SÍNTESIS DE CANNABICROMENO (CBC) A PARTIR DE CANNABIGEROL (CBG)

MARCO ANTONIO VALLEJO TRUJILLO

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE INGENIERÍA, DISEÑO Y CIENCIAS APLICADAS (FIDCA)
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y QUÍMICAS

QUÍMICA CON ÉNFASIS EN BIOQUÍMICA Y QUÍMICA FARMACÉUTICA

SANTIAGO DE CALI, VALLE DEL CAUCA

2024

SÍNTESIS DE CANNABICROMENO (CBC) A PARTIR DE CANNABIGEROL (CBG)

MARCO ANTONIO VALLEJO TRUJILLO

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE INGENIERÍA, DISEÑO Y CIENCIAS APLICADAS (FIDCA)

QUÍMICA CON ÉNFASIS EN BIOQUÍMICA Y QUÍMICA FARMACÉUTICA

TUTORES:
DIEGO JAVIER ENRIQUEZ VALENCIA, Msc.
RUBY LIZETH PÉREZ MUÑOZ, PH. D

SANTIAGO DE CALI, VALLE DEL CAUCA

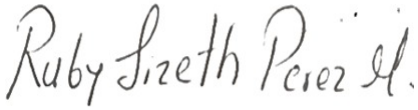
2024

AVAL PARA LA ENTREGRA DE PG II

Firma del Tutor 1:

Diego Javier Enríquez Valencia

Firma del Tutor 2:



Ruby Lizeth Pérez Muñoz

Firma del estudiante:

Marco Antonio Vallejo Trujillo

Síntesis de Cannabicromeno (CBC) a partir de Cannabigerol (CBG)

Marco Vallejo[1], Diego Enriquez[2] y Ruby L. Perez[3].

[1,2,3]Química Farmacéutica, Facultad de Ingeniería, Diseño y Ciencias Aplicadas, Universidad Icesi, Cali, Colombia

Resumen: Se llevó a cabo la síntesis de cannabicromeno (CBC) utilizando como catalizadores agentes oxidantes fuertes a partir de cannbigerol (CBG). Se evaluó el efecto de $K_2Cr_2O_7$, $KMnO_4$ y H_2SO_4 en condiciones de reflujo. En todas las reacciones realizadas, no se observó el producto al comparar el seguimiento de reacción con el factor de referencia (Rf) estándar; sin embargo, se formaron dos subproductos asignados como A, B con Rfs de 0.575 y 0.465, respectivamente. La cercanía de sus Rfs sugiere que estos compuestos son estructuralmente similares. Se logró elucidar la estructura del compuesto A mediante métodos espectroscópicos, asignándole el nombre sistemático de 2-metil-2-(4-metilpent-3-en-1-il)-7-pentilcroman-5-ol. A pesar de no haber obtenido el producto esperado, la reacción se considera eficiente debido a la baja cantidad de catalizador requerida.

Palabras Clave: Cannabicromeno, , agentes oxidantes, electro ciclación, Cannabigerol,

1. Introducción

La planta *Cannabis sativa* ha sido utilizada durante siglos por sus propiedades medicinales y recreativas, destacando principalmente por la producción de tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). Sin embargo, su composición química es mucho más compleja, abarcando aproximadamente 1600 fitoquímicos, incluidos 180 cannabinoides.[1] Entre estos, el cannabicromeno (CBC) y el cannabigerol (CBG) han ganado atención por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antimicrobianas, demostrando eficacia en la reducción de colonias bacterianas relacionadas con la placa dental y en la lucha contra el *Straphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM).[2] El CBC ha mostrado potencial como alternativa a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) al inhibir la formación de edema, lo que sugiere su aplicabilidad en el tratamiento de diversas condiciones inflamatorias.[3] Estos hallazgos subrayan la necesidad de continuar explorando el CBC.

El CBC puede ser sintetizado a partir de CBG, que es un precursor en la biosíntesis de muchos cannabinoides. En condiciones controladas, el CBG puede ser sometido a reacciones de ciclación y oxidación para producir CBC.[4] Desde el 2021 se han desarrollado métodos de síntesis orgánica que implican la reacción de Diels-Alder, donde se combinan compuestos específicos como citral y olivetol para formar el núcleo del CBC con rendimientos de alrededor del 50%-60% debido a la reactividad

favorable de ambos compuestos y la posibilidad de optimizar las condiciones de reacción.[5] Además, el grupo de Schafroth evidenció que las condiciones ácidas o básicas fueron determinantes para redirigir la reacción hacia la formación de CBC en lugar de la formación de Δ9-THC.[6,7] También, se ha explorado la síntesis en dos pasos, utilizando reactivos específicos para construir la estructura del CBC a partir de CBG[6] donde Mechoulam et al. en 1968, usó el cloranil como agente oxidante débil y benceno como solvente en condiciones de reflujo.[8,9] Esta reacción se basa en la oxidación de alcoholes, donde los alcoholes primarios o secundarios dependiendo de la fuerza del agente oxidante pueden convertirse en cetonas, aldehídos o ácidos carboxílicos para posteriormente sufrir un proceso de electrociclación que se favorece también con la salida de un hidruro, una reacción que reporta un rendimiento del 50%. Sin embargo, para estudiar la actividad del CBC en profundidad, es necesario fundamental realizar un proceso de síntesis utilizando agentes oxidantes fuertes. Por ello en este proyecto se propone optimizar la síntesis de CBC a partir del CBG como precursor.

2. Materiales y métodos

2.1 Generalidades

Para este proyecto, se adquirieron reactivos de diversas casas comerciales. Se utilizó CBG con una pureza del 99 % proveniente de la empresa Symrise. Los reactivos $K_2Cr_2O_7$, $KMnO_4$, H_2SO_4 y acetonitrilo fueron adquiridos a Merck. El solvente fue secado utilizando el procedimiento estándar. El seguimiento de las reacciones se realizó mediante cromatografía de capa delgada (CCD), utilizando cromatofolios de silica gel 60 F_{254} de la casa comercial Merck. La cromatografía en columna (CC) se llevó a cabo sobre gel de sílice de 60 A de 70-230 mesh de Merck. la purificación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía flash preparativa en el sistema ISOLERA de la casa comercial Biotage utilizando una columna C18 como fase estacionaria y una fase móvil compuesta por ácido fórmico 0.1% (fase A) y etanol al 96% (fase B). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se registraron en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear a 400 MHz, utilizando dimetil sulfóxido deuterado (DMSO) como solvente. Los espectros de masas se obtuvieron mediante Electrospray Ionization Mass Spectroscopy (ESI-MS), un proceso de ionización suave utilizado para compuestos frágiles y de alta masa molecular, mientras que los espectros de infrarrojo (IR) fueron adquiridos en un espectrofotómetro de infrarrojo cercano (FT-IR). Los cromatogramas se generaron utilizando un HPLC siguiendo la metodología especificada en la Tabla 1.

Tabla 1. Especificaciones del método analítico sobre el equipo HPLC.

