

## NEUE CANNABINOIDE—1

J. FRIEDRICH-FIECHTL und G. SPITELLER\*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

(Received in Germany 10 April 1974; Received in the UK for publication 15 August 1974)

**Zusammenfassung**—Cannabisextrakte enthalten—wie sich durch Glaskapillargaschromatographie zeigen lässt—eine Reihe bisher unbekannter Cannabinoide. Durch mikropräparative Gaschromatographie und nachfolgende dünnschichtchromatographische Trennung konnten einige dieser neuen Cannabinoide in reiner Form erhalten werden. Sie wurden durch ihre Massenspektren charakterisiert.

Massenspektren, NMR-Spektren und mikrochemische Umsetzungen mit nachfolgender Untersuchung der Reaktionsprodukte in der Kombination Gaschromatograph-Massenspektrometer erlauben es, vier dieser Verbindungen die folgenden Strukturen zuzuteilen:

Cannabichromanon = 2,2-Dimethyl-5-hydroxy-3-(3-oxo-butyl)-7-pentyl-4-chromanon (1)

Cannabifuran = 1-Hydroxy-9-isopropyl-6-methyl-3-pentyl-dibenzofuran (3)

Dehydrocannabifuran = 1-Hydroxy-9-isopropenyl-6-methyl-3-pentyl-dibenzofuran (4)

2-Oxo- $\Delta^3$ -THC = 2-Oxo- $\Delta^3$ -tetrahydrocannabinol (5)

**Abstract**—Extracts of cannabis contain—as was shown by glass capillary chromatography—a number of so far unknown cannabinoids. They were obtained in pure state by micropreparative gas chromatography followed by thin layer chromatography. The new compounds were characterized by their mass spectra. The structures of four of these compounds were determined by mass spectra, NMR-spectra and microchemical reactions followed by an investigation of the reaction products by gas chromatography-mass spectrometry. The new compounds are:

Cannabichromanon = 2,2-Dimethyl-5-hydroxy-3-(3-oxo-butyl)-7-pentyl-4-chromanon (1)

Cannabifuran = 1-Hydroxy-9-isopropyl-6-methyl-3-pentyl-dibenzofuran (3)

Dehydrocannabifuran = 1-Hydroxy-9-isopropenyl-6-methyl-3-pentyl-dibenzofuran (4)

2-Oxo- $\Delta^3$ -THC = 2-Oxo- $\Delta^3$ -tetrahydrocannabinol (5)

### GASCHROMATOGRAPHISCHE ANALYSE VON CANNABISEXTRAKTEN

Hauptbestandteile von Cannabis-Extrakten sind das Cannabinol (CBN), das Cannabidiol (CBD) und Tetrahydrocannabinol (THC), deren gaschromatographische Trennung wiederholt beschrieben wurde.<sup>1-4</sup> Die Gaschromatographie wird auch vielfach zur quantitativen Bestimmung dieser Stoffe eingesetzt, wobei insbesondere Gewicht auf die Analyse von  $\Delta^1$ -THC gelegt wird, das für die psychoaktive Wirksamkeit verantwortlich gemacht wird.<sup>5,6</sup>

Bei der gaschromatographischen Untersuchung von Cyclohexan und Methanol-Extrakten von Haschisch unbekannter Herkunft (dem Aussehen nach "Grüner Afghan") beobachteten wir, dass neben den Peaks, die CBD, THC und CBN entsprachen, weitere kleine Peaks auftraten.

Massenspektren der in Kapillarröhrchen aufgefangenen Eluate wiesen darauf hin, dass alle im GC angezeigten Peaks Gemischen entsprachen und auch die als einheitlich angesehenen Peaks des CBD, THC und CBN noch weitere Cannabinoide enthielten. Beispielsweise stellt Peak 4 nach Ausweis des Massenspektrums (Abb 2) ein Gemisch von Verbindungen der Molekulargewichte 342, 332, 328 und 326 dar. Verbindungen dieser Molekulargewichte sind als Haschischbestandteile noch unbekannt.

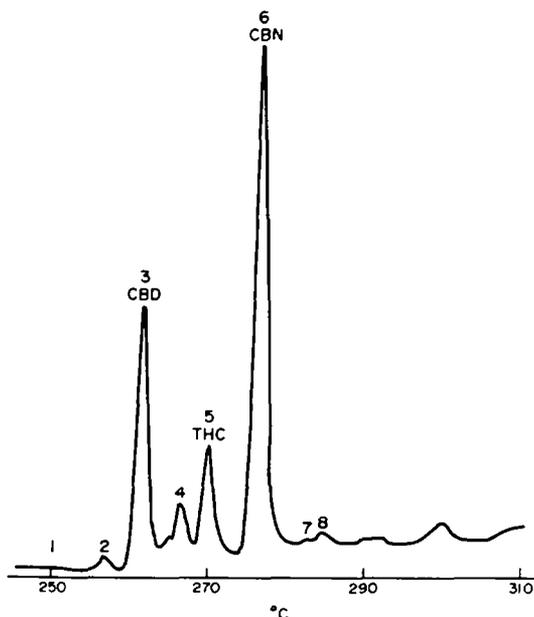


Abb 1. Gaschromatogramm eines Cyclohexan-Extraktes vom "Grünen Afghan" (s. experim. Teil).

