

117. Totalsynthese von (–)-Norgestrel¹⁾

von Helmut Baier²⁾, Gerd Dürner und Gerhard Quinkert*

Institut für Organische Chemie, Universität Frankfurt am Main, Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt (Main) 50

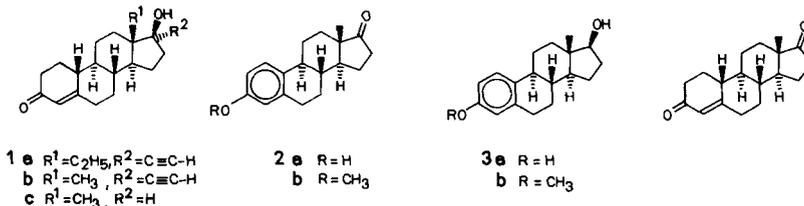
Albert Eschenmoser zum 60. Geburtstag gewidmet

(9.IV.85)

Total-Synthesis of (–)-Norgestrel

(–)-Norgestrel (**1a**) or (–)-norethindrone (**1b**), two active progestational ingredients of currently used contraceptives have been synthesized stereoselectively. Compound **1a** has been obtained starting from *m*-cresol methyl ether, dimethyl malonate, and (*E*)-1,4-dibromo-2-butene. The steroid skeleton has been constructed using an intramolecular *Diels-Alder* reaction of an *o*-quinodimethane derivative preceded by a photo-enolization of an appropriate methyl-substituted acetophenone derivative. Chirality has been introduced at an early stage during an S_{CN} reaction (cf. *Scheme 1*). Compound **1b** has been obtained similarly using a previously reported mixture of the enantiomerically pure constitutional isomers **18b/19b** (cf. *Scheme 3*).

1. Einleitung. – (–)-Norgestrel (**1a**) wird weltweit als gestagene Komponente Nummer Eins in oralen Kontrazeptiva verwendet [3a]. Als 13-Ethylgonan-Derivat kann diese Verbindung bislang jedenfalls nicht durch Partialsynthese aus einem natürlich vorkommenden Steroid gewonnen werden: Die Totalsynthese ist daher nach wie vor der Weg zum biologisch aktiven **1a**.



Tab. 1 zeigt auf, mit welcher sprachlicher Vielfalt das Problem zu lösen versucht worden ist, das biologisch aktive [4] Enantiomere **1a** vom inaktiven [4] Enantiomeren *ent-1a* und beide vom nur halb so wirksamen [4] Gemisch *rac-1a* unterscheiden zu können³⁾.

Wir verwenden hier den bewährten Trivialnamen *Norgestrel*, der implizite über die Strukturdetails der Konstitution und relativen Konfiguration informiert, vermerken

¹⁾ Wir haben bereits anlässlich einer Konferenz über 'Selectivity – a Goal for Synthetic Efficiency' [1] die Tatsache des erfolgreichen Abschlusses der Totalsynthese von enantiomerenreinem (–)-Norgestrel bekannt gemacht.

²⁾ Aus der Dissertation von H. B. [2].

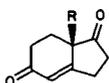
³⁾ Die einschlägige Literatur über Totalsynthesen von **1a**, *rac-1a* oder *ent-1a* ist im «On-line»-Dialog mit Datenbanken des *Chemical Abstracts Service* unter Verwendung der in *Tab. 1* aufgeführten CAS-RN recherchiert worden; die Recherche schliesst mit dem Informationsstand von Heft 26, Vol. 101 von *Chemical Abstracts* ab. Frühere Totalsynthesen von **1a** s. [5–10], von *rac-1a* s. [5] [6] [11–14] und von *ent-1a* s. [5].

Tab. 1. Zur mannigfaltigen Notation von **1a**, *ent*-**1a** und *rac*-**1a**

Notation	1a	<i>ent</i> - 1a	<i>rac</i> - 1a
World Health Organization ^{a)} nach Reichstein et al. ^{b)}	Levonorgestrel <i>d</i> -Norgestrel	– <i>l</i> -Norgestrel	Norgestrel <i>d, l</i> -Norgestrel
CAS-Name	13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (17 α)	13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (8 α ,9 β ,10 α ,13 α ,14 β)	(\pm)-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one
Beilstein-Name	13 β -Ethyl-17 α -ethynyl-17 β -hydroxygon-4-en-3-on	<i>ent</i> -13 β -Ethyl-17 α -ethynyl-17 β -hydroxygon-4-en-3-on	<i>rac</i> -13 β -Ethyl-17 α -ethynyl-17 β -hydroxygon-4-en-3-on
diese Arbeit	(–)-Norgestrel	(+)-Norgestrel	(\pm)-Norgestrel
CAS-RN	797-63-7	797-64-8	6533-00-2

^{a)} S. [4]. ^{b)} S. [19b].

durch ein vorangesetztes Plus- und/oder Minuszeichen die Richtung des experimentell bestimmten optischen Drehvermögens, bringen damit die Information über die absolute Konfiguration⁴⁾ ein, und benutzen im übrigen die mit dem Formelbild des biologisch aktiven Enantiomeren direkt oder indirekt verknüpften Kürzel **1a** oder *ent*-**1a** sowie *rac*-**1a**⁵⁾.



A R = CH₃
B R = C₂H₅

Eine photochemische Totalsynthese von Östron (**2a**) ist kürzlich in unserem Laboratorium entwickelt worden [18] [21]. Sie liefert nicht nur **2a**, sondern je nach den gegen Schluss der Synthese gewählten Bedingungen Östradiol-17 β (**3a**), 19-Nortestosteron (**1c**), 19-Norandrost-4-en-3,17-dion (**4**) oder – wie diese Mitteilung auch zeigt – das vormalige Gestagen Nummer Eins in oralen Kontrazeptiva [3b]: *Norethindron* (**1b**)⁶⁾. Da 13-Methylgonan-Verbindungen jedoch auch mit Hilfe von wohlfeilem Ausgangsmaterial aus ergiebigen Steroidquellen durch Partialsynthese zugänglich sind, ist die Totalsynthese des Naturstoff-Analogons **1a** die eigentliche Nagelprobe für unsere Konzeption zur Synthese von biologisch aktiven Steroiden, die an C(10) keinen weiteren Substituenten tragen.

2. Die photochemische (–)-Norgestrel-Synthese. – 2.1. *Der direkte Weg.* Die Totalsynthese von **1a** hält sich so weit als möglich an die Erfahrungen, die vordem bei der Synthese von **2a** [18] gemacht worden waren. Sie erfolgt in vier Phasen.

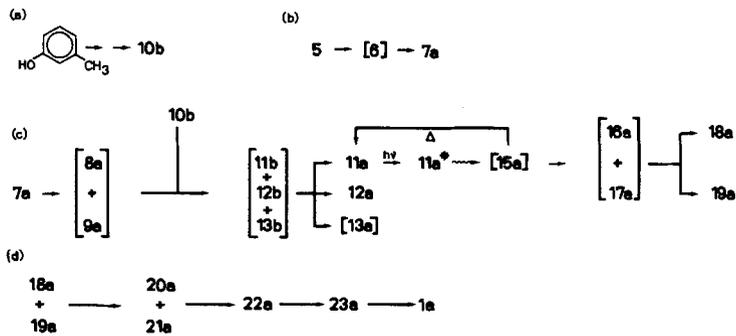
In der ersten Phase wird der achirale Ring A-Baustein **10b** (s. *Schema 1a*) nach einem Verfahren, das bereits während der photochemischen Synthese von *rac*-**2a** entwickelt worden ist, bequem aus *m*-Cresol erhalten.

⁴⁾ Die absolute Konfiguration von **1a** folgt indirekt aus der absoluten Konfiguration [15] von **A** [16] und der Analogie zwischen dem CD-Spektrum von **A** und dem des höheren Homologen **B** [16a]. Durch Einkristall-Strukturanalyse von **1a** [17] wurde nur die relative Konfiguration ermittelt.

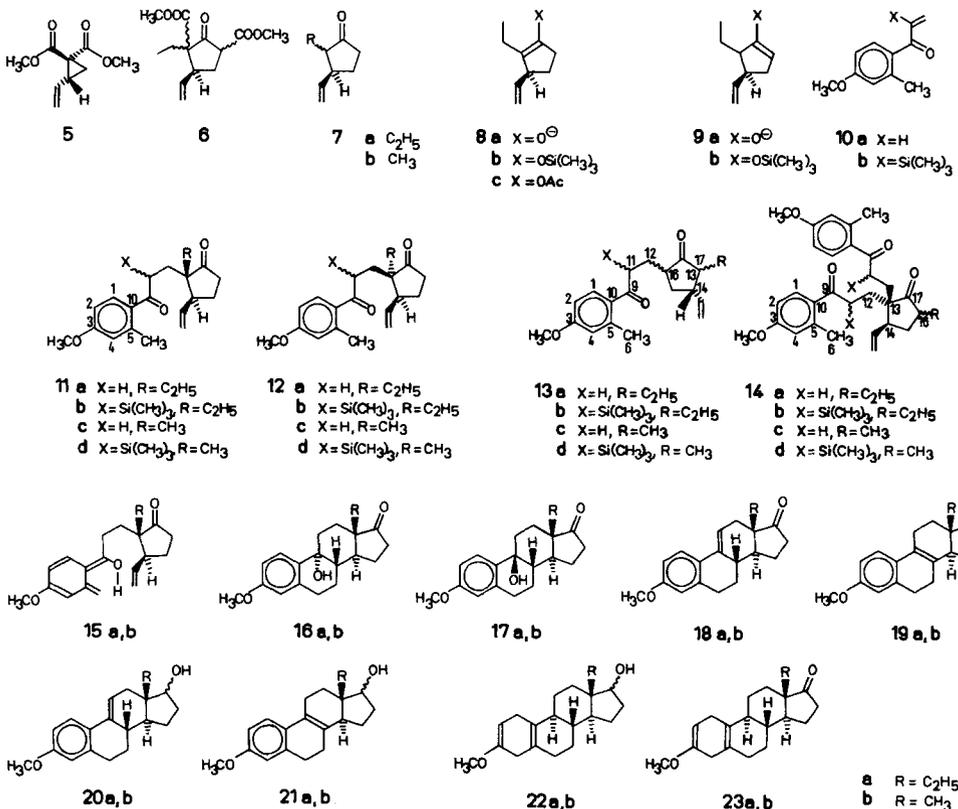
⁵⁾ Zur eindeutigen Verwendung von Konfigurationsformeln bei der Kennzeichnung von Enantiomeren und Enantiomergemischen s. [18b]. Frühere Ansätze [19] unterschieden nicht genügend zwischen der abstrakten Struktur einer chemischen Verbindung, ihrer ersten Ableitung – dem Konfigurationsbild – und ihrer zweiten Ableitung – der Konfigurationsnummer (seit 1960 [20] mehr und mehr mit fettgedruckten arabischen Ziffern geschriebene Laufzahl).

⁶⁾ Systematischer Name: *17 β -Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one*.

Schema 1. Die vier Phasen der photochemischen Synthese von (-)-Norgestrel (1a)



- a) Vom *m*-Cresol zum Ring-A-Baustein 10b, s. Kap. 5.1 von [21].
- b) Vom chiralen Cyclopropan-Derivat 5 (s. Kap. 6.1.1.1.3 von [18]) zum Ring-D-Baustein 7a (Gemisch enantiomerenreiner Diastereoisomeren, s. Exper. 1.1).
- c) Aus 7a und 10b entsteht durch Bindung zwischen C(12) und C(13) ein AD-Addukt (s. Exper. 1.2) und hieraus durch Bindung zwischen C(6) und C(7) sowie zwischen C(8) und C(9) ein dehydratisiertes ABCD-Cycloaddukt (s. Exper. 1.3).
- d) Durch abschliessende Umwandlungen (s. Exper. 1.4 bis 1.7) Bildung von 1a.



In der zweiten Phase, die zeitlich zur ersten parallel organisiert werden kann, wird der chirale Ring D-Baustein **7a** (s. *Schema 1b*) hergestellt. Diese Verbindung hat zwei Chiralitätszentren. Erfreulicherweise geht die stereostrukturelle Information an einem dieser Chiralitätszentren verloren, sobald im weiteren Syntheseverlauf das thermodynamisch stabilere Enolat-Anion **8a** produziert wird. Somit erübrigt sich eine Trennung der *cis/trans*-Diastereomeren **7a** (Verhältnis 8:92). Dieses Gemisch entsteht *via* **6** bei der Homo-Michael-Addition des Enolat-Anions vom Ethylmalonsäure-dimethylester an **5** und anschließender Dieckmann-Kondensation des Enolat-Anions vom resultierenden Tetraester.

Bei der Ringerweiterung **5**→**7a** geht diesmal keine strukturelle Information am beteiligten Stereozentrum verloren: dieser willkommene Befund ist jedenfalls für die Umwandlung von **5** in **7b** nachgewiesen worden (s. *Kap. 6.1.1.1.1.4* von [18a]). (*R*)-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäure-dimethylester (**5**) fällt durch Chiralitätstransferierende Cyclopropanbildung und nachfolgende Umesterung an (s. *Kap. 6.1.1.1* von [18a]). Die bemerkenswerte Stereoselektion während der Dreiringbildung ist nach Formulierung der zugrunde liegenden stereoelektronischen Gegebenheiten plausibel gedeutet und ausführlich kommentiert worden [1] [18].

