

**EVALUACIÓN DE BASES ORGÁNICAS PARA LA SÍNTESIS DE ÁCIDO
CANNABIDIÓLICO A PARTIR DE CANNABIDIOL**

Julian Andrés Silva Mafla

Universidad Icesi

Facultad de Ingeniería, Diseño y Ciencias Aplicadas, Departamento de Ciencias
Farmacéuticas y Químicas

Programa de Química Farmacéutica

Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia

2024

**EVALUACIÓN DE BASES ORGÁNICAS PARA LA SÍNTESIS DE ÁCIDO
CANNABIDIÓLICO A PARTIR DE CANNABIDIOL**

Julian Andrés Silva Mafla

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

Tutora: Ruby Lizeth Pérez Muñoz, Ph. D.

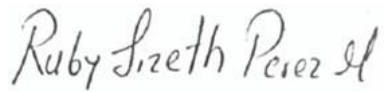
Tutor: Diego Javier Enríquez Valencia, MSc.

Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia

2024

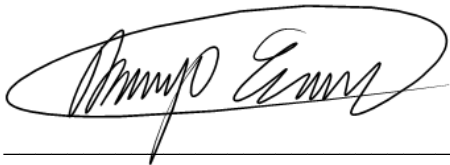
Aval para la entrega de Proyecto de Grado II

Firma de Asesor I:



Ruby Lizeth Pérez Muñoz

Firma de Asesor II:



Diego Javier Enríquez Pérez

Firma del Estudiante:



Julián Andrés Silva Mafla

Resumen

En este proyecto de investigación, se evaluó el efecto de diferentes bases orgánicas y cocatalizadores en la síntesis de ácido cannabidiólico (CBDA) a partir de cannabidiol (CBD), con el objetivo de optimizar el rendimiento de la reacción. Las bases empleadas como el (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), *t*-butóxido de potasio (*t*-BuOK) y una base inorgánica como el hidruro de sodio (NaH) junto con metales como magnesio, zinc y níquel lograron rendimientos entre 7.3% y 2.5%. Aunque estos resultados no superaron significativamente los reportados en estudios previos, surge la necesidad de optimizar el proceso.

Palabras clave: Acido cannabidiólico (CBDA), Carboxilación, dióxido de carbono, DBU.

1. Introducción

Cannabis sativa biosintetiza una variedad de compuestos terpeno-fenólicos, conocidos como fitocannabinoides, los cuales poseen un núcleo central de resorcinol, una cadena lateral alquílica y una región monoterpénica. El interés científico y farmacológico en estos compuestos ha crecido desde el siglo XX,¹ cuando comenzaron a emplearse en estudios y a reconocerse su potencial terapéutico en condiciones como el dolor crónico, ansiedad, trastornos del sueño y otras enfermedades neurológicas.²

Los fitocannabinoides, en su estado natural, son biosintetizados en forma de ácidos carboxílicos, como el ácido cannabigerólico (CBGA), el ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), el ácido cannabidiólico (CBDA), entre otros³. Sin embargo, durante el proceso de almacenamiento y secado de la planta, las formas ácidas sufren una descarboxilación no enzimática catalizada por la luz y el calor, transformándolos en sus homólogos neutros, como el cannabigerol (CBG), el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD)⁴. Este proceso limita la obtención de los cannabinoides en su forma ácida, lo cual impacta negativamente en la disponibilidad de compuestos como el CBDA.

El CBDA un compuesto prometedor por su gama de efectos beneficiosos, gracias a sus propiedades que abarcan efectos antiinflamatorios, antieméticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, anticancerígenos,^{5,6,7} además, este cannabinoide ha demostrado eficacia en el tratamiento de enfermedades como el alzhéimer, autismo, la epilepsia, el dolor neuropático crónico, la demencia y la esclerosis múltiple.^{8,9,10} Sin embargo, la obtención y disponibilidad de CBDA ha estado restringida por la ausencia de protocolos eficientes para su síntesis. Los métodos tradicionales de extracción de cannabinoides no resultan adecuados para obtener cantidades suficientes de CBDA, ya que las formas ácidas tienden a descomponerse durante el proceso, lo cual disminuye el rendimiento de la extracción.^{11,12} Adicionalmente, las técnicas comunes de extracción como la maceración dinámica, ultrasonido y fluidos supercríticos resultan ineficaces para preservar y obtener CBDA en cantidades significativas debido a la degradación que ocurre durante estos procesos.¹³ Por ende, la síntesis orgánica se posiciona como una alternativa prometedora para la obtención de CBDA en condiciones que permitan optimizar el rendimiento y la pureza del producto final.

Una de las alternativas para la obtención de CBDA es someter a su análogo neutro, el CBD, un compuesto abundante y de fácil extracción,¹⁴ a reacciones de carboxilación.¹⁵ Así, La reacción de Kolbe-Schmitt, conocida por su aplicación en la síntesis de derivados del ácido salicílico, se adapta para incluir bases orgánicas que permitan la carboxilación del núcleo de resorcinol en el CBD y la posterior formación de CBDA.¹⁶ Esto, implica varias etapas críticas, se debe tratar el CBD con una base fuerte para desprotonar los grupos hidroxilo presentes en el núcleo de resorcinol, lo que da lugar a la formación de un dianión. Posteriormente, se introduce dióxido de carbono (CO₂) en el sistema, lo cual induce la carboxilación del anillo aromático. Esta modificación del método convencional permite la incorporación del grupo carboxilo en una posición específica del anillo de resorcinol, resultando en la formación de CBDA.

Ahora bien, la selección de la base adecuada es crucial en la reacción de Kolbe-Schmitt adaptada. Las bases fuertes son necesarias para generar el dianión en el núcleo resorcinol del CBD, pero la elección de la base puede influir significativamente en el rendimiento y la eficiencia de la reacción. En estudios anteriores, se ha empleado el 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como una base fuerte eficaz en la carboxilación de fenoles.^{16,17} Sin embargo, explorar otras bases orgánicas puede ofrecer ventajas en términos de rendimiento, condiciones de reacción y pureza del producto final.

