

+ 93° ± 5° ($c = 0,2$ in Pyridin). Rf-Wert im DC.: 0,85. Der Misch-Smp. mit Paspacalavin (7) zeigte keine Depression und das IR-Spektrum stimmt mit dem des natürlichen Paspacalavins (7) überein.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 75. Mitt.: P. Stütz, R. Brunner & P. A. Stadler, *Experientia* 29, 936 (1973); 76. Mitt.: P. Stütz & P. A. Stadler, *Tetrahedron Letters*, 1973, 5095.
 [2] H. Kobel, E. Schreiber & J. Rutschmann, *Helv.* 47, 1052 (1964).
 [3] A. Hofmann, R. Brunner, H. Kobel & A. Brack, *Helv.* 40, 1358 (1957).
 [4] D. Stauffacher & H. Tschertler, *Helv.* 47, 2186 (1964).
 [5] A. Hofmann, *Helv.* 37, 314 (1954).
 [6] J. F. Spilsbur & S. Wilkinson, *J. chem. Soc.* 1961, 2085.

11. Haschisch-Inhaltsstoffe

7. Mitteilung¹⁾Synthese von (–)-11-Hydroxy- Δ^8 -6a,10a-*trans*-Tetrahydrocannabinol

von Theodor Petrzilka und Martin Demuth

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

(26. X. 73)

Summary. When (–)- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC (THC = Tetrahydrocannabinol), in the form of its diacetate, was irradiated in the presence of oxygen and a sensitizer, followed by reduction with NaBH₄, three allylic alcohols were formed: (–)-8 α - and (–)-8 β -hydroxy- $\Delta^{9,11}$ -THC (proportion 3:1) and (–)-9 α -hydroxy- $\Delta^{7,8}$ -THC. Acetylation of the epimeric 8-hydroxy-compounds with Ac₂O/pyridine gave the corresponding diacetates.

When (–)- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC, in the form of its tetrahydropyranyl derivative, was heated with *m*-chloroperbenzoic acid, the two epimeric 8,9-epoxides were formed in equal amounts. These compounds, on treatment with butyllithium, afforded (–)-8 α - and (–)-8 β -hydroxy- $\Delta^{9,11}$ -6a,10a-*trans*-THC-tetrahydropyranylother. After removing the protecting group and treatment with Ac₂O/pyridine the same diacetates, as formed by photooxygenation of (–)- Δ^8 -THC-acetate, were obtained as a 1:1-mixture.

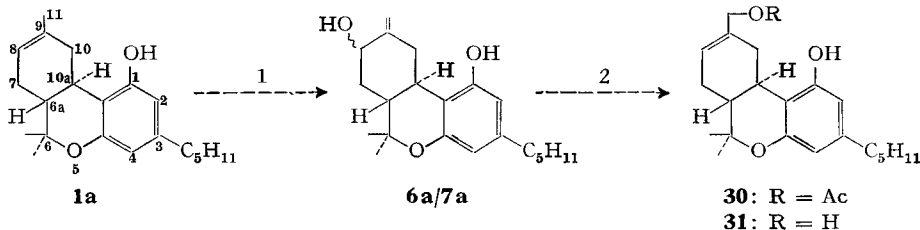
On heating these epimeric diacetates to 290° they underwent allylic rearrangement to (–)-11-acetoxy- Δ^8 -THC-acetate. From this (–)-11-hydroxy- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC was obtained by treatment with LiAlH₄.

Einleitung. – Es konnte gezeigt werden, dass es sich bei den 11-Hydroxy-Metaboliten um die eigentlich pharmakologisch aktiven Formen des (–)- Δ^8 - und (–)- Δ^9 -6a,10a-*trans*-Tetrahydrocannabinols²⁾ handelt [2]–[4]. Es gelang einerseits diese metabolisierten Verbindungen durch Behandlung von (–)- Δ^8 - und (–)- Δ^9 -6a,10a-*trans*-THC mit Rattenleberhomogenat darzustellen [5]–[10]. Andererseits konnten sie bei *in vivo* durchgeführten Experimenten isoliert werden [2]–[4]. Verglichen mit (–)- Δ^8 - und (–)- Δ^9 -THC weisen die nur am C(11) hydroxylierten Metaboliten eine stark erhöhte psychogene Aktivität auf. Eine je nach Applikationsart gleiche oder verminderte Aktivität konnte bei den 7,11-bishydroxylierten Metaboliten gefunden

¹⁾ 6. Mitt. s. [1].

²⁾ Im folgenden wird für «Tetrahydrocannabinol» die Abkürzung «THC» verwendet.

werden [11]. Bis Ende 1972 wurden sechs Synthesen zur Darstellung von 11-Hydroxy-Metaboliten veröffentlicht [4] [7] [13–17]. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die sekundären Allylalkohole (–)-8 α - und (–)-8 β -Hydroxy- Δ^9 , 11 -THC **6a** und **7a**, ausgehend von (–)- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC **1a** zu synthetisieren, und diese anschliessend durch Allylumlagerung in das (–)-11-Hydroxy- Δ^8 -THC **31** überzuführen.



Die erste Etappe konnte auf zwei verschiedenen Wegen verwirklicht werden:

- Einerseits gelang die Darstellung der beiden epimeren sekundären Allylalkohole **6a** und **7a** durch Photooxygenierung von (–)- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC-acetat mit anschliessender Reduktion der dabei entstandenen Hydroperoxide mit Natriumborhydrid.
- Andererseits konnten die 8 α ,9 α - und 8 β ,9 β -Epoxide synthetisiert werden, die bei geeigneter Wahl der Schutzgruppe am phenolischen Hydroxyl, mit Butyllithium zu den epimeren Allylalkoholen mit exocyclischer Doppelbindung geöffnet wurden.

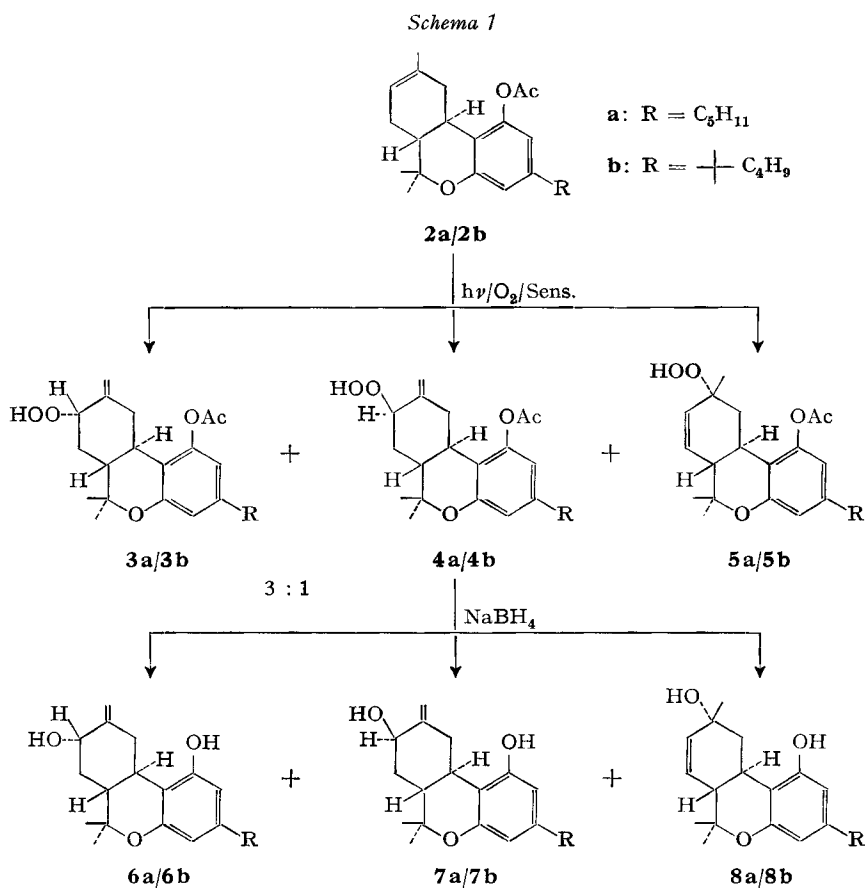
In der zweiten Etappe wurden **6a** und **7a**, in Form ihrer Bis-acetate, thermisch in (–)-11-Acetoxy- Δ^8 -THC-acetat umgelagert. Die partielle Verseifung dieser Verbindung mit wässriger Hydrogencarbonatlösung lieferte den (–)-11-Acetoxy- Δ^8 -Metaboliten **30**, und die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid den (–)-11-Hydroxy- Δ^8 -Metaboliten **31**.

A. Farbstoff-sensibilisierte Photooxygenierung von Tetrahydrocannabinol-acetaten

(–)- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC-acetat **2a** wurde in Gegenwart von Bengalrosa unter Sauerstoffzufuhr in einem Pyrexgefäss belichtet [18] [19]. Die Reaktionen wurden jeweils nach 8 Stunden abgebrochen, da bei längeren Belichtungszeiten Veränderungen im aromatischen System des Tetrahydrocannabinols festgestellt wurden. Das erhaltene Hydroperoxidgemisch, bestehend aus den sekundären Allylhydroperoxiden **3a** und **4a** sowie dem tertiären Allylhydroperoxid **5a**, wurde mit Natriumborhydrid zu den entsprechenden Allylalkoholen **6a**, **7a** und **8a** reduziert (*Schema 1*). Solche Reduktionen verlaufen unter Retention der Konfiguration [20].

Die beiden sekundären Allylalkohole (–)-8 α -Hydroxy- Δ^9 , 11 -6a,10a-*trans*-THC **6a** und (–)-8 β -Hydroxy- Δ^9 , 11 -6a,10a-*trans*-THC **7a** liegen als 3:1-Epimerengemisch vor. Die Konfiguration dieser Verbindungen konnte mit Hilfe der NMR.-Spektroskopie bestimmt werden. Die Methylenprotonen der exocyclischen Doppelbindung des α -Alkohols **6a** erscheinen im NMR.-Spektrum, aufgenommen mit Deuteriochloroform, als zwei durch geminale Kopplungen verbreiterte Singulette bei 5,06 und 4,98 ppm. Die unterschiedliche chemische Verschiebung der beiden Protonen wird durch die abschirmende Wirkung der benachbarten äquatorialen Hydroxylgruppe

am C(8) bewirkt. Das axiale C(8)-Proton hat aufgrund einer *trans*- und einer *cis*-Kopplung mit den vicinalen C(7)-Protonen ein Signal in Form eines Quartetts bei 4,23 ppm mit den Kopplungskonstanten von 11 bzw. 6 Hz zur Folge. Die entsprechenden C(11)-Methylenprotonen des β -Alkohols **7a** sind als verbreitertes Singulett bei 4,98 ppm sichtbar. Durch ihre axiale Lage scheint die C(8)-Hydroxylgruppe in dieser Verbin-



dung keine entschirmende Wirkung mehr auf die exocyclischen Methylenprotonen auszuüben. Das in **7a** äquatoriale C(8)-Proton koppelt mit den benachbarten C(7)-Protonen mit einer Konstanten von 3 Hz und ergibt als Signal ein Triplett bei 4,46 ppm. Sowohl die Integralauswertung der C(11)-Methylenprotonen, wie auch diejenige der C(8)- und C(10)- α -Protonen [21], gestattet das Epimerenverhältnis des durch Chromatographie isolierten Gemisches der Allylalkohole **6a** und **7a** zu bestimmen (Fig. 1).

Der tertiäre Allylalkohol **8a** liegt in reiner Form als (–)-9 α -Hydroxy- Δ^7 -6a,10a-*trans*-THC vor. Der Nachweis für die tertiäre Struktur dieser Verbindung wurde chemisch wie auch spektroskopisch erbracht. Ein Oxydationsversuch mit Chromsäure verlief negativ; das eingesetzte Material konnte unverändert zurückgewonnen wer-

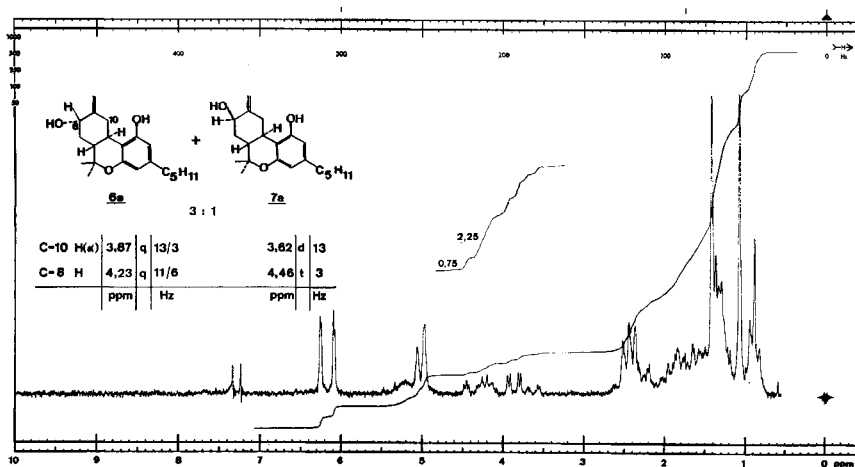


Fig. 1

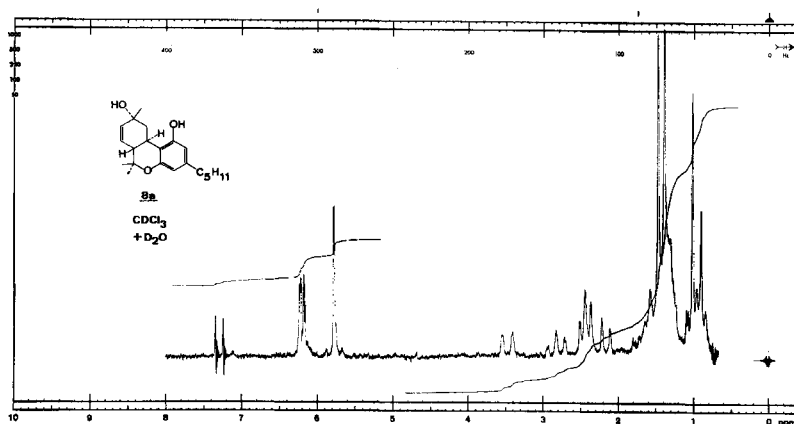


Fig. 2

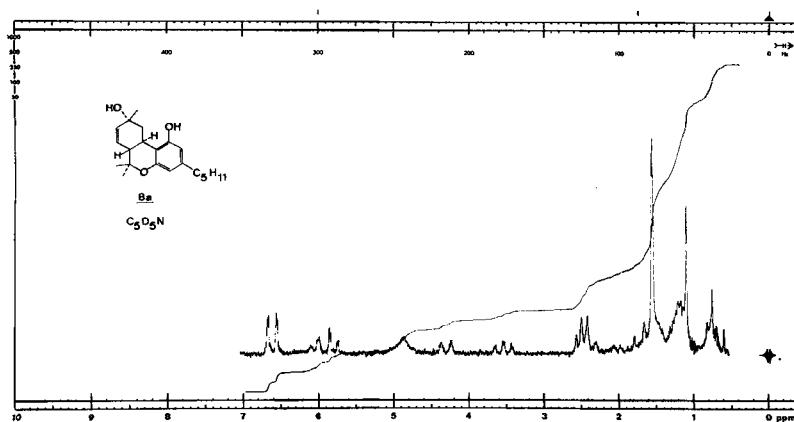


Fig. 3

den. Im NMR.-Spektrum, aufgenommen mit Deuteriochloroform (Fig. 2), ist die C(9)-Methylgruppe gegenüber dem Ausgangsmaterial **2a** nach höherem Feld verschoben. Die neue Lage dieses Signals kann nicht einer vinyllischen Methylgruppe entsprechen. Das Singulett bei 5,78 ppm, dessen Integration zwei Protonen entspricht, könnte aufgrund der kleinen Seitenbanden ein *AB*-System darstellen. Um dies abzuklären, wurde die fragliche Substanz in Deuteriopyridin aufgenommen. Wie erhofft, zeigt dieses Spektrum (Fig. 3) ein deutliches *AB*-System bei 6,06 und 5,80 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 10 Hz. Es kann dem vinyllischen C(7)- und C(8)-Proton zugeordnet werden.

Anhand des NMR.-Spektrums von **8a** konnte festgestellt werden, dass am C(9) kein Epimerengemisch vorliegt. Dieses müsste durch zwei in der chemischen Verschiebung unterschiedliche C(9)-Methylprotonensignale erkennbar sein. Die Frage, ob es sich bei dieser konfigurativen Einheitlichkeit der Verbindung um das 9 α - oder 9 β -Epimere des tertiären Allylkohols handelt, konnte durch Reduktion des 8 α ,9 α - und 8 β ,9 β -Epoxides **9** und **10** mit Lithiumaluminiumhydrid gelöst werden. Dieser in Abschnitt **B** diskutierte Konfigurationsbeweis hat ergeben, dass **8a** in der 9 α -Hydroxy-Form vorliegt.

Die photosensibilisierte Oxygenierung von (–)- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC-acetat **2a** hat die beiden sekundären Allylkohole (–)-8 α -Hydroxy- $\Delta^{9,11}$ -6a,10a-*trans*-THC **6a** und (–)-8 β -Hydroxy- $\Delta^{9,11}$ -6a,10a-*trans*-THC **7a** als 3:1-Epimerengemisch in einer Gesamtausbeute von 45% und den tertiären Allylkohol (–)-9 α -Hydroxy- Δ^7 -6a,10a-*trans*-THC **8a** in einer Ausbeute von 36% ergeben.

Ein mit dem 1',1'-Dimethylhomologen **2b** durchgeführtes Photoexperiment hat die Resultate der Oxygenierung von **2a** bestätigt. Die sekundären Allylkohole **6b** und **7b** wurden als 3:1-Epimerengemisch in 48% Ausbeute, und der tertiäre Allylkohol **8b** in 37% Ausbeute isoliert.

