

Die Synthese von 8-Methyl- Δ^8 -tetrahydrocannabinolen

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. November 1975

Zur Darstellung der 8-methylsubstituierten Δ^8 -THC-Derivate **3a–c** wurden die Tetrahydrodibenzo[*b,d*]pyran-6-one **1a–c** mit Grignard-Reagenz primär zu den Triolen **2a–c** umgesetzt. Diese cyclisieren unter sauren Reaktionsbedingungen zu **3a–c**, wobei allerdings auch die Iso-THC-Produkte **4a–c** in vergleichbarer Menge mit entstehen. Führt man die Cyclisierung dagegen thermisch durch, so entstehen nur die gewünschten Δ^8 -THC-Derivate **3a–c**. Die Konstitutionen der neuen Verbindungen werden durch ihre NMR-Spektren gesichert.

Synthesis of 8-Methyl- Δ^8 -tetrahydrocannabinols

For the preparation of the 8-methyl-substituted Δ^8 -THC derivatives **3a–c** the tetrahydrodibenzo[*b,d*]pyran-6-ones **1a–c** were converted with Grignard reagent into the triols **2a–c**. Under acidic conditions these triols cyclize to **3a–c** but also to the isomeric compounds **4a–c** in comparable amounts. However, if the cyclization is carried out thermally at higher temperature, only the expected Δ^8 -THC derivatives **3a–c** are formed. The structures of the new compounds are confirmed by their n. m. r. spectra.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Struktur-Aktivitätsbeziehung von Cannabinolen¹⁾ waren wir an einer Modifizierung des Terpenteils im Δ^8 -THC (Tetrahydrocannabinol) interessiert. Es war beabsichtigt, hier eine weitere Methylgruppe in 8-Position einzuführen, wodurch die isolierte und tetrasubstituierte C=C-Doppelbindung dann von zwei Methylgruppen flankiert wird.

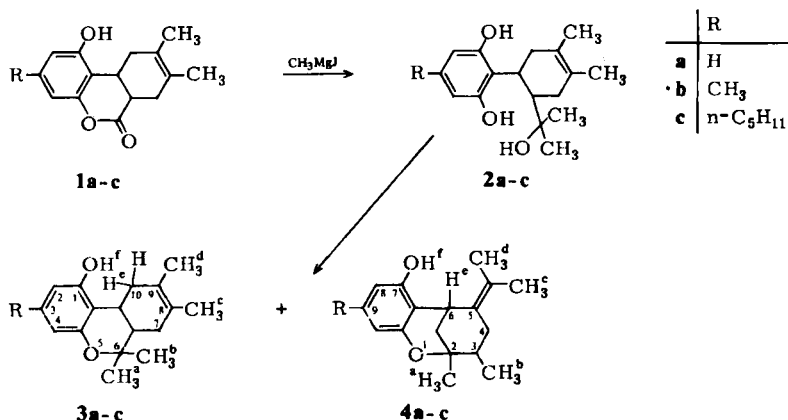
Für die Darstellung derartiger Derivate entschieden wir uns für einen schon von Adams²⁾ vorgeschlagenen Syntheseweg, weil die bekannten Darstellungsverfahren für Δ^8 -THC³⁾ nicht analog angewandt werden können. Die Methode besteht in einer Diels-Alder-Reaktion von Isopren oder 2,3-Dimethylbutadien mit einer entsprechend substituierten 2,6-Dimethoxyzimtsäure und anschließende Ätherspaltung des Adduktes zu einem Lacton der Art **1a–c**. Die weitere Umsetzung der Lactone mit Grignard-Reagenz, speziell CH_3MgI , würde dann nach saurer Cyclisierung zu Δ^8 -THC-Derivaten führen. Bislang scheiterte dieses einfache Syntheseprinzip an einer geeigneten Ätherspaltungsmethode der Diels-Alder-Addukte. Einzig die Reaktion mit Grignard-Reagenz bei höherer Tem-

¹⁾ I. Rosenblum, U. Kraatz, R. W. Mast, W. Talley, F. Korte und F. Coulston, Publikation in Vorbereitung.

²⁾ R. Adams und R. B. Carlin, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 360 (1943).

