

大麻文化科学考<sup>1-9)</sup>  
(その10)

山本郁男\*

A Study on the Culture and Sciences of  
the Cannabis and Marihuana X<sup>1-9)</sup>

Ikuko Yamamoto \*

Received October 29, 1999

## 第10章 カンナビノイドの立体化学と合成

## 第1節 はじめに

一部既報の如く,<sup>8)</sup> 大麻成分カンナビノイドの化学に関する研究が開始されたのは、19世紀中頃である。即ち、Smithらは大麻中の活性成分はアルカリに不溶な高沸点の脂溶性化合物であり、アルコールにより容易に抽出されることを見出した。<sup>10)</sup> その後、20世紀中盤に入るまで大麻成分の有機化学に関しての大きな進展は見られなかったが、1940年代に入って、活性成分のテトラヒドロカンナビノール (THC) に関してAdamsら<sup>11)</sup> 及びToddら<sup>12)</sup> により精力的に合成研究が行われると共に、大麻の新規成分としてカンナビジオール (CBD) 及びカンナビノール (CBN) が分離された。このうちCBNについては、Adamsら<sup>13)</sup> がその構造を明らかにしている。しかしながら、当時は精製方法や機器分析技術が現在ほどは進歩しておらずTHCの構造のうち二重結合の位置が明確でなかった。

最終的なTHCの構造は、1964年にGaoni及びMechoulamが大麻草より分離精製し、CBDから化学的変換を行い、<sup>14)</sup> さらに1965年には化学合成を行って明確にした。<sup>15)</sup> その後、Taylorら、<sup>16)</sup> Fahrenholtzら<sup>17)</sup> 及びPetrzilkaら<sup>18)</sup> によって種々の合成法が開発された。

本章では、カンナビノイドの有機化学に関する立体化学及び代謝物を含む合成法、最近にわかに関心されているカンナビノイドを主体とする創薬、メディシナルケミストリーについて詳述する。なお、本論文におけるTHCは、通常、(-)-*trans*- $\Delta^9$ -THCを意味する。

## 第2節 カンナビノイドの立体化学

既報<sup>8)</sup> の如く、大麻中には60種以上のカンナビノイドが見出されているが、多くのものは6a位及び10a位に2つのキラルな炭素原子を有する。従って、その立体配位は(6aR,10aR),

---

\*薬学部  
Faculty of Pharmaceutical Sciences

(6aR,10aS), (6aS,10aR) 及び (6aS,10aS) の4通りが考えられる。この絶対配置は1967年に Mechoulam 及び Gaoni によって決定された。<sup>19)</sup> Fig. 1に示すように天然に主に存在する(-)-*trans*- $\Delta^9$ -THCは (6aR, 10aR) をとる。また, (-)-*trans*- $\Delta^9$ -THCは, *p*-toluenesulfonic acid (*p*-TSA) などの酸触媒により容易に8, 9位に二重結合が移動し, より安定な(-)-*trans*- $\Delta^8$ -THCへと変換することが報告されている。<sup>16), 20)</sup> しかし, この異性化反応は, (+)-*cis*- $\Delta^9$ -THC異性体では進行しない。<sup>21)</sup> 従って, この二重結合の移動にはTHCの立体構造が重要となってくる。

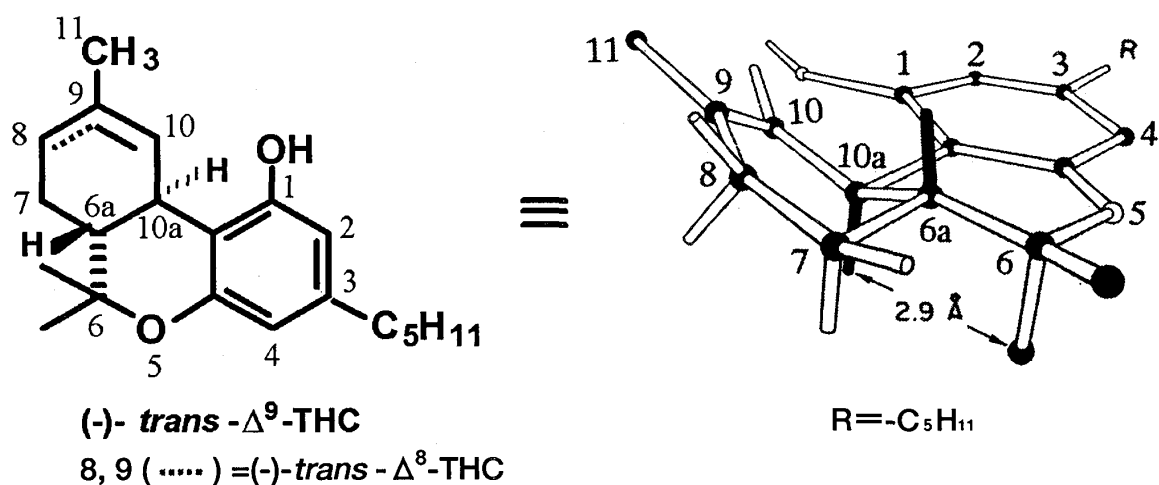


Fig. 1 THCの立体構造

### 第3節 カンナビノイドの合成化学

#### 第1項 テトラヒドロカンナビノール (THC) の合成

1964年Gaoni及びMechoulamらによる構造決定の後に, Taylorらは<sup>16)</sup> citralとolivetolをBF<sub>3</sub>触媒下反応させる(+),(-)-*trans*- $\Delta^8$ -及び(+),(-)-*trans*- $\Delta^9$ -THCの1段階合成法を1966年に発表した(Chart 1)。この方法では, 少量の(+),(-)-*cis*- $\Delta^9$ -THCや*iso*- $\Delta^{6a}$ -THCなどの大麻中には存在しない異性体が副生成物として生成する。

翌年, Chart 2に示すようにFahrenholtzらは<sup>17)</sup> (+),(-)-*trans*- $\Delta^8$ -THC及び(+),(-)-*trans*- $\Delta^9$ -THCを(+),(-)-*trans*- $\Delta^{9.11}$ -THC, (+),(-)-*cis*- $\Delta^{9.11}$ -THC及び(+),(-)-*cis*- $\Delta^9$ -THCなどと共に8段階の経路で合成している。

