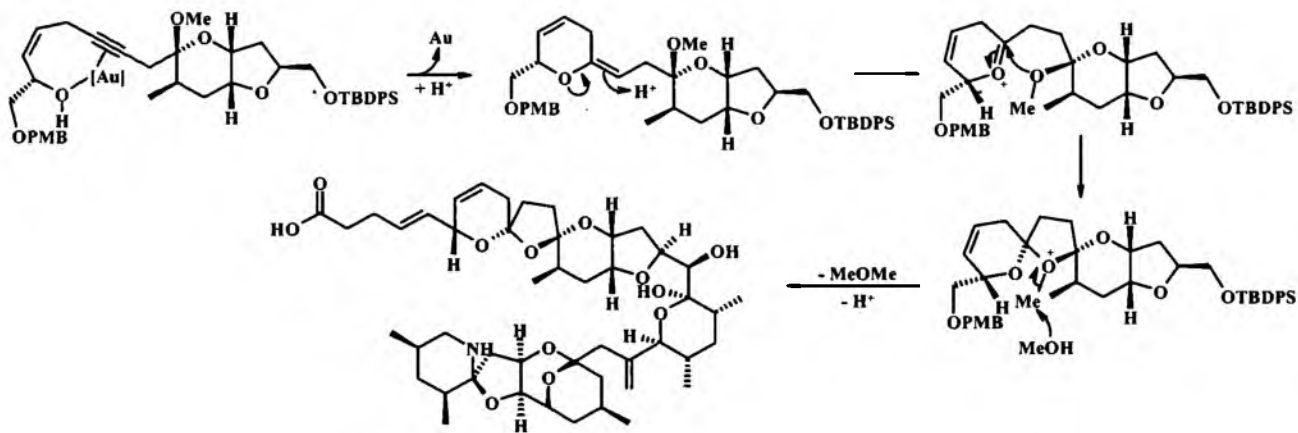
Scheme 76. Proposed mechanism for the domino cycloisomerization-hydroalkoxylation of alkyne-diols into fused bicyclic acetals catalyzed by [Pt] or/and [H]⁺ [165].

intramolecular nucleophilic attack by the OH group. The final products are formed by a proton or Lewis acid catalyzed intramolecular hydroalkoxylation. In the case BDA-protected alkyne-diols are employed, the described sequence is preceded by a Lewis acid catalyzed deprotection of the substrate.

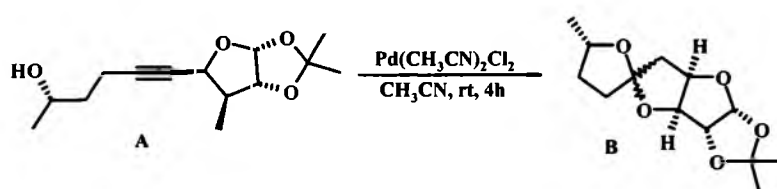
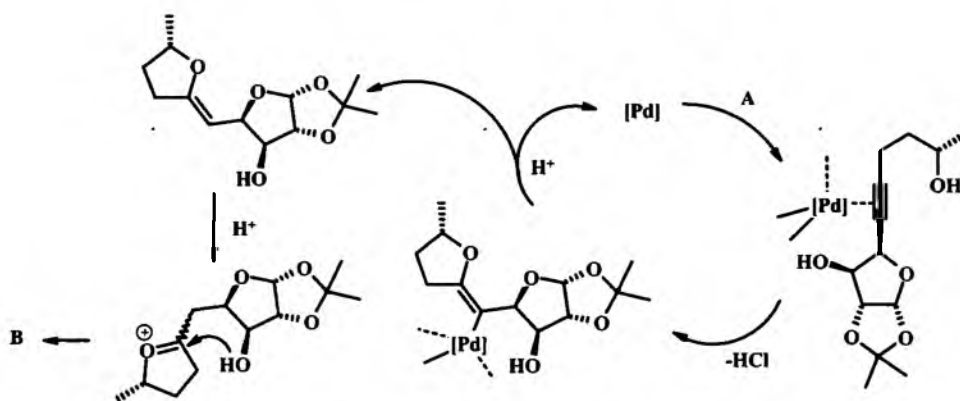
An unprecedented gold(I)-catalyzed bis-spiroketalization reaction was applied in the synthesis of the trioxadispiketal-containing A-D ring of azaspiroacid – see Scheme 77 [161].

This process may proceed through an initial associative *syn* addition of the C6 hydroxy group and a π -coordinated alkyne-Au(I) complex to generate an A-ring enol ether [64,67]. Alternatively, a nonassociative anti-oxametallation would generate a geometrically isomeric enol vinyl gold species [162].

The first total synthesis of (–)-cephalosporolide E and (+)-cephalosporolide-F was reported [167]. The central 1,6-dioxaspiro[4.4]nonane core of cephalosporolides E/F was



(75% yield after flash chromatography on silica)

Scheme 77. Synthesis of azaspiroacid via AuCl and PPTS catalyzed bis-spiroketalization (in MeOH solution).**Scheme 78.** Pd(II)-mediated synthesis of cephalosporolides (yield: 62% after chromatography on silica gel). Recycling of the catalyst was not reported.**Scheme 79.** Proposed mechanism for the Pd(II)-mediated alkyndiol spiroketalization.

developed by employing a $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ -mediated (10 mol%, in MeCN, at room temperature) alkyndiol cycloisomerization – see Scheme 78.

The reactions are catalyzed by Pd(II) (formation of the enol ether *via* vinyl-palladium intermediate) and *in situ* generation of HCl (addition of OH to enol ethers *via* oxy-carbenium cation) and are initiated typically by the π -activation of the alkyne (see Scheme 79). The lack of regioselectivity in spiroketalization is indicative of the conformational flexibility along the C(5)–C(6) bond.

The hydrido-iridium cationic complex, air-stable and stable in solution, was a catalyst for the cyclization of ynodiols to mixed ketals – see Scheme 80 [173].

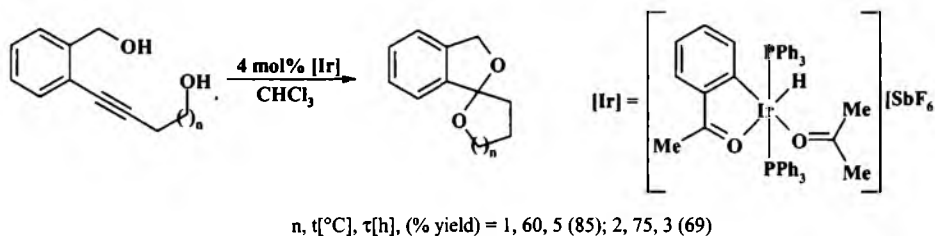
The reaction proceeds *via* electrophilic activation of the alkyne toward nucleophilic attack, followed by a direct protonolysis of the resulting Ir–C bond.

The iridium cationic complex was also used as a catalyst for cyclization of alkynols in the presence of MeOH (see Scheme 81) and for spiroketalization of alkyndiols (see Scheme 82) [174].

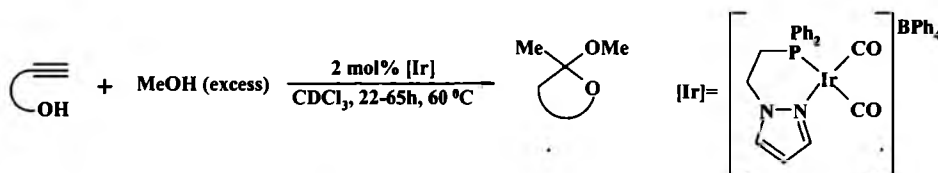
Selected spiroketals obtained using these methods are presented in Fig. 4.

The proposed mechanism includes typical main steps: activation of carbon–carbon triple bond by coordination to the iridium center, formation of Ir-vinylidene intermediate (Ir-IM), and addition of another OH group to Ir-IM. A similar mechanism (*via* Rh-vinylidene complex) was proposed earlier for the transformation of 1-pentyn-5-ol to 2-methyl-2-methoxy-tetrahydrofuran catalyzed by $[\text{Rh}(\text{mim})_2\text{CH}_2(\text{CO})_2][\text{BPh}_4]$ in MeOH solution [176].

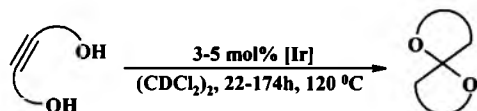
The first Ir^I-catalyzed *exo*-selective tandem cycloisomerization/hydroalkoxylation of bis-homopropargylic alcohols at room temperature was reported [175]. Cyclization (leading to mixed



Scheme 80. Ir(III) for spiroketalization of ynodiols.



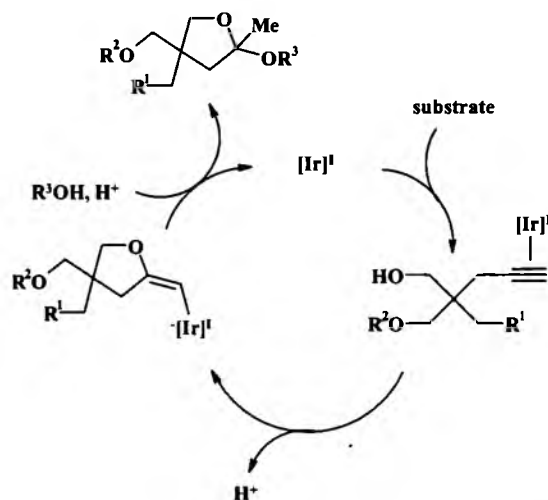
Scheme 81. Ir(I)-mediated cyclization of alkynols to mixed acetals in the presence of excess of MeOH (conv. = 90–100%; yield = 72–90%).



Scheme 82. Ir(I)-mediated spiroketalization of alkyne diols (conv. >98%).

acetals) in the presence of ROH (R = Me, Et, or allyl) proceeded very easily in the presence of 2.5 mol% [Ir(COD)Cl]₂ – see Scheme 83.

The use of [Ir(COD)Cl]₂ is crucial as no reaction occurred either without catalyst or with simple IrCl₃. Application of an iridium catalyst also allows one to obtain the product of 5-exo-cyclization selectively. The reaction of such *bis*-homopropargylic substrates catalyzed by Rh, Ru, W, and Mo compounds usually leads to the 6-endo-cyclization products. This cycloisomerization/hydroalkoxylation process is not limited to the synthesis of functionalized furans: when R¹ = (E)-cinnamyl, R² = benzyl, and R³ = Me or Et (see Scheme 83) functionalized pyrans with high (99%) yields can be obtained. Among two possible reaction mechanisms (one based on a metal-vinylidene intermediate and the other based on electrophilic alkyne activation), more probable is the latter – see Scheme 84. Despite the fact that iridium catalysts can promote the formation of vinylidene intermediates from alkynes this mechanism was excluded owing to the exo-selective nature of the cyclization instead of the expected 6-endo-cyclization.

Scheme 84. Postulated mechanism for the formation of cyclic ketals from bis-homopropargylic alcohols (good agreement with labeling studies in CD₃OD).

Unsaturated, mixed cyclic acetals were synthesized mediated by a Pd(OAc)₂-hydroquinone catalytic system reaction of alkynyl-aldehydes with alcohols – see Schemes 85 and 86 [170]. This is the first example of a reaction, in which a compound of a transition

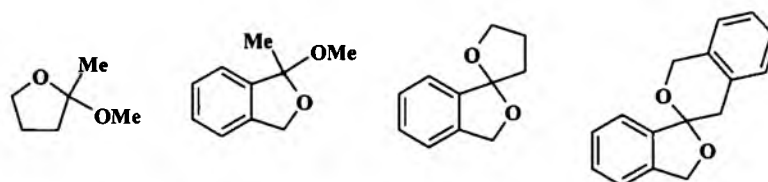
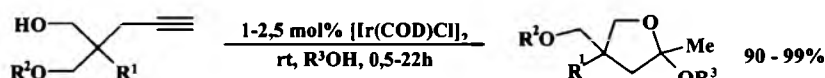
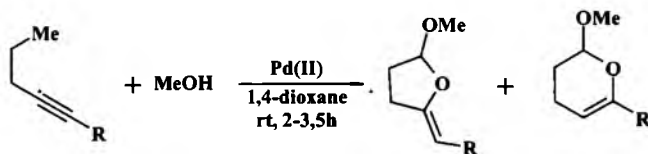


Fig. 4. Selected products obtained by the method presented on Scheme 82 [174].



R¹, R², R³ = (E)-cinnamyl, H, Me; propargyl, H, benzyl; (E)-cinnamyl, Ac, Me; benzyl, benzyl, Et; propargyl, benzyl, allyl; allyl, H, allyl; n-Bu, benzyl, allyl; benzyl, benzyl, allyl, and others.

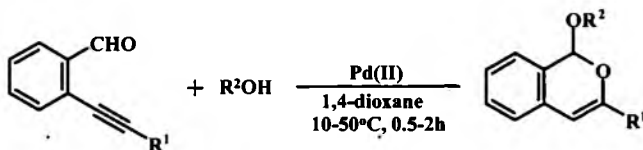
Scheme 83. Cyclization/hydroalkoxylation of *bis*-homopropargylic alcohols. Isolation of the ketals: filtration through a short pad of celite (the catalyst was not recycled).



Pd(II) = 10 mol% Pd(OAc)₂ + 100 mol% benzoquinone

R, %yield of A and B = Ph, 66 and 9; *p*-MePh, 46 and 17; *p*-CF₃Ph, 64 and 0; C₈H₁₇, 28 and 0

Scheme 85. Pd(II)-catalyzed synthesis of mixed cyclic acetals via reaction of acetylenic aldehydes with methanol.



Pd(II) = 10 mol% Pd(OAc)₂ + 100 mol% benzoquinone

R¹, R², % yield = Ph, Me, 90; Ph, Et, 76; Ph, *i*-Pr, 81; C₄H₉, Me, 74; Me₃Si, Me, 72; H, Me, 22

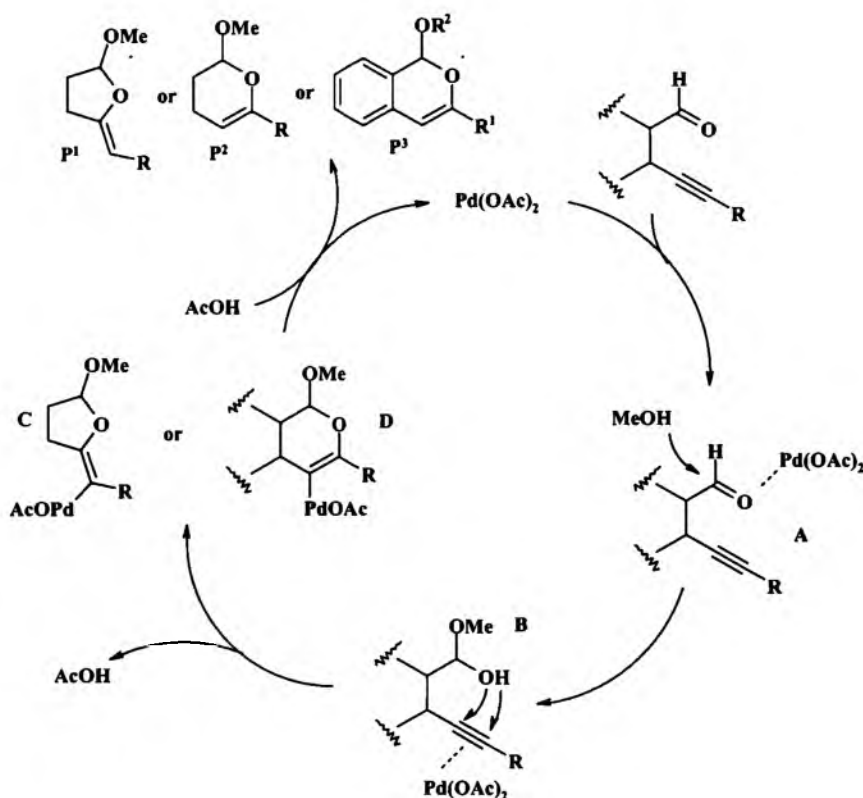
Scheme 86. Pd(II)-catalyzed synthesis of mixed cyclic acetals via reaction of aryl acetylenic aldehydes with alcohols.

metal simultaneously plays two roles: a Lewis acid and a transition-metal catalyst.

In the reaction shown in Scheme 85 mainly five-membered acetals were formed. Moreover, in the presence of PdCl₂ or PtCl₂ only trace amounts of acetals were obtained and Pd(0)-complexes (such as [Pd(PPh₃)₄] and [Pd₂(dba)₃·CHCl₃]) were totally ineffective. In the absence of benzoquinone in the catalytic system a sudden decrease in the yield was observed, which unequivocally suggests that in this case benzoquinone

does not play the role of an oxidizer, but is a ligand for palladium catalyst (the reaction occurred also when maleic anhydride, a π-acidic ligand, was used instead of benzoquinone). The presence of electron withdrawing substituents in the terminal position of an alkyne favors formation of a five-membered ring product.

In the reactions of aryl acetylenic aldehydes a six-membered-ring product was formed solely. The reaction was effective even in the absence of benzoquinone. Also, the application of alcohols



Scheme 87. Proposed reaction mechanism.

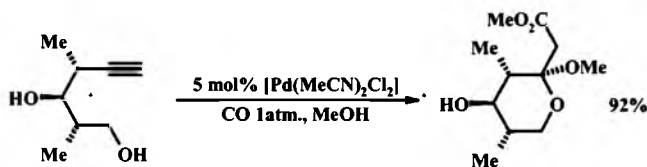
other than MeOH (EtOH, *i*-PrOH) allowed synthesis of acetals with high yield.

The key steps of the proposed reaction mechanism (Scheme 87) are as follows: (a) Pd(OAc)₂ acts as a Lewis acid, forms complex **A** with the carbonyl oxygen and makes feasible the attack of MeOH to produce hemiacetal **B**; (b) the coordination of alkyne to Pd(II) would induce an attack of a hydroxyl moiety on the alkyne from the side opposite to the Pd-atom to produce the corresponding vinyl-palladium complexes **C** or **D**; (c) protonation of **C** and **D** by AcOH generated in the cyclization step gives the products **P**¹, **P**², or **P**³. The ratio of 5-membered/6-membered products depends on the electronic nature of substituent R (or R¹).

The confirmation of the assumption that Pd(OAc)₂ can be coordinated both by aldehyde oxygen and by alkyne (but preferentially with aldehyde oxygen) was provided by ¹³C studies (in THF-*d*₈): (a) downfield shift of the aldehyde carbon in 5-phenyl-pent-4-ynal in the presence of Pd(II) was observed without any shift change of the acetylenic carbon; (b) downfield shift of acetylenic carbons in 1-phenyl-1-propyne was observed. Moreover, a mixture of heptanal, MeOH and Pd(OAc)₂ (1:1.5:1) gave the corresponding acetal.

A highly stereoselective synthesis system of substituted ketopyranose subunits (of polyketide natural products) catalyzed by [Pd(MeCN)₂Cl₂]/benzoquinone was reported. The reaction proceeded by intramolecular alkoxy-carbonylation of δ -hydroxy alkynes under 1 atm CO in MeOH solution – Scheme 88 [171]. The configuration of OH and Me groups in the substrate and in the product is the same, as verified for several substrates (differing from the substrate in Scheme 88 only in the configurations of OH and Me groups).

A possible catalytic cycle for these alkoxy-carbonylation reactions is presented in Scheme 89. The protons produced in the addition steps are consumed by *p*-benzoquinone in the course of catalyst regeneration thereby ensuring a weakly acidic reaction environment.



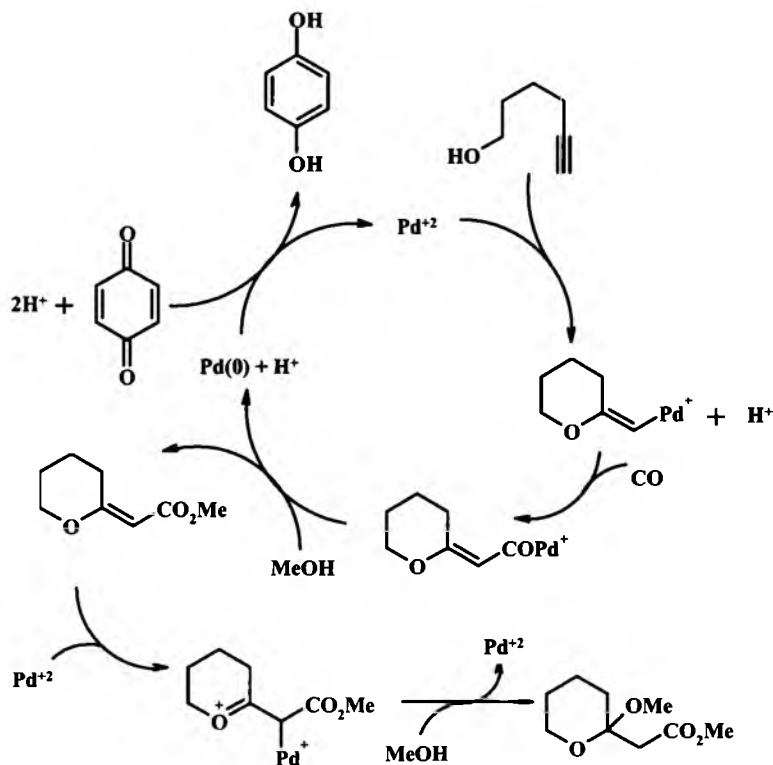
Scheme 88. Pd(II) mediated synthesis of mixed cyclic acetals via alkoxy-carbonylation of δ -hydroxy alkynes – an example.

The reaction proceeds by: (a) intramolecular alkoxy-palladation of the alkyne, (b) CO insertion (into Pd-vinyl ligand) and methanolysis of acyl-Pd complex, (c) Pd²⁺-catalyzed 1,4-addition of MeOH to the intermediate conjugated ester.

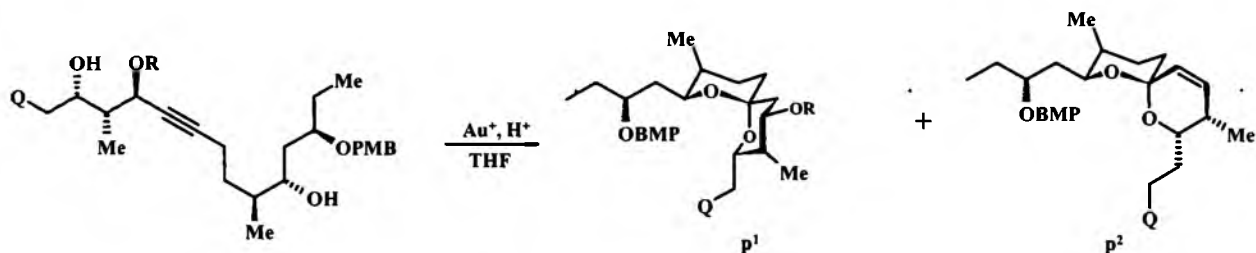
A total synthesis of (–)-Ushikulide **A** (an immunosuppressant used in transplantology), which possesses a spiroketal motif in its structure, was reported [163,164]. One of the 41 steps of the synthesis was the formation of the spiroketal fragment in the reaction catalyzed with gold(I) chloride and PPTS in THF solution – Scheme 90. The complexes Pd(II) and Pt(II) were ineffective in spite of many attempts in modified reaction conditions.

A detailed discussion of the spiroketalization mechanism was also presented, including the explanation why for R = H the elimination product **P**² prevails, while for R = Bz mainly expected spiroketal **P**¹ is formed – see Scheme 91.

One of the possible explanations of the decreased susceptibility of the Bz group to elimination would be formation of 6-membered chelate **A**, in which the σ^* orbital of the C₂₁–O bond is orthogonal to both the π -system and to the Au–C σ -bond, leading to a kinetically inert conformation. Furthermore, the intermediate **B** (when R = H) encourages elimination through the coordination of the OH group to the gold center, resulting in the formation of allenyl enol ether **C**, which could undergo reversible protonation to form oxonium ion **E**, explanation the formation of the *cis* olefin geometry

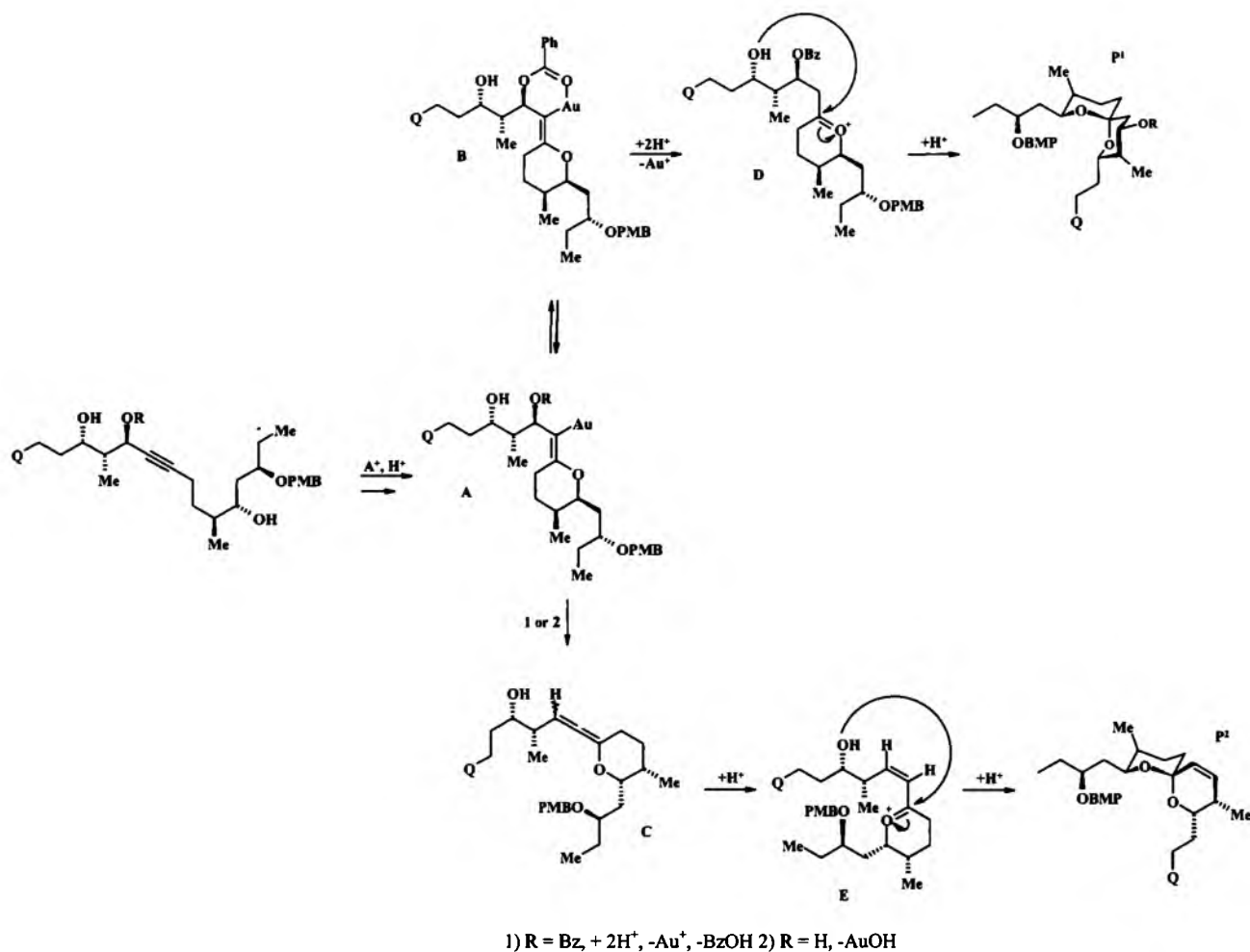


Scheme 89. Mechanism of the Pd(II)-benzoquinone catalyzed alkoxy-carbonylation of δ -hydroxy alkynes.



