

Zur Synthese thioanaloger Cannabis-Derivate

Heinz-Jörg Kurth¹⁾, Udo Kraatz* und Friedhelm Korte

Institut für Ökologische Chemie der Technischen Universität München und der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH München, Am Löwentor, D-8050 Freising-Weihenstephan

Eingegangen am 27. Oktober 1975

Pulegon (3) wird basenkatalysiert an die Thiophenole 4a–d zu γ -Ketothioäthern 5a–d addiert, deren Cyclisierung Dibenzo[b,d]thiopyrane 6a–c liefert. Als Nebenprodukte entstehen bei der Cyclisierung von 5a und b auch die Thioxanthene 7a, b. Die Thiopyrane 6a–c lassen sich mit *m*-Chlorperbenzoesäure zu den Sulfonen 10a–c oxidieren. Sowohl 6a–c als auch 10a–c können mit Natrium-äthanthiolat zu den freien thioanalogen $\Delta^{6a(10a)}$ -Cannabis-Derivaten 11a–f demethyliert werden. Mit der Dehydrierung von 11a–c durch Schwefel erhält man die analogen Cannabinole 15a–c. Die Strukturen der erhaltenen Verbindungen werden durch NMR-, IR- und MS-Spektren charakterisiert.

Synthesis of Thio-Cannabinoids

The base-catalyzed reaction of pulegone (3) with the thiophenols 4a–d yields the γ -ketothioethers 5a–d, the cyclization of which produces the dibenzo[b,d]thiopyrans 6a–c. The cyclization of 5a and b also produces the thioxanthenes 7a, b as by-products. The thiopyrans 6a–c can be oxidized to the sulfones 10a–c with *m*-chloroperbenzoic acid. 6a–c as well as 10a–c can be demethylated to the free thio-analogous $\Delta^{6a(10a)}$ -cannabinoid derivatives 11a–f by sodium ethanethiolate. Dehydrogenation of 11a–c by sulfur yields the analogous cannabinoids 15a–c. The structures of the compounds obtained are characterized by n. m. r., i. r., and mass spectra.

Zur Ermittlung der Struktur-Aktivitätsbeziehungen von Cannabis-Verbindungen sind seit den ersten Untersuchungen von R. Adams zahlreiche Variationen am Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (= Δ^9 -THC) (1), der aktiven Haschisch-Komponente, durchgeführt worden. Solche Variationen bestanden einmal im Ersatz der *n*-Pentylseitenkette durch andere Alkylreste, wobei die C=C-Doppelbindung im Cyclohexenring dann meist die $\Delta^{6a(10a)}$ - seltener die Δ^8 - oder Δ^9 -Position einnimmt^{2,3)}. Zum anderen versuchte man mit dem zusätzlichen Einbau von Stickstoff^{2,4–6)} oder Schwefel⁷⁾ in das Molekülgerüst andere geeignete pharmakologische Eigenschaften zu erhalten, wobei sich einige solcher heteroanaloger Cannabis-Verbindungen im Tierversuch als aktiv erwiesen

¹⁾ Auszug aus der Dissertation H.-J. Kurth, Univ. Bonn 1975.

²⁾ R. Mechoulam, Marijuana, Academic Press, New York, London 1973.

³⁾ B. Loev, P. E. Bender, F. Dawolo, E. Macko und P. J. Fowler, J. Med. Chem. 16, 1200 (1973).

⁴⁾ M. Crushman und N. Castagnoli, J. Org. Chem. 39, 1546 (1974).

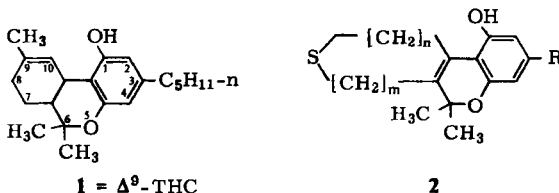
⁵⁾ T. Petržilka und W. G. Lusuardi, Helv. Chim. Acta 56, 510 (1973).

⁶⁾ Eli Lilly and Co., Indianapolis (Erf. K. Matsumoto und R. A. Archer), D.O.S. 2437135 (1. Aug. 1974) [C. A. 82, 170677 m (1975)].

⁷⁾ D. A. Little, Inc. (Erf. K. J. Razdan und G. H. Pars), D.O.S. 2041610 (25. März 1971) [C. A. 74, 125667 g (1971)].

haben²⁾. Da die Zahl der heteroanalogen Cannabis-Verbindungen sich bislang überwiegend auf Stickstoffderivate bezieht, waren wir besonders an einem leichten Zugang zu den schwefelanalogen THC-Derivaten der Dibenzo[*b,d*]thiopyranreihe interessiert.

Die bereits bekannten Schwefelanaloga beschränken sich fast ausschließlich auf Verbindungen des Typs 2⁷⁾, wo der Schwefel im ancondensierten Cyclohexenring eingebaut ist. Andere Substitutionsmuster mit Schwefel in der Alkylseitenkette⁸⁾ oder als 1-ständige Mercaptogruppe⁹⁾ wurden erst jüngst zugänglich. Zu einem 5-thioanalogen $\Delta^{6a(10a)}$ -THC gelangten *Winkler* und *Whetstone*¹⁰⁾ schon vor einiger Zeit durch Kondensation von 3-Mercapto-5-methylphenol mit Pulegon (3) in Gegenwart von POCl_3 , doch wurden die Versuche wegen des Fehlens geeigneter



Methoden zur Herstellung von 3-Mercaptophenolen, speziell des 3-Mercapto-5-n-pentylphenols, damals eingestellt¹⁰⁾. Da wir kürzlich an einigen Beispielen zeigen konnten, daß solche Ausgangsprodukte mit Hilfe der *Newman-Kwart*-Umlagerung jetzt leicht zugänglich¹¹⁾ sind, versuchten wir das Syntheseprinzip für 5-thioanaloge THC-Derivate allgemein anzuwenden. Wir setzten jedoch nicht die freien *m*-Mercaptophenole, sondern die Methoxyderivate **4a–c** ein. Einmal wird so die phenolische OH-Gruppe von der Reaktion ausgeschlossen und somit die Bildung zusätzlicher, isomerer Produkte verhindert. Zum anderen war vorgesehen, den Thiopyranschwefel später zu oxidieren, wozu ebenfalls ein Schutz der Phenolgruppe notwendig ist.