B. Epoxidierung von (–)- Δ^8 - und (–)- Δ^9 -6a, 10a-*trans*-Tetrahydrocannabinol-acetat.

Die Epoxidierung von (–)- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC-acetat **2a** wurde durchgeführt, um indirekt die Konfiguration des bei der Photooxygenierung (vgl. **A**) isolierten tertiären Allylkohols **8a** zu bestimmen.

Die von Sikemeier [22] ausgeführten Epoxidierungen von (–)- Δ^8 - und (–)- Δ^9 -6a,10a-*trans*-THC zeigen, dass die Ausbeuten bei ungeschützter phenolischer Hydroxylgruppe unbefriedigend ausfallen. Sie betragen 28–30%. Für die nachfolgenden Experimente wurden daher die Acetate **2a** und **13** als Edukte gewählt. Die Acetylenschutzgruppe hat den Vorteil, dass sie gleichzeitig mit der reduktiven Öffnung der Epoxide wieder entfernt werden kann. Die Ausbeuten an Epoxidierungsprodukten konnten so auf 75–76% erhöht werden.

Mechoulam *et al.* [23] [24] beschreiben ebenfalls die Darstellung von 8,9- und 9,10-Epoxyacetaten. Im Falle der Epoxidierung von (–)- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC-acetat folgern diese Autoren aufgrund des NMR.-Spektrums, dass das in 84% erhaltene Produkt reines (–)-8 β ,9 β -Epoxy-6a,10a-*trans*-hexahydrocannabinol-acetat³⁾ darstellt. Sie beschreiben ein Dublett bei 2,87 ppm mit einer Kopplungskonstanten von

³⁾ Im folgenden wird für «Hexahydrocannabinol» die Abkürzung «HHC» verwendet.

4,5 Hz als äquitoriales C(8)-Proton und argumentieren, dass dieses Proton in axialer Lage eine Kopplung von 10–12 Hz aufweisen würde. Unsere Experimente haben jedoch gezeigt, dass diese Zuordnung nicht zutrifft, und bei der Epoxidierung von (–)- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC-acetat mit *m*-Chlorperbenzoesäure ein 8,9-Epimerengemisch entsteht.

Durch Behandlung von (–)- Δ^8 -THC-acetat **2a** mit *m*-Chlorperbenzoesäure in 10proz. Überschuss konnten die beiden epimeren 8,9-Epoxide **9** und **10** in einer Ausbeute von 76% isoliert werden (Schema 2).

Schema 2

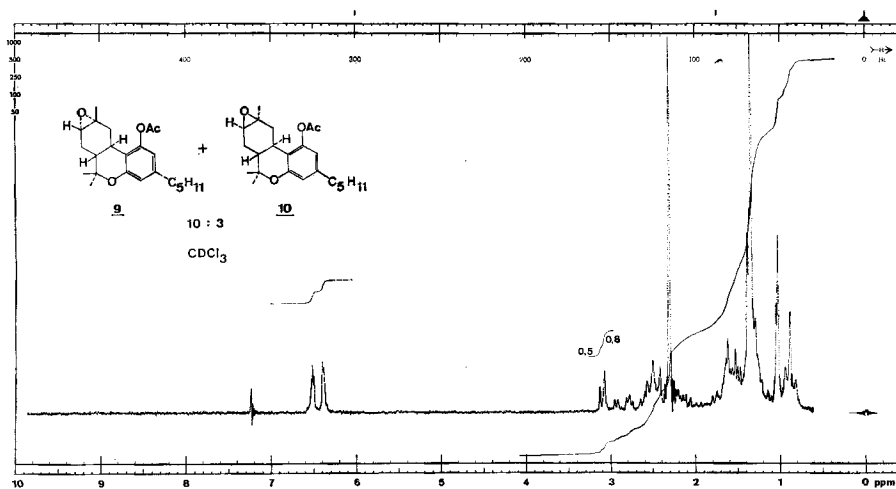
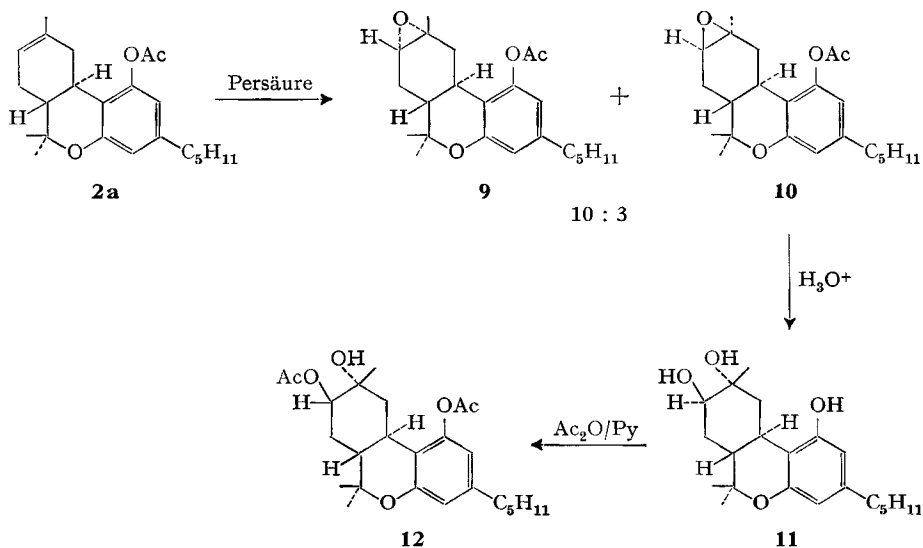


Fig. 4

Die Chromatographie des Epimerengemisches an Silikagel ergab zwei Fraktionen mit den Verbindungen **9** und **11**. Während dieser Auftrennung wurde das β -Epoxid **10** unter der katalytischen Einwirkung von Kieselgel zur 8,9-Bishydroxy-Verbindung **11** hydrolysiert. **11**, mit Acetanhydrid und Pyridin behandelt, lieferte das Bis-acetat **12**. Dieses konnte nach [23] identifiziert werden. Mittels Kieselgel-Dickschichtplatten gelang es nun, die Epimeren **9** und **10** in reiner Form darzustellen. Das (–)-8 α ,9 α -Epoxy-HHC-acetat **9** zeigt im NMR.-Spektrum (Fig. 5 und 5a) bei 3,11 ppm ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 5 Hz, das dem C(8)-Proton zugeordnet werden kann. Das entsprechende Proton des β -Epimeren **10** erscheint im Spektrum (Fig. 6 und 6a) bei 3,08 ppm in Form eines Singulets mit einer Linienbreite von 4 Hz, gemessen in halber Höhe des Signals.

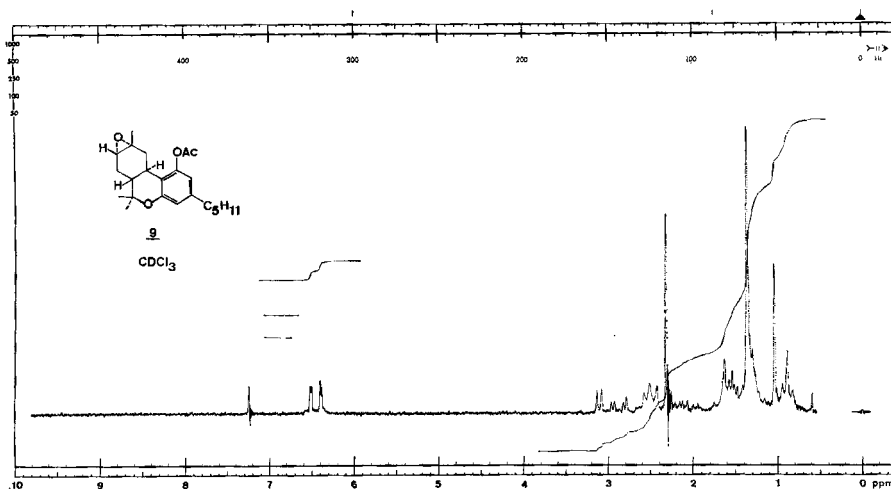


Fig. 5

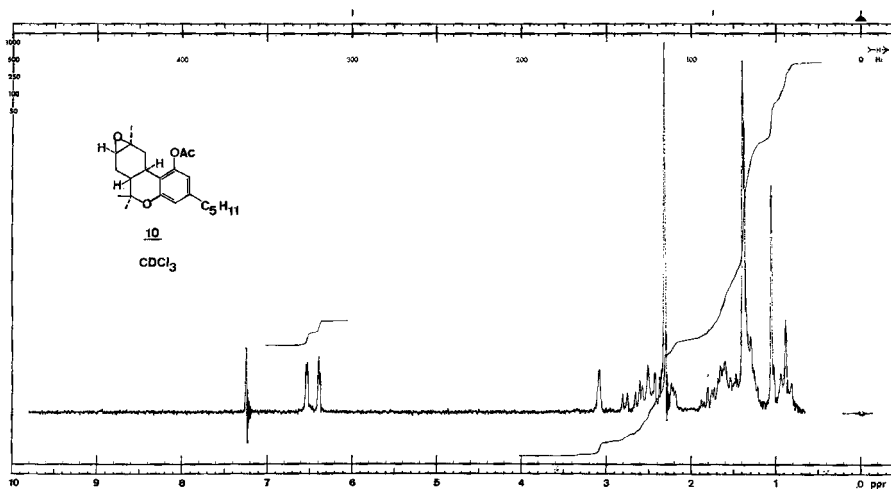


Fig. 6

Im NMR.-Spektrum des bei der Epoxidierung von **2a** erhaltenen Epimerengemisches fällt das C(8)-Protonensignal von **9** mit dem von **10** zusammen (Fig. 4 und 4a). Die Ausmessung des Integrals ergibt, dass die Verbindungen **9** und **10** im Verhältnis 10:3 vorliegen.

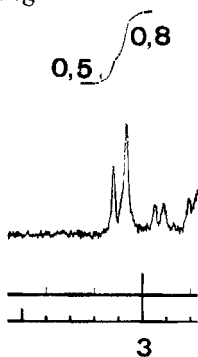


Fig. 4a

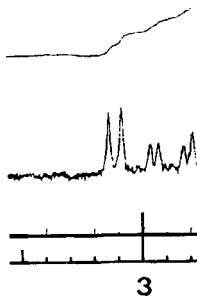


Fig. 5a

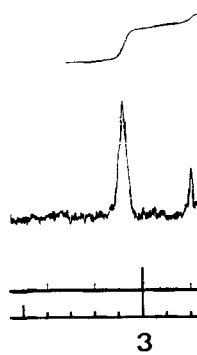
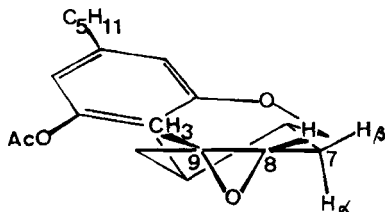


Fig. 6a

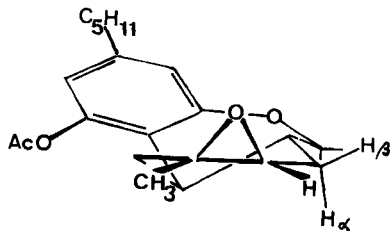
Die Zuordnung der C(8)-Protonensignale basiert auf den von *Wylde* [25] durchgeführten NMR.-Untersuchungen an Limonen. Für Cyclohexanepoxide können die Kopplungskonstanten nach der Formel von *Tori* [26] und *Karplus* [27] berechnet werden: $J_{vic} = 5,1 \cdot \cos^2 x$.

Im Falle des (–)-8 α ,9 α -Epoxy-HHC-acetates **9** ergibt die zur Limonenanalyse analoge Berechnung folgende Werte für die Kopplungskonstante J_{vic} : Für einen Winkel von $x = 94^\circ \pm 4^\circ$ zwischen dem C(8)- und C(7)- α -Proton beträgt die Kopp-



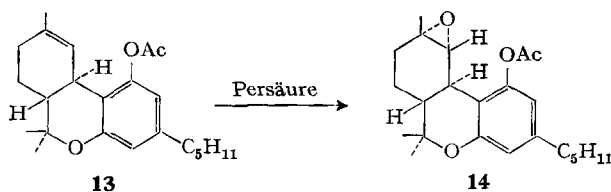
lungskonstante $J_{vic} = 0$ Hz, und für einen Winkel $x = 28^\circ \pm 4^\circ$ zwischen dem C(8)- und C(7)- β -Proton eine solche von $J_{vic} = 3,7$ bis 4,8 Hz. C(8)-Proton sollte demzufolge im Spektrum einem Dublett entsprechen, wobei die Kopplungskonstante maximal 4,8 Hz beträgt.

Wenn das C(8)-Proton im (–)-8 β ,9 β -Epoxy-HHC-acetat **10** mit den beiden vicinalen C(7)-Protonen je einen Winkel von $x = 56^\circ \pm 4^\circ$ einschliesst, ergibt die



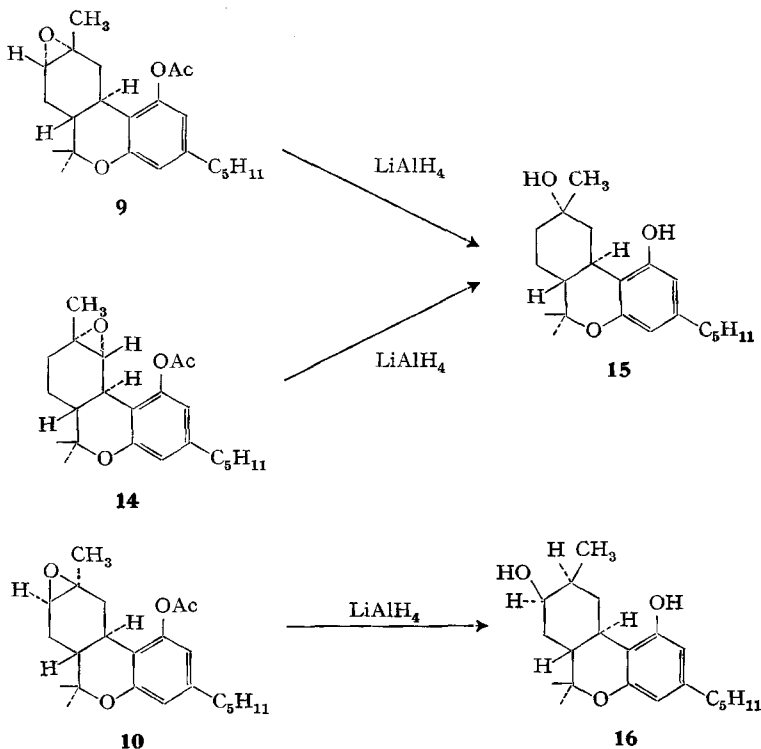
Rechnung für die Kopplungskonstante $J_{vic} = 1,4$ bis 2 Hz. Das Signal für das C(8)-Proton erhält dabei die Form eines Triplets mit einer Linienbreite von 2,8 bis 4 Hz. Diese wie auch die oben angeführten berechneten Werte stimmen mit den spektroskopisch erhaltenen Daten in beiden Fällen überein, wobei im Falle der Verbindung **10** anstelle des berechneten Triplets im Spektrum ein verbreitertes Singulett mit einer Linienbreite von 4 Hz vorhanden ist. Die Epoxidierung von $(-)-\Delta^9$ -THC-acetat **13** mit *m*-Chlorperbenzoesäure lieferte als einziges Produkt das $(-)-9\alpha,10\alpha$ -Epoxy-HHC-

Schema 3



acetat **14** [24]. Das entsprechende β -Epimere wurde bei dieser Reaktion nicht gebildet. Die Konfiguration des Epoxidringes konnte wiederum NMR-spektroskopisch bestimmt werden. Der einzige Kopplungspartner des C(10)-Protons ist das vicinale C(10a)-Proton. Bei einem Winkel von $\alpha = 94^\circ \pm 4^\circ$ zwischen diesen beiden Protonen beträgt die Kopplungskonstante $J_{vic} = 0$ Hz. Das Spektrum der Verbindung **14**

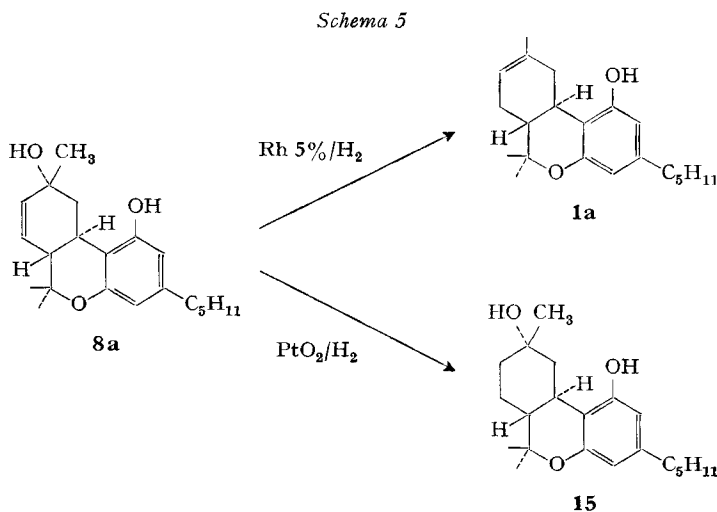
Schema 4



bestätigt diese Berechnung, indem das C(10)-Proton ein scharfes Singulett mit einer Linienbreite von nur 2 Hz ergibt.

Die Reduktion der Verbindungen **9** und **10** mit Lithiumaluminiumhydrid ergab die in *Schema 4* dargestellten gesättigten tertiären und sekundären Alkohole. Als einziges Reduktionsprodukt von (–)-8 α ,9 α -Epoxy-6a,10a-*trans*-HHC-acetat **9** konnte der tertiäre 9 α -Alkohol **15** isoliert werden. Aus der unter gleichen Bedingungen durchgeführten Öffnung des Oxiranringes der Verbindung (–)-8 β ,9 β -Epoxy-6a,10a-*trans*-THC-acetat **10**, resultierte der 8 β -Alkohol **16** in reiner Form. Ein entsprechender tertiärer Alkohol mit 9 β -Konfiguration wurde bei dieser zweiten Reaktion nicht gebildet. Zur Ergänzung der Resultate reduzierte man das 9 α ,10 α -Epoxid **14**, wobei wie erwartet der tertiäre Alkohol **15** als alleiniges Reaktionsprodukt entstand.

