

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. A. PETERSON, D. C. GILLESPIE & F. D. COOK, *Canad. J. Microbiol.* **12**, 221 (1966).
 [2] O. E. EDWARDS & D. C. GILLESPIE, *Tetrahedron Letters* **1966**, 4867.
 [3] G. R. CLEMO & H. MCILVAIN, *J. chem. Soc.* **1938**, 479.
 [4] T. IRIE, E. KUROSAWA & I. NAGAOKA, *Bull. chem. Soc. Japan* **33**, 1057 (1960).
 [5] N. N. GERBER & M. L. LECHEVALIER, *Biochemistry* **3**, 598 (1964).
 [6] G. R. CLEMO & A. F. DAGLISH, *J. chem. Soc.* **1950**, 1481.
 [7] S. B. SEREBRYANYI, V. P. CHERNETSKII & A. I. KIPRIANOV, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **70**, 645 (1950); I. YOSHIOKA & Y. KIDANI, *J. pharmaceut. Soc. Japan* **72**, 1301 (1952).
 [8] Y. MORITA, *Chem. pharmaceut. Bull.* **14**, 419 (1966).
 [9] M. WEIGELE & W. LEIMGRUBER, *Tetrahedron Letters* **1967**, 715.

74. Synthese und Chiralität des (–)-Cannabidiols

Vorläufige Mitteilung

von T. Petrzilka, W. Haefliger, C. Sikemeier, G. Ohloff¹⁾ und A. Eschenmoser

(10. II. 67)

N,N-Dimethylformamid-dineopentylacetal vermittelt die direkte Vereinigung von (+)-*cis*- und (+)-*trans-p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) mit Olivetol zu (–)-Cannabidiol. Dies stellt den bisher wohl einfachsten synthetischen Zugang²⁾ in die Reihe der optisch aktiven Inhaltsstoffe des Haschisch [2] (vgl. auch die zusammenfassende Darstellung von CLAUSSEN & KORTE [3]) dar und bedeutet zugleich die Festlegung deren Chiralität. Wir berichten hier in vorläufiger Form über diese Ergebnisse.

In einem typischen Versuch wurde ein Gemisch von 6,2 mMol (+)-*trans-p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) (I)³⁾, 5,6 mMol Olivetol (III) [4] und 7,3 mMol N,N-Dimethylformamid-dineopentylacetal [5] in Methylenchlorid (30 ml) 63 Std. bei Raumtemperatur unter Stickstoff stehengelassen. Nach chromatographischer Auftrennung des mit Wasser aufgearbeiteten Reaktionsproduktes⁴⁾ an Silicagel und Florisil isolierte man nach Destillation im Hochvakuum 25% öliges, dünn-schichtchromatographisch einheitliches (–)-Cannabidiol (IV), 29% eines öligen Isomeren, dem wir auf Grund der analytischen und spektroskopischen Daten (vgl. Tabelle) die Struktur des «(–)-*cis*-Cannabidiols» (V) zuschreiben, sowie 35% des Ausgangsprodukts Olivetol. Ein analoger, von (+)-*cis-p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) (II)⁵⁾ ausgehender Versuch lieferte nach gleicher Reaktionsdauer⁶⁾ neben ca. 64% Olivetol 21% (–)-Cannabidiol und 5% des Stereoisomeren V.

¹⁾ FIRMEINICH & CIE., Laboratoire d'Etudes des Procédés, La Plaine (Genève).

²⁾ Vgl. die bisher publizierten Synthesen der Arbeitskreise von MECOULAM, TAYLOR & KIERSTEAD [1].

³⁾ $[\alpha]_D^{25} = +63,6^\circ$ (in Substanz); Darstellung vgl. [7a].

⁴⁾ Das Reaktionsergebnis war im wesentlichen davon unabhängig, ob das Reaktionsprodukt vor der chromatographischen Auftrennung destilliert wurde (Siedebereich 170–210°/ca. 0,001 Torr) oder nicht.

⁵⁾ $[\alpha]_D^{25} = +161^\circ$ (in Substanz); Darstellung vgl. [7a] und Anmerkung ¹²⁾.

⁶⁾ Rohprodukt vor der Chromatographie nicht destilliert.