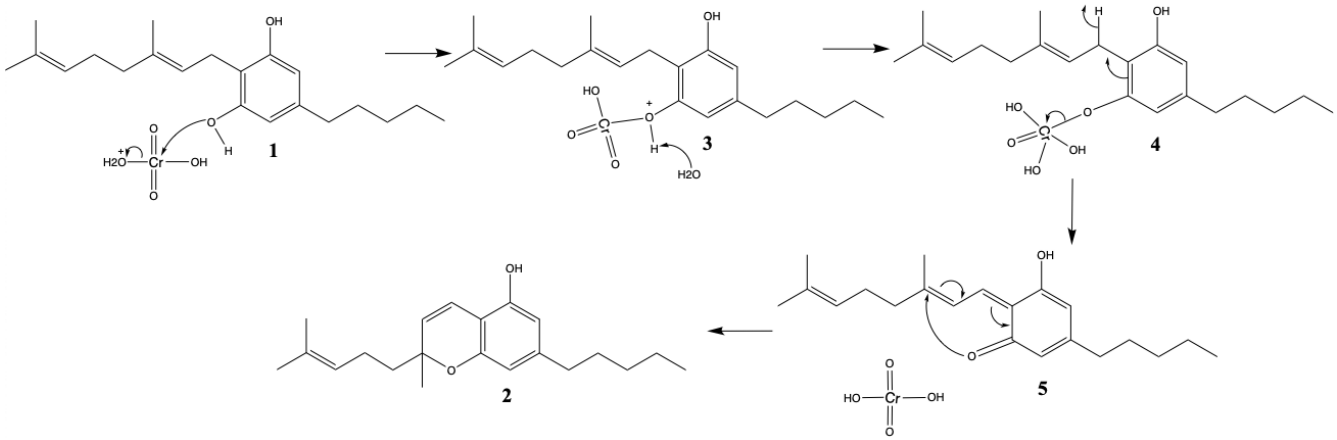
Configuración del sistema cromatográfico HPLC	
Parámetros	Especificación
Equipo	Cromatógrafo líquido de alta resolución marca Merck Hitachi modelo Lachrom ultra
Fase móvil	Fase móvil A: solución acuosa con ácido fórmico 0.1%. Fase móvil B: metanol con ácido fórmico 0.05%
Gradiente	77% - 98% de fase móvil B
Columna	Kinetex® C18 2.6 µm, 150 mm x 4.60 mm
Método/configuración	Isocrático
Temperatura de columna	22 °C +/- 5 °C
Velocidad de flujo	1.0 mL/min (no exceder)
Tiempo de corrida	15 min
Detector	DAD configurado a una longitud de onda de 222 nm
Sistema de manejo de datos EZ Chrome Elite versión 3.3.2.980	

2.2 Metodología de síntesis

Todos los ensayos se realizaron en un sistema de reflujo, utilizando 50 mg de CBG (0.158 mEq, 0.158mmol), y los agentes oxidantes $K_2Cr_2O_7$, $KMnO_4$ y H_2SO_4 en un rango aproximado desde 0.0079 mEq , hasta 2.12 mEq (0.0079 mmol– 2.12 mmol), 10 mL de acetonitrilo y una temperatura de 50 ºC, la mezcla se agitó durante aproximadamente entre 1 y 48 horas. Además, en la mayoría de ensayos los agentes oxidantes se agregaron como una mezcla que se componía de agente oxidante al 5% y H_2SO_4 al 25%,. Para verificar la formación de productos, se realizó un seguimiento constante mediante CCD, empleando una mezcla de heptano y acetato de etilo (80:20) como fase móvil. La mezcla se extrajo con 30 mL de heptano y 10 mL de agua tipo II y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue aislado inicialmente por CC, eluyendo con una mezcla de 85% heptano y 15% de acetato etilo. Luego, se purifico de manera más precisa mediante cromatografía flash preparativa en el sistema ISOLERA, obteniéndose dos productos mediante las condiciones establecidas en la Tabla 1. Uno de los productos obtenidos fue analizado por métodos espectroscópicos.

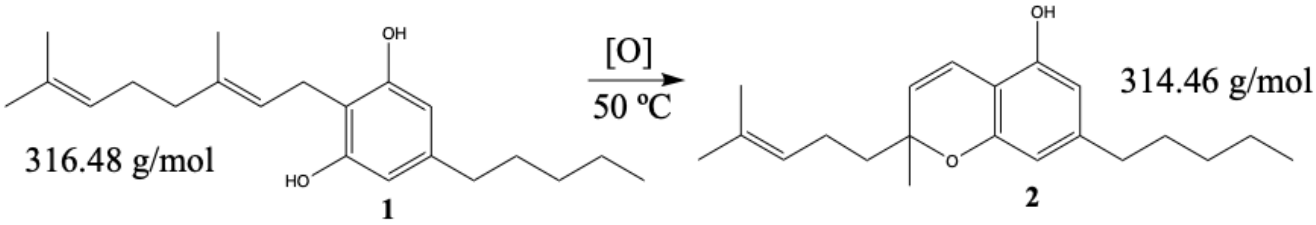
3. Resultados y discusión

Basándose en la propuesta por Mechoulam R, se considera que el cloranil actúa como un agente oxidante débil que promueve la deshidrogenación.[9] Por lo tanto, como una alternativa no reportada previamente. El de investigación de síntesis orgánica de la universidad ICESI, decidió evaluar como agentes oxidantes fuertes como $K_2Cr_2O_7$ y $KMnO_4$ pueden influir en la formación de CBC. Se realizaron 10 ensayos en los cuales se variaron las cantidades de los catalizadores y los resultados obtenidos se registran en la Tabla 2. El posible mecanismo propuesto para esta síntesis se ilustra en el Esquema 1. En la disolución ácida se protona un oxígeno del ácido crómico (H_2CrO_4). El oxígeno nucleofílico de **1** ataca al átomo de cromo, resultando en la formación del éster crómico **3** y la liberación de una molécula de agua del ácido en una reacción S_N2.[10] Una base presente en la mezcla de reacción (H_2O, **1**) elimina un protón del intermedio **3**, resultando un intermedio de cromato de alquilo **4**, el cual a través de una de una reacción E2, forma el compuesto carbonílico **5**. Además, la reacción favorece la deshidrogenación del carbono CH_2, lo que genera un sistema conjugado en la molécula. Esta conjugación provoca resonancia, favoreciendo la electro ciclación y dando lugar a un anillo de 6 miembros, produciendo la molécula de interés **2**.



Esquema 1. Mecanismo de oxidación propuesto para la oxidación de CBG para sintetizar CBC.

Tabla 2. Resultados obtenidos de las reacciones de la síntesis de CBC a partir de CBG.



Entrada	Montaje	Catalizador (mEquiv.)	Solvente	Tiempo de reacción (h)	Formación de productos (A, B)
1	Reflujo	$K_2Cr_2O_7$ (0.079)	ACN	1	A, B
2	Reflujo	$K_2Cr_2O_7$ (0.0079)	ACN	8	A, B
3	Reflujo	$K_2Cr_2O_7$ (0.00452)	ACN	12	A, B
4	Reflujo	$K_2Cr_2O_7$ (0.00254)	ACN	24	A, B
5	Reflujo	$KMnO_4$ (0.0079)	ACN	6	A, B
6	Reflujo	$KMnO_4$ (0.017)	ACN	24	A, B
7	Reflujo	H_2SO_4 (2.12)	ACN	1	A
8	Reflujo	$KMnO_4$ (0.017): H_2SO_4 (0.424)	ACN	48	A, B

De manera general, los 10 ensayos reportados en la Tabla 2, se evidenció la producción de los compuestos identificados como A y B con factores de retención (Rf) de 0.575 y 0.465 respectivamente, diferentes al estándar de referencia de CBC (Rf = 0.500). Es importante destacar que, al realizar el seguimiento de la reacción solo con el agente oxidante, no se observó la formación del compuesto de interés **2**. Sin embargo, al utilizar una mezcla sulfocrómica de H_2SO_4 25% y $K_2Cr_2O_7$ 5% se obtuvieron los compuestos A y B (entrada 1-5). Esto se debe a que, para que los agentes oxidantes sean efectivos, deben ser reducidos en un medio ácido. En el caso del $K_2Cr_2O_7$, es necesario que se produzca la reducción de Cr (VI) a Cr (III) para favorecer la formación de ácido crómico.[11]

$$Cr_2O_7^{2-} + 14H^+ + 6e^- \rightarrow 2Cr^{3+} + 7H_2O$$

La alta concentración del agente oxidante permite que las reacciones se desarrollen más rápidamente. Esto se evidencia en el primer ensayo. Posteriormente se evaluó la acción del $KMnO_4$ junto con equivalentes

de H_2SO_4 (entrada 5 y 6). En el ensayo 6, a pesar de que se utilizó una mayor concentración de $KMnO_4$, el tiempo de reacción fue significativamente más largo. Sin embargo, el análisis por HPLC reveló una mayor cantidad del producto B en comparación con el obtenido utilizando $K_2Cr_2O_7$. Este fenómeno puede explicarse por el hecho de que el $KMnO_4$ es un agente oxidante más fuerte que el $K_2Cr_2O_7$, debido a su mayor potencial de reducción.[12] A pesar de su potencia, la reacción con KMnO4 puede requerir más tiempo debido a la formación de intermedios reactivos que pueden ralentizar el proceso, o a la necesidad de un equilibrio más complejo en la reacción a diferencia del $K_2Cr_2O_7$.