Es gelang nun, die Konfiguration des tertiären Allylalkohols **8a**, basierend auf den Reduktionsresultaten der Epoxide, zu bestimmen (*Schema 5*). **8a** mit 5proz. Rh/C in Äthanol hydriert, führte quantitativ zu (–)- Δ^8 -THC **1a**.



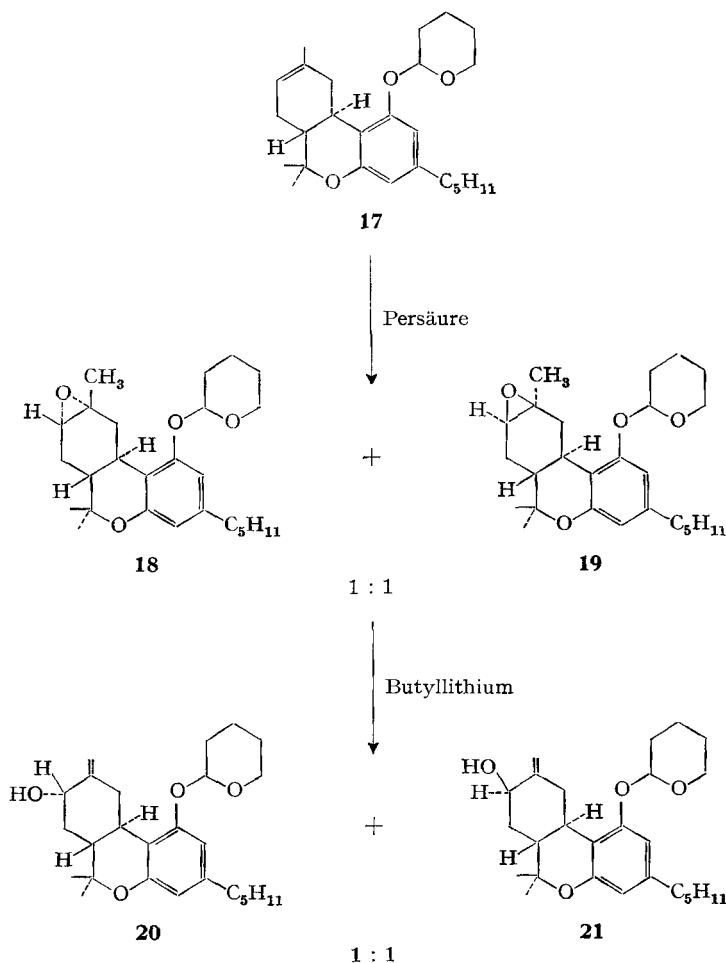
Mit *Adams*-Katalysator lieferte die Hydrierung von **8a** in guter Ausbeute einen gesättigten tertiären Alkohol, dessen spektroskopische Untersuchung die vollständige Identität mit der bereits durch Epoxidreduktion isolierten Verbindung **15** ergab. Der fragliche Allylalkohol **8a** erhält damit die 9 α -Hydroxy-Konfiguration.

C. Epoxidierung von (–)- Δ^8 -6a,10a-*trans*-Tetrahydrocannabinol-tetrahydropyranyläther und Öffnung der dabei gebildeten Epoxide mit Butyllithium

Wie eingangs erwähnt, war das Ziel der ersten Etappe zur Darstellung des 11-Hydroxy- Δ^8 -Metaboliten, die beiden Allylalkohole (–)-8 α - und (–)-8 β -Hydroxy- $\Delta^{9,11}$ -6a,10a-*trans*-THC **6a** und **7a** zu synthetisieren. Diese Absicht konnte einerseits durch die in Abschnitt A beschriebene Photooxygenierung von (–)- Δ^8 -THC-acetat verwirklicht werden. Die nachfolgend diskutierte Arbeit soll eine Alternativlösung dieses Problems darstellen.

Oxiranringe können mit starken Basen unter β -Elimination zu Allylalkoholen geöffnet werden, wobei die Konfiguration erhalten bleibt [28] [29]. Im Falle des Tetrahydrocannabinols sind durch Öffnung der 8,9-Epoxide verschiedene Reaktionsprodukte möglich. Es können tertiäre Allylalkohole und sekundäre Allylalkohole mit *endo*- oder *exo*-cyclischer Doppelbindung entstehen, wobei für den weiteren Verlauf der Synthese nur die letztgenannten Produkte von Interesse sind.

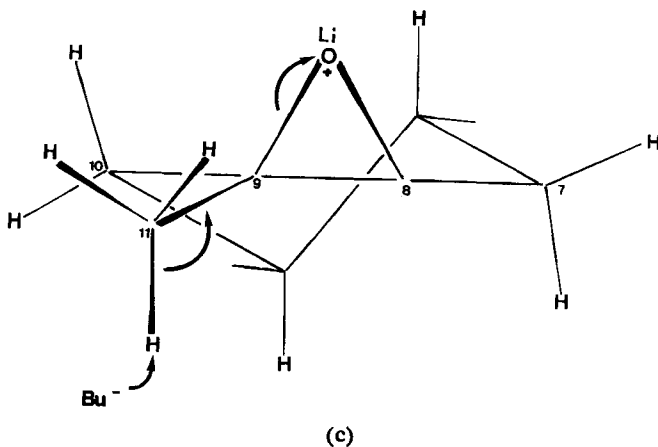
Schema 6



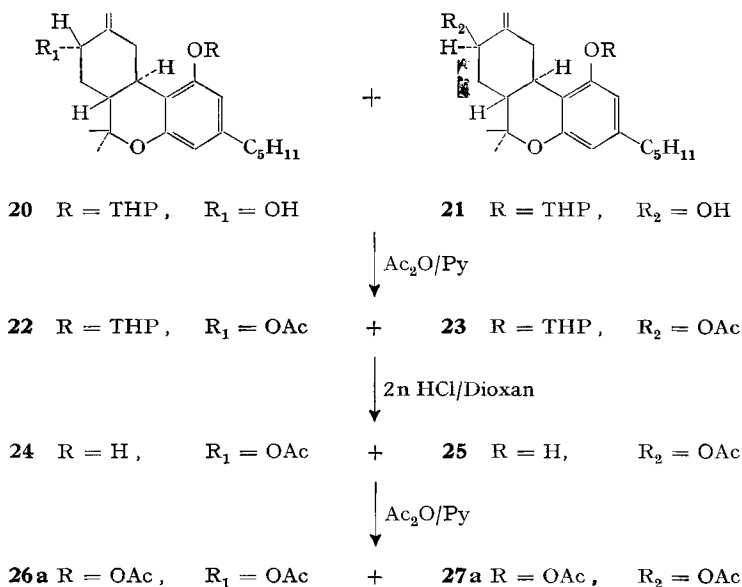
Die Epoxidierung von (–)- Δ^8 -THC-tetrahydropyranyläther **17** mit *m*-Chlorperbenzoesäure ergab in 81% Ausbeute die (–)-8 α ,9 α - und (–)-8 β ,9 β -Epoxy-Verbindungen **18** und **19** im Verhältnis 1:1. Das Verhältnis wurde wiederum im NMR.-Spektrum anhand des C(8)-Protons bestimmt (vgl. **B**).

Das 1:1-Epoxy-Epimerengemisch **18** und **19**, das sowohl säulen- wie dickschicht-chromatographisch nicht aufgetrennt werden konnte, wurde mit Butyllithium be-

handelt und ergab in 67% Ausbeute die Oxiran-Öffnungsprodukte **20** und **21** im Verhältnis 1:1. Bei dieser Öffnung sind weder sekundäre Allylalkohole mit *endo*-cyclischer Doppelbindung, noch tertiäre Allylalkohole entstanden. Ein Grund für die einseitige Bildung der Produkte **20** und **21** mit *exo*-cyclischer Doppelbindung mag darin liegen, dass nur die Abstraktion eines Protons an der frei drehbaren C(11)-Methylgruppe eine planare Eliminierung ermöglicht (c). Für die C(7)- und C(10)-Protonen trifft dies nicht zu.



Schema 7



Weitere Faktoren, die zur bevorzugten Ausbildung der $\Delta^{9,11}$ -Doppelbindung beitragen, sind die folgenden: Grössere statistische Wahrscheinlichkeit eines Angriffs an den C(11)-Protonen, erhöhte Acidität dieser Protonen verglichen mit denjenigen am

C(7), sowie geringere sterische Behinderung des Reagens an der *exo*-cyclischen Methylgruppe.

Nach der Überführung der sekundären Allylalkohole **20** und **21** in ihre Acetate **22** und **23** (Schema 7) liess sich die Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe in praktisch quantitativer Ausbeute entfernen. Aus den dabei erhaltenen Verbindungen (–)-8 α - und (–)-8 β -Acetoxy- $\Delta^{9,11}$ -THC **24** und **25**, als 1:1-Epimerengemisch vorliegend, konnten durch Nachacetylierung die Bis-acetate **26a** und **27a** im Verhältnis 1:1 gebildet werden.

D. Thermische Umlagerung von (–)-8 α - und (–)-8 β -Acetoxy- $\Delta^{9,11}$ -6a, 10a-*trans*-tetrahydrocannabinol-acetat

Die (–)-8-Acetoxy- $\Delta^{9,11}$ -THC-acetate **26a** und **27a** sind einerseits direkt über die in C beschriebene 8,9-Epoxidierung von (–)- Δ^8 -THC-tetrahydropyranyläther und Öffnung der dabei gebildeten Epoxide mit Butyllithium als 1:1-Epimerengemisch zugänglich. Andererseits kann das durch Photooxygenierung von (–)- Δ^8 -THC-acetat (vgl. A) erhaltene 3:1-Epimerengemisch der sekundären Allylalkohole (–)-8 α - und (–)-8 β -Hydroxy- $\Delta^{9,11}$ -THC **6a** und **7a** durch Acetylierung in ein 3:1-Gemisch der Bis-acetate **26a** und **27a** übergeführt werden. Für die Umlagerungsreaktionen wurde das Bis-acetat-Gemisch im Hochvakuum in ein Glasrohr eingeschmolzen und während 15 Minuten auf 290° erhitzt. Es konnte festgestellt werden, dass die Ausbeuten an Umlagerungsprodukt **28** von der eingesetzten Substanzmenge unabhängig sind.

Primär würde man annehmen, dass sich das axiale Allylacetat **27a** besser in (–)-11-Acetoxy- Δ^8 -THC-acetat **28** umlagern liesse, als das äquatoriale Allylacetat **26a**. Diese Annahme basiert darauf, dass im axialen Fall das Edukt eine Konformation einnehmen kann, die dem Übergangszustand (f) sehr ähnlich ist, d. h. die Aktivierungsenergie ist geringer als im äquatorialen Fall, der ein Umklappen der Acetylbindung in axiale Lage erfordert (e).

Unsere Experimente (Tab. 1) haben jedoch ein zu dieser Voraussage gegenteiliges Resultat ergeben. **26a** lässt sich mit einer Ausbeute von 61%, **27a** dagegen nur mit 20% Ausbeute in das primäre Bis-acetat **28** umlagern. Wir vermuten, dass die Energie des Übergangszustandes (f) der axialen Verbindung **27a**, durch die Lage auf der Innenseite der Molekel, im Vergleich zu (e) derart angehoben wird, dass die bereits erwähnten energetischen Vorteile unwesentlich werden. Die Unterscheidung in Innen- und Aussenseite des (–)- Δ^8 -THC-acetat-Gerüsts drängt sich durch das Ergebnis der Epoxidierung mit *m*-Chlorperbenzoesäure (vgl. B) auf.

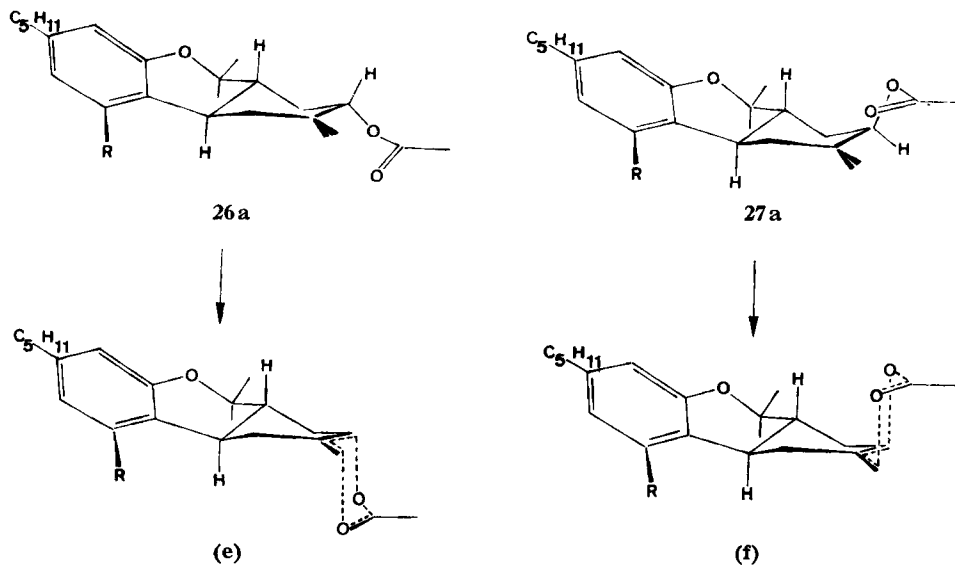
Ein weiteres überraschendes Resultat lieferte die thermische Umlagerung von (–)-8 α - und (–)-8 β -Hydroxy-1',1'-dimethyl- $\Delta^{9,11}$ -THC-acetat **26b** und **27b** (Tab. 1). Es konnte keine Versuchsanordnung gefunden werden, die das Umlagerungsprodukt ergab. In jedem Falle wurden nur Eliminationsprodukte **29b** isoliert. Es war nicht möglich, hierfür eine befriedigende Erklärung zu finden.

Ausgehend von (–)-11-Acetoxy- Δ^8 -6a, 10a-*trans*-THC-acetat (**28**) wurden die in Schema 8 aufgeführten Metaboliten **30** und **31** dargestellt. Die Verseifung des primären Bis-acetates **28** mit Kaliumhydrogencarbonat in wässrig-methanolischer Lösung ergab in 94% Ausbeute (–)-11-Acetoxy- Δ^8 -6a, 10a-*trans*-THC (**30**). Die Reduktion des Bis-acetates **28** mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte (–)-11-Hydroxy- Δ^8 -

Tabelle

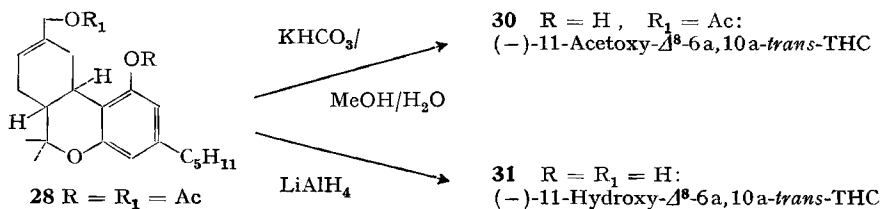
Edukte (Epimerenverhältnis)		Produkte (Ausbeuten)	
 26a	 27a	 28	 29a
1	:	61%	14%
3	:	52%	27%
1	:	42%	40%
0	:	20%	58%
$\xrightarrow[15 \text{ Min}]{290^\circ}$			
 26b	 27b	 29b	
3	:		
$\xrightarrow{\Delta T}$			

Schema 8



6a,10a-*trans*-THC (31) mit einer Ausbeute von 92%. Die beiden so isolierten Δ^8 -Metaboliten zeigen mit der Literatur [4] [6] übereinstimmende analytische Daten.

Schema 9



Experimenteller Teil

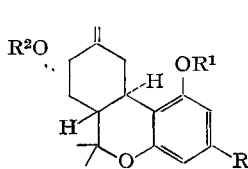
Den folgenden Herren und ihren Mitarbeitern sei an dieser Stelle ganz herzlich gedankt: Herrn W. Manser für die unter seiner Leitung ausgeführten Mikroanalysen; Herrn PD Dr. J. Seibl für die Massenspektren; Herrn Prof. Dr. J. Oth für IR.- und NMR.-Spektren.

IR.-Spektren: aufgenommen auf Perkin-Elmer Gitterspektrographen PE 125 und PE 257. Die Absorptionsmaxima sind in cm^{-1} , die relativen Bandenintensitäten qualitativ charakterisiert mit den Symbolen s (stark), m (mittel), w (schwach), vw (sehr schwach) und b breites Signal. – NMR.-Spektren: aufgenommen auf Varian Spektrometer HA-100 (100 MHz). Die Aufnahmen auf Modell Varian A-60 sind im Text speziell mit (60 MHz) bezeichnet. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm bezogen auf Tetramethylsilan als interne Referenz, die Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz) angegeben. Es bedeuten *s* Singulett, *d* Dublett, *t* Triplet, *q* Quartett, *m* Multiplet, *dt* Dublett von Triplets, *dm* Dublett von Multiplets und *b* breites Signal. – UV.-Spektren: aufgenommen auf Perkin-Elmer Spektrophotometer Modell 137. λ_{max} in nm (lge). – Massenspektren: aufgenommen auf den Massenspektrographen Hitachi RMU-6A (einfach fokussierend) und RMU-6D (doppelt fokussierend), Ionisationsenergie 70 eV. Angabe der ungeführten Zuführungstemperaturen. Werte in *m/e* (in Klammern die relativen Intensitäten). – Schmelzpunkte:

im offenen Röhrchen mit einer Apparatur nach Dr. *Tottoli* bestimmt; ihre Werte sind nicht korrigiert. – Siedepunkte: sie bedeuten die bei den Kugelrohrdestillationen gemessenen Badtemperaturen. – Dünnschichtchromatographie: ausgeführt mit DC.-Fertigplatten 0,25 mm (*Merck*), Kieselgel F₂₅₄. Entwicklung der Dünnschichtplatten: sie wurden zuerst mit 5proz. Kaliumpermanganatlösung, dann mit konz. Schwefelsäure besprüht und anschliessend auf 100°

Zusammenstellung der häufigsten Fragmente in der Massenspektroskopie an Tetrahydrocannabinol-Derivaten

Für die folgenden Verbindungstypen sind auf den nächsten zwei Seiten die entsprechenden Massenfragmente tabellarisch zusammengestellt.



