

HASCHISCH—XIX¹

CANNABIDIOLCARBONSÄURE-TETRAHYDROCANNABITRIOL-ESTER, EIN NEUER HASCHISCH-INHALTSSTOFF

F. VON SPULAK,* U. CLAUSSEN,† H.-W. FEHLHABER und F. KORTE

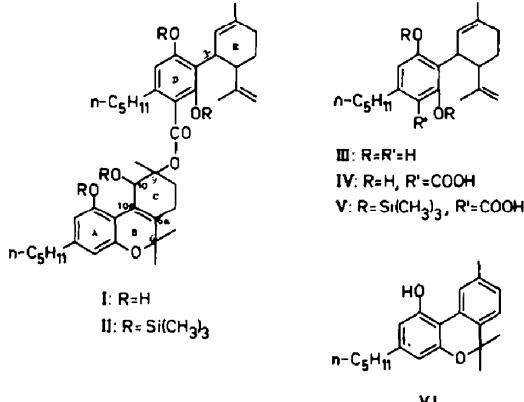
Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received in Germany 4 March 1968; accepted for publication 14 March 1968)

Zusammenfassung—Über die Isolierung und Strukturaufklärung des Esters I der Cannabidiolcarbonsäure mit dem bisher als Inhaltsstoff unbekannten Tetrahydrocannabidiol wird berichtet. Die Verbindung I stellt einen neuen Strukturtyp phenolischer Haschisch-Inhaltsstoffe dar.

Abstract—The isolation and structure elucidation of the ester I of cannabidiolic acid and tetrahydrocannabidiol is reported. This alcoholic moiety until now was unknown as a constituent. Compound I represents a new type of structure of the phenolic constituents of hashish.

Aus dem Petroläther-Extrakt von Haschisch² erhält man in einer 1800-stufigen Gegenstromverteilung[†] eine Fraktion, die nach Chromatographie an Kieselgel zur Entfernung geringer Mengen an Δ^9 -Tetrahydrocannabidiol³ und Cannabichromen⁴ den Ester I[§] liefert. Die Verbindung ist optisch aktiv [$[\alpha]_D^{20} + 105^\circ$; $c = 0.35$], ihr UV-Spektrum gleicht dem anderer Haschisch-Inhaltsstoffe ($\lambda_1 = 227 \text{ m}\mu$, $\lambda_2 = 276 \text{ m}\mu$, $\lambda_3 = 309 \text{ m}\mu$ (Schulter); $\varepsilon_1 : \varepsilon_2 = 1.8$; Methanol). Beim trockenen Erhitzen im Vakuum oder durch Kochen mit wenig *p*-Toluolsulfinsäure in Benzol liefert I Cannabidiol (III) und Cannabinol (VI); beide Verbindungen konnten durch dünn-schichtchromatographischen Vergleich mit authentischen Proben identifiziert werden.



* Neue Anschrift: Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-Sur-Yvette (S.-&-O.).

† Neue Anschrift: Farbensfabriken Bayer, Wiss. Hauptlaboratorium, Leverkusen.

‡ Vollautomatische O'Keefe-Verteilungsbatterie Bauart Quickfit, 200 Stufen zu je $2 \times 10 \text{ ml}$ Phasenvolumen; Lösungsmittelsystem Ligroin/Methanol/Wasser/Dimethylformamid (10:8:2:1).

§ Die Bezifferung der Formel erfolgte für die Ringe A, B und C nach den für Dibenzopyrane gültigen Regeln, im Ring E nach der für Monoterpene üblichen Zählweise.

Im Massenspektrum* des Silylierungsproduktes II erscheint ein Molekular-Ion bei m/e 974, für das die Summenformel $C_{55}H_{90}O_4Si_4$ (Mol.-gew. Ber.: 974.5763, Gef.: 974.5700) bestimmt wurde; das Tetrol I besitzt demnach die Summenformel $C_{43}H_{58}O_7$ (Mol.-gew. 686), also etwa das Doppelte wie die bisher beschriebenen Haschisch-Inhaltsstoffe.⁵ Als intensiven Peak weist das Massenspektrum von II ein Bruchstück bei der Massenzahl 472 auf, dem die Summenformel $C_{27}H_{44}O_3Si_2$ (Ber.: 472.2829, Gef.: 472.2827) zukommt. Es entsteht offenbar durch die Eliminierung eines Cannabidiolcarbonsäure-disilyläther-Moleküls (V) zum Olefin-Ion **a**. Da eine derartige Spaltung nur bei Estern aliphatischer Alkohole, nicht aber bei Phenolestern möglich ist, muss die Estergruppierung in I bzw. II an C-9 oder C-10 angreifen. Sowohl das Molekular-Ion als auch das Bruchstück m/e 472 (**a**) zerfallen, wie metastabile Ionen belegen, durch Abspaltung eines Methylradikals, wobei aus letzterem—in Analogie zu Verbindungen vom Typ der Tetrahydrocannabinole⁶—der base peak (m/e 457) gebildet wird.

