

NEUE CANNABINOIDE—III¹

DIE STRUKTUR DES CANNABICUMARONONS UND ANALOGER VERBINDUNGEN

H. GROTE und G. SPITELLER*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen Tammannstrasse 2, D-3400 Göttingen und Lehrstuhl für
organische Chemie der Universität Bayreuth Universitätsstrasse 30, D-8580 Bayreuth West Germany²

(Received in Germany 2 March 1978; Received in the UK for publication 8 May 1978)

Zusammenfassung—Aus Haschischextrakten konnte das bisher unbekannte Cannabicumaronon (2), das ein Benzofuranoskelett und eine Oxobutyl-sidekette trägt, isoliert werden. Die Struktur wurde durch Überführung von 2 im Zuge einer Ozonolyse in das bekannte Cannabichromanon (1) bestimmt. Verbindungen gleichen Skelettyps treten als Begleitsubstanzen auf.

Abstract—The so far unknown cannabicumaronon (2) with a benzofuranoskeleton and a butanone-sidechain was isolated from hashish extracts. Its structure was determined by transformation into cannabichromanone (1) by ozonolysis. In addition compounds containing the same skeleton were detected.

EINLEITUNG

Haschischextrakte enthalten in überwiegender Menge Cannabidiol (CBD), Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabinol (CBN; s. Gaschromatogramm Abb. 1). Daneben sind eine Vielzahl von Spurenklasseniden vorhanden, deren Strukturen teilweise noch unbekannt sind.

Um diese Spurenbestandteile anzureichern, chromatographierten wir einen Haschischneutralextrakt an dem Polydextrangel LH-20, das zur Abtrennung der Cannabinoidmetabolitenfraktion aus Proben biologischen Ursprungs generell angewandt wird.² In der Vorfraktion (s. Exp. Teil) ist ein Cannabinoid der Masse 328 stark angereichert. Die Isolierung und Strukturaufklärung dieses und dreier verwandter Cannabinoide wird im folgenden beschrieben.

Aufarbeitung. Ein durch Mazerieren mit Ethanol/Methylenchlorid und anschließender Extraktion in einer Soxhletapparatur gewonnener Haschischextrakt wurde im Schütteltrichter von gut wasserlöslichen¹ und sauren³ Bestandteilen befreit und als Neutralextrakt (s. GC Abb. 1) an Sephadex LH-20 mit 1,2-Dichlorethan als Laufmittel aufgetrennt.

Nach dünnenschichtchromatographischer Überprüfung konnten Fraktionen der verhältnismäßig reinen Hauptcannabinoide THC und CBD sowie, allerdings mit geringerem Reinheitsgrad, CBN in der angegebenen Reihenfolge isoliert werden. In den vor der THC- und nach der CBN-Fraktion eluierten Anteilen sind Spurenklassenide angereichert. Zweckmässigerweise teilt man die Vorfraktion noch einmal auf, weil zu Beginn vor allem Pflanzenfarbstoffe eluiert werden, die dünnenschichtchromatographisch (ohne Anfärbung) erkennbar sind.

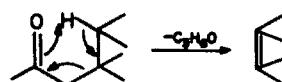
In der pflanzenfarbstofffreien Vorfraktion war ein Cannabinoid der Masse 328 (2; Peak Nr. 10 in den Gaschromatogrammen) in angereicherter Menge enthalten (s. GC Abb. 1 und 2). Es konnte durch préparative Gaschromatographie abgetrennt und nach zweimaliger dünnenschichtchromatographischer Reinigung als amorphe Substanz isoliert werden. Mit den so gewonnenen

15.3 mg des Cannabinoide wurde die Struktur durch Umsetzungen im Mikromassstab und nachfolgende Untersuchung der Reaktionsprodukte in der GC/MS-Kombination aufgeklärt.

Strukturaufklärung des Cannabicumaronons. Durch Hochauflösung wurde die Bruttoformel der Verbindung zu $C_{21}H_{26}O_3$ bestimmt. Aus dem Massenspektrum des Cannabinoide (Abb. 3) kann aufgrund des M-43 Schlussfolgerungen und des Ions der Masse 43 auf das Vorliegen einer Acetylgruppe geschlossen werden.

Diese Vermutung wird bestätigt durch das Auftreten einer Carbonylbande bei 1715 cm^{-1} im IR-Spektrum und eines Singulets (3H) bei $\delta = 2.08\text{ ppm}$ im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

Zur Festlegung der Umgebung der Carbonylgruppe wurden die α -ständigen Wasserstoffatome gegen Deuterium ausgetauscht.⁴ Das Massenspektrum (Direkt-einlass) des Reaktionsproduktes 2 zeigt einen Anstieg des Molekulargewichtes um 5 Masseneinheiten (ME) und weist damit auf das Vorliegen einer Acetonylgruppe hin (Strukturteil a). Dieser Befund wird durch das Auftreten von Schiffssektionen der Masse 270 sowohl im Massenspektrum der deuterierten als auch der unbehandelten Verbindung bestätigt, deren Bildung über eine McLafferty-Umlagerung erklärt werden kann:



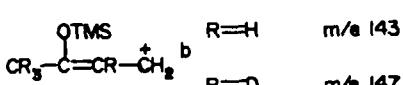
Zur Prüfung auf das Vorhandensein von Hydroxylgruppen wurde das Cannabinoid mit Acetanhydrid/Pyridin, Diazomethan und MSTFA/Pyridin behandelt.⁵ Nur mit Silylierungsreaktionen erfolgt unter Bildung eines Monosilylderivates eine Reaktion, aber auch in diesem Fall war offensichtlich keine ursprünglich vorhandene Hydroxylgruppe angegriffen worden: Der Basispeak bei m/e 143 im Massenspektrum des TMS-Ethers [Bruttoformel $C_{21}H_{26}OSi(CH_3)_3$, bestimmt durch Hochauflösung] lässt—unter Berücksichtigung des Deuteriumtauschexperimentes—vielmehr auf das Vor-

