

分担研究報告書

大麻の実態調査，海外の規制情報の把握

(1) 大麻に関する学術論文，公開特許調査

研究分担者：花尻（木倉）瑠理（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）
研究協力者：緒方 潤（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）

研究要旨

近年の大麻に関する学術論文および公開特許について生物学を中心として調査を行なった。検索ツールとして SciFinder, PubMed を用い 2000 年以降の内容を検索した。次世代シーケンサーの発達により様々な大麻品種のゲノム情報が蓄積され、長らく不明確であったカンナビノイド合成酵素の遺伝的、生化学的機構が明らかとなりつつある。今後は、これらデータと発現プロファイルデータによるオミクス研究の進展が期待される。近年の大麻関連の特許数の増加は、成長する大麻産業の将来性とカンナビノイド化合物に対する商業的関心の高まりを示しており、これら特許技術が実用化、産業化されれば、大麻やカンナビノイドは、我々のより身近なものとなると考えられた。

A. 研究目的

大麻は、農耕が始まって以来、最も古くから栽培されている植物の 1 つであり、日本でも縄文時代早期の地層から果実が出土している¹⁾。大麻の薬用植物としての可能性、薬効を最初に明らかにした報告は 1843 年に発表されている²⁾。一方で、大麻の使用による悪影響が懸念されるようになり、世界的に大麻の栽培と使用は厳しく禁止され、結果的に、この分野の科学的研究も制限された³⁾。近年、世界各国での大麻の医療用途利用や、一部の国での合法化により大麻を取り巻く環境は大きく様変わりしている。それに伴い大麻産業（ビジネス）もまた急速に成長している。その中で多くの大麻産業（企業、メーカー）が特許取得を含めた技術開発・研究開発に力を入れている。また、大学、研究機関などでは大麻の生物学的研究やゲノム研究などの基礎研究も盛んに行われている⁴⁾。そこで本研究では、近年の大麻に関する学術論文、公開されている特許などを生物学分野を中心に調査し、今後、世界的に展開されると思われる新技術による大麻製品（開発）の現状把握、新知見の情報収集を行い、大麻の本質を明確にし、啓発のための基礎資料とする。

B. 研究方法

検索ツールとして SciFinder, PubMed を使用し検索を行なった。検索ワードとして、“cannabis sativa”, “cannabinoid”, “hemp” 等を用い、2000 年以

降の情報を中心に収集、調査した。

C. 研究結果及び考察

大麻におけるマリファナとヘンプの違いは、ヘンプの方が優れた繊維質を有するという点ではなく、カンナビノイドの組成が異なるという点である。生物学的に、マリファナとヘンプの違いはそれほど明確ではないため、育種家にとっては、法律を遵守する上で問題となる。産業用大麻生産者は、THC(A)（テトラヒドロカンナビノール（酸））が含まれず、CBD(A)（カンナビジオール（酸））を主成分とする大麻を栽培したいと考えている。そのため、カンナビノイド生成の遺伝的基盤を理解することは重要である⁵⁾。この違いを制御している遺伝的変異を明らかにするには、ゲノムの比較が不可欠である³⁾。2011 年、Bakel らは次世代シーケンサーを用いたマリファナ品種とヘンプ品種のゲノム解析を行った⁶⁾。2016 年には大麻メーカー 2 社がそれぞれマリファナ品種のゲノム配列を公開した。2018 年には Grassa らが高 CBD 品種を用い、染色体レベルでのゲノム構造を明らかにした⁷⁾。カンナビノイド合成をつかさどる、マリファナとヘンプの違いとなる、酵素遺伝子 *THCAS*（テトラヒドロカンナビノール酸合成酵素）と *CBDAS*（カンナビジオール酸合成酵素）の染色体上での関係性を図 1 に示す⁸⁾。カンナビノイド合成酵素遺伝子（*THCAS*, *CBDAS* および *CBCAS*（カンナビクロメン酸合成酵素））は大麻の 9 本の常

染色体の第 7 染色体上の転写因子の散在する複雑な遺伝子座に近接して存在し、これら酵素遺伝子は進化的に同一の祖先に由来する相同遺伝子（パラログ）である。また、遺伝子重複（遺伝子コピー）が繰り返され、品種間でその遺伝子の数（コピー数）（機能しない、酵素活性を有しない偽遺伝子や機能不明な遺伝子を含む）に差が見られている⁸⁻¹²（Grassa らによれば、高 CBD 品種 CBDRx、ヘンプ品種 Finola、マリファナ品種 PurpleKush でそれぞれ、13, 17, 25 コピー存在するとしている¹³）。van Velzen らは、現在のカンナビノイド合成酵素（*cannabinoid oxidocyclases*¹⁴）の起源について、1つの祖先遺伝子が重複して多様化し、*THCAS/CBCAS* と *CBDAS* の祖先を生み出し、その後の更なる重複によって *THCAS* と *CBCAS* に至ったと述べている¹⁴。

ヘンプ品種において THCA が検出されることは一般的なことである¹⁵。*CBDAS* の *in vitro* での酵素反応において CBDA の、20分の1程度の THCA を生成することが示されている¹⁶。このことは植物体においても反映されていると推察されており、ヘンプ品種の潜在的な平均 CBDA:THCA は、およそ 20:1 である¹⁷。つまり、6% CBDA を生産するヘンプ品種は 0.3%程度の THCA（海外における産業用大麻栽培濃度規制のボーダーライン）を有することになると考えられている。本研究室で行った大麻品種トチギシロの成分分析では CBDA/THCA は 23.4 であった¹⁸。一方で、様々なコピー遺伝子の一部に、微量ではあるが、例えば、THCA を合成するような（残存）活性を有するものがあるのではないかと指摘もある⁵。

腺毛（状突起）（*glandular trichome*）は雌株の花序に多数存在する。しかし、なぜ腺毛が特に雌株花序に多いのかは明らかではない⁸。腺毛は複数の円盤状の細胞からなる多細胞構造で、カンナビノイドなどの二次代謝産物の合成と蓄積の場であり、さらに分泌を担う^{19,20}。THCA や CBDA の前駆体である CBGA（カンナビゲロール酸）は細胞の色素体（葉緑体）中で生合成され、細胞外（アポプラスト）に輸送される。カンナビノイド合成酵素である *CBDAS*、*THCAS* もまた細胞外に輸送されるため、結果として、CBDA、THCA の合成は細胞外で行われる。カンナビノイドによる細胞毒性はカンナビノイドの細胞外での蓄積によって防がれていると考えられている²¹。

近年、ヘンプ品種による重金属吸収能に関する報告が複数行われている²²⁻²⁷。ヘンプは、重金属で汚染された土壌でも生育し、生体内に重金属を蓄積することが示され²²⁻²⁵、重金属汚染土壌や放射能汚染土壌の再生に向けたファイトレメディエーション

（植物による環境修復）の可能性を示唆している^{26, 27}。

2019年、Luo らは酵母によるカンナビノイドの完全合成を報告した。更に、通常は大麻のカンナビノイド生合成経路で処理されない前駆体化合物を培地に添加することで、新規カンナビノイドを生合成することを明らかにし、本手法が新規カンナビノイドを生産するための新しい手法となる可能性を示唆した²⁸。細胞培養物や異種生物によるカンナビノイドの生産は、大麻栽培に関する法的問題を回避し、特定のカンナビノイドの生産と、その後の精製工程を容易にし、潜在的に大きな利益をもたらす可能性がある^{29, 30}。しかし、これらのアプローチによって生成されるカンナビノイドの収量はまだ低く³¹、多量の副産物（ラクトン類）が酵母に蓄積する点は、カンナビノイド生産向上のための克服課題である³²。また、異種生物発現系を確立する際の主な障害の1つは、生成物（カンナビノイド）の細胞毒性であり³²⁻³⁴、これは細胞内のカンナビノイドの高蓄積を妨げるものである。このような課題も克服する必要があり、現状、これらシステムによるカンナビノイド生産はどれも産業レベルに到達していないと指摘されている⁸。

最近、大麻の形質転換法確立に関して2つの報告が行われた^{35, 36}。これは、遺伝子組換え大麻の作成だけでなく *CRISPR/Cas*（*clustered regularly interspaced short palindromic repeats / CRISPR-associated*）システムなどを用いたゲノム編集技術などの新しい植物育種技術の利用を可能にするものである。これにより大麻の特定の生化学的プロファイルを持つ品種や、生物学的・非生物学的ストレスに耐性を持つ品種などの開発が促進される可能性がある³⁶。

近年の次世代シーケンサーの発達による様々な大麻品種ゲノムデータの蓄積は、一定の生物学的知見を与えたと考えられる。今後はゲノムデータと遺伝子、酵素・タンパク質の発現データ、生体成分のプロファイリングなどを組み合わせたオミクス研究の進展により、大麻全体像がより詳細に明らかになると考えられた。

近年の大麻関連の特許数の増加は、成長する大麻産業の将来性を示すものであり、その約7割が医薬学、薬理学分野の特許である³。生物学の分野では異種生物種を用いたカンナビノイド生合成に関する特許が数多く公開されている。酵母（WO 2018/148848, WO 2018/200888²⁸, WO 2021/150636）以外にも、大腸菌（WO 2019/046941）、グラム陰性細菌 *Zymomonas mobilis*（WO 2020/169221）、光合成微生物 シアノバクテリア（WO 2020/180736）を用い

たものがある。

酵母におけるカンナビノイド生産性向上のための合成中間体（オリベトール酸や CBGA）の大量合成に向けた遺伝子改変の特許も存在する（WO 2021/225952, WO 2021/178976, WO 2021/071437）。また、カンナビノイド配糖体、カンナビノイドのグリコシル化に関しての特許がいくつか公開されている。カンナビノイド配糖体プロドラッグの合成（WO 2017/053574）、グリコシル化カンナビノイドの酵母細胞内生産（WO 2020/239784）、カンナビノイド化合物のグリコシル化のための新しいシステム（WO 2021/174092）、これら技術は医薬品や食品としての水溶性カンナビノイド化合物の利用法と、酵母における細胞毒性回避のためのカンナビノイドの無毒化と、細胞外へカンナビノイドの放出による生産性向上についても言及している。

さらに、育種や生産性向上を目的としたカンナビノイド化学型判別 DNA マーカー（WO 2021/138501）、大麻の性判別 DNA マーカー（WO 2021/168396）、大麻の倍数体作出法（WO 2019/178680）、雌性化大麻種子の作出法（WO 2021/081113）に関する特許が公開されている。また、大麻の腺毛に関する遺伝的改変（カンナビノイド大量生産）を目的とした特許として、ヨモギ属 *Artemisia annua* の腺毛特異的転写因子（US 2021/0010018³⁷⁾, WO 2019/147873）、シロイヌナズナ basic helix-loop-helix DNA 結合蛋白質（WO 2017/181018）、大麻腺毛由来 mRNA（WO 2021/195517）を用いたものなどがある。

近年の特許数の増加は、カンナビノイド化合物に対する商業的関心の高まりを示しており、これら技術が実用化、商業ベース化されれば、大麻やカンナビノイドは、我々のより身近なものとなると考えられた。