Finalmente se llevaron a cabo dos ensayos adicionales: uno utilizando solo H_2SO_4 (entrada 7) y otro con $KMnO_4$ en menor cantidad de ácido (entrada 8). En el ensayo 7, se observó que el ácido generó únicamente el compuesto A tras una hora de reacción. Sin embargo, es importante destacar que, a diferencia de las demás reacciones, después de 48 horas aun había CBG presente cuando se utilizó menos cantidad del ácido. Esto sugiere que la cantidad de ácido no fue suficiente para crear un medio de reducción adecuado, indicando que el H_2SO_4 funciona como un reactivo limite deteniendo la reacción y favoreciendo la producción del producto A. Posteriormente, se procedió a hacer una identificación cualitativa por HPLC para evidenciar de manera más exacta la diferencia en los tiempos de retención, exhibiendo que el producto A tiene tiempos de retención más cortos que el producto B y que el producto B tiene un tiempo de retención similar al producto esperado **2**.

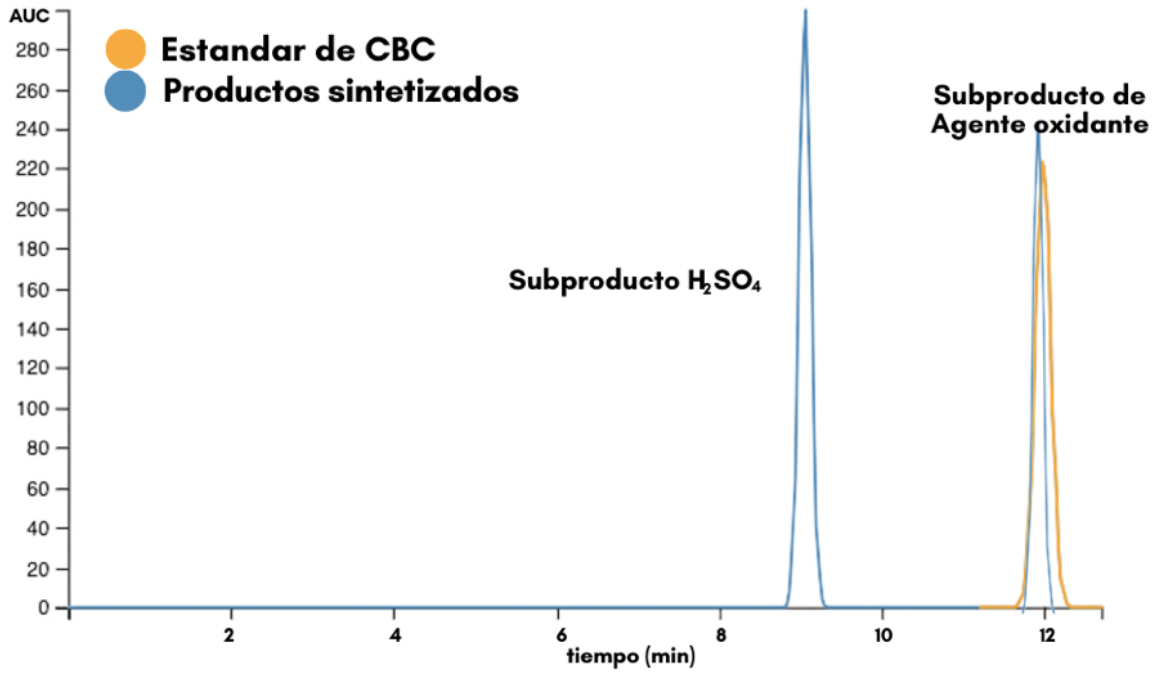


Figura 1. Identificación cualitativa de productos en la síntesis de CBC en comparación con su estándar.

Los productos A y B fueron separados mediante cromatografía flash preparativa usando como fase estacionaria C18, lo que permitió la caracterización del producto A por medio de FT-IR, HPLC-MS, ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, DEPT, COSY, HSQC y HMBC cuyos resultados se presentan en las siguientes figuras.

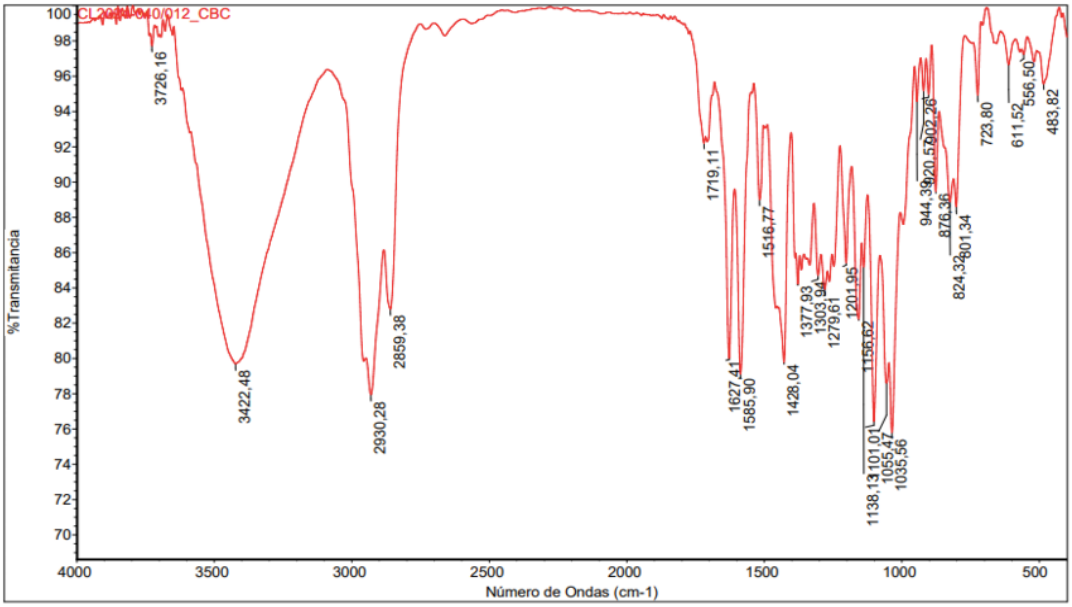


Figura 2. Espectro de IR obtenido para el producto A por medio de FT-IR.

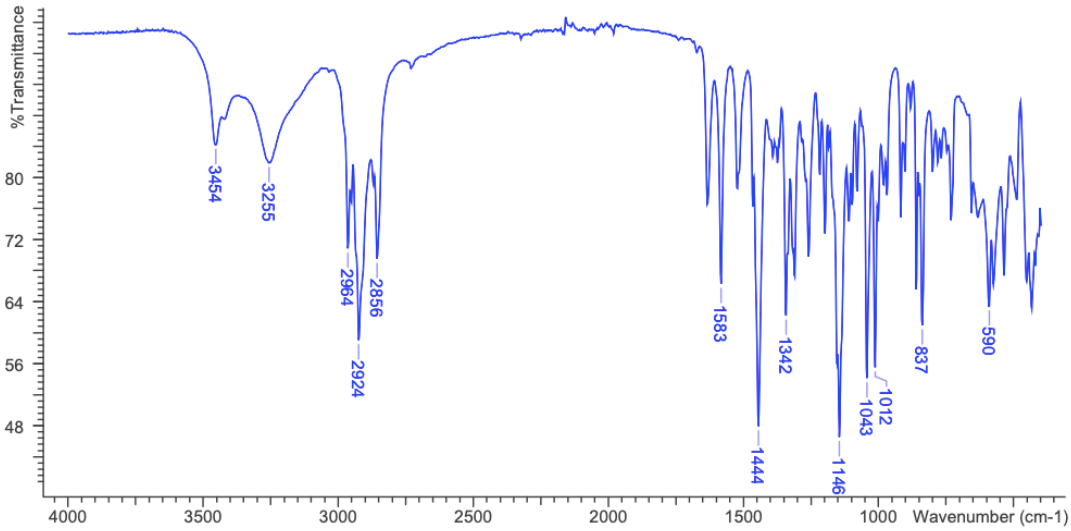


Figura 3. Espectro de IR reportado para el producto CBG por medio de FT-IR[14].