Tabelle 1. Zuordnung der Peaks in den Gaschromatogrammen Abba. 1 und 2

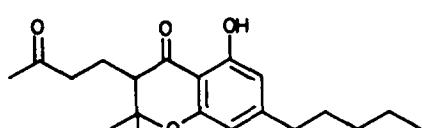
Peak Nr.	t_R	M^+	Name oder Ionen	Lit.
1	21.58	286	C ₃ -CBD	22,23
2 ^{c)}	22.18	314	<u>231</u> (wahrscheinlich) Cannabicitran	24
3	22.52	314	<u>231</u>	24
4 ^{b)}	22.52	286	C ₃ -THC	23,25,26
5 ^{b)}	23.08	314	<u>231</u> , 246	24
6 ^{b)}	23.12	282	C ₃ -CBN	23,26
7	23.58	314	CBD	8, 6
8 ^{b)}	23.67	314	Cannabichromen	25,22,6
9 ^{a)}	23.73	332	Cannabichromanon (1)	6, 7
10 ^{a)}	23.78	328	Cannabichromanon (2)	
11	23.91 ⁺	328	Verbindung I	7
12 ^{b)}	24.08	314	$\Delta^1(6)$ -THC	8,28
13 ^{a,b)}	24.13	330	Cannabisoin	21
14 ^{b)}		382	<u>367</u> , 309	
15		330	Cannabigerolmono-methylether	29
16 ^{b)}	24.53	314	THC	27
17 ^{b)}		312	<u>297</u>	7
18 ^{b)}	24.67	308	Dehydrocannabifuran	6, 7
19 ^{b)}		382	<u>367</u> , 309	
20 ^{b)}	24.99	402	<u>387</u> , 329	1,19
21 ^{b)}	25.14	316	Cannabigerol	8
22	25.18	310	CBN	8
23 ^{b)}		308	(94), 265 (16), 252, 251 (59), 237 (19)	
24 ^{b)}	25.45	<u>310</u>	295 (90), 254 (44), 238 (15), 223 (?) , 211 (?), 165 (?)	
25 ^{b)}	25.95	310	(63), 295, 254 (24), 253 (17), 238 (15), 225 (16), 211 (16), 165 (?)	
26 ^{a)}		328	2-Oxo- Δ^3 -THC	6, 7
27	26.33	310	Cannabifuran	6, 7
28	27.00	380	C ₂₇ H ₅₆	30
29	29.01	408	C ₂₉ H ₆₀	30

^{a)}Zuordnung erfolgte durch Koinjektion.^{b)}Nicht einheitliche Peaks.^{c)}Nicht silylierbar. Unterstrichene Ionen entsprechen dem Basispeak.

handensein einer silylierten Enolgruppierung schliessen
(Strukturteil b):



Dies setzt das Vorliegen einer 3-Oxobutyl-seitenkette voraus. Ein derartiger Strukturteil c ist im Cannabichromanon (1)^{6,7} enthalten, das zusammen mit dem unbekannten Cannabinoid isoliert werden konnte.



Bei der Umsetzung von 1 mit MSTFA/Pyridin entstand ebenfalls ein TMS-Derivat, dessen Massenspektrum ein intensives Schließtion der Masse 143

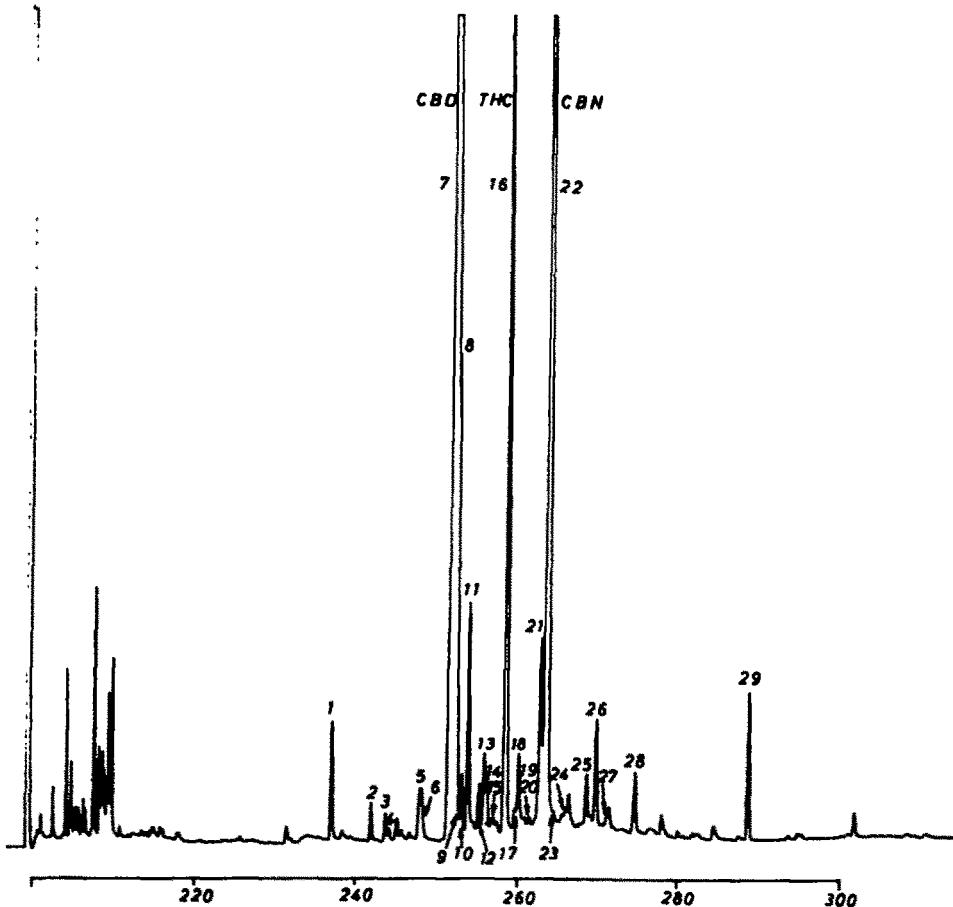


Abb. 1. Gaschromatogramm der Haschischneutralfraktion.

