

222. Über Inhaltsstoffe des Haschisch

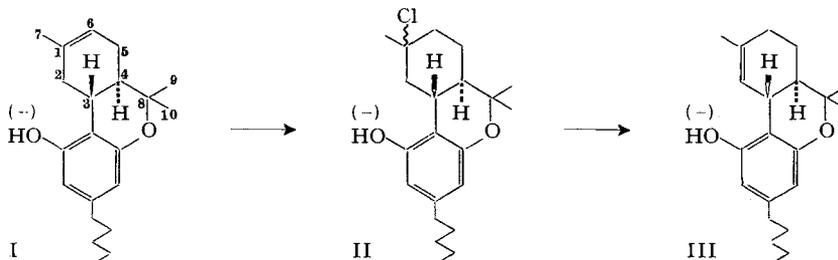
3., vorläufige Mitteilung¹⁾

Umwandlung von (-)- $\Delta^{6,1-3,4}$ -*trans*-Tetrahydrocannabinol in (-)- $\Delta^{1,2-3,4}$ -*trans*-Tetrahydrocannabinol

von T. Petrzilka und C. Sikemeier

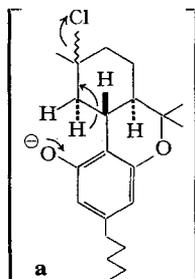
(2. X. 67)

Nachdem kürzlich eine einfache Synthese des (-)- $\Delta^{6,1-3,4}$ -*trans*-Tetrahydrocannabinols ((-)-I) beschrieben wurde [2], blieb als letztes Problem einer rationellen Darstellung des (-)- $\Delta^{1,2-3,4}$ -*trans*-Tetrahydrocannabinols ((-)-III) die Umwandlung von (-)-I in (-)-III. Im folgenden beschreiben wir ein Verfahren, das erlaubt, die gewünschte Isomerisierung (-)-I \rightarrow (-)-III praktisch quantitativ durchzuführen.



Zwar sind seit langem Verfahren zur Darstellung von (-)- und (\pm)- $\Delta^{1,2-3,4}$ -*trans*-Tetrahydrocannabinol bekannt [3]. Alle diese Methoden führen aber zu Gemischen von (-)- bzw. (\pm)-III und -I, die z. T. noch mit anderen Verbindungen verunreinigt sind. Die Isolierung des gesuchten, thermodynamisch instabileren $\Delta^{1,2}$ -Isomeren gelingt nur unter beträchtlichem Arbeitsaufwand. Über ähnliche Erfahrungen berichteten in neuester Zeit auch MECHOULAM, BRAUN & GAONI [4].

Wir fanden nun, dass durch Behandlung einer in der Kälte mit Chlorwasserstoff gesättigten Methylenchloridlösung (20 ml) von (-)-I (3,3 mMol) mit Zinkchlorid (2,5 mMol) quantitativ (-)-1-Chlor-3,4-*trans*-hexahydrocannabinol ((-)-II) erhalten



¹⁾ Vgl. [1] [2]. – Eine ausführliche Mitteilung soll in dieser Zeitschrift erscheinen

Analytische und physikalische Daten der synth. Produkte

	(-)-1-Chlor-3,4- <i>trans</i> -THC ^{a)}	(-)- Δ^1 , ² -3,4- <i>trans</i> -THC ^{a)}
Rf-Wert (SiO ₂ , CHCl ₃)	0,62	0,50
Sdp.	Zers. bei 150°/0,001 Torr	200°/0,02 Torr
$[\alpha]_D^{20}$	-78,5° (<i>c</i> = 0,28/CHCl ₃)	-150,5° (<i>c</i> = 0,53/CHCl ₃)
GC (SE 30, Chrom. W, 240°)		(-)- Δ^1 , ² -THC 16,2 Min. ^{b)} (-)- Δ^6 , ¹ -THC 14,8 Min. (Referenz)
Analyse	C ₂₁ H ₃₁ O ₂ Cl Ber. C 71,87 H 8,90 Cl 10,10% Gef. „ 72,12 „ 9,02 „ 9,67%	C ₂₁ H ₃₀ O ₂ Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. „ 80,22 „ 9,62%
UV. (C ₂ H ₅ OH) λ_{max}	283/278 nm (log ϵ = 3,29/3,27) Schulter 230 nm (log ϵ = 4,05)	283/276 nm (log ϵ = 3,21/3,20) Schulter 230 nm (log ϵ = 4,03)
IR. (CHCl ₃) u. a.	3605 (<i>m</i>), 3420 (<i>w</i>), 2960 (<i>s</i>) 2930 (<i>s</i>), 2870 (<i>m</i>), 1625 (<i>s</i>) 1578 (<i>s</i>), 1427 (<i>s</i>), 1318 (<i>m</i>) 1255 (<i>m</i>), 1204 (<i>s</i>), 1140 (<i>m</i>) 1130 (<i>s</i>), 1090 (<i>m</i>), 1071 (<i>m</i>) 1040 (<i>s</i>), 1030 (<i>s</i>), 995 (<i>m</i>) 873 (<i>m</i>) cm ⁻¹	3610 (<i>m</i>), 3410 (<i>w</i>), 2930 (<i>s</i>) 1625 (<i>s</i>), 1578 (<i>s</i>), 1426 (<i>s</i>) 1384 (<i>s</i>), 1245 (<i>m</i>), 1184 (<i>s</i>) 1130 (<i>s</i>), 1112 (<i>m</i>), 1040 (<i>s</i>) 850 (<i>m</i>) cm ⁻¹
NMR. (CDCl ₃) δ	6,28/6,10 (2 <i>m</i> /2 H), 5,0-4,0 (Untergrund/1 H/durch D ₂ O aus- tauschbar), 3,70-3,10 (<i>m</i> /1 H), 3,1-0,6 (<i>m</i> /27 H), speziell: 1,68 (<i>s</i> /C-7-Methyl), 1,40 } (2 <i>s</i> /C-9- und C-10- 1,14 } Methyl) 0,89 (<i>t</i> / ω -Methyl) ppm	6,35 (<i>s</i> /1 H), 6,29/6,14 (2 <i>d</i> /2 H/beide <i>J</i> = 2 cps), 4,82 (<i>s</i> /1 H/durch D ₂ O austauschbar), 3,35-2,90 (<i>m</i> /1 H), 2,9-0,6 (<i>m</i> /25 H) speziell: 1,69 (<i>s</i> /C-7-Methyl) 1,40 } (2 <i>s</i> /C-9- und C-10- 1,09 } Methyl) 0,89 (<i>t</i> / ω -Methyl) ppm
MS. <i>m/e</i> (200°/70 eV)	350 (5%), 342 (13%), 328 (7%) 315 (26%), 314 (100%), 313 (7%) 300 (7%), 299 (26%), 272 (16%) 271 (47%), 259 (25%), 258 (42%) 257 (10%), 246 (21%), 245 (13%) 243 (10%), 232 (18%), 231 (93%) 201 (13%), 193 (26%), 187 (10%) 174 (16%), 134 (11%), 121 (11%) 119 (13%), 115 (10%), 107 (15%) 105 (11%), 93 (11%), 91 (20%)	315 (24%), 314 (100%), 300 (15%) 299 (67%), 272 (12%), 271 (44%) 259 (11%), 258 (31%), 257 (10%) 246 (11%), 243 (22%), 232 (15%) 231 (76%), 201 (8%), 193 (15%) 174 (10%), 119 (9%), 107 (8%) 105 (15%), 91 (14%) Verhältnis <i>m/e</i> 299/314 = 0,67 ^{c)}