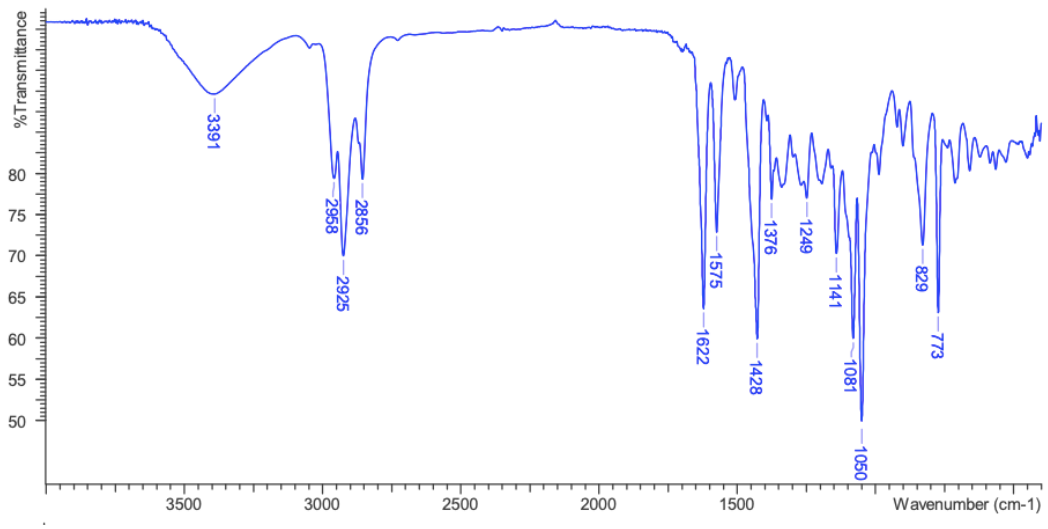


Figura 4. Espectro de IR reportado para el producto CBC por medio de FT-IR[15].

A través del espectro IR obtenido para el producto A, mostrado en la Figura 2, se observó que, en comparación con el espectro de CBG (Figura 3), se presenta claramente una única banda de OH alrededor de 3422 cm^{-1}. Esto indica la desaparición de una de las dos bandas presentes en la Figura 3, que corresponden a la vibración de tensión del enlace OH. Además de la pérdida del enlace OH, se evidencia la formación del enlace CO alrededor de 1050 cm^{-1}, lo cual también se observa en el espectro IR del CBC (Figura 4). Estos cambios son un indicativo significativo de que el producto A es similar al producto de interés CBC.

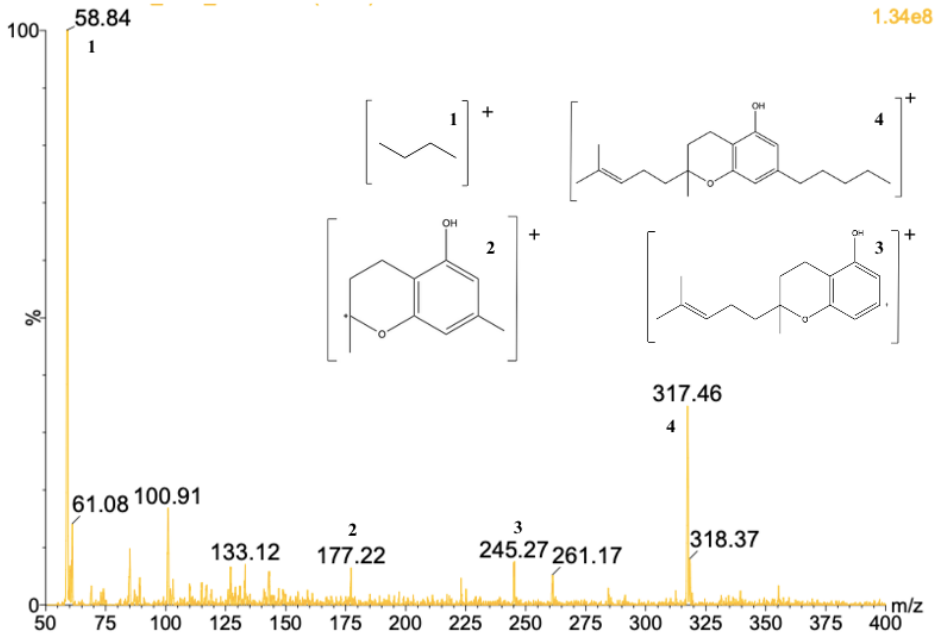


Figura 5. Espectro de HPLC-MS del producto A

A partir de la molécula predicha en el Esquema 2, se obtuvo el espectro de masas, donde se verificó la presencia del ion molecular a 317.46, correspondiente a la especie **4** en la Figura 5. La ionización Electrospray (ESI) es un proceso suave, lo que implica que la fragmentación de los iones moleculares protonados o desprotonados generados mediante ESI es generalmente limitada, resultando en espectros de masas relativamente simples. En este contexto el pico del ion molecular se presenta como $[Z+H^+]$[16], es decir, la masa molecular más un átomo de hidrógeno. Por lo tanto, es necesario restar un hidrógeno al pico de ion molecular, obteniendo un [m/z] = 316.46. Para entender mejor la estructura molecular del producto A, se calcularon las fragmentaciones más características del espectro. Se determinó que el fragmento, corresponde al pico base, mientras que los fragmentos 2 y 3 permitieron una aproximación más cercana a la molécula correspondiente al ion molecular **4**. Sin embargo, la identificación definitiva del producto A se logró mediante RMN.