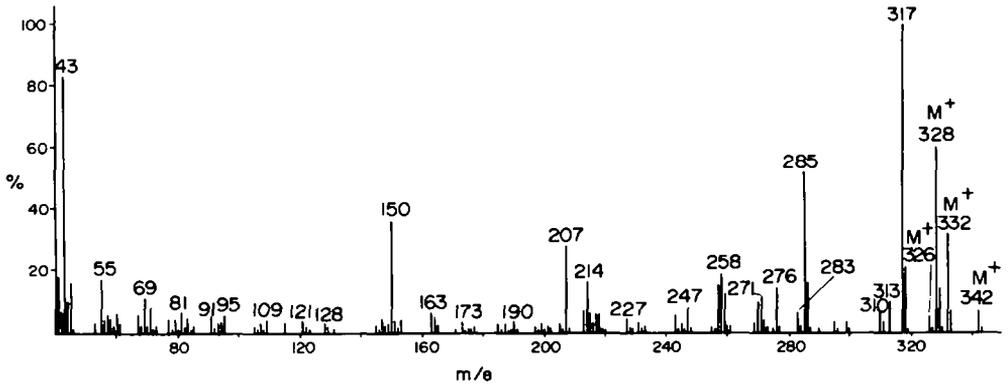


Abb 2. Massenspektrum des Peaks 4 des in Abb 1 reproduzierten Gaschromatogramms.

Eine vollständige Trennung von Haschischproben mit Hilfe gepackter gaschromatographischer Säulen ist daher nicht möglich. Damit ist auch eine quantitative Bestimmung der einzelnen Hauptkomponenten mit dieser Methode undurchführbar. Am besten wird diese Feststellung durch ein Gaschromatogramm des gleichen Cannabisextraktes untermauert, das mit einer Glaskapillarsäule aufgenommen wurde, mit der eine viel höhere Trennleistung erreichbar ist (Abb 3). Der THC-Peak (G. C. Abb 1) wird z. B. in mehrere Komponenten aufgespalten, die in fast vergleichbarer Menge vorhanden sind, so dass insbesondere die gaschromatographische THC-

Bestimmung mit gepackten Säulen einen viel höheren THC-Gehalt vortäuscht als dies tatsächlich der Fall ist.

Da Haschisch fast ausschliesslich "verraucht" wird, müssen die im Rauch enthaltenen Inhaltsstoffe für die psychotropen Effekte verantwortlich gemacht werden. Wie nachgewiesen wurde, hat natürlicher Cannabisextrakt eine stärkere Wirkung als eine seinem Gehalt entsprechende THC-Menge.<sup>7,8</sup> Entweder wird beim Rauchen THC gebildet oder Haschisch muss noch andere bisher unbekannte Wirkkomponenten enthalten.

Um dieses Problem zu lösen, verrauchten wir Proben des uns zur Verfügung stehenden "Grünen Afghan" in

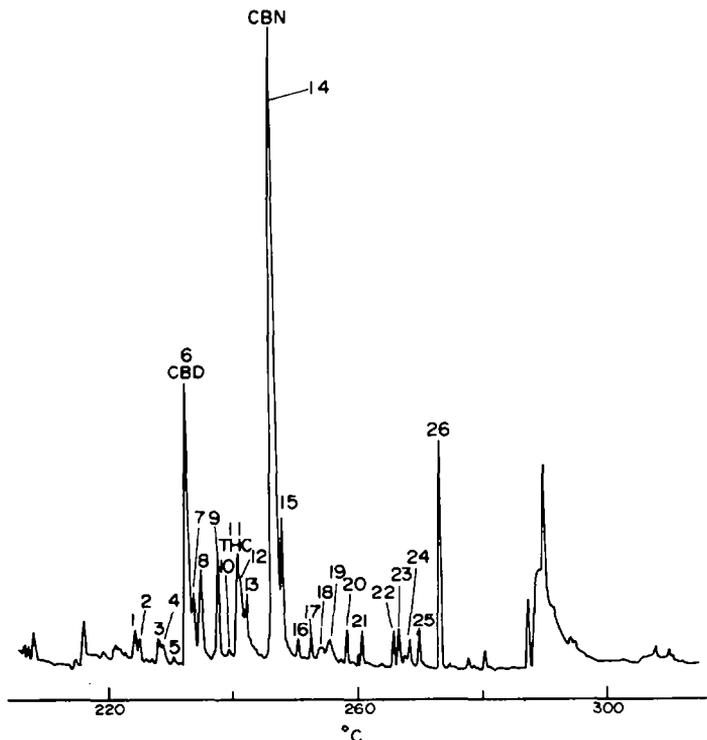


Abb 3. Glaskapillar-Gaschromatogramm des Cyclohexan-Extraktes vom "Grünen Afghan" (s. experim. Teil).



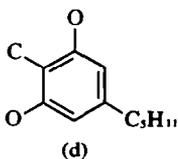
Tabelle 1. Massenspektren neuer Cannabinoide