En lo que respecta al precursor de carbono en la reacción, el uso de CO₂ se presenta como una alternativa atractiva debido a su carácter no tóxico, sostenible y económico. Sin embargo, su baja reactividad y estabilidad termodinámica representan desafíos importantes, ya que requieren condiciones específicas de presión y temperatura para lograr una conversión eficiente. En este contexto, los metales desempeñan un papel crucial como activadores del CO₂, facilitando su transformación en condiciones menos extremas. Al coordinarse con la molécula de CO₂, los metales pueden inducir un estado más reactivo que permite dirigir reacciones selectivas de manera controlada y eficiente.¹⁷

Hasta la fecha, solo se ha reportado una ruta de síntesis para la carboxilación mediante la reacción de Kolbe-Schmitt, la cual no ha sido documentada específicamente para la síntesis de CBDA.¹⁶ Un estudio anterior mencionó la carboxilación del núcleo resorcinol para obtener CBDA utilizando metil carbonato de magnesio (MMC) como agente carboxilante, logrando un rendimiento del 31%.¹⁸ Adicionalmente, en el grupo de investigación de síntesis orgánica de la Universidad Icesi, ha obtenido CBDA utilizando el DBU, con un rendimiento máximo de 33.5%.¹⁹

De este modo, en el proyecto se propone el uso de algunos metales como cocatalizadores para activar la molécula mediante la coordinación del CO₂ con un centro de metálico. Este enfoque, abre nuevas oportunidades para evaluar el efecto de diferentes bases orgánicas en la síntesis de CBDA a partir de CBD mediante la reacción de Kolbe-Schmitt.

2. Metodología

2.1 Generalidades

Los reactivos empleados en el estudio fueron adquiridos de distintas firmas comerciales. El CBD, con una pureza del 98%, fue suministrado por la empresa Symrise, mientras que la DBU y el hidruro de sodio provinieron de Aldrich. El hielo seco fue proporcionado por Oxiaced Ltda (COL), y los demás solventes y bases se obtuvieron de la casa comercial

Merck. Para monitorear la reacción mediante cromatografía de capa delgada (CCD), se utilizaron cromatofolios de sílica gel 60 F₂₅₄ (Aldrich), y los productos fueron detectados utilizando el revelador Fast-Blue. Para análisis cualitativo y cuantitativo de los ensayos se empleó la técnica de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC). El análisis se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones evidenciadas en la Tabla 1.

Tabla 1. Condiciones para el análisis cuantitativo de CBDA mediante HPLC.

Parámetros	Especificación
Equipo	Cromatógrafo líquido de alta resolución marca Merck Hitachi modelo Lachrom ultra
Fase móvil	Fase móvil A: Sln. Acuosa 0.1% Ac. Formico Fase Movil B: metano 0.05% Ac.formico
Gradiente	75%-95% de fase móvil B
Columna	Kinetex® C18 2.6 µm, 150 mm x 4.60 mm
Método	Isocratico
Temperatura	22 ± 5°C
Flujo	1 mL/min
Tiempo de corrida	15 minutos
Detector	DAD configurado a una longitud de onda de 222 nm

2.2 Procedimiento para la síntesis de CBDA

Se realizaron 9 ensayos, diferenciados por las bases utilizadas y sus equivalencias con respecto al reactivo CBD. Los primeros dos ensayos, se disolvieron 50 mg de CBD en 5 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) con 3.5 y 4.4 equivalentes de *t*-BuOK, respectivamente. Para los ensayos tres y cuatro, se disolvieron 50 mg de CBD en 5 mL de acetonitrilo (ACN) con 1.5 y 3.5 equivalentes de NaH, respectivamente. Finalmente, en los últimos cinco ensayos, se empleó 50 mg de CBD con 5 equivalentes de DBU en 5 mL de ACN, con diferentes metales: 5 equivalentes de níquel en el ensayo cinco, 5 equivalente de Zinc en el seis y 5, 10 y 15 equivalentes de magnesio en los ensayos siete, ocho y nueve, respectivamente. Las bases fueron seleccionadas de acuerdo con su pKa, disponibilidad y pruebas comparativas previas realizadas por el grupo de investigación de la Universidad Icesi para evaluar su efectividad en la optimización del rendimiento de la reacción de Kolbe-Schmitt.¹⁹

Para la síntesis de CBDA en este proyecto, se utilizó un montaje que consta de un balón de tres bocas, donde se la reacción se mantiene en constante agitación a una temperatura de 25 °C durante el tiempo establecido. El balón está acoplado a un embudo de entrega directo lleno de hielo seco. (ver Figura 1).

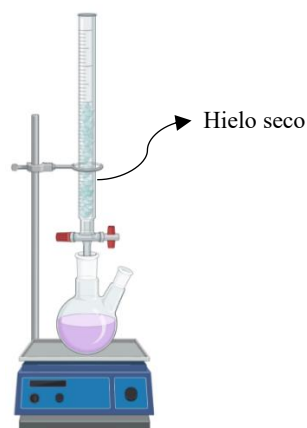


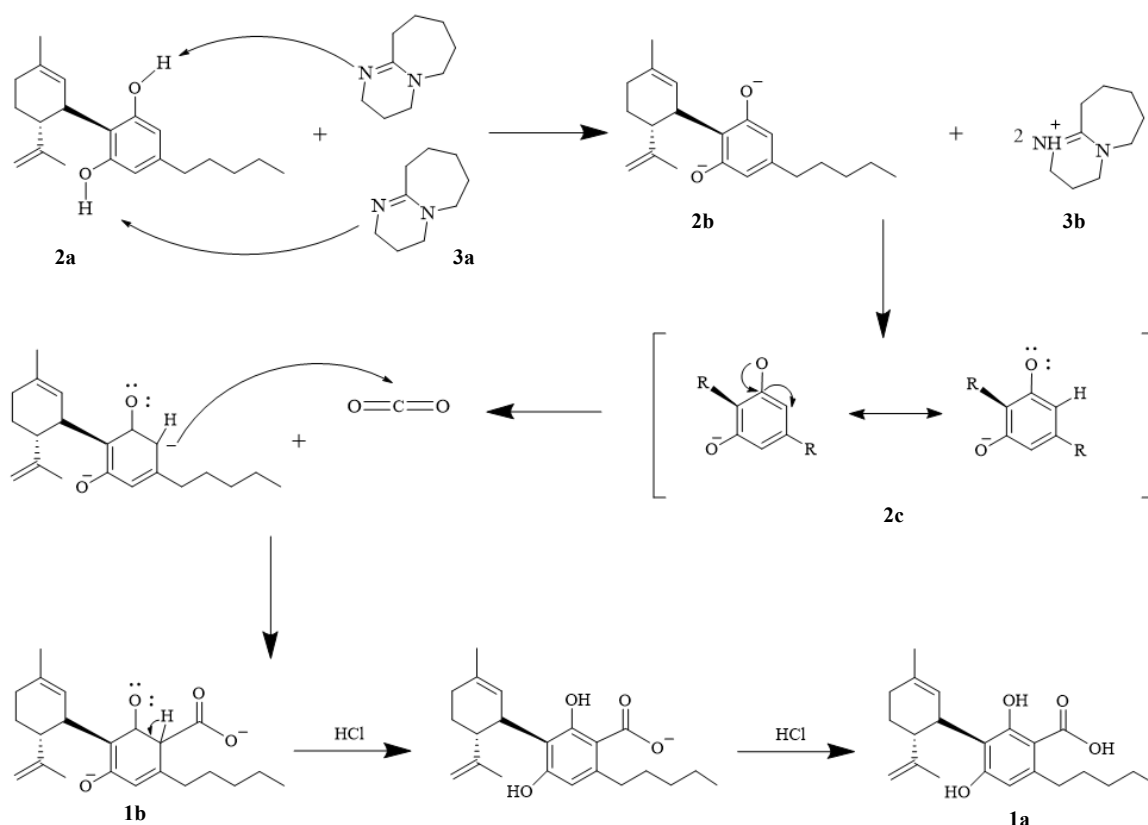
Figura 1. Montaje de entrega directo utilizado

