

5. FUNDAMENTOS TEÓRICOS Y ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN.

Las imidas cíclicas son una familia de compuestos orgánicos que contienen dos grupos de acilo enlazados a un único nitrógeno (-CO-N(R)-CO-), siendo R un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo. Estos compuestos pueden ser divididos en subclases, incluyendo las maleimidias, succimidias, glutaramidas, ftalamidas, naftalamidas, y sus respectivos derivados.¹⁴

Algunas de estas sustancias tiene diferentes propiedades farmacológicas, tales como sedativas, hipnóticas, diuréticas, anticonvulsionantes, anticancerígenos, entre otras.¹⁵

El grupo de las maleimidias o N-(R)-pirrol-2,5-diona además de presentar propiedades biológicas tienen importantes aplicaciones a nivel industrial, puesto que gracias a su estructura puede sufrir diferentes tipos de reacciones. Ejemplo de ello, es que puede actuar como un dienófilo en reacciones de Diels-Alder o por polimerización del doble enlace, como también, la propiedad de participar como un monómero vinílico en polimerizaciones por radicales libres, ya que estas especies tienen la propiedad de formar radicales e iniciar la reacción.^{16, 17}

Compuestos como la N-(nitro-fenil) maleimida en posiciones meta y para, han sido estudiadas mediante difracción de rayos X de monocristal, lo cual ha proporcionado información acerca de su ordenamiento estructural, indicando el ángulo de torsión entre el anillo maleimídico y el benceno sustituido, que es función de la reactividad de las maleimidias en los procesos de fotopolimerización.^{6, 18}

Al sintetizar la N-(3-Carboxi-fenil) maleimida y realizar análisis por diferentes técnicas espectroscópicas para conocer acerca de su comportamiento molecular, se obtiene información útil para posteriores investigaciones y aplicaciones. Los compuestos maleimídicos con sustituyentes carboxílicos en el anillo de benceno han contribuido a una gran variedad de acontecimientos; por ejemplo, la reacción entre el ácido carboxílico sustituyente y una amina, son empleadas en la preparación de poliamidas y copoliamidas.

Estos polímeros presentan alta densidad, buena estabilidad térmica, además de la biodegradabilidad y biocompatibilidad de las poliamidas en fuentes naturales que han recibido considerable atención. Las maleimidas pueden sufrir reacciones α al carbonilo o comúnmente adiciones de Michael tal como se muestra en la figura 1.¹⁹

Las imidas cíclicas con grupos carboxílicos libres: la N-(4-carboxi-fenil) maleimida, N-(3-acetoxi-4carboxi-fenil) maleimida y la Poli-n-(3-acetoxi-4-carboxi-fenil) maleimida pueden actuar como ligandos moleculares y macromoleculares (figura 2) para metales tales como Co^{+2} , Ni^{+2} y Cu^{+2} , contribuyendo de esta forma en la protección del medio ambiente.²⁰

