

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 27 (1971)

Artikel: Chemie synthetischer Hanfderivate

Autor: Petrzilka, T.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307854>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 30.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Aus dem Laboratorium für organische Chemie, ETH Zürich

Chemie synthetischer Hanfderivate

T. PETRZILKA

Lassen Sie mich zunächst kurz rekapitulieren, welches die wichtigsten Inhaltsstoffe des Haschisch sind (Abb. 1).

Als erste kristalline und wohldefinierte Verbindung gelang WOOD [3] in England um die Jahrhundertwende die Isolierung von *Cannabinol* aus dem Harz des indischen Hanfs, *Cannabis sativa indica*. CAHN (1930–1932 [1]) und R. ADAMS (1940 [2]) konnten die Struktur dieser inaktiven Verbindung aufklären.

Eine weitere, ebenfalls inaktive Verbindung, das *Cannabidiol*, wurde von ADAMS und TODD 1940 [2] isoliert und aufgeklärt. Im weiteren konnte ADAMS zeigen, dass diese bipyklische Verbindung, welche im Terpenring teilweise hydriert war, bei der Behandlung mit Säure in das aktive Prinzip des Haschisch, nämlich das *Tetrahydrocannabinol* (THC), übergeführt werden konnte. Durch Dehydrierung mit Schwefel konnte THC in Cannabinol übergeführt werden, wodurch gezeigt war, dass es das gleiche Kohlenstoffgerüst wie dieses besitzt. Erst im Jahre 1964 gelang es MECHOULAM [1a] in Israel, durch Verwendung von Kernresonanzspektroskopie die genaue Struktur des THC festzulegen. Danach besass die Verbindung eine trans-verknüpfte Tetrahydro-dibenzopyran-Struktur mit der Doppelbindung in 9-Stellung.

Ich möchte hier noch ein Wort über die beiden Nomenklatursysteme sagen, die nebeneinander im Gebrauch sind, wodurch manchmal etwas Verwirrung gestiftet wird. Das ältere System beruht auf der Numerierung des Terpenteils, wobei mit der Zählung am C-Atom, welches die Methylgruppe trägt, begonnen wird. Das neuere System basiert auf den Regeln des Ringindex für heterozyklische Verbindungen und beginnt mit der Zählung beim C-Atom, welches die phenolische Hydroxylgruppe trägt. Es ist vielleicht gut, wenn Sie sich merken: $\Delta^{1,2} = \Delta^9$, $\Delta^{6,1} = \Delta^8$.

1966 wurde von MOSHER und HOFFMANN eine zweite halluzinogene Verbindung aus dem Haschisch isoliert, und zwar handelte es sich dabei um ein Isomeres des Δ^9 -THC mit der Doppelbindung in 8-Stellung. Tatsächlich zeigte es sich, dass die Doppelbindung in 8-Stellung stabiler ist, denn bei der Behandlung mit Säure wird Δ^9 THC in das Δ^8 -Isomere übergeführt.

