

143. Über Inhaltsstoffe des Haschisch

2., vorläufige Mitteilung¹⁾

Synthese von $(-)\text{-}\Delta^{6,1}\text{-3,4-trans-Tetrahydrocannabinol}$, sowie von $(\pm)\text{-}\Delta^{6,1}\text{-3,4-trans-Tetrahydrocannabinol}$

von T. Petrzilka und C. Sikemeier

(24. V. 67)

Kürzlich wurde gezeigt, dass $(+)\text{-cis-}$ und $(+)\text{-trans-}p\text{-Menthadien-(2,8)-ol-(1)}$ sich mit Hilfe von $N,N\text{-Dimethylformamid-dineopentylacetal}$ mit Olivetol zu $(-)\text{-Cannabidiol}$ vereinigen lassen [1]. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass als mögliche Zwischenstufe das Immonium-Ion I gebildet wird, welches dann nach Elimination der Formiminiumgruppe in das Carbonium-Ion II übergehen würde. Dieses würde seinerseits mit dem Olivetol im Sinne einer nucleophilen Substitution reagieren.

Auf Grund dieser Vorstellungen vermuteten wir, dass sich II möglicherweise auch durch Einwirkung von Säure auf $(+)\text{-cis-}$ und $(+)\text{-trans-}p\text{-Menthadien-(2,8)-ol-(1)}$ (III/IIIa), bzw. auf $(\pm)\text{-}p\text{-Menthatrien-(1,5,8)}$ (IV) bilden sollte; diese Auffassung wurde durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt.

Wurden die Alkohole III/IIIa in Gegenwart von $p\text{-Toluolsulfonsäure}$ mit Olivetol umgesetzt – in einem typischen Versuch wurde ein Gemisch von 2,5 mMol Olivetol, 2,5 mMol $(+)\text{-cis-}p\text{-Menthadien-(2,8)-ol-(1)}[(+)\text{-III}]^2)$ [2] und 0,3 mMol $p\text{-Toluolsulfonsäuremonohydrat}^3)$ in 25 ml Benzol⁴⁾ 2 Std. unter Rückfluss gekocht –, so konnte aus III nach der üblichen Aufarbeitung und Chromatographie an Silicagel in 49,0% Ausbeute $(-)\text{-}\Delta^{6,1}\text{-3,4-trans-Tetrahydrocannabinol} [(+)\text{-VII}]$ isoliert werden, das in allen analytischen und spektroskopischen Daten (vgl. Tabelle) mit dem von Hively *et al.* [3] isolierten Naturprodukt übereinstimmte. Unter der Einwirkung der Säure hatte somit nicht nur Kondensation des verwendeten Terpens mit dem Olivetol zu $(-)\text{-V}$ stattgefunden, sondern letzteres hatte sich zu $(-)\text{-}\Delta^{1,2}\text{-3,4-trans-Tetrahydrocannabinol}$ (VI) cyclisiert und endlich war die Doppelbindung in die stabilere 6,1-Stellung verschoben worden. Durch diese Synthese ist dieser physiologisch aktive Inhaltsstoff des Haschisch äusserst leicht zugänglich geworden. Was seine Chiralität betrifft, so bestätigt die vorliegende Arbeit die in [1] gemachten Ableitungen.

Ein analoger, von $(+)\text{-trans-}p\text{-Menthadien-(2,8)-ol-(1)}[(+)\text{-IIIa}]^5)$ ausgehender Versuch lieferte $(-)\text{-VII}$ in einer Ausbeute von 52,8%.

