

## SYNTHESE DE $\Delta^8$ ET $\Delta^9$ - TETRAHYDROCANNABINOL DEUTERIES ET TRITIUMS \*

Henri Hoellinger, Nguyen-Hoang-Nam, Jean-François Decauchereux et Louis Pichat \*\*

INSERM - Unité de Recherche de Toxicologie Expérimentale,  
Hôpital Fernand Widal - 200 rue du Faubourg Saint-Denis  
75475 Paris Cédex 10 (France)

Received July 26, 1976

### SUMMARY

*Cross-coupling of 3,5-dimethoxybenzyl bromide and 4-butenmagnesium bromide in presence of  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  afforded 1-(3,5-dimethoxyphenyl)-4pentene. Demethylation of the latter by methylmagnesium iodide in xylene gave rise to 4',5'-dehydro-olivetol. The latter, condensed with trans-p-mentha-2,8-dien-1-ol in the presence of either boron trifluoride etherate or p-toluenesulfonic acid, gave 4',5'-dehydro- $\Delta^9$ - and  $\Delta^8$ -THC respectively. 4',5'-dehydro- $\Delta^8$ -THC was also obtained by isomerization of 4',5'-dehydro- $\Delta^9$ -THC. Catalytic selective reduction of these precursors with deuterium or tritium, in the presence of tris(triphenylphosphine)rhodium chloride, afforded  $\Delta^9$ -THC-4',5'- $^2\text{H}$  or  $\Delta^9$ -THC-4',5'- $^3\text{H}$  (50 Ci/mMole) and  $\Delta^8$ -THC-4',5'- $^2\text{H}$  or  $\Delta^8$ -THC-4',5'- $^3\text{H}$  (56 Ci/mMole).*

Key Words : Deuterium, Tritium, 4',5'-dehydroolivetol, 4',5'-dehydro- $\Delta^9$ - and  $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol.

L'importance des toxicomanies liées à l'utilisation du Cannabis et les faibles concentrations du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) au niveau des substrats biologiques nécessitent l'utilisation des molécules marquées à très haute radioactivité spécifique pour la mise au point des méthodes de détection et de dosage du  $\Delta^9$ -THC.

\* Travail effectué au Service des Molécules Marquées, CEN-Saclay

\*\* Service des Molécules Marquées, CEN-Saclay, Bp n° 2 -  
91190 Gif sur Yvette (France)

Le  $\Delta^9$ -THC marqué au  $^{14}\text{C}$  préparé dans notre laboratoire (1) a une activité spécifique (28,7 mCi/mMole) insuffisante pour ce travail. Le présent mémoire décrit la méthode de préparation de  $\Delta^9$ -THC et de son isomère, le  $\Delta^8$ -THC marqués au deutérium et au tritium par réduction catalytique sélective des  $\Delta^8$ - et  $\Delta^9$ -déhydro-4',5'-THC.

Cette méthode de réduction du squelette hydrocarboné préformé du THC permet l'introduction de deutérium ou de tritium au dernier stade de la synthèse, à une activité spécifique voisine de la théorie.

Au moment de la rédaction de ce mémoire nous avons eu connaissance de la publication de Pitt et al. dans ce journal (2) sur le même sujet. Toutefois, notre travail diffère de celui de ces auteurs sur deux points. La voie d'accès aux précurseurs éthyléniques  $\Delta^8$ - et  $\Delta^9$ -déhydro-4'-5'-THC est différente. Les conditions de réduction catalytique sélective avec le deutérium ou le tritium ne sont pas identiques.