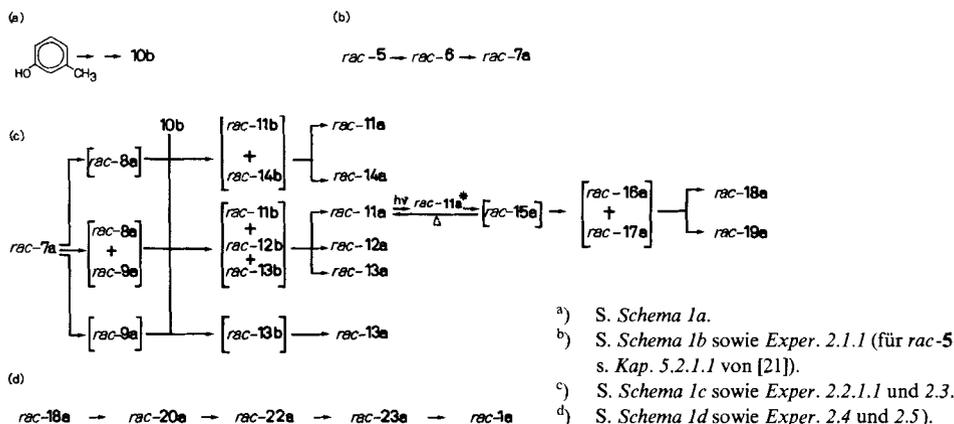
In der dritten Phase wird das Steroidgerüst nach dem Aufbauschema $A + D \rightarrow AD \rightarrow ABCD$ (s. *Schema 1c*) zusammengefügt: **8a/9a** setzt sich in einer Michael-Addition mit **10b** zu **11a/12a/13a** im Verhältnis von 4,2:1,0:0,15 um. Sieht man von den C-Atomen der Ethinylgruppe ab, weist das Hauptaddukt **11a** schon sämtliche C-Atome des späteren 19-Norsteroids auf. Darüber hinaus ist die erforderliche (*S*)-Konfiguration am neu entstandenen Stereozentrum C(13) in **11a** bereits etabliert worden. Die Stereoselektion zugunsten von Verbindungen des Typs **11** und zum Nachteil von solchen des Typs **12** ist in der Methylreihe (s. *Kap. 6.2.1.1* von [18a]) allerdings grösser als in der Ethylreihe⁷⁾.

Man erhält die Konstitutionsisomeren **18a/19a** im Verhältnis von 95:5 mit 52% chemischer Ausbeute, wenn man nacheinander auf **11a** die bewährten Bedingungen (s. *Kap. 5.5* von [21]) der UV-Bestrahlung bei erhöhter Temperatur (→[**15a**]→**16a/17a**) und auf das resultierende Bestrahlungsrohprodukt diejenigen der Dehydratisierung anwendet.

In der vierten Phase wird die strukturelle Funktionalität eingeführt, die von der biologisch wirksamen Zielverbindung gefordert wird (s. *Schema 1d*). Durch eine Reihe von Reaktionsschritten, die jeweils bekannter Verfahrenstechnik folgt – Reduktion der Styrolerivate **18a/19a** durch LiAlH_4 , Birch-Reduktion des hierbei anfallenden Gemisches **20a/21a**, an welche sich die Oppenauer-Oxidation von **22a** und Ethinylierung von **23a** anschliessen – lassen sich die dehydratisierten Cycloaddukte **18a/19a** mit einer Gesamtausbeute von 44% in **1a** überführen (vgl. *Schema 37* in [18b] und *Kap. 3* (Ausbeute von **1b**)).

2.2. *Optimierung in der Reihe racemischer Gemische.* Bei der photochemischen Synthese von (–)-Norgestrel wurden einzelne Reaktionsschritte, wie bei der photochemischen Synthese von (+)-Östron, in der Reihe racemischer Gemische optimiert (s. hier *Schema 2* und dort [21]). Die Ringerweiterung von *rac*-**5** führte mit etwas geringerer Ausbeute zu *rac*-**7a** als zu *rac*-**7b**. Dies änderte sich auch nicht, als statt der Esterhydrolyse unter basischen und der Decarboxylierung unter sauren Bedingungen die unmittelbare Demethoxycarbonylierung in polaren aprotischen Medien [22] versucht wurde. Im Gegenteil, die Ausbeute nahm noch weiter ab (s. *Exper. 2.1.1*).

⁷⁾ Den gleichen Trend übt eine Isopropenyl- statt einer Vinylgruppe an C(3) des Fünfrings aus.

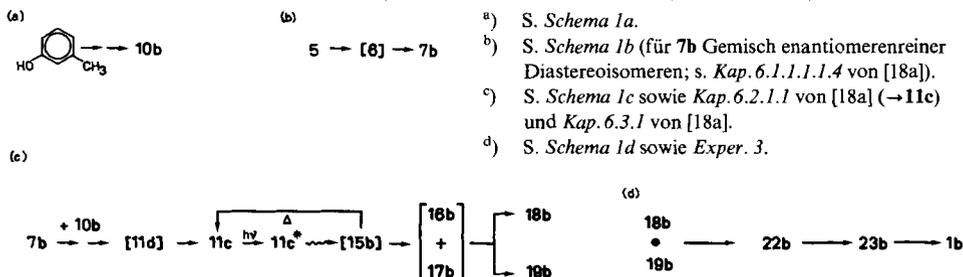
Schema 2. Die vier Phasen der photochemischen Synthese von (\pm)-Norgestrel (*rac*-1a)

Auch die *Michael*-Addition, die zur Diseco-steroid-Schlüsselverbindung führt, liess in ihrer Effektivität nach, wenn man aus **7a** statt aus **7b** erhältliche Enolat-Anionen an **10b** addierte. Hatte sich der Wechsel von **10a** zu **10b** durch eine beträchtliche Steigerung der Stereoselektivität zugunsten von **11c** bezahlt gemacht (s. Kap. 3.3 von [21]), nahmen Stereo- als auch Regioselektivität ab, wenn sich im Ring-D-Baustein eine Ethyl- statt einer Methylgruppe befand.

Enolat-Anionen vom Typ **8a/9a** können mit einem *Michael*-Akzeptor wie **10b** reversibel oder irreversibel, einfach oder mehrfach und schliesslich mehr oder weniger stereoselektiv zu den entsprechenden Addukten reagieren, von denen eine ganze Reihe tatsächlich auch beobachtet wurde. Unter den Bedingungen, die sich in der 13-Methyl-Reihe bewährt hatten (s. Exper. 2.2.1.2), erhielt man in der 13-Ethyl-Reihe neben dem Produkt einer doppelten *Michael*-Addition (d. h. *rac*-14a) nur geringe Mengen an *rac*-11a. Ersetzte man Na(*t*-BuO)/*t*-BuOH jedoch durch NaH/Dimethoxyethan (s. Exper. 1.2), setzten sich *rac*-7a und **10b** bei -55°C zu *rac*-11a (52%), *rac*-12a und *rac*-13a im Verhältnis von 28:7:1 um (s. Exper. 2.2.1.1).

Die Komplexität des *Michael*-Addukts lässt sich zwar reduzieren und die Selektivität zugunsten von *rac*-11a steigern, wenn man aus dem leicht erhältlichen Gemisch *rac*-8a/*rac*-9a (ca. 93:1) *rac*-8a über *rac*-8c (s. Exper. 2.2.1.4.1) oder über *rac*-8b (s. Exper. 2.1.2-2.1.4) abtrennt und mit **10b** umsetzt. Berücksichtigt man jedoch den Aufwand, der mit der Herstellung, Reinigung und Spaltung des betreffenden Enol-Derivats verbunden ist, fährt man mit der Einwirkung von NaH in Dimethoxyethan auf *rac*-7a am besten.

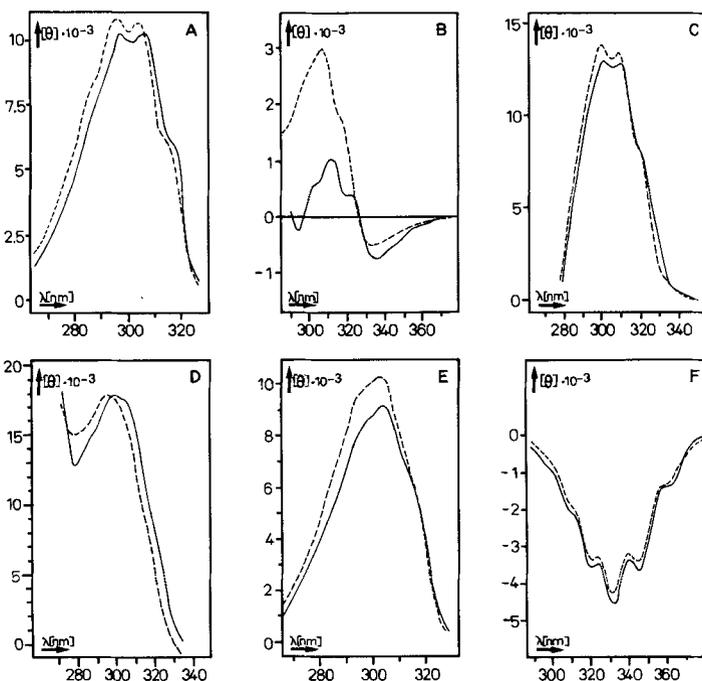
3. Die photochemische (–)-Norethindron-Synthese. – Gleichsam als Fingerübungen für die Umwandlung von **20a/21a** in **1a** (s. Schema 1d) wurden die entsprechenden Umsetzungen zunächst in der niederen homologen Reihe vorgenommen (s. Schema 3d). Später stellte sich dann heraus, dass die Bedingungen für die in Betracht kommenden Syntheseschritte aus der Methylreihe tatsächlich ohne weiteres auf die Ethylreihe übertragbar waren. Mit einer Ausnahme: die Ethinylierung von **23a** (s. Exper. 1.7) musste – im

Schema 3. Die vier Phasen der photochemischen Synthese von (–)-Norethindron (**1b**)

Vergleich zur gleichen Reaktion bei **23b** (s. *Exper. 3*) – unter forcierten Bedingungen ausgeführt werden.

Mit der Überführung des totalsynthetisch gewonnenen Gemisches der enantiomerenreinen Konstitutionsisomeren **20b** und **21b** in **1b** war die Totalsynthese von (–)-Norethin-dron (**1b**) unter Mitwirkung einer photochemischen Schlüsselreaktion (s. *Schema 3*) abgeschlossen (nicht optimierte Ausbeuten im *Exper. Teil*; vgl. *Schema 37* in [18b] und *Kap. 2.1* (Ausbeute von **1a**)).

4. CD-Spektroskopische Korrelationen. – Bei der photochemischen Synthese von (+)-Östron wurde mit erheblichem Aufwand die stereostrukturelle Integrität von **5** und **7b** (s. *Kap. 3* von [18a]) und somit der stereochemisch eindeutige Verlauf der Ringerweiterung der enantiomerenreinen Dreiringverbindung zum Gemisch enantiomerenreiner Diastereoisomeren mit fünfgliedrigem Ring gewährleistet. Bei der photochemischen Synthese von (–)-Norgestrel fiel den chiroptischen Daten geeigneter Zwischenverbindungen stereostrukturelle Kontrollfunktion zu. Vergleicht man für eine Reihe homologer Verbindungspaare deren CD-Spektren miteinander (s. *Fig. 1*), gewinnt man den Eindruck, dass jedesmal, wenn im Lauf der Synthese ein weiteres Chiralitätszentrum eingeführt worden ist, in der Methyl- wie in der Ethylreihe dieselbe Richtung der Stereoselektion eingeschlagen wurde. Da die absolute Konfiguration der Verbindungen aus der Methylreihe bekannt ist, kann man auf die absolute Konfiguration der entsprechenden Homologen aus der Ethylreihe schliessen.



Figur. CD-Spektren A) der Ring-D-Bausteine: **trans-7a** (—), **trans-7b** (---); B) der **trans-AD-Addukte**: **11a** (—), **11c** (---); C) der **cis-AD-Addukte**: **12a** (—), **12c** (---); D) der **dehydratisierten ABCD-Cycloaddukte**: **18a** (—), **18b** (---); E) der **Enonolether**: **23a** (—), **23b** (---) sowie F) der **19-Nor-steroid**: **1a** (—) und **1b** (---) (s. *Abb. 4* von [18a])

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [18a] [21]. Fs. = Feinstruktur.

