

Cannabinoid의 할로겐화

白承和[†], 朴魯淵

원광대학교 자연과학대학 화학과

(1990. 4. 18 접수)

Halogenation of Cannabinoids

Seung-Hwa Baek[†] and No-Yeun Park

Department of Chemistry, Won Kwang University, Iri 570-749, Korea

(Received April 18, 1990)

요 약. 카나비노이드의 할로겐화 반응은 metal halide와 함께 18-crown-6 존재하에 m-chloroperbenzoic acid에 의해 좋은 수득률의 산화반응이 일어났다. 이 반응계에서는 할로겐화 반응이 방향족 고리에만 선택적으로 일어났다.

ABSTRACT. Several types of cannabinoids have been halogenated in the aromatic ring in good yields with metal halide in the presence of 18-crown-6 on oxidation with m-chloroperbenzoic acid. This reagent system effects the regiospecific halogenation of activated aromatic ring over olefinic double bond.

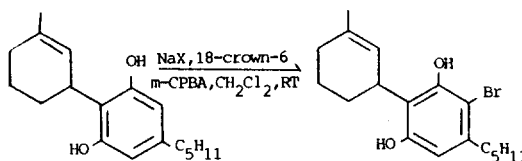
서 론

R. Mechoulam¹ 등은 Δ^6 -THC를 낮은 온도, 불루엔 존재하에서 무수염화아연(II), 염화수소 기체와 반응시키면 1번 위치의 이중결합에 불안정한 염소화반응이 일어나는 염소화합물을 보고했다.

이어서 1984년 Rickards 등은 cannabidiol dimethyl ether를 HBr, CH_2Cl_2 , -20°C 조건하에서 반응을 시켜 이중결합에 브롬화반응이 일어나는 비교적 불안정한 중간화합물이 생성된다고 보고한 바 있다². 또한, Meltzer³ 등은 THC-type의 free phenol을 N-bromo-succinimide(NBS)와 CCl_4 존재하에서 방향족 고리에만 할로겐화 반응이 진행됨을 보고했다.

최근에 M. Srebnik 등은 cannabidiol(1)을 고리화합물인 18-crown-6와 할로겐화 카리움 존재하에 m-chloroperbenzoic acid(m-CPBA)를 사용하여 방향족 고리에만 선택적으로 할로겐화 반응이 일어나는 새로운 합성법을 개발했다⁴.

우리는 Srebnik 방법을 이용하여 새로운 resorcinol 유도체들을 MX/18-crown-6/m-CPBA와 같은 반응시약을 사용하여 좋은 수득률의 할로겐화 화합



Scheme 1

물을 얻을 수 있었다⁵(Scheme 1).

본 연구는 Cannabinoid 유도체 중에 약리적 효과가 있는 cannabidiol(1)과 Δ^6 -Tetrahydrocannabinol(5)를 출발물질로 사용하며, 앞에서 보고한 실험방법에 의하여 새로운 할로겐화 화합물을 합성하고 이들에 대한 반응성을 연구하는데 그 목적이 있다.

실 험

시약 및 기기

적외선 분광기는 Perkin-Elmer 457 Grating Spectrophotometer를 사용했고, 핵자기공명 분광기는 Bruker WH-60를 사용하였으며, 스펙트라는 CDCl_3 용매내에서 TMS의 peak를 기준으로 하여 얻었다. 자외선-가시선 분광기는 Varian Techtron 635 UV-

VIS Spectrophotometer를 사용하였고, 질량분석기는 Varian Mat, CH-5 Mass Spectrometer를 사용하였으며, 녹는점 측정은 Thomas-Hoover 모세관 녹는점 측정기로 측정하였다. TLC 분석은 미리 코팅된 silica gel plates(0.2 mm 60 F 254, E. Merck)를 사용하였고, 컬럼크로마토그래피에는 silica gel (kiesel gel 60, 70~230 mesh, E. Merck)를 사용하였다.

모든 시약과 용매들은 사용하기 전에 증류 건조시켰으며⁶, 기구들은 완전히 건조시켜 사용하였다.

합성

일반적인 실험방법. 300 ml 삼구 둥근바닥 플라스크에 질소가스가 채워진 풍선을 삼구 플라스크 한 입구에 질소가스가 통과하도록 설치하고, 가운데 입구에는 dropping funnel을 꽂고, 다른 한 입구에는 injection stopper를 꽂는다.