m/e	Int. %	m/e	Int. %	m/e	Int. %	m/e	Int. %
Cannabichromanon (1)							
41	28	83	11	130·5	1·5	247	8
42	3·5	84	2	131	2	248	1
43	65	85	4	135	5	259	15
44	13	90	3·5	136	2	260	2
45	2·5	91	6·5	137	4	261	2
53	5·5	93	4·5	149	7	275	3
55	27	94	4	150	35	276	16
56	6	95	11	151	5·5	277	3
57	16	96	4·5	153	4	289	2
58	2	97	7	161	4·5	290	2
65	2	105	4	162	1	317	100
66	2	107	3·5	163	7	318	11
67	10	108	2	164	1·5	320	2
68	2·5	109	9	165	1·5	332 M <sup>+</sup>	34
69	19	110	2	190	5	333	7
70	4	111	6	191	2	334	1
71	14	115	3	205	5		
73	3	116·5	1·5	206	4		
77	4	117	2	207	31		
78	2	119	3	208	4	metastabile Ionen bei	
79	5	121	7	218	6	m/e	
81	13	122	3·5	219	2	303* (M <sup>+</sup> - ·CH <sub>3</sub> )	
82	4	123	6	233	1	212* (m/e 317 - C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O)	
Cannabifuran (3)				Dehydrocannabifuran (4)			
41	9	297	1·5	41	67	metastabile Ionen bei	
43	17	310	M <sup>+</sup> 100	42	2·5	m/e	
44	4	311	22	43	91	228* (M <sup>+</sup> - ·C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	
55	9	312	2	55	35	223* (m/e 252 - ·CH <sub>3</sub> )	
56	2			56	8	206·5* (M <sup>+</sup> - C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )	
57	7			57	21		
67	3			67	10		
69	8·5			68	1·5		
70	1			69	33		
71	3			70	1·5		
81	4·5			71	14		
82	1·5			81	12		
83	3·5			83	5		
95	5·5			91	5		
96	2·5			95	6		
97	4·5			97	5		
109	4			109	8		
110	2			178	3		
111	3			179	1		
119·5	2			208	3		
155·5	1			223	6		
165	2·5			224	2		
211	4			231	4		
223	2			235	5		
224	1·5			237	10		
225	3·5			238	2		
237	5·5			251	46·5		
238	7·5			252	90·5		
239	3·5			253	16		
251	2	metastabile Ionen bei		265	6		
253	12	m/e		267	1		
254	14	281* (M <sup>+</sup> - ·CH <sub>3</sub> )		308	M <sup>+</sup> 100		
295	75	224* (m/e 253 - ·CH <sub>3</sub> )		309	14·5		
296	16	208* (M <sup>+</sup> - C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )		310	1		

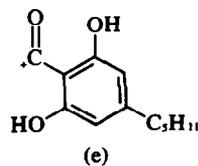
Tabelle I (Forts.)

m/e	Int. %	m/e	Int. %	m/e	Int. %	m/e	Int. %
2-Oxo- $\Delta^3$ -tetrahydrocannabinol (5)							
41	29	85	6	161	3	273	4
42	4	91	16	163	2	285	20
43	37	92	1	165	2.5	286	6
53	4	93	5	184	3	287	2
54	2	94	2	185	1	295	2
55	33	95	6.5	186	2	300	3
56	8	96	5.5	201	6	313	100
57	20	97	7	202	2	314	25
67	13	105	9.5	213	3.5	326	3
68	4	106	1	214	3	328	M <sup>+</sup> 58
69	24	107	3.5	228	5	329	14
70	6	109	8	229	2	330	4
71	11	110	1.5	241	3		
77	3	111	4.5	256	2.5		
79	6	115	7	257	1		
80	1	116	1	258	6	metastabile Ionen bei	
81	18	123	4	259	2	m/e	
82	6	135	2	269	5.5	299* (M <sup>+</sup> - ·CH <sub>3</sub> )	
83	12.5	136	1	261	4	259.5* (m/e 313 - CO)	
84	4	137	3.5	272	18	225.5*(M <sup>+</sup> - C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> )	
2-Oxo-hexahydrocannabinol							
41	62	95	9	163	5	260	12
42	8	97	3	173	3.5	261	7.5
43	80	103	4	174	10	274	36
44	23	105	8	175	4.5	275	10
49	13	107	11	176	1.5	285	3
51	4	109	17	177	2.5	287	20
53	7	115	9	178	3	288	8.5
55	65	116	2	187	3	302	8.5
56	17	117	3	188	4	313	2
57	51	119	2	189	2.5	315	16
58	6	121	5	193	22.5	316	5
59	16	122	3	194	2	330	M <sup>+</sup> 100
67	9	123	11	217	10	331	24
68	2	124	7	218	2	332	2.5
69	31	135	2	219	2		
70	2	136	8	221	2.5		
71	12	147	2.5	231	17		
77	9	149	5.5	232	2	metastabile Ionen bei	
79	14	151	4	233	1.5	m/e	
81	7.5	159	2.5	245	3	301* (M <sup>+</sup> - ·CH <sub>3</sub> )	
83	5	160	4	246	44	276* (M <sup>+</sup> - CO)	
91	17	161	6.5	247	13	228* (M <sup>+</sup> - C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> )	
93	5	162	2	259	37	217* (m/e 246 - ·CH <sub>3</sub> )	

bestehen sollten, so sind zwei Sauerstoffatome in *m*-Stellung und das fehlende Kohlenstoffatom in *p*-Stellung zur Pentylseitenkette zu plazieren (d):

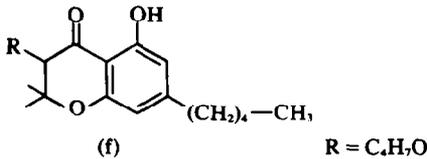


Spaltstücks der Masse 207 muss das dritte Sauerstoffatom am zur Seitenkette *p*-ständigen Kohlenstoffatom lokalisiert sein, so dass sich für das Spaltstück der Masse 207 die Formel (e) ergibt:

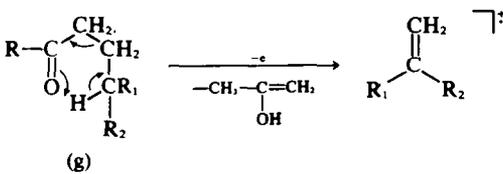


Unter Berücksichtigung des Wasserstoffgehalts des

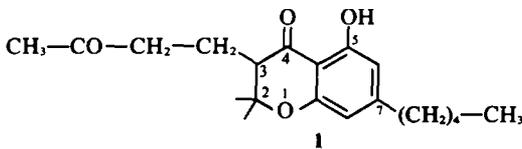
Die Bildung derartiger Spaltprodukte ist typisch für Chroman-4-one und ähnliche Verbindungen.<sup>11,12</sup> Vervollständigt man den heterocyclischen Ring, so ergibt sich für die Verbindung  $C_{20}H_{28}O_4$  folgende Teilstruktur (f):