1. Der Weg zum (-)-Norgestrel (1a). - 1.1. (2S,3S)-2-Ethyl-3-vinyl-1-cyclopentanon (**7a**). Zu 1,63 g (71 mmol) Na in 100 ml H₂O-freiem MeOH gelöst, tropfte man eine Lsg. von 11,38 g (71 mmol) Ethylmalonsäure-dimethylester in 50 ml MeOH, rührte 15 min bei 60°, tropfte anschliessend eine Lsg. von 12,7 g (69 mmol) (R)-2-Vinyl-1,1-cyclopropanedicarbonsäure-dimethylester (**5**) (s. Kap. 6.1.1.1.3 von [18a]) in 50 ml MeOH zu. Das Lsgm. wurde, zuletzt unter Durchleiten eines kräftigen N₂-Stroms, bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand 3 h auf 110–115° gehalten. Das erhaltene Gemisch verteilte man zwischen Et₂O (100 ml) und 10 proz. wässr. H₂SO₄ (100 ml). Die wässr. Lsg. wurde 3mal mit je 50 ml Et₂O ausgezogen, und die vereinigten org. Lsg. 2mal mit ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Kugelrohrdestillation (Badtemp. 120°/0,05 Torr) des Rückstands lieferte 17 g (94%) rohes **6**. IR (Film): identisch mit demjenigen von *rac*-**6** (s. *Exper. 2.1.1*).

Die Lsg. vom rohen **6** (16,98 g, 149 mmol) in 25 ml MeOH gab man zu einer Lsg. von 9,6 g (240 mmol) NaOH in 100 ml H₂O, rührte jeweils 12 h bei RT. bzw. kochte unter Rückfluss. Dann wurde unter Eiskühlung mit wässr. HCl neutralisiert (Bromthymolblau), portionsweise mit insgesamt 74 g NaH₂PO₄ · 2H₂O versetzt, die Lsg. 5mal mit je 80 ml Et₂O extrahiert, die vereinigten Extrakte mit ges. wässr. NaHCO₃- und NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abdampfen (Badtemp. 40–50°) und Kugelrohrdestillation (Badtemp. 100°/12 Torr) erhielt man 4,15 g Rohprodukt, das durch Chromatographie mit CH₂Cl₂ an 250 g Kieselgel und nochmalige Kugelrohrdestillation gereinigt wurde: 4,03 g (44% bezogen auf **7a**); laut GC (3% XE 60 auf Chromosorb W-AW-DMCS, 80°) ein (94:6)-Gemisch der *trans/cis*-Isomeren. [α]_D²⁰ = +130,9° (*c* = 0,65 in CH₂Cl₂). IR (Film): 3080w (C=C-H), 1740s (Fünfringketon), 1640w (C=C), 995 und 915m (Vinyl). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,92 (*t*, *J* = 7,5 CH₃CH₂); 1,57–2,58 (*m*, 3 CH₂, H-C(2), H-C(3)); 5,06 (*d* mit Fs., *J*_{cis} = 10,2, 1H, CH₂=CH); 5,13 (*d* mit Fs., *J*_{trans} = 17,1, 1H, CH₂=CH); 5,62–5,75 (*m*, 0,1H, CH₂=CH des *cis*-Isomeren); 5,80 (*ddd*, *J*_{trans} = 17,1, *J*_{cis} = 10,2, *J*_{vic} = 7,8, 0,9H, CH₂=CH des *trans*-Isomeren). Anal. ber. für C₉H₁₄O (138,2): C 78,21, H 10,21; gef.: C 78,10, H 10,16.

Eine anal. Probe des (2S,3S)-Isomeren *trans*-**7a** (420 mg) wurde aus dem (94:6)-Gemisch **7a** (700 mg) durch präp. HPLC (Hexan-Isomerenmischung/Et₂O 10:1; 2 Silica-Kartuschen der Fa. Waters; 0,1 l/min; 3maliges Recycling) gewonnen. [α]_D²⁰ = +156,3° (*c* = 0,65 in CH₂Cl₂). CD (*c* = 0,104, Dioxan): +10202 (297), +10228 (306), +5975 (sh, 317) (s. *Fig. 1a*). IR (Film): mit demjenigen von **7a** identisch. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,92 (*t*, *J* = 7,5, CH₃CH₂); 1,56–1,70 (*m*, CH₃CH₂, H-C(4)), 1,80–1,88 (*m*, H-C(2)); 2,03–2,18 (*m*, H-C(4), H-C(5)); 2,32–2,47 (*m*, H-C(5)); 2,48–2,55 (*m*, H-C(3)); 5,06 (*d* mit Fs., *J*_{cis} = 10,2, 1H, CH₂=CH); 5,13 (*d* mit Fs., *J*_{trans} = 17,1, 1H, CH₂=CH); 5,80 (*ddd*, *J*_{trans} = 17,1, *J*_{cis} = 10,2, *J*_{vic} = 7,8, CH₂=CH). Anal. ber. für C₉H₁₄O (138,2): C 78,21, H 10,21; gef.: C 78,28, H 10,09.

1.2. 13-Ethyl-3-methoxy-6,7:8,9-disecogona-1,3,5(10),7-tetraen-9,17-dion (**11a**) und 13 α -Ethyl-3-methoxy-6,7:8,9-diseco-13 β -gona-1,3,5(10),7-tetraen-9,17-dion (**12a**). Unter N₂ löste man 0,9 g (6,51 mmol) **7a** (s. *Exper. 1.1*) in 18 ml H₂O-freiem Dimethoxyethan, gab 0,28 g (9,12 mmol) einer 80proz. NaH-Suspension in Weissöl zu und erhitzte 3,5 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen auf -60° wurden 1,62 g (6,51 mmol) 2-Trimethylsilyl-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-propen-1-on (**10b**; s. Kap. 5.1.6 von [21]), in 18 ml H₂O-freiem Et₂O gelöst, langsam eingetropft. Man erwärmte auf -20° und rührte 30 min. Danach war laut DC (Petrolether/AcOEt 10:2) die Umsetzung beendet. Der Ansatz wurde vorsichtig in 20 ml eiskalte 10proz. H₂SO₄ gegossen. Man fügte 10 ml MeOH zu und rührte 24 h. Die DC-Analyse zeigte vollständige Desilylierung an. Man trennte die Phasen, extrahierte die wässr. Lsg. 3mal mit je 80 ml Et₂O, schüttelte die vereinigten org. Lsg. mit ges. wässr. NaCl-Lsg. aus, trocknete (MgSO₄) und dampfte ab; 2,24 g Rohprodukt, das laut GC (3% XE 60 auf Chromosorb W-AW-DMCS; 250°) **11a/12a** im Verhältnis 4:1 und laut HPLC (Isooctan/AcOEt 10:1; Nucleosil der Fa. Macherey & Nagel; 2 ml/min; 254 nm) **11a/12a/13a** im Verhältnis von 4,2:1,0:0,15 enthielt. Durch präp. HPLC (Isooctan/AcOEt 10:2; 2 Silica-Kartuschen der Fa. Waters; 0,1 l/min; einmaliges Recycling) und Kugelrohrdestillation (Badtemp. 240°/0,05 Torr) erhielt man 1,06 g (52%) **11a**. [α]_D²⁰ = -11,4°; [α]_D²⁰ = -72,6° (*c* = 1,06, CHCl₃). CD (0,284, Dioxan): -244 (294), +1029 (312), +399 (322), -753 (335, s. *Fig. 1b*). UV (Hexan): λ_{\max} = 264 (16240), 218 (15230); 224 (sh, 11980). IR (Film): 3070w (C=C-H); 1730s (Fünfringketon); 1675s (Arylketon); 1605s, 1570s, 1500m (Benzolring). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,83 (*t*, *J* = 7,5 Hz, CH₃CH₂); 1,40 (*dq*, *sext.*-ähnlich, *J*_{gem} = 14,5, *J*_{vic} = 7,5, 1H, CH₃CH₂); 1,55 (*dq*, *sext.*-ähnlich, *J*_{gem} = 14,5, *J*_{vic} = 7,5, 1H, CH₃CH₂); 1,75–2,46 (*m*, 6H, CH₂, CH); 2,53 (*s*, 3 arom. H); 2,69–2,90 (*m*, 3H, CH₂); 3,84 (*s*, CH₃O); 5,11–5,19 (*m*, CH₂=CH); 5,82–5,96 (*m*, CH₂=CH); 6,74–6,78 (*m*, 2 arom. H); 7,70–7,74 (*m*, 1 arom. H). Anal. ber. für C₂₀H₂₆O₃ (314,4): C 76,40, H 8,33; gef.: C 76,18, H 8,17.

Fractionen mit den anderen Isomeren wurden vereinigt und nochmals der präp. HPLC sowie anschliessender Kugelrohrdestillation unterworfen: 0,18 g (9%) **12a**. [α]_D²⁰ = +86,0° (*c* = 0,52, CHCl₃). CD (0,089, Dioxan): +12910 (300), +12810 (308), +7880 (sh, 320; s. *Fig. 1c*). UV (Hexan): λ_{\max} 264 (16490), 219 (15800); 225 (sh, 12190). IR (Film): 3070w (C=C-H), 1730s (Fünfringketon), 1675s (Arylketon); 1605s, 1570s, 1500m (Aromat). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,82 (*t*, *J* = 7,4 CH₃CH₂); 1,41 (*dq*, *sext.*-ähnlich, *J*_{gem} = 14,1, *J*_{vic} = 7,4, 1H, CH₃CH₂);

1,59–1,69 (*m*, 1H, CH₂); 1,76 (*dq*, *sext.*-ähnlich, $J_{\text{gem}} = 14,1$, $J_{\text{vic}} = 7,4$, 1H, CH₃CH₂); 1,59–1,69 (*m*, 1H, CH₂); 1,76 (*dq*, *sext.*-ähnlich, $J_{\text{gem}} = 14,1$, $J_{\text{vic}} = 7,4$, 1H, CH₃CH₂); 1,86–2,20 (*m*, 4H, CH, CH₂); 2,38–2,49 (*m*, 1H, CH₂); 2,50 (*s*, CH₃-Ph); 2,78–2,90 (*m*, H–C(11), 2H–C(16)); 3,83 (*s*, CH₃O); 5,14–5,21 (*m*, CH₂=CH); 5,87–6,00 (*m*, CH₂=CH); 6,71–6,78 (*m*, 2 arom. H); 7,69–7,74 (*m*, 1 arom. H). Anal. ber. für C₂₀H₂₆O₃ (314,4): C 76,40, H 8,33; gef.: C 76,27, H 8,24.

1.3. 13-Ethyl-3-methoxygona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-on (**18a**). Eine Lsg. von 1,0 g (3,18 mmol) **11a** (*s. Exper. 1.2*), 3,7 g (27,2 mmol) 2mal sublimiertem 2,4,6-Trimethylphenol und 24 ml (300 mmol) über Molekularsieb getrocknetem Pyridin in 500 ml H₂O-freiem Methylcyclohexan bestrahlte man 9 h (Edukt/Produkt-Verhältnis 1:10) im Rayonet-Reaktor der Fa. Southern New England Ultraviolet Comp. (3500-Å-Lampensatz). Details der Bestrahlung *s. Kap. 5.5* von [21]. Das Lsgm. wurde i. V. einer Wasserstrahlpumpe abgezogen, der Rückstand bei 50°/0,01 Torr vom Pyridin befreit und in 210 ml Benzol aufgenommen. Nach Zugabe von 1,6 g (17,8 mmol) Oxalsäure erhitzte man 40 min unter Rückfluss, bis die DC-Kontrolle (Petrolether/AcOEt 10:2) vollständige Dehydratisierung anzeigte. Nach Abkühlen wurde Oxalsäure abfiltriert und Benzol abgezogen. Den Rückstand reinigte man durch präp. HPLC (Benzol/AcOEt 10:0,15; 0,1 l/min): 0,45 g (47%) **18a/19a** im Verhältnis 95:5 (laut HPLC, Hexan/Et₂O 10:2, 1 ml/min; μ -Porasil; 254 und 280 nm: die errechneten Peakflächen wurden mit der UV-Absorption der jeweiligen Verbindung bei der verwendeten Wellenlänge korrigiert). Schmp. 131–134° (Benzol/AcOEt 10:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +216,9^\circ$ ($c = 0,512$, Dioxan). IR (KBr): 3060*w*, 3035*w* (C=C–H); 1730*s* (Fünfringketon); 1625*m* (C=C), 1605*s*, 1570*s*, 1495*m* (Aromat); 810*s* (2 benachbarte arom. H). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,82, 0,85 (2 t , $J = 7,5$, CH₃CH₂ beider Isomeren); 1,39–1,58 (*m*, CH₃CH₂, H–C(15)); 1,73–1,78 (*m*, 2H), 2,12–2,49 (*m*, 7H) und 2,87–2,93 (*m*, 2H, jeweils CH und CH₂); 3,79, 3,80 (2 s , 3H, CH₃O); 6,08–6,12 (*m*, H–C(11)); 6,61 (*d*, $J_m = 2,6$, H–C(4)); 6,73 (*dd*, $J_o = 8,8$, $J_m = 2,6$, H–C(2)); 7,53 (*d*, $J_o = 8,8$, H–C(1)).

