

Principios Activos Naturales con Acción Alucinógena. IX. (1a. Parte). Cannabinoides (Tetrahidrocannabinoles). Su Presencia en *Cannabis sativa* L. (Cannabináceas)

Eloy L. MANDRILE y Graciela BORGIORNO de PFIRTER
*Laboratorio de Farmacognosia, Departamento de Ciencias Biológicas,
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,
calles 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina*

RESUMEN. Abordar una actualización sobre *Cannabis sativa* L. implica una cuidadosa selección de la abundante bibliografía. De allí que en esta primera parte se presente un enfoque integral aunque esquemático, enmarcado en los trabajos más relevantes sobre aspectos botánicos y en la composición química, incluida la biosíntesis de cannabinoides; en una segunda parte se publicará la revisión de su farmacología y toxicología.

SUMMARY. "Natural Active Principles with Hallucinogen Action. IX. (1st. Part). Cannabinoids (Tetrahydrocannabinols). Its Presence in *Cannabis sativa* L. (Cannabinaceae)". A review on Cannabis, even if reduced to a few aspects, implies a carefully selection of the plenty bibliography existing on this matter. So in the first part of this paper only botanical and chemical information –including cannabinoids biosynthesis– is given, being pharmacological and toxicological aspects the subject matter of a future paper.

El *Cáñamo indiano* o *maribuana* es una de las drogas de adicción más difundidas en la actualidad y constituye indiscutiblemente una problemática que requiere singular circunspección en su valimiento.

La multicausalidad que lleva al uso indebido de esta droga demanda la convergencia de numerosas disciplinas para su cabal conocimiento, por lo que no dudamos que el estudio farmacognóstico integral, científico y objetivo, coadyuvará en la búsqueda de instancias operativas para el mejor cuidado de la salud.

Examinar el cáñamo implica deslindar dos cualidades de esta droga, ambas muy importantes, que son su farmacología en el estricto campo terapéutico y su toxicología en el éjido de la adicción¹⁻⁴.

Su uso como droga paliativa o curativa marca dos épocas. Se utiliza como analgésica en gastralgias desde mediados del siglo XIX hasta 1940. Merece por ello su co-

PALABRAS CLAVE: Alucinógenos; *Cannabis sativa*; Cannabinoides; Tetrahidrocannabinoles

KEY WORDS: Hallucinogens; *Cannabis sativa*; Cannabinoids; Tetrahydrocannabinoids

dificación en casi todas las Farmacopeas ⁵ hasta que la OMS ⁶ recomienda su supresión, cuando en 1985 se incorpora Tetrahidrocannabinol (THC) como antiemético en la quimioterapia antineoplásica se restablece la condición que la habilita para su nueva codificación ⁷.

Como droga de adicción no podemos fijar épocas, pero sí repetir la comunicación de la OMS, que contabiliza 300 millones de adictos. Esto es un motivo de seria preocupación para los organismos internacionales de control, ya que por doquier es consumida en sus más variadas formas, apreciándose en este sentido un aumento progresivo y sumamente alarmante.

La planta es originaria de Asia Central, pero pronto su uso y cultivo se extendió a Oriente medio y próximo, África del Norte y Europa en su región mediterránea. Llega luego al continente americano: Centroamérica (México), EE.UU. y Canadá, propagándose a Sudamérica (Brasil, Colombia, Venezuela) y por supuesto a nuestro país, donde las condiciones ecológicas afortunadamente no son propicias para una buena producción de oleoresina.

Sirve esto de lacónica introducción, aclarando que omitiremos las referencias históricas, etnobotánicas o etnofarmacognósticas, que implicarían, por su largo desenvolvimiento y extensión, una investigación de carácter cronístico que escapa a la intención de esta búsqueda. Por el contrario, trataremos de aportar el máximo de información actualizada y concreta para su rápida y fácil lectura, iniciando la misma por el estudio botánico.

BOTANICA

La nomenclatura ha sido objeto de controversia; en los trabajos y monografías más recientes hay consenso por la denominación única de *Cannabis sativa* L. (Cannabináceas), el "cañamo" o "cañamo indiano" ⁸⁻¹³.

Se trata de una planta herbácea, erecta, dioica, sin latex, usualmente de 1 a 3 m de alto, si bien hay ejemplares que pueden llegar a los 5 m de altura ¹⁴⁻¹⁵. El tallo es rígido, erguido, triangular, fistuloso, cubierto de pelos y con líber constituido por fibras textiles. La raíz es pivotante.