この他, 大麻成分のTHCと同じ立体構造を有するものとしては, Mechoulamらの<sup>22)</sup> *cis*-verbenolとolivetolを*p*-TSA触媒下反応させpinene誘導体とし, これをBF<sub>3</sub>-etherateと室温下反応させ, (-)-*trans*- $\Delta^8$ -THCを合成する方法がある(Chart 3)。彼らは, (-)-*trans*- $\Delta^8$ -THCにHCl付加させた後, NaHにより(-)-*trans*- $\Delta^9$ -THCへの変換反応も見出している。

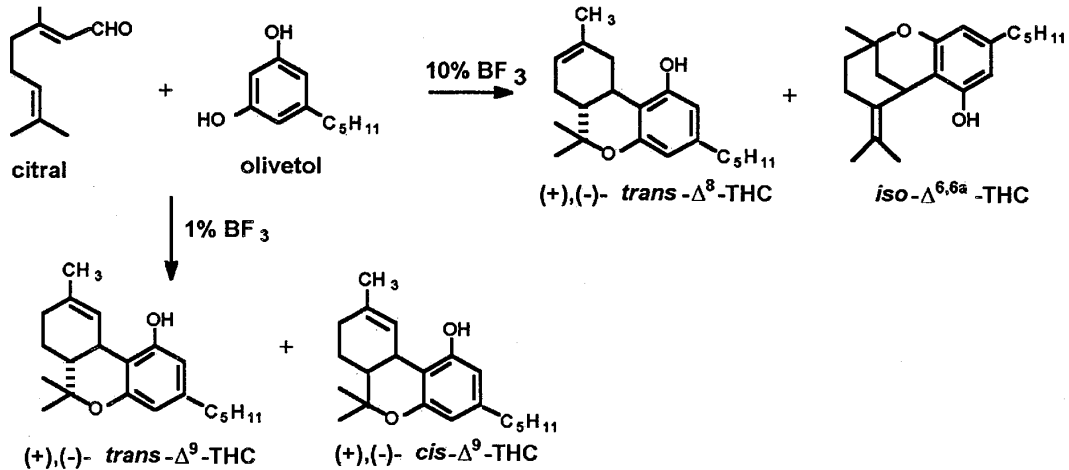


Chart 1 Citral及びOlivetolを用いるTHCの合成法

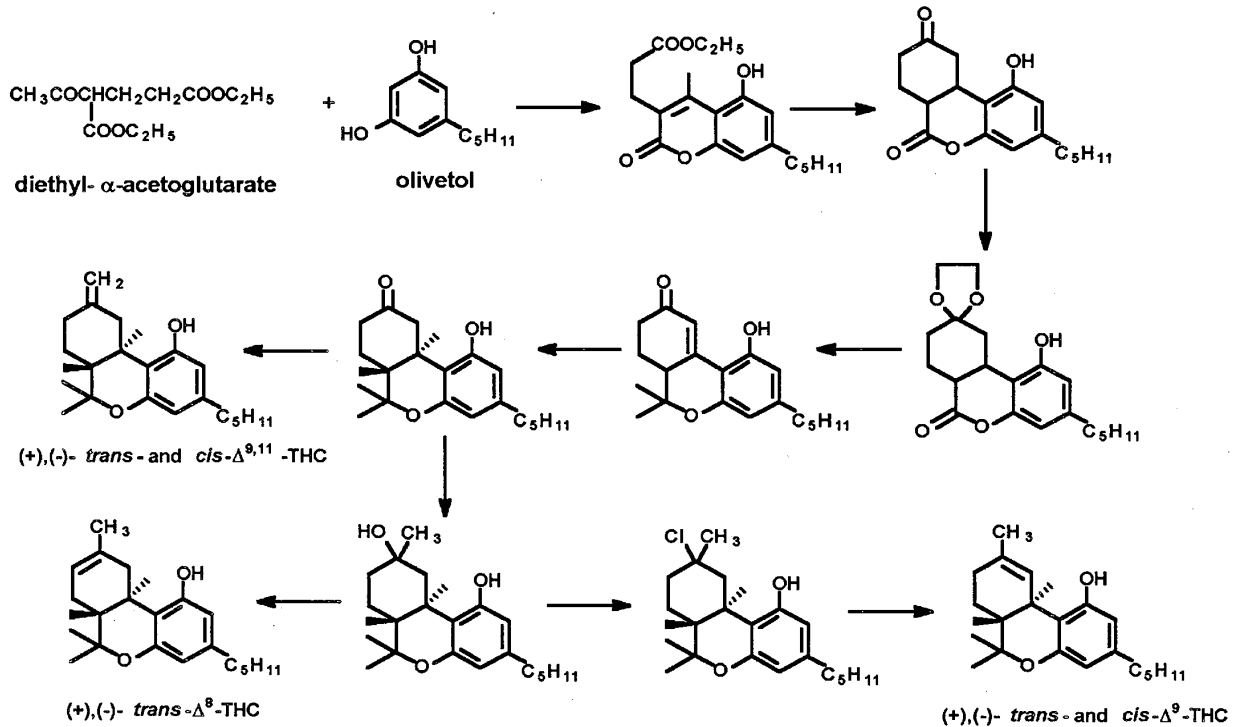
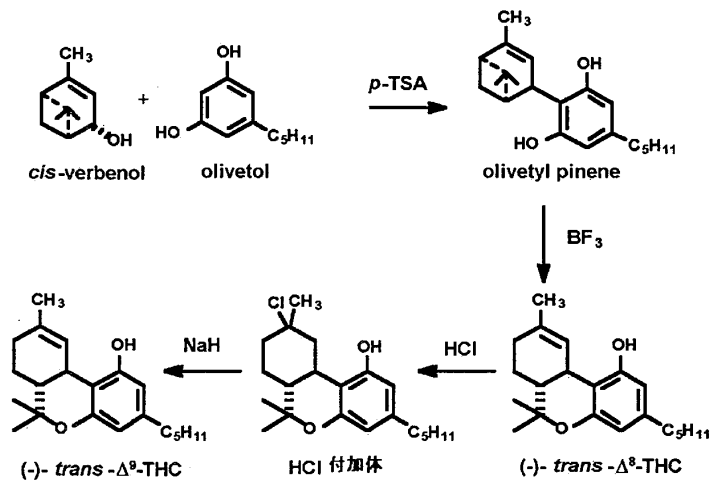
Chart 2 Diethyl- $\alpha$ -acetoglutarate及びOlivetolを用いるTHCの合成法