³⁾ ^{3a)} T. Petrzilka, W. Haefliger und C. Sikemeier, Helv. Chim. Acta **52**, 1102 (1969). – ^{3b)} R. Mechoulam, P. Braun und Y. Gaoni, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 6159 (1972).

peratur unter Umgehung der Lactonzwischenstufe liefert direkt Δ^8 -THC-Produkte⁴⁾. Da wir kürzlich zeigten, daß solche Lactone aus den Diels-Alder-Addukten mit Kaliumthiophenolat als Ätherspaltungsreagenz jetzt leicht zugänglich sind^{5,6)}, wählten wir die Tetrahydrodibenzo[*b,d*]pyran-6-one **1a–c** als Ausgangssubstanzen für unsere Untersuchungen. Sie finden auch in anderen Synthesen als Schlüsselprodukte wertvolle Verwendung⁶⁾. Wie bei normalen γ - oder δ -Lactonen führt die Umsetzung von **1a–c** mit Methylmagnesiumjodid zu einer Dimethylierung der Estercarbonylgruppe und Ringöffnung zu den Triolen **2a–c**.



Überraschend lassen diese Triole **2a–c** keine ausgeprägte Tendenz zur intramolekularen Cyclisierung erkennen, wie das bei den aus Cumarinen vergleichbaren Triolen der Fall ist⁷⁾. So muß bei **2a–c** der gewünschte Ringschluß zum Dibenzo[*b,d*]pyran **3a–c** durch Kochen mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol erzwungen werden. Dabei bilden sich, wie die DC-Untersuchungen ergeben, aber zwei neue Produkte mit ähnlichem R_F -Wert in gleichem Verhältnis. Auf Grund der NMR-spektroskopischen Daten handelt es sich hierbei um die Δ^8 -THC-Derivate **3a–c** und deren Isomere, die sogenannten Iso-THC-Derivate **4a–c**.

Wie die Produktverteilung zeigt, ist also nicht nur allein der gewünschte Ringschluß zu **3a–c** begünstigt, sondern die sauren Reaktionsbedingungen fördern auch den Angriff einer phenolischen OH-Gruppe am olefinischen C-1 des Menthenringes von **2a–c**. Da wir eine Bildung der Iso-THC-Derivate **4a–c** vermeiden oder zumindest unterdrücken wollten, setzten wir auch andere Cyclisierungsmittel wie Phosphoroxidtrichlorid in Benzol und Bortrifluorid in Methylenchlorid ein. Aber auch hier unterscheiden sich die Ergebnisse nicht wesentlich von denen der protonenkatalysierten Umsetzung.

Wird jedoch die Cyclisierung thermisch bei etwa 200°C durchgeführt, so entstehen nur die Δ^8 -THC-Produkte **3a–c** und die Iso-THC-Produkte **4a–c** sind dünn-

⁴⁾ T. Y. Yen, G. A. Hughes und H. Smith, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 4551 (1967); American Home Products Corp. (Erf. G. A. Hughes, T. Y. Yen und H. Smith) US-Pat. 3 576 887, 27. April 1971 [C. A. **75**, 48910x (1971)].

⁵⁾ K. Bartl, U. Kraatz und F. Korte, Tetrahedron Lett. **1973**, 551.

⁶⁾ K. Bartl, U. Kraatz und F. Korte, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 407.

⁷⁾ R. Adams, M. Harfenist und S. Loewe, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1624 (1949).

chromatographisch nicht nachzuweisen. Warum die thermische Behandlung die Δ^8 -THC-Bildung **3a–c** so eindeutig bevorzugt, läßt sich nicht klar entscheiden. Wahrscheinlich dürfte sein, daß die Ringbildung mit der Abspaltung der tert. Alkoholgruppe einhergeht. Man könnte auch zuerst eine Dehydratisierung der Alkoholgruppe zu einem cannabidiol-analogen Produkt annehmen und nachfolgende Addition einer phenolischen OH-Gruppe an die gebildete C=C-Doppelbindung. Zur Prüfung dieser Möglichkeit haben wir in einem Kontrollversuch reines Cannabidiol^{3a)} (CBD) unter vergleichbaren Bedingungen behandelt. CBD erweist sich als thermisch sehr stabil: Nach 40 min Erhitzen auf 200°C haben sich davon nur geringe, durch Dünnschichtchromatographie nachweisbare Mengen von Δ^8 -THC gebildet. Dagegen wird CBD unter Wirkung starker Säuren schnell und in hoher Ausbeute zu Δ^8 -THC cyclisiert, ohne daß größere Anteile des Iso-THC mitentstehen^{3,8)}.

Auf der Dünnschichtplatte lassen sich sowohl **3a–c** als auch die Isomeren **4a–c** durch Besprühen mit Echtblausalz **B**⁹⁾ an Hand der ziegelroten Färbung auch in sehr geringer Konzentration leicht nachweisen. Allerdings sind die Farbunterschiede für beide Strukturtypen zu wenig verschieden voneinander, um hiermit schon eine eindeutige Zuordnung treffen zu können. Die Iso-THC-Derivate **4a–c** sind etwas weniger polar und besitzen demzufolge geringfügig höhere R_F -Werte als die Δ^8 -THC **3a–c** (s. exp. Teil). Auch die IR- und MS-Spektren zeigen keine wesentlichen Unterschiede, wogegen die NMR-Spektren für beide Klassen ganz typisch sind.