- a) Q = BnOCH₂, R = H (5 mol% AuCl, MeOH, PPTS, rt), trace P¹ and 61% P²
 b) Q = BnOCH₂, R = Bz (5 mol% AuCl, THF, PPTS, rt), 69% P¹ and 15% P²
 c) Q = 1,3-dithian-2-yl, R = H (10 mol% AuCl, THF, PPTS, 50°C), trace P¹ and 24% P²
 d) Q = 1,3-dithian-2-yl, R = Bz (10 mol% AuCl, THF, PPTS, 50°C), 63% P¹ and 24% P²

Scheme 90. Synthesis of the spiroketal fragment in the total synthesis of (–)-Ushikultide A.

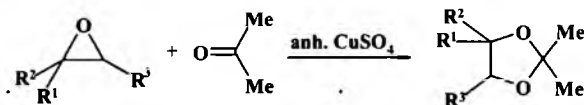


Scheme 91. The key complexes and intermediate products formed during Au(I)-PPTS catalyzed spiroketalization reaction.

required for P². For Q = BnOCH₂ a higher yield and selectivity of P¹ was obtained. Finally, in the synthesis a dithiane protecting group (Q = 1,3-dithian-2-yl) was applied, which did not preclude spiroketalization and could be easily removed in the next step (in contrast to the protection with Bn group).

3.1.6. Unsymmetrical 1,3-dioxolanes from epoxides and aldehydes or ketones

Cycloaddition of epoxides to aldehydes or, particularly, to ketones is an alternative to the synthesis of mixed acetals being derivatives of 1,3-dioxolanes from carbonyl compounds and diols,



R^1, R^2, R^3 , [$^{\circ}C$], % conversion (GLC) = Ph, H, H, rt, 100; n -C₁₂H₂₅, H, H, 60, 5; (*cis*)-Me, H, n -C₅H₁₁, rt, 50; (*trans*)-Me, H, n -C₅H₁₁, rt, 15–20; Me, Me, n -C₄H₁₁, rt, 95; Me, PhCH₂CH₂CH₂, H, 58, 50.

Scheme 92. Anhydrous CuSO₄ as a catalyst for cycloaddition of epoxide to acetone: formation of mixed 1,3-dioxolanes.

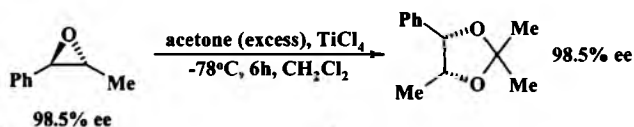
which requires binding or removal of water. These reactions are very efficiently catalyzed by the complexes of the transition metals, for instance, by the complexes and compounds of Cu [177], Ti [178,179], Ru [180], Ir [181], Fe [182], K₅CoW₁₂O₄₀ [183], (NH₄)₈[CeW₁₀O₃₆]·20H₂O [184], Rh [185], Mo [186], and heteropolyacids [187–189].

The first compound of a transition metal used as a catalyst in the reactions of various epoxides with excess of acetone was anhydrous CuSO₄ – see Scheme 92 [177]. CuSO₄·5H₂O was practically inactive catalytically in these reactions.

The reaction is truly heterogeneous in nature, CuSO₄ plays a role of a Lewis acid catalyst, and carbonium ion is an intermediate in this reaction. The reactivities of *para*-substituted styrene oxides increased in the order Br < Cl < H < CH₃ and the Hammett plot of log k_X/k_H vs. σ^+ for these substituents yielded the straight line ($r=0.9994$) with a slope (ρ^+) of -2.63 . Moreover, both *cis*- and *trans*- β -methylstyrene oxides give the same mixture of *threo* and *erythro* acetals. However, *cis*-1-pentyl-2-methyl oxirane gives only the *threo* acetal but *trans*-1-pentyl-2-methyl oxirane gives only the *erythro* acetal. The differences in the mechanisms of these reactions (acetone with methyl-alkyl oxirane or methyl-phenyl oxirane) are discussed in this paper.

A stereoselective preparation of optically active 1,3-dioxolane *via* reactions of the chiral epoxides ((*R*)-phenyl oxirane, (*R*)-(2-naphthyl) oxirane, (2*R*,3*R*)-2-phenyl-3-methyl oxirane) with acetone catalyzed by TiCl₄ in CH₂Cl₂ solution is shown in Scheme 93 (isolated yields of acetals after chromatography on silica: 64–75%) [178].

It was observed that the reaction occurs with complete configuration inversion: (*S*)-acetal is formed from (*R*)-phenyloxirane. A similar selectivity of the acetalization (% ee of acetal/% ee of epoxide) to that for TiCl₄ was achieved for SnCl₄, while other Lewis acids



Scheme 93. An example of a conversion of chiral oxiranes to optically active cyclic acetals mediated by TiCl₄.

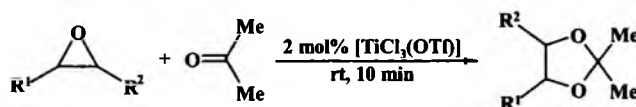
(ZrCl₄, BF₃·Et₂O, B(C₆F₅)₃, AlCl₃, SbF₅, TiCl₂(OTf)₂, SbF₅·TiCl₄) were less effective (selectivity was 63–86%).

The conversion of different epoxides to 2,2-dimethyl-1,3-dioxolanes in excess of acetone at room temperature is very efficiently catalyzed by [TiCl₃(OTf)] – see Scheme 94 [179]. In the reaction with *R*-(+)-styrene oxide ($-78^{\circ}C$, 1.5 h) an inversion of the configuration occurs and the acetal with *S* configuration (with 93% ee) is formed with 96% yield.

[TiCl₃(OTf)] was more effective as a catalyst than [TiCl₃(TFA)] and [TiCl₄] catalyzes these reactions poorly or does not catalyze them at all. Pure products were isolated with 92–98% yield after silica gel column chromatography. Such a work-up of the post reaction mixture does not allow reusing the catalyst.

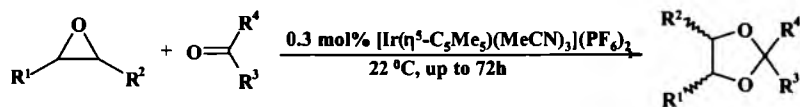
Mixed acetals were synthesized in the cycloaddition reactions of epoxides to different ketones catalyzed by iridium cationic complex [Ir(η^5 -C₅Me₅)₂(MeCN)₃](PF₆)₂ – see Scheme 95 [181]. Ir complex was, however, much less active than BF₃·Et₂O – in the reaction of acetone with propylene oxide in the presence of BF₃·Et₂O the conversion was quantitative after 15 min.

In the reactions of chiral 2-butene epoxides with acetone, a complete inversion of configuration was observed, similar to that for other Lewis acids [181], therefore the epoxide may be activated by the coordination of the oxygen atom to the Lewis acid (in this case to the Ir atom). In the next reaction step a nucleophilic attack of



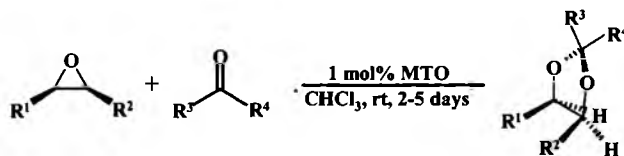
a) $R^1 = H, R^2 = Ph, n$ -Bu, CH₂=CHOCH₂, Me₂CHOCH₂, ClCH₂, Bu, PhOCH₂; b) $R^1R^2 = -(CH_2)_n$, $n = 3$ or 4

Scheme 94. Mixed 1,3-dioxolanes obtained in [TiCl₃(OTf)]-catalyzed reactions of various epoxides with excess of acetone.



$R^1, R^2, R^3, R^4 =$ a) Me, H, Me, Me; b) H, H, Me, Me; c) Ph, H, Et, Et; d) Me, Me, Me, Me; Ph, H, Me, Me; H, H, Me, Me

Scheme 95. The cationic Ir(II) complex as a catalyst for the cycloaddition of epoxides to ketones – formation of 1,3-dioxolanes. Acetal yield (determined by NMR): 30–93%; the catalyst was not reusable.



Aldehyde and oxirane (% yield) = ethanal and phenyloxirane or *trans*-1,2-diphenyloxirane or *cis*-1,2-diphenyloxirane (from 88 to ~100); benzaldehyde and methyloxirane or phenyloxirane or *trans*-1,2-diphenyloxirane or *cis*-1,2-diphenyloxirane (from 91 to > 96); butanal and methyloxirane or phenyloxirane (87, > 95)

Scheme 96. MTO synthesis of mixed acetals being derivatives of 1,3-dioxolanes from aldehydes and epoxides (isolation of the acetals by crystallization from the post reaction mixture).

a carbonyl oxygen on one of the carbon atoms of the coordinated epoxide occurs.

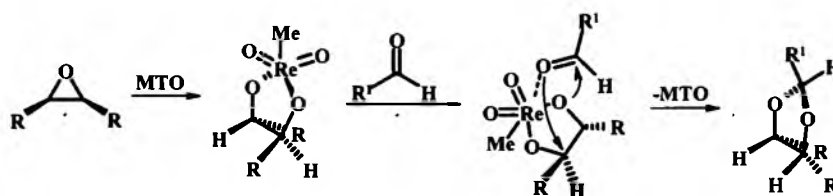
Several mixed acetals being derivatives of 1,3-dioxolane were obtained from aldehydes and epoxides catalyzed by methyltrioxorhenium (MTO) – see Scheme 96 [185].

The 1,3-dioxolane formation occurs in two steps, each proceeding with the inversion of configuration [185]. Therefore, the stereochemical configuration of the epoxide was maintained in the dioxolane. In the first step of the reaction bis(alkoxy)rhenium complex is formed which could be detected by ^1H NMR. In the second step two nucleophilic attacks of oxygen on carbon occur – see Scheme 97.

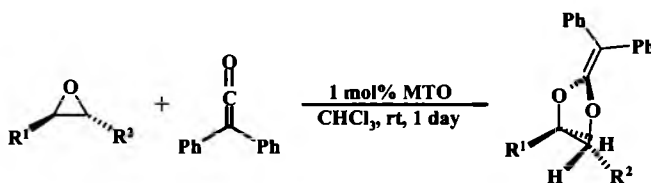
Three ketene acetals from diphenylketene and epoxides were also obtained – see Scheme 98 [185].

Mixed acetals of 1,3-dioxolane type were obtained in the cycloaddition reactions of epoxides to aldehydes or ketones catalyzed by reusable heterogeneous $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$ (prepared by sol-gel method) catalyst – Scheme 99 [186].

The high catalytic activity of $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$ results from its large specific surface area ($182\text{ m}^2\text{ g}^{-1}$) and the presence of both Brønsted and Lewis acid sites on its surface [186]. Only minor side reactions (oligo- and polymerization) were observed. After reaction the catalyst was recovered by filtration and after washing, drying and recalcining it could be reused (after 4 cycles no decrease in activity or selectivity was observed). $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$ is also active in the Prins cyclization of olefins as described in Section 3.17.

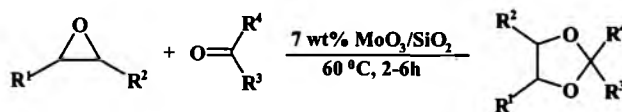


Scheme 97. Formation of cyclic acetals via cycloaddition of epoxides to MTO (to $\text{Re}=\text{O}$ bond). The catalyst was not recycled [185].



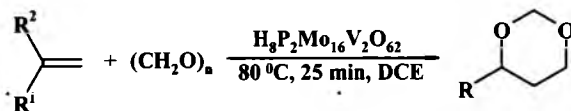
R^1, R^2 (% isolated yield after chromatography on silica gel) = Me, H (39); Ph, H (28); Ph, Ph (22)

Scheme 98. Synthesis of diphenylketene cyclic acetals mediated by MTO.



a) $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ = ClCH_2 , H, Me, Me; $-(\text{CH}_2)_4-$, Me, Me; ClCH_2 , H, Ph, Me; ClCH_2 , H, Et, Ph; ClCH_2 , H, *n*-Pr, H; ClCH_2 , H, $-(\text{CH}_2)_4-$; ClCH_2 , H, $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; ClCH_2 , H, Ph, H; ClCH_2 , H, Me, $-(\text{CH}_2)_4\text{Me}$, and others. Purification of acetals: column chromatography on silica

Scheme 99. Synthesis of mixed 1,3-dioxolanes via epoxides cycloaddition to carbonyl compounds mediated by $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$. Epoxides:carbonyl = 1:6. Conversion: 75–100% but usually $\geq 97\%$ (only when $\text{R}^1 = \text{ClCH}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = 2\text{-HO-Ph}$ conversion = 10%). Selectivity: 92–100% (usually $\geq 96\%$).



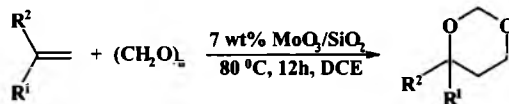
$R^1, R^2 = \text{Ph, H; 4-Me-Ph, H; Ph, Me; } n\text{-Bu, H; } n\text{-C}_6\text{H}_{13}; n\text{-C}_9\text{H}_{19}; \text{ fused indene ring}$

Scheme 100. Synthesis of unsymmetrical 1,3-dioxanes with alkenes and $(\text{CH}_2\text{O})_n$ catalyzed by $\text{H}_8\text{P}_2\text{Mo}_{16}\text{V}_2\text{O}_{62}$ in DCE solution. Conversion: 75.8–99.9%. Selectivity to 1,3-dioxanes: 27.3–98.7%.

3.1.7. Prins cyclization of olefins with paraformaldehyde – formation of 1,3-dioxanes

The substrates of this reaction are terminal alkenes and paraformaldehyde, and the catalysts, which must have redox properties as well as be Lewis or Brønsted acids are Wells-Dawson type molybdovanadophosphoric heteropolyacids [189] and $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$ [186].

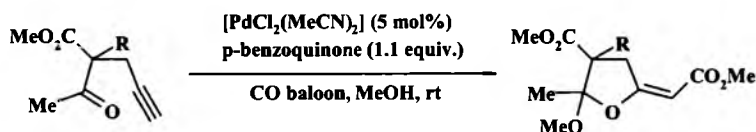
Wells-Dawson type molybdovanadophosphoric heteropolyacids ($\text{H}_{6+n}\text{P}_2\text{Mo}_{18-n}\text{V}_n\text{O}_{62}$; $n=0\text{--}2, 4$) were applied as effective catalysts in the Prins cyclization of olefins with paraformaldehyde – see Scheme 100 [189].



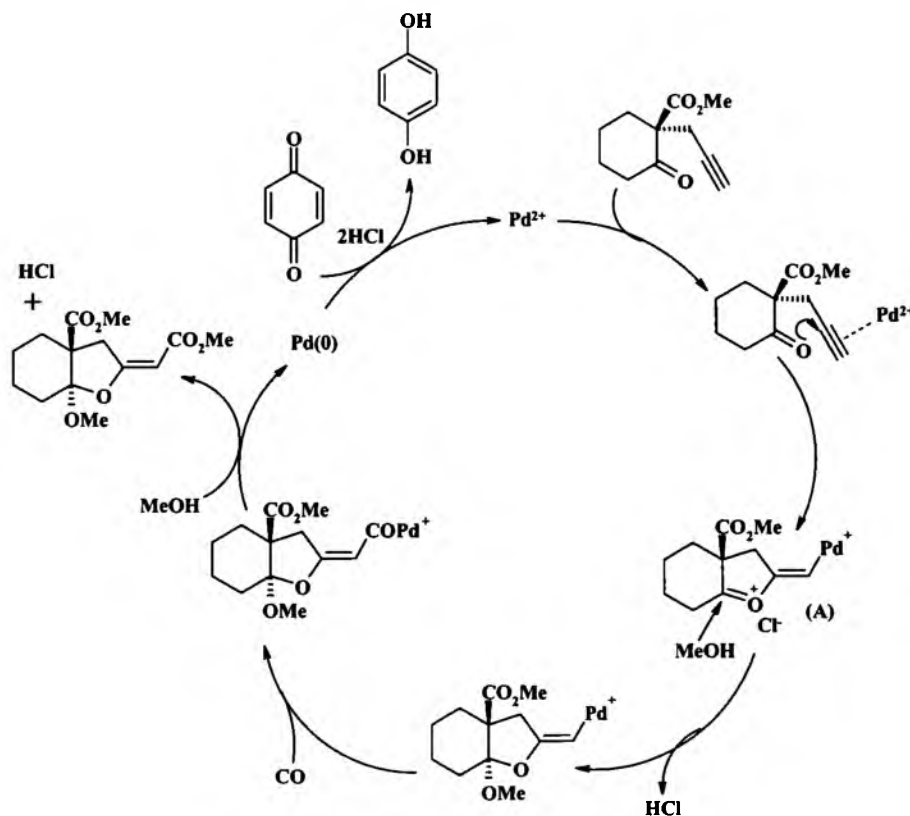
$R^1, R^2 = \text{Ph, H; Ph, Me; } n\text{-C}_5\text{H}_{11}, \text{H; } n\text{-C}_6\text{H}_{13}, \text{H; } n\text{-C}_9\text{H}_{19}, \text{H}$

Scheme 101. Synthesis of mixed 1,3-dioxanes by Prins cyclization of olefins with paraformaldehyde mediated by $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$. Olefin: $(\text{CH}_2\text{O})_n = 1:2$. Conversion: 75–90%. Selectivity: 90–100%.

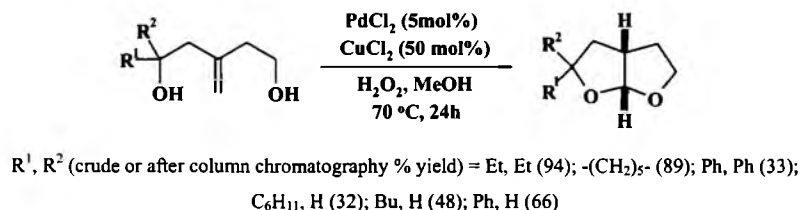
$\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$ was used as a heterogeneous, reusable catalyst for the synthesis of 1,3-dioxanes by the Prins cyclization of olefins with paraformaldehyde – see Scheme 101 [186].



Scheme 102. Synthesis of mixed cyclic acetals from ynones catalyzed with $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]/p\text{-benzoquinone}$ system. The products were separated chromatographically (on silica gel); catalyst recycling was not applied.



Scheme 103. The proposed reaction mechanism. The formation of a side product was omitted.



Scheme 104. Cyclization of methylene diols to perhydrofuro[2,3-b]furans under Wacker-type conditions. The catalyst was not recycled.

The catalyst (see also Section 3.16) was separated by filtration and the acetals were purified by chromatography on silica.

3.1.8. Mixed cyclic acetals via oxidative cyclization-carbonylation of ynones

A new type of oxidative cyclization-carbonylation of 4-yn-1-ones catalyzed by $[PdCl_2(MeCN)_2]/p$ -benzoquinone in MeOH solution under mild conditions is presented in Scheme 102 [190]. The reaction was used as one of the steps of the synthesis of 2-cyclopentenone carboxylates.

In the case $R=Me$, cyclic ketal afforded 82% yield as a single diastereomer. In the case R was H or $MeO_2CH(CH_2)_3$, mixtures of diastereoisomers at the ratio of 3:1 and 1:1 were obtained.

The mechanistic studies suggest that the presence of a quaternary carbon at the α -position is of key importance for the formation of single diastereoisomers – see Scheme 103. First the coordination of alkyne to Pd(II) and then the attack of carbonyl oxygen from the side opposite to palladium leads to cyclic intermediate (A) [190]. A nucleophilic attack of MeOH on the carbon atom of the cationic carbonyl group from the side opposite to the methyl ester group followed by CO insertion and subsequent reaction with MeOH, provided the acetal products.

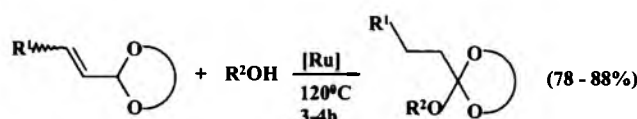
3.1.9. Acetalization of ene-diol under Wacker-type catalysis

Acetals (including mixed ones) may be synthesized not only from yne-diols (see Sections 2.4 and 3.1.5), but also from ene-diols, enols and alcohols, functionalized alkenes, and diols. All these reactions occur only under Wacker-type catalysis, i.e., in the presence of a highly specific catalytic system of Pd(II)/Cu(I) or Cu(II)/ O_2 type [191–197].

Recently, a new and direct route for the synthesis of 2-substituted perhydrofuro[2,3-b]furans was presented involving generation of isopentylalcohol dianion under ultrasound irradiation and intramolecular cyclization under Wacker-type reaction conditions – see Scheme 104 [191,192].

Acetalization of ene-diols (derived from aldehydes) proceeds stereoselectively in modest-to-moderate isolated yields and a maximum 93:7 diastereomeric ratio was reached in the acetalization of enediol, for $R^1 = C_6H_{11}$ and $R^2 = H$ [191], which was ascribed to steric effects.

The earlier papers concerning this specific (for Pd/Cu/ O_2 system) type of transition metal catalysis are given in the Supporting Information. The mechanisms of different reactions under Wacker-type catalysis, including those leading to acetals, are described in detail in the literature [191–194,198].



Scheme 105. Synthesis of mixed orthoesters via the addition of 1-butanol or *m*-cresol to *O*-allyl acetal catalyzed by the catalytic system generated from $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ and Na_2CO_3 . *O*-allyl acetal:ROH:Ru:Na₂CO₃ = 100:150:1:5 [106,199].

3.2. Preparation of symmetrical and mixed orthoesters

A highly selective method for the synthesis of symmetrical and unsymmetrical orthoesters, which are derivatives of 1,3-dioxane and 1,3-dioxolane, was reported [106,199]. These compounds were synthesized via the addition of 1-butanol or *m*-cresol to 2-vinyl-1,3-dioxanes or dioxolanes (i.e., to cyclic acrolein acetals) catalyzed by Ru complexes – see Scheme 105.

The catalyst here was $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ with the addition of Na_2CO_3 , which increased the selectivity of the addition (it was practically quantitative). The complexes generated from $\{[MCl_2(COD)]_x\}$ ($M=Ru$ or Os), triphenylphosphine and Na_2CO_3 could also be the effective catalysts of these additions. The examples of orthoesters obtained with this method are shown in Fig. 5.

According to us, the reaction mechanism is analogical to that discussed in Section 3.1.2 (addition of phenols to allyl ethers): an orthoester is formed as a result of an intramolecular attack of the OH group on the π -allyl complex. Since the catalysts used in the synthesis of orthoesters contain Na_2CO_3 , the tandem reaction course is not possible: (a) the isomerization of *O*-allyl acetal to *O*-propylidene acetals catalyzed by $[Ru]$; (b) catalyzed by HCl (generated *in situ* from $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ or $\{[RuCl_2(COD)]_x\}$) addition of the OH group to 2-propylidene-1,3-dioxanes or dioxolanes. Addition of phenols and alcohols to cyclic acrolein acetals is more sensitive to steric effects than the addition of ROH reagents to allyl ethers. For example, the polymeric $\{[RuCl_2(COD)]_x\}$ and the catalytic systems $\{[RuCl_2(COD)]_x\} + rac$ -BINAP + Na_2CO_3 , which very effectively catalyze the addition of ROH to allyl butyl ether, were completely inactive in the reactions such as those shown in Scheme 105 [106,199].

The compounds containing an orthoester moiety (isoxazolines) were also obtained using tandem Ru-catalyzed isomerization (of allyl compounds to vinyl derivatives) – 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide (to vinyl derivatives) – see Scheme 106 [200,201]. The orthoesters obtained are compounds of D and E type – see Fig. 1.

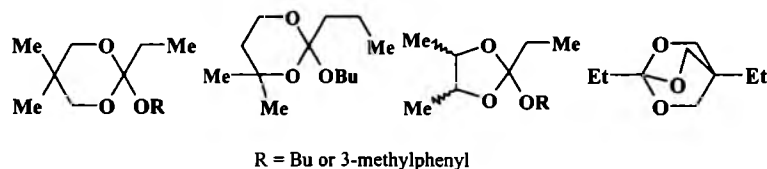
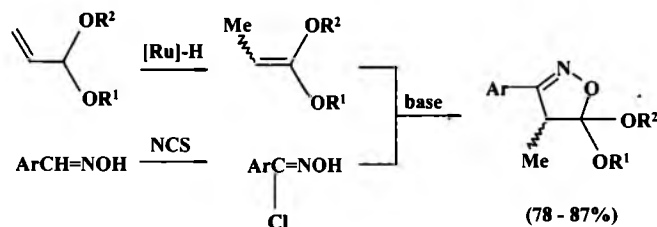
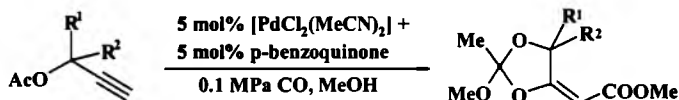


Fig. 5. The structures of the selected orthoesters synthesized from 2-vinyldioxanes and 2-vinyldioxolanes according to Scheme 105.



Ar = 2,6-dichlorophenyl; R, R' = Et, Et; -CH₂CH₂CH₂-; -CH(Me)CH(Me)-; -CH₂CMe₂CH₂-; -CMe₂CH₂CH₂-

Scheme 106. One-pot synthesis of 4,5-dihydroisoxazoles containing orthoester moiety via tandem isomerization (of *O*-allyl acetals to *O*-vinyl compounds)–1,3-dipolar cycloaddition (of nitrile oxide to *O*-vinyl compounds).



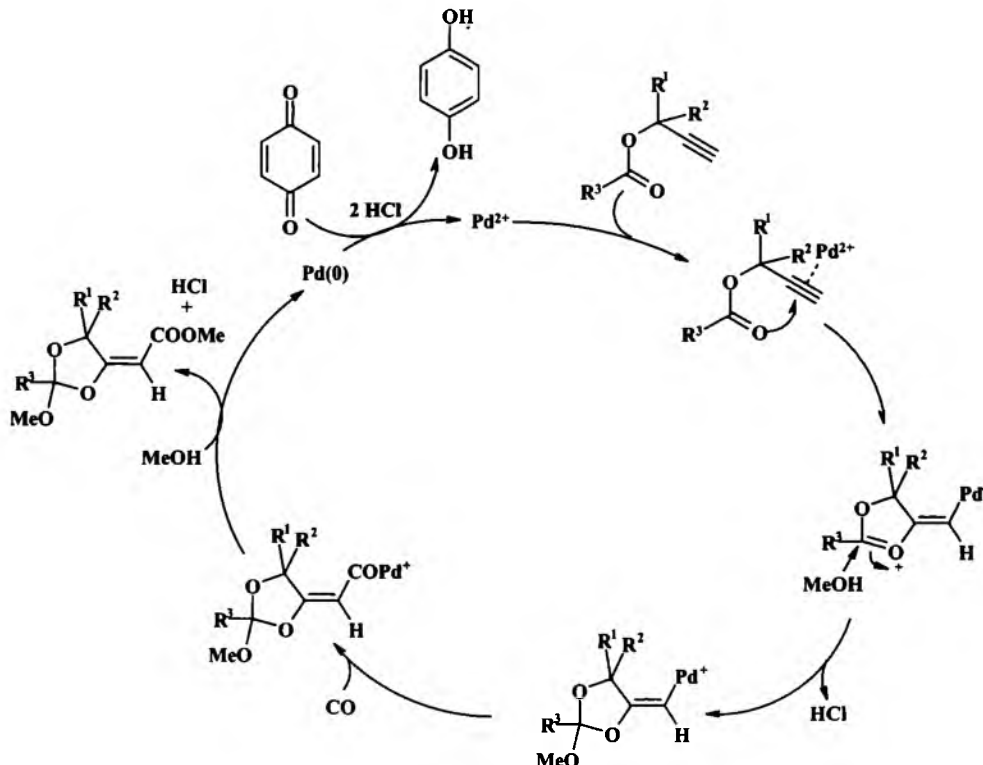
a) R¹ = Me, R² = CH₂Bn, r.t., 0.5 h (61%); b) R¹R² = -CH₂CH₂N(Boc)CH₂CH₂-, 0°C, 5h; and others

Scheme 107. Pd(II)-mediated synthesis of cyclic-orthoesters (isolation of products: chromatography on silica gel). Catalyst was not recovered.