플라스크에 methylene chloride(20 ml)를 넣고 저어 주면서 cannabinoids(314 mg, 1 mmole), 18-crown-6(291 mg, 1.1 mmole) 그리고 metal halide (Cl⁻, Br⁻, 5 mmole)을 넣은 후 5분 동안 실온에서 저어준다. 5분 후에 m-chloroperbenzoic acid(m-CPBA) (237 mg, 1.1 mmole)을 methylene chloride (20 ml)에 녹여 5분 이상 적하시킨다. m-CPBA를 다 넣은 후 10분 동안 저어준 다음 에테르 50 ml 가하고 10% NaHCO₃ 용액과 포화 소금물로 추출한 후에 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한다. 그 여액을 감압 농축하면 연한 갈색의 오일이 얻어진다. 얻어진 액상을 컬럼크로마토그래피로 분리하여 순수한 화합물을 얻었다.

Cannabidiol(1)의 할로젠화 반응

4'-Bromocannabidiol(2)과 4',6'-Dibromocannabidiol(3)의 합성. Cannabidiol(1) (314 mg, 1 mmole)과 브롬화나트륨 (515 mg, 5 mmole)을 일반적인 실험방법으로 합성하여 분리시키면 4'-bromocannabidiol(2) (283 mg, 72%), 4',6'-dibromocannabidiol(3) (65 mg, 14%)가 얻어진다.

화합물(2) : $[\alpha]_D^{25} = -111^\circ$ (C=2.65, C₂H₅OH) ; IR(Film) : $\nu = 3440, 2930, 2860, 1615, 1565, 1430, 1260, 1215, 1160, 1050, 1033, 886 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR(CDCl₃) : $\delta = 0.89$ (3H, t, CH₃), 1.68(3H, s, CH₃), 1.79(3H, brs, CH₃), 2.62(2H, t, benzylic H),

3.91(1H, brs, C-3H), 4.49(2H, brd, J=7 Hz, C-9H), 5.54(1H, brs, C-2H), 5.67(1H, brs, OH), 5.89(1H, br, OH), 6.33(1H, s, Aromatic H) ; Mass(20°C) : m/e 394(13), 392(M⁺, Br⁷⁹, 13), 326(22), 324(22), 311(98), 309(100), 231(7), 121(22) ; UV_{max}(EtOH) : 270(ε1290), 284 nm(1320).

화합물(3) : $[\alpha]_D^{25} = -38^\circ$ (C=3.55, C₂H₅OH) ; IR(Film) : $\nu = 3510, 3410, 2935, 2870, 1598, 1430, 1418, 1358, 1328, 1210, 1055, 888, 682 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR(CDCl₃) : $\delta = 0.92$ (3H, t, CH₃), 1.67(3H, brs, CH₃), 1.77(3H, brs, CH₃), 2.80(2H, t, benzylic H), 3.84~4.17(1H, m, C-3H), 4.42(1H, brs, C-9H), 4.52(1H, d, J=1 Hz, C-9H), 5.47(1H, brs, C-2H) ; Mass(20°C) : m/e 472(5), 471(14), 470(M⁺, Br⁷⁹, 5), 403(20), 388(100), 308(8) ; UV_{max}(EtOH) : 285sh(ε2190), 290 nm(2310).

4'-Chlorocannabidiol(4). Cannabidiol(1) (314 mg, 1 mmole)과 염화리튬(292 mg, 5 mmole)을 일반적인 실험방법으로 합성하여 분리시키면 mp.가 70°C인 4'-chlorocannabidiol(4) (225 mg, 65%)가 얻어진다.

$[\alpha]_D^{25} = -132^\circ$ (C=2.55, C₂H₅OH) ; IR(Film) : $\nu = 3440, 2930, 2870, 1620, 1574, 1436, 1357, 1262, 1175, 1055, 1035, 888, 692 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR(CDCl₃) : $\delta = 0.92$ (3H, t, CH₃), 1.63(3H, brs, CH₃), 1.74(3H, brs, CH₃), 2.55(2H, t, benzylic), 3.65~4.12(1H, m, C-3H), 4.43(2H, brs, J=7 Hz, C-9H), 5.48(1H, brs, C-2H), 5.61(1H, brs, OH), 5.72(1H, brs, OH), 6.25(1H, s, arom.H) ; Mass(20°C) : m/e 350(7), 348(M⁺, Cl³⁵, 18), 333(4), 305(5), 280(7), 265(100) ; UV_{max}(EtOH) : 279(ε1460), 284 nm(1500) ; Anal. Calcd. C H O Cl · C, 72.41 ; H, 8.33 ; Cl, 10.50 · Found ; C, 72.45 ; H, 8.63 ; Cl, 10.29.