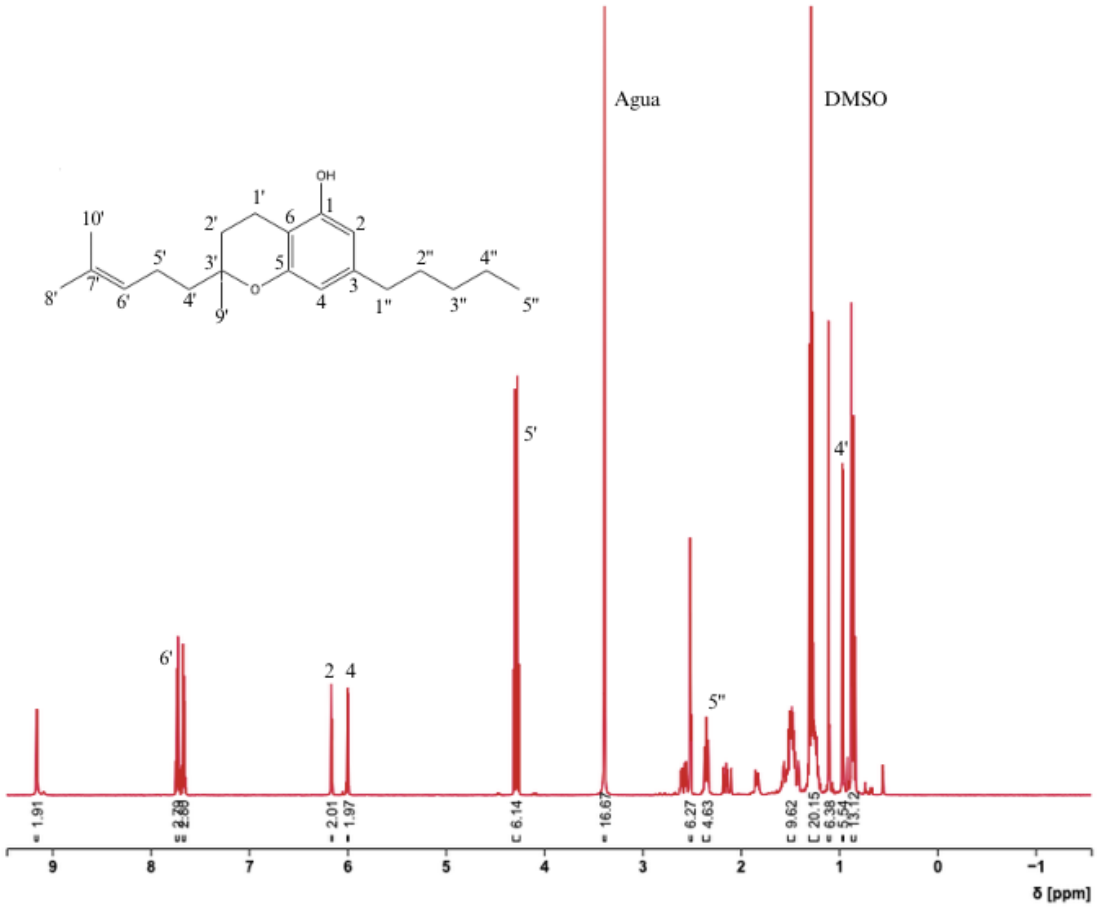


Figura 6. Espectro de ^{1}H-RMN del producto A

El espectro de ^{1}H-RMN de la Figura 6 refleja las similitudes estructurales de los cannabinoides, especialmente en el campo alto del espectro (aprox. 0 – 3 ppm), donde principalmente se detectan protones fuertemente apantallados (por ejemplo, protones alquilo). En esta región, emergen las señales de protones de la cadena lateral alquilo C3' o C1" de los cannabinoides. Por ejemplo, el desplazamiento químico de aproximadamente 0.9 ppm que corresponde a la señal del grupo CH_2 (C4')[17], el desplazamiento de δ 2.35 ppm que corresponde a C5" y el desplazamiento de δ 3.37 que corresponde a un singulete que evidencia la presencia de agua. Además, en este rango se evidenció la señal a δ 2.5 ppm que evidencia la presencia del DMSO que fue el solvente deuterado utilizado en la técnica[18]. Para identificar la molécula, el rango entre 3 – 9 ppm es más adecuado para distinguir los espectros de cannabinoides, pero aun así las diferencias en el desplazamiento químico son muy pequeñas. En esta región, generalmente se encuentran las señales de protones olefínicos y aromáticos o señales menos fuertemente apantalladas, se identificaron las señales características del OH que se presentó alrededor de δ 9.15 ppm, saliendo un poco más desplazado a comparación del rango reportado para fenoles[18]. También, se identificaron los dos singuletes aromáticos pertenecientes a C2 y C4 a δ 6.15 ppm y δ 5.98 ppm de manera correspondiente. Sin embargo, es necesaria la identificación por 13C-RMN para corroborar las señales de los carbonos cuaternarios aromáticos, C3' y C7'.

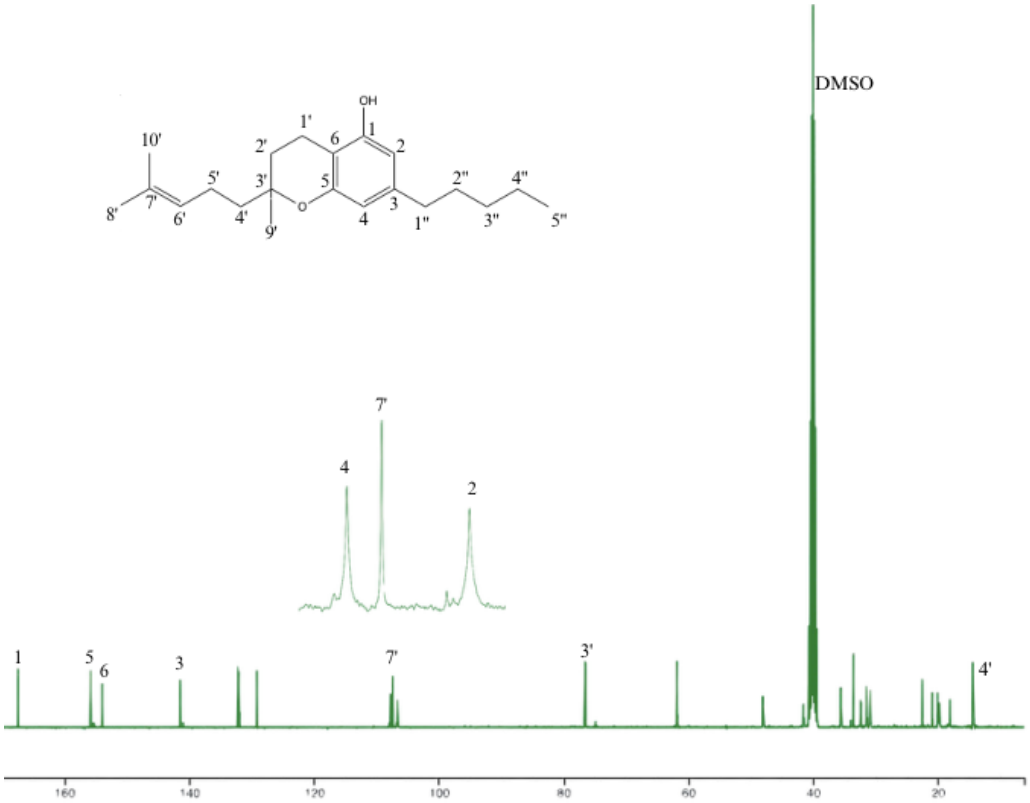


Figura 7. Espectro de 13C-RMN del producto A.

El espectro de ^{13}C-RMN de la Figura 7 exhibe inicialmente la señal característica del DMSO y se identificaron todos los carbonos cuaternarios presentes en la molécula. Primero, teniendo en cuenta que los desplazamientos de los carbonos aromáticos suelen exhibirse desde δ 100 ppm - δ 160 ppm[18] se asignaron las señales de todos los carbonos presentes en el anillo, concordando con las señales predichas de la Figura 6. Además, se predijo que el carbono del fenol es la señal más desplazada a campo bajo (δ 167.4 ppm). Por último, se asignaron los desplazamientos correspondientes a C3' y C7' siendo δ 76.4 ppm para C3', debido a que los enlaces C-O se observan en un rango de δ 50 ppm - δ 80 ppm y δ 107.3 ppm para C7´ ya que los alquenos se muestran en un rango de δ 100 ppm - δ 120 ppm[18]. Ahora bien, para confirmar de que estas señales si corresponden a carbonos cuaternarios se le tomo al producto A un DEPT-135 y se comparó con el espectro de la Figura 7.

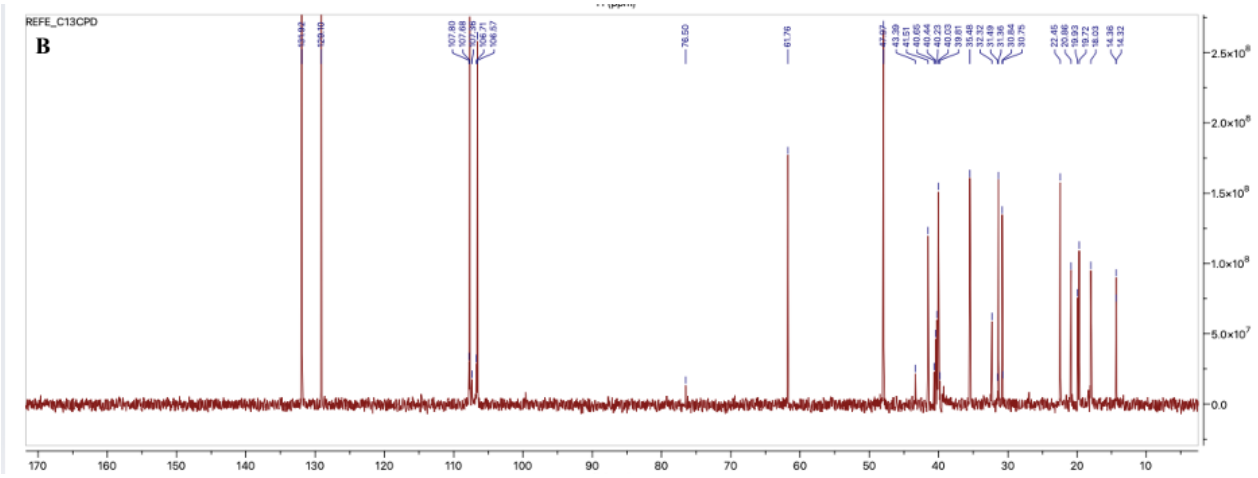


Figura 8. Espectro DEPT del producto A.