Aus einer Probe **18a/19a** wurde mit präp. HPLC (Petrolether/Et₂O 10:2; 0,1 l/min; 3mal Recycling) reines **18a** isoliert. Schmp. 135–137° (MeOH/AcOEt 1:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +247,7^\circ$ ($c = 0,516$, Dioxan). CD ($c = 0,055$, Dioxan): 17880 (299) (*s. Fig. 1d*). UV (MeOH): λ_{max} 297 (3260), 263 (19950), 214 (18990). IR (KBr): 3060*w* und 3030*w* (C=C–H), 1730*s* (Fünfringketon), 1625*m* (C=C), 1605*s*, 1570*m*, 1495*s* (Aromat), 810*s* (2 benachbarte arom. H). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,82 (t , $J = 7,5$, CH₃CH₂); 1,39–1,58 (*m*, CH₃CH₂, H–C(15)); 1,73–1,78 (*m*, 2H); 2,12–2,49 (*m*, 7H) und 2,87–2,93 (*m*, 2H, jeweils CH und CH₂); 3,79 (*s*, CH₃O); 6,08–6,12 (*m*, H–C(5)); 6,61 (*d*, $J_m = 2,6$, H–C(4)); 6,73 (*dd*, $J_o = 8,8$, $J_m = 2,6$); 7,53 (*d*, $J_o = 8,8$, H–C(1)). Anal. ber. für C₂₀H₂₄O₂ (296,4): C 81,04, H 8,16; gef.: C 80,84, H 8,04.

1.4. 13-Ethyl-3-methoxygona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol (**20a**) und 13-Ethyl-3-methoxygona-1,3,5(10),8-tetraen-17 β -ol (**21a**). Man löste 0,98 g (3,31 mmol) (95:5)-Gemisches **8a/19a** (*s. Exper. 1.3*) in 150 ml H₂O-freiem Et₂O, gab 94 mg (2,48 mmol) LiAlH₄ zu und behandelte die Suspension 5 min bei RT. im Ultraschallbad (35 kHz, DC-Kontrolle (Petrolether/AcOEt 10:3)). Dann kühlte man im Eisbad und tropfte unter Rühren langsam ca. 5 ml H₂O zu, bis sich der entstandene feinkörnige Niederschlag absetzte. Die Et₂O-Lösung wurde abdekantiert, die Ausfällung noch 3mal mit Et₂O behandelt, die vereinigten org. Lsg. getrocknet (MgSO₄) und eingedampft: 0,97 g (98%) **20a/21a**⁸⁾, das für die weitere Umsetzung verwendet wurde. Zur Bestimmung der spektroskopischen Daten wurde eine Probe aus MeOH/AcOEt 1:1 umkristallisiert. Schmp. 62–66°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +106,0^\circ$ ($c = 0,510$, Dioxan). UV (Hexan): λ_{max} 263 (15950), 214 (16780); 296 (sh, 2860). IR (KBr): 3410*m* (Alkohol); 3020*w* (C=C–H); 1630*w* (Styrol); 1600*m*, 1570*w*, 1495*m* (Aromat). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,99 (t , $J = 7,0$, CH₃CH₂); 1,24–2,22 (*m*, 12H, aliph. H, OH); 2,56–2,97 (*m*, 3H, aliph. H); 3,79 (*s*, CH₃O); 3,86–3,95 (*m*, H–C(17)); 6,08–6,12 (*m*, H–C(11)); 6,59 (*d*, $J_m = 3,2$, H–C(4)); 6,71 (*dd*, $J_o = 8,4$, $J_m = 3,2$, H–C(2)); 7,51 (*d*, $J_o = 8,4$, H–C(1)). Anal. ber. für C₂₀H₂₂O₂ (298,4): C 80,50, H 8,78; gef.: C 80,64, H 8,81.

1.5. 13-Ethyl-3-methoxygona-2,5(10)-dien-17 β -ol (**22a**)⁹⁾. Man tropfte eine Lsg. von 0,93 g (3,12 mmol) **20a/21a** (*s. Exper. 1.4*) in 10 ml H₂O-freiem THF in eine zuvor hergestellte Mischung aus 150 ml fl. NH₃ (–35°) und 1,86 ml (20,4 mmol) frisch destilliertem Anilin, in der man 0,61 g (15,6 mmol) K gelöst hatte. Nach 1 h gab man 0,32 g (46,7 mmol) Li in kleinen Stücken zu und tropfte anschliessend während 1 h 4,31 ml (73,9 mmol) H₂O-freies EtOH ein, bis sich die Lsg. entfärbte. NH₃ wurde abgedampft und der Rückstand mit 26,8 ml 10proz. AcOH versetzt und 4mal mit je 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Lsg. wusch man 3mal mit H₂O und einmal mit ges. wässr. NaCl-Lsg. und trocknete mit MgSO₄. Nach Eindampfen verblieb ein Rückstand, der durch präp. HPLC (Petrolether/AcOEt 10:2; 0,1 l/min) gereinigt wurde: 0,74 g (78%) einheitliches **22a**. Schmp. 152–155°. Zur Bestimmung der spektroskopischen Daten kristallisierte man (verlustreich¹⁰⁾) aus Hexan/EtOH 5:1 um (DC

⁸⁾ Auf eine Trennung wurde verzichtet, da nach Oppenauer-Oxidation des Birch-Reduktionsprodukts dieselbe Verbindung entsteht.

⁹⁾ Für die Hydrierung der Styroldoppelbindung nahm man K statt Li und als Edukt verwendete man **20a/21a** statt **21a**, sonst folgte man [8].

¹⁰⁾ Nach 3 d bei RT. ist bereits α,β -unges. Keton erkennbar.

(Petrolether/AcOEt 10:3) der Mutterlage: mehrere Substanzflecken, die vor dem Umkristallisieren nicht vorhanden waren). Schmp. 152–155° ([8]: 159–161° (Petrolether); [11] [13]: 160–161° (MeOH)). $[\alpha]_{589}^{20} = +92,9^\circ$ ($c = 0,504$, Dioxan) ([11] [13]: $[\alpha]_{589}^{20} = +96^\circ$ ($c = 0,55$, Dioxan); [8]: $[\alpha]_{589}^{20} = +99^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)). IR (KBr): 3300s (Alkohol); 3040w (C=C–H); 1695m (Enolether); 1670m (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,98 (t , $J = 7,6$, CH_3CH_2); 0,90–2,95 (m , 22H, CH, CH_2 , OH); 3,55 (s , CH_3O); 3,70–3,82 (m , H–C(17)); 4,62–4,66 (m , H–C(2)).

1.6. *13-Ethyl-3-methoxygona-2,5(10)-dien-17-on (23a)*. Unter N_2 löste man 0,36 g (1,19 mmol) **22a** (s. *Exper. 1.5*), 0,10 g (0,49 mmol) Aluminiumisopropylat und 0,66 ml (7,37 mmol) mit Molekularsieb getrocknetes 2-Butanon in 10 ml H_2O -freiem Benzol und erhitzte 12 h unter Rückfluss (DC-Kontrolle (Petrolether/AcOEt 10:2)). Nach dem Abkühlen versetzte man mit 4 ml 5proz. wässr. NaOH, die eine katalytische Menge 2,6-Di(*tert*-butyl)-4-methylphenol enthielt und rührte die Phasen 5 min lang. Man trennte die wässr. Phase ab, extrahierte sie 3mal mit Benzol, wusch die vereinigten org. Lsg. 2mal mit H_2O und einmal mit ges. wässr. NaCl-Lsg. und trocknete mit MgSO_4 . Lsgm. und überschüssiges 2-Butanon zog man i.V. ab und reinigte den Rückstand (0,33 g) durch Säulenchromatographie (Petrolether/AcOEt 10:2; 30 g Kieselgel): 0,30 g (84%) **23a**. Schmp. 170–172° ([11] [13]: 182–185°; [8]: 189–192°). $[\alpha]_{589}^{20} = +152,1^\circ$ ($c = 0,45$, CHCl_3) ([8]: $[\alpha]_{589}^{20} = +153^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)). Zur Bestimmung der spektroskopischen Daten kristallisierte man aus MeOH um: 0,26 g (72%). Schmp. 181–184° ([11] [13]: 189–191° (MeOH); [8]: 184–185° (MeOH)). $[\alpha]_{589}^{20} = +156,2^\circ$ ($c = 0,505$, CHCl_3 ; [11] [13]: $[\alpha]_{589}^{20} = +159,5^\circ$ ($c = 0,45$, CHCl_3); [8]: $[\alpha]_{589}^{20} = +158^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)). CD ($c = 0,198$, Dioxan): +9211 (304), *s. Fig. 1e*. IR (KBr): 3040w (C=C–H); 1740s (Fünfringketon); 1695m (Enolether); 1670m (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,78 (t , $J = 7,6$, CH_3CH_2); 1,08–2,17 (m , 16H) und 2,38–2,97 (m , 5H, jeweils CH und CH_2); 3,56 (s , CH_3O); 4,62–4,67 (m , H–C(2)).

1.7. (–)-*Norgestrel (1a)*. In 10 ml frisch über Na-Suspension destilliertem Ethylendiamin löste man 0,14 g (20,2 mmol) kleine Li-Stücke. Nach ca. 15 min bei RT. kühlte man die Lsg. mit Eiswasser und leitete 1 h lang Acetylen ein, das nach Durchleiten durch Aktivkohle und KOH-Plätzchen getrocknet worden war. Dann tropfte man eine Lsg. von 0,28 g (0,93 mmol) **23a** (s. *Exper. 1.5*) in 15 ml H_2O -freiem THF zu und leitete so lange Acetylen ein, bis laut DC (Petrolether/AcOEt 10:3) die Umsetzung vollständig war (2,5 h). Unter Eiskühlung und intensivem Rühren gab man 2mal nacheinander 3,5 ml 20proz. H_2SO_4 und 7 ml H_2O zu. Man extrahierte 4mal mit je 40 ml CH_2Cl_2 , wusch die vereinigten org. Lsg. einmal mit H_2O und einmal mit ges. wässr. NaCl-Lsg., trocknete (MgSO_4) und dampfte ein. Das Rohprodukt (0,36 g) wurde in 20 ml MeOH aufgenommen, mit 3,45 ml 6proz. HCl versetzt und 3 h auf 60–70° erhitzt (DC-Kontrolle (Petrolether/AcOEt 10:3) der Enolether-Spaltung). Man versetzte mit 80 ml H_2O und extrahierte das ausgefallene Rohprodukt 5mal mit je 40 ml CH_2Cl_2 , wusch die vereinigten org. Lsg. 2mal mit ges. wässr. NaHCO_3 -Lsg. und einmal mit ges. wässr. NaCl-Lsg., trocknete (MgSO_4) und erhielt nach dem Eindampfen ein Rohprodukt, das durch Säulenchromatographie (Benzol/AcOEt 10:2; 50 g Kieselgel) gereinigt wurde. Nach Umkristallisieren aus MeOH erhielt man 0,20 g (69%) **1a**. Schmp. 235–237° (Chromatographieprodukt); [8]: 229–231° (Rohprodukt); [11] [13]: 226–228° (Rohprodukt). Schmp. 230–233° (MeOH); ([8]: 229–231° (EtOH); [11] [13]: 231–233° (Aceton)). $[\alpha]_{589}^{20} = -32,4^\circ$ ($c = 0,496$, CHCl_3 ; [8]: $[\alpha]_{589}^{20} = -34^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3); [11] [13]: $[\alpha]_{589}^{20} = -34^\circ$ ($c = 0,94$, CHCl_3)). CD ($c = 0,231$, Dioxan): –2115 (sh, 309), –3570 (320), –4525 (332), –3610 (344), –1325 (sh, 361) *s. Fig. 1f*. UV (MeOH): λ_{max} 241 (16770); [8]: 239 (17000) in MeOH; [11] [13]: 240 (18400). IR (KBr): 3340s (Alkohol); 3270s (C≡C–H); 3040w (C=C–H); 1650s, 1620s, (α,β -unges. Sechsringketon). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,02 (t , $J = 7,4$, CH_3CH_2); 1,87 (s , OH); 0,80–2,54 (m , 22H, CH, CH_2); 2,60 (s , H–C(21)); 5,83 (br. s , H–C(4)); [11] [13]: 1,01 (t , $J = 6$, CH_3CH_2); 1,53 (d , $J = 6$, CH_3CH_2); 2,10 (s , OH); 2,59 (s , H–C(21)); 5,83 (s , H–C(4)). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (312,4): C 80,73, H 9,03; gef.: C 80,41, H 9,12.