La mezcla reacción se llevó a cabo bajo un flujo constante de CO_2 y se dejó por 24 horas a temperatura ambiente (25 °C). Durante este periodo, se supervisó la reacción periódicamente mediante CCD, utilizando una mezcla de heptano y acetona en proporción 70:30 como fase móvil, y fast-blue como revelador. Transcurridas las 24 horas, la reacción se detuvo, añadiendo aproximadamente 10 mL de ácido clorhídrico concentrado (HCl) a la mezcla para neutralizar la base y protonar el carboxilo del CBDA, seguido de la extracción con 20 mL de acetato de etilo. El residuo se concentró a presión reducida y a bajas temperaturas para evitar la degradación térmica, preparándolo para posterior análisis por HPLC.

3. Resultados y discusión

En el grupo de investigación, se desarrolló una metodología que utiliza una base fuerte para generar un grupo dianión en el núcleo resorcinol del CBD, generando un intermedio altamente nucleofílico que aumenta el rendimiento de la carboxilación en el carbono del núcleo resorcinol. Para lograr la síntesis de CBDA, se llevó a cabo inicialmente una doble desprotonación con una base, con fin de generar el grupo dianión como intermedio, seguida de una adición nucleofílica de CO_2 en el sistema durante 24 horas (ver Esquema 2).

Además, la formación de CBDA se facilita debido a que el CBD posee un núcleo resorcinol similar, junto con una región monoterpénica y una cadena alquílica. Estos dos grupos funcionales no actúan como atractores de electrones, lo que incrementa la selectividad de la reacción para carboxilar el anillo en el carbono que presenta el dianion, ya que el núcleo resorcinol está sustituido por grupos que no atraen electrones.



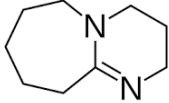
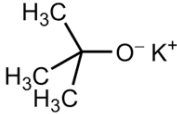
Esquema 1. Mecanismo de reacción para la síntesis de CBDA a partir de CBD.

Debido a la acción de una base en exceso, en este caso el DBU **3a**, el CBD **2a** experimenta una desprotonación de ambos grupos hidroxilo, lo que da lugar al dianión **2b** y la base protonada **3b**. El dianion generado sufre resonancia **2c**, y realiza una reacción de sustitución electrofílica aromática con el CO₂ en el carbono 4 del anillo aromático, formando el intermedio **1b**. En medio ácido el intermedio **1b** se protona, resultando en la producción de CBDA **1a**.

Las bases seleccionadas para llevar a cabo la síntesis de CBDA, se eligieron en función de su valor de pK_a, buscando aquellas con un valor alto, ya que esto favorece la desprotonación

del CBD, necesaria para la formación del dianion intermedio. Las bases empleadas con los valores de su pKa se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Bases empleadas en la síntesis de CBDA.

Abreviatura	Nombre	Estructura	pKa
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno		24
<i>t</i> -BuOK	Terc-butóxido de potasio		15
NaH	Hidruro de sodio	Na^+H^-	35

Se variaron las equivalencias de la base usada en cada ensayo de reacción, manteniendo constante la cantidad de CBD en todos los casos. La elección del solvente se basó en la solubilidad del CBD y la base a temperatura ambiente. Para los ensayos con *t*-butóxido, se utilizó el dimetilsulfóxido (DMSO), mientras que en los demás se optó por ACN. Estas elecciones, se fundamentaron en que ambos son solventes aproticos, evitando la introducción temprana de protones en el sistema.

En cuanto al uso de metales como catalizadores, su selección se basó en la literatura y en la disponibilidad. Se esperaba que estos metales formaran complejos de coordinación (ver Figura 3), lo que aumentaría la tasa de interacción entre el carbono 4 aniónico del núcleo resorcinol y el dióxido de carbono, generando así una mayor producción de CBDA en la reacción.

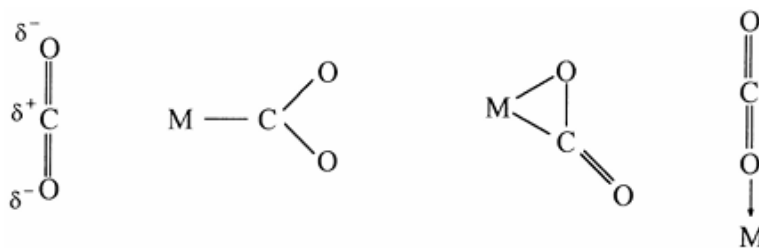


Figura 2. Posibles modos de coordinación metales con CO₂.¹⁷

La Tabla 3 presenta los rendimientos de CBDA obtenidos en los diferentes ensayos de síntesis, mostrando una variabilidad significativa en los resultados. En los ensayos con *t*-BuOK como base, los rendimientos fueron de 7.3% y 0.8%. Por otro lado, los ensayos con NaH resultaron en rendimientos muy bajos, alcanzando solo 0.3% y sin resultados en uno de los casos. La inclusión de metales como catalizadores en combinación con DBU tampoco mostró resultados positivos, ya que los ensayos con Ni y Zn no produjeron CBDA, mientras que el uso de Mg como catalizador con diferentes equivalentes dio lugar a rendimientos aún más bajos, alcanzando solo 2.5% en el mejor de los casos.

Tabla 3. Rendimiento de CBDA obtenido en los diferentes ensayos de reacción de síntesis de CBDA

Ensayo	Base (Equivalentes)	Metal (Equivalentes)	Solvente	Rendimiento (%)
1	<i>t</i> -BuOK (3.5)	-	DMSO	7.3
2	<i>t</i> -BuOK (4.4)	-	DMSO	0.8
3	NaH (1.5)	-	ACN	Sin resultados
4	NaH (3.5)	-	ACN	0.3
5	DBU (5)	Ni (5)	ACN	Sin resultados
6	DBU (5)	Zn (5)	ACN	Sin resultados
7	DBU (5)	Mg (5)	ACN	2.5
8	DBU (5)	Mg (10)	ACN	0.6
9	DBU (5)	Mg (15)	ACN	0.2

A partir de los resultados presentados en la Tabla 3, el *t*-BuOK se considera una base viable para la síntesis de CBDA, ya que su rendimiento sugiere que puede facilitar la formación de un dianión en la molécula de CBD. Sin embargo, es necesario explorar diferentes

equivalencias y la posibilidad de incorporar un metal como cocatalizador para mejorar la eficiencia de la reacción.

