

123. Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen

4. Mitteilung¹⁾

von T. Petrzilka, W. Haefliger und C. Sikemeier

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

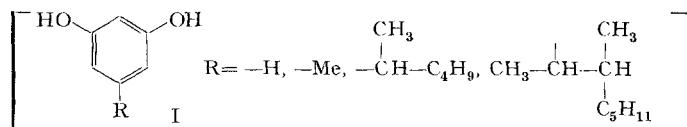
(11. III. 69)

Summary. (–)-Cannabidiol has been synthesized from (+)-*cis*- and (+)-*trans*-*p*-menthadien-(2,8)-ol-(1) and olivetol, using N,N-dimethylformamide dineopentyl acetal or weak acids, such as oxalic, picric, or maleic acid, as catalysts.

Since the chirality of (+)-*trans*-*p*-menthadien-(2,8)-ol-(1) is known, the above synthesis constitutes an unambiguous prove for the absolute configuration of (–)-cannabidiol and the two isomeric (–)-6a,10a-*trans*-tetrahydrocannabinols.

If stronger acids, such as *p*-toluenesulfonic, trifluoroacetic, or hydrochloric acid, are used as mediators for the reaction, (–)- Δ^8 -6a,10a-*trans*-tetrahydrocannabinol is obtained as the main product.

Transformation of the thermodynamically more stable Δ^8 -tetrahydrocannabinol into the less stable Δ^9 -isomer was achieved in a practically quantitative yield by addition of hydrochloric acid and elimination of the elements of hydrochloric acid by means of potassium *t*-amylate. If resorcinols I



were used instead of olivetol in the condensation reaction with strong acids, the corresponding homologues of Δ^8 -tetrahydrocannabinol were obtained in varying yields.

I. Einleitung. – In den letzten Jahren sind eine Reihe von Synthesen von Cannabinol, Cannabidiol und des halluzinogenen Prinzips des Haschisch, Tetrahydrocannabinol, beschrieben worden [1]. Dabei handelte es sich allerdings meistens um Synthesen der racemischen Form dieser Verbindungen und die Gesamtausbeuten überstiegen kaum einige wenige Prozente. Unsere eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet führten zu einer einfachen, rationellen Synthese von (–)-Cannabidiol, (–)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol und (–)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, worüber wir in verschiedenen vorläufigen Mitteilungen [2] berichtet haben. Nunmehr beschreiben wir diese Versuche *in extenso*.

II. (–)-Cannabidiol (V), Cannabinol (XX). (±)-Cannabidiol-dimethyläther ist erstmals von KORTE *et al.* [3] synthetisiert worden, wobei diese Autoren vom Prinzip der DIELS-ALDER-Addition an substituierte Zimtsäuren [4] Gebrauch machten. Später gelang dem Bonner Arbeitskreis die Spaltung der Äthergruppen und somit die Darstellung von *rac.*-Cannabidiol [1d].

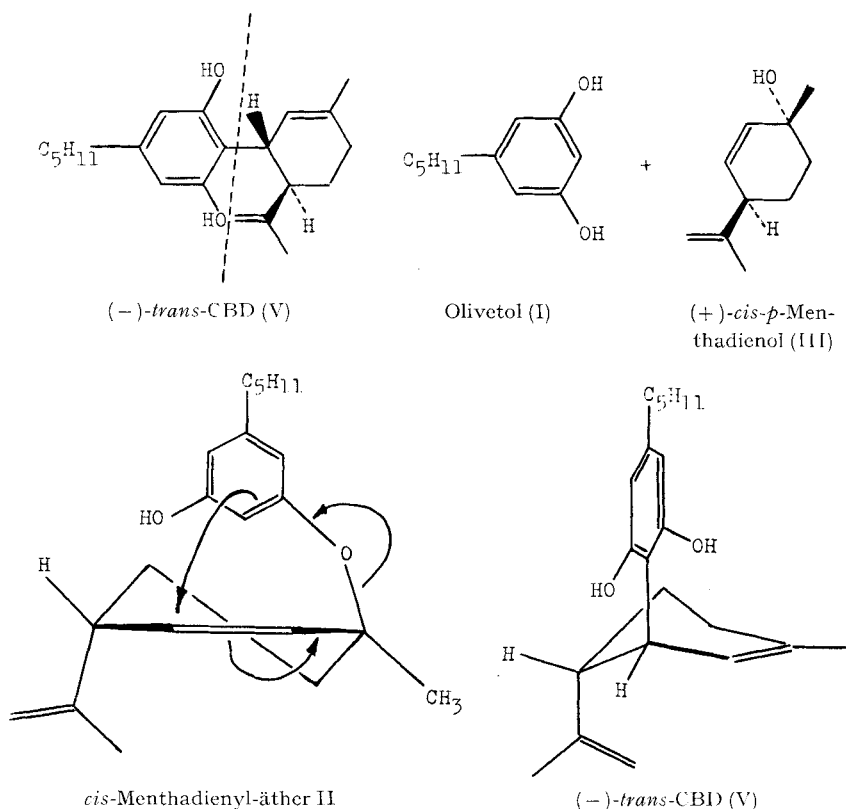
Eine Totalsynthese von *rac.*-Cannabidiol beschrieben auch MECOULAM & GAONI [1a]; sie folgten dabei einem von ihnen [5] postulierten Biogeneseschema, erhielten aber das gesuchte (±)-Cannabidiol in nur 2% Ausbeute.

¹⁾ 3. Mitteilung: [2c].

Als Ausgangspunkt unserer synthetischen Arbeiten auf dem Gebiete der Haschisch-Inhaltsstoffe benützten wir einen von ESCHENMOSER [2a] herrührenden Vorschlag, die durch die Arbeiten von SCHENK, OHLOFF *et al.* [6a] leicht zugänglichen, optisch aktiven *cis*- und *trans-p*-Menthadien-(2,8)-1-ole (III)²⁾ in Gegenwart von *N,N*-Dimethylformamid-dineopentylacetal mit Olivetol³⁾ umzusetzen. Eine Vereinigung dieser Komponenten zum Strukturtyp des Cannabidiols würde auf einfachste Art optisch aktive Produkte bekannter Chiralität liefern und damit zugleich die damals noch nicht eindeutig festgelegte Chiralität des natürlichen (–)-Cannabidiols (CBD) abklären. Als möglicher Reaktionsweg einer solchen Kondensation erschien u. a. die intermediäre Bildung von *cis*- bzw. *trans*-Menthadienyl-olivetol-äthern des Typs II, die durch CLAISEN'sche Umlagerung in entsprechende stereoisomere Cannabidiolo übergehen könnten.

Die Umsetzung von (+)-*cis-p*-Menthadien-(2,8)-1-ol (III) mit Olivetol in Gegenwart von *N,N*-Dimethylformamid-dineopentylacetal bei Raumtemperatur führte u. a.

Schema 1

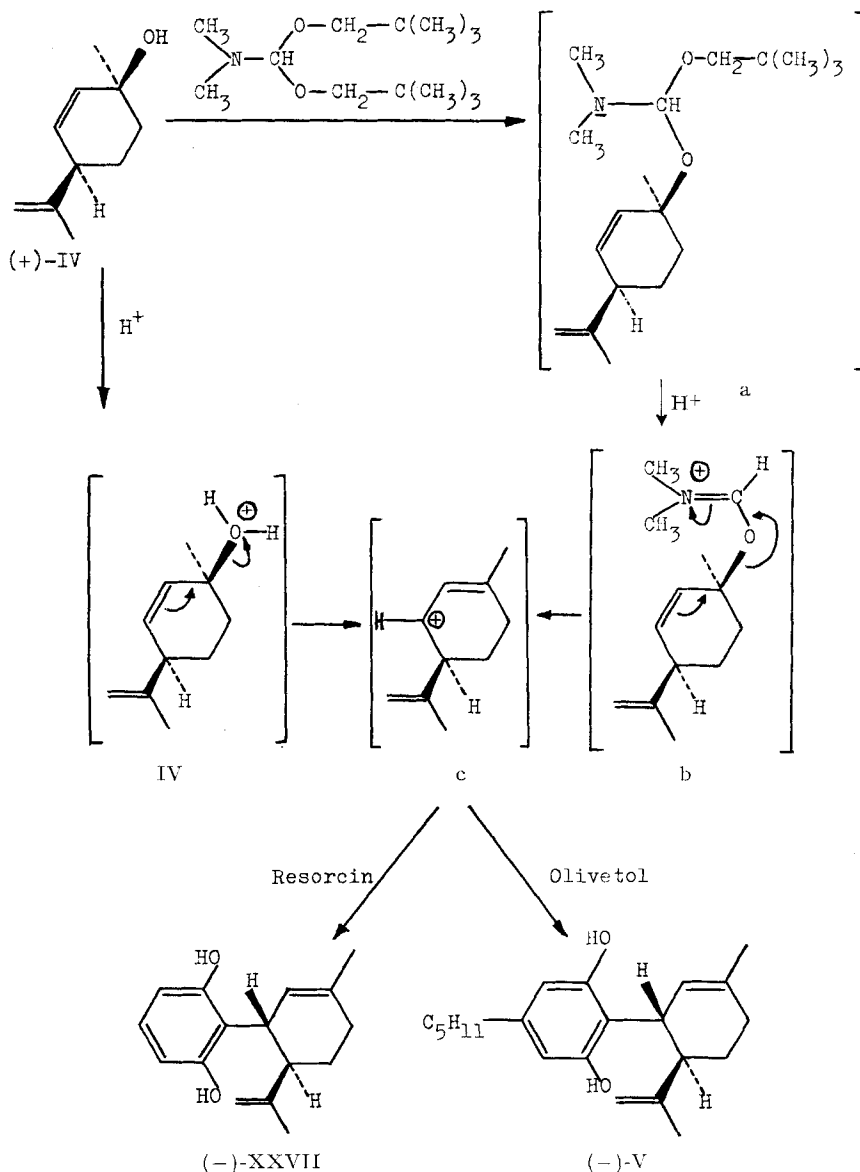


²⁾ Wir danken der Firma FIRMENICH & CIE, Genf, für die Überlassung von (+)-*cis*- und (+)-*trans-p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) (III/IV), sowie von (±)-*p*-Menthatrien-(1,5,8).

³⁾ Wir danken der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE, Basel, für die Überlassung einer grösseren Menge Olivetol.

direkt zum natürlichen (-)-Cannabidiol. Die analoge Umsetzung des (+)-*trans*-*p*-Menthadienols zeigte im wesentlichen das gleiche Reaktionsbild⁴⁾. Eine Bildung von Zwischenprodukten des Typs II konnte in keinem der Versuche beobachtet werden.

Schema 2



⁴⁾ Bei der früher [2a] als *cis*-Isomeres des (-)-Cannabidiols interpretierten Verbindung handelt es sich tatsächlich, wie eine eingehende Untersuchung gezeigt hat, um das stellungsisomere 4-Menthadienyl-olivetol (-)-VI.

Diese Ergebnisse deuteten auf die im Schema 2 dargelegten Reaktionsabläufe. Danach bildet sich aus dem MEERWEIN'schen Acetal mit Menthadienol zunächst ein gemischtes Acetal a, welches nach Protonierung durch Elimination von Neopentylalkohol in das Iminium-Ion b übergeht. Dieses besitzt im Formiminium-Strukturteil eine ausgezeichnete Abgangsgruppe, so dass sich leicht das Carbonium-Ion c bilden kann, welches dann seinerseits mit Olivetol, bzw. Resorcin, im Sinne einer elektrophilen Substitution⁵⁾ reagiert.

Diese Interpretation führte zu Versuchen, die Kondensation von (+)-III und (+)-IV, bzw. ($\pm$)-*p*-Menthatrien-(1,5,8)³⁾ mit Olivetol auch unter Zuhilfenahme von Säuren durchzuführen. Schwache Säuren lieferten in der Tat eine ähnliche Produktverteilung wie sie bei der Kondensation mittels der MEERWEIN'schen Acetale beobachtet worden war (Tabelle 1); starke Säuren hingegen gaben Anlass zu Sekundärreaktionen, auf die wir im folgenden Abschnitt noch zu sprechen kommen werden.

Tabelle 1. *Kondensation mittels schwacher Säuren*

Katalysator	Ausbeuten in %	
	(-)-2-substit. Olivetol	(-)-4-substit. Olivetol
N,N-Dimethylformamid-dineopentylacetal	21	32
Oxalsäure-dihydrat	23,5	34,5
Zinkchlorid, wasserfrei	17	38
2-Hydroxypyridin	15	20,5
2-Hydroxy-5-nitro-pyridin	7	19
Pikrinsäure	19	20
Maleinsäure	21,5	32

Da die Chiralität der eingesetzten (+)-*p*-Menthadienole im Sinne der Formelbilder (+)-III und (+)-IV (Schema 2) feststeht [6], und die Kondensation zum natürlichen (-)-Cannabidiol (V) führt, ist damit die absolute Konfiguration des natürlich vorkommenden (-)-V und demzufolge auch jene des (-)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinols (XI) festgelegt. Dies gilt unter der schwerlich anzufechtenden Voraussetzung, dass das Chiralitätszentrum am C-4 im *p*-Menthadienyl-Strukturteil während der Kondensation von (+)-III/IV zu (-)-V unberührt bleibt⁶⁾.

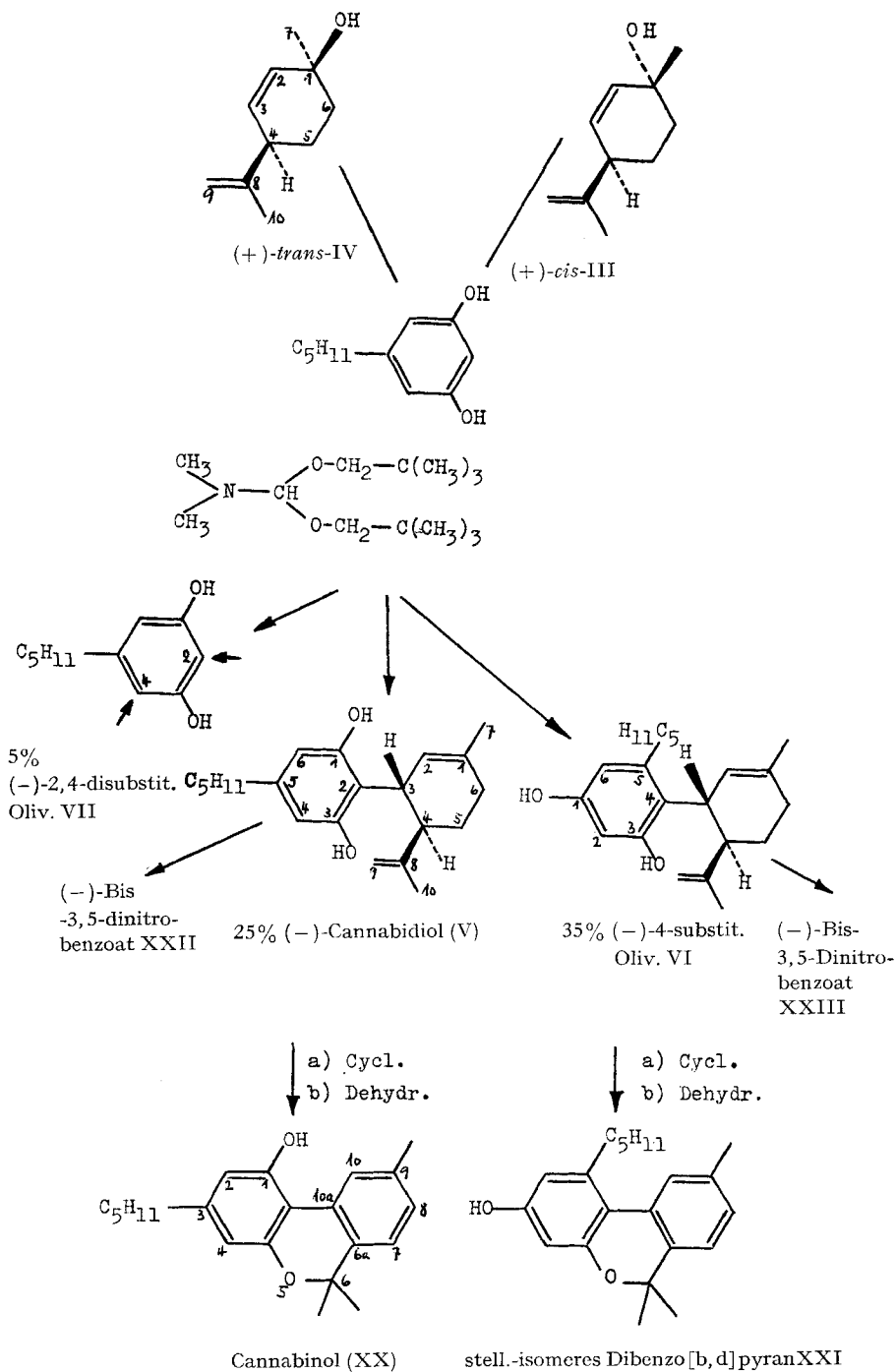
Wurde (+)-*cis*- oder (+)-*trans*-*p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) (III/IV) mit Olivetol und N,N-Dimethylformamid-dineopentylacetal in Methylenchlorid stehengelassen oder mit einer schwachen Säure, wie Oxalsäure, Pikrinsäure oder Maleinsäure usw. in Benzol unter Rückfluss gekocht, so wurden nach Chromatographie des mit Wasser aufgearbeiteten Reaktionsprodukts an Silicagel drei leicht trennbare, neue Produkte isoliert (Schema 3):

1. (-)-2,4-Bis-(3-3,4-*trans*-*p*-menthadien-(1,8)-yl)-olivetol (VII) 5%
2. (-)-Cannabidiol (V) 25%
3. (-)-4-(3-3,4-*trans*-*p*-Menthadien-(1,8)-yl)-olivetol (VI) 35%
- ferner 4. Unverändertes Olivetol 30%

⁵⁾ Bzw. einer nucleophilen Substitution am Carbonium-Ion c (vgl. [2b]).

⁶⁾ Die hier abgeleitete Chiralität des (-)-Cannabidiols stimmt mit jener überein, die sich aus der von ADAMS *et al.* [7] beschriebenen, experimentell nicht ganz eindeutigen Verknüpfung von (-)-Tetrahydrocannabidiol mit (-)-Menthol ergibt; in allerneuester Zeit haben MECOULAM *et al.* [8] die ADAMS'schen Versuche nachgearbeitet und unsere Ableitungen bestätigen können.

Schema 3



Der Verbindung (–)-VII konnte auf Grund des Massenspektrums (Molekularpik 448), der analytischen und spektroskopischen Daten die Struktur eines Bis-menthadienyl-olivetols zugeschrieben werden. Sie verdankt ihre Entstehung offensichtlich der Kombination von einer Molekel Olivetol und zwei Äquivalenten des *p*-Menthadienols.

(–)-V erwies sich als in allen analytischen und spektroskopischen Daten sowie der spez. Drehung mit natürlichem (–)-Cannabidiol identisch. Auch ein kristallines Bis-3,5-dinitrobenzoat (–)-XXII stimmte in allen Eigenschaften mit einem authentischen Derivat überein. Einen weiteren Strukturbeweis erbrachte die Cyclisation von (–)-V zu (–)- Δ^8 - und (–)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (IX/XI), die sich in allen Eigenschaften als identisch mit den natürlichen Produkten erwiesen.

Bei dem postulierten Mechanismus darf angenommen werden, dass die Stereochemie am C-4 des *p*-Menthadienylrestes ebenfalls erhalten bleibt und somit für alle oben erwähnten Produkte eine 3,4-*trans*-Verknüpfung resultiert.

Auf Grund der Tatsache, dass (–)-VI im NMR.-Spektrum in Chloroform für die aromatischen Protonen ein Singulett zeigt, wurde seinerzeit dieser Verbindung die Struktur eines *cis*-Cannabidiols zugeschrieben [2a]. Bei der eingehenderen Untersuchung zeigte es sich jedoch, dass die NMR.-Spektren in Hexadeuterodimethylsulf-oxid oder Hexadeuterobenzol für die aromatischen Protonen die nach der jetzt angenommenen Struktur erwartete Aufspaltung in zwei Dublette ($J_{AB} = 2,7$ cps) ergeben. Den gleichen Befund lieferte auch das Bis-3,5-dinitrobenzoat (–)-XXIII. Endlich ergab die Cyclisierung zum stellungsisomeren Tetrahydrocannabinol (–)-X und dessen Dehydrierung mit Schwefel das Dibenzo[b,d]pyran XXI, das mit einem authentischen Präparat identisch war [9]. Für ein *cis*-Cannabidiol hätte die gleiche Reaktionsfolge zum bekannten Cannabinol (XX) führen müssen (Schema 3).