The cycloaddition reaction was completely regioselective – orthoesters were formed exclusively. The nitrile oxides were generated *in situ* (after addition of a dipolarophile) from oxymoyl chloride and a base (Et₃N). The cycloaddition involves two steps and is not a concerted reaction [200,201]. The only effective catalysts of the first step of this tandem (*i.e.*, isomerization of *O*-allyl acetals to *O*-vinyl acetals) are complexes of ruthenium [199].

An unusual formation of mixed cyclic-orthoesters by [PdCl₂(MeCN)₂]/*p*-benzoquinone in methanol mediated by cyclization–carbonylation of propargylic acetates was described – see Scheme 107 [202].

Internal acetylenes do not undergo this reaction. The plausible mechanism of this reaction is shown in Scheme 108.



Scheme 108. The mechanism of Pd(II)/*p*-benzoquinone mediated formation of orthoesters *via* cyclization–carbonylation of propargylic acetates in MeOH solution.

4. Conclusions

Orthoesters and, particularly, acetals are exceedingly important compounds which have found many applications as substrates in organic synthesis, in the synthesis of pharmaceuticals, in chemical technology (as additives of fuels, surface active agents, solvents, fragrances, additives, polymer modifiers, and others). There are thousands of papers and, particularly, patents devoted to the application of acetals and orthoesters in chemistry and other fields. Therefore, the methods for the synthesis of these compounds, acetals in particular, are still intensively developed. Almost all methods described in the literature for the synthesis of acetals and orthoesters are catalytic (homo- and heterogeneous catalysis).

Depending on the type of reaction the synthesis of acetals (and orthoesters) may be catalyzed by Brønsted acids, Lewis acids, transition metal complexes, and redox catalytic systems. Some of these reactions require complex catalytic systems, e.g., redox systems and Brønsted acids (e.g., oxidation of methanol to methylal), transition metal catalysis, and Brønsted acid catalysis (spiroketalization of ynediols). Symmetric and mixed acetals are obtained (in the presence of catalytic systems containing transition metals) via: acetalization of aldehydes or ketones with alcohols or diols; transacetalization of simple acetals (e.g., methyl or ethyl) with other alcohols or diols; synthesis from vinyl and allyl ethers; synthesis via intra- or intermolecular addition of OH group to triple bond; oxidation of primary alcohols; tetrahydropyranylation of alcohols or phenols; synthesis from epoxides and aldehydes or ketones (for 1,3-dioxanes); Prins cyclization of olefins with paraformaldehyde (for 1,3-dioxanes); oxidative cyclization-carbonylation of ynones; acetalization of ene-diol under Wacker type catalysis. Furthermore, the orthoesters are synthesized via: addition of alcohols and phenols to acrolein acetals; tandem isomerization (*O*-allyl compounds to *O*-vinyl compounds)–1,3-dipolar cycloaddition (nitrile oxide to *O*-vinyl compounds); cyclization-carbonylation of propargylic acetates.

Some of the above methods for the synthesis of acetals (symmetrical ones only) may be also effectively catalyzed by simple Brønsted or Lewis acids (e.g., acetalization of carbonyl compounds with alcohols, transacetalization, intra- or intermolecular addition of OH group to double bond in vinyl ethers). On the other hand, the methods for the synthesis of acetals and orthoesters such as Re-catalyzed reaction of epoxides with carbonyl compounds, and oxidative cyclization-carbonylation of ynones may only be effectively realized by use of transition metal catalysis, transition metal catalysis–Brønsted acid catalysis (intra- or intermolecular addition of OH group to triple bond), and redox systems catalysis–Brønsted acid catalysis (oxidation of primary alcohols).

In the case of the reactions, which may be catalyzed by Brønsted acids and compounds and complexes of the elements from the s and p blocks as well as those of elements from the d and f blocks, which are Lewis acids, usually no specific effect of the transition metal was observed. This means that the reaction (e.g., acetalization, transacetalization, tetrahydropyranylation) catalyzed by a compound of a transition metal may be equally efficiently performed in the presence of a simple protic acid (e.g., HCl, heteropolyacid) or a simple Lewis acid (e.g., LiClO₄, BF₃). For instance polystyrene supported AlCl₃ (Ps-AlCl₃) is a very effective, reusable catalyst for tetrahydropyranylation of various alcohols and phenols [203]. Moreover, Ps-AlCl₃ was able to discriminate between different types of alcohols and/or phenols. The absence of the "transition metal effect" is particularly well noticeable when the change of the ligands in the complex of the transition metal does not influence the rate and selectivity of the reaction – the transition metal complex behaves like simple Lewis acid. However, these reactions reveal the effect of the hardness of the central ion – the harder is the ion, the faster is the reaction. For example, the most active catalysts of

tetrahydropyranylation among the triflates of scandides and lanthanides are Sc(OTf)₃ and Lu(OTf)₃ which have the smallest ion radii.

However, in many cases only the application of the transition metal complex as a catalyst allows effective reaction (with high yield and selectivity). For example, the acetalization of hydroxybenzaldehydes with diols is ineffective in proton catalyzed reactions, while the cationic ruthenium complex [Ru(MeCN)₃(MeC(CH₂PPh₂)₃)](OTf)₂ is a very effective catalyst for these reactions – 1,3-dioxolanyl- and 1,3-dioxanyl phenols are obtained with yields from 87 to 99.5% [26]. Also cationic solvento complexes of the platinum metals with bi- or terdentate phosphine ligands are more attractive catalysts for acetalization than Brønsted acids. The main advantages of these complexes are: (a) their activity is often superior than that of protic acids; (b) they can be used for acetalization of acid-sensitive carbonyl compounds; (c) they show diastereoselectivities which are different from those of protic acids; (d) these complexes may be easily modified by exchanging ligands; (e) application of chiral ligands allows synthesis of chiral acetals [204].

Furthermore, in the reactions where transition metal catalysis is applied (e.g., addition of OH group to triple bond, addition of alcohols and phenols to allyl ethers, Prins cyclization of olefins with paraformaldehyde, acetalization of ene-diol under Wacker type catalysis) the role of the transition metal is decisive. This applies particularly to the synthesis of mixed acetals and orthoesters: synthesis of these compounds in the reactions catalyzed by Brønsted acids and simple Lewis acids is impossible because of transacetalization. For example, mixed alkyl-aryl and alkyl-alkyl acetals may be selectively obtained only in the reactions of the addition alcohols or phenols to allyl ethers catalyzed by Ru-complexes (transition metals catalysis). Similar are the oxidation reactions of primary alcohols to acetals (in heterogeneous conditions) requiring redox systems – Brønsted acid catalysis. The redox properties of the heterogeneous catalyst and the acidity of the surface control the rate and selectivity of the process.

Generally, Brønsted acids and simple Lewis acids are an alternative (in the synthesis of acetals and orthoesters) for more or less complex catalytic systems containing transition metal compounds (homogeneous or heterogeneous) in the cases when the activation of the substrates is possible by protonation or complexation of oxygen atoms (carbonyl oxygen, oxygen from HO-groups, oxygen from epoxides, acetal oxygen atom). However, in reactions of this type achieving high chemo, regio-, and stereoselectivity is often possible only in the presence of transition metal complexes or compounds as catalysts.

On the other hand, if the activation of the substrates is based on the formation of acetylene-complexes, alkene-complexes, vinyl- or vinylidene-complexes, and other organometallic intermediates, the participation of transition metal complexes and compounds (transition metal catalysis) is essential, for example, in the oxidative cyclization-carbonylation of ynones and ene-diol acetalization under Wacker type conditions. This does not preclude the application of Brønsted or Lewis acid catalysis in these transformations (formally leading to acetals). Sometimes bifunctional catalytic systems (for instance transition metal – Brønsted acid catalysis for spiroketalization of ynediols) are necessary in these reactions. In the reactions involving metalloorganic compounds (alkene or alkyne complexes, σ -carbyl, and other complexes), the type of metal atom in the catalysts is of great significance. For example, the addition of alcohols and phenols to *O*-allyl compounds leading to acetals or orthoesters is effectively catalyzed only by ruthenium complexes. Other precursors we have studied (Rh, Os, Ir, Pd, Pt, Fe, and Cr) were less effective or were completely ineffective. On the other hand, the addition of OH group to the triple bond is catalyzed by the compounds and complexes of Pt, Pd, Hg, Ir, and Au.

Complexes of Au(I) are particularly effective, while complexes of other metals are probably ineffective. Some acetalization reactions (e.g., ene-diols) are named after the catalytic systems as in the Wacker-type catalysis (Pd/Cu). It is also evident that the properties of ligands play an important role in these reactions, i.e., their electron and sterical action on the reaction center and the oxidation number of the transition metal atom.

The recycling of the catalytic systems (in the synthesis of acetals and orthoesters) is gaining more and more interest: many reusable, non-toxic, and inexpensive catalysts (containing transition metals) for the addition of OH group to the double bond (for tetrahydropyranlation in particular), oxidation of MeOH to DMM, transacetalization (for MOM ethers synthesis in particular) and others, have been developed.

Acknowledgments

This work was supported by The State Committee for Scientific Research, Project No. N N204 272237. Mateusz Penkala is grateful for scholarship from the UPGOW project co-financed by the European Social Fund.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2012.05.006>.

References

- J.L. Luche, A.L. Gemal, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1978) 976.
- A.L. Gemal, J.L. Luche, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 4187.
- A.B. Smith III, M. Fukui, H.A. Vaccaro, J.R. Empfield, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 2071.
- K. Ishihara, Y. Karumi, M. Kubota, H. Yamamoto, *Synlett* (1996) 839.
- F. Ono, H. Takenaka, Y. Eguchi, M. Endo, T. Sato, *Synlett* (2009) 487.
- A. Clerici, N. Pastori, O. Porta, *Tetrahedron* 54 (1998) 15679.
- A. Clerici, N. Pastori, O. Porta, *Tetrahedron* 57 (2001) 217.
- T. Kawabata, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 8329.
- C.H. Lin, S.D. Lin, T.P. Lin, Y.J. Huang, *Appl. Catal. A: Gen.* 240 (2003) 253.
- F.M. Moghaddam, A. Sharifi, *Synth. Commun.* 25 (1995) 2457.
- M. Shibagaki, K. Takahashi, H. Kuno, H. Matsushita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 63 (1990) 1258.
- A. Sarkar, O.S. Yemult, B.P. Bandgar, N.B. Gaikwad, P.P. Wadgaonkar, *Org. Prep. Proced. Int.* 28 (1996) 613.
- G.C.G. Pals, A. Keshavaraja, K. Saravanan, P. Kumar, *J. Chem. Res. S.* (1996) 426.
- T.S. Jin, Y.R. Ma, Y.G. Wang, T.S. Li, *Indian J. Chem. B* 39 (2000) 858.
- T.S. Jin, S.L. Zhang, X.F. Wang, J.J. Guo, T.S. Li, *J. Chem. Res. S.* 7 (2001) 289.
- A. Sinhamahapatra, N. Sutradhar, M. Ghosh, H.C. Bajaj, A.B. Panda, *Appl. Catal. A: Gen.* 402 (2011) 87.
- M.V. Joshi, C.S. Narasimhan, *J. Catal.* 120 (1989) 282.
- B.P. Bandgar, M.M. Kulkarni, P.P. Wadgaonkar, *Synth. Commun.* 27 (1997) 627.
- T. Beregszaszi, A. Molnar, *Synth. Commun.* 27 (1997) 3705.
- Y. Huirong, L.B.C. Yinge, *Synth. Commun.* 28 (1998) 1233.
- B.P. Bandgar, N.B. Gaikwad, *Monatsh. Chem.* 129 (1998) 719.
- H. Eshghi, M. Rahimzadeh, S. Saberi, *Catal. Commun.* 9 (2008) 2460.
- T. Sarmakia, R.S. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 7915.
- S.J. Ji, L. Wu, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 202 (2003) 41.
- S. Velusamy, T. Punniyamurthy, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 4917.
- S. Ma, L.M. Venanzi, *Synlett* (1993) 751.
- Q. Jiang, H. Ruegger, L.M. Venanzi, *Inorg. Chim. Acta* 290 (1999) 64.
- J. Ott, B. Schmid, L.M. Venanzi, G. Wang, T.R. Ward, G.M. Ramos Tombo, *New J. Chem.* 14 (1990) 495.
- M. Sulu, L.M. Venanzi, *Helv. Chim. Acta* 84 (2001) 898.
- J.Y. Qi, J.X. Ji, C.H. Yueng, H.L. Kwong, A.S.C. Chan, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 7719.
- S.K. De, R.A. Gibbs, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 8141.
- R.V. Hoffman, *Tetrahedron Lett.* 15 (1974) 2415.
- J. Ott, G.M. Ramos Tombo, B. Schmid, L.M. Venanzi, G. Wang, T.R. Ward, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 6151.
- F. Gorla, L.M. Venanzi, *Helv. Chim. Acta* 73 (1990) 690.
- M. Cataldo, E. Nieddu, R. Gavagnin, F. Pinna, G. Strukul, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 142 (1999) 305.
- B.M. Reddy, V.R. Reddy, D. Giridhar, *Synth. Commun.* 31 (2001) 1819.
- B.M. Reddy, P.M. Sreekanth, V.R. Reddy, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 225 (2005) 71.
- H. Firouzabadi, N. Iranpoor, B. Karimi, *Synlett* (1999) 321.
- C.H. Lin, S.D. Lin, Y.H. Yang, T.P. Lin, *Catal. Lett.* 73 (2001) 121.
- R. Kumar, A.K. Chakraborti, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 8319.
- D. Yamanaka, S. Matsunaga, Y. Kawamura, T. Hosokawa, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 53.
- C. Chen, R.F. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 10254.
- M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* 62 (1997) 7858.
- J. Ruan, J. Xiao, *Acc. Chem. Res.* 44 (2011) 614.
- K.S.A. Vallin, M. Larhed, K. Johansson, A. Halberg, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 4537.
- Z. Hyder, J. Mo, J. Xiao, *Adv. Synth. Catal.* 348 (2006) 1699.
- J.H. Freudenberger, Y. Matsui, M. Orchin, *Chem. Lett.* (1982) 1811.
- R.I. Hoaglin, D.G. Kubler, A.E. Montagna, *J. Am. Chem. Soc.* 80 (1958) 5460.
- B.D. Sherry, L. Maus, B.N. Laforteza, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 8132.
- B.H. Chang, R.M. Hanes, United States Patent 4,743,401 (1988).
- Chem. Abstr. 107 (1998) 175503w.
- R.M. Hanes, W.D. Baugh, United States Patent 4,658,069 (1987).
- J. Kanand, R. Paciello, M. Roeper, European Patent 0966418 (1999).
- Chem. Abstr. 129 (1998) 230453m.
- M. Urbala, N. Kuznik, S. Krompiec, J. Rzepa, *Synlett* (2004) 1203.
- S. Krompiec, N. Kuznik, M. Urbala, J. Rzepa, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 248 (2006) 198.
- M. Urbala, *Appl. Catal. A: Gen.* 377 (2010) 27.
- M. Yamamoto, S. Nakaoka, Y. Ura, Y. Kataoka, *Chem. Commun.* 48 (2012) 1165.
- J.W. Hartman, L. Sperry, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 3787.
- D. Masui, T. Kochi, Z. Tang, Y. Ishii, Y. Mizobe, M. Hidai, *J. Organomet. Chem.* 620 (2001) 69.
- S. Yi Kim, C.S. Chin, M.S. Eum, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 253 (2006) 245.
- J.W. Hartman, W.C. Hiscox, P.W. Jennings, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 7613.
- Y. Fukuda, K. Urimoto, *J. Org. Chem.* 56 (1991) 3729.
- J.H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37 (1998) 1415.
- L.L. Santos, V.R. Ruiz, M.J. Sabater, A. Corma, *Tetrahedron* 64 (2008) 7902.
- V.P. Fedin, M.N. Sokolov, T.V. Baukova, D.A. Lemenovskii, *Inorg. Chim. Acta* 163 (1989) 59.
- S. Antonioti, E. Genin, V. Michelet, J.P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 9976.
- A. Hoffman-Roder, N. Krause, *Org. Lett.* 3 (2001) 2537.
- S. Satoh, Y. Tanigawa, United States Patent 6379507 (2002).
- H. Liu, E. Iglesia, *J. Phys. Chem. B* 107 (2003) 10840.
- J.M. Tatibouet, J.E. Germain, *J. Catal.* 72 (1981) 375.
- J.M. Tatibouet, *Appl. Catal. A: Gen.* 148 (1997) 213.
- J.M. Tatibouet, H. Lauron-Pernot, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 171 (2001) 205.
- Y. Yuan, H. Liu, H. Imoto, T. Shido, Y. Iwasawa, *J. Catal.* 195 (2000) 51.
- Y. Yuan, K. Tsai, H. Liu, Y. Iwasawa, *Top. Catal.* 22 (2003) 9.
- Y. Yuan, H. Liu, H. Imoto, T. Shido, Y. Iwasawa, *Chem. Lett.* (2000) 674.
- Y. Yuan, T. Shido, Y. Iwasawa, *Chem. Commun.* (2000) 1421.
- J.M. Tatibouet, J.E. Germain, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 343 (1980) 9.
- M. Fournier, A. Aouissi, C. Rocchiccioli-Deltcheff, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1994) 307.
- C. Rocchiccioli-Deltcheff, A. Aouissi, S. Launay, M. Fournier, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 114 (1996) 331.
- J. Shannon, T. Maschmeyer, R.D. Oldroyd, G. Sankar, J.M. Thomas, H. Pernot, J.P. Balicjjan, M. Che, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 94 (1998) 1495.
- J.M. Tatibouet, J.E. Germain, J.C. Volta, *J. Catal.* 82 (1983) 240.
- Y. Yuan, Y. Iwasawa, *J. Phys. Chem. B* 106 (2002) 4441.
- C.R. Anthony, L. McElwee-White, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 227 (2005) 113.
- H. Liu, E. Iglesia, *J. Phys. Chem. B* 109 (2005) 2155.
- Y. Fu, J. Shen, *Chem. Commun.* (2007) 2172.
- Q. Sun, Y. Fu, J. Liu, A. Auroux, J. Shen, *Appl. Catal. A: Gen.* 334 (2008) 26.
- A.C. Bueno, J.A. Goncalves, E.V. Gusevskaya, *Appl. Catal. A: Gen.* 329 (2007) 1.
- T. Hosokawa, T. Uno, S. Inui, S. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2318.
- K. Takehira, T. Hayakawa, H. Orita, M. Shimizu, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 53 (1989) 15.
- J.A. Goncalves, M.J. da Silva, D. Pilo-Veloso, O.W. Howarth, E.V. Gusevskaya, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 2996.
- S. Royer, X. Secordel, M. Brandhorst, F. Dumeignil, S. Cristol, C. Dujardin, M. Capron, E. Payen, J.L. Dubois, *Chem. Commun.* (2008) 865.
- J.L. Dubois, M. Brandhorst, M. Capron, C. Dujardin, *World Patent* 2007/034264/2007 (2007).
- J. Gornay, X. Secordel, G. Tesquet, B. de Menorval, S. Cristol, P. Fonarland, M. Capron, L. Duhamel, E. Payen, J.L. Dubois, F. Dumeignil, *Green Chem.* 12 (2010) 1722.
- H. Guo, D. Li, D. Jiang, W. Li, Y. Sun, *Catal. Commun.* 11 (2010) 396.
- S. Chen, S. Wang, X. Ma, J. Gong, *Chem. Commun.* 47 (2011) 9345.
- A. Yoboué, A. Sussat, A. Touger, D. Gallego, S.V. Ramani, M. Kalyanikar, D.S. Dolzhnikov, S.G. Wubshet, Y. Wang, S. Cristol, V. Briois, C. La Fontaine, R.M. Gauvin, J.F. Paul, E. Berrier, *Chem. Commun.* 47 (2011) 4285.
- X. Secordel, E. Berrier, M. Capron, S. Cristol, J.F. Paul, M. Fournier, E. Payen, *Catal. Today* 155 (2010) 177.
- L. Uehlin, T. Wirth, *Phosphorus Sulfur* 184 (2009) 1374.
- M. Uchiyama, S. Satoh, A. Ohta, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 1559.
- S. Fukuzawa, T. Tsuchimoto, T. Hotaka, T. Hiyama, *Synlett* (1995) 1077.
- M.R. Cramarossa, L. Forti, F. Ghelfi, *Tetrahedron* 53 (1997) 15889.
- M. Curini, F. Epifano, M.C. Marcotullio, O. Rosati, *Synlett* (2001) 1182.
- B.L. Wegenhart, M.M. Abu-Omar, *Inorg. Chem.* 49 (2010) 4741.
- S. Krompiec, R. Penczek, N. Kuznik, J.G. Malecki, M. Matlengiewicz, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 137.

- [106] S. Krompiec, R. Penczek, M. Penkala, M. Krompiec, J. Rzepa, M. Matlengiewicz, J. Jaworska, S. Baj, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 290 (2008) 15.
- [107] S. Krompiec, M. Penkala, E. Kowalska, R. Penczek, P. Bujak, W. Danikiewicz, G. Spólnik, A. Kita, I. Grudzka, *Monatsh. Chem.* 142 (2011) 1241.
- [108] B.H. Chang, *J. Organomet. Chem.* 492 (1995) 31.
- [109] T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., John Wiley & Sons, New York, 1999.
- [110] P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, New York, 2000.
- [111] B.M. Choudary, V. Neeraja, M.L. Kantam, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 175 (2001) 169.
- [112] S.A. Taghavi, M. Moghadam, I. Mohammadpoor-Baltork, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, A.R. Khosropour, *Cr. Chim.* 14 (2011) 1095.
- [113] L.C. Branco, C.A.M. Afonso, *Tetrahedron* 57 (2001) 4405.
- [114] V. Bhuma, M.L. Kantam, *Synth. Commun.* 22 (1992) 2941.
- [115] T.S. Reddy, K. Ravinder, N. Suryakiran, M. Narasimhulu, K. Chinni Mahesh, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 2341.
- [116] G. Maity, S.C. Roy, *Synth. Commun.* 23 (1993) 1667.
- [117] K. Pachamuthu, Y.D. Vankar, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 7511.
- [118] G. Bartoli, R. Giovannini, A. Giuliani, E. Marcantoni, M. Massaccesi, P. Melchiorre, M. Paoletti, L. Sambri, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 1476.
- [119] N. Rezaei, F.A. Meybodi, P. Salehi, *Synth. Commun.* 30 (2000) 1799.
- [120] B.M. Reddy, P.M. Sreekanth, *Synth. Commun.* 32 (2002) 3561.
- [121] B.M. Reddy, P.M. Sreekanth, P. Lakshmanan, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 237 (2005) 93.
- [122] K. Nagaiah, B.V.S. Reddy, D. Sreenu, A.N. Venkat, *Arkivoc* (2005) 192.
- [123] S. Chandrasekhar, M. Takhi, Y. Ravindra Reddy, S. Mohapatra, C. Rama Rao, K. Venkatram Reddy, *Tetrahedron* 53 (1997) 14997.
- [124] S. Naik, R. Gopinath, B.K. Patel, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 7679.
- [125] M.L. Kantam, P.L. Santhi, *Synth. Commun.* 23 (1993) 2225.
- [126] A. Molnar, T. Beregszaszi, *Tetrahedron Lett.* 37 (1996) 8597.
- [127] G.P. Romanelli, G. Baronetti, H.J. Thomas, J.C. Autino, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 7589.
- [128] G.P. Romanelli, P.G. Vazquez, L.R. Pizzio, C.V. Caceres, M.N. Blanco, J.C. Autino, *Synth. Commun.* 33 (2003) 1359.
- [129] L.R. Pizzio, C.V. Caceres, M.N. Blanco, *Appl. Catal. A: Gen.* 167 (1998) 283.
- [130] P.G. Vazquez, M.N. Blanco, C.V. Caceres, *Catal. Lett.* 60 (1999) 205.
- [131] M.H. Habibi, S. Tangestaninejad, I. Mohammadpoor-Baltork, V. Mirkhani, B. Yadollahi, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 2851.
- [132] B.P. Bandgar, S.R. Jagtap, B.B. Aghade, P.P. Wadgaonkar, *Synth. Commun.* 25 (1995) 2211.
- [133] L. Li, L. Zhu, X. Zhang, G. Zhang, G. Qu, *Can. J. Chem.* 83 (2005) 1120.
- [134] M.M. Heravi, F.K. Behbahani, H.A. Oskooie, R.H. Shoar, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 2543.
- [135] S. Ma, L.M. Venanzi, *Tetrahedron Lett.* 34 (1993) 5269.
- [136] R. Varala, S.R. Adapa, *Can. J. Chem.* 84 (2006) 1174.
- [137] S. Krompiec, *Zeszyty Nauk. Pol. Śl. Chem.* 2 136 (1997).
- [138] Y.G. Wang, X.X. Wu, Z.Y. Jiang, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 2973.
- [139] U.T. Bhalerao, K.J. Davis, B.V. Rao, *Synth. Commun.* 26 (1996) 3081.
- [140] A.T. Khan, L.H. Choudhury, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 7891.
- [141] M. Wang, Z.G. Song, H. Gong, H. Jiang, *Chin. Chem. Lett.* 18 (2007) 799.
- [142] A. Gharib, M. Jahangir, *J. Serb. Chem. Soc.* 76 (2011) 1.
- [143] J. Iqbal, R.R. Srivastava, K.B. Gupta, M.A. Khan, *Synth. Commun.* 19 (1989) 901.
- [144] B. Karimi, L. Ma'mani, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 6051.
- [145] A. Sarkar, *Indian J. Chem.* B 35 (1996) 862.
- [146] G.V.M. Sharma, K. Laxma Reddy, P. Sree Lakshmi, P. Radha Krishna, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 9229.
- [147] C.H. Lin, M.Y. Wan, Y.M. Huang, *Catal. Lett.* 87 (2003) 253.
- [148] M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, I. Mohammadpoor-Baltork, M. Khajehzadeh, *Monatsh. Chem.* 141 (2010) 641.
- [149] T.S. Jin, J.J. Guo, Y.H. Yin, S.L. Zhang, T.S. Li, *J. Chem. Res.: S* 4 (2002) 188.
- [150] M.A. Zolfigol, M. Shiri, *Mendeleev Commun.* 15 (2005) 165.
- [151] M.L. Kantam, P.L. Santhi, *Synlett* (1993) 429.
- [152] I. Mohammadpoor-Baltork, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, A. Mirjafari, *Can. J. Chem.* 86 (2008) 831.
- [153] I. Mohammadpoor-Baltork, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, A. Mirjafari, *Polyhedron* 27 (2008) 2612.
- [154] B.P. Bandgar, C.T. Hajare, P.P. Wadgaonkar, *J. Chem. Res.: S* 2 (1996) 90.
- [155] H.K. Patney, *Synlett* (1992) 567.
- [156] A. Temperini, D. Annesi, L. Testaferri, M. Tiecco, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 3179.
- [157] P.J. Stang, F. Dieterich, *Modern Acetylene Chemistry*, VCH, Weinheim, 1995.
- [158] B. Liu, J.K. de Brabander, *Org. Lett.* 8 (2006) 4907.
- [159] V. Belting, N. Krause, *Org. Lett.* 8 (2006) 4489.
- [160] A. Aponick, C.Y. Li, J.A. Palmes, *Org. Lett.* 11 (2009) 121.
- [161] Y. Li, F. Zhou, C.J. Forsyth, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46 (2007) 279.
- [162] P. Dube, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 12062, references therein.
- [163] B.M. Trost, M. O'Boyle, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 16190.
- [164] B.M. Trost, B.M. O'Boyle, D. Hund, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 15061.
- [165] A. Diéguez-Vazquez, C.C. Tzschucke, W.Y. Lam, S.V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47 (2008) 209.
- [166] K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1845.
- [167] C.V. Ramana, S.B. Suryawanshi, R.G. Gonnade, *J. Org. Chem.* 74 (2009) 2842.
- [168] B.M. Trost, D.B. Horne, M.J. Woltering, *Angew. Chem. Int. Ed.* 42 (2003) 5987.
- [169] B.M. Trost, A.H. Weiss, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46 (2007) 7664.
- [170] N. Asao, T. Nogami, K. Takahashi, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 764.
- [171] J.A. Marshall, M.M. Yanik, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 4717.
- [172] S. Selvaratnam, J.H.H. Ho, P.B. Huleatt, B.A. Messerle, C.L.L. Chai, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 1125.
- [173] X. Li, A.R. Chianese, T. Vogel, R.H. Crabtree, *Org. Lett.* 7 (2005) 5437.
- [174] B.A. Messerle, K.Q. Vuong, *Pure Appl. Chem.* 78 (2006) 385.
- [175] E. Genin, S. Antonietti, V. Michelet, J.P. Genet, *Angew. Chem. Int. Ed.* 44 (2005) 4949.
- [176] S. Elgafi, L.D. Field, B.A. Messerle, *J. Organomet. Chem.* 607 (2000) 97.
- [177] R.P. Hanzlik, M. Leinwetter, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 438.
- [178] T. Nagata, T. Takai, T. Yamada, K. Imagawa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 67 (1994) 2614.
- [179] N. Iranpoor, B. Zeynizadeh, *J. Chem. Res.: S* (1998) 466.
- [180] N. Iranpoor, F. Kazemi, *Synth. Commun.* 28 (1998) 3189.
- [181] R.D. Adams, T.S. Barnard, K. Brosius, *J. Organomet. Chem.* 582 (1999) 358.
- [182] N. Iranpoor, H. Adibi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 73 (2000) 675.
- [183] M.H. Habibi, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, B. Yadollahi, *Catal. Lett.* 75 (2001) 205.
- [184] V. Mirkhani, S. Tangestaninejad, B. Yadollahi, L. Alipanah, *Catal. Lett.* 91 (2003) 129.
- [185] Z. Zhu, J.H. Espenson, *Organometallics* 16 (1997) 3658.
- [186] A.P. Amrute, S. Sahoo, A. Bordoloi, Y.K. Hwang, J.S. Hwang, S.B. Halligudi, *Catal. Commun.* 10 (2009) 1404.
- [187] J.Y. He, F.X. Gao, R.M. Hua, *Chin. J. Chem.* 23 (2005) 1275.
- [188] G. Li, B. Wang, J. Wang, Y. Ding, L. Yan, J. Suo, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 236 (2005) 72.
- [189] G. Li, Y. Ding, J. Wang, X. Wang, J. Suo, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 262 (2007) 67.
- [190] K. Kato, Y. Yamamoto, H. Akita, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 4915.
- [191] F. Alonso, M. Rodriguez-Fernandez, D. Sanchez, M. Yus, *Synthesis* (2010) 3013.
- [192] F. Alonso, M. Rodriguez-Fernandez, D. Sanchez, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* (2011) 6459.
- [193] E.M. Beccalli, G. Brogini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* 107 (2007) 5318.
- [194] J. Muzart, *Tetrahedron* 61 (2005) 5955.
- [195] B. Kongkathip, N. Kongkathip, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2175.
- [196] N.T. Byron, R. Grigg, B. Kongkathip, G. Reimer, A.R. Wade, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1984) 1643.
- [197] B. Kongkathip, N. Kongkathip, S. Janthorn, D. Virangsiyakom, *Chem. Lett.* (1999) 51.
- [198] J.A. Keith, P.M. Henry, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 9038.
- [199] S. Krompiec, R. Penczek, P. Bujak, E. Kubik, J. Malarz, M. Penkala, M. Krompiec, N. Kuznik, H. Maciejewski, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 1193.
- [200] S. Krompiec, P. Bujak, W. Szczepankiewicz, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 6071.
- [201] P. Bujak, S. Krompiec, J. Malarz, M. Krompiec, M. Filapek, W. Danikiewicz, M. Kania, K. Gebarowska, I. Grudzka, *Tetrahedron* 66 (2010) 5972.
- [202] K. Kato, Y. Yamamoto, H. Akita, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 6587.
- [203] B. Tamami, K. Parvanak Borujeny, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 715.
- [204] A. Albinati, Q. Jiang, H. Ruegger, L.M. Venanzi, *Inorg. Chem.* 32 (1993) 4940.

