



Universidade de Brasília

INSTITUTO DE QUÍMICA

BACHARELADO EM QUÍMICA

ELIZABETH OLIVEIRA MIRANDA

**AVANÇOS NA SÍNTSE ESTEREOSELECTIVA DE (-)-CANABIDIOL DE 1965 A
2023: Uma revisão bibliográfica com vistas à sustentabilidade**

BRASÍLIA - DF

2025

Elizabeth Oliveira Miranda

**AVANÇOS NA SÍNTSE ESTEREOSELECTIVA DE (-)-CANABIDIOL DE 1965 A
2023: Uma revisão bibliográfica com vistas à sustentabilidade**

Trabalho de conclusão de curso em
Química Bacharel apresentado ao Instituto
de Química da Universidade de Brasília,
como requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Ângelo H. L. Machado, D.r

Brasília

2025

Dedico à minha irmã, que me ensinou a ser forte e a cultivar o amor. Cada linha dessa monografia é uma tentativa de praticar isso.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, o Criador de todo o Universo e de todo o conhecimento, por ter não só se feito presente em cada momento da minha vida, mas por ter me trazido até aqui. Faço das palavras de Stenio Marcus as minhas, eu vivi entre as fortes muralhas que Tua graça ergueu sobre mim, muito obrigada por isso.

Agradeço ao professor Ângelo Henrique de Lira Machado pela paciente orientação e pela generosidade ao dedicar o seu tempo em contribuições muito preciosas para produção desse trabalho e para a minha formação pessoal e acadêmica.

Agradeço ao **ST RRm CBMDF Hermano Teixeira de Almeida Jr.** pela amizade e todo o conhecimento compartilhado durante o meu estágio na Diretoria de Investigação de Incêndio do Corpo de Bombeiros do Distrito Federal. Muito obrigada por todas as conversas pessoais, profissionais e acadêmicas, por ter estendido a mão tantas vezes e me ajudado a enxergar novos horizontes.

Agradeço aos meus pais, Jaile de Miranda Silva e Antonia Jackeline de Oliveira Pereira, pelo apoio e pelo sustento em todos as fases da minha vida. Muito obrigada por todo o esforço em me oferecer uma boa infância e pelo olhar atento e cuidadoso à cada tomada de decisão desde a minha adolescência até agora. Eu não teria chegado a essa conquista sem vocês.

Agradeço à minha irmã, Amanda Letícia Oliveira Miranda, pela companhia insistente e pela constante inspiração. Esse trabalho e tantas outras boas coisas na minha vida só existem por sua causa. Sou muito grata por cada momento, aprendizado e compartilhamento com você, a vida é mais leve e alegre contigo!

Agradeço à minha cadela, Susi, pela companhia em cada fase dessa graduação, pelas recepções calorosas e por participar de algumas das muitas horas da escrita desse trabalho deitando-se ao meu lado.

Agradeço as minhas queridas amigas, Josane Brito Lima, Quérzia Soares Borges, Stéfane Rios Miranda e Lucília Pereira dos Santos Silva, por, cada uma a seu modo, me ensinarem a acreditar que os meus sonhos são possíveis.

Obrigada por acolherem minhas angústias e por se animarem com as minhas conquistas e me permitir fazer o mesmo por vocês.

Agradeço aos meus irmãos de fé e amigos, do Núcleo de Vida Cristã, da Igreja Presbiteriana Videira, da Igreja Batista Regular Maranata e de outros espaços aos quais não cabe mencionar, obrigada pelo auxílio em manter o Evangelho diante dos meus olhos e pelo ânimo compartilhado em diversos momentos.

Agradeço aos meus familiares pelo amor caloroso e por comemorarem comigo cada nova conquista.

Agradeço aos meus colegas de curso, vocês fizeram a jornada menos solitária e muito mais alegre. Que vocês tenham todo o sucesso possível.

“Não há um único centímetro quadrado, em todos os domínios de nossa existência, sobre os quais Cristo, que é soberano sobre tudo, não clame: É meu!”

Abraham Kuyper

Sumário

1.	Introdução	15
2.	Fundamentação teórica	16
2.1.	Canabidiol.....	16
2.2.	Estereoquímica do CBD na natureza, e o impacto nas atividades biológicas..	19
2.3.	Química Verde	19
3.	Materiais e métodos	26
4.	Revisão Bibliográfica	28
4.1	Síntese do CBD de Mechoulam e Gaoni (1965)	29
4.2	Síntese do CBD de Korte et al. (1965)	30
4.3	Síntese do CBD de Petrizilka et al. (1969)	31
4.4	Síntese do CBD de Childers Jr. e Pinnick (1984)	32
4.5	Síntese do CBD de Vaillancourt e Albizati (1992).....	33
4.6	Síntese do CBD de Kobayashi et al. (2006).....	35
4.7	Síntese do CBD de Shultz et al. (2018).....	37
4.8	Síntese do CBD de Gong et al. (2019)	39
4.9	Síntese do CBD de Bloemendal et al. (2021)	41
4.10	Síntese do CBD de Chiurchiù et al. (2021)	42
4.11	Síntese do CBD de Anand et al. (2022)	43
4.12	Síntese do CBD de Luo e May (2023)	45
5.	Discussão acerca da sustentabilidade.....	48
6.	Conclusão.....	51
	Referências bibliográficas.....	52

Lista de Figuras

Figura 1 – Par enantiomérico (-)-CBD e (+)-CBD

Figura 2 - Ilustração Chemistree

Lista de Esquemas

Esquema 1 - Biossíntese de canabidiol e Δ^9 -tetrahidrocannabinol

Esquema 2 – Etapa de definição dos estereocentros das rotas analisadas

Esquema 3 – Rota de síntese descrita por Mechoulam e Gaoni (1965)

Esquema 4 – Rota de síntese descrita por Korte et al. (1965)

Esquema 5 – Rota de síntese descrita por Petrizilka et al. (1969)

Esquema 6 – Rota de síntese descrita por Childers Jr. e Pinnick (1984)

Esquema 7 – Rota de síntese descrita por Vaillancout e Albizati (1992)

Esquema 8 – Rota de síntese descrita por Kobayashi et al. (2006)

Esquema 9 – Rota de síntese descrita por Shultz et al. (2018)

Esquema 10 – Rota de síntese descrita por Gong et al. (2019)

Esquema 11 – Rota de síntese descrita por Bloemendal et al. (2021)

Esquema 12 – Rota de síntese descrita por Chiurchiù et al. (2021)

Esquema 13 – Rota de síntese descrita por Anand e. al. (2022)

Esquema 14 – Introdução da estereoquímica

Esquema 15 – Síntese do alquilboro (**60**)

Esquema 16 – Rota de síntese descrita por Luo e May (2023)

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Pontos de penalização EcoScale

Tabela 2 - Visão geral das sínteses

Tabela 3 - EcoScale das sínteses de maior rendimento

Lista de Equações

Equação 1 - Fórmula Economia de Átomos

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

CBD – Canabidiol

UNODC – Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes

THC - Δ^9 -Tetrahidrocanabinol

ABRACE – Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança

% PE EAE – Percentual de Rendimento x Economia de Átomos Experimental

EATOS – Ferramenta de Avaliação Ambiental para Química Orgânica

THF – Tetrahidrofuran

DMAP – 4-dimetilaminopiridina

DMSO - Dimetilsulfóxido

HMPA- Hexametilfosforamida

DBHQ – 2,5-di-terc-butilhdroquinona

TMEDA – Tetrametilenodiamina

RCM - Metátese de Fechamento de Anel

DMF - *N,N*-dimetilformamida

DCC – diciclohexilcarboniimida

DCM - Diclorometano

KHMDS – Bis(trimetilsilil)amideto de Potássio

TMS-Cl – Cloreto de Trimetilsilano

S_N2 - Substituição Nucleofílica de Segunda Ordem

S_N2' - Substituição Nucleofílica Alílica de Segunda Ordem

BINOL – 1,1'-binafitil-2,2'-diol

GSK – Guia de Seleção GlaxoSmithKline

Resumo

O Canabidiol é uma substância de crescente interesse, principalmente, pelas aplicações medicinais exploradas pela ciência no último século, especialmente no isômero (-)-CBD. Apesar do extenso uso, todo o canabidiol vendido comercialmente é obtido por técnicas de extração a partir da *Cannabis sativa*. Nos últimos anos, diversos pesquisadores de química sintética têm proposto estratégias para obter esse e outros canabinóides. Esse trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica de rotas de síntese publicadas entre os anos de 1965 e 2023, com ênfase na estereosseletividade para o enantiômero (-)-CBD, e culmina em uma análise de sustentabilidade pela observância de métricas da Química Verde. Para isso, os artigos originais foram buscados na base de dados Web of Science pelas palavras-chave “synthesis”, “cannabidiol” e “cannabis” e observados quanto aos caminhos reacionais e à etapa de definição do centro estereogênico. Após isso, as sínteses foram classificadas de acordo com parâmetros de rendimento e enantiosseletividade e, às três mais eficientes, foram aplicadas a EcoScale e a Economia de Átomos, de forma a se avaliar sua sustentabilidade do ponto de vista da Química Verde. A partir disso, observou-se pontuações negativas para todas as rotas multietapas analisadas pela EcoScale e Economia de Átomos inferior a 30% para cada uma delas.

Palavras-chaves: canabidiol, síntese, Química Verde.

Abstract

Cannabidiol is a substance of increasing interest, primarily due to the medicinal applications explored by science over the past century, particularly in the isomer (-)-CBD. Despite its extensive use, all commercially available cannabidiol is obtained through extraction techniques from *Cannabis sativa*. In recent years, various synthetic chemistry researchers have proposed strategies for obtaining this and other cannabinoids. This work consists of a literature review of synthesis routes published between 1965 and 2023, with an emphasis on the stereoselectivity for the enantiomer (-)-CBD, culminating in a sustainability analysis through the observance of Green Chemistry metrics. To achieve this, original articles were sought in the Web of Science database using the keywords “synthesis,” “cannabidiol,” and “cannabis,” and were examined regarding reaction pathways and the stage of stereocenter definition. Subsequently, the syntheses were classified according to yield and enantioselectivity parameters and, to the three most efficient ones, EcoScale and Atom Economy were applied, to evaluate their sustainability from the point of view of Green Chemistry. It was observed that all multistep routes analyzed received negative scores from EcoScale, and the Atom Economy was below 30% for each of them.

Key words: cannabidiol, synthesis, Green Chemistry.

1. Introdução

A planta *Cannabis sativa*, explorada há séculos para diversos fins em diversas sociedades e localidades, tem sido alvo de uma crescente de estudos nas últimas décadas. A partir da identificação e caracterização das substâncias produzidas pela planta, diversas de suas aplicações têm sido estudadas. É nesse contexto, que o canabidiol (CBD) tem se destacado pelo potencial medicinal e ausência de efeitos psicoativos, sendo extensivamente estudado nas perspectivas medicinal, farmacológica e química.

Apesar do uso medicinal do CBD ser autorizado e recomendado em diversos países, ainda não há produção em escala industrial do canabidiol sintético para fins medicinais. Estando disponível principalmente em forma de extrato purificado da *C. sativa* suportado em óleo, é produzido por cooperativas ou por indústrias farmacêuticas, como é o caso dos medicamentos Dronabinol®, Sativex® e Epidiolex®. Embora o extrato apresente eficiência no tratamento, a droga sintética possibilitaria maior controle do teor de THC (tetrahidrocannabinol), substância psicoativa contraindicada para crianças e adolescentes, melhor controle de qualidade e maior padronização, uma vez que podem ocorrer pequenas variações no extrato a depender das situações climáticas e de plantio.

Até o ano de 2023, foram publicados diversos artigos com procedimentos de síntese que têm por produto desejado o estereoisômero (-)-canabidiol. As estratégias, reagentes e condições diversas fornecem diferentes rendimentos, custos e impactos ambientais. Além disso, cada processo traz consigo impactos ambientais de acordo com os seus próprios reagentes, condições e substâncias resultantes.

Esse trabalho teve por objetivo identificar as sínteses do (-)-CBD e agrupá-las de acordo com as estratégias sintéticas usadas. Adicionalmente, as três rotas de síntese mais eficientes com relação ao rendimento global e à enantiosseletividade foram classificadas de acordo com a sua aderência aos parâmetros de Química Verde, a partir dos valores obtidos pelas métricas de Percentual de Rendimento, Economia de Átomos e Ecoscale.

2. Fundamentação teórica

2.1. Canabidiol

A *Cannabis sativa*, originada na Ásia Central (Russo, 2007) e popularmente conhecida no Brasil como maconha, tem sido usada desde as primeiras sociedades como alimento, combustível, cosmético e droga, tanto para fim recreativo como medicinal e religioso (Bonini et al., 2018). Há registros do uso medicinal da planta desde 2.700 a.C. na China, para tratar vários desconfortos e enfermidades, dentre eles dores, constipação intestinal e malária, com registros posteriores de uso para anestesia em operações cirúrgicas (Bonini et al., 2018). Com o passar dos anos, a planta passou a ser domesticada, e está presente em diversas localidades no mundo (Zuardi, 2006).

Apesar do seu uso para fins medicinais, ela foi banida da farmacopeia de diversos países devido aos efeitos psicoativos, no século XX (Bonini et al., 2018). O debate legislativo do uso de *Cannabis sativa*, seja para fim recreativo ou medicinal, tem se mantido em diversos países, inclusive com a proibição da sua produção e da comercialização de produtos derivados (Bonini et al., 2018). Ainda que, segundo o World Drug Report 2023 do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes (UNODC, sigla em inglês), até 2021, 64 países desenvolveram ou já tinham em sua legislação dispositivos que permitiam produtos à base de canabis para fins medicinais.

Mais de 113 cannabinoides, compostos naturais produzidos pela *C. sativa*, já foram isolados e classificados, estando presentes por toda a parte aérea da planta, com maior concentração nas flores femininas (Gülck; Moller, 2020). O canabidiol (CBD) foi o primeiro destes compostos a ser isolado e caracterizado em laboratório, entre 1930 e 1940 (Mechoulam; Parker; Gallily, 2002). Desde então, muitas aplicações têm sido encontradas para o tratamento de enfermidades fisiológicas e psicológicas, como stress crônico, obesidade, epilepsia, esclerose e dor crônica (Chanda; Neumann; Glazt, 2019; Oshiro; Castro, 2022). Sem as propriedades psicoativas do Δ⁹-tetrahidrocannabinol (THC), o uso do CBD é regulamentado, especialmente, para o tratamento de epilepsia refratária, forma da doença resistente a medicamentos comuns, para pessoas de todas as faixas etárias em diversos países, inclusive no Brasil (Oshiro; Castro, 2022).

