

Bifurkationen auf den Potentialenergiehyperflächen organischer Reaktionen

Daniel H. Ess, Steven E. Wheeler, Robert G. Iafe, Lai Xu, Nihan Çelebi-Ölçüm und Kendall N. Houk*

Bifurkationen · Bispericyclische Übergangszustände ·

Reaktionsmechanismen · Theoretische Chemie ·

VRI(Valley-Ridge-Inflection)-Punkt

Ein einziger Übergangszustand kann zu mehreren Zwischenstufen oder Produkten führen, wenn sich der Reaktionsweg nach dem Übergangszustand gabelt. Solche Gabelungen (Bifurkationen) entstehen beim Vorliegen sequenzieller Übergangszustände ohne dazwischenliegendem Energieminimum. Die Selektivität dieser Reaktionen wird nicht von der Energetik des Übergangszustands, sondern von der Form der Potentialenergiehyperfläche und von dynamischen Effekten gesteuert. In diesem Kurzaufsatz werden jüngste Untersuchungen von organischen Reaktionen mit Reaktionswegbifurkationen vorgestellt. Diese Bifurkationen sind überraschend häufig und wirken sich auf experimentell bestimmbare Größen wie kinetische Isotopeneffekte und Produktverteilungen aus.

1. Einleitung

Ein Übergangszustand (TS) ist der Punkt mit der höchsten Energie entlang des energieärmsten Reaktionswegs zwischen Reaktanten und Produkten und verbindet normalerweise eine Gruppe von Reaktanten mit einer Gruppe von Produkten. Ein einzelner Übergangszustand kann aber zu zwei oder mehr Reaktionswegen gehören, wenn nach dem Übergangszustand eine Bifurkation vorliegt. Bifurkationen treten bei sequenziellen Übergangszuständen ohne dazwischenliegendem Energieminimum auf; auf einer solchen Hyperfläche findet sich eine „Valley-Ridge Inflection“ (VRI),^[1] an der sich die Potentialenergiehyperfläche (PES) von einem Tal zu einem dynamisch instabilen Kamm ändert (Abbildung 1).^[2] Diese Art der PES beschreibt einen Reaktionsmechanismus, der sich von einem stufenweisen oder konzertierte Prozess unterscheidet und als Zweistufenmechanismus ohne dazwischenliegendes Energieminimum be-

zeichnet wird.^[3] Wenn eine Reaktion eine solche Hyperfläche aufweist, wird die Geschwindigkeit für die selektive Bildung eines Produkts gegenüber einem anderen durch die Form der PES und die daraus resultierenden dynamischen Effekte gesteuert.^[4]

Zu den ersten nachgewiesenen sich gabelnden Reaktionen gehören einfache Isomerisierungen, Umlagerungen und Additionen, darunter die Bindungsverschiebung in Cyclooctatetraen, die Ringöffnung von Cyclopropyliden und die Addition von HF an Ethylen.^[2,5] Kürzlich entdeckte man aber, dass Bifurkationen des Reaktionswegs auch bei einer

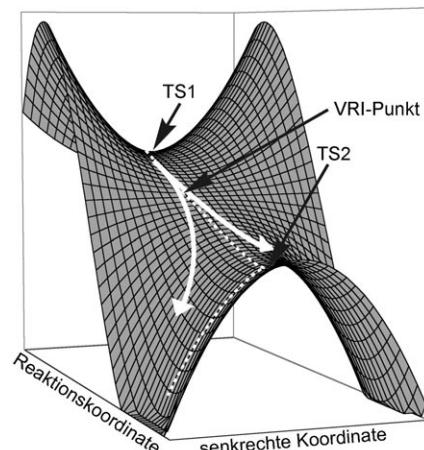


Abbildung 1. Modell-PES mit sequenziellen Übergangszuständen. Punktige weiße Linien bezeichnen den IRC-Weg, durchgezogene Linien sind die erwarteten Reaktionstrajektorien.

[*] Dr. D. H. Ess, Dr. S. E. Wheeler, R. G. Iafe, L. Xu, N. Çelebi-Ölçüm, Prof. K. N. Houk
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, Los Angeles
607 Charles E. Young Drive East, Los Angeles, CA 90095 (USA)
Fax: (+1) 310-206-1843
E-Mail: houk@chem.ucla.edu

Reihe komplexer organischer Reaktionen, vor allem pericyclischer Reaktionen, auftreten. In diesem Kurzaufsatz werden neuere Beispiele für Isomerisierungen, Substitutionen und pericyclische Reaktionen vorgestellt, die mechanistisch über Bifurkationen verlaufen.

Ein stationärer Punkt auf einer Molekül-PES ist ein Punkt im $(3N-6)$ -dimensionalen Konfigurationsraum, an dem alle Energiegradienten (Kräfte) bezüglich der Kernpositionen null sind.^[6] Die Charakterisierung eines stationären Punkts als Minimum oder Sattelpunkt erfordert die Bewertung der zweiten Ableitungen oder Kraftkonstanten. Sind alle zweiten Ableitungen positiv, ist der stationäre Punkt ein Minimum, eine negative zweite Ableitung zeigt hingegen einen Sattelpunkt an.^[7] Bei typischen quantenmechanischen Rechnungen werden stationäre Punkte charakterisiert, indem die Matrix von massengewichteten zweiten Ableitungen (Hesse-Matrix) zu normalen Schwingungsfreiheitsgraden (Eigenvektoren) und den zugehörigen Kraftkonstanten (Eigenwerten) diagonalisiert wird.^[6]

Entlang dem Boden eines abwärts geneigten Minimumsbereichs sind ein Gradient negativ und alle anderen null, die Kraftkonstanten sind positiv. Bei zwei aufeinanderfolgenden Übergangszuständen ohne dazwischenliegendem Energieminimum muss sich die Krümmung der Energiehyperfläche entlang einer Richtung senkrecht zur Reaktionskoordinate von positiv zu negativ ändern; d.h., an einem gewissen Punkt

in diesem zweidimensionalen Konfigurationsraum wird der Talboden zu einem Kamm. Dieser Punkt ist der Valley-Ridge-Inflection(VRI)-Punkt. Hier hat die Hesse-Matrix einen Eigenwert null entsprechend einer Bewegung senkrecht zum Gefälle.^[7] Nahe dem VRI-Punkt gabelt sich der Reaktionsweg; dort gibt es für Molekülbewegungen senkrecht zur Reaktionskoordinate keine Rückstellkraft mehr. Allerdings hängt die Position eines VRI-Punkts anders als die von Minima und Sattelpunkten von der Wahl der Koordinatensysteme ab.^[8]

Die gebräuchlichste quantenmechanische Beschreibung eines Reaktionswegs ist die intrinsische Reaktionskoordinate (IRC; siehe Abbildung 1).^[9] Sie ist der massengewichtete steilste Abwärtspfad, der von einem Übergangszustand dem negativen Gefälle abwärts folgt. Die IRC entspricht physikalisch dem Weg von Kernen, die sich auf der PES mit infinitesimalgeschwindigkeiten bewegen, und wird im Allgemeinen als der theoretische Weg geringster Energie (minimum energy pathway, MEP) betrachtet. Es ist allerdings nicht möglich, eine bevorzugte Reaktionstrajektorie mit nur einer IRC zu beschreiben, wenn das Gefälle gegen null geht oder die PES flach ist.^[10]

Abbildung 1 verdeutlicht den Unterschied zwischen einem IRC-Reaktionsweg (punktige Linien) und qualitativen Dynamiktrajektorien (weiße Pfeile) an einer symmetrischen Modell-PES mit zwei aufeinanderfolgenden Übergangszu-



Daniel H. Ess beendete sein Grundstudium an der Brigham Young University und arbeitete anschließend zwei Jahre als Freiwilliger für die Kirche Jesu Christi der Heiligen der Letzten Tage (Mormonen). Er promovierte unter der Anleitung von Ken Houk und arbeitet derzeit als Postdoc am California Institute of Technology bei William A. Goddard III und am Scripps Research Institute in Florida bei Roy A. Periana.

Steven E. Wheeler, geboren in Richmond, Virginia, erhielt seinen BA in Chemie und Physik vom New College of Florida. Er promovierte in der Arbeitsgruppe von Fritz Schaefer an der University of Georgia, bevor er 2006 als Postdoc in die Arbeitsgruppe von Ken Houk eintrat. Er ist derzeit Postdoc-Stipendiat der NIH NRSA und untersucht die Vorhersage katalytischer Enzymleistungen, das Enzymdesign und π -Stapelwechselwirkungen.

Robert G. Iafe, geboren 1982 in San Diego, Kalifornien, schloss sein Studium 2004 an der Loyola Marymount University mit einem BSc in Chemie ab. Er erhielt seinen MSc in der Arbeitsgruppe von Ken Houk und promoviert derzeit unter dessen Anleitung über pericyclische Reaktionsmechanismen und die C-H-Aktivierung mit Übergangsmetallen sowie unter der von Craig Merlic über palladiumvermittelte Kupplungsreaktionen.

Lai Xu, geboren 1983 in Lanzhou (China), beendete 2005 ihr Studium an der Universität von Peking mit einem BSc in Chemie. Sie untersucht derzeit in der Arbeitsgruppe von Ken Houk die Dynamik von 1,3-Dipolaren Cycloadditionen.

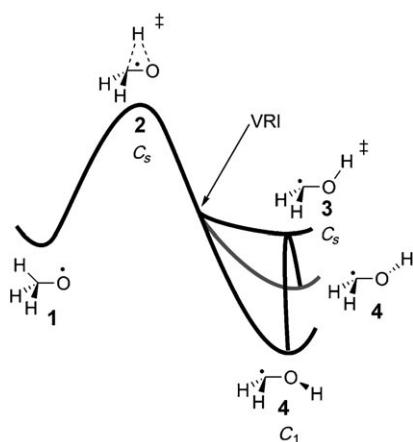
Nihan Çelebi-Ölçüm erhielt 1997 ihren BSc von der Boğaziçi-Universität in Istanbul und 1999 ihren MSc in Computerchemie und theoretischer Chemie von der Université Henri Poincaré in Nancy. Anschließend arbeitete sie bis 2004 bei Nevzat Pharmaceuticals (Istanbul). Sie ist derzeit Doktorandin bei Prof. V. Aviyente an der Boğaziçi-Universität und war Gaststudentin an der UCLA.

K. N. Houk absolvierte sein Chemiestudium und seine Promotion in Harvard und arbeitete bei R. B. Woodward. Er gehörte den Fakultäten der LSU, der University of Pittsburgh und der UCLA an. Er erhielt den American Chemical Society James Flack Norris Award in Physical Organic Chemistry und den Award for Computers in Chemical and Pharmaceutical Research. Seine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Untersuchung von organischen und biologischen Reaktionen mit Computermethoden.

ständen (TS1 und TS2) und einem dazwischenliegenden VRI-Punkt. Ausgehend von TS1 ist die IRC der steilste Abwärtspfad und folgt in diesem Bereich dem Talboden. Nach Durchlaufen des VRI-Punkts bleibt die IRC auf dem entstehenden Kamm, bevor sie bei TS2 innehält. Von dort an entspricht sie dem typischen Reaktionsweg und folgt der normalen Koordinate gemäß der imaginären Schwingungsfrequenz, die die beiden Produkte verknüpft. Die weißen Pfeile geben typische Reaktionstrajektorien wieder, wie sie aus Dynamiksimulationen erhalten würden, und zeigen, dass diese Trajektorien nahe dem VRI-Punkt von der IRC abweichen und TS2 umgehen.^[11] Derzeit suchen mehrere Arbeitsgruppen intensiv nach anderen theoretischen Beschreibungen von Hyperflächen, mit denen der Reaktionsweg beim Auftreten einer VRI genau bestimmt werden kann.^[12] Hierzu gehören das Verwenden von Reaktionsweg-Hamilton-Operatoren,^[13] das Verfolgen eines reduzierten Gradienten,^[14] das Nutzen von Gradientenextremen,^[15] das Wichten von Übergangswegen^[16] und die Methode der ausgezeichneten Koordinate.^[17]

2. Unimolekulare Isomerisierungen

Eine der am besten untersuchten Reaktionen mit einer Bifurkation des Reaktionswegs ist die Isomerisierung des Methoxyradikals (**1**) (Schema 1). Sowohl Ab-initio- und



Schema 1. Isomerisierung des Methoxyradikals zum Hydroxymethylenradikal.

DFT-Studien als auch Dynamiksimulationen lieferten hinsichtlich der Form der PES und des Umlagerungsmechanismus ähnliche Ergebnisse.^[12, 18–20] Schema 1 zeigt die PES mit dem COH-Winkel und einem der HCOH-Diederwinkel als Koordinaten. Die Reaktion verläuft zunächst über einen C_s -symmetrischen dreigliedrigen Übergangszustand für die Wasserstoffwanderung (**2**). Ein zwischen den Übergangszuständen **2** und **3** liegender VRI-Punkt führt zur Bifurkation des Reaktionswegs an dieser Stelle. Nach dem VRI-Punkt führt eine Rotation der OH-Gruppe in die CHO-Ebene hinein oder aus ihr heraus zur Bildung der beiden äquivalenten Formen von **4**. Der Übergangszustand **3** entspricht

einer Drehung um die C-O-Bindung und resultiert, wenn die OH-Bindung ekliptisch zum halb besetzten hybridisierten Methylenorbital steht.

Untersuchungen am monodeuterierten Methoxyradikal H_2DCO lieferten Einblicke in den Einfluss von Schwingungen auf das Produktverhältnis.^[18] Im Fall des nichtdeuterierten Methoxyradikals ist die massengewichtete PES symmetrisch und führt zur symmetrischen Teilung des Reaktionswegs, was zwei äquivalente Formen von **4** ergibt. Für die deuterierte Variante haben Ab-initio-Wellenpaket-Dynamiksimulationen hingegen ergeben, dass die durch das Deuteriumatom induzierte leichte Asymmetrie zu einer Verzweigungspräferenz führt, dergestalt, dass das Wasserstoffatom auf der nun leicht unsymmetrischen massengewichteten PES in *cis*-Stellung zum Deuteriumatom übertragen wird.^[19]

In Abbildung 2 ist die mit CASSCF-Rechnungen ermittelte PES für die Bindungsverschiebung in Cyclooctatetraen (COT) dargestellt.^[21–23] Zwischen den beiden D_{2d} -symmetrischen Wannenstrukturen liegt ein flacher, D_{4h} -symmetrischer

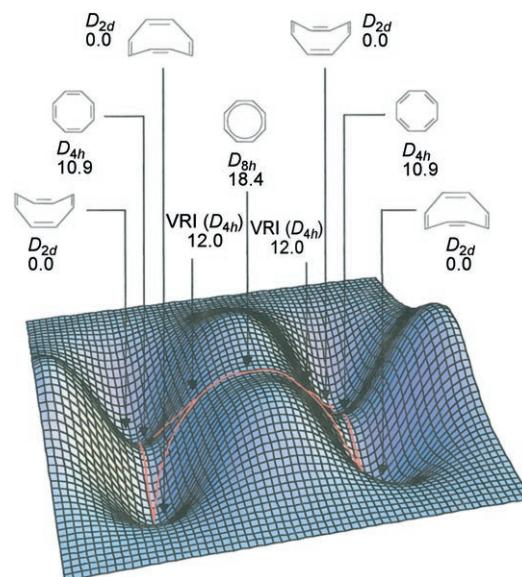
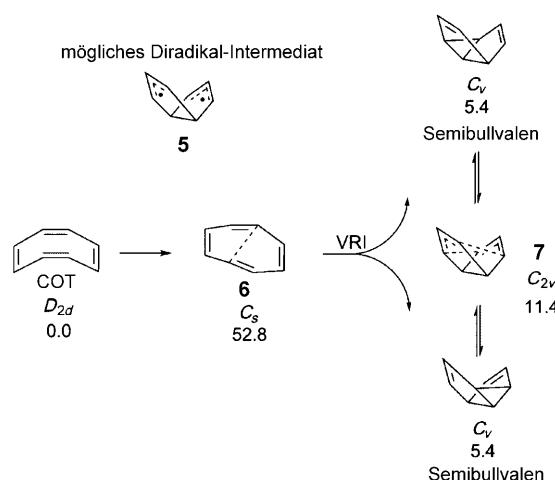


Abbildung 2. CASSCF/6-31G*-PES für die Bindungsverschiebung in COT (aus Lit. [23]).

Sattelpunkt, der der Wanneninversion mit lokalisierten, alternierenden Einfach- und Doppelbindungen entspricht. Dieser Sattelpunkt kann über den planaren antiaromatischen D_{8h} -Sattelpunkt in eine äquivalente D_{4h} -symmetrische Struktur überführt werden. Alternativ führen von diesem D_{8h} -symmetrischen Sattelpunkt zwei sich gabelnde Reaktionswege unter Umgehung der D_{4h} -Strukturen direkt zu vier äquivalenten Wannenformen (rote Linien). Die Merkmale dieser komplizierten PES wurden durch eine Untersuchung der photochemischen Deionisierung des COT-Anions bestätigt.^[22]

Auch der Reaktionsweg für die Umwandlung von COT in Semibullvalen weist eine Bifurkation auf (Schema 2).^[24] Die von Castaño et al. durch CAS(MP2)/CASSCF-Rechnungen erhaltene PES lässt darauf schließen, dass diese Reaktion nicht stufenweise über das Bicyclo[3.3.0]octadienyl-Dira-



Schema 2. Stationäre Punkte entlang der CAS(MP2)/CASSCF-PES für die Umwandlung von COT in Semibullvalen (Energiewerte aus Lit. [24] in kcal mol^{-1}).

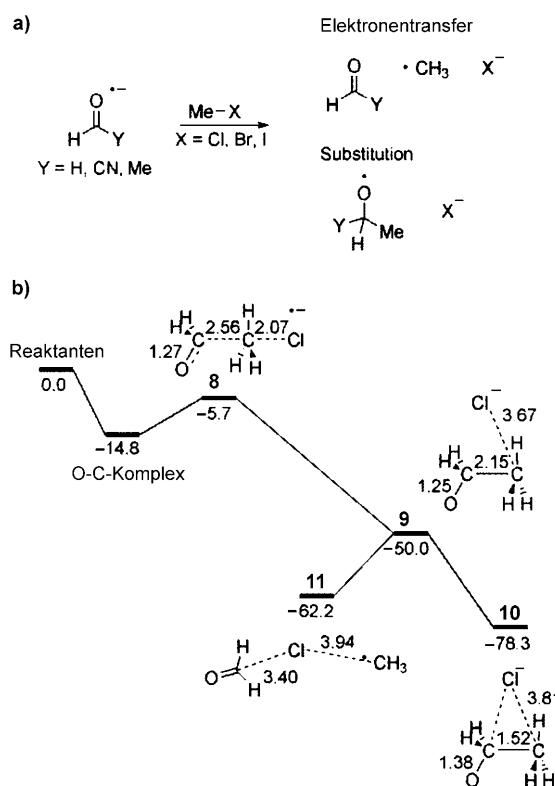
dikal **5** verläuft, sondern im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zuerst der Übergangszustand **6** gebildet wird. Anschließend verzweigt sich der Reaktionsweg zwischen **6** und dem Cope-Übergangszustand **7** und führt zu den beiden äquivalenten Formen von Semibullvalen.

Weitere Isomerisierungen mit Reaktionswegbifurkationen sind die Umwandlung von Knallsäure (HCNO) in Iso-cyansäure (HNCO),^[25] die Keten-Ketenimin-Umlagerung^[26] und die photochemische Bildung von Singulettcarbenen und N_2 aus Diazirin, bei der die Bifurkation zu zwei verschiedenen S_0/S_1 -konischen Schnittflächen führt.^[27]

3. Substitutionsreaktionen

Für die Addition von Aldehyd-Radikalanionen an Alkylhalogenide wird ein Elektronentransfer(ET)- und ein Substitutionsmechanismus diskutiert (Schema 3a). An diesen Mechanismen sind nach Untersuchungen von Shaik et al. tatsächlich ein gemeinsamer Übergangszustand und eine PES-Bifurkation beteiligt.^[28] Schema 3b zeigt die durch Ab-initio-Rechnungen ermittelte PES für die Reaktion des Formaldehyd-Radikalanions mit Methylchlorid. Nach einem Van-der-Waals-Anfangskomplex folgt ein ET-Übergangszustand **8** und unmittelbar danach der Übergangszustand **9** für die Radikaladdition. Wegen der PES-Bifurkation führt die massengewichtete IRC von **8** zum C-Substitutionsprodukt **10** (das experimentell nicht als Hauptprodukt erhalten wurde); dagegen verbindet der Pfad mit dem steilsten Gefälle in nicht massengewichteten Koordinaten von **8** mit dem Elektronentransferprodukt **11**.

Auf der Basis von Ab-initio-Moleküldynamiksimulationen der Reaktionen von Formaldehyd- und NCCHO-Radikalanionen mit Methylchlorid und -fluorid erhielten Schlegel, Shaik et al.^[29] und andere^[30] weitere Einblicke in dieses System. Die berechnete Produktverteilung für die in Schema 3b gezeigte Reaktion bei 298 K betrug 54:12:12:22 für Elektronentransfer, C-Substitution, O-Substitution bzw.



Schema 3. a) Substitutions- und ET-Reaktionen für die Addition von Aldehyd-Radikalanionen an Alkylhalogenide. b) (U)QCISD(T)-PES für die Reaktion des Formaldehyd-Radikalanions mit Methylchlorid (Energiewerte und Konfigurationen aus Lit. [28]). Die IRC führt ausgehend von **8** zu **10**; dagegen verläuft der Reaktionsweg in nicht massengewichteten Koordinaten von **8** zu **11**.

Rückbildung der Ausgangsverbindungen. Das Verzweigungsverhältnis korreliert in etwa mit der C-C-Bindungslänge im ET-Übergangszustand: Lange C-C-Abstände in **8** führen zu **11**, kurze C-C-Abstände dagegen zu **10**.

4. Pericyclische Reaktionen

4.1. Elektrocyclische Reaktionen

Als eines der ersten Beispiele für eine PES-Bifurkation beschrieben Valtazanos et al. die Ringöffnung von Cyclopropyliden (**R**) zu Allen ($\mathbf{P}_1/\mathbf{P}_2$, Abbildung 3a).^[2,31] Sie ermittelten mit MCSCF-Rechnungen die Hyperfläche mit dem mittleren Konrotationswinkel (δ) und dem C-C-C-Winkel an der Carbenposition von Cyclopropyliden (ϕ) als Koordinaten (Abbildung 3b). In Cyclopropyliden sind die Methylengruppen orthogonal zur Ringebene ($\delta = 90^\circ$, $\phi = 55^\circ$). In den ersten Reaktionsstadien bleibt δ konstant bei 90° , und es findet nur eine disrotatorische Bewegung statt (Änderung von ϕ). Der erste von zwei sequenziellen Übergangszuständen ist mit einer Zunahme des C-C-C-Winkels auf 80° sowie mit einer disrotatorischen Bewegung der Methylengruppen verbunden, wobei die C_s -Symmetrie bis zur Spaltung der C-C-Bindung erhalten bleibt. Bei weiterer Vergrößerung des Ringwinkels führt der steilste Abwärtspfad zu dem Übergangszustand, der

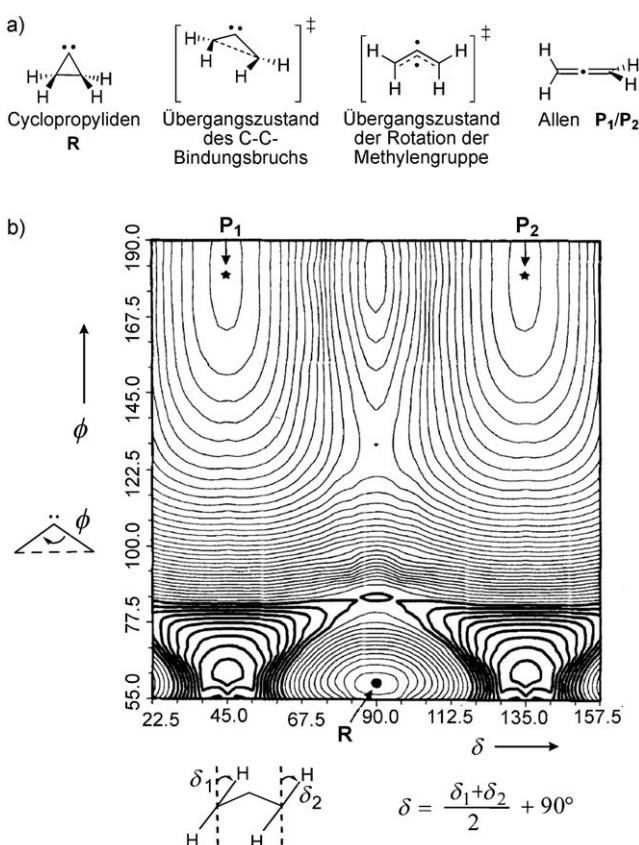
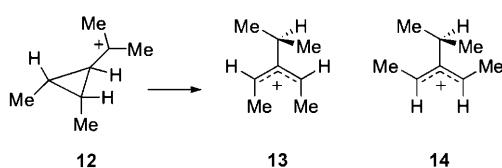


Abbildung 3. a) Stationäre Punkte der Umlagerung von Cyclopropylenen (R) zu Allen (P_1/P_2). b) MCSCF-PES (aus Lit. [2]).

die äquivalenten Allenstrukturen über eine Rotation der Methylengruppen ineinander umwandelt. Der Reaktionsweg gabelt sich nahe dem (bei $\delta \approx 90$ und $\phi \approx 84^\circ$ lokalisierten) VRI-Punkt, sodass sich ein konrotatorischer Austausch in den Reaktionsweg mischt und die C_s -Symmetrie bricht.

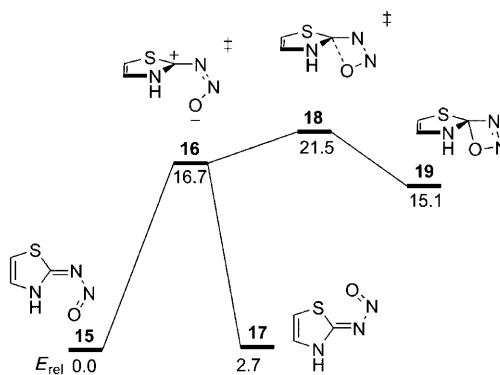
Nouri und Tantillo wiesen anhand von B3LYP-DFT-Rechnungen nach, dass beim Cyclopropylcarbinyl-Carbozation **12** die sigmatrope Verschiebung und die elektrocyclische Ringöffnung sequenziell ohne Zwischenstufe ablaufen.^[32] Auf dieser PES ist der Übergangszustand für die 1,2-



Hydridverschiebung der gemeinsame Übergangszustand, an den sich der Übergangszustand für die disrotatorische Ringöffnung anschließt. Der Reaktionsweg gabelt sich und führt zu den Allylkationen **13** oder **14**.

Birney et al. haben eine elektrocyclische Ringöffnung mit nach oben weisender PES-Bifurkation für die thermische Stickstoffabspaltung aus dem heterocyclischen Nitrosimin **15** beschrieben (Schema 4).^[33] Die Reaktion verläuft über se-

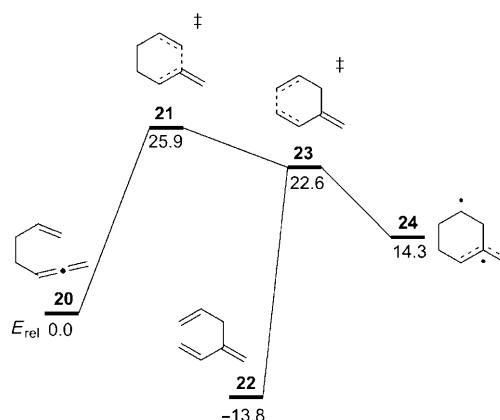
quentielle Übergangszustände für die C-N-Bindungsrotation (**16**) und die pseudopericyclische Cyclisierung (**18**) und führt schließlich über die Zwischenstufe **19** zur N_2 -Abspaltung. Interessanterweise liefert die analoge Ringöffnung von Oxetenen nur einen konzertierten Übergangszustand, sodass Ringöffnung und Diederrotationsbewegungen gleichzeitig gemischt werden.



Schema 4. Stationäre Punkte entlang der MP4SDQ-Hyperfläche für die thermische Stickstoffabspaltung aus heterocyclischen Nitrosiminen (Energiewerte in kcal mol⁻¹ aus Lit. [33]).

4.2. Sigmatrope Umlagerungen

Hrovat, Duncan und Borden untersuchten die Cope-Umlagerung von 1,2,6-Heptatrien (**20**) (Schema 5).^[34] Experimentelle Belege gab es sowohl für einen stufenweisen wie für einen konzertierten Mechanismus,^[35] aber Borden et al. wiesen nur den Übergangszustand einer konzertierten Umlagerung (**21**) nach. Die berechnete IRC sprach abhängig von der verwendeten Methode (DFT oder CASSCF) entweder für die Bildung des Produkts der konzertierten Umlagerung (**22**) oder für die der Diradikalzwischenstufe **24**. Dynamiksimulationen mit einem reparametrisierten semiempirischen MO-Modell (AM1-SRP), das an die mit CASSCF-Rechnungen



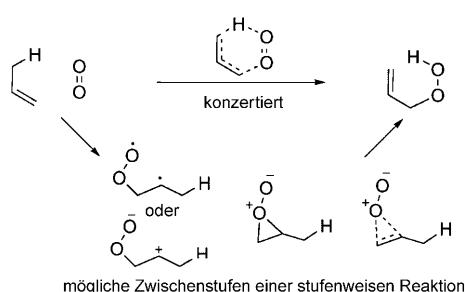
Schema 5. PES für die Umlagerung von 1,2,6-Heptatrien (**20**) in 3-Methyl-1,5-hexadien (**22**). Nach DFT-Rechnungen führt die IRC von **21** zu **22**, nach CASSCF-Rechnungen dagegen von **21** zu **24** (CASPT2-(8,8)/6-31G*-Energien in kcal mol⁻¹ aus Lit. [34]).

bestimmten stationären Punkte angepasst wurde, ergaben, dass 17% der Trajektorien einem „konzertierte“ Mechanismus folgen.^[36] Houk et al. wiesen eine ähnliche Bifurkation auf der PES für die Umlagerung von 6-Methylenbicyclo[3.2.0]hept-2-en nach, die zu einer Diradikalzwischenstufe oder zu 5-Methylennorbornen führt.^[37]

Bifurkationen existieren auch auf den Potentialenergiehyperflächen der Umlagerungen von *cis*-Bicyclo[6.1.0]nona-2,4,6-trien, 9,9-Dicyanobicyclo[6.1.0]nona-2,4,6-trien,^[38] *cis*-1,2-Divinylcyclobutan und *cis*-1,2-Divinylcyclopropan.^[39] Bei diesen Reaktionen folgt auf den C_s -symmetrischen Cope-Übergangszustand ohne eine Zwischenstufe direkt der C_s -symmetrische Übergangszustand der Interkonversion der Wannenform. Daraus resultiert in allen Fällen eine Bifurkation des Reaktionswegs, die wahlweise zu einer der beiden äquivalenten Wannenformen führt.

4.3. En-Reaktionen

Die En-Reaktion von Singuletsauerstoff wurde mechanistisch eingehend untersucht.^[40] Auf der Basis von experimentellen und theoretischen Untersuchungen wurden ein konzertierter und ein stufenweiser Reaktionsweg sowie ein Mechanismus über die Bildung eines Exciplex-Peroxopids vorgeschlagen (Schema 6). Erste Ab-initio-Untersuchungen ließen auf einen stufenweisen Mechanismus schließen,^[41] die kinetischen Isotopeneffekte (KIEs) und die stereospezifische suprafaciale Produktbildung hingegen sprachen für einen konzertierten oder einen Peroxidmechanismus.^[42]



Schema 6. Konzertierter und stufenweiser Mechanismus für die En-Reaktion von Singuletsauerstoff.

In einer gemeinsamen Untersuchung zeigten die Arbeitsgruppen von Singleton, Houk und Foote mit ^{13}C -KIEs und quantenmechanischen Methoden, dass die Reaktion über einen zweistufigen Mechanismus ohne Zwischenstufe verläuft.^[3,43] Auf einem Raster aus B3LYP-Strukturen berechnete CCSD(T)-Einzelpunktentnergien ließen erkennen, dass sich die PES nach dem gemeinsamen Übergangszustand **26** gabelt (Abbildung 4). Der darauf folgende zweite Übergangszustand (**27**) ist die schwer fassbare Peroxid-ähnliche Struktur mit kürzeren C-O-Partialbindungen; er verknüpft die beiden En-Produkte. Wenn an dieser Hyperfläche eine Verzweigung auftritt, wird die C-H-Bindung gespalten und die O-H-Bindung gebildet. Quasiklassische Dynamiksimulationen an einer B3LYP-Hyperfläche^[44] ergaben mit $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} =$

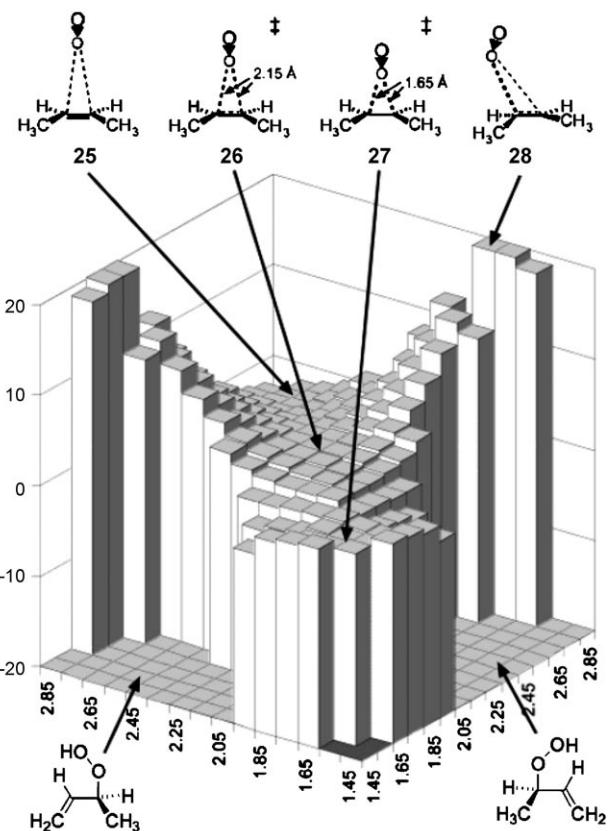


Abbildung 4. Für die mittleren Abstände zwischen O und Alken-C bestimmte CCSD(T)//B3LYP-PES der En-Reaktion von Singuletsauerstoff (in Anlehnung an Lit. [3]).

1.38 einen Wert, der nahe am experimentell bestimmten Wert von etwa 1.4 liegt. Dieser Isotopeneffekt hat eine andere Ursache als sonstige typische Isotopeneffekte, die auf verschiedene Nullpunktsenergien der Übergangszustände zurückzuführen sind. Hier handelt es sich um Krümmungsänderungen der massengewichteten PES, die zu verschiedenen Dynamiktrajektorien bei H- und D-substituierten Verbindungen führen. Der Wert 1.4 ist in Einklang mit dem Verhältnis der Streckschwingungsfrequenzen der bei der Reaktion gespaltenen C-H- und C-D-Bindungen von $\sqrt{2}$. Lluch et al. lokalisierten den VRI-Punkt für die O_2 -Addition an (deuteriertes) Tetramethylethylen bei einer C-O-Bindungslänge von 1.90.^[45]

Bei der En-Reaktion des Allens **29** entsteht das $\text{C}^2\text{-C}^6$ -Cyclisierungsprodukt **30** (Abbildung 5).^[46,47] Nach Untersuchungen von Singleton et al. gibt es nur einen einzigen, „konzertierte“ Übergangszustand (**31**), der entweder zum En-Produkt **30** oder zur Diradikalzwischenstufe **32** führt. In Abbildung 5 ist die von Singleton berechnete qualitative, unsymmetrische, sich gabelnde Hyperfläche mit den auf dem B3LYP-Niveau ermittelten stationären Punkten dargestellt. Da die sequenziellen Übergangszustände versetzt sind, verbindet die MEP/IRC den Übergangszustand **31** mit **30**. Mögliche Trajektorien können jedoch über **31** zur Diradikalzwischenstufe **32** verlaufen, wobei der Anteil an gebildetem **32** von der genauen Form der Hyperfläche abhängt.

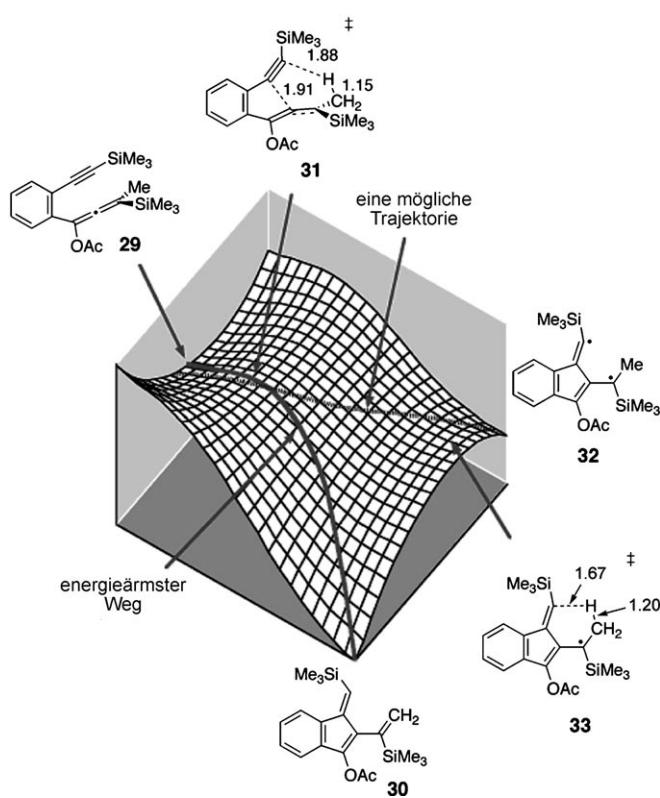


Abbildung 5. Qualitative unsymmetrische, sich gabelnde PES für die C^2-C^6 -Cyclisierung des Allens 29 (UB3LYP/6-31G**-Geometrien der Übergangszustände; in Anlehnung an Lit. [47]).

Quasiklassische Dynamiksimulationen an einer B3LYP-Hyperfläche haben gezeigt, dass 29 von 101 Trajektorien vom MEP abweichen und zur Diradikalzwischenstufe führen. Dieses Ergebnis ist in Einklang mit experimentell abgefangenen Diradikalzwischenstufen und dem gemessenen KIE (wieder etwa 1.4), der für einen stufenweisen Mechanismus zu groß, für einen konzertierten Mechanismus aber zu klein ist. Kürzlich gelang Schmitt et al. mit der Messung großer Unterschiede bei inter- und intramolekularen KIEs für mehrere substituierte Varianten von 29 eine experimentelle Bestätigung des Bifurkationsmodells.^[48]

4.4. Cycloadditionen

Sakai and Nguyen^[49] sowie Cremer et al.^[50] haben die Bifurkation auf der PES für die konzertierte Cycloaddition von *cis*-1,3-Butadien an Ethylen beschrieben. Der Reaktionsweg gabelt sich nach dem C_s -symmetrischen Diels-Alder-Übergangszustand und führt wahlweise zu einem der beiden möglichen Cyclohexene mit Halbsesselkonformation.

Die bemerkenswerte Entdeckung, dass bei einigen der einfachsten Diels-Alder-Reaktionen Hyperflächenbifurkationen nachzuweisen sind, richtete die Aufmerksamkeit vieler Chemiker auf die Rolle solcher Gabelungen. In einer Reihe von Arbeiten zeigten Caramella et al., dass die endo-Dimerisierungen von Methacrolein,^[51] Cyclopentadien,^[52] Butadien^[53] und Cyclopentadienon^[54] über Reaktionswege mit

Bifurkationen verlaufen. Zuvor war die Selektivität der Dien-Dimerisierung auf konkurrierende Übergangszustände zurückgeführt worden. Abbildung 6a zeigt das Konturliniendiagramm

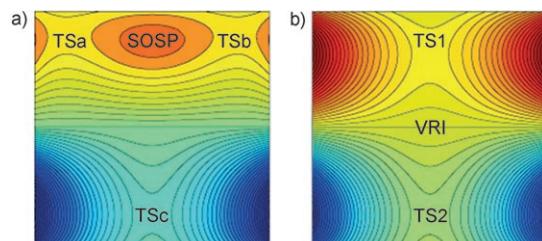
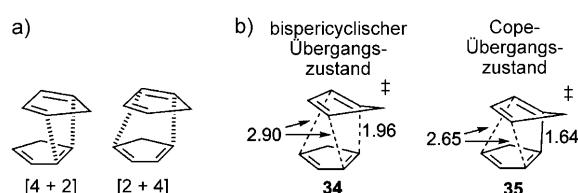


Abbildung 6. Konturliniendiagramme von Modell-PESs für a) eine pericyclische und b) eine bispericyclische Cycloaddition (hohe Energie: rot, niedrige Energie: blau).

diagramm einer Modell-PES mit zwei konkurrierenden Übergangszuständen für die Cycloaddition, TSa und TSb, einem Sattelpunkt zweiter Ordnung (second-order saddle point, SOSP), der sie verknüpft, und dem Cope-Übergangszustand (TSc), der der Isomerisierung der Cycloaddukte entspricht. Bei den von Caramella und anderen Forschungsgruppen^[55] untersuchten Dien-Dimerisierungen sind TSa und TSb zu einem einzigen „bispericyclischen“ Übergangszustand TS1 verschmolzen (Abbildung 6b). Auf einer solchen Hyperfläche verschwindet der Sattelpunkt zweiter Ordnung, und zwischen dem bispericyclischen und dem Cope-Übergangszustand TS2 liegt nun ein VRI-Punkt.

Obwohl es für die Dimerisierung von Cyclopentadien zwei mögliche [4+2]-Cycloadditionswege gibt (Schema 7a), wurde nur ein stark asynchroner Diels-Alder-Übergangszu-



Schema 7. Endo-Dimerisierung von Cyclopentadien. a) [4+2]-Wechselwirkungen, b) Übergangszustandsstrukturen nach Lit. [52].

stand (34, Schema 7b) nachgewiesen. Die wichtigsten [2+4]-Wechselwirkungen sind genauso groß wie die [4+2]-Wechselwirkungen und führen zu einer kurzen Partialbindung (1.96 Å), die beiden Wechselwirkungen gemeinsam ist, sowie zu zwei äquivalenten langen Partialbindungen (2.90 Å). Von 34 führt die IRC unter nur leichter Energieabnahme (2.3 kcal mol⁻¹) und Verkürzung aller drei Bindungen direkt zum Cope-Übergangszustand 35. Die beiden endo-Cycloadditionswege sind am bispericyclischen Übergangszustand verschmolzen, spalten sich an einem VRI-Punkt zwischen 34 und 35 auf und führen so zu einem von zwei äquivalenten Cycloaddukten. Lasorne et al. lokalisierten den VRI-Punkt bei Partialbindungslängen von 1.87 und 2.87 Å.^[56]

Houk et al. untersuchten eine Reihe von intramolekularen Cycloadditionsreaktionen mit sich gabelnden Potential-

energiehyperflächen und setzten hierzu mit Cyclobutadien verknüpfte Butadiene ein.^[57] Aus Abbildung 7 geht hervor, wie sich die Länge der verknüpfenden Kette auf die Über-

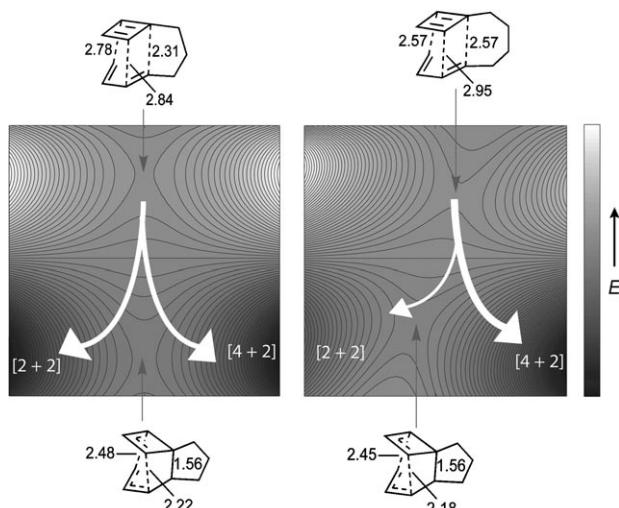
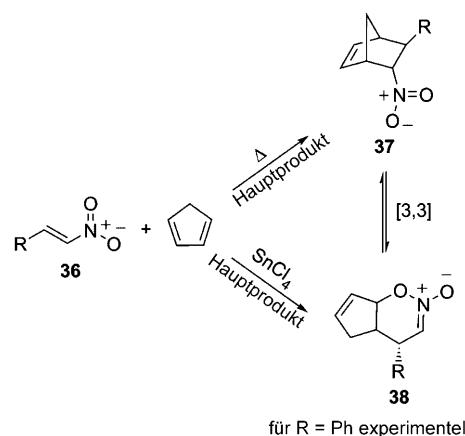


Abbildung 7. Qualitative PESs für die intramolekulare Cycloaddition zwischen Cyclobutadien und über eine Trimethylen- oder eine Tetramethylenkette gebundenem Butadien (Energiewerte und Konfigurationen aus Lit. [57]).

gangszustandsstruktur, die PES-Form und das Verzweigungsverhältnis (weiße Pfeile) auswirkt. Im Fall der Trimethylenkette sind der Diels-Alder- und der Cope-Übergangszustand entlang der Reaktionskoordinate fast nebeneinander angeordnet und sollten daher annähernd gleiche Mengen an [2+2]- und [4+2]-Cycloaddukt liefern. Bei der längeren Tetramethylenkette sind die Positionen dieser Übergangszustände deutlich versetzt, sodass eine stark unsymmetrische Hyperfläche mit hoher Präferenz für die Bildung des [4+2]-Cycloaddukts resultiert.

Kürzlich wurde in unserer Gruppe festgestellt, dass die Periselektivität bei Cycloadditionen zwischen Cyclopentadien und Nitroalkenen oder β,γ -ungesättigten α -Ketophosphonaten unter thermischen und Lewis-Säure-katalysierten Bedingungen durch einen bispericyclischen Übergangszustand gesteuert wird.^[58] Unter thermischen Bedingungen wirkt Cyclopentadien in der Cycloaddition mit Nitroalkenen **36** als 4 π -Dienkomponente, und das Diels-Alder(DA)-Addukt **37** ist das Hauptprodukt (Schema 8). In Gegenwart der Lewis-Säure SnCl_4 ist die Selektivität umgekehrt, und es entsteht bevorzugt das Hetero-Diels-Alder(HDA)-Addukt **38**. Abbildung 8 zeigt eine qualitative Gegenüberstellung der sich gabelnden PESs für die thermische und die Lewis-Säure-katalysierte Reaktion mit den Geometrien der Übergangszustände der bispericyclischen DA-Reaktion (TS1) über und der Claisen-Umlagerung (TS2) unter den Hyperflächen. Die bevorzugte Bildung des DA-Addukts unter thermischen Bedingungen ist auf die gegenüber der C-O-Wechselwirkung kürzere C-C-Bindung zurückzuführen. Die Koordination von SnCl_4 verkürzt die C-O-Bindung und vergrößert den C-C-Abstand und führt so zu einer Präferenz für die C-O-Bindungsbildung entlang der IRC. SnCl_4 neigt den bispericycli-



Schema 8. Konkurrierende DA- und HDA-Cycloadditionen zwischen Nitroalkenen und Cyclopentadien.

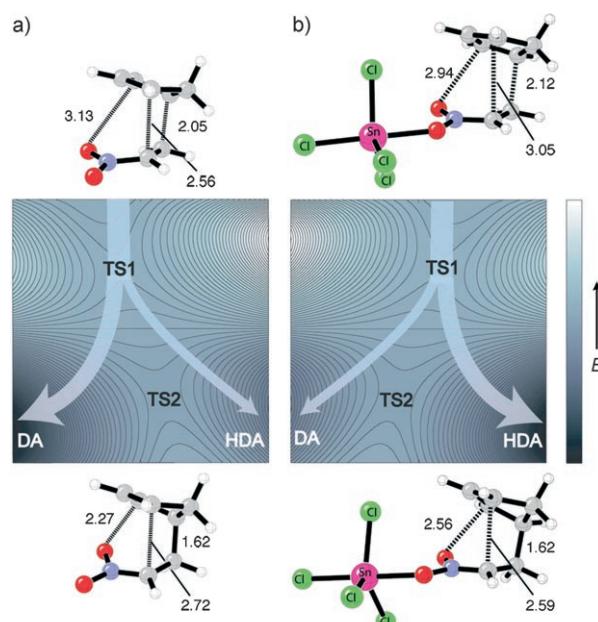


Abbildung 8. Qualitative Konturliniendiagramme und Übergangszustandsstrukturen für a) die thermische und b) die Lewis-Säure-katalysierte DA-Cycloaddition zwischen Cyclopentadien und Nitroethen (in Anlehnung an Lit. [58]).

schen Übergangszustand gewissermaßen in Richtung des HDA-Addukts, sodass nun nur Trajektorien, die signifikant vom MEP abweichen, zum Diels-Alder-Addukt führen.

Singleton et al. haben auch gezeigt, dass die PES für die Cycloadditionsreaktion zwischen Cyclopentadien und Diphenylketen unsymmetrisch ist und dass ein gemeinsamer Übergangszustand sowohl zu [2+4]- als auch zu [2+2]-Cycloaddukten führt.^[59] Wieder ist die Geometrie des geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustands gut für eine Vorhersage der Periselektivität geeignet, allerdings gibt es keine einfache Methode, die Verzweigungsverhältnisse mithilfe von Dynamiksimulations quantitativ vorherzusagen.

Bispericyclische Übergangszustände sind auch an komplizierten Cycloadditionsreaktionen beteiligt, die in der Naturstoffsynthese Verwendung finden. So haben Quideau et al.

berichtet, dass bei der Synthese des Bissexquiterpens (+)-Aquaticol die diastereofaciale Selektivität der Dimerisierung von *ortho*-Chinolen durch einen bispericyclischen DA-Übergangszustand gesteuert wird.^[60] Darüber hinaus sind Bifurkationen bei Cycloadditionen für die Reaktion von 1,2,4,5-Tetrazinen und Pyridazinen mit Alkinen, Cycloadditionen zwischen Cycloheptatrien und Cyclopentadien,^[61] 1,3-Dipolare Cycloadditionen^[62] und die Addition von Dichlorcarben an Cyclopropen beschrieben.^[63]

5. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die mögliche Bildung mehrerer Zwischenstufen und/oder Produkte aus einem einzigen Übergangszustand erweitert den Umfang etwaiger Reaktionswege und erschwert klassische Unterscheidungen zwischen stufenweisen und konzentrierten Mechanismen. Lluch et al. haben die Anwendung der Variationstheorie für Übergangszustände vorgeschlagen, um Produktverteilungen bei sich gabelnden symmetrischen Reaktionswegen vorherzusagen, die durch Isotopensubstitution unsymmetrisch gemacht werden.^[45] Allerdings ist im Allgemeinen beim Auftreten einer PES-Bifurkation die Analyse der gesamten Potentialenergiehyperfläche für das qualitative Verständnis der Reaktionsverläufe entscheidend. Quantitative Aussagen bezüglich Selektivität und Isotopeneffekten erfordern in diesen Fällen derzeit häufig Moleküldynamiksimulationen, da Produktverteilungen nicht mehr von den relativen Helmholtz-Energien konkurrierender Übergangszustände bestimmt werden.^[59]

Das letzte Jahrzehnt brachte eine Flut von Berichten über Reaktionswegbifurkationen bei organischen Reaktionen, die sich zum Teil in den wegweisenden Arbeiten von Caramella et al. über bispericyclische Reaktionen niederschlugen.^[51–54] Künftige Arbeiten werden zweifellos viele weitere Beispiele für Reaktionswegbifurkationen bei pericyclischen Reaktionen nach dem Übergangszustand aufdecken. Die in diesem Kurzaufsatz beschriebenen Beispiele belegen, dass Bifurkationen bei Reaktionsverläufen nicht einfach Kuriositäten sind, sondern ganz allgemein bei vielen Arten von organischen und metallorganischen Umwandlungen auftreten können.^[64]

Wir danken der National Science Foundation für finanzielle Unterstützung (CHE-0548209) und einen Praktikumsplatz für D.H.E. [NSF IGERT: Materials Creation Training Program (DGE-0114443)]. S.E.W. wird durch ein NIH NRSA Postdoc-Stipendium (NIH-1F32GM082114-01) und N.C.-Ö. durch den Wissenschaftlichen und technologischen Forschungsrat der Türkei (TÜBİTAK) gefördert.

Eingegangen am 25. Februar 2008

Online veröffentlicht am 2. September 2008

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

[1] B. K. Carpenter in *Reactive Intermediates Chemistry* (Hrsg.: R. A. Moss, M. S. Platz, M. Jones, Jr.), Wiley-Interscience, New York, 2004.

[2] P. Valtazanos, K. Ruedenberg, *Theor. Chim. Acta* **1986**, 69, 281.

- [3] D. A. Singleton, C. Hang, M. J. Szymanski, M. P. Meyer, A. G. Leach, K. T. Kuwata, J. S. Chen, A. Greer, C. S. Foote, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1319.
- [4] M. Hamaguchi, M. Nakaishi, T. Nagai, T. Nakamura, M. Abe, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12981.
- [5] a) Siehe Lit. [21]; b) R. M. Minyaev, D. J. Wales, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 218, 413.
- [6] T. Fueno, *The Transition State*, Gordon and Breach, Tokyo, 1999.
- [7] E. Kraka in *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Vol. 4 (Hrsg.: P. von R. Schleyer), Wiley, New York, 1998, S. 2445.
- [8] D. J. Wales, *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 3926.
- [9] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 363.
- [10] B. K. Carpenter, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 520; C. Doubleday, M. Nendel, K. N. Houk, D. Theweatt, M. Page, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4720.
- [11] W. Quapp, *J. Mol. Struct.* **2004**, 695–696, 95.
- [12] T. Taketsugu, N. Tajima, K. Hirao, *J. Chem. Phys.* **1996**, 105, 1933.
- [13] W. H. Miller, N. C. Handy, J. E. Adams, *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 99; J. González, X. Gliménez, J. M. Bofill, *J. Chem. Phys.* **2002**, 116, 8713.
- [14] W. Quapp, M. Hirsch, O. Imig, D. Heidrich, *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 1087; W. Quapp, M. Hirsch, D. Heidrich, *Theor. Chem. Acc.* **1998**, 100, 285.
- [15] W. Quapp, M. Hirsch, D. Heidrich, *Theor. Chem. Acc.* **2000**, 105, 145; W. Quapp, M. Hirsch, D. Heidrich, *Theor. Chem. Acc.* **2004**, 112, 40; W. Quapp, *J. Theor. Comput. Chem.* **2003**, 2, 385.
- [16] A. Jiménez, R. Crehuet, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, 118, 769.
- [17] I. H. Williams, G. M. Maggiore, *J. Mol. Struct.* **1982**, 89, 365.
- [18] Y. Kumeda, T. Taketsugu, *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 477.
- [19] B. Lasorne, G. Dive, M. Desouter-Lecomte, *J. Chem. Phys.* **2003**, 118, 5831.
- [20] S. M. Colwell, *Mol. Phys.* **1984**, 51, 1217; S. M. Colwell, N. C. Handy, *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 1281; J. Baker, P. M. W. Gill, *J. Comput. Chem.* **1988**, 9, 465; T. Yanai, T. Taketsugu, K. Hirao, *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 1137.
- [21] D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5879.
- [22] P. G. Wentholt, D. A. Hrovat, W. T. Borden, W. C. Lineberger, *Science* **1996**, 272, 1456.
- [23] O. Castaño, R. Palmeiro, L.-M. Frutos, J. Luisandrés, *J. Comput. Chem.* **2002**, 23, 732.
- [24] O. Castaño, L.-M. Frutos, R. Palmeiro, R. Notario, J.-L. Andrés, R. Gomperts, L. Blancafort, M. A. Robb, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2168; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2095.
- [25] W. A. Shapley, G. B. Bacsikay, *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 6624.
- [26] J. J. Finnerty, C. Wentrup, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1909; J. J. Finnerty, C. Wentrup, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9735.
- [27] N. Yamamoto, F. Bernardi, A. Bottoni, M. Olivucci, M. A. Robb, S. Wilsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2064; S. Malone, A. F. Hegarty, M. T. Nguyen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1988**, 477; I. V. Tokmakov, G.-S. Kim, V. V. Kislov, A. M. Mebel, M. C. Lin, *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 6114.
- [28] S. Shaik, D. Danovich, G. N. Sastry, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9237; G. N. Sastry, S. Shaik, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2131.
- [29] J. Li, X. Li, S. Shaik, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 8526; V. Bakken, D. Danovich, S. Shaik, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 130.
- [30] H. Yamataka, M. Aida, M. Dupuis, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, 300, 583; H. Yamataka, M. Aida, M. Dupuis, *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 353, 310.
- [31] P. Valtazanos, S. T. Elbert, S. Xantheas, K. Ruedenberg, *Theor. Chim. Acta* **1991**, 78, 287; S. Xantheas, S. T. Elbert, K. Ruedenberg, *Theor. Chim. Acta* **1991**, 78, 327; S. Xantheas, S. T. Elbert, K. Ruedenberg, *Theor. Chim. Acta* **1991**, 78, 365; P. Valtazanos, K. Ruedenberg, *Theor. Chim. Acta* **1991**, 78, 397; P. Valtazanos,

- S. T. Elbert, K. Ruedenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3147; W. A. Kraus, A. E. DePristo, *Theor. Chim. Acta* **1986**, *69*, 309.
- [32] D. H. Nouri, D. J. Tantillo, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3686.
- [33] R. A. Bartsch, Y. M. Chae, S. Ham, D. M. Birney, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7479.
- [34] D. A. Hrovat, J. A. Duncan, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 169.
- [35] W. R. Roth, D. Wollweber, R. Offerhas, V. Rekowski, H. W. Lennartz, R. Sustmann, W. Müller, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2701.
- [36] S. L. Debbert, B. K. Carpenter, D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7896.
- [37] C. P. Suhrada, C. Selçuki, M. Nendel, C. Cannizzaro, K. N. Houk, P.-J. Rissing, D. Baumann, D. Hasselmann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3614; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3548.
- [38] M. B. Reyes, E. B. Lobkovsky, B. K. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 641.
- [39] I. Özkan, M. Zora, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9635.
- [40] L. M. Stephenson, M. J. Grdina, M. Orfanopoulos, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 419.
- [41] K. Yamaguchi, S. Yabushita, T. Fueno, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5043; G. Tonachini, H. B. Schlegel, F. Bernardi, M. A. Robb, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 483.
- [42] M. Orfanopoulos, L. M. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1417; M. B. Grdina, M. Orfanopoulos, L. M. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3111.
- [43] A. G. Leach, K. N. Houk, *Chem. Commun.* **2002**, *2002*, 1243.
- [44] D. A. Singleton, C. Hang, M. J. Symanski, E. E. Greenwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1176.
- [45] À. González-Lafont, M. Moreno, J. M. Lluch, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13089.
- [46] P. G. Wentholt, M. A. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9265.
- [47] T. Bekele, C. F. Christian, M. A. Lipton, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9216.
- [48] M. Schmittel, C. Vavilala, R. Jaquet, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7036; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6911.
- [49] S. Sakai, M. T. Nguyen, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 9169.
- [50] E. Kraka, A. Wu, D. Cremer, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 9008.
- [51] L. Toma, S. Romano, P. Quadrelli, P. Caramella, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5077.
- [52] P. Caramella, P. Quadrelli, L. Toma, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1130.
- [53] P. Quadrelli, S. Romano, L. Toma, P. Caramella, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8785.
- [54] P. Quadrelli, S. Romano, L. Toma, P. Caramella, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6035.
- [55] T. C. Dinadayalane, G. N. Sastry, *Organometallics* **2003**, *22*, 5526; T. C. Dinadayalane, G. Gayatri, G. N. Sastry, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 9310.
- [56] B. Lasorne, G. Dive, M. Desouter-Lecomte, *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 184304.
- [57] J. Limanto, K. S. Khuong, K. N. Houk, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16310.
- [58] N. Çelebi-Ölcüm, D. H. Ess, V. Aviyente, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4528.
- [59] B. R. Ussing, C. Hang, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7594.
- [60] J. Gagnepain, F. Castet, S. Quideau, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1555; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1533; J. Gagnepain, R. Méreau, D. Dejugnac, J.-M. Léger, F. Castet, D. Deffieux, L. Pouységou, S. Quideau, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493.
- [61] A. G. Leach, E. Goldstein, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8330.
- [62] R. C. Mawhinney, H. M. Muchall, G. H. Peslherbe, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1615.
- [63] D. C. Merrer, P. R. Rablen, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1630; M. Khrapunovich, E. Zelenova, L. Seu, A. N. Sabo, A. Flaherty, D. C. Merrer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7574.
- [64] C. Zhou, D. M. Birney, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3279; H. F. Bettinger, R. I. Kaiser, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 4576; L. Chen, H. Xiao, J. Xiao, X. Gong, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 11440.