



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIOS SINTETICOS DEL TOLMETIN



**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

T E S I S

Que para obtener el título de

Q U I M I C O

p r e s e n t a

JACQUELINE PADILLA VALDES



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E .

	páginas
I.- INTRODUCCION	1
II.- DESCRIPCION DEL FARMACO	2
III.- DISCUSION	3
IV.- PARTE EXPERIMENTAL	23
V.- RESULTADOS Y CONCLUSIONES	31
VI.- BIBLIOGRAFIA	34

I.-INTRODUCCION

El presente trabajo tiene por objeto - revisar los métodos de obtención más adecuados para - la síntesis del tolmetín.

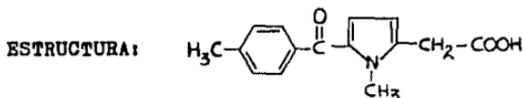
En el capítulo de generalidades, se describen las propiedades generales del fármaco.

En el capítulo de discusión se describen tres métodos a partir de la base de Mannich para la obtención de 1-metil pirrol-2-acetonitrilo, intermedio en la síntesis del tolmetín y dos métodos de obtención de éste, uno de ellos con cinco variantes, seleccionados de la literatura química. También presenta este capítulo cuatro métodos de obtención de pirrol, cinco métodos de obtención de N-metil pirrol y cuatro métodos de obtención de ácido p-metil benzoico, con siete variantes de halogenantes para la obtención de cloruro de p-metil benzoilo, también seleccionados de la literatura química.

Se describen estos métodos de obtención, las reacciones químicas y un diagrama.

Este trabajo también presenta una parte experimental que consiste en la obtención de pirrol a partir de lactosa y la obtención de N-metil pirrol a partir de glucosa y de lactosa.

II.-DESCRIPCION DEL FARMACO .



Fórmula condensada: $C_{15}H_{15}O_3N$

Nombre químico: ácido 1-metil-5p-toluil-2-pirrol acé-
tico.

Nombres comerciales:

Tolectín, Tolmetín, Tolmex.

Propiedades:

Descripción: sólido, ligeramente amarillo.

Solubilidad: soluble en agua, ligeramente soluble en -
alcohol.

Punto de fusión: 155-157°C.

Pka: 3.5

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Antiinflamatorio, antipirético y analgésico.

Tiene la propiedad de inhibir la enzima ciclooxigena-
sa, enzima que convierte el ácido araquidónico a prosta-
nglandinas.

Además produce inhibición de un me-
tabolito, precursor del ácido araquidónico, sustancia-
que indirectamente interviene en el incremento de la
temperatura corporal.

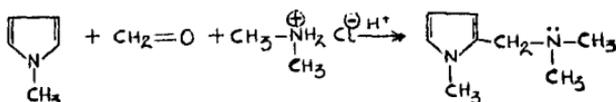
Por último el efecto analgésico es-
secundario al poder antiinflamatorio del fármaco. (1)

III.- DISCUSION .

DESCRIPCION DE LOS METODOS DE OBTENCION DE TOLMETIN .

Base de Mannich para pirroles N sustituidos:

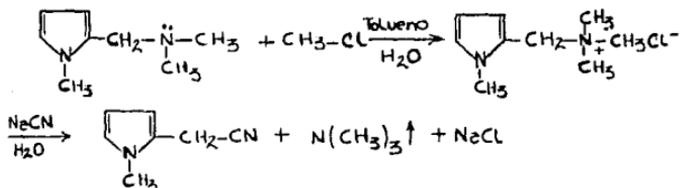
En el laboratorio el N-metil pirrol se hace reaccionar con clorhidrato de dimetil amina en formaldehído, obteniendo el 2-dimetil amino metilen-1-metil pirrol con un rendimiento del 75%. (2)



Obtención de 1-metil pirrol 2 acetoniitrilo por tres métodos partiendo de la base de Mannich.

Método 1.-

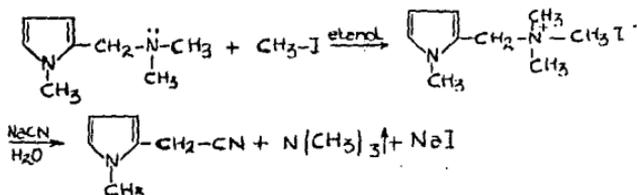
La base de Mannich en presencia de tolueno y agua se hace reaccionar con cloruro de metilo para obtener el metil cloruro de 2-dimetilamino metilen-N-metil pirrol; enseguida se trata con cianuro de sodio en agua para obtener el 1 metil pirrol-2-acetonitrilo con un rendimiento del 15%. (3)



Método 2.-

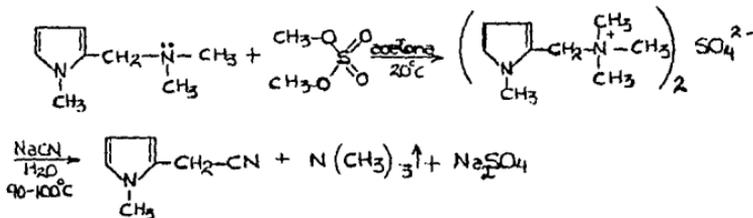
La base de Mannich en presencia de etanol se hace reaccionar con yoduro de metilo para obtener el metil yoduro de 2 dimetil amino metilen-N-metil pirrol

enseguida se trata con cianuro de sodio en agua para obtener el 1 metil pirrol 2 acetonitrilo con un rendimiento del 29%. (2) (4)



Método 3.-

La base de Mannich en presencia de acetona se hace reaccionar con sulfato de metilo para obtener el metil sulfato de 2 dimetil amino metilen-N-metil pirrol,enseguida se trata con cianuro de sodio en agua para obtener el 1 metil pirrol 2 acetonitrilo con un rendimiento del 68.6%. (5)



El método 3 es el más conveniente por rendimiento en la obtención del 1 metil pirrol-2-acetonitrilo.

Obtención del Tolmetín a partir del 1 metil pirrol-2-acetonitrilo por dos métodos.

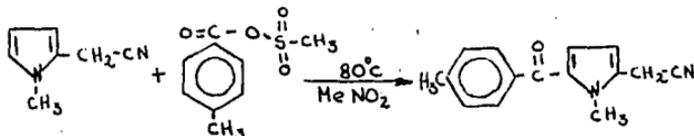
Método 1.-

Hidrólisis: El 1 metil pirrol-2-acetonitrilo reacciona con hidróxido de sodio para obtener la sal co-

29.3% de 4 aroil derivado.

En la cuarta variante el catalizador es Me_2AlCl y se obtiene un rendimiento de 62.7% de 5 aroil derivado y 34.8% de 4 aroil derivado.

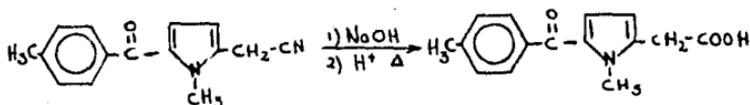
Una quinta variante consiste en hacer reaccionar - el 1 metil pirrol-2-acetonitrilo con p-metil benzoil me til sulfito para obtener el 5 aroil derivado con un ren dimiento de. 77%. (7) (8) (9). Ver tabla 1



El método 2 con la quinta variante es el más ade - cuado ya que da el rendimiento más alto de 5 aroil deri vado (77%).