Analytische und physikalische Daten

(-)-Cannabidiol IV ¹¹⁾ (aus II und III) Smp. 66° (aus Hexan) [α] _D ¹⁸ = -129° (c = 0,45/C ₂ H ₅ OH)	C ₂₁ H ₃₀ O ₂ Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. „ 80,27 „ 9,71% ⁹⁾ 80,25 „ 9,62% ¹⁰⁾	UV. (C ₂ H ₅ OH) λ_{max} 282/274 nm (log ϵ = 3,07/3,09), Schulter 232 nm (4,15) u. a. 3610 (m), 3450 (s), 3070 (w), 1628 (s), 1580 (s), 1442 (s), 1210 (s), 1023 (m), 890 (m) cm ⁻¹ NMR. (CDCl ₃) δ 6,20 (s/2H), 5,54 (s breit/1H), 4,63/4,54 (2s/2H), 3,95-3,70 (m/1H), Untergrund 6,4-4,0 (2H) durch D ₂ O austauschbar, 2,6-0,6 (m/22H) ppm MS. (200°/70 eV) m/e 314 (16%), 246 (34%), 231 (100%), 193 (10%), 174 (8%), 121 (12%)
Bis-3,5-dinitrobenzoyl von (-)-IV Smp. 103° (aus CH ₃ OH/CH ₃ COOCH ₃) [α] _D ¹⁸ = -77° (c = 0,4/CHCl ₃)	C ₃₅ H ₃₄ N ₄ O ₁₂ Ber. C 59,82 H 4,88 N 7,97% Gef. „ 59,73 „ 4,97 „ 7,90%	IR.- und NMR.-Spektrum identisch mit Spektren des authentischen Vergleichspräparats (vgl. Text)
ϵ (-)-cis-Cannabidiol V (aus II und III) flüssig Sdp. 180°/0,005 Torr [α] _D ¹⁸ = -113° (c = 0,65/C ₂ H ₅ OH)	C ₂₁ H ₃₀ O ₂ Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. „ 80,45 „ 9,69%	UV. (C ₂ H ₅ OH) IR. (CCl ₄) NMR. (CDCl ₃) MS. (200°/70 eV) λ_{max} 288-283 nm (log ϵ = 3,30), 221 nm (3,92) u. a. 3610 (m), 3440 (s), 3070 (w), 1620 (s), 1590 (m), 1445 (m), 1148 (s), 1130 (m), 1005 (m), 895 (m), 887 (m) cm ⁻¹ δ 6,22 (s/2H), 6,06 (s/1H) durch D ₂ O austauschbar, 5,40 (s breit/1H), 4,82 (s/1H/durch D ₂ O austausch- bar), 4,67 (s breit/1H), 4,50 (s breit/1H), 3,75-3,35 (m/1H), 2,9-0,7 (m/22H) ppm. 232 (18%), 231 (100%), 229 (10%), 207 (15%), 203 (33%), 193 (19%), 190 (15%), 189 (44%), 180 (11%), 176 (10%), 175 (66%), 174 (17%), 161 (25%), 160 (10%), 147 (21%), 137 (11%), 124 (10%), 119 (11%), 115 (11%), 107 (13%), 105 (11%)

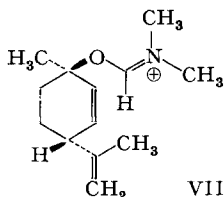
⁹⁾ Kristallisierte, über das Bis-3,5-dinitrobenzoyl gereinigte Probe.

¹⁰⁾ Flüssige, durch Chromatographie und Destillation gereinigte Probe.

¹¹⁾ Spektroskopische Daten von kristallisierten Proben.

(+)-*trans*- und (+)-*cis*-*p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) sind durch photosensibilisierte Oxydation von (+)-Limonen leicht darstellbar [7a], wobei das *trans*-Isomere in grösserer Menge erhalten wird. Ein stereospezifischer Zugang zum *cis*-Isomeren steht in der Umsetzung von (+)- Δ^4 -Caren [8] mit Peressigsäure zur Verfügung¹²⁾.

Da die Chiralität der eingesetzten (+)-*p*-Menthadienole im Sinne der Formelbilder (+)-I und (+)-II feststeht [7], und die Kondensation mit Olivetol zum natürlichen (-)-Cannabidiol führt, ist damit die Chiralität des natürlich vorkommenden Cannabidiols gemäss Formel (-)-IV, und demzufolge auch jene des (-)- Δ^1 ..2-3,4-*trans*-Tetrahydrocannabinols (-)-VI festgelegt. Dies gilt unter der schwerlich anzufechtenden Voraussetzung, dass das Chiralitätszentrum C-4 im *p*-Menthadienyl-Strukturteil während der Kondensation von (+)-I/II zu (-)-IV unberührt bleibt¹³⁾.



Unsere Vorstellungen über die Funktion des N,N-Dimethylformamid-dineopentylacetals bei der Kondensationsreaktion sind der Erfahrung über die durch dieses Acetal vermittelte Veresterung von Carbonsäuren mit Alkoholen entnommen [5]. Als einfachste Version ist für die als Zwischenprodukte anzunehmenden Immoniumionen VII (bzw. *trans*) die Möglichkeit einer S_N1' - und S_N2' -Kopplung mit dem Phenolatpartner in Betracht zu ziehen. Für die Behandlung dieser Frage wird u. a. eine eingehendere Untersuchung der aus den bisherigen Beobachtungen sich andeutenden Stereoselektivität aufschlussreich sein.