Supporting Information

Transition Metal Compounds and Complexes as Catalysts in Synthesis of Acetals and Orthoesters: Theoretical, Mechanistic and Practical Aspects

Stanisław Krompiec^a, Mateusz Penkala^a, Krzysztof Szczubiałka^b, Ewelina Kowalska^a

^a *Institute of Chemistry, Faculty of Mathematics, Physics and Chemistry, University of Silesia ul. Szkolna 9, 40-007 Katowice, Poland*

^b *Faculty of Chemistry, Jagiellonian University, Ingardena 3, 30-060 Kraków, Poland*

Corresponding author: Stanisław Krompiec, Institute of Chemistry, Faculty of Mathematics, Physics and Chemistry, University of Silesia, Szkolna 9 street, 40-007 Katowice, Poland, e-mail: stanislaw.krompiec@us.edu.pl, tel.: +4832 3591646, fax: +4832 2599978.

Contents

1. Introduction

2. Synthesis of symmetrical acetals

2.1. Acetalization of aldehydes and ketones with alcohols or diols

2.2. Transacetalization for synthesis of symmetrical acetals

2.3. Symmetrical acetals from vinyl and allyl ethers

2.3.1. Symmetrical acetals from vinyl ethers

2.3.2. Symmetrical acetals from allyl ethers

2.4. Symmetrical acetals from vinyl arenes

2.5. Intra- or intermolecular addition of OH group to triple bond

2.6. Oxidation of primary alcohols

3. Synthesis of mixed acetals and orthoesters

3.1. Synthesis of mixed acetals

3.1.1. Synthesis of mixed acetals from carbonyl compounds and diols

3.1.2. Synthesis of mixed acetals *via* addition of alcohols or phenols to allyl ethers

3.1.3. Synthesis of mixed acetals *via* addition of alcohols or phenols to vinyl ethers

3.1.3.1. Mixed acetals *via* tetrahydropyranylation of alcohols or phenols

3.1.4. Synthesis of mixed acetals *via* transacetalization

3.1.5. Intra- or intermolecular addition of OH group to alkynes

3.1.6. Unsymmetrical 1,3-dioxolanes from epoxides and aldehydes or ketones

3.1.7. Prins cyclization of olefins with paraformaldehyde – formation of 1,3-dioxanes

3.1.8. Mixed cyclic acetals *via* oxidative cyclization-carbonylation of ynones

3.1.9. Acetalization of ene-diol under Wacker-type catalysis

3.2. Preparation of mixed orthoesters

4. Conclusions

List of abbreviations:

Florisil[®] - synthetic magnesium silicate

SMO – sulfated metal oxide

PTSA - *p*-Toluenesulfonic acid

triphos - 1,1,1-Tris(diphenylphosphinomethyl)ethane

DMM – dimethoxymethane
 DME – dimethoxyethane
 DCE – dichloroethene
 TPPMS - monosulfonated triphenylphosphane
 DMF – dimethylformamide
 AlFe-PILC - AlFe-pillared clay
 dppe - 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane
 dppb - 1,4-Bis(diphenylphosphino)butane
 BINAP - 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
 TBDMS - tert-butyldimethylsilyl
 CAN – ceric ammonium nitrate
 THP – tetrahydropyran
 Boc - *tert*-butoxycarbonyl
 MOM – methoxymethane
 FDMA – formaldehyde dimethyl acetal
 EOM – ethoxymethane
 FDEA - formaldehyde diethyl acetal

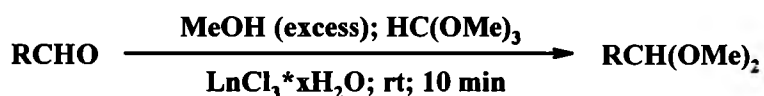
1. Introduction

The Supporting Information reports those studies which show the possibility for the application of transition metal compounds and complexes as catalysts for the synthesis of acetals and orthoesters. We do not discuss here the problems of coordination chemistry and mechanisms of the reactions. Moreover, some articles reported here only superficially treat these issues which were discussed in detail in the references discussed in the main part of the article. To improve clarity the numbering of the chapters in the Supporting Information follows that of the main article.

2. Synthesis of symmetrical acetals

2.1. Acetalization of aldehydes and ketones with alcohols or diols

Symmetrical dimethyl acetals were obtained in catalyzed by rare earth chlorides reactions of aldehydes with trimethyl orthoformate in methanolic solutions – see Scheme 1 [1].



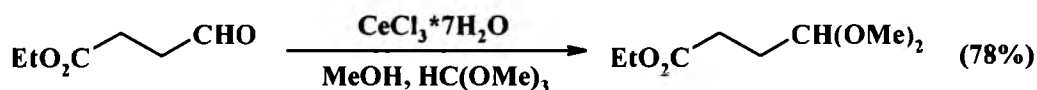
R, Ln (% isolated yield) = cyclopentyl, Ce or Er (95); bicyclo[3.1.0]-hex-2-ene-6-yl, Yb (100); PhCH=CH, Er (100); 2-Furyl or 2-thienyl, Yb (100); Me₂C=CHCH₂CH₂(CMe)CH, Ce or Er (95); Ph, Er (100); and other

Scheme 1. Acetalization of aldehydes in the presence of LnCl₃·nH₂O (Ln = La, Ce, Nd, Er, or Yb).

The reactions were carried out at room temperature for a very short time (about 10 minutes). The yields of acetals were very high (95-100%) and depended on the lanthanoid ion used. The presence of trimethyl orthoformate in the reaction mixture (a water scavenger) resulted in high or qualitative conversion of aldehydes and enabled application of hydrated lanthanoid chlorides. The best results were received with erbium and ytterbium chloride, i.e., the strongest (hardest) Lewis acids. The catalyst was separated by extraction with aqueous NaHCO₃ and the products were purified by chromatography on neutral Al₂O₃. Interestingly, the reactivities of ketones in the reaction shown in Scheme 1 were unexpected and very different [1,2]. Only cyclohexanone and 4-*t*-butylcyclohexanone dimethyl acetals were obtained with quantitative yields (in the presence of

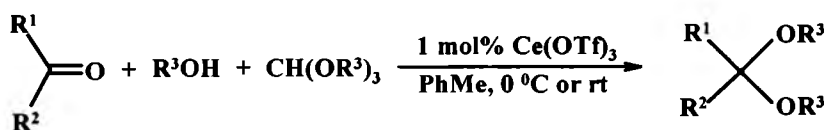
NdCl₃), while other ketones were completely nonreactive (acetophenone, benzophenone, α -enones, and other) in the presence of different lanthanoid ions.

Dimethyl acetal was obtained with 78% yield from ethyl 4-oxobutrate in excess of methanol [3] (Scheme 2). The reaction was performed in room temperature, the catalyst was CeCl₃·7H₂O, and water was bound using trimethyl orthoformate. The synthesis of acetals was one of the stages in a multistep total synthesis of racemic phyllanthocin.



Scheme 2. Cerium trichloride as a catalyst for acetalization of aldehyde.

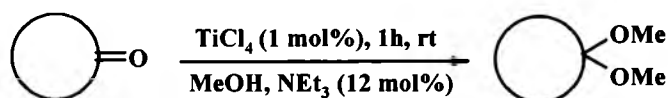
Symmetrical acetals were synthesized in catalyzed by Ce(OTf)₃ reactions of carbonyl compounds (particularly from ketones) with secondary alcohols, in the presence of tri-*sec*-alkyl orthoformate (see Scheme 3). [4].



R¹, R², R³ (% isolated yield after chromatography on neutral Al₂O₃) = -(CH₂)₄-, *i*-Pr (90); -(CH₂)₅-, *i*-Pr (94); *n*-C₅H₁₁, Me, *i*-Pr (79); *c*-C₆H₁₁, Me, *i*-Pr (71); PhCH₂CH₂, H, *i*-Pr (98); 2-thienyl, H, *i*-Pr (99); -(CH₂)₅-, *s*-Bu (85); -(CH₂)₅-, *c*-C₆H₁₁ (100); PhCH₂CH₂, H, *c*-C₆H₁₁ (100); and other

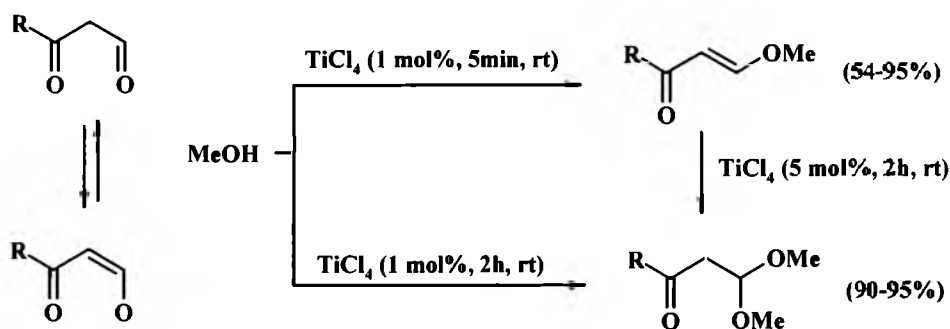
Scheme 3. Cerium triflate catalyzed synthesis of ketone and aldehyde di-*sec*-alkyl acetals. Other Lewis acids (AlCl₃, BF₃·Et₂O, Sc(OTf)₃, Cu(OTf)₂, La(OTf)₃) were less effective in these reactions. However, the catalytic systems were not recycled.

TiCl₄ and Et₃N were used as catalysts in the acetalization of aliphatic cyclic ketones with MeOH [5] (Scheme 4).



Scheme 4. Synthesis of symmetrical dimethyl acetals of cyclic ketones catalyzed by [TiCl₄]-NEt₃.

For example, they synthesized dimethyl acetals from cyclobutanone, cyclopentanone, 4-*R*-cyclohexanone (R = Ph, *t*-Bu), and other ketones with excellent yields (usually > 90%). It was observed that aldehydes undergo acetalization much faster than ketones. This finding may be applied for selective protection of the aldehyde group in the presence of the ketone group. A strong steric effect in the acetalization reactions of cyclic ketones was also noticed; conversion of 2-methyl cyclohexanone was only 49% and in 2,2,6-trimethyl-1,4-cyclohexanodione acetalization occurred only at the less hindered 4-position. Interestingly, TiCl₄ was also a very effective catalyst of the transformation of β -keto aldehydes to β -keto dimethyl acetals – see Scheme 5.

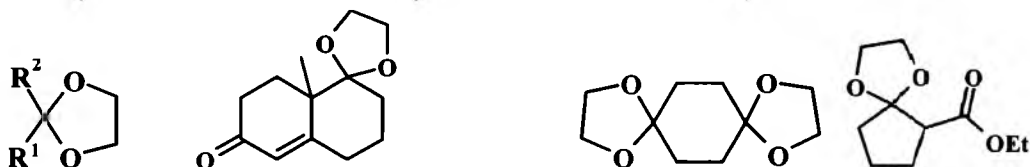


R (% yields of crude products) = 4-Y-C₆H₅, where Y = H, Cl, MeO (95, 95, 92); *t*-Bu (90); Me₂C=CH (93)

Scheme 5. Synthesis of β -keto dimethyl acetals *via* acetalization of β -keto aldehydes with methanol in the presence of TiCl₄ [5].

The intermediate products in these reactions were β -methoxyenones RCOCH=CHOMe, which are formally the etherification products of enol forms of β -keto aldehydes. Importantly, it is possible to synthesize enol ethers with selectivity ranging from 75 to 90%. The final products, i.e. β -keto dimethyl acetals are therefore the addition products of MeOH to enol ethers of RCOCH=CHOMe type. In line with the already mechanism proposed, the efficiency of the catalytic cycle depends on the ability of TiCl₄ to act both as a dehydrating agent and as a template for the simultaneous activation of the carbonyl compound and MeOH before coupling. Due to the properties of TiCl₄ and work-up recycling of the catalyst was not applied.

The synthesis of symmetrical cyclic acetals (1,3-dioxolanes) *via* acetalization of various carbonyl compounds with 1,2-ethanediol catalyzed by titanium cation-exchanged montmorillonite was reported [6]. All reactions were carried out under Dean-Stark conditions, for 1-3 h. The examples of mixed acetals obtained (purified by chromatography on Florisil[®]) are shown in Fig. 1.

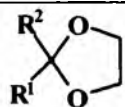


R¹, R² (% conversion) = 1-heptyl, H (> 99%); Ph, H (> 99); PhCH=CH, H (97); PhCH₂, PhCH₂ (> 99); Ph, Me (93)

Fig. 1. Mixed acetals prepared *via* acetalization of carbonyl compounds catalyzed by Ti⁴⁺-montmorillonite (prepared from Na⁺-mont and aq TiCl₄, then dried at 110°C) [6].

The advantages of this heterogeneous strong solid acid catalyst are: high catalytic activity and chemoselectivity, wide applicability even for the acetalization of dicarbonyl α,β -unsaturated and bulky substrates, simple work-up procedure, and the application of a non-polluting and recyclable catalyst. The efficiency of Ti⁴⁺-mont (particularly for bulky substrates) can be ascribed to its strong acidity and an expansion of the interlayer space under reaction conditions (from 2.7 to 5.1 Å). Ti⁴⁺-mont catalyzed even acetalization of benzophenone, however, the yield of cyclic acetal was high (89%) only in the reaction with *meso*-2,3-butanediol; for 1,2-ethanediol only 14% of acetal was obtained. Importantly, Ti⁴⁺-mont also catalyzes hydrolysis of acetals (to parent carbonyl compounds) in the presence of water.

Aldehydes and ketones were converted to the corresponding symmetrical cyclic acetals *via* the reaction with ethylene glycol catalyzed by hydrous zirconium oxide (in the form of granules) [7]. The reactions were carried out at room temperature or under reflux, in a solvent (THF or benzene) or without solvent, with azeotropic removal of water or without removal of water. The yields of acetals (see selected structures in Fig. 2) most often ranged from 65 to 98%. However, for α,β -unsaturated ketone, β -hydroxyketone, sterically hindered ketone, benzophenone, and 2-decanone the yields were low (15-32%).

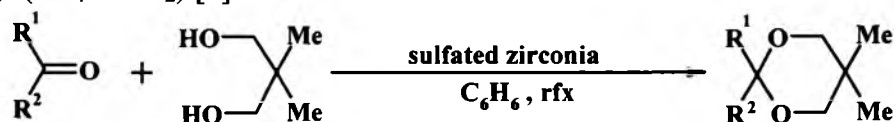


$R^1, R^2 = H, n-C_5H_{11}; H, c-C_6H_{11}; H, Ph; Me, ClCH_2CH_2CH_2; -(CH_2)_5-$, and other

Fig. 2. Hydrous zirconium oxide as a catalyst for cyclic acetal synthesis – selected products.

This catalyst is very stable, resistant to air and water, insoluble in any solvent, easily separable by filtration, and reusable (can be used for repeated reactions). Moreover, this oxide does not have strong acidic site, therefore the acetalization of compounds unstable in acids is possible.

Symmetrical acetals were obtained *via* acetalization of aldehydes and ketones with 2,2-dimethyl-1,3-propanediol in the presence of solid superacid ($H_0 \leq -16$) sulfated zirconia catalyst (see Scheme 6). (SO_4^{2-}/ZrO_2) [8].

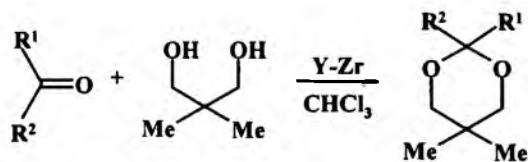


$R^1, R^2 = H, 2\text{-furyl}; H, PhCH=CH; -(CH_2)_4-; Me, Ph$, and other (65 – 95% yield).

Scheme 6. Synthesis of 1,3-dioxane derivatives from aldehydes and ketones and 2,2-dimethyl-1,3-propanediol catalyzed by sulfated zirconia.

Water was removed azeotropically and the catalyst was separated from the product by filtration and recovered after reactivation by calcination at 650°C. Acetals were purified by chromatography on silica gel.

Symmetrical acetals, 1,3-dioxane derivatives, were obtained *via* acetalization of aldehydes and ketones with 2,2-dimethyl-propane-1,3-diol catalyzed by reusable, heterogeneous yttria-zirconia based catalyst – see Scheme 7 [9].



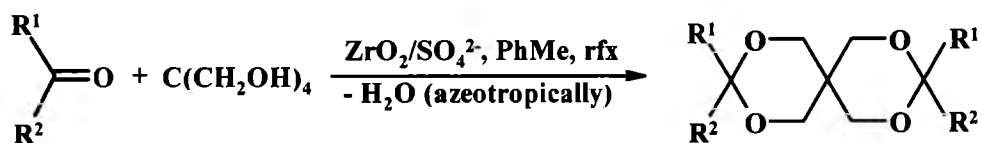
$R^1, R^2 = Bu, H; 2\text{-furyl}, H; Ph, H; Ph, Me$, and other

Scheme 7. Acetalization of carbonyls (synthesis of 1,3-dioxanes) in the presence of Y-Zr catalyst.

The reactions were performed at room or reflux temperature, in $CHCl_3$ solution, for maximum 8 h, without double bond migration, in unsaturated substrates. The catalyst was separated from the post-reaction mixture by filtration and the products were purified by silica gel chromatography (isolated yields: 80-96%). Highly acidic catalyst was obtained as follows: aqueous solution of yttrium nitrate and zirconium nitrate was reacted with NH_3aq . The precipitate formed

(hydroxides) was washed with water, dried, treated with 4M H₂SO₄, dried again, and finally calcinated at 500°C. For reuse the recovered catalyst must be reactivated by heating at 500°C in the presence of air.

The ZrO₂/SO₄²⁻ solid superacid was also used as a reusable catalyst of acetalization of various aldehydes and ketones with 2,2-bis(hydroxymethyl)-1,3-propanediol – see Scheme 8 [10].

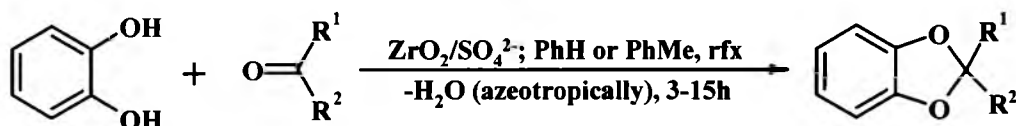


(% yields = 88-99, after chromatography on silica gel or crystallization)

R¹, H = *n*-C₆H₁₃, H; Ph, H; 2-HOC₆H₄, H; 2-furyl, H; 4-Me₂NC₆H₄, H; Ph, Ph; Ph, Me; and other

Scheme 8. ZrO₂/SO₄²⁻ mediated synthesis of diacetals from aldehydes and ketones with pentaerythritol. Recycling of the catalysts was not reported.

Cyclic symmetrical acetals were obtained in reactions of 1,2-dihydroxybenzene with aldehydes and ketones catalyzed by ZrO₂/SO₄²⁻, a heterogeneous solid superacid – see Scheme 9. [11].



R¹, R² = Me, Me; Me, Bu; Me, *p*-O₂NC₆H₄; -(CH₂)₅-; H, PhCH=CH; PhCH₂, PhCH₂, and other

Scheme 9. Synthesis of acetals from 1,2-dihydroxybenzene and aldehydes or ketones catalyzed by ZrO₂/SO₄²⁻ (yields: 21 – 98%). The catalyst was not recycled.

It was found that five- and six-membered ring acetals are formed with high yields and that ketones give higher yields than aldehydes. The catalyst was separated by filtration and the products were purified by column chromatography on silica gel.

A method of the synthesis of symmetric cyclic acetals *via* acetalization of carbonyl compounds with diols was reported [12]. The reaction was catalyzed by heterogeneous catalysts - sulfonated metal oxides (SMOs, SO₄²⁻/MO₂, where M = Zr, Ti, Sn, or Hf) in room temperature and in acetonitrile solution – see Scheme 10. SMOs were prepared by immersing appropriate metal hydroxides into sulfuric acid solution, followed by filtration of the formed mixture, drying, and calcination of the filtered precipitate. The proton in the water molecule adsorbed by the Lewis acid site was proposed to be the active site for these cyclodehydration reactions. Both electronic and steric effects played important roles in this reaction. The sulfate group coordinating the active acid site exerted a steric influence on the reaction. Therefore, the less bulky cyclic acetals were more readily formed e.g., from benzaldehyde than from 2-methylbenzaldehyde, from heptanal than from 2,2-dimethylpropanal, and 1,2-ethanediol.

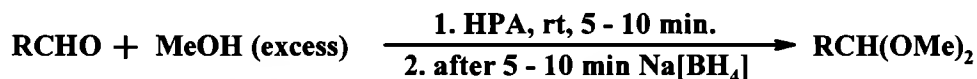


R¹, R² (% isolated yield) = *s*-Bu, H (72); *i*-Bu, H (72); -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- (78); Ph, H (60); *n*-hexyl, H (81), and other

Scheme 10. Synthesis of symmetrical acetals (dioxolanes): acetalization of carbonyl compounds catalyzed by SMO ($\text{SO}_4^{2-}/\text{HfO}_2$) [12]. The recovery of the catalyst was not applied.

The influence of diol structure on the yield of the reaction (with cyclohexanone) was also studied – for $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ the yield of cyclic acetals decreased quickly with increasing n (84% for $n = 2$ but only 7% for $n = 5$).

Heteropolyacids with Keggin structure, like $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ or $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$, are very effective catalysts of the reaction of aldehydes with an excess of methanol in room temperature – see Scheme 11 [13].

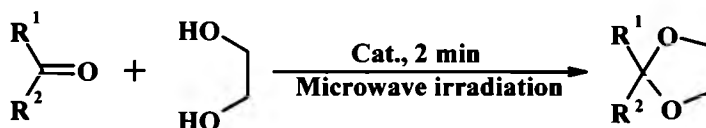


HPA = $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ or $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$; R = Ph, *o*- O_2N -Ph, 1-hexyl, 2,6-dimethyl-1,5-heptadienyl, and other

Scheme 11. Synthesis of symmetrical dimethyl acetals from aldehydes catalyzed by $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ or $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (yields of crude products: 83 – 100% but most often > 95%). The catalytic systems were not recycled.

The yield of the acetalization of aldehydes was high, while for ketones it was low (except for cyclohexanone, 88%). Water formed during reaction was bound by the addition (after 5-10 min of mixing the reagents with a catalyst) of solid NaBH_4 (a water scavenger).

Symmetrical acetals, which are 1,3-dioxolane derivatives, were also obtained *via* acetalization of aldehydes (RCHO, e.g., R = heptyl, $\text{PhCH}=\text{CH}$, 2-furyl, and $\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4$, where X = *p*- O_2N , *o*-MeO, and other) and ketones (e.g., menthone, acetophenone) with ethylene glycol, catalyzed by protic (PTSA) or Lewis (FeCl_3 , TiCl_4 , ZnCl_2 , AlCl_3) acids or acidic adsorbents (acidic alumina) under microwave irradiation (2 min, 650 W, 2450 MHz) [14] – see Scheme 12. The efficiency of Lewis acids was similar or higher compared to PTSA and acidic alumina. Moreover, the synthesis of acetals from cinnamaldehyde and furfural was successful only in the presence of Lewis acids. Products were purified on a short silica gel column (isolated yields up to 98%). The recycling of Lewis acids was not possible due to the work-up procedure.