Folgende Befunde, die vielleicht auf das Bestehen eines Gleichgewichts zwischen 2- und 4-substituiertem Olivetol (V/VI) hindeuten, sollen hier noch erwähnt werden:

1. Wird das bei der Kondensation von (+)-III/IV mit Olivetol mittels N,N-Dimethylformamid-dineopentylacetal erhaltene und mit Wasser aufgearbeitete Gemisch destilliert, so liegt das Verhältnis von 2- und 4-substituiertem Olivetol bei 1:1. Wird nach der gleichen Reaktion das Gemisch der Produkte ohne Destillation chromatographisch aufgetrennt, so liegt das Verhältnis von (–)-V und (–)-VI bei 23%:35%.

2. Bei der Behandlung von (–)-VI mit starker Säure, z. B. mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol, erhält man ein Gemisch von (–)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol (IX) und 4-substituiertem, cyclisiertem Olivetol (–)-X (vgl. Schema 4) im Verhältnis 2:1. Die Bildung von (–)-IX deutet auf eine Wanderung des *p*-Menthadienylrestes von der 2- in die 4-Stellung des Olivetols. Möglicherweise bewirkt die Säure eine Spaltung von (–)-VI im Sinne einer «Retrokondensation» unter neuerlicher Ausbildung des Carbenium-Ions c (Schema 2).

III. (–)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol (IX). – (–)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC, IX) wurde erstmals von Hively *et al.* [10] aus Marihuana isoliert.

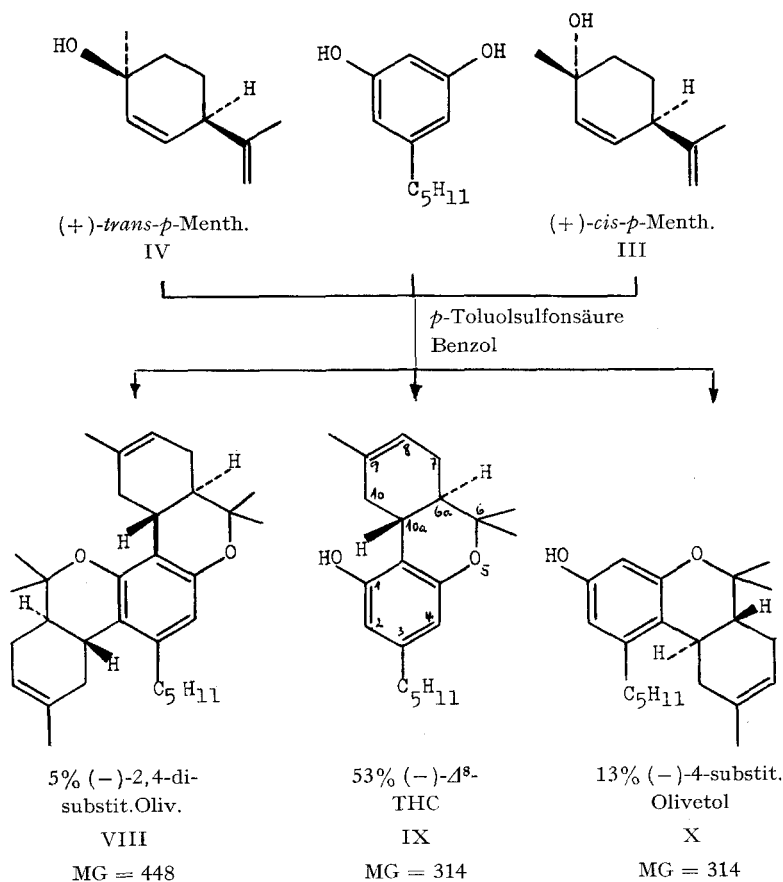
Kurz nach dem Erscheinen unserer vorläufigen Mitteilung [2b] haben MECHOULAM *et al.* [11] seine Synthese auf prinzipiell ähnlichem Wege, nämlich durch Kombination des bicyclischen Monoterpens (–)-Verbenol mit Olivetol, beschrieben, wobei das ge-

suchte Produkt entweder in einer Stufe, oder in zwei Stufen über das 2-Pinenyl-olivetol in 35-proz. Ausbeute erhalten wurde.

Eine weitere Totalsynthese von (–)-IX wurde von JEN *et al.* [12] beschrieben. Basierend auf der DIELS-ALDER-Addition von Isopren an die *anti*-Form eines Zimtsäure-Derivates [4] wurde die *rac.* Form einer Carbonsäure erhalten, welche in die Antipoden getrennt und über zwei Stufen in (–)-IX übergeführt werden konnte.

Im vorigen Abschnitt wurde die Kondensation von Olivetol mit (+)-III/IV mittels schwacher Säuren beschrieben. Wurde die gleiche Reaktion mit Hilfe von starken Säuren, wie *p*-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure, in Benzol durchgeführt, so ergab sich ein anderes Bild (vgl. Schema 4).

Schema 4



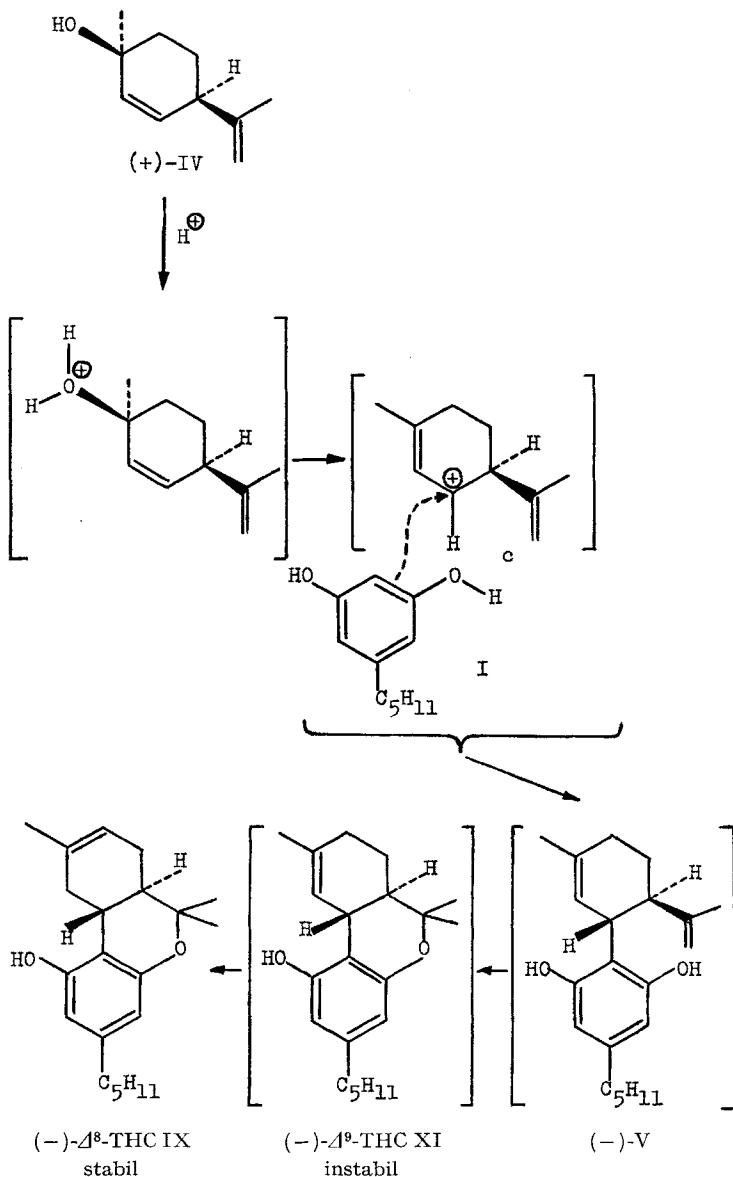
Das Reaktionsgemisch bestand wiederum aus drei durch Chromatographie an Silicagel leicht trennbaren Verbindungen:

- | | |
|---|-----|
| 1. Disubstituiertes, cyclisiertes Olivetol (–)-VIII | 5% |
| 2. (–)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol (IX) | 53% |
| 3. (–)-4-Substituiertes, cyclisiertes Olivetol X | 13% |

Auf Grund des Massenspektrums (Molekularpik 448), sowie der spektroskopischen und analytischen Daten konnte VIII die Struktur eines 2,4-disubstituierten, cyclisierten Olivetols zugeschrieben werden.

Die Verbindung (–)-IX erwies sich als in allen analytischen und spektroskopischen Daten sowie der spez. Drehung als mit dem von Hively *et al.* [10] aus Marihuana isolierten, natürlichen Haschisch-Wirkstoff identisch.

Schema 5



Bei der Verbindung (–)-X handelt es sich, ähnlich wie bei der Kondensation mit schwachen Säuren, um das stellungsisomere 4-substituierte Olivetol, das hier jedoch zu einem Tetrahydrodibenzo[b,d]pyran cyclisiert worden ist.

Die erwähnten Befunde deuten auf einen Reaktionsmechanismus hin, wie er in Schema 5 dargestellt ist, d.h. zuerst verliert (+)-III/IV unter der Einwirkung der Säure Wasser, wobei sich das Carbonium-Ion c ausbilden kann. Dieses kondensiert sich mit Olivetol zum (–)-Cannabidiol V. Unter der Einwirkung der starken Säure findet anschliessend Ringschluss zum (–)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC, XI) statt und endlich verschiebt sich die Doppelbindung in die stabilere Δ^8 -Stellung.

Auf Grund dieser Vorstellungen vermuteten wir, dass auch ($\pm$)-*p*-Menthatrien-(1,5,8)³) eine ähnliche Kondensationsreaktion mit Olivetol (I) eingehen müsste; diese Auffassung wurde durch die Ergebnisse bestätigt.

Wurde ($\pm$)-*p*-Menthatrien-(1,5,8) zusammen mit Olivetol in flüssigem Schwefeldioxid gelöst, so erhielt man nach der Auftrennung des Reaktionsgemisches an Silica-gel eine ähnliche Verteilung der Reaktionsprodukte wie im Falle der Kondensation mit starken Säuren. Allerdings wurde hier das Δ^8 -Tetrahydrocannabinol in seiner *rac.*-Form erhalten; es stimmte in allen Eigenschaften mit einem von den Arbeitskreisen MECHOULAM, TAYLOR, bzw. KIERSTEAD [1a,b,c] beschriebenen Produkt überein.

Es lag nun nahe, Kondensationsbedingungen zu suchen, unter denen zwar die Kondensation und Ringschlussreaktion, nicht aber die Verschiebung der Doppelbindung in die stabilere Δ^8 -Stellung stattfinden würde. Alle Versuche in dieser Richtung scheiterten jedoch: Entweder katalysierten die verwendeten Säuren die Kondensation, nicht aber den Ringschluss, so dass (–)-Cannabidiol erhalten wurde (Tabelle 1), oder es fand unter der Einwirkung von starken Säuren sowohl Kondensation als auch Ringschluss statt, dann erfolgte aber auch stets Verschiebung der Doppelbindung in die Δ^8 -Stellung, d.h. man erhielt (–)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol als Hauptreaktionsprodukt (Tabelle 2).

In einem einzigen Versuch, nämlich bei Verwendung von sehr verdünnter alkoholischer Salzsäure, wurde neben (–)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol eine kleine Menge (–)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol isoliert.

Tabelle 2. Kondensation mittels starker Säuren

Vermittler	Ausbeuten in %		
	(–)- Δ^8 -THC	(–)- Δ^9 -THC	(–)-1- <i>n</i> -Amyl-3-hydroxy- Δ^8 -6a,10a- <i>trans</i> -tetrahydrodibenzo[b,d]pyran
	IX	XI	X
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	53	–	13
0,05% Chlorwasserstoff in <i>t</i> -Butanol	13	–	25
Trifluoressigsäure	55	–	13
0,0005 <i>N</i> äthanolische Salzsäure	2,3	1	wenig

IV. (–)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (XI). – Die Umwandlung von ($\pm$)-IX in das instabilere ($\pm$)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (XI) wurde von FAHRENHOLTZ *et al.* [1c] beschrieben. Durch Anlagerung von Chlorwasserstoff an die Δ^8 -Doppelbindung konnten diese Autoren 9-Chlor-hexahydrocannabinol ($\pm$)-XII (Schema 6) gewinnen, welches bei der Behandlung mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran ein Gemisch von 74%

($\pm$)-XI und 26% ($\pm$)-IX lieferte, aus welchem die gesuchte Δ^9 -Verbindung XI über das *m*-Nitrobenzolsulfonat in ca. 11% Ausbeute erhalten wurde.

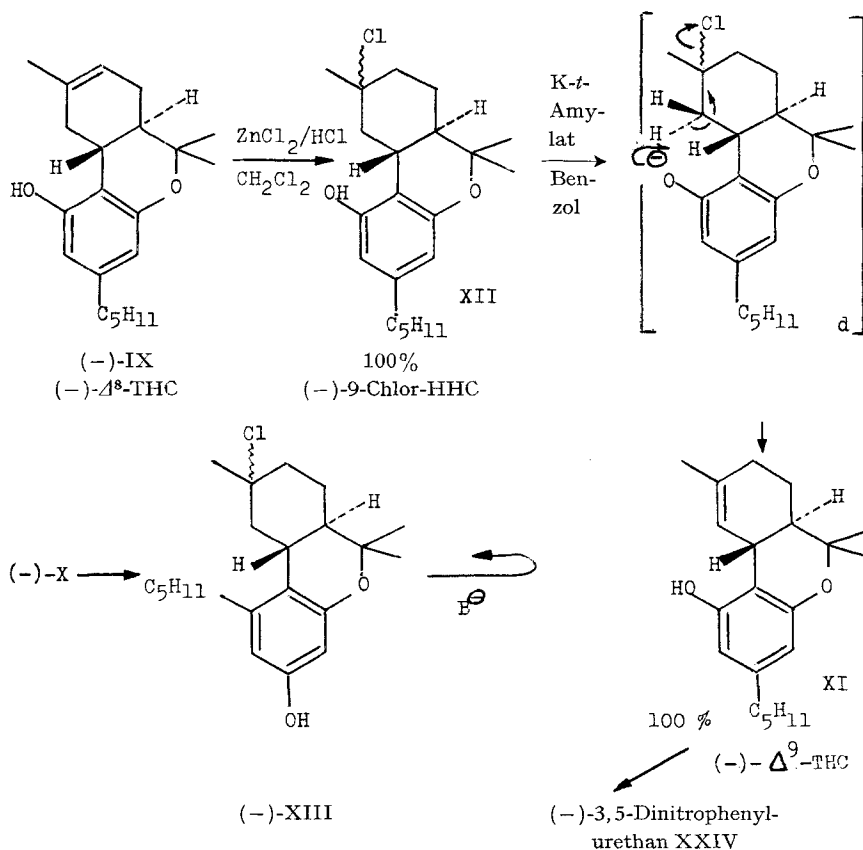
In neuester Zeit verwendeten MECHOULAM *et al.* [11] die FAHRENHOLTZ'sche Methode und trennten die beiden Isomeren durch sorgfältige Chromatographie an Florisil. Die Verbindung (–)-XI konnte so in 55-proz. Ausbeute gewonnen werden.

Vom praktischen Standpunkt aus ist jedoch die genannte Methode unbefriedigend, denn erstens muss das Gemisch der Isomeren entweder über ein Derivat oder chromatographisch getrennt werden, und zum zweiten konnten wir feststellen, dass sich während der Trennungs- und Reinigungsoperationen (–)-XI leicht fortlaufend zum stabileren (–)-IX isomerisieren kann.

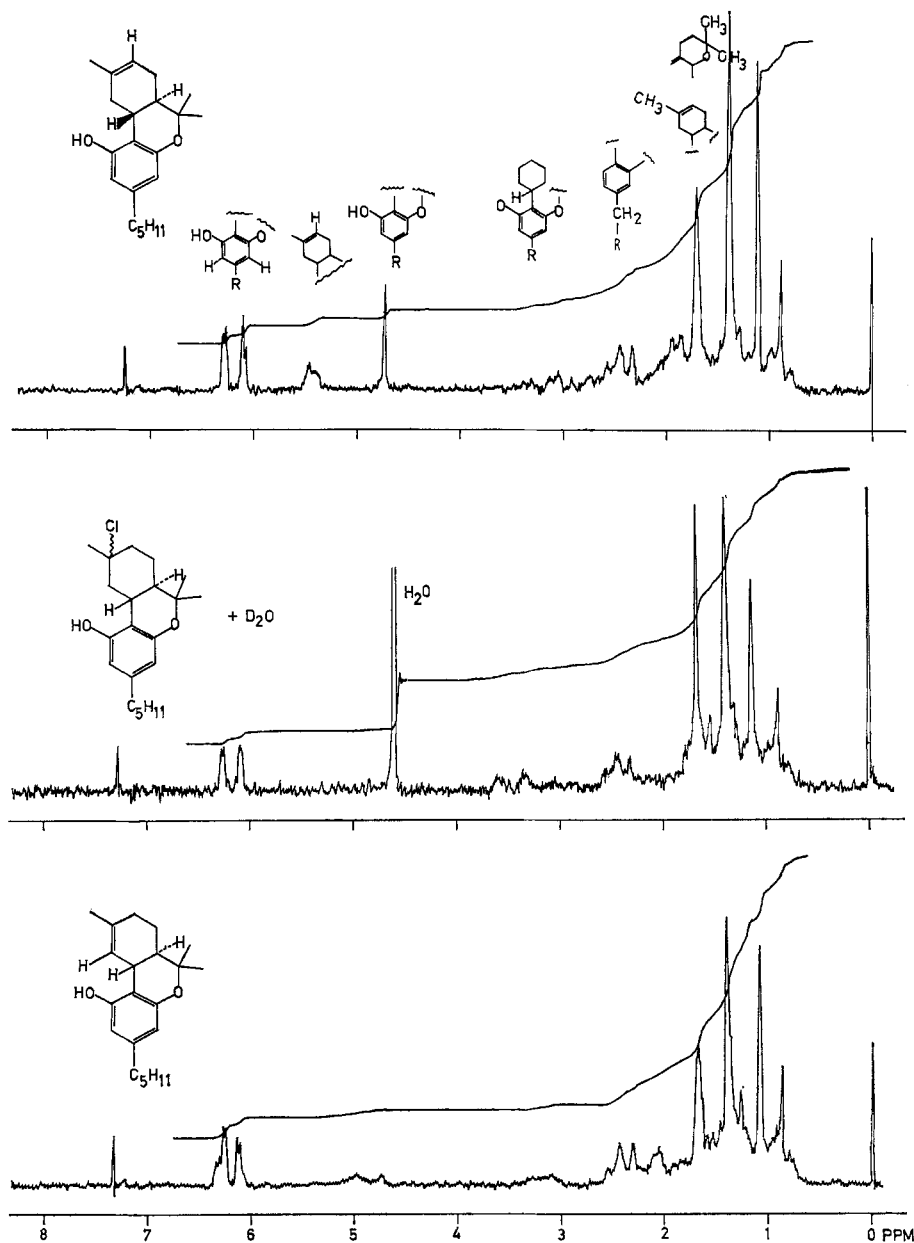
Es schien uns deshalb wichtig, die Umwandlung von IX in XI möglichst quantitativ durchzuführen, so dass weitere Trennungs- und Reinigungsoperationen sich erübrigen. Dies gelang durch sinngemässe Abänderung der FAHRENHOLTZ'schen Vorschriften.

Für die Anlagerung von Chlorwasserstoff an die Doppelbindung wählten wir Methylenchlorid/Zinkchlorid, und für die Eliminierung der Elemente des Chlorwasserstoffs fanden wir in Kalium-*t*-amylat in Benzol eine vorzüglich geeignete Base.

Schema 6



Der Reaktionsablauf liess sich anhand der NMR.-Spektren verfolgen (Figur). Während (–)-IX das olefinische Proton bei 5,43 ppm zeigt, verschwindet dieses Signal in der Chlorverbindung (–)-XII vollständig. In (–)-XI erscheint ein neues Signal bei 6,35 ppm, während anderseits vom Signal bei 5,43 ppm nichts zu sehen ist.



NMR-Spektren der Verbindungen IX (oben), XII (Mitte) und XI (unten)

Wir vermuten, dass durch die Base zunächst das Phenolat-Ion d gebildet wird (Schema 6), welches dann seinerseits die Eliminierung des Chlor-Ions in dem durch die Pfeile angedeuteten Sinne einleitet.

Eine Stütze für den postulierten Reaktionsablauf fanden wir in der Tatsache, dass die isomere Chlorverbindung $(-)$ -XIII, welche sich leicht aus $(-)$ -X darstellen lässt und bei der das phenolische Hydroxyl sich für diesen Reaktionsablauf in zu grossem Abstand von dem zu eliminierenden Proton am C-10 befindet, bei der analogen Behandlung mit Base unverändert blieb.

