

Zum Mechanismus der Wacker-Reaktion: zwei Hydroxypalladierungen!

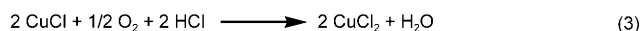
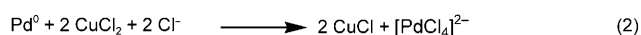
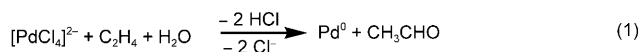
John A. Keith* und Patrick M. Henry†

Homogene Katalyse · Olefinoxidationen · Palladium-
chlorid · Reaktionsmechanismen · Wacker-Prozess

Dieser Kurzaufsatz gibt einen Überblick über die wichtigsten Untersuchungen zur Aufklärung des komplexen Mechanismus des Wacker-Prozesses, also der homogenen Olefinoxidation mit Palladium(II)-Katalysatoren. Details der nucleophilen Addition und anderer Schritte des Wacker-Prozesses sind über vier Jahrzehnte hinweg in zahlreichen Studien behandelt worden. Eine Zusammenfassung und kritische Analyse der bisherigen Arbeiten zeigt uns den Stand der Forschung auf und kann helfen, ungelöste Fragen herauszuarbeiten.

1. Einleitung

Seit einem halben Jahrhundert bildet der Wacker-Prozess, d.h. die Olefinoxidation an PdCl_2 -Katalysatoren, einen wichtigen Pfeiler der organischen und metallorganischen Chemie.^[1] Der vollständige Prozess (Schema 1) wurde von



Schema 1. Einzelne Reaktionen des Wacker-Prozesses.

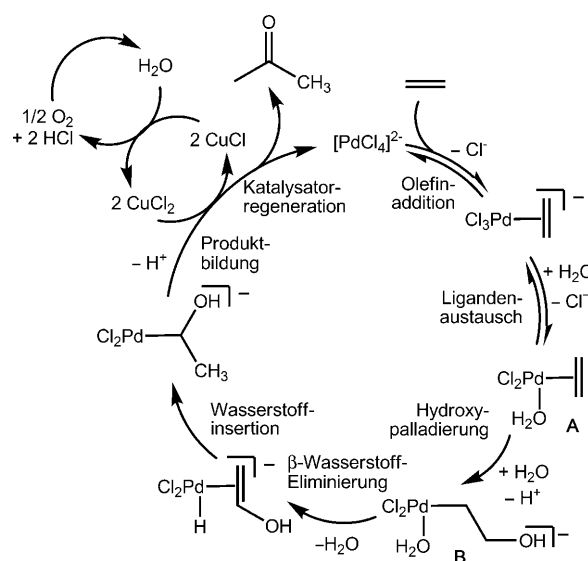
Smidt und Mitarbeitern in den späten 1950er Jahren am Consortium für elektrochemische Industrie, dem Forschungszentrum der Firma Wacker-Chemie, entdeckt.^[1a,2]

Die Oxidationsreaktion (Reaktion 1 in Schema 1), die seit über hundert Jahren bekannt ist,^[3] hat das größte mechanistische Interesse geweckt und steht im Mittelpunkt dieses

Kurzaufsatzes. Die Beobachtung durch Smidt und Mitarbeiter, dass das gebildete Pd^0 mit Kupferchlorid in situ regeneriert werden kann (über die Reaktion 2), war mit entscheidend für den kommerziellen Erfolg des Ver-

fahrens. Der letzte Schritt (Reaktion 3), die Oxidation von CuCl zu CuCl_2 , ist eine der schnellsten Reaktionen in der anorganischen Chemie.^[4] Zusammengenommen ergeben die drei Reaktionen die einfache Oxidation von Ethylen zu Acetaldehyd durch Luft. Der Wacker-Prozess ist nicht nur industriell wichtig, er hat auch das Gebiet der katalytischen Palladiumchemie begründet.^[5] Ein Diagramm des vollständigen Wacker-Katalysezyklus ist in Schema 2 gezeigt.

Im Zuge der Verfahrensoptimierung wurden zahlreiche experimentelle und theoretische Studien durchgeführt, um den genauen Mechanismus des klassischen Wacker-Prozesses



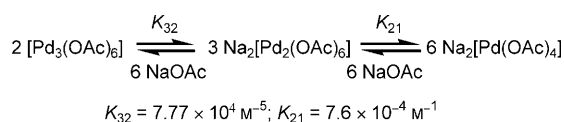
Schema 2. Wacker-Katalysezyklus.

[*] Dr. J. A. Keith
Institut für Elektrochemie, Universität Ulm
89081 Ulm (Deutschland)
Fax: (+49) 731-50-25409
E-Mail: john.keith@uni-ulm.de
Homepage: http://www.uni-ulm.de/theo_echem/
Dr. P. M. Henry
Department of Chemistry, Loyola University of Chicago
Chicago, IL 60626 (USA)

[†] Verstorben am 18. Oktober 2008

mit PdCl_2 zu bestimmen. Viele dieser Arbeiten haben maßgebliche Beiträge zum Verständnis der Reaktion geliefert, dennoch gab es eine über Jahrzehnte anhaltende Debatte bezüglich der Art des nucleophilen Angriffs im Oxidations-schritt. Eine Ursache vieler Missverständnisse war, dass die ursprünglichen Interpretationen einiger Daten, die auf zu sehr vereinfachten Annahmen über metallorganische Konzepte basierten, von einer ganzen Generation von Lehrbuchautoren übernommen wurden. Im Zentrum dieser Konzepte stehen Gleichgewichte zwischen Liganden und metallischen oder metallorganischen Spezies, die Labilität von Liganden und koordinativ ungesättigte Zustände. Wie wir im Folgenden zeigen werden, liegen Metallkomplexe je nach Reaktionsbedingungen oft in unterschiedlichen Formen vor. Das Lösungsmittel, sein pH-Wert und die Anwesenheit potenzieller Liganden können eine ganz entscheidende Rolle für die Struktur von Übergangsmetallkatalysatoren spielen.

Untersuchungen von Palladium(II)-Lösungen haben die Bedeutung dieser Faktoren aufgezeigt. In Essigsäure kann die Pd^{II} -Spezies je nach Acetat-Konzentration als Trimer, Dimer, oder Monomer vorliegen (Schema 3).^[6] In Acetoxylierungen

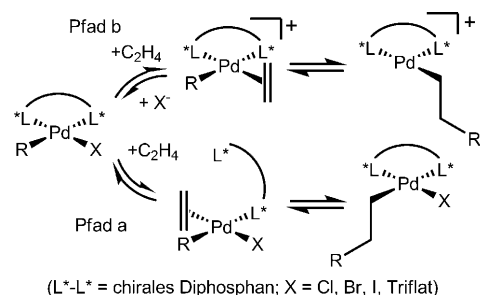


Schema 3. Gleichgewicht zwischen Palladium(II)-acetaten in Essigsäure.

von Olefinen ist das Dimer die bei weitem reaktivste Spezies.^[7] Wenn daher die NaOAc -Konzentration bei konstanter Pd^{II} -Konzentration erhöht wird, steigt zunächst die Geschwindigkeit der Ethylen-Oxidation zum Vinylacetat, bis eine maximale Reaktionsgeschwindigkeit bei $[\text{NaOAc}] = 0.2 \text{ M}$ erreicht ist, und nimmt dann allmählich ab. Bei $[\text{NaOAc}] = 0.2 \text{ M}$ erreicht die Konzentration des Dimers ihr Maximum.

Ein anderes wichtiges Beispiel ist die asymmetrische Arylierung von Olefinen (Heck-Reaktion). Um eine nennenswerte asymmetrische Induktion zu erhalten, muss der Pd^{II} -Katalysator zwei labile Koordinationsstellen aufweisen

(neben den beiden Stellen, die der zweizählige chirale Ligand besetzt). Eine Stelle wird für die Koordination des Olefins benötigt, die andere für die Arylgruppe. Wie der Pfad a in Schema 4 verdeutlicht, wird bei Anwesenheit eines



Schema 4. Die asymmetrische Heck-Reaktion.

Halogenids oder eines anderen fest gebundenen Liganden eine der Phosphorgruppen des chiralen Biphosphanliganden dissoziieren, wodurch zwar eine Koordinationsstelle für das Olefin frei wird, gleichzeitig aber die asymmetrische Induktion verloren geht.^[8] Ein labilerer Ligand, z.B. Trifluormethansulfonat (Triflat), wird dagegen selbst dissoziieren, sodass der P,P-Ligand gebunden bleibt. Pfad b in Schema 4 zeigt den Reaktionsverlauf mit Aryltriflatreagentien: Das labile Triflat ermöglicht die Koordination des Olefins, ohne dass der Phosphanligand dissoziiert.

Ein Großteil der Studien zum Wacker-Mechanismus galt der Frage, ob der nucleophile Additionsschritt *syn* oder *anti* verläuft. Hierbei ist aber stets zu bedenken, dass Varianten der Reaktion nach anderen Mechanismen ablaufen können. Von größerer Bedeutung ist es daher, zu ermitteln, welche Faktoren die Addition des Nucleophils in welcher Weise beeinflussen und wie sich dies auf den Gesamtverlauf der Reaktion auswirkt. Das Verständnis der klassischen Wacker-Reaktion dient nicht nur als Grundlage für die mechanistische Aufklärung von Varianten dieser Reaktion, sondern wird ganz allgemein herangezogen, um den Einfluss von Reaktionsbedingungen auf beliebige chemische Prozesse zu veranschaulichen. Dieser Kurzaufsatz bietet eine kritische Analyse der experimentellen und quantenmechanischen Studien zum



John A. Keith, geboren 1979 in Minneapolis, studierte Chemie an der Wesleyan University in Middletown (B.A. 2001) und promovierte 2007 am California Institute of Technology. Als Alexander von Humboldt-Stipendiat absolviert er zurzeit ein Postdoktorat in der Abteilung für theoretische Elektrochemie an der Universität Ulm. Sein Forschungsschwerpunkt ist die Entwicklung und Anwendung von Computermethoden zur Aufklärung von homogenen und heterogenen Reaktionen, insbesondere mit Palladium.



