

DOI: 10.58731/2965-0771.2025.122

CANABINOIDES SINTÉTICOS

SYNTHETIC CANNABINOIDS

Lucas Martins de Oliveira

Farmacêutico Pós-Graduado em Cannabis Sativa da SBEC

E-mail: mdoliv.lucas@gmail.com

Resumo

Os canabinoides sintéticos são compostos desenvolvidos em laboratório, geralmente baseados na estrutura dos canabinoides naturais encontrados na planta de cannabis. Seu objetivo é potencializar efeitos terapêuticos, reduzir efeitos psicoativos e ampliar o conhecimento sobre o sistema endocanabinóide. Dentre os principais derivados destacam-se o hexahidrocannabinol (HHC), obtido pela hidrogenação do THC e associado a efeitos psicotrópicos e ação antitumoral; o $\Delta 8$ -THC, isômero do $\Delta 9$ -THC, que apresenta menor afinidade pelos receptores CB1 e, portanto, efeitos mais brandos; e o THC-O-Acetato, produzido por acetilação, resultando em um composto com efeitos psicoativos mais potentes. Esses análogos podem ser obtidos a partir de processos como isomerização, hidrogenação e acetilação, envolvendo ainda etapas adicionais para purificação e isolamento do produto. Embora tenham relevância científica e farmacológica, a busca por tais compostos deu origem a substâncias recreativas de abuso, como Spice e K9, o que reforça a importância do controle e da pesquisa responsável.

Palavras-chave: Canabinoides sintéticos, THC, K9, Spice, HHC

Abstract

Synthetic cannabinoids are laboratory-developed compounds, generally based on the structure of natural cannabinoids found in the cannabis plant. Their goal is to enhance therapeutic effects, reduce psychoactive effects, and expand knowledge about the endocannabinoid system. The main derivatives include hexahydrocannabinol (HHC), obtained by hydrogenation of THC and associated with psychotropic effects and antitumor activity; $\Delta 8$ -THC, an isomer of $\Delta 9$ -THC, which has a lower affinity for CB1 receptors and, therefore, milder effects; and THC-O-Acetate, produced by acetylation, resulting in a compound with more potent psychoactive effects. These analogs can be obtained through processes such as isomerization, hydrogenation, and acetylation, also involving additional steps for purification and isolation of the product. Although they have scientific and pharmacological relevance, the search for such compounds has given rise to recreational substances of abuse, such as Spice and K9, which reinforces the importance of control and responsible research.

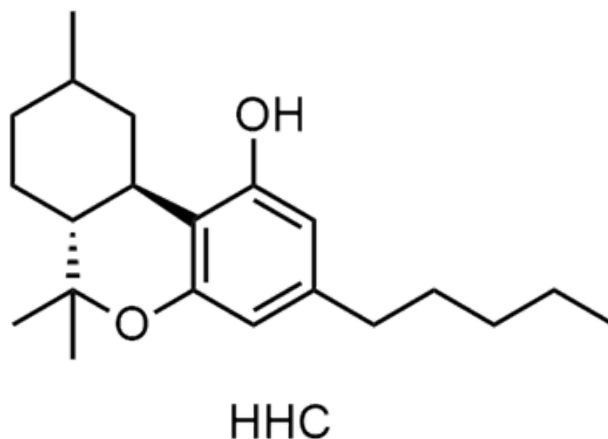
Keywords: Synthetic cannabinoids, THC, K9, Spice, HHC

Introdução

Os canabinoides naturais são uma classe distinta e específica de compostos orgânicos encontrados em plantas do gênero *Cannabis*, sendo responsáveis pela atividade biológica atribuída à espécie. Apesar de apresentarem diferenças estruturais, o esqueleto dos canabinoides é muito semelhante, o que possibilita a realização de modificações e interconversões entre os compostos. Entretanto somente algumas alterações são capazes de manter a atividade biológica, estando principalmente relacionadas a alterações na cadeia lateral e na porção terpenoide (AHMED et al., 2015; HANUŠ et al., 2016).