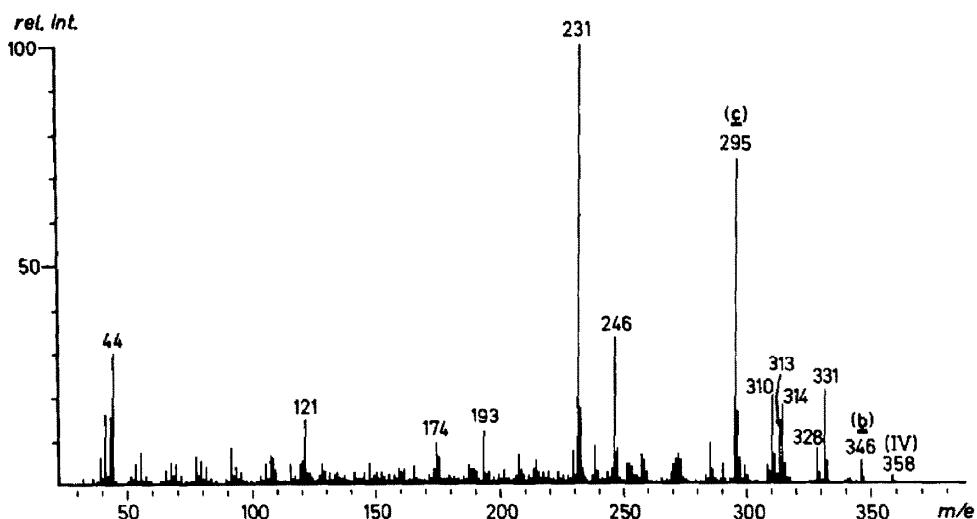
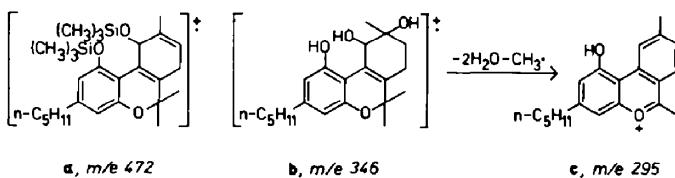


ABB. 1 Massenspektrum des Tetrahydrocannabidiolesters der Cannabidiolcarbonsäure (I)

Das freie Tetrol I liefert kein eindeutig erkennbares Molekular-Ion. Sein Massenspektrum ist im wesentlichen als eine Überlagerung der Spektren beider "Untereinheiten" des Moleküls anzusehen. Durch Spaltung des Esters entsteht das Ion der Cannabidiolcarbonsäure (IV; m/e 358; $C_{22}H_{30}O_4$, Ber.: 358.2144, Gef.: 358.2150); es bleibt offen, ob diese Spaltung thermisch oder nach der Elektronenstoss-Ionisierung, etwa durch eine McLafferty-Umlagerung, erfolgte. Die Säure decarboxyliert dann zu Cannabidiol (III, m/e 314), das in bekannter Weise weiter zerfällt (m/e 314 \rightarrow 246 \rightarrow 231 \rightarrow 174).⁷

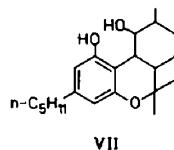
* Die Massenspektren wurden mit einem Massenspektrometer MS 9 (A.E.I.) vermessen. Die Verbindungen I, II und das Hexahydroderivat von I wurden direkt in der Ionenquelle verdampft, die Substanz VII und Tetrahydrocannabidiolcarbonsäure über ein auf 150° aufgeheiztes Einlass-System eingeführt. Die Summenformeln bestimmter Ionen wurden mittels Hochauflösung bestimmt (Auflösungsvermögen ca. 12,000, Referenzsubstanzen $(C_6F_9)_3N$ und Perfluorkerosin).