Chart 3 cis-Verbenol及びOlivetolを用いるTHCの合成法

Petrzilkaらは、<sup>23-25</sup> (+)-*cis*-及び(+)-*trans*-*p*-mentha-2,8-dien-1-olとolivetolを酸触媒下反応させることにより、Chart 4に示すように一段階反応で(-)-*trans*- $\Delta^8$ -THCの合成に成功している。

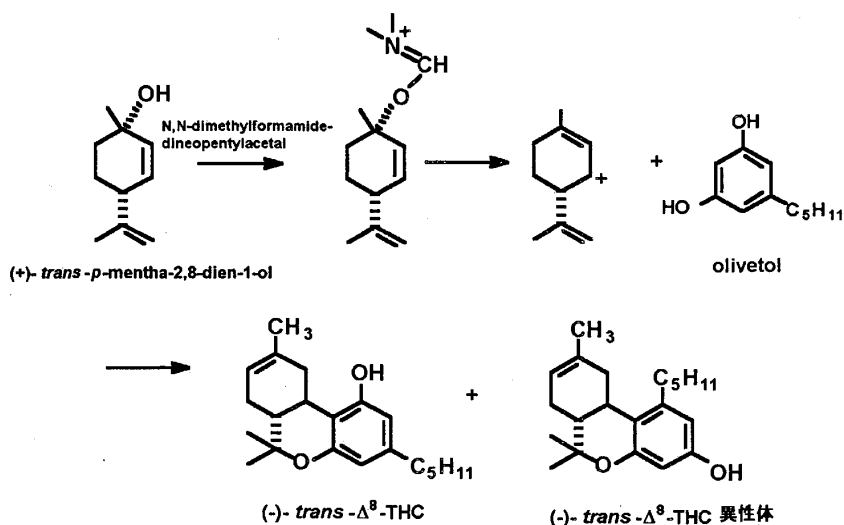


Chart 4 (+)-*trans*-*p*-Mentha-2,8-dien-1-ol及びOlivetolを用いるTHCの合成法

Razdan及びHandrickは、<sup>26</sup> (+)-*trans*-careneoxideとolivetolを酸触媒下反応させ(-)-*trans*- $\Delta^8$ -THCを23%及び(-)-*trans*- $\Delta^9$ -THCを7%の混合物として得た (Chart 5)。彼らは、 $\text{BF}_3$ を触媒として用いることにより高収率(28%)で(-)-*trans*- $\Delta^9$ -THCを合成した。この他、前記Petrzilkaらと同様の(+)-*trans*-*p*-mentha-2,8-dien-1-olとolivetolの反応に $\text{MgSO}_4$ を乾燥剤として用い(-)-*trans*- $\Delta^9$ -THCを得ることも可能である。<sup>27</sup>

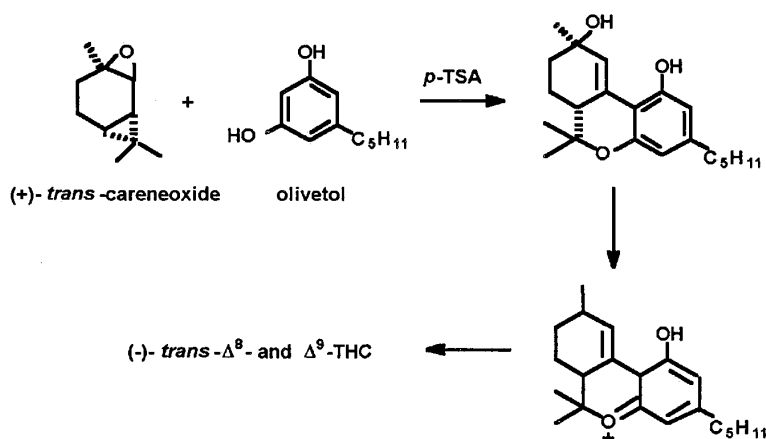


Chart 5 (+)-*trans*-Careneoxide及びOlivetolを用いるTHCの合成法

## 第2項 カンナビジオール (CBD) の合成

CBDの最初の合成は、Mechoulam及びGaoni<sup>15</sup>によって行われた。Olivetol dimethyletherのLi塩とcitralを反応させ、CBD dimethyletherとして得た。これを過剰の $\text{CH}_3\text{MgI}$ によってグリニヤール反応を行いCBDの合成に成功した (Chart 6)。しかし、ここに合成したCBDは大麻中に存

在する(-)体とは異なり, (+),(-)体の混合物であり, 収率は2%と極度に低かったため, Claussen及びKorte,<sup>28)</sup> Fahrenholtzら<sup>17), 29)</sup> は別途に合成法を開発した。1967年Petrzilkaら<sup>23), 24)</sup> は, olivetolと(+)-*trans*-及び(+)-*cis*-*p*-mentha-2,8-dien-1-olをN,N-dimethylformamide dineopentylacetalの触媒下縮合させ, 大麻中に存在するものと全く同じ立体構造を有するCBDを25%の収率で得ている。

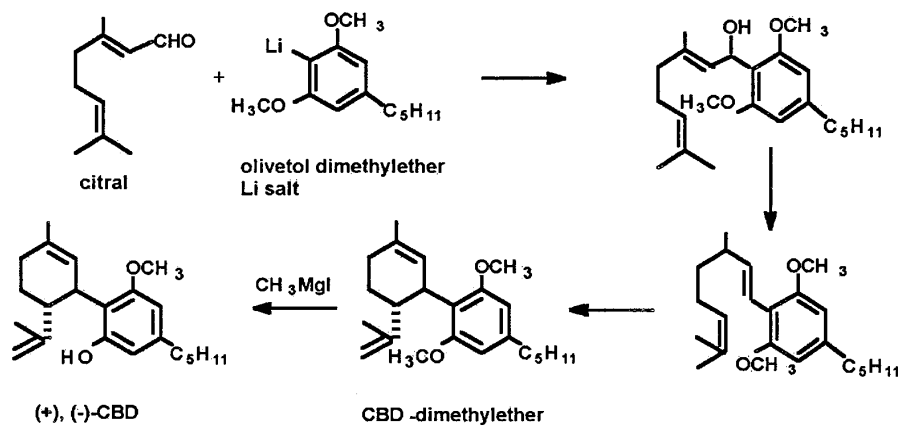


Chart 6 Citral及びOlivetol Dimethylether Li Saltを用いるCBDの合成法

### 第3項 カンナビノール (C B N) の合成

CBNは化学的に合成された最初のカンナビノイドである。Adams及びBakerは<sup>30)</sup> ethyl-4-methyl-2-oxocyclohexanecarboxylateとolivetolの縮合反応により生成するジベンゾピラン誘導体を脱水素することにより芳香環化, その後CH<sub>3</sub>MgIを用いたグリニヤール反応によりCBNの合成に成功した (Chart 7)。