Bislang befaßte sich nur eine geringe Anzahl von Publikationen mit der Synthese des Dibenzo[*b,d*]thiopyransystems. Ein Weg geht vom 2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrothiochroman-4-on und führt über mehrere Stufen zu diesem Heterocyclsystem¹²⁾. Die Metallierung von Dibenzothiophen mit Lithium und anschließende Carboxylierung stellt eine andere interessante Möglichkeit dar, Dibenzo[*b,d*]thiopyran-6-one herzustellen¹³⁾. Ein weiterer Zugang zu dieser Verbindungskategorie konnte mit Hilfe intramolekularer Cyclisierung wie etwa der *Pschorr*-Reaktion geeigneter Phenyl-benzyl-thioäther^{14, 15)} oder aus 2-Biphenyl(diazomethyl)sulfoxiden hergestellten Carbenen¹⁶⁾ gefunden werden. Doch haben diese Verfahren den Nachteil einer nur begrenzten Anwendungsbreite im Hinblick auf die Substituentenwahl. Eine weitgehendere Variation der Substituenten in 6-Stellung des Dibenzo[*b,d*]thiopyrangerüsts gestattet die mit TFE katalysierte Umsetzung von 2-Biphenylthiolen mit Ketonen¹⁷⁾. Eine gewisse Verwandtschaft zu dem Verfahren von *Winkler* und *Whetstone*¹⁰⁾ stellt die Addition von *m*-Mercaptoanisol an die Mannichbase des

⁸⁾ U. Kraatz, H. Wolfers, A. Kraatz und F. Korte, Publikation in Vorbereitung.

⁹⁾ H.-J. Kurth, U. Kraatz und F. Korte, Liebigs Ann. Chem., eingereicht.

¹⁰⁾ Shell Develop. Co., Emeryville (Erf. D. E. Winkler und R. R. Whetstone), U.S. Dept. Com., Office Tech. Serv. P. B. Rept. 147365 (1954) [C. A. 57, 11146d (1962)].

¹¹⁾ H.-J. Kurth, U. Kraatz und F. Korte, Chem. Ber. 106, 2419 (1973).

¹²⁾ I. N. Nazarou, A. I. Kuznetsova und I. A. Gurbich, Zh. Obshch. Khim. 19, 2164 (1949) [C. A. 44, 8910c (1950)].

¹³⁾ H. Gilman und J. J. Dietrich, J. Org. Chem. 22, 851 (1957).

¹⁴⁾ A. Lüttringhaus und A. Kolb, Z. Naturforsch. Teil B 16, 762 (1961).

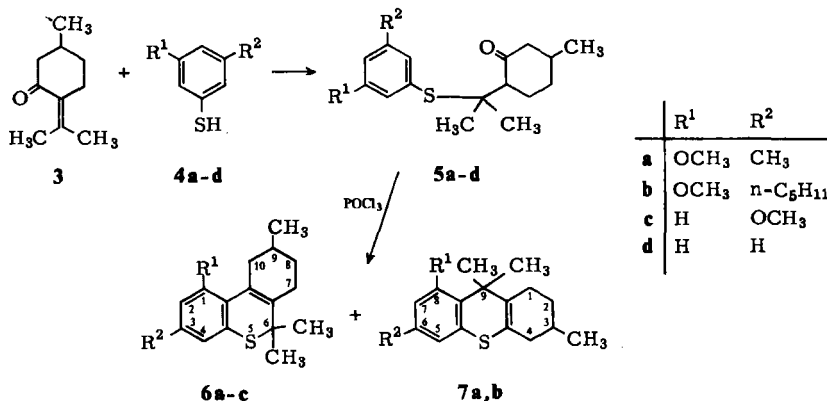
¹⁵⁾ S. Bradamante, A. Mangia, S. Majorana und G. Pagani, J. Chem. Soc. B 1971, 74.

¹⁶⁾ R. A. Abramovitch, V. Alexanian und E. M. Smith, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 893.

¹⁷⁾ General Electric Co. (Erf. W. L. Hall und J. L. Webb), U.S.-Pat. 3723465 (27. März 1973) [C. A. 79, 18575g (1973)].

Cyclohexanons dar¹⁸⁾. Primär erhält man hier einen Thioäther, der unter Einwirkung von Perchlorsäure zu einem Dibenzo[*b,d*]thiopyran und -thiopyryliumsystem disproportioniert werden kann.

Allgemein lassen sich bei Anwesenheit basischer Katalysatoren Thiophenole an α,β -ungesättigte Ketone addieren, wobei ausschließlich die Addition am β -C-Atom stattfindet¹⁹⁾. In unserem Fall verlief die Umsetzung der Thiophenole **4a–d** mit (+)-Pulegon (**3**) unter Piperidinkatalyse in sehr guter Ausbeute zu den Thioäthern **5a–d** ab, obwohl Alkylgruppen an der aktivierten C=C-Doppelbindung generell die Reaktionsfähigkeit stark herabsetzen.



