

# Synthesen von Isohexahydrocannabinoiden

## **Dissertation**

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität Tübingen  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von  
Christian Cornelius Mahlenbrey  
aus Hechingen

Tübingen  
2025

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

30.10.2025

Dekan:

Prof. Dr. Thilo Stehle

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier





*“Science is interesting and if you don’t agree you can fuck off!”*  
– **Richard Dawkins**

## Danksagung:

Diese Arbeit wäre ohne die Unterstützung zahlreicher Menschen so nicht möglich gewesen. Mein herzlicher Dank gilt daher allen, die in irgendeiner Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Besonders danken möchte ich dabei folgenden Personen:

Mein besonderer Dank gilt zunächst einmal meinem Doktorvater *Prof. Dr. Thomas Ziegler* für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis, sowie das entgegengebrachte Vertrauen dieses interessante Thema frei und im eigenen Ermessen erforschen zu können.

Ebenso danke ich *Prof. Dr. Martin E. Maier* für seine Tätigkeit als 2. Berichterstatter.

Ein großes Dankeschön geht an alle aktuellen und ehemaligen Kollegen des Arbeitskreis Zieglers. Vielen Dank für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, die unvergessliche Zeit und die vielen anregenden Gespräche. Namentlich erwähnt seien hier: *Dr. Katharina Fegert, Dr. Patricia Hafner, Carsten Jeuck, Dr. Jurij Keßler, Dr. Alex Klaiber, Dennis Köhn, Dr. Vincent Mehrmann, Dr. Florian Menzel, Dr. Felix Preusch, Dr. Simon Stocker, Dr. Laura Wiedmaier, und Tobias Zweiböhmer.*

Für die Unterstützung in allen IT-Fragen, im 3D-Druck und allen weiteren technischen Fragen möchte ich *Dr. Jochen Neumaier* danken.

Meinen Dank richte ich an *Dr. Florian Menzel, Dr. Jochen Neumaier* und die Karl und Anna Buck Stiftung, die sich für die weitere Finanzierung meiner Arbeit eingesetzt haben.

Vielen Dank an *Dr. Gregor Lemanski* für die Unterstützung in den organisatorischen Aufgaben und an *Petra Schülzle* für das Besorgen von allem, was ich gebraucht habe.

Für das Messen und die Berechnung der Kristallstrukturen danke ich *Dr. Markus Ströbele*.

Mein Dank gilt ebenfalls der NMR-Abteilung mit *Dr. Markus Kramer, Dominik Brzecki, Thomas Kienzle* und *Priska Kolb*, für die Wartung und Instandhaltung der NMR-Geräte und für das entgegengebrachte Vertrauen, um an den Hochfeldspektrometern messen zu können.

Vielen Dank an die Analytik-Abteilung mit *Dr. Norbert Grzegorzek, Dr. Peter Haiß* und *Claudia Krause* für das Messen sämtlicher Proben und die Beratung bei etwaigen Problemen.

Den Glasbläsern *Thomas Nieß* und *Karin Rein*, danke ich für die Reparaturen, wenn mal etwas kaputt gegangen ist oder wenn etwas Spezielles aus Glas benötigt wurde. Ebenso danke ich den Mitarbeitern aus der Metall-Werkstatt, insbesondere *Gerd Vollmer* für die stets freundliche Unterstützung und die vielen netten Gespräche.

Ein besonderes Dankeschön geht an *Tobias Zweiböhmer*, der mit mir bis zuletzt die Stellung im AK gehalten hat – Danke für die Kaffeepausen, in Momenten der Verzweiflung.

Für die vielen unvergesslichen Momente im Labor möchte ich *Dr. Katharina Fegert* und *Dr. Simon Stocker* danken.

Ein besonderes, dickes Dankeschön gilt meinem Freund, Kommilitone und Kollege *Dr. Simon Stocker*. Vielen Dank für die Unterstützung in allen Situationen, die Verlässlichkeit und unsere langjährige Freundschaft.

Meinen Eltern, *Lissy* und *Hubert*, gilt mein tiefster Dank – ohne ihre bedingungslose Unterstützung wäre weder mein Studium noch diese Arbeit möglich gewesen. Ebenso möchte ich meinem Bruder *Julius* danken.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Freundin *Alyssa* bedanken, die mich in allen Lebenslagen unterstützt, in den guten Zeiten mit mir gefeiert und in den schlechten Zeiten mich aufgebaut und aufgemuntert hat, die immer für mich da ist und mir Kraft und Mut schenkt. Danke!



Im Rahmen der Arbeit wurde folgende Publikation angefertigt. Teile der Arbeit finden sich darin wieder.

C. C. Mahlenbrey, F. Menzel, T. Ziegler, J. Neumaier, *React. Chem. Eng.* **2025**, Accepted Manuscript, *Enabling Easy Access to Flow Chemistry: Stainless Steel Reactors with Heating and Cooling Device from a Standard FDM 3D Printer*, 10.1039/d5re00326a.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden *Bastian Meyer*, *Laura Dittus* und *Luis Grundel* in ihren Bachelorarbeiten theoretisch und präparativ betreut. Teilergebnisse finden sich daher in den genannten Arbeiten wieder.



---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung und Zielsetzung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Theoretischer Hintergrund</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1 Cannabinoid Synthese</b> .....	<b>6</b>
2.1.1 Biosynthese .....	6
2.1.2 Totalsynthese .....	7
<b>2.2 Metabolismus von Cannabis</b> .....	<b>13</b>
<b>2.3 Asymmetrische Synthese</b> .....	<b>14</b>
<b>2.4 Diels-Alder-Reaktion</b> .....	<b>17</b>
<b>3 Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1 Synthese aus CBD</b> .....	<b>22</b>
3.1.1 Isomerisierung der terminalen Doppelbindung .....	24
3.1.2 Funktionalisierung der terminalen Doppelbindung .....	26
<b>3.2 Aufbau eines Terpens</b> .....	<b>27</b>
3.2.1 Synthese eines Terpens aus Limonen .....	27
3.2.2 Synthese eines Terpens aus Piperiton .....	29
3.2.3 Synthese eines Terpens aus But-2-enol.....	29
<b>3.3 Synthese mit Isoprenthioether</b> .....	<b>32</b>
<b>3.4 Synthese aus Phellandren</b> .....	<b>35</b>
<b>3.5 <i>cis</i>-Hexahydrocannabinole</b> .....	<b>38</b>
<b>4 Zusammenfassung</b> .....	<b>56</b>
<b>4.1 Synthese aus CBD</b> .....	<b>56</b>
<b>4.2 Synthese durch Aufbau eines Terpenrests</b> .....	<b>57</b>
<b>4.3 Synthese aus Phellandren</b> .....	<b>59</b>
<b>4.4 Synthese der <i>cis</i>-Hexahydrocannabinole</b> .....	<b>60</b>
<b>5 Experimenteller Teil</b> .....	<b>65</b>
<b>5.1 Allgemeines</b> .....	<b>65</b>

---

<b>5.2 Synthesen der Verbindungen .....</b>	<b>70</b>
5.2.1 Verbindungen aus Kapitel 3.1 .....	70
5.2.2 Verbindungen aus Kapitel 3.2 .....	75
5.2.3 Verbindungen aus Kapitel 3.3 .....	81
5.2.4 Verbindungen aus Kapitel 3.4 .....	83
5.2.6 Verbindungen aus Kapitel 3.5 .....	88
<b>6 Anhang .....</b>	<b>105</b>
<b>6.1 Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>105</b>
<b>6.2 Kristallographischer Anhang.....</b>	<b>108</b>
<b>6.3 NMR Spektrenanhang.....</b>	<b>114</b>
<b>6.4 Literatur .....</b>	<b>156</b>

## 1 Einleitung und Zielsetzung

Die Cannabispflanze wird seit über 10.000 Jahren in China als Nutzpflanze kultiviert. Erste Nachweise belegen, dass zunächst die Fasern der Pflanze zur Herstellung von Seilen, Netzen und Kleidung verwendet wurden. Später wurde Cannabis und dessen berauschende Bestandteile auch zu medizinischen und spirituellen Zwecken verwendet.<sup>[1]</sup> Im chinesischen Buch *Shénnóng Běncǎojīng* (*Heilkräuterklassiker nach Shennong*) wird die Cannabispflanze bereits als Heilpflanze, inklusive der Abbildung der Blätter, Samen und Wurzeln, sowie der Wirkung der jeweiligen Bestandteile, beschrieben (Abbildung 1).<sup>[2]</sup>



Abbildung 1: Darstellung der Cannabispflanze aus *Shénnóng Běncǎojīng* mit Beschreibung über die Wirkung der verschiedenen Pflanzenbestandteile. (Quelle: *An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China*<sup>[2]</sup>)

Es zeigt sich, dass die psychoaktiven Effekte der Cannabispflanze schon früh bekannt waren, jedoch gibt es nur wenig Aufzeichnungen darüber, dass Hanf, aufgrund seiner berauschenden Wirkung im alten China verwendet wurde.<sup>[3-4]</sup>

Die psychoaktiven Effekte von Cannabis wurden in Indien bereits früher genutzt. Hier spielte Cannabis sei 2000 v. Chr. eine bedeutende Rolle als Rausch- und Heilmittel. Cannabis wurde dabei zunächst im religiösen Rahmen, ab 1000 v. Chr. jedoch auch zur Behandlung von medizinischen Beschwerden verwendet.<sup>[3, 5]</sup>

Ausgehend von Asien verbreitete sich Cannabis in weite Teile der Welt. Archäologische Funde in Ägypten, Tibet und Griechenland aus den Jahren 1.000 bis 400 v. Chr. zeigen die Nutzung der Hanfpflanze zu unterschiedlichen Zwecken, jedoch hauptsächlich als Arzneimittel und im rituellen Rahmen.<sup>[3, 6]</sup> Zum einen wurden die Fasern der Hanfpflanze zur Herstellung verschiedener Utensilien verwendet, zum anderen wurden unterschiedliche Pflanzenteile auch konsumiert.<sup>[3, 6]</sup> In Europa wurde Cannabis ab dem 16. Jahrhundert zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt.<sup>[3]</sup>

Nachdem Cannabis damit lange Zeit als Heilmittel verwendet wurde, setzte im 20. Jahrhundert eine zunehmende Kriminalisierung von Cannabis ein. Auf der zweiten Opiumkonferenz 1925, wurde der Handel mit Cannabis stark eingeschränkt.<sup>[7-8]</sup> Später wurde dies in den USA weiter durch den *Marijuana Tax Act* von 1937<sup>[9]</sup> verschärft. Mit dem Einheits-Übereinkommen von 1961 über Suchstoffe<sup>[10]</sup> wurde Cannabis letztendlich in weiten Teilen der Welt verboten. Trotz diverser Verbote, wurde und wird Cannabis, vor allem wegen der berauschenden Wirkung des darin enthaltenen  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), weiter konsumiert. Die USA deklarierte daher 1970 Cannabis als *schedule 1 drug*, ohne akzeptierte medizinische Verwendung und mit hohem Missbrauchspotential.<sup>[3, 11]</sup>

Nach langer Zeit, in der Cannabis als illegale Droge eingestuft wurde, begannen mehrere Staaten, darunter Teile der USA und auch Deutschland, in den 2010er und 2020er Jahren mit der Entkriminalisierung oder (Teil-)Legalisierung von Cannabis.<sup>[12-13]</sup> Begleitet wird dieser Wandel mit einem kontinuierlichen Anstieg des Cannabiskonsums, sowohl in Deutschland als auch weltweit, welcher sich nach Prognosen in den nächsten Jahren fortführen soll (Abbildung 2).<sup>[14-15]</sup>

Neben dem Konsum von Cannabis als Rauschmittel, erfreuen sich Cannabidiol (CBD)-haltige Produkte einer zunehmenden Beliebtheit (Abbildung 2). CBD wird dabei verschiedenen Produkten wie Cremes, Süßigkeiten oder Getränken zugesetzt oder, in Öl gelöst, als Tropfen verkauft.<sup>[14-15]</sup>

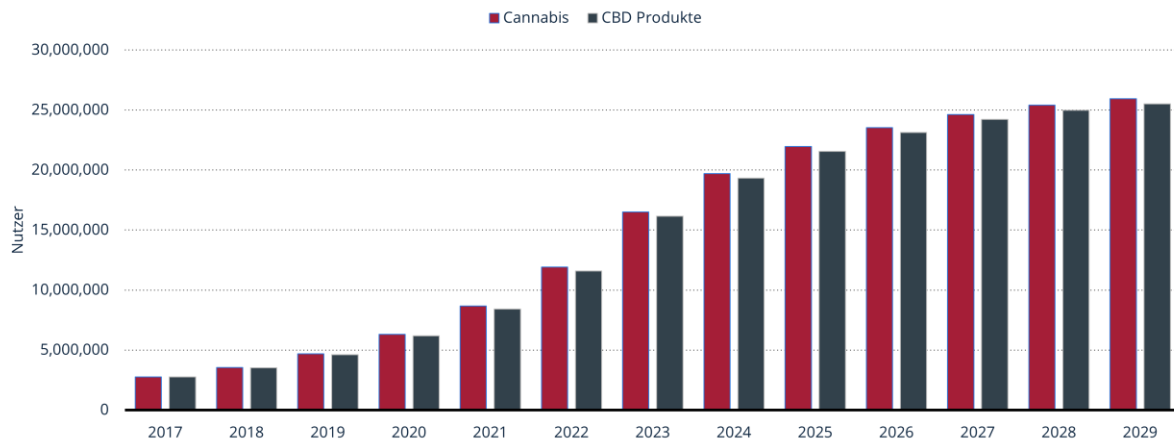


Abbildung 2: Anzahl der Cannabis-Konsumenten in Deutschland von 2017 bis 2029 (Prognose), aufgeteilt nach Konsum von Cannabis oder CBD-haltigen Produkten. (Quelle: Statista<sup>[14]</sup>)

Auch in der heutigen Medizin wächst das Interesse an Cannabis beziehungsweise Cannabinoiden. So ist in Deutschland seit 2011 das Medikament *Sativex*® zur Behandlung einer Spastik bei Multipler Sklerose zugelassen. Das Mundspray enthält als Wirkstoff einen Auszug aus Cannabis-Blüten und -Blättern.<sup>[16]</sup> Ein Sprühstoß (100 µL) enthält damit 2.7 mg  $\Delta^9$ -THC und 2.5 mg CBD.<sup>[17]</sup>

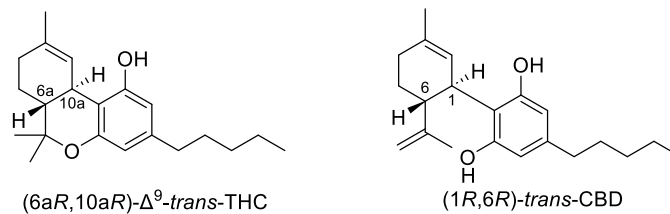


Abbildung 3: Natürliche Formen von  $\Delta^9$ -THC und CBD.

Nicht nur Cannabinoidextrakte werden in Medikamenten eingesetzt, sondern auch synthetisch hergestellte Cannabinoide finden Anwendung in Medikamenten. *Dronabinol*, das synthetisch hergestellte, jedoch auch natürlich in Cannabis vorkommende  $\Delta^9$ -trans-THC, ist Wirkstoff des von der *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassenem Medikament *Marinol*®.<sup>[18]</sup> Es wird zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei einer Chemotherapie oder bei Appetitlosigkeit bei einer AIDS/HIV-Erkrankung eingesetzt.<sup>[18-19]</sup>

Ein weiteres Medikament, welches ein Cannabinoid enthält, ist *Canemes*®. Dessen Wirkstoff *Nabilon* (Abbildung 4) kommt jedoch nicht in der Cannabispflanze vor, sondern wird synthetisch hergestellt.<sup>[20-21]</sup> *Nabilon* imitiert dabei die Struktur von THC

und wird ebenfalls zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei einer Chemotherapie eingesetzt.<sup>[20]</sup>

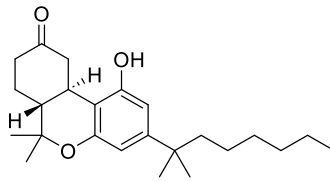


Abbildung 4: Synthetisches Cannabinoid *Nabilon* – Wirkstoff von *Canemes*®.

Diese Entwicklungen zeigen, dass Cannabinoide ein vielfältiges therapeutisches Potential bieten.<sup>[22]</sup> Um den Nutzen der pflanzlichen Substanzen weiter zu untersuchen und diese auch zur Behandlung einzusetzen, ist es notwendig die Naturstoffe in ihrer Reinform zu erhalten. Dies ist entweder durch Extraktion und anschließende aufwendige Trennprozesse oder durch Totalsynthese der Verbindungen möglich. Die Totalsynthese ist daher ein zentraler Bestandteil der Entwicklung neuer Medikamente. Auch die gezielte Funktionalisierung von Naturstoffen spielt eine große Rolle in der Medikamentenentwicklung, da bereits kleine strukturelle Veränderungen große Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Medikaments haben können.<sup>[23-24]</sup>

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese der Isohexahydrocannabinole (*iso*-HHC). Diese Cannabinoide zeichnen sich durch den nicht präferierten Ringschluss über Position 3 im Terpenrest mit einer Hydroxy-Funktion des Resorcinrestes, sowie der vollständigen Sättigung der Olefinbindungen aus. Im *iso*-HHC kommen drei Stereozentren vor, wobei sich zwei davon gegenseitig bedingen. Es sind daher vier verschiedene Konfigurationsisomere denkbar. Ziel der Arbeit ist es, diese enantio- beziehungsweise diastereoselektiv zu synthetisieren.

## 2 Theoretischer Hintergrund

In der Cannabispflanze *Cannabis sativa* L. kommen eine Vielzahl an Naturstoffen vor, darunter verschiedene Terpene, Phenole, Flavonoide, Alkaloide und Cannabinoide. Die Cannabinoide können dabei nach ihrem Strukturmotiv in verschiedene Unterklassen eingeteilt werden. Alle Strukturen haben einen Resorcinkern (vgl. Abbildung 5, blau markiert) gemein, variieren jedoch im daran gebundenen Monoterpenrest (vgl. Abbildung 5, schwarz markiert) und einer Alkylkette (vgl. Abbildung 5, grün markiert).<sup>[25-26]</sup> Die Länge der Alkylkette unterteilt die Cannabinoide in Olivetoide (C<sub>5</sub>), Varinoide (C<sub>3</sub>), Orcoide (C<sub>1</sub>) und Resorcinoide (C<sub>0</sub>).

Wie in Abbildung 5 gezeigt, lassen sich Cannabinoide in verschiedene Typen unterteilen – den Cannabigerol-Typ (CBG), den Cannabichromen-Typ (CBC), den Cannabidiol-Typ (CBD), den Tetrahydrocannabinol-Typ (THC), den Cannabicyclol-Typ (CBL), den Cannabinol-Typ (CBN) und den Cannabicitran-Typ (CBT).<sup>[27]</sup>

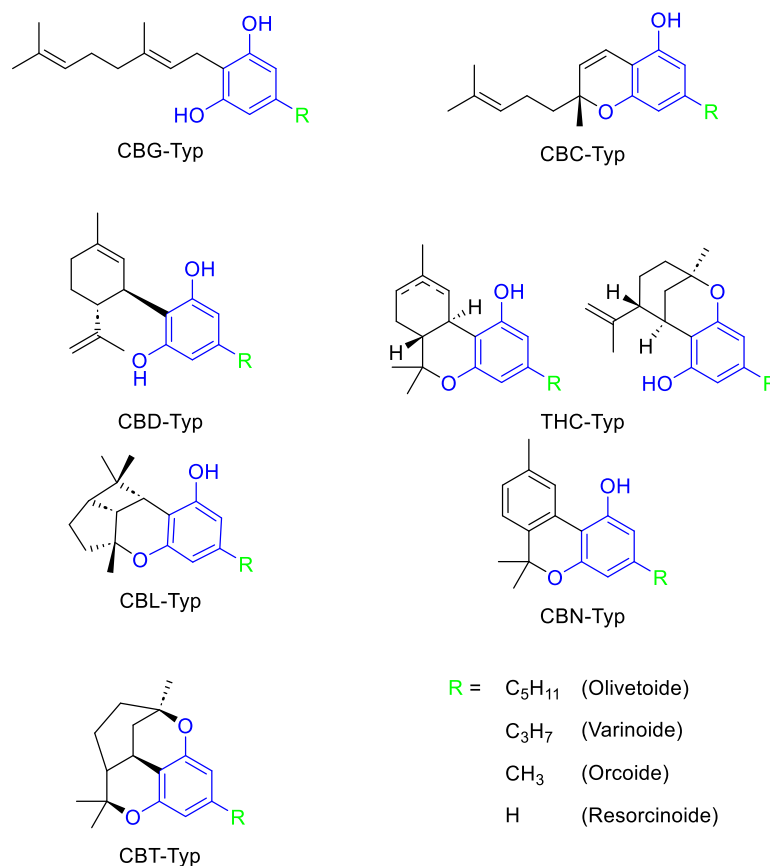


Abbildung 5: Cannabinoide mit deren Untertypen. Farbgebung: blau: Resorcinkern; schwarz: Terpenrest; grün: Alkylkette.

Die häufigsten und auch bekanntesten Vertreter der Cannabinoide aus der Hanfpflanze *Cannabis sativa* L. sind das Cannabinol (CBN), Cannabidiol (CBD),  $\Delta^8$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC) und  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC).<sup>[28]</sup> Letzteres wurde 1964 erstmals von Gaoni und Mechoulam<sup>[29]</sup> aus Extrakten von *Cannabis sativa* L. isoliert, dessen Struktur aufgeklärt und als hauptverantwortlich für die psychoaktive Wirkung von Cannabis identifiziert.<sup>[30]</sup>

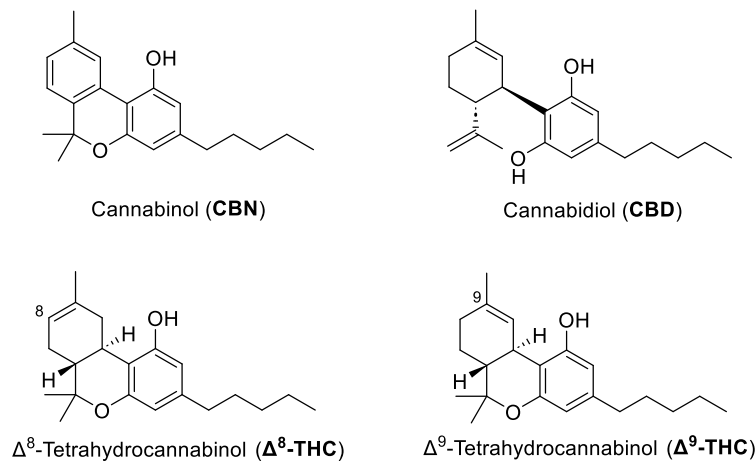


Abbildung 6: Die bekanntesten Cannabinoide aus *Cannabis sativa* L. Cannabinol (CBN), Cannabidiol (CBD),  $\Delta^8$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC) und  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC).

## 2.1 Cannabinoid Synthese

### 2.1.1 Biosynthese

Die Biosynthese von Cannabinoiden findet hauptsächlich in den Trichomen, den Pflanzenhaaren, weiblicher Blüten der Cannabispflanze statt.<sup>[31]</sup> Die Synthese erfolgt dabei, wie in Abbildung 7 gezeigt, aus Fettsäuren und Isoprenoiden. Im ersten Schritt wird Hexanoyl-Coenzym-A (Hexanoyl-CoA; **AA**) mit drei Malonyl-CoA in Aldolkondensationen zur Triketonsäure **AB** und durch Polyketidzyklen in einer Knoevenagelreaktion zu Olivetolsäure-CoA (**AC**) umgesetzt.<sup>[31-32]</sup> Alkylierung mit Geranylpyrophosphat (**AD**) durch Prenyltransferasen bildet anschließend die Cannabigerolsäure.<sup>[27, 33-34]</sup> In oxidativen Zyklisierungsreaktionen werden durch THCA-Synthase, CBDA-Synthase und CBCA-Synthase die entsprechenden Cannabinoidsäuren gebildet.<sup>[35-37]</sup> Nichtenzymatische Reaktionen durch Wärme oder UV-Strahlung führen zur Decarboxylierung der Cannabinoidsäuren, wodurch sie zu ihren entsprechenden Cannabinoiden umgewandelt werden.<sup>[31-32, 37-38]</sup>

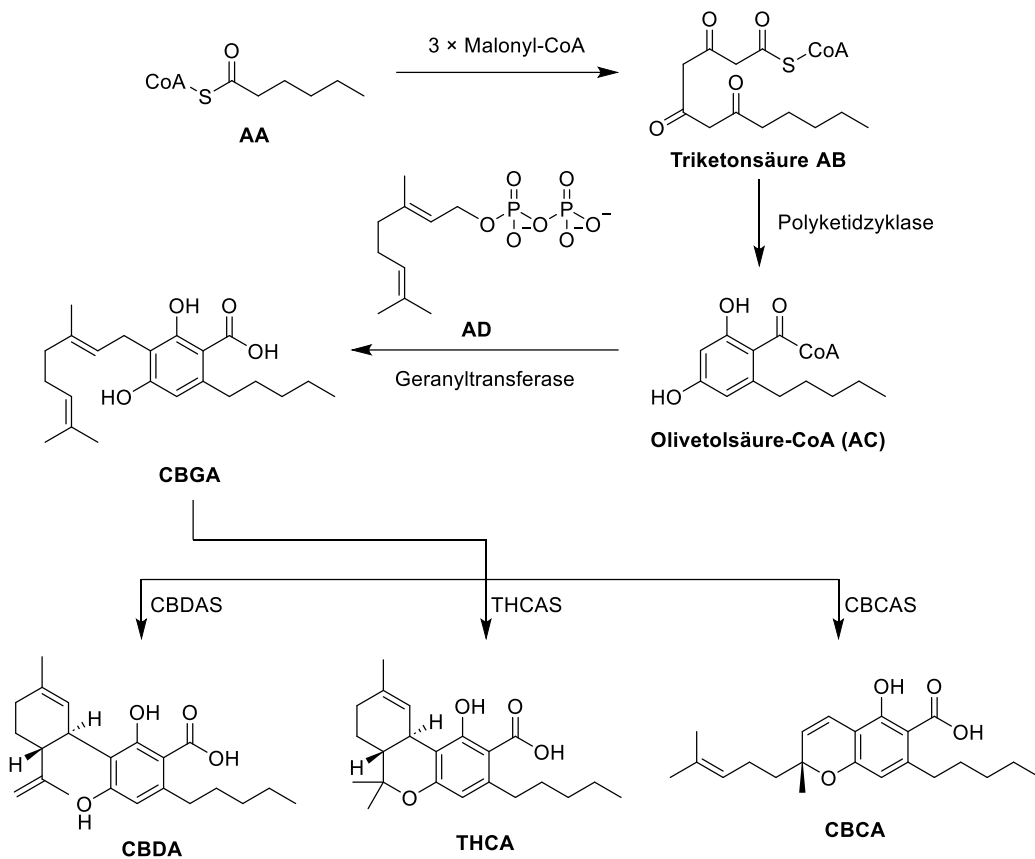


Abbildung 7: Biosyntheseweg der häufigsten Cannabinoid-Carbonsäuren. Cannabigerolsäure (CBGA),  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinolsäure (THCA), Cannabidiolsäure (CBDA), und Cannabicromensäure (CBCA) aus Hexanoyl-CoA (AA) und Malonyl-CoA.

## 2.1.2 Totalsynthese

Cannabinoiden werden zum größten Teil aus Pflanzenextrakten gewonnen. Da die Trennung der einzelnen Bestandteile jedoch auf Grund ihrer strukturellen Ähnlichkeit große Herausforderungen mit sich bringt, gibt es eine Vielzahl an verschiedenen Synthesestrategien zur synthetischen Darstellung von Cannabinoiden.<sup>[39]</sup> Auf die Synthesen der beiden häufigsten Phytocannabinoide, CBD und THC, soll im Weiteren näher eingegangen werden.

### 2.1.2.1. Synthese von CBD

CBD wurde 1940 erstmals von Adams *et al.*<sup>[40]</sup> aus der Cannabispflanze isoliert. Die Strukturaufklärung erfolgte jedoch erst 1963 durch Mechoulam *et al.*<sup>[41]</sup>. Zwei Jahre später erfolgte, ebenfalls durch Mechoulam *et al.*<sup>[42]</sup>, die erste Synthese von CBD, als racemisches Gemisch. Mechoulam und Gaoni nutzten 1,3-Di-O-methylolivetol (AE)

und Citral A (**AF**) als Ausgangsverbindungen und konnten so über drei Stufen ( $\pm$ )-CBD erhalten. Ihnen gelang die Synthese mit einer sehr geringen Ausbeute von 2 %.<sup>[42-44]</sup>

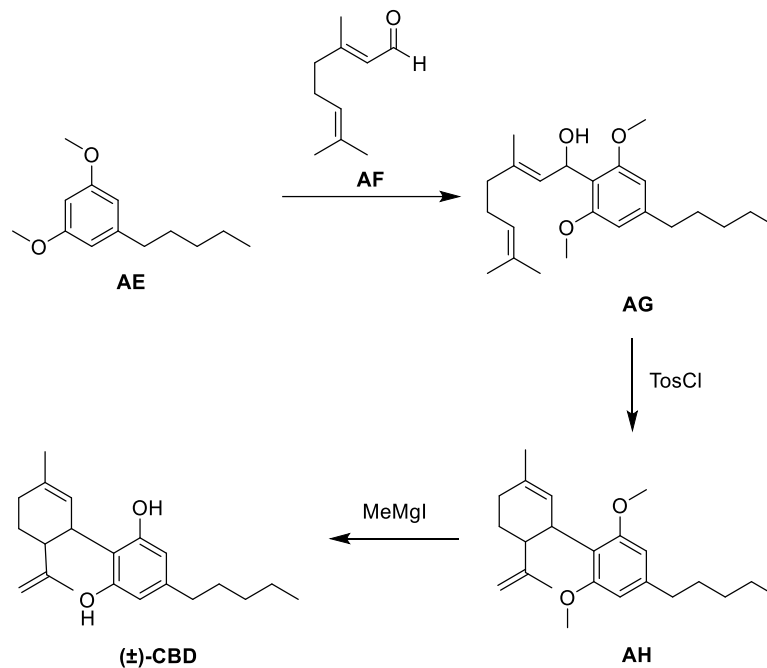


Abbildung 8: Synthese des ( $\pm$ )-CBD nach Mechoulam und Gaoni<sup>[42]</sup> aus 1,3-Di-O-methylolivetol (**AE**) und Citral A (**AF**).

Etwa zur selben Zeit wurde von Korte *et al.*<sup>[45]</sup> eine weitere Synthese publiziert. Korte erhielt den ( $\pm$ )-CBD-dimethylether (**AL**) aus 1,3-Di-O-methylolivetol (**AE**). Durch Formylierung des Aromaten **AE** zu **AI** und anschließender Aldol-Kondensation erhielt Korte **AJ**. Dies setzte er in einer Diels-Alder-Reaktion mit  $\alpha$ - $\beta$ -Methylbuta-1,3-dien zum zyklischen Olefin **AK** um. Olefinierung unter Wittig-Bedingungen lieferte **AL**.

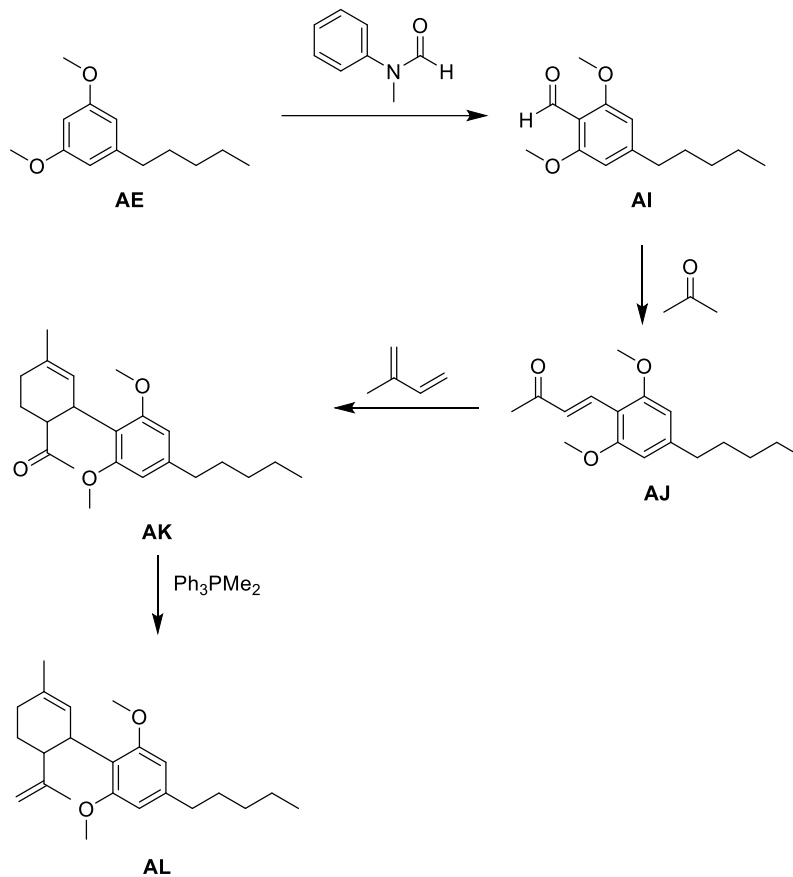


Abbildung 9: Synthese von (±)-Di-O-methyl-CBD (**AL**) aus Di-O-methylolivetol (**AE**) nach Korte *et al.*<sup>[45]</sup>.

Petrzilka *et al.*<sup>[46]</sup> gelang 1967 die erste enantioselektive Synthese von (–)-CBD durch Umsatz von Olivetol mit (+)-*p*-Mentha-2,8-dien-1-ol (**AM**) in Gegenwart von Dimethylformamiddineopentylacetal.<sup>[43-44, 46-47]</sup>

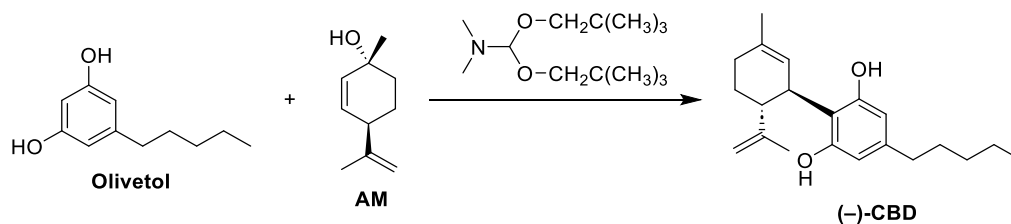


Abbildung 10: Synthese des (–)-CBD nach Petrzilka *et al.*<sup>[46]</sup> aus Olivetol und (+)-*p*-Mentha-2,8-dien-1-ol (**AM**).<sup>[47]</sup>

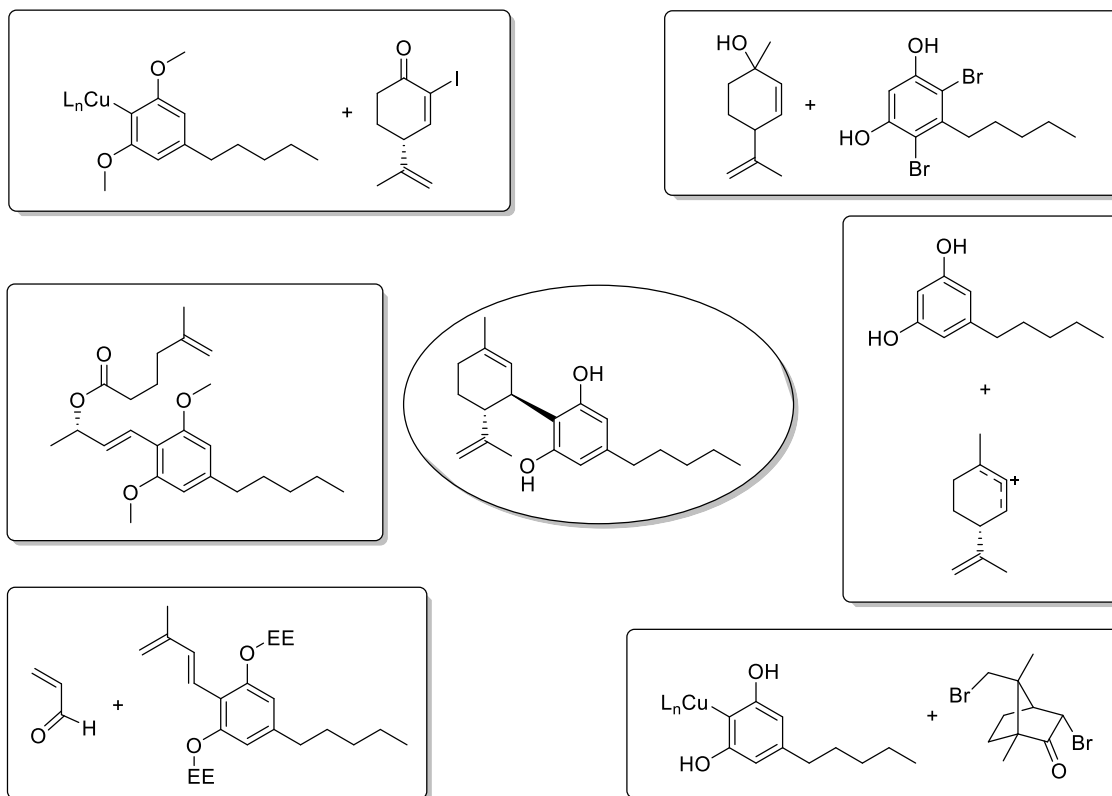


Abbildung 11: Weitere Ausgangsverbindungen oder wichtige Zwischenstufen zur Synthese von CBD in der Literatur.<sup>[42, 48-53]</sup>

In der Zwischenzeit wurden weitere Strategien zur Synthese von CBD veröffentlicht. Olivetol oder Olivetolderivate dienen hierbei meist als Ausgangsverbindung (Abbildung 11).<sup>[39, 51, 54]</sup> Olivetol, beziehungsweise das Derivat, reagiert anschließend in einer  $S_EAr$ -Reaktion mit einem Terpen oder einer Terpenvorstufe. Weitere wichtige Zwischenschritte in der CBD-Synthese sind unter anderem anschließende Diels-Alder-Reaktionen<sup>[53]</sup> oder Ireland-Claisen-Umlagerungen<sup>[51]</sup>.

### 2.1.2.2. Synthese von THC

Die Strukturaufklärung von THC und dessen Isolation erfolgte 1964 von Mechoulam *et al.*<sup>[29]</sup>. Im Zuge der racemischen Synthese des CBD erfolgte auch die racemische Synthese von  $\Delta^9$ -THC 1965 durch Mechoulam *et al.*<sup>[42]</sup>. Mechoulam und Gaoni zyklisierten das in der vorangegangenen Synthese erhaltene CBD durch Erhitzen in salzsaurem Ethanol.<sup>[42]</sup> Die Möglichkeit der Zyklisierung von CBD zu  $\Delta^9$ -THC in salzsaurem Ethanol, war bereits durch vorangegangene Arbeiten von Mechoulam<sup>[29]</sup> bekannt.

Eine weitere Synthese des racemischen  $\Delta^9$ -THC erfolgte 1966 von Taylor *et al.*<sup>[55]</sup> durch Umsatz des Olivetol-Derivats **AE** mit Citral A (**AF**) in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Die Reaktion ähnelt dabei der von Mechoulam, jedoch wurde das  $\Delta^9$ -THC von Taylor ohne CBD als Zwischenprodukt erhalten.<sup>[55]</sup>

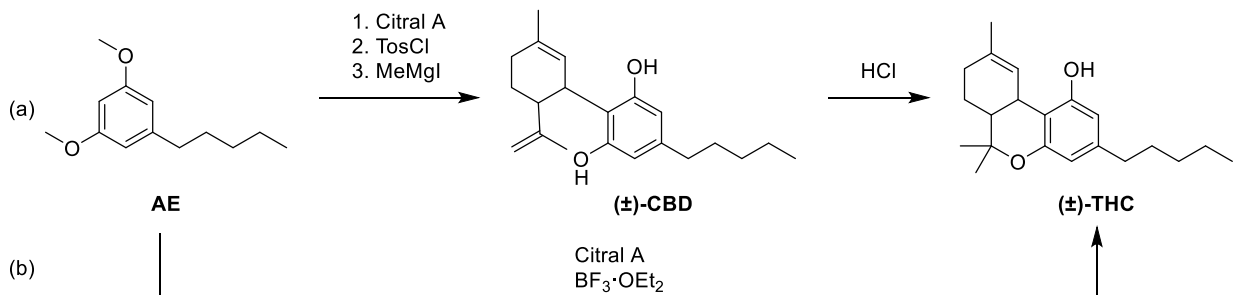


Abbildung 12: Synthese von ( $\pm$ )- $\Delta^9$ -THC nach Mechoulam<sup>[42]</sup> (a) und Taylor<sup>[55]</sup> (b).

Ebenfalls 1966 wurde von Fahrenholtz *et al.*<sup>[56]</sup> eine weitere Synthese von racemischem THC publiziert. Die Synthese erfolgte aus Olivetol und ( $\alpha$ )-Acetylglutarsäurediethylester (**AN**), durch eine Pechmann-Kondensation zu **AO**. Es folgten weitere Reaktionen, so dass über acht Stufen das ( $\pm$ )- $\Delta^9$ -THC erhalten werden konnte (Abbildung 13).

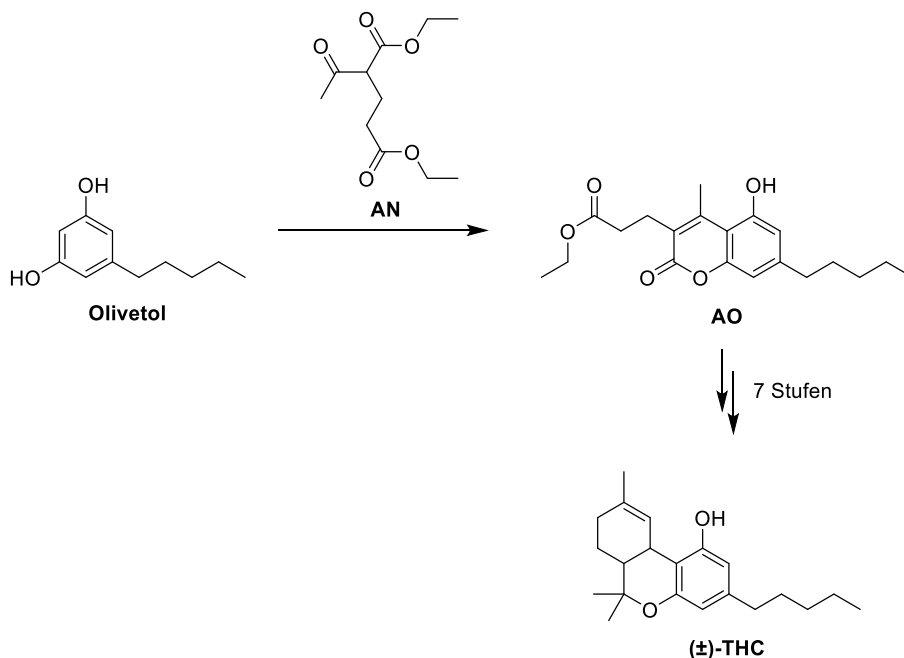


Abbildung 13: Synthese von racemischen THC nach Fahrenholtz *et al.*<sup>[56]</sup>

Die erste enantioselektive Totalsynthese von THC gelang 1967 durch Mechoulam, Braun und Gaoni.<sup>[57]</sup> Sie setzten ( $-$ )-Verbenol (**AP**) mit Olivetol und katalytischen

Mengen *para*-Toluolsulfonsäure um und erhielten Olivetylverbenyl (**AQ**). Dieses wurde anschließend mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  versetzt, wodurch das  $(-)\text{-}\Delta^8\text{-THC}$  erhalten werden konnte (von Mechoulam *et al.* als  $(-)\text{-}\Delta^{1(6)}\text{-THC}$  bezeichnet). Wurde  $(-)$ -Verbenol (**AP**) und Olivetol direkt mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  umgesetzt, konnte das  $(-)\text{-}\Delta^8\text{-THC}$  ohne isolierte Zwischenstufe erhalten werden.<sup>[34, 57]</sup>

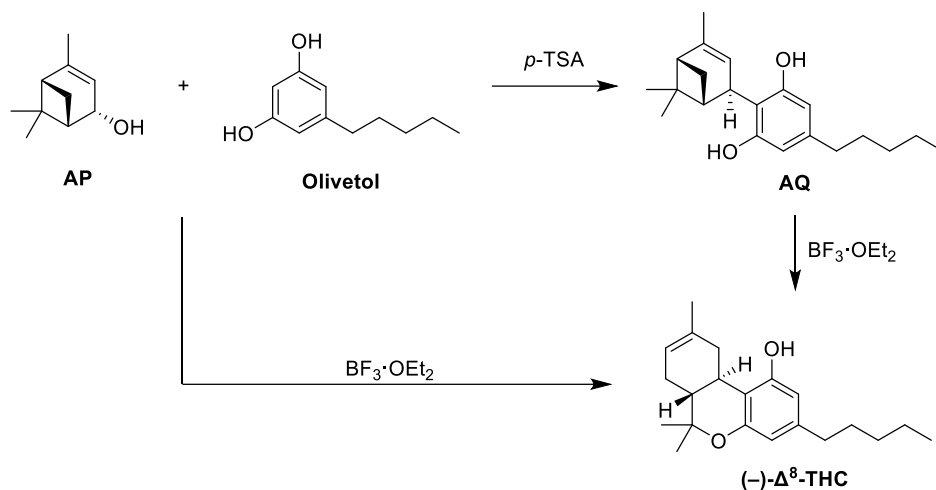


Abbildung 14: Erste enantioselektive Synthese von  $\Delta^8\text{-THC}$  nach Mechoulam, Braun und Gaoni.<sup>[57]</sup>

Eine Isomerisierung zum  $(-)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$  gelang durch Chlorierung mit  $\text{HCl}$  und anschließender Eliminierung durch  $\text{NaH}$ . Diese Isomerisierung wurde bereits von Fahrenholtz<sup>[56]</sup> bei der Synthese von racemischen THC angewandt, es wird dabei auch das Edukt,  $\Delta^8\text{-THC}$ , erhalten.<sup>[34, 57]</sup>

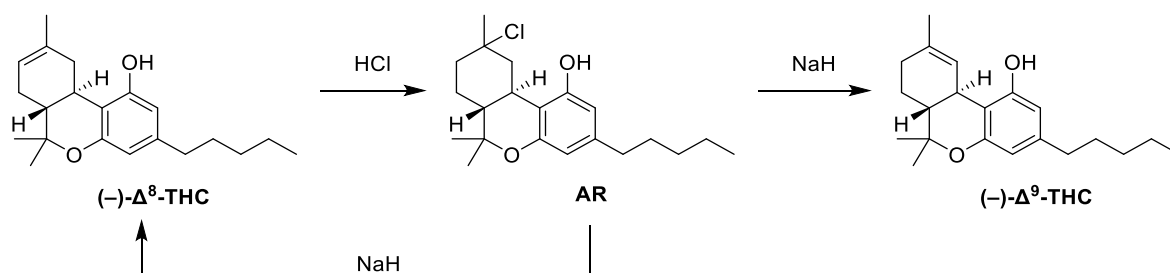


Abbildung 15: Isomerisierung von THC nach Mechoulam, Braun und Gaoni<sup>[57]</sup> beziehungsweise Fahrenholtz *et al.*<sup>[56]</sup>.

Weitere Synthesen folgten und beruhen meist auf der Synthese von CBD und anschließender Zyklisierung zu THC. Die Zyklisierung von CBD zu THC kann durch verschiedene Brønsted- oder Lewis-Säuren erfolgen. Je nach Wahl des Lösemittels,

der Säure, der Reaktionsdauer oder der Reaktionstemperatur wird  $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^9$ -THC oder *iso*-THC als Hauptprodukt erhalten.<sup>[58-59]</sup>

## 2.2 Metabolismus von Cannabis

Cannabinoide wirken auf das Endocannabinoid-System im Körper. Dieses besteht aus den Endocannabinoiden, Cannabinoidrezeptoren und Enzymen, welche die Endocannabinoide auf-, beziehungsweise abbauen.<sup>[60]</sup> Als Endocannabinoide werden körpereigene Stoffe bezeichnet, die an dieselben Rezeptoren wie Cannabinoide binden. Als wichtige Endocannabinoide sind Anandamid (Arachidonylethanolamid) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) zu nennen (Abbildung 16).

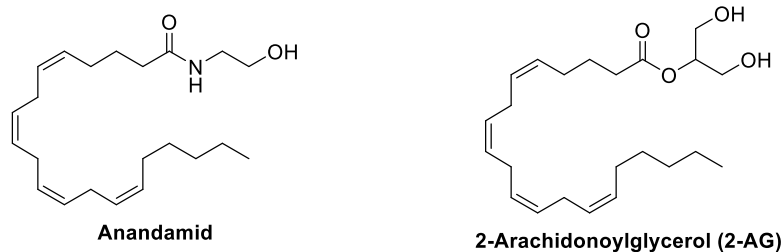


Abbildung 16: Im Körper vorkommende Endocannabinoide Anandamid und 2-AG.

Cannabinoide binden an die im menschlichen Körper vorkommenden Cannabinoidrezeptoren ( $CB_1$  und  $CB_2$ ) und aktivieren diese. Der  $CB_1$  Rezeptor kommt dabei vor allem im zentralen und peripheren Nervensystem vor, der  $CB_2$  Rezeptor in Teilen des Immunsystems wie den Leukozyten und der Milz.<sup>[61]</sup> Dadurch tragen die Endocannabinoide zur Steuerung von vielen verschiedenen Körperfunktionen bei.<sup>[62]</sup> Sie beeinflussen Prozesse des Schmerzempfindens, des Appetits, Entzündungsreaktionen, der Schlafregulierung, der Blutdruckregulierung, der Fortpflanzung, der Wahrnehmung und des Gedächtnisses.<sup>[60, 62-64]</sup>

Im Körper nicht natürlich vorkommende Cannabinoide, sogenannte Phytocannabinoide, wirken auf ähnliche Weise und können dadurch ebenfalls diverse Körperfunktionen beeinflussen. Die beiden häufigsten Cannabinoide,  $\Delta^9$ -THC und CBD binden dabei unterschiedlich stark an die Rezeptoren  $CB_1$  und  $CB_2$ . Die Bindungsstärke von  $\Delta^9$ -THC ist deutlich stärker als die des CBD.<sup>[65]</sup>

Einmal vom Körper aufgenommen, werden Cannabinoide vor allem in der Leber durch enzymatische Oxidation abgebaut. Die Oxidation von THC erfolgt zunächst zu dem weiterhin psychoaktiven 11-OH-THC und anschließend zum 11-COOH-THC

(11-Nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol), welches nicht weiter psychoaktiv wirkt.<sup>[66-68]</sup> Nach Glucuronidierung wird das metabolisierte THC anschließend über den Urin ausgeschieden (Abbildung 17).<sup>[61, 69-72]</sup> Nicht wasserlösliche und damit nicht über den Urin auszuscheidende Metabolite, wie das 11-OH-THC, werden über den Stuhl ausgeschieden.<sup>[69]</sup> CBD wird im Körper auf ähnliche Weise, zunächst zu 7-OH-CBD und anschließend zu 7-COOH-CBD, metabolisiert und anschließend über Stuhl beziehungsweise Urin ausgeschieden.<sup>[65, 69, 73]</sup> Der Metabolismus von Cannabinoiden ist komplex und führt zu einer Vielzahl an Metaboliten. Oxidationen und weitere Abbaureaktionen an anderen Positionen sind denkbar und finden ebenfalls statt.<sup>[73]</sup> Der Großteil des aufgenommenen THCs und CBDs wird jedoch wie beschrieben metabolisiert.

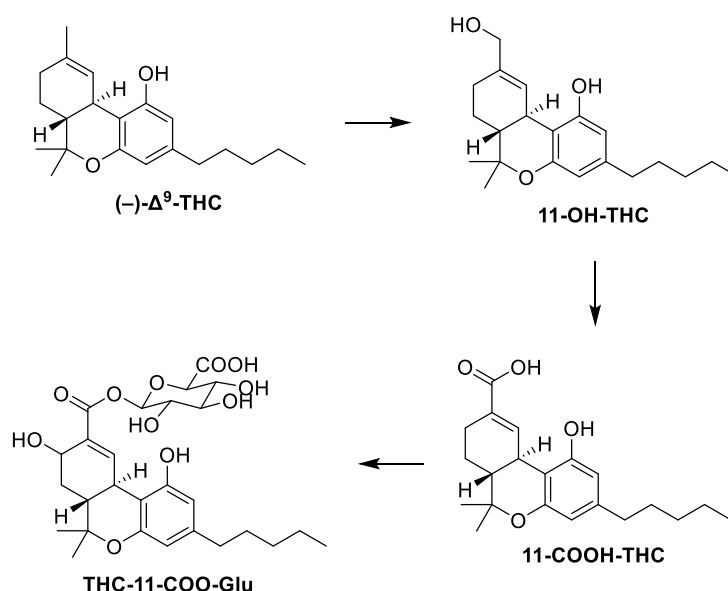


Abbildung 17: Metabolismus von Cannabinoiden am Beispiel von THC.

### 2.3 Asymmetrische Synthese

Im Jahr 1904 wird die asymmetrische Synthese von Willy Marckwald definiert als:

*„Asymmetrische Synthesen sind solche, welche aus symmetrisch konstituierten Verbindungen unter intermediärer Benutzung optisch-aktiver Stoffe, aber unter Vermeidung jedes analytischen Vorganges, optisch-aktive Substanzen erzeugen.“*<sup>[74]</sup>

Marckwald bezieht sich dabei auf die von ihm zuvor durchgeführte Synthese der optisch aktiven (S)-(+)-2-Methylbuttersäure (**AV**) (von Marckwald als L-Valeriansäure

bezeichnet).<sup>[75]</sup> Dazu versetzte Marckwald Ethylmethylmalonsäure (**AS**) mit (-)-Brucin um das Brucin-Salz **AT** zu erhalten. Durch die Salzbildung mit einer chiralen Base werden zwei Diastereomere gebildet, welche sich wiederum in ihren chemischen Eigenschaften unterscheiden. Dies nutzte Marckwald aus, da beim Kristallisieren der Verbindung lediglich ein Diastereomer ausfällt. Durch Erhitzen kann das Salz decarboxyliert werden, wodurch nach Ansäuern lediglich ein Enantiomer der 2-Methylbuttersäure entstehen sollte. Marckwald fand nach seinen Durchführungen einen Überschuss von 10 % der (S)-(+)-2-Methylbuttersäure (**AV**) vor.<sup>[75]</sup>

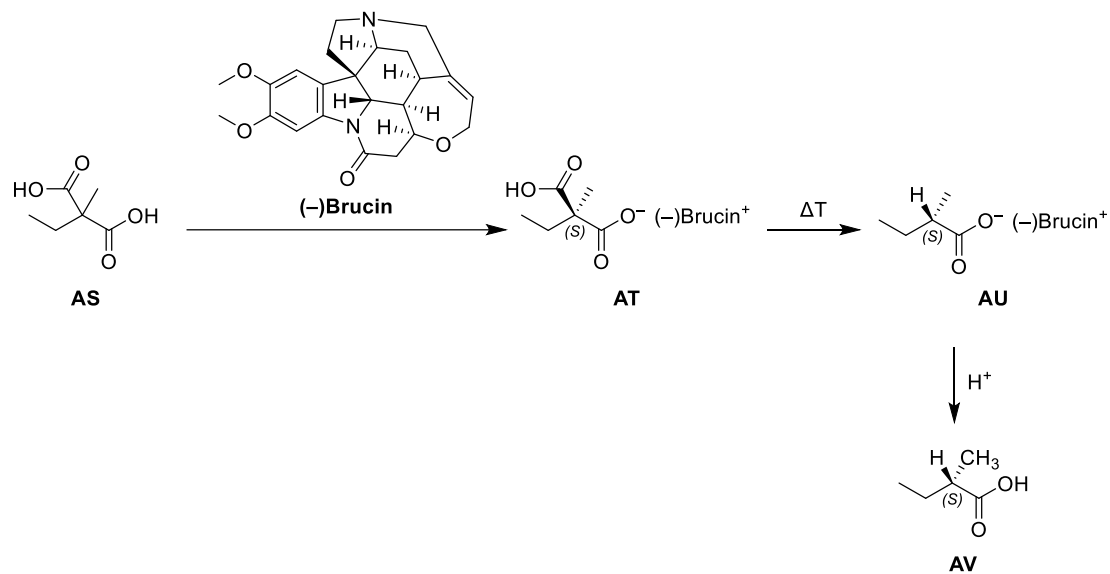


Abbildung 18: Erste asymmetrische Synthese, (S)-(+)-2-Methylbuttersäure (**AV**) nach Marckwald.<sup>[75]</sup>

Marckwalds Definition der asymmetrischen Synthese schließt die bereits zuvor von Fischer untersuchte Reaktion von Arabinose mit HCN aus.<sup>[76]</sup> Fischer beobachtete, dass bei dieser Reaktion zwei Diastereomere in unterschiedlichen Verhältnissen entstehen.<sup>[77]</sup> Da er aber das bereits stereoisomerenreine Kohlenhydrat als Ausgangsverbindung nutzte, galt es nach Marckwalds Definition nicht als asymmetrische Synthese. 1971 wurde von Morrison und Mosher eine andere Definition der asymmetrischen Synthese aufgestellt, welche die von Fischer durchgeführten Experimente mit einbezieht.<sup>[77]</sup>

*„An asymmetric synthesis is a reaction in which an achiral unit in an ensemble of substrate molecules is converted by a reactant into a chiral unit in such a manner that the stereoisomeric products are produced in unequal amounts.“<sup>[78]</sup>*

Diese Definition ähnelt der von der IUPAC 1996 aufgestellten, bis heute akzeptierten und gültigen Definition.

**„Stereo selective synthesis** A chemical reaction (or reaction sequence) in which one or more new elements of chirality are formed in a substrate molecule and which produces the stereoisomeric (enantiomeric or diastereoisomeric) products in unequal amounts. Traditionally called asymmetric synthesis.<sup>[79-80]</sup>

Nach den Arbeiten von Fischer und Marckwald auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese dauerte es bis in die 1950er Jahre, bis es gelang die Stereoinduktion in einer Reaktion besser zu verstehen. Cram stellte 1952 die Cram'sche Regel auf, mit der es möglich sein sollte, die Stereoselektivität einer Reaktion vorherzusagen.<sup>[81]</sup>

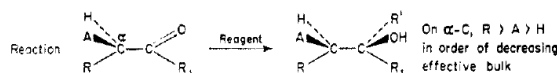
[CONTRIBUTION FROM THE DEPARTMENT OF CHEMISTRY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA, LOS ANGELES]

### Studies in Stereochemistry. X. The Rule of "Steric Control of Asymmetric Induction" in the Syntheses of Acyclic Systems

BY DONALD J. CRAM AND FATHY AHMED ABD ELHAFEZ

RECEIVED MARCH 12, 1952

A rule is proposed to correlate and predict the stereochemical direction of asymmetric induction in reactions of acyclic systems in which a new asymmetric center is created adjacent to an old: "In non-catalytic reactions of the type shown (Formulas), that diastereomer will predominate which would be formed by the approach of the entering group from the



least hindered side of the double bond when the rotational conformation of the C-C bond is such that the double bond is flanked by the two least bulky groups attached to the adjacent asymmetric center." This rule successfully correlates the configurations of thirty-five compounds prepared by six different reactions of the above type, in each case the stereochemical relationships between the asymmetric carbons of the substances having been demonstrated by some independent means. This rule has been used to predict the configurations of fifty compounds whose stereochemical structures have been hitherto unknown.

Abbildung 19: Von Cram 1952 publizierte Regel über sterische Kontrolle.<sup>[81]</sup>

Die Regel besagt, dass ein im Ausgangsmolekül vorhandenes Stereozentrum die Bildung eines neuen Stereozentrums in einer Reaktion aufgrund von sterischen Effekten beeinflusst. Cram postuliert, dass in einer Reaktion das angreifende Nucleophil die sterisch am wenigsten gehinderte Stelle angreift, wodurch bevorzugt ein Enantiomer gebildet wird.<sup>[81]</sup>

Nachdem verstanden wurde, wie eine Stereoinformation bei einer Reaktion induziert werden kann, wurden im Laufe der Zeit chirale Katalysatoren entwickelt. Diese sollen, durch Bindung oder Anlagerung an die Ausgangsverbindung, während einer Reaktion eine Stereoinformation induzieren, damit ein Enantiomer bevorzugt gebildet wird.

Bestimmte Stoffklassen, welche in der Natur in enantiomerenreiner Form vorkommen, wie Terpene, Kohlenhydrate oder Aminosäuren, haben sich hierbei als Ausgangsverbindungen für solche Katalysatoren bewährt. Bei dieser Auswahl an Naturstoffen spricht man vom sogenannten *chiral pool*.<sup>[82]</sup> Durch Derivatisierung ist es möglich, die Stereoselektivität des Katalysators weiter zu steigern. Eine besonders wichtige Rolle spielen hierbei die von Jacobsen 2003 als privilegierte Liganden bezeichneten Verbindungen.<sup>[83]</sup> Es zeigte sich, dass diese bei einer Vielzahl an Reaktionen eine gute Stereoselektivität liefern.

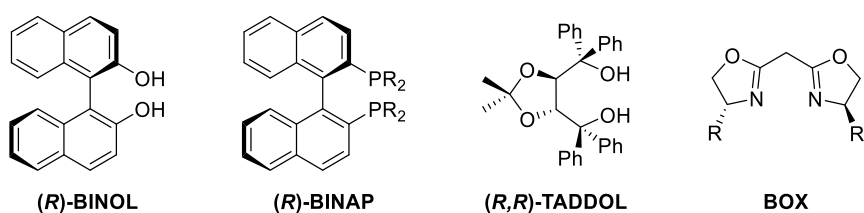


Abbildung 20: Beispielhafte Strukturen für privilegierte Liganden.<sup>[83-84]</sup>

Ihren Ursprung haben viele dieser Liganden in dem bereits genannten *chiral pool*, wie das TADDOL (Weinsäure) oder die BOX-Liganden (Aminosäuren). Liganden, wie das BINOL oder BINAP, haben sich ebenfalls bewährt

Die Wichtigkeit von asymmetrischen Synthesen wird betont durch die 2001 und 2021 verliehenen Nobelpreise in Chemie „for their work on *chirally catalysed hydrogenation reactions*“ an William S. Knowles und Ryoji Noyori beziehungsweise „for his work on *chirally catalysed oxidation reactions*“ an K. Berry Sharpless<sup>[85]</sup> und „for the *development of asymmetric organocatalysis*“ an Benjamin List und David W.C. MacMillan<sup>[86]</sup>.

## 2.4 Diels-Alder-Reaktion

Die Diels-Alder-Reaktion wurde 1928 vom deutschen Chemiker Otto Diels und seinem Studenten Kurt Alder entdeckt. Sie untersuchten die Reaktion von *p*-Chinon (**AW**) mit Cyclopentadien (**AX**) und zeigten, dass entgegen den zuvor publizierten Aussagen, ein [4+2]-Cycloadditionsprodukt (**AZ**) erhalten wird.<sup>[87]</sup>

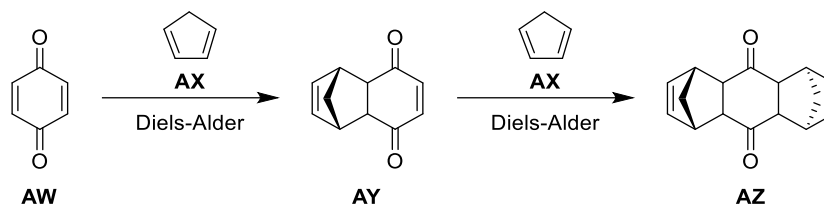


Abbildung 21: Die 1928 von Otto Diels und Kurt Alder publizierte [4+2]-Cycloaddition von *p*-Chinon (**AW**) mit Cyclopentadien (**AX**) zum einfachen (**AY**) und doppelten (**AZ**) Additionsprodukt.<sup>[87]</sup>

Aufgrund dieser Untersuchungen wurden Diels und Alder 1950 mit dem Nobelpreis in Chemie „for their discovery and development of the diene synthesis“ ausgezeichnet.<sup>[88]</sup>

Die Diels-Alder-Reaktion ist eine [4+2]-Cycloaddition, bei der ein konjugiertes Dien mit einem Dienophil reagiert und dabei ein Cyclohexen-Derivat bildet. Dabei reagiert das höchste besetzte Molekülorbital (HOMO, *highest occupied molecular orbital*) des Diens mit dem niedrigsten unbesetzten Molekülorbital (LUMO, *lowest unoccupied molecular orbital*) des Dienophils.

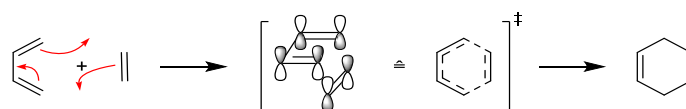


Abbildung 22: Orbitalbetrachtung der Diels-Alder-Reaktion.

Im Übergangszustand überlappen hierbei die *p*-Orbitale des Diens mit denen des Dienophils und es kommt zu einem Zustand mit sechs delokalisierten  $\pi$ -Elektronen, welcher als Übergangszustand mit einem aromatischen Charakter beschrieben werden kann. Durch Zugabe einer Lewis-Säure kann, durch Komplexbildung des Lewis-Säuren-Katalysators mit dem Dienophil, die Energiedifferenz des HOMOs und des LUMOs reduziert werden. Dies hat zur Folge, dass die Aktivierungsbarriere der Reaktion gesenkt wird.<sup>[89-90]</sup>

Bei einer Diels-Alder-Reaktion wird meist das kinetisch kontrollierte *endo*-Produkt als Hauptprodukt erhalten.<sup>[91-92]</sup> Nach Woodward und Hoffmann gilt diese *endo*-Regel aufgrund von stabilisierenden Grenzorbitalwechselwirkungen.<sup>[89-90, 93]</sup> Berechnungen zeigen, dass dies nicht die alleinige Ursache ist. Bei der Reaktion von Cyclopentadien mit Maleinsäureanhydrid konnte durch Berechnungen gezeigt werden, dass der Übergangszustand, welcher bei der Reaktion durchlaufen werden muss, bei dem *exo*-Produkt stärker destabilisiert ist als beim *endo*-Produkt. Es wird daher bevorzugt das

*endo*-Produkt erhalten.<sup>[91]</sup> Andere Untersuchungen zeigen, dass es weitere Effekte gibt, welche stärkeren Einfluss auf die Stereoselektivität haben, als die Effekte der Grenzorbitalwechselwirkungen.<sup>[92]</sup> Die *endo*-Selektivität einer Diels-Alder-Reaktion kann durch Zugabe von Lewis-Säuren gesteigert werden.<sup>[89-90]</sup> Zudem kann die Zugabe einer Lewis-Säure die Regioselektivität einer Diels-Alder-Reaktion umkehren, wie von Kishi *et al.*<sup>[94-97]</sup> bei der Totalsynthese von Tetrodotoxin gezeigt wurde.<sup>[89-90]</sup>

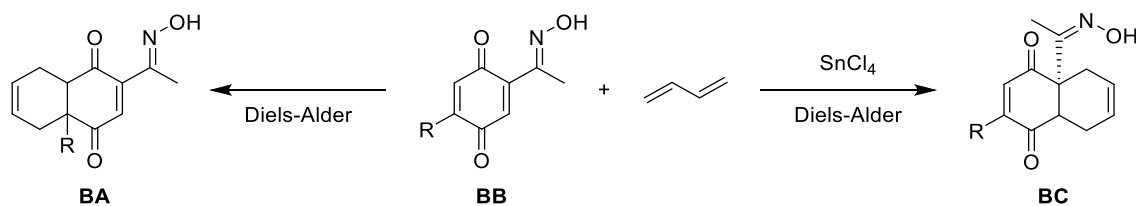


Abbildung 23: Diels-Alder-Reaktion von Kishi *et al.*<sup>[94-97]</sup> zur Totalsynthese von Tetrodotoxin, bei der die Regioselektivität durch Zugabe einer Lewis-Säure umgekehrt werden konnte.

Die Umkehrung der Regioselektivität lässt sich darauf zurückführen, dass die Oximfunktion in der Regel als Elektronendonator wirkt. Dadurch reagiert die weiter entfernte Doppelbindung als elektronenschwächere Region bevorzugt mit dem Dien. Bindet jedoch SnCl<sub>4</sub> als Lewis-Säure an das Oxim, wird diesem Elektronendichte entzogen. Die Oximfunktion wirkt daher als Elektronenakzeptor und die näherliegende Doppelbindung reagiert als elektronenarmes Dienophil.<sup>[89-90, 97]</sup>

Diels-Alder-Reaktionen sind in der Totalsynthese vieler Naturstoffe zu finden. Beispielsweise in der Synthese des Paclitaxel nach Nicolaou *et al.*<sup>[98-101]</sup> oder des Pinnatoxin A nach Kishi *et al.*<sup>[102]</sup>. Die Diels-Alder-Reaktion kann dabei sowohl intermolekular (am Beispiel von Paclitaxel) als auch intramolekular (am Beispiel von Pinnatoxin A) verlaufen.<sup>[89-90]</sup>

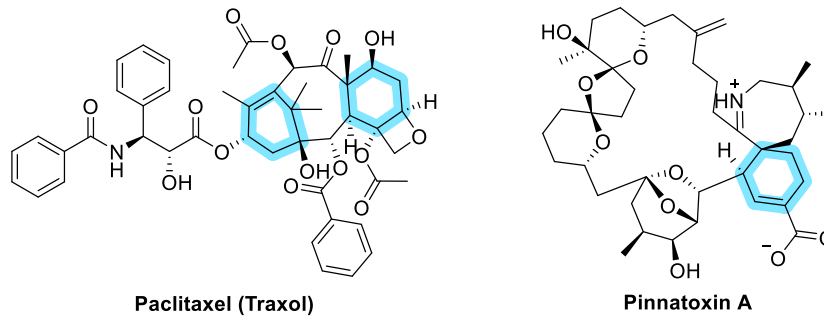


Abbildung 24: Die Naturstoffe Paclitaxel<sup>[98-101]</sup> und Pinnatoxin A<sup>[102]</sup>, bei deren Totalsynthese Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt wurden. Markierte Bereiche zeigen die Strukturen, welche durch Diels-Alder-Reaktionen realisiert wurden.

Eine Diels-Alder-Reaktion erzeugt bis zu vier Stereozentren. Eine erste enantioselektive Synthese, durch Zugabe einer chiralen Lewis-Säure, gelang 1988 Yamamoto *et al.*<sup>[103]</sup>. Sie setzten Cyclopentadien (**AX**) mit Acrylsäure (**BD**) unter Zugabe des auf Weinsäure basierenden Borkatalysators (**BE**) um und erhielten das Diels-Alder-Produkt **BF** mit einem *ee*-Wert von 78 %.<sup>[103-104]</sup>

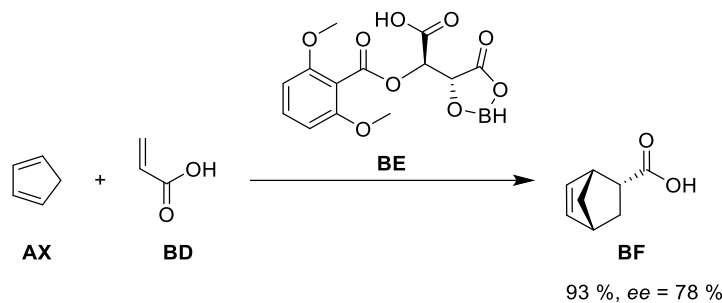


Abbildung 25: Erste enantioselektive Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien (**AX**) mit Acrylsäure (**BD**) durch den chiralen Borsäurekatalysator **BE** nach Yamamoto *et al.*<sup>[103]</sup>.