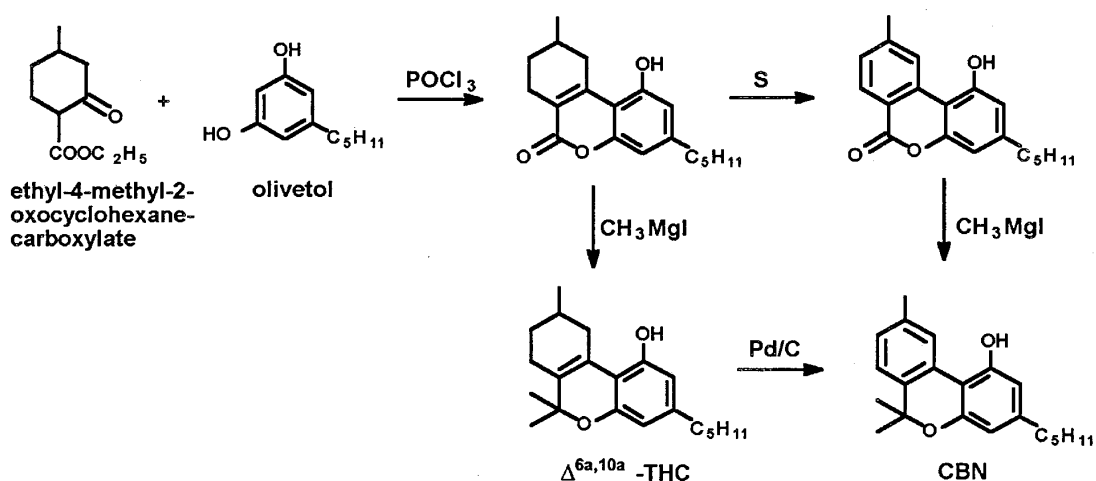


Chart 7 Ethyl-4-methyl-2-oxocyclohexanecarboxylateとOlivetolを用いるCBNの合成法

一方, Ghoshらは<sup>31)</sup> 芳香環化とグリニヤール反応の順序を逆にする同様な経路により目的と

するCBNを合成している (Chart 7)。このうち、Ghoshらの経路で中間体として生成する $\Delta^{6a,10a}$ -THCは、マリファナ様活性を有することが証明されている。このほか、CBNはTHC及びCBDをイオウにより脱水素化し容易に得られる (Chart 8)。また、常温、常圧下に放置すると、THC、CBDは自然にCBNに変換する。我々の分析結果では、5年間で約70%が $\Delta^8$ -CBNとなることが判明している。<sup>32)</sup>

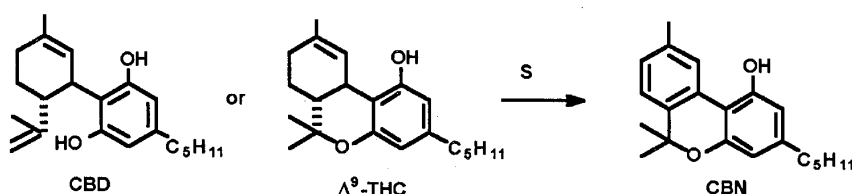


Chart 8 CBD及び $\Delta^9$ -THCからCBNへの変換

#### 第4項 その他のカンナビノイドの合成

Cannabigerol (CBG) の合成法としては、Mechoulam及びGaoniが<sup>33)</sup> geraniolをolivetolと共に

TSAの存在下反応させる方法を報告している (Chart 9)。また、大麻中には存在しないCBGの *cis*異性体であるcannabinolが同様な方法により得られる。さらに彼らは<sup>34)</sup> CBGを脱水素化し、(+),(-)-cannabichromene (CBC) を合成した。

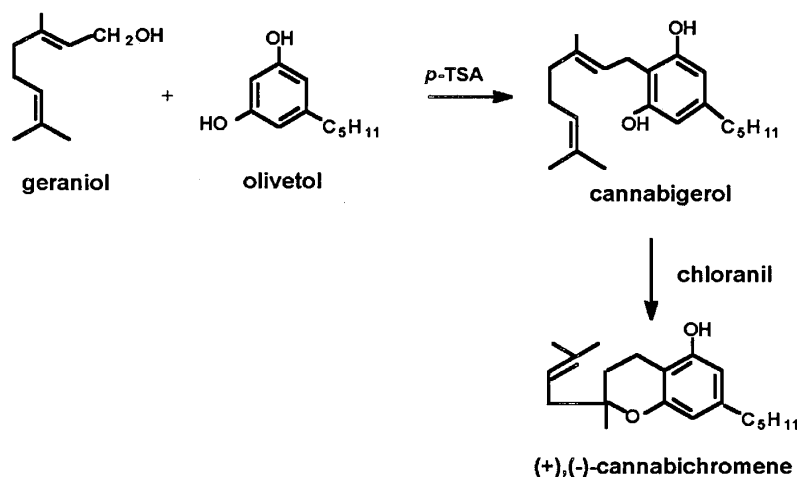


Chart 9 Geraniol及びOlivetolを用いるCBG及びCBCの合成法

Kane及びRazdanは<sup>35)</sup> (+),(-)-cannabicyclol及び(+),(-)-CBCをcitralとolivetolから得ている (Chart 10)。このほか、Mechoulam及びBen-Zvi<sup>36)</sup> はmethylmagnesium carbonate ( $CH_3OMgOCOOCH_3$ , MMC) を用い、(-)-*trans*- $\Delta^9$ -THC-acid, CBD-acid及びCBG-acidなどのカンナビノイド酸の合成に成功している (Chart 11)。また、Shani及びMechoulamは<sup>37)</sup> CBD-acidに光照射しcannabielsoic acidを合成している (Chart 12)。

