

MASSENSPEKTROSKOPIE UND IHRE ANWENDUNG AUF STRUKTURELLE UND STEREOCHEMISCHE PROBLEME—LXVIII¹

MASSENSPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG DER INHALTSTOFFE VON HASCHISCH^{2,3}

H. BUDZIKIEWICZ, R. T. ALPIN, D. A. LIGHTNER und CARL DJERASSI
sowie
R. MECHOULAM und Y. GAONI

Aus dem Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, California, und dem
Daniel Sieff Research Institute, The Weizmann Institute of Science, Rehovoth, Israel

(Received 26 January 1965)

Zusammenfassung—Die Massenspektren einer Reihe von Haschischinhaltsstoffen und ihren Derivaten werden diskutiert. Fragmentierung erfolgt bevorzugt im alicyclischen Teil der Moleküle, wobei der Benzolring als ladungstabilisierendes Element fungiert. Zahlreiche für Monoterpene typische Umlagerungen können beobachtet werden.

Abstract—The mass spectra of several constituents of hashish and compounds derived from them are discussed. Fragmentation occurs preferentially in the alicyclic portion of the molecules, while the benzene ring functions as a charge stabilizing element. Numerous rearrangement reactions are observed which are typical for monoterpenes.

VON den Blütenständen der weiblichen Pflanze des Indischen Hanfs (*Cannabis sativa* L.) lässt sich ein grünliches Harz gewinnen, dessen Inhaltsstoffe halluzinogene Effekte zeigen. Am bekanntesten als Haschisch oder Marihuana wird die Droge noch unter einer Reihe weiterer lokaler bzw. Decknamen am Rauschgiftmarkt gehandelt. Die aktiven Prinzipien des Haschisch gehören zu den wenigen nicht stickstoffhaltigen psychomimetisch wirksamen Verbindungen. Ihre chemische Untersuchung geht bis auf die Mitte des vorigen Jahrhunderts zurück, und resultierte in der gesicherten Struktur für das biologisch inaktive Cannabinol (I).⁴ Eine laufende Untersuchung am Weizman Institut hat zur Strukturaufklärung einer Reihe weiterer Produkte geführt, und die vorliegende Arbeit soll einen Überblick geben, wie weit Massenspektroskopie zur Charakterisierung neuer Verbindungen und besonders in Verbindung mit modernen Trennmethode zur Analyse suspekter Drogen durch Identifizierung kleinster Mengen isolierter Inhaltsstoffe herangezogen werden kann.

Allen bisher beschriebenen Inhaltsstoffen des Haschisch ist ein Strukturelement gemeinsam, nämlich ein Benzolring, der zwei Sauerstofffunktionen und eine *n*-Amylgruppe trägt. Dieser fungiert als ladungstabilisierendes Zentrum, und es ist daher

¹ LXVII. Mitt. Siehe: H. Budzikiewicz, J. I. Brauman und C. Djerassi, *Tetrahedron* vorhergehende Arbeit.

² 5. Mitt. über Haschisch. 4. Mitt. siehe: R. Mechoulam und Y. Gaoni, *Tetrahedron* im Druck.

³ Den National Institutes of Health, U.S. Public Health Service, soll für finanzielle Unterstützung (Grants AM-14257 und GM-06840) gedankt werden.

⁴ Für eine Zusammenfassung älterer Arbeiten siehe D. F. Downing, *Quart. Revs.* **16**, 152–156 (1962); A. R. Todd, *Experientia* **2**, 55 (1946).

zu verstehen, dass bestimmte Bruchstücke, wenn auch mit variierender relativer Menge, sowie bestimmte Fragmentierungsprozesse in den Spektren aller untersuchten Verbindungen (mit Ausnahme des voll aromatischen Cannabinols, I) auftreten.