Obtención del Tolmetín: ácido 1-metil 5p toluil 2 pi rrol acético.

Hidrólisis: El 5 aroil derivado se hace reaccionar con NaOH en presencia de etanol, los cristales que se ob - tienen se tratan con ácido HCl para obtener finalmente el 69% de Tolmetín. (8)



Comparación de rendimientos globales de los dos métodos de obtención del Tolmetín.

Los rendimientos globales se calcularon a partir - de 1 metil pirrol-2-acetonitrilo. Ver tabla 1.

Método 1 - 7.4% de rendimiento.

Método 2

Variante 1 - 17.30 %

Variante 2 - 35.46 %

Variante 3 - 46.50 %

Variante 4 - 43.25 %

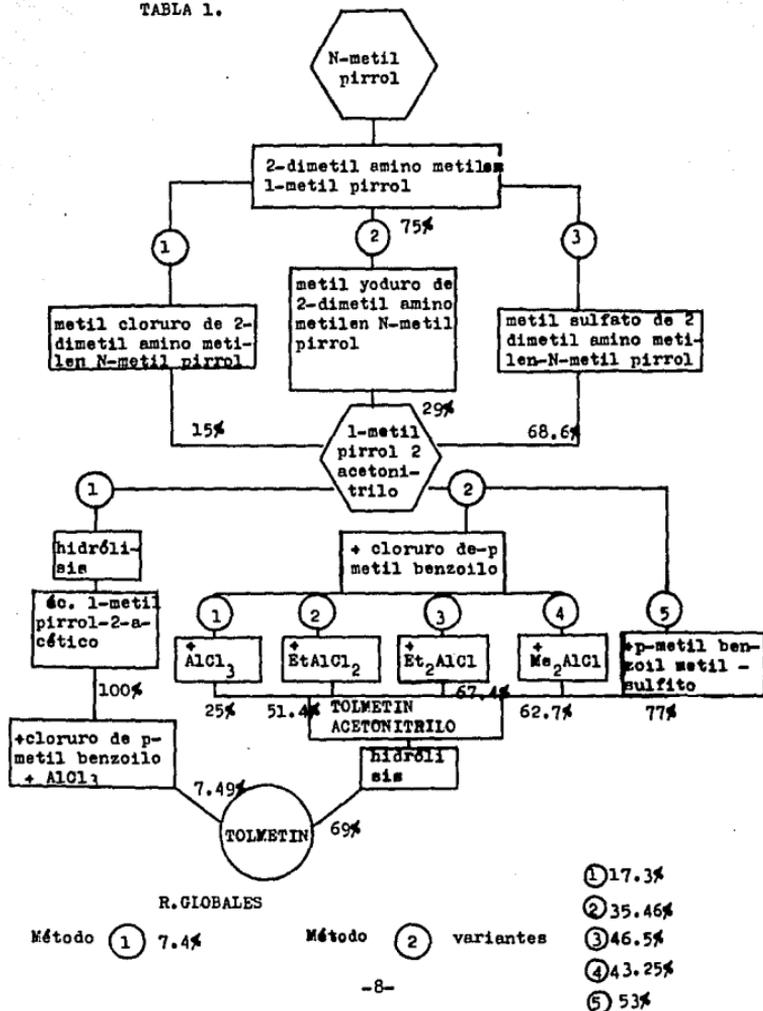
Variante 5 - 53.00 %

De acuerdo a lo anterior el método de obtención - de Tolmetín más conveniente es el método 2 con su va - riente 5 que se describen a continuación.

DESCRIPCION DEL METODO:

El N-metil pirrol se hace reaccionar con clorhidrato de dimetil amina en formaldehído para obtener el 2 - dimetil amino metilen 1 - metil pirrol o base de Ma - nnich. La base de Mannich se hace reaccionar con sulfato de metilo para obtener el metil sulfato de 2 dimetil amino metilen-N-metil pirrol. Este se trata con cianuro de sodio para obtener el 1 metil pirrol 2-acetonitrilo, el cual se hace reaccionar con el p-metil benzoil metil sulfito para dar el Tolmetín acetonitrilo, y éste por - hidrólisis da lugar al Tolmetín .

MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE TOLMETIN
TABLA 1.

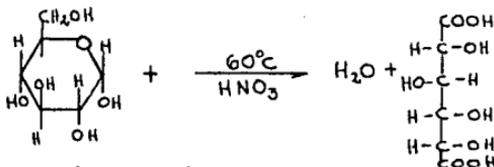


MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE PIRROL

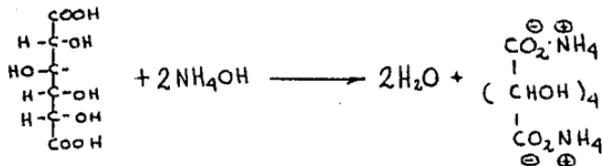
El pirrol se obtiene en el laboratorio en forma - conveniente y con un rendimiento del 40-52% oxidando la glucosa o lactosa, para dar lugar a los ácidos sacárico y mícico. Estos se hacen reaccionar con NH_4OH para obtener las sales de amonio correspondientes, que a cierta- temperatura se disocian dando los ácidos libres que su- fren deshidratación, presentan también descarboxilación y por último ciclación eliminando amoniaco. La glucosa- es más barata que la lactosa. (10) (14)

Método 1 Oxidación de azúcares.

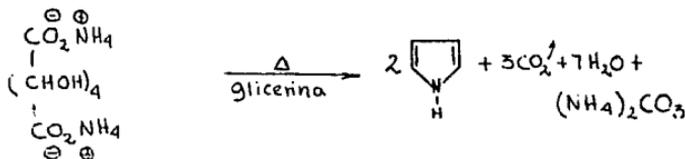
Variante 1 La glucosa en presencia de ácido nítri- co se oxida para obtener el ácido sacárico.



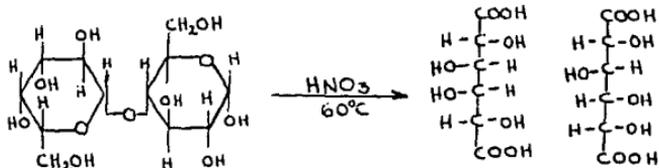
El ácido sacárico se hace reaccionar con NH_4OH pa- ra obtener el sacarato de amonio.



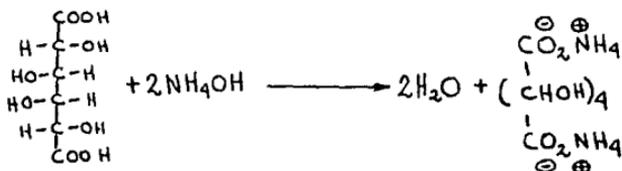
Se lleva a cabo la ciclación del sacarato de amo- nio en presencia de glicerina para obtener finalmente - el pirrol con un rendimiento del 40-52%. (10) (11)



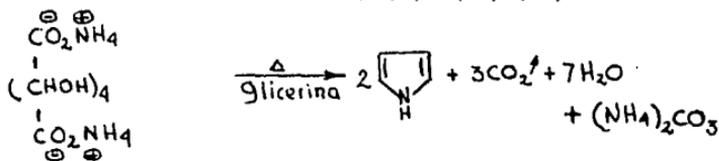
Variante 2. La lactosa se oxida con ácido nítrico para obtener el ácido múxico y el ácido sacárico.