Weitere chirale Borkomplexe wurden entwickelt, um Diels-Alder-Reaktionen mit noch höheren Enantiomerenüberschüssen zu realisieren. 1994 entwickelten Ishihara *et al.*<sup>[105]</sup> Borkomplexe, welche intramolekular durch Brønstedtsäuren aktiviert werden. Mit ihnen gelang es, Reaktionen mit sehr guten *ee*-Werten bis >99 % zu realisieren.<sup>[105]</sup>

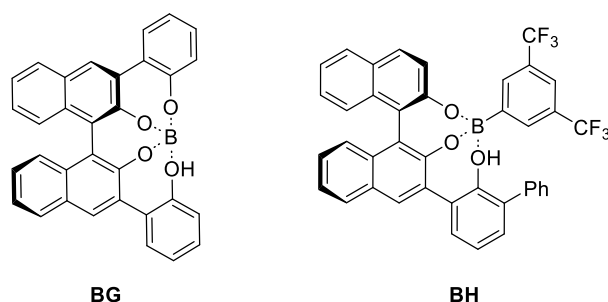


Abbildung 26: Chirale Borsäurekatalysatoren **BG** und **BH** mit intramolekularen Brønstedsäuren zur Diels-Alder-Reaktion nach Ishihara *et al.*<sup>[105-106]</sup>

Es zeigte sich, dass die intramolekulare Brønstedsäure wichtig für die Geschwindigkeit und Enantioselektivität der untersuchten Diels-Alder-Reaktionen ist. Als Grund hierfür wurde die  $\pi$ - $\pi$ -Donor-Akzeptor-Wechselwirkung und die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Katalysator und Substrat genannt.<sup>[104, 106]</sup>

Eine Vielzahl von weiteren chiralen, auf Lewis-Säure basierenden, Katalysatoren wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen veröffentlicht. Darunter Kupfer-, Aluminium-, Indium-, Magnesium-, Zink-, Eisen-, Cobalt-, Chrom- und Seltenerd-Komplexe.<sup>[104]</sup>

Eine nicht auf Lewis-Säuren basierende Möglichkeit zur enantioselektiven Katalyse stellt die Organokatalyse dar. Der spätere Nobelpreisträger MacMillan und Mitarbeiter zeigten, dass Diels-Alder-Reaktionen durch Zugabe eines chiralen sekundärenamins mit Enantiomerenüberschüssen von 48 % bis zu 93 % verlaufen.<sup>[107]</sup> MacMillan setzte dabei verschiedene Diene mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden um. Das chirale Aminhydrochlorid **BI** zeigte sich dabei als besonders effektiv.

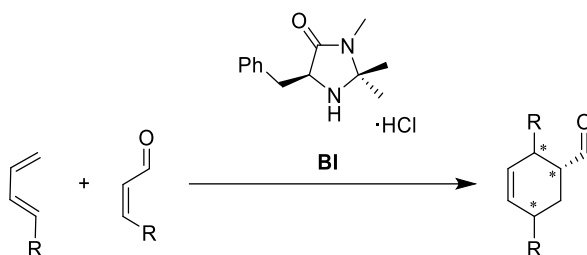


Abbildung 27: Enantioselektive Diels-Alder-Reaktion mit Einsatz des Organokatalysators **BI**.<sup>[107]</sup>

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist die Synthese von Isohexahydrocannabinolen (*iso*-HHC). Hexahydrocannabinol kommt in geringen Mengen in der Hanfpflanze natürlich vor<sup>[108]</sup>, wird jedoch in der Regel durch Hydrierung von THC gewonnen.<sup>[109-110]</sup> Die *iso*-Cannabinole zeichnen sich durch einen Ringschluss über Position 3 des Terpenrestes mit der Hydroxyfunktion am Resorcinrest aus. Sie entstehen als Nebenprodukte bei der synthetischen Darstellung von THC aus CBD.<sup>[25, 111]</sup> Durch Hydrierung der Doppelbindung des Isotetrahydrocannabinol (*iso*-THC) wird das Isohexahydrocannabinol (*iso*-HHC) erhalten. *iso*-HHC hat drei Stereozentren, jedoch bedingen sich zwei davon gegenseitig, wodurch vier Stereoisomere möglich sind. Jeweils zwei der Konfigurationsisomere verhalten sich als Enantiomere, die restlichen verhalten sich zueinander als Diastereomere (Abbildung 28).

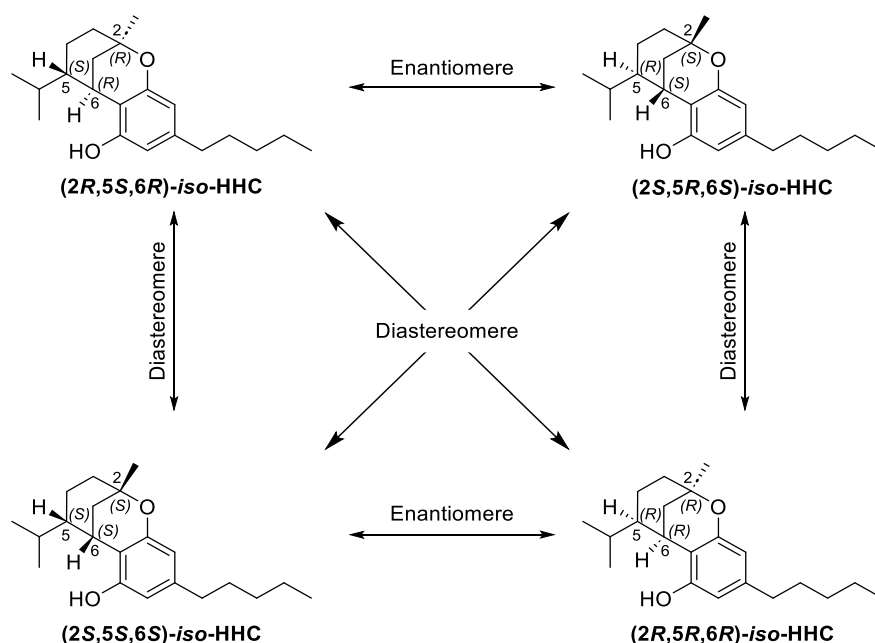


Abbildung 28: Mögliche Diastereomere des *iso*-HHC und deren Stereozentren.

Im Nachfolgenden wird die Synthese der einzelnen *iso*-HHC näher beschrieben.

#### 3.1 Synthese aus CBD

Die Synthese des (2*R*,5*S*,6*R*)-*iso*-HHC (**3**) kann aus (–)-CBD, welches als Isolat aus Extraktionen der Cannabispflanze gewonnen wird, erfolgen. Hierzu wird das CBD zunächst durch Zugabe einer Lewis-Säure zu *iso*-THC (**1**) zyklisiert.<sup>[58, 112]</sup> Im

Anschluss muss die verbleibende Doppelbindung am Terpenrest hydriert werden. Die Synthese von *iso*-THC (**1**) erfolgt in der Regel als Nebenprodukt bei der Zyklisierung von CBD zu  $\Delta^8$ -THC oder  $\Delta^9$ -THC.<sup>[25]</sup> Nach Marzullo *et al.*<sup>[58]</sup> kann **1**, durch die Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  als Lewis-Säure in Acetonitril bei  $-10^\circ\text{C}$  nach 6 Stunden, als Hauptprodukt, mit einer Ausbeute von 35 %, erhalten werden (Mischung aus  $\Delta^8$ -*iso*-THC und  $\Delta^{4(8)}$ -*iso*-THC). Andere Lösemittel oder Lewis-Säuren liefern als Hauptprodukt die zu erwartenden Konstitutionsisomere  $\Delta^8$ -THC, beziehungsweise  $\Delta^9$ -THC.<sup>[58]</sup> Die Umsätze von Marzullo *et al.* wurden durch HPLC-Messung und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt. Eine isolierte Ausbeute wurde nicht angegeben. Die Reaktion wurde wie beschrieben<sup>[58]</sup> durchgeführt, es konnte jedoch eine isolierte Ausbeute des *iso*-THC (**1**) von lediglich 5 % erhalten werden.

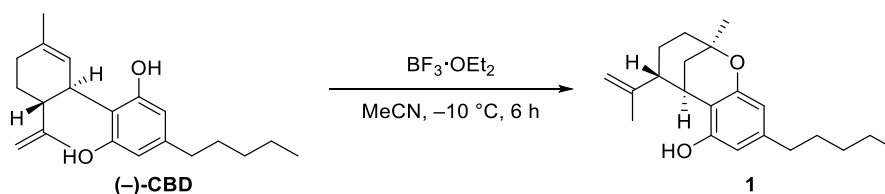


Abbildung 29: Zyklisierung von CBD-Isolat zu *iso*-THC nach Marzullo *et al.*<sup>[58]</sup>.

Da die endständige Doppelbindung des CBDs reaktiver gegenüber Hydrierung ist, ist es möglich zunächst diese, mit katalytischen Mengen Pt unter Wasserstoffatmosphäre, zu hydrieren.<sup>[113-115]</sup> Um die Selektivität zu erhöhen, wurde die Reaktion bei  $0^\circ\text{C}$  durchgeführt. Es konnte einfach hydriertes CBD (**2**) mit einer Ausbeute von 27 % erhalten werden. Da die zur Zyklisierung zu THC bevorzugte Doppelbindung dadurch nicht mehr vorhanden war, konnte durch eine anschließende Zyklisierung mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  das ( $2R,5S,6R$ )-*iso*-HHC (**3**) mit einer Ausbeute von 75 % erhalten werden.

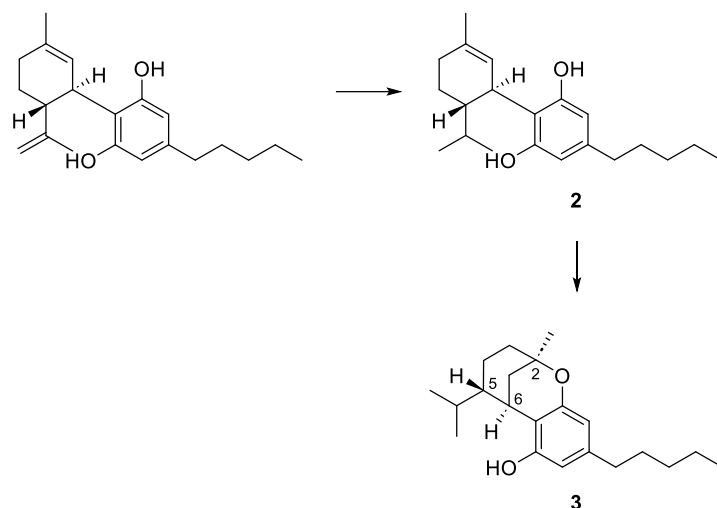


Abbildung 30: Synthese des  $(2R,5S,6R)$ -*iso*-HHC (**3**) aus CBD-Isolat durch Hydrierung und säurekatalysierter Zyklisierung.

$(2R,5S,6R)$ -*iso*-HHC (**3**) wurde so über zwei Stufen aus CBD mit einer Ausbeute von 20 % erhalten. Durch eine selektivere Hydrierung der terminalen Doppelbindung sollte es möglich sein, die Ausbeute weiter zu steigern.

### 3.1.1 Isomerisierung der terminalen Doppelbindung

Wird die endständige Doppelbindung des CBD umgelagert oder funktionalisiert, steht diese nicht mehr für die Zyklisierungsreaktion von CBD zum THC-Derivat zur Verfügung. Es wurde daher untersucht, ob es möglich ist, die terminale Doppelbindung durch Funktionalisierung oder Umlagerung zu blockieren. Dadurch wäre es möglich, die Ausbeute einer Zyklisierungsreaktion von CBD zum  $(2R,5S,6R)$ -*iso*-HHC (**3**) weiter zu steigern.

Hierfür wurden zunächst die Hydroxy-Funktionen des  $(-)$ -CBDs durch verschiedene Schutzgruppen geschützt, um die Derivate **4a-c** im Anschluss den Isomerisierungsreaktionen zu unterziehen. Bedingungen und Ausbeuten der Reaktionen werden in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Schützung der Hydroxyfunktion von (-)-CBD durch verschiedene Schutzgruppen mit Bedingungen und Ausbeute.

Eintrag	Schutzgruppe	Bedingung	Produkt, Ausbeute
1	Tetrafluorpyridinyl -	Pentafluorpyridin, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN, 16 h, RT	<b>4a</b> , 99 %
2	Methyl-	Methyliodid, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, 22 h, RT	<b>4b</b> , 84 %
3	Acetyl-	Essigsäureanhydrid, Pyridin, DCM, 20 h, RT	<b>4c</b> , 87 %

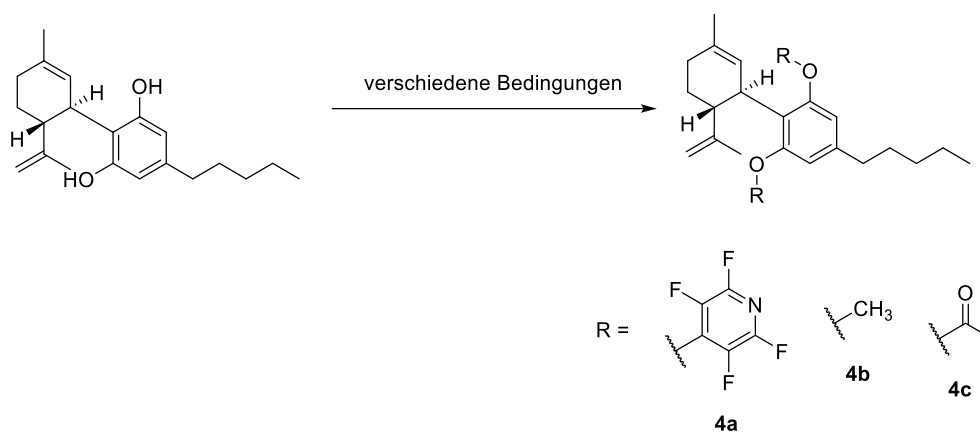


Abbildung 31: Schützung der Hydroxyfunktion des (-)-CBDs.

In der Literatur<sup>[116-118]</sup> wird beschrieben, dass Doppelbindungen durch Ir-Katalysatoren, wie Ir(COD)[PCH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub><sup>+</sup>·PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, umgelagert werden können. Der Versuch, die Doppelbindung von tetrafluorpyridinylgeschütztem CBD (**4a**) zum Derivat **5** zu isomerisieren, führte nach 18 Stunden zu keiner Reaktion.

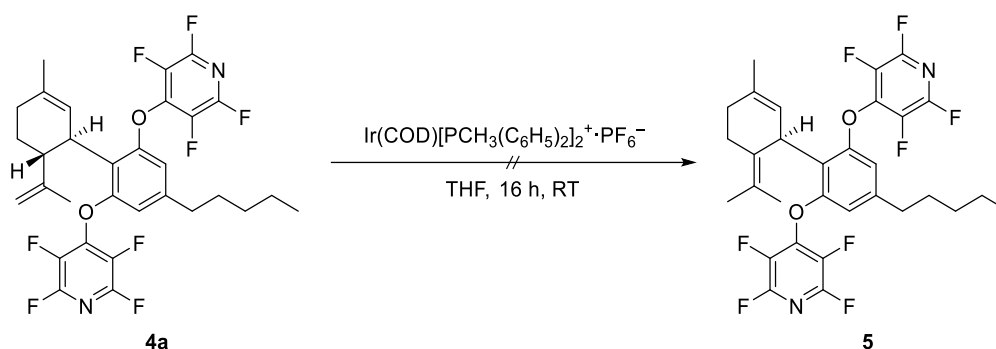


Abbildung 32: Isomerisierung der terminalen Doppelbindung mittels eines Iridiumkomplex.

Eine Umlagerung zur thermodynamisch stabileren, höher substituierten Doppelbindung scheint nach Masilamani *et al.*<sup>[119]</sup> durch Umsatz mit flüssigem SO<sub>2</sub> möglich; (-)-CBD und die verschiedenen Derivaten **4a-c** wurden daher mit flüssigem SO<sub>2</sub> versetzt. Bei keinem der Derivate konnte eine Reaktion festgestellt werden.

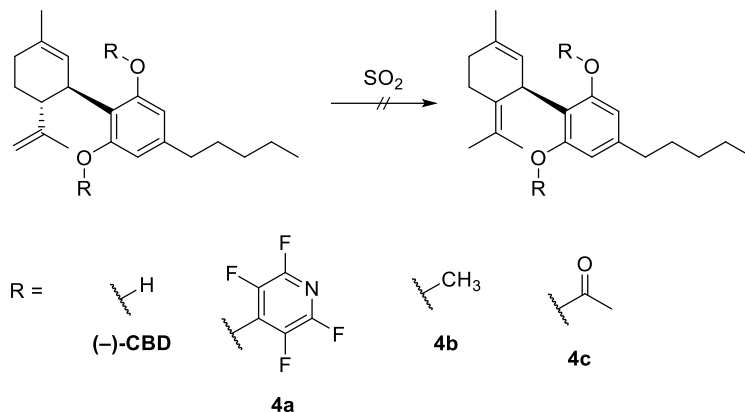


Abbildung 33: Isomerisierung der terminalen Doppelbindung nach Masilamani *et al.*<sup>[119]</sup> mittels SO<sub>2</sub>.

Da keine der beiden Untersuchungen zur Isomerisierung der Doppelbindung erfolgreich war und eine Isomerisierung mit einem Verlust eines Stereozentrums einher geht, wurde dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt.

### 3.1.2 Funktionalisierung der terminalen Doppelbindung

Eine weitere Möglichkeit die Doppelbindung gegen eine Reaktion zum Ringschluss zu blockieren, ist es sie, durch Einführen funktioneller Gruppen, zu maskieren. Dies wurde sowohl durch eine Dihydroxylierung mittels OsO<sub>4</sub>, als auch durch Oxidation zum Keton, ebenfalls mit OsO<sub>4</sub>, versucht. Beide Reaktionen erfolgten nach Literatur<sup>[120]</sup>, es konnte weder das Dihydroxiderivat **6** noch das Keton **7** erhalten werden.

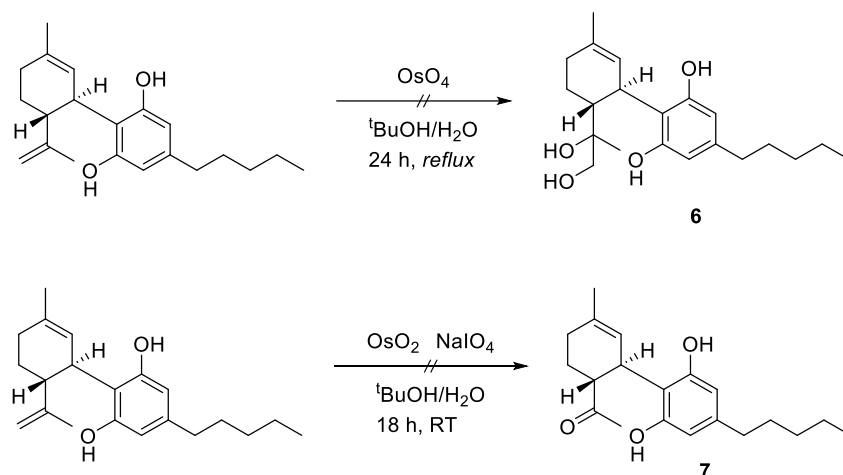


Abbildung 34: Funktionalisierung der terminalen Doppelbindung durch  $\text{OsO}_4$ .

### 3.2 Aufbau eines Terpens

Im Weiteren wurde untersucht, ob eine Synthese der einzelnen Isomere durch den Aufbau des entsprechenden Terpenrestes, mit anschließender Kupplung mit Olivetol, möglich ist. Ziel war es, ein Terpen-Derivat mit definierten Stereozentren aufzubauen. Durch Kupplung mit Olivetol sollte sowohl ein *trans*-HHC-Derivat in höheren Ausbeuten als auch ein *cis*-HHC-Derivat erhalten werden. Bei beiden wäre eine anschließende Zyklisierung zum *iso*-HHC möglich.

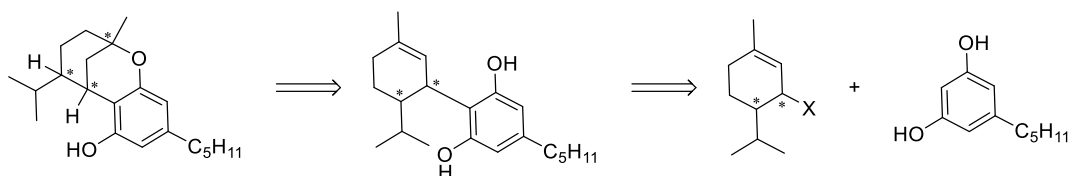


Abbildung 35: Synthesestrategie durch Kupplung eines enantiomerenreinen Terpen-Derivats mit Olivetol.

#### 3.2.1 Synthese eines Terpens aus Limonen

Für die Synthese des Terpen-Derivats **10** wurde (*R*)-Limonen platinkatalysiert hydriert. Auch hier war es möglich, durch eine niedrige Reaktionstemperatur zunächst die terminale Doppelbindung zu hydrieren, um das einfach hydrierte Produkt **8** zu erhalten. Als Nebenprodukt wurde vollständig gesättigtes Limonen, *p*-Menthan (**9**), erhalten. Zur Kupplung mit Olivetol sollte das Terpen anschließend in einer Wohl-Ziegler-Bromierung halogeniert werden. Hierzu wurde **8** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und

Benzoylchlorid in Chloroform umgesetzt. Es konnte jedoch keine Reaktion zum gewünschten Produkt **10** festgestellt werden.

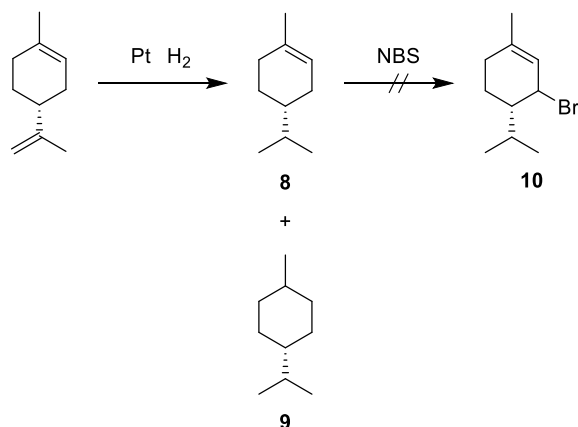


Abbildung 36: Hydrierung von (*R*)-Limonen zu **8** und **9**. Die anschließende Bromierung zu **10** lieferte nicht das gewünschte Produkt.

Eine weitere Möglichkeit das gewünschte Produkt zu erhalten, wäre **8** zunächst zu hydroxylieren, um **11b** zu erhalten. Anschließend könnte in einer Appel-Reaktion die Hydroxy-Funktion mit einem Halogenid substituiert werden. Zur Reaktion zu **11a–e** wurde **8** nach Serra *et al.*<sup>[121]</sup> für 7 Tage mit Sauerstoff in Ethanol, mit Bengal Rosa als Katalysator, zur Reaktion gebracht. Eine Hydroxylierung des Edukts konnte zwar festgestellt werden, jedoch ohne jegliche Selektivität an allen Kohlenstoffatomen im Molekül (**11a–e**). Das Gemisch ließ sich durch säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel nicht vollständig trennen. Das Produktgemisch wurde in einer Appel-Reaktion mit Iod, Imidazol und Triphenylphosphan in DCM umgesetzt, es konnte jedoch lediglich das an der Methylfunktion iodierte Produkt **12** erhalten werden. Die Ausbeute lag hierbei bei 6 %.

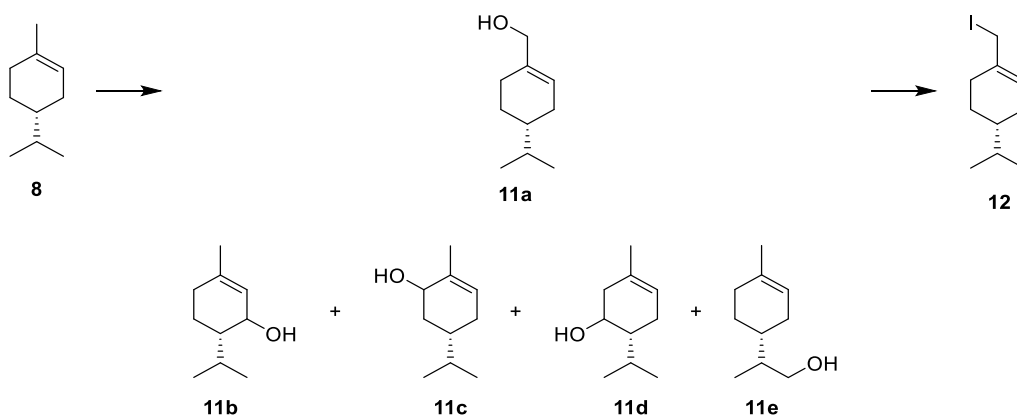


Abbildung 37: Hydroxylierung von **8** und anschließende Appel-Reaktion.

Da die Hydroxylierung mit Bengal Rosa und anschließender Halogenierung nicht erfolgreich war, wurde eine weitere Syntheseroute untersucht.

### 3.2.2 Synthese eines Terpens aus Piperiton

Wird die Ketofunktion des in der Natur enantiomerenrein vorkommenden Piperiton zum Alkohol reduziert, ist es möglich Piperitol zu erhalten.<sup>[122]</sup>

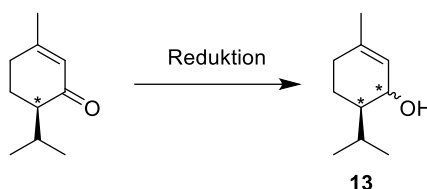


Abbildung 38: Reduktion der Ketoverbindung von Piperiton (**13**).

Eine Reduktion von Piperiton zu **13** erfolgte mittel  $\text{LiAlH}_4$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  mit einer Ausbeute von 87 %. Da die Reduktion nicht stereospezifisch verläuft, entstehen bei der Reduktion zwei Diastereomere. Diese lassen sich durch Säulenchromatographie trennen.

Nach einer Kupplung mit Olivetol durch  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  und  $\text{Al}_2\text{O}_3$  konnte massenspektrometrisch ein Kupplungsprodukt mit dem zu erwartenden Molekülgewicht nachgewiesen werden. Dieses konnte nicht isoliert werden. Es erfolgte daher keine Aufklärung der Struktur der Verbindung.

### 3.2.3 Synthese eines Terpens aus But-2-enol

Da es möglich scheint, aus einem Monoterpen mit einer Alkoholfunktion, durch Kupplung mit Olivetol, ein Cannabinoid-Derivat zu erhalten, wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, um ein geeignetes Terpen zu synthetisieren. Ziel war es, das *cis*-Piperitol (**14**) aus 3-Methylbut-2-enol zu synthetisieren und dieses anschließend mit Olivetol zu koppeln. Eine Diels-Alder-Reaktion stellt hierbei einen Schlüsselschritt dar, da dadurch stereoselektiv die beiden *cis*-Enantiomere (**14**) erhalten werden können. Werden diese in einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit Olivetol umgesetzt, werden Stereoisomere erhalten, welche sich chromatographisch trennen lassen.

Zunächst wurde, durch eine Oxidation mit Mangandioxid ( $\text{MnO}_2$ ), das 3-Methylbut-2-enol in guter Ausbeute zum Aldehyd **15** oxidiert. Hierbei zeigte sich, dass bei einer Oxidation mit kommerziell erhältlichem, reinem  $\text{MnO}_2$  keine Reaktion stattfindet. Nach Attenburrow *et al.*<sup>[123]</sup> muss das  $\text{MnO}_2$  zunächst aktiviert werden.

Hierzu wurde  $\text{MnO}_2$  frisch synthetisiert. Die Synthese erfolgte aus Kaliumpermanganat mit Mangansulfat-Monohydrat und Natriumhydroxid in Wasser. Das entstandene  $\text{MnO}_2$  wurde anschließend für 48 Stunden bei Raumtemperatur an der Luft getrocknet und in der Oxidation eingesetzt. Die Reaktion mit frisch dargestelltem, aktiviertem  $\text{MnO}_2$  bei  $80\text{ }^\circ\text{C}$  in DCM lieferte das 3-Methylbut-2-enal (**15**) mit einer Ausbeute von 96 %.

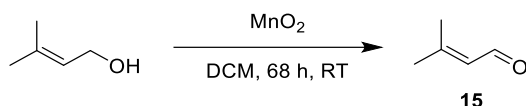


Abbildung 39: Oxidation von 2-Methylbut-2-enol zum 2-Methylbut-2-enal (**15**).

Der erhaltene Aldehyd wurde anschließend mit Natriumacetat in Essigsäureanhydrid in das 3-Methylbut-1,3-dienylacetat (**16**) überführt. Es konnte das gewünschte Produkt **16** mit einer Ausbeute von 53 % erhalten werden. Des Weiteren wurde mit einer Ausbeute von 20 % das Prenolacetat (**17**) als Nebenprodukt erhalten.

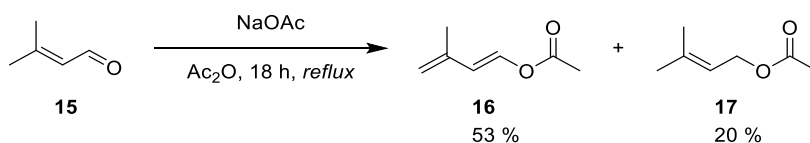


Abbildung 40: Reaktion des 2-Methylbut-2-enal (**15**) mit Natriumacetat in Essigsäureanhydrid zum 2-Methylbut-1,3-dienylacetat (**16**).

Das erhaltene Dien **16** konnte in einer Diels-Alder-Reaktion mit Methylvinylketon umgesetzt werden. Da Diels-Alder-Reaktionen stereoselektiv verlaufen, war es möglich, dadurch *cis*-6-Acetyl-3-methylcyclohex-2-en-1-ylacetat (**18**) zu erhalten. Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 11 % erhalten werden. Die Literatur verspricht deutlich höhere Ausbeuten, jedoch ist davon auszugehen, dass das Methylvinylketon bereits zum Teil polymerisiert vorlag.

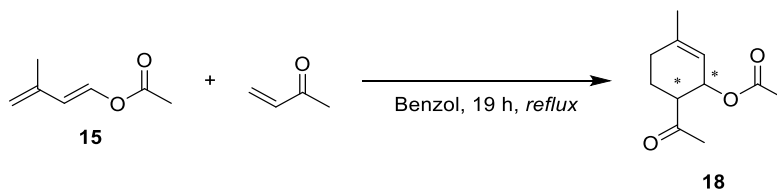


Abbildung 41: Diels-Alder-Reaktion von 2-Methylbut-1,3-dienylacetat (**15**) mit Methylvinylketon zu **18**.

NOSEY-NMR-Spektroskopie sowie die Kupplung der Protonen von  $J_{H-1,6} = 3.4$  Hz zeigten, dass das *cis*-Isomer vorliegt

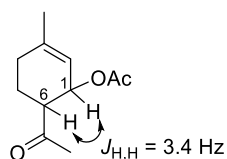


Abbildung 42: Erhaltenes Diels-Alder-Produkt **18** mit der Kopplungskonstante  $J_{H,H} = 3.4$  Hz der Protonen an Position 1 und 6.

Eine anschließende Wittig-Reaktion mit  $\text{PPh}_3\text{MeBr}$  und *sec*-BuLi in THF lieferte das zu erwartende Olefin **19** mit einer Ausbeute von 48 %. Aus **19** konnte durch Deacetylierung, in methanolischer Ammoniaklösung und anschließende Zugabe von Kaliumhydroxid das *cis*-*iso*-Piperitenol (**20**) mit einer Ausbeute von 72 % erhalten werden. Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte nach 29 Stunden eine nicht vollständige Reaktion, jedoch wurde die Reaktion nach dieser Zeit beendet, da kein weiterer Reaktionsfortschritt erkennbar war. Bei der Aufreinigung konnten 16 % des Edukts wieder erhalten werden.

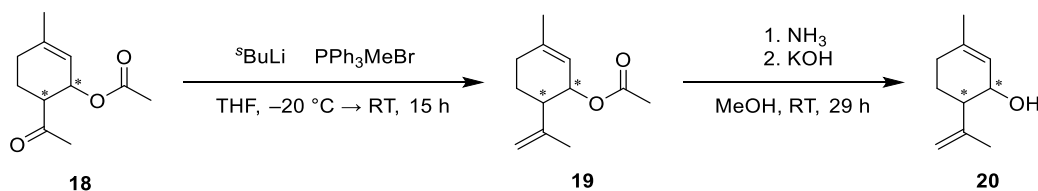


Abbildung 43: Wittig-Reaktion zu **19** und anschließende Acetat-Entschützung durch Ammoniak in Methanol zu **20**.

Um das *cis*-Piperitol (**14**) zu erhalten, wurde eine katalytische Hydrierung mittels Platin auf Aktivkohle, unter Wasserstoffatmosphäre, ähnlich der in Abschnitt 3.2.1 erwähnten, durchgeführt. Es sollte ebenfalls die endständige Doppelbindung hydriert werden. Das gewünschte Produkt **14** konnte nicht erhalten werden. Das Edukt konnte ebenfalls nicht wieder erhalten werden.

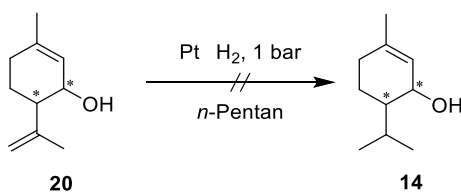


Abbildung 44: Hydrierung von **20** zu **14** durch Pt unter Wasserstoffatmosphäre.

Da das *cis*-Piperitol (**14**) nicht erhalten wurde, konnte keine Kupplung mit Olivetol durchgeführt werden.

### 3.3 Synthese mit Isoprenthioether

Eine weitere Syntheseroute, bei der ebenfalls eine Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt dient, orientiert sich an Inoue *et al.*<sup>[124-125]</sup> Hierbei wurde Isoprenol zunächst zum Tosylat **21** und anschließend mit Isopropanthiol zum Thioether **22** umgesetzt. Dieser soll mit einem geschützten Olivetol-Derivat gekuppelt werden. Anschließend soll das Produkt acyliert und in einer Diels-Alder-Reaktion zum Cannabinoid-Derivat **BJ** umgesetzt werden. Diese Syntheseroute verspricht, dass die Protonen an Position 5 und 6 im Terpen entsprechend der enantioselektiven Diels-Alder-Reaktion, ebenfalls in *cis*-Position stehen.

Die Synthese des Tosylats **21** gelang mit Tosylchlorid und Triethylamin in DCM mit einer Ausbeute von 33 %, die anschließende Thioethersynthese<sup>[126]</sup> mit NaH zu **22** mit einer Ausbeute von 93 %. Die Kupplung mit Monoacetylolivetol **23** in DCM, durch SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Et<sub>3</sub>N, führte jedoch zur Zersetzung der Edukte. Der Versuch 2,4-Collidin als Base zu verwenden, führte ebenfalls zur Zersetzung. Beide Reaktionen sollten nach Inoue *et al.*<sup>[124-125]</sup> möglich sein.

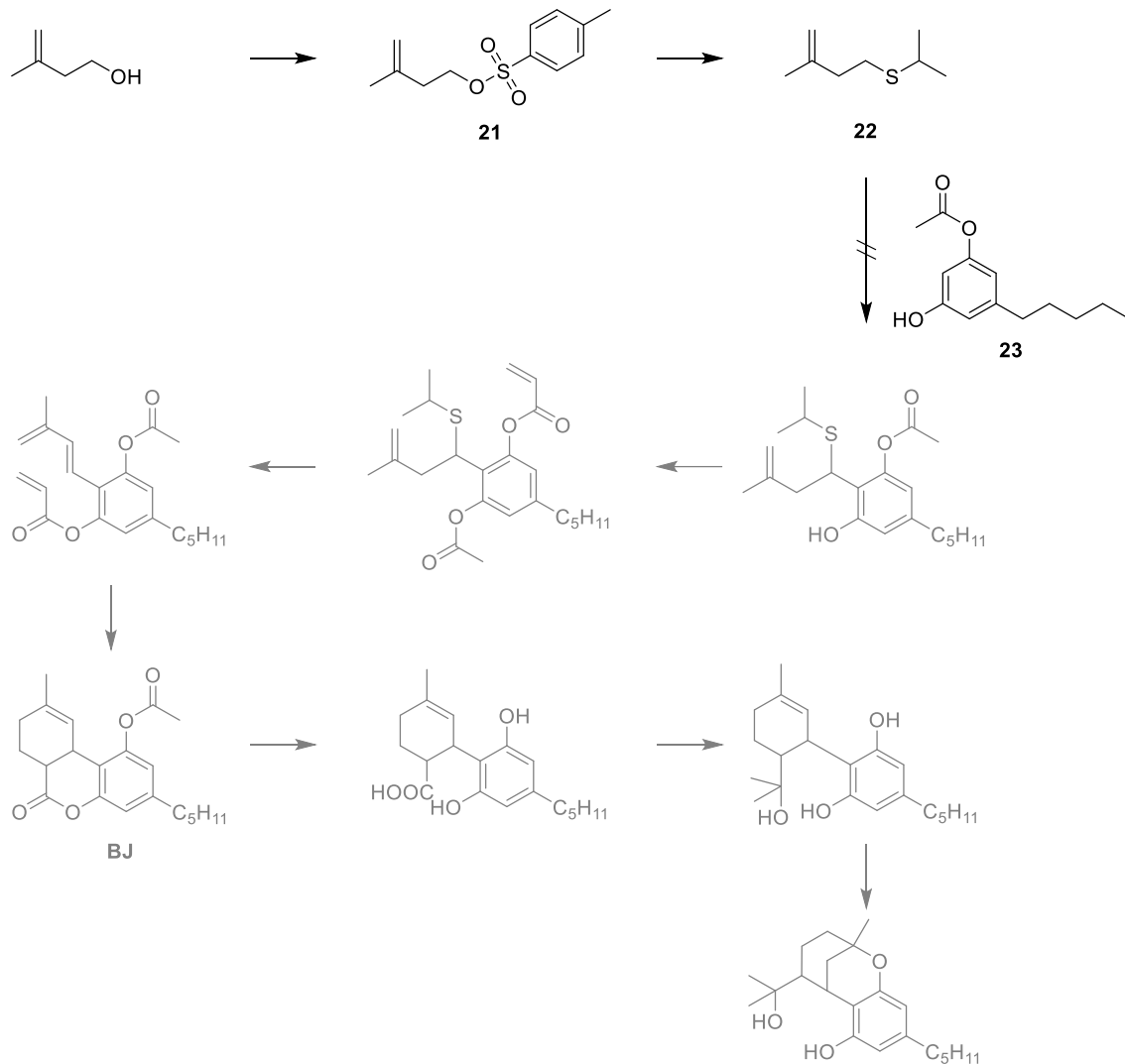


Abbildung 45: Geplante Synthese, orientiert an Inoue *et al.*<sup>[124-125]</sup>.

Weitere Literatur<sup>[127]</sup> zeigt auf, dass eine Kupplung mit dem entsprechenden Sulfoxid **25** möglich sein sollte. Die Oxidation des Thioethers **22** zum Sulfoxid **25** funktionierte weder mit PIDA und KBr noch mit IBX und NEt<sub>3</sub>Br.<sup>[128]</sup>

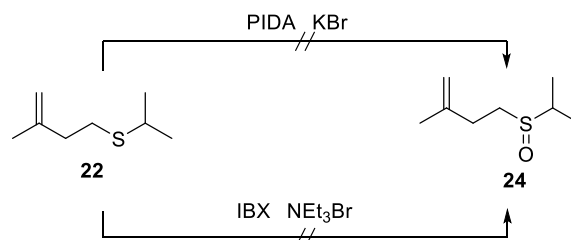


Abbildung 46: Die Oxidation des Thioethers **22** zum Sulfoxid **24** lieferte nicht das gewünschte Produkt.

Das zur Reaktion eingesetzte Monoacetylolivetol (**23**) wurde mit einer Ausbeute von 80 %, durch Acetylierung von Olivetol mit Acetylchlorid und DMAP in DCM bei 0 °C, erhalten. Als Nebenprodukt wurde Diacetylolivetol (**25**) mit 19 % erhalten.

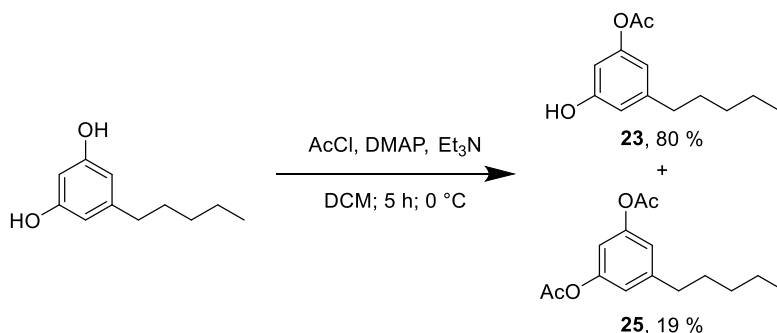


Abbildung 47: Acetylierung von Olivetol zu **23** und **25**.

Es konnte ein Einkristall der Verbindung **23** erhalten werden, welcher durch Röntgenbeugungsspektroskopie untersucht wurde, um eine Kristallstruktur zu errechnen. Diese ist in Abbildung 48 dargestellt.

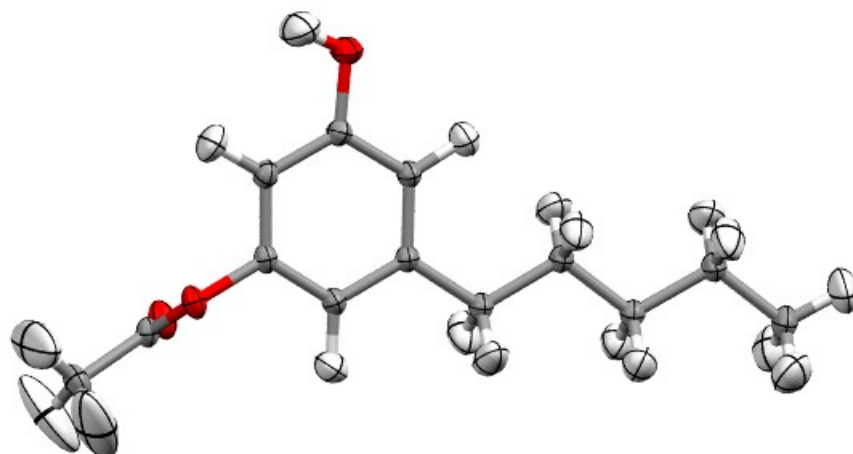


Abbildung 48: Ellipsoide Darstellung (Aufenthaltswahrscheinlichkeit 50 %) der Röntgenkristallstruktur von Verbindung **23**. Farbgebung: Grau: Kohlenstoff, weiß: Wasserstoff, rot: Sauerstoff.

Da weder die Kupplung des Thioethers noch die des Sulfoxids mit dem Olivetolderivat erfolgreich war, wurde die Syntheseroute nicht weiter verfolgt.

### 3.4 Synthese aus Phellandren

In Untersuchungen von Crombie *et al.* zeigte sich 1988, dass ein aus Phellandren *in situ* erzeugtes Carbokation mit Olivetol zu den Dihydrocannabinolen **BK** und **BL** reagiert.<sup>[129]</sup> Crombie *et al.* versetzten dazu (*R*)-(-)- $\alpha$ -Phellandren und Olivetol mit katalytischen Mengen *para*-Toluolsulfonsäure, wobei sich zeigte, dass sich zunächst das kinetische Produkt (3*S*,4*R*)-8,9-Dihydro-*o*-cannabidiol (**BK**) formt. Durch längere Reaktionszeiten wurde jedoch das thermodynamische Produkt (3*S*,4*R*)-8,9-Dihydro-*p*-cannabidiol (**BL**) erhalten.

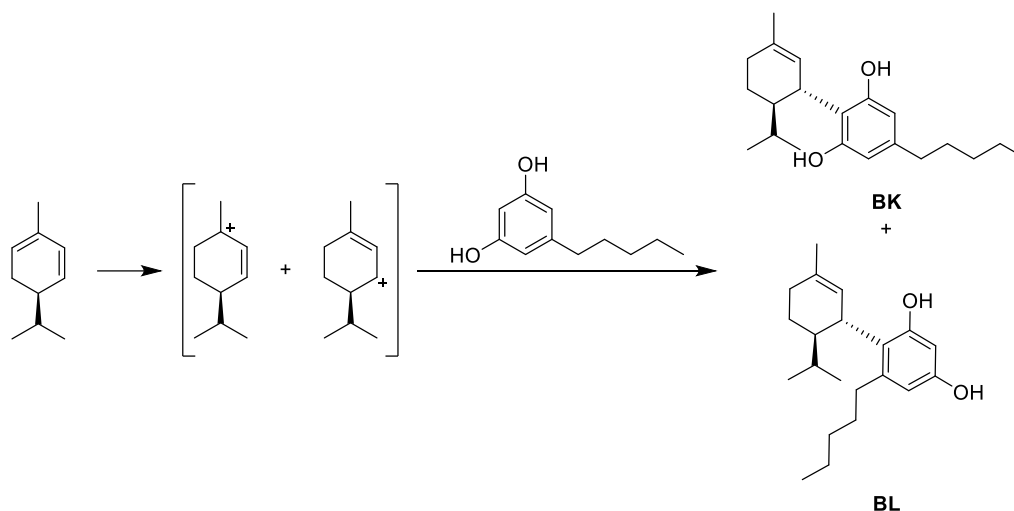


Abbildung 49: Kupplung von Olivetol mit Phellandren nach Crombie *et al.*<sup>[129]</sup>.

Beide Produkte können im Lewis-sauren Medium zum jeweiligen HHC-Derivat **26** beziehungsweise **BM** zyklisieren, was bei Erhöhung der Reaktionstemperatur der Fall ist. Nach 2 Stunden bei 80 °C wurde so das (2*S*,5*R*,6*S*)-*iso*-HHC (**26**) mit 51 % Ausbeute als Hauptprodukt erhalten.<sup>[129]</sup>

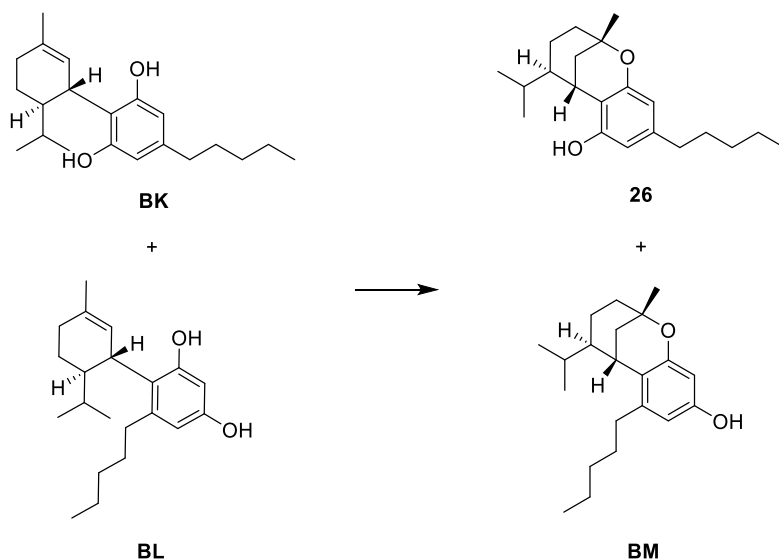


Abbildung 50: Zyklisierung des von Crombie *et al.*<sup>[129]</sup> erhaltene Kupplungsprodukt.

Die Reaktion wurde entsprechend der Vorschrift von Crombie *et al.*<sup>[129]</sup> durchgeführt. Es wurde das (2*S*,5*R*,6*S*)-*iso*-HHC (**26**) mit einer Ausbeute von 55 % erhalten. Das in der Synthese erhaltene Produkt hat einen spezifischen Drehwinkel von  $[\alpha]_D^{20} = +14.8^\circ$  ( $c = 1.0$ ) in Chloroform.

Nach Crombie *et al.* wird nur ein Stereoisomer und Enantiomer erhalten, was sich ebenfalls im Drehwinkel der erhaltenen Verbindung zeigt. Um das entsprechend andere Enantiomer zu erhalten, musste das (*S*)-(+)- $\alpha$ -Phellandren (**27**) eingesetzt werden. Die Synthese des (*S*)-(+)- $\alpha$ -Phellandren (**27**) erfolgte in Orientierung an Sen *et al.*<sup>[130]</sup> aus (*R*)-(-)-Carvon. Nach Sen wird das (*R*)-(-)-Carvon zunächst durch frisch synthetisierten Wilkinson-Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre an der terminalen Doppelbindung hydriert. Sen konnte dadurch das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 91 % erhalten.<sup>[130]</sup> Nach eigener Synthese konnte das Produkt jedoch nach 16 Stunden Reaktionszeit zu lediglich 62 % erhalten werden. Die katalytische Hydrierung mit Platin auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre lieferte nach nur 5 Stunden das gewünschte Produkt **28** mit einer Ausbeute von 86 %. Die Reaktionszeit konnte dadurch erheblich verkürzt werden und lieferte der Literatur entsprechend gute Ausbeuten.

Im nächsten Schritt wurde das Keton **28** zum Tosylhydrazid-Derivat **29** umgesetzt. Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Saccoccia *et al.*<sup>[131]</sup> in Methanol bei Raumtemperatur und lieferte quantitative Ausbeuten. Die von Sen *et al.* angegebene Ausbeute von 93 % in THF, mit katalytischen Mengen Salzsäure und Molekularsieb<sup>[130]</sup>, konnte dadurch weiter gesteigert werden.

Im letzten Schritt wurde nach Sen *et al.*<sup>[130]</sup> der Tosylhydrazid-Rest durch einen Überschuss an Methyllithium in Diethylether abgespalten. Die Synthese erfolgte nach der Literatur<sup>[130]</sup>, das Produkt wurde jedoch nicht vollständig aufgereinigt, da das vollständige Entfernen des Lösemittels am Vakuum immer mit einem Verlust des Produkts einher ging. Das erhaltene (*S*)-(+)- $\alpha$ -Phellandren (**27**) wurde daher ohne weitere Aufreinigung mit Olivetol umgesetzt.

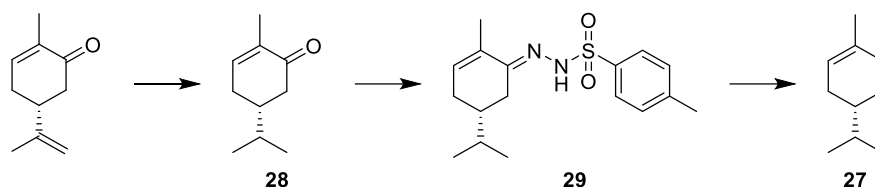


Abbildung 51: Synthese des (*S*)-(+)- $\alpha$ -Phellandren (**27**) nach Sen *et al.*<sup>[130]</sup>.

Die Kupplung erfolgte analog zu der mit (*R*)-(-)- $\alpha$ -Phellandren und lieferte das gewünschte (*2R,5S,6R*)-*iso*-HHC (**3**) mit einer Ausbeute von 22 % über die letzten beiden Stufen. Wird die Ausbeute ausgehend vom (*R*)-(-)-Carvon betrachtet, wird das Produkt **3** mit 12 % über 4 Stufen erhalten. Das Produkt hat einen spezifischen Drehwinkel von  $[\alpha]_D^{20} = -25.5^\circ$  ( $c = 1.0$ ) in Chloroform.

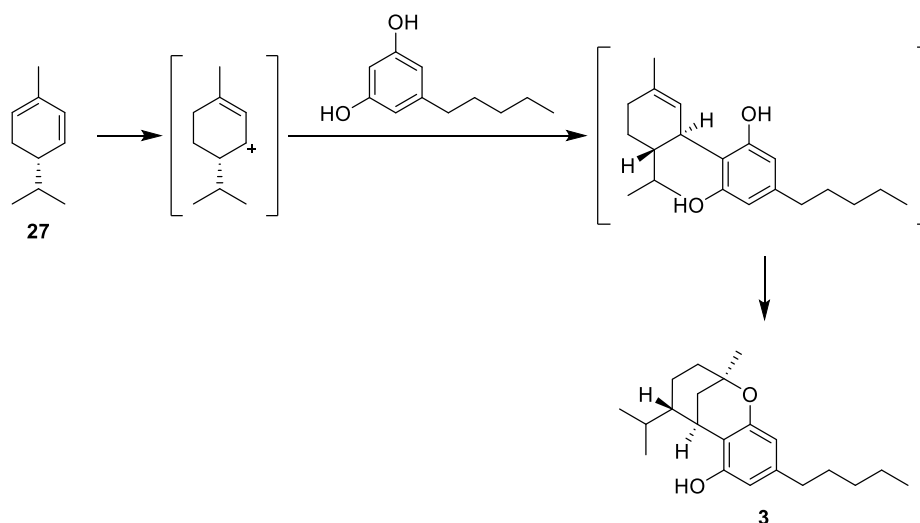


Abbildung 52: Kupplung des synthetisierten (*R*)-(-)- $\alpha$ -Phellandren (**27**) mit Olivetol zum gewünschten Produkt **3**.

Der Drehwinkel des Produkts **3** hat wie zu erwarten ein negatives Vorzeichen, der Betrag der beiden Drehwerte von **26** und **3** ist jedoch nicht identisch. Die beiden, bei der Synthese erhaltenen Produkte, wurden daher mittels chiraler HPLC auf ihre Enantiomerenverhältnisse untersucht.

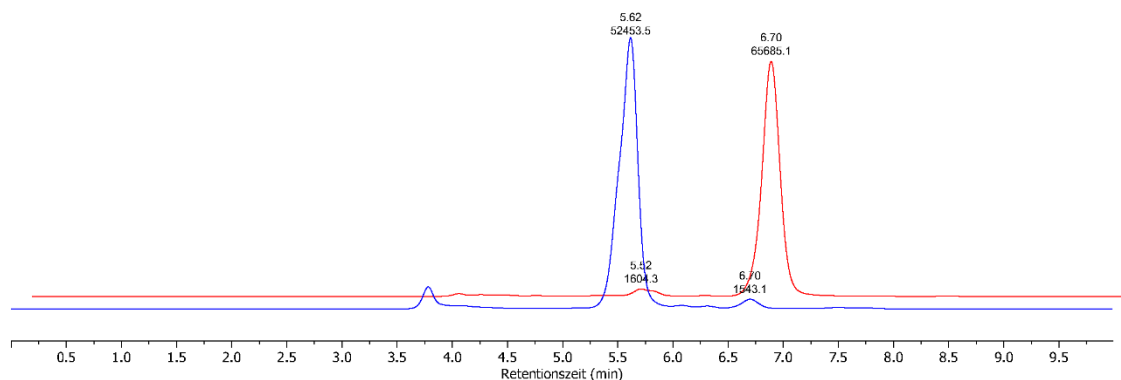


Abbildung 53: HPLC-Messung mit einer chiralen Säule der beiden Reaktionsprodukte von  $\alpha$ -Phellandren mit Olivetol. rot:  $(2R,5S,6R)$ -*iso*-HHC (**3**), blau:  $(2S,5R,6S)$ -*iso*-HHC (**26**).

Die HPLC-Messung zeigt, dass in beiden Proben jeweils geringe Reste des anderen Enantiomers vorhanden sind. Das  $(2S,5R,6S)$ -*iso*-HHC (**26**) konnte so mit einem Enantiomerenüberschuss von 94.3 %, das  $(2R,5S,6R)$ -*iso*-HHC (**3**) mit einem Enantiomerenverhältnis von 95.2 % erhalten werden. Aus der HPLC-Messung ist ebenfalls ersichtlich, dass bei der Probe des  $(2S,5R,6S)$ -*iso*-HHC (**26**) noch Reste einer Verunreinigung vorhanden sind. Diese können Grund für den gemessenen kleineren Drehwinkel sein.

### 3.5 *cis*-Hexahydrocannabinole

Zur Aufklärung der Struktur von CBD machten Korte *et al.* 1965<sup>[45]</sup> und 1966<sup>[132]</sup> Untersuchungen zur Synthese von CBD. Hierbei war eine Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Terpenrings ein Schlüsselschritt in der Synthese. Korte konnte so 1966 das CBD als *cis/trans*-Gemisch erhalten. Das Hauptprodukt war dabei das *cis*-CBD; als Nebenprodukt wurde das *trans*-CBD erhalten.<sup>[132]</sup> Dieses Ergebnis wurde zur Synthese der *cis*-HHC-Derivate genutzt. Werden bei der von Korte publizierten Syntheseroute bereits vor dem letzten Schritt die Methylether, welche als Schutzgruppe dienten, entfernt, sollte es möglich sein, die *cis*-THC- und dadurch auch *cis*-HHC-Derivate zu erhalten.

Die Synthese der beiden *cis*-HHC-Derivate orientierte sich daher an der von Korte *et al.*<sup>[132]</sup> publizierten Route. Verschiedene Abwandlungen dieser Route können bereits in der Literatur<sup>[53, 133-135]</sup> gefunden werden. Zunächst wurden die Alkoholfunktionen von

Olivetol durch Methylether geschützt. Hierzu wurde Olivetol mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Aceton umgesetzt. Es konnte nach 16 Stunden bei 80 °C das Di-O-methylolivetol (**30**) mit einer Ausbeute von 96 % erhalten werden.

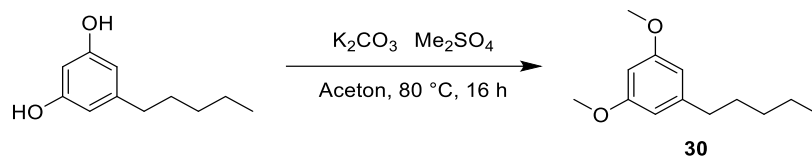


Abbildung 54: Methylierung von Olivetol durch Dimethylsulfat mit Kaliumcarbonat in Aceton zu **30**.

Die anschließende Formylierung erfolgte in THF durch *sec*-Buthyllithium und TMEDA mit Dimethylformamid. Da sich das Produkt **31** durch säulenchromatographische Aufreinigung nicht vollständig von Nebenprodukten trennen ließ, wurde das Reaktionsgemisch in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Aufreinigung umgesetzt. Im nächsten Schritt wurde das 1,3-Dimethoxy-2-formyl-olivetol (**31**) in einer Aldolkondensation mit Aceton zum Vinylketon-Derivat **32** umgesetzt.

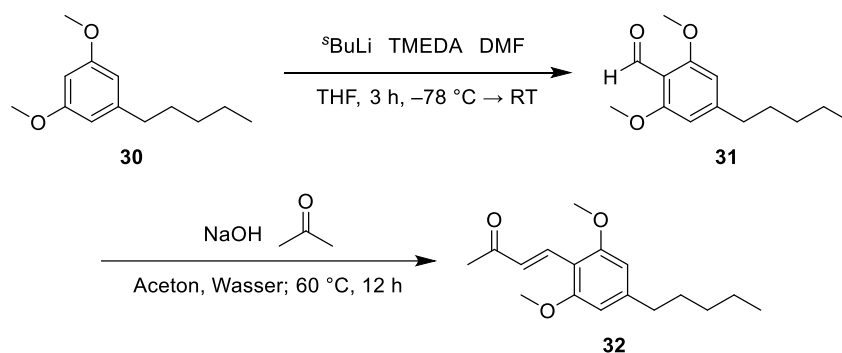


Abbildung 55: Formylierung und anschließende Aldolkondensation von Di-O-methyl-olivetol (**30**) zum Methylvinylketon-Derivat **32**.

Das Vinylketon-Derivat **32** konnte so mit einer Ausbeute von 41 % über 2 Stufen erhalten werden. Bei der Aufreinigung wurde das 1,3-Dimethoxy-2-formyl-olivetol (**31**) mit 21 % Ausbeute ebenfalls isoliert.

Um das zur Diels-Alder-Reaktion benötigte Dien **33** zu erhalten, wurde in einer Wittig-Reaktion mit Triphenylphosphanmethylbromid das Vinylketon-Derivat **32** zum Dien **33** umgesetzt. Die Olefinierung ergab das gewünschte Produkt mit 73 % Ausbeute.

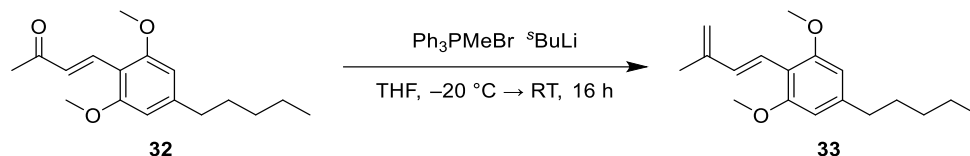


Abbildung 56: Wittig-Olefinierung des Methylvinylketon-Derivat **32** zum Dien **33**.

Das erhaltene Dien **33** konnte nun in einer Diels-Alder-Reaktion mit Methylvinylketon umgesetzt werden. Die Reaktion erfolgte in Toluol unter Rückfluss über 6 Stunden. Der Reaktion wurden katalytische Mengen Hydrochinon beigefügt, um ein Polymerisieren der Edukte zu verhindern. Es wurde ein säulenchromatographisch nicht aufzutrennendes Gemisch von zwei Produkten (**34** und **35**) in 61 % Ausbeute erhalten. Massenspektrometrisch konnte nur eine Molekülmasse nachgewiesen werden. Das Verhältnis der beiden Produkte wurde durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt und betrug 7/3 (Abbildung 57). Bei der Integration wurden mehrere Peaks betrachtet, welche dasselbe Verhältnis ergaben.

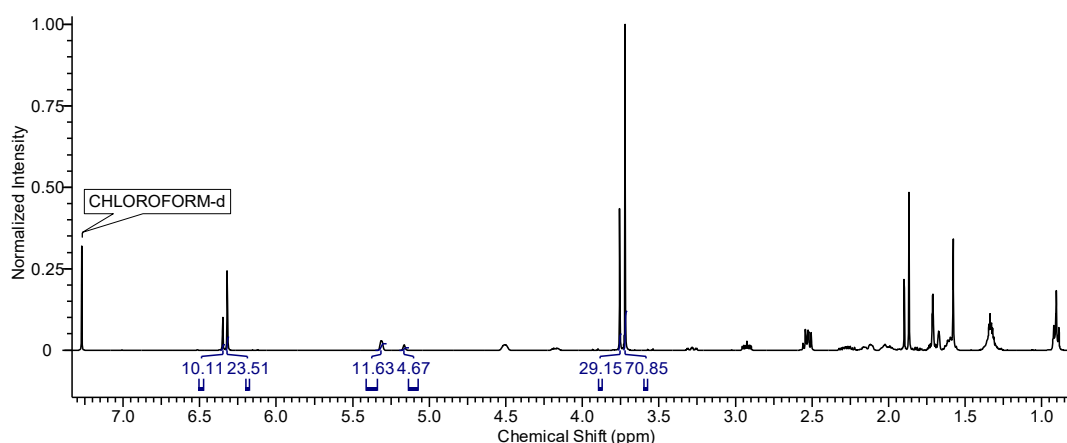


Abbildung 57:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des erhaltenen Produktgemischs mit dem Verhältnis des *cis*- und *trans*-Produkts (**34** & **35**).

Bei den beiden Produkten handelt es sich um die, bei der Diels-Alder-Reaktion entstandenen, *cis*- und *trans*-Produkte **34** und **35**. Dabei ist das *cis*-Produkt (**34**) das begünstigte Hauptprodukt. Die Reaktion verlief nicht enantioselektiv, es entstanden daher jeweils beide Enantiomere.

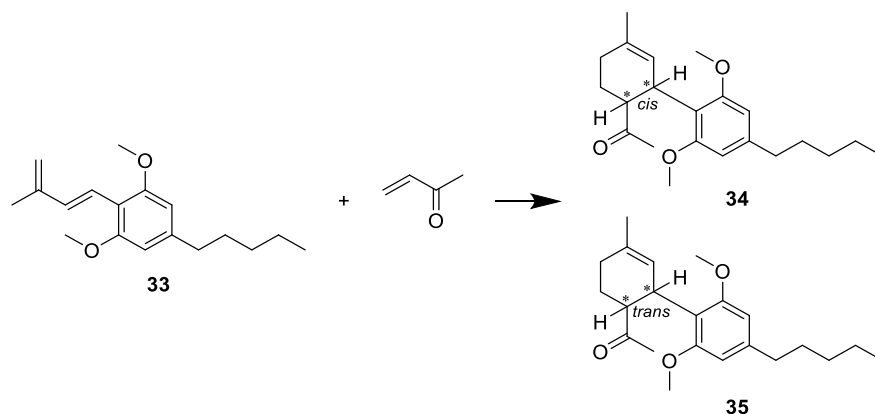


Abbildung 58: Diels-Alder-Reaktion des Diens **33** mit Methylvinylketon.

Im nächsten Schritt galt es die Methylether abzuspalten, um über die Alkoholfunktion das *iso*-THC-Derivat zu erhalten. Zur Spaltung der Etherfunktionen wurden verschiedene Methoden untersucht. Die untersuchten Bedingungen werden in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Übersicht der Reaktionsbedingungen zur Abspaltung der Methyletherfunktionen.

Eintrag	Bedingungen	Temperatur	Zeit	Ergebnis	Literatur
1	Lil, <i>sym</i> -Collidin	170 °C	48 h	einfache Abspaltung	[136]
2	MeMgl, <i>neat</i>	160 °C → RT	17 h	Zersetzung	[137]
3	NaI, AlCl <sub>3</sub> , <i>neat</i>	80 °C	7 h	Zersetzung	[138]
4	SrCl <sub>2</sub> , HCl, AcOH	70 °C	6 h	Zersetzung	[139]
5	NaSEt, DMF	120 °C	22 h	keine Reaktion	[140-141]
6	PBr <sub>3</sub> , DCM	0 °C → RT	16 h	Zersetzung	

Mit keiner der untersuchten Methoden gelang die vollständige Abspaltung der Methylether zu **36**. Lediglich bei einer der untersuchten Bedingungen (Eintrag 1) konnte eine Abspaltung massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

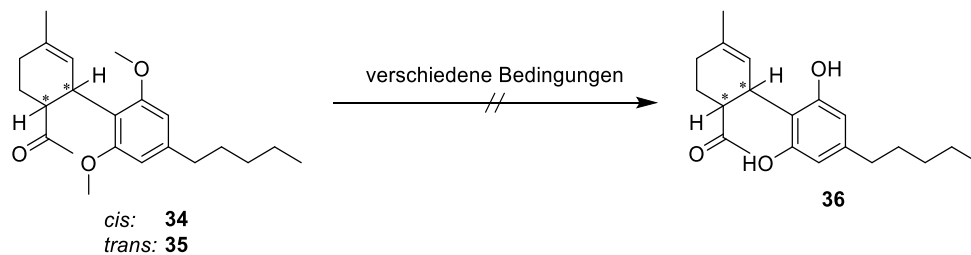


Abbildung 59: Untersuchte Spaltung der Methylether im Gemisch der beiden *iso*-THC-Derivate **34** und **35** lieferte nicht das gewünschte Produkt **36**.

Da in der Literatur aufgeführt wird, dass sich die Abspaltung der Methylether häufig als schwierig erweist, wurde die Syntheseroute mit verschiedenen weiteren Schutzgruppen untersucht. Hierzu wurde Olivetol zunächst durch verschiedene Schutzgruppen derivatisiert, wobei diese aufgrund ihrer Stabilität gegenüber basischen Bedingungen ausgewählt wurden. Die Bedingungen zur Derivatisierung von Olivetol werden in Tabelle 3 gezeigt.

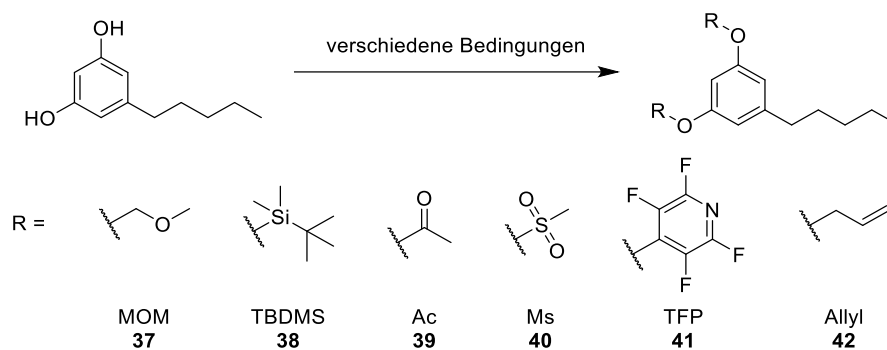


Abbildung 60: Übersicht der verwendeten Schutzgruppenfunktionen zur Schützung der Alkoholfunktionen von Olivetol.

Tabelle 3: Übersicht der Bedingungen zur Schützung der Alkoholfunktionen von Olivetol.

Eintrag	R =	Bedingung	Ausbeute	Literatur
1	-MOM	MOMCl, NaH, DMF, 0 °C → RT, 3 h	91 %	[142]
2	-TBDMS	TBDMS(OTf), 2,6-Lutidin, DCM, 0 °C → RT, 20 h	quant.	
3	-Ac	AcCl, DMAP, Et <sub>3</sub> N, DCM, 0 °C → RT, 5 h	quant.	
4	-Ms	MsCl, Et <sub>3</sub> N, DCM, 0 °C → RT, 64 h	52 %	[143]
5	-TFP	Pentafluorpyridin, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN, RT, 5 h	98 %	[144]
6	-Allyl	AllylBr, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, RT, 16 h	94 %	

Von dem tetrafluorpyridinylgeschützten Olivetol-Derivat **41** konnte ein Einkristall erhalten werden, welcher röntgenkristallographisch untersucht und eine Kristallstruktur berechnet werden konnte. Die Kristallstruktur ist in Abbildung 61 dargestellt.

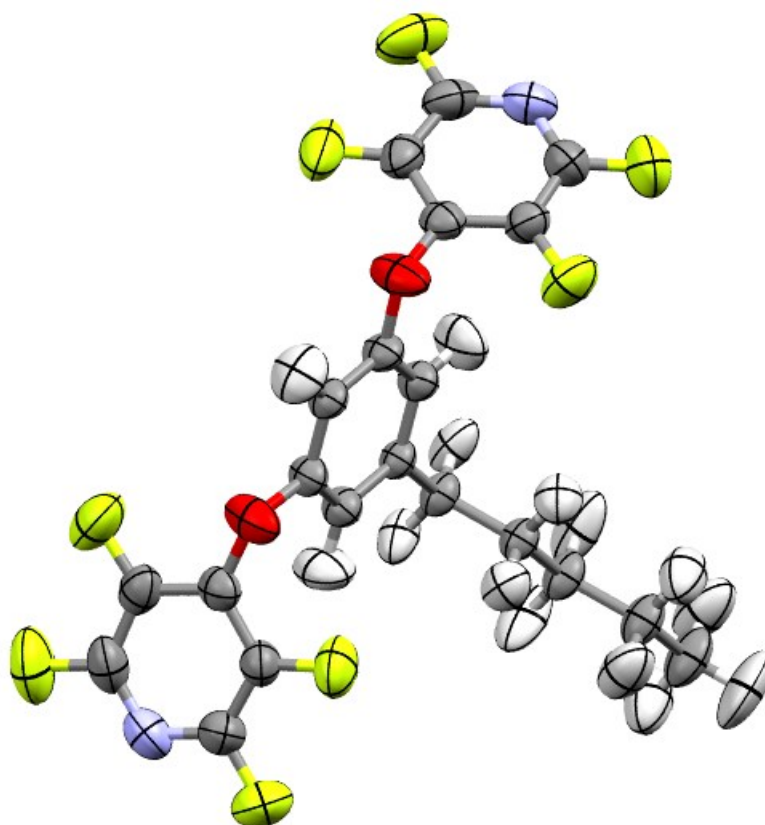


Abbildung 61: Ellipsoide Darstellung (Aufenthaltswahrscheinlichkeit 50 %) der Röntgenkristallstruktur von Verbindung **41**. Farbgebung: Grau: Kohlenstoff, weiß: Wasserstoff, gelb: Fluor, blau: Stickstoff, rot: Sauerstoff.

Die verschiedenen Olivetol-Derivate wurden anschließend durch *sec*-Buthyllithium und TMEDA mit Dimethylformamid in THF einer Formylierung unterzogen. Lediglich bei dem 1,3-Dimethoxymethylolivetol (**37**) und 1,3-Diallylolivetol (**42**) konnte das gewünschte Produkt erhalten werden (Tabelle 4).