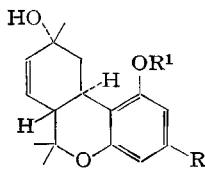
6a/7a R = Pentyl, R¹ = R² = H

26a/27a R = Pentyl, R¹ = R² = Ac

6b/7b R = $\text{---C}_4\text{H}_9\text{---}$, R¹ = R² = H

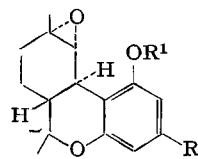
20/21 R = Pentyl, R¹ = THP, R² = H

22/23 R = Pentyl, R¹ = THP, R² = Ac

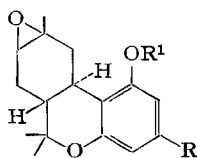


8a R = Pentyl, R¹ = H

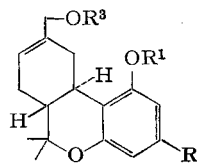
8b R = $\text{---C}_4\text{H}_9\text{---}$, R¹ = H



14 R = Pentyl, R¹ = Ac

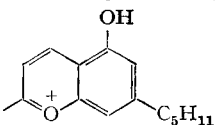


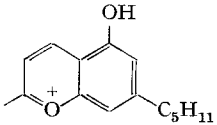
9/10 R = Pentyl, R¹ = Ac
18/19 R = Pentyl, R¹ = THP



28 R = Pentyl, R¹ = R³ = Ac
30 R = Pentyl, R¹ = H, R³ = Ac
31 R = Pentyl, R¹ = R³ = H

THP = Tetrahydropyran

Fragment	6a/7a	6b/7b	8a	8b	9/10/14	26a/27a	28	30	31
M ⁺	330	358	330	358	372	414	414	372	330
M ⁺ – CH ₃	315				357				
M ⁺ – H ₂ O	312		312	340	354				312
M ⁺ – H ₂ O – CH ₃	297	325	297	325					297
M ⁺ – C ₃ H ₈					330	372	372	330	
M ⁺ – C ₃ H ₇					329				
M ⁺ – C ₄ H ₈	274	302							
M ⁺ – C ₄ H ₉					315				
M ⁺ – CH ₃ COOH					312	354	354	312	
M ⁺ – H ₂ O – C ₃ H ₇	269	297	269						269
M ⁺ – C ₄ H ₈ – CH ₃	259	287							
M ⁺ – CH ₃ COOH – C ₃ H ₆						312	312		
M ⁺ – CH ₃ COOH – C ₃ H ₇								269	
	231		231		231	231	231	231	231

Fragment	18/19	20/21	22/23
M^+	414	414	456
$M^+ - H_2O$		396	
$M^+ - H_2O-CH_3$		381	
$M^+ - C_3H_6$			414
$M^+ - THP$	330	330	372
$M^+ - THP - H_2O$		312	
$M^+ - THP - CH_3$	315		
$M^+ - THP - H_2O-CH_3$	297	297	
$M^+ - THP - C_3H_6$			330
$M^+ - THP - C_3H_7$	287	287	
$M^+ - THP - CH_3COOH$			312
$M^+ - THP - C_4H_8-CH_3$	259	259	
$M^+ - THP - CH_3COOH-C_3H_7$			269
			
	231	231	231

erhitzt. – Dickschichtchromatographie: ausgeführt mit PSC-Fertigplatten 2 mm (*Merck*), Kieselgel 60 F₂₅₄. – Säulenchromatographie: a) Kieselgel 0,05–0,2 mm (*Merck*); b) Alox neutral und basisch, Aktivitätsstufe I (*Woelm*); c) Florisil 60–100 mesh (*Merck*). – Abkürzungen: RV. → Rotationsverdampfer, HV → Hochvakuum, RT. → Raumtemperatur.

Qualität der verwendeten Lösungsmittel und Reagentien: Äthanol: abs., puriss. Ph Helv. V, 99,8 Vol%, *Fluka AG*. Benzol: zur Analyse, kristallisierbar, *Merck*. Chloroform: zur Analyse, *Merck*, mit 1% Äthanol stabilisiert. Diäthyläther: puriss., über Natrium, *Fluka AG*. Methanol: abs., puriss., *Fluka AG*. Methylenchlorid: abs., puriss., *Fluka AG*. Acetanhydrid: zur Analyse, *Merck*. Pyridin: puriss. p.a., *Fluka AG*. Bengalrosa: Standard B für Mikroskopie, *Fluka AG*. Sauerstoff: mit reiner Schwefelsäure getrocknet. Natriumborhydrid: krist., *Metallgesellschaft AG*, Frankfurt a.M. m-Chlorperbenzoesäure: pract., *Fluka AG*, jodometrisch titriert: 65,5%. Lithium-aluminiumhydrid: krist., *Metallgesellschaft AG*, Frankfurt a.M. 3,4-Dihydro-2H-pyran: prakt., *Fluka AG*. Butyllithium: purum in Hexan, *Fluka AG*, titriert: 2,26 M.

I. Photooxydation von (–)- Δ^8 -6a,10a-trans-THC-acetat 2a

(–)- Δ^8 -6a,10a-trans-THC-acetat **2a**. 6,205 g (19,7 mmol) chromatographisch reines (–)- Δ^8 -6a,10a-trans-THC (**1a**⁴) wurden in einem 250 ml Sulfierkolben mit 20 ml Pyridin und 20 ml Acetanhydrid gelöst und während 15 Std. unter Argon und unter Feuchtigkeitsausschluss (Calciumchloridrohr) verrührt.

Zur Aufarbeitung wurde die während der Reaktion bräunlich gewordene Lösung im HV. bei 80° eingedampft, der Rückstand in 100 ml Äther aufgenommen und gegen 50 ml verdünnte Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die abgetrennte organische Phase, über Natriumsulfat getrocknet und am RV. eingedampft, lieferte 6,980 g Rohprodukt. Dieses destillierte man im HV. bei 0,001 Torr und 145° und erhielt in 98,2% Ausbeute 6,915 g hellgelbes harziges Produkt **2a** mit den folgenden charakteristischen Daten: R_f (CHCl₃/3% MeOH) 0,70; $[\alpha]_D^{20} = -222,5^\circ$ (0,288, CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 3005 m, 2960 s, 2925 s, 2860 m, 1760 s, 1625 s, 1565 m, 1420 m, 1370 s, 1320 w, 1300 w, 1180 s, 1125 m, 1080 s, 1030 s, 905 w, 870. – NMR. (60 MHz, CDCl₃): 6,58/6,43 (2d/*f*_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)–H und C(4)–H); 5,48 (bs/1H/C(8)–H); 3,00 bis 0,70 (29H); speziell: 2,29 (s/3H/Acetylprotonen); 1,70 (s/3H/C(9)-Methylprotonen); 1,39 (s/3H/C(6)- β -CH₃); 1,11 (s/3H/C(6)- α -CH₃); 0,89 (t/3H/ ω -CH₃). – MS. (95°): 357 (24%/M⁺ + 1), 356 (89%/M⁺), 315 (21%), 314 (92%), 297 (31%), 273 (39%), 271 (61%), 258 (48%), 246 (33%), 231 (94%), 193 (30%), 174 (24%), 91 (19%), 43 (100%).

C₂₃H₃₂O₃ (356,49) Ber. C 77,49 H 9,05% Gef. C 77,58 H 9,10%

⁴) Herstellung nach [12d].

Photooxygenierung von 2a. Darstellung von 6a, 7a und 8a. 6,880 g (19,4 mmol) des bei 0,001 Torr und 145° destillierten (–)- Δ^8 -THC-acetates **2a** wurden mit 200 mg Bengalrosa in 130 ml Benzol/Methanol 1:1 gelöst und während 8 Std. mit einer 125 W Hg-Hochdrucklampe (*Philips*) unter Sauerstoffzufuhr und Feuchtigkeitsausschluss belichtet. Man verwendete hierzu eine Pyrex-apparatur.

Aufarbeitung: Die orange Reaktionslösung wurde mit Methanol in einen 1-l-Rundkolben umgespült. Zur gerührten, eisgekühlten Lösung fügte man portionenweise 15 g Natriumborhydrid zu und liess das flockig gewordene Gemisch bei RT. während 12 Std. weiterreagieren. Anschliessend wurde das tiefrot gefärbte Gemisch mit 100 ml Äther und 50 ml Wasser versetzt und solange in Salzsäure zum stark gerührten und auf 0° gekühlten Zweiphasensystem getropft, bis sich der flockige Niederschlag eben gelöst hatte. Die Wasserphase zeigte ein pH von 7 an. Die so neutralisierte Lösung wurde kräftig ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase nochmals mit 100 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten organischen Phasen lieferten nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen 7,360 g gelbbraunes harziges Rohprodukt. Dieses an 220 g Florisil chromatographiert ergab die folgenden Fraktionen:

		mg	% ⁵⁾
1. Benzol/Hexan 1:1	(–)- Δ^8 -THC 1a	985	
2. Benzol	nicht identifizierte Produkte	290	
3. Benzol/ Äther 97:3	sekundäre Allylalkohole 6a und 7a (Verhältnis 6a:7a = 3:1)	2390	44,8
4. Benzol/Äther 3:1	tertiärer Allylalkohol 8a	1934	36,2
		5599	81,0

Um die *Fraktion 3* näher zu untersuchen, wurde eine Probe von 150 mg Substanz bei 185°/0,001 Torr im Kugelrohrföhen destilliert. Man erhielt 136 mg eines farblosen harzigen Destillates mit den folgenden *analytischen Daten* von (–)-8 α -Hydroxy- Δ^9 ,11-**6a**, 10a-*trans*-THC **6a** und (–)-8 β -Hydroxy- Δ^9 ,11-**6a**, 10a-*trans*-THC **7a** im Verhältnis 3:1: Rf (CHCl₃/5% MeOH) 0,38/0,42. – IR. (CHCl₃) 3600 m, 3340 wb, 2935 s, 2860 m, 1625 s, 1570 s, 1425 s, 1390 m, 1370 m, 1355 m, 1180 w, 1125 m, 1090 m, 1035 s, 1000 w, 975 w, 950 w, 905 m, 870 vw. – NMR. (CDCl₃): 6,25/6,10 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)–H und C(4)–H); 5,20 (bs/1H/mit D₂O austauschbar); 5,06/4,98 (je 1bs/zusammen 2H/–CH₂); 4,46 (t/J = 3 Hz) und 4,23 (q/J = 11 Hz und J = 6 Hz), zusammen 1H/C(8)–H; 3,87 (q/J = 13 Hz und J = 3 Hz) und 3,62 (d/J = 13 Hz), zusammen 1H/C(10)– α -H; 2,70 bis 0,70 (23H/1H durch D₂O austauschbar); speziell: 1,44/1,41 (2s/zusammen 3H/C(6)– β -CH₃); 1,10 (s/3H/C(6)– α -CH₃); 0,89 (t/3H/ ω -CH₃) (vgl. Fig. 1). – MS. (155°): 331 (58%/M⁺ + 1), 330 (100%/M⁺), 312 (29%), 295 (58%), 297 (84%), 269 (37%), 259 (53%), 231 (74%), 214 (26%), 193 (47%), 137 (42%), 85 (26%), 69 (32%), 55 (42%), 43 (74%), 41 (63%).

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15 O 14,53% Gef. C 76,08 H 9,11 O 14,44%

Die *Fraktion 4* dieser Chromatographie versuchte man bei 185°/0,001 Torr zu destillieren. 153 mg chromatographisch reines Produkt ergaben 104 mg hellgelbes harziges Destillat. Die analytische Untersuchung der destillierten Probe zeigte jedoch starke Veränderungen: Auf dem DC. entstanden neue Flecken mit grösseren Rf-Werten gegenüber der nicht destillierten Probe mit dem Rf-Wert von 0,20 in Chloroform/5% Methanol. Die Mikroanalyse und das NMR.-Spektrum deuten auf ein Gemisch von Wasserabspaltungsprodukten. Auf eine Trennung und genaue Untersuchung dieser neu entstandenen Produkte wurde bisher verzichtet.

Die folgenden *analytischen Daten* stammen von der *Fraktion 4* in chromatographisch reiner Form: (–)-9 α -Hydroxy- Δ^7 -**6a**, 10a-*trans*-THC **8a**: Rf (CHCl₃/MeOH 95:5) 0,20; [α]_D²⁰ = –76,5° (0,490/CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 3590 m, 3330 mb, 2960 m, 2925 s, 2860 m, 1625 s, 1580 s, 1425 s, 1480 m, 1370 s, 1260 w, 1170 m, 1090 s, 1030 m, 1010 w, 900 w, 885 m. – NMR. (CDCl₃): 6,95 (bs/1H/mit D₂O austauschbar); 6,23/6,18 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)–H und C(4)–H); 5,78 (s mit Seitenbanden, AB-System/2H/C(7)–H und C(8)–H); 3,48 (d/J = 13 Hz/1H/C(10)– α -H); 2,82 (t/J = 11 Hz/1H/C(10a)–H); 2,44 (t/J = 7 Hz/2H/PhCH₂–); 2,35 bis 0,70 (21H/1H durch

⁵⁾ Die Ausbeuten sind bezogen auf mmol umgesetztes (–)- Δ^8 -THC-acetat **1a**.

D₂O austauschbar); speziell: 1,48 (s/3H/C(9)-β-CH₃); 1,39 (s/3H/C(6)-β-CH₃); 1,02 (s/3H/C(6)-α-CH₃); 0,89 (t/3H/ω-CH₃) (vgl. Fig. 2). — NMR. (C₆D₆N): 6,68/6,56 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)-H und C(4)-H); 6,06/5,80 (2d/J_{AB} = 10 Hz/je 1H/C(8)-H und C(7)-H); 4,88 (bs/1H/mit D₂O austauschbar); 4,31 (d/J = 13 Hz/1H/C(10)-α-H); 3,55 (t/J = 11 Hz/1H/C(10a)-H); 2,50 (t/J = 7 Hz/2H/PhCH₂-); 2,35 bis 0,60 (21H/1H durch D₂O austauschbar); speziell: 1,57 (s/3H/C(9)-β-CH₃); 1,56 (s/3H/C(6)-β-CH₃); 1,11 (s/3H/C(6)-α-CH₃); 0,76 (t/3H/ω-CH₃) (vgl. Fig. 3). — MS. (93°): 331 (7%/M⁺ + 1), 330 (28%/M⁺), 312 (29%), 297 (100%), 271 (16%), 269 (17%), 256 (26%), 231 (17%), 214 (45%), 193 (24%), 81 (18%), 69 (18%), 55 (13%), 43 (29%), 41 (14%).

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,66 H 8,89%

Auftrennung der beiden epimeren sekundären Allylalkohole 6a und 7a. Es wurde nun versucht, das aus einem anderen Photoansatz unter gleichen experimentellen Bedingungen erhaltene 3:1-Gemisch der beiden epimeren sekundären Allylalkohole **6a** und **7a** säulenchromatographisch aufzutrennen.

2,550 g **6a** und **7a** (3:1-Gemisch) an 90 g Florisil chromatographiert ergaben folgende Feinauftrennung (die Säule wurde mit Benzol aufgezo-gen):

		mg
1. Benzol	(-)-8α-Hydroxy-Δ ^{9,11} -6a, 10a-trans-THC 6a	591
2. Benzol/Äther 97:3	a) Mischfraktion 6a und 7a	1381
	b) (-)-8β-Hydroxy-Δ ^{9,11} -6a, 10a-trans-THC 7a	82
		2054

Bei dieser Chromatographie ist bemerkenswert, dass die erste Fraktion (Benzolfraktion) das (-)-8α-Hydroxy-Δ^{9,11}-6a, 10a-trans-THC **6a** in reiner Form enthält, obwohl diese Verbindung dünn-schichtchromatographisch den kleineren Rf-Wert aufweist: 0,38 in Chloroform/Methanol 95:5. Das (-)-8β-Hydroxy-Δ^{9,11}-6a, 10a-trans-THC **7a** mit dem Rf-Wert von 0,42 in Chloroform/Methanol 95:5 kann nur in geringer Menge mit dem polareren Lösungsmittelgemisch Benzol/Äther 97:3 als letzte Fraktion der Chromatographie isoliert werden. Die umfangreiche Mischfraktion enthält die beiden epimeren Allylalkohole **6a** und **7a** im Verhältnis 2:1.

Florisil erwies sich als das geeignetste Säulenfüllmaterial. Alox neutral und Alox basisch ergaben keine Auftrennung von **6a** und **7a**. Auf Kieselgel als Füllmaterial begann sich **7a** zu zersetzen (säulenkatalysierte Isomerisierung).

