

HASCHISCH XXII⁺

SYNTHESE DES ¹⁴C-(-)- Δ^8 -6a, 10a-TRANS-TETRAHYDROCANNABINOLS

W. Gau, D. Bieniek⁺ und F. Korte

Organisch-Chemisches Institut der Universität D-53 Bonn und
Institut für ökologische Chemie, D-5205 Schloß Birlinghoven

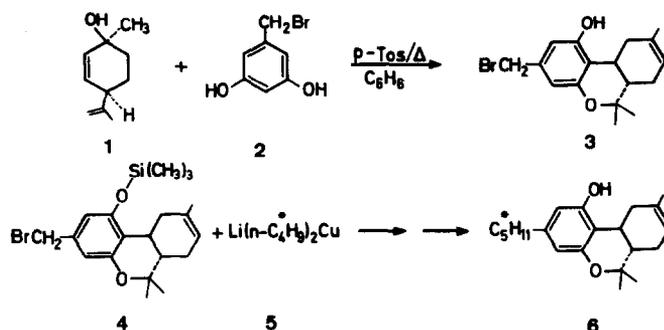
(Received in Germany 3 May 1972; received in UK for publication 9 May 1972)

Untersuchungen über die Verteilung und Metabolismus von Δ^8 bzw. Δ^9 Tetrahydrocannabinol (THC) der psychotrop wirksamen Inhaltsstoffe der Cannabis sativa L. führen nur mit ¹⁴C-markierten Verbindungen zu zuverlässigen Ergebnissen. Kürzlich wurden zwei stereospezifische Synthesen des ¹⁴C- Δ^8 THC ausgehend von ¹⁴C-Olivetol (5-n-amyresorcin) und (+)-trans-p-Menthadien-2, 8-ol-1(1) beschrieben^{1, 2)}. Während in den beschriebenen Synthesen der radioaktiv markierte Teil im ersten Reaktionsschritt eingeführt wurde, ist es uns gelungen, den ¹⁴C-Rest erst in der letzten Reaktionsstufe einzufügen.

3, 5-Dihydroxybenzylbromid (2) - eine instabile Verbindung, die bisher nur in Lösung dargestellt wurde³⁾ - entsteht in 97 % Ausbeute bei der Reaktion von 3, 5-Dihydroxybenzylalkohol mit PBr₃ in abs. Tetrahydrofuran/Benzol-Gemisch. Aus CCl₄ läßt sie sich kristallin erhalten, Fp. 132°C (Zersetzung). NMR δ (DMSO): 7.40 (s/breit/2H) durch D₂O austauschbar, 6.27 (d/J = 2 cps/2H/C-4 und C-6), 6.13 (t/J = 2 cps/1H/C-2), 4.43 (s/2H Benzylprotonen). Für weitere Reaktionen kann die Verbindung (2) ohne Reinigung auch als öliges Produkt eingesetzt werden.

2, 95 g (14, 9 mMol) 3, 5-Dihydroxybenzylbromid werden mit 2, 28 g (15 mMol) (+)trans-p-Menthadien-2, 8-ol-1(1)⁴⁾ ($\alpha_D^{20} = +66, 4^\circ$) in Gegenwart von 0, 5 g (2, 5 mMol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 100 ml Benzol 1 h bei 20°C gerührt, dann 2 h am Rückfluß erhitzt. Nach chromatographischer Reinigung über Florisil/Benzol erhält man 1, 25 g (25 % d. Th) der Verbindung (3) als braunes, viskoses Öl. $\alpha_D = -224, 4^\circ$. NMR δ (CDCl₃): 6.38 - 6.25 (2d/J = 1, 5 cps/2H/C-2 und C-4), 5, 4 (s/1H/C-8), 5, 0 - 4, 4 (1H durch D₂O austauschbar). 4.29 (s/2H/Benzylprotonen), 3, 5 - 3, 0 (m/1H/C-10a), 1, 68 (s/3H/C-9-Methyl), 1, 33 und 1, 08 (2s/6H/C-6-Methyl). Vor der Reaktion mit ¹⁴C-Butyllithium wurde die phenolische Hydroxylgruppe silyliert. N-Methyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid (MSTFA) in Gegenwart von Trimethylchlorosilan reagiert in abs. Benzol bei 22°C und 14 h mit der Bromverbindung (3) in quantitativer Ausbeute zum Silyläther (4). Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum bei 100°C kann die Substanz ohne weitere Reinigung verwendet werden.

⁺) XXI. Mitteilung: W. Greb, D. Bieniek und F. Korte, Tetrahedron Letters 545 (1972).



n-Butyllithium ($1-^{14}\text{C}$), dargestellt aus käuflich erhältlichem *n*-Butylbromid ($1-^{14}\text{C}$) reagiert nur in einem Syntheseschritt mit dem Silyläther zu dem gewünschten $^{14}\text{C}-\Delta^8$ -Tetrahydrocannabinol (6).

28 mg Lithium (3, 1 mMol) in 0,8 ml *n*-Hexan wurden mit 166,7 mg *n*-Butylbromid ($1-^{14}\text{C}$) (1,22 mMol), spez. Aktivität 0,82 mC/mMol unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß versetzt und 0,5 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurden 0,21 g des Silyläthers (4) (0,53 mMol) gelöst in 2,2 ml *n*-Hexan und 93 mg CuJ (0,48 mMol) bei 0°C zugegeben⁵⁾. Nach 4 h wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ml gesättigter NH_4Cl Lösung versetzt und ausgeäthert. Der Rückstand wurde nach Entfernung des Äthers mit 10 ml CH_3OH :10 ml Benzol und 20 μl konz. HCl über Nacht stehengelassen. Nach Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch über SiO_2 /Benzol gereinigt. Ausbeute: 67 mg (0,21 m/Mol), spez. Aktivität 0,82 mC/mMol. Für die radiochemische Reinheit wurde ein Wert von 98 % ermittelt.

Die analytischen und spektroskopischen Daten des auf diesem Wege dargestellten $^{14}\text{C}-\Delta^8$ -Tetrahydrocannabinols stimmen mit den Daten des nach Petrzilka et al.⁶⁾ hergestellten Δ^8 THCs überein.

Literatur:

- 1) J. L. G. Nilsson, I. M. Nilsson und S. Agurell, *Acta Chem. Scand.* 23, 2209 (1969).
- 2) A. A. Liebman, D. H. Malarek, A. M. Dorsky und H. H. Kaegi, *J. Labeled Compounds*, Vol. VII, No. 3, 241 (1971).
- 3) E. Reimann, *Tetrahedron Letters* 4051 (1970).
- 4) Wir danken der Fa. Firmenich und Cie (Genf) für die Überlassung von (+)-*trans*-*p*-Menthadien-2,8-diol-1.
- 5) E. J. Corey, G. H. Posner, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 5616 (1968).
- 6) T. Petrzilka, W. Haefliger und C. Sikemeier, *Helv. Chim. Acta* 52, 1102 (1969).