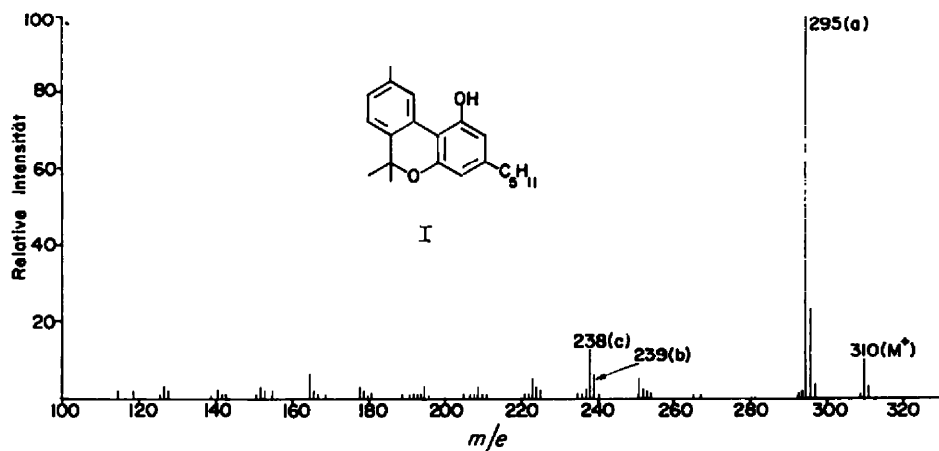
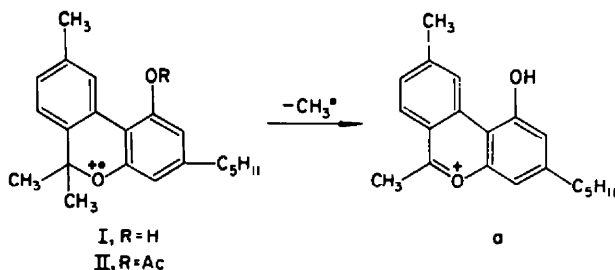


Abb. 1. Massenspektrum von Cannabinol (I).

Cannabinol, I (Abb. 1) verhält sich, wie es für ein *gem*-Dimethylchromensystem zu erwarten ist^{5,6}: Verlust einer Methylgruppe liefert das wichtigste Fragment (*a*, *m/e* 295). In geringem Ausmass erleidet *a* Fragmentierung in der Seitenkette in der für höhere Alkylbenzole typischen Weise unter Verlust von Butylen (*b*, *m/e* 239) bzw. eines Butylradikals (*c*, *m/e* 238).^{7,8}



Cannabinolacetat (II) verhält sich vollkommen analog: Dem Verlust einer Methylgruppe folgt Abspaltung von Keten (typisch für Phenolacetate) und von Butylen bzw. eines Butylradikals.

⁵ C. S. Barnes und J. L. Occolowitz, *Austral. J. Chem.* **17**, 975 (1964).

⁶ B. Wilhalm, A. F. Thomas und F. Gautschi, *Tetrahedron* **20**, 1185 (1964).

⁷ H. M. Grubb und S. Meyerson in *Mass Spectrometry of Organic Ions* (Herausgeber F. W. McLafferty) S. 453 ff. Academic Press, New York (1963).

⁸ H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds* S. 162 ff. Holden-Day, San Francisco (1964).

Die Spektren von natürlichem Δ^1 -⁹ und von synthetischem $\Delta^{1(6)}$ -Tetrahydrocannabinol¹⁰ (III und IV, Abb. 2) sind sehr ähnlich und sollen daher zusammen besprochen werden. Verlust einer der geminalen Methylgruppen (m/e 299) sowie von Butylen (m/e 258) aus der Amylseitenkette sind verständliche Fragmentierungsprozesse. Zu bemerken ist nur, dass der Verlust eines Butylradikals kaum von Bedeutung ist, im Gegensatz zu Amylbenzol.⁷ Eine befriedigende Erklärung hierfür können wir jedoch nicht geben. Ein Ion der Masse 243 von geringerer Bedeutung dürfte durch den Verlust von Butylen aus dem M-15 Fragment (bzw. umgekehrt) entstanden sein.