El ácido múxico se hace reaccionar con NH_4OH para obtener el mucato de amonio.

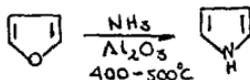


Se lleva a cabo la ciclación del mucato de amonio en presencia de glicerina para obtener finalmente el pirrol con un rendimiento del 40-52%. (10) (11)

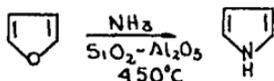


Método 2. Obtención del pirrol a partir de furano.

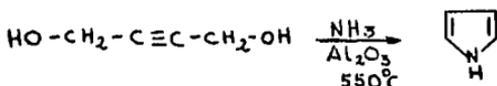
El furano se hace reaccionar con amoníaco en presencia de Al_2O_3 calentando a una temperatura de 400 a 500°C. Se obtiene pirrol con un rendimiento del 20%. (3) (12)



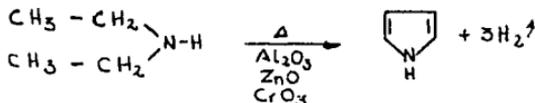
Se obtienen rendimientos más altos usando como catalizadores, óxidos de los metales alcalinotérreos, - CdO, SnO, B₂O₃ y SiO₂-Al₂O₃, con los cuales llegan a obtenerse rendimientos de 70-75% de pirrol. (3) (12) - (13)



Método 3. Un método industrial para mejorar rendimientos de pirrol es tratando el acetileno con formaldehído para obtener el butin 2-diol 1,4 con rendimiento del 66%, el cual en presencia de amoníaco usando como catalizador Al₂O₃ y calentando a 550°C da lugar al pirrol con un rendimiento de 40 %. (16)

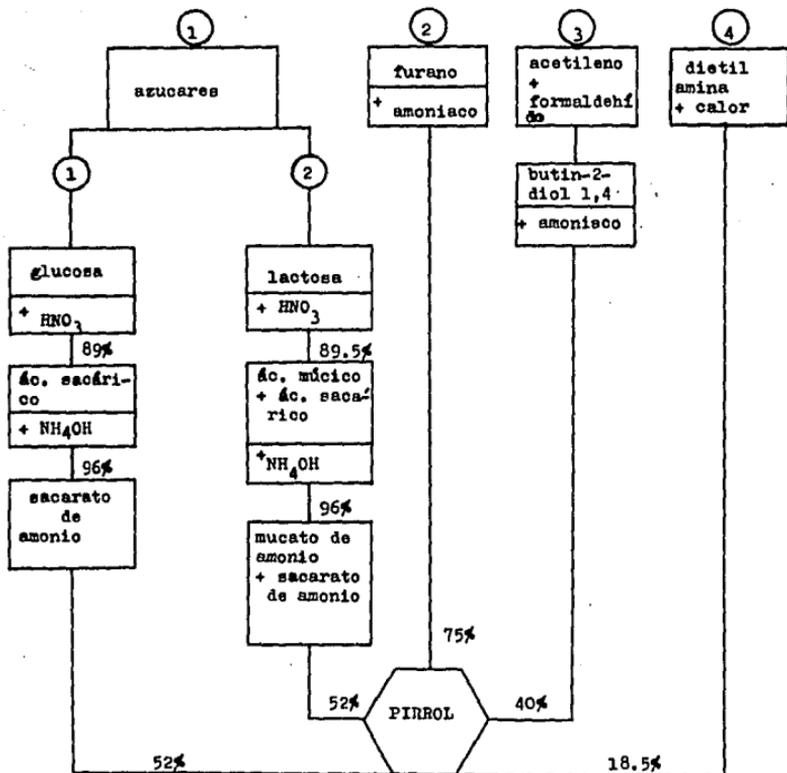


Método 4. El pirrol se obtiene calentando la dietil amina o etilamina en presencia de una mezcla de - Al₂O₃-ZnO-Cr O₃. Se obtiene 18.5% de rendimiento de pirrol a partir de la dietilamina y 10% de rendimiento de pirrol a partir de la etilamina. La dietilamina es más barata que el furano. (17) (18)



De acuerdo a lo anterior el método de obtención más conveniente es el método 2. Ver tabla 2

MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE PIRROL
 TABLA 2.

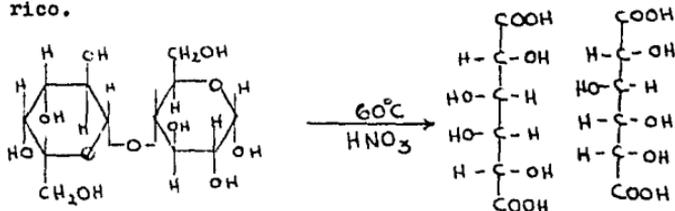


R. GLOBALES

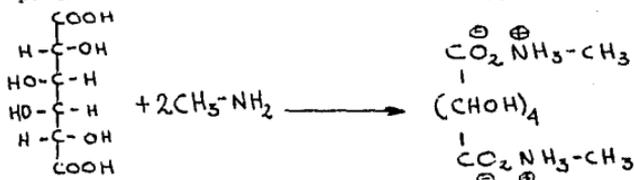
Métodos
 ① variante ① 44%
 ② 44.6%
 ② 75%

Métodos
 ③ 26.4%
 ④ 18.5%

Variante 2 La lactosa en presencia de ácido HNO_3 se oxida para obtener el ácido múxico y el ácido sacárico.



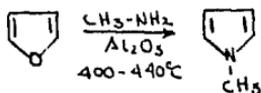
El ácido múxico se hace reaccionar con metilamina para obtener el mucato de metil amonio.



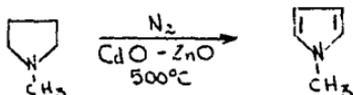
Finalmente se lleva a cabo la ciclación del mucato de metil amonio en presencia de glicerina. (10) (11)



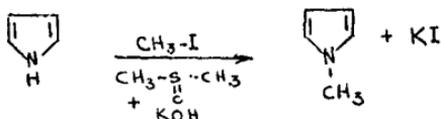
Método 2 El furano se hace reaccionar con metilamina en presencia de Al_2O_3 a una temperatura de 400 a 440°C para obtener el N-metil pirrol con un rendimiento de 24%. (12) (13)



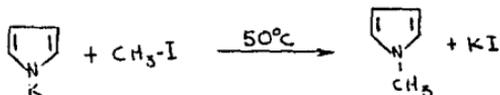
Método 3, Otro método comercial es a partir de la N-metil pirrolidina en presencia de N_2 , sufre una deshidrogenación catalítica en presencia de una mezcla de 33 % de CdO y 66 % de ZnO, obteniéndose un 26 % de rendimiento de N-metil pirrol. La N-metil pirrolidina es mucho más cara que el furano. (20)



Método 4, Se parte de pirrol, el cual se hace reaccionar con MeI en presencia de dimetil sulfóxido e hidróxido de potasio para obtener el N-metil pirrol con un rendimiento de 87 %. (21)