2. *Optimierungen in der Reihe racemischer Gemische.* – 2.1. *Suche nach dem geeigneten Ring D-Baustein.* 2.1.1. (*2RS,3RS*)- und (*2RS,3SR*)-2-Ethyl-3-vinyl-1-cyclopentanon (*rac-7a*). Zu einer aus 11,9 g (517 mmol) und 300 ml H_2O -freiem MeOH frisch bereiteten MeONa-Lsg. tropfte man unter N_2 eine Lsg. von 78,0 g (517 mmol) Ethylmalonsäure-dimethylester in 45 ml H_2O -freiem MeOH und rührte 10 min bei 50°. Bei dieser Temp. wurde eine Lsg. von 87,5 g (475 mmol) (*RS*)-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonensäure-dimethylester (*rac-5*) (s. *Kap. 5.2.1.1* von [21]) in 45 ml H_2O -freiem MeOH zugegeben. Man destillierte während 4 h das Lsgm. ab. Zur Beseitigung letzter MeOH-Reste leitete man einen kräftigen N_2 -Strom durch die Apparatur. Den Rückstand erhitzte man 3 h auf 110°. Das erkaltete Gemisch verteilte man zwischen 400 ml Et_2O und 400 ml 10proz. H_2SO_4 . Nach Trennung der Phasen wurde die wässr. Lsg. 2mal mit Et_2O extrahiert, die vereinigten org. Lsg. 3mal mit ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach Entfernen von Et_2O i.V. destillierte man den Rückstand über eine *Vigreux*-Kolonnen (140–142°C/0,1 Torr): 95,5 g (79%) *rac-6*. IR (Film): 3090w (C=C–H); 1765s (Ester); 1735s (Fünfringketon); 1670w (C=C der Enolgruppierung); 1640w (C=C), 990m, 925m (Vinyl). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,85–0,99 (m , CH_3CH_2); 1,62–2,92 (m , 5H, CH, CH_2); 3,22–3,65 (m , H–C(2)); 3,66–3,82 (m , 2 CH_3O); 5,06–5,28 (m , $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5,59–5,94 (m , $\text{CH}_2=\text{CH}$). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (254,3): C 61,41, H 7,14; gef.: C 61,24, H 7,21.

Analog *Exper. 1.1* wurden 22,94 g (90 mmol) *rac-6* in 35 ml MeOH mit 13 g (325 mmol) NaOH in 320 ml H₂O umgesetzt; nach Neutralisation (Gasentwicklung) Zugabe von ca. 100 g NaH₂PO₄·2H₂O (bis keine Gasentwicklung mehr) und 4 h Röhren nach Entfernen der Kühlung; Aufarbeiten (4mal mit Et₂O, 2mal mit NaHCO₃) ergab 7,3 g Rohprodukt; nach Chromatographie (CH₂Cl₂, 300 g Kieselgel) und Kugelrohrdestillation (Badtemp. 100°/12 Torr): 6,98 g (56%) *rac-7a*; laut GC (3% XE 60, 80°) ein (94:6)-Gemisch der *trans/cis*-Isomeren. IR und ¹H-NMR: mit denjenigen von **7a** (s. *Exper. 1.1*) übereinstimmend. Anal. ber. für C₉H₁₄O (138,2): C 78,21, H 10,21; gef.: C 78,39, H 10,18.

Eine anal. Probe des (2*RS*,3*RS*)-Isomeren *trans-rac-7a* (320 mg) trennte man aus dem Gemisch der *trans/cis*-Isomeren (700 mg) durch präp. HPLC (Hexan/Et₂O 10:2; 0,1 l/min; 2maliges «Recycling») heraus. IR und ¹H-NMR: mit denjenigen von *trans-7a* (s. *Exper. 1.1*) übereinstimmend. Anal. ber. für C₉H₁₄O (138,2): C 78,21, H 10,21; gef.: C 78,17, H 10,13.

Bequemer, aber mit geringerer Ausbeute (40 statt 44%) gelangte man in folgender Weise von *rac-6* zu *rac-7a* (*trans/cis* 88:12; nach GC: 3% XE 60 auf Chromosorb W-AW-DMCS, 80°): *rac-6* (3,94 g, 15,5 mmol), LiCl (6 g, 141 mmol) und H₂O (1,1 ml, 62 mmol) erhitzte man bis zum Abklingen der Gasentwicklung (5 h) in DMSO auf 140°. Das erkaltete Gemisch wurde in eiskaltes H₂O (150 ml) gegossen und mit Et₂O extrahiert. Nach weiterer Aufarbeitung fiel ein Rohprodukt (3,57 g) an, das durch Chromatographie mit CH₂Cl₂ an Kieselgel (100 g) und anschließende Kugelrohrdestillation gereinigt wurde: 0,85 g Produkt, das in seinen spektroskopischen Eigenschaften mit denjenigen von **7a** (s. *Exper. 1.1*) übereinstimmte. Anal. ber. für C₉H₁₄O (138,2): C 78,21, H 10,21; gef.: C 78,07, H 10,07.

2.1.2. (3*RS*)-1-Trimethylsiloxy-2-ethyl-3-vinyl-1-cyclopenten (*rac-8b*) nach Stork [23]. Zu einer Lsg. von 1,0 g (7,24 mmol) *rac-7a* (s. *Exper. 2.1.1*) in 20 ml H₂O-freiem Dimethoxyethan gab man in einer N₂-Atmosphäre 0,87 g (28,9 mmol) 80proz. NaH-Suspension in Weissöl und erhitzte die Mischung 3,5 h unter Rückfluss. Dann liess man auf RT. abkühlen und injizierte mit einer Spritze durch ein Septum nacheinander 1,09 g (10,9 mmol) H₂O-freies Et₃N und 1,18 g (10,9 mmol) frisch destilliertes Chlortrimethylsilan. Nach 40 min (DC-Kontrolle, Cyclohexan/Et₂O 10:1) wurde mit 40 ml Pentan verdünnt und der Ansatz vorsichtig in 30 ml eisgekühlte 5proz. HCl eingebracht. Die org. Phase extrahierte man schnell 2mal mit je 20 ml 5proz. HCl, 3mal mit ges. wässr. NaHCO₃ und einmal mit ges. wässr. NaCl-Lsg., trocknete mit MgSO₄ und dampfte ein. Das Rohprodukt befreite man säulenchromatographisch (Cyclohexan/Et₂O 10:1; 55 g Kieselgel) von polaren Verunreinigungen. Anschliessende Kugelrohrdestillation (Badtemp. 60°/0,1 Torr) lieferte 1,23 g (81%) *rac-8b*¹⁾, das laut GC (3% XE 60, 70°) noch 7% des Doppelbindungsisomeren *rac-9b* enthielt. IR (Film): 3080_m (C=C-H); 1680_s, 1640_m (C=C); 1255_s, 870_s, 840_s (Si-CH₃). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,20 und 0,21 (2s, (CH₃)₃Si beider Isomere); 0,91 (t, J = 7,6, CH₃CH₂); 1,28–2,55 (m, 6H, ges. CH und CH₂); 3,10–3,20 (m, 0,93H, H-C(3)); 4,53–4,57 (m, 0,07H, Enol-CH von *rac-9b*); 4,87–5,05 (m, CH₂=CH); 5,65 (ddd, J_{trans} = 17,0, J_{cis} = 9,9, J_{vic} = 8,9, 0,93H, CH₂=CH von *rac-8b*); 5,83–5,98 (m, 0,07H, CH₂=CH von *rac-9b*). Anal. ber. für C₁₂H₂₂O_{Si} (210,4): C 68,50, H 10,54, Si 13,35; gef.: C 68,36, H 10,34, Si 13,45.

Eine anal. Probe von *rac-8b* (480 mg) trennte man aus 1,04 g *rac-8b/rac-9b* (93:7) durch präp. HPLC (Petrolether; 0,05 l/min; 2mal «Recycling») heraus. IR (Film): 3080_w (C=C-H); 1680_s, 1640_w (C=C), 1255_s, 870_s, 840_s (Si-CH₃). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,18 (s, (CH₃)₃Si); 0,90 (t, J = 7,6, CH₃CH₂); 1,48–1,62 (m, 1H, CH₂(Ring)); 1,68–1,83 (m, 1H, CH₃CH₂); 1,97–2,38 (m, 2 CH₂); 3,10–3,20 (m, H-C(3)); 4,91 (d mit Fs., J_{cis} = 9,9, 1H, CH₂=CH); 4,99 (d mit Fs., J_{trans} = 17,0, 1H, CH₂=CH); 5,64 (ddd, J_{trans} = 17,0, J_{cis} = 9,9, J_{vic} = 8,9, CH₂=CH); Einstrahlen bei 0,90 ppm vereinfacht m bei 1,68–1,83 (zu d), m bei 1,97–2,38 jedoch nicht. Anal. ber. für C₁₂H₂₂O_{Si} (210,4): C 68,50, H 10,54, Si 13,35; gef.: C 68,71, H 10,36, Si 13,40.

2.1.3. *rac-8b* nach Miller [24]. Unter N₂ kühlte man eine Lsg. von 1,4 g (10 mmol) *rac-7a* (s. *Exper. 2.1.1*) und 1,94 g (12 mmol) H₂O-freiem Hexamethyldisilazan in 60 ml H₂O-freiem Pentan auf –20° ab und injizierte mit einer Spritze durch ein Septum 2,11 g (11 mmol) Iodtrimethylsilan. Nach 10 min entfernte man das Kühlbad und liess auf RT. erwärmen. Nachdem laut DC (Cyclohexan/Et₂O 10:1) die Umsetzung vollständig war (4 h), zentrifugierte man die Suspension, dekantierte vom Niederschlag ab, wusch die org. Lsg. mit kalter ges. wässr. NaHCO₃-Lsg. und trocknete mit MgSO₄. Das Lsgm. wurde bei Normaldruck abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr (Badtemp. 60°/0,1 Torr) destilliert: 1,83 g (87%) *rac-8b/rac-9b*, laut GC (3% XE 60, 70°) und laut ¹H-NMR im Verhältnis 63:37. IR (Film): 3080_m (C=C-H); 1680_s, 1645_m (C=C); 1255_s, 870_s, 840_s (Si-CH₃). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,18 und 0,19 (2s, (CH₃)₃Si beider Isomere); 0,90 und 0,91 (2t, J = 7,6, CH₃CH₂ beider Isomere); 1,28–1,44 (m, 0,37H von *rac-9b*, CH₃CH₂); 1,48–1,63 (m, 1H, CH₂); 1,69–1,85 (m, 0,63H von *rac-8b*, CH₃CH₂); 1,96–2,31 (m, 3,26H, 4H von *rac-8b*, 2H von *rac-9b*, CH und CH₂); 2,32–2,54 (m, 0,74H, 2H von *rac-9b*, CH₂); 3,10–3,20 (m, 0,63H von *rac-8b*, H-C(3)); 4,50–4,53 (m, 0,37H von *rac-9b*, Enol-CH); 4,85–5,03 (m, CH₂=CH);

¹⁾ Nur in einer i. HV. abgeschmolzenen Ampulle einige Zeit haltbar.

5,64 (*ddd*, $J_{trans} = 17,0$, $J_{cis} = 9,9$, $J_{vic} = 8,9$, 0,63H von *rac-8b*, $CH_2=CH$); 5,88 (*ddd*, $J_{trans} = 17,0$, $J_{cis} = 9,9$, $J_{vic} = 8,9$, 0,37H von *rac-9b*, $CH_2=CH$). Anal. ber. für $C_{12}H_{22}OSi$ (210,4): C 68,50, H 10,54, Si 13,35; gef.: C 68,47, H 10,39, Si 13,15.

2.1.4. *rac-8b* nach House [25]. Eine Mischung von 2,5 g (18,1 mmol) *rac-7a* (s. *Exper. 2.1.1*), 2,35 g (21,7 mmol) frisch destilliertem Chlortrimethylsilan und 4,37 g (43,2 mmol) H_2O -freiem Et_3N in 7,25 ml H_2O -freiem DMF erhitzte man unter N_2 42 h unter Rückfluss (DC-Kontrolle, Cyclohexan/ Et_2O 10:1). Nach Abkühlen verdünnte man mit 15 ml Pentan und wusch die org. Lsg. schnell 3mal mit je 12 ml eiskalter ges. wässr. $NaHCO_3$ -Lsg. Die vereinigten wässr. Lsg. wurde einmal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten org. Lsg. wusch man schnell mit 20 ml 1proz. kalter HCl, 20 ml ges. wässr. $NaHCO_3$ -Lsg. und trocknete mit $MgSO_4$. Abdestillieren des Lsgm. bei Normaldruck, Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Et_2O 10:1; 100 g Kieselgel) und Kugelrohrdestillation (Badtemp. $60^\circ/0,1$ Torr) ergaben 2,57 g (68%) *rac-8b*, das laut GC (3% *XE 60*; $70^\circ C$) noch 10% *rac-9b* enthielt. IR und 1H -NMR: mit denjenigen von *rac-8b/rac-9b* (93:7) übereinstimmend (s. *Exper. 2.1.2*). Anal. ber. für $C_{12}H_{22}OSi$ (210,4): C 68,50, H 10,54, Si 13,35; gef.: C 68,39, H 10,49, Si 13,26.

2.2. Zur Michael-Addition. – 2.2.1. Umsetzung von *rac-7a* mit **10b**. – 2.2.1.1. Optimaler Weg. Wie für die Umsetzung von **7a** mit **10b** beschrieben (s. *Exper. 1.2*), setzte man 0,55 g (3,98 mmol) *rac-7a* mit 0,99 g (3,98 mmol) **10b** um, arbeitete in bekannter Weise auf und erhielt 0,53 g (42%) *rac-11a*. UV (Hexan): λ_{max} 263 (16590), 218 (16050); 222 (sh, 12660). IR und 1H -NMR: mit denjenigen von **11a** (s. *Exper. 1.2*) identisch. Anal. ber. für $C_{20}H_{26}O_3$ (314,4): C 76,40, H 8,33; gef.: C 76,28, H 8,41.