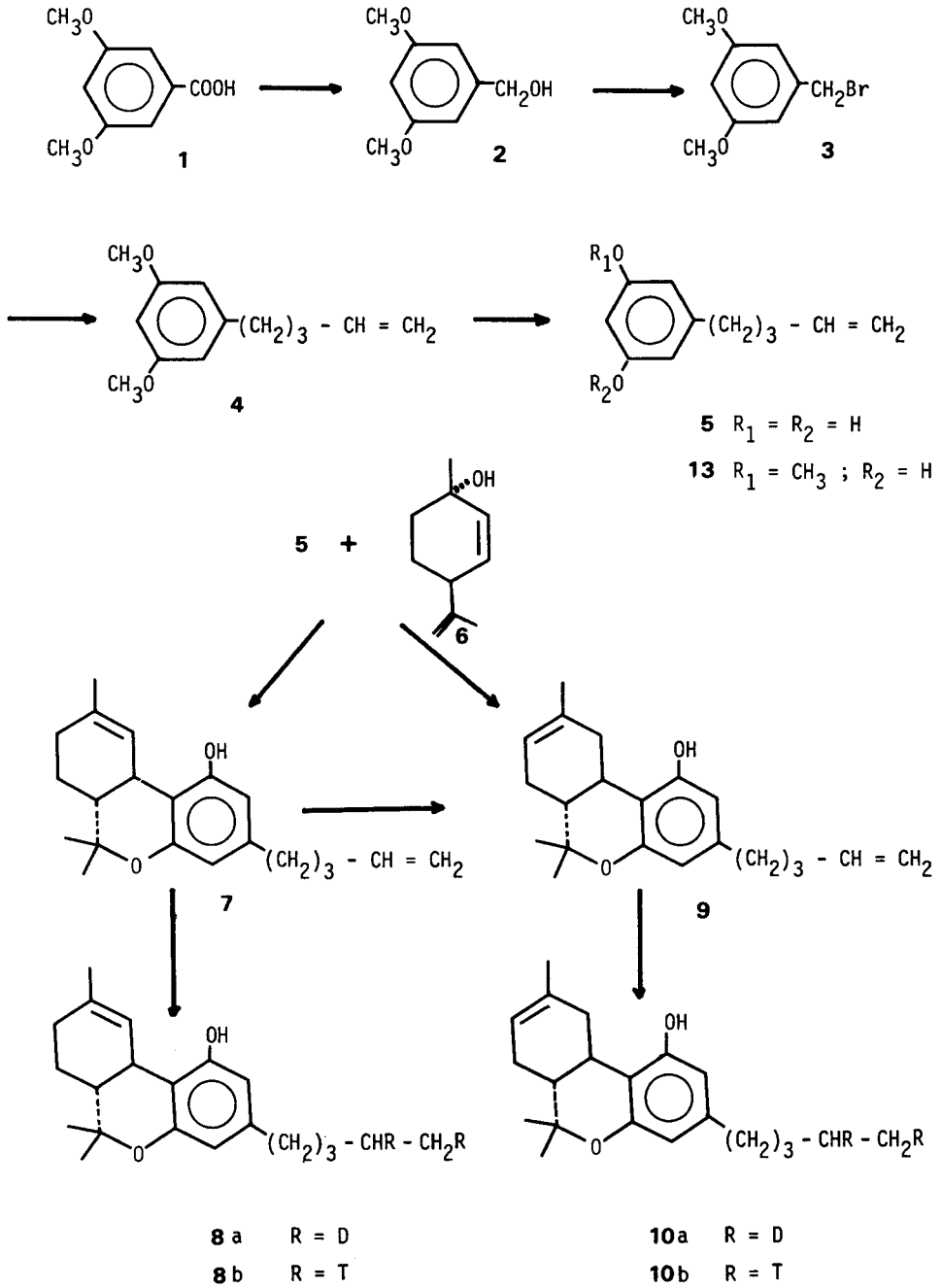
Dans notre méthode (Schéma 1), le  $\Delta^9$ -déhydro-4',5'-THC **7** est obtenu directement par condensation (3) du trans-p-menthadiène-2,8 ol-1 **6** avec le déhydro-4',5' olivetol **5**, lui-même obtenu à partir de l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque **1**. La méthode décrite par Pitt (2) crée la double liaison en 4',5' par débromhydratation du bromo-5'  $\Delta^8$ -THC élaboré à partir de bromo-5' olivetol.

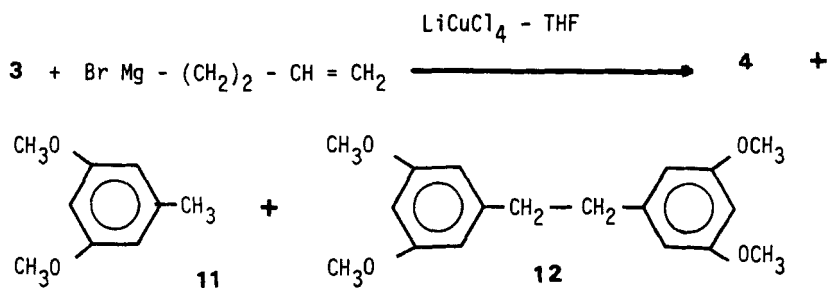
Le bromure **3** a été préparé par des méthodes déjà décrites (4,5). Pour l'obtention du (diméthoxy-3,5 phényl)-1 pentène-4 **4**, nous avons essayé plusieurs méthodes de couplage bromure **3** bromo-1 butène-4. L'action du bromure de butène-4 magnésium sur **3** en présence du CuI selon (6) apporte seulement 5-8 % de **4**. La condensation du bromure de diméthoxy-3,5 benzylmagnésium avec le bromo-1 butène-4 catalysée par  $\text{FeCl}_3$  (7) donne le dérivé **12**. Le couplage du dérivé lithié du bromo-1 butène-4 et le bromure **3** en présence de CuI (8) ne nous a pas fourni non plus de dérivé **4**.

