

ZUR CHEMISCHEN KLASSIFIZIERUNG VON PFLANZEN—XXXI, HASCHISCH—X¹

CANNABICHROMEN, EIN NEUER HASCHISCH-INHALTS-STOFF

U. CLAUSSEN, F. v. SPULAK und F. KORTE
Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received 15 November 1965)

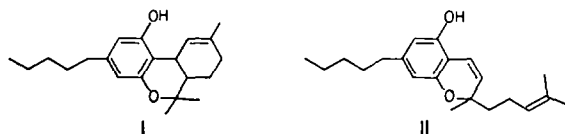
Zusammenfassung—Über Isolierung und Strukturaufklärung des Cannabichromens wird berichtet. Diese Verbindung ist die erste aus Cannabisextrakten isolierte Substanz, der ein Chromengerüst zugrunde liegt.

Abstract—Isolation and structure elucidation of cannabichromene is reported. Cannabichromene is the first compound isolated from hashish which contains the skeleton of chromene.

BISHER wurde ohne sicheren Beweis angenommen, Tetrahydrocannabinol (THC; I) sei das aktive Prinzip des Haschisch. Bei schonender Aufarbeitung von Haschisch und Cannabisextrakten fanden wir früher,² dass THC stets von einer, meist zwei schwer trennbaren Substanzen begleitet ist. Aufgrund analytischer Daten des Gemisches wurde vermutet, dass die mit THC II und THC III benannten Begleiter Isomere des THC sein müssten.

Um zu prüfen, ob neben dem THC andere, möglicherweise physiologisch aktive Isomere vorkommen, haben wir die mit THC II bezeichnete Substanz isoliert.³

Wie alle anderen bisher aus Cannabis gewonnenen Verbindungen enthält auch Cannabichromen (THC II) den Olivetylrest. Mit ihm ist ein Linaloylrest so verknüpft, dass ein 2-Methyl-2'-Isohexen(3)yl-5-hydroxy-7-n-pentylchromen (II) entsteht.



Mit dem THC besteht ein struktureller Zusammenhang, da in beiden Verbindungen der Olivetylrest mit der anderen Molekülhälfte gleichartig verknüpft ist. Jedoch enthält II nicht den Cyclohexenring. Es ist die erste aus Cannabis isolierte Substanz, der ein Chromengerüst zugrunde liegt.

Aus Haschischextrakt² erhält man in einer 1800-stufigen O'-Keefe-Verteilung mit Ligroin-Methanol-Wasser-Dimethylformamid (10:8:2:1) als Lösungsmittelsystem eine Fraktion, die nach Chromatographie an Kieselgel kristallisiert. Schmp. 144–146° [α]_D²⁰ = +3.4° (CHCl₃; c = 10), Nernstscher Verteilungskoeffizient 1.89. (C₂₁H₂₀O₂ Ber: C, 80.21; H, 9.62; Gef: C, 80.10; H, 10.00%). Die Hydrierung mit Pd-Tierkohle in Eisessig zeigte 2 hydrierbare Doppelbindungen.

¹ IX Mitteilung über Haschisch, U. Claussen, F. Korte, *Tetrahedron* im Druck.

² F. Korte, H. Sieper, *J. Chromat. Amsterdam* 13, 90 (1964).

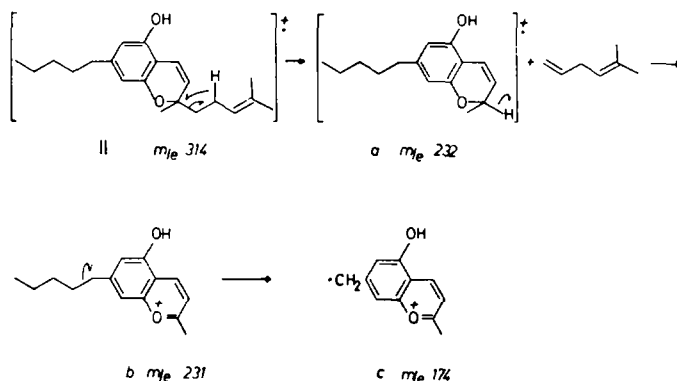
³ Die Isolierung erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Maria Haag.

Das UV-Spektrum in n-Hexan enthält eine Schulter bei 218 m μ und 2 Doppelbanden bei 230 ($\epsilon = 23,200$) und 233 m μ (19,400) sowie 278 (7800) und 288 m μ (7300). Nach Hydrierung erscheint neben einer Bande bei 212 (25,000) und Schulter bei 230 m μ nur noch eine weitere mit kleiner Extinktion bei 284 m μ (695). Die Lage der Bande 230/233 m μ und ihre Verschiebung nach Hydrierung deuten darauf, daß eine Doppelbindung mit dem Aromatenring konjugiert. Auch bei den synthetischen Tetrahydrocannabinolen, die eine Doppelbindung in Konjugation enthalten, findet man die niedrigste UV-Bande bei 227 m μ .⁴

Das NMR-Spektrum⁵ weist die beiden charakteristischen Signale der Aromatenprotonen des halbseitig verätherten Olivetylrestes auf ($\tau = 4.06$ C-6; 3.87 C-8). Bei $\tau = 3.43$ und 4.55 liegen die Signale eines AB-Systems ($J = 10$ Hz) zweier Protonen. Sie gehören zu den *cis*-ständigen H-Atomen an einer mit dem Aromaten konjugierten Doppelbindung. Die gemessenen Werte stimmen mit denen ähnlicher Chromenylsysteme gut überein.⁶ Der Shift von Protonen an der Doppelbindung eines cyclischen Enoläthers ist erheblich kleiner,⁷ weswegen ein Δ^2 -Chromen ausgeschlossen werden kann.