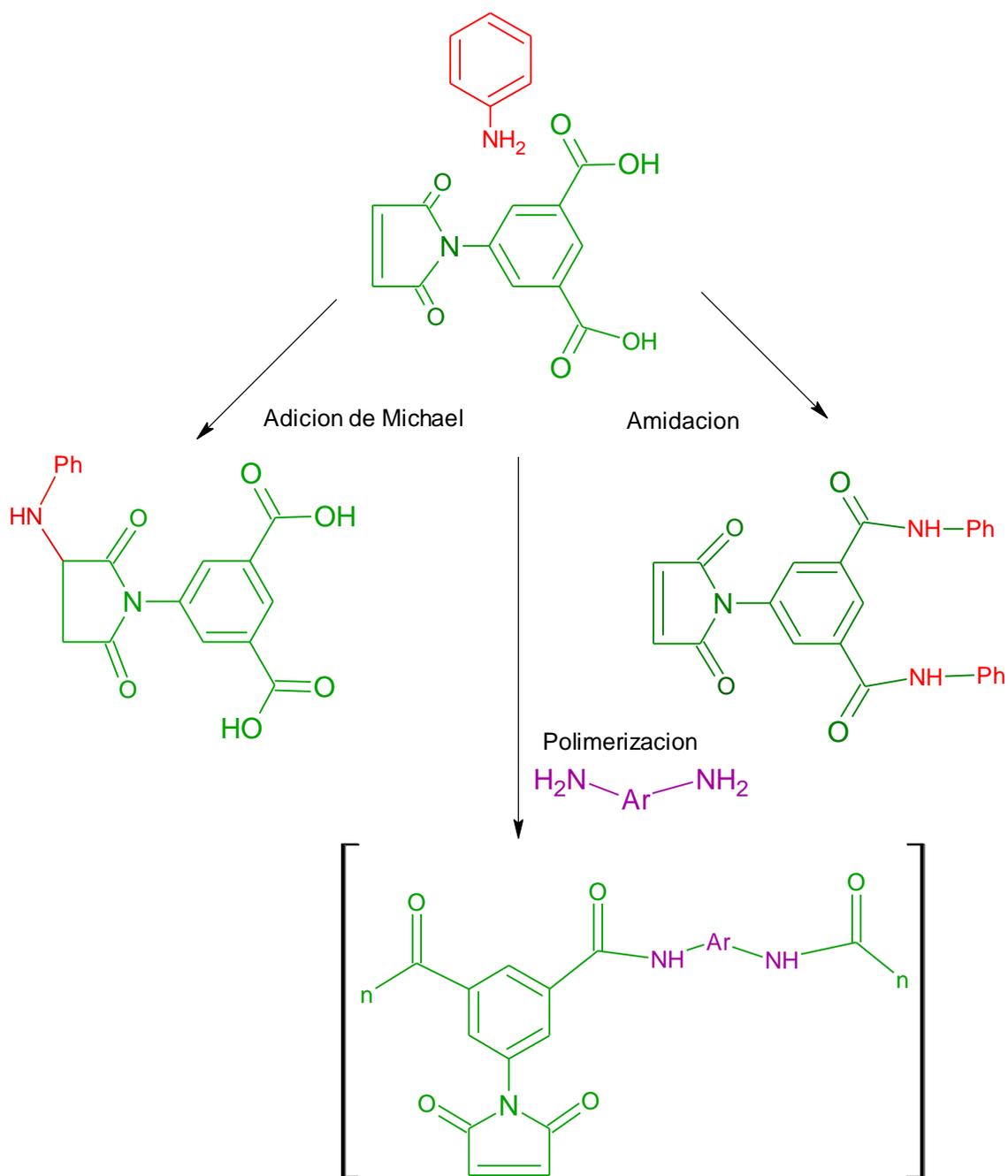


Figura 1. Adición de Michael, Amidación y polimerización.