Ferner fiel ein Gemisch an, das mit *rac-13a* zutreffend beschrieben ist. UV (Hexan): λ_{max} 264 (16420), 218 (16200); 224 (sh, 12790). IR (Film): 3070w (C=C–H); 1730s (Fünfringketon); 1670s (arom. konj. Keton); 1605s, 1580s, 1500w (Aromat). 1H -NMR ($CDCl_3$): 0,91 (*t*, $J = 7,5$ CH_3-CH_2); 1,57–2,45 (*m*, 9H, CH und CH_2); 2,54 (*s*, $CH_3-C(3)$); 3,02 (*t*, $J = 7,3$, $2H-C(11)$); 3,84 (*s*, CH_3O); 5,06 (*d* mit Fs., $J_{cis} = 10,0$, 1H, $CH_2=CH$); 5,13 (*d* mit Fs., $J_{trans} = 17,5$, 1H, $CH_2=CH$); 5,77 (*ddd*, $J_{trans} = 17,5$, $J_{cis} = 10,0$, $J_{vic} = 7,8$, $CH_2=CH$); 6,74–6,78 (*m*, 2 arom. H); 7,73–7,77 (*m*, 1 arom. H). IR und 1H -NMR: mit denen von *Fraktion 1* (s. *Exper. 2.2.1.3*) identisch. Anal. ber. für $C_{20}H_{26}O_3$ (314,43): 76,40, H 8,33; gef.: C 76,14, H 8,18.

Bei einer weiteren Produktkomponente handelt es sich um *rac-12a*. UV (Hexan): λ_{max} 263 (16490), 218 (16400); 224 (sh, 12790). IR und 1H -NMR: mit denjenigen von **12a** (s. *Exper. 1.2*) identisch. ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 8,71 (*q*, C(19)); 22,36 (*q*, C(6)); 24,05, 24,67, 25,15 (3*t*, C(12), C(15), C(18)); 34,43, 37,42 (2*t*, C(11), C(16)); 47,29 (*d*, C(14)); 54,45 (*s*, C(13)); 55,30 (*q*, CH_3O); 110,56 (*d*, C(2)); 116,76 (*t*, C(7)); 117,50 (*d*, C(4)); 130,08 (*s*, C(10)); 131,57 (*d*, C(1)); 137,20 (*d*, C(8)); 141,87 (*s*, C(5)); 161,82 (*s*, C(3)); 201,55 (*s*, C(9)); 221,70 (*s*, C(17)) (s. *Tab. 2*). Anal. ber. für $C_{20}H_{26}O_3$ (314,43): C 76,40, H 8,33; gef.: C 76,20, H 8,14.

2.2.1.2. In Analogie zu Umsetzungen mit Ring *D*-Bausteinen vom Typ **7b**. Wie für die Umsetzung von **7b** (s. *Kap. 6.2.1.1* von [18a]) oder von *rac-7b* (s. *Kap. 5.3.1* von [21]) mit **10b** beschrieben, wurden 3,0 g (21,7 mmol) *rac-7a* und 5,92 g (23,8 mmol) **10b** miteinander umgesetzt. Das resultierende Rohprodukt wurde, nach Entfernen der Eduktkomponenten (Badtemp. $60-130^\circ/0,05$ Torr) durch Kugelrohrdestillation in 2 Hauptfraktionen zerlegt. Aus der einen Fraktion (Badtemp. $130-225^\circ/0,05$ Torr) erhielt man nach präp. HPLC (Petrolether/ $AcOEt$ 10:2; 2 Silica-Kartuschen, 0,1 l/min) 0,64 g (9%) *rac-11a*. UV (Hexan): λ_{max} 263 (16370), 218 (15630); 222 (sh, 12550). IR und 1H -NMR: mit denen von **11a** (s. *Exper. 1.2*) und *rac-11a* (s. *Exper. 2.2.1.1*) übereinstimmend. ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 8,34 (*q*, C(19)); 22,18 (*q*, C(6)); 23,76, 24,47, 27,68 (3*t*, C(12), C(15), C(18)); 35,74, 36,86 (2*t*, C(11), C(16)); 48,74 (*d*, C(14)); 54,62 (*s*, C(13)); 55,33 (*q*, CH_3O); 110,79 (*d*, C(2)); 116,49 (*t*, C(7)); 117,72 (*d*, C(4)); 130,41 (*s*, C(10)); 131,56 (*d*, C(1)); 137,39 (*d*, C(8)); 141,99 (*s*, C(5)); 162,02 (*s*, C(3)); 201,60 (*s*, C(9)); 213,40 (*s*, C(17)); s. *Tab. 2*. Anal. ber. für $C_{20}H_{26}O_3$ (314,43): C 76,40, H 8,33; gef.: C 76,38, H 8,46.

Tab. 2. Gemessene und berechnete [^{13}C] δ -Werte für die C-Atome des Benzolrings in racemischen Gemischen diverser Michael-Addukte

C-Atom	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(10)
Multiplizität	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>s</i>	<i>d</i>	<i>s</i>	<i>s</i>
Berechnet	130,3	111,0	165,1	113,9	138,9	129,5
<i>rac-11a</i> (<i>Exper. 2.2.1.2</i>)	131,6	110,8	162,0	117,7	142,0	130,4
<i>rac-12a</i> (<i>Exper. 2.2.1.1</i>)	131,6	110,6	161,8	117,5	141,9	130,1
<i>rac-13a</i> ^a) (<i>Exper. 2.2.1.3</i>)	131,5	110,5	161,7	117,5	141,7	129,9
<i>rac-13a</i> ^b) (<i>Exper. 2.2.1.3</i>)	131,7	110,6	161,9	117,6	142,0	130,0
<i>rac-14a</i> (<i>Exper. 2.2.1.2</i>)	131,4	110,7	161,9	117,6	141,8	130,2

^a) Aus der 1. Fraktion. ^b) Aus der 2. Fraktion.

Aus der anderen Fraktion (Badtemp. 225–250°/0.05 Torr) erhielt man nach präp. HPLC (Benzol/AcOEt 10:0,3; 0,1 l/min; einmal 'Recycling') 0,9 g (8,5% bezogen auf *rac-7b*) *rac-14a*. UV (Hexan): λ_{\max} 264 (33 880), 218 (30 990); 224 (sh, 24 490). IR (Film): 3080w (C=C–H); 1730s (Fünfringketon); 1675s (arom. konj. Keton); 1605s, 1580s, 1500w (Aromat). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,91 (*t*, *J* = 7,5, CH₃CH₂); 1,58–2,02 (*m*, 9H, CH und CH₂); 2,52 (*s*, 2 CH₃–C(arom.)); 2,60–3,04 (*m*, 5H, CH und CH₂); 3,83, 3,84 (2*s*, 2 CH₃O); 5,07 (*d* mit Fs., *J*_{cis} = 10,0, 1H, CH₂=CH); 5,14 (*d* mit Fs., *J*_{trans} = 17,3, 1H, CH₂=CH); 5,76 (*ddd*, *J*_{trans} = 17,3, *J*_{cis} = 10,0, *J*_{vic} = 7,8, CH₂=CH); 6,73–6,77 (*m*, 4 arom. H); 7,68–7,75 (*m*, 2 arom. H); Einstrahlen in *t* (*m*) bei 0,91 (1,58–1,70) ppm vereinfacht die Signale bei 1,58–1,70 ppm (das *t* bei 0,91 ppm zum *s*, die *m* bei 1,80–2,02 sowie 2,60–2,70 ppm). ¹³C-NMR (CDCl₃): 11,17 (*q*, C(19)); 20,80 (*t*, C(18)); 22,01 (*q*, C(6)); 28,97, 30,08 (2*t*, diastereotope C(12)); 35,09, 35,65 (2*t*, diastereotope C(11)); 39,73 (*t*, C(15)); 42,32 (*d*, C(14)); 50,55 (*s*, C(16)); 55,16 (*q*, CH₃O); 56,15 (*d*, C(13)); 110,67 (*d*, C(2)); 115,19 (*t*, C(7)); 117,60 (*d*, C(4)); 130,16 (*s*, C(10)); 131,35 (*d*, C(1)); 140,95 (*d*, C(8)); 141,76 (*s*, C(5)); 161,94 (*s*, C(3)); 200,98, 201,12 (2*s*, diastereotope C(9)); 221,14 (*s*, C(17)); *s. Tab. 2*. Anal. ber. für C₂₂H₂₆O₅ (490,64): C 75,88, H 7,80; gef.: C 75,78, H 7,59.

2.2.1.3. Via das kinetisch favorisierte Enolat-Anion *rac-9a*. Unter N₂ löste man 1,01 g (10 mmol) (i-Pr)₂NH in 25 ml H₂O-freiem THF, kühlte auf –70° ab und tropfte 6,5 ml (9,75 mmol) einer 1,5*M* BuLi in Hexan zu. Nachdem sich die Lsg. auf 0° erwärmt hatte, kühlte man auf –78° ab und tropfte eine Lsg. von 1,4 g (10 mmol) *rac-7a* (*s. Exper. 2.1.1*) in 10 ml H₂O-freiem THF zu. Man rührte 2 h bei –20°, kühlte wieder auf –78° und tropfte eine Lsg. von 2,5 g (10 mmol) **10b** in 5 ml H₂O-freiem THF zu. Die Mischung wurde 4 h bei –30° gehalten, mit 20 ml 10proz. H₂SO₄ versetzt und 36 h bei RT. gerührt. Man trennte die Phasen, extrahierte die wässr. Lsg. 3mal mit Et₂O, wusch die vereinigten org. Lsg. je 3mal mit ges. wässr. NaHCO₃- und NaCl-Lsg. Nach Trocknen (MgSO₄) zog man das Lsgm. i. V. ab, entfernte nicht umgesetzte Eduktkomponenten durch Kugelrohrdestillation (Badtemp. 60–150°/0,2 Torr) und trennte das verbliebene Rohprodukt (2,35 g) durch präp. HPLC (Petrolether/AcOEt 10:1, 0,1 l/min). Man erhielt in einer 1. Fraktion (0,94 g (30,7%) ein Stereoisomeres der Konstitution *rac-13a* und in einer 2. Fraktion, die durch zwei zusätzliche Trennungen durch präp. HPLC (Petrolether/Et₂O 10:3; 0,1 l/min und Benzol/AcOEt 10:0,2, 0,1 l/min, einmal 'Recycling') weiter gereinigt wurde, ein Stereoisomeres der Konstitution *rac-13a*, 0,54 g (17,6%).

1. Fraktion: UV (Hexan): λ_{\max} 264 (17 160), 218 (16 360); 224 (sh, 12 840). IR (Film): 3080w (C=C–H); 1730s (Fünfringketon); 1675s (konj. unges. Keton). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,91 (*t*, *J* = 7,5, CH₃CH₂); 1,57–1,67 (*m*, CH₃CH₂); 1,72–1,84 (*m*, H–C(12)); 1,86–2,00 (*m*, H–C(12)), H–C(13), 2H–C(15)); 2,28–2,39 (*m*, H–C(16)); 2,53 (*s*, CH₃–C(5)); 2,57–2,70 (*m*, H–C(14)); 3,02 (*t* mit Fs., *J* = 7,5, H–C(11)); 3,84 (*s*, CH₃O); 5,05 (*d* mit Fs., *J*_{cis} = 10,2, 1H, CH₂=CH); 5,11 (*d* mit Fs., *J*_{trans} = 16,5, 1H, CH₂=CH); 5,80 (*ddd*, *J*_{trans} = 16,5, *J*_{cis} = 10,2, *J*_{vic} = 7,5, CH₂=CH); 6,73–6,78 (*m*, 2 arom. H); 7,75–7,78 (*m*, 1 arom. H); durch Einstrahlen in *t* bei 0,91 ppm wird *m* bei 1,57–1,67 ppm zu *d*, in *m* bei 1,57–1,67 ppm wird *t* bei 0,91 ppm zu *s* und vereinfacht sich *m* bei 1,86–2,00 ppm, in *m* bei 2,57–2,70 vereinfacht sich *ddd* bei 5,80 ppm zu *dd* und vereinfacht sich *m* bei 1,86–2,00 ppm, in *ddd* bei 5,80 ppm vereinfacht sich *m* bei 2,57–2,70 und *m* bei 5,05 sowie bei 5,11 ppm jeweils zu *d*. ¹³C-NMR (CDCl₃): 11,34 (*q*, C(19)); 21,01 (*t*, C(18)); 22,35 (*q*, C(6)); 25,72 (*t*, C(12)); 33,94 (*t*, C(11)); 38,34 (*t*, C(15)); 43,30 (*d*, C(14)/C(13)); 45,87 (*d*, C(16)); 55,26 (*d*, C(13)/C(14)); 55,72 (*q*, CH₃O); 110,64 (*d*, C(2)); 114,89 (*t*, C(7)); 117,59 (*d*, C(4)); 130,04 (*s*, C(10)); 131,66 (*d*, C(1)); 141,11 (*d*, C(8)); 141,95 (*s*, C(5)); 161,87 (*s*, C(3)); 201,23 (*s*, C(9)); 220,85 (*s*, C(17)); *s. Tab. 2*. Anal. ber. für C₂₀H₂₆O₃ (314,43): C 76,40, H 8,33; gef.: C 76,26, H 8,37.