Finalement, le dérivé éthylénique **4** a été obtenu avec un rendement de 50 % par couplage de bromure **3** bromure de butène-4 magnésium en présence de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  dans le THF à la température ambiante selon Tamura et Kochi (9).

Le spectre de masse de **4** présente un pic moléculaire à  $M^+ = 206$  et deux fragments m/e 151 et 137 correspondant respectivement à la coupure de la chaîne en C(1') et C(2') et de la chaîne elle-même. Son spectre RMN montre entre 5,04 et 6,48 ppm les signaux caractéristiques des protons vinyliques. Deux produits secondaires **11** et **12** (5) ont été isolés, et identifiés par RMN et spectrométrie de masse.

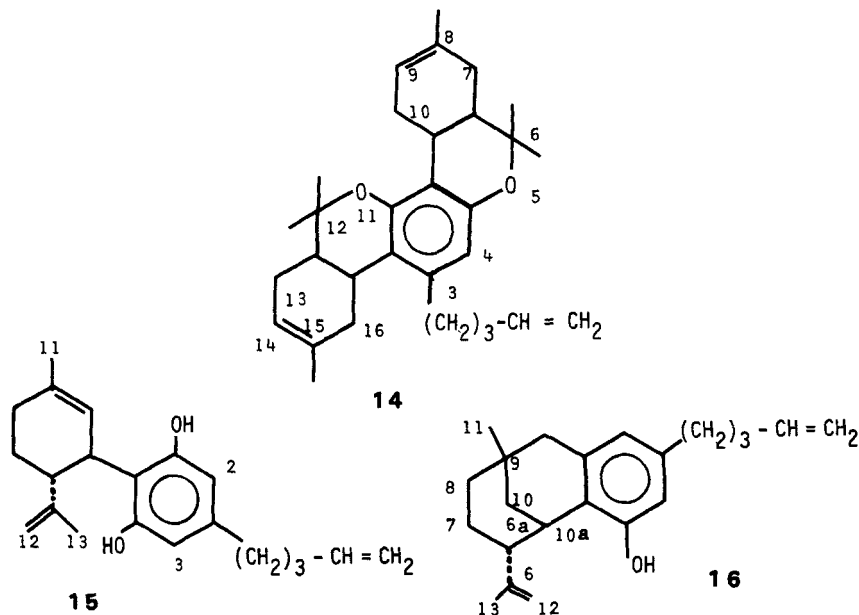
## SCHEMA 1





Les réactifs courants de déméthylation (IH, chlorure de pyridinium,  $\text{BBr}_3$ ) réagissent sur la double liaison pour donner des composés d'addition. La déméthylation de **4** a donc été réalisée par l'iodure de méthylmagnésium dans le xylène à reflux (10) pour fournir le déhydro-4',5' olivetoïl **5**. La chromatographie sur couche mince préparative nous a permis d'obtenir **5** pur avec un rendement de 55 % et d'isoler 35 % de monométhoxy déhydro-4',5' olivetoïl **13**.

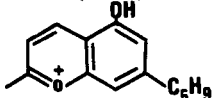
Le spectre RMN de **5** montre entre 4,35 et 5,90 ppm les signaux caractéristiques des 3 protons vinyliques. Le singulet correspondant aux deux méthoxy a complètement disparu. Son spectre de masse présente un pic moléculaire à  $\text{M}^+ = 178$ .



Le  $\Delta^9$ -déhydro-4',5' THC **7** a été obtenu selon (3) avec un rendement de 43 % en produit purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. Cette purification ne nous a pas permis de mettre en évidence la

présence de  $\Delta^6$ -iso-déhydro-4',5' THC anormal et de  $\Delta^9$ -déhydro-4',5' THC anormal (3). Nous avons pu, néanmoins, isoler le produit d'addition **14** (6%) (3,5), le déhydro-4',5' cannabidiol **15** (3%) (12, 13) et le  $\Delta^6$ -iso-déhydro-4',5' THC **16** (10%) (3, 5, 11-13).