Das Sauerstoffatom in der  $C_6H_7O$  Seitenkette muss wegen des geringen Wasserstoffgehalts als Ketogruppe vorliegen. Die Lage der Ketogruppe ist aus dem Spektrum ableitbar: Die Abspaltung von  $C_3H_6O$  entspricht formal dem Verlust von einem Molekül Aceton (Enolform) und deutet daraufhin, dass eine  $CH_3-CO-CH_2$  Gruppierung vorhanden ist (g):



Somit ergibt sich für die Verbindung die Struktur 1 eines 2,2-Dimethyl-5-hydroxy-3-(3-oxo-butyl)-7-pentyl-4-chromanons, für die wir den Trivialnamen

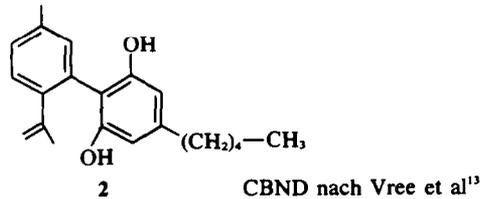


Cannabichromanon vorschlagen. Um diese Strukturableitung zu untermauern, wurde je eine Mikroprobe (0,2 mg) der Verbindung acetyliert und methyliert. Die Acetylierung verlief unvollständig und ergab nur zu 30% ein Monoacetat. Dies ist verständlich, weil die Reaktion durch Wasserstoffbrückenbindung zwischen der 4-ständigen Carbonylgruppe und der phenolischen Hydroxylgruppe behindert ist. Bei der Methylierung entstand ein Monomethyläther. In seinem Massenspektrum haben in Übereinstimmung mit der abgeleiteten Struktur alle Schlüsselionen eine um 14 Masseneinheiten gegenüber den Ionen der Ausgangsverbindung schwerere Masse.

### Cannabifuran 3

Aus den gesammelten Eluaten des Peak 7 im Gaschromatogramm (Abb 1) konnte durch Dünnschichtchromatographie eine Verbindung mit dem MG 310 isoliert werden. Diese Verbindung hat die Summenformel  $C_{21}H_{26}O_2$  und ist somit isomer zum CBN. Auch das Massenspektrum der Verbindung (Tabelle 1) ist sehr ähnlich dem des CBN.<sup>9</sup>

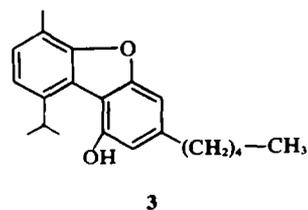
Eine Verbindung der gleichen Bruttoformel und ähnlicher Retentionszeit haben kürzlich Vree und Mitarbeiter<sup>13</sup> im Haschisch gefunden. Aus dem Verlauf der Massenintensitätsgraphen des Molekülions und des Ions der Masse 295 im Bereich von 12–20 eV, glaubten die Autoren, dieser Verbindung, die sie Cannabinodiol (CBND) nannten, die Struktur 2 zuteilen zu können:



Die von uns isolierte Verbindung könnte identisch sein mit dem CBND von Vree, weil sie ebenfalls erst nach dem CBN von der GC-Säule eluiert wird. Sie kann jedoch nicht die Struktur 2 haben: Bei der Trimethylsilylierung entstand nur ein Monotrimethylsilylderivat (Zunahme des MG um 72 ME). Bei der Acetylierung wurde ebenfalls nur ein Monoacetylderivat erhalten (Zunahme des MG um 42 ME). Demnach enthält die Verbindung nur eine phenolische Hydroxylgruppe. Klarheit über die Struktur der Verbindung lieferte das Kernresonanzspektrum: Ein scharfes Dublett bei  $\delta$  1,31 ( $J = 6,5$  Hz) ist den zwei Methylgruppen einer Isopropylgruppe zuzuordnen. Das dazugehörige Proton erscheint bei  $\delta$  4,32 ( $J = 6,5$  Hz) als Septett. Beim Einstrahlen von Energie bei  $\delta$  4,32 fällt das Dublett der beiden Methylgruppen zusammen. Die für Cannabinoide übliche  $C_3$ -Seitenkette wird durch ein Triplett bei  $\delta$  0,9 ( $J = 6$  Hz, endständ. Methylgr.), ein Multiplett bei  $\delta$  1,6 (aliph. Methylengr.) und ein Triplett bei  $\delta$  2,63 ( $J = 7$  Hz, 2 benzyl. H) angezeigt. Das Singulett bei  $\delta$  2,49 ist einer aromatischen Methylgruppe zuzuordnen.

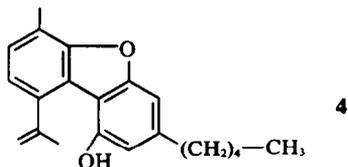
Die übliche Substituentenverteilung in dem die Seitenkette tragenden aromatischen Ring wird durch das Auftreten zweier Signale bei  $\delta$  6,34 und  $\delta$  6,91 ( $m$ -ständige Protonen) belegt. Die Gegenwart eines zweiten aromatischen Ringes, an dem die Isopropyl- und Methylgruppe gebunden sein müsste, zeigt ein zwei Protonen entsprechendes Singulett bei  $\delta$  7,04.

