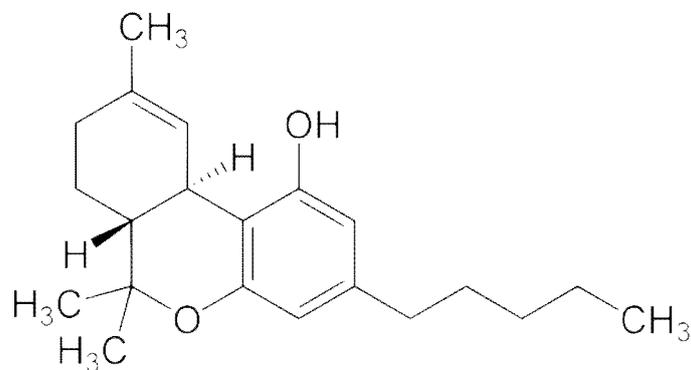


Arzneistoffdossier

Tetrahydrocannabinol

Catherin Heil, Stephan Keller, Ronja Krauß



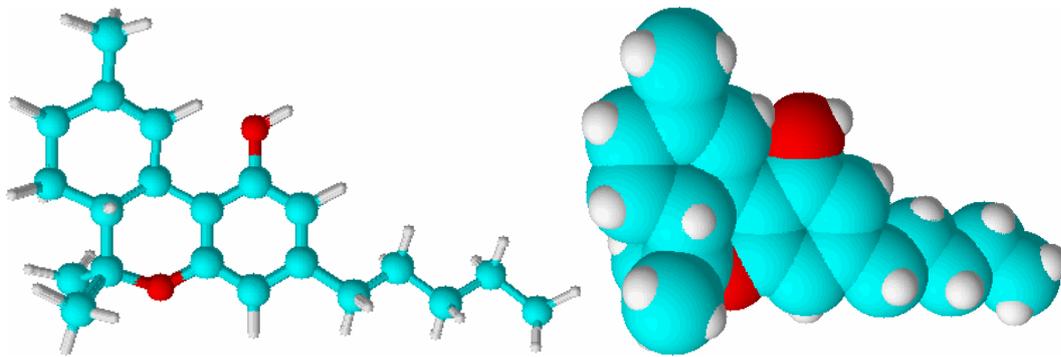
Freiname:	Dronabinol, Delta-9-THC
Handelsname:	Marinol® (USA)
IUPAC-Name:	(6 <i>aR</i> ,10 <i>aR</i>)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6 <i>a</i> ,7,8,10 <i>a</i> -tetrahydro-6 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]chromen-1-ol

Inhaltsverzeichnis

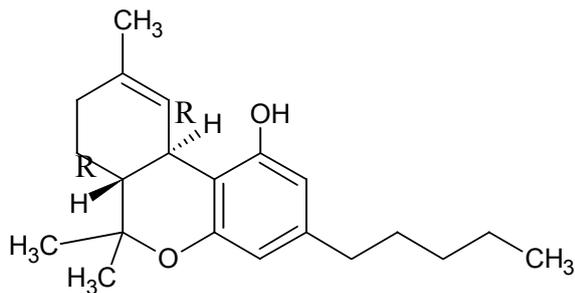
1	Allgemeine Informationen	3
1.1	3D-Darstellung	3
1.2	Chiralitätsbeschreibung	3
1.3	Hersteller	3
1.4	Patent	3
1.5	Chemische Daten	4
1.6	Physikalische Daten	4
2	Synthese	5
3	Analytik	6
3.1	Instrumentelle Analytik	6
3.1.1	¹ H-NMR Spektrum	6
3.1.2	¹³ C-NMR Spektrum	7
3.1.3	IR-Spektrum	7
3.1.4	UV/Vis-Spektrum	8
3.1.5	Massenspektrometrie	8
3.2	Nasschemische Nachweise	9
3.2.1	Baeyer-Probe (Nachweis von Alkenen)	9
3.2.2	Addition von Brom (Nachweis von Alkenen)	10
3.2.3	Salzbildung mit Alkalihydroxid (Prüfung auf Phenole)	11
3.2.4	Emerson Reaktion (Prüfung auf Phenole)	12
3.2.5	Etherspaltung nach Zeisel	13
4	Pharmakologie	14
4.1	Wirkmechanismus	14
4.2	Indikationen	15
4.3	Verschreibungsmöglichkeiten	15
4.4	Pharmakodynamik	16
4.5	Nebenwirkungen	16
4.6	Wechselwirkungen	16
4.7	Pharmakokinetik	16
4.8	Schwangerschaft und Stillzeit	17
4.9	Toxikologie	17
4.10	Lagerung	18
5	Literaturverzeichnis	19

