

universidad nacional autónoma de méxico

facultad de química

*principios activos de la marihuana,
su síntesis y derivados con actividad psicotrópica*

marta díaz marich

químico

1973

2301



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

jurado asignado originalmente según el tema:

presidente : francisco giral gonzález.
vocal : alfredo ortega hernández.
secretario : luis e. miramontes cárdenas.
1.º suplente : beatha soto de villatoro.
2.º do. suplente : socorro salas tavarus.

sitio donde se desarrolló el tema:
biblioteca de la facultad de química y del
instituto de química.

nombre completo y firma del sustentante: monte díaz marsch.

Monte Díaz M.

nombre completo y firma del asesor del tema:
químico y doctor en química: alfredo ortega hernández

A. Ortega

a Ti

a papá y mamá

a mis hermanas

gracias

INDICE.

- I.- Introducción.
- II.- Formas de numeración de los esqueletos de los cannabinoles.
- III.- Detección y aislamiento de los cannabinoles naturales.
- IV.- Síntesis.
- V.- Derivados.
- VI.- Biogenesis.
- VII.- Usos farmacológicos; efectos fisiológicos y psicológicos en el humano.

INTRODUCCION

La planta femenina denominada Cannabis sativa, en su variedad indica, es una planta que al estar en su período de floración se cubre con cabellos glandulares que segregan una resina. Esta resina sirve para proteger a la planta de la sequedad del medio ambiente durante la maduración de las semillas (1, 2, 3).

La resina de Cannabis recibe muchos nombres de acuerdo al lugar donde crece y a su pureza. Así, en Medio Oriente y Europa se conoce como " hashish " y en la India como " charas " .

Cuando no solo es la resina la que se colecta sino la flor completa, las hojas y los tallos pequeños, se conoce como " ganja " en India, " kif " en el Norte de Africa, " dagga " en el Sur de Africa, " maconha " en Brasil y -- " marihuana " en México.

Ha despertado desde tiempos inmemoriales gran interés la existencia de plantas que posean la propiedad de " des conectar " a los individuos de su mundo real para conducirlos a estre con diferentes valores como sensibilidad acrecentada y cambio de personalidad (1, 2, 3, 4, 5).

La resina de Cannabis ha sido usada como una medicina y como droga psicotomimética (una droga psicotomimética ha sido definida (6) como una que " puede producir cambios profundos en el pensamiento, percepción y en la disposición de ánimo a solas o en conjunto sin causar distur---

bios mayores en el sistema nervioso autónomo u otras incapacidades serias ") desde tiempos antiguos (1).

El emperador chino Shen Nung la llamó la consoladora del pesar y la guía celestial en el año 2737 A.C. Un tratado chino, más o menos con una antigüedad de 2000 años, - describe el uso de Cannabis como un anestésico en cirugía (7). Son mencionadas preparaciones de Cannabis en el Avesta, el libro sagrado del saber de la fé zoroastra (1000 600 A.C.). Probablemente ya era conocida de los Asirios - (8). Herodoto registró su uso como tóxico con los Esci--tas, pero aparentemente los griegos, romanos y hebreos no la adoptaron.

La invasión arabe en el siglo VII D.C. la llevó al Medie Oriente y Norte de África. En el mundo musulmán es actualmente todavía la droga ilegal principal, lo mismo que el alcohol. Fue introducida a la medicina europea por los médicos de la comisión científica que acompañaron al ejército de Napoleón en Egipto. Las preparaciones de Cannabis fueron usadas en Europa aproximadamente durante una centuria en ciertas condiciones mentales y por sus propiedades analgésicas y sedativas. En medicina indígena es todavía - muy popular, especialmente en la India (2). En los dos - sistemas de medicina, el Ayurveric (hindú) y el Tibbi -- (mahometano) es usada como espasmolítico, hipnótico y -- analgésico en condiciones mentales especiales y para incrementar la resistencia del cuerpo en casos severos de ten--siones físicas.

Es, sin embargo su propiedad psicotrópica la que le ha dado actualmente nuevo impulso a su estudio, ya que su uso como tal está siendo difundido ampliamente.

El uso de la marihuana en sus diferentes formas no -- causa adicción fisiológica, pero sí una dependencia psicológica.

Por su acción narcótica se le agrupa erróneamente dentro del grupo de los opiáceos, por sus efectos psicotomiméticos principalmente es agrupada dentro del grupo de compuestos que incluye entre otros al L.S.D., la mescalina, la morfina, etc... pero tampoco pertenece a ese grupo pues su conformación química no tiene parecido alguno, así pues se debería formar con ella un grupo aparte (1, 4, 5).

La intoxicación con hashish causa euforia, hilaridad y excitación motora, seguidas de depresión, confusión mental y despersonalización (1, 4, 5).

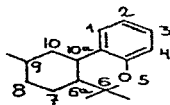
Aún y a pesar de haber despertado un interés tan grande desde tanto tiempo atrás, en tantos países y en varias ramas científicas, su estudio ha sido bastante lento. Esto se debe principalmente a la dificultad con que se encuentran los investigadores para aislar el principio activo de ella y por tanto, poder elucidar su estructura (11). Al no contarse con el principio activo puro, no podían llevarse a cabo pruebas comparativas entre las respuestas de los animales y de los humanos, su estudio carecía de utilidad práctica.

De pocos años a la fecha al fin resultaron exitosos los esfuerzos realizados para solucionar estos problemas químicos y así proyectaron su avance a las ramas inmediatas más interesadas como son la farmacología y clínica --- (9, 12).

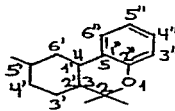
FORMAS DE NUMERACION DE LOS ESQUELETOS DE LOS
CANNABINOLES

El término Cannabinol se aplica al grupo de compuestos con 21 átomos de carbón presentes en las plantas del género Cannabis, a sus análogos sintéticos y derivados.

Adams (13) y otros (14, 15) para nombrarles siguen la nomenclatura de los dibenzopiranos, Todd (16) -- usa la numeración comenzando en el heteroátomo del anillo de pirano.

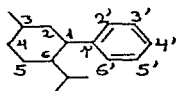


Numeración de
dibenzopirano

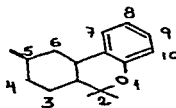


Numeración
usada por
Todd

Santavý (17) y Korte (18) los numeran como derivados del difenilo. Actualmente se han establecido patrones y son llamados normas internacionales de nomenclatura, --- siendo estas las que menos confusiones presentan.

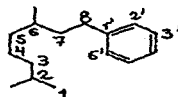
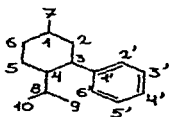


Numeración
del
difenilo



Norma Inter-
nacional de
nomenclatura

Taylor et. al. (19), Hively et. al. (20), Mechoulam y Gaony (11, 21, 22) los numeran como monoterpenos - sustituidos. Esta última será la forma a utilizar en esta revisión.



DETECCION Y AISLAMIENTO DE LOS CANNABINOLES
NATURALES

Desde que empezó el estudio de la marihuana se le --- atribuyó su actividad fisiológica a una resina obtenida -- por extracción alcohólica de la planta y que es insoluble en alcalis.

Wood purificó en 1899 (23, 24) esta resina por destilación y al acetilarla, obtuvo un acetato cannabínolico - cristalino. El cannabínol pudo ser aislado gracias a los - trabajos sobre cannabínolactonas I que realizan Cahn --- (25, 26, 27) y Bergel (28) y más tarde, por los trabajos de Adams (29) y de Todd (30) se logró elucidar la fórmula estructural total 2.

El cannabidiol 3 fué el segundo compuesto que se aisló (31) estableciéndose también su estructura (32).

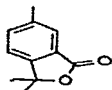
El Δ^1 (6) - Tetrahidrocannabinol (Δ^1 (6) - THC) 4 logra ser descubierto después de tratar con ácido al cannabidiol inactivo; se comprueba que este producto sí tiene actividad (32, 33) y se dedujo su estructura aunque - no se da la estereoquímica en los átomos de carbono 3 y 4.

El Tetrahidrocannabinol (THC) o uno de sus isómeros fué aislado por un grupo de investigadores de la oficina - de narcóticos de los E.E.U.U. (34) y se comprobó que tenía una actividad muy grande.

Pero el objetivo principal de los estudios realizados no fue alcanzado; los constituyentes no se obtuvieron pu--

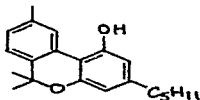
res y sus estructuras no lograron ser dilucidadas totalmente.

Una vez terminada la II guerra mundial se comenzó nuevamente el estudio de la marihuana.



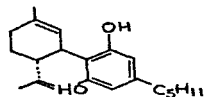
I

Cannabinolactonas



2

Cannabinol



3

Cannabidiol

Así, en 1940 A.J. Haagen et. al. (35) llevan a cabo un experimento en el que diluyen el extracto alcohólico de la droga cruda con H₂O hasta tener una solución alcohólica al 70 %; esto es sometido a partición con éter de petróleo. Las impurezas coloridas se eliminan por un tratamiento prolongado con carbonato de zinc para que puedan ser adsorbidas y separadas. El material resinoso resultante fue precipitado fraccionadamente con metanol acuoso y se obtuvo una fracción fisiológicamente activa de aproximadamente 5 % -- del peso de la materia resinosa cruda. A este producto se le destiló fraccionadamente a una presión de 0,005mm. La fracción con mayor actividad destiló entre 128 ° - 135 ° C siendo un " aceite rojo ".

Se ensayaron muchos métodos para extraer el " aceite rojo " antes mencionado y se buscó la forma de separar los

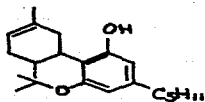
componentes de esta mezcla (36, 37, 38).

La mayoría de los cannabinoides naturales hierven un intervalo de temperatura muy estrecho y la separación de los constituyentes del " aceite rojo " por destilación fraccionada es válida experimentalmente solo si uno de los componentes esta presente en alta proporción.

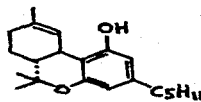
El cannabidiol 3 y el cannabinal 2 se obtuvieron por destilación seguida por la preparación de derivados cristalinos e hidrólisis para obtener los constituyentes puros (23, 31, 39, 40).

Wellner et. al. (34) han reportado el aislamiento de un " THC " por destilación fraccionada de el " aceite rojo " acetilado y seguido por amonólisis. El aceite obtenido no puede considerarse puro, tampoco se obtuvieron derivados cristalinos ni se reportó ningún otro criterio de pureza. Por los resultados analíticos y la alta actividad biológica registrada puede asumirse que el aceite era una mezcla de THC's.

La rotación dada, $[\alpha]_D - 193^\circ$, es intermedia entre el Δ^1 - THC $[\alpha]_D - 150^\circ$ y $\Delta^1(6)$ - THC $[\alpha]_D - 266^\circ$.



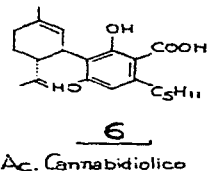
4
 $\Delta^{1(6)}$ - THC



5
 Δ^1 - THC

Des reportes previos sobre el aislamiento de compuestos activos no han sido confirmados (35, 36).

Santavý (17, 41) y Schultz (42) reportaron independientemente el aislamiento del ácido cannabidiólico 6 , que se encontraba en mayor cantidad en la fracción ácida obtenida por extracción con éter de petróleo del caña mo.

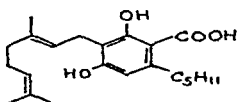


De Repp (43) describe el aislamiento de THC. La cromatografía de adsorción de un extracto metanólico de los botones en floración de la planta, seguida por una cromatografía de partición en celita usando un sistema N, N - dimetilformamida / ciclohexano y destilación al alto vacío permitió el aislamiento de THC. Su espectro de infrarrojo y otras propiedades físicas son similares a las del Δ^1 -THC.

Mechoulam y Gaony (11, 21, 44) usan la cromatografía como método de separación. Se hace una extracción de marihuana con hexano y se separan dos fracciones, una ácida y otra neutra. La fracción ácida se esterifica y luego se le hace cromatografía y se obtienen esteres de los siguientes ácidos: ác. cannabigerólico 7 , ác. cannabinólico 8 y ác. cannabidiólico 6 . De la fracción neutra, además de encontrarse los componentes 3 , 5 , 2 , se obtienen el cannabicromeno 9 y el cannabigerol 10 . Se cromatografía una segunda vez para lograr una separación total y en-

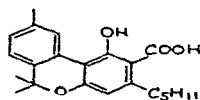
tonces, de la fracción que contenía el cannabidiol se logró separar un componente más, el cannabiciolol 11 (44).