Apesar dos esforços para sintetizar canabidiol já completarem mais de 70 anos, e da comercialização de derivados da planta para uso medicinal ter movimentado um

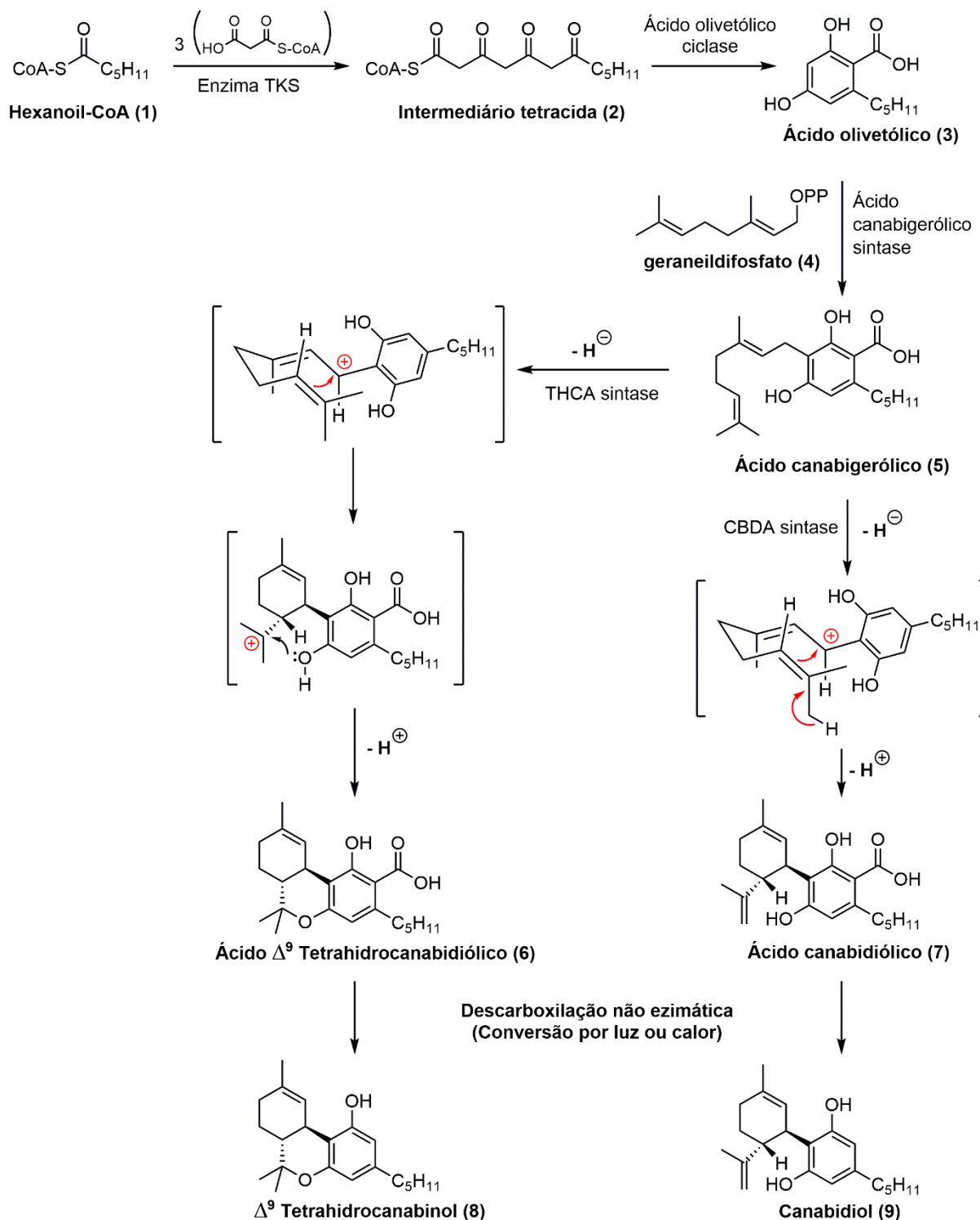
valor próximo a 3,5 bilhões de dólares em 2019 (Aliekperova; Kosyachenko; Kaniura, 2020), ainda não há a produção industrial do canabidiol sintético para a comercialização, estando disponível apenas em forma de extrato. A obtenção do medicamento por via sintética pode trazer, dentre outros benefícios, maior rendimento à produção, redução de reações adversas e estabilidade química (Li *et al.*, 2022), além do controle do teor de THC, tornando o uso mais seguro, especialmente para crianças (Aran; Cayam-Rand, 2020).

A formação de canabinóides é natural à planta da Cannabis, embora as proporções formadas sejam dependentes da quantidade de luz solar, da composição do substrato usado e de outros fatores ambientais. A biossíntese desses compostos é guiada por enzimas e está ilustrada no Esquema 1 adaptado de Govindarajan *et al.*, 2023, no qual o canabidiol é formado a partir do ácido canabidiólico por interação com a luz ou calor.

O fornecimento de cannabis medicinal se dá principalmente pelo extrato da planta suportado em óleos como o de gergelim, de hortelã-pimenta e milho. Já existe produção industrial do extrato fora do Brasil, dentre os quais podem ser tomados como exemplo o Marinol® da Unimed Pharmaceuticals e Sativex® e Epidiolex® da GW Pharmaceuticals (Welling *et al.*, 2022). Contudo, a necessidade de importação torna esses produtos inacessíveis a grande parte dos brasileiros, pelo valor a que são vendidos (Farias, 2023). Assim, uma alternativa legal, no Brasil, para adquirir o medicamento por um preço menor, é fazer o uso do produto por meio de associações. A Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança (ABRACE) se destaca com mais de 31 mil pessoas atendidas até 2021, sendo alguns deles beneficiados por sistema de isenção próprio.

Nesse trabalho serão apresentadas as sínteses estereoseletivas do (-)-CBD desenvolvidas de 1965 a 2023. Elas serão analisadas de acordo com as métricas de sustentabilidade química, de rendimento e de estereoseletividade.

Esquema 1 – Biossíntese de canabidiol e Δ^9 -tetrahidrocannabinol



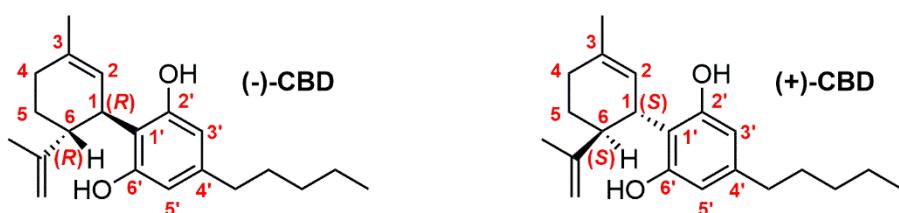
Fonte: adaptado de Govindarajan, 2023

2.2. Estereoquímica do CBD na natureza, e o impacto nas atividades biológicas.

Os estereoisômeros são moléculas de mesma composição química que diferem na posição espacial dos ligantes, que quando são imagens especulares e não sobreponíveis um do outro são classificados como enantiômeros. Moléculas de origem biológica tendem a ser encontradas em apenas uma das suas imagens especulares, como é o caso do canabidiol, produzido pela *C. sativa* apenas como (-)-canabidiol.

Por possuir dois centros quirais, o canabidiol tem dois possíveis pares enantioméricos, dos quais somente um foi encontrado literatura, (*R,R*)-CBD e (*S,S*)-CBD, denotados respectivamente como (-)-CBD e (+)-CBD (Bosquez-Berger *et al.*, 2022). As duas moléculas têm atividade biológica reportada e potencial uso medicinal, no entanto tem efeitos diferentes embora ajam no mesmo receptor (Bosquez-Berger *et al.*, 2022 e Hanus *et al.*, 2005). Segundo Hanus *et al.* (2005), enquanto a molécula (-)-CBD não se liga ao receptor CB1, o seu par enantiomérico o faz, mas não apresenta os efeitos comuns aos canabinóides, como sedação e analgesia o que indica que o receptor não é ativado. Assim, a mistura dos dois isômeros não tem resultado tão eficaz, se comparado aos efeitos causados pelo (-)-CBD enantiopuro, ainda que não seja tóxica.

Figura 1 – Par enantiomérico (-)-CBD e (+)-CBD



Fonte: elaborado pela autora, com base em Korte (1965).

2.3. Química Verde

Com a crescente preocupação com as questões ambientais e a necessidade da criação de novas tecnologias, os princípios de sustentabilidade têm sido pensados, estudados, desenvolvidos e aplicados para o desenvolvimento de sínteses químicas mais sustentáveis. Esta forma de se pensar a Química é conhecida como *Green Chemistry* e traz uma imagem metafórica, que aponta para a dependência que o fazer

Química tem com outras ciências e para a sua capacidade de promover a vida. Sendo definida por Lanken e Anastas (2003) e citada por Manahan (2013, p. 49) como “a prática da química e a condução da produção de maneira sustentável, segura e não poluente, com consumo mínimo de materiais e energia ao mesmo tempo em que pouco ou nenhum resíduo é gerado”, a Química Verde é sistematizada em 12 princípios (Manahan, 2013):

1. Prevenção de formação de resíduos tóxicos;
2. Aproveitamento do maior número possível de átomos dos reagentes no produto final;
3. Geração e uso de substâncias atóxicas e estáveis;
4. Desenvolvimento de produtos que, após seu uso primário, não sejam danosos ao meio ambiente ou à população.
5. Redução do uso de solventes, agentes de purificação e secantes, quando possível, ou a substituição por substâncias inofensivas ou de fácil reuso.
6. Desenvolvimentos de processos que necessitem de menor gasto energético.
7. Utilização de matéria-prima de fontes renováveis.
8. Desenvolvimento de processos que não necessitem de protetores de grupos funcionais.
9. Utilização de catalisadores em lugar de reagentes estequiométricos, dando prioridade à maior seletividade.
10. Desenvolvimento de produtos químicos rapidamente degradáveis em produtos inofensivos.
11. Monitoramento do processo para a detecção e controle da formação de substâncias tóxicas.
12. Prevenção de acidentes pela escolha de substâncias e processos.

Valendo-se da proximidade sonora no inglês entre *Chemistry* e o termo *Chemistree*, formado de uma junção entre as palavras química e árvore, a árvore é escolhida como símbolo para esse novo conceito. Conforme apresentado na Figura 2, os galhos da árvore representam os princípios da Química Verde e as suas folhas as técnicas, mecanismos e procedimentos que podem ser utilizados nos processos químicos, funcionando como um contraponto a “Petroleum Tree”, um diagrama com diversos derivados do petróleo distribuídos em galhos de acordo com os componentes do petróleo refinado usados para a sua fabricação (Anastas *et al.*, 2018).

Figura 2 – Ilustração Chemistree



Fonte: Anastas, 2018

A Indústria Farmacêutica é um desafio para uma química mais limpa, pelas muitas etapas de síntese e a necessidade do uso de reagentes e solventes muito

específicos. Essas características, muitas vezes, levam a grandes volumes de resíduos e a produtos indesejados (Clark; Macquarrie, 2002). Entre esses, pode-se gerar substâncias persistentes, de forte tendência à bioacumulação e tóxicas, que têm grande chance de causar danos ambientais, todas elas indesejadas no contexto da Química Verde (Manahan, 2013). Apesar disso, já há uma forte movimentação para que esses princípios sejam adotados na produção de medicamentos. Um exemplo é a produção industrial de Sertralina (Zoloft®) que, desde o seu lançamento em 1986, teve o número de solventes utilizados em sua síntese reduzidos de cinco para dois, além da exclusão da participação do hexano, reagente tóxico e com tendência ao acúmulo de cargas eletroestáticas (Cuc; Zhang, 2009).

Para mensurar o quanto os processos se adequam aos princípios de Química Verde, e compará-los em face à sustentabilidade, algumas métricas foram traçadas como Fator E, Fator F, Economia de Átomos e Percentual de Rendimento x Economia de Átomos Experimental (%PE EAE, sigla em inglês), Percentual de Rendimento, Ferramenta de Avaliação Ambiental para Química Orgânica (EATOS, sigla em inglês) e EcoScale (Anastas *et al.*, 2018). Cada uma dessas tem pontos em que se destacam e que as fazem se adequar mais a determinados processos, para esse trabalho serão escolhidas métricas que melhor se adequam à análise de sínteses. Além disso foram observadas questões de acessibilidade às pessoas portadoras de deficiências visuais, deixando-se de lado métricas que utilizam sistemas de cores. Assim, o Percentual de Rendimento, a Economia de Átomos, e a EcoScale serão escolhidos para o estudo desenvolvido nesse trabalho.

O Percentual de Rendimento, também denominado de Rendimento Químico, é uma medida amplamente conhecida na química e estima o quanto do substrato reagiu e foi transformado no produto desejado. Além de ser um bom indicativo da efetividade da síntese, é utilizado para estimar o aproveitamento dos reagentes no produto.

A Economia de Átomos (Equação 1), por se tratar da razão entre a massa molecular do produto e a massa molecular dos reagentes, é uma boa ferramenta para mensuração da sustentabilidade de um processo químico. Sendo uma métrica simples e de rápido cálculo, dá um bom panorama do aproveitamento dos reagentes e, consequentemente, da geração de resíduo de um processo químico. A Economia de Átomos é utilizada juntamente com o Percentual de Rendimento para avaliar o quanto um processo químico é ambientalmente sustentável (Aken; Strekowski; Patiny, 2006).

Equação 1 – Fórmula Economia de Átomos

$$\text{Economia de Átomos (EA)} = \frac{\text{massa molecular do produto}}{\text{massa molecular dos reagentes}} \times 100\%$$

Fonte: elaborado pela autora.

A EcoScale, apresentada na Tabela 1, foi selecionada como uma métrica global, por se adequar bem a análise de sínteses, trazendo parâmetros que se relacionam diretamente com os Princípios 2, 5, 6, e 12, além de apresentar um número de Score que facilita a comparação entre processos semelhantes. Essa avaliação é feita por meio de seis parâmetros, em que cada um tem sistema de penalidade e de pesos diferentes de forma cumulativa.

A partir da pontuação adquirida os processos analisados serão postos em uma escala de valor máximo 100, em que se ultrapassar 75 pontos atesta que o processo é excelente, se estiver entre 50 e 75 que o processo é aceitável, e se for abaixo de 50 é inadequado (Sajid, Plotka-Wasykla, 2022). Essa idealidade é assim definida por Van Aken et al. (2016): um substrato sofre uma reação com ou na presença de um segundo composto de baixo valor comercial à temperatura ambiente, com mínimos riscos ao operador e mínimo impacto ao meio ambiente, gerando um produto com 100% rendimento. A EcoScale não faz diferenciação entre solventes, reagentes auxiliares ou correagente e catalisadores (Aken; Strekowski; Patiny, 2006), mas ainda assim se propõe a avaliar os riscos da reação e a viabilidade financeira.

