

MÉTODOS NOVEDOSOS Y HERRAMIENTAS RELACIONADAS PARA LA CONVERSIÓN DE CBD EN THC

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 La presente invención reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional de EE. UU. N.º 62/791,122, presentada el 11 de enero de 2019, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los cannabinoides que se encuentran predominantemente en el material vegetal de cannabis, denominados comúnmente tetrahidrocannabinol ("THC") y cannabidiol ("CBD"), son de hecho (-)-*trans*- Δ^9 -THC y (-)-*trans*- Δ^1 -CBD. Además, el (-)-*trans*- Δ^8 -THC es también rutinariamente detectado en aislados de planta, aunque en pequeñas cantidades, y frecuentemente se incorpora dentro de la categoría de THC. Dichos compuestos que existen de forma natural se han propuesto para su uso en el tratamiento de una lista cada vez mayor de

15 afecciones médicas, que incluyen epilepsia, dolor, inflamación, reducción de la ansiedad, mejora del sueño, esclerosis múltiple, dolor neuropático, espasticidad, vejiga hiperactiva, antiémesis y estimulación del apetito. Otros han encontrado que estos compuestos están indicados para un uso recreativo relacionado con ciertas de sus propiedades psicoactivas. En cualquier caso, estos compuestos han cobrado un gran interés farmacológico en los últimos 20 años.

20 Sin embargo, a pesar de los importantes avances recientes en la química sintética de los cannabinoides y de la disponibilidad del CBD producido por la planta, por ejemplo, particularmente en el material vegetal de cannabis modificado genéticamente, se ha producido muy poco desarrollo en el avance de la producción de cantidades comercialmente relevantes de THC a partir de CBD. De hecho, los procesos sintéticos conocidos para producir THC que

25 se han desarrollado han requerido reactivos agresivos, que incluyen el uso de ácidos de Brønsted o de Lewis y condiciones de solvatación, no adecuados para la producción comercial a gran escala. Además, en muchos casos, los procesos para la síntesis de THC han producido, en el mejor de los casos, bajos rendimientos de THC, haciendo que el uso de estos esquemas de síntesis tenga un coste prohibitivo. Dada esta falta de éxito en la síntesis química del THC,

30 la producción comercial de THC se ha relegado generalmente a la mejora de las técnicas de aislamiento y a la ingeniería basada en plantas para la extracción del producto natural.

Por ello, sigue siendo necesario encontrar métodos de producción de THC a partir de CBD que utilicen una metodología no agresiva con mayores rendimientos, particularmente en una forma adecuada para la producción comercial.

SUMARIO DE LA INVENCION

35 Por consiguiente, la presente invención se refiere a métodos de producción de THC a partir de CBD utilizando metodología no agresiva y que resulte en rendimientos sustancialmente

elevados, así como dispositivos contruidos según estos métodos novedosos. Los métodos y los dispositivos son eficientes en materiales, y en ciertas realizaciones, sin disolventes. En particular, en ciertas realizaciones, estos métodos y dispositivos relacionados son adecuados para la producción comercial de THC a partir de CBD. Además, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona métodos de producción de THC a partir de CBD de manera que permita la sintonización para seleccionar la relación entre THC-8 y THC-9.

Como tal, un aspecto de la presente invención proporciona un método eficiente en materiales para la conversión de cannabidiol (CBD) en tetrahidrocannabinol (THC). El método comprende la etapa de: introducir CBD en partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido para crear un entorno de conversión acelerada activada por CBD, tal que se produzca el THC.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método eficiente en materiales sintonizable para la conversión de cannabidiol (CBD) en tetrahidrocannabinol (THC). El método comprende la etapa de: introducir CBD en partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido para crear un entorno de conversión acelerada activada por CBD, tal que se produzca selectivamente el THC en el entorno de conversión acelerada.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método sin disolvente para la conversión de cannabidiol (CBD) en tetrahidrocannabinol (THC) que comprende la etapa de: introducir CBD en partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido mediante fusión directa del CBD para crear un entorno de conversión acelerada activada por CBD, tal que se produzca el THC.

Otro aspecto más de la presente invención proporciona un dispositivo de producción de tetrahidrocannabinol (THC) que comprende: un recipiente para contener partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido; y una pluralidad de partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido activadas por CBD situadas en el interior del recipiente, en donde el THC se produce a partir de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido activadas por CBD.

Aún otro aspecto más de la presente invención proporciona un dispositivo de producción de tetrahidrocannabinol (THC) sintonizable que comprende: un recipiente para contener partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido; y una pluralidad de partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido situadas en el interior del recipiente, en donde el THC se produce a partir de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido activadas por CBD.

Otro aspecto más de la presente invención proporciona un dispositivo de uso personal de producción de tetrahidrocannabinol (THC) que comprende un recipiente para contener partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido, en donde el recipiente está diseñado para uso personal; y una pluralidad de partículas sólidas de soporte enriquecidas situadas en ácido en el interior del recipiente, en donde el THC se produce a partir de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido activadas por CBD.

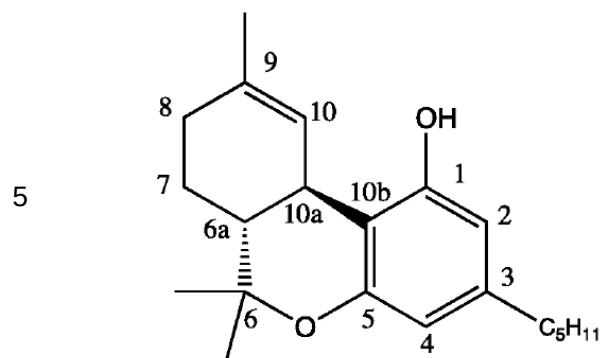
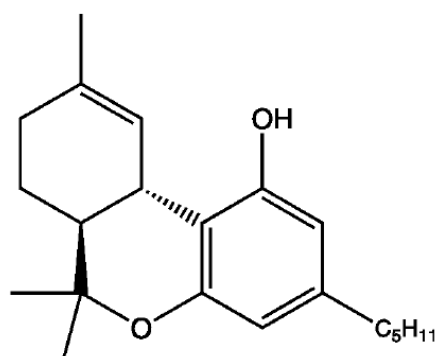
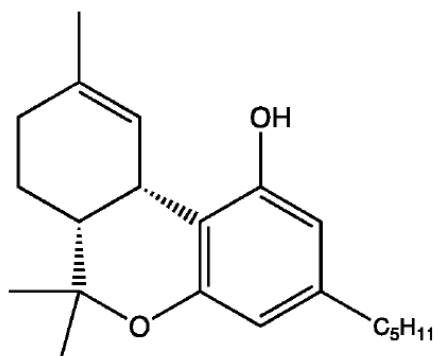
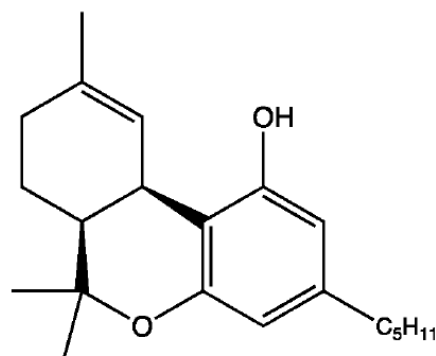
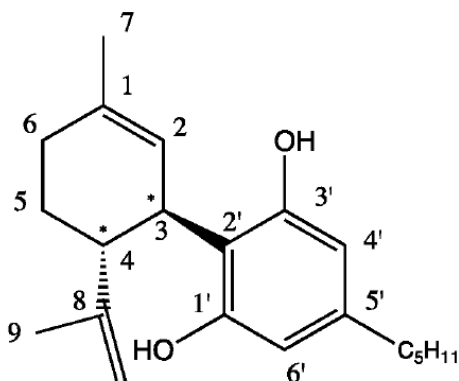
BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las ventajas de los presentes métodos y dispositivos relacionados serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, cuya descripción debe ser considerada en combinación con las figuras adjuntas, que no pretenden limitar de ninguna forma el alcance de la invención.

