

## HASCHISCH—XIV

### ZUR KENNTNIS DER INHALTSSTOFFE DES HASCHISCH

U. CLAUSSEN, F. VON SPULAK und F. KORTE

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

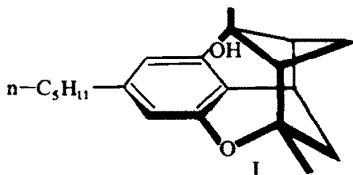
*Received in Germany 16 June 1967, accepted for publication 23 June 1967)*

**Zusammenfassung**—Über die Isolierung und Strukturaufklärung von Cannabipinol wird berichtet. Diese Verbindung ist die erste aus Haschisch-Extrakten isolierte Substanz, der neben dem Acetogenin ein bicyclisches Monoterpen zu Grunde liegt. Tetrahydrocannabinolcarbonsäure lässt sich zu sehr reinem  $\Delta$  9-6a.10a-*trans*-Tetrahydrocannabinol decarboxylieren.

**Abstract**—Isolation and elucidation of the structure of cannabipinol is reported. It is the first compound isolated from hashish-extracts which contains a bicyclic monoterpene in addition to the acetogenin. Relationship between tetrahydrocannabinolic acid and  $\Delta$  9-6a.10a-*trans*-tetrahydrocannabinol has been shown.

Aus nur wenigen phenolischen Inhaltsstoffen des Hanfes entstehen durch mannigfaltige Variation die Inhaltsstoffe des Haschisch.<sup>1</sup> Für diese isomerisierenden Umwandlungen scheinen vor allem Umwelteinflüsse, denen die Droge ausgesetzt war, entscheidend zu sein. Es ist daher nicht weiter verwunderlich, dass die gleiche Aufarbeitungsmethode, auf Haschisch verschiedener Provenienz angewandt, unterschiedliche Produkte liefert.

Kürzlich berichteten wir über die Isolierung des Cannabichromens,<sup>2</sup> das wir mehrfach aus Haschisch isoliert haben. Man erhält die Substanz als farbloses Öl, das in manchen Fällen nach längerem Stehen partiell kristallisiert. Das Öl ist in Übereinstimmung mit anderen Bearbeitern<sup>3</sup> eindeutig charakterisiert worden. Der farblose Festkörper dagegen ist mit dem von uns schon früher beschriebenen<sup>4</sup> "Tetrahydrocannabinol Fp 146°" identisch. Diese Verbindung ist vom Tetrahydrocannabinol—ebenso wie Cannabichromen—nur durch die andersartige Struktur des Terpenteils unterschieden. Sie besteht formal aus einem Pinan, das mit Olivetol zweifach so verknüpft ist, dass die drei vic. Methylengruppen des Pinans zugleich Bestandteil des Pyranrings sind. Wir schlagen für diese Verbindung die Bezeichnung Cannabipinol (I) vor:



Die Verbindung ist optisch aktiv ( $[\alpha]_D^{20} -3^\circ$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.24$ ) und schmilzt bei  $144-146^\circ$ . Der Nernstsche Verteilungskoeffizient im System Ligroin:Methanol:Wasser:Dimethylformamid 10:8:1.5:1.5 beträgt 1.58. Das Massenspektrum liefert

das Molekulargewicht 314, entsprechend der Bruttoformel  $C_{21}H_{30}O_2$ . Das NMR-Spektrum<sup>5</sup> zeigt die beiden charakteristischen Signale der Aromatenprotonen des halbseitig verätherten Olivetolrestes ( $\tau$  3.87 und 4.06) sowie die Triplets der benzylständigen Methylengruppe ( $\tau$  7.60) und der endständigen Methylgruppe ( $\tau$  9.12) der *n*-Pentyl-Seitenkette. Bei tieferem Feld erscheinen das Hydroxylproton ( $\tau$  5.85) und mit dem Schwerpunkt bei  $\tau$  6.97 das diffuse Multipllett eines—wie die Integration zeigt—einzelnen Benzylprotons. Damit ist die Verzweigung festgelegt. Da ausser dem Hydroxylproton Protonen neben Sauerstoff fehlen, gilt gleiches für das dem Olivetyläther-Sauerstoff benachbarte C-Atom. Die Singulets bei  $\tau$  9.23, 8.67 und 8.65 gehören zu drei Methylgruppen. Sie können demnach nur entweder an Brückenkopfatom oder geminal stehen. Die Lage des einen Resonanzsignals um  $\tau$  8.7 lässt sich in Übereinstimmung mit bisherigen Befunden<sup>2</sup> der Position neben Sauerstoff zuordnen.

