

# NEUE CANNABINOIDE—III<sup>1</sup>

## 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 Germany\*

(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 Benzofurankelett und eine Oxobutyl-seitenkette trägt, isoliert werden. Die Struktur wurde durch Überführung von 2 im Zuge einer Ozonolyse in das bekannte Cannabichromanon (1) bestimmt. Verbindungen gleichen Skeletyps treten als Begleitsubstanzen auf.

**Abstract**—The so far unknown cannabicumaronon (2) with a benzofuran skeleton 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 Spurencannabinoiden 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.<sup>2</sup> 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 Mazieren mit Ethanol/Methylenchlorid und anschließender Extraktion in einer Soxhletapparatur gewonnener Haschischextrakt wurde im Schütteltrichter von gut wasserlöslichen<sup>1</sup> und sauren<sup>3</sup> Bestandteilen befreit und als Neutralextrakt (s. GC Abb. 1) an Sephadex LH-20 mit 1,2-Dichlorethan als Laufmittel aufgetrennt.

Nach dünn-schichtchromatographischer Überprüfung konnten Fraktionen der verhältnismässig reinen Hauptcannabinoiden 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 Spurencannabinoiden angereichert. Zweckmässigerweise teilt man die Vorfraktion noch einmal auf, weil zu Beginn vor allem Pflanzenfarbstoffe eluiert werden, die dünn-schichtchromatographisch (ohne Anfärben) erkennbar sind.

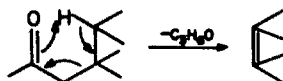
In der pflanzenfarbstofffreien Vorfraktion war ein Cannabinoid der Masse 328 (2; Peak Nr. 10 in den Gaschromatogrammen) in angereicherter Menge enthalten (s. GC Abb. 1 und 2). Es konnte durch präparative Gaschromatographie abgetrennt und nach zweimaliger dünn-schichtchromatographischer Reinigung als 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  $C_{21}H_{28}O_3$  bestimmt. Aus dem Massenspektrum des Cannabinoide (Abb. 3) kann aufgrund des M-43 Schlüsselions und des Ions der Masse 43 auf das Vorliegen einer Acetylgruppe geschlossen werden.

Diese Vermutung wird bestätigt durch das Auftreten einer Carbonylbande bei  $1715\text{ cm}^{-1}$  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  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatome gegen Deuterium ausgetauscht.<sup>4</sup> Das Massenspektrum (Direkt-einlass) des Reaktionsproduktes 2 zeigt einen Anstieg des Molekulargewichtes um 5 Masseneinheiten (ME) und weist damit auf das Vorliegen einer Acetylgruppe hin (Strukturteil a). Dieser Befund wird durch das Auftreten von Schlüsselionen 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.<sup>5</sup> Nur mit Silylierungsreagenzien 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  $C_{21}H_{28}OSi(CH_3)_3$ , bestimmt durch Hochauflösung] lässt—unter Berücksichtigung des Deuteriumaustausches—vielmehr auf das Vor-

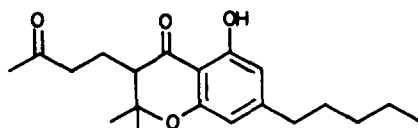
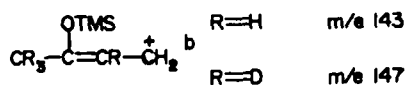
Tabelle 1. Zuordnung der Peaks in den Gaschromatogrammen Abbs. 1 und 2

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

\*Zuordnung erfolgte durch Koinjektion.