Δ⁶-Tetrahydrocannabinol(5)의 할로젠화 반응.

4',6'-Dibromo-Δ⁶-Tetrahydrocannabinol(6)의 합성. Δ⁶-Tetrahydrocannabinol(5)과 브롬화나트륨(515 mg, 1 mmole)을 일반적인 실험방법으로 합성하여 분리시키면 4',6'-Dibromo-Δ⁶-Tetrahydrocannabinol(6) (225 mg, 65%)가 얻어진다.

$[\alpha]_D^{25} = -208^\circ$ (C=2.4, C₅H₁₁OH) ; IR(Film) : $\nu = 3510, 2960, 2890, 1550, 1445, 1400, 1388, 1352,$

1304, 1223, 1195, 1156, 1131, 1110, 1085, 1040, 905, 730 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=0.91(3\text{H, t, CH}_3)$, $1.45(6\text{H, s, CH}_3)$, $1.69(3\text{H, s, CH}_3)$, $2.95(2\text{H, t, benzylic H})$, $3.33(1\text{H, br, C-3H})$, $5.41(1\text{H, brs, OH})$, $5.82(1\text{H, s, C-6H})$; $\text{Mass}(20^\circ\text{C})$: m/e 473 (51), $471(\text{M}^+, \text{Br}^{79}, 100)$, $469(52)$, $428(60)$, $403(26)$, $393(44)$, $388(86)$, $350(37)$, $310(43)$, $308(41)$; $\text{UV}_{\text{max}}(\text{EtOH})$: $286(\epsilon 1960)$, $293\text{ nm}(2220)$.

4'-Chloro- Δ^6 -Tetrahydrocannabinol(7)과 4', 6'-Dichloro- Δ^6 -Tetrahydrocannabinol(8)의 합성. Δ^6 -Tetrahydrocannabinol(5)과 염화리튬(292 mg, 5 mmole)을 일반적인 실험방법으로 합성하여 분리시키면 4'-chloro- Δ^6 -Tetrahydrocannabinol(7)과 (41 mg, 12%)와 4', 6'-dichloro- Δ^6 -Tetrahydrocannabinol(8) (55 mg, 14%)가 얻어진다.

화합물(7): $[\alpha]_D^{25} = -248^\circ (C=2.0, \text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$; $\text{IR}(\text{Film})$: $\nu=3520, 2920, 2835, 1610, 1564, 1410, 1353, 1326, 1230, 1180, 1148, 1126, 1104, 1083, 1026, 908, 846, 776, 722\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=0.89(3\text{H, t, CH}_3)$, $1.09(3\text{H, s, CH}_3)$, $1.20(3\text{H, s, CH}_3)$, $1.37(3\text{H, s, CH}_3)$, $2.99(2\text{H, t, benzylic H})$, $5.41(1\text{H, br, OH})$, $5.87(1\text{H, s, C-6H})$, $6.32(1\text{H, s, aromatic H})$; $\text{Mass}(20^\circ\text{C})$: m/e 348(M^+ , 100), $334(15)$, $305(62)$, $292(20)$, $280(29)$, $265(98)$, $235(15)$, $227(19)$; $\text{UV}_{\text{max}}(\text{EtOH})$: $280\text{sh}(\epsilon 2020)$, $286\text{ nm}(2190)$.