Tabela 1 – Pontos de penalização EcoScale

Pontos de penalização para calcular a EcoScale - Van Aken et al. (2016)	
Parâmetro	Pontos de penalidade
1. Rendimento	(100 - % rendimento)/2
2. Preço dos componentes da reação (para obter 10 mmol de produto final)	
Barato, menor que 10 dólares	0
Caro, entre 10 e 50 dólares	3
Muito caro, maior que 50 dólares	5
3. Segurança (segundo os símbolos de advertência de perigo)	
N (perigoso para o meio ambiente)	5
T (tóxico)	5
F (altamente inflamável)	5
E (explosivo)	10
F+ (extremamente inflamável)	10
T+ (extremamente tóxico)	10
4. Configuração técnica	
Configuração comum	0
Instrumentos para adição controlada de produtos químicos	1
Técnica de ativação não convencional (microondas, ultrassom, fotoquímica, etc)	2
Equipamento de pressão, maior que 1 atm	3
Qualquer material de vidro especial adicional	1
Atmosfera de gás inerte	1
Porta-luvas	3
5. Temperatura/tempo	
Temperatura ambiente, por menos do que uma hora	0
Temperatura ambiente, por menos de 24 horas	1
Aquecimento, por menos de uma hora	2
Aquecimento, por mais de uma hora	3
Resfriamento a 0°C	4
Resfriamento por menos de 0°C	5
6. Exame e purificação	
Nenhum	0
Resfriamento à temperatura ambiente	0
Adição de solvente	0
Filtração simples	0
Cristalização e filtração	1
Remoção de solvente com ponto de ebulição por menos de 150°C	2
Extração em fase sólida	2

Destilação	3
Sublimação	3
Extração líquido-líquido	3
Cromatografia clássica	10

Fonte: Van Aken, 2016

3. Materiais e métodos

A metodologia deste trabalho de conclusão de curso se baseou em três momentos sequenciais, que serão discutidos individualmente a seguir.

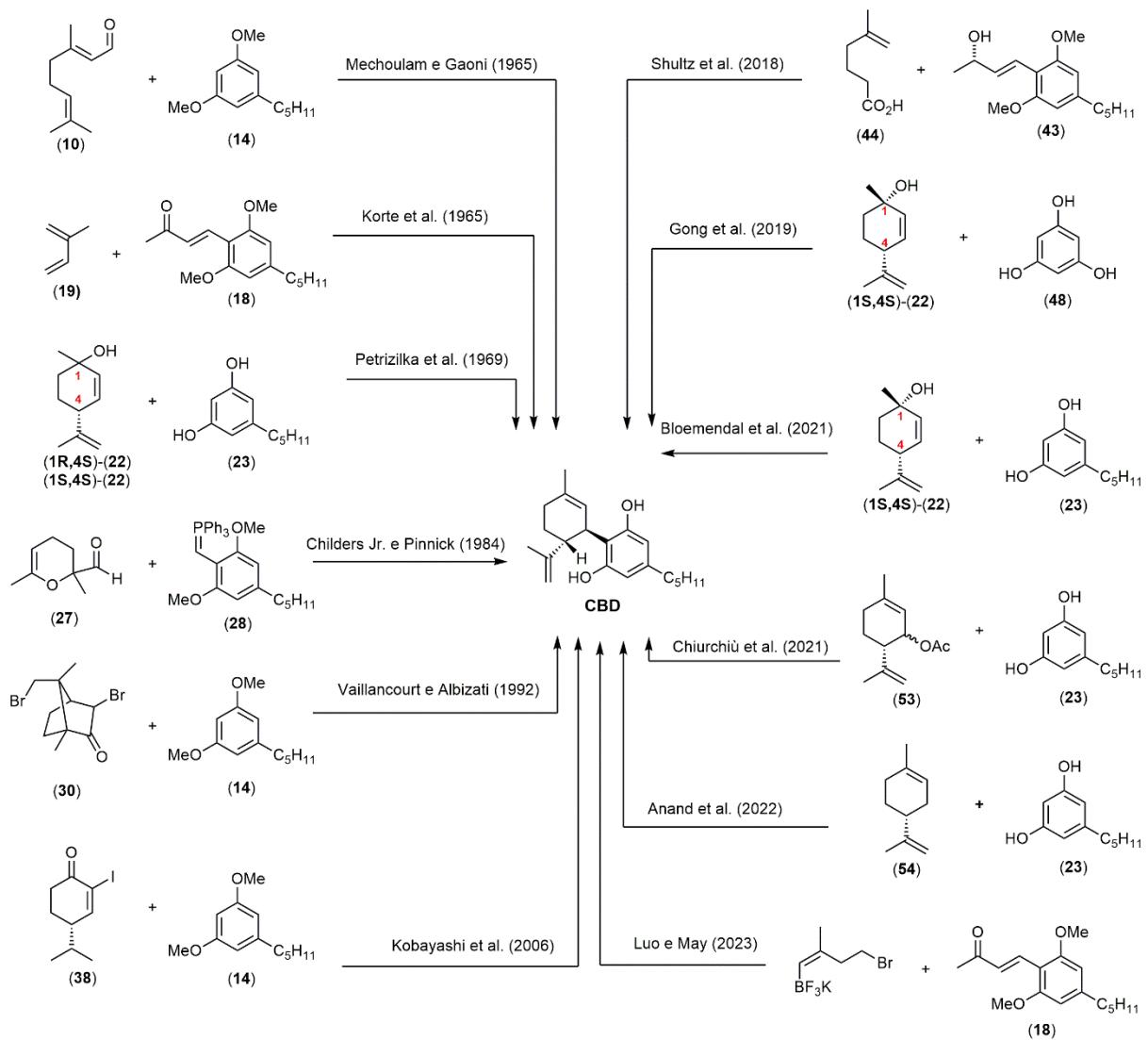
- I) Revisão da Literatura: Esta etapa da metodologia teve por objetivo identificar na literatura científica artigos de revisão sobre as rotas de síntese que tem o (-)-canabidiol como produto. Os artigos de revisão reúnem o conhecimento sobre um determinado tema até a data de sua submissão para publicação. Além de serem um retrato dos desenvolvimentos alcançados, pois citam os trabalhos relacionados, os artigos de revisão são citados por trabalhos posteriores que abordam o mesmo tema, o que facilitou a identificação de artigos relacionados mais recentes. Nesta etapa de busca na literatura, também foi dada atenção aos artigos que relatam originalmente rotas de síntese para o canabidiol, uma vez que algum deles pode não ter sido citado nos trabalhos de revisão. A pesquisa foi feita na plataforma Web of Science, utilizando-se as palavras-chave “synthesis”, “cannabidiol” e “cannabis”;
- II) Classificação inicial das rotas de síntese: As rotas de síntese descritas em cada artigo original identificado na etapa metodológica de Revisão da Literatura foram organizadas de acordo com a estratégia de síntese utilizada para a construção do (-)-canabidiol. A sua estrutura química contém três regiões bem distintas: a cadeia terpenoide, o grupo arila e a cadeia n-pentila. A forma como essas unidades estruturais são introduzidas ao longo da síntese e o momento no qual ocorre a sua introdução foram utilizados nesta classificação. Além dos caminhos reacionais, a etapa de definição do centro estereogênico também foi utilizada neste momento da execução deste trabalho de conclusão de curso.
- III) Determinação das métricas de Química Verde para cada uma das rotas de síntese do (-)-canabidiol: Para cada rota de síntese, foi determinado o número de etapas, a eficiência na estereoseletividade, o seu rendimento global, o fator E e a pontuação na EcoScale. As informações necessárias para a obtenção dessas métricas de Química Verde foram obtidas no corpo do texto principal e nos arquivos de material suplementar dos artigos originais de síntese do (-)-canabidiol identificados na etapa metodológica de Revisão da Literatura.
- IV) Classificação das rotas de síntese do (-)-canabidiol quanto à sua aderência às métricas de Química Verde: Os valores obtidos para as métricas de Química Verde de cada rota de síntese determinados na etapa metodológica anterior foram organizados em uma tabela. Os dados foram discutidos de forma a identificar quais

são as rotas de síntese para o (-)-canabidiol que mais encontram aderência à Química Verde.

4. Revisão Bibliográfica

Foram encontradas doze rotas de síntese (Esquema 2) publicadas no período compreendido entre os anos de 1965 e 2023 utilizando os parâmetros “synthesis”, “cannabidiol” e “cannabis” pela plataforma Web of Science. As estratégias sintéticas foram analisadas, descritas e esquematizadas.

Esquema 2 – Etapa de definição dos estereocentros das rotas analisadas

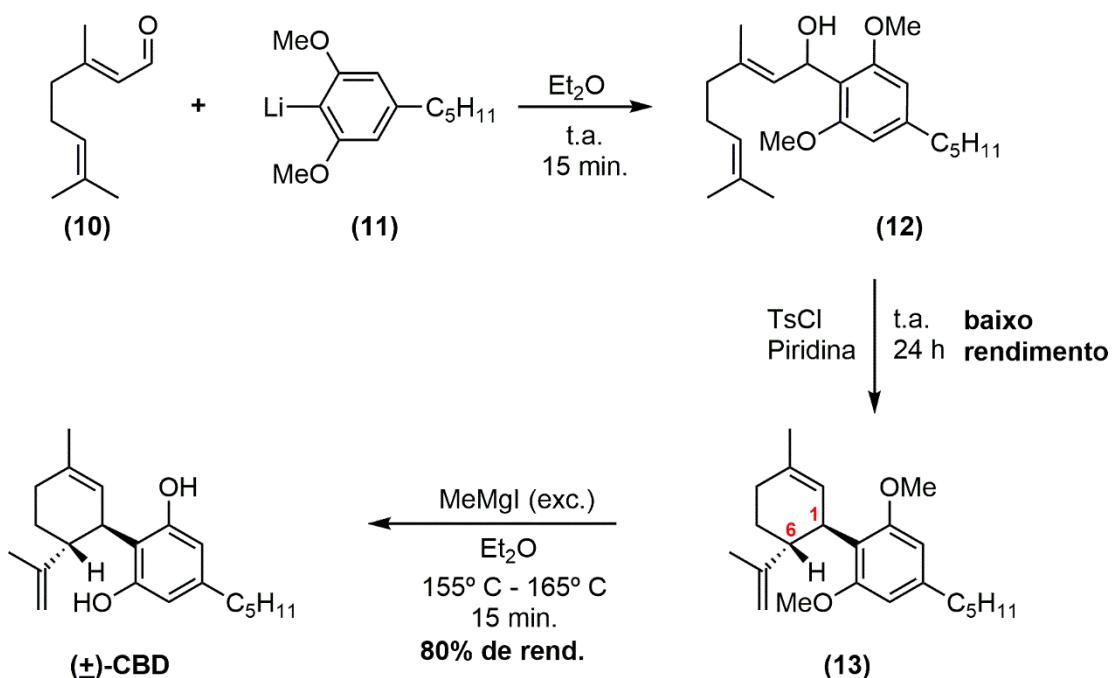


Fonte: Adaptado de Aguillón et al. (2021)

4.1 Síntese do CBD de Mechoulam e Gaoni (1965)

A primeira rota de síntese apresentada para o canabidiol foi publicada em 1965 por Mechoulam e Gaoni (Esquema 3) no artigo “A Total Synthesis of dl-d1-Tetrahydrocannabinol, the Active Constituent of Hashish”. A estratégica sintética teve por reagentes de partida uma molécula de cadeia terpênica e outra com a porção arila e n-pentila. Já na primeira etapa reacional, uma reação de adição nucleofílica formou a ligação entre o carbono carbonílico do reagente (10) e o carbono *para* à cadeia n-pentila de (11). O intermediário formado (12) foi deixado por 24 horas em temperatura ambiente sob a ação de uma mistura de piridina e cloreto p-toluenossulfonila, cuja proporção não foi comunicada pelos autores, o que permitiu a ciclização da cadeia terpênica e a formação do intermediário (13). A última etapa consistiu na retirada das metilas que agiam como grupos protetores das hidroxilas fenólicas, fazendo-se uso de altas temperaturas por 15 minutos na presença de excesso de iodeto de metilmagnésio. Mechoulam e Gaoni não disponibilizaram informações sobre o rendimento de cada etapa, atribuindo baixo rendimento para a segunda etapa e rendimento de 80% para a última.

Esquema 3 – Rota de síntese descrita por Mechoulam e Gaoni (1965)



Fonte: Adaptado de Mechoulam e Gaoni (1965)

Esta abordagem sintética para a preparação do CBD levou à sua formação como uma mistura racêmica. A estereoquímica relativa do canabidiol foi estabelecida

na segunda etapa reacional, cujo mecanismo, segundo os autores, não é concertado, e passa pela formação de um carbocáton no carbono 1 que se adiciona intramolecularmente ao carbono 6 e leva a formação do produto *trans*, de forma semelhante à proposta na biossíntese do CBD descrita no Esquema 1.

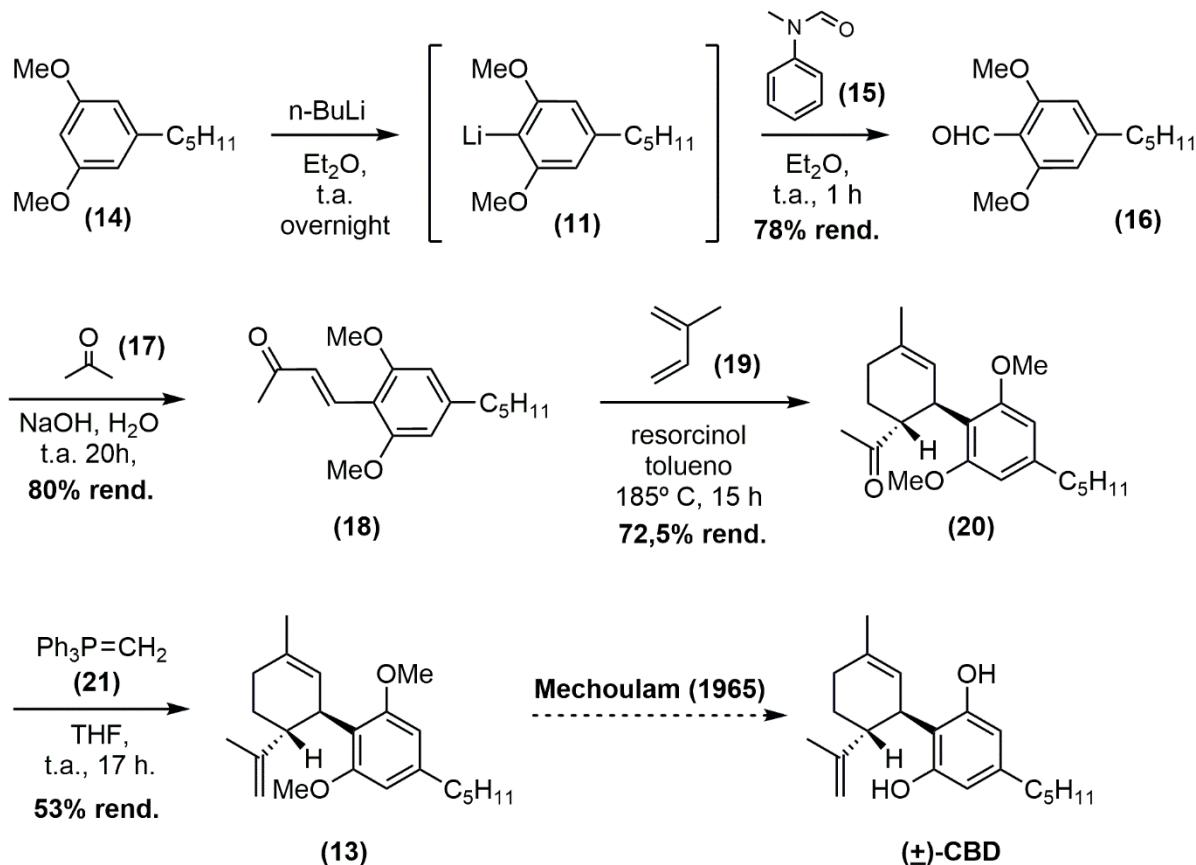
Mechoulam e Gaoni utilizaram duas etapas de purificação cromatográfica no decorrer da síntese.