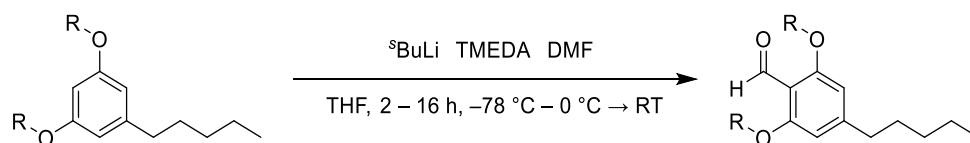


Abbildung 62: Formylierung des O-geschützten Olivetols durch BuLi und DMF in THF.

Tabelle 4: Ausbeute der Formylierung mit verschiedenen Schutzgruppen.

Eintrag	R =	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	-MOM	0 °C → RT	5 h	65 %
2	-TBDMS	0 °C → RT	16 h	keine Reaktion
3	-Ac	- 78 °C → RT	2 h	keine Reaktion
4	-Ms	- 78 °C → RT	64 h	keine Reaktion
5	-TFP	- 78 °C → RT	24 h	Zersetzung
6	-Allyl	- 78 °C → RT	18 h	10 %

Im nachfolgenden Schritt wurden die beiden formylierten Derivate **43** und **44** ebenfalls in einer Aldolkondensation mit Aceton zum jeweiligen Vinylketon-Derivat **45** beziehungsweise **46** umgesetzt. Dies gelang mit beiden Präparaten, allerdings wurde beim methoxymethylgeschützten Derivat eine höhere Ausbeute erreicht (Tabelle 5).

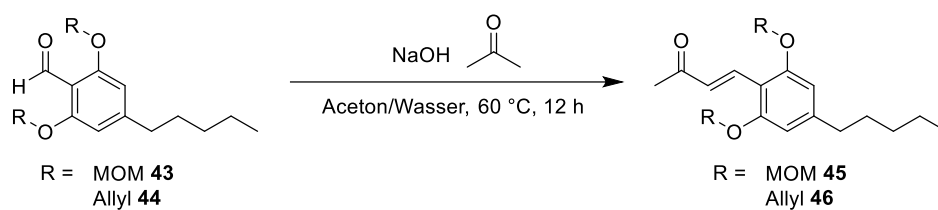
Abbildung 63: Aldolkondensation der formylierten Olivetolderivate **43** und **44** zu den entsprechenden Methylvinylketonderivaten **45** und **46**.

Tabelle 5: Ausbeuten der Aldolkondensation mit verschiedenen Schutzgruppen.

Eintrag	R =	Bedingungen	Ausbeute
1	-MOM	Wasser/Aceton (1/1), NaOH (2.5 M), 60 °C, 12 h	61 %
2	-Allyl	Wasser/Aceton (1/1), NaOH (2.5 M), 60 °C, 12 h	50 %

Die anschließende Wittig-Olefinierung der beiden Vinylketonderivate gelang lediglich bei dem mit methoxymethylethergeschützten Derivat **45**. Das Dien **47** konnte mit guten Ausbeuten von bis zu 80 % erhalten werden. Das allylethergeschützte Derivat **48** konnte nicht erhalten werden.

Da die Ausbeuten der methoxymethylethergeschützten Derivate in allen Stufen vielversprechender waren als die durch Allylether geschützten, wurde die Syntheseroute mit Allyletherschutzgruppen nicht weiter verfolgt.

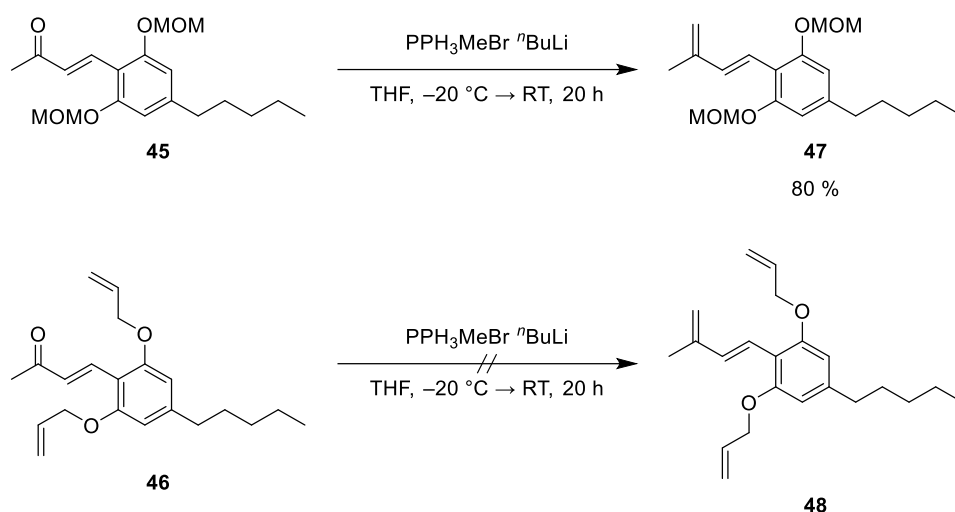


Abbildung 64: Wittig-Olefinierung der Methylvinylketonderivate **45** und **46**.

Die Diels-Alder-Reaktion wurde zunächst entsprechend des vorausgegangenen Methyletherderivats in Toluol und unter Rückfluss durchgeführt. Es konnte im 100 mg Maßstab das Zyклоadditionsprodukt **49** beziehungsweise **50** mit einer Ausbeute von 60 % erhalten werden. Jedoch scheiterten spätere Syntheseveruche, welche nach der gleichen Vorschrift durchgeführt wurden. Da die Synthese durch das einmalige gute Ergebnis dennoch erfolgsversprechend war, wurde die Reaktion weiter untersucht. Hierzu wurde die Reaktion in verschiedenen Lösemitteln, bei verschiedenen Temperaturen und mit verschiedenen Heizmethoden untersucht. Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 dargestellt.

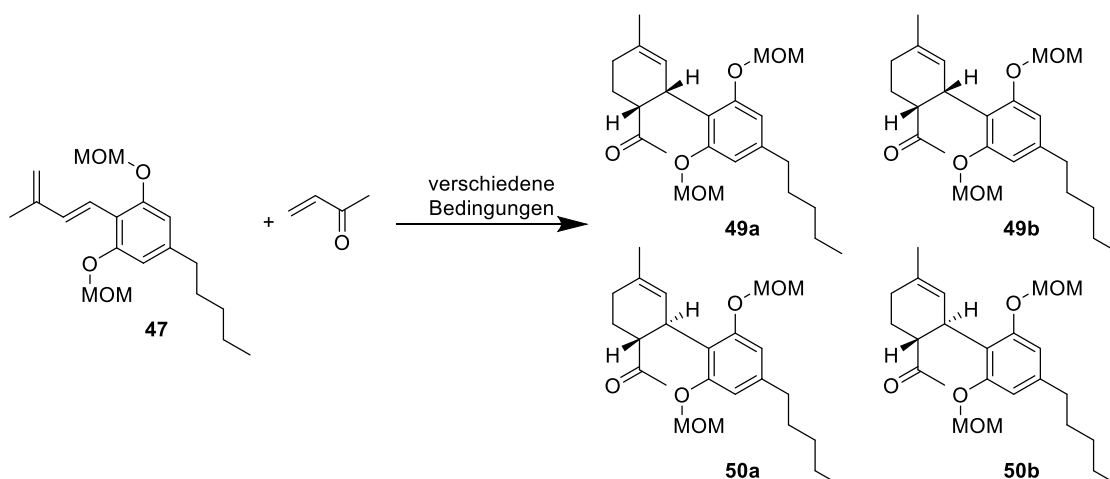


Abbildung 65: Diels-Alder-Reaktion des Dien **47** mit Methylvinylketon.

Tabelle 6: Diels-Alder-Reaktion mit Methylvinylketon bei verschiedenen Bedingungen.

Eintrag	Lösemittel	Zeit	Temperatur	Katalysator	Ausbeute
1	Toluol	8 h	Rückfluss (130 °C) konventionell	–	60 % <sup>1</sup>
2	Toluol	16 h	Rückfluss (130 °C) konventionell	–	–
3	Toluol	42 h	Rückfluss (130 °C) konventionell	AlCl <sub>3</sub>	–
4	DCM	16 h	Rückfluss (45 °C) konventionell	HfCl <sub>4</sub> ·THF	Zersetzung
5	Wässriges Toluol <sup>2</sup>	8 h	Rückfluss (130 °C) konventionell	–	28 %
6	Wässriges Toluol <sup>2</sup>	16 h	RT – 40 °C Ultraschallbad	–	23 %
7	THF <sup>3</sup>	16 h	65 °C konventionell	–	13 %
8	DMF <sup>3</sup>	16 h	100 °C konventionell	–	32 %
9	Toluol <sup>3</sup>	16 h	100 °C konventionell	–	29 %
10	DMSO <sup>3</sup>	16 h	100 °C konventionell	–	58 %
11	Butyllacton <sup>3</sup>	16 h	100 °C konventionell	–	38 %
12	NMP <sup>3</sup>	16 h	100 °C konventionell	–	43 %
13	Wasser	16 h	Rückfluss (100 °C) konventionell	–	–
14	DMSO <sup>3</sup>	16 h	150 °C konventionell	–	13 %
15	Et <sub>2</sub> O <sup>3</sup>	16 h	100 °C (Autoklav, 5 bar) konventionell	–	41 %
16	DMSO <sup>3</sup>	15 min	150 °C Mikrowelle 300 W	–	70 %

<sup>1</sup> Ergebnis konnte nur einmal erhalten werden. <sup>2</sup> Toluol wurde zunächst in einem Scheidetrichter mit Wasser gesättigt, im Anschluss wurde die wässrige Phase verworfen. <sup>3</sup> Dem Lösemittel wurde 10 % Wasser beigemischt.

Da das Ergebnis aus Eintrag 1 auch durch längere Reaktionszeit nicht reproduziert werden konnte (Eintrag 2) wurde der Reaktion eine Lewis-Säure als Katalysator beigefügt (Eintrag 3 & 4). Durch Zugabe der Lewis-Säuren AlCl<sub>3</sub> oder HfCl<sub>4</sub>·THF konnte jedoch keine Reaktion festgestellt werden (Eintrag 3), beziehungsweise führte die Zugabe zur Zersetzung des Edukts (Eintrag 4). Wurde das eingesetzte Lösemittel

mit Wasser versetzt, konnte bei allen weiteren Lösemitteln eine Reaktion zum gewünschten Produkt beobachtet werden (Eintrag 5–12 & 14–16). Wurde jedoch auf ein organisches Lösemittel verzichtet und lediglich Wasser als Lösemittel verwendet (Eintrag 13), konnte ebenfalls keine Reaktion beobachtet werden. Die Untersuchung verschiedener Lösemittel bei derselben Temperatur und Reaktionszeit (Eintrag 7–12) zeigt, dass in DMSO als Lösemittel die beste Ausbeute von 58 % erreicht werden konnte. Eine Erhöhung der Temperatur auf 150 °C (Eintrag 14) liefert jedoch erneut geringere Ausbeuten.

Zusätzlich wurde eine Reaktion unter Druck, im Autoklaven, durchgeführt. Hierzu wurde Diethylether als Lösemittel verwendet, um durch Heizen einen hohen Druck im Autoklaven zu halten. Jedoch lieferte diese Reaktion in Et<sub>2</sub>O unter hohem Druck (Eintrag 15) keine besseren Ausbeuten als die Reaktion bei Normaldruck in DMSO. Laut Literatur<sup>[145]</sup> kann eine Diels-Alder-Reaktion bei erhöhtem Druck mit verbesserter Selektivität ablaufen. Dies wurde jedoch bei der Reaktion im Autoklaven nicht beobachtet.

Wurde die Reaktion in DMSO durchgeführt und als Heizmethode Mikrowellenstrahlung (300 W) genutzt, konnte die Ausbeute weiter gesteigert werden. Zudem konnte die Reaktionszeit auf 15 Minuten reduziert werden (Eintrag 16).

Eine weitere Möglichkeit unter Verkürzung der Reaktionszeit eine Steigerung der Ausbeute zu erhalten, stellt die Reaktionsdurchführung im *continuous-flow*-Reaktor dar.<sup>[146]</sup> Hierzu wurde das Reaktionsgemisch in Toluol gelöst und in einem *continuous-flow*-Reaktor zur Reaktion gebracht. Zur Untersuchung der optimalen Bedingungen wurde die Reaktion bei verschiedenen Temperaturen und mit verschiedenen Reaktionszeiten durchgeführt. Um Temperaturen oberhalb des Siedepunktes des Lösemittels zu erreichen, wurde ein Druckventil nach dem Reaktor eingebaut. Als Reaktoren wurden 3D-gedruckte Stahlreaktoren verwendet, welche eigens für die durchgeführte Reaktion designt und selbst angefertigt wurden.<sup>[147]</sup>

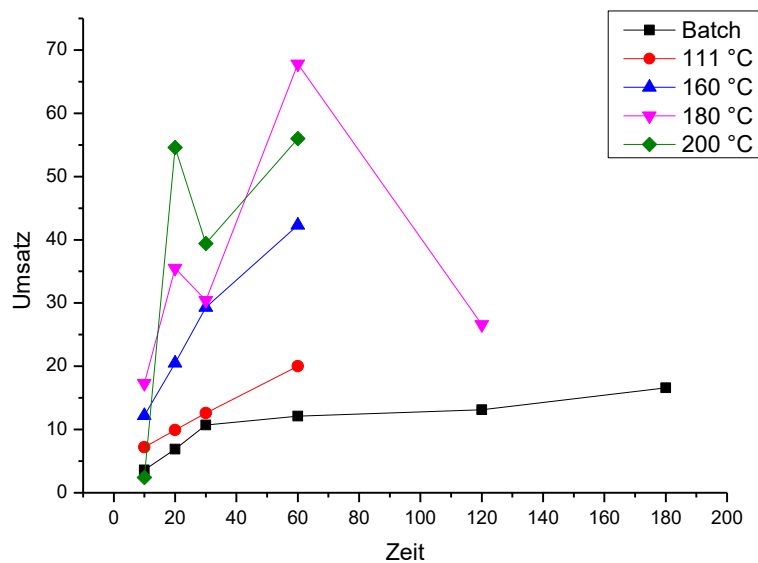


Abbildung 66: Umsatzübersicht der Diels-Alder-Reaktion im *continuous-flow*-Reaktor.

Bei allen Reaktionsversuchen im *continuous-flow*-Reaktor konnte der Umsatz, bei gleicher Reaktionszeit, gegenüber der klassischen Batch Synthese gesteigert werden. So beträgt der Umsatz bei 111 °C bereits nach 60 Minuten 20 %, was in der Batch-Synthese erst nach über 3 Stunden erreicht werden konnte. In Abbildung 66 ist ebenfalls zu erkennen, dass der Umsatz auf bis zu 68 % gesteigert werden konnte. Dies gelang bei einer Temperatur von 180 °C und einer Reaktionszeit von 60 Minuten. Längere Reaktionszeiten konnten aufgrund des Versuchsaufbaus nicht erreicht werden, da die Flussraten zu gering wurden und kein durchgängiger Lösemittelstrom beibehalten werden konnte. Temperaturen von über 200 °C konnten ebenfalls nicht erreicht werden, da das Lösemittel im Reaktor trotz Gegendruck zu sieden begann und dadurch ebenfalls der Durchfluss gestört wurde. In Abbildung 66 fällt auf, dass die Umsätze der Reaktionen bei 180 °C und 200 °C bei einer Reaktionszeit von 30 Minuten stark absacken, im Vergleich zu den längeren und kürzeren Reaktionszeiten. Dieser Effekt war wiederholt beobachtbar und reproduzierbar, konnte jedoch nicht endgültig begründet werden. Ein Grund hierfür könnte sein, dass der Druck bei dem eingestellten Fluss nicht konstant gehalten werden konnte, was allerdings nicht erklärt, warum die Umsätze bei noch geringerem Fluss wieder anstiegen. Das Phänomen wurde nicht weiter untersucht.<sup>[147]</sup>

Bei allen Reaktionen, sowohl im *continuous-flow*-Reaktor, durch konventionelles Heizen oder Reaktionen in der Mikrowelle, konnte ein Verhältnis der *cis*- und *trans*-Produkte (**49** & **50**) von 7/3 bestimmt werden. Das Ergebnis wurde sowohl durch <sup>1</sup>H-NMR-

Spektroskopie als auch durch Gaschromatographie mit FID-Detektion und *MS-total-ion-count* erhalten. Das Ergebnis entspricht dem Ergebnis des Methylether-Derivats. Die *cis*- und *trans*- Verbindungen konnten durch präparative Säulenchromatographie nicht voneinander getrennt werden. Zur Analytik der beiden Produkte wurde eine präparative HPLC durchgeführt. Die beiden Produkte konnten so getrennt werden, jedoch wurde zur nachfolgenden Synthese stets das Gemisch der beiden Produkte eingesetzt.

Im Anschluss sollten die Methoxymethylether gespalten werden, um das Keton **51** zu erhalten. Hierzu wurden verschiedene Methoden untersucht. Bei keiner der untersuchten Methoden konnte eine vollständige Abspaltung der Ether beobachtet werden. Die Ergebnisse der untersuchten Bedingungen werden in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Untersuchte Bedingungen zur Spaltung der Methoxymethylether.

Eintrag	Bedingungen	Temperatur	Zeit	Ergebnis	Literatur
1	TFA, DCM	0 °C	2 h	Zersetzung	[148-149]
2	HCl, <i>i</i> PrOH/THF	RT	16 h	Zersetzung	[150]
3	NaHSO <sub>4</sub> ·SiO <sub>2</sub> , DCM	RT	1.5 h	Zersetzung	[151-152]
4	PrSH, ZnBr, DCM	RT	50 min	Zersetzung <sup>1</sup>	[153]
5	PBr <sub>3</sub> , DCM	0 °C → RT	16 h	Zersetzung	
6	AcCl, MeOH	0 °C → RT	23 h	Zersetzung	[154-155]
7	AcOH	95 °C	48 h	Zersetzung	[150, 156]
8	NaI, HCl, Aceton	RT	20 h	einfache Spaltung (29 %)	[157]

<sup>1</sup> In einem Versuch gelang es das Produkt massenspektrometrisch nachzuweisen.

Bei der versuchten Abspaltung der Methoxymethylether zeigte sich, dass sich das Edukt bei den meisten untersuchten Bedingungen zersetzt. Beim Umsatz mit Propanthiol und Zinkbromid in Dichlormethan (Eintrag 4) gelang es in einem Versuch das Produkt massenspektrometrisch nachzuweisen. Als Hauptprodukt wurde jedoch die Abspaltung der Keto-Gruppe beobachtet. Das gewünschte Produkt **51** konnte nicht isoliert werden. Durch Umsatz mit Natriumiodid mit katalytischen Mengen Salzsäure

in Aceton gelang die Spaltung einer Etherbindung (Eintrag 8). Bei der Reaktion war ebenfalls die Zyklisierung mit der Doppelbindung im Terpenrest zum *iso*-THC-Derivat **52** beziehungsweise **53** zu beobachten.

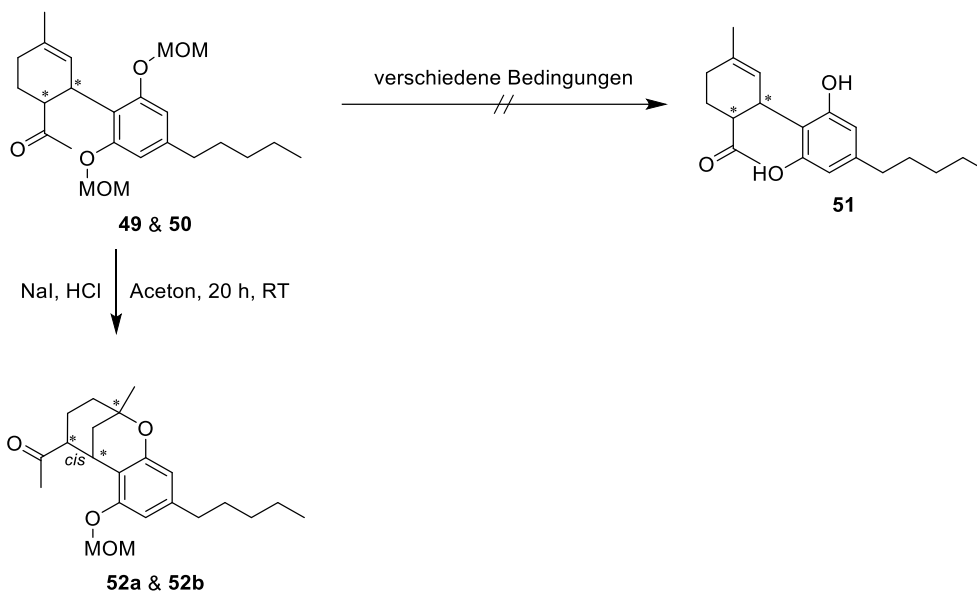


Abbildung 67: Spaltung der Methoxymethylether von **49** & **50**.

Zudem ist zu beobachten, dass aus dem Gemisch der Edukte lediglich ein Produkt entsteht. Es wurde ausschließlich die Reaktion des *cis*-Produkts **49** zum *cis*-Enantiomer (**52a** & **52b**) beobachtet.

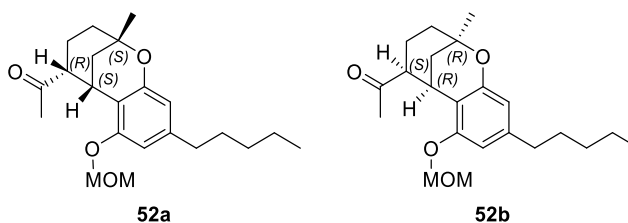


Abbildung 68: Erhaltene *cis*-Verbindungen **52a** und **52b**.

Im nächsten Schritt galt es, die Carbonylgruppe in eine Methyl- oder Methylen-Gruppe zu überführen. Hierzu wurde zunächst eine Wittig-Olefinierung mit Triphenylphosphanmethylbromid und *n*-Butyllithium in THF durchgeführt, jedoch konnte keine Reaktion zu **53** festgestellt werden. Eine Grignard-Reaktion mit Methylmagnesiumbromid in Diethylether führte ebenfalls zu keiner Reaktion.

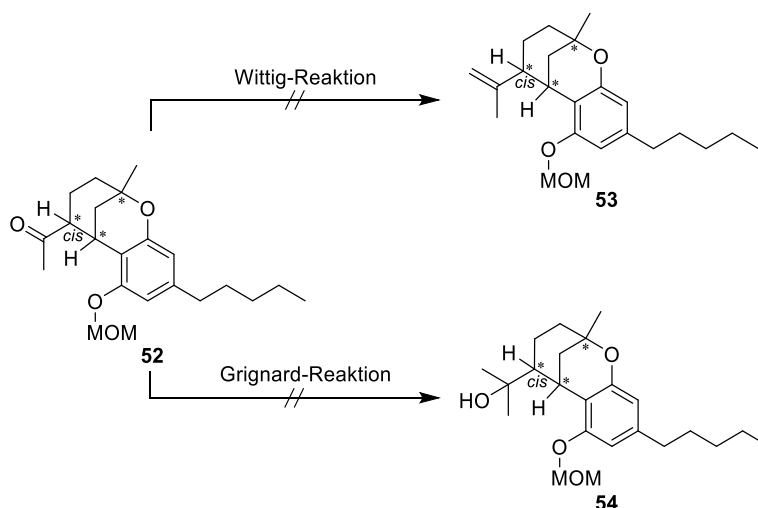


Abbildung 69: Untersuchte Wittig- und Grignard-Reaktion zur Entfernung der Ketofunktion lieferte nicht das gewünschte Produkt.

Zur Olefinierung wurde daher eine Petasisreaktion durchgeführt. Hierzu wurde aus Titanocendichlorid mit Methyllithium in Diethylether zunächst das Petasis-Reagenz synthetisiert. Die Synthese erfolgte nach Literatur<sup>[158]</sup>; das Reagenz konnte in Toluol bei 7 °C für mehrere Wochen gelagert werden. Zur Olefinierung wurde **52** in Toluol mit dem Petasisreagenz für 43 Stunden unter Rückfluss gerührt. Es konnte so das gewünschte Olefin **53** mit einer Ausbeute von 46 % erhalten werden. Wurde anstatt Toluol das niedriger siedende THF verwendet, konnte das Produkt **53** lediglich massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

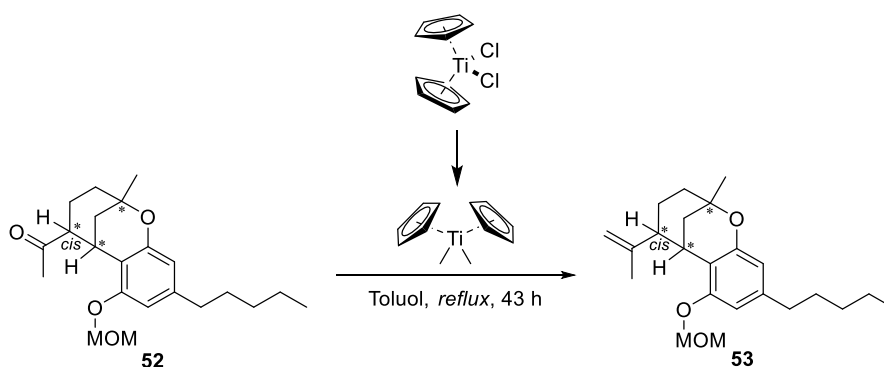


Abbildung 70: Petasis Reaktion von **52** zum Olefin **53**.

Von der Verbindung **53** konnte ein Einkristall erhalten werden, welcher röntgenkristallographisch untersucht wurde. Die berechnete Kristallstruktur ist in Abbildung 71 dargestellt. Die Kristallstruktur bestätigt die Anordnung der Protonen am

C5 und C6. Der Kristall wurde aus dem racemischen Gemisch erhalten, das entsprechende Enantiomer ist ebenfalls enthalten.

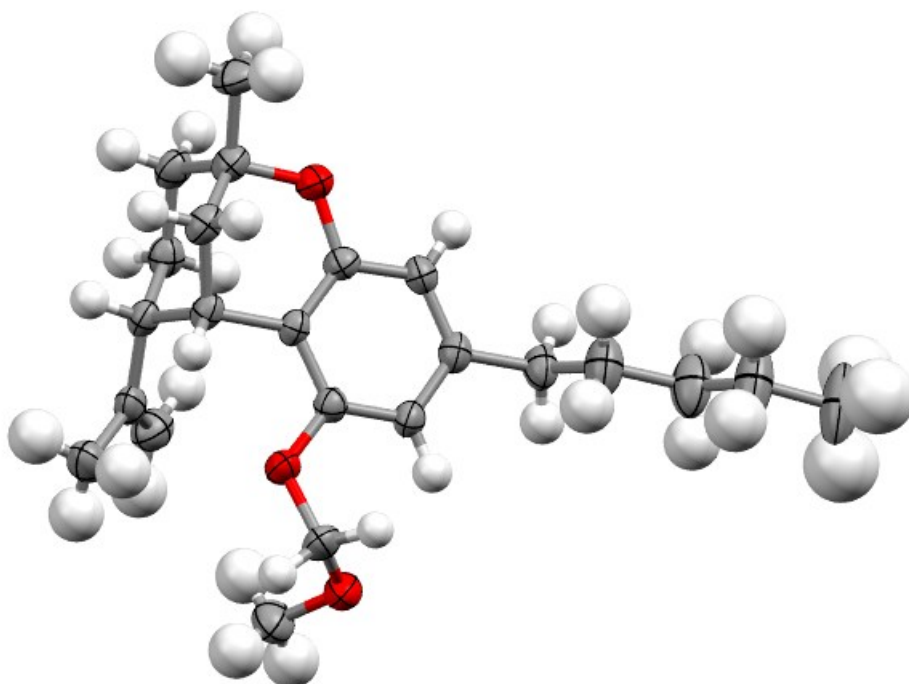


Abbildung 71: Ellipsoide Darstellung (Aufenthaltswahrscheinlichkeit 50 %) der Röntgenkristallstruktur von Verbindung **53**. Farbgebung: Grau: Kohlenstoff, weiß: Wasserstoff, rot: Sauerstoff.

Im nächsten Schritt galt es die im Terpen-Rest verbleibende Doppelbindung zu hydrieren. Dies gelang mit quantitativer Ausbeute durch katalytische Hydrierung an Platin auf Aktivkohle in Ethylacetat unter Wasserstoffatmosphäre.

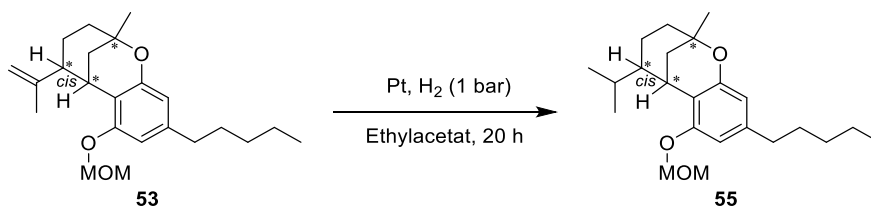


Abbildung 72: Hydrierung von **53** zu **55** durch Pt auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre.

Die Reaktion kann durch das Verschwinden der Protonensignale bei 4.1–4.6 ppm gut beobachtet werden.

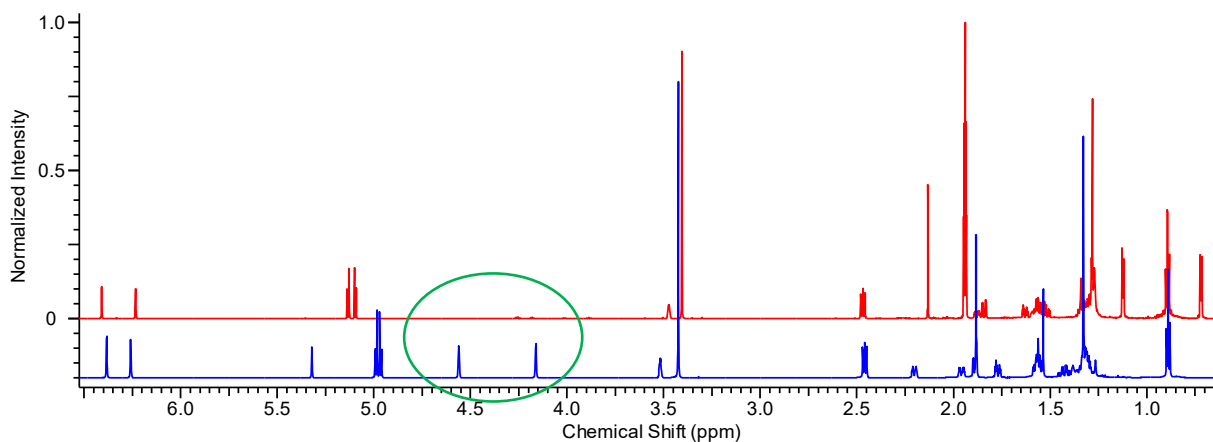


Abbildung 73:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Hydrierung von **53** zu Verbindung **55**. In grün ist der Bereich markiert, in dem die Protonensignale bei der Hydrierung verschwinden. Rot: Produkt **55**, blau: Edukt **53**.

Um die gewünschten Verbindungen (2*S*,5*S*,6*S*)-*iso*-HHC (**56a**) und (2*R*,5*R*,6*R*)-*iso*-HHC (**56b**) zu erhalten, galt es die verbleibende Methoxymethylether-Bindung in Verbindung **55** zu spalten. Dies gelang durch Hydrolyse in wässrigem Methanol, mittels Ionentauscher (DOWEX<sup>®</sup> 50W-X2) nach Seto *et al.*<sup>[159]</sup>. Der Ionentauscher wurde vor der Reaktion nach Literatur<sup>[159]</sup> aktiviert, die Reaktion erfolgte in einem Gemisch aus Methanol und Wasser im Verhältnis 5/1. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 Stunden unter Rückfluss gerührt und ergab eine Ausbeute von 57 %.

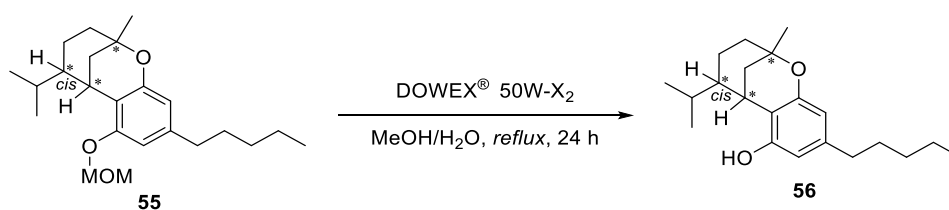


Abbildung 74: Saure Spaltung der Methoxymethylether durch Ionentauscher in wässrigem Methanol.

Über neun Stufen konnte so ein racemisches Gemisch der beiden *cis-iso*-HHC-Derivate (**56**) mit einer Gesamtausbeute von 1.5 % erhalten werden.

Ein Schlüsselschritt der Syntheseroute, in dem die Stereozentren bestimmt werden, ist die beschriebene Diels-Alder-Reaktion des 2-(3-Methylbuta-1,3-dien-1-yl)-olivetol-

Derivats (**47**) mit Methylvinylketon. Um in der Reaktion ein Enantiomer zu bevorzugen ist eine chirale Katalyse von Nöten. In der Literatur<sup>[104, 106, 160-161]</sup> gibt es mehrere Untersuchungen zur chiralen Diels-Alder-Reaktion. So wäre es denkbar, dass durch den Einsatz eines chiralen Katalysators oder Komplexierungsreagenz ein Enantiomer bevorzugt reagiert. Ob ein und welcher Katalysator bei dieser speziellen Reaktion eingesetzt werden kann, müsste weiter untersucht werden.

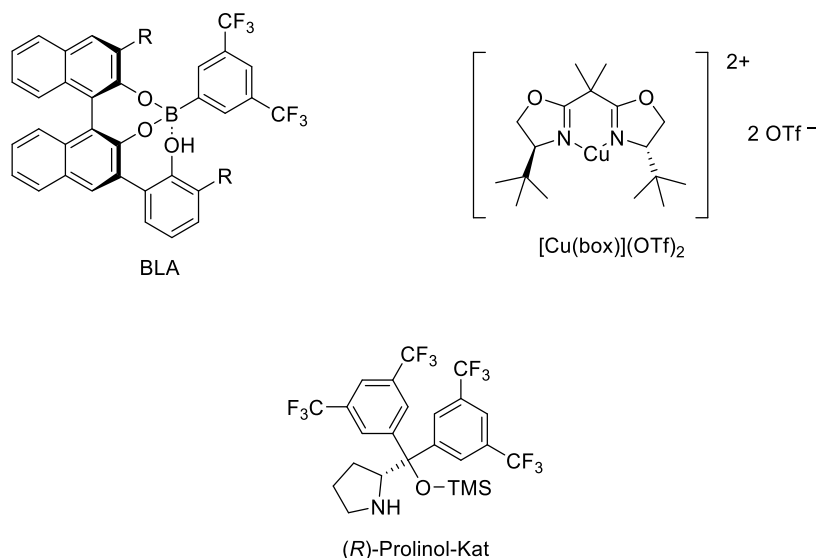


Abbildung 75: Auswahl an Katalysatoren aus der Literatur zur chiralen Diels-Alder Reaktion. BLA nach Ishihara *et al.*<sup>[106]</sup>, [Cu(box)](OTf)<sub>2</sub> nach Evans *et al.*<sup>[160]</sup>, (R)-Prolinol-Kat nach Pauvert *et al.*<sup>[53]</sup>.

Vielversprechend ist hierbei der von Pauvert *et al.*<sup>[53]</sup> untersuchte (R)-Prolinol-Katalysator (Abbildung 75) mit Benzilsäure als Co-Katalysator. Pauvert *et al.* gelang es, durch eine Diels-Alder-Reaktion von Ethoxyethylether geschütztem 1-Methyl-buta-1,3-dienylolivetol mit Acrolein, das *cis*-CBD und *cis*-THC mit einem guten Enantiomerenüberschuss von >90 % zu erhalten.<sup>[53]</sup>

## 4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Synthesen von Isohexahydrocannabinolen (*iso*-HHC) untersucht. *iso*-HHC besitzt drei Stereozentren, wobei sich zwei davon gegenseitig bedingen. Dadurch sind vier verschiedene Diastereomere denkbar, jeweils zwei davon verhalten sich als Enantiomere. Ziel war die diastereomeren- und enantiomerenreine Synthese und die entsprechende Charakterisierung der Verbindungen.

### 4.1 Synthese aus CBD

Durch die Zyklisierung von CBD kann das *iso*-THC (**1**) erhalten werden. Dies geschieht meist als Nebenreaktion bei der Synthese von CBD zu  $\Delta^9$ - beziehungsweise  $\Delta^8$ -THC. Da die Zyklisierung über die Doppelbindung an Position 3 im Terpen nicht favorisiert abläuft, wurde zunächst die favorisierte, terminale Doppelbindung durch katalytische Hydrierung gesättigt. Eine anschließende Lewis-Säure-katalysierte Zyklisierung kann ausschließlich über die Position 3 stattfinden. Es gelang, durch Hydrierung bei 0 °C und Zyklisierung mittels  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , das (*2R,5S,6R*)-*iso*-HHC (**3**) über zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 20 % zu erhalten.

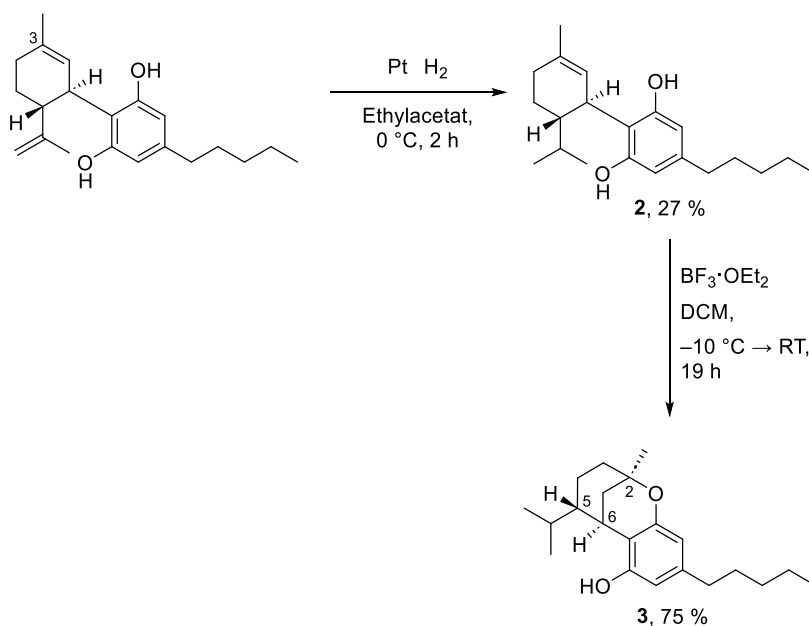


Abbildung 76: Synthese aus CBD durch selektive Hydrierung zu **2** und anschließender Lewis-Säure-katalysierte Zyklisierung zu **3**.

Da sowohl die terminale als auch die interne Doppelbindung durch Platin und Wasserstoffatmosphäre hydriert werden können, geht die Hydrierung der terminalen Doppelbindung mit einer ständigen Überwachung des Reaktionsfortschritts einher. Es wurde daher untersucht, ob die Blockierung der terminalen Doppelbindung durch Isomerisierung oder Funktionalisierung möglich ist. Es konnte jedoch in keiner der untersuchten Reaktionen die gewünschte Reaktion festgestellt werden.

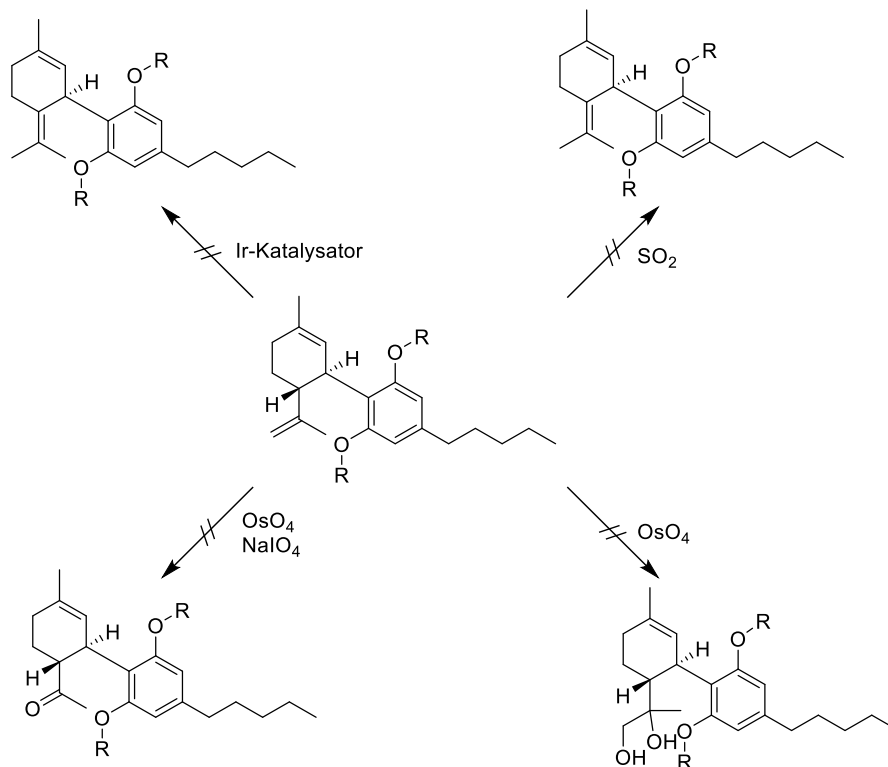


Abbildung 77: Isomerisierung und Funktionalisierung der Doppelbindung des CBD. Es konnte kein Produkt erhalten werden.

## 4.2 Synthese durch Aufbau eines Terpenrests

Zur Untersuchung, ob ein entsprechend aufgebautes Terpen mit Olivetol gekuppelt werden kann, wurde (*R*)-Limonen zunächst an der terminalen Doppelbindung hydriert. Eine anschließende Wohl-Ziegler-Bromierung, um ein geeignetes Kupplungsreagenz zu schaffen, gelang jedoch nicht. Bei der Oxidation des hydrierten Limonens **8** mit Sauerstoff und Bengal Rosa als Katalysator wurde ein nicht trennbares Gemisch aus verschiedenen Alkoholen (**11a–e**) erhalten. In einer anschließenden Appel-Reaktion mit Iod konnte nicht das gewünschte Produkt erhalten werden.

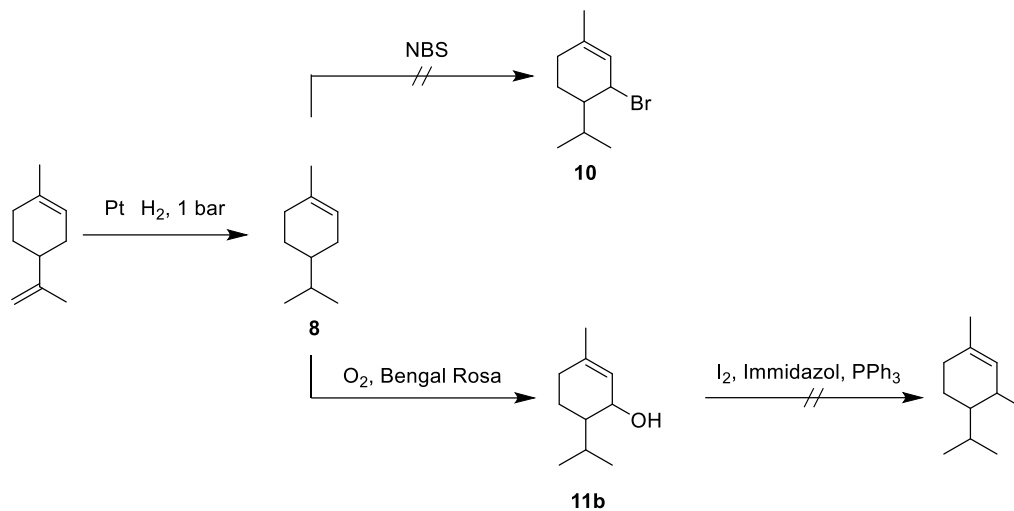


Abbildung 78: Selektive Hydrierung des (*R*)-Limonens zu **8**. Die anschließende Funktionalisierung ergab nicht das gewünschte Produkt.

Ein Kupplungsprodukt, aus dem durch Reduktion von Piperiton erhaltenen Alkohol **13** und Olivetol, konnte massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Da die Reduktion jedoch mit einem Verlust der Stereoinformation einher geht, scheint diese Variante nicht sinnvoll.

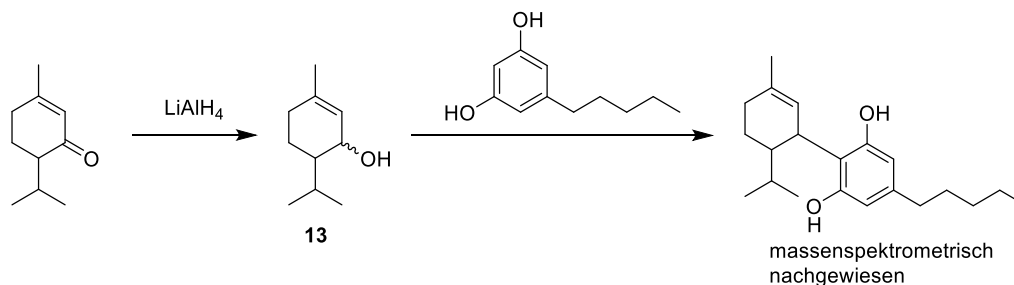


Abbildung 79: Durch Reduktion des Piperitons zu **13** und anschließende Lewis-Säure-katalysierte Kupplung mit Olivetol konnte ein HHC massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

Die Synthese des *cis*-Terpenol (**20**) gelang aus But-2-enol über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.9 %. Die anschließende Hydrierung lieferte jedoch nicht das gewünschte *cis*-Piperitol (**14**).

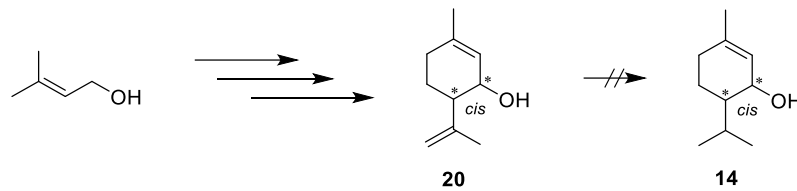


Abbildung 80: Synthese des Terpenol (**20**) aus But-2-enol mit versuchter Hydrierung zum Piperitol (**14**).

### 4.3 Synthese aus Phellandren

Nach Crombie *et al.*<sup>[129]</sup> entsteht bei einer Reaktion von (*R*)-(-)-Phellandren mit Olivetol, durch Zugabe von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  als Katalysator, das (*2S,5R,6S*)-*iso*-HHC (**26**) mit einer Ausbeute von 51 %. Das Ergebnis konnte mit leicht erhöhter Ausbeute von 55 % bestätigt werden.

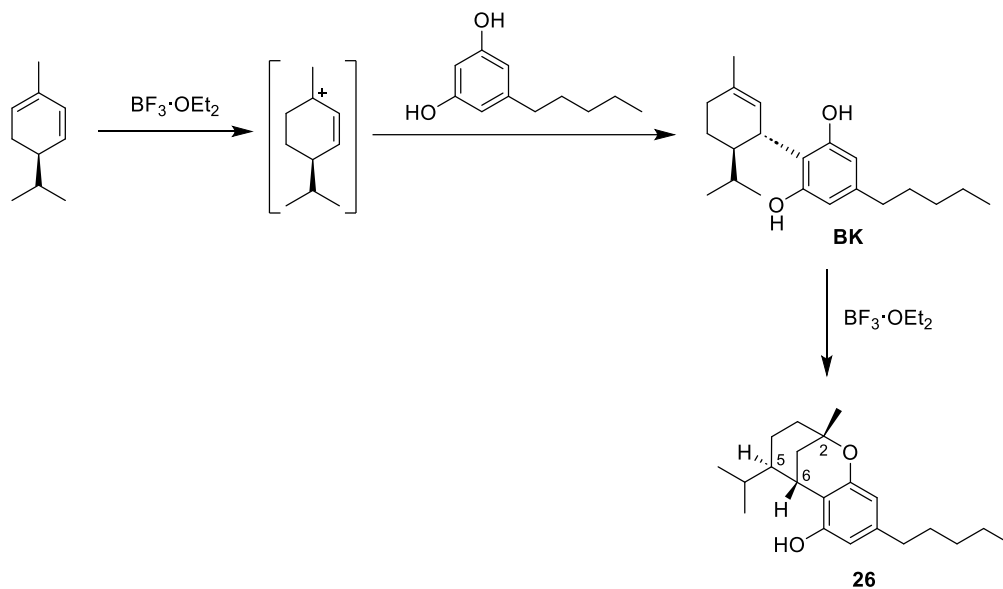


Abbildung 81: Synthese des (*2S,5R,6S*)-*iso*-HHC (**26**) nach Crombie *et al.*<sup>[129]</sup>.

Bei der Reaktion entsteht lediglich ein Enantiomer. Sollte das (*S*)-(+)-Phellandren (**27**) in der Reaktion eingesetzt werden, ist daher anzunehmen, dass das entsprechende gegenteilige Enantiomer (**3**) erhalten wird.

Die Synthese des (*S*)-(+)-Phellandren erfolgte aus (*R*)-(-)-Carvon und orientierte sich an Sen *et al.*<sup>[130]</sup>, wobei die Ausbeuten durch Optimierungen der Reaktionen weiter gesteigert wurden. Über drei Stufen konnte so das (*S*)-(+)-Phellandren (**27**) erhalten und in der Kupplung mit Olivetol eingesetzt werden. Man erhält das zu erwartende (*2R,5S,6R*)-*iso*-HHC (**3**) mit einer Ausbeute von 12 % über vier Stufen.

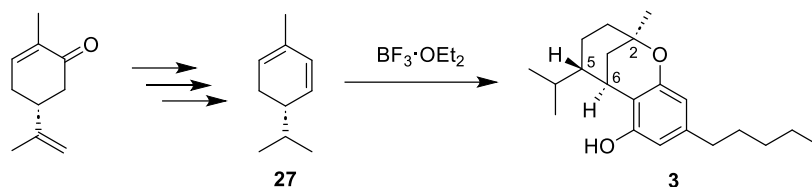


Abbildung 82: Synthese des (2R,5S,6R)-iso-HHC (**3**) aus (R)-(-)-Carvon.

HPLC-Messungen mit chiraler HPLC-Säule zeigen, dass bei den Reaktionen hauptsächlich ein Enantiomer erhalten wird (Abbildung 83). Verunreinigungen vom entsprechend anderen Enantiomer sind auf nicht vollständig enantiomerenreine Edukte zurückzuführen.

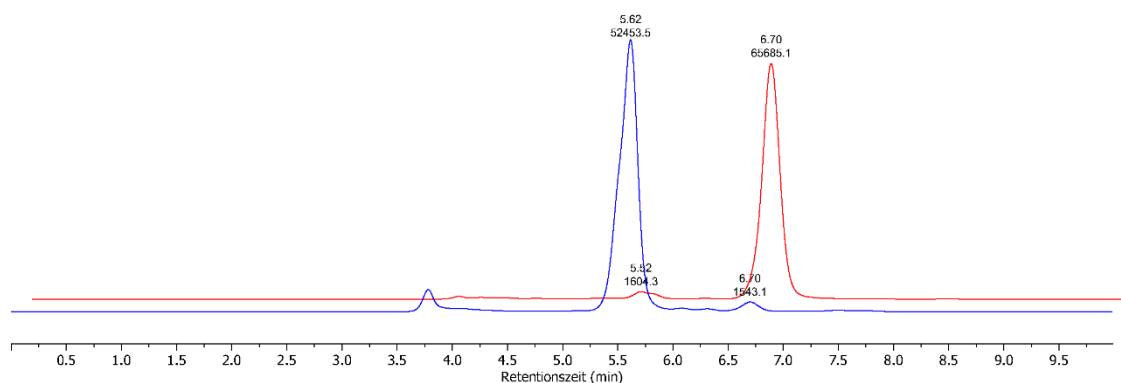


Abbildung 83: HPLC-Messung mit einer chiralen Säule der beiden Reaktionsprodukte von  $\alpha$ -Phellandren mit Olivetol. Rot: (2R,5S,6R)-iso-HHC (**3**), blau: (2S,5R,6S)-iso-HHC (**26**).

#### 4.4 Synthese der *cis*-Hexahydrocannabinole

Die Synthese der *cis*-HHC-Derivate **56** orientierte sich an der von Korte *et al.*<sup>[132]</sup> publizierten Synthese zu *cis*-THC. Hierzu wurden die Hydroxyfunktionen des Olivetols durch Methylether geschützt. Anschließend folgte eine Formylierung, eine Aldol-, eine Wittig- und eine Diels-Alder-Reaktion zum Derivat **34**. Die notwendige Abspaltung der Methylether konnte mit keinem der untersuchten Bedingungen erzielt werden.

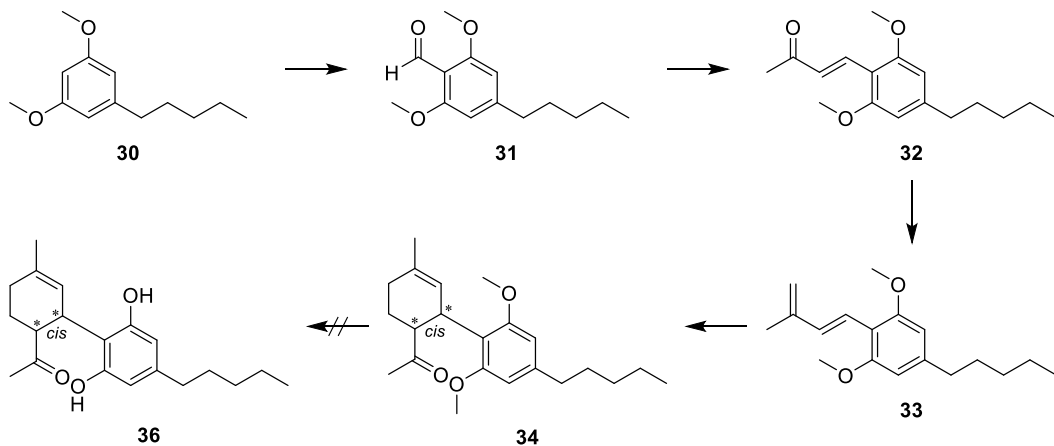


Abbildung 84: Reaktion zur Synthese des *cis*-HHC orientiert an Korte *et al.*<sup>[132]</sup>. Die Spaltung der Methylether zu **36** konnte nicht erzielt werden.

Es wurden daher verschiedene weitere Schutzgruppen untersucht. Die Formylierung gelang dabei lediglich bei Methoxymethylether-Derivat **37** und dem Allylether-Derivat **42**. Da die Synthesen mit dem Methoxymethylether-Derivat durchweg bessere Ausbeuten lieferten, wurde die Syntheseroute mit Allylethern nach der Wittig-Reaktion nicht weiter verfolgt.

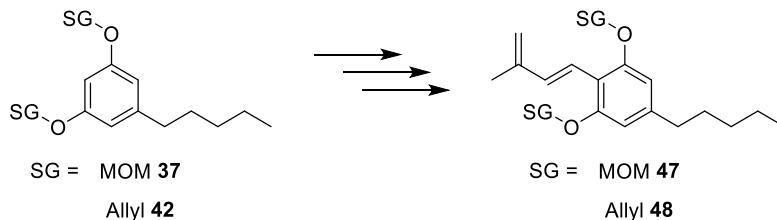


Abbildung 85: Synthese des in der Diels-Alder-Reaktion eingesetzten Diens mit verschiedenen Schutzgruppen (SG). Methoxymethyletherschutzgruppen lieferten die besten Ergebnisse.

Für die Diels-Alder-Reaktion des Dien **47** mit Methylvinylketon wurde die Reaktion hinsichtlich ihrer Ausbeute und der Reaktionszeit untersucht. Es zeigte sich, dass ein Zusatz von Wasser erforderlich ist. Die beste Ausbeute wurde durch Erhitzen in der Mikrowelle bei 300 W auf 150 °C für 15 Minuten in DMSO erreicht. Es konnte eine Ausbeute von 70 % erhalten werden. Die Reaktion wurde ebenfalls in einem Durchflussreaktor untersucht. Hierbei konnte ein Umsatz von 68 % bei 180 °C in Toluol bei einer Reaktionszeit von einer Stunde erzielt werden. Bei allen untersuchten Reaktionen wurde sowohl das *cis*- als auch das *trans*-Produkt der Diels-Alder-Reaktion erhalten. Das Verhältnis lag bei allen Reaktionen bei 7/3. Die Trennung der

beiden Produkte gelang lediglich durch präparative HPLC, es wurde daher in der nachfolgenden Reaktion das Gemisch der beiden Produkte eingesetzt.

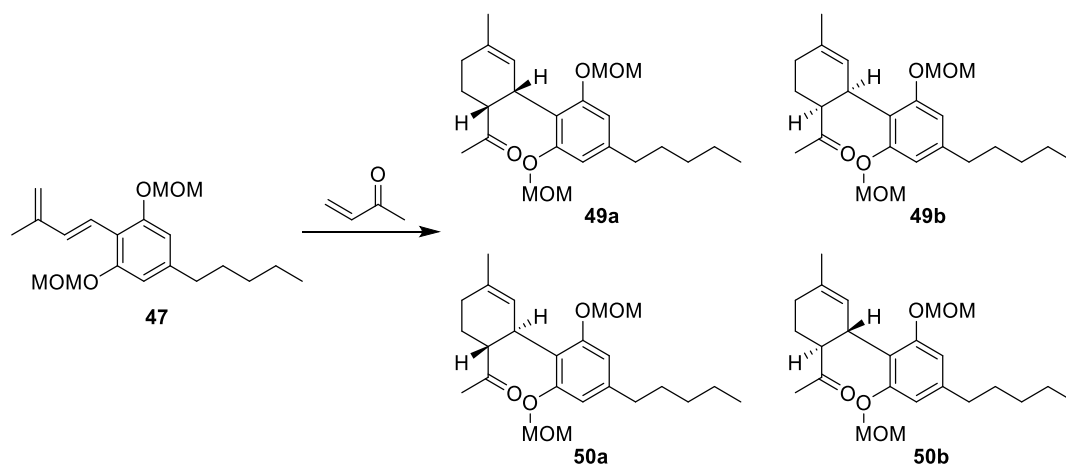


Abbildung 86: Diels-Alder-Reaktion des Diens **47** mit Methylvinylketon.

Die Abspaltung eines der beiden Methoxymethylether von **49** gelang durch NaI und katalytische Mengen Salzsäure. Hierbei wurde zudem die gewünschte Zyklisierung zu **52** beobachtet.

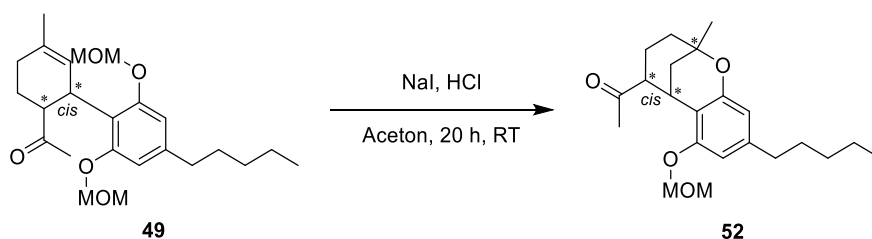


Abbildung 87: Spaltung des Methoxymethylethers und simultane Zyklisierung zu **52**.

Die Olefinierung der Ketofunktion konnte durch eine Wittig-Reaktion nicht erreicht werden. Eine Petasis-Reaktion lieferte das gewünschte Olefin mit einer Ausbeute von 46 %.

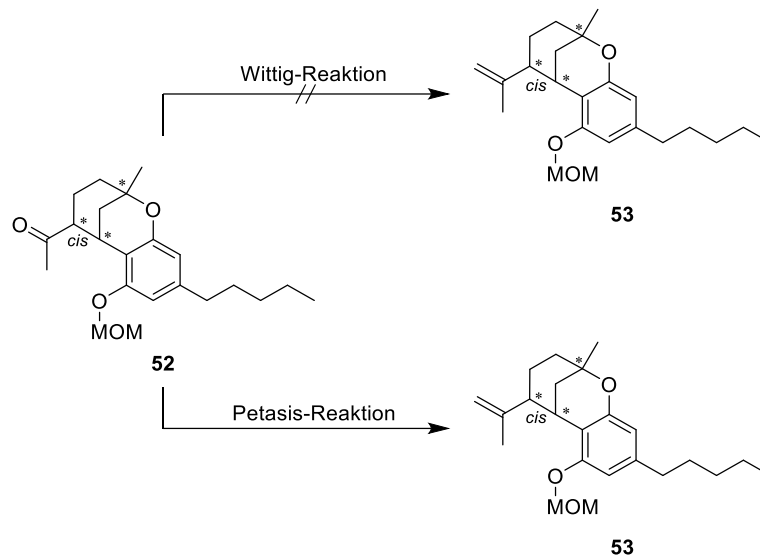


Abbildung 88: Olefinierung der Verbindung **52** zu **53**.

Es konnte ein Einkristall der Verbindung **53** erhalten werden, in welchem die *cis*-Anordnung der Protonen bestätigt wurde.

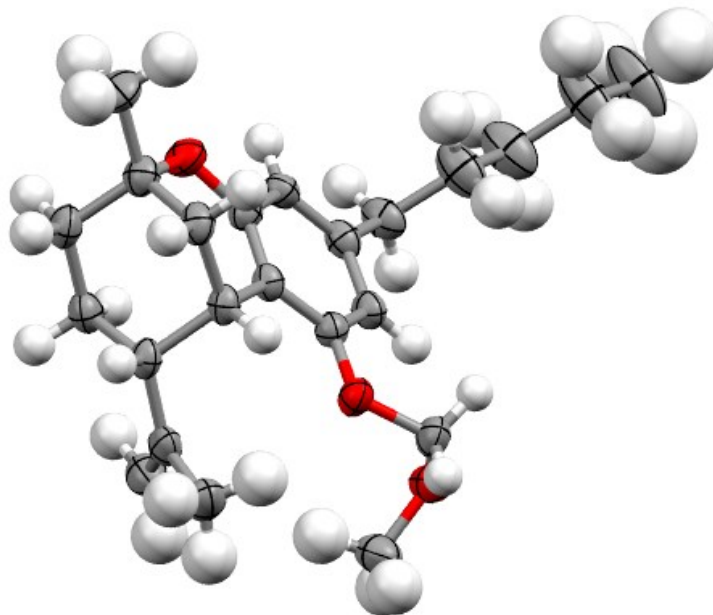


Abbildung 89: Ellipsoide Darstellung (Aufenthaltswahrscheinlichkeit 50 %) der Röntgenkristallstruktur von Verbindung **53**. Farbgebung: Grau: Kohlenstoff, weiß: Wasserstoff, rot: Sauerstoff.

Die anschließende Hydrierung konnte durch katalytische Mengen Platin auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre erzielt werden.

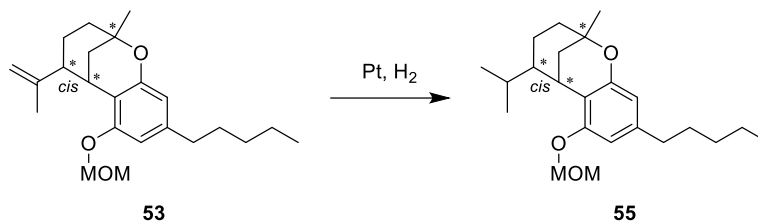


Abbildung 90: Hydrierung der Verbindung **53** zum methoxymethylgeschützten *cis*-*iso*-HHC-Derivat **55**.

Im letzten Schritt wurde die verbleibende Methoxymethyletherfunktion durch saure Hydrolyse gespalten. Hierzu wurde Ionentauscher (DOWEX® 50W-X2) in wässrigem Methanol verwendet. Es konnten so die beiden *cis*-HHC (**56**) erhalten werden.

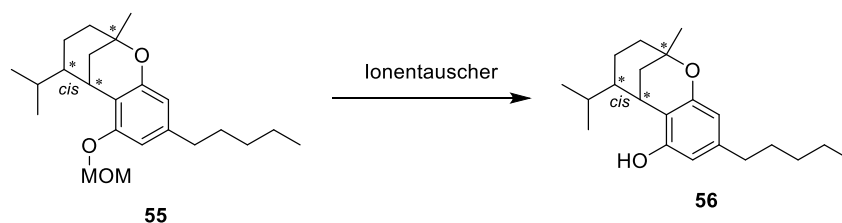


Abbildung 91: Saure Hydrolyse des Methoxymethylethers der Verbindung **55**.

Die Synthese der *cis*-HHC (**56**) gelang dadurch über neun Stufen als racemisches Gemisch mit einer Gesamtausbeute von 1.5 %. Die Stereoinformation wird hierbei während der Diels-Alder-Reaktion indiziert. Um die beiden Produkte enantiomerenrein zu erhalten, wäre es notwendig eine enantioselektive Diels-Alder-Reaktion durchzuführen. Dies kann durch den Einsatz eines geeigneten Katalysators während der Diels-Alder-Reaktion erfolgen. Potenzielle Katalysatoren werden in der Literatur<sup>[53, 105-106, 160]</sup> aufgeführt. Die enantioselektive Diels-Alder-Reaktion wurde nicht weiter untersucht.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeines

In diesem Abschnitt sind Geräte und Materialien aufgeführt, die zur Darstellung, Isolierung und Charakterisierung der Verbindungen verwendet wurden.

#### Arbeitsmethoden, Lösemittel und Reagenzien

Alle verwendeten Lösemittel waren von HPLC-Qualität oder von technischer Qualität und wurden vor Gebrauch destilliert. Luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden mittels Schlenktechnik unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Lösemittel wurden hierzu nach literaturbekannten Methoden<sup>[162]</sup> getrocknet und gereinigt. Getrocknete und gereinigte Lösemittel werden im Folgenden als absolutiert (abs.) gekennzeichnet. Kommerziell erhältliche Edukte und Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Alle verwendeten Chemikalien wurden von der Chemikalienversorgung der Universität Tübingen oder von folgenden Unternehmen bezogen: ABCR, Acros Organics, Alfa Aesar, Applichem, BLDpharm, Carl Roth, Extrasynthese, Fluka, Fluorochem, Honeywell, Merck, Thermo Fisher Scientific.

#### Analytische Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden POLYGRAM® SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma Macherey & Nagel verwendet. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung mit UV-Licht (254 nm) oder durch Derivatisierung mit einer Reagenzlösung. Als Reagenzlösungen wurden Molybdänblau-Lösung, Anisaldehyd-Lösung, Vanillin-Lösung oder ethanolische Schwefelsäure (5 %) verwendet. Die DC-Platten wurden in der Hitze entwickelt.

#### Präparative Säulenchromatographie

Zur präparativen Säulenchromatographie wurden verschiedene Glassäulen unterschiedlicher Größe, mit Kieselgel der Firma Macherey & Nagel (0.032–0.063 mm) oder Thermo Fisher Scientific (0.035–0.070 mm), gepackt. Zur präparativen, automatisierten Mitteldrucksäulenchromatographie (Flash-Chromatographie) wurde

eine Kombination von Besta HD 2-400 Pumpen und Dynamax UV-1 Absorbance Detektor verwendet. Als Säulen wurden wiederverwendbare Kunststoff-Kartuschen der Firma Götec, gepackt mit Kieselgel der Firma Macherey & Nagel (0.032–0.063mm) oder thermo scientific (0.035–0.070 mm), verwendet. Als Laufmittel wurden Petrolether (PE), Ethylacetat (EE), Toluol, Methanol (MeOH) oder Dichlormethan (DCM) in verschiedenen Zusammensetzungen verwendet. Die Verhältnisse sind in der jeweiligen Synthesevorschrift angegeben.

### **Kernspinresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie)**

Die NMR-Spektren wurden an einem Bruker Avance III HD 300 Nano Bay, Bruker Avance III 400, Bruker Avance III HDX 600 oder Bruker Avance III HDX 700 NMR-Spektrometer gemessen. Die chemische Verschiebung  $\delta$  wird in ppm angegeben, die Kopplungskonstanten  $J$  in Hz. Die  $^{13}\text{C}$ -Spektren wurden  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Spektren wurden auf das Restprotonensignal des jeweils verwendeten Lösemittels kalibriert. Die verwendeten Lösemittel sind in den jeweiligen Spektren angegeben. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch DEPT- sowie Korrelationsspektren ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY).

Die Multiplizitäten werden mit den folgenden Abkürzungen bezeichnet:

s	Singulett
br. s	breites Singulett
d	Dublett
t	Triplett
dd	Dublett vom Dublett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett
dt	Dublett vom Triplett
ddt	Dublett vom Dublett vom Triplett
dq	Dublett vom Quintett
m	Multiplett

### **Massenspektrometrie (MS)**

Die Aufnahme von niedrig aufgelösten Massenspektren erfolgte durch Elektronensprayionisation (ESI) auf einem Bruker Daltonics ESQUIRE 3000 Plus Massenspektrometer.

Die Aufnahme von hochaufgelösten Massenspektren erfolgte durch ESI auf einem BRUKER Daltonics MAXIS 4G Massenspektrometer.

Die Aufnahme von Massenspektren mit Elektronenionisation (EI) wurden an einem Agilent 5977 B MSD; 8890 GC System aufgenommen.

### **Gaschromatographie (GC)**

Die Aufnahme von Gaschromatogrammen gekoppelt mit einem Massenspektrometer (GC-MS) erfolgte an einem Agilent 5977 B MSD; 8890 GC System. Die Detektion erfolgte durch Quadrupol Analysator.

Die Aufnahme von Gaschromatogrammen ohne gekoppelten Massenspektrometer (GC-FID) erfolgte an einem Hewlett Packard 5890 Series II. Die Detektion erfolgte durch einen FID.

Stickstoff wurde als Trägergas verwendet. Als Säule diente eine Quarzglassäule (Agilent Technologies 122–5032) mit folgenden Spezifikationen:

Länge: 30 m, Innendurchmesser: 0.250 mm, Filmdicke: 0.25  $\mu\text{m}$ .

Die Injektortemperatur betrug 280 °C. Das Temperaturprogramm startete bei 40 °C für 3 Minuten und stieg auf 300 °C mit einer Rate von 10 °C/min. Die finale Temperatur wurde für 10 Minuten gehalten.

### **Polarimetrie**

Die spezifischen Drehwinkel wurden an einem Polarimeter der Firma Perkin-Elmer, Modell 341, mit einer 10 cm Glasküvette bei 20 °C und einer Wellenlänge von 589 nm (Na-Lampe) bestimmt. Die für die Messung verwendeten Lösemittel waren von HPLC-Qualität.

### **Elementaranalyse (EA)**

Die Elementaranalyse wurde an einem Euro EA 3000 der Firma HEKAtech durchgeführt.

### **Schmelzbereichbestimmung**

Die Schmelzbereiche wurden mit einem Melting Point M-560 der Firma Büchi bestimmt.

### **Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)**

#### Präparative HPLC

Zur präparativen HPLC wurde eine S1121 der Firma Sykam verwendet. Als Eluent wurde Petrolether und Ethylacetat im Verhältnis 10/1 verwendet. Als Säule wurde eine Grom Saphir 65 (5  $\mu\text{m}$ ; 250  $\times$  20 mm) verwendet. Die Flussrate betrug 9 mL/min. Die Detektion erfolgte durch Absorptionsmessung (230 nm).

#### Chirale HPLC

Zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses wurde eine HP 1100 der Firma Agilent genutzt. Als Eluent wurde Heptan und Isopropanol im Verhältnis 85/15 verwendet. Als Säule wurde eine RepoSil Chiral-Am der Firma Dr. Maisch (5  $\mu\text{m}$ ; 150  $\times$  4.6 mm) verwendet. Die Flussrate betrug 0.5 mL/min. Die Detektion erfolgte durch Absorptionsmessung (229 nm). Integration der Signale bei  $t_{\text{R}} = 5.6$  min und  $t_{\text{R}} = 6.7$  min liefert das Enantiomerenverhältnis.

### **Kristallstrukturanalyse**

Die Kristallstrukturanalyse erfolgte an einem XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix Diffraktometer der Firma Rigaku mit Cu  $K_{\alpha}$ -Strahlung ( $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ) unter Stickstoff-Kühlung bei 150 K. Als Programm zur Bestimmung und Strukturverfeinerung wurde ShelXT verwendet.

