



**UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUIMICO FARMACO BIOLOGÍA

**“SÍNTESIS DE CALIX[4]PIRROLES MEDIANTE EL
USO DE ÁCIDOS DE LEWIS”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

**PRESENTA
Nhayeli Itzel Mejía Farfán**

**ASESOR Y DIRECTOR
D.C. Luis Chacón García**

MORELIA, MICH., DICIEMBRE DE 2008

El presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección del D.C. Luis Chacón García.

Con apoyo de CONACYT (proyecto 47907 "síntesis de inhibidores potenciales de la topoisomerasa")

Con apoyo de la Coordinación de la Investigación Científica de la UMSNH (proyecto 2.18 "Síntesis de Calix[4]pirroles mediante el uso de ácidos de Lewis")

Parte de este trabajo fue publicado bajo la siguiente referencia:

An Efficient Synthesis of Calix[4]pyrroles Under Lewis Acid Conditions
Itzel Mejía-Farfán, Claudia Contreras-Celedón, Juidt Aviña-Verduzco and Luis Chacón-García. *Lett. in Org. Chem.* (April 2008), Vol. 5, No. 3. pp. 237-239.

Este trabajo fue presentado en los siguientes congresos:

Obtención de Complejos con DNA como Inductores Quirales
Mejía Farfán, N.I.; Chávez Acevedo, L.; Chacón García, L.
3^a Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica realizada los días 15 y 16 de marzo de 2007 en la ciudad de Pachuca; Hidalgo.

Síntesis de Calix[4]pirroles mediante el uso de ácidos de Lewis
Itzel Mejía Farfán, Claudia Contreras Celedón, Juidt Aviña Verduzco, Luis Chacón García.
4^a Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica realizada los días 10 y 11 de abril 2008 en la ciudad de Patzcuaro; Michoacán.

Estudio del Efecto de Ácidos de Lewis MX_n en la Síntesis de Calix[4]pirroles
Mejía Farfán N.I.; Chacón García, L.
4^a Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica realizada los días 10 y 11 de abril 2008 en Patzcuaro; Michoacán.

Síntesis de Calix[n]pirroles
Chacón García, Mejía Farfán, N.I.; Chávez Acevedo, L.;
Cuarto congreso estatal de ciencia y tecnología COECYT realizado los días 30 y 31 de octubre de 2008 en la ciudad de Morelia; Michoacán

*Se agradece a Concepción Armenta y José Luis Salvador
por la ayuda técnica de datos espectroscópicos*

Al Doctor Luis Chacón García por asesorarme a lo largo de la tesis y acompañarme en este camino que hoy culmina en el presente proyecto, por compartir su conocimiento conmigo e inspirar en mí mucha admiración.

A mis padres María Agustina Farfán Lozano y Sergio Mejía Gutiérrez les agradezco su apoyo, su guía y su confianza en la realización de mis sueños. Soy afortunada por contar siempre con su amor, comprensión y ejemplo. Esta tesis es suya, siempre los llevo conmigo.

Madre, serás siempre mi inspiración para alcanzar mis metas, por enseñarme que todo se aprende y que todo esfuerzo es al final recompensa. Tu esfuerzo, se convirtió en tu triunfo y el mío.

Agradezco a mi hermano Sergio Habid Mejía Farfán por la compañía y el apoyo que me ha brindado. Sé que cuento contigo siempre.

A mi abuela Agustina Lozano Reyes gracias por todo el tiempo que me dedicaste y por ser como una mamá para mí.

A la familia Mejía Gálvez por estar siempre conmigo y por ser la mejor familia que me pudo haber tocado.

Un especial agradecimiento a mis tíos Jorge farfán Lozano y Javier Mejía Gutiérrez por todo el apoyo que he recibido de ustedes.

A Arturo, por ser quien eres y formar parte de mí.

A mis amigos: Juana Suarez García, Francisco López Barriga y Rubén Omar Torres Ochoa porque gracias a ellos sé lo que es la amistad verdadera.

A mis compañeros de laboratorio: Sandra (gracias por enseñarme a hacer cálculos), Beto, Cesar, Juan Carlos, Yola, Liz, Rubí, Mayra, Jaquí, Ely, Junior, Meche, Edith, Jonhatan, Víctor, Yefrind, Melisa, Tania y Walter. Por todos esos momentos compartidos dentro y fuera de laboratorio.

*D.C Esther García Garibay
D.C. Claudia Araceli Celedón Contreras
D.C. Judith Aviña Verduzco
D.C. José Gustavo Ávila Zarraga
por aceptar ser mi jurado y por sus valiosas aportaciones en el
trabajo experimental y escrito.*

ÍNDICE

Índice	I
Índice de esquemas	II
Índice de tablas	IV
Lista de abreviaturas	VI
Lista de compuestos	VIII
1. Introducción	1
2. Antecedentes	6
2.1 Síntesis de calix[4]pirroles	6
2.2 Uso de bismuto como catalizador en síntesis orgánica	13
3. Hipótesis	15
4. Objetivos	16
5. Parte experimental	17
5.1 Síntesis de calix[4]pirroles a temperatura ambiente	17
5.2 Síntesis de dipirrol 10 en horno de microondas	19
5.3 Reacciones de descomposición de compuesto 8 por microondas	19
5.4 Complejos de pirrol con sales de bismuto a temperatura ambiente	20
6. Discusión de resultados	21
7. Conclusión	41
8. Referencias	42
9. Anexos	44
9.1 An Efficient Synthesis of Calix[4]pyrroles Under Lewis Acid Conditions	45
9.2 Espectros representativos de algunos compuestos	48
9.3 Datos RMN ¹ H de los compuestos 3-12	54
9.4 Nitrato de bismuto	55

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.1	Diferencia entre porfirina y porfirinogeno	1
Esquema 1.2	Analogía entre calix[4]areno y calix[4]pirrol.	2
Esquema 1.3	Conformación del calix[4]pirrol	3
Esquema 1.4	Reconocimiento específico de aniones	4
Esquema 2.1	Síntesis de meso-sustituyentes calix[4]pirrol y calix[6]pirro	8
Esquema 2.2	Productos de reacción y síntesis selectiva de compuesto 8	9
Esquema 2.3	Síntesis de calix[4]pirrol con <i>meso</i> -sustituyentes cíclicos y acíclicos.	11
Esquema 2.4	Tabla periódica	13
Esquema 6. 1	Reacción de adición 1-4 utilizando DNA como inductor quiral y Bi(NO ₃) ₃ como catalizador.	21
Esquema 6. 2	Reacción de adición 1-4 utilizando con Bi(NO ₃) ₃ como catalizador.	22
Esquema 6 3	Compuesto 1 en presencia de pirrol y Bi(NO ₃) ₃ como catalizador.	23
Esquema 6. 4	Compuesto 2 en presencia de pirrol y Bi(NO ₃) ₃ como catalizador.	24
Esquema 6. 5	Propuesta mecanística del Calix[4]pirrol a partir del compuesto 2	25

Esquema 6.6	Síntesis de calix[4]pirroles	26
Esquema 6.7	Fragmentación del compuesto 8 con diferentes ácidos de Lewis	37
Esquema 6.8	Propuesta mecanística de la reversibilidad del calix[4]pirrol	38
Esquema 6.9	Espectros de RMN ¹³ C de pirrol con sales de bismuto (3:1)	40

INDICE DE TABLAS

Tabla 2.1	Rendimientos de varios calix[4]pirroles	9
Tabla 2.2	Síntesis de calix[4]pirroles	10
Tabla 2.3	Efecto de la sustitución del metal en M-MCM-41 en la síntesis de las <i>meso</i> -octametilcalix[4]pirrol	10
Tabla 2.4	Efecto del disolvente en la síntesis de compuesto 8	11
Tabla 2.5	Síntesis de calix[4]pirroles, métodos de recristalización, rendimiento	12
Tabla 5.1	Datos de resonancia	18
Tabla 6. 1	Productos obtenidos de la reacción de adición 1-4 en diferentes condiciones de reacción	22
Tabla 6.2	Reacción, tiempos y rendimientos de la entrada 1 y 5	28
Tabla 6. 3	Reacción, tiempos y rendimientos de las entrada 17 y 19	29
Tabla 6. 4	Comparación de los rendimientos cuando se utiliza la cetona como disolvente	30
Tabla 6. 5	Reacción, tiempos y rendimientos de la síntesis del compuesto 8 con diferentes sales de bismuto	31
Tabla 6. 6	Reacción, tiempos y rendimientos de la síntesis de los compuestos 3-9	33
Tabla 6. 7	Variación de la potencia	34

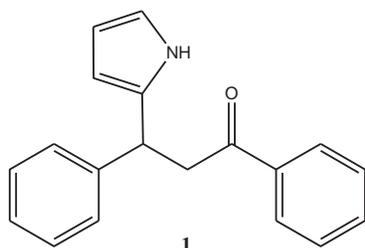
Tabla 6. 8	Variación en el tiempo de reacción	34
Tabla 6. 9	Variación de los equivalentes de cetona	35
Tabla 6. 10	Síntesis de <i>meso</i> -tetraespirocalix[4]pirrol con diferentes ácidos de Lewis	36
Tabla 6. 11	Fragmentación del <i>meso</i> -tetraespirocalix[4]pirrol con diferentes ácidos de Lewis en presencia de pirrol	38

LISTA DE ABREVIATURAS

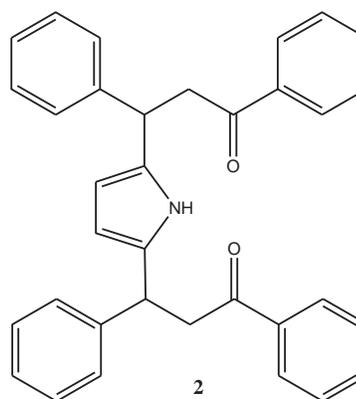
ADN	Ácido desoxirribonucleico
DMSO	Dimetil sulfoxido
DMSO-d6	Dimetil sulfoxido deuterado
DCM	Dicloro metano
CH ₂ Cl ₂	Dicloro metano
CDCl ₃	Dicloro metano deuterado
TMS	Tetrametil silano
AcOEt	Acetato de etilo
TLC	Cromatografía en placa fina
ppm	Partes por millón
Cat	Catalizador
p.f.	Punto de fusión
h	Horas
s	Segundos
eq	Equivalentes
δ	Desplazamiento químico
ml	Mililitros
Comp	Compuesto
Ref	Referencia
[o]	Oxidación
RMN ¹ H	Resonancia Magnetica Nuclear de Hidrogeno
RMN ¹³ C	Resonancia Magnetica Nuclear de Carbono
BF ₃ Et ₂ O	Borofluoroetearato de etilo
2-Me-C ₆ H ₉ O	2-metil ciclohexanona
Bi(AcOEt) ₃	Acetato de bismuto

$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	Nitrato de bismuto
$\text{Bi}(\text{TfO})_3$	Triflato de bismuto
BiCl_3	Cloruro de bismuto
BiI_3	Ioduro de bismuto
BiF_3	fluoruro de bismuto
BiPO_4	Fosfato de bismuto
VCl_3	Cloruro de vanadio
InCl_3	Cloruro de indio
ZnCl_2	Cloruro de zinc
CuCl_2	Cloruro cúprico
AlCl_3	Cloruro de aluminio
HCl	Ácido clorhídrico

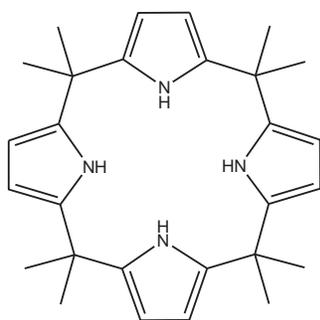
LISTA DE COMPUESTOS



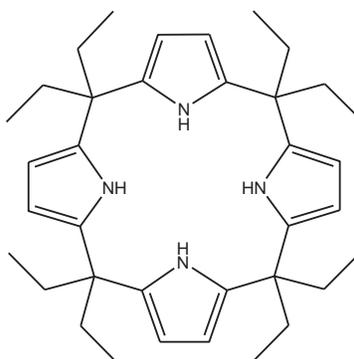
1
Monomero de chalcona



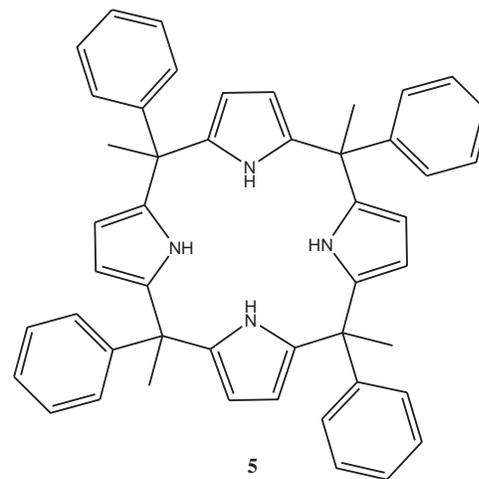
2
Dimero de chalcona



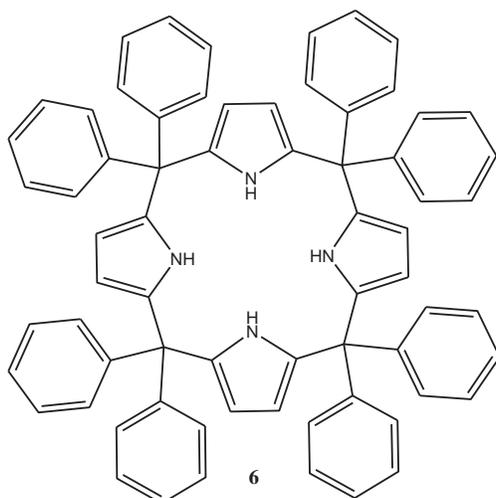
3
meso-tetra-octametilcalix[4]pirrol



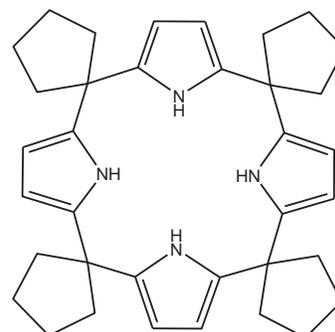
4
meso-octaetilcalix[4]pirrol



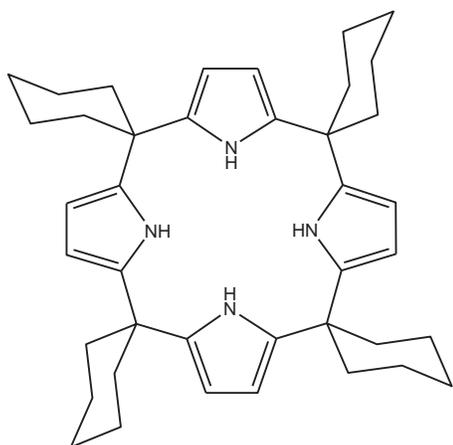
5
meso-tetrametil-tetrafenilcalix[4]pirrol



6
meso-octafenilcalix[4]pirrol

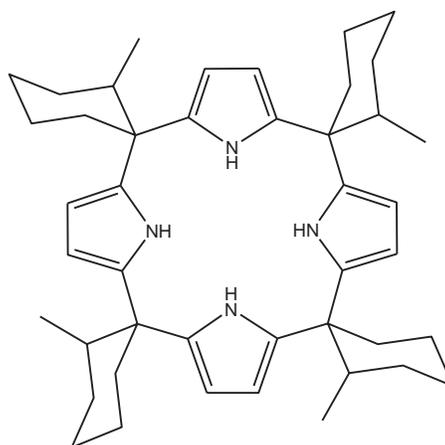


7
meso-tetra-espirociclopentilcalix[4]pirrol



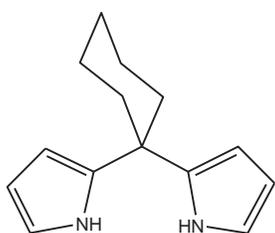
8

meso-tetra-espirociclohexilcalix[4]pirrol



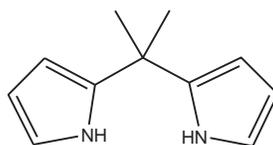
9

meso-tetra-espiro(2-metilciclohexil)calix[4]pirrol



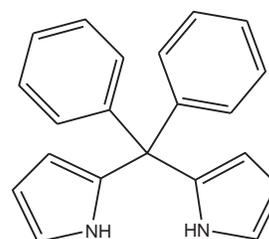
10

meso-espirociclohexildipirrol



11

Dimetildipirrol



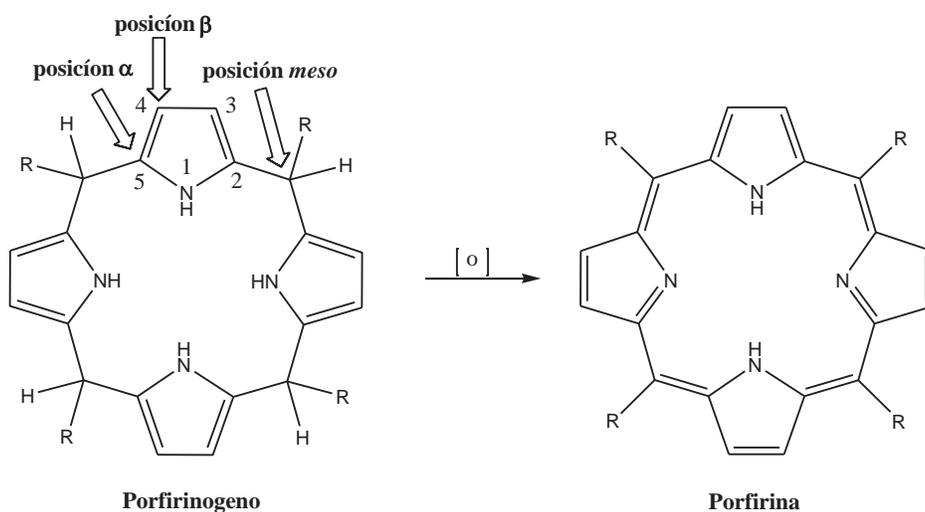
12

Difenildipirrol

1. INTRODUCCIÓN

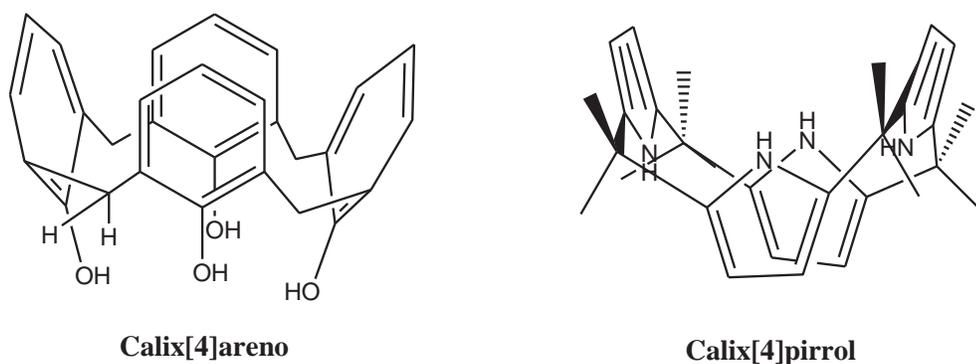
Esta historia comienza con la publicación de Baeyer sobre la condensación de pirrol y acetona que fue publicada en 1886,¹ aproximadamente catorce años después de que él inició sus primeros estudios de química de condensación de fenol-formaldehído. Cuando utilizo acetona y pirrol en lugar de formaldehído en presencia de ácido clorhídrico el resultado fue un producto blanco cristalino que fue conocido como "acetonepyrrol", $C_{28}H_{36}N_4$.² La estructura correcta fue propuesta hasta 1916 por Chelintzev y Tronov,³ fue hasta 1934 que Fischer en su publicación "Die Chemie des Pyrrols" lo nombra $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -octametilporfirinogeno.⁴

Los porfirinogenos son macrociclos que consisten en cuatro anillos de pirrol unidos en la posición α (2 y 5) y en la posición *meso* por un carbono con hibridación sp^3 . (Esquema 1.1)



Esquema 1.1 Diferencia entre porfirina y porfirinogeno

En la química de los porfirinogenos el contenido de átomos de hidrógeno en la posición *meso* es quien determina su oxidación para la formación de porfirinas aromáticas. Sin embargo, los porfirinogenos totalmente meso-substituido no dan lugar a porfirinas, su comportamiento conformacional llamó la atención hacia la analogía clara entre ellos y los calix[4]arenos (Esquema 1. 2). Esta analogía, acoplada con el hecho de que estas especies llevan ocho grupos alquil o aril en las posiciones *meso* y de ahí que no sean susceptible a la oxidación, para producir porfirinas, condujo a proponer que sean renombrados como calix[4]pirroles, lo que ayuda a establecer una analogía obvia con los calixarenos.