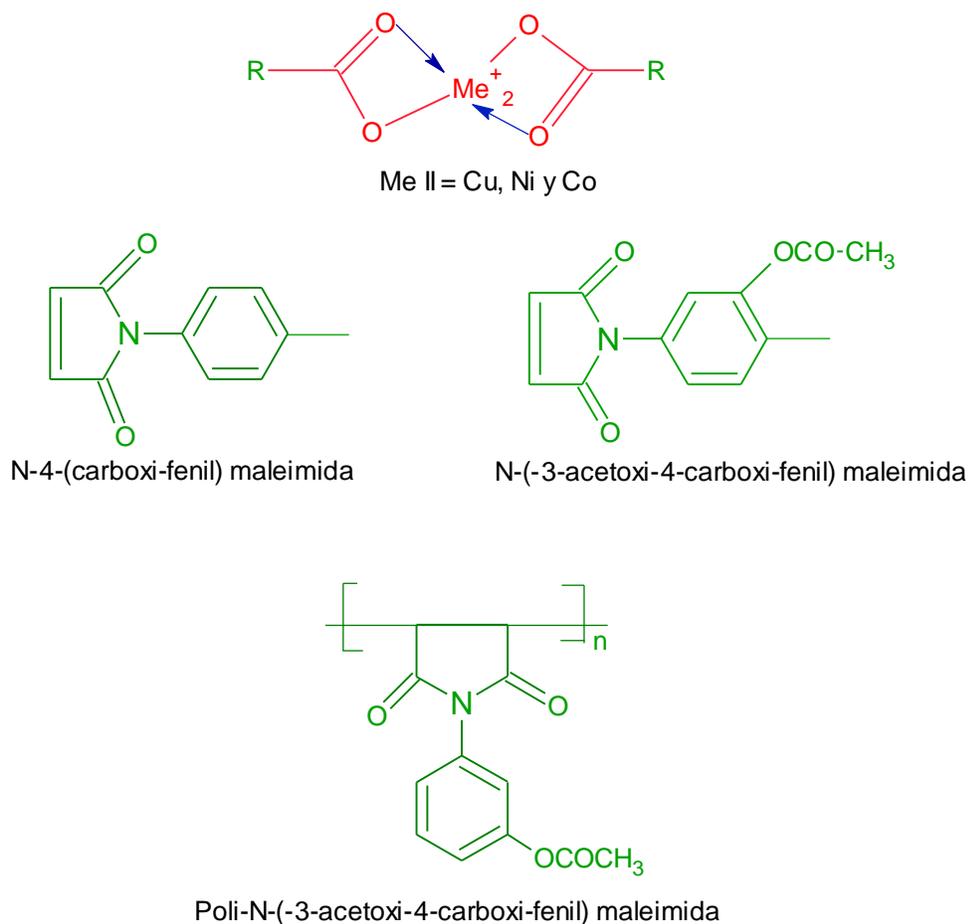


Figura 2. Complejos de maleimidias con metales de carga +2.

En esta secuencia es de mencionar que, la Etil-N-fenil-maleimida-carboxilato ha sido empleada como aditivo para estabilizar la polimerización del policloruro de vinilo (PVC), puesto que, en su proceso de polimerización los átomos de cloro son bastantes lábiles. Estos se pueden extraer fácilmente por el calentamiento o exposición a la luz, lo que ocasionará la degradación del polímero. Aquí la maleimida contribuye de forma eficiente en la síntesis del PVC puesto que se ha demostrado que es estable a altas temperaturas, y reacciona fácilmente por el doble enlace del anillo maleimídico, presentándose una sustitución en la cadena del polímero.²¹

Estas aplicaciones de las maleimidias intensifican su estudio, aumentando la posibilidad de encontrar nuevos materiales, debido a la cantidad de reacciones que son posibles de realizar por su anillo principal o por los grupos funcionales que la conforman.

5.1 IMPORTANCIA Y APLICACIONES DE LAS MALEIMIDAS

5.1.1 A nivel Biológico: entre las actividades biológicas que presentan las maleimidias, se destacan especialmente en efectos antifúngico, antibacteriano e insecticida. La importancia estructural o el sustituyente de la maleimida tiene influencia respecto a su eficiencia en diferentes microorganismos, por ejemplo: Algunas N-alquilarilmaleimidias representan actividad contra diferentes bacterias patogénicas en los seres humanos, frecuentemente encontrados en infecciones del tracto urinario o intestinal, como la *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*, entre otras. Mientras las N-alquilarilmaleimidias sustituidas presentan poca variación en sus actividades, comparadas con las no sustituidas, debido principalmente por la interferencia de factores estéricos (Figura 3).

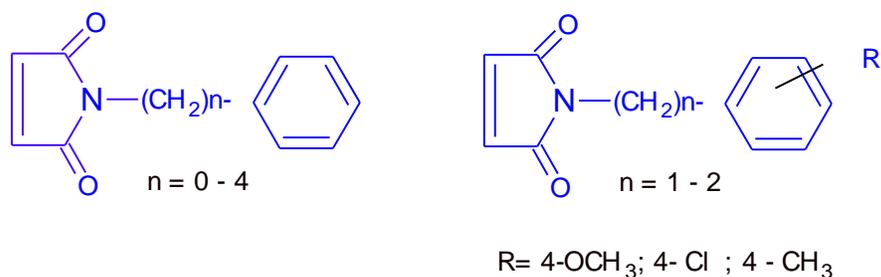
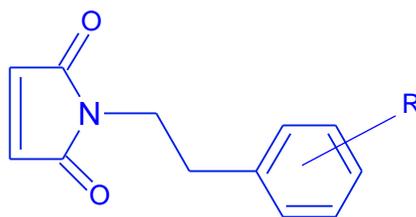


Figura 3. Alquil-aril maleimidias

Así, estudios han comprobado que el aumento de la distancia entre el anillo imídico y el aromático aumenta la actividad de los compuestos. Estos compuestos también presentan actividad analgésica y antiespasmódica, experimentadas in vitro y en vivo. Los grupos dadores de electrones al anillo aromático de la N-fenetilmaleimida, tales como OCH₃, 3,4- (-OCH₃) y 4-CH₃, aumentan la actividad analgésica; mientras un átomo que retire electrones 4-Cl disminuye la actividad analgésica. (Figura 4).