화합물(8): $[\alpha]_D^{25} = -265^\circ (C=2.35, \text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$; $\text{IR}(\text{Film})$: $\nu=3515, 2924, 2860, 1594, 1556, 1439, 1405, 1356, 1298, 1216, 1192, 1181, 1151, 1126, 1105, 1085, 918, 760, 725\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=0.91(3\text{H, s, CH}_3)$, $1.09(3\text{H, s, CH}_3)$, $1.46(3\text{H, s, CH}_3)$, $1.70(3\text{H, s, CH}_3)$, $2.89(2\text{H, t, benzylic H})$, $3.11(1\text{H, br, C-3H})$, $5.46(1\text{H, br, OH})$, $5.79(1\text{H, s, C-6H})$; $\text{Mass}(20^\circ\text{C})$: m/e 384(66), $382(\text{M}^+, \text{Cl}^{35}, 100)$, $341(49)$, $339(77)$, $314(27)$, $301(56)$, $299(81)$; $\text{UV}_{\text{max}}(\text{EtOH})$: $287\text{ sh}(\epsilon 2310)$, $294\text{ nm}(2680)$.

결과 및 고찰

본 연구는 Cannabidiol(1)과 Δ^6 -Tetrahydrocannabinol(5)의 할로젠화 반응으로서 먼저 대마초의

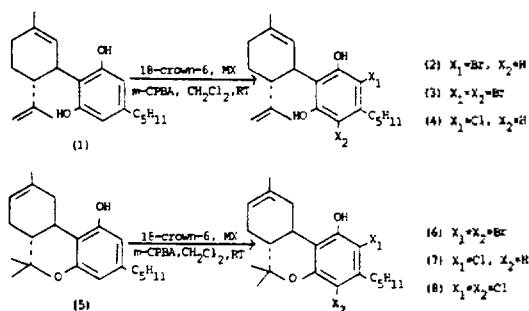
주요한 구성성분 중의 하나인 Cannabidiol(1)은 sodium bromide-18-crown-6-MCPBA 시약에 의해서 수득률이 72%, 14%인 4'-bromocannabidiol(2), 4', 6'-dibromocannabidiol(3)을 얻었다. 4'-Bromocannabidiol(2)의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 aromatic proton이 $\delta=6.33\text{ ppm}$ 에서 나타나며, 시그날의 면적은 하나의 proton과 일치했으며, 분자량 측정은 질량 스펙트럼에서 $392(\text{M}^+, \text{Br}^{79}, 13)$ 분자량 peak를 볼 수 있다. 4', 6'-dibromocannabidiol(3)에서 $^1\text{H-NMR}$ 은 aromatic proton이 나타나지 않았으며, 분자량 측정은 질량 스펙트럼에서 $470(\text{M}^+, \text{Br}^{77}, 3)$ 분자량 peak가 나타났다. 이와 같은 결과로 4'-bromocannabidiol(2)과 4', 6'-dibromocannabidiol(3)의 분자구조가 확인되었다(Scheme 2, Table 1).

Cannabidiol(1)의 염소화반응은 수득률이 65%인 4'-chlorocannabidiol(4)만 생성되었으며, 이 화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 aromatic proton이 $\delta=6.25\text{ ppm}$ 에서 나타나며, 기대한 것과 같이 시그날의 면적은 하나의 proton과 일치하며, 분자량 측정은 질량 스펙트럼에서 $348(\text{M}^+, \text{Cl}^{35}, 18)$ 의 분자량 피크가 나타나며, 이들의 스펙트라 데이터로 4'-chlorocannabidiol(4)임을 알아냈다(Scheme 2, Table 1).

Cannabidiol(1)의 할로젠화 반응에서 방향족 고리의 4'번 위치가 6'번 위치보다 반응성이 증가하는 현상을 볼 수 있었다(Scheme 2, Table 1).

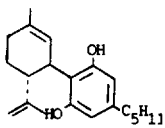
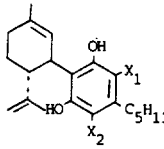
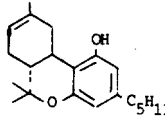
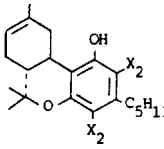
Cannabidiol(1)의 할로젠화 반응은 오르토나 파라위치에서 일어나며, metal halide-18-crown-6-MCPBA 반응시약에 의해 에폭시화반응은 형성되지 않았으며, 이 반응시약은 Cannabidiol(1)의 페놀고리에만 regioselective하게 할로젠화 반응이 일어난다.