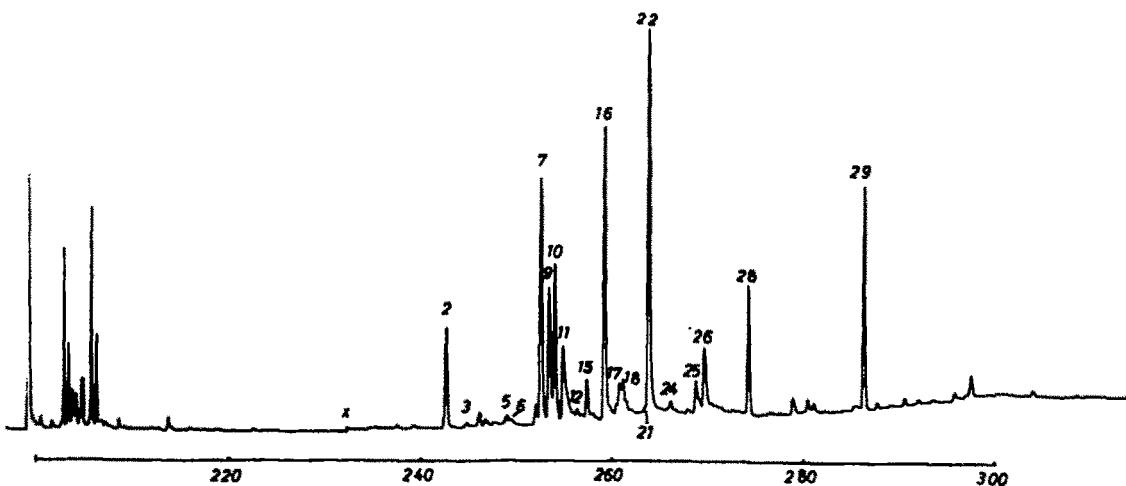


Abb. 2. Gaschromatogramm der Vorfraktion.

aufweist und damit das Vorliegen von Strukturteil c weiter stützt (s. Exp. Teil).

In Übereinstimmung mit der Teilstruktur b zeigt das Massenspektrum des Enoltrimethylsilyl ethers der deuterierten Verbindung (MG 404) nur noch den Gehalt von 4 ^2H -Atomen an, das Spaltstück der Masse 143 ist zur Masse 147 verschoben.

Bei der fünfach deutierten Verbindung 2a ist anstelle der CH_2CO - eine CD_2CO -Abspaltung (Verlust

von 46 ME) zu erwarten. Ein trotzdem bei (M-43) ME in Erscheinung tretendes Ion im Massenspektrum der untersuchten Verbindung kann daher nur durch den Verlust von C_3H_7 entstehen. Solche Spaltreaktionen sind typisch für Cannabinoids mit dem Strukturteil d.⁹ Gestützt wird dieser Befund durch zwei Singulets im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei $\delta = 1.26$ und 1.46 ppm (je 3H).

Die für Hauptcannabinoids übliche Pentyl-seitenkette⁹ (Strukturteil e) lässt sich durch die Butenabspaltung aus

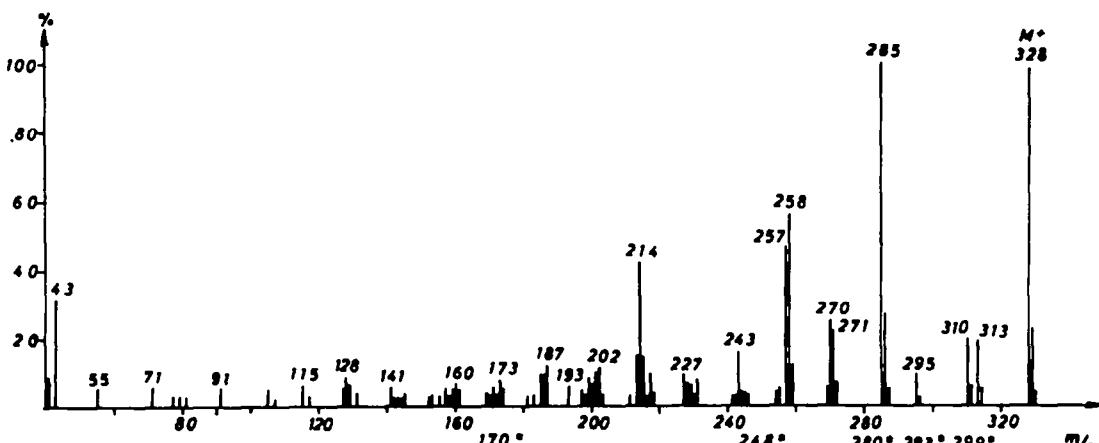
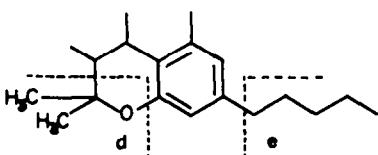


Abb. 3. Massenspektrum des Cannabicusmaronons (2).

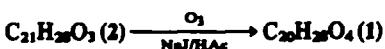


dem Molekülion (m/e 328 → 272) sowie aus dem Auftreten der Ionen bei m/e 214 und 202, die durch Verlust von C_4H_6 aus dem Bruchstück der Masse 270 und 258 entstehen, erkennen⁸ (Abb. 3).

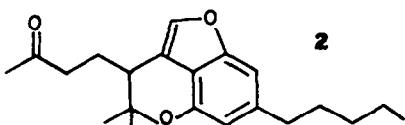
Aus der Bruttoformel lässt sich das Vorhandensein von 8 Doppelbindungsäquivalenten ableiten: 3 davon werden durch die π -Elektronen des Aromaten, eines durch die Carboxylgruppe beansprucht. Nimmt man an, dass die Verbindung so wie die meisten Cannabinoids neben dem Aromaten noch zwei weitere Cycle besitzt, sollte sie noch ein zusätzliches Doppelbindungsäquivalent enthalten. Deshalb wurde eine Hydrierung versucht.

