

Synthese thioanaloger Δ^8 -Tetrahydrocannabinole

Udo Kraatz*, Heinz Wolfers*), Andrea Kraatz und Friedhelm Korte

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

Eingegangen am 2. August 1976

Bei der Kondensation von *p*-Menthadienol 1 mit den Thiophloroglucinethern 2a–c erhält man neben den erwarteten thioanalogen Δ^8 -THC-Derivaten 3a–c auch noch die „anomalen“ Δ^8 -Derivate 4a–c. Die Unterscheidung der Isomeren gelingt $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch.

Synthesis of Thioanalogous Δ^8 -Tetrahydrocannabinols

The condensation of the *p*-menthadienol 1 and the phloroglucinol thioethers 2a–c yields the expected thioanalogous Δ^8 -THC derivatives 3a–c. Besides this, the “abnormal” Δ^8 -derivatives 4a–c are formed under these conditions. The isomers are distinguished by their ^1H n. m. r. spectra.

Die zahlreichen Arbeiten zur Pharmakologie des Δ^8 - und Δ^9 -Tetrahydrocannabinols (THC) veranlaßten uns zur Synthese heteroanaloger Cannabis-Verbindungen. So konnten wir mit dem Einbau von Heteroatomen wie Sauerstoff¹⁾, Schwefel^{2, 3)} oder Stickstoff⁴⁾ in verschiedene Positionen des THC-Molekülgerüsts den Grundkörper in geeigneter Weise modifizieren. Auf Grund der damit geänderten physikalischen Eigenschaften dieser variierten Derivate sollte sich auch eine differenziertere pharmakologische Wirkung ergeben, die weitere Rückschlüsse zur Struktur-Aktivitätsbeziehung der Cannabinoide zulassen würde.

Im Rahmen der bisherigen pharmakologischen Untersuchungen⁵⁾ unserer sauerstoffanalogen Δ^8 - und Δ^9 -THC-Derivate¹⁾ sollten auch die vergleichbaren thioanalogen Δ^8 -THC-Derivate untersucht werden. Für die Synthese dieser Produkte versuchten wir, die Methode von Petrzilka⁶⁾ auf die entsprechenden Thiophloroglucinether zu übertragen, da in stereospezifisch einheitlicher Weise das (–)- Δ^8 -THC-Gerüst mit der 6a(10a)-*trans*-Verknüpfung entsteht, wenn von (+)-*trans*- oder (+)-*cis-p*-Menthadienol ausgegangen wird. Die benötigten Thiophloroglucinether konnten wir aus Phloroglucin mit Hilfe der Newman-Kwart-Umlagerung gewinnen⁷⁾. Ihre Umsetzung mit (+)-*trans-p*-2,8-Mentha-

*1) Jetzt: Bayer-AG, D-4150 Krefeld-Uerdingen.

1) U. Kraatz und F. Korte, Z. Naturforsch., Teil B, 31, 1382 (1976).

2) H.-J. Kurth, U. Kraatz und F. Korte, Chem. Ber. 109, 2164 (1976).

3) H.-J. Kurth, U. Kraatz und F. Korte, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1313.

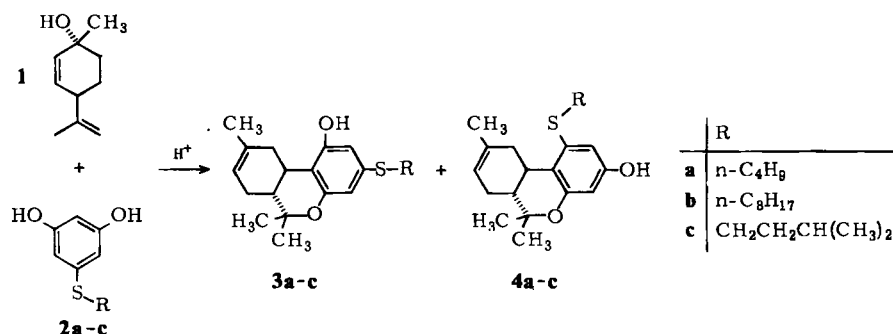
4) F. Lotz, Dissertation, Techn. Univ. Freising-Weihenstephan 1976.

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

6) T. Petrzilka, W. Haeflinger und C. Sikemeier, Helv. Chim. Acta 52, 1102 (1969).

