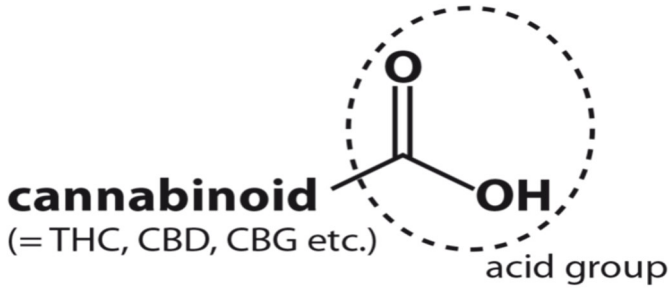
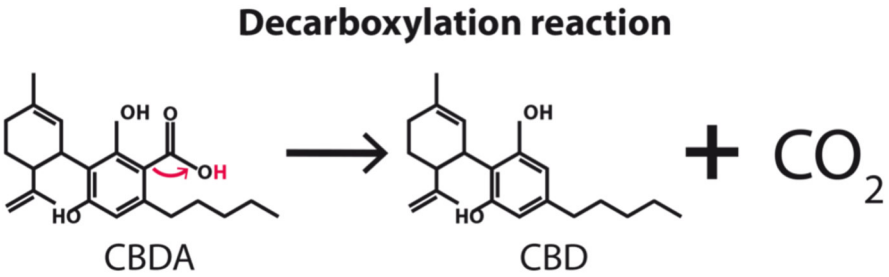
Cannabinoide: Saure und nicht-saure (dekarboxylierte) Form



In der Hanfpflanze liegen die Cannabinoide hauptsächlich in saurer Form vor. Dies bedeutet, dass an jedem Cannabinoid-Molekül eine Säuregruppe hängt. Sie werden von der Pflanze natürlicherweise auf diese Weise gebildet. In der lebenden Pflanze und in gut erhaltenem Trockenmaterial liegen normalerweise mehr als 90% der Cannabinoide in saurer Form vor.



Dekarboxylierung von CBDA zu CBD

CBDA		**CBD**		**CO_2**	
Molar mass	358.478 g·mol−1	Molar mass	314.469 g·mol−1	Molar mass	44.009 g·mol−1
Chemical formula	**$C_{22}H_{30}O_4$**	Chemical formula	**$C_{21}H_{30}O_2$**	Chemical formula	**CO_2**

- Die **Cannabinoidsäuren** (CBDA, CBNA etc.) haben IMMER **22** Kohlenstoff-Atome (C) und IMMER **4** Sauerstoff-Atome (O), sowie jeweils übereinstimmende, von Cannabinoid zu Cannabinoid unterschiedliche Anzahl an Wasserstoff-Atomen (H).
- Die nicht-sauren (dekarboxylierten) **Cannabinoide** (CBD, CBN etc.) haben IMMER **21** Kohlenstoff-Atome (C) und IMMER **2** Sauerstoff-Atome (O), sowie jeweils übereinstimmende, von Cannabinoid zu Cannabinoid unterschiedliche Anzahl an Wasserstoff-Atomen (H).

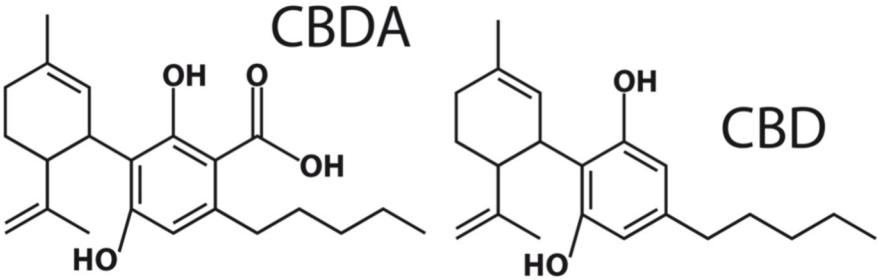
Cannabinoide können eine Reaktion durchlaufen, welche Dekarboxylierung genannt wird. Das heisst, dass sie diese Säuregruppe verlieren. Diese chemische Reaktion ist ein längerer Prozess, der aber durch Erhitzung stark beschleunigt werden kann. Die Dauer steht dabei in direktem Zusammenhang mit der Höhe der Temperatur. Dies geschieht z. Bsp., wenn ein Cannabisprodukt geraucht (Verbrennung, sofortige Dekarboxylierung) oder lange genug erhitzt (z. Bsp. bei 115°C rsp. 192°F/1h) wird.

De-karb-oxy-lierung = Der Cannabinoidsäure (CBDA, CBNA etc.) wird jeweils **1** Kohlenstoff-Atom (C) und **2** Sauerstoff-Atome (O) entzogen, die sich zu CO_2 verbinden.
Die molekulare Masse der Cannabinoidsäure (CBDA, CBNA etc.) ist somit = der Summe der molekularen Massen der nicht-sauren (dekarboxylierten) Cannabinoide + CO_2 (44.009 g·mol−1)

Neben THC enthält Hanf mehr als 130 Cannabinoide. Im Folgenden wird aus Gründen der Klarheit immer Bezug auf die dekarboxylierte (nicht-saure) Form der Cannabinoide genommen.