R = 4- OCH₃; 4 - Cl; 3,4 - (OCH₃)₂; 4 - CH₃

Figura 4. N-fenetil-maleimidias

Esto indica que la actividad de estos compuestos depende de factores electrónicos como estéricos.¹⁴ Muchas maleimidias y complejos organometálicos de las mismas son empleadas para marcar de una forma selectiva y covalente las cadenas proteicas, reaccionando con las funciones amino (-NH₂) y tiol (-SH) residuos de lisina y cisteína en proteínas, donde ocurre o puede presentarse reacciones de acilación, amidación y alquilación. Esta es una innovadora aplicación en Biología y Medicina, ya que la marcación de proteínas con compuestos organometálicos de maleimidias pueden facilitar pruebas de monitoreo en los procesos bioquímicos, como en la identificación de anticuerpos. Esto, es posible por la caracterización de las transiciones metal-ligando del complejo enlazado a la proteína, mediante técnicas instrumentales. Sumado a que, estos compuestos son suficientemente estables en medio aeróbico y acuoso.^{22,23.}

5.1.2 En la producción de nuevos materiales: Las N-sustituidas maleimidias pueden fácilmente polimerizarse por radicales libres al exponerlas a irradiación

UV, considerando su uso como foto iniciadores en polimerizaciones, además actúa como un comonomero.^{8, 9,10}

De esta manera, las maleimidas son especies fotoactivas que absorben energía de la luz ultravioleta haciendo que el compuesto se excite, y haya producción de radicales libres.⁴ Estos radicales libres, como la presencia de hidrógenos extraíbles en su molécula facilita la homo polimerización. (Figura 5).

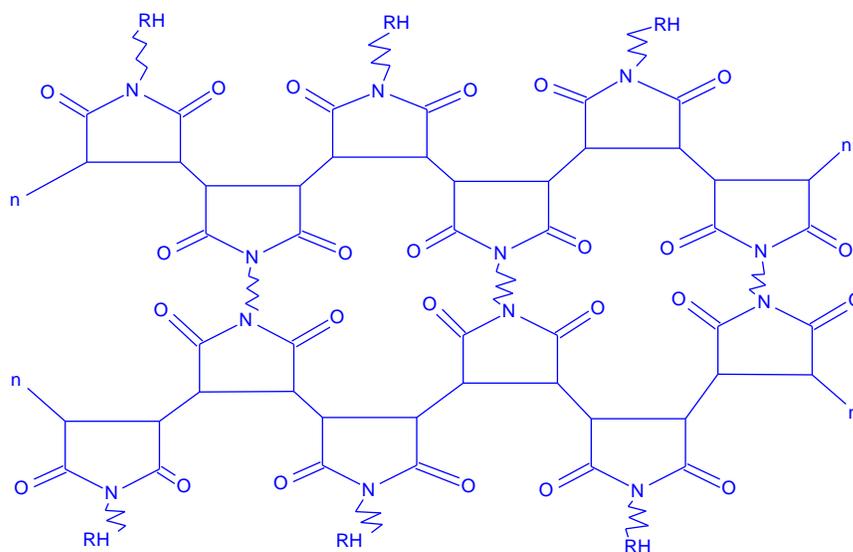


Figura 5. Homopolímero de una maleimida

De igual forma, se pueden emplear monómeros distintos con átomos de hidrógeno lábiles, que se puedan asociar a la maleimida ya excitada (MI*) (Figura 6). Usualmente se emplea vinil éteres, acrilatos para la formación de copolímeros.²⁴

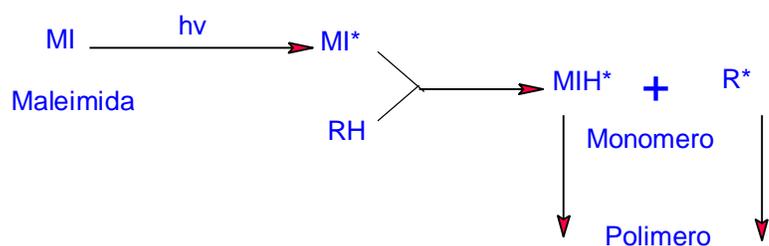


Figura 6. Excitación y polimerización por especies químicas, radicales libres

Cabe mencionar que los compuestos maleimidicos empleados en polimerización han dado buenos resultados y mejorado las propiedades de los materiales poliméricos, por ejemplo las resinas tienen mejor estabilidad térmica, resistencia oxidativa, resistencia química, y alta fuerza mecánica; tales propiedades permiten la utilización de estos polímeros en aplicaciones aeroespaciales.^{25,26}

