

Mechanismus, Kinetik und Selektivität der Ethyl-Wittig-Reaktion von Cyclohexylmethylketon

Doctoral Thesis

Author(s):

Meier, Lukas Arthur

Publication date:

1997

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001856518>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

DISS. ETH Nr. 12315

**Mechanismus, Kinetik und Selektivität der
Ethyl-*Wittig*-Reaktion von Cyclohexylmethylketon**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von

Lukas Arthur Meier

Dipl. Chem. ETH

geboren am 27. November 1966

von Zeihen (AG)

Angenommen auf Antrag von

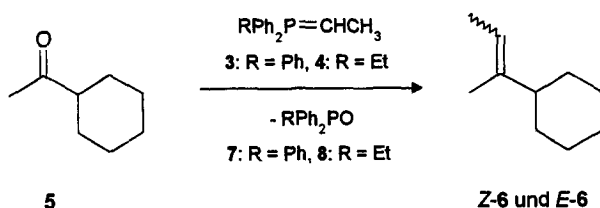
Prof. Dr. P. Rys, Referent

Prof. Dr. G. Consiglio, Korreferent

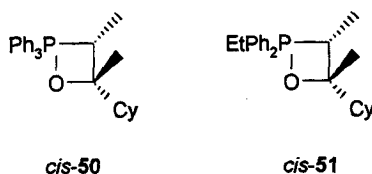
Zürich 1997

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Mechanismus, der Kinetik und der *Z/E*-Selektivität salzfreier *Wittig*-Reaktionen von *Ketonen* mit Alkylidenphosphoranen. Die Ergebnisse sollen zur Entwicklung eines Verfahrens beitragen, mit dem Selektivität und Ausbeute optimiert werden können. Als Modellreaktion wurde die Transformation des Cyclohexylmethylketons (**5**) zum Alken **6** gewählt, welche sowohl *Z*-selektiv (*Z/E* ~ 90:10) mit Ethyliden-triphenylphosphoran (**3**) als auch *E*-selektiv (*Z/E* ~ 10:90) mit Ethyliden-ethyl-diphenylphosphoran (**4**) durchgeführt werden kann.



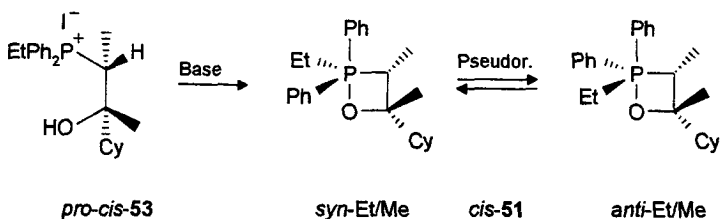
In einer ersten Phase konzentrierten sich die NMR-spektroskopischen Untersuchungen auf den Reaktionsmechanismus und die Struktur der Oxaphosphetane **50** und **51**, welche in den salzfreien Reaktionslösungen als einzige Zwischenprodukte nachgewiesen wurden. Als Nebenprodukt von Aldolreaktionen des Ketons **5** tritt unter den gegebenen Reaktionsbedingungen einzig 1,3-Dicyclohexyl-3-hydroxybutan-1-on (**61**) in nennenswerter Konzentration auf. Die Analyse des *H/D*-Austausches zwischen Keton und Ylid zeigte, dass bei der Enolat-Bildung das Ylid als Base wirkt.



Diastereomerenreine Oxaphosphetane **50** und **51** wurden unabhängig von der eigentlichen *Wittig*-Reaktion *in situ* aus β -Hydroxyphosphoniumsalzen hergestellt und ¹H-, ³¹P- sowie ¹³C-NMR-spektroskopisch charakterisiert. Die Konfigu-

ration des Vierringes konnte durch Röntgenstrukturanalyse der isomerenreinen Vorläufer bestimmt werden.