El cannabidiol, el cannabiciolol y el cannabigerol -- cristalizaron directamente mientras que el Δ^1 - THC y el cannabicromeno tuvieron que ser purificados por preparación de derivados cristalinos y luego hidrólisis a los compuestos originales.



7

Acido Cannabigerólico



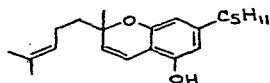
8

Acido Cannabinólico

Las cantidades de cannabinoides presentes en la marijuana varían considerablemente de muestra a muestra. Así, en una planta joven (1 año) se encuentran los componentes en la siguiente proporción (45): cannabidiol 4 %, Δ^1 - THC 0.4 %, cannabinol 1.2 %, cannabicromeno 0.1 %, cannabigerol 0.3 %, cannabiciolol 0.1 %, ác. cannabidiólico 3.25 %, ác. cannabigerólico 0.5 %, ác. cannabinólico -- 0.25 %.

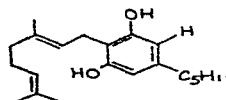
Korte (46, 47) usa cromatografía de adsorción en óxido de aluminio removiendo así las impurezas coloridas y después usa distribución a contracorriente. Obtiene puros el cannabinol y el cannabidiol. Pero al ser sometidos a otra distribución obtiene tres componentes que son llama--

dos inicialmente THC I, II, III en la siguiente proporción: 70 : 30 : 1. Al efectuarse su estudio se comprobó que el - THC I era el mismo THC Δ^1 que Gaony y Mechoulam (11) -- describen; el THC II es el cannabicromeno (48, 49) y el THC III con p.f. 146 ° que al ser reportado originalmente (50) se le atribuyó un p.f. 125 ° - 128 ° puede ser idéntico al cannabiciólol. El ác. Δ^1 - THCCico 12 parece que también fue aislado por distribución a contracorriente.



9

Cannabicromeno



10

Cannabigerol

Hively et. al. (20) siguiendo el método anterior lo gran aislar al Δ^1 (6) - THC 4 de algunas muestras de marihuana.

De Ropp (43) logra también aislar varios derivados por diferente método.

Todd (51) describe el aislamiento del Cannaból, --- $C_{21}H_{30}O_2$ (p. fenilazobenzoato, p.f. 117 ° - 118 ° C).

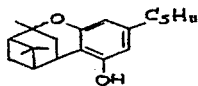
Covello (52) aisla una substancia cristalina (p.f. 129 ° - 133 ° C) que poseé un efecto altamente embriagante en los perros. Todavía no se da fórmula ni estereoquímica.

Numerosos terpenos no cannabinoides (53), compues--

tos fenólicos (54, 55), azúcares (54), bases nitrogenadas (cholina, trigonellina) (56), etc... han sido aisladas o detectadas en Cannabis sativa.

La cantidad de cannabinoides en la planta parece depender tanto de los factores climatéricos como de la variedad botánica.

Cultivadas en Alemania bajo las mismas condiciones -- las dos variedades, la indica y la no - indica, producen -- los mismos cannabinoides pero en diferentes proporciones -- (47, 57). La variedad indica tiene una proporción de 1: de cannabidiol a THC; la variedad no - indica tuvo una proporción de 2.5 : 1.



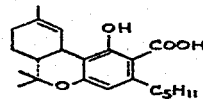
11

Cannabicyclol

Se hacen estudios (58, 59) para probar que tanto la región climatográfica como la variedad de la semilla tienen alta importancia en la producción de los diferentes -- componentes.

Gric (60, 61, 62) las clasifica tomando en cuenta -- los componentes que de ellas se obtienen.

En Japón, Kenji Okamoto (63) aisló e identificó el



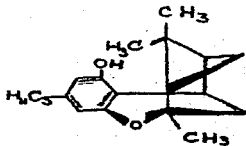
12

Acido Δ^1 -THCico

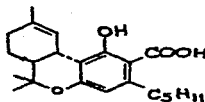
Δ^1 - THC como un componente del cannabis del Japón. Para aislarlo emplea cromatografía en columna con alumina y para identificarlo cromatografía en fase gaseosa.

Seúchi Okui, et. al. (64) ocupan la cromatografía en placa para poder separar tres componentes de la planta de cañame: el cannabino, el cannabidiol y el THC.

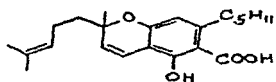
Claussen et. al. (65) reporta el aislamiento y elucidación de la estructura del cannabipinol, cuya fórmula se cita a continuación, siendo este el primer compuesto -- aislado del extracto de hashish que contiene un monoterpene bicíclico en adición a la acetogenina.



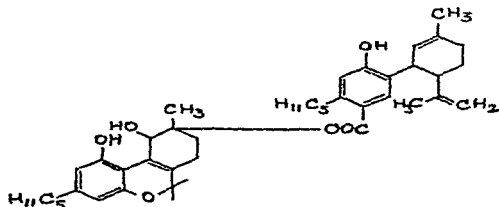
Tatsuo Yamaushi et. al. (66) aisló puro el ácido Δ^2 - THC de cañamo por cromatografía en columna, seguido de una cromatografía en capa delgada.



Shoyama Yukihiro, et. al. (67) separan por cromatografía en columna al ácido cannabicroménico, siendo su fórmula la que a continuación se da, que es convertido a cannabicromeno al ser calentado en tolueno.



Von Spulak, et. al. (68) consiguen aislar un nuevo constituyente del hashish. Reportan tanto el aislamiento - así como la elucidación de la estructura del éster del ácido cannabidiólico y del tetrahidrocannabitriol, cuya fórmula la es dada a continuación, siendo el primero un nuevo tipo de estructura de los constituyentes fenólicos del hashish.



En 1969, Vollner, L. et. al. (69) logran aislar por el método de contracorriente el cannabidiol, cannabigerol y una pequeña fracción de un diol aceitoso. Se somete entonces esta mezcla a una cromatografía, obteniéndose un diol nuevo, cannabidivarina, que es el primer componente -

del hashish del residuo divarina (5 propilresorcinol). - La configuración absoluta de éste es idéntica a la del cannabidiol.

Así mismo, en E.E.U.U. tratan de encontrar nuevos componentes (70 , 71), utilizando diferentes métodos de separación, mezclando los métodos de separación ya conocidos sin obtener resultados diferentes a los ya reportados.

También en Japón siguen adelante (72) con métodos - cromatográficos, en diferentes tipos de planta del género cannabis.

Shoyama, Yukihiro et. al. (73) obtienen por cromatografía de columna la separación de los cannabinoides originales, incluyendo al ácido Δ^2 - tetrahidrocannabinólico, el éter monometílico del ác. cannabigerólico.

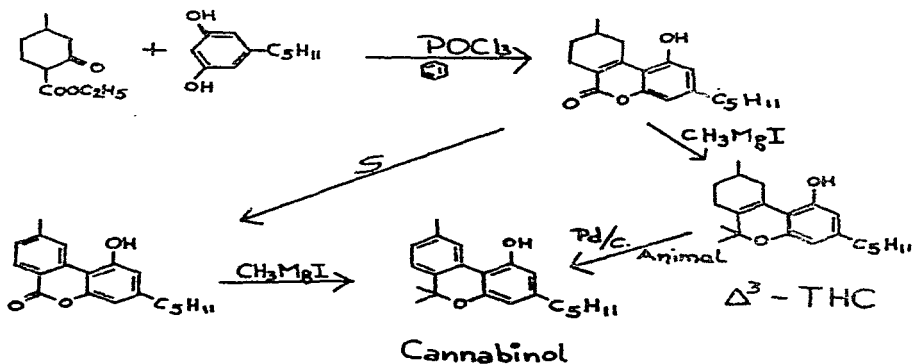
Gaoni, Yechiel et. al. (74) aislan y establecen las estructuras del Δ^1 - THC, el cannabigerol, el cannabicromeno y el cannabíciclol y se establece la configuración absoluta de los centros activos de carbono 3 y 4 en el Δ^1 - THC.

Se discuten métodos de cromatografía en capa delgada (75), se comparan las cantidades de contenido de los activos en ellas existentes (76) y los resultados de separación con diferentes solventes en cromatografía en capa fina (77).

SINTESIS

Los primeros en intentar una síntesis del THC fueron Ahmad y Desai (78). Ellos llevaron a cabo una condensación de 5-metil-ciclohexan-1-on-2-carboxilato de etilo con resorcinol en presencia de oxicloriguro de fósforo. Esto daba como resultado dos pironas y una de ellas era tratada con yoduro de metil magnesio dando el correspondiente pirano, que en presencia de varios reactivos podía isomerizarse de tal forma que diera un compuesto muy parecido al TH. Como se pusiera en duda la posición de la doble ligadura en el anillo alicíclico, llevaron a cabo las reacciones necesarias para dejar esclarecido dicho problema y así logran establecer que su informe anterior era correcto.

Este método de síntesis está siendo aplicado para la



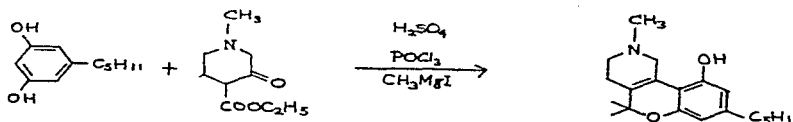
formación de análogos y homólogos de THC usando el mismo -

- ceto éster y homólogos del olivetol (79, 80).

El intermediario Δ^3 - THC se encontró que causaba -- los mismos efectos que el hashish en animales y personas; así mismo se hicieron estudios referentes al aumento o dis-minución de la actividad de los productos obtenidos depen-- diendo del largo y la ramificación de las cadenas latera-- les. La actividad de la serie n - alquilo alcanza su máxi-- mo en n - hexilo y entonces cae otra vez; la ramificación incrementa la potencia extraordinariamente.

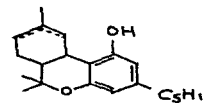
Roger Adams et. al. (29, 81) piensa que usando este mismo tipo de reacciones, aunque partiendo de 5-etil-ciclo hexan-1-on-2-carboxilato y olivetol, se llegaría al THC -- con la doble ligadura conjugada al anillo de benceno.

También se han preparado análogos de nitrógeno por es-- te procedimiento, usando clorhidrato de 4 carbetoxi N me-- til-3-piperidona en lugar del ceto éster (82).



Este compuesto tiene una actividad farmacológica del 47 %, siendo muy parecido al análogo Δ^3 - THC obtenido -- por síntesis y al THC natural.

Así queda demostrado que la posición que ocupa la doble ligadura en el anillo

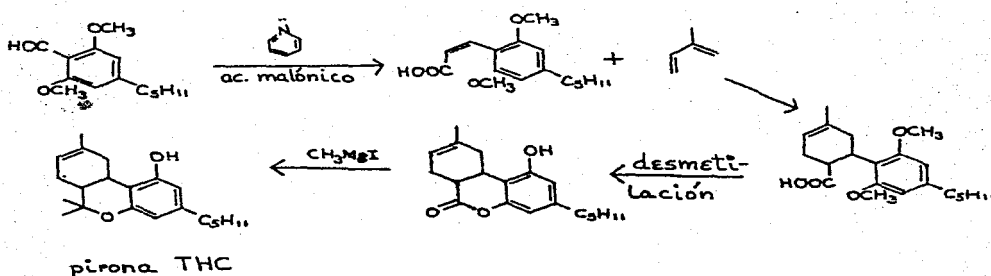


alicíclico no tiene importancia respecto de la actividad farmacológica.

También Adams (83) y Todd (84, 85) han llegado a sintetizar el Δ^3 - THC y el cannabinol, partiendo de pulegona y resorcinol, pero esta síntesis es muy poco usada, - pues se obtienen subproductos inactivos muy difíciles de - separar y su rendimiento es muy bajo.

Sin embargo más tarde se hace esta misma reacción -- (47) y se reportan datos contradictorios a los de Todd - (85). Así pues, respecto a esta síntesis aún se tendran que hacer estudios posteriores.