D. 結論

近年の DNA シーケンサー技術の発展によるゲノムデータの増大は、大麻を根本から解明することを可能とし、ゲノムと発現データを組み合わせた統合オミクス研究により遺伝的な制御が明らかになりつつある。これら情報を遺伝子工学的に応用することで、カンナビノイドなど二次代謝産物の収量や組成を最適化する大麻の改良や、組換え酵母やバクテリアによるさまざまなカンナビノイド化合物の生産を可能にすると思われる。

カンナビノイドは、近年、抗炎症作用や免疫抑制作用を示すことが明らかにされている。しかしながら、それらのエビデンスに基づく臨床研究が必要で

あるとの指摘もある³⁾。大麻は創薬に大きな可能性を持つ植物であると考えられ、今後もより多く的大麻に関する論文、特許が出るものと思われる。それらを注視し、大麻の本質を明確にすることが、大麻を考える上で必要なことであると考えられた。

E. 参考文献

- 1) Kobayashi M, Momohara A, Okitsu S, Yanagisawa S, Okamoto T. Fossil hemp fruits in the earliest Jomon period from the Okinoshima site, Chiba Prefecture, Japan. *Jpn. J. Histor. Bot.* **16**:11-8 (2008).
- 2) O'Shaughnessy WB. On the preparations of the Indian hemp, or Gunjah (*Cannabis indica*): their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. *Prov Med J Retrospect Med Sci.* **5**:363-9 (1843).
- 3) Hussain T, Jeena G, Pitakbut T, Vasilev N, Kayser O. *Cannabis sativa* research trends, challenges, and new-age perspectives. *iScience* **24**:103391 (2021).
- 4) Dolgin E. News Feature; A gold rush for cannabis. *Nature* **562**:327-30 (2018).
- 5) Dolgin E. Genomics blazes a trail to improved cannabis cultivation. *PNAS* **116**: 8638-40 (2019).
- 6) van Bakel H, Stout JM, Cote AG, Tallon CM, Sharpe AG, Hughes TR, Page JE. The draft genome and transcriptome of *Cannabis sativa*. *Genome Biol.* **12**:R102 (2011).
- 7) Grassa CJ, Wenger JP, Dabney C, Poplawski SG, Motley ST, Michael TP, Schwartz CJ, Weiblen GD. A complete *Cannabis* chromosome assembly and adaptive admixture for elevated cannabidiol (CBD) content. *BioRxiv.* 458083 (2018).
- 8) Melzer R, McCabe PF, Schilling S. Evolution, genetics and biochemistry of plant cannabinoid synthesis: a challenge for biotechnology in the years ahead. *Curr Opin Biotechnol.* **75**:102684 (2022).
- 9) Laverty KU, Stout JM, Sullivan MJ, Shah H, Gill N, Holbrook L, Deikus G, Sebra R, Hughes TR, Page JE, van Bakel H. A physical and genetic map of *Cannabis sativa* identifies extensive rearrangements at the *THC/CBD acid synthase* loci. *Genome Res.* **29**:146-56 (2019).
- 10) Braich S, Baillie RC, Spangenberg GC, Cogan NOI. A new and improved genome sequence of *Cannabis sativa*. *BioRxiv* 422592 (2020).
- 11) Hurgobin B, Tamiru-Oli M, Welling MT, Doblin MS, Bacic A, Whelan J, Lewsey MG. Recent advances in *Cannabis sativa* genomics research. *New Phytol.* **230**: 73-89 (2020).
- 12) Vergara D, Huscher EL, Keepers KG, Givens RM, Cizek CG, Torres A, Gaudino R, Kane NC, Gene copy number is associated with phytochemistry in *Cannabis*

- sativa*. *AoBP*. **11**:plz074 (2019).
- 13) Grassa CJ, Weiblen GD, Wenger JP, Dabney C, Poplawski SG, Motley ST, Michael TP, Schwartz CJ. A new *Cannabis* genome assembly associates elevated cannabidiol (CBD) with hemp introgressed into marijuana. *New Phytol.* **230**:1665-79 (2021).
 - 14) van Velzen R, Schranz ME. Origin and evolution of the cannabinoid oxidocyclase gene family. *Genome Biol Evol.* **13**:evab130 (2021).
 - 15) Taoufik B, Hamid S, Aziz ELB, Abdellah F, Seddik S, zoubi Yassine Ez, Mouhcine F, Zoubida C, Mohamed T. Comparative study of three varieties of *Cannabis sativa* L. cultivate in different region of Morocco. *IJPPR* **9**:643-53 (2017).
 - 16) Zirpel B, Kayser O, Stehle F. Elucidation of structure-function relationship of THCA and CBDA synthase from *Cannabis sativa* L. *J Biotechnol.* **284**:17-26 (2018).
 - 17) Toth JA, Stack GM, Cala AR, Carlson CH, Wilk RL, Crawford JL, Viands DR, Philippe G, Smart CD, Rose JKC, Smart LB. Development and validation of genetic markers for sex and cannabinoid chemotype in *Cannabis sativa* L. *GCB Bioenergy* **12**:213-22 (2020).
 - 18) 厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）「麻薬・向精神薬，法規制植物等の規制薬物の鑑別等に関する研究」平成29年度研究分担報告「LC-Q-TOF-MSを用いた大麻のカンナビノイド成分分析の検討-第2報-」（田中理恵）
 - 19) Livingston SJ, Quilichini TD, Booth JK, Wong DCJ, Rensing KH, Laflamme-Yonkman J, Castellarin SD, Bohlmann J, Page JE, Samuels AL. Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *Plant J.* **101**:37-56 (2020).
 - 20) Kim E-S, Mahlberg PG. Secretory cavity development in glandular trichomes of *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae). *Am J Bot.* **78**:220-9 (1991).
 - 21) Gülck T, Møller BL. Phytocannabinoids: origins and biosynthesis. *Trends Plant Sci.* **25**:985-1004 (2020).
 - 22) Citterio S, Santagostino A, Fumagalli P, Prato N, Ranalli P, Sgorbati S. (2003). Heavy metal tolerance and accumulation of Cd, Cr and Ni by *Cannabis sativa* L. *Plant Soil* **256**:243-52 (2003).
 - 23) Ginneken LV, Meers E, Guisson R, Ruttens A, Elst K, Tack FMG, Vangronsveld J, Diels L, Dejonghe W. Phytoremediation for heavy metal-contaminated soils combined with bioenergy production. *J. Environ. Eng. Landsc. Manag.* **15**:227-36 (2007)
 - 24) Hoseini PS, Poursafa P, Moattar F, Amin MM, Rezaei AH. Ability of phytoremediation for absorption of strontium and cesium from soils using *Cannabis sativa*. *Int. J. Environ. Health Eng.* **1**:17 (2012).
 - 25) Shi G, Cai Q. Zinc tolerance and accumulation in eight oil crops. *J. Plant Nutr.* **33**:982-97 (2010).
 - 26) Rhey HT, Omondi EC, Brewer CE. Potential of hemp (*Cannabis sativa* L.) for paired phytoremediation and bioenergy production. *GCB Bioenergy* **13**:525-36 (2021).
 - 27) Ferrarini A, Fracasso A, Spini G, Fornasier F, Taskin E, Fontanella MC, Beone GM, Amaducci S, Puglisi E. Bioaugmented phytoremediation of metal-contaminated soils and sediments by hemp and giant reed. *Front Microbiol.* **12**:645893 (2021).
 - 28) Luo X, Reiter MA, D’Espaux L, Wong J, Denby CM, Lechner A, Zhang Y, Grzybowski AT, Harth S, Lin W, Lee H, Yu C, Shin J, Deng K, Benites VT, Wang G, Baidoo EEKK, Chen Y, Dev I, Petzold CJ, Keasling JD. Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. *Nature* **567**:123-6 (2019).
 - 29) Schachtsiek J, Warzecha H, Kayser O, Stehle F. Current perspectives on biotechnological cannabinoid production in plants. *Planta Med* **84**:214-20 (2018).
 - 30) Schilling S, Dowling CA, Shi J, Hunt D, O’Reilly E, Perry AS, Kinnane O, McCabe PF, Melzer R. The cream of the crop: biology, breeding, and applications of *Cannabis sativa*. *Authorea* Oct 01 (2020).
 - 31) Dolgin E. The bioengineering of cannabis. *Nature* **572**:S5-S7 (2019).
 - 32) Thomas F, Schmidt C, Kayser O. Bioengineering studies and pathway modeling of the heterologous biosynthesis of tetrahydrocannabinolic acid in yeast. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **104**:9551-63 (2020).
 - 33) Sirikantaramas S, Taura F, Tanaka Y, Ishikawa Y, Morimoto S, Shoyama Y. Tetrahydrocannabinolic acid synthase, the enzyme controlling marijuana psychoactivity, is secreted into the storage cavity of the glandular trichomes. *Plant Cell Physiol.* **46**:1578-82 (2005).
 - 34) Guzmán M, Sánchez C, Galve-Roperh I. Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. *J Mol Med.* **78**:613-25 (2001).
 - 35) Zhang X, Xu G, Cheng C, Lei Lei, Sun J, Xu Y, Deng C, Dai Z, Yang Z, Chen X, Liu C, Tang Q, Su J. Establishment of an Agrobacterium-mediated genetic transformation and CRISPR/Cas9-mediated targeted mutagenesis in Hemp (*Cannabis sativa* L.). *Plant Biotechnol J.* **19**:1979-87 (2021).
 - 36) Galán-Ávila A, Gramazio P, Ron M, Prohens J, Herraiz FJ. A novel and rapid method for Agrobacterium-mediated production of stably transformed *Cannabis sativa* L. plants. *Industrial Crops & Products* **170**:113691 (2021).
 - 37) Chen M, Yan T, Shen Q, Lu X, Pan Q, Huang Y, Tang