Bei der Hydrierung mit Pd/CaCO₃ in Ethanol wurde nach 60 h vollständige Umsetzung zum Dihydroderivat erreicht (2b; Massenzunahme um 2 Einheiten).

Zur Bestimmung der Lage der Doppelbindung wurde mit OsO₄ umgesetzt, jedoch konnte nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückgehalten werden. Dagegen entstand bei einer Kurzzeitozonolyse¹⁰ (3 sec bei einem Ozonfluss von etwa 0.14 ml/sec) Cannabichromanon (1), das wir schon früher als Haschischinhaltstoff nachgewiesen haben.^{6,7}



Da die 3-Oxobutyl-seitenkette von vornherein im Molekül vorhanden ist (s.o.), kann sich im Verlauf der Reaktion nur die Ketogruppe in Position 4 und das phenolische Hydroxyl als neue funktionelle Gruppe bilden. Daraus folgt, dass sich das Doppelbindungsäquivalent anstelle der Oxogruppe an C-4 befinden muss und von ihm noch eine Bindung zum phenolischen Sauerstoffatom ausgeht, so dass dem neuen Cannabinoid die folgende Struktur zukommt:



Als Name für dieses neue Cannabinoid wird *Cannabicusmaronon* vorgeschlagen.

In Übereinstimmung mit Literaturangaben über die Ozonolyse von Benzofuran¹¹ müssen wir annehmen, dass bei der Reaktion zunächst die im Furanteil gelegene Doppelbindung des Benzofuransystems angegriffen wird und der als Zwischenprodukt entstehende Ameisensäureester (1a) bei der Aufarbeitung unter Verlust von HCO₂H zu 1 versiegt wird.

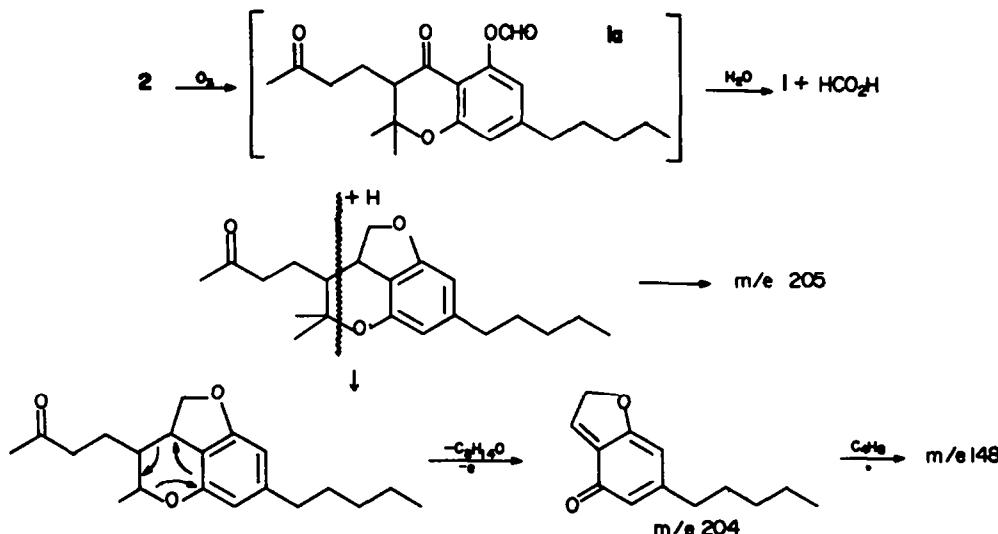
Mit der abgeleiteten Struktur können auch die lange Reaktionsdauer bei der Hydrierung¹² und die Bildung der Schlüsselionen der Masse 205 und 148 im Massenspektrum des dabei gebildeten Produktes (2b) erklärt werden: Der Basispeak im Spektrum des Hydrierungsproduktes bei m/e 205 entsteht durch eine für Chromane typische Spaltung des Pyranystems unter Wasserstoffverschiebung.¹³

Nach dem Dien-Zerfall entsteht das Bruchstück bei m/e 204, das durch den anschließenden Verlust von Buten in das Ion der Masse 148 übergeht.

Alle erhaltenen spektroskopischen Daten lassen sich mit der ermittelten Struktur vereinbaren: Die Zuordnung der Resonanzfrequenzen der aromatischen Protonen kann durch Vergleich mit Benzofuran-derivaten aus der Literatur¹⁴ erfolgen, die das gleiche Substitutionamuster aufweisen wie das Cannabicusmaronon. Lediglich die Pentylseitenkette ist dort gegen eine Methoxygruppe ausgetauscht. Danach tritt das Proton an C-8 bei $\delta = 6.48$ ppm und das an C-6 bei $\delta = 6.90$ ppm in Resonanz. Das Signal bei $\delta = 7.22$ ppm im ¹H-NMR-Spektrum von 2 ist dem Proton am C-Atom 2 zuzuordnen.

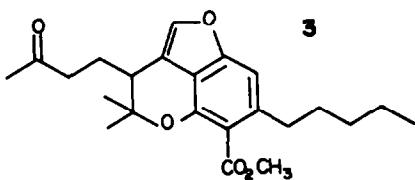
Cannabicusmarononsäuremethylester. Als Hauptbestandteil in der Fraktion der wasserlöslichen Cannabinoids aus dem gleichen Haschischextrakt konnte die 3 entsprechende Säure nachgewiesen werden, die als Methylester isoliert wurde. Massenspektrometrische Untersuchungen ergaben für sie das Vorliegen des gleichen Grundgerüstes, das für Cannabicusmaronon abgeleitet wurde.¹

Den Beweis liefert das ¹H-NMR-Spektrum des Säuremethylesters. Das Protonenspektrum des Esters zeigt das gleiche Signalmuster wie das der Verbindung 2. Die Unterschiede der chemischen Verschiebung entsprechernder Protonen sind kleiner als 0.10 ppm. Zusätzlich wird durch die Resonanzfrequenz bei $\delta = 3.95$ ppm (3H) die Estermethylengruppe angezeigt. Es sind nur 2 aromatische Protonen erkennbar, das dritte wurde durch die Carboxylgruppe substituiert. Diese neue funktionelle



Gruppe beeinflusst die chemische Verschiebung des letzten am Benzolkern verbliebenen Wasserstoffatoms.