1. Allgemeine Informationen

1.1 3D-Darstellung



1.2 Chiralitätsbeschreibung



IUPAC-Name: (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-ol

Δ^9 - THC besitzt 2 Chiralitätszentren: In Position 6*a* → R-Konfiguration

In Position 10*a* → R-Konfiguration

1.3 Hersteller:

Unimed Pharmaceuticals, aus der Gegend von Chicago (Illinois), ist eine vollständige, unabhängig arbeitende Tochter von Solvay Pharmaceuticals

Handelsname: Marinol® (USA)

1.4 Patent

Patentnummer: GB 558418

Jahr des Erstpatents: Januar 1944

1.5 Chemische Daten

CAS-Nummer: 1972-08-3, (alt: 1363-19-5)

Summenformel: $C_{21}H_{30}O_2$

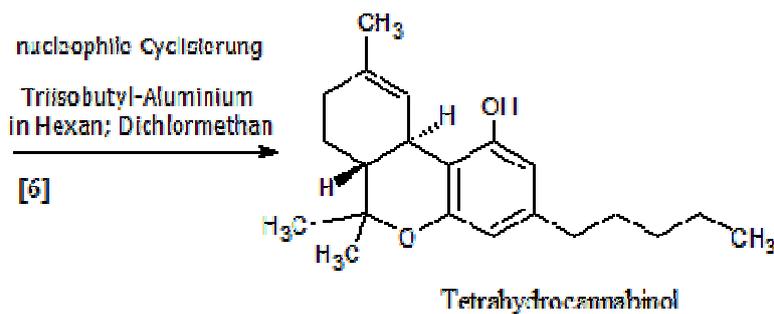
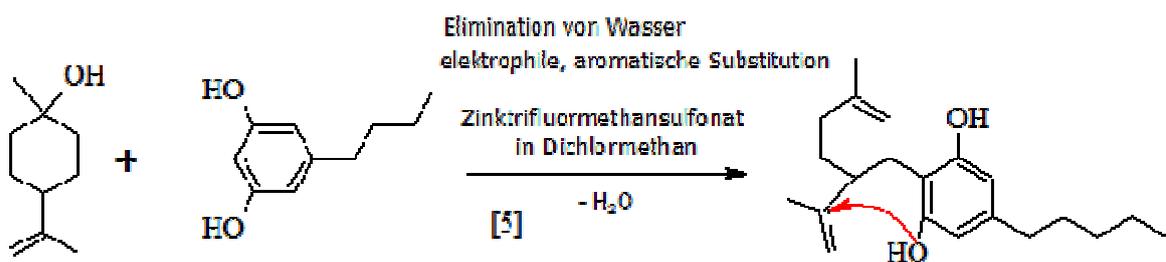
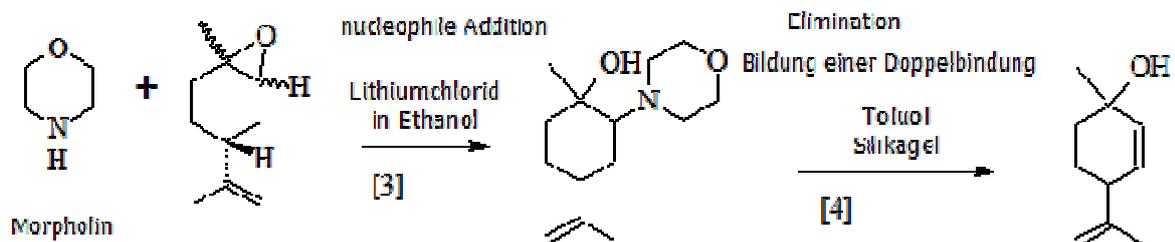
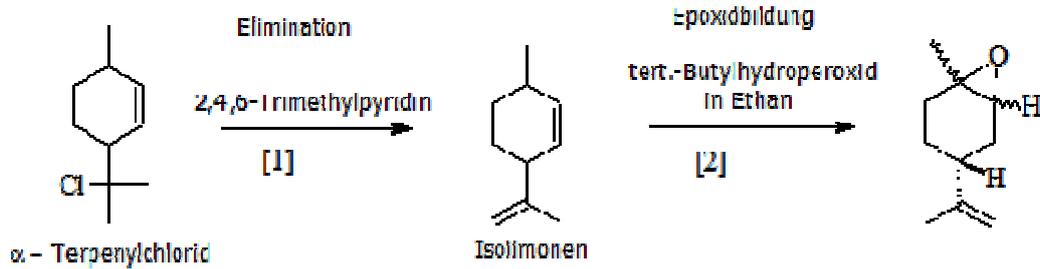
Molare Masse: 314,47 g/mol