En contraste, el NaH no generó resultados positivos, lo que se atribuye a su baja estabilidad en condiciones ambientales, ya que su alta reactividad con la humedad requiere un ambiente inerte para llevar a cabo la reacción. Esta limitación contribuyó a los resultados insatisfactorios observados en los ensayos 3 y 4. En lo que respecta al uso de DBU se observó una producción mínima de CBDA al emplear magnesio, alcanzando un Rf de 0.33 como se ilustra en la Figura 3 (anexos). Este resultado es particularmente relevante, ya que, en proyectos anteriores del grupo de investigación se realizaron ensayos con mayor número de equivalentes de DBU sin la adición de magnesio.

Ahora bien, al incorporar magnesio en este proyecto, se logró evidenciar la producción de CBDA, aunque en cantidades reducidas. Por otro lado, los ensayos realizados con Zinc y Níquel, como cocatalizadores, no mostraron evidencia de producción de CBDA, lo que sugiere que estos metales no son suficiente para incidir positivamente en el rendimiento de la reacción.^{20, 21} La falta de actividad catalítica en estos casos puede estar relacionada con las propiedades químicas específicas de los metales y su capacidad para formar complejos de coordinación con el CO₂. La estabilidad y la naturaleza de estos complejos son fundamentales; si no son suficientemente estables, no podrán contribuir de manera efectiva a la reacción.

Comparando los rendimientos de todos los ensayos, ninguno superó el 31% y el 35.5% reportado en la literatura para la síntesis de CBDA, lo que indica que aún se requiere optimización en los métodos utilizados para alcanzar rendimientos más altos. Es fundamental investigar en detalle las propiedades químicas de los metales utilizados y su capacidad para formar estos complejos de coordinación estables. Además, se debe considerar la susceptibilidad del CBDA a degradarse, incluso a temperatura ambiente, el tipo de solvente y condiciones de reacción, podría ser clave para maximizar los rendimientos y minimizar la degradación del producto.

3. Conclusiones

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran que los porcentajes de rendimiento en la síntesis de CBDA no fueron significativos en comparación con estudios previos realizados por nuestro grupo. A pesar de ello, se logró cumplir parcialmente con los objetivos, ya que se evaluó la eficacia de diferentes bases orgánicas y se caracterizaron los productos obtenidos mediante técnicas instrumentales, generando información relevante sobre las limitaciones del proceso con las bases estudiadas. Asimismo, la evaluación del efecto de las bases orgánicas seleccionadas en la reacción de Kolbe-Schmitt para la síntesis de CBDA, permitió identificar áreas clave para la mejora del proceso. Sin embargo, la optimización del rendimiento y la selectividad sigue siendo un desafío pendiente. Por lo que, se plantea la necesidad de continuar explorando el uso de superbases orgánicas, como DBN, TMG y TBD, debido a su similitud estructural y de pKa con el DBU, ya que podrían ofrecer mejoras significativas en los resultados. Por último, quedan abiertas preguntas sobre la influencia de variables la evaluación de diferentes equivalencias del Terc-butóxido de potasio, como base viable para la síntesis de CBDA, además de su posible combinación con metales para la activación del dióxido de carbono y el uso de nano partículas metálicas y/o moléculas metálicas más grandes para generar los complejos de coordinación con el CO₂. Estos aspectos podrían abordarse en futuros proyectos, permitiendo desarrollar metodologías más eficientes para la producción de CBDA.

4. Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que contribuyeron de diversas maneras a la realización de este proyecto. A mis tutores, por su invaluable guía, paciencia y dedicación. Su experiencia y compromiso fueron fundamentales para superar los retos que enfrenté y para dar forma a esta investigación. Gracias por compartir su conocimiento y por motivarme a alcanzar un nivel académico más alto. A mi familia, por ser mi principal pilar de apoyo. Sus palabras de aliento, comprensión y confianza en mis capacidades me dieron la fuerza para continuar en momentos difíciles. Este logro también es suyo, pues sin su amor incondicional este proyecto no habría sido posible. A mis amigos, quienes con su compañía y apoyo emocional me recordaron la importancia de tomar pausas

y recargar energías. Gracias por estar siempre dispuestos a escucharme, animarme y celebrar cada pequeño avance conmigo. Finalmente, a mis profesores, por haberme brindado las herramientas académicas y prácticas necesarias para desarrollar este proyecto. Su dedicación a la enseñanza y su ejemplo profesional han sido una fuente constante de inspiración.

5. Referencias bibliográficas

1. Crocq, M. A. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci* **22**, 223–228 (2020).
2. Murillo-Rodriguez, E., Pandi-Perumal, S. R. & Montii, J. M. *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology* <http://www.springer.com/series/5584> (2019).
3. Govindarajan, R. K. *et al.* Biosynthesis of Phytocannabinoids and Structural Insights: A Review. *Metabolites* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.3390/metabo13030442> (2023).
4. Tahir, M. N., Shahbazi, F., Rondeau-Gagné, S. & Trant, J. F. The biosynthesis of the cannabinoids. *Journal of Cannabis Research* vol. 3 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00062-4> (2021).
5. Pose, S. *et al.* Treatment with high CBDA cannabis Sativa extract reverts autistic-like phenotypes differentially between sexes in two ASD mice models. *IBR Neuroscience Reports* **15**, (2024).
6. Kleinhenz, M. D. *et al.* Short term feeding of industrial hemp with a high cannabidiolic acid (CBDA) content increases lying behavior and reduces biomarkers of stress and inflammation in Holstein steers. *Sci Rep* **12**, (2022).
7. Goerl, B., Watkins, S., Metcalf, C., Smith, M. & Beenhakker, M. Cannabidiolic acid exhibits entourage-like improvements of anticonvulsant activity in an acute rat model of seizures. *Epilepsy Res* **169**, (2021).
8. Vigli, D., Cosentino, L., Pellas, M. & De Filippis, B. Chronic Treatment with Cannabidiolic Acid (CBDA) Reduces Thermal Pain Sensitivity in Male Mice and Rescues the Hyperalgesia in a Mouse Model of Rett Syndrome. *Neuroscience* **453**, 113–123 (2021).
9. Babayeva, M., Assefa, H., Basu, P. & Loewy, Z. Autism and associated disorders: cannabis as a potential therapy. *Frontiers in Bioscience - Elite* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.31083/j.fbe1401001> (2022).
10. Kim, J. *et al.* The Cannabinoids, CBDA and THCA, Rescue Memory Deficits and Reduce Amyloid-Beta and Tau Pathology in an Alzheimer’s Disease-like Mouse Model. *Int J Mol Sci* **24**, (2023).