Da Substituenteneinfüsse in guter Näherung additiv sind und aus Inkrementtabellen hervorgeht, dass die Resonanzfrequenz eines aromatischen Protons bei *m*-ständiger Carboxylesterfunktion nur um 0.07 ppm verschoben wird,¹⁶ muss das Signal bei $\delta = 6.54$ ppm im Spektrum des Esters dem bei $\delta = 6.48$ ppm im ¹H-NMR-Spektrum des Neutralcannabinoids entsprechen ($\Delta\delta = 0.06$ ppm). Dafür wurde oben die C-8 Position abgeleitet. Dem Ester kommt demnach die folgende Struktur zu:



Durch Erhitzen der Fraktion der wasserlöslichen Cannabinole unter Stickstoff konnte die Säure nicht zu Cannabichromonon decarboxyliert werden.^{17,18} Sie wird bei diesem Prozess offenbar zerstört.

Die Ozonolyse des Esters führte unter den oben angegebenen Bedingungen zur Bildung eines Reaktionsproduktes, dessen massenspektrometrische Abbauprodukte als die des Cannabichromononsäuremethylesters interpretierbar sind.²¹ Dieser Ester ist als potentieller Haschischinhaltsstoff anzusehen.

Das Massenspektrum des bei der Hydrierung entstandenen Esters ist dem des Hydrierungsproduktes von 2 vergleichbar [Aufreten der Ionen bei M-125 und M-(126 + 56)]. Das Vorliegen des gleichen Grundgerüstes im Cannabichromonon (2) und der Cannabinolsäure in Form ihres Methylesters 3 ist damit sowohl durch spektroskopische als auch durch chemische Befunde bewiesen.

Das Neutralcannabinoid 2 und die Cannabichromononsäure werden von den C₃-Homologen in der Fraktion der wasserlöslichen Cannabinole begleitet.¹

Überlegungen zur Biogenese. In der vorliegenden Arbeit wird nach Cannabichromonon (1)^{6,7} die zweite Cannabinoidgrundstruktur beschrieben, in der eine 3-Oxobutyl-seitenkette enthalten ist. Die Analyse weiterer

Massenspektren von Haschischinhaltstoffen macht das Vorliegen dieser Teilstruktur auch in anderen Cannabinoiden wahrscheinlich.^{7,19} Das gibt zu der Vermutung Anlass, dass diese Seitenkette im Verlauf des biologischen Abbaus von (Haupt-) Cannabinoiden entsteht. Als Zwischenstufen wären z.B. für den THC-Abbau 2-Oxo- Δ^3 -THC^{4,7} und Cannabidiol²⁰ denkbar, für den CBD-Abbau auch Cannabielsoin.^{3,21}

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Massenspektren des Cannabichromonons und der Reaktionsprodukte sowie die der Cannabichromononsäurederivate wurden mit einer GC/MS-Kombination (silanisiertes Ganzglasystem) Varian MAT CH 7 aufgenommen. Die 1.5 m lange Glasstiele (ID 1.8 mm) in dem Gaschromatographen Varian 1700 war gepackt mit Chromosorb W AW-DMCS, 80–100 mesh, belegt mit 2% SE-30 und über einen Biemann-Watson Separator mit dem Massenspektrometer verbunden. Die Injektortemperatur betrug 270°C. Als Träergas diente Helium. Meist wurde bei einer Anfangstemperatur von 200°C mit 10°/min programmiert. Die Massenspektren wurden über das Varian Spektrosystem SS 100 erhalten.

In der Tabelle 1 angeführten Ergebnisse wurden mit einer LKB 2091 GC/MS-Kombination (Dünnschichtkapillarsäule: Länge 25 m, ID 0.3 mm; SE-30 Dünnschicht) gekoppelt mit einem LKB 2130-Datensystem (mit PDP-11 Rechner) erhalten. Der Heliumfluss betrug 2 ml/min und die Injektortemperatur 275°C. Programmiert wurde bei einer Anfangstemperatur von 200°C mit 2°/min.

Die Massenspektren der deuterierten Verbindungen wurden mit einem Varian MAT CH 4 Massenspektrometer bei einer Ionenquellentemperatur von etwa 70°C durch direkte Einführung der Probe in die Ionenquelle E-4B aufgenommen.

Die Elektronenenergie betrug in allen Fällen 70 eV. Die angeführten Massenspektren enthalten nur Angaben über Schlüsselionen.

Die Summenformeln wurden durch "peak-matching" mit einem Varian MAT 731 (Direkteinlaß) mit PFK als internem Standard bestimmt.

Die präparative gaschromatographische Trennung erfolgte an einem mit Ganzglasystem ausgestatteten Gaschromatographen der Fa. Varian (Serie 1700). Die Glassäule (Länge 1.6 m, ID 4 mm) enthielt als stationäre Phase Chromosorb W AW-DMCS belegt mit 3% SE-30. Bei einer Injektortemperatur von 280°C und einer Detektortemperatur von 320°C wurde mit einem Stickstoffstrom von 12 ml/min und ab 180°C mit einem Temperaturprogramm von 4°/min gearbeitet. Die Fraktionen wurden mit einem Kapillärrohrchen aufgefangen.