본 연구는 Srebnik 등이 보고한 Cannabidiol(1)과



Scheme 2

Table 1. Halogenation of cannabinoids with MX/18-crown-6/m-CPBA

Starting material	Salt used	Products	Yield(%)	Ref. to Product (% yield)
 (1)	NaBr	 (2) X ₁ = Br, X ₂ = H (3) X ₁ = X ₂ = Br (4) X ₁ = Cl, X ₂ = H	72%	4(45%)
	NaBr		14%	
	LiCl		65%	
 (5)	NaBr	 (6) X ₁ = X ₂ = Br (7) X ₁ = Cl, X ₂ = H (8) X ₁ = X ₂ = Cl	61%	
	LiCl		14%	
	LiCl		12%	

potassium bromide-18-crown-6-MCPBA 반응시약으로 얻은 4'-bromocannabidiol(2)(수득률 45%)보다 sodium bromide-18-crown-6-MCPBA 반응시약으로 얻은 것은 더 좋지 수득률(72%)을 얻을 수 있었다. 그 이유는 카리움 이온의 안정도가 나트륨 이온의 안정도 보다 크기 때문이다.⁷

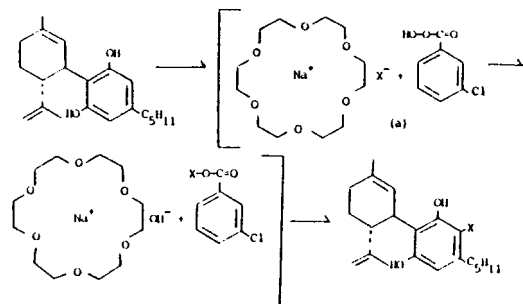
Cannabinoid activity를 갖고 있는 Δ^6 -Tetrahydrocannabinol(5)은 Cannabidiol(1)과 같은 반응시약을 첨가하여 수득률이 65%인 4', 6'-dibromo- Δ^6 -Tetrahydrocannabinol(6)만 합성하였으며, 이 화합물은 ¹H-NMR 스펙트럼에서 aromatic proton이 나타나지 않았으며, 질량 스펙트럼은 471(M⁺ + 1, Br⁷⁹, 100)의 분자량 피이크를 볼 수 있었다. 염소화반응은 수득률이 각각 14%, 12%인 4', 6'-dichloro- Δ^6 -Tetrahydrocannabinol(8), 4'-chloro- Δ^6 -Tetrahydrocannabinol(7)을 얻었다. Dibromide 화합물은 기대한 것과 같이 ¹H-NMR 스펙트럼에서 aromatic proton이 나타나지 않았으며, 질량 스펙트럼은 382(M⁺, Cl³⁵, 100)의 분자량 피이크가 나타났다. Monochloride 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼은 $\delta = 6.32$ ppm에서 aromatic proton이 나타나며, 시그날의 면적은 하나의 proton과 일치했으며, 질량 스펙트럼은 348(M⁺, 100)의 분자량 피이크가 나타났다. 이와 같은

스펙트라 데이터로 Δ^6 -THC(5)에 할로겐화 반응시킨 화합물들의 분자구조를 입증하였다(Table 1).

Δ^6 -THC(5)의 브롬화반응은 dibromide 화합물만 생성되었지만, 염소화반응은 mono와 dichloride 화합물이 거의 비슷한 수득률을 나타냈으며, dibromide 화합물은 dichloride 화합물과 비슷한 수득률을 볼 수 있고, CBD(1)의 할로겐화 반응에서와 같은 반응시약을 사용했으며, 똑같은 형태의 케논고리에 서만 regioselective하게 일어났다(Table 1).

서술한 바와 같이 Cannabinoid(1)의 할로겐화 반응으로 얻은 monohalocannabidiol의 반응성이 Δ^6 -tetrahydrocannabinol(5)의 할로겐화 반응으로 얻은 monohalo- Δ^6 -tetrahydrocannabinol보다 증가하였다. 이러한 사실로 CBD type의 두 고리 화합물이 Δ^6 -THC type의 세 고리 화합물보다 4'번 위치가 반응성이 큰 사실을 알 수 있었다.