11. Gao, B. C. *et al.* Direct de/carboxylation of cannabidiolic acid (CBDA) and cannabidiol (CBD) from hemp plant material under supercritical CO₂. *J Asian Nat Prod Res* (2024) doi:10.1080/10286020.2024.2345825.
12. Moreno, T., Dyer, P. & Tallon, S. Cannabinoid Decarboxylation: A Comparative Kinetic Study. *Ind Eng Chem Res* **59**, 20307–20315 (2020).
13. Al Ubeed, H. M. S., Bhuyan, D. J., Alsherbiny, M. A., Basu, A. & Vuong, Q. V. A Comprehensive Review on the Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Cannabis. *Molecules* vol. 27 Preprint at <https://doi.org/10.3390/molecules27030604> (2022).
14. Zheljazkov, V. D., Noller, J. S., Maggi, F. & Dale, R. Terpenes and Cannabinoids Yields and Profile from Direct-Seeded and Transplanted CBD- Cannabis sativa. *J Agric Food Chem* **70**, 10417–10428 (2022).
15. Luo, J., Preciado, S., Xie, P. & Larrosa, I. Carboxylation of Phenols with CO₂ at Atmospheric Pressure. *Chemistry - A European Journal* **22**, 6798–6802 (2016).
16. Sadamitsu, Y., Okumura, A., Saito, K. & Yamada, T. Kolbe-Schmitt type reaction under ambient conditions mediated by an organic base. *Chemical Communications* **55**, 9837–9840 (2019).
17. Yin, X. & Moss, J. R. *Recent Developments in the Activation of Carbon Dioxide by Metal Complexes. Coordination Chemistry Reviews* vol. 181 (1999).
18. Mechoulam, R. & Ben-Zvi, Z. Carboxylation of resorcinols with methylmagnesium carbonate. Synthesis of cannabinoid acids. (1969).
19. Agudelo, M., Enriquez, D. & Perez, R. L. *Nuevo Enfoque Para La Síntesis de Ácido Cannabidiólico a Partir de Cannabidiol Purificado de Cannabis Sativa.* (2023).
20. Vogt, C. *et al.* Understanding carbon dioxide activation and carbon–carbon coupling over nickel. *Nat Commun* **10**, (2019).
21. Hazari, N., Iwasawa, N. & Hopmann, K. H. Organometallic Chemistry for Enabling Carbon Dioxide Utilization. *Organometallics* vol. 39 1457–1460 Preprint at <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.0c00229> (2020).

6. Anexos

Anexo A.



Figura 2. Placa cromatográfica del ensayo de descarboxilación de CBD utilizando DBU y 5 equiv. de Mg

Anexo B. Curva de calibración CBDA

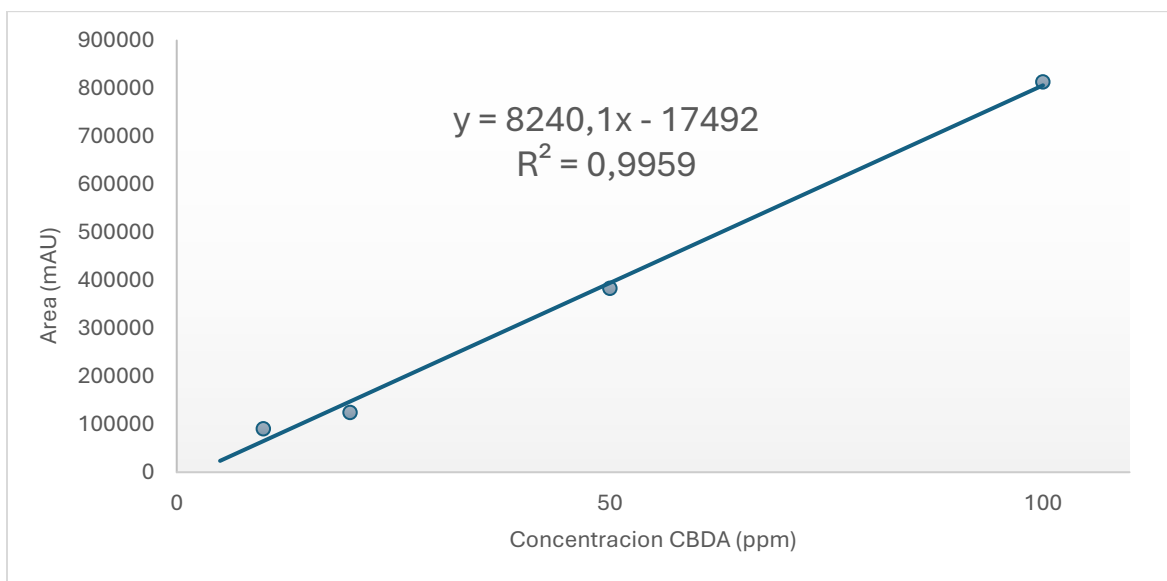


Figura 3. Curva de calibración CBDA.

Anexo C. Cromatogramas

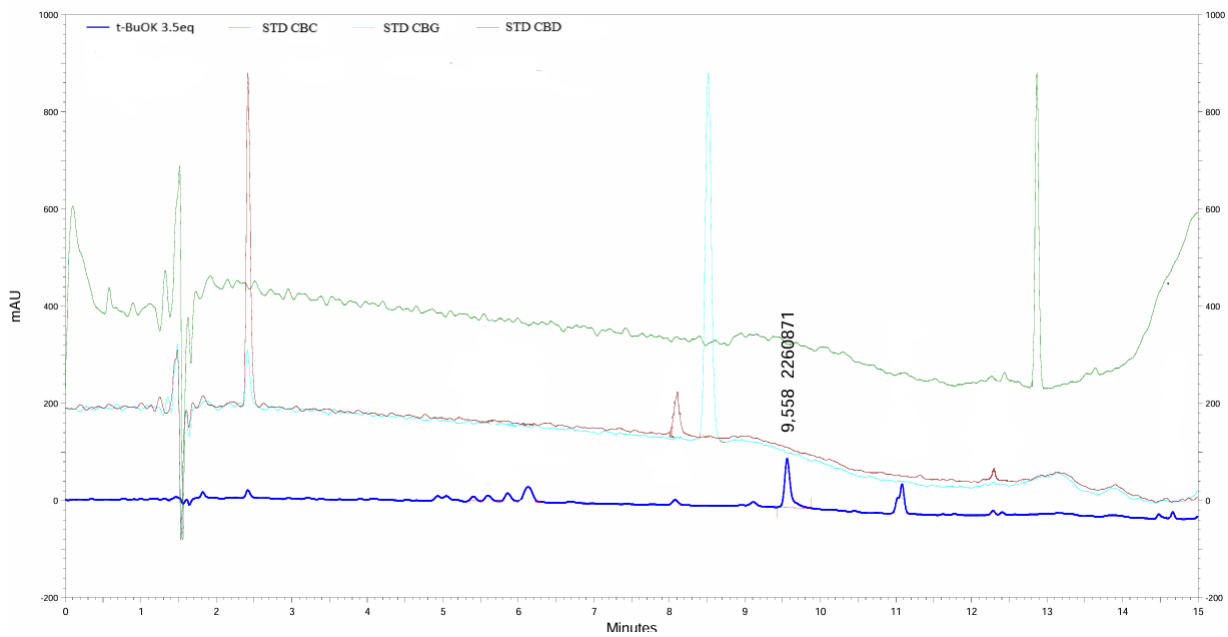


Figura 4. Cromatograma ensayo de *t*-BuOK 3.5 equiv.