Da nur eine phenolische Hydroxylgruppe vorhanden ist und ein Signal für einen Wasserstoff an C-2 fehlt (beim CBN erscheint ein Signal bei  $\delta$  8,2) ergibt sich die Struktur 3 eines 1-Hydroxy-9-isopropyl-6-methyl-3-pentyl-dibenzofuran. Wir schlagen den Trivialnamen Cannabifuran vor.



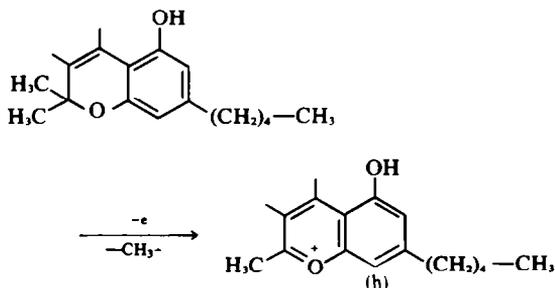
**Dehydrocannabifuran 4**

Der Peak 5 des Gaschromatogramms (Abb. 1) enthielt neben THC in geringer Menge eine Verbindung mit dem Molekulargewicht 308 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>). Das Massenspektrum (Tabelle 1) zeigte als Hauptspaltstück ein Ion der Masse 252, entsprechend dem Verlust der Pentylseitenkette als C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>. Acetylierung bzw. Trimethylsilylierung bewies die Anwesenheit nur einer phenolischen Gruppe. Bei der Hydrierung mit PtO<sub>2</sub>/Äthanol wurde 1 Mol H<sub>2</sub> aufgenommen. Die entstandene Verbindung war nach Aussage des Massenspektrums identisch mit 3. Ihr kommt daher die Struktur 4 eines 1 - Hydroxy - 9 - isopropenyl - 6 - methyl - 3 - pentyl - dibenzofuran zu:



**2-Oxo-Δ<sup>3</sup>-tetrahydrocannabinol 5**

Durch dünn-schichtchromatographische Trennung der Eluate aus Peak 7 des GC (Abb 1) konnten neben der Verbindung 3 noch 1·8 mg einer Verbindung mit dem MG 328 (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>) (A) isoliert werden. Der massenspektrometrische Hauptabbauprozess ist der Verlust eines Methylradikals (Tabelle 1). Eine bevorzugte M-15 Abspaltung ist auch für das Massenspektrum des CBN charakteristisch, weil so ein stabiles aromatisches Ringsystem (h) ausgebildet werden kann.<sup>9</sup>



Das M-15 Spaltstück zerfällt unter Eliminierung eines Moleküls CO zu einem Ion der Masse 285. Das Ion der Masse 272 entspricht dem Verlust von C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> aus dem Molekülion und zeigt somit an, dass die Verbindung die übliche C<sub>5</sub>-Seitenkette enthält. Das Kernresonanzspektrum der Verbindung beweist die Gegenwart der n-Pentylseitenkette: δ 0·88 (t, J = 6 Hz, aliph. Methylgr.) δ 1·3 bis 1·4 (multipl., aliph. Methylen) δ 2·46 (t, J = 6 Hz, benzyl. Methylengr.). Ein 6 Protonen entsprechendes Singulett bei δ 1·24 ist 2 Methylgruppen in äquivalenter chemischer Umgebung zuzuordnen. Ein analoges Signal tritt im NMR-Spektrum des CBN bei δ 1·58 auf. Ein Dublett bei δ 1·38 (J = 6 Hz) entspricht einer Ringmethylgruppe. Das Auftreten von Signalen bei δ 6·11 und δ 6·28 (*meta*-ständige aromatische Protonen) zeigt die übliche Substituentenverteilung im aromatischen Ringsystem an.

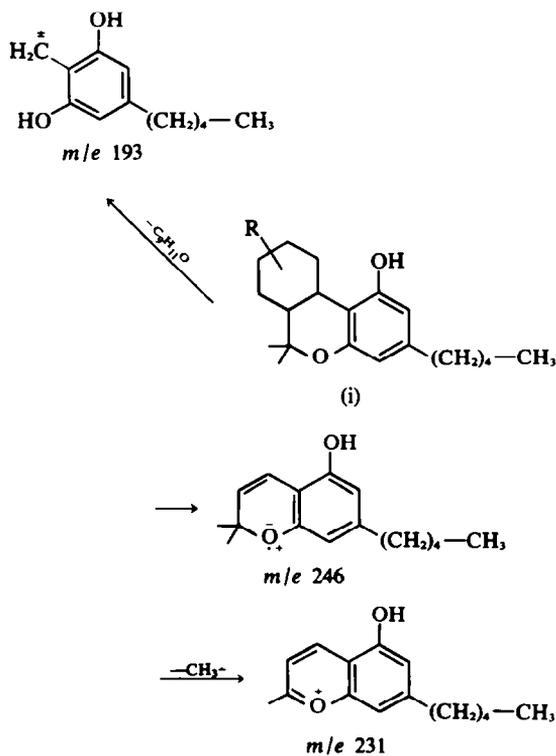
Ein einem Proton entsprechendes scharfes Signal bei δ 9·72, das bei der Behandlung der Probe mit D<sub>2</sub>O verschwindet, legt die Vermutung nahe, dass es einer phenolischen Gruppe entspricht, die an einer Wasserstoffbrückenbindung beteiligt ist.

Aus dem IR-Spektrum (KBr) liess sich die Gegenwart einer OH-Gruppe (3400 cm<sup>-1</sup>) und einer geminalen Methylgruppe (symm. Banden bei 1362 cm<sup>-1</sup> und 1385 cm<sup>-1</sup>) erkennen. Eine Carbonylbande (1650 cm<sup>-1</sup>) spricht für die Gegenwart eines α,β-ungesättigten Ketons mit Wasserstoffbrückenbindung.