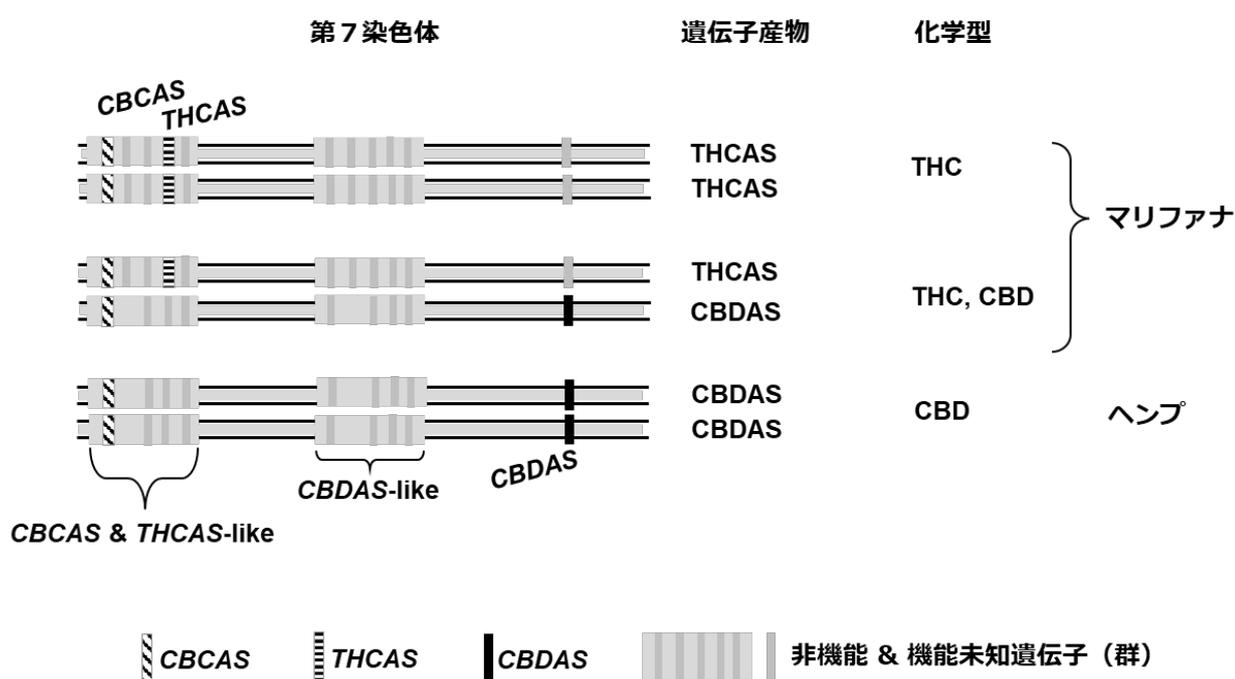
Y, Fu X, Liu M, Jiang W, Lv Z, Shi P, Ma YN, Hao X, Zhang L, Li L, Tang K. *Glandular trichome-specific WRKY 1 promotes artemisinin biosynthesis in Artemisia annua*. *New Phytol.* **214**:304-16 (2017).

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし



Melzer R. ら⁸⁾の図を改変

図1. 第7染色体上のカンナビノイド合成酵素群構造の違いから見たマリファナとヘンプ

分担研究報告書

大麻の実態調査，海外の規制情報の把握

(2) 大麻における主なカンナビノイド成分の製造法に関する調査（文献情報）

研究分担者：花尻（木倉）瑠理（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）

研究協力者：田中 理恵（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）

研究要旨

大麻草 (*Cannabis sativa* L.) の天然物化学的な最新の知見について調査を行った。令和3年度は大麻における主なカンナビノイド成分として、昨年度実施した Δ^9 -THC に引き続き、cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG) の合成法について文献調査を行った。情報検索ツールとして SciFinder を主に用い、PubMed および Google Scholar を用いた。その結果、CBD, CBG は、1960 年代に単離・構造決定され、全合成が報告された。しかしその後はほとんど検討されなくなった。しかし近年、再び合成法が検討され、最近では立体選択的かつ効率の良い合成法が報告されていること、CBD, CBG のみならず側鎖が異なる類縁体の合成の報告もされているなどの知見が得られた。ここ数年でも新規の合成手法を用いた CBD と CBG 合成法が報告されているため、今後も引き続き調査していく必要があると考えられる。

A. 研究目的

大麻は大麻草 (*Cannabis sativa* L.) 及びその製品のことをいう。大麻草はアサ科 (*Cannabaceae*) の雌雄異株の一年生草本であり、西アジア～エジプト原産と言われている。紀元前より人類に利用されており、大麻草の茎よりとれる繊維は衣服などに、種子は麻の実、ヘンプシードオイルとして食用に、また生薬の麻子仁としても利用される。また大麻草は繁殖力が非常に強いという特徴もある[1-8]。

大麻草にはカンナビノイドと総称される炭素、水素、酸素のみからなる固有の化合物群が含まれている (Fig.1)。カンナビノイドは炭素 21 個からなるテルペノフェノリック骨格を持ち、酢酸—マロン酸経路由来のオリベトール酸 *olivetolic acid* とメバロン酸経路由来のゲラニル二リン酸 *geranyl pyrophosphate* から生合成される。Turner らは 1980 年に大麻草に 423 種の化合物が含まれ、そのうち 61 種がカンナビノイドであると報告している[9]。Elsohly らは 2005 年に 493 種の化合物、うち 70 種がカンナビノイドであると報告し、さらに 2016 年に Elsohly らは 565 種の化合物、うち 120 種がカンナビノイドと報告している [10-11]。大麻草に含まれるカンナビノイドについて様々な研究がされており、最近でも新規化合物が単離・構造決定されている[12-14]。

カンナビノイドの中には幻覚作用などの中枢作用

を持つ化合物があり、このうち Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) が最も中枢作用が強く大麻草の活性本体である。 Δ^9 -THC は生の植物体中ではフェノールカルボン酸体である tetrahydrocannabinolic acid (THCA) の状態で存在する。THCA 自体は活性を持たないが、収穫後や保存中の乾燥や、光や熱にさらされることによって脱炭酸がおこり活性体である Δ^9 -THC へと変化する (Fig.1) [1]。一方、cannabidiol (CBD) は植物体内で cannabidiolic acid (CBDA) として生合成され、これが脱炭酸することで生成する[6]。また、cannabigerolic acid (CBGA) は Δ^9 -THCA と CBDA の生合成前駆体で脱炭酸がおこると cannabigerol (CBG) となる。これら CBD および CBG は Δ^9 -THC のような幻覚作用は持たないが、CBD は抗けいれん作用など、CBG は抗酸化作用と抗炎症作用などの生理活性が報告されている。近年これら化合物の持つ生理活性作用やその他の治療効果などが着目されるようになり、特に 2019 年頃から CBD, CBG に関する論文と特許の件数が急増している。例えば Scifinder の検索によると、CBD は Δ^9 -THC に比べるとこれまでのリファレンス総数は少ないが 2015 年ごろから急激に増加し、2020 年は 1376 件と Δ^9 -THC (1146 件) を超えた。CBG について 2020 年は 307 件と前年 (153 件) の 2 倍以上となった。なお 2020-2021 年について、CBD と CBG に関しては論文

数より特許の件数が多い。

我々は大麻の本質を明確にするために、大麻の天然物化学的及び分子生物学的な最新の知見について調査を行っている。令和2年度は大麻における主なカンナビノイド成分、 Δ^9 -THCについて合成法の調査を行った。今回我々は引き続き大麻草の主要なカンナビノイドとして、CBDとCBGの合成について文献調査を行なったので以下に報告する。

B. 研究方法

大麻草 (*Cannabis sativa* L.) の成分について文献調査を行なった。情報検索ツールとして SciFinder を主に用い、PubMed および Google Scholar も併用して検索を行なった。検索語として、Cannabis sativa, cannabinoid, cannabidiol, CBD, cannabigeol, CBG, synthesis, preparation 等を用いた。また必要に応じ化合物検索も行った。

C. 結果および考察

SciFinder による文献検索の結果、CBD の CAS 登録番号「13956-29-1」で検索したところ 7387 件がヒットした。このうち「preparation」で and 検索をかけた結果 598 件がヒットした。同様に CBG の CAS 登録番号「25654-31-3」で検索した場合、1349 件が、「preparation」で and 検索をかけた結果 170 件がヒットした (2022 年 1 月時点)。これらの検索結果をもとに文献調査を行ない、CBD と CBG のそれぞれの合成法について以下にまとめた。文献情報については Table1 に示した。

1. CBD の合成

大麻草由来のカンナビノイドのうち、特に Δ^9 -THC はその特異な構造と生理活性のため、古くから合成研究が試みられており、近年でも新規の合成法が報告されている[15-19]。CBD は初期の Δ^9 -THC の合成の検討の中で、合成中間体として合成されることがあった。カンナビノイドの立体選択的合成の効果的なアプローチのひとつは、3-dihydroxybenzenen 誘導体とキラルなモノテルペン誘導体の酸触媒によるカップリング反応を利用したものである。Fig. 2 にカンナビノイドの合成に用いられるモノテルペンの構造、Fig. 3 にカンナビノイドの合成で生成する副生成物の構造を示す。

1896 年に、Wood らは、大麻草よりカンナビノイドである cannabinol(CBN)[20-21]を単離した。1930 年代初めには Cahn[22-24]と Bergel[25]によってその部分構造が解明された。1940 年に Adams らと Todd らは、

CBN の合成と CBD の単離を報告した[21-25]。1964 年に Gaoni と Mechoulam によってこの Adams らによる研究が再検討された結果、大麻の主要な精神活性成分である Δ^9 -THC の正しい絶対構造、*trans*-(6aR, 10aR)が決定された[34-35]。この研究において Δ^9 -THC と (-)-*trans*- Δ^8 -tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) が、それぞれラセミ体として合成された。Olivetol dimethyl ether の ortho 位を Li 化し、これに geranial を反応させたのち、そのままピリジン中 *p*-TsCl と反応させて、CBD dimethyl ether を全収率 7%で得た。これを脱メチル化すると、(\pm)-CBD が生成し、続いて酸性条件下で反応させた結果、(\pm)-*trans*- Δ^9 -THC が最大収率 70%で得られた[36-37]。これはラセミ体であるが CBD と Δ^9 -THC の初の合成法である (Fig. 4)。

1967 年に Petrzilka らは、olivetol と (+)-*cis/trans*-*p*-mentha-2,8-dien-1-ol の異性体混合物を $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}(\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$ と CH_2Cl_2 中 20°C で 63 時間反応させると、olivetol の C₄ でのアルキル化で生じる異性体と一緒に CBD がメジャーな生成物として合成できることを報告した[38] (Fig. 5)。また 1974 年に Razdan らは、1mol%の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と MgSO_4 存在下、0°C で (+)-*cis/trans*-olivetol を *p*-mentha-2,8-dien-1-ol と反応させると (-)- Δ^9 -THC を 50%の収率で生成できることを報告した[39]。また、この穏やかな条件下では、(-)- Δ^9 -THC から (-)- Δ^8 -THC への二重結合の異性化は起こらないことがわかった (Fig. 5)。

1992 年に Vaillancourt と Albizati は、従来法よりも高い収率の CBD の合成法を報告した[40]。この方法では (*R*)-2,9-dibromocamphor を開始物質とし、olivetol dimethyl ether の homo cuprate と反応させることで高い位置選択性立体選択的なアリール化で付加物を形成した。これを $\text{CIP}(\text{O})(\text{OEt})_2$ と Na-NaP を反応させてケトエノールの異性化、開環、脱臭素化を、ワンポットで行なった。89%の高収率で得られたエノールホスフェートを脱メチル化し、 MeNH_2 中で過剰のリチウムで還元して、(-)-*trans*-CBD および副生成物の CBD monomethyl ether がそれぞれ 35%および 43%の収率で得られた(Fig. 6)。

2001 年に Kobayashi らは、aryl cuprate を用いた環状エノンへの共役 1,4-付加反応を用いた (-)-*trans*-CBD, (-)-*trans*- Δ^9 -THC の合成を報告した[41-42]。a-iodocyclohexenone を調製した後、脱ハロゲン化エノール Grignard に変換した。その後、反応性エノール Grignard 中間体は、対応するエノールホスフェートに変換した。Ni(acac)₂ 存在下での MeMgCl によるメチル化、NaSEt によるメチルエーテル脱保護により、(-)-

trans-CBD が収率 28% で得られた (Fig. 7).

