

EVALUACIÓN DE CATALIZADORES BRØNSTED-LOWRY  
EN LA SÍNTESIS DE CANNABIGEROL (CBG)

Alejandro Santacruz Barona

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE INGENIERIA DISEÑO Y CIENCIAS APLICADAS

Química Farmacéutica

Santiago de Cali, Valle del Cauca

2024

EVALUACIÓN DE CATALIZADORES BRØNSTED-LOWRY  
EN LA SÍNTESIS DE CANNABIGEROL (CBG)

Alejandro Santacruz Barona

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR A QUÍMICO FARMACÉUTICO

Tutora: Ruby Lizeth Pérez Muñoz, Ph. D.

Tutor: Diego Javier Enríquez Valencia, MSc.

Santiago de Cali, Valle del Cauca

2024

## AVAL PARA LA ENTREGA DE PDG II

Firma del asesor 1:

*Ruby Lizeth Pérez M*

---

Ruby Lizeth Pérez Muñoz

Firma del asesor 2:

*Diego Enríquez*

---

Diego Javier Enríquez Valencia

Firma del estudiante:

*Alejandro S.*

---

## Resumen

La poca disponibilidad de cannabigerol (CBG) y los bajos rendimientos en las reacciones sintéticas han limitado las investigaciones sobre sus potenciales efectos terapéuticos. Este estudio se propuso evaluar el impacto de catalizadores ácidos tipo Brønsted-Lowry en la síntesis de CBG (**1**), explorando diversas condiciones de reacción. Se llevó a cabo la alquilación de olivetol (**2**) con geraniol (**3**) utilizando ácido p-toluenosulfónico (TsOH), ácido clorhídrico (HCl) y ácido trifluoroacético (TFA) como catalizadores. Los resultados indicaron que los catalizadores ácidos tipo Brønsted-Lowry efectivamente promueven la síntesis de CBG, lo cual está estrechamente relacionado con su valor de pKa. De igual forma, pudo observarse que las condiciones de estequiometría y temperatura afectan de diferentes maneras y proporciones a cada uno de los catalizadores evaluados. Destacadamente, el uso de HCl con 0.8 equiv. a 35 °C resultó en un rendimiento notable del 6.07%, lo cual es significativo dado que hay poca información previa sobre el uso de este ácido como catalizador en la síntesis de CBG.

**Palabras clave:** Cannabis, cannabigerol, ácidos Brønsted-Lowry, olivetol, geraniol.

## 1. Introducción

El género *Cannabis*, perteneciente a la familia *Cannabaceae*, solía ser clasificado en tres subespecies: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*. Sin embargo, actualmente, tanto *C. indica* como *C. ruderalis* son consideradas variantes de *C. sativa*<sup>1</sup>. Esta especie ha adquirido gran relevancia por sus potenciales aplicaciones en el área medicinal, industrial y de uso recreativo. *C. sativa* contiene más de 500 compuestos químicos, incluyendo terpenos, flavonoides, alcaloides y cannabinoides. De estos últimos, se han identificado más de 100, organizados en 11 subclases que comparten una estructura química basada en una cadena terpenofenólica de 21 carbonos<sup>2</sup>.

Los cannabinoides se dividen en tres subgrupos: endocannabinoides, cannabinoides sintéticos y fitocannabinoides<sup>3</sup>. Entre los cuales, el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) han sido objeto de un intenso estudio debido a sus propiedades psicoactivas y antiinflamatorias, respectivamente<sup>4</sup>. Sin embargo, otro cannabinoide que

demuestra un prometedor potencial terapéutico es el CBG<sup>5</sup>. Este cannabinoide no psicoactivo se forma mediante la unión de la porción geranil del geranilpirofosfato con el ácido olivetólico y desempeña un papel crucial como precursor biosintético de los principales fitocannabinoides<sup>3</sup>.

El CBG ha demostrado efectos prometedores en estudios *in vitro*, de los cuales se destaca su capacidad para prevenir la pérdida neuronal y favorecer la recuperación de habilidades motoras alteradas por distonía<sup>6</sup>. Asimismo, se ha identificado su capacidad antineoplásica, con la reducción de la viabilidad de las células de glioblastoma, un tipo de tumor caracterizado por ser altamente agresivo<sup>7</sup>. De igual manera, el CBG exhibe un potencial efecto antibiótico contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina<sup>8</sup>. Sin embargo, su investigación es bastante limitada, debido a su baja concentración en la planta de Cannabis<sup>9</sup>, y al predominio de estudios centrados en el CBD y el THC.<sup>3</sup>

Como alternativa a la baja cantidad de CBG producida por su ruta biosintética, se han explorado alternativas de síntesis química. La primera de estas fue reportada en 1964 por Gaoni y Mechoulam, quienes condensaron **2** y **3** en presencia de decalina durante 36 horas<sup>10</sup>. En 1969, el mismo equipo obtuvo un rendimiento del 52% empleando diclorometano (DCM) y TsOH<sup>11</sup>. Otros intentos posteriores fueron reportados; no obstante, los rendimientos obtenidos fueron insatisfactorios. Recientemente, en 2021, un grupo de investigación de la Universidad de Cornell reportó un rendimiento del 81% mediante un procedimiento de múltiples pasos que involucraba una cicloadición en tándem Diels-Alder/retro-Diels-Alder<sup>12</sup>. A pesar de presentar un alto rendimiento, dicho procedimiento es considerado poco práctico, debido a la gran cantidad de tiempo y reactivos necesarios para llevarse a cabo, lo que conlleva a su vez, a un incremento de costos y dificultad de reproducibilidad.

Teniendo en cuenta las limitaciones de las síntesis reportadas, este proyecto se propuso evaluar el efecto de diferentes catalizadores ácidos tipo Brønsted-Lowry sometidos a diversas variables de reacción, como la relación estequiométrica y la temperatura. Con el propósito de identificar el efecto que tienen estos factores en el proceso de síntesis de CBG y, de esta manera, poder incrementar su eficiencia.

## **2. Metodología**

### **2.1 Procedimientos generales, materiales e instrumentación**

Los reactivos del proyecto se adquirieron de diversas varias fuentes comerciales. El olivetol, con una pureza del 99%, proporcionado por Chongqing Chemdad Co., Ltd, mientras que el geraniol (92% de pureza) suministrado por Materias Primas y Derivados S.A.S., en una mezcla de isómeros E/Z (60:40). Los catalizadores ácidos fueron obtenidos diferentes proveedores. Los solventes fueron secados siguiendo el procedimiento estándar.

La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó con placas de aluminio recubiertas con gel de sílice 60 F<sub>254</sub> de Aldrich, utilizando una fase móvil de hexano-acetato de etilo en proporción (70:30). Para la cromatografía en columna (CC), se empleó gel de sílice 60 con partículas de 0.015 mm a 0.040 mm, usando heptano y acetato de etilo (80:20).

La concentración de muestras se llevó a cabo con un rotavaporador Heidolph Basis Hei-VAP HL acoplado a una bomba de vacío, generando un vacío de 60-70 mbar y utilizando agua tipo 2 a 40 °C como sistema de calentamiento.

Para el análisis cuantitativo y cualitativo, se utilizó cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) con un cromatógrafo Merck-Hitachi y un detector DAD a 222 nm. La columna utilizada fue Kinetex® C18 (2.6 μm, 150 mm x 4.60 mm). Las fases móviles fueron: A) solución acuosa con 0.1% de ácido fórmico y B) metanol HPLC con 0.05% de ácido fórmico, aplicando un gradiente de 77-98% de fase B a una velocidad de flujo de 1 mL/min, durante 17 minutos.