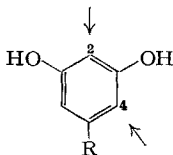
Das durch die beschriebene aufeinanderfolgende Anlagerung und Abspaltung von Chlorwasserstoff erhaltene $(-)$ -XI stimmte in seinen analytischen und spektroskopischen Eigenschaften sowie in der spez. Drehung mit dem durch Partialsynthese aus $(-)$ -Cannabidiol dargestellten $(-)$ - Δ^9 -Tetrahydrocannabinol überein (MECHOULAM *et al.* [13]). Auch ein aus einer Probe dargestelltes 3,5-Dinitrophenylurethan $(-)$ -XXIV erwies sich als identisch mit einem authentischen Präparat⁷⁾.

V. Homologe des $(-)$ - Δ^8 -Tetrahydrocannabinols. – Schon ADAMS und Mitarbeiter [14] hatten in den vierziger Jahren eine grosse Zahl von Homologen des Tetrahydrocannabinols dargestellt und pharmakologisch geprüft; allerdings besaßen diese Produkte, wie wir heute wissen, die Doppelbindung in C(6a)–C(10a), d. h. in Konjugation zum aromatischen Kern.

Wir beschreiben im folgenden eine Reihe von Homologen, die die stereochemische Anordnung des natürlichen $(-)$ - Δ^8 -Tetrahydrocannabinols aufweisen (Tabelle 3).

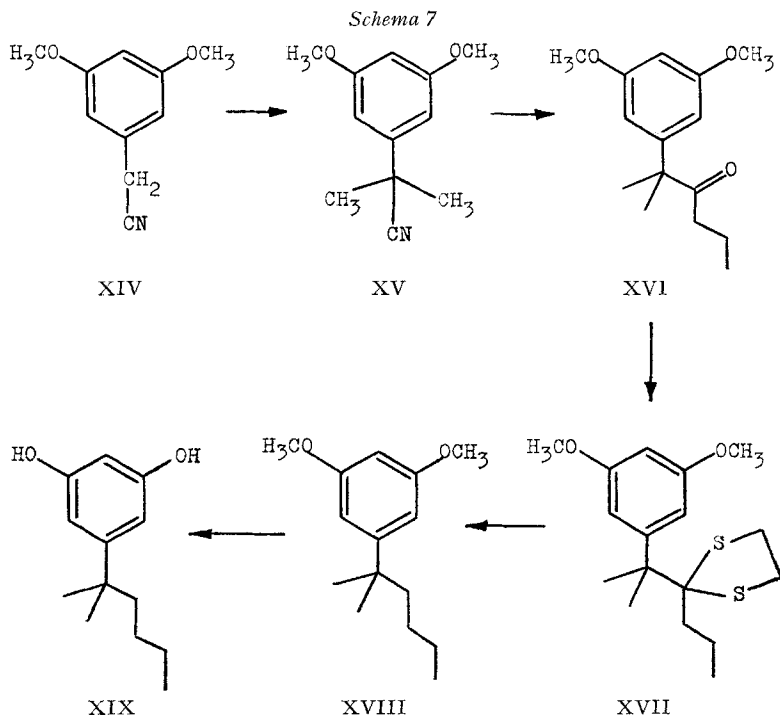
Tabelle 3. Homologe des $(-)$ - Δ^8 -6a,10a-trans-THC

Ausgangsprodukt R =		Ausbeuten in % Substitution in 2	Substitution in 4
–H, Resorcin	XXX	15,9	32,2
–CH ₃ , Orcin	XXXI	45,5	27,3
–C ₆ H ₁₁ , Olivetol	IX	52,8	13,3
–CH–C ₄ H ₉ CH ₃	XXXII	71,6	5
–CH–CH–C ₅ H ₁₁ CH ₃ CH ₃	XXXIII	61,4	8,6
–C–C ₄ H ₉ CH ₃	XXXIV	93,2	2,8



⁷⁾ Wir danken Herrn Prof. R. MECHOULAM, Jerusalem, für die freundliche Überlassung dieses Vergleichspräparats.

Für die Darstellung der hierfür benötigten Homologen des Olivetols konnten wir uns weitgehend auf die ADAMS'schen Arbeiten [14] stützen. Einzig im Falle des 1',1'-Dimethylolivetols waren wir gezwungen, eine eigene Synthese auszuarbeiten, weil wir unter den von ADAMS [14b] beschriebenen Bedingungen XIV nicht in XV überführen konnten (Schema 7) und die Umwandlung der Ketogruppe in eine Hydroxylgruppe und Elimination derselben nach TSCHUGAEFF zu Umlagerungen Anlass gab.



In unseren Händen lieferte die Methylierung von XIV in Äther nach der Vorschrift von ADAMS [14b] lediglich das α -Monomethyl-Derivat. Die Darstellung der α,α -Dimethylverbindung XV gelang uns unter Verwendung von Dimethoxyäthan oder Dimethylformamid als Lösungsmittel.

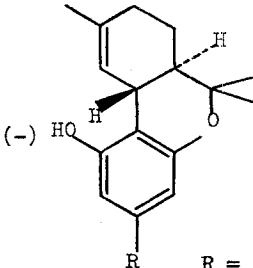
Die Umsetzung von XV mit *n*-Propylmagnesiumbromid ergab in guter Ausbeute das Hexanon-Derivat XVI.

Für die Umwandlung der Ketogruppe in XVI in eine Methylengruppe fanden wir den Weg über das Thioketal XVII am günstigsten. Die WOLFF-KISHNER-Reduktion des Hydrazons von XVI führte unerwarteterweise zum 3,5-Dimethoxy-isopropylbenzol, dessen Struktur anhand der analytischen, spektroskopischen, sowie auf Grund des Massenspektrums abgeleitet werden konnte.

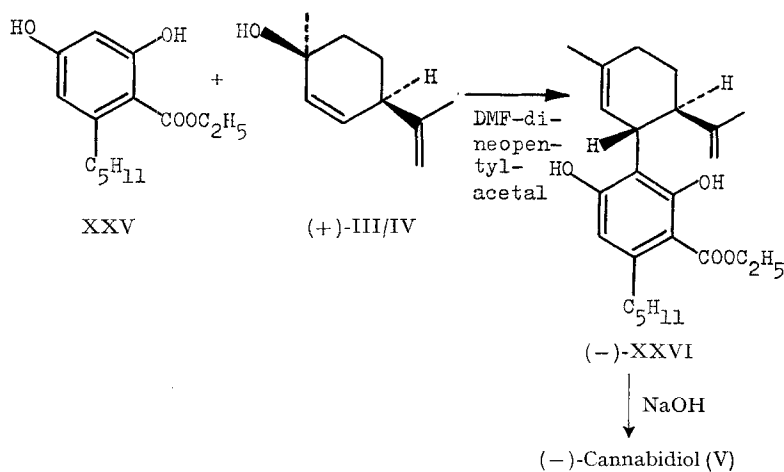
VI. Homologe des (–)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinols (Eigenschaften s. Tab.4). – Die Umwandlung der Homologen des (–)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinols in die entsprechenden Δ^9 -Derivate erfolgte nach der gleichen Methode, wie wir sie im Falle des (–)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinols mit Erfolg angewendet hatten.

VII. (–)-Cannabidiolcarbonsäure-äthylester (XXVI). – KORTE [15], SCHULTZ [16], MECHOULAM [17] und andere haben gezeigt, dass die Haschisch-Inhaltsstoffe in der Pflanze in Form von Carbonsäuren vorliegen; es schien uns deshalb von Interesse, unsere Synthesemethode wenigstens in einem Fall, nämlich für den Aufbau von (–)-Cannabidiolcarbonsäure-äthylester (XXVI), anzuwenden (Schema 8).

Tabelle 4. Wichtigste Eigenschaften der hergestellten Homologen des (–)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinols

 (–)	R =	$[\alpha]_D^{20}$ in CHCl ₃	NMR. (CDCl ₃) C(10)-H	MS. (Molekular- pik)
XXXV	–CH ₃	–188,1°	6,39	258
XI	–C ₅ H ₁₁	–150,5°	6,35	314
XXXVI	–CH–C ₄ H ₉ CH ₃	–146,0°	6,35	328
XXXVII	–CH–CH–C ₅ H ₁₁ CH ₃ CH ₃	–129,0°	6,36	370
XXXVIII	–C–C ₄ H ₉ CH ₃	–142,2°	6,34	342

Schema 8



Den 4-Olivetolcarbonsäure-äthylester (XXV) stellten wir nach KORTE *et al.* [18] dar. Die Umsetzung dieses Esters mit (+)-*p*-Menthadienol (III/IV) mittels N,N-Di-

methylformamid (DMF)-dineopentylacetal, bzw. Oxalsäure, lieferte nach chromatographischer Reinigung den gesuchten Ester (–)-XXVI, der in seinen analytischen und spektroskopischen Daten mit den entsprechenden Daten der in der Literatur [17] beschriebenen authentischen Präparate aus Haschisch übereinstimmte.

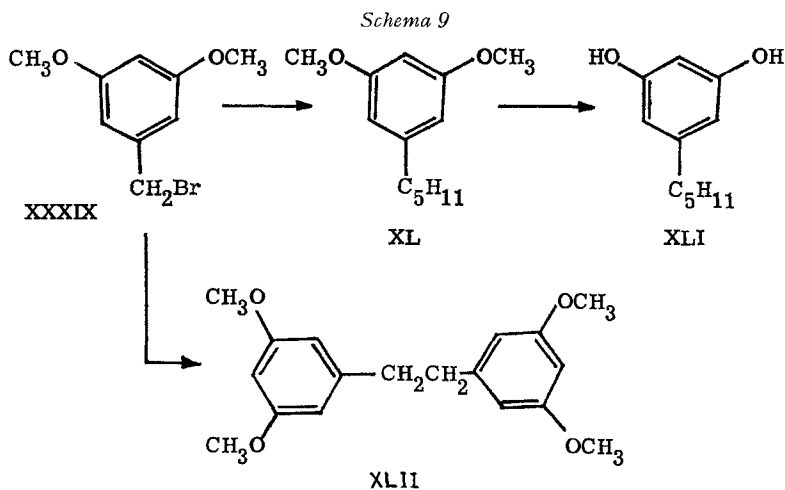
Durch Behandlung von (–)-XXVI mit Natronlauge wurde die Estergruppe verseift, wobei die erhaltene instabile Carbonsäure gleichzeitig decarboxyliert wurde. Das so erhaltene Produkt stimmte in Rf-Wert, IR.- und NMR.-Spektrum mit natürlichem (–)-Cannabidiol (V) überein.

VIII. Neue Synthese von Olivetol. – Käufliche α -Resorcylsäure wurde durch Methylierung nach bekannter Vorschrift in 3,5-Dimethoxybenzoesäure übergeführt [19]. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Umsetzung des Reaktionsprodukts mit Phosphortribromid führte in guter Ausbeute zum 3,5-Dimethoxybenzylbromid XXXIX, welches nach der Methode von COREY & POSNER [20a] in XL übergeführt wurde.

Liess man je ein Äquivalent 3,5-Dimethoxybenzylbromid und Kupfer(I)-jodid mit zwei Äquivalenten Butyllithium reagieren, so wurde durch Destillation des mit Ammoniumchloridlösung aufgearbeiteten Reaktionsgemisches der gesuchte Olivetol-dimethyläther (XL) in 55% Ausbeute erhalten.

Als Nebenprodukt beobachtete man die Bildung von 3,5,3',5'-Tetramethoxydibenzyl (XLII), welches durch Kombination von zwei Molekeln 3,5-Dimethoxybenzylbromid entsteht.

Die Verseifung zum gewünschten Olivetol XLI wurde nach den üblichen Methoden [21a, b] durchgeführt (Schema 9).



Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. – Für Ausführung der Analysen und Aufnahme der Spektren sei folgenden Herren und ihren Mitarbeitern gedankt:

Herrn W. MANSER für die unter seiner Leitung ausgeführten *Mikroanalysen*. – Herrn Prof. Dr. W. SIMON für die *IR.-Spektren*, aufgenommen mit PERKIN-ELMER-Spektrograph (PE 125) und PERKIN-ELMER-Spektrograph (PE 257). Die Intensitätsbezeichnungen *s*, *m*, *w* bedeuten stark, mittel, schwach. *UV.-Spektren*, aufgenommen mit PERKIN-ELMER-Spektrophotometer 137 UV.

NMR-Spektren, aufgenommen auf VARIAN A60-Spektrometer (60 MHz) mit Tetramethylsilan ($\delta = 0$) als interner Referenz. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm, Spin-Spin-Wechselwirkungen J in cps (Hz) angegeben. Es bedeuten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multipl. – Besonderen Dank schulden wir Herrn PD Dr. J. SEIBL für die Diskussion und Aufnahme der Massen-Spektren auf Massen-Spektrograph HITACHI RMU/6 A, Direkteinlass bei 200° und 70 eV.

Die *Gas-Chromatogramme* (GC.) wurden aufgenommen auf VARIAN-Aerograph Modell 90 P; Kolonne (5' $\frac{1}{4}$ " 15% SE 30 auf Chromosorb W (80/100 Mesh), Heliumstrom 55 ml/min, Kolonnentemperatur 240°. – Die *Smp.* wurden im offenen Röhrchen in einer Apparatur nach Dr. TORTOLI bestimmt und sind nicht korrigiert. Die *Sdp.-Angaben* bedeuten die bei den Kugelrohrdestillationen gemessenen Badtemperaturen. – Die *Dünnschichtchromatogramme* wurden ausgeführt mit «DC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ MERCK» in Chloroform und entwickelt durch Besprühen mit 5-proz. Kaliumpermanganatlösung. Die *Dickschichtchromatogramme* wurden ausgeführt mit «Kieselgel PF₂₅₄⁺₃₆₆ für die präparative Schicht-Chromatographie MERCK», aktiviert 2 Std. bei 120°/Aussendruck.

1. Kondensation von Resorcin mit (+)-*trans*-*p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) (IV). – Ein Gemisch von 1,10 g (10 mMol) Resorcin, 1,67 g (11 mMol) (+)-*trans*-*p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) ($[\alpha]_D^{25} = +73,6^\circ$, in Substanz) und 3,01 g (13 mMol) N,N-Dimethylformamid-dineopentylacetal in 30 ml trockenem Lösungsmittelgemisch Methylenchlorid/Äther (1:5) wurde 72 Std. unter Stickstoff bei Raumtemp. gerührt. Der anfangs ausfallende Niederschlag ging dabei zum Teil in Lösung. Die Mischung wurde dann in Äther aufgenommen und 3mal mit Wasser (Zugabe von wenig Kochsalzlösung) ausgeschüttelt. Die hellgelbe Ätherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 3,12 g hellgelbes Öl, das an 95 g Silicagel chromatographiert wurde. Nach wiederholter Chromatographie an Silicagel wurde folgende Verteilung an chromatographisch reinen, destillierten Substanzen erhalten:

		mg	%
1. Benzol	a) (–)-2,4-Bis-(3-3,4- <i>trans</i> - <i>p</i> -menthadien-(1,8)-yl)-resorcin (XXIX)	216	5,7
	b) (–)-2-(3-3,4- <i>trans</i> - <i>p</i> -Menthadien-(1,8)-yl)-resorcin (XXVII)	258	10,6
2. Chloroform	(–)-4-(3-3,4- <i>trans</i> - <i>p</i> -Menthadien-(1,8)-yl)-resorcin (XXVIII)	597	24,5
3. Äther	Resorcin	579	52,6
		1650	93,4

In einem analog angesetzten Versuch wurde der nach Abdampfen des Äthers erhaltene Rückstand (4,2 g) direkt im Hochvakuum destilliert. Das Destillat (2,5 g) wurde wie oben an Silicagel chromatographiert, wobei folgende Verteilung an destillierten Substanzen erhalten wurde: (–)-XXIX, 273 mg (7,2%); (–)-XXVII, 551 mg (22,5%); (–)-XXVIII, 472 mg (19,3%); Resorcin, 443 mg (40,3%); total 1739 mg (89,3%).

*Charakteristische Daten von (–)-2,4-Bis-(3-3,4-*trans*-*p*-menthadien-(1,8)-yl)-resorcin (XXIX):* Rf-Wert 0,63, Sdp. 170–180°/0,001 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -113^\circ$ ($c = 0,33/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_2$ Ber. C 82,49 H 9,05% Gef. C 82,23 H 8,88%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 284 nm ($\log \epsilon = 3,3$), Schulter 232 nm ($\log \epsilon = 4,02$). IR. (CHCl_3): u. a. 3430 (s), 2920 (s), 1640 (m), 1622 (m), 1590 (m), 1485 (s), 1445 (s), 890 (s) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,80 ($d/J_{AB} = 8$ cps/1 H/aromat. Proton an C-5), 6,29 ($d/J_{AB} = 8$ cps/1 H/aromat. Proton an C-6), 5,70 (m breit/2 H/durch D_2O austauschbar), 5,58 (s breit/2 H/je 1 H an C-2), 4,85–4,35 (m/4 H/je 2 H an C-9), 4,00/3,30 (2 m breit/je 1 H/je 1 H an C-3), 2,8–1,2 (m/22 H) ppm. MS. (200°/70 eV): m/e 378 (73%), 310 (87%), 295 (52%), 270 (10%), 257 (20%), 244 (25%), 227 (100%), 201 (10%), 170 (18%), 161 (30%), 134 (53%), 119 (11%), 107 (18%), 93 (15%).

*Charakteristische Daten von (–)-2-(3-3,4-*trans*-*p*-Menthadien-(1,8)-yl)-resorcin (XXVII):* Rf-Wert 0,46, Sdp. 120–130°/0,001 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -132^\circ$ ($c = 0,27/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$ Ber. C 78,65 H 8,25% Gef. C 78,07 H 8,04%⁸⁾

⁸⁾ Trotz wiederholten Reinigungsoperationen konnten keine besseren Analysenwerte erhalten werden. Die Substanz ist dünnschichtchromatographisch einheitlich und ihre spektroskopischen Daten entsprechen der angenommenen Struktur.

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 281/275 nm ($\log \epsilon = 3,075/3,1$). IR. (CHCl_3): u.a. 3600 (s), 3420 (s), 2920 (s), 1640 (m), 1618 (s), 1585 (s), 1465 (s), 1280 (s), 1170 (s), 990 (s), 895 (s) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,98 (m/1 H/aromat. Proton an C-5), 6,40 ($d/J_{AB} = 8$ cps/2 H/aromat. Protonen an C-4 und C-6), 6,10–4,40 (Untergrund/2 H/durch D_2O austauschbar), 5,62 (s breit/1 H/C-2), 4,67/4,58 (2 s breit/jc 1 H/C-9), 3,98 (m breit/1 H/C-3), 2,8–1,5 (m/11 H) ppm; speziell: 1,83 (s/3 H/C-7-Methyl), 1,68 (s/3 H/C-10-Methyl) ppm. MS. ($200^\circ/70$ eV): m/e 244 (27%), 229 (3%), 201 (4%), 176 (23%), 161 (100%), 147 (4,5%), 123 (5%), 115 (3,5%), 107 (8%), 91 (4%).

Charakteristische Daten von (–)-4-(3-3,4-trans-p-Menthadien-(1,8)-yl)-resorcin (XXVIII): Rf-Wert 0,11, Sdp. $150\text{--}160^\circ/0,001$ Torr, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -113^\circ$ ($c = 0,225/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$ Ber. C 78,65 H 8,25% Gef. C 77,75 H 8,08%^a)

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 281 nm ($\log \epsilon = 3,5$), 226 nm ($\log \epsilon = 4,0$). IR. (CHCl_3): u.a. 3595 (s), 3430 (s), 2920 (s), 1640 (m), 1623 (s), 1595 (s), 1505 (s), 1460 (s), 1445 (s), 1165 (s), 975 (s), 895 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,88 ($d/J_{AB} = 9$ cps/1 H/aromat. Proton an C-5), 6,37 (m/2 H/aromat. Proton an C-2 und C-6), 5,68/5,18 (2 s breit/2 H/durch D_2O austauschbar), 4,73/4,63 (2 s breit/jc 1 H/C-9), 3,35 (m breit/1 H/C-3), 2,8–1,5 (m/11 H) ppm; speziell: 1,79 (s/3 H/C-7-Methyl), 1,61 (s/3 H/C-10-Methyl) ppm. MS. ($200^\circ/70$ eV): m/e 244 (26%), 229 (6%), 201 (4,5%), 176 (60%), 161 (100%), 147 (6%), 123 (8%), 115 (7%), 107 (4,5%), 91 (6,5%).