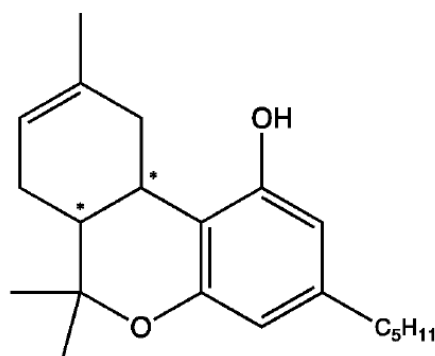
La FIG. 1 representa un (A) perfil de HPLC del producto de reacción de la transformación de CBD en THC catalizada con Amberlyst-15 (heptano, reflujo, 45 min); y (B) el perfil de HPLC de la mezcla de reacción a partir de la transformación de CBD en THC catalizada con Amberlyst-15 (heptano, temperatura ambiente, 2 h). La asignación de picos es la siguiente: CBD (RT 5.41 min), (-) Δ^9 -THC (RT 7.76 min), (-) Δ^8 -THC (RT 7.99 min).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos y dispositivos relacionados para su uso en la conversión de cannabidiol (CBD) (por ejemplo, y derivados simples del mismo) en tetrahidrocannabinol (THC) (por ejemplo, y derivados simples del mismo). Tanto el CBD como el THC tienen dos estereocentros de carbono que dan lugar a cuatro diaestereómeros, (-)-*cis*-, (+)-*cis*-, (-)-*trans*- y (+)-*cis*-. Los compuestos psicoactivos seleccionados por la naturaleza, y los más potentes, son aquellos con la configuración (-)-*trans*-. A este respecto, las estructuras químicas de CBD y THC son las siguientes:

(-)-trans- Δ^9 -THC(+) -trans- Δ^9 -THC(-)-cis- Δ^9 -THC(+) -cis- Δ^9 -THC

(-)-trans-(3R, 4R)-CBD

 Δ^8 -THC

La isomerización posicional del grupo vinilo en el carbociclo de CBD conduce a Δ^9 -, Δ^8 - para THC, donde el Δ^8 -THC se considera supuestamente como termodinámicamente más estable que el Δ^9 -THC. Además, por comodidad, el Δ^9 -THC se denomina en el presente documento THC-9 y el Δ^8 -THC se denomina en el presente documento THC-8.

Se ha informado previamente que la ciclación de CBD en THC es catalizada por tanto ácidos de Lewis como de Brønsted. Sin embargo, históricamente, dicha conversión ha requerido condiciones de disolventes agresivos (tales como el tolueno) y reactivos (tales como $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$) que conlleva la separación/eliminación de los productos de reacción (por ejemplo, en ciertas

circunstancias, una difícil separación/eliminación) después de la conversión en fase de disolución. En muchos casos, más allá de la ineficiencia con respecto al material, los resultados de esta conversión en fase de disolución después de los procesamientos habituales (y separación cromatográfica adicional) fueron malos rendimientos, en el mejor de los casos. La falta de utilidad comercial se puede demostrar por la falta de producción comercial conocida de THC a partir de CBD.

Por consiguiente, la presente invención utiliza partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido sin moléculas catalíticas adicionales, por ejemplo, sin agentes catalíticos ácidos adicionales en los métodos y dispositivos de la presente invención, más allá de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido (no se requiere añadir más ácido a la reacción aparte del soporte sólido para la conversión). El método utiliza la introducción de CBD en las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido para crear un entorno de conversión acelerada activada por CBD con el fin de convertir el CBD en THC en un proceso de una etapa.

En ciertas realizaciones, el THC resultante se produce, por lo tanto, a partir de la conversión de una etapa y el aislamiento de productos se logra simplemente por la eliminación de las partículas sólidas de soporte. El proceso y los dispositivos relacionados evitan condiciones de disolvente agresivo y se completan en un periodo de tiempo sustancialmente reducido (por ejemplo, periodo de tiempo comprimido), que produce altos niveles de conversión de CBD (es decir, las reacciones de conversión llegan a su fin o están a punto de hacerlo) con muy poco producto de reacción en bruto limpio, que incluye de baja (a ninguna) contaminación por disolvente residual. Los procesos y dispositivos de la presente invención de la invención son, por tanto, eficientes en materiales y comercialmente relevantes.

Las elevadas velocidades de reacción proporcionan a los dispositivos de la presente invención la capacidad de adoptar numerosas formas convenientes, por ejemplo, comercialmente convenientes, que incluyen aquellas que proporcionan adaptaciones del flujo a sistemas de aislamiento de CBD. Mediante la selección de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido, la selección de la temperatura, la selección del tiempo de reacción antes de la extracción y/o la selección de un disolvente particular, la relación entre THC (es decir, entre THC-9 y THC-8) se puede producir selectivamente en el producto de conversión final. En particular, esta relación se puede producir selectivamente como un único producto o relación de múltiples productos, por ejemplo, que incluye el material de partida CBD).

Como tal, la presente invención se refiere a métodos de producción de THC a partir de CBD utilizando metodología no agresiva y que resulta en rendimientos sustancialmente elevados, así como dispositivos construidos según estos métodos novedosos. Los métodos y dispositivos son eficientes en materiales, y en ciertas realizaciones, sin disolventes. En particular, en ciertas realizaciones, estos métodos y dispositivos relacionados son adecuados para la producción comercial de THC a partir de CBD. Además, en ciertas realizaciones, la

presente invención proporciona métodos de producción de THC a partir de CBD de manera que permita la sintonización para seleccionar la relación entre THC-8 y THC-9.

La presente invención, que incluye los dispositivos y los métodos, se describirá con referencia a las siguientes definiciones que, por comodidad, se exponen a continuación. A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos usados en el presente documento se definen como sigue:

I. DEFINICIONES

Como se usa en el presente documento, se debe interpretar que el término “un”, “una”, “el”, “la” y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

El lenguaje “y/o” se usa en el presente documento para significar tanto “y” en la forma conjuntiva como “o” en la forma disyuntiva.

El lenguaje “entorno de conversión acelerada” se usa en el presente documento para describir el entorno de reacción que mejora y acelera la conversión del CBD en THC creado por el uso de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido de la presente invención. Dicha mejora y aceleración es con respecto a la conversión química en fase de disolución existente de CBD en THC, e incluye, por ejemplo, la mejora de la eficiencia de conversión de CBD, el aumento de la pureza, por ejemplo, de la reacción en bruta, el aumento de la velocidad de producción de THC, el aumento del rendimiento de la producción de THC, cualquier combinación de los mismos.

El lenguaje “enriquecido en ácido”, como se usa en el lenguaje “partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido”, se usa en el presente documento para describir la funcionalización de las partículas sólidas de soporte de la presente invención, es decir, los grupos funcionales que se unen covalentemente a las partículas de soporte. Dichos grupos funcionales deben ser adecuados para lograr una acidez de nivel residual (es decir, que comprende grupos funcionales de ácido de Lewis o Brønsted adecuados) para soportar la catálisis ácida de una reacción, es decir, la conversión de CBD en THC. Este nivel residual de acidez es una característica de los grupos funcionales unidos covalentemente con las partículas sólidas de soporte, y es distinto de la adición de ácido en fase de disolución, es decir, *in situ* o en una etapa de preacondicionamiento.

El lenguaje “activado por CBD” se usa en el presente documento para describir la presencia de CBD, en donde el CBD se ha introducido en o sobre un material, por ejemplo, sobre las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido de la presente invención que proporcionan un entorno de conversión acelerada activada por CBD.

El término “introducir” o “introducción” se usa en el presente documento para describir la adición no covalente de un material, por ejemplo CBD, con otro material, por ejemplo,

partículas sólidas de soporte.

El lenguaje “eficiente en materiales” se usa en el presente documento para describir métodos/procesos que reducen las condiciones/reactivos de reacción para reducir los residuos (en comparación con los métodos/procesos existentes o en un modo absoluto cuando se eliminan completamente ciertas condiciones/reactivos), y, por lo tanto, proporcionar métodos/dispositivos comercialmente relevantes, tales como aquellos proporcionados en la presente invención. Por ejemplo, en la presente invención, el uso de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido elimina la necesidad de disolventes agresivos y catalizadores de ácido basados en disolución, y son, por lo tanto, eficientes en materiales.

El lenguaje “periodo de tiempo reducido” se usa en el presente documento para describir la reducción en la ventana de tiempo en la que avanza una reacción, por ejemplo, la conversión de CBD en THC, en comparación con reacciones existentes/conocidas. En ciertas realizaciones, el periodo de tiempo reducido es un “periodo de tiempo comprimido” que describe una reacción que se completa en 1 min a 3 horas, por ejemplo, 1 min a 2 horas, por ejemplo, 1 min a 1 hora, por ejemplo, 1 min a 30 min, por ejemplo, 1 min a 20 min, por ejemplo, 1 min a 15 min, por ejemplo, 1 min a 10 min, por ejemplo, 1 min a 5 min, por ejemplo menos de 5 min.

El lenguaje “partículas sólidas de soporte” se usa en el presente documento para describir partículas sólidas usadas para el soporte de la reacción no covalente. La presente invención utiliza partículas sólidas de soporte que están enriquecidas en ácido. En realizaciones particulares, las partículas de soporte enriquecidas en ácido se seleccionan del grupo que consiste en perlas de resina enriquecidas en ácido (por ejemplo perlas de la resina Amberlyst-15, partículas de Nafion), gel de sílice funcionalizado enriquecido en ácido (por ejemplo, ácidos sulfónicos y fosfóricos soportados en sílice), óxido de circonio enriquecido en ácido, zeolitas de aluminosilicato enriquecidas en ácido, zeolitas de aluminofosfosilicato enriquecidas en ácido, y cualquier combinación de los mismos.