Cannabinoids

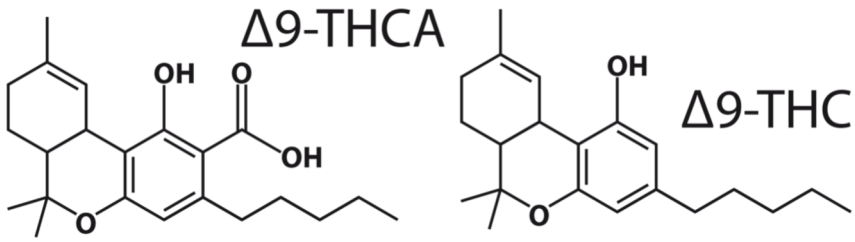
CBD: Cannabidiol



CBDA		CBD	
Molar mass	358.478 g·mol−1	Molar mass	314.469 g·mol−1
Chemical formula	$C_{22}H_{30}O_4$	Chemical formula	$C_{21}H_{30}O_2$

CBD gehört zusammen mit Δ9-THC zu den beiden hauptsächlichen Cannabinoiden der Hanfpflanze und wurde 1940 erstmals von dem amerikanischen Chemiker Roger Adam und seinen Mitarbeitern isoliert und identifiziert (Adams et al., 1940).
Im Gegensatz zu Δ9-THC hat CBD keine psychoaktive Wirkung (Pisanti et al., 2017). Falls ein genügend grosser Anteil vorliegt, kann CBD zudem die psychotrope Wirkung von Δ9-THC abschwächen oder sogar unterdrücken (Niesink and van Laar, 2013; Schubart et al., 2011).

Δ9-THC: delta-9-Tetrahydrocannabinol

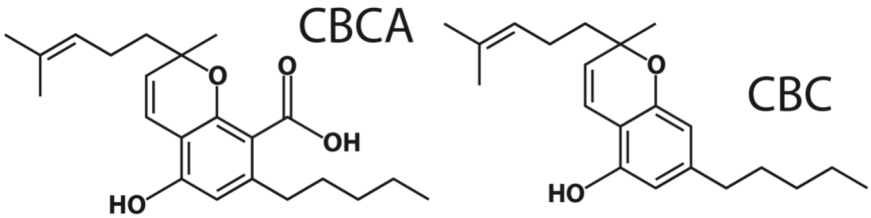


Δ9-THCA		Δ9-THC	
Molar mass	358.478 g·mol−1	Molar mass	314.469 g·mol−1
Chemical formula	$C_{22}H_{30}O_4$	Chemical formula	$C_{21}H_{30}O_2$

Δ9-THC gehört zusammen mit CBD zu den beiden hauptsächlichen Cannabinoiden der Hanfpflanze. Es wurde erstmals 1964 von den israelischen Forschern Dr. Yechiel Gaoni und Prof. Raphel Mechoulam isoliert und identifiziert (Gaoni und Mechoulam, 1964).
Δ9-THC hat eine stark psychotrope Wirkung und ist deshalb von zahlreichen nationalen und internationalen Reglementierung als geregelte Substanz eingestuft worden. In der Schweiz ist der gesetzliche Grenzwert von Δ9-THC hauptsächlich von zwei Verordnungen des Bundesamts für Gesundheit (BAG) geregelt und hängt von der Art und Bezeichnung des Produktes ab:

- 1% in nicht essbaren Hanfprodukten (bspw. Tabak-Ersatz) gemäss Verordnung 812.121.11
- 0.00002 bis 0.003% in Esswaren (abhängig von der Art des Produkts) gemäss Verordnung 817.022.15.

CBC: Cannabichromen

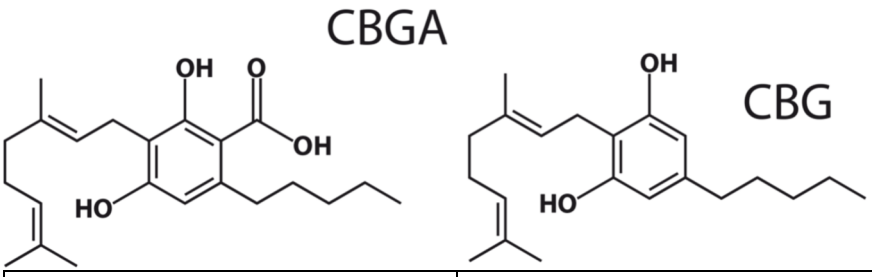


CBCA		CBC	
Molar mass	358.478 g·mol−1	Molar mass	314.469 g·mol−1
Chemical formula	$C_{22}H_{30}O_4$	Chemical formula	$C_{21}H_{30}O_2$

CBC ist ein gewöhnlich in Hanf vorkommendes Cannabinoid und wird weitgehend als nicht psychotrop betrachtet (Russo, 2011; Turner et al., 1980).

In indoor angebautem Hanf ist CBC gewöhnlich in den gleichen Mengen vorhanden wie THC, kann aber bei aussen angebautem Hanf bis 5x höhere Konzentrationen erreichen als THC.

