

PATENTE DE INVENCION

Cas D 25 HB-6559/4.

2
273492



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de la codeinona
a partir de la tebaina".

Solicitante:

SEMPA-CHIMIE, entidad francesa, residente en
20, Rue des Fossés Saint-Jacques, PARIS, Francia.

5.

La tebaina es un alcaloide que existe
en cantidad relativamente importante en el opio,
pero que no tiene apenas directamente empleo te-
rapéutico. Las únicas utilizaciones industriales
importantes de la tebaina consisten en su trans-

273492



formación en otros productos que a su vez, se utilizan por sus propiedades terapéuticas. En efecto, una gran parte de la tebaina extraída o existente en el opio permanece sin empleo.

5. Por otra parte, se conoce el uso terapéutico considerable de la codeina y la relación estructural íntima existente entre la codeina y la tebaina, puesto que esta última puede considerarse como el éter metílico de la neopinona representada en su forma enólica y se conoce la estrecha afinidad que existe entre la neopinona y la codeinona. Estas consideraciones han incitado a los investigadores a tratar de transformar la tebaina en codeinona, efectuándose después la transformación de esta última en codeina bastante fácilmente por diversos procedimientos de reducción de la función cetónica de la codeinona en función alcohol.

20. Sin embargo, los esfuerzos efectuados hasta ahora habían demostrado ser apenas fructuosos. Se conocía el trabajo de Knorr y Hörlein [Ber. 39, 1942, 1413 (1906)] y el de Schöpf et Hirsch [Lieb. Ann. 489.224 (1931)], que señalan la obtención de codeinona por hidrólisis ácida de la tebaina, sin embargo, no se trata en este caso más que de un trabajo puramente teórico puesto que la codeinona solo se ha obtenido con un rendimiento absolutamente insignificante. Más recientemente, Merck et Conroy
- 25.
30. han publicado un procedimiento de transformación

273492



- de la tebaina en codeinona [patente americana 2.797.222 (1957) et J. Am. Chem. Soc. 77, 5960 (1955)], que, aunque muy elegante, presenta, en razón al número de etapa y de su dificultad, inconvenientes mayores desde el punto de vista de su ejecución industrial.
- 5.

- La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento fácilmente realizable y que comprende un tratamiento de la tebaina con un ácido halogenhídrico en medio orgánico anhidro y después un tratamiento del producto de la reacción, de preferencia en medio acuoso, por un agente de naturaleza básica para efectuar una desmetilación de la función éter metílico de enol en posición 6 de la tebaina.
- 10.
- 15.

- Aunque se trata aquí evidentemente de una hipótesis y que la invención no esté a ella unida, se podría dar la interpretación siguiente para uno de los mecanismos de esta transformación. La molécula de tebaina contiene un sistema de dos dobles uniones conjugadas en posición $\Delta 6$ y $\Delta 8$; estas dobles uniones, que constituyen un sistema conjugado 1-2, permiten obtener productos de adición con sustancias dienófilas (cf. trabajos de Sandermann, Ber. 71, 648 (1938); Schöpf et Col., Ann. 536, 216 (1938)), pero deberían permitir igualmente adiciones del tipo 1-4 con otras sustancias. Se puede considerar como posible realizar, en posición 14 de la tebaina, la fijación de un átomo de hidrógeno
- 20.
- 25.
- 30.