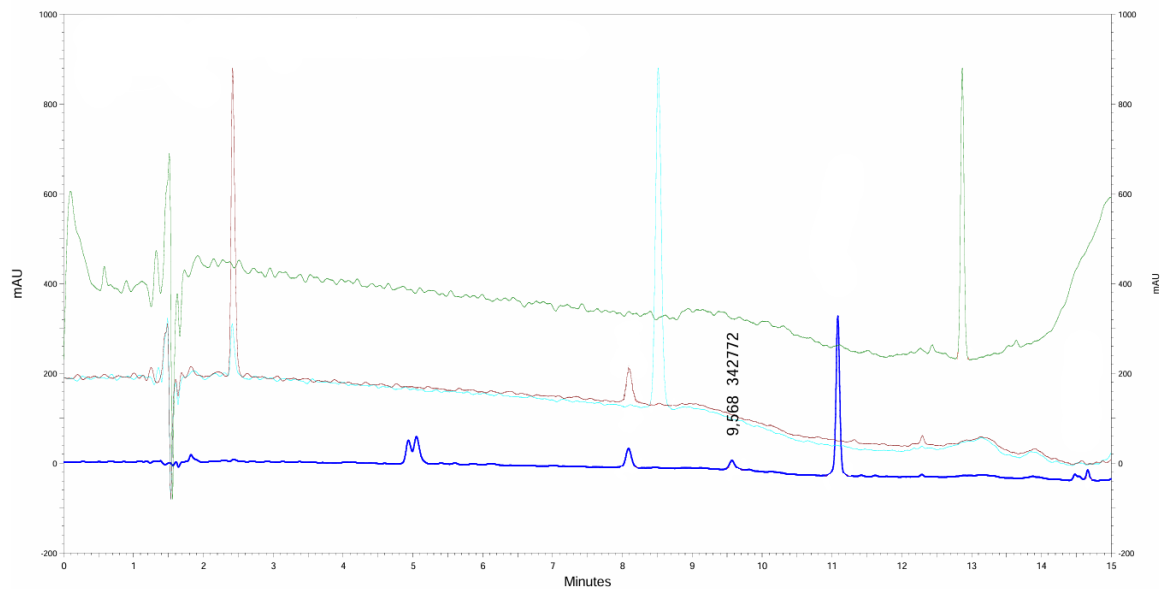


Figura 5. Cromatograma ensayo de *t*-BuOK 4.4 equiv.

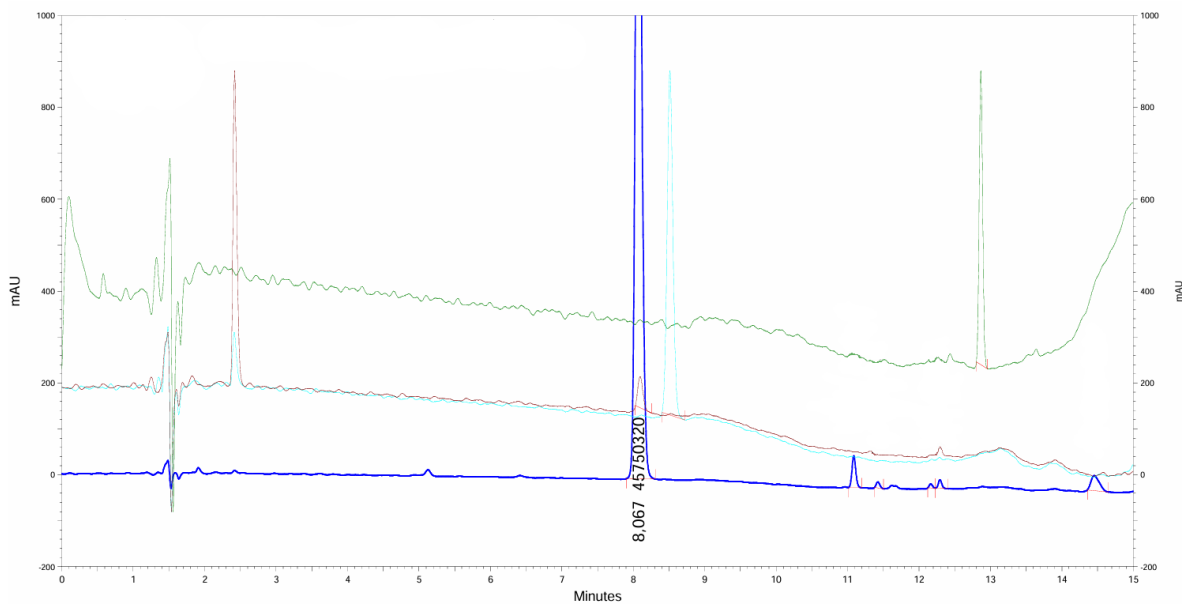


Figura 6. Cromatograma ensayo de NaH 1.5 equiv.