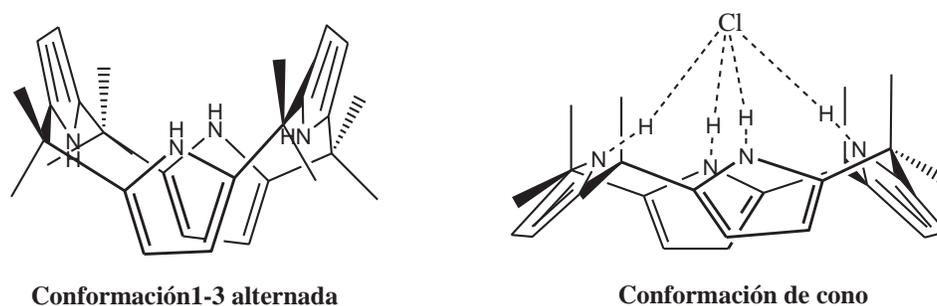
Esquema 1.2 Analogía entre calix[4]areno y calix[4]pirrol.

Subsecuente al trabajo de Baeyer, Dennstedt y Zimmermann también estudiaron esta reacción usando "chlorzink" como catalizador.⁵⁻⁷

Rothmund y Gage usaron ácido metansulfónico como catalizador obteniendo mejores rendimientos.⁸ A principios de los años 1970, Brown describió un procedimiento refinado en el cual utilizo pirrol y ciclohexanona para obtener

meso-tetra-espirociclohexil-calix[4]pirrol,⁹ un compuesto que antes había sido descrito por Chelintzev, Tronov y Karmanov.

El interés por estos macrociclos durante casi 100 años se limitó a su obtención como un reto químico, pero fue retomado a finales del siglo pasado por el grupo de Floriani al observar que estos compuestos pueden actuar como receptores específicos de aniones.^{10,11} La formación de un complejo anión-calixpirrol es acompañada por un cambio dramático de la conformación del macrociclo. (Esquema 1.3)



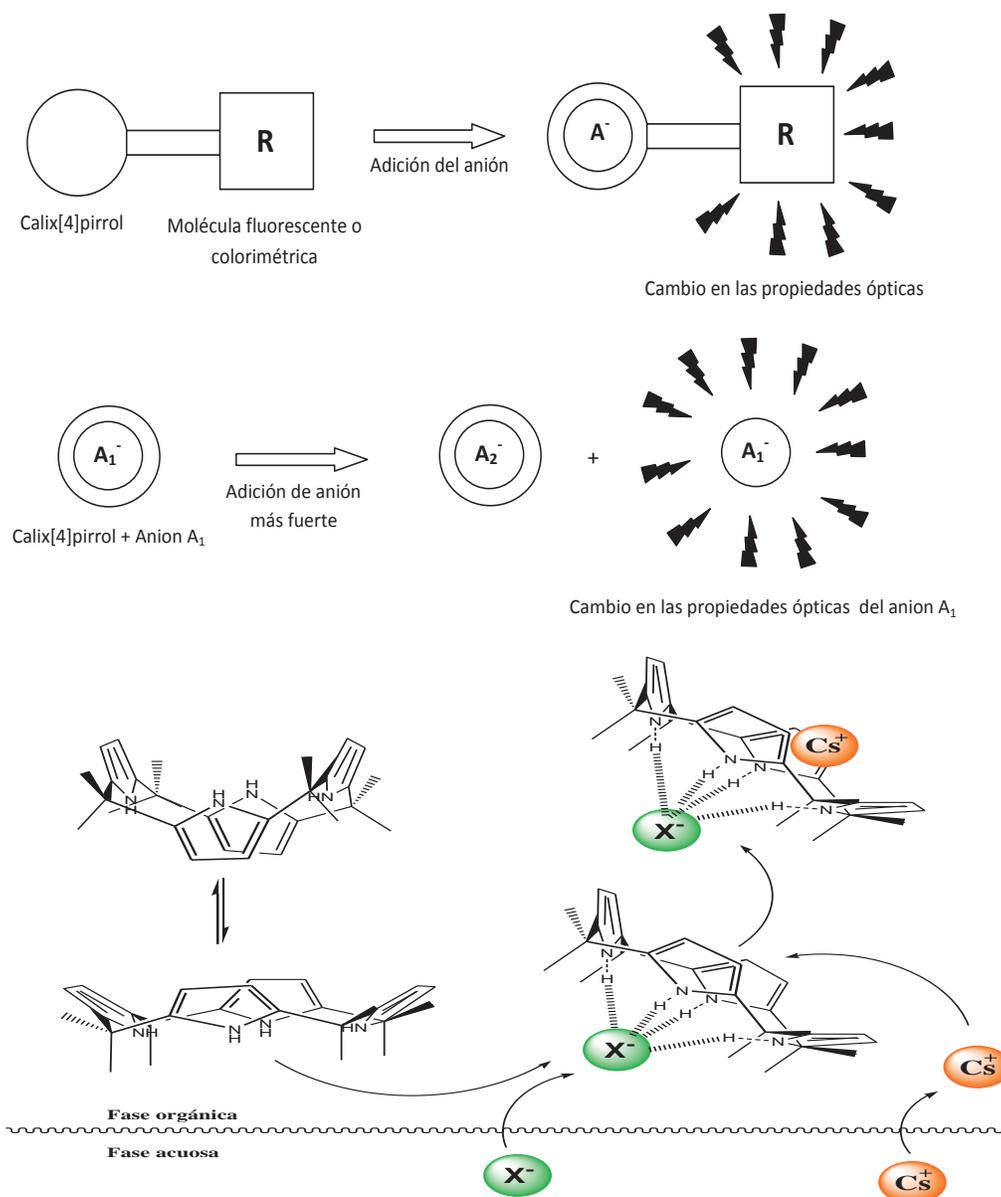
Esquema 1.3 Conformación del calix[4]pirrol

Las propiedades físicas y químicas de los calix[4]pirroles han llevado a un amplio uso en la química del reconocimiento de aniones.¹²⁻¹⁵

Sessler y colaboradores fueron los primeros en divulgar que los calix[4]pirroles se comportan como receptores eficaces y selectivos para aniones tanto en solución como en el estado sólido.¹⁶⁻¹⁸ En la actualidad su aplicación es como complejos de coordinación, materiales catalíticos, nano-esponjas, máquinas moleculares, materiales de semiconducción,¹⁹ aplicación en fluorescencia,²⁰

colorimetría,²¹ dispositivos electroquímicos ²² y como precursores importantes en la síntesis de calixpiridinas y calixpiridinopirroles.²³

Su fundamento como sensores y como receptor de par iónico para la extracción liquido-liquido ambos basados en el reconocimiento específico de aniones se ilustra el esquema 1.4. ^{17, 24}



Esquema 1.4 Reconocimiento específico de aniones

Debido a la aplicación que tienen estos macrociclos y a que las condiciones de reacción para su obtención presentan inconvenientes tales como el uso de catálisis homogéneas en las que se requiere un tratamiento posterior para eliminar el catalizador, los tiempos de reacción son elevados, y condiciones de reflujo que son poco amigables, resulta importante estudiar nuevas metodologías para la obtención de calix[4]pirroles que involucren condiciones de reacción menos agresivas con las que se obtengan mejores rendimientos además de emplear reactivos poco contaminantes.

En el presente estudio se describe una metodología novedosa en la síntesis de calix[4]pirroles que involucra el uso de ácidos de Lewis como catalizadores en condiciones ambientalmente amigables.

2. ANTECEDENTES

2.1 Síntesis de calix[4]pirroles

En el año de 1886 la revista, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, publicó de manera simultánea en su volumen número 19 dos métodos para la obtención de calix[4]pirroles; una descrita por M. Dennstedt y J. Zimmerman,⁵ y otra por Baeyer.¹ Estas dos síntesis fueron pioneras en el estudio de estos macrociclos. En el primer método cabe mencionar que el uso de $ZnCl_2$ como catalizador es en cierta medida dudoso pues el artículo original así como los que hacen referencia a él lo describe como “chlorzink”. En la segunda se realizó la condensación del pirrol con acetona utilizando como catalizador HCl concentrado, por ambos métodos se obtuvo un producto blanco cristalino con punto de fusión $296^\circ C$ que correspondía al octametil-calix[4]pirrol.

Aunque Chelintzev y Tronov³ propusieron empíricamente de manera acertada la estructura del calix[4]pirrol, sin embargo, fue Rothemound en 1954 quien corroboró la estructura a partir de experimentos de pirolisis catalítica.⁸ Seguramente con la finalidad de obtener una reacción más limpia sustituye el ácido clorhídrico por el ácido metansulfónico, de ahí que al método modificado se le conozca como método de Rothemound.

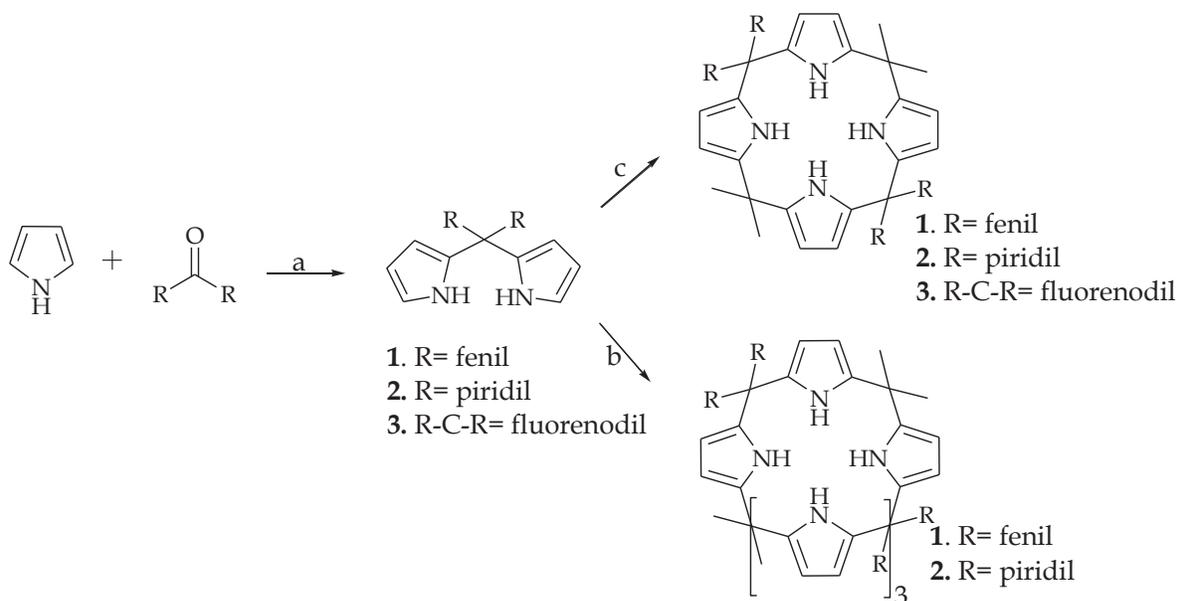
Hasta 1971 se describe una metodología diferente en la obtención de calix[4]pirroles cuando Brown⁹ estudiaba la condensación de pirrol y furano frente

a ciclohexanona. En su metodología incorpora etanol como disolvente y HCl como catalizador y aunque el rendimiento es bajo (9%) el reporte cobra relevancia pues obtiene además el dipirrol **10** y a partir de él sintetiza el compuesto **8** por primera vez de manera convergente.

Durante un siglo, el interés por los calix[4]pirroles fue limitado a su obtención con solo 5 reportes en la literatura. Sin embargo, cuando en 1996 Floriani estudio el compuesto **4** y observó que pueden actuar como receptores de aniones se retomó el interés por estos macrociclos.²⁵

Ya en 1998 se conoce como una característica importante de los calix[4]pirroles su comportamiento como receptores específicos de aniones,¹¹ lo que motivó a obtener además calix[4]pirroles funcionalizados, por cierto, utilizando entre otros ácidos, BF₃·Et₂O como catalizador.²⁶ Con excepción del “chlorzink”, éste es el primer reporte de un ácido de Lewis como catalizador en la formación de este grupo de compuestos.

Igualmente a finales del siglo XX se reporta el primer método para obtención de calix[4]pirroles a partir de dipirroles lo cual resultó útil para la obtención no solo de calix[4]pirroles con diferentes sustituyentes en la posición *meso* sino además en la obtención de calix[6]pirroles como se ilustra en el esquema 2.1.²⁷

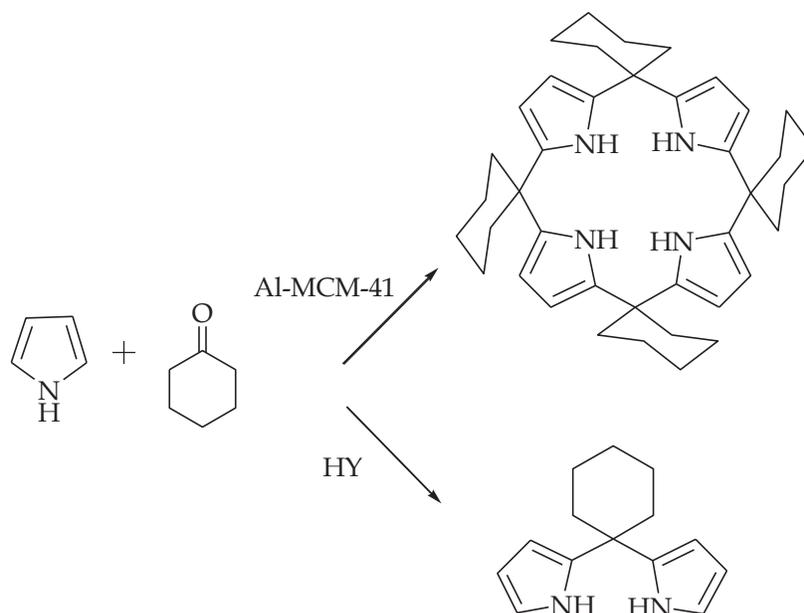


- a. Cetona/pirrol 1:2, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, etanol, temperatura ambiente 7 dias.
 b. Derivados de pirrol para la reacción en: a) etanol/acetona (1:1), ácido trifluoro acetic, temperatura ambiente.
 c. Derivados de pirrol para la reacción en a) etanol/acetona (1:1), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, temperatura ambiente 7 dias.

Esquema 2.1 Síntesis de meso-sustituyentes calix[4]pirrol y calix[6]pirrol

La incorporación de ácidos de Lewis de manera sistemática fue reportada por Radha Kishan en 2001 utilizando zeolitas con la selectividad para la obtención de los calix[4] pirroles.²⁸ (Esquema 2.2)

Para la zeolita Al-MCM-41 (30 Å diámetro de poro) se obtiene el calix[4]pirrol, el dímero lineal, trímero y tetrámero. La zeolita HY (aproximadamente 7,6 Å de diámetro de poro) produce principalmente el dímero lineal y productos no cíclicos. El rendimiento más alto obtenido para el calix[4]pirrol es de 70.3% y el rendimiento más alto para el dipirrol es de 62.7%.²⁸ (Tabla 2.1).



Esquema 2.2 Productos de reacción y síntesis selectiva de compuesto 8

Tabla 2.1 Rendimientos de varios calix[4]pirroles²⁸

Catalizador	Cetona	Tiempo (h)	Rendimiento de los productos (%)		
			Tetramero cíclico	Dímero lineal	Otros ^α
Al-MCM-41	Ciclohexanona	10	70.3	12.3	12.4
HY	Ciclohexanona	10	-	62.7	16.2
HZSM-5(30)	Ciclohexanona	10	10.7	53.0	5.9
SAPO-5	Ciclohexanona	10	-	11.6	4.4
Al-MCM-41	Ciclohexanona	10	64.7	11.6	20.8
Al-MCM-41	Ciclohexanona	20	62.7	7.5	7.3
Al-MCM-41	Ciclohexanona	72	26.7	4.3	15.7
Al-MCM-41	Ciclohexanona	120	8.3	27.4	23.7
Al-MCM-41	2-Metill ciclohexanona	10	5.1	46.0	21.3
Al-MCM-41	Acetona	10	70.3	33.8	12.4

^α incluye trímero y tetramero lineal

Para el año 2004 M. Radha Kishan amplía su estudio utilizando las mismas zeolitas con acetona, metil-etilcetona, 3-pentanona y ciclopentanona²⁹ (tabla 2.2).

Tabla 2.2 Síntesis de calix[4]pirroles²⁹

Catalizador	Cetona	Rendimiento de los productos (%)		
		Tetrámero cíclico	Dímero lineal	Otros ^α
Al-MCM-41	Acetona	67.5	3.1	21.8
HY	Acetona	-	58.5	14.0
HZSM-5(30)	Acetona	40.0	11.6	29.8
Al-MCM-41	Metil-etilcetona	34.8	8.7	4.5
Al-MCM-41	3-pentanona	10.1	62.1	4.8
Al-MCM-41	Ciclopentanona	62.7	4.3	7.3

^α incluye trímero y tetrámero lineal

Con este estudio es evidente que el aumento del número de carbonos y el factor estérico de la cetona reduce los rendimientos de los correspondientes calix[4]pirroles. Posteriormente el mismo Radha Kishan ³⁰ prepara diferentes zeolitas del tipo MCM-41 con diferentes metales incrementando el calix[4]pirrol, siendo con el cobalto y aluminio los rendimientos más elevados (Tabla 2.3).

Tabla 2.3 Efecto de la sustitución del metal en M-MCM-41 en la síntesis de las meso-octametilcalix[4]pirrol³⁰

M-MCM-41	Rendimiento de los productos (%)		
	Tetrámero cíclico	Dímero lineal	Otros ^α
Al	67.5	3.1	21.8
Ti	51.1	28.2	18.4
Cr	42.7	42.6	13.9
Mn	47.6	37.9	13.8
Fe	45.5	31.9	22.2
Co	95.6	1.7	2.7
Ni	36.9	50.3	12.7
Cu	30.1	49.8	19.5
Zn	33.4	14.4	51.3
Zr	45.7	39.6	14.3
Nb	46.3	35.9	17.6

^α incluye trímero y tetrámero lineal

Así mismo se encontró que el disolvente influía en el curso de la reacción obteniendo principalmente calix[4]pirrol en presencia de acetona y acetonitrilo (84.1 y 83.7% respectivamente) y dipirrol en presencia de metanol (50.9 %).³⁰ (Tabla 2.4).

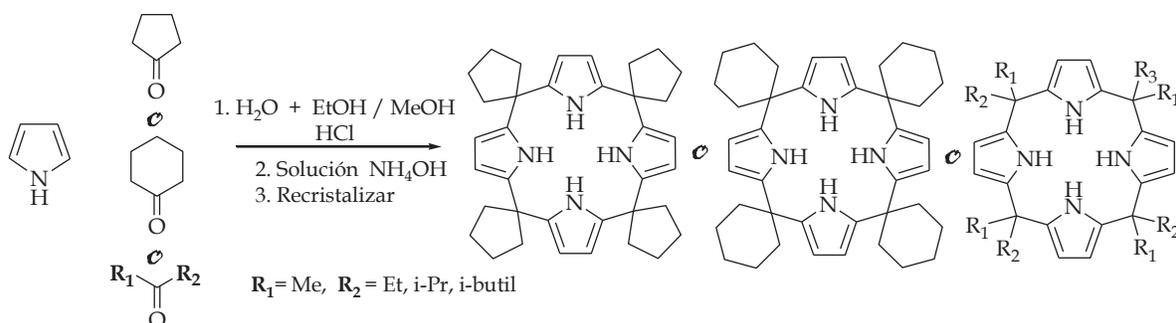
Tabla 2.4 Efecto del disolvente en la síntesis de compuesto 8³⁰

Disolvente	Rendimiento de los productos (%)		
	Tetrámero cíclico	Dímero lineal	Otros ^a
DCM	67.5	3.1	21.8
CH ₃ Cl	45.7	28.3	25.4
CCl ₄	53.2	16.3	25.6
Metanol	33.4	50.9	12.9
Etanol	28.3	39.2	29.1
Acetonitrilo	84.1	1.7	11.9
Acetona	83.7	1.3	15.0

Catalizador Al-MCM-41 ; tiempo de reacción 20 h; ^a incluye trímero y tetrámero lineal

Cabe señalar que los tiempos de reacción pueden alcanzar hasta 20 horas y algunas son llevadas a reflujo.