Um die charakteristischen Daten von (-)-8α-Hydroxy-Δ^{9,11}-6a, 10a-trans-THC **6a** zu erhalten, wurden 150 mg chromatographisch reine Substanz bei 185°/0,001 Torr destilliert. Man erhielt dabei 135 mg Destillat in Form eines hellgelben Harzes. Rf. (CHCl₃/MeOH 95:5) 0,38; [α]_D²⁰ = -82,0° (0,612/CHCl₃). — IR. (CHCl₃): 3590 m, 3340 wb, 2925 s, 2860 m, 1625 s, 1580 s, 1500 vw, 1450 m, 1425 s, 1385 m, 1370 m, 1355 w, 1330 m, 1225 mb, 1170 s, 1130 m, 1095 m, 1070 m, 1025 s, 980 w, 900 m. — NMR. (CDCl₃): 6,25/6,10 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)-H und C(4)-H); 5,27 (bs/1H/mit D₂O austauschbar); 5,06/4,98 (2s/je 1H/-CH₂); 4,23 (q/J = 11 Hz und J = 6 Hz/1H/C(8)-H); 3,87 (q/J = 13 Hz, J = 3 Hz/C(10)-α-H); 2,70 bis 0,70 (23H/ein H durch D₂O austauschbar); speziell: 1,44 (s/3H/C(6)-β-CH₃); 1,10 (s/3H/C(6)-α-CH₃); 0,89 (t/3H/ω-CH₃). — MS. (200°): 331 (13%/M⁺ + 1), 330 (69%/M⁺), 312 (30%/M⁺ - H₂O), 297 (100%), 295 (11%), 279 (13%), 274 (16%), 269 (23%), 259 (55%), 245 (12%), 231 (28%), 193 (29%), 167 (21%), 149 (69%), 91 (10%), 41 (11%).

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,04 H 9,17%

Die charakteristischen Daten von (-)-8β-Hydroxy-Δ^{9,11}-6a, 10a-trans-THC **7a** wurden von Proben der chromatographisch reinen Substanz bestimmt: Rf (CHCl₃/MeOH 95:5) 0,42; [α]_D²⁰ = -82,6° (0,406/CHCl₃). — IR. (CHCl₃): 3590 m, 3340 wb, 2925 s, 2860 m, 1625 s, 1580 s, 1500 vw, 1425 s, 1385 m, 1370 m, 1335 w, 1255 m, 1180 m, 1130 s, 1090 s, 1035 s, 1005 w, 975 w, 950 vw, 910 w. — NMR. (CDCl₃): 6,25/6,10 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)-H und C(4)-H); 5,05 (bs/1H/mit D₂O austauschbar); 4,98 (bs/2H/-CH₂); 4,46 (t/J = 3 Hz/1H/C(8)-H); 3,62 (d/J = 13 Hz/C(10)-α-H); 2,70 bis 0,70 (23H/ein H durch D₂O austauschbar); speziell: 1,41 (s/3H/C(6)-β-CH₃); 1,08 (s/3H/C(6)-α-CH₃); 0,89 (t/3H/-CH₃). — MS. (170°): 331 (24%/M⁺ + 1), 330 (100%/M⁺),

315 (16%), 312 (15%), 297 (43%), 274 (21%), 271 (43%), 269 (21%), 259 (45%), 246 (20%), 231 (63%), 221 (17%), 193 (39%), 149 (69%), 137 (27%), 69 (17%), 55 (23%), 43 (35%), 41 (36%).

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,16 H 9,13%

II. Photooxygenierung von (–)-1',1'-Dimethyl- Δ^8 -6a,10a-trans-THC-acetat **2b**

(–)-1',1'-Dimethyl- Δ^8 -6a,10a-trans-THC-acetat **2b**. Das Ausgangsmaterial (–)-1',1'-Dimethyl- Δ^8 -THC (**1b**) ist nach Sikemeier [12d] zugänglich. Analog der Acetylierung von (–)- Δ^8 -THC (**1a**) wurden 7,073 g (27,7 mmol) der Verbindung **1b** in 20 ml Acetanhydrid und 20 ml Pyridin gelöst und 12 Std. bei RT. unter Argon und Feuchtigkeitsschluss in einem 250 ml Rundkolben verrührt. Die Aufarbeitung wurde genau nach dem unter I beschriebenen Vorgang durchgeführt. Das so erhaltene Rohprodukt liess sich bei 150–155°/0,001 Torr destillieren und lieferte 7,416 g farbloses harziges Destillat **2b** in einer Ausbeute von 93,6%. Proben des Destillates lieferten die folgenden analytischen Daten: Rf (CHCl₃) 0,62; $[\alpha]_D^{20} = -212,5^\circ$ (0,252/CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 2960 s, 2925 s, 2860 m, 1755 sb, 1625 s, 1565 s, 1480 w, 1460 w, 1440 w, 1410 s, 1385 m, 1370 s, 1320 m, 1300 m, 1180 s, 1155 m, 1135 m, 1100 w, 1075 m, 1030 s, 1005 w, 970 w, 950 vw, 910 w, 895 w, 870 w. – NMR. (CDCl₃): 6,67/6,51 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/2H/C(2)–H und C(4)–H); 5,43 (bs/1H/C(8)–H); 2,90 bis 0,70 (33H); speziell: 2,32 (s/3H/Acetylprotonen); 1,72 (s/3H/C(9)-Methylgruppe); 1,40 (s/3H/C(6)- β -CH₃); 1,26 (s/6H/1',1'-Dimethyl-Protonen); 1,13 (s/3H/C(6)- α -CH₃); 0,84 (t/3H/ ω -CH₃). – MS. (100°): 385 (10%/M⁺ + 1), 384 (34%/M⁺), 343 (22%), 328 (27%), 327 (41%), 326 (18%), 301 (17%), 299 (15%), 287 (22%), 286 (100%), 285 (31%), 272 (23%), 259 (37%), 243 (16%), 221 (15%), 219 (12%), 217 (13%), 202 (18%), 201 (31%), 180 (24%), 179 (15%), 149 (15%), 135 (13%), 133 (12%), 121 (13%), 119 (16%), 109 (12%), 107 (17%), 105 (17%), 93 (17%), 91 (20%), 81 (17%), 79 (13%), 69 (20%), 57 (84%), 55 (32%), 44 (19%), 43 (89%), 41 (39%), 29 (19%), 28 (44%).

$C_{28}H_{36}O_3$ (384,54) Ber. C 78,08 H 9,44% Gef. C 77,87 H 9,41%

Photooxygenierung von **2b**. Darstellung von **6b**, **7b** und **8b**. 7,185 g (18,7 mmol) des bei 150–155°/0,001 Torr destillierten (–)-1',1'-Dimethyl- Δ^8 -THC-acetates (**2b**) wurden in 130 ml Benzol/Methanol 1:1 gelöst, mit 200 mg Bengalrosa versetzt und in der unter I beschriebenen und abgebildeten Pyrexapparatur während 8 Std., mit einer 125 W Hg-Hochdrucklampe unter Sauerstoffzufuhr und Feuchtigkeitsschluss belichtet. Die Aufarbeitung wurde genau wie unter I beschrieben, durchgeführt. Man erhielt 7,584 g rotbraunes Rohprodukt, das an 230 g Florisil chromatographiert die folgenden Fraktionen ergab:

		mg	% ⁶⁾
1. Benzol/Hexan 1:1	(–)-1',1'-Dimethyl- Δ^8 -THC (2b)	666	
2. Benzol	a) nicht identifizierte Produkte	389	
	b) sekundäre Allylalkohole 6b / 7b (Verhältnis 6b : 7b 3:1)	2862	47,7
3. Benzol/Äther 3:1	tertiärer Allylalkohol 8b	2195	36,6
		6112	84,3

Es wurde versucht, eine Probe der Fraktion **2b** im HV. zu destillieren. Bei 200°/0,001 Torr begann sich die Substanz jedoch zu zersetzen. Das DC. der dunkelbraun gewordenen Probe zeigte verschiedene neue Flecken mit grösseren Rf-Werten gegenüber denjenigen der chromatographisch reinen Substanz mit Rf 0,41/0,49 in Chloroform/Methanol 95:5. Die analytischen Daten wurden daher mit chromatographisch reinen Proben ermittelt: (–)-8 α -Hydroxy-1',1'-dimethyl- Δ^9 , Δ^1 -THC (**6b**) und (–)-8 β -Hydroxy-1',1'-dimethyl- Δ^9 , Δ^1 -THC (**7b**) im Verhältnis 3:1: Rf (CHCl₃/5% MeOH) 0,41/0,49. – IR. (CHCl₃): 3590 m, 3350 wb, 2950 s, 2925 s, 2860 s, 1625 s, 1570 s, 1500 vw, 1455 wb, 1411 s, 1385 m, 1370 m, 1330 m, 1255 mb, 1175 m, 1140 m, 1090 m, 1070 m, 1025 s, 1000 vw, 970 w, 940 w, 900 w, 845 w. – NMR. (CDCl₃): 6,37/6,22 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)–H und C(4)–H); 5,32 (bs/1H mit D₂O austauschbar); 5,06/4,98 (je 1bs/zusammen 2H/=CH₂); 4,46 (t/J = 3 Hz) und 4,23 (q/J = 11 Hz und J = 6 Hz) zusammen 1H/C(8)–H;

⁶⁾ Die Ausbeuten sind in mol %, bezogen auf umgesetztes (–)-1',1'-Dimethyl- Δ^8 -THC-acetat **2b**, angegeben.

3,87 ($q/J = 13$ Hz und $J = 3$ Hz) 3,62 ($d/J = 13$ Hz) zusammen 1H/C(10)- α -H; 2,70 bis 0,70 (27 Hz/1H durch D_2O austauschbar); speziell: 1,44/1,41 (2s/zusammen 3H/C(6)- β -CH₃); 1,22 (s/6H/1',1'-Dimethyl-Protonen); 1,10 (s/3H/C(6)- α -CH₃); 0,84 (t/3H/ ω -CH₃). – MS. (130°): 359 (12%/M⁺ + 1), 358 (41%/M⁺), 326 (13%), 325 (57%), 303 (34%), 302 (92%), 297 (32%), 288 (26%), 287 (34%), 284 (21%), 383 (29%), 259 (38%), 241 (26%), 221 (32%), 217 (20%), 201 (22%), 187 (22%), 167 (21%), 164 (26%), 165 (25%), 149 (100%), 137 (25%), 109 (24%), 91 (63%), 79 (26%), 69 (37%), 57 (24%), 55 (49%), 43 (53%), 41 (45%).

$C_{23}H_{34}O_3 \cdot 1/2 H_2O$ (358,50) Ber. C 75,20 H 9,54% Gef. C 75,27 H 9,29%

Die Fraktion 3 erwies sich ebenfalls als nicht destillierbar. So mussten die charakteristischen Daten mit der chromatographisch reinen Substanz mit Rf 0,25 in Chloroform/Methanol 95:5 bestimmt werden: (–)-9 α -Hydroxy-1',1'-dimethyl- Δ^7 -THC (**8b**): Rf (CHCl₃/MeOH 95:5) 0,25; $[\alpha]_D^{25} = -78,0^\circ$ (0,218/CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 3950 m, 3330 mb, 2950 s, 2925 s, 2860 m, 1625 s, 1570 m, 1500 vw, 1455 w, 1410 s, 1385 s, 1370 s, 1330 m, 1260 w, 1170 w, 1140 m, 1135 m, 1085 m, 1030 s, 970 w, 940 vw, 900 vw, 885 w, 845 w. – NMR. (CDCl₃): 6,92 (b s/1H/mit D_2O austauschbar); 6,35/6,31 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)–H und C(4)–H); 5,78 (s mit Seitenbanden, AB-System/2H/C(7)–H und C(8)–H); 3,45 ($d/J = 13$ Hz/1H/C(10)- α -H); 2,82 (t/J = 11 Hz/C(10a)–H); 2,50 bis 0,70 (27 Hz/1H/durch D_2O austauschbar); speziell: 1,48 (s/3H/C(9)- β -CH₃); 1,39 (s/3H/C(6)- β -CH₃); 1,22 (s/6H/1',1'-Dimethyl-Protonen); 1,00 (s/3H/C(6)- α -CH₃); 0,84 (t/3H/ ω -CH₃). – MS. (190°): 359 (7%/M⁺ + 1), 358 (20%/M⁺), 340 (22%), 326 (26%), 325 (100%), 323 (19%), 312 (10%), 285 (14%), 284 (49%), 283 (33%), 270 (13%), 242 (29%), 241 (27%), 228 (12%), 221 (12%), 149 (15%), 109 (13%), 105 (13%), 91 (13%), 81 (20%), 69 (12%), 57 (50%), 43 (43%).

$C_{23}H_{34}O_3 \cdot 1/2 H_2O$ (358,50) Ber. C 75,20 H 9,54% Gef. C 75,09 H 9,32%

Zusammenfassend betrachtet zeigt dieses Photoexperiment in bezug auf die Ausbeuten sehr gute Übereinstimmung mit der unter I beschriebenen Photooxygenierung von (–)- Δ^8 -6a,10a-trans-THC-acetat (**2a**). Die etwas höher liegenden Ausbeuten dieses Experimentes sind der hierzu verwendeten Hg-Hochdrucklampe mit weniger Betriebsstunden zuzuschreiben.

III. Epoxidierung von (–)- Δ^8 -6a,10a-trans-THC-acetat (**2a**) und (–)- Δ^9 -6A,10A-trans-THC-acetat (**13**) mit *m*-Chlorperbenzoesäure

(–)-8 α ,9 α -Epoxy-6a,10a-trans-HHC-acetat (**9**) und (–)-8 β ,9 β -Epoxy-6a,10a-trans-HHC-acetat (**10**). 2,217 g (6,24 mmol) (–)- Δ^8 -THC-acetat (**2a**)⁷⁾ wurden mit 20 ml abs. Methylenchlorid gelöst und in einen 250 ml Sulfierkolben transferiert. Zur auf 0° gekühlten und stark gerührten hellgelben Lösung wurden mittels Tropftrichter unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss 1,850 g (6,99 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 20 ml Methylenchlorid gelöst und während 5 Min. getropft. In der anfänglich klaren Lösung begann sich nach 10 Min. ein heller Niederschlag von Benzoesäure zu bilden. Die nach weiteren 10 Min. orangefarben gewordene Suspension wurde nun während 15 Std. bei RT. verrührt. Um das Reaktionsgemisch vor Lichteinfluss zu schützen, wurde der Sulfierkolben mit Alufolie umhüllt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch mit 5 ml 10proz. Natriumsulfatlösung versetzt, um die überschüssige Persäure zu zerstören. Der Jodstärketest verlief dann negativ. Nach Zugabe von 30 ml verd. Natriumhydrogencarbonatlösung wurde das Zweiphasensystem 3mal ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen ergaben, über Natriumsulfat getrocknet und am RV. eingedampft, 2,511 g rotes Harz, das an 75 g Florisil chromatographiert wurde und die folgende Auftrennung ergab:

1. Benzol	(–)-8 α ,9 α -Epoxy-trans-HHC-acetat (9) und (–)-8 β ,9 β -Epoxy-trans-HHC-acetat (10) im Verhältnis 10:3	1543 mg
2. Methylenchlorid	ebenfalls 9 und 10 im Verh. 10:3	200 mg
		1743 mg (= 75,5%)

Eine Probe von 514 mg Substanz der vereinigten Fraktionen 1 und 2 wurde im HV. bei 163°–165°/0,001 Torr destilliert. Die 512 mg farblosen Destillates ergaben die folgenden analyti-

⁷⁾ Die Darstellung dieser Verbindung ist unter I beschrieben.

schen Daten des 10:3-Epimerengemisches **9/10**: Rf (CHCl₃) 0,15/0,22. – IR. (CHCl₃): 2960 s, 2930 s, 2860 m, 1765 s, 1625 s, 1570 m, 1480 vw, 1460 w, 1425 m, 1370 s, 1340 w, 1310 m, 1180 s, 1130 s, 1100 w, 1075 s, 1030 s, 1010 w, 900 w. – NMR. (CDCl₃): 6,52/6,39 (2*d*/*J*_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)–H und C(4)–H); 3,14/3,08 (2*s*/zusammen 1H/C(8)–H); 3,00 bis 0,70 (29H); speziell: 2,32 (*s*/3H/Acetylprotonen); 1,37 (*m*/6H/2 Methylgruppen); 1,06/1,04 (2*s*/zusammen 3H/C(6)–α-CH₃); 0,89 (*t*/3H/ω-CH₃) (vgl. Fig. 4). – MS. (60°): 373 (27%/M⁺ + 1), 372 (98%/M⁺), 354 (22%), 330 (80%), 329 (31%), 315 (71%), 313 (100%), 312 (39%), 297 (33%), 287 (41%), 274 (33%), 271 (92%), 231 (61%), 193 (31%), 43 (71%), 41 (22%).

C₂₃H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,15 H 8,65%

In der Folge wurde nun versucht, die beiden epimeren 8,9-Epoxide säulenchromatographisch aufzutrennen. Mit Florisil als Füllmaterial konnte keine Trennung erzielt werden. Mit Kieselgel als Füllung konnte das α-Epoxid **9** rein erhalten werden. Das β-Epoxid **10** konnte nicht isoliert werden. Mit DC. konnte bewiesen werden, dass die Verbindung **10** mit Rf 0,22 (CHCl₃) nicht mehr existierte; sie musste sich hydrolytisch zersetzt haben. In der Tat war ein neuer Fleck mit Rf 0,10 in CHCl₃/MeOH 47:3 auf dem DC. entstanden. Die neue Substanz konnte als (–)-8β,9α-Dihydroxy-HHC identifiziert werden. Acetylierung dieser Verbindung mit Acetanhydrid und Pyridin ergab (–)-8β-Acetoxy-9α-hydroxy-HHC-acetat, das mit der von *Mechoulam et al.* [23] publizierten Verbindung spektroskopisch identisch war. Diese Autoren erhielten dieses Bis-acetat durch Umsetzen von 8β,9β-Epoxid **10** mit Perchlorsäure in Aceton und anschliessende Acetylierung.