## Benennung der Atome in der NMR-Zuordnung

Um eine einheitliche Zuordnung zu gewährleisten, erfolgt die numerische Benennung der Atome in der NMR-Zuordnung nicht zwingend der IUPAC-Nomenklatur. Die Benennung erfolgt nach folgendem Schema:

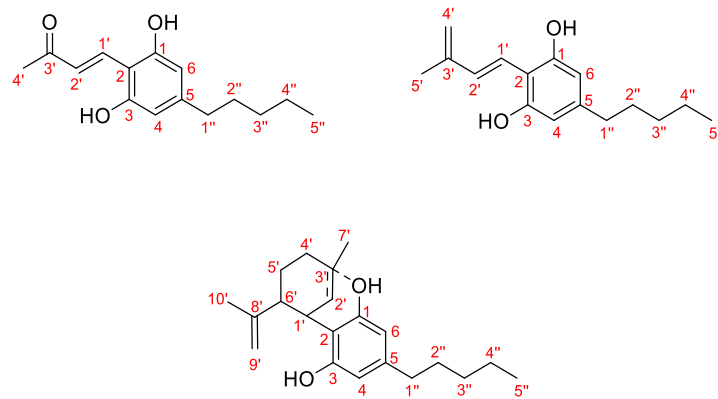


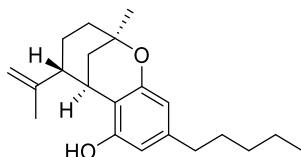
Abbildung 92: Benennung der Atome für die NMR-Zuordnung der Cannabinoid-Derivate.

Die numerische Benennung der Atome bei Terpen-Derivaten erfolgt entsprechend der IUPAC-Nomenklatur.

## 5.2 Synthesen der Verbindungen

### 5.2.1 Verbindungen aus Kapitel 3.1

#### (2*R*,5*R*,6*R*)-Isotetrahydrocannabinol, ((2*R*,5*R*,6*R*)-*iso*-THC) (**1**)



Eine Lösung aus (–)-CBD (630 mg; 2.00 mmol; 1 Äq) in MeCN (10 mL) wird auf  $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (0.33 mL; 2.60 mmol; 1.3 Äq) zugegeben und für 4 h gerührt. Anschließend wird das Gemisch auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und für 17 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und alle flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 2/1;  $R_f = 0.20$ ) liefert das Produkt **1** (19.0 mg; 0.060 mmol; 3 %) als braunes Öl.

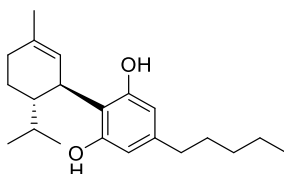
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.26\text{--}6.39$  (m, 2H), 6.14 (br. s., 1H), 6.06 (s, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 4.06 (dd,  $J = 5.5\text{ Hz}$ ,  $J = 2.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.37–2.45 (m, 2H), 2.13–2.25 (m, 2H), 2.10 (d,  $J = 3.5\text{ Hz}$ , 1H), 2.06 (s, 1H), 1.93–2.02 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.48–1.62 (m, 3H), 1.41–1.47 (m, 7H), 1.23–1.33 (m, 4H), 0.83–0.92 (m, 3H) ppm.

**ESI-MS** [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^{+}$ (*theor.*)  $m/z$  315.23,

gemessen  $m/z$  315.23.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -61.8$  ( $c = 1.0$ , Chloroform).

#### (1*R*,6*R*)-8,9-Dihydrocannabidiol (**2**)



Eine Lösung aus (–)-CBD (200 mg; 636 mmol; 1 Äq) in Ethylacetat (100 mL) wird auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von Pt (10 % auf Aktivkohle; 62.0 mg; 5 mol%) wird das Gemisch für 2 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Rückstand wird abgefiltert und alle flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 40/1) liefert das Produkt **2** (53.5 mg; 0.169 mmol; 27 %) als braunes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.22 (br. s., 2H, H-6, 4), 5.53 (s, 1H, H-2'), 3.79–3.86 (m, 1H, H-1'), 2.41–2.50 (m, 2H, H-1''), 2.05–2.22 (m, 2H, H-5', 4'), 1.76–1.84 (m, 4H, H-5', 7'), 1.54–1.68 (m, 4H, H-6', 8', 2''), 1.26–1.46 (m, 5H, H-4', 3'', 4''), 0.83–0.92 (m, 9H, H-10', 9', 5'') ppm.

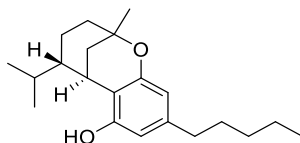
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 142.9 (C-5), 140.0 (C-3'), 124.8 (C-2'), 113.9 (C-2), 43.6 (C-6'), 35.5 (C-1''), 35.5 (C-1'), 31.6 (C-3''), 30.7 (C-4'), 30.6 (C-2''), 27.8 (C-8'), 23.6 (C-7'), 22.5 (C-5'), 22.1 (C-4''), 21.7 (C-9'), 16.4 (C-10'), 14.0 (C-5'') ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + H]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 317.24860,

gemessen m/z. 317.24899.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –22.9° (c = 1.0, Chloroform).

### (2*R*,5*S*,6*R*)-Isohexahydrocannabinol, (2*R*,5*S*,6*R*)-iso-HHC (**3**)



Eine Lösung aus **2** (51.8 mg; 0.164 mmol; 1 Äq) in DCM (5 mL) wird auf –10 °C gekühlt. Anschließend wird BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (50 µL; 0.196 mmol; 1.2 Äq) hinzugegeben. Das Gemisch wird 1 h bei –10 °C und anschließend 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Die organische Phase wird abgetrennt, mit NaHCO<sub>3</sub> Lösung und NaCl Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Alle flüchtigen Komponenten werden am Vakuum entfernt. Es wird ohne weitere Aufreinigung das Produkt **3** (38.7 mg; 0.122 mmol; 75 %) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.29 (s, 1H, H-6)\*, 6.13 (s, 1H, H-4)\*, 4.61 (br. s., 1H, 3-OH), 3.35 (d, *J*<sub>H1'-H2'</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-1'), 2.44–2.48 (m, 2H, H-1''), 1.90 (dd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-2'), 1.80–1.86 (m, 1H, H-8'), 1.71–1.76 (m, 1H, H-4'), 1.47–1.62 (m, 6H, H-2', 5', 4', 2''), 1.35 (s, 3H, H-7'), 1.26–1.35 (m, 5H, H-4'', 3'', 6'), 1.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-9'), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-10'), 0.90 (t, *J*<sub>H5''-H4''</sub> = 7.0 Hz, 3H, H-5'') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.4 (C-1), 152.1 (C-3), 142.4 (C-5), 111.7 (C-2), 107.8 (C-4)\*, 106.1 (C-6)\*, 74.5 (C-3'), 44.3 (C-6'), 35.7 (C-1''), 35.0 (C-4'), 31.6 (C-4'', 3''), 30.8 (C-2''), 30.5 (C-2'), 29.3 (C-7'), 27.8 (C-1'), 26.2 (C-8'), 22.5 (C-4'', 3''), 22.0 (C-10'), 21.1 (C-9'), 20.5 (C-5'), 14.0 (C-5'') ppm.

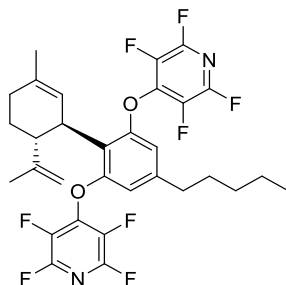
\*Signale können vertauscht sein.

**HR ESI-TOF-MS [M + H]<sup>+</sup>(*theor.*)** m/z 317.24751,

gemessen m/z 317.24771.

$[\alpha]_D^{20} = -8.1^\circ$  (c = 0.4, Chloroform).

**Di-O-(2,3,5,6-tetrafluorpyridinyl)cannabidiol (4a)**



In eine Lösung aus (–)-CBD (500 mg; 1.59 mmol; 1 Äq) in MeCN (10 mL) wird K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (462 mg; 3.34 mmol; 2.1 Äq) suspendiert. Pentafluorpyridin (565 mg; 367 mmol; 2.1 Äq) wird zugegeben und die Reaktionslösung wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser zugegeben, bis sich alle Komponenten vollständig gelöst haben. Das Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert (3 × 10 mL) und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen aller flüchtiger Komponenten am Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE; R<sub>f</sub> = 0.43) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt **4** (965 mg; 1.58 mmol; 99 %) wird als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.54 (s, 2H, H-3, 5), 5.27 (s, 1H, H-2'), 4.54–4.63 (m, 2H, H-9'), 3.98–4.08 (m, 1H, H-1'), 2.78–2.86 (m, 1H, H-6'), 2.45–2.53 (m, 2H, H-1''), 2.02–2.15 (m, 1H, H-4'), 1.93–2.01 (m, 1H, H-4'), 1.69–1.86 (m, 2H, H-5'), 1.64–1.68 (m, 3H, H-7'), 1.49–1.56 (m, 2H, H-2''), 1.46 (s, 3H, H-10'), 1.18–1.34 (m, 4H, H-4'', 3''), 0.84–0.89 (m, 3H, H-5'') ppm.

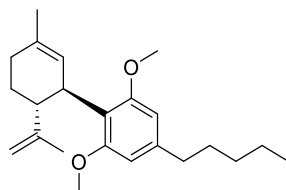
**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.6 (C-6, 2), 147.4 (C-3'), 145.1 (C-OTFP), 144.6 (C-OTFP), 143.5 (C-4), 134.7 (C-8'), 123.3 (C-1), 122.7 (C-2'), 113.4 (C-3, 5), 111.4 (C-9'), 46.2 (C-6'), 37.6 (C-1'), 35.3 (C-1''), 31.1 (C-3''), 30.5 (C-2''), 30.3 (C-4'), 28.8 (C-5'), 23.0 (C-10'), 22.3 (C-4''), 18.9 (C-7'), 13.9 (C-5'') ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –88.58, –89.13, –154.76, –155.85 ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + Na]<sup>+</sup>(*theor.*)** m/z 635.19152,

gemessen m/z 635.19030.

$[\alpha]_D^{20} = -100.5^\circ$  (c = 1.0, Chloroform).

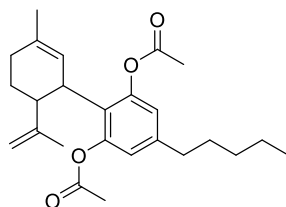
**Di-O-methylcannabidiol (4b)**

Eine Lösung aus (–)-CBD (250 mg; 0.477 mmol; 1 Äq),  $K_2CO_3$  (593 mg; 4.29 mmol; 5.4 Äq) und MeI (0.260 mL; 2.94 mmol; 3.7 Äq) in abs. DMF (10 mL) wird für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion mit  $H_2O$  (20 mL) verdünnt und mit Ethylacetat ( $3 \times 20$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EE 40:1;  $R_f = 0.38$ ) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt **4b** (230 mg; 0.670 mmol; 84 %) wird als farbloses Öl erhalten.

**$^1H$ -NMR** (700 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 6.34$  (s, 2H, H-3, 5), 5.22 (s, 1H, H-2'), 4.42–4.47 (m, 2H, H-9'), 4.00 (dd,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-1'), 3.74 (s, 6H, H-OMe), 2.88–2.93 (m, 1H, H-6'), 2.52–2.56 (m, 2H, H-1''), 2.16–2.23 (m, 1H, H-4'), 1.97–2.01 (m, 1H, H-4'), 1.71–1.79 (m, 2H, H-5'), 1.68 (s, 3H, H-7'), 1.58–1.64 (m, 5H, H-10', 2''), 1.31–1.39 (m, 4H, H-3'', 4''), 0.91 (t,  $J_{H5''-H4''} = 7.0$  Hz, 3H, H-5'') ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (176 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 149.6$  (C-4), 141.9 (C-2, 6), 131.2 (C-3'), 125.9 (C-2'), 118.9 (C-1), 109.6 (C-9'), 56.0 (C-OMe), 45.2 (C-6'), 36.4 (C-1''), 36.1 (C-1'), 31.7 (C-3''), 31.0 (C-2''), 30.8 (C-4'), 29.7 (C-5'), 23.5 (C-7'), 22.6 (C-4''), 19.1 (C-10'), 14.1 (C-5'') ppm.

**HR ESI-TOF-MS** [ $M + H$ ]<sup>+</sup>(*theor.*)  $m/z$  343.26316,  
gemessen  $m/z$  343.26367.

**Di-O-Acetyl-cannabidiol (4c)**

Die Synthese orientiert sich an der Literatur<sup>[163]</sup>.

Eine Lösung aus (–)-CBD (150 mg; 0.477 mmol; 1 Äq) und Acetanhydrid (156 mg; 1.53 mmol; 3.2 Äq) in abs. Pyridin (5 mL) wird für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit DCM (50 mL) verdünnt und anschließend mit Wasser (20 mL),

1 M HCl (20 mL) und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen aller flüchtigen Komponenten am Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EE 40:1; R<sub>f</sub> = 0,17) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt **4c** (166 mg; 0.417 mmol; 87 %) wird als gelbes Öl erhalten.

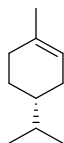
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.72 (s, 2H, H-3, 5), 5.21 (s, 1H, H-2'), 4.44–4.57 (m, 2H, H-9'), 3.45–3.58 (m, 1H, H-1'), 2.60–2.72 (m, 1H, H-6'), 2.51–2.59 (m, 2H, H-1''), 2.15–2.27 (m, 6H, H-OAc), 1.99–2.10 (m, 1H, H-4'), 1.70–1.84 (m, 2H, H-5'), 1.68 (s, 3H, H-7'), 1.55–1.65 (m, 5H, H-10', 2''), 1.25–1.37 (m, 4H, H-3'', 4''), 0.85–0.93 (m, 3H, H-5'') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.0 (C-OAc), 149.6 (C-2, 6), 147.8 (C-8'), 142.0 (C-4), 132.9 (C-3'), 125.9 (C-1), 124.5 (C-2'), 120.3 (C-3, 5), 111.0 (C-9'), 45.6 (C-6'), 38.4 (C-1'), 35.2 (C-1''), 31.4 (C-3''), 30.4 (C-4'), 30.3 (C-2''), 28.7 (C-5'), 23.4 (C-7'), 22.4 (C-4''), 20.9 (C-OAc), 19.6 (C-10'), 14.0 (C-5'') ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + Na]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 421.23493,  
gemessen m/z 421.23507.

## 5.2.2 Verbindungen aus Kapitel 3.2

### (+)-*p*-Menth-1-en (8)



Eine Lösung aus (*R*)-(+)-Limonen (1.68 g; 12.3 mmol; 1 Äq) in Ethylacetat (100 mL) wird auf 0°C gekühlt. Zur Lösung wird Platin (10% auf Aktivkohle, 120 mg; 0.616 mmol; 5 mol%) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre für 2 h gerührt. Unlösliche Rückstände werden abfiltriert, das Lösemittel wird am Vakuum entfernt. Man erhält das Produkt **8** (1.70 g; 12.33 mmol; quantitativ) als farbloses Öl ohne weitere Aufreinigung.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.39 (s, 1H, H-2), 1.89–2.03 (m, 3H, H-6, 3), 1.69–1.78 (m, 2H, H-3, 5), 1.65 (s, 3H, H-7), 1.47 (dq, *J* = 13.2 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-8), 1.18–1.28 (m, 2H, H-5, 4), 0.89 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J*<sub>H9,10-H8</sub> = 6.8 Hz, 6H, H-10, 9) ppm.

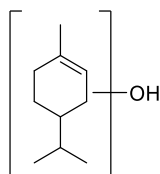
**<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 133.9 (C-1), 121.0 (C-2), 40.0 (C-4), 32.3 (C-8), 30.8 (C-6), 29.0 (C-3), 26.5 (C-5), 23.5 (C-7), 20.0 (C-10), 19.7 (C-9) ppm.

**EI-MS [M]<sup>+</sup>** (theor.) m/z 138.1,

gemessen m/z 138.1.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +106.1° (c = 1.0, Chloroform).

### Hydroxy-*p*-Menth-1-en (11)

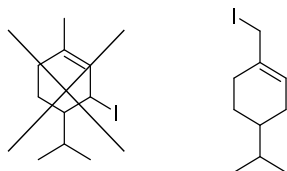


Zu einer Lösung aus (*R*)-(+)-Limonen (136 g; 1.00 mol; 1 Äq) in Ethanol (500 mL) wird PtO<sub>2</sub> (1.00 g; 4.42 mmol; 0.4 mol%) gegeben und das Gemisch unter Wasserstoffatmosphäre für 24 h gerührt. Der Rückstand wird abfiltriert und das Filtrat mit Ethanol weiter verdünnt. Zur Lösung wird Bengal Rosa (1.00 g; 1.03 mmol; 0.1 mol%) gegeben. Das Gemisch wird für 7 Tage mit O<sub>2</sub> durchströmt und mit Licht (Halogenleuchte; λ = 3000 nm–1 mm) bestrahlt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung (250 g in 1 L Wasser) beendet. Das Gemisch wird mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Destillation am Vakuum (0.11 mbar; 66 °C)

und säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE:EE 5:1) ergibt eine Mischung verschiedener Produkte **11a-e** (50.0 g; 0.324 mol; 32 %).

Aufgrund des nicht trennbaren Produktgemisches erfolgte keine Analytik.

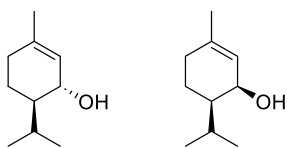
### 7-Iod-*p*-menth-1-en (**12**)



Eine Lösung aus I<sub>2</sub> (214 mg; 0.843 mmol; 1.3 Äq), Triphenylphosphan (221 mg; 0.843 mmol; 1.3 Äq) und Imidazol (57.4 mg; 0.843 mmol; 1.3 Äq) in DCM (10 mL) wird für 5 min bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird eine Mischung der Produkte **11a-e** (100 mg; 0.648 mmol; 1 Äq), gelöst in DCM (1 mL), zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (5 mL) beendet und die wässrige Phase mit DCM extrahiert (3 × 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE) ergibt **12** (10.2 mg; 0.0386 mmol; 6 %).

Da das gewünschte Produkt nicht erhalten wurde, erfolgte keine Analytik der Verbindung.

### (±)-Piperitol (**13**)



Unter Stickstoffatmosphäre wird LiAlH<sub>4</sub> (150 mg; 3.94 mmol; 1 Äq) in Et<sub>2</sub>O suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird (*R*)-Piperiton (600 mg; 3.94 mmol; 1 Äq) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für 18 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (2 mL) und NaOH-Lösung (10 % in Wasser; 1.5 mL) beendet. Die organische Phase wird abgetrennt, mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Säulenchromatographische Aufreinigung ergibt die Produkte **13** (*cis*: 99.4 mg; 0.644 mmol; 16 %; *trans*: 244 mg; 1.58 mmol; 40 %) sowie eine Mischung der Verbindungen (189 mg; 1.23 mmol; 31 %) der Produkte.

Cis:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.62–5.66 (m, 1H, H-6), 4.14 (br. s., 1H, H-1), 1.89–2.05 (m, 2H, H-3), 1.61–1.77 (m, 5H, H-8, 7, 4), 1.25–1.40 (m, 1H, H-4), 1.08 (s, 1H, 1-OH), 0.95–1.02 (m, 7H, H-2, 10, 9) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 139.7 (C-5), 123.7 (C-6), 65.1 (C-1), 46.2 (C-2), 31.5 (C-3), 28.4 (C-8), 23.4 (C-7), 21.0 (C-10), 20.8 (C-9), 20.6 (C-4) ppm.

**EI-MS [M + H]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 154.1,

gemessen m/z 154.1.

Trans:

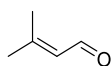
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.38–5.42 (m, 1H, H-6), 4.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 1.91–2.06 (m, 3H, H-4, 8), 1.65–1.73 (m, 4H, H-3, 7), 1.20–1.39 (m, 2H, H-2, 3), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-9), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-10) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 137.7 (C-5), 125.2 (C-6), 69.2 (C-1), 48.0 (C-2), 30.1 (C-4), 26.6 (C-8), 23.1 (C-7), 21.2 (C-9), 20.9 (C-3), 17.4 (C-10) ppm.

**EI-MS [M + H]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 154.1,

gemessen m/z 154.1.

### 3-Methyl-but-2-enal (15)



Eine Lösung aus Kaliumpermanganat (51.8 g; 328 mmol) in Wasser (330 mL) wird auf 80 °C erhitzt. Anschließend wird eine Mangansulfat-Monohydrat-Lösung (45.7 g; 270 mmol; in 80 mL H<sub>2</sub>O) sowie eine Natriumhydroxid-Lösung (36.4 g; 909 mmol; in 90 mL H<sub>2</sub>O) langsam zugegeben. Das Gemisch wird 1 h bei 80 °C gerührt, die heiße Lösung gefiltert und mit Wasser neutral gewaschen. Das Filtrat wird für 48 h an Luft getrocknet. Das Mangandioxid wird als brauner Feststoff erhalten.

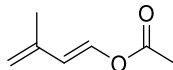
Zu einer Lösung aus Prenol (1.00 g; 11.6 mmol; 1 Äq) in DCM (70 mL) wird frisch dargestelltes Mangandioxid (16.4 g; 189 mmol; 16 Äq) gegeben. Das Gemisch wird für 68 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Kieselgel gefiltert. Nach Entfernen aller flüchtigen Komponenten am Vakuum wird das Produkt **15** (939 mg; 11.2 mmol; 96 %) als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-1), 5.87–5.92 (m, 1H, H-2), 2.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, H-5), 1.98–1.99 (m, 3H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 191.1 (C-1), 160.6 (C-3), 128.1 (C-2), 27.2 (C-5), 18.9 (C-4) ppm.

<b>EI-MS [M +H]<sup>+</sup></b> <sub>(theor.)</sub>	m/z 84.0,
gemessen	m/z 84.1.

### 2-Methylbut-1,3-dienylacetat (16)



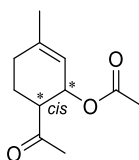
Unter Stickstoffatmosphäre wird **15** (5.02 g; 59.7 mmol; 1 Äq) in Essigsäureanhydrid (11 mL) gelöst und mit Natriumacetat (4.87 g; 59.7 mmol; 1 Äq) versetzt. Es wird eine katalytische Menge Hydrochinon zugegeben und das Reaktionsgemisch für 18 h unter Rückfluss gerührt. Die abgekühlte Lösung wird anschließend auf eine ges. Natriumacetat-Natriumchlorid-Lösung (1:1; 40 mL) gegossen und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und alle flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EE 20/1; R<sub>f</sub> = 0.71) ergibt das Produkt **16** (3.69 g; 31.4 mmol; 55 %) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-1), 6.15 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-2), 4.92–4.98 (m, 2H, H-4), 2.16 (s, 3H, 1-OCOCH<sub>3</sub>), 1.87 (t, *J* = 1.0 Hz, 3H, H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.1 (1-OCOCH<sub>3</sub>), 138.5 (C-3), 136.4 (C-1), 118.2 (C-2), 116.5 (C-4), 20.7 (C-1-OCOCH<sub>3</sub>), 18.7 (C-5) ppm.

<b>EI-MS [M +H]<sup>+</sup></b> <sub>(theor.)</sub>	m/z 126.1,
gemessen	m/z 126.0.

### *cis*-6-Acyl-3-methylcyclohex-2-en-1-ylacetat (18)



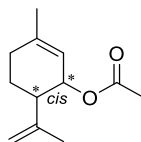
Eine Lösung aus **16** (1.00 g; 7.93 mmol; 1 Äq) und Methylvinylketon (1.10 mL; 13.2 mmol; 1.7 Äq) in Benzol (20 mL) wird für 19 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend werden alle flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EE 10:1; R<sub>f</sub> = 0.15) ergibt das Produkt **18** (0.170 g; 0.868 mmol; 11 %) als farbloses Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (700 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 5.61–5.64 (m, 1H, H-2), 5.56–5.58 (m, 1H, H-1), 2.57 (dt,  $J$  = 12.9 Hz,  $J$  = 3.4 Hz, 1H, H-6), 2.13 (s, 2H, H-9), 2.10 (dd,  $J$  = 18.1 Hz,  $J$  = 5.8 Hz, 1H, H-4), 1.98–2.03 (m, 1H, H-4), 1.93 (s, 3H, 1- $\text{OCOCH}_3$ ), 1.85–1.90 (m, 1H, H-5), 1.75–1.83 (m, 1H, H-5), 1.73 (s, 3H, H-7) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (176 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 207.9 (1- $\text{OCOCH}_3$ ), 170.9 (C-8), 143.0 (C-3), 118.9 (C-2), 67.8 (C-1), 51.3 (C-6), 30.3 (C-4), 28.6 (C-9), 23.7 (C-7), 21.4 (1- $\text{OCOCH}_3$ ), 19.4 (C-5) ppm.

**ESI-MS  $[\text{M} + \text{Na}]^+$** <sub>(theor.)</sub>                      m/z 219.10,  
gemessen    m/z 219.05.

### ***cis-p*-Mentha-2,8-dienylacetat (**19**)**

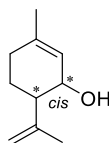


Unter Stickstoffatmosphäre wird  $\text{PPh}_3\text{MeBr}$  (583 mg; 1.63 mmol; 1.6 Äq) in abs. THF (10 mL) gelöst und auf  $-20$  °C gekühlt. Anschließend wird *sec*-BuLi (1.25 mL; 1.63 mmol; 1.3 M in Hexan, 1.6 Äq) zugegeben. Das Gemisch wird zunächst für 1 h bei  $-20$  °C und anschließend 20 min bei RT gerührt. Anschließend wird das Gemisch erneut auf  $-20$  °C gekühlt und **18** (200 mg, 1.02 mmol, 1.0 Äq) in abs. THF (5 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und 14 h gerührt. Das Gemisch wird mit Pentan (30 mL) verdünnt und auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wird mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EE 50/1,  $R_f$  = 0.31) liefert das Produkt **19** (94.8 mg, 0.488 mmol, 48 %) als farbloses Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.57–5.64 (m, 1H, H-2), 5.36–5.41 (m, 1H, H-1), 4.85 (s, 1H, H-9), 4.73 (s, 1H, H-9), 2.17 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H, H-6), 2.03–2.12 (m, 2H, H-4), 1.98 (s, 3H, 1- $\text{OCOCH}_3$ ), 1.80–1.90 (m, 1H, H-5), 1.78 (s, 3H, H-10), 1.74 (s, 3H, H-7), 1.69–1.73 (m, 1H, H-5) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.7 (1- $\text{OCOCH}_3$ ), 145.9 (C-8), 141.6 (C-3), 119.6 (C-2), 111.0 (C-9), 67.4 (C-1), 44.3 (C-6), 31.0 (C-4), 23.4 (C-7), 22.5 (C-10), 21.9 (C-5), 21.1 (1- $\text{OCOCH}_3$ ) ppm.

**EI-MS  $[\text{M} + \text{H}]^+$** <sub>(theor.)</sub>                      m/z 194.1,  
gemessen    m/z 194.0.

**cis-p-Mentha-2,8-dien-1-ol (20)**

Zu einer Lösung aus **19** (94.8 mg; 0.488 mmol; 1 Äq) in MeOH (5 mL) wird  $\text{NH}_3$  (7 N in MeOH; 5 mL) gegeben, für 14 h bei Raumtemperatur gerührt, nochmals  $\text{NH}_3$  (7 N in MeOH; 3 mL) zugegeben und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird KOH (93.2 mg; 1.66 mmol; 3 Äq) zur Lösung gegeben und für weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionslösung wird Wasser (75 mL) gegeben und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 4/1,  $R_f = 0.40$ ) ergibt das Produkt **20** (53.2 mg; 0.349 mmol; 72 %) als farbloses Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.65\text{--}5.72$  (m, 1H, H-2), 4.99–5.02 (m, 1H, H-9), 4.82 (s, 1H, H-9), 4.14 (br. s., 1H, H-1), 2.12 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H, H-6), 2.00–2.07 (m, 2H, H-4), 1.84 (s, 3H, H-10), 1.75–1.82 (m, 1H, H-5), 1.73 (s, 3H, H-7), 1.57–1.63 (m, 1H, H-5) ppm.

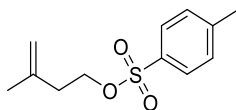
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 146.6$  (C-8), 139.7 (C-3), 122.4 (C-2), 111.7 (C-9), 63.8 (C-1), 46.1 (C-6), 31.1 (C-4), 23.4 (C-7), 22.6 (C-10), 20.9 (C-5) ppm.

**EI-MS  $[\text{M} + \text{H}]^+$** <sub>(theor.)</sub> m/z 152.1,

gemessen m/z 152.1.

### 5.2.3 Verbindungen aus Kapitel 3.3

#### Isoprenoltosylat (**21**)



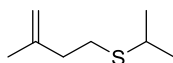
Eine Lösung aus Isoprenol (10.0 mL; 98.7 mmol; 1 Äq), Triethylamin (20.5 mL; 148 mmol; 1.5 Äq) und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (28.2 g; 148 mmol; 1.5 Äq) in DCM (200 mL) wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Vakuum eingeeengt, mit Ethylacetat verdünnt und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 10/1) liefert das Produkt **21** (7.75 g; 32.3 mmol; 33 %) als weißen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 1-O-SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 1-O-SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 4.80 (s, 1H, H-4), 4.68 (s, 1H, H-4), 4.13 (t, *J*<sub>H1-H2</sub> = 6.9 Hz, 2H, H-1), 2.46 (s, 3H, 1-O-SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-2), 1.67 (s, 3H, H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.7 (1-O-SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 140.1 (C-3), 133.1 (C-1-O-SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 129.8 (1-O-SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 127.9 (1-O-SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 113.1 (C-4), 68.5 (C-1), 36.7 (C-2), 22.3 (C-5), 21.6 (1-O-SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + Na]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 263.07124,  
gemessen m/z 263.07137.

#### Isoprenylisopropylsulfan (**22**)

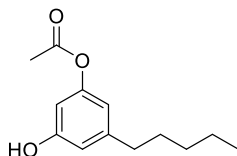


Zu einer Lösung aus *iso*-Propenylthiol (570 mg; 7.49 mmol; 0.9 Äq) in THF (25 mL) wird NaH (300 mg; 12.48 mmol; 1.5 Äq) gegeben und für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird **21** (2.00 g; 8.32 mmol; 1 Äq) in THF (20 mL) zugegeben und das Gemisch bei 40 °C für 16 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (10 mL) beendet. Das Lösemittel wird durch Destillation bei 100 °C entfernt und der Rückstand in Wasser und DCM aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Ohne weitere Aufreinigung wird das Produkt **22** (1.11 g; 7.69 mmol; 93 %) erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.73–4.81 (m, 2H, H-4), 2.96 (dt,  $J$  = 13.4 Hz,  $J_{\text{H}1'-\text{H}2',3'}$  = 6.7 Hz, 1H, H-1'), 2.63–2.69 (m, 2H, H-1), 2.30 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, H-2), 1.76 (s, 3H, H-5), 1.28 (d,  $J_{\text{H}2',3'-\text{H}1'}$  = 6.7 Hz, 5H, H-2', 3') ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 144.3 (C-3), 111.0 (C-4), 38.0 (C-2), 34.8 (C-1'), 28.7 (C-1), 23.4 (C-2', 3'), 22.2 (C-5) ppm.

### Olivetolmonoacetat (**23**)



Eine Lösung aus Olivetol (2.00g; 11.1 mmol; 1 Äq) und DMAP (67.8 mg; 0.555 mmol; 5 mol%) in DCM (20 mL) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (20 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird langsam  $\text{AcCl}$  (800  $\mu\text{L}$ ; 11.1 mmol; 1 Äq) zugegeben. Die Reaktionslösung wird über 5 h auf Raumtemperatur erwärmt. Durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung wird die Reaktion beendet. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und mit 1 N  $\text{HCl}$  und  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 3/1) ergibt das Produkt **23** (1.97 g; 8.86 mmol; 80 %) als farblosen Feststoff. Es wird ebenfalls **39** (550 mg; 2.08 mmol; 19 %) erhalten.

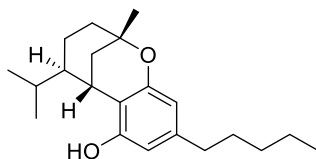
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.48–6.53 (m, 2H, H-6, 4), 6.41 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-2), 5.25 (s, 1H, 3-OH), 2.54 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, H-1'), 2.29 (s, 3H, H-1-OAc), 1.55–1.64 (m, 2H, H-2'), 1.28–1.37 (m, 4H, H-3', 4'), 0.90 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H-5') ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.8 (1-OAc), 156.2 (C-3), 151.3 (C-1), 145.8 (C-5), 113.7 (C-6), 113.2 (C-4), 106.4 (C-2), 35.7 (C-1'), 31.4 (C-3'), 30.6 (C-2'), 22.5 (C-4'), 21.2 (1-OAc), 14.0 (C-5') ppm.

**HR ESI-TOF-MS** [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ (*theor.*) m/z 221.11832,  
gemessen m/z 221.11867.

### 5.2.4 Verbindungen aus Kapitel 3.4

#### (2S,5R,6S)-Isohexahydrocannabinol, (2S,5R,6S)-iso-HHC (**26**)



Zu einer Lösung aus Olivetol (100 mg; 0.555 mmol; 1 Äq) und (*R*)- $\alpha$ -Phellandren (129 mg; 0.616 mmol; 1.1 Äq) in Toluol (5 mL) wird *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (43.3 mg; 0.227 mmol; 0.41 Äq) zugegeben. Das Gemisch wird für 2 h bei 80 °C gerührt. Anschließend werden alle flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 25/1) liefert das Produkt **26** (95.9 mg; 0.303 mmol; 55 %) als braunes Öl.

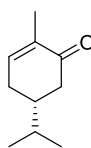
**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.29 (s, 1H, H-6)\*, 6.13 (s, 1H, H-4)\*, 4.61 (br. s., 1H, 3-OH), 3.35 (d,  $J_{H1'-H2'}$  = 2.6 Hz, 1H, H-1'), 2.44–2.48 (m, 2H, H-1''), 1.90 (dd,  $J$  = 13.1 Hz,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H-2'), 1.80–1.86 (m, 1H, H-8'), 1.71–1.76 (m, 1H, H-4'), 1.47–1.62 (m, 6H, H-2', 5', 4', 2''), 1.35 (s, 3H, H-7'), 1.26–1.35 (m, 5H, H-4'', 3'', 6''), 1.10 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, H-9'), 0.96 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, H-10'), 0.90 (t,  $J_{H5''-H4''}$  = 7.0 Hz, 3H, H-5'') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 157.4 (C-1), 152.1 (C-3), 142.4 (C-5), 111.7 (C-2), 107.8 (C-4)\*, 106.1 (C-6)\*, 74.5 (C-3'), 44.3 (C-6'), 35.7 (C-1''), 35.0 (C-4'), 31.6 (C-4'', 3''), 30.8 (C-2''), 30.5 (C-2'), 29.3 (C-7'), 27.8 (C-1'), 26.2 (C-8'), 22.5 (C-3'', 4''), 22.0 (C-10'), 21.1 (C-9'), 20.5 (C-5'), 14.0 (C-5'') ppm.

\*Signale können vertauscht sein.

**HR ESI-TOF-MS** [**M + H**]<sup>+</sup>(*theor.*) m/z 317.24751,  
gemessen m/z 317.24771.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = +14.8° (c = 1.0, Chloroform).

**(R)-(+)-Carvotanacetone (28)****Variante 1:** Wilkinson-Katalysator

Wilkinson-Katalysator: Ethanol (200 mL) wird vorgelegt und auf 78 °C erhitzt. Anschließend wird Triphenylphosphan (6.00 g; 22.8 mmol; 4.8 Äq) zugegeben und bis zum vollständigen Lösen gerührt. Daraufhin wird Rhodium-(III)-chlorid (1.00 g; 4.78 mmol; 1 Äq) zugegeben und das Gemisch für 2 h unter Rückfluss gerührt. Die Kristalle werden heiß abfiltriert und mit Et<sub>2</sub>O nachgewaschen. Man erhält den Wilkinson-Katalysator (2.84 g; 3.07 mmol; 40 %) als rote Kristalle.

Toluol (100 mL) wird vorgelegt und für 30 min mit Wasserstoff durchströmt. Anschließend wird der Wilkinson-Katalysator (2.84 g; 3.07 mmol; 12 mol%) ohne zu rühren zugegeben, das Reaktionsgefäß verschlossen und unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt, bis sich der Katalysator vollständig gelöst hat. Durch ein Septum wird (*R*)-Carvon (4.15 mL; 26.6 mmol; 1 Äq) zugegeben. Das Gemisch wird für 18 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Ausfallender Feststoff wird über Kieselgel abfiltriert und mit Et<sub>2</sub>O nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Vakuumdestillation liefert das gewünschte Produkt **28** (2.52 g; 16.6 mmol; 62 %) als farbloses Öl.

**Variante 2:** Platin auf Aktivkohle

(*R*)-Carvon (10.4 mL; 66.6 mmol; 1 Äq) wird in Ethylacetat (250 mL) gelöst und Pt (10 % auf Aktivkohle; 3.50 mg; 0.1 mol%) zugegeben. Das Gemisch wird für 3 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Vakuumdestillation liefert das gewünschte Produkt **28** (8.71 g; 57.2 mmol; 86 %) als farbloses Öl.

**Variante 3:** Platindioxid

(*R*)-Carvon (10.4 mL; 66.6 mmol; 1 Äq) wird in Ethylacetat (250 mL) gelöst und PtO<sub>2</sub> (1.5 mg; 0.1 mol%) zugegeben. Das Gemisch wird für 3 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Vakuumdestillation liefert das gewünschte Produkt **28** (5.50 g; 36.1 mmol; 54 %) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.73–6.75 (m, 1H, H-3), 2.53 (ddd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 3.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-6), 2.33–2.39 (m, 1H, H-4), 2.05–2.12 (m, 2H, H-6, 4), 1.80–1.88 (m, 1H, H-5), 1.77 (dt, *J* = 2.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 3H, H-7), 1.57 (dq, *J* = 13.4 Hz, *J*<sub>H8-H9</sub> = 6.7 Hz, 1H, H-8), 0.91 (dd, *J*<sub>H9-H8</sub> = 6.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 6H, H-9, 10) ppm.

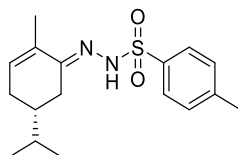
**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 200.7 (C-1), 145.3 (C-3), 135.3 (C-2), 42.0 (C-6), 42.0 (C-5), 32.0 (C-8), 29.8 (C-4), 19.5 (C-9), 19.5 (C-10), 15.6 (C-7) ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + H]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 153.12769,

gemessen m/z. 153.12739.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –49.7° (c = 1.0, Chloroform).

### (*R*)-5-Isopropyl-2-methylcyclohex-2-en-1-tosylhydrazon (**29**)



Unter Stickstoffatmosphäre wird **28** (279 mg; 1.83 mmol; 1 Äq) in abs. MeOH (20 mL) gelöst und Tosylhydrazin (341 mg; 1.83 mmol; 1 Äq) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 72 h gerührt und anschließend über Celite® gefiltert. Kristallisation aus Toluol ergibt das Produkt **29** (587 mg; 1.83 mmol; quantitativ) als farblosen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.72 (br. s., 1H, 1-NNHTos), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 1-NNHTos), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 1-NNHTos), 6.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-3), 2.72 (dd, *J* = 16.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-6), 2.40–2.44 (m, 3H, 1-NNHTos), 2.10–2.19 (m, 1H, H-4), 1.74–1.86 (m, 2H, H-4, 6), 1.69–1.73 (m, 3H, H-7), 1.44–1.55 (m, 2H, H-5, 8), 0.90 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 6.7 Hz, 6H, H-9, 10) ppm.

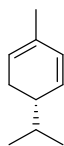
**<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.0 (C-1), 142.3 (1-NNHTos), 135.2 (1-NNHTos), 132.7 (C-3), 131.5 (C-2), 128.2 (1-NNHTos), 127.2, 127.0 (1-NNHTos), 38.8 (C-5), 31.3 (C-8), 27.7 (C-4), 27.7 (C-6), 20.6 (1-NNHTos), 18.9 (C-9), 18.8 (C-10), 16.8 (C-7) ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + Na]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 343.14507,

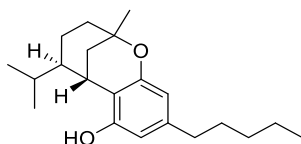
gemessen m/z 343.14529.

**Schmelzbereich:** 158.0 – 164.0 °C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –25.5° (c = 1.0, Chloroform).

**(S)- $\alpha$ -Phellandren (27)**

Unter Stickstoffatmosphäre wird **29** (500 mg; 1.56 mmol; 1 Äq) in abs. THF (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt, woraufhin MeLi (1.6 M in Et<sub>2</sub>O; 3.8 mL; 6.09 mmol; 3.9 Äq) langsam zugegeben wird. Das Gemisch wird zunächst 1 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von Wasser (10 mL) wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

**(2R,5S,6R)-Isohexahydrocannabinol, (2R,5S,6R)-iso-HHC (3)**

Das entstandene (S)- $\alpha$ -Phellandren wird in Toluol (5 mL) gelöst und Olivetol (150 mg; 0.832 mmol; 0.53 Äq) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (64.9 mg; 0.341 mmol; 0.22 Äq) zugegeben. Das Gemisch wird für 2 h bei 80 °C gerührt. Anschließend werden alle flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 25/1) liefert das Produkt **3** (111 mg; 0.352 mmol; 22 % über 2 Stufen) als braunes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.29 (s, 1H, H-6)\*, 6.13 (s, 1H, H-4)\*, 4.61 (br. s., 1H, 3-OH), 3.35 (d,  $J_{H1'-H2'}$  = 2.6 Hz, 1H, H-1'), 2.44–2.48 (m, 2H, H-1''), 1.90 (dd,  $J$  = 13.1 Hz,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H-2'), 1.80–1.86 (m, 1H, H-8'), 1.71–1.76 (m, 1H, H-4'), 1.47–1.62 (m, 6H, H-2', 5', 4', 2''), 1.35 (s, 3H, H-7'), 1.26–1.35 (m, 5H, H-4'', 3'', 6'), 1.10 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, H-9'), 0.96 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, H-10'), 0.90 (t,  $J_{H5''-H4''}$  = 7.0 Hz, 3H, H-5'') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 157.4 (C-1), 152.1 (C-3), 142.4 (C-5), 111.7 (C-2), 107.8 (C-4)\*, 106.1 (C-6)\*, 74.5 (C-3'), 44.3 (C-6'), 35.7 (C-1''), 35.0 (C-4'), 31.6 (C-4'', 3''), 30.8 (C-2''), 30.5 (C-2'), 29.3 (C-7'), 27.8 (C-1'), 26.2 (C-8'), 22.5 (C-4'', 3''), 22.0 (C-10'), 21.1 (C-9'), 20.5 (C-5'), 14.0 (C-5'') ppm.

\*Signale können vertauscht sein.

**HR ESI-TOF-MS** [**M - H**]<sup>-</sup>(theor.) m/z 315.23295,

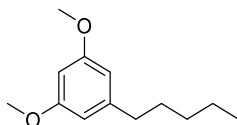
---

gemessen  $m/z$  315.23345.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.5^{\circ}$  ( $c = 1.0$ , Chloroform).

## 5.2.6 Verbindungen aus Kapitel 3.5

### 1,3-Di-O-methylolivetol (30)



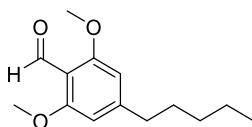
Unter Stickstoffatmosphäre wird Olivetol (10.0 g; 55.5 mmol; 1 Äq) in abs. Aceton (150 mL) gelöst. Zur Lösung wird  $K_2CO_3$  (23.0 g; 166.4 mmol; 3 Äq) gegeben und Dimethylsulfat (15.8 mL; 166 mmol; 3 Äq) langsam zugetropft. Das Gemisch wird 5 min bei Raumtemperatur und anschließend 16 h bei 80 °C gerührt. Alle Feststoffe werden abfiltriert und der Rückstand mit  $Et_2O$  gewaschen. Das Filtrat wird mit 1 M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 9:1) liefert das Produkt **30** (11.1 g; 53.4 mmol; 96 %) als farbloses Öl.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.36 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 9H, H-4, 6), 6.31 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-2), 3.79 (s, 6H, 1- $OCH_3$ , 3- $OCH_3$ ), 2.55 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, H-1''), 1.62 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, H-2''), 1.30–1.38 (m, 4H, H-3'', 4''), 0.90 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H-5'') ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 160.7 (C-1, 3), 145.4 (C-5), 106.5 (C-4, 6), 97.5 (C-2), 55.2 (1- $OCH_3$ , 3- $OCH_3$ ), 36.3 (C-1''), 31.5 (C-3''), 30.9 (C-2''), 22.5 (C-4''), 14.0 (C-5'') ppm.

**HR ESI-TOF-MS** [ $M + H$ ]<sup>+</sup>(*theor.*)  $m/z$  209.15361,  
gemessen  $m/z$  209.15364.

### 2-Formyl-1,3-di-O-methylolivetol (31)



Unter Stickstoffatmosphäre wird **30** (10.0 g; 48.0 mmol; 1 Äq) in abs. THF (200 mL) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Zur Lösung wird über 10 min *sec*-BuLi (1.3 M in Cyclohexan; 44.3 mL; 1.2 Äq) zugegeben, für 30 min bei –78 °C und 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird abs. DMF (8.60 mL; 57.6 mmol; 1.2 Äq) in abs. THF (10 mL) zugegeben, für 30 min bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges.  $NH_4Cl$ -Lösung (75 mL) beendet und das Gemisch mit Wasser (25 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und alle

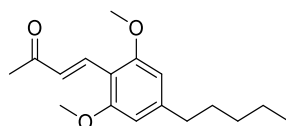
flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Das Produkt **31** wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.38 (s, 1H, H-1'), 6.32 (s, 2H, H-4, 6), 3.82 (s, 4H, 3-OMe, 1-OMe), 2.51–2.54 (m, 2H, H-1''), 1.54–1.59 (m, 2H, H-2''), 1.25–1.30 (m, 4H, H-3'', 4''), 0.82–0.86 (m, 3H, H-5'') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 189.0 (C-1'), 162.3 (C-1, 3), 152.6 (C-5), 112.3 (C-2), 104.0 (C-4, 6), 56.0 (3-OMe, 1-OMe), 37.2 (C-1''), 31.5 (C-3''), 30.6 (C-2''), 22.5 (C-4''), 14.0 (C-5'') ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + H]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 237.14852,  
gemessen m/z 237.14872.

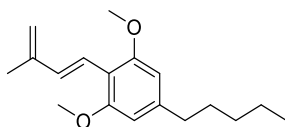
### (E)-2-(But-3-en-2-on-4-yl)-1,3-di-O-methylolivetol (**32**)



Nicht aufgereinigtes **31** (11.2 g; 47.2 mmol; 1 Äq) wird in Aceton/Wasser (1/1; 400 mL) gelöst und NaOH (2.5 M in Wasser; 55.0 mL; 2.9 Äq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 12 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird die Lösung mit 1 N HCl angesäuert und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Alle flüchtigen Komponenten werden am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 5/1) liefert das Produkt **32** (5.41 g; 19.6 mmol; 41 %) als gelbes Öl. Das Edukt **31** (2.36 g; 9.99 mmol; 21 %) kann als gelber Feststoff wieder erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.97 (d,  $J_{H1'-H2'}$  = 16.6 Hz, 1H, H-1'), 7.14 (d,  $J_{H2'-H1'}$  = 16.6 Hz, 1H, H-2'), 6.39 (s, 2H, H-4, 6), 3.89 (s, 6H, 1-OMe, 3-OMe), 2.58–2.61 (m, 2H, H-1''), 2.37 (s, 3H, H-4'), 1.62–1.67 (m, 2H, H-2''), 1.33–1.37 (m, 4H, H-3'', 4''), 0.91 (t,  $J_{H5''-H4''}$  = 7.0 Hz, 3H, H-5'') ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + H]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 277.18010,  
gemessen m/z 277.17982.

**(E)-(2-Methylbuta-1,3-dien-4-yl)-1,3-di-O-methylolivetol (33)**

Unter Stickstoffatmosphäre wird  $\text{Ph}_3\text{PMeBr}$  (4.89 g; 13.7 mmol; 1.4 Äq) in abs. THF (50 mL) gelöst und auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wird *sec*-BuLi (1.3 M in Hexan; 10.5 mL; 13.7 mmol; 1.4 Äq) zugegeben. Das Gemisch wird 1 h bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min bei Raumtemperatur gerührt, erneut auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und **32** in abs. THF (10 mL) zugegeben. Das Gemisch wird 16 h gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird auf Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und alle flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 50/1) ergibt das Produkt **33** (1.95 g; 7.09 mmol; 73 %) als weißen Feststoff.

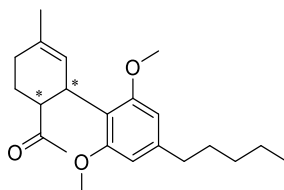
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.26$  (d,  $J_{\text{H}1'-\text{H}2'} = 16.5$  Hz, 1H, H-1'), 6.81 (d,  $J_{\text{H}2'-\text{H}1'} = 16.5$  Hz, 1H, H-2'), 6.41 (s, 2H, H-4, 6), 4.96–5.05 (m, 2H, H-4'), 3.84 (s, 6H, 1-OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>), 2.53–2.61 (m, 2H, H-1''), 1.96 (d,  $J = 0.4$  Hz, 3H, H-5'), 1.57–1.69 (m, 2H, H-2''), 1.30–1.38 (m, 4H, H-3'', 4''), 0.88–0.93 (m, 3H, H-5'') ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 158.9$  (C-1, 3), 144.5 (C-2'), 144.3 (C-5), 134.8 (C-3'), 120.7 (C-1'), 115.9 (C-4'), 112.6 (C-2)\* 104.8 (C-4, 6), 56.2 (1-OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>), 37.1 (C-1''), 32.2 (C-3''), 31.6 (C-2''), 23.1 (C-4''), 18.7 (C-5'), 14.4 (C-5'') ppm.

\*Peak sichtbar als Kreuzpeak im  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum.

**ESI-MS** [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>(*theor.*)  $m/z$  275.20,

gemessen  $m/z$  275.09.

**(cis/trans)-(4-Acetyl-1-methylcyclohexen-3-yl)-1,3-di-O-methylolivetol (34/35)**

Zu einer Lösung aus **33** (1.00 g; 3.64 mmol; 1 Äq) in Toluol (20 mL) wird Methylvinylketon (310  $\mu$ L; 3.64 mmol; 1 Äq) gegeben. Das Gemisch wird für 6 h unter Rückfluss gerührt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 15:1) gibt die Mischung (70/30)\* der beiden Produkte **34** und **35** (765 mg; 2.22 mmol; 61 %) als farbloses Öl.

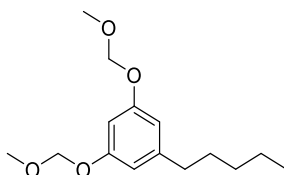
\*Das Verhältnis der Produkte wurde durch NMR-Messung bestimmt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.35 (s), 6.32 (s), 5.31 (d,  $J$  = 1.6 Hz), 5.14–5.18 (m), 4.47–4.55 (m), 3.76 (s), 3.72 (s), 3.24–3.33 (m), 2.93 (ddd,  $J$  = 11.3 Hz,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 3.5 Hz), 2.49–2.57 (m), 2.20–2.33 (m), 2.09–2.19 (m), 1.94–2.06 (m), 1.90 (s), 1.87 (s), 1.69–1.74 (m), 1.67 (s), 1.55–1.64 (m), 1.27–1.39 (m), 0.87–0.93 (m) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 211.2, 158.6, 143.1, 132.3, 124.8, 122.8, 115.4, 104.9, 104.7, 55.9, 55.5, 51.6, 51.1, 36.4, 36.4, 34.6, 31.9, 31.6, 29.5, 29.1, 28.6, 26.6, 23.8, 23.3, 22.5, 21.8, 14.0 ppm.

Da keine vollständige Trennung erreicht wurde, erfolgte keine Zuordnung der Signale im NMR-Spektrum. Das Spektrum wird im Anhang aufgeführt.

**HR ESI-TOF-MS** [**M + Na**]<sup>+</sup>(*theor.*)  $m/z$  367.22417,  
gemessen  $m/z$  367.22437.

**1,9-Di-O-(methoxymethyl)olivetol (37)**

Eine Lösung aus Olivetol (10.0 g; 55.5 mmol; 1 Äq) in abs. DMF (50 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Zur Lösung wird zunächst in kleinen Portionen NaH (60 % auf Mineralöl; 3.46 g; 144 mmol; 2.6 Äq) und anschließend Methoxymethylchlorid (10.1 mL; 113 mmol; 2.4 Äq) gegeben. Das Gemisch wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dabei für 3 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (30 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Alle flüchtigen Komponenten

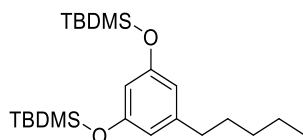
werden am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 15/1) liefert das Produkt **37** (13.6 g; 50.6 mmol; 91 %) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.56–6.59 (m, 1H, H-2), 6.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H-6, 4), 5.14–5.17 (m, 4H, 1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.47–3.50 (m, 6H, 1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.52–2.56 (m, 2H, H-1"), 1.58–1.63 (m, 2H, H-2"), 1.31–1.36 (m, 4H, H-3", 4"), 0.88–0.91 (m, 3H, H-5") ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.1 (C-1, 3), 145.6 (C-5), 109.8 (C-6, 4), 102.1 (C-2), 94.5 (1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 56.0 (1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 36.1 (C-1"), 31.5 (C-3"), 30.9 (C-2"), 22.5 (C-4"), 14.0 (C-5") ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + H]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 269.17474,  
gemessen m/z 269.17462.

### 1,3-Di((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)olivetol (**38**)



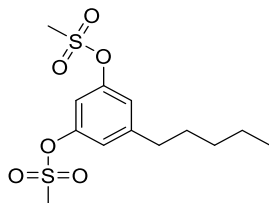
Zu einer Lösung aus Olivetol (4.00 g; 22.2 mmol; 1 Äq) in abs. DCM wird bei 0°C Tertbutyldimethylsilyltriflat (15.3 mL; 66.6 mmol; 3 Äq) und Lutidin (7.80 mL; 66.6 mmol; 3 Äq) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 20 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und alle flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 5/1) liefert das Produkt **38** (9.07 g; 22.2 mmol; quantitativ) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.29 (d, *J*<sub>H4,6-H2</sub> = 2.2 Hz, 2H, H-4, 6), 6.17 (t, *J*<sub>H2-H4,6</sub> = 2.2 Hz, 2H, H-2), 2.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, H-1"), 1.55–1.62 (m, 4H, H-2"), 1.26–1.35 (m, 8H, H-3", 4"), 0.97–0.99 (m, 18H, 1-OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3-OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H, H-5"), 0.16–0.21 (m, 12H, 1-OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3-OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.2 (C-1, 3), 144.9 (C-5), 113.7 (C-4, 6), 109.4 (C-2), 35.8 (C-1'), 31.4 (C-3'), 30.9 (C-2'), 25.7 (1-OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3-OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.5 (C-4'), 18.2 (1-OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3-OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.0 (C-5'), –4.4 (1-OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3-OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + H]<sup>+</sup>(*theor.*)** m/z 409.29526,  
gemessen m/z 409.29597.

### 1,3-Di(methansulfonyl)olivetol (**40**)



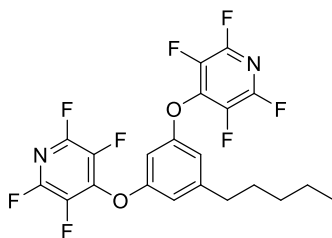
Zu einer Lösung aus Olivetol (2.00 g; 11.1 mmol; 1 Äq) und Triethylamin (3 mL; 44.4 mmol; 4 Äq) in abs. DCM (40 mL) wird bei 0 °C Mesylchlorid (4.60 mL; 28.9 mmol; 2.6 Äq) zugegeben. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 64 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (20 mL) beendet und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, alle flüchtigen Komponenten werden am Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Alle flüchtigen Komponenten werden am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel liefert das Produkt **40** (1.93 g; 5.74 mmol; 52 %) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-4, 6), 7.08 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2), 3.18 (s, 6H, 1-OSiO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3-OSiO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-1"), 1.60–1.67 (m, 2H, H-2"), 1.29–1.39 (m, 4H, H-3", 4"), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-5") ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.2 (C-1, 3), 147.2 (C-5), 121.0 (C-6, 4), 113.5 (C-2), 37.6 (1-OSiO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3-OSiO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 35.6 (C-1"), 31.3 (C-3"), 30.5 (C-2"), 22.4 (C-4"), 13.9 (C-5") ppm.

**ESI- MS [M + Na]<sup>+</sup>(*theor.*)** m/z 359.06,  
gemessen m/z 358.98.

**EA** (*theor.*) 46.41 %C, 5.99 %H, 19.06 %S,  
gemessen 47.10 %C, 6.09 %H, 17.71 %S.

**Di-O-(2,3,5,6-tetrafluorpyridinyl)olivetol (41)**

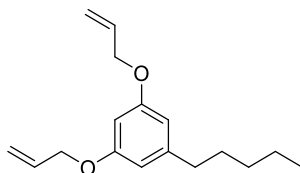
Zu einer Lösung aus Olivetol (1.02 g; 5.66 mmol; 1 Äq) in Acetonitril (40 mL) wird Pentafluorpyridin (1.30 mL; 11.88 mmol; 2.1 Äq) und  $K_2CO_3$  (1.64 g; 11.9 mmol; 2.1 Äq) zugegeben. Das Gemisch wird für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (20 mL) beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und alle flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 15/1) liefert das Produkt **41** (2.65 g; 5.54 mmol; 98 %) farbloses Öl.

**$^1H$ -NMR** (700 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 6.73 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 2H, H-4, 6), 6.69–6.72 (m, 1H, H-2), 2.59 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, H-1"), 1.58 (dt,  $J$  = 15.1 Hz,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H-2"), 1.25–1.35 (m, 4H, H-3", 4"), 0.88 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, H-5") ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (176 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 157.0 (C-3, 1), 148.3 (C-5), 145.5 (1- $OC_5F_4N$ , 3- $OC_5F_4N$ ), 144.4 (1- $OC_5F_4N$ , 3- $OC_5F_4N$ ), 144.0 (1- $OC_5F_4N$ , 3- $OC_5F_4N$ ), 137.5 (1- $OC_5F_4N$ , 3- $OC_5F_4N$ ), 136.0 (1- $OC_5F_4N$ , 3- $OC_5F_4N$ ), 113.6 (C-4, 6), 104.2 (C-2), 36.3 (C-1"), 31.8 (C-3"), 31.1 (C-2"), 23.0 (C-4"), 14.3 (C-5") ppm.

**$^{19}F$ -NMR** (659 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = –89.17, –154.65 ppm.

**HR ESI-TOF-MS** [ $M + Cl$ ] $^-$ (*theor.*)  $m/z$  513.06215,  
gemessen  $m/z$  513.06096.

**Di-O-Allylolivetol (42)**

Zu einer Lösung aus Olivetol (10.0 g; 55.5 mmol; 1 Äq) in DMF (60 mL) wird  $K_2CO_3$  (19.2 g; 139 mmol; 2.5 Äq) und Allylbromid (12.0 mL; 139 mmol; 2.5 Äq) gegeben. Das Gemisch wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und alle flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase

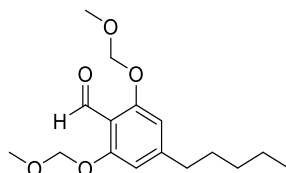
über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und alle flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 15/1) liefert das Produkt **42** (14.5 g; 55.5 mmol; quantitativ) als farblose Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.38 (s, 2H, H-6, 4), 6.33–6.36 (m, 1H, H-2), 6.06 (ddt, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 5.3 Hz, 2H, 1-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5.42 (dq, *J* = 17.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H, 1-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5.29 (dq, *J* = 10.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H, 1-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 4.51 (dt, *J* = 5.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 4H, 1-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 2.51–2.57 (m, 2H, H-1"), 1.52–1.68 (m, 3H, H-2"), 1.26–1.40 (m, 4H, H-3", 4"), 0.87–0.94 (m, 3H, H-5") ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.6 (C-3, 1), 145.3 (C-5), 133.4 (1-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 117.6 (1-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 107.5 (C-4, 6), 99.0 (C-2), 68.8 (1-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 36.2 (C-1"), 31.5 (C-3"), 30.9 (C-2"), 22.5 (C-4"), 14.0 (C-5") ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + H]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 261.18491,  
gemessen m/z 261.18516.

## 2-Formyl-1,3-di-O-(methoxymethyl)olivetol (**43**)



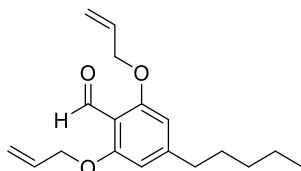
Eine Lösung aus **37** (5.00 g; 18.6 mmol; 1 Äq) und Tetramethylethyldiamin (3.25 g; 28.0 mmol; 1.5 Äq) in abs. THF (80 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Zur Lösung wird langsam *sec*-BuLi (1.3 M in Hexan; 21.5 mL; 28.0 mmol; 1.5 Äq) gegeben und die Lösung für 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird DMF (2.90 mL; 37.3 mmol; 2 Äq) in THF (10 mL) zugegeben, das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dabei für 5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (20 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Alle flüchtigen Komponenten werden am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 6/1) liefert das Produkt **43** (3.59 g; 12.1 mmol; 65 %) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.49 (s, 1H, 2-CHO), 6.67 (s, 2H, H-6, 4), 5.26 (s, 4H, 1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 6H, 1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.55–2.61 (m, 2H, H-1"), 1.58–1.64 (m, 2H, H-2"), 1.30–1.37 (m, 4H, H-3", 4"), 0.88–0.93 (m, 3H, H-5") ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188.8 (2-CHO), 159.5 (C-1, 3), 152.3 (C-5), 114.1 (C-2), 108.7 (C-4, 6), 94.8 (1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 56.5 (1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 36.9 (C-1''), 31.5 (C-3''), 30.5 (C-2''), 22.4 (C-4''), 14.0 (C-5'') ppm.

**HR ESI-TOF-MS [2M + Na]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 615.31397,  
gemessen m/z 615.31443.

## 2-Formyl-1,3-di-O-allylolivetol (**44**)

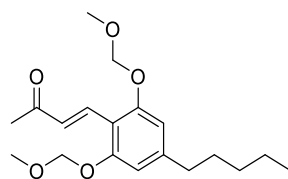


Eine Lösung aus **42** (3.00 g; 11.5 mmol; 1 Äq) und Tetramethylethyldiamin (2.0 g; 17.3 mmol; 1.5 Äq) in abs. THF (50 mL) wird auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Zur Lösung wird langsam *sec*-BuLi (1.3 M in Hexan; 14.2 mL; 18.4 mmol; 1.5 Äq) gegeben und die Lösung für 30 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wird DMF (1.80 mL; 23.0 mmol; 2 Äq) zugegeben, das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dabei für 18 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (15 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Alle flüchtigen Komponenten werden am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Aluminiumoxid (PE/EE 10/1) liefert das Produkt **44** (340 mg; 1.18 mmol; 10 %) als braunes Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.37–9.41 (m, 1H, 2-COH), 6.27–6.54 (m, 3H, H-6, 4, 1-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 6.04 (ddt,  $J$  = 17.2 Hz,  $J$  = 10.6 Hz,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, 1-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5.26–5.44 (m, 2H, 1-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 4.49 (dt,  $J$  = 5.3 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 2H, 1-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 2.52 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H-1''), 1.56–1.63 (m, 2H, H-2''), 1.29–1.37 (m, 4H, H-3'', 4''), 0.87–0.93 (m, 3H, H-5'') ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 187.2 (2-COH), 133.2 (C-1, 3), 117.7 (C-5), 108.8 (1-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 107.8 (C-4, 6), 99.5 (C-2), 68.8 (1-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 36.1 (C-1''), 31.5 (C-3''), 30.7 (C-2''), 22.5, 14.0 (C-4''), 12.0 (C-5'') ppm.

**ESI-MS [M + H]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 289.18,  
gemessen m/z 289.20.

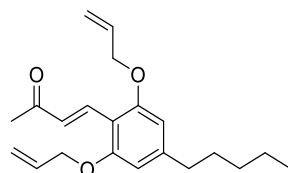
**(E)-2-(But-3-en-2-on-4-yl)-1,3-di-O-(methoxymethyl)olivetol (45)**

Zu einer Lösung aus **43** (1.06 g; 3.58 mmol; 1 Äq) in Aceton/Wasser (1/1; 100 mL) wird NaOH (2.5 M in Wasser; 4.00 mL; 2.9 Äq) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 12 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit 1 M HCl angesäuert und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Alle flüchtigen Komponenten werden am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Toluol/EE 15/1) liefert das Produkt **45** (729 mg; 2.17 mmol; 61 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.97 (d,  $J_{H1'-H2'}$  = 16.6 Hz, 1H, H-1'), 7.14 (d,  $J_{H2'-H1'}$  = 16.5 Hz, 2H, H-2'), 6.67 (s, 2H, H-4, 6), 5.26 (s, 4H, 1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 6H, 1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.57 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, H-1''), 2.38 (s, 3H, H-4'), 1.58–1.66 (m, 2H, H-2''), 1.30–1.38 (m, 4H, H-3'', 4''), 0.90 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H-5'') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 200.4 (C-3'), 157.5 (C-1, 3), 147.8 (C-5), 135.0 (C-1'), 129.9 (C-2'), 111.4 (C-2), 108.2 (C-6, 4), 94.6 (1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 56.4 (1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 36.6 (C-1''), 31.5 (C-3''), 30.8 (C-2''), 27.1 (C-4'), 22.5 (C-4''), 14.0 (C-5'') ppm.

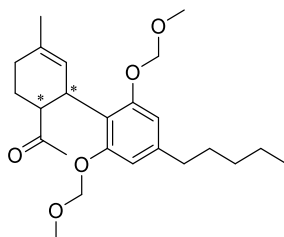
**HR ESI-TOF-MS** [**M** + **Na**]<sup>+</sup>(*theor.*) m/z 359.18289,  
gemessen m/z 359.18332.

**(E)-2-(But-3-en-2-on-4-yl)-1,3-di-O-allylolivetol (46)**

Zu einer Lösung aus **44** (340 mg; 1.18 mmol; 1 Äq) in Aceton/Wasser (1/1; 14.0 mL) wird NaOH (2.5 M in Wasser; 1.40 mL; 2.9 Äq) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 12 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit 1 N HCl angesäuert und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Alle flüchtigen



**(*cis/trans*)-(4-Acyl-1-methylcyclohexen-3-yl)-1,3-di-O-(methoxymethyl)olivetol  
(49/50)**



In DMSO (5 mL) wird **47** (212 mg; 0.634 mmol; 1 Äq) gelöst und mit Wasser (0.7 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird in der Mikrowelle (300 W) für 15 min auf 150 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit DCM (10 mL) verdünnt und mit Wasser gewaschen. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 10/1) ergibt ein Gemisch (7/3)\* der beiden Produkte **49** und **50** (179 mg; 0.442 mmol; 70 %). Das Edukt **47** (33.4 mg; 0.100 mmol; 16 %) konnte wieder erhalten werden.

\*Das Verhältnis der beiden Produkte wurde durch NMR bestimmt.

*cis*:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.57 (s, 2H, H-6, 4), 5.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-2'), 5.03–5.14 (m, 4H, 1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.49–4.56 (m, 1H, H-6'), 3.47 (s, 6H, 1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.96 (s, 1H, H-1'), 2.47–2.53 (m, 2H, H-1''), 2.27–2.39 (m, 1H, H-5'), 2.12–2.21 (m, 1H, H-4'), 1.97–2.08 (m, 1H, H-4'), 1.86 (s, 3H, H-9'), 1.71 (s, 4H, H-7', 5'), 1.54–1.61 (m, 4H, H-2''), 1.26–1.38 (m, 5H, H-3'', 4''), 0.87–0.92 (m, 3H, H-5'') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 211.2 (C-8'), 156.4 (C-1, 3), 143.6 (C-5), 132.2 (C-3'), 122.8 (C-2'), 116.8 (C-2), 108.4 (C-4, 6), 94.7 (1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 56.1 (1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 51.5 (C-1'), 36.2 (C-1''), 32.3 (C-6'), 31.7 (C-3''), 30.9 (C-2''), 29.2 (C-9'), 28.9 (C-4'), 23.8 (C-7'), 22.5 (C-4''), 22.0 (C-5'), 14.0 (C-5'') ppm.

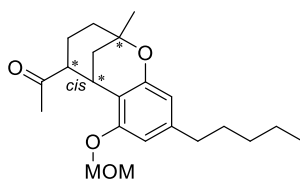
*trans*:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.57 (s, 2H, H-6, 4), 5.21 (s, 1H, H-2'), 5.11 (dd, *J* = 16.1 Hz, *J* = 6.6 Hz, 4H, 1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.18–4.25 (m, 1H, H-6'), 3.47 (s, 6H, 1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.30–3.39 (m, 1H, H-1'), 2.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-1''), 1.99–2.20 (m, 2H, H-5'), 1.89–1.96 (m, 4H, H-4', 9'), 1.78–1.88 (m, 2H, H-4'), 1.67 (s, 2H, H-7'), 1.57 (s, 8H, H-2''), 1.25–1.37 (m, 7H, H-3'', 4''), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H, H-5'') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 213.2 (C-8'), 156.0 (C-3, 1), 143.2 (C-5), 131.2 (C-3'), 124.9 (C-2'), 118.6 (C-2), 108.6 (C-4, 6), 94.7 (1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 56.1 (1-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 50.8 (C-1'), 36.2 (C-1''), 35.0 (C-6'), 31.7 (C-3''), 31.0 (C-2''), 29.6 (C-4'), 29.3 (C-9'), 26.4 (C-5'), 23.3 (C-7'), 22.5 (C-4''), 14.1 (C-5'') ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + Na]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 427.24604,  
gemessen m/z 427.24567.

**(5,6-cis)-5-Acyl-7-O-(methoxymethyl)-2-methyl-9-pentyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-2,6-methanbenzo[b]oxocin (52)**

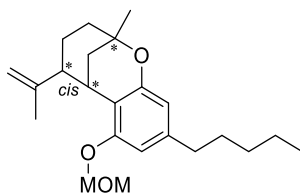


In Aceton (5 mL) wird das in der Reaktion erhalten Gemisch aus **49** und **50** (32.0 mg; 0.0791 mmol; 1 Äq) gelöst, NaI (59.3 mg; 0.396 mmol; 5 Äq) zugegeben und mit 1 N HCl (1 Tropfen) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und alle flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 10/1) ergibt das Produkt **52** (5.00 mg; 0.0139 mmol; 18 %) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 6.38 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-4), 6.29 (s, 1H, H-6), 5.00 (dd, *J* = 22.9 Hz, *J* = 6.8 Hz, 2H, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-1'), 3.42 (s, 3H, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.69–2.75 (m, 1H, H-6'), 2.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-1''), 2.23 (s, 3H, H-9'), 1.95–1.99 (m, 1H, H-2'), 1.93 (dd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-4'), 1.81 (dt, *J* = 12.9 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-4'), 1.54–1.61 (m, 3H, H-2''), 1.46–1.53 (m, 2H, H-2', 5'), 1.26–1.40 (m, 9H, H-5', 7', 3'', 4''), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-5'') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 209.4 (C-8'), 157.6 (C-1), 155.4 (C-3), 144.0 (C-5), 109.3 (C-6), 108.7 (C-2), 105.0 (C-4), 95.3 (3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 74.1 (C-3'), 56.5 (3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 55.3 (C-6'), 39.1 (C-2'), 37.5 (C-4'), 36.6 (C-1''), 32.3 (C-3''), 31.5 (C-2''), 30.1 (C-1'), 29.4 (C-9'), 29.1 (C-7'), 23.1 (C-4''), 20.4 (C-5'), 14.4 (C-5'') ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + H]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 361.23734,  
gemessen m/z 361.23778.