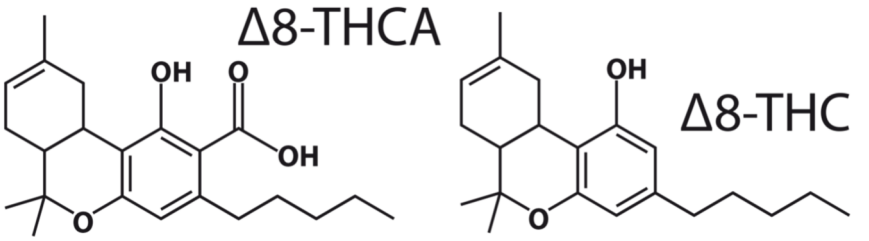
CBG: Cannabigerol



CBGA		CGC	
Molar mass	360.494 g·mol−1	Molar mass	316.485 g·mol^{-1}
Chemical formula	$C_{22}H_{32}O_4$	Chemical formula	$C_{21}H_{32}O_2$

CBG, das als «Vorläufer» oder «Ur»-Cannabinoid gilt, wird als erstes von der Hanfpflanze gebildet und wandelt sich im weiteren Verlauf zu anderen Cannabinoiden wie CBD und Δ9-THC um.

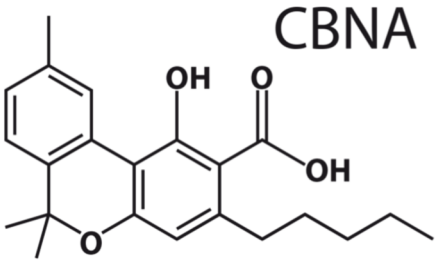
Δ8-THC: delta-8-Tetrahydrocannabinol

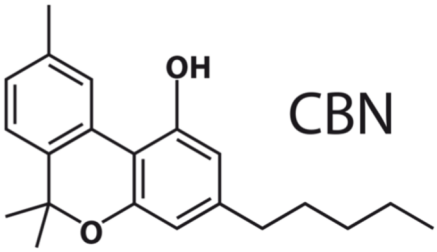


Δ8-THCA		Δ8-THC	
Molar mass	358.478 g·mol−1	Molar mass	314.469 g·mol^{-1}
Chemical formula	$C_{22}H_{30}O_4$	Chemical formula	$C_{21}H_{30}O_2$

Δ8-THC ist das (−)-Trans-Δ8-Tetrahydrocannabinol-Isomer ($C_{21}H_{30}O_2$, M_r)und weist eine ähnliche Molekularstruktur wie Δ9-THC auf, soll jedoch eine bedeutend geringere psychotrope Wirkung entfalten (gemäss dem American National Health Institute).
In CBD-reichem Hanf kommt es als Abbauprodukt von CBD vor, üblicherweise in einer Konzentration von 1-2% des Gesamt-CBD.
Oft wird Δ8-THC in einem ersten Vorgang aus dem nicht-psychotropen CBD umgewandelt und in einem zweiten Schritt in HHC (Hexahydrocannabinol/ $C_{21}H_{32}O_2$) oder genauer in dessen (-)-Trans-Hexahydrocannabino-Isomer ($C_{21}H_{32}O_2$,M_r).

CBN: Cannabinol

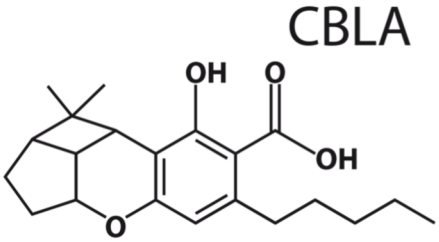


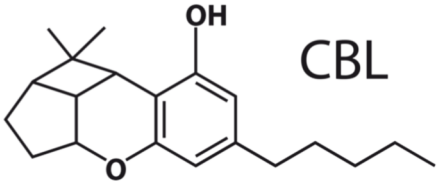


CBNA		CBN	
Molar mass	354.446 g·mol−1	Molar mass	310.437 $g \cdot mol^{-1}$
Chemical formula	$C_{22}H_{26}O_4$	Chemical formula	$C_{21}H_{26}O_2$

CBN ist ein Abbauprodukt von Δ9-THC.
Der Abbau Δ9-THC zu CBN kann durch künstliche «Alterung» (UV-Licht, Wärme) beschleunigt werden.
Ist nicht als psychotrop eingestuft.
Wirkt beruhigend bis leicht sedierend.