Posee flores unisexuales, axilares, pequeñas, dioicas, aunque pueden surgir de pies monoicos flores masculinas y femeninas (Fig. 1 a, b).

Las flores masculinas están dispuestas en panojas o racimos compuestos, laxos (racimos de cimas), amarillento-verdosos (Fig. 1 c). El perigonio es 5-partido, con segmentos imbricados; posee 5 sépalos libres y 5 estambres opuestos a los sépalos, erectos, con filamentos cortos y grandes anteras biloculares (Fig. 1 d).

Las flores femeninas forman cimas pequeñas aglomeradas, contraídas o en amentos casi sésiles, verdosas, presentando exteriormente una bráctea conspicua, persistente, que rodea la flor. El cáliz es entero, envolviendo apretadamente al ovario que es unilocular; de él emergen los estilos con 2 prolongados estigmas rojizos; el óvulo es campilótropo (Fig. 1 e, f).

El fruto es un aquenio redondeado, algo comprimido ("cañamón"), cubierto por el cáliz persistente. Contiene una semilla con endosperma carnoso y embrión curvo, con cotiledones anchos y gruesos (Fig. 1 g). El albumen es escaso, oleaginoso (30% de aceite semisecante, constituido principalmente por los acilglicéridos del ácido linolénico) y rico en proteínas, representadas en particular por una globulina ("edes-



Figura 1. *Cannabis sativa* L. a) pie temenino; b) pie masculino; c) hoja e inflorescencia masculina; d) flor masculina; e) hoja e inflorescencia femenina; f) flor femenina; g) fruto.

tina”) de PM 300.000, que puede cristalizarse y es totalmente soluble en soluciones salinas.

Las hojas son pecioladas, opuestas en la base del tallo y alternas en la cima, palmatisectas (palmaticompuestas), con 5 a 7 foliolos ásperos, lanceolados (segmentos lanceolados) y de bordes aserrados ásperos. En la parte superior son alternas simples y presentan sólo tres segmentos ^{16, 17} (Fig. 1).

COMPOSICION QUIMICA

Sustancias minerales ¹⁸

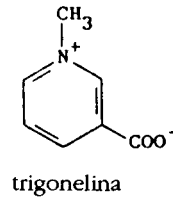
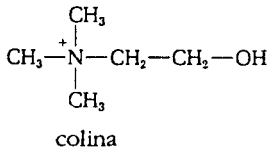
Constituyen del 12 al 14%. Los elementos nutritivos básicos se encuentran constituyendo tanto macro como microelementos.

El primer grupo (macroelementos) se compone de nutrientes considerados esenciales: nitrógeno (en forma de nitratos), fósforo, potasio, calcio (proveniente de los cristolitos como oxalato de calcio), magnesio y azufre. En el segundo grupo (microelementos) se hallan manganeso, cobre, cinc, boro, hierro, molibdeno, etc.

Bases nitrogenadas ¹⁹

Colina (hidroxietil trimetilamonio)

Trigonelina (N-metil betaína del ácido nicotínico)



Glúcidos ¹⁸

Contiene glúcidos libres y poliósidos (almidón, celulosa, pectina, etc.) en una proporción del 2 al 6%.

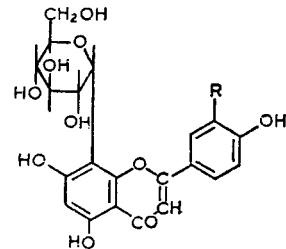
Lípidos ¹⁸

Esencialmente ácidos grasos saturados e insaturados y ceras.

Flavonósidos ²⁰

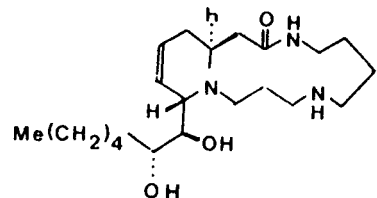
Vitexina (C-1-glucosil-8-apigenina) y orientina (C-1-glucosil-8-luteolina) son los más representativos.

R = H; vitexina
R = OH; orientina



Alcaloides ²¹

La cannabistatina (C₂₁H₃₉N₃O₃) fue aislada de la raíz.