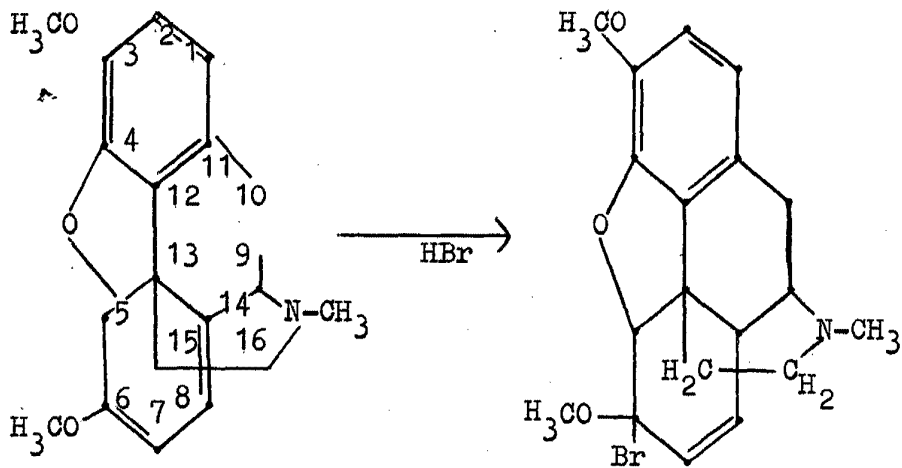
273492



- directa o indirectamente y la fijación, en posición 6 de la tebaina de un átomo o de un radical tal que se puede después liberar la función cetónica. Esto es un resultado aparentemente conforme a esta intención que se obtiene con ácidos halogenohídricos. Se podría pensar que todo sucede como si el halogeno del ácido halogenohídrico se fijara en posición 6 de la tebaina, es decir, en el carbono que lleva el grupo $-OCH_3$, mientras que el hidrógeno se añade en posición 14, hidrolizándose el sistema así creado ulteriormente en presencia de un agente básico y conduciendo al grupo cetónico requerido. También se puede pensar, que, si el tratamiento con un agente básico se realiza en medio anhidro, los grupos $-CH_3$ y $-Cl$ se arrancan por dicho agente.
- 5.
- 10.
- 15.



273492

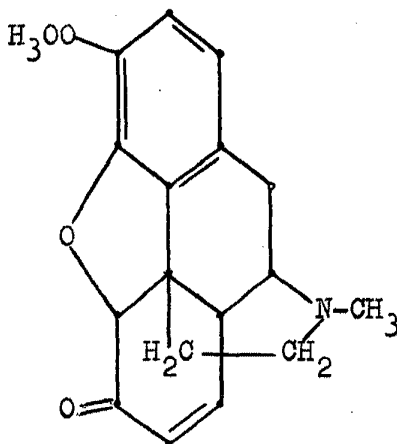


Tebaine

Producto intermediario hipotético

H₂O (en medio básico)

(-CH₃OH, -HBr)



Codeinona

(forma cetónica)



- En la práctica, la primera parte de la reacción, es decir, el tratamiento de la tebaina con un ácido halogenhídrico se efectúa en medio anhidro en un diluyente o una mezcla de diluyentes orgánicos
5. donde puedan ser dispersados convenientemente la tebaina y/o el halogenohidrato de tebaina que se forma verosimilmente en primer lugar; esto no excluye la posibilidad de partir de una sal de tebaina, por ejemplo, su clorhidrato y de un diluyente apropiado. Resulta conveniente que el diluyente sea un disolvente del ácido halogenhídrico.
- 10.

- El porcentaje de la cantidad de tebaina utilizada con relación a la cantidad de diluyente empleado y comodamente comprendida entre 1% y 30% y más particularmente entre 5% y 15%.
- 15.

- Diluyentes orgánicos convenientes son, por ejemplo los de la clase de los hidrocarburos clorados, particularmente los cloro alcanos de bajo punto de ebullición, como el cloruro de metileno, el tetracloruro de carbono, el 1-2-dicloroetano y el 1,1,2,2-tetracloroetano, y el cloroformo, hidrocarburos, particularmente hidrocarburos aromáticos como el benceno, éteres, en particular éteres alifáticos inferiores como el éter isopropílico y el éter di-n-butílico y ésteres como el acetato de etilo y el acetato de β -etoxi etilo.
- 20.
- 25.

- Se efectúa la reacción a una temperatura comprendida entre -20 y + 30° de preferencia entre -15 y +15 durante un tiempo de algunos minutos a algunas horas; particularmente de, alrededor de 2 minutos
- 30.



- a 5 horas, debiendo ser la temperatura superior al punto de congelación del diluyente o mezcla de diluyentes; la duración de la reacción varía, en efecto, de un modo importante según las condiciones operativas. En particular, cuando se utiliza el ácido clorhídrico anhidro, la duración de la reacción para obtener resultados convenientes está comprendida por lo general entre 15 minutos y 3 horas; cuando se utiliza el ácido bromhídrico anhidro, la duración de la reacción puede reducirse a una duración de 2 a 10 minutos.

Esta corta duración de reacción con ácido bromhídrico puede permitir la ejecución industrial de un procedimiento en contínuo.

- La cantidad de ácido halogenhídrico a utilizar puede variar de 2 a 10 moles por mole de tebaina, en particular 3 a 5 moles en el caso de HBr y 6 a 10 en el caso de HCl.

- Puede resultar interesante o conveniente operar en presencia de un vestigio de peróxido orgánico, entre otros el peróxido de benzoilo.

- En lo que afecta a la segunda fase de la transformación puede consistir prácticamente, en un tratamiento por un agente de naturaleza básica en medio acuoso, lo cual no excluye el tratamiento en medio anhidro; se da preferencia a los agentes alcalinos suaves como el bicarbonato de sodio, pero pueden utilizarse otros agentes básicos correctamente diluidos y utilizados con precauciones, por ejemplo, bases alcalinas (comprendidos en ellos el amoniaco) y alcalino-terrosas, los carbonatos y los bicarbonatos



103492

correspondientes, sales de acción alcalina, como el acetato de sodio, bases orgánicas como la dimetilamina, etc....

5. La cantidad de agente básico corresponde de preferencia a la obtención de un pH de 8 a 10 para la mezcla final. En la práctica, resulta conveniente, primero neutralizar por medio de bicarbonato de sodio y regular después el pH a un valor de 8 a 10 por medio de sosa.

10. El aislamiento de la codeinona al final de la reacción no presenta dificultades particulares; el producto se recristalizará eventualmente, si ello fuera necesario en un disolvente conveniente.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

15. EJEMPLO 1 :

20. En un recipiente de 5 litros, provisto de un agitador, de un termómetro de un tubo de introducción de gas y de un tubo de cloruro de calcio, se cargan 2 litros de éter isopropílico anhidro. Se enfría a -15° y se introducen en él 400 g de gas clorhídrico seco.

En la solución así preparada, se introducen, en 30 minutos, 500 g de tebaina en solución en 2300 ml de cloruro de metileno, se deja elevar la temperatura a $+10^{\circ}$ y se la mantiene durante 3 horas.

25. Se vierte el producto de la reacción en una suspensión de 940 g de bicarbonato de sodio en 3 litros de agua. Al final, se ajusta el pH a 8 con una solución de sosa diluida.

30. Se decanta la capa orgánica, se someten las soluciones acuosas a una extracción de, primero con 1



- litro y luego con 0,5 litro de cloruro de metileno, se reunen, los extractos, se les lava con agua y se les seca en sulfato de sodio anhidro. Se retira el disolvente en vacío, se diluye el residuo sólido en 800 ml de metanol,
5. se orea y se seca en vacío a 40-50° C.
- Se obtienen 255 g de codeinona $\left[\text{punto de fusión (bloc)} 170^{\circ}; \left[\alpha \right]_D = -172^{\circ}$ en solución a 1% en etanol absoluto, de una pureza de alrededor de 92%, lo que equivale a 232,5 g de producto a 100%; el rendimiento es así
10. alrededor de 48,7% del valor teórico.
- EJEMPLO 2 : Se disuelven 124 g de tebaina en 600 ml de cloruro de metileno. Se enfría esta solución a -5°, se añade rápidamente, con agitación, una solución de 140 g de ácido bromhídrico seco en 600 ml de éter isopropílico
15. seco. La temperatura se eleva a +10°. Se la mantiene así durante 5 minutos.
- Se vierte la masa, con agitación, en 1 litro de agua conteniendo 170 g de bicarbonato sódico y se aísla la codeinona de un modo similar al del ejemplo 1.
20. Después de lavado con 200 ml de metanol helado, oreado y secado, se obtienen 85 g de codeinona (71% alrededor de la cantidad teórica) teniendo un punto de fusión de 186° (banco Kofler) y un poder giratorio $\left[\alpha \right]_D = -195^{\circ}$; absorción en el U.V. (C = 1/10.000 en etanol a 96%) a 280
25. $m \mu$ 0,585.
- EJEMPLO 3 : Se procede como en el ejemplo 2, pero reemplazando el éter isopropílico a igual volumen, por cloruro de metileno y operando entre -10 y 0°. Se recogen 60g de codeinona (aproximadamente 50% de la cantidad teórica:
30. punto de fusión = 183°, $\left[\alpha \right]_D = -199^{\circ}$; absorción en el



U.V. a 280 m μ 0,520 (C = 1/10.000 en etanol a 96 %).

EJEMPLO 4 :

Se opera como en el ejemplo 2, pero efectuando el tratamiento básico con amoniaco.

5. Después de lavado con metanol, se obtiene una codeinona que tiene las características siguientes : punto de fusión = 183° $[\alpha]_D$ = - 203°; U.V. a 280 m μ 0,500; cantidad obtenida 72 g o sea un rendimiento aproximado de 60 %.

10. EJEMPLO 5 :

Se disuelven 70 g de gas bromhídrico seco en una mezcla de 150 ml de benceno y 150 ml de éter isopropílico. Esta solución se añade a una solución de 62 g de tebaina y de 0,1 g de peróxido de benzoilo en 300 ml de benceno seco a una temperatura de 0° \pm 5°. Se mantiene 5 minutos a esta temperatura. Después de neutralización en una suspensión de bicarbonato de sodio, se aísla la codeinona de una manera similar a la del ejemplo 1. Se obtienen 24 g de codeinona a 92 % $[\text{punto de fusión (bloque)} = 170^\circ; [\alpha]_D = - 174^\circ]$ lo que corresponde a 22,1 g de codeinona a 100 % (rendimiento 37 %).

EJEMPLO 6 :

25. Se disuelven 85 g de gas bromhídrico seco en una mezcla de 150 ml de cloroformo y 150 ml de éter isopropílico. Se añade a esta mezcla a una solución de 62 g de tebaina en 300 ml de cloroformo. Se mantiene el producto obtenido durante 2 minutos a una temperatura de -5°, se procede
- 30.



2734
entonces inmediatamente al tratamiento alcalino del producto de la reacción y al aislamiento de la tebaina de un modo similar al del ejemplo 1.

5. Se obtienen 42,5 g de codeinona a 95 % $\left[\text{punto de fusión} = 175^{\circ} \text{ (tubo)} ; \left[\alpha \right]_D = - 192^{\circ} \right]$ equivalente a 40,4 g de codeinona a 100 % (rendimiento alrededor de 67,6 %).

EJEMPLO 7 :

10. Se disuelven 45 g de gas bromhídrico seco en 300 ml de cloroformo a $- 30^{\circ}$. Se añaden a esta solución 40 g de tebaina en 200 ml de cloroformo. Se mantiene el producto obtenido durante 5 minutos a una temperatura de 10° , se procede entonces inmediatamente al tratamiento alcalino del producto de la reacción y al aislamiento de la tebaina de un modo similar al del ejemplo 1.

15. Se aíslan después de lavado con metanol y secado 20 g de codeinona $\left[\text{punto de fusión} = 184^{\circ} \text{ (Bloque)} ; \left[\alpha \right]_D = - 202^{\circ} \right]$ el rendimiento es de alrededor de 52 %.

EJEMPLO 8 :

20. Se introduce una solución de 130 g de gas bromhídrico seco en 600 ml de cloruro de metileno en una solución de 124 g de tebaina en 600 ml de cloruro de metileno; la temperatura de la reacción está comprendida entre $- 10$ y 0° ; se deja reaccionar durante 5 minutos. Después de neutralización con bicarbonato se aíslan 60 g de
25. 30.



273402

codeinona a 97,7 % $[\alpha]_D$ punto de fusión = 183° ;

$[\alpha]_D = -199^\circ$; absorción U.V. a 280 m μ
0,520 $[\alpha]_D$ o sea un rendimiento de 49,1 %.

EJEMPLO 9:

5. Se opera como en el ejemplo 2, pero en este caso se añade la solución de tebaina a la solución de ácido bromhídrico.

Se obtienen 72 g de codeinona $[\alpha]_D$ punto de fusión (bloque) = 185° ; $[\alpha]_D = -197^\circ$;

10. lo cual corresponde a un rendimiento del 60,3 %.

EJEMPLO 10 :

Se disuelven 40 g de gas bromhídrico anhidro en 150 ml de acetato de etilo seco en frío. Se añade esta solución rápidamente a una solución de 31 g de tebaina y 0,05 g de peróxido de benzoilo en 150 ml de cloruro de metileno. Después de 5 minutos de reacción a 10°, se neutraliza la masa vertiéndola en una suspensión acuosa de CO_3HNa . Se ajusta el pH a 8 con sosa

15. cáustica diluida y se aísla la codeinona como en el ejemplo 1. Se obtienen 17 g de codeinona a 96 % $[\alpha]_D$ punto de fusión (bloque) = 182° ; $[\alpha]_D = -197^\circ$; absorción en el U.V. a 280 m μ 0,502 $[\alpha]_D$, lo cual equivale a 16,3 g de producto a 100 % (rendimiento 54,7 %).

20. EJEMPLO 11 :

Se disuelven 140 g de gas bromhídrico seco en 600 ml de óxido de di-n-butilo. Se ajusta la solución a 124 g de tebaina (habiéndola dejado en contacto con el aire durante algunos días)

- 30.



27342

- disuelta en 600 ml de cloruro de metileno. Se deja reaccionar durante 5 minutos a 0°, se vierte el producto de la reacción en una suspensión acuosa de bicarbonato sódico y se aísla la codeinona de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 1. Se obtienen 93 g de codeinona $\left[\text{punto de fusión (bloque)} = 175^\circ ; \left[\alpha \right]_D = - 183^\circ \right]$ de una pureza de 90 %, lo cual equivale a 83,7 g de producto puro, o sea un rendimiento de 79 % alrededor.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 12 :

- Se opera como en el ejemplo precedente, pero efectuando el tratamiento básico con amoniaco. Se obtienen 70 g de codeinona $\left[\text{punto de fusión (bloque)} = 179^\circ ; \left[\alpha \right]_D = - 196^\circ \right]$ lo cual equivale a 66,5 g de producto a 100 %, o sea un rendimiento de alrededor de 55,8 %.
- 15.

EJEMPLO 13 :

- Se disuelven 40 g de gas bromhídrico en 150 ml de acetato de β -etoxi etilo. Se añade la solución a una solución de 31 g de tebaina y 0,05 g de peróxido de benzoilo en 150 ml de cloruro de metileno. Se deja reaccionar, con agitación, durante 5 minutos a + 10°. Se vierte el producto de la reacción en una suspensión acuosa de bicarbonato de sodio y se aísla la codeinona de un modo similar al que se ha descrito en el ejemplo 1:
- 20.
- 25.

- Se obtienen 20,5 g de codeinona $\left[\text{punto de fusión (bloque)} = 177^\circ ; \left[\alpha \right]_D = - 197^\circ ; \right]$
- 30.



273492

espectro U.V. (1/10.000 en etanol a 96 %) 0,465 a $280 \text{ m}\mu$.

EJEMPLO 14 :

5. Se disuelven 40 g de gas bromhídrico seco en 150 ml de éter isopropílico, Se ajusta rápidamente la solución a 49 g de bromhidrato de tebaina y 0,05 g de peróxido de benzoilo en 240 ml de cloruro de metileno. Después de 5 minutos de agitación a 10° , se vierte la masa en una
10. suspensión acuosa de bicarbonato de sodio y se ajusta el pH a 8. Aislado y purificando como en el ejemplo 1, se obtienen 25 g de codeinona, de una pureza de alrededor del 95 % ; punto de fusión (bloque) = 180° : $[\alpha]_D = -195^{\circ}$ (1 % en etanol a 96 %) ; el rendimiento es pues de
15. alrededor del 65 %.

EJEMPLO 15 :

20. Se opera como en el ejemplo 2, pero se efectúa el tratamiento básico vertiendo el producto de la reacción en una solución acuosa de dimetilamina. Se obtienen alrededor de 20 g de codeinona a 80 % alrededor.

EJEMPLO 16 :

25. En un recipiente esmaltado de 250 litros, se disuelven 10 kg de tebaina en 75 litros de cloruro de metileno seco. Se enfrían a -10° por circulación de salmuera en la doble envoltura. Se introducen rápidamente, con agitación, 13,5 kg de ácido bromhídrico disuelto en 25 litros de
30. óxido de di-n-butilo seco. La temperatura se



273492

- eleva a + 5°. Se la mantiene así durante 5 minutos. Se vierte la masa en un recipiente de acero inoxidable conteniendo 75 litros de agua, 18 kg de bicarbonato de sodio y 50 kg de hielo machacado.
5. Se ajusta el pH a 8 con la sosa. Se decanta la capa orgánica, se extrae la capa acuosa 3 veces con 20 litros de cloruro de metileno, se lavan 2 veces con agua las capas orgánicas reunidas y se seca en sulfato de sodio anhidro.
10. Las soluciones filtradas se concentran en vacío. Se obtienen en varios chorros 8,575 kg de codeinona bruta, que diluida en 12 litros de metanol frío da, después de filtrado y secado, 7.390 kg de codeinona a alrededor de
15. 96 % de pureza; rendimiento : alrededor del 74,2 % ; punto de fusión 178° ; $[\alpha]_D = - 200^\circ$.
- EJEMPLO 17 :
- Se disuelven 40 g de ácido bromhídrico gaseoso seco en 150 cm³ de éter isopropílico.
20. Se ajusta rápidamente esta solución a 49 g de bromhidrato de tebaina en 240 cm³ de cloruro de metileno. Después de 5 minutos de agitación a 10°, se vierte la masa en una suspensión acuosa de bicarbonato de sodio y se ajusta el pH a 8. Aislado y purificando como en el ejemplo 1, se obtienen 21,4 g de codeinona de una pureza de 95 % alrededor; PF (Bloque) ± 181° ; $[\alpha]_D = - 195^\circ$ (1 % en etanol a 96°). El rendimiento es de 55,6 %.
- 25.



273492

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las
5. disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que este invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Francia
- 101 con fecha 25 de enero de 1.961, número 850.750, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de
15. Invención por 20 años en España; " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA CODEINONA A PARTIR DE LA TEBAINA ", caracterizándose por lo siguiente:
- 1ª.- Procedimiento de preparación de la codeinona a partir de la tebaina, caracterizándose porque se hace reaccionar la tebaina con
20. un ácido halogenhídrico en medio orgánico anhidro y después se trata el producto de la reacción con un agente de naturaleza básica.
- 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque el medio orgánico anhidro comprende un
25. diluyente o una mezcla de diluyentes que permiten la dispersión de la tebaina y (o) sus halogenhidratos.
30. 3ª.- Procedimiento, según lo especi-



ficado en las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado porque se efectúa en medio acuoso el tratamiento por el agente de naturaleza básica.

5. 4ª.- Procedimiento, según lo especificado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el diluyente o diluyentes son de la clase de los hidrocarburos clorados, particularmente los cloro alcanos de bajo punto de ebullición como el cloruro de metileno y el cloroformo, hidrocarburos, particularmente los hidrocarburos aromáticos como el benceno, éteres, como el éter isopropílico y el éter di-n-butílico y ésteres como el acetato de etilo y el acetato de β -etoxi-etilo.
- 10.

15. 5ª.- Procedimiento, según lo especificado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el ácido halogenhídrico es el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico anhidros.

20. 6ª.- Procedimiento, según lo especificado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se efectúa el tratamiento con ácido halogenhídrico a una temperatura de - 30 a + 30º durante un tiempo de algunos minutos a algunas horas.
- 25.

30. 7ª.- Procedimiento, según lo especificado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el agente de naturaleza básica es una base alcalina o alcalinoterrosa, el carbonato o el bicarbonato corres-

273492



pondiente, una sal de naturaleza básica tal como el acetato de sodio o una base orgánica tal como la dimetilamina.

5. 8ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 3ª a 7ª, caracterizado por-que se hace reaccionar la tebaina con el ácido bromhídrico en una mezcla de cloruro de metileno y de éter n-butílico, a una temperatura de alrededor de 0º durante alrededor de 5 minutos
10. y se trata la mezcla reaccional con bicarbonato de sodio en medio acuoso.

15. 9ª.- "Procedimiento para la preparación de la codeinona a partir de la tebaina", tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, ENE. 1962
SEMPA-CHIMIE.
GOMEZ ACEBO Y MODET