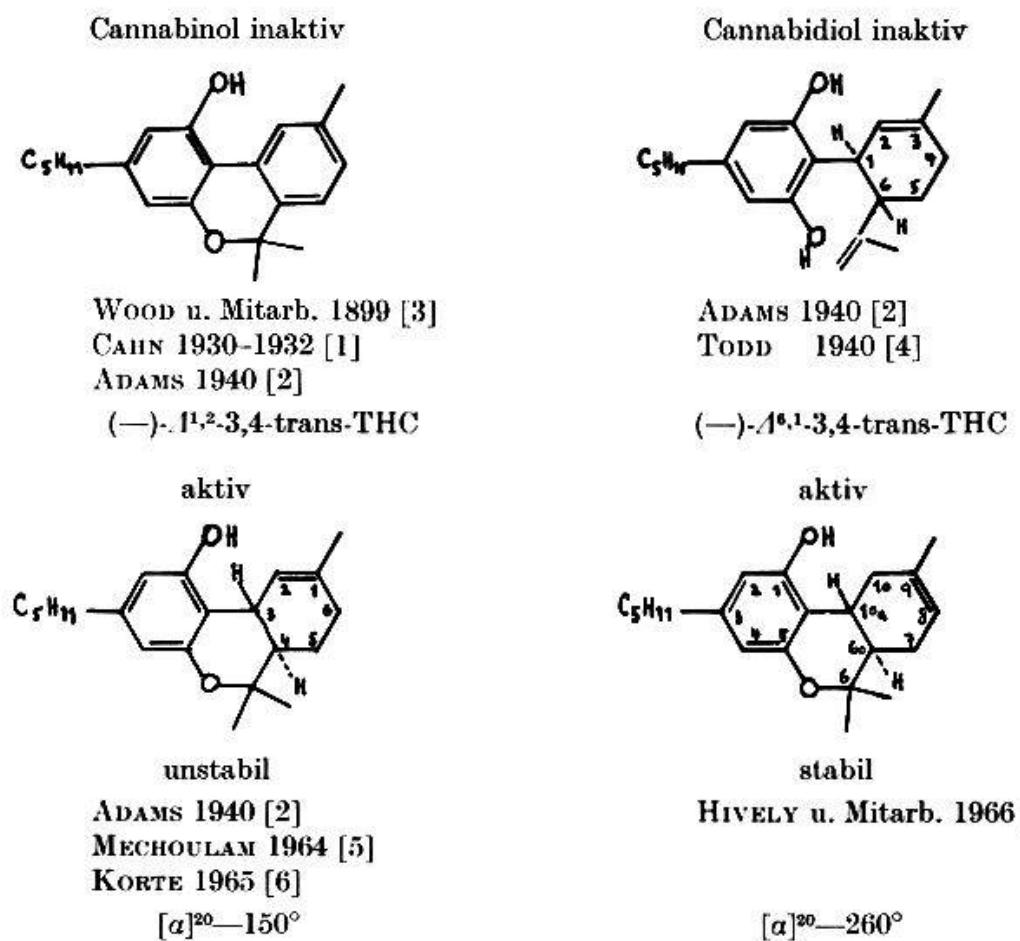


Abb. 1.

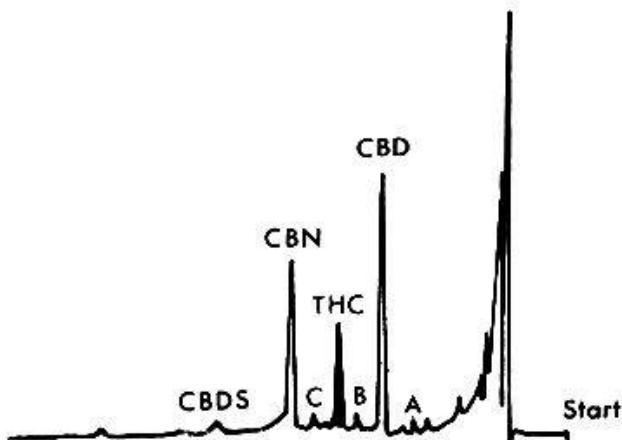


Abb. 2. Gaschromatogramm einer Haschischdroge (KORTE [6]). CBD = Cannabidiol, THC = Tetrahydrocannabinol, CBN = Cannabinol, CBDS = Cannabidiolcarbonsäure.

Auf Abb. 2 sehen Sie ein Gaschromatogramm einer natürlichen Haschischdroge. Die verschiedenen «peaks» entsprechen den verschiedenen Inhaltsstoffen wie Cannabinol, Cannabidiol, THC und anderen. Es ist bemerkenswert, dass das rotgefärbte THC, welches normalerweise 0,5% der Droge ausmacht, die einzige halluzinogenwirksame Verbindung darstellt.