Otro tipo de síntesis ha sido intentada por Adams --- (86, 87) por medio de una reacción de Diels - Alder con - un ácido cinámico sustituido apropiadamente e isopreno - (86). El éter dimetílico del ácido 2,6 - dihidroxi - 4 - metil - (ó - 4 amilo) - cinámico se condensa rápidamente según la reacción siguiente:

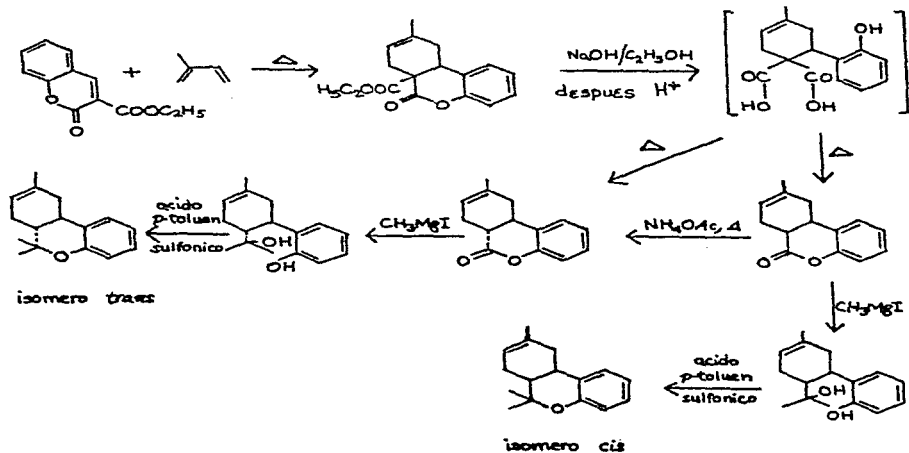


También intentan una variante a este método; hacen --

reaccionar una cumarina apropiadamente sustituida con isopreno, llegando al mismo producto final (88) :



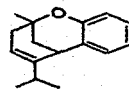
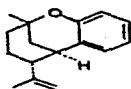
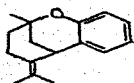
Taylor et. al. (89) buscan una modificación a este método, basándose en el hecho de que al introducir un grupo electronegativo en conjugación con la doble ligadura se aumenta su actividad dienófila en la reacción de Diels --- Alder.



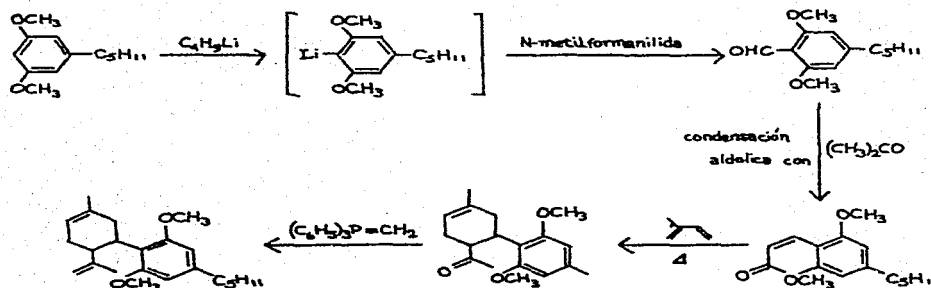
La estructura del isómero cis, que se reportó que era una mezcla, necesita aún ser confirmada.

Los modelos supuestos muestran que la ciclización durante el último paso de la reacción catalizada por ác. p.-

toluen sulfónico puede tener lugar en el carbono 1 ó en el carbono 8, y de aquí se podrían esperar otra clase de compuestos:



Korte (90) reporta la síntesis de dimetoxicannabidiol con una reacción parecida a un Diels - Alder, pero la estereoquímica de los centros asimétricos no logra ser determinada.

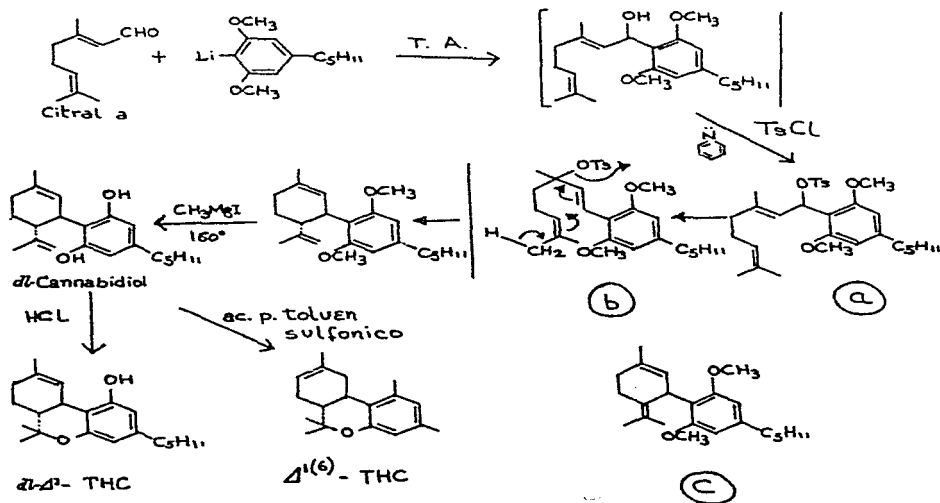


La doble ligadura ocupa una posición Δ^1 (6) no natural.

La primera síntesis total de dl - cannabidiol y de d THC es dada en 1965 y es reportada por Mechoulam y Gaoni - (91).

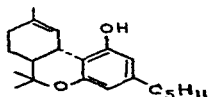
La síntesis pretende imitar el camino de la biogénesis que se trata en este mismo trabajo, en el capítulo VI.

El paso de la ciclización comprende una isomerización trans-cis de una doble ligadura, que formalmente no participa en la reacción. Es posible que el derivado hipotético "geranial" (a) se isomericice a través de un regreso interno a su derivado " linalil " (b) que sufre una ciclización. Se forma también el compuesto (c). El paso de --desmetilación es muy interesante, ya que la labilidad del cannabidiol impide la desmetilación con reactivos fuertemente ácidos o básicos. El uso de compuestos de Grignard --secos es muy poco usual y aparentemente no había sido empleado con anterioridad en síntesis totales de productos --naturales. El rendimiento total de esta síntesis es de un 2 %.



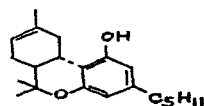
Taylor, Lenard y Shvo (19) emplearon independiente-
 mente un camino similar que los condujo al $\Delta^1 - 3, 4$ ---
 trans - THC 13 y al $\Delta^6 - 3, 4$ trans - THC 14 , que tie-
 nen una actividad fisiológica muy parecida. Sin embargo, -
 lo importante de su trabajo es la síntesis de dl - $\Delta^6 - 3,$
 4 - trans - THC 14 que es una modificación racémica de -
 uno de los principios activos fisiológicos de la marihuana
 y de los dos isómeros adicionales, el dl - $\Delta^1 - 3, 4$ ---
 cis - THC 15 y el dl - $\Delta^6 - 3, 4$ -cis - THC 16. Esto -
 lo logran haciendo reaccionar citral con olivetol a 5°-10
 en una solución bencénica y en presencia de eterato de tr_-
 fluoruro de boro.

El isómero $\Delta^1 (6)$ - trans es obtenido en un 10-20%
 de rendimiento. En la publicación original (6) se cons-
 deraba que era el dl - $\Delta^1 (6)$ - cis - THC, pero esta
 estructura ha sido modificada (92).



13

$\Delta^1 - 3, 4$ -trans-THC



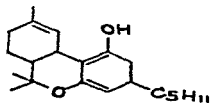
14

$\Delta^6 - 3, 4$ -trans-THC

Ellos reportan tener el isómero dl - $\Delta^1 - 3, 4$ ----
 trans - THC, sin embargo al someterlo a una cromatografía
 en fase de vapor no lo logran obtener y deducen que en es-

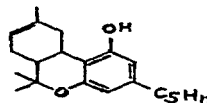
te paso se isomerizó al Δ^1 (6). En vista de esta fácil isomerización se sugirió " que los efectos fisiológicos -- que acompañan al fumar hashish atribuidos al isómero Δ^1 -- podían ser debidos al isómero Δ^6 ".

Esta suposición no es correcta, ya que al variar la columna de fase de vapor no ocurre esta isomerización ---- (92). Varios casos de isomerización de terpenos en cromatografía en fase de vapor han sido reportados; los productos resultantes en tales isomerizaciones son idénticos a aquellos producidos experimentalmente por isomerización ácida. Subyk y Conner (93) han demostrado que estas reacciones son debidas a catálisis ácida por el soporte de la columna. El hashish es usualmente fumado en cigarrillos -- que son probablemente químicamente neutros y de aquí surge la duda de si en ellos se podría efectuar la transformación de el isómero Δ^1 al isómero Δ^1 (6) .



15

dl- Δ^1 -3,4-cis-THC

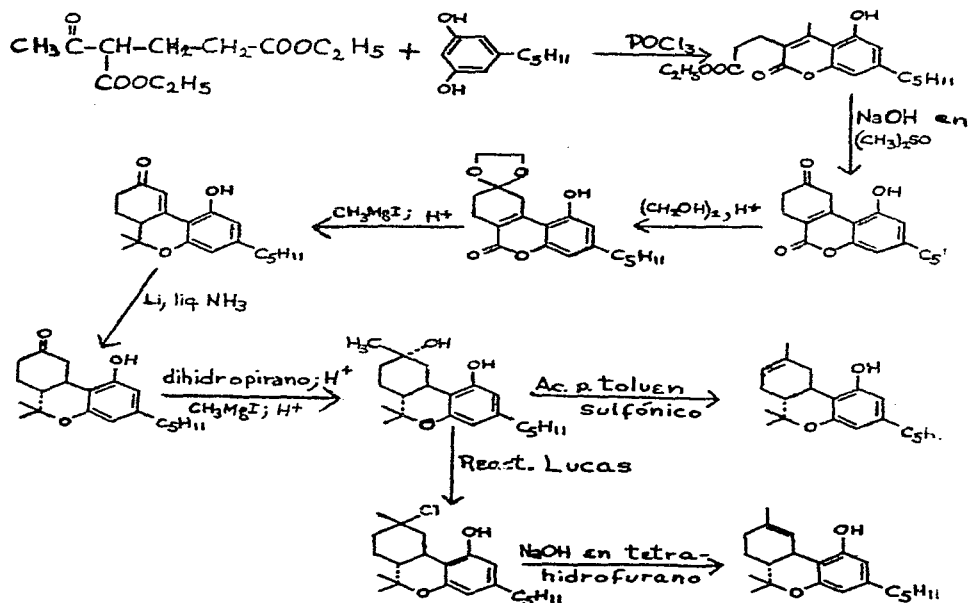


16

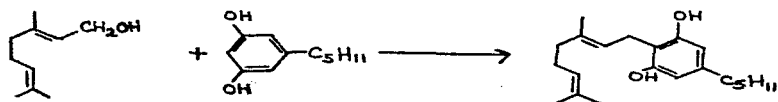
dl- Δ^6 -3,4-cis-THC

Una modificación experimental (44) de menor importancia del procedimiento sintético de Taylor et. al. (19) nos conduce al isómero dl - Δ^1 - 3, 4 - trans en un rendimiento de un 20 %.

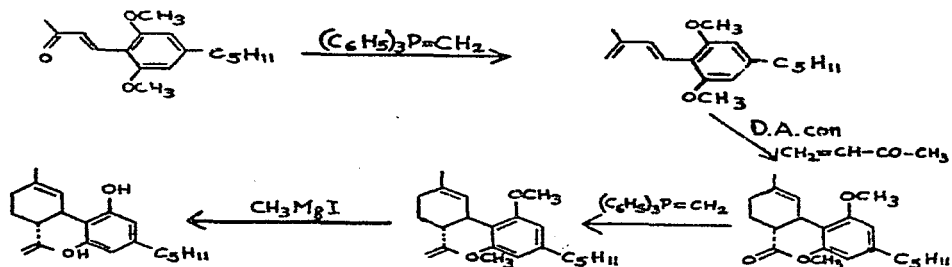
Fahrenholtz, Lurie y Kierstead (15) han reportado - una síntesis total de dl - Δ^1 - y dl - Δ^1 (6) - 3, 4 - trans THC basada en un método básicamente diferente a aquellos empleados por los autores anteriores. El rendimiento total de esta síntesis que resulta algo larga es lamentablemente bajo.



El cannabigerol ha sido sintetizado por Gaoni y Mecheulam (21) al calentar geraniol con olivetol en decalina.