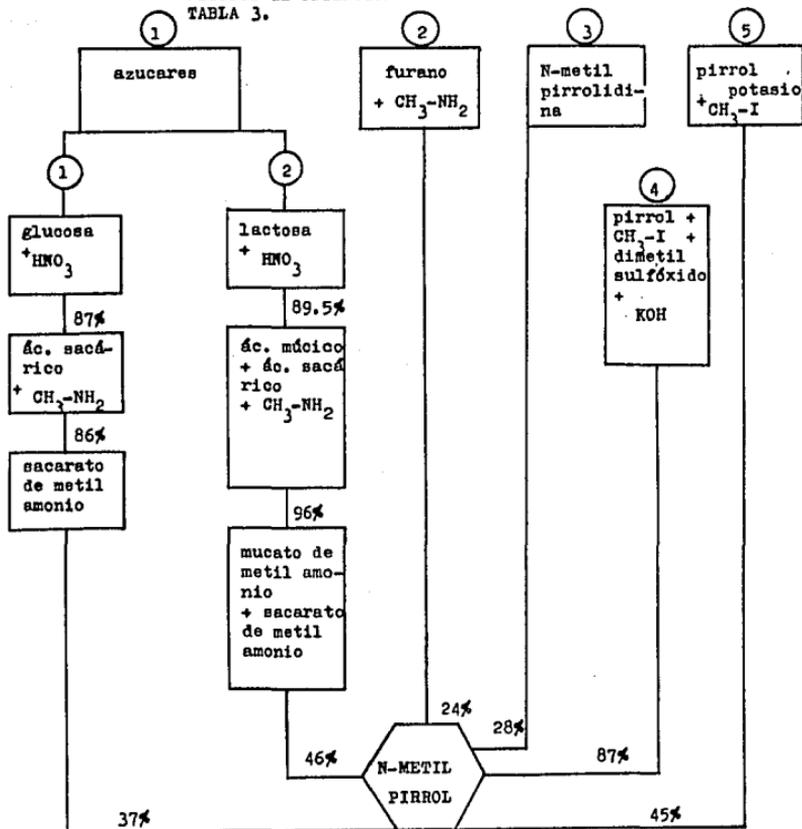


Método 5, Se usa pirrol potasio que se hace reaccionar con MeI para obtener el N-metil pirrol con un rendimiento de 45%. (17)



De acuerdo a lo anterior el método de obtención de N-metil pirrol más conveniente es el método 4 por ser el que da más alto rendimiento. Ver tabla 3

MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE N-METIL PIRROL
 TABLA 3.

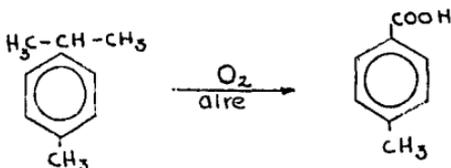


Métodos		R. GLOBALES	
		Métodos	
(1) variante	(1) 27.6%	(3) 28%	
(2) 24%	(2) 39.3%	(4) 87%	
		(5) 46%	

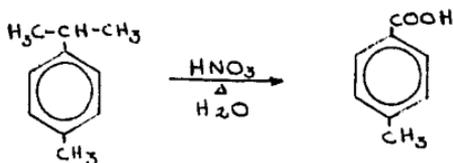
MÉTODOS DE OBTENCIÓN DEL CLORURO DE P-METIL BENZOÍLO

Método 1. Oxidación del p-cimeno para la obtención del ácido p-toluico.

El método más usual en el laboratorio para obtener el ácido p-toluico es haciendo reaccionar el p-cimeno con oxígeno o aire, a presión con lo que se obtiene 37.4% de rendimiento de ácido p-toluico. (11)

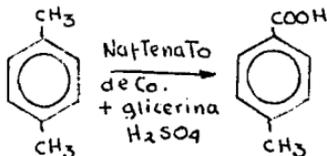


Otro método de laboratorio es oxidando el p-cimeno en presencia de agua y ácido HNO_3 concentrado, lo que da un rendimiento de ácido p-toluico del 51%. (11)

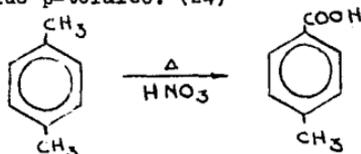


Método 2. Oxidación del p-xileno para la obtención del ácido p-toluico.

a) El p-xileno se trata con aire a una presión de 7kg/cm^2 en presencia de nافتenato de cobalto para efectuar la oxidación, con lo que se obtiene un 99.3% de rendimiento de ácido p-toluico. (22) (23)

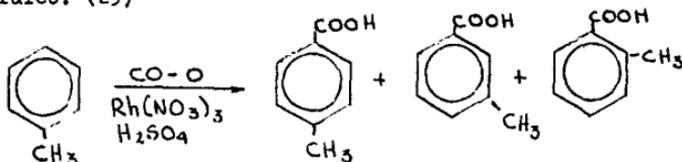


b) El p-xileno se hace reaccionar con ácido HNO_3 concen-
trado como oxidante, para obtener el 76% de rendimiento
de ácido p-toluico. (24)

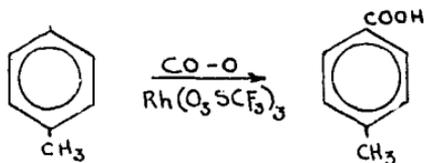


Método 3. Carboxilación del tolueno para la obten-
ción de ácido p-toluico.

a) El tolueno se hace reaccionar con CO-O en una mez-
cla de $\text{Rh}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ para obtener el 92% de rendimien-
to de ácido p-toluico, 7.3% de m-toluico y 0.7% de o-tó-
luico. (25)

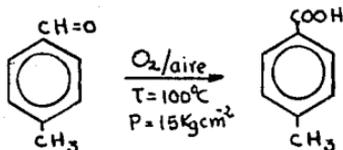


b) El tolueno se trata con CO-O usando como cataliza-
dor $\text{Rh}(\text{O}_3\text{SCF}_3)_3$ con lo que se obtiene el 89% de ácido -
p-toluico. (26)



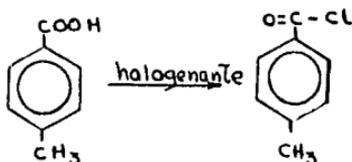
Método 4 Oxidación del 4 metil benzaldehído para
la obtención del ácido p-toluico.

El p-tolualdehído se trata con O_2 o aire a una pre-
sión de 15 Kg/cm^2 en presencia de dimetil cetona para -
obtener el 98.4% de rendimiento de ácido p-toluico. (27)



Un método general de oxidación de hidrocarburos aromáticos del benceno es tratando éstos en presencia de CO y O_2 a una temperatura de 100°C y a una presión de 500 psi en presencia de $\text{Tl}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_3$ (trifluoruro acetato de talio) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Se obtiene un rendimiento del 91% de ácido p-toluico.

Obtención del cloruro de p-metil benzoilo a partir del ácido p-toluico y 7 variantes de halogenantes.