2018 年に Leahy らは, Ireland-Claisen 転位と酵素反応を用いたエナンチオ選択的(-)-*trans*- Δ^9 -THC と(-)-*trans*-CBD の合成を行なった[43]. このうち(-)-*trans*-CBD については, olivetol をメチル化したのちホルミル化し, アセトンアルドール縮合反応でエノン置換生成物が得られた. 続いて NaBH₄ 還元, Savinase 12T の存在下での酪酸ビニルのアシル化, およびアルカリ加水分解で 2 級アルコール体を得た. DCC により 5-methylhex-5-enoic acid とカップリングすることによりエステル体を得られた. Chair-form の中間体を経て Ireland-Claisen 転位により, (R, R) 配置の中間体が生成し, これを MeLi と反応させてケトン体としたのち Wittig の methylation と脱保護をすることで (-)-CBD を合成した (Fig. 8). この方法は新規のカンナビノイド誘導体の合成に応用できる.

2020 年に Gong らは (-)-CBD および様々な C4'側鎖を有する CBD 誘導体の合成法を報告した[44]. 開始物質として *p*-mentha-2,8-dien-1-ol を用い THF 中 BF₃ · Et₂O 存在下で大過剰の Phloroglucinol と反応させて Friedel-Crafts のアルキル化を行なった. 続いて CH₂Cl₂ 溶液中 2,6-lutidine 存在下で Tf₂O と反応させ, 続いて pyridine 中 DMAP 存在下で PivCl と反応させることで中間体 (-)-CBD-2OPiv-OTf が効率的かつ位置選択的に得られた. これを無水 THF 中 LiCl 存在下 C₃H₁₁ZnCl と Pd(dppf)Cl₂ と反応させる根岸クロスカップリングで C 位にペンチル基を導入した. これをトルエン中 CH₃MgBr と反応させ Piv 基を脱保護することで (-)-CBD が得られた. この方法により, (-)-CBD を 5 段階で合計 52% の収率でかつ 10g スケールで効率的に合成することができた. さらに, この方法では C4'側鎖の導入が合成経路の後期であるため, この部位の置換基を変えた誘導体の合成にも応用することができる (Fig. 9).

2021 年に Chiurchiù らはフロー合成法での CBD と CBDV および CBDB の調製を報告した[45]. この方法は均一系で行なわれ, CBD の場合, olivetol と acetyl isoperitenol の CH₂Cl₂ 溶液をリザーバー A に入れ, BF₃ · Et₂O の CH₂Cl₂ 溶液をリザーバー B に入れた, これらの溶液をでコイル状のリアクターに通すことで 55% の収率で合成した (Fig. 10). この方法では滞留時間 7 分という非常に短い反応時間で CBD を合成し, Δ^9 -THC や副生成物の生成を最小限に抑えることができた. なお GC 分析上での生成比は CBD/*abn*-CBD/ Δ^9 -THC/dialkylated-CBD 70.8/22.6/0.4/6.2 であった.

2021 年に Bloemendal らはフロー合成法での CBD と Δ^9 -THC の合成を報告した. 均一系および不均一系で検討した結果, CBD の合成は *p*-mentha-2,8-dien-1-ol を開始物質とし, olivetol との CH₂Cl₂ 溶液を不均一系触媒として BF₃ を保持させたシリカゲルを充てんしたカラムに通すことで達成された[46]. Friedel-Crafts のアルキル化, その後の開環, および環化を含む反応カスケードで構成された. この方法では, 対応するバッチ合成と同様の収率で得られたことが報告されている (Fig. 11). フロー合成法では流速を変えることで生成物の比率が変わる. 滞留時間 10 秒 (流速 1.0 mL/min) で反応させた場合 CBD/ Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC 26/20/0 であった.

2. CBG の合成

CBG は 1964 年に Mechoulam らにより初めて合成された[47] (Fig. 12). これは olivetol とキラルなモノテルペンの縮合反応で *p*-TsOH 存在下での geraniol と olivetol の縮合反応であり, その後に様々な反応条件の検討が行われた[48]. 1969 年に Mechoulam と Yagen は, geraniol と olivetol を CH₂Cl₂ 中 *p*-TsOH 存在下で反応させて CBG を合成した[49]. 1995 年に Baek らは, geraniol と olivetol の BF₃ · Et₂O と SiO₂ 存在下で反応させることで CBG を合成した[50-51]. 1996 年に Morimoto らは, geraniol と olivetol を *p*-TsOH 存在下で反応させることで CBG の合成を報告した[52].

2020 年に Nicholas らは, geraniol と olivetol のアルミナ存在下での CBG の合成を検討した[53]. その結果, 溶媒にジクロロエタン, 触媒に酸性アルミナを用いたときに最大 62% の収率で CBG が得られるが, 副生成物として digeranylated CBG が 10% できることがわかった. また, これはこれまでの CBG の合成のうち最も良い収率であった. またこの反応を用いて CBG の構造類似体の合成も検討された. その結果, 天然由来の CBG 構造類似体 grifolin が orcinol と olivetol からワンステップで合成でき, piperogalin が orcinol と geraniol, 続いて prenol との 2 つの連続したアリル化反応により初めて合成された. (Fig. 13).

2021 年に Curtis らはタンデム Diels-Alder 反応およびアニオンカスケードアプローチによる Amorfrutin A と Amorfrutin B の合成を報告した. このうち CBG の合成も検討した[54]. Dimedone 由来のビス(トリメチルシロキシ)-ジエン bis(trimethylsiloxy)-dien と methyl-2-octynoate と 170°C においてタンデム Diels-Alder/レトロ-Diels-Alder一環状付加を行なった. メタノール中 SiO₂ で反応させることで脱シリル化しカン

ナビノイドのレゾルシノール前駆体としアルカリ加水分解炭酸することでCBGが得られた。(Fig. 14).

その他、2021年にKoganらは新規のCBGの誘導体の合成を報告した。それらの活性について調べてCBGと比較した[55]。2008年にKumanoらは、*Streptomyces*由来の可溶性プレニルトランスフェラーゼNphBとSCO7190を用いた芳香族基質への酵素反応によるプレニル化を検討した[56]。

D. 結論

以上、大麻草由来のカンナビノイドCBD、CBGの合成法について文献調査を行なった。その結果、CBDとCBGの合成法に関するものでは初期から試みられているolivetolとキラルなモノテルペンの縮合反応方法に加え、分子間Diels-Alder反応を用いた方法、有機銅化合物による共役付加反応を用いた方法、根岸クロスカップリング反応を用いて側鎖を導入する方法、酵素反応によるプレニル化が検討され、フロー合成の検討などの新規の合成法が報告されている。合成法のうち、C4'位のアルキル側鎖部分を工程の後期段階で導入する方法ではC4'位の誘導体の合成に応用できるため、CBG、CBDのC4'の側鎖の長さの異なる化合物やその他の天然由来のCBG、CBD類縁体の合成も検討されていること、などの知見が得られた。

またここ数年においても、新規の合成手法を用いたカンナビノイドの合成法が報告されているため[16, 57-58]、今後も引き続き調査していく必要があると考えられる。

E. 参考文献

- 1) 山本郁男, 大麻の文化と科学 —この乱用薬物を考える—, 廣川書店, 東京 (2001)
- 2) 厚生省 依存性薬物情報研究班編, 依存性薬物情

報シリーズ No.1 大麻, (1987)

- 3) 厚生労働省, 「大麻取扱者免許申請に関するパンフレット」, 東京 (2016)
- 4) Handbook of Cannabis, Pertwee, R. ed., Oxford (2014)
- 5) 厚生労働省, 大麻・けしの見分け方, 東京 (2016)
- 6) 船山信次, ファルマシア, 52 (9), 827-831 (2016)
- 7) 森元聡, ファルマシア, 52 (9), 832-836 (2016)
- 8) United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products. (2009)
- 9) Turner, C. E., ElSohly, M. A., Boeren, E. G., J. Nat. Prod, 43, 169-234 (1980)
- 10) ElSohly, M. A., Slade D., Life Sciences, 78, 539-548 (2005)
- 11) ElSohly, M., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., Galal A., Progress in the chemistry of organic natural products Series, Phytocannabinoids. pp.1-36 (2017)
- 12) Ahmed, S. A., Phytochemistry, 117, 194-199 (2015)
- 13) Radwan, M. M. et al. J. Nat. Prod, 78, 1271-1276 (2015)
- 14) Citti, C., Linciano, P., Russo, F. et al., Scientific Reports volume 9, 20335 (2019)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