Weitere Auskünfte über die Struktur liefert das Massenspektrum. Es ist, unter gewöhnlichen Bedingungen aufgenommen, von dem des Cannabichromens kaum unterschieden. Bei vorsichtiger Messung lassen sich jedoch Unterschiede feststellen (Tabelle 1). Auf Grund dieses Verhaltens haben wir irrtümlich<sup>2</sup> angenommen, dass beim Cannabichromen das Fragment *c* in zwei Stufen gebildet wird. Tatsächlich kommt diese Eigenschaft dem Cannabipinol zu.

TABELLE 1

<i>m/e</i>	314	299	232	231	174
a	9.0	5.5	19.2	100	7.9
b	14.9	5.8	18.2	100	10.5
c	28.3	16.8	94.5	100	50.0

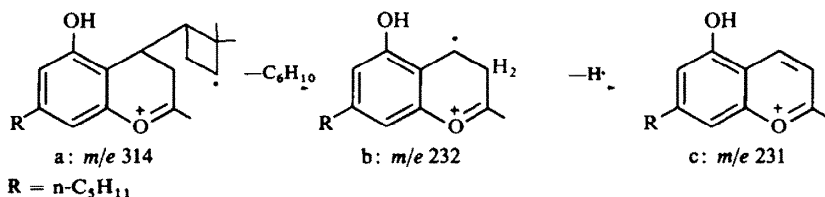
Bruchstücke  $> m/e$  170 von Cannabichromen und Cannabipinol im Massenspektrometer mit  $> 5$  proz. rel. Intensität bei verschiedenen Bedingungen.

(a) Cannabichromen, Atlas CH 4, Hochtemperatureinlass-System 200°\*

(b) Cannabipinol, Atlas CH 4, TO 4-Ofen 70°.

(c) Cannabipinol, CEC 21, Block 110°, Probe 92°.

Der wichtigste Unterschied ist also die rel. Intensität des Fragments *b*  $m/e$  232. Base peak ist das typische Fragment *c*,<sup>6,7</sup> das zugleich den 6-gliedrigen Pyranring beweist. Die hohe Intensität der Masse 232 zeigt, dass zwischen den beiden Brücken-



\* Bei der Wiederholung dieser Messung mit einem Direkt-Einlassteil nach Biemann bei 180° blieben die Peakintensitäten innerhalb der Fehlergrenze unverändert, ebenso bei Verwendung eines MS 9-Massenspektrometers (Hotbox 180°, Ionenquelle 200°).

kopfatomen eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe stehen muss. Das Bruchstück *b* verliert rasch ein Wasserstoffatom und liefert das Chromenylion *c*.

Der jetzt noch unbestimmte Molekülteil der Summenformel  $\text{C}_6\text{H}_{10}$  muss nun aus zwei Methylgruppen und einem Vierring bestehen. Dieser kann mit dem Pyranring 1,2- oder 1,3-ständig verknüpft sein. Für die ebenfalls denkbaren Cyclopropanstrukturen ergeben sich aus den Spektren keine Anhaltspunkte. Nur die 1,3-Verknüpfung und die gem. Anordnung der Methylgruppen lassen eine zwanglose Deutung der grossen Unterschiede der chemischen Verschiebung beider Methylgruppen zu. Die dem Aromaten zugewandte liegt im Bereich der diamagnetischen Abschirmung des Kerns und gibt ein Signal bei ungewöhnlich hohem Feld. Auch die Signallage der anderen ist in guter Übereinstimmung mit NMR-Spektren von Verbindungen ähnlicher Struktur.<sup>8</sup>