Esencia ²²⁻³²

La esencia se puede separar por hidrodestilación; su concentración es muy exigua (0,1%). Es líquida y viscosa; a 12-15 °C solidifica semejando una masa butirosa de color amarillento-ámbar. Es menos densa que el agua ($D_{20^{\circ}\text{C}} = 0,9012$), su índice de refracción es 1,495 y su poder rotatorio +11,8.

Numerosos trabajos se han realizado para identificar y cuantificar todos los componentes de la esencia. De éstos, 5 a 10% corresponden a los principios oxigenados.

Los constituyentes que se encuentran en mayor proporción son los siguientes ³³⁻³⁴: β -cariofileno (45,7%), β -humuleno (16,0%), α -selineno (8,6%) y β -farneseno (5,1%). El resto está constituido por α -pineno, β -pineno, canfeno, mirceno, α -terpineno, γ -terpineno, α -terpineol, terpineno-4-ol, geraniol, linalol, óxido de linalol, β -felandreno, limoneno, cimeno y curcumeno.

Resina ³⁵⁻³⁷

La resina posee las condiciones de solubilidad de esas sustancias, es decir que es soluble en alcohol de 95 °, también en éter y cloroformo y caso excepcional, en éter de petróleo y hexano.

La mayoría de los investigadores han utilizado estos disolventes para obtener la resina, que se presenta en masas amorfas pardo-amarillento a rojizas, de aspecto lustroso, no del todo traslúcidas, con olor agradable –aunque algo pesado y narcótico– y sabor acre y picante.

Oleorresina ³⁸⁻⁴⁵

La secreción de oleorresina está localizada principalmente en órganos foliares y brácteas, especialmente en las sumidades de pies femeninos. También se halla en las inflorescencias masculinas.

Los principios activos (tetrahidrocanabinoles) están localizados casi exclusivamente en la resina y su concentración no varía apreciablemente con la diecía.

El estudio de la producción de la oleorresina suscita aún considerable atención. En la práctica se reconocen dos variedades, una productora de resina y otra de fibras.

La biosíntesis de oleorresina no depende de la progenie de las semillas, sino del ecosistema, y a estas plantas se las considera como razas químicas. El contenido de oleorresina varía según el origen:

India	10-20%
México	10-15%
Europa	2-5%
Argentina	1-2%

Para determinar si son ejemplares psicoactivos o productores de fibras, se efectúa una relación muy simple, introducida por Waller ⁴⁶⁻⁴⁷.

$$\frac{\% \Delta^9 - \text{THC} + \% \text{CBN}}{\% \text{CBD}}$$

Valores superiores a 1 expresan el *fenotipo droga*, en tanto que valores inferiores a 1 expresan el *fenotipo fibra* (Δ^9 -THC = Δ^9 -tetrahidrocannabinol; CBN = cannabinol; CBD = cannabidiol).

CANNABINOIDES 48-58

Se ha propuesto la denominación de Cannabinoides para el grupo de compuestos con estructura carbonada de C_{21} presentes en *Cannabis sativa* L., sus análogos y productos de transformación.

Para fraccionar los distintos componentes de la resina, aislarlos y elucidar las estructuras de los cannabinoides naturales, de gran analogía química, fueron necesarias técnicas complejas y arduas que demandaron casi un siglo de trabajos esforzados.

El mérito mayor corresponde al grupo de Mechoulam, del Laboratorio de Productos Naturales de la Escuela de Farmacia de la Universidad Hebrea de Jerusalén (Israel), que en la década del sesenta logra identificar la mayoría de las estructuras.

Aproximadamente sesenta compuestos se han aislado hasta la fecha; sólo consignaremos algunos, con las abreviaturas usuales.

Δ^9 -tetrahidrocannabinol	(Δ^9 -THC)	Cannabiciclol	(CBC)
Δ^8 -tetrahidrocannabinol	(Δ^8 -THC)	Ácido Δ^9 -tetrahidrocannabinólico	(a Δ^9 -THC)
Cannabinol	(CBN)	Ácido Δ^8 -tetrahidrocannabinólico	(a Δ^8 -THC)
Cannabidiol	(CBD)	Ácido cannabínólico	(a-CBN)
Cannabigerol	(CBG)	Ácido cannabidiólico	(a-CBD)
Cannabicromeno	(CBCr)	Ácido cannabigerólico	(a-CBG)