2. (–)-Cannabidiol (V). – a) Mit N,N-Dimethylformamid-dineopentyl-acetat.

α) Ausgehend von (+)-trans-p-Menthadien-(2,8)-ol-(I) (IV). Eine Lösung von 1,017 g (564 mMol) Olivetol und 0,944 g (6,21 mMol) (+)-trans-p-Menthadien-(2,8)-ol-(I) ($[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +63,6^\circ$, in Substanz) in 33 ml trockenem Methylchlorid wurde mit 1,7 g (7,34 mMol) N,N-Dimethylformamid-dineopentylacetat (FLUKA, puriss.) versetzt (tiefbraune Färbung des Gemisches). Unter Stickstoff wurde hierauf während 63 Std. bei 20° gerührt. Die Lösung wurde dann in Äther aufgenommen und 5mal mit Wasser ausgezogen. Die anfangs anfallende Emulsion wurde durch Zusatz von wenig gesättigter Natriumchloridlösung beseitigt. Der Wasserauszug zeigte eine grüne Fluoreszenz. Die Ätherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 2,197 g gelbes Öl, das bei $170\text{--}200^\circ/0,001$ Torr destilliert wurde: 1,497 g hellgelbes Destillat; Rückstand 126 mg. Das Destillat wurde an 50 g Silicagel mit Benzol chromatographiert. Gegen Schluss der Chromatographie wurden 2% Äther zugegeben. Unaufgetrennte Fraktionen wurden vereinigt (0,504 g) und ein zweitesmal an 50 g Florisil mit Hexan/5% Benzol chromatographiert. So wurde die folgende Verteilung an chromatographisch reinen, destillierten Substanzen erhalten:

		mg	%
1. Benzol	a) (–)-2,4-Bis-(3-3,4-trans-p-menthadien-(1,8)-yl)-olivetol (VII)	103	4,1
	b) (–)-Cannabidiol (V)	440	24,8
2. Benzol/2%	a) (–)-4-(3-3,4-trans-p-Menthadien-(1,8)-yl)-olivetol (VI)	514	29,1
Äther	b) Olivetol	358	35,3
		1415	93,3

Ein analoger Ansatz, ausgehend von 1,04 g (5,84 mMol) Olivetol und 0,886 g (5,84 mMol) (+)-trans-p-Menthadien-(2,8)-ol-(I) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +69^\circ$, in Substanz), lieferte bei direkter Chromatographie des aus dem Ätherextrakt erhaltenen Rückstandes (2,2 g) und nachfolgender Destillation folgende Verteilung an Destillaten: (–)-VII, 162 mg (6,2%); (–)-Cannabidiol (V), 380 mg (20,7%); (–)-VI, 595 mg (32,4%); Olivetol, 390 mg (37,5%); total 1527 mg (96,8%).

β) Ausgehend von (+)-cis-p-Menthadien-(2,8)-ol-(I) (III). Ein weiterer Ansatz, ausgehend von 1,182 g (7,79 mMol) (+)-cis-p-Menthadien-(2,8)-ol-(I) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +161,5^\circ$, in Substanz), lieferte nach Destillation und Chromatographie des Destillats (2,05 g) folgende Verteilung an destillierten Verbindungen: (–)-VII, 167 mg (4,8%); (–)-Cannabidiol V, 552 mg (22,6%); (–)-VI, 648 mg (26,5%); Olivetol, 620 mg (44,2%); total 1987 mg (98,1%).

Ein analoger Ansatz, von 0,836 g (5,5 mMol) (+)-cis-p-Menthadien-(2,8)-ol-(I) ($[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +155,2^\circ$, $c = 0,55$ in Äthanol) ausgehend, lieferte bei direkter Chromatographie des nach der Aufarbeitung erhaltenen Rückstandes (1,9 g) folgende Verteilung an destillierten Verbindungen: (–)-VII, 149 mg (6,0%); (–)-Cannabidiol (V), 337 mg (19,5%); (–)-VI, 425 mg (24,6%); Olivetol, 344 mg (34,7%); total 1255 mg (85,5%).

b) *Mit Oxalsäure.* – α) *Ausgehend von (+)-trans-p-Menthadien-(2,8)-ol-(I) (IV).* Eine Lösung von 0,9 g (5 mMol) Olivetol und 0,76 g (5 mMol) (+)-*trans-p-Menthadien-(2,8)-ol-(I)* ($[\alpha]_D^{20} = +76,8^\circ$, in Substanz) in 50 ml Benzol wurde mit 0,08 g (0,6 mMol) Oxalsäure-dihydrat 5 Std. bei 80° gehalten. Die farblose Lösung wurde abgekühlt, in Äther aufgenommen und einmal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgezogen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen blieb 1,7 g farblores Öl. Dieses wurde an 60 g Silicagel chromatographiert. Folgende Auftrennung wurde nach Destillation im Hochvakuum erhalten: (–)-VII, 95 mg (4%); (–)-Cannabidiol (V), 370 mg (23,5%); (–)-VI, 540 mg (34,5%); Olivetol, 330 mg (36,5%); total 1335 mg (98,5%).

β) *Ausgehend von (+)-cis-p-Menthadien-(2,8)-ol-(I) (III).* Der gleiche Ansatz, ausgehend von 0,46 g (3 mMol) (+)-*cis-p-Menthadien-(2,8)-ol-(I)* ($[\alpha]_D^{20} = +176,3^\circ$, in Substanz) lieferte nach den gleichen Bedingungen folgende Aufteilung: (–)-VII, 14 mg (1%); (–)-Cannabidiol (V), 174 mg (18,5%); (–)-VI, 283 mg (30,0%); Olivetol, 270 mg (50,0%); total 741 mg (99,5%).

c) *Übersicht über einige mit schwachen Säuren ausgeführte Kondensationen.* An Stelle von Oxalsäure wurden unter gleichen Bedingungen noch weitere Katalysatoren auf ihre Eignung für die gewünschte Kondensation zum (–)-Cannabidiol (V) geprüft (s. Tabelle 5).

Tabelle 5. *Ausbeuten an Reaktionsprodukten bei weiteren Kondensationen zu (–)-Cannabidiol (V) mit schwachen Säuren*

Katalysator/Bedingungen	Ausgangs- <i>p</i> -Mentha- dienol (+)-III/ IV	Destilliert direkt nach Aufarbei- tung	Ausbeuten in % (–)- 2,4-di- substit. Olivetol VII	(–)- Canna- bidiol V	(–)-4- substit. Olivetol VI	Olivetol I	Total
N,N-Dimethylformamid- di-neopentylacetal, 72 Std. bei Raumtemp. rühren	<i>trans</i> <i>trans</i> <i>cis</i> <i>cis</i>	nein ja nein ja	6,2 4,1 6,7 4,8	21,0 24,8 19,5 22,6	32,8 29,1 24,6 26,5	38,4 35,3 34,7 44,2	98,4 93,3 85,5 98,1
2-Hydroxypyridin, 2 Std. Rückfluss in Benzol	<i>trans</i> <i>trans</i>	nein ja	2,8 7,3	13,8 15,3	28,9 20,4	50,5 40,3	96,0 83,3
Zinkchlorid, wasserfrei, 48 Std. stehenlassen	<i>trans</i>	nein	3,4	16,8	37,6	40,6	98,4
2-Hydroxy-5-nitropyridin, 10 Std. Rückfluss in Benzol	<i>trans</i>	nein	1	7	17,6	73,6	99,2
Pikrinsäure, 2 Std. Rückfluss in Benzol	<i>trans</i>	nein	1,2	19,2	21,4	53,2	95,0
Maleinsäure, 5 Std. Rückfluss in Benzol	<i>trans</i>	nein	1,4	22,1	33,0	42,6	99,1
Oxalsäure-dihydrat, 5 Std. Rückfluss in Benzol	<i>trans</i> <i>trans</i> <i>cis</i> <i>cis</i>	nein ja nein ja	4 4,1 1 2,1	23,5 28,1 18,5 23,7	34,5 30,2 30,0 26,2	36,5 35,4 50 47,0	98,5 97,8 99,5 99,0

Charakteristische Daten von (–)-2,4-Bis-(3-3,4-trans-p-Menthadien-(1,8)-yl)-olivetol (VII): Rf-Wert 0,73, Sdp. $170^\circ/0,001$ Torr, $[\alpha]_D^{18} = -113^\circ/0,6/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Beam-Test: braunrote Färbung.

$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_2$ Ber. C 82,98 H 9,89% Gef. C 82,90 H 9,88%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 284 nm ($\log \epsilon = 3,605$), Schulter 232 nm ($\log \epsilon = 4,305$). IR. (CHCl_3): u. a. 3595 (w), 3420 (s), 2930 (s), 1643 (m), 1616 (s), 1575 (s), 1435 (s), 1378 (m), 1150 (s), 1096 (w), 1050 (m), 1012 (w), 894 (s) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,23 (s/1 H/aromatisches Proton), 5,93/5,74 (2 s/je 1 H/durch D_2O austauschbar), 5,57 (s breit/2 H/zwei C-2), 4,64 (s breit/2 H/zwei C-9), 4,51 (s/2 H/zwei C-9), 4,2–3,3 (Untergrund, schwach strukturiert/2 H/zwei C-3), 3,0–0,6 (m/33 H) ppm. MS. ($200^\circ/70$ eV): m/e 449 (15%), 448 (39%), 381 (18%), 380 (48%), 379 (5%), 366 (19%), 365 (57%),

341 (9%), 339 (6%), 328 (13%), 327 (43%), 323 (9%), 314 (15%), 312 (12%), 311 (5%), 310 (5%), 309 (16%), 299 (7%), 298 (27%), 297 (100%), 295 (5%), 273 (7%), 272 (11%), 271 (21%), 269 (5%), 260 (5%), 259 (17%), 257 (8%), 255 (9%), 246 (9%), 243 (6%), 241 (21%), 239 (6%), 231 (13%), 225 (11%), 211 (9%), 199 (10%), 187 (11%), 175 (7%), 161 (6%), 145 (5%), 135 (16%), 134 (14%), 133 (11%), 121 (11%), 119 (14%), 109 (14%), 107 (16%), 105 (14%), 95 (7%), 93 (17%), 91 (17%).

Charakteristische Daten von kristallinem (–)-Cannabidiol (V): Rf-Wert 0,54, Sdp. 130°/0,001 Torr, Smp. 66° (aus Hexan)⁹⁾, $[\alpha]_D^{18} = -129,0^\circ$ ($c = 0,45/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Beam-Test: violette Färbung. GC.: Retentionszeiten: (–)-Cannabidiol (V), 12,05 Min.; Referenz (–)- Δ^8 -6a,10a-*trans*-Tetrahydrocannabinol (IX), 14,65 Min.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$	Ber. C 80,21	H 9,62%
über Bis-3,5-dinitrobenzoat gereinigt, kristallisiert	Gef. „ 80,27	„ 9,71%
chromatogr. gereinigt, flüssig	„ „ 80,25	„ 9,62%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 282/274 nm ($\log \epsilon = 3,10/3,12$), Schulter 232 nm ($\log \epsilon = 4,04$). IR. (CCl_4): u. a. 3610 (*m*), 3450 (*s*), 3070 (*w*), 2925 (*s*), Schulter 1640, 1628 (*s*), 1581 (*s*), 1442 (*s*), 1212 (*s*), 1023 (*m*), 891 (*m*) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,22 (*s*/2 H/aromat. Protonen an C-4 und C-6), 5,56 (*s* breit/C-2), 4,65/4,56 (je 1 *s*/je 1 H/C-9), 6,4–4,0 (Untergrund/2 H/durch D_2O austauschbar), 4,00 bis 3,65 (*m* breit/1 H/C-3), 3,0–0,6 (*m*/22 H) ppm; speziell: 2,45 (*t*/2 H/Benzylprotonen der *n*-Amylkette), 1,81 (*s*/3 H/C-7), 1,67 (*s*/3 H/C-10), 0,91 (*t*/3 H/ ω -Methyl) ppm. NMR. (C_6D_6): δ 6,6 bis 4,5 (Untergrund/2 H/durch D_2O austauschbar), 6,26 (*s* breit/2 H/aromat. Protonen an C-4 und C-6), 5,44 (*s* breit/1 H/C-2), 4,71 (*d*/J = 1,0 cps/2 H/C-9), 4,25–3,80 (*m* breit/1 H/C-3), 3,0–0,6 (*m*/22 H) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 314 (8%), 299 (4%), 271 (3%), 258 (2%), 246 (18%), 245 (4%), 243 (3%), 233 (3%), 232 (17%), 231 (100%), 229 (6%), 207 (3%), 193 (9%), 187 (4%), 175 (8%), 174 (13%), 159 (4%), 147 (5%), 121 (14%), 120 (6%), 119 (4%), 107 (7%), 93 (4%), 91 (12%).

Charakteristische Daten von (–)-4-(3,3,4-*trans*-p-Menthadien-(1,8)-yl)-olivetol (VI): Flüssig, farblos, Rf-Wert 0,18, Sdp. 130–140°/0,001 Torr, $[\alpha]_D^{18} = -113^\circ$ ($c = 0,65/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Beam-Test: weinrote Färbung. GC.: Retentionszeiten: (–)-VI, 11,50 Min.; Referenz (–)-Cannabidiol (V), 12,05 Min.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$	Ber. C 80,21	H 9,62%	Gef. C 80,45	H 9,69%
--	--------------	---------	--------------	---------

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 288–283 nm ($\log \epsilon = 3,30$), 221 nm ($\log \epsilon = 3,92$). IR. (CHCl_3): u. a. 3595 (*m*), 3415 (*s*), 3070 (*w*), 2930 (*s*), 1620 (*s*), 1594 (*s*), 1444 (*s*), 1377 (*m*), 1148 (*s*), 1130 (*s*), 1005 (*m*), 896 (*m*), 845 (*m*) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,22 (*s*/2 H/aromatische Protonen an C-2 und C-6), keine Aufspaltung, 6,06/4,82 (2 *s*/je 1 H/durch D_2O austauschbar), 5,54 (*s* breit/1 H/C-2), 4,67/4,50 (2 *s* breit/je 1 H/C-9), 3,75–3,35 (*m* breit/1 H/C-3), 2,9–0,7 (*m*/22 H) ppm; speziell: 2,53 (*t*/2 H/Benzylprotonen der *n*-Amylkette), 1,80 (*m*/3 H/C-7), 1,54 (*s*/3 H/C-10), 0,90 (*t*/3 H/ ω -Methyl) ppm. NMR. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 8,66 (*s* breit/2 H/ durch D_2O austauschbar), 6,12/6,03 (2 *m*/je 1 H/aromatische Protonen an C-2 und C-6), 5,18 (*s* breit/1 H/C-2), 4,48 (*s*/2 H/C-9), 3,6–3,1 (*m* breit/1 H/C-3), 3,0 bis 0,5 (*m*/22 H) ppm. NMR. (C_6D_6): δ 6,45/6,31 (2 *m*/je 1 H/aromatische Protonen an C-2 und C-6), 6,18/4,87 (2 *s* breit/je 1 H/durch D_2O austauschbar), 5,49 (*s* breit/1 H/C-2), 4,78/4,70 (2 *m*/je 1 H/C-9), 3,85–3,35 (*m* breit/1 H/C-3), 3,0–0,6 (*m*/22 H) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 315 (8%), 314 (30%), 299 (6%), 271 (4%), 258 (6%), 247 (12%), 246 (55%), 245 (4%), 243 (13%), 233 (4%), 232 (18%), 231 (100%), 229 (9%), 208 (5%), 207 (17%), 206 (10%), 204 (12%), 203 (38%), 194 (12%), 193 (20%), 191 (8%), 190 (24%), 189 (50%), 187 (5%), 180 (15%), 177 (4%), 176 (12%), 175 (83%), 174 (15%), 173 (7%), 161 (21%), 149 (19%), 138 (33%), 137 (23%), 124 (31%), 107 (15%), 91 (18%).

3. (–)-Cannabidiyl-bis-3,5-dinitrobenzoat (XXII) und Verseifung zu (–)-V. – a) *Bis-3,5-dinitrobenzoat (–)-XXII* von (–)-V. Ein Gemisch von 0,6 g (1,82 mMol) öligem (–)-V (ca. 5% (–)-VII enthaltend) und 0,96 g (4,15 mMol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (Smp. 68°) in 8 ml abs. Pyridin wurde 14 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wurde die Reaktionslösung weitere 4 Std. auf 60° erwärmt. Die hierauf auf 10° gekühlte Lösung wurde in ein Gemisch von 15 ml 1*N* Salzsäure und 15 g Eis gegossen, wobei ein hellgelber Niederschlag ausfiel. Die Lösung wurde mit Äther ausgezogen. Der Ätherauszug wurde einmal mit 1*N* Salzsäure ausgezogen und zweimal mit Wasser gewaschen. Die über Natriumsulfat getrocknete

⁹⁾ Das in den beschriebenen Versuchen erhaltene ölige, nur langsam kristallisierende (–)-Cannabidiol (V) liess sich aus Hexan leicht umkristallisieren.

Ätherphase ergab nach dem Eindampfen einen Rückstand von 1,48 g. Nach der Filtration der benzolischen Lösung über 6 g Silicagel blieben 1,38 g öliges Produkt. Dieses wurde aus Methylacetat/Methanol kristallisiert. Nach zweimaliger Umkristallisation wurden 610 mg (–)-Cannabidiyl-bis-3,5-dinitrobenzoat vom Smp. 105–108° gewonnen. Aus der Mutterlauge konnten weitere 424 mg Produkt vom Smp. 102° erhalten werden.

Charakteristische Daten von (–)-Cannabidiyl-bis-3,5-dinitrobenzoat (XXII). Rf-Wert 0,63, Smp. 105–108°¹⁰⁾, $[\alpha]_D^{18} = -77,5^\circ$ ($c = 0,4/\text{CHCl}_3$).

$\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_{12}$ Ber. C 59,82 H 4,88 N 7,97% Gef. C 59,73 H 4,97 N 7,70%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 251 nm ($\log \epsilon = 4,24$). IR. (CHCl_3): u. a. 3100 (*w*), 2920 (*m*), 1750 (*s*), 1635 (*m*), 1545 (*s*), 1455 (*w*), 1340 (*s*), 1250 (*s*), 1140 (*s*), 1070 (*m*), 990 (*w*), 925 (*m*) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3) [23]: δ 9,32 (*s*/6 H/Protonen an 3,5-Dinitrophenyl), 7,01 (*s*/2 H/aromat. Protonen an C-4 und C-6), 5,34 (*s* breit/1 H/C-2), 4,76/4,59 (2 *s* breit/je 1 H/Protonen an C-9), 3,80–3,30 (*m* breit/1 H/C-3), 3,0–0,6 (*m*/22 H) ppm.

b) *Verseifung* zu (–)-Cannabidiol (V). 547 mg (0,78 mMol) (–)-Cannabidiyl-bis-3,5-dinitrobenzoat (Smp. 105–108°) wurden in 2 ml Toluol aufgenommen und mit 2 ml flüssigem Ammoniak versetzt. Schon die ersten Tropfen flüssigen Ammoniaks bewirkten eine intensive rotviolette Färbung des Gemisches. Die Lösung wurde in einem Bombenrohr eingeschmolzen $4\frac{1}{2}$ Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde das Ammoniak langsam abgedampft und der braune Rückstand viermal mit Petroläther (40–70°) ausgewaschen: 253 mg hellgelber Rückstand, der in Benzol gelöst über 3 g Silicagel filtriert und eingedampft wurde: 243 mg, die durch zweimaliges Umkristallisieren aus Hexan 132 mg (–)-Cannabidiol (V) in hexagonalen Prismen (Smp. 66°; $[\alpha]_D^{18} = -129^\circ$, $c = 0,45$ in Äthanol) lieferten. Eine Probe wurde destilliert und ergab wieder eine opt. Drehung von -129° ($c = 0,13$ in Äthanol).

4. (–)-Bis-3,5-dinitrobenzoat XXIII von (–)-VI. – Ein Gemisch von 1,1 g (3,5 mMol) (–)-VI (dünnstichtchromatographisch rein) und 2 g (8,6 mMol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (Smp. 68°) in 20 ml abs. Pyridin wurde 18 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemp. gerührt. Es wurde keine Erwärmung festgestellt. Dann wurde noch 4 Std. auf 60° erwärmt. Die abgekühlte Lösung wurde in ein Gemisch von 30 g Eis und 30 ml 1N Salzsäure gegossen. Die entstehende hellgelbe Mischung wurde mit Äther ausgezogen. Der Auszug wurde zweimal mit kalter 1N Salzsäure und einmal mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 2,4 g. Nach der Filtration der benzolischen Lösung dieses Rückstandes über 15 g Silicagel wurden 2,3 g schaumiges, hellgelbes Produkt erhalten. Dieses wurde 24 Std. bei +50°/0,001 Torr getrocknet. Ein kristallisiertes Produkt konnte nicht gewonnen werden.