Le spectre de masse de **7** montre un pic moléculaire à  $M^+ = 312$  (100%) et deux fragments  $m/e$  297 (45%) et 229 (33%) correspondant

respectivement à  $M - 15$  ( $CH_3$ ) et  $M - 83$  . Son

spectre RMN présente à 6,30 et 6,48 ppm deux singulets correspondant aux deux protons aromatiques, à 5,05 - 6,20 ppm les signaux des protons vinyliques et, en particulier à 6,64 ppm un large singulet dû au proton en C(10).

Le spectre de masse de **14** présente un pic moléculaire à  $M^+ = 446$ , et son spectre RMN montre à 5,75 ppm un singulet attribué aux deux protons oléfiniques en C(8) et C(14).

Dans son spectre de masse le dérivé **16** donne un pic moléculaire à  $M^+ = 312$  et un fragment  $m/e = 229$  (100%). En RMN, il présente à 1,79 ppm un singulet et à 5,18 ppm un multiplet correspondant respectivement au méthyle - 13 et aux deux protons oléfiniques en C(12).

Le dérivé cannabidiol **15** a été également identifié par RMN et spectrométrie de masse.

Le  $\Delta^8$ -déhydro-4',5'-THC **9** a été obtenu par deux voies. La première (Méthode A), qui est classique, consiste à condenser **5** et **6** en présence d'acide p-toluènesulfonique (5). La purification du produit brut par chromatographie sur colonne de gel de silice a permis d'isoler **9** pur (40%), le produit d'addition **14** (11%) et le déhydro-4',5' cannabidiol **15** (15%).

Le spectre RMN de **9** montre un multiplet étroit à 5,40 ppm dû au proton en C(8). Cette structure a été confirmée par le spectre de masse qui présente un pic moléculaire à  $M^+ = 312$  (100%) et deux fragments  $m/e$  297 (12%) et 229 (60%). Les différences de pourcentage d'abondance relative de ces deux fragments par rapport à ceux du dérivé  $\Delta^9$  **7**, obtenus dans les mêmes conditions, sont en faveur de la structure  $\Delta^8$ .

La deuxième voie (Méthode B) permettant d'obtenir le  $\Delta^8$ -déhydro-4',5' THC **9** consiste à isomériser le dérivé  $\Delta^9$  **7** à l'aide de l'acide p-toluènesulfonique en milieu benzénique (3,12), avec un rendement de 75% en produit purifié.

### Deutération

La réduction sélective du  $\Delta^9$ - et du  $\Delta^8$ -déhydro-4',5' THC en solution dans l'acétate d'éthyle par le deutérium en présence de chlorure de rhodium tris(triphénylphosphine) (14,15) donne le  $\Delta^9$ -THC  $^2\text{H}$ -4',5' **8a** et le  $\Delta^8$ -THC  $^2\text{H}$ -4',5' **10a**. Après purification, l'analyse par spectrométrie de masse donne 95 % d'incorporation de deutérium pour le dérivé  $\Delta^9$  **8a** (80 %) et 93 % pour le dérivé  $\Delta^8$  **10a** (75 %).

Dans la réduction de **9** nous n'avons pas obtenu d'hexahydrocannabinol signalé par Pitt (2). L'absence de réduction partielle de la double liaison C(8) - C(9) serait due au temps de réaction relativement court (2 h) favorisé par l'utilisation d'acétate d'éthyle à la place du benzène.

Le deutération de **9** en présence de dichlorure de ruthénium tris(triphénylphosphine) selon (2) nous a fourni **10a** (92 % d'incorporation de deutérium) avec un rendement en produit purifié (60 %) inférieur à celui obtenu par notre technique.

### Tritiation

La tritiation de **7** et **9** a été réalisée avec le tritium gaz dans les mêmes conditions que pour la deutération. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le  $\Delta^9$ -THC  $^3\text{H}$ -4',5' **8b** (50 Ci/mMole) et le  $\Delta^8$ -THC  $^3\text{H}$ -4',5' **10b** (56 Ci/mMole) ont été obtenus avec un rendement radioactif moyen de 70 %.

L'identité et la pureté des produits ont été contrôlées par chromatographie en couche mince (CCM) et en phase gazeuse (CPG), par spectrométrie infrarouge (IR) et ultraviolette (UV), par résonance magnétique nucléaire du proton (RMN) et par spectrométrie de masse (SM).

### REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement Monsieur le Professeur M. Paris du Laboratoire de Matière Médicale au Centre d'Etudes Pharmaceutiques de Chatenay-Malabry (France) et Monsieur Charles C. Bryan, Président de Firmenich Incorporated (USA) qui nous ont fait don respectivement de  $\Delta^8$  et  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, et de trans-p-menthadiène-2,8 ol-1.