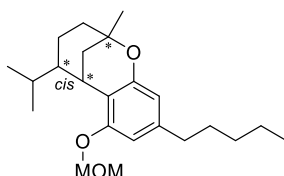
**cis-O-(Methoxymethyl)isotetrahydrocannabinol (53)**

Eine Lösung aus **52** (11.9 mg; 0.0330 mmol; 1 Äq) in abs. Toluol (5 mL) wird mit Petasis-Reagenz<sup>[158]</sup> (1 g/10 mL in abs. Toluol; 300 µL; 4.5 Äq) versetzt und für 43 h bei 90 °C gerührt. Das Gemisch wird anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Toluol (10 mL) verdünnt und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Alle flüchtigen Komponenten werden am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 30/1) ergibt das Produkt **53** (5.40 mg; 0.0151 mmol; 46 %) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 6.38 (s, 1H, H-4), 6.26 (s, 1H, H-6), 4.95–5.00 (m, 2H, 3-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.56 (s, 1H, H-9'), 4.16 (s, 1H, H-9'), 3.50–3.53 (m, 1H, H-1'), 3.42 (s, 3H, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-1''), 2.20 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H-6'), 1.93–1.98 (m, 1H, H-4'), 1.87–1.91 (m, 4H, H-2', 10'), 1.77 (dt, *J* = 13.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-2'), 1.54–1.59 (m, 3H, H-4', 2''), 1.37–1.46 (m, 2H, H-5'), 1.28–1.35 (m, 7H, H-7', 3'', 4''), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-5'') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 157.6 (C-1), 156.7 (C-3), 148.7 (C-8'), 143.2 (C-5), 110.3 (C-2), 109.0 (C-6), 108.5 (C-9'), 105.2 (C-4), 95.8 (3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 74.6 (C-3'), 56.2 (3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 49.2 (C-6'), 40.4, 37.8, 36.6 (C-1''), 32.2 (C-3''), 31.5 (C-2''), 30.5 (C-1'), 29.1 (C-7'), 23.7 (C-5'), 23.5 (C-10'), 23.1 (C-4''), 14.4 (C-5'') ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + H]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 381.24002,  
gemessen m/z 381.24013.

**cis-O-(methoxymethyl)isohexahydrocannabinol (55)**

Eine Lösung aus **53** (4.30 mg; 0.120 mmol; 1 Äq) in Ethylacetat (25 mL) wird mit Pt (10 % auf Aktivkohle; 2.30 mg; 11.8 µmol; 10 mol%) versetzt und für 20 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend werden alle Feststoffe abfiltriert und

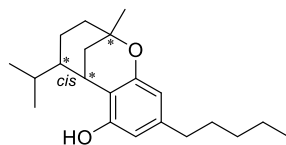
alle flüchtigen Komponenten am Vakuum entfernt. Ohne weitere Aufreinigung wird das Produkt **55** (4.30 mg; 0.120 mmol; quantitativ) als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, MeCN-d<sub>3</sub>): δ = 6.40–6.42 (m, 1H, H-4), 6.22–6.24 (m, 1H, H-6), 5.09–5.15 (m, 2H, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.46–3.49 (m, 1H, H-1'), 3.41 (s, 3H, 3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.45–2.49 (m, 2H, H-1''), 1.88 (ddt, *J* = 13.6 Hz, *J* = 4.5 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-2'), 1.84 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-4'), 1.63 (dt, *J* = 12.9 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-4'), 1.50–1.61 (m, 5H, H-2', 2''), 1.25–1.36 (m, 8H, H-5', 6', 8', 3'', 4''), 1.12 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, H-9'), 0.86–0.92 (m, 6H, H-7', 5''), 0.72 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-10') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, MeCN-d<sub>3</sub>): δ = 158.5 (C-1), 156.6 (C-3), 143.5 (C-5), 111.7 (C-2), 109.6 (C-6), 105.5 (C-4), 95.5 (3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 74.9 (C-3'), 56.6 (3-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 51.0 (C-6'), 40.9 (C-2'), 38.1 (C-4'), 36.6 (C-1''), 32.4 (C-3''), 31.9 (C-2''), 30.4 (C-9'), 30.1 (C-1'), 29.0 (C-8'), 23.6 (C-4''), 23.3 (C-5'), 23.1 (C-7'), 20.8 (C-10'), 14.4 (C-5'') ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + H]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 383.25567,  
gemessen m/z 383.25603.

### *cis*-Isohexahydrocannabinol, *cis*-iso-HHC (**56**)



Aktivierung des Ionentauschers:<sup>[159]</sup>

Zur Aktivierung des DOWEX<sup>®</sup> 50W-X2 Ionentauscher wird dieser nacheinander mit Wasser, 2 M NaOH-Lösung, Wasser, 2 M HCl-Lösung und zuletzt, bis das Filtrat neutral ist, mit Wasser gewaschen.

Eine Lösung aus **55** (5.00 mg; 0.139 mmol; 1 Äq) in MeOH/Wasser (5/1; 1.2 mL) wird mit frisch aktiviertem DOWEX<sup>®</sup> 50W-X2 Ionentauscher (15.0 mg) versetzt und für 24 h unter Rückfluss gerührt. Der Feststoff wird abgefiltert und mit MeOH nachgewaschen. Alle flüchtigen Komponenten werden am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/EE 30/1) liefert das Produkt **56** (2.50 mg; 0.0790 mmol; 57 %) als braunes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 6.19 (s, 1H, H-6), 6.08 (s, 1H, H-4), 4.67 (s, 1H, H-3-OH), 3.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-1'), 2.41–2.45 (m, 2H, H-1''), 1.93 (dt, *J* = 13.7 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-5'), 1.80 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-2'), 1.71 (dt, *J* = 12.9 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-2''), 1.57 (td, *J* = 15.2 Hz, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-2''), 1.48 (td, *J* = 13.5 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-5'), 1.24–1.38 (m, 10H, H-4', 8', 7', 6', 4'', 3''), 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-9'), 0.95–1.03 (m, 1H, H-4'), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-5''), 0.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-10') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 158.4 (C-1), 154.1 (C-3), 143.2 (C-2), 109.0 (C-5), 108.3 (C-6), 106.3 (C-4), 74.6 (C-3'), 50.7 (C-6'), 40.7 (C-5'), 38.0 (C-2'), 36.1 (C-1''), 32.2 (C-3''), 31.4 (C-4''), 30.1 (C-8'), 29.9 (C-1'), 29.1 (C-7'), 23.1 (C-2''), 23.1 (C-4'), 23.0 (C-9'), 20.7 (C-10'), 14.4 (C-5'') ppm.

**HR ESI-TOF-MS [M + H]<sup>+</sup>**<sub>(theor.)</sub> m/z 315.23295,  
gemessen m/z 315.23358.



## 6 Anhang

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

[ $\alpha$ ]	spezifischer Drehwinkel
°C	Temperatur in Grad Celsius
11-COOH-THC	11-Nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol
11-OH-THC	11-Hydroxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol
2-AG	2-Arachidonoylglycerol
7-COOH-CBD	7-Carboxycannabidiol
7-OH-CBD	7-Hydroxycannabidiol
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
AIDS	<i>acquired immune deficiency syndrome</i>
Äq	Äquivalente
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	Bortrifluoriddiethyletherat
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
BLA	<i>Brønsted acid-assisted chiral Lewis acid</i>
BOX	Bis(oxazolin)
Bu	Butyl
c	Konzentration [g/mL]
CB1	Cannabinoid-Rezeptor 1
CB2	Cannabinoid-Rezeptor 2
CBC	Cannabichromen
CBCA	Cannabichromensäure
CBD	Cannabidiol
CBDA	Cannabidiolsäure
CBG	Cannabigerol
CBL	Cannabicyclol
CBN	Cannabinol
CBT	Cannabicitran
CoA	Coenzym-A

---

COD	1,5-Cyclooctadien
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
EE	Ethylacetat
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii / et aliae / et alia</i> (und andere)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HHC	Hexahydrocannabinol
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
HR	<i>high resolution</i> (hochauflösend)
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LR	<i>low resolution</i> (niedrigauflösend)
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
M	Molar
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
min	Minute(n)

---

MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
Ms	Methansulfonyl
N	Normal
<i>neat</i>	ohne Lösemittel, pur
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernspinresonanz)
<i>p</i>	<i>para</i>
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PIDA	Diacetoxiodbenzol
<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
<i>reflux</i>	unter Rückfluss
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
S <sub>E</sub> Ar	elektrophile aromatische Substitution
SG	Schutzgruppe
S <sub>N</sub> 2	nukleophile Substitution 2. Ordnung
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFP	Tetrafluorpyridinyl
THC	Tetrahydrocannabinol
THCA	Tetrahydrocannabinolsäure
theor.	theoretisch
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TOF	<i>time-of-flight</i> (Flugzeit)
Tos	Tosyl
UV	ultraviolett
v. Chr	vor Christus
vgl.	vergleiche
$\delta$	chemische Verschiebung [ppm]
$\Delta T$	höhere Temperatur

## 6.2 Kristallographischer Anhang

Daten der Verbindung **23**

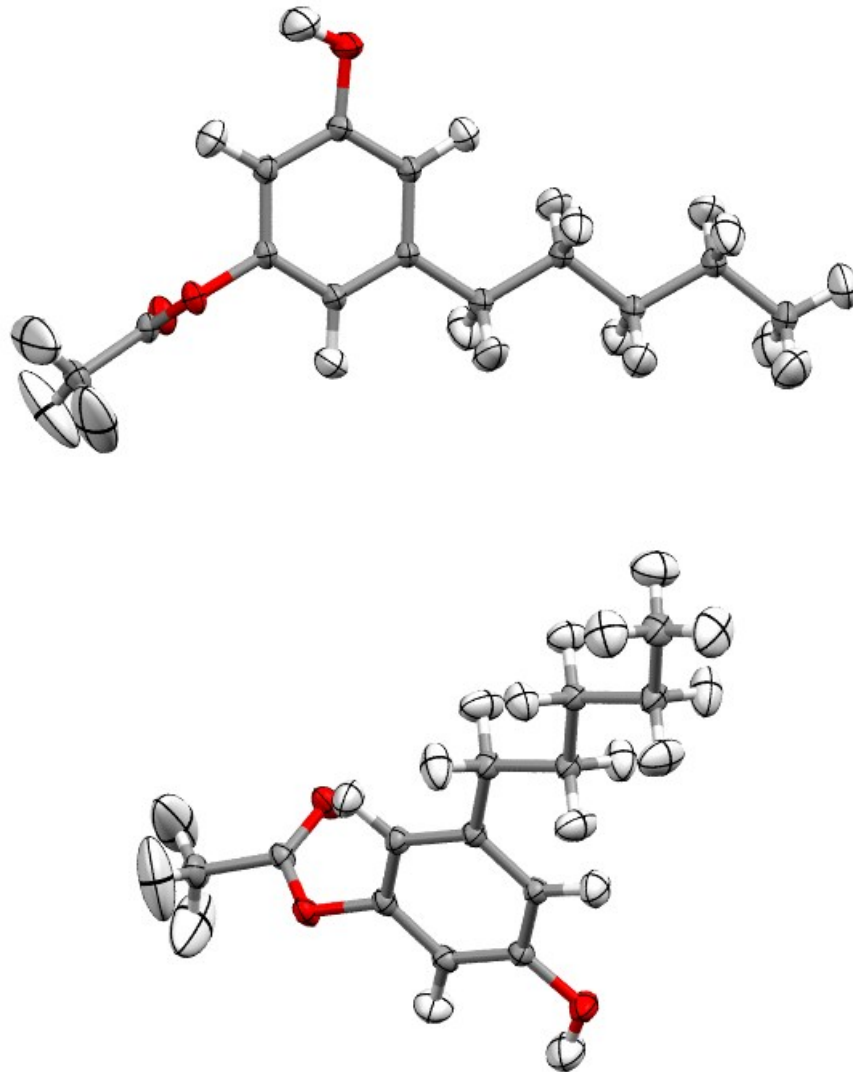


Abbildung 93: Zwei ellipsoide Darstellungen (Aufenthaltswahrscheinlichkeit 50 %) der Röntgenkristallstruktur von Verbindung **23**. Farbgebung: Grau: Kohlenstoff, weiß: Wasserstoff, rot: Sauerstoff.

Tabelle 8: Kristalldaten und Strukturverfeinerungsparameter der Verbindung **23**. Die vollständigen Daten der Röntgenstrukturanalyse sind bei dem Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC) hinterlegt und können unter Angabe der Identifikationsnummer 2285594 abgerufen werden.

Summenformel	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>
CCDC-Identifikationsnummer	2285594
Dichte (berechnet)	1.231 g/cm <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient $\mu$	0.698 mm <sup>-1</sup>
Molekulargewicht	222.286
Kristallgröße	0.18×0.06×0.04 mm <sup>3</sup>
Temperatur	150.00(10) K
Kristallsystem	monoclinic
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
Abmessung der Elementarzelle	
<i>a</i> = 11.5376(2) Å	$\alpha = 90^\circ$
<i>b</i> = 6.9790(1) Å	$\beta = 100.686(2)^\circ$
<i>c</i> = 15.1606(3) Å	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	1199.58(4) Å <sup>3</sup>
Formeleinheiten pro Zelle ( <i>Z</i> )	4
<i>Z'</i>	1
Wellenlänge	1.54184 Å
Messbereich	4.44° – 78.68°
Absorptionskorrektur	spherical harmonics
Verfeinerungsmethode	Full matrix least squares minimization on F <sup>2</sup>
Vollständigkeit zu $\Omega = 78.68^\circ$	100%
Gemessene Reflexe	28814
Unabhängige Reflexe	2521 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0212]
Daten / Einschränkungen / Parameter	2378 / 0 / 308
Largest Peak	0.0985
Deepest Hole	-0.0805
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.2804
Finale R-Werte	<i>R</i> <sub>1</sub> = 1.07 % <i>wR</i> <sub>2</sub> = 2.51 %
R-Werte (alle Daten)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 1.21 % <i>wR</i> <sub>2</sub> = 2.54 %

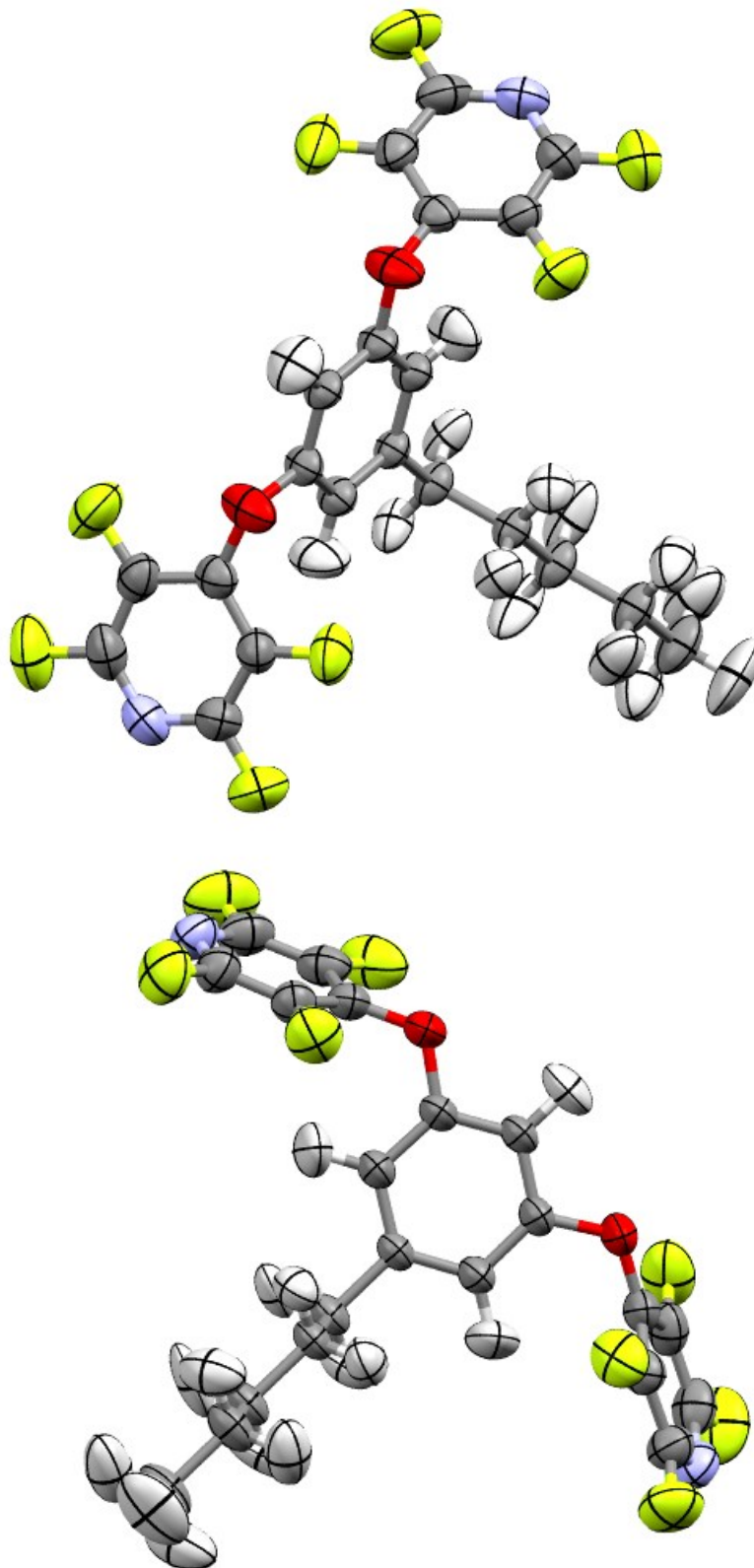
Daten der Verbindung **41**

Abbildung 94: Zwei ellipsoide Darstellungen (Aufenthaltswahrscheinlichkeit 50 %) der Röntgenkristallstruktur von Verbindung **41**. Farbgebung: Grau: Kohlenstoff, weiß: Wasserstoff, gelb: Fluor, violett: Stickstoff, rot: Sauerstoff.

Tabelle 9: Kristalldaten und Strukturverfeinerungsparameter der Verbindung **41**. Die vollständigen Daten der Röntgenstrukturanalyse sind bei dem Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC) hinterlegt und können unter Angabe der Identifikationsnummer 2447782 abgerufen werden.

Summenformel	$C_{21}H_{14}F_8N_2O_2$
CCDC-Identifikationsnummer	2447782
Dichte (berechnet)	$1.569 \text{ g/cm}^3$
Absorptionskoeffizient $\mu$	$1.351 \text{ mm}^{-1}$
Molekulargewicht	478345
Kristallgröße	$0.28 \times 0.02 \times 0.02 \text{ mm}^3$
Temperatur	229.99(11) K
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/m$
Abmessung der Elementarzelle	
$a = 4.5168(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
$b = 19.1745(10) \text{ \AA}$	$\beta = 90.976(5)^\circ$
$c = 11.69498(9) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$1012.72 \text{ \AA}^3$
Formeleinheiten pro Zelle (Z)	2
$Z'$	0.5
Wellenlänge	$1.54184 \text{ \AA}$
Messbereich	$3.78^\circ - 80.29^\circ$
Absorptionskorrektur	spherical harmonics
Verfeinerungsmethode	Full matrix least squares minimization on $F^2$
Vollständigkeit zu $\Omega = 80.29^\circ$	100%
Gemessene Reflexe	36753
Unabhängige Reflexe	2260 [ $R_{\text{int}} = 0.0371$ ]
Daten / Einschränkungen / Parameter	1864 / 0 / 227
Largest Peak	0.2572
Deepest Hole	-0.1925
Goodness-of-fit on $F^2$	1.0747
Finale R-Werte	$R_1 = 4.27\%$ $wR_2 = 11.64\%$
R-Werte (alle Daten)	$R_1 = 4.98\%$ $wR_2 = 12.31\%$

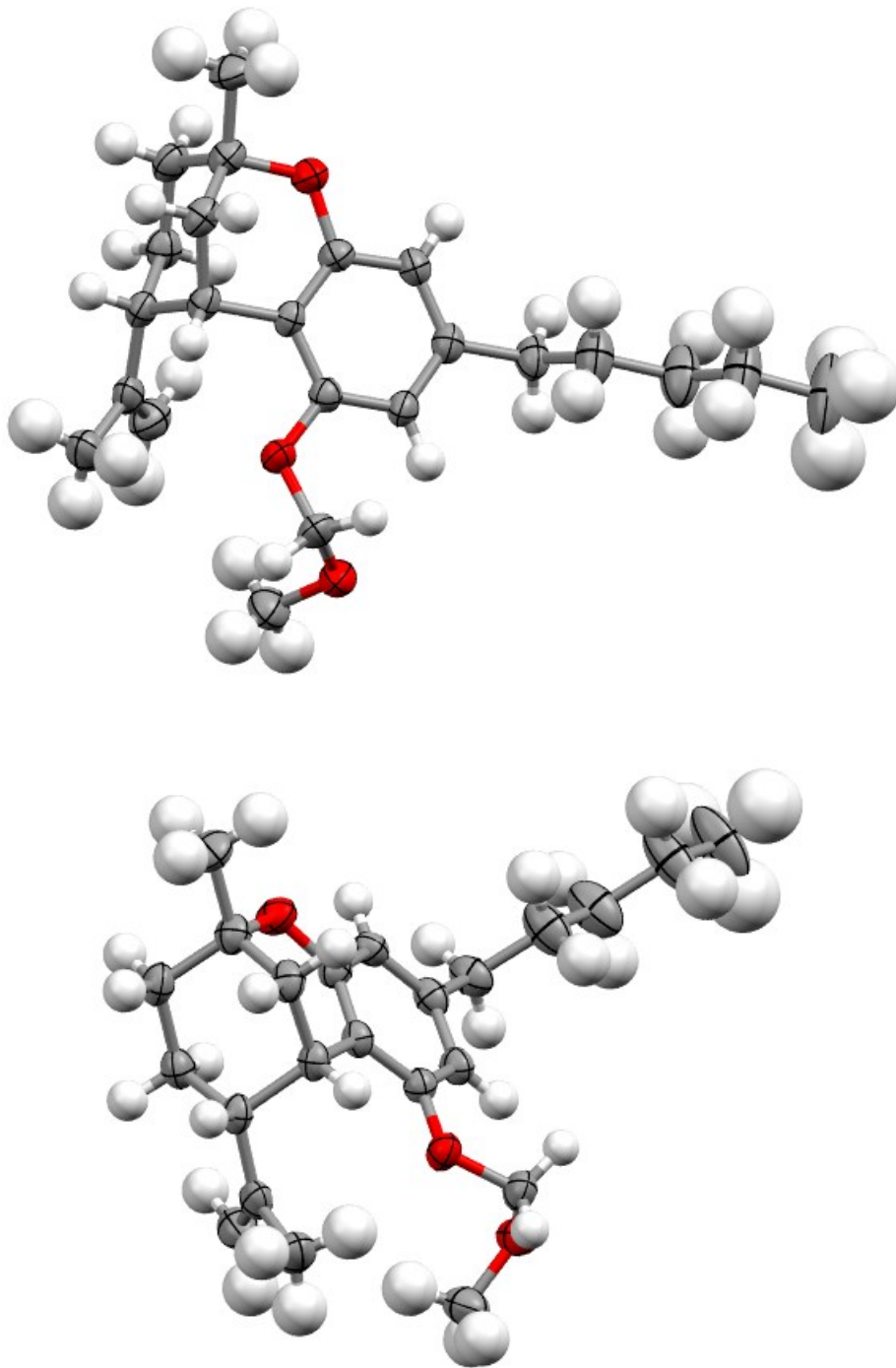
Daten der Verbindung **53**

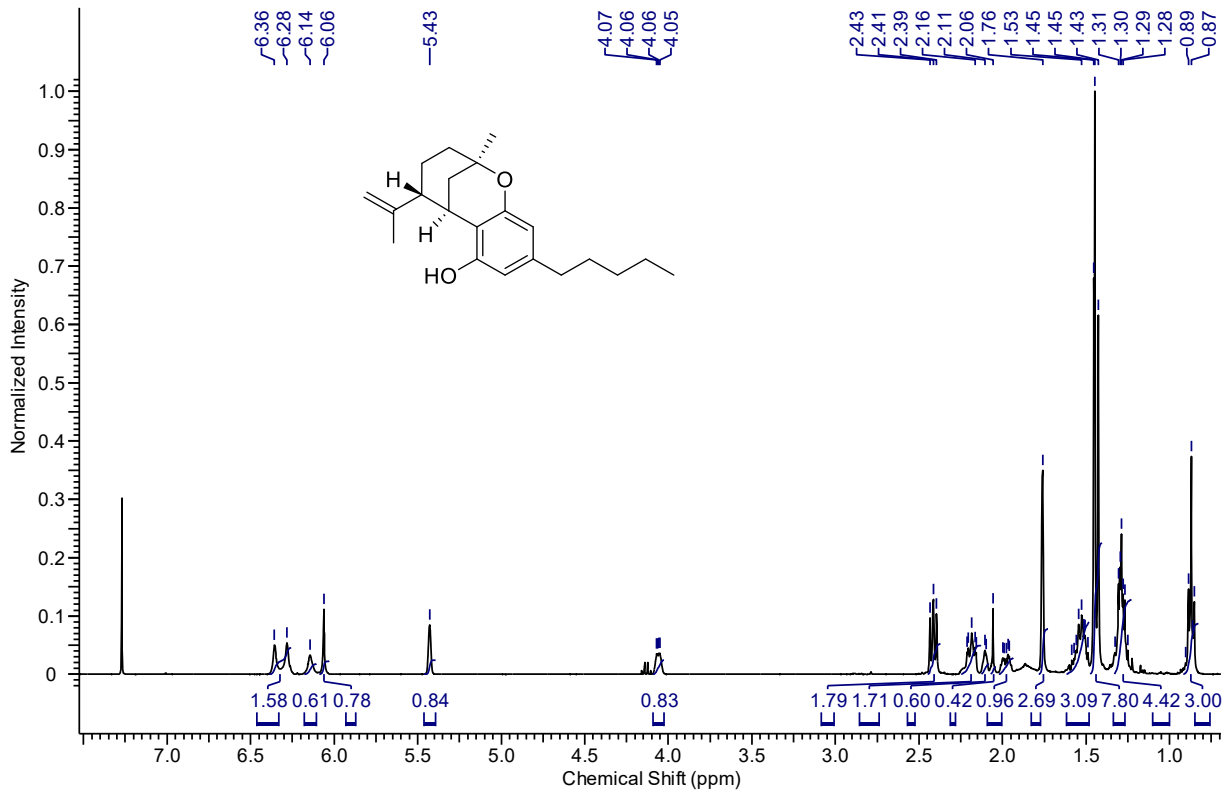
Abbildung 95: Zwei ellipsoide Darstellungen (Aufenthaltswahrscheinlichkeit 50 %) der Röntgenkristallstruktur von Verbindung **53**. Farbgebung: Grau: Kohlenstoff, weiß: Wasserstoff, rot: Sauerstoff.

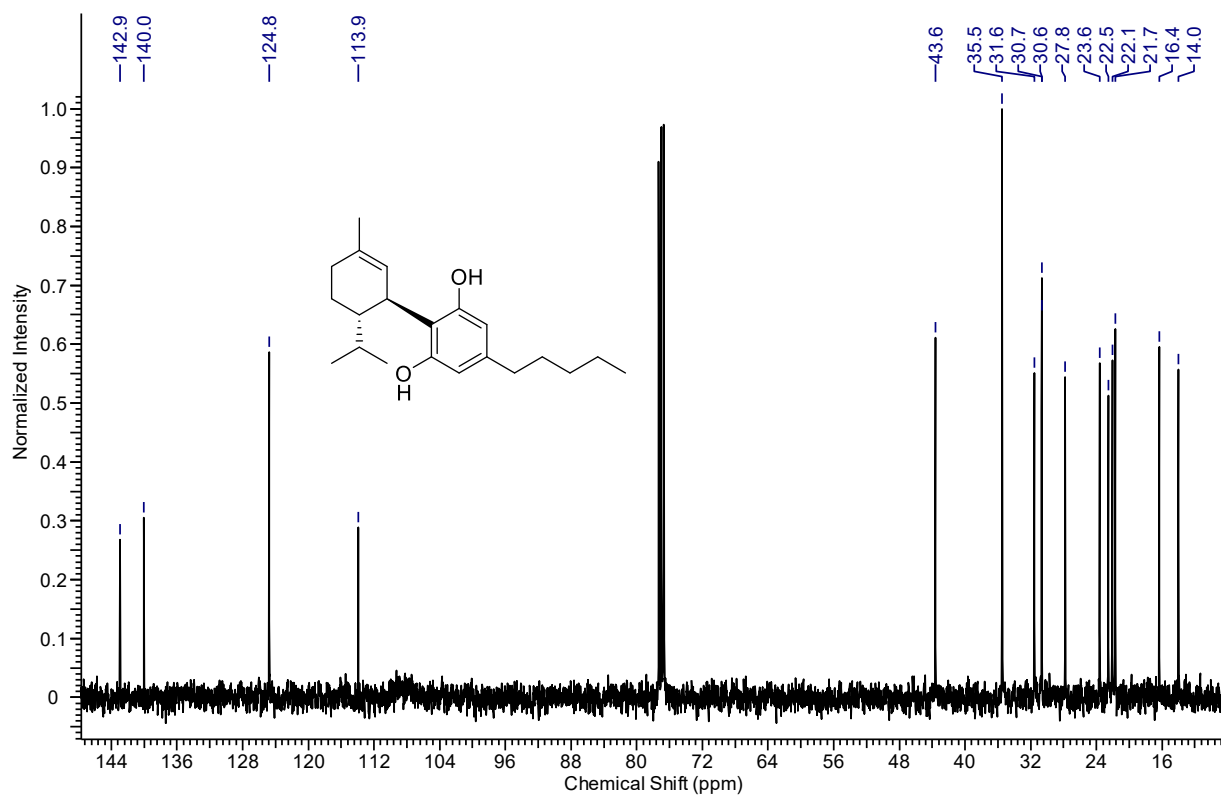
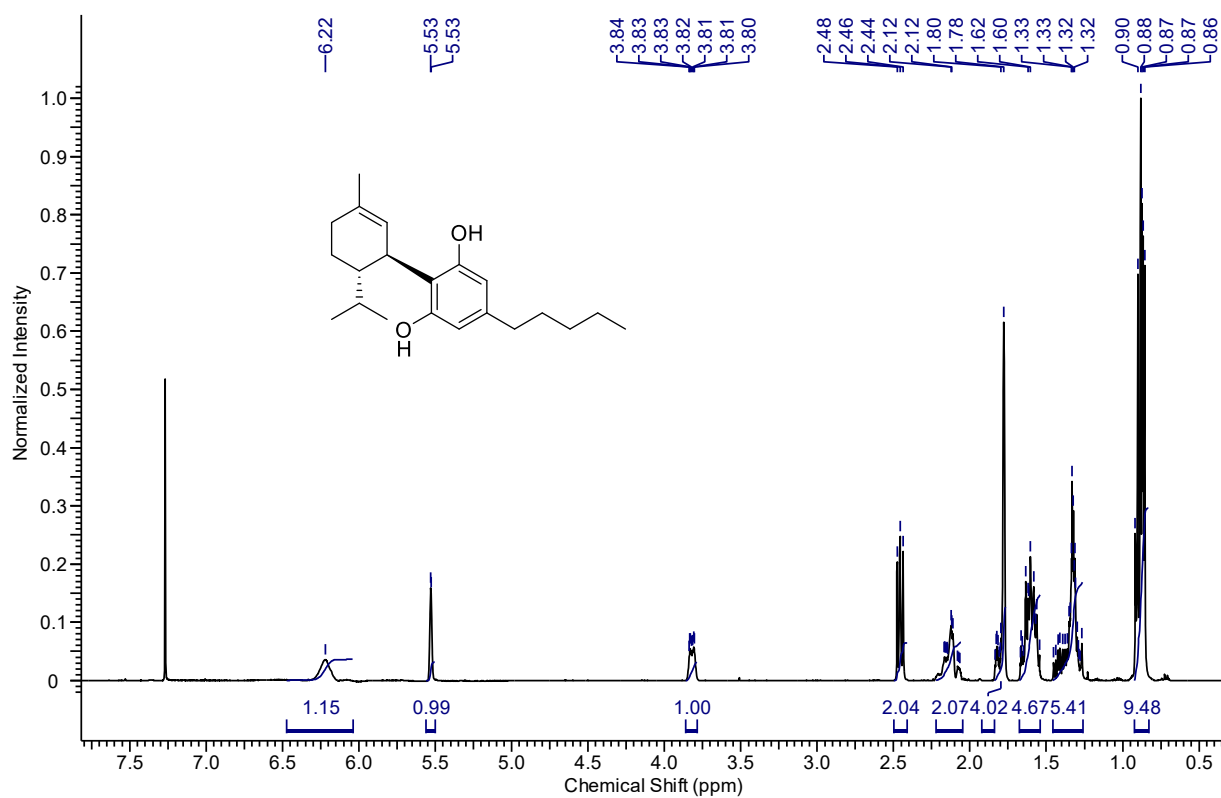
Tabelle 10: Kristalldaten und Strukturverfeinerungsparameter der Verbindung **53**. Die vollständigen Daten der Röntgenstrukturanalyse sind bei dem Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC) hinterlegt und können unter Angabe der Identifikationsnummer 2404166 abgerufen werden.

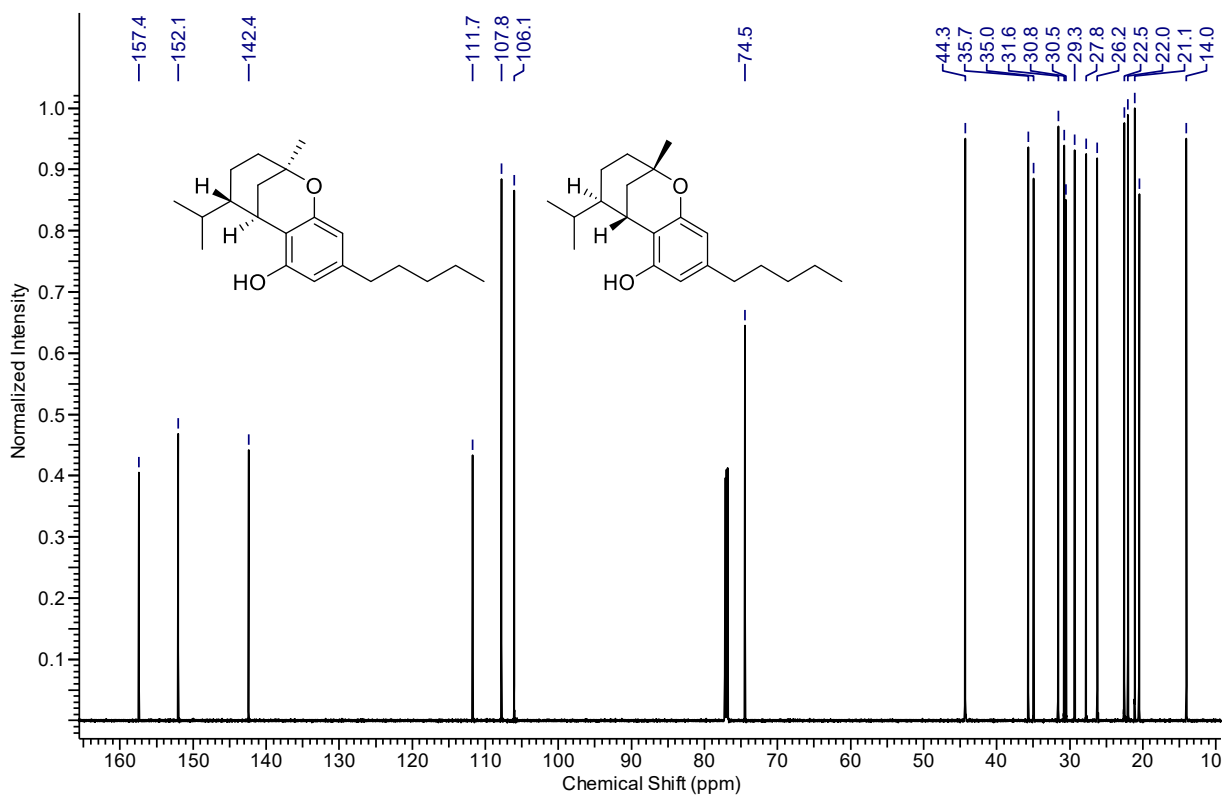
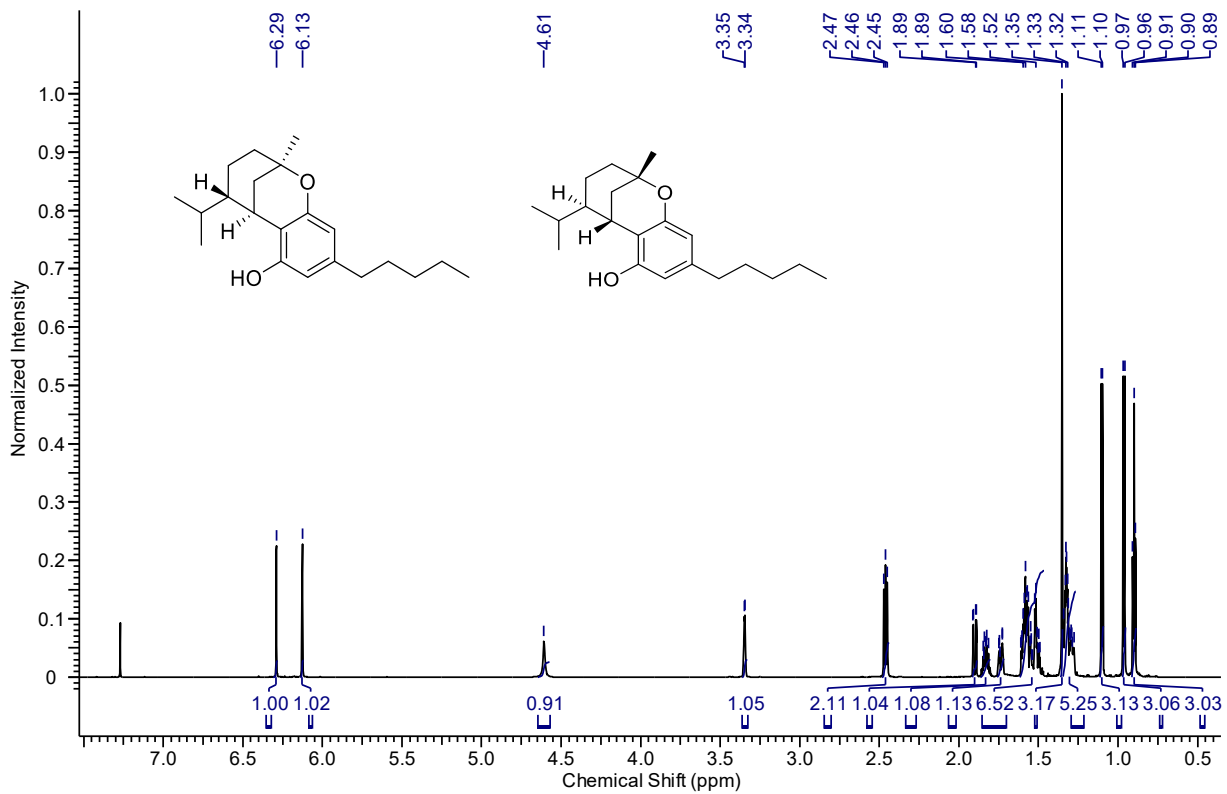
Summenformel	$C_{23}H_{34}O_3$
CCDC-Identifikationsnummer	2404166
Dichte (berechnet)	$1.127 \text{ g/cm}^3$
Absorptionskoeffizient $\mu$	$0.568 \text{ mm}^{-1}$
Molekulargewicht	358.50
Kristallgröße	$0.05 \times 0.03 \times 0.01 \text{ mm}^3$
Temperatur	150.00(2) K
Kristallsystem	tetragonal
Raumgruppe	$P-42_1c$
Flack-Parameter	0.4(5)
Hoof-Parameter	-0.5(2)
Abmessung der Elementarzelle	
$a = 21.9039(11) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
$b = 21.9039(11) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
$c = 8.8070(7) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$4225.4(5) \text{ \AA}^3$
Formeleinheiten pro Zelle (Z)	8
$Z'$	1
Wellenlänge	$1.54184 \text{ \AA}$
Messbereich	$2.853^\circ - 68.172^\circ$
Absorptionskorrektur	spherical harmonics
Verfeinerungsmethode	Full matrix least squares minimization on $F^2$
Vollständigkeit zu $\Omega = 68.172^\circ$	100%
Gemessene Reflexe	24846
Unabhängige Reflexe	3828 [ $R_{\text{int}} = 0.1294$ ]
Daten / Einschränkungen / Parameter	2453 / 0 / 257
Largest Peak	0.505
Deepest Hole	-0.196
Goodness-of-fit on $F^2$	1.020
Finale R-Werte	$R_1 = 5.67\%$ $wR_2 = 12.25\%$
R-Werte (alle Daten)	$R_1 = 10.66\%$ $wR_2 = 14.50\%$

## 6.3 NMR Spektrenanhang

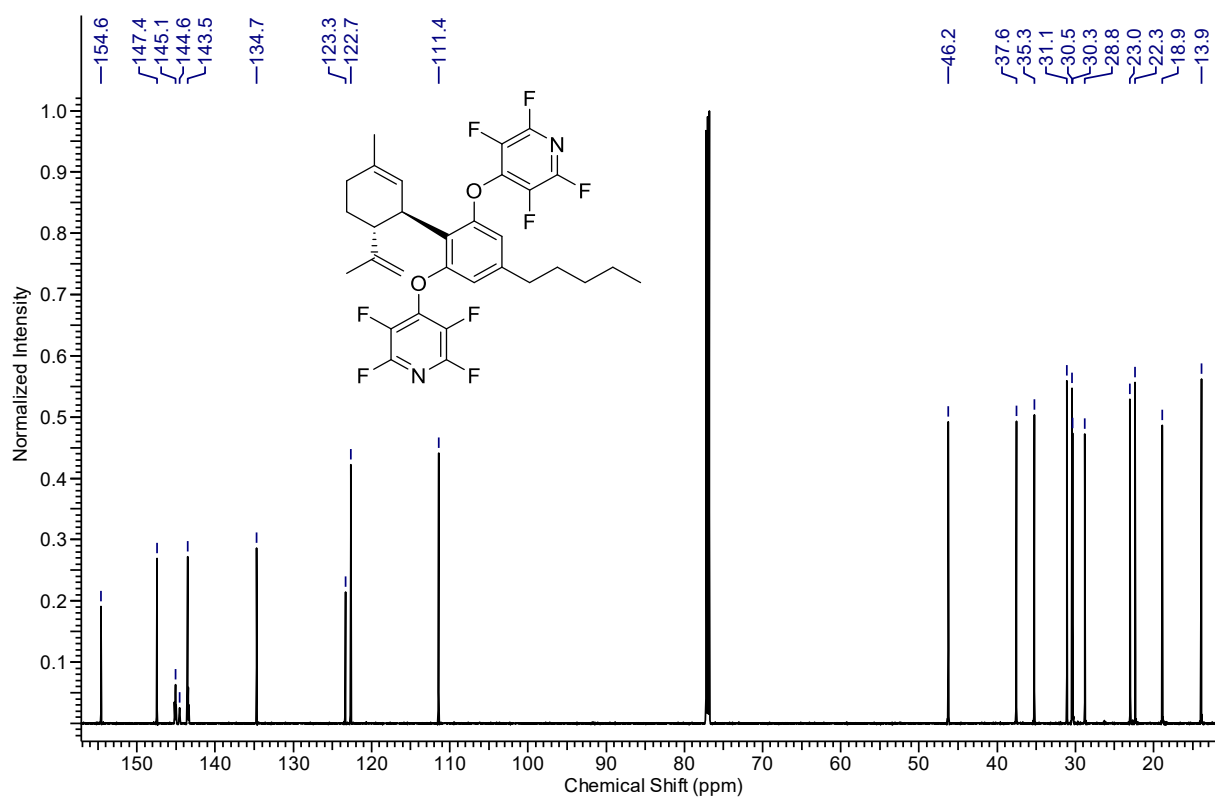
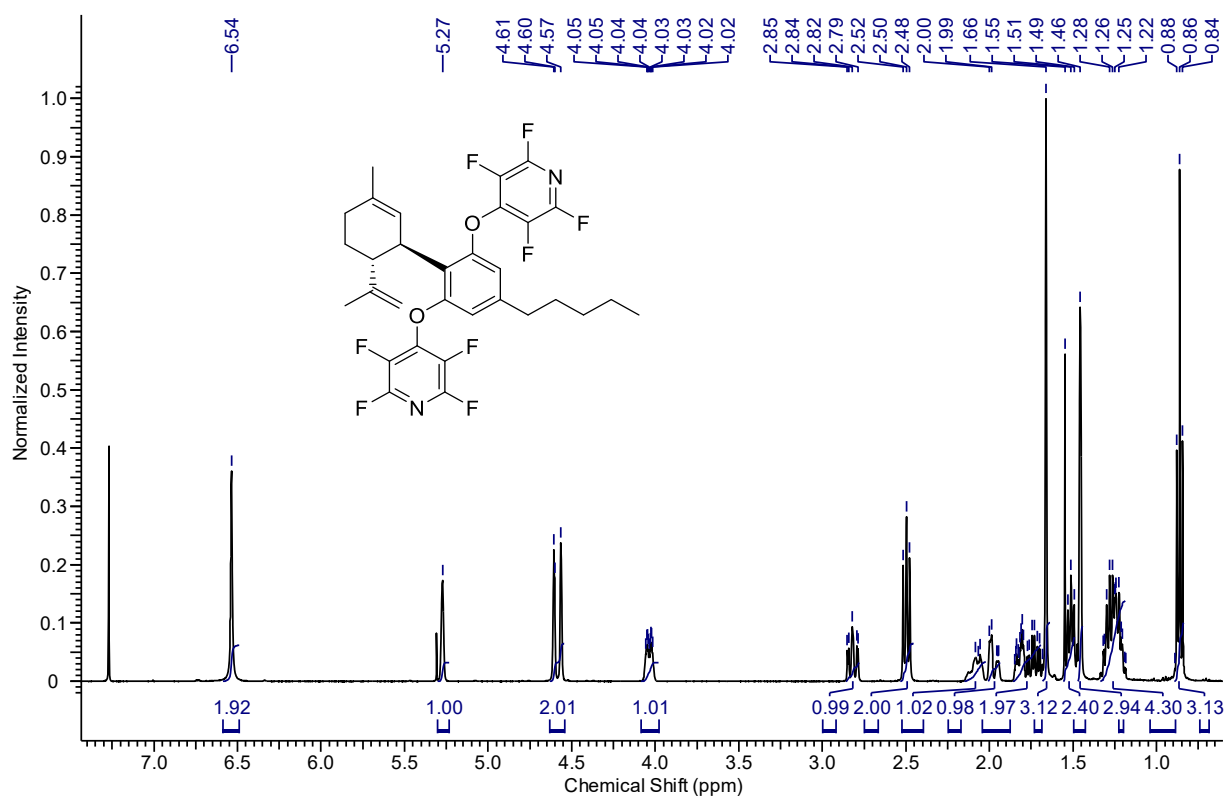
### (2*R*,5*R*,6*R*)-Isotetrahydrocannabinol, (2*R*,5*R*,6*R*)-*iso*-THC (1)

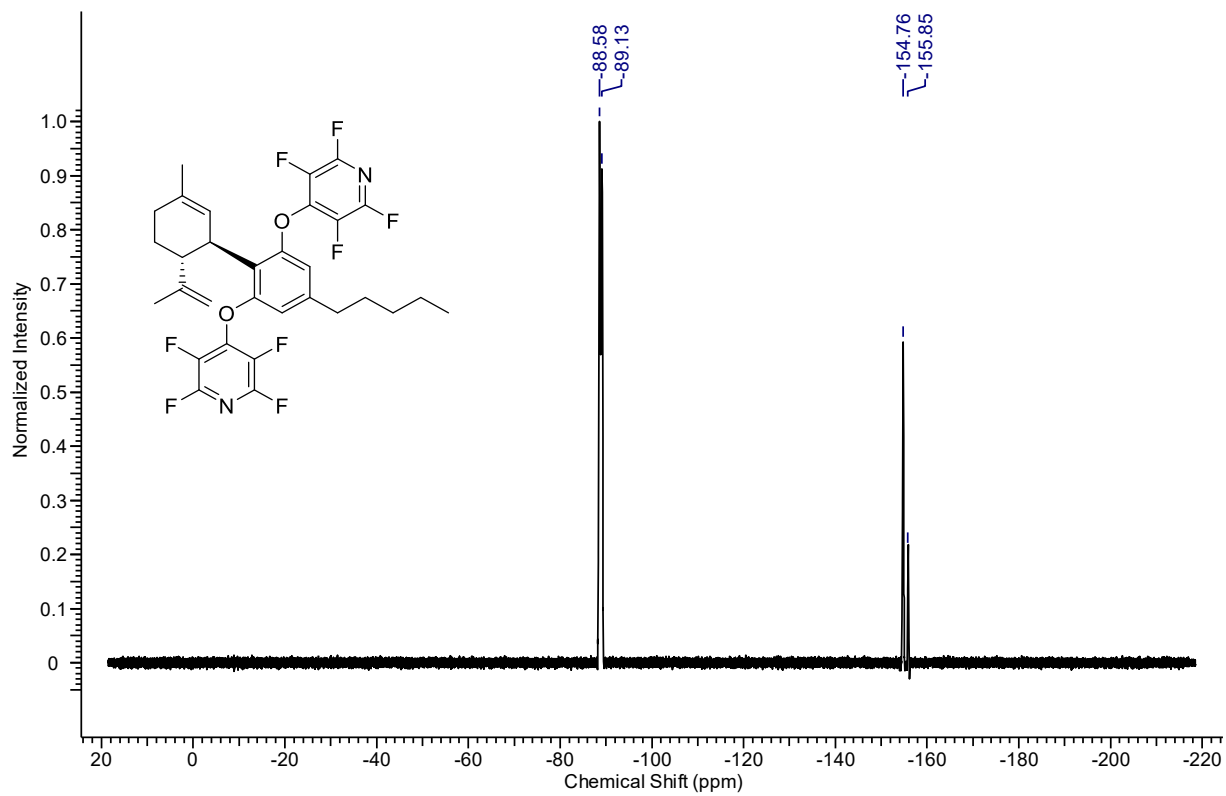


**(1*R*,6*R*)-8,9-Dihydrocannabidiol (2)**

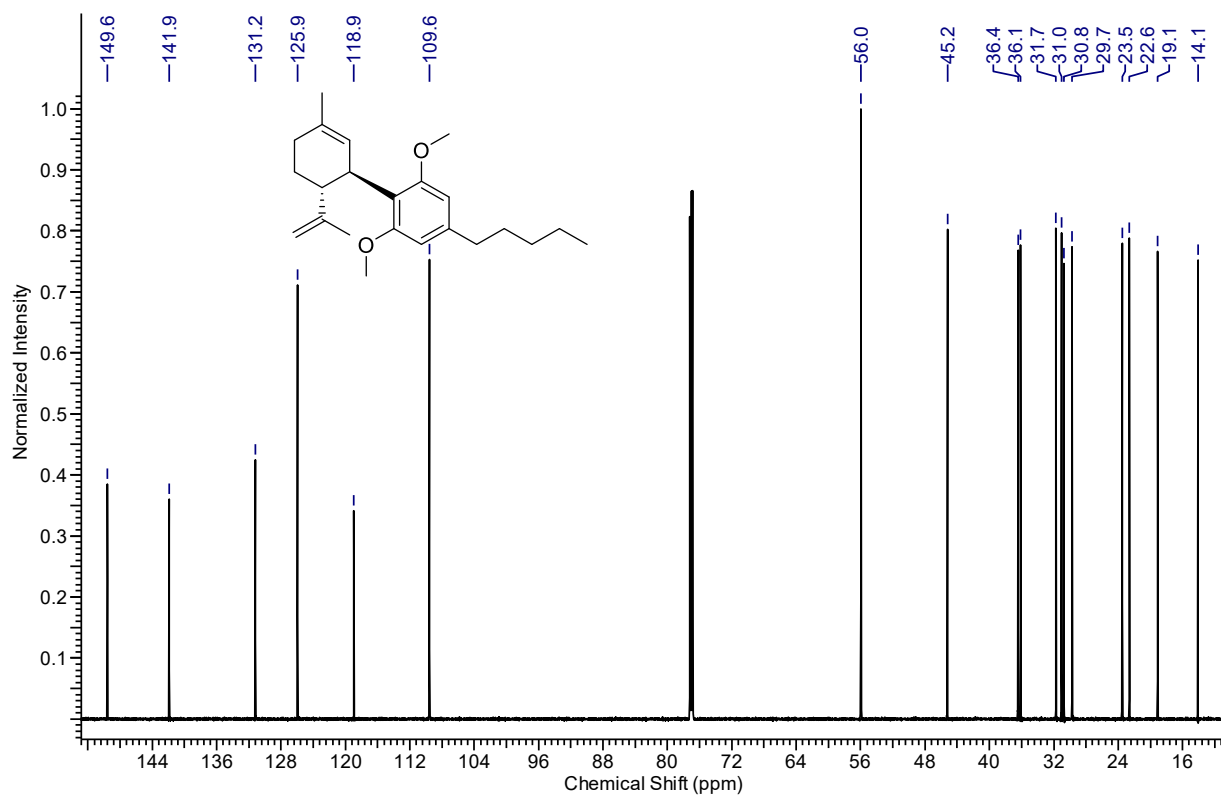
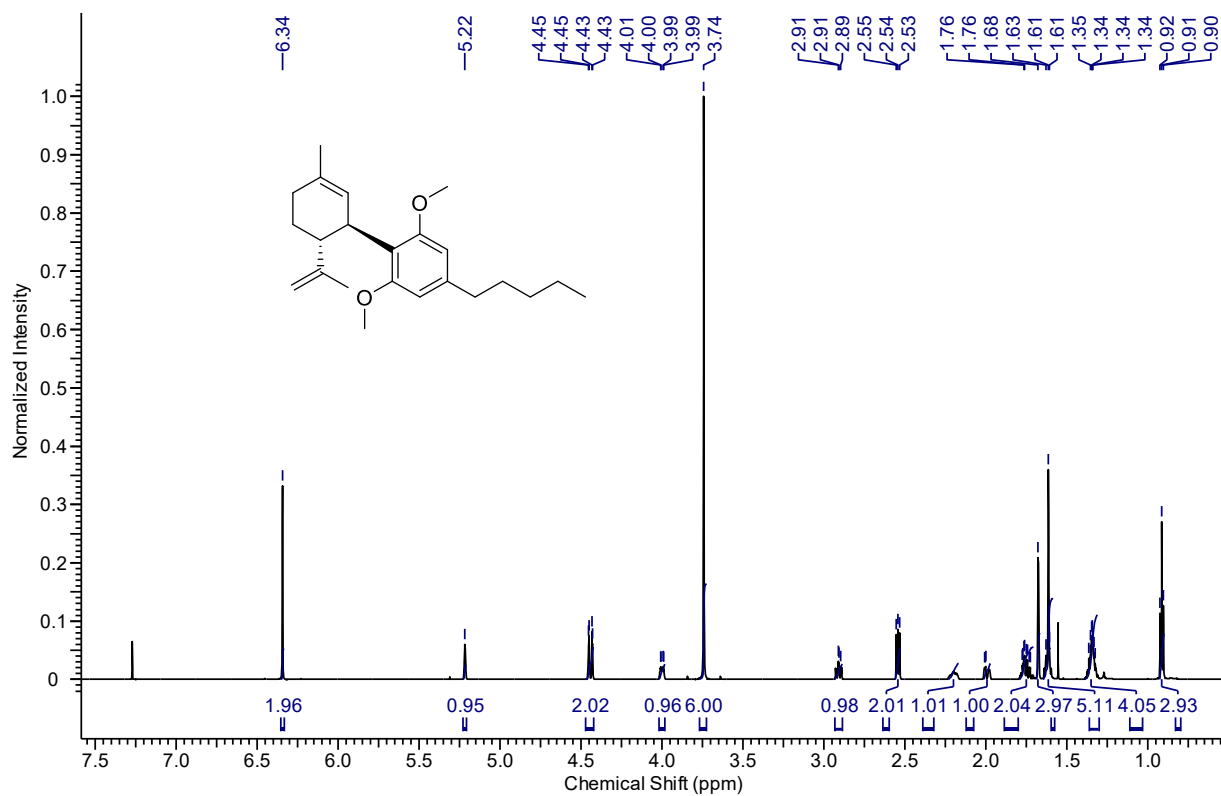
**(2R,5S,6R)-Isohexahydrocannabinol, (2R,5S,6R)-iso-HHC (3)****(2S,5R,6S)-Isohexahydrocannabinol, (2S,5R,6S)-iso-HHC (26)**

## Di-O-(2,3,5,6-tetrafluorpyridinyl)cannabidiol (4a)

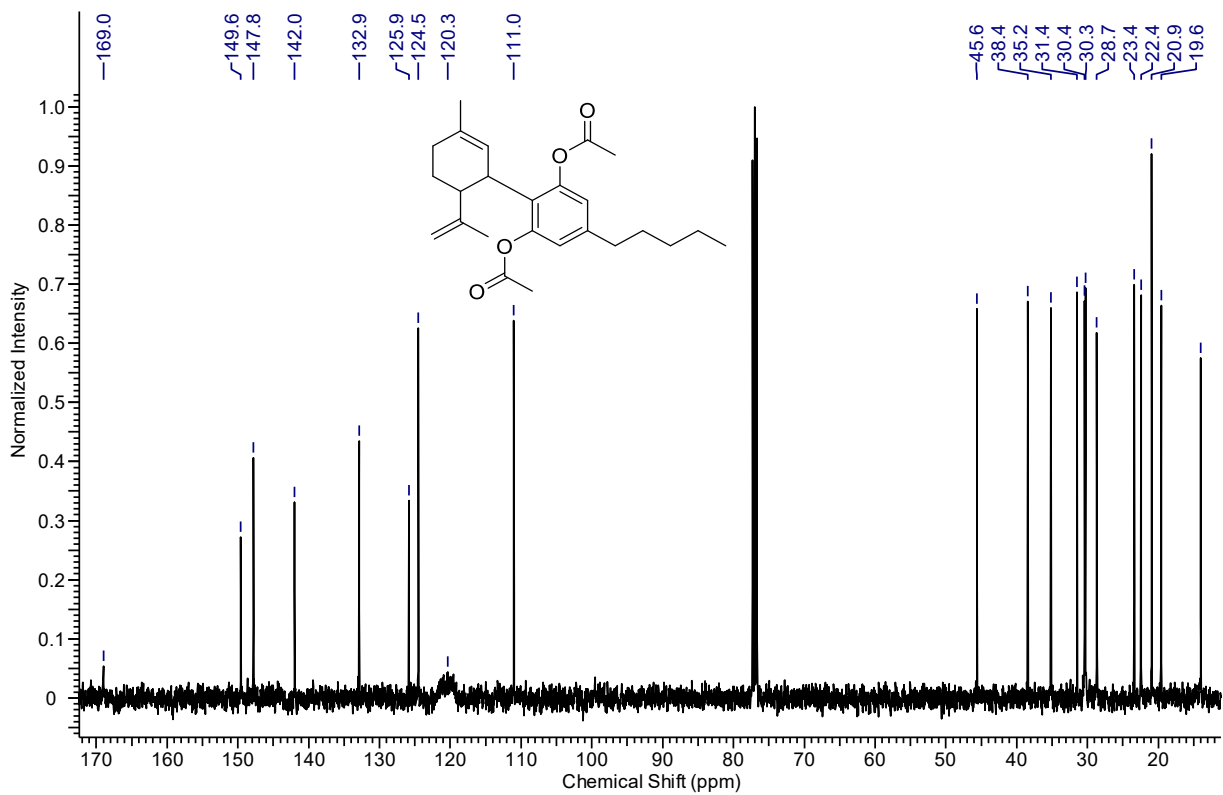
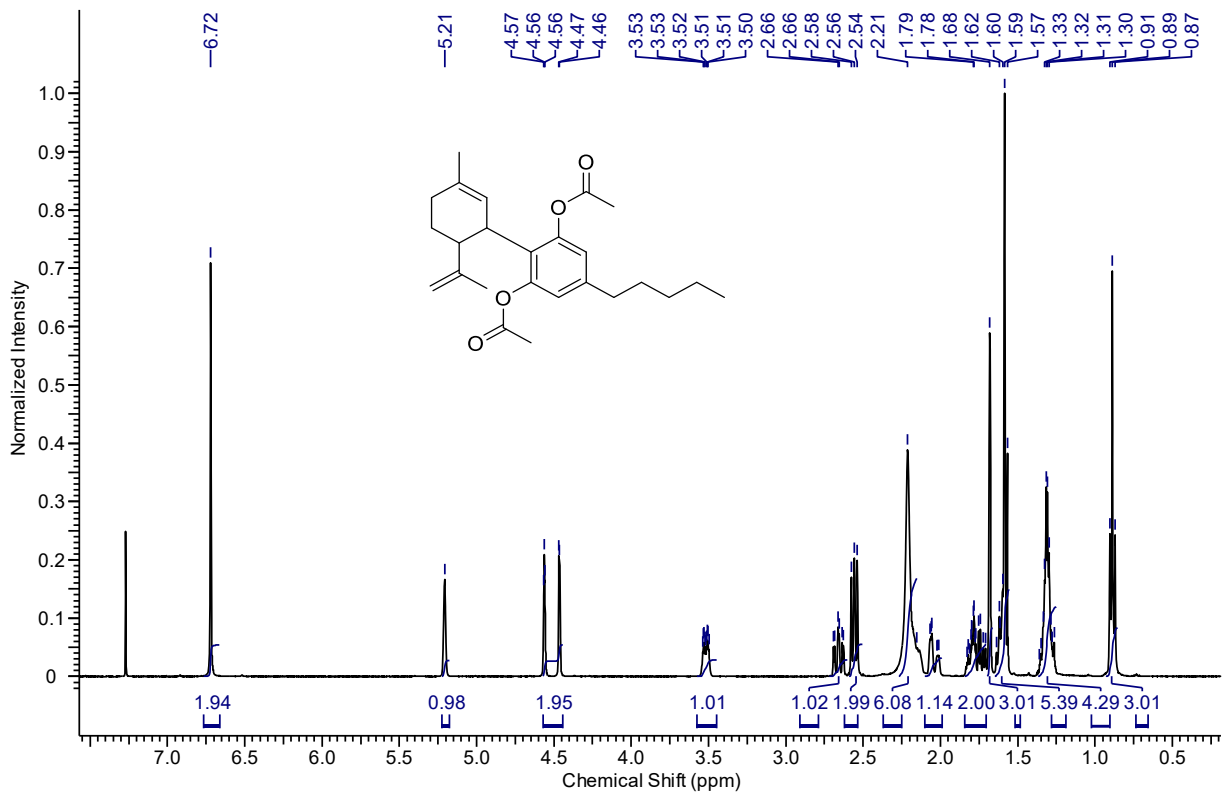


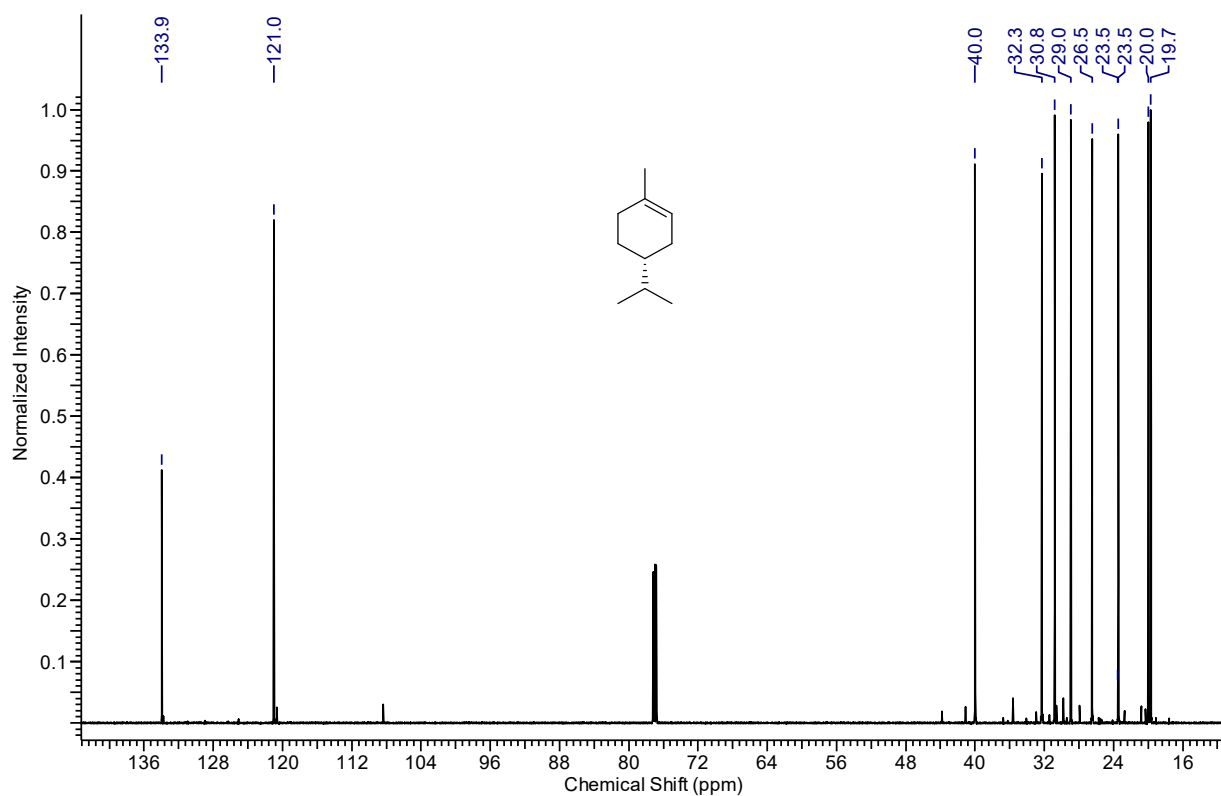
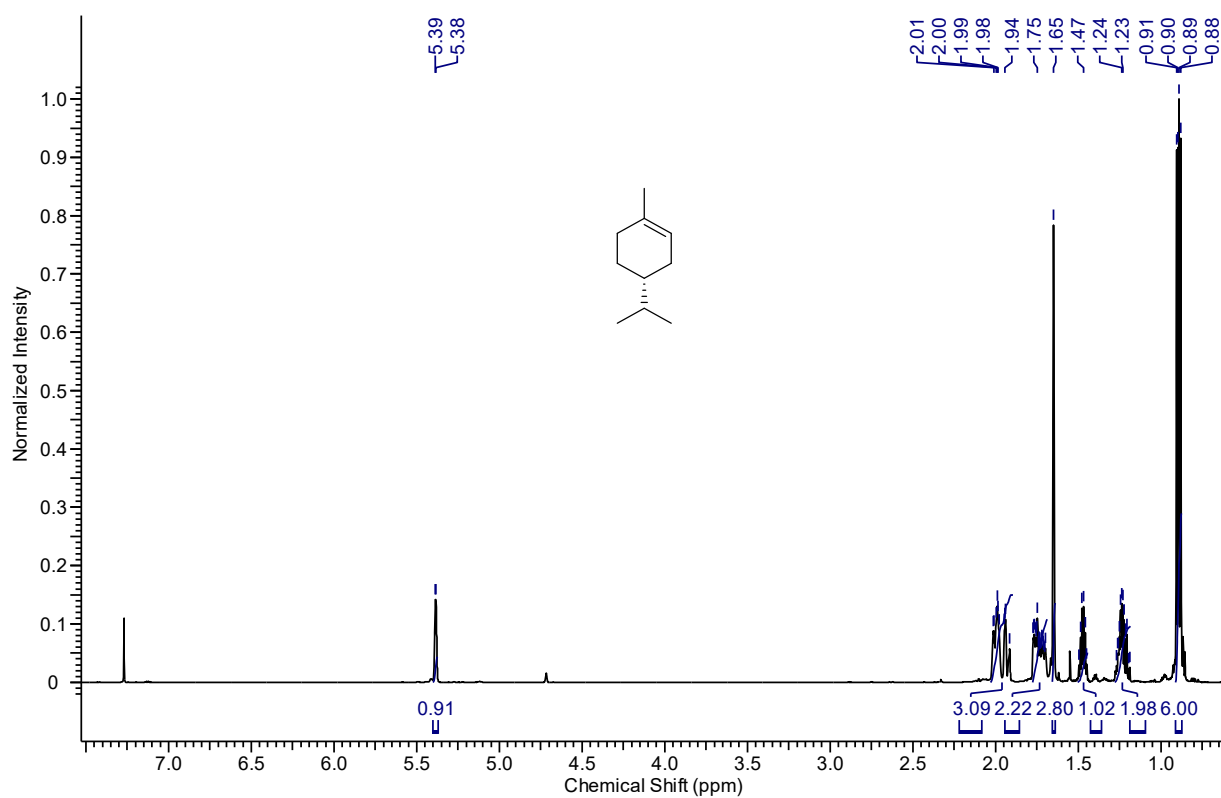


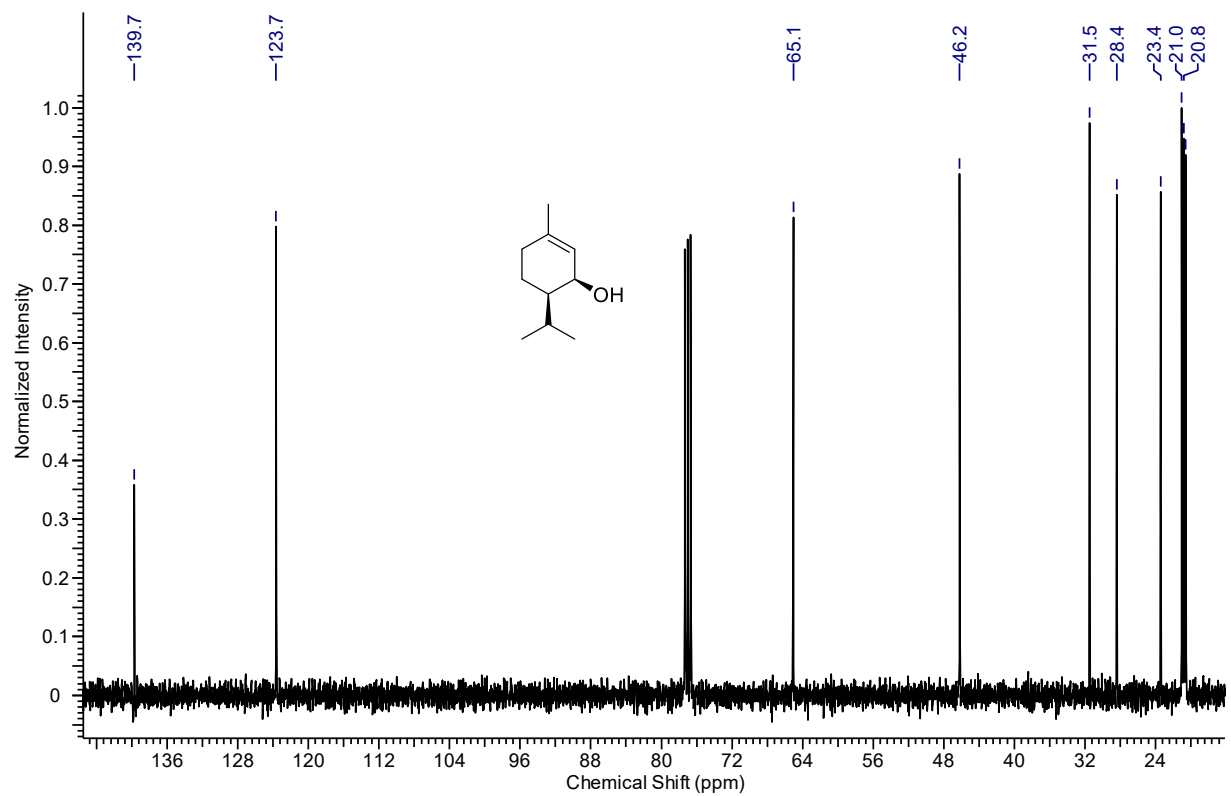
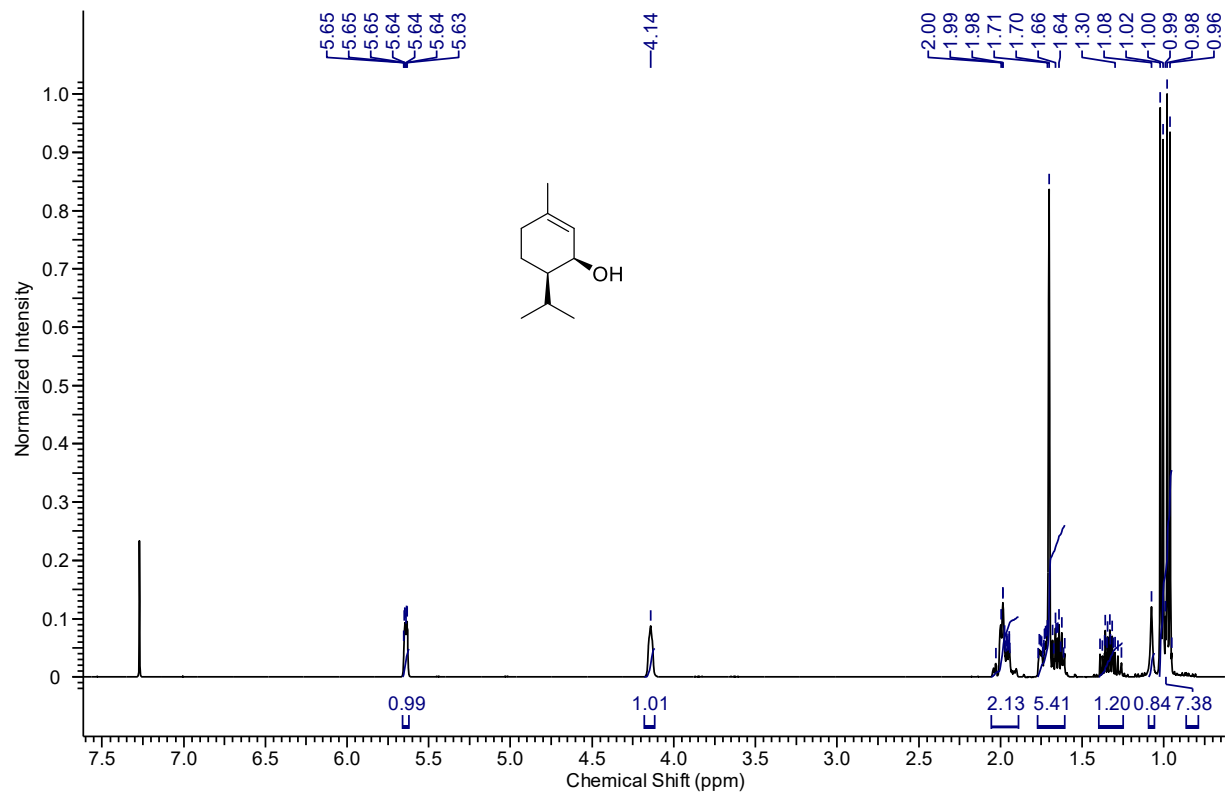
## Di-O-Methylcannabidiol (4b)