Charakteristische Daten von Bis-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-(–)-4-(3,3,4-trans-p-menthadien-(1,8)-yl)-olivetol (XXIII). Rf-Wert 0,38, $[\alpha]_D^{18} = -59,0^\circ$ ($c = 0,59/\text{CHCl}_3$).

$\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_{12}$ Ber. C 59,82 H 4,88 N 7,97% Gef. C 59,53 H 4,91 N 7,86%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 255 nm ($\log \epsilon = 4,32$). IR. (CHCl_3): u. a. 3090 (*m*), 2920 (*m*), 1750 (*s*), 1630 (*m*), 1595 (*m*), 1546 (*s*), 1457 (*m*), 1342 (*s*), 1261 (*s*), 1145 (*s*), 1074 (*m*), 989 (*w*), 921 (*m*), 895 (*w*) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 9,19 (*s*/6 H/3,5-Dinitrophenyl-H), 7,07 (*d*/J = 1,8 cps/1 H/aromatische Protonen an C-2 und C-6), 6,95 (*d*/J = 2,2 cps/1 H/aromatische Protonen an C-2 und C-6), 5,23 (*s* breit/1 H/C-2), 4,69/4,54 (2 *s* breit/je 1 H/C-9), 3,85–3,40 (*m* breit/1 H/C-3), 3,1–0,6 (*m*/22 H) ppm.

5. Cyclisierung von (–)-Cannabidiol (V). – a) *Mit p-Toluolsulfonsäure* zu (–)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol (IX). 0,1 g (0,32 mMol) (–)-Cannabidiol wurde mit 6 mg (0,03 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat (FLUKA, *puriss.*) in 5 ml Benzol $1\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde in Äther aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung/Wasser einmal ausgeschüttelt, dann getrocknet und eingedampft: 95 mg Rückstand, der an 3 g Silicagel mit Benzol chromatografiert wurde. Es wurden als erste Fraktion 70 mg sauberes (–)- Δ^8 -6a, 10a-trans-Tetrahydrocannabinol isoliert. Nach Destillation im Hochvakuum bei 130–140°/0,001 Torr wurden 68 mg (68% der Theorie) erhalten. Die Daten werden nachfolgend aufgeführt.

b) *Mit 0,005N äthanolischer Salzsäure* zu (–)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (XI). 0,18 g (0,57 mMol) (–)-Cannabidiol wurden in 10 ml 0,005N äthanolischer Salzsäure 4 Std. unter Rückfluss gekocht.

¹⁰⁾ Nach ADAMS, HUNT & CLARK [22]: Smp. 106–107°, $[\alpha]_D^{27} = -76^\circ$ ($c = 1,1/\text{Aceton}$).

Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 165 mg Rückstand erhalten. Dieser wurde an 15 g Silicagel/Silbernitrat (5:1) in Benzol chromatographiert. Neben den in [19] beschriebenen (–)-1-Äthoxyhexahydrocannabinolen wurden 91 mg (50,5% d. Th.) (–)-*A*⁸-6a, 10a-*trans*-Tetrahydrocannabinol isoliert. Das Produkt wurde nur im Hochvakuum über Nacht bei 20°/0,01 Torr getrocknet. Die Daten werden nachfolgend aufgeführt.

6. Cyclisierung von (–)-VI mit *p*-Toluolsulfonsäure. 0,8 g (2,55 mMol) (–)-4-(3-3,4-*trans*-*p*-Menthadien-(1,8)-yl)-olivetol wurden in 50 ml Benzol mit 0,1 g (0,5 mMol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (FLUKA, *puriss.*) unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde in Äther aufgenommen und einmal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgezogen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen blieb 0,912 g gelbes Öl. Dieses wurde an 30 g Silicagel mit Benzol chromatographiert. Die erhaltenen Fraktionen wurden im Hochvakuum destilliert: 1. (–)-*A*⁸-6a, 10a-*trans*-Tetrahydrocannabinol (IX), 308 mg (38,5%); 2. (–)-1-(*n*-Amyl)-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl-*A*⁸-6a, 10a-*trans*-tetrahydrodibenzo[b,d]pyran (X), 191 mg (24%); total 499 mg (62,5%).

7. Cannabinol (XX) und 1-*n*-Amyl-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl-dibenzo[b,d]pyran (XXI). – a) *Cannabinol* (XX). 0,335 g (1,07 mMol) (–)-*A*⁸-6a, 10a-*trans*-Tetrahydrocannabinol (IX) wurde zusammen mit 0,07 g (2,15 mMol) Schwefel $\frac{1}{2}$ Std. auf einer Temperatur von 240 bis 260° gehalten. Das erkaltete, dunkelbraune Reaktionsprodukt wurde an 10 g Silicagel mit Benzol chromatographiert. Es resultierten neben wenigen mg neu entstandener Produkte 0,245 g (74%) leicht verunreinigtes Cannabinol. Nach Reinigung über Dickschichtchromatographie und Destillation im Hochvakuum ergaben sich 0,18 g (54%) reines Produkt.

Charakteristische Daten von Cannabinol (XX): Rf-Wert 0,52, Sdp. 160°/0,005 Torr.

$C_{21}H_{26}O_2$ Ber. C 81,25 H 8,44% Gef. C 81,01 H 8,63%

UV. (C_2H_5OH): λ_{max} Schulter 299 nm ($\log \epsilon = 4,06$), 285 nm ($\log \epsilon = 4,22$), 223 nm ($\log \epsilon = 4,53$). IR. ($CHCl_3$): u. a. 3585 (s), 3400 (w), 3030 (s), 2930 (s), 1620 (s), 1582 (s), 1494 (m), 1400 (s), 1380 (m), 1360 (m), 1280 (m), 1152 (s), 1123 (s), 1096 (m), 1049 (s), 1026 (s), 866 (m), 812 (m) cm^{-1} . NMR. ($CDCl_3$): δ 8,20 (s/1 H/C-10), 7,10 (m/2 H/C-7 und C-8), 6,45/6,24 (2 d/J = 1,6 cps/je 1 H/C-2 und C-4), 5,44 (s/1 H/durch D_2O austauschbar), 2,8–0,5 (m/20 H) ppm; speziell: 2,49 (t/2 H/Benzylprotonen der *n*-Amylkette), 2,39 (s/3 H/Methyl an C-9), 1,61 (s/6 H/zwei Methyle an C-6), 0,89 (t/3 H/ ω -Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 311 (4%), 310 (17%), 296 (23%), 295 (100%), 251 (4%), 239 (4%), 238 (17%), 223 (5%), 209 (2,4%), 195 (2,4%), 178 (1,6%), 165 (4%), 152 (2,4%), 141 (1,6%), 128 (2,4%), 119,5 (2,4%), 115 (1,6%).

b) 1-(*n*-Amyl)-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl-dibenzo[b,d]pyran (XXI). 1,86 g (5,92 mMol) (–)-1-(*n*-Amyl)-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl-*A*⁸-6a, 10a-*trans*-tetrahydrodibenzo[b,d]pyran (X) wurden mit 0,38 g (11,9 mMol) elementarem Schwefel $\frac{1}{2}$ Std. auf einer Temperatur von 240–260° gehalten. Unter Verflüssigung des Gemisches fand eine intensive Gasentwicklung statt. Das erkaltete Gemisch (2,1 g) wurde an 60 g Silicagel mit Benzol chromatographiert. Neben wenigen mg neu entstandener Produkte resultierten 1,498 g chromatographisch reines XXI. Dieses wurde im Hochvakuum destilliert und ergab 1,436 g (78,3%) nahezu farbloses, kristallisierendes 1-(*n*-Amyl)-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl-dibenzo[b,d]pyran. Dieses wurde mit Acetanhydrid in die entsprechende 3-Acetoxyverbindung vom Smp. 61° (Lit. [9]: 62°) übergeführt.

Charakteristische Daten von 1-(n-Amyl)-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl-dibenzo[b,d]pyran (XXI). Rf-Wert 0,13, Sdp. 160°/0,005 Torr.

$C_{21}H_{26}O_2$ Ber. C 81,25 H 8,44% Gef. C 81,16 H 8,60%

UV. (C_2H_5OH): λ_{max} 312–310 nm ($\log \epsilon = 3,99$), 282–281 nm ($\log \epsilon = 4,09$), Schulter 225 nm ($\log \epsilon = 4,375$). IR. ($CHCl_3$): u. a. 3590 (m), 3390 (w), 3005 (m), 2925 (s), 1608 (s), 1586 (s), 1454 (m), 1398 (m), 1378 (m), 1360 (m), 1316 (m), 1148 (s), 1121 (s), 1094 (m), 1040 (m), 1013 (m), 855 (m), 810 (m) cm^{-1} . NMR. ($CDCl_3$): δ 7,43 (s/1 H/C-10), 7,12 (s/2 H/C-7 und C-8), 6,44 (d/J = 2,5 cps/1 H/C-2 und C-4), 6,37 (d/J = 2,6 cps/1 H/C-2 und C-4), 5,27 (s/1 H/durch D_2O austauschbar), 3,2–0,6 (m/20 H) ppm; speziell: 2,94 (t/2 H/Benzylprotonen der *n*-Amylkette), 2,38 (s/3 H/C-9-Methyl), 1,57 (s/6 H/zwei Methyle an C-6), 0,90 (t/3 H/ ω -Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 311 (11%), 310 (26%), 297 (9%), 296 (40%), 295 (100%), 251 (2%), 239 (4%), 238 (4%), 237 (6%), 225 (3%), 224 (6%), 223 (14%), 209 (3%), 195 (3%), 178 (1,5%), 167 (3%), 166 (3%), 165 (4%), 153 (1,5%), 152 (3%), 141 (1,5%), 128 (1,5%), 115 (1,5%), 91 (1%).

8. Kondensation von Olivetol mit-(+)-*trans*- und (+)-*cis*-*p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) mit starken Säuren. – a) Mit *p*-Toluolsulfonsäure zu Δ^8 -Tetrahydrocannabinol ((-)-IX). 0,474 g (2,63 mMol) Olivetol wurde mit 0,403 g (2,65 mMol) (+)-*trans*-*p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) ($[\alpha]_D^{20} = +66,4^\circ$, in Substanz) in Gegenwart von 0,08 g (0,4 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat in 25 ml Benzol 2 Std. auf 80° erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde wie oben aufgearbeitet und ergab einen Rückstand von 0,9 g. Nach Auftrennung an 35 g Silicagel und Destillation im Hochvakuum wurde folgende Verteilung erhalten:

		mg	%
1. Benzol	a) Disubstituiertes, dicyclisiertes Olivetol, (-)-VIII	65	5,5
	b) (-)- Δ^8 -6a, 10a- <i>trans</i> -Tetrahydrocannabinol (IX)	436	52,8
2. Benzol/ Äther (98:2)	(-)-1-(<i>n</i> -Amyl)-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl- Δ^8 -6a, 10a- <i>trans</i> -tetrahydrodibenzo[b, d]pyran (X)	110	13,3
3. Benzol/ Äther (1:1)	Olivetol (I)	95	20
		706	91,5

Ein analoger Ansatz, von 0,45 g (2,5 mMol) Olivetol und 0,38 g (2,5 mMol) (+)-*cis*-*p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) ($[\alpha]_D^{18} = +176,3^\circ$, in Substanz) ausgehend, lieferte nach gleicher Aufarbeitung und Auftrennung die folgende Verteilung an destillierten Produkten (Rückstand 0,86 g): (-)-VIII, 54 mg (4,8%); (-)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol (IX), 384 mg (49,0%); (-)-X, 92 mg (11,7%); Olivetol, 124 mg (27,5%); total 655 mg (92,5%).

b) Mit 0,0005N äthanolischer Salzsäure zu Δ^9 - und Δ^8 -Tetrahydrocannabinol ((-)-XI/IX). 2,0 g (11,1 mMol) Olivetol wurden mit 1,7 g (11,2 mMol) (+)-*trans*-*p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) ($[\alpha]_D^{20} = +76,8^\circ$, in Substanz) in 100 ml 0,0005N äthanolischer Salzsäure 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 2 g Rückstand erhalten. Der grösste Teil des nicht umgesetzten *p*-Menthadienols wurde bereits während der Aufarbeitung beim Trocknen im Wasserstrahlvakuum entfernt. Der Rückstand wurde an 100 g Silicagel chromatographiert. Nach dem Trocknen im Hochvakuum, 12 Std. bei $20^\circ/0,01$ Torr, wurden folgende Ausbeuten erhalten.

		mg	%
1. Benzol	a) (-)- Δ^8 -6a, 10a- <i>trans</i> -Tetrahydrocann. (IX)	84	2,4
	b) (-)- Δ^9 -6a, 10a- <i>trans</i> -Tetrahydrocannabinol, rein XI	35	1,0
2. Benzol/ Äther 98:2	(-)-X	36	1
3. Benzol/ Äther 1:1	Olivetol	1578	79
		1733	83,4

c) Übersicht über einige mit starken Säuren ausgeführte Kondensationen. Im folgenden wurden weitere Vermittler auf ihre Eignung für die Kondensation der oben genannten Edukte zum Δ^8 -Tetrahydrocannabinol untersucht. Die erhaltenen Resultate sind aus Tabelle 6 ersichtlich. Eine Säure, die die Kondensation lediglich bis zum Δ^9 -Isomeren in guter Ausbeute gestattete, wurde nicht gefunden.

d) Behandlung von (-)-1-(*n*-Amyl)-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl- Δ^8 -6a, 10a-*trans*-tetrahydrodibenzo[b, d]pyran (X) mit *p*-Toluolsulfonsäure. In einem weiteren Versuch wurde reines X mit *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat in Benzol 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte ausschliesslich Ausgangsprodukt.

Charakteristische Daten des disubstituierten, dicyclisierten Olivetols (-)-VIII. Rf-Wert 0,70, Sdp. $170^\circ/0,001$ Torr, $[\alpha]_D^{20} = -274^\circ$ ($c = 0,19/\text{CHCl}_3$).

$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_2$ Ber. C 82,98 H 9,89% Gef. C 83,05 H 9,72%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 288/279 nm ($\log \epsilon = 3,34/3,35$), Schulter 236 nm ($\log \epsilon = 4,03$). IR. (CHCl_3): u. a. 3030 (w), 2930 (s), 1607 (s), 1570 (s), 1445 (s), 1413 (s), 1383 (s), 1370 (s), 1325 (m), 1185 (s), 1154 (m), 1109 (s), 1052 (m), 1037 (m), 975 (w), 928 (w), 849 (w) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,24 (m/1 H/C-4), 5,43 (s breit/2 H/C-8 und C-14), 3,0–0,6 (m/41 H) ppm. MS. ($200^\circ/70$ eV): m/e 449 (26%), 448 (74%), 433 (7%), 405 (8%), 392 (8%), 381 (7%), 380 (23%), 377 (11%), 367 (6%),

366 (29%), 365 (100%), 327 (6%), 297 (9%), 283 (6%), 243 (9%), 231 (5%), 227 (6%), 213 (4%), 187 (4%), 175 (4%), 135 (9%), 133 (6%), 119 (9%), 109 (7%), 107 (10%), 105 (10%), 93 (15%), 91 (12%).

Charakteristische Daten von (–)-*A*⁸-6*a*,10*a*-trans-Tetrahydrocannabinol (IX). Rf-Wert 0,55, Sdp. 160°/0,001 Torr, $[\alpha]_D^{18} = -264^\circ$ ($c = 0,11/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). GC.: Retentionszeit 14,65 Min.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 80,26 H 9,64%

Tabelle 6. Ausbeuten an Reaktionsprodukten bei Kondensationen zu Tetrahydrocannabinolen mit starken Säuren

Vermittler/Bedingungen	Ausgangs- <i>p</i> -Mentha- dienol (+)-III/IV	Ausbeuten in % Di- substit. dicyclis. Olivetol (-)-VIII	(-)- <i>A</i> ⁸ - THC IX	(-)- <i>A</i> ⁹ - THC XI	4-substit. Olivetol cyclis. Olivetol (-)-X	Total	
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure, 2 Std. Rückfluss in Benzol	<i>trans</i> <i>cis</i>	5,5 4,8	52,8 49	— —	13,3 11,7	20 27,5	91,5 92,5
0,05% Chlorwasserstoff in Butanol, 2 Std. Rückfluss	<i>trans</i>	5,7	13,2	—	24,2	53	96,1
Trifluoressigsäure, 5 Std. Rückfluss in Benzol	<i>trans</i>	1,9	55,2	—	14,2	28,1	99,4
0,0005 <i>N</i> äthanolische Salzsäure, 18 Std. Rückfluss	<i>trans</i>	—	2,4	1	1	79	83,4
Bortrifluorid-Ätherat in Äther, 12 Std. bei Raumtemp. stehenlassen	<i>trans</i>	11,6	39,5	—	29,3	17,8	98,2
Bortrifluorid-Ätherat in Benzol, 3 Std., 65–70°	<i>trans</i>	11,8	30	—	17	40,8	99,6

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 282/275 nm ($\log \epsilon = 3,22/3,22$), Schulter 230 nm ($\log \epsilon = 4,07$). IR. (CHCl_3): u. a. 3595 (*m*), 3400 (*w*), 3020 (*w*), 2925 (*s*), 1620 (*s*), 1575 (*s*), 1423 (*s*), 1247 (*s*), 1180 (*s*), 1150 (*m*), 1127 (*m*), 1078 (*s*), 1030 (*s*), 851 (*m*) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,27/6,10 (2 *d*/J_{AB} = 1,5 cps/2 H/C-2 und C-4), 5,43 (*s* breit/1 H/C-8), 4,73 (*s*/1 H/durch D_2O austauschbar), 3,50–3,00 (*m*/1 H/C-10*a*), 3,0–0,6 (*m*/25 H) ppm; speziell: 2,46 (*t*/2 H/Benzylprotonen der *n*-Amylkette), 1,71 (*s*/3 H/Methyl an C-9), 1,38/1,11 (2 *s*/je 3 H/zwei Methyle an C-6), 0,88 (*t*/3 H/ ω -Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV), (Verhältnis *m/e* 299/314 = 0,12 [25]): *m/e* 316 (6%), 315 (24%), 314 (100%), 299 (12%), 272 (16%), 271 (46%), 259 (16%), 258 (40%), 257 (9%), 246 (23%), 245 (11%), 243 (6%), 233 (7%), 232 (16%), 231 (83%), 201 (11%), 193 (23%), 189 (6%), 187 (6%), 175 (6%), 174 (14%), 134 (10%), 121 (9%), 119 (11%), 107 (9%), 105 (7%), 93 (7%), 91 (10%).

Charakteristische Daten von (–)-1-(*n*-Amyl)-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl-*A*⁸-6*a*,10*a*-trans-tetrahydrodibenzo[*b*,*d*]pyran (X). Rf-Wert 0,14, Sdp. 180°/0,001 Torr, $[\alpha]_D^{18} = -206^\circ$ ($c = 0,29/\text{CHCl}_3$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 80,12 H 9,66%

GC.: Retentionszeiten: (–)-4-substit. cyclis. Olivetol X, 12,90 Min.; Referenz (–)-*A*⁸-6*a*,10*a*-trans-Tetrahydrocannabinol, 14,65 Min. UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 288–285 nm ($\log \epsilon = 3,47$), Schulter 226 nm ($\log \epsilon = 4,03$). IR. (CHCl_3): u. a. 3595 (*m*), 3400 (*w*), 3030 (*w*), 3000 (*m*), 2930 (*s*), 1612 (*s*), 1591 (*s*), 1442 (*s*), 1384 (*m*), 1324 (*m*), 1187 (*m*), 1158 (*m*), 1129 (*s*), 1071 (*w*), 1016 (*m*), 904 (*w*), 840 (*m*) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,34 (*d*/J = 2,5 cps/1 H/C-2 und C-4), 6,22 (*d*/J = 2,7 cps/1 H/C-2 und C-4), 5,88 (*s* breit/1 H/durch D_2O austauschbar), 5,47 (*s* breit/1 H/C-8), 3,0–0,6 (*m*/26 H) ppm; speziell: 2,53 (*t*/2 H/Benzylprotonen der *n*-Amylkette), 1,72 (*s*/3 H/C-9-Methyl), 1,37/1,06 (2 *s*/je 3 H/zwei Methyle an C-6), 0,90 (*t*/3 H/ ω -Methyl) ppm. Bemerkenswert ist die Verschiebung des C(10*a*)-H gegen höheres Feld hin. MS. (200°/70 eV): *m/e* 315 (18%), 314 (73%), 299 (11%), 272

(6%), 271 (23%), 259 (9%), 258 (22%), 257 (7%), 247 (5%), 246 (25%), 245 (7%), 244 (5%), 243 (17%), 232 (18%), 231 (100%), 215 (12%), 201 (18%), 193 (6%), 190 (7%), 189 (7%), 187 (8%), 175 (26%), 174 (11%), 173 (6%), 161 (9%), 147 (6%), 138 (8%), 137 (15%), 135 (7%), 134 (13%), 124 (9%), 119 (13%), 115 (7%), 107 (7%), 105 (7%), 93 (8%), 91 (13%). Verhältnis m/e 299/314 = 0,15.