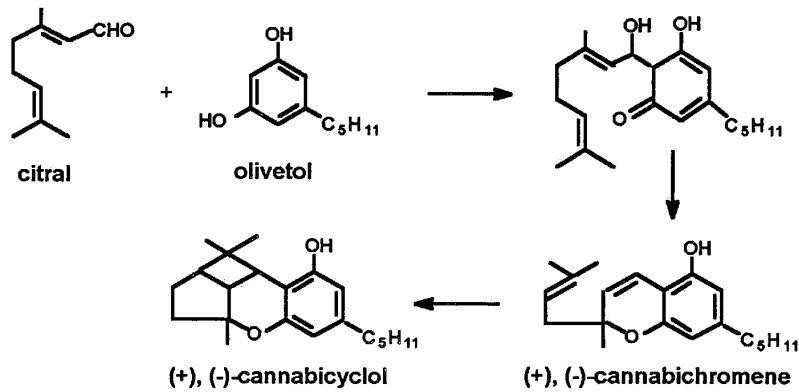


Chart 10 Citral及びOlivetolを用いるCBC及びCannabicyclolの合成法

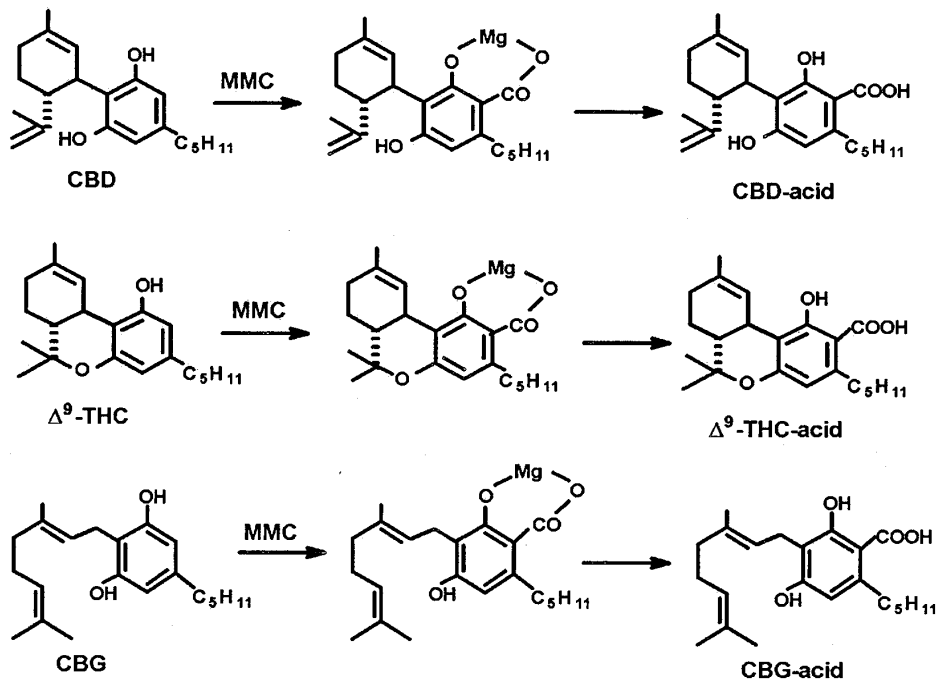


Chart 11 カンナビノイド酸の合成法

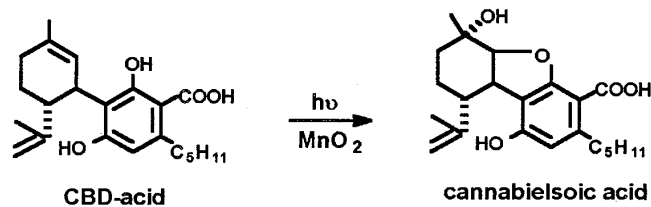


Chart 12 Cannabielsoic Acidの合成法

#### 第4節 カンナビノイドをリード化合物とする創薬 (メディシナルケミストリー)

カンナビノイドの構造を修飾し、より活性の強い誘導体を合成する試みは、Adamsら及びToddらの時代から行われている。これまでTHCの構造活性相関については、以下のことが明らかになっている。<sup>38~42)</sup>

1. THCの異性体の中で, 6aR,10aR体のみが活性を有する。2. 1位に水酸基及び3位にアルキル基が置換したベンゾピラン環が必要。3. フェノール性水酸基は遊離の状態であること。4. アルキル基の2位への置換は, 活性を保持するが4位への置換は活性を消失する。5. 2及び4位への電気陰性度の高い基の導入は活性を消失する。6. 11位メチル基は, 活性に必要な。ただし, 水素あるいはエチル基に置換すると活性は, 大巾に低下する。7. THCのアルキル側鎖は, 炭素数6までは炭素鎖の延長に伴い活性が増大する。8. 最も活性が強い誘導体は, アルキル側鎖を1,1-dimethylheptyl基あるいは1,2-dimethylheptyl基に置換した化合物である (Fig. 2)。

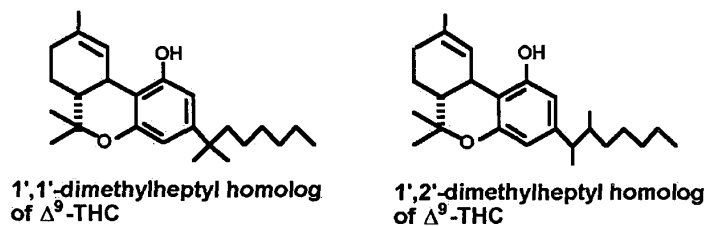


Fig. 2  $\Delta^9$ -THCのアルキル側鎖誘導体

上記構造活性相関に関連して, Charalambousら<sup>43)</sup>はTHCのペンチル側鎖及び11位におけるハロゲン置換体の活性を報告している。また, 著者の研究室でもTHC, CBD及びCBNの2位及び4位のハロゲン置換体を合成し, 構造活性相関を報告している。<sup>44~46)</sup>