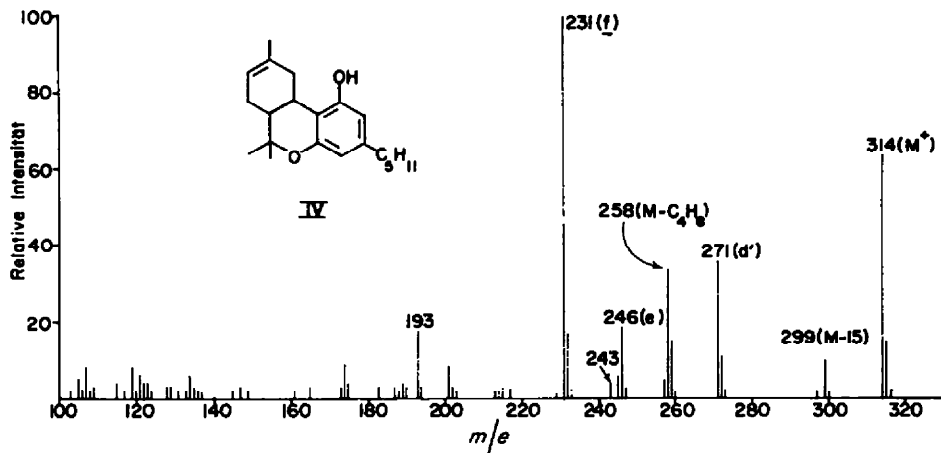
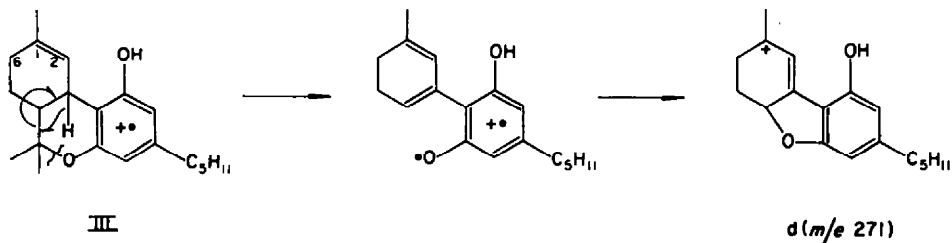


Abb. 2. Massenspektrum von $\Delta^{1(6)}$ -Tetrahydrocannabinol (IV).

Ein Fragment der Masse 271 entsteht durch Verlust von 43 Masseneinheiten und ein metastabiles Ion bei m/e 235,5 (ber. 235,0) deutet an, dass es sich hier bei um einen Einstufenprozess handelt. Verlust von C_3H_7 (vergl. hierzu V, für das exakte Massenbestimmungen der Fragmente vorliegen) stellt eine der wichtigsten Zerfallsreaktionen von Monoterpenkohlewasserstoffen dar und liefert bei letzteren stets eines der wichtigsten Fragmente, gleichgültig ob eine Isopropylgruppe vorhanden ist oder nicht.^{11,12} Im gegebenen Fall stellt *d* eine plausible Formulierung für das Zerfallsprodukt von III dar (für IV wäre ein entsprechendes $\Delta^{1,6}$ -isomeres Bruchstück, *d'*, zu formulieren).



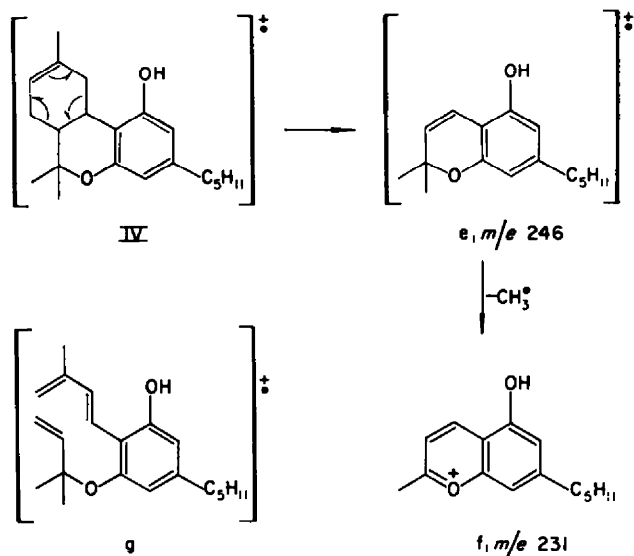
⁹ Y. Gaoni und R. Mechoulam, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 1646 (1964).