9. Kondensationen in flüssigem Schwefeldioxid. – a) ($\pm$)-*p*-Menthatrien-(1,5,8) und Olivetol. Eine Lösung von 0,36 g (2 mMol) Olivetol und 0,27 g (2 mMol) ($\pm$)-*p*-Menthatrien-(1,5,8) in 7 ml flüssigem SO_2 wurde, in einem Bombenrohr eingeschmolzen, 24 Std. bei Zimmertemp. stehengelassen. Hierauf wurde das Lösungsmittel unter Feuchtigkeitsausschluss abgedampft. Der ölige Rückstand wurde in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde in üblicher Weise behandelt und ergab einen Eindampfrückstand von 633 mg. Dieser wurde an 20 g Silicagel chromatographiert und lieferte nach Destillation folgende Verteilung:

		mg	%
1. Benzol	a) Disubstit. dicyclis. Olivetol	41	4,6
	b) ($\pm$)- Δ^8 -6a,10a- <i>trans</i> -Tetrahydrocannabinol	176	28
2. Benzol/Äther 98:2	4-substit. cyclis. Olivetol	105	16,7
3. Benzol/ Äther 1:1	Olivetol	149	41,4
		471	90,7

b) (+)-*trans*- oder (+)-*cis*-*p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) und Olivetol. 0,427 g (2,37 mMol) Olivetol wurden mit 0,356 g (2,34 mMol) (+)-*trans*-*p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) ($[\alpha]_D^{20} = +80,3^\circ$, in Substanz) in 8 ml flüssigem SO_2 gelöst und, in einem Bombenrohr eingeschmolzen, 70 Std. bei Raumtemp. stehengelassen. Durch Aufarbeitung wie oben wurden 742 mg Rückstand erhalten. Dieser wurde an 25 g Silicagel wie oben chromatographiert.

Ein analoger Ansatz, ausgehend von 0,595 g (3,3 mMol) Olivetol und 0,502 g (3,3 mMol) (+)-*cis*-*p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) ($[\alpha]_D^{18} = +176,3^\circ$, in Substanz) in 8 ml flüssigem SO_2 lieferte 1,085 g Rückstand, der an 35 g Silicagel chromatographiert wurde.

Folgende Verteilungen an destillierten Produkten wurden erhalten.

	<i>trans</i> -Menth.		<i>cis</i> -Menth.	
	mg	%	mg	%
1. a) Disubstit. dicyclis. Oliv.	60	5,6	135	9,1
b) Δ^8 -6a,10a- <i>trans</i> -THC	142	19,1	215	20,8
2. 4-substit. cyclis. Olivet.	229	30,8	310	29,9
3. Olivetol	135	31,6	188	31,6
	566	87,1	848	91,4
opt. Drehungen von 1. b) $[\alpha]_D^{20}$	– 168,7° ($c = 0,29/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)		– 181,5° ($c = 0,55/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	

10. Umwandlung von (–)- Δ^8 - in (–)- Δ^9 -6a, 10a-*trans*-Tetrahydrocannabinol (IX $\rightarrow$ XI). – a) (–)-9-*Chlor*-6a,10a-*trans*-hexahydrocannabinol (XII). Eine Lösung von 1,046 g (3,3 mMol) öligem, im Hochvakuum getrocknetem (–)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol in 20 ml abs. Methylenchlorid wurde mit 0,3 g (2,2 mMol) wasserfreiem Zinkchlorid versetzt. Das farblose Gemisch wurde in einer getrockneten Apparatur bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigt und über Nacht bei Raumtemp. unter Luftausschluss gerührt. Nach 15 Std. war alles in Lösung gegangen. Die nun tiefgelbe Lösung wurde in Methylenchlorid aufgenommen, einmal mit Eiswasser und dann unter Zugabe von wenig Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis zur beginnenden Zinkhydroxydausfällung ausgezogen. Die nun nahezu farblose Methylenchloridphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und bei Raumtemp. eingedampft. Nach dem Trocknen im Hochvakuum 12 Std. bei 20°/0,01 Torr blieb 1,16 g (100%) eines öligen Produkts zurück.

Charakteristische Daten von (–)-9-Chlor-6a,10a-trans-hexahydrocannabinol (XII). Rf-Wert 0,62, Sdp.: Zers. bei 130°/0,001 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -78,5^\circ$ ($c = 0,28/\text{CHCl}_3$).

$\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClO}_2$ Ber. C 71,87 H 8,90 Cl 10,10% Gef. C 72,12 H 9,02 Cl 9,67%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 283/278 nm ($\log \epsilon = 3,29/3,27$), Schulter 230 nm ($\log \epsilon = 4,05$). IR. (CHCl_3): u. a. 3605 (m), 3420 (w), 2960 (s), 2930 (s), 2870 (m), 1625 (s), 1578 (s), 1427 (s), 1318 (m), 1255 (m), 1204 (s), 1140 (m), 1130 (s), 1090 (m), 1071 (m), 1040 (s), 1030 (s), 995 (m), 873 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,28/6,10 (2 m/2 H/C-2 und C-4), 5,0–4,0 (Untergrund/1 H/durch D_2O austauschbar), 3,70–3,10 (m/1 H/C-10a), 3,1–0,6 (m/27 H) ppm; speziell: 2,45 (t/2 H/Benzylprotonen der *n*-Amylkette), 1,68 (s/3 H/Methyl an C-9), 1,40/1,14 (2 s/je 3 H/zwei Methyle an C-6), 0,89 (t/3 H/ ω -Methyl) ppm. MS. ($200^\circ/70$ eV): m/e 350 (5%), 342 (13%), 315 (26%), 314 (100%), 300 (7%), 299 (26%), 272 (16%), 271 (47%), 259 (25%), 258 (42%), 257 (10%), 246 (21%), 245 (13%), 243 (10%), 232 (18%), 231 (93%), 201 (13%), 193 (26%), 187 (10%), 174 (16%), 134 (11%), 121 (11%), 119 (13%), 115 (10%), 107 (15%), 105 (11%), 93 (11%), 91 (20%).

b) (–)- Δ^8 -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol (XI). Eine Lösung von 1,080 g (3,1 mMol) öligem (–)-XII in 15 ml abs. Benzol wurde unter Argon in eine gerührte, auf 5° gekühlte Lösung von 10 ml 1M Kalium-*t*-amylat in Benzol getropft. Darauf wurde die gelbe Lösung 15 Min. auf 65° erwärmt. Dann wurde in die mit Eis abgekühlte Lösung während ungefähr 30 Min. Kohlendioxid eingeleitet, wobei teilweise Entfärbung eintrat. Die Mischung wurde zwischen Äther und Eiswasser verteilt, wobei mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH = 7 abgestumpft wurde. Die Ätherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach dem Trocknen im Hochvakuum blieben 970 mg (100%) chromatographisch einheitliches Öl zurück.

Eine Probe wurde im Hochvakuum bei 150°/0,02 Torr destilliert. Das Destillat enthielt gemäss opt. Drehung und NMR.-Spektrum ca. 19% frisch entstandenes (–)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol.

Charakteristische Daten von (–)- Δ^8 -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol (XI). – a) *Nicht destillierte Probe.* Rf-Wert 0,50, $[\alpha]_D^{20} = -150,5^\circ$ ($c = 0,53/\text{CHCl}_3$). GC.: Retentionszeiten: (–)- Δ^8 -THC (XI), 15,80 Min.; Referenz (–)- Δ^8 -THC IX, 14,65 Min. UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 283/276 nm ($\log \epsilon = 3,21/3,20$), Schulter 230 nm ($\log \epsilon = 4,03$). IR. (CHCl_3): u. a. 3610 (m), 3410 (w), 2930 (s), 1625 (s), 1578 (s), 1426 (s), 1384 (s), 1245 (m), 1184 (s), 1130 (s), 1112 (m), 1040 (s), 850 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,35 (s/1 H/C-10), 6,29/6,14 (2 d/J_{AB} = 1,5 cps/2 H/C-2 und C-4), 4,82 (s/1 H/durch D_2O austauschbar), 3,35–2,90 (m/1 H/C-10a), 2,9–0,6 (m/25 H) ppm; speziell: 2,45 (t/2 H/Benzylprotonen der *n*-Amylkette), 1,69 (s breit/Methyl an C-9), 1,40/1,09 (2 s/je 3 H/zwei Methyle an C-6), 0,89 (t/3 H/ ω -Methyl) ppm. MS. ($200^\circ/70$ eV): m/e 315 (24%), 314 (100%), 300 (15%), 299 (67%), 272 (12%), 271 (44%), 259 (11%), 258 (31%), 257 (10%), 246 (11%), 243 (22%), 232 (15%), 231 (76%), 201 (8%), 193 (15%), 174 (10%), 119 (9%), 107 (8%), 105 (15%), 91 (14%). Verhältnis m/e 299/314 = 0,67. Dieser Wert stimmt, vermutlich wegen apparativer Unterschiede, mit dem in der Lit. [9] angegebenen nicht überein.

b) *Destillierte Probe.* Sdp. 150°/0,02 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -171,8^\circ$ (19% (–)- Δ^8 -THC).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 80,22 H 9,62%

NMR. (CDCl_3): δ 6,35 (s/0,8 H), 5,47 (s breit/0,2 H) ppm, übriges Spektrum identisch mit demjenigen der nicht destillierten Probe.

11. (–)-1-(*n*-Amyl)-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl-9-chlor-6a,10a-trans-hexahydro-dibenzo[b,d]pyran XIII. – Ein zu 10. a) analoger Versuch, ausgehend von 1,2 g (3,8 mMol) (–)-1-(*n*-Amyl)-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl- Δ^8 -6a,10a-trans-tetrahydro-dibenzo[b,d]pyran (X), lieferte nach dem Trocknen im Hochvakuum 1,23 g (92%) XIII.

*Charakteristische Daten von (–)-1-(*n*-Amyl)-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl-9-chlor-6a,10a-trans-hexahydro-dibenzo[b,d]pyran (XIII).* Rf-Wert 0,15, $[\alpha]_D^{20} = -23,8^\circ$ ($c = 0,22/\text{CHCl}_3$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClO}_2$ Ber. C 71,87 H 8,90 Cl 10,10% Gef. C 72,31 H 8,81 Cl 9,75%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 285–283 nm ($\log \epsilon = 3,51$), Schulter 228 nm ($\log \epsilon = 4,075$). IR. (CHCl_3): u. a. 3595 (m), 3390 (w), 3000 (m), 2930 (s), 1613 (s), 1592 (s), 1440 (s), 1386 (m), 1325 (m), 1139 (s), 1129 (s), 1026 (m), 992 (m), 870 (w), 841 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,27 (d/J = 2,5 cps/1 H/C-2 und C-4), 6,13 (d/J = 2,6 cps/1 H/C-2 und C-4), 4,28 (s breit/1 H/durch D_2O austauschbar), 3,4–0,6 (m/28 H) ppm; speziell: 2,58 (t/2 H/Benzylprotonen der *n*-Amylkette), 1,65 (s/3 H/C-9-Methyl), 1,38/1,09 (2 s/je 3 H/zwei Methyle an C-6), 0,90 (t/3 H/ ω -Methyl) ppm. MS. ($200^\circ/70$ eV): m/e 352 (6%), 351 (4%), 350 (19%), 335 (4%), 315 (8%), 314 (21%), 309 (10%), 308 (6%), 307 (20%), 300

(4%), 299 (16%), 296 (5%), 295 (4%), 294 (16%), 272 (12%), 271 (48%), 260 (10%), 259 (46%), 258 (20%), 257 (6%), 251 (9%), 247 (7%), 246 (24%), 245 (7%), 244 (7%), 243 (29%), 233 (13%), 232 (19%), 231 (100%), 229 (9%), 217 (11%), 216 (9%), 215 (49%), 203 (15%), 201 (23%), 193 (23%), 187 (18%), 175 (64%), 174 (19%), 161 (28%), 149 (20%), 138 (27%), 137 (71%), 135 (27%), 124 (46%), 119 (33%), 109 (28%), 107 (32%), 105 (22%), 95 (18%).

12. 3,5-Dinitrophenylurethan (–)-XXIV von (–)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. – 80 mg (0,34 mMol) 3,5-Dinitrobenzoesäureazid wurden in 5 ml Toluol 20 Min. unter Rückfluss gekocht. Diese Lösung wurde mit 101 mg (0,32 mMol) (–)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (XI) in 2 ml Toluol versetzt und 17 Std. auf 95° erwärmt. Danach wurde ein unlöslicher Rückstand (15 mg, Smp. 285°) abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand von 165 mg wurde an 8 g Silicagel mit Benzol chromatographiert. Neben wenigen mg unbekannter Produkte wurden 89 mg chromatographisch reines Produkt isoliert. Dieses wurde in 2 ml Hexan unter Zusatz von 3 Tropfen Benzol gelöst, mit authentischem 3,5-Dinitrophenylurethan geimpft und mehrere Tage stehengelassen. Es resultierten 87 mg (52%) farbloses, kristallines Produkt.

Charakteristische Daten von (–)- Δ^9 -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol-3,5-dinitrophenylurethan (XXIV). Rf-Wert 0,38, Smp. 113°, Misch-Smp. 113°, Smp. (auth. Probe) 114°. $[\alpha]_D^{20} = -204^\circ$ ($c = 0,19/\text{CHCl}_3$).

$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$ Ber. C 64,23 H 6,35 N 8,03% Gef. C 64,49 H 6,00 N 8,02%

IR. (CHCl_3): u. a. 3430 (*w*), 3110 (*w*), 2935 (*m*), 1645 (*m*), 1615 (*m*), 1548 (*s*), 1348 (*s*), 1250 (*m*), 1130 (*m*), 1077 (*w*), cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 8,82 (*s*/3 H/Protonen an 3,5-Dinitrophenyl), 8,09 (*s* breit/1 H/durch D_2O austauschbar), 6,57 (*m*/1 H/C-10), 6,31 (*s*/2 H/C-4 und C-6), 3,40–3,00 (*m* breit/1 H/C-10a), 2,85 (*t*/2 H/Benzylprotonen der *n*-Amylkette), 2,5–0,6 (*m*/23 H) ppm; speziell: 1,69 (*s*/3 H/Methyl an C-9), 1,46/1,12 (2 *s*/je 3 H/zwei Methyle an C-6), 0,90 (*t*/3 H/ ω -Methyl) ppm.

13. (–)- Δ^8 - und (–)- Δ^9 -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol-Homologe. – Die Reihe der kondensierten 5-substituierten Resorcine wurde bereits im Theor. Teil aufgeführt. Diese Resorcine wurden ohne Ausnahme den unter 8. und 10. beschriebenen Verfahren unterworfen. Nur im Fall des Resorcins konnte das entsprechende (–)-1-Hydroxy-6,6,9-trimethyl- Δ^9 -6a,10a-trans-tetrahydrodibenzo[b,d]pyran nicht in analytisch und spektroskopisch reiner Form isoliert werden.

Die Herstellung von 1'-Methyl-¹¹⁾ und 1',2'-Dimethyl-5'-äthyl-olivetol¹²⁾ erfolgte genau nach den in [14b] angegebenen Verfahren. Das Ausgangsprodukt 3,5-Dimethoxybenzoesäureamid [19] wurde aus α -Resorcylsäure (FLUKA, techn.) hergestellt. Für 1',1'-Dimethylolivetol wurde das in [14b] angegebene Verfahren z. Teil abgeändert. Die Verseifungen wurden z. Teil gemäss [26] durchgeführt.

Herstellung von 1',1'-Dimethylolivetol (XIX). Als erstes wurde 3,5-Dimethoxybenzylcyanid (XIV) nach [14b] hergestellt. Die weiteren Stufen sind aus Schema 7 (Theor. Teil) und der Beschreibung ersichtlich.

α,α -Dimethyl-3,5-dimethoxyphenyl-acetonitril (XV). 5 g (100 mMol) Natriumhydrid-Dispersion in Öl (50%) wurden dreimal mit Pentan ausgewaschen. Dann wurden dazu unter Argon 100 ml frisch über Kalium destilliertes Dimethoxyäthan gegeben. Unter Rühren wurden 9 ml (140 mMol) Methyljodid (FLUKA, puriss. p. a.) eingegossen. Darauf wurden vorsichtig 8 g (45 mMol) festes, kristallisiertes 3,5-Dimethoxybenzylcyanid (XIV) eingetragen. Es erfolgte eine spontane Reaktion unter Aufschäumen. Über Nacht wurde ausgerührt. Dann wurde das Gemisch mit Eiswasser zersetzt und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH = 7–8 abgestumpft. Die Lösung wurde mit Äther ausgezogen. Der Ätherauszug wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert: 9,2 g (99,5%), Sdp. 170°/0,1 Torr. – NMR. (CDCl_3): δ 6,63 (*d*/J = 2 cps/2 H/C-4 und C-6), 6,41 (*t*/J = 2 cps/1 H/C-2), 3,83 (*s*/6 H/zwei O-CH₃), 1,71 (*s*/6 H/ α,α -Di-

¹¹⁾ NMR. (CDCl_3): δ 6,31 (*d*/J = 2 cps/2 H/C-4 und C-6), 6,22 (*m*/1 H/C-2), 5,73 (*s* breit/2 H/durch D_2O austauschbar), 2,53 (*q*/J = 7 cps/1 H/C-1'), 1,8–0,7 (*m*/12 H) ppm; speziell: 1,15 (*d*/J = 7 cps/3 H/Methyl an C-1'), 0,85 (*t*/3 H/ ω -Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 194 (24%), 152 (6%), 138 (100%), 137 (25%), 123 (17%), 91 (8%).

¹²⁾ NMR. (CDCl_3): δ 6,26 (*m*/3 H/C-2, C-4 und C-6), 5,23 (*s* breit/2 H/durch D_2O austauschbar), 2,45 (*m* breit/1 H/C-1'), 2,0–0,6 (*m*/18 H) ppm; speziell: 1,17 (*d*/J = 7 cps/3 H/Methyl an C-1'), 0,88 (*t*/3 H/ ω -Methyl), 0,71 (*d*/J = 6 cps/3 H/Methyl an C-2') ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 236 (11%), 177 (11%), 166 (21%), 152 (15%), 138 (100%), 137 (67%), 123 (29%), 91 (10%).

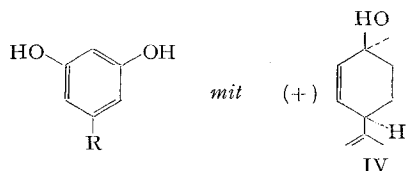
methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 205 (100%), 190 (76%), 175 (9%), 163 (18%), 151 (63%), 138 (42%), 109 (20%), 91 (16%).

2-Methyl-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-hexanon-(3) (XVI). 1,5 g (7,3 mMol) XV wurden zu einer Lösung von 0,45 g (18 mMol) Magnesium und 2,5-g (20 mMol) frisch destilliertem *n*-Propylbromid in 30 ml absolutem Äther gegeben. Die entstehende Lösung wurde 65 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde sie mit 2N Schwefelsäure zersetzt. Das entstehende Gemisch wurde 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wurde es abgekühlt und mit Äther ausgezogen. Der Auszug wurde getrocknet, eingedampft und im Hochvakuum destilliert: 1,75 g (95,5%), Sdp. 135°/0,001 Torr. – NMR. (CDCl₃): δ 6,39 (*s*/3 H/C-2, C-4 und C-6), 3,79 (*s*/6 H/zwei O-CH₃), 2,23 (*t*/*J* = 6,5 cps/2 H/C-3'), 1,51 (*m*/2 H/C-4'), 1,46 (*s*/6 H/zwei Methyl an C-1'), 0,79 (*t*/3 H/*ω*-Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 250 (100%), 179 (100%), 151 (9%), 139 (17%), 124 (6%), 95 (6%).