Die γ -Ketothioäther **5a–d** sind thermisch nicht besonders stabil und zerfallen beim Erhitzen über 200°C wieder in ihre Ausgangsprodukte. Die geringe Stabilität der S–C(CH₃)₂-Bindung wird auch in den Massenspektren an der Fragmentierung deutlich. So erscheint z. B. für **5b** nach dem Molekül-Ion $m/e = 362$ (20%) als erstes Fragment ein Ion $m/e = 210$ (Basispeak), das dem ionisierten Thiophenol **4b** entspricht. Da das eingesetzte Pulegon (**3**) optisch aktiv war, fallen **5a–d** als Diastereomerenmische an. Im Falle von **5b** konnten durch Säulenchromatographie zwei Diastereoisomere erhalten werden, die sich in ihrer Polarität unterscheiden. Im NMR-Spektrum (s. Tab. 1) der unpolaren Komponente von **5b** erhält man für die geminalen, diastereotopen Methylgruppen zwei Signale bei $\tau = 8.63$ und 8.58, die in der polaren Komponente von **5b** bei $\tau = 8.63$ und 8.60 liegen. Demnach besitzt eine Methylgruppe in beiden Komponenten die gleiche chemische Verschiebung. Ähnliches findet man auch in den NMR-Spektren der Diastereomerenmische von **5a** und **c**. Nur erhält man dann hier für die geminalen Methylgruppen drei scharfe Singulets, von denen das Signal bei höherem Feld von der Methylgruppe mit gleicher chemischer Verschiebung stammt (s. Tab. 1). Hingegen läßt das NMR-Spektrum des Diastereomerenmisches **5d** nur zwei Singulets bei $\tau = 8.61$ und 8.57 erkennen.

Für die Cyclisierung der γ -Ketothioäther **5a–d** zu den Dibenzo[*b,d*]thiopyranen **6a–c** wählten wir Phosphoroxidtrichlorid in benzolischer Lösung. Überraschend reagiert **5d** unter diesen Bedingungen nicht zum gewünschten Produkt. Offenbar ist

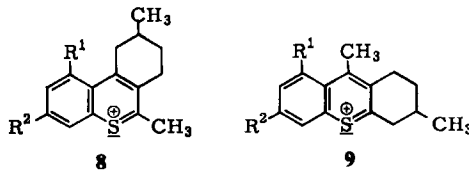
¹⁸⁾ B. D. Tilak, R. B. Mitra und Z. Muljani, *Tetrahedron* **25**, 1939 (1969).

¹⁹⁾ A. Schöberl und A. Wagner in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 9, S. 123, Thieme, Stuttgart 1955.

hierfür die fehlende Aktivierung des aromatischen Teils durch +M-Substituenten verantwortlich. Auch in Polyphosphorsäure war ein Ringschluß von **5d** nicht zu erreichen.

Die hohe Ausbeute von 82% an dem Thiopyran **6c** deutet auf einen starken Substituenteneinfluß hin. Im Fall der Thioäther **5a** und **b** ließ sich eine weitere isomere Verbindung abtrennen und nach den spektroskopischen Daten als Thioxanthen **7a** und **b** identifizieren. Charakteristische Unterschiede zwischen **6a** und **7a** bzw. **6b** und **7b** zeigen besonders die NMR-Spektren (s. Tab. 1). So erscheinen die Signale der *m*-ständigen Protonen von **6a** und **b** als schwach aufgespaltene Dubletts ($J = 1.5$ Hz) bei $\tau = 3.33 - 3.35$ und $3.58 - 3.61$, während man in **7a** und **b** für beide ein Singulett bei $\tau = 3.62$ bzw. 3.60 erhält. Die geminalen Methylgruppen in 6-Stellung der Dibenzo[*b,d*]thiopyrane **6a-c** ergeben zwei Singuletts bei $\tau = 8.60 - 8.62$ und $8.72 - 8.82$, eine für $\Delta^{6a(10a)}$ -Tetrahydrocannabinole typische Lage^{20, 21}). An Stelle dieser beiden Signale findet man bei den Thioxanthenen **7a** und **b** nur ein einziges Singulett für beide Methylgruppen, was auf eine höhere Symmetrielage schließen läßt.

Die IR- und auch MS-Spektren der beiden Isomeren **6a, b** und **7a, b** weisen keine besonderen und unterscheidbaren Merkmale auf. Im Massenspektrum treten außer dem Molekül- und Basispeak alle anderen Signale nur noch mit geringerer Intensität (unter 5%) auf. Der Basispeak ($M - 15$) kommt für beide Produkte, den Dibenzo[*b,d*]thiopyranen **6a-c** und den Thioxanthenen **7a, b**, durch Abspaltung einer Methylgruppe aus dem Molekül-Ion ($M^+ \approx 20\%$) unter Ausbildung des stabilen Thiopyrylium-Ions **8** bzw. **9** zustande.



Im übrigen gleichen die Fragmentierungsmuster denen ihrer Sauerstoffanaloge, welche bei der Kondensation von Olivetol und Orcin mit Pulegon anfallen^{20, 21}). Das Entstehen der Thioxanthen **7a** und **b** unter diesen Reaktionsbedingungen ist nur mit einem teilweisen Zerfall von **6a, b** wieder in die Ausgangsprodukte zu erklären, was bei der eingangs erwähnten Instabilität der γ -Kethioäther gerechtfertigt ist. Um dennoch Klarheit zu gewinnen, wurde einmal die Cyclisierung von **5a-c** mittels DC verfolgt, die neben den cyclisierten Produkten auch die Thiophenole **4a-c** deutlich erkennen läßt. Im Verlauf der Reaktion nimmt die gebildete Menge an Thiophenol wieder ab. Zum anderen wurden die Thiophenole **4a-c** direkt mit (+)-Pulegon (**3**) umgesetzt, in der Annahme, daß jetzt die Thioxanthen als Hauptprodukte entstehen. Dies war jedoch nicht der Fall, allerdings war der Thioxanthengehalt etwas erhöht. Nachteilig bei dieser direkten Umsetzung ist das vermehrte Auftreten von Nebenprodukten. Im Falle des *m*-Methoxythiophenols (**4c**) ist wieder die Bildung des Dibenzo[*b,d*]thiopyrans **6c** relevant. Die zweite Reaktionsmöglichkeit zum Thioxanthen scheint hier nicht begünstigt zu sein, was wohl durch das Fehlen des Alkylsubstituenten bedingt ist.