4.2 Síntese do CBD de Korte et al. (1965)

No mesmo ano, foi reportada por Korte e pesquisadores do Instituto de Química Orgânica da Universidade de Bonn uma síntese formal do (\pm)-CBD. A publicação “*Synthese eines Cannabidiol-Dimethyläthers*” tem o mesmo reagente de partida da rota proposta por Mechoulam e Gaoni, mas se desenvolve em cinco etapas, passando por uma reação de Diels-Alder (Esquema 4). A estratégia sintética parte do tratamento do éter dimetílico do olivetol (**14**) com n-butil lítio em Et₂O, que gerou o mesmo composto aril lítio (**11**) descrito por Mechoulam e Gaoni (1965). Em seguida, o aldeído (**16**) foi formado pela reação do intermediário (**11**) com *N*-metilformanilida (**15**). Sequencialmente, o aldeído (**16**) reagiu em uma condensação aldólica em uma solução básica de acetona (**17**), donde obteve-se, após 20 horas sob agitação e a extração do produto da reação, a enona (**18**) em 80% de rendimento. Em seguida, foi realizada uma reação de Diels-Alder, a partir da adição de isopreno a uma solução da enona (**18**) e hidroquinona em tolueno. Depois de passar 15 horas em uma autoclave a 185 °C, seguida dos devidos processos de extração, obteve-se o intermediário (**20**) em 72,5% de rendimento. Este último passou por uma reação de Wittig, a partir de uma solução do ilídeo metilenotrifenilfosfina (**21**), sob atmosfera inerte, obtendo-se o intermediário (**13**) em 53% de rendimento, depois de a reação ser finalizada e o produto extraído. Os autores não propõem uma estratégia para a desproteção das hidroxilas fenólicas para obter o (\pm)-CBD. Todavia, esta reação pode ser feita seguindo o procedimento de Mechoulam (1965), pela ação de iodeto de metilmagnésio com o controle de temperatura mantido entre 155 °C e 165 °C.

Para essa estratégia sintética foram obtidos os valores de 19% para o rendimento global e 72% para o rendimento médio, considerando-se o rendimento relatado por Mechoulam e Gaoni (1965) para a reação de desproteção das hidroxilas fenólicas.

Esquema 4 – Rota de síntese descrita por Korte et al. (1965)

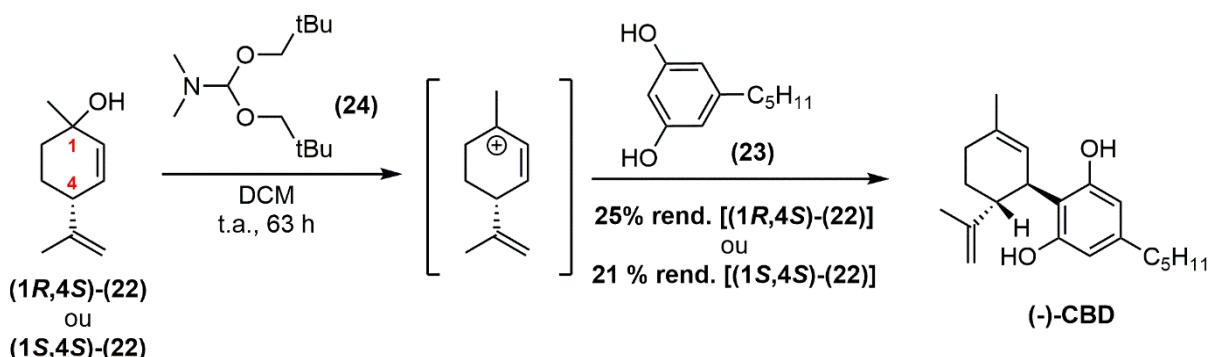


Fonte: Adaptado de Korte et al. (1965)

4.3 Síntese do CBD de Petrzilka et al. (1969)

No ano de 1969 Petrzilka e colaboradores publicaram uma estratégia sintética para o CBD no artigo “Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen”. Nesse trabalho, além da estratégia sintética para o (-)-canabidiol (Esquema 5), os autores notificam a formação de outros canabinóides. A síntese inicia pela preparação de uma solução de *trans*-*p*-mentadienol (22), olivetol (23) e acetal de dineopentil de *N,N*-dimetilformamida (24) em diclorometano. Essa mistura foi mantida sob agitação por 63 horas em atmosfera inerte a 20° C e, após isso, o produto foi separado e purificado, obtendo-se 25% de rendimento de (-)-canabidiol. Outro fato que chamou a atenção nesta síntese, foi o uso do olivetol com as hidroxilas fenólicas desprotegidas, evitando a etapa adicional de desproteção.

Esquema 5 – Rota de síntese descrita por Petrizilka et al. (1969)



Fonte: Adaptado de Petrizilka et al. (1969)

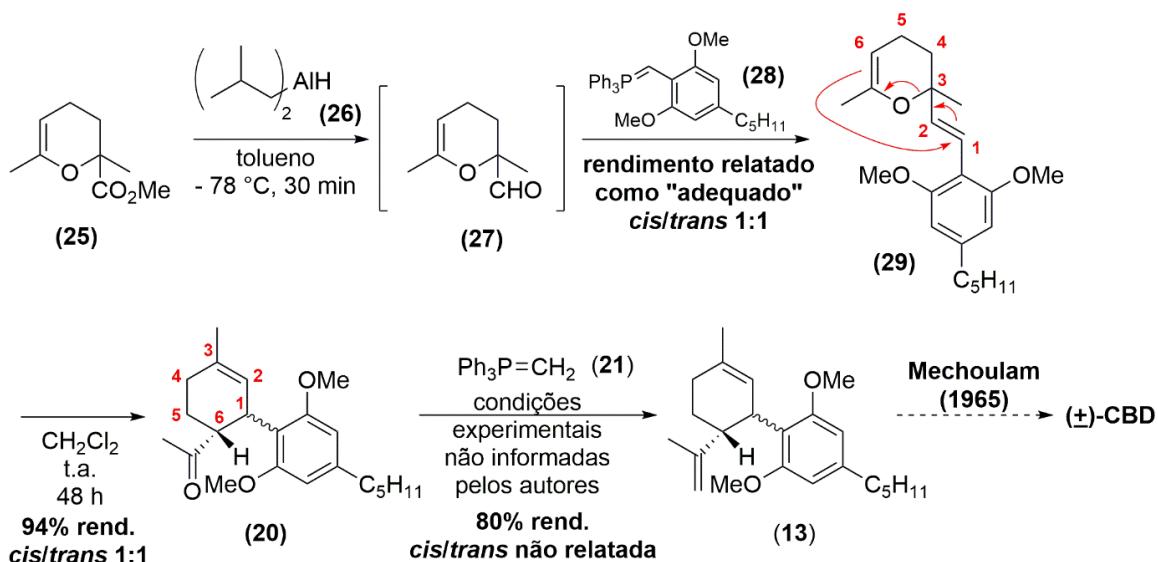
A formação do centro estereogênico se deve a quiralidade já presente no C4 do carbocátion formado a partir do mentadienol (**22**) e, segundo os autores é ainda mais ativada na presença da ortoamida dienopentílica da *N,N*-dimetilformamida (**24**).

4.4 Síntese do CBD de Childers Jr. e Pinnick (1984)

Em 1984 Childers Jr. e Pinnick descreveram em “Novel Approach to the Synthesis of the Cannabinoids” uma nova abordagem para a síntese racêmica para o intermediário (**13**). Apesar de terem testado as condições de desproteção das hidroxilas fenólicas descritas por Mechoulan (1965) para a obtenção do (\pm)-CBD, não foi possível a obtenção deste último. Em contrapartida, por meio da reação com iodeto de trimetilsilano seguida de excesso de NaSEt em DMF, foi obtido o (\pm)-THC.

A estratégia sintética de Childers e Pinnick é baseada em quatro etapas (Esquema 6), sendo que a primeira foi a redução do éster do material de partida (**25**) ao aldeído (**27**) que foi sequencialmente posto a reagir com o ilídio (**28**) em uma reação de Wittig, e levou à formação do intermediário (**29**) com rendimento relatado pelos autores como “aceitável” e razão *cis/trans* 1:1, após cromatografia em coluna. O intermediário (**29**), foi deixado por 48 horas em temperatura ambiente em diclorometano para que sofresse o rearranjo de Claisen. Nessa etapa, a cadeia terpênica foi formada levando ao intermediário (**20**), previamente relatado por Korte et al. (1965), em 94% de rendimento e razão *cis/trans* 1:1, o que configura a síntese formal do (\pm)-CBD. Após isso, o intermediário (**20**) passou por outra reação de Wittig, para a conversão da cetona no respectivo alceno, obtendo-se o intermediário (**13**) em 80% de rendimento.

Esquema 6 – Rota de síntese descrita por Childers Jr. e Pinnick (1984)



Fonte: Adaptado de Childers Jr. e Pinnick (1984)

A introdução da estereoquímica relativa entre os carbonos C1 e C6 do intermediário de Mechoulan (**13**) aconteceu na segunda etapa da síntese, por meio de um rearranjo de Claisen, uma reação de caráter sigmatrópico, que permite a reorganização das ligações em uma única etapa mecanística e de forma estereoespecífica. Apesar desta característica favorável, a cetona (**20**) foi obtida como uma mistura diastereoisomérica 1:1. Isso é uma consequência de o tetraidrofurano (**29**) ser uma mistura 1:1 dos isômeros *cis* e *trans* na porção vinílica ligada ao grupo arila. Esta ausência de diastereoseletividade foi compensada na etapa de ciclização para a formação do núcleo benzofurano do (+)-THC, uma vez que apenas um diastereoisômero foi obtido em 90 % de rendimento.

Não foi possível calcular os valores de rendimento médio e global para essa estratégia sintética pela ausência de dados de rendimento da transformação de (**25**) em (**29**).

Childers e Pinnick lançaram mão de três purificações cromatográficas durante a síntese, após cada uma das etapas.

4.5 Síntese do CBD de Vaillancourt e Albizati (1992)

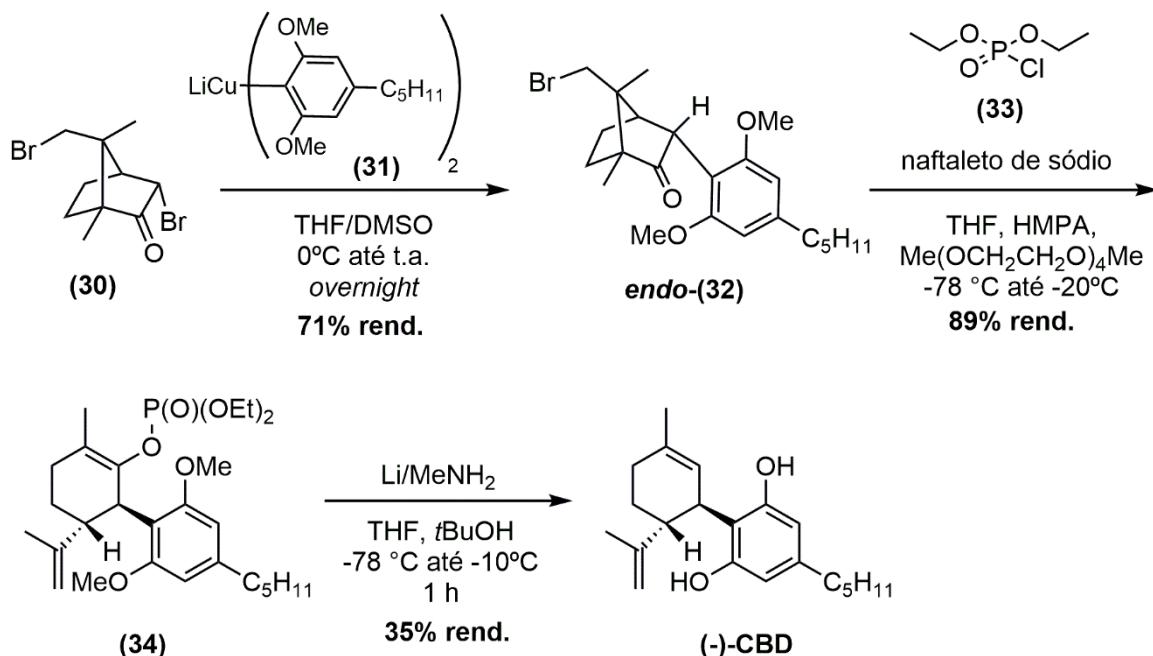
Em 1992 Vaillancourt e Albizati reportaram uma nova estratégia sintética para o CBD que, em três etapas, permitiu a síntese do enantiômero (-)-canabidiol (Esquema 7). Descrita em “A One-Step Method for the α -Arylation of

Camphor. Synthesis of (-)-Cannabidiol and (-)-Cannabidiol Dimethyl Ether", a rota se baseia na fragmentação de um derivado terpenóide borado. A primeira etapa se dá pela reação do éter dimetílico do olivetol (**31**) com *terc*-butil-lítio, acrescentado lentamente, em tetrahidrofurano (THF) resfriado a 0º C. Após ser deixada em repouso por três horas, a solução foi aquecida até a temperatura ambiente e então uma solução de iodeto de cobre em THF foi adicionada lentamente. A solução resultante foi deixada por 20 minutos e a ela foram adicionados dimetilsulfóxido (DMSO) anidro e uma solução de (-)-3,9-dibromocânfora (**30**) em THF e DMSO, a 0º C. Após uma noite sob agitação na temperatura ambiente, a reação foi finalizada pela adição de cloreto de amônio gerando o intermediário *endo*-(**32**) com 71% de rendimento. A segunda etapa da síntese consistiu na conversão da cetona no enolfosfonato (**34**) por meio do resfriamento do intermediário (**32**) a -78º C em THF e titulação com uma mistura equimolar de naftaleto de sódio em éter dimetílico do tetraetilenoglicol em THF, até que a mistura reacional chegasse a um verde profundo. Logo foi adicionado clorofostato de dietila (**33**) e hexametilfosforamida (HMPA), e a mistura aquecida a -20º C, sendo finalizada pela adição de uma solução saturada de cloreto de amônio, o que levou à obtenção do enolfosfonato (**34**) em 89 % de rendimento. O (-)-CBD foi obtido em 35% de rendimento, pela adição lenta de folhas de lítio e metilamina, a -78ºC, ao enolfosfonato (**34**) em THF com *terc*-butanol. Após isso, a mistura foi aquecida a -10º C e mantida nessa temperatura por uma hora sob agitação, e então aquecida até que iniciasse o processo de ebulição. A reação foi finalizada com a adição de solução aquosa de cloreto de amônio.