Para el año 2006, se publica un método, “ecológicamente amigable” que los autores pretenden que tenga uso industrial, en donde el producto se obtiene mediante recristalización.³¹ (Esquema 2.3).



Esquema 2.3 Síntesis de calix[4]pirrol con meso-sustituyentes cíclicos y acíclicos

El tiempo de reacción se reduce considerablemente aunque se utiliza un exceso de disolventes y catálisis homogénea.

Según la metodología sintética propuesta por Dey para esta síntesis el agua, pirrol y cetonas fueron previamente destiladas, se utiliza como medio de reacción una mezcla de agua:etanol o metanol, en proporción 1:1. Como catalizador el HCl concentrado, las reacciones se realizan a temperatura ambiente con excepción de las cetonas que tienen impedimento estérico, en las cuales se utilizaron condiciones de reflujo. El crudo de reacción es lavado con agua (3 x 50), y posteriormente con 10 ml de solución de hidróxido de amonio 1M, seguido de etanol (2 x 25) para eliminar las trazas de ácido y cualquier resto de los reactivos y finalmente es recristalizado por disolución en acetona caliente seguido de la adición de metanol, se coloca en refrigeración y una vez formados los cristales se lavan con metanol.³¹ (tabla 2.5).

Tabla 2.5 Síntesis de calix[4]pirroles, métodos de recristalización, rendimientos.³¹

Cetona	Tiempo (h)	Recristalización	Rendimientos (%)
Ciclohexanona	0.5	Acetona/metanol (1:2)	95
Ciclopentanona	1.0	Acetona/metanol/agua (1:1:2)	87
Metil-etilcetona	2.0	Metanol/agua (1:2)	82
Isopropil-metilcetona	3.0	Acetona/agua (1:2)	62
Isobutil-metilcetona	4.0	Acetona/metanol/agua (1:1:2)	58

2.2 Uso de bismuto como catalizador en síntesis orgánica

La palabra de bismuto se deriva de la palabra alemana Weissmuth o sustancia blanca. Bismuto es el elemento 83 en la tabla periódica con una masa atómica de 208.980 y es el elemento más pesado estable en la tabla periódica. (esquema 2.4).

El diagrama muestra una versión simplificada de la tabla periódica. Un recuadro negro resalta el elemento Bismuto (Bi) en la sexta fila y décimo séptima columna. Dentro de este recuadro se especifica el número atómico 83, el símbolo Bi, el nombre Bismuto y la masa atómica 208.98040. El resto de la tabla periódica está representado por una estructura de celdas vacías que indica la disposición general de los elementos.

Esquema 2.4 Tabla periódica

Aunque el bismuto es un elemento relativamente inusual, su abundancia en la corteza terrestre es grande y se obtiene como subproducto del refinado de cobre (Cu), plomo (Pb) y estaño (Sn). A pesar de su condición de metal pesado es considerado seguro, ya que no es tóxico ni carcinogénico (para sus características químicas, físicas y toxicológicas ver anexo 3).

Este metal pertenece al bloque p, se parece químicamente a los elementos que le preceden en el grupo, como el arsénico, antimonio, plomo y estaño pero estos son altamente tóxicos y cuyo uso plantea peligros ambientales. El bismuto y sus compuestos son inofensivos y han sido utilizados en medicamentos por más de cuatrocientos años. En la actualidad se encuentra dentro de uno de los medicamentos mas comercializados como subsalicilato (pepto bismol) empleado en el tratamiento de trastornos gástricos. El bismuto tiene una configuración electrónica de $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^3$, y debido al débil blindaje de los electrones 4f (lantánido), los compuestos de bismuto (III) se consideran ácidos de Lewis.

Con el aumento de las preocupaciones ambientales y la necesidad de "reactivos verdes", el interés de bismuto y sus compuestos se ha incrementado enormemente en la última década. Varios artículos de revisión y una monografía se han centrado en las aplicaciones de bismuto y sus compuestos orgánicos en síntesis.³²⁻³⁵

El bismuto se ha utilizado como un catalizador, con excelentes resultados, en muchos tipos de reacciones orgánicas, incluyendo oxidaciones, la eliminación de grupos y también para síntesis que implica reacciones carbono-carbono y carbono-heteroátomo así como en reducciones y reordenamientos.¹⁹

Hasta este momento no se tiene conocimiento de algún reporte que describiera la síntesis de calix[4]pirrol utilizando sales de bismuto como catalizadores, por lo que en el presente estudio se describe dicho procedimiento

como un método novedoso en condiciones suaves de reacción y que abre la puerta a la síntesis verde de estos macrociclos.

3. Hipótesis

Los calix[4]pirroles pueden obtenerse de la condensación directa de pirrol y cetonas catalizada por ácidos de Lewis.

4. Objetivo

4.1 Objetivo general

Obtener una síntesis eficiente de calix[4]pirroles con ácidos de Lewis en condiciones suaves de reacción y ambientalmente amigables.

4.2 Objetivos particulares

1. Explorar la síntesis de calix[4]pirroles con diferentes sales de bismuto, mediante la condensación directa de pirrol y cetonas.

2. Explorar la síntesis de calix[4]pirroles con diversos ácidos de Lewis, mediante la condensación directa de pirrol y cetonas.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de RMN ^1H se obtuvieron con un equipo Varian Mercury Plus de 200 MHz y/o 400 MHz utilizándose CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos están dados en partes por millón. Todos los reactivos utilizados son de la marca Sigma-Aldrich. El pirrol y las cetonas no fueron destilados antes de su uso. Las reacciones se hicieron a temperatura ambiente y otras en horno de microondas doméstico marca LG (modelo MS-0746T) de 950 Watts, frecuencia de 2450 MHz y capacidad de 0.7 ft³. Todas las purificaciones fueron realizadas por cromatografía en columna utilizando sílice de 70-230 mesh marca aldrich.

5.1 Síntesis de calix[4]pirroles a temperatura ambiente

Se coloca 1 eq de pirrol, 1 eq de cetona en 5 ml de CH_2Cl_2 , esta mezcla se coloca en agitación a temperatura ambiente, se adiciona 0.25 eq de la respectiva sal de bismuto. La reacción se monitorea por TLC y se detiene con la aparición de subproductos. Al finalizar la reacción, el catalizador se elimina por filtración y se lava con CH_2Cl_2 , el filtrado se evapora a temperatura ambiente. Los componentes del crudo se separan por cromatografía en columna utilizando sílica y como eluyente Hexano:AcOEt. (para los compuestos **3** y **4** 85:15, y para los compuestos **5-9** 95:5). Para las reacciones en las que se utiliza la cetona como disolvente se coloca 1 eq de pirrol en 3 ml de la cetona esta mezcla se coloca en agitación se agrega 0.25

eq de la respectiva sal de bismuto, el resto del procedimiento se sigue como se describe anteriormente.

Los datos espectroscópicos de estos compuestos coinciden con los descritos en la literatura y se resumen en la tabla 5.1 .

Tabla 5.1. Datos de resonancia

Compuesto	Desplazamientos			
	NH	α H	β H	R
3	7.11 (s,4H)	-	5.87-5.89 (d,8H)	1.50 (s, 24H. -CH ₃)
4	7.08 (s, 4H)	-	5.9 (d, 8H)	1.76-1.19 (q, 16H, CH ₂ -) 0.57-0.60 (t, H,H, 24H, -CH ₃)
5	7.05 (m,4H)	-	5.75-5.90 (d, 8H)	7.05-7.45 (m, 20H, fenil) 1.90 (s, 12H, -CH ₃)
7	7.11 (s, 4H)	-	5.89-5.90 (d, 8H)	1.98-2.02 (m, 16H, ciclopentil) 1.66-1.70 (m, 16H, ciclopentil)
8	7.05 (s, 4H)	-	5.89-5.90 (d, 8H)	1.90-1.92 (m, 16H, ciclohexil) 1.40-1.48 (m, 24H, ciclohexil)
9	6.92 (s, 4H)	-	5.74-6.22 (m, 8H)	1.21-2.18 (m, 36H, ciclohexil) 0.88-0.98 (d, 12H, -CH ₃)
10	7.72 (s, 2H)	6.59-6.64 (d,2H)	6.08-6.17 (m, 4H)	2.06-2.12 (m, 4H ciclohexil) 1.48-1.64 (m, 6H ciclohexil)
11	7.73 (s, 2H)	6.06-6.62 (d,2H)	6.11-6.14 (m, 4H)	1.63 (s, 24H, -CH ₃)
12	7.93 (s, 2H)	6.73 (s, 2H)	6.15 (m, 2H) 5.94 (s, 2H)	7.25 (m, 6H, fenil) 7.10 (m, 4H, fenil)

5.2 Síntesis de dipirrol 10 en horno de microondas

Se colocan en un tubo de tapa de rosca 1 equivalente de pirrol en 1 ml de CH₂Cl₂ , 0.12 eq de ciclohexanona, 0.25 eq del catalizador, se cierra el tubo y se coloca en microondas a una potencia del 100%, por lapsos de 5 s dejándolo reposar 5 s entre cada exposición hasta alcanzar un total de 15 s de exposición efectiva a las microondas. Concluido el tiempo de la reacción el catalizador se remueve por

filtración y se lava con CH_2Cl_2 , el filtrado se concentra a temperatura ambiente. Los componentes del crudo se separan por cromatografía en columna utilizando sílica y como eluyente Hexano:AcOEt. Los datos espectroscópicos de este compuesto concuerdan con los descritos en la literatura. RMN ^1H : (200 MHz, CDCl_3) δ =1.36-1.65 (m, 6H, ciclohexil), 1.95-2.12 (m, 4H, ciclohexil), 6.01-6.12 (m, 4H, βH -pirrol), 6.45 (d, 2H, αH -pirrol), 7.32-7.68 (br. s, 2H, NH-pirrol).

5.3 Reacciones de descomposición del compuesto 8 por microondas.

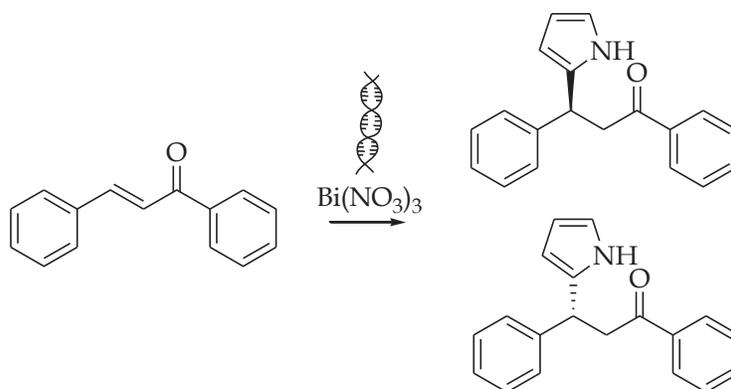
Se colocan en un tubo de tapa de rosca 0.25 eq del compuesto 8 en 1 ml de CH_2Cl_2 , se agregan 1 eq de pirrol y 0.25 del catalizador correspondiente ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Bi}(\text{TfO})_3$, BiCl_3 , BiF_3 , $\text{Bi}(\text{AcOET})_3$, BiI_3 , VCl_3 , ZnCl_2 , InCl_3 , CuCl_2 , AlCl_3 , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, HCl). Se cierra el tubo y se coloca en microondas a una potencia del 100%, por lapsos de 5 s dejándolo reposar 5 s entre cada exposición hasta alcanzar 90 s de exposición efectiva a las microondas. Concluido el tiempo de reacción el catalizador se remueve por filtración y se lava con CH_2Cl_2 , el filtrado se concentra a temperatura ambiente.

5.4 Complejos de pirrol con las sales de bismuto a temperatura ambiente

Se colocan en un tubo 3 eq de pirrol en 1.5 ml de CDCl_3 , se adiciona 1 eq de la respectiva sal de bismuto, la mezcla se somete a agitación por 1 hora. Concluido el tiempo de reacción el catalizador se remueve por filtración. Al filtrado se le realiza RMN ^{13}C .

6. Discusión de resultados

En nuestro grupo de trabajo, una de las líneas de investigación es la reactividad del DNA. Dentro de lo cual se pretendió estudiar la estereoselectividad de la adición de pirrol a cetonas α - β -insaturadas (particularmente chalcona) mediante una reacción de adición 1-4 utilizando DNA como inductor quiral y $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ como catalizador. (Esquema 6.1)



Esquema 6. 1. Reacción de adición 1-4 utilizando DNA como inductor quiral y $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ como catalizador.

La reacción se llevó a cabo en las siguientes condiciones, 1 eq de chalcona, pirrol y cetona, 0.25 eq de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ en 5 ml de DCM la mezcla se coloca en agitación por 12 horas a temperatura ambiente. Cuando se coloca la acetona como disolvente se utilizan 5 ml en lugar del DCM.

Se utilizaron tres disolventes en diferentes ensayos que fueron DMSO, DCM y acetona. Con DMSO no hubo formación de productos, con el DCM se formaron los compuesto **1** y **2**, y con la acetona se obtuvieron 4 productos que fueron el

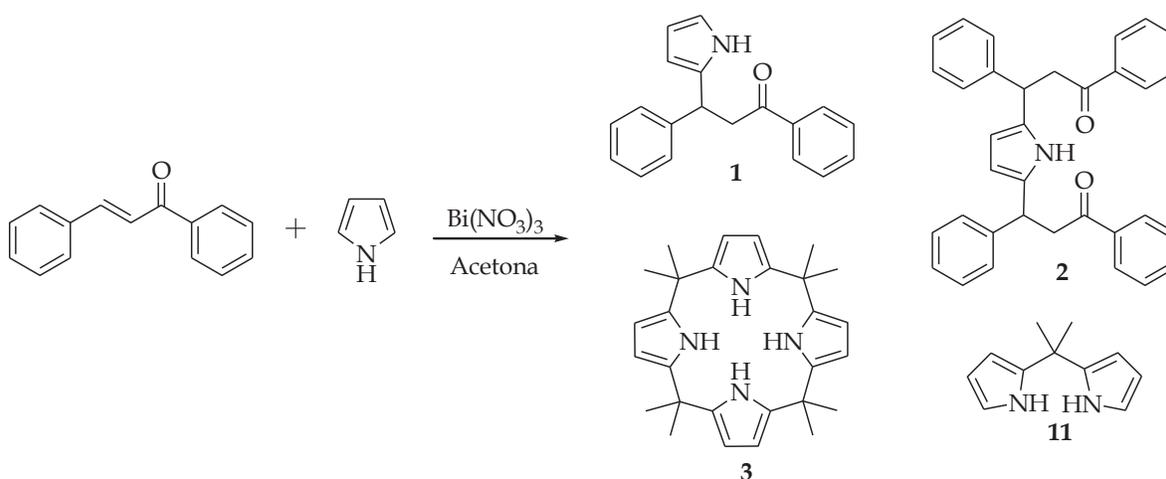
monómero y dímero de chalcona (compuesto **1** y **2**), *meso*-octametilcalix[4]pirrol y dimetildipirrol (compuesto **3** y **11** respectivamente). (Tabla 6.1)

Tabla 6.1. Productos obtenidos de la reacción de adición 1-4 en diferentes condiciones de reacción

Disolvente	DNA/Bi(NO ₃) ₃	Bi(NO ₃) ₃	Sin Bi(NO ₃) ₃
DMSO	Ningún compuesto	Ningún compuesto	Ningún compuesto
DCM	1 y 2	1 y 2	Ningún compuesto
Acetona	1, 2, 3 y 11	1, 2, 3 y 11	Ningún compuesto

Cuando la reacción se realizó con chalcona en DCM en ausencia de DNA se obtuvieron los compuesto **1** y **2**. Cuando se realizó en ausencia del catalizador Bi(NO₃)₃ no hubo formación de productos. (Tabla 6.1)

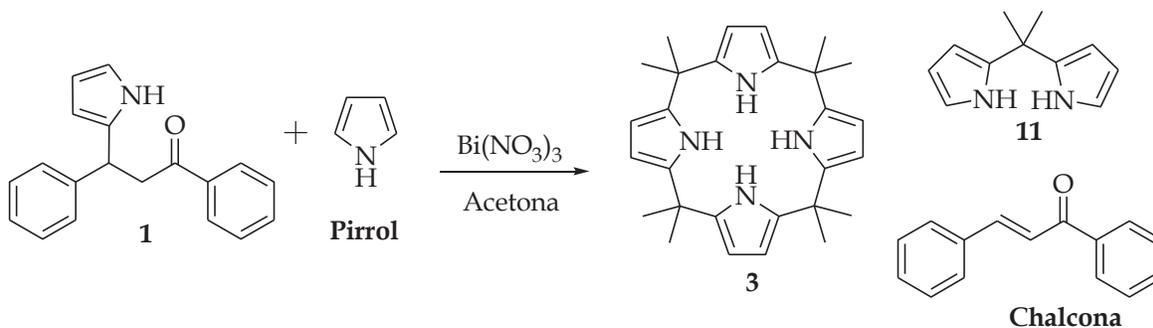
La reacción que se llevó a cabo en acetona como disolvente sin DNA dio lugar a los productos **1**, **2**, **3** y **11**, por lo que se decidió estudiarla ya que no había reportes metodológicos de la obtención de calix[4]pirroles mediante catálisis heterogéneas con ácidos de Lewis. (Esquema 6.2)



Esquema 6.2. Reacción de adición 1-4 utilizando con Bi(NO₃)₃ como catalizador.

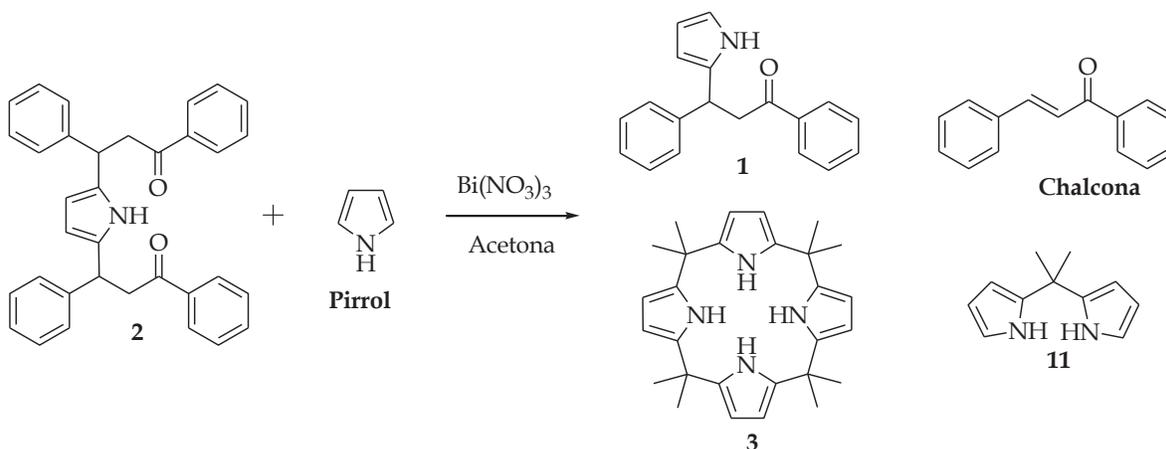
Primeramente, considerando la posibilidad de que los compuestos **1** y **2** bajo estas condiciones podrían ser intermediarios en la formación de los compuestos **3** y **11**, se realizaron dos experimentos.

Al compuesto **1** previamente purificado y disuelto en acetona se le agrego pirrol, sin observarse cambio alguno por cromatografía en placa fina, sin embargo, al adicionarle $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ se apreció que se liberaba la chalcona y se formaba el compuesto **3** y **11**, esto confirmó que el compuesto **1** en estas condiciones de reacción si es un intermediario que lleva a los productos **3** y **11**. (Esquema 6. 3)



Esquema 6. 3. Compuesto 1 en presencia de pirrol y $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ como catalizador.

Con el compuesto **2** se procedió de la misma manera que con el compuesto **1** (Esquema 6.4), observándose asimismo formación de productos aunque de manera más lenta.