1.6 Physikalische Daten

Schmelzpunkt: 63,3-64°C

Kochpunkt: 390.4±42.0 °C; Press: 760 Torr

2 Synthese



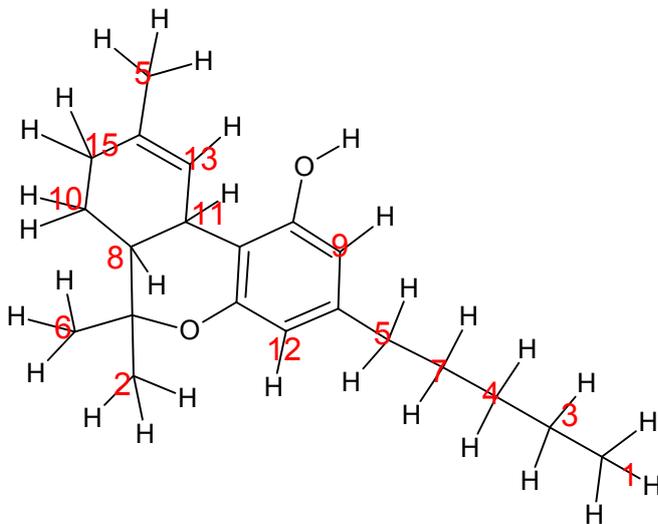
Literatur:

- [1]: <https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2001-15151>
- [2]: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adsc.201000042/abstract;jsessionid=0F5341FF593A1B8F2C9F0E3AC7B09705.d02t04>
- [3]/[4]: <http://appft1.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PG01&p=1&u=%2Fnetacgi%2FPTO%2FSrchnum.html&r=1&f=G&l=50&s1=%2220070249581%22.PGNR.&OS=DN/20070249581&RS=DN/20070249581>
- [5]/[6]: <http://appft1.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PG01&p=1&u=%2Fnetacgi%2FPTO%2FSrchnum.html&r=1&f=G&l=50&s1=%2220070093665%22.PGNR.&OS=DN/20070093665&RS=DN/20070093665>

3 Analytik

3.1 Instrumentelle Analytik

3.1.1 ¹H-NMR Spektrum



¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz):

- | | |
|---|--|
| 15 6.31 (m, 1 H), | 7 1.70-1.77(m, 2 H), |
| 14 6.28 (m, 1H), | 6 1.69 (s, 3 H), |
| 13 6.15 (m, 1 H), | 5 1.58 (m, 5 H), |
| 12 4.73 (s, 1 H), | 4 1.40-1.48 (m, 2 H), |
| 11 3.21 (d, <i>J</i>) 3.21 Hz, 1), | 3 1.25-1.35 (m, 2 H), |
| 10 2.46(m, 2 H), | 2 1.10 (s, 3 H), |
| 9 2.18 (d, <i>J</i>) 5.14 Hz, 2 H), | 10.89 (t, <i>J</i>) 6.53 Hz, 3 H). |
| 8 1.92 (m, 1 H), | |

Quelle: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm050442r>

3.1.2 ¹³C-NMR Spektrum

(100 MHz, CDCl₃): δ 154.76, 154.11, 152.90, 142.81, 134.44, 123.65, 110.08, 107.49, 45.76, 35.45, 33.53, 31.49, 30.65, 27.56, 24.99, 23.37, 22.53, 19.25, 14.01.

Quelle: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm050442r>

3.1.3 IR-Spektrum

400 – 4000cm⁻¹

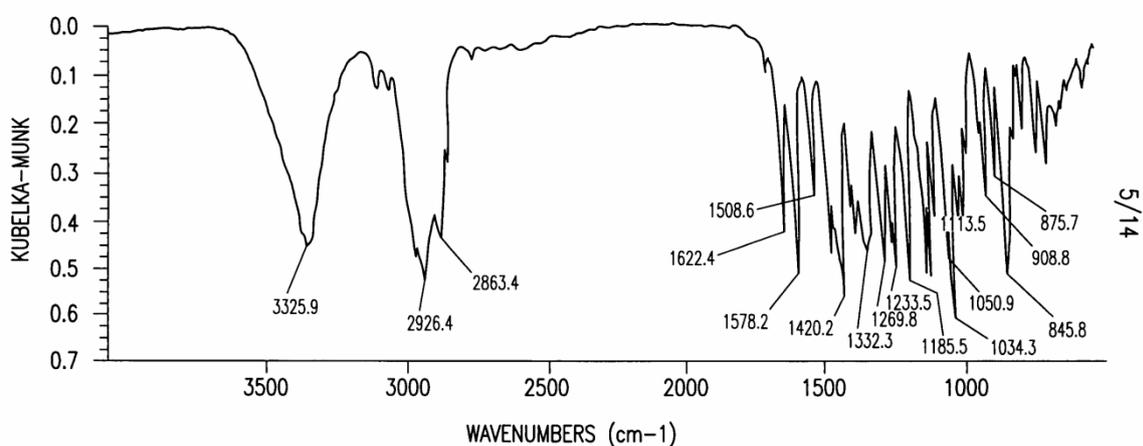


FIG.5A

ν (O-H) = 3325 cm⁻¹

ν (C-H) = 2926 cm⁻¹ → Aromat

ν (C-H) = 2863 cm⁻¹ → Aliphatisch

ν (C=C) = 1622 cm⁻¹ → DB

ν (C=C) = 1578, 1509, 1420 cm⁻¹ → Aromat

ν (C-O) = 1051, 1034 cm⁻¹ → Ether

oop (Aromat) = 900 – 650 cm⁻¹

rocking-Schwingung = 727 cm⁻¹

Quelle:

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006133941A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20061221&DB=&locale=en_EP

3.1.4 UV/Vis-Spektrum

Absorptionsmaximum in Ethanol: 276 nm & 283 nm

Quelle: Crombie, Leslie; Crombie, W. Mary L.; Tuchinda, Patoomratana; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1988, p. 1255 – 1262

3.1.5 Massenspektrometrie

m/z	Intensität [%]	
314	100	Molekül-Peak
299	51	314 - CH ₃
271	22	
258	15	
246	4	314 – C ₅ H ₈ über Retro-Diels-Alder
231	32	299 – C ₅ H ₈ über Retro-Diels-Alder / 246 – CH ₃
193	5	
174	4	

Quelle:

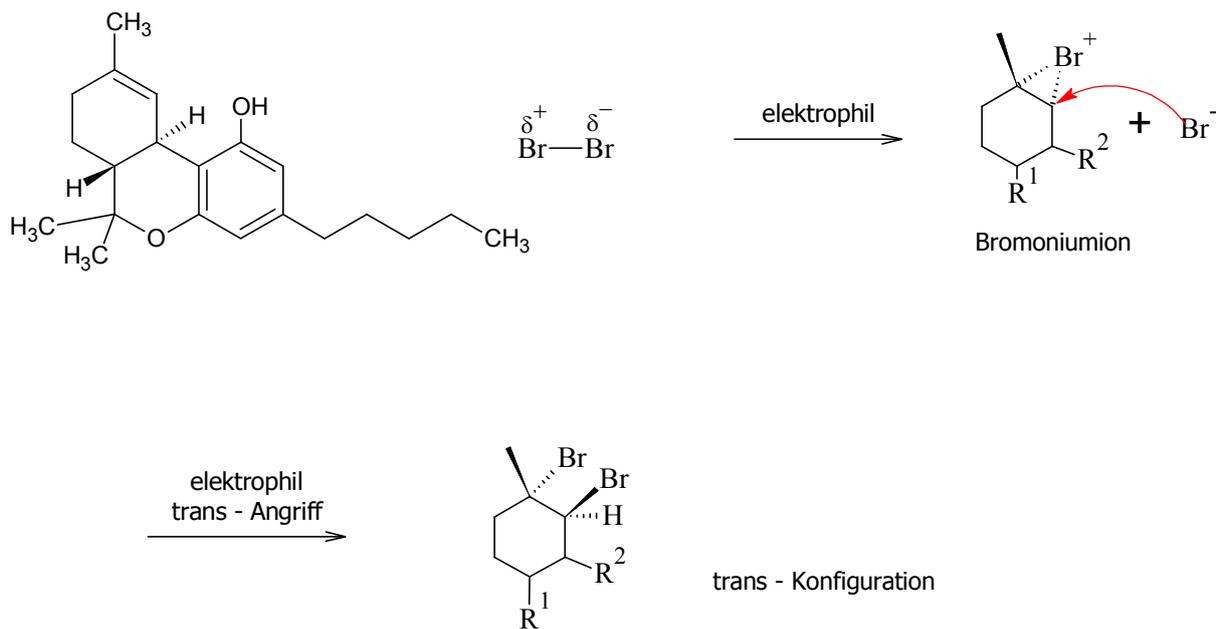
http://ac.els-cdn.com/S0040402001974150/1-s2.0-S0040402001974150-main.pdf?_tid=092ecffc282363751a0d817d3e1ae622&acdnat=1340279061_631db7a3c4c38e50cea0b1a5d854882e

3.2.2 Addition von Brom (Nachweis von Alkenen)

Erst kommt es bei Br_2 zu einer Polarisierung, wodurch das Brom-Atom elektrophil angreifen kann und so ein Bromoniumion gebildet wird.