<sup>b)</sup>Nicht einheitliche Peaks.<sup>c)</sup>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)<sup>6,7</sup> 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 Schlüsselion der Masse 143

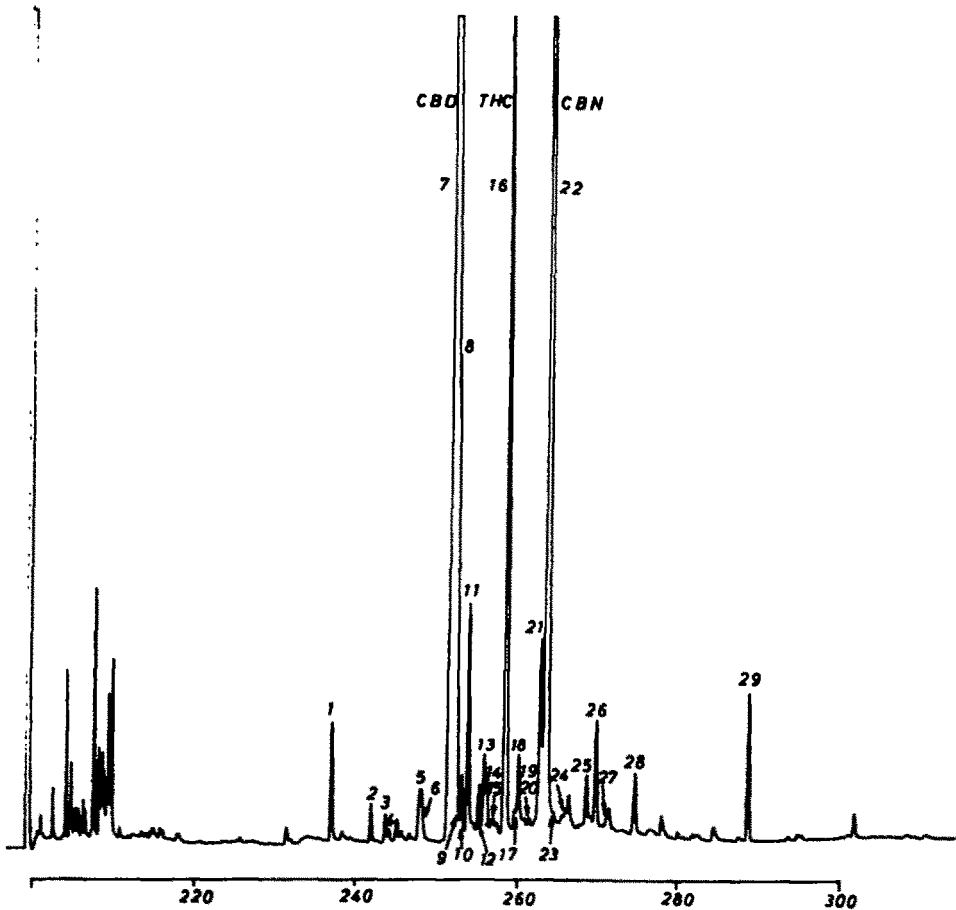


Abb. 1. Gaschromatogramm der Haschischneutralfraktion.

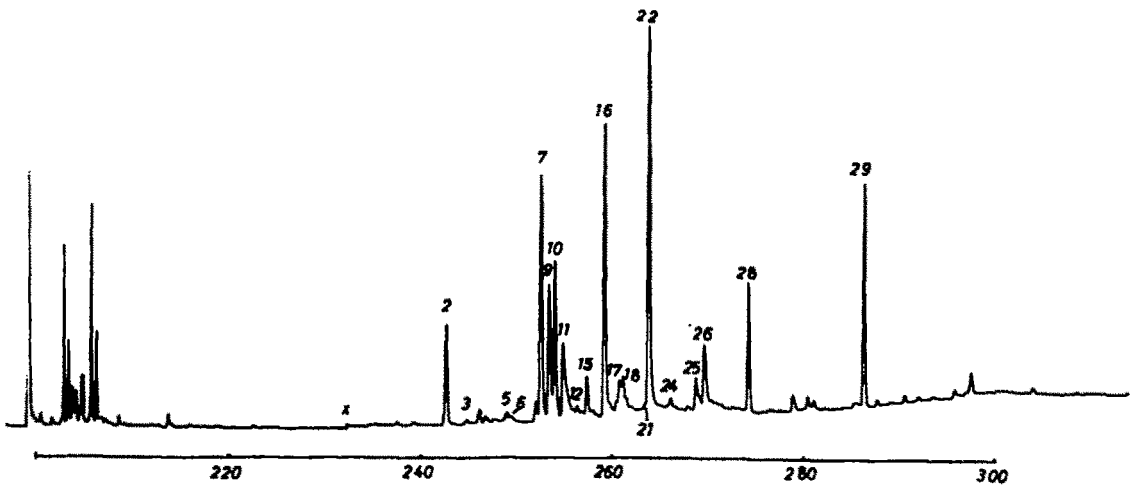


Abb. 2. Gaschromatogramm der Vorfraktion.