Variante 1. El pentacloruro de fósforo PCl_5 se utiliza industrialmente como halogenante en presencia de CO_2 . Después de la reacción se puede separar fácilmente destilando el POCl_3 a una presión reducida de 15 mmHg. Un inconveniente puede ser la descomposición de los productos al destilar el POCl_3 . El PCl_5 es sensible a la humedad. El PCl_5 al reaccionar con el ácido p-toluico se obtienen rendimientos hasta del 93% de cloruro de p-metil benzoilo. (11) (28)

Variante 2 El tricloruro de fósforo se emplea frecuentemente en la industria en lugar del PCl_5 . El PCl_3 es un poco más barato que el PCl_5 pero los rendimientos

son más variados.

El ácido p-toluico en presencia de CO_2 anhidro - se hace reaccionar con PCl_3 a presión reducida para obtener el 81% de rendimiento de cloruro de p-metil benzoilo. (11) (28)

Variante 3. El cloruro de tionilo SOCl_2 puede sustituir a PCl_5 pues su punto de ebullición es más bajo - que los del PCl_5 y del POCl_3 .

Esto permite separar el exceso de SOCl_2 por destilación o bien destruirlo por adición de ácido fórmico - que lo convierte en productos gaseosos. El SOCl_2 proporciona cloruros de gran pureza. El SOCl_2 es menos reactivo que el PCl_5 y PCl_3 pero su uso es más simple.

Los rendimientos que se obtienen de cloruro de p-metil benzoilo son de 96%. El SOCl_2 es más caro que el PCl_5 y PCl_3 . (11) (28)

Variante 4. El ácido p-toluico se hace reaccionar con cloruro de azufre S_2Cl_2 en presencia de yodo, para obtener cloruro de p-metil benzoilo con un rendimiento del 82%. (29)

Variante 5. El ácido p-toluico se trata con cloruro de sulfurilo SO_2Cl_2 para obtener cloruro de p-metil benzoilo con un rendimiento del 80%. (11) (28)

Variante 6. El ácido p-toluico se hace reaccionar con fósgeno COCl_2 , en presencia de piperazina que es - diamina heterocíclica, para obtener el 96% de cloruro de p-metil benzoilo. (30)

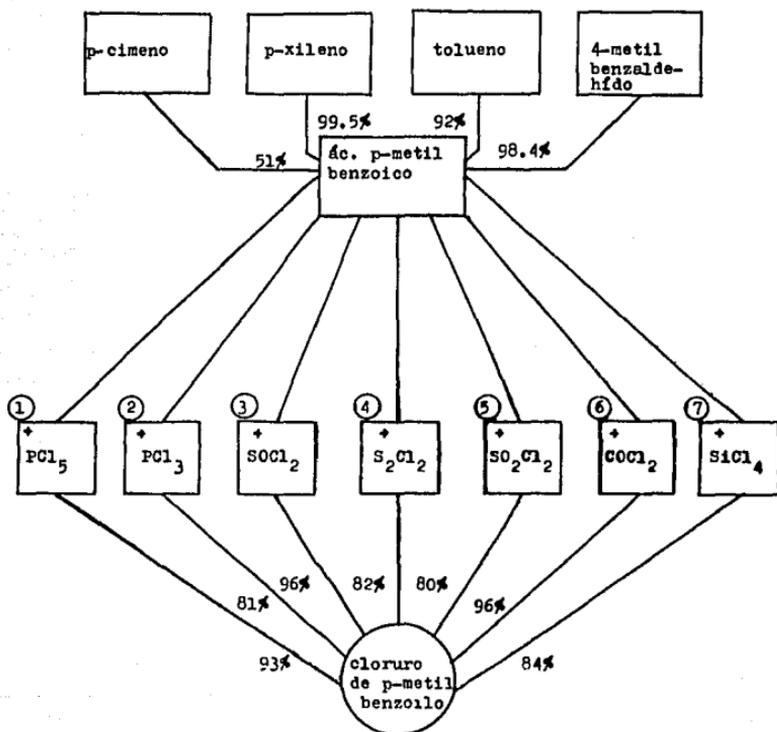
Variante 7. El ácido p-toluico se hace reaccionar con tetra cloruro de silicio SiCl_4 en presencia de FeCl_3 . El rendimiento que se obtiene de cloruro de p-metil benzoilo es de 84%. El SiCl_4 es más barato que el SOCl_2 . (31)

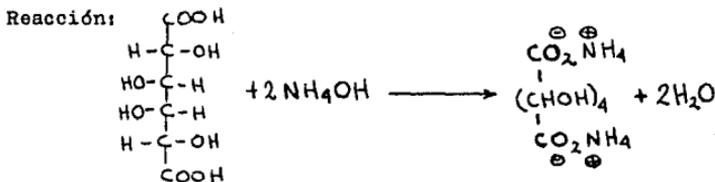
De acuerdo con lo anterior, el método más conveniente para obtener el cloruro de p-metil benzoilo con un alto rendimiento (96%) es el método 2 con su variante 3 o 6. Ver tabla 4.

DESCRIPCION DEL METODO

El p-xileno se oxida con aire, en presencia de nafatenato de cobalto para obtener el ácido p-toluico. Este reacciona con SOCl_2 o COCl_2 para finalmente obtener el cloruro de p-metil benzoilo.

METODOS DE OBTENCION DE CLORURO DE P-METIL BENZOILO
 TABLA 4.





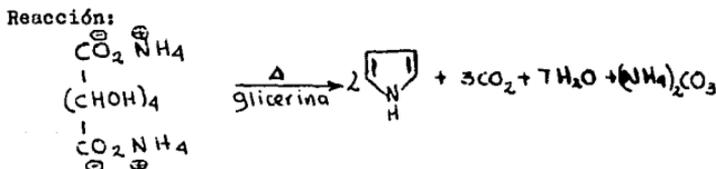
Preparación de pirrol

En el matraz de reacción de un aparato de destilación simple se colocaron 100.0 g de mucato de amonio y 100 ml de glicerina.

La disolución obtenida se calentó suavemente elevando la temperatura hasta 92°C para obtener la primera fracción que fué agua.

Se continuó el calentamiento hasta 127°C para obtener la segunda fracción que fue el pirrol, líquido aceitoso de color rojo. Al producto obtenido se le adiciona sulfato de calcio deshidratado y posteriormente se purificó por destilación fraccionada.

El pirrol obtenido en la fracción que destila a 127°C se recibió en atmósfera de nitrógeno. El rendimiento de la reacción fue de 35 %



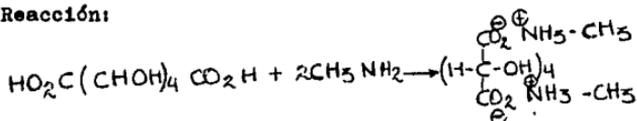
En la preparación de ácido múxico, ácido sacárico mucato de amonio y pirrol se siguió el método número 1 con la variante número 2. (10) (11)

Preparación del mucato de metil amonio

En un vaso de precipitados de 1 litro se hicieron reaccionar, con agitación, 305.0 g de ácido múxico -

con 337,0 ml de metil amina. La disolución obtenida - se evaporó a sequedad en baño María, obteniéndose un sólido de color café que es el mucato de metil amonio. El rendimiento de la reacción fue de 96 %.

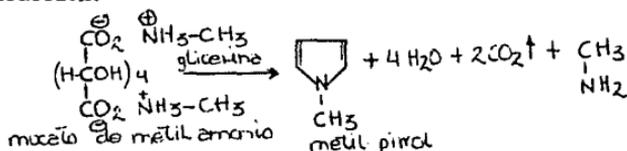
Reacción:



Preparación del N-metil pirrol.