Thioetheral XVII von XVI. 400 mg (1,6 mMol) XVI wurden in 5 ml Äthandithiol (FLUKA, *purum*) gelöst und bei 0° mit Chlorwasserstoff unter Feuchtigkeitsausschluss gesättigt. Die Lösung wurde verschlossen 48 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde sie mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis zur basischen Reaktion versetzt. Die entstehende Lösung wurde mit Äther ausgezogen, der Ätherauszug getrocknet und eingedampft. Zur vollständigen Entfernung des Äthandithiols wurde der Rückstand 2 Std. bei 70°/12 Torr belassen; danach wurde er im Hochvakuum destilliert: 510 mg (97,9%), Sdp. 130°/0,001 Torr. – NMR. (CDCl₃): δ 6,81 (*d*/*J* = 2 cps/2 H/C-4 und C-6), 6,34 (*m*/1 H/C-2), 3,78 (*s*/6 H/zwei O-CH₃), 3,3–0,6 (*m*/17 H) ppm; speziell: 1,60 (*s*/6 H/zwei Methyl an C-1'), 0,83 (*t*/3 H/*ω*-Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 326 (1,2%), 149 (12%), 147 (100%), 139 (6%), 124 (6%), 105 (7%), 94 (9%).

2-Methyl-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-hexan (XVII). 530 mg (1,63 mMol) XVII wurden mit 10 g RANBY-Nickel in 200 ml Methanol 30 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wurde die Suspension abgekühlt und über Cellit filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und im Hochvakuum destilliert: 370 mg (96,5%), Sdp. 115°/0,001 Torr. – NMR. (CDCl₃): δ 6,47 (*d*/*J* = 2 cps/2 H/C-4 und C-6), 6,29 (*m*/1 H/C-2), 3,78 (*s*/6 H/zwei O-CH₃), 1,8–0,6 (*m*/15 H) ppm; speziell: 1,26 (*s*/6 H/zwei Methyl an C-1'), 0,83 (*t*/3 H/*ω*-Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 236 (22%), 193 (3%), 180 (100%), 166 (32%), 151 (18%), 139 (21%), 121 (9%), 91 (10%).

Tabelle 7. Übersicht über die durch *p*-Toluolsulfonsäure katalysierten Kondensationen von



R	Ausbeuten in %					Edukt	Total
	2,4,6	2,4	4,6	2	4		
–H	0,8 ¹³⁾	7,2 ¹³⁾	10,6 ¹³⁾	15,9 (XXX)	32,2 ¹³⁾	31,9	98,6
–CH ₃	–	10,5 ¹³⁾	–	45,5 (XXXI)	27,3 ¹³⁾	16,5	99,8
–CH–C ₄ H ₉ CH ₃	–	6,4 ¹³⁾	–	71,6 (XXXII)	5 ¹³⁾	10,6	93,6
–CH–CH–C ₅ H ₁₁ CH ₃ CH ₃	–	2,6 ¹³⁾	–	61,4 (XXXIII)	8,6 ¹³⁾	14,6	87,2
–C–C ₄ H ₉ CH ₃	–	–	–	93,2 (XXXIV)	2,8 ¹³⁾	4	100,0

¹³⁾ Auf Grund von NMR.- und Massen-Spektrum; übrige Daten wurden nicht bestimmt.

2-Methyl-2-(3,5-dihydroxyphenyl)-hexan, 1',1'-Dimethylolivetol (XIX). Aus einem Gemisch von 9 ml Pyridin und 10 ml konz. Salzsäure wurde solange Wasser wegdestilliert, bis die Gemischtemperatur 210° betrug. Danach wurde die Lösung auf 140° abgekühlt und mit 710 mg (3 mMol) XVIII versetzt. Unter Argon wurde die gelbe Lösung 3 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei sie sich leicht braun färbte. Das Gemisch wurde mit Eis abgekühlt, mit wenig konz. Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgezogen. Der Ätherauszug wurde mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (pH = 7) gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand von 650 mg wurde an Silicagel chromatographiert. Das erhaltene Produkt wurde im Hochvakuum destilliert: 468 mg (74,8%), Sdp. 150°/0,001 Torr. – NMR. (CDCl₃): δ 6,39 (*d*/*J* = 1,9 cps/2 H/C-4 und C-6), 6,18 (*m*/1 H/C-2), 5,20 (*s*/2 H/durch D₂O austauschbar), 2,1–0,6 (*m*/15 H) ppm; speziell: 1,22 (*s*/6 H/1',1'-Dimethyl), 0,83 (*t*/3 H/ ω -Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 208 (23%), 191 (10%), 151 (100%), 138 (31%), 123 (48%), 111 (24%), 83 (14%), 69 (25%).

Charakteristische Daten von (–)-1-Hydroxy-6,6,9-trimethyl- Δ^8 -6a,10a-trans-tetrahydro-dibenzo[b,d]pyran (XXX). Rf-Wert 0,35, Sdp. 130°/0,001 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -269^\circ$ (*c* = 0,35/CHCl₃).

C₁₆H₂₀O₂ Ber. C 78,65 H 8,25% Gef. C 78,35 H 8,26%

UV. (C₂H₅OH): λ_{max} 282/276 nm ($\log \epsilon = 3,17/3,17$), Schulter 227 nm ($\log \epsilon = 4,04$). IR. (CHCl₃): u. a. 3595 (*m*), 3360 (*w*), 2970 (*s*), 1612 (*s*), 1581 (*s*), 1488 (*s*), 1459 (*s*), 1384 (*s*), 1370 (*s*), 1296 (*s*), 1256 (*s*), 1180 (*m*), 1158 (*s*), 1130 (*s*), 1080 (*m*), 1023 (*m*), 1008 (*s*), 960 (*w*), 902 (*m*), 875 (*w*), 857 (*w*) cm⁻¹. NMR. (CDCl₃): δ 6,94 (*t*/1 H/*J* = 8 cps/C-3), *J*_{AB} = *J*_{AC} = 8 cps, 6,43 (*q*/1 H/*J* = 8,1 cps/C-2 und C-4), *J*_{BA} = *J*_{CA} = 7,9 cps, 6,24 (*q*/1 H/*J* = 7,8 cps/C-2 und C-4), *J*_{BC} = *J*_{CB} = 1,2 cps, 5,45 (*s* breit/1 H/C-8), 5,10 (*s*/1 H/durch D₂O austauschbar), 3,5–3,0 (*m*/1 H/C-10a), 3,0–0,6 (*m*/14 H) ppm; speziell: 1,72 (*s*/3 H/C-9-Methyl), 1,40/1,11 (2 *s*/je 3 H/zwei Methyle an C-6) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 245 (12%), 244 (64%), 229 (11%), 202 (12%), 201 (75%), 189 (5%), 187 (6%), 183 (6%), 176 (24%), 175 (8%), 173 (7%), 165 (6%), 163 (6%), 162 (13%), 161 (100%), 147 (8%), 134 (5%), 123 (25%), 122 (5%), 121 (13%), 119 (9%), 115 (7%), 108 (5%), 107 (14%), 105 (7%), 95 (7%), 93 (9%), 91 (12%). Verhältnis *m/e* 229/244 = 0,172.

Charakteristische Daten von (–)-1-Hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl- Δ^8 -6a,10a-trans-tetrahydro-dibenzo[b,d]pyran (XXXI). Rf-Wert 0,48, $[\alpha]_D^{20} = -329^\circ$ (*c* = 0,4/CHCl₃), Sdp. 140°/0,001 Torr.

C₁₇H₂₂O₂ Ber. C 79,03 H 8,58% Gef. C 79,02 H 8,59%

GC.: Retentionszeiten: (–)- Δ^8 -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol, 14,65 Min.; (–)-1-Hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl- Δ^8 -6a,10a-trans-tetrahydrodibenzo[b,d]pyran, 5,35 Min. UV. (C₂H₅OH): λ_{max} 282/275 nm ($\log \epsilon = 3,21/3,18$), Schulter 230 nm ($\log \epsilon = 4,02$). IR. (CHCl₃): u. a. 3595 (*m*), 3400 (*w*), 2975 (*s*), 1624 (*s*), 1578 (*s*), 1445 (*m*), 1385 (*s*), 1333 (*s*), 1250 (*s*), 1182 (*s*), 1153 (*m*), 1130 (*s*), 1081 (*s*), 1040 (*m*), 996 (*m*), 908 (*w*), 850 (*m*), 816 (*m*) cm⁻¹. NMR. (CDCl₃): δ 6,29/6,10 (2 *d*/*J*_{AB} = 1,5 cps/2 H/C-2 und C-4), 5,44 (*s* breit/1 H/C-8), 4,87 (*s*/1 H/durch D₂O austauschbar), 3,50–2,95 (*m* breit/1 H/C-10a), 2,95–0,60 (*m*/17 H) ppm; speziell: 2,20 (*s*/3 H/C-3-Methyl), 1,71 (*s*/3 H/C-9-Methyl), 1,38/1,11 (2 *s*/je 3 H/zwei Methyle an C-6) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 259 (19%), 258 (97%), 243 (14%), 216 (11%), 215 (17%), 203 (10%), 202 (4%), 201 (8%), 197 (5%), 191 (5%), 190 (28%), 189 (9%), 187 (7%), 182 (4%), 177 (6%), 176 (15%), 175 (100%), 161 (7%), 137 (29%), 134 (7%), 128 (5%), 121 (10%), 119 (12%), 115 (7%), 107 (8%), 105 (7%), 93 (6%), 91 (15%). Verhältnis *m/e* 243/258 = 0,144.

Charakteristische Daten von (–)-1-Hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl- Δ^8 -6a,10a-trans-tetrahydro-dibenzo[b,d]pyran (XXXV). – Nicht destillierte Probe. Rf-Wert 0,46, $[\alpha]_D^{20} = -188,1^\circ$ (0,3/CHCl₃).

UV. (C₂H₅OH): λ_{max} 283/276 nm ($\log \epsilon = 3,17/3,15$), Schulter 230 nm ($\log \epsilon = 3,98$). IR. (CHCl₃): u. a. 3596 (*m*), 3340 (*w*), 2970 (*s*), 2925 (*s*), 1624 (*s*), 1578 (*s*), 1458 (*s*), 1447 (*s*), 1384 (*s*), 1332 (*s*), 1264 (*m*), 1180 (*s*), 1129 (*s*), 1112 (*m*), 1090 (*m*), 1053 (*s*), 998 (*m*), 907 (*w*), 876 (*m*), 834 (*m*) cm⁻¹. NMR. (CDCl₃): δ 6,39 (*m*/1 H/C-10), 6,29/6,15 (2 *s*/2 H/C-2 und C-4), 5,4–4,0 (Untergrund/1 H/durch D₂O austauschbar), 3,4–2,9 (*m* breit/1 H/C-10a), 2,9–0,6 (*m*/17 H) ppm; speziell: 2,19 (*s*/3 H/C-3-Methyl), 1,69 (*s*/3 H/C-9-Methyl), 1,41/1,10 (2 *s*/je 3 H/zwei Methyle an C-6) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 259 (21%), 258 (100%), 244 (15%), 243 (78%), 241 (10%), 229 (5%), 216 (12%), 215 (62%), 201 (14%), 190 (14%), 189 (7%), 188 (7%), 187 (10%), 177 (7%), 176 (13%), 175 (80%), 165 (7%), 161 (14%), 137 (19%), 128 (6%), 121 (7%), 115 (6%), 105 (5%), 95 (5%), 91 (9%). Verhältnis *m/e* 243/258 = 0,78.

Destillierte Probe. Sdp. 130°/0,001 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -229^\circ$ ($c = 0,4/\text{CHCl}_3$), ca. 29% (–)- Δ^8 -Isomeres enthaltend.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$ Ber. C 79,03 H 8,58% Gef. C 78,88 H 8,70%

Charakteristische Daten von (–)- Δ^8 -6a,10a-trans-1'-Methyl-tetrahydrocannabinol (XXXII). Rf-Wert 0,58, Sdp. 160°/0,001 Torr, $[\alpha]_D^{18} = -252^\circ$ ($c = 0,32/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$ Ber. C 80,44 H 9,83% Gef. C 80,05 H 9,84%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 282/276 nm ($\log \epsilon = 3,20/3,19$), Schulter 230 nm ($\log \epsilon = 4,02$). IR. (CHCl_3): u.a. 3595 (m), 3400 (w), 2960 (s), 2925 (s), 1623 (s), 1578 (s), 1428 (s), 1250 (s), 1184 (s), 1154 (m), 1081 (s), 1031 (s), 961 (m), 853 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,29/6,10 (2 d/J = 1,8 cps/je 1 H/C-2 und C-4), 5,45 (s breit/1 H/C-8), 4,75 (s/1 H/durch D_2O austauschbar), 3,50–3,00 (m/1 H/C-10a), 3,0–0,6 (m/27 H) ppm; speziell: 2,51 (q/J = 7 cps/C-1'), 1,71 (s/3 H/Methyl an C-9), 1,39/1,11 (2 s/je 3 H/zwei Methyle an C-6), 1,16 (d/J = 7 cps/3 H/Methyl an C-1'), 0,85 (t/3 H/ ω -Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): m/e 329 (26%), 328 (92%), 313 (9%), 286 (11%), 285 (23%), 273 (25%), 272 (100%), 271 (10%), 260 (12%), 246 (13%), 245 (69%), 229 (6%), 207 (24%), 204 (7%), 203 (17%), 202 (7%), 201 (30%), 189 (11%), 188 (21%), 187 (20%), 183 (8%), 175 (8%), 174 (6%), 173 (6%), 165 (6%), 163 (7%), 161 (10%), 150 (11%), 149 (9%), 138 (9%), 137 (12%), 135 (12%), 134 (22%), 133 (12%), 129 (8%), 128 (7%), 123 (10%), 122 (14%), 121 (19%), 119 (23%), 115 (9%), 109 (12%), 107 (28%), 105 (14%), 95 (9%), 93 (20%), 91 (26%).

Charakteristische Daten von (–)- Δ^9 -6a,10a-trans-1'-Methyl-tetrahydrocannabinol (XXXVI). Rf-Wert 0,56, $[\alpha]_D^{20} = -146,0^\circ$ (0,46/ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$ Ber. C 80,44 H 9,83% Gef. C 80,45 H 9,88%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 281/275 nm ($\log \epsilon = 3,44/3,43$), Schulter 230 nm ($\log \epsilon = 4,05$). IR. (CHCl_3): u.a. 3505 (m), 3360 (w), 2930 (s), 1623 (s), 1577 (s), 1428 (s), 1386 (m), 1264 (m), 1244 (m), 1185 (s), 1130 (m), 1114 (m), 1039 (s), 960 (m), 850 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,35 (m/1 H/C-10), 6,29/6,15 (2 d/J = 2 cps/2 H/C-2 und C-4), 5,2–4,5 (Untergrund/1 H/durch D_2O austauschbar), 3,40–3,00 (m/1 H/C-10a), 3,0–0,5 (m/27 H) ppm; speziell: 1,70 (s/3 H/Methyl an C-9), 1,44/1,12 (2 s/je 3 H/zwei Methyle an C-6), 1,25 (s/3 H/C-1'-Methyl), 0,87 (t/3 H/ ω -Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): m/e 329 (26%), 328 (100%), 314 (15%), 313 (57%), 286 (9%), 285 (27%), 273 (14%), 272 (59%), 271 (17%), 246 (10%), 245 (49%), 243 (25%), 207 (8%), 201 (11%), 188 (8%), 187 (11%), 107 (8%), 105 (8%), 93 (8%), 91 (14%).

Charakteristische Daten von (–)- Δ^8 -6a,10a-trans-1',2'-Dimethyl-5'-äthyl-tetrahydrocannabinol (XXXIII). Rf-Wert 0,55, Sdp. 160°/0,001 Torr, $[\alpha]_D^{18} = -221,5^\circ$ (0,25/ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_2$ Ber. C 81,03 H 10,34% Gef. C 81,04 H 10,49%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 282/276 nm ($\log \epsilon = 3,30/3,29$), Schulter 230 nm ($\log \epsilon = 4,10$). IR. (CHCl_3): u.a. 3595 (m), 3400 (w), 2960 (s), 2930 (s), 1623 (s), 1577 (s), 1427 (s), 1250 (s), 1184 (s), 1154 (m), 1082 (s), 1030 (s), 955 (m), 855 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,26/6,07 (2 d/J = 1,8 cps/2 H/C-2 und C-4), 5,43 (s breit/1 H/C-8), 4,71 (s/1 H/durch D_2O austauschbar), 3,50–3,00 (m/1 H/C-10a), 3,0–0,6 (m/33 H) ppm; speziell: 2,46 (m/1 H/C-1'), 1,71 (s/3 H/Methyl an C-9), 1,38/1,10 (2 s/je 3 H/zwei Methyle an C-6), 1,16 (d/J = 7 cps/3 H/C-1'), 0,88 (t/3 H/ ω -Methyl), 0,74 (d/J = 6 cps/Methyl an C-2') ppm. MS. (200°/70 eV): m/e 371 (18%), 370 (59%), 327 (6%), 314 (7%), 311 (10%), 301 (13%), 300 (46%), 287 (16%), 273 (22%), 272 (100%), 271 (42%), 258 (7%), 243 (4%), 229 (6%), 215 (5%), 203 (11%), 201 (7%), 189 (8%), 188 (11%), 187 (7%), 150 (5%), 137 (8%), 133 (5%), 122 (6%), 121 (6%), 119 (6%), 107 (8%), 105 (6%), 93 (7%), 91 (7%).

Charakteristische Daten von (–)- Δ^9 -6a,10a-trans-1',2'-Dimethyl-5'-äthyl-tetrahydrocannabinol (XXXVII). Rf-Wert 0,57, $[\alpha]_D^{20} = -129,0^\circ$ ($c = 0,49/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_2$ Ber. C 81,03 H 10,34% Gef. C 80,88 H 10,42%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 282/276 nm ($\log \epsilon = 3,20/3,19$), Schulter 230 nm ($\log \epsilon = 4,02$). IR. (CHCl_3): u.a. 3600 (m), 3360 (w), 2930 (s), 1623 (s), 1575 (s), 1427 (s), 1386 (m), 1264 (m), 1234 (m), 1185 (s), 1130 (m), 1114 (m), 1036 (s), 851 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,36 (m/1 H/C-10), 6,25/6,12 (2 s/2 H/C-2 und C-4), 4,1–3,6 (m breit/1 H/durch D_2O austauschbar), 3,35–3,05 (m/1 H/C-10a), 3,0–0,5 (m/33 H) ppm; speziell: 1,71 (s/3 H/Methyl an C-9), 1,44/1,14 (2 s/je 3 H/zwei Methyle an C-6), 1,24 (s/3 H/Methyl an C-1'), 0,89 (t/3 H/ ω -Methyl), 0,77 (d/3 H/Methyl an C-2') ppm. MS. (200°/70 eV): m/e 371 (20%), 370 (68%), 369 (6%), 368 (6%), 356 (8%), 355 (19%), 327 (8%), 326

(6%), 325 (22%), 311 (15%), 301 (9%), 300 (29%), 288 (6%), 287 (25%), 285 (6%), 273 (21%), 272 (100%), 271 (80%), 257 (7%), 243 (18%), 229 (7%), 203 (9%), 201 (8%), 189 (9%), 188 (12%), 187 (9%), 149 (6%), 137 (6%), 121 (7%), 107 (7%), 105 (7%), 95 (6%), 93 (7%), 91 (10%).

Charakteristische Daten von (-)- Δ^8 -6a,10a-trans-1',1'-Dimethyl-tetrahydrocannabinol (XXXIV). Rf-Wert 0,59, Sdp. 140°/0,001 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -237^\circ$ ($c = 0,11/\text{CHCl}_3$).

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2$ Ber. C 80,65 H 10,01% Gef. C 80,55 H 10,07%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 282/276 nm ($\log \epsilon = 3,17/3,16$), Schulter 230 nm ($\log \epsilon = 4,09$). IR. (CHCl_3): u.a. 3595 (m), 3330 (m), 3040 (w), 2920 (s), 1621 (s), 1571 (s), 1412 (s), 1327 (s), 1255 (s), 1181 (s), 1153 (m), 1132 (m), 1078 (s), 1030 (s), 969 (m), 855 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,42/6,25 (2 d/J = 1,9 cps/je 1 H/C-2 und C-4), 5,45 (s breit/1 H/C-8), 4,71 (s/1 H/durch D_2O austauschbar), 3,50–3,00 (m/1 H/C-10a), 3,0–0,6 (m/29 H) ppm; speziell: 1,70 (s/3 H/Methyl an C-9), 1,39/1,12 (2 s/je 3 H/zwei Methyle an C-6), 1,21 (s/6 H/1',1'-Dimethyl), 0,84 (t/3 H/ ω -Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): m/e 343 (12%), 342 (44%), 327 (5%), 325 (10%), 299 (10%), 287 (24%), 286 (100%), 285 (27%), 273 (9%), 272 (29%), 260 (7%), 259 (37%), 243 (8%), 221 (9%), 217 (13%), 201 (10%), 187 (7%), 164 (13%), 149 (9%), 135 (11%), 121 (12%), 107 (13%), 91 (11%).