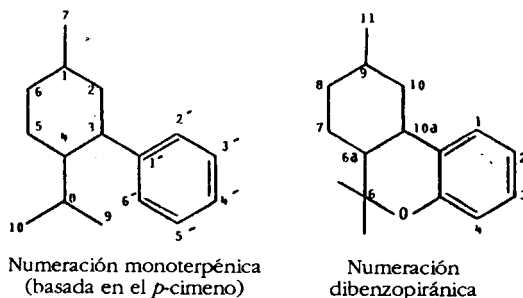
Nomenclatura

Debido a que la mayoría de los cannabinoides naturales fueron primero aislados, lográndose las síntesis y estructuras por diferentes grupos de trabajo en épocas generalmente distantes, se aplicaron varios sistemas de nomenclatura disímiles y a veces contrapuestos⁵⁹⁻⁶⁰.

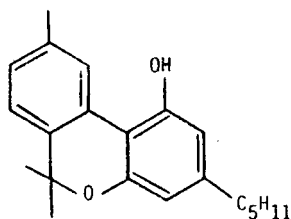
Los cannabinoides presentan una estructura constituida por una parte aromática de C_{11} derivada de seis unidades acetato, y un componente isoprenoide de C_{10} , que en su conjunto configuran el compuesto tricíclico de C_{21} . Por tratarse de productos naturales se optó por la nomenclatura con base biogenética, en la cual los cannabinoides son considerados como monoterpenoides sustituidos, siendo la numeración la propia de la citada clase de compuestos, pudiendo ser usada en todos los cannabinoides, con la ventaja de que el número del átomo de carbono en la molécula se mantiene en la mayoría de las transformaciones químicas.

Otra alternativa es la numeración de los anillos con las reglas del heteronúcleo pirano, empleada para los tetrahidrocannabinoles. Para los cannabinoides (que no son piranos) la citada ordenación numérica no se utiliza, por lo que en estas series al pasar de un compuesto a otro el número de los átomos de carbono cambia con frecuencia.

En los compuestos como el Δ^9 -THC, sintetizado para uso terapéutico, se ha adoptado la numeración dibenzopiránica. Digamos que la anarquía observada para numerar estos compuestos se ha inclinado por la menos racional desde el punto de vista biogenético.



Cannabinol (CBN)

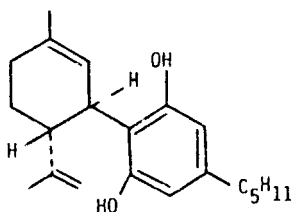


6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol; 3-amil-1-hidroxi-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano

Es el primer miembro aislado de este grupo (Wood *et al.*, 1899)⁶¹, a partir de la oleorresina de Cannabis indica L. La estructura fue propuesta por Cahn^{62,63} en 1932.

Por degradación genera cannabinolactona, que no se encuentra como tal en el vegetal.

Cannabidiol (CBD)



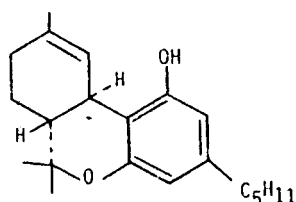
2-[3-metil-6-(metil-etenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-benzenediol; (3R, 4R)-2-p-menta-1,8-dien-3-il-5-pentilresorcinol.

Recién en 1940⁶⁴ Adams *et al.* aislaron este segundo compuesto. La elucidación de su estructura se debe a Mechoulam & Shvo⁶⁵ en 1963.

Por deshidrogenación se pasa del canabidiol al cannabinol. Tiene importancia analítica (reacción de Beam)⁶⁵ pues por oxidación en medio alcalino se forma primero la hidroxiquinona monomérica y luego la hidroxiquinona dimérica, de color púrpura violado.

Tiene actividad anticonvulsivante en animales.

Δ^9 Tetrahidrocannabinol (Δ^9 THC)



Δ^9 -tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol

Δ^9 -(6aR,10aR-3-pentil-6a,7,8,10a,tetrahidro,6,6,9,trimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol

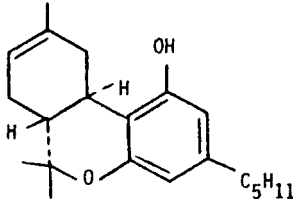
En 1964 Gaoni y Mechoulam⁴⁹ aislaron y determinaron su estructura, en comparación con otros compuestos, su aislamiento a partir de la oleorresina⁶⁶⁻⁶⁷ ocasionó serias dificultades, lo mismo que su síntesis, por la presencia de isómeros.