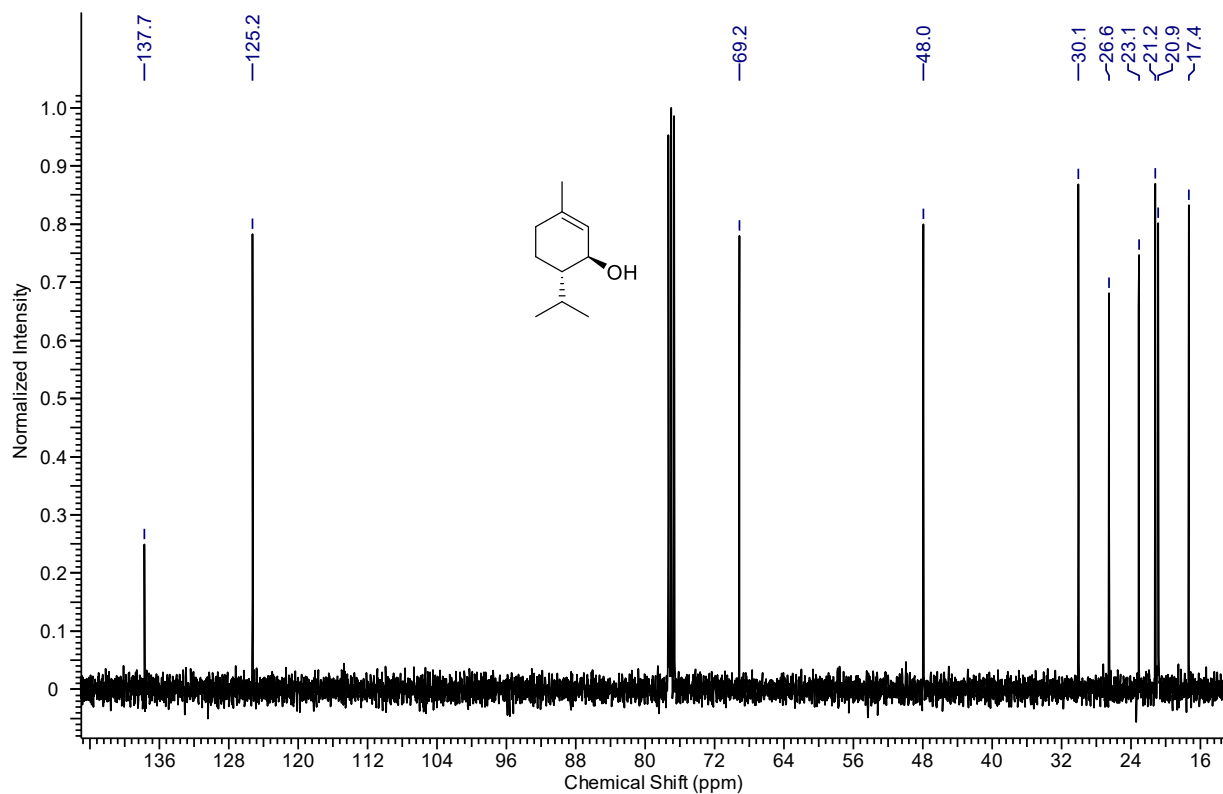
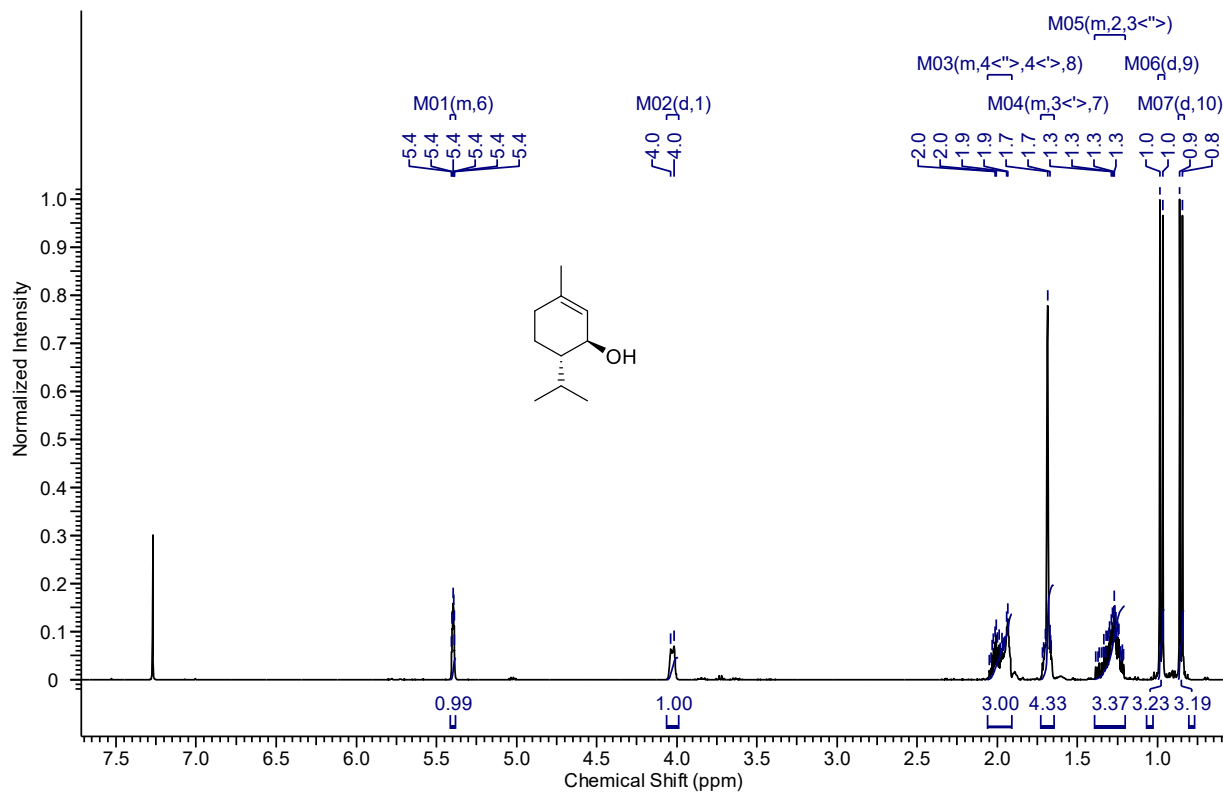


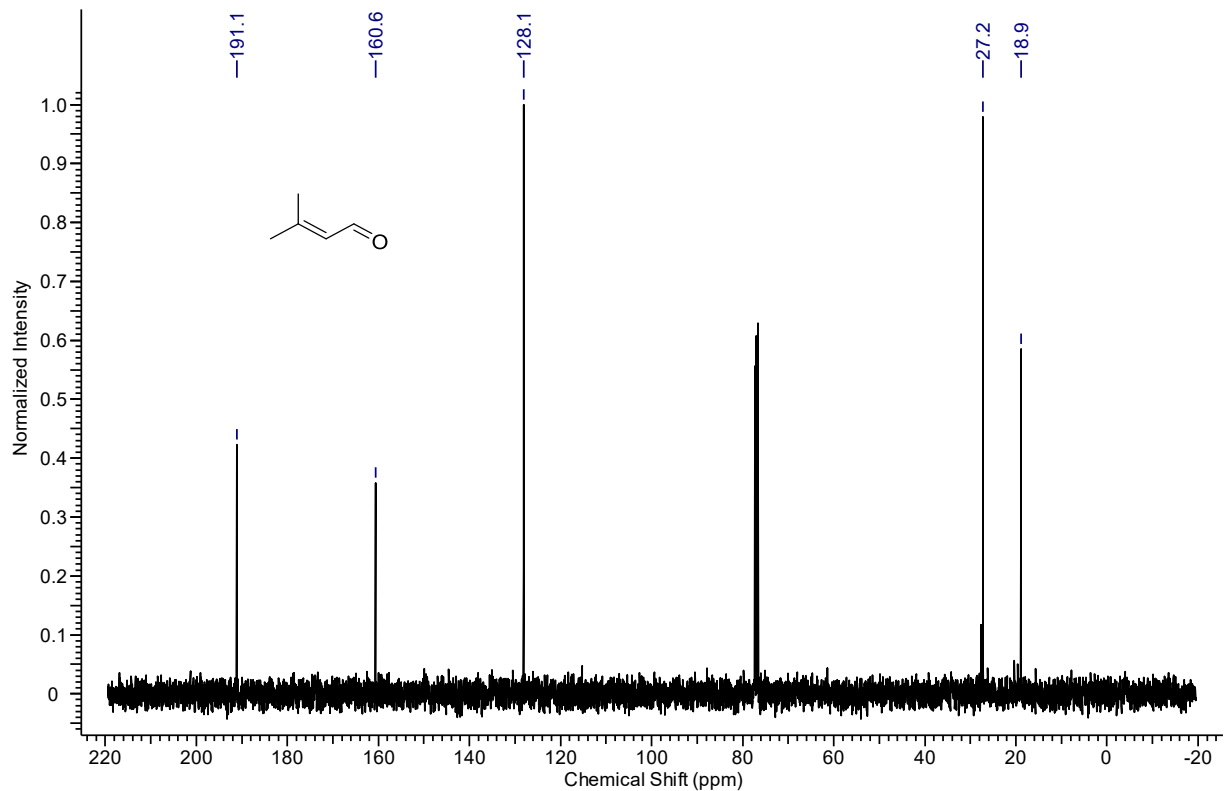
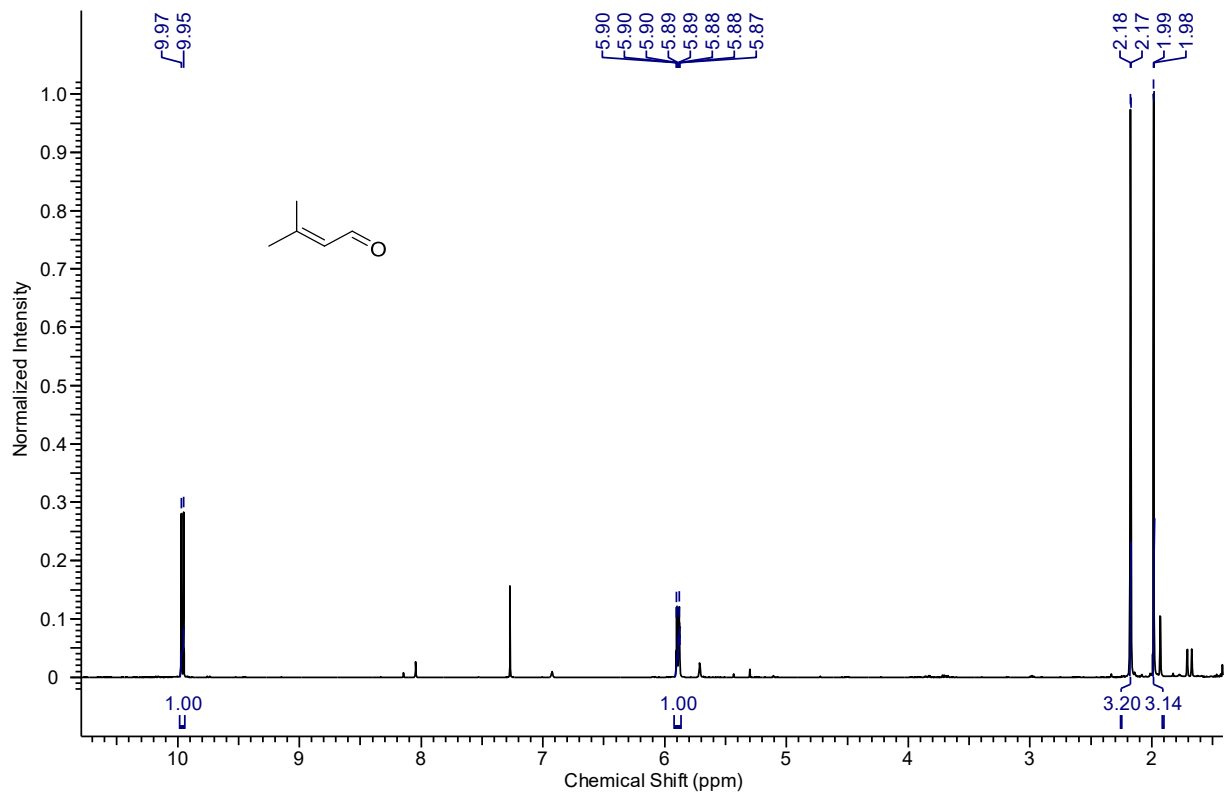
## Cannabidioldiacetat (4c)

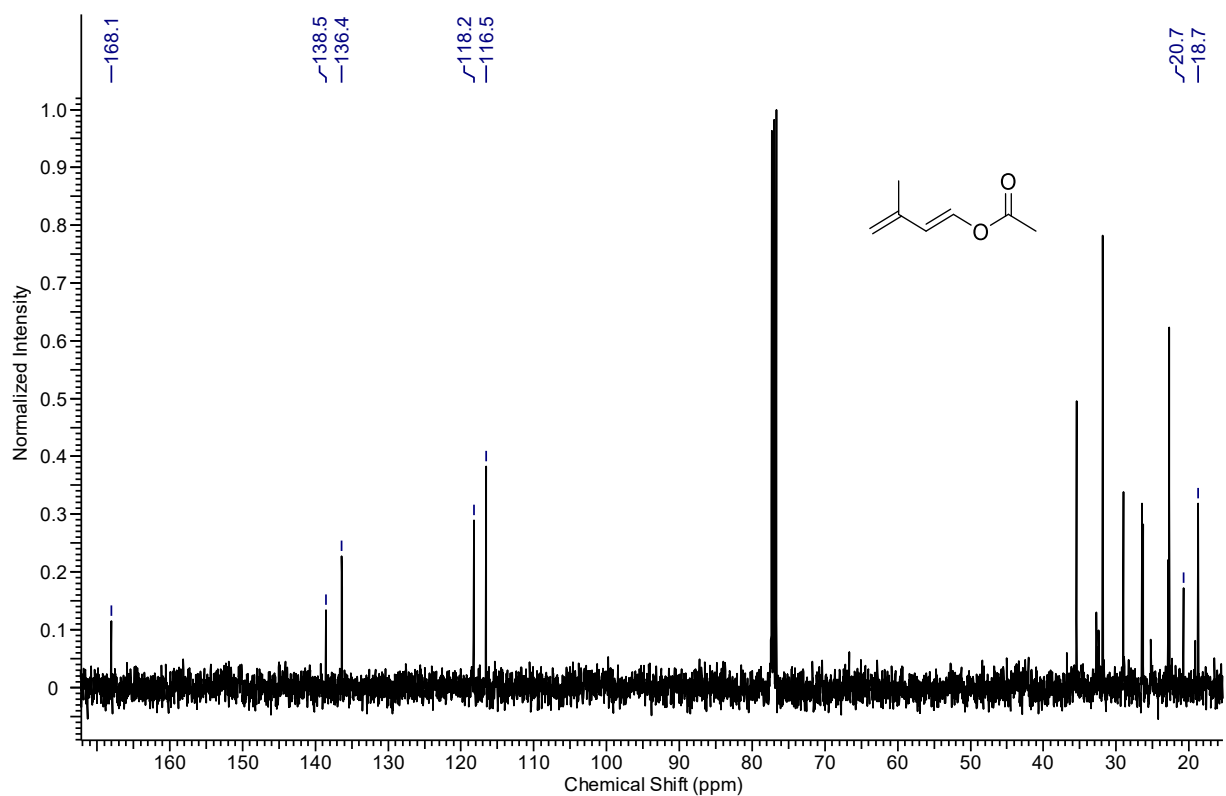
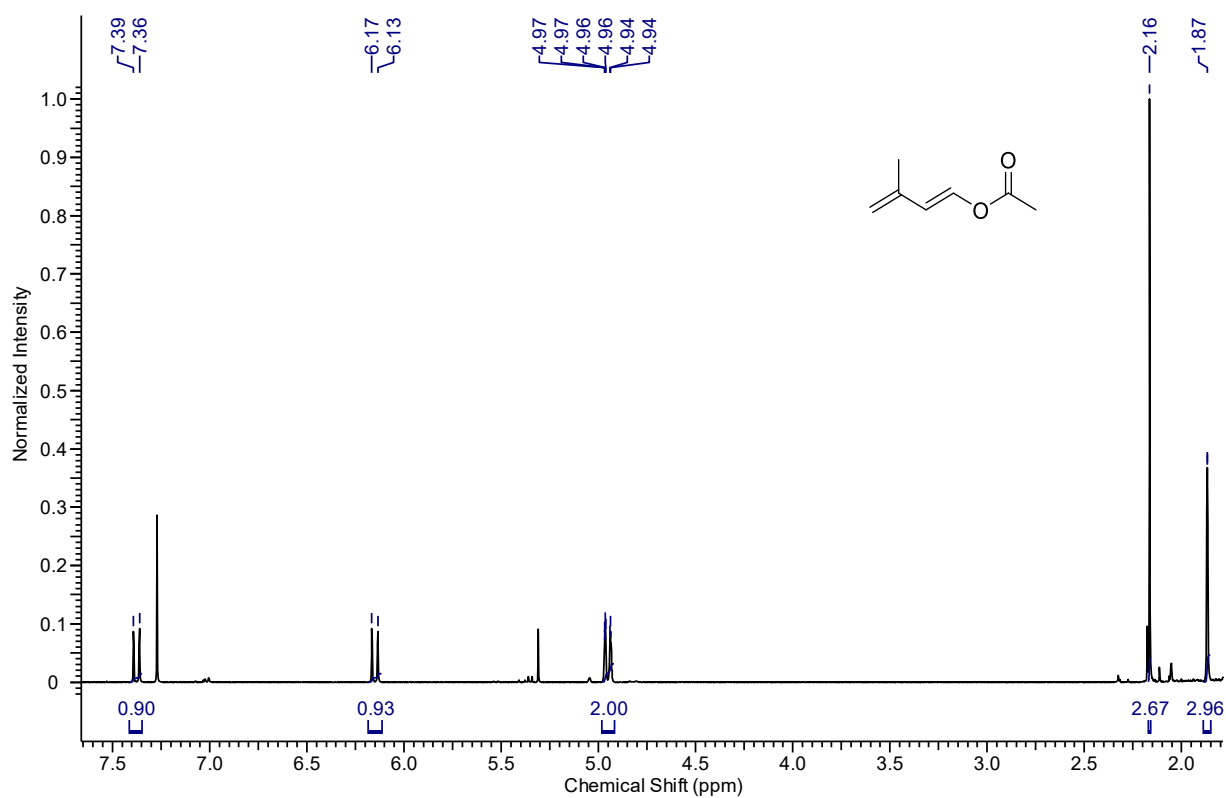


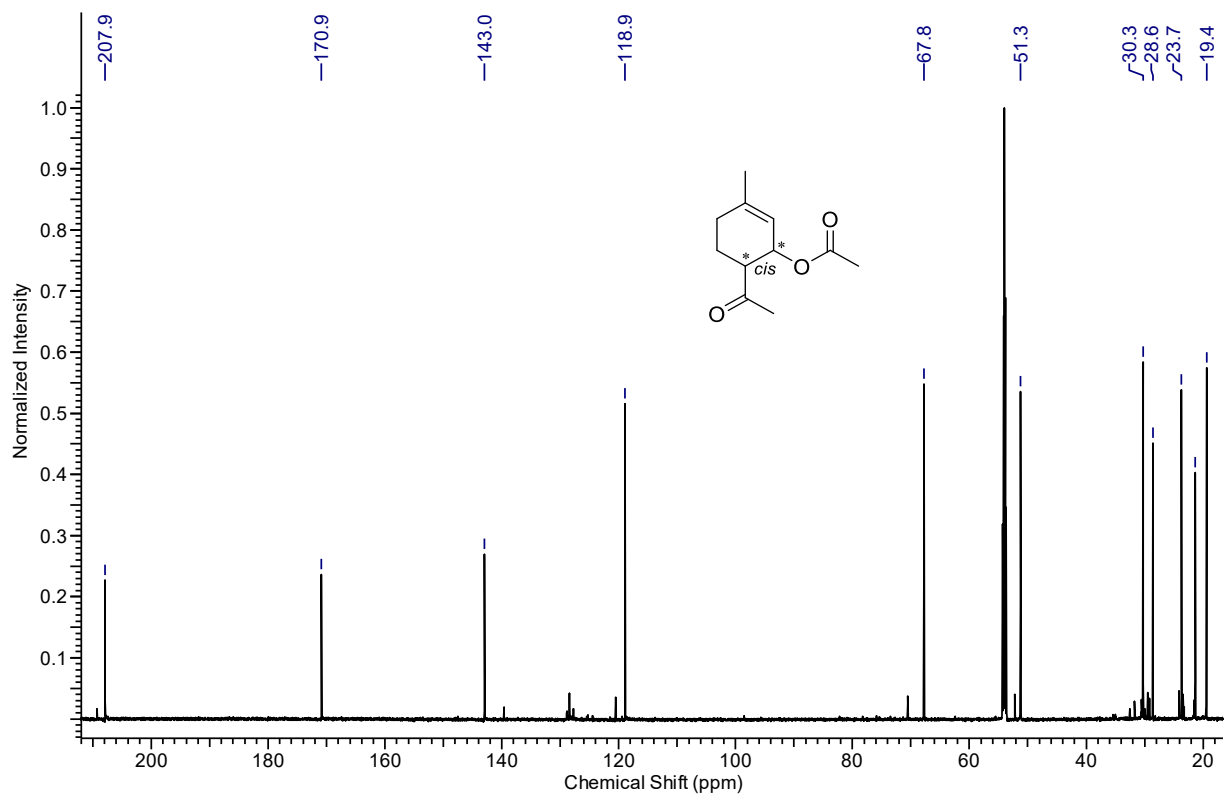
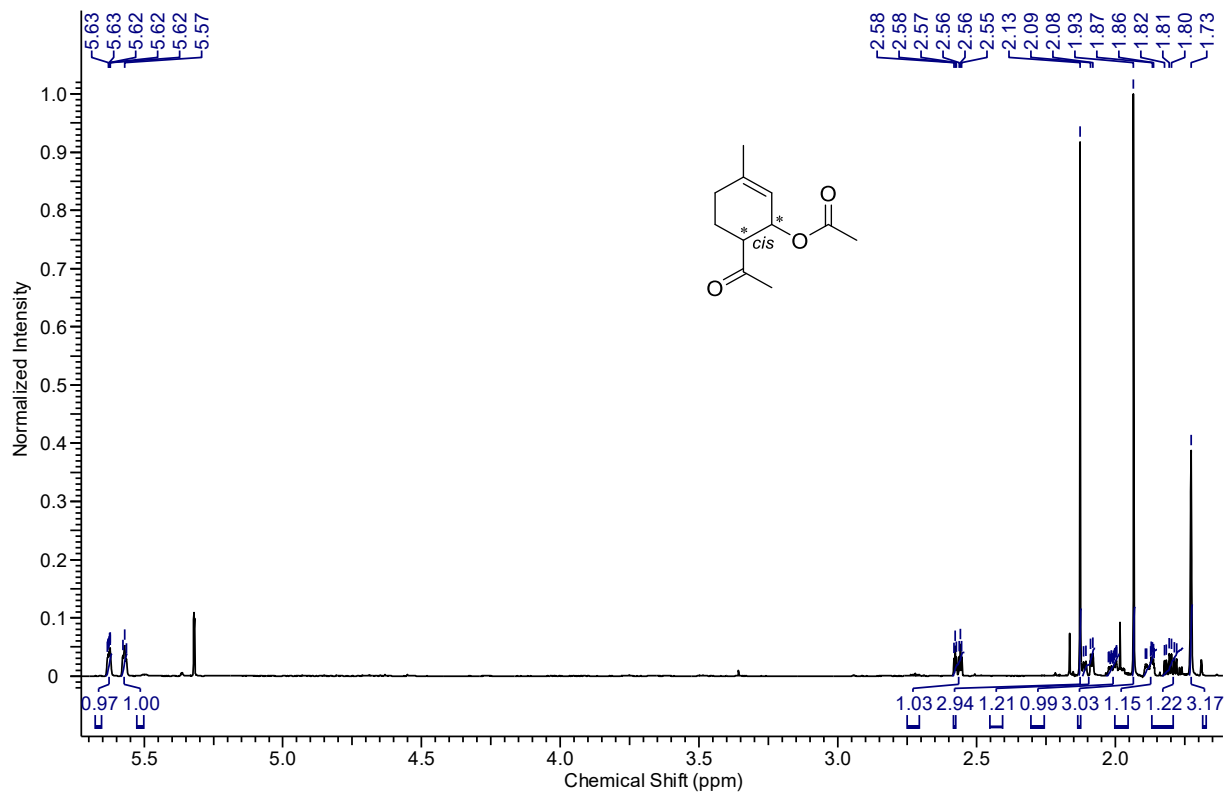
**(+)-*p*-Menth-1-en (8)**

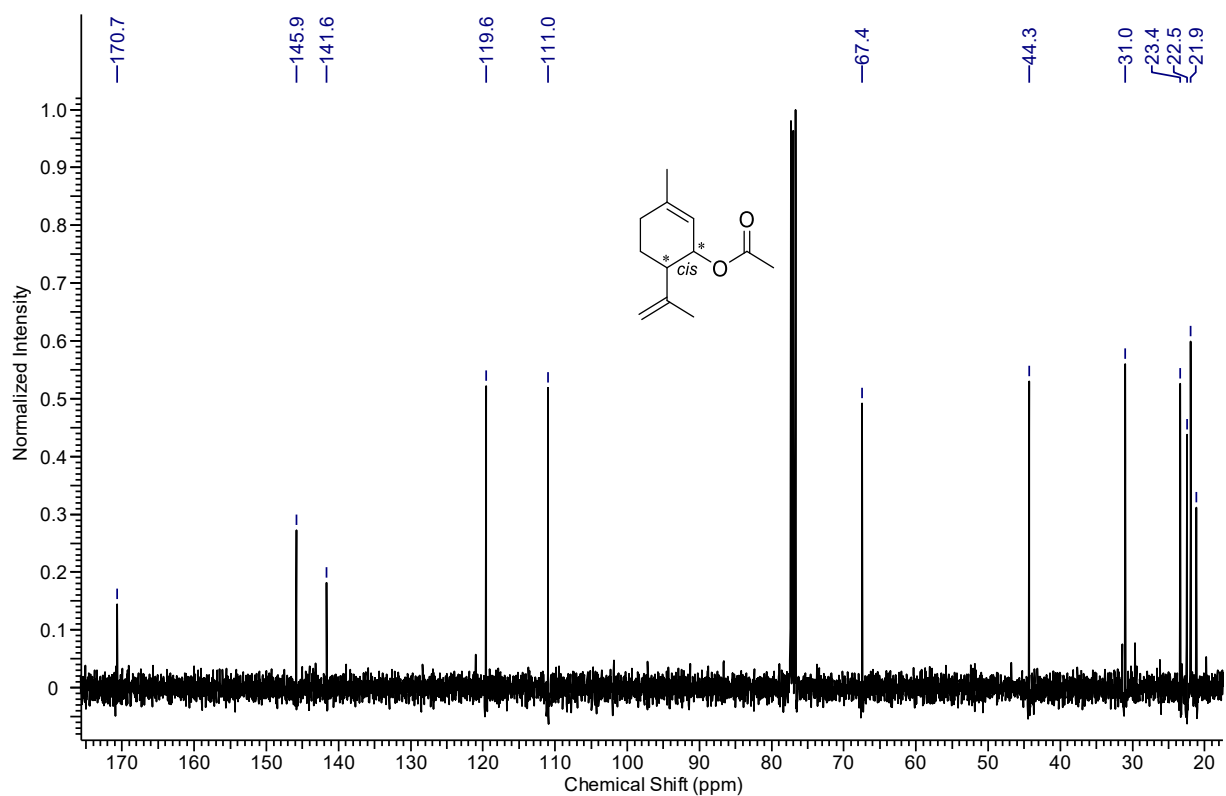
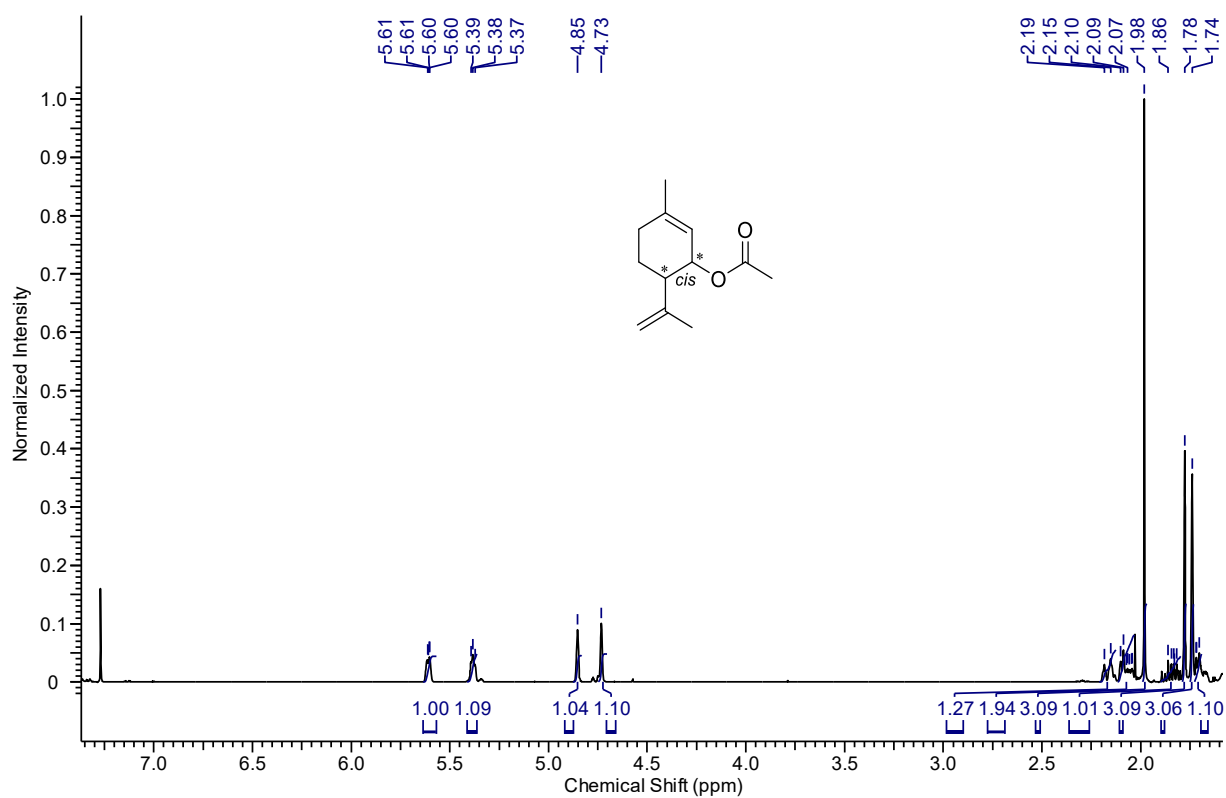
**cis-Piperitol (13)**

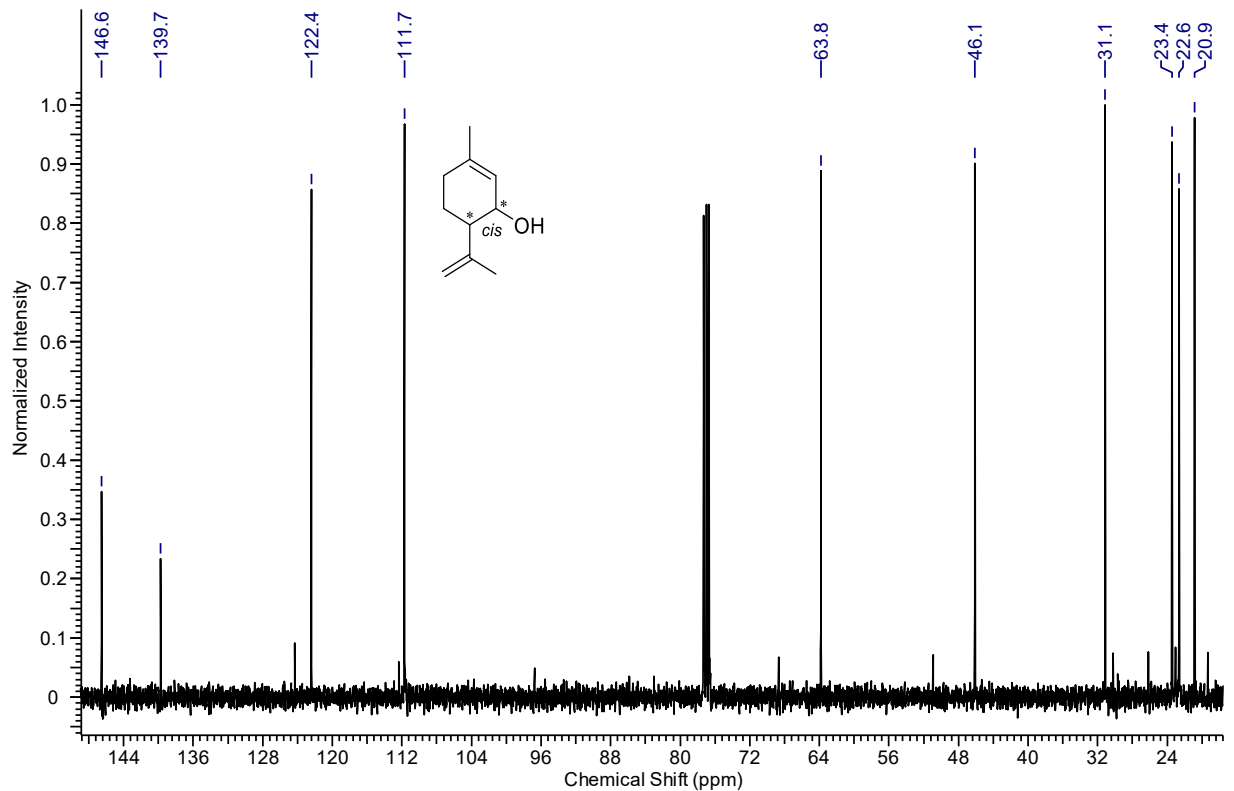
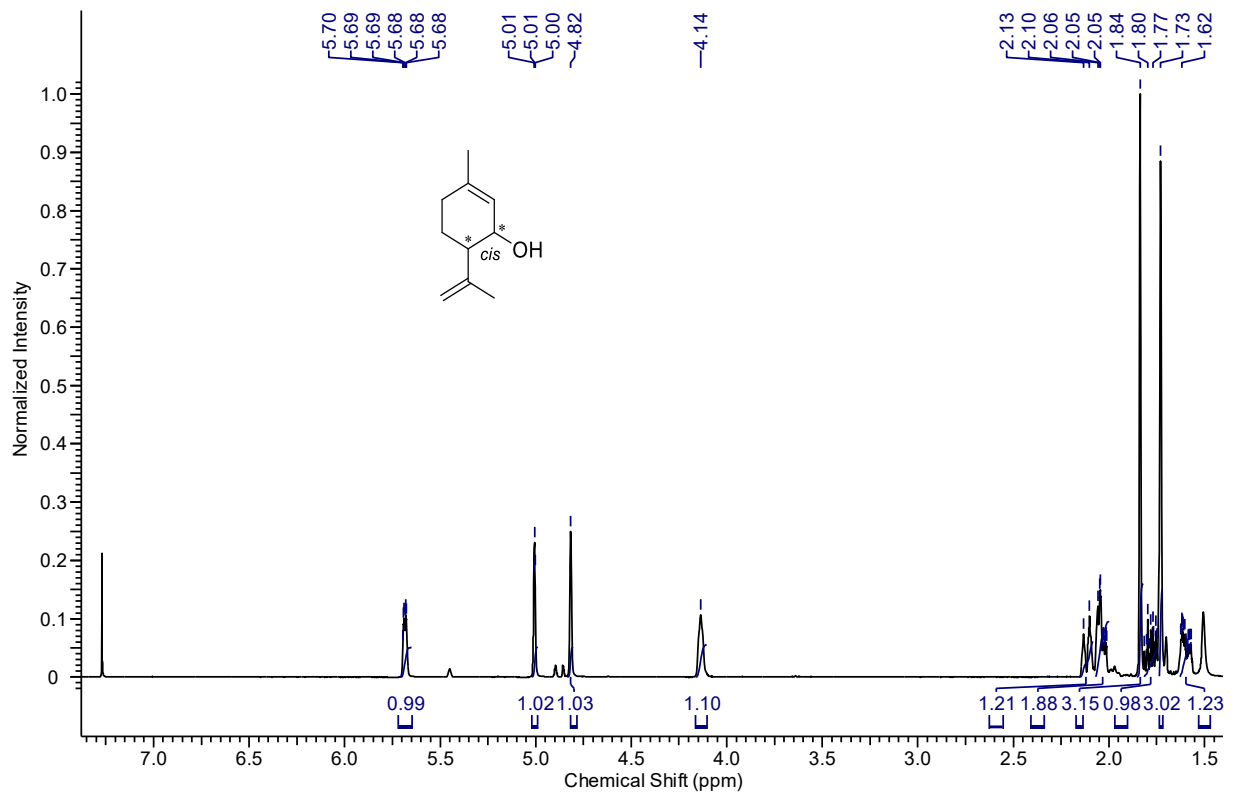
**trans-Piperitol (13)**

**3-Methyl-but-2-enal (15)**

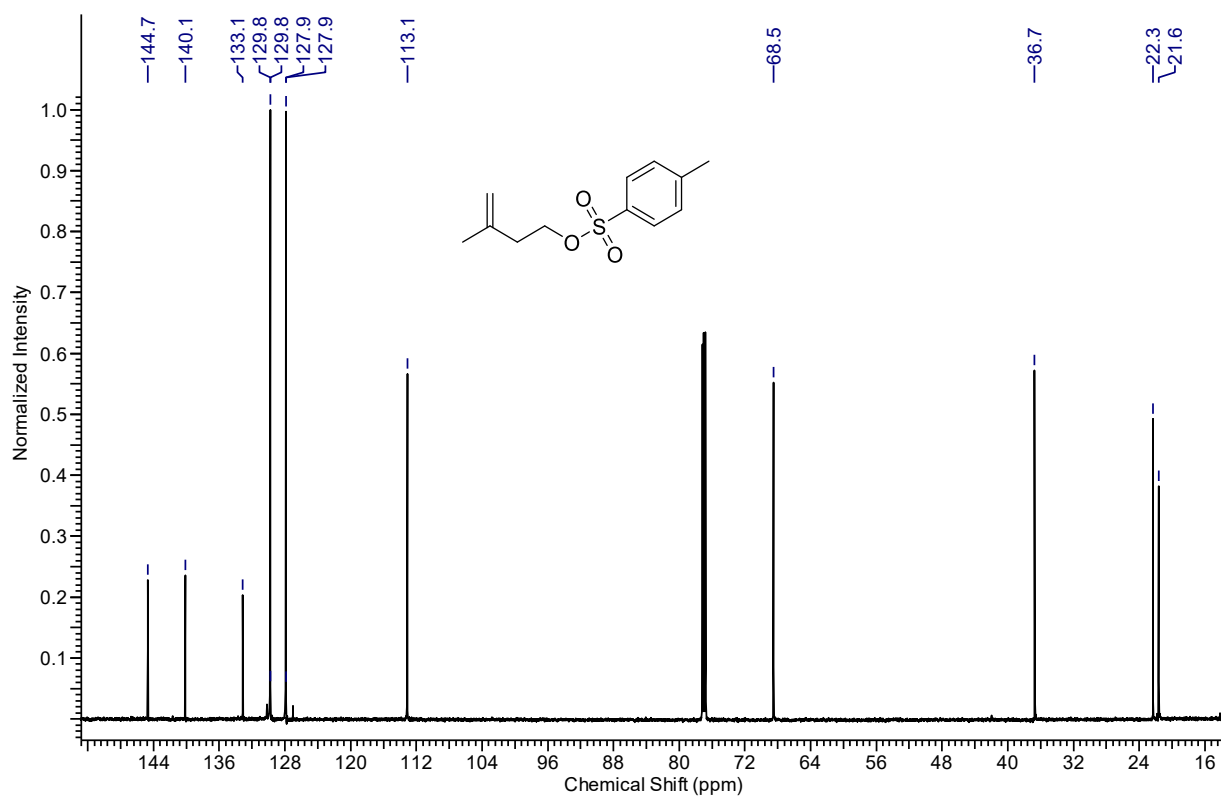
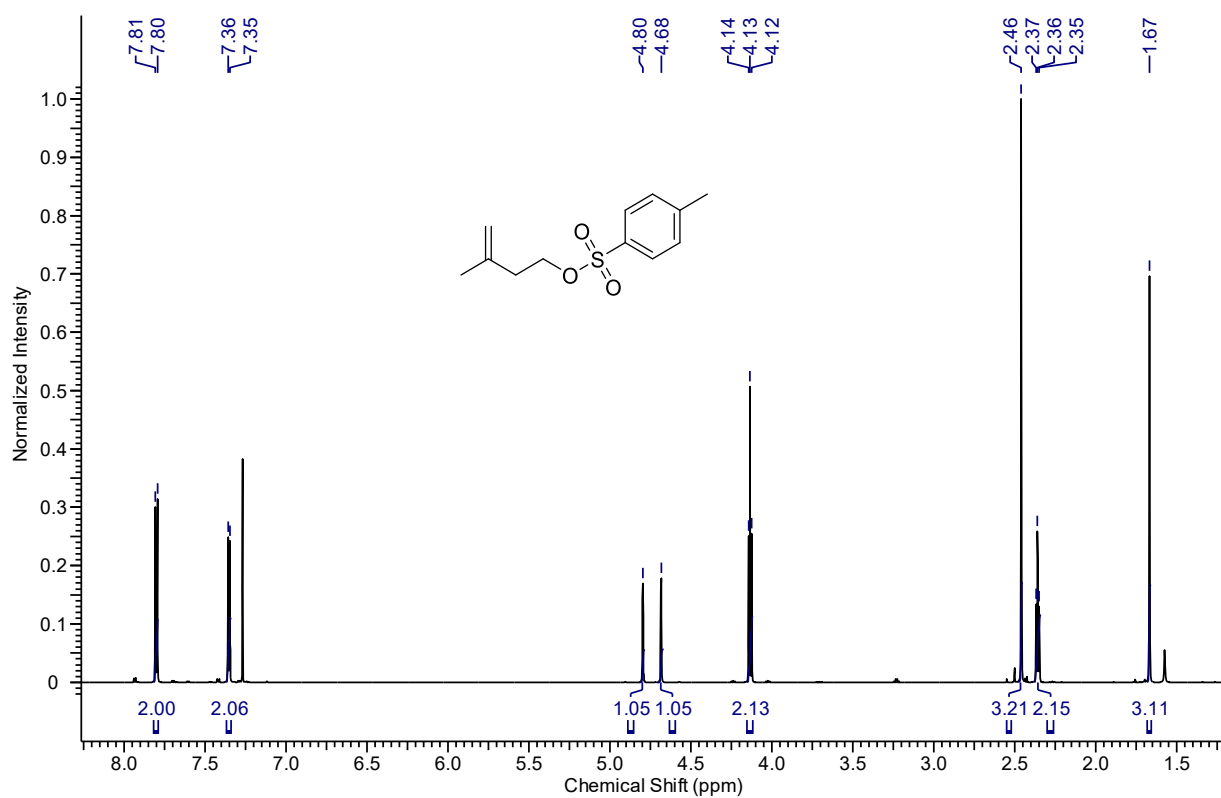
**2-Methylbut-1,3-dienylacetat (16)**

**cis-6-Acyl-3-methylcyclohex-2-en-1-ylacetat (18)**

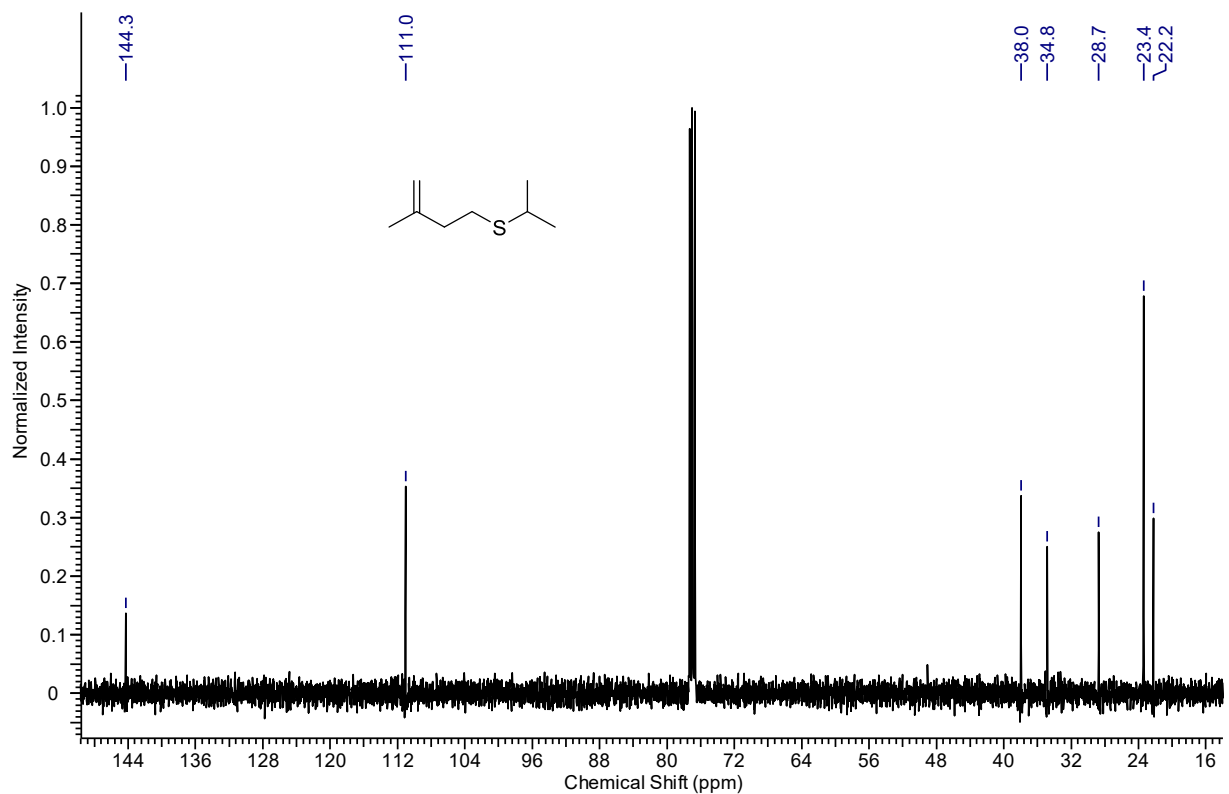
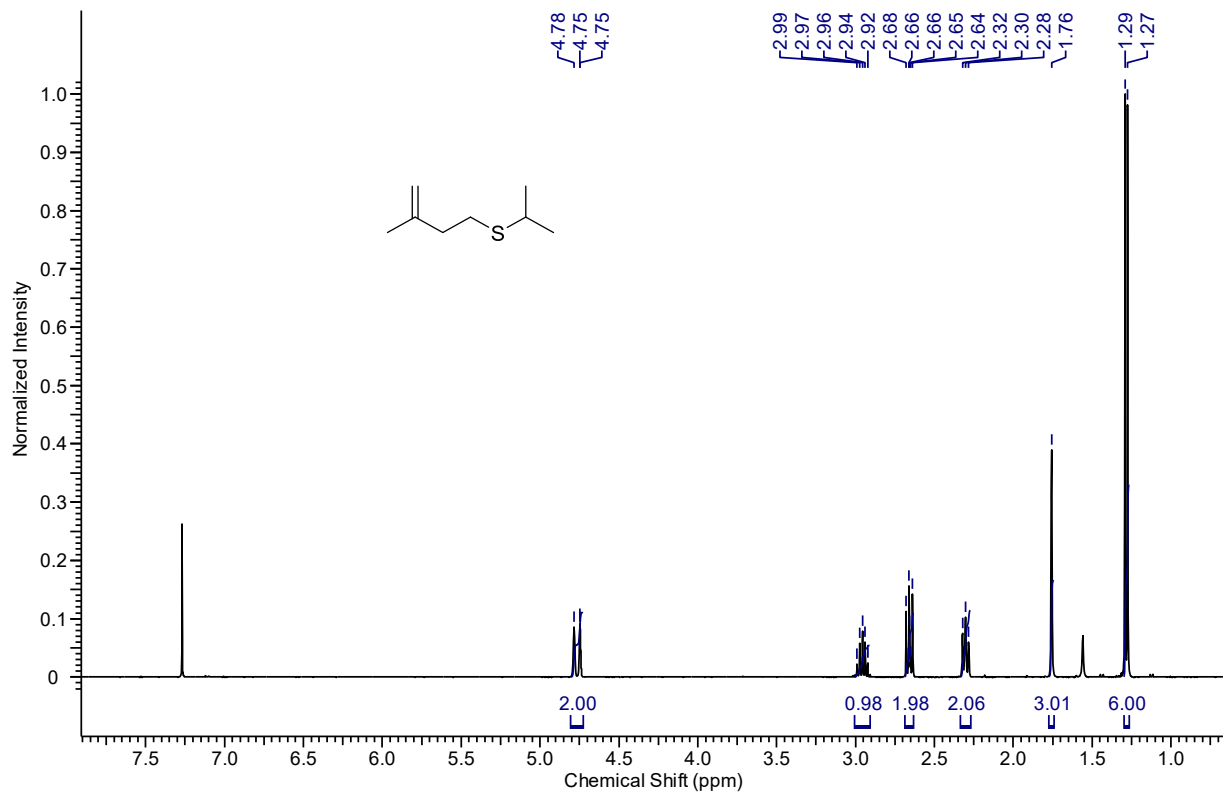
***cis-p*-Mentha-2,8-dienylacetat (19)**

***cis-p*-Mentha-2,8-dien-1-ol (20)**

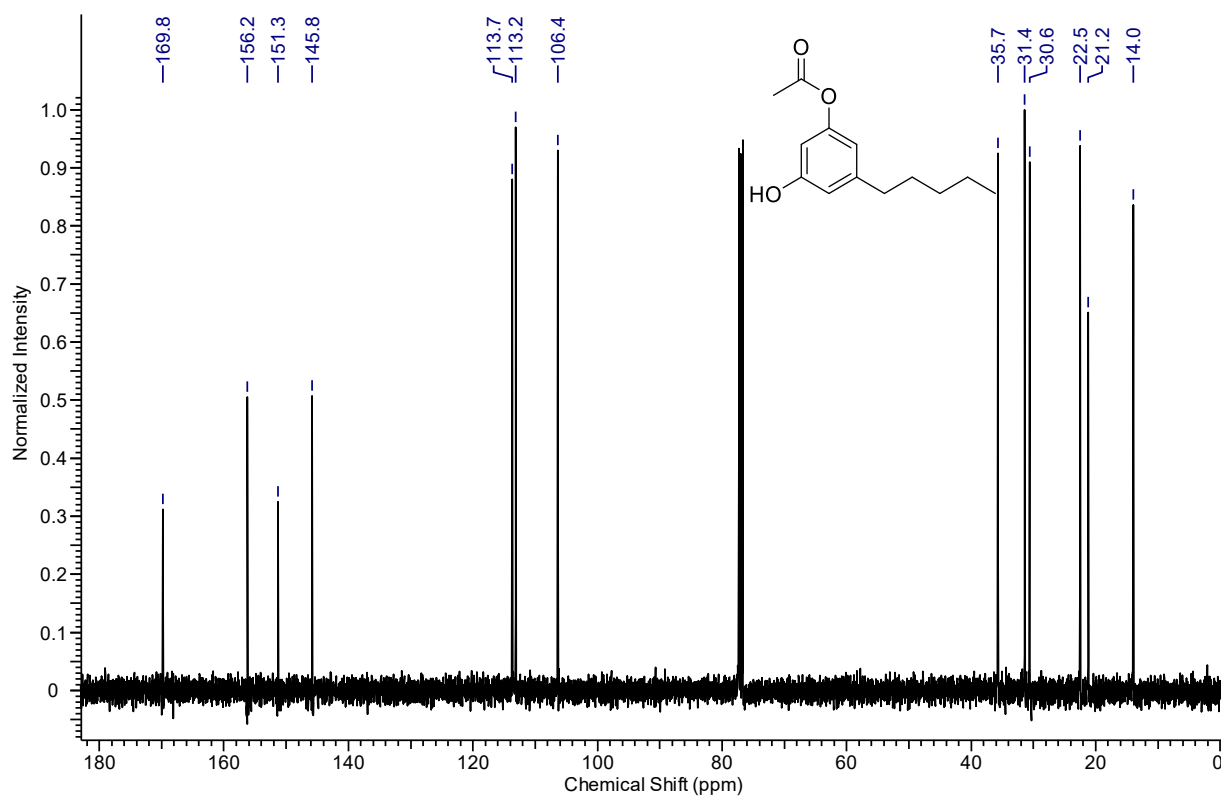
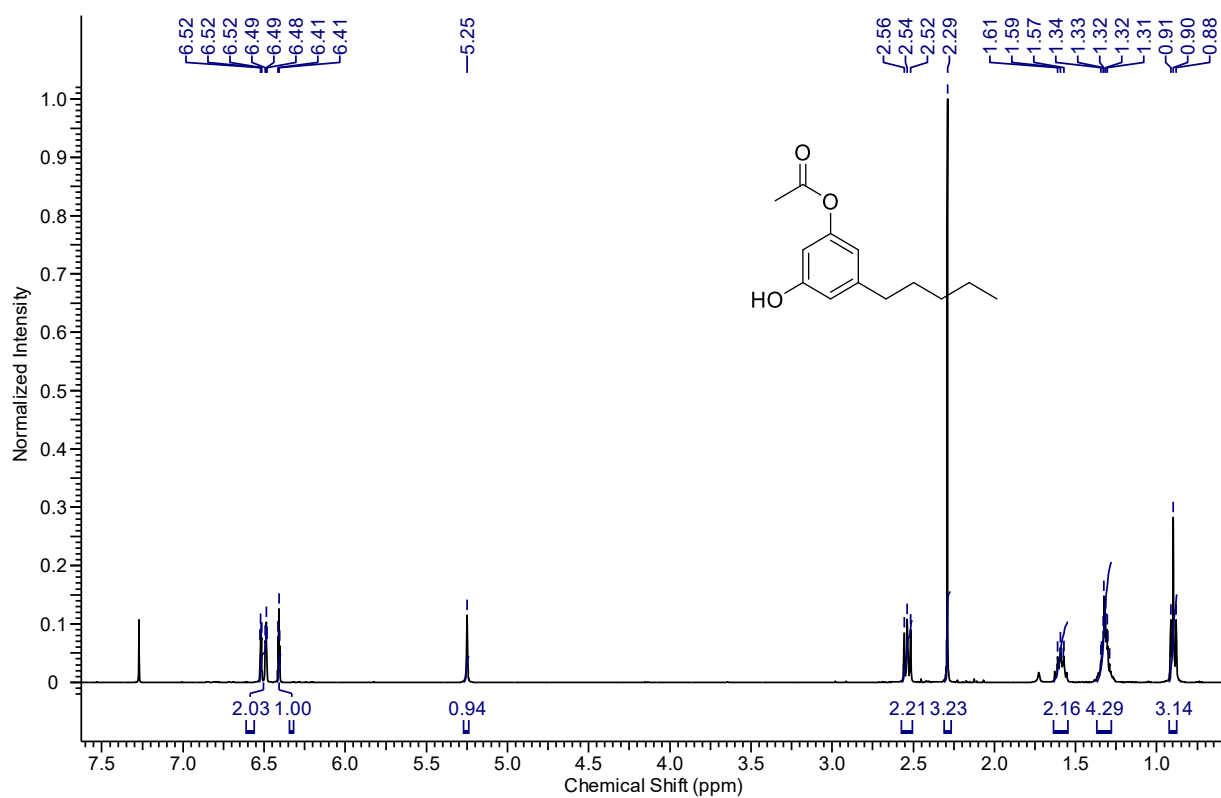
## Isoprenyltosylat (21)

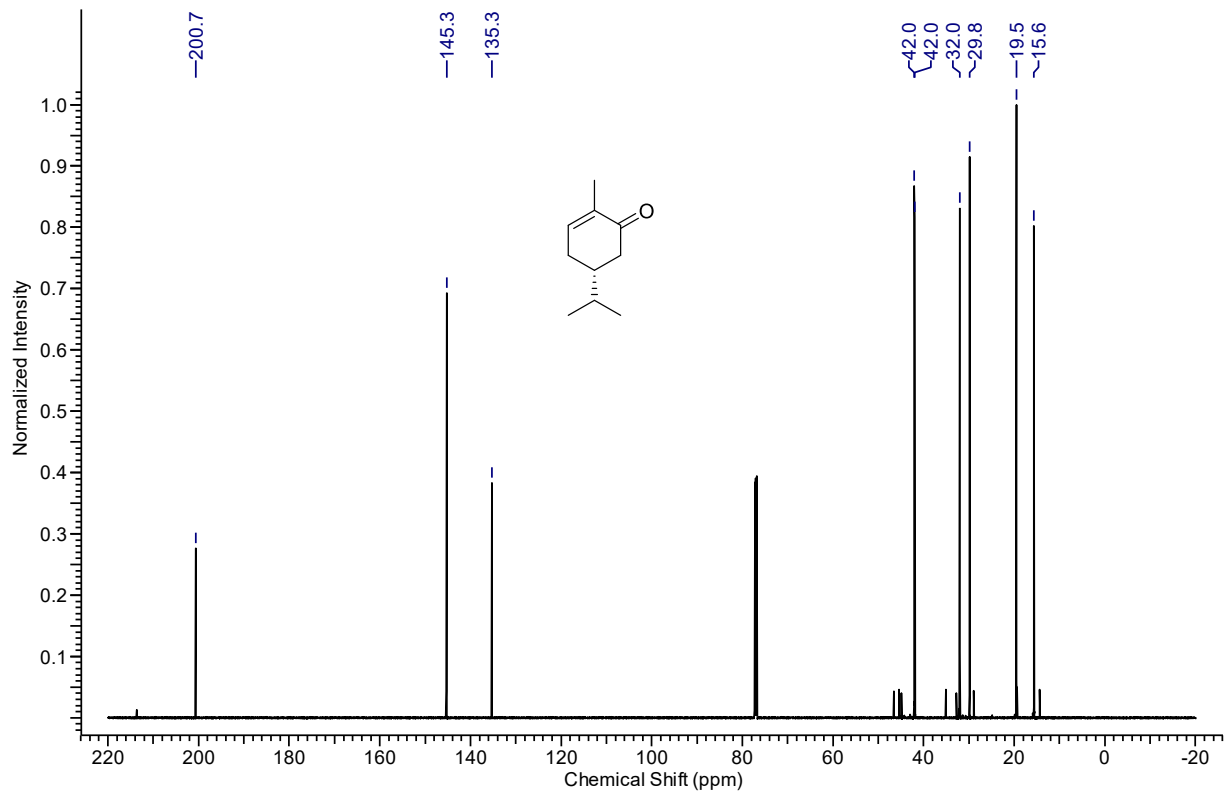
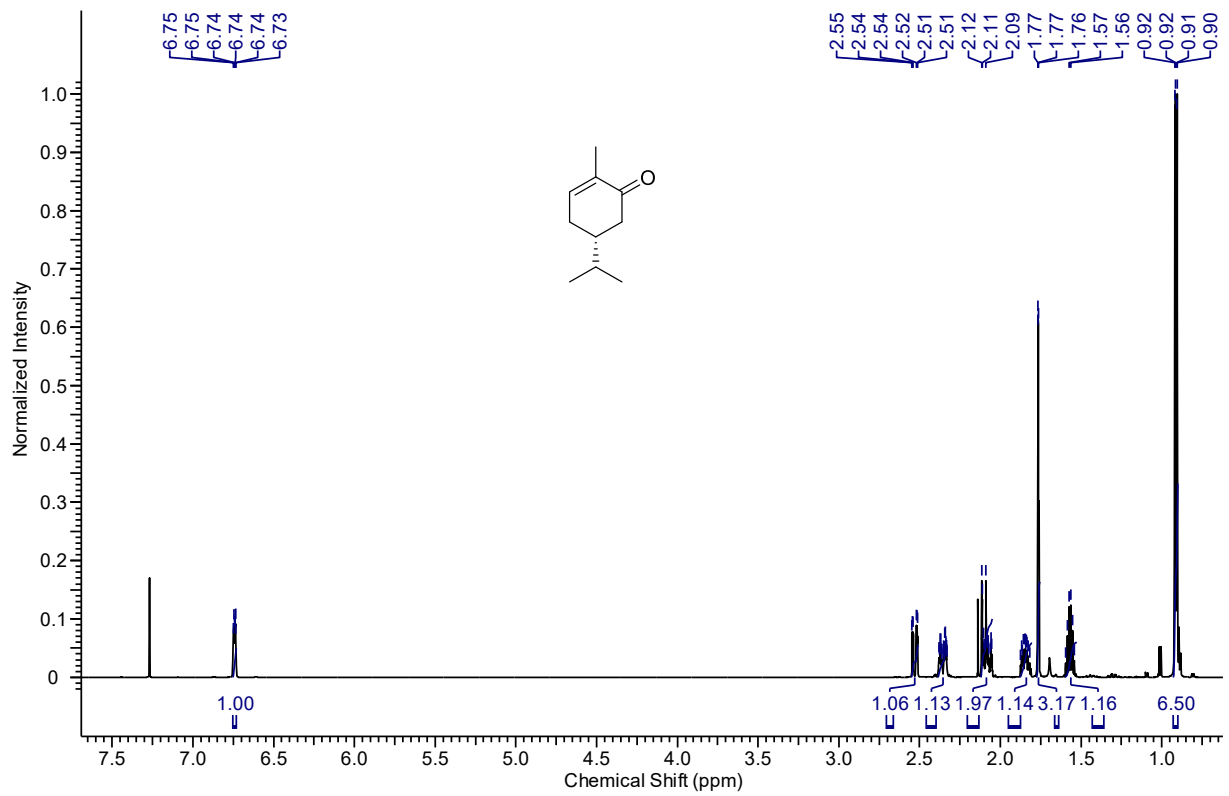


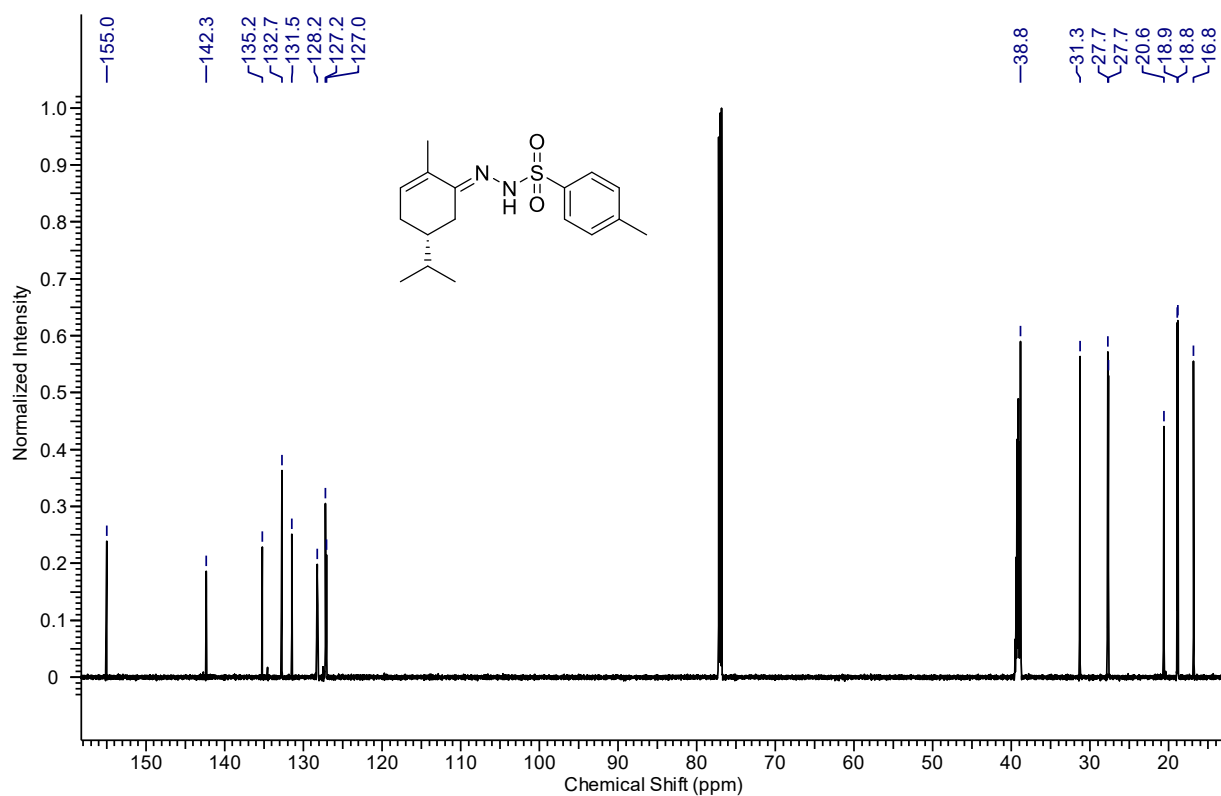
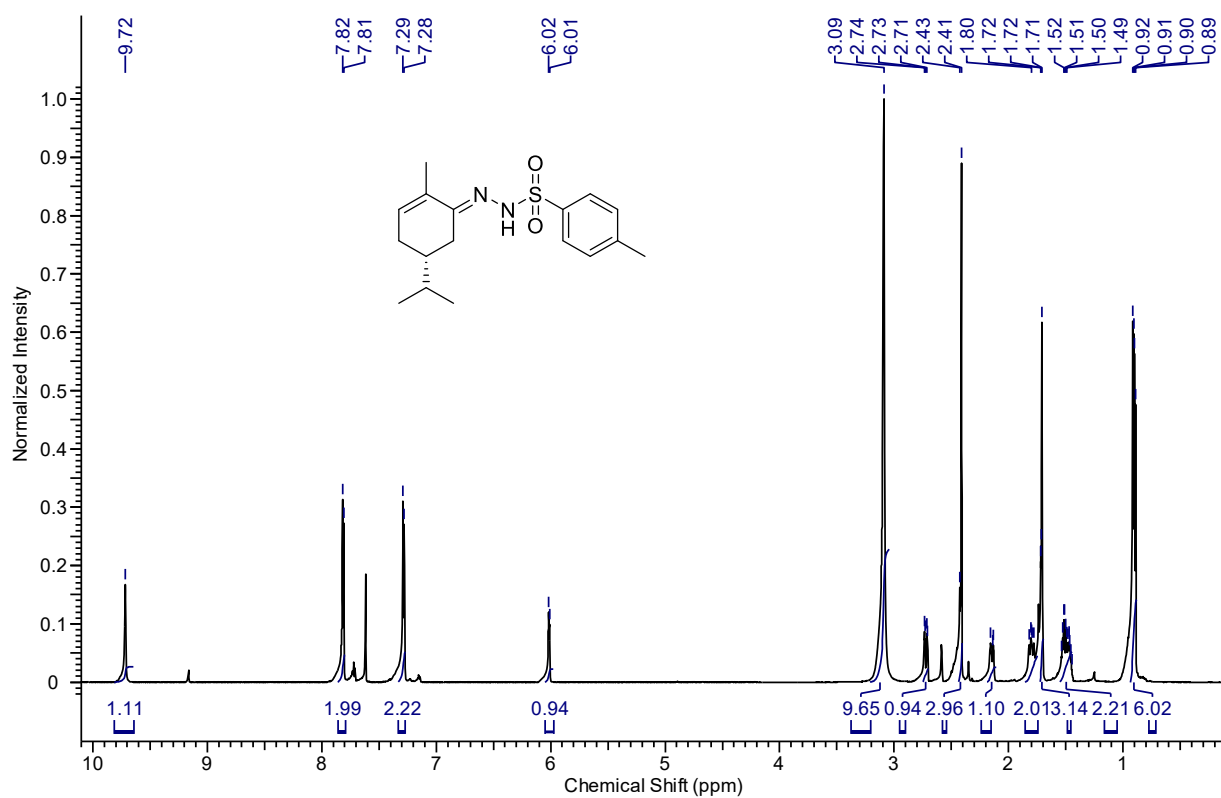
## Isoprenylisopropylsulfan (22)