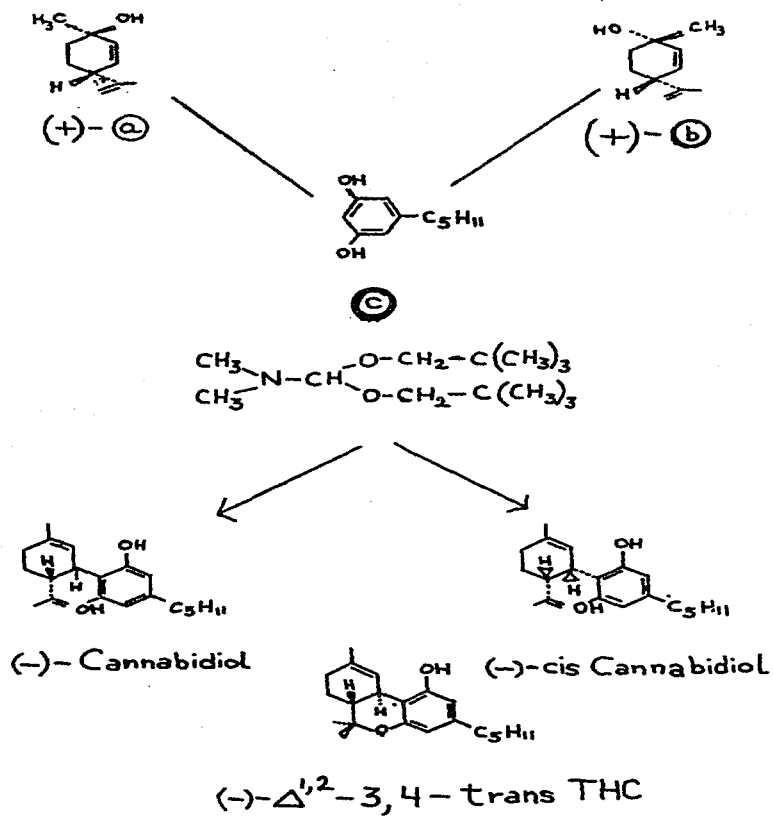


Korte et. al. (18) han reportado una segunda síntesis total de dl - cannabidiol basada en una modificación - al método previamente usado por el mismo grupo para preparar un isómero de dimetoxicannabidiol (ver pág. 21).



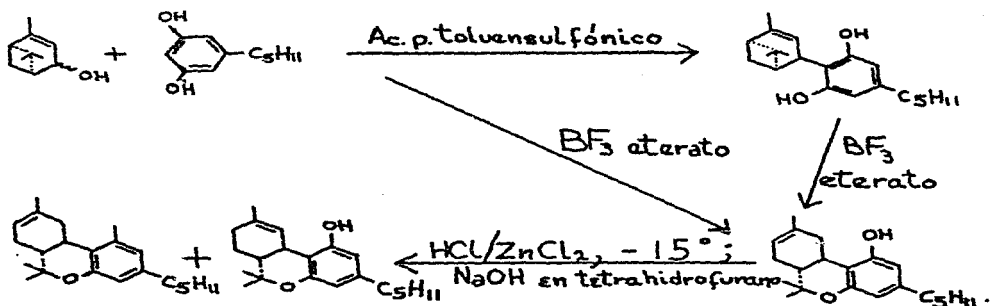
Petrzilka et. al. (94) reportaron la síntesis de -- (-) - cannabidiol. Hacen reaccionar cantidades establecidas de (+) - trans - p - menta - 2, 8 - dien - 1 - ol -- (a), ó (+) - cis - p - menta - 2, 8 - dien - 1 - ol -- (b) con olivetol (c) y N, N - dimetilformamida - dineopentilacetal en cloruro de metileno.

El (-) - cannabidiol lo obtienen en un 25 % y si lo someten a una ciclización catalizada por ácido consiguen - que se convierta en (-) - $\Delta^{1,2}$ - 3, 4 - trans - THC.



Mechoulam et. al. (95) han completado una síntesis estereoespecífica de (-) - Δ^1 (6) - THC con un 38 % -

de rendimiento y de (-) - Δ^1 - THC con un 21 % de rendimiento.



El (+) - Δ^1 (6) - THC preparado del (+) verbenol por la ruta anteriormente mencionada ha demostrado ser inactivo.

Korte F. et. al. (18) sintetizan el dl - cannabidiol por un camino que utiliza la reacción de Diels - Alder llegando al mismo producto que Mechoulam et. al. (91) aunque por muy diferentes caminos.

Crombie L. et. al. (96) obtienen una gran cantidad de productos al mezclar olivetol, citral y piridina a una temperatura de 110° y dejándolos reaccionar por 76 horas. Obtienen cannabicromeno en un 15 %, cannabicyclol en un 1 %, isocannabicromeno en un 3 %, isocannabicyclol en un 3 %, bicromeno en un 6 % y bis - ciclobutano en un 1.5 %. Variando las cantidades de los reactivos se obtienen los -

mismos productos pero en diferentes porcentajes. Dan las estructuras posibles para estos productos.

Kane, Vinayak U. et. al. (97) siguen este mismo método y con los mismos reactivos obtienen el dl - cannabici clol, el dl - cannabicromeno, el dl - Δ^1 - 3, 4 - trans - THC, el dl - Δ^1 (6) - 3, 4 - trans - THC y el dl - Δ^1 - cis - THC.

La síntesis también es empleada para confirmar estructuras, posiciones de dobles ligaduras e identificaciones - como sucede en el caso en que Ben - Zvi, Zvi et. al. (98) logran identificar el Δ^1 (6) - THC.

Así, en 1970, S.H. Burstein et. al. habían sugerido - la configuración en los átomos de carbono 3 y 4 de Δ^1 (6) THC pero no había podido ser asegurado que esta fuera la correcta.

El trabajo de Ben - Zvi, Zvi (98) logra confirmarlo tanto por síntesis del metabolito activo Δ^1 (6) - THC - así como por datos de RMN.

También se sintetizó e identificó el metabolito (- trans - Δ^8 - THC por el grupo de Foltz, Rodger L. (99).

Este es un trabajo interesante ya que encierra tanto la síntesis química de (-) - trans - Δ^8 - THC partiendo de trans - Δ^8 - THC así como su transformación a través - de los microsomas hepáticos in vitro al 11 - hidroxil ---- trans - Δ^8 - THC. Este metabolito es identificado por espectrofotometría y su actividad es comparable con la impar

tida por Δ^8 y Δ^9 - THC.

Tanto el grupo de Razdan, Raj K. (100) como el de Ben Zvi, Zvi et. al. (101) sintetizan el Δ^1 y el $\Delta^{1(6)}$ THC, aunque de muy diferentes componentes y condiciones.

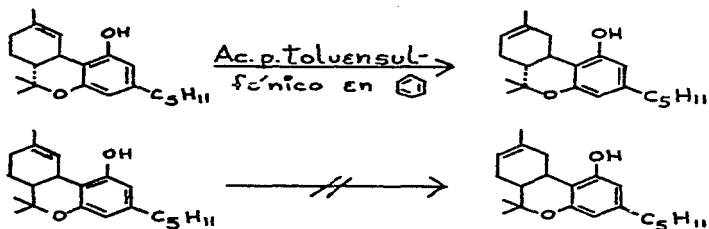
Pitt Collin G. et. al. (102) sintetizan el (-) -- Δ^9 (11) - trans - THC y el Δ^6 - Tetrahydrocannabidivrol es sintetizado por Gill E.W. (103).

Crombie, Leslie et. al. (104) dan las razones por las que someten a revisión la estructura del cannabiciol y el cannabicromeno; a partir de una condensación de citril y olivetol en presencia de piridina se obtienen el citrilideno - cannabis, el cannabicromeno, el cannabiciol y compuestos semejantes.

DERIVADOS

La mayoría de los cannabinoides que existen en la naturaleza han sido aislados y probado su grado de actividad. También cuando han sido sintetizados se ha corroborado si por no ser naturales pudieron haber perdido actividad ya sea total o parcialmente. La mayoría de las transformaciones son efectuadas, aunque, sin medir grados de actividad, sino mas bien como estudio de las reacciones químicas que pueden sufrir estos compuestos.

Así, el Δ^1 - 3, 4 - trans - THC **5** se isomeriza con facilidad a Δ^1 (6) - 3, 4 - trans - THC **4**, cuando se hierve con ácido p. toluen sulfónico en benceno (19, 20, 105). En la serie cis esta migración de la doble ligadura no se lleva a cabo bajo estas condiciones (92). Esta diferencia ha sido atribuida a una tensión estérica. En la serie trans el hidrógeno olefínico en el carbón 2 esta impedido en una forma considerable. La doble ligadura de Δ^1 tiende a isomerizarse a la posición Δ^1 (6) reduciendo así las interacciones estéricas. En la serie cis es aparentemente pequeña esta fuerza conductora.



Otra forma para estudiar las isomerizaciones que pueden sufrir los compuestos naturales del Cannabis es mediante su estudio al ser fumada, o sea, sometida a calor.

Claussen U. y Korte F. (106), reportan que un constituyente psicotrópico del cannabis, el Δ^9 - tetrahydrocannabinol se convierte por calor a Δ^8 - THC. No dan ningún camino seguido para este cambio.

Yamaushi, Tatsuo et. al. (107) logran que los ácidos obtenidos en las extracciones bencénicas del cañamo al ser calentadas en tolueno pasan a dar los fenoles y estos al ser cromatografiados dan el éter monometílico del cannabinol.

Razdan, Raj K. et. al. (108) hacen un trabajo de transformaciones en cannabinoides catalizadas con ácidos que tiene parecido al trabajo de Gaoni Y. et. al. (92) aunque es más amplio y tiene más número de transformaciones.

Otro tipo de reacción interesante es en la que se accionan alcoholes a dobles ligaduras y formación de éteres internos (105). Hirviendo cannabidiol con ácido clorhídrico diluido en etanol se obtienen una mezcla de compuestos que son separados parcialmente en 1-etoxi-hexahydrocannabinol, 8-etoxi-iso-hexahydrocannabinol, Δ^1 - THC, Δ^1 (6) - THC, Δ^8 -iso-THC. El último compuesto se encuentra en menor proporción en la mezcla. Puede presumirse que en esta reacción se efectuó la adición a ambas dobles

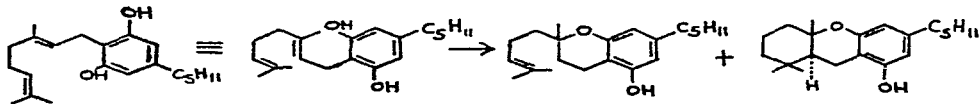
ligaduras tanto de etanol, o de un fenol intramolecularmen te.

En las series trans (siendo trans el cannabidiol) - la ciclización tiene lugar predominantemente en el carbono 8. En las series cis la situación se complica. El cis - cannabidiol es todavía desconocido y consecuentemente no - se puede hacer una comparación exacta. Sin embargo, en la síntesis total de cannabinoides de Taylor (19), $\Delta^1 - 3, 4 - \text{cis} - \text{THC}$ que es sin lugar a duda formado de cis - cannabidiol, es obtenido en alto porcentaje, mientras $\Delta^8 - 3, 4 - \text{cis} - \text{iso} - \text{THC}$ no se logra encontrar. Parece ser - que bajo condiciones levemente ácidas la ciclización ocurre predominantemente en el carbono 8 nuevamente. Pero si el -- tratamiento ácido fuera más drástico el $\Delta^1 - 3, 4 - \text{cis} - \text{THC}$ se convierte a $\Delta^4 (8) - \text{iso} - \text{THC}$.

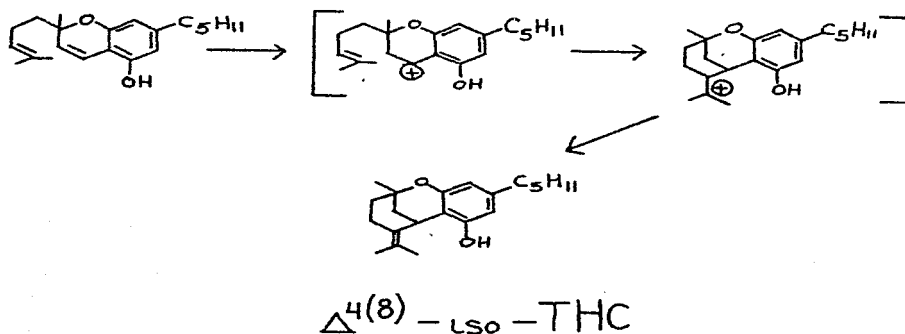
También las ciclizaciones tienen importancia dentro de la serie de reacciones sufridas por estos compuestos.

El cannabidiol, en presencia de ácido p. toluen sulfónico se cicliza dando $\Delta^1 (6) - \text{THC}$.

El cannabigerol, tratado con ácido da dos productos, uno parcialmente ciclizado y el otro totalmente ciclizado (44, 49).



El cannabicromeno al hervirse con ácido p. toluén sulfónico en benceno se cicliza dando el producto que a continuación se esquematiza (92) :



El mecanismo para esta ciclización solo se supone, no es de asegurarse.

Yagen B. y Mechoulam, R. (109) tratan al cannabicromeno y al acetato de cannabicromeno en CH_2Cl_2 con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, a diferentes temperaturas y tiempos de reacción. Obtienen Δ^1 - trans - THC, Δ^1 - cis - THC, $\Delta^1(6)$ - THC y varios compuestos más en diferentes porcentajes según las condiciones empleadas. Discuten mecanismos.