Partiendo de la idea de que DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) se utiliza para determinar la multiplicidad de átomos de carbono, es decir, si son primarios, secundarios, terciarios o cuaternarios[18], esto se identifica de manera que DEPT exhibe las señales de carbonos secundarios y terciarios dando un indicio de cuantos hidrógenos están enlazados a cada desplazamiento. Sin embargo, como los carbonos cuaternarios no tienen enlaces a hidrogeno presentes esto permite confirmar que las señales que no estén presentes en la Figura 8 pero si en la Figura 7 corresponden a estos carbonos. Partiendo de este principio, se confirmó que las señales predichas en la Figura 7 si corresponden a los carbonos cuaternarios presentes en la molécula. No obstante, para tener certeza de que las señales predichas a partir del ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN si corresponden a los carbonos característicos de A, se debe confirmar con los espectros bi-dimensionales COSY, HSQC y HMBC.

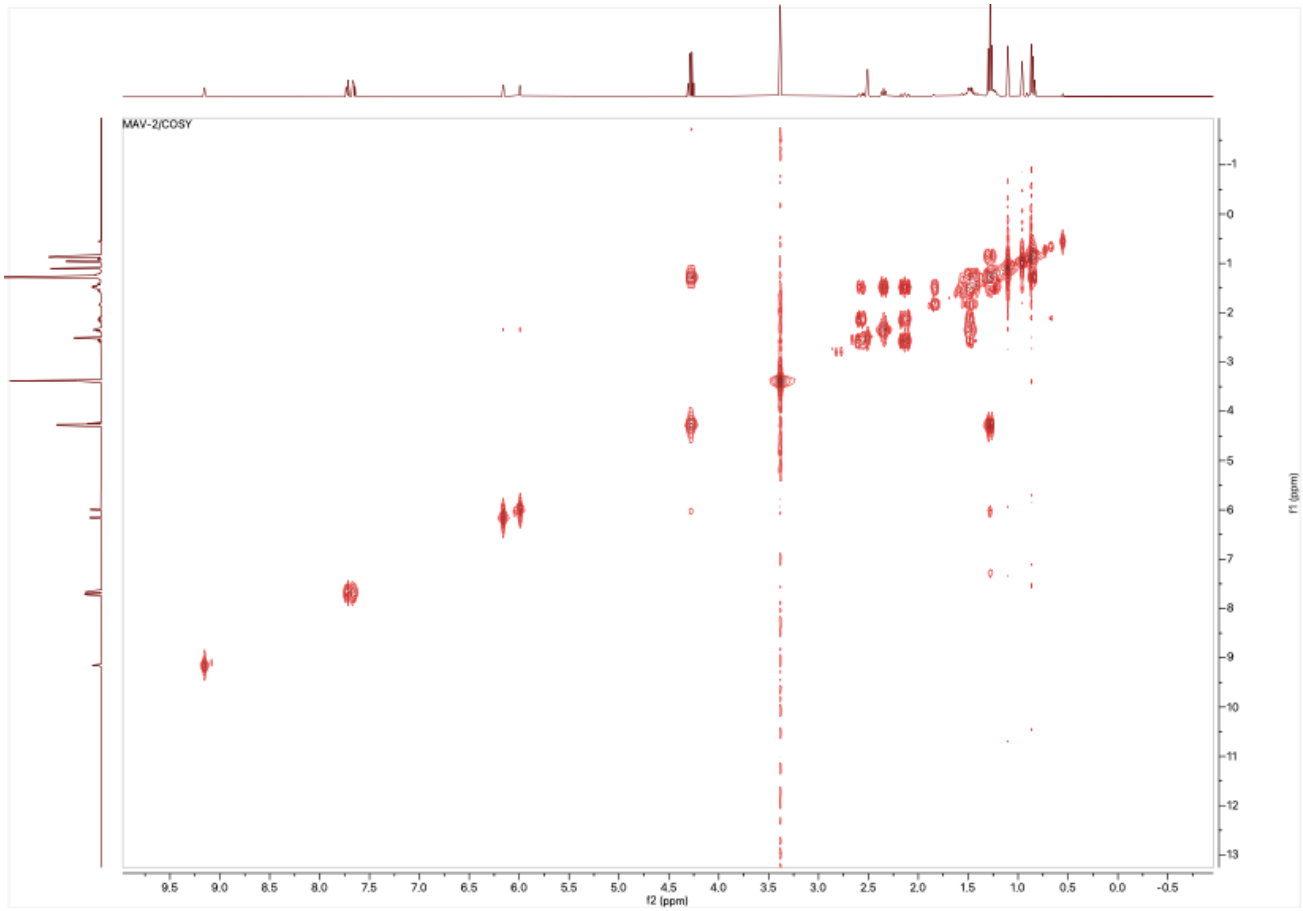


Figura 9. Espectro de COSY espectroscopía de correlación homonuclear del producto A.

Inicialmente, se trabajó con el COSY para poder identificar los acoplamientos de los hidrógenos y así con la multiplicidad predicha según la asignación de desplazamientos en la Figura 6, confirmar la verdadera posición de los átomos de hidrogeno en el producto A. En primer lugar, podemos verificar el singulete del enlace de OH del fenol a δ 9.15 ppm porque se exhibe solo una señal en la Figura 9. Además, se comprobaron los singuletes correspondientes a C2 y C4 ya que cada uno exhibe una señal correspondiente a δ 6.15 ppm y δ 5.98 ppm de manera correspondiente. También, se comprobó el triplete presente de C5" que tiene un desplazamiento de δ 2.35 ppm y acopla con un desplazamiento de δ 2.51 ppm que probablemente refiere a los hidrógenos de C4".

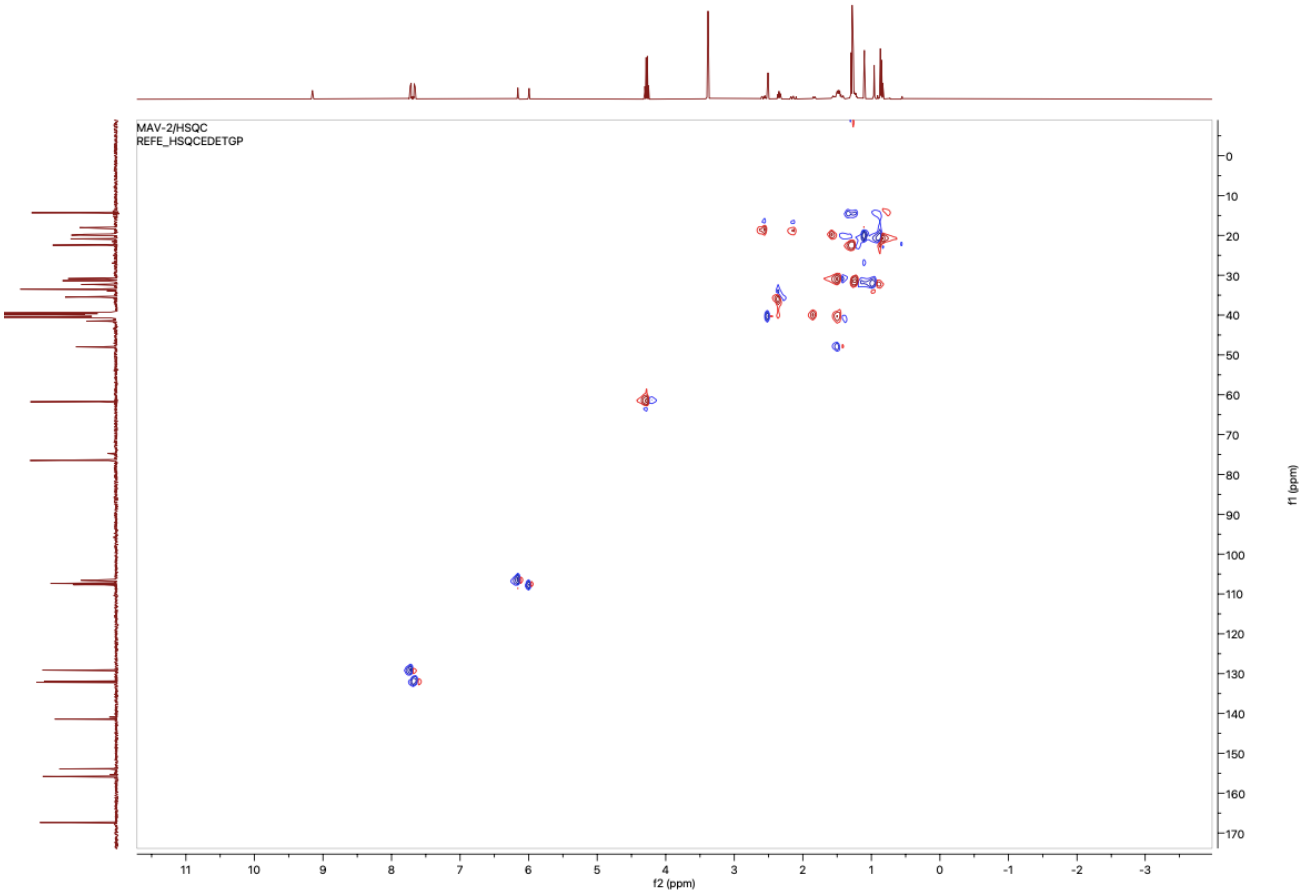


Figura 10. Espectro de HSQC espectroscopía de correlación heteronuclear del producto A.