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  $^2\text{H}$ -Atomen an, das Spaltstück der Masse 143 ist zur Masse 147 verschoben.

Bei der fünfmal deuterierten Verbindung 2a ist anstelle der  $\text{CH}_3\text{CO}$ - eine  $\text{CD}_3\text{CO}$ -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  $\text{C}_3\text{H}_7$  entstehen. Solche Spaltreaktionen sind typisch für Cannabinoide mit dem Strukturteil d.<sup>9</sup> Gestützt wird dieser Befund durch zwei Singulettis im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum bei  $\delta = 1.26$  und  $1.46$  ppm (je 3H).

Die für Hauptcannabinoide übliche Pentyl-seitenkette<sup>9</sup> (Strukturteil e) lässt sich durch die Butenabspaltung aus

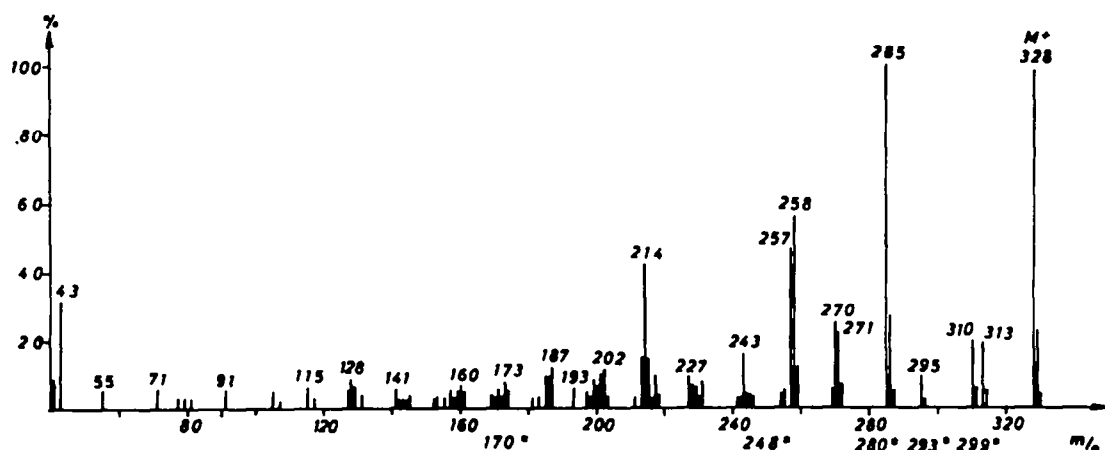
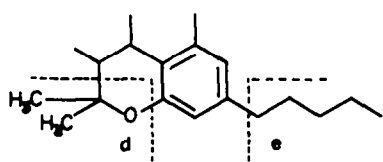


Abb. 3. Massenspektrum des Cannabicumaronons (2).

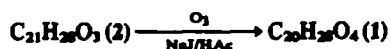


dem Molekülion ( $m/e$  328  $\rightarrow$  272) sowie aus dem Auftreten der Ionen bei  $m/e$  214 und 202, die durch Verlust von  $C_4H_8$  aus dem Bruchstück der Masse 270 und 258 entstehen, erkennen<sup>8</sup> (Abb. 3).

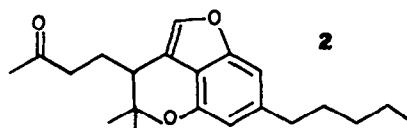
Aus der Bruttoformel lässt sich das Vorhandensein von 8 Doppelbindungsäquivalenten ableiten: 3 davon werden durch die  $\pi$ -Elektronen des Aromaten, eines durch die Carbonylgruppe beansprucht. Nimmt man an, dass die Verbindung so wie die meisten Cannabinoide neben dem Aromaten noch zwei weitere Cyclen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

Bei der Hydrierung mit  $Pd/CaCO_3$  in Ethanol wurde nach 60 h vollständige Umsetzung zum Dihydroderivat erreicht (2b; Massenzunahme um 2 Einheiten).