CBL: Cannabicyclol

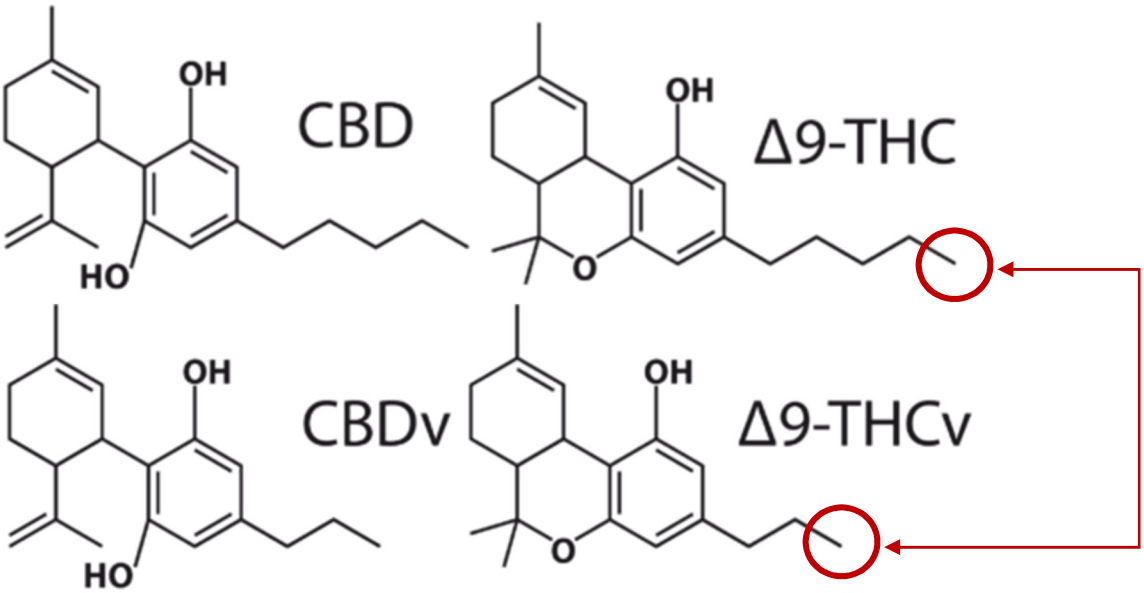




CBLA		CBL	
Molar mass	358.478 g·mol−1	Molar mass	314.469 $g \cdot mol^{-1}$
Chemical formula	$C_{22}H_{30}O_4$	Chemical formula	$C_{21}H_{30}O_2$

CBL ist ein Abbauprodukt von CBC.
Der Abbau von CBC zu CBL kann künstlich (Bestrahlung, Saure Umgebung) beschleunigt werden.
Ist nicht als psychotrop eingestuft.

CBDv, THCv, CBCv usw.: die Gruppe der Cannabinoid-Varine

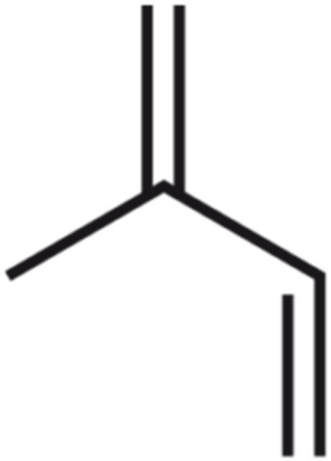


CBD	CBDv	THC	THCv
Molar mass	Molar mass	Molar mass	Molar mass
314.469 g·mol−1	286.415 g·mol−1	314.469 g·mol−1	286.415 g·mol−1
Chemical formula	Chemical formula	Chemical formula	Chemical formula
$C_{21}H_{30}O_2$	$C_{19}H_{26}O_2$	$C_{21}H_{30}O_2$	$C_{19}H_{26}O_2$

Die Varin-Gruppe der Cannabinoide umfasst eine Anzahl von Cannabinoiden mit sehr ähnlicher Struktur wie die oben aufgeführten Moleküle (CBD, THC, CBN usw.), aber mit einer kürzeren Alkylkette (s. Abbildung oben).
Sie verfügen daher über 2 Kohlenstoff-Atome (C) und 4 Wasserstoff-Atome (H) weniger, als das entsprechende Cannabinoid.
Gewöhnlich kommen sie im Hanf in geringeren Mengen vor als die anderen Cannabinoide.

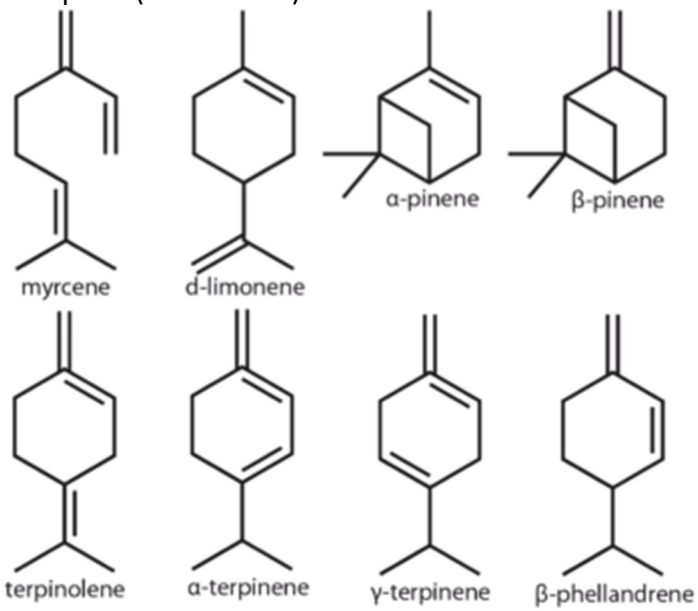
Terpene und Terpenoide

Terpene sind eine wichtige Familie von chemischen Stoffen, die von Hanfpflanzen gebildet werden, ebenso wie von vielen anderen Pflanzen und Tieren. Es handelt sich um aromatische Moleküle, die den verschiedenen Hanfsorten ihren charakteristischen Duft und Geschmack verleihen. Bisher wurden mehr als 200 verschiedene Terpene in der Hanfpflanze identifiziert.