El término “tetrahidrocannabinol” o “THC” es reconocido en la técnica, y comprende todos los isómeros, por ejemplo, isómeros de doble enlace, a menos que se especifique de otro modo.

El término “THC-9” se usa en el presente documento como una notación representativa de “ Δ^9 -THC” o “THC-delta-9.”

El término “THC-8” se usa en el presente documento como una notación representativa de “ Δ^8 -THC” o “THC-delta-8”. Se ha encontrado que esta isoforma tiene potencia similar (en los receptores cannabinoides de CB1 y CB2 y en ensayos clínicos humanos) a la de (-)-*trans*- Δ^9 -THC (Hollister, 1974; Hanus, 2016).

El término “sintonizable” se usa en el presente documento para describir la capacidad para sintonizar, o seleccionar, un producto dado o relación entre productos seleccionando factores adicionales para el método usado o el dispositivo dependiente de método, tal como,

por ejemplo, seleccionando las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido, seleccionando la temperatura, seleccionando el tiempo de reacción antes de la extracción, seleccionando el disolvente particular, o cualquier combinación de los mismos.

El término “zeolita”, como se usa en la presente invención para describir partículas sólidas de soporte de la presente invención que comprenden cualquier miembro de la familia de los minerales de aluminosilicato hidratado que contienen metales alcalinos y alcalinotérreos. En ciertas realizaciones, las zeolitas tienen una estructura de almacén tetraédrico tridimensional bien conocida, en donde cada átomo de oxígeno es compartido por dos tetraedros, y que encierra cavidades conectadas entre sí, por ejemplo, que tienen diámetros que oscilan desde aproximadamente 2 hasta 8 angstroms, normalmente ocupados por cationes metálicos grandes (iones positivamente cargados) y moléculas de agua. De hecho, en las zeolitas que existen de forma natural, estos iones metálicos son normalmente iones mono- o divalentes, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y bario. Sin embargo, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido utilizadas en los métodos y dispositivos de la presente invención se funcionalizan adecuadamente con hidrógeno en sustitución de estos cationes metálicos para lograr acidez de nivel residual.

II. MÉTODOS DE LA INVENCION PARA LA CONVERSION DE CBD EN THC

Según los métodos de la presente invención, se puede convertir CBD en THC por la introducción en partículas de soporte que están enriquecidas en ácido. La introducción de CBD en las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido crea un entorno de conversión acelerada activada por CBD. En ciertas realizaciones, el CBD puede comprender grupos funcionales adicionales según la técnica bien conocida de los cannabinoides, es decir, derivados simples, que a su vez pueden producir derivados simples de THC como producto final en vez de THC. Los métodos son eficientes en materiales, sintonizables y pueden ser sin disolvente en ciertas realizaciones.

Como tal, una realización de la presente invención proporciona un método eficiente en materiales para la conversión de cannabidiol (CBD) (por ejemplo, y derivados simples del mismo) en tetrahidrocannabinol (THC) (por ejemplo, y derivados simples del mismo) que comprende la etapa de:

introducir CBD en partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido para crear un entorno de conversión acelerada activada por CBD, tal que se produzca THC (y derivados simples del mismo).

Otra realización de la presente invención proporciona un método eficiente en materiales sintonizable para la conversión de cannabidiol (CBD) (por ejemplo, y derivados simples del mismo) en tetrahidrocannabinol (THC) (por ejemplo, y derivados simples del mismo) que comprende la etapa de:

introducir CBD en las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido para crear un

entorno de conversión acelerada activada por CBD,

tal que se produzca selectivamente el THC (por ejemplo, y derivados simples del mismo) en el entorno de conversión acelerada (por ejemplo, seleccionando las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido, seleccionando la temperatura, seleccionando el tiempo de reacción antes de la extracción). En ciertas realizaciones, el THC (por ejemplo, y derivados simples del mismo) se produce selectivamente como un único producto o relación de múltiples productos, por ejemplo, que incluye el material de partida CBD.

Aún otra realización de la presente invención proporciona un método sin disolvente para la conversión de cannabidiol (CBD) (por ejemplo, y derivados simples del mismo) en tetrahidrocannabinol (THC) (por ejemplo, y derivados simples del mismo) que comprende la etapa de:

introducir CBD en partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido mediante fusión directa del CBD para crear un entorno de conversión acelerada activada por CBD, tal que se produzca el THC (por ejemplo, y derivados simples del mismo).

Otra realización de la presente invención proporciona un método eficiente en materiales para la conversión de THC-9 (por ejemplo, y derivados simples del mismo) en THC-8 (por ejemplo, y derivados simples del mismo) que comprende la etapa de:

introducir THC-9 en partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido para crear un entorno de conversión acelerada activada por THC-9, tal que se produzca THC-8 (por ejemplo, y derivados simples del mismo).

Ciertas realizaciones de los métodos de la presente invención comprenden además la etapa de calentar dicho entorno de conversión acelerada activada por CBD.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el entorno de conversión acelerada se calienta hasta menos de o igual a 100 °C.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido se usan en menos del 50 %, por ejemplo, menos del 40 %, por ejemplo, menos del 30 %, por ejemplo, menos del 20 %, por ejemplo, menos del 10 % en relación en peso con respecto al CBD.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido se usan en menos del 10 % en relación en peso con respecto al CBD.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la etapa de introducir el CBD en las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido es mediante dilución en disolvente (por ejemplo, usando un disolvente de hidrocarburo o un aceite, por ejemplo, natural o sintético) del CBD para crear el entorno de conversión acelerada activada por CBD. En ciertas realizaciones, el disolvente se puede recuperar después de la conversión, lo que soporta un proceso “verde” más renovable. En ciertas realizaciones, el aislamiento/la separación del THC producido se puede lograr por la separación del disolvente de reacción de las partículas sólidas de soporte

enriquecidas en ácido, por ejemplo, sin procesamiento de reacción adicional. En realizaciones particulares, esta separación puede ser mediante extracción con disolvente adicional, por ejemplo, lavado con disolvente de las partículas para recuperar el THC producido.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la etapa de introducir el CBD en las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido es mediante fusión directa sin disolvente del CBD para crear el entorno de conversión acelerada activada por CBD. En ciertas realizaciones, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido se usan en un 50 % en relación en peso con respecto al CBD. Dicho procesamiento de fusión directa saca el máximo rendimiento del bajo punto de fusión (p.f. 66 °C) de CBD y la aparición de THC como aceite. En ciertas realizaciones, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido también sirven de mecanismo de filtración/separación, es decir, las impurezas/productos secundarios de THC permanecen después del lavado con disolvente de las partículas para recuperar el THC producido en la fusión sobre las partículas. En realizaciones particulares, el THC producido es superior al 90 % del THC puro. En realizaciones específicas, el método de fusión sin disolvente aumenta la velocidad de reacción en comparación con las condiciones sin fusión (basadas en disolvente).

Ciertas realizaciones de los métodos de la presente invención comprenden además la etapa de extracción de las partículas sólidas de soporte (por ejemplo, usando un disolvente apropiado, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, un alcohol o un aceite vegetal).

En ciertas realizaciones de la presente invención, el THC producido en el entorno de conversión acelerada se selecciona del grupo que consiste en THC-9, THC-8, y cualquier combinación o relación entre ellos.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el THC es sintonizable, o se produce selectivamente en el entorno de conversión acelerada. En ciertas realizaciones, la selectividad es el resultado de seleccionar las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido, seleccionar la temperatura, seleccionar el tiempo de reacción antes de la extracción, seleccionar el disolvente particular, o cualquier combinación de los mismos. En realizaciones particulares, la selectividad se produce como un único producto o relación de múltiples productos, por ejemplo, que incluye el material de partida CBD. En realizaciones específicas, el THC producido en el entorno de conversión acelerada tiene una tendencia a favor de THC-9 (por ejemplo, superior al 50 %, por ejemplo, superior al 60 %, por ejemplo, superior al 70 %, por ejemplo, superior al 80 %, por ejemplo, superior al 90 %). En realizaciones específicas alternativas, el THC producido en el entorno de conversión acelerada tiene una tenencia a favor de THC-8 (por ejemplo, superior al 50 %, por ejemplo, superior al 60 %, por ejemplo, superior al 70 %, por ejemplo, superior al 80 %, por ejemplo, superior al 90 %).

En ciertas realizaciones de la presente invención, el THC producido en el entorno de conversión acelerada se produce con eficiencia de conversión mejorada del CBD (es decir,

consumo de CBD) con más del 75 % de eficiencia (por ejemplo, más del 80 % de eficiencia, por ejemplo, más del 85 % de eficiencia, por ejemplo, más del 90 % de eficiencia, por ejemplo, más del 95 % de eficiencia).