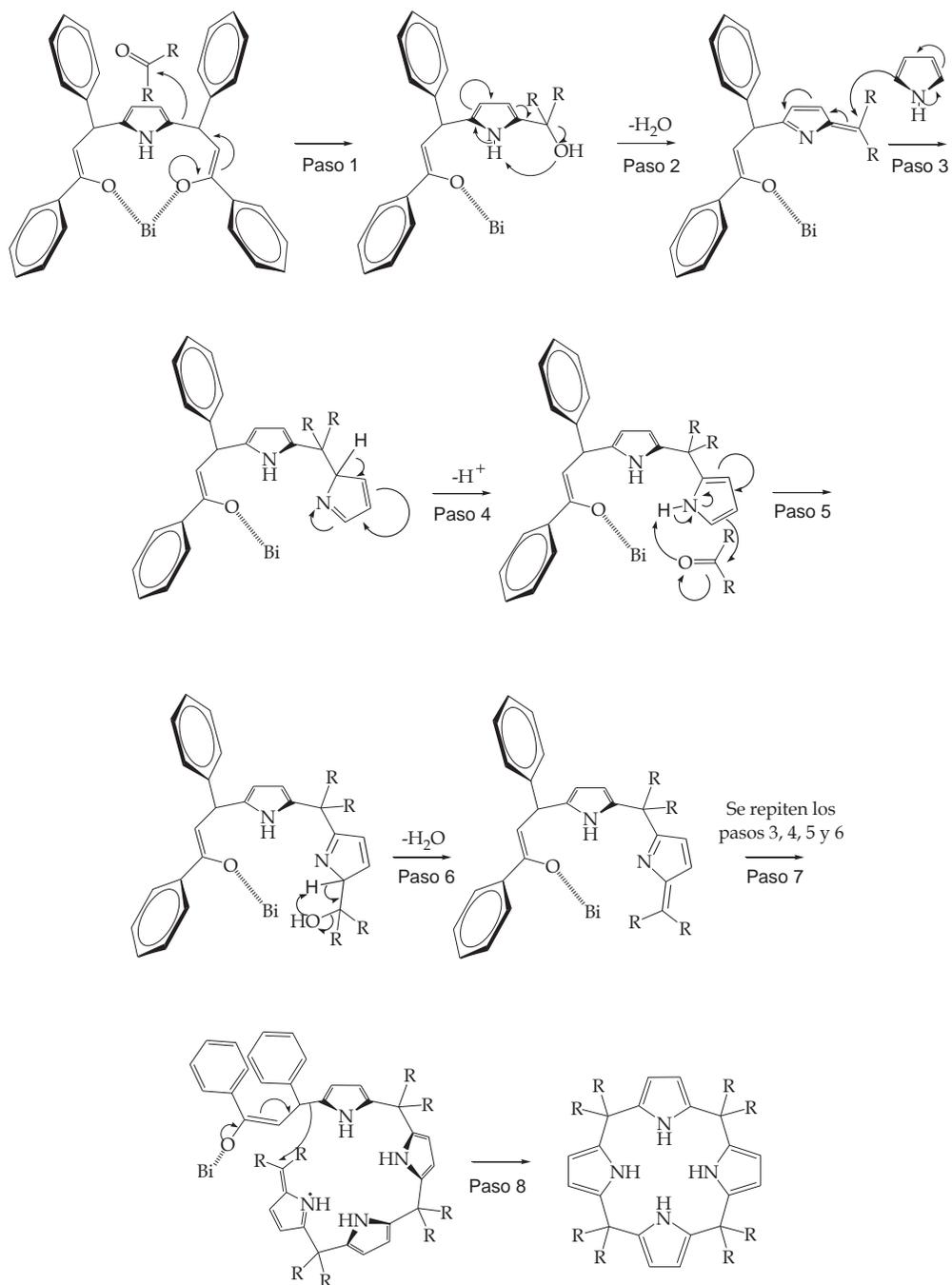


Esquema 6. 4. Compuesto 2 en presencia de pirrol y $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ como catalizador.

Con los resultados obtenidos hasta ese momento, una propuesta del mecanismo de reacción bajo estas condiciones fue que el dímero de la chalcona (compuesto **2**) era intermediario para la formación del calix[4]pirrol (Esquema 6. 5).

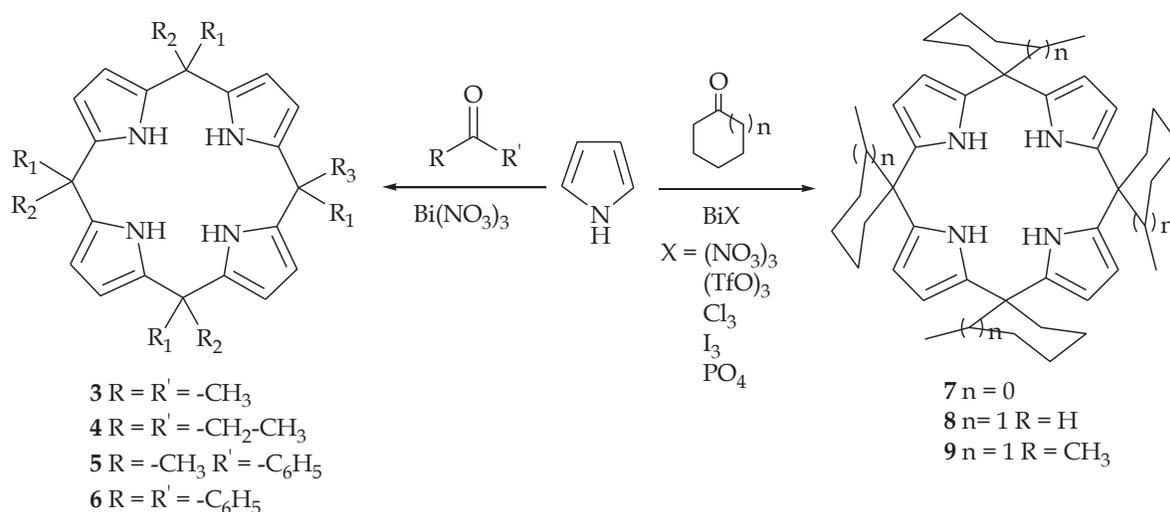
Así, se propone que el bismuto interactúa con el oxígeno de la cetona, promoviendo una reacción retro-Michael liberando a una de las chalconas y activando al pirrol para que este reaccione con la cetona mediante una reacción típica de adición a carbonilos. Este paso puede ser concertado o bien iónico. Posteriormente a una deshidratación del alcohol y deslocalizando la carga sobre un doble enlace exocíclico, el nitrógeno recupera en el pirrol no aromático, al no ser aromático tiende a recuperar la aromaticidad y con un segundo equivalente de pirrol se lleva a cabo un ataque nucleofílico sobre del carbono proveniente de otra cetona repitiéndose este proceso por cuatro ocasiones, liberando en el último paso a la segunda chalcona al igual que en el primer paso propuesto cuando se trataba del dímero original, para finalmente obtener el calix[4]pirrol. Una dato interesante

que apoya la propuesta de este mecanismo es la recuperación de la chalcona en su forma *cis*, siendo que en la reacción se utiliza *trans*-chalcona pura.



Esquema 6. 5. Propuesta mecanística del Calix[4]pirrol a partir del compuesto 2

Aunque el uso de chalcona resulta interesante para subsecuentes estudios, se decidió abordar la reacción sin dicho compuesto con la finalidad de buscar condiciones óptimas para la obtención del macrociclo. Así, en ausencia de chalcona solo se obtiene el compuesto **3**, lo que indica que se pueden obtener los calix[4]pirroles mediante un método directo, a través de una reacción limpia y con mejores rendimientos ya que el rendimiento del compuesto **3** en presencia de chalcona es del 59% y cuando se realiza en su ausencia el rendimiento mejora considerablemente a 79%. En ambas reacciones se utilizó la cetona como disolvente y los rendimientos se obtuvieron después de purificar. Este primer estudio abrió la posibilidad de ampliarse a un método general por lo que se decidió probar la reacción frente a diferentes cetonas haciendo variaciones en las sales de bismuto, utilizando la cetona como disolvente y como reactivo (Esquema 6. 6).



Esquema 6.6. Síntesis de calix[4]pirroles

Los resultados de la condensación se describen adelante y fue realizada con benzofenona, acetofenona, acetona, 3-pentanona, ciclopentanona, ciclohexanona y 3-metilciclohexanona.

La benzofenona no reaccionó para dar el correspondiente meso-octafenilcalix[4]pirrol **6**, y en su lugar el compuesto obtenido fue el difenildipirrol **12**; este comportamiento es similar al descrito en otros reportes donde el dipirrol es el único producto después de varios días de reacción. En cierta medida, el resultado era esperado pues el carbonilo se encuentra conjugado y los efectos estéricos por parte de dos fenilos es fuerte.

La acetofenona en cambio dio un rendimiento del 33% de **5**; esta reacción fue muy lenta y duro 120 h obteniéndose la mezcla de isómeros $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$, $\alpha,\alpha,\beta,\beta$. α,β α β $\alpha,\alpha,\alpha,\beta$. A pesar de ser un rendimiento relativamente bajo, se mejoró con respecto al reportado que es del 5% con un tiempo de reacción de 20 h y en presencia de HCl. Cabe mencionar que es el único reporte anterior con respecto a la obtención de este calix[4]pirrol y que menciona datos espectroscópicos para únicamente uno de los isómeros después de ser recristalizado, en donde seguramente hubo pérdida de los otros o bien fueron ignorados.³⁸

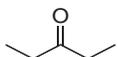
Por otra parte, las variables manejadas en la condensación de acetona con pirrol, para la obtención del correspondiente calix[4]pirroles como son el tiempo de reacción, cantidad de cetona y disolvente, dejan claro que las mejores condiciones

son con la acetona como reactivo, CH₂Cl₂ como disolvente y 5 h de reacción. Aun así, no se superó el rendimiento reportado que es del 95%,³⁰ sin embargo, se redujo considerablemente el tiempo de reacción, de 10 a 5h y las condiciones de reacción fueron más suaves pues no se utilizó reflujo.⁴¹

La condensación de la 3-pentanona también fue optimizada con respecto al reporte de 10% con 10 h de reacción a reflujo,⁷ contra el 87% aunque en 120 h pero a temperatura ambiente que nosotros obtuvimos.⁴¹

Este dato, aunado al mayor rendimiento en la obtención de **8** con respecto a **9** (del 94 y 76% respectivamente) deja claro que el rendimiento depende del impedimento estérico (comparando el ensayo 1 y 5 de la tabla 6.2 y los ensayos 17 y 29 de la tabla 6. 2).

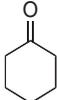
Tabla 6.2. Reacción, tiempos y rendimientos de la entrada 1 y 5

Ensayo	Cat. ^a	Disolvente	Cetona	Tiempo de reacción (h) ^b	Rendimiento % ^c	Comp. [ref.]
1	Bi(NO ₃) ₃	Acetona		1	60	3 [3, 29, 30]
5	Bi(NO ₃) ₃	3-pentanona		1	0	4 [29,36]

^a. Todos los ensayos fueron hechos con 1 eq de pirrol y 0.25 eq de la sal de bismuto a temperatura ambiente. ^b. todas las reacciones se pararon cuando aparecían subproductos. ^c. los rendimientos son después de purificación

Cuando se comparan las condiciones de reacción para los ensayos 1 y 5, tabla 6.2. (con tiempo de reacción igual y la cetona como disolvente) se aprecia que en el caso del ensayo 1 el rendimiento es del 60% para el compuesto y para el experimento 5 no hay formación de productos. Esto se debe seguramente al impedimento estérico que presentan los dos etilos con respecto al de dos metilos.

Tabla 6. 3. Reacción, tiempos y rendimientos de las entrada 17 y 19

Ensayo	Cat. ^a	Disolvente	Cetona	Tiempo de reacción (h) ^b	Rendimiento % ^c	Comp. [ref.]
17	Bi(NO ₃) ₃	Ciclohexanona		0.5	93	8 [9, 28, 31, 39]
29	Bi(NO ₃) ₃	2-Metil ciclohexanona		1	76	9 [39]

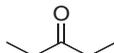
^a. Todos los ensayos fueron hechos con 1 eq de pirrol y 0.25 eq de la sal de bismuto a temperatura ambiente. ^b. todas las reacciones se pararon cuando aparecían subproductos. ^c. los rendimientos son después de purificación

El tiempo de reacción para el ensayo 17 es de 0.5 h con un rendimiento del 93% y para el ensayo 29 el tiempo de reacción es de 1 h, tabla 6.3. No fue conveniente comparar en 1 hora pues al dejarla más de 30 minutos se observa la formación de subproductos como polímeros, pero aun así se aprecia nuevamente que el impedimento estérico influye en el rendimiento.

El tiempo de reacción también afecta el rendimiento, cuando se mantiene en agitación por muchas horas se forman subproductos insolubles y las reacciones tienden a dar lugar a productos de polimerización, lo cual además hace la

purificación más complicada pues el crudo de reacción es viscoso. Otra observación interesante es que cuando la cetona se utiliza como disolvente los rendimientos son más elevados (Tabla 6.4). Esto resulta contrario a lo esperado pues se ha reportado que la formación de los macro ciclos se lleva a cabo en condiciones altamente diluidas. Este dato abre la posibilidad de pensar que el bismuto se comporta como plantilla en la reacción.

Tabla 6.4. Comparación de los rendimientos cuando se utiliza la cetona como disolvente.

Ensayo	Cat. ^a	Disolvente	Cetona	Tiempo de reacción (h) ^b	Rendimiento % ^c	Comp. [ref.]
2 3	Bi(NO ₃) ₃	Acetona CH ₂ Cl ₂		1 1	60 39	3 [3, 29, 30]
6 9	Bi(NO ₃) ₃	3-pentanona CH ₂ Cl ₂		24 24	65 20	4 [29,36]
17 18	Bi(NO ₃) ₃	Ciclohexanona CH ₂ Cl ₂		0.5 5	93 64	8 [9, 28, 31, 39]
29 30	Bi(NO ₃) ₃	2-Metil ciclohexanona CH ₂ Cl ₂		1 1	76 69	9 [39]

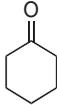
^a. Todos los ensayos fueron hechos con 1 eq de pirrol y 0.25 eq de la sal de bismuto a temperatura ambiente. ^b. todas las reacciones se pararon cuando aparecían subproductos. ^c. los rendimientos son después de purificación

Puesto que la ciclohexanona dio lugar a una de las reacciones más limpias en tiempo relativamente corto y con mejor rendimiento, se decidió probar su condensación catalizada con diferentes sales de bismuto (Tabla 6. 5) que presentan

diferentes geometrías: tetraédrica, (fostato y triflato), esférica, (cloruro, ioduro), y plana (nitrato).

Los rendimientos variaron en el orden de $\text{TfO}^{-1} > \text{NO}_3^{-1} > \text{Cl}^{-1} > \text{I}^{-1} > \text{PO}_4^{-3}$. Asimismo, se observó que la geometría del catalizador no influye en los rendimientos, también se observó el efecto de la cetona como disolvente, encontrándose que los rendimientos son más elevados que cuando se adiciona estequiométricamente.

Tabla 6.5. Reacción, tiempos y rendimientos de la síntesis del compuesto 8 con diferentes sales de bismuto

Ensayo	Cat. ^a	Disolvente	Cetona	Tiempo de reacción (h) ^b	Rendimiento % ^c	Comp. [ref.]
17	Bi(NO ₃) ₃	Ciclohexanona		0.5	93	8 [9, 28, 31, 39]
18		CH ₂ Cl ₂		5	64	
19	Bi(TfO) ₃	Ciclohexanona		1	94	
20		CH ₂ Cl ₂		5	33	
21	BiCl ₃	Ciclohexanona		4	76	
22		CH ₂ Cl ₂		5	30	
23	BiI ₃	Ciclohexanona		0.5	45	
24		CH ₂ Cl ₂		5	10	
25	BiPO ₄	Ciclohexanona		5	0	
26		Ciclohexanona		48	40	
27		CH ₂ Cl ₂	5	0		
28		CH ₂ Cl ₂	48	5		

^a Todos los ensayos fueron hechas con 1 eq de pirrol y 0.25 eq de la sal de bismuto a temperatura ambiente. ^b todas las reacciones se pararon cuando aparecían subproductos. ^c los rendimientos son después de purificación.

Todos los resultados se resumen en la tabla 6. 6.

Hasta el momento se ha descrito la reacción a temperatura ambiente; sin embargo, una pregunta interesante es si la reacción puede ser optimizada aun más variando algunas condiciones. Por lo general una variable o en las condiciones de

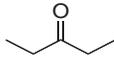
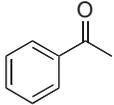
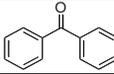
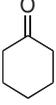
reacción inmediata es el cambio de temperatura. Cabe recordar que al formarse un macrociclo, la entropía juega un papel fundamental, es decir, la energía libre de Gibbs se puede ver afectada pues varios componentes se tienen que encontrar en la geometría adecuada disminuyendo el factor entrópico mismo que se ve modificada por el calor. Sin embargo, cabe explorar la reacción con la finalidad de tener certeza del efecto de la temperatura.

Cuando se aplicó calor directo se confirmó esta premisa pues se obtuvieron productos poliméricos difíciles de purificar, sin embargo, también cabía explorar el uso de microondas. En lo que respecta a esta última, es importante mencionar que puede haber efecto no solamente térmico sino cuántico.

Asimismo, el uso de microondas ha tenido un auge impresionante en los últimos años dentro de la síntesis orgánica y se consideró, en la presente tesis, que sería útil aportar información de ella en la síntesis de calix[4]pirroles pues aunado al uso de catálisis heterogénea con sales de bismuto puede dar inicio a un estudio serio que responda a las tendencias actuales de métodos sintéticos ecológicamente amigables.

Los ensayos se realizaron variando la potencia de un horno doméstico (10, 30, 60, 90 y 100%). Se tomó de referencia el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, utilizando 1eq de pirrol, 1 eq de cetona y 0.25 eq catalizador con un tiempo de 15 s con los resultados obtenidos por RMN ^1H se determinó la proporción de productos: calix[4]pirrol y de dipirrol; los resultados se muestran en la tabla 6.7.

Tabla 6. 6. Reacción, tiempos y rendimientos de la síntesis de los compuestos 3-9

Ensayo	Cat. ^a	Disolvente	Cetona	Tiempo de reacción (h) ^b	Rendimiento % ^c	Rendimiento Ref. % ^d [ref]	Comp. [ref.]
1	Bi(NO ₃) ₃	Acetona		1	60	95 ^f [30]	3 [3, 29, 30]
2		Acetona		1.5	79		
3		CH ₂ Cl ₂		1	39		
4		CH ₂ Cl ₂		5	93		
5	Bi(NO ₃) ₃	3-pentanona		1	0	10g [29]	4 [29,36]
6		3-pentanona		24	65		
7		3-pentanona		120	87		
8		CH ₂ Cl ₂		1	0		
9		CH ₂ Cl ₂		24	20		
10	CH ₂ Cl ₂	120	26				
11	Bi(NO ₃) ₃	Acetofenona		5	0	5 ^h [38]	5 [26, 37, 38]
12		CH ₂ Cl ₂		5	0		
13		CH ₂ Cl ₂		120	33		
14	Bi(NO ₃) ₃	CH ₂ Cl ₂		120	0	- ^e	6 ^e
15	Bi(NO ₃) ₃	Ciclopentanona		1	80	87 ⁱ [31]	7 [29, 31, 38]
16		CH ₂ Cl ₂		5	26		
17	Bi(NO ₃) ₃	Ciclohexanona		0.5	93	95 ⁱ [31]	8 [9, 28, 31, 39]
18		CH ₂ Cl ₂		5	64		
19	Bi(TfO) ₃	Ciclohexanona		1	94		
20		CH ₂ Cl ₂		5	33		
21	BiCl ₃	Ciclohexanona		4	76		
22		CH ₂ Cl ₂		5	30		
23	BiI ₃	Ciclohexanona		0.5	45		
24		CH ₂ Cl ₂		5	10		
25	BiPO ₄	Ciclohexanona		5	0		
26		Ciclohexanona		48	40		
27		CH ₂ Cl ₂	5	0			
28		CH ₂ Cl ₂	48	5			
29	Bi(NO ₃) ₃	2-Me-C ₆ H ₉ O		1	76	5g [39]	9 [39]
30		CH ₂ Cl ₂		1	69		

^a. Todos los ensayos fueron hechos con 1 eq de pirrol y 0.25 eq de la sal de bismuto a temperatura ambiente. ^b. todas las reacciones se pararon cuando aparecían subproductos. ^c. los rendimientos son después de purificación. ^d. Maximo rendimiento reportado en la literatura, condiciones de reacción. ^e ningún reporte encontrado en la literatura. ^f Co-MCM-41 como catalizador, CH₂Cl₂, 10 h, reflujo. ^g Al-MCM-41 como catalizador, CH₂Cl₂, 10 h, reflujo. ^h. HCl, temperatura ambiente, 20 h. ⁱH₂O/MeOH, HCl, temperatura ambiente, 1h.