¹⁰ R. Mechoulam und Y. Gaoni, unveröffentlichte Ergebnisse; R. Adams, C. K. Cain, W. D. McPhee und R. B. Wear, *J. Amer. Chem. Soc.* **63**, 2209 (1941).

¹¹ A. F. Thomas und B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **47**, 475 (1964).

¹² R. Ryhage und E. v. Sydow, *Acta Chem. Scand.* **17**, 2025 (1963).

Retro-Diels-Alder-Zerfall,¹ wie ihn monocyclische Monoterpene mit einer Ringdoppelbindung zeigen,¹¹ führt im Falle von IV zu *e*(*m/e* 246), das, wie ein metastabiles Ion bei *m/e* 217,8 zeigt, eine der (geminalen) Methylgruppen (vergl. I) zu dem vollkommen aromatischen Ion *f*(*m/e* 231) verlieren kann.



Das Δ^1 -Isomere III zeigt Ausbildung von Fragmenten der Masse 246 und 231 in etwas geringerem Ausmasse. Retro-Diels-Alder-Zerfall von III ergibt *g*, das 68 ($\rightarrow m/e$ 246) bzw. 83 ($\rightarrow m/e$ 231) Masseneinheiten nur durch weitere Umlagerungsreaktionen verlieren kann, über deren Natur zu spekulieren, ohne Deuteriummarkierungen zur Verfügung zu haben, nicht weit führt. In Betracht zu ziehen ist auch die Möglichkeit, dass sich III vor seiner Fragmentierung in IV umlagert. Auf ein Ion der Masse 193 in den Spektren von III und IV soll im Zusammenhang mit V näher eingegangen werden.

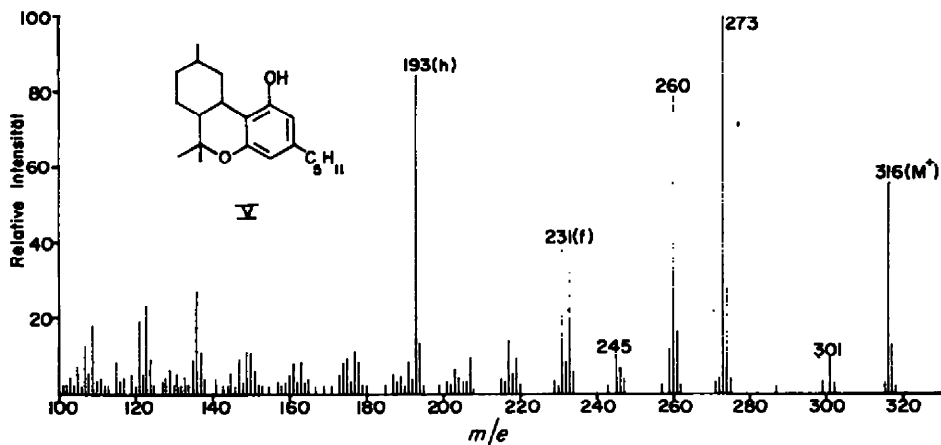
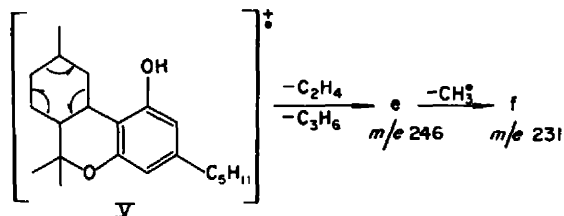
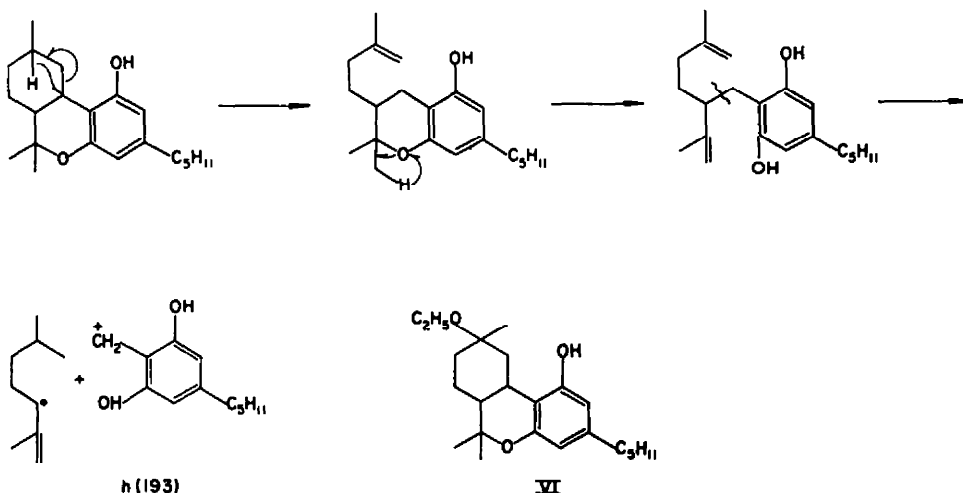