Das abgebildete Gaschromatogramm und die Retentionswerte wurden an einem mit FID ausgestatteten Carlo Erba 2300-

Gaschromatographen gemessen. Die Glaskapillarsäulen (Länge 25 m, ID 0.3 mm) waren mit SE-30 nach der statistischen Methode belegt. Die Injektortemperatur betrug 275°C. Zur Aufnahme der abgebildeten Gaschromatogramme wurde die Ofentemperatur 3 min bei 200°C gehalten und dann bis 300°C mit 2°/min programmiert. Als Trägergas diente Helium. Die Bestimmung der Retentionswerte erfolgte mit einem Temperaturprogramm ab 180°C (3 min isotherm) mit 1°/min und Wasserstoff als Trägergas (0.6 kg/cm²).

Zur Festlegung der Retentionswerte wurde die Probe zusammen mit den genanzahligen α -Kohlenwasserstoffen von C₁₄H₃₄ bis C₃₂H₆₄ injiziert. Die Berechnung erfolgte aufgrund der von einem Integrator (Spectra-Physics, Autolab System I) ausgedruckten Verweilzeiten der Kohlenwasserstoffe und der Cannabinoide ($\Delta t \pm 0.02$).

Die ¹H-NMR-Spektren wurden auf einem Varian HA-100 Spektrometer, das ¹³C-NMR-Spektrum auf einem Varian XL-100 Spektrometer bei jeweils 100 MHz mit Tetramethylsilan als internem Standard registriert. Als Lösungsmittel diente CDCl₃.

IR-Spektren wurden auf einem Perkin Elmer 621 Spektrometer aufgenommen. Da die Cannabinoide nicht kristallin vorlagen, mussten sie als Substanzfilm zwischen zwei KBr-Feinster aufgetragen werden.

Aufarbeitung der Haschischprobe. Eine Haschischprobe unbekannter Herkunft (107 g; grüner Afghan) wurde in einem Mixer zerkleinert und mit CH₂Cl₂/C₂H₅OH (1:1) 2 x mazeriert. Das Filtrat wurde i. Vak. eingengegnet und der in Eisigester aufgenommene Rückstand nach nochmaligem Filtrieren mit Wasser, mit 5% iger NaOH/2 %iger NaHSO₃-Lösung³ und wieder mit Wasser ausge schüttet und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Filtern und dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. konnten so 20.41 g Neutralstoffe gewonnen werden, die anteilweise (bis zu 10 g) an 500 g Sephadex LH-20 in einer Serva Standardsäule SR 25/100 mit 1,2-Dichlorehthan als Laufmittel getrennt wurden. Die Einteilung der eluierten Anteile erfolgte nach dünnenschichtchromatographischer Kontrolle zweckmässigerweise in 6 Fraktionen: Vorfraction mit Pflanzenfarbstoffen, Vor-, THC-, CBD-, CBN- und Restfraktion.¹

1.74 g einer Vorfraction wurden durch préparative Gaschromatographie getrennt. Die 44.3 mg der hinter CBD aufgefangenen Fraktion mit der Verbindung 2 (MG 328) als Hauptponente wurde 2 x dünnenschichtchromatographisch (DC-Platten 20 × 20 cm; Merck) mit Cyclohexan: Dioxan 88:12 (3x) und Bezoal (5x) als Laufmittel getrennt. Dadurch konnten 15.3 mg 2 und 6.3 mg Cannabichromanon (1) als amorphe Substanzen isoliert werden.

Charakterisierung der Verbindungen und Beschreibung der Umsetzungen

Cannabichromanon (2). ¹H-NMR: δ = 0.88 (3 H, t) ω -CH₃, 1.26 und 1.46 (je 3 H, s) gem. CH₃, 2.08 (3 H, s) Acyl-CH₃, 3.62 (1 H, t) C-3 Proton, 6.48, 6.80 und 7.22 ppm (je 1 H, s) drei aromatische Protonen an C-8, C-6 und C-2. IR (cm⁻¹): 1716, 1640, 1630, 1570, 1495, 1428, 1388, 1370, 1095, 1035, 838. ¹³C-NMR: 136.9 (d) C-2, 114.4 C-2a, 115.5 C-2b, 41.7 (d) C-3, 81.7 (s) C-4, 153.9 C-5a, 103.2 (d) C-6, 142.5 (s) C-7, 107.6 (d) C-8, 148.9 C-8a, 24.8 (q) und 30.0 gem. C-4-Methyl, 23.8 (t) C-1, 41.2 (t) C-2', 207.8 C-3', 27.0 (q) C-4', 37.0 (t) C-1', 31.5 (t) C-2'', 31.7 (t) C-3'', 22.5 (t) C-4'' und 14.0 (q) C-5''. *t*_g-Wert: 23.78. MS: s. Abb. 3; M⁺ 328 (C₂₁H₂₆O₃), m/e 287 (C₁₉H₂₂O₃; C₁₈H₂₁O₃ etwa 5:1) 270 (C₁₉H₂₂O₂), 258 (C₁₇H₂₂O₂), 214 (C₁₄H₁₈O₂), 202 (C₁₃H₁₈O₂). TMS-Derivate: Trimethylsilylether wurden wie in Lit. 9 beschrieben unter zusätzlicher Zugabe von 3 μl Pyridin dargestellt. *t*_g-Wert: 24.98. MS: M⁺ 400 (43), 385 (8), 330 (17), 310 (6), 258 (4), 257 (4), 143 (100).

Deuterierung: Etwa 1 mg des Cannabinoide wurde in 1.5 ml CH₃OD gelöst und mit einem Körnchen Na₂CO₃ (wasserfrei) sowie bis zur beginnenden Trübung mit D₂O versetzt. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde 10 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend am Rotationsverdampfer i. Vak. zur Trockene einge dampft. Nach sechsmaliger Wiederholung dieses Verfahrens wurde in Methylechlorid aufgenommen, über Watte filtriert, mit etwas Methanol versetzt und unter Stickstoff einge dampft. MS: (Direkteinlass): M⁺ 333 (100), 290 (10), 287

(65), 270 (15), 259 (41), 214 (25). TMS-Derivat: M⁺ 404 (37), 330 (11), 147 (100). LAH-Reduktion: M⁺ 335 (100), 292 (80), 257 (71).