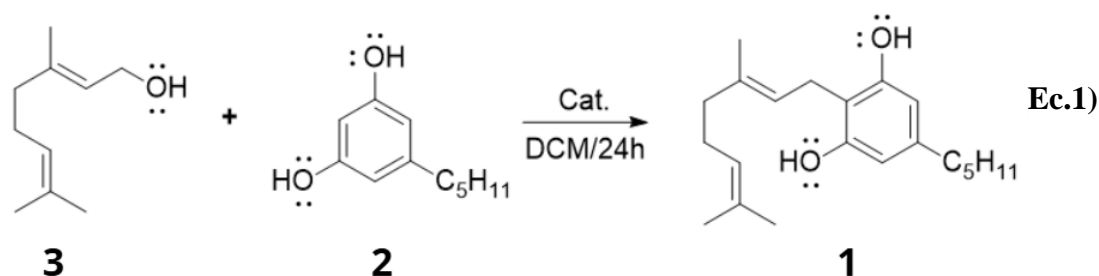
### **2.2 Procedimiento general para síntesis de CBG.**

Después de purificar **3** mediante CC, se llevaron a cabo los ensayos de síntesis de **1**, tomando como referencia la patente WO2020077153A<sup>13</sup> titulada “Síntesis de cannabigerol”. Para ello, se disolvieron **2** (55.14 mg, 1 equiv, 0.3059 mmol) y **3** (47.19 mg, 1 equiv, 0.3059 mmol) en diclorometano (5 mL) en un balón de tres bocas. Posteriormente se añadió el catalizador (TsOH, HCl o TFA) cuya cantidad variaba dependiendo del ensayo a realizar. La reacción

se mantuvo a temperatura entre 24 °C o 35 °C, dependiendo del ensayo. La reacción se agitó constantemente por un período de 24 h, realizando un seguimiento de la reacción por TLC a intervalos de (0, 1, 2, 5, 12, 17 y 24 horas). Luego, la mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) y el crudo se extrajo con hexano grado HPLC (5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para su posterior evaluación por HPLC.

### 3. Resultados y discusión

A continuación, se presentan los rendimientos obtenidos en la síntesis del compuesto **1**, utilizando diversos catalizadores bajo distintas condiciones de reacción. Todas las TLC de estos ensayos muestran en el carril de reacción una banda con un factor de retención (**R<sub>f</sub>**) similar al estándar de **1** (**R<sub>f</sub>** = 0.70) (Anexo 1, 2 y 3). Los resultados de los ensayos realizados de acuerdo con la ecuación general **Ec.1** detallados en la **Tabla 1**, permiten evaluar la eficacia de cada catalizador en el proceso de formación de **1**.

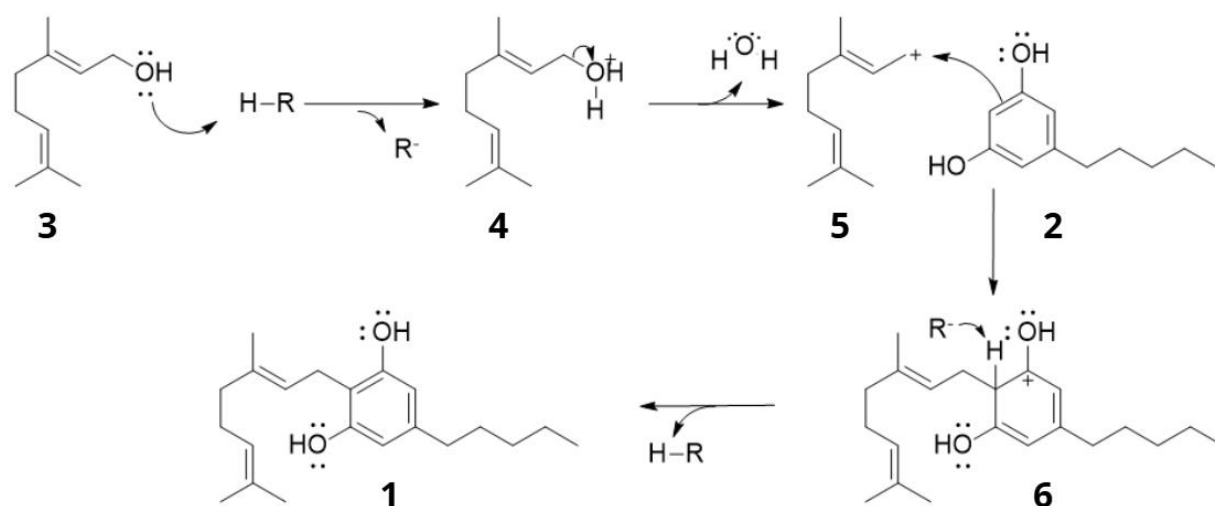


**Tabla 1.** Rendimiento de ensayos para síntesis de CBG.

# Ensayo	Catalizador	Proporción (equivalentes)	T (°C)	Rendimiento (%)
1	TsOH	1:0.1	Amb	10.71
2	TsOH	1:0.050	35°C	0.52
3	TsOH	1:0.050	Amb	0.37
4	TsOH	1:0.025	Amb	3.65
5	TsOH	1:0.025	35°C	2.15
6	HCl	1:0.4	35°C	2.82
7	HCl	1:0.4	Amb	1.35
8	HCl	1:0.8	Amb	1.24
9	HCl	1:0.8	35°C	6.07
10	TFA	1:0.4	Amb	0.16

11	TFA	1:0.8	Amb	3,52
12	TFA	1:0.4	35°C	2.70
13	TFA	1:0.8	35°C	1.92

Los catalizadores tipo Brønsted-Lowry empleados en esta investigación, capaces de donar protones<sup>14</sup>, favorecen la formación de **1**, al protonar el grupo funcional alcohol de **3**, lo que lo convierte en un buen grupo saliente. Esta transformación genera carbocatión alílico (**5**), que es atacado por el anillo aromático de **2** a través de una sustitución electrofílica, resultando en la formación del compuesto **1** (ver Esquema 1).



**Esquema 1.** Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de **1**.

El análisis de los ensayos realizados para la síntesis del compuesto **1** revela información importante sobre la eficacia de los catalizadores utilizados, así como la influencia de la proporción y la temperatura en los rendimientos obtenidos. El ensayo con TsOH ( $pK_a = -6.3$ ) en la proporción de 1:0.1 (ensayo 1) mostró el rendimiento más alto (10.71%), sugiriendo que esta proporción es óptima para la síntesis del compuesto **1**. En contraste, los ensayos con proporciones más bajas (ensayos 2-5) presentan rendimientos significativamente menores, evidenciando que una mayor cantidad de catalizador es necesaria para mejorar la reacción. Para HCl ( $pK_a = -7.0$ ), el ensayo 9 (1:0.8 a 35°C) mostró un rendimiento notable (6.07%), lo que indica que la combinación de una mayor proporción de catalizador y temperatura elevada favorece la reacción como se esperaría según lo reportado en la patente WO2020077153A1<sup>13</sup>.

La temperatura parece tener un efecto positivo en algunos casos. Por ejemplo, el ensayo 9 con HCl a 35°C mostró un rendimiento superior en comparación con ensayos similares a temperatura ambiente (ensayos 7 y 8). Sin embargo, el aumento de temperatura no siempre resulta en mejores rendimientos, como se observa en los ensayos 11 y 13 con TFA ( $pK_a = 0.23$ ), donde los rendimientos fueron bajos independientemente de la temperatura. Al comparar los catalizadores HCl y TsOH parecen ser más efectivos que TFA en las condiciones evaluadas. En particular, HCl muestra rendimientos competitivos, especialmente a temperaturas más altas.