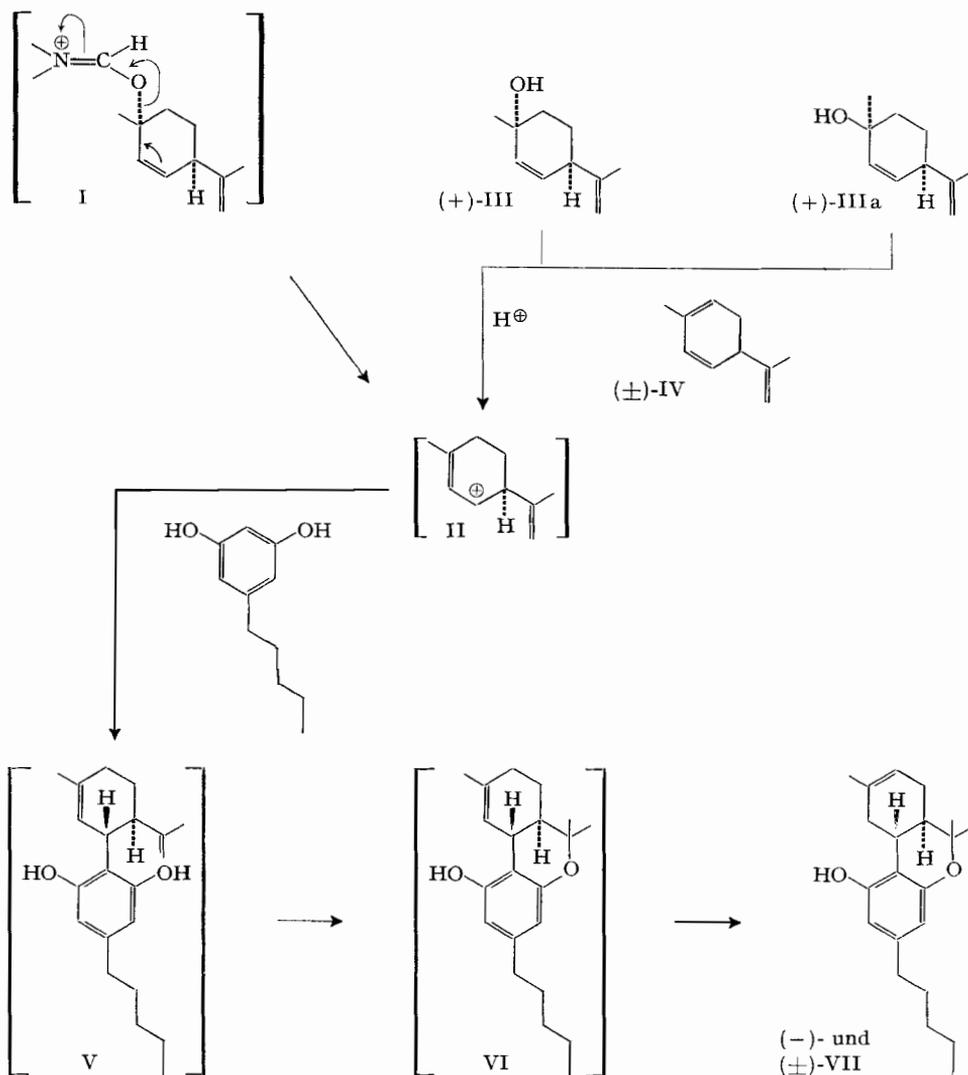
¹⁾ Vgl. [1].

²⁾ $[\alpha]_D^{18} = +176,3^\circ$.

³⁾ FLUKA, *puriss. p.a.*

⁴⁾ Bei grösseren Mengen verfärbt sich das Reaktionsgemisch zusehends dunkler.

⁵⁾ $[\alpha]_D^{20} = +66,4^\circ$.



Die Kondensation des Triens (\pm)-IV mit Olivetol in Schwefeldioxid (z. B. wurden 2 mMol Olivetol mit 2 mMol (\pm)-*p*-Menthatrien-(1,5,8)⁶⁾ [4] in 7 ml flüssigem Schwefeldioxid in einem zugeschmolzenen Bombenrohr 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen) lieferte (\pm)-VII in einer Ausbeute von 26,8%. Das von uns dargestellte Produkt stimmt in allen Eigenschaften mit der von den Arbeitskreisen MECHOULAM bzw. TAYLOR und KIERSTEAD [5] beschriebenen Verbindung überein.

Eine ausführliche Beschreibung dieser Ergebnisse wird in dieser Zeitschrift erscheinen.

Wir danken der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG. Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

⁶⁾ Wir danken der Firma FIRMENICH & CIE, Genève, für die Überlassung dieses Präparates.

Analytische und physikalische Daten von synthetischem $\Delta^6,1,3,4$ -trans-Tetrahydrocannabinol

(-)-VII aus (+)-III	Sdp. 200°/0,001 Torr [α] _D ¹⁸ = -264° (c = 0,11)/C ₉ H ₅ OH GC ⁷ : 98% (-)- $\Delta^6,1$ -VII 2% (-)- $\Delta^1,2$ -VI	C ₂₁ H ₃₀ O ₂ Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. „ 80,26 „ 9,64%	UV. (C ₉ H ₅ OH): λ_{max} 282/275 nm (log ϵ = 3,22/3,22), Schulter 230 nm (log ϵ = 4,07) u. a. 3595 (m), 3400 (w), 2925 (s), 1620 (s), 1575 (s), 1423 (s), 1247 (s), 1180 (s), 1127 (m), 1078 (s), 1030 (s), 851 (m) cm ⁻¹ NMR. (CDCl ₃): δ 6,28/6,10 (2 m/2 H), 5,43 (s breit/1 H), 4,73 (s/1 H)/durch D ₂ O austauschbar, 3,50-3,00 (m/1 H), 3,0-0,6 (m/25 H) ppm
(-)-VII aus (+)-III a	Sdp. 200°/0,001 Torr [α] _D ¹⁸ = -262° (c = 0,40)/C ₉ H ₅ OH GC ⁷ : 97% (-)- $\Delta^6,1$ -VII 3% (-)- $\Delta^1,2$ -VI		MS. (200°/70 eV): m/e 316 (6%), 315 (24%), 314 (100%), 299 (12%), 272 (16%), 271 (46%), 259 (16%), 258 (40%), 257 (9%), 246 (23%), 245 (11%), 243 (6%), 233 (7%), 232 (16%), 231 (83%), 201 (11%), 193 (23%), 189 (6%), 187 (6%), 175 (6%), 174 (14%), 134 (10%), 121 (9%), 119 (11%), 107 (9%), 105 (7%), 93 (7%), 91 (10%) Verhältnis m/e 299/314 = 0,12 ⁸⁾
(±)-VII aus (±)-IV	Sdp. 200°/0,001 Torr GC ⁷ : 90% (±)- $\Delta^6,1$ -VII 10% (±)- $\Delta^1,2$ -VI		MS. (200°/70 eV): Verhältnis m/e 299/314 = 0,14 ⁸⁾ stimmt in allen übrigen Daten mit dem oben beschriebenen überein! stimmt in allen übrigen Daten mit dem oben beschriebenen überein!