Versuche, die epimeren 8,9-Epoxide dickschichtchromatographisch aufzutrennen, zeigten sehr gute Resultate. Es wurden hierzu Kieselgeldickschichtplatten (vgl. allg. Bemerkungen) mit Chloroform als Laufmittel verwendet. Das Extrahieren der Zonen mit Methylchlorid ergab bei einer aufgetragenen Substanzmenge von 200 mg pro Platte 50–60 mg von jeder der beiden folgenden Verbindungen in reiner Form: 85 mg der polareren Verbindung mit Rf 0,15 in Chloroform bei 160°/0,001 Torr destilliert, ergaben 81 mg farbloses Destillat mit den folgenden *analytischen Daten* von (–)-8α,9α-Epoxy-6a,10a-*trans*-HHC-acetat (**9**): Rf (CHCl₃) 0,15; [α]_D²⁰ = –151,8° (0,280/CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 2960 s, 2930 s, 2860 m, 1765 s, 1625 s, 1570 m, 1480 vw, 1460 w, 1420 m, 1385 w, 1370 m, 1340 vw, 1310 w, 1180 s, 1130 s, 1100 w, 1075 s, 1030 s, 1005 w, 900 w. – NMR. (CDCl₃): 6,52/6,39 (2*d*/*J*_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)–H und C(4)–H); 3,11 (*d*/*J* = 5 Hz/1H/C(8)–H); 2,87 (*q*/*J* = 14 Hz, *J* = 4 Hz/1H/C(10)–α-H); 2,70 bis 0,70 (28H); speziell: 2,32 (*s*/3H/Acetylprotonen); 1,36 (*s*/6H/C(9)-Methylprotonen und C(6)-β-CH₃); 1,04 (*s*/3H/C(6)-α-CH₃); 0,89 (*t*/3H/ω-CH₃) (vgl. Fig. 5). – MS. (150°): 373 (22%/M⁺ + 1), 372 (82%/M⁺), 357 (25%), 354 (27%), 330 (64%), 329 (25%), 315 (73%), 313 (100%), 312 (38%), 297 (27%), 287 (33%), 274 (24%), 273 (36%), 271 (84%), 231 (42%), 193 (20%), 43 (40%).

C₂₃H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 73,99 H 8,70%

127 mg der Verbindung mit Rf 0,22 in Chloroform wurden bei 160°/0,001 Torr destilliert und ergaben 118 mg farbloses harziges Produkt mit den *charakteristischen Daten* von (–)-8β,9β-Epoxy-6a,10a-*trans*-HHC-acetat (**10**): Rf (CHCl₃) 0,22; [α]_D²⁰ = –171,4° (0,42/CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 2960 s, 2930 s, 2860 m, 1765 s, 1625 s, 1570 m, 1480 vw, 1460 w, 1420 m, 1370 s, 1335 w, 1310 w, 1175 s, 1130 s, 1100 m, 1075 s, 1030 s, 915 w, 900 w. – NMR. (CDCl₃): 6,52/6,39 (2*d*/*J*_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)–H und C(4)–H); 3,08 (*s*/4 Hz Linienbreite in halber Höhe/1H/C(8)–H); 3,00 bis 0,70 (29H); speziell: 2,70 (*q*/*J* = 14 Hz, *J* = 4 Hz/1H/C(10)–α-H); 2,32 (*s*/3H/Acetylprotonen); 1,40 (*s*/3H/C(6)-β-CH₃); 1,38 (*s*/3H/C(9)-Methylprotonen); 1,06 (*s*/3H/C(6)-α-CH₃); 0,89 (*t*/3H/ω-CH₃) (vgl. Fig. 6). – MS. (120°): 373 (25%/M⁺ + 1), 372 (99%/M⁺), 331 (23%), 330 (100%), 315 (28%), 313 (41%), 297 (25%), 287 (27%), 274 (42%), 271 (43%), 259 (22%), 257 (23%), 256 (22%), 231 (68%), 193 (32%), 149 (22%), 43 (52%), 41 (25%).

C₂₃H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,17 H 48,73%

(–)-9α,10α-Epoxy-6a,10a-*trans*-HHC-acetat (**14**). Die Epoxidierung von (–)-A⁹-6a,10a-*trans*-THC-acetat (**13**)⁸) wurde analog der Epoxidierung von (–)-A⁸-6a,10a-*trans*-THC-acetat (**2b**) durchgeführt. Ein Ansatz mit gleichen molaren Mengen durchgeführt, lieferte in 75% Ausbeute

⁸) Diese Verbindung wurde ausgehend von (–)-A⁹-6a,10a-*trans*-THC nach der Vorschrift des unter I beschriebenen (–)-A⁸-6a,10a-*trans*-THC-acetates dargestellt. Die Ausbeuten waren von gleicher Grössenordnung.

chromatographisch reines 9 α ,10 α -Epoxid **14**. 120 mg dieser Substanz mit Rf 0,20 in Chloroform bei 165°/0,001 Torr destilliert, ergaben 115 mg farbloses harziges Produkt **14** mit folgenden *charakteristischen Daten*: Rf (CHCl₃) 0,20; $[\alpha]_D^{20} = -89,5^\circ$ (0,296/CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 2950 s, 2925 s, 2865 m, 1765 s, 1625 s, 1570 m, 1485 vw, 1460 m, 1425 m, 1385 m, 1370 s, 1315 m, 1270 vw, 1180 s, 1130 s, 1120 s, 975 vw, 880 m mit Schultern bei 895 w und 870 w. – NMR. (CDCl₃): 6,56/5,48 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/C(2)–H und C(4)–H); 3,35 (s/2 Hz Linienbreite in halber Höhe/1H/C(8)–H); 2,70 bis 0,70 (29H); speziell: 2,39 (s/3H/Acetylprotonen); 1,42 (s/3H/C(6)– β -CH₃); 1,33 (s/3H/C(9)-Methylprotonen); 1,04 (s/3H/C(6)– α -CH₃); 0,90 (t/3H/ ω -CH₃). – MS. (200°): 373 (26%/M⁺ + 1), 372 (96%/M⁺), 357 (33%), 331 (27%), 330 (100%), 315 (48%), 313 (30%), 312 (61%), 297 (48%), 287 (33%), 274 (50%), 259 (52%), 256 (48%), 246 (24%), 245 (27%), 244 (59%), 231 (28%), 193 (30%), 147 (19%), 55 (22%), 44 (22%), 43 (77%), 41 (22%), 28 (72%).

C₂₃H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,20 H 8,71%

Die NMR.-Daten des Epoxides **14** stimmen mit denjenigen des von Kierstead et al. [30] publizierten 9,10-Epoxy-Metaboliten überein.

IV. Reduktion von (–)-8 α ,9 α -Epoxy-trans-HHC-acetat (**9**), (–)-8 β ,9 β -Epoxy-trans-HHC-acetat (**10**) und (–)-9 α ,10 α -Epoxy-trans-HHC-acetat (**14**) mit Lithiumaluminiumhydrid

*Reduktion von (–)-8 α ,9 α -Epoxy-6 α ,10 α -trans-HHC-acetat (**9**)*. 366 mg (0,984 mmol) chromatographisch reines (–)-8 α ,9 α -Epoxy-trans-HHC-acetat (**9**) wurden in 10 ml abs. Äther gelöst und in einen Tropftrichter eingegeben, der auf einen mit Rückflusskühler und Calciumchlorid-Rohr versehenen 250 ml Sulfierkolben aufgesetzt wurde. In der mit Argon gespülten Apparatur wurden 126 mg (3,32 mmol) Lithiumaluminiumhydrid mit 20 ml abs. Äther suspendiert. In die auf 0° gekühlte Suspension liess man die hellgelbe Epoxy-acetat-Lösung langsam zutropfen und erhitze anschliessend 3 Std. das Reaktionsgemisch unter Rückfluss. Das bei der Reaktion entstandene Lithiumsalz der Verbindung **15** wurde durch langsames Zutropfen von 1 ml ges. Natriumsulfatlösung in das auf 0° gekühlte Reaktionsgemisch zerstört und nach Zugabe von etwas kristallinem Natriumsulfat das so getrocknete Gemisch über Cellit abgenutscht. Nach dem Eindampfen des Filtrates am RV. und Trocknen im HV. erhielt man 278 mg farbloses harziges Rohprodukt, das nach dem DC. bereits sehr einheitlich war. Dennoch wurde es an 10 g Florisil mit Benzol/Äther 95:5 filtriert und ergab 250 mg chromatographisch reines Produkt **15** in einer Ausbeute von 76,6%, 103 mg davon am HV. bei 180°/0,001 Torr destilliert lieferten 85 mg (–)-9 α -Hydroxy-HHC (**15**) mit folgenden *analytischen Daten*: Rf (CHCl₃/MeOH 95:5) 0,33; $[\alpha]_D^{20} = -79,5^\circ$ (0,384/CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 3580 m, 3340 mb, 2940 s, 2920 s, 2850 m, 1620 s, 1570 s, 1445 m, 1420 s, 1380 s, 1370 m, 1355 m, 1315 m, 1180 m, 1135 s, 1080 s, 1065 m, 1035 m, 1020 w, 990 w, 940 vw, 900 w, 880 w. – NMR. (CDCl₃): 6,75 (bs/1 H/mit D₂O austauschbar); 6,23/6,18 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/C(2)–H und C(4)–H); 3,20 bis 0,70 (29H/1H durch D₂O austauschbar); speziell: 1,38 (s/3H/C(6)– β -CH₃); 1,32 (s/3H/C(9)-Methylprotonen); 1,03 (s/3H/C(6)– α -CH₃); 0,89 (t/3H/ ω -CH₃). – MS. (150°): 233 (13%/M⁺ + 1), 232 (51%/M⁺), 315 (26%), 314 (92%), 300 (25%), 299 (100%), 271 (63%), 258 (37%), 243 (25%), 231 (56%), 193 (27%), 150 (20%), 69 (20%), 43 (53%), 41 (35%).

C₂₁H₃₂O₃ (332,47) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,79 H 9,65%

Bei dieser Reduktion wurde nur der tertiäre 9 α -Alkohol **15** gebildet. Das Entstehen des entsprechenden 8 α -Alkohols konnte nicht beobachtet werden.

*Reduktion von (–)-8 β ,9 β -Epoxy-6 α ,10 α -trans-HHC-acetat (**10**)*. Entsprechend der vorgängig beschriebenen Reduktion des α -Epoxides **9** wurden 53 mg (0,143 mmol) durch Destillation gereinigtes (–)-8 β ,9 β -Epoxy-trans-HHC-acetat (**10**) in gleicher Versuchsanordnung mit 20 mg (0,53 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml abs. Äther reduziert. Nach der Aufarbeitung konnte 51 mg Rohprodukt isoliert werden, das an 2 g Florisil mit Benzol filtriert, 43 mg chromatographisch reines (–)-8 β -Hydroxy-9 α -H-6 α ,10 α -trans-HHC (**16**) in einer Ausbeute von 91% lieferte. Das so erhaltene Produkt ergab durch Destillation bei 180°/0,001 Torr 36 mg farbloses harziges Destillat **16** mit den folgenden *analytischen Daten*: Rf (CHCl₃/MeOH 95:5) 0,50; $[\alpha]_D^{20} = -86,3^\circ$ (0,290/CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 3590 m, 3330 mb, 2940 s, 2920 s, 2860 s, 2850 s, 1620 s, 1575 s, 1500 vw, 1440 s, 1420 s, 1380 m, 1365 m, 1330 m, 1250 m, 1130 s, 1090 w, 1060 w, 1035 m, 990 m, 950 vw, 930 vw, 905 vw, 880 vw. – NMR. (CDCl₃): 6,24/6,07 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/C(2)–H

und C(4)–H); 5,05 bs/1 H/mit D₂O austauschbar); 3,96 (*q*/*J* = 5 Hz und *J* = 3 Hz/1 H/C(8)–H); 2,86 (*d* × *t*/*J* = 13 Hz und *J* = 3 Hz/1 H/C(10)–α-H); 2,70 bis 0,70 (27 H/1 H durch D₂O austauschbar); speziell: 1,38 (*s*/3 H/C(6)–β-CH₃); 1,08 (*s*/3 H/C(9)–Methylprotonen); 1,00 (*s*/3 H/C(6)–α-CH₃); 0,89 (*t*/3 H/ω-CH₃). – MS. (100°): 333 (20%/M⁺ + 1), 332 (81%/M⁺), 299 (26%), 289 (20%), 276 (51%), 271 (53%), 259 (18%), 234 (32%), 233 (51%), 232 (18%), 231 (97%), 193 (100%), 163 (18%), 149 (20%), 134 (19%), 91 (19%), 69 (19%), 43 (81%).

C₂₁H₃₂O₃ (332,47) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,56 H 9,53%

Der entsprechende isomere 9β-Alkohol von tertiärer Struktur, dessen Bildung ebenfalls möglich gewesen wäre, ist bei dieser Reduktion nicht entstanden.

Reduktion von (–)-9α,10α-Epoxy-6a,10a-trans-HHC-acetat (14). Die Reduktion von chromatographisch reinem (–)-9α,10α-Epoxy-6a,10a-trans-HHC-acetat (**14**) wurde nach der Vorschrift der Reduktion der Verbindung **9** mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther durchgeführt. Sie ergab nach der Filtration des Rohproduktes mit Benzol/Äther 95:5 über Florisil in 79% Ausbeute chromatographisch reines Produkt mit R_f 0,34 in Chloroform/Methanol 95:5. Die optische Drehung sowie IR.- und NMR.-Spektren waren mit jenen der bereits beschriebenen Verbindung (–)-9α-Hydroxy-6a,10a-trans-HHC (**15**) identisch.

V. Hydrierung von (–)-9α-Hydroxy-Δ⁷-6a,10a-trans-THC (**8a**)

237 mg (0,72 mmol) des bei der unter I beschriebenen Photooxydation isolierten (–)-9α-Hydroxy-Δ⁷-6a,10a-trans-THC (**8a**) wurden in 20 ml abs. Äthanol gelöst und in den 250 ml Hydrierkolben transferiert, in dem 50 mg PtO₂ (Adams-Katalysator) in 5 ml abs. Äthanol aufgeschlämmt und vorhydriert worden waren. Die Apparatur war mit einer Glasbürette versehen, um die Aufnahme der Wasserstoffmenge genau zu kontrollieren. Das zu hydrierende Gemisch hatte unter starkem Rühren mit einem Magnetrührer bei 1 atm Druck und bei RT. nach 30 Min. ein Äqu. Wasserstoff aufgenommen. Die Reaktion wurde unterbrochen und das Gemisch unter Nachspülen mit Methylenchlorid über Cellit filtriert. Nach dem Eindampfen der Lösung am RV. bei 60° und Trocknen des Rückstandes im HV. bei 60°–70° verblieben 192 mg nach DC. reines Produkt mit R_f 0,33 in Chloroform. Die optische Drehung dieser Verbindung (–78,8°/c = 0,212/CHCl₃) sowie ihre IR.- und NMR.-Spektren waren mit jenen der bereits beschriebenen Verbindung (–)-9α-Hydroxy-6a,10a-trans-HHC (**15**) identisch.

Vorgängig zur eben beschriebenen Hydrierung mit Adams-Katalysator wurde ein analoger Ansatz mit 5proz. Rh/C durchgeführt. Dieser Ansatz ergab als Produkt nicht die erwartete Verbindung **15**, sondern quantitativ (–)-Δ⁸-6a,10a-trans-THC (**1a**).

VI. Epoxidierung von (–)-Δ⁸-6a-10a-trans-THC-tetrahydropyranyl-Äther (**17**) mit *m*-Chlorperbenzoesäure und Öffnung der Epoxide mit Butyllithium

(–)-Δ⁸-6a,10a-trans-THC-tetrahydropyranyläther (**17**). Das für die Epoxidierung verwendete Edukt wurde nach einer Vorschrift von Parham & Anderson [31] hergestellt. An Stelle der von diesen Autoren verwendeten konz. Salzsäure als Katalysator, führten wir die Reaktion mit *p*-Toluolsulfonsäure [32] durch. Es wurden auf diese Art bessere Ausbeuten erzielt.

In einem 100 ml Sulfierkolben wurden 4,300 g (5 Äqu.) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mit 35 mg *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat als Katalysator versetzt. Aus einem Tropftrichter wurden unter Rühren 3,240 g (1,032 mmol) chromatographisch reines (–)-Δ⁸-THC (**1a**) in 20 ml Methylenchlorid gelöst und zugegeben. Die farblose Lösung wurde unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss 1 Std. bei RT. verrührt, hierauf mit 20 ml 2*N* Natronlauge einmal gewaschen, um den Katalysator zu entfernen. Die organische Phase ergab nach dem Trocknen über Natriumsulfat, Eindampfen im RV. und anschliessendem Erwärmen des Rückstandes bei 70° im HV. mit Kühlfalle, 6,097 g farblozes harziges Rohprodukt. Dieses wurde über 60 g basischen Alox filtriert. Es wurde dabei eine Säulenfüllung der Dimension 2½ × 15 cm verwendet. Mit Petroläther (Sdp. 50–70°) konnten 3,375 g des gewünschten Produktes **17** in 82,2% Ausbeute eluiert werden. Für die Analyse wurden 328 mg Substanz bei 180°/0,001 Torr destilliert und lieferten 296 mg farblosen (–)-Δ⁸-6a,10a-trans-THC-tetrahydropyranyläther (**17**) mit den folgenden analytischen Daten: R_f (CHCl₃) 0,60; [α]_D²⁰ = –221,5° (0,360/CHCl₃). – IR.

(CHCl₃): 2930 s, 2850 m, 1615 m, 1575 s, 1465 w, 1450 w, 1440 m, 1425 m, 1385 m, 1370 m, 1355 m, 1330 w, 1255 vw, 1180 m, 1155 w, 1115 s, 1080 s, 1030 s, 960 vw, 950 vw, 900 w. – NMR. (CDCl₃): 6,54/6,48 (2*d*/*J*_{AB} = 1,8 Hz) und 6,32/6,18 (2*s*/zusammen 2H/C(2)–H und C(4)–H); 5,42 (*m*/2H/C(8)–H und Ph–O–CH<); 4,80 bis 0,70 (34H); speziell: 1,73 (*s*/3H/C(9)–Methylprotonen); 1,40 (*s*/3H/C(6)–β-CH₃); 1,12 (*s*/3H/C(6)–α-CH₃); 0,89 (*t*/3H/ω-CH₃). – MS. (200°): 399 (30%/M⁺ + 1), 398 (100%/M⁺), 383 (5%), 355 (7%), 342 (6%), 327 (12%), 315 (46%), 299 (7%), 271 (21%), 258 (20%), 246 (9%), 231 (43%), 201 (9%), 193 (11%), 174 (6%), 161 (6%), 134 (7%), 119 (11%), 107 (9%), 91 (11%), 55 (36%), 43 (36%), 41 (26%).