Das zweite Brom-Atom greift nucleophil von der Rückseite an (trans-Angriff)

Es resultiert eine stereospezifische Addition

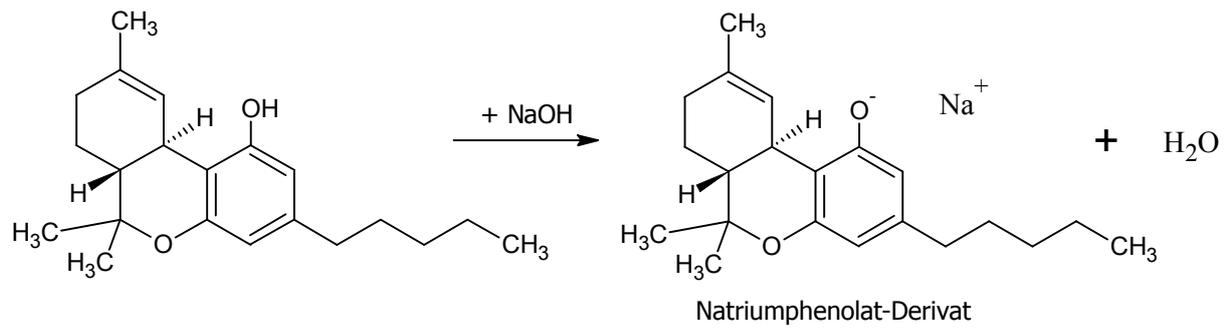


rechts: Bromwasser mit Alkan

links: Bromwasser mit Alken

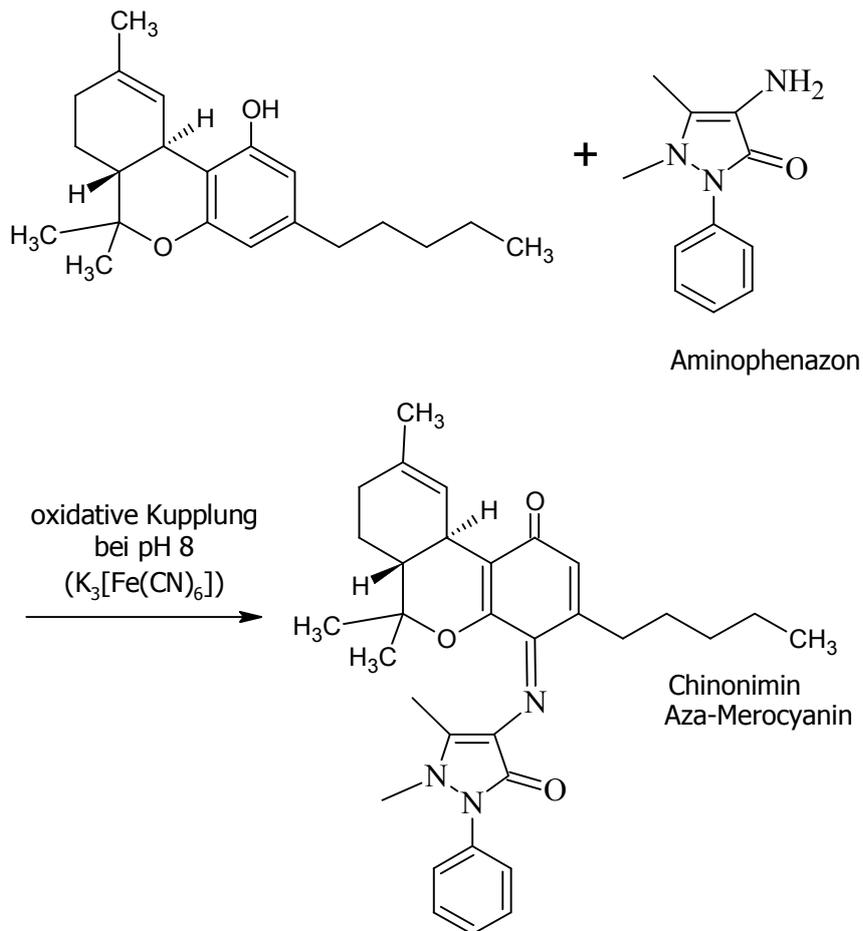
3.2.3 Salzbildung mit Alkalihydroxid (Prüfung auf Phenole)

Der phenolische Arzneistoff bildet mit einem Alkalihydroxid ein Phenolat, das durch Ausschütteln im Wässrigen abtrennbar ist.