So erhält man bei **3a–c** im NMR-Spektrum (CDCl_3) für die geminalen Methylgruppen in 6-Stellung je ein scharfes Singulett bei $\delta = 1.30$ und 1.40 ppm, ein für Δ^8 -THC-Derivate typischer Bereich^{3a)}. Die beiden Methylgruppen an der C=C-Doppelbindung ergeben zusammen ein verbreitertes Singulett bei $\delta = 1.65$, was für vinyliche Methylgruppen spricht. In weiterer Übereinstimmung mit den NMR-Daten für Δ^8 -THC findet man für das 10α -Proton H^e ein Multiplett bei $\delta = 3.3$. Bei den Iso-THC-Derivaten **4a–c** erhält man für CH_3^a ein Singulett bei $\delta = 1.30–1.40$ und für CH_3^b ein Dublett ($J = 6$ Hz) bei $\delta = 1.03–1.10$. Auch die beiden geminalen Methylgruppen CH_3^c und CH_3^d besitzen nicht die gleiche chemische Verschiebung. Nach dem Dreiding-Molekülmodell müßte die CH_3^c -Gruppe bei tieferem Feld erscheinen ($\delta = 1.90$), da sie stärker in den aromatischen Anisotropiebereich hereinragt als CH_3^d . Dieser Effekt ist besonders für das benzyliche Proton H^e stark ausgeprägt, dessen nicht ganz vollständig aufgelöstes Triplet nach $\delta = 4.15–4.35$ verschoben ist, wie es auch im Fall von Iso- Δ^8 -THC beobachtet wird^{8,10)}. Die dem Proton H^e benachbarten Methylenprotonen werden durch Kopplung zu einem scheinbaren Dublett bei $\delta = 1.90$ (Signalabstand = 3 Hz) aufgespalten. Strahlt man nämlich die Resonanzfrequenz für H^e ein, so vereinfacht sich dieses Dublett zu einem scharfen Singulett. Umgekehrt erhält man für das Triplet von H^e ein reines Singulett, wenn mit der Resonanzfrequenz des Dubletts bei $\delta = 1.90$ eingestrahlt wird. Die aromatischen Protonen der Derivate **3b, c, 4b** und **c** ergeben zwei Dubletts mit geringer Aufspaltung ($J \approx 1$ Hz), während man für **3a** zwei Triplets ($J = 8$ Hz) bei $\delta = 6.55$ (2H) bzw. 7.25 (1H) und für **4a** zwei Dubletts bei $\delta = 6.45$ (1H) bzw. 6.65 (1H) sowie ein

⁸⁾ Y. Gaoni und R. Mechoulam, Israel J. Chem. **6**, 679 (1968).

⁹⁾ F. Korte und H. Sieper, J. Chromatogr. **13**, 90 (1964).

¹⁰⁾ Y. Gaoni und R. Mechoulam, J. Amer. Chem. Soc. **88**, 5673 (1966).

Triplet bei $\delta = 7.15$ (1H) mit der jeweiligen Kopplungskonstante $J = 8$ Hz findet (s. Tab. 1).

Im IR-Spektrum (CHCl_3) von **3a–c** und **4a–c** ist die phenolische OH-Valenzschwingung in Form einer scharfen, intensiven Bande bei 3580 und einer breiten bei 3300 cm^{-1} nachweisbar. Für die C=C-Schwingung erhält man ebenfalls zwei recht starke Banden bei 1610 und 1580 cm^{-1} .

Tab. 1. Charakteristische NMR-Daten der Verbindungen **3a–c** und **4a–c** (CDCl_3 ; δ -Werte)

	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^{aromat.}
3a	1.30 (s)	1.42 (s)	1.65 (s, breit)		3.3 (m)	5.5	6.55/7.25
b	1.30 (s)	1.40 (s)	1.65 (s, breit)		3.3 (m)	5.2	6.30/6.45
c	1.25 (s)	1.35 (s)	1.63 (s, breit)		3.2 (m)	5.0	6.05/6.25
4a	1.40 (s)	1.10 (d/6 Hz)	1.70 (s)	2.00 (s)	4.35 (t)	5.2	6.45/6.65/7.15
b	1.35 (s)	1.05 (d/6 Hz)	1.70 (s)	1.95 (s)	4.25 (t)	5.0	6.30/6.50
c	1.30 (s)	1.03 (d/6 Hz)	1.65 (s)	1.80 (s)	4.15 (t)	4.6	6.05/6.25

H^f ist mit D_2O austauschbar.