ガンの化学療法では, その副作用として強い嘔吐を伴うため治療を中断せざるを得なくなる。この嘔吐の予防にTHCが有効であることが1975年にSallanら<sup>47)</sup>によって報告された。カンナビノイドをリード化合物とする創薬については, Nabilone, Levonantradol及びNabitanなどが開発され, カナダ及びスイスで市販されている (Fig. 3)。Nabiloneは $\Delta^9$ -THCと比較して, 規制薬物でないこと及びシスプラチンによる嘔吐に有効であることが特徴である。Einhornらは,<sup>48)</sup> Nabiloneの制吐作用がプロクロルペラジンよりも強いことを報告している。

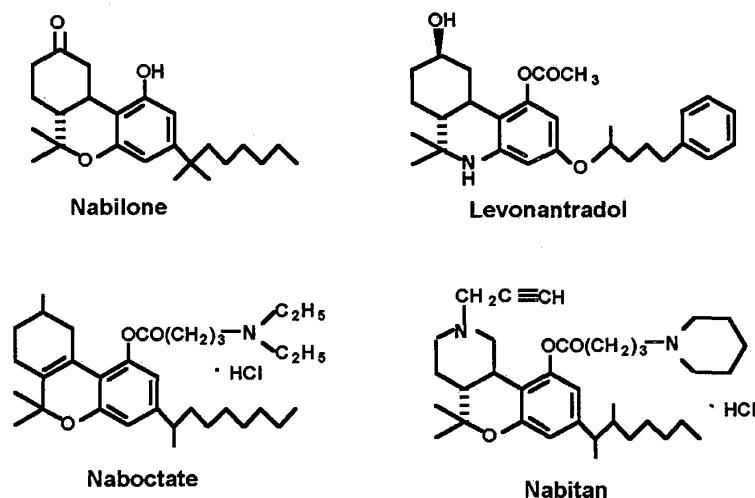


Fig. 3 カンナビノイドをリード化合物とする薬物



Levonantradolは鎮痛薬として開発された化合物であるが、制吐剤としても有用である。<sup>49)</sup> NabitanはSISA社 (カナダ) で開発された化合物であり、制吐作用及びコデインより約6倍強い鎮痛作用が報告されている。また、本化合物は $\Delta^9$ -THCよりも強い眼圧低下作用をもつことから緑内障治療薬として有望である。<sup>50)</sup>

## 第5節 カンナビノイド代謝物の合成

活性代謝物であり $\Delta^8$ -THCの主代謝物である11-hydroxy- $\Delta^8$ -THC (11-OH- $\Delta^8$ -THC)の最初の合成はBen-Zviら<sup>51)</sup>により報告された。その方法は、 $\Delta^8$ -THCを四酸化オスmiumにより酸化して生成する8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -dihydroxyhexahydrocannabinolacetateを中間体とするものであるが、その収率はわずかに2%であった。最も有用で簡易な11-OH- $\Delta^8$ -THCの合成法としては、二酸化セレンによる酸化反応があり、<sup>52)</sup> 15%の収率が報告されている。また、二酸化セレンによる酸化反応では、加熱条件によってはさらに酸化を受けアルデヒド体、11-oxo- $\Delta^8$ -THCが生成する。<sup>53)</sup> なお、このアルデヒド体も代謝物の1つである。11-Oxo- $\Delta^8$ -THCをLiAlH<sub>4</sub>及びNaBH<sub>4</sub>等により還元することにより、11-OH- $\Delta^8$ -THCが得られる。11-Oxo- $\Delta^8$ -THCをメタノール中、青酸塩の存在下、活性二酸化マンガンで酸化することにより $\Delta^8$ -THC-11-oic acidがメチルエステルとして得られる。<sup>54)</sup> Pittら<sup>55)</sup>が $\Delta^8$ -THC-11-oic acidの別途合成法を報告しているが、これは合成経路が複雑であり、原料である11-nor-ketohexahydrocannabinolの合成が難しい。この他、 $\Delta^9$ -THCの二酸化セレンによる酸化反応では、11-OH- $\Delta^9$ -THCは1%のみの収率であり、11-OH-CBNが18%の収率で得られる。これは、11-OH- $\Delta^9$ -THCが反応条件下で不安定であり11-OH-CBNへと酸化されたものと考えられる。また、Nilssonら<sup>56)</sup>は $\Delta^{9,11}$ -THCを四酸化オスmiumにより酸化しジヒドロキシ中間体とし、11-OH- $\Delta^8$ -THCを高収率で合成した。

$\Delta^9$ -THCの代謝物である8 $\beta$ -OH- $\Delta^9$ -THCの合成は、Ben-Zviら<sup>57)</sup>が最初に報告している。これは8 $\beta$ -acetoxy-9-hydroxyhexahydrocannabinolを中間体とする方法である。また、Mechoulamらは<sup>58)</sup> 8-oxo- $\Delta^9$ -THC, 7-oxo- $\Delta^8$ -THC, 7-OH- $\Delta^8$ -THC及び8,9-epoxyhexahydrocannabinol (EHHC)の合成法を1972年に発表した。EHHCについては、著者らの研究室が $\alpha$ 及び $\beta$ 両異性体の分離合成に成功している。<sup>59)</sup> この他、PittらNIHのグループが $\Delta^9$ -THC acetateを塩化スルフリルと反応させ、8 $\alpha$ -OH- $\Delta^9$ -THC (1%), 8 $\beta$ -OH- $\Delta^9$ -THC (14%)及び11-OH- $\Delta^9$ -THC (5%)をそれぞれ得ている。<sup>55)</sup> すなわち、 $\Delta^9$ -THCのアリル位ハロゲン化とその後の酸化反応では主として8 $\beta$ -OH体が合成される。さらに、Razdanらは<sup>60)</sup>  $\Delta^{9,11}$ -THCを*m*-chloroperbenzoic acidによりエポキシ化し、アルカリ加水分解の後、塩化チオニルで脱水し、11-OH- $\Delta^8$ -THC及び11-OH- $\Delta^9$ -THCの合成を行った。

$\Delta^8$ -THCのペンチル側鎖代謝物の最初の合成は、Fahrenholtzら<sup>61)</sup>が1972年に1'-OH-及び3'-OH- $\Delta^8$ -THCについて行っている。その後、1'-OH- $\Delta^8$ -THCはMechoulamら<sup>62)</sup>によって1段階反応による合成法が開発された。また、Ohlssonら<sup>63)</sup>及びPittら<sup>64)</sup>はそれぞれ $\Delta^8$ -及び $\Delta^9$ -THCの側鎖水酸化代謝物について系統的な合成法を報告している。