Con estos resultados se observó que la mejor potencia para obtener el dipirrol es al 100% durante 15 s. Cuando se hizo la variación en el tiempo de reacción se observó que el mejor tiempo es de 15 s al 100% de la potencia tabla 6. 8. Cabe resaltar que el tiempo considerado de reacción no es continuo sino por lapsos de 5 s esto se debe a la actividad exotérmica de la reacción.

Tabla 6. 7. Variación de la potencia

% Potencia	Proporción de productos por RMN ¹ H		
	Dipirrol	Calix[4]pirrol	Conversión de Pirrol
10	42.35	13.44	55.49
30	48.46	14.86	63.32
60	19.20	0	19.20 ^a
90	22.4	0	22.4 ^a
100	55.83	21.02	76.86

Reacciones con eq 1:1 pirrol ciclohexanona, 0.25 eq catalizador. ^a se encontraron problemas en la reproducibilidad.

Tabla 6. 8. Variación en el tiempo de reacción

Tiempo (s)	Proporción de productos por RMN ¹ H		
	Dipirrol	Calix[4]pirrol	Conversión de Pirrol
15	49	38	87
30	46	27	73
60	44	24	68
90	40	20	60

Reacciones al 100% de la potencia del horno. Reacciones con eq 1:1 pirrol ciclohexanona, 0.25 eq catalizador. Los tiempos son por lapsos de 5 s dejándolo reposar 5 s entre cada exposición hasta alcanzar el tiempo señalado en cada caso.

Conforme se aumenta el tiempo se observa que disminuye la cantidad de dipirrol también disminuye la de calix[4]pirrol. Una vez obtenida la potencia ideal

que fue 100%, se hicieron experimentos variando los equivalentes de ciclohexanona, tabla 6. 9.

Tabla 6. 9. Variación de los equivalentes de cetona

Equivalentes Pirrol:ciclohexanona	Proporción de productos por RMN ¹ H (%)			Conversión de pirrol (%)
	Dipirrol	Calix[4]pirrol	Otros ^a	
1:0.12	49	37	0	86.09
1:0.25	37	40	0	77
1:0.5	21	69	0	90.03
1:1	0	100	0	100
1:2	0	44	66	100
1:4	0	48	52	100
1:8	0	32	68	100

Reacciones al 100% de la potencia del horno. Los tiempos son por lapsos de 5 s dejándolo reposar 5 s hasta alcanzar los 15 s de exposición efectiva a las microondas. ^a incluye productos no identificado, posiblemente productos lineales.

Cuando aumenta la cantidad de equivalentes de ciclohexanona, la cantidad de dipirrol libre posterior a la reacción disminuye y se favorece, en cambio, la formación del calix[4]pirrol. Por su parte, cuando hay un exceso de pirrol se favorece la formación de dipirrol. Las condiciones son 1 eq de pirrol, 0.12 eq de ciclohexanona y 0.25 eq Bi(NO₃)₃ a 100% de la potencia del horno de microondas por lapsos de 5 s dejándolo reposar 5 s entre cada exposición hasta alcanzar un total de 15 s de exposición efectiva a las microondas.

Como parte del estudio cabe la interrogante si es el metal mismo que bajo estas condiciones da lugar a los productos deseado o bien es inherente a otros ácidos de Lewis de uso convencional en síntesis orgánica por lo que se decidió

explorar las reacciones con sales de V, In, Zn, Cu, Al e incluso un ácido de Bronsted-Lowry como es el HCl. (Tabla 6. 10).

Tabla 6. 10. Síntesis del compuesto 8 con diferentes ácidos de Lewis

Catalizador	Proporción de productos en RMN ¹ H ^a			
	Dipirrol	Calix[4]pirrol	Otros ^b	Conversión de Pirrol
HCl	23	67	0	90
VCl ₃	40	52	0	92
BiI ₃	61	39	0	100
Bi(AcOEt) ₃	53	32	0	85
Bi(NO ₃) ₃	61	25	0	86
InCl ₃	74	8	0	82
BiCl ₃	73	7	0	80
ZnCl ₂	65	7	0	72
Bi(TfO) ₃	42	1	0	43
CuCl ₂	28	0	72	100
BiF ₃	0	0	100	100
AlCl ₃	0	0	100	100
BF ₃ ·OEt ₂	0	0	100	100

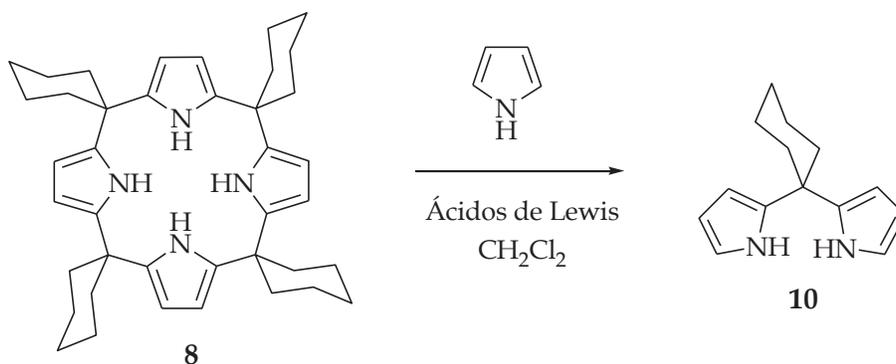
^a Las proporciones de los productos se obtuvieron a partir de los espectros de RMN ¹H. Reacciones al 100% de la potencia del horno. El tiempo es por lapsos de 5 s dejándolo reposar 5 s hasta alcanzar los 15 s de exposición efectiva a las microondas. Todas las reacciones fueron hechas con 1eq de pirrol, 0.12 eq de ciclohexanona, 0.25 eq del respectivo catalizador. ^b incluye productos no identificado, posiblemente productos lineales

Con BiF₃, AlCl₃, BF₃·Et₂O como catalizadores no se obtuvieron los productos esperados y en su lugar se formaron polímeros y productos no identificados. Esto se contrapone aparentemente con los resultados descritos para la formación de estos compuestos pero cabe señalar que las condiciones previamente reportadas son a temperatura ambiente o en reflujo y no en microondas. ^{31, 39}

De acuerdo a la tabla 6.10, se aprecia una relación entre la cantidad de pirrol que reacciona, y la proporción de compuestos **8** y **10**. Con los catalizadores que se

obtiene mayor proporción de dipirrol es con los que hay formación de calix[4]pirrol. La obtención de ambos compuestos puede deberse a que la reacción sea reversible.

Los datos de la tabla 6.8, fortalecen la hipótesis de que la reacción de formación de calix[4]pirroles bajo estas condiciones involucra un proceso reversible. Para comprobarlo se colocó el compuesto **8** purificado en presencia de pirrol y $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ por 90 s en microondas, encontrando que los resultados fueron fragmentación de calix[4]pirrol para formar dipirrol. Con este dato resultaba entonces interesante explorar el mismo procedimiento con los ácidos de Lewis utilizados en la tabla 6.9. (Esquema 6.7 y tabla 6.10).



Esquema 6.7. Fragmentación del compuesto 8 con diferentes ácidos de Lewis

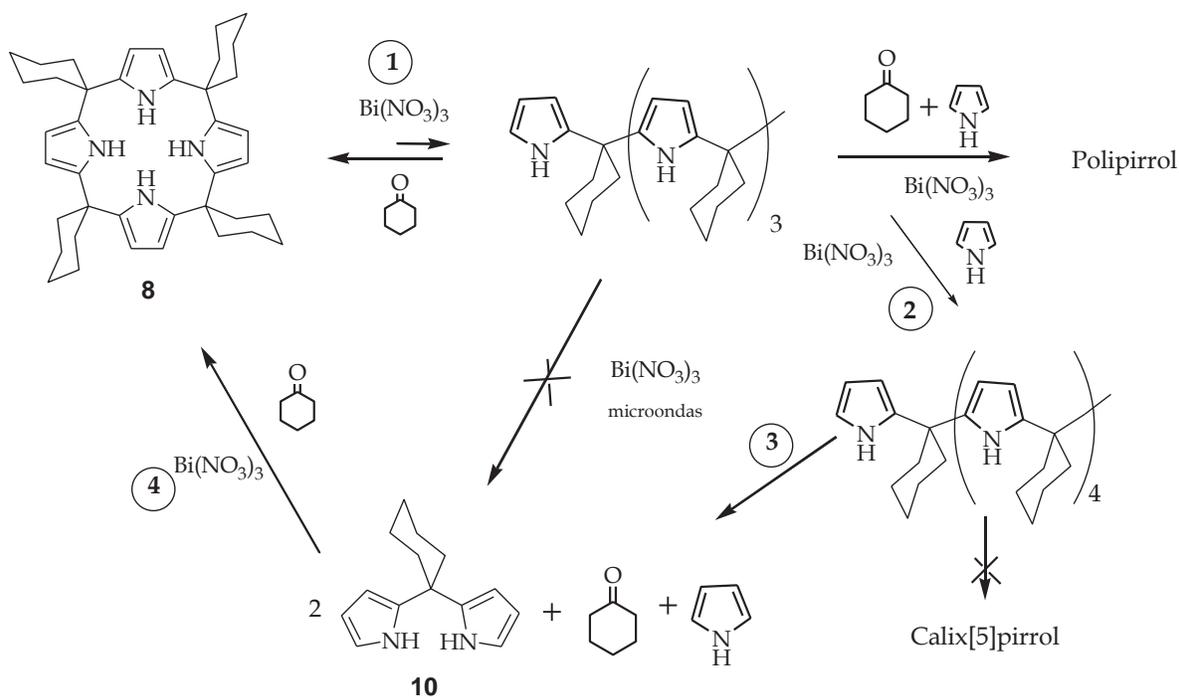
Quedó entonces claro que los calix[4]pirroles descomponen en presencia de ácidos de Lewis, al menos en microondas y que, según se observó variando los componentes de la reacción, la reversibilidad se ve favorecida cuando se adiciona pirrol, catalizador y cetona, aparentemente no ocurre nada cuando esta únicamente en presencia de catalizador o cetona. Con los ácidos que se forma el

calix[4]pirrol es con los mismos que se fragmenta, tabla 6.11. Una posible explicación mecanística se ilustra en el esquema 6.8.

Tabla 6.11. Ácidos que sintetizan y fragmentan el compuesto 8

Ácidos con que se sintetiza y fragmenta el compuesto 8	Ácidos con que no se sintetiza y no se fragmenta el compuesto 8
$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	BiF_3
$\text{Bi}(\text{TfO})_3$	AlCl_3
$\text{Bi}(\text{AcOEt})_3$	CuCl_2
BiCl_3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$
VCl_3	
InCl_3	
ZnCl_2	
HCl	
BiI_3	

Reacciones con 1 eq de pirrol, 0.25 eq del compuesto 8 en 1 ml de CH_2Cl_2 , y 0.25 del catalizador correspondiente al 100% de la potencia del horno por lapsos de 5 s dejándolo reposar 5 s entre cada exposición hasta alcanzar 90 s de exposición efectiva a las microondas.

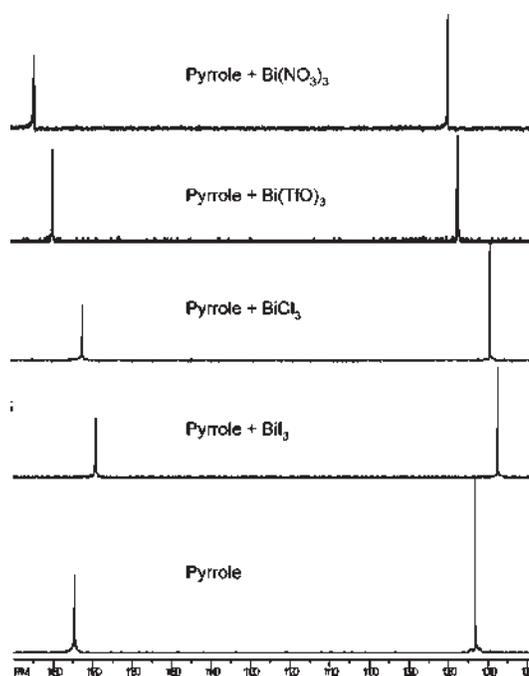


Esquema 6. 8. Propuesta mecanística de la reversibilidad del Calix[4]pirrol

Así, se propone que el calix[4]pirrol en presencia de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ sufre apertura formándose el tetrámero lineal el cual no fue detectado por RMN¹H porque el equilibrio se encuentra desplazado hacia la izquierda, es decir, hacia el macrociclo, por esta razón el tetrámero lineal no se fragmenta para obtener el dipirrol. Cuando se encuentra el tetrámero lineal en presencia de ciclohexanona y pirrol se obtienen polipirroles que dan una coloración oscura, típica de corroles, a la mezcla de reacción y que en cromatografía en placa fina quedan en el punto de aplicación. El tetrámero lineal en presencia de pirrol y $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ forma el pentámero lineal que tampoco fue identificado en RMN ¹H del crudo de reacción y no da lugar al calix[5]pirrol debido seguramente a la inestabilidad que presenta este compuesto pero que si puede fragmentarse obteniéndose dipirrol que en presencia de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y ciclohexanona da lugar a la formación del macrociclo.

Esta propuesta mecanística se ve fortalecida por la observación de la diferencia de reactividad encontrada en las distintas sales de bismuto en la tabla 6.4, en donde se aprecia que las sales reaccionan de acuerdo al siguiente orden $\text{TfO}^- > \text{NO}_3^- > \text{Cl}^- > \text{I}^- > \text{PO}_4^{3-}$. En el esquema 6.9, se muestran los espectros de RMN¹³C donde se observa que el bismuto puede no únicamente activar al carbonilo como lo hacen comúnmente los ácidos de Lewis, sino también perturba la posición α del pirrol. Casualmente, el desplazamiento de carbono a campo bajo es proporcional a la electronegatividad del contraión por lo que hace pensar que hay menor densidad electrónica y es por lo tanto menos nucleofílico. Si se

recuerda, en una reacción reversible se aplica el principio de reversibilidad microscópica, entonces una sal de bismuto con mayor capacidad electroattractora dará lugar a un mejor grupo saliente y por lo tanto a mayor reversibilidad. Por lo tanto de acuerdo al principio de Le Chatelier la dirección de la reacción está en función de la cantidad relativa de pirrol y cetona. Así mismo al ser un proceso termodinámico la cantidad de polímero estará en función del tiempo.



Esquema 6. 9. Espectros de RMN¹³C de pirrol con sales de bismuto (3:1)

Hasta el momento hay un informe de una estructura cristalina de un complejo anion-pirrol de tetrabutyl cloruro de amoniaco, pero en nuestro conocimiento, ninguno con sales de bismuto. Sin embargo, si ha habido reportes de complejos pirrol-anión metálico, receptores pirrol-anión básico y dipirrolilmetanos reconocidos como huéspedes de aniones.

7. Conclusión

Con los resultados obtenidos de este trabajo se cuenta no solo con el primer estudio sistemático de ácidos de Lewis en la formación de calix[4]pirroles, sino además, se describe un nuevo método mediante el uso de sales de bismuto que son económicas, relativamente no tóxicas, que permiten catálisis heterogénea bajo condiciones ambientalmente amigables, pues se evita el uso excesivo de disolventes y se lleva a cabo a temperatura ambiente o bien en tiempos muy cortos con el uso de microondas aceptado dentro de la química verde.⁴¹ Asimismo, se abre una línea de investigación original en la síntesis de compuestos con uso como sensores selectivos de aniones.

8. Referencias

- [1] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1886**, 19, 2184.
- [2] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1872, 5, 1094.
- [3] V. V. Chelintzev and B. V. Tronov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 1916, 48, 105.
- [4] Fischer, H.; Orth, H. *Die Chemie des Pyrrols*; Akademische Verlagsgesellschaft: Leipzig, Germany, 1934; p 20.
- [5] M. Dennstedt and J. Zimmerman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1886**, 19, 2189.
- [6] M. Dennstedt and J. Zimmermann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, 20, 850.
- [7] M. Dennstedt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, 23, 1370.
- [8] P. Rothemund and C. L. Gage, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 3340.
- [9] W. H. Brown, B. J. Hutchinson and M. H. MacKinnon, *Can. J. Chem.*, **1971**, 49, 4017.
- [10] D. Jacoby, C. Floriani, A. ChiesiVilla, C. Rizzoli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 220.
- [11] D. Jacoby, C. Floriani, A. ChiesiVilla, C. Rizzoli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 790.
- [12] (a) P.A. Gale, J.L. Sessler, V. Kral, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5140. (b) J.L. Sessler P.A. Gale, *The Porphyrin Handbook*, in: K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard (Eds.), vol. 6, Academic Press, San Diego, CA, **2000**, pp. 257-278.
- [13] W.E. Allen, P.A. Gale, C.T. Brown, V.M. Lynch, J.L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 12, 471.
- [14] P.A. Gale, J.L. Sessler, V. Kral, *Chem. Commun.* **1998**,1.
- [15] T.G. Levitskaia, M. Marquez, J.L. Sessler, J.A. Shriver, T. Vercouter, B.A. Moyer, *Chem. Commun.* **2003**, 17, 2248.
- [16] P.A. Gale, J.L. Sessler, V. Kral, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**,. 118, 5140.
- [17] P.A. Gale, P. Anzenbacher Jr., J.L. Sessler, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 222, 57.
- [18] J.L. Sessler, P.A. Gale, in: K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard (Eds.), *Porphyrin Handbook, vol. 6, Calixpyrroles: Novel Anion and Neutral Substrate Receptors*, Academic Press, San Diego, CA, **1999**, p. 257.
- [19] C.L. Ratson, J.L. Atwood, P.J. Nicholas, I.B.N. Sudria, *Chem. Commun.* **1996**, 2615.
- [20] Miyazu, H.; Anzenbacher, P., Jr.; Sessler, J. L.; Bleasdale, E. R.; Gale, P. A. *Chem. Commun.* **1999**, 1723-1724.
- [21] Gale, P. A.; Twyman, L. J.; Handlin, C. I.; Sessler, J. L. *Chem. Commun.* **1999**, 1851-1852.
- [22] Gale, P. A.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; Sessler, J. L.; Warriner, C. N.; Zimmerman, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6759-6762.
- [23] Kral, V.; Gale, P. A.; Anzenbacher, P., Jr.; Jursikova, K.; Lynch, V.; Sessler, J. L. *Chem. Commun.* **1998**, 9-10.

- [24] Matthieu P. Wintergerst, Tatiana G. Levitskaia, Bruce A. Moyer, Jonathan L. Sessler, Lætitia H. Delmau. *J. Am Chem. Soc.* **2008**, 130, 4129-4139
- [25] Floriani, C. *Chem. Commun.* **1996**, 1257-1263.
- [26] Sessler, J. L.; Anzenbacher, P.; Jursikova, K.; Miyaji, H.; Genge, J. W.; Tvermoes, N.A.; Allen, W. E.; Shriver, J. A. *Pure and Appl. Chem.*, **1998**, 70, 2401.
- [27] Turner, B.; Botoshansky, M.; Eichen, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 2475.
- [28] Radha Kishan, M.; Raghavan, N. S, K. V.; Kulkarni, S. J.; Sarma J.A. R. P.; Vairamani, M. *Chem. Commun.*, **2001**, 2226.
- [29] Radha Kishan, M.; Rani, V. R.; Murty, M.R.V.S.; Devi, P. S.; Kulkarni, S.J.; Raghavan, K.V. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2004**, 223, 263.
- [30] Radha Kishan, M.; Rani, V. R.; Kulkarni S. J.; Raghavan, K. V. *J.Mol. Cat. A: Chemical*, **2005**, 237, 155.
- [31] Dey, S.; Pal K.; Sarkar, S. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5851.
- [32] Leonard, N.M.; Wieland L.C.; Mohan, R. S. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8373.
- [33] Organobismuth Chemistry. Suzuki, H., Matano, Y., Eds.; Elsevier: Amsterdam, **2001**, 3, Marshall, J. A. Chemtracts **1997**, 1064-1075.
- [34] Postel, M.; Dunach, E. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 155,127-144.
- [35] Suzuki, H.; Ikegami, T.; Matanao, Y. *Synthesis* **1997**, 249-267.
- [36] Jacoby, D.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzolie, C. *J. Am. Chem.Soc.*, **1993**,115, 3595.
- [37] Maltzan B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 785.
- [38] Shao, S.; Wang, A.; Yang, M.; Jiang S.; Yu, X. *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 1421.
- [39] Depraetere, S.; Smet M.; Dehaen, W. *Angew. Chem. Eng. Int. Ed.*, **1999**, 38, 3359
- [40] J. Coles, P. A. Gale and M.B. Hursthouse, *Ccryst. Eng. Comm*, **2001**, 3, 259. Novak, A. J. Blake, C. Wilson and J. B. Love, *Chem. Comm.*, **2002**, 2796. J. L. Sessler, N. M. Barkey, G. D. Pantos and V.M. Lynch, *New J. Chem.*, **2007**, 31, 646. I. E. Druby Vega, P. A. Gale, M. B. Hursthouse, and E. Ligth, *Org. biomol. Chem.* **2004**, 2,, 2935. E. Peña-Cabrera, A. Aguilar-Aguilar, M. Gonzalez-Dominguez, E. Lager, R. Zamudio-Vazquez, J. Godoy-Vargas, and F. Villanueva-Garcia, *Org. Lett.* **2007**, 20, 3985.
- [41] Itzel Mejía-Farfán, Claudia Contreras-Celedón, Judit Aviña-Verduzco and Luis Chacón-Garcia *Lett. Org. Chem.* **2008**, 5, 237-239.