Experimenteller Teil

IR-Spektren (CHCl_3): Perkin-Elmer-Spektrophotometer 577, NMR-Spektren (CDCl_3 ; $\delta = 0$ ppm für TMS): Perkin-Elmer-Spektrometer R 24 und R 32. — Analysen: Mikroanalytisches Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn.

Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung der Lactone 1a–c mit Methylmagnesiumjodid zu den Triolen 2a–c: Zu der in 150 ml absol. Äther aus 5.0 g (35 mmol) Methyljodid und 1.0 g (40 mmol) Magnesium hergestellten Grignard-Verbindung gibt man 4 mmol des Lactons **1a–c**, kocht unter Rühren 20 h unter Rückfluß, gießt dann vorsichtig in 500 ml Eiswasser, säuert mit verd. Salzsäure an und extrahiert mehrmals mit Benzol. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat entfernt man das Lösungsmittel, wobei **2b** und **c** als viskose Öle zurückbleiben und **2a** während des Einengens auskristallisiert. Rohausb. über 80%. **2b** und **c** wurden nicht analysenrein isoliert, sondern als Rohprodukte weiter eingesetzt, da sie nach der DC-Untersuchung praktisch rein sind.

5-(2,6-Dihydroxyphenyl)-2-methyl-p-menth-1-en-8-ol (**2a**): Schmp. 198°C (Zers.; Kofler-Bank).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (276.4) Ber. C 73.88 H 8.75 O 17.37

Gef. C 73.78 H 8.60 O 17.02 Mol.-Masse 276 (MS)

Cyclisierung der Triole 2a–c mit p-Toluolsulfonsäure zu 3a–c/4a–c: 1 mmol des Triols werden in 30 ml Benzol mit ca. 50 mg p-Toluolsulfonsäure 2 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend schüttelt man zur Entfernung der Sulfonsäure zweimal mit Wasser aus und trocknet die Benzolphase über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel im System Cyclohexan/Benzol (1 : 1) chromatographiert. Zuerst wird das Iso-THC **4a–c** eluiert, gefolgt von **3a–c**. Beide sind farblose Öle, die sich beim Aufbewahren langsam braun färben.

Tab. 2. R_F -Werte (Merck-Fertigplatten, 0.25 mm Kieselgel 60 F 254)

Laufmittel	3a	4a	3b	4b	3c	4c
Benzol	0.33	0.26	0.42	0.35	0.61	0.53
Chloroform	0.42	0.33	0.48	0.43	0.68	0.59

Thermische Cyclisierung der Triole 2a – c zu 3a – c: Unter Stickstoffatmosphäre werden 500 mg **2a – c** 15 min auf 200 °C erhitzt. Der gelbbraune Rückstand wird wie oben an Kieselgel mit Cyclohexan/Benzol (1 : 1) chromatographiert.

Tab. 3. Schmelzpunkte und Analysen

-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol	% Ausb. ^{a)}	Summenformel (Mol.-Masse) ^{b)}	Analyse	
			C	H
6,6,8,9-Tetramethyl- (3a)	40 (66)	C ₁₇ H ₂₂ O ₂ (258.4)	Ber. 79.03 Gef. 79.20	8.58 8.51
3,6,6,8,9-Pentamethyl- (3b)	43 (50)	C ₁₈ H ₂₄ O ₂ (272.4)	Ber. 79.37 Gef. 79.11	8.88 9.02
6,6,8,9-Tetramethyl-3-pentyl- (3c)	52 (58)	C ₂₂ H ₃₂ O ₂ (328.5)	Ber. 80.44 Gef. 80.37	9.83 9.90
-3,4,5,6-tetrahydro-2H-2,6-methano-1-benzoxocin-7-ol				
5-Isopropyliden-2,3-dimethyl- (4a)	45	C ₁₇ H ₂₂ O ₂ (258.4)	Ber. 79.03 Gef. 79.17	8.58 8.55
5-Isopropyliden-2,3,9-trimethyl- (4b)	37	C ₁₈ H ₂₄ O ₂ (272.4)	Ber. 79.37 Gef. 79.31	8.88 8.75
5-Isopropyliden-2,3-dimethyl-9-pentyl- (4c)	40	C ₂₂ H ₃₂ O ₂ (328.5)	Ber. 80.44 Gef. 80.62	9.83 9.76

^{a)} Angabe in Klammern bezieht sich auf thermische Cyclisierung.

^{b)} Die Massenspektren bestätigen in allen Fällen die berechnete Mol.-Masse.

[517/75]