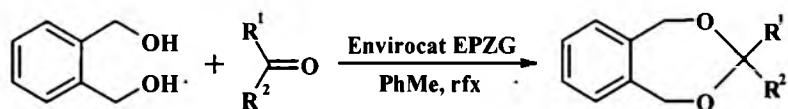


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2, \text{H}; n\text{-C}_7\text{H}_{15}, \text{H}; \text{PhCH}=\text{CH}, \text{H}; 2\text{-furyl}; \text{X}-\text{C}_6\text{H}_4$ (X = H, *p*- O_2N , *o*- O_2N), Me; $\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4$ (X = *p*- O_2N , *o*- O_2N , *p*-Cl, *p*-Me, *o*-MeO), H, and other

Scheme 12. Symmetrical dioxolanes synthesis from carbonyl compounds and 1,2-ethylene glycol. FeCl_3 or TiCl_4 were used as catalysts.

Symmetrical cyclic were synthesized acetals *via* acetalization of aldehydes and ketones with 1,2-benzenedimethanol (using Dean-Stark apparatus) with high yields – see Scheme 13 [15]. Envirocat EPZG[®] is one of the solid supported, recyclable, easily separable acid catalysts (nontoxic

powder composed of FeCl₃ supported on inert material) which exhibits both Brønsted and Lewis acid characteristics.



R¹, R² (% yield) = Bu, H (99); Pr, Me (97); 4-Me-C₆H₄, H (98); 2-furyl, H (94); and other

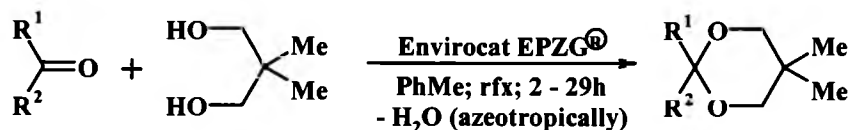
Scheme 13. Synthesis of acetals *via* acetalization of carbonyl compounds catalyzed by Envirocat EPZG[®].

Envirocat EPZG[®] can be useful and effective heterogeneous catalyst for highly selective acetalization of aldehydes in the presence of ketones as well as aliphatic ketones in the presence of aromatic ketones. For example, in an equimolar mixture of 2-butanone with acetophenone only aromatic ketone underwent acetalization. Similarly, in the mixture of 4-chlorobenzaldehyde and cyclopentanone, only aldehyde underwent acetalization.

Envirocat EPZG[®] catalyst was also used in the acetalization reactions of several carbonyl compounds with 1,2-ethanediol under microwave irradiation and solvent-free conditions [16]. The reaction times were very short (a few minutes), but only some aldehydes underwent acetalization with high yields. Generally, the yields of symmetrical cyclic acetals (1,3-dioxolanes) were lower than in classical conditions (with water removal). What is worth mentioning, the paper [17,18] reports no special microwave effect as shown in several reactions (including catalytical ones) of different mechanisms.

Symmetrical cyclic acetals (1,3-dioxolane derivatives) were also prepared in the reactions of aldehydes (phenylethanal, butanal) and ketones (cyclopentanone, cyclohexanone, isopropyl methyl ketone) with 1,2-propanediol catalyzed by FeCl₃ supported on the salicylic acid resin (1.37 mmol FeCl₃/g) [19]. Acetalization was carried out in benzene solution, at the reflux temperature (water was separated azeotropically), with 41-99% isolated yields of pure acetals (distilled in vacuum). It should be noted that after 5 repeated uses the activity of the catalyst was still maintained and the yields were very high.

Bandgar and Gaikwad synthesized mixed cyclic acetals (1,3-dioxanes) in the reactions of aldehydes and ketones catalyzed by reusable, separated by filtration Envirocat EPZG[®] - see Scheme 14 [20].

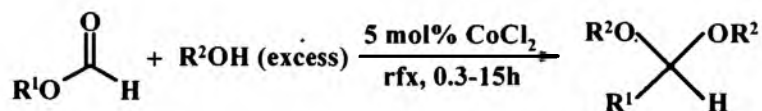


Aldehydes: X-C₆H₄CHO where X = H, 4-Cl, 2-O₂N and other; 2-furyl-CHO, cinnamyl-CHO;
ketones: acetophenone, 4-chloroacetophenone, cyclohexanone, cyclopentanone

Scheme 14. Synthesis of acetals from aldehydes and ketones catalyzed by Envirocat EPZG[®].

The procedure of acetalization is simple, environmentally friendly, quite general, and selective. Both aldehydes and ketones (except for benzophenone) were smoothly converted into acetals with excellent yields (80-97% in almost pure form without purification).

Symmetrical acetals were synthesized by chemoselective acetalization of aromatic and aliphatic aldehydes with an excess of MeOH, EtOH, or *i*-PrOH catalyzed by 5 mol% anhydrous cobalt(II) chloride – see Scheme 15 [21].

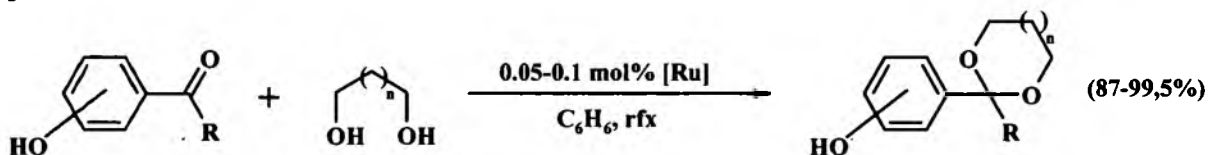


R^1 = Ph, 3,4,5-trimethoxyphenyl, *o*-nitrophenyl, *p*-nitrophenyl, cinnamyl, 1-naphthyl, (E)-2,6-dimethyl-1,5-heptadienyl, *n*-C₅H₁₁ and other; R^2 = Me, Et or *i*-Pr; isolated yields = 52-96% (after passed through a short pad of basic alumina)

Scheme 15. Synthesis of symmetrical acetals *via* acetalization of aldehydes with alcohols catalyzed by anhydrous CoCl₂ [21].

The method is chemoselective: in the reaction of the mixture of aldehyde (benzaldehyde or heptanal) and ketone (acetophenone or cyclohexanone) with methanol, practically only aldehyde underwent acetalization. This method is simple, efficient, and chemoselective, removal of water is not warranted and does not involve any other additives. It should be noted that the catalyst can be filtered out and recycled without loss of activity after drying in an air-oven at 110° C for 3h.

1,3-dioxolanyl- and 1,3-dioxanyl phenols (important intermediates in organic synthesis) were obtained *via* acetalization of hydroxybenzaldehydes and hydroxyacetophenones with diols (1,2-ethanediol and 1,3-propanediol) catalyzed by cationic ruthenium complex – see Scheme 16 [22].

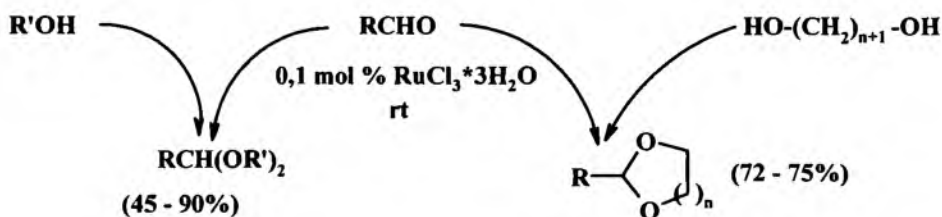


[Ru] = 0,05 – 0,1 mol% [Ru(MeCN)₃(MeC(CH₂PPh₂)₃)](OTf)₂; R = H or Me; water was removed azeotropically

Scheme 16. Preparation of symmetrical acetals *via* acetalization of hydroxybenzaldehydes and hydroxyacetophenones catalyzed by ruthenium cationic complex.

The yields ranged from very good to excellent; only from 4-hydroxyacetophenone and 1,3-propanediol the acetal was not obtained. After the reaction, the catalyst was removed by adsorption on neutral Al₂O₃ (but not recovered) and the acetals were purified by crystallization.

A convenient method was reported of a highly chemoselective preparation of symmetrical acetals *via* acetalization of aldehydes with excess of different alcohols or diols using hydrated RuCl₃ as a catalyst under mild reaction conditions – see Scheme 17 [23].

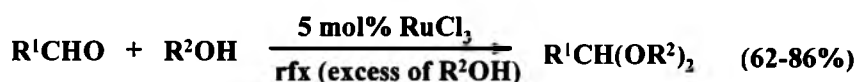


R, R' (% yield after distillation or column chromatography on silica) = *i*-Pr, *n*-Bu (81); Ph, Me (45);
 R, n (yield) = *i*-Pr, 2 (91); Ph, 1 (91); and other

Scheme 17. Acetalization of aldehydes with alcohols or diols mediated by hydrated RuCl₃ (the catalyst was not recycled).

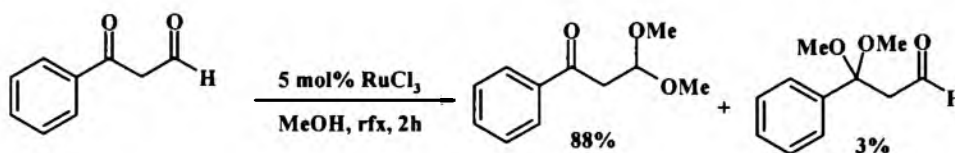
In some cases (e.g., for acetalization of ArCHO) the addition of anhydrous Na₂SO₄ to the reaction mixture significantly improved the yield of the acetal. This method was very effective even for acid-sensitive 2-furylaldehyde and bifunctional 4-acetylbenzaldehyde. In the latter case mono protection of aldehyde was observed (chemoselectivity was quantitative).

Also De and Gibbs applied RuCl₃ (anhydrous) as a catalyst in a chemoselective acetalization of aldehydes [24] – see Scheme 18. Symmetrical acetals of R¹CH(OR²) type were synthesized in the reactions of aldehydes R¹CHO (R¹ = X-C₆H₄-, X = H, 4-MeO, 4-Cl, 2-O₂N; *n*-C₄H₉, PhCH=CH, 2-furyl, and other) with an excess of alcohols R²OH (R = Me, Et, or *i*-Pr).



Scheme 18. Ru(III) chloride mediated acetalization of aldehydes with alcohols.

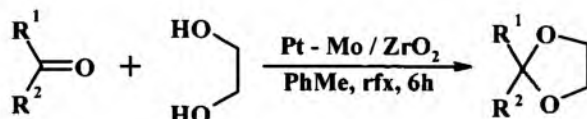
In the reaction of 1-phenyl-1,3-propanodione with methanol, quite high chemoselectivity was observed – the aldehyde group underwent acetalization almost exclusively – see Scheme 19. [24]



Scheme 19. Chemoselective protection of the aldehyde group in ketoaldehyde (synthesis of β -oxoacetal) [24].

Significantly lower reactivity of the carbonyl group in ketones compared to aldehydes is a result of steric and electron effects. A higher electron density at the carbonyl carbon in ketones does not favor the reaction. RuCl₃ (like other Lewis acids) coordinates both substrates, i.e. an alcohol and a carbonyl compound. Finally, hemiacetal-complex is converted to acetal *via* prior formation of an oxocarbenium ion and subsequent addition of methanol. Acetals were purified by chromatography over silica gel; the catalyst was neither returned nor recycled.

Symmetrical dioxolanes were obtained *via* reaction of aldehydes and ketones with 1,2-ethanediol catalyzed by Pt-Mo/ZrO₂ - reusable heterogeneous catalyst [25,26] – see Scheme 20. The catalyst was obtained by impregnation of the mixture of MoO₃ and ZrO₂ with H₂[PtCl₆]aq by an incipient wetness technique and then dried and calcinated in a flow of oxygen. The acetalization reactions were performed in toluene for 6h with azeotropic removal of water (with Dean-Stark apparatus). The catalyst was separated by filtration and acetals were purified by chromatography on silica (isolated yields: 40-98%).



$R^1, R^2 = \text{PhCH}=\text{CH}, \text{H}; \text{X}-\text{C}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = p\text{-O}_2\text{N}, o\text{-O}_2\text{N}, p\text{-Cl}, p\text{-MeO}$), $\text{H}; -(\text{CH}_2)_n-$ ($n = 4, 5, 6$); Ph, Me

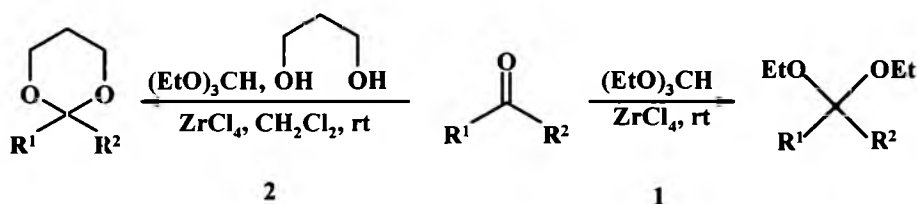
Scheme 20. Heterogeneous Pt-Mo/ZrO₂ catalyst for synthesis of dioxolanes. Catalyst was not recycled.

The roles of Pt, MoO₃, and ZnO₂ in the prepared heterogeneous catalytic system were not analyzed.

Recently, a highly active mesoporous sulfated zirconia catalyst for the acetalization of different carbonyl compounds (cyclohexanone, acetophenone, benzaldehyde, substituted benzaldehydes, and others) with ethylene glycol or methanol was presented [27]. The catalyst can be easily recycled after separation from the reaction system without considerable loss in the catalytic activity.

2.2. Transacetalization for synthesis of symmetrical acetals

Symmetrical acetals were synthesized *via* acetalization and *in situ* transacetalization (formally both variants are transacetalizations) of carbonyl compounds catalyzed by 1 – 3 mol % ZrCl₄ – see Scheme 21 [28].

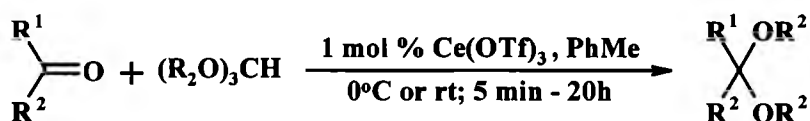


1. acetalization: R^1, R^2 (% isolated yield) = Ph, H (97); $4\text{-Cl-Ph}, \text{H}$ (98); $4\text{-O}_2\text{N-Ph}, \text{H}$ (78); $\text{PhCH}=\text{CH}, \text{H}$ (96) and other; 2. *in situ* transacetalization: R^1, R^2 (% isolated yield) = Ph, H (98); $\text{PhCH}=\text{CH}, \text{H}$ (95); $4\text{-NO}_2\text{Ph}, \text{H}$ (98); Ph, Me (93); $-(\text{CH}_2)_4-$ (90); and other

Scheme 21. Synthesis of acetals *via* acetalization and acetalization-*in situ*-transacetalization of carbonyl compounds (with triethyl orthoformate or triethyl orthoformate-1,3-propanediol) catalyzed by ZrCl₄. Recycling of the catalyst was impossible.

It was shown that in the mixtures of benzaldehyde-acetophenone and cyclohexanone-acetophenone, only benzaldehyde and cyclohexanone, respectively, underwent acetalization (with 100% chemoselectivity). Therefore, the reaction may be used for the selective protection of the carbonyl groups.

Symmetrical acetals were synthesized *via* transacetalization of tri-*sec*-alkyl orthoformate with aldehydes and ketones catalyzed by Ce(OTf)₃, under mild conditions – see Scheme 22 [4].

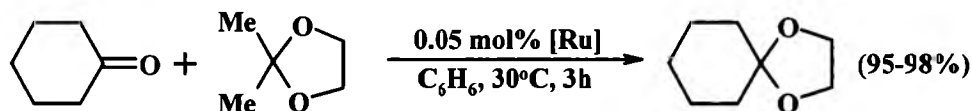


R^1, R^2 (yield) = a) $-(\text{CH}_2)_4-$ (90); b) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$, *i*-Pr (95); c) 2-thienyl, $\text{H}, i\text{-Pr}$ (99); d) $-(\text{CH}_2)_5-$, $c\text{-C}_6\text{H}_{13}$ (100); e) $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2-$, $\text{H}, s\text{-Bu}$ (96), and other

Scheme 22. Synthesis of mixed acetals from aldehydes and ketones catalyzed by Ce(OTf)₃.

The post reaction mixture was quenched by Et₃N and pure acetals were obtained through a short plug of neutral Al₂O₃ and then by chromatography on neutral Al₂O₃. Catalyst recycling was not applied.

Cationic ruthenium complex [Ru(MeCN)₃(triphos)](CF₃SO₃)₂ was tested in the transacetalization reaction of cyclohexanone with 1,1-dimethyl-1,3-dioxolane [29] – see Scheme 23.



Scheme 23. Synthesis of 1,1-pentamethylene-1,3-dioxolane from cyclohexanone and 1,1-dimethyl-1,3-dioxolane catalyzed by [Ru(MeCN)₃(PhP{CH₂CH₂P(*p*-X-C₆H₄)₂)₂]}²⁺ (X = H, F, Me, and OMe). Recycling was not described.

Similarly to the reaction with ethanediol (see Chapter 2.1), the influence of X on the reaction rate is not significant, but greater than on the reaction with a diol (but qualitatively the same). Contrary to the reaction with a diol, the transacetalization occurs effectively in benzene (conversion 95-98%); in CH₂Cl₂ the equilibrium is reached at 81% conversion. The mechanism of transacetalization was not discussed.

Dimethyl acetals from several carbonyls (cyclohexanone, heptanal, PhCHO, PhCOMe and PhCH₂CHO) and trimethyl orthoformate, under mild conditions and in high yields (83-100%) were obtained [30]. Highly efficient catalysts for these transacetalizations were mesoporous sulfated metal oxides (SMO) including SO₄²⁻/MO₂ (M = Zr, Ti, Hf, Sn) or M₂O₃ (M = Fe, Al). Particularly important to note is that the effect of pore diffusion was not as critical as in the case of zeolite [31]. SMO were prepared by immersing the proper metal hydroxides (or Al₂O₃ in the case of sulfated alumina) into a H₂SO₄ solution. The mixtures were filtered, dried and calcinated at a proper temperature. The reactions were highly selective - dimethyl acetals and trimethyl orthoformate were the only products observed, except for a small amount of methanol. It is noteworthy that SO₄²⁻/Fe₂O₃ was as effective as SO₄²⁻/ZrO₂ and SO₄²⁻/TiO₂, although it is much less acidic than the latter two. The following mechanism of the acetalization was proposed. The carbonyl compounds and trimethyl orthoformate are first protonated by a Brønsted acid site. In effect, from HC(OMe)₃ the methanol is obtained, which, in the reaction of protonated carbonyl compound, forms a hemiacetal. In our opinion further steps of the proposed mechanism are controversial and speculative.

As described earlier (see Chapter 2.1) cationic complexes of rhodium, iridium, and ruthenium were unusually active catalysts of the transformation of carbonyl compounds in reactions with alcohols or diols (to symmetrical acetals) [32,33]. These complexes equally effectively catalyzed transacetalization, therefore in these studies the symmetrical acetals were also obtained in the reactions of transacetalization: cyclohexanone with dimethyldioxolane; cyclohexanone, 3,3,5,5-tetramethylcyclohexanone, benzophenone and α-bromo-2,4-dichloroacetophenone with trimethyl orthoformate; acetone dimethyl acetal with 1,2-ethanediol.

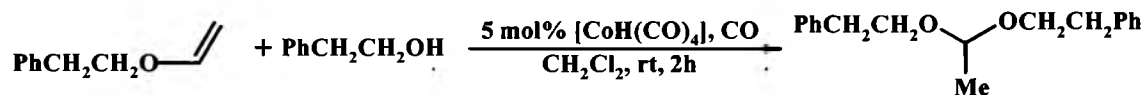
1,1-pentamethylene-1,3-dioxolane was obtained in the transacetalization reactions of: cyclohexanone with 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (with 100% yield) or cyclohexanone dimethylacetal with 1,2-ethanediol (with 87% yield) catalyzed by 0.05 mol% Rh(MeCN)₃(triphos)]³⁺(CF₃SO₃)₃ (rt, 3h, without solvent) [34]. 1-Bromo-3-(2,4-dichlorophenyl)-2-propanone dimethyl acetal was obtained in similar conditions (0.05 mol % [Rh]³⁺, rt, 8h, without solvent) in the reaction of the ketone with trimethyl orthoformate (with 95% yield, GC). A chiral acetal - (4S)-2-bromomethyl-2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolane – was also obtained in

the transacetalization reaction of 1-bromo-3-(2,4-dichlorophenyl)-2-propanone dimethyl acetal with (2S)-pentan-1,2-diol (with 95% yield and without racemization) catalyzed by 0.05 mol% of $\text{Rh}(\text{MeCN})_3(\text{triphos})]^{3+}(\text{CF}_3\text{SO}_3^-)_3$ (rfx, 24h, benzene) [34].

2.3. Symmetrical acetals from vinyl and allyl ethers

2.3.1. Symmetrical acetals from vinyl ethers

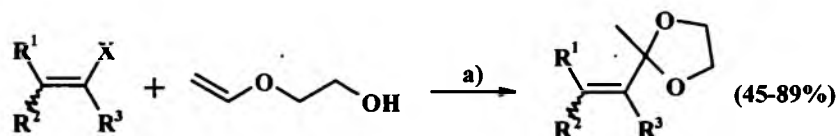
One symmetrical acetal (and two mixed ones, as described in Chapter 3.1.3) were obtained in the addition reaction of alcohol to vinyl ether catalyzed by $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$, in CH_2Cl_2 solution, at room temperature (under 1 atm CO) and with quantitative yields – see Scheme 24 [35].



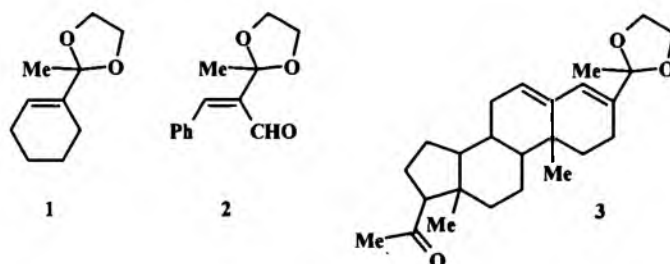
Scheme 24. Synthesis of symmetrical acetal *via* addition of alcohol to vinyl ether catalyzed by $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$. The catalyst was not recycled.

The reaction proceeds *via* a mechanism typical for the Brønsted acid catalysts: the protonation of a vinyl acetal and then a nucleophilic attack of ROH on the formed carbenium ion. The reaction reveals the acidic nature of $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$ - see also Chapter 3.1.3.

Applying practically the same conditions as those described above, unsaturated mixed cyclic acetals (1,3-dioxolanes) were synthesized in the reactions of vinyl triflates or bromides with 2-hydroxyethyl vinyl ether – see Scheme 25 [36]



X = OTf or Br; a) = 3 mol% $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ + 6 mol% dppp, 1.5 eq Et_3N , molecular sieves 4A, DMSO

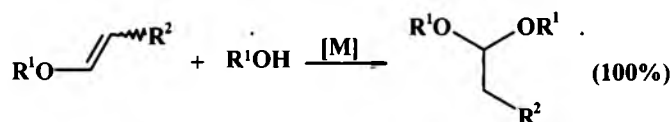


Reaction conditions and yields: **1** (40°C, 20h, 68% or 5 min MW, 67 %); **2** (60°C, 20h, 56%); **3** (40°C, 20h, 59% or 7 min MW, 53 %)

Scheme 25. Synthesis of mixed unsaturated 1,3-dioxolanes *via* $[\text{Pd}]$ and H^+ catalyzed reaction of vinyl triflates and bromides with 2-hydroxyethyl vinyl ether. Selected products obtained.

It is to be noticed that if vinyl triflate or bromide contained carbonyl group, transacetalization was not observed.

Symmetrical acetals of ethanal and propanal may be easily obtained in the addition reactions of alcohols to vinyl or 1-propenyl ethers catalyzed by some tetrahydropyranylation catalysts, for instance by TiCl_4 , ZrCl_4 , CoCl_2 , and $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ – see Scheme 26 [unpublished results].



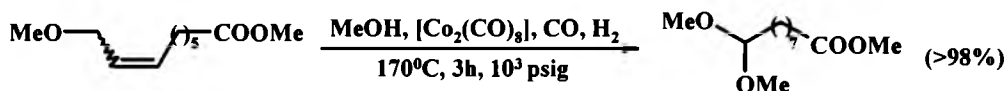
$\text{R}^1, \text{R}^2, [\text{M}], t [^\circ\text{C}], \tau [\text{h}] = \text{Bu, H, TiCl}_4, \text{rt, 1; Bu, H, [RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3], 120, 3; \text{Bu, Me, TiCl}_4, \text{rt, 1; Bu, Me, [RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3], 120, 3; c\text{-C}_6\text{H}_{11}, \text{Me, [RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3], 120, 3; \text{PhCH}_2, \text{Me, [RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3], 120, 3; \text{Bu, Me, [Ru}_3(\text{CO})_{12}], 130, 3; \text{ and other}$

Scheme 26. Synthesis of symmetrical acetals from vinyl or 1-propenyl ethers and alcohols. The catalysts: transition metal complexes. Solvent free conditions, quantitative yields.

However, only some catalytic systems, which are effective in these reactions, may be used to obtain mixed acetals, as shown in Scheme 26 (but $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$) – see Chapter 3.1.2 and 3.1.3. It was found that tetrahydropyranylation and spiroketalization catalysts, i.e. TiCl_4 , ZrCl_4 , $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$, CuCl_2 , CoCl_2 and $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ catalyze also transacetalization [unpublished results].

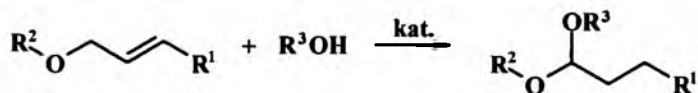
2.3.2. Syntheses from allyl ethers

The patent of Chang describes a method, in which symmetrical alkyl acetals of $(\text{RO})_2(\text{CH}_2)_n(\text{OR})_2$ and $\text{ROOC}(\text{CH}_2)_n(\text{OR})_2$ ($n = 5 - 9$, $\text{R} = \text{methyl, ethyl}$) types are obtained in the reaction of alcohols with the esters of unsaturated acids containing allyl ether group. The precursors of the actual catalysts of these reactions are $\text{RuCl}_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$, CoCl_2 , and $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ [37-39]. The reactions were performed at high temperature ($160 - 170^\circ\text{C}$) and under pressure of 7 MPa, in CO atmosphere containing 4% of H_2 . However, the description in the patent contains only one example shown in Scheme 27.



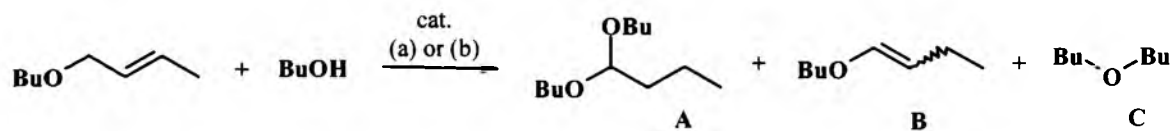
Scheme 27. Addition of MeOH to allyl ether catalyzed by *in situ* generated cobalt hydridocarbonyls [37-39]. Work-up of the post reaction mixture was not described.

In the patent filed by BASF acetals are obtained in the reaction of allyl ethers of $\text{R}^1\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHR}^2$ ($\text{R}^2, \text{R}^2 = \text{H, alkyl}$) type with alcohols – see Scheme 28 [40,41].



Scheme 28. Synthesis of acetals in the reaction of allyl ethers and alcohols [40,41].

In the patent claims many catalytical systems were mentioned, including compounds and complexes of transition metals, e.g., $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{IrClCO}(\text{PPh}_3)_3]$, hydrogen activated metals on supports, e.g., Ru, Rh, Pd on activated charcoal, oxides of aluminum, silicon, and titanium. However, the only example described in the patent is the reaction between 1-butoxy-2-butene and 1-butanol, shown in Scheme 29:



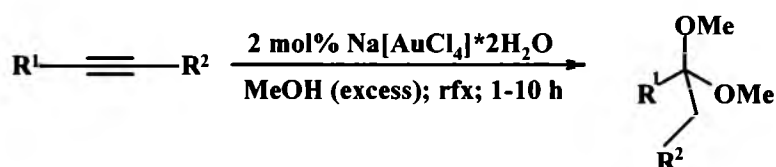
Catal., reaction conditions, conversion, yields of A, B and C = a) $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3] + \text{PPh}_3 + n\text{-C}_9\text{H}_{17}\text{COOH}$, 160°C , 16 h, 85, 85.1, 10.1, 0; b) Pd/C, 150°C , 16h, 21, 42, 22, 25;

Scheme 29. Synthesis of 1,1-dibutoxybutane from 1-butoxy-2-butene and 1-butanol catalyzed by Ru and Pd catalysts.