In Übereinstimmung mit Vergleichsspektren⁶ lassen sich weiterhin an der endständigen Doppelbindung der Seitenkette die beiden Methylgruppen den Signalen bei $\tau = 8.35$ und 8.41 , das Proton einem breiten Quartett bei 4.93 zuordnen. Diesem überlagert sich das Signal der OH-Gruppe. Das Singulett bei 8.72 gehört zu einer Methylgruppe in α -Stellung zum Ringsauerstoff, wie sie auch im THC vorliegt.⁸

Das Molekül enthält nur eine OH-Gruppe, wie durch quantitative Bestimmung⁹ der Bandenfläche der OH-Bande bei 3600 cm^{-1} ermittelt wurde. Als Bezugssubstanzen dienten THC und Cannabidiol.



⁴ F. Korte, H. Sieper, S. Tira, *Bull. Narc.* **17**, Nr. 1, 35 (1965).

⁵ Aufgenommen in CCl_4 mit einem Varian A 60-Gerät, 60 MHz und TMS = 10,0 als innerem Standard. τ -Werte nach G.V.D. Tiers, *J. Phys. Chem.* **62**, 1151 (1958).

⁶ Vgl. *High resolution spectra catalogue*, Varian Ass. Palo Alto, Calif. 1962, Spektren Nr. 344, 677 u. 696, ferner 279 u. 367.

⁷ L. M. Jackman, *NMR-spectroscopy in Organic Chemistry* S. 62. Pergamon Press, Oxford (1959).

⁸ R. Mechoulam, Y. Gaoni, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 1649 (1964).

⁹ Herrn Dr. G. Snatzke vom hiesigen Institut danken wir für die Ausführung dieser Messung. (Perkin-Elmer Spektrophotometer 221 mit Gitterprismenaustauscheinheit, $C = 1,97$ mmolar in CCl_4 gegen CCl_4 ; Schichtdicke 2 cm.)

Das Massenspektrum enthält neben dem Molekularion der Masse 314 weitere Fragmente von Bedeutung mit 299 (16·8%), 232 (99·5%), 231 (100%) und 174 (50·0%) Masseneinheiten. Wie schon gezeigt,¹ ist das Bruchstück 231 charakteristisch für das Chromenylium *b*. Durch Abspaltung von Dimethylbutadien unter Wasserstoffumlagerung entsteht das Chromenylium *a*, das unter Wasserstoffverlust in das Ion *b* übergeht (Schema 1). Dieses ergibt nach β -Spaltung der *n*-Amylseitenkette das Ion *c*.

Die Eliminierung des Isohexenylrestes als Dimethylbutadien ist energetisch günstiger als die Abspaltung der Methylgruppe, weswegen der M-15-Peak relativ klein ist. Die Fragmentierung zeigt, dass eine geminale Methylgruppe wie bei I nicht vorliegt. Vielmehr muss ein 6 C-Atome und eine Doppelbindung enthaltender Rest in einer Seitengruppe vorhanden sein.

Dieser kann nicht am Kern gebunden sein, wie das NMR-Spektrum zeigt. Somit kommt nur die geminale Substitution mit der Methylgruppe in 2-Stellung in Frage. In Übereinstimmung damit enthält das Massenspektrum der hydrierten Verbindung neben dem Peak des Molekularion (*m/e* 318) noch die der Ionen 262 (Abspaltung von Butylen aus der *n*-Amyl Seitenkette) und 233 (Verlust des Isohexylrestes; M-85) als Fragmente von Bedeutung.

Das Bruchstück *m/e* 193, ein Methylenolivetyl-oder Olivetylpropyliumion bildet nicht nur bei dem hydrierten Cannabichromen den *base peak*, sondern auch beim Cannabigerol.¹⁰ Es tritt ebenfalls bei der Fragmentierung des Cannabidiol¹ und seiner Isomeren auf, solange das α -ständige C-Atom zwischen den beiden Sauerstofffunktionen nicht Ausgangspunkt einer Doppelbindung ist.

Wir Danken der Intern. Research Corp. New York und der Stiftung Volkswagenwerk e. V. für Sachbeihilfen.

¹⁰ H. Budzikiewicz, R. T. Alpin, D. A. Lightner, C. Djerassi, R. Mechoulam, Y. Gaoni, *Tetrahedron* **21**, 1881 (1965).