7) H. Wolfers, U. Kraatz und F. Korte, Synthesis 1975, 43.

dien-1-ol (1) führt dann in benzolischer Lösung und mit *p*-Toluolsulfonsäure als saurem Katalysator zu den gewünschten thioanalogen Δ^8 -THC-Derivaten **3a–c**. Wie aber die Untersuchung der Reaktion weiter zeigt, werden neben diesen „normalen“ Produkten **3a–c** auch noch die „anormalen“ Produkte **4a–c** gefunden. Bei der Reaktion – vom Typ her eine elektrophile Substitution – findet neben der Substitution in 2-Stellung auch ein Angriff in 4-Stellung der Phloroglucinthioether **2a–c** statt, welcher dann zu den isomeren „anormalen“ THC-Derivaten führt. Im Gegensatz zu den Phloroglucinethern¹⁾ ist hier bei den Thiophloroglucinethern **2a–c** der *p*-dirigierende Einfluß eines Alkylthio- restes offensichtlich nicht mehr so stark ausgeprägt, um die Bildung der „anormalen“ Substitutionsprodukte **4a–c** zu unterdrücken. In der DC-Untersuchung des Gemisches ergeben die „normalen“ Δ^8 -THC-Derivate **3a–c** geringfügig höhere R_F -Werte als die „anormalen“ Produkte **4a–c** und sind demzufolge etwas unpolarer.



Auf der DC-Platte lassen sich beide Isomere wie fast alle Cannabinoide mit einer Echtblausalz B-Lösung⁸⁾ an Hand der dabei auftretenden weinroten Färbung leicht und auch noch in geringer Konzentration nachweisen.

Wie auch schon bei anderen isomeren Cannabinoiden festgestellt, sind die IR- und Massenspektren sehr ähnlich und lassen eine einwandfreie Unterscheidung nur auf Grund dieser Information nicht zu. Ebenso sind im Vergleich zum Δ^8 -THC die ¹H-NMR-Spektren beider Δ^8 -Isomere **3a–c** und **4a–c** sehr ähnlich. Abgesehen von der Veränderung in der Alkylseitenkette, wo der formale Ersatz einer Methylengruppe durch Schwefel natürlich eine paramagnetische Verschiebung der α -ständigen CH₂-Protonen auf $\delta \approx 2.8$ ppm verursacht, entsprechen die Werte und die Aufspaltungsmuster denen des Δ^8 -THC (s. Tab. 1). Eine Unterscheidung und Zuordnung zwischen den beiden Isomeren **3a–c** und **4a–c** ist aber mit Hilfe des Pyridin-shift-Effektes⁹⁾ eindeutig möglich und wurde auch schon zur Charakterisierung der sauerstoff-¹⁾ und stickstoffanalogen⁴⁾ Cannabinoide erfolgreich angewandt. Dabei werden auf Zusatz von [D₅]Pyridin zur CDCl₃-Lösung die zur phenolischen OH-Gruppe *ortho*-ständigen Protonen wesentlich stärker verschoben als *meta*- oder gar *para*-ständige Protonen. In den Δ^8 -THC-Derivaten **3a–c** und **4a–c** spalten die aromatischen Protonen zu zwei Dubletts auf. Setzt man nun tropfenweise [D₅]Pyridin zu, so beobachtet man bei den Produkten **3a–c** eine paramagnetische Ver-

⁸⁾ F. Korte und H. Sieper, J. Chromatogr. **13**, 90 (1964).

⁹⁾ P. V. Demarco, E. Farkas, D. Dodrell, B. L. Mylari und E. Wenkert, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5480 (1968).

schiebung nur für das bei höherem Feld liegende Dublett, wobei die Verschiebung je nach Pyridinmenge bis $\Delta\delta \approx 0.4$ ppm betragen kann. Schließlich wird das bei niedrigerem Feld liegende Dublett von diesem in seiner Lage sogar „überholt“. Bei den „anormalen“ Δ^8 -THC **4a–c** erkennt man dagegen eine gleich starke Verschiebung beider Dubletts, was bedeutet, daß beide aromatischen Protonen der phenolischen OH-Gruppe benachbart sein müssen. Wie im Spektrum des Δ^8 -THC^{6,10)} findet man auch das 10α -Proton als typisch breites Dublett ($J \approx 17$ Hz), das bei guter Auflösung nochmals eine Aufspaltung ($J \approx 4$ Hz) erkennen läßt.

In den Massenspektren von **3a–c** und **4a–c** ist die für Δ^8 -THC-Derivate leicht eintretende Retro-Diels-Alder-Abspaltung¹¹⁾ von Isopren aus dem Cyclohexenteil zu erkennen, was sich dann in einem geringen Intensitätsverhältnis $M^+ - CH_3/M^+$ ausdrückt, das für **3a–c** etwa 0.1 bzw. für **4a–c** 0.3–0.5 beträgt. Um diese Werte zur Konstitutionsbestimmung interpretieren zu können, bedarf es jedoch noch weiterer, eingehender MS-Untersuchungen. Zusätzlich beobachtet man in den Massenspektren natürlich auch noch die bekannten und typischen Fragmentierungen des Cyclohexenteils.

Im IR-Spektrum ($CHCl_3$) findet man im C=C-Doppelbindungsbereich von **3a–c** und **4a–c** zwei intensive Banden bei 1605 und 1560 cm^{-1} .