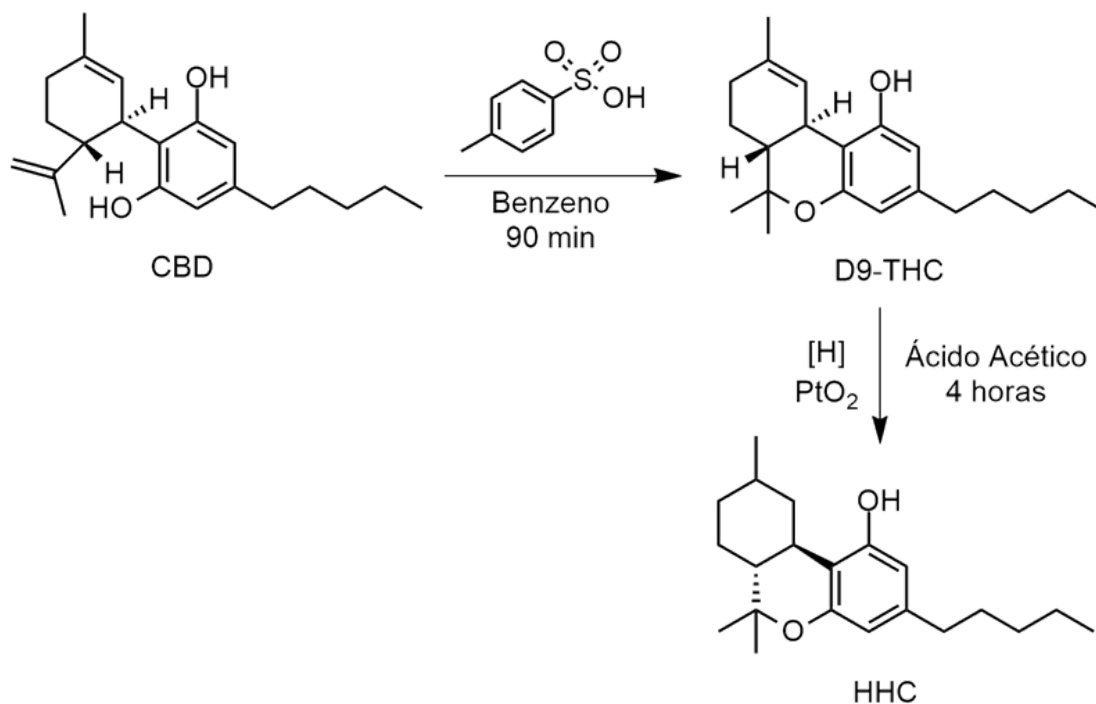
Desde a descoberta dos canabinoides naturais, especialmente o Δ^9 -THC, a indústria farmacêutica realizou diversos estudos a fim de obter análogos sintéticos capazes de manter a atividade biológica e evitar possíveis efeitos psicoativos. Os compostos obtidos abrangem não somente estruturas relacionadas aos fitocannabinoides, mas também novas moléculas com estruturas inovadoras. A obtenção de canabinoides sintéticos representa um avanço no conhecimento sobre o sistema endocanabinoide, entretanto pesquisas nessa área levam inevitavelmente a descoberta de novas drogas de abuso, como o caso da “Spice” e “K9”. Neste artigo abordaremos a estrutura química, descoberta e síntese de alguns derivados sintéticos da Cannabis, sendo eles o HHC (hexahidrocannabinol), o Δ^8 -THC e o THC-O-Acetato (ALVES et al., 2020; CASTANETO et al., 2014; KHAN et al., 2016).

O HHC (Figura 1) é um derivado hidrogenado do THC, sendo raramente encontrado na natureza. Possui ampla gama de atividades biológicas, dentre elas atividade antitumoral através da inibição da proliferação celular e da angiogênese. Além disso, estudos clínicos comprovaram que o composto possui ainda efeitos psicotrópicos muito similares ao THC. A descoberta da substância ocorreu na década de 40 por Roger Adams, após a hidrogenação do óleo de Cannabis (LEE; XIA, 2008; ADAMS, 1944; MARK, 2016).

Figura 1 – Estrutura química do Hexahidrocannabinol

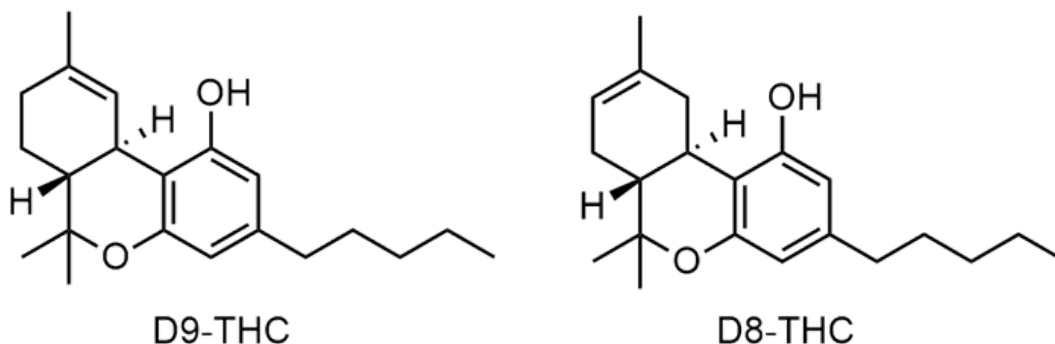
Fonte: Do autor, 2023.