En el matraz de reacción de un aparato de destilación simple se colocaron 100.0 g de mucato de metil amonio y 100.0 ml de glicerina, a 92°C se obtuvo la primera fracción que fue agua, a 120°C se obtuvo la segunda fracción, el N-metil pirrol, líquido incoloro de aspecto aceitoso. Este se purificó por destilación fraccionada de la mezcla del N-metil pirrol con sulfato de calcio. El producto purificado (fracción a 120°C) se recibió en atmósfera de nitrógeno. El rendimiento de la reacción fue de 46%.

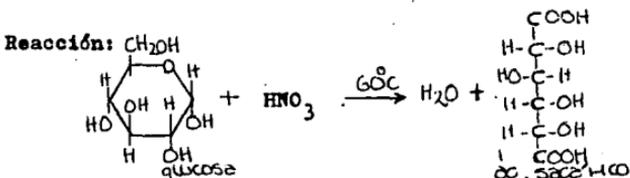
Reacción:



En la preparación de mucato de metil amonio, y N-metil pirrol se siguió el método número 1 con la variante número 2. (10) (11)

Preparación del ácido sacárico a partir de glucosa.

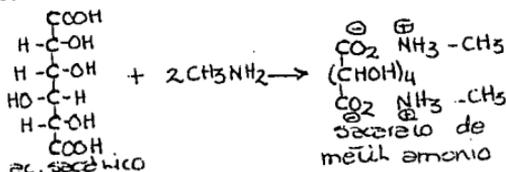
En un vaso de precipitados de 500 ml se hicieron reaccionar 50.0 g de glucosa y 122.2 ml de ácido nítrico ($d=1.4$ g/ml, 61.35% p/p). La disolución obtenida se calentó en baño María ($50^{\circ}\text{C}-60^{\circ}\text{C}$) con agitación, - hasta que empezaron a desprenderse vapores de color rojo pardo; en este momento se dejó reposar la disolución y por enfriamiento se obtuvo un jarabe de color amarillo claro que es el ácido sacárico.



Preparación del sacarato de metil amonio.

El ácido sacárico obtenido se hace reaccionar - con 64.0 ml de metil amina ($d=0.6692$ g/ml, 40% p/p) obteniéndose un jarabe de color amarillo intenso que - es el sacarato de metil amonio.

Reacción:

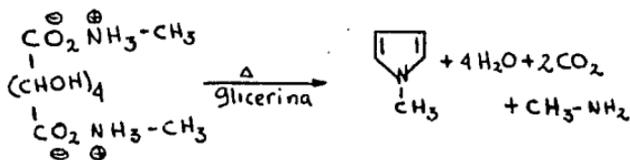


Preparación del N-metil pirrol.

En el matraz de reacción de un aparato de destilación simple se colocaron el sacarato de metil amonio y 100.0 ml de glicerina, a 92°C . Se obtuvo la primera-

fracción que fue agua, a 120°C se obtuvo la segunda - fracción el N-metil pirrol, líquido incoloro de aspecto aceitoso. Al producto obtenido se le adiciona sulfato de calcio deshidratado y posteriormente se purificó por destilación fraccionada. El producto purificado (fracción a 120°C) se recibió en atmósfera de N₂. El rendimiento de la reacción fue de 37 %.

Reacción:



En la preparación de ácido sacárico, sacarato de - metil amonio y N-metil pirrol se siguió el método número 1 con la variante número 1. (10) (11)

DESCRIPCION DE ESPECTRO DE INFRARROJO DEL N-METIL PI
RROL OBTENIDO EXPERIMENTALMENTE.

IDENTIFICACION DE LAS BANDAS DEL ESPECTRO

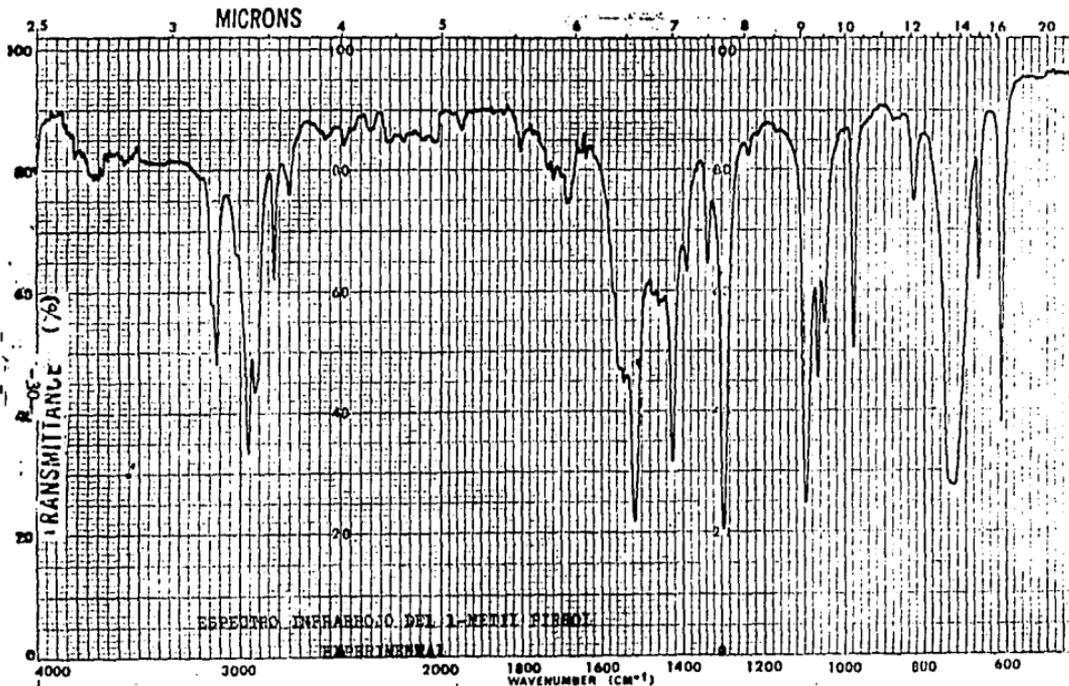
NUMERO DE ONDA ₁ cm ⁻¹	ENLACE QUE CAUSA LA ABSORCION	PRESENTE	BANDAS #
3125-3100	C-H aromático	+	1
2965-2938	C-H metílico	+	2
1600-1430	C-C, C-N anular	+	2
2820-2815	N-CH ₃ unido a un anillo aromático	+	1
1342-1266	C-N saturado	+	2

La tabla anterior confirma que la estructura de N-metil pirrol presenta en el espectro de infrarrojo una banda que indica el alargamiento C-H aromático a un número de onda de 3125 a 3100 cm⁻¹:

También presenta dos bandas que indican un alargamiento C-H metílico a un número de onda de 2938 - - 2965 cm⁻¹. Se localizan bandas de sobretono o combinación a un número de onda 2000-1677 cm⁻¹, además se encuentran dos bandas que indican alargamiento anular - C-C, C-N, a un número de onda (1600-1430 cm⁻¹), también presenta una banda que indica N-CH₃ unido a un anillo aromático a un número de onda de 2820-2815 cm⁻¹, finalmente se encuentran localizadas dos bandas que indican C-N saturado o amina terciaria a un número de onda de 1342-1266 cm⁻¹.