2. Fraktion: UV (Hexan): λ_{\max} 264 (15 690), 218 (15 330); 224 (sh, 11 760). IR (Film): 3080w (C=C–H); 1730s (Fünfringketon); 1675s (konj. unges. Keton). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,91 (*t*, *J* = 7,5, CH₃CH₂); 1,57–1,67 (*m*, CH₃CH₂); 1,72–1,84 (*m*, H–C(12)); 1,86–2,00 (*m*, H–C(12)), H–C(13), 2H–C(15)); 2,28–2,39 (*m*, H–C(16)); 2,53 (*s*, CH₃–C(5)); 2,57–2,70 (*m*, H–C(14)); 3,02 (*t* mit Fs., *J* = 7,5, H–C(11)); 3,84 (*s*, CH₃O); 5,05 (*d* mit Fs., *J*_{cis} = 10,2, 1H, CH₂=CH); 5,11 (*d* mit Fs., *J*_{trans} = 16,5, 1H, CH₂=CH); 5,80 (*ddd*, *J*_{trans} = 16,5, *J*_{cis} = 10,2, *J*_{vic} = 7,5, CH₂=CH); 6,73–6,78 (*m*, 2 arom. H); 7,75–7,78 (*m*, 1 arom. H); durch Einstrahlen in *t* bei 0,91 ppm wird *m* bei 1,57–1,67 ppm zu *d*, in *m* bei 1,57–1,67 ppm wird *t* bei 0,91 ppm zu *s* und vereinfacht sich *m* bei 1,86–2,00 ppm, in *m* bei 2,57–2,70 vereinfacht sich *ddd* bei 5,80 ppm zu *dd* und vereinfacht sich *m* bei 1,86–2,00 ppm, in *ddd* bei 5,80 ppm vereinfacht sich *m* bei 2,57–2,70 und *m* bei 5,05 sowie bei 5,11 ppm jeweils zu *d*. ¹³C-NMR (CDCl₃): 11,34 (*q*, C(19)); 21,01 (*t*, C(18)); 22,35 (*q*, C(6)); 25,72 (*t*, C(12)); 33,94 (*t*, C(11)); 38,34 (*t*, C(15)); 43,30 (*d*, C(14)/C(13)); 45,87 (*d*, C(16)); 55,26 (*d*, C(13)/C(14)); 55,72 (*q*, CH₃O); 110,64 (*d*, C(2)); 114,89 (*t*, C(7)); 117,59 (*d*, C(4)); 130,04 (*s*, C(10)); 131,66 (*d*, C(1)); 141,11 (*d*, C(8)); 141,95 (*s*, C(5)); 161,87 (*s*, C(3)); 201,23 (*s*, C(9)); 220,85 (*s*, C(17)); *s. Tab. 2*. Anal. ber. für C₂₀H₂₆O₃ (314,43): C 76,40, H 8,33; gef.: C 76,23, H 8,22.

2.2.1.4. Via das thermodynamisch favorisierte Enolat-Anion *rac-8a*. – 2.2.1.4.1. Aus Enolacetat *rac-8c*. Man versetzte eine Mischung von 1,4 g (10 mmol) *rac-7a* (*s. Exper. 2.1.1*) und 2,1 g (21,0 mmol) Isopropenylacetat mit 10 mg (0,05 mmol) TsOH·H₂O und erhitzte 14 h unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen auf RT trug man den Ansatz in 50 ml eiskalte ges. NaHCO₃-Lsg. ein, extrahierte die wässr. Phase 3mal mit Et₂O, trocknete die vereinigten org. Lsg. (MgSO₄), dampfte ein und reinigte das Rohprodukt (1,59 g) durch Säulenchromatographie (Petrolether/AcOEt 10:1, 110 g Kieselgel) und Kugelrohrdestillation (Badtemp. 60°/0,3 Torr): 1,54 g (86%) *rac-8c*¹¹) (kinetisch instabil). IR (Film): 3080w (C=C–H); 1755s (Ester); 1690w, 1640w (C=C); 1210s (C–O). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,92 (*t*, *J* = 7,5 CH₃CH₂); 1,60–2,51 (*m*, 3 CH₂); 2,14 (*s*, Ac); 3,19–3,30 (*m*, H–C(3)); 4,98 (*d* mit Fs., *J*_{cis} = 9,6, 1H, CH₂=CH); 5,05 (*d* mit Fs., *J*_{trans} = 16,9, 1H, CH₂=CH); 5,68 (*ddd*, *J*_{trans} = 16,9, *J*_{cis} = 9,6, *J*_{vic} = 8,8, CH₂=CH).

Bei Wiederholungen des Experimentes identifizierte man *rac-8c* nach der Destillation durch das IR (Film) und setzte es sofort weiter um. Unter N₂ legte man eine Lsg. von 1,5 g (8,3 mmol) *rac-8c* in 10 ml H₂O-freiem Et₂O bei –80° vor und tropfte 12,8 ml (16,6 mmol) 1,3M MeLi in Et₂O während 20 min zu. Nach 0,5 h tropfte man eine Lsg. von 2,18 g (8,8 mmol) **10b** (s. Kap. 5.1.6 von [21]) H₂O-freiem Et₂O zu. Dann liess man auf –20° erwärmen, rührte 3 h, trug den Ansatz in 30 ml 10proz. H₂SO₄ ein und rührte 14 h bei RT. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. wurde noch 4mal mit Et₂O extrahiert, die vereinigten org. Lsg. 3mal mit ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Man entfernte nicht umgesetzte Eduktkomponenten durch Kugelrohrdestillation (Badtemp. 60–140°/0,1 Torr) und reinigte den Rückstand (2,3 g) durch präp. HPLC (Petrolether/AcOEt 10:2; 0,1 l/min; einmal 'Recycling'). Das erhaltene Produkt befreite man durch Kugelrohrdestillation (Badtemp. 230°/0,06 Torr) von Lsgm.-Resten: 0,67 g (26%) *rac-11a*. UV (Hexan): λ_{max} 264 (16 800), 218 (16 280); 224 (sh, 12 970). IR und ¹H-NMR: mit denen von **11a** (s. *Exper. 1.2*) übereinstimmend. Anal. ber. für C₂₀H₂₆O₃ (314,43): C 76,40, H 8,33; gef.: C 76,25, H 8,25.

2.2.1.4.2. Aus *Silylenolether rac-8b*. Unter N₂ legte man in 15 ml H₂O-freiem Et₂O 1,23 g (5,85 mmol) *rac-8b/rac-9b* (93:7; s. *Exper. 2.1.2*) vor, tropfte 5,87 ml (7,63 mmol) 1,3M MeLi in Et₂O zu und liess 21 h bei RT reagieren. Dann kühlte man auf –50° ab, tropfte eine Lsg. von 1,56 g (6,28 mmol) **10b** (s. Kap. 5.1.6 von [21]) in 10 ml H₂O-freiem Et₂O zu, liess auf –20° erwärmen und rührte 2 h. Dann wurde die Lsg. in 20 ml eiskalte 10proz. H₂SO₄ gegossen und 16 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle (Petrolether/AcOEt 10:2) der Desilylierung). Die Aufarbeitung erfolgte analog zu *Exper. 2.2.1.4.1*. Durch präp. HPLC (Petrolether/AcOEt 10:2; 0,1 l/min; einmal 'Recycling', 1,92 g) und anschliessende Kugelrohrdestillation (Badtemp. 230°/0,05 Torr) gewann man aus dem Rohprodukt, welches laut HPLC (Isooctan/AcOEt 10:1; μ-*Porasil*; 2 ml/min; Refraktometer) die Isomeren *rac-11a*, *rac-12a* und *rac-13a* im Verhältnis 3,94:1,0:0,19 enthielt, 0,91 g (50%) *rac-11a*. UV (Hexan): λ_{max} 264 (16 490), 218 (16 140); 223 (sh, 12 730). IR und ¹H-NMR: mit denjenigen von **11a** (s. *Exper. 1.2*) übereinstimmend. Anal. ber. für C₂₀H₂₆O₃ (314,43): C 76,40, H 8,33; gef.: C 76,33, H 8,38.

Wenn man die Enolat-Anionen *rac-8a/rac-9a*, die durch Einwirkung von MeLi auf die Enolether *rac-8b/rac-9b* gewonnen worden waren, im Beisein von Lewis-Säuren mit **10b** umsetzte, erhielt man mit ZnBr₂ [26] zwar kein AD-Addukt *rac-13a*, doch auch die stereoisomeren Addukte *rac-11a/12a* (4:1) nur mit einer Ausbeute von 44%; TiCl₄ [27] oder BF₃·Et₂O [28] führten zu komplexen Gemischen, aus denen das gewünschte Michael-Addukt *rac-11a* jeweils nur in geringen Mengen isoliert werden konnte. Details in [2].

2.3. (±)-13-Ethyl-3-methoxygona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-on (*rac-18a*): Analog *Exper. 1.3* wurden 1,19 g (3,78 mmol) *rac-11a* (s. *Exper. 2.2.1.1*), 4,39 g (32,2 mmol) 2,4,6-Trimethylphenol und 27,5 ml (356 mmol) Pyridin in 825 ml Methylcyclohexan 13,5 h bei 98° bestrahlt (340 nm). Nach der Behandlung mit Oxalsäure fielen 0,53 g (47%) *rac-18a/rac-19a* (95:5) an. Schmp. 154–155°. Anal. ber. für C₂₀H₂₄O₂ (296,4): C 81,04, H 8,16; gef.: C 80,89, H 8,06.

Die Abtrennung des Hauptprodukts durch präp. HPLC (s. *Exper. 1.3*) ergab 0,39 g (35%) *rac-18a*. Schmp. 156–157° (Methanol/AcOEt 1:1; [8]: 140–143° (MeOH/EtOH 1:1)). UV (MeOH): λ_{max} 297 (3270), 263 (20 020), 214 (18 980); [8]: 264 (17 700) in EtOH. IR (KBr): 3060w, 3030w (C=C–H); 1740s (Fünfringketon); 1625m (C=C), 1605s, 1575w, 1495s (Aromat). ¹H-NMR: mit demjenigen von **18a** (s. *Exper. 1.3*) identisch. ¹³C-NMR (CDCl₃): 8,09 (*q*, C(19)); 1855 (*t*, C(18)); 21,93 (*t*, C(15)); 28,00 29,75, 29,94 (3*t*, C(7), C(6), C(12)); 36,15 (*t*, C(16)); 38,14 (*d*, C(8)); 48,63 (*d*, C(14)); 49,64 (*s*, C(13)); 55,25 (*q*, CH₃O); 112,82 (*d*, C(2)); 113,44 (*d*, C(4)); 116,79 (*d*, C(11)); 125,35 (*d*, C(1)); 127,23 (*s*, C(10)); 135,73 (*s*, C(9)); 137,42 (*s*, C(5)); 158,67 (*s*, C(3)); 213,94 (*s*, C(17)). Die C-Atome des Ringes A wurden aufgrund von berechneten [36] δ-Werten zugeordnet: 127,2 (C(1)); 111,2 (C(2)); 159,1 (C(3)); 113,7 (C(4)); 141,2 (C(5)); 129,6 (C(6)).

2.4. (±)-13-Ethyl-3-methoxygona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17β-ol (*rac-20a*). Aus 0,82 g (2,77 mmol) *rac-18a* (s. *Exper. 2.3*) erhielt man analog zu *Exper. 1.4* 0,82 g (99%) *rac-20a*. Laut HPLC (MeOH/H₂O 2:1; μ-Bondapak-Phenyl; 2 ml/min) liegt ein Gemisch der beiden Epimeren an C(17)⁸ vor. Kristallisation aus Pentan/Et₂O 1:1 ergab eine anal. Probe. Schmp. 110–112°. UV (Hexan): λ_{max} 297 (2880), 262,5 (19 380), 214 (19 350). IR (KBr): 3530s, 3480s (Alkohol); 3020w (C=C–H); 1625m (C=C); 1600s, 1570w, 1490s (Aromat). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,99 (*t*, *J* = 7,0, CH₃CH₂); 1,19–2,22 (*m*, 12H, aliph. H, OH); 2,56–2,97 (*m*, 3 aliph. H); 3,78 (*s*, CH₃O); 3,85–3,94 (*m*, H–C(17)); 6,08–6,12 (*m*, H–C(11)); 6,59 (*d*, *J*_{meta} = 3,2, H–C(4)); 7,51 (*d*, *J*_{ortho} = 8,4, H–C(1)). Anal. ber. für C₂₀H₂₆O₂ (298,43): C 80,50, H 8,78; gef.: C 80,32, H 8,85.