²⁰) U. Claussen, P. Mummenhoff und F. Korte, Tetrahedron **24**, 2897 (1968).

²¹) J. B. Charzan und G. Ourisson, Bull. Soc. Chim. France **1968**, 1374.

Aus eingangs erwähnten Gründen war eine Oxidation des Thiopyranschwefels zum Sulfoxid oder Sulfon vorgesehen. Das hierzu am meisten verwendete Reagenz ist H_2O_2 /Eisessig²²⁾, wie es auch schon an vergleichbaren Ringsystemen benutzt wurde¹⁸⁾. Bei unserem Versuch, die Sulfone von **6a–c** zu synthetisieren, lieferte dieses Oxidationssystem keine reproduzierbaren Resultate. Offenbar stören die 6-ständigen geminalen Methylgruppen. Die besten Ergebnisse an Sulfonen **10a–c** erzielten wir mit *m*-Chlorperbenzoesäure²³⁾, die bereits in der Haschisch-Chemie als Epoxidierungsmittel vielseitige Verwendung findet²⁴⁾.

IR- und NMR-spektroskopisch bestehen zwischen den Sulfonen **10a–c** und den Dibenzo[*b,d*]thiopyranen keine auffälligen Unterschiede. Im NMR-Spektrum (s. Tab. 1) werden die Signale der aromatischen Protonen durch die stark elektronenziehende Sulfongruppe etwas zu tieferem Feld verschoben, ebenso die der geminalen Methylgruppen. Im IR-Spektrum erkennt man die Sulfongruppe an einer intensiven Bande bei 1275 cm^{-1} der S=O-Streckschwingung.

Tab. 1. Charakteristische NMR- und IR-Daten (NMR in $CDCl_3$, τ -Werte; IR in $CHCl_3$, cm^{-1})

Substanz	$C(CH_3)_2$ ^{a)}	OCH ₃	H _{aromat.}	IR
5a	8.55/8.58/8.62 (3s)	6.22	3.0–3.4 (m)	$\nu_{C=O}$ 1700
b ^{a)}	8.60/8.63 (2s)	6.27	3.2–3.5 (m)	1700
	8.58/8.63 (2s)	6.27	3.2–3.5 (m)	1700
c	8.57/8.60/8.63 (3s)	6.27	2.7–3.4 (m)	1700
d	8.57/8.61 (2s)	—	2.3–2.9 (m)	1705
6a	8.62/8.82 (2s)	6.30	3.35/3.61 (2d/ <i>J</i> = 1.5 Hz)	$\nu_{C=C}$ 1590
b	8.60/8.81 (2s)	6.27	3.33/3.58 (2d/ <i>J</i> = 1.5 Hz)	1600
c	8.60/8.72 (2s)	6.24	2.6–3.5 (m)	1600
7a	8.48 (s)	6.28	3.62 (s)	1600
b	8.48 (s)	6.28	3.60 (s)	1600
10a	8.51/8.73 (2s)	6.23	2.72/3.18 (2d/ <i>J</i> = 1.5 Hz)	$\nu_{S=O}$ 1280
b	8.50/8.72 (2s)	6.21	2.69/3.18 (2d/ <i>J</i> = 1.5 Hz)	1275
c	8.48/8.68 (2s)	6.20	2.5–3.2 (m)	1285

a) s. Text.

Um nun zu den thioanalogen THC-Derivaten mit freier phenolischer OH-Gruppe zu gelangen, war es notwendig, die Methoxygruppen von **6a–c** und **10a–c** zu spalten. Solche Ätherspaltungen spielen in der Haschisch-Chemie eine wichtige Rolle, da bei den meisten Synthesen und Folgereaktionen ein Schutz freier Phenolgruppen notwendig ist. Von den bisher mit Erfolg angewandten Spaltungsreagenzien wie BBr_3 in Methylchlorid^{4, 25, 26)}, Methylmagnesiumjodid^{27, 28)} oder Kalium-thiophenolat in Diäthylenglycol^{25, 29)} zeigte sich Natrium-äthanthiolat in Dimethylformamid³⁰⁾ besonders ge-

²²⁾ L. c.¹⁹⁾, S. 227.

²³⁾ A. K. Bose, L. J. Fahey und M. S. Manhas, J. Heterocycl. Chem. **10**, 791 (1973).

²⁴⁾ T. Petrzilka und M. Demuth, Helv. Chim. Acta **57**, 121 (1974).

²⁵⁾ K. Bartl, U. Kraatz und F. Korte, Tetrahedron Lett. **1973**, 551.

²⁶⁾ J. F. W. McOmie, M. L. Watts und D. E. West, Tetrahedron **24**, 2289 (1968).

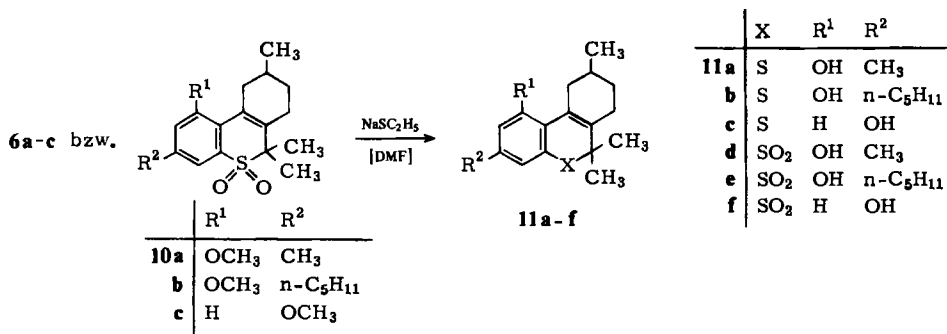
²⁷⁾ R. Mechoulam und Y. Gaoni, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 3273 (1965).