Es importante mencionar que la presencia de subproductos es evidente en todos los ensayos, lo que afecta negativamente los rendimientos. Esto es consistente con la observación de que los reactivos no se consumieron completamente en el tiempo establecido de 24 horas (Anexos 1, 2 y 3).

El análisis sugiere que la elección del catalizador, la proporción utilizada y la temperatura son factores críticos que afectan la eficacia de la síntesis del compuesto **1**. Los resultados indican que el valor de  $pK_a$  de TsOH y HCl favorecen la reacción al facilitar la protonación del compuesto **3**, ya que un menor valor de  $pK_a$  indica un mayor coeficiente de disociación y, por lo tanto, una mayor tendencia a donar protones<sup>15</sup>. Por otro lado, los bajos rendimientos obtenidos con TFA requieren una revisión adicional para optimizar sus condiciones de reacción.

Reiterando la importancia de la elección de variables de reacción, al comparar los resultados obtenidos en este proyecto con la literatura, se evidenció la relevancia de considerar una variable que no fue evaluada: el tiempo de reacción. Esto es significativo, dado que la obtención de los mejores rendimientos con TsOH reportados ronda el 50%, los cuales se lograron a concentraciones de catalizador (1-4%) y temperaturas elevadas, siempre y cuando se emplearan tiempos de reacción cortos (1-5 horas).<sup>13</sup>

Un comportamiento similar ocurrió en el ensayo 1, que, al ser llevado a cabo como una reacción de prueba, tuvo una duración de solo 7 horas y 30 minutos, a diferencia de las 24 horas utilizadas con otros catalizadores. En dicho ensayo, al emplear un porcentaje de catalizador similar (4%) y 24 °C, se obtuvo el mejor rendimiento entre todos los catalizadores. Para comprender el resultado sobresaliente que otorgó la reducción del tiempo

de reacción, es pertinente recordar que la acción conjunta del catalizador y las variaciones en la temperatura favorecen la formación de **1**.<sup>13</sup> Sin embargo, debido a la inespecificidad de la reacción, si esta permanece activa durante demasiado tiempo, es posible que el catalizador empleado y la temperatura también favorezcan la síntesis de subproductos.

La baja especificidad de la reacción puede atribuirse a la posibilidad de que el intermedio alílico **5** sea atacado por múltiples posiciones del anillo aromático de **3**, generando polialquilación y, por ende, múltiples subproductos que disminuyen el rendimiento de síntesis de **1**<sup>16</sup>, como se pudo observar en todos los ensayos. Asimismo, al utilizar **2** en mezcla de isómeros, es posible producir isómeros estructurales, ya que **2** y sus isómeros son precursores comunes en la ruta de múltiples cannabinoides. Esto podría explicar la presencia de estos en varios ensayos, como sucedió en el ensayo 1, donde es posible apreciar en el cromatograma obtenido la presencia de un pico correspondiente al CBC<sup>17</sup>. La optimización de estos parámetros es esencial para mejorar los rendimientos y minimizar la formación de subproductos en futuras investigaciones.

#### **4. Conclusiones**

Los catalizadores ácidos con pKa bajos, como el HCl y TsOH, fueron más efectivos para la síntesis del compuesto **1** en comparación con los pKa altos, como el TFA. El HCl favorece la formación de **1** a 35 °C, independientemente de la proporción utilizada, mientras que TsOH mejora el rendimiento al reducir su proporción sin depender de la temperatura.

La obtención de altos rendimientos con HCl es significativa, dado que hay poca información previa sobre su uso en esta síntesis. Este resultado sugiere la necesidad de futuras investigaciones, incluyendo la evaluación de diferentes solventes y la realización de ensayos en atmósferas inertes para optimizar el proceso y minimizar la degradación de los reactivos.

#### **5. Agradecimientos**

Agradezco a mis tutores Ruby Lizeth y Diego Enríquez por corregir mis errores, apoyarme cuando se presentaban dificultades y proporcionar esa guía profesional y personal que me ayudó a llevar a cabo este arduo trabajo y entregar un proyecto del que me siento orgulloso.

A mi familia, por darme la oportunidad de estudiar la carrera que quería en la universidad que deseaba, por ese sacrificio que realizan todos los días para que yo pueda continuar con mis estudios y convertirme en el profesional que siempre soñé ser. Estaré agradecido toda la vida y pido a Dios que me dé la oportunidad de devolverles el favor.

A mi novia, Sofía Hernández, por ser esa persona que estuvo conmigo en las adversidades y en los logros, por siempre darme palabras de apoyo y motivación sin importar la situación en la que me encontrara, por su ayuda y colaboración con el trabajo, que lo encaminó hacia un nivel mucho más profesional, y por ser la motivación más grande de todos mis proyectos.

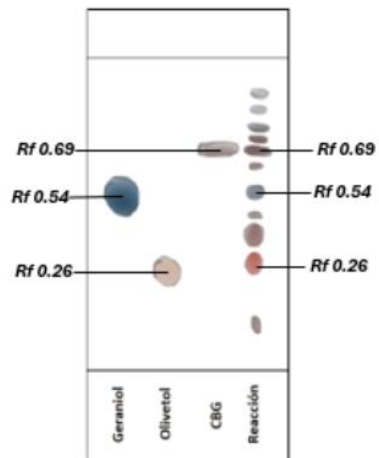
## 6. Bibliografía

1. Gloss, D. An Overview of Products and Bias in Research. *Neurotherapeutics* 12, 731 (2015).
2. Radwan, M. M., Chandra, S., Gul, S. & Elsohly, M. A. Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of Cannabis. *Molecules* 26, (2021).
3. Duggan, P. J. The Chemistry of Cannabis and Cannabinoids. *Aust J Chem* 74, 369–387 (2021).
4. Pagano, C. *et al.* Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol. 23, Page 3344 23, 3344 (2022).
5. Khalsa, J. H. *et al.* Review: Cannabinoids as Medicinals. *Curr Addict Rep* 9, 630–646 (2022).
6. Valdeolivas, S. *et al.* Neuroprotective Properties of Cannabigerol in Huntington's Disease: Studies in R6/2 Mice and 3-Nitropropionate-lesioned Mice. *Neurotherapeutics* 12, 185–199 (2015).
7. Lah, T. T. *et al.* Cannabigerol Is a Potential Therapeutic Agent in a Novel Combined Therapy for Glioblastoma. *Cells* 2021, Vol. 10, Page 340 10, 340 (2021).
8. Farha, M. A. *et al.* Uncovering the Hidden Antibiotic Potential of Cannabis. *ACS Infect Dis* 6, 338–346 (2020).

9. Anokwuru, C. P. *et al.* Cannabigerol: a bibliometric overview and review of research on an important phytocannabinoid. *Phytochemistry Reviews* 2021 21:5 21, 1523–1547 (2022).
10. Turner, C. E., Elsohly, M. A. & Boeren, E. G. Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. *J Nat Prod* 43, 169–234 (1980).
11. Mechoulam, R. & Yagen, B. Stereoselective cyclizations of cannabinoid 1,5 dienes. *Tetrahedron Lett* 10, 5349–5352 (1969).
12. Curtis, B. J. *et al.* Syntheses of Amorfrutins and Derivatives via Tandem Diels-Alder and Anionic Cascade Approaches. *Journal of Organic Chemistry* 86, 11269–11276 (2021).
13. Synthesis of cannabigerol. (2019).
14. Brønsted-Lowry Acids and Bases – Introductory Chemistry – 1st Canadian Edition. <https://opentextbc.ca/introductorychemistry/chapter/bronsted-lowry-acids-and-bases/>.
15. Reijenga, J., van Hoof, A., van Loon, A. & Teunissen, B. Development of methods for the determination of pKa values. *Anal Chem Insights* 8, 53–71 (2013).
16. WO2020249184A1 - Synthesis and purification of cannabigerol and its application - Google Patents. <https://patents.google.com/patent/WO2020249184A1/en>.
17. Uivarosi, V., Vandamme, T., Alfei, S., Schito, G. C. & Schito, A. M. Synthetic Pathways to Non-Psychotropic Phytocannabinoids as Promising Molecules to Develop Novel Antibiotics: A Review. *Pharmaceutics* 2023, Vol. 15, Page 1889 15, 1889 (2023).

