

Tesis de Posgrado

Contribución al estudio de la semisíntesis industrial de la codeína

Young Oliver, Horacio

1947

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Química de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Young Oliver, Horacio. (1947). Contribución al estudio de la semisíntesis industrial de la codeína. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0489_YoungOliver.pdf

Cita tipo Chicago:

Young Oliver, Horacio. "Contribución al estudio de la semisíntesis industrial de la codeína". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1947.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0489_YoungOliver.pdf

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

"CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA SEMISINTESIS
INDUSTRIAL DE LA COCAINA"

Trabajo de tesis presentado por
HORACIO YOUNG OLIVER
para optar al título de Doctor en Química

-Buenos Aires - 1947-

Oliver 189

A quienes con su apoyo y fe
constantes, hicieron de este
trabajo y mi carrera toda, u-
na realidad.-

Al poner a consideración de los Señores Profesores la presente tesis, dejo expresa constancia de mi agradecimiento a los Dres. Enrique V. Zappi y Emilio Calderón, así como también a los Laboratorios Soubeiran-Chobet, Verardo & Cia, que con la cesión de las drogas necesarias, han contribuído a la eficaz realización de este trabajo.

PLAN DE TRABAJO

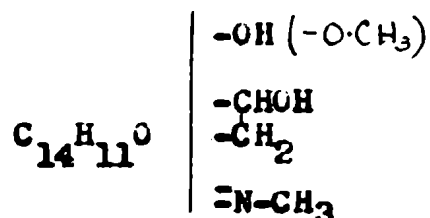
- 1º) Introducción.
- 2º) Los alcaloides separados del opio, su proporción e importancia.
- 3º) Causas que justifican el estudio de técnicas que permitan obtener codeína por semisíntesis.
- 4º) Estudio sumario de los métodos de obtención de codeína.
- 5º) Resumen y discusión de la técnica ensayada.
- 6º) Parte experimental.
- 7º) Resumen.
- 8º) Conclusiones.
- 9º) Bibliografía.

INTRODUCCION

Las múltiples aplicaciones con fines terapéuticos de los alcaloides del opio, han hecho que su estudio sea intenso desde fines del siglo pasado, y que la bibliografía en cuanto a propiedades y aplicaciones sea muy extensa.

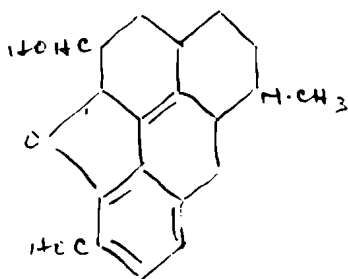
De los treinta o más alcaloides que de dicha fuente se obtienen no todos tienen iguales propiedades tales como especificidad, toxicidad respecto al efecto medicamentoso, inducción al hábito, etc., pudiendo decirse que aquel que mejor balanceadas tiene estas propiedades es la codeína o metil-morfina, sustancia esta que se obtiene en forma semisintética por metilación del grupo fenolico de la morfina.

Es la codeína uno de los principales alcaloides del grupo morfínico. Su fórmula bruta es $C_{18}H_{21}O_3N$, pudiendo escribirse en forma semidesarrollada, fórmula en la cual coinciden todos los autores,

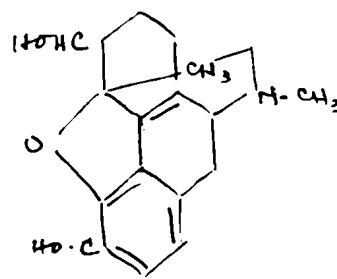


pero esta coincidencia no se aprecia si se trata de obtener una fórmula desarrollada que manifieste en forma inequívoca la constitución real de la morfina y sus derivados, siendo el fundamento de las diferencias existentes, la forma como se une la cadena alifática aminada, que da carácter alcalóidico al complejo fenantrénico que nos ocupa.

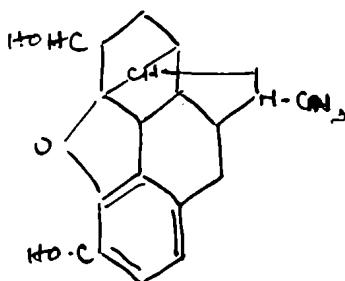
Cuatro fórmulas han sido propuestas sucesivamente (1, 2)



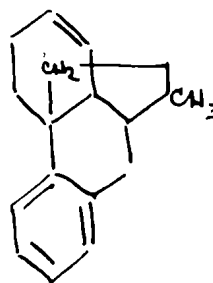
Pechorr (1903)



Knorr (1907)



Freund (1916)



Gulland y Robinson (1925)

En lo que respecta a las propiedades de la codeína, cabe decir que es un polvo cristalino o bien cristales gruesos octaédricos, ortorómbicos. Es soluble en agua fría y en la proporción de uno en ochenta, bastante soluble en cloroformo, alcohol eter y amoniaco concentrado. Insoluble en eter de petroleo y en los hidroxidos alcalinos fijos.

Sus sales principales son: fosfato, clorhidrato y sulfato.

Produce una serie de reacciones tambien dadas por la morfina, pero se diferencia de aquella al no producir reacciones de reduccion propias del grupo fenolico libre (3).

Separada de sus soluciones en forma de codeina precipitada (Codeinum purum precipitatum) con solución concentrada de HONa (40 %), es facilmente purificada por cristalización en alcohol (4), teniendo el producto asi purificado y secado a 95-100° C, un punto de fusión de 155-156° C.

LOS ALCALOIDES SEPARADOS DEL OPIO

Su proporción e importancia

La consideración de las fuentes naturales de que se dispone para la obtención de codeína, nos lleva a examinar las proporciones en que los distintos alcaloides producidos por la amapola, (*Papaver somniferum*) se encuentran en el opio. Numerosos autores se ocupan del tema, y aunque los datos suministrados son similares en cuanto a la proporción que las bases guardan entre sí, existen algunas diferencias en lo que respecta al contenido de cada uno en particular. Como dato ilustrativo damos las cifras obtenidas de tres de esos autores.

	Schmidt (5)	Heraill (6)	Zappi (7)
Morfina	10-14%	3-23%	Hasta 12%
Codeína	0,2-0,8%	0,25-0,85%	0,3%
Narcotina	4-8%	1-10%	8%
Narceína	0,1-0,4%	0,02-0,3%	0,2%
Tebaina	0,2-0,5%		0,4%
Papaverina	0,5-1%		0,8%

Considerando valores promedios, vemos que la codeína se halla en una proporción 12 veces menor que la morfina, en tanto que los cálculos más aproximados nos dicen que el consumo de aquella es tres veces mayor que el de ésta como tal. En efecto, el consumo que hoy día se hace de morfina, es en su mayor proporción como materia prima para la semisíntesis de otros alcaloides que por diferentes razones tienen mayor o menor consumo. Así tenemos que por metilación se obtiene la etil-morfina o codeína, el más importante derivado. Por etilación se elabora la metil morfina que se conoce como dionina y que junto con la codeína o por sí sola, constituye un importante elemento de la terapéutica moderna. Finalmente en menor proporción,

pero tambien a partir de la morfina, se obtiene la diacetil-morfina o heroína, de gran importancia en el proceso de desacostumbramiento de los morfómanos.

CAUSAS QUE JUSTIFICAN EL ESTUDIO DE TECNICAS QUE
PERMITAN OBTENER CODEINA POR SEMISINTESIS

Al estudiar la proporción e importancia de los alcaloides separados del opio, hemos visto que esta proporción hace imposible que las necesidades de codeína se vean satisfechas por la que puede obtenerse de las fuentes naturales. En consecuencia surge el problema fundamental de obtener codeína en forma sintética, problema que encarado a fines del siglo pasado, sigue siendo de importancia por razones múltiples.

La solución que los químicos dan presenta una dualidad de aspectos; por una parte se ha estudiado la obtención de un agente metilante que produzca un rendimiento elevado, estudio que si en cualquier reacción se justifica, en ésta adquiere fundamental importancia dado el elevado costo de la materia prima y la escasez de la misma. En este aspecto se ha ido desde el ioduro de metilo hasta el cloruro de trimetilfenilamonio, pasando por una gama de productos que siempre han reportado un adelanto. No es este aspecto de el metilante el que nos ha interesado, sino un segundo aspecto, que completa esta dualidad y que es el que se refiere a las técnicas utilizadas para la aplicación de los metilantes propuestos. La técnica en sí, ha adquirido distinto grado de desarrollo en los diferentes países y es así que un método elaborado en un país de gran adelanto industrial puede no tener aplicación en el nuestro en condiciones exactamente iguales. Debe ser adaptado, modificado o lisa y llanamente reemplazado. Este era nuestro problema. Para elaborar codeína en forma sintética la bibliografía indicaba como mejor método el propuesto Schwyzer (8), pero las severas condiciones que el mismo exige, hacían que en nuestro medio no tuviera aplicación práctica inmediata. Se planteó el problema técnico siguiente: Hallar un método de metilación de morfina adecuado a nuestros elementos de trabajo, y que diera un rendimiento suficientemente elevado

como para hacerlo utilizable en escala industrial. El presente trabajo procura llenar estas condiciones.

ESTUDIO SUMARIO DE LOS METODOS DE OBTENCION
DE CODEINA

De acuerdo con lo que antecede es evidente que la técnica debe elaborar en forma sintética las cantidades necesarias para suplir la demanda de codeína, y para tal efecto se han elaborado métodos de síntesis por metilación de morfina usando distintos agentes metilantes que por su naturaleza podemos clasificar en la siguiente forma:

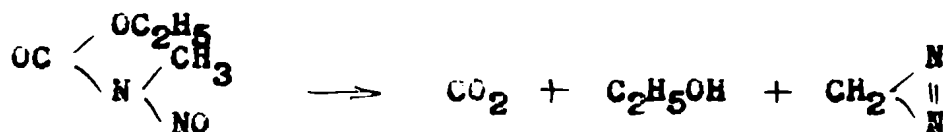
- a) Esteres metílicos de ácidos inorgánicos u orgánicos tales como:
ICH₃, SO₄(CH₃)₂, aril sulfonatos de metilo, etc.
- b) Diazometano o sustancias que lo producen. Ej.: Nitroso metil uretano.
- c) Sales de amonio tetrasustituídas de tipo del trimetilarilamonio.

En primer término haremos un breve resumen de los métodos que utilizan las dos primeras clases de metilantes.

1) Un mol de morfina se calienta a unos sesenta grados con un mol de hidróxido o metilato sódico o potásico y un mol de ICH₃ en alcohol metílico, y la codeína formada se extrae finalmente con eter (9, 10).

2) Una parte de morfina en dos partes de alcohol 90% y algo de lejía sódica o potásica. Se agrega metil-sulfato sódico o potásico en proporción estequiométrica y se calienta a reflujo dos horas en baño maria. Se neutraliza con H₂SO₄ eliminando el alcohol para luego separar la codeína de la morfina que no haya reaccionado (11).

3) Se disuelve la morfina en la cantidad de álcali calculada y se trata con nitroso metil uretano. Este se descompone



y el diazometano formado actua como metilante (12).

4) 8,7 p. de sodio metálico en 700 p. de alcohol metílico, se mezcla con 100 p. de morfina y 41,6 p. de sulfato de metilo. Se calienta suavemente y precipita metil-sulfato sódico aislándose del filtrado codeína y morfina. (13).

Los métodos antes citados han sido en la actualidad prácticamente abandonados, usándose hoy día en la casi totalidad de los casos las sales de trimetilfenilamonio. Los primeros trabajos y patentes se refieren al uso del cloruro (14, 15, 16) el cual puede ser empleado según la siguiente técnica:

5) 10 p. de morfina se disuelven en 7 partes de alcohol y 11,5 p. de disolución de etilato sódico. Se agregan 6,5 p. de cloruro de trimetilfenilamonio, se cierra el autoclave y se calienta lentamente hasta alcanzar una presión de cuatro atmósferas. Se suspende el calentamiento y se agita una hora. El producto de la reacción se disuelve en agua sulfúrica y, previa eliminación de la dimetilánilina formada, se separa la codeína recuperándose luego la morfina residual (17).

El método indicado permite obtener 91-93 % de rendimiento calculado sobre la morfina total empleada, siendo por lo tanto el mejor de cuantos la bibliografía cita. No obstante esto, se ha procurado desarrollar otros métodos que salven algunas dificultades que el anterior implica.

El éxito obtenido por los ésteres alquílicos de los ácidos sulfoaromáticos como agentes de alquilación, y la fácil preparación de las sales de amonio cuaternarias de estos ácidos, ha llevado a su utilización como metilante para la obtención de codeína.

Desde 1926 en adelante, una serie de trabajos publicados por W. Roodinow y colaboradores, da cuenta de la utilización de sales del tipo de las citadas, así como de los métodos de preparación de las mismas.

De todos estos trabajos se destaca el que trata de la metilación de

la morfina con bencenesulfonato de trimetilfenilamonio (18), el cual ha sido repetido en sus partes principales, constituyendo su mayor valor la técnica empleada y el rendimiento de 84-85% que produce.

De las restantes publicaciones del mismo autor relacionadas con el tema deben también citarse la preparación del p-toluensulfonato de trimetilnaftilamonio (19) y su aplicación a la metilación de la morfina con 75% de rendimiento (20), y el uso para este mismo fin del naftalensulfonato con igual rendimiento (21).

En todos estos trabajos el autor opera en forma similar, por lo cual resumimos a continuación el método antes destacado:

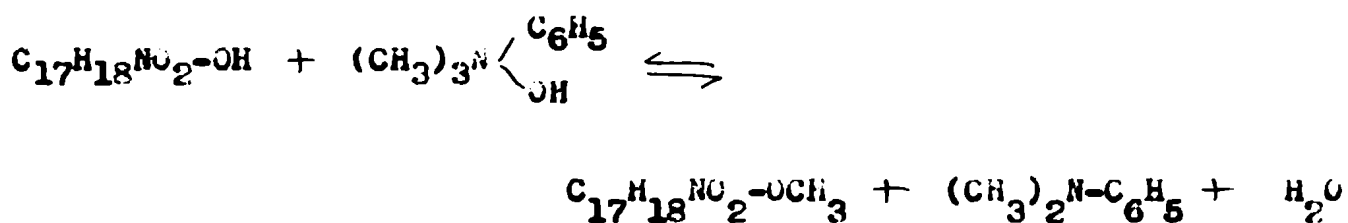
6) 4,5 gr. de sodio metálico se disuelven en 45cc. de alcohol etílico y a la solución se agregan 55 gr. de bencenesulfonato de trimetilfenilamonio disueltos en 130 cc. de alcohol. Se separa bencenesulfonato de sodio, se filtra y lava, y en el líquido filtrado se disuelven 42 gr. de morfina con 80% de pureza. Se destila el alcohol manteniéndose luego una hora a 110° C. Se acidifica con acético, se arrastra la dimetilanilina formada, y se procede como en los casos anteriores.

RESUMEN Y DISCUSION DE LA TECNICA ENSAYADA

De los trabajos anteriormente mencionados, destacamos en primer término el recomendado por Schwyzer (17) por su alto rendimiento, y el de Kodionow (18) por su sencillez. La diferencia en las técnicas indicadas por estos autores, ha sugerido la posibilidad de hallar un método que contenga las ventajas de ambos, y esto se obtiene trabajando de la siguiente manera:

Se prepara una solución alcohólica de hidróxido de trimetilfenilamonio, mezclando en proporciones estequiométricas volúmenes adecuados de cloruro de trimetilfenilamonio y de etilato sódico, separando el ClNa formado. En la solución así obtenida se disuelve un mol de morfina por cada 1,7 mol de metilante usado. La disolución es completa, obteniéndose una solución límpida, índice de que el ClNa antes formado se ha separado completamente.

En baño de aceite a 100°C destilamos el alcohol y, una vez eliminada la mayor parte de éste, que a su vez arrastra algo de la dimetil-anilina formada en la reacción,



se aumenta gradualmente la temperatura hasta 120°C , al tiempo que en igual forma se va reduciendo la presión en el interior del recipiente utilizado, con lo cual se obtiene la eliminación casi completa de la dimetil anilina. El residuo se disuelve en ácido acético y la solución así obtenida se trata con carbón activado para decolorar, precipitándose luego la codeína con HClNa . Las aguas madres se extraen con cloroformo

no, benzol, o ester sulfúrico, y se llevan luego a alcalinidad leve a la fenoltaleina de manera de precipitar la morfina que puede no haber reaccionado y que generalmente es una cantidad muy reducida. El rendimiento así obtenido es 91-93 en trabajos en escala industrial, siendo superado en algunos casos en los ensayos de investigación.

El resumen que antecede nos lleva de lleno a la discusión de los factores fundamentales que han sido tenidos en cuenta para arribar a los detalles técnicos explicados.

Los distintos métodos conocidos que utilizan sales de trimetilfenilamonio como agente metilante, nos permiten llegar a la conclusión de que la acción de las mismas reside única y exclusivamente en el catión y en especial en el grupo aromático que lo integra, independientemente del anion a que pertenezcan (18, 20, 21). No obstante ello éste debe interferir en la reacción de alguna manera, ya que solo este razonamiento, nos explica hechos experimentales tales como distintos rendimientos obtenidos utilizando diferentes sales del mismo catión metilante, en procesos en los cuales se elimina el anión como sal sódica. El razonamiento que antecede nos permitía suponer que, dado que la solubilidad en alcohol del C_6H_5Na es mucho menor que la del benceno sulfonato, su eliminación más completa redundaría en un mejor rendimiento, hecho este que la experiencia confirmó ampliamente. Llegamos en consecuencia a la siguiente conclusión: El trabajo con soluciones alcoholicas de hidróxido de trimetilfenilamonio, libres de sustancias provenientes de su preparación, contribuye a mejorar los rendimientos en la metilación efectuada.

Hemos obtenido en consecuencia un adelanto con respecto al método suministrado por Rodionow, pero aún debemos considerar otros factores que nos permitirán elevar el rendimiento hasta el nivel del método suministrado por Schwyzer, y es aquí donde introducamos con todo éxito un final de metilación a presión reducida.

La reacción de metilación, tal cual ha sido indicada, nos permite suponer que ésta se produce como consecuencia de la descomposición del hidróxido de trimetilfenilamonio, descomposición esta que junto con la reacción que le sigue debe tener un punto de equilibrio modificable en alguna forma de acuerdo al Principio de equilibrio móvil de Le Chatelier-Braun. Si de acuerdo con éste eliminamos una de las sustancias producto de la reacción, ésta tenderá a ser completa. Esto lleva a reducir la presión de manera que a la temperatura que la reacción necesita se produce la eliminación de la dimetilanilina, formada según hemos dicho antes.

También en este caso la experiencia ha confirmado nuestro razonamiento.-

PARTE SUPLEMENTAL

Con el objeto de ponernos en contacto con los métodos anteriores que sirven de base al presente trabajo, y procurando con ello adquirir alguna experiencia sobre el tema elegido, se ha encontrado de gran interés repetir en sus partes principales el trabajo que sobre semisíntesis de coedina utilizando como agente de metilación el bencenesulfonato de trimetilfenilamonio realizara W. Rodionow (18). De la serie de preparaciones realizadas se da cuenta a continuación:

I) Preparación de cloruro de bencenesulfonilo (22):

$\text{Cl-SO}_3\text{H}$: 105 gr (60 cc.)

C_6H_6 : 23,4 gr (27 cc.)

Rendimiento teórico: 52,88 gr

De acuerdo al rendimiento indicado en el trabajo original, se deben obtener: 39,6-40,8 gr

Se obtienen: 35 gr.

Rendimiento: 66,2 %

II) Preparación de bencenesulfonato de metilo según técnica indicada por Rodionow (18):

$\text{C}_6\text{H}_5\text{-SO}_2\text{Cl}$: 15 gr

CH_3OH : 15 gr

HONa 40% ; 7 cc.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{-SO}_3\text{CH}_3$ teórico: 14,6 gr

" " obtenido: 12,5 gr

Rendimiento indicado: 80 %

" " " obtenido: 85,6 %

III) Bencenesulfonato de trimetilfenilamonio (18): El autor en la memoria original indica preparar el bencenesulfonato de trimetilfenilamonio por reacción directa entre el bencene sulfonato de metilo y dimetilani

lina. La preparación así realizada presenta el inconveniente de generar una intensa coloración azul muy difícil de eliminar. Con el objeto de obviar este inconveniente, hemos realizado la reacción de la siguiente manera: un volumen de dimetil anilina se disuelve en un volumen de benzol y a la solución así obtenida, se agrega la cantidad estequiométrica necesaria para formar el bencenesulfonato de trimetilfenilamonio, el cual dado que es insoluble en benzol, se separa en el seno del líquido. La separación, si bien comienza de inmediato es algo lenta, por lo cual es recomendable realizarla de un día para otro.

El rendimiento es cuantitativo.

IV) Metilación de morfina según técnica indicada por W. Rodionow (18)

Tomaremos como norma tanto para éste como para los sucesivos ensayos de metilación de los que se da cuenta a lo largo del presente trabajo, el dar las cantidades de morfina y codeína en su equivalente de sustancia pura y anhidra, teniendo de esta manera a simplificar los cálculos de rendimiento.

Alcoholato de sodio: 0,45 gr de sodio metálico en 8,5 cc. de alcohol etílico.

Bencenesulfonato de trimetilfenilamonio: 5,5 gr en 12 cc. de alcohol.

Morfina: 3,1 gr

Morfina recuperada: 0,0986 gr

Morfina reaccionante: 3,0014 gr

Codeína obtenida: 2,6457 gr

Codeína teórica: 3,15 gr

Rendimiento 84%

PREPARACION DE LAS MATERIAS PRIMAS NECESARIAS
PARA REALIZAR LA SENSIBILIZACION DE LA CODEINA

V) Obtención del cloruro de trimetilfenilamonio

Se ha procurado obtener el agente metilante sin tener que recurrir a un método de trabajo de condiciones severas como el indicado por Schwyzer (23). Se prefiere en consecuencia obtener en primer término el sulfato ácido de trimetilfenilamonio, llegando al cloruro en forma simple por medio de una doble descomposición. La preparación del bisulfato según Greenwood y Robinson (24) es sencilla, pero los autores citados utilizan para obtener el cloruro un método que hemos preferido evitar por cuanto implica operaciones a nuestro entender innecesarias, y por otra parte explicadas en forma poco clara.

Hemos procedido de la siguiente manera: preparado el bisulfato de trimetilfenilamonio según Greenwood y Robinson, disolvemos 11,78 gr del mismo en 25 cc. de ClH d:1,19, agregándose luego 100 cc. de agua. La solución así obtenida se trata con 100 cc. de solución de Cl_2Ba al 15% y se filtra separando el SO_4Ba formado. El líquido filtrado se lleva a sequedad trabajando a presión reducida, y una vez que se ha obtenido el residuo completamente seco, se trata con alcohol absoluto que disuelve la sal de trimetilfenilamonio y no el cloruro de bario que ha quedado en exceso. La solución así preparada se trata con eter sulfúrico seco, precipitando el cloruro de trimetilfenilamonio en forma de un líquido oleoso que inmediatamente cristaliza. Si fuera necesario se redisuelve en alcohol y se vuelve a precipitar.

El medio absolutamente anhidro es de suma importancia, dada la gran higroscopicidad de la sustancia preparada. Es también importante el trabajar con la acidez indicada, ya que una serie de ensayos realizados nos indican que si tal condición no se cumple, la precipitación del

SO_4Ba no es completa.

Se obtienen 8,1 gr de cloruro de trimetilfenilamonio lo cual significa un rendimiento de 92,3%.

Los analisis del agente metilante obtenido nos dan los siguientes resultados:

Ensayos de identificación: Punto de fusión del picrato de trimetilfenilamonio segun Greenwood y Robinson (24): $124-6^\circ \text{C}$.

Punto de fusión hallado del picrato de trimetilfenilamonio: $124-5^\circ \text{C}$

Determinación de cloruro (ión Cl^-):

Cl^- contenido en el cloruro de trimetilfenilamonio calculado: 20,47%

Cl^- hallado por el método de Charpentier-Volhard: 20,4%

ENSAYOS REALIZADOS DE SEMISÍNTESIS DE CODEINA

Al entrar en la fase fundamental de nuestro trabajo, se ha considerado necesario realizar una serie de ensayos confirmatorios de nuestros razonamientos, finalizando con la ejecución de una reducida cantidad de semisíntesis ejecutadas de acuerdo con la técnica propuesta.

Ya en IV hemos realizado un ensayo a la presión normal, en el siguiente hemos de trabajar en iguales condiciones pero variando la concentración de metilante.

VI) Metilación de morfina con benceno sulfonato de trimetilfenilamonio a la presión normal:

Considerando que en IV la relación molar de morfina a metilante era 1:1,68, siendo la estequiométrica 1:1, realizo el presente ensayo con el objeto de determinar la influencia que en el rendimiento ejerce un aumento de la relación indicada. La misma es llevada a 1:2.

Se utilizan las siguientes cantidades:

Bencenosulfonato de trimetilfenilamonio: 11,73 gr en 25 cc. de alcohol

Alcoholato de sodio: 0,96 gr de sodio en 10 cc. de alcohol

Morfina: 6 gr

Morfina recuperada: 0,0633 gr

Morfina reaccionante: 5,9367 gr

Codeina obtenida: 5,2269 gr

Codeina teórica: 6,2335 gr

Rendimiento: 83,9%

VII) Metilación de morfina con bencenosulfonato de trimetilfenilamonio a presión reducida: Se opera en forma similar a la indicada para trabajar con cloruro.

Bencenosulfonato de trimetilfenilamonio: 13,14 gr en 30 cc. de alcohol

Alcoholato de sodio: 1,075 gr de sodio en 10 cc. de alcohol.

Morfina: 6,72 gr

Codeina obtenida: 6,19 gr

Codeina teórica: 7,03 gr

Rendimiento: 88,05%

VIII) Metilación de morfina con cloruro de trimetilfenilamonio a la presión normal: Se trabaja con igual técnica a la utilizada para IV.

Cloruro de trimetilfenilamonio: 6 gr

Sodio (como alcoholato): 0,805 gr

Morfina: 5,5938 gr

Codeina obtenida: 5,2685

Codeina teórica: 5,8735

Rendimiento: 89,7%

IX) Metilación de morfina con cloruro de trimetilfenilamonio a presión reducida: En la serie de operaciones de que damos cuenta a continuación se han utilizado los distintos reactivos en las siguientes proporciones:

Morfina: 1 gr

Cloruro de trimetilfenilamonio: 1 gr en 3,5 cc. de alcohol

Sodio: 0,1339 gr en 2,5 cc. de alcohol

Los resultados obtenidos están esquematizados en el siguiente cuadro:

Morfina utilizada	Codeina obtenida	Codeina teórica	Rendimiento %
4,73	4,5825	4,9665	92,27
4,63	4,534	4,861	93,26
5,5938	5,3460	5,8735	91,01
5,5938	5,536	5,8735	94,25
5,5938	5,501	5,8735	93,65
5,5938	5,419	5,8735	92,26

Rendimiento promedio: 92,78%

De los ensayos que hemos indicado en todas las diferentes condiciones se destaca en forma incuestionable el método que propongo, o sea la metilación de morfina con cloruro de trimetilfenilamonio a presión reducida.

Como dato confirmatorio de la bondad del mismo cabe agregar que llevado a la práctica en escala industrial, sucesivas operaciones realizadas por un total de 8 Kgr de morfina, han dado un rendimiento superior al 93%.

RESUMEN

Se ha estudiado la codeína y su elaboración en sus múltiples aspectos, arribándose como resultado final a un nuevo método de metilación de morfina que puede resumirse de la siguiente manera:

Se prepara una solución alcohólica de hidróxido de trimetilfenilamonio en la cual se disuelve la morfina a reaccionar. Se elimina el alcohol por destilación y en la parte final se eleva la temperatura con simultánea reducción de la presión, destilando hasta casi sequedad. El residuo se disuelve en ácido acético, y previa eliminación de la dimetil-anilina remanente, se separa la codeína formada.

CONCLUSIONES

- 1º) se ha repetido la semisíntesis indicada por Rodionow, con el objeto de adquirir la experiencia necesaria para afrontar la realización de las operaciones subsiguientes.
- 2º) Se ha introducido una ligera modificación en la preparación del cloruro de trimetilfenilamonio según Greenwood y Robinson, con el objeto de simplificar la misma.
- 3º) Hemos comprobado que la variación de concentración de metilante en la metilación de morfina con bencenesulfonato de trimetilfenilamonio a la presión normal, no introduce mejoras en el rendimiento.
- 4º) Se ha obtenido un mejor rendimiento en la metilación de morfina con bencenesulfonato de trimetilfenilamonio, trabajando a presión reducida.
- 5º) Se ha realizado la semisíntesis de codeína con cloruro de trimetilfenilamonio a presión ordinaria, con buenos resultados.
- 6º) Se recomienda un nuevo método de semisíntesis de codeína con 93% de rendimiento

CFBA

BIBLIOGRAFIA

- 1) ZAPPI, Enrique V.: Tratado de Química Orgánica, T. II, Parte 3a. 1942 pp.1459 y ss.
- 2) SANCHEZ, Juan A.: Investigaciones Analíticas de Química Funcional Orgánica, 1937, T.I, pp. 16 y ss.
- 3) SANCHEZ, Juan A.: Ibid. pp. 68 y ss.
- 4) SCHWYZER, Julius: La Fabricación de los Alcaloides, lrs. Ed. Esp. 1941 pág. 96
- 5) SCHMIDT, Ernesto : Química Farmacéutica, T. III, Pág. 612
- 6) HERAIL, J.: Traité de Matière Medicale, Pharmacographie, 1912, pag.671
- 7) ZAPPI, Enrique V.: Ibid.
- 8) SCHWYZER, Julius: Ibid, pp. 95-96.
- 9) GRINAUX: C. B. T. XCII, p. 1140, T. XCIII pp. 67, 217, 591, 1881.
- 10) HESSE: Lieb. Ann. T. CCXII p. 210. 1884
- 11) KNOLL: Ber. T. XX Pag. 488, 1887. D. R. P. 39.887
- 12) BAYER: C. B. p. 1224 (I, 1898). D. R. P. 92.789, 95.644, 96.145.
- 13) MEHCK: C. B. p. 408 (II, 1899). D. R. P. 102.634, 107.225, 108.075, 131.980.
- 14) C.H. BOEHRINGER SJRNE: D. R. P. 247.108, Sept. 17 de 1908.
- 15) BAYER & CIA: Pat. Brit. 22,611, Oct. 13 de 1911.
- 16) POSMENTORGERON: Rusia 18.224, Julio 18 de 1927, C. A. 1038⁶, 1931.
- 17) SCHWYZER, Julius: Ibid. pp. 95-96.
- 18) RODIONOV, Y.: Bull. Soc. Chim. T. 39 pp. 305-26, 1926
- 19) RODIONOV Y VOENENKIJ: Bull. Soc. Chim. T. 45, pp. 121, 1929.
- 20) RODIONOV, W.: J. Chem. Ind. (Lond.) 7, 11-6, 1930. Chem. Zentr. II, 562, 1930. C. A. 4845⁶, 1931.
- 21) RODIONOV, W.: Bull. Soc. Chim. T. 45, p. 109, 1929
- 22) ORGANIC SYNTHESIS: Vol. X p. 6
- 23) SCHWYZER, Julius; Ibid. p. 94
- 24) GLOEMEROOD Y ROBINSON: J. Chem. Soc. pp. 1692-7, 1934

W. J. Jones