A estratégia sintética de Vaillancourt e Albizati teve, para as três etapas, rendimento global de 22%, a partir da 3,9-dibromocânfora (**30**), com um rendimento médio de 60,5%. É importante ressaltar que esses resultados não expressam com fidelidade a efetividade da síntese, uma vez que (**30**) é um reagente não comercial e a estratégia de síntese usada para obtê-lo não é descrita no artigo.

Foram realizadas extrações, lavagens e purificação por cromatografia após cada etapa reacional. Além disso o intermediário *endo*-(**32**) passou por um processo de recristalização.

Esquema 7 – Rota de síntese descrita por Vaillancourt e Albizati (1992)



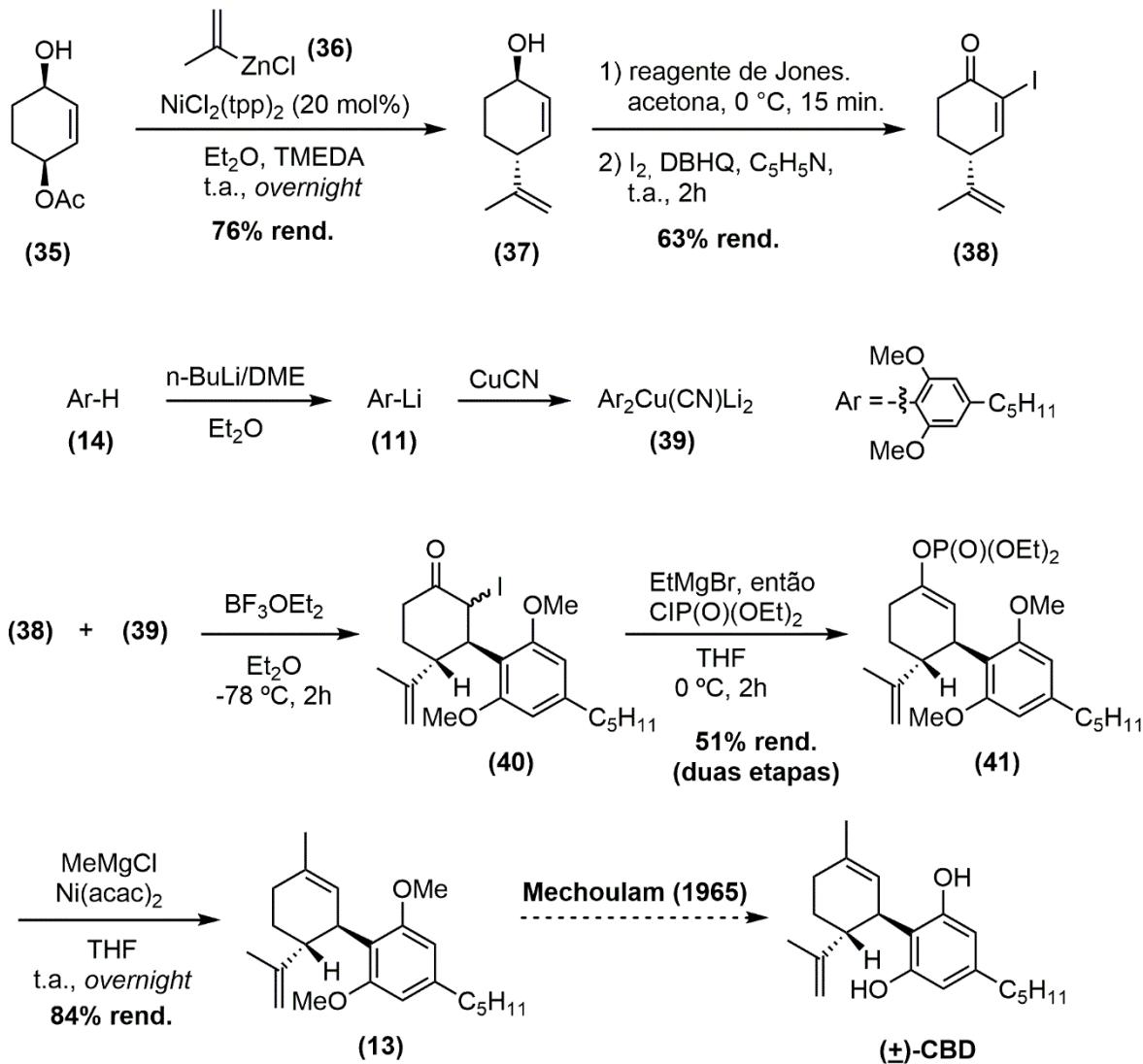
Fonte: Adaptado de Vaillancourt e Albizati (1992)

Sobre o controle da esteroquímica do (-)-CBD, a rota de síntese se baseou em uma estratégia “chiral pool”, pela qual a esteroquímica da (+)-3,9-dibromocânfora induziu a formação do centro estereogênico do carbono alfa à cetona, na etapa de α -arilação de (31). Os autores relataram que produto *endo*-(32) foi obtido com seletividade exclusivamente *endo*. Esta esteroquímica do carbono alfa à cetona já posicionou o grupo arila *trans* à cabeça de ponte que, na etapa de formação do enolosfonato (34), deu origem ao grupo propenila do C6 do (-)-CBD.

4.6 Síntese do CBD de Kobayashi et al. (2006)

Em 2006 Kobayashi e colaboradores publicaram uma rota de síntese que possibilitou a obtenção do intermediário (13), Esquema 8, descrita em “Synthesis of Cannabidiols via Alkenylation of Cyclohexenyl Monoacetate”. A estratégia sintética partiu de um diol monoacetato (35) que sofreu a substituição do grupo acetoxi pela ação de cloreto 2-propenilzinc (36), preparado pela transmetalização entre cloreto de zinco (II) e o brometo de 2-propenilmagnésio. O álcool alílico (37) foi obtido, em 76% de rendimento, após a mistura ser deixada por uma noite em temperatura ambiente, com a reação sendo finalizada com bicarbonato de sódio, e então extraído e purificado.

Esquema 8 – Rota de síntese descrita por Kobayashi et al. (2006)



Fonte: Adaptado de Kobayashi et al. (2006)

Logo em seguida, a hidroxila remanescente de (37) foi oxidada e, à enona intermediária formada, foi introduzido o iodeto no carbono alfa, pela ação de iodo molecular na presença de 2,5-di-terc-butilhidroquinona (DBHQ), levando à α -iodoenona (38) com 63% de rendimento. Em seguida, ocorreu a reação de adição de Michael entre a (38) e o aril cianocuprato de lítio (39), que foi preparado pela reação entre o cianeto de cobre (I) e composto aril lítio correspondente. O iodeto (40) foi obtido, após cromatografia, como uma mistura 1:1 dos diasteroisômeros. Essa mistura foi dissolvida em THF, e a ela foi adicionado brometo de etilmagnésio, que levou à formação de um enolato intermediário, que foi capturado como o enolfosfonato correspondente (41), após a adição de CIP(O)(OEt)₂. A mistura reacional foi deixada por duas horas a 0 °C e, após isso, finalizada com bicarbonato de sódio. O

intermediário (**41**) foi extraído e purificado, e os autores relataram o rendimento de 51% para o intermediário (**41**) a partir da α -iodoenona (**40**). Em seguida, o acetilacetônato de níquel (II) foi utilizado como catalisador para a reação de acoplamento cruzado entre cloreto de metilmagnésio e o enolfosfato (**41**) em THF, verificando-se o rendimento de 84% para o intermediário (**13**), configurando a síntese formal do (-)-CBD.

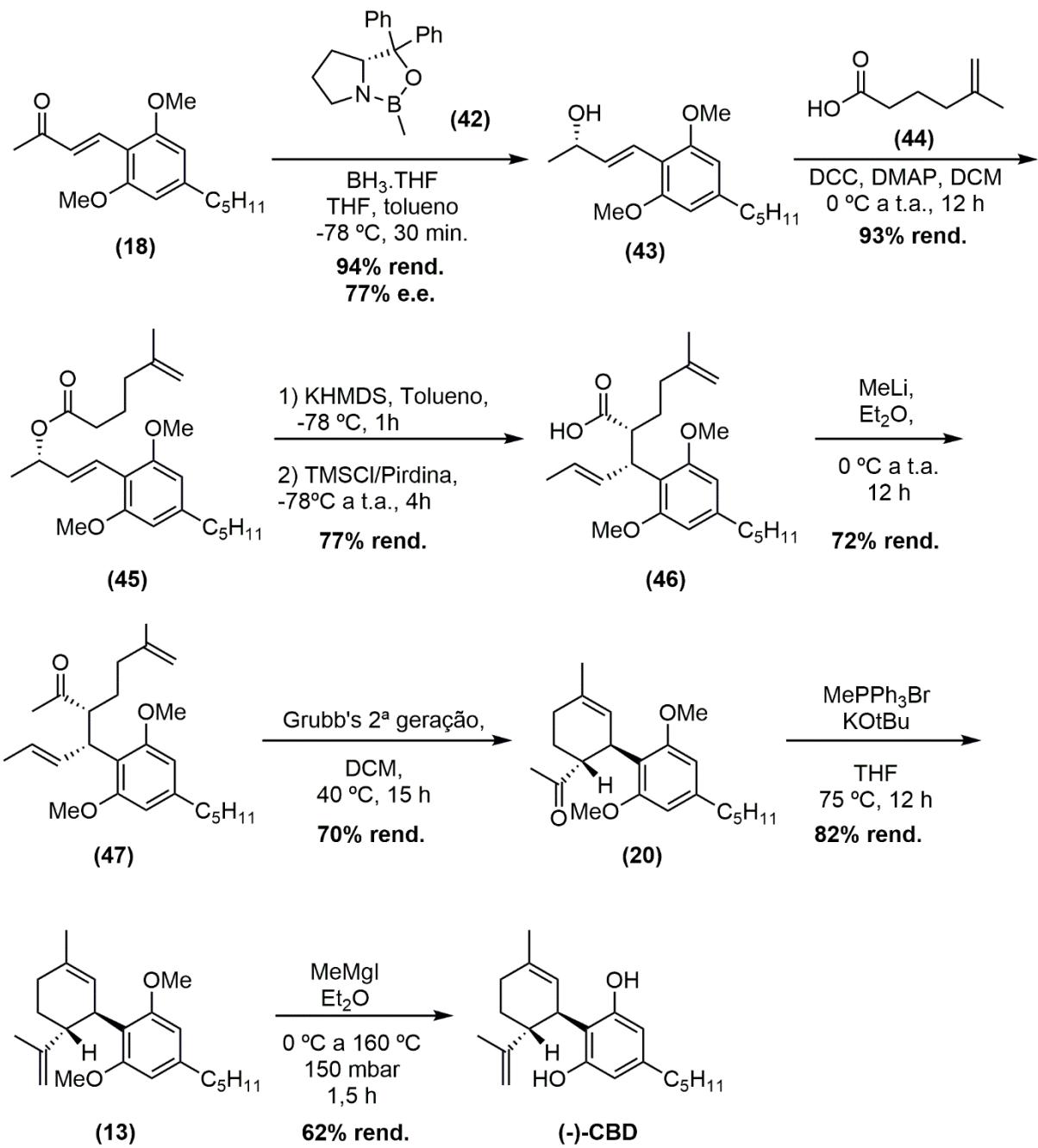
A definição da estereoquímica relativa entre os carbonos C1 e C6 aconteceu na terceira etapa reacional pela adição-1,4 entre o aril cianocuprato (**39**) e à α -iodoenona (**38**), que posicionou o grupo arila em C1 *trans* ao grupo 2-propenila em C6, como esperado para o (-)-CBD. A estereoquímica absoluta do C1 foi definida por meio da reação de substituição nucleofílica alílica sofrida pelo acetato vinílico (**35**) pela ação do cloreto 2-propenilzinc (**36**), na primeira etapa da síntese.

Os autores relataram ter sido feita extração e purificação após cada etapa da rota sintética. O rendimento global para a síntese foi de 16% e o rendimento médio de cada etapa foi de 74%. É necessário considerar que esses rendimentos não expressam com fidelidade a eficiência dessa estratégia sintética pela ausência de dados de rendimento da preparação do aril cianocuprato de lítio (**39**).

4.7 Síntese do CBD de Shultz et al. (2018)

No ano de 2018 foi publicada a síntese de Shultz e seu grupo de pesquisa da University of South Florida. A estratégia publicada com o título “Enantioselective Total Synthesis of Cannabinoids – A Route for Analogue Development” levou à formação do (-)-canabidiol por meio de sequência de síntese que se baseou em um rearranjo de Ireland-Claisen, para a formação de um dieno seguida de metátese de fechamento de anel (RCM) pela ação do catalisador de Grubbs de 2^a geração (Esquema 9). Os autores relataram novas condições de reação para converter o olivetol (**14**) na enona (**18**), em rendimento um pouco superior ao já descrito por Korte et al. (1965). O álcool alílico (-)-(b)-(**43**) foi químico e enantiosseletivamente obtido, em 94% de rendimento com 77% de excesso enantiomérico, pela ação redutora do sistema reacional formado pela oxazaborolidina (*R*)-CBS (**42**) e BH₃.THF a -78 °C em atmosfera inerte.

Esquema 9 – Rota de síntese descrita por Shultz et al. (2018)



Fonte: Adaptado de Shultz et al. (2018)

O álcool alílico $(-)$ -(43) foi convertido no éster (45), em rendimento de 93%, pela ação de diciclohexilcarboímidia (DCC), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e ácido 5-metil-hex-5-enóico (44). Por meio de um rearranjo de Ireland-Claisen promovida por bis(trimetilsilil)amideto de potássio (KHMDS) e cloreto de trimetilsilano (TMS-Cl), o éster (45) foi convertido no ácido (46), como o único diastereoisômero em 77% de rendimento com 77% de excesso enantiomérico. Uma amostra

enantiomericamente mais enriquecida (93% e.e.) desse ácido foi obtida após recristalização.