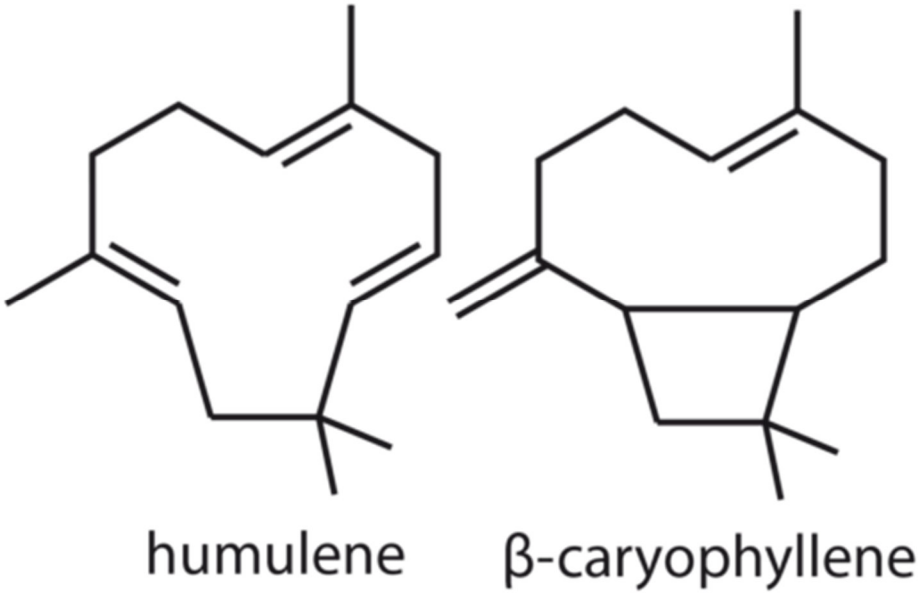


isoprene

Diese Moleküle sind ungesättigte, reine Kohlenwasserstoffe, welche alle aus der gleichen Grundeinheit aufgebaut sind: Isopren.
Die biologischen Funktionen von Terpenen sind bisher nur begrenzt erforscht worden. Eine bekannte Einsatzmöglichkeit ist z. B. die Wirkung der Teilgruppe der Pheromone als Lockmittel für Insektenfallen. Weiter wirken viele Terpene antimikrobiell.
Die Wirkung zur Behandlung von Viren ist noch Gegenstand der laufenden Forschung.
Ätherische Öle, die aus Pflanzen gewonnen werden, bestehen zum Großteil aus Terpenen bzw. Terpenoiden
Entsprechend der Anzahl Isopren-Einheiten, aus denen sie zusammengesetzt sind, werden die Terpene in verschiedene Untergruppen eingeteilt:
Monoterpene (2 Einheiten),
Sesquiterpene (3 Einheiten),
Diterpene (4 Einheiten) usw.

