

NEUE INHALTSSTOFFE AUS DEM ÄTHERISCHEN ÖL VON CANNABIS SATIVA

Egon Stahl und Rüdiger Kunde
Institut für Pharmakognosie und Analytische Phytochemie
der Universität des Saarlandes, D - 6600 Saarbrücken 11

(Received in Germany 8 June 1973; received in UK for publication 18 June 1973)

Summary: The separation and identification of some new substances in the essential oil of cannabis sativa [Longifolen (I), Humulenepoxid-I (II) and - II (III), Caryophyllenol-I (IV), m-Mentha-1.8(9)-dien-5-ol (V)] are described.

Unsere Untersuchungen an Cannabis sativa L. var. narcotica hatten zum Ziel, die Bestandteile zu finden, auf welche die Haschisch-Suchhunde ⁺⁾ der Polizei- und Zolldienststellen ansprechen. Dabei stießen wir auf mehrere, bisher im Rauschhanf unbekannte Inhaltsstoffe. Die Gaschromatogramme mit Kapillarsäulen der durch Wasserdampfdestillation (1) gewonnenen lipophilen Inhaltsstoffe eines harzreichen, braunen libanesischen Haschischs ⁺⁺⁾ zeigten, daß die Mischung aus mindestens 230 Komponenten bestand.

In einem ersten Schritt wurden die Terpen- und Sesquiterpen-Kohlenwasserstoffe von den restlichen Komponenten über Aluminiumoxid "Woelm" (sauer, Akt. III) mit Petroläther (Kp. = 40 - 60°C) abgetrennt (2). Die gaschromatographische Untersuchung dieser Fraktion zeigte neben den bisher bekannten Terpenen eine große Anzahl von Sesquiterpenen, meist unter 1 proz. . In größeren Mengen waren nur β -Caryophyllen (ca. 23 %), Humulen (ca. 7 %) und ein unbekanntes Sesquiterpen A (ca. 33 %) enthalten. Durch präparative Gaschromatographie konnte nur ein Gemisch aus β -Caryophyllen und dem Sesquiterpen A erhalten werden. Es gelang jedoch, dieses Gemisch durch Säulen-Flüssig-Chromatographie (LC) an mit 3 proz. Silbernitrat imprägnierten Kieselgelsäulen präparativ aufzutrennen. Auf analog imprägnierten Kieselgel-Schichten zeigte Sesquiterpen A einen h_{Rf} -Wert von ca. 82, β -Caryophyllen von ca. 32 mit Petroläther (Kp. = 40 - 60°C) - Essigester (90 + 10) als Fließmittel.

Im Massenspektrum des Sesquiterpens A trat ein Molekülion der Masse 204 auf. Die Mikro-

hydrierung ergab das Vorhandensein einer Doppelbindung. Somit mußte das Sesquiterpen A die Summenformel $C_{15}H_{24}$ besitzen und nach der berechneten Anzahl der Doppelbindungsäquivalente aus drei Ringen bestehen. Nach den in der Literatur beschriebenen Sesquiterpenen konnte die Identität mit Longifolen (I) sichergestellt werden. Sowohl das Massenspektrum (3), das IR-Spektrum (4-6), sowie das 1H -NMR-Spektrum (7) waren identisch.

In gleicher chromatographischer Weise wurde die Epoxid-Fraktion mit Petroläther (Kp. = 40 - 60°C) - Essigester (90 + 10) eluiert. Auf mit 3 proz. Silbernitrat imprägnierten Kieselgel-Schichten konnte das Eluat in drei Zonen aufgetrennt werden. Mit der gleichen Fließmittelkombination (85 + 15) hatten die dc -Zonen folgende hRf -Werte: a) ca. 67, b) ca. 34, c) ca. 22. Es zeigte sich, daß die Zone a) mit dem bereits beschriebenen Caryophyllenepoxid identisch war. Der Hinweis, daß es sich bei den beiden anderen Zonen ebenfalls um Epoxide handelte, ergab sich einmal aus den hRf -Werten auf einer unimprägnierten Kieselgel-Schicht und zum anderen aus dem Vorhandensein von Epoxidbanden im IR-Spektrum bei ca. 862, 1045 und 1242 cm^{-1} . Beide Epoxide besaßen ein Molekulargewicht von 220 sowie eine Doppelbindung nach der Mikrohydrierung. Aus dem 1H -NMR-Spektrum der beiden Einring-Sesquiterpenepoxide ergaben sich Hinweise auf eine humulenartige Struktur. Durch Synthese der entsprechenden Humulenepoxide aus Humulen mit 4-Nitro-perbenzoesäure in Äther konnte die Identität der DC -, NMR -, IR - und MS -Werte von Zone b) mit Humulenepoxid-II (III) und Zone c) mit Humulenepoxid-I (II) nachgewiesen werden. Die erhaltenen Werte stimmten mit den Literaturdaten (8) überein.