Tab. 1. Charakteristische 1H -NMR-Daten der thioanalogen Δ^8 -THC-Derivate **3a–c** und **4a–c** ($CDCl_3$; δ -Werte in ppm, J in Hz)

Substanz	C(CH ₃) ₂	9-CH ₃	8-H	10 α -H	H _{aromat.}
3a	1.35/1.08 (2s)	1.68 (s)	5.4 (m)	3.2	6.40/6.25 (2d/J \approx 1.6)
b	1.40/1.10 (2s)	1.70 (s)	5.5 (m)	3.2	6.45/6.25 (2d/J \approx 1.5)
c	1.38/1.09 (2s)	1.70 (s)	5.4 (m)	3.2	6.35/6.18 (2d/J \approx 1.5)
4a	1.40/1.08 (2s)	1.70 (s)	5.1 (m)	3.1	6.45/6.30 (2d/J \approx 1.5)
b	1.40/1.05 (2s)	1.70 (s)	5.1 (m)	3.2	6.45/6.35 (2d/J \approx 1.5)
c	1.38/1.08 (2s)	1.68 (s)	5.3 (m)	3.2	6.35/6.25 (2d/J \approx 1.5)

Dem *BMFT* wird für die Förderung im Rahmen des Forschungsvorhabens „Ökologisch-toxikologische Effekte von Fremdstoffen in nichtmenschlichen Primaten und anderen Laborieren“ gedankt.

Experimenteller Teil

IR-Spektren ($CHCl_3$): Perkin-Elmer-Spektrophotometer 227. – 1H -NMR-Spektren ($CDCl_3$; $\delta = 0$ ppm für TMS): Perkin-Elmer-Spektrometer R 24 und R 32. – Polarisimeter: Perkin-Elmer 141. – Massenspektren: LKB 9000 S (70 eV). – Analysen: Mikroanalytisches Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn.

Analog **2a**⁷⁾ und **2c**⁷⁾ wurde 5-(n-Octylthio)resorcin (**2b**) (Schmp. 91–92°C) aus Phloroglucin hergestellt.

*Allgemeine Darstellungsvorschrift für die thioanalogen Δ^8 -THC-Derivate **3a–c** und **4a–c**:* In 80 ml Benzol werden 10 mmol Thiophloroglucinether **2a–c** mit 1.52 g (10 mmol) (+)-*trans-p*-2,8-Menthadien-1-ol (**1**) und 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure 2 h unter Rückfluß gekocht. Zur Entfer-

¹⁰⁾ R. Archer, D. B. Boyd, P. V. Demarco, I. J. Tyminski und N. L. Allinger, J. Am. Chem. Soc. **92**, 5200 (1970).

¹¹⁾ U. Claussen, H.-W. Fehlhaber und F. Korte, Tetrahedron **22**, 3535 (1966).

nung der Säure schüttelt man anschließend 2 mal mit Wasser durch und trocknet die Benzolphase über $MgSO_4$. Die Isolierung der Produkte erfolgt dann mittels Säulenchromatographie an Kieselgel im System Cyclohexan/Benzol (1:1). Zuerst werden **3a–c**, danach **4a–c** von der Säule eluiert. Die Produkte fallen durchweg als viskose Öle an, die beim längeren Stehenlassen glasartig erstarren (s. Tab. 2).

Tab. 2. Ausbeuten, Drehwerte und Analysen von **3** und **4**

-6,6,9-trimethyl-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran	Ausb. (%)	$[\alpha]_D^{20}$	Summenformel (Mol.-Masse) ^{a)}	Analyse	
				C	H
3-Butylthio-1-hydroxy- (3a)	20	–228° (0.98) ^{b)}	$C_{20}H_{28}O_2S$ (332.4)	Ber. 72.26 Gef. 72.39	8.49 8.61
1-Hydroxy-3-octylthio- (3b)	18	–224° (1.22)	$C_{24}H_{36}O_2S$ (388.5)	Ber. 74.19 Gef. 74.40	9.34 9.48
1-Hydroxy-3-isopentylthio- (3c)	22	–246° (1.30)	$C_{21}H_{30}O_2S$ (346.5)	Ber. 72.80 Gef. 72.97	8.73 8.81
1-Butylthio-3-hydroxy- (4a)	15	–195° (1.05)	$C_{20}H_{28}O_2S$ (332.4)	Ber. 72.26 Gef. 72.40	8.49 8.64
3-Hydroxy-1-octylthio- (4b)	10	–183° (0.74)	$C_{24}H_{36}O_2S$ (388.5)	Ber. 74.19 Gef. 74.03	9.34 9.46
3-Hydroxy-1-isopentylthio- (4c)	12	–207° (0.88)	$C_{21}H_{30}O_2S$ (346.5)	Ber. 72.80 Gef. 72.97	8.73 8.81

^{a)} Die Massenspektren (M^+) bestätigen in allen Fällen die berechnete Mol.-Masse.

^{b)} Angabe der Konzentration in g/100 ml Chloroform.

R_F -Werte (Lösungsmittel Benzol; Merck-Fertigplatten 0.25 mm, Kieselgel 60 F 254):

3a: 0.44 **3b**: 0.56 **3c**: 0.46

4a: 0.40 **4b**: 0.52 **4c**: 0.40

[347/76]