3.2.4 Emerson Reaktion (Prüfung auf Phenole)

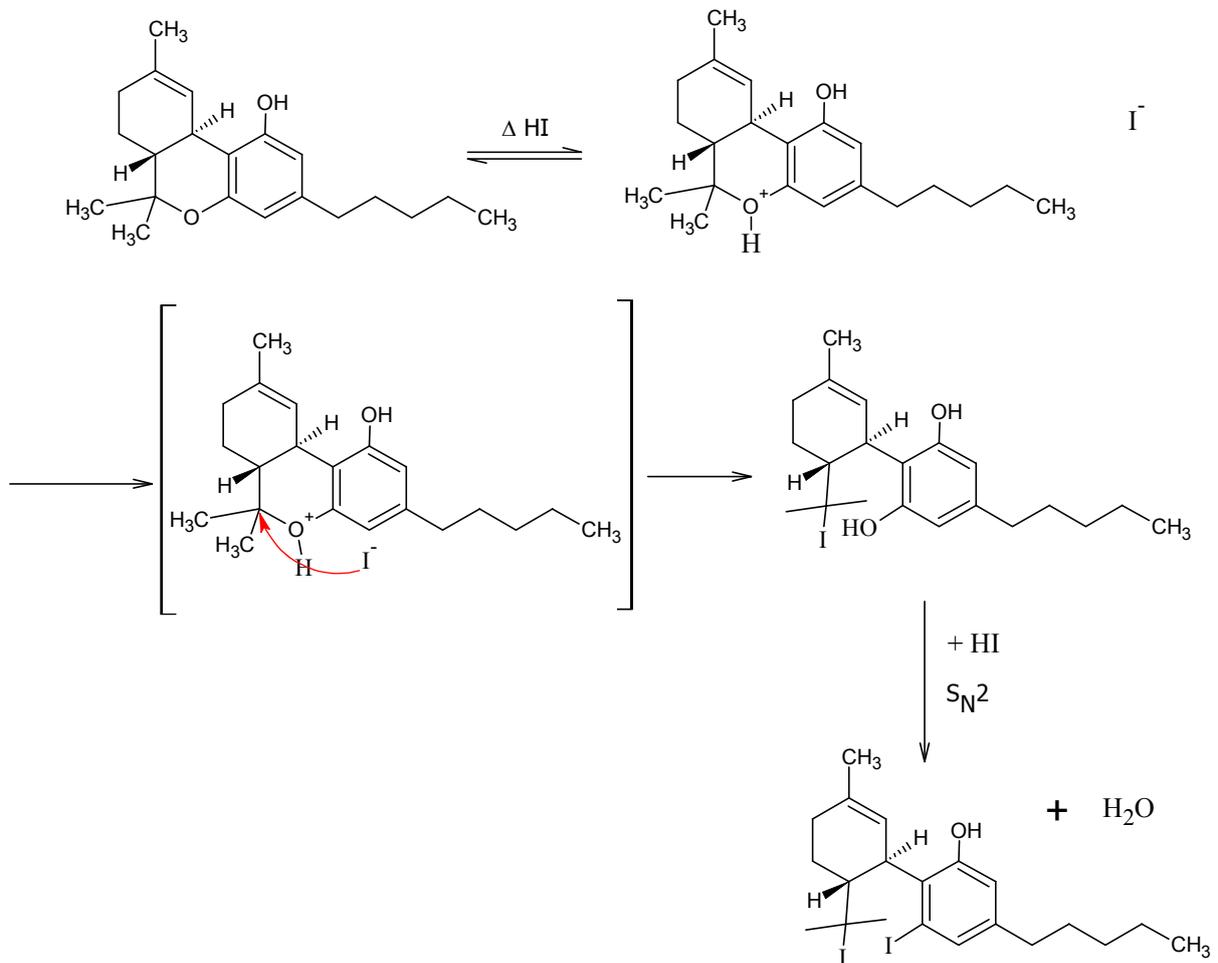
Mit 4-Aminophenazon (Emerson-Reagenz) in Gegenwart von einem Oxidationsmittel wie Kaliumhexacyanoferrat(III) lassen sich aktivierte Aromaten (Phenole) nachweisen



Für die Emerson-Reaktion sind freie para-Stellungen nötig oder leicht oxidativ abspaltbare Reste (Halogene, Sulfonsäure, Carboxylgruppen, keine Nitrogruppen)

3.2.5 Etherspaltung nach Zeisel

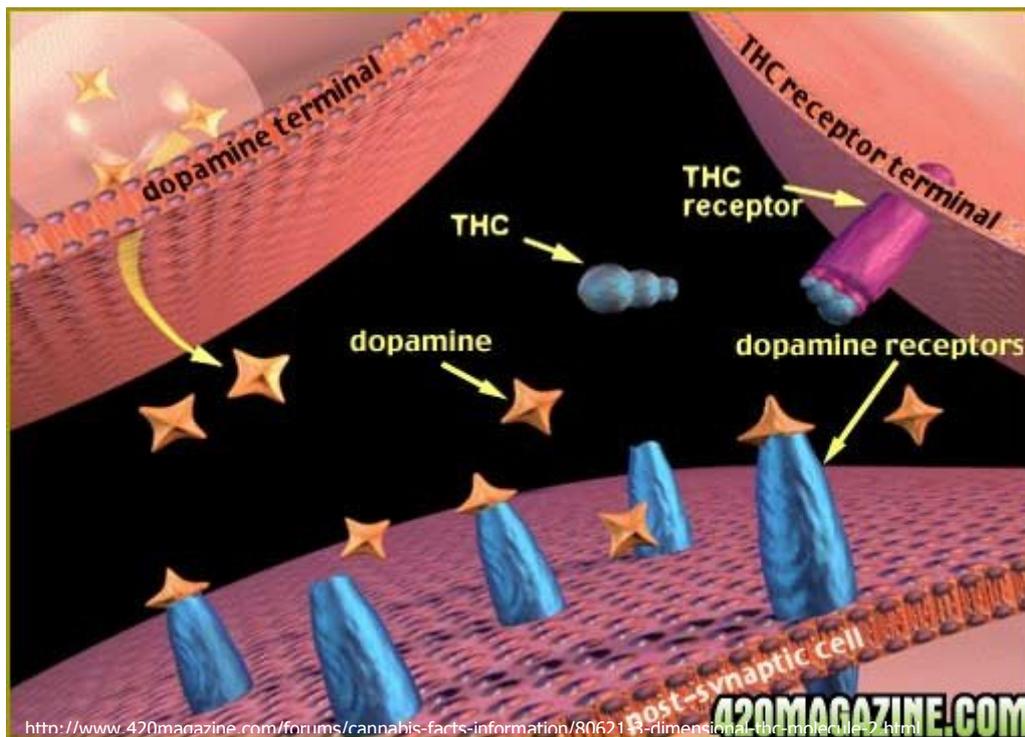
Bei der Reaktion wird der Sauerstoff zunächst protoniert, dann greift das Halogen nucleophil in einer S_N2 -Reaktion am protonierten Ether an. Der dabei gebildete Alkohol wird wiederum protoniert und in einer S_N2 -Reaktion in das Alkylhalogenid umgesetzt.