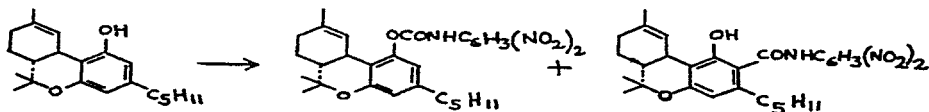
Mechoulam, R. et. al. (110) hacen una reacción de ciclización estereoselectiva en el cannabigerol y cis - cannabigerol, obteniendo los mismos productos ciclizados aunque en diferentes proporciones.

Gaoni, Y. et. al. (111) llevan a cabo una fácil con

versión de cannabidiol a Δ^1 - THC al tratarlo con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Shani, Arnon et. al. (112) llevan a cabo una reacción de ciclización fotoquímica. El cannabidiol es sometido a irradiación en ciclohexano dando una mezcla de Δ^1 - THC, Δ^8 - iso - THC, 8, 9 - dihidrocannabidiol y 3' - ciclohexilcannabidiol.

La sustitución aromática también es otra reacción interesante. El Δ^1 - THC reacciona con isocianato de 3, 5 - dinitrofenilo para dar el uretano esperado acompañado por la amida (11, 44). La estructura de la amida ha sido deducida en base a su espectro de RMN, a su análisis elemental y a su espectro de infrarojo. La formación de la amida es poco usual y parece ser el primer caso de una reacción de tal naturaleza de un fenol.

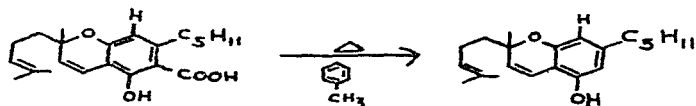


La aromatización es estudiada por Adams R. et. al. -- (33) y Gaoni Y. et. al. (11) . Ellos tratan el Δ^1 --- y el Δ^1 (6) - THC con azufre para lograr su deshidrogenación y convertirlos a cannabinol.

Gaoni, Y. et. al. (92) lleva a cabo la misma reacción, solo que partiendo de Δ^4 (8) - iso - THC, llegan

de también al cannabinol.

La descarboxilación es tratada por Shoyama, Yukihiro et. al. (113). Al calentar al ácido cannabícroménico en tolueno se produce cannabícromeno.



También Claussen, Uwe et. al. (114) sometió a descarboxilación a los ácidos carboxílicos que contiene el cañamo, al ácido carboxicannabidiólico y el carboxi - Δ^9 -THC, pasando a ser el ácido cannabidiólico y el Δ^9 -THC.

Shoyama, Yukihiro et. al. (115) también descarboxilan al ácido tetrahidrocannabinólico, solamente que esta vez lo hacen por aparatos fumadores estandar convirtiéndose en tetrahidrocannabinol.

BIOGENESIS

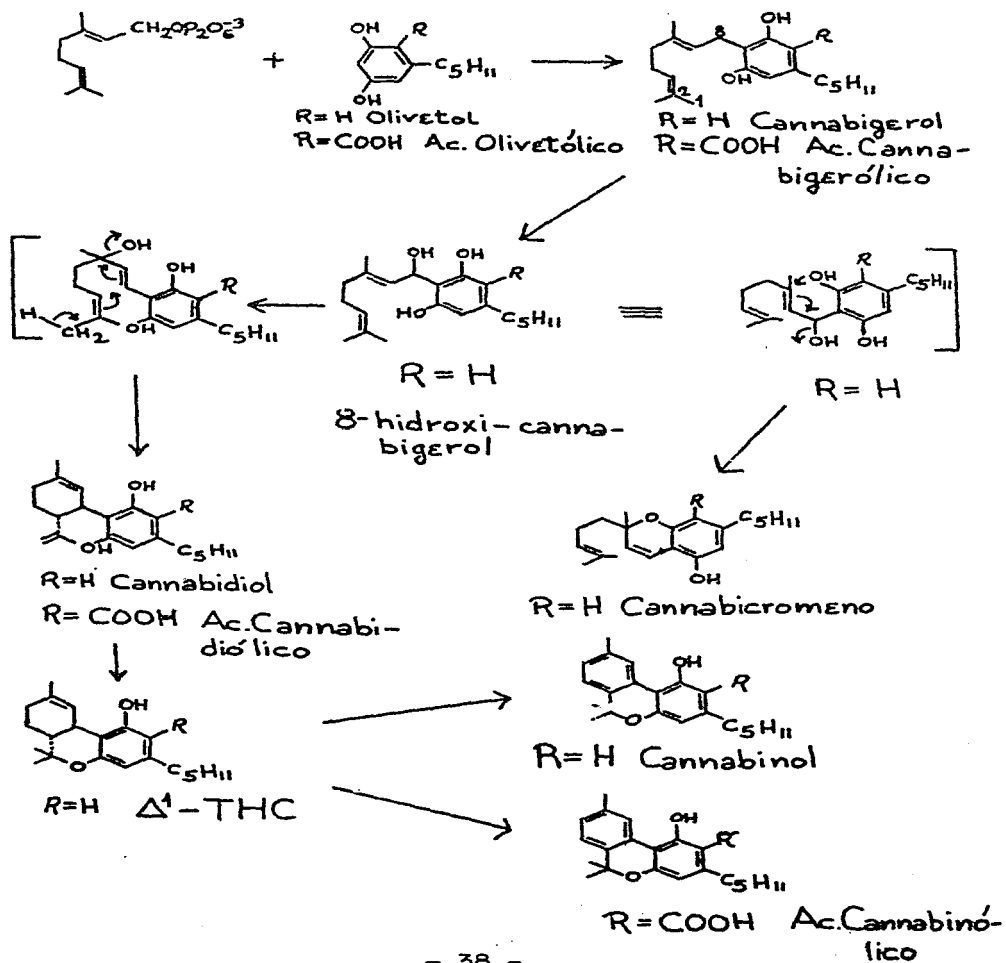
Todd (80, 116) sugirió en 1942 que los cannabinoides se originaban en la planta por una condensación de un derivado terpénico (un mentatrieno hipotético) con olivetol. El compuesto inicial tipo cannabidiol puede entonces ciclizarse a un THC y a un cannabinol. Cuando se aisla el ácido cannabidiólico se le hace una modificación a la sugerencia anterior.

Schultz, O. et. al. (58) sugirieron y dan la evidencia de que el cannabidiol se forma de ácido cannabidiólico.

Mas adelante, al seguir estudiando la elucidación de la biogénesis de los terpenos y esteroides y por el aislamiento de numerosos cannabinoides nuevos, ha sido posible la presentación de el esquema de Todd en términos modernos (21, 49, 117, 118) según las reacciones que a continuación se citan:

La condensación con fosfato de gefaniol y olivetol o ácido olivetólico (o un precursor de cadena abierta de -- estos compuestos) nos conduciran a cannabigerol o ácido -cannabigerólico. Una ciclización directa de cannabigerol a un compuesto de tipo cannabidiol no es posible, ya que el cannabidiol está en una etapa de oxidación mas alta que el cannabigerol. Si se asumiera que el cannabigerol sufre una oxidación en el carbono 8, una posición que es a la vez alílica y bencílica y de aquí facilmente oxidable, el compuesto postulado obtenido, 8 hidroxycannabigerol, puede ci

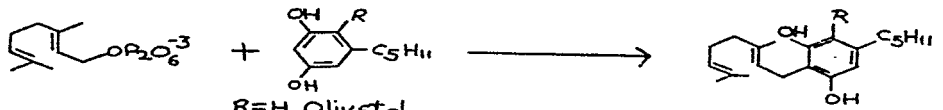
clizarse para dar uno de los dos compuestos: cannabidiol o cannabicromeno.



La ciclización a cannabidiol solo puede tener lugar si la configuración de la doble ligadura está invertida. Esto es posible por una transposición alílica, seguida de ciclización, durante la cual la doble ligadura regrese a su posición original. La ciclización del cannabidiol a Δ^1 - THC y la deshidrogenación al cannabinol son reacciones consecutivas. Es posible que verdaderamente la reacción de deshidrogenación no sea necesariamente un proceso enzimático, ya que se ha reportado que en almacenamientos prolongados sobreviene un aumento en el monto de cannabinol (119). La presencia de dos líneas paralelas de compuestos en hashish, uno derivado del olivetol y otro derivado del ácido olivetólico pone de manifiesto un problema de biogénesis. Con los datos con los que se cuenta hasta ahora es imposible decidir si el cannabigerol y el ácido cannabigerólico se forman independientemente, cada uno siendo punto de partida de una cadena de compuestos, o si la cadena del ácido olivetólico es la única y los otros compuestos se forman por descarboxilación en la planta. No ha sido publicado ningún trabajo hasta ahora que sea experimental en este campo de la biosíntesis.

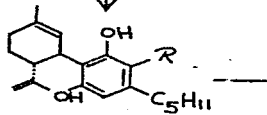
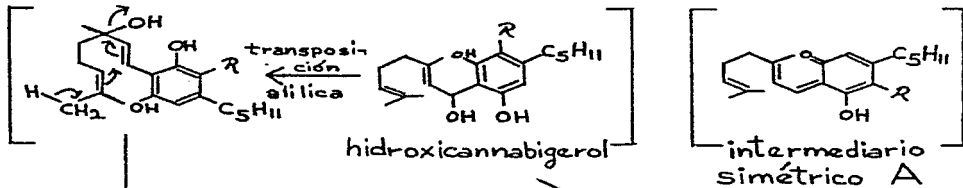
Otra revisión sobre la biogénesis de compuestos policíclicos de cannabis la hace José Ribeiro dó Valle (120).

También Mechoulam, R. (121) hace una revisión sobre la biogénesis entre otros tópicos, y le hace pequeñas modificaciones al esquema de Todd.

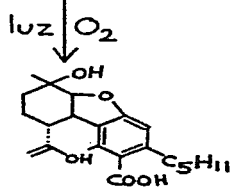


R=H Olivetol
 R=COOH Ac.Olivetólico

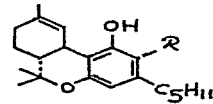
R=H Cannabigerol
 R=COOH Ac.Cannabigerólico



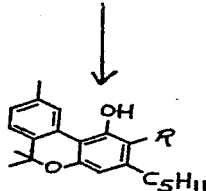
R=H Cannabidiol
 R=COOH Ac.Cannabidiólico



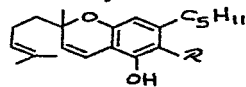
Ac.Cannabidiólico



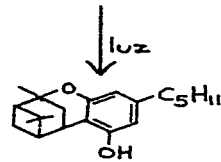
R=H Δ¹-THC
 R=COOH Ac. Δ¹-THCico.



R=H Cannabinol
 R=COOH Ac.Cannabinólico



R=H Cannabichromeno
 R=COOH Ac.Cannabichroménico



Cannabiciolol

El hidrocannabigerol intermediario (mostrado entre - paréntesis en el esquema anterior) no necesariamente se encuentra así en la planta. Solo indica que el cannabigerol debe ser llevado a un estado de oxidación más alto.

El cannabicromeno, el ácido cannabicroménico y el cannabiciclol son ópticamente inactivos. Esto puede indicar dos cosas: que la ciclización que nos lleva a estos compuestos pasa a través de un intermediario simétrico, como el " intermediario A ", o que la formación de estos compuestos involucra un proceso no enzimático. La presencia de cannabinoides ácidos y neutros sugiere dos posibilidades biogénéticas: los componentes neutros se forman por -- descarboxilación de los ácidos carboxílicos respectivos o que existan secuencias paralelas biogénéticas en la planta para ambas secuencias.

Aunque se han realizado experimentos en biogénesis -- con precursores marcados en varios laboratorios, no han sido satisfactorios por la baja incorporación del material radioactivo en los cannabinoides aislados.

USOS FARMACOLOGICOS ; EFECTOS FISIOLÓGICOS
Y PSICOLÓGICOS EN EL HUMANO.

No hace mucho tiempo de esto, la marihuana era considerada una parte esencial en todo maletín médico.

Ahora su uso es considerado como ilegal y peligroso.

Sus aplicaciones dentro de la medicina fueron muy amplias, yendo desde ser considerada como un analgésico hasta un estimulante del apetito y utilizada tanto en psicoterapia como para curar la adicción a opiáceas.