Para finalizar a síntese do (-)-CBD, o ácido (**46**) foi convertido na respectiva metilcetona (**47**), pela ação de metilídio, em 72% de rendimento, que foi convertida no arilciclohexeno (**20**), descrito por Korte et al. (1965), pela ação do catalisador de Grubbs de 2^a geração, em 70% de rendimento. A metil cetona de (**20**) foi convertida no grupo 2-propenila de (**13**) em 82% de rendimento, pela reação de Wittig realizada com brometo de (metil)trifenilfosfônio e *terc*-butóxido de potássio em THF. Finalmente, o (-)-CBD foi obtido em 62% de rendimento, após as metilas que protegiam as suas hidroxilas fenólicas serem retiradas em atmosfera inerte pela ação de iodeto de metilmagnésio a 160 °C sob vácuo (150 mBar).

O procedimento de Shultz e colaboradores contou com onze etapas reacionais, que passaram por processos de separação e filtração ao final de cada uma delas, com o rendimento médio para cada etapa de 78% e o rendimento global de 17%.

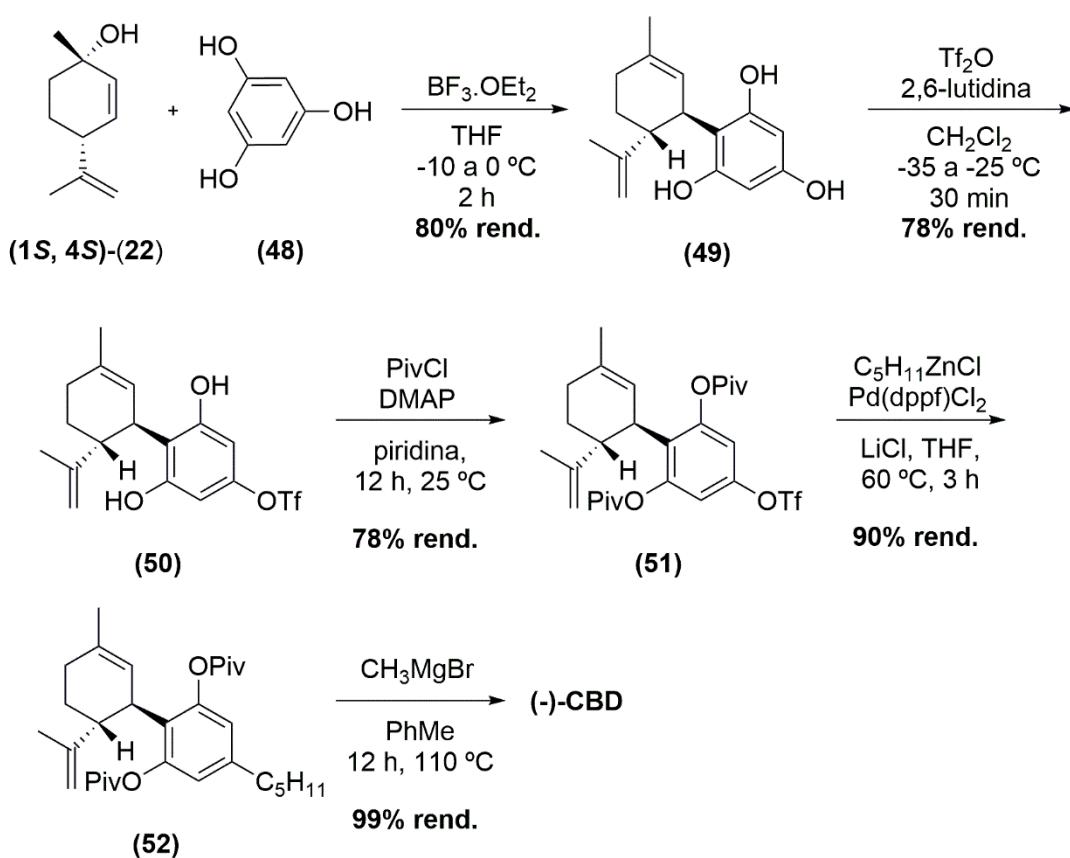
A introdução da estereoquímica absoluta aconteceu na primeira etapa da rota de síntese, pela redução da enona (**18**) ao álcool alílico de forma enantioseletiva pela ação do (R)-CBS (**42**). Esta estereoquímica foi transferida de forma estereoespecífica por meio do rearranjo de Ireland-Claisen para o intermediário ácido (**46**), que já tinha em sua estrutura as estereoquímicas absoluta e relativa que (-)-CBD tem no C1 e no C6.

4.8 Síntese do CBD de Gong et al. (2019)

Em 2019 Gong e colaboradores publicaram uma nova estratégia sintética para o (-)-canabidiol no artigo “Synthesis of CBD and Its Derivatives Bearing Various C4'-Side Chains with a Late-Stage Diversification Method”. A rota de síntese apresentada por eles inova ao inserir a cadeia n-pentil ao anel fenólico como etapa final na construção da estrutura do CBD (Esquema 10). A síntese foi iniciada com uma alquilação de Friedel-Crafts entre o terpenóide (1S, 4S)-(**22**) e o floroglucionol (**48**) pela ação do ácido de Lewis BF₃.OEt₂, com o fenol (**49**) sendo obtido em 80% de rendimento e com a recuperação do floroglucionol (**48**) que foi empregado em excesso. Em seguida, uma solução do intermediário (**49**) com 2,6-lutidina em diclorometano (DCM) foi adicionada a uma solução de anidrido

trifluorometanossulfônico (Tf_2O) em DCM e mantida sob agitação com a temperatura entre -30 °C e -20 °C por 30 minutos para fornecer o produto de monotriflação (**50**) em 78% de rendimento. As hidroxilas fenólicas remanescentes foram protegidas na forma de éster piválico pela ação de cloreto de pivaloíla e de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) em DCM à temperatura ambiente por 12 h, alcançando-se o intermediário (**51**) em 95% de rendimento. Em seguida, ele foi tratado a 60 °C com $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{ZnCl}$ na presença de cloreto de lítio e 10 mol% do complexo de paládio(II) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, obtendo-se o intermediário (**52**) com a cadeia n-pentila introduzida no carbono C4' do grupo fenila, com rendimento de 90%. A etapa de desproteção das hidroxilas fenólicas ocorreu pela ação de brometo de metilmagnésio, em um sistema de refluxo de tolueno (110 °C) por 12 horas, levando a formação do **(-)-CBD** com elevada pureza enantiomérica e em 99% de rendimento, numa escala de reação de 20 g.

Esquema 10 – Rota de síntese descrita por Gong et al. (2019)



Fonte: Adaptado de Gong et al. (2019)

A introdução da estereoquímica absoluta do **(-)-CBD** aconteceu pela estratégia de “chiral pool”, juntamente com a introdução da estereoquímica relativa, já na primeira etapa da síntese, quando o metadienol **(1S, 4S)-(22)**, em uma condição

de reação de alquilação de Friedel-Crafts, semelhante à estratégia já descrita por Petrizilka (1969), foi convertido no isômero *trans*-1,6-(**49**) desejado para a síntese do canabidiol em elevada diastereosseletividade.

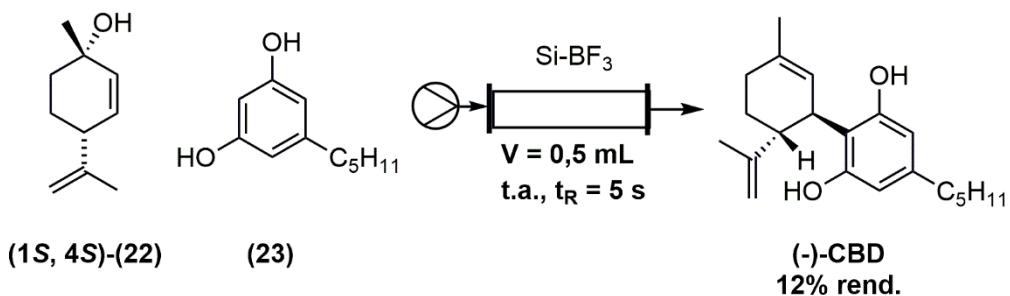
A estratégia sintética lançou mão de uma etapa de filtração e quatro etapas de purificação por cromatografia em coluna. A rota sintética aconteceu por meio cinco etapas reacionais, com 43% de rendimento global e 85% de rendimento médio para cada etapa.

4.9 Síntese do CBD de Bloemendal et al. (2021)

No artigo “One-flow synthesis of tetrahydrocannabinol and cannabidiol using homo- and heterogeneous Lewis acids”, publicado em 2021, Bloemendal e colaboradores utilizaram, de maneira inovadora, a química de fluxo contínuo para realizar, em uma única etapa reacional, a síntese do (-)-CBD (Esquema 11). De forma muito semelhante à realizada por Petrizilka et al. (1969) e com rendimento muito próximo, a união da porção terpenóide com a arila foi realizada por meio de uma reação de alquilação de Friedel-Crafts. Para promover esta reação entre o (1*S*, 4*S*)-(22) e o olivetol (**23**), os autores utilizaram DCM como solvente e um reator tubular preenchido com trifluoreto de boro suportado em sílica, que agiu como catalisador da reação. Os autores testaram variações na taxa de velocidade do fluxo e, consequentemente, no tempo de residência da mistura reacional no reator, sendo observado melhor rendimento para o processo feito em dez segundos, observando-se 12% de rendimento isolado para o (-)-CBD. Os tempos de residência em que esse resultado foi obtido foram de cinco e dez segundos, os pesquisadores testaram essa estratégia reacional para outros tempos chegando a 200 segundos, que levou ao menor rendimento para o (-)-CBD e enquanto a formação de (-)-THC foi favorecida.

A estereoquímica relativa do (-)-CBD foi introduzida pela adição do olivetol (**23**) *trans* ao grupo 2-propenila na reação de alquilação de Friedel-Crafts, em elevada diastereosseletividade. Já a estereoquímica absoluta do (-)-CBD foi introduzida pela estratégia de “chiral pool” a partir do (1*S*, 4*S*)-(22).

Esquema 11 – Rota de síntese descrita por Bloemendal et al. (2021)



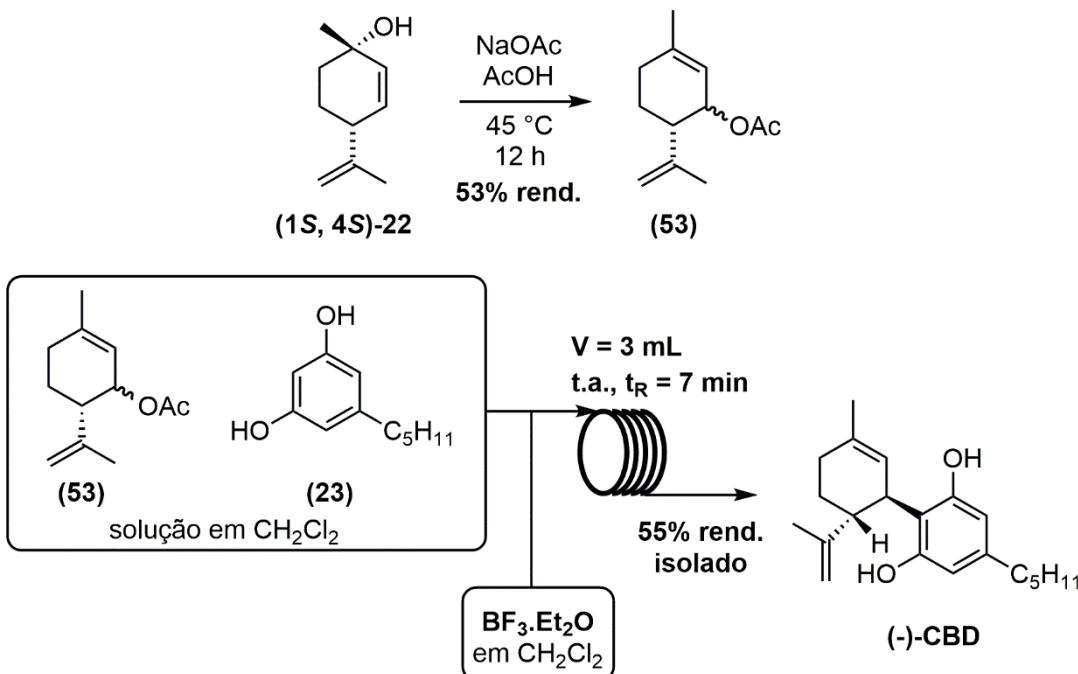
Fonte: adaptado de Bloemendal et al. 2021

4.10 Síntese do CBD de Chiurchiù et al. (2021)

Ainda em 2021 foi publicado o artigo “A Novel and Practical Continuous Flow Chemical Synthesis of Cannabidiol (CBD) and its CBDV and CBDB Analogues”, em que Chiurchiù e colaboradores apresentam uma nova estratégia para a síntese do (-)-CBD em fluxo contínuo (Esquema 12). A estratégia se baseia em um sistema com dois reservatórios ligados a um reator tubular, com um deles contendo uma solução de acetil isoperitenol (**53**) e olivetol (**23**) em DCM e com o outro contendo uma solução de trifluoreto de boro-éter dietílico em DCM. As soluções foram bombeadas ao mesmo tempo e sob a mesma taxa de fluxo para o reator, fazendo com que as duas sempre estivessem presentes na mesma quantidade de volume no reator. Após passar por ele, a mistura reacional foi posta em uma solução saturada de bicarbonato de sódio para a finalização da reação. Depois disso, foram feitos processos de separação, por extração, filtração e evaporação, e purificação, por cromatografia em coluna.

Os autores testaram diferentes taxas de fluxo e proporções entre o olivetol (**23**) e o acetil isoperitenol (**53**), para que se pudesse encontrar uma condição em que o rendimento da reação fosse otimizado sendo 55% o melhor rendimento obtido para o (-)-CBD por Chiurchiù et al. (2021). Preparado em fluxo a partir do acetil isoperitenol (**53**), que foi obtido de acordo com o método de Prasad e Dev (1976) pela transformação de (1S,4S)-(22) na presença de ácido acético e acetato de sódio com 53% de rendimento. Assim, se considerarmos a preparação de (**53**), teríamos que a reação de Chiurchiù obteve rendimento global de 29% e rendimento médio de 54%.