5.2 SÍNTESIS DE MALEIMIDAS.

5.2.1 Vía Ácidos Dicarboxílicos: Uno de los métodos más convenientes de obtener imidas cíclicas, en este caso, maleimidas, es el empleo de ácidos dicarboxílicos, como reactivo de partida en presencia de amoníaco o una amina primaria en cantidades equimolares, a una temperatura que no exceda 200 °C. (Figura 7).¹⁴

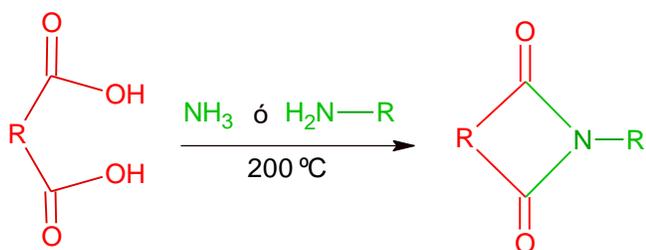


Figura 7. Síntesis de maleimidas mediante ácidos dicarboxílicos

5.2.2 Vía Anhídrido Maléico: este método describe la utilización de anhídridos de ácidos dicarboxílicos, disolviendo en éter con amoníaco o una amina sustituida;

obteniéndose de esta forma, el ácido maleámico; para obtener la maleimida, se procede a ciclar el ácido mediante anhídrido acético en presencia de acetato de sodio o ácido acético, para eliminar el agua que se forma en el proceso de deshidratación, como se ilustra en Figura 8.

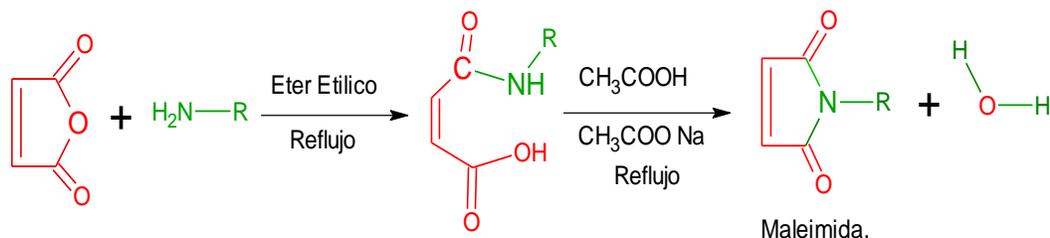


Figura 8. Síntesis de maleimidas vía anhídrido maléico

Este método presenta buenos rendimientos y ha sido ampliamente utilizado para obtener imidas cíclicas de una forma segura.^{11,14,27} Una alternativa de obtener maleimidas de una forma directa, sin involucrar la obtención del ácido maleámico es reflujar la amina y el anhídrido maléico con ácido acético o también, empleando cloruro de zinc anhidro a una temperatura de 200 °C obteniendo maleimidas en bajos rendimientos.^{14, 28}

5.2.3 Vía Esteres Glioxilatos. Este es un método que permite obtener maleimidas únicamente en una etapa, a través de la condensación de esterres glioxilatos con acetamidas conforme se indica en la figura 9. El método es altamente versátil, obteniéndose excelentes rendimientos (67-99%) y presenta una mejor alternativa de síntesis.¹³

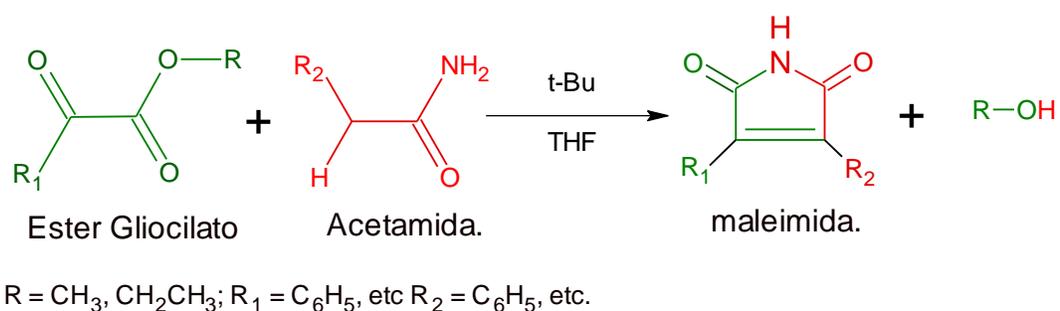


Figura 9. Síntesis de maleimidas vía esteres Glioxilatos

5.2.4 Vía Anhídrido Oxabicclico: Una de las mejores formas de sintetizar maleimidas (dipolarofilos o dienófilos), es la utilización del anhídrido 7-exo-oxohímico, al hacerlo reaccionar con hidroccloruros de amino ácidos en presencia de trietil amina, se obtiene furano y maleimidas quirales con buenos rendimientos (40-60%) (Figura 10).²⁹