²⁸⁾ F. Korte, E. Dlugosch und U. Claussen, Liebigs Ann. Chem. **693**, 165 (1966).

²⁹⁾ J. W. Wildes, N. H. Martin, C. G. Pitt und M. E. Wall, J. Org. Chem. **36**, 721 (1971).

³⁰⁾ G. I. Feutrill und R. N. Mirrington, Aust. J. Chem. **25**, 1719 (1972).

eignet. Auf diese Weise lassen sich die Methyl-aryl-äther **6a-c** und **10a-c** in einheitlicher Weise in die freien Phenole **11a-f** überführen.



Da dieses Reagenz sich vorzüglich zur selektiven Demethylierung der Dimethyläther des Orcins und Persoonols eignet³⁰⁾, haben wir es auch zur Herstellung des bislang nur schwer zugänglichen Olivetol-monomethyläthers eingesetzt.

Im Gegensatz zu den Sulfonen **11d-f** verfärben sich die Thiopyrane **11a-c** beim Aufbewahren und besonders unter Luftzutritt allmählich. Wie die Haschisch-Stoffe lassen sich auch die Thioanaloge **11a** und **b** auf der DC-Platte durch Besprühen mit Echtblausalz **B**³¹⁾ anfärben. Sie entwickeln eine kräftige rotbraune bis rostrote Färbung. Da in **11c** die der OH-Gruppe entsprechende *p*-Stellung substituiert ist, kann es bei diesem Produkt nicht zu einer charakteristischen Färbung unter Bildung eines Azofarbstoffes kommen. Lediglich ein schwacher, schmutzigbrauner Fleck ist zu erkennen.

Die NMR- und IR-Spektren von **11a-f** (Tab. 2) sind weitgehend mit denen ihrer Methoxyderivate **6a-c** und **10a-c** identisch. Im NMR-Spektrum (CDCl₃) erscheint anstelle des Methoxysignals ein verbreitertes Singulett des phenolischen Protons, das für **11a-c** zwischen $\tau = 4.96$ und 5.16 bzw. für die Sulfone **11d-f** zwischen $\tau = 2.80$ und 3.41 liegt. Die NMR-Spektren der Phenole **11a-c** untersuchten wir auch in [D₅]-Pyridin. Mit Hilfe der Pyridin-shift-Methode ist es möglich, das Substitutionsmuster von Phenolen zu bestimmen³²⁾, wie es für einige Cannabinoide bereits angewandt wurde³³⁾. Die Methode basiert auf der paramagnetischen Verschiebung der zur phenolischen OH-Gruppe ständigen *o*-Protonen. Bei **11c** erlaubt dieses Verfahren wegen des komplizierten Aufspaltungsmusters der aromatischen Protonen keine eindeutige Aussage. Übersichtlicher ist es für **11a** und **b**, wo nun die Dubletts der beiden aromatischen Protonen zusammenfallen (s. Tab. 2). Schrittweises Verdünnen der Pyridinlösung mit CDCl₃ führt dann wieder zur Auftrennung und Auseinanderrücken der Signale zu höherem Feld. Die Verschiebung war jedoch für das Proton 4-H sehr viel geringer als für das der OH-Gruppe benachbarte Proton 2-H. Daraus folgt, daß sich die OH-Gruppe in 1-Stellung befinden muß. Die andere Möglichkeit, OH-Gruppe in 3-Stellung, wäre durch eine gleichmäßig starke Verschiebung

³¹⁾ F. Korte und H. Sieper, J. Chromatogr. 13, 90 (1964).

³²⁾ P. V. Demarco, E. Farkas, D. Doddrell, B. L. Mylari und E. Wenkert, J. Amer. Chem. Soc. 90, 5480 (1968).

³³⁾ R. A. Archer, B. D. Boyd, P. V. Demarco, I. J. Tyminski und N. L. Allinger, J. Amer. Chem. Soc. 92, 5200 (1970).

Tab. 2. Charakteristische NMR- und IR-Daten von **11a–f** und der Thiocannabinole **15a–c** (NMR in CDCl_3 , τ -Werte; IR in CHCl_3 , cm^{-1})

Substanz	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	$\text{OH}^{\text{a)}$	$\text{H}_{\text{aromat.}}$	IR
11a	8.61/8.82 (2s)	4.96	3.35/3.80 (2d/ $J = 1.5$ Hz)	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1600
b	8.60/8.80 (2s)	4.96	3.38/3.77 (2d/ $J = 1.5$ Hz)	1595
c	8.62/8.74 (2s)	5.16	2.8–3.7 (m)	1600
d	8.48/8.72 (2s)	2.80	2.81/3.27 (2d/ $J = 1.5$ Hz)	$\nu_{\text{S}=\text{O}}$ 1280
e	8.48/8.70 (2s)	3.41	2.77/3.23 (2d/ $J = 1.5$ Hz)	1265
f	8.48/8.67 (2s)	2.82	2.5–3.3 (m)	1285