El espectro de absorción IR de N-metil pirrol obtenido experimentalmente resultó igual al descrito por la literatura. (34) (35)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



SAMPLE <i>G131</i>	SOLVENT <i>-</i>	SCAN <i>12</i>	SINGLE B. <i>-</i>	REMARKS <i>particula muestra volátil.</i>
	CONC. <i>-</i>	SLIT <i>N</i>	T.D. SPEED. <i>-</i>	
ORIGIN <i>G. H. H. H.</i>	CELL PATH <i>-</i>	OPERATOR <i>Mansel</i>	ORD. EXP. <i>-</i>	
	REFERENCE <i>MS</i>	DATE <i>16-X-56</i>	T.CONST. <i>1</i>	
	PERKIN-ELMER	No. 5102-1000	REF. No. <i>1511</i>	

V.-RESULTADOS Y CONCLUSIONES

De acuerdo con la información obtenida de la literatura química se plantean los rendimientos más significativos de los métodos de obtención de pirrol, de N-metil pirrol, de cloruro de p-metil benzoilo, así como finalmente para la obtención de Tolmetín.

1.- El mejor rendimiento global para la obtención de pirrol fue por el método número 2. El furano se hace reaccionar con amoníaco en presencia de $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ a una temperatura de 450°C para obtener un rendimiento de 70-75% de pirrol.

2.- El mejor rendimiento global para la obtención de N-metil pirrol fue el método número 4. El pirrol se hace reaccionar con yoduro de metilo en presencia de dimetil sulfóxido e hidróxido de potasio para obtener el N-metil pirrol con un rendimiento de 87%.

3.- El mejor rendimiento para la obtención de cloruro de p-metil benzoilo fue el método número 2, variante número 3 o variante número 6. El p-xileno se oxida con aire en presencia de naftenato de cobalto para obtener el 99.3% de ácido p-toluico. El ácido p-toluico se hace reaccionar con cloruro de tionilo o fósforo para obtener un rendimiento de 96% de cloruro de p-metil benzoilo.

4.- El mejor rendimiento global para la obtención de Tolmetín fue el método número 2 con su variante número 5. El N-metil pirrol se hace reaccionar con clorhidrato de dimetil amina en formaldehído, para obtener el 2-dimetil amino metilén-1-metil pirrol con un rendimiento del 75%. La base de Mannich en presencia de acetona se hace reaccionar con sulfato de metilo para obtener el metil sulfato de 2 dimetil amino metilén- N-metil pi

rol, enseguida se trata con cianuro de sodio en agua para obtener el 1-metil pirrol-2-acetonitrilo con un rendimiento de 68.6%. Este se hace reaccionar con p-metil benzoil metil sulfito para obtener el 5 aroil derivado con un rendimiento de 77%. El 5 aroil derivado se hace reaccionar con hidróxido de sodio en presencia de etanol, luego los cristales que se obtienen se tratan con ácido clorhídrico para obtener finalmente el 69% de Tolmetín. El rendimiento global fue de 53%.

En lo que se refiere a la parte experimental los rendimientos obtenidos en el laboratorio para la obtención de pirrol y de N-metil pirrol fueron los siguientes :

5.- El rendimiento de pirrol a partir de lactosa fue de 35%. La lactosa se oxida con ácido nítrico concentrado, obteniendo ácido mícico y ácido sacárico. El rendimiento que se obtuvo de ácido mícico fue de 28.4%. Este se hace reaccionar con hidróxido de amonio para obtener el mucato de amonio con un rendimiento de 89%. luego se llevo a cabo la ciclación del mucato de amonio en presencia de glicerina para obtener finalmente el pirrol.

6.- El rendimiento de N-metil pirrol a partir de lactosa fue de 46%. El ácido mícico se hace reaccionar con metil amina para obtener el mucato de metil amonio con un rendimiento de 96%. Luego se llevó a cabo la ciclación del mucato de metil amonio en presencia de glicerina para obtener finalmente el N-metil pirrol.

7.- El rendimiento de N-metil pirrol a partir de glucosa fue de 37%. La glucosa se oxida con ácido nítrico para obtener el ácido sacárico. Este en presencia de metil amina reacciona para obtener el sacerato de metil amonio. Luego se lleva a cabo la ciclación en presencia de glicerina para obtener finalmente el N-metil pirrol.

8.- El espectro de absorción IR de N-metil pirrol obtenido experimentalmente resulta igual al descrito - por la literatura.

Recomendaciones:

a) El N-metil pirrol reacciona con el oxígeno del aire en presencia de luz para formar el 1-metil-2-ona 5 hidroxil-3-pirrolin. Para evitar esta reacción de foto-oxidación se recomienda cubrir con papel aluminio el aparato de destilación simple donde se lleva a cabo la ciclación de mucato de metil amonio. También se recomienda recibir el N-metil pirrol de la destilación simple en atmósfera de nitrógeno.

b) En la ciclación del mucato de metil amonio se recomienda agregar con agitación un exceso de glicerina, previamente calentada a una temperatura de 100°C, pues esta ayuda al control de espuma generada por la reacción, así como también evita la descomposición - del mucato de metil amonio.

c) En la purificación de N-metil pirrol se reco-mienda calentarlo a reflujo , con sulfato de calcio durante 2 h para remover el exceso de agua y después - llevar a cabo la destilación fraccionada. El N-metil - pirrol es ligeramente soluble en agua.

d) Se recomienda envasar el N-metil pirrol en - frasco ambar cubierto con papel de aluminio y cerrar - perfectamente el envase. El N-metil pirrol es higrósco pico .

VI.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- H. Meyers Frederick, Jawetz Ernest, Goldfien Alan.
Farmacología Clínica.
E. Manual Moderno, S.A.
Quinta edición.
pág. 276-282 1982
- 2.- Werner Herzand and John L. Rogers
J. Am Chem. Soc 73, 4921-3 (1951)
- 3.- Wiegand, Karl. 5 Aroyl pyrrole compounds, (Ethyl Corp.)
Ger. offen 2,511,256 (cl. C07d) 25 Sep. 1975,
U.S. Appl. 451, 817, 18 Mar. 1974, 12 pp.
C.A. Vol. 84 P 89993f (1976)
- 4.- Carson John R. aroyl-substituted pyrroles,
(Mc Neil laboratories Inc) U.S. 3952012 (cl 260-
326,47, co7D67/24)20 Apr. 1976 Appl 656,074 26 Jul
1967; 28 pp C.A. Vol. 85 177247s.
- 5.- Wiegand, Karl E. Pyrrol 2-acetonitriles (Ethyl Corp)
U.S. 3882146 (cl 260-326.62; C07D), 06 May 1975,
Appl. 355,785, 30 Apr. 1973; 4pp
C.A. Vol. 83 P79071_u (1975)
- 6.- Carson, John R. 5-Benzoyl pyrrole Alkanolic acids.
(Mc Neil laboratories, Inc). Fr. 1,574570 (cl. C07D),
11 Jul 1969, U.S. Appl 26 Jul 1967-01 Jul 1968; 50 pp.
C.A. Vol. 72 100498y (1970)
- 7.- Wiegand, Karl E. Kao, James T. Dagani, Michael J.
4(and 5) p Toluil-methyl pyrrole 2 acetonitrile.
(ethyl Corp). Ger. Offen. 2,524 2999 (Cl.C077)
18 Dec. 1975 U.S. Appl. 480.009, 17 Jun 1974 34 pp.
C. A. Vol. 84 P164599 (1976)
- 8.- Carson R. John, Mckinstry N. Doris and Wong Stewart.
5-Benzoyl-1-methylpyrrole-2-acetic Acids as Antiin-
flammatory Agents. J. Med. Chem. 14, 646 (1971)
- 9.- Wiegand, Karl E. 5 Aroyl Pyrrole Compounds.