a) THC = Tetrahydrocannabinol

b) Dieser Wert stimmt mit dem in [2] publizierten auf Grund einer Fehlinterpretation in [2] nicht überein.

c) Dieser Wert stimmt vermutlich wegen apparativer Unterschiede mit dem in [5] angegebenen nicht ganz überein.

wird, was durch das vollständige Verschwinden des Signals für das C-6-Proton von (–)-I bei 5,45 ppm belegt wird. Bereits bei Raum- oder wenig erhöhter Temperatur wird (–)-II (3,1 mMol) durch Kalium-*t*-amylat (10 mMol) quantitativ in (–)- $\Delta^1,2,3,4$ -*trans*-Tetrahydrocannabinol ((–)-III) übergeführt. Wahrscheinlich wird dabei die Elimination des Chlors intramolekular durch das Phenolation **a** gemäss dem durch die Pfeile angedeuteten Mechanismus eingeleitet.

Die Chlorverbindung II ist nur wenig stabil; sie lässt sich zwar bei Raumtemperatur im Hochvakuum trocknen und so rein darstellen. Eine Probe, die im Hochvakuum über Nacht bei 90° getrocknet worden war, besass bereits einen deutlich verminderten Chlorgehalt (Cl gef. 3,97%; ber. 10,10%). Ein Versuch das Präparat im Hochvakuum bei 150° zu destillieren ergab ein Produkt, das nur noch 1,48% Chlor enthielt! Ähnliche Beobachtungen machten auch die Arbeitskreise um ADAMS [3a] und MECHOULAM [4].

Das erhaltene (–)- $\Delta^1,2,3,4$ -*trans*-Tetrahydrocannabinol ((–)-III) stimmte in spezifischer Drehung, IR-, NMR-, UV- und Massen-Spektrum sowie im chromatographischen Verhalten mit dem in der Literatur [3b, c, d, e] [4] [5] beschriebenen, authentischen Präparat überein. Ein aus einer Probe mit 3,5-Dinitrophenylisocyanat dargestelltes Derivat erwies sich im direkten Vergleich als mit einem authentischen Präparat identisch²⁾.

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

SUMMARY

Successive treatment of (–)- $\Delta^1,2,3,4$ -*trans*-tetrahydrocannabinol with hydrochloric acid/zinc chloride and potassium-*t*-amylate gives (–)- $\Delta^1,2,3,4$ -*trans*-tetrahydrocannabinol in quantitative yield.

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] T. PETRZILKA & C. SIKEMEIER, *Helv.* 50, 1416 (1967).
- [3] a) R. ADAMS, C. K. CAIN, W. D. MCPHEE & R. B. WEARN, *J. Amer. chem. Soc.* 63, 2209 (1941), und frühere Arbeiten; b) Y. GAONI & R. MECHOULAM, *ibid.* 86, 1646 (1964); c) R. MECHOULAM & Y. GAONI, *ibid.* 87, 3273 (1965); d) Y. GAONI & R. MECHOULAM, *Tetrahedron* 22, 1481 (1966); e) K. E. FAHRENHOLTZ, M. LURIE & R. W. KIERSTEAD, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 2079 (1966).
- [4] R. MECHOULAM, P. BRAUN & Y. GAONI, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 4552 (1967).
- [5] U. CLAUSSEN, H.-W. FEHLHABER & F. KORTE, *Tetrahedron* 22, 3535 (1966).

²⁾ Wir danken Herrn Prof. R. MECHOULAM, Hebrew University, Jerusalem, für die Überlassung des Vergleichspräparats.