Esquema 12 – Rota de síntese descrita por Chiurchiù et al. (2021)



Fonte: Adaptado de Chiurchiù et al. (2021)

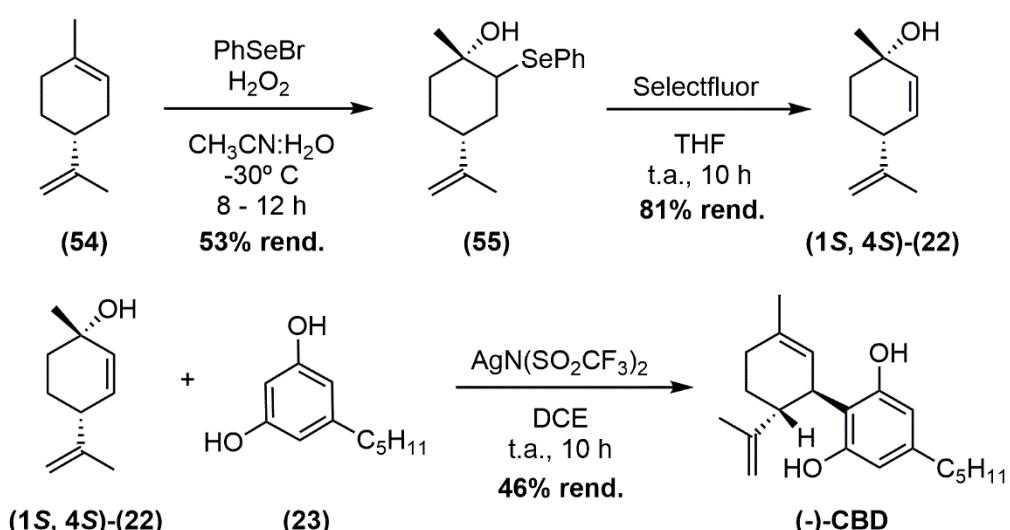
A análise do mecanismo desta reação nos permite propor a origem da diastereosseletividade observada no produto. O acetato de isoperitenol (**53**) reage com o BF_3 para formar o mesmo carbocáton formado nas sínteses de Gong e Bloemendal. A presença do grupo 2-propenila no carbono 3 do carbocáton favorece a aproximação *trans* do olivetol ao carbono 1 do carbocáton.

4.11 Síntese do CBD de Anand et al. (2022)

Publicado em março de 2022, o artigo “Stereoselective Synthesis of Nonpsychotic Natural Cannabidiol and Its Unnatural/Terpenyl/Tail-Modified Analogues” traz uma nova proposta de síntese para o (-)-canabidiol (Esquema 13). Desenvolvida por Anand e seu grupo de pesquisa na Divisão de Produtos Naturais e Química Medicinal do Indian Institute of Integrative Medicine, esta abordagem se baseia na estratégia de síntese previamente descrita por Petrzilka para a síntese do (-)CBD e se destaca por apresentar uma rota de síntese estereosseletiva para a preparação do (1S, 4S)-(22) a partir do (R)-(+)-limoneno (**54**), e pela substituição do trifluoreto de boro por bis(trifluorometanosulfonil)imideto de prata como catalisador na reação de aquilação de Friedel-Crafts entre o (1S, 4S)-(22) e o olivetol (**23**).

A síntese ocorreu em três etapas, iniciando com a bifuncionalização diastereoisomérica do (*R*)-(+)-Limoneno (**54**), para a formação do intermediário (**55**) em 53% de rendimento. Após isso, pela ação do agente oxidante selectfluor®, o grupo PhSe=O foi eliminado, produzindo o álcool alílico (1*S*, 4*S*)-(**22**) em 81% de rendimento. Em seguida, o (-)-CBD foi obtido em 46% de rendimento pela reação de substituição nucleofílica alílica de 2^a ordem (*S*_N2') promovida pelo sal de prata no intermediário (**22**). Esta rota aconteceu em três etapas reacionais com rendimento global de 20% e rendimento médio de 58% para cada etapa.

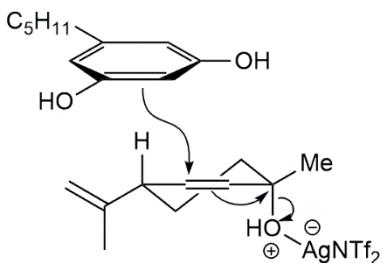
Esquema 13 – Rota de síntese descrita por Anand et al. (2022)



Fonte: Adaptado de Anand et al. (2022)

A estereoquímica absoluta do (-)-CBD foi introduzida pela estratégia de “chiral pool” a partir do (*R*)-(+)-limoneno (**54**). Sobre o controle na introdução da esteroquímica relativa do (-)-CBD, os autores lançaram mão, na última etapa da síntese, de uma reação diastereoespecífica, a *S*_N2', que tem um mecanismo concentrado, com o nucleófilo arila se aproximando do carbono do alceno numa trajetória antiperiplanar à hidroxila coordenada à prata. Isso diverge da estratégia originalmente empregada por Mechoulam e Gaoni (1965), que se baseia no uso de um ácido de Lewis que se coordena igualmente à hidroxila, contudo, promovendo a formação de um carbocátion alílico, o que torna esta estratégia diastereosseletiva. Desta forma, a etapa da síntese que permite a introdução correta da esteroquímica esperada para o (-)-CBD na síntese apresentada por Anand é a primeira, ou seja, a etapa de hidroxiselenilação, pois é nela que se introduz o grupo hidroxila *cis* ao grupo 2-propenila, de forma estereosseletiva.

Esquema 14 - Introdução da estereoquímica



Fonte: elaborado pela autora.

Anand lançou mão de etapas de extração seguidas de cromatografia em coluna para realizar a purificação dos intermediários e do (-)-CBD.

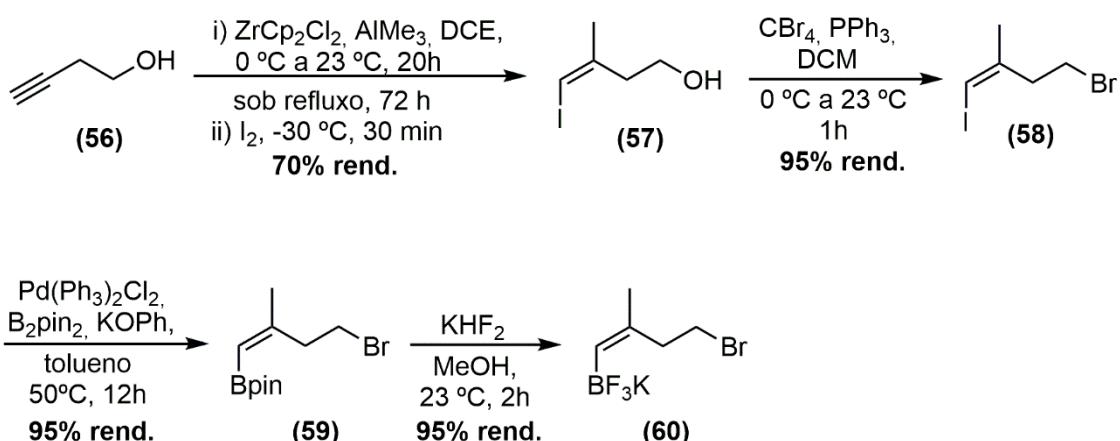
4.12 Síntese do CBD de Luo e May (2023)

Em 2023, Luo e May publicaram uma nova estratégia sintética no artigo, “Enantioselective Total Synthesis of Cannabinoids via a Tandem Conjugate Addition/Enolate Alkylation Annulation with Ambiphilic Organoboronates”, no qual propuseram a reação de adição tipo Michael assimétrica entre um reagente de boro ambifílico e uma enona, seguida de alquilação do enolato intermediário, para a formação do anel terpênico (Esquema 16). A síntese do alquilboro (**60**) é desenvolvida em quatro etapas, sendo a primeira delas a reação de iodometilação do grupo alquinila do reagente (**56**), feita por meio de uma reação de zirconometalação (Esquema 15). Esse procedimento durou cerca de quatro dias que, após finalizado, filtrado e purificado por cromatografia em coluna, levou a um rendimento de 70%. Em seguida, o intermediário (**57**) foi submetido à reação de Appel, para a substituição da hidroxila por um brometo, na presença de uma solução de tetrabromometano em DCM e uma porção de trifenilfosfina. Depois de filtrado, concentrado e cromatografado, obteve-se o intermediário (**58**) em 95% de rendimento. A terceira etapa compreendeu um acoplamento cruzado de Miyaura (2002), no qual se utilizou um complexo de paládio(II) e B_2Pin_2 , obtendo-se o intermediário (**59**) em 60% de rendimento, após as etapas de finalização, extração e a cromatografia em coluna. Por fim, o intermediário trifluoroborado (**60**) foi alcançado em 95% de rendimento pela reação entre o intermediário (**59**) e bifluoreto de potássio, que, após duas horas sob agitação vigorosa em temperatura ambiente, foi finalizada e filtrada.

Para a obtenção da enona (**18**), os autores utilizaram uma rota de síntese muito similar à previamente descrita por Shultz (2021), Esquema 9, diferindo-

se por pequenas mudanças nas condições reacionais, como a ausência do uso de temperaturas negativas. A adição conjugada assimétrica entre a enona (**18**) e o reagente trifluoroborado (**60**) aconteceu sob sistema de refluxo de 2-MeTHF por 48 horas na presença de um catalisador quiral derivado de 1,1'-binaftil-2,2'-diol (BINOL) (**61**). Após a reação ser finalizada e purificada via cromatografia em coluna, o intermediário (**20**) foi tratado com terc-butóxido de potássio, de forma que o anel terpênico foi formado após 12 horas de agitação da mistura reacional. Depois de ser purificado, verificou-se o rendimento de 98% para a reação com a obtenção do produto (*R,R*)-(**20**) em elevada pureza enantiomérica. Em seguida, a metilcetona foi transformada no grupo 2-propenila por uma reação de Wittig, pela adição do intermediário (**13**) a uma solução de iodometiltrifenilfosforano em THF e terc-butóxido de potássio. Após 12 horas de refluxo, a reação foi finalizada e, tendo passado por etapas de extração e purificação, observou-se o rendimento de 85% para essa etapa reacional. O (-)-CBD foi obtido, logo em seguida, pela desproteção das hidroxilas fenólicas pelo tratamento com iodeto de metilmagnésio e aplicação de diferentes temperaturas e baixa pressão, em 58% de rendimento, após a reação ser finalizada e o produto extraído e purificado. Essa estratégia sintética teve rendimento global de 24% para as dez etapas reacionais e rendimento médio de 87% para cada uma delas.

Esquema 15 – Síntese do alquilboro (**60**)

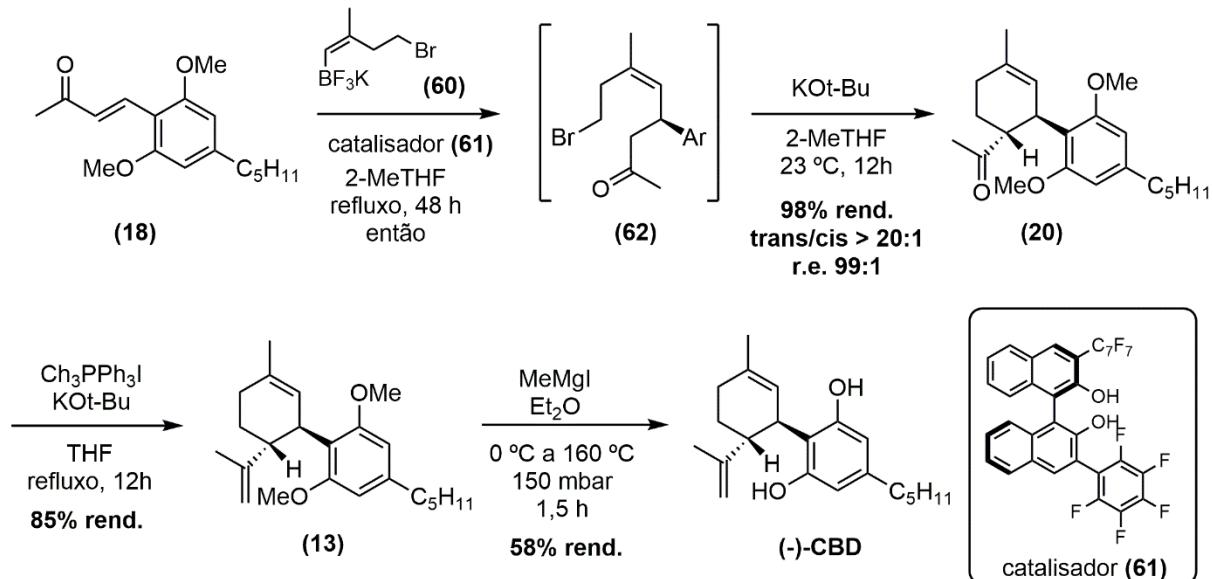


Fonte: Adaptado de Luo e May (2023)

A introdução da estereoquímica absoluta no carbono 1 do canabidiol aconteceu pelo uso do catalisador derivado de BINOL (**61**) na etapa de adição de Michael entre a enona (**18**) e o reagente ambifílico de boro (**60**), formando o intermediário (**62**). A estereoquímica relativa *trans* entre C1 e C6 foi introduzida na

etapa de alquilação da metilcetona intermediária (**62**), Esquema 9. Assim foi garantida a formação do isômero (**20**) em 99% de pureza enantiomérica.

Esquema 16 – Rota de síntese descrita por Luo e May (2023)



Fonte: Adaptado de Luo e May (2023)

5. Discussão acerca da sustentabilidade

A partir da revisão dos artigos e de seus materiais suplementares foi possível apresentar os números de rendimento médio e global para cada uma das sínteses, dispostos na Tabela 2, e observá-las comparativamente.

Tabela 2 - Visão geral das sínteses

Síntese	Isômero obtido	Número de etapas	Global	Médio	One pot
Mechoulam (1965)	(+)-CBD	3	-	-	-
Korte(1965)	(+)-CBD	6	19	72	-
Petrzilka (1969)	(-)-CBD	1	-	-	25
Pinnick (1984)	(±)-CBD	5	-	-	-
Vaillancourt (1992)	(-)-CBD	3	22	60,5	-
Kobayashi (2006)	(-)-CBD	6	16	74	-
Shultz (2018)	(-)-CBD	10	17	78	-
Gong (2019)	(-)-CBD	5	43	85	-
Bloemendal (2021)	(-)-CBD	1	-	-	12
Chiurchiù (2021)	(-)-CBD	1	-	-	55
Anand (2022)	(-)-CBD	3	20	58	-
Luo (2023)	(-)-CBD	10	24	87	-

Fonte: Elaborado pela autora.

Daí, pode-se perceber que, somente as sínteses que ocorrem em uma etapa reacional e a de Anand (2022) não utilizam grupos protetores para as hidroxilas arilícias o que favoreceu o maior aproveitamento dos átomos e consequentemente menor formação de resíduo, conforme sugerido pelo primeiro princípio da Química Verde. Além disso, obedecem diretamente ao oitavo princípio que aponta para o desenvolvimento de processos que não necessitem de grupos protetores.

A síntese de Anand também se destaca pelo uso de limoneno (**54**) como reagente e, junto às de Mechoulam (1965), Korte (1965), Petrzilka (1969), Childers (1984), Vaillancourt (1992), Kobayashi (2006), Shultz (2018), Bloemendal (2021), Chiurchiu (2021) e Luo (2023) pelo uso de olivetol (**23**) ou de seu derivado dimetílico (**14**). Além de baixos em toxicidade, podem ser obtidos a partir da flora, indo de acordo com o princípio sete da Química Verde, que prioriza o uso de matéria-prima de fontes renováveis.