### PARTIE EXPERIMENTALE

La CCM a été effectuée sur des plaques de gel de silice 60 F 254 Merck. La CPG a été réalisée sur un appareil Aerograph 200 pour les produits inactifs ou sur appareil Microtek MT 220 pour les produits marqués avec

détection à ionisation de flamme et détection de la radioactivité par scintillation ; colonne "Chromosorb G" imprégné à 2 % de silicone XE-60. Les spectres IR (produits purs) ont été obtenus au moyen d'un spectromètre Perkin-Elmer 221 et les spectres UV, au moyen d'un spectromètre Beckman DK-2A. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil "Jeol C 60 HL" ou sur un appareil Varian CFT 20 X (référence interne TMS, déplacements chimiques en ppm). Les spectres de masse ont été effectués par introduction directe du produit dans la source d'un spectromètre Varian CH 7.

(Diméthoxy-3,5 phényl)-1 pentène-4 4

Au mélange de 0,46 M de bromure **3** en solution dans 920 ml de THF et de 900 ml d'une solution de bromure de butène-4 magnésium dans le THF (0,75 M/L) refroidi par un bain de glace sont ajoutés, goutte à goutte et sous agitation, 30 ml d'une solution de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  dans le THF (9). Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante et à l'abri de la lumière pendant une nuit. Après addition de  $\text{HCl N}$ , extraction à l'éther, on lave la phase organique successivement avec une solution de bicarbonate de sodium 5 %, avec de l'eau, on sèche et évapore le solvant sous vide. La distillation donne 22 g (30 %) de diméthoxy-3,5 toluène **11** ( $E_b = 63-64^\circ\text{C}/1\text{mm}$ ) et 44 g (50 %) de (diméthoxy-3,5 phényl)-1 pentène-4 **4** ( $E_b : 98^\circ\text{C}/1\text{mm}$ ), et la recristallisation du résidu de distillation fournit 10 g (14 %) de 1,2-bis-((diméthoxy-3,5 phényl)-1) éthane **12**,  $F = 109^\circ$  (benzène).

Dérivé **4** :

IR  $\nu \text{ cm}^{-1} = 1150, 1060, 1615, 2835$

UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}} = 279,5$  et  $273 \text{ nm}$

CCM et CPG = tableau I, RMN = tableau II

SM = pics à  $m/e$  206 ( $M^+$ ) (54 %), 152 (100 %), 165 (5 %)

Dérivé **11**:

IR  $\nu \text{ cm}^{-1} = 1065, 1145, 2840, 2945$

UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}} = 279, 5$  et  $272,5 \text{ nm}$

CCM et CPG = tableau I, RMN = tableau II

SM = pics à  $m/e$  152 ( $M^+$ ) (56 %), 105 (97 %), 81 (100 %)

Dérivé **12**:

IR (KBr)  $\nu \text{ cm}^{-1} = 1060, 1130, 2840$

UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}} = 280$  et  $273,5 \text{ nm}$

CCM et CPG = tableau I, RMN = tableau II

SM = pics à  $m/e$  302 ( $M^+$ ) (67 %), 239 (5 %), 151 (100 %)

(Dihydroxy-3,5 phényl)-1 pentène-4 ou déhydro- 4',5' olivetol 5

A 625 ml (1,25 M, 2 M/L) d'une solution étherée d'iodure de méthylmagnésium évaporée à sec sous un courant d'azote sont ajoutés 500 ml

de xylène. A cette suspension est ajoutée goutte à goutte, sous agitation et à la température ambiante, une solution de 25,75 g (0,125 M) de **4** dans 500 ml de xylène, et le mélange réactionnel est chauffé au reflux avec une vive agitation pendant 24 h. Le mélange refroidi est versé dans la glace-acide sulfurique 6N, la phase organique est lavée avec de l'eau, puis extraite avec de la soude 2N. La phase aqueuse alcaline est lavée avec de l'éther, neutralisée avec l'acide chlorhydrique N et après traitement habituel on purifie le produit par CCM préparative (plaques 20 x 40, gel de silice 60 F 254 Merck, cyclohexane - acétate d'éthyle 50 : 50). On obtient ainsi **5** pur (huile, 55 %) et le (méthoxy-3 hydroxy-5 phényl)-1 pentène-4 **13** (huile, 35 %).