9. Anexos

9.1 An Efficient Synthesis of Calix[4]pyrroles Under Lewis Acid Conditions

Itzel Mejía-Farfán, Claudia Contreras-Celedón, Juidt Aviña-Verduzco and Luis Chacón-García*

Letters in Organic Chemistry, 2008, 5, 237-239

An Efficient Synthesis of Calix[4]pyrroles Under Lewis Acid Conditions

Itzel Mejía-Farfán, Claudia Contreras-Celedón, Judith Avriña-Verduzco and Luis Chacón-García*

Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edificio B1, Ciudad Universitaria 58030, Morelia, Mich., México

Received November 17, 2007; Revised December 17, 2007; Accepted January 07, 2008

Abstract: An efficient synthesis of calix[4]pyrrole that uses soft conditions and bismuth salts, which are relatively non-toxic, readily available and inexpensive, is described.

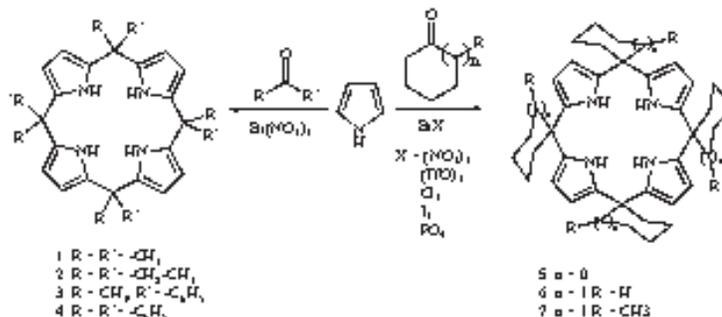
Keywords: Calix[4]pyrroles, bismuth, green chemistry, pyrrole, dipyrrole, lewis acid.

Calix[4]pyrroles are macrocycles that act as intermediates in the biosynthesis of heme. Aside from their biological relevance, interest in these compounds has grown in recent decades due to their ability to act as anion-specific binding agents. Such anionic guest behavior suggests that these compounds have the potential to be used as optical and electrochemical sensors [1,2].

The first calix[4]pyrrole to be described was meso-octamethylcalix[4]pyrrole in 1886. This compound can be synthesized via two main routes: 1) the typical method originally employed by Baeyer and modified by Rothmund, which consists of methanesulfonic acid-catalyzed condensation of pyrrole and the respective ketone [3,4]; and 2) variants of this methodology that use different Brønsted and

Another approach to the synthesis of calix[4]pyrroles is from diaryl-di-(2-pyrrolyl)methanes. Although this strategy is based on the same principle as the abovementioned condensation approach, it allows the preparation of calix[4]pyrroles with different substituents on the meso position [7].

Bismuth has been used as a catalyst, with excellent results, in many types of organic reactions, including oxidations, removal of protecting groups, carbon-carbon and carbon-heteroatom forming reactions, reductions, and rearrangements [8]. In the present work, we therefore examined whether bismuth could be used as a catalyst in the synthesis of meso-alkylcalix[4]pyrroles. Here we describe the synthesis of a series of calix[4]pyrroles 1-3 and 5-7 (Scheme 1) in



Scheme 1. Synthesis of calix[4]pyrroles 1-7.

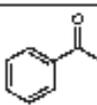
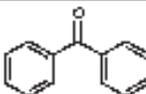
Lewis acids [2,5]. However, both of these approaches suffer from the technical disadvantages of relatively low yields, highly acidic media, or drastic conditions such as reflux for many hours. Recently, this methodology was optimized to give an ecologically friendly and high-yield synthesis that uses HCl and recrystallizations from methanol/water [6].

high yields and under ecologically friendly conditions, with the use of bismuth salts.

In the reaction, 1 equivalent of pyrrole was mixed with 0.25 equivalents of the respective bismuth salt, with stirring at room temperature; no measures were taken to remove residual water from the system, and reactants were not distilled prior to use. Where possible, the ketone was also used as the solvent. In addition, as a comparative study, we also performed the same set of reactions using CH₂Cl₂ as the solvent. The reaction was stopped when subproducts appeared on TLC. The spectroscopic data and physical properties of the

* Address correspondence to this author at the Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edificio B1, Ciudad Universitaria 58030, Morelia, Mich., México. Tel: (52) 443 326 5782. Fax: (52) 443 326 5782. E-mail: lchacon@umich.mx

Table 1. Reaction Time and Yields of the Synthesis of Compounds 1-7

Entry	Cat. ^a	Solvent	Ketone	Reaction Time (h) ^b	Yield % ^c	Ref. Yield % ^d (ref.)	Comp. ^e (ref.)
1	Bi(η^5 -C ₅ H ₅) ₂	Acetone		1	60	93 ¹⁴	1, 11, 14
2		Acetone		1.5	79		
3		CH ₂ Cl ₂		1	39		
4		CH ₂ Cl ₂		5	93		
5	Bi(η^5 -C ₅ H ₅) ₂	3-pentanone		1	0	10 ¹⁵	2, 3, 11
6		3-pentanone		24	65		
7		3-pentanone		120	87		
8		CH ₂ Cl ₂		1	0		
9		CH ₂ Cl ₂		24	20		
10		CH ₂ Cl ₂		120	26		
11	Bi(η^5 -C ₅ H ₅) ₂	Acetophenone		5	0	9 ¹⁴	3, 8, 11, 14
12		CH ₂ Cl ₂		5	0		
13		CH ₂ Cl ₂		120	33		
14	Bi(η^5 -C ₅ H ₅) ₂	CH ₂ Cl ₂		120	0	- ¹⁶	4 ¹⁶
15	Bi(η^5 -C ₅ H ₅) ₂	Cyclopentanone		1	20	87 ¹⁴	5, 8, 11, 14
16		CH ₂ Cl ₂		5	26		
17	Bi(η^5 -C ₅ H ₅) ₂	Cyclohexanone		0.5	93	93 ¹⁴	6, 10, 11, 14
18		CH ₂ Cl ₂		5	64		
19	Bi(η^5 -C ₅ H ₅) ₂	Cyclohexanone		1	94		
20		CH ₂ Cl ₂		5	33		
21	BiCl ₃	Cyclohexanone		4	76		
22		CH ₂ Cl ₂		5	30		
23	BiI ₃	Cyclohexanone		0.5	45		
24		CH ₂ Cl ₂		5	10		
25	BiPO ₄	Cyclohexanone		5	0		
26		Cyclohexanone		48	40		
27		CH ₂ Cl ₂	5	0			
28		CH ₂ Cl ₂	48	5			
29	Bi(η^5 -C ₅ H ₅) ₂	2-Me-C ₆ H ₁₁ O		1	76	9 ¹⁴	11 ¹⁴
30				CH ₂ Cl ₂	1		

^aAll reactions were carried out with 1 eq. of pyrrrole and 0.15 eq. of benzoin salt cat. ^bReaction was stopped when side products appeared. ^cYield obtained after purification by distillation. ^dMinimum yield reported in the literature, condition reactions are given. ^eNo reports of the compound was found in the literature. ¹⁴Co-MCM-1 (catalytic), CH₂Cl₂, 10 h, reflux. ¹⁵Co-MCM-1 (catalytic), CH₂Cl₂, 10 h, reflux. ¹⁶HCl, rt, 10 h. ¹⁷H₂PW₆O₂₁, HCl, rt, 1 h.

calix[4]pyrroles 1-3 and 5-7 obtained were in agreement with the literature data (see references in Table I). Compound 4, to our knowledge, has not been synthesized previously.

The results are summarized in Table 1. Yields were generally good, except for the conjugated acetophenone (33% at 5 days of reaction), which reacted very slowly to form the expected $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$; $\alpha,\alpha,\beta,\beta$; $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ and $\alpha,\alpha,\alpha,\beta$ isomers [9]. Benzophenone did not react to give the corresponding *meso*-

octaphenylcalix[4]pyrrole **4**. Instead of the calixpyrrole, the diphenyldipyrrole was obtained; this behavior is similar to that reported in other works, where the dipyrrole was the only product after several days of reaction [7]. The failure of benzophenone to react to give the corresponding meso-octaphenylcalix[4]pyrrole **4** is expected based on consideration of the conjugated carbonyl and steric effects. Evidence of steric constraints hindering this reaction was reported in the same interesting work where dipyrrole was reacted with acetone to give the corresponding meso-tetramethyl-meso-tetraphenylcalix[4]pyrrole in low to moderate yields after 7 days of reaction using methanesulfonic acid, trifluoroacetic acid or $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ acid [7].

From Table 1, several features can be identified: 1) The yield depends on the reaction time. When the reaction was maintained with stirring for many hours, polymeric sub-products formed and product purification became more difficult. 2) When the solvent is the same ketone, yields are higher. 3) Yields are mainly governed by the steric characteristics of the substrate (compare, for example, entries 1, 5, 17 and 29) [6, 10, 11]. And finally 4) the yields obtained using the present approach are close to those obtained previously using protonic acid catalysis and higher than those obtained in Lewis acid catalyzed reactions under reflux conditions [16].

A surprising feature of the present results is the different reactivities of the catalyst depending on the anion of the bismuth salt: TfO^- , NO_3^- , Cl^- , I^- , or PO_4^{3-} . In this context, anions with three distinct geometries were used: tetrahedral (phosphate, triflate), spherical (chloride, iodide), and planar (nitrate). No relationship between anion geometry and reactivity was evident.

In conclusion, in the synthesis of calix[4]pyrroles, the use of the same ketone as a solvent gives soft reaction conditions. This scheme therefore provides a green alternative for the synthesis of calix[4]pyrroles, in that the reaction takes place at room temperature without the use of external heat, employs a reusable solvent (the same ketone), uses a heterogeneous catalyst (thereby avoiding pollution caused by the usage of homogeneous acid catalysts), and is based on bismuth compounds, which are relatively nontoxic, readily

available, inexpensive, and fairly insensitive to small amounts of water [14, 17, 18]. A detailed study of the anion-pyrrole complexes is underway.

ACKNOWLEDGMENTS

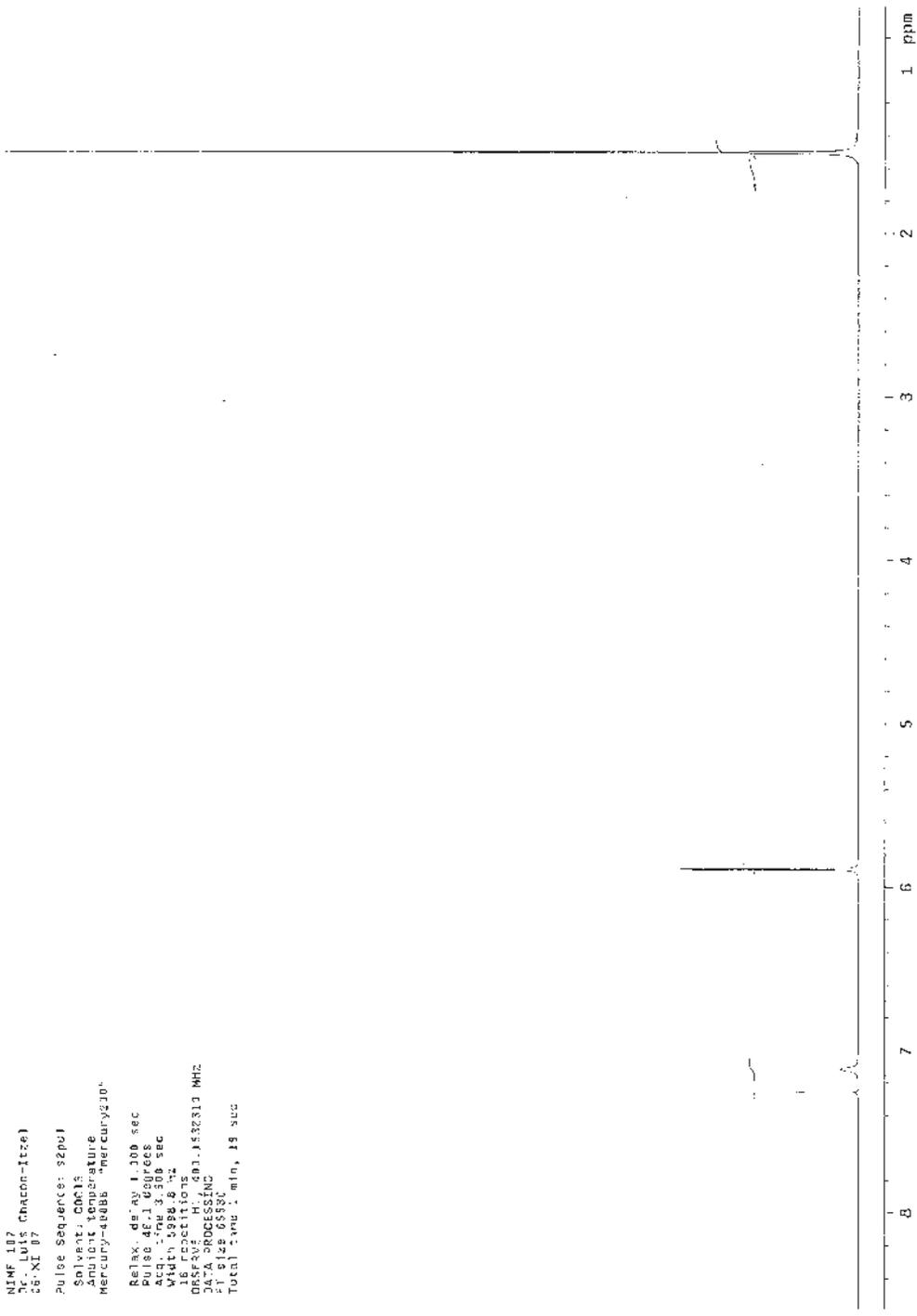
We thank CONACYT (47907) and CIC-UMSNH (2.18) for financial support. We also express our gratitude to Concepción Amante and José Luis Salvador for technical assistance in the spectral studies.

REFERENCES

- Gale, P. A.; Scaife, J. L.; Kral, V. *Chem. Commun.*, 1993, 7.
- Gale, P. A.; Anzuresbacha, P.; Scaife, J. L. *Chem. Rev.*, 2001, 111, 57.
- Becco, A. *Rev. Deut. Chem. Ges.*, 1886, 19, 2184.
- Rubincamud P.; Orge, C. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 77, 3340.
- Radha Krishna, M.; Rao, V. R.; Kulkarni S. J.; Raghavan, K. V. *J. Mol. Cat. A-Chemical*, 2005, 217, 155.
- Dey, S.; Pal K.; Saha, S. *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 5251.
- Turaci, B.; Sambasiva, M.; Erben, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, 32, 2475.
- Lozano, M.M.; Wiedend L.C.; Malon, R. S. *Tetrahedron*, 2002, 58, 8273.
- Scaife, J. L.; Anzuresbacha, P.; Jusikawa, K.; Miyaji, H.; Orge, J. W.; Terasawa, M.A.; Allan, W. E.; Saito, J. A. *Pure and Appl. Chem.*, 1993, 65, 2401.
- Radha Krishna, M.; Rao, V. R.; Murty, M.R.V.S.; Dey, P. S.; Kulkarni, S.J.; Raghavan, K.V. *Journal of Molecular Catalysis A-Chemical*, 2004, 113, 263.
- Jacoby, D.; Flamm, C.; Chren-Villa, A.; Rizzolio, C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 3595.
- Malone B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1982, 21, 725.
- Shao, S.; Wang, A.; Yang, M.; Jiang, S.; Yu, X. *Smith Chem.*, 2001, 31, 1421.
- Radha Krishna, M.; Raghavan, M. S.; K. V. Kulkarni, S. J.; Sreeni A. R. P.; Yashwanth, M. *Chem. Commun.*, 2001, 2226.
- Shaw, W. H.; Huchinson, B. J.; MacKinnon, M. H. *Can. J. Chem.*, 1971, 49, 4017.
- Degumart, S.; Sato, M.; Debon, W. *Angew. Chem. Eng. Int. Ed.*, 1999, 38, 3339.
- Moore, M. M.; Ghoshramach, M. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 2005, 180, 347.
- Orge, P.; Taubmann, H.; Le Roux, C. *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 11, 2517.

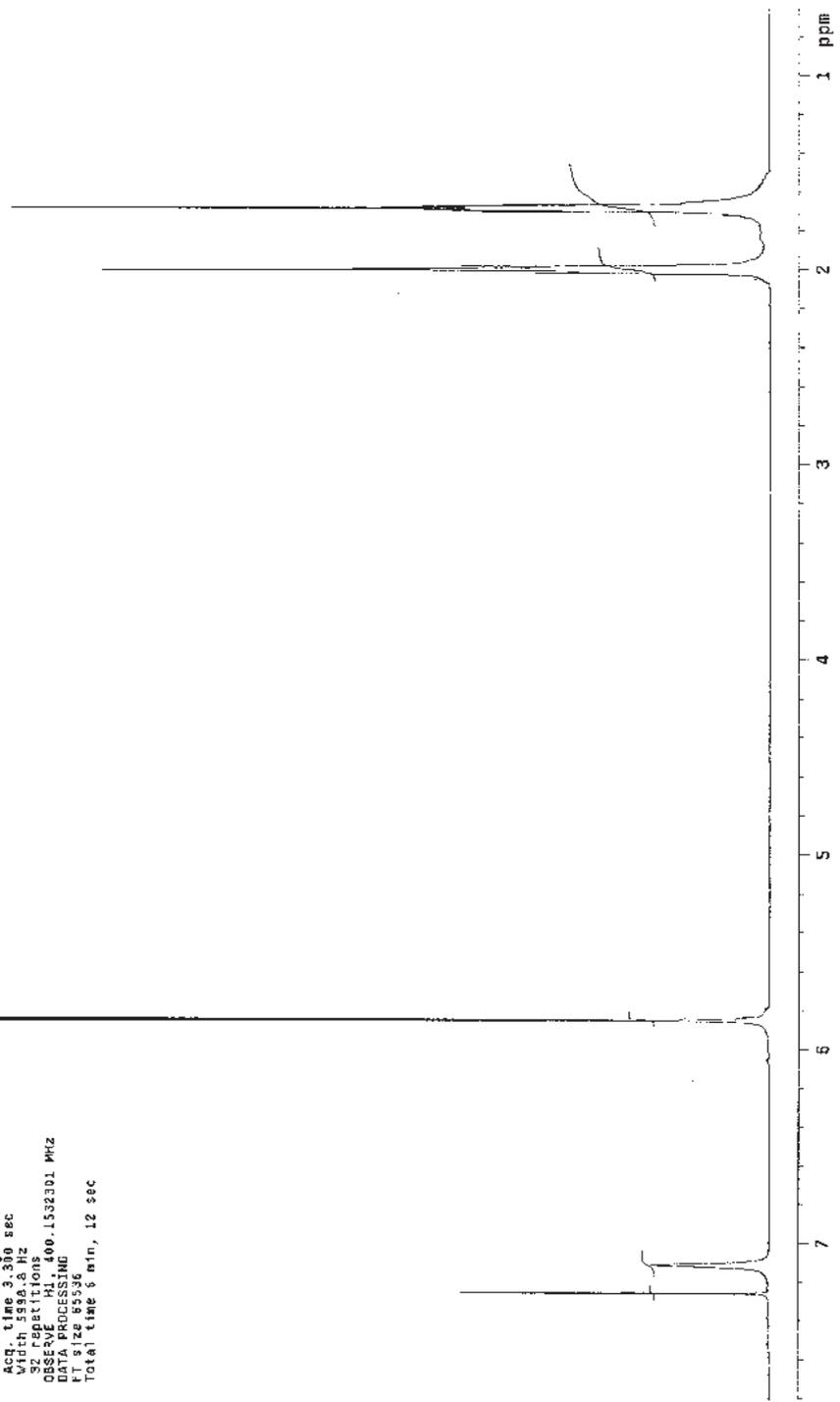
9. 2 Espectros representativos de algunos compuestos