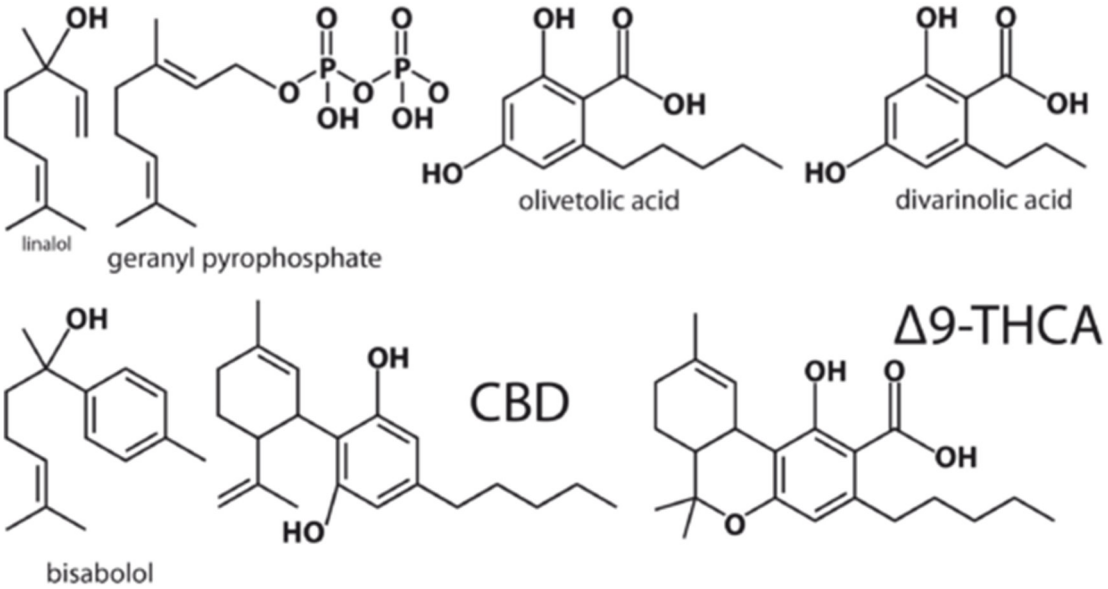


Beispiel eines Monoterpens



Beispiel eines Sesquiterpenes

Die Hanfpflanze bildet ebenfalls eine grosse Zahl von Stoffen, die Terpenoide genannt werden. Es handelt sich dabei um dieselben Kohlenwasserstoffe wie bei den Terpenen, aber mit funktionellen Gruppen, die gewöhnlich Sauerstoff enthalten (z.B. Alkohol, Säuren, Ketone, Ester..). Oft werden sie auch als «oxygenierte Terpene» bezeichnet.
Genau genommen sind Cannabinoide Diterpenoide (d.h. dass sie aus 4 Isoprenen mit zusätzlichen funktionellen Gruppen bestehen). Die Ähnlichkeit im Aufbau der molekularen Struktur ist gut ersichtlich.

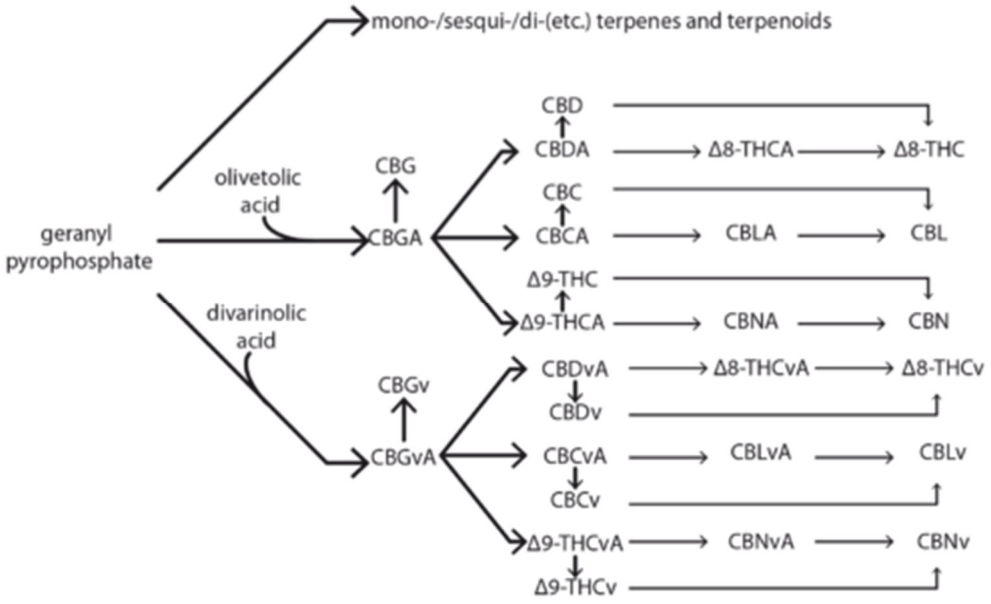


Beispiele von Terpenoiden

Einige der verschiedenen Terpenoide werden als wichtige Vorstufe für alle anderen Terpene, Terpenoide und demgemäss der Cannabinoide, betrachtet. Dies heisst, dass die Hanfpflanze zuerst diese Vorstufen bildet und diese dahingehend durch Biosynthese weiterverändert, dass sich die oben beschriebenen Verbindungen bilden (siehe nächsten Abschnitt).

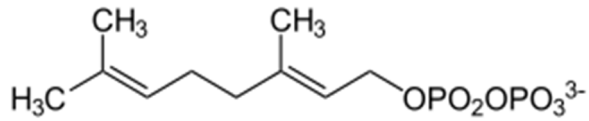
Synthese der Cannabinoide

Die Vorstufe Geranylpyrophosphat (GP) wird als Ausgangsstoff für alle anderen Terpene betrachtet. Die Hanfpflanze enthält ebenfalls zwei andere Vorläufer, Olivetolsäure (OS) und Divarinolsäure (DS), die dann mit GP in einer Biosynthese reagieren und CBG bzw. CBGv bilden. Aus diesen beiden «Cannabinoid-Vorläufern» werden dann alle anderen im Hanf vorgefundenen Cannabinoide gebildet.



Synthesewege von Terpenen und Cannabinoiden in Hanf.

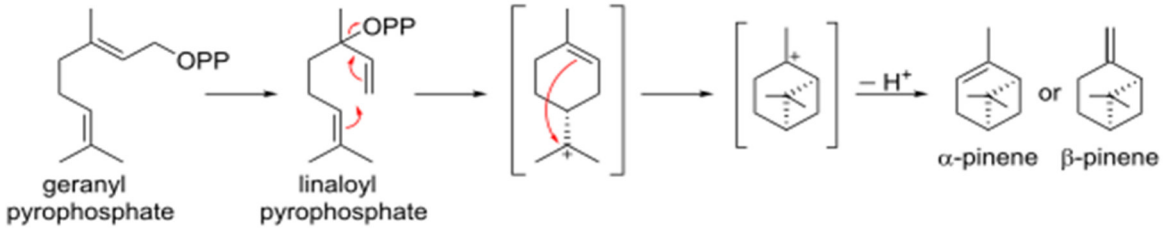
Geranylpyrophosphat



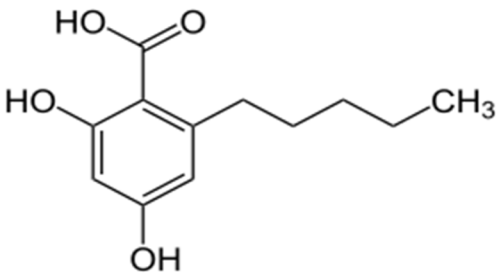
Geranylpyrophosphat	
Geranyldiphosphat	
Molar mass	314.21 g·mol−1
Chemical formula	$C_{10}H_{20}O_7 P_2$