C₂₆H₃₈O₃ (398,56) Ber. C 78,35 H 9,61% Gef. C 78,36 H 9,59%

(–)-8α,9α-Epoxy-6a,10a-trans-HHC-tetrahydropyranyläther (**18**) und (–)-8β,9β-Epoxy-6a,10a-trans-HHC-tetrahydropyranyläther (**19**). 2,718 g (6,82 mmol) (–)-Δ⁸-THC-tetrahydropyranyläther (**17**) in chromatographisch reiner Form wurden in einem 250 ml Sulfierkolben mit 30 ml Methylenchlorid gelöst und mit 3 g fein pulverisiertem Natriumhydrogencarbonat versetzt. Das Gefäss wurde mit Argon gespült und mit einem Calciumchlorid-Rohr versehen. Zum auf 0° gekühlten und stark gerührten Reaktionsgemisch wurden mittels Tropftrichter 2,000 g (7,55 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 20 ml Methylenchlorid gelöst während 10 Min. getropft. Die inzwischen orangefarben gewordene Suspension liess man mit Stanniol umhüllt bei RT. während 48 Std. unter Rühren weiterreagieren.

Zur Aufarbeitung versetzte man das Reaktionsgemisch mit 5 ml 10proz. Natriumsulfatlösung, um die überschüssige Persäure zu zerstören. Nach Zugabe von 30 ml verd. Natriumhydrogencarbonatlösung wurde das Zweiphasensystem 3mal ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen ergaben über Natriumsulfat getrocknet und im RV. eingedampft 3,005 g orangefarbenen Harz, der an 90 g Florisil chromatographiert die folgenden Fraktionen ergab:

1. Benzol	(–)-8α,9α-Epoxy-HHC-tetrahydropyranyläther (18) und (–)-8β,9β-Epoxy-HHC-tetrahydropyranyläther (19) im Verhältnis 1:1	2039 mg
2. Benzol/ Äther 98:2	ebenfalls 18 und 19 im Verh. 1:1	255 mg
		2294 mg (= 81,1%)

Eine Probe von 52 mg des 1:1 Epoxidgemisches **18** und **19** bei 165°–170°/0,001 Torr destilliert ergab 50 mg farbloses Destillat mit den folgenden charakteristischen Daten: R_f (CHCl₃) 0,19. – IR. (CHCl₃): 2930 s, 2850 m, 1615 m, 1575 s, 1490 vw, 1470 w, 1440 m, 1425 m, 1385 m, 1370 m, 1355 m, 1255 vw, 1180 m, 1120 s, 1080 s, 1030 s, 1005 vw, 960 vw, 950 vw, 900 w. – NMR. (CDCl₃): 6,53/6,45 (2*d*/*J*_{AB} = 1,8 Hz) und 6,30/6,15 (2*s*/zusammen 2H/C(2)–H und C(4)–H); 5,40 (*m*/1H/Ph–O–CH<); 4,80 bis 0,70 (35H); speziell: 3,13 (*d*/*J* = Hz5) und 3,10 (*s*/zusammen 1 H/C(8)–H) 1,39/1,37 (2*s*/zusammen 6H/C(9)–Methylprotonen und C(6)–β-CH₃); 1,05 (*s*/3H/C(6)–α-CH₃); 0,89 (*t*/3H/ω-CH₃). – MS. (115°): 415 (27%/M⁺ + 1), 414 (30%/M⁺), 344 (9%), 330 (100%), 315 (41%), 297 (10%), 287 (14%), 271 (43%), 259 (8%), 245 (8%), 231 (29%), 217 (6%), 201 (4%), 193 (8%), 174 (6%), 161 (4%), 147 (3%), 128 (4%), 115 (4%), 107 (3%), 91 (6%), 85 (24%).

C₂₆H₃₈O₄ (414,56) Ber. C 75,32 H 9,21% Gef. C 75,36 H 9,14%

(–)-8α-Hydroxy-Δ^{9,11}-6a,10a-trans-THC-tetrahydropyranyläther (**20**) und (–)-8β-Hydroxy-Δ^{9,11}-6a,10a-trans-THC-tetrahydropyranyläther (**21**). In einem mit Argon gespülten 250 ml Sulfierkolben, versehen mit Rückflusskühler und Calciumchlorid-Rohr, wurden 923 mg (2,23 mmol) chromatographisch reines 1:1-Epoxidgemisch **18** und **19** in 30 ml Äther gelöst. Unter Rühren liess man 5 ml einer Lösung von Butyllithium in Hexan 2,26M (11,30 mmol) in die auf 0° gekühlte Epoxidlösung langsam tropfen und erwärmte anschliessend während 4 Std. unter Rückfluss. Zur Aufarbeitung kühlte man wiederum auf 0° ab und gab zur Zersetzung des Lithiumsalzes Eis in kleinen Stücken und 10 ml destilliertes Wasser zu. Das so entstandene Zweiphasensystem wurde in einen Scheidetrichter gegeben und kräftig ausgeschüttelt. Die abgetrennte organische Phase enthielt nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im RV. 1,032 g hellbraunes öliges Rohprodukt, das an 30 g neutralem Alox chromatographiert wurde:

		mg
1. Benzol	versch. nicht identifizierte Produkte	81
2. Methylenchlorid	sekundäre Allylalkohole 20 und 21 im Verhältnis 1:1	608 (= 65,9%)
		689

Zur Charakterisierung des 1:1-Epimerengemisches **20** und **21** wurden 48 mg der Fraktion 2 bei 180°–185°/0,001 Torr destilliert. Die 42 mg farblosen harzigen Destillates ergaben die folgenden *analytischen Daten*: Rf (CHCl₃) 0,10; Rf (CHCl₃/MeOH 90:10) 0,63. – IR. (CHCl₃): 3600 m, 3320 mb, 2925 s, 2860 s, 2855 s, 1650 vw, 1620 m, 1575 s, 1470 m, 1450 m, 1440 m, 1425 s, 1385 m, 1370 m, 1355 m, 1175 m, 1120 s, 1090 m, 1080 s, 1030 s, 1005 w, 975 w, 950 w, 900 m. – NMR. (CDCl₃): 6,54/6,33 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz) und 6,24/6,09 (2s/zusammen 2H/C(2)–H und C(4)–H); 5,40 (m/1H/Ph–O–CH<); 5,06/4,98 (je 1bs/zusammen 2H/CH₂); 4,60 bis 0,70 (33H/1H durch D₂O austauschbar); speziell: 4,46 (t/J = 3,0 Hz) und 4,23 (m/22 Hz Linienbreite in halber Höhe), zusammen 1H/C(8)–H; 1,41 (s/3H/C(6)–β-CH₃); 1,05 (s/3H/C(6)–α-CH₃); 0,89 (t/3H/ω-CH₃). – MS. (118°): 415 (42%/M⁺ + 1), 414 (46%), 396 (14%), 381 (9%), 370 (28%), 344 (10%), 330 (100%), 312 (32%), 297 (54%), 287 (11%), 271 (25%), 259 (39%), 246 (29%), 231 (99%), 214 (16%), 193 (41%), 174 (16%), 161 (13%), 147 (13%), 137 (35%), 115 (16%), 105 (20%).

C₂₈H₃₈O₄ (414,56) Ber. C 75,32 H 9,21% Gef. C 75,50 H 9,34%

(–)-8α-Acetoxy-Δ^{9,11}-6a,10a-trans-THC-tetrahydropyranyläther (**22**) und (–)-8β-Acetoxy-Δ^{9,11}-6a,10a-trans-THC-tetrahydropyranyläther (**23**). 200 mg (0,48 mmol) des chromatographisch reinen 1:1-Epimerengemisches von **20** und **21** wurden in 3 ml Pyridin und 3 ml Acetanhydrid in einem 50 ml Zweihalskolben gelöst, die Apparatur mit Argon gespült und mit einem Calciumchlorid-Rohr versehen. Die bräunliche Reaktionslösung liess man 20 Std. bei RT. unter Rühren weiterreagieren. Zur Aufarbeitung wurde die inzwischen dunkelbraun gewordene Lösung im HV. bei 80° eingedampft. Es blieben 217 mg öliges Rohprodukt, das in Benzol gelöst über 8 g Florisil filtriert wurde und 156 mg chromatographisch reines 1:1-Epimerengemisch **22** und **23** in einer Ausbeute von 70,8% lieferte. Die abschliessende Destillation bei 180°–185°/0,001 Torr ergab 149 mg (–)-8α- und (–)-8β-Acetoxy-Δ^{9,11}-6a,10a-trans-THC-tetrahydropyranyläther (**22** und **23**) im Verhältnis 1:1 mit folgenden *analytischen Daten*: Rf (CHCl₃) 0,52. – IR. (CHCl₃): 2930 s, 2860 m, 2850 m, 1725 s, 1750 vw, 1615 m, 1570 s, 1450 m, 1425 m, 1385 m, 1370 s, 1220 sb, 1120 s, 1080 m, 1030 s, 970 w, 950 m, 900 m, 870 vw. – NMR. (CDCl₃): 6,55/6,46 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz) und 6,40/6,33 (2s/zusammen 2H/C(2)- und C(4)–H); 5,42(m/2H/C(8)–H und Ph–O–CH<); 5,09/4,97/4,87 (3bs/zusammen 2H/C(11)-Methylenprotonen); 4,20 bis 0,70 (34H); speziell: 2,18/2,04 (2s/zusammen 3H/Acetylprotonen des α- und des β-Acetates); 1,42/1,38 (2s/zusammen 3H/C(6)–β-CH₃); 1,08 (s/3H/C(6)–α-CH₃); 0,89 (t/3H/ω-CH₃). – MS. (200°): 437 (2%/M⁺ + 1), 456 (5%/M⁺), 414 (9%), 373 (25%), 372 (100%), 330 (50%), 312 (17%), 297 (27%), 274 (13%), 269 (17%), 259 (14%), 256 (19%), 245 (12%), 231 (36%), 193 (23%), 149 (31%), 94 (15%), 85 (59%), 69 (11%), 67 (12%), 57 (20%), 55 (19%), 43 (50%), 41 (24%),

C₂₈H₄₀O₅ (456,60) Ber. C 73,65 H 8,83% Gef. C 74,13 H 8,86%

(–)-8α-Acetoxy-Δ^{9,11}-6a,10a-trans-THC (**24**) und (–)-8β-Acetoxy-Δ^{9,11}-6a,10a-trans-THC (**25**). 133 mg (0,292 mmol) des durch Destillation bei 180°–185°/0,001 Torr gereinigten 1:1-Epimerengemisches **22** und **23** wurden in 10 ml Dioxan (nach *Frahm & Hess* [33]) in einem 50 ml Rundkolben gelöst und mit 2 ml 2N HCl versetzt. Das Gefäss wurde mit einem Schliffstopfen verschlossen und die hellgelbe Lösung 20 Std. bei RT. verrührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung unter Nachspülen mit 10 ml Äther in einen Scheidetrichter gegeben und gegen 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die abgetrennte organische Phase lieferte nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im RV. bei 80° mit anschliessendem Trocknen im HV. während 30 Min. bei 80° 119 mg farbloses Rohprodukt. Dieses bei 185°/0,001 Torr destilliert ergab 105 mg harziges (–)-8α- und (–)-8β-Acetoxy-Δ^{9,11}-6a,10a-trans-THC (**24** und **25**) im Verhältnis 1:1 mit einer Ausbeute von 96,6%. Die destillierte Probe wurde für analytische Zwecke verwendet, und man erhielt die folgenden *charakteristischen Daten*: Rf (CHCl₃) 0,29/0,36. – IR. (CHCl₃): 3595 m, 3430 mb, 2950 s, 2920 s, 2860 m, 1725 s, 1650 vw, 1620 m, 1570 m, 1420 m, 1370 s, 1330 vw, 1225 sb, 1150 w, 1130 m, 1095 m, 1085 m, 1030 s, 975 vw, 950 vw, 905 w. – NMR. (CDCl₃): 6,25/6,09 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)–H

und C(4)—H; 5,49 ($t/J = 3,0$ Hz) und 5,33 ($m/22$ Hz Linienbreite in halber Höhe), zusammen 1H/C(8)—H; 5,28 ($bs/1H/durch\ D_2O$ austauschbar/Ph—OH); 5,09/4,97/4,87 ($3bs/zusammen\ 2H/=CH_2$), 3,89 ($q/J = 13$ Hz und $J = 3$ Hz) und 3,69 ($q/J = 13$ Hz und $J = 3$ Hz), zusammen 1H/C(10)— α -H; 2,70 bis 0,70 (25H); speziell: 2,18/2,05 ($2s/zusammen\ 3H/Acetylprotonen$); 1,42/1,38 ($2s/zusammen\ 3H/C(6)-\beta-CH_3$); 1,08 ($s/3H/C(6)-\alpha-CH_3$); 0,89 ($t/3H/\omega-CH_3$). — MS. (210°): 373 (28% $M^+ + 1$), 372 (100% M^+), 339 (17%), 330 (30%), 312 (23%), 298 (53%), 297 (52%), 269 (38%), 259 (21%), 256 (24%), 233 (17%), 231 (47%), 193 (26%), 149 (43%), 127 (15%), 71 (11%), 69 (12%), 55 (12%).

$C_{28}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,28 H 8,71%

Überführen der Verbindungen **24** und **25** in die Bis-acetate **26a** und **27a**. 80 mg (0,215 mmol) des durch Destillation bei 185°/0,001 Torr gereinigten 1:1-Epimerengemisches **24** und **25** wurden nach der unter **7** aufgeführten Arbeitsvorschrift mit Acetanhydrid und Pyridin in die Bis-acetate **26a** und **27a** übergeführt.

Nach der Aufarbeitung und Destillation bei 180°/0,001 Torr erhielt man 87 mg (–)-8 α - und (–)-8 β -Acetoxy-6a,10a-*trans*-THC-acetat (**26a/27a**) im Verhältnis 1:1 in einer Ausbeute von 98%.

VII. Thermische Umlagerung von (–)-8 α -Acetoxy- $\Delta^9,11$ -6a,10a-*trans*-THC-acetat (**26a**) und (–)-8 β -Acetoxy- $\Delta^9,11$ -6a,10a-*trans*-THC-acetat (**27a**) in das (–)-11-Acetoxy- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC-acetat (**28**)

Die für die thermische Umlagerung erforderlichen (–)-8-Acetoxy- $\Delta^9,11$ -THC-acetate **26a** und **27a** sind einerseits direkt über die in VI beschriebene 8,9-Epoxidierung und Öffnung der Epoxide mit Butyllithium als 1:1-Epimerengemisch zugänglich. Andererseits kann das durch Photooxygenierung von (–)- Δ^8 -THC-acetat (vgl. I.) erhaltene 3:1-Epimerengemisch der sekundären Allylalkohole **6a** und **7a** durch Acetylierung analog der nachfolgenden Arbeitsvorschrift in ein 3:1-Gemisch der Bis-acetate **26a** und **27a** übergeführt werden.

Um die Bis-acetate **26a** und **27a** einzeln zu charakterisieren und die thermische Umlagerung dieser Verbindungen abklären zu können, wurden die mittels Chromatographie in kleinen Mengen konfiguratativ einheitlich erhaltenen (vgl. I.) sekundären Allylalkohole **6a** und **7a** acetyliert und ebenfalls thermisch umgelagert.

(–)-8 α -Acetoxy- $\Delta^9,11$ -6a,10a-*trans*-THC-acetat **26a**. 300 mg (0,91 mmol) chromatographisch reines (–)-8 α -Hydroxy- $\Delta^9,11$ -6a,10a-*trans*-THC (**6a**) wurden in einem 50 ml Zweihalskolben mit 3 ml Pyridin und 3 ml Acetanhydrid gelöst und 15 Std. unter Argon und unter Feuchtigkeitsausschluss (Calciumchlorid-Rohr) verrührt. Zur Aufarbeitung wurde die während der Reaktion bräunlich gewordene Lösung im HV. bei 80° eingedampft, der Rückstand in 15 ml Äther aufgenommen und gegen 15 ml verdünnte Hydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Der Rückstand des über Natriumsulfat getrockneten und im RV. eingedampften Ätherauszuges destillierte man im HV. bei 180°/0,001 Torr und erhielt in 98% Ausbeute 357 mg hellgelbes harziges (–)-8 α -Acetoxy- $\Delta^9,11$ -6a,10a-*trans*-THC-acetat (**26a**) mit folgenden analytischen Daten: Rf (CHCl₃) 0,40; Smp. 86°; $[\alpha]_D^{20} = -43,0^\circ$ (0,394/CHCl₃). — IR. (CHCl₃): 2960 m, 2930 m, 2860 m, 1760 s, 1730 s, 1655 w, 1625 m, 1565 m, 1450 w, 1425 m, 1370 s, 122 sb, 1180 s, 1150 vw, 1135 m, 1095 m, 1025 m, 900 m, 865 vw. — NMR. (CDCl₃): 6,56/6,41 ($2d/J_{AB} = 1,8$ Hz/je 1H/C(2)—H und C(4)—H); 5,33 ($m/22$ Hz Linienbreite in halber Höhe 1H/C(8)—H); 4,87 ($bs/2H/=CH_2$); 3,35 ($q/J = 13$ Hz und $J = 3$ Hz/1H/C(10)— α -H); 2,70 bis 0,70 (28H); speziell: 2,36 ($s/3H/Ph-O-CO-CH_3$); 2,18 ($s/3H/C(8)$ -Acetylprotonen); 1,42 ($s/3H/C(6)-\beta-CH_3$); 1,09 ($s/3H/C(6)-\alpha-CH_3$); 0,89 ($t/3H/\omega-CH_3$). — MS. (200°): 415 (4% $M^+ + 1$), 414 (11% M^+), 372 (20%), 354 (74%), 339 (21%), 312 (84%), 311 (27%), 297 (56%), 279 (23%), 270 (83%), 269 (56%), 256 (39%), 231 (16%), 214 (26%), 193 (31%), 167 (44%), 149 (100%), 132 (20%), 91 (21%), 71 (31%), 57 (32%), 43 (63%).