Bei der Acetylierung wurde ein Monoacetylderivat erhalten (Zunahme des MG um 42 ME). Das Massenspektrum dieser Verbindung bewies durch eine bevorzugte Ketenabspaltung, dass die Ausgangsverbindung eine phenolische Hydroxylgruppe enthalten hatte.

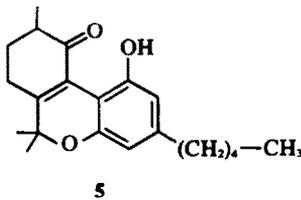
Bei der Hydrierung (Pd/CaCO<sub>3</sub>/Äthanol) wurden zwei Wasserstoffatome aufgenommen. Im Massenspektrum des Reaktionsproduktes (Tabelle 1) (MG 330) ist im Gegensatz zu der Ausgangsverbindung die Abspaltung eines Methylradikals stark unterdrückt. Dies zeigt, dass durch die Hydrierung die Möglichkeit zur Bildung eines stabilen aromatischen Systems aufgehoben wurde. Wie in der Ausgangsverbindung sind daneben zusätzliche Ionen vorhanden, die den Verlust von CO, ·CH<sub>3</sub> und C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> anzeigen.

Von besonderer Bedeutung ist das Auftreten von Schlüsselbruchstücken der Masse 246, 231 und 193. Gleiche Schlüsselbruchstücke entstehen durch Dienzerfall des Δ<sup>16</sup>-THC.<sup>9</sup> Offensichtlich liegt also in der hydrierten Verbindung das Strukturelement (i) vor.



Berücksichtigt man, dass in der Ausgangsverbindung die Abspaltung einer Methylgruppe ausserordentlich begünstigt ist und nach der Hydrierung kaum mehr erfolgt, so muss die Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 plaziert werden. Dementsprechend ist die Carbonylgruppe an C-2 zu lokalisieren ( $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylgruppe), was die Neigung zur Wasserstoffbrückenbildung mit der phenolischen Hydroxylgruppe erklärt. Diese Stellung der Carbonylgruppe macht verständlich, dass die Doppelbindung trotz Tetrasubstitution hydrierbar ist. Aus dem Dublett bei  $\delta$  1.38 ppm lässt sich ableiten, dass der Carbonylgruppe eine  $>CH-CH_3$  Gruppe benachbart ist.

Demnach ergibt sich für die Verbindung die Struktur: 2-Oxo- $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol 5:



#### Weitere Cannabinoide

Neben den vorausgehend beschriebenen Cannabinoiden wurden noch weitere unbekannte isoliert. Ihre Strukturklärung ist jedoch noch nicht völlig abgeschlossen. Ihre Daten sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Nach Aussage ihrer Massenspektren enthalten sie alle eine n-Pentyl-Seitenkette.

Tabelle 2. Weitere Cannabinoide

MG	Bruttoformel	Bemerkung
310	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	—
312	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	wahrscheinlich Dihydrocannabinodiol
324(A)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	eine phenolische Gruppe
324(B)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	M-15 = Basispeak
326(A)	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	keine phenolische OH-Gruppe
326(B)	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	eine phenolische OH-Gruppe
328(B)	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	wahrscheinlich 5-Oxo- $\Delta^1$ -THC
328(C)	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	—
328(D)	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	Dehydrocannabinol-I
340	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	eine phenolische Gruppe
344	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>	eine phenolische Gruppe
346	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	—

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Die Massenspektren wurden mit einem Varian CH 4-Massenspektrometer durch direkte Einführung der Probe in die Ionenquelle E-4B aufgenommen. Die Elektronenenergie betrug 70 eV, die Ionenquellentemperatur wurde zwischen 70–80°C gehalten. Die Verdampfungstemperatur lag für die meisten Proben zwischen 60–70°C bei einem Dampfdruck von 10<sup>-6</sup> Torr. Die exakten Bruttoformeln wurden durch "peak-matching" mit einem SM-1B-Massenspektrometer bestimmt. Ihre Abweichung vom theoretischen Wert beträgt 1–2 ppm. Wir danken Herrn Dr. G. Remberg für die Ausführung dieser Messungen.

Die Acetyl- und Trimethylsilyl-Derivate wurden in der Kombination GC/MS untersucht. Der Gaschromatograph Varian 1700 war über einen zweistufigen Separator vom Typ Biemann-Watson an das Massenspektrometer CH 7 (Varian) angeschlossen. Das gesamte System vom Probeneinlass bis zum Einlassrohr in die Ionenquelle des Massenspektrometers war als Ganz-Glas-System ausgeführt und silanisiert. Als Detektor diente ein Totalionenanzeiger (10 Volt). Zur Trennung wurde eine analytische Säule mit Innendurchmesser 1.8 mm und 1.60 m Länge, als Säulenmaterial Chromosorb W, AW-DMCS, 80–100 mesh mit 3% OV-17 belegt, verwandt. Als Trägergas diente He. Meist wurde bei einer Anfangstemperatur von 230°C mit einem programmierten Temperaturanstieg von 4°/Min. gearbeitet. Injektortemp.: 270°C.