Es el constituyente más importante de los cannabinoides, por ser farmacológicamente activo, presentar mayor concentración y ser responsable del efecto psicotomimético del cáñamo indiano.

Su concentración en la oleorresina varía entre el 0,5 y el 9%. Sus principales constantes físicas son las siguientes: p.e._{0,02} = 200 °C; $[\alpha]_D^{20} = -150,5^\circ$ (c = 0,53 en CHCl₃); UV_{máx} (etanol): 283 y 276 nm.

La LD₅₀ en ratas, utilizando dosis bucales en aceite de sésamo como vehículo, es de 1.270 mg/kg en machos y de 730 mg/kg en hembras. Con dosis bucales en emulsiones salinas con polisorbato 80 y aceite de sésamo al 1% la LD₅₀ en machos baja a 40 mg/kg. Por vía intravenosa estos valores se mantienen (40 mg/kg, tanto en machos como en hembras) pero por inhalación aumenta nuevamente (105,7 mg/kg, machos y hembras).

Δ^8 Tetrahidrocannabinol (Δ^8 THC)



Δ^8 -tetrahidro-6-6-9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo [b,d]piran-1-ol

Δ^8 -(6aR,10aR)-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro,6,6,9, trimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol

En 1966 Hively *et al.*⁶⁷ comunican su aislamiento y la síntesis correspondiente. Con estos trabajos quedan perfectamente aclaradas las estructuras de Δ^9 THC y Δ^8 THC.

El Δ^8 THC es también farmacológicamente activo, pero se encuentra en una concentración sensiblemente menor (0,1% aproximadamente); la relación Δ^8 THC / Δ^9 THC es usualmente 1:10.

Biosíntesis

En 1942 Todd⁶⁰ intenta una explicación de la biosíntesis de los cannabinoides, sugiriendo que la formación de estos compuestos en la planta se realizaría por condensación de derivados terpénicos (hipotéticamente mentatrieno) con olivetol.

El compuesto inicial –tipo cannabidiol– luego se ciclaría, pasando por THC y generando luego cannabinol. El posterior aislamiento del ácido cannabidiólico hizo que se procediera a la revisión de esta teoría⁷⁰.

En 1960 Schultz^{71,72} demuestra que el cannabidiol se forma a partir del ácido cannabidiólico.

La particular composición de estas estructuras, formadas por un núcleo aromático derivado de seis unidades acetato y un componente isoprenoide con 10 carbonos, indica procesos biosintéticos distintos que fueron estudiados por métodos generalmente indirectos. Con el progreso de las técnicas de Bioquímica Vegetal aplicadas al estudio de los sistemas biosintéticos secundarios se ha logrado el esclarecimiento casi total, obteniéndose éxito en muchas secuencias con métodos bioquímicos directos. No trataremos los detalles de procedimientos experimentales, ni mecanismos enzimáticos, que podrán encontrarse en los trabajos originales, aunque intentaremos aportar un enfoque abreviado y claramente analizable de esta vía biosintética⁷³⁻⁷⁵.

Dos compuestos inician la formación del esqueleto de estos ciclos: el pirofosfato de geranilo y olivetol (5-n-pentenil resorcinol).

El pirofosfato de geranilo se origina por alquilación de su precursor, el isopentenil pirofosfato. Es la clásica alquilación de pirofosfatos alílicos para la formación de isoprenoides del tipo “cabeza a cola”.

El olivetol y su carboxi-derivado (ácido olivetólico) siguen en su formación la vía de los policéticos aromáticos, que provienen de los dépsidos presentes en *Cannabis sativa*.

La condensación de la unidad monoterpénica derivada del *p*-mentano con el compuesto fenólico genera el cannabigerol y el ácido cannabigerólico.

En el esquema (Fig 2) se puede observar la secuencia de generación de algunos de los compuestos. Una complicación para poder comprobarla experimentalmente fue la ciclación directa del cannabigerol a cannabidiol, que no es posible, por ser el primero una forma más oxidada que el segundo.