Dérivé 5 :

IR  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  = 1140, 995, 1600, 3300

UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  = 278 nm

CCM et CPG = tableau I, RMN = tableau II

SM = pics à m/e 178 ( $M^+$ ) (36 %), 136 (7 %), 124 (100 %)

Dérivé 13 :

IR  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  = 1130, 1030, 2850, 3300

UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  = 279,5 nm

CCM et CPG = tableau I, RMN : tableau II

SM = pics à m/e 192 ( $M^+$ ) (79 %), 163 (31 %), 138 (100 %)

$\Delta^9$ -Déhydro-4',5' THC 7

A une solution de 214 mg (1,2 mmoles) de déhydro-4',5' olivetol **5**, 198 mg (1,3 mmoles) de trans-p-menthadiène-2,8 ol-1 **6** (Firmenich) et 900 mg de sulfate de magnésium dans 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre refroidie à 0° C est ajoutée, sous agitation et sous atmosphère d'azote sec, une solution de 0,4 ml de monoéthérate de trifluorure de bore (Merck-Schuchardt) dans 4,6 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre. Après vive agitation du mélange à 0° C pendant 1 h, on ajoute 2 g de bicarbonate de sodium. Au bout de 30 mn la suspension devenue jaune claire est filtrée, lavée, séchée et évaporée à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice 60 Merck prête à l'emploi (dimension C). Le gradient d'élution est obtenu en ajoutant progressivement un mélange d'hexane-éther éthylique 80-20 dans l'hexane. On détecte les produits absorbants dans l'UV et recueille les fractions de 1 ml environ toutes les 10 minutes. On isole ainsi dans l'ordre 22 mg (6 %) de produit de double cyclisation **14**, 37 mg (10 %) de  $\Delta^6$ -iso-déhydro-4',5' THC **16**, 158 mg (43 %) de  $\Delta^9$ -déhydro-4',5' THC **7** et 11 mg (3 %) de déhydro-4',5' cannabidiol **15**.

Dérivé 7 :

CCM et CPG = tableau I, RMN = tableau III



SM = pics à m/e 312 ( $M^+$ ) (100 %), 297 (45 %), 258 (60 %), 229 (35 %)

Dérivé 14 :

CCM et CPG = tableau I, RMN = tableau III

SM = pics à m/e 446 ( $M^+$ ) (22 %), 312 (23 %), 244 (45 %), 229 (100 %)  
175 (74 %)

Dérivé 15 :

CCM et CPG = tableau I, RMN : tableau III

SM = pics à m/e 312 ( $M^+$ ) (31 %), 244 (61 %), 230 (31 %), 229 (100 %)  
190 (19 %), 187 (21 %), 175 (22 %)

Dérivé 16 :

CCM et CPG = tableau I, RMN = tableau III

SM = pics à m/e 312 ( $M^+$ ) (43 %), 297 (8 %), 258 (25 %), 230 (30 %)  
229 (100 %)

$\Delta^8$ -Déhydro-4',5' THC 9

Méthode A

Sous atmosphère d'azote sec, on introduit dans un ballon à trois tubulures muni d'une barrière de tamis 3Å 2,6 g (14,6 mMoles) de **5** en solution dans 60 ml de benzène anhydre, 430 mg (2,5 mMoles) d'acide p-toluènesulfonique et 2,45 g (16 mMoles) de **6**. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 2h1/2. Après traitement de la phase organique et évaporation à sec l'huile obtenue est purifiée comme pour le dérivé **7**. On recueille 495 mg (11 %) de **14**, 1,8 g (40 %) de  $\Delta^8$ -déhydro-4',5' THC **9**, 675 mg (15 %) de **15**, et deux impuretés non identifiées (10 %).

Méthode B

La solution de 103 mg (0,33 mMole) de **7** et 9 mg (0,06 mMole) d'acide p-toluènesulfonique dans 3,5 ml de benzène anhydre est chauffée au reflux pendant 30 minutes, la réaction étant suivie par CPG. Après traitement et purification comme précédemment, on obtient 77 mg (75 %) de **9**.

CCM et CPG = tableau I, RMN = tableau III

SM = pics à m/e 312 ( $M^+$ ) (100 %), 258 (87 %), 229 (61 %), 149 (40 %)

$\Delta^9$ -THC  $^2\text{H}$ -4',5' 8a

Le micro ballon à 2 tubulures contenant 4,4 mg de chlorure de rhodium tris(triphénylphosphine) (Fluka) est longuement balayé par du deuterium. La solution de 15 mg (48  $\mu$ Moles) de **7** dans 0,75 ml d'acétate d'éthyle est injectée et le mélange réactionnel est agité, à l'abri de la lumière, pendant 2 h. Après évaporation du solvant, le résidu est repris

par de l'hexane et filtré. Après purification comme pour le dérivé **7**, on obtient 12 mg (80 %) de **8a** contrôlé par UV, par CMM et CPG (tableau I), par RMN (tableau III).