Patrick M. Henry, geboren 1928 in Joliet, studierte Chemie an der DePaul University (B.Sc. 1951, M.Sc. 1953) und promovierte 1956 an der Northwestern University. Von 1956 bis 1971 war er technischer Mitarbeiter am Forschungszentrum bei Hercules Inc. Danach begann seine akademische Laufbahn mit der Berufung zum Associate Professor und dann zum Full Professor am Chemistry Department der University of Guelph. 1981 wechselte er an die Loyola University in Chicago, wo er bis zu seiner Emeritierung 2004 aktiv war. Seine Forschungen galten hauptsächlich den Reaktionen von Olefinen in Gegenwart von Übergangsmetallionen, insbesondere Palladium(II)-katalysierten Systemen. Patrick Henry verstarb am 18. Oktober 2008.

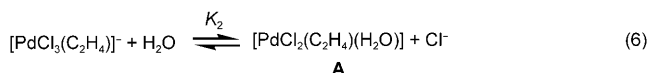
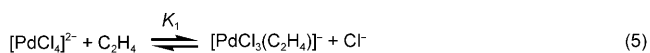
klassischen Wacker-Prozess, einer Reaktion, die man schon viele Male als gut verstanden glaubte.

2. Frühe mechanistische Studien

2.1. Kinetische Studien

Dank ihres facettenreichen Mechanismus wurde die Wacker-Reaktion oftmals als Lehrbuchbeispiel für homogene Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen herangezogen. Die Kinetik der Wacker-Reaktion ist kompliziert. Der Ruhezustand von PdCl_2 (unter relevanteren experimentellen Bedingungen) ist laut älterer^[9] und neuerer Studien^[10] das Tetra-chloropalladat, $[\text{PdCl}_4]^{2-}$. Das Geschwindigkeitsgesetz [Gl. (4), Schema 5] ist erster Ordnung bezüglich Ethylen und

$$\text{Geschw.} = \frac{-d[\text{C}_2\text{H}_4]}{dt} = \frac{k[\text{PdCl}_4^{2-}][\text{C}_2\text{H}_4]}{[\text{H}^+][\text{Cl}^-]^2} \quad (4)$$

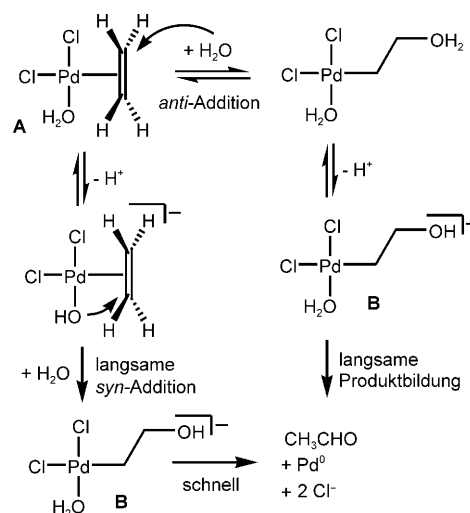


Schema 5. Das Geschwindigkeitsgesetz der Wacker-Oxidation [Gl. (4)] und die Ursache der Chlorid-Inhibierung [Gl. (5), (6)].

lässt eine Chlorid-Inhibierung zweiter Ordnung sowie eine Protonen-Inhibierung erster Ordnung erkennen.^[11] Henry führte die Chlorid-Inhibierung auf zwei schnelle Gleichgewichte mit den Konstanten K_1 und K_2 zurück [Gl. (5) und (6), Schema 5].^[11a] Der zum Zwischenprodukt **A** ($[\text{PdCl}_2(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{H}_2\text{O})]$) führende Mechanismus ist unstrittig, und die Ergebnisse dieser kinetischen Studie reichten aus, um **A** als ein aktives Intermediat zu identifizieren.

Im Zentrum der mechanistischen Kontroverse um den Wacker-Prozess steht dagegen die Protonen-Inhibierung. Eine Reihe von Reaktionspfaden ausgehend von **A** könnte die beobachtete Protonen-Inhibierung erklären. Ein Reaktionspfad, der *anti*-Angriff von Hydroxid an **A**, kann durch kinetische Betrachtungen ausgeschlossen werden. Bei einem K_2 -Wert von ca. 10^{-3} M (abgeschätzt aus dem gemessenen Wert von $K_1 = 17.4$ bei 25°C und $\mu = 2.0$) müsste der Hydroxid-Angriff mit einer Geschwindigkeit von etwa $10^{13} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ablaufen, also rund 10^4 -mal schneller als ein diffusionskontrollierter Prozess!^[11a] Es wurde daher ausgeschlossen, dass die Autoionisation von H_2O eine Rolle im Mechanismus spielt, und nur Mechanismen mit expliziter Beteiligung von Wasser wurden weiter betrachtet.

Henry zog zwei mögliche Mechanismen in die weitere Auswahl, um die Protonen-Inhibierung zu erklären (Schema 6): 1) ein Gleichgewicht für den nucleophilen *anti*-Angriff von Wasser am Olefin in **A**, danach die Deprotonierung zu **B** und schließlich die geschwindigkeitsbestimmende Abspaltung des oxidierten Produkts; 2) die Gleichgewichtsdeprotonierung von **A**, danach ein geschwindigkeitsbestimmender *syn*-Angriff von koordiniertem Hydroxid zur Bildung von **B** und zum Schluss die schnelle Abspaltung des Produkts. Beide



Schema 6. Die beiden ursprünglich vorgeschlagenen Mechanismen der Wacker-Reaktion.

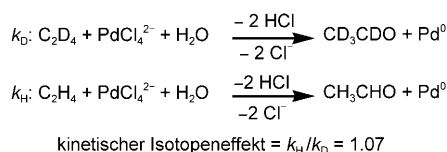
Pfade enthalten das gleiche Zwischenprodukt **B**, das aber aus deutlich verschiedenen nucleophilen Angriffen resultiert.

Zu beachten ist, dass der Mechanismus (2) zwei Annahmen macht: erstens, dass der H_2O -Ligand in **A** *cis* zum Olefin gebunden sein soll, und zweitens, dass bei sehr niedrigen pH-Werten eine Pd-OH -Spezies als ein stabiles Zwischenprodukt existiert. Die erste Annahme kann in Anbetracht des relativ geringen *trans*-Einflusses von Hydroxid in Pd^{II} -Komplexen als vernünftig gelten.^[12] Auf die Bildung eines intermediären Pd-OH -Komplexes wurde aus der großen intrinsischen Aktivität von Wasser in nichtwässrigen Medien geschlossen.^[13] Diese zweite Annahme gilt heute als weniger gesichert, da neuere spektrophotometrische Experimente von Cruywagen und Kriek darauf hindeuten, dass auch bei niedrigen pH-Werten der protonierte $\text{Pd-H}_2\text{O}$ -Komplex gegenüber der Pd-OH -Spezies bevorzugt ist.^[10c] Einen *cis*-Angriff durch Solvenswasser zog Henry ebenso wenig in Betracht (wohl aufgrund sterischer Überlegungen) wie einen geschwindigkeitsbestimmenden nucleophilen Angriff von H_2O am Pd-OH -Komplex.

Weiteren Einblick in den Wacker-Mechanismus erbrachten Deuterierungsstudien. Smidt und Mitarbeiter fanden, dass die Oxidation von C_2H_4 in D_2O ausschließlich CH_3CHO liefert.^[2] Bei der Oxidation von C_2D_4 in H_2O beobachtete Henry ausschließlich die Bildung von CD_3CDO .^[11a] Daraus ist zu schließen, dass die Wacker-Reaktion einen intramolekularen Wasserstofftransfer im Anschluss an das Zwischenprodukt **B** enthält. Das Ergebnis besagt auch, dass der Mechanismus *keinen* Austausch von Alkylwasserstoffatomen mit Protonen des Lösungsmittel über Keto-Enol-Tautomerisierung beinhalten kann.

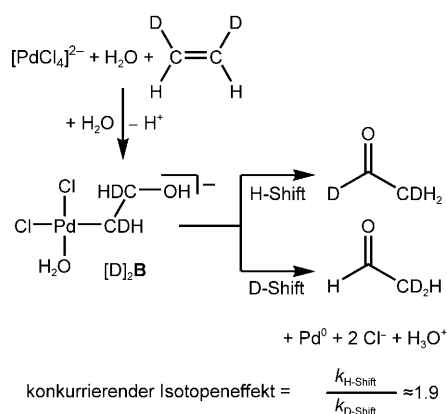
Um zwischen *syn*- und *anti*-Mechanismus unterscheiden zu können, wurden die separaten Reaktionsgeschwindigkeiten der C_2H_4 - und C_2D_4 -Oxidation sowie der konkurrierenden Oxidation von zweifach deuteriertem Ethylen ermittelt und verglichen. Der kinetische Isotopeneffekt der C_2H_4 - und C_2D_4 -Oxidation erwies sich als klein,^[11a] sodass auf einen

schnellen Wasserstofftransfer unter sofortiger Abspaltung der Aldehyd-Produkte geschlossen wurde (Schema 7).



Schema 7. Kinetischer Isotopeneffekt der Wacker-Reaktion mit C_2H_4 und C_2D_4 .