Aún y a pesar de haber sido usada por muchos años en Occidente, la medicina occidental permaneció ignorante a la potencia terapéutica de la planta hasta 1839, en que O' Shanghnessy publicó un artículo en una revista médica hindú acerca de los beneficios de la marihuana. Debido a los resultados de sus experimentos, los médicos del siglo XIX usaron la marihuana entusiasta y libremente y a pesar de haber sido miles los pacientes que la recibieron, no se reportó ningún caso de efectos alucinantes. Esto fue explicado recientemente por Andrew Weil (122), el cuál demostró que los efectos de la marihuana son determinados en gran parte por el acondicionamiento psicológico del individuo al experimento.

Un aspecto de la marihuana que la hace particularmente útil en medicina es que tiene un factor extremadamente alto de seguridad, tomando en cuenta la proporción existen

te entre la dosis letal y la dosis terapéutica efectiva.

El exámen de los efectos biológicos de la marihuana - se refiere a varias áreas: comportamiento, fisiología, toxicología, teratología y farmacología.

Se ha experimentado en todas ellas ampliamente en animales y en una forma muy reducida en humanos tanto con extractos crudos de la droga como con THC sintético. Tanto - las inevitables diferencias en potencia de las preparaciones usadas así como las diferentes reacciones en los animales hacen muy difícil interpretar los resultados. De aquí, que sería muy interesante poner como prerequisite para hacer esta clase de pruebas biológicas cuantitativas, el tener sustancias puras y bien definidas.

El principio psicotomimético que se encuentra en mayor cantidad en preparaciones de Cannabis, es el Δ^1 - TH y puede aparentemente reproducir totalmente los efectos de la droga cruda en animales y humanos.

La dosis efectiva oral en humanos es de 50 a 200 microgramos por cada kg. de peso y la dosis ingerida al ser fumada es de 25 - 50 μg / kg. (123, 124). El proceso del fumado destruye parte del THC, así es que la dosis absorbida al fumar es más baja aún.

El isómero Δ^1 (6) - THC es un componente que se encuentra en menor cantidad en la marihuana (20).

Tanto el Δ^1 (6) - THC como el Δ^1 - THC se han investigado en pocas ocasiones respecto a su actividad y efec

tos (125, 126, 127, 128) y se han encontrado pocas va---
riantes en su actividad farmacológica.

El primer estudio de comportamiento fue hecho en 1933
en 34 soldados en la zona del canal de Panama. El estudio
publicado en una revista de cirugía militar, reportaba au-
mento de apetito, pérdida de inhibiciones, aumento de las
pulsaciones sin cambio en la presión sanguínea y tendencia
al sueño. Estudios psicológicos y neurológicos mostraron -
que no había cambios adversos.

En el año 1940 (13) se administró a voluntarios y -
esta podría ser la primera demostración de actividad con -
parecida a la marihuana en humanos de un THC con una es---
tructura química conocida.

En 1944, La Guardia llevó a cabo un estudio en prisio
neros, habiendo motivado serias criticas. La mitad de estos
prisioneros había usado marihuana con anterioridad.

Estudios de este tipo siguieron apareciendo pero sin
especificar cantidades usadas y sin guardar relación en sus
resultados.

Se sugirió (19, 129, 130) que al ser almacenada al
igual que al fumarse, el Δ^1 - THC se convertía a $\Delta^1(6)$ -
THC.

Estudios posteriores (92, 130) demostraron que la -
isomerización al ser fumada, es de mucha menor importancia
a la que se le había atribuido.

A excepción hecha de los THCs citados, los demás com-

penentes de la marihuana son inactivos psicotomiméticamente y no parece que potencien a estos ú otros efectos (126)

Este aspecto no ha sido investigado adecuadamente hasta ahora, sin embargo, es sabido que el cannabidiol potencia a los barbituricos y que tanto el cannabidiol como el cannabigerol son antibioticos in vitro (17, 42, 117).

El descubrimiento accidental de que el Δ^3 - THC no natural poseía una actividad tipo marihuana (13, 80) los llevó en los años 1940 a sintetizar y probar una serie de derivados (12). En la serie Δ^3 - THC se encontró que al hacer cambios en la cadena lateral podían incrementar la actividad en reacciones animales. Recientemente fueron obtenidos sus 8 isómeros posibles en forma ópticamente pura (131) y el reporte de su actividad biológica se espera con gran interés.

Con el desarrollo de las síntesis de los THC's existentes naturalmente, se han estudiado modificaciones a estas moléculas y su cambio en las actividades (125, 126, 132

En humanos solo se han probado unos cuantos componentes. En 1940 se encontró que al ser administrados oralmente 15 mgs. de Δ^1 (6) - THC tuvo igual respuesta en su actividad psicotomimética a una dosis de 120 mgs. de Δ^3 -THC (13, 133).

Como ya se mencionó, el Δ^1 - THC es activo tanto al ser fumado como al ser ingerido (123, 124) pero el Δ^3 -THC mostró ser inactivo hasta una dosis de 400ug / kg al -

ser fumado (123).

El Δ^3 - THC tendrá que ser vuelto a probar y en dosis mayores. Sería lamentable que el Δ^3 - THC que ha servido como estandar en pruebas con animales por muchos años resultara no tener actividad en los humanos y así su estudio no ser de utilidad pues la meta perseguida es el poder hacer comparaciones con los resultados reportados en humanos.

No fue sino hasta 1968 en que Andrew Weil (134) reunió 9 sujetos que no la habían fumado y 8 sujetos con experiencia y efectuó estudios sobre ellos. Se les dieron cigarrillos con diferentes concentraciones y aún placebos y se -- llevaron a cabo varias pruebas. En la dosis mas alta, los 8 sujetos con experiencia pudieron " ascender " y solo uno de los no experimentados mostró " reacción de marihuana ". Lo interesante en este caso fue que este sujeto había sido el único de los no experimentados que expresó el deseo de " ascender ".

También Weil (134) hace un estudio acerca de otro fenómeno que ocurre a humanos que usan marihuana. Trata sobre la sensación de que el tiempo pasa mucho más despacio.

Se hacen también estudios sobre la pérdida de memoria en sucesos inmediatos, mientras que los anteriores se recuerdan con toda facilidad, que es otra de las respuestas en los fumadores de marihuana,

Se nos da a conocer por resultados comparativos entre

estudios realizados en animales y humanos que no existe relación entre las respuestas de ambos. Tanto respecto al ritmo en la respiración como en el ritmo cardíaco y en el apetito los animales reaccionan justo a la inversa de la reacción humana (135). Así que tal vez la lección más importante de todos estos estudios fisiológicos es el entender que se debe proceder con mucho cuidado cuando se quiere generalizar un resultado de un estudio en animales.

Lo que actualmente se está tratando de dilucidar es - si es realmente el THC el responsable de la " actividad de marihuana " o si es alguno de sus metabolitos (101, 126, 136). Parece ser que el 7 - OH THC, su primer metabolito, es siete veces más activo que el THC.

También se está tratando de concluir si hay alguna deficiencia cerebral, si es el THC el que la causa o si es alguno de sus metabolitos.

Otro punto muy importante por investigar es la acumulación de los principios activos en el cuerpo, que tan fatal puede ser y cual es su porcentaje de almacenamiento en los tejidos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BOUQUET, R.J.: Cannabis. Bull. Narcotics 2, No. 4, 14-16 (1950); Bull. Narcotics 3, No. 3, 22 - 24 (1951)
- 2.- CHOPRA, I.C. and CHOPRA, R.N.: The Use of Cannabis --- Drugs in India. Bull. Narcotics 9, No. 1, 4 - 6 ----- (1957).
- 3.- WATT, J.M. and M.G. BREYER - BRANDWIJK: The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa. - Edinburgh and London: Livingstone Ltd. 1962 .
- 4.- McGLOTHLIN, W.H.: Hallucinogenic Drugs: A Perspective with Special Reference to Peyote and Cannabis. Santa - Monica, Calif.: Rand Corp. 1964 .
- 5.- MURPHY, H.B.M.: The Cannabis Habit, a Review of Recent Psychiatric Literature. Bull. Narcotics 15, No. 1, 15-17 (1963).
- 6.- DOWNING, D.F.: The Chemistry of the Psychotomimetic -- Substances. Quart. Rev. (Chem. Soc. London) 16, 133-135 (1962).
- 7.- JULIEN, S.: Substance anesthésique employée en Chine - dans le commencement du III^{ème} siècle de notre ère pour paralyser momentanément la sensibilité. C.R. hebd. --- séances Acad. Sci. 28, 195 - 197 (1849).
- 8.- CONTENAU, J.: La divination chez les Assyriens et les Babyloniens, p. 49. Paris: Payot. 1940 .

- 9.- Mayor's Committee on Marihuana: The Marihuana Problem in the City of New York, Sociological, Medical, Psychological and Pharmacological Studies. Lancaster, -- Penna.: Cattel Press. 1944 .
- 10.- WOLSTENHOLME, G.E.W. and J. KNIGHT (Edit.): Hashish. Its Chemistry and Pharmacology. Ciba Found. Study -- Group No. 21. London: Churchill. 1965 .
- 11.- GAONI, Y. and R. MECHOULAM : Hashish. III. The Isolation, Structure and Partial Synthesis of an Active -- Constituent of Hashish. J. Amer. Chem. Soc. 86, 1646 (1964).
- 12.- LOEWE, S.: Cannabiswirkstoffe und Pharmacologie der -- Cannabinole. Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 211, 175 (1950).
- 13.- ADAMS, R.: Marihuana. Harvey Lect. 37, 168 (1941 --- (1942).
- 14.- CLAUSSEN, U. und F. KORTE: Die Struktur zweier synthetischer Isomeren des Tetrahydrocannabinols. Z.Naturforsch. 21b, 594 (1966).
- 15.- FAHRENHOLTZ, K.E., M. LURIE and R.W. KIERSTEAD: Total Synthesis of dl - Δ^9 - Tetrahydrocannabinol and of dl - Δ^8 - Tetrahydrocannabinol, Racemates of Active Constituents of Marihuana. J. Amer. Chem. Soc. 88, -- 2079 - 2081 (1966).

- 16.- GHOSH, R., A.R. TODD and S. WILKINSON: Cannabis Indica. IV. The Synthesis of Some Tetrahydrodibenzopyran Derivatives. J. Chem. Soc. (London) 1940, 1121.
- 17.- KABELIK, J., Z. KREJČI and F. ŠANTAVÝ: Cannabis as a Medicament. Bull. Narcotics 12, No. 3, 5 - 7 (1960).
- 18.- KORTE, F., E. DLUGOSCH und U. CLAUSSEN: Synthese von dl - Cannabidiol und seinem Methylhomologen. Liebigs Ann. Chem. 693, 165-166 (1966).
- 19.- TAYLOR, E.C., K. LENARD and Y. SHVO: Active Constituents of Hashish. Synthesis of dl - Δ^6 - 3, 4 - trans Tetrahydrocannabinol. J. Amer. Chem. Soc. 88, 367 --- 369 (1966).
- 20.- HIVELY, R.L., W.A. MOSHER and F.W. HOFFMANN: Isolation of trans - Δ^6 - Tetrahydrocannabinol from Marijuana. J. Amer. Chem. Soc. 88, 1832 (1966).
- 21.- GAONI, Y. and R. MECHOULAM: Hashish II. The Structure and Synthesis of Cannabigerol, a New Hashish Constituent. Proc. Chem. Soc. (London) 1964, 82.
- 22.- MECHOULAM, R. and Y. SHVO: Hashish. I. The Structure of Cannabidiol. Tetrahedron 19, 2073 - 2075 (1963).
- 23.- WOOD, T.B., W.T.N. SPIVEY and T.H. EASTERFIELD: Cannabinol. I. J. Chem. Soc. (London) 75, 20 (1899).
- 24.- WOOD, T.B., W.T.N. SPIVEY and T.H. EASTERFIELD: Charras, the Resin of Indian Hemp. J. Chem. Soc. (London)

- 69, 539 - 540 (1896).
- 25.- CAHN, R.S.: Cannabis Indica Resin. I. The Constitu---
tion of Nitrocannabinolactone (Oxycannabin). J. ---
Chem. Soc. (London) 1930, 986 - 988.
- 26.- CAHN, R.S.: Cannabis Indica Resin III. The Constitu--
tion of Cannabinol. J. Chem. Soc. (London) 1932, --
1342 - 1344.
- 27.- CAHN, R.S.: Cannabis Indica Resin. IV. The Synthesis
of some 2 : 2 - Dimethyldibenzopyrans and Confirma---
tion of the Structure of Cannabinol. J. Chem. Soc. --
(London). 1933, 1400 - 1403.
- 28.- BERGEL, F. und K. VÖGELE: Synthese des Cannabino -lac
tons und isomerer Verbindungen. Zur Konstitution des
Cannabinols. II. Liebigs Ann. Chem. 493, 250 - 252 --
(1932).
- 29.- ADAMS, R., B.R. BAKER and R.B. WEARN: Structure of Ca
nnabinol. III. Synthesis of Cannabinol, I - Hydroxy
3 - n - amyl - 6, 6, 9 - trimethyl - 6 - dibenzopy--
ran. J. Amer. Chem. Soc. 62, 2204 - 2206 (1940).
- 30.- GHOSH, R., A.R. TODD and S. WILKINSON: Cannabis Indica
V. The Synthesis of Cannabinol. J. Chem. Soc. (Lon--
don) 1940, 1393 - 1395.
- 31.- ADAMS, R., M. HUNT and J.H. CLARK: Structure of Canna
bidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract
of Minnesota Wild Hemp. I. J. Amer. Chem. Soc. 62, --

196 - 198 (1940).