Charakteristische Daten von (-)- Δ^9 -6a,10a-trans-1',1'-Dimethyl-tetrahydrocannabinol (XXXVIII). – Nicht destillierte Probe. Rf-Wert 0,58, $[\alpha]_D^{20} = -142,2^\circ$ ($c = 0,25/\text{CHCl}_3$). – UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 283/276 nm ($\log \epsilon = 3,26/3,25$), Schulter 230 nm ($\log \epsilon = 4,00$). IR. (CHCl_3): u.a. 3595 (m), 3330 (w), 3065 (w), 2925 (s), 1623 (s), 1573 (s), 1460 (m), 1412 (s), 1365 (m), 1329 (s), 1264 (m), 1184 (m), 1134 (w), 1083 (w), 1035 (s), 970 (m), 945 (m), 853 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,41/6,29 (2 d/J = 1,8 cps/je 1 H/C-2 und C-4), 6,34 (s breit/1 H/C-10), 4,86 (s breit/1 H/durch D_2O austauschbar), 3,40–3,00 (m breit/1 H/C-10a), 3,0–0,6 (m/29 H) ppm; speziell: 1,71 (s/3 H/Methyl an C-9), 1,43/1,11 (2 s/je 3 H/zwei Methyle an C-6), 1,20 (s/6 H/1',1'-Dimethyl), 0,83 (t/3 H/ ω -Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): m/e 343 (13%), 342 (44%), 327 (16%), 325 (24%), 324 (26%), 323 (99%), 299 (16%), 287 (26%), 286 (100%), 285 (34%), 272 (27%), 265 (20%), 259 (43%), 243 (16%), 217 (14%), 201 (17%), 187 (13%), 164 (17%), 135 (16%), 119 (31%), 107 (23%), 91 (39%).

Destillierte Probe. Sdp. 140°/0,001 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -171,3^\circ$ ($c = 0,29/\text{CHCl}_3$), ca. 30% (-)- Δ^8 -Isomeres enthaltend.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2$ Ber. C 80,65 H 10,01% Gef. C 80,70 H 10,06%

14. (-)-Cannabidiolcarbonsäure-äthylester und Verseifung/Decarboxylierung zu (-)-Cannabidiol. – a) (-)-Cannabidiolcarbonsäure-äthylester (XXVI).

α) Mit N,N-Dimethylformamid-dineopentylacetal. 1,0 g (3,96 mMol) 4-Carbäthoxyolivetol (XXV) und 0,662 g (4,36 mMol) (+)-trans-p-Menthadien-(2,8)-ol-(1) (IV) ($[\alpha]_D^{18} = +73,6^\circ$, in Substanz) wurden in 10 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 1,19 g (5,16 mMol) N,N-Dimethylformamid-dineopentylacetal unter Stickstoff während 71 Std. gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Äther aufgenommen und fünfmal mit Wasser ausgezogen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen bei 20°/13 Torr verblieben 1,64 g Rohprodukt. Nach wiederholter Chromatographie an Silicagel und Florisil mit Benzol wurde die folgende Verteilung an chromatographisch reinen, nicht destillierten, im Hochvakuum getrockneten Produkten erhalten: (-)-Cannabidiolcarbonsäure-äthylester (XXVI), 639 mg (42%); unbekanntes Produkt U_1 , 252 mg; unbekanntes Produkt U_2 , 95 mg; 4-Carbäthoxyolivetol (XXV), 334 mg (33%); total 1320 mg, 75%.

Ein analoger Ansatz, von 0,662 g (4,36 mMol) (+)-cis-p-Menthadien-(2,8)-ol-(1) (III) ($[\alpha]_D^{20} = +178,5^\circ$ ($c = 0,55$ in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), lieferte 1,65 g Rohprodukt. Dieses wurde wie oben aufgetrennt und ergab folgende Verteilung an nicht destillierten, im Hochvakuum getrockneten, dünnstschicht-chromatographisch reinen Produkten: (-)-Cannabidiolcarbonsäure-äthylester, 346 mg (23%) unbekanntes Produkt U_1 , 169 mg; unbekanntes Produkt U_2 , 94 mg; 4-Carbäthoxyolivetol, 360 mg (36%); total 969 mg, 59%.

β) Mit Oxalsäure. 2,0 g (8 mMol) 4-Carbäthoxyolivetol wurden mit 1,25 g (8 mMol) (+)-trans-p-Menthadien-(2,8)-ol-(1) (IV) ($[\alpha]_D^{20} = +76,8^\circ$, in Substanz) in Gegenwart von 0,1 g (0,8 mMol) Oxalsäure-dihydrat in 70 ml Benzol 5 Std. auf 80° erhitzt. Die gekühlte Reaktionslösung wurde in Äther aufgenommen und einmal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgezogen. Die Ätherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verblieben 2,8 g farblo- ses, öliges Produkt. Dieses wurde an 80 g Florisil aufgetrennt. Folgende Fraktionen (im Hoch-

vakuum getrocknet) wurden erhalten: Benzol/Hexan (1:1), (–)-XXVI, 250 mg (8%); Benzol/Essigester (1:1), (–)-XXV krist., 1750 mg (87,5%); total 2000 mg, 95,5%.

Charakteristische Daten von (–)-Cannabidiolcarbonsäure-äthylester (XXVI). Rf-Wert 0,62, $[\alpha]_D^{20} = -87,0^\circ$ ($c = 0,63/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$ Ber. C 74,57 H 8,87% Gef. C 74,42 H 8,90%

UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): $\lambda_{\max}$ 224 nm ($\log \epsilon = 4,435$), 273 nm ($\log \epsilon = 4,16$), 308 nm ($\log \epsilon = 3,73$). IR. (CHCl_3): u. a. 3380 (*m*), 3070 (*w*), 2930 (*s*), 1642 (*s*), 1621 (*s*), 1578 (*s*), 1368 (*m*), 1310 (*s*), 1264 (*s*), 1240 (*s*), 1110 (*w*), 1020 (*m*), 895 (*m*) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 12,09/6,45 (2 *s*/2 H/durch D_2O austauschbar), 6,23 (*s*/1 H/aromat. Proton), 5,58 (*s*/1 H/C-2), 4,55/4,44 (2 *m*/2 H/zwei H an C-9), 4,41 (*q*/J = 7,2 cps/2 H/O- CH_2 - CH_3), 4,3–3,9 (*m* breit/1 H/C-3), 3,0–0,6 (*m*/25 H) ppm; speziell: 2,85 (*m* breit/2 H/Benzylprotonen der *n*-Amylkette), 1,80 (*s*/3 H/C-7), 1,72 (*s*/3 H/C-10), 1,41 (*t*/3 H/O- CH_2 - CH_3), 0,90 (*t*/3 H/ ω -Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 388 (5%), 387 (22%), 386 (78%), 373 (5%), 344 (5%), 343 (17%), 342 (44%), 341 (10%), 327 (13%), 319 (23%), 318 (100%), 304 (5%), 303 (14%), 297 (9%), 285 (8%), 280 (8%), 279 (8%), 273 (22%), 272 (95%), 271 (7%), 267 (10%), 266 (8%), 265 (36%), 259 (6%), 258 (13%), 257 (64%), 256 (11%), 255 (11%), 234 (21%), 231 (17%), 219 (22%), 216 (12%), 201 (13%), 188 (17%), 173 (15%), 160 (11%), 145 (10%), 134 (14%), 121 (16%), 107 (8%), 91 (12%).

b) *Verseifung von (–)-Cannabidiolcarbonsäure-äthylester (XXVI).* 92 mg (0,238 mMol) (–)-Cannabidiolcarbonsäure-äthylester wurden mit 10 ml Methanol und 15 ml 5-proz. wässriger Natronlauge 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde in Äther aufgenommen, einmal mit Wasser und wenig verdünnter Salzsäure und ein zweites Mal mit Wasser ausgeschüttelt. Der Ätherauszug wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 69 mg Rückstand. Da gemäss Dünnschichtchromatographie in Chloroform nur ein Teil des Edukts verseift war, wurde nochmals mit 10 ml Methanol und 15 ml 5-proz. wässriger Natronlauge versetzt und im Wasserbad weitere 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Analoge Aufarbeitung ergab 48 mg dünn-schichtchromatographisch einheitliches Produkt. Nach Filtration der benzolischen Lösung über wenig Silicagel verblieben 36 mg. Dieser Rückstand, im Hochvakuum bei 150–160°/0,001 Torr destilliert, ergab 25 mg hellgelbes Öl, das sich als dünn-schichtchromatographisch einheitlich erwies und in Rf-Wert, IR- und NMR.-Spektrum mit (–)-Cannabidiol (V) übereinstimmte.

15. Synthese von Olivetol. – a) 3,5-Dimethoxybenzylalkohol. α -Resorcyssäure (FLUKA, techn.) wurde nach [19] in 3,5-Dimethoxybenzoesäure übergeführt. Diese wurde mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther zum entsprechenden 3,5-Dimethoxybenzylalkohol in 92% Ausbeute reduziert.

b) 3,5-Dimethoxybenzylbromid (XXXIX). Eine Lösung von 10,5 g (62,5 mMol) 3,5-Dimethoxybenzylalkohol in 100 ml trockenem Methylenchlorid wurde bei 0° mit 15 g (55 mMol) Phosphortribromid versetzt und bei Raumtemp. 1 Std. gerührt. Dann wurde das Gemisch mit Eiswasser zersetzt, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die Methylenchloridphase abgetrennt, über Calciumchlorid getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Petroläther versetzt, wobei das Produkt in farblosen Prismen kristallisierte: 11,54 g (80%) vom Smp. 69–70°. Eine Probe wurde für die Bestimmung der Daten zweimal aus Äther/Petroläther umkristallisiert: Smp. 70 bis 71°. IR. (CHCl_3): u. a. 3030 (*w*), 2930 (*m*), 2830 (*m*), 1595 (*s*), 1458 (*s*), 1154 (*s*), 1064 (*s*), 838 (*m*) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,55 (*d*/J = 2 cps/2 H/C-4 und C-6), 6,40 (*t*/J = 2,1 cps/1 H/C-2), 4,43 (*s*/2 H/Benzylprotonen), 3,80 (*s*/6 H/zwei O- CH_3) ppm. MS. (200°/70 eV): *m/e* 232 (13%), 230 (13%), 151 (100%), 121 (7%), 91 (15%), 77 (13%).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ Ber. C 46,77 H 4,80 Br 34,58% Gef. C 46,66 H 4,81 Br 34,27%

c) 3,5-Dimethoxy-*n*-amylbenzol, Olivetol-dimethyläther (XL). Ein Gemisch von 0,925 g (4 mMol) 3,5-Dimethoxybenzylbromid, 1,5 g (4 mMol) Kupfer(I)-jodid in 80 ml Äther wurde bei 0° mit 3,5 ml (8,8 mMol) Butyllithium (16-proz. in Hexan) versetzt und bei dieser Temp. 4 Std. gerührt. Gleich am Anfang färbte sich das Gemisch schwarz. Es wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung zersetzt und mit Äther ausgezogen. Das Kupfer ging mit blauer Farbe in Lösung (pH 7–8). Der Rückstand (750 mg) aus der getrockneten und eingedampften Ätherphase wurde im Hochvakuum destilliert: 455 mg (55%), Sdp. 100°/0,001 Torr. IR. (CHCl_3): u. a. 2920 (*m*), Schulter 1605 (*s*), 1595 (*s*), 1460 (*s*), 1150 (*s*), 1060 (*s*), 830 (*m*) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 6,32 (*s*/3 H/C-2, C-4 und C-6), 3,78 (*s*/6 H/zwei O- CH_3), 2,54 (*t*/2 H/Benzylprotonen der *n*-Amylkette), 1,80–1,10 (*m* breit/

6 H/drei $-CH_2-$), 0,90 ($t/3$ H/ ω -Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): m/e 208 (23%), 165 (23%), 152 (100%), 123 (13%), 91 (10%), 77 (8%).

$C_{13}H_{20}O_2$ Ber. C 74,96 H 9,68% Gef. C 74,87 H 9,77%

d) 3,5,3',5'-Tetramethoxydibenzyl (XLII). Aus dem Rückstand [s. unter c)] der Destillation konnten durch Temperaturerhöhung 200 mg 3,5,3',5'-Tetramethoxydibenzyl (XLII) bei 180–190°/0,001 Torr in kristallisierter Form isoliert werden. Eine Probe wurde für die Bestimmung der Daten zweimal aus Äther/Petroläther umkristallisiert: Smp. 102°. IR. ($CHCl_3$): u.a. 3000 (m), 2940 (s), 1600 (s), 1460 (s), 1150 (s), 1060 (s), 830 (m) cm^{-1} . NMR. ($CDCl_3$): δ 6,35 ($s/6$ H/aromatische Protonen), 4,78 ($s/12$ H/Methoxyprotonen), 2,86 ($s/4$ H/Benzylprotonen) ppm. MS. (200°/70 eV): m/e 303 (12%), 302 (60%), 208 (10%), 165 (10%), 152 (80%), 151 (100%), 123 (13%), 91 (16%), 86 (17%), 78 (96%).

$C_{18}H_{22}O_4$ Ber. C 71,50 H 7,33% Gef. C 71,31 H 7,45%

e) Verseifung zu Olivetol (XLI). Aus einem Gemisch von 9 ml Pyridin und 10 ml konz. Salzsäure wurde solange Wasser abdestilliert, bis die Gemischtemperatur 210° betrug. Das Gemisch wurde auf 140° abgekühlt, mit 440 mg (2,11 mMol) Olivetol-dimethyläther versetzt und unter Argon 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde abgekühlt, in Wasser aufgenommen und mit Äther ausgezogen. Der Auszug wurde mit wenig Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand von 380 mg wurde an 20 g Silicagel mit Chloroform chromatographiert. Das so gereinigte Olivetol wurde im Hochvakuum bei 130°/0,001 Torr destilliert; 293 mg (77%). NMR. ($CDCl_3$): δ 6,23 ($m/3$ H/aromatische Protonen), 5,67 (s breit/2 H/durch D_2O austauschbar), 2,45 ($t/2$ H/Benzylprotonen der n -Amylkette), 1,80–1,00 (m breit/6 H/Methylenprotonen der n -Amylkette), 0,87 ($t/3$ H/ ω -Methyl) ppm. MS. (200°/70 eV): m/e 180 (23%), 165 (1,3%), 151 (2%), 137 (14%), 124 (100%), 107 (2,5%), 95 (4%), 77 (4%).

T. P., W. H. und C. S. danken der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) R. MECHOULAM & Y. GAONI, J. Amer. chem. Soc. 87, 3273 (1965). – b) E. C. TAYLOR, K. LENARD & Y. SHVO, *ibid.* 88, 367 (1966). – c) K. E. FAHRENHOLTZ, M. LURIE & R. W. KIERSTEAD, *ibid.* 88, 2079 (1966); 89, 5934 (1967). – d) F. KORTE, E. DLUGOSCH & U. CLAUSSEN, Liebigs Ann. Chem. 693, 165 (1966).
- [2] a) T. PETRZILKA, W. HAEFLIGER, C. SIKEMEIER, G. OHLOFF & A. ESCHENMOSER, *Helv.* 50, 719 (1967). – b) T. PETRZILKA & C. SIKEMEIER, *ibid.* 50, 1416 (1967). – c) T. PETRZILKA & C. SIKEMEIER, *ibid.* 50, 2111 (1967).
- [3] F. KORTE, E. HACKEL & H. SIEPER, Liebigs Ann. Chem. 685, 122 (1965).
- [4] R. ADAMS & R. B. CARLIN, J. Amer. chem. Soc. 65, 360 (1943), und frühere Arbeiten.
- [5] Y. GAONI & R. MECHOULAM, *Proc. chem. Soc.* 1964, 82.
- [6] a) G. O. SCHENCK, K. GOLLNICK, G. BUCHWALD, S. SCHROETER & G. OHLOFF, Liebigs Ann. Chem. 674, 93 (1964). – b) K. FREUDENBERG & W. LWOWSKI, *ibid.* 587, 213 (1954).
- [7] R. ADAMS, M. HUNT & J. H. CLARK, J. Amer. chem. Soc. 62, 735 (1940).
- [8] R. MECHOULAM & Y. GAONI, *Tetrahedron Letters* 1967, 1109.
- [9] R. ADAMS, D. C. PEASE, J. H. CLARK & B. R. BAKER, J. Amer. chem. Soc. 62, 2197 (1940).
- [10] R. L. HIVELEY, W. A. MOSHER & F. W. HOFFMANN, J. Amer. chem. Soc. 88, 1832 (1966).
- [11] R. MECHOULAM, P. BRAUN & Y. GAONI, J. Amer. chem. Soc. 89, 4552 (1967).
- [12] T. Y. JEN, G. A. HUGHES & H. SMITH, J. Amer. chem. Soc. 89, 4551 (1967).
- [13] Y. GAONI & R. MECHOULAM, J. Amer. chem. Soc. 86, 1646 (1964).
- [14] a) R. ADAMS, K. H. CHEN & S. LOEWE, J. Amer. chem. Soc. 67, 1534 (1945). – b) R. ADAMS, S. MCKENZIE & S. LOEWE, *ibid.* 70, 664 (1948).
- [15] a) F. KORTE, M. HAAG & U. CLAUSSEN, *Angew. Chem.* 77, 862 (1966). – b) U. CLAUSSEN, F. VON SPULAK & F. KORTE, *Tetrahedron* 24, 1021 (1968).
- [16] O. E. SCHULTZ & G. HAEFFNER, *Arch. Pharm.* 293, 1 (1960) und frühere Arbeiten.
- [17] R. MECHOULAM & Y. GAONI, *Tetrahedron* 21, 1223 (1965).
- [18] F. KORTE & H. SIEPER, Liebigs Ann. Chem. 630, 71 (1960).
- [19] C. M. SUTER & A. W. WESTON, J. Amer. chem. Soc. 61, 232 (1939).

- [20] a) E. J. COREY & G. H. POSNER, *Chemistry & Ind.* **89**, 3911 (1967); **90**, 5616 (1968). – b) H. GILMAN, R. G. JONES & C. A. WOODS, *J. org. Chemistry* **17**, 1630 (1952). – c) H. GILMAN & J. M. STRALEY, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **55**, 821 (1936). – d) H. O. HOUSE, L. RESPESS & G. M. WHITESIDES, *J. org. Chemistry* **31**, 3128 (1966). – e) P. CRABBE *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 4733 (1968).
- [21] a) T. J. CURPHEY, E. J. HOFFMAN & C. McDONALD, *Chemistry & Ind.* **1967**, 1138. – b) Y. ASAHINA & H. NOGAMI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **68**, 1500 (1935).
- [22] R. ADAMS, M. HUNT & J. H. CLARK, *J. Amer. chem. Soc.* **62**, 196 (1940).
- [23] Vgl. R. MECHOULAM & Y. SHWO, *Tetrahedron* **19**, 2073 (1963).
- [24] Y. GAONI & R. MECHOULAM, *Tetrahedron* **22**, 1481 (1966).
- [25] Vgl. U. CLAUSSEN, H.-W. FEHLHABER & F. KORTE, *Tetrahedron* **22**, 3535 (1966).
- [26] T. J. CURPHEY, E. J. HOFFMAN & C. McDONALD, *Chemistry & Ind.* **1967**, 1138.

124. Dérivés propargyliques IX [1]

Propargyl-pyrrolidinols et propargyl-perhydro-azépinols et leurs esters

par M. Prost, M. Urbain et R. Charlier

Services de Recherche LABAZ (Directeur: Dr G. DELTOUR)
1, avenue de Béjar, Bruxelles 12

(20 III 69)

Summary. The authors describe the synthesis of 3-propargyl-pyrrolidin-3-ols and 4-propargyl-perhydro-azepin-4-ols, and their esters. The antitussive, analgetic, and local anesthetic activities as well as the respiration stimulative effect of these compounds are related.

1. Introduction. Pour approfondir nos connaissances des relations entre la structure chimique et l'activité pharmacodynamique des esters de propargyl-4-pipéridinols-4, nous avons voulu étudier l'influence de la grandeur de l'azacycle. Ceci nous a conduit à synthétiser les dérivés analogues des systèmes resp. pentagonal et heptagonal, soit des propargyl-3-pyrrolidinols-3 et propargyl-4-perhydro-azépinols-4 et leurs esters, de la formule générale I, à en examiner les activités analgésique ou antitussive et à comparer leurs effets secondaires, à ceux des propargyl-pipéridinols [2].

Dans la série des analgésiques dérivés de la copule phényl-4-pipéridine, des substances analogues (II) ont déjà été préparés et ces produits ont montré des propriétés analgésiques intéressantes, combinées, semble-t-il pour certains dérivés, à une réduction du pouvoir toxicomanogène [3].