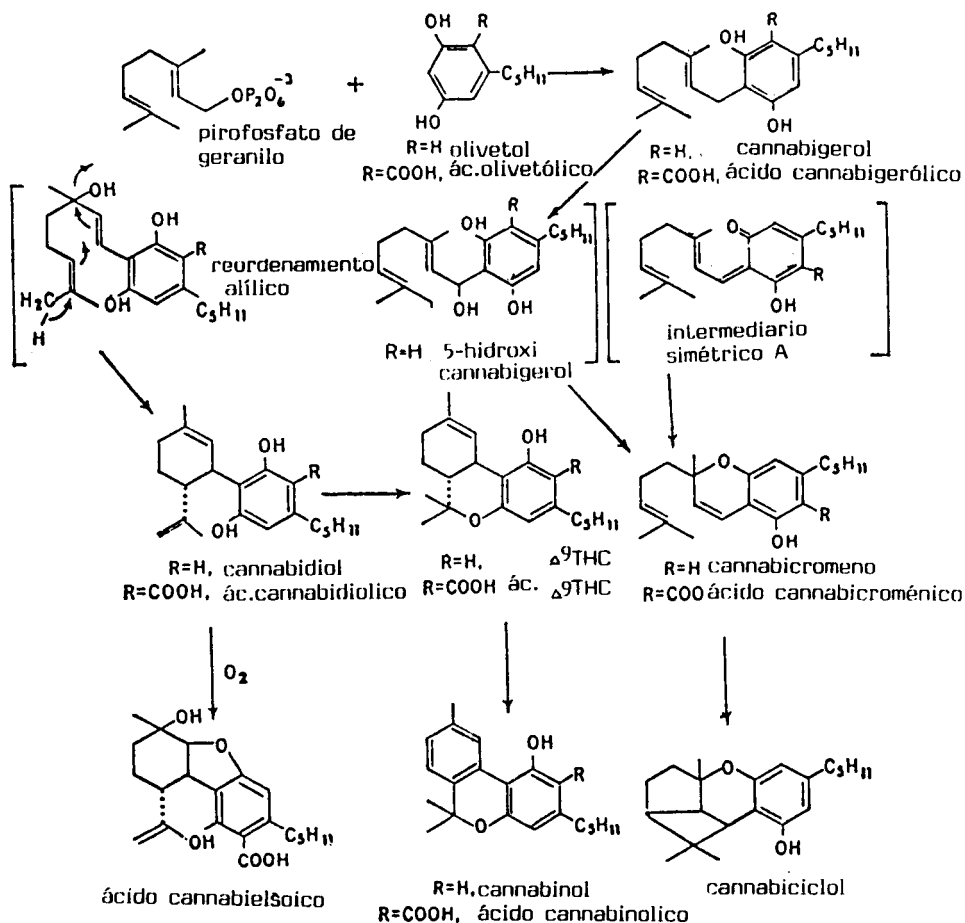


Figura 2. Esquema biosintético de los cannabinoides.

El cannabigerol debe ser oxidado en C5; éste es fácilmente oxidable porque está entre un anillo bencílico y una cadena alílica. Como resultado obtenemos el 5-hidroxi-cannabigerol, intermedio clave que se cicla, formando el cannabidiol y cannabicromeno.

De estos compuestos intermedios, no siempre aislados, se forma también el ácido cannabidiólico, muy abundante y del que derivan los principios activos (tetrahidrocannabinoles).

