

SYNTHESE VON 1-DESOXY- Δ^8 -TETRAHYDROCANNABINOL
-EIN BEITRAG ZUR STRUKTUR-AKTIVITÄTSBEZIEHUNG AM Δ^8 -TETRAHYDROCANNABINOL-

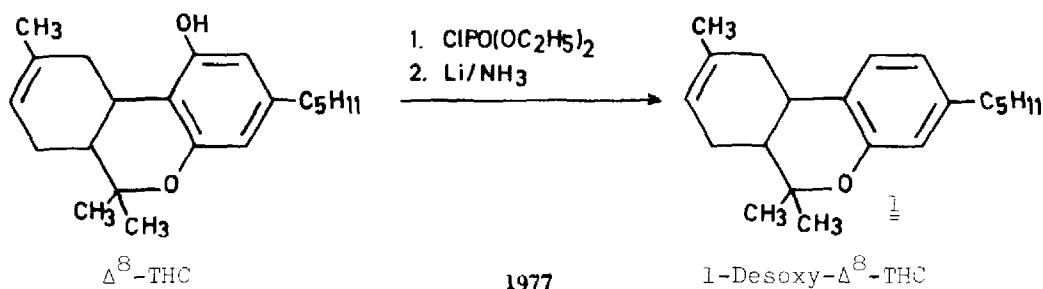
Udo Kraatz und Friedhelm Korte

Institut für ökologische Chemie der Technischen Universität München und der
Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH München,

D-8050 Freising-Weißenstephan, Am Löwentor

(Received in Germany 8 April 1976; received in UK for publication 29 April 1976)

Über die Bedeutung der freien, phenolischen Hydroxylgruppe im Δ^8 - und Δ^9 -THC als notwendigem Strukturelement für die typische Haschisch-Aktivität konnten bislang noch keine endgültigen Aussagen gemacht werden. Zwar wurde schon früh ihre Anwesenheit als eine grundlegende Voraussetzung angesehen, doch ließ sich mit den bisherigen Modellbeispielen¹⁻³⁾ die Frage keineswegs eindeutig beantworten. An einer Lösung des Problems interessiert, versuchten wir aus Δ^8 -THC die 1-OH-Gruppe zu entfernen. Die Entfernung phenolischer Hydroxylgruppen gelingt zwar mit vielen Methoden, doch beinhalten die meisten eine katalytische Reduktionsstufe. Da die C=C-Doppelbindung im Δ^8 -THC-Gerüst erhalten bleiben mußte, konnten solche Reaktionen jedoch nicht angewandt werden. So wählten wir eine Reduktionsmethode mit Lithium in flüssigem Ammoniak, die bereits an einfachen Phenolen erfolgreich erprobt wurde⁴⁾. Allerdings werden nicht die freien Phenole selbst, sondern ihre Phosphorsäurediäthyl-arylester eingesetzt. Analog dieser Vorschrift unterwarfen wir das aus (-)- Δ^8 -THC⁵⁾ und Phosphorsäurediäthylesterchlorid hergestellte Phosphat der Reaktion und erhielten das gewünschte 1-Desoxy- Δ^8 -THC (1) in 70% Ausbeute als farblose, ölige Flüssigkeit mit einem spezifischen Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -194^\circ$.



Die Struktur für 1 folgt aus den NMR-, MS- und IR-Daten durch Vergleich mit Δ^8 -THC. Mit der Entfernung der phenolischen OH-Gruppe fällt die im Δ^8 -THC bestehende sterische Wechselwirkung zwischen dem 10α -Proton und der OH-Gruppe fort. Besonders deutlich wird dieser Effekt im NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3) von 1 durch Verschiebung des Resonanzsignals für das 10α -Proton von $\delta = 3.25$ im Δ^8 -THC zu höherem Feld auf $\delta = 2.65$. Das olefinische Proton bei $\delta = 5.4$ bleibt wie auch die übrigen Resonanzsignale im Vergleich zum Δ^8 -THC praktisch lagekonstant. Auch das Massenspektrum von 1 zeigt gegenüber dem Δ^8 -THC, abgesehen von der um m/e 16 verringerten Masse, keine wesentlichen Unterschiede im Fragmentierungsmuster und der Intensitätsverteilung. Das zur Charakterisierung doppelbindungsisomerer Cannabinoide dienende Intensitätsverhältnis⁽⁶⁾ $M^+ - 15/M^+$ beträgt unter gleichen Aufnahmebedingungen für 1 0.14 und für Δ^8 -THC 0.13. Eine denkbare Isomerisierung der C=C-Doppelbindung während der Reduktion kann damit ebenfalls ausgeschlossen werden. Das IR-Spektrum (CHCl_3) von 1 zeigt im Doppelbindungsbereich drei intensive Banden bei 1615, 1565 und 1500 cm^{-1} .

Die pharmakologischen Untersuchungen⁽⁷⁾ mit 1-Desoxy- Δ^8 -THC (1) am Hund und am Rhesusaffen zeigten weder eine blutdrucksenkende noch ZNS-Aktivität, womit die Anwesenheit der freien phenolischen OH-Gruppe im Δ^8 -THC als notwendiges Strukturelement für eine pharmakologische Aktivität eindeutig nachgewiesen ist. Offensichtlich hat diese Gruppe auf molekularer Ebene durch Wasserstoffbrückenbindung mit dem Rezeptor eine grundlegende Funktion, die bei einer Entfernung oder Blockierung durch Derivatbildung zum Aktivitätsverlust führt.

1. R. Mechoulam, Marijuana, Academic Press, New York, London 1973.
2. B. Loev, P. E. Bender, F. Dowalo, E. Macko und F. J. Fowler, J. Med. Chem. 16, 1200 (1973).
3. D. B. Uliss, H. C. Dalzell, G. R. Handrick, J. F. Howes und R. K. Razdan, J. Med. Chem. 18, 213 (1975).
4. R. A. Rossi und J. F. Bunnett, J. Org. Chem. 38, 2314 (1973).
5. T. Petrzilka, W. Haefliger und C. Sikemeier, Helv. Chim. Acta 52, 1102 (1969).
6. U. Claussen, H.-W. Fehlhaber und F. Korte, Tetrahedron 22, 3535 (1966).
7. I. Rosenblum, U. Kraatz, R. W. Mast, W. Talley, F. Korte und F. Coulston, Publikation in Vorbereitung.