En ciertas realizaciones de la presente invención, el THC producido en el entorno de conversión acelerada (por ejemplo, en bruto) es superior al 50 % de pureza (por ejemplo, superior al 60 % de pureza, por ejemplo, superior al 70 % de pureza, por ejemplo, superior al 75 % de pureza).

En ciertas realizaciones de la presente invención, el THC producido en el entorno de conversión acelerada (por ejemplo, en bruto) es superior al 80 % de pureza (por ejemplo, superior al 85 % de pureza, por ejemplo, superior al 90 % de pureza, por ejemplo, superior al 95 % de pureza).

En ciertas realizaciones de la presente invención, el THC producido en el entorno de conversión acelerada se produce a una velocidad mejorada (por ejemplo, inferior o igual a 3 horas, inferior o igual a 2 horas, inferior o igual a 1 hora, por ejemplo, inferior o igual a 45 minutos, por ejemplo, inferior o igual a 30 minutos, por ejemplo, inferior o igual a 20 minutos, por ejemplo, inferior o igual a 15 minutos, por ejemplo, inferior o igual a 10 minutos, por ejemplo, inferior o igual a 5 minutos).

En ciertas realizaciones de la presente invención, el THC producido en el entorno de conversión acelerada es 50 g o más (por ejemplo, 100 g o más, por ejemplo, 250 g o más).

En ciertas realizaciones de la presente invención, el THC producido en el entorno de conversión acelerada es 500 g o más (por ejemplo, 1 kg o más, por ejemplo, 5 kg o más, por ejemplo, 10 kg o más, por ejemplo, 20 kg o más, por ejemplo, 100 kg o más, por ejemplo, 500 kg o más).

i. Partículas sólidas de soporte

En ciertas realizaciones de la presente invención, las partículas sólidas de soporte se seleccionan del grupo que consiste en perlas de resina polimérica enriquecidas en ácido (por ejemplo, perlas de la resina Amberlyst-15, partículas de Nafion), gel de sílice funcionalizado enriquecido en ácido (por ejemplo, ácidos sulfónicos y fosfóricos soportados en sílice), óxido de circonio enriquecido en ácido, zeolitas de aluminosilicato enriquecidas en ácido, zeolitas de aluminofosfosilicato enriquecidas en ácido, y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las partículas sólidas de soporte se seleccionan por sus propiedades adicionales, por ejemplo, relacionadas con el uso el producto de THC final, e incluyen, por ejemplo, evitar la lixiviación.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las partículas sólidas de soporte se seleccionan basándose en la estabilidad hidrolítica, por ejemplo, relacionada con el conector con la funcionalidad de ácido. En realizaciones particulares, esto produce una reducción de la sensibilidad a la humedad.

En ciertas realizaciones, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido son renovables, es decir, se pueden usar nuevamente, soportando un proceso “verde” más renovable.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido son partículas de soporte de un tipo de intercambio iónico, por ejemplo, tales como las resinas AMBERLYST-15 o 35 que están disponibles en forma de perla. Estas partículas de soporte son restos de ácido sulfónico que contienen un armazón polimérico de estireno-divinilbenceno de intercambio iónico ácidos, por ejemplo, fuertemente ácidos, (5-6 eq/kg) y se desarrollaron para la unión de impurezas catiónicas en cromatografía, purificación y otras aplicaciones. Considerando el presente descubrimiento, y sin desear quedar ligado a teoría, se cree que la estructura de poros de AMBERLYST 15 y 35 permite el fácil acceso de los reactantes a los sitios de ion hidrógeno localizados en toda la perla, lo que facilita así el satisfactorio rendimiento incluso en medios orgánicos que no se hinchan.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido son partículas de soporte de un catalizador ácido de intercambio iónico activo, tal como Nafion-H[®], un polímero sulfonado preparado por la polimerización de vinilos perfluorados y ésteres vinílicos perfluorados, ácido tetrafluoro-etilen-perfluoro-3,6-dioxa-4-metil-7-octenosulfónico. Sin desear quedar ligado a teoría, se cree que su superacidez se atribuye al efecto aceptor de electrones del esqueleto de perfluoroalquilo al que está unido el grupo ácido sulfónico. Estudios mecanísticos de varias transformaciones muestran que la acidez de Nafion-H[®] en las condiciones de reacción es comparable a la de 96-100 % de H₂SO₄. Nafion-H[®] tiene temperaturas de trabajo relativamente altas en comparación con otros polímeros y es estable hasta una temperatura de 210 °C. Es un catalizador respetuoso con el medioambiente y reciclable debido a las ventajas añadidas de su inactividad a entornos corrosivos, facilidad de recuperación y naturaleza reciclable. La activación catalítica de la resina Nafion-H[®] utiliza disolventes polares debido al elevado hinchamiento, que conduce a una mejor accesibilidad de los sitios activos de ácido sulfónico.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido son partículas de soporte de un ácido de Lewis, por ejemplo, tales como un catalizador de BF₃ unido a sílice que se cree que contiene como centros catalíticos especies de -OBF₂ y -O-B(F)-O (Oshidome, 2001).

En ciertas realizaciones de la presente invención, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido son partículas de soporte de un óxido, por ejemplo, tales como aquellas con ácido propilsulfónico y ácido tosilsulfónico incorporados en la red de sílice amorfa.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido son partículas de soporte de aluminosilicatos o aluminofosfatos.

III. DISPOSITIVOS DE LA INVENCION

Los métodos de la presente invención se pueden utilizar para la producción de THC en ciertos dispositivos mediante la conversión de CBD. Como tales, en ciertas realizaciones, los dispositivos de la presente invención se diseñarán para operar según los métodos de la presente invención como se describe en el presente documento. De esta forma, los dispositivos de la presente invención comprenden un recipiente para contener las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido, y una pluralidad de partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido activadas por CBD situadas en el interior del recipiente.

Los dispositivos de la presente invención son muy adecuados para su uso en la producción de THC comercial o para la producción de THC personal, y para tanto fines médicos como recreativos. En ciertas realizaciones de la presente invención, el dispositivo es para aplicación médica, por ejemplo, con precisión médica.

A. Dispositivo de producción

Una realización de la presente invención proporciona un dispositivo de producción de tetrahidrocannabinol (THC) que comprende:

un recipiente para contener partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido; y

una pluralidad de partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido activadas por CBD situadas en el interior del recipiente, en donde el THC se produce a partir de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido activadas por CBD.

Otra realización de la presente invención proporciona un dispositivo de producción de tetrahidrocannabinol (THC) sintonizable que comprende:

un recipiente para contener partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido; y

una pluralidad de partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido situadas en el interior del recipiente, en donde el THC se produce a partir de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido activadas por CBD.

En ciertas realizaciones, los dispositivos de producción de THC de la presente invención son sintonizables, donde el THC se puede producir selectivamente en el entorno de conversión acelerada. En ciertas realizaciones, la selectividad es el resultado de seleccionar las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido, seleccionar la temperatura, seleccionar el tiempo de reacción antes de la extracción, seleccionar el disolvente particular, o cualquier combinación de los mismos. En realizaciones particulares, la selectividad se produce como un único producto o relación de múltiples productos, por ejemplo, que incluye el material de partida CBD.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de tetrahidrocannabinol (THC) de la presente invención, el recipiente se selecciona del grupo que consiste en un recipiente de reacción, un recipiente de recogida, una columna, un dispositivo de vapeo, un cartucho para un dispositivo de vapeo, un dispositivo para fumar, un aplicador para la piel, una jeringa, un dispositivo de administración oral, un dispositivo de administración sublingual, y cualquier

combinación de los mismos. En una realización particular, el recipiente se selecciona basándose en el uso deseado, la administración, o aplicación, por ejemplo, producción comercial o uso personal. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona métodos de producción de estos dispositivos introduciendo el CBD en un dispositivo precursor, es decir, un dispositivo previo a la introducción de CBD.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, el recipiente se selecciona para la producción comercial de THC.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, el recipiente se selecciona para la producción para uso personal de THC. En ciertas realizaciones, la producción para uso personal de THC es un dispositivo médico, por ejemplo, con control de precisión médica con respecto a la relación entre THC-9 y THC-8.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, el dispositivo está programado con un controlador de tiempo para seleccionar la relación entre THC-9 y THC-8.

i. Aplicación comercial

En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, el dispositivo de producción de THC comprende además una fuente calefactora adecuada para controlar la temperatura del recipiente.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, la fuente calefactora es una camisa calefactora.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, el dispositivo de producción de THC comprende además un medio para la extracción del THC de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido en el recipiente.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, las partículas sólidas de soporte se seleccionan del grupo que consiste en perlas de resina enriquecidas en ácido (por ejemplo, perlas de la resina Amberlyst-15, partículas de Nafion), gel de sílice funcionalizado enriquecido en ácido (por ejemplo, ácidos sulfónicos y fosfóricos soportados en sílice), óxido de circonio enriquecido en ácido, zeolitas de aluminosilicato enriquecidas en ácido, zeolitas de aluminofosfosilicato enriquecidas en ácido, y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, el THC producido en el entorno de conversión acelerada se selecciona del grupo que consiste en THC-9, THC-8, y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, se pueden producir 500 g o más de THC en un único uso del dispositivo (por ejemplo, 1 kg o más, por ejemplo, 5 kg o más, por ejemplo, 10 kg o más, por ejemplo, 20 kg o más, por ejemplo, 100 kg o más, por ejemplo, 500 kg o más).