Zur Bestimmung der Lage der Doppelbindung wurde mit  $O_3$  umgesetzt, jedoch konnte nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten werden. Dagegen entstand bei einer Kurzzeitozonolyse<sup>10</sup> (8 sec bei einem Ozonfluss von etwa 0.14 ml/sec) Cannabichromanon (1), das wir schon früher als Haschischinhaltsstoff nachgewiesen haben.<sup>6,7</sup>



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 Doppelbindungskohlenstoffatom anstelle der Oxogruppe an C-4 befunden haben 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 *Cannabicumaronon* vorgeschlagen.

In Übereinstimmung mit Literaturangaben über die Ozonolyse von Benzofuran<sup>11</sup> müssen wir annehmen, dass bei der Reaktion zunächst die im Purteile gelegene Doppelbindung des Benzofuransystems angegriffen wird und der als Zwischenprodukt entstehende Ameisensäureester (1a) bei der Aufarbeitung unter Verlust von  $HCO_2H$  zu 1 verseift wird.

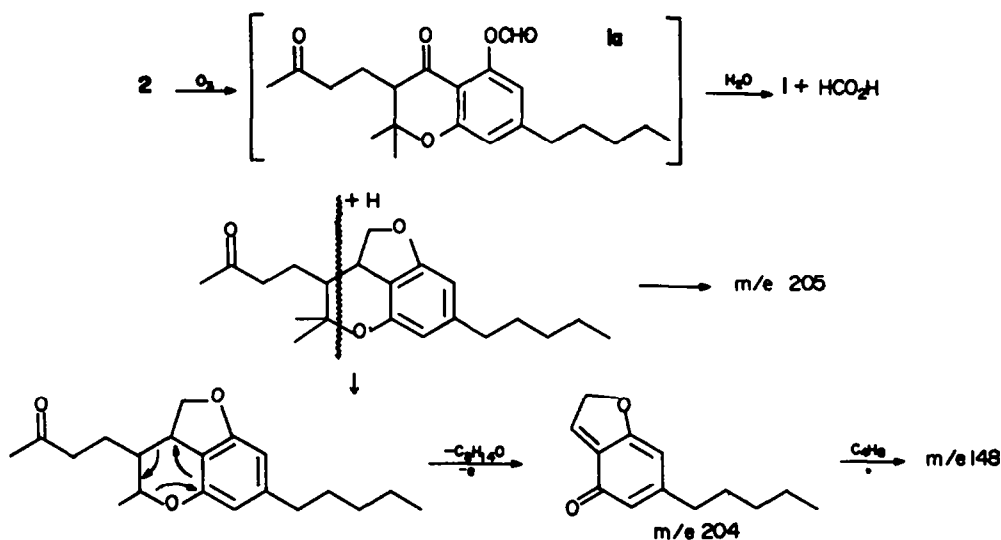
Mit der abgeleiteten Struktur können auch die lange Reaktionsdauer bei der Hydrierung<sup>12</sup> und die Bildung der Schlüsselionen der Masse 205 und 148 im Massenspektrum des dabei gebildeten Produktes (2b) erklärt werden: Der Basispeak im Spektrum des Hydrierungsproduktes bei  $m/e$  205 entsteht durch eine für Chromane typische Spaltung des Pyransystems unter Wasserstoffverschiebung.<sup>13</sup>

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 Benzofuranderivaten aus der Literatur<sup>14</sup> erfolgen, die das gleiche Substitutionsmuster aufweisen wie das Cannabicumaronon. 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  $\delta = 6.80$  ppm in Resonanz. Das Signal bei  $\delta = 7.22$  ppm im  $^1H$ -NMR-Spektrum von 2 ist dem Proton am C-Atom 2 zuzuordnen.