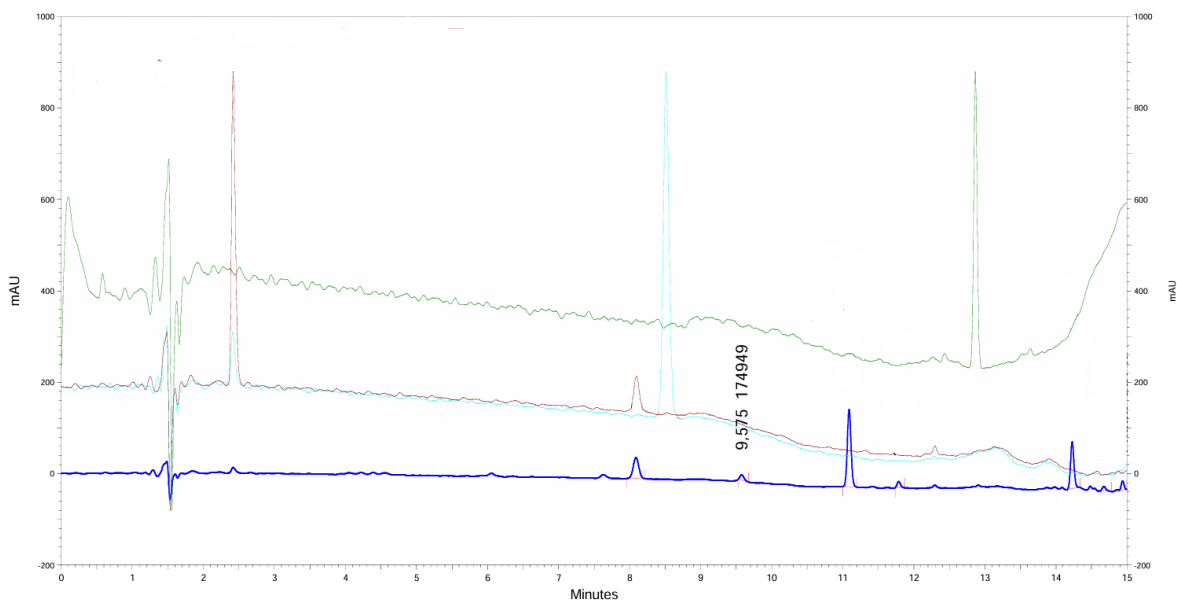


Figura 7. Cromatograma ensayo de NaH 3.5 equiv.

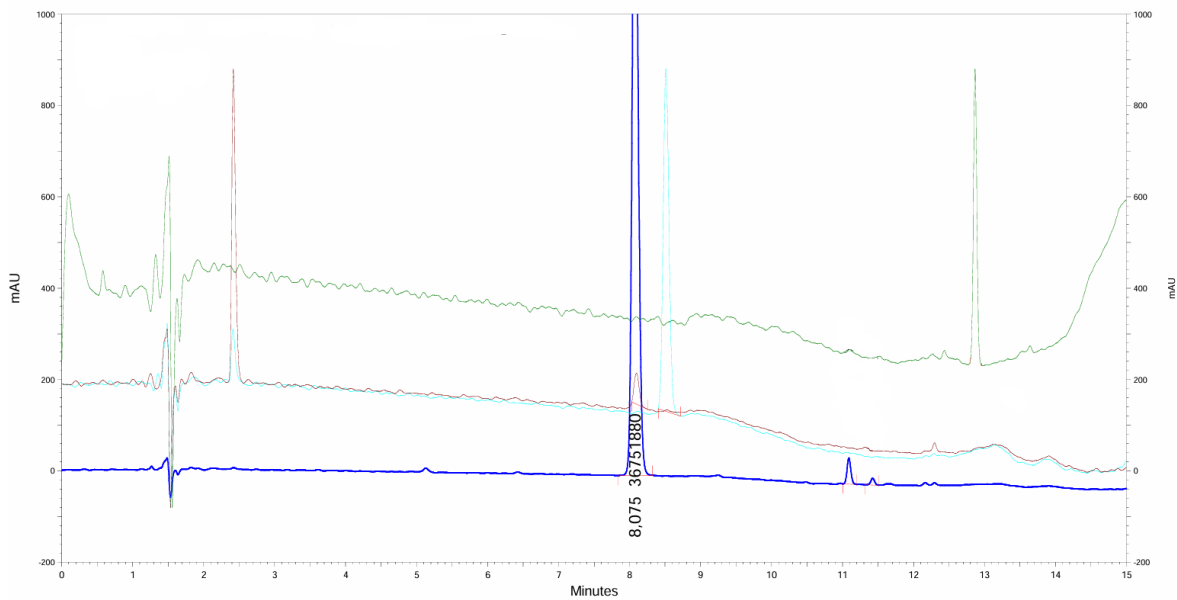


Figura 8. Cromatograma ensayo de DBU 5 equiv, Níquel 5 equiv.

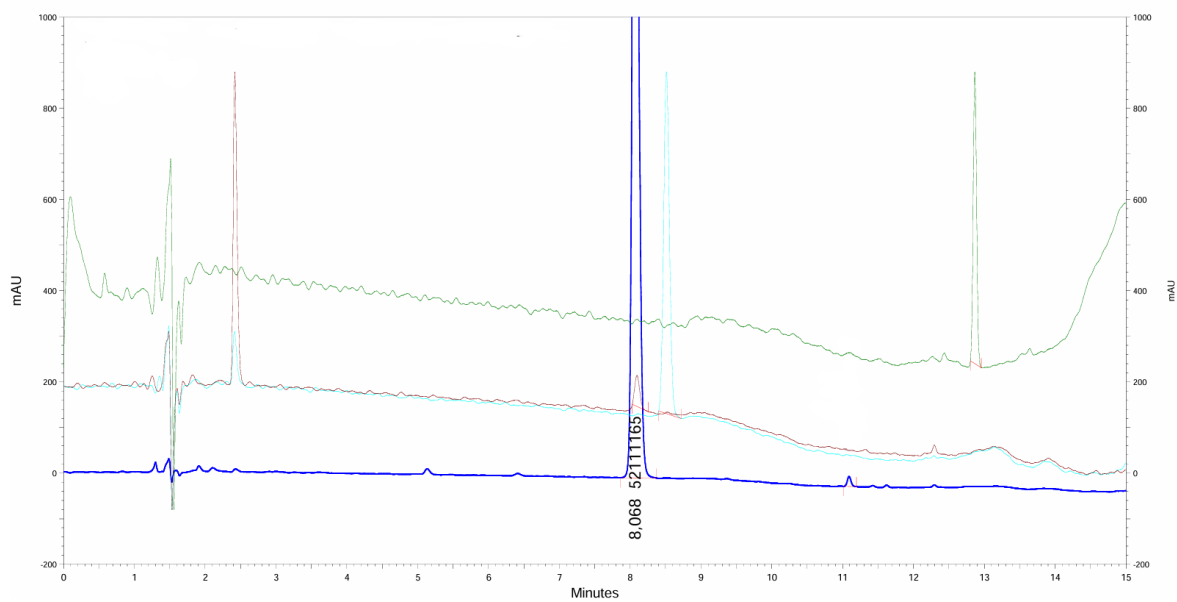


Figura 9. Cromatograma ensayo de DBU 5 equiv, Zinc 5 equiv.