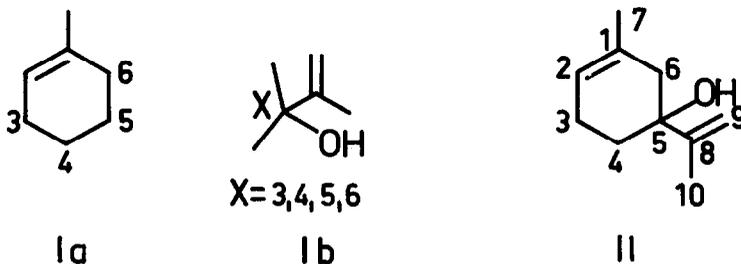
Die verbliebene Alkohol-Fraktion konnte durch zweimalige LC über Al_2O_3 (sauer, Akt. III) und anschließende LC über mit 3 proz. Silbernitrat-imprägniertem Kieselgel in einzelne Komponenten aufgetrennt werden. So wurden neben Fenchylalkohol und Linalool noch zwei weitere Alkohole identifiziert.

Bei dem einen handelte es sich um einen Sesquiterpenalkohol mit zwei Doppelbindungen und dem Molekulargewicht 220. 1H -NMR- und IR-Spektren gaben Hinweise auf ein Caryophyllenderivat. Die für Caryophyllene charakteristischen IR-Banden bei 1258 und 1288 cm^{-1} waren vorhanden. Das 1H -NMR-Spektrum zeigte zwei freistehende sowie eine an einer Doppelbindung stehende Methylgruppe, weiterhin ein an einer Ringdoppelbindung stehendes Proton sowie zwei an einer exocyclischen Doppelbindung stehende Protonen. Isomerisierungsversuche mit Caryophyllenepoxid an hochaktivem Al_2O_3 nach GUPTA und DEV (9) bewiesen, daß der isolierte Alkohol mit Caryophyllenol-I (IV) identisch war.

Bei dem anderen Alkohol handelte es sich um einen C_{10} -Körper. Das Massenspektrum zeigte folgende Ionen: 152 (M^+ , 11 %), 137 (16,5 %), 134 (6,7 %), 124 (19 %), 123 (30,5 %), 119 (45 %), 117 (47,5 %), 111 (13,3 %), 110 (12,2 %), 109 (24,5 %), 97 (29,5 %), 84 (71 %), 69 (100 %), 43 (53 %), 41 (49,5 %). Der Alkohol besaß zwei Doppelbindungen, wobei die

erste nach den IR-Daten eine trisubstituierte Ringdoppelbindung (3005 und 800 cm^{-1}) und die zweite eine exocyclische Doppelbindung (3087 und 897 cm^{-1}) sein mußte. Die Deutung der IR-Banden konnte durch das in CCl_4 aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gestützt werden. Es fand sich ein breiter Peak bei $\delta = 5,15$ ppm, der dem an der Ringdoppelbindung stehenden Proton zugeordnet werden konnte. Weiterhin traten bei $\delta = 4,67$ und $4,87$ ppm zwei Peaks auf, die den an der exocyclischen Doppelbindung stehenden Methylen-Protonen zukamen. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte zwei an einer Doppelbindung stehende Methylgruppen. Durch Vergleich mit Literaturwerten ähnlicher Substanzen konnte die Methylgruppe bei $\delta = 1,63$ ppm als an einer Ringdoppelbindung stehend und die Methylgruppe bei $\delta = 1,73$ ppm als an einer Isopropenylgruppe stehend zugeordnet werden. Aus den IR-Daten konnte auf eine tertiäre OH-Gruppe (3420 cm^{-1}) geschlossen werden.