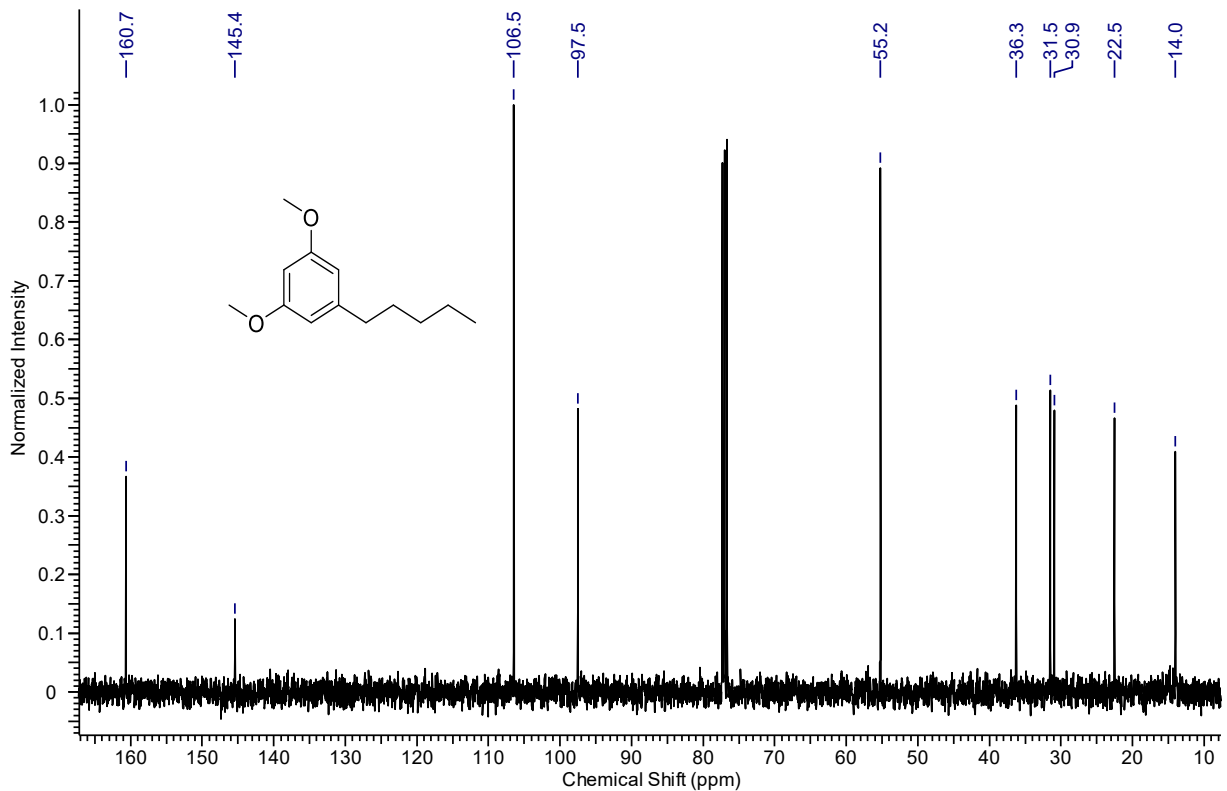
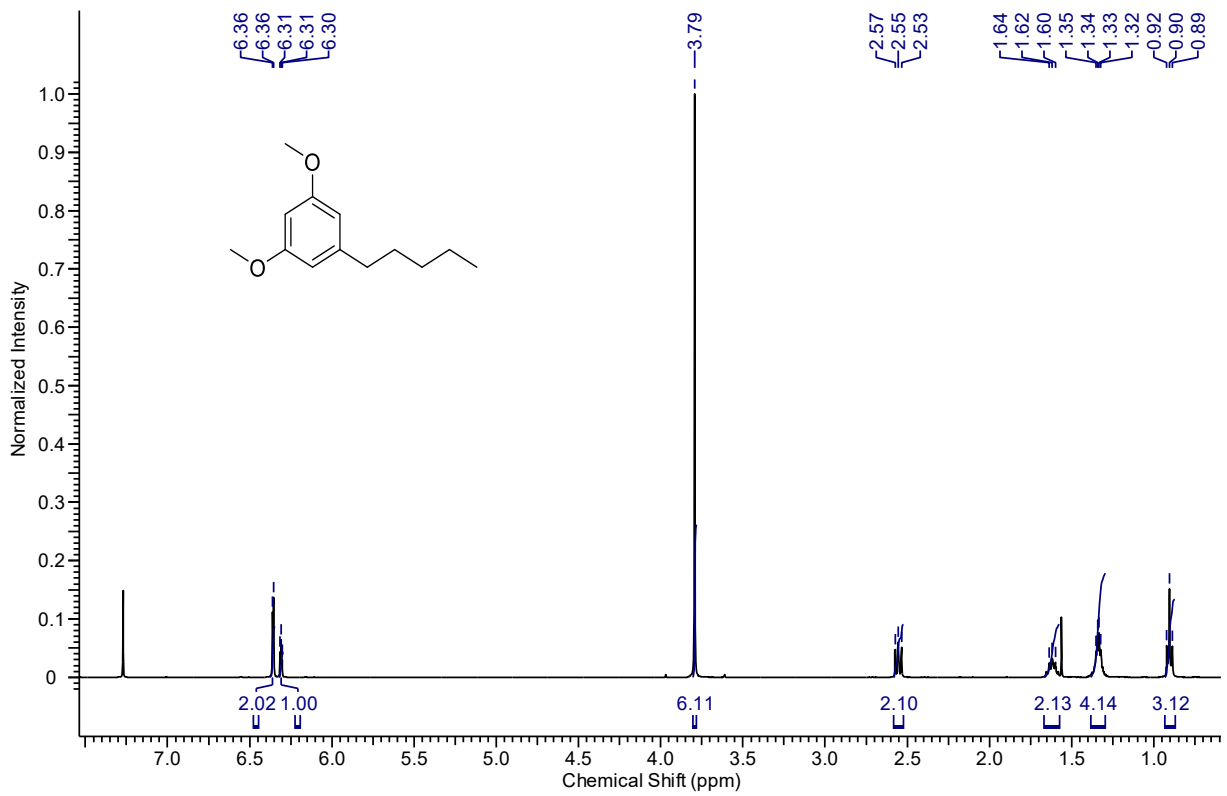
## Olivetolmonoacetat (23)

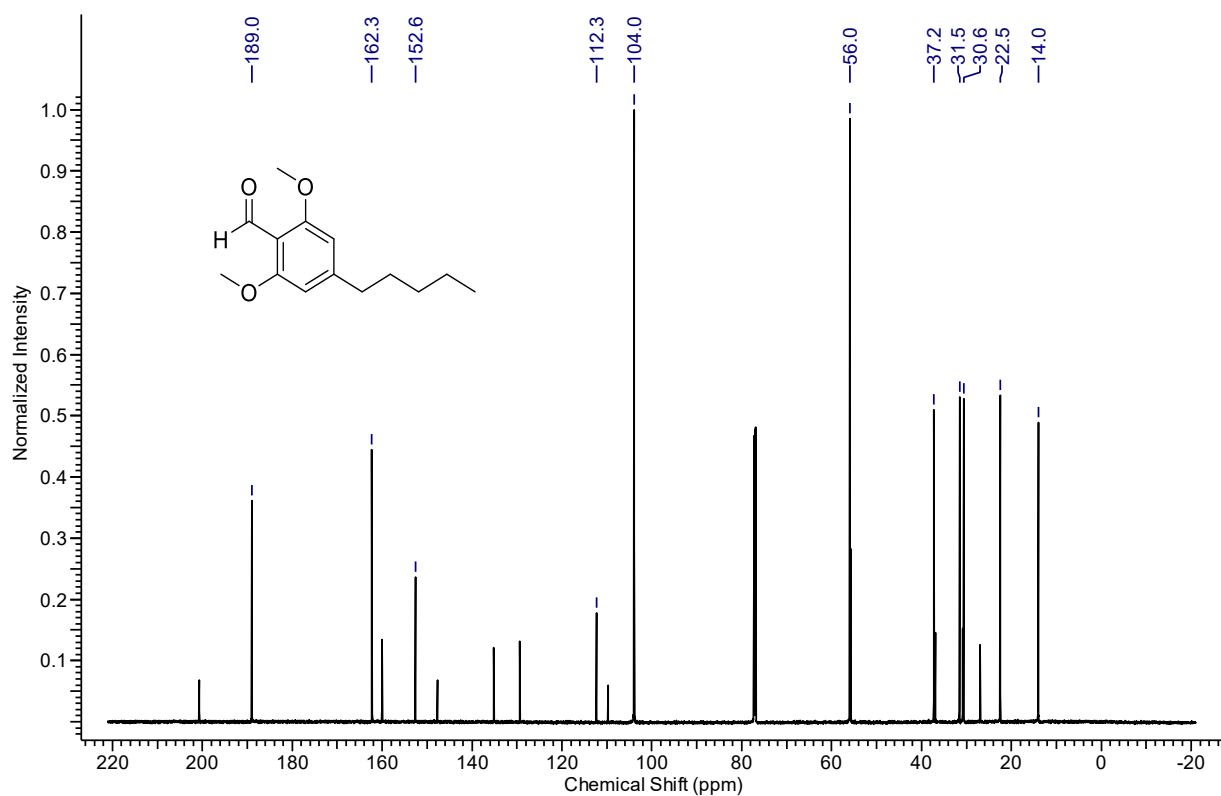
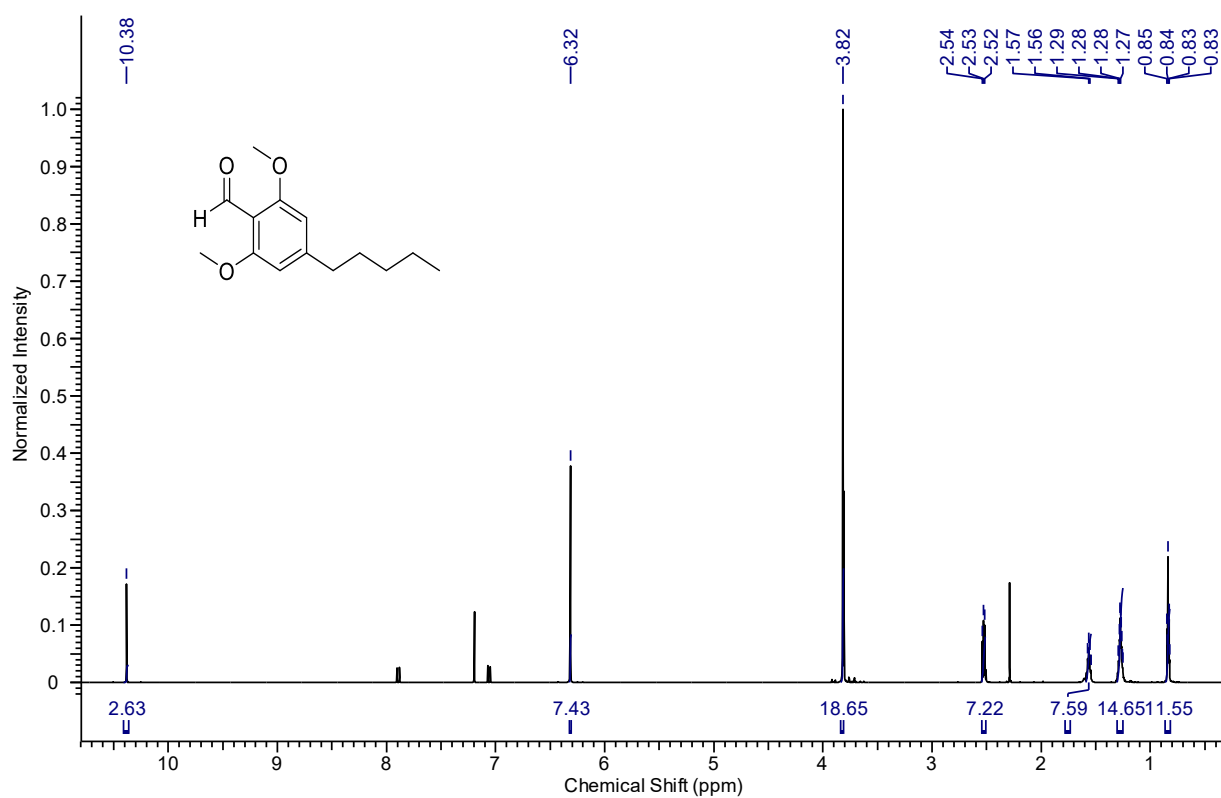


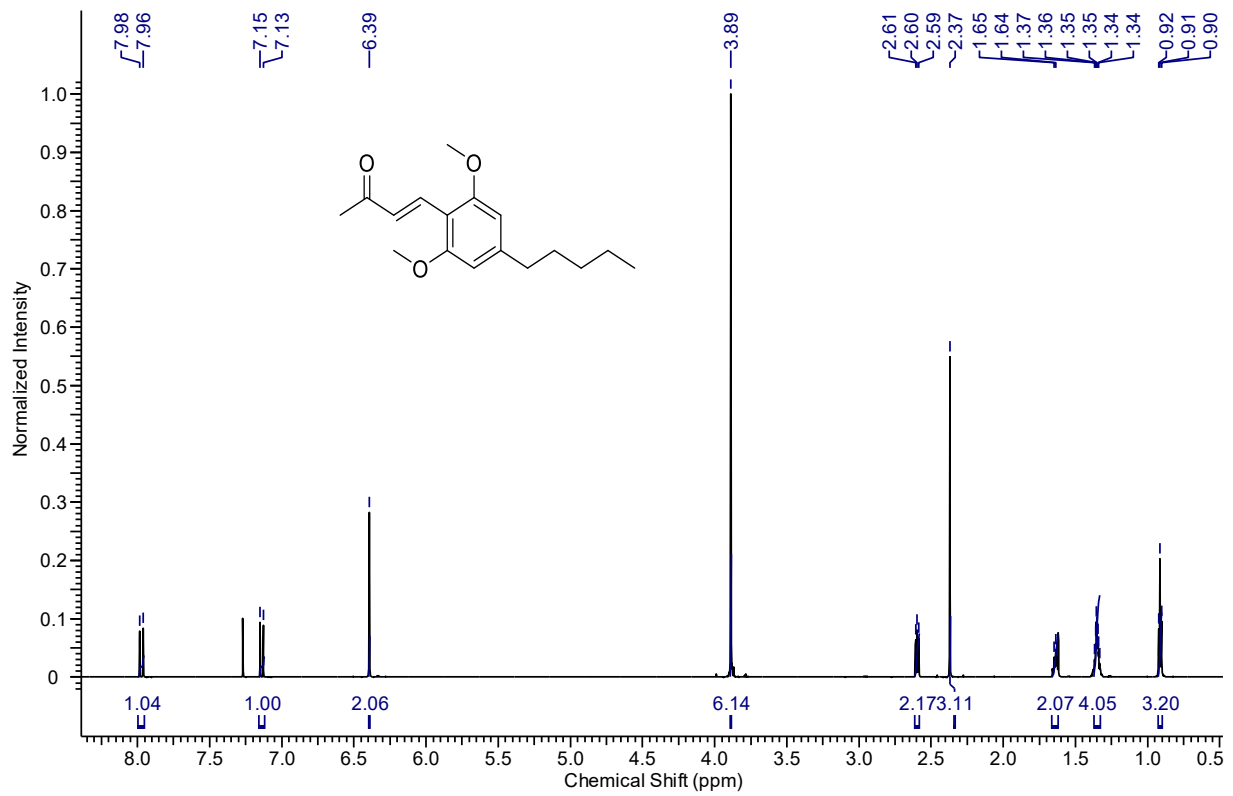
**(R)-(+)-Carvotanacetone (28)**

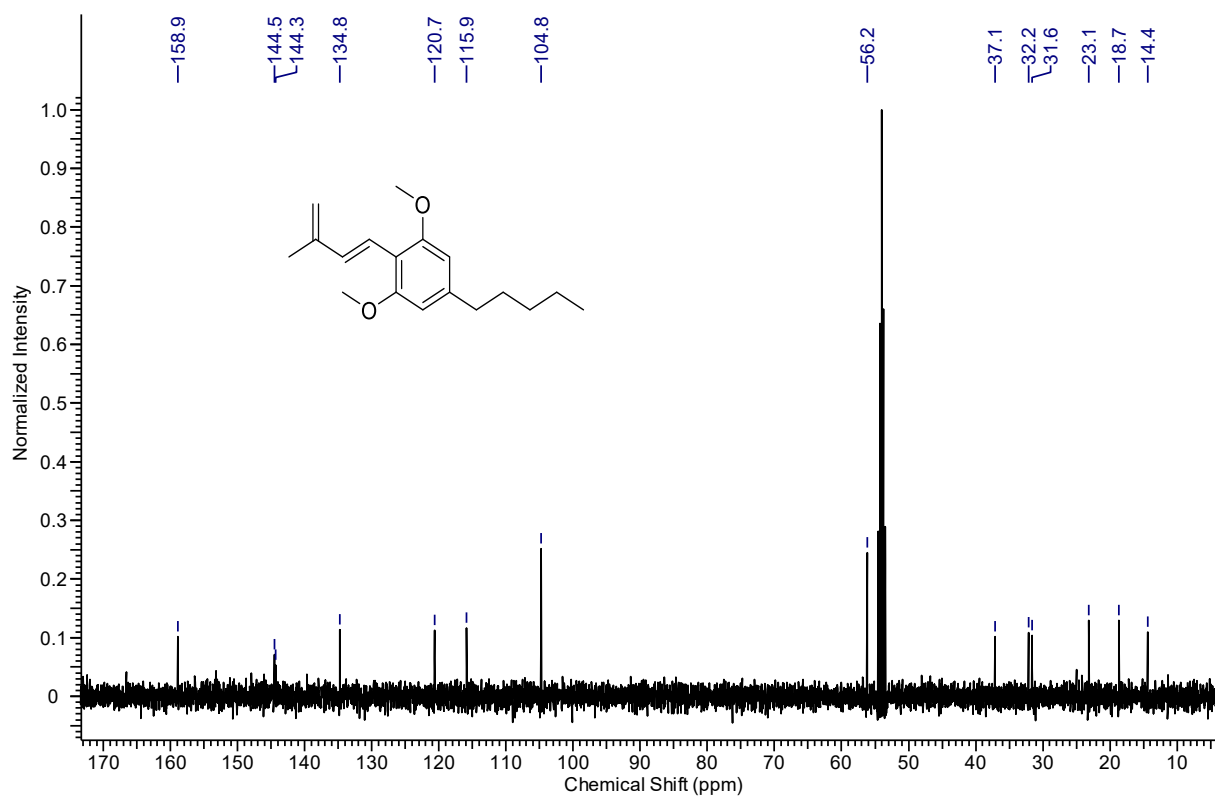
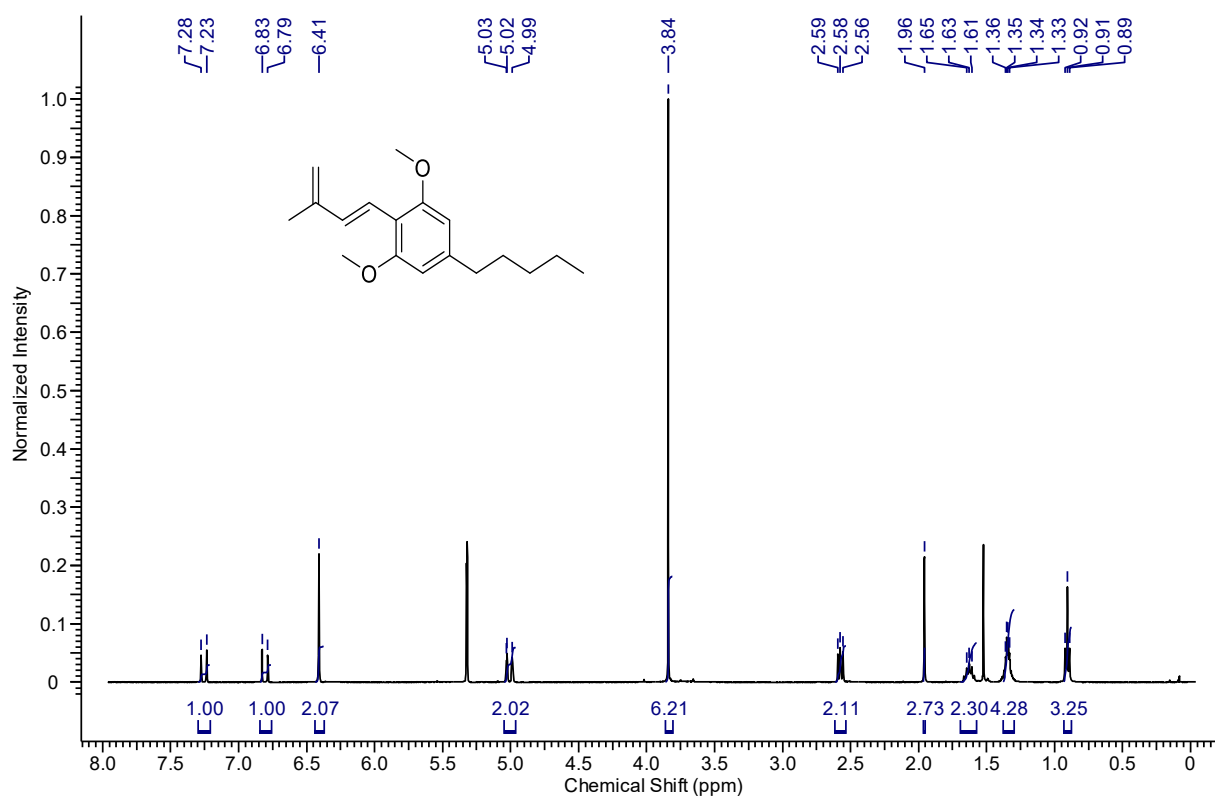
**(R)-5-Isopropyl-2-methylcyclohex-2-en-1-tosylhydrazon (29)**

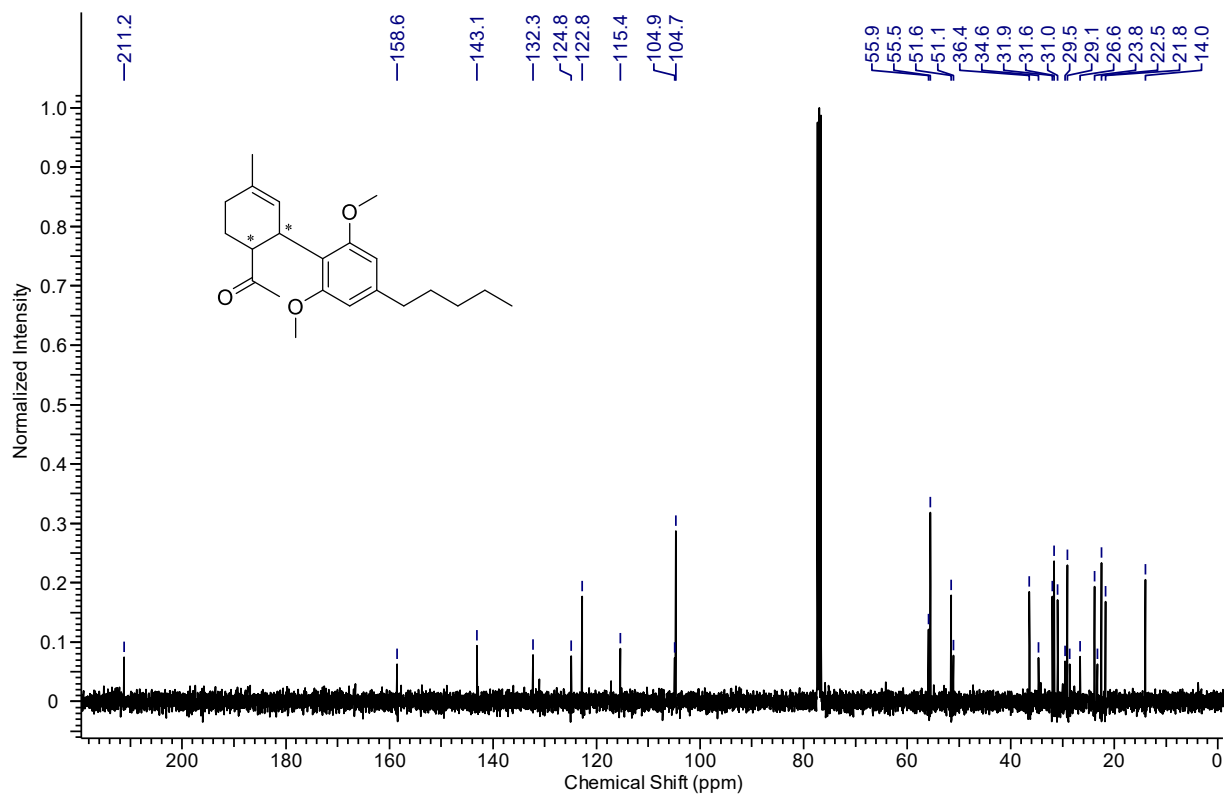
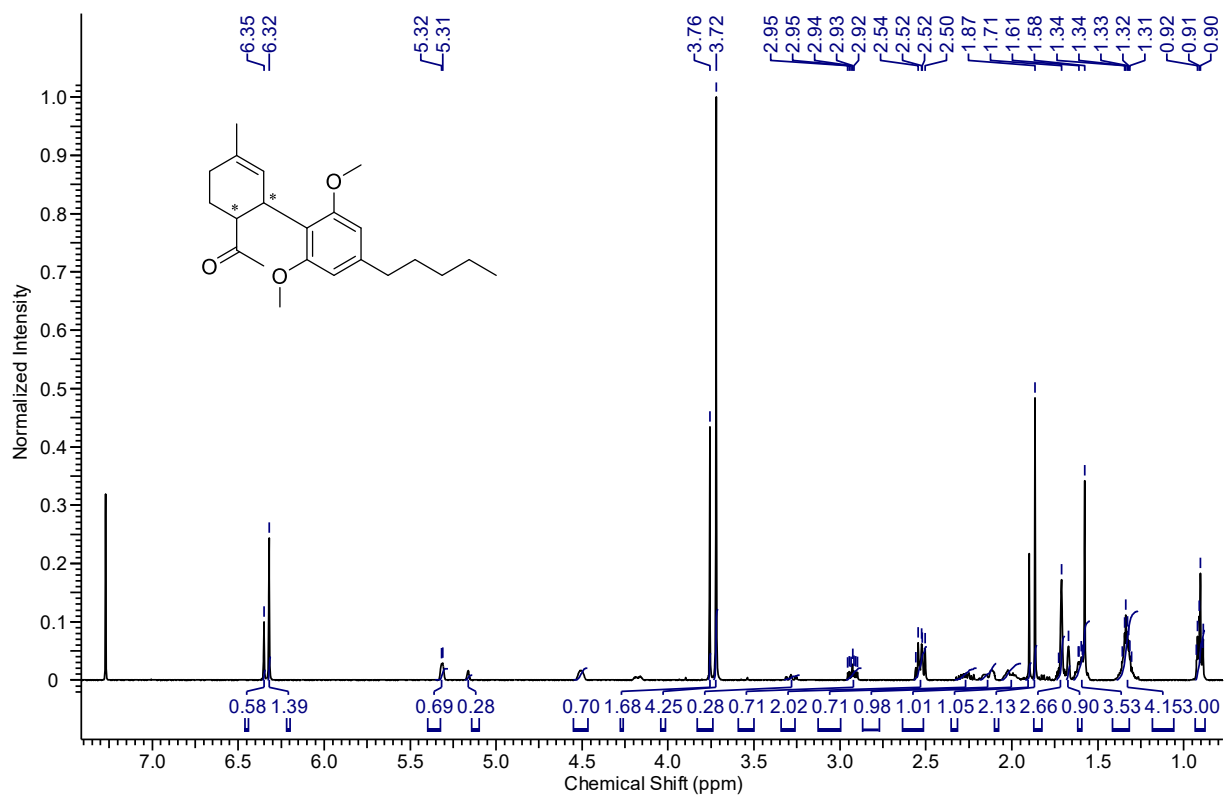
## 1,3-Di-O-methylolivetol (30)



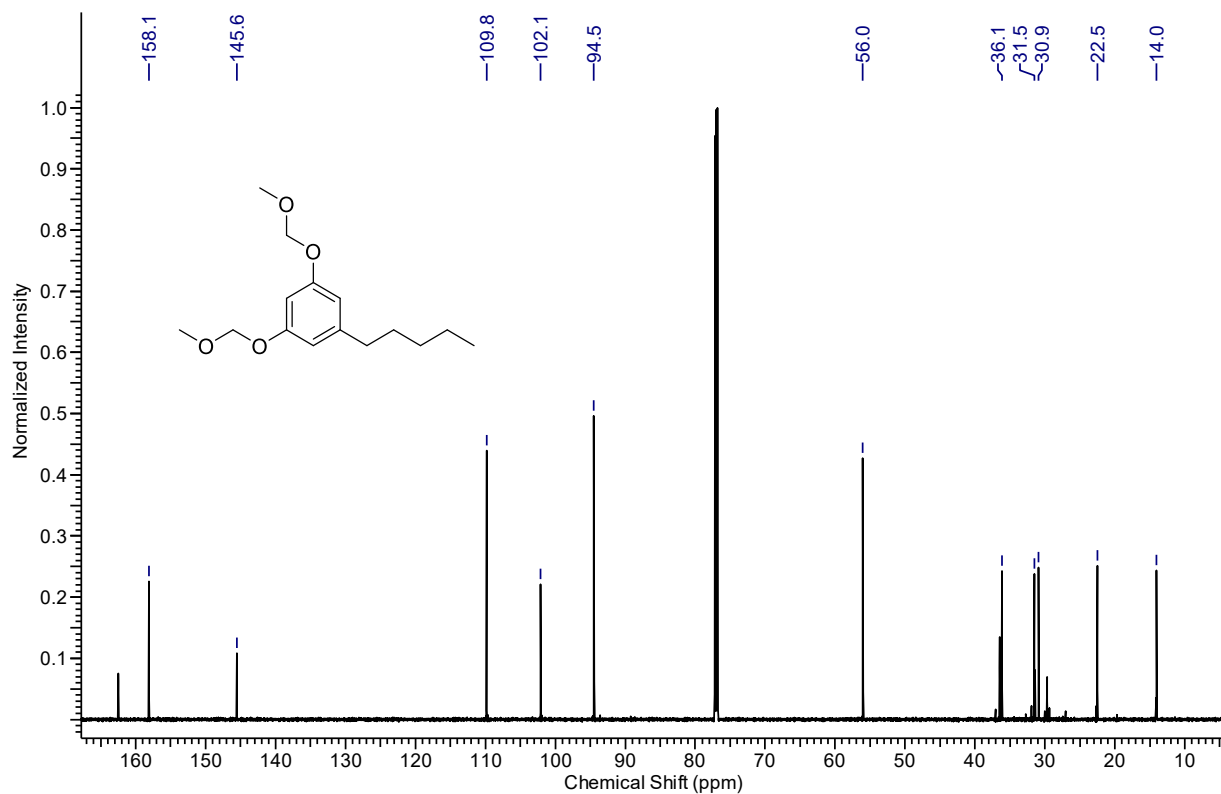
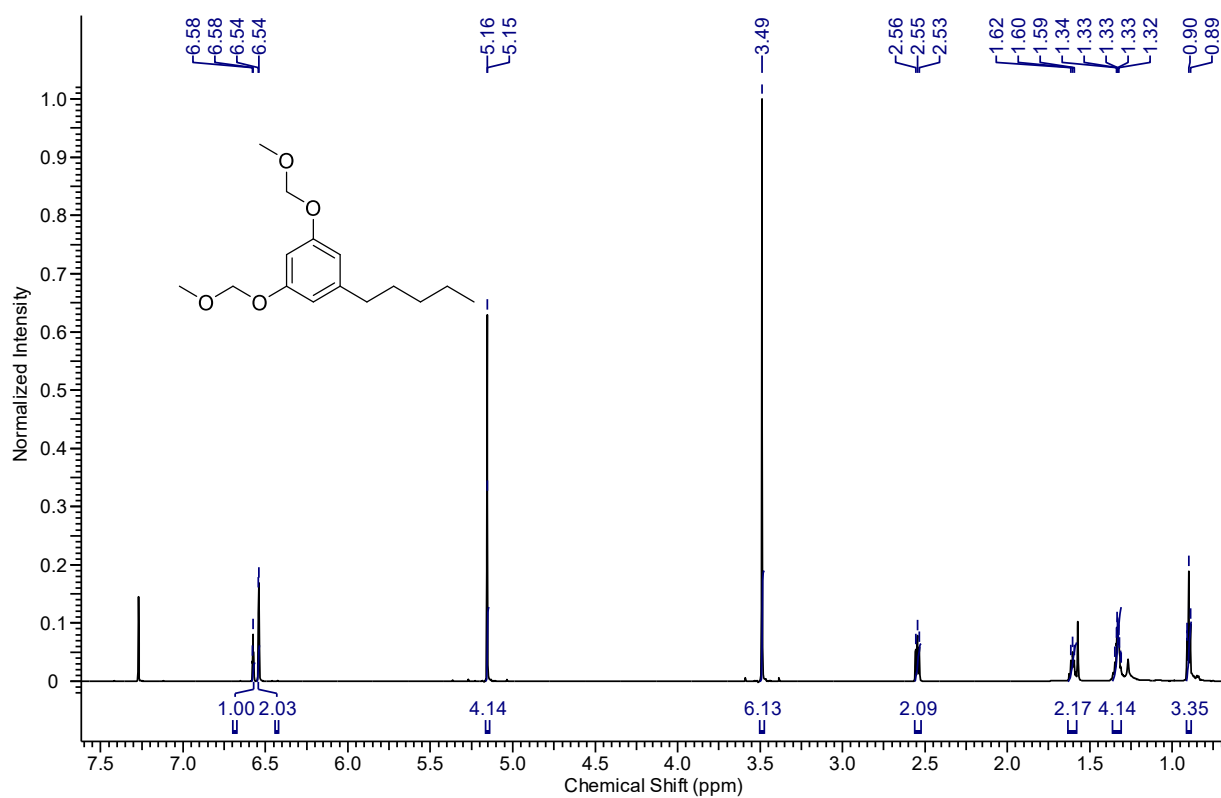
**2-Formyl-1,3-di-O-methylolivetol (31)**

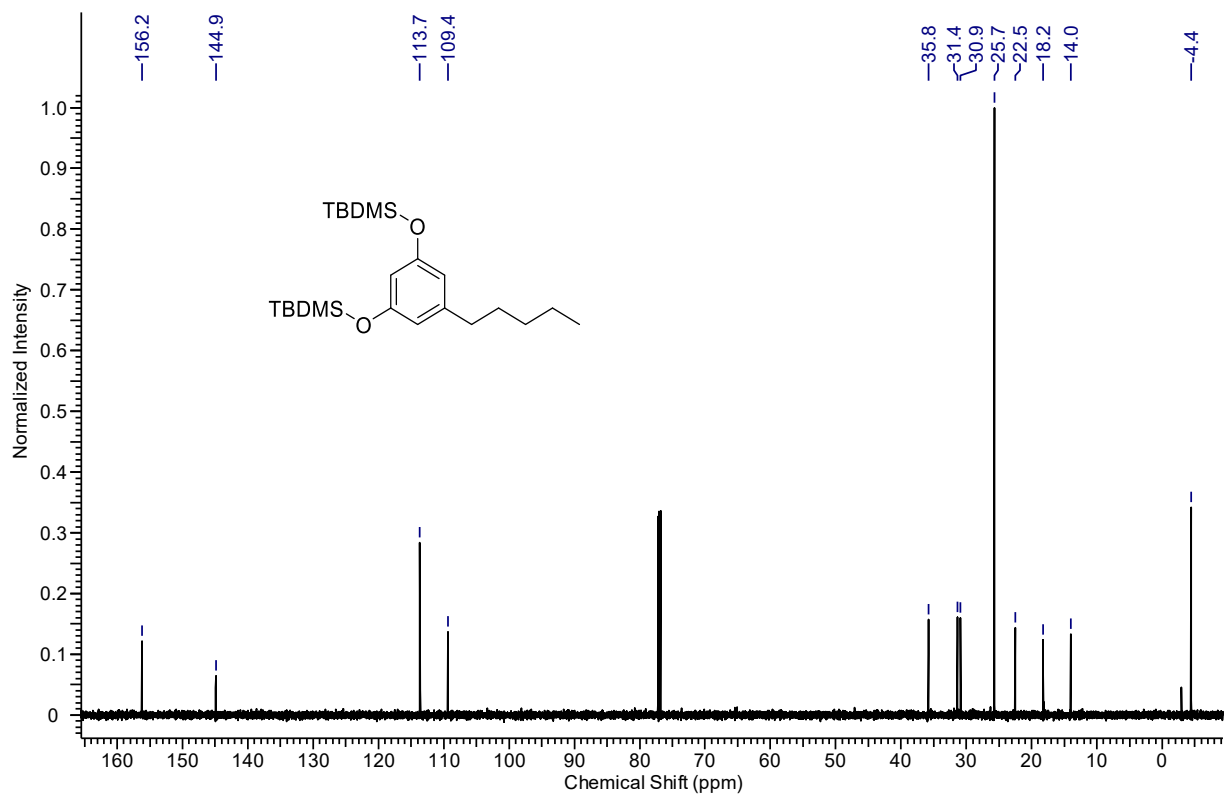
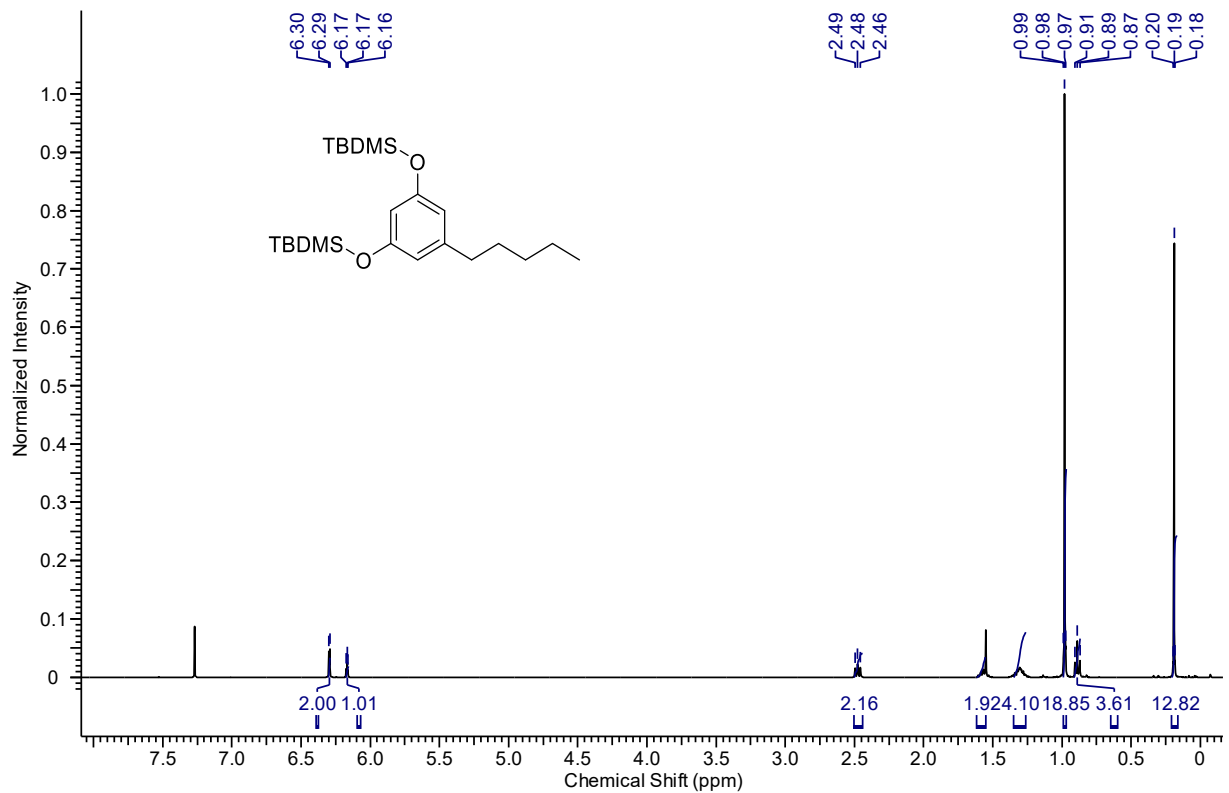
**(E)-2-(But-3-en-2-on-4-yl)-1,3-di-O-methylolivetol (32)**

**(E)-(2-Methylbuta-1,3-dien-4-yl)-1,3-di-O-methylolivetol (33)**

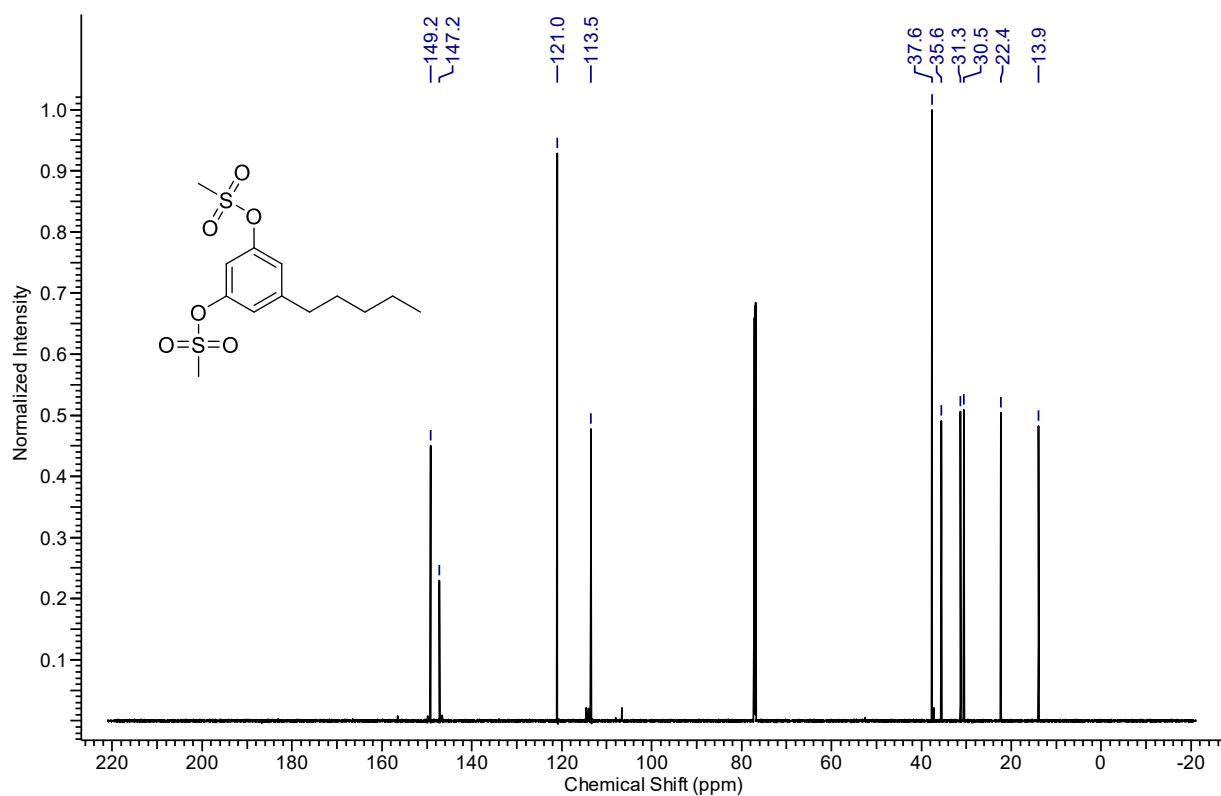
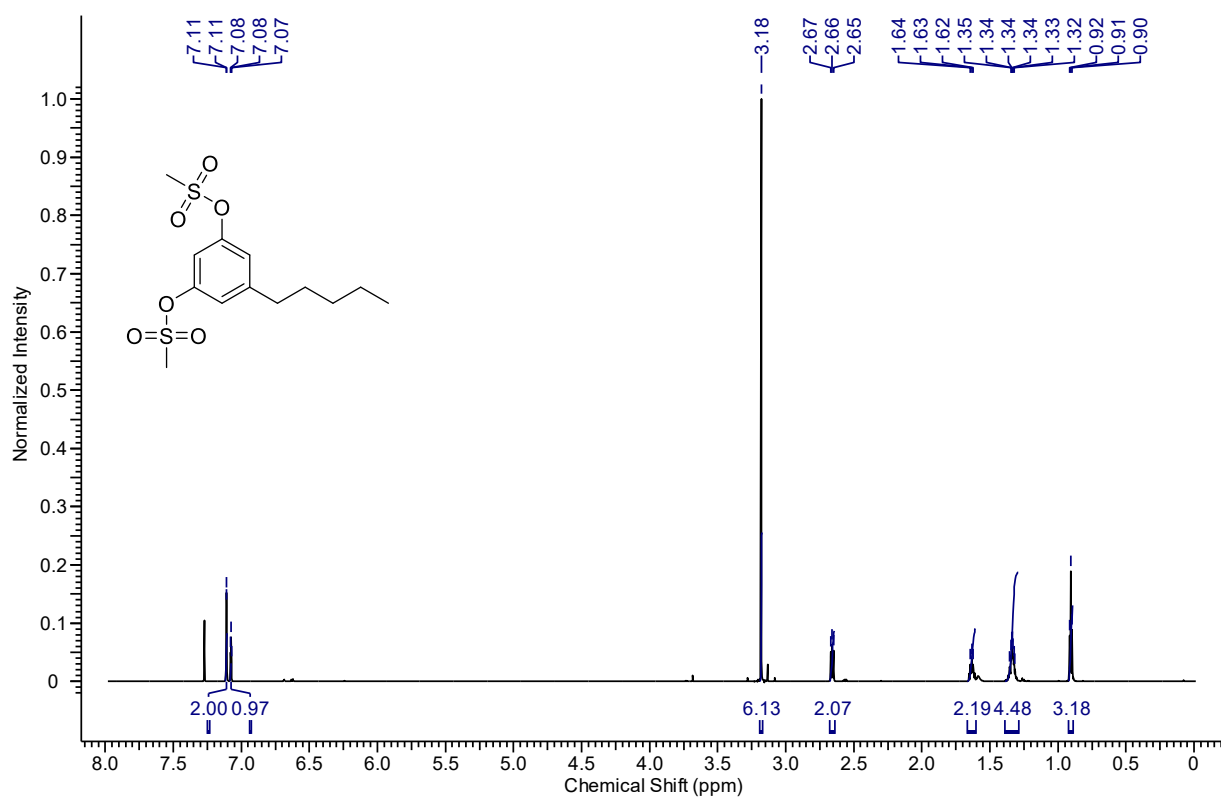
**(*cis/trans*)-(4-Acetyl-1-methylcyclohexen-3-yl)-1,3-di-O-methylolivetol (34/35)**

## 1,9-Di-O-(methoxymethyl)olivetol (37)

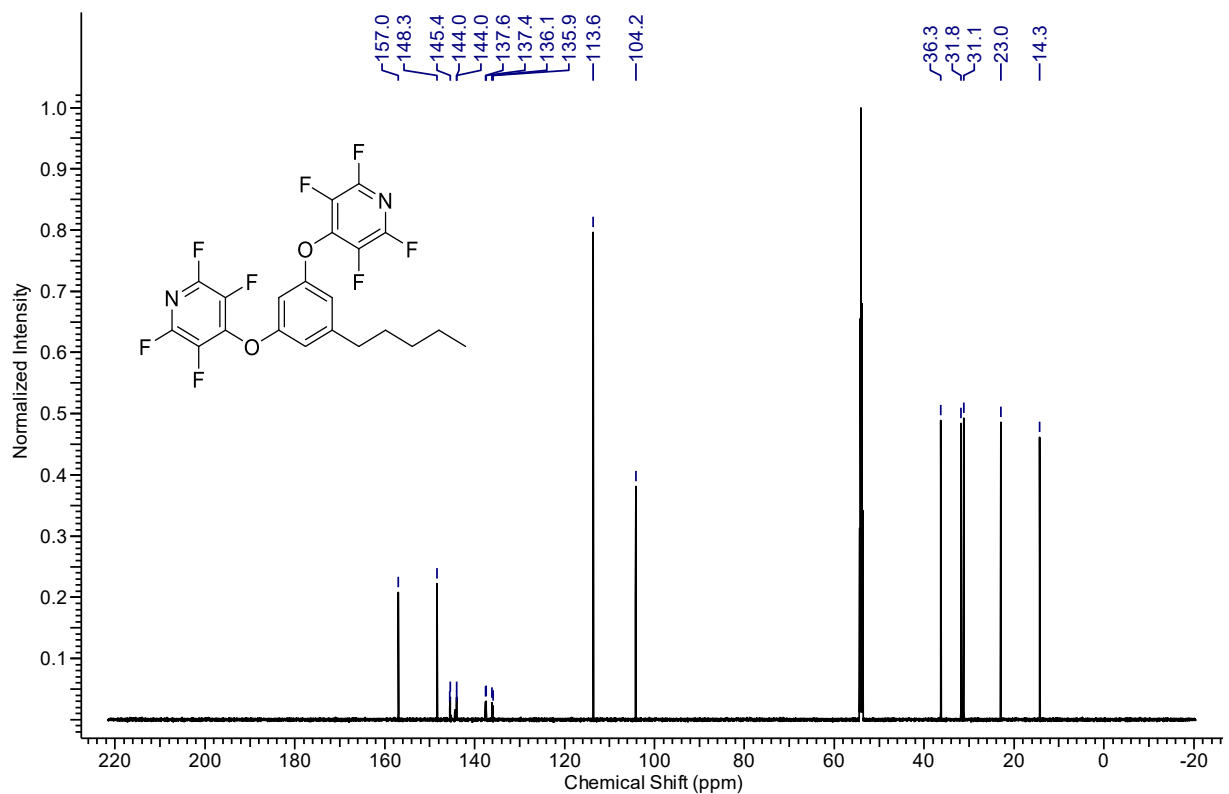
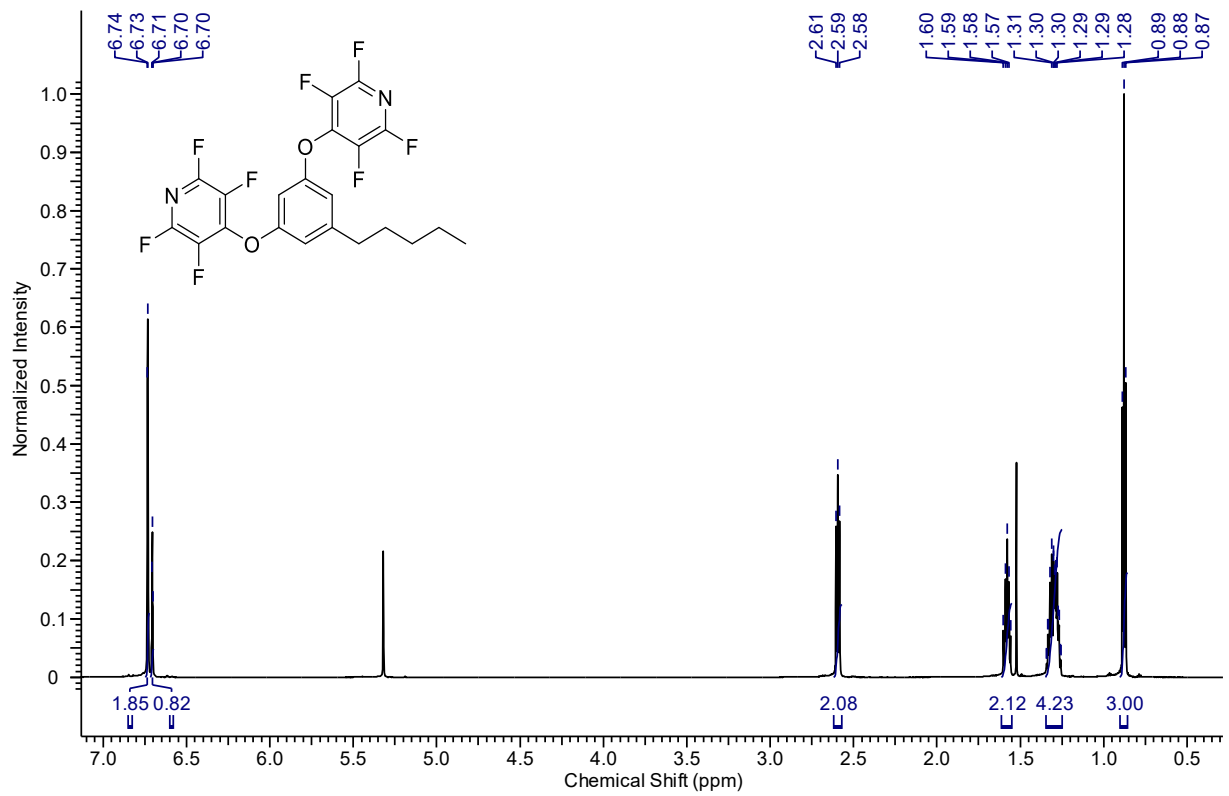


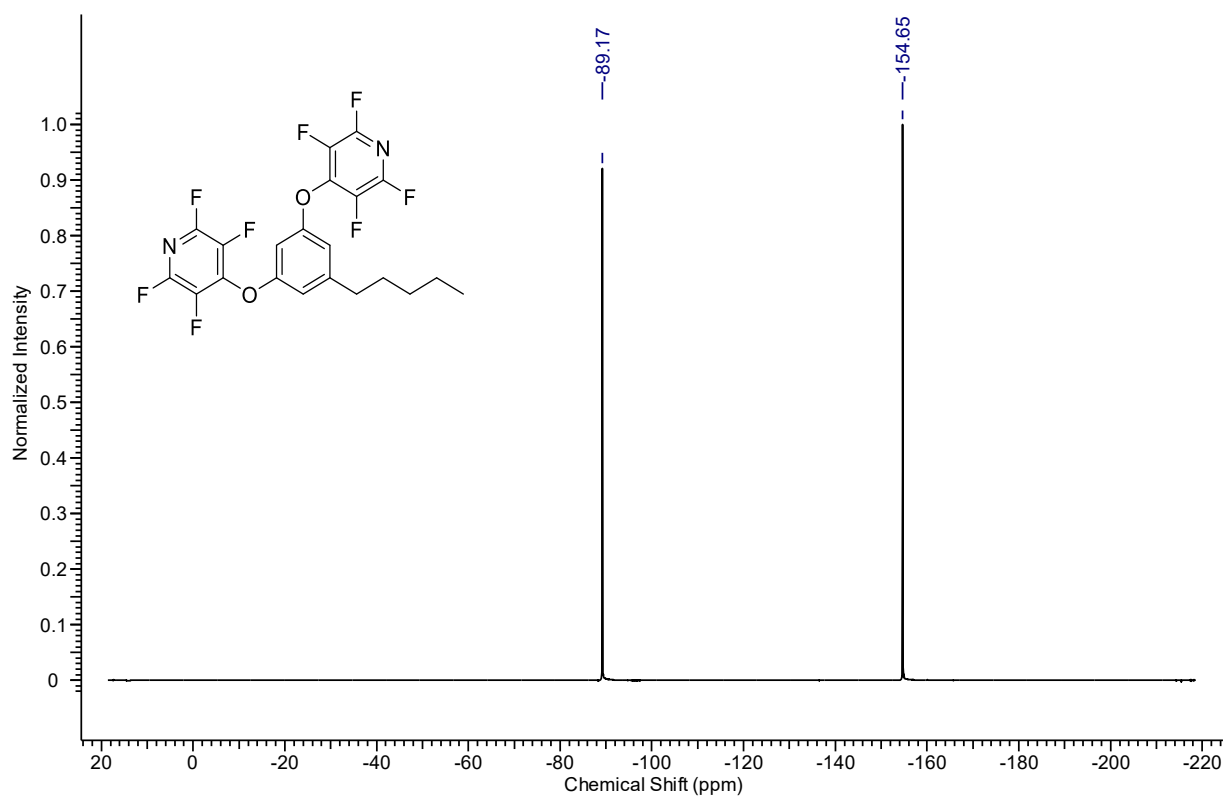
1,3-Di((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)olivetol (38)

## 1,3-Di(methansulfonyl)olivetol (40)

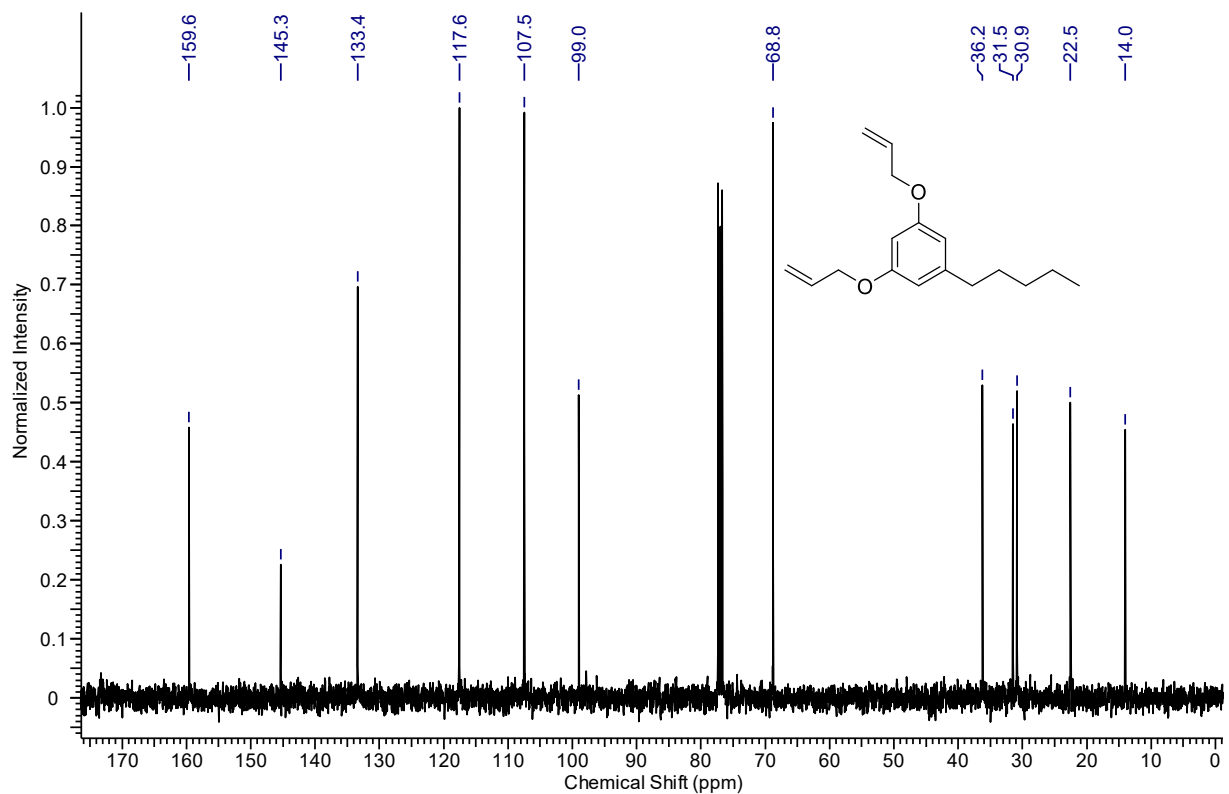
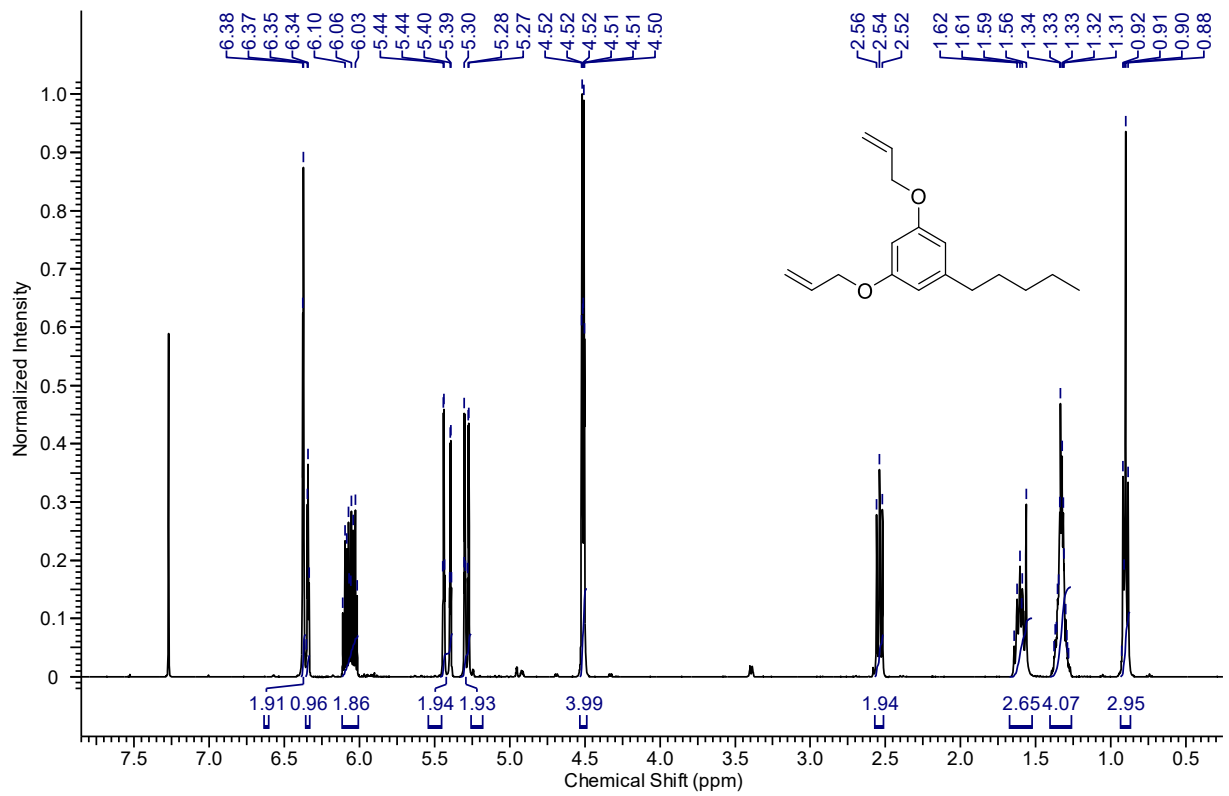


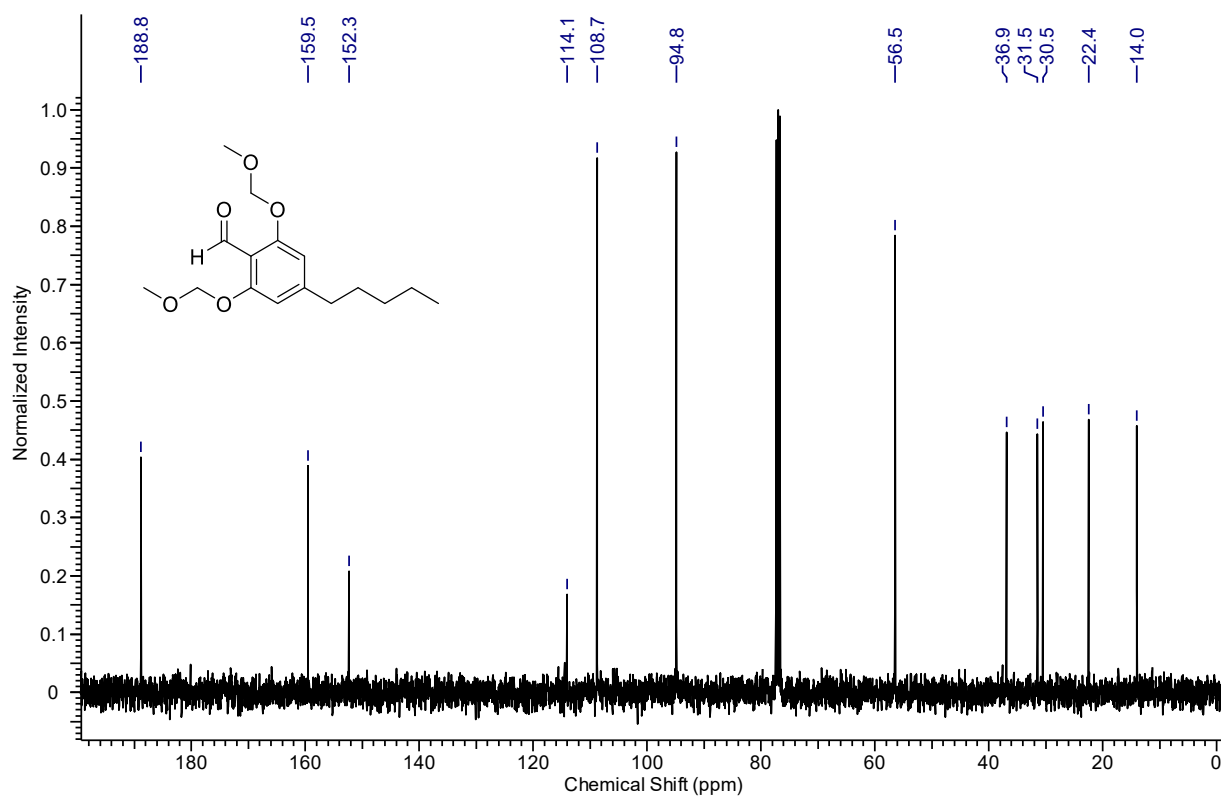
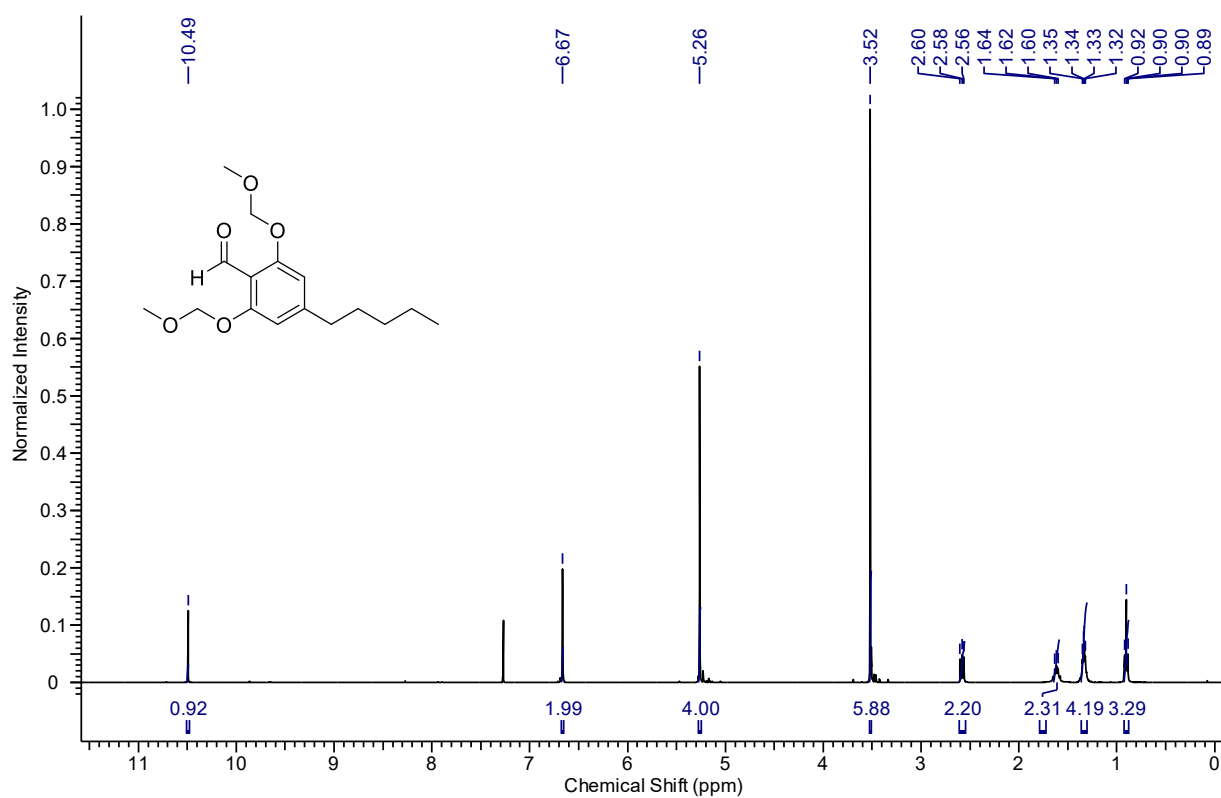
## Di-O-(2,3,5,6-tetrafluorpyridinyl)olivetol (41)

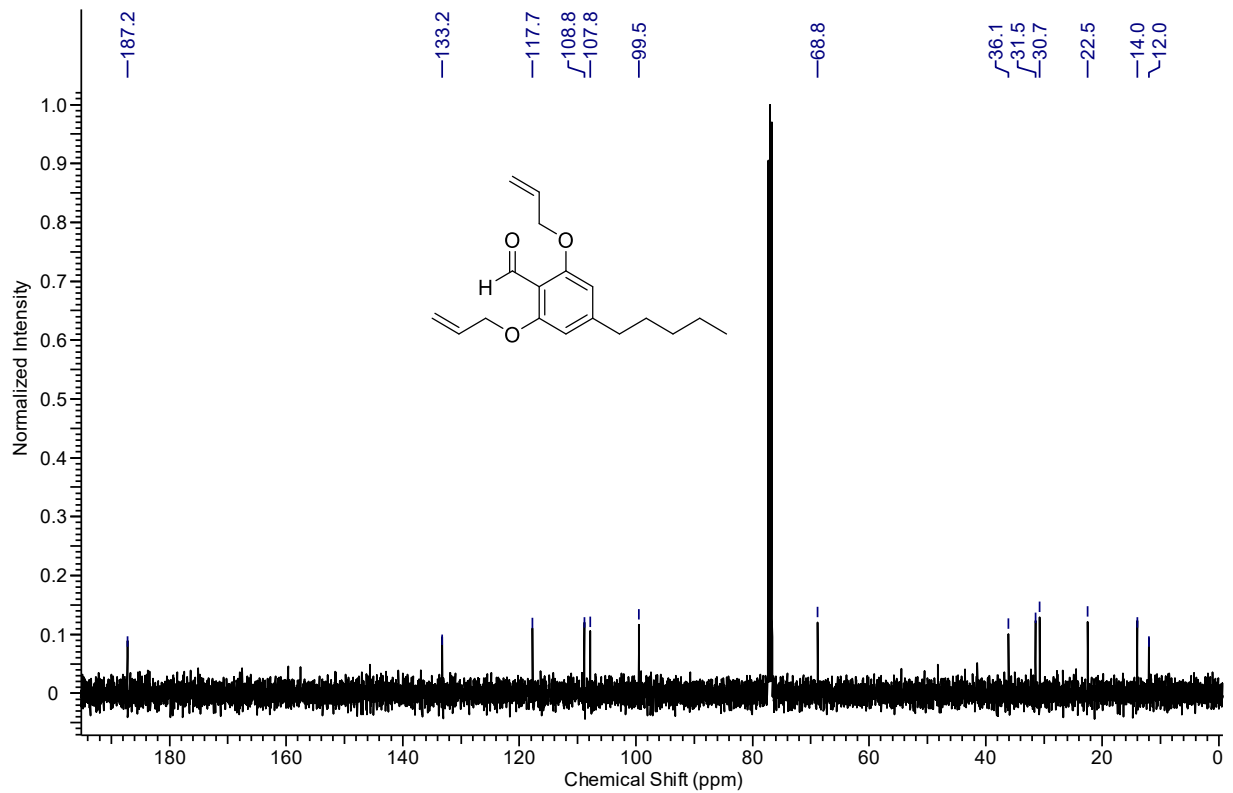
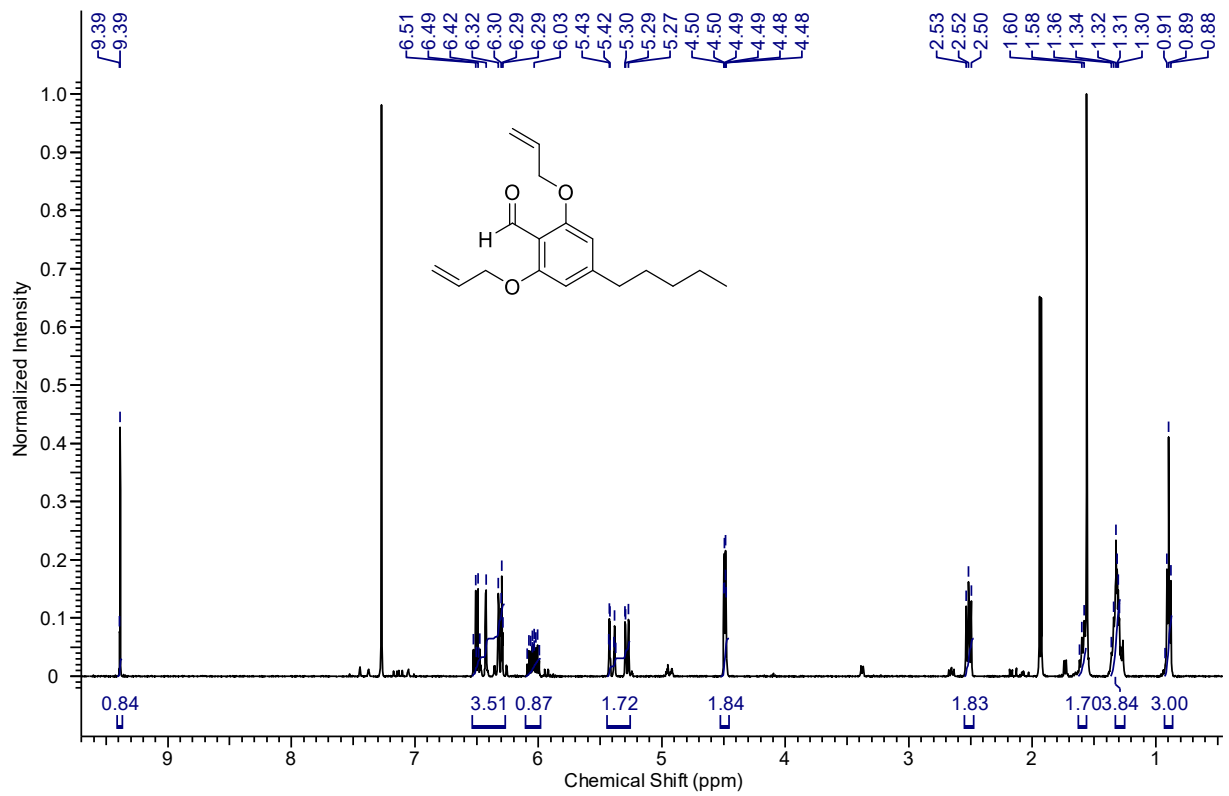