También se han comprobado experimentalmente las vías de génesis de la mayoría de los compuestos que figuran en el esquema biosintético ⁷⁵⁻⁹.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Grinspon, L. (1971) en "*Maribuana Reconsidered*" (L. Grinspon, Ed.), Harvard University Press, Cambridge
2. Miller, L.L. (1974) "*Maribuana: Effects on Human Behavior*", Academic Press, New York
3. Harris, L.S., W.L. Dewey y R.K. Razdan (1977) "Cannabis, Its Chemistry, Pharmacology and Toxicology", en "*Handbook of Experimental Pharmacology*", vol. 45 (W.R. Martin, Ed.), Springer-Verlag, Berlin, págs. 371-429
4. Nahas, G.C. (1984) en "*Maribuana in Science and Medicine*" (G.C. Nahas, Ed.), Raven Press, New York
5. Hamilton, H.C. (1912) *J. Amer. Pharm. Assoc.* **1**: 200-3
6. United Nations Conference for the adoption of a Single. Convention on Narcotic Drugs (1961) Vols. I y II, United Nations, New York
7. Levitt, M., C. Faiman, R. Hawks y A. Wilson (1984) *Prom. Am. Soc. Clin. Oncol.* **3**: 91-8
8. Eckler, C.R. y F.A. Miller (1912) *J. Pharm.* **84**: 488-95
9. Godwin, H. (1967) *Antiquity* **41**: 42-50
10. Godwin, H. (1967) *Rev. Paleobot. Palymol.* **4**: 71-80
11. Johnson, A.M. (1931) "*Taxonomy of the Flowering Plants*" Century Co., New York, págs. 202-3
12. Lawrence, G.H.M. (1951) "*Taxonomy of Vascular Plants*" Macmillan Co., New York, págs. 463-4
13. Miller, N.G. (1970) *J. Arnold Arb.* **51**: 185-203
14. McPhee, H.C. (1924) *J. Agric. Res.* **28**: 1067-80
15. Ram, H. y R. Nath (1964) *Phytomorph.* **14**: 414-29
16. Stearn, W.T. (1970) en "*The Botany & Chemistry of Cannabis*" (C.R.B. Joyce y S.H. Curry, Eds.) J. & A., Churchill, London, págs. 1-10
17. Schultes, R.E. (1970) en "*The Botany & Chemistry of Cannabis*" (C.R.B. Joyce y S.H. Curry, Eds.), J. & A., Churchill, London, págs. 11-38
18. Paris, R.R. y H. Moyse (1981) "Précis de Matière Médicale", Tomo II, Masson, París, pág. 99
19. Turner, C.E., M.A. Elsohly y E.C. Boeren (1980) *J. Nat. Prod. (Lloydia)* **43**: 169-234
20. Ribéreau-Gayon, P. (1968) "*Les composés phénoliques des végétaux*", Dunod, París, pág. 120
21. Klein, F.K., W. Rapoport y H.W. Elliot (1971) *Nature* **232**: 258-9
22. Simonsen, J.L. y A.R. Todd (1942) *J. Chem. Soc.* **42**: 188-90
23. Dutt, S. (1957) *Indian Soap J.* **22**: 242-4
24. Bartlet, J.C. y D.M. Smith (1960) *Can. J. Chem.* **38**: 2057-8
25. Martin, L., D.M. Smith y C.G. Farmilo (1961) *Nature* **191**: 774-6
26. Smith, D.M. y L. Levi (1961) *J. Agr. Food Chem.* **9**: 230-2
27. Naves, Y.R. (1962) *Parfum. Cosmet. Savons* **5**: 1-5
28. Nigam, I.C. y L. Levi (1963) *J. Agr. Food Chem.* **11**: 276-8
29. Nigam, I.C. y L. Levi (1963) *J. Org. Chem.* **30**: 653-7
30. Smith, D.M., W. Skakum y L. Levi (1963) *J. Agr. Food Chem.* **11**: 268-71
31. Handa, K.L., I.C. Nigam, D.M. Smith y L. Levi (1964) *J. Pharm. Sci.* **53**: 1407-10
32. Nigam, M.C., I.C. Nigam y L. Levi (1965) *J. Soc. Cosmet. Chem.* **16**: 155-60
33. Nigam, M.C., K.L. Handa, I.C. Nigam y L. Levi (1965) *Can. J. Chem.* **43**: 3372-6
34. Paris, M. (1974) *Riv. It. E.P.P.O.S.* **56**: 83-6
35. Farnsworth, N.R. (1959) *J. Amer. Med. Ass.* **9**: 410-4
36. Eckler, C.R. y F.A. Miller (1912) *Amer. J. Pharm.* **84**: 488-95
37. Cook, O.F. (1914) *J. Hered.* **5**: 203-6