⁷⁾ SE 30/Chromosorb W/115 ml He/min, Kol.-Temp. 245°, Retentionszeiten: $\Delta^6,1$ -VII 33 Min., $\Delta^1,2$ -VI 28 Min.
⁸⁾ Vgl. [6].

SUMMARY

Acids, such as *p*-toluenesulfonic acid, mediate the direct formation of optically active (–)- Δ^6 -1,3,4-*trans*-tetrahydrocannabinol from (+)-*cis*- or (+)-*trans-p*-menthadiene-(2,8)-ol-(1) and olivetol.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. PETRZILKA, W. HAEFLIGER, C. SIKEMEIER, G. OHLOFF & A. ESCHENMOSER, *Helv.* 50, 719 (1967).
- [2] G. O. SCHENCK, K. GOLLNICK, G. BUCHWALD, S. SCHROETER & G. OHLOFF, *Liebigs Ann. Chem.* 674, 93 (1964).
- [3] R. L. HIVELY, W. A. MOSHER & F. W. HOFFMANN, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 1832 (1966).
- [4] K. ALDER & M. SCHUMACHER, *Chem. Ber.* 89, 2485 (1956).
- [5] 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).
- [6] U. CLAUSSEN, H.-W. FEHLHABER & F. KORTE, *Tetrahedron* 22, 3535 (1966).

144. Über die relative Reaktivität von Nucleophilen

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von R. Scheffold

(27. V. 67)

In einer Arbeit über die Komplexchemie des Methylquecksilber-Kations vergleichen SCHWARZENBACH & SCHELLENBERG [1] das Proton mit dem Methylquecksilber-Kation. Sie stellten zusammenfassend fest, das bezüglich der Stöchiometrie und der Ligandauswahl das Proton als die einfachste *harte* Säure²⁾, das Methylquecksilber-Kation dagegen als die einfachste *weiche* Säure²⁾ bezeichnet werden kann. Während die Frage nach der Stabilität von Proton-Ligand-Komplexen³⁾ sowohl theoretisch als auch experimentell weitgehend bearbeitet ist, beschränkt sich die Kenntnis der Stabilität von Methylquecksilber-Ligand-Komplexen auf eine verhältnismässig geringe Anzahl Verbindungen⁴⁾.

Über die Anordnung der Bindungselektronen in Methylquecksilber-Komplexen geben deren Protonenresonanzspektren Auskunft. Wie HATTON, SCHNEIDER & SIEBRAND [7] gezeigt haben, hängt die Kern-Spin-Spin-Kopplung zwischen den Protonen der Methylgruppe und den ¹⁹⁹Hg-Kernen (Häufigkeit 16,86%) in einer Reihe von Methylquecksilber-Komplexen CH₃HgL stark von der Elektronegativität der Liganden L

¹⁾ Eine ausführliche Mitteilung, die in dieser Zeitschrift erscheinen soll, ist in Vorbereitung.

²⁾ Die Begriffe *hart* und *weich* sind im Sinne von PEARSON [2] verwendet und decken sich innerhalb dieser Diskussion mit den Begriffen *A-Metall* bzw. *B-Metall*, die von SCHWARZENBACH [3] sowie AHRLAND, CHATT & DAVIES [4] definiert wurden.

³⁾ In wässriger Lösung normalerweise als BRÖNSTED-Azidität von Säuren bezeichnet.

⁴⁾ Neben zwei Publikationen von SIMPSON [5, 6] bietet in dieser Hinsicht die Arbeit von SCHWARZENBACH & SCHELLENBERG [1] den umfassendsten Einblick.