Isotopeneffekte der konkurrierenden Oxidation wurden von Henry an 1,2-Dideuteroethylen^[14] und später von Saito und Shinoda an 1,1-Dideuteroethylen^[15] untersucht. Aus den Experimenten wurde ein Isotopeneffekt von ungefähr 2 bestimmt (Schema 8). Der Befund, dass einerseits ein geringer



Schema 8. Konkurrierender kinetischer Isotopeneffekt in der Wacker-Reaktion mit Dideuteroethylen.

kinetischer Isotopeneffekt und andererseits ein deutlicher konkurrierender Isotopeneffekt vorliegt, ließ den Schluss zu, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt *vor* der letzten Reaktionsphase (gekoppelte Wasserstofftransfer- und Produktbildungsschritte; siehe Schema 2) stattfindet.^[11a] Weil der *anti*-Pfad einen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt nach der Hydroxypalladierung erfordert, sprachen diese Ergebnisse erneut für den von Henry vorgeschlagenen *syn*-Mechanismus, und die *anti*-Hydroxypalladierung mit Wasser wurde ausgeschlossen. Folglich wurde die *syn*-Hydroxid-Insertion innerhalb der Koordinationssphäre des Pd^{II} als der korrekte Wacker-Mechanismus angenommen, obwohl weder *syn*- noch *anti*-Produkte konkret beobachtet worden waren.

2.2. Stereochemische Studien

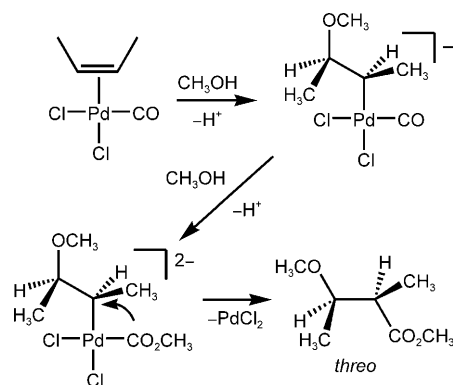
2.2.1. Stereochemische Studien unter Nicht-Wacker-Bedingungen

Die normalen Produkte der Wacker-Oxidation acyclischer Olefine sind Aldehyde und Ketone. Stereochemische Untersuchungen erfordern modifizierte Reaktionsbedingun-

gen, um gesättigte Produkte zu erzeugen, deren Konfiguration dann bestimmt werden kann. Bemerkenswert ist, dass alle frühen stereochemischen Studien^[16] auf eine *anti*-Addition hindeuteten. Die generelle Annahme dieser Studien war, dass Veränderungen der Reaktionsbedingungen keine Auswirkungen auf den Additionsmodus haben. Wie wir im Folgenden erläutern, ist diese Annahme unzulässig.

Stille und Mitarbeiter^[16a-d] setzten ursprünglich wasserhaltiges Aceton oder Acetonitril als Reaktionsmedium ein. Beide Lösungsmittel verhalten sich deutlich anders als Wasser, und es resultierte ein Pd-Katalysator, der so wenig Chloridliganden zur Verfügung hat, dass der erwartete Ruhezustand, $[\text{PdCl}_4]^{2-}$, nicht gebildet werden konnte. Daher ist gut denkbar, dass ein Vergleich dieser Experimente mit der klassischen Wacker-Chemie nicht zulässig ist.

Auch andere Experimente könnten ungeeignet sein: Wenn z. B. spezielle Liganden verhindern, dass Wasser an das Pd^{II} -Zentrum koordiniert, kann eine *syn*-Addition des Nucleophils überhaupt nicht stattfinden. In einer weiteren Studie verwendeten Stille und Mitarbeiter Methanol als Lösungsmittel und eine CO-Atmosphäre; die übrigen Bedingungen entsprachen den Standardbedingungen der Wacker-Reaktion.^[16c,d] Tatsächlich wusste man, dass Methanol und Wasser sich in der Pd^{II} -Oxidation von Olefinen ähnlich verhalten.^[17] Als Olefinsubstrate wurden (*E*)- und (*Z*)-2-Buten eingesetzt, und die Konfiguration der oxidierten Produkte (Methyl-3-methoxy-2-methylbutanoate; Schema 9) bestätigten eine *an-*

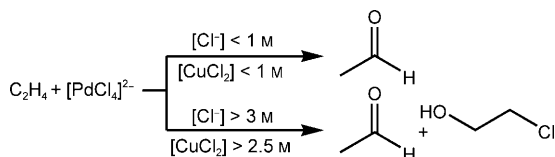


Schema 9. Hydroxypalladierung von (*Z*)-2-Buten unter CO-Atmosphäre.

ti-Addition. Da allerdings CO ein sehr starker Ligand ist, ist fast sicher anzunehmen, dass es die Koordination des Methanols, die eine Voraussetzung für die *syn*-Addition wäre, verhinderte. Auch in Studien von Majima und Kurosawa mit $[\text{Pd}(\text{Cp})(\text{PPh}_3)]^+$ ($\text{Cp} = \text{C}_5\text{H}_5$) in Dichlormethan^[16e] sowie von Åkermark et al. mit nicht-chelatisierenden Diolefinen^[16f] wurden nucleophile *anti*-Angriffe festgestellt. Es ist anzunehmen, dass die Stärke der Ligandenbindung und die Eigenschaften des Lösungsmittel den Reaktionsverlauf beeinflussen, allerdings wurde das Ausmaß dieser Effekte noch nicht untersucht.

2.2.2. Stereochemische Studien in wässriger Lösung mit hoher Cl^- - und CuCl_2 -Konzentration

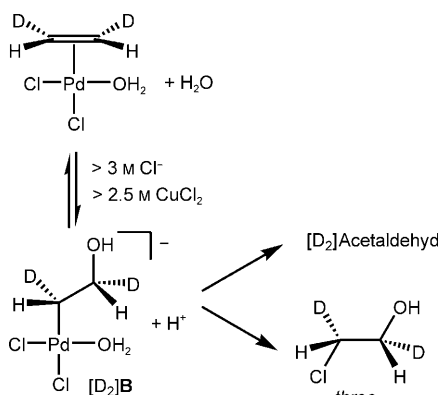
Schon kurz nach diesen ersten stereochemischen Versuchen präsentierten Bäckvall et al. weitere Untersuchungen, die auf den ersten Blick unter den „richtigen“ Bedingungen der Wacker-Reaktion durchgeführt wurden.^[18] Stangl und Jira hatten zuvor schon berichtet, dass unter den Standardbedingungen der Wacker-Reaktion, d. h. bei geringen Cl^- ($< 1\text{ M}$) und CuCl_2 -Konzentrationen ($< 1\text{ M}$), Ethylen zu Acetaldehyd oxidiert wird, während bei hohen Cl^- ($> 3\text{ M}$) und CuCl_2 -Konzentrationen ($> 2.5\text{ M}$) neben Acetaldehyd ein zweites Produkt, 2-Chlorethanol, entsteht (Schema 10).^[19] Bäckvall



Schema 10. Ethylenoxidation bei niedriger und hoher Cl^- -Konzentration.

et al., die die letztgenannten Bedingungen verwendeten, charakterisierten ausführlich die Stereochemie der zum 2-Chlorethanol führenden Hydroxypalladierung und nahmen an, dass der zum Acetaldehyd führende Reaktionsweg der gleichen Stereochemie folgt.^[18] Bei diesen Versuchen wurde Deuterium-markiertes Ethylen eingesetzt und die Produktkonfiguration durch Mikrowellenspektroskopie bestimmt. Bezüglich des Mechanismus wurde gefolgert, dass zunächst ein nucleophiler Angriff im Gleichgewicht stattfindet, der die im Geschwindigkeitsgesetz [Gl. (4)] auftretende Protonen-Inhibition verursacht, und dann eine geschwindigkeitsbestimmende Cl^- -Dissoziation folgt. Schema 11 zeigt den vorgeschlagenen Reaktionsverlauf.

Diese stereochemischen Experimente schienen klar zu belegen, dass die Wacker-Reaktion über den *anti*-Reaktionsweg abläuft, obwohl kinetische Experimente dagegen sprachen. Auch wenn bis heute strittig ist, ob diese Ergebnisse auf den Wacker-Prozess übertragen werden dürfen, haben sie



Schema 11. Oxidation von $[\text{D}_2]$ Ethylen bei hoher Cl^- - und CuCl_2 -Konzentration.

doch zumindest gezeigt, dass die Hydroxypalladierung bei hoher Cl^- -Konzentration über eine *anti*-Addition verläuft. Wir werden später darauf zurückkommen.

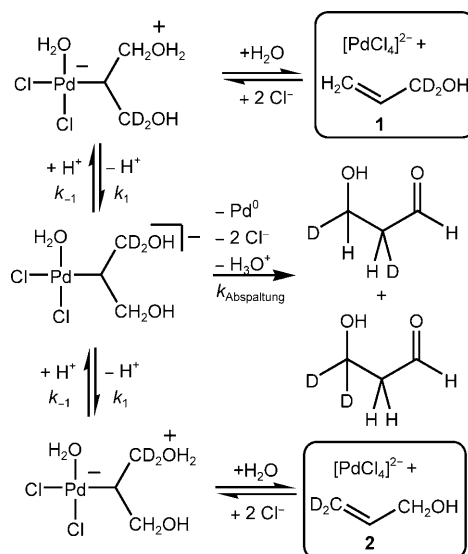
3. Spätere mechanistische Studien

3.1. Kinetische Studien

3.1.1. Allylalkohol und $[\text{PdCl}_4]^{2-}$

Die oben beschriebenen stereochemischen Studien, die alle auf einen *anti*-Angriff hindeuteten, wurden in der Chemie weithin akzeptiert. Lässt man die Unvereinbarkeit der stereochemischen Studien mit den konkurrierenden Isotopenexperimenten einmal beiseite, so sollte ein einfacher Test klären können, ob der *anti*-Mechanismus tatsächlich abläuft. Wir erinnern uns, dass Henrys *syn*- und Bäckvalls *anti*-Reaktionspfad jeweils eine Besonderheit haben: Im *anti*-Fall ist der nucleophile Angriff ein Gleichgewichtsprozess, im *syn*-Fall dagegen nicht. Würde man finden, dass der nucleophile Angriff ein Gleichgewichtsprozess ist, so wäre der Bäckvall-Mechanismus zutreffend.