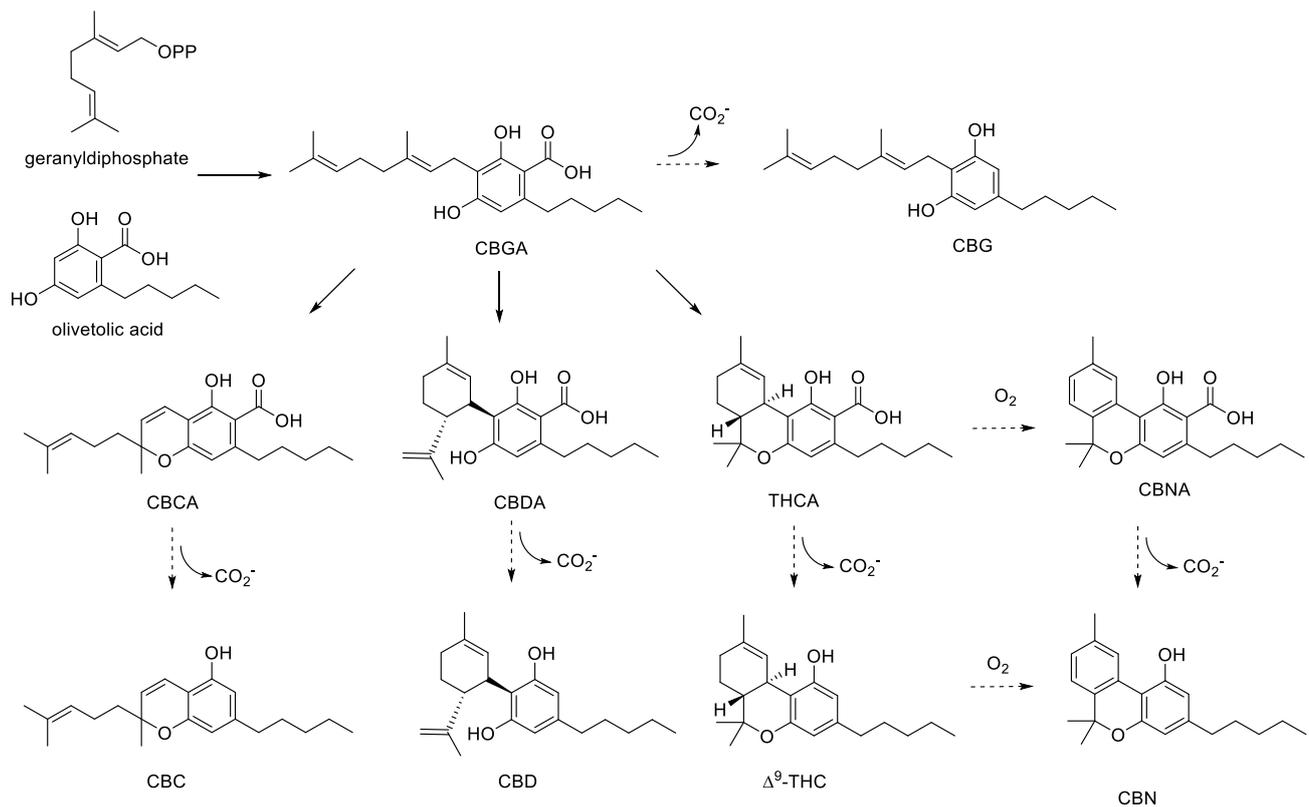


Fig. 1 Biosynthesis of cannabinoids

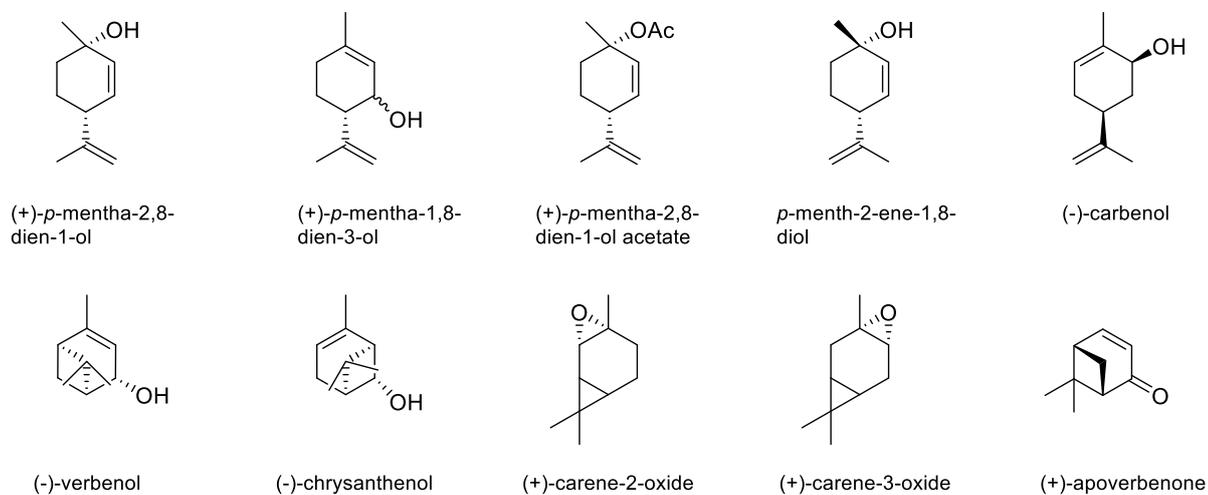


Fig. 2 Structures of optically active monoterpenes commonly used in cannabinoid synthesis

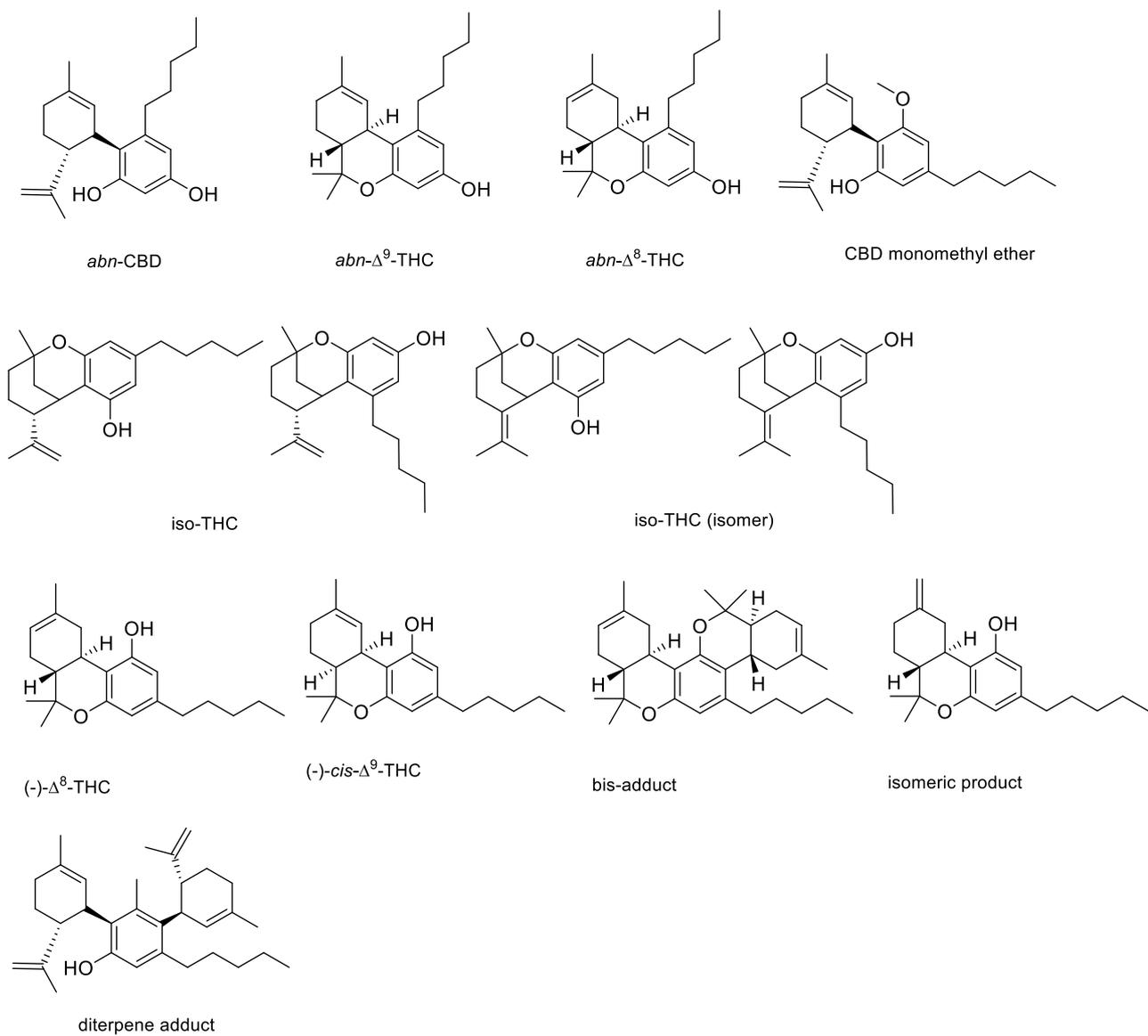


Fig. 3 By-products detected in cannabimimetic synthesis

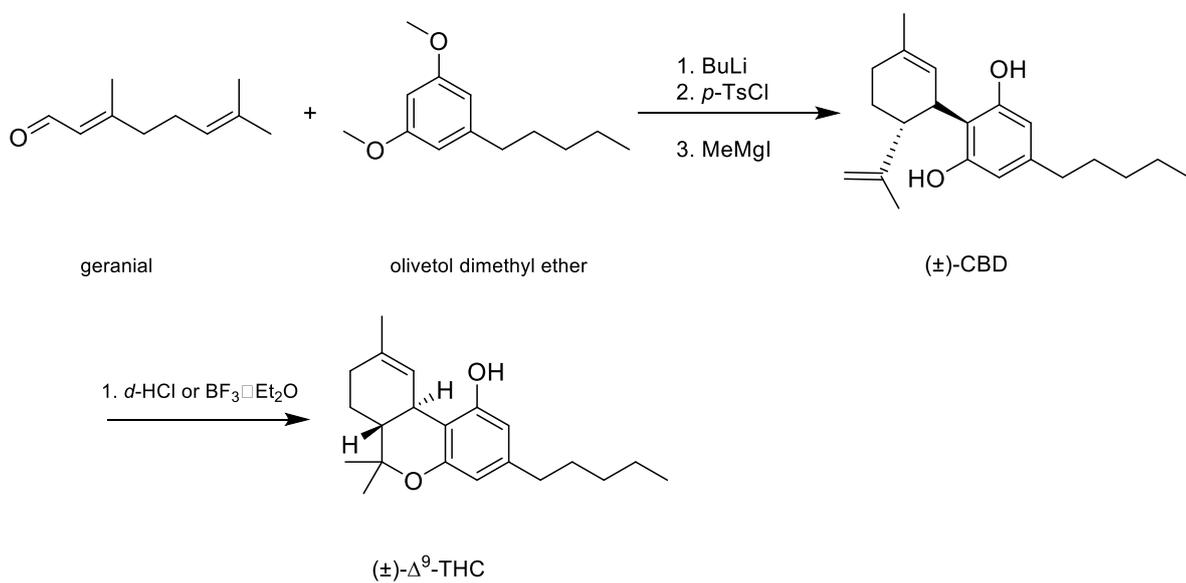


Fig. 4 First synthesis of (\pm)-*trans*- Δ^9 -THC by Mechoulam *et al.*

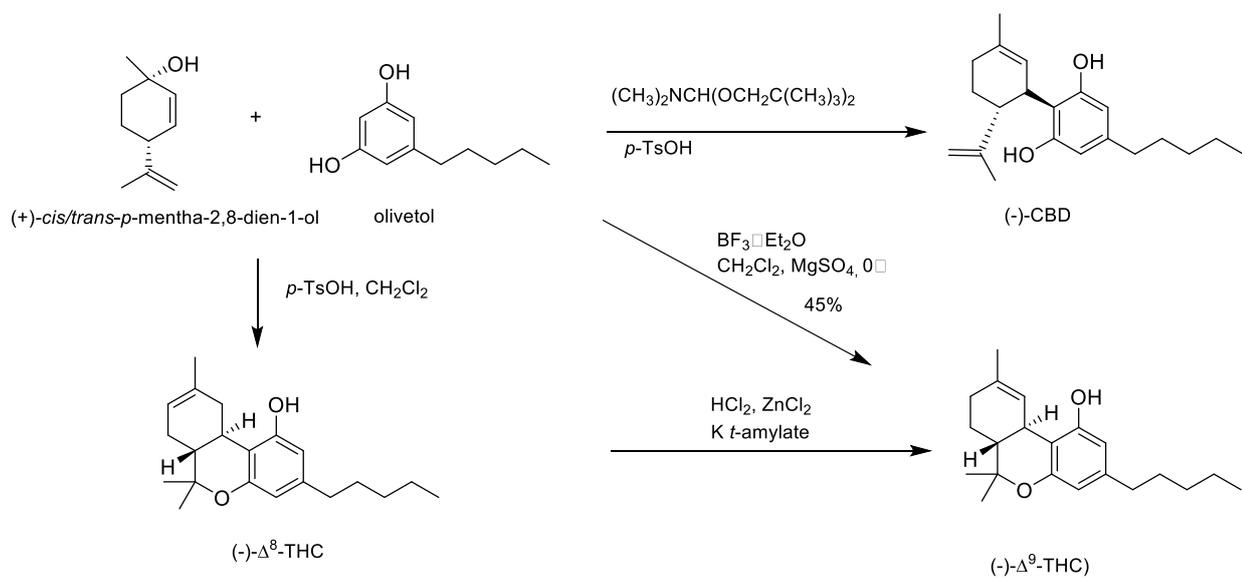


Fig. 5 Synthesis of (-)-CBD, (-)- Δ^8 -THC and (-)- Δ^9 -THC from (+)-*cis/trans*-*p*-mentha-2,8-dien-1-ol