Bei der Untersuchung des sauren Teils der cannabichromenhaltigen Haschisch-Sorten lieferte die Gegenstromverteilung neben Cannabidiol<sup>9,10</sup> und Cannabinolcarbonsäure<sup>11</sup> zwei weitere Fraktionen, von denen eine neben Tetrahydrocannabinolcarbonsäure<sup>12</sup> Cannabichromensäure enthält. Durch wiederholtes Extrahieren mit 5 proz. KOH und Ausfällen mit eiskalter verd. Schwefelsäure erhält man neben reiner Tetrahydrocannabinolcarbonsäure eine Fraktion mit etwa 40 proz. Cannabichromensäure.\* Deren charakteristische Protonenresonanz-Signale<sup>5</sup> gestatteten eine Identifizierung aus dem Gemisch.

Von den Signalen des Cannabichromens<sup>2</sup> fehlt das eines Aromatenprotons bei  $\tau$  4.06. Weiterhin erscheint das Hydroxylproton zu tieferem Feld verschoben bei  $\tau$  -1.5.

Tetrahydrocannabinolcarbonsäure† ist in reiner Form ein farbloses, amorphes Pulver ( $[\alpha]_D^{20}$  -247°,  $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). Nach dreimonatigem Stehen in Dimethylformamid decarboxyliert sie zu etwa 85 Prozent und liefert nach Abtrennen der Säure mit Alkali sehr reines  $\Delta^9$ -6a.10a-*trans*-Tetrahydrocannabinol ( $[\alpha]_D^{20}$  -150°,  $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Wir danken der Stiftung Volkswagenwerk für eine Sachbeihilfe.

#### LITERATUR

- <sup>1</sup> U. Claussen und F. Korte, *Naturwissenschaften* im Druck.
- <sup>2</sup> U. Claussen, F. v. Spulak und F. Korte, *Tetrahedron* **22**, 1477 (1966).
- <sup>3</sup> Y. Gaoni und R. Mechoulam, *Chem. Commun.* **20** (1966).
- <sup>4</sup> F. Korte und H. Sieper, *J. Chromat., Amsterdam* **14**, 178 (1964).
- <sup>5</sup> Aufgenommen in  $\text{CCl}_4$ , Varian A-60, 60 MHz, TMS ( $\tau$  10) als innerer Standard.
- <sup>6</sup> U. Claussen und F. Korte, *Tetrahedron Suppl.* No. 7, 22 89 (1966).
- <sup>7</sup> U. Claussen, H.-W. Fehlhaber und F. Korte, *Tetrahedron* **22**, 3535 (1966).
- <sup>8</sup> Vgl. High resolution spectra catalogue, Varian Ass. Palo Alto, Calif. 1962, Spektren Nr. 272-274, 276.
- <sup>9</sup> O. E. Schultz und G. Haffner, *Arch. Pharm.* **291**, 391 (1958).
- <sup>10</sup> Zd. Krejci und F. Santavy, *Acta Univ. Palackian. Olomouc* **6**, 59 (1955); Zd. Krejci, M. Gorac und F. Santavy, *Ibid.* **16**, 9 (1958).
- <sup>11</sup> R. Mechoulam und Y. Gaoni, *Tetrahedron* **21**, 1223 (1965).
- <sup>12</sup> F. Korte, M. Haag und U. Claussen, *Angew. Chem.* **77**, 862 (1965).

\* Der Gehalt wurde durch Integration der NMR-Signale ermittelt.

† Der früher niedriger gefundene Wert (*loc. cit.*<sup>12</sup>) wurde von geringen Beimengungen an Dimethylformamid verursacht.