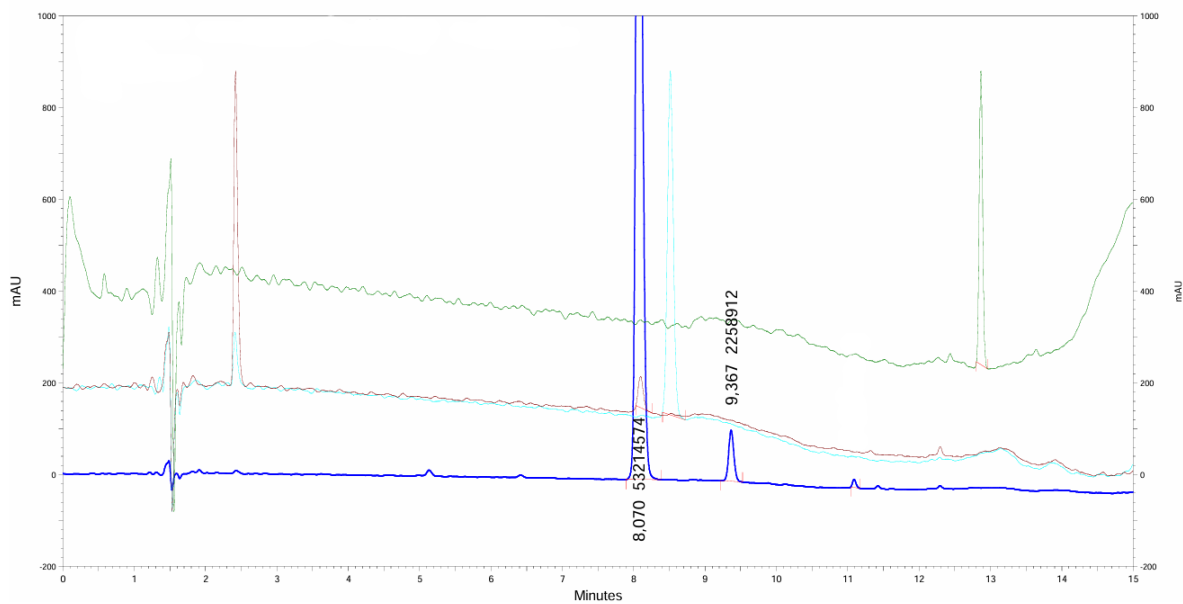


Figura 10. Cromatograma ensayo de DBU 5 equiv, Magnesio 5 equiv

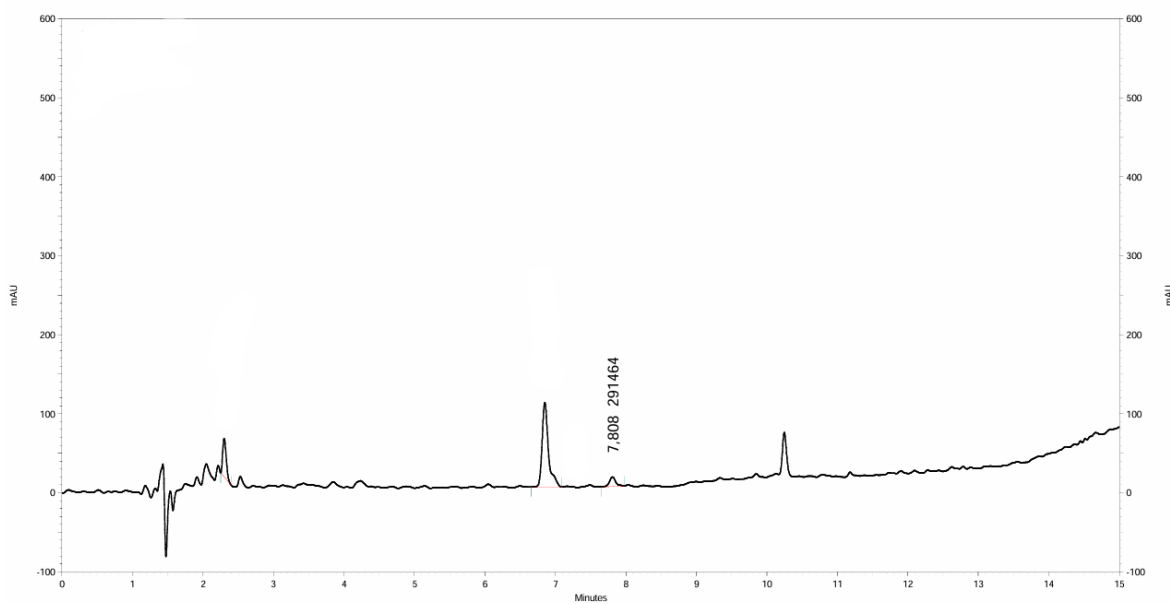


Figura 11. Cromatograma ensayo de DBU 5 equiv, Magnesio 10 equiv

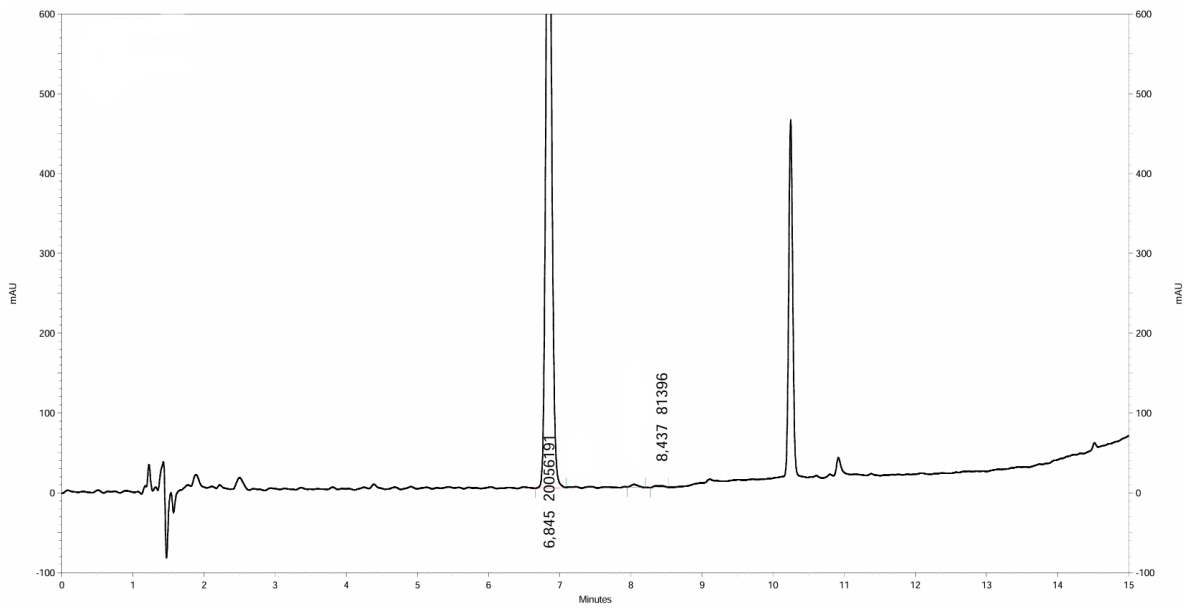


Figura 12. Cromatograma ensayo de DBU 5 equiv, Magnesio 15 equiv.