Die präparative Gaschromatographie des Haschisch-Extraktes erfolgte in einem Gaschromatographen (Varian 1700, FID, silanisiertes Ganz-Glas-System). Säulenlänge: 1.60 m, Säuleninnendurchmesser: 4 mm, 3% OV-17 auf Chromosorb G, AW-DMCS 80-100 mesh, Injektortemp.: 270°C, Detektortemp.: 320°C, Programm: 200°C/4°Min./300°C, Trägergas: N<sub>2</sub> 40 ml/Min. Die Fraktionen wurden mit Kapillarröhrchen aufgefangen. Glaskapillar-Gaschromatogramme wurden mit einem Varian 1400 Gaschromatograph registriert. Säule: 36 m Dünnschichtkapillare, Innendurchmesser: 0.3 mm, belegt mit 3% OV-101, Säulentemp.: 100°C/6°Min./290°C. Injektortemp.: 280°C, Detektortemp.: 290°C, Trägergas He.: 1.5 ml/Min. (für GC Abb 3) und 2.5 ml/Min. (für GC Abb 4). Die Identifizierung der Peaks erfolgte durch Korrelation mit Referenzsubstanzen, die durch präparative Gaschromatographie-Dünnschichtchromatographie gewonnen wurden.

Die NMR-Spektren wurden mit dem Gerät Varian HA 100, mit CCl<sub>4</sub> als Lösungsmittel und TMS als internem Standard bei 100 MHz gemessen. IR-Spektren wurden mit dem IR-Spektrometer Perking-Elmer 225 und KBr registriert.

**Rauchversuche.** In einer Rauchmaschine (Hersteller Heinrich Borgwald, Hamburg) wurden selbstgedrehte filterlose Zigaretten mit einer Mischung Tabak und jeweils 300 mg zerbröseltem Haschisch (Grüner Afghan) verrauchet. Die Maschine tat alle 40 sec einen Zug von 2 sec. Dauer (Zugwiderstand 36 cm/sec.). Aufgefangen wurde der Hauptstromrauch, der sich bei einer Spannung von 23 kV elektrostatisch in Glasröhren niederschlug. Jede Zigarette (insgesamt 200 Stck.) wurden bis auf einen 1 cm langen Stummel geraucht. Von 200 Zigaretten erhielten wir 6 g Teer. Das Kondensat wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CCl<sub>4</sub> (1:2) gelöst und gelangte zur Glaskapillar-GC-Trennung.

**Extraktion des Haschisch.** 20 g Haschisch wurden mit einem Mixer pulverisiert und 6 mal mit je 200 ml Cyclohexan extrahiert. Die Extrakte wurden am Rotationsverdampfer bei 30°C abdestilliert. Es verblieben 2,8 g braun-schwarzes Öl.

**Präparative Dünnschichtchromatographie.** Die Fraktionen aus der Gaschromatographie (Peak 1–8) wurden auf DC-Platten mit Kieselgel HF<sub>254</sub> der Fa. Merck 0.5 mm beschichtet und mit Benzol als Laufmittel getrennt. Die Zonen wurden durch Betrachten unter der UV-Lampe (254 nm) oder durch Besprühen mit Echtblausalz B (Merck)<sup>18</sup> sichtbar gemacht. Der nicht angesprühte Teil wurde mit Aceton/Chloroform/Methanol nach Abkratzen der Zonen eluiert.

**Herstellung der Derivate:** (a) *Trimethylsilyläther.* 100–200 µg des in Glasröhrchen (5 cm lang, Innendurchmesser 2 mm) eingedampften Cannabinoids wurden mit 10 µl N - Methyl - N - trimethylsilyl - trifluoracetamid (MSTFA)<sup>15</sup> versetzt und das Röhrchen zugeschmolzen. Die Reaktion erfolgte während 2–3 h bei 60°C. Die Proben wurden jeweils mit dem Silylierungsmittel zusammen in die Gaschromatographie-Säule injiziert. (b) *Phenolacetate.* Gleiche Röhrchen wie bei A beschrieben. Zu 100–200 µg des Phenols wurden 7 µl Acetanhydrid und 3 µl wasserfreies Pyridin (über KOH getr.) gegeben. Die Reaktion erfolgte bei 50°C in 3 h. Zur Untersuchung in der GC/MS-Kombination wurde das

gesamte Reaktionsgemisch eingespritzt. (c) *Methyläther*. Für die Methylierung wurde N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (DMFDMA)<sup>16</sup> benutzt; Arbeitsweise wie bei A beschrieben. Reaktionsbedingungen 60°C/3 h. (d) *Hydrierungen*. Lösungen von 200 µg des Cannabinoide in 3 ml Äthanol wurden mit einer Spatelspitze des Katalysators (Pd/CaCO<sub>3</sub>) versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre unter Normaldruck 24 h gerührt. Nach Filtration und Eindampfen der Lösung gelangte das Produkt durch Direkteinführung im Massenspektrometer zur Untersuchung. Die Verbindung 4 wurde in der gleichen Weise mit PtO<sub>2</sub>/Äthanol hydriert. Die Kontrolle des Reaktionsproduktes erfolgte mit der Kombination GC/MS.

*Cannabichromanon* (1). Nach DC-Trennung der Fraktion Peak 4 (GC Abb 1) wurden 3 mg (1) erhalten. MS Tabelle 1, C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>. Acetylierung: M<sup>+</sup>374 (Monoacetat), Ausbeute: 30% (GC/MS-Kontrolle); Methylierung: M<sup>+</sup>346 (Monomethyläther); Hydrierung: Keine Aufnahme von Wasserstoff.