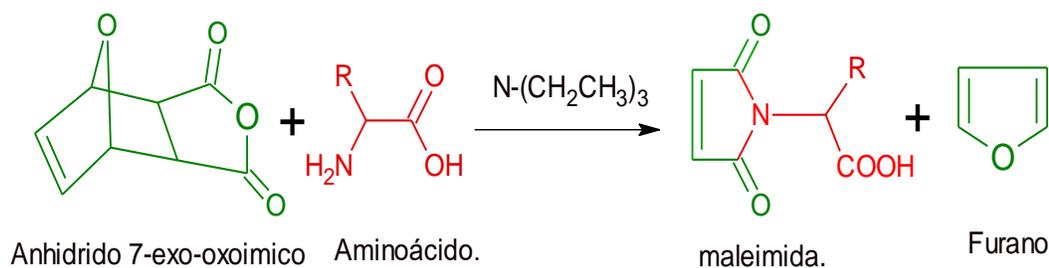


Figura 10. Síntesis de maleimidas vía anhídrido oxabicclico

5.2.5 Mediante el Empleo de Enaminas y un Aril-sulfonil isocianato: Para sintetizar maleimidas por esta ruta, primero hay que formar la enamina, esta se deriva de la adición de una amina secundaria a un dialquil acetilen-dicarboxilato, el producto obtenido, es decir, la enamina se hace reaccionar con un aril-sulfonil-isocianato. En este paso se presenta dos intermediarios, la betaina y un producto ciclado, finalmente con la desprotonación de este último con un alcóxido se obtiene

maleimidias; tal como se muestra en el Figura 11, también, el presente método tiene la ventaja de llevarse a cabo en condiciones neutras.²⁵