Neben dieser Spaltung beobachtet man die für Salicylsäureester typische, unter Beteiligung der zur Estergruppe *ortho*-ständigen phenolischen OH-Gruppe ablaufende Fragmentierung⁸ zum Alkohol-Ion **b** (*m/e* 346; $C_{21}H_{30}O_4$, Ber: 346·2144, Gef: 346·2158). Durch nachfolgende, mehrfache Abspaltung von Wasser bzw. eines Methylradikals entstehen daraus die Ionen *m/e* 331, 328, 313, 310 und 295. Die besonders hohe Intensität des Peaks *m/e* 295 (= **b** – $2H_2O - CH_3$) ist durch die grosse Stabilität des Ions **c** zu erklären, welches aus dem Massenspektrum des Cannabinols (VI) wohlbekannt ist.⁹ Dass ein dem Ion **b** entsprechendes Bruchstück im Massenspektrum des Silyläthers II nicht auftritt, beruht darauf, dass hier alle OH-Gruppen blockiert sind.



Das NMR-Spektrum* von I zeigt neben den Signalen eines Cannabidiolcarbon-säureesters,¹⁰ mit diesen teilweise überlagert, die beiden Doublets eines halbseitig verätherten Olivetylrestes ($\tau = 3\cdot78, 3\cdot97, J = 1\cdot5$ Hz; Ring A), ferner die drei Singulette der Methylgruppen an C-6 und C-9 ($\tau = 8\cdot58, 8\cdot73, 8\cdot83$) und das Singulett des Protons an C-10 ($\tau = 5\cdot65$). Dessen chemische Verschiebung weist auf einen sekundären Alkohol hin.¹¹

Bei der katalytischen Hydrierung von I werden 2 Mol Wasserstoff rasch aufgenommen, wobei die Doppelbindungen im Terpenteil der Cannabidiolcarbonsäure abgesättigt werden. Die Reaktion kommt danach aber nicht zum Stillstand, sondern es wird weiterhin sehr langsam Wasserstoff verbraucht. Bricht man die Hydrierung nach 48 Stunden ab, so lassen sich neben dem Hexahydroderivat von I zwei Spaltprodukte, das Tetrahydroderivat der Säure IV und ein 10-Hydroxy-hexahydro-cannabinol (VII) isolieren.† Beide entstehen offensichtlich durch eine 1,2-Eliminierung der Carbonsäure¹² und nachfolgende Hydrierung des dabei begildeten Olefins zu VII.



VII

Im Massenspektrum des Hexahydroderivats von I findet man wie beim ungesättigten Ester kein Molekular-Ion. Die wichtigsten Abbaureaktionen gehen wieder von der Estergruppierung aus und führen zu den *gesättigten Analoga* der Fragment-Ionen IV (*m/e* 362) und **b** (*m/e* 348); dies beweist, dass der Säureteil zwei olefinische

* Aufgenommen mit dem Varian A-60 in CCl_4 mit Tetramethylsilan als innerem Standard. Die *Methylsignale* des Esters I wurden mit Benzol als Lösungsmittel besser aufgelöst, die angegebenen τ -Werte gelten in diesem Falle also für Benzol.

† Bei der Aufarbeitung wird die Säure mit KOH als Kaliumsalz abgetrennt und der verbleibende Neutralteil präparativ schichtchromatographiert.

Bindungen, das Tetrahydrocannabitriol nur eine enthielten. Im Gegensatz zur ungesättigten Verbindung I findet man hier aber nicht die intensiven, durch Verlust eines Methylradikals hervorgerufenen Peaks, was auf die fehlende aktivierende Wirkung der $\Delta^{6a(10a)}$ -Doppelbindung auf die *gem*-Dimethylgruppierung zurückzuführen ist.⁶ Im NMR-Spektrum des Hexahydroderivats sind die Signale der Olefinprotonen verschwunden, das Signal für das Proton an C-10 ist nun zu einem Dublett aufgespalten und geringfügig zu tieferem Feld verschoben ($\tau = 5.58, J = 3.5$ Hz). Neben dem Multiplett für das benzylike Proton an C-3' ($\tau = 6.75$) findet man nun ein weiteres Multiplett für das Proton an C-10a ($\tau = 6.45$).