Abb. 3. Massenspektrum von Hexahydrocannabinol (V).

Hexahydrocannabinol (V) lässt sich in zwei stereoisomeren Formen mit äquatorialer bzw. axialer C-1 Methylgruppe durch Hydrierung von III erhalten,¹⁰ doch sind, wie zu erwarten, die Spektren der beiden Verbindungen praktisch identisch (Abb. 3). Die Bildung einiger der wichtigsten Fragmente bedarf keiner weiteren Erklärung: m/e 301 (Verlust einer Methylgruppe), 273 ($C_{18}H_{25}O_2$,¹³ Verlust von C_3H_7 , vergl. III \rightarrow d), 260 ($C_{17}H_{24}O_2$, Abspaltung von Butylen) und 245 (Verlust von Butylen und einer Methylgruppe). Interessant ist das Auftreten eines Iones der Masse 231. Zerfall des Cyclohexanringes, wie in V abgedeutet,¹⁴ führt zur Ausbildung von Äthylen, Propylen und e, das durch Verlust einer Methylgruppe f ergeben kann. Die hohe Stabilität des Fragmentes f ist wohl der Grund für sein Auftreten in den Spektren der verschiedenen hier diskutierten Verbindungen.



Eines der wichtigsten Bruchstücke (Abb. 3) von Hexahydrocannabinol (V)¹⁵ weist eine Masse von 193 und eine Elementarzusammensetzung von $C_{13}H_{17}O_2$ auf. Ionen dieser Masse können auch in den Spektren der meisten anderen in dieser Arbeit diskutierten Verbindungen beobachtet werden. Eine plausible Formulierung stellt das Benzylion h (bzw. das isomere Tropyliumion) dar, jedoch bedarf seine Bildung einer Reihe von Umlagerungsreaktionen, die da keine Deuteriummarkierungen vorhanden sind, Spekulationen weiten Raum lassen. Eine der plausiblen Möglichkeiten ist im folgenden Formelschema wiedergegeben. Man kann wieder die hohe Stabilität des Ions h als Erklärung für das Auftreten heranziehen.



¹⁵ Wo angegeben, wurde die Elementarzusammensetzung der Fragmente durch exakte Massenmessung bestimmt.

¹⁴ Vergl. K. Biemann, *Mass Spectrometry* S. 107. McGraw-Hill, New York (1962).

¹³ Von R. Adams, D. C. Pease, C. K. Cain und J. H. Clark, *J. Amer. Chem. Soc.* **62**, 2402 (1940) als Gemisch von Stereoisomeren beschrieben.