上記の $\Delta^8$ -及び $\Delta^9$ -THC代謝物の他、CBD及びCBNの代謝物を含めた合成法をTable 1にまとめた。

Table 1 カンナビノイド代謝物の合成法

Cannabinoids	Metabolites	References
$\Delta^9$ -THC	11-OH- $\Delta^9$ -THC	55), 60), 65), 66)
	8 $\alpha$ -OH- $\Delta^9$ -THC	55), 66)
	8 $\beta$ -OH- $\Delta^9$ -THC	55), 57), 66)
	8-oxo- $\Delta^9$ -THC	58)
	9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -EHHC	58)
	Side chain hydroxylated $\Delta^9$ -THC	64), 67), 68)
	11-oxo- $\Delta^9$ -THC	66), 69)
	$\Delta^9$ -THC-11-oic acid	66), 70), 71)
	$\Delta^9$ -THC-O- and C-glucuronide	75)
$\Delta^8$ -THC	11-OH- $\Delta^8$ -THC	51), 52), 53), 55), 56) 60), 66), 72), 73)
	7 $\alpha$ -OH- $\Delta^8$ -THC	58)
	7 $\beta$ -OH- $\Delta^8$ -THC	58)
	7-oxo- $\Delta^8$ -THC	58)
	8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ - and 8 $\beta$ ,9 $\beta$ -EHHC	58), 59)
	Side chain hydroxylated $\Delta^8$ -THC	61), 62), 63)
	11-oxo- $\Delta^8$ -THC	53)
	$\Delta^8$ -THC-11-oic acid	55)
	$\Delta^8$ -THC-O- and C-glucuronide	76), 77)
CBD	7-OH-CBD	65)
	6 $\alpha$ -OH- and 6 $\beta$ -OH-CBD	65)
CBN	11-OH-CBN	74)
	8-OH- and 10-OH-CBN	74)

## 第6節 おわりに

大麻成分カンナビノイドの有機化学に関する研究が開始されてから約1世紀が経過した。最初の半世紀余は半歩の歩みであったが、MechoulamらによってTHCの構造決定がなされた1960年代からは、分析機器の発達や精製技術の進歩も加わり、その立体化学、構造解析等多くの知見が集積された。1980年代後半には脳内にカンナビノイド受容体（次報以下に述べる）の存在が明らかとなり、カンナビノイドの化学が生体との関わりを持つようになった。今後、カンナビノイドの化学を基礎に創薬への期待がさらに高まるものと思われる。

## 謝 辞

本研究は、渡辺和人助教授、松永民秀講師、木村敏行助手、宇佐見則行助手並びに恩師吉村英敏九州大学名誉教授の他、多くの協力者によって遂行され、現在も続行中のものである。ここに深謝する。

## 参考文献

- 1) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その1)」 大麻の文化, 北陸大学紀要, **14**, 1-15 (1990).
- 2) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その2)」 続大麻の文化, 北陸大学紀要, **15**, 1-20 (1991).
- 3) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その3)」 大麻と法律, 北陸大学紀要, **16**, 1-20 (1992).
- 4) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その4)」 漢方薬として的大麻, 北陸大学紀要, **17**, 1-15 (1993).
- 5) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その5)」 日本薬局方と大麻, 北陸大学紀要, **18**, 1-13 (1994).
- 6) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その6)」 大麻の植物学, 北陸大学紀要, **19**, 1-11 (1995).
- 7) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その7)」 大麻の栽培, 育種, 北陸大学紀要, **20**, 9-25 (1996).
- 8) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その8)」 大麻の成分, 北陸大学紀要, **21**, 1-20 (1997).
- 9) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その9)」 大麻の鑑定と分析, 北陸大学紀要, **22**, 1-16 (1998).
- 10) T. Smith and H. Smith, *Pharm. J.*, **6**, 127-128 (1847).
- 11) R. Adams, D.C. Pease and J.H. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2194-2196 (1940).
- 12) A.R. Todd, *Experientia*, **2**, 55-60 (1946).
- 13) R. Adams, B.R. Baker and R.B. Wearn, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2204-2207 (1940).
- 14) Y. Gaoni and R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1646-1647 (1964).
- 15) R. Mechoulam and Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3273-3275 (1965).
- 16) E.C. Taylor, K. Lenard and Y. Shvo, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 367-369 (1966).
- 17) K. E. Fahrenholtz, M. Lurie and R.W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5934-5941 (1967).
- 18) T. Petrzilka and C. Sikemeier, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 1416-1419 (1967).
- 19) R. Mechoulam and Y. Gaoni, *Forsch. Chem. Organisch. Natur.*, **25**, 175-213 (1967).
- 20) Y. Gaoni and R. Mechoulam, *Tetrahedron*, **22**, 1481-1486 (1966).
- 21) Y. Gaoni and R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 5673-5675 (1966).
- 22) R. Mechoulam, P. Braun and Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 4552-4554 (1967).
- 23) T. Petrzilka, W. Haefliger, C. Sikemeier, G. Ohloff and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 719-723 (1967).
- 24) T. Petrzilka, W. Haefliger, C. Sikemeier, G. Ohloff and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 2111-2113 (1967).
- 25) T. Petrzilka, W. Haefliger and C. Sikemeier, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 1102-1134 (1969).
- 26) R.K. Razdan and G.R. Handrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6061-6062 (1970).
- 27) R. K. Razdan, H.C. Dalzell and G.R. Handrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5860-5865 (1974).
- 28) U. Claussen and F. Korte, *Naturwissenschaften*, **53**, 541-546 (1966).
- 29) K.E. Fahrenholtz, M. Lurie and R.W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2079-2080 (1966).
- 30) R. Adams and B.R. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2401 (1940).
- 31) R. Ghosh, A.R. Todd and S. Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, 1393-1396 (1940).
- 32) K. Watanabe, E. Yamaki, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Eisei Kagaku*, **25**, 321-326 (1979).
- 33) R. Mechoulam and Y. Gaoni, *Proc. Chem. Soc. (London)*, **82** (1964).
- 34) R. Mechoulam, B. Yagnitinsky and Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2418-2420 (1968).
- 35) V.V. Kane and R.K. Razdan, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6551-6553 (1968).
- 36) R. Mechoulam and Z. Ben-Zvi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 343-344 (1969).
- 37) A. Shani and R. Mechoulam, *Tetrahedron*, **30**, 2437-2446 (1974).
- 38) H. Edery, Y. Grunfeld, G. Porath, Z. Ben-Zvi, A. Shani and R. Mechoulam, *Arzneim.-Forsch.*, **22**, 1995-2003 (1972).
- 39) B. Loev, P.E. Bender, F. Dowalo, E. Macko and P. Fowler, *J. Med. Chem.*, **16**, 1200-1206 (1973).
- 40) R. Mechoulam and H. Edery, in *Marijuana*, ed. by R. Mechoulam, Academic Press, New York, pp. 101-136 (1973).
- 41) D.B. Uliss, H.C. Dalzell, G.R. Handrick, J.F. Howes and R.K. Razdan, *J. Med. Chem.*, **18**, 213-215 (1975).
- 42) R.S. Wilson, B.R. Martin and W.L. Dewey, *J. Med. Chem.*, **22**, 879-882 (1979).
- 43) A. Charalambous, S. Lin, G. Marciniak, A. Banijamali, F.L. Friend, D.R. Compton, B.R. Martin and A. Makryannis, *Pharm. Biochem. Behav.*, **40**, 509-512 (1991).