SM = 318 (19 %), 317 (90 %), 316 ( $M^+$ ) (100 %), 315 (30 %), 302 (78 %)  
301 (95 %), 274 (33 %), 273 (33 %), 258 (75 %)

$\Delta^8$ -THC  $^2$ H-4',5' **10a**

Préparé à partir de 10 mg (33  $\mu$ Moles) de **9** dans 0,5 ml d'acétate d'éthyle et 3 mg de catalyseur. Rdt = 7,5 mg (75 %), contrôlé par UV, CCM et CPG (tableau I), RMN (tableau III).

SM = 318 (25 %), 317 (82 %), 316 ( $M^+$ ) (100 %), 315 (15 %), 273 (86 %)  
258 (85 %), 233 (96 %).

$\Delta^9$ -THC  $^3$ H-4',5' **8b**

Le mélange de 31 mg (0,1 mMole) de **7** dans 1,5 ml d'acétate d'éthyle et 15 mg de catalyseur est dégazé, congelé et mis sous atmosphère de tritium gaz. On laisse le mélange revenir à la température ambiante et agite pendant 2 h. Après purification, on obtient 22 mg (3,5 Ci, Rdt = 70 %) de **8b** avec 96 % de pureté radiochimique et une activité spécifique de 50 Ci/mMole.

$\Delta^8$ -THC  $^3$ H-4',5' **10b**

Préparé à partir de 50 mg (0,15 mMole) de **9** dans 2,5 ml d'acétate d'éthyle et 15 mg de catalyseur. Après purification, on obtient 34 mg (6,1 Ci, Rdt = 75 %) de **10b** avec 96 % de pureté radiochimique et une activité spécifique de 56 Ci/mM.

La pureté chimique de **8b** et **10b** est contrôlée par spectrophotométrie UV en solution dans le méthanol à 277-283  $m\mu$  pour le dérivé **8b** et à 275-283  $m\mu$  pour **10b**. Leur pureté radiochimique est déterminée par CCM et CPG (tableau I).

Tableau I

Produits	CCM - Révélateurs = UV et sel de bleu solide B Rf - Solvants					CPG - Temps de rétention	
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	225° C	240° C
<u>3</u>	0,85	0,92	0,93			0,11	
<u>4</u>	0,89	0,91	0,93			0,13	
<u>5</u>	0,34	0,56				1	
<u>11</u>	0,87	0,85	0,94			0,08	
<u>12</u>	0,79	0,92	0,92			2,18	
<u>13</u>	0,68	0,82	0,38			0,32	
<u>7</u>			0,49	0,45	0,44		1,13
<u>8a</u> , <u>8b</u>			0,56	0,51	0,51		1
<u>9</u>			0,50	0,46	0,51		0,95
<u>10a</u> , <u>10b</u>			0,57	0,56	0,57		0,90
<u>14</u>			0,77	0,67	0,66		1,01
<u>15</u>			0,57	0,50			0,84
<u>16</u>			0,49	0,51	0,44		0,79

(a) Cyclohexane - AcOEt 70:30 ; (b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH 10 %  
(c) CHCl<sub>3</sub> ; (d) n-Hexane - Ether 80:20  
(e) C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>

Tableau II RMN des composés de la synthèse de 5

Produits	2H arom	1H arom	6H, OCH <sub>3</sub>	2H, CH <sub>2</sub> -1'	4H, CH <sub>2</sub> -2' CH <sub>2</sub> -3'	H, CH-4'	H, Cis-CH-5'	H, trans-CH-5'	3H, Ar-CH <sub>3</sub>
<u>3(a)</u>	6,44(d) J=2,5 Hz	6,30(t) J=2,5 Hz	3,70(s)	4,33(s)					
<u>4(a)</u>	6,56 (s,3H)		3,74(s)	2,61(t) J=7,5 Hz	1,35-2,24(m)	5,64-6,48(m)	5,04(s) (*)	5,28(d) J=4,5 Hz	
<u>5(b)</u>	6,55(d) J=1,1 Hz	6,70(t) J=1 Hz		2,68(t) J=7,5 Hz	1,50-2,35(m)	5,60-6,20(m)	4,85(s) (*)	5,05(d) J=3,75 Hz	2,28(s)
<u>11(a)</u>		6,49(s,3H)	3,68(s)						
<u>12(a)</u>	6,46(s,6H)		3,87(s,12H)	2,80 (s,4H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )					
<u>13(a)</u>	6,50(t,3H) J=4,5 Hz		3,90(s)	2,65(t) J=7,5 Hz	1-2,35(m)	5,75-6,50(m)	5,10(s) (*)	5,30(d) J=4,5 Hz	
	(a) CD Cl <sub>3</sub>	(b) Pyridine D <sub>5</sub>	(*) Large						