A rota sintética relatada envolve a isomerização do cannabidiol presente na *Cannabis*, obtendo-se assim o THC. A reação de isomerização utiliza como reagente o ácido *p*-toluenossulfônico solubilizado em benzeno seco. A reação ocorre sobre refluxo durante 90 minutos e após o término, evidenciado pelo resultado negativo no teste de feixe alcalino (Alkaline Beam Test), é realizada a lavagem da mistura reacional com solução de bicarbonato de sódio diluído e água destilada. Em seguida o solvente é removido, obtendo-se o THC como produto. Na segunda etapa o THC é reduzido através de uma reação contendo hidrogênio como agente redutor, óxido de platina como catalizador e ácido acético como solvente. A reação ocorre à temperatura ambiente durante 4 horas, após as quais obtém-se o HHC (Figura 2) (ADAMS et al., 1941; ADAMS, 1944)

Figura 2 – Rota sintética do Hexahidrocannabinol

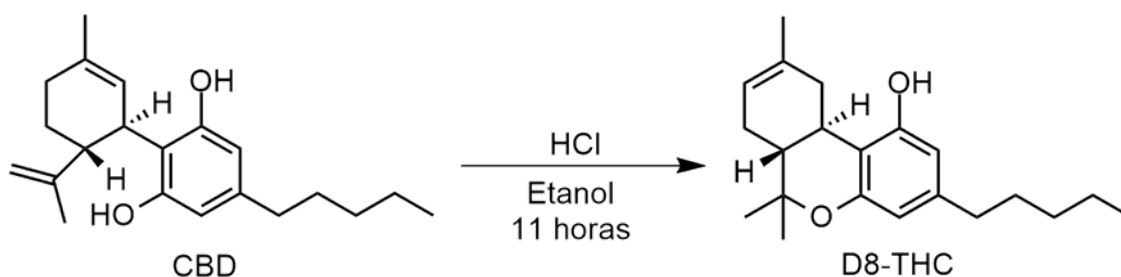
Fonte: Do autor, 2023.

O $\Delta 8$ -THC é um isômero do $\Delta 9$ -THC, ou seja, o composto apresenta mesma fórmula molecular, porém com uma organização diferente dos átomos, o que leva a uma mudança nos efeitos biológicos observados. A diferença entre as duas substâncias está na localização da dupla ligação entre os carbonos 8 e 9 no $\Delta 8$ -THC, enquanto no $\Delta 9$ -THC a ligação está localizada entre os carbonos 9 e 10 (Figura 3). Devido a essa diferença, o $\Delta 8$ -THC apresenta uma menor afinidade pelo receptor CB1, resultando em um menor efeito psicoativo quando comparado ao seu isômero. Além de ser encontrado em pequena quantidade na planta, o composto pode ainda ser sintetizado a partir de outros canabinoides (KRUGER; KRUGER, 2022; RAZDAN, 1984).

Figura 3 – Estrutura química do Δ^9 -THC e Δ^8 -THC

Fonte: Do autor, 2023.

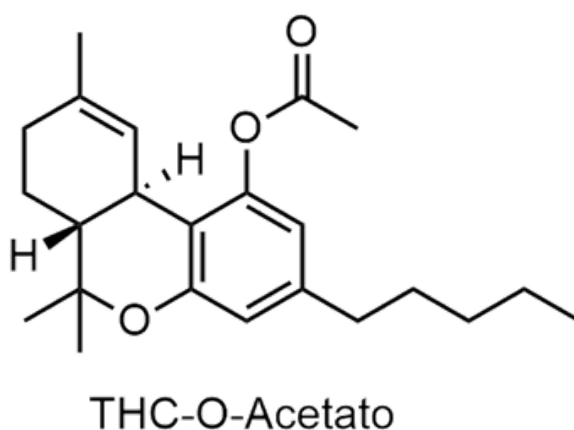
O primeiro relato de obtenção do Δ^8 -THC foi publicado em 1941 por Roger Adams e colaboradores, através de um processo semissintético. Segundo a metodologia apresentada, o canabidiol obtido do óleo da Cannabis era isomerizado para obtenção do Δ^8 -THC através de uma reação contendo ácido clorídrico em etanol, ocorrendo sob refluxo em banho-maria durante 11 horas. Após o fim da reação, evidenciado pelo resultado negativo no teste de feixe alcalino (Alkaline Beam Test), a mistura reacional foi vertida em água gelada e então extraída com éter. A fase orgânica obtida foi lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio diluído e água destilada. O solvente foi então evaporado e obteve-se o Δ^8 -THC (Figura 4) (ADAMS et al., 1941).

Figura 4 – Rota sintética do Δ^8 -THC

Fonte: Do autor, 2023.

O THC-O-Acetato é o éster do THC formado pela acetilação da hidroxila fenólica do canabinoide (Figura 5). Os compostos acetilados já são conhecidos há algum tempo, sendo o primeiro registro de obtenção publicado em 1899 por Wood e colaboradores, que sintetizaram o acetilcannabinol a partir do óleo da Cannabis através da metodologia utilizando anidrido acético ou cloreto de acetila (CAHN, 1931).

Figura 5 – Estrutura química do THC-O-Acetato



Fonte: Do autor, 2023.

Já em 1942, Wollner e colaboradores relataram a obtenção do THC acetilado a partir do óleo de Cannabis. Utilizou-se para tal de duas metodologias de acetilação já reportadas. A primeira envolve a reação dos compostos presentes no óleo da Cannabis e o cloreto de acetila, ambos solubilizados em piridina seca. A reação ocorre durante duas horas e após o término, a mistura reacional é vertida em gelo e ácido diluído, sendo em seguida extraída com éter. O produto é obtido após a lavagem da extração com soluções diluídas de ácido, bicarbonato de sódio e água destilada, seguida pela remoção do solvente. Já a segunda metodologia envolve o uso do anidrido acético em aquecimento por duas horas. Nota-se a formação de um produto mais fluido do que o original com uma massa 25% maior. Ambas metodologias levaram a formação do mesmo produto. Para o isolamento do THC-O-Acetato, utiliza-se a mistura de compostos acetilados

obtidos anteriormente pelas metodologias apresentadas. O isolamento do produto foi realizado através de múltiplos processos de separação por destilação e coluna cromatográfica (CAHN, 1931; WOLLNER et al., 1942; WOOD et al., 1899).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, R. et al. Structure of Cannabidiol, XII. Isomerization to Tetrahydrocannabinols. *Journal of the American Chemical Society*, v. 63, n. 8, p. 2209-2213, 1 ago. 1941.

ADAMS, Roger. Marihuana Active Compounds. Roger Adams. C07D311/80. USA2419937A. 27 mar. 1944, 6 mai. 1947.

AHMED, S. A. et al. Minor oxygenated cannabinoids from high potency Cannabis sativa L. *Phytochemistry*, v. 117, p. 194–199, 19 jun. 2015.

ALVES, V. L. et al. The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Critical Reviews in Toxicology*, v. 50, n. 5, p. 359-382, 27 maio 2020.

CASTANETO, M. S. et al. Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 144, p. 12-41, 1 nov. 2014.

CAHN, R. S. LXXXVI.—Cannabis Indica resin. Part II. *Journal of the Chemical Society*, p. 630-638, 1931.

HANUŠ, L. O. et al. Phytocannabinoids: A unified critical inventory. *Natural Product Reports*, v. 33, n. 12, p. 1357-1392, 1 dez. 2016.

KHAN, M. I. et al. The Therapeutic Aspects of the Endocannabinoid System (ECS) for Cancer and their Development: From Nature to Laboratory. *Current Pharmaceutical Design*, v. 22, n. 12, p. 1756-1766, 2016.

KRUGER, J. S.; KRUGER, D. J. Delta-8-THC: Delta-9-THC's nicer younger sibling? *Journal of Cannabis Research*, v. 4, n. 4, jan. 2022.

LEE, Y. R.; XIA, L. Efficient one-pot synthetic approaches for cannabinoid analogues and their application to biologically interesting (-)-hexahydrocannabinol and (+)-hexahydrocannabinol. *Tetrahedron Letters*, v. 49, n. 20, p. 3283–3287, 12 maio 2008.

MARK, A. S. Hydrogenation of cannabis oil. Mark Andrew Scialdone. A61K36/185. US9694040B2. 09 maio 2016, 04 jul. 2017.

RAZDAN, R. K. Chemistry and structure-activity relationships of cannabinoids: an overview. *The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic, and Therapeutic Aspects*. [s.l.] p. 63–78, 1984.

WOLLNER, H. J. et al. Isolation of a Physiologically Active Tetrahydrocannabinol from Cannabis Sativa Resin. *Journal of the American Chemical Society*, v. 64, n. 1, p. 26-29, 1 jan. 1942.

WOOD, T. B. et al. III.- Cannabinol. Part I. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, v. 75, p. 20-36, 1899.