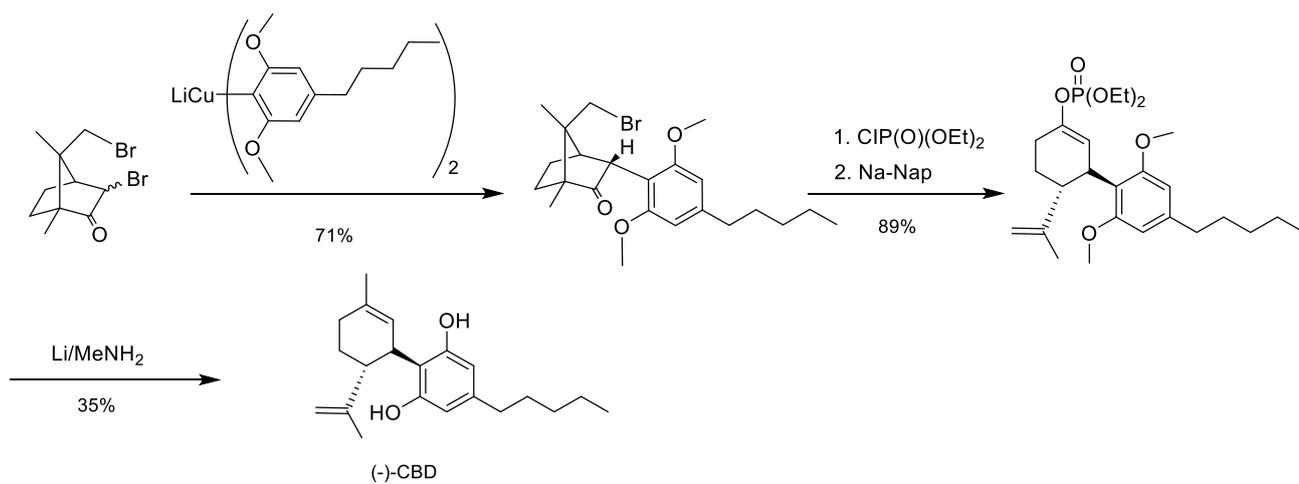


Fig. 6 Synthesis of CBD by Vaillancourt *et al.*

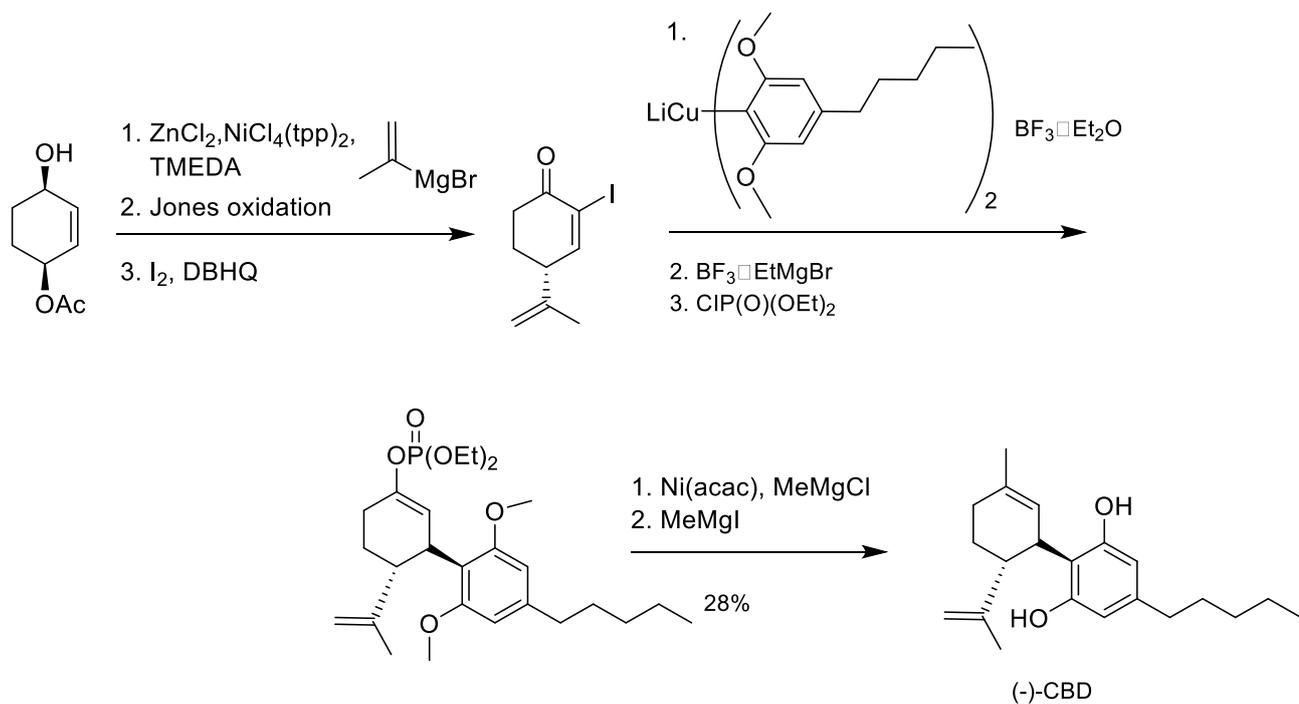


Fig. 7 Synthesis of CBD by Kobayashi *et al.*

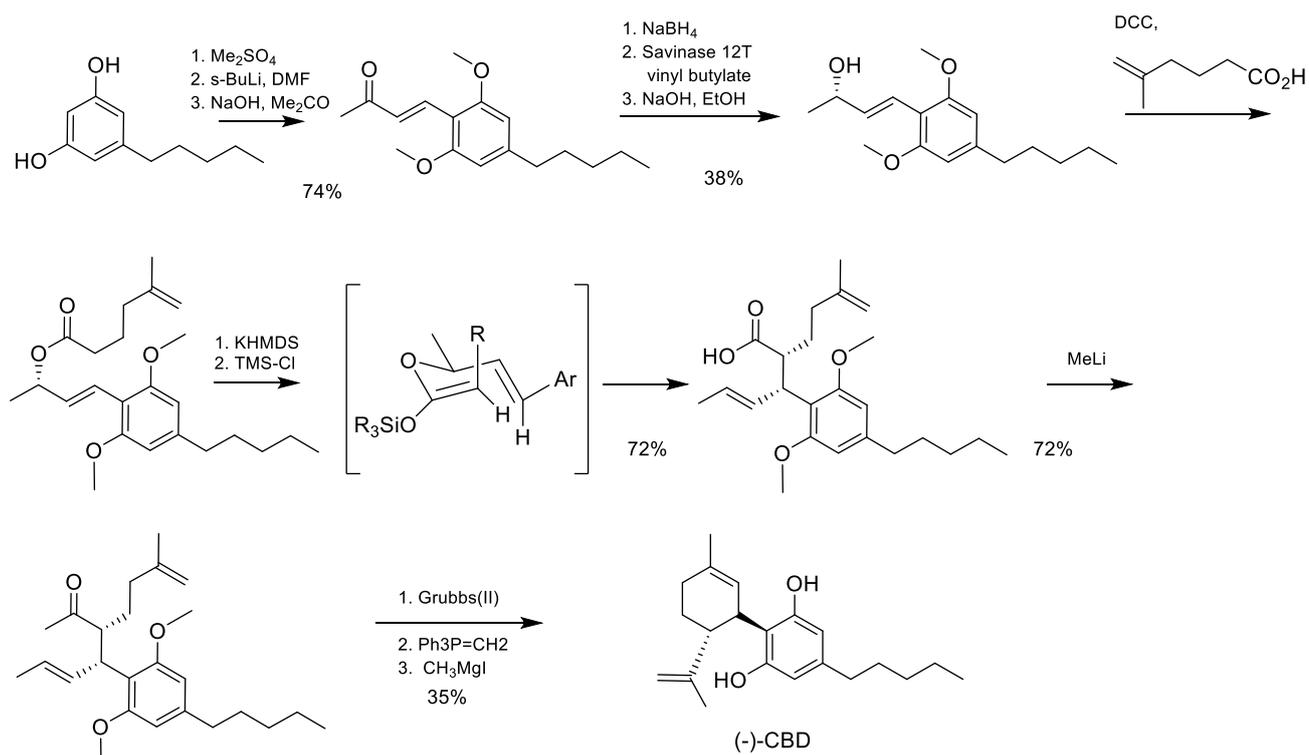


Fig. 8 Synthesis of (-)-CBD by Leahy *et al.*

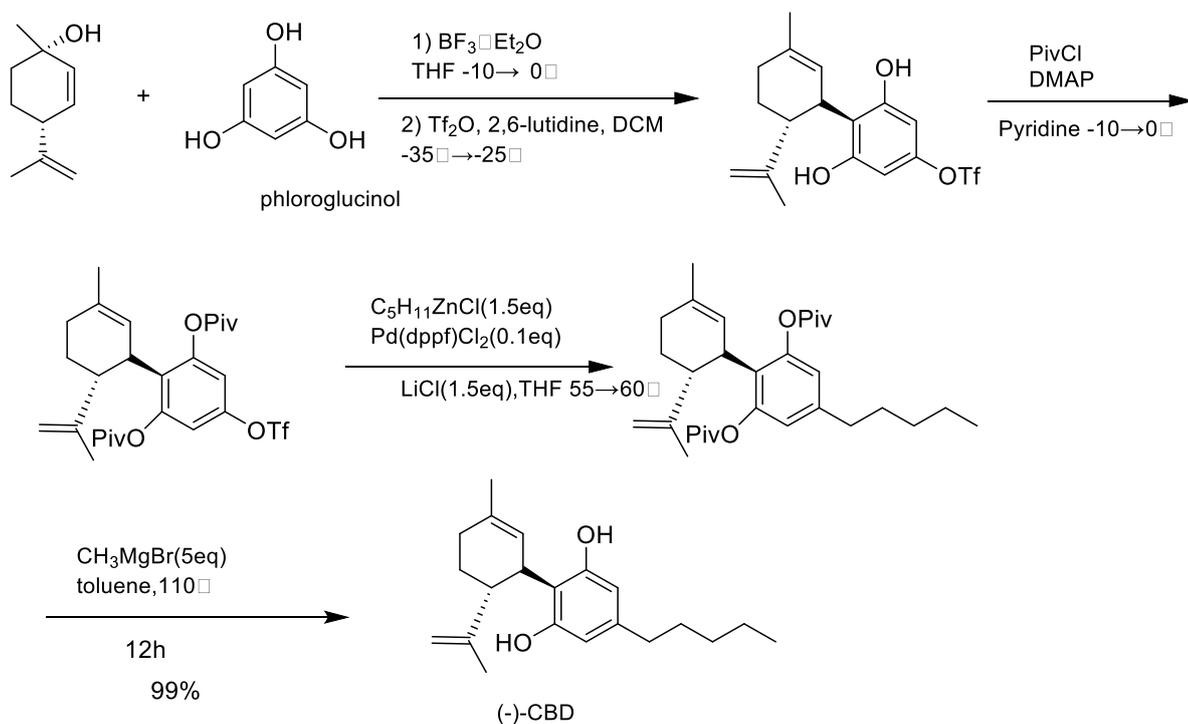


Fig. 9 Synthesis of CBD by Gong *et al.*

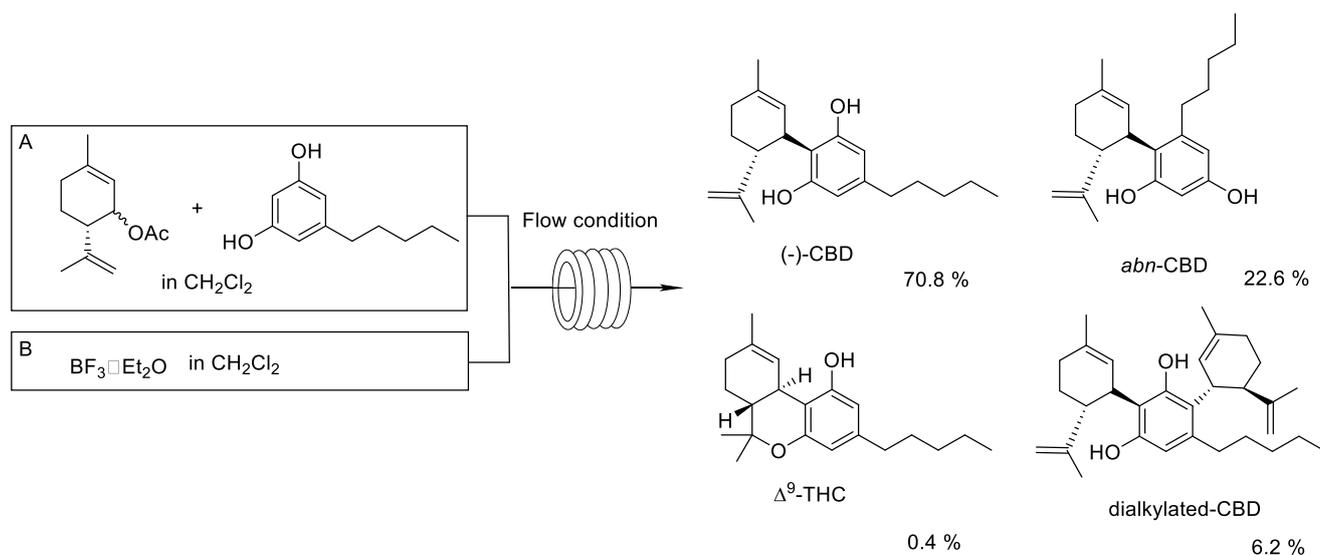


Fig. 10 Synthesis of CBD by Chiurchiù *et al.*

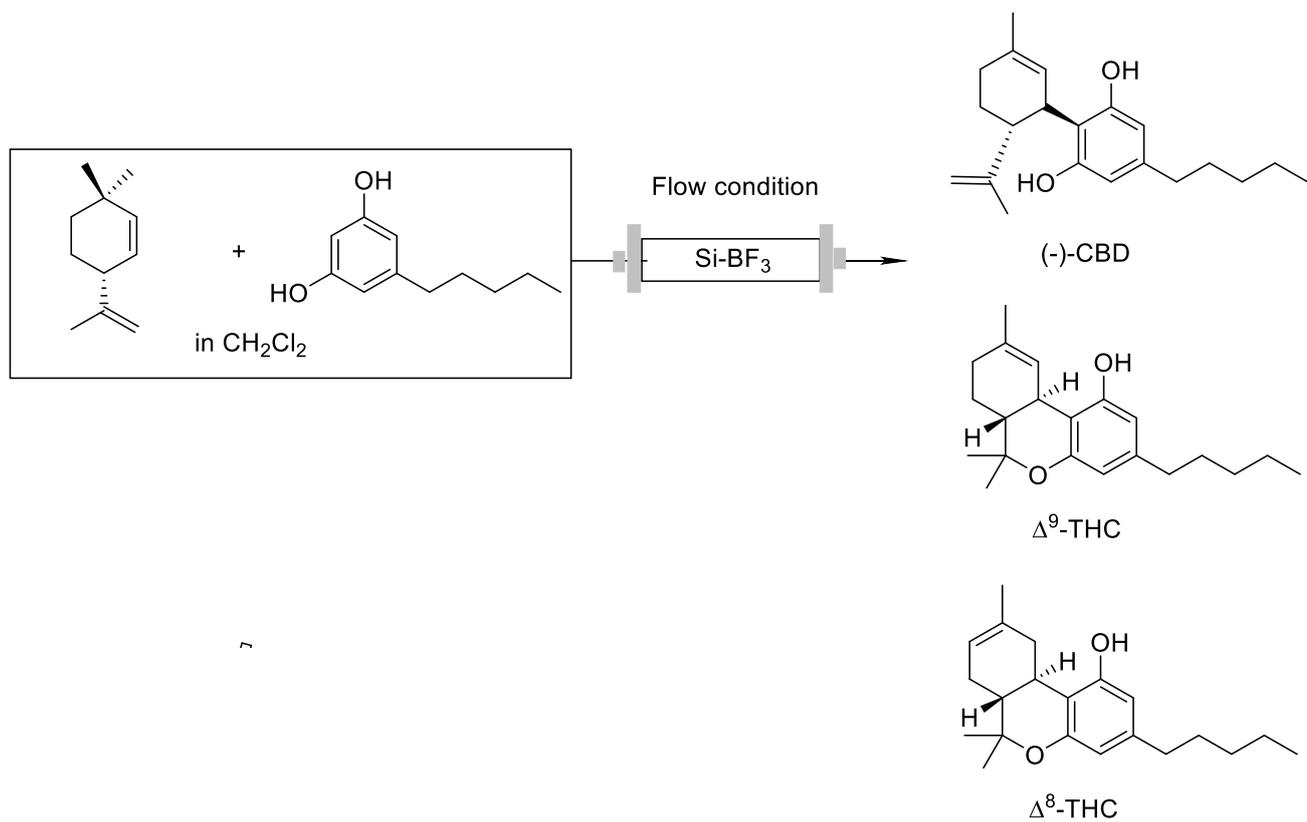


Fig. 11 Synthesis of CBD by Bloemendal *et al.*

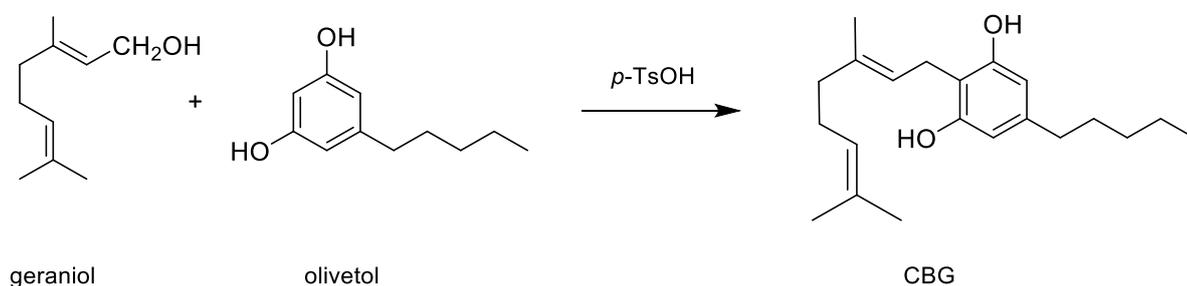


Fig. 12 First synthesis of CBG by Mechoulam *et al.*

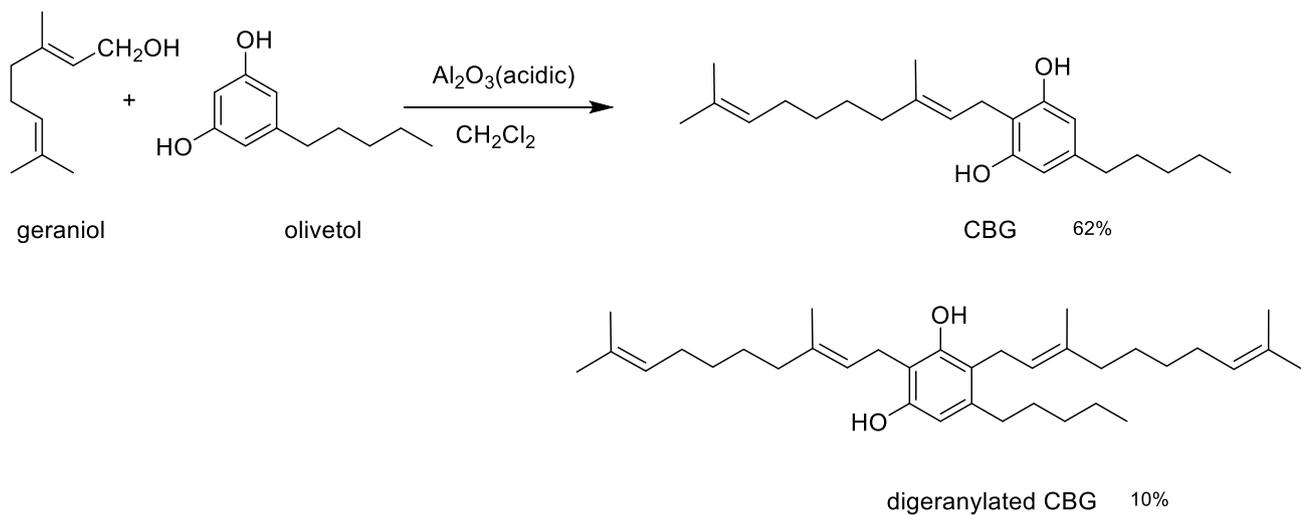


Fig. 13 Synthesis of CBG by Nicholas *et al.*

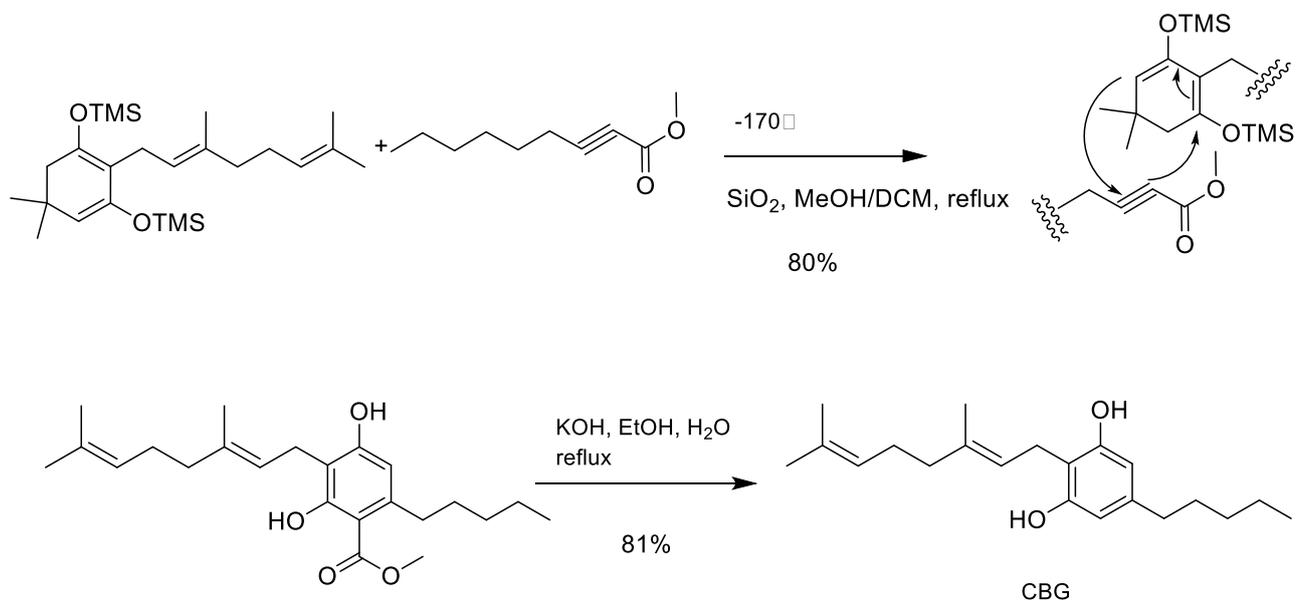


Fig. 14 Synthesis of CBG by Curtis *et al.*

Table 1-1 論文リスト —主なカンナビノイド成分の合成について—

No.	著者	発行年	論文タイトル	掲載誌名	巻号 ページ
15	Schafroth MA, Carreira EM	2018	Synthesis of Phytocannabinoids	Phytocannabinoids	pp 37-59
16	Bloemendal VRLJ, van Hestl JCM, Rutjes FPJT	2020	Synthetic pathways to tetrahydrocannabinol (THC): an overview	Org. Biomol. Chem.	18, 3203
17	Ho TC, Tius MA	2019	Synthesis of Classical/Nonclassical Hybrid Cannabinoids and Related Compounds	Cutting-Edge Organic Synthesis and Chemical Biology of	pp 247-289
18	Lago-Fernandez A, Redondo V, Hernandez-Folgado L, Figuerola-Asencio L, Jagerovic N	2017	Chapter Eleven - New Methods for the Synthesis of Cannabidiol Derivatives	Methods in Enzymology	593, 237
19	Mechoulam R, Hanuš L	2002	Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects	Chemistry and Physics of Lipids	121, 35
20	Wood TB, Spivey WTN, Easterfield TH	1896	XL.—Charas. The resin of Indian hemp.	J. Chem. Soc. Trans	69, 539
21	Wood TB, Spivey WTN, Easterfield TH	1899	III.—Cannabinol. Part I.	J. Chem. Soc. Trans.	75, 20
22	Cahn RS	1932	Cannabis indica resin. Part III. The constitution of cannabinol.	J. Chem. Soc.	1342
23	Cahn RS	1931	LXXXVI.—Cannabis Indica resin. Part II.	J. Chem. Soc.	630
24	Cahn RS	1933	Cannabis indica resin. Part IV. The synthesis of some 2 : 2-dimethyl-dibenzopyrans, and confirmation of the structure of cannabinol.	J. Chem. Soc.	1400
25	Bergel F, Liebig J	1930	Einige Beiträge zur Konstitution des Cannabinols, des wirksamen Prinzips im Haschisch. I.	Ann. Chem.	482, 55
26	Jacob A, Todd AR	1940	Cannabis indica. Part II. Isolation of cannabidiol from Egyptian hashish. Observations on the structure of cannabinol.	J. Chem. Soc.	649
27	Ghosh R, Todd AR, Wilkinson S	1940	Cannabis indica. Part V. The synthesis of cannabinol.	J. Chem. Soc.	1393
28	Adams R, Baker BR, Wearn RB	1940	Structure of Cannabinol. III. Synthesis of Cannabinol, 1-Hydroxy-3-n-amy-6,6,9-trimethyl-6-dibenzopyran.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2204