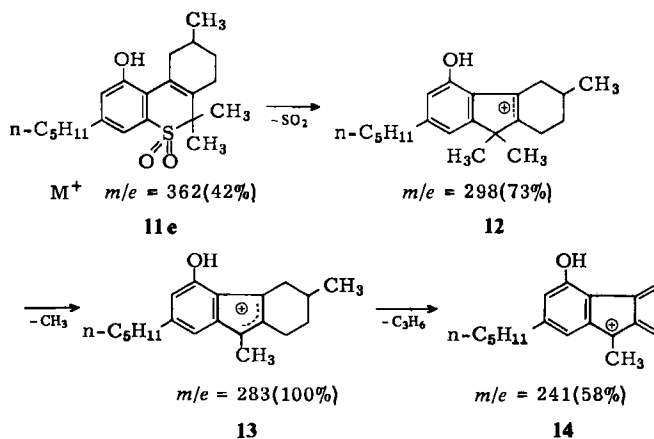
	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	$\text{OH}^{\text{b)}$	2-H ^{c)}	4-H ^{c)}	7-H/8-H	10-H	9-CH ₃	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$
15a	8.45 (s)	4.86	3.58	3.27	2.93 (m)	2.27 (s)	7.69 (s)	1600
b	8.44 (s)	4.52	3.50	3.25	2.92 (m)	2.29 (s)	7.67 (s)	1600
c	8.43 (s)	4.26	2.3–3.5 (m/H-aromat.)				7.66 (s)	1600

^{a)} Singulett, das bei D_2O -Zugabe verschwindet.

^{b)} Mit D_2O austauschbar.

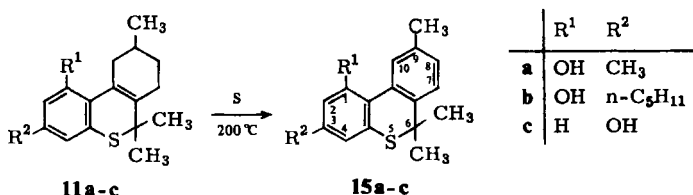
^{c)} Dublett ($J = 1.5$ Hz).

beider Signale gekennzeichnet. Im IR-Spektrum von **11a–f** erscheint im Bereich $3600\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ die phenolische OH-Bande, die sich aus einem scharfen Teil bei 3560 cm^{-1} für die freie O–H-Valenzschwingung und einem breiten „polymeren“ Teil von $3500\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ zusammensetzt. Bei den Sulfonen **11d–f** erscheint für die S=O-Schwingung wieder eine intensive Bande bei 1270 cm^{-1} . Den Massenspektren der freien Phenole **11a–c** liegt das gleiche Zerfallsschema zugrunde wie ihren Methyläthern **6a–c**, die Spektren unterscheiden sich aber grundsätzlich von denen der Sulfone **11d–f**. Die Thiopyrane **11a–c** bilden aus dem Molekül-Ion durch Abspalten einer der beiden geminalen Methylgruppen ein stabiles Thiopyranylum-Ion der Art **8** als Basispeak. Zusätzlich erkennt man noch eine Serie von Fragmentierungen sehr viel geringerer Intensität (unter 5%), welche durch weitere Abbaureaktionen des Cyclohexenringes



zustande kommen und für $\Delta^{6a(10a)}$ -THC-Derivate ganz charakteristisch sind³⁴⁾. Bei den Sulfonen **11d–f** dominiert die Abspaltung von SO_2 aus dem Molekül-Ion zu **12** mit nachfolgender Methylabspaltung und Retro-Diels-Alder-Reaktion zu **14**, wie das Beispiel **11e** zeigt.

Durch Dehydrierung der $\Delta^{6a(10a)}$ -, Δ^8 - oder Δ^9 -Tetrahydrocannabinole lassen sich Cannabinole herstellen. Als Oxidationsmittel hierfür wurden bisher Schwefel³⁵⁾, Selen³⁶⁾, Pd/C³⁷⁾, Chloranil³⁸⁾ oder Dichlordicyaninon³⁹⁾ eingesetzt, von denen einige ganz spezifisch wirken sollen. Bei unseren $\Delta^{6a(10a)}$ -Tetrahydrodibenzo[*b,d*]thiopyranen **11a–c** zeigten Schwefel und Pd/C die besten Ergebnisse, während Chloranil praktisch unwirksam war. Ähnliche Ergebnisse fanden *Todd et al.*³⁶⁾ auch bei den $\Delta^{6a(10a)}$ -THC-Derivaten.



Auf der Dünnschichtplatte zeigen die Thiocannabinole **15a** und **b** mit Echtblausalz B eine intensiv rotbraune Färbung, wogegen **15c** wie erwartet nur eine geringe schmutzige-braune Farbe annahm. Für die aromatischen Protonen erhält man im NMR-Spektrum (s. Tab. 2) für **15a** und **b** ein einfaches Aufspaltungsmuster, das für **15c** ein unspezifisches Multiplett von $\tau = 2.3$ bis 3.5 darstellt. Durch die stärkere planare Anordnung des Dibenzo[*b,d*]thiopyrangerüsts von **15a–c** gegenüber dem von **11a–f** oder **6a–c** wird die Nichtäquivalenz der geminalen Methylgruppen in 6-Stellung aufgehoben und man erhält jetzt nur noch ein einziges Singulett bei $\tau = 8.4$. Das IR-Spektrum zeigt das Vorliegen der phenolischen OH-Gruppe durch zwei Banden im Bereich $3600–3000$, einer scharfen Bande bei 3535 und einer breiten bei 3300 cm^{-1} . Im Massenspektrum findet man neben dem Mol- und dem Basispeak ($M - 15$) keine weiteren Fragmentierungen mit einer Intensität über 5% , was auf die außergewöhnliche Stabilität des Dibenzo[*b,d*]thiopyrylium-Kations ($M - 15$) hinweist. Aber auch hier besteht wieder Übereinstimmung mit den Massenspektren der bereits bekannten Cannabinole^{34,40)}.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren (CHCl_3 -Lösung) wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 221, die NMR-Spektren (CDCl_3 , $\tau = 10$ für TMS) mit dem Varian-A-60-Spektrometer und die Massenspektren mit GC-MS LKB 9000 (bei 70 eV) aufgenommen. – Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. – Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn.

³⁴⁾ U. Claussen, H.-W. Fehllhaber und F. Korte, *Tetrahedron* **22**, 3535 (1966).