Reduktion mit Lithiumaluminimumhydrid (LAH): 1 mg des Cannabinoids wurden in einem kleinen verschlossbaren Kolben in 1 ml trockenem über LAH aufbewahrtem Ether gelöst, mit einer zusätzlichen Spatelspitze LAH versehen und 2 h verschlossen bei 35°C im Trockenschrank aufbewahrt. Die übliche Aufarbeitung ergab in hoher Ausbeute den Alkohol. *t*_g-Wert: 24.72. MS: M⁺ 330 (C₂₁H₂₆O₃; 100), 287 (C₁₉H₂₂O₃; 86), 257 (C₁₇H₂₁O₂; 97), 230 (C₁₅H₁₈O₂; 45), 214 (C₁₄H₁₈O₂; 24), 205 (C₁₃H₁₇O₂; 42). TMS-Derivat: M⁺ 402 (61), 312 (100), 297 (41), 257 (79), 214 (17). Acetat: M⁺ 372 (50), 312 (75), 297 (35), 257 (100), 214 (37).

Hydrierung: Zur Hydrierung wurden bis zu 2 mg des Cannabinoids in maximal 3 ml Ethanol gelöst und mit einer Spatelspitze Pd/CaCO₃ (Merck) versetzt. Die Umsetzung erfolgte in 60 h unter Röhren (Magnetrührer) bei Raumtemp. und Normaldruck in einer Wasserstoffatmosphäre. Zur Abtrennung des Katalysators wurde der Hals eines Glastrichters mit Glaswolle verstopft und mit etwas Kieselgel HR (Merck) beschichtet. Nach dem Durchfeuchten mit reinem Ethanol wurde die Suspension aufgetragen und nach dem Durchlaufen mit wenig Ethanol nachgeschüttet. Das eingedampfte amorphe Produkt wurde weiter untersucht. *t*_g-Wert: 24.39. MS: M⁺ 330 (C₂₁H₂₆O₃; 21) 259 (3), 205 (C₁₉H₂₂O₃; 100), 204 (C₁₇H₂₁O₂; 16), 161 (8), 148 (C₁₆H₂₀O₂; 56), 147 (7), 135 (12), 120 (6), 43 (16). TMS-Derivat: M⁺ 402 (60), 346 (30), 312 (23), 297 (24), 205 (80), 197 (25), 183 (28), 148 (67), 143 (100), 130 (35). LAH-Reduktion: (wie oben): M⁺ 332 (20), 205 (100), 204 (21), 148 (58). Deuterierung: (wie oben): M⁺ 335 (11), 205 (100), 148 (42) davon das TMS-Derivat: M⁺ 406 (51), 205 (49), 148 (44), 147 (100).

Ozonolyse: 1.5 mg des Cannabinoids wurden in einem breiten Reagenzglas mit Schliff in 2 ml Ethanol gelöst. Das Reagenzglas wurde mit einem Schliffstopfen verschlossen, der mit einem Gaseinleitrohr, das in einer in die Lösung ein tauchenden Fritte endete, und einem offenen Glasrohr versehen war. Die Lösung wurde auf -78°C geführt und in 8 sec langsam von 28 ml eines O₃/O₂-Gemisches (etwa 4% Ozon, gebildet in Ozogenerator Modell 502/Fischer Labor- und Verfahrenstechnik) durchströmt. Die Reaktionslösung wurde in 2 h auf -10°C erwärmt und dann mit 2 mg NaJ und einem Tropfen Eisigäure versetzt. Nach 45 min bei Raumtemp. wurde gebildetes Jod mit 10%iger Na₂S₂O₃-Lösung reduziert und die gesamte Mischung unter Stickstoff einge dampft. Der Rückstand wurde zwischen Eisigester und Wasser verteilt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer i. Vak. abdestilliert. Als Hauptprodukt konnte Cannabichromanon (1) aufgrund des Massenspektrums, des Retentionswertes und nach Coinjektion am Glaskapillargaschromatographen nachgewiesen werden.

Cannabichromonosäuremethylester (3). 164 mg der Fraktion der wasserlöslichen Cannabinoide¹ wurden mit Diazomethan verestert. Nach zweimaliger Trennung mit Benzol/5% Eisigester und reinem Benzol als Laufmittel konnten 9 mg des Cannabichromonosäuremethylesters mit dem Molekulargewicht 386 gewonnen werden. ¹H-NMR δ = 0.90 (3 H, t) ω -CH₃, 1.28 und 1.48 (je 3 H, s) gem. CH₃, 2.09 (3 H, s) Acyl-CH₃, 3.64 (1 H, t) C-3 Proton, 3.95 (3 H, s) Estermethyl, 6.54 und 7.33 ppm (je 1 H, s), zwei arom. Protonen an C-8 und C-2. IR (cm⁻¹): 1735 (Schauder), 1715, 1638, 1620, 1570, 1488, 1430, 1385, 1370, 1245, 1105, 1040. MS und *t*_g-Wert s. Lit.¹ TMS-Derivat (Darstellung s. oben): M⁺ 458 (3), 388 (10), 284 (4), 143 (100).

Hydrierung: Der Ester wurde in Methanol gelöst, mit etwas Eisigäure und Pd/C versetzt und 6 Tage wie oben hydriert. Die gleiche Aufarbeitung ergab das Dihydroderivat. *t*_g-Wert: 27.73. MS: M⁺ 388 (C₂₂H₃₀O₄; 18), 357 (7), 313 (5), 263 (C₂₁H₂₉O₄; 100), 262 (C₁₉H₂₈O₄; 11), 231 (17), 206 (68), 193 (10), 43 (11).