- 32.- ADAMS, R., C.K. CAIN, W.D. McPHEE and R.B. WEARN: ---
Structure of Cannabidiol. XII. Isomerization to Tetra
hydrocannabinols. J. Amer. Chem. Soc. 63, 2209 - 2211
(1941).
- 33.- ADAMS, R., D.C. PEASE, C.K. CAIN and J.H. CLARK: Struc
ture of Cannabidiol. VI. Isomerization of Cannabidiol
to Tetrahydrocannabinol, a Physiologically Active Pro
duct. Conversion of Cannabidiol to Cannabinol. J. Amer.
Chem. Soc. 62, 2402 - 2403 (1940).
- 34.- WOLLNER, H.J., J.R. MATCHETT, J. LEVINE and S. LOEWE:
Isolation of a Physiologically Active Tetrahydrocann
binol from Cannabis Sativa Resin. J. Amer. Chem. Soc.
64, 26 - 28 (1942).
- 35.- HAAGEN - SMIT, A.J., C.Z. WAWRA, J.B. KOEFFLI, G.A. -
ALLES, G.A. FEIGEN and A.N. PRATER: A Physiologically
Active Principle from Cannabis Sativa (Marihuana).
Science 91, 602 - 605 (1940).
- 36.- POWELL, G., M.R. SALMON, T.H. BEMBRY and R.P. WALTON:
The Active Principle of Marihuana. Science 93, 522 --
525 (1941).
- 37.- MATCHETT, J.R. and S. LOEWE: Hempseedoil with Activi
ty of Marihuana. J. Am. Pharm. Assoc. 30, 130 - 132 -
(1941).

- 38.- Mrs. MADINAVEITIA, A., P.B. ROUSSELL and A.R. TODD:
Cannabis Indica XI. An Examination of the Alkali Solu-
ble Portion of American Hemp Resin. J. Chem. Soc. ---
(London) 1942, 628 - 630.
- 39.- ADAMS, R., D.C. PEASE and J.H. CLARK: Isolation of Ca-
nnabinol, Cannabidiol and Quebrachitol from Red Oil of
Minnesota Wild Hemp. J. Amer. Chem. Soc. 62, 2194 ---
2196 (1940).
- 40.- CAHN, R.S.: Cannabis Indica Resin II. J. Chem. Soc. -
(London) 1931, 630 - 633.
- 41.- KREJCI, Z. and F. SANTAVY: Isolation of Other Substan-
ces from the Leaves of the Indian Hemp (Cannabis Sa-
tiva L. var. Indica). Acta Univ. Palackiana Olomuc
6, 59 - 62 (1955).
- 42.- SCHULTZ, O. E. und G. HAFNER: Zur Kenntniss eines se-
dativen Wirkstoffes aus deutschem Faserhanf (Canna--
bis sativa). I. Arch. Pharm. 291, 391 - 393 (1958)
- 43.- DE ROPP, R.S.: Chromatographic Separation of the Phe-
nolic Compounds of Cannabis Sativa. J. Amer. Pharmac.
Ass., Sci. Ed. 49, 756 - 758 (1960).
- 44.- GAONI, Y. and R. MECHOULAM: Unpublished.
- 45.- MECHOULAM, R. and Y. GAONI: Hashish. X. The Absolute
Configuration of Δ^1 - Tetrahydrocannabinol, the Ma--
jor Active Constituent of Hashish. Tetrahedron Letters
1967, 1109 - 1111.

- 46.- KORTE, F., M. HAAG and U. CLAUSSEN: Tetrahydrocannabinolcarboxylic Acid, a Component of Hashish. *Angew. -- Chem. (Internat. Ed.)* 4, 872 (1965).
- 47.- KORTE, F., H. SIEPER and S. TIRA: New Results on Hashish - specific Constituents. *Bull. Narcotics* 17, No. 1, 35 - 38 (1965).
- 48.- CLAUSSEN, U., F. v. SPULAK und F. KORTE: Cannabichromen, ein neuer Hashish - Inhaltsstoff. *Tetrahedron* 22, 1477 - 1479 (1966).
- 49.- GAONI, Y. and R. MECHOULAM: Hashish. VII. Cannabichromene, a New Active Principle in Hashish. *Chem. Commun.* 1966, 20 - 23.
- 50.- KORTE, F. und H. SIEPER: Isolierung von Hashish - Inhaltsstoffen aus Cannabis sativa non Indica. *Liebigs Ann. Chem.* 630, 71 - 73 (1960).
- 51.- JACOB, A. and A.R. TODD: Cannabidiol and Cannabiol, -- Constituents of Cannabis Indica Resin. *Nature* 145, -- 350 - 352 (1940).
- 52.- COVELLO, M.: Ricerche chimiche e farmacologiche sulla Cannabis Indica coltivata in Italia. II. Degradazione dell' attività biologica della droga in rapporto all' invecchiamento e separazione cromatografica delle -- frazioni attive dagli estratti alcoolico ed etereo. -- Il farmaco, scienza e tecnica 3, 8 - 12 (1948).

- 53.- NIGAM, M.C., K.L. HANDA, I.C. NIGAM and L. LEVI: Essential Oils and Their Constituents. XXIX. The Essential Oil of Marihuana: Composition of Genuine Indian Cannabis Sativa L. Canad. J. Chem. 43, 3372 - 3375 -- (1965).
- 54.- HEGNAUER, R.: Chemotaxonomie der Pflanzen, Band 3, S. 350 - 354. Basel: Birkhäuser Verl. 1964.
- 55.- OBATA, Y. and Y. Ishikawa: Isolation of a Gibbs - positive Compound from Japanese Hemp. Agr. Biol. Chem. (Japan) 30, 619 - 621 (1966).
- 56.- SALEMINK, C.A., E. VEEN und W.A. DE KLOET: Über die - basischen Inhaltsstoffen von Cannabis Sativa. Planta Med. 13, 211 - 213 (1965).
- 57.- KORTE, F. und H. SIEPER: Untersuchung von Hashish-Inhaltsstoffen durch Dünnschichtchromatographie. J. Chromatogr. 13, 90 - 93 (1964).
- 58.- SCHULTZ, O.E. und G. HAFFNER: Zur Frage der Biosynthese der Cannabinole. Arch. Pharmaz. 293, 1 - 5 (1960).
- 59.- GRIC, L.J.: A Study of Some Chemical Characteristics - of the Resin from Experimentally Grown Cannabis of -- Various Origins. U. N. Secr. Publ. Ser. ST. SOA/SER. S/10 (1964).
- 60.- GRIC, L.J.: A Comparative Study on Some Chemical and - Biological Characteristics of Various Samples of Can-

- nabis Resin. Bull. Narcotics 14, No. 3, 43 - 46 -----
(1962).
- 61.- GRILIC, LJ.: Recent Advances in the Chemical Research
of Cannabis Bull. Narcotics 16, No. 4, 29 - 31 -----
(1964).
- 62.- GRIC, LJ. and A. ANDREC: The Content of Acid Fraction
in Cannabis Resin of Various Age and Provenance. Expe
rientia 17, 325 - 327 (1961).
- 63.- KENJI, OKAMOTO (Hokkaido Police Headmarters, Sappo
ro, Japan). Components of Japanese Cannabis. Kagaku
Keisatsu Kenkyusho Kokoku 20 (2), 109 - 116 (1967).
- 64.- SIUCHI OKUI, MITSURU UCHIYAMA, MICHIANO MIZUGAKI and
TOKUO YOSHIDA (Tokoku Univ. Sendai) Physicochemical
methods for the detection of narcotic components in
Cannabis Sativa. Eisei Kagako 13 (4), 187 - 190 ----
(1967).
- 65.- CLAUSSEN, U., F. v. SPULAK and F. KORTE: Hashish XIV.
Components of Hashish. (Univ. Bonn, Ger.). Tetrahe
dron 24 (2), 1021 - 1023 (1967).
- 66.- TATSUO YAMAUSHI, YUKIHIRO SHOYAMA, HANISHIRO ARAMAKI,
TOMOKO AZUMA and ITSUO NISHIOKA (Kyushu Univ. Fukuoka,
Japan). Tetrahydrocannabinolic Acid, a Genuine -
Substance of Tetrahydrocannabinol. Chem. Pharm. Bull.
(Tokyo) 15 (7), 1075 - 1076 (1967).

- 67.- SHOYAMA YUKIHIRO, FUJITA TOSHIO, YAMAUSHI TATSUO, NISHIOKA ITSUO (Fac. Pharm. Sci., Kyushu Univ. Fukuoka Japan). Cannabis II. Cannabichromenic Acid, a genuine Substance of Cannabichromene. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 16 (6), 1157 - 1158 (1968).
- 68.- VON SPULAK, F., CLAUSSEN, U., FEHLHABER, H.W., KORTE, F.: Hashish. XIX. Tetrahydrocannabitrinol, cannabidiol carboxilic acid ester, a new constituent of Hashish. (Univ. Bonn, Ger.). Tetrahedron 24 (15), 5379 - 5383 (1968).
- 69.- VOLLNER, L., BIENIEK, D., KORTE, F.: Hashish. XX. Cannabidivarin, a new Hashish Component. (Univ. Bonn, Ger.). Tetrahedron Lett. 1969 (3), 1945 - 1947 ---- (1969).
- 70.- PARKER, KENNETH P., WRIGHT, JAMES A., HALPERN, ANITA F. and HINE, CHARLES H.: Separation and determination of Cannabis Constituents present in plant material, - and when added to urine by thin layer and gas chromatography. Bull. Narcotics 20 (4), 9 - 14 (1968).
- 71.- TURK, R.F., FORNEY, R.B., KING, LUCY J. and RAMACHANDRAN, S.: Extraction and separation by chromatography, purification and identification of Tetrahydrocannabinol and other components of Marihuana. J. Forensic -- Sci. 14 (3), 385 - 388 (1969).
- 72.- ASASHINA, HARUYO; SHIMAMINE, MOCHIIHIKO; TAKAHASHI, KA-

- ZUNORI. Cannabis I. Separation of Constituents Of Cannabis by thin layer Chromatography and gas chromatography. Eisei Sikenjo Hokoku No. 86, 21 - 25 (1968).
- 73.- SHOYAMA YUKIHIRO, YAMAUCHI TATSUO, VISHIOKA ITSUO; Cannabis V. Cannabigerolic Acid Monomethyl Ether and Cannabinolic Acid. Chem. Pharm. Bull. 18 (7), 1327 ---- 1332 (1970).
- 74.- GAONI, Y., MECHOULAM, R.: Isolation and Structure of Δ^1 - Tetrahydrocannabinol and other neutral Cannabinels of Hashish. J. Amer. Chem. Soc. 93 (1), 217 - 224 (1971).
- 75.- NIELSEN, ERIK.: Thin Layer chromatographic Analysis of Cannabis from Danish and other Sources. Dan. Tidsskr. Pharm. 44 (10), 359 - 364 (1970).
- 76.- CAREW, DAVID P.: Microscopic, microchemical and Thin-layer chromatographic study of Marijuana grown or confiscated in Iowa. J. Forensic. Sci. 16 (1), 87 - 91 - (1971).
- 77.- MERKUS, F.W.H.M.: Thin - layer chromatography of Cannabis Constituents. Pharm. Weekbl. 106 (7), 49 - 55 --- (1971).
- 78.- AHMAD and DESAI: J. Univ. Bombay, 6, Pt. II., 89 ---- (1937).
- 79.- ADAMS, R., S. MACKENZIE, JR. and S. LOEWE: Tetrahydro