³⁵⁾ R. Adams, D. C. Pease, C. K. Cain und J. K. Clark, *J. Amer. Chem. Soc.* **62**, 2402 (1940).

³⁶⁾ R. Gosh, A. R. Todd und S. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1940**, 1393.

³⁷⁾ R. Gosh, A. R. Todd und D. C. Wright, *J. Chem. Soc.* **1941**, 137.

³⁸⁾ R. Mechoulam, B. Yagnitinsky und Y. Gaoni, *J. Amer. Chem. Soc.* **90**, 2418 (1968).

³⁹⁾ Smithkline Corp. (Erf. B. Loev), U.S.-Pat. 3 799 946 (26. März 1974) [*C. A.* **80**, 133 251f. (1974)].

⁴⁰⁾ H. Budzikiewicz, R. T. Alpin, D. A. Lightner, C. Djerassi, R. Mechoulam und Y. Gaoni, *Tetrahedron* **21**, 1881 (1965).

Analog zu **4a**⁹⁾ und **c**⁹⁾ wurde **4b** aus 3-Methoxy-5-n-pentylphenol über die Newman-Kwart-Umlagerung hergestellt.

3-Methoxy-5-(n-pentyl)thiophenol (**4b**): Sdp. 111°C/0.1 Torr, $n_D^{20} = 1.5420$. – MS: $M^+ m/e = 210$.

$C_{12}H_{18}OS$ (210.3) Ber. C 68.54 H 8.63 S 15.22 Gef. C 68.70 H 8.86 S 15.04

3-Methoxy-5-n-pentylphenol erhielten wir durch Ätherspaltung von Olivetol-dimethyläther mit Natrium-äthanthiolat entsprechend der für **11a–f** beschriebenen Prozedur³⁰⁾. Sdp. 129°C/0.3 Torr, $n_D^{20} = 1.5200$. – MS: $M^+ m/e = 194$.

$C_{12}H_{18}O_2$ (194.3) Ber. C 74.19 H 9.34 Gef. C 73.74 H 9.55

Vorschrift für die Addition der Thiophenole **4a–d** an Pulegon (**3**): In 30 ml Benzol löst man 24 mmol Thiophenol und 8 g (53 mmol) Pulegon auf. Nach leichtem Erwärmen der Lösung setzt man einige Tropfen Piperidin zu, kocht 20–25 h unter Rückfluß, wäscht nach dem Erkalten zweimal mit 0.1 N NaOH, dann mit Wasser und entfernt nach Trocknen mit $MgSO_4$ das Lösungsmittel. Während sich **5c** und **d** noch i. Vak. destillieren lassen, werden **5a** und **b** mittels Säulenchromatographie an Kieselgel im System Benzol gereinigt (Tab. 3).

Tab. 3. Ausbeuten, Siede- bzw. Schmelzpunkte und Analysen von **5**

-p-menthan-3-on	Ausb. (%)	Sdp./Torr (Schmp.)	Summenformel (Mol.-Masse) ^{a)}	Analyse		
				C	H	S
8-(3-Methoxy-5-methylphenylthio)- (5a)	74	145°C/0.1 (61–62°C)	$C_{18}H_{26}O_2S$ (306.4)	Ber. 70.56 Gef. 70.42	8.55 8.58	10.45 10.27
8-(3-Methoxy-5-n-pentylphenylthio)- (5b)	95	Öl	$C_{22}H_{34}O_2S$ (362.5)	Ber. 72.89 Gef. 72.75	9.45 9.30	8.83 8.92
8-(3-Methoxyphenylthio)- (5c)	80 ^{b)}	135°C/0.1	$C_{17}H_{24}O_2S$ (292.4)	Ber. 69.83 Gef. 69.75	8.27 8.42	10.95 10.89
8-(Phenylthio)- (5d)	65	122°C/0.1	$C_{16}H_{22}OS$ (262.3)	Ber. 73.25 Gef. 73.05	8.45 8.64	12.22 12.51

^{a)} Die Massenspektren bestätigen in allen Fällen die ber. Mol.-Masse.

^{b)} Bei Isolierung mittels Säulenchromatographie.

Tab. 4. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen von **6** und **7**

-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]thiopyran	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
				C	H	S
1-Methoxy-3,6,6,9-tetramethyl- (6a)	40	Öl	$C_{18}H_{24}OS$ (288.4)	Ber. 74.97 Gef. 75.27	8.39 8.27	11.09 10.34
1-Methoxy-3-n-pentyl-6,6,9-trimethyl- (6b)	50	Öl	$C_{22}H_{32}OS$ (344.5)	Ber. 76.70 Gef. 76.32	9.36 9.23	9.29 9.04
3-Methoxy-6,6,9-trimethyl- (6c)	82	47–49	$C_{17}H_{22}OS$ (274.4)	Ber. 74.42 Gef. 74.24	8.08 7.99	11.66 11.45
-1,2,3,4-tetrahydrothioxanthen						
8-Methoxy-3,6,9,9-tetramethyl- (7a)	15	111–113	$C_{18}H_{24}OS$ (288.4)	Ber. 74.97 Gef. 74.61	8.39 8.26	11.09 10.83
8-Methoxy-3,9,9-trimethyl-6-n-pentyl- (7b)	20	42–44	$C_{22}H_{32}OS$ (344.5)	Ber. 76.70 Gef. 77.00	9.36 9.40	9.29 9.18

Cyclisierung der γ -Kethioäther 5a–c: 20 mmol γ -Kethioäther und 6.0 g (39 mmol) Phosphoroxidtrichlorid in 80 ml Benzol hält man 4–5 h am Sieden, wobei sich die Lösung rotbraun färbt. Mit zugefügtem Wasser zerstört man das Phosphoroxidtrichlorid und schüttelt die Benzolphase zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung durch. Nach Trocknen und Einengen des Benzols wird der hellbraune Rückstand an Kieselgel im System Hexan/Benzol getrennt. Im Falle der Cyclisierung von 5a, b lassen sich noch die Thioxanthene 7a und b abtrennen, die zuerst von der Säule eluiert werden (Tab. 4).