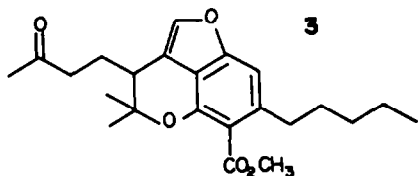
*Cannabicumarononsäuremethylester.* Als Hauptbestandteil in der Fraktion der wasserlöslichen Cannabinoide aus dem gleichen Haschischextrakt konnte die 3 entsprechende Säure nachgewiesen werden, die als Methylester isoliert wurde. Massenspektrometrische Untersuchungen ergaben für sie das Vorliegen des gleichen Grundgerüsts, das für Cannabicumaronon abgeleitet wurde.<sup>1</sup>

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 entsprechender Protonen sind kleiner als 0.10 ppm. Zusätzlich wird durch die Resonanzfrequenz bei  $\delta = 3.95$  ppm (3H) die Estermethylgruppe 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 Substituenteneinflüsse 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,<sup>16</sup> 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 Cannabinoide unter Stickstoff konnte die Säure nicht zu Cannabicumaronon decarboxyliert werden.<sup>17,18</sup> 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 Cannabichromanonsäuremethylesters interpretierbar sind.<sup>21</sup> 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 Grundgerüsts im Cannabicumaronon (2) und der Cannabinoidsäure in Form ihres Methylesters 3 ist damit sowohl durch spektroskopische als auch durch chemische Befunde bewiesen.

Das Neutralcannabinoid 2 und die Cannabicumarononsäure werden von den  $C_3$ -Homologen in der Fraktion der wasserlöslichen Cannabinoide begleitet.<sup>1</sup>

**Überlegungen zur Biogenese.** In der vorliegenden Arbeit wird nach Cannabichromanon (1)<sup>6,7</sup> die zweite Cannabinoidgrundstruktur beschrieben, in der eine 3-Oxobutyl-seitenkette enthalten ist. Die Analyse weiterer

Massenspektren von Haschischinhaltsstoffen macht das Vorliegen dieser Teilstruktur auch in anderen Cannabinoiden wahrscheinlich.<sup>7,19</sup> Das gibt zu der Vermutung Anlass, dass diese Seitenkette im Verlauf des biologischen Abbaues von (Haupt-) Cannabinoiden entsteht. Als Zwischenstufen wären z.B. für den THC-Abbau 2-Oxo- $\Delta^3$ -THC<sup>6,7</sup> und Cannabitriol<sup>20</sup> denkbar, für den CBD-Abbau auch Cannabidiol.<sup>3,21</sup>

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Die Massenspektren des Cannabicumaronons und der Reaktionsprodukte sowie die der Cannabicumarononsäurederivate wurden mit einer GC/MS-Kombination (silanisiertes Ganzglasystem) Varian MAT CH 7 aufgenommen. Die 1.5 m lange Glassäule (ID 1.8 mm) in dem Gaschromatograph 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 Trägergas diente Helium. Meist wurde bei einer Anfangstemperatur von 200°C mit 10°/min programmiert. Die Massenspektren wurden über das Varian Spektrosystem SS 100 erhalten.

Die in 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 Kapillarrohrchen 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/cm<sup>2</sup>).

Zur Festlegung der Retentionswerte wurde die Probe zusammen mit den geradzahigen  $\alpha$ -Kohlenwasserstoffen von C<sub>10</sub>H<sub>24</sub> bis C<sub>22</sub>H<sub>46</sub> injiziert. Die Berechnung erfolgte aufgrund der von einem Integrator (Spectra-Physics, Autolab System I) ausgedruckten Verweilzeiten der Kohlenwasserstoffe und der Cannabinoide ( $\Delta t_r \pm 0.02$ ).

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden auf einem Varian HA-100 Spektrometer, das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum auf einem Varian XL-100 Spektrometer bei jeweils 100 MHz mit Tetramethylsilan als internem Standard registriert. Als Lösungsmittel diente CDCl<sub>3</sub>.