Die ersten Versuche zur Synthese von Tetrahydrocannabinol wurden bereits von ADAMS und TODD anfangs der vierziger Jahre unternommen, ob-

Nr. 1	(—)-Δ ^{1,2} -THC	[R = C ₅ H ₁₁ -n]	1,00 (Standard)
Nr. 2	(—)-Δ ^{8,1} -THC	[R = C ₅ H ₁₁ -n]	0,7
Nr. 3	(—)-Hexahydro-C	[R = C ₅ H ₁₁ -n]	0,3
Nr. 4	Δ ^{3,4} -THC syn	[R = C ₅ H ₁₁ -n]	0,1
Nr. 5	do.	[R = C ₅ H ₁₃ -n]	0,2
Nr. 6	do.	[R = CH—C ₄ H ₉] CH ₃	0,3 Hexyl- isomere
Nr. 7	do.	[R = CH—CH—CH ₃] C ₂ H ₅ CH ₃	0,3
Nr. 8	do.	[R = CH—C ₇ H ₁₅] CH ₃	3,5 Nonyl- isomere
Nr. 9	do.	[R = CH—CH—C ₅ H ₁₁] CH ₃ CH ₃	55,3 (300 ×)

Abb. 3. Pharmakologische Aktivität von Tetrahydrocannabinol (ADAMS [2]).

schon damals die Struktur noch nicht feststand. Die ADAMSSchen Arbeiten sind bemerkenswert, weil er eine Zahl von Homologen darstellte, die in ihrer halluzinogenen Wirkung beträchtliche Unterschiede zeigten. Zu bemerken wäre hier noch, dass ADAMS meistens den «dog ataxia test» verwendete, den die meisten Forscher heute als zu unspezifisch ablehnen.

Ich muss es mir versagen, im Rahmen dieses kurzen Vortrags auf die weiteren Syntheseversuche von THC mit der richtigen stereochemischen Anordnung, die von verschiedenen Forschergruppen unternommen wurden, einzugehen. Alle diese Versuche haben eines gemeinsam, nämlich, dass sie das gesuchte THC in ein paar wenigen Prozent Ausbeute und zudem in razemischer Form lieferten.

Wir fanden dann, dass bei der Kondensation von (+)-cis- oder (+)-trans-p-Menthadienol mit Olivetol in Gegenwart von starker Säure in über 50%iger Ausbeute und in optisch reiner Form (—)-Δ⁸-Tetrahydrocannabinol gebildet wird. Daneben entstehen in kleineren Mengen ein Stellungsisomere und eine Verbindung, welche durch Kombination von 1 Mol Olivetol mit 2 Molekülen Menthol entstanden ist. Berücksichtigt man bei dieser Synthese das zurückgewonnene Olivetol, so steigt die Ausbeute am gesuchten Produkt auf ca. 80%.

Den wahrscheinlichen Mechanismus des Reaktionsablaufs habe ich Ihnen auf Abb. 5 dargestellt. Danach findet zunächst Protonierung am Hydroxyl des Menthol statt, worauf Wasser abgespalten wird. Das so gebildete Carbonium-Ion kondensiert sich hierauf in der durch die Pfeile angedeuteten Weise mit dem Olivetol zu Cannabidiol; dieses erleidet durch die Säure

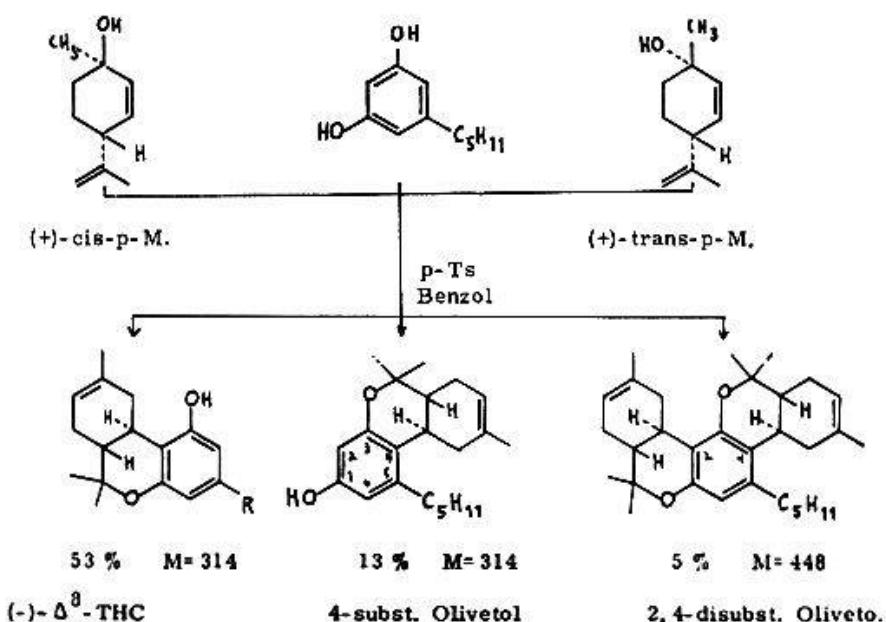


Abb. 4.