En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, el THC se produce con eficiencia de conversión mejorada del CBD con más del 75 % de eficiencia (por ejemplo, más del 80 % de eficiencia, por ejemplo, más del 85 % de eficiencia, por ejemplo, más del 90 % de eficiencia, por ejemplo, más del 95 % de eficiencia).

5 En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, el THC producido (por ejemplo, en bruto) tiene más del 80 % de pureza (por ejemplo, más del 85 % de pureza, por ejemplo, más del 90 % de pureza, por ejemplo, más del 95 % de pureza).

10 En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, el THC se produce a una velocidad mejorada (por ejemplo, inferior o igual a 3 horas, inferior o igual a 2 horas, por ejemplo, inferior o igual a 1 hora, por ejemplo, inferior o igual a 45 minutos, por ejemplo, inferior o igual a 30 minutos, por ejemplo, inferior o igual a 20 minutos, por ejemplo, inferior o igual a 15 minutos, por ejemplo, inferior o igual a 10 minutos, por ejemplo, inferior o igual a 5 minutos).

15 En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, el recipiente comprende una primera columna.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, el dispositivo comprende además un segundo recipiente (por ejemplo, para un dispositivo de múltiples columnas).

20 En ciertas realizaciones de los dispositivos de producción de THC de la presente invención, el dispositivo de producción de THC comprende además al menos una columna adicional que comprende una segunda pluralidad de partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido diferentes de las de la primera columna.

ii. Uso personal

25 Otra realización de la presente invención proporciona un dispositivo de uso personal para la producción de tetrahidrocannabinol (THC) para su uso en la producción de cantidades de THC que serían para un uso a voluntad, por ejemplo, uso para administración individual. En ciertas realizaciones, el tamaño del recipiente se selecciona dado el deseo de proporcionar una cantidad limitada de dosis de THC para uso personal.

30 Otra realización de la presente invención proporciona un dispositivo de uso personal para la producción de tetrahidrocannabinol (THC) que comprende:

un recipiente que contienen partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido, en donde el recipiente está diseñado para uso personal; y

35 una pluralidad de partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido situadas en el interior del recipiente, en donde el THC se produce a partir de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido activadas por CBD.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de uso personal para la producción de THC

de la presente invención, el recipiente es un dispositivo de vapeo.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de uso personal para la producción de THC de la presente invención, el recipiente es un dispositivo de administración oral.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de uso personal para la producción de THC de la presente invención, el recipiente es un recipiente de administración sublingual.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de uso personal para la producción de THC de la presente invención, el recipiente comprende un medio de extracción para extraer el THC de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido, por ejemplo, para filtrar el THC del catalizador y/o para detener la reacción de conversión.

En ciertas realizaciones de los dispositivos de uso personal para la producción de THC de la presente invención, el dispositivo es sintonizable para producir selectivamente THC. En ciertas realizaciones, el dispositivo se programa con un tiempo de reacción seleccionado para producir selectivamente THC. En ciertas realizaciones, el tiempo de reacción es entre 1 min y 10 min, por ejemplo, 1 min y 5 min.

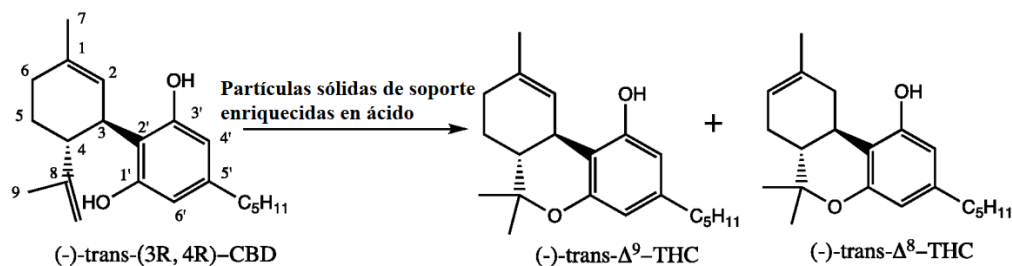
En ciertas realizaciones de los dispositivos de uso personal para la producción de THC de la presente invención, el dispositivo es adecuado para la administración con precisión médica de THC.

EJEMPLIFICACIÓN

Habiendo descrito así la invención en términos generales, se hará referencia ahora a las realizaciones a modo de ejemplo, y a los dibujos que acompañan a las realizaciones a modo de ejemplo, que no están necesariamente dibujados a escala, y que no pretenden ser limitantes en modo alguno.

A este respecto, se debe entender que la invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y a las disposiciones de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en las figuras. La invención es capaz de otras realizaciones y de ser puesta en práctica y llevada a cabo de diversas formas. Por lo tanto, se debe entender que la fraseología y la terminología empleadas en el presente documento son para fin de descripción y no se deben considerar como limitantes.

La presente invención ha identificado que la conversión de CBD en THC se puede catalizar de forma eficaz por catalizadores de ácidos de Lewis y de Brønsted sobre el soporte sólido (es decir, partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido) con múltiples ventajas con respecto a la química en disolución conocida. Las conversiones catalíticas de CBD en THC se pueden representar como sigue en el Esquema 1:

Esquema 1

Se probaron catalizadores representativos de ciertos grupos principales de partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido conocidas en la técnica, en concreto, (i) resinas de intercambio iónico, (ii) óxidos de sílice y alúmina y (iii) aluminosilicatos (zeolitas) (Tabla 1). Además, la funcionalidad mostrada en la Tabla 1 describe los grupos funcionales que se unen covalentemente a las partículas sólidas de soporte que resultan del enriquecimiento en ácido, es decir, creación de acidez, o de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido.

Tabla 1. Partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido de Brønsted y de Lewis representativas.

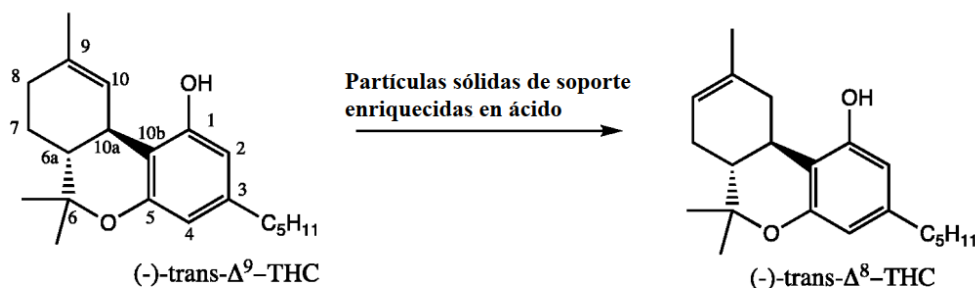
Ácido sólido	Tipo	Armazón central	Tipo de ácido	Funcionalidad
Amberlyst	Resina de intercambio iónico	Orgánico-Poliestireno	Brønsted	Tolueno Sulfónica
Nafion	Resina de intercambio iónico	Orgánico-Tetrafluoroetileno	Brønsted	Fluoroalquilo sulfónica
Al ₂ O ₃ /SO ₃ H	Óxido	Inorgánico-Al ₂ O ₃	Brønsted	Sulfónica
SiO ₂ /H ₃ PO ₄	Óxido	Inorgánico-SiO ₂	Brønsted	Fosfórica
SiO ₂ /SO ₃ H	Óxido	Inorgánico-SiO ₂	Brønsted	Alquil-, arilsulfónica
ZrO ₂ /H ₂ SO ₄	Óxido	Inorgánico-ZrO ₂	Lewis/Brønsted	Sitios metálicos sulfónicos
BF ₃ /SiO ₂	Óxido	Inorgánico-SiO ₂	Lewis	-OBF ₂
Zeolitas	Aluminofosilicato	Inorgánico-SiO ₂ /Al ₂ O ₃ /PO ₄	Lewis/Brønsted	-OH, sitios metálicos
Zeolitas	Aluminosilicato	Inorgánico-SiO ₂ /Al ₂ O ₃	Lewis/Brønsted	-OH, sitios metálicos

Las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido descritas anteriormente y en ejemplos específicos a continuación se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron en las conversiones catalíticas descritas en el presente documento. Sin embargo, la elección de los

materiales catalíticos no está limitada y puede ser, en ciertas realizaciones, ampliada a varias otras composiciones resumidas en la Tabla 1 y basadas en tanto armazones orgánicos como inorgánicos. La selección apropiada y el diseño de dichos catalizadores para ajustar su rendimiento técnico (en términos de conversión, selectividad, actividad, estabilidad, etc.) y economía global está dentro de la habilidad del experto en la técnica y, por lo tanto, dentro del alcance de la presente invención en vista de la divulgación presentada en la presente.