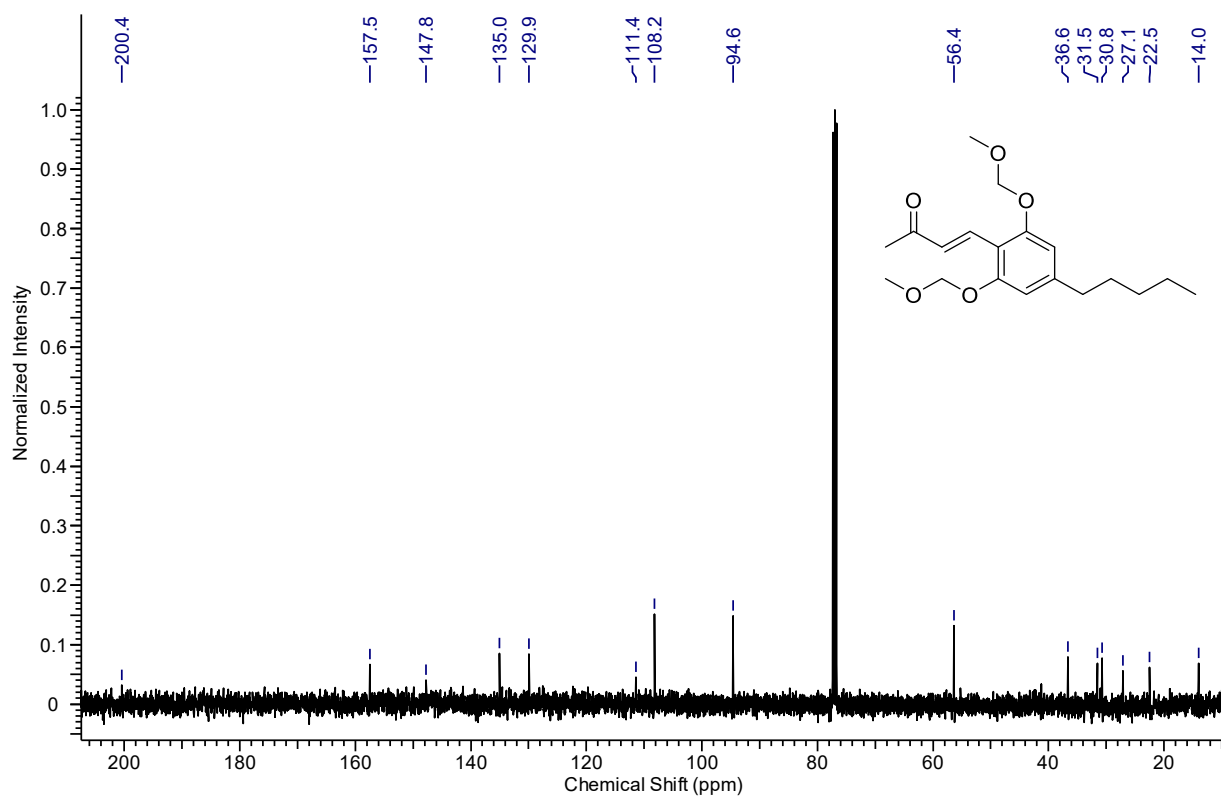
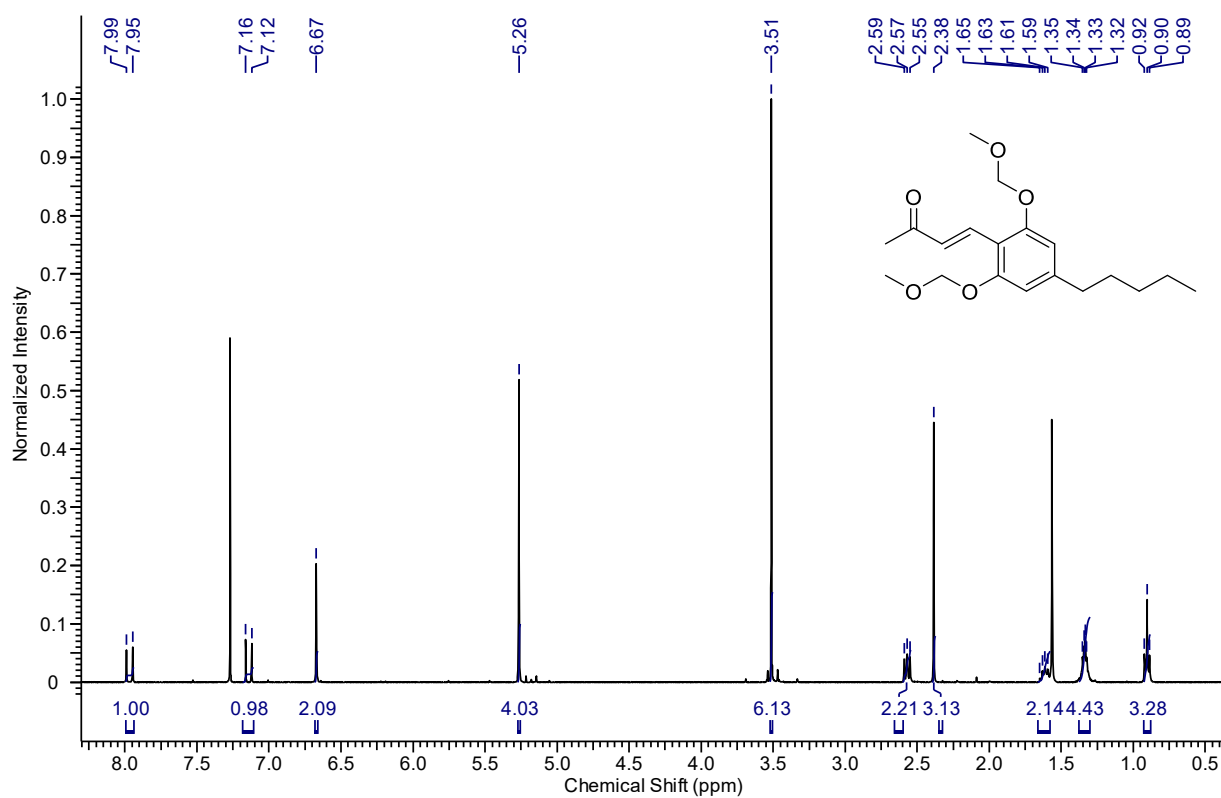


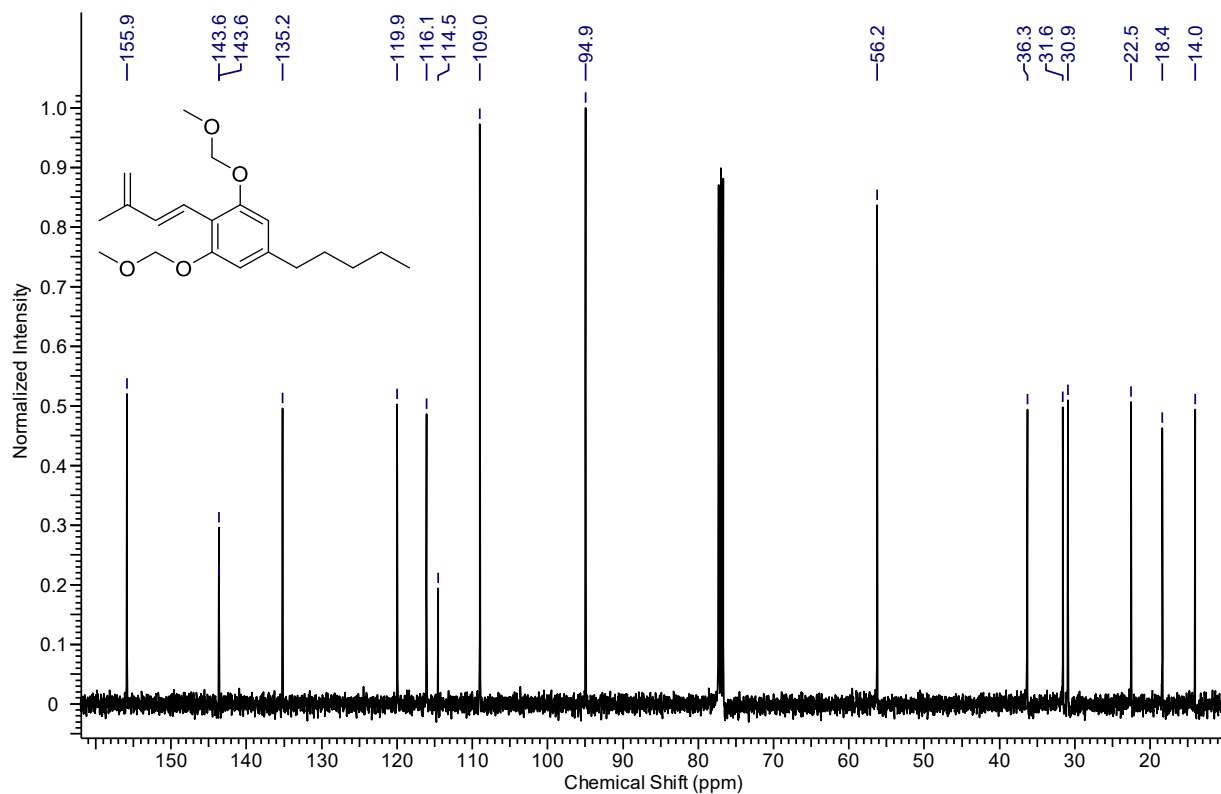
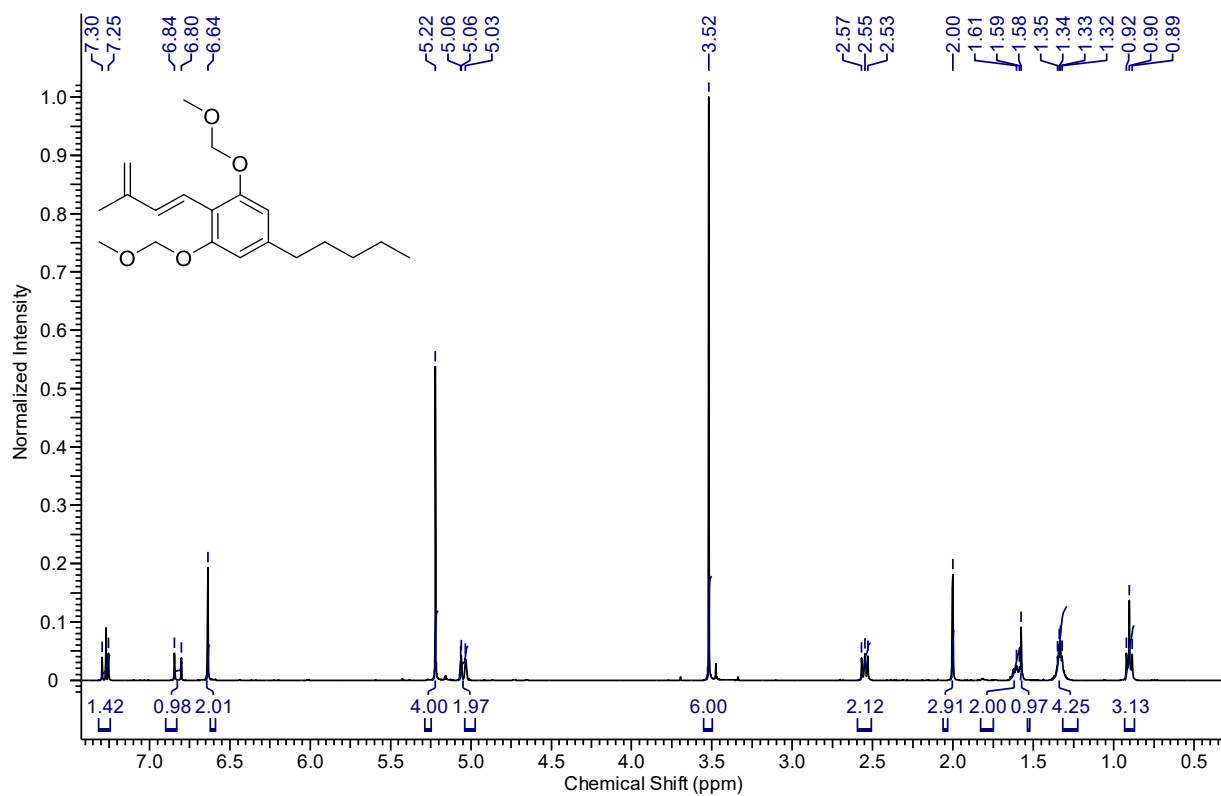
## Di-O-allyllivetol (42)



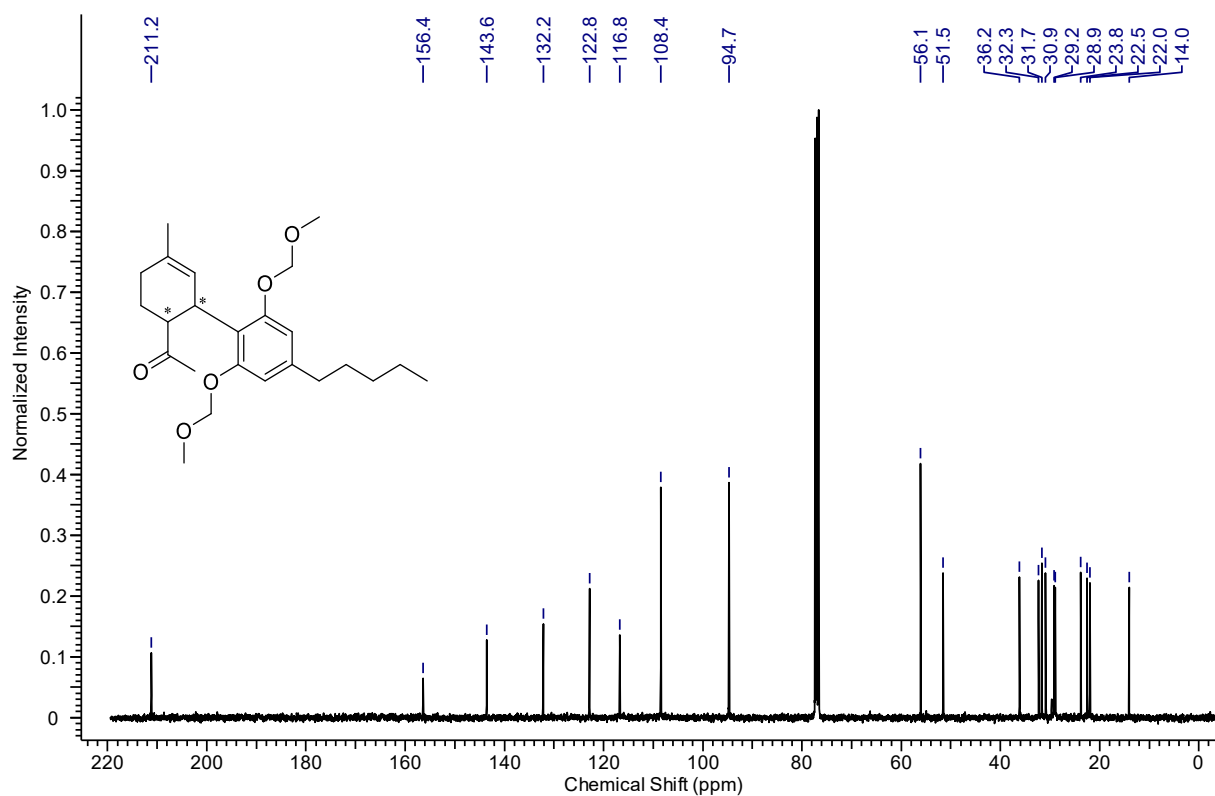
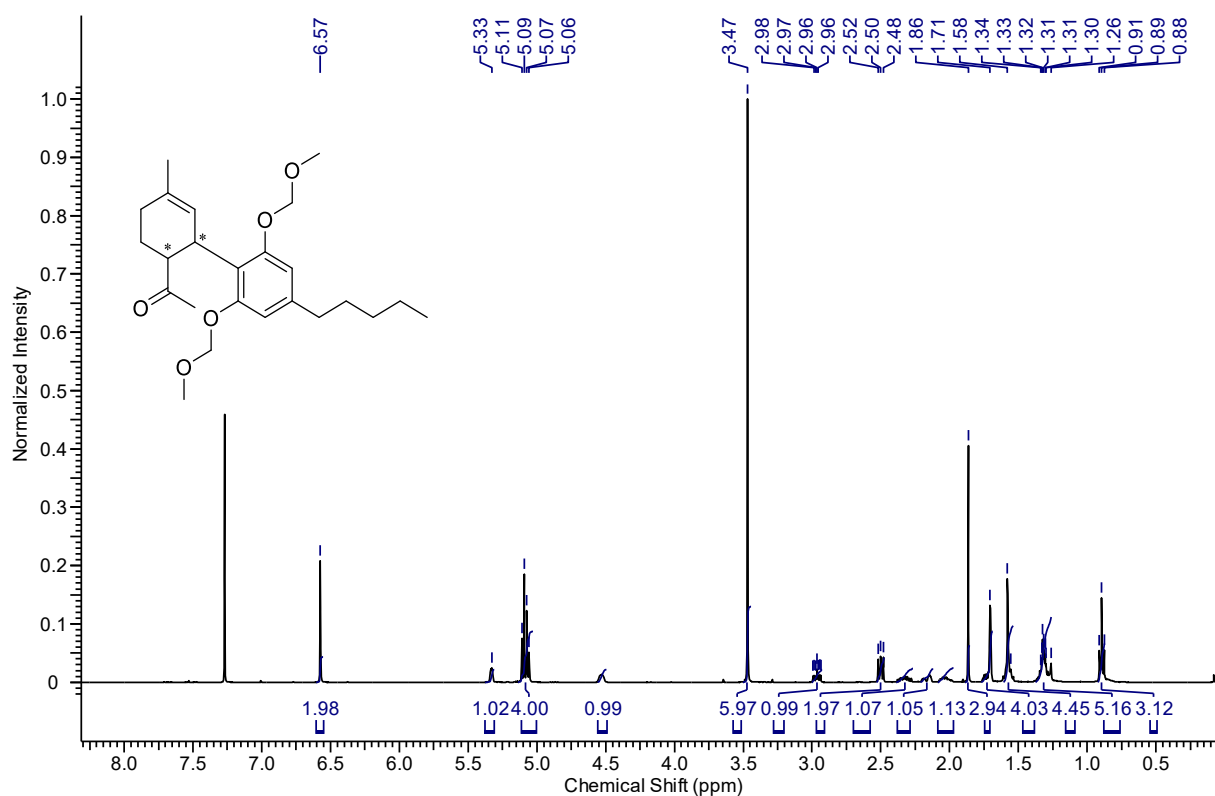
**2-Formyl-1,3-di-O-(methoxymethyl)olivetol (43)**

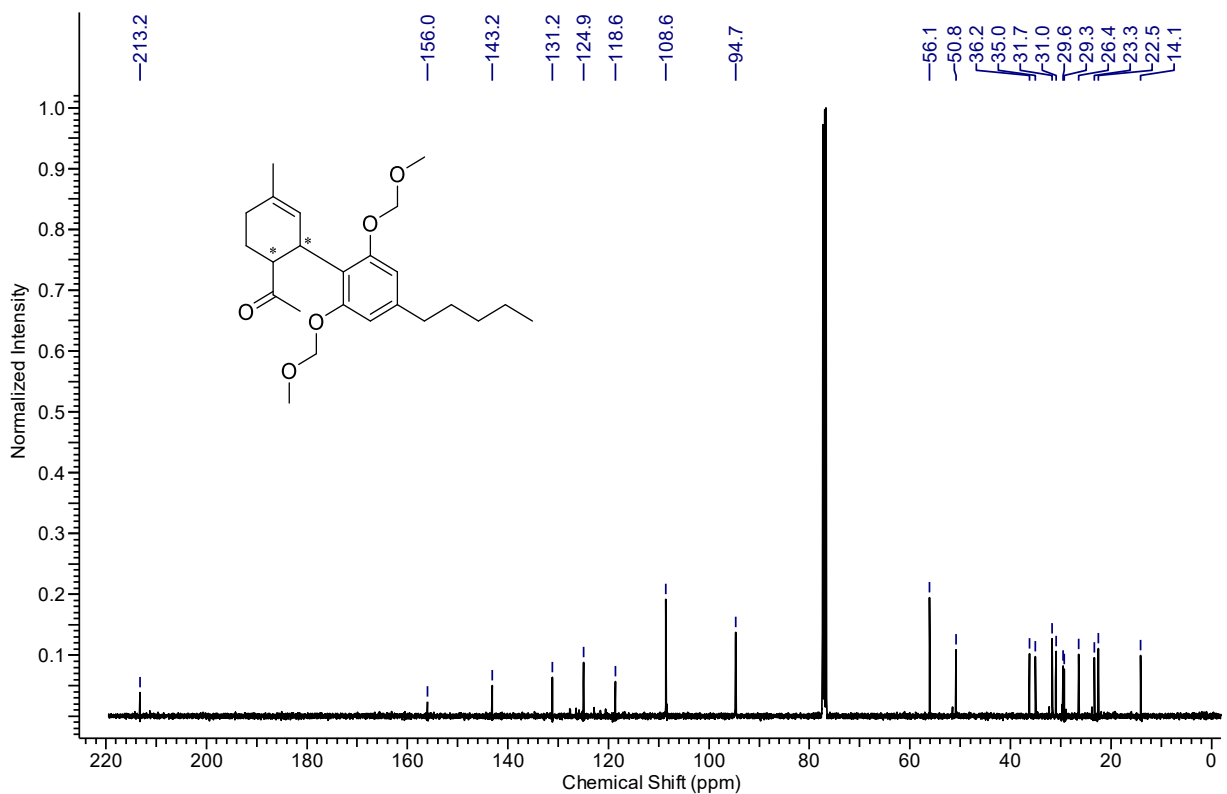
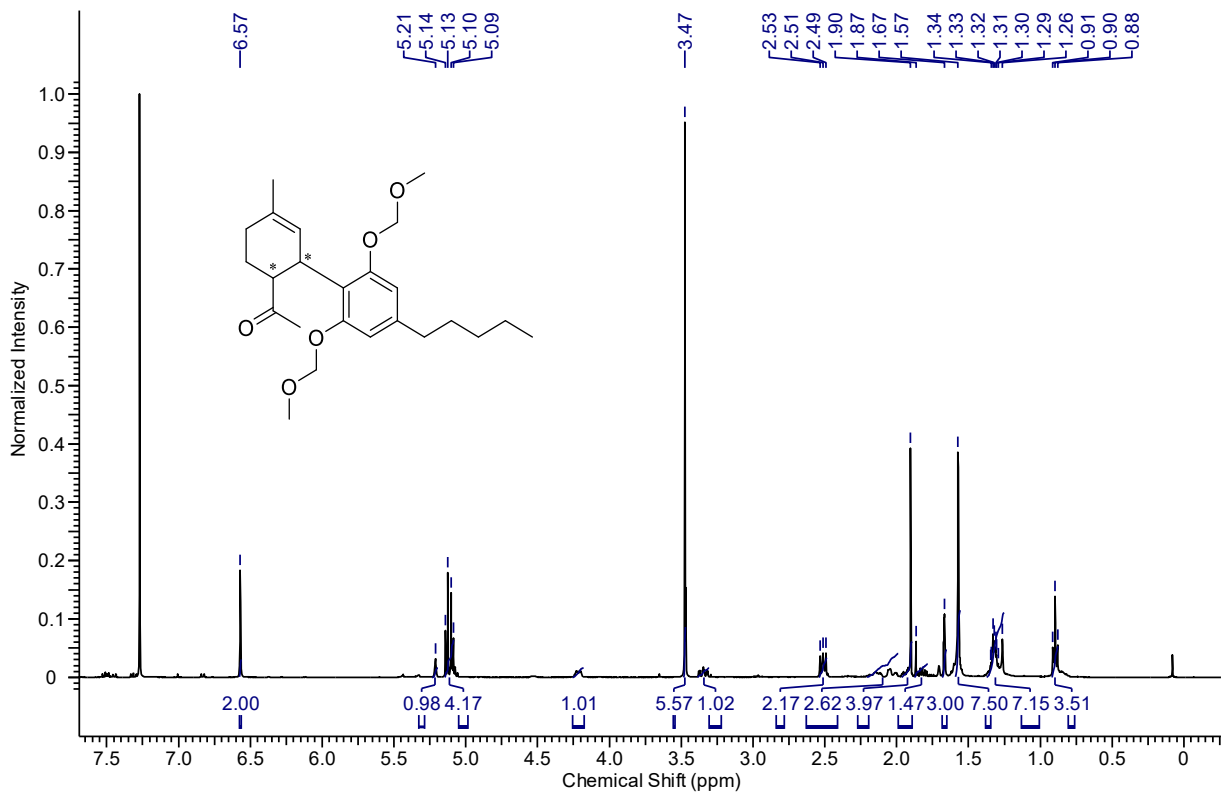
**2-Formyl-1,3-di-O-allyllivetol (44)**

**(E)-2-(But-3-en-2-on-4-yl)-1,3-di-O-(methoxymethyl)olivetol (45)**

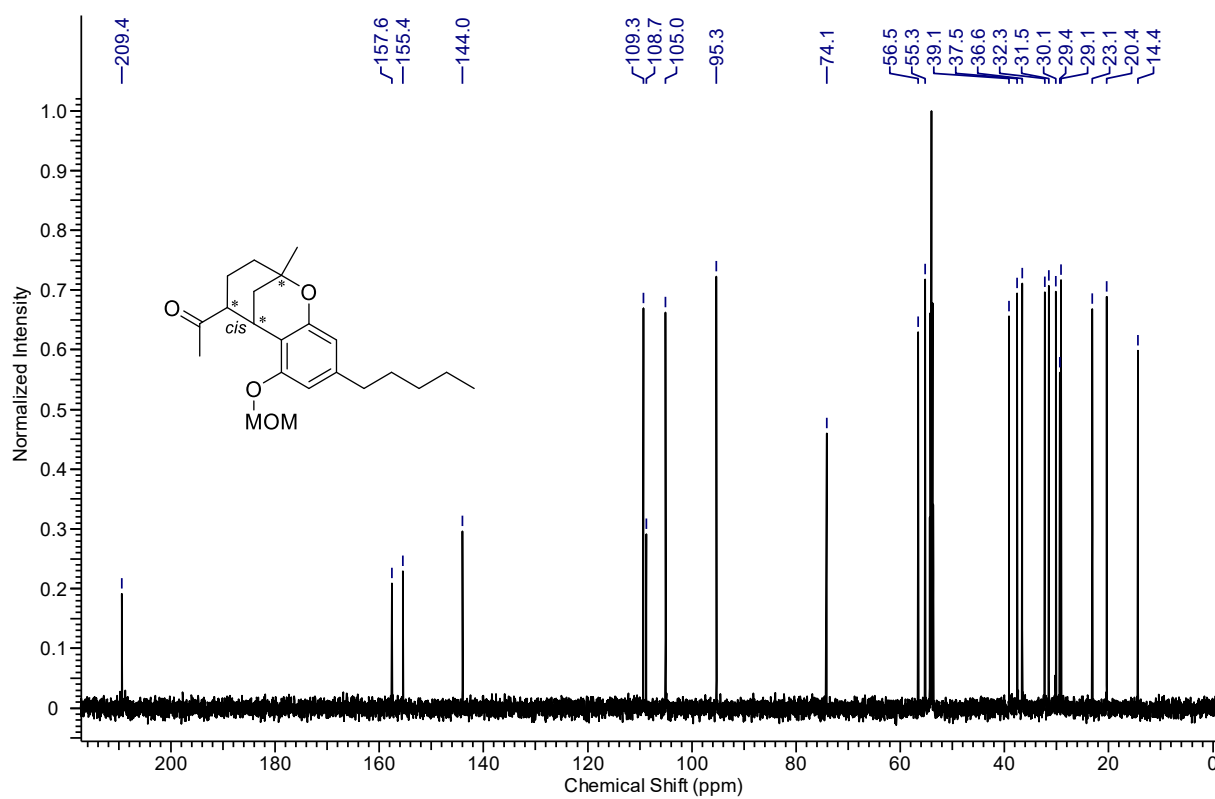
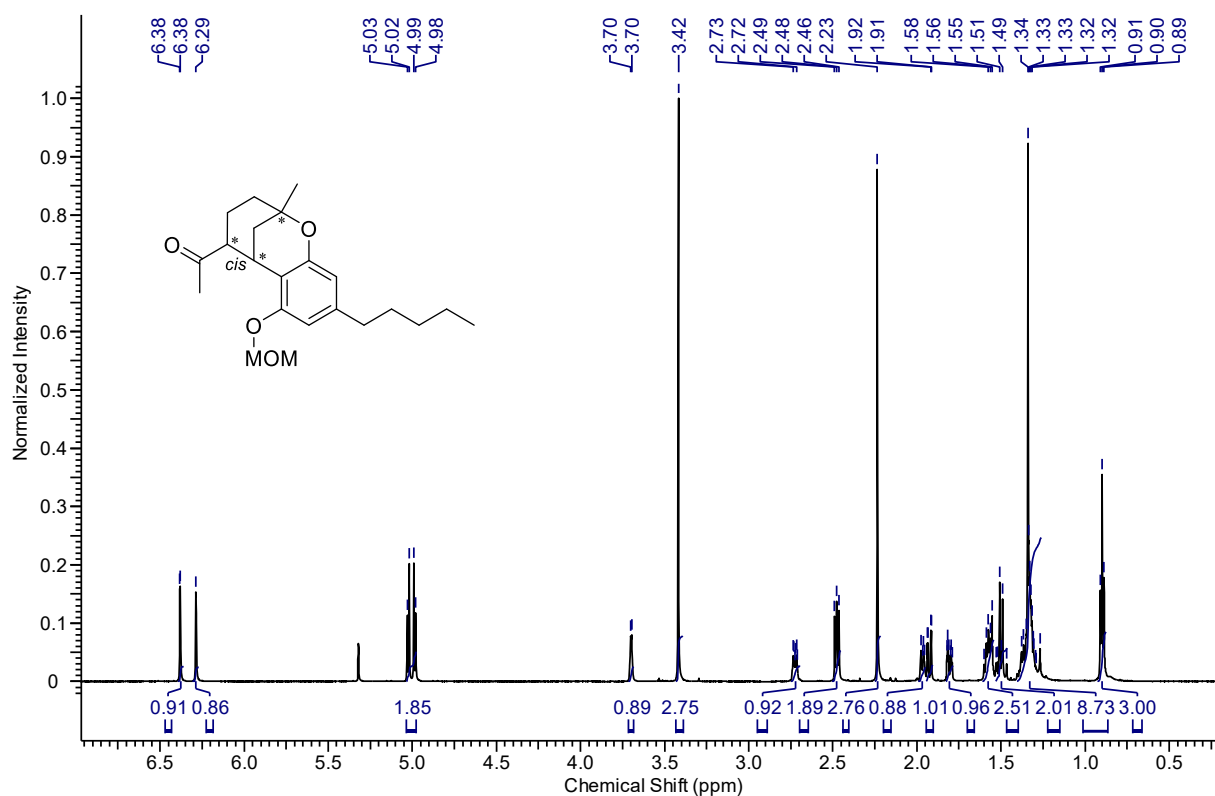
**(E)-(2-Methylbuta-1,3-dien-4-yl)-1,3-di-O-(methoxymethyl)olivetol (47)**

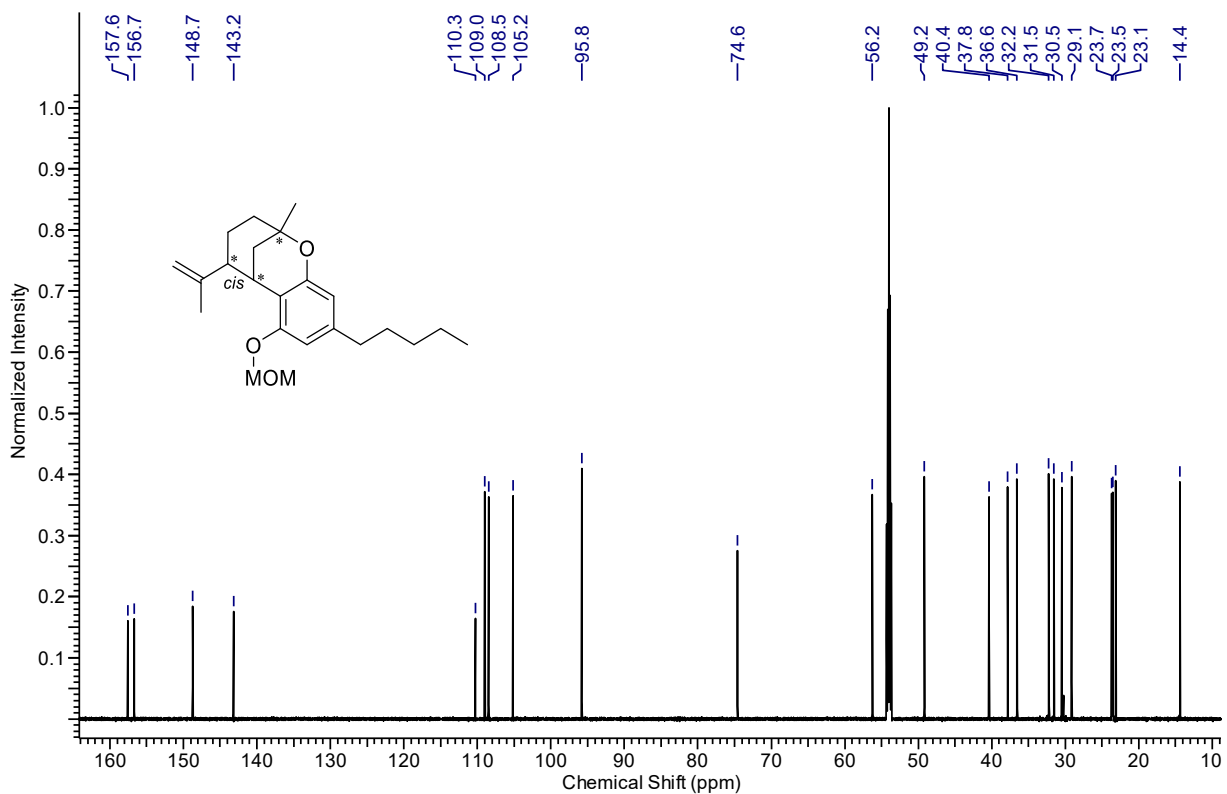
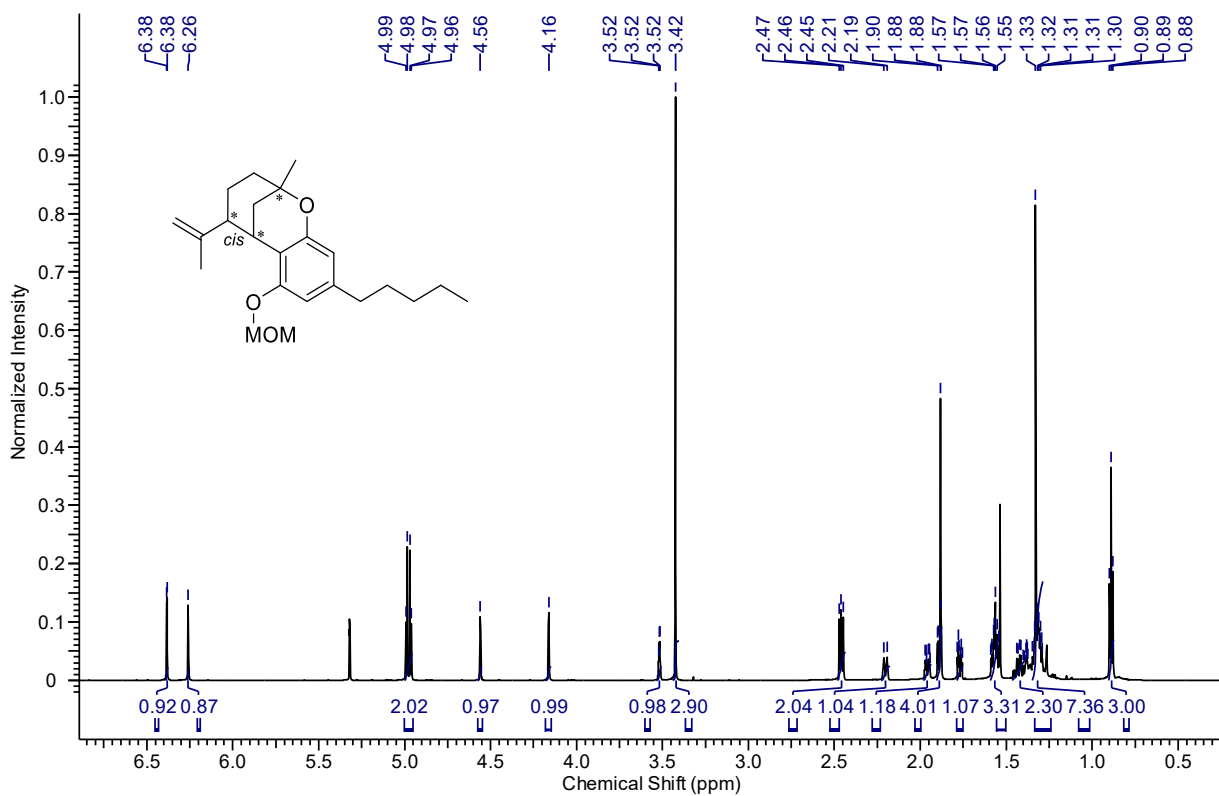
***cis*-(4-Acyl-1-methylcyclohexen-3-yl)-1,3-di-*O*-(methoxymethyl)olivetol (49)**

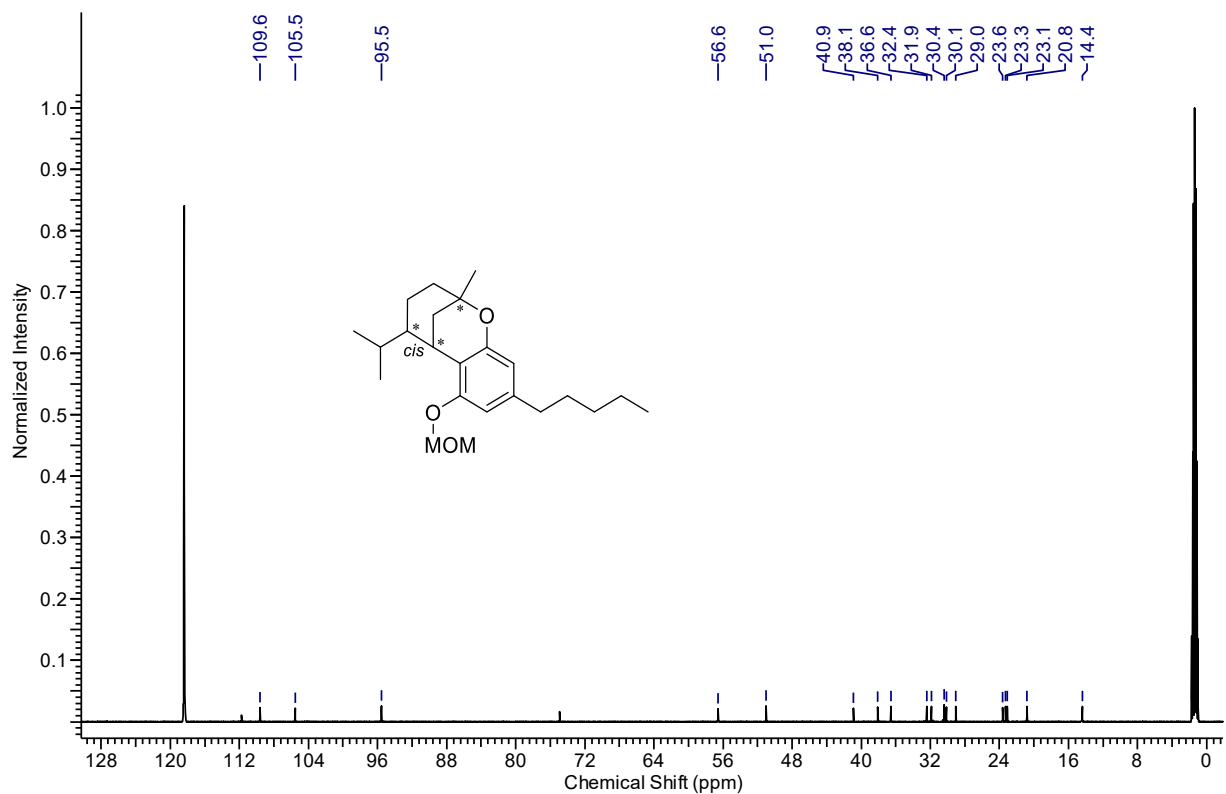
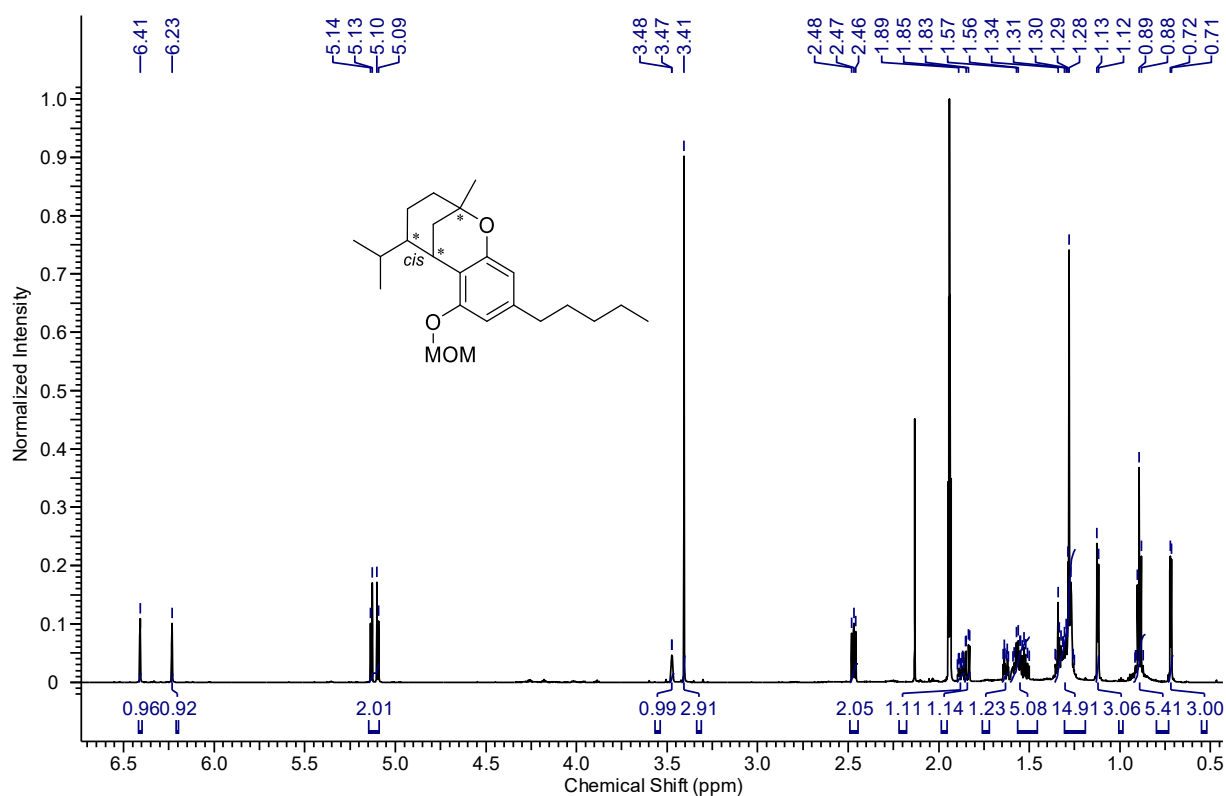


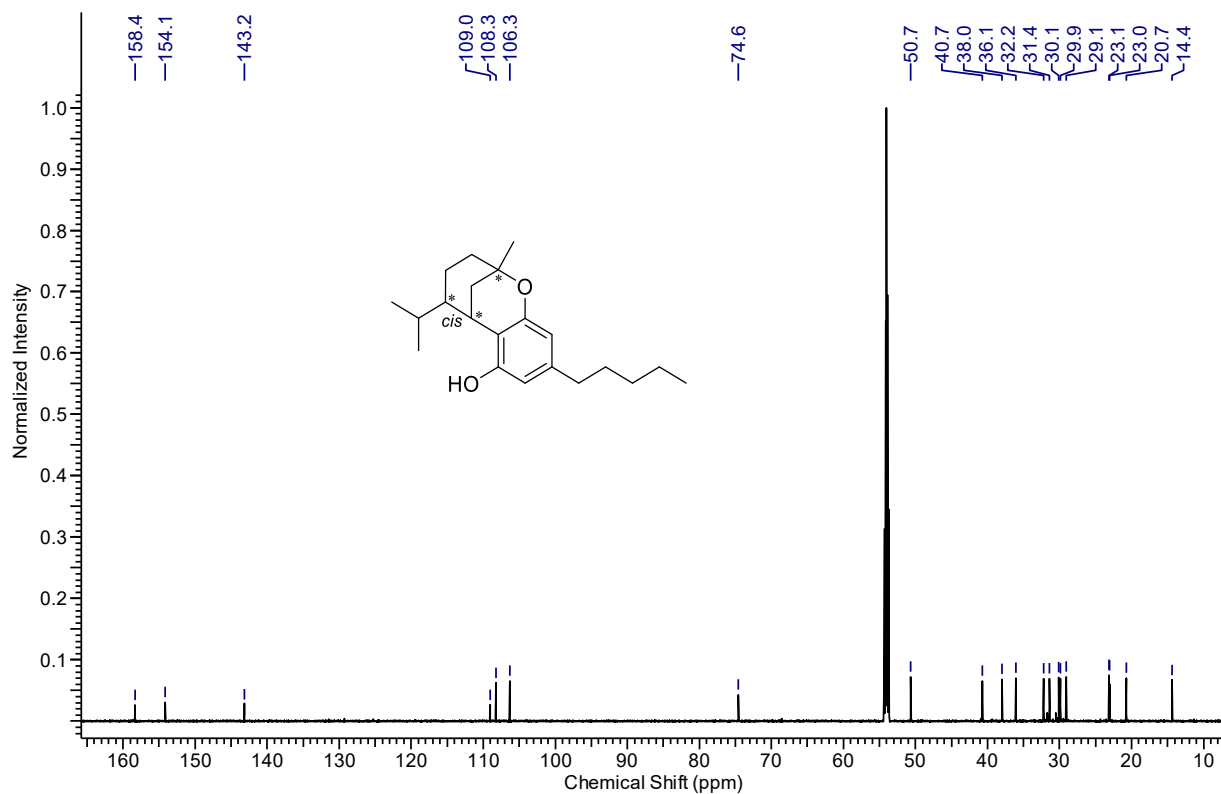
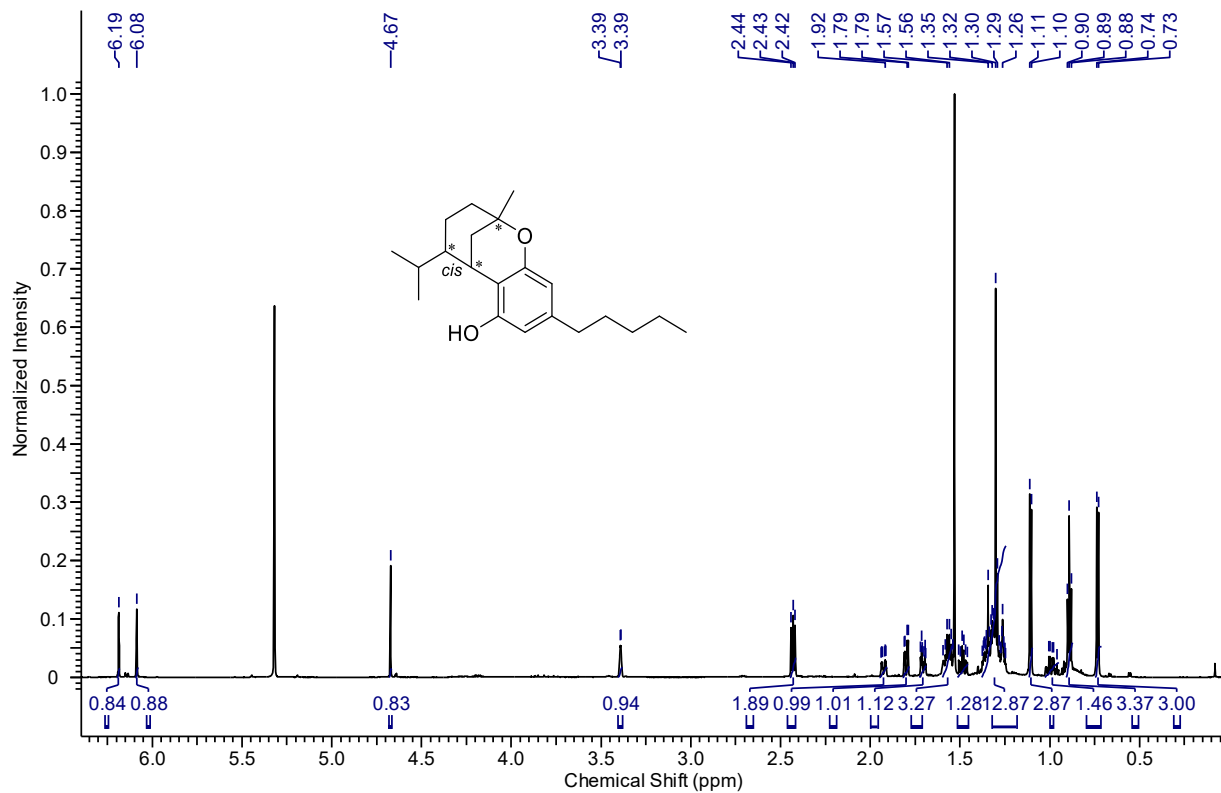
***trans*-(4-Acyl-1-methylcyclohexen-3-yl)-1,3-di-*O*-(methoxymethyl)olivetol (50)**

**(5,6-*cis*)-5-Acyl-7-*O*-(methoxymethyl)-2-methyl-9-pentyl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-2,6-methanbenzo[*b*]oxocin (52)**



***cis*-O-(Methoxymethyl)isotetrahydrocannabinol (53)**

***cis*-O-(Methoxymethyl)isohexahydrocannabinol (55)**

***cis*-Isohexahydrocannabinol, *cis*-iso-HHC (56)**



## 6.4 Literatur

- [1] E. J. Brand, Z. Zhao, *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 108.
- [2] H.-L. Li, *An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China, Vol. 28*, New York Botanical Garden Press, **1974**.
- [3] I. A. Charitos, R. Gagliano-Candela, L. Santacroce, L. Bottalico, *Endocr., Metab. Immune Disord.:Drug Targets* **2021**, *21*, 407-417.
- [4] P.-T. Ho, *Am. Hist. Rev.* **1969**, 75.
- [5] P. Karki, M. Rangaswamy, *Indian J. Psychol. Med.* **2023**, *45*, 105-116.
- [6] J. Zias, H. Stark, J. Sellgman, R. Levy, E. Werker, A. Breuer, R. Mechoulam, *Nature* **1993**, *363*, 215.
- [7] International Opium Convention Geneva, 19 February 1925 Protocol Geneva, 19 February 1925. **1925**.  
<[https://treaties.un.org/doc/Treaties/1925/02/19250219%2006-36%20AM/Ch\\_VI\\_6\\_6a\\_6bp.pdf](https://treaties.un.org/doc/Treaties/1925/02/19250219%2006-36%20AM/Ch_VI_6_6a_6bp.pdf)>
- [8] International Opium Convention Geneva, 19 February 1925 and Lake Success, New York, 11 December 1946. **1946**.  
<[https://treaties.un.org/doc/Treaties/1948/01/19480103%2009-00%20AM/Ch\\_VI\\_5p.pdf](https://treaties.un.org/doc/Treaties/1948/01/19480103%2009-00%20AM/Ch_VI_5p.pdf)>
- [9] Marihuana Tax Act of 1937, Pub.L. 75-238, 50 Stat. 551. **1937**.  
<<https://uslaw.link/citation/stat/50/551>>
- [10] Einheits-Übereinkommen von 1961 über Suchtstoffe, *Single Convention on Narcotic Drugs 1961*. **1961**.  
<[https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg\\_no=VI-18&chapter=6&clang=en](https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg_no=VI-18&chapter=6&clang=en)>
- [11] United States Drug Enforcement Administration (DEA), Drug Scheduling (aufgerufen: 29.04.2025).  
<<https://www.dea.gov/drug-information/drug-scheduling>>
- [12] S. D. S. McCarthy, A. Gaudreault, J. Xiao, B. Fischer, W. Hall, K. Lee, R. Kang, G. Aslanyan, M. M. Sood, D. T. Myran, *Int. J. Drug Policy* **2025**, *137*, 104705.
- [13] R. L. Pacula, R. Smart, *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **2017**, *13*, 397-419.
- [14] Anzahl der Cannabis-Konsumenten in Deutschland nach ausgewählten Segmenten in den Jahren von 2017 bis 2029., Statista, veröffentlicht am 12.11.2024, (aufgerufen: 24.04.2025).  
<<https://de.statista.com/prognosen/1536138/cannabis-konsumenten-in-deutschland-nach-ausgewaehlten-segmenten>>
- [15] Recreational Cannabis - Worldwide, Statista, (aufgerufen: 24.04.2025).

<<https://www.statista.com/outlook/hmo/cannabis/recreational-cannabis/worldwide>>

- [16] M. Boivin, in *Cannabinoids and Pain* (Ed.: S. N. Narouze), Springer International Publishing, Cham, **2021**, pp. 119-126.
- [17] M. P. Barnes, *Expert Opin. Pharmacother.* **2006**, *7*, 607-615.
- [18] J. Gaisey, S. N. Narouze, in *Cannabinoids and Pain* (Ed.: S. N. Narouze), Springer International Publishing, Cham, **2021**, pp. 105-107.
- [19] Marinol (Dornabinol. U.S. Food and Drug Administration. (aufgerufen: 06.05.2025).  
<[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/018651s033lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/018651s033lbl.pdf)>
- [20] N. J. Harrison, H. Simpson, in *Cannabinoids and Pain* (Ed.: S. N. Narouze), Springer International Publishing, Cham, **2021**, pp. 109-112.
- [21] R. Abuhasira, L. Shbiro, Y. Landschaft, *Eur. J. Intern. Med.* **2018**, *49*, 2-6.
- [22] S. N. Narouze, *Cannabinoids and Pain*, Springer, **2021**.
- [23] A. Nakayama, *Chem. Pharm. Bull.* **2024**, *72*, 422-431.
- [24] S. H. Hou, F. F. Zhou, Y. H. Sun, Q. Z. Li, *Molecules* **2023**, *28*.
- [25] G. N. Nguyen, E. N. Jordan, O. Kayser, *J. Nat. Prod.* **2022**, *85*, 1555-1568.
- [26] F. Grotenhermen, E. Russo, *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential*, The Haworth Integrative Healing Press, New York, **2002**.
- [27] R. Anand, R. Painuli, V. Kumar, P. P. Singh, *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, *268*, 116164.
- [28] D. M. Lambert, C. J. Fowler, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5059-5087.
- [29] Y. Gaoni, R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1646-1647.
- [30] Y. Grunfeld, H. Edery, *Psychopharmacologia* **1969**, *14*, 200-210.
- [31] S. J. Gagne, J. M. Stout, E. Liu, Z. Boubakir, S. M. Clark, J. E. Page, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2012**, *109*, 12811-12816.
- [32] A. L. Kim, Y. J. Yun, H. W. Choi, C. H. Hong, H. J. Shim, J. H. Lee, Y. C. Kim, *Plants* **2022**, *11*.
- [33] M. Fellermeier, M. H. Zenk, *FEBS Lett.* **1998**, *427*, 283-285.
- [34] V. Bloemendal, J. C. M. van Hest, F. Rutjes, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3203-3215.

- [35] S. Sirikantaramas, S. Morimoto, Y. Shoyama, Y. Ishikawa, Y. Wada, Y. Shoyama, F. Taura, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 39767-39774.
- [36] S. Morimoto, K. Komatsu, F. Taura, Y. Shoyama, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 854-857.
- [37] F. Taura, S. Sirikantaramas, Y. Shoyama, K. Yoshikai, Y. Shoyama, S. Morimoto, *FEBS Lett.* **2007**, *581*, 2929-2934.
- [38] X. Sun, *Molecules* **2023**, *28*.
- [39] A. Maiocchi, J. Barbieri, V. Fasano, D. Passarella, *ChemistrySelect* **2022**, *7*.
- [40] R. Adams, M. Hunt, J. H. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 196-200.
- [41] R. Mechoulam, Y. Shvo, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 2073-2078.
- [42] R. Mechoulam, Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3273-3275.
- [43] A. Lago-Fernandez, V. Redondo, L. Hernandez-Folgado, L. Figuerola-Asencio, N. Jagerovic, *Methods Enzymol.* **2017**, *593*, 237-257.
- [44] F. Wang, Z. Zang, Q. Zhao, C. Xiaoyang, X. Lei, Y. Wang, Y. Ma, R. Cao, X. Song, L. Tang, M. K. Deyholos, J. Zhang, *ACS Synth. Biol.* **2024**, *13*, 2008-2018.
- [45] F. Korte, E. Hackel, H. Sieper, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *685*, 122-128.
- [46] T. Petrzilka, W. Haefliger, C. Sikemeier, G. Ohloff, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 719-723.
- [47] T. Petrzilka, W. Haefliger, C. Sikemeier, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1102-1134.
- [48] L. Dialer, D. Petrovic, U. Weigl, Process for the production of cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol, **2018**, Patent No.: US10059683B2.
- [49] M. C. Pirrung, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 12131-12136.
- [50] Y. Kobayashi, A. Takeuchi, Y. G. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2699-2702.
- [51] Z. P. Shultz, G. A. Lawrence, J. M. Jacobson, E. J. Cruz, J. W. Leahy, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 381-384.
- [52] V. Vaillancourt, K. F. Albizati, *J. Org. Chem.* **2002**, *57*, 3627-3631.
- [53] Y. Pauvert, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 6081-6085.
- [54] B. Jung, J. K. Lee, J. Kim, E. K. Kang, S. Y. Han, H. Y. Lee, I. S. Choi, *Chem. - Asian J.* **2019**, *14*, 3749-3762.
- [55] E. C. Taylor, K. Lenard, Y. Shvo, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 367-369.
- [56] K. E. Fahrenholtz, M. Lurie, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2079-2080.

- [57] R. Mechoulam, P. Braun, Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4552-4554.
- [58] P. Marzullo, F. Foschi, D. A. Coppini, F. Fanchini, L. Magnani, S. Rusconi, M. Luzzani, D. Passarella, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 2894-2901.
- [59] P. Seccamani, C. Franco, S. Protti, A. Porta, A. Profumo, D. Caprioglio, S. Salamone, B. Mannucci, D. Merli, *J. Nat. Prod.* **2021**, *84*, 2858-2865.
- [60] K. Mackie, *J. Neuroendocrinol.* **2008**, *20 Suppl 1*, 10-14.
- [61] A. Mazur, C. F. Lichti, P. L. Prather, A. K. Zielinska, S. M. Bratton, A. Gallus-Zawada, M. Finel, G. P. Miller, A. Radomska-Pandya, J. H. Moran, *Drug Metab. Dispos.* **2009**, *37*, 1496-1504.
- [62] Y. F. Lin, *Channels* **2021**, *15*, 408-423.
- [63] M. Maccarrone, M. Attina, A. Cartoni, M. Bari, A. Finazzi-Agro, *J. Neurochem.* **2001**, *76*, 594-601.
- [64] A. G. Hohmann, R. L. Suplita, 2nd, *AAPS J.* **2006**, *8*, E693-708.
- [65] M. W. Elmes, M. Kaczocha, W. T. Berger, K. Leung, B. P. Ralph, L. Wang, J. M. Sweeney, J. T. Miyauchi, S. E. Tsirka, I. Ojima, D. G. Deutsch, *J. Biol. Chem.* **2015**, *290*, 8711-8721.
- [66] J. P. Gouille, E. Sausseureau, C. Lacroix, *Ann. Pharm. Fr.* **2008**, *66*, 232-244.
- [67] C. Moore, S. Rana, C. Coulter, D. Day, M. Vincent, J. Soares, *J. Anal. Toxicol.* **2007**, *31*, 187-194.
- [68] J. L. Beers, A. K. Authement, N. Isoherranen, K. D. Jackson, *ACS Med. Chem. Lett.* **2023**, *14*, 614-620.
- [69] S. Chayasirisobhon, *Perm. J.* **2020**, *25*, 1-3.
- [70] M. Vandevenne, H. Vandenbussche, A. Verstraete, *Acta Clin. Belg.* **2000**, *55*, 323-333.
- [71] P. L. Williams, A. C. Moffat, *J. Pharm. Pharmacol.* **1980**, *32*, 445-448.
- [72] S. Nasrin, C. J. W. Watson, Y. X. Perez-Paramo, P. Lazarus, *Drug Metab. Dispos.* **2021**, *49*, 1070-1080.
- [73] Q. Zhang, P. W. Melchert, J. S. Markowitz, *Med. Uses Cannabis Cannabinoids* **2024**, *7*, 1-9.
- [74] W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 1368-1370.
- [75] W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349-354.
- [76] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2611-2624.
- [77] G. Helmchen, *Chirality* **2023**, *35*, 469-476.

- [78] J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric organic reactions*, Prentice-Hall, Inc., **1971**.
- [79] G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193-2222.
- [80] *stereoselective synthesis* in IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 5th ed. , International Union of Pure and Applied Chemistry, online version 5.0.0, **2025**.
- [81] D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828-5835.
- [82] Z. G. Brill, M. L. Condakes, C. P. Ting, T. J. Maimone, *Chem. Review* **2017**, *117*, 11753-11795.
- [83] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691-1693.
- [84] Q.-L. Zhou, Ed., *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley-VCH, **2011**.
- [85] The Nobel Prize in Chemistry 2001. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach 2025. Wed. 19 Mar 2025. .  
<<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/summary/>>
- [86] The Nobel Prize in Chemistry 2021. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach 2025. Wed. 19 Mar 2025.  
<<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/summary/>>
- [87] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1927**, *460*, 98-122.
- [88] The Nobel Prize in Chemistry 1950. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach 2025. Tue. 25 Mar 2025.  
<<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1950/summary/>>
- [89] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1668-1698.
- [90] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. E. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742-1773.
- [91] I. Fernandez, F. M. Bickelhaupt, *J. Comput. Chem.* **2014**, *35*, 371-376.
- [92] José I. García, José A. Mayoral, L. Salvatella, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2005*, 85-90.
- [93] R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388-4389.
- [94] Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217-9219.
- [95] Y. Kishi, T. Fukuyama, M. Aratani, F. Nakatsubo, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219-9221.
- [96] Y. Kishi, F. Nakatsubo, M. Aratani, T. Goto, S. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5129-5132.

- [97] Y. Kishi, F. Nakatsubo, M. Aratani, T. Goto, S. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5127-5128.
- [98] K. C. Nicolaou, J. J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sorensen, C. F. Claiborne, R. K. Guy, C. K. Hwang, M. Nakada, P. G. Nantermet, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634-644.
- [99] K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Ueno, R. K. Guy, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624-633.
- [100] K. C. Nicolaou, H. Ueno, J. J. Liu, P. G. Nantermet, Z. Yang, J. Renaud, K. Paulvannan, R. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *117*, 653-659.
- [101] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, P. G. Nantermet, C. F. Claiborne, J. Renaud, R. K. Guy, K. Shibayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645-652.
- [102] J. A. McCauley, K. Nagasawa, P. A. Lander, S. G. Mischke, M. A. Semones, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7647-7648.
- [103] K. Furuta, Y. Miwa, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6254-6255.
- [104] S. Ma, *Handbook of Cyclization Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [105] K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1561-1562.
- [106] K. Ishihara, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3049-3050.
- [107] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [108] M. N. Qureshi, F. Kanwal, M. Afridi, M. Akram, *World Appl. Sci. J.* **2012**, *19*, 918-923.
- [109] F. Russo, M. A. Vandelli, G. Biagini, M. Schmid, L. Luongo, M. Perrone, F. Ricciardi, S. Maione, A. Lagana, A. L. Capriotti, A. Gallo, L. Carbone, E. Perrone, G. Gigli, G. Cannazza, C. Citti, *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 11061.
- [110] O. Durydivka, P. Palivec, M. Gazdarica, K. Mackie, J. Blahos, M. Kuchar, *Sci. Rep.* **2024**, *14*, 9181.
- [111] Y. Gaoni, R. Mechoulam, *Isr. J. Chem.* **1986**, *6*, 679-690.
- [112] R. Anand, P. S. Cham, V. Gannedi, S. Sharma, M. Kumar, R. Singh, R. A. Vishwakarma, P. P. Singh, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4489-4498.
- [113] T. Bosquez-Berger, J. A. Gudorf, C. P. Kuntz, J. A. Desmond, J. P. Schleich, M. S. VanNieuwenhze, A. Straiker, *J. Med. Chem.* **2023**, *66*, 9466-9494.
- [114] M. Mascal, N. Hafezi, D. Wang, Y. Hu, G. Serra, M. L. Dallas, J. P. E. Spencer, *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 7778.
- [115] Q. Wu, M. Guo, L. Zou, Q. Wang, Y. Xia, *Molecules* **2023**, *28*.

- [116] D. Baudry, M. Ephritikhine, H. Felkin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**.
- [117] J. J. Oltvoort, C. A. A. Van Boeckel, J. H. De Koning, J. H. Van Boom, *Synthesis* **1981**, 1981, 305-308.
- [118] N. Hussain, E. Delar, M. Piochon, M. C. Groleau, F. Tebbji, A. Sellam, E. Deziel, C. Gauthier, *Carbohydr. Res.* **2021**, 507, 108373.
- [119] D. Masilamani, E. H. Manahan, J. Vitrone, M. M. Rogic, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4918-4931.
- [120] E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, I. Barranco, E. Cabrera, E. Alvarez, A. Lara, R. Alvarez-Manzaneda, M. Hmamouchi, H. Es-Samti, *Tetrahedron* **2007**, 63, 11943-11951.
- [121] S. Serra, E. Brenna, C. Fuganti, F. Maggioni, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3313-3319.
- [122] Á. Cantín, C. Lull, J. Primo, M. A. Miranda, E. Primo-Yúfera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 677-683.
- [123] J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen, T. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**.
- [124] S. Inoue, R. Kim, Y. Hoshino, K. Honda, *Chem Commun (Camb)* **2006**, 1974-1976.
- [125] S. Inoue, C. Kosugi, Z. G. Lu, K. Sato, *Jpn. J. Chem.* **1992**, 45-52.
- [126] F. Fernández, M. Gómez, S. Jansat, G. Muller, E. Martin, L. Flores-Santos, P. X. García, A. Acosta, A. Aghmiz, M. Giménez-Pedrós, A. M. Masdeu-Bultó, M. Diéguez, C. Claver, M. Á. Maestro, *Organometallics* **2005**, 24, 3946-3956.
- [127] K. Sato, S. Inoue, K. Ozawa, T. Kobayashi, T. Ota, M. Tazaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**.
- [128] M. Begtrup, H. Tohma, T. Maegawa, Y. Kita, *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)* **2003**, 2003, 62-70.
- [129] L. Crombie, W. M. L. Crombie, D. F. Firth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1251-1253.
- [130] A. Sen, W. Grosch, *Flavour Fragrance J.* **1990**, 5, 233-234.
- [131] F. Saccoccia, M. Brindisi, R. Gimmelli, N. Relitti, A. Guidi, A. P. Saraswati, C. Cavella, S. Brogi, G. Chemi, S. Butini, G. Papoff, J. Senger, D. Herp, M. Jung, G. Campiani, S. Gemma, G. Ruberti, *ACS Infect. Dis.* **2020**, 6, 100-113.
- [132] F. Korte, E. Dlugosch, U. Claussen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 693, 165-170.
- [133] L. Minuti, E. Ballerini, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5392-5403.
- [134] E. Ballerini, L. Minuti, O. Piermatti, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4251-4260.

- [135] L. Minuti, A. Temperini, E. Ballerini, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7923-7931.
- [136] I. T. Harrison, *J. Chem. Soc. D* **1969**.
- [137] T. R. Hoye, P. E. Humpal, B. Moon, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4982-4983.
- [138] M. Ghiaci, J. Asghari, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 973-979.
- [139] P. Wei, D. Zhang, Z. Gao, W. Cai, W. Xu, L. Tang, G. Zhao, *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 1457-1470.
- [140] A. D. William, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8771-8782.
- [141] W. E. Childers, H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.* **2002**, *49*, 5276-5277.
- [142] E. L. Pearson, N. Kanizaj, A. C. Willis, M. N. Paddon-Row, M. S. Sherburn, *Chemistry* **2010**, *16*, 8280-8284.
- [143] X. Lei, A. Jalla, M. Abou Shama, J. Stafford, B. Cao, *Synthesis* **2015**, *47*, 2578-2585.
- [144] W. D. G. Brittain, S. L. Cobb, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2110-2115.
- [145] U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, *Chem. Rev.* **2002**, *93*, 741-761.
- [146] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Review* **2017**, *117*, 11796-11893.
- [147] C. C. Mahlenbrey, F. Menzel, T. Ziegler, J. Neumaier, *React. Chem. Eng.* **2025**, Accepted Manuscript, *Enabling Easy Access to Flow Chemistry: Stainless Steel Reactors with Heating and Cooling Device from a Standard FDM 3D Printer*, 10.1039/d5re00326a.
- [148] M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, K. Suzuki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1229-1232.
- [149] M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1308-1311.
- [150] J. P. Yardley, r. H. Fletcher, *Synthesis* **1976**, *1976*, 244-244.
- [151] R. K. Kannasani, V. V. Peruri, S. R. Battula, *Chem. Cent. J.* **2012**, *6*, 136.
- [152] C. Ramesh, N. Ravindranath, B. Das, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7101-7103.
- [153] J. H. Han, Y. E. Kwon, J.-H. Sohn, D. H. Ryu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1673-1677.
- [154] S. Amano, N. Takemura, M. Ohtsuka, S. Ogawa, N. Chida, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3855-3870.
- [155] F. Bächle, Dissertation, Glycokonjugierte Phthalocyanine, Eberhard Karls Universität Tübingen (Tübingen), **2019**.

- 
- [156] M. A. Abdel-Rahman, H. W. Elliott, R. Binks, W. Kung, H. Rapoport, *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 1-6.
- [157] D. R. Williams, B. A. Barner, K. Nishitani, J. G. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 104, 4708-4710.
- [158] N. A. Petasis, M. M. Morshed, M. S. Ahmad, M. M. Hossain, P. C. Trippier, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2012**.
- [159] H. Seto, L. N. Mander, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2823-2828.
- [160] D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. von Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7559-7573.
- [161] B. Yang, S. Gao, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7926-7953.
- [162] W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals (8th Edition)*, Butterworth-Heinemann, Oxford, **2003**.
- [163] G. Guy, V. Knappertz, B. Whalley, M. Woolley-Roberts, Cannabidiol-Type Cannabinoid Compound, **2021**, Patent No.: WO 2021/099781 A1.