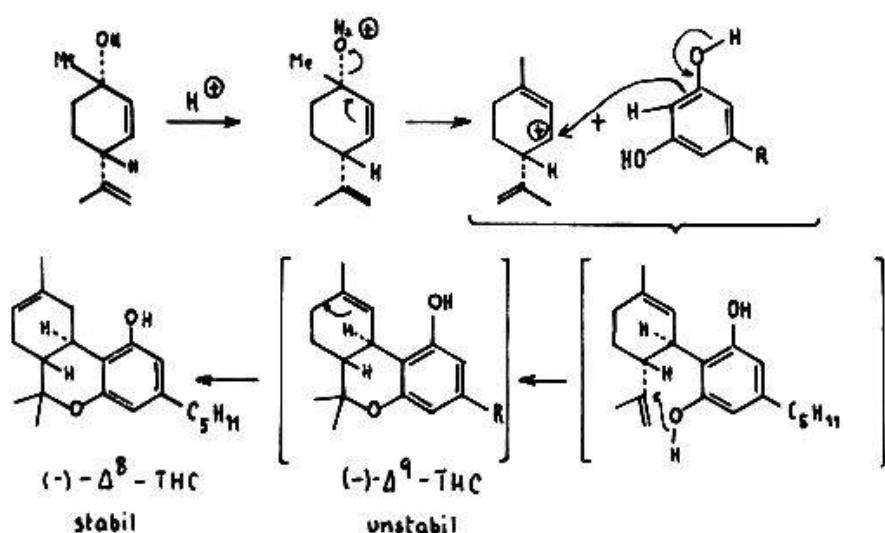


Abb. 5.

Zyklisierung zu Δ^9 -THC, worauf schliesslich die Doppelbindung in die stabilere Δ^8 -Position verschoben wird.

Ähnlich wie ADAMS haben wir unsere Synthese dazu benutzt, eine Reihe von Homologen darzustellen, die jedoch im Gegensatz zu den früheren Arbeiten die korrekte stereochemische Anordnung besitzen. Betrachtet man die Tabelle in Abb. 6, so findet man, dass die Kondensation des Olivetols mit dem Menthadienol um so mehr in der gewünschten 2-Stellung stattfindet, je grösser (bulkier) die Seitenkette im Olivetol ist. Wird für die Kondensation von p-Menthadienol mit Olivetol eine schwache Säure, wie etwa Oxalsäure oder Maleinsäure verwendet, so bleibt die Reaktion nach der Kondensation stehen, d. h. es findet weder Zyklisierung noch Verschiebung der Doppelbindung statt, und man erhält in diesem Fall Cannabidiol als Reak-

Ausgangsprodukt R =	Ausbeuten in %	
	Substitution in 2	Substitution in 4
—H, Resorcin	15,9	32,3
—CH ₃ , Orcin	45,5	27,3
—C ₅ H ₁₁ , Olivetol	52,8	13,3
—CH—C ₄ H ₉	71,6	5
↓		
CH ₃		
—CH—CH—C ₅ H ₁₁	61,4	8,6
CH ₃ CH ₃		
CH ₃		
C—C ₄ H ₉	93,2	2,8
CH ₃		