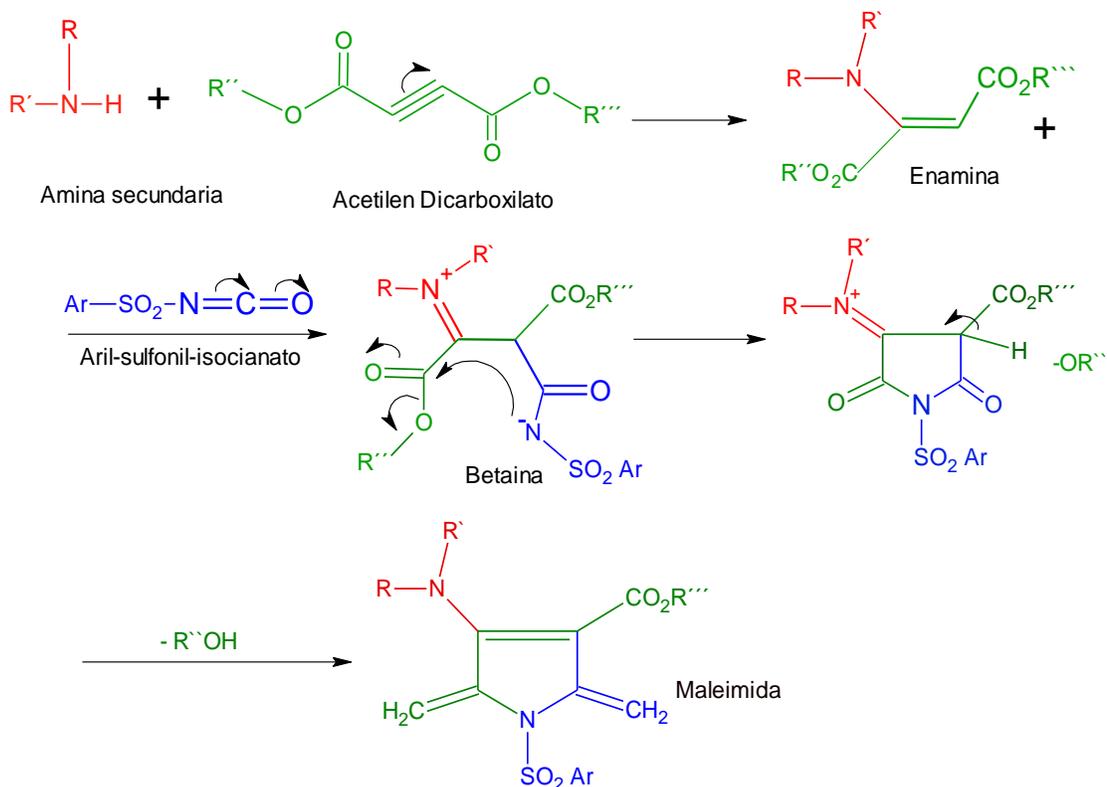


Figura 11. Síntesis de maleimidias con enaminas y un aril-sulfonil isocianato.

5.3 MÉTODOS INSTRUMENTALES PARA LA DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE COMPUESTOS ORGÁNICOS.

Los métodos espectrométricos son un amplio grupo de técnicas analíticas que se basan en espectroscopias atómica y molecular. La espectroscopia es un término general para la ciencia que trata de las distintas interacciones de la radiación electromagnética con la materia. Tal radiación electromagnética toma varias formas de energía, de las cuales las más fácilmente reconocibles son la luz y el calor radiante; sus manifestaciones más difícilmente reconocibles incluyen los

rayos gamma y los rayos X, así como las radiaciones ultravioleta, de microondas y de radiofrecuencia. Figura 12.

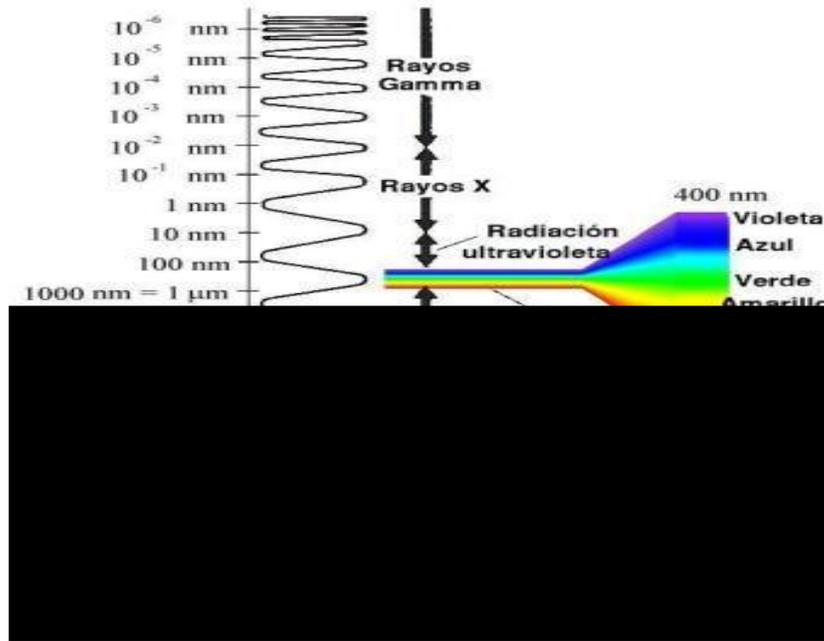


Figura 12. Espectro electromagnético.

El resultado de la interacción de la radiación con la materia u otras formas de energía produce fenómenos tales como la absorción, difracción, dispersión entre otros, que nos permite identificar y determinar los elementos presentes de las distintas formas de la materia.

5.3.1 Espectrometría de Absorción Molecular. Ultravioleta-Visible.

Todos los compuestos orgánicos son capaces de absorber radiación electromagnética porque todos contienen electrones de valencia que pueden ser excitados a niveles de energía superior. Sin embargo, la frecuencia de absorción de los enlaces C-H o C-C, no pueden ser observados fácilmente en el espectro ultravioleta-visible, debido a que la energía de excitación asociada con los electrones que constituye la mayoría de los enlaces sencillos es lo suficiente alta. Mientras compuestos con grupos de tipo $R_2C=O$, $-O(R)-C=O$, $-NH(R)-C=O$, compuestos poli insaturados con múltiples enlaces conjugados, entre otros, llamados cromóforos, contienen electrones de valencia con energías de excitación relativamente bajas, observables a una longitud de onda larga en el espectro UV-visible.