Die *cis*- bzw. *trans*-Isomeren der Oxaphosphetane **50** und **51** zerfallen stereospezifisch zu *Z*- bzw. *E*-Alken. Der stereochemische Verlauf der Addition von Ylid und Keton ist deshalb für die *Z/E*-Selektivität der *Wittig*-Reaktion von entscheidender Bedeutung. Die spektroskopische Untersuchung des H/D-Austausches im Additionsschritt sowie eventueller Isomerisierungsprozesse diastereomerenreiner Oxaphosphetane zeigte, dass deren Bildung sowohl in der *Z*- als auch der *E*-selektiven *Wittig*-Reaktion *irreversibel* ist und nicht von Isomerisierungsgleichgewichten begleitet wird. Die *E*-Selektivität der Reaktion von **4** mit **5** lässt sich demzufolge auch *nicht* mit einer höheren Gleichgewichtskonzentration des stabileren *trans*-Oxaphosphetans **51** (MM2-Krauffeldrechnungen) begründen. Die Selektivität hängt vielmehr mit der Stabilität der verschiedenen Übergangszustände in der Addition zusammen, deren Geometrie durch die Substitution am P-Atom beeinflusst wird. Die eigenen Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit der Theorie von *Vedejs* [44] wonach die Substitution einer Phenyl- durch eine Ethylgruppe am P-Atom des Ylids den *pro-trans*- gegenüber dem *pro-cis*-Übergangszustand stabilisiert. Die hier beschriebenen Reaktionen von Cyclohexylmethylketon (**5**) mit **3** bzw. **4** bestätigen diese Theorie für ein *Keton*.



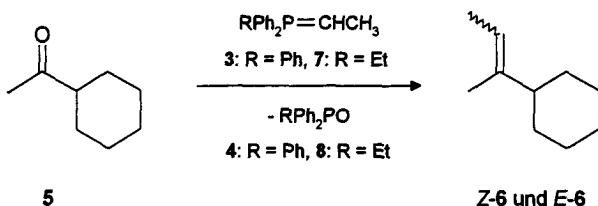
Als spezielles Element dieser Arbeit wurde im Zusammenhang mit der Struktur des ethyl-substituierten Zwischenproduktes (Oxaphosphetan **51**) der Umordnungsprozess (Pseudorotation) der fünf Liganden am P-Atom mit trigonal-bipyramidaler (*tbp*) Koordinationsgeometrie untersucht. Unterhalb der Koaleszenztemperatur von ca. -90 °C werden im ³¹P-Spektrum von *cis*- bzw. *trans*-**51** je zwei Signale von Isomeren beobachtet, in denen die Pseudorotation weitgehend eingefroren ist. Durch ¹³C-Markierung der Ethylgruppe in *cis*-**51** konnte gezeigt

werden, dass diese in beiden Isomeren die equatoriale Position einnimmt ($^1J_{C,P} = 107$ Hz bzw. 89 Hz). Die Ethylgruppe liegt entweder in *syn*- oder *anti*-Stellung zum Methyl-C(3)-Substituenten des Vierrings. Mit Hilfe der dynamischen NMR-Spektroskopie wurden für die Pseudorotation mittlere Austauschraten k_p (-20 °C) von $9 \cdot 10^6$ s⁻¹ (*cis*-51) und $13 \cdot 10^6$ s⁻¹ (*trans*-51) sowie Aktivierungsparameter von je $\Delta H^\ddagger \sim 45$ kJ mol⁻¹ und $\Delta S^\ddagger \sim 70$ J mol⁻¹ K⁻¹ bestimmt. Als Mechanismus der Pseudorotation werden entweder eine doppelte *turnstile*-Rotation oder die Sequenz von zwei einfachen *Berry*- bzw. *turnstile*-Rotationen über ein Pseudorotamer mit equatorialer P-O-Bindung vorgeschlagen.