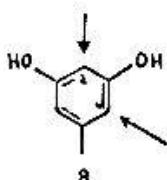
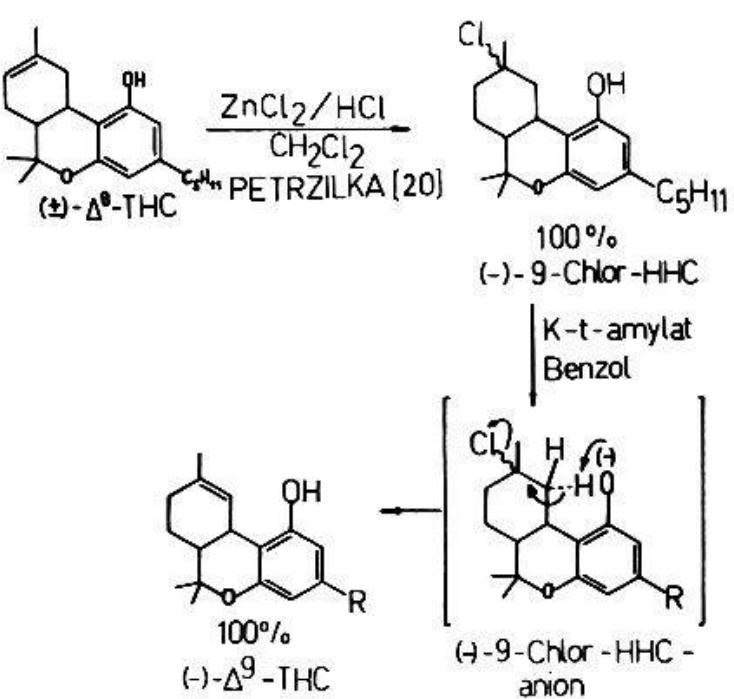


 Abb. 6. Homologe des (—)- Δ^9 -3,4-trans-THC.