우리는 이런 사실들로 cannabinoid 유도체의 할로겐화 반응은 고리 화합물인 18-crown-6가 착화제로서 착물을 형성하며, 유기용매(CH₂Cl₂)에서는 MX의 용해도와 할로겐화 반응의 반응성도 증가시키고^{9,10} m-CPBA의 수산이온은 할로겐화 이온보다 강한 염기로 작용하여 acyl hypohalite가 생성되며, 이 acyl hypohalite에 leaving group으로써 halonium



Scheme 3

ion이 electrophile로 cannabinoid에 페놀고리를 공격하여 할로젠 화합물이 생성된다고 추측한다. 이러한 사실은 sodium hydroxide-crown ether complex의 반응성이 sodium halide-crown ether complex보다 크기 때문이다¹¹(Scheme 2).

결론적으로 우리는 cannabinoid의 할로젠화 반응에서 metalhalide-18-crown-6-MCPBA 반응시약이 페놀고리에만 선택적으로 할로젠화 반응이 일어나고, 또한 이 반응시약은 취급하기가 쉽고 반응이 빨리 일어나며, 좋은 수득률의 화합물이 얻어지는 것을 알 수 있었다.

결 론

Cannabinoid 유도체의 대표적인 화합물인 CBD (1)와 Δ^6 -THC(5)의 할로젠화 반응은 metalhalide-18-crown-6-MCPBA의 반응시약에 의해 페놀고리에 서만 regioselective하게 각각 좋은 수득률의 새로운 할로젠화 화합물을 얻었다. 그러나 18-crown-6 촉매가 없을시 이들 cannabinoid 유도체의 할로젠화 반응은 일어나지 않았다.

1. CBD(1)의 브롬화반응은 4'-monobromocannabidiol(2)이 4', 6'-dibromo-cannabidiol(3)보다 수득률이 높으며, 염소화반응은 수득률이 65%인 4'-monochlorocannabidiol(4)만 얻었다. 그리고 CBD(1)의 브롬화반응은 염소화반응보다 반응성이 증가했다.

2. Δ^6 -THC(5)의 브롬화반응은 수득률이 65%인 4', 6'-dibromo- Δ^6 -tetrahydrocannabinol(6)만 얻었으며, 염소화반응은 4', 6'-dichloro- Δ^6 -tetrahydrocannabinol(14)과 4'-monochloro- Δ^6 -tetrahydrocannabinol(7)의 수득률은 비슷했다.

3. 일반적으로 CBD(1)과 같은 터펜고리와 페놀고리는 자유로히 회전할 수 있는 형태인 화합물의 할로젠화 반응은 rigid compound type의 Δ^6 -THC(5)보다 반응성이 증가했다.

4. 이와 같은 cannabinoid의 할로젠화 반응은 18-crown-6와 metal halide에 의한 착물형성에 관한 음이온의 효과가 CH_2Cl_2 용매 매질에 대한 음이온의 용매화 정도에 따라서 착물형성에 기여하는데, 용매화의 크기는 $\text{Cl}^- < \text{Br}^-$ 의 순으로 증가하고 착물의 안정도는 $\text{LiCl} < \text{NaBr}$ 이라고 사료된다. 그러므로 cannabinoid의 브롬화반응은 염소화반응보다 반응성이 증가했음을 알 수 있었다.

끝으로 본 연구를 위해 재정지원을 하여 준 한국과학재단(과제번호: 0883-0302-010-1)에 감사드리고 바이다.

인 용 문 헌

- (a) R. Mechoulam, P. Braun, and Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6159(1972); (b) R. K. Razdan, In "The Total Synthesis of Natural Products", Vol. 4, pp. 185-262, J. Apsimon, ed., Wiley, New York (1981).
- R. W. Rickards and H. Ronneberg, *J. Org. Chem.*, **49**, 572(1984).
- P. C. Meltzer, H. C. Dalzell, and R. K. Razdan, *Synthesis*, 985(1981).
- M. Srebnik and R. Mechoulam, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1423(1987).
- S. H. Baek, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **9**, 13(1988).
- B. S. Furniss, A. J. Hannaford, V. Rogers, P. W. G. Smith, and A. R. Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", Fourth ed., 1978.
- H. P. Hopkins, Jr. and A. B. Norman, *J. Phys. Chem.*, **84**, 309(1980).
- R. M. Izatt, J. D. Lamb, G. E. Mass, R. E. Assay, J. S. Bradshaw, and J. J. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2365(1977).
- Charles L. Liotta and Henry P. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2250(1974).
- Donnie J. Sam and Howard E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2252(1974).
- M. Srebnik, *Synth. Commun.*, **19**, 197(1989).