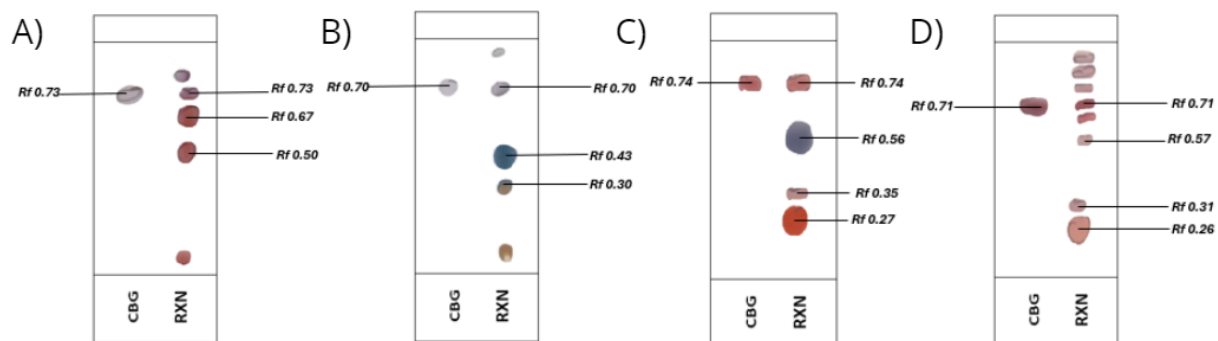
## 8. Anexos

### Anexo 1. Ensayo de prueba empleando TsOH



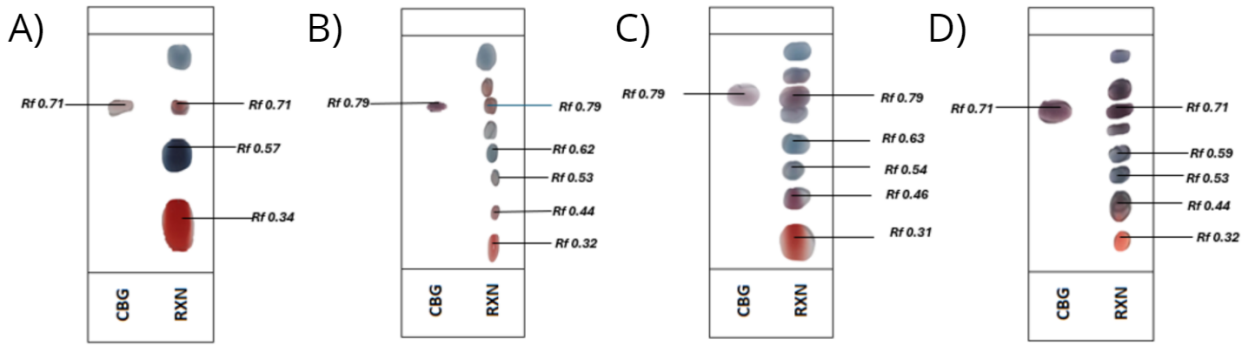
**Figura 1.** Seguimiento por TLC. Ensayo 1

## Anexo 2. Ensayos con TsOH



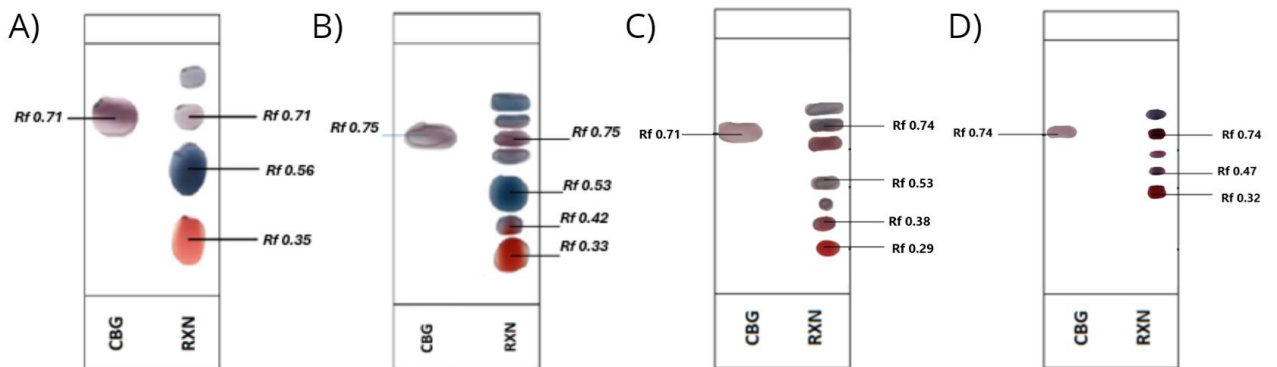
**Figura 2.** Seguimiento por TLC. Ensayo con TsOH. **A** ensayo 2; **B** ensayo 3; **C** ensayo 4; **D** ensayo 5.

## Anexo 3. Ensayos con HCl



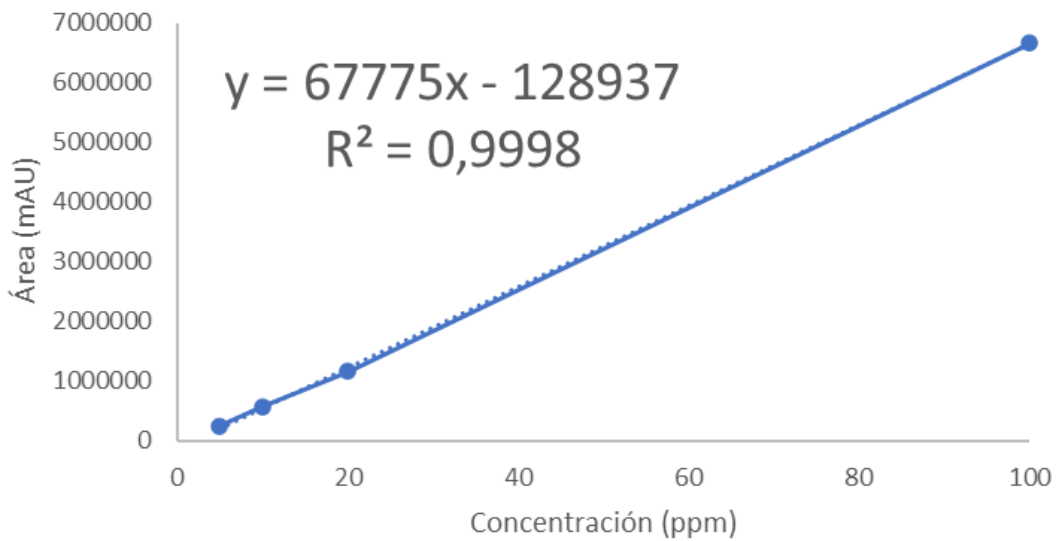
**Figura 3.** Seguimiento por TLC. **A** ensayo 6; **B** ensayo 7; **C** ensayo 8; **D** ensayo 9.