Eine ausführliche Beschreibung dieser Ergebnisse wird in dieser Zeitschrift erscheinen.

T. P., W. H. und C. S. danken der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

SUMMARY

N,N-Dimethylformamide-dineopentylacetal mediates the direct formation of (-)-cannabidiol from (+)-*trans*- or (+)-*cis*-*p*-menthadiene-(2,8)-ol-(1) and olivetol. This reaction provides a simple synthetic entry into the series of optically active constituents of haschisch and defines at the same time the chirality of these compounds.

FIRMENICH & CIE Organisch-chemisches Laboratorium
Laboratoire d'Etudes des Procédés der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich
La Plaine (Genève)

¹²⁾ Unveröffentlichte Ergebnisse von G. OHLOFF; in der Zwischenzeit veröffentlicht von GOLLNICK & SCHADE [9].

¹³⁾ Die hier abgeleitete Chiralität des (-)-Cannabidiols stimmt mit jener überein, die sich aus der von R. ADAMS *et al.* [10] beschriebenen, experimentell nicht ganz eindeutigen Verknüpfung von (-)-Tetrahydrocannabidiol mit (-)-Menthol ergibt; sie steht jedoch im Gegensatz zu den in neueren Arbeiten [1 b] und [2 d] verwendeten Formelbildern.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. MECHOULAM & Y. GAONI, J. Amer. chem. Soc. *87*, 3273 (1965); E. C. TAYLOR, K. LENARD & Y. SHVO, *ibid.* *88*, 367 (1966); K. E. FAHRENHOLTZ, M. LURIE & R. W. KIERSTEAD, *ibid.* *88*, 2079 (1966); Y. GAONI & R. MECHOULAM, *ibid.* *88*, 5673 (1966).
- [2] a) R. S. CAHN, J. chem. Soc. *1933*, 1400; b) R. ADAMS, M. HAREFENIST & S. LOEWE, J. Amer. chem. Soc. *71*, 1624 (1949) und frühere Arbeiten; c) A. R. TODD, *Experientia* *2*, 55 (1946); d) R. MECHOULAM & Y. SHVO, *Tetrahedron* *19*, 2073 (1963); e) Y. GAONI & R. MECHOULAM, J. Amer. chem. Soc. *86*, 1646 (1964); f) R. L. HIVELY, W. A. MOSHER & F. W. HOFFMANN, *ibid.* *88*, 1832 (1966); g) F. KORTE & H. SIEPER, *Liebigs Ann. Chem.* *630*, 71 (1960).
- [3] U. CLAUSSEN & F. KORTE, *Naturwiss.* *53*, 541 (1966).
- [4] C. M. SUTER & A. W. WESTON, J. Amer. chem. Soc. *61*, 232 (1939).
- [5] H. BRECHBÜHLER, H. BÜCHI, E. HATZ, J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, *Helv.* *48*, 1746 (1965).
- [6] R. ADAMS, M. HUNT, J. H. CLARK, J. Amer. chem. Soc. *62*, 196 (1940).
- [7] a) G. O. SCHENCK, K. GOLLNICK, G. BUCHWALD, S. SCHROETER & G. OHLOFF, *Liebigs Ann. Chem.* *674*, 93 (1964); b) K. FREUDENBERG & W. LWOWSKI, *ibid.* *587*, 213 (1954).
- [8] G. OHLOFF, K. W. SCHULTE-ELTE & W. GIERSCH, *Helv.* *48*, 1665 (1965).
- [9] K. GOLLNICK & G. SCHADE, *Tetrahedron Letters* *1966*, 2335.
- [10] R. ADAMS, M. HUNT and J. H. CLARK, J. Amer. Chem. Soc. *62*, 735 (1940).

 Errata

Helv. **49**, 2554 (1966), Abhandlung Nr. 295 von B. BÖHNER & CH. TAMM, muss die im Summary angegebene Summenformel von 2,3-epoxy-2-anhydro-roridinic acid (4) $C_{14}H_{20}O_7$ lauten anstatt $C_{14}H_{18}O_7$.

Rectification d'un erratum antérieur (paru dans *Helv.* **49**, 2615 (1966)): *Helv.* **49**, 2013 (1966), mémoire n° 241 de YVES-RENÉ NAVES, la formule E doit se présenter comme suit, avec une double liaison 4(8) et une fonction oxo en position 3 (et non en 2).