- cannabinol Homologs with Double Branched Alkyl Groups in the 3 - Position. XVIII. J. Amer. Chem. Soc. 70, - 664 - 667 (1948).
- 80.- TODD, A.R.: Hashish. *Experientia* 2, 55 - 59 (1946).
- 81.- ADAMS, R. and B.R. BAKER: Structure of Cannabidiol. - VII. A Method of Synthesis of a Tetrahydrocannabinol which Possesses Marihuana Activity. J. Amer. Chem. - Soc. 62, 2405 - 2408 (.1940).
- 82.- PARS, H.G., F.E. GRANCHELLI, J.K. KELLER and R.K. RAZ DAN: Physiologically Active Nitrogen Analogs of Tetrahydrocannabinols. Tetrahydrobenzopyrano (3, 4- d) - pyridines. J. Amer. Chem. Soc. 88, 3664 - 3666 (1966).
- 83.- ADAMS, R., C.M. SMITH and S. LOEWE: Tetrahydrocannabinol Homologues and Analogues with Marihuana Activity. X. J. Amer. Chem. Soc. 63, 1973 - 1976 (1941).
- 84.- GHOSH, R., A.R. TODD and D.C. WRIGHT: Cannabis Indica VI. The Condensation of Pulegone with Alkyl Resorcinols. A New Synthesis of Cannabinol and of a Product With Hashish Activity. J. Chem. Soc. (London). 1941, 137 - 140.
- 85.- LEAF, G., A.R. TODD and S. WILKINSON: Cannabis Indica IX. The Isolation of 3' : 4' : 5' : 6'- Tetrahydrodibenzopyran Derivatives from Pulegone - Orcinol and Pulegone - Olivetol Condensation Products. Synthesis of

- d - Tetrahydrocannabinol. J. Chem. Soc. (London). - 1942, 185 - 188.
- 86.- ADAMS, R. and T.E. BOCKSTAHLER: Preparation and Reactions of o-Hydroxycinnamic Acids and Esters. J. Amer. Chem. Soc. 74, 5346 - 5348 (1952).
- 87.- ADAMS, R. and R.B. CARLIN: The Addition of Dienes to certain Di-o-methoxy-substituted Cinnamic Acids. II. J. Amer. Chem. Soc. 65, 360 - 364 (1943).
- 88.- ADAMS, R., W.D. McPHEE, R.B. CARLIN and Z.W. WICKS: - The Addition of Dienes to Coumarin and to Certain Substituted Cinnamic Acids. I. J. Amer. Chem. Soc. 65, -- 356 - 358 (1943).
- 89.- TAYLOR, E.C. and E.J. STROJNY: The Synthesis of Some Model Compounds Related to Tetrahydrocannabinol. J. A mer. Chem. Soc. 82, 5198 - 5200 (1960).
- 90.- KORTE, F., E. HACKEL und H. SIEPER: Synthese eines Cannabidioldimethyläthers. Liebigs Ann. Chem. 685, 122-125 (1965).
- 91.- MECHOULAM, R., and Y. GAONY: Hashish V. A Total Synthesis of dl - Δ^1 - Tetrahydrocannabinol, the Active Component of Hashish. J. Amer. Chem. Soc. 87, 3273 -- 3276 (1965).
- 92.- GAONI, Y. and R. MECHOULAM: Hashish IX. Concerning the Isomerization of Δ^1 - to $\Delta^1(6)$ - Tetrahydrocan-

- nabinol. J. Amer. Chem. Soc. 88, 5673 - 5677 (1966).
- 93.- ZYBYK, W.J. and A.Z. CONNER: Analysis of Terpene Hydrocarbons and Related Compounds by Gas Chromatography. Analyt. Chemistry 32, 912 - 915 (1960).
- 94.- PETRZILKA, T., W. HAEFLIGER, C.SIKEMEIER, G. OHLOFF - und A. ESCHENMOSEER: Synthese und Chiralität des (-) Cannabidiols. Helv. Chim. Acta 50, 719 - 722 (1967).
- 95.- MECHOULAM, R., P. BRAUN and Y. GAONI: A Stereospecific Synthesis of (-) - Δ^1 - and Δ^1 (6) - Tetrahydrocannabinols. J. Amer. Chem. Soc. (in press, --- 1967).
- 96.- CROMBIE, L., PONSFORD, R.: Synthesis of Hashish Cannabinoids by terpenic cyclization. Chem. Commun. No. 1, 894 - 895 (1968).
- 97.- KANE, VINAYAK V. and RAZDAN, RAJ K.: Constituents of Hashish. A Novel Reaction of Olivetol with Citral in the presence of pyridine. Total Synthesis of dl - Cannabicyclol and dl - Cannabichromene. J. Amer. Chem. Soc. 90 (23), 6551 - 6554 (1968).
- 98.- BEN - ZVI, ZVI; MECHOULAM, R., BURSTEIN, S.: Identification through the Synthesis of the Active Metabolite Δ^1 (6) - Tetrahydrocannabinol. J. Amer. Chem. Soc. 92 (11), 3468 - 3469 (1970).
- 99.- FOLTZ, RODGER L., FENTIMANN, A.F. Jr., LEIGHTY, E.G.,

- WALTER, J.L., DREWES, H.R., SCHWARTZ, W.E., PAGE, T. F. Jr. and TRUITT, E.B. Jr.: Identification and Synthesis of the metabolite of (-) - trans - Δ^8 - Tetrahydrocannabinol. *Science* 168 (3933), 844 - 845 -- (1970).
- 100.- RAZDAN, RAJ K., HANDRICK, G.R.: Hashish V. A Stereospecific Synthesis of (-) - Δ^1 and (-) - Δ^1 (6) Tetrahydrocannabinol. *J. Amer. Chem. Soc.* 92 (20), -- 6061 - 6062 (1970).
- 101.- BEN - ZVI, ZVI; MECHOULAM, R., BURSTEIN S.H: Synthesis of Metabolites of Δ^1 - and Δ^1 (6) - Tetrahydrocannabinol. *Tetrahedron Lett.* 1970 (51), 4495 ---- 4497 (1970).
- 102.- PITT COLIN G., WILDES, J.W., MARTIN N.H. and WALL, M. E.: Synthesis of (-) - Δ^9 (11) - trans - Tetrahydrocannabinol. *J. Org. Chem.* 36 (5), 721 - 723 ---- (1971).
- 103.- GILL, E.W. Propyllic Homolog of Tetrahydrocannabinol: Cannabis Isolation, Properties and Synthesis. *J. Chem. Soc.* C 1971(3), 579 - 582 (1971).
- 104.- CROMBIE, LESLIE; PONSFORD, R.: Synthesis of Cannabinoids by pyridine catalized citral - olivetol condensation: Synthesis and Structure of Cannabicyclol, Cannabichromene (hashish extractives), citrylidene -- Cannabis and related Compounds. *J. Chem. Soc.* C 1971,

- (4), 796 804 (1971).
- 105.- GAONI, Y. and R. MECOULAM: Hashish. VI. The Isome--
rization of Cannabidiol to Tetrahydrocannabinols. Te--
trahedron 22, 1481 - 1484 (1966).
- 106.- CLAUSSEN, U., KORTE, F.: Hashish XIII. Behavior of -
Constituents of Cannabis Sativa during Smoking. Te--
trahedron Lett. 22, 2067 - 2069 (1967).
- 107.- YAMAUCHI, TATSUO; SHOYAMA, Y., MATSUO, Y. and NISHIO
KA, I.: Cannabis III. Cannabigerol monomethyl ether,
a new Component of Hemp. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)
16 (6), 1164 - 1165 (1968).
- 108.- RAZDAN, RAJ K., ZITKO, B.A.: Hashish IV. Acid catali--
zed transformations in Cannabinoids. Tetrahedron --
Lett. 1969 (56), 4947 - 4950 (1969).
- 109.- YAGEN, B. and R. MECOULAM.: Stereospecific cycliza--
tions and isomerizations of Cannabichromene and rela--
ted Cannabinoids. Tetrahedron Lett. 1969 (60), ---
5353 - 5356 (1969).
- 110.- MECOULAM, RAPHAEL and YAGEN, B.: Stereoselective cy--
clizations and isomerizations of Cannabinoids 1,5 --
dienes. Tetrahedron Lett. 1969 (60), 5349 - 5352 --
(1969).
- 111.- GAONI, YECHIEL and MECOULAM, R.: Isolation and Struc--
ture of Δ^1 - Tetrahydrocannabinol and other natural

- Cannabinoids of Hashish. J. Amer. Chem. Soc. 93 (1), 217 - 224 (1971).
- 112.- SHANIE, ARNON and MECOULAM, R.: Photochemical reactions of Cannabidiol. Cyclization to Δ^1 - Tetrahydrocannabinol and other transformations. Tetrahedron 27 (3), 601 - 606 (1971).
- 113.- SHOYAMA, YUKIHIRO; FUJITA, TOSHIO; YAMAUSHI, TATSUO and NISHIOKA, ITSUO.: Cannabis II. Cannabichromenic acid, a genuine substance of cannabichromene. Chem. Pharm. Bull. 16 (6), 1157 - 1158 (1968).
- 114.- CLAUSSEN, UWE and KORTE, F.: Hashish XVI. Phenolic - Components of Hemp plant and their conversion to Hashish components. Justus Liebigs Ann. Chem. 713, 166-174 (1968).
- 115.- SHOYAMA, YUKIHIRO; YAMAGUCHI, A., SATO, T., YAMAUSHI, T., NISHIOKA, I.: Cannabis IV. Smoking Test. Yakugaku Zasshi 89 (6), 842 845 (1969).
- 116.- SIMONSEN, J. and A. R. TODD.: The Essential Oil from Egyptian Hashish. J. Chem. Soc. (London). 1942, 188
- 117.- MECOULAM, R., Y. GAONI: Hashish IV. The Isolation - and Structure of Cannabinolic, Cannabidiolic and Cannabigerolic Acids. Tetrahedron 21, 1223 - 1226 ---- (1965).
- 118.- WHALLEY, W.B.: Some Structural and Biogenetic Rela--

- tionships of Plant Phenolics. In: W.D. Ollis (Edit.)
Chemistry of Natural Phenolic Compounds, p. 38. New
York: Pergamon Press. 1961.
- 119.- LEVINE, J.: Origin of Cannabinol. J. Amer. Chem. Soc.
66, 1868 - 1871 (1944).
- 120.- JOSE RIBEIRO DO VALLE: Biogenesis of polycyclic com-
pounds in Cannabis (hemp). Cienc. Cult. Sao Paulo
19 (4), 634 - 636 (1967)..
- 121.- MECHOULAM, RAPHAEL.: Science 168 (3936), 1159 - 1166
(1970).
- 122.- WEIL, ANDREW T.: Sci. J. SA(3), 36 - 42 (1969).
- 123.- H. ISBELL, C.W. GORODETZKY, D. JASINSKI, U. CLAUSSEN,
F. von SPULAK, F. KORTE.: Psychopharmacology 11, 184-
189 (1967).
- 124.- HOLLISTER, L.E., RICHARDS, R.K. GUILLESPIE, H.K.: --
Clin. Pharmacol. Therap. 9, 783 - 786 (1968).
- 125.- Y. GRUNFELD and H. EDERY.: Psychopharmacology 14, -
200 - 205 (1969).
- 126.- H. EDERY and Y. GRUNFELD.: Unpublished observations.
- 127.- BICHER, H.I. and R. MECHOULAM.: Arch. Int. Pharmaco-
dyn. 172, 24 - 28 (1968).
- 128.- LIPPARINI, G.F., de CAROLIS, A.S., LONGO, U.G.: Phys.
Behav. 4, 527 - 531 (1969).

- 129.- HIVELEY, R.L. and HOFFMANN, F.W.: Edgewood Arsenal --
 Technical Report, EATR 4002, (1966).
- 130.- LERNER, M. and ZEFFERT, J.T.: Determination of Tetra-
 hydrocannabinol Isomers in Marihuana and Hashish. --
 Bull. Narcotics 20 No. 2 53 - 57 (1968).
- 131.- Aaron, H.S. and FERGUSON, C.P.: J. Org. Chem. 33, --
 684 - 687 (1968).
- 132.- SHANI, A. and YAGEN, B.: Unpublished observations.
- 133.- ALLENTUCK, S. and BOWMANN, K.M.: Ann. J. Psychiat. -
99, 248 - 251 (1942); ALLENTUCK, S. in the Marihua
 na Problem in the City of New York. (Catell Press.,
 Lancaster, Pa., 1944). pg. 35.
- 134.- WEIL, ANDREW.: Science, 162, 1234 - 1239.
- 135.- WALTER REED Army Institute of Research. Science 174,
 424 - 428.
- 136.- MECHOULAM, RAPHAEL.: Developments in hashish Research
 (Israel). Harokeach Haivri 13 (13), 535 - 539 ----
 (1970).