

HASCHISCH XXI⁺

Synthese von Aza-Cannabinolen

W. Greb, D. Bieniek⁺ und F. Korte

Organisch-Chemisches Institut der Universität D-53 Bonn

+ Institut für ökologische Chemie, D-5205 Schloß Birlinghoven

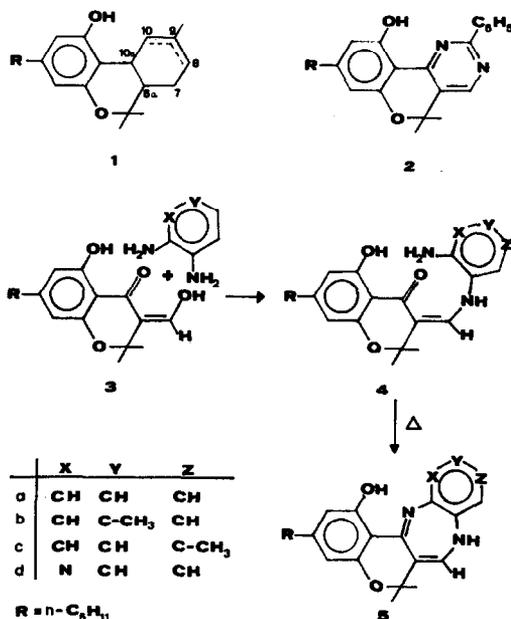
(Received in Germany 6 December 1971; received in UK for publication 10 January 1972)

Für die psychotrope Aktivität der Cannabis sativa L. sind die beiden Tetrahydrocannabinol-Isomeren (1) (-)- Δ^9 -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)¹⁾, (-)- Δ^8 -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol²⁾ und vermutlich in untergeordnetem Maße das kürzlich isolierte n-Propylhomologe des Δ^9 -THC verantwortlich³⁾. Um Kenntnisse über eine Struktur-Wirkungsbeziehung und spezifische Rezeptor-Lokalisation zu erhalten, werden seit kurzem Untersuchungen mit Heteroanaloga dieser Verbindungen durchgeführt.

Die bisher bekanntgewordenen Stickstoff- und Schwefelanaloga des THC wurden ausschließlich entsprechend der von Adams und Todd⁴⁾ entwickelten Synthese des $\Delta^{6a,10a}$ -THC dargestellt.

Abweichend von diesem Syntheseweg können durch Kondensation der β -Dicarbonylverbindung (3)⁸⁾ mit Diaminen und Benzamidin die Verbindungen (2, 4 und 5) erhalten werden. Reaktionen mit aromatischen Diaminen verlaufen glatt. Die Cyclisierung von (4) zu den Benzodiazepinen erfolgt durch thermische Kondensation im Hochvakuum. Die angegebenen Strukturen werden durch IR-, UV-, NMR- und MS-Daten gesichert. Aliphatische Diamine reagieren unter diesen Bedingungen nicht. Benzamidin ergibt mit (3) das Benzopyranopyrimidin (2), das nach Reinigung farblos kristallisiert (31 % Ausbeute).

+) XX. Mitteilung: L. Vollner, D. Bieniek und F. Korte, Tetrahedron Letters 145 (1969).



In einer typischen Umsetzung werden 1,45 g (5 mMol) der Verbindung (3) in 50 ml abs. Äthanol mit einer Lösung von 6 mMol des entsprechenden Diamins in 30 ml abs. Äthanol und 0,2 ml Ameisensäure bei 20°C 12 Stunden gerührt und anschließend 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das entstandene Produkt (24 - 30 %) wird säulenchromatographisch (Florisil/Chloroform) gereinigt. Die Reaktion verläuft auch in Gegenwart von K₂CO₃ anstelle von Ameisensäure, jedoch in geringeren Ausbeuten (20 %).

Literatur:

- 1) Y. Gaoni und R. Mechoulam, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 1646 (1964).
- 2) R. L. Hively, W. A. Mosher und F. W. Hoffmann, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 1832 (1966).
- 3) E. W. Gill, W. D. M. Paton und R. G. Pertwee, *Nature* **228**, 134 (1970).
- 4) R. Adams und B. R. Baker, *J. Amer. chem. Soc.* **62**, 2405 (1940);
R. Gosh, A. R. Todd und S. Wilkinson, *J. Chem. Soc. (London)* **1940**, 1121.
- 5) J. F. Hoops, H. Bader und J. H. Biel, *J. Org. Chem.* **33**, 2995 (1968).
- 6) Government Report, *Chem. Engng. News* **48**, 30 (1970).
- 7) R. K. Razdan, Arthur D. Little Inc., Cambridge, Mass., Ger. Offen. 2 041 610, 25. März 1971.
- 8) K. E. Fahrenholtz, M. Lurie und R. W. Kierstead, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 5934 (1967).