1-Äthoxyhexahydrocannabinol (VI)¹⁰ zeigt ein Molekölion bei m/e 360. Verlust von Äthanol führt zu III bzw. IV, m/e 314. Das weitere Massenspektrum entspricht dem dieser beiden Verbindungen und soll daher nicht weiter diskutiert werden.

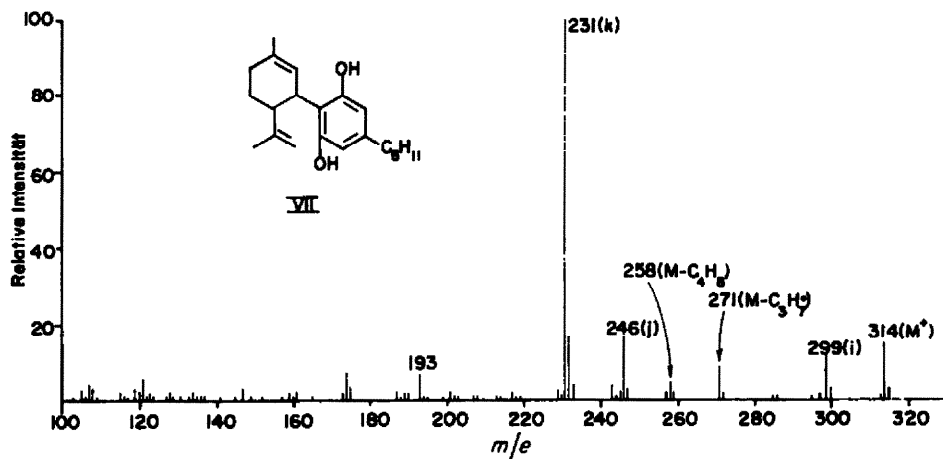
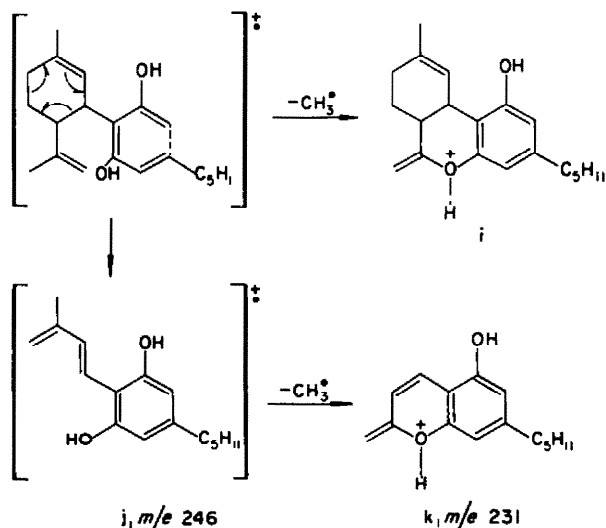


Abb. 4. Massenspektrum von Cannabidiol (VII).

Das Spektrum von Cannabidiol (VII) (Abb. 4)¹⁶ entspricht qualitativ denen der Tetrahydrocannabinole III und IV (vergl. Abb. 2), doch sind die relativen Intensitäten der einzelnen Fragmente sehr verschieden von denen von III und IV. Cyclisierung von VII zu III vor der Fragmentierung mag eine gewisse Rolle spielen, würde dies jedoch ausschliesslich geschehen, so wären für VII und III identische Spektren zu erwarten. Die beobachteten Ionen lassen sich jedoch auch durch Zerfall von VII erklären. Verlust einer Methylgruppe kann man, wenn man von Doppelbindungswanderungen absehen will, als *i* formulieren, Verlust von C₃H₇[•] ist, wie erwähnt,¹¹



¹⁶ R. Mechoulam und Y. Shvo, *Tetrahedron* **19**, 2073 (1963).

eine für Monoterpene typische Zerfallsreaktion, selbst wenn diese eine Isopropenylgruppe tragen, und Abspaltung von Butylen aus der Amylseitenkette wurde bereits diskutiert. Retro-Diels-Alder-Zerfall von VII liefert *j* (m/e 246), das unter Verlust einer Methylgruppe (metastabiles Ion bei m/e 217,8) und Recyclisierung *k* liefern kann. Das Bruchstück der Masse 193 wurde bereits diskutiert.