As shown above, the reaction proceeds in very extreme conditions (150 or 160°C and 16 h) and the conversion and selectivity were not high.

2.4. Intra- or intermolecular addition of OH group to triple bond

In 1991 Fukuda and Utimoto described synthesis of dimethyl acetals in the addition reactions of methanol to nonactivated alkynes catalyzed by 2 mol% of $\text{Na}[\text{AuCl}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (not reusable) – see Scheme 30 [42]. However, the addition of diols did not occur in the conditions shown in Scheme 30. This is the first paper on the ROH addition to alkynes catalyzed with Au compounds.



R^1, R^2 , (% yield) = $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, H (85); Ph, H (96); $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ (96), and other

Scheme 30. Synthesis of dimethyl acetals: addition of methanol to alkynes catalyzed by Au(III) (the catalyst was not recycled).

2.5. Oxidation of primary alcohols

Liu and Iglesia described a one-step synthesis of DMM by oxidation of DME or MeOH with O_2 at low temperature ($453 - 513 \text{ K}$) on unsupported and SiO_2 -supported heteropolyacids with Keggin cluster structures $[\text{H}_{3+n}\text{PV}_n\text{Mo}_{12-n}\text{O}_{40}]$ ($n = 0 - 4$) [43]. These materials provide redox and Brønsted acid sites required for bifunctional DMM synthesis pathways. The anchoring of these clusters on SiO_2 supports (by typical incipient wetness impregnation of SiO_2 with methanolic solution of heteropolyacids) increases the accessibility of acid and redox sites and the rate of MeOH and DME conversion to DMM. Moreover, the replacement of some Mo atoms by V in $\text{H}_{3+n}\text{PV}_n\text{Mo}_{12-n}\text{O}_{40}$ increases the rate and selectivity of DMM synthesis from both reactants. High MeOH conversion and inlet pressure increase selectivity and overall yields of methylal. Methanol undergoes oxidation to DMM much faster than DME and the presence of water increases the rate of DME oxidation.

Ruthenium(IV) oxide domains supported on SnO_2 , ZrO_2 , TiO_2 , Al_2O_3 and SiO_2 catalyze the oxidative conversion of methanol to formaldehyde, methyl formate and DMM with high rates and high combined selectivity ($> 99\%$, but max. 66.8% DMM) and yield at low temperature ($300\text{-}400\text{K}$) [44]. These materials also catalyze the selective oxidation of ethanol to acetaldehyde, ethyl acetate and acetals – diethoxyethane (max. 81% selectivity). The highest selectivity of the reaction to acetals was achieved for $\text{RuO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ (DMM) and $\text{RuO}_2/\text{SnO}_2$ (diethoxyethane).

Fu and Shen demonstrated the bifunctional 5% V₂O₅/TiO₂ (anatase)-Ti(SO₄)₂ catalyst with redox and enhanced acidic character for oxidation of methanol to DMM with high conversion and selectivity [45]. The surface acidity played an essential role in inhibiting the formation of formaldehyde through the enhanced condensation reaction of formaldehyde with methanol to produce DMM. The selectivity to DMM reached 89-92% with 48-60% conversion of MeOH at 433K and atmospheric pressure (feed conditions: MeOH/O₂/N₂ = 2/6/30 ml/min⁻¹/0.2g catalyst).

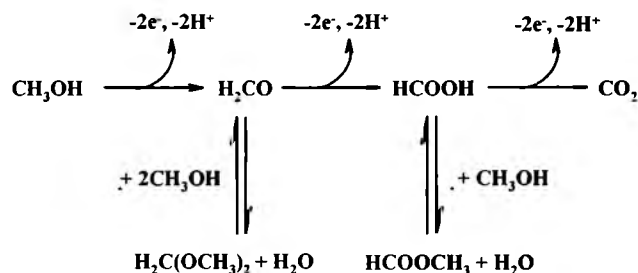
A selective oxidation of methanol (in the gas phase, at 553K) to DMM with the aid of an amorphous oxide catalyst Mo₁₂V₃W₁₂Cu_{1.2}Sb_{0.5}O_x was reported [46]. The catalyst was obtained by the simple co-precipitation method (and preactivated in pure oxygen) and the selectivity was as high as 90% at high methanol conversion (68%). Moreover, the catalyst can work in a wide range of reaction temperatures and methanol concentrations without any drastic loss in DMM selectivity which is very important in industrial applications. The tested catalyst (AR01) is patented [47] and is currently produced at the industrial scale.

FeMo catalyst (MoO₃-Fe₂(MoO₄)₂) industrially used to convert methanol to formaldehyde selectively, may be used to obtain DMM [48]. Using this catalyst under unusual reaction conditions, i.e., high methanol partial pressure (MeOH/O₂/He = 40/13/47 mol%) completely changed its behavior: the massive production (ca. 4.6 kg_{DMM}h⁻¹kg_{cat}⁻¹ at 553K; 55.7% conversion of MeOH; 89.7% selectivity to DMM) of DMM, instead of FA, was observed.

The sulfated VO_x-TiO₂ catalyst (prepared from NH₄VO₃, TiCl₄ and Ti(SO₄)₂ by rapid combustion method) was very effective in the one-step oxidation of methanol to DMM [49]. The sulfate content strongly influenced the catalyst structure, existing state of sulfate, the surface acidity and reducibility as well as catalytic performance. The catalyst with 4 mol% sulfate content had the highest number of the acidic sites (2.40/nm²), highly dispersed sulfate species, showed stronger reducibility and therefore displayed highest DMM selectivity (91.76%; reaction conditions: Ar/O₂/MeOH = 84.6/9.4/6.0, 393K at about 44% MeOH conversion). Slightly worse results were obtained for VO_x/TS-1 zeolite-SO₄²⁻ and VO_x/TS-1 zeolite-PO₄³⁻ (2.5 wt.% Ti) catalysts: MeOH conversion 24.4, DMM selectivity 83.2 (at 423 K) [50]. Like in the case of VO_x-TiO₂ the addition of SO₄²⁻ (and PO₄³⁻) generates strong and moderate acidic sites (necessary at the condensation step of FA with MeOH) over the catalysts and increases its redox ability (which increases the efficiency of oxidation of MeOH to FA), leading to higher overall yield of DMM.

Recently, a new ReO_x/SiO₂ catalyst was prepared using a one pot sol-gel synthesis [51]. The catalyst exhibits a markedly lower redox potential that finally tunes the redox/acidic properties towards highly efficient and selective conversion of methanol to DMM. This is correlated to an unprecedented supported rhenium oxide structure (between fully dehydrated ≡Si-OReO₃ and aqueous ReO₄⁻ anion). The best results (DMM selectivity was 89.1%) were achieved in the following conditions: 240°C, 31.8% conversion of MeOH, MeOH 4.7%, O₂/MeOH = 1/2, 1 atm, GHSV = 26 000 mL h⁻¹ g_{cat}⁻¹. Increasing the temperature from 240 to 260°C resulted in the increased selectivity (up to 91.6%), but also decreased the conversion of MeOH (to 31.8%) due to rhenium volatilization. A lower selectivity of methanol conversion to methylal (max. 83.7%) was achieved over TiO₂-anatase supported oxorhenate catalyst at 513 K (He/O₂/MeOH = 80/16/6; 28.7% MeOH conversion) [52].

Methylal can be also obtained *via* electrooxidation of methanol – see Scheme 31. The composition of the mixture of products depended on the anode material, the presence of homogeneous catalysts, solvent, and water, MeOH concentration, and other factors.



Scheme 31. Electrooxidation of methanol.

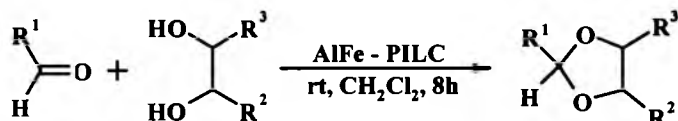
An interesting example of such reactions is the electrooxidation of MeOH in the presence of Ru/Sn heterobimetallic and mononuclear Ru complexes in the potential range of 1.55–1.70V in DCE or 1.25–1.40V in methanol [53]. The highest efficiency (92.4%) and selectivity (100 %) of methylal formation were obtained for the electrooxidation with [CpRu(TPPMS)₂(SnCl₃)]. This catalyst allows the electrooxidation of methanol used as the solvent. Importantly, in the absence of the catalyst the reaction does not occur, both in DCE and methanol. Addition of water resulted in the formation of methyl formate with 21% yield.

3. Synthesis of mixed acetals and orthoesters

3.1. Synthesis of mixed acetals

3.1.1. Synthesis of mixed acetals from carbonyl compounds and diols

Mixed cyclic acetals (1,3-dioxolane derivatives) were obtained in the reactions of aldehydes with diols catalyzed by microporous AlFe-pillared montmorillonite in CH₂Cl₂ solution at room temperature (or 60°C) – see Scheme 32 [54]. The Al-Fe pillared clay (AlFe-PILC) has been prepared by reaction of suspension of Ca²⁺-montmorillonite in water with NaOH_{aq}-hydrolyzed solution of Al and Fe(III) nitrate and then separation, drying, and calcination of the product (in air at 350°C).



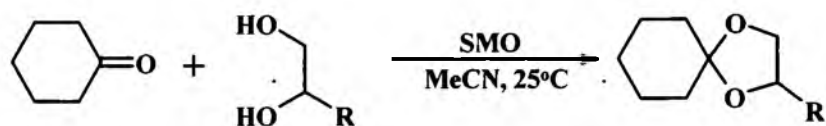
R¹⁻³ (% conversion) = a) CH₃(CH₂)₂-, H, H (92); b) CH₃(CH₂)₂-, CH₃, H (97); c) CH₃(CH₂)₂-, ClCH₂, H (94); d) Ph(CH₂)₂-, CH₃, H (88); e) Ph, CH₃, CH₃ (76) and others

Scheme 32. Synthesis of 1,3-dioxolane derivatives from aldehydes and diols catalyzed by AlFe-pillared montmorillonite.

The natural montmorillonite was inactive as a catalyst in these reactions. AlFe-PILC catalyzes through its acid sites: in the presence of pyridine or DMF acetalization does not occur; *p*-Me₂NC₆H₄CHO does not undergo acetalization, neither. Removal of water produced in the reaction is not necessary, because the porous catalyst acts as a molecular sieve. AlFe-PILC can be reused without loss of activity after dehydration-activation at 120°C.

A method of preparation of mixed cyclic acetals *via* acetalization of carbonyl compounds was presented [12]. The reaction was catalyzed by heterogeneous catalysts - sulfonated metal oxides (SMO, SO₄²⁻/MO₂ where M = Zr, Ti, Sn or Hf) in room temperature and in an acetonitrile solution – see Scheme 33. The influence of R³ on the reaction course (see Scheme 33) measured

with the acetal yield is not straightforward (the yield of acetals decreased in the series: R = Me > Et > H > Pr).



R (% isolated yield) = Me (91); Et (88); Pr (78)

Scheme 33. Acetalization of cyclohexanone with diols to mixed, cyclic acetals catalyzed by SMO ($\text{SO}_4^{2-}/\text{HfO}_2$) [12].

Using this method mainly symmetrical acetals ($\text{R}^3 = \text{H}$) were obtained – see Chapter 2.1, containing more information on the catalyst and methodology.

Mixed cyclic acetals were obtained in the reactions of aldehydes and ketones with 1,2-, 1,3-, or 1,4-diols catalyzed by heterogeneous zirconium sulfophenyl phosphonate (as a microcrystalline powder) in boiling CH_2Cl_2 during 1-24 h [55]. The catalyst is reusable and was obtained by leaving Zr(IV) fluorocomplexes to decompose in a solution containing *m*-sulfophenylphosphonic acid. The acid strength (H_0) of the catalyst should lie between pK_a values of – 5.6 and – 8.2 and it is similar to that of hydrogen-montmorillonite but higher than that of Amberlyst 15. Some of the synthesized acetals are presented in Fig. 3.

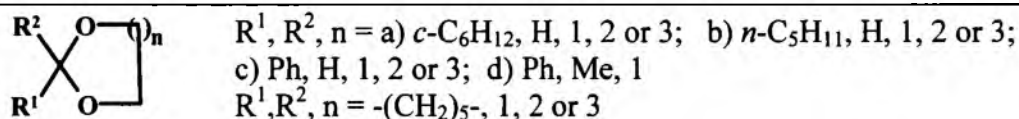
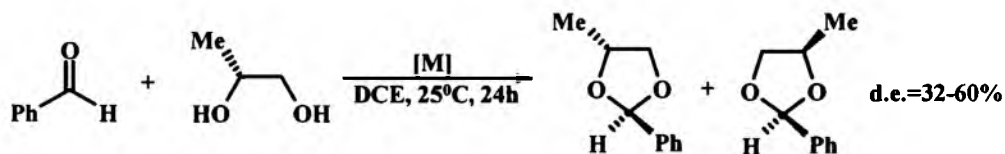


Fig. 3. Mixed cyclic acetals prepared from carbonyl compounds and diols in the presence of catalytic amount of $[\text{Zr}(\text{O}_3\text{PCH}_3)_{1.2}(\text{O}_3\text{PC}_6\text{H}_4\text{SO}_3)_{0.8}]$.

The catalyst was separated by filtration and the acetals were purified by flash chromatography on silica (most often the yields were higher than 60%).

Pd(II) and Pt(II) complexes of the $[(\text{P-P})\text{M}(\mu\text{-OH})_2]^{2+}$ type (where P-P = dppe, dppb, (R)-binap) are effective catalysts for the diastereoselective acetalization of benzaldehyde with (R)-1,2-propanediol – see Scheme 34 [56].



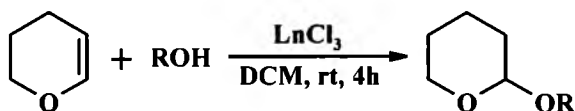
Scheme 34. Diastereoselective acetalization of benzaldehyde with (R)-1,2-propanediol catalyzed by $[\text{M}_2(\text{P-P})_2(\text{OH})_2](\text{BF}_4)_2$ (M = Pd or Pt).

Diastereomeric excess ranged from 32 (91% yield of acetal) to 60% (62% yield of acetal) and was highest (60%) for $[\text{Pd}_2(\text{dppe})_2(\text{OH})_2](\text{BF}_4)_2$.

3.1.3. Synthesis of mixed acetals *via* addition of alcohols or phenols to vinyl ethers

3.1.3.1. Mixed acetals *via* tetrahydropyranylation of alcohols or phenols

The efficient catalysts of the tetrahydropyranylation of primary, secondary, and tertiary alcohols and phenols were anhydrous lanthanide trichlorides (La, Ce and Sm; with the same activity) – see Scheme 35 [57]. The catalyst was removed by simple filtration (it could be reused) and the acetals were purified by chromatography on silica gel (yields: 64 – 95%; usually $\geq 90\%$).



ROH = alcohols: 1-octyl, allyl, benzyl, 2-octyl, menthyl, *t*-butyl, and others; ROH = phenols: phenol, *p*-cresol

Scheme 35. Anhydrous lanthanide trichlorides as catalysts for tetrahydropyranylation of alcohols and phenols (Ln – lanthanides).

Mixed acetals were synthesized *via* chemoselective tetrahydropyranylation of primary alcohols using 10 mol% of $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as a catalyst under solvent-free conditions [58]. Some of the products obtained with this method are shown in Fig. 4.

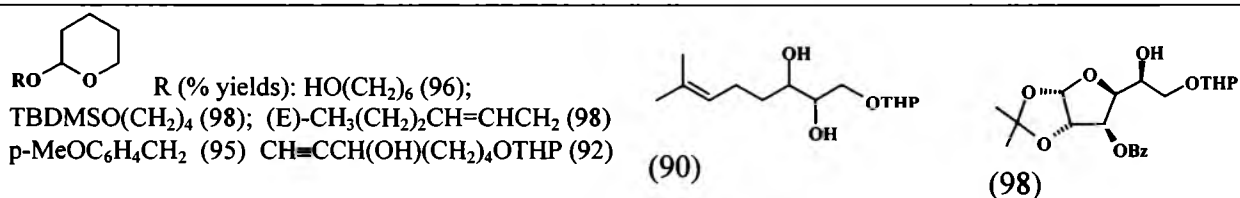
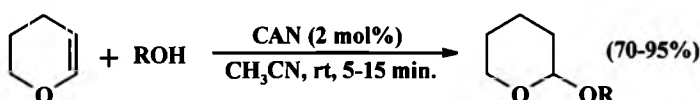


Fig 4. Selected mixed acetals (THP ethers) synthesized *via* a reaction of hydroxycompounds with DHP in the presence of $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (separation of the catalyst: typical water/aqueous work-up after reaction).

The reactions were performed at room temperature for 2-3 h, and the products were purified over silica gel (isolated yields = 85-98%). Acid-labile protected groups such as acetonide, TBDMS, and isopropylidene remained intact during the tetrahydropyranylation. Due to the work-up the catalyst was not recycled.

Ceric ammonium nitrate was applied as a catalyst of the primary (e.g. methyl, 4-penten-1-yl, 3,4-dimethoxybenzyl) and secondary (cyclohexyl, menthyl) alcohols reaction with DHP [59]. The reactions were carried out at room temperature (for 0.5 h) in MeCN solution and the acetals were obtained with 85-91% yields (after chromatography on silica gel). Neither the mechanism of the reaction nor the role of the transition metal were analyzed. The presence of cerium does not play a significant role in this reaction, and the actual catalyst of the reaction is HNO_3 . However, low concentration of the acid and the solvent may influence on the chemoselectivity of the reaction.

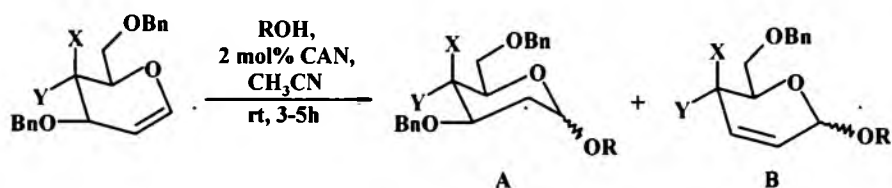
Ceric ammonium nitrate (CAN) is a very efficient and chemoselective homogeneous catalyst of alcohol tetrahydropyranylation – see Scheme 36 [60].



ROH (examples): benzyl alcohol, propargyl alcohol, geraniol, *t*-butanol

Scheme 36. Synthesis of mixed acetals *via* tetrahydropyranylation of alcohols catalyzed by $(\text{NH}_4)_4\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ – CAN.

CAN adsorbed on silica gel was equally effective and, after filtering the catalyst and solvent evaporation, pure products were obtained [60]. Acid-labile groups (epoxide moiety, cyclopropane unit, TBDMS group, and others) did not change and were stable in the reaction conditions. CAN catalyzed also the addition reactions of ROH to unsaturated monosaccharides leading to 2-deoxy-*O*-glycosides – see Scheme 37 [60]. In some reactions Ferrier's products ($S_{N2'}$ substitution products) were formed. However, if the catalyst concentration was increased, these were only trace amounts.



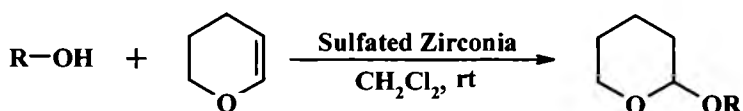
X, Y = H or OBn; R = Me, *i*-Pr, allyl, cholesteryl, *t*-Bu, cyclohexyl, Bn, and others
Isolated yields of A: 26-78% (usually > 50%)

Scheme 37. Synthesis of mixed acetals: addition of alcohols to glycals catalyzed by $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ [60].

CAN reacts with ROH generating HNO_3 (and $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_5(\text{OR})$) which activates dihydropyran or glycal and then the alkoxide moiety is transferred leading to the formation of THP ethers or deoxyglycosides. Purification of crude products was achieved by filtration through a pad of silica gel or chromatography on silica gel (if CAN was the catalyst). When CAN immobilized on SiO_2 was the catalyst, pure products were obtained after separation of the catalyst by filtration and evaporation of the solvent.

An efficient and versatile procedure for the conversion of alcohols and phenols into the corresponding mixed acetals of THP-ether type was found [61]. The reaction proceeded in the presence of catalytic amounts of the $\text{CeCl}_3+7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$ system under solvent-free conditions at room temperature. Acetals were efficiently prepared from primary (e.g., 1-octyl, 3,3-dimethylallyl, benzyl, (3*E*)-3-hexen-1-yl, 9-bromo-1-nonyl), secondary (e.g., cyclohexyl, menthyl, 1-phenylethyl) alcohols and from two phenols (phenol, *p*-methoxyphenol) but not from tertiary alcohols and not from *p*-nitrophenols. The procedure was also effective for the compounds containing primary hydroxyl group and other protecting groups (e.g., Boc-NH, AcO, *t*-BuMe₂SiO). No destruction of other protective groups, double bond migration, *E*-*Z* isomerization, racemization of stereogenic centers, and dehydration were observed. After reaction was completed, the catalytic system was separated by the addition of Et_2O and filtration and could be used a few times (no reduction of activity was observed after 5 cycles). The acetals were purified by silica gel chromatography (yields 67 – 99%). The presence of NaI and water from the hydrate is essential for this reaction. In the absence of iodide or when anhydrous CeCl_3 has been employed, the THP ether products are not observed. However, the mechanism of tetrahydropyranylation catalyzed by $\text{CeCl}_3+7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$ and the roles of NaI and water from the hydrate, in particular, have not been established.

Mixed acetals were synthesized *via* tetrahydropyranylation of alcohols and phenols in the presence of a solid superacid ($H_0 \leq -16$) reusable catalyst - sulfated zirconia ($\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2$) – see Scheme 38 [8].



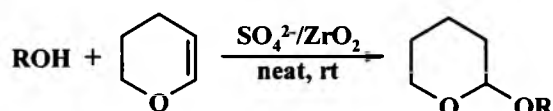
R = *n*-hexyl, *t*-Bu, *c*-C₆H₁₂, allyl, propargyl, Ph, 1-naphthyl, and others (80 – 96 % yield)

Scheme 38. Tetrahydropyranylation of alcohols or phenols in the presence of SO₄²⁻/ZrO₂ as a catalyst.

The reaction conditions were particularly mild and the work-up procedure (including filtration and followed by chromatography) was very simple and convenient.

Mixed acetals were also obtained *via* tetrahydropyranylation of alcohols (e.g., allyl, diphenylmethyl, adamantyl, *t*-butyl) and phenols (phenol, *p*-cresol, 2-naphthol) in the presence of 0.4-0.6 mol% of ZrCl₄, in CH₂Cl₂ [62]. The reactions proceeded at room temperature (except for *t*-butanol and 1,1-diphenylethanol in reflux conditions) for 1-4 h and the product yields ranged from 87 to 99% (only for *p*-nitrophenol the yield was 60%). The procedure of catalyst removal (extraction with water) and separation of acetals (extraction with ether) was simple and convenient. Catalyst recycling was not possible since it was decomposed during the work-up of the post-reaction mixture.

Heterogeneous sulfated-ZrO₂ was applied in the synthesis of THP ethers from phenols and alcohols – see Scheme 39 [26].



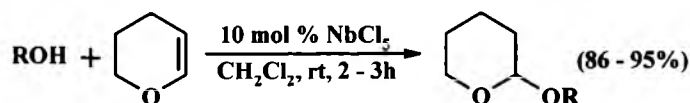
Catalyst preparation: 0.5 M H₂SO₄ + Zr(OH)₄, then drying at 393K, and finally calcination at 923K;
 R = PhCH₂, 3-MeOC₆H₄CH₂, Ph, 2-O₂NC₆H₄, *sec*-butyl, PhCH₂OC₆H₄, PhCH=CH,
 (Z)-3,7-dimethyl-2-6-octadiene-1-yl

Scheme 39. Tetrahydropyranylation of alcohols or phenols catalyzed by sulfated-ZrO₂.

The advantages of this procedure are as follows: room temperature, solvent-free conditions, reusable catalyst (after simple filtration), short reaction times, excellent isolated yields (82–96% after chromatography on silica gel).

Also, sulfated zirconia is an efficient reusable heterogeneous catalyst for a solvent-free tetrahydropyranylation of alcohols (benzyl, 3-methoxybenzyl, geranyl, 1-butyl, 2-butyl, cinnamyl) and phenols (phenol, 2-nitrophenol, 4-(2-phenylethoxy)phenol) at room temperature and with high isolated yields after chromatography on silica (86-96%) [63,64]. The SO₄²⁻/ZrO₂ catalyst was obtained by immersing powdered anhydrous Zr(OH)₄ (prepared from aqueous solutions of ZrOCl₂·8H₂O and NH₃) into 1 M H₂SO₄(aq), subsequent drying, and finally calcination. This catalyst possesses two types of strong acid sites on the surface.

Mixed acetals were obtained *via* tetrahydropyranylation of several hydroxy compounds catalyzed by 10 mol% of NbCl₅ in CH₂Cl₂ solution and at room temperature – see Scheme 40 and Fig. 5 [65].



R = PhCH₂, PhCH=CHCH₂, PhCH(Me), menthyl, and others

Scheme 40. NbCl₅ for synthesis of THP-ether type mixed acetals.

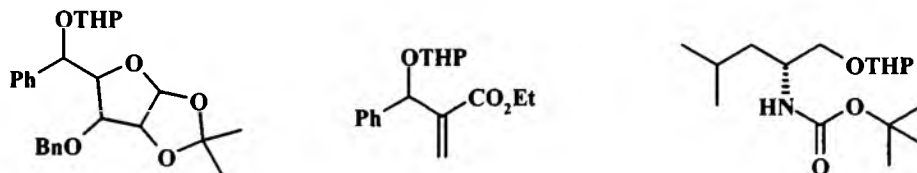


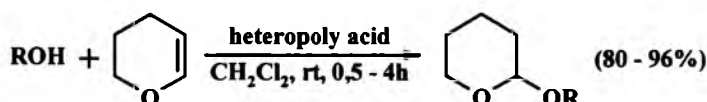
Fig. 5. Structures of selected THP-ethers synthesized by Nagaiah *et al.* [65].

The yields of acetals were high, neither double bond migration nor racemization was observed, acid sensitive groups were inactive, and absolute anhydrous conditions were not required. The products were purified by chromatography on silica but the catalyst was not recyclable.

The effective catalyst of the tetrahydropyranylation of hydroxycompounds (e.g., alcohols: 3-phenylallyl, cyclohexyl, 3-methyl-3-pentyl; 1,2,5,6-di-*O*-isopropylidene-fructofuranose) is TaCl₅ (10 mol%) adsorbed on silica gel [66]. The homogeneous TaCl₅ is less active than that adsorbed on silica, however, the recycling of the catalyst is not possible. The reactions proceeded in room temperature in CH₂Cl₂ solution for 4-10 minutes and with 71-98% yields (after work-up, i.e., addition of NaHCO₃ and filtration through a pad of silica gel).

The first use [MoO₂(acac)₂] of a transition metal complex as a tetrahydropyranylation catalyst of primary (e.g. 1-octyl, benzyl, (*E*)-2-hexen-1-yl), secondary (e.g., 2-octyl, menthyl, 1-phenylethyl), and tertiary (*t*-butyl) alcohols and phenols (phenol, *p*-cresol) with excess of DHP was reported [67]. The reactions were carried out in boiling chloroform (for 4 h), while acetals were purified by chromatography on silica gel (yields: 61-89%). The catalyst was not recycled.