Geranylpyrophosphat ist ein Biomolekül, welches als Baustein in der Terpenbiosynthese zu finden ist. Chemisch gesehen ist es ein Ester aus Geraniol (einem Alkohol mit zwei zusätzlichen C=C-Doppelbindungen) und der Diphosphorsäure.
Das Geranylpyrophosphat ist die Ausgangsverbindung einiger Tausend pflanzlicher Monoterpene.
So werden beispielsweise α-Pinen und β-Pinen aus Geranylpyrophosphat synthetisiert.

Beim Menschen dient Geranylpyrophosphat zur Synthese von Squalen, einem wichtigen Vorläufer für die Cholesterinsynthese.



Olivetolsäure



Olivetol	
4-Hydroxy-6-*n*-pentylsalicylsäure	
Molar mass	224.25 g·mol−1
Chemical formula	**$C_{12}H_{16}O_4$**

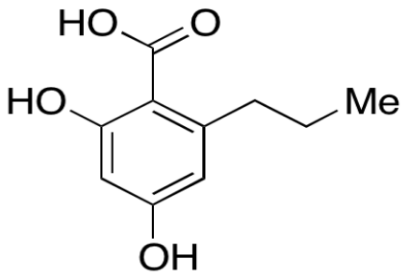
Olivetolsäure ist das Carbonsäure-Derivat von Olivetol.

Es ist ein Meroterpenoid das als biogenetischer Vorläufer verschiedener Derivate des Dibenzopyrans – der sogenannten Cannabinoide – dient.
Durch enzymatische Kondensation aus den beiden Präkursoren Geranylpyrophosphat und Olivetolsäure wird Cannabigerolsäure gebildet, die anschließend enzymatisch in die verschiedenen Cannabinoidsäuren wie z. B. Tetrahydrocannabinolsäure umgelagert wird.
Olivetolsäure kommt natürlich in dem Pilz Cetrelia sanguinea vor und besitzt eine monokline Kristallstruktur.

Olivetolsäure kann auch künstlich dargestellt werden. In einer neueren Publikation werden spezielle Amöben (Dictyostelium) zur Synthese der Olivetolsäure eingesetzt (Patent angemeldet: Leibniz-Instituts für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans Knöll-Institut in Jena -Leibniz-HKI-).
So gelang es dem Forschungsteam schließlich, ein funktionales Hybrid-Enzym herzustellen, das ohne weitere Zusätze Olivetolsäure herstellt.

«Durch unsere Forschung haben wir gezeigt, dass die Amöbe Dictyostelium als biotechnologische Produktionsplattform für Polyketid-basierte Naturstoffe genutzt werden kann. Unser nächstes Ziel ist es jetzt, die beiden noch fehlenden Enzyme einzufügen, um das Endprodukt THC in den Amöben herstellen zu können»
https://www.leibniz-hki.de/de/pressemitteilung/cannabinoide-aus-amoeben.html
https://www.nature.com/articles/s41587-021-01143-8

Divarinsäure



Divarinsäure	
6-Propyl-b-resorcylic Acid	
Molar mass	196.074 g·mol−1
Chemical formula	$C_{10}H_{12}O_4$

Divarinsäure ist eine antibakterielle Verbindung, die das Bakterienwachstum von Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli und Pseudomonas aeruginosa stark hemmt.
Als Präkursor der Varine reagiert die Divarinsäure in einer Biosynthese mit dem Geranylpyrophosphat und lagert sich um zu Cannabigerovarin und Cannabigerovarinsäure.