Oxidation der Thiopyrane 6a–c zu den Sulfonylen 10a–c: Zu 10.75 mmol Thiopyran in 50 ml Methylchlorid tropft man unter Eiskühlung langsam 5.5 g (22 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure

Tab. 5. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen von 10

-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[<i>b,d</i>]thiopyran-5,5-dioxid	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
				C	H	S
1-Methoxy-3,6,6,9-tetramethyl- (10a)	86	viskoses Öl	C ₁₈ H ₂₄ O ₃ S (320.5)	Ber. 67.47 Gef. 67.56	7.55 7.44	10.01 9.45
1-Methoxy-3- <i>n</i> -pentyl-6,6,9-trimethyl- (10b)	78	viskoses Öl	C ₂₂ H ₃₂ O ₃ S (376.6)	Ber. 70.17 Gef. 69.76	8.57 8.49	8.52 8.64
3-Methoxy-6,6,9-trimethyl- (10c)	85	52–54	C ₁₇ H ₂₂ O ₃ S (306.4)	Ber. 66.63 Gef. 66.87	7.24 7.35	10.46 10.24

Tab. 6. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen von 11 und 15

-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[<i>b,d</i>]thiopyran	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
				C	H	S
1-Hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl- (11a)	82	^{a)}	C ₁₇ H ₂₄ OS (274.4)	Ber. 74.42 Gef. 74.17	8.08 7.94	11.67 11.26
1-Hydroxy-6,6,9-trimethyl-3- <i>n</i> -pentyl- (11b)	85	68–70	C ₂₁ H ₃₀ OS (330.5)	Ber. 76.32 Gef. 76.24	9.15 9.06	9.69 9.61
3-Hydroxy-6,6,9-trimethyl- (11c)	83	71–73	C ₁₆ H ₂₀ OS (260.3)	Ber. 73.82 Gef. 73.50	7.74 7.61	12.27 11.82
-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[<i>b,d</i>]thiopyran-5,5-dioxid						
1-Hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl- (11d)	75	^{a)}	C ₁₇ H ₂₂ O ₃ S (306.4)	Ber. 66.65 Gef. 66.55	7.24 7.37	10.44 9.71
1-Hydroxy-3- <i>n</i> -pentyl-6,6,9-trimethyl- (11e)	70	174–177	C ₂₁ H ₃₀ O ₃ S (362.5)	Ber. 69.58 Gef. 69.50	8.34 8.34	8.82 8.80
3-Hydroxy-6,6,9-trimethyl- (11f)	77	211–213	C ₁₆ H ₂₀ O ₃ S (292.3)	Ber. 65.75 Gef. 65.48	6.90 6.70	10.95 10.72
-6H-dibenzo[<i>b,d</i>]thiopyran						
1-Hydroxy-3,6,6,9-tetramethyl- (15a)	80	Harz	C ₁₇ H ₁₈ OS (270.3)	Ber. 75.53 Gef. 75.77	6.71 6.90	11.81 12.00
1-Hydroxy-6,6,9-trimethyl-3- <i>n</i> -pentyl- (15b)	75	Harz	C ₂₁ H ₂₆ OS (326.4)	Ber. 77.27 Gef. 76.67	8.03 8.02	9.87 9.79
3-Hydroxy-6,6,9-trimethyl- (15c)	83	100–102	C ₁₆ H ₁₆ OS (256.3)	Ber. 74.98 Gef. 74.81	6.29 6.32	12.49 12.28

^{a)} Glasartige Masse.

(phlegmatisiert mit 30% *m*-Chlorbenzoesäure) in 100 ml Methylenchlorid, wobei ein weißer Niederschlag ausfällt. Bei Raumtemp. rührt man über Nacht weiter und wäscht zur Entfernung überschüss. Persäure mit Natriumsulfit-Lösung, dann mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel im System Chloroform chromatographiert (Tab. 5).

Allgemeine Vorschrift zur Demethylierung der Methyl-aryl-äther 6a-c und 10a-c: In einer Stickstoffatmosphäre werden 0.7 g (29 mmol) Natriumhydrid, erhalten durch Waschen einer 50proz. Mineralöldispersion mit Benzol, zu 30 ml absol. Dimethylformamid gegeben. In die gerührte Mischung läßt man dann langsam 1.8 g (29 mmol) Äthanthiol, gelöst in 20 ml absol. Dimethylformamid, tropfen. Nach 15 min setzt man 10 mmol **6a-c** bzw. **10a-c** zu, kocht 3 h unter Rückfluß, läßt die gelbbraune Lösung noch 15 h bei Raumtemp. weiterrühren, verdünnt mit Wasser, säuert mit halbkonz. Salzsäure an und extrahiert dreimal mit Äther. Die Ätherauszüge werden nach Waschen mit NaHCO₃-Lösung über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel im System Benzol (für **11a-c**) bzw. Chloroform/Aceton (95:5 für **11e**) chromatographiert, während **11d** und **f** aus Methanol/Wasser umkristallisiert werden können (Tab. 6).

Allgemeine Vorschrift zur Dehydrierung von 11a-c mit Schwefel zu 15a-c: 4.6 mmol **11a-c** werden mit 0.3 g (9.4 mmol) Schwefel innig vermischt und in N₂-Atmosphäre 30 min auf 240 bis 260 °C erhitzt, wobei gelegentlich umgerührt wird. Nach dem Erkalten wird die braune Masse an Kieselgel im System Benzol chromatographiert (Tab. 6).

[481/75]