2.5. (±)-*Norgestrel (rac-1a)*. In eine Lsg. von 0,54 g (13,8 mmol) **K** und 1 ml (11,0 mmol) frisch destilliertem Anilin in 150 ml fl. NH₃ tropfte man eine Lsg. von 0,42 g (1,38 mmol) *rac-20a* (s. *Exper. 2.4*) in 10 ml H₂O-freiem THF langsam zu. Nach 1 h wurden 0,2 g (23,8 mmol) **Li** in kleinen Stückchen zugegeben und anschliessend während 30 min 4 ml (68,6 mmol) H₂O-freies EtOH zugetropft. Die entfärbte Lsg. wurde in bekannter Weise (s. *Exper. 1.5*) aufgearbeitet. Das chromatographisch gereinigte Reduktionsprodukt kristallisierte man aus Hexan/EtOH 5:1 um. Man erhielt 0,27 g (62%) *rac-22a*. Schmp. 120–124° ([8]: 117–121°

(MeOH); [29]: 106–107° (MeOH). IR (KBr): 3480 m (Alkohol); 3040 w (C=C–H); 1695 m (Enolether); 1670 m (C=C). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,21 (*t*, *J* = 6,8, CH₃CH₂); 0,90–2,95 (*m*, 22H, CH, CH₂, sowie OH); 3,55 (*s*, CH₃O); 3,78 (*t*, *J* = 8,4, H–C(17)); 4,62–4,66 (*m*, H–C(2))¹⁰.

Analog zu *Exper. 1.6* wurden 0,36 g (1,19 mmol) *rac-22a* umgesetzt; 0,27 g (76%) umkristallisiertes *rac-23a*. Schmp. 158–163° (MeOH); ([8]: 152–160° (MeOH); [29]: 160–162° (MeOH)). IR und ¹H-NMR: mit denjenigen von *23a* (s. *Exper. 1.6*) übereinstimmend.

In eine Lsg. von 0,12 g (17,3 mmol) Li in 10 ml Ethylendiamin leitete man 1 h Acetylen ein, tropfte eine Lsg. von 0,23 g (0,77 mmol) *rac-23a* in 12 ml H₂O-freiem THF zu und leitete weitere 2,5 h Acetylen ein. Reaktionskontrolle, Aufarbeitung und Nachbehandlung des Produkts erfolgten wie in *Exper. 1.7* beschrieben: 0,16 g *rac-1a*. Schmp. 206–208° ([8]: 205–207° (MeOH); [12]: 204–206° (Aceton/Hexan)). UV (MeOH): λ_{max} 240,5 (16900); ([8]: 241 (16700) in EtOH; [12]: 239 (17350) in EtOH). IR (KBr): 3340 s (Alkohol); 3270 s (C≡C–H); 3040 w (C=C–H); 1650 s , 1620 s (α,β- unges. Sechsringketon). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,02 (*t*, *J* = 7,4, CH₃CH₂); 1,98 (*s*, OH), 0,80–2,54 (*m*, 22H, CH und CH₂); 2,60 (*s*, H–C(21)); 5,83 (br. *s*, H–C(4)); [12]: 1,00 (*t*, *J* = 6, CH₃CH₂); 2,04 (*s*, OH); 2,56 (*s*, H–C(21)); 5,82 (br. *s*, H–C(4)). IR und ¹H-NMR: mit denjenigen von *1a* (s. *Exper. 1.7*) identisch.

3. Von *18b* und *19b* über enantiomerenreine Zwischenstufen zu (–)-Norethindron (*1b*). Wie in *Exper. 1.4* wurden 0,13 g (3,47 mmol) LiAlH₄ und 1,3 g (4,6 mmol) *18b/19b* (s. Kap. 6.3.1.1 von [18a]) in 200 ml Et₂O 4 min umgesetzt und aufgearbeitet; 1,3 g Rohprodukt ohne Carbonylbande bei 1735 cm⁻¹. Letzteres wurde 50 ml H₂O-freiem THF aufgenommen und portionsweise zu einer Lsg. von 0,62 g (90 mmol) Li in 150 ml NH₃ gegeben. Anschliessend tropfte man langsam 6,2 ml (170 mmol) H₂O-freies EtOH zu, rührte die Lsg., bis sie sich entfärbt hatte (*ca.* 30 min) und dampfte NH₃ durch Erwärmen im Wasserbad ab. Der Rückstand wurde zwischen je 50 ml CH₂Cl₂ und Eiswasser verteilt und die beiden Phasen voneinander getrennt. Die wässr. Lsg. extrahierte man 3mal mit CH₂Cl₂, vereinigte die org. Phasen, wusch mit H₂O, trocknete über MgSO₄ und dampfte ein: 2,04 g Rohprodukt, das aus Petrolether/EtOH 5:1 umkristallisiert wurde und 1,06 g (80,5%) *22b* ergab. Schmp. 114–115° ([30]: 110–112°; [31]: 118–119,5° (Petrolether/EtOH 5:1)). [α]_D²⁰ = +112,2° (*c* = 0,987, Dioxan), [α]_D²⁵ = +110,3° (*c* = 0,997, CHCl₃); [31]: [α]_D²⁵ = +112° (CHCl₃); [31]: [α]_D²⁵ = +112,7° (CHCl₃). IR (KBr): 3340 s (Alkohol); 1695 m , 1670 m (C=C).

Wie in *Exper. 1.6* wurde 1,0 g (3,47 mmol) *22b*, 0,8 g (3,92 mmol) Aluminiumisopropylat und 6,04 ml (67 mmol) 2-Butanon in 20 ml Benzol 15 h umgesetzt und aufgearbeitet (mit 4 statt 8 ml 5proz. wässr. NaOH; Chromatographie an 100 g Kieselgel). Man kristallisierte aus MeOH um: 0,63 g (63%) *23b*. Schmp. 136–139° ([32]: 134–141°; [33]: 141–141,5°; [32]: 131–133°; [33]: 128–131°). [α]_D²⁰ = +204,1° (*c* = 1,050, Dioxan), [α]_D²⁰ = +209,3° (*c* = 1,001, CHCl₃); [32]: [α]_D²⁰ = +199° (*c* = 1, CHCl₃). CD (*c* = 0,194, Dioxan): 10350 (302); s. *Fig. 1e*). IR (KBr): 3050 w (C=C–H); 1730 s (Fünfringketon); 1695 m , 1665 m (C=C).

Unter N₂ löste man 0,48 g (4,26 mmol) K(*t*-BuO) in 15 ml H₂O-freiem THF, kühlte auf –10° und leitete 1 h lang Acetylen-Gas in die Lsg. ein. Während 10 min tropfte man eine Lsg. von 0,52 g (1,82 mmol) *23b* in 6 ml H₂O-freiem THF zu, worauf noch 1 h bei –10° Acetylen-Gas eingeleitet wurde. Die Mischung wurde in 75 ml eiskaltes H₂O eingetragen und 3mal mit AcOEt extrahiert. Die vereinigte org. Lsg. wusch man mit ges. wässr. NaCl-Lsg., trocknete (MgSO₄) und dampfte ein: 0,53 g Rohprodukt. Laut DC (Petrolether/AcOEt 10:3) war die Umsetzung vollständig; IR (KBr): keine Ketonbande.

Das Rohprodukt wurde in 25 ml MeOH aufgenommen, mit 7,6 ml H₂O und 2 ml konz. HCl versetzt und 2 h auf 60–70° erhitzt. Dann versetzte man mit 80 ml H₂O, extrahierte die Lsg. 5mal mit Et₂O Toluol 1:1, wusch die vereinigte org. Lsg. mit ges. wässr. NaHCO₃-Lsg. neutral und noch 2mal mit ges. wässr. NaCl-Lsg., trocknete (MgSO₄) und dampfte ein. Nach Säulenchromatographie (Petrolether/AcOEt 1:1, 40 g Kieselgel) und Umkristallisieren aus AcOEt verblieben 0,41 g (76%) *1b* Schmp. 203–205° ([34]: 204–208° (CH₂Cl₂/Et₂O); [35]: 203–204° (AcOEt); [α]_D²⁰ = –25° (CHCl₃). CD (*c* = 0,207, Dioxan): –526 (257), –3352 (320), –4268 (331), –3424 (344), –1262 (sh, 360); s. *Fig. 1f*. UV (EtOH): λ_{max} 240 (16230) ([35]: 240 (17380) in EtOH). IR (KBr): 3340 m (Alkohol); 3280 m (C=C–H); 1650 s (konj. unges. Sechsringketon), 1615 m (C=C). Anal. ber. für C₂₀H₂₆O₂ (298,4): C 80,49, H 8,78; gef.: C 80,63, H 8,81.

Die Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekt Qu 15/20-1), dem Bundesminister für Wirtschaft (AIF-Projekt Nr. 5811), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Hoechst AG gefördert. Die Herren Prof. H. Kessler und Dr. G. Zimmermann halfen uns bei der Aufnahme und Interpretation von NMR-Spektren, Prof. D. Rehm bei der 'On-line'-Dialog-Recherche. Die Damen U. Dobicki, E. Lichte, E. Müller und G. Stracke waren wesentlich an der Optimierung der einzelnen chemischen Reaktionen beteiligt. Wir bedanken uns bei den genannten Institutionen für ihre grosszügige Unterstützung und bei den erwähnten Damen und Herren für ihre wirkungsvolle Mitarbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Quinkert, Proceedings of the Fourteenth Workshop Conference Hoechst – Schloss Reisensburg (September 83) – Ed. W. Bartmann und B. M. Trost, Verlag Chemie, Weinheim, 1984.
- [2] Dissertation, Univ. Frankfurt am Main, 1983.
- [3] a) R. Wiechert, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1981**, 362, 367; b) C. Djerassi, 'The Politics of Contraception', Stanford Alumni Assoc., Stanford, 1979, Vol. II.
- [4] R. C. Jones, A. C. Singer, R. A. Edgren, *Int. J. Fertil.* **1979**, 24, 39.
- [5] H. Smith, G. A. Hughes, G. H. Douglas, G. R. Wendt, G. C. Buzby, jun., R. A. Edgren, J. Fisher, T. Foeli, B. Gadsby, D. Hartley, D. Herbst, A. B. A. Jansen, K. Ledig, B. J. McLoughlin, J. McMenamini, T. W. Pattison, P. C. Phillips, R. Rees, J. Siddall, J. Studa, Leland L. Smith, J. Tokolics, D. H. P. Watson, *J. Chem. Soc.* **1964**, 4472.
- [6] G. Sauci, **1969**, Ger. Pat. 1,806,410.
- [7] Roussel-UCLAF, **1965**, Neth. Pat. 6,414,702.
- [8] C. Rufer, H. Kosmol, E. Schröder, K. Kieslich, H. Gibian, *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 702, 141.
- [9] G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 413; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 417.
- [10] Shanghai Institute, *Hua Hsueh Hsueh Pao* **1979**, 37, 1.
- [11] H. Smith, **1963**, Belg. Pat. 623,844.
- [12] M. Rosenberger, T. P. Fraher, G. Saucy, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 2857.
- [13] Shanghai Institute, *Hua Hsueh Tung Pao* **1976**, 279.
- [14] G.-D. Han, G.-Z. Yan, D.-K. Zheng, G.-S. Lu, H.-Q. Xu, Z. M. Zhang, S. L. Niu, *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **1980**, 15, 169.
- [15] W. Acklin, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 1239.
- [16] a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496.
- [17] N. J. Deangelis, T. H. Doynne, R. L. Grob, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1975**, 31, 2040.
- [18] a) G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, F. Adam, H. Baier, G. Frank, G. Dürner, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1999; b) G. Quinkert, H. Stark, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 651; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, 22, 637.
- [19] a) A. Horeau, J. Jacques, J. P. Mathieus, A. Petit, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955**, 22, 1304; b) A. Lardon, O. Schindler, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1957**, 40, 676; c) P. R. Bruck, R. D. Clark, R. S. Davidson, W. H. H. Günther, R. S. Littlewood, B. Lythgoe, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 2529; d) R. S. Davidson, S. M. Waddington-Feather, D. H. Williams, B. Lythgoe, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 2534.
- [20] L. F. Fieser, W.-Y. Huang, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1688.
- [21] G. Quinkert, W.-D. Weber, U. Schwartz, H. Stark, H. Baier, G. Dürner, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2335.
- [22] A. P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, 805.
- [23] G. Stork, P. F. Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4462.
- [24] R. D. Miller, D. R. McKean, *Synthesis* **1979**, 730.
- [25] H. O. House, L. J. Czuba, M. Goll, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2324.
- [26] I. Paterson, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1519.
- [27] K. Narasaka, K. Soai, Y. Aikawa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 779.
- [28] E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 961.
- [29] E. Oskay, *Chim. Acta Turc.* **1974**, 2, 181.
- [30] H. L. Holland, G. J. Taylor, *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 2809.
- [31] A. L. Wilds, N. A. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5366.
- [32] R. Gross, *Z. Chem.* **1968**, 8, 108.
- [33] F. B. Colton, L. N. Nystead, B. Riegel, A. L. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1123.
- [34] H. Ueberwasser, K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 46, 344.
- [35] C. Djerassi, L. Miramontes, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4092.
- [36] E. Breitmeier, W. Voelter, ¹³C-NMR-Spectroscopy', Verlag Chemie, Weinheim, 1978.