The heteropolyacids were the efficient catalysts for the synthesis of mixed acetals *via* tetrahydropyranylation of alcohols and phenol (but not substituted with EW or ED phenol substituents) — see Scheme 41 [68]. In most of the reactions, higher yields were achieved for a stronger acid (PW — see Scheme 41), however, for tetrahydropyranylation of phenol a weaker acid (SiMo) was more advantageous.



R = octyl, *i*-Bu, PhCH₂, cyclopentyl, allyl, *t*-amyl, Ph, and others

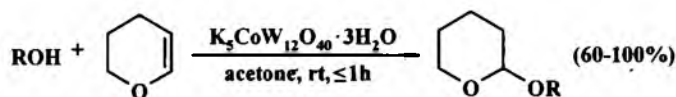
Scheme 41. Synthesis of THP ethers catalyzed by H₃PW₁₂O₄₀ (PW) and H₄SiMo₁₂O₄₀ (SiMo).

The products were isolated and purified by filtration through basic alumina and then through a silica gel (elution with CH₂Cl₂). The catalyst was not recycled. The heteropolyacids also catalyzed deprotection (in MeOH at room temperature).

THP ethers were synthesized in the reactions of primary alcohols ($\text{Ph}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, where $n = 1, 2, \text{ or } 3$; 2-phenoxyethyl), secondary alcohols (1-phenylethyl), and phenols (phenol, 4-chlorophenol, 4-formylphenol, 4-nitrophenol, 4-methoxyphenol, 4-formyl-2-methoxyphenol, 2,4-dimethoxyphenol, 2-isopropyl-5-methylphenol, 1- and 2-naphthol) with DHP (with 61-100% yields after chromatography on silica gel) [69]. Wells-Dawson heteropolyacid catalyst $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62} \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ (1 mol%) was used in these reactions, both in bulk form or supported on silica. Tetrahydropyranylation was carried out at room temperature and in toluene as a solvent (reaction time 2 h). Both forms of the catalyst showed similar activity, but the supported one was more convenient since it could be easily separated (by filtration) and reused (it did not lose its activity). Both catalytical systems are also very active in the deprotection of THP ethers (at 20°C, in THP-MeOH).

THP ethers were obtained from phenols (phenol; 4-nitro-, 4-methoxy-, 4-chlorophenol; 2-isopropyl-3-methylphenol; 4-formyl-2-methoxyphenol; 1- and 2-naphthol) or alcohols (benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenyl-1-propyl, 1-phenyl-2-propyl, 2-phenoxyethyl) and excess of DHP, under very mild conditions (20°C, 1 h, PhMe as a solvent) with high isolated yields (89–100% after flash chromatography) [70]. The catalysts of the reactions were 1 mol% reusable Keggin heteropolyacids - molybdophosphoric (MPA) or tungstophosphoric (TPA) acids supported on silica. These catalysts were stronger acids than conventional ones. The catalysts (0.3 g MPA or TPA/1 g catalyst) were prepared by means of the pore filling impregnation technique (solution of $\text{H}_3\text{A}\text{Mo}_{12}\text{O}_{40} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ where $\text{A} = \text{Mo}$ or W in ethanol-water; SiO_2 Grace) then dried (at room temperature, 24 h), and calcinated (250°C, 1 h) [70-72]. However, the influence of the transition metal on the reaction was not analyzed. Thus, the catalysts were probably Brønsted acids.

Mixed acetals were obtained *via* tetrahydropyranylation of alcohols catalyzed by 1 mol% of $\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ at room temperature in acetone solution – see Scheme 42 [73].



$\text{ROH} = \text{X}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$ ($\text{X} = \text{H}, 4\text{-Cl}, 4\text{-MeO}, 2\text{-O}_2\text{N}$ and other), $\text{PhCh}=\text{CHCH}_2\text{OH}$, $\text{Me}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ($n = 3, 4, 6, 7$), adamantyl alcohol, α -tetralol, cyclohexanol, and others.

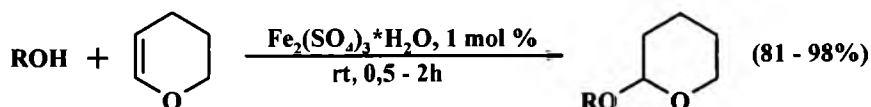
Scheme 42. $\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ as a catalyst for synthesis of THP ethers.

Under the same reaction conditions, phenols reacted slower than alcohols and the corresponding THP ethers were obtained with 5-55% yields. Acetals synthesized as shown in Scheme 42 were purified by column chromatography. It was suggested that the catalyst may be reused, but the recycling procedure was not shown. $\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ catalyzed also deprotection of THP ethers in methanolic solution with quantitative yields.

Envirocat EPZG[®] was also used as a solid, reusable, supported acid catalyst (removed by simple filtration) for tetrahydropyranylation of primary (e.g., 1-butyl, benzyl, allyl), secondary (cholesteryl, cyclohexyl), and tertiary (*t*-butyl) alcohols and phenols (phenol, 1-naphthol) with excess of DHP [74]. The reactions were performed at 0-5°C (for 10 – 100 min) without solvent and mixed acetals were obtained with 76-99% yields (the yields were usually $\geq 93\%$) in almost pure form.

A mild, efficient, and fairly clean preparation method of mixed acetals of THP ether type *via* tetrahydropyranylation of primary, secondary, and tertiary alcohols, and phenols catalyzed by 1 mol% of $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ was reported – see Scheme 43 [75]. Synthesis of mono THP ethers from

HO-A-OH (A = $-(CH_2)_n-$, n = 2 or 4; 1,4-phenylene) was also possible. The reaction conditions were as follows: from room temperature to 60°C, 0.5-2 h, no solvent (or acetone for HO-A-OH); isolated yields (after chromatography on silica): 72-98%. The catalyst was reusable, but after each cycle the catalyst loss, gradual extension of the reaction time, and slight decrease of the yield were observed (4 cycles were performed). $Fe_2(SO_4)_3 \cdot xH_2O$ catalyzed also deprotection of THP ethers.



ROH = alcohols: benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylallyl, cyclohexyl, diphenylmethyl, cholesteryl, *t*-butyl; phenols: phenol, 1- and 2-naphthol; and others

Scheme 43. Tetrahydropyranylation of alcohols or phenols mediated by $Fe_2(SO_4)_3 \cdot xH_2O$.

Also anhydrous $Fe(ClO_4)_3$ is a very active tetrahydropyranylation catalyst for primary (1-penyl, benzyl, allyl, propargyl), secondary (cyclohexanol, diphenylmethanol, 2-hexanol), and tertiary (*t*-butyl) alcohols but not for phenols [76]. The reactions were carried out in Et_2O solutions for 1-3 h at room temperature with 75-98% yields of acetals (after chromatography on silica gel). During tetrahydropyranylation no double bond migration, oxidation, and dehydration of hydroxy compounds were observed. Recycling of the catalyst was not tried. $Fe(ClO_4)_3$ is also an effective deprotection catalyst of THP ethers (in MeOH solution) [76].

Mixed acetals were synthesized *via* solvent-free tetrahydropyranylation of different types of alcohols and phenols at ambient temperature in the presence of 2 mol% of $[Ru(acac)_3]$ in moderate to excellent yields [77]. The catalyst was separated by precipitation with diethyl ether followed by filtration and could be reused in subsequent reactions. The selected results from this paper are presented in the table below.

Table 2. Synthesis of acetals *via* tetrahydropyranylation of compounds (ROH) containing hydroxy group – selected results.

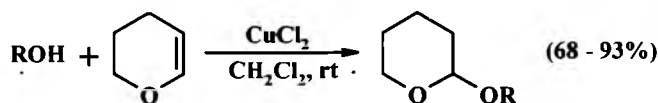
ROH	time [h] (acetal yield [%])	ROH	time [h] (acetal yield [%])
BuOH	0,5 (> 99)	HO(CH ₂) ₄ OH	0,5 (78/0,08 ^a)
CH ₂ =CHCH ₂ CH ₂ OH	6 (82)	<i>cis</i> -1,2-cyclohexanediol	8 (82/0,07 ^a)
CH≡CCH ₂ CH ₂ OH	12 (74)	<i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -(HO) ₂ C ₆ H ₄	14, 16, 12 (85, 78, 72)
allylOH	14 (72)	BnOH	16 (80)
(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CHCH ₂ OH	22 (92)	7-bromo-2-naphthol	24 (42)
Cyclohexanol	< 1 (> 95)	geraniol	8 (62)
2-hydroxymethylpyrrolidine	16 (94)	PhthCH ₂ CH ₂ OH ^b	24 (92)

a) ratio of mono : di-THP ether; b) Phth = N-phthalimidolyl

Using model reactions it was shown that $[Ru(acac)_3]$ is more effective as tetrahydropyranylation catalyst than other catalytic systems: $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ -NaI, $NbCl_5$ -DCM, $LiClO_4$ -ether, $Bi(OTf)_3$, $VO(acac)_2$, $In(OTf)_3$, $AlCl_3 \cdot 6H_2O$. However, our studies indicate that $[Ru(acac)_3]$ catalyzes tetrahydropyranylation relatively fast only at 100°C. Moreover, it is soluble in ethers, therefore it cannot be quantitatively precipitated using Et_2O [78].

Mixed acetals of THP ether type were also synthesized in the reactions of primary (e.g., 3,4-dimethoxy benzyl, geranyl) and secondary (e.g. cyclohexanol, menthol, cholesteryl) alcohols with DHP catalyzed by anhydrous $CuCl_2$ in mild conditions (room temperature, 2-3 h, CH_2Cl_2 as

solvent) – see Scheme 44 [79]. The catalyst was not reusable and the acetals were purified by column chromatography on silica gel (isolated yields: 72-90).



ROH = alcohol: veratryl, cinnamyl, menthyl, geranyl, cholesteryl, and others

Scheme 44. CuCl_2 as the catalyst in the synthesis of THP ethers.

$\text{Cu}(\text{SO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20 mol%) is a useful catalyst for tetrahydropyranylation (of primary and secondary alcoholic groups and phenolic hydroxy groups) because of its mild Lewis acidity [80]. This methodology might be useful for the substrates containing acid-sensitive protecting groups because of the almost neutral reaction conditions. The reactions were performed in MeCN solution in room temperature during 0.7-12 h, with 70-93% yields and the catalyst was separated from almost pure acetals by filtration without aqueous work-up. Some of the acetals prepared with this protocol are presented in Fig. 6. Pure products were obtained after chromatography on short column with basic alumina.

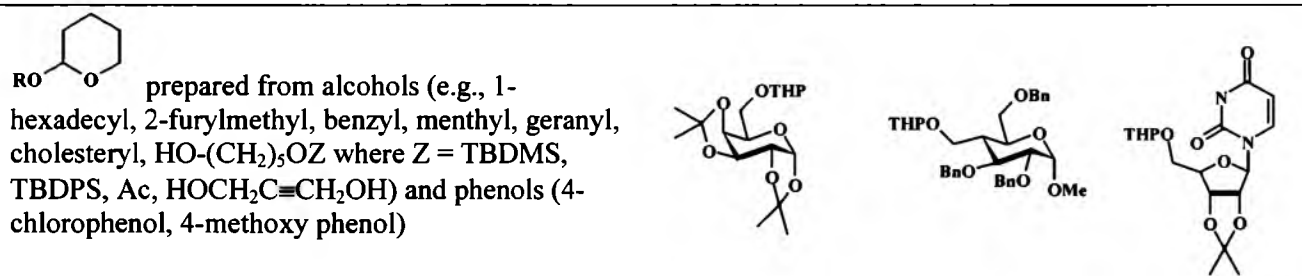
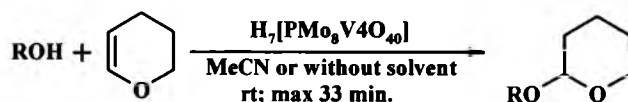


Fig. 6. THP-ethers prepared *via* tetrahydropyranylation of several hydroxy compounds in the presence of $\text{Cu}(\text{SO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (the catalyst was not recycled) [80].

Anhydrous CuSO_4 and CuSO_4 adsorbed on SiO_2 were less active than $\text{Cu}(\text{SO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Moreover, $\text{Cu}(\text{SO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ catalyzes also deprotection of these acetals, like many other catalysts of ROH transformation to THP ethers.

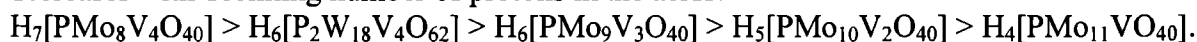
Alcohols and phenols were tetrahydropyranylated in the presence of $\text{H}_7[\text{PMo}_8\text{V}_4\text{O}_{40}]$ in good to excellent yields in MeCN and under solvent free conditions, at room temperature, and for maximum 33 minutes – Scheme 45 [81]. After completion of the reaction, the solid catalyst was removed by simple filtration and pure acetals (THP-ethers) were obtained after column chromatography on a silica gel.



R (isolated yields: in MeCN, in solvent free conditions) = 2-naphthyl (66, 69); 1-naphthyl (80, 82); *p*-MePh (96, 94); *t*-Bu (89, 88); Ph_2CH (91, 93); *p*- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (98, 95); *c*- C_6H_{11} (98, 98); *n*- C_8H_{17} (92, 94); *o*- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (95, 95); 1-adamantyl (95, 92); *i*-Pr (92, 94); and others.

Scheme 45. Tetrahydropyranylation of alcohols and phenols mediated by $\text{H}_7[\text{PMo}_8\text{V}_4\text{O}_{40}]$.

The efficiency of vanadium(V)-substituted polyoxomolybdate catalysts of tetrahydropyranylation decreases with declining number of protons in the acids:



3.1.4. Synthesis of mixed acetals *via* transacetalization

MOM ethers were synthesized in the reactions of primary (1-butyl, 1-octyl, 2-chloroethyl, tetrahydrofurfuryl, 2-phenylethyl, benzyl) and secondary (2-butyl, menthyl, cyclohexyl, cholesteryl) alcohols with excess of FDMA in boiling $CHCl_3$, or without solvent at 41°C [82]. The catalyst of these reactions was TiO_2/SO_4^{2-} , a solid superacid, which could be used many times after separation by filtration and activation. Pure mixed acetals were obtained by distillation under vacuum or by column chromatography on silica gel (yields: 77-95%).

The sulfated zirconia was an efficient and reusable catalyst for methoxymethylation of various primary and secondary alcohols (*n*-octanol, 2-phenyl-1-ethanol, cyclohexanol, cholesterol, and others) with FDMA in benzene solution under reflux and with 55-92% yield (after chromatography on silica gel) [83]. However, *t*-alcohols and allyl alcohols underwent other changes – they did not form MOM ethers.

Mixed acetals (MOM ethers) were obtained *via* methoxymethylation of alcohols with FDMA catalyzed by 10 mol % of $ZrCl_4$, in room temperature and under solvent-free conditions – selected acetals were presented in Fig. 7 [84].

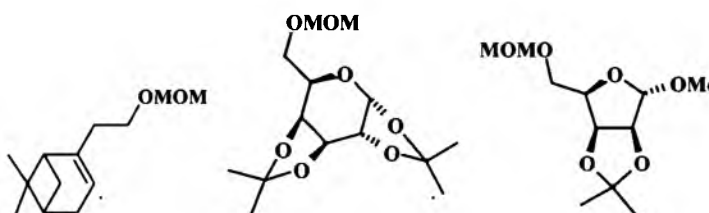
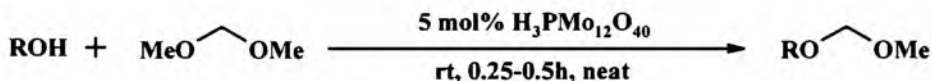


Fig. 7. Selected MOM-ethers synthesized by Sharma *et al.* [84].

The yields of the reactions were very high (93-98%) and the substrates may be carbohydrates, terpenes, and other compounds containing acid sensitive groups. However, recycling of the catalyst is not possible.

Mixed acetals of MOM ether type were synthesized in the reactions of primary (cyclohexylmethyl, benzyl, allyl, propargyl, hexyl) and secondary (cyclohexyl, 2-hexyl) alcohols with excess of FDMA in ambient temperature with 80-99% yield [85]. The catalysts of these reactions were stable mesoporous sulfated metal oxides (SMO) with the acid strength ranging between -12 and -16. Particularly active were SO_4^{2-}/MO_2 where $M = Zr, Ti,$ and Hf . Brønsted acid sites in the SMO catalysts take part in catalyzing the reaction and in the first step of the reaction FDMA is protonated. In the next step, the oxonium ion formed is attacked by ROH. The rate of the second step is controlled by the steric interactions between oxonium ion and ROH (therefore the reaction yield with tertiary alcohol is low). It is important that SMO catalysts are little sensitive to the steric hindrance connected to ROH.

Methyl-alkyl acetals were also obtained *via* methoxymethylation of primary, secondary, and tertiary alcohols by excess of FDMA under solvent-free conditions in room temperature and in the presence of molybdatophosphoric acid as a green and inexpensive acid catalyst – see Scheme 46 [86].

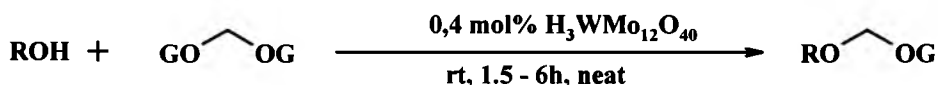


R = PhCH₂, 2,4-Cl₂C₆H₃CH₂, cyclohexyl, *n*-heptyl, Ph₂CH, and others

Scheme 46. Synthesis of mixed acetals (MOM ethers) *via* reaction of alcohols with FDMA catalyzed by molybdato-phosphoric acid.

Also [MoO(acac)₂] is an effective catalyst in the reaction of primary (e.g., 1-octyl, benzyl, trans-2-hexen-1-yl), secondary (e.g., menthyl, cholesteryl), and even tertiary (*t*-butyl, 2-methyl-2-nonyl, 2-methyl-2-undecyl) alcohols with FDMA in CHCl₃ solution [87]. The syntheses were carried out under reflux and the pure (after chromatography on the silica gel) MOM ethers were obtained with 65-95% yields. No elimination and double bond migration products were observed but polyol (glycerol) did not react. The optically pure alcohol was also protected without any racemization or introducing another stereogenic center. By applying this protocol cinnamyl alcohol was mainly oxidized to aldehyde. However, hindered tertiary alcohols such as 1-adamantol and 1-methyl-2-phenylpropan-2-ol underwent methoxymethylation by refluxing in MeCN with good to excellent yields. Furthermore, this method is unsuitable for the protection of phenols. Products were purified on silica but the catalyst was not recovered (recycling was not described).

Moreover, H₃PW₁₂O₄₀ was applied as a reusable eco-friendly catalyst in the synthesis of MOM and EOM at room temperature, under solvent-free conditions – see Scheme 47 [88].

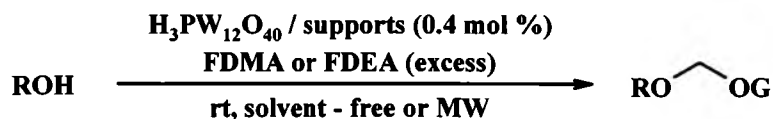


G = Me or Et; ROH = X-C₆H₄CH₂OH (X = H, *p*-*i*-Pr, *p*-MeO, *o*-HO, *o*-O₂N, and others), Ph₂CHOH, (E)-PhCH=CHCH₂OH, Me(CH₂)₆OH, and others

Scheme 47. Methoxymethylation of alcohols catalyzed by H₃PW₁₂O₄₀.

The advantage of this method is the selective protection of primary and secondary alcohols in the presence of tertiary alcohols and phenols. The catalyst was removed by filtration (after evaporation of excess of FDEA or FDMA and then addition of Et₂O), but the acetals were purified by column chromatography on silica gel or by crystallization (yields = 61-94%). The mechanism of these reactions is not clear. Probably, in the first step FDMA or FDEA are activated by a catalyst, which plays a role of a Brønsted acid. The role of the transition metal (tungsten) was not analyzed. Furthermore, H₃PW₁₂O₄₀ also effectively catalyzes deprotection of ROCH₂G.

A wide variety of primary and secondary alcohols were efficiently converted to their corresponding MOM and EOM ethers in the presence of H₃PW₁₂O₄₀ supported on inorganic oxides such as silica gel and zirconia at room temperature and under microwave irradiation - see Scheme 48 [89].



R = X-C₆H₄CH₂ (X = H, 4-*t*-Bu, 3-MeO, 2-Br, *p*-O₂N and other); Ph₂CH; cycloheptyl, adamantyl, *n*-heptyl, and others; G = Me or Et

Scheme 48. $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ and $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{ZrO}_2$ as catalysts of mixed acetals (MOM and EOM ethers) synthesis.

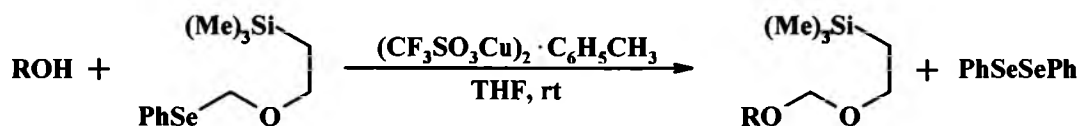
This methodology offers short reaction times, high yields, simple procedure, heterogeneous and solvent-free reaction conditions, selectivity, non-toxicity, and reusability of the catalysts. Primary (including benzyl) and secondary alcohols may be selectively protected in the presence of phenols and tertiary alcohols. The reaction times are considerably shorter under microwave irradiation. This is due to two effects; a thermal effect (the highest yield was obtained at the power of 150 W; the temperature of the reaction vessel was 53-55°C) and a specific microwave effect. However, according to the opinion of Braun *et al.*, who studied a series of reactions with very different mechanism, there is no “specific microwave effect” [17,18]. The catalyst was obtained with a simple method – a paste formed by agitation of $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ aq with supports was dried at 110°C for 4 h and then calcinated at 250°C for 4 h. The catalysts were separated by filtration (only trace amounts are leached from supports) and the products were purified by chromatography on silica (isolated yields: 90-97%). Both catalysts are also active in the deprotection reaction of MOM and EOM ethers in EtOH.

Envirocacat[®] is a very efficient catalyst of the reaction of primary (e.g., benzyl, 2-chloroethyl, 2-phenyl-1-ethyl) and secondary (e.g., menthyl, cholesteryl, 2-decyl) alcohols with excess of FDMA at 40°C in CH_2Cl_2 [90]. The yields of the acetals were 68 – 99%, usually > 90%, however, a tertiary alcohol (*t*-butanol) underwent dehydration in the reaction conditions and no acetal was formed.

Iron(III) chloride dispersed on 3 Å molecular sieves was found to be an efficient catalyst of the conversion of primary (e.g., 1-decyl, trichloroethyl, benzyl) and secondary (e.g., 2-octyl, cyclohexyl) alcohols to mixed acetals of MOM ether type [91]. Reactions were carried out in room temperature in CH_2Cl_2 solution for 1-2 h with 79-99% yields. However, this method cannot be applied for the transformation of tertiary alcohols to acetals of MOM ether type in the reaction with FDMA.

Mixed (and symmetrical – see also Chapter 2.2.) acetals were synthesized *via* transacetalization of dimethyl, diethyl, or cyclic acetone acetals catalyzed by 0.05 mol% $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{dppe})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$, for instance 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane with cyclohexanone, 2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxolane with benzaldehyde, acetone dimethyl acetal with glycerol, and diethyl acetal of acetone with 2-methyl-1,2-ethanediol [92]. The reactions were performed in CH_2Cl_2 solution for 4-12 h, at room temperature and the yields of acetals (1,3-dioxolane derivatives) were 90-99%.

A new procedure of the preparation of mixed acetals via reaction of 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl – phenyl selenide with alcohols promoted by cooper(I) triflate – toluene complex was reported – see scheme 49 [93].



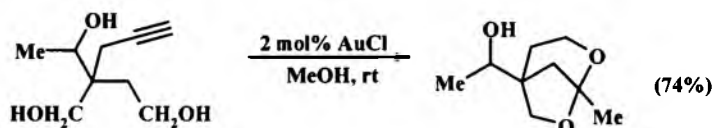
R (% yield) = *o*- $\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (76); $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_4$ - (56); $\text{BocNH}(\text{CH}_2)_5$ - (52); $\text{PhthN}(\text{CH}_2)_5$ - (64); and others

Scheme 49. 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylation of alcohols with SEM-phenyl selenide promoted by 50 – 100 mol% Cu(I)-triflate toluene complex.

At the end of these reactions the Cu-compounds were separated *via* reaction with NH₃(aq) and the acetals were purified by chromatography on silica gel.

3.1.5. Intra- or intermolecular addition of OH group to alkynes

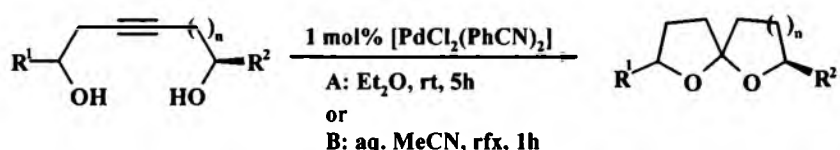
Cycloisomerization of bis-homopropargylic diol catalyzed by AuCl leading to dioxabicyclo[3.2.1] ketal was reported – see Scheme 50 [94].



Scheme 50. AuCl catalyzed cycloisomerization of bis-homopropargylic diol to the mixed ketal in MeOH.

Mainly symmetrical ketals were synthesized using this method – see Chapter 2.4. containing more details on the reaction.

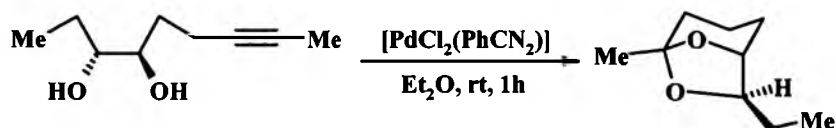
Preparation of spiroacetals *via* intramolecular addition of hydroxyl group to an acetylene bond catalyzed by [PdCl₂(PhCN)₂] or PdCl₂ was reported – see Scheme 51 [95].



R¹, R², n, catalytic systems (A or B), % yield = H, H, 1, B, 95; Me, H, 1, A, 85; H, Et, 1, B, 95; Me, H, 2, B, 85; H, H, 3, B, 60

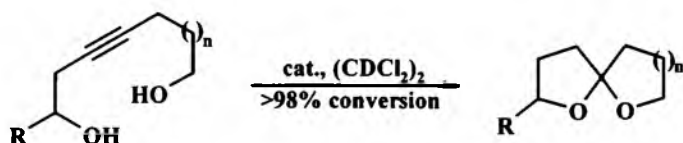
Scheme 51. Synthesis of spiroacetals from alkyne diols catalyzed by Pd(II).

Chiral spiroketals were obtained from chiral ynediols, e.g., pheromone *exo*-brevicommin (aggregation pheromone of the western pine beetle) – see Scheme 52 [95].



Scheme 52. Synthesis of *exo*-brevicommin from chiral alkyne diols.

Cationic iridium and rhodium complexes were applied as catalysts of ynediol spiroketalization on a small scale in CDCl₂CDCl₂ solution (in NMR tube) – see Scheme 53 [96].

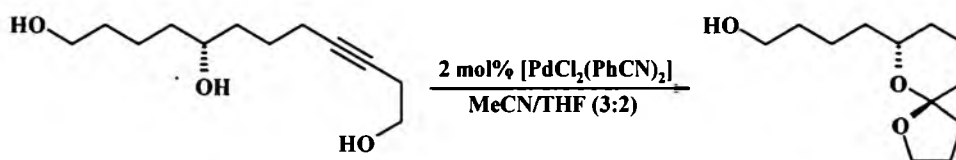


R, n, t[°C], τ[h] Me, 1, 25, 0.5; Me, 2, 90, 2; Ph, 1, 90, 1.5; Ph, 2, 25, 0.5

Scheme 53. Spiroketalization of ynodiols catalyzed by 0.5 or 1 mol% $[\text{Ir}(\text{COD})_2][\text{BARF}]$, BARF = $[\text{B}(3,5\text{-}(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3)_4]$. Isolation of products: passed through a short pad of silica (post reaction mixture dissolving in Et_2O -pentane).