Verhältnis der Cannabinoide

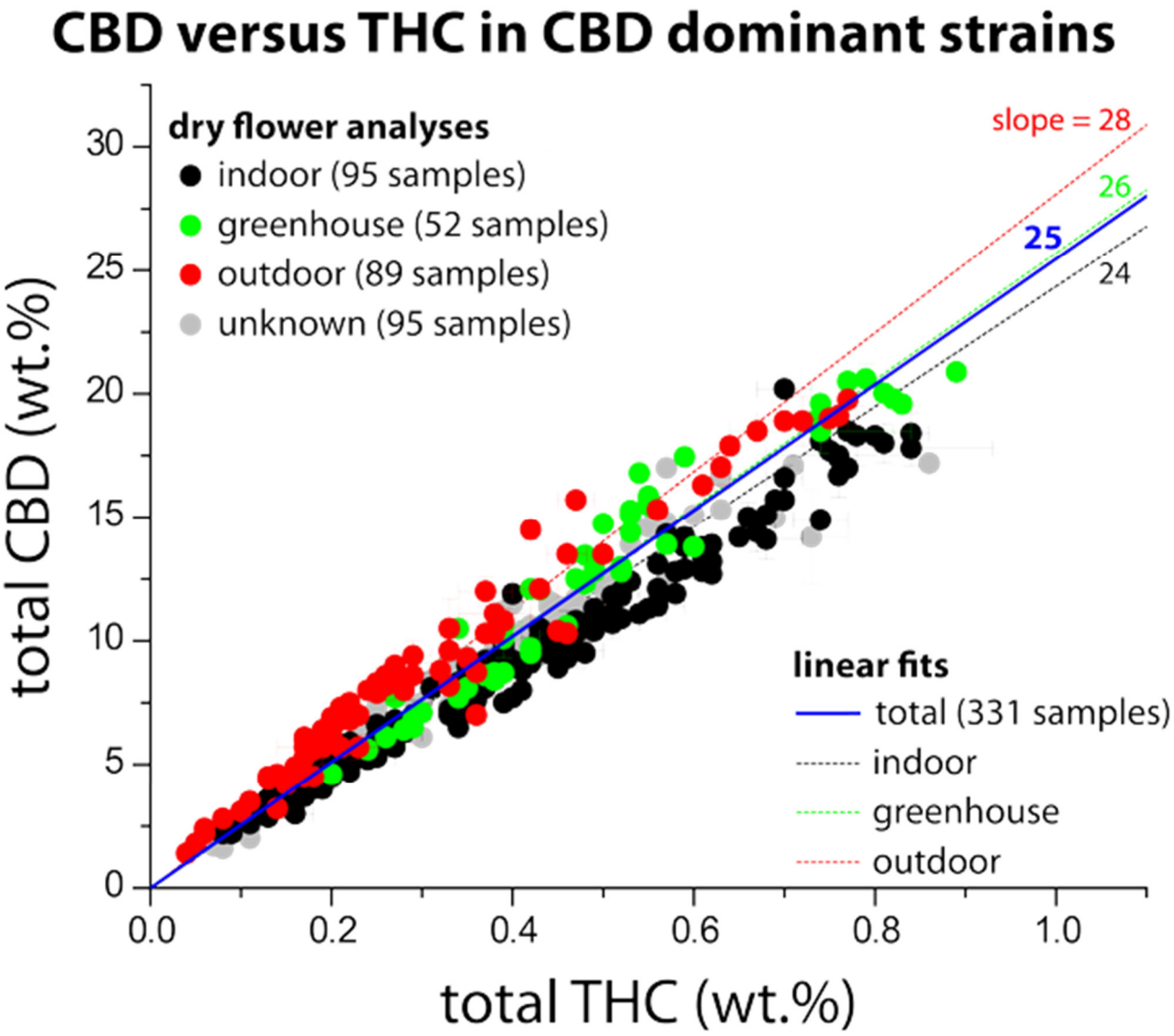
Das Verhältnis des Gehalts der verschiedenen Cannabinoide hängt in erster Linie von der Genetik und von den Umweltfaktoren ab. Dies betrifft insbesondere das Verhältnis CBD: Δ9-THCu, das in einem sehr engen Bereich von Werten liegt.

Drei Hauptgruppen von Hanf können identifiziert werden:
– Die CBD-dominanten Stämme mit einem CBD: THC-Verhältnis im Allgemeinen zwischen 20: 1 und 32: 1. Einige Sorten können ein Verhältnis von nur 15: 1 haben, sind aber selten anzutreffen.

– die ausgeglichenen Stämme mit einem CBD: THC-Verhältnis zwischen 1: 1 und 4: 1.
– die THC-dominanten Stämme mit einem CBD: THC-Verhältnis deutlich unter 1:50 bis 1: 200.

Da CBD: THC der CBD-dominanten Stämme genetisch festgelegt ist und sich deutlich von den beiden anderen Typen unterscheidet, kann es durch die Analyse junger Pflanzen vorhergesagt werden.

Die Abweichungen fallen in einen ziemlich engen Bereich, wie im folgenden Diagramm ersichtlich:



Referenzen

Adams, R., Hunt, M. & Clark, J.H. (1940). Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. Journal of the American Chemical Society 62, 196-200.
Gaoni, Y. & Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. Journal of the American Chemical Society 86, 1646-1647.
Pisanti, S., Malfitano, A.M., Ciaglia, E., Lamberti, A., Ranieri, R., Cuomo, G., Abate, M., Faggiana, G., Proto, M.C., Fiore, D., Laezza, C. & Bifulco, M. (2017). Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. Pharmacology & Therapeutics 175, 133-150.
Russo, E.B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. British Journal of Pharmacology 163, 1344-1364.
Schubart, C.D., Sommer, I.E.C., van Gastel, W.A., Goetgebuer, R.L., Kahn, R.S. & Boks, M.P.M. (2011). Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. Schizophrenia Research 130, 216-221.
Turner, C.E., Elsohly, M.A. & Boeren, E.G. (1980). Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. Journal of Natural Products 43, 169-234.