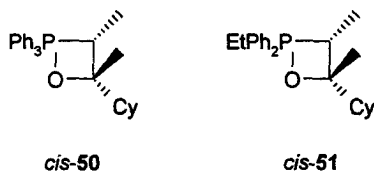
Unter Einbezug der mechanistischen Erkenntnisse war es in einer zweiten Phase möglich, den beiden *Wittig*-Reaktionen ein kinetisches Schema mit drei Teilschritten, der irreversiblen Addition der Edukte, der Pseudorotation und dem Zerfall der Oxaphosphetane in die Produkte, zuzuordnen. Der Verlauf der *Z*-selektiven Reaktion kann qualitativ mit diesem Schema erklärt werden. Für die *E*-selektive Reaktion wurden die Geschwindigkeitskonstanten aller drei Schritte bestimmt. Bei -60 °C ist der geschwindigkeitslimitierende Schritt, der Zerfall der Oxaphosphetane 51, sehr langsam ($k_3 < 10^{-7}$ s⁻¹). Gleichzeitig werden letztere aber mit Halbwertszeiten $t_{1/2}$ von 130 min (*cis*-51) und 10 min (*trans*-51) gebildet. Die Selektivität der Reaktion ist durch das temperaturabhängige Verhältnis der Bildungsraten k_{1cis}/k_{1trans} gegeben. Wenn auch die Zerfallsgeschwindigkeit der Oxaphosphetane durch die Pseudorotation *nicht* limitiert wird, so ist die Reaktion zu Alken und Phosphanoxid bei tiefer Temperatur wegen der relativ hohen Aktivierungsbarrieren von $\Delta H^\ddagger = 90$ kJ mol⁻¹ ($\Delta S^\ddagger \sim 40$ J mol⁻¹ K⁻¹, *cis*-51) sowie $\Delta H^\ddagger = 96$ kJ mol⁻¹ ($\Delta S^\ddagger \sim 50$ J mol⁻¹ K⁻¹, *trans*-51) trotzdem nicht möglich. Bei -20 °C zerfällt das Isomere *cis*-51 ($k_{3cis} = 3 \cdot 10^{-4}$ s⁻¹) rund zehnmal schneller als *trans*-51 ($k_{3trans} = 3 \cdot 10^{-5}$ s⁻¹).

Summary

Mechanism, kinetics and *Z/E*-selectivity of salt free Wittig reactions of a ketone with alkylidene phosphoranes were investigated. The results of these studies should contribute to the development of a method for selectivity and yield optimisation. As a model reaction conversion of cyclohexylmethyl ketone (**5**) to alkene **6** was chosen achieving *Z*-selectivity (*Z/E* = 90:10) with ethylidene-triphenyl phosphorane (**3**) and *E*-selectivity (*Z/E* = 10:90) with ethylidene-ethyl-diphenyl phosphorane (**4**).

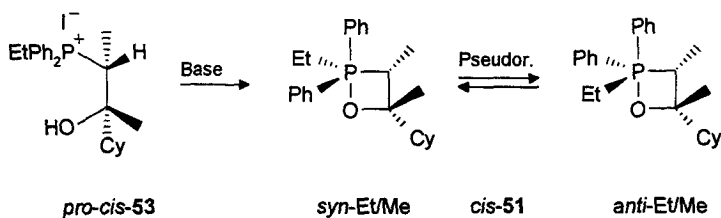


The first phase of the NMR spectroscopic studies was focused on the reaction mechanism and the structure analysis of the oxaphosphetanes **50** and **51**, which were detected as the only intermediates in the salt free reactions. Under the reaction conditions employed 1,3-dicyclohexyl-3-hydroxybutane-1-one (**61**) was obtained as the only side product resulting from aldol reaction of the ketone **5**. Careful NMR analysis of the *H/D* exchange between ketone and ylide indicated that the ylide functions as a base required for the generation of the enolate.



Diastereomerically pure oxaphosphetanes **50** and **51** were synthesised independently *in situ* from the corresponding β -hydroxyphosphonium salts and were characterised by 1H , ^{31}P and ^{13}C NMR spectroscopy. The configuration of the four membered ring could be proven beyond doubt through X-ray analysis of the β -hydroxyphosphonium salts.