38. Mc Phee, H.C. (1924) *J. Agric. Res.* **28**: 1067-80
39. Charen, S. (1945) *Amer. J. Pharm.* **117**: 422-30
40. Black, C.A. y A.J. Vessel (1945) *Soil Sci. Soc. Amer. Proc.* **9**: 178-84
41. Koehler, B. (1946) *Phytopath.* **36**: 937-42
42. Chevart, C. (1954) *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.* (C. Science) **40**: 1152-68
43. Asahina, H. (1957) *Bull. Narcotics* **9**: 17-20
44. Kechatov, E.A. (1959) *Bull. Narcotics* **11**: 5-9
45. Arnoux, M. (1966) *Ann. Amélior. Plantes* **16**: 259-62
46. Waller, C.W. y J.A. Scigliano (1970) *Nat. Acad. Sci., N.R.C.* **4**: 28-32
47. Fetterman, P.S., E.S. Keith, C.W. Waller, O. Guerrero, N.J. Dorrenbos y M.W. Quimby (1970) *J. Pharm. Sci.* **60**: 1246-9
48. Mechoulam, R. y Y. Shvo (1963) *Tetrahedron* **19**: 2073-80
49. Gaoni, Y. y R. Mechoulam (1964) *J. Amer. Chem. Soc.* **86**: 1646-9
50. Budzikiewicz, H., R.T. Aplin, D.A. Lightner, C. Djerassi, R. Mechoulam y Y. Gaoni (1965) *Tetrahedron* **21**: 1885-7
51. Gaoni, Y. y R. Mechoulam (1966) *Tetrahedron* **22**: 1481-3
52. Mechoulam, R. y Y. Gaoni (1967) *Tetrahedron Lett.* **1967**: 1109-13
53. Gaoni, Y. y R. Mechoulam (1968) *Israel J. Chem.* **6**: 679-83
54. Crombie, L., R. Ponsford, A. Shani, B. Yanitinski y R. Mechoulam (1968) *Tetrahedron Lett.* **1968**: 5771-5
55. Nilsson, J.L.G., I.M. Nilsson y S. Agurell (1969) *Acta Chim. Scand.* **23**: 2207-10
56. Mechoulam, R. y B. Yagen (1969) *Tetrahedron Lett.* **1969**: 5349-52
57. Mechoulam, R. y Z. Ben-Zvi (1969) *Chem. Commun.* **1969**: 343-5
58. Mechoulam, R. (1970) *Science* **168**: 1159-66
59. Adams, R. (1941-2) *Harvey Lectures* **37**: 168-70
60. Todd, A.R. (1942) *Sci. Roy. Coll. Sci.* **12**: 37-45
61. Wood, T.B., W.T.N. Spivey y T.H. Easterfield (1899) *J. Chem. Soc.* **75**: 20-2
62. Cahn, R.S. (1933) *J. Chem. Soc.* **33**: 1400-3
63. Cahn, R.S. (1942) *J. Chem. Soc.* **42**: 1342-4
64. Adams, R., M. Hunt y J.H. Clark (1940) *J. Amer. Chem. Soc.* **62**: 196-200
65. Beam, W. (1911) "A test for hashish" Fourth Report of Wellcome Trop Res. Lab. Khartoum, V.B. 25-6 en (1968) *Tetrahedron* **24**: 5615
66. Adams, R., D.C. Pease, C.R. Cain y J.H. Clark (1940) *J. Amer. Chem. Soc.* **62**: 2405-7
67. Adams, R. y B.R. Baker (1940) *J. Amer. Chem. Soc.* **62**: 2405-7
68. Adams, R., C.K. Cain, W.D. Mc Phee y R.B. Wearn (1941) *J. Amer. Chem. Soc.* **63**: 2209-11
69. Hively, R.L., W.A. Mosher y F.W. Hoffmann (1966) *J. Amer. Chem. Soc.* **88**: 1832-5
70. Mechoulam, R. y Y. Gaoni (1967) *Fortsch. Chem. Organ. Naturst.* **25**: 175-8
71. Schultz, O.E. y G. Hoffner (1958) *Arch. Phar. Berl.* **291**: 391-6
72. Schultz, O.E. y G. Hoffner (1960) *Arch. Pharm.* **293**: 1-3
73. Claussen, U. y F. Forte (1968) *Ann.* **713**: 162-5
74. Claussen, U. y F. Forte (1968) *Ann.* **713**: 166-9
75. Kupchan, S.M., A. Karim y C. Marcks (1968) *J. Amer. Chem. Soc.* **90**: 5923-6
76. Kupchan, S.M., A. Karim y C. Marcks (1969) *J. Org. Chem.* **34**: 3912-5
77. Crombie, L. y R. Ponsford (1968) *Chem. Commun.* **68**: 894-6
78. Bazzaz, F.A., D. Dusek, D.S. Seigler y A.W. Haney (1975) *Biochem. Syst. Ecol.* **3**: 15-8
79. Weiss, U. y J.M. Edwards, (1980) "The Biosynthesis of Aromatic Compounds". Ed. John Wiley & Sons, New York, págs. 601-2