NMF 107
C6-1115 (Hacon-Itze)
C6-11 07
Pulse Sequence: zgpg1
Solvent: C6Cl6
Acquisition Temperature
Mercury-48885 "Mercury210"
Relax: ds' av 1.100 sec
Pulse: 42.1 degrees
Acq: 1.000 sec
Vf: 3.300 sec
Vf: 3.300 sec
085802 01:00:40.153213 MHz
DATA PROCESSING
F1: 0.128 0550c
Total Time: 1 min, 19 sec



Compuesto 3

NMF-57 [1-B]
Dr. Luis Checon
07-VIII-07
Pulse Sequence: s2p01
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
F1: 77.000 MHz
Mercury-4005 Mercury200"
P1: 1.000 sec
P1d5: 4.000 sec
Acq. time 3.300 sec
Width 5998.8 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1 400.152301 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 85536
Total time 6 min, 12 sec



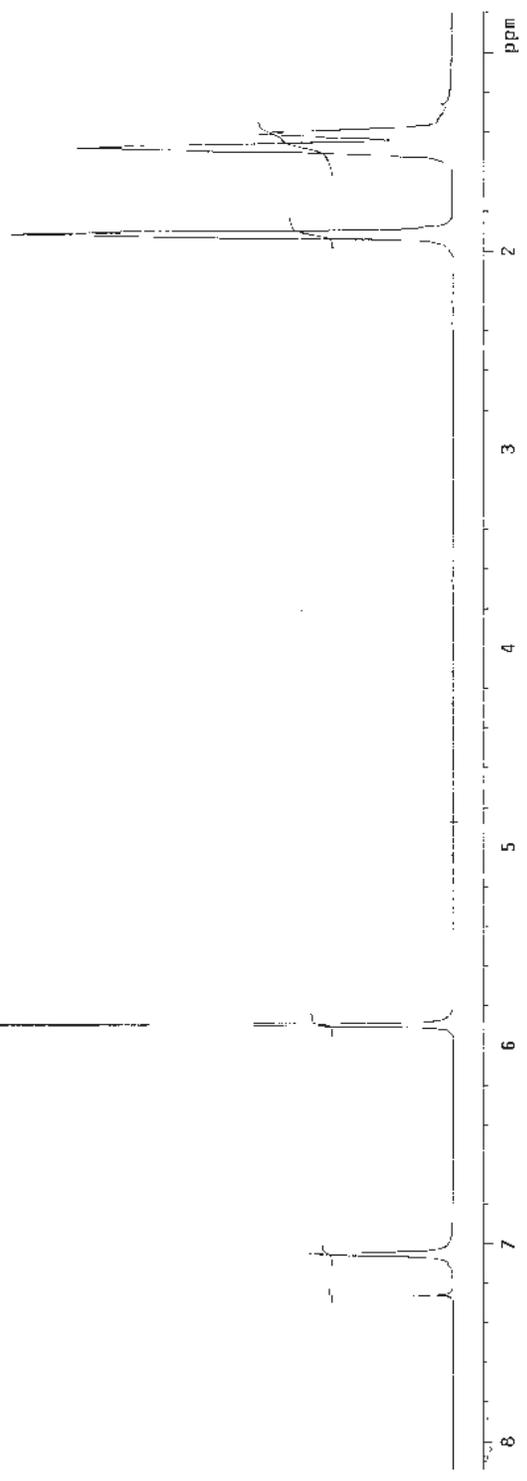
Compuesto 7

NMF 113
Dr. Luis Chacon-Itze
21-XI-07

Pulse Sequence: g2pu1

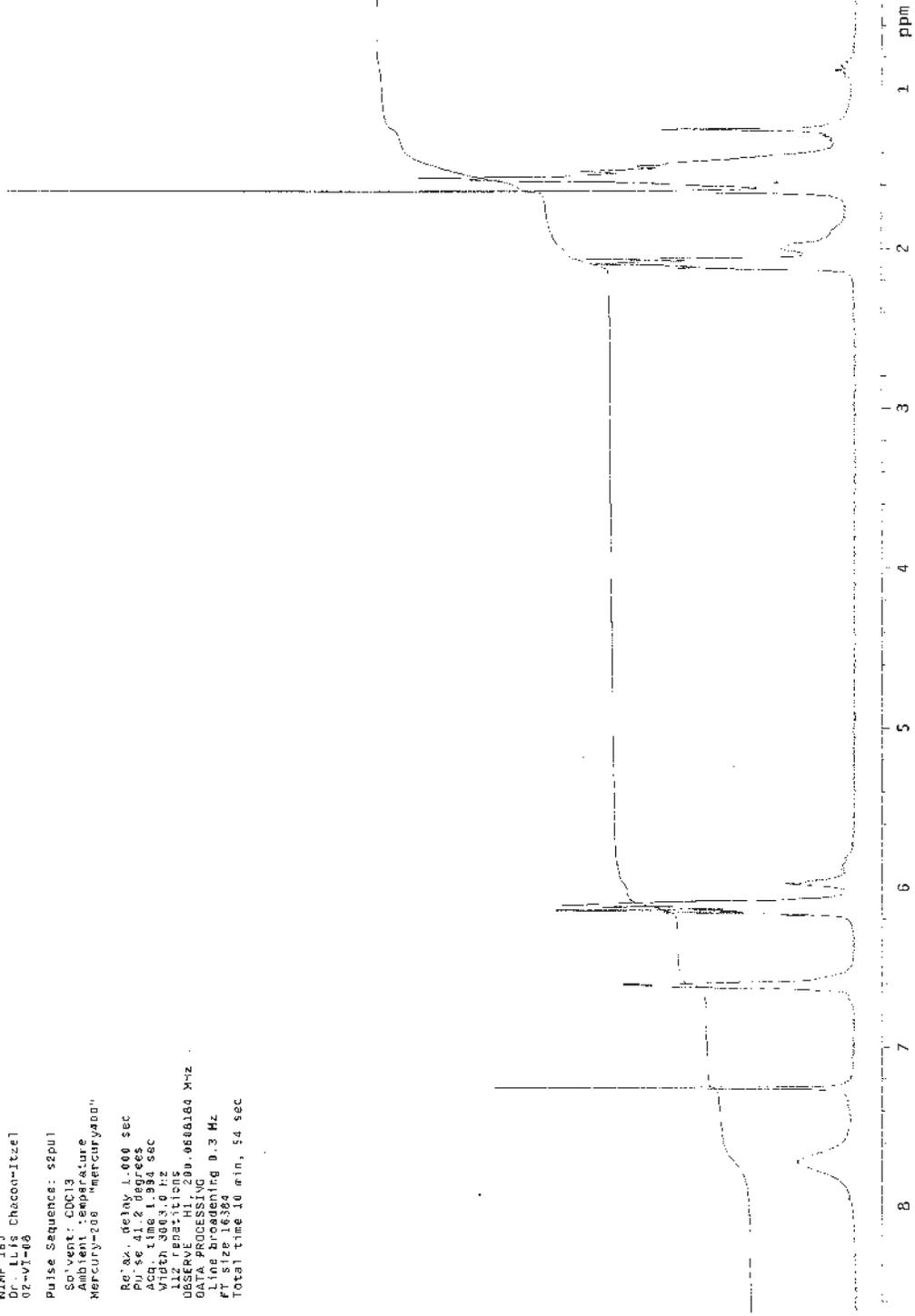
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
Mercury-400B mercury230"

Relax. delay 1.300 sec
Pulse 40.1 degrees
Width 508.8 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1 400.153299 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 5. min, 18 sec



Compuesto 8

NIMF 163
Dr. Luis Chacon-Itzel
02-VI-08
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
Mercury-200 "mercury200"
Re'ax. delay: 1.000 Sec
Acq. time: 2.191688
Acq. date: 02-VI-08
Width: 3003.0 Hz
L12 repetitions
OBSERVE: H1, 200.960160 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening: 0.3 Hz
F1 size: 16384
Total time: 10 min, 54 sec

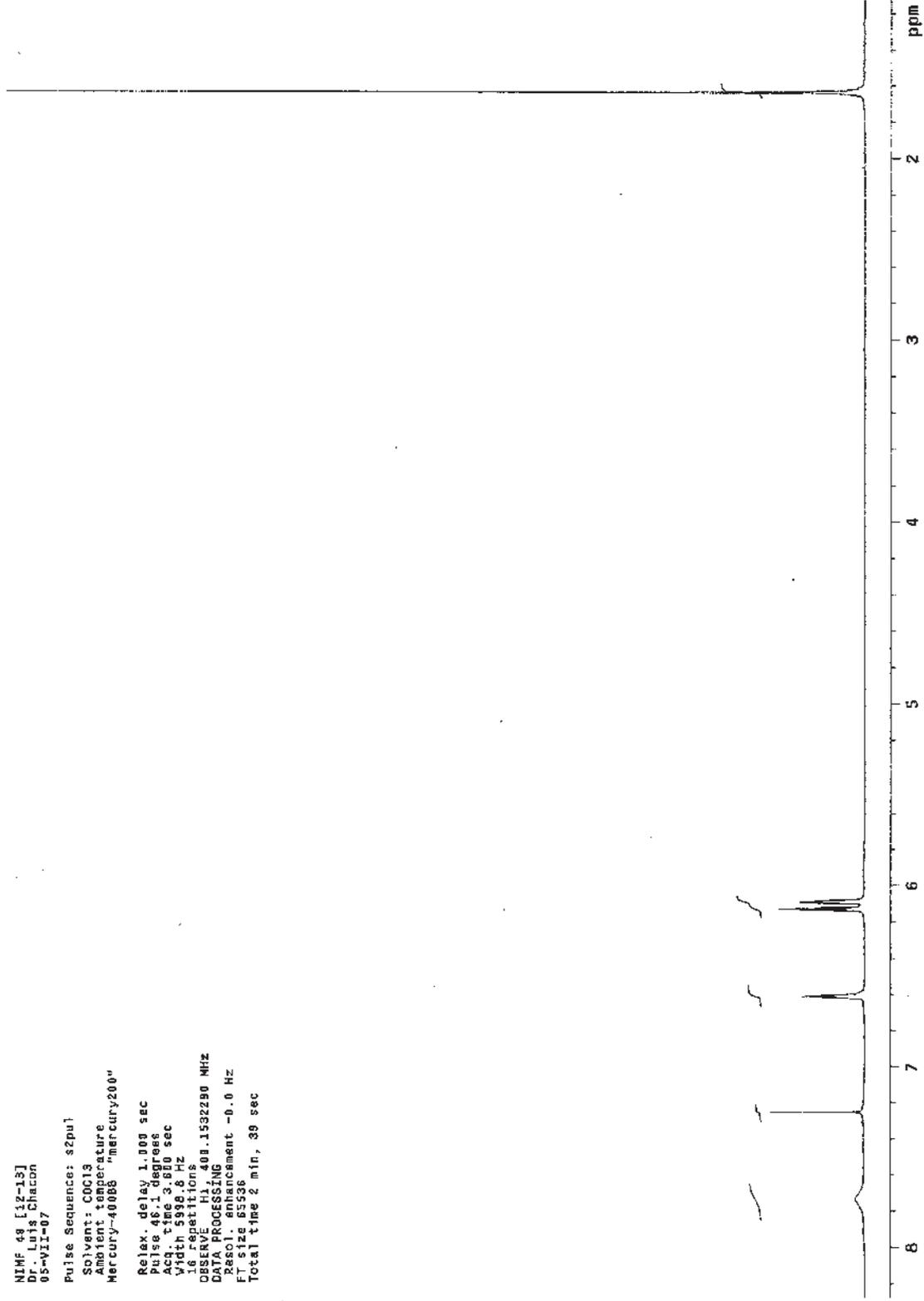


Compuesto 10

NMF 48 [12-13]
Dr. Luis Chacon
05-VII-07

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CCl₄
Ambient temperature
Mercury-40088 "mercury200"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 46.1 degrees
Acq. time 3.680 sec
Width 5998.6 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 408.1532290 MHz
DATA PROCESSING
Resol. enhancement -0.0 Hz
FT size 65536
Total time 2 min, 39 sec



Compuesto 11

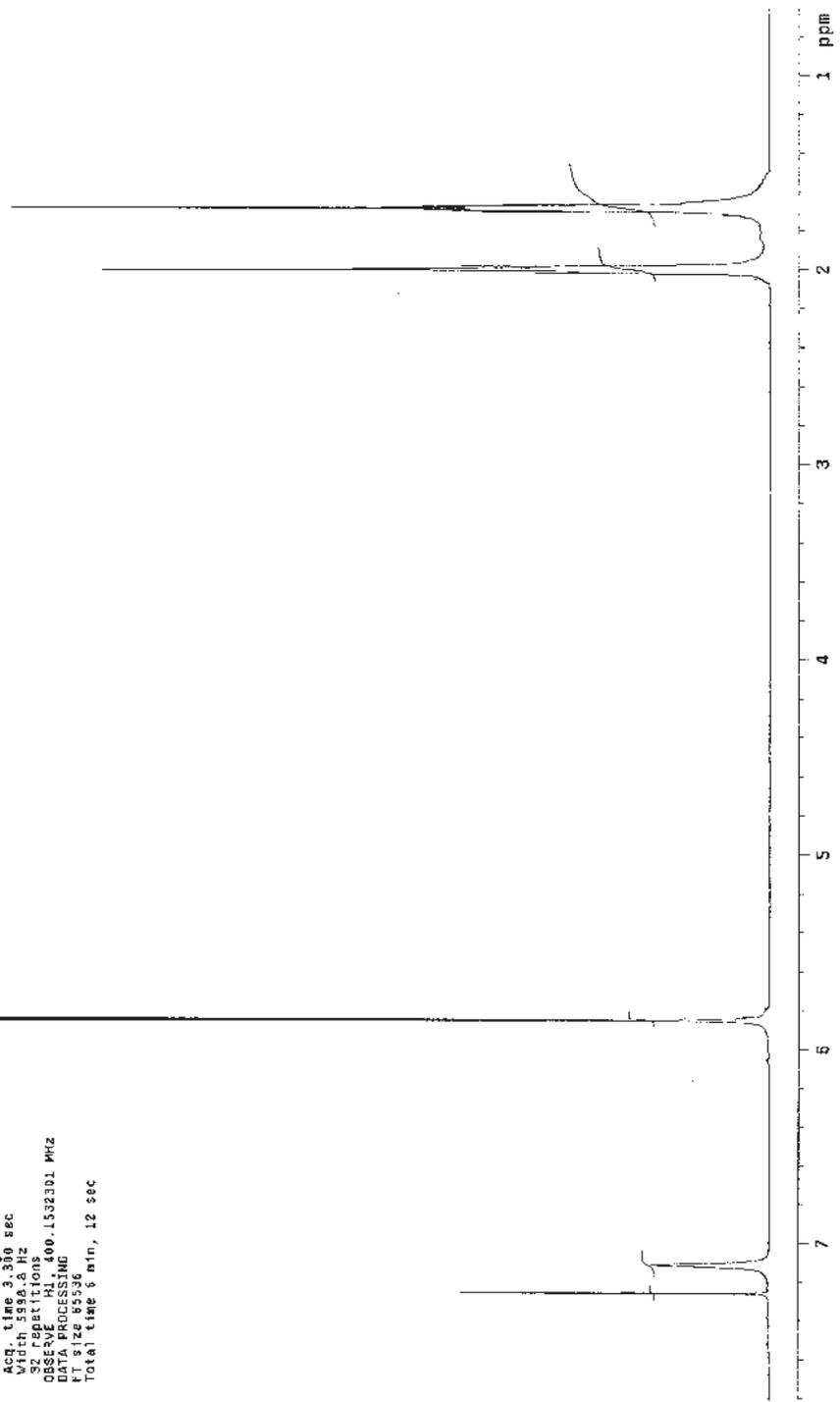
9. 2 Espectros representativos de algunos compuestos

NMF 107
C6-1115 (Hacon-Itze)
C6-11 07
Pulse Sequence: zgpg1
Solvent: C6Cl6
Acquisition Temperature
Mercury-48885 "Mercury210"
Relax. delay: 1.100 sec
Pulse 4E-1 0degrees
Acq. time: 3.300 sec
Width: 3281.6 Hz
Freq: 100.625 MHz
085F02 C1: 10.400.1532310 MHz
DATA PROCESSING
F1: 0.128 0550c
Total time: 1 min, 19 sec



Compuesto 3

NMF-57 [1-B]
Dr. Luis Checon
07-VIII-07
Pulse Sequence: s2p01
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
F1: 77.000 MHz
Mercury-40005 Mercury200"
P1: 1.000 sec
P1 delay: 1.000 sec
Acq time: 3.300 sec
Width: 5998.8 Hz
32 repetitions
OBSERVE: H1, 400.152301 MHz
DATA PROCESSING
FT size: 65536
Total time: 6 min, 12 sec



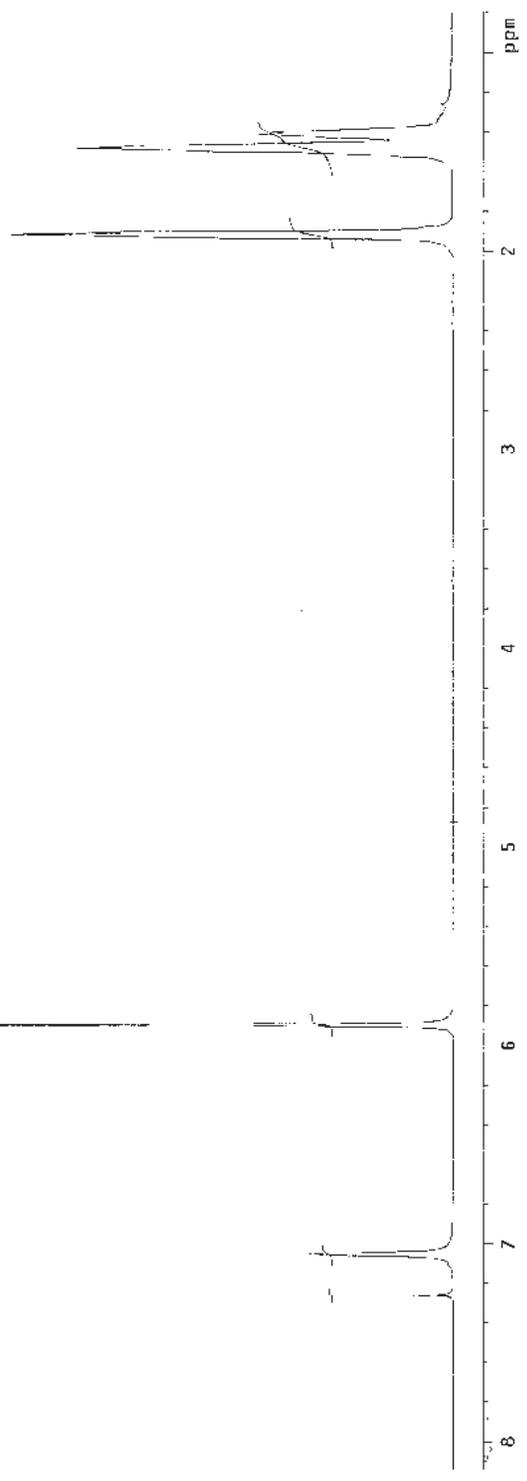
Compuesto 7

NMF 113
Dr. Luis Chacon-Itze
21-XI-07

Pulse Sequence: g2pu1

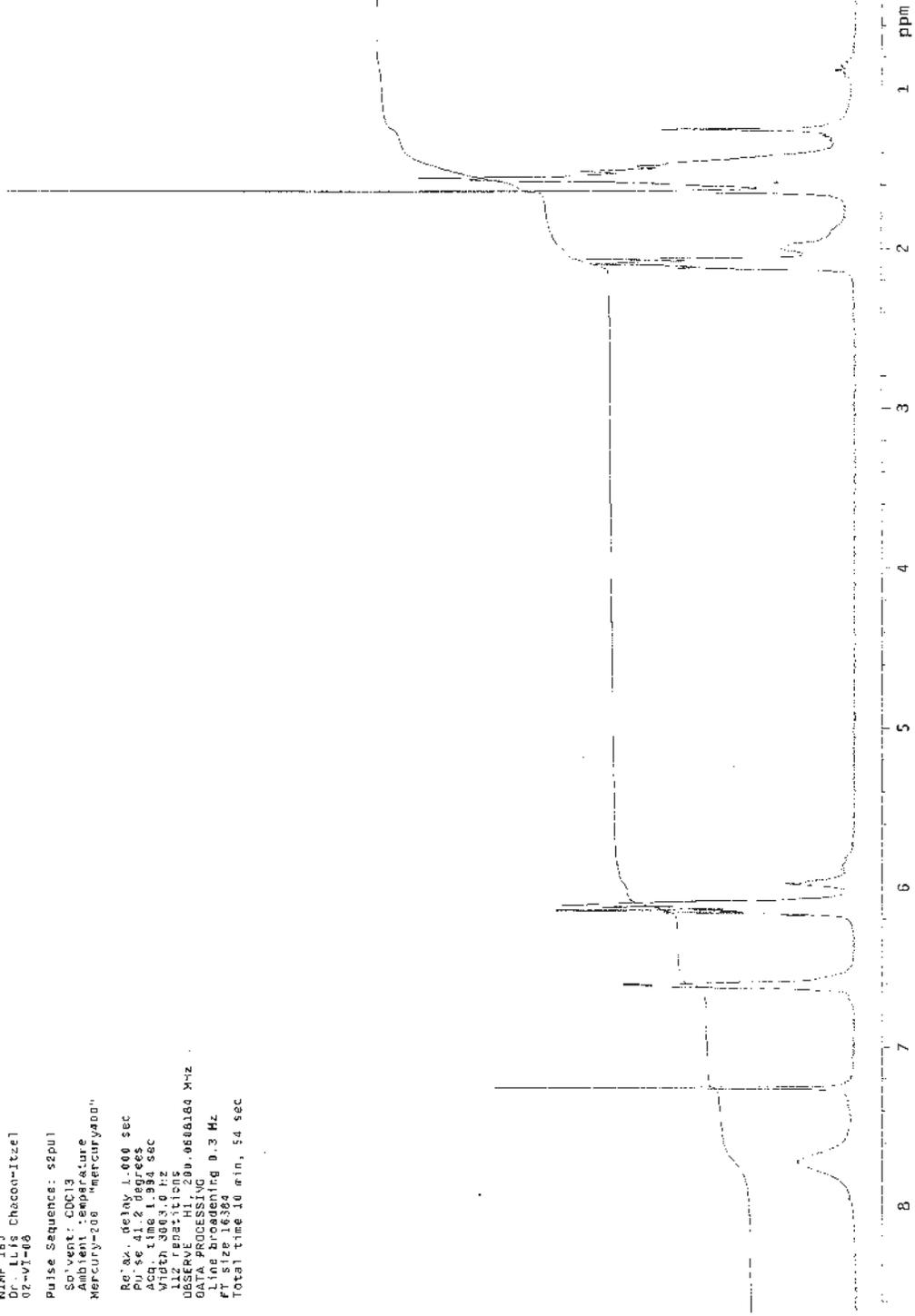
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
Mercury-4006 "mercury230"