De tal manera, la absorción de radiación ultravioleta o visible resulta, generalmente, de la excitación de los electrones de enlace, empleando una frecuencia de radiación de 200 a 400 nm para el ultravioleta y de 400 a 800 nm para la región visible en el espectro electromagnético.

En los enlaces atómicos se presenta o se origina un orbital molecular enlazante y antienlazante de baja y alta energía respectivamente, cuando ocurre una transición electrónica de un estado de baja energía a uno mas alto, hay un paso del estado fundamental de la partícula a su estado excitado, debido a la absorción que ha ocurrido.

Los electrones que contribuyen a la absorción por una molécula, son aquellos de tipo sigma σ asociados con los enlaces sencillos, de tipo π para compuestos orgánicos con insaturaciones y aquellos electrones no enlazantes tipo n están en gran parte localizados alrededor de átomos como oxígeno, halógenos, azufre y nitrógeno. Según la absorción de radiación, puede ocurrir solamente cuatro

transiciones electrónicas entre los distintos niveles de energía: $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$ como se muestra en la figura 13 y en la Tabla 1 señala algunos tipos de transiciones electrónicas que ocurren en algunos compuestos orgánicos.

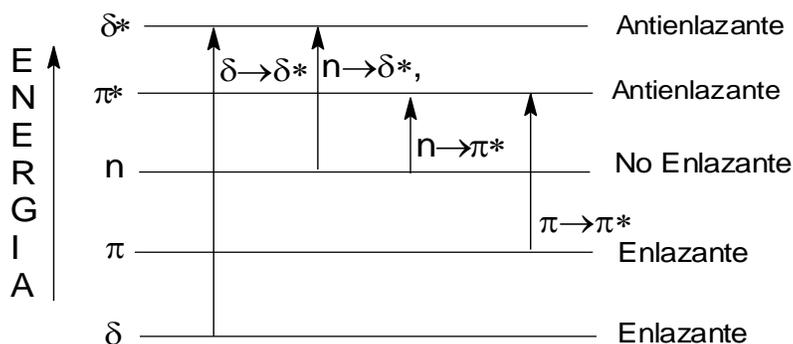


Figura 13. Tipos de transiciones electrónicas

Tabla 1. Transiciones electrónicas en compuestos orgánicos.

Compuesto Orgánico/ Elemento Químico.	Tipo de transición.
En alcanos.	$\delta \rightarrow \delta^*$
En compuestos carbonilo.	$\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$
Alcanos, compuestos carbonilos, Alquinos	$\pi \rightarrow \pi^*$
En oxígeno, nitrógeno, azufre y halógenos.	$n \rightarrow \delta^*$

La mayoría de las aplicaciones de la espectroscopia de absorción en compuestos orgánicos se basa en transiciones de los electrones n y π al estado excitado π^* por que la energía requerida para estos procesos produce picos de absorción dentro de una región espectral accesible (200 a 700 nm). Ambas transiciones requieren la presencia de grupos funcionales no saturados que aportan electrones π . (Tabla 2).

Tabla 2. Absorción en el UV-Visible de algunos cromóforos

Cromóforo.	Compuesto	Transición.	$\lambda_{\text{Máx.}}$ nm
C-H	CH ₄	$\sigma \rightarrow \sigma^*$	122
C-C	C ₂ H ₆	$\sigma \rightarrow \sigma^*$	135
C=C	C ₂ H ₄	$\pi \rightarrow \pi^*$	103
C=C=C	C ₃ H ₄	$\pi \rightarrow \pi^*$	170 227
C≡C	R-C≡C-R'	$\pi \rightarrow \pi^*$	178
C-O	R-O-R	$n \rightarrow \pi^*$	180
C-N	Amino	$n \rightarrow \pi^*$	190-200
C=O	Aldehído / cetona	$n \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \sigma^*$	166 189 270
C=O	Ácido Carboxílico	$n \rightarrow \pi^*$	190
C=O	Carboxilato	$n \rightarrow \pi^*$	210
C=O	Ester	$n \rightarrow \pi^*$	210
C=O	Amida	$n \rightarrow \pi^*$	205
C=N	(NH ₂) ₂ C=NH	$n \rightarrow \pi^*$	265
C≡N	CH ₃ C≡N	$\pi \rightarrow \pi^*$	< 170
N=O	Me ₃ NO ₂	$n \rightarrow \pi^*$	276
C=C=O	Et ₂ C=C=O	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$	227 375

La longitud de onda donde