En ciertas realizaciones, el THC-9 se puede convertir en THC-9 según el Esquema 2.

Esquema 2



EJEMPLO 1

Conversión de CBD en (-)- Δ^8 -THC usando la resina Amberlyst-15

Se disolvieron 50 mg de polvo de CBD (CBDistillery, Denver, Colo., >99 % de pureza) en 2 ml de heptano al que se había añadido 10 mg de perlas de resina Amberlyst-15 (secas, forma de H⁺, Dow Chemical Company; Acros Organics, Cat. N.º AC202145000). La mezcla de reacción se sometió a reflujo en un matraz redondo equipado con un condensador durante 1 h, se separaron las perlas de catalizador por filtración y el disolvente se eliminó en el rotavapor. La HPLC del producto de reacción reveló el consumo completo del CBD de partida, y la formación de (-)- Δ^8 -THC con 85 % de rendimiento. La identidad del producto se confirmó por espectroscopía por CL-EM (M+H⁺, 314.4), HPLC (usando una muestra patrón de (-)- Δ^8 -THC de Restek Corporation que presentó un tiempo de reacción idéntico al del producto de reacción de 8.1 min; véanse los detalles del método de HPLC a continuación; FIG. 1), y por RMN ¹H (siguiendo el análisis que se informó por Choi et al., 2004 y Taylor et al., 1966) - la asignación a la posición de Δ^8 - del grupo vinilo (en comparación con Δ^9 -) se confirmó por el desplazamiento a campo alto desde 6.3 hasta 5.4 ppm y la configuración en *trans*- de los protones H-10/H-6 por una constante de acoplamiento relacionada de 10.8 Hz (observable para el protón H-10 en 2.7 ppm).

La configuración de HPLC: Agilent 1100 configurado con un detector de matriz de diodos, longitud de onda de detección $\lambda=228$ nm, columna Agilent Eclipse XD-8 Phenyl, 4.6 x 150 mm, 5 micrómetros. Fase móvil A-0.1 % de ácido fórmico en agua; fase móvil B-0.1 % de ácido fórmico en acetonitrilo; caudal 1.15 ml/min, volumen de inyección 10 microl. Detalles del

método de HPLC: 72 % de B (0 min) a 81 % de B (4.5 min), a 100 % de B (9 min), a 72 % de B (10 min). Un perfil de HPLC típico de la mezcla de reacción se muestra en la FIG. 1.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 0.88 (3H, t, 7.1 Hz) 5''-Me; 1.10 (3H, s) 9-Me; 1.32 (4H, m) 3'', 4''-CH₂; 1.38 (3H, s) 8-Me; 1.56 (2H, q, 7.6 Hz) 2''-CH₂; 1.70 (3H, s) 3-Me; 1.80 (m) 6-H; 2.13 (1H, m), 1.64 (1H, s) 5-CH₂; 2.13 (1H, m) 5-H; 2.44 (2H, td, 8.3 Hz, 2.1 Hz) 1''-CH₂; 2.70 (1H, td, 10.8 Hz, 4.8 Hz) 1-H; 3.24 (2H, dd, 16.5 Hz, 3.7 Hz) 2-CH₂; 5.43 (1H, d a, 4.8 Hz) 4-CH₂; 6.11 (1H, d, 1.6 Hz) 3'-H; 6.27 (1H, d, 1.5 Hz) 5'-H.

La reacción tuvo resultados similares con respecto al rendimiento de producto y la pureza cuando se realizó en hexano (a reflujo), miristato de isopropilo (IMS) a 100 °C y triglicéridos de cadena media (100 °C, 10 h). No se encontró que una temperatura de reacción más alta fuera un requisito previo para la finalización en hexano o heptano, lográndose también una conversión completa en 48 h a temperatura ambiente. Las temperaturas de reacción superiores a 100 °C condujeron a una rápida acumulación de los productos de degradación.

La reacción avanzó solo parcialmente en alcohol - después de 2 h a reflujo en alcohol isopropílico solo se consumieron aproximadamente el 10 % de CBD y se produjo una mezcla de (-) Δ^8 -THC y (-) Δ^9 -THC.

También tuvo lugar una conversión catalítica completa de CBD en (-) Δ^8 -THC (78 %) calentando un aislado de CBD comercial que contenía cantidades menores de otros cannabinoides y terpenos (CBDistillery, Denver, Colo., Full Spectrum Isolate, 250 mg de CBD en 15 ml de aceite de coco MCT) durante 10 h a 100 °C.

En ciertas realizaciones, se encontró que la cantidad óptima de catalizador estaba en el intervalo del 5-25 % p/p con respecto a CBD. Realizando la evolución temporal de la reacción catalizada por Amberlyst en condiciones más suaves (por ejemplo, temperatura ambiente y refrigerando hasta 4 °C.; T=1-336 h), se observó la formación intermitente del estereoisómero (-)-*trans*- Δ^9 -THC (con un tiempo de retención más corto, véase la FIG. 1), junto con las fracciones residuales sin reaccionar del CBD de partida.

En conclusión, la reacción procedió en varios disolventes y aceites no próticos y pudo completarse en hidrocarburos ligeros a temperatura ambiente en 2 días o en modo acelerado a temperaturas más altas en 1-10 h. El uso de hidrocarburos hace posible la utilización directa de la mezcla de reacción para la purificación adicional utilizando la cromatografía de partición centrífuga (CPC) en preparaciones de aumento de escala de THC (Hazecamp, 2004).

EJEMPLO 2

Conversión de CBD en (-)- Δ^8 -THC usando Nafion

Se disolvió 50 mg de CBD en 2 ml de heptano al que se añadió 10 mg de Nafion-SAC-13 (polímero de ácido fluorosulfónico Nafion® sobre sílice amorfa, 10-20 % de carga, 0.6 ml/g de volumen de poros, >10 nm de diámetro de poros, la superficie es >200 m²/g).

La mezcla de reacción se sometió a reflujo en un matraz redondo equipado con un

condensador durante 1 h, se separaron las perlas de catalizador por filtración y el disolvente se eliminó en el rotavapor. La HPLC confirmó la formación de (-)- Δ^8 -THC como un producto de reacción principal con un 66 % de rendimiento.

EJEMPLO 3

5 ***Conversión de CBD en (-)- Δ^8 -THC usando BF_3 soportado sobre sílice***

Se disolvió 50 mg de CBD en 2 ml de heptano al que se añadió 10 mg de catalizador de BF_3 soportado sobre sílice (Sigma Aldrich, Cat. N.º 718416). La mezcla de reacción se sometió a reflujo en un matraz redondo equipado con un condensador durante 1 h, se separaron las partículas de catalizador por filtración y el disolvente se eliminó en el rotavapor. La HPLC del producto de reacción confirmó la formación de (-)- Δ^8 -THC como un producto de reacción principal con un 70 % de rendimiento.

EJEMPLO 4

Conversión de (-)- Δ^9 -THC en (-)- Δ^8 -THC

Se disolvió 50 mg de (-)- Δ^9 -THC en 2 ml de heptano al que se añadió 10 mg del catalizador Amberlyst. La mezcla de reacción se sometió a reflujo en un matraz redondo equipado con un condensador durante 2 h, se separaron las perlas de catalizador por filtración y el disolvente se eliminó en el rotavapor. La HPLC del producto de reacción confirmó la formación de (-)- Δ^8 -THC (89 % de rendimiento).

EJEMPLO 5

20 ***Conversión de CBD en (-)- Δ^8 -THC y (-)- Δ^9 -THC usando ácidos sulfónicos soportados sobre sílice y otros óxidos***

Se disolvió 50 mg de CBD en 2 ml de heptano al que se añadió 10 mg de catalizador de ácido propilsulfónico en gel de sílice funcionalizado SiliaBond (SCX-2) o ácido tósico SiliaBond (SCX), ambos terminados en los extremos, tamaño de partículas 40-60 micrómetros, 0.6-0.8 mmol/g (SiliCycle, Quebec, Canadá). La mezcla de reacción se sometió a reflujo en un matraz redondo equipado con un condensador durante 5 min, se separaron las perlas de catalizador por filtración y el disolvente se eliminó en el rotavapor. La HPLC del producto de reacción confirmó la formación de (-)- Δ^8 -THC (66 % de rendimiento) para tanto los catalizadores SCX-2 como SCX.