Relax. delay 1.300 sec
Pulse 40.1 degrees
Width 508.8 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1 400.153299 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 5. min, 18 sec



Compuesto 8

NIMF 163
Dr. Luis Chacon-Itzel
02-VI-08
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
Mercury-200 "mercury200"
Re'ax. delay: 1.000 Sec
Acq. time: 2.191688
Acq. date: 02-VI-08
Width: 3003.0 Hz
1/2 relaxation
OBSERVE HI, 200.960160 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
F1 size 16384
Total time 10 min, 54 sec

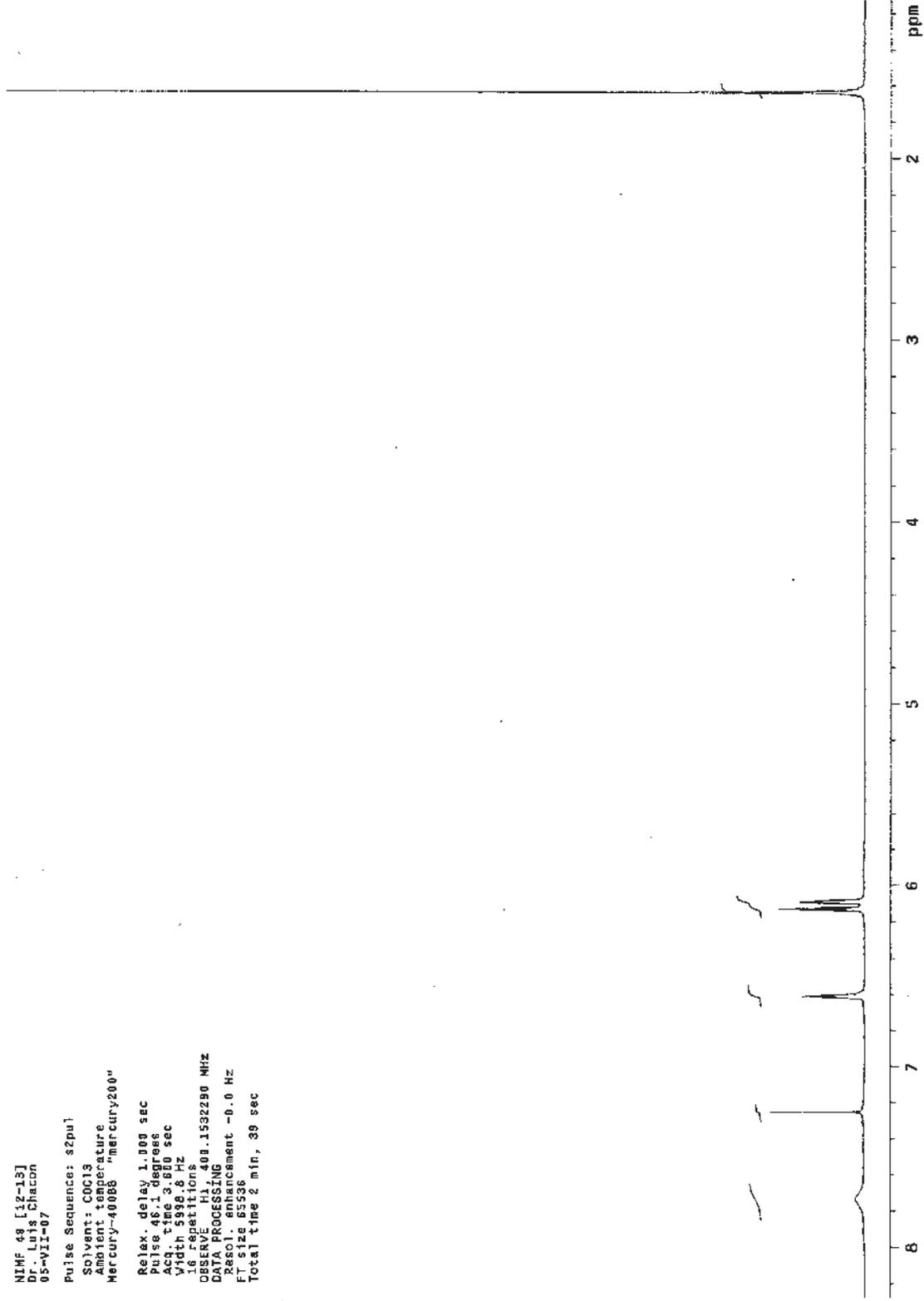


Compuesto 10

NMF 48 [12-13]
Dr. Luis Chacon
05-VII-07

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CCl₄
Ambient temperature
Mercury-40088 "mercury200"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 46.1 degrees
Acq. time 3.680 sec
Width 5998.6 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 408.1532290 MHz
DATA PROCESSING
Resol. enhancement -0.0 Hz
FT size 65536
Total time 2 min, 39 sec



Compuesto 11

9.3 Datos RMN¹H de los compuestos 3-12

Datos de resonancia				
Compuesto	Desplazamientos			
	NH	α H	β H	R
3	7.11 (s,4H)	-	5.87-5.89 (d,8H)	1.50 (s, 24H. -CH ₃)
4	7.08 (s, 4H)	-	5.9 (d, 8H)	1.76-1.19 (q, 16H, CH ₂ -) 0.57-0.60 (t, H,H, 24H, -CH ₃)
5	7.05 (m,4H)	-	5.75-5.90 (d, 8H)	7.05-7.45 (m, 20H, fenil) 1.90 (s, 12H, -CH ₃)
7	7.11 (s, 4H)	-	5.89-5.90 (d, 8H)	1.98-2.02 (m, 16H, ciclopentil) 1.66-1.70 (m, 16H, ciclopentil)
8	7.05 (s, 4H)	-	5.89-5.90 (d, 8H)	1.90-1.92 (m, 16H, ciclohexil) 1.40-1.48 (m, 24H, ciclohexil)
9	6.92 (s, 4H)	-	5.74-6.22 (m, 8H)	1.21-2.18 (m, 36H, ciclohexil) 0.88-0.98 (d, 12H, -CH ₃)
10	7.72 (s, 2H)	6.59-6.64 (d,2H)	6.08-6.17 (m, 4H)	2.06-2.12 (m, 4H ciclohexil) 1.48-1.64 (m, 6H ciclohexil)
p11	7.73 (s, 2H)	6.06-6.62 (d,2H)	6.11-6.14 (m, 4H)	1.63 (s, 24H, -CH ₃)
12	7.93 (s, 2H)	6.73 (s, 2H)	6.15 (m, 2H) 5.94 (s, 2H)	7.25 (m, 6H, fenil) 7.10 (m, 4H, fenil)

9.4 Nitrato de bismuto

<http://www.jtbaker.com/msds/englishhtmlb3396.htm>

BISMUTH NITRATE

1. Product Identification

Synonyms: Nitric acid, bismuth (3+) salt, pentahydrate; bismuth ternitrate

CAS No.: 10361-44-1 (Anhydrous) 10035-06-0 (Pentahydrate)

Molecular Weight: 485.11

Chemical Formula: Bi(NO₃)₃ 5H₂O

Product Codes:

J.T. Baker: 1092, 1096

Mallinckrodt: 0252, 0256

2. Composition/Information on Ingredients

Ingredient CAS No Percent Hazardous

Bismuth Nitrate 10361-44-1 99 - 100% Yes

3. Hazards Identification

Emergency Overview

DANGER! STRONG OXIDIZER. CONTACT WITH OTHER MATERIAL MAY CAUSE FIRE. HARMFUL IF SWALLOWED. CAUSES IRRITATION TO SKIN, EYES AND RESPIRATORY TRACT.

SAF-T-DATA^(tm) Ratings (Provided here for your convenience)

Health Rating: 2 - Moderate

Flammability Rating: 0 - None

Reactivity Rating: 3 - Severe (Oxidizer)

Contact Rating: 1 - Slight

Lab Protective Equip: GOGGLES & SHIELD; LAB COAT & APRON; VENT HOOD; PROPER GLOVES

BISMUTH NITRATE <http://www.jtbaker.com/msds/englishhtmlb3396.htm>

1 de 6 10/9/08 14:04

Storage Color Code: Yellow (Reactive)

Potential Health Effects

Inhalation:

May cause irritation to the respiratory tract. Symptoms may include coughing and shortness of breath.

Ingestion:

Bismuth salts are poorly absorbed. Should absorption occur, symptoms may include loss of appetite, headache, skin rashes, kidney damage, and rarely mild jaundice. Production of nitrites in the intestine may cause headache, flushing skin, vomiting, falling blood pressure, cyanosis, and in severe cases convulsions and coma.

Skin Contact:

May cause mild irritation.

Eye Contact:

May cause mild irritation.

Chronic Exposure:

Repeated or prolonged ingestion may cause a "bismuth line", black spots on the gums, foul breath, and salivation.

Aggravation of Pre-existing Conditions:

No information found.

4. First Aid Measures

Inhalation:

Remove to fresh air. Get medical attention for any breathing difficulty.

Ingestion:

Induce vomiting immediately as directed by medical personnel. Never give anything by mouth to an unconscious person. Get medical attention.

Skin Contact:

Wash exposed area with soap and water. Get medical advice if irritation develops.

Eye Contact:

Immediately flush eyes with plenty of water for at least 15 minutes, lifting upper and lower eyelids occasionally.

Get medical attention.

5. Fire Fighting Measures

Fire:

Not combustible, but substance is a strong oxidizer and its heat of reaction with reducing agents or combustibles may cause ignition.

Explosion:

Contact with oxidizable substances may cause extremely violent combustion.

Fire Extinguishing Media:

Use any means suitable for extinguishing surrounding fire. Water spray may be used to keep fire exposed

containers cool.

Special Information:

In the event of a fire, wear full protective clothing and NIOSH-approved self-contained breathing apparatus with

full facepiece operated in the pressure demand or other positive pressure mode.

6. Accidental Release Measures

Ventilate area of leak or spill. Wear appropriate personal protective equipment as specified in Section 8. Spills:

BISMUTH NITRATE <http://www.jtbaker.com/msds/englishhtml/b3396.htm>

2 de 6 10/9/08 14:04

Sweep up and containerize for reclamation or disposal. Vacuuming or wet sweeping may be used to avoid dust

dispersal.

7. Handling and Storage

Keep in a tightly closed container, stored in a cool, dry, ventilated area. Protect against physical damage.

Separate from combustibles, organic or other readily oxidizable materials. Avoid storage on wood floors.

Containers of this material may be hazardous when empty since they retain product residues (dust, solids);

observe all warnings and precautions listed for the product.

8. Exposure Controls/Personal Protection

Airborne Exposure Limits:

None established.

Ventilation System:

A system of local and/or general exhaust is recommended to keep employee exposures as low as possible. Local

exhaust ventilation is generally preferred because it can control the emissions of the contaminant at its source,

preventing dispersion of it into the general work area. Please refer to the ACGIH document, *Industrial*

Ventilation, A Manual of Recommended Practices, most recent edition, for details.

Personal Respirators (NIOSH Approved):

For conditions of use where exposure to dust or mist is apparent and engineering controls are not feasible, a particulate respirator (NIOSH type N95 or better filters) may be worn. If oil particles (e.g. lubricants, cutting fluids, glycerine, etc.) are present, use a NIOSH type R or P filter. For emergencies or instances where the exposure levels are not known, use a full-face positive-pressure, air-supplied respirator. **WARNING:** Air-purifying respirators do not protect workers in oxygen-deficient atmospheres.

Skin Protection:

Wear protective gloves and clean body-covering clothing.

Eye Protection:

Use chemical safety goggles. Maintain eye wash fountain and quick-drench facilities in work area.

9. Physical and Chemical Properties

Appearance:

Transparent, colorless crystals.

Odor:

Slight nitric acid odor.

Solubility:

Slowly decomposes in water to form subnitrate.

Density:

2.83

pH:

No information found.

% Volatiles by volume @ 21C (70F):

0

Boiling Point:

Not applicable.

Melting Point:

75 - 80C (167 - 176F) Decomposes.

Vapor Density (Air=1):

No information found.

BISMUTH NITRATE <http://www.jtbaker.com/msds/englishhtmlb3396.htm>

3 de 6 10/9/08 14:04

Vapor Pressure (mm Hg):

No information found.

Evaporation Rate (BuAc=1):

No information found.

10. Stability and Reactivity

Stability:

Stable under ordinary conditions of use and storage. Hygroscopic.

Hazardous Decomposition Products:

Toxic metal fumes may form when heated to decomposition.

Hazardous Polymerization:

Will not occur.

Incompatibilities:

Strong acids, strong reducing agents, powdered metals and organic/combustible/easily oxidizable materials.

Conditions to Avoid:

Heat, moisture, dusting, contact with combustibles and incompatibles.

11. Toxicological Information

For bismuth nitrate pentahydrate; LD50 oral rat: 4042 mg/Kg Investigated as a reproductive effector.

-----\Cancer Lists\-----

---NTP Carcinogen---

Ingredient Known Anticipated IARC Category

Bismuth Nitrate (10361-44-1) No No None

12. Ecological Information

Environmental Fate:

No information found.

Environmental Toxicity:

No information found.

13. Disposal Considerations

Whatever cannot be saved for recovery or recycling should be managed in an appropriate and approved waste

disposal facility. Processing, use or contamination of this product may change the waste management options.

State and local disposal regulations may differ from federal disposal regulations. Dispose of container and

unused contents in accordance with federal, state and local requirements.

14. Transport Information

Domestic (Land, D.O.T.)

Proper Shipping Name: NITRATES, INORGANIC, N.O.S. (BISMUTH NITRATE)

Hazard Class: 5.1

UN/NA: UN1477

BISMUTH NITRATE <http://www.jtbaker.com/msds/englishhtm#b3396.htm>

4 de 6 10/9/08 14:04

Packing Group: II

Information reported for product/size: 500G

International (Water, I.M.O.)

Proper Shipping Name: NITRATES, INORGANIC, N.O.S. (BISMUTH NITRATE)

Hazard Class: 5.1

UN/NA: UN1477

Packing Group: II

Information reported for product/size: 500G

International (Air, I.C.A.O.)

Proper Shipping Name: NITRATES, INORGANIC, N.O.S. (BISMUTH NITRATE)

Hazard Class: 5.1

UN/NA: UN1477

Packing Group: II

Information reported for product/size: 500G

15. Regulatory Information

-----\Chemical Inventory Status - Part 1\-----
Ingredient TSCA EC Japan Australia

Bismuth Nitrate (10361-44-1) Yes Yes Yes Yes

-----\Chemical Inventory Status - Part 2\-----
--Canada--

Ingredient Korea DSL NDSL Phil.

Bismuth Nitrate (10361-44-1) Yes Yes No No

-----\Federal, State & International Regulations - Part 1\-----
-SARA 302- -----SARA 313-----

Ingredient RQ TPQ List Chemical Catg.

Bismuth Nitrate (10361-44-1) No No No Nitrate Cmpd

-----\Federal, State & International Regulations - Part 2\-----

-RCRA- -TSCAIngredient

CERCLA 261.33 8(d)

Bismuth Nitrate (10361-44-1) No No No

Chemical Weapons Convention: No TSCA 12(b): No CDTA: No

SARA 311/312: Acute: Yes Chronic: No Fire: No Pressure: No
Reactivity: Yes (Pure / Solid)

Australian Hazchem Code: 1[T]

Poison Schedule: None allocated.

WHMIS:

This MSDS has been prepared according to the hazard criteria of the Controlled Products Regulations (CPR) and the MSDS contains all of the information required by the CPR.

16. Other Information

BISMUTH NITRATE <http://www.jtbaker.com/msds/englishhtmlb3396.htm>

5 de 6 10/9/08 14:04

NFPA Ratings: Health: 1 Flammability: 0 Reactivity: 1 Other: **Oxidizer**

Label Hazard Warning:

DANGER! STRONG OXIDIZER. CONTACT WITH OTHER MATERIAL MAY CAUSE FIRE.
HARMFUL

IF SWALLOWED. CAUSES IRRITATION TO SKIN, EYES AND RESPIRATORY TRACT.

Label Precautions:

Keep from contact with clothing and other combustible materials.

Do not store near combustible materials.

Store in a tightly closed container.

Remove and wash contaminated clothing promptly.

Avoid contact with eyes, skin and clothing.

Avoid breathing dust.

Wash thoroughly after handling.

Label First Aid:

If swallowed, induce vomiting immediately as directed by medical personnel. Never give anything by mouth to

an unconscious person. In case of contact, immediately flush eyes or skin with plenty of water for at least 15

minutes. If inhaled, remove to fresh air. Get medical attention for any breathing difficulty. In all cases, get medical attention.

Product Use:

Laboratory Reagent.

Revision Information:

MSDS Section(s) changed since last revision of document include: 14.

Disclaimer:

Mallinckrodt Baker, Inc. provides the information contained herein in good faith but makes no representation as to its comprehensiveness or accuracy. This document is intended only as a guide to the appropriate precautionary handling of the material by a properly trained person using this product.

Individuals receiving the information must exercise their independent judgment in determining its

appropriateness for a particular purpose. MALLINCKRODT BAKER, INC. MAKES NO REPRESENTATIONS OR WARRANTIES, EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY WARRANTIES OF MERCHANTABILITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE WITH RESPECT TO THE INFORMATION SET FORTH HEREIN OR THE

PRODUCT TO WHICH THE INFORMATION REFERS. ACCORDINGLY, MALLINCKRODT BAKER, INC. WILL NOT BE RESPONSIBLE FOR DAMAGES RESULTING FROM USE OF OR RELIANCE UPON THIS INFORMATION.

Prepared by: Environmental Health & Safety