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

**Aufarbeitung der Haschischprobe.** Eine Haschischprobe unbekannter Herkunft (107 g; grüner Afghan) wurde in einem Mixer zerkleinert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (1:1) 2× mazeriert. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedunstet und der in Essigester aufgenommene Rückstand nach nochmaligem Filtrieren mit Wasser, mit 5% iger NaOH/2 %iger NaHSO<sub>4</sub>-Lösung<sup>3</sup> und wieder mit Wasser ausgeschüttelt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Filtrieren und dem Abdestillieren 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-Dichlorethan als Laufmittel getrennt wurden. Die Einteilung der eluierten Anteile erfolgte nach dünnsschichtchromatographischer Kontrolle zweckmäßigerweise in 6 Fraktionen: Vorfraction mit Pflanzenfarbstoffen, Vor-, THC-, CBD-, CBN- und Restfraction.<sup>19</sup>

1.74 g einer Vorfraction wurden durch präparative Gaschromatographie getrennt. Die 44.3 mg der hinter CBD aufgefangenen Fraktion mit der Verbindung 2 (MG 328) als Hauptkomponente wurde 2× dünnsschichtchromatographisch (DC-Platten 20×20 cm; Merck) mit Cyclohexan: Dioxan 88:12 (3×) und Benzol (5×) 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

**Cannabicumaronon (2).** <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 0.88 (3 H, t)  $\omega$ -CH<sub>3</sub>, 1.26 und 1.46 (je 3 H, s) gem. CH<sub>3</sub>, 2.08 (3 H, s) Acyl-CH<sub>3</sub>, 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<sup>-1</sup>): 1716, 1640, 1630, 1570, 1495, 1428, 1388, 1370, 1095, 1035, 838. <sup>13</sup>C-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''.  $t_R$ -Wert: 23.78. MS: s. Abb. 3; M<sup>+</sup> 328 (C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>), m/e 287 (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> etwa 5:1) 270 (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>), 258 (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>), 214 (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>), 202 (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>). TMS-Derivate: Trimethylsilyl-ether wurden wie in Lit. 9 beschrieben unter zusätzlicher Zugabe von 3  $\mu$ l Pyridin dargestellt.  $t_R$ -Wert: 24.98. MS: M<sup>+</sup> 400 (43), 385 (8), 330 (17), 310 (6), 258 (4), 257 (4), 143 (100).

**Deuterierung:** Etwa 1 mg des Cannabinoids wurde in 1.5 ml CH<sub>2</sub>OD gelöst und mit einem Körnchen Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (wasserfrei) sowie bis zur beginnenden Trübung mit D<sub>2</sub>O versetzt. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde 10 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend am Rotationsverdampfer i. Vak. zur Trockene eingedunstet. Nach sechsmaliger Wiederholung dieses Verfahrens wurde in Methylencchlorid aufgenommen, über Watte filtriert, mit etwas Methanol versetzt und unter Stickstoff eingedunstet. MS: (Direkteinlass): M<sup>+</sup> 333 (100), 290 (10), 287