4 Pharmakologie

4.1 Wirkmechanismus

Δ^9 -THC und seine Analoga wirken über einen heptahelikalen Rezeptor, den Cannabinoidrezeptor (CB₁-Rezeptor). THC bindet an die CB₁-Rezeptor und sorgt so für eine Reizübertragung in diesen Synapsen, mit Auswirkungen auf das zentrale und periphere Nervensystem, wie Glücksgefühl, Entspannung und Analgesie. Eine Aktivierung des Rezeptors hemmt über G_{i/o}-Proteine die Adenylylcyclase, blockiert Calciumkanäle und aktiviert Kaliumkanäle. Hinsichtlich der Transduktionsmechanismen ähnelt der CB₁-Rezeptor den drei Subtypen des Opioidrezeptors μ , δ und κ . CB₁-Rezeptoren befinden sich vorwiegend in den Basalganglien, im Hippocampus und im Cerebellum.



4.2 Indikationen

- Appetitsteigerung u. a. bei AIDS oder Krebserkrankungen (Kachexie, Wasting-Syndrom)
- Hemmung von Übelkeit und Erbrechen, vor allem im Zusammenhang mit Chemotherapie
- Reduzierung muskulärer Krämpfe und Spastiken bei Multipler Sklerose (MS) und bei Querschnittlähmungen
- Behandlung chronischer und therapieresistenter Schmerzen auch in Kombination mit Opioiden; Reduktion von Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Potenzierung der Analgesie von Opiaten
- Therapie des akuten Migräneanfalls
- Behandlung neurologischer Erkrankungen (Alzheimer, Gilles de la Tourette, Epilepsie)
- Senkung des Augeninnendrucks (Glaukom)
- Reduzierung asthmatischer Beschwerden
- Stimmungsaufhellung

4.3 Verschreibungsmöglichkeiten

In Deutschland steht Dronabinol in Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes und kann ohne Indikationseinschränkungen auf Betäubungsmittelrezept verschrieben werden. Allerdings gibt es in Deutschland kein zugelassenes Fertigarzneimittel mit diesem Wirkstoff, so dass derzeit nur zwei Möglichkeiten der Verschreibung bestehen:

- Die Verschreibung von Dronabinol in Form von MarinolTM und der Import aus dem Ausland
- Die Verschreibung von Dronabinol als Rezeptursubstanz zur Herstellung von:
 - öligen Tropfen (z.B. in Neutralmöl) NRF Nr. 22.8
 - Hartgelatine kapseln NRF Nr. 22.7
 - Alkoholische Lösung zur Inhalation

4.4 Pharmakodynamik

Als psychotrope Effekte werden vor allem Entspannung, milde Euphorie und angenehme Apathie angegeben. Das Denken wird als assoziationsreich, phantasievoll und beglückend erlebt. Akustische und optische Sinneswahrnehmungen werden intensiver. Manchmal tritt aber auch ängstliche Unruhe oder aggressive Gereiztheit ein.

Die psychotrope Wirksamkeit hängt von mehreren Variablen ab, z.B.: vom Gehalt an Δ^9 -THC oder von der Art der Applikation.

Die Vigilanz wird in Abhängigkeit von der Dosis beeinflusst. Nach dem Rauchen von 5-7mg Δ^9 -THC überwiegt die sedierende Wirkung, ab ca. 15mg die Erregung. Die Wirkung auf die Vigilanz hält länger an (8-12 h) als der psychotrope Effekt.

4.5 Nebenwirkungen

Akute körperliche Nebenwirkungen sind Tachykardie, Mundtrockenheit und konjunktivale Injektion. Die Effekte auf den Blutdruck sind individuell unterschiedlich, meistens kommt es zu einer orthostatischen Dysregulation.