29	Adams R, Baker BR	1940	Structure of Cannabidiol. VI. Isomerization of Cannabidiol to Tetrahydrocannabinol, a Physiologically Active Product. Conversion of Cannabidiol to Cannabinol.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2401
30	Adams R	1942	Marihuana.	Bull NY Acad Med	18, 705
31	Adams R, Pease DC, Cain CK, Clark JH	1940	Structure of cannabidiol. VI.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2402
32	Adams R, Baker BR	1940	Structure of cannabidiol. VII.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2405
33	Adams R, Loewe S, Pease DC, Cain CK, Wearn RB, Baker RB, Wolff H	1940	Structure of cannabidiol. VIII.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2566

Table 1-2 論文リスト —主なカンナビノイド成分の合成について— (続き)

No.	著者	発行年	論文タイトル	掲載誌名	巻号 ページ
34	Gaoni Y, Mechoulam R	1964	Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish.	J. Am. Chem. Soc.	86, 1646
35	Gaoni Y, Mechoulam R	1966	Hashish-VII: the isomerization of cannabidiol to tetrahydrocannabinols.	Tetrahedron	22, 1481
36	Mechoulam R, Gaoni Y	1967	The absolute configuration of δ^1 -tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish.	Tetrahedron Lett.	8, 1109
37	Mechoulam R, Braun P, Gaoni Y	1967	Stereospecific synthesis of (-)-DELTA.1- and (-)-DELTA.1(6)-tetrahydrocannabinols.	J. Am. Chem. Soc.	89, 4552
38	Petrzilka T, Haefliger W, Sikemeier C, Ohloff G, Eschenmoser A	1967	Synthese und Chiralität des (-)-Cannabidiols Vorläufige Mitteilung.	Helv. Chim. Acta	50, 719
39	Razdan RK, Dalzell HC, Handrick GR	1974	Hashish. A simple one-step synthesis of (-)-delta1-tetrahydrocannabinol (THC) from p-mentha-2,8-dien-1-ol and olivetol	J. Am. Chem. Soc.	96, 5860
40	Vaillancourt V, Albizati F	1992	A one-step method for the α -arylation of camphor. Synthesis of (-)-cannabidiol and (-)-cannabidiol dimethyl ether	J. Org. Chem.	57, 3627
41	William AD, Kobayashi Y	2001	A method to accomplish a 1,4-addition reaction of bulky nucleophiles to enones and subsequent formation of reactive enolates.	Org. Lett.	3, 2017
42	William AD, Kobayashi Y	2002	Synthesis of tetrahydrocannabinols based on an indirect 1,4-addition strategy.	J. Org. Chem.	67, 8771
43	Shultz Z P, Lawrence G A, Jacobson J M, Cruz EJ, Leahy JW	2018	Enantioselective Total Synthesis of Cannabinoids—A Route for Analogue Development.	Org. Lett.	20, 381
44	Gong X, Sun C, Abame M, Shi W, Xie Y, Xu W, Zhu F, Zhang Y, Shen J, Aisa HA	2020	Synthesis of CBD and Its Derivatives Bearing Various C4'-Side Chains with a Late-Stage Diversification Method	J. Org. Chem.	85, 2704