An Rh(I) complex analogical to $[\text{Ir}(\text{COD})_2](\text{BARF})$ was much less active. The cyclization of 4-nonyne-1,9-diols resulted in the formation of two regioisomers: [5,5] and [4,6]-spiroketals. Moreover, spiroketalization of aryl- and diaryl alkyne diols *via* this protocol was also effective [96].

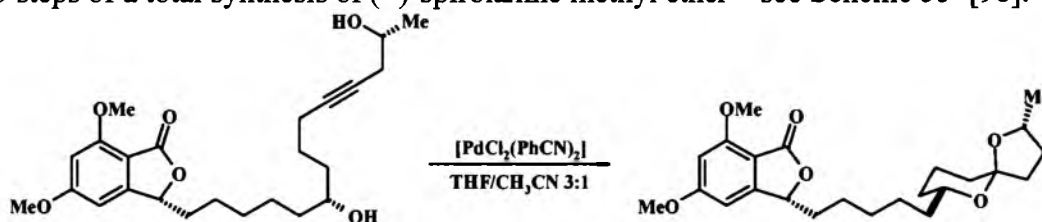
A palladium catalyst afforded a high yield (85%) and excellently diastereoselective (d. r. = 97 : 3) spiroketalization of chiral ynodiols – Scheme 54 [97]. The synthesis was a part of an enantioselective total synthesis of (+)-brossonetine G.



Scheme 54. Pd-catalyzed synthesis of spiroketal fragment in the total synthesis of (+)-brossonetine G. The catalyst was separated by column chromatography on silica gel.

The high stereoselectivity of this cyclization reaction is attributed to the anomeric affect. Recycling of the catalyst was not reported.

Spiroketalization of alkyne diol (with 79% yield) was promoted by $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ in the last of 13 steps of a total synthesis of (+)-spiroloxine methyl ether – see Scheme 55 [98].

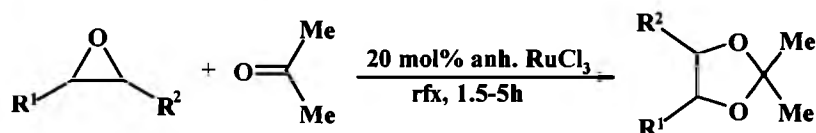


Scheme 55. Spiroketalization of alkyne diol promoted by $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ to give (+)-spiroloxine methyl ether. The catalytical system was not recycled.

Alkyne diol precursor used in this synthesis is stable in the conditions typical for the organic syntheses, in contrast to the equivalent with a ketone group.

3.1.6. Unsymmetrical 1,3-dioxolanes from epoxides and aldehydes or ketones

Also anhydrous RuCl_3 is a very effective cycloaddition catalyst of epoxides to acetone under reflux in excess of acetone – see Scheme 56 [99]. The conversion was quantitative in all cases and isolated yields of acetals (after chromatography on silica gel) were 86-91%.

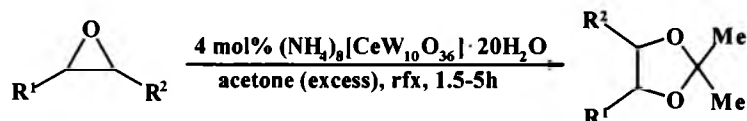


a) $R^1 = H, R^2 = Ph, CH_2=CHOCH_2, Me_2CHOCH_2, ClCH_2, Bu, HOCH_2$; b) $R^1R^2 = -(CH_2)_n, n = 3$ or 4

Scheme 56. Synthesis of mixed 1,3-dioxolanes from epoxides and acetone mediated by anhydrous $RuCl_3$ (Ru was not recycled).

The effective, nonhygroscopic catalyst for the transformation (in boiling acetone, 2-5 h) of different epoxides into mixed cyclic acetals - 1,3-dioxolanes derivatives - is also $Fe(CF_3COO)_3$ (0.1 - 0.2 mol%) [100]. From various derivatives of oxirane (phenyl, allyloxymethyl, isopropoxymethyl, chloromethyl, butyl, and cyclohexane oxide) appropriate 1,3-dioxolanes which were cyclic acetals of acetone were obtained in high isolated yields (85-92% after chromatography on silica gel); the catalyst was not recycled.

Also ammonium decatungstocerate icosahydrate was an effective, reusable, heterogeneous catalyst for reactions of various oxiranes with acetone – see Scheme 57 [101].

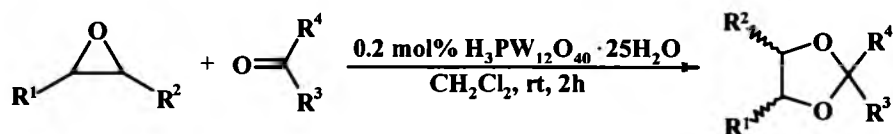


R^1, R^2 (% isolated yield after chromatography on silica gel) = Ph, H (95); $n-C_6H_{13}$, H (80); PhO, H (77); $ClCH_2$, H (87); $-(CH_2)_4-$ (93); allylO, H (83); $i-PrO$, H (79), and others

Scheme 57. Conversion of epoxides to 2,2-dimethyl-1,3-dioxolanes catalyzed by $(NH_4)_8CeW_{10}O_{36} \cdot 20H_2O$ (separated by filtration).

Moreover, other polyoxometalates, such as $(NH_4)_8CeMo_{12}O_{39} \cdot 3H_2O$, $K_5PmW_9Mo_2O_{39} \cdot 3H_2O$, $Na_3PW_{12}O_{40} \cdot 12H_2O$, and $\alpha-K_7PW_9Mo_2O_{39} \cdot 12H_2O$ were much less active. The advantages of the procedure are: easy work up, reusability (tungsten does not lose activity for up to 5 cycles), stability, nontoxicity, low cost, and high purity of the obtained acetals.

Heteropolyacids are effective addition catalysts of epoxides to carbonyl compounds – see Scheme 58 [102]. It was shown that the activity of heteropolyacids decreases in the sequence: $H_3PW_{12}O_{40} \cdot 25H_2O > H_3PMo_{12}O_{40} \cdot 30H_2O > H_4SiW_{12}O_{40} \cdot 26H_2O$. In these reactions heteropolyacids played a role of proton acids. The specific transition metal effect was not proposed in that paper.



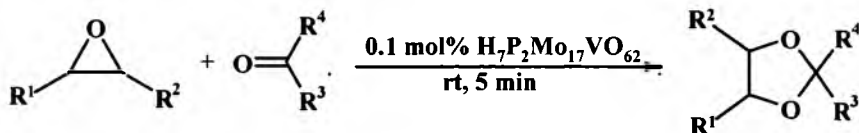
$R^1, R^2, R^3, R^4 =$ a) $ClCH_2, H, Ph, Ph$; b) $ClCH_2, H, -(CH_2)_4-$; c) Ph, H, Me, Me ; d) $Ph, H, -(CH_2)_4-$; e) Ph, H, Ph, Ph ; f) PhO, H, Me, Me ; g) $-(CH_2)_4-, Me, Me$; h) $-(CH_2)_4-, -(CH_2)_4-$

Scheme 58. Tungstophosphoric acid as a catalyst for cycloaddition of epoxides to ketones.

The conversion was practically quantitative, the yields were between 70-96%, and the isolated yields from 55 to 82%. The catalyst was not recycled.

Wells-Dawson type heteropolyacids $H_{6+n}P_2Mo_{18-n}V_nO_{62}$ ($n = 0, 1, 2, 4$), especially $H_7P_2Mo_{17}VO_{62}$, were introduced as heterogeneous, nonhygroscopic, stable, nontoxic, easy

available, and reusable catalysts for the synthesis of mixed 1,3-dioxolanes *via* cycloaddition of epoxides to aldehydes and ketones – see Scheme 59 [103,104].

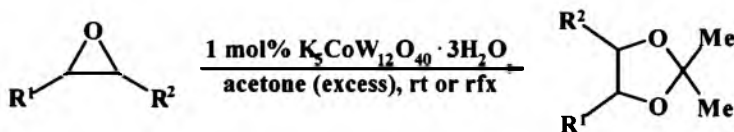


$R^1, R^2, R^3, R^4 =$ a) Me, H, Me, Me; b) ClCH_2 , H, Me, Me; c) $\text{CH}_2=\text{CH}$, H, Me, Me; d) H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2$, Me, Me; e) Me, H, Et, Me; f) Me, H, Ph, Me; g) Me, H, *n*-Bu, H; and others

Scheme 59. Synthesis of unsymmetrical 1,3-dioxolanes from carbonyl compounds and epoxides, catalyzed by $\text{H}_7\text{P}_2\text{Mo}_{17}\text{VO}_{62}$. Carbonyl reagent : epoxide = 10 : 1.

Conversion of epoxides was 97.1-99.9%, only for the reaction of diisopropylketone with 1,2-epoxypropane the conversion was 85.2%. Selectivity to 1,3-dioxolanes was 90.4-97.6%, only in the reaction of butanal with 1,2-epoxypropane the selectivity was 81.2%. Yields (GC) were 77.3-95.7%. The advantages of the procedure shown in Scheme 57 are short reaction times, simple work-up (separation of the catalyst by filtration), and mild reaction conditions. TOF was greater than 9000 thereby confirming the efficiency of $\text{H}_7\text{P}_2\text{Mo}_{17}\text{VO}_{62}$ as a catalyst in these reactions.

Potassium dodecatungstocobaltate trihydrate is a very effective and reusable catalyst for conversion of epoxides to acetones which are unsymmetrical 1,3-dioxolanes – see Scheme 60 [105].



R^1, R^2, t [$^{\circ}\text{C}$], τ [min] (% isolated yield after distillation or flash chromatography on silica gel) = Ph, H, rt, 5 (95); *n*- C_6H_{13} , H, rfx, 60 (90); PhO, H, rfx, 240 (75); ClCH_2 , H, rfx, 420 (75); $-(\text{CH}_2)_4-$, rfx, 15 (94); $-(\text{CH}_2)_6-$, rfx, 420 (25); allylO, H, rfx, 120 (85), and others

Scheme 60. Conversion of epoxides to 1,3-dioxolanes catalyzed by $\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ separated by filtration.

The steric hindrance (bulky R^1 and R^2) and electron withdrawing groups strongly inhibit acetal formation [105]. Moreover, other polyoxometalates, such as $\text{K}_5\text{PMnW}_9\text{Mo}_2\text{O}_{39}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 12\text{H}_2\text{O}$, and $\alpha\text{-K}_7\text{PW}_9\text{Mo}_2\text{O}_{39}\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ were much less active. The ring opening of the epoxides followed by the acetal formation probably occurs through a concerted electron transfer mechanism because addition of a small amount of acrylonitrile (as a radical scavenger) results in a much slower acetalization.

3.1.7. Prins cyclization of olefins with paraformaldehyde – formation of 1,3-dioxanes

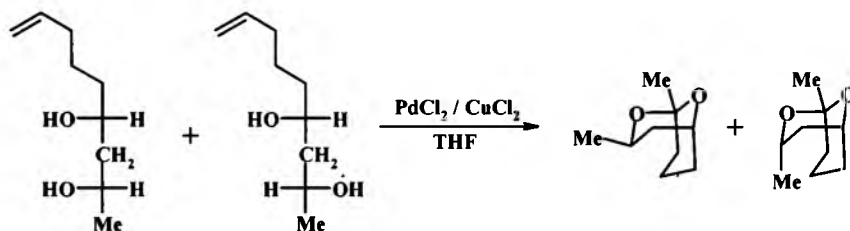
All the examples of these type of reactions known from the literature are reported in the main article.

3.1.8. Mixed cyclic acetals *via* oxidative cyclization-carbonylation of ynones

All the examples of these type of reactions known from the literature are reported in the main article.

3.1.9. Acetalization of ene-diol under Wacker-type catalysis

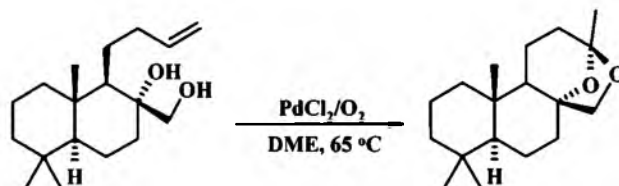
Earlier, 1,3-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonane, an insect attractant, was synthesized via $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$ catalytic system mediated cyclization of appropriate ene-diol – see Scheme 61 [106].



Scheme 61. Cyclization of ene-diol to mixed bicyclo-acetal under Wacker-type catalytic system. Isolation of the product and recycling of the catalytic system were not reported.

Preparation of *exo*- and *endo*-brevicomins and other mixed bicyclo-ketals via cyclization of appropriate ene-diols (*endo*- and *exo*-brevicomins from *erythro*- and *threo*-3,4-dihydroxynona-8-ene, respectively) was reported [107]. The reaction was catalyzed by a Wacker-type catalyst, i.e. $\text{PdCl}_2\text{-CuCl}_2\text{-O}_2$ at 65°C in DME solution [107]. The ketals were purified by chromatography on neutral alumina or/and by distillation. The catalytic system was not recycled and the yields were from 31 to 62 %. The mechanism of the cyclization was also discussed.

The first stereospecific total synthesis of amberketal (and one of its homologues) was reported [108]. One of its key steps is the palladium-catalyzed cyclization of ene-diol under Wacker-type conditions – see Scheme 62.



Scheme 62. The last step of the total amberketal synthesis; palladium-catalyzed ene-diol cyclization under Wacker-type conditions. Recycling of the catalyst was not reported.

Some other applications of the Wacker-type catalysis in the synthesis of acetals may be found in reviews [109,110].

3.2. Preparation of mixed orthoesters

All the examples of these type of reactions known from the literature are reported in the main article.

4. Conclusions

Summary and conclusions are given in the main article.

Acknowledgements

This work was supported by The State Committee for Scientific Research, Project No. N N204 272237. Mateusz Penkala is grateful for scholarship from the UPGŌW project co-financed by the European Social Fund.

References

- [1] J.L. Luche, A.L. Gemal, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* (1978) 976-977.
- [2] A.L. Gemal, J.L. Luche, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 4187-4189.
- [3] A.B. Smith III, M. Fukui, H.A. Vaccaro, J.R. Empfield, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 2071-2092.
- [4] F. Ono, H. Takenaka, Y. Eguchi, M. Endo, T. Sato, *Synlett* (2009) 487-489.
- [5] A. Clerici, N. Pastori, O. Porta, *Tetrahedron*, 57 (2001) 217-225.
- [6] T. Kawabata, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 8329-8332.
- [7] M. Shibagaki, K. Takahashi, H. Kuno, H. Matsushita, *B. Chem. Soc. Jpn.* 63 (1990) 1258-1259.
- [8] A. Sarkart, O.S. Yemult, B.P. Bandgar, N.B. Gaikwad, P.P. Wadgaonkar, *Org. Prep. Proced. Int.* 28 (1996) 613-617.
- [9] G.C.G. Pals, A. Keshavaraja, K. Saravanan, P. Kumar, *J. Chem. Res-S.* (1996) 426-427.
- [10] T.S. Jin, Y.R. Ma, Y.G. Wang, T.S. Li, *Indian J. Chem. B* 39 (2000) 858-859.
- [11] T.S. Jin, S.L. Zhang, X.F. Wang, J.J. Guo, T.S. Li, *J. Chem. Res-S.* 7 (2001) 289-291.
- [12] C.H. Lin, S.D. Lin, T.P. Lin, Y.J. Huang, *Appl. Catal. A-Gen.* 240 (2003) 253-262.
- [13] M.V. Joshi, C.S. Narasimhan, *J. Catal.* 120 (1989) 282-286.
- [14] F.M. Moghaddam, A. Sharifi, *Synthetic Commun.* 25 (1995) 2457-2461.
- [15] B.P. Bandgar, M.M. Kulkarni, P.P. Wadgaonkar, *Synthetic Commun.* 27 (1997) 627-634.
- [16] T. Beregszaszi, A. Molnar, *Synthetic Commun.* 27 (1997) 3705-3709.
- [17] T. Razzaq, J.M. Kremsner, C.O. Kappe, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 6321-6329.
- [18] D. Obermayer, B. Gutmann, C.O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Edit.* 48 (2009) 8321-8324.
- [19] Y. Huirong, L.B.C. Yinge, *Synthetic Commun.* 28 (1998) 1233-1238.
- [20] B.P. Bandgar, N.B. Gaikwad, *Monatsh. Chem.* 129 (1998) 719-722.
- [21] S. Velusamy, T. Punniyamurthy, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 4917-4920.
- [22] S. Ma, L.M. Venanzi, *Synlett* (1993) 751-752.
- [23] J.Y. Qi, J.X. Ji, C.H. Yueng, H.L. Kwong, A.S.C. Chan, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 7719-7721.
- [24] S.K. De, R.A. Gibbs, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 8141-8144.
- [25] B.M. Reddy, V.R. Reddy, D. Giridhar, *Synthetic Commun.* 31 (2001) 1819-1823.
- [26] B.M. Reddy, P.M. Sreekanth, V.R. Reddy, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 225 (2005) 71-78.
- [27] A. Sinhamahapatra, N. Sutradhar, M. Ghosh, H.C. Bajaj, A.B. Panda, *Appl. Catal. A-Gen.* 402 (2011) 97-93.
- [28] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, B. Karimi, *Synlett* (1999) 321-323.
- [29] Q. Jiang, H. Ruegger, L.M. Venanzi, *Inorg. Chim. Acta* 290 (1999) 64-79.
- [30] C.H. Lin, S.D. Lin, Y.H. Yang, T.P. Lin, *Catal. Lett.* 73 (2001) 121-125.
- [31] K. Arata, *Appl. Catal. A-Gen.* 146 (1996) 3-32.
- [32] J. Ott, B. Schmid, L.M. Venanzi, G. Wang, T.R. Ward, G.M. Ramos Tombo, *New. J. Chem.* 14 (1990) 495-498.
- [33] M. Sulu, L.M. Venanzi, *Helv. Chim. Acta*, 84 (2001) 898-907.
- [34] J. Ott, G.M. Ramos Tombo, B. Schmid, L.M. Venanzi, G. Wang, T.R. Ward, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 6151-6154.
- [35] J.H. Freudenberger, Y. Matsui, M. Orchin, *Chem. Lett.* (1982) 1811-1814.

- [36] K.S.A. Vallin, M. Larhed, K. Johansson, A. Halberg, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 4537-4542.
- [37] B.H. Chang, R.M. Hanes, United States Patent 4743401 (1988).
- [38] *Chem. Abstr.* 107 (1998) 175503w
- [39] R.M. Hanes, W.D. Baugh, United States Patent 4658069 (1987).
- [40] J. Kanand, R. Paciello, M. Roeper, European Patent 0966418 (1999).
- [41] *Chem. Abstr.* 129 (1998) 230453m
- [42] Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* 56 (1991) 3729-3731.
- [43] H. Liu, E. Iglesia, *J. Phys. Chem. B.* 107 (2003) 10840-10847.
- [44] H. Liu, E. Iglesia, *J. Phys. Chem. B.* 109 (2005) 2155-2163.
- [45] Y. Fu, J. Shen, *Chem. Commun.* (2007) 2172-2174.
- [46] S. Royer, X. Secordel, M. Brandhorst, F. Dumeignil, S. Cristol, C. Dujardin, M. Capron, E. Payen, J.L. Dubois, *Chem. Commun.* (2008) 865-867.
- [47] J.L. Dubois, M. Brandhorst, M. Capron, C. Dujardin, World Patent 2007/034264/2007 (2007).
- [48] J. Gornay, X. Secordel, G. Tesquet, B. de Menorval, S. Cristol, P. Fongarland, M. Capron, L. Duhamel, E. Payen, J.L. Dubois, F. Dumeignil, *Green Chem.* 12 (2010) 1722-1725.
- [49] H. Guo, D. Li, D. Jiang, W. Li, Y. Sun, *Catal. Commun.* 11 (2010) 396-400.
- [50] S. Chen, S. Wang, X. Ma, J. Gong, *Chem. Commun.* 47 (2011) 9345-9347.
- [51] A. Yoboué, A. Susset, A. Tougeriti, D. Gallego, S.V. Ramani, M. Kalyanikar, D.S. Dolzhnikov, S.G. Wubshet, Y. Wang, S. Cristol, V. Briois, C. La Fontaine, R.M. Gauvin, J.F. Paul, E. Berrier, *Chem. Commun.* 47 (2011) 4285-4287.
- [52] X. Secordel, E. Berrier, M. Capron, S. Cristol, J.F. Paul, M. Fournier, E. Payen, *Catal. Today* 155 (2010) 177-183.
- [53] C.R. Anthony, L. McElwee-White, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 227 (2005) 113-117.
- [54] M.R. Cramarossa, L. Forti, F. Ghelfi, *Tetrahedron* 53 (1997) 15889-15894.
- [55] M. Curini, F. Epifano, M.C. Marcotullio, O. Rosati, *Synlett* (2001) 1182-1184.
- [56] M. Cataldo, E. Nieddu, R. Gavagnin, F. Pinna, G. Strukul, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 142 (1999) 305-316.
- [57] V. Bhuma, M.L. Kantam, *Synthetic Commun.* 22 (1992) 2941-2944.
- [58] T.S. Reddy, K. Ravinder, N. Suryakiran, M. Narasimhulu, K. Chinni Mahesh, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 2341-2344.
- [59] G. Maity, S.C. Roy, *Synthetic Commun.* 23 (1993) 1667-1671.
- [60] K. Pachamuthu, Y.D. Vankar, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 7511.
- [61] G. Bartoli, R. Giovannini, A. Giuliani, E. Marcantoni, M. Massaccesi, P. Melchiorre, M. Paoletti, L. Sambri, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 1476-1482.
- [62] N. Rezai, F.A. Meybodi, P. Salehi, *Synthetic Commun.* 30 (2000) 1799-1805.
- [63] B.M. Reddy, P.M. Sreekanth, *Synthetic Commun.* 32 (2002) 3561-3564.
- [64] B.M. Reddy, P.M. Sreekanth, P. Lakshmanan, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 237 (2005) 93-100.
- [65] K. Nagaiah, B.V.S. Reddy, D. Sreenu, A.N. Venkat, *Arkivoc* (2005) 192-199.
- [66] S. Chandrasekhar, M. Takhi, Y. Ravindra Reddy, S. Mohapatra, C. Rama Rao, K. Venkatram Reddy, *Tetrahedron* 53 (1997) 14997-15004.
- [67] M.L. Kantam, P.L. Santhi, *Synthetic Commun.* 23 (1993) 2225-2228.
- [68] A. Molnar, T. Beregszaszi, *Tetrahedron Lett.* 37 (1996) 8597-8600.
- [69] G.P. Romanelli, G. Baronetti, H.J. Thomas, J.C. Autino, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 7589-7591.
- [70] G.P. Romanelli, P.G. Vazquez, L.R. Pizzio, C.V. Caceres, M.N. Blanco, J.C. Autino, *Synthetic Commun.* 33 (2003) 1359-1365.
- [71] L.R. Pizzio, C.V. Caceres, M.N. Blanco, *Appl. Catal. A-Gen.* 167 (1998) 283-294.
- [72] P.G. Vazquez, M.N. Blanco, C.V. Caceres, *Catal. Lett.* 60 (1999) 205-215.
- [73] M.H. Habibi, S. Tangestaninejad, I. Mohammadpoor-Baltork, V. Mirkhani, B. Yadollahi, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 2851-2853.
- [74] B.P. Bandgar, S.R. Jagtap, B.B. Aghade, P.P. Wadgaonkar, *Synthetic Commun.* 25 (1995) 2211-2215.

- [75] L. Li, L. Zhu, X. Zhang, G. Zhang, G. Qu, *Can. J. Chemistry* 83 (2005) 1120-1123.
- [76] M.M. Heravi, F.K. Behbahani, H.A. Oskooie, R.H. Shoar, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005), 2543-2545.
- [77] R. Varala, S.R. Adapa, *Can. J. Chemistry* 84 (2006) 1174-1179.
- [78] S. Krompiec, *Zeszyty Nauk. Pol. Śl. Chem. Z.* 136 (1997).
- [79] U.T. Bhalerao, K.J. Davis, B.V. Rao, *Synthetic Commun.* 26 (1996) 3081-3085.
- [80] A.T. Khan, L.H. Choudhury, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 7891-7894.
- [81] A. Gharib, M. Jahangir, *J. Serb. Chem. Soc.* 76 (2011) 1-15.
- [82] T.S. Jin, J.J. Guo, Y.H. Yin, S.L. Zhang, T.S. Li, *J. Chem. Res-S.* 4 (2002) 188-189.
- [83] A. Sarkar, *Indian J. Chem. B* 35 (1996) 862-863.
- [84] G.V.M. Sharma, K. Laxma Reddy, P. Sree Lakshmi, P. Radha Krishna, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 9229-9232.
- [85] C.H. Lin, M.Y. Wan, Y.M. Huang, *Catal. Lett.* 87 (2003) 253-256.
- [86] M.A. Zolfigol, M. Shiri, *Mendeleev Commun.* 15 (2005) 165-166.
- [87] M.L. Kantam, P.L. Santhi, *Synlett* (1993) 429-430.
- [88] I. Mohammadpoor-Baltrok, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, A. Mirjafari, *Can. J. Chemistry* 86 (2008) 831-840.
- [89] I. Mohammadpoor-Baltrok, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, A. Mirjafari, *Polyhedron* 27 (2008) 2612-2624.
- [90] B.P. Bandgar, C.T. Hajare, P.P. Wadgaonkar, *J. Chem. Res-S.* 2 (1996) 90-91.
- [91] H.K. Patney, *Synlett* (1992) 567-568.
- [92] F. Gorla, L.M. Venanzi, *Helv. Chim. Acta.* 73 (1990) 690-697.
- [93] A. Temperini, D. Annesi, L. Testaferri, M. Tiecco, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 3179-3182.
- [94] S. Antoniotti, E. Genin, V. Michelet, J.P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 9976-9977.
- [95] K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1845-1852.
- [96] S. Selvaratnam, J.H.H. Ho, P.B. Huleatt, B.A. Messerle, C.L.L. Chai, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 1125-1127.
- [97] B.M. Trost, D.B. Horne, M.J. Woltering, *Angew. Chem. Int. Edit.* 42 (2003) 5987-5990.
- [98] B.M. Trost, A.H. Weiss, *Angew. Chem. Int. Edit.* 46 (2007) 7664-7666.
- [99] N. Iranpoor, F. Kazemi, *Synthetic Commun.* 28 (1998) 3189-3193.
- [100] N. Iranpoor, H. Adibi, *B.Chem. Soc. Jpn.* 73 (2000) 675-680.
- [101] V. Mirkhani, S. Tangestaninejad, B. Yadollahi, L. Alipanah, *Catal. Lett.* 91 (2003) 129-132.
- [102] J.Y. He, F.X. Gao, R.M. Hua, *Chinese J. Chem.* 23 (2005) 1275-1277.
- [103] G. Li, B. Wang, J. Wang, Y. Ding, L. Yan, J. Suo, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 236 (2005) 72-76.
- [104] G. Li, Y. Ding, J. Wang, X. Wang, J. Suo, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 262 (2007) 67-76.
- [105] M.H. Habibi, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, B. Yadollahi, *Catal. Lett.* 75 (2001) 205-207.
- [106] B. Kongkathip, N. Kongkathip, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2175-2176.
- [107] N.T. Byron, R. Grigg, B. Kongkathip, G. Reimer, A.R. Wade, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1984) 1643-1653.
- [108] B. Kongkathip, N. Kongkathip, S. Janthorn, D. Virarangsiyakom, *Chem. Lett.* (1999) 51-52.
- [109] J. Muzart, *Tetrahedron* 61 (2005) 5955-6008.
- [110] E.M. Beccalli, G. Brogini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* 107 (2007) 5318-5365.