Es wirkt sedierend, kann Hypothermie induzieren und in seltenen Fällen treten Übelkeit und Erbrechen auf. Darüberhinaus werden Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen, paranoide Reaktionen oder Schläfrigkeit beobachtet.

Dronabinol hat, genauso wie Cannabis, ein Abhängigkeitspotential.

4.6 Wechselwirkungen

Wechselwirkungen können mit Amphetaminen, Antihistaminika, trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Benzodiazepinen, Ethanol, Opiaten oder Muskelrelaxantien auftreten. Psychopharmaka und Dronabinol sollten nur bei strenger Indikation gleichzeitig eingesetzt werden.

4.7 Pharmakokinetik

Dronabinol wird bei oraler Applikation fast vollständig absorbiert. Aufgrund seiner

hohen Lipidlöslichkeit und des ausgeprägten First Pass Effektes liegt die Bioverfügbarkeit aber nur bei ca. 10-20 %. Die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 97 %.

Oral aufgenommenes Dronabinol unterliegt einem starken First Pass Effekt und bildet aktive und inaktive Metaboliten. Der aktive Hauptmetabolit, 11-Hydroxy- Δ^9 -THC erscheint in ungefähr gleicher Plasmakonzentration wie Dronabinol mit auftretenden Spitzenplasmawerten ca. 2 bis 4 Stunden nach Applikation.

Δ^9 -THC und seine Metaboliten werden über Fäces und Urin ausgeschieden. Die biliäre Exkretion ist der Hauptausscheidungsweg und ca. 50 % von oral verabreichten Dronabinol werden innerhalb von 72 Stunden im Fäces wiedergefunden, 10 bis 15 % sind im Urin, davon weniger als 5 % unverändert.

Nach einer einzigen oralen Dosis von Dronabinol können seine Metaboliten über 5 Wochen in Urin und Fäces nachgewiesen werden.

4.8 Schwangerschaft und Stillzeit

Δ^9 -THC ist plazentagängig, epidemiologische Untersuchungen über Fruchtschädigungen bei Schwangeren liegen nicht vor. Trotzdem ist eine Anwendung in der Schwangerschaft nicht empfohlen und das Nutzen-Risiko- Verhältnis ist sorgfältig abzuwägen.

Dronabinol wird in der Muttermilch konzentriert und sollte daher auch in der Stillzeit nicht eingesetzt werden.

4.9 Toxikologie

LD₅₀ 1270 mg/kg (Ratte; oral)

LD₅₀ 36-40 mg/kg (Ratte; i.v.)

4.10 Lagerung

Die Lagerung von Dronabinol erfolgt vor Luft und Licht geschützt.

Dronabinol bleibt in der verschlossenen Glasspritze mindestens zwei Jahre lang chemisch stabil.

5 Literaturverzeichnis

<http://www.chemie.uni-hamburg.de/claks/gefahrstoffe/1972-08-3.htm>

<http://www.chemieunterricht.de/dc2/ch/cht-105.htm> (Baeyer-Probe)

<http://www.chemieunterricht.de/dc2/ch/chv-010.htm> (Brom-Addition)

http://www.pharmazie.uni-mainz.de/grenze/Analytik_Teil4.pdf

<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm050442r>

<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument>

Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. 28, 1; 1974, S. 18-27

E. M. Williamson and F. J. Evans (2000), "Cannabinoids in clinical practice"

Aktories/ Förstermann/ Starke "Pharmakologie und Toxikologie"

Mutschler "Arzneimittelwirkungen"

<http://www.thc-pharm.de>

Wollrab A., Organische Chemie: Eine Einführung für Lehramts- und Nebenfachstudenten, Springer

2009, S 441/442

<https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2001-15151>

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adsc.201000042/abstract;jsessionid=0F5341FF593A1B8F2C9F0E3AC7B09705.d02t04>

<http://appft1.uspto.gov/netacgi/nph->

Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PG01&p=1&u=%2Fnetacgi/nph-PTO%2Fsrchnum.html&r=1

&f=G&l=50&s1=%22200702495

81%22.PGNR.&OS=DN/20070249581&RS=DN/20070249581

<http://appft1.uspto.gov/netacgi/nph>

Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PG01&p=1&u=%2Fnetacgi/nph-PTO%2Fsrchnum.html&r=1

&f=G&l=50&s1=%22200700936

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006133941A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20061221&DB=&locale=en_EP

Crombie, Leslie; Crombie, W. Mary L.; Tuchinda, Patoomratana; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1988, p. 1255 - 1262

<http://ac.els-cdn.com/S0040402001974150/1-s2.0-S0040402001974150->

main.pdf?_tid=092ecffc282363751a0d817d3e1ae622&acdnat=1340279061_631db7a3c4c38e50cea0b1a5d854882e