Partiendo de lo obtenido en la Figura 10, se tomó el espectro de HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) para poder determinar las correlaciones de enlaces simples entre protones (Eje X) y carbonos (Eje Y). Por medio del HSQC, se pudo identificar que el desplazamiento del OH δ 9.15 ppm no acopla con la señal de δ 167.4 ppm lo que es un buen indicio, ya que al no haber hidrógenos enlazados directamente al carbono C-OH no se debería presentar ninguna señal en el HSQC. Igualmente, se pudo evidenciar que las señales de C2 y C4 a δ 6.15 ppm y δ 5.98 ppm acoplan con las señales de los carbonos propuestos en la Figura 7. También, se evidenció que la señal de C7' de δ 107.3 ppm que se encuentra en medio de los desplazamientos de 13C RMN de C2 y C4 no presenta ningún acoplamiento con hidrógeno, corroborando la información brindada por las Figuras 7 y 8. Por último, se confirmó que C3 tampoco presenta ningún acoplamiento con átomos de hidrógeno y que C4' acopla con el triplete evidenciado en δ 1.28 ppm .

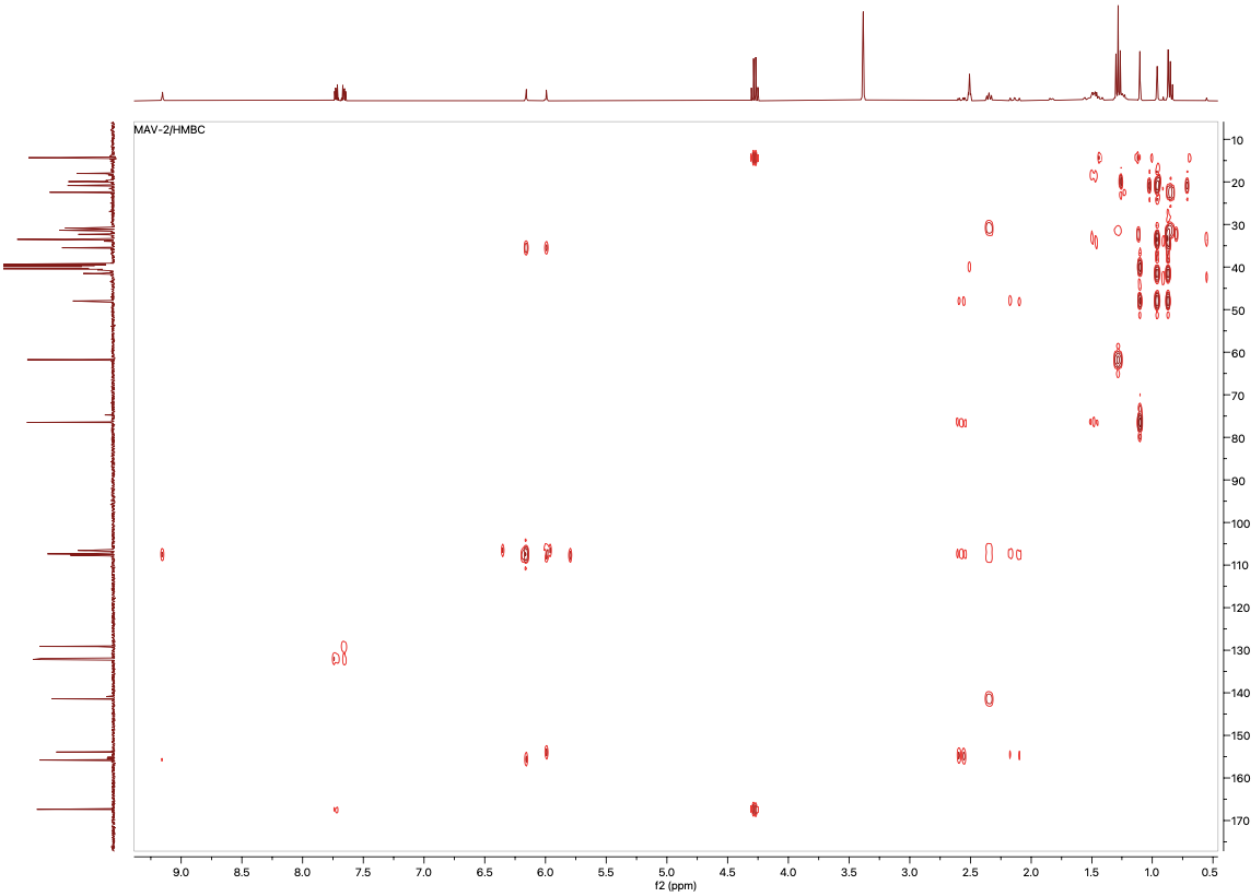
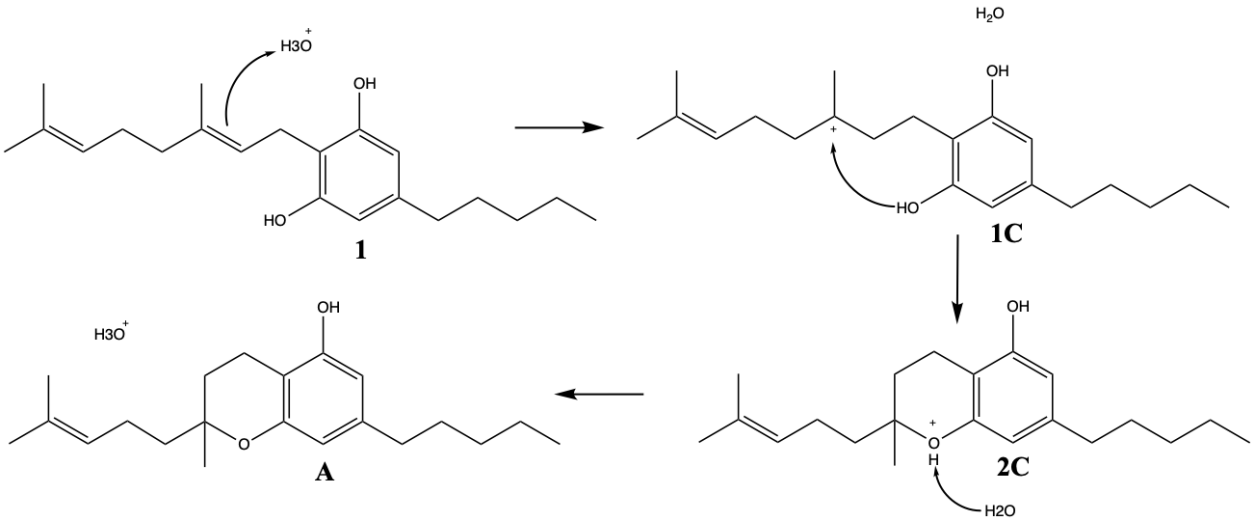


Figura 11. Espectro de HMBC espectroscopía de correlación heteronuclear del producto A

La información de la Figura 10 nos proporciona un acoplamiento directo para corroborar las señales predichas, sin embargo el espectro de HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) permite confirmar los acoplamientos de la Figura 10 porque permite evidenciar el ambiente químico de las señales al exhibir correlaciones entre protones y carbonos que están separados por dos, tres o cuatro enlaces[19]. Se confirmo que el hidrogeno del OH acopla con los desplazamientos químicos de las señales asignadas de los carbonos C2 y C4. Además, estos carbonos acoplan con los desplazamientos de hidrogeno de δ 6.15 ppm y δ 5.98 ppm que corresponden a los hidrógenos asignados previamente en la Figura 6. Asimismo, se evidenció que el desplazamiento químico de la señal del carbono C5" (δ 30.82 ppm) acopla con su desplazamiento de hidrogeno a δ 2.35 ppm y con diversas señales a campo alto, que probablemente corresponden a los hidrógenos de la cadena lateral desde C1" hasta C5".