Um diese Frage zu klären, führte Henry weitere kinetische Experimente durch, in denen er die Geschwindigkeiten des Isotopenaustauschs und der Oxidation des isotopensubstituierten $[\text{D}_2]$ Allylalkohols **1** ermittelte, der zwei unterschiedliche Oxidationsprodukte sowie das Isotopenaustauschprodukt **2** bilden kann (Schema 12).^[20] Die Kinetik der



Schema 12. Vorgeschlagener Mechanismus für die Isomerisierung von $[\text{D}_2]$ Allylalkohol. Würde man eine Isomerisierung beobachten (was nicht der Fall ist), so müsste der nucleophile Angriff ein Gleichgewichtsprozess sein.

Allylalkohol-Oxidation entsprach dem in Gleichung (4) gezeigten Geschwindigkeitsgesetz, sodass **1** als geeignetes Reagens zur Untersuchung des Wacker-Mechanismus gelten konnte. Die Geschwindigkeit des Isotopenaustauschs würde dann dazu dienen, die Geschwindigkeiten der Hydroxypal-

ladierung und der Oxidation miteinander zu vergleichen (Schema 12). Falls die Hydroxypalladierung reversibel wäre, würde direkt nach Reaktionsbeginn ein 50:50-Gemisch aus den beiden Isomeren **1** und **2** gebildet werden. Falls sie nicht reversibel wäre, würde im gesamten Reaktionsablauf nur Isomer **1** vorliegen.

Als erstes wurde die Oxidation von unsubstituiertem Allylalkohol bei geringer Cl^- -Konzentration (0.1–0.7 M) untersucht.^[21] Die Hauptprodukte waren die erwarteten Wacker-Oxidationsprodukte $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ (40 %) und $\text{CH}_3\text{C(=O)CH}_2\text{OH}$ (12 %). Die Experimente wurden mit den beiden deuteriumsubstituierten Allylalkoholen **1** und **2** in separaten Messungen wiederholt. Nach ungefähr 50 % Umsatz wurde jeweils nur der ursprüngliche deuteriummarkierte Alkohol detektiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die Rückreaktion (k_{-1}) in Schema 12 langsam ist, woraus folgt, dass die Hydroxypalladierung *kein* Gleichgewichtsprozess ist. Das beobachtete Fehlen eines Isotopenaustauschs bewies, dass die Wacker-Oxidation nicht dem *anti*-Mechanismus folgen kann. Andererseits erbrachten die Befunde auch keinen direkten Beweis für den *syn*-Pfad und konnten schon gar nicht erklären, weshalb man stets die Bildung von *anti*-Produkten beobachtete.

Die Isomerisierung von $[\text{D}_2]$ Allylalkohol (wie in Schema 12) wurde in weiteren kinetischen Studien untersucht. Hierbei bestätigte sich, dass die Hydroxypalladierung von **1** und **2** unter den Standardbedingungen der Wacker-Reaktion keine Gleichgewichtsreaktion ist. Es schien, dass die Oxidation bei niedrigen Cl^- - und CuCl_2 -Konzentrationen über das Zwischenprodukt **A** verläuft, und man nahm daher an, dass bei hoher Cl^- - und niedriger CuCl_2 -Konzentration die Bildung von **A** verhindert und die Oxidation gestoppt würde. In der Tat war unter Bedingungen hoher Cl^- -Konzentration ($>1.5\text{ M}$; die halbe Cl^- -Konzentration wie bei den in Abschnitt 2.2.2 erwähnten stereochemischen Studien)^[18] die Olefinoxidation beinahe vollständig unterdrückt. Allerdings kam unter diesen Bedingungen eine neue Reaktion ins Spiel: die nichtoxidative Isomerisierung von **1** zu **2**. Das Geschwindigkeitsgesetz [Gl. (7)] dieser Isomerisierung enthält

$$\text{Geschw.} = \frac{-d[\text{C}_2\text{H}_4]}{dt} = \frac{k[\text{PdCl}_4^{2-}][\text{C}_2\text{H}_4]}{[\text{Cl}^-]} \quad (7)$$

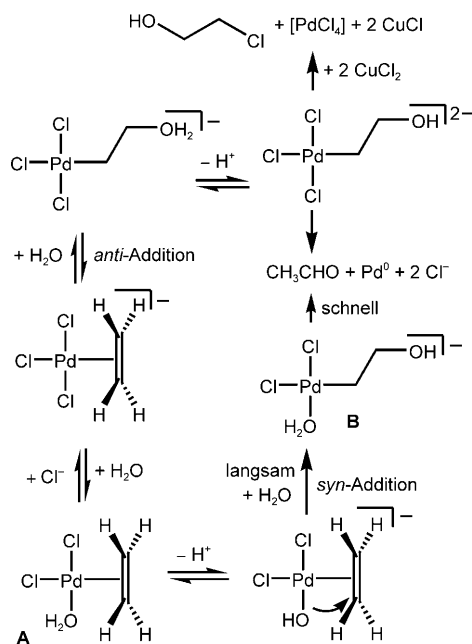
einen einzigen Term für die Chlorid-Inhibierung und keinen für die Protonen-Inhibierung. Die Chlorid-Inhibierung muss aus der Bildung des π -Komplexes [Gl. (5)] stammen, und da es keine weitere Chlorid-Inhibierung gibt, ist die reagierende Spezies am wahrscheinlichsten ein anionisches Analogon zu **B**, nämlich ein Trichloropalladium(II)- π -Komplex. Ein ähnlicher Mechanismus wie in Schema 12, nun aber mit unterdrückter Produktabsplattung, ist als wahrscheinlich anzunehmen.

Hinweise auf die Rolle des Chlorids ergeben sich aus dem Wechsel der Reaktivität bei Komplexen, die ein Heteroatom und ein Wasserstoffatom in β -Position zum Pd^{II} -Zentrum aufweisen.^[22] Bei geringer Cl^- -Konzentration sollte die β -Wasserstoff-Eliminierung unter Bildung von Acetaldehyd erlaubt sein. Bei hoher Cl^- -Konzentration kann die Abspaltung des β -Heteroatoms stattfinden, und es bilden sich

Chlorhydrinprodukte. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass bei hoher Cl^- -Konzentration eine Hydroxypalladierung stattfindet, die Reaktion dann aber wieder zum Olefin und Pd^{II} zurückkehrt, statt zur Oxidation zu führen. Das trichlorierte Analogon von **B**, das bei hoher Cl^- -Konzentration entsteht, könnte dann durch CuCl_2 abgefangen werden und 2-Chlorethanol bilden. Diese Hypothese wird durch Studien mit Allylalkoholen gestützt, wie weiter unten diskutiert wird.

Nimmt man die hier beschriebenen Ergebnisse zusammen, so spricht vieles dafür, dass mindestens zwei Hydroxypalladierungsreaktionen aktiv sein können: Die eine Reaktion führt zu einem stabilisierten Zwischenprodukt, das eine ausreichend lange Lebensdauer aufweist, um von CuCl_2 abgefangen zu werden (unter Bildung von Chlorhydrin), während die zweite Reaktion bei geringer Cl^- -Konzentration dominiert und zu den Wacker-Oxidationsprodukten führt (sie benötigt kein CuCl_2 , um abzulaufen). Die Experimente von Stangl und Jira hatten gezeigt, dass die erste Art der Addition hohe Cl^- - und CuCl_2 -Konzentrationen benötigt,^[19] und stereochemische Beobachtungen von Bäckvall und Mitarbeiter belegten eindeutig, dass bei diesen Bedingungen ein *anti*-Additionsprozess unter Bildung von 2-Chlorethanol stattfindet.^[18] Über die zweite Reaktion lagen zur Zeit jener Studien keine stereochemischen Erkenntnisse vor, kinetische Experimente bei kleinen Cl^- - und CuCl_2 -Konzentrationen schlossen jedoch eine im Gleichgewicht befindliche *anti*-Addition zu den oxidierten Produkten aus. Die wichtigen Befunde sind, dass unter Standardbedingungen das Zwischenprodukt der *anti*-Addition offenbar nicht zum Acetaldehyd führt, und dass der Reaktionsweg zum 2-Chlorethanol nur bei hohen Cl^- - und CuCl_2 -Konzentrationen gangbar ist und offenbar keine *syn*-Addition beinhaltet (Schema 13).

Um etwas darüber sagen zu können, ob die Rolle von CuCl_2 ebenfalls von den Reaktionsbedingungen abhängt,



Schema 13. Vollständige Reaktionssequenz des Wacker-Prozesses, abgeleitet aus kinetischen und stereochemischen Studien.

reichen die Informationen nicht aus. Seit mehr als 100 Jahren weiß man, dass die Reaktion (1) in Wasser ohne CuCl_2 abläuft. Dennoch fanden Hosokawa und Mitarbeiter kristallographische Hinweise, dass Kupfer eine direkte Rolle beim Alkenoxidationsmechanismus in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) als Lösungsmittel spielt,^[23] und neuere Rechnungen weisen darauf hin, dass das Geschwindigkeitsgesetz der *anti*-Addition die CuCl_2 -Konzentration einschließt.^[24]

3.1.2. Ethylen und Katalysatoren mit neutralen Liganden

Da bekannt war, dass CO-Liganden die Reaktivität des Pd^{II} -Zentrums substantiell verändern, schienen Untersuchungen mit Pd^{II} -Komplexen mit neutralen Liganden lohnenswert zu sein. Henry untersuchte den Pyridin-Komplex $[\text{PdCl}_3(\text{Py})]^-$, der erwartungsgemäß eine deutlich andere Reaktivität wie $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ zeigte.^[25] Zwar wurde das gleiche Geschwindigkeitsgesetz wie für die klassische Wacker-Reaktion erhalten [Gl. (4)], aber die Oxidation zum Acetaldehyd war um den Faktor 750 langsamer. Der zweite Unterschied war, dass die CuCl_2 -vermittelte Reaktion, die zum 2-Chlorethanol führt, bei $[\text{Cl}^-] = 0.2\text{M}$ die Hauptreaktion war; mit $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ wird bei dieser Konzentration kein 2-Chlorethanol erhalten. Die Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten könnte sein, dass die Hydroxypalladierung mit $[\text{PdCl}_3(\text{Py})]^-$ zu einem stabilen Zwischenprodukt führt.

Schema 14 zeigt eine mögliche Reaktionssequenz in Gegenwart von $[\text{PdCl}_3(\text{Py})]^-$ mit *syn*- und *anti*-Additionen. In Pfad A von Schema 14 wird nach dem Chlorid/Wasser-Austausch am $[\text{PdCl}_2(\text{Py})(\text{C}_2\text{H}_4)]$ das Kation **Py-A** gebildet. Dieser Austausch sollte ein ungünstiger Prozess sein, da die Abspaltung von Cl^- vom neutralen $[\text{PdCl}_2(\text{Py})(\text{C}_2\text{H}_4)]$

schwieriger sein müsste als die Abspaltung vom anionischen $[\text{PdCl}_3(\text{C}_2\text{H}_4)]^-$. Folglich wäre die Oxidation über den *syn*-Hydroxypalladierungspfad vergleichsweise erschwert. Andererseits könnte der anionische Komplex **Py-B** eine ausreichend lange Lebensdauer haben, um durch CuCl_2 abgefangen zu werden und 2-Chlorethanol zu bilden. Die negative Ladung an **Py-B** könnte nun die Chlorid-Abspaltung erleichtern, sodass eine labile Koordinationsstelle für den β -Wasserstoff-Transfer zur Verfügung gestellt wird und die Bildung von Acetaldehyd über den *anti*-Hydroxypalladierungspfad möglich ist.

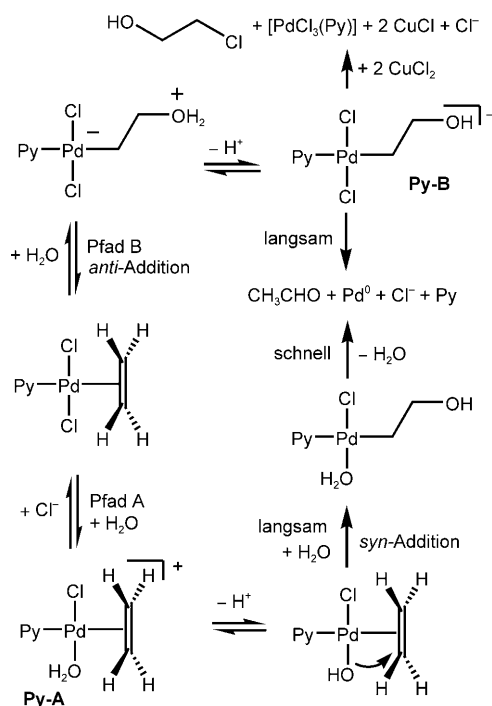
3.2. Stereochemische Studien

3.2.1. Tri- und tetrasubstituierte allylische Alkohole

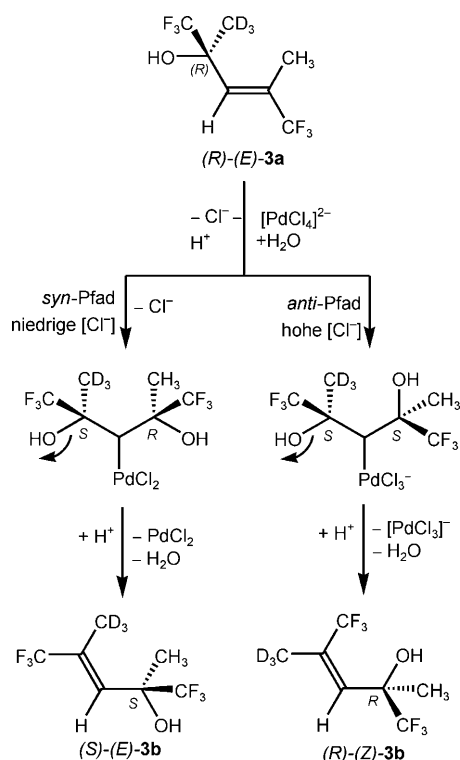
Die beiden in Schema 13 gezeigten Reaktionswege waren mit den bis dahin verfügbaren Experimenten in Übereinstimmung zu bringen. Dennoch schien es sinnvoll, solide stereochemische Ergebnisse zu erlangen, die die *syn*-Addition in der Keton- und Aldehydbildung und die *anti*-Addition in der Isomerisierung eindeutig belegen würden. Zu beachten ist, dass vorherige stereochemische Ergebnisse, die eine *anti*-Addition anzeigten, unter Bedingungen erzielt wurden, die eine Ketonbildung vermieden und sich deutlich von den Bedingungen des industriellen Wacker-Prozesses unterschieden. Eine andere Methode war also nötig, um die Stereochemie der Wacker-Produkte bei niedrigen Cl^- - und CuCl_2 -Konzentrationen zu prüfen. Chiralitätstransferexperimente waren hierfür die Methode der Wahl.

In einer ersten Versuchsreihe setzte Henry tetrasubstituierte allylische Alkoholsubstrate ein, die keine Oxidation, sondern nur einen Austausch durch β -Wasserstoff-Verschiebung eingehen können. Das Substrat war 2-[D₃]Methyl-4-methyl-1,1,1,5,5,5-hexafluor-3-penten-2-ol (**3a** in Schema 15).^[26] Die CF_3 -Gruppen sollten dem System Hydrolysestabilität und sterische Hinderung verleihen. Der mögliche Reaktionsverlauf mit einem einzelnen Enantiomer des Substrats ist in Schema 15 gezeigt. Das Pd^{II} -Zentrum muss an das mittige Kohlenstoffatom des Allylfragments addieren, da die sterische Hinderung es von der Addition an den CH_3/CF_3 -substituierten Kohlenstoff abhält. Die Isomerisationskinetik wurde durch ^2H -NMR-Spektroskopie verfolgt.

Ein Einwand gegen diese Experimente war, dass hoch elektronegatives Fluor einen *syn*-Angriff begünstigen könnte – in ähnlicher Weise wie andere Reagentien den *anti*-Angriff begünstigten. Nichtsdestotrotz stimmten sowohl die kinetischen als auch die stereochemischen Ergebnisse mit dem postulierten Reaktionsverlauf in Schema 15 überein. Bei niedriger Cl^- -Konzentration wurde das Geschwindigkeitsgesetz der Wacker-Oxidation erhalten [Gl. (4)], und die Produktkonfiguration war ausschließlich mit der *syn*-Addition vereinbar (Pfad A). Bei hoher Cl^- -Konzentration (Pfad B) wurde das Geschwindigkeitsgesetz der Isomerisierung erhalten [Gl. (7)], und die Produktkonfiguration war ausschließlich mit der *anti*-Addition vereinbar. Zu beachten ist, dass diese Studien nicht die Bestimmung der absoluten Konfigurationen der Produkte erfordern: Allein die Tatsache, dass ein gegebenes Enantiomer des Substrats unterschiedliche Enan-



Schema 14. Mögliche Reaktionswege der Wacker-Reaktion mit $[\text{PdCl}_3(\text{Py})]^-$ (Pyridin).[–]



Schema 15. Mögliche Reaktionswege für die Isomerisierung von (R)-(E)-3a.

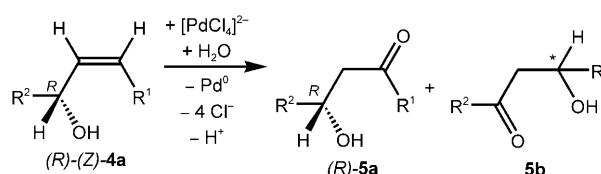
tiomere bei niedriger und hoher Chloridkonzentration ergibt, ist Beweis für das Vorliegen zweier unterschiedlicher Additionswege. Die stereochemischen Ergebnisse von Bäckvall und Mitarbeitern^[18] hatten gezeigt, dass bei hoher Cl^- -Konzentration eine *anti*-Addition vorliegt; wenn also bei niedriger Cl^- -Konzentration ein anderes Enantiomer gebildet wird, muss es sich folglich um eine *syn*-Addition handeln.

Henry untersuchte die gleichen Reaktionen mit $[\text{PdCl}_3(\text{Py})]^-$ als Katalysator.^[26] Erwartungsgemäß verhielt sich dieser Komplex ganz anders als $[\text{PdCl}_4]^{2-}$. Im Bereich $[\text{Cl}^-] = 0.2\text{--}1.0\text{ M}$ entsprach das Geschwindigkeitsgesetz dem Mechanismus in Gleichung (4); (R)-(E)-3a bildete (R)-(Z)-3b, und (S)-(E)-3a bildete (S)-(Z)-3b bei $[\text{Cl}^-] = 0.2\text{ M}$. Die Ergebnisse entsprachen einer *anti*-Addition, wie sie mit $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ bei relativ hoher Cl^- -Konzentration vorherrscht. Bei $[\text{Cl}^-] = 0.05\text{ M}$ wurde der Mechanismus deutlich komplizierter. Unter anderem wurde eine Chlorid-Inhibierung zwischen erster und zweiter Ordnung nachgewiesen, die darauf hindeutete, dass die Isomerisierung von (R)- und (S)-(E)-3a nach beiden Additionstypen (*syn* und *anti*) abläuft. Das trisubstituierte Olefin, (E)-4-Methyl-1,1,1,5,5,5-hexafluor-3-penten-2-ol, wurde bei diesen Bedingungen oxidiert und ebenso isomerisiert. Die Analyse der Oxidationsprodukte ergab, dass die *syn*-Addition zur Oxidation führt, während der *anti*-Addition entweder Isomerisierung oder Oxidation nachfolgt. Wir erinnern uns, dass für $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ angenommen wurde, dass der *anti*-Pfad ausschließlich zum Chlorhydrin führt. Die Ergebnisse müssen insgesamt vorsichtig interpretiert werden, da bei $[\text{Cl}^-] = 0.05\text{ M}$ der Zustand von $[\text{PdCl}_3(\text{Py})]^-$ ungewiss ist. Die tatsächlich aktive Palla-

dium(II)-Spezies kann ein Dimer oder ein Aquokomplex des Katalysators sein, der sich sehr verschieden zum $[\text{PdCl}_3(\text{Py})]^-$ verhalten würde. Somit ist denkbar, dass $[\text{PdCl}_3(\text{Py})]^-$ kein geeignetes Modell für den Wacker-Prozess ist. Um daher zu ermitteln, ob diese Beobachtungen allgemeingültig sind, mussten die Experimente mit neuen, besser geeigneten Reagentien überprüft werden.

3.2.2. Disubstituierte allylische Alkohole

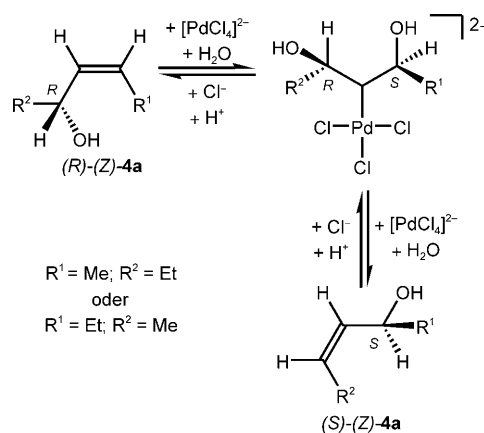
Zur weiteren Bestätigung des „dualen“ Mechanismus sollten einfachere asymmetrische Olefine eingesetzt werden, die bei niedrigen Cl^- -Konzentrationen zu Ketonen oxidieren können und bei hohen Cl^- -Konzentrationen zur Isomerisierung führen. Erschwerend hierbei ist, dass ein solches Substrat zwei Ketone liefern kann, von denen nur eines (in diesem Fall 5b; Schema 16) den stereochemischen Beweis für



Schema 16. Oxidation von (R)-(Z)-4a bei niedriger Cl^- -Konzentration.

einen nucleophilen Angriff erbringt.^[27] Die Wahl fiel auf den asymmetrischen allylischen Alkohol 4a mit $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}$. Nach Schema 16 liefert die Bildung von (R)-5b die nötige Information, um den Hydroxypalladierungspfad (*syn*) identifizieren zu können. Nach Schema 17 ist es die Bildung von (S)-(Z)-4a, die die *anti*-Hydroxypalladierung nachweist.

Es ist denkbar, dass eine dirigierende Wirkung von Hydroxidgruppen die Wacker-Reaktion mit Allylalkoholen beeinflusst. Ein solcher Einfluss von Hydroxid- und anderen funktionellen Gruppen in Epoxidierungen, Hydrierungen und Oxidationen ist von Hoveyda et al. in einem Übersichtsartikel beschrieben worden.^[28] Auch wenn in jener Ar-



Schema 17. Isomerisierung von (R)-(Z)-4a bei hoher Cl^- -Konzentration.

beit keine spezifischen Beispiele für den nucleophilen Angriff an koordinierte Olefine vorgestellt wurden, könnte aus analogen Reaktionen gefolgert werden, dass Hydroxidgruppen auch in allylischen Alkoholen eine Rolle spielen, indem sie das Nucleophil bevorzugt an eine bestimmte Seite des Olefins lenken. Allerdings erklärt sich in den folgenden zwei Szenarien, dass die Existenz eines Hydroxid-Effekts in Allylalkoholen unwahrscheinlich ist:

Szenario 1) Die OH-Gruppe des Allylalkohols koordiniert direkt an das Pd^{II}-Zentrum: In diesem Fall müsste ein zusätzliches Cl⁻ vom Pd^{II} verdrängt werden, um eine freie Koordinationsstelle für das zu übertragende Nucleophil bereitzustellen. Dies hätte zur Folge, dass für Allylalkohole ein anderes Geschwindigkeitsgesetz als für Ethylen gefunden würde. Wie Henry jedoch nachwies, sind die Geschwindigkeitsgesetze für Allylalkohole und Ethylen äquivalent [Gl. (4)].

Szenario 2) Die OH-Gruppe des Allylalkohols bildet eine Wasserstoffbrücke zu einem koordinierten Cl⁻-Liganden: In diesem Fall würde kein Effekt auftreten, weil die Wasserstoffbrücke zulässt, dass beide Seiten des Olefins mit gleicher Wahrscheinlichkeit an den C_s-symmetrischen Pd^{II}-Komplex koordinieren. Unabhängig davon, ob ein dirigierender Einfluss der Hydroxidgruppe auftritt oder nicht, werden zwei unterschiedliche Produkte beobachtet.

Die in diesem Abschnitt vorgestellten Experimente ergeben ein sehr kompliziertes, gleichwohl interessantes Bild vom Mechanismus der Wacker-Reaktion. Die experimentellen Fragen sind längst nicht vollständig geklärt, und vor allem ist zu beachten, dass die Aussagekraft dieser neueren stereochemischen Studien nach wie vor nicht unstrittig ist. Zukünftige experimentelle Arbeiten sollten sich vor allem mit der potenziell wichtigen Rolle von Kupfer in den Geschwindigkeitsgesetzen der Gleichungen (1) und (2) befassen.

4. Theoretische Studien

Seit den frühen 80er Jahren ist der Wacker-Prozess auch Gegenstand der theoretischen Chemie. In den ersten Jahren wurden vor allem Ab-initio-Studien eingesetzt, um qualitative Bindungskonzepte zu entwickeln, die zum Verständnis der experimentellen Beobachtungen beitragen könnten. Ab Mitte der 90er Jahre wurden dann auch DFT-Methoden und Solvationsmodelle verwendet, die verbesserte Simulationen homogener Katalyseprozesse lieferten. Mehrere Übersichten und Buchkapitel geben einen ausführlichen Überblick über das Gebiet.^[29]

4.1. Frühe theoretische Studien

Viele der frühen theoretischen Studien zur Olefinoxidation sind bei Dedieu zusammengefasst,^[30] dessen Analyse vor allem auf Molekülorbitalbetrachtungen des Wacker-Mechanismus basierend auf einer vergleichenden Bewertung verschiedener Simulationen beruht. Einige Schlüsselstudien zur klassischen Wacker-Reaktion, die fast alle einen nucleophilen *anti*-Angriff beschreiben, werden im Folgenden diskutiert.

Die unseres Wissens erste theoretische Studie, die explizit die Wacker-Reaktion analysiert, stammt von Shinoda und Saito.^[31] Die Autoren verwendeten eine erweiterte Hückel-Näherung, um die frühen Stadien der postulierten β -Wasserstoff-Eliminierung sowohl für Pd^{II}- als auch Hg^{II}-Komplexe zu untersuchen. Aus den ähnlichen Energien, die für die σ - und π -Komplexe des Pd^{II} gefunden wurden, wurde auf eine *cis*-Orientierung geschlossen, was wiederum für den *syn*-Mechanismus sprach.

Eisenstein und Hoffmann untersuchten die nucleophile Addition an metallkoordinierte Olefine mit der erweiterten Hückel-Theorie.^[32] Anhand von Molekülorbitalbesetzungen konnten sie bestimmen, zu welchem Grad die η^2 -koordinierten Olefine in eine η^1 -Koordination gleiten. Die Ergebnisse ließen keine Schlussfolgerung darüber zu, ob eine *syn*- oder *anti*-Addition stattfindet, lieferten aber eine nützliche Darstellung der gleichzeitig erfolgenden Aktivierung der Metall-Olefin-Bindung und Desaktivierung der Olefin-Nucleophil-Bindung, die bis heute in Verwendung ist. Erweiterte Hückel-Rechnungen in Gegenwart von Metallen gelten nach heutigem Stand jedoch als unzuverlässig; sie liefern qualitativ unzureichende Beschreibungen grundlegender Schritte des Wacker-Prozesses.^[33] Darüber hinaus muss die Verwendung von freiem OH⁻ als Modell-Nucleophil als ungeeignet betrachtet werden, da frühere kinetische Studien^[11a] eine Wirkung von OH⁻ als Nucleophil ausschließen konnten (Abschnitt 2.1).

Bäckvall et al. untersuchten nucleophile *syn*-Angriffe an Olefine mit einer Kombination aus Ab-initio-SCF-Rechnungen und Grenzorbitalanalyse.^[34] Um die Reaktivität koordinierter Nucleophile in *syn*-Additionen abzuschätzen, wurden die Orbitalenergien einer Reihe von Pd-Nucleophil-Komplexen des Typs *trans*-[Pd(Nu)₂(C₂H₄)(H₂O)] betrachtet (Nu = H⁻, CH₃⁻, OH⁻, F⁻). Für Nu = H⁻ und CH₃⁻ wurde eine viel kleinere HOMO-LUMO-Lücke gefunden (ca. 7 eV) als für OH⁻ (ca. 10 eV) oder F⁻ (ca. 12 eV). Daraus wurde gefolgert, dass OH⁻ und F⁻ keine *syn*-Addition eingehen; dies ist in Übereinstimmung damit, dass H⁻- und CH₃⁻-Liganden zum *cis*-Angriff an Olefine befähigt sind, OH⁻- und F⁻-Liganden dagegen nicht. Allerdings ist Vorsicht angebracht, wenn diese Studie als wirklich stichhaltiges Argument gegen eine *syn*-Hydroxypalladierung durch OH⁻ herangezogen werden soll. In den frühen 80er Jahren war es üblich (und so auch in jener Studie), möglichst kleine Pseudopotentiale ohne atomare Polarisationsfunktionen zu verwenden. Das Weglassen dieser Basisfunktionen kann leicht zu qualitativ abweichenden Ergebnissen führen, besonders bei elektro-negativeren Atomen wie Sauerstoff oder Fluor, die eine deutliche Polarisierung verlangen.

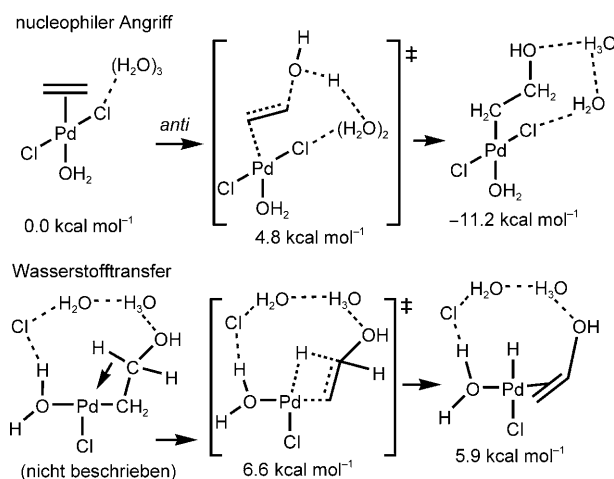
Eine weitere MO-Studie wurde von Fujimoto und Yamasaki durchgeführt,^[35] die einen Coupled-Fragment-Ansatz mit ähnlich kleinen Basissätzen verwendeten und fanden, dass die *syn*-Hydroxypalladierung verboten ist. Das Modell und die Methodik dieser Arbeit wurden in neueren Studien nochmals verwendet, um die Regioselektivität der Aldehydbildung in der Wacker-Oxidation zu erklären.^[36]

Nur eine einzige Studie, die die semiempirische MNDO-Methode verwendete, erbrachte Hinweise auf die Existenz einer *syn*-Hydroxypalladierung.^[37] Auftragungen der loga-

rithmierten Geschwindigkeitskonstanten mit PdCl_2 , $\lg(k_{\text{rel}})$, gegen die Ionisationspotentiale sowie die HOMO- und LUMO-Energien unterschiedlich substituierter Ethylenderivate zeigten alle sehr kleine negative Steigungen. Nach Interpretation der Autoren sind die Ergebnisse in Übereinstimmung mit einem nucleophilen Prozess als geschwindigkeitsbestimmendem Schritt, entsprechend einer *syn*-Hydroxypalladierung. Abgesehen von dieser einzelnen Studie finden alle anderen theoretischen Arbeiten, dass die *syn*-Hydroxypalladierung energetisch verboten ist.

4.2. Moderne theoretische Studien

Die ersten moderneren theoretischen Studien zum Wacker-Prozess gehen vor allem auf Siegbahn zurück, der in seinen DFT-Rechnungen der Wacker-Reaktion erstmals eine moderate Elektronenkorrelation einsetzte und ein implizites Solvationsmodell benutzte. Zwei mechanistische Schritte wurden als besonders wichtig ausgemacht: der externe nucleophile Angriff durch Wasser und die β -Wasserstoff-Eliminierung unter Bildung des Vinylalkohols (Schema 18). Mit



Schema 18. Wichtige Schritte im Wacker-Mechanismus, nach Siegbahn.

drei expliziten Wassermolekülen (in einer „Wasser-Kette“) in Kombination mit einem impliziten Solvationsmodell resultierte energetische Konvergenz.^[33b] Die Rechnungen erbrachten zwei interessante Befunde: 1) Solvenspolarisationseffekte begünstigen den externen nucleophilen *anti*-Angriff mehr als den externen nucleophilen *syn*-Angriff, so dass ein *syn*-Angriff durch Solvens-Wasser unwahrscheinlich ist. 2) Die Aktivierungsenthalpie für den *anti*-Angriff von Wasser liegt mehr als 10 kcal mol⁻¹ tiefer als die Barriere für die β -Wasserstoff-Eliminierung, was bedeutet, dass der nucleophile Angriff ein Gleichgewichtsprozess sein sollte. Jedoch widerspricht dieses Ergebnis der Beobachtung von Henry, dass deuterierte Allylalkohole keiner Isomerisierung unterliegen (Abschnitt 3.1.1). Kinetische Isotopeneffekte (Schema 7) weisen darauf hin, dass die β -Wasserstoff-Eliminierung nicht geschwindigkeitsbestimmend ist. Der einzige andere

Schritt, der als geschwindigkeitsbestimmend in Frage käme, wäre somit die Chlorid-Dissoziation, wie es Bäckvall und Mitarbeiter vorgeschlagen hatten.

Zehn Jahre nach den Arbeiten von Siegbahn verwendeten Goddard und Mitarbeiter^[24] ein robusteres Solvationsmodell, das in jedem Schritt der Geometrieoptimierung die elektronische Relaxation durch das Lösungsmittel berücksichtigte. Dieses Verfahren kann die oftmals komplizierte Bestimmung der Konformation der expliziten Wassermoleküle in der Umgebung des Komplexes ersetzen. Die Rechnung ergab eine niedrige Aktivierungsenthalpie für den *anti*-Angriff auf *trans*-**A** ($\Delta H^\ddagger = 8.7$ kcal mol⁻¹), in qualitativer Übereinstimmung mit dem von Siegbahn ermittelten Wert ($\Delta H^\ddagger = 4.8$ kcal mol⁻¹). Eine weitaus höhere Barriere ($\Delta G^\ddagger = 18.7$ kcal mol⁻¹) resultierte jedoch, wenn Beiträge der Entropie und freien Energie des Solvens-Wassers berücksichtigt wurden. Der Wert ist niedriger als die aus kinetischen Experimenten ermittelte Aktivierungsenergie ($\Delta G^\ddagger = 24.2$ kcal mol⁻¹), kann aber im Rahmen der Rechengenauigkeit (ca. 5 kcal mol⁻¹) als übereinstimmend gewertet werden. Es ist daher in Betracht zu ziehen, dass die Barriere für den externen nucleophilen *anti*-Angriff höher ist als zunächst gedacht und dass die Analyse des Wacker-Mechanismus eine exakte theoretische Behandlung des Lösungsmittels erfordert.

Goddard und Mitarbeiter untersuchten außerdem die Aktivierungsbarriere der internen *syn*-Hydroxypalladierung.^[24] Anders als bei externen nucleophilen Angriffen, deren Simulation technische Probleme aufgrund der Protonenabgabe in die Lösung und des Auftretens zwitterionischer Spezies mit sich bringt, bleibt dieser Prozess im gesamten Verlauf anionisch und kann einfach berechnet werden. Für die von Henry formulierte *syn*-Hydroxypalladierung ergab sich ein Wert von +33.4 kcal mol⁻¹, was für einen gangbaren Reaktionspfad viel zu hoch ist; dies ist in qualitativer Übereinstimmung mit vorherigen theoretischen Studien, die diesen Schritt ebenfalls als verboten ermittelten. Die Tatsache, dass verschiedene theoretische Studien zu einem qualitativ gleichen Ergebnis führten, rief Zweifel am ursprünglichen *syn*-Mechanismus hervor, wie ihn Henry vorgeschlagen hatte. Goddard formulierte einen alternativen Reaktionspfad, der keine Beteiligung einer expliziten Hydroxidgruppe einschließt und vorhergehende Experimente erklären würde (Schema 19).

Nach diesem Mechanismus könnte der Komplex *cis*-**A** ein Wassermolekül innerhalb der Koordinationssphäre übertragen und zugleich ein Proton an das Lösungsmittel abgeben (anstelle der Deprotonierung über den Pfad a in Schema 19).^[24] Die Berechnung dieses Reaktionsschrittes offenbarte eine Schwäche des Simulationsverfahrens: Es zeigte sich nämlich, dass die als zuverlässig gedachte Rechenmethode die Energien von Protonen ungenau wiedergibt, sogar in der Anwesenheit von Gegenionen mit einem expliziten Wassermolekül. Um den Grad der Ungenauigkeit zu ermitteln, wurden anhand berechneter Daten von Ionenpaaren mit Palladiumchloridkomplexen der ungefähre Fehlerbereich und eine grobe empirische Korrektur abgeleitet. Die Autoren fanden einen gleichmäßigen Fehler von ca. 15 kcal mol⁻¹ für Ionenpaare mit Metallkomplexen. Damit war klar, dass bei Berechnungen zwitterionischer Übergangszustände zwar

geführt, zu dem die oben erwähnten Schwierigkeiten bei der Charakterisierung von zwitterionischen Zuständen in Deprotonierungsreaktionen noch nicht bekannt waren. Die Aktivierungsenergien, die in diesen Studien erhalten wurden, sollten mit genaueren quantenmechanischen Methoden nochmals berechnet werden.

5. Zusammenfassung

Dieser Kurzaufsatz fasst kinetische, stereochemische und theoretische Befunde zusammen, die auf die Existenz zweier unterschiedlicher Reaktionspfade in der Oxidationsreaktion des Wacker-Prozesses hindeuten. Unsere Analyse ergibt, dass der Wacker-Prozess sehr empfindlich von den Reaktionsbedingungen abhängt, insbesondere von der Cl^- - und CuCl_2 -Konzentration. Experimentelle Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass die *syn*-Hydroxypalladierung, die zum Acetaldehyd führt, der aktive Mechanismus des Wacker-Prozesses unter industriellen Bedingungen ist (niedrige Cl^- - und CuCl_2 -Konzentrationen), während unter Bedingungen hoher Cl^- - und CuCl_2 -Konzentration die zum Chlorhydrin führende *anti*-Hydroxypalladierung abläuft. Diese Folgerung, dass zwei Mechanismen existieren, stützt sich vor allem auf kinetische Befunde, die die vorgeschlagenen *anti*-Hydroxypalladierungspfade ausschließen, sowie auf die Gültigkeit der stereochemischen Studien bei niedrigen Cl^- - und CuCl_2 -Konzentrationen, die einige Autoren für strittig hielten. Die Ergebnisse fügen sich zu einem Gesamtbild zusammen, das sich von den meisten bisher diskutierten Mechanismen unterscheidet.

Es gibt einen allgemeinen Befund, der sich aus den stereochemischen Daten herauskristallisiert: Wenn der Pd^{II} -Komplex einen stark koordinierenden Liganden wie CO enthält, sollte der nucleophile Angriff an der *anti*-Position stattfinden, weil die zweite Koordinationsstelle, die für eine *syn*-Addition notwendig wäre, nicht verfügbar ist. Stark komplexierende Liganden stabilisieren auch Zwischenprodukte der Oxypalladierung (wie **B**) gegen die Produktabsplaltung, da unbesetzte Koordinationsstellen für den Wasserstofftransfer nicht zur Verfügung stehen. Die gleichen Faktoren, die die *anti*-Addition begünstigen, sorgen also auch dafür, dass stabile Zwischenprodukte der Oxypalladierung entstehen.

Theoretische Studien haben wichtige Beiträge zum Verständnis des Reaktionsmechanismus geliefert. Alle Berechnungen der ursprünglich vorgeschlagenen *syn*-Hydroxypalladierung schließen die interne Wanderung von OH^- als einen möglichen Mechanismus aus. Allerdings könnte ein neuartiger *syn*-Hydroxypalladierungsmechanismus, der einen Wassertransfer gekoppelt mit einer Deprotonierung beinhaltet, mit jüngeren experimentellen und theoretischen Befunden in Einklang gebracht werden. Hier sind weitere Untersuchungen angebracht.

Es konnte nicht das Ziel dieser Übersicht sein, den exakten Reaktionsweg der Wacker-Oxidation zu präsentieren, dennoch glauben wir, dass die hier diskutierten Ergebnisse starke Beweise dafür liefern, dass schon geringste Veränderungen in den experimentellen Bedingungen den Reaktions-

mechanismus drastisch beeinflussen. Zukünftige experimentelle und theoretische Studien sollten dieser Schlussfolgerung, nämlich der Existenz zweier Reaktionswege je nach Bedingungen, deutlich Rechnung tragen.

J.A.K. dankt der Alexander von Humboldt-Gesellschaft für finanzielle Unterstützung, William P. Henry, David C. Ebner und Timo Jacob für hilfreiche Diskussionen und Yvonne Pluntke für Hilfe bei der Übersetzung.

Eingegangen am 23. April 2009

Online veröffentlicht am 15. Oktober 2009

- [1] a) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, S. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176–182; b) P. M. Henry, *Palladium Catalysed Oxidation of Hydrocarbons*, Reidel, Dordrecht, **1980**; c) P. M. Henry in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol. II (Hrsg.: E. Negishi), Wiley-Interscience, New York, **2002**, S. 2119–2139; d) T. Hosokawa in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol. II (Hrsg.: E. Negishi), Wiley-Interscience, New York, **2002**, S. 2141–2160; e) J. Muzart, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7505–7521; f) J. M. Takacs, X.-T. Jiang, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 369–396; g) R. Jira in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, 2. Aufl. (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 386–405.
- [2] J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, S. Sedlmeier, A. Sabel, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 93–102; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 80–88.
- [3] a) F. C. Phillips, *Am. Chem. J.* **1894**, 16, 255–277; b) F. C. Phillips, *Z. Anorg. Chem.* **1894**, 6, 213–228.
- [4] A. S. Jhaveri, M. M. Sharma, *Chem. Eng. Sci.* **1967**, 22, 1–6.
- [5] *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley-Interscience, New York, **2002**.
- [6] R. N. Pandey, P. M. Henry, *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 1833–1841.
- [7] S. Winstein, J. McCaskie, H.-B. Lee, P. M. Henry, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6913–6918.
- [8] W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2–7.
- [9] H. A. Droll, B. P. Block, W. C. Fernelius, *J. Phys. Chem.* **1957**, 61, 1000–1004.
- [10] a) R. H. Byrne, W. Yao, *Geochim. Cosmochim. Acta* **2000**, 64, 4153–4156; b) J. M. van Middlesworth, S. A. Wood, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1999**, 63, 1751–1765; c) J. J. Cruywagen, R. J. Kriek, *J. Coord. Chem.* **2006**, 60, 439–447.
- [11] a) P. M. Henry, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3246–3250; b) R. Jira, S. Sedlmeier, J. Smidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 693, 99–108; c) I. I. Moiseev, M. N. Vargaftik, Ya. K. Syrkin, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1963**, 153, 140–143.
- [12] F. Basolo, R. G. Pearson in *Progress in Inorganic Chemistry*, Vol. 4 (Hrsg.: F. A. Cotton), Interscience, New York, **1962**.
- [13] E. W. Stern, *Proc. Chem. Soc.* **1963**, 111.
- [14] P. M. Henry, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2415–2416.
- [15] a) M. Kosaki, M. Isemura, K. Kitaura, S. Shinoda, Y. Saito, *J. Mol. Catal.* **1977**, 2, 351–359; b) Y. Saito, S. Shinoda, *J. Mol. Catal.* **1980**, 9, 461–464.
- [16] a) D. E. James, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1810–1823; b) J. K. Stille, D. E. James, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 108, 401–408; c) J. K. Stille, R. Divakaruni, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1303–1304; d) J. K. Stille, R. Divakaruni, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 169, 239–248; e) T. Majima, H. Kurosawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 610–611; f) B. Åkermark, B. C. Söderberg, S. S. Hall, *Organometallics* **1987**, 6, 2608–2610.
- [17] H.-B. Lee, P. M. Henry, *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 1726–1738.

- [18] a) J.-E. Bäckvall, B. Åkermark, S. O. Ljunggren, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 264–265; b) J.-E. Bäckvall, B. Åkermark, S. O. Ljunggren, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2411–2416.
- [19] H. Stangl, R. Jira, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3589–3592.
- [20] W. K. Wan, K. Zaw, P. M. Henry, *Organometallics* **1988**, *7*, 1677–1683.
- [21] K. Zaw, M. Lautens, P. M. Henry, *Organometallics* **1985**, *4*, 1286–1296.
- [22] Z. Zhang, X. Lu, Z. Xu, Q. Zhang, X. Han, *Organometallics* **2001**, *20*, 3724–3728.
- [23] T. Hosokawa, T. Nomura, S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *551*, 387–389.
- [24] J. A. Keith, R. J. Nielsen, J. Oxgaard, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12342–12343.
- [25] J. W. Francis, P. M. Henry, *J. Mol. Catal. A* **1995**, *99*, 77–86.
- [26] a) J. W. Francis, P. M. Henry, *Organometallics* **1991**, *10*, 3498–3503; b) J. W. Francis, P. M. Henry, *Organometallics* **1992**, *11*, 2832–2836.
- [27] O. Hamed, P. M. Henry, C. Thompson, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7745–7750.
- [28] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.
- [29] a) S. Niu, M. B. Hall, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 353–405; b) M. Torrent, M. Solà, G. Frenking, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 439–494; c) T. Ziegler, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2695–2722; d) *Computational Modeling of Homogeneous Catalysis* (Hrsg.: F. Masera, A. Lledós), Kluwer, Dordrecht, **2002**; e) *Theoretical Aspects of Transition Metal Catalysis (Top. Organomet. Chem.)* (Hrsg.: G. Frenking), Springer, New York, **2005**; f) *Computational Modeling for Homogeneous and Enzymatic Catalysis* (Hrsg.: D. J. Musaev, K. Morokuma), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [30] A. Dedieu in *Theoretical Aspects of Homogeneous Catalysis, Application of Ab Initio Molecular Orbital Theory* (Hrsg.: P. W. N. M. van Leeuwen, J. H. van Lenthe, K. Morokuma), Kluwer, New York, **1994**.
- [31] S. Shinoda, Y. Saito, *J. Mol. Catal.* **1977**, *2*, 369–377.
- [32] O. Eisenstein, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4308–4320.
- [33] a) P. E. M. Siegbahn, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5409–5410; b) P. E. M. Siegbahn, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 14672–14680.
- [34] a) J.-E. Bäckvall, E. E. Björkman, L. Pettersson, P. Siegbahn, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4369–4373; b) J.-E. Bäckvall, E. E. Björkman, L. Pettersson, P. Siegbahn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7265–7267.
- [35] H. Fujimoto, T. Yamasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 578–581.
- [36] T. Ogura, R. Kamimura, A. Shiga, T. Hosokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 1555–1557.
- [37] D. J. Nelson, R. Li, C. Brammer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1564–1568.
- [38] Eine Möglichkeit wären DFT-basierte Moleküldynamiksimulationen zur expliziten Behandlung von Lösungsmittelmolekülen. Für den Fall allerdings, dass die beschriebenen Fehler aus einem inhärenten Problem der Dichtefunktionaltheorie resultieren, sollte man nicht überrascht sein, wenn DFT-Methoden keine verlässlichen Einblicke in intermolekulare Deprotonierungsreaktionen bieten.
- [39] a) S. A. Beyramabadi, H. Eshtiagh-Hosseini, M. R. Housaindokht, A. Morsali, *Organometallics* **2008**, *27*, 72–79; b) J. A. Keith, R. J. Nielsen, J. Oxgaard, W. A. Goddard, P. M. Henry, *Organometallics* **2009**, *28*, 1618–1619.
- [40] J. A. Keith, J. Oxgaard, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3132–3133.
- [41] R. F. Heck, *Hercules Chem.* **1968**, *57*, 12.
- [42] S. A. Beyramabadi, H. Eshtiagh-Hosseini, M. R. Housaindokht, A. Morsali, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2009**, *903*, 108–114.