O uso de catalisadores também pode ser observado nas estratégias sintéticas propostas por Kobayashi (2006), Shultz (2018), Gong (2019), Bloemendal

(2021), Anand (2022) e Luo (2023). Essa prática vai de acordo com o nono princípio da Química Verde, por aprimorar a seletividade dos reagentes durante o processo reacional, diminuindo o tempo de reação, a necessidade do uso de altas temperaturas e, em algumas delas, induzindo definição do centro estereogênico.

As três rotas sintéticas com melhores rendimentos global e médio, Luo (2023), Chiurchiu (2021) e Gong (2019), foram selecionadas para serem analisadas de acordo com as métricas de Química Verde utilizadas neste trabalho de conclusão de curso. A análise pela EcoScale foi feita de acordo com os parâmetros explicitados na Tabela 1 e os dados de preço e segurança foram obtidos da Sigma-Aldrich® (<https://www.sigmaaldrich.com/PE/en>) para cada reagente participante da síntese. Da mesma forma, a Economia de Átomos (Equação 1), foi estimada a partir das massas molares disponibilizadas no site da Sigma-Aldrich® e pelas massas atômicas presentes na tabela periódica da Merck® (<https://pse.merckgroup.com/periodic-table>).

A rota de síntese para o (-)-canabidiol apresentada em dez etapas por Luo e May (2023), Esquemas 15 e 16, ao ser analisada seguindo a métrica de Química Verde EcoScale teve um desempenho ruim, pontuando -207 pontos, conforme apresentado na Tabela 3. Pontuação que se deve principalmente a variedade de reagentes perigosos à saúde humana e ao meio ambiente e ao alto custo dos reagentes e do catalisador usado. Além disso a estratégia desenvolvida obteve 8,88% de Economia de Átomos que revela que somente uma pequena porção dos reagentes participa do produto desejado.

O princípio 5 da Química Verde, redução do uso de solventes, agentes de purificação e secantes e a substituição por substâncias inofensivas ou de fácil reuso, aponta um caminho a diminuição de impacto ambiental dessa síntese. Cinco dos solventes utilizados nessa síntese são classificados dentre os mais perigosos pelo guia de seleção GlaxoSmithKline (GSK), que classifica solventes de acordo com parâmetros como risco à saúde, destino e tratamento dos resíduos, impacto ambiental e riscos à segurança (Alder, 2016). De forma que substituições devem consideradas, como o uso de heptano no lugar do hexano e de MeTHF ao invés de THF e DMF, conforme sugeridas por Alfonsi et. al. (2008).

A estratégia sintética apresentada por Chiurchiù et al. (2021), considerando etapa de formação do acetil isoperitenol (**53**) de Prasad e Dev (1976), Esquema 12, obteve a pontuação menos negativa pela EcoScale de -4,5. Ainda

assim, o resultado é ruim para os parâmetros apresentados por Van Aken et al. (2006), que define um processo como inadequado se tiver pontuação abaixo de 50 pontos. Para o parâmetro de Economia de Átomos essa síntese obteve 80%, um indicativo da efetividade da reação no aproveitamento dos reagentes.

Tabela 3 – EcoScale das sínteses de maior rendimento

Parâmetros	Luo	Gong	Chiurchiù
	Penalidades		
Rendimento (100 - rendimento)	38	28,5	22,5
Preço dos componentes da reação	50	9	13
Segurança	225	115	45
Aspectos Técnicos	0	0	1
Temperatura e tempo	13	14	0
Purificação	13	40	10
Pontuação (100 - soma das penalidades)	-239	-106,5	-4,5

Fonte: Elaborado pela autora.

A estratégia sintética para o (-)-canabidiol de Gong e colaboradores (2019), Esquema 10, pontuou -106,5 na EcoScale e 28% na métrica de Economia de Átomos. O uso de reagentes comuns à síntese orgânica, e, portanto, mais baratos, e a escolha por insumos menos perigosos foram responsáveis pelas pontuações mais razoáveis do que as obtidas por Luo e May (2023). Além disso, a escolha de Gong et al. (2019) em partir de duas estruturas grandes e semelhantes às partes da molécula de CBD, o terpenóide (1S,4S)-(22) e o floroglucinol (**48**), favorece a síntese quanto a sustentabilidade. Seguindo o segundo princípio da Química Verde ao uni-las de forma eficiente em uma só etapa, ao invés de construir a molécula de canabidiol em várias etapas reacionais a partir de pequenos grupos funcionais. No entanto, a síntese ainda pode ser mais sustentável ao seguir o quinto princípio da Química Verde com a substituição do DCM, THF e piridina, categorizados como perigosos pela GKS (Alder, 2016).

6. Conclusão

Essa revisão compreendeu estratégias sintéticas para o (-)-canabidiol compreendidas antes e depois do estabelecimento conceitual da Química Verde em 1990. Os impactos dessa mudança na maneira de se pensar uma rota de síntese, além de adaptações nas condições reacionais e insumos utilizados, chegam até a forma como os artigos são redigidos. Durante essa revisão, foi observado que os artigos das estratégias sintéticas publicadas até 1992 descreviam os processos e os métodos de forma que não é possível obter dados de temperatura, método de purificação, quantidades utilizadas dos reagentes e rendimentos de etapas reacionais. A presença dessas informações nos artigos aumenta no decorrer dos anos de publicação, sendo substituída pela discussão ampla dos processos realizados, tornando possível sua avaliação de acordo com as métricas de Química Verde e a discussão dos métodos utilizados para a troca por outros mais sustentáveis.

Também foi possível perceber que metade das sínteses se basearam na construção da molécula de (-)-canabidiol a partir de reagentes terpênicos e semelhantes ao olivetol, sendo elas as sínteses de Petrizilka et al. (1969), Kobayashi et al. (2006), Gong et al. (2019), Bloemendaal et al. (2021), Chiurchiù et al. (2021) e Anand et al. (2022). Enquanto a outra parte tem por estratégia a construção do terpeno já ligado à porção aromática da molécula, como nas sínteses de Mechoulam (1965), Korte (1965), Childers (1984), Vaillancourt (1992), Shulz (2018) e Luo (2023). Pode-se perceber uma tendência que favorece o desenvolvimento de sínteses que utilizam reagentes de partida com estrutura semelhante à do CBD.

Dentre as sínteses estudadas nesse trabalho, as três de melhor rendimento foram analisadas por meio das métricas de Química Verde, e dentre elas a estratégia utilizada por Chiurchiù et al. (2021), mesmo considerando a etapa de formação do reagente terpênico (**53**), obteve o melhor resultado. Embora o resultado seja promissor, esse processo ainda pode se tornar mais sustentável, como pela substituição do solvente clorado DCM.

As outras sínteses observadas a partir das métricas escolhidas obtiveram desempenho distante do ideal apresentando score abaixo de -100 para a EcoScale e Economia Atômica menor que 30%, ainda que se destaquem pelos rendimentos médios e globais obtidos.

Referências bibliográficas

- Abrace completa oito anos de conquistas e vitórias. ABRACE, 20 abr. 2022. Disponível em: <https://abraceesperanca.org.br/abrace-completa-oito-anos-deconquistas-e-vitorias/>. Acesso em: 11 jun. 2024.
- AGUILÓN, A. R.; LEÃO, R. E. C.; MIRANDA, L. S. M.; SOUZA, R. O. M. A. Cannabidiol Discovery and Synthesis - a Target-Oriented Analysis in Drug Production Process. **Chem - Eur J**, v. 27, p. 5577-5600, 2021.
- AKEN, K. V.; STREKOWSKI, L.; PATINY, L. EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. **Beilstein J Org Chem**, v. 2, n.3, mar. 2006.
- ALIEKPEROVA, N.; KOSYACHENKO, K.; KANIURA, O. Perspective on formation of medical cannabis market in Ukraine based on holistic approach. **J Cannabis Res**, v. 2, n. 33, out. 2020.
- ANAND, R.; et al. Stereoselective Synthesis of Nonpsychotic Natural Cannabidiol and Its Unnatural/Terpenyl/Tail-Modified Analogues. **J Org Chem**, v. 87, p. 4489-4498, mar. 2022.
- ANASTAS, P. T.; et al. The Green ChemisTREE: 20 years after taking root with the 12 principles. **Green Chem**, v. 20, n. 9, p. 1919-2160, mai. 2018.
- ARAN, A.; CAYAM-RAND, D. Medical Cannabis in Children. **Rambam Maimonides Med J**, v. 11, n. 1, jan. 2020.
- BLOEMENDAL, V. R. L. J.; et al. One-flow synthesis of tetrahydrocannabinol and cannabidiol using homo- and heterogeneous Lewis acids. **J Flow Chem**, v. 11, p. 99-105, jan. 2021.
- BONINI, S. A.; PREMOLI, M., et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **J of Ethnopharmacol**, v. 227, p. 300-315, set. 2018.
- CHILDERS JR., W. E.; PINNICK, H. W. A Novel Approach to the Synthesis of the Cannabinoids. **J Org Chem**, v. 49, p. 5276-5277, 1984.

CHIURCHIÚ, E.; et al. A Novel and Pratical Continuous Flow Chemical Synthesis of Cannabidiol (CBD) and its CBDV and CBDB Analogues. **Eur J Org**, v. 140, p. 1286-1289, ago. 2021.

CLARK, J. H.; MACQUARRIE, D. J. Handbook of Green Chemistry an Technology. 1^a Edição. Osney Mead, Oxford: Blackwell Science, 2002.

CUC, W. C.; ZHANG, J. Green process chemistry in the pharmaceutical industry. **Green Chem Lett Rev**, v. 2, n. 4, p. 193-211, dez. 2009.

FARIAS, E. Novos Tempos: Cannabis Medicinal ganha espaço no SUS. Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, 07 jul. 2023. Disponível em: <https://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/reportagem/novos-tempo-cannabis-medicinal-ganha-espaco-no-sus>. Acesso em: 11 jun. 2024.

GONG, X.; et al. Synthesis of CBD and Its Derivatives Bearing Various C4'-Side Chains with a Late-Sate Diversification Method. **J Org Chem**, v. 85, p. 2704-2715, dez. 2019.

GOVINDARAJAN, R. K.; MISHRA, A. K.; CHO, K.; KIM, K.; YOON, K., M.; BAEK, K. Biosynthesis of Phytocannabinoids and Structural Insights: A Review. **Metabolits**, v. 13, n. 3, mar. 2023.

GÜLCK, T.; MOLLER, B., L. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. **Trends Plant Sci**, v. 25, n. 10, p. 985 – 1004, out. 2020

KOBAYASHI, Y.; TAKEUCHI, A.; WANG, Y. Synthesis of Cannabidiols via Alkenylation of Cyclohexenyl Monoacetate. **Org Lett**, v.8, p. 2699-2702, 2006.

KORTE, F.; HACKEL, E.; SIEPER, H. Zur Chemischen Klassifizierung von Pflanzen, XXVI (Haschisch, V). Synthese eines Cannabidiol-dimethyläthers. **Liebigs Ann**, v. 685, p. 122-128, 1965

LI, Z. et al. Natural products in drug discovery and development: Synthesis and medicinanl perspective of leonurine. **Front Chem**, v. 10, out. 2022.

LUO, J.; MAY, J. A.; Enantioselctive Total Synthesis of Cannabidiols via a Tandem Conjugate Addition/Enolate Alkylation Annulation with Ambiphilic Organoboronates. **Org Lett**, v. 25, p. 708-713, jan. 2023.

MANAHAN, S. E. Química ambiental. 9^a Edição. Porto Alegre: Bookman, 2013. Disponível em:
<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788565837354/pageid/1>. Acesso em: 03 abr. de 2024.

MECHOULAM, R.; GAONI, Y. A Total Synthesis of dl-D1-Tetrahydrocannabinol, the Active Constituent of Hashish. **J Am Chem Soc**, v. 87, p. 3273-3275, jul. 1965.

OSHIRO, C., A; CASTRO, L., H., M. Cannabidiol and epilepsy in Brazil: a current review. **Arq de Neuro-Psiquiatr**, v. 80, n. 5, mai. 2022.

PETRZILKA, T.; HAEFLIGER, W.; SIKEMEIER, C. Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen. **Helv Chim Acta**, v. 52, p.1102 - 1134, 1969.

PILUZZA, G.; DELOGU, G.; CABAS, A.; MARCEDDU, S.; BULLITA, S. Differentiantion between fiber and drug types of hemp (*Cannabis sativa L.*) from a collection of wild and domesticated accessions. **Genet Resour Crop Evol**, v.60, p. 2331-2342, ago. 2013.

PRASAD, R. S.; DEV, S. Chemistry of ayurvedic crud drugs – IV. Guggulu (resin from *Commiphora mukul*) - 4. Absolute stereochemistry of Mukulol. **Tetrahedron Lett**, v. 32, p. 1437-1441, 1976.

RUSSO, E. B. History of Cannabis and Its Preparation in Saga, Sciense and, Sobriquet. **Chem Biodivers**, v.4, p. 1614 – 1648, 2007.

SHIELS, D.; PRESTWICH, B., D.; KOO, O.; KANCHISWAMY, C., N.; O'HALLORAN, R.; BADMI, R. Hemp Genome Editing – Challenges and Opportunities. **Front. Genome** Ed, v. 4, fev. 2022.

SHULTZ, Z.P.; et al. Enantiosselective Total Synthesis of Cannabinoids - A Route for Analogue Development. **Org Lett**, v. 20, p. 381-384, jan. 2018.

TAKAGI, J.; TAKAHASHI, K.; ISHIYAMA, T.; MIYARAURA, N. Paladim-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Bis(pinaconalto)dibron with 1-Alkenyl Halides of Trifates: Convenient Synthesus of Unsymmetrical 1,3-Dienes via the Borylation-Coupling Sequence. **J Am Chem Soc**, v. 124, p. 8001-8006, fev. 2002.

VAILLANTCOURT, V.; ALBIZATI, K. F. A One-Step Method for the α-Arilation of Camphor. Synthesis of (-)-Cannabidiol and (-)-Cannabidiol Dimethyl Ether. **J Org Chem**, v. 57, p. 3627-3631, 1992.

WELLING, M. T.; DESEO, M. A.; BACIC, A.; DOBLIN, M. S. Biosynthetic origins of unusual cannabimimetic phytocannabinoids in Cannabis sativa L: A review. **Phytochem Rev**, v. 201, jun. 2022.

World Drug Report 2023. United Nations Office on Drugs and Crime. Disponível em: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html>
Acesso em: 10 de abril de 2024.

ZUARDI, A. W.; History of cannabis as a medicine: a review. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 28 n. 2 p. 153-157, 2006.