30 La conversión de CBD fue casi completa en condiciones sin disolvente calentando el fundido de CBD con 10 % en peso del catalizador a 100 °C durante 5 min y recuperando el producto extrayendo el fundido con hexano.

La reacción también se siguió por HPLC a temperatura ambiente para el catalizador de SCX. Se observó la formación intermitente de tanto THC-8 como THC-9. Cerca del punto de finalización (6 % de CBD residual) a los 90 min, había un 31 % de THC-9 y un 37 % de THC-8 en la mezcla (Tabla 2).

Tabla 2. Productos de reacción de conversión de CBD en THC catalizada por ácidos Si-

sulfónicos

Composición de los productos de reacción	Condiciones de reacción				
	10 min, TA, hexano	60 min, TA, hexano	90 min, TA, hexano	5 min, reflujo, hexano	5 min, 100 °C, sólido
CBD, %	67	16	6	1	0
THC-9, %	20	35	31	4	3
THC-8, %	5	24	37	66	64

Los catalizadores de gel de sílice proporcionaron una aceleración global sorprendente de la conversión de CBD (>10×) en comparación con Amberlyst, Nafion y BF_3/SiO_2 . Por tanto, los geles de sílice permitieron una estabilización sustancial del isómero de THC-9 en una adaptación conveniente de la reacción a temperatura ambiente. Otros tres catalizadores sólidos probados mostraron la formación intermitente de THC-9 solo en momentos tempranos de la reacción correspondientes a una conversión muy baja de CBD y así tienen poca utilidad práctica como un enfoque para THC-9.

Se probaron otros catalizadores de tipo óxido con núcleo y funcionalidad ácida diferentes dando los resultados que se resumen en la Tabla 3. Además, la funcionalidad mostrada en la Tabla 3 describe los grupos funcionales que se unen covalentemente a las partículas sólidas de soporte que resultan del enriquecimiento en ácido, es decir, creación de acidez de Brønsted, o de las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido.

Tabla 3. Tipo de óxido de catalizadores probados

Catalizador	Núcleo	Comerciante	Funcionalidad	Actividad catalítica
SCX-2	SiO_2	Silicycle R51230B	Ácido propilsulfónico, sílice tapada en los extremos	Alta
SCX	SiO_2	Silicycle R60530B	Ácido arilsulfónico, sílice no tapada en los extremos	Alta
SCX, tapado	SiO_2	Silicycle R60430B	Ácido arilsulfónico, sílice tapada en los extremos	Alta

Catalizador	Núcleo	Comerciante	Funcionalidad	Actividad catalítica
ZrO ₂ H ₂ SO ₄	ZrO ₂	Alfa Aesar	Ácido sulfúrico	Baja (20 % de conversión, heptano a reflujo, 0.5 h)
Phos-Cat1	SiO ₂	Carbosynth	Ácido fosfórico	Media (74 % de conversión, heptano a reflujo, 1 h)
Al ₂ O ₃ ácido	Al ₂ O ₃	Alfa Aesar	Al-OH	MUY BAJA
NaHSO ₄	Hidrosulfato	Aldrich	HSO ₄ ⁻	MUY BAJA

Cabe destacar que el ácido sulfúrico de circonio, conocido por poseer algunas propiedades de superacidez, mostró una baja actividad junto con la sílice funcionalizada con ácido fosfórico, algo más activa. En ciertas realizaciones, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido no son Al₂O₃ ácido o NaHSO₄. En ciertas realizaciones, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido no son ZrO₂ H₂SO₄.

EJEMPLO 6

Conversión de CBD en (-)-Δ⁸-THC y (-)-Δ⁹-THC usando aluminosilicatos

Se descubrió además que algunos aluminosilicatos y aluminofosfosilicatos actúan como catalizadores muy eficientes de la conversión de CBD en THC con cargas del 10-50 %. Los materiales probados se enumeran en la Tabla 3. En estas realizaciones, fue esencial tener el catalizador en la forma H⁺. Cuando está en la forma de sal (mostrada para la zeolita Y), se encontró que los materiales eran inactivos.

Tabla 4. Aluminosilicato y aluminofosfosilicato probados para la conversión catalítica de CBD

Catalizador	Relación Si/Al	Mayor tamaño de poros, Å	Actividad
ZSM-5	15:1	10	Baja (7 % de conversión, 30 min, heptano en reflujo)
Zeolita Y	5:1	12	Alta
Zeolita Y (Na ⁺)	5:1	12	Inactivo
Zeolita beta	360:1	12	Alta
SAPO-34	1:4	8	Inactivo
SAPO-11	1:8	10	Alta

En ciertas realizaciones, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido no son SAPO-34. En ciertas realizaciones, las partículas sólidas de soporte enriquecidas en ácido no son ZSM-5.

La reacción avanza con altos resultados de conversión en el heptano a reflujo durante un periodo de 1 h. Sorprendentemente, la transformación se acelera significativamente cuando se realiza en el fundido, sin disolvente. El uso de aluminosilicatos ayuda a estabilizar los productos de reacción de THC-9 frente a THC-8. En solo 5 minutos de tiempo, la velocidad de conversión fue ya de aproximadamente el 80 % con la relación THC-9/THC-8 de 2:1. Los resultados de las transformaciones catalíticas en diferentes condiciones de reacción para los materiales más activos, es decir, zeolita Y, SAPO-11 y zeolita beta, se resumen en las Tablas 5-7.

Tabla 5. Productos de reacción de la conversión de CBD en THC catalizada por aluminofosfosilicato SAPO-11

Composición de los productos de reacción	Condiciones de reacción (tiempo, temperatura, disolvente)				
	5 min, heptano en reflujo	30 min, heptano en reflujo	60 min, heptano en reflujo	5 min, heptano en reflujo	5 min, 100 °C, sólido
CBD, %	72	27	2	20	2
THC-9, %	21	43	45	46	31
THC-8, %	2	14	23	22	35

Tabla 6. Productos de reacción de la conversión de CBD en THC catalizada por el aluminosilicato zeolita Y

Composición de los productos de reacción	Condiciones de reacción (tiempo, temperatura, disolvente)				
	5 min, heptano a reflujo	60 min, heptano a reflujo	5 min, 100 °C, sólido	15 min, 100 °C, sólido	30 min, 100 °C, sólido
CBD, %	68	8	19	4	1
THC-9, %	22	47	47	42	36
THC-8, %	2	23	23	36	44

Tabla 7. Productos de reacción de la conversión de CBD en THC catalizada por el aluminosilicato zeolita beta

Composición de los productos de	Condiciones de reacción (tiempo, temperatura, disolvente)			
	5 min,	60 min,	5 min,	15 min,

reacción	heptano a reflujo	heptano a reflujo	100 °C, sólido	100 °C, sólido
CBD, %	55	12	64	53
THC-9, %	27	49	22	27
THC-8, %	3	12	2	3

REFERENCIAS

1. Y. Gaoni and R. Mecholaum, Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964. Vol. 86, pp. 1646-1647.

2. Y. Gaoni and R. Mecholaum, Hashish-VII. The Isomerization of Cannabidiol to Tetrahydrocannabinols, *Tetrahedron*, 1966. Vol. 22, pp. 1481-1488.

3. Y. Gaoni, R. Mechoulam, Concerning the Isomerization of delta- 1 to delta-6-tetrahydrocannabinol. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, Vol. 88, pp.5673-5675.

4. G.R.B. Webster, L.P. Sarna, R. Mechoulam, Conversion of CBD to Delta8-THC and Delta9-THC, US Patent Appl. 10/469,928.

5. M. Kidwai, R. Chauhan and S. Bhatnagar, Nafion-H: A Versatile Catalyst for Organic Synthesis, *Current Organic Chemistry*, 2015, 19, pp.72-98.

6. R. J. Razdan, H. C. Dalzell, G.R. Handrick, Hashish, A Simple One-Step Synthesis of (-)-delta1-Tetracannabinol (THC) from p-Mentha-2,8-dien-1-ol and Olivetol, *J. Am. Chem. Soc.* 1974, Vol. 96, pp. 5860-5866.

7. P. Gupta, S. Paul, Solid Acids: Green Alternatives for Acid Catalysis, *Catalysis Today*, 2014, Part B, Vol. 236, pp. 153-214.

8. L. Hanus, S. M. Meyer, E. Munoz, O. Tagliatela-Scafati and G. Appendino, Phytocannabinoids: a Unified Critical Inventory, *Nat. Prod. Rep.*, 2016, Vol. 33(12), pp.1357-1392.

9. L.E. Hollister, Structure-Activity Relationships in Man of Cannabis Constituents and Homologs and Metabolites of delta-9-Tetrahydrocannabinol, *Pharmacology*, 1974, Vol. 11, pp. 3-11.

10. Y. H. Choi, A. Hazelkamp, A.M.G. Peltenburg-Looman, M. Frederich, C. Erkefens, A. W.M. Lefebr, R. Verpoorte, NMR Assignments of the Major Cannabinoids and Cannabiflavonoids Isolated from Flowers of Cannabis Sativa, *Phytochem. Anal.* 2004, Vol.15, pp.545-354.

11. E. C. Taylor, K. Lenard, Y. Shvo, Active Constituents of Hashish. Synthesis of *dl*- Δ^6 -3,4-*trans*-Tetrahydrocannabinol, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, pp.367-370.

12. T. Y. Oshidome, Z. D. Ang, and B. A. Morrow, Infrared Spectra of Silica Reacted with Gaseous BF₃ and Analyses of the Reaction, *Anal. Sc.* 2001, Vol. 17 *Suppl.*, pp. i1085-1088.

13. Hazekamp, R. Simons, A. Peltenburg-Looman, M. Sengers, R. van Zweden, R. Verpoorte, Preparative Isolation of Cannabinoids from Cannabis Sativa by Centrifugal Partition Chromatography, *J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.* 2004, Vol. 27, pp. 2421-2439.

14. H. Y. Luo, J. D. Lewis, and Y. Roman-Leshkov, Lewis Acid Zeolites for Biomass Conversion: Perspectives and Challenges on Reactivity, Synthesis, and Stability, *Ann. Rev. Chem. Biochem. Eng.*, 2016.

15. R. H. Vekariya and H. D. Patel, Alumina Sulfuric Acid (ASA), Tungstate Sulfuric Acid (TSA), Molybdate Sulfuric acid (MSA) and Xanthan Sulfuric Acid (XSA) as Solid and Heterogeneous Catalysts in Green Organic Synthesis: a Review, *ARKIVOC*, 2016, pp.70-96.

16. H. Sharghi, M. H. Sarvari and R. Eskandari, Alumina Sulfuric Acid as a Novel Heterogeneous System for Esterification of Carboxylic Acids in Solvent Free Conditions, *J. Chem. Res.*, 2005, pp.488-491

17. A.D. Sawant, D. G. Raut, A. R. Deorukhkar, U. V. Desai, M. M. Salunkhe, Silica supported orthophosphoric acid ($H_3PO_4 \cdot SiO_2$): a green, heterogeneous catalyst for solvent-free oxathioacetalization of aldehydes, *Green Chem. Let. Rev.*, 2011, Vol. 4, No. 3, pp. 235-240.

18. X. Zhang, Y. Zhao, S. Xu, Y. Yang, J. Liu, Y. Wei, Q. Yang, Polystyrene Sulphonic Acid Resins with Enhanced Acid Strength via Macromolecular Self-Assembly within Confined Nanospace, *Nature Com.*, 2014.

19. P. Wang, Y. Zhao, J. Liu, Versatile Design and Synthesis of Mesoporous Sulfonic Acid Catalysts, *Sc. Bull.* 2018, 63, pp.252-266.

20. Zhou J, Wang Y, Guo X, et al. Etherification of Glycerol with Isobutene on Sulfonated Graphene: Reaction and Separation. *Green Chem.* 2014, Vol. 16, pp. 4669-79.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

El contenido íntegro de todas las patentes, solicitudes de patentes publicadas y otras referencias citadas en el presente documento se incorporan aquí expresamente en su totalidad por referencia.

EQUIVALENTES

Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar usando solo la experimentación rutinaria, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Dichos equivalentes se consideraron dentro del alcance de la presente invención y están cubiertos por las siguientes reivindicaciones. Además, cualquier intervalo numérico o alfabético proporcionado en este documento pretende incluir tanto el valor superior como el inferior de dichos intervalos. Además, cualquier listado o agrupación pretende, al menos en una realización, representar una forma abreviada o conveniente de enumerar realizaciones independientes; como tal, cada miembro de la lista debe considerarse una realización independiente.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención como antecede, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

10

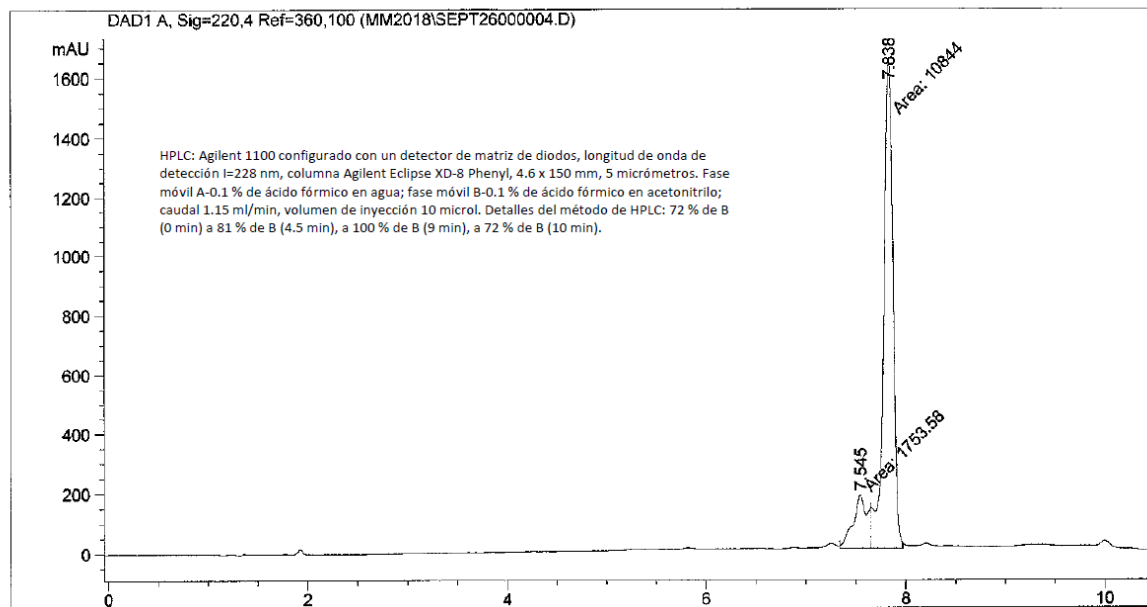
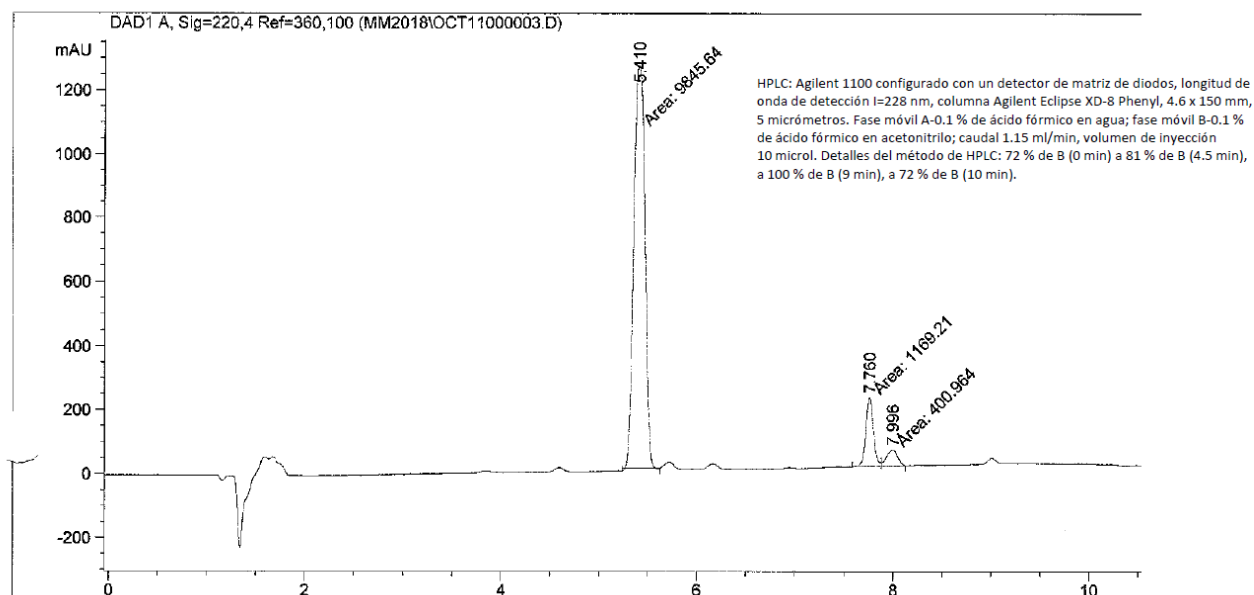
15

20

25

30

35

Fig. 1**Panel A****Panel B**