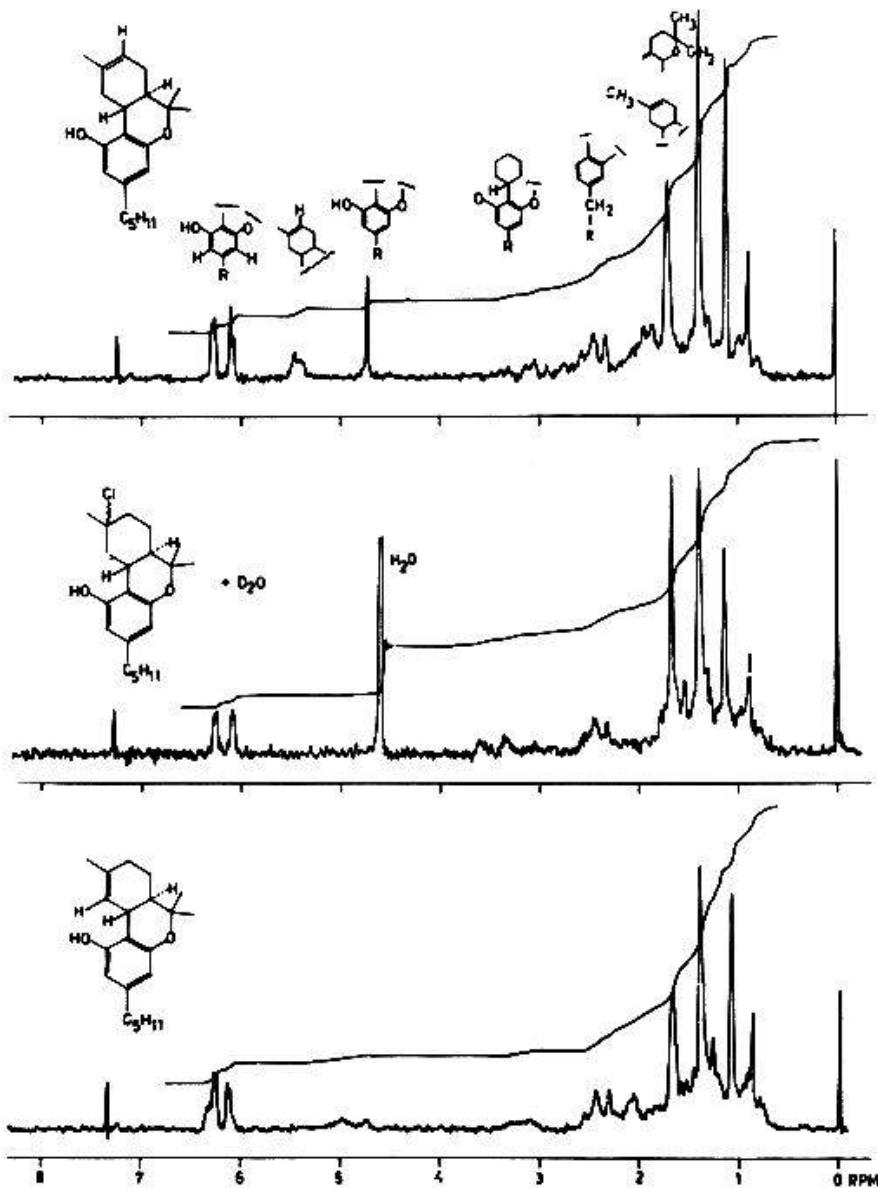


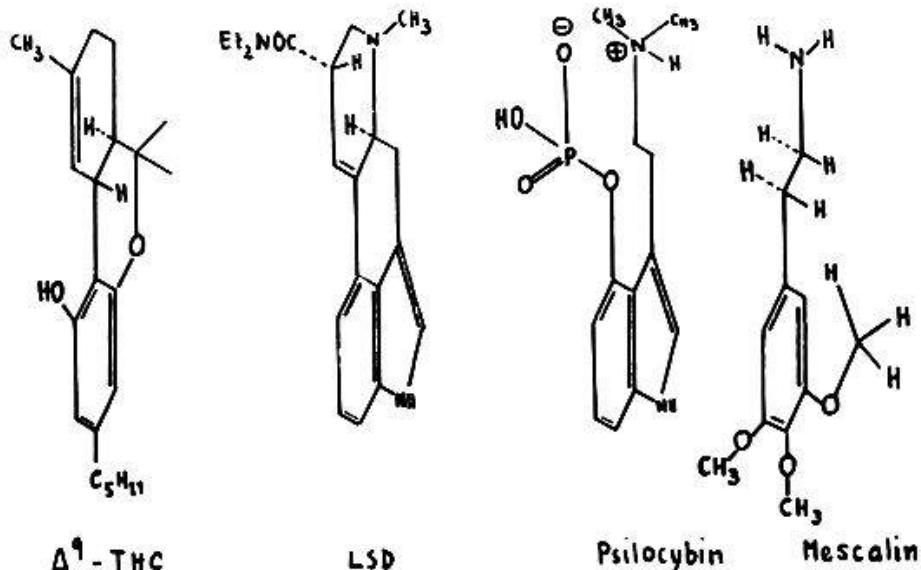
Abb. 8.

tionsprodukt, das in allen Eigenschaften mit natürlichem Cannabidiol übereinstimmt.

Da unsere Synthese das stabiliere Δ⁸-Isomere lieferte, stellte sich uns noch die Aufgabe, dieses in das instabile Δ⁹-THC überzuführen. Für dieses schwierige Problem fanden wir nach vielen Vorversuchen eine Lösung (Abb. 7):

Bei der Anlagerung von Salzsäure an die Doppelbindung des Δ⁸-THC wurde ein 9-Chlorohexahydrocannabinol gebildet, welches bei der Behandlung mit Kalium-tert.-amylat in Benzol quantitativ in die gesuchte Δ⁹-Verbindung überging. Wir vermuten, dass bei der Behandlung mit Base primär das Phenolat-Anion gebildet wird, welches dann die Eliminierung des Protons und des Chlors einleitet.

Die Anlagerung und Abspaltung von Salzsäure kann mit Hilfe von Kernresonanzspektroskopie verfolgt werden (Abb. 8). Die Δ⁸-Verbindung zeigt ein Signal für das Proton am C 8 bei 5,5 ppm, welches nach der Anlagerung



P. Pauling 1966, Barlow 1960

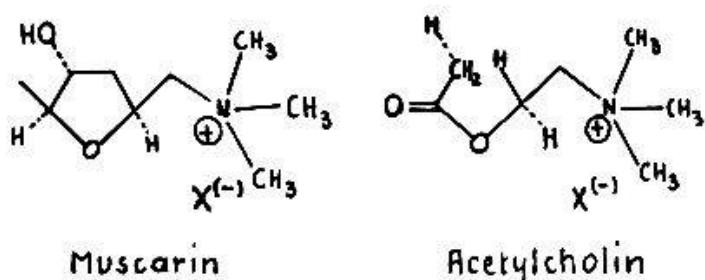


Abb. 9.

von Salzsäure verschwindet. Nach Eliminierung von HCl erscheint ein neues Signal bei 6,3 ppm, welches dem Proton an C 10 entspricht.