Tableau III RMN des composés de la synthèse 8a et 10a

PRODUITS	CH <sub>3</sub> C-6	CH <sub>3</sub> -11	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> 1'	CH <sub>3</sub> 5'	H 4'	H 5' cis	H 5' trans	H 10a ax	H-C2 ou H-C4	H-C10 ou H-C8	CH <sub>3</sub> -13	CH <sub>2</sub> -12
$\Delta^9$ -THC (a)	1,02(s)	1,61(s)	0,6-2,5(m)	2,33(t) J=6,75	0,88(s)			3,10(s)	5,81(s) 6,09(s)	6,25(s)			
$\Delta^8$ -THC (a)	1,05(s)	1,65(s)	0,8-2,7(m)	2,35(t) J=6,75	0,88(s)			3,01(s)	5,88(s) 6,08(s)	5,30(s)			
<u>7</u> (a)	1,10(s)	1,75(s)		2,52(t) J=7,5	5,70-6,20(m)		5,05(s)	5,32(d) J=5,25	6,30(s) 6,48(s)	6,64(s)			
<u>8a</u> (b)	1,05(s)	1,65(s)		2,43(t) J=7,5				3,25(m)	6,08(s) 6,20(s)	6,22(s)			
<u>9</u> (b)	1,12(s)	1,71(s)		2,51(t) J=7,5	5,68-6,30(m)		5,05(s)	5,29(d) J=5,25	6,37(s) 6,50(s)	5,62(s)			
<u>10a</u> (a)	1,09(s)	1,70(s)		2,42(t) J=7,5				3,20(m)	6,18(s) 6,22(s)	5,50(s)			
<u>14</u> (b)	C-6 et C-12 1,15(s)	C-8 et C-15 1,82(m)					5,01(s)	5,25(d) J=5,25	6,10(s)	C-8 et C-14 5,75(m)			
<u>15</u> (b)		1,70(s)		2,52(t) J=7,5	5,50-6,30(m)		5,00(s)	5,21(d) J=5,25	6,40(s)	5,71(m)		1,82(m)	4,73(d) J=7,5
<u>16</u> (a)		1,38(s)		2,55(t) J=7,5	5,65-6,28(m)			5,28(d) J=5,25	6,28(s) 6,48(s)			1,79(m)	5,18(m)

(a) CCl<sub>4</sub>(b) CDCl<sub>3</sub>

REFERENCES

- 1 - Nguyen-Hoang-Nam, J.P. Beaucourt, H. Hoellinger et L. Pichat, Bull. Soc. Chim., 1974, p. 1367.
- 2 - C.G. Pitt, D.T. Hobbs, H. Schran, C.E. Twine Jr. et D.L. Williams, J. Lab. Compounds, 1975, 11, 551.
- 3 - R.K. Razdan, H.C. Dalzell et G.R. Handrick, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 5860.
- 4 - R. Adams, M. Harfenist et S. Loewe, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 1624.
- 5 - T. Petrzilka, W. Haefliger et C. Sikemeier, Helv. Chim. Acta, 1969, 52, 1102.
- 6 - M. Tamura et J. Kochi, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 1485.
- 7 - M. Tamura et J. Kochi, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 1487.
- 8 - G.M. Whitesides, W.F. Fischer Jr., J.S. Filippo Jr., R.W. Bashe et H.O. House, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 4871.
- 9 - M. Tamura et J. Kochi, Synthesis, 1971, p. 303.
- 10 - A.L. Wilds et W.B. Mc Cormack, J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4127.  
H. Meerwein, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, George Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, Vol. VI/3, p. 160.
- 11 - R.K. Razdan et G.R. Handrick, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 6061.
- 12 - R. Mechoulam, P. Braun et Y. Gaoni, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 6159.
- 13 - Y. Gaoni et R. Mechoulam, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 217.
- 14 - J.A. Osborn, F.H. Jardine, J.F. Young et G. Wilkinson, J. Chem. Soc., 1966, p. 1711.
- 15 - J.R. Morandi et H.B. Jensen, J. Org. Chem., 1969, 34, 1889.