Ozonolyse (Bedingungen wie oben angegeben): Produkt Cannabichromonosäuremethylester. *t*_g-Wert: 26.86 (±0.05). MS: M⁺ 390 (C₂₂H₃₀O₄; 37), 375 (24), 359 (26), 358 (32), 343 (C₂₁H₂₉O₃; 100), 334 (9), 315 (36), 305 (10), 302 (C₁₉H₂₈O₃; 29), 301 (17), 287 (11), 273 (C₁₈H₂₇O₄; 17), 265 (5), 264 (C₁₈H₂₆O₃; 3), 233 (C₁₈H₂₅O₄; 43), 208 (C₁₈H₂₆O₂; 29), 204 (9), 189 (13), 176 (23), 108 (8), 43 (36).

Cannabichromanon (1). ¹H-NMR: 0.90 (3 H, t) ω -CH₃, 1.42

und 1.47 (je 3 H, s) gem. CH₃, 2.14 (3 H, s) Acyl-CH₃, 6.23 und 6.30 ppm (je 1 H, d, 1.5 Hz); ein scharfes offacet-Signal verschwindet nach D₂O-Behandlung. IR (cm⁻¹): 1715, 1640, 1568, 1436, 1372, 1210, 1072, 735. 3'-Enol-5-diTMS-Derivat: M⁺ 476 (27), 461 (54), 391 (16), 334 (11), 331 (26), 319 (100), 303 (23), 279 (14), 246 (9), 222 (11), 197 (9), 143 (66), 73 (79). Die C₇-Homologen des Cannabimuronon und des Methylesters entsprechen den Peaks 3 und 28 in.¹

Dankesagungen.—Wir danken dem Landeskriminalpolizeiamt Hannover für die Überlassung der Haschischprobe, Herrn Dr. J. Reiner für die Herstellung der Glaskapillarsäulen und Herrn Dr. G. Remberg für die Bestimmung der Hochauflösungswerte. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie sowie der Robert-Pfleger-Stiftung danken wir für Sachmittel. H. Grote dankt der Fritz ter Meer-Stiftung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für aufeinanderfolgende Stipendien.

LITERATUR

- ¹H. Grote und G. Spitteler, *J. Chromatogr.* 154 (1978) 13–23.
- ²D. J. Harvey und W. D. M. Paton, In *Marijuana: Chemistry, Biochemistry and Cellular Effects*, Herausgeber: G. G. Nahas, W. D. M. Paton und I. E. Ishaayaan-Heikkila, S. 93. Springer, New York (1976).
- ³A. Shani und R. Mechoulam, *Tetrahedron* 30, 2437 (1974).
- ⁴H. Budzikiewicz, C. Djerasi und D. H. Williams *Structure Elucidation of Natural Products*, Vol. 1, S. 19. Holden Day, San Francisco (1964).
- ⁵J. Drozd, *J. Chromatogr.* 113, 303 (1975).
- ⁶J. Friedrich-Fiechtl und G. Spitteler, *Tetrahedron* 31, 479 (1975).
- ⁷J. Friedrich-Fiechtl, Promotionschrift, Göttingen (1974).
- ⁸H. Budzikiewicz, R. T. Alpin, D. A. Lighthner, C. Djerasi, R. Mechoulam und Y. Gaoni, *Tetrahedron* 21, 1881 (1965).
- ⁹R. Mechoulam, N. K. McCallum und S. Burstein, *Chem. Rev.* 76, 75 (1976).
- ¹⁰J. D. Roberts, *Organ. Synth.* 41, 41 (1961).
- ¹¹A. v. Wacek, H. O. Eppinger und A. v. Bézard, *Chem. Ber.* 73, 521 (1940).
- ¹²J. Entel, C. H. Ruof und H. C. Howard, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 4152 (1951).
- ¹³G. Spitteler, in *Advances in Heterocyclic Chemistry* Vol. 3, S. 301. Academic Press, New York (1966).
- ¹⁴B. D. Cavell und J. MacMillan, *J. Chem. Soc. C*, 310 (1967).
- ¹⁵P. J. Black und M. L. Heffernan, *Aust. J. Chem.* 18, 353 (1965).
- ¹⁶H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, S. 103/104. Thieme Verlag, Stuttgart (1973).
- ¹⁷D. J. Harvey, *J. Pharm. Pharmacol.* 29, 286 (1976).
- ¹⁸Y. Shoyama, H. Hitotoishi, M. Oda, T. Somehara und J. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* 23, 1894 (1975).
- ¹⁹H. Grote, Promotionschrift, Göttingen (1978).
- ²⁰W. R. Chan, K. E. Magnus und H. A. Watson, *Experientia* 32, 283 (1976).
- ²¹F. J. E. M. Küppers, R. J. J. C. Lousberg, C. A. L. Bercht, C. A. Samelink, J. K. Terlow, W. Heerma und A. Laven, *Tetrahedron* 29, 2797 (1973).
- ²²L. Vollmer, D. Bienick und F. Korte, *Tetrahedron Letters* 145 (1969).
- ²³T. B. Vree, D. D. Breimer, C. R. M. van Ginneken, J. M. van Roosum, R. A. de Zeeuw und A. H. Witte, *Clin. Chim. Acta* 34, 365 (1971).
- ²⁴C. A. L. Bercht, R. J. J. C. Lousberg, F. J. E. M. Küppers und C. A. Samelink, *Phytochem.* 13, 619 (1974).
- ²⁵E. W. Gill, *J. Chem. Soc. C*, 579 (1971).
- ²⁶F. W. H. M. Merkus, *Nature* 232, 579 (1970).
- ²⁷U. Claussen, F. von Spulak und F. Korte, *Tetrahedron* 22, 1477 (1966).
- ²⁸U. Claussen, H.-W. Fehhaber und F. Korte, *Ibid.* 22, 3535 (1966).
- ²⁹T. Yamauchi, Y. Shoyama, Y. Matsuo und I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* 16, 1164 (1968).
- ³⁰H. Hendriks, T. M. Malingré, S. Battermann und R. Bos, *Phytochem.* 16, 719 (1977).