Auf Abb. 9 ist ein spekulativer Versuch gemacht, gemeinsame Struktur-elemente bei den bekannteren Halluzinogenen aufzuzeigen.

Niemand weiss, wo der Angriffspunkt dieser Psychomimetika liegt, aber es ist vielleicht im Hinblick auf die sehr kleinen wirksamen Mengen nicht unvernünftig anzunehmen, dass diese Stoffe mit einem Enzymsystem reagieren oder es blockieren. Über dieses Problem wird man möglicherweise durch die Verwendung von tracermarkiertem Material Näheres aussagen können.

Welches ist nun die praktische Bedeutung unserer Synthese?

1. Sämtliche auf Abb. 1 gezeigten Hauptinhaltsstoffe des Haschisch können nunmehr synthetisch in optisch reiner Form und in beliebiger Menge gewonnen werden. Damit ist endlich nach 150 Jahren Haschischforschung die Möglichkeit gegeben, diese Verbindungen pharmakologisch und klinisch eingehend in eindeutiger Weise zu prüfen. Wenn Sie sich vergegenwärtigen, dass all die vielen Arbeiten, die mit genuinem Haschisch durchgeführt wurden, oft zu unsicheren Resultaten führten, weil die Zusammensetzung der Droge in weiten Grenzen variiert, können Sie ermessen, dass darin ein Fort-

schritt liegt. In diesem Zusammenhang möchte ich erwähnen, dass das amerikanische National Institute of Mental Health etwa 30 kg unseres synthetischen THC zur Durchführung ihres grossangelegten Forschungsprogramms bestellt hat. Erst wenn diese Versuche durchgeführt sein werden, wird es möglich sein, sich ein fundiertes Urteil über die Gefährlichkeit dieser Drogen zu machen, und erst dann können die sozialen und legalen Probleme auf einer rationalen Grundlage gelöst werden.

2. Des weiteren ermöglicht die Synthese die Herstellung von tracermarkiertem Material, was für die Biochemiker sicherlich von Bedeutung sein wird.

3. Endlich ist es durch die Synthese möglich geworden, die Darstellung von Analogen und Homologen durchzuführen. Damit wird die Hoffnung verknüpft, dass es gelingen möge, die verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften des Haschisch, wie etwa psychometrische, analgetische, sedative oder Tranquillizerwirkung usw. voneinander zu trennen und so zu wertvollen Pharmaka zu gelangen.

Zusammenfassung

Unter dem Einfluss von starker Säure lassen sich (+)-cis- und (+)-trans-p-Menthadienol und Olivetol zu ($-$)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol kondensieren. Durch Addition und nachfolgende Elimination von Salzsäure liess sich die Doppelbindung quantitativ in die Δ^9 -Stellung verschieben. Dieses Produkt stimmte in allen Eigenschaften mit dem aus natürlichem Haschisch gewonnenen Δ^9 -THC überein.

Wurde für die Kondensation eine schwache Säure wie Oxalsäure oder Pikrinsäure verwendet, so wurde ($-$)-Cannabidiol erhalten, das in allen Eigenschaften mit dem aus Haschisch isolierten Cannabidiol übereinstimmte.

Durch Verwendung von Homologen des Olivetols bei der Kondensation konnten die entsprechenden Homologen des THC erhalten werden.

Résumé

Sous l'action d'acide fort, le (+)-cis- et le (+)-trans-p-méthadiénol se combine avec l'olivétol pour en faire un ($-$)- Δ^8 -tétrahydrocannabinol. Par addition puis élimination d'acide chlorhydrique l'on peut déplacer quantitativement la liaison double en position Δ^9 . Cette substance correspond à tout point de vue au Δ^9 -THC extrait du haschisch naturel.

Si l'on a utilisé pour réaliser la condensation un acide faible comme l'acide oxalique ou l'acide pierrique, on obtient du ($-$)-cannabidiol, qui est parfaitement identique au cannabidiol isolé du haschisch.

En utilisant des homologues de l'olivétol, on a pu obtenir tous les homologues du THC.