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

**Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH):** 1 mg des Cannabinoids wurden in einem kleinen verschlossbaren Kolben in 1 ml trockenem über LAH aufbewahrtm Ether gelöst, mit einer zusätzlichen Spatelspitze LAH versetzt und 2 h verschlossen bei 35°C im Trockenschrank aufbewahrt. Die übliche Aufarbeitung ergab in hoher Ausbeute den Alkohol.  $t_R$ -Wert: 24.27. MS: M<sup>+</sup> 330 (C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>: 100), 287 (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>: 86), 257 (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: 97), 230 (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: 45), 214 (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: 24), 205 (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: 42). TMS-Derivat: M<sup>+</sup> 402 (61), 312 (100), 297 (41), 257 (79), 214 (17). Acetat: M<sup>+</sup> 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/CaCO<sub>3</sub> (Merck) versetzt. Die Umsetzung erfolgte in 60 h unter Rühren (Magnetrührer) bei Raumtemp. und Normaldruck in einer Wasserstoffatmosphäre. Zur Abtrennung des Katalysators wurde der Hals eines Glasrichters 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 nachgespült. Das eingedampfte amorphe Produkt wurde weiter untersucht.  $t_R$ -Wert: 24.39. MS: M<sup>+</sup> 330 (C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>: 21) 259 (3), 205 (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>: 100), 204 (C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>: 16), 161 (8), 148 (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 56), 147 (7), 135 (12), 120 (6), 43 (16). TMS-Derivat: M<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 332 (20), 205 (100), 204 (21), 148 (58). Deuterierung: (wie oben): M<sup>+</sup> 335 (11), 205 (100), 148 (42) davon das TMS-Derivat: M<sup>+</sup> 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 eintauchenden Fritte endete, und einem offenen Glasrohr versehen war. Die Lösung wurde auf -78°C gekühlt und in 8 sec langsam von 28 ml eines O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub>-Gemisches (etwa 4% Ozon, gebildet in Ozongenerator Modell 502/Fischer Labor- und Verfahrenstechnik) durchströmt. Die Reaktionslösung wurde in 2 h auf -10°C erwärmt und dann mit 2 mg NaI und einem Tropfen Essigsäure versetzt. Nach 45 min bei Raumtemp. wurde gebildetes Jod mit 10%iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung reduziert und die gesamte Mischung unter Stickstoff eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Essigester und Wasser verteilt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer i. Vak. abdestilliert. Als Hauptprodukt konnte Cannabichromanon (1) aufgrund des Massenspektrums, des Retentionswertes und nach Coinjektion am Glaskapillargaschromatographen nachgewiesen werden.

**Cannabicumarononsäuremethylester (3).** 164 mg der Fraktion der wasserlöslichen Cannabinoide<sup>1</sup> wurden mit Diazomethan verestert. Nach zweimaliger Trennung mit Benzol/5% Essigester und reinem Benzol als Laufmittel konnten 9 mg des Cannabicumarononsäuremethylesters mit dem Molekulargewicht 386 gewonnen werden. <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 0.90 (3 H, t)  $\omega$ -CH<sub>3</sub>, 1.28 und 1.48 (je 3 H, s) gem. CH<sub>3</sub>, 2.09 (3 H, s) Acyl-CH<sub>3</sub>, 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<sup>-1</sup>): 1735 (Schulter), 1715, 1638, 1620, 1570, 1488, 1430, 1385, 1370, 1245, 1105, 1040. MS und  $t_R$ -Wert s. Lit.<sup>1</sup> TMS-Derivat (Darstellung s. oben): M<sup>+</sup> 458 (3), 388 (10), 284 (4), 143 (100).

**Hydrierung:** Der Ester wurde in Methanol gelöst, mit etwas Essigsäure und Pd/C versetzt und 6 Tage wie oben hydriert. Die gleiche Aufarbeitung ergab das Dihydroderivat.  $t_R$ -Wert: 27.73. MS: M<sup>+</sup> 388 (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>: 18), 357 (7), 313 (5), 263 (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 100), 262 (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: 11), 231 (17), 206 (68), 193 (10), 43 (11).

**Ozonolyse (Bedingungen wie oben angegeben):** Produkt Cannabichromanonsäuremethylester.  $t_R$ -Wert: 26.86 ( $\pm 0.05$ ). MS: M<sup>+</sup> 390 (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>: 37), 375 (24), 359 (26), 358 (32), 343 (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>: 100), 334 (9), 315 (36), 305 (10), 302 (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 29), 301 (17), 287 (11), 273 (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: 17), 265 (5), 264 (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 3), 233 (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: 43), 208 (C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 29), 204 (9), 189 (13), 176 (23), 108 (8), 43 (36).

**Cannabichromanon (1).** <sup>1</sup>H-NMR: 0.90 (3 H, t)  $\omega$ -CH<sub>3</sub>, 1.42

und 1.47 (je 3 H, s) gem.  $\text{CH}_3$ , 2.14 (3 H, s) Acyl- $\text{CH}_3$ , 6.23 und 6.30 ppm (je 1 H, d, 1.5 Hz); ein scharfes offset-Signal verschwindet nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Behandlung. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 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  $\text{C}_7$ -Homologen des Cannabicumaronon und des Methylesters entsprechen den Peaks 3 und 28 in.<sup>1</sup>

**Danksagungen**—Wir danken dem Landeskriminalpolizeamt 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

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