- 44) H. Yoshida, N. Usami, Y. Ohishi, K. Watanabe, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 335-337 (1995).
- 45) N. Usami, K. Kobana, H. Yoshida, T. Kimura, K. Watanabe, H. Yoshimura and I. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1462-1467 (1998).
- 46) N. Usami, T. Okuda, H. Yoshida, T. Kimura, K. Watanabe, H. Yoshimura and I. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1641-1645 (1999).
- 47) S.E. Sallan, N.E. Linberg and E. Frei, *New Eng J. Med.*, **293**, 795-797 (1975).
- 48) L.H. Einhorn, C. Nagy, B. Furnas and S.D. Williams, *J. Clin. Pharmacol.*, **21**, 64S-69S (1981).
- 49) C.M. Cronin, S.E. Sallan, R. Gelber, V.S. Lucas and J. Laszlo, *J. Clin. Pharmacol.*, **21**, 43S-49S (1981).
- 50) K. Green, J.F. Bigger, K. Kim and K. Bowman, *Exp. Eye Res.*, **24**, 189-196 (1977).
- 51) Z. Ben-Zvi, R. Mechoulam and S. Burstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3468-3469 (1970).
- 52) Z. Ben-Zvi, R. Mechoulam, and S. Burstein, *Tetrahedron Lett.*, 4495-4497 (1970).
- 53) S. Inayama, A. Sawa and E. Hosoya, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1519-1525 (1974).
- 54) R. Mechoulam, Z. Ben-Zvi, S. Agurell, I.M. Nilsson, J.L.G. Nilsson, H. Edery and Y. Grunfeld, *Experientia*, **29**, 1193-1194 (1972).
- 55) C.G. Pitt, F. Hauser, R.L. Hawks, S. Sathe and M. Wall, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8578-8581 (1972).
- 56) I.M. Nilsson, S. Agurell, J.L.G. Nilsson, A. Ohlsson, F. Sandberg and M. Wahlqvist, *Science*, **168**, 1228-1229 (1970).
- 57) Z. Ben-Zvi, R. Mechoulam, H. Edery, G. Porath, *Science*, **174**, 951-952 (1971).
- 58) R. Mechoulam, H. Varconi, Z. Ben-Zvi, H. Edery and Y. Grunfeld, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7930-7931 (1972).
- 59) I. Yamamoto, S. Narimatsu, K. Watanabe and H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3378-3381 (1981).
- 60) R.K. Razdan, D.B. Uliss and H.C. Dalzell, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2361-2362 (1973).
- 61) K.E. Fahrenholtz, *J. Org. Chem.*, **37**, 2204-2207 (1972).
- 62) R. Mechoulam, Z. Ben-Zvi, A. Shani, H. Zemler, S. Levy, H. Edery and Y. Grunfeld, In "Cannabis and its Derivatives: Pharmacology and Experimental Psychology", W.D.M. Paton and J. Crown eds., Oxford Univ. Press, London and New York (1972).
- 63) A. Ohlsson, S. Agurell, K. Leander, J. Dahmen, H. Edery, G. Porath, S. Levy and R. Mechoulam, *Acta Pharm. Suec.*, **16**, 21-33 (1979).
- 64) C.G. Pitt, H.H. Seltzman, Y. Sayed, C.E. Twine and D. L. Williams, *J. Org. Chem.*, **44**, 677-683 (1979).
- 65) N. Lander, Z. Ben-Zvi, R. Mechoulam, B. Martin, M. Nordqvist and S. Agurell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 8-16 (1976).
- 66) C.G. Pitt, M.S. Fowler, S. Sathe, S.C. Srivastava and D.L. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3798-3802 (1975).
- 67) G.R. Handrick, D.B. Uliss, H.C. Dalzell and R.K. Razdan, *Tetrahedron Lett.*, 681-684 (1979).
- 68) G.R. Handrick, R.P. Duffley, G. Lambert, J.G. Murphy, H.C. Dalzell, J.F. Howes, R. K. Razdan, B.R. Martin, L.S. Harris and W.L. Dewey, *J. Med. Chem.*, **25**, 1447-1450 (1982).
- 69) C. Siegel, P.M. Gordon and R.K. Razdan, *J. Org. Chem.*, **54**, 5428-5430 (1989).
- 70) M.A. Tius and X. Gu, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1171-1173 (1989).
- 71) C. Siegel, P.M. Gordon and R.K. Razdan, *Synthesis*, 851-853 (1991).
- 72) T. Petrzilka, M. Demuth and W. Lusuardi, *Acta Pharm. Suec.*, **8**, 679 (1971).
- 73) T. Petrzilka and M. Demuth, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 121-150 (1974).
- 74) J. Novak and C.A.Salemink, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2867-2871 (1983).
- 75) U. Zehavi and R. Mechoulam, *Carbohydrate Res.*, **98**, 143-147 (1981).
- 76) B. Yagen, S. Levy, R. Mechoulam and Z. Ben-Zvi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6444-6446 (1977).
- 77) K. Watanabe, K. Oguri and H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 3009-3014 (1979).