Riassunto

Grazie all'azione di acidi potenti, il (+)-cis- ed il (+)-trans-p-menthadienol come pure l'olivetol, possono formare per condensazione il ($-$)- Δ^8 -tetra-

hydrocannabinol. Mediante aggiunta e susseguente eliminazione di acido cloridrico fu possibile spostare quantitativamente il doppio legame in posizione Δ^9 . Questo prodotto ha le stesse proprietà del Δ^9 -THC che viene estratto dal haschisch naturale.

Se per la condensazione ci si serve di un acido debole quale l'acido ossalico o picrico, si ottiene il ($-$)-cannabidiol, con proprietà uguali al cannabidiol estratto dal haschisch.

Se per la condensazione ci si serve degli omologhi dell'olivetol, si possono ottenere i rispettivi omologhi del THC.

Summary

Under the influence of strong acids, (+)-cis- and (+)-trans-p-menthadienol and olivetol can be condensed to ($-$)- Δ^8 -tetrahydrocannabinol. By addition and then elimination of hydrochloric acid, the double bound can be shifted quantitatively to the Δ^9 position. This product agrees in all characteristics with those of Δ^9 -THC from naturally produced hashisch.

If the condensation is made with a weak acid such as oxalic acid or picric acid, then ($-$)-cannabidiol is obtained which agrees in all characteristics with the cannabidiol which is isolated from hashisch.

With the use of homologues of olivetol in the condensation, the corresponding homologues of THC are obtained.

1. CAHN R. S.: J. chem. Soc. 1931, 630; 1932, 1342; 1933, 1400.
- 1a. MECHOULAM R. und GAONI J.: Fortschr. chem. org. Naturst. 25, 175 (1967).
2. ADAMS R. u. Mitarb.: J. Amer. chem. Soc. 62, 2566 (1940) und folgende Arbeiten.
3. WOOD T. B. u. Mitarb.: J. chem. Soc. 75, 20 (1899).
4. JACOB A. und TODD A. R.: J. chem. Soc. 1940, 649.
5. GAONI Y. und MECHOULAM R.: J. Amer. chem. Soc. 86, 1646 (1964).
6. CLAUSSEN U. und KORTE F.: Z. Naturforsch. 21b, 594 (1966).
7. HIVELY R. L. u. Mitarb.: J. Amer. chem. Soc. 88, 1832 (1966).
8. GAONI Y. und MECHOULAM R.: Tetrahedron 22, 1481 (1966).
9. CLAUSSEN U., SPULAK F. und KORTE F.: Tetrahedron 24, 1021 (1968).
10. CROMBIE L. und PONSFORD R.: Tetrahedron Letters 55, 5771 (1968).
11. SCHULTZ O. E. u. Mitarb.: Arch. Pharm. 293, 1 (1960) und frühere Arbeiten.
12. KREJCI Z. u. Mitarb.: Pharmazie 14, 349 (1959) und frühere Arbeiten.
13. KORTE F. und SIEPER H.: Ann. Chem. 630, 71 (1960).
14. MECHOULAM R. und GAONI Y.: J. Amer. chem. Soc. 87, 3273 (1965).
15. TAYLOR E. C., LENARD K. und SHVO Y.: J. Amer. chem. Soc. 88, 367 (1966).
16. GAONI Y. und MECHOULAM R.: J. Amer. chem. Soc. 88, 5673 (1966).
17. FAHRENHOLTZ K. E., LURIE M. und KIERSTEAD R. W.: J. Amer. chem. Soc. 88, 2079 (1966); 89, 5934 (1967).
18. JEN T. Y., HUGHES G. A. und SMITH H.: J. Amer. chem. Soc. 89, 4551 (1967).
19. MECHOULAM R., BRAUN P. und GAONI Y.: J. Amer. chem. Soc. 89, 4552 (1967).
20. PETRZILKA T. und SIKEMEIER C.: Helv. chim. Acta 50, 2111 (1967) und frühere Arbeiten.

Adresse des Autors: Dr. T. Petrzilka, Eidgenössische Technische Hochschule, Laboratorium für organische Chemie, Universitätsstrasse 6/8, CH-8006 Zürich.