Die Identifizierung des sauren Spaltstücks der Hydrogenolyse geschah durch Vergleich mit einer hydrierten Probe authentischer Cannabidiolcarbonsäure: Die IR-Spektren beider Substanzen waren identisch. Das Massenspektrum der Verbindung stimmt—bis auf die Intensität des Peaks $m/e 44$, hervorgerufen durch die (thermische) Decarboxylierung der Säure⁶—mit dem des Tetrahydrocannabidiols⁹ überein. Unter schonenden Messbedingungen lieferte die Säure ein recht komplexes Spektrum, bei dem die Fragmentierung weitgehend von der Carboxylgruppe bestimmt wird. Für das Spaltprodukt VII konnten durch Massenspektrometrie das Molekulargewicht ($m/e 332$) und die Summenformel ($C_{21}H_{32}O_3$, Ber: 332·2351, Gef: 332·2358) sichergestellt werden.

Eine Analyse der ν_{OH} -Schwingungen in den IR-Spektren* zeigte, dass I über ein System von Wasserstoffbrücken-Bindungen verfügt. Neben freiem phenolischem Hydroxyl (3598 cm^{-1}) findet man drei Banden für gebundene OH-Gruppen bei 3578, 3419 und 3352 cm^{-1} . Beim Hexahydroderivat tritt eine Verschiebung ein zu 3594 cm^{-1} (phenolisches OH), 3435 und 3235 cm^{-1} . Die letzten beiden Werte stimmen mit den bei Salicylsäureestern beobachteten gut überein.¹³ Offenbar können die Doppelbindungen in I als Acceptoren der Wasserstoffbrücken fungieren und dadurch eine Faltung des Moleküls verursachen, die die tetrasubstituierte Doppelbindung gegenüber dem Hydrierungskatalysator abschirmt. Die Bande für ein freies sekundäres Hydroxyl tritt erst nach der hydrierenden Spaltung zu VII auf. Ihre Lage bei 3633 cm^{-1} deutet auf eine axiale Anordnung dieser OH-Gruppe hin,¹³ im Einklang hiermit weist das Proton am gleichen Kohlenstoffatom (C-10) die für äquatoriale Protonen charakteristische starke chemische Verschiebung auf ($\tau = 5.65$).¹⁴ Das Vorliegen der sekundären Hydroxylgruppe in VII beweist, dass bei I die Carbonsäure-Einheit mit der tertiären OH-Gruppe an C-9 verknüpft sein muss.

Danksagung—Der Stiftung Volkswagenwerk danken wir für die zur Anschaffung des Massenspektrometers bereitgestellten Mittel, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Sachmittel.

LITERATUR

- ¹ XVIII. Mitt.: U. Claussen, P. Mummenhoff und F. Korte, *Tetrahedron* **24**, 2897 (1968).
- ² Von der Polizei in Deutschland beschlagnahmter Haschisch, nach Ansicht den einen von uns (F.K.) türkischer Herkunft. Extraktionsverfahren, siehe F. Korte, M. Haag und U. Claussen, *Angew. Chem.* **77**, 862 (1965).
- ³ Y. Gaoni und R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1646 (1964).
- ⁴ U. Claussen, F.v. Spulak und F. Korte, *Tetrahedron* **22**, 1477 (1966).

* Aufgenommen in 10^{-3} -molarer Lösung in CCl_4 mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 221, mit Gittermonochromator.

- ⁵ vgl. den Übersichtsartikel von U. Claussen und F. Korte, *Naturwissenschaft* **54**, 21 (1966).
- ⁶ U. Claussen, H.-W. Fehlhaber und F. Korte, *Tetrahedron* **22**, 3535 (1966).
- ⁷ U. Claussen und F. Korte, *Tetrahedron Suppl.* **7**, 89 (1966).
- ⁸ H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds* S. 194 ff. Holden-Day, San Francisco (1964).
- ⁹ H. Budzikiewicz, R. T. Aplin, D. A. Lighthner, C. Djerassi, R. Mechoulam und Y. Gaoni, *Tetrahedron* **21**, 1881 (1965).
- ¹⁰ R. Mechoulam und Y. Gaoni, *Tetrahedron* **21**, 1223 (1965).
- ¹¹ J. N. Shoolery und M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5121 (1958).
- ¹² D. J. Cram in *Steric Effects in Organic Chemistry* (M. S. Newman, Herausg.) S. 304. Wiley, New York (1956).
- ¹³ M. Tichy, *Advances Org. Chem. (London)* **5**, 115 (1955).
- ¹⁴ C. M. Jackman, *NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York 1959, S. 116 ff.