Die vorliegenden Werte ergaben die Teilstrukturen I a und I b, die in 3, 4, 5 oder 6 des Ringes verbunden sein konnte. Eine Entscheidung konnte durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie unter Zuhilfenahme der erst in neuerer Zeit bekannt gewordenen Shiftreagenzien und gleichzeitigen Entkoppelungsexperimenten getroffen werden. Als besonders geeignet erwiesen sich die in CCl_4 besonders gut löslichen $\text{Pr}(\text{fod})_3$ und $\text{Eu}(\text{fod})_3$ Komplexe "Merck" (10). Es gelang die Auflösung der vorhandenen Protonen. Mit dem Pr-Komplex, der zu einer Hochfeldverschiebung der Protonensignale nach negativen δ -Werten führte, konnten besonders die Ring-



protonen gut erfaßt werden. Die auf die übliche Weise ermittelte Verschiebungsstärke der einzelnen Protonen spricht wie das IR-Spektrum für das Vorliegen eines tertiären Alkohols. Die Ringprotonen bei Zusatz von $0,55$ Mol $\text{Pr}(\text{fod})_3$ pro 1 Mol Alkohol lagen bei folgenden Werten: $\delta = -1,86$ (d), $-4,65$ (s), $-6,95$ (d), $-8,2$ (s), $-10,3$ (s) und $-11,7$ (d) [ppm] mit folgenden durch Entkoppelung gestützte Zuordnungen: 4a und e, 6e oder a, 3e und a, 6a oder e. Die erhaltenen Daten sprechen für eine Verknüpfung in 5-Stellung und damit für Struktur II, m-Mentha-1.8(9)-dien-5-ol (V).

Zur Zeit laufen Versuche, die Konformation des gefundenen Terpenalkohols mit Hilfe der McConnell-Gleichung (11) über ein Computerprogramm, das durch bestimmte Fehlerkri-

terien die mit den Experimentalwerten am besten übereinstimmende Konformation berechnet, zu bestimmen.

Die bisher mit Haschisch-Suchhunden ("Cocker Spaniel") durchgeführten Versuche ergaben, daß weder die Cannabinoide (THC, CBN, CBD usw.) noch die Kohlenwasserstoffe des ätherischen Öls beim Ansprechen der Hunde auf Haschisch eine Rolle spielen. Dagegen scheint eine in der sauerstoffhaltigen Sesquiterpen-Fraktion enthaltene Verbindung als Leitsubstanz aufzutreten. Weitere Einzelheiten (12).

- +) Veröffentlichung in Zeitschrift "Kriminalistik" 1973 in Vorbereitung
- ++) Wir danken dem Herrn Generalstaatsanwalt B. Persch, Saarbrücken, für die Überlassung größerer Mengen beschlagnahmten Haschischs.

Literatur:

1. E. Stahl, *Microchimica Acta* XL (4), 367 (1953)
2. V. Adhikari, Diss. Univ. d. Saarl., Saarbrücken 1965, S. 72
3. F. W. McLafferty, *Mass Spectrometry of Organic Ions*, 674, Academic Press 1963
4. Sadtler, *Standard Spectra* 1956, Nr. 7217
5. G. Dupont et al., *Bull. soc. chim. France* 1954, 1075
6. J.A. Wenninger u. R. L. Yates, *Journal of the AOAC* 1970, 949
7. Sukh Dev, *Tetrahedron* 9, 1 (1960)
8. N. P. Damodaran und Sukh Dev, *Tetrahedron* 24, 4113 (1968)
9. A. S. Gupta und Sukh Dev, *Tetrahedron* 27, 635 (1971)
10. E. Merck, *Kontakte* 1/72, 17
11. H. H. McConell u. R. E. Robertson, *J. chem. Phys.* 29, 1361 (1958)
12. R. Kunde, Diss. Univ. d. Saarl., Saarbrücken (in Vorbereitung)

Wir danken Herrn Prof. Dr. H. J. Schneider, Inst. f. Org. Chemie d. Univ. d. Saarlandes für die Beratung und Unterstützung bei der Interpretation der ^1H -NMR-Spektren.