$C_{28}H_{34}O_5$ (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27% Gef. C 72,49 H 8,30%

(–)-8 β -Acetoxy- $\Delta^9,11$ -6a,10a-*trans*-THC-acetat (**27a**). **27a** wurde ausgehend von **7a** analog zu **26a** dargestellt. Das mit 96% Ausbeute bei 180°/0,001 Torr erhaltene farblose Destillat von **27a** wies folgende analytische Daten auf: Rf (CHCl₃) 0,44; $[\alpha]_D^{20} = -102,8^\circ$ (0,258/CHCl₃). — IR. (CHCl₃): 2960 m, 2930 s, 2860 m, 1760 s, 1730 s, 1655 w, 1625 m, 1565 m, 1455 w, 1420 m, 1385 m, 1370 s, 1220 sb, 1150 w, 1130 m, 1095 w, 1080 m, 1035 m, 1010 m, 975 vw, 905 w, 865 vw. — NMR.

(CDCl_3): 6,56/6,41 (2*d*/*J*_{AB} = 1,8 Hz/je 1 H/C(2)–H und C(4)–H); 5,46 (*t*/*J* = 3 Hz/1 H/C(8)–H); 5,09/4,97 (2*s*/je 1 H/CH₂); 3,16 (*d* × *m*/*J* = 13 Hz/1 H/C(10-α-H); 2,70 bis 0,70 (28 H); speziell: 2,34 (*s*/3 H/Ph–O–CO–CH₃); 2,05 (*s*/3 H/C(8)-Acetylprotonen); 1,39 (*s*/3 H/C(6)-β-CH₃); 1,09 (*s*/3 H/C(6)-α-CH₃); 0,89 (*t*/3 H/ω-CH₃). – MS. (100°): 415 (20%/M⁺ + 1), 414 (45%/M⁺), 372 (36%), 354 (55%), 339 (56%), 312 (86%), 311 (30%), 297 (100%), 269 (38%), 256 (29%), 231 (44%), 214 (27%), 193 (52%), 167 (30%), 149 (91%), 132 (38%), 91 (45%), 71 (48%), 69 (52%), 57 (70%), 55 (74%), 43 (77%).

C₂₅H₃₄O₅ (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27% Gef. C 72,45 H 8,28%

(–)-11-Acetoxy-Δ⁸-6a,10a-trans-THC-acetat (**28**). Alle thermischen Acetatumlagerungen wurden analog dem nachfolgenden Beispiel durchgeführt.

330 mg (0,80 mmol) bei 180°/0,001 Torr destilliertes 3:1-Epimerengemisch der Verbindungen **26a** und **27a** wurden bei 0,001 Torr in ein Glasrohr der Dimension 8 × 50 mm eingeschmolzen und während 15 Min. im Blockofen auf 290° erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Glasrohr aufgebrochen und die während der Reaktion leicht bräunlich gewordene Substanz in ein Kugelrohr gegeben. Durch Destillation bei 190°–200°/0,001 Torr konnte die Substanz von der durch Nebenreaktionen entstandenen Essigsäure befreit werden. Das so erhaltene hellgelbe Rohprodukt (275 mg) wurde an 15 g Florisil chromatographiert und ergab die folgenden Fraktionen:

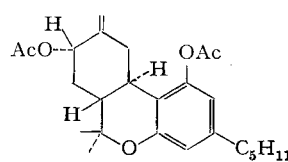
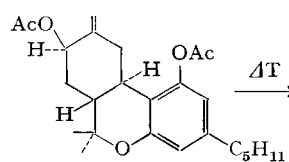
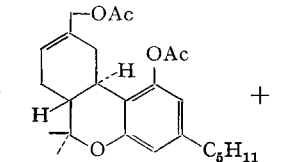
		mg	%
1. Benzol	Eliminationsprodukte 29a	75	27
2. Methylenchlorid	(–)-11-Acetoxy-Δ ⁸ -6a,10a-trans-THC-acetat (28)	170	51,5
		245	78,5

Die *Fraktion 1* dieser Chromatographie erwies sich als uneinheitlich. Aufgrund der spektroskopischen Analyse handelt es sich um ein Isomerengemisch von Δ⁷,Δ⁸- und Δ⁷,Δ⁹,11-6a,10a-trans-Dihydrocannabinol-acetat (**29a**). Diese Verbindungen sind durch Abspaltung von Essigsäure entstanden.

Zur Identifikation der *Fraktion 2* wurden 103 mg Substanz bei 180°/0,001 Torr destilliert. Die 99 mg farblosen Destillates ergaben folgende charakteristische Daten von (–)-11-Acetoxy-Δ⁸-6a,10a-trans-THC-acetat (**28**): R_f (CHCl₃) 0,25; [α]_D²⁰ = –167,3° (0,320/CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 2950 m, 2925 s, 1870 m, 2850 m, 1760 s, 1730 s, 1625 m, 1565 m, 1460 w, 1440 m, 1425 m, 1385 m, 1370 s, 1320 w, 1305 w, 1220 sb, 1180 s, 1110 w, 1080 m, 1040 m, 1020 s, 960 w, 900 w, 865 w. – NMR. (CDCl₃): 6,56/6,42 (2*d*/*J*_{AB} = 1,8 Hz/je 1 H/C(2)–H und C(4)–H); 5,80 (bs/1 H/C(8)–H); 4,58/4,40 (2*d*/*J*_{AB} = 18 Hz/je 1 H/C(11)-Methylenprotonen); 3,15 bis 0,70 (29 H); speziell: 2,32 (*s*/3 H/Ph–O–CO–CH₃); 2,09 (*s*/3 H/C(11)-Acetylprotonen); 1,41 (*s*/3 H/C(6)-β-CH₃); 1,13 (*s*/3 H/C(6)-α-CH₃); 0,89 (*t*/3 H/ω-CH₃). – MS. (82°): 415 (12%/M⁺ + 1), 414 (37%/M⁺), 372 (39%), 354 (27%), 339 (27%), 337 (20%), 312 (63%), 297 (35%), 270 (20%), 256 (21%), 231 (23%), 193 (20%), 149 (78%), 129 (40%), 91 (29%), 83 (48%), 57 (100%), 43 (99%).

C₂₅H₃₄O₅ (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27% Gef. C 72,25 H 8,29%

Tabelle 2

						Elim. prod.
26a		27a		28	29a	
1	:	0		61%	14%	
3	:	1		52%	27%	
1	:	1		42%	40%	
0	:	1		20%	58%	

Die optimalen Umlagerungsbedingungen von 290° und 15 Min. Reaktionsdauer wurden durch eine Versuchsreihe bei verschiedenen Temperaturen und systematische Änderung der Reaktionsdauer ermittelt. Es konnte festgestellt werden, dass die Ausbeuten an Produkt **28** von der eingesetzten Substanzmenge unabhängig sind. Die Tabelle 2 zeigt jedoch, dass sich die 8 α -Acetoxy- Δ^9 , Δ^11 -Verbindung **26a** wesentlich besser in das (–)-11-Acetoxy- Δ^8 -THC-acetat (**28**) umlagern lässt, als dies beim 8 β -Epimeren **27a** der Fall ist. In dieser Zusammenstellung ist auf der Seite der Edukte das jeweilige eingesetzte Epimerenverhältnis angegeben.

VIII. Darstellung von (–)-11-Acetoxy- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC (**30**) und (–)-11-Hydroxy- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC (**31**)

(–)-11-Acetoxy- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC (**30**). 182 mg (0,44 mmol) durch Destillation bei 180°/0,001 Torr gereinigtes Bis-acetat **28** wurden in einem 50 ml Rundkolben mit einem Gemisch von 10 ml Methanol, 2 ml Benzol und 2 ml dest. Wasser gelöst. Nach Zugabe von 100 mg Kaliumhydrogencarbonat wurde die gelbliche Lösung unter Verschluss während 24 Std. bei RT. verrührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung bei 60° im RV. eingedampft, der Rückstand in 10 ml H₂O und 10 ml Methylenchlorid aufgenommen und ausgeschüttelt. Die abgetrennte organische Phase lieferte nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen 163 mg harziges Rohprodukt, das bei 180°–185°/0,001 Torr destilliert wurde. 157 mg farbloses Destillat (**30**, 94% Ausbeute) wiesen folgende *charakteristische Daten* auf: R_f (CHCl₃/MeOH 95:5) 0,40; $[\alpha]_D^{20} = -176,6^\circ$ (0,348/CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 3590 m, 3340 mb, 2950 m, 2925 s, 2855 m, 1725 s, 1625 s, 1575 s, 1500 vw, 1460 w, 1435 m, 1425 s, 1385 s, 1370 s, 1360 m, 1225 sb, 1180 s, 1150 w, 1130 m, 1110 w, 1080 m, 1020 m, 905 vw, 850 vw. – NMR. (CDCl₃): 6,26/6,11 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)-H und C(4)-H); 5,78 (bs/1H/C(8)-H); 5,26 (s/1H/mit D₂O austauschbar); 4,52 (s/2H/C(11)-Methylenprotonen); 3,37 (q/J = 16 Hz, J = 5 Hz/1H/C(10)- α -Proton); 2,90 bis 0,70 (25H); speziell: 2,10 (s/3H/C(11)-Acetylprotonen); 1,41 (s/3H/C(6)- β -CH₃); 1,13 (s/3H/C(6)- α -CH₃); 0,89 (t/3H/ ω -CH₃). – MS. (120°): 373 (21%/M⁺+1), 372 (82%/M⁺), 330 (28%), 313 (27%), 312 (100%), 297 (79%), 269 (52%), 256 (35%), 231 (54%), 193 (25%), 167 (20%), 149 (86%), 69 (33%), 57 (32%), 41 (28%).

C₂₈H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,11 H 8,77%

Die NMR.-Daten dieser Verbindung stimmen, unter Berücksichtigung apparativer Fehler, mit den Werten aus der Literatur [6] überein.

(–)-11-Hydroxy- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC (**31**). 185 mg (0,45 mmol) durch Destillation bei 180°/0,001 Torr gereinigtes Bis-acetat **28** wurden mit 10 ml abs. Äther gelöst und in einen Tropftrichter gegeben, der auf einen mit Rückflusskühler und Calciumchlorid-Rohr versehenen 100 ml Sulfierkolben aufgesetzt wurde. In der mit Argon gespülten Apparatur wurden 35 mg (0,90 mmol) Lithiumaluminiumhydrid (5) mit 10 ml abs. Äther suspendiert. In die auf 0° gekühlte Suspension liess man die farblose Bis-acetat-Lösung langsam tropfen und erhitze das Reaktionsgemisch 2 Std. unter Rückfluss. Das bei der Reaktion entstandene Lithiumsalz der Verbindung **31** wurde durch langsames Zutropfen von 1 ml ges. Natriumsulfatlösung in das auf 0° gekühlte Reaktionsgemisch zerstört und nach Zugabe von etwas kristallinem Natriumsulfat das so getrocknete Gemisch über Celit abgenutscht. Nach dem Eindampfen des Filtrates im RV. und Trocknen im HV. erhielt man 150 mg harziges Rohprodukt. Dieses wurde mit Benzol/Chloroform 1:1 an einer kleinen Säule mit 6 g Florisil filtriert und ergab 135 mg chromatographisch reines Produkt **31** in einer Ausbeute von 92%. Diese Substanz bei 195°/0,001 Torr destilliert lieferte 132 mg farbloses harziges (–)-11-Hydroxy- Δ^8 -6a,10a-*trans*-THC (**31**) mit folgenden *analytischen Daten*: R_f (CHCl₃/MeOH 97:3) 0,30; $[\alpha]_D^{20} = -231,0^\circ$ (0,211/CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): 280 (3,096), 230 (3,984, Schulter). – IR. (CHCl₃): 3590 m, 3340 mb, 2950 m, 2925 s, 2855 m, 1625 s, 1575 s, 1500 vw, 1460 w, 1435 m, 1425 s, 1385 m, 1370 m, 1250 m, 1180 s, 1150 vw, 1130 m, 1110 w, 1080 m, 1035 m, 1005 w, 990 w, 970 w, 905 vw, 850 vw. – NMR. (CDCl₃): 6,60 (s/1H/mit D₂O austauschbar); 6,24/6,11 (2d/J_{AB} = 1,8 Hz/je 1H/C(2)-H und C(4)-H); 5,72 (bs/1H/C(8)-H); 4,07 (s/2H/C(11)-Methylenprotonen); 3,53 (q/J = 16 Hz, J = 5 Hz/1H/C(10)- α -Proton), 2,90 bis 0,70 (23H/1H mit D₂O austauschbar); speziell: 1,38 (s/3H/C(6)- β -CH₃); 1,02 (s/3H/C(6)- α -CH₃); 0,90 (t/3H/ ω -CH₃). – MS. (125°): 331 (27%/M⁺+1), 330 (100%/M⁺), 312 (10%), 297 (13%), 274 (19%), 269 (15%), 257 (10%), 246 (9%), 231 (36%), 193 (21%), 132 (8%), 55 (13%), 43 (21%), 41 (19%).

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,13 H 9,20%

Diese analytischen Daten des 11-Hydroxy- Δ^8 -Metaboliten **31**, insbesondere das Kernresonanzspektrum, stimmen mit den Literaturwerten [4] [6] überein.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Th. Petrzilka, M. Demuth & W. G. Lusuardi*, *Helv.* **56**, 519 (1973).
- [2] *L. Lemberger, R. E. Crabtree & H. M. Rowe*, *Science* **177**, 62 (1972).
- [3] *S. H. Burstein, F. Menezes, E. Williamson & R. Mechoulam*, *Nature* **225**, 87 (1970).
- [4] *Z. Ben-Zvi, R. Mechoulam & S. Burstein*, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 3468 (1970).
- [5] *M. E. Wall, D. R. Brine, G. A. Brine, C. G. Pitt, R. I. Freudenthal & H. D. Christensen*, *J. Amer. chem. Soc.*, in Vorbereitung.
- [6] *M. E. Wall*, *Annals of the New York Academy of Sciences* **191**, 23 (1971).
- [7] *R. L. Foltz, A. F. Fentiman Jr., E. G. Leighty, J. L. Walter, H. R. Drewes, W. E. Schwartz, T. F. Page Jr. & E. B. Truitt Jr.*, *Science* **168**, 844 (1970).
- [8] *M. E. Wall, D. R. Brine, G. A. Brine, C. G. Pitt, R. I. Freudenthal & H. D. Christensen*, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 3466 (1970).
- [9] *I. M. Nilsson, S. Agurell, T. L. C. Nilsson, A. Ohlsson, F. Sandberg & M. Wahlquist*, *Science* **168**, 1228 (1970).
- [10] *J. Tagg et al.*, *Biochem. Pharmacol.* **16**, 143 (1967).
- [11] *H. D. Christensen, R. I. Freudenthal, J. T. Gidly, R. Rosenfeld, G. Boegli, L. Testino, D. R. Brine, C. G. Pitt & M. E. Wall*, *Science* **172**, 165 (1971).
- [12] 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).
d) *T. Petrzilka, W. Haefliger & C. Sikemeier*, *ibid.* **52**, 1102 (1969).
- [13] *Z. Ben-Zvi, R. Mechoulam & S. H. Burstein*, *Tetrahedron Letters* **1970**, 4495.
- [14] *U. T. Bhalariao, J. J. Plattner & H. Rapoport*, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 3429 (1970).
- [15] *J. L. G. Nilsson, I. M. Nilsson & S. Agurell*, *Acta chem. Scand.* **25**, No. 2, 768 (1971).
- [16] *K. K. Weinhardt, R. K. Razdan & H. C. Dalzell*, *Tetrahedron Letters* **1971**, 4827.
- [17] *M. E. Wall, D. R. Brine, C. G. Pitt & M. Perez-Reyes*, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 8578 (1972).
- [18] *E. R. Finger*, *Diss. Univ. Göttingen* (1952).
- [19] *G. Ohloff, H. Strickler, B. Willhalm, C. Borer & M. Hinder*, *Helv.* **53**, 623 (1970).
- [20] *G. O. Schenck, K. Gollnick, G. Buchwald, S. Schroeter & G. Ohloff*, *Liebigs Ann. Chem.* **674**, 93 (1964).
- [21] *R. A. Archer, D. B. Boyd, P. V. Demarco, I. Y. Tyminski & N. L. Allinger*, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 5200 (1970).
- [22] *C. Sikemeier*, *Diss. ETH-Z* (1968).
- [23] *Z. Ben-Zvi, R. Mechoulam, H. Edery & G. Porath*, *Science* **174**, 951 (1971).
- [24] *R. Mechoulam, H. Varconi, Z. Ben-Zvi, H. Edery & Y. Grunfeld*, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 7930 (1972).
- [25] *R. Wylde & J. M. Teulon*, *Bull. Soc. chim. France* **1970**, 758.
- [26] *K. Tori, R. Komeno & T. Nakagawa*, *J. org. Chemistry* **29**, 1136 (1964).
- [27] *M. Karplus*, *J. chem. Physics* **30**, 11 (1959).
- [28] *K. H. Schulte-Elte & G. Ohloff*, *Helv.* **51**, 494 (1968).
- [29] *R. T. Thummel & B. Rickborn*, *J. org. Chemistry* **37**, 3919 (1972).
- [30] *O. Gurny, D. E. Maynard, R. G. Pitcher & R. W. Kierstead*, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 7928 (1972).
- [31] *W. E. Parham & E. L. Anderson*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 4187 (1948).
- [32] *E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf & W. Huber*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 5675 (1969).
- [33] *K. Hess & H. Frahm*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **71**, 2627 (1938).