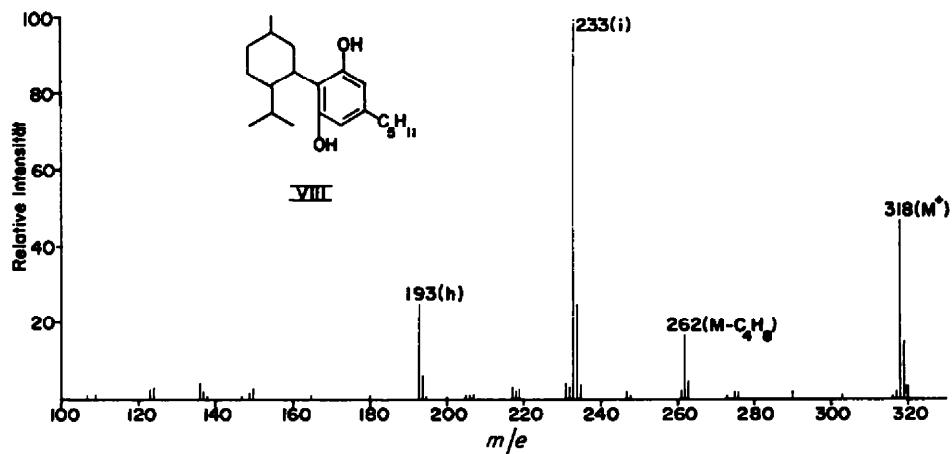
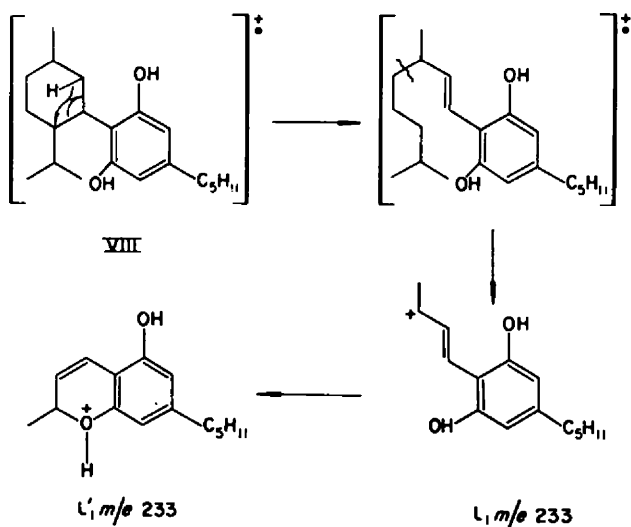


Abb. 5. Massenspektrum von Tetrahydrocannabidiol (VIII).

Tetrahydrocannabidiol¹⁷ (VIII) zeigt ein relativ einfaches Spektrum (Abb. 5). Verlust einer Methylgruppe ist, da kein zum Benzolring konjugiertes System entstehen kann, unbedeutend. Abspaltung von Butylen (m/e 262) und das Ion der Masse 193 bedürfen keiner weiteren Erklärung. Das wichtigste Bruchstück weist eine Masse von 233 auf, und *l* oder *l'* stellen plausible Formulierungen dar.

Cannabigerol (IX, Abb. 6) ist ein monocyclischer Inhaltstoff des Haschisch und



¹⁷ R. Adams, M. Hunt und J. H. Clark, *J. Amer. Chem. Soc.* **62**, 735 (1940).

somit der wahrscheinliche biogenetische Vorläufer der bisher besprochenen Verbindungen.¹⁸ Spaltung der doppelt allylischen 4,5-Bindung liefert *m* (*m/e* 247), das Ion der Masse 233 lässt sich als *l'*, 231 möglicherweise als *f* (ausgehend von dem M-2 Ion?) und *m/e* 193 als *h* formulieren.