- (Ethyl Corp) Ger. Offen 2511256 (cl.C07D), 25 Sep. 1975 U.S. Appl. 451, 817, 18 March. 1974; 12 pp.
C.A. Vol. 84 P89993_f (1976)
- 10.- Calvet Enrique J.
Química General Aplicada a la Industria con prácticas de laboratorio.
Vol. 1V
Salvat Editores, 3ra edición
pág. 880-882
1951
- 11.- Elvain S. M. Mc. and Bolliger K.M.
Organic Syntheses
pág. 473-474
1956
- 12.- Meszaros, L; Bartok, M. Gilde, A.S. Utilization of furfural. 1V Production of pyrrole from furfural by means of contact process in the vapor phase. (Jozef Attila Univ. Szeged, Hung). Acta Univ. Szeged., Acta phys. chem. 1967, 13 (3-4), 121-4 (Eng).
C.A. Vol. 69 35846g (1968).
- 13.- Dunlop A. P. and F.N. Peters
The Furans
Reinhold Publishing Corporation
1953
- 14.- Paquette Leo A.
Fundamentos de Química Heterocíclica
pág. 113-150
Limusa México, (1987)
- 15.- Jones D.G. and Taylor A.W.C
Quart rev (londres 4, 195 (1950))

- 16.- Elderfield, R.C.
Heterocyclic compounds
Wiley, N.Y.
Vol. 1 págs 120-202, 277-338
(1950)
- 17.- Trefouel T., Champetier, MM.G. et al
Traite de Chimie Organique
Tomo XIX
Composés pyrroliques
Indigo
Indigoïdes
Masson et Cie, éditeurs
(1953)
- 18.- Akhmerov K, M. Yusupóv, D., Kuchkarov, A.B. Akmedov,
K. Catalytic Syntheses of pyrrole from ethanolamines
(Taskk, Politekh Inst. Tashkent, USSR). Khim Gotero
tsike, seedin, 1974 (3), 428 (Russ)
C.A. Vol. 81 49501 (1974)
- 19.- Morton A. Avery
The Chemistry of heterocyclic Compounds
McGraw-Hill Book
Company, Inc.
New York and London (1946)
- 20.- Farbenind I.G. Pyrroles. A.G. Brit. 515,865, Dec.
15, 1939
C.A. Vol. 35 5016₅ (1941)
- 21.- Harry Heaney and Steven
N-Alkylation of Indole pyrroles in DIMETHYL Sulpho
xide
J.C.S. Perkin I
pág. 499-500 (1972)

- 22.- Nippon Joryu Kogyo K.K. Highly pure p-Toluic acid.
 Jpn. Kokai Tokkyo Koho 8153, 635 (cl. co 7C63/04),
 13 May 1981. Appl 79/128,824,08 Oct. 1975 5pp.
 C.A. Vol. 95 13517v (1981)
- 23.- Nippon joryu Kogyo K.K. Highly pure p-Toluic acid
 Jpn Kokay Koho 8153, 634 (cl. co 7C63/04),
 13 May 1981, Appl. 79/128,823, 08 Oct. 1979; 4pp.
 C.A. Vol. 95 132518_w (1981)
- 24.- Bhattacharya, R.N., Banerjie, S.N., Murty G.S.
 Oxidation of xilenes to toluic acids.
 (Cent. Fuelnes. Inst. Dhanbad, India). Fuel Sci
 Technol.
 1983 2(3), 115-21 (ENG).
 C.A. Vol. 99 177835_w (1983).
- 25.- Wailer, Francis Joseph Catalytic preparation of To
luic acid, perfluorinated polymeric sulfonic acids
 and salts, and catalytic using them. (Dupont de Ne
mours, E. I., and Co.) Eur. Pat. Appl. 108,819
 31 Dec. 1979 23pp
 C.A. Vol. 96 6398q 1982
- 26.- Waller, Francis Joseph. Catalyst and method for To
luic acid. (Dupont de Nemours, E.I., and Co.) Eur.
 Pat. Appl. 328,843 09 Dec. 1981; 24pp.
 C. A. Vol. 99 194623_t (1983)
- 27.- Isogai, Nobuo; Okawa, Takasni, Tanaka, Kasuo; Takeda
 Takako. Simultaneous preparation of ethylene oxide
 and p-Toluic acid. (Mitsubish Gas Chemical Co.,
 Inc.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho

- 78,147,011 (cl. c 07063/04) 21 Dec. 1978, Appl.
77/61, 415 26 May 1977; 3pp.
C.A. Vol. 90 186762_m (1979)
- 28.- Stanley H. Pine, Hendrickson B. James, Cram J.
Donald, George S. Hammond
Química Orgánica
4^o edición
Ed. McGraw-Hill 1986
- 29.- Takata, Yoshiyuki; Hatsuda, Toshiro, Okasaka, Hotuma
Syntheses of acid chloride by reaction of carboxy-
lic with sulfur chloride. I. reaction of carboxy-
lic acids with sulfur chloride using iodine as ca-
talyt
(Hokkaido Univ; Sapporo, Japan) Kogy Kagaku Zosshi
(1969)
72 (11), 2502-3 (Japan)
C.A. Vol. 7816_j (1970)
- 30.- Mitsui Toatsu. Carboxylic acid chlorides. Chemicals
Inc. Jpn. Kokai Tokkyo Koho Jp 81,110.369 (cl. co
07 C51/60) 01 Sep. 1981, Appl 80/11,3404 Feb. 1980;
3pp. C. A. Vol. 96 P522015_k (1982)
- 31.- Johnston, James D. Starrett, Richmond M. , Sanders,
Robert N. Organic acid halide. Ethyl Corp. U.S.
4,136.113 (cl. 260-544y ; Co 7 C 51/58), 23 Jan.
1979, Appl. 865,219 28 Dec. 1977; 7pp.
C.A. Vol. 90 137,518c (1979)

- 32.- Jones D.G. Some Aspects of Furan and Pyran
Chemistry Quart. Rev. 4 195 (1950)
- 33.- Wilson Christopher L. Reactions of Furan Compounds.
part. V. Formation of Furan from furfuraldehyde by
Action of Nickel or Cobalt Catalysts: Importance of
Added Hydrogen. J. Chem. Soc. 61 (1945)
- 34.- Nakanishi, Koji .
Infrared absorption spectroscopy ; practical.
Holden - Day, Inc., San Francisco and Nankodo Com-
pany Limited, Tokyo
pág. 40-52
1962.
- 35.- The Sadtler Standard Spectra
pyrrole, 1 methyl grating 33389