45	Chiurchiù E, Sampaolesi S, Allegrini P, Ciceri D, Ballini R, Palmieri A	2021	A Novel and Practical Continuous Flow Chemical Synthesis of Cannabidiol (CBD) and its CBDV and CBDB Analogues	European Journal of Organic Chemistry	825, 1286
46	Victor RL, Bloemendal J, Bram Spiereburg B, Boltje TJ, Hest JCM, Rutjes FPJT	2021	One-flow synthesis of tetrahydrocannabinol and cannabidiol using homo- and heterogeneous Lewis acids	Journal of Flow Chemistry	11, 99
47	Mechoulam R, Gaoni Y	1964	The structure and synthesis of cannabigerol, a new hashish constituent.	Proc. Chem. Soc.	82
48	Smeltzer T, Davis R, Colvin S, Black J	2021	Synthesis of cannabigerol	United States Patent	US11040932
49	Mechoulam R, Yagen B	1969	Stereoselective cyclizations of cannabinoid 1,5 dienes.	Tetrahedron Lett.	10, 5349
50	Baek S-H, Yook CN, Han DS	1995	Boron Trifluoride Etherate on Alumina-A Modified Lewis Acid Reagent(V) A Convenient Single-step Synthesis of Cannabinoids	Bull. Korean Chem. Soc.	16, 293
51	Baek S-H, Srebnik M, Mechoulam R	1985	Boron trifluoride etherate on alimina - a modified Lewis acid reagent. : An improved synthesis of cannabidiol	Tetrahedron Lett.	26, 1083
52	Taura F, Morimoto S, Shoyama Y	1996	Purification and Characterization of Cannabidiolic-acid Synthase from Cannabis sativa L. analysis of a novel enzyme that catalyzes the oxidocyclization of cannabigerolic acid to cannabidiolic acid	J. Biol. Chem.	271, 17411

Table 1-3 論文リスト —主なカンナビノイド成分の合成について— (続き)

No.	著者	発行年	論文タイトル	掲載誌名	巻号 ページ
53	Jentsch N G, Zhang X, Magolan J	2020	Efficient Synthesis of Cannabigerol, Grifolin, and Piperogalin via Alumina-Promoted Allylation	J. Nat. Prod.	83, 2587
54	Curtis BJ, Micikas RJ, Burkhardt RN, Smith RA, Pan JY, Jander K, Schroeder FC	2021	Syntheses of Amorfrutins and Derivatives via Tandem Diels–Alder and Anionic Cascade Approaches	J. Org. Chem.	86, 11269
55	Kogan NM, Lavi Y, Topping LM, Williams RO, McCann FE, Yekhtin Z, Feldmann M, Gallily R, Mechoulam R	2021	Novel CBG Derivatives Can Reduce Inflammation, Pain and Obesity	Molecules	26, 5601
56	Kumano T, Richard SB, Noel JP, Nishiyama M, Kuzuyama T	2008	Chemoenzymatic syntheses of prenylated aromatic small molecules using Streptomyces prenyltransferases with relaxed substrate specificities	Bioorg. Med. Chem.	16, 8117
57	Porco JA, Beeler AB, Brown LE, Trilles R	2020	One-step flow-mediated synthesis of cannabidiol (CBD) and derivatives	United States Patent Application	US2020/0325091
58	Quílez Del Moral JF, Ruiz Martínez C, Pérez Del Pulgar H, Martín González JE, Fernández I, López-Pérez JL, Fernández-Arteaga A, Barrero AF	2021	Synthesis of Cannabinoids: “In Water” and “On Water” Approaches: Influence of SDS Micelles	J. Org. Chem.	86, 3344