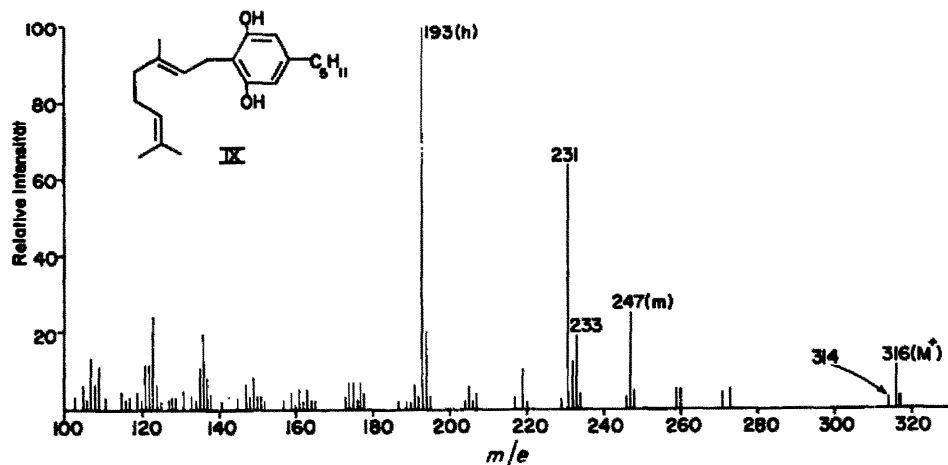
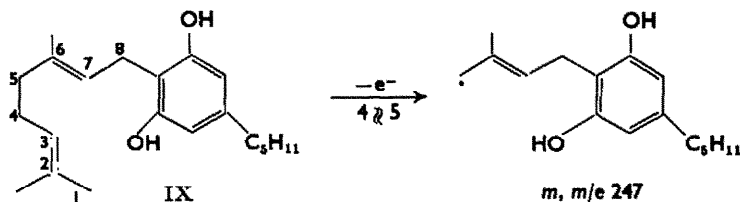


Abb. 6. Massenspektrum von Cannabigerol (IX).



Zusammenfassend kann man sagen, dass in allen untersuchten Fällen Fragmentierung im alicyclischen Teil sowie der Amylseitenkette stattfindet, und dass die wichtigen Bruchstücke den Benzolring als ladungsstabilisierendes Element enthalten. Das Auftreten einer Reihe von Fragmenten (z. B. *h*, *l'*) ist hauptsächlich durch die hohe Stabilität der entstehenden Ionen befriedigend zu erklären. Der bevorzugte Zerfall des alicyclischen Ringsystems spiegelt die hohe Unspezifität der Fragmentierung von Monoterpenen wider, die strukturelle Verschiedenheiten isomerer Verbindungen nur unbefriedigend wiedergibt und von Umlagerungen begleitet ist. Das Auftreten charakteristischer Bruchstücke zusammen mit den deutlich erkennbaren Molekülionen macht jedoch ein Erkennen und eine grobe Klassifizierung von Haschischinhaltstoffen auf massenspektrometrischem Wege leicht möglich, was besonders in Verbindung mit Gaschromatographie zur Drogenanalyse herangezogen werden kann.

Die Spektren wurden mit einem CEC 21-103C Instrument mit Ganzglaseinlasssystem (200°) gemessen (Ionisierungsenergie 70 eV, Ionisierungsstrom 50 μ A, Quelltemperatur 260°). Die exakte Massenbestimmung der Bruchstücke von V erfolgte mit einem AEI MS-9 Instrument (Auflösung 13-000, 5% Definition, Eichsubstanz Anthrachinon).

Wir möchten den Herrn Professoren R. Adams, University of Illinois, sowie Lord Todd, Cambridge University, für einige Substanzen, Herrn Dr. L. Dolejs für die exakten Massenbestimmungen danken.

¹⁸ Y. Gaoni und R. Mechoulam, *Proc. Chem. Soc.* 82 (1964).