#### Anexo 4. Ensayos con TFA

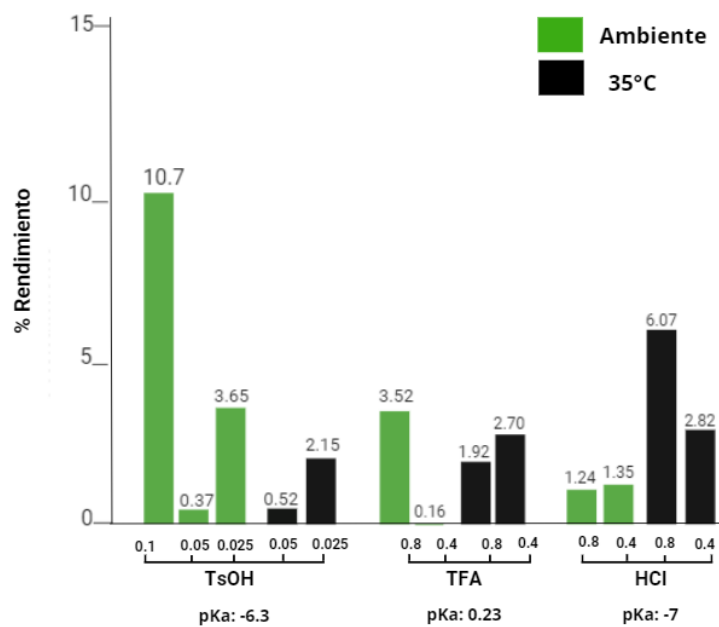


**Figura 4.** Seguimiento por TLC. **A** ensayo 10; **B** ensayo 11; **C** ensayo 12; **D** ensayo 13.

#### Anexo 5. Curva de calibración



**Figura 5.** Curva de calibración empleada para cuantificación de CBG.



**Figura 6.** Variación del rendimiento en la síntesis de 1 según condiciones de reacción.

## Anexo 7: Cromatogramas

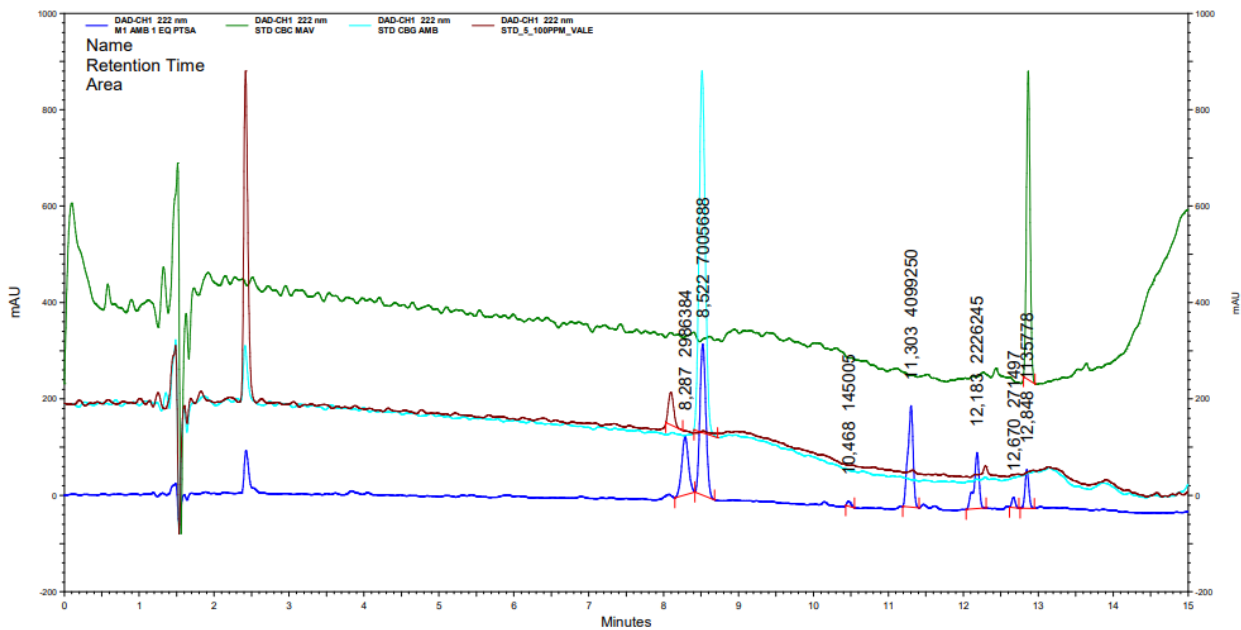


Figura 7. Cromatograma ensayo 1.

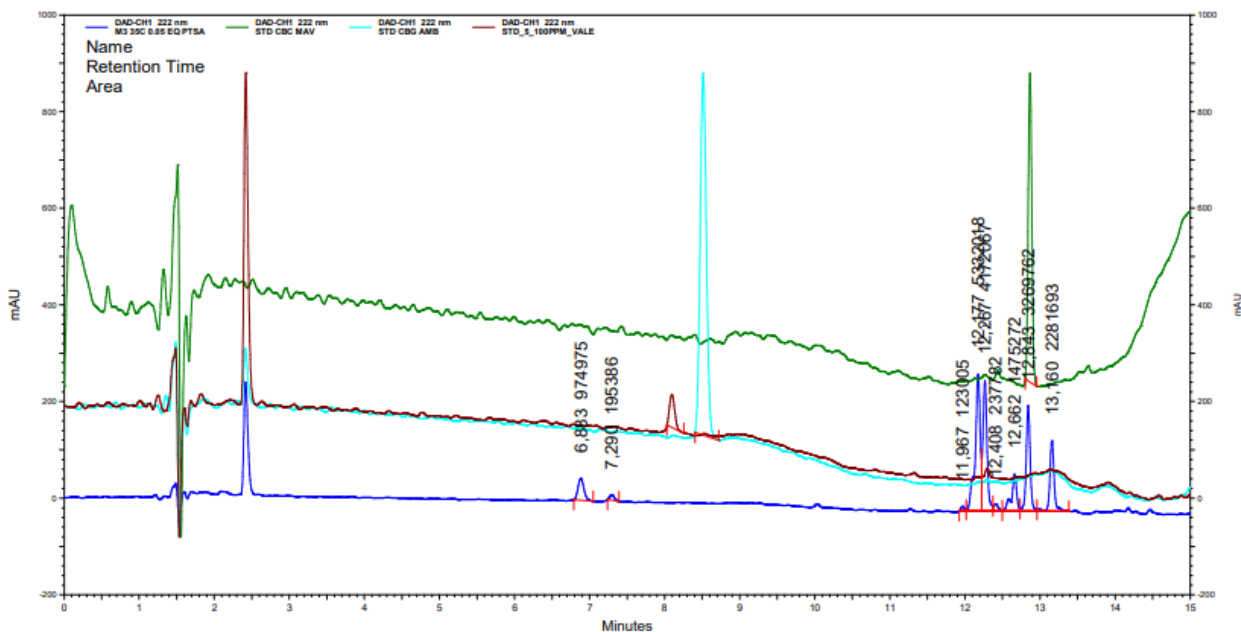


Figura 8. Cromatograma ensayo 2.



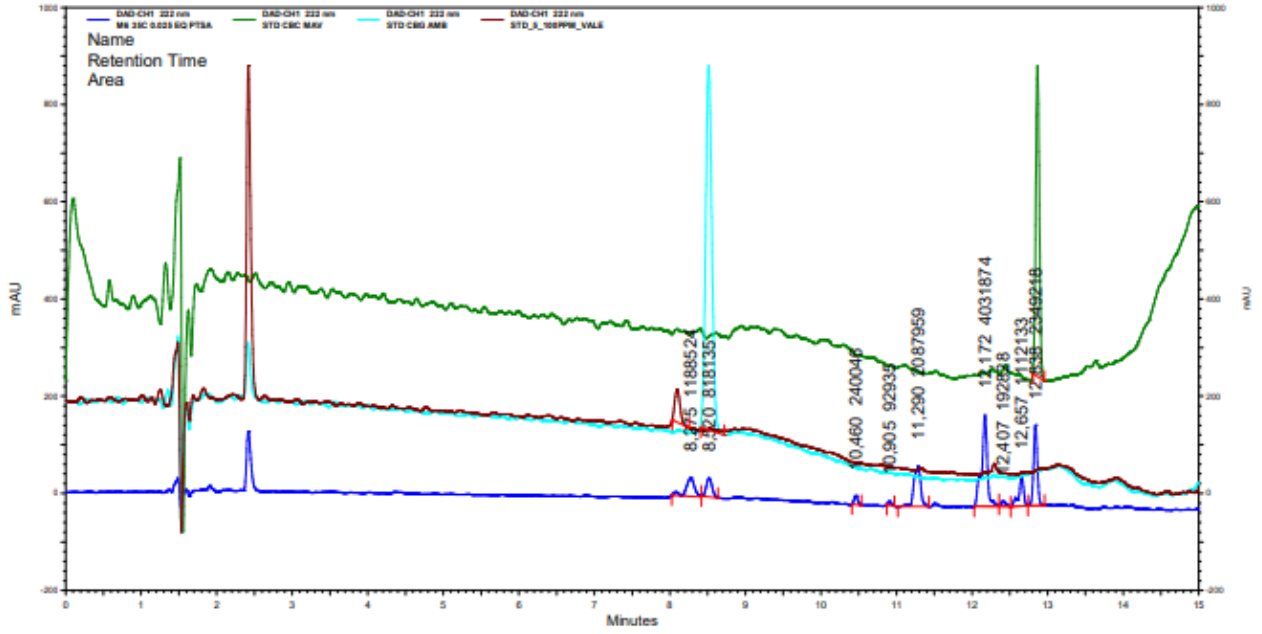


Figura 11. Cromatograma ensayo 5.

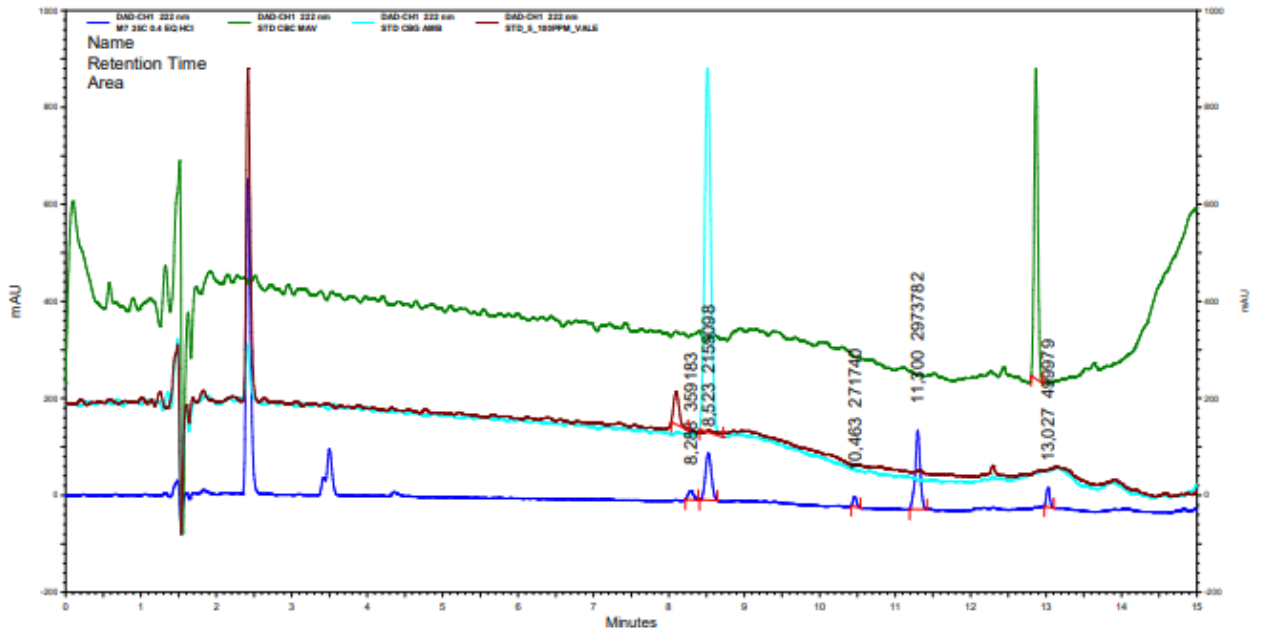
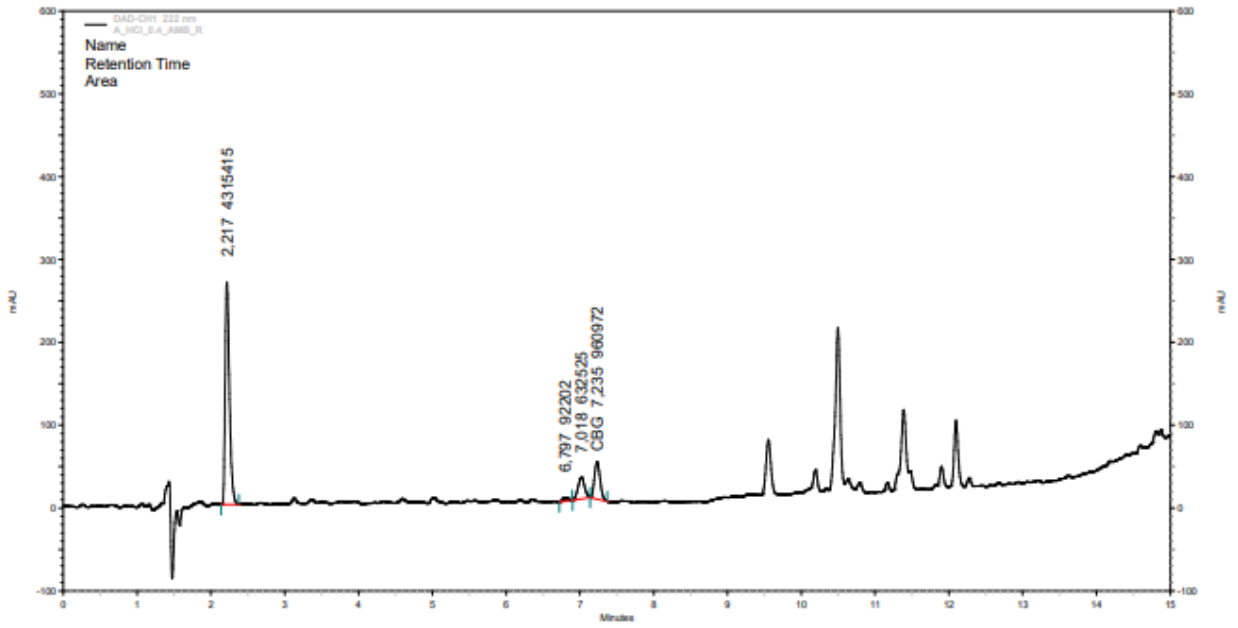
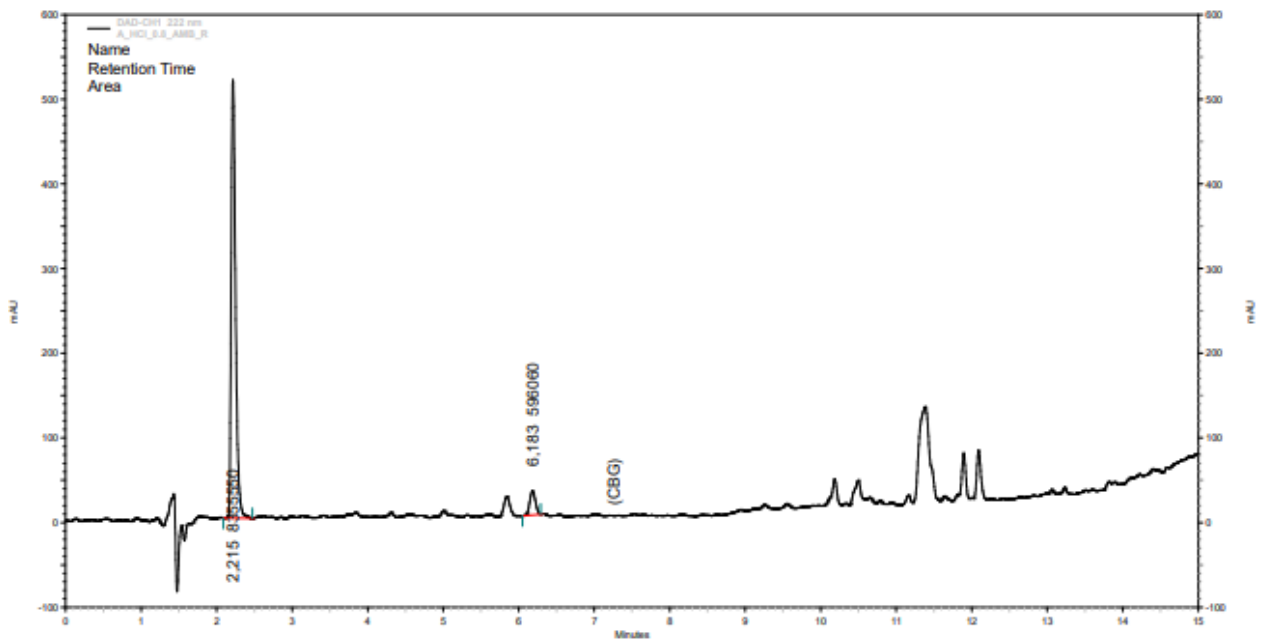


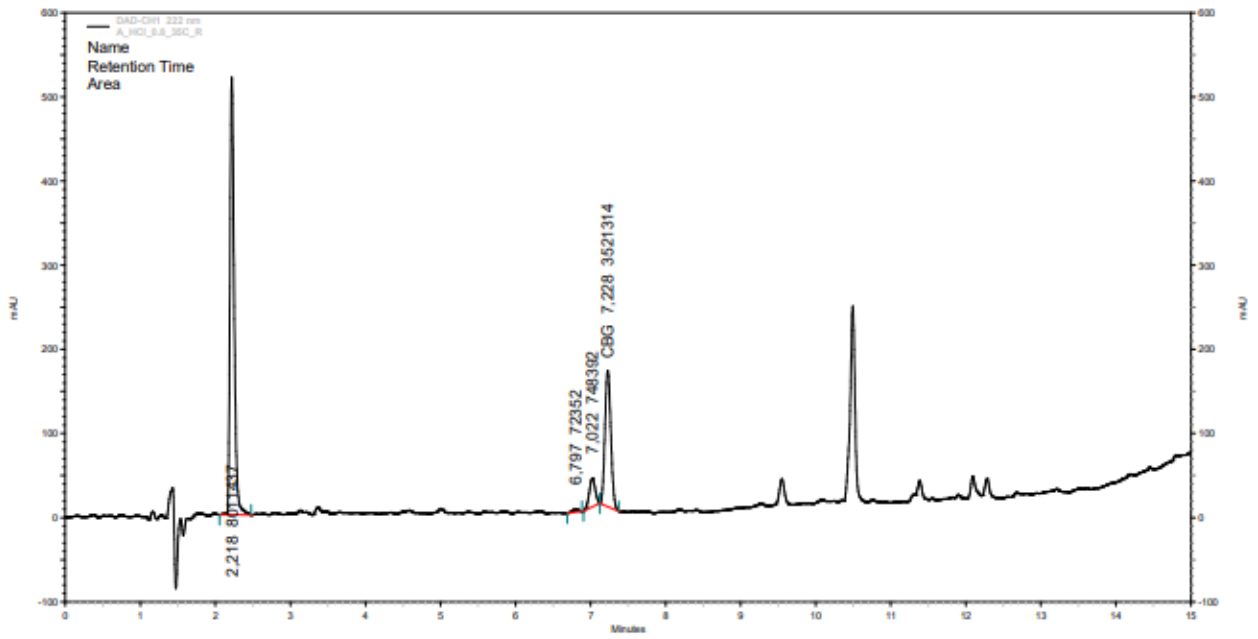
Figura 12. Cromatograma ensayo 6.



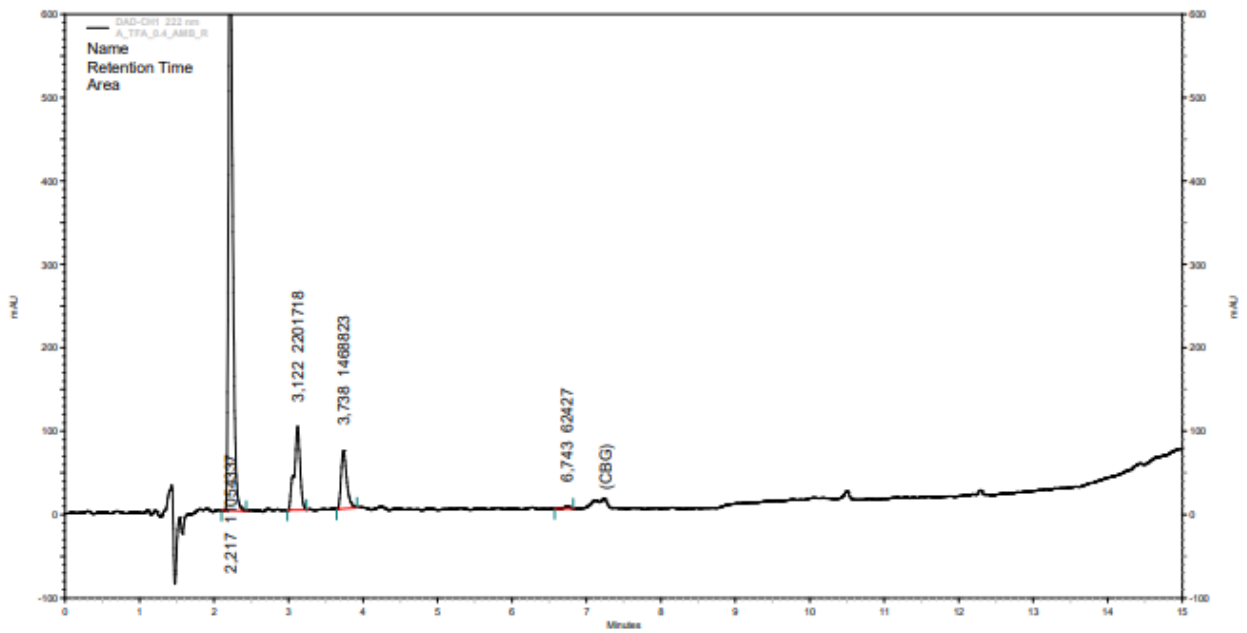
**Figura 13.** Cromatograma ensayo 7.



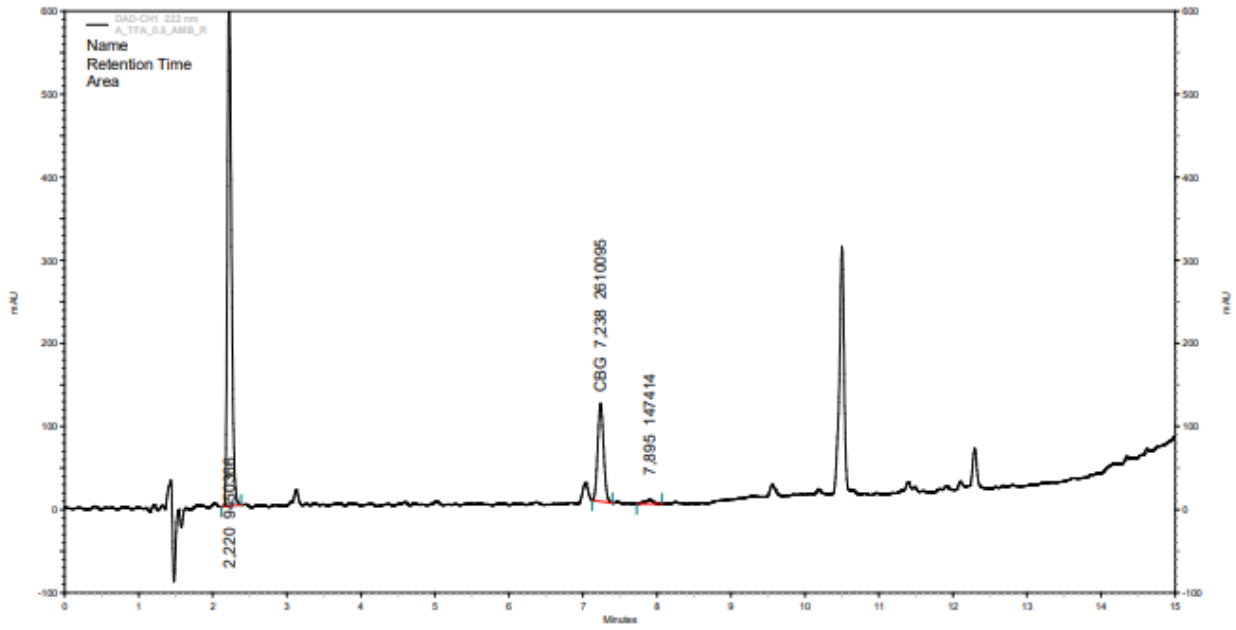
**Figura 14.** Cromatograma ensayo 8.



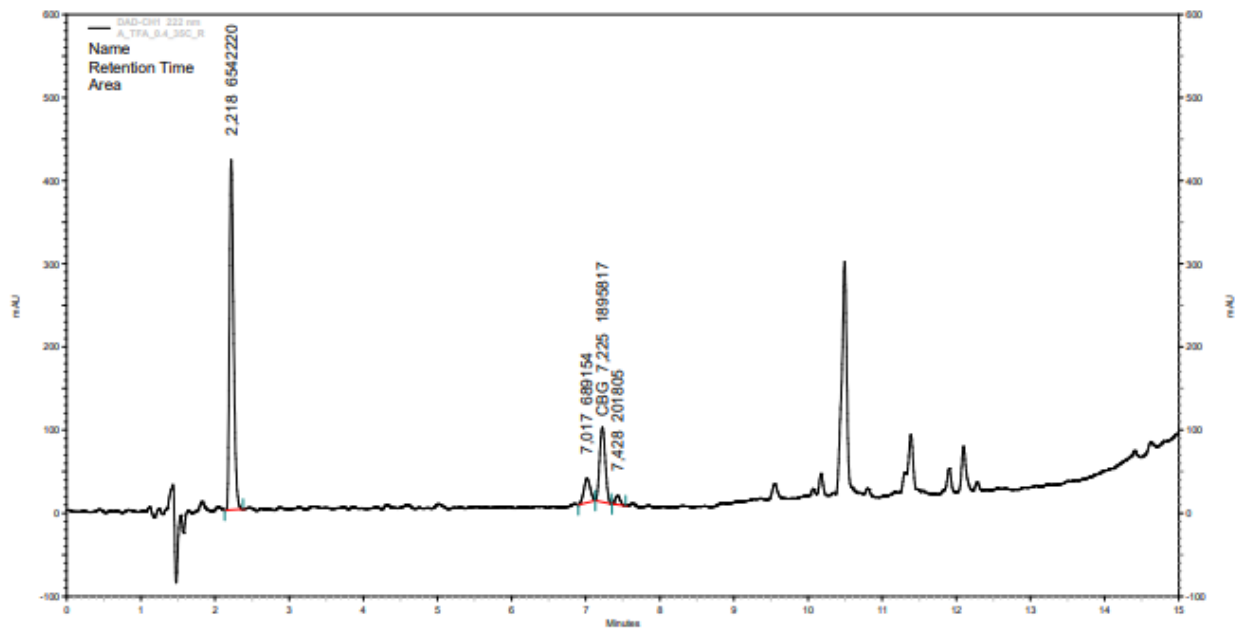
**Figura 15.** Cromatograma ensayo 9.



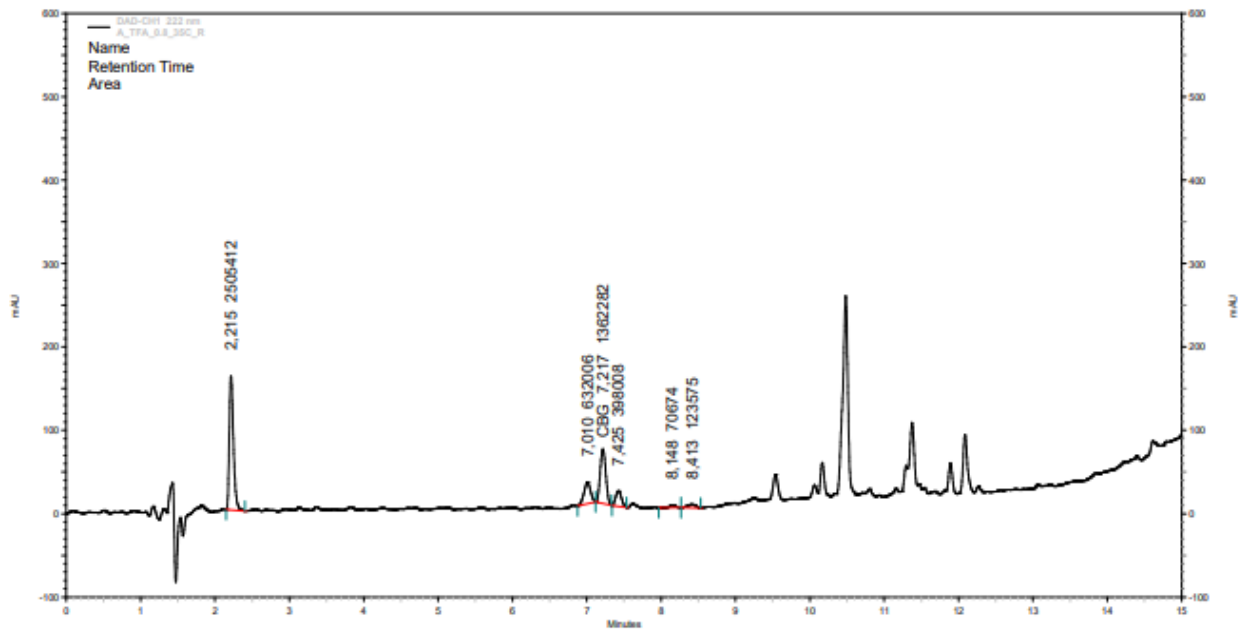
**Figura 16.** Cromatograma ensayo 10.



**Figura 17.** Cromatograma ensayo 11.



**Figura 18.** Cromatograma ensayo 12.



**Figura 19.** Cromatograma ensayo 13.