Cis or *trans* isomers of oxaphosphetane intermediates **50** and **51** yield corresponding *Z* or *E* alkenes, respectively, with complete stereospecificity. Thus the steric course of the addition of ylide to ketone seems to be of utmost importance for *Z/E*-selectivity in the *Wittig* reaction. Spectroscopic studies of the *H/D* exchange in the addition step and possible isomerisation processes between diastereomerically pure oxaphosphetanes reveal that the formation of the intermediate in the *Z*- as well as *E*-selective *Wittig* reaction is irreversible and there is no equilibration between the isomers. As a result the *E*-selectivity of the reaction of **4** with **5** can not be explained on the basis of expected higher equilibrium concentration of the more stable *trans* oxaphosphetanes **51** (MM2 force field calculations). Observed selectivity most probably depends on the stability of the different intermediates in the addition reaction and the geometry of these intermediates which is affected by the substitution at the phosphorus atom. Our observations correspond to the theory proposed by *Vedejs* [44]. According to his proposal the substitution of a phenyl group at the phosphorus of the ylide by an ethyl group, stabilises the *pro-trans* transition state as compared to the *pro-cis* transition state. The elaborate study of reactions of cyclohexylmethyl ketone **5** with **3** and **4** confirm this theory for a *ketone*.



A special subject of this thesis, the rearrangement (pseudorotation) of the five ligands on trigonal-bipyramidal (*tbp*) phosphorus, was investigated in connection with the structure of the ethyl substituted intermediate (oxaphosphetane **51**). Below the coalescence temperature of approximately -90°C , in the ^{31}P spectra of *cis*- as well as *trans*-**51**, always two signals of isomers could be observed due to very slow rates of pseudorotation. It was shown by ^{13}C labeling of the ethyl substituent in *cis*-**51** that it occupies the equatorial position in both isomers ($^1J_{\text{C,P}} = 107\text{ Hz}$ or 89 Hz resp.). The ethyl group exists either in *syn* or *anti* position to the methyl-C(3)-substituent on the four-membered ring. With the help of dynamic NMR spectroscopy average exchange rates of k_p (-20°C) = $9 \cdot 10^6\text{ s}^{-1}$

(*cis*-51) and $13 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$ (*trans*-51) as well as activation parameters of $\Delta H^\ddagger \sim 45 \text{ kJ mol}^{-1}$ and $\Delta S^\ddagger \sim 70 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ were found for both pseudorotations. Either double *turnstile* or two sequential but single *Berry* or rather *turnstile* rotations via a pseudorotamer with equatorial P-O-bond were proposed.

With initial mechanistical knowledge, in the second phase of the studies a three step kinetic scheme involving irreversible addition of the reagents, pseudorotation and further degradation of the oxaphosphetanes into the products could be proposed for both *Wittig*-reactions. The progress of the reaction leading to *Z*-selectivity could be explained in a qualitative manner by the above kinetic scheme. For the reaction leading to *E*-selectivity, rate constants for all three steps could be calculated. At $-60 \text{ }^\circ\text{C}$ the rate limiting step of the reaction, degradation of oxaphosphetanes 51, is very slow ($k_3 < 10^{-7} \text{ s}^{-1}$). Simultaneously the two isomers of 51 are formed with half life times $t_{1/2}$ of 130 min (*cis*-51) and 10 min (*trans*-51). The selectivity of the reaction is determined by the ratio of the rates of formation k_{1cis}/k_{1trans} . Even though the rate of oxaphosphetane degradation is *not* limited by pseudorotation, due to relatively high activation barriers of $\Delta H^\ddagger = 90 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($\Delta S^\ddagger \sim 40 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$, *cis*-51) and $\Delta H^\ddagger = 96 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($\Delta S^\ddagger \sim 50 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$, *trans*-51) the formation of alkene and phosphaneoxide is not possible. At $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ the *cis* isomer 51 ($k_{3cis} = 3 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) degrades at least ten times faster than *trans*-51 ($k_{3trans} = 3 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$).