*Cannabifuran* (3). Nach DC-Trennung der Fraktion Peak 7 (GC Abb. 1) wurden 8 mg 3 erhalten. MS Tabelle 1, C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>, NMR: δ 0-90 (t, J = 6 Hz, 3, aliph. CH<sub>3</sub>), 1-31 (d, J = 6-5 Hz, 6, gem. CH<sub>3</sub>), 1-6 (mult. aliph.-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-), 2-49 (s, 3, arom. CH<sub>3</sub>), 2-63 (t, J = 7 Hz, 2, benzyl. -CH<sub>2</sub>-), 4-32 (sept., J = 6-5 Hz, 1, isopropyl-H, Doppelresonanz mit δ 1-31), 5-15 (br, mit D<sub>2</sub>O austauschbar, phenol-OH), 6-34 (s) und 6-91 (s) (2 arom. H, meta), 7-04 (s, 2, arom. H ortho) Acetylierung: M<sup>+</sup>352 (Monoacetat), Trimethylsilylierung: M<sup>+</sup>382 (Mono-TMS-Äther).

*Dehydrocannabifuran* (4). Nach DC-Trennung der Fraktion Peak 4 (GC Abb 1) wurden 3 mg 4 erhalten. Die Probe war durch eine nur schwer abtrennbare Beimengung einer Verbindung mit dem MG 324 (324 (A)) verunreinigt. MS Tabelle 1 C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>; Acetylierung: M<sup>+</sup>350 (Monoacetat); Trimethylsilylierung: M<sup>+</sup>380 (Mono-TMS-Äther); Hydrierung mit PtO<sub>2</sub>/Äthanol: M<sup>+</sup>310, MS ident. mit dem von (10).

*2-Oxo-Δ<sup>3</sup>-tetrahydrocannabinol* (5): Nach DC-Trennung der Fraktion Peak 7 (GC Abb 1) wurden 1-8 mg 5 erhalten; MS Tabelle 1, C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>, NMR: δ 0-88 (t, J = 6 Hz, 3, aliph. CH<sub>3</sub>), 1-24 (s, 6, gem. CH<sub>3</sub>), 1-3 bis 1-4 (mult., aliph. -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-), 1-38 (d, J = 6 Hz, 3 C<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub>), 2-46 (t, J = 6 Hz, 2, benzyl. -CH<sub>2</sub>-), 6-11 (s) und 6-28 (s) (2 arom. H, meta), 9-72 (s, 1, mit D<sub>2</sub>O austauschbar, phenol. OH). IR. (KBr): 3400 cm<sup>-1</sup> (phenol.-OH), 1362 und 1385 cm<sup>-1</sup> (symm. gem. CH<sub>3</sub>), 1650 cm<sup>-1</sup> (α, β-ungesätt. Carbonylgr.) Hydrierung mit (Pd/CaCO<sub>3</sub>/Äthanol): M<sup>+</sup>330 MS Tabelle 1, Acetylierung: M<sup>+</sup>370 (Monoacetat).

*Danksagung*—Wir danken Herrn Dr. Döring vom Gerichtsmedizinischen Institut der Universität Göttingen für die Überlassung der Haschischprobe. Herr Dr. Brauert vom Staatlichen Chemischen Untersuchungsamt in Braunschweig war so freundlich, uns die Abrauchmaschine zur Verfügung zu stellen.

Diese Arbeit wurde mit Hilfe von Forschungsmitteln des Landes Niedersachsen gefördert.

## LITERATUR

- <sup>1</sup>L. T. Heaysman, E. A. Walker und D. T. Lewis, *Analyst* **92**, 450 (1967)
- <sup>2</sup>G. Machata, *Arch. Toxikol.* **25**, 19 (1969)
- <sup>3</sup>M. R. Paris und R. R. Paris, *Bull. Soc. Chim. France* **1**, 118 (1973)
- <sup>4</sup>C. A. L. Bercht, R. J. J. Ch. Lousberg, F. J. E. M. Küppers, C. A. Salemink, T. B. Vree und J. M. van Rossum, *J. Chromatogr.* **81**, 163 (1973)
- <sup>5</sup>R. Mechoulam, A. Shani, H. Edery und Y. Grunfeld, *Science* **169**, 611 (1970)
- <sup>6</sup>Überblick: P. S. Schönhöfer, *Arzneim.-Forsch.* **23**, 50 (1973)
- <sup>7</sup>C. R. B. Joyce und S. H. Curry, *Botany and Chemistry of Cannabis*, Churchill, London (1970)
- <sup>8</sup>R. N. Phillips, R. F. Turk, J. E. Manno, N. C. Jain und R. B. Fourney, *J. forens. Sci.* **15**, 191 (1970)
- <sup>9</sup>H. Budzikiewicz, R. T. Aplin, D. A. Lightner, C. Djerassi, R. Mechoulam und Y. Gaoni, *Tetrahedron* **21**, 1881 (1965)
- <sup>10</sup>U. Claussen, H. -W. Fehlhaber und F. Korte, *Ibid.* **22**, 3535 (1966)
- <sup>11</sup>Q. N. Porter und J. Baldas, *Mass Spectrometry of Heterocyclic compounds*, Wiley-Interscience, New York, S. 83 (1970)
- <sup>12</sup>G. Spiteller, *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds* S. 267 in "Physical Methods in Heterocyclic Chemistry", Vol. 3, Academic Press, New York and London (1971)
- <sup>13</sup>C. A. M. van Ginneken, T. B. Vree, D. D. Breimer, H. W. H. Thijssen und J. M. van Rossum *International Symposium on Gas Chromatography Mass Spectrometry* Isle of Elba, Italy, 17 Mai (1972)
- <sup>14</sup>F. Korte und H. Sieper, *J. Chromatogr.* **13**, 90 (1964)
- <sup>15</sup>J. Donike, *Ibid.* **42**, 103 (1969)
- <sup>16</sup>H. Vorbrüggen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2**, 211 (1963)