Teniendo todos los resultados reportados previamente, se formuló la hipótesis de que el mecanismo de formación del producto A se genera mediante una reacción de adición electrofilia al grupo funcional alqueno[20]. La adición del H_3O^+ generado por la disociación H_2SO_4 al 96%, genera un intermedio

carbocatiónico terciario que promueve la formación de un ciclo de 6 miembros, donde finalmente se desprotona el oxígeno del ciclo, generando agua y el producto A (Esquema 2).



Esquema 2. Mecanismo de reacción propuesto para la producción del producto A.

4. Conclusiones

1. El análisis del patrón de fragmentación en el espectro de masas, junto con los espectros de RMN unidimensionales y bidimensionales, confirma que la estructura predicha para el producto A es correcta. Aunque no se obtuvo el producto esperado, la reacción demuestra ser eficiente, dado que requiere una baja cantidad de catalizador, como se indica en la Tabla 2.
2. La obtención de dos productos (A y B) con Rfs de 0.575 y 0.465 sugiere que ambos compuestos son estructuralmente similares, aunque el producto A resulta ser más apolar. Esto abre la posibilidad de que ambos productos sean isómeros o compuestos relacionados. Además, el uso de ácido sulfúrico como catalizador ácido facilitó la obtención de un compuesto nuevo, muy similar estructuralmente al CBC.
3. Se evaluaron como catalizadores el $K_2Cr_2O_7$, $KMnO_4$ y H_2SO_4 en condiciones de reflujo, lo que permitió identificar sus efectos en la oxidación de los fenoles del CBG; sin embargo, no se logró una selectividad en la formación del CBC.
4. Por otro lado, queda pendiente realizar el análisis espectral del compuesto B para validar su identidad y estructura. Además, es necesario investigar la optimización de la reacción para mejorar la eficiencia y selectividad en la obtención del producto deseado.

5. Referencias bibliográficas

1. Alfei, S., Schito, G. C., & Schito, A. M. (2023). Synthetic Pathways to Non-Psychotropic Phytocannabinoids as Promising Molecules to Develop Novel Antibiotics: A Review. Pharmaceutics, 15(7), 1889. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071889
2. ElSohly, H. N., Turner, C. E., Clark, A. M., & ElSohly, M. A. (1982). Synthesis and Antimicrobial Activities of Certain Cannabichromene and Cannabigerol Related Compounds. Journal Of Pharmaceutical Sciences, 71(12), 1319-1323. https://doi.org/10.1002/jps.2600711204
3. Davis, W. S., & Hatoum, N. S. (1983). Neurobehavioral actions of cannabichromene and interactions with Δ9-tetrahydrocannabinol. General Pharmacology, 14(2), 247-252. https://doi.org/10.1016/0306-3623(83)90004-6
4. Wirth, P. W., Watson, E., ElSohly, M. A., Turner, C. E., & Murphy, J. C. (1980). Anti-inflammatory properties of cannabichromene. Life Sciences, 26(23), 1991-1995. https://doi.org/10.1016/0024-3205(80)90631-1
5. Mechoulam, R., Shani, A., Edery, H., & Grunfeld, Y. (1970). Chemical basis of hashish activity. Science (New York, N.Y.), 169(3945), 611–612. https://doi.org/10.1126/science.169.3945.611
6. H. ISBELL, C. W. GORODETZSKY,D. JASlNSKI, U. CLAUSSEN, F. V. SPULAK, and F. KORTE, Psychopharmacologia 11 184-188 (1967)
7. Schafroth, M. A., Mazzoccanti, G., Reynoso-Moreno, I., Erni, R., Pollastro, F., Caprioglio, D., Botta, B., Allegrone, G., Grassi, G., Chicca, A., Gasparrini, F., Gertsch, J., Carreira, E. M., & Appendino, G. (2021). Δ9-cis-Tetrahydrocannabinol: Natural Occurrence, Chirality, and Pharmacology. Journal Of Natural Products, 84(9), 2502-2510. https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00513
8. Mechoulam, R., Yagnitinsky, B., & Gaoni, Y. (1968). Hashish. XII. Stereoelectronic factor in the chloranil dehydrogenation of cannabinoids. Total synthesis of dl-cannabichromene. Journal Of The American Chemical Society, 90(9), 2418-2420. https://doi.org/10.1021/ja01011a037
9. R.A. Aitken, K.M. Aitken,8.06 - 1,4-Oxazines and their Benzo Derivatives, Alan R. Katritzky, Christopher A. Ramsden, Eric F.V. Scriven, Richard J.K. Taylor, Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Elsevier,2008,Pages 461-511,ISBN9780080449920https://doi.org/10.1016/B978-008044992-0.00706-9
10. Robert J. Ouellette, J. David Rawn,15 - Alcohols: Reactions and Synthesis, Robert J. Ouellette, J. David Rawn, Organic Chemistry, Elsevier, 2014, Pages 491-534, ISBN 9780128007808, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800780-8.00015-2.

11. Yuta Kumagai, Ryuji Nagaishi, Reiji Yamada, Yosuke Katsumura, Effect of silica gel on radiation-induced reduction of dichromate ion in aqueous acidic solution, Radiation Physics and Chemistry, Volume 80, Issue 8, 2011, Pages 876-883, ISSN 0969-806X,https://doi.org/10.1016/j.
12. Donald J. Pietrzyk, Clyde W. Frank, Chapter Twelve - Oxidizing and Reducing Agents as Titrants in Analytical Chemistry,DONALD J. PIETRZYK, CLYDE W. FRANK,Analytical Chemistry,Academic Press,1979,Pages 265-290, ISBN 9780125551601,https://doi.org/10.1016/B978-0-12-555160-1.50016-2.
13. Hung, Chuan-Hsi & Zukowski, Janusz & Jensen, David & Miles, Andrew & Sulak, Clayton & Dadson, Andrew & Linford, Matthew. (2015). Separation of Cannabinoids on Three Different Mixed-Mode Columns Containing Carbon/Nanodiamond/Amine-Polymer Superficially Porous Particles. Journal of Separation Science. 38. 10.1002/jssc.201500156.
14. Scientific working group for the analysis of seized drugs. (2021).Cannabigerol. SWGDRUG. https://www.swgdrug.org/
15. Scientific working group for the analysis of seized drugs. (2021). Cannabichromene (Lot 12660-0508-6-1)_Monograph. SWGDRUG. https://www.swgdrug.org/
16. Ho, C. S., Lam, C. W., Chan, M. H., Cheung, R. C., Law, L. K., Lit, L. C., Ng, K. F., Suen, M. W., & Tai, H. L. (2003). Electrospray ionisation mass spectrometry: principles and clinical applications. The Clinical biochemist. Reviews, 24(1), 3–12.
17. Barthlott, Ines & Scharinger, Andreas & Golombek, Patricia & Kuballa, Thomas & Lachenmeier, Dirk. (2021). A Quantitative 1H-NMR Method for Screening Cannabinoids in CBD Oils. 10.20944/preprints202105.0393.v1.
18. Silverstein, R.M., Webster, F.X. and Kiemle, D.J. (2006) Spectrometric Identification of Organic Compounds. 7th Edition, ISBN 0-471-39362-2.
19. Quiored. Elucidación estructural: Resonancia Magnética Nuclear (Desplazamiento de 13C) . Universidad de Granada, Facultad de Ciencias Dpto. Química Orgánica; 2004. http://www.ugr.es/~quiored/ espec/crmn.htm.
20. Bruice, Paula Yurkanis, 1941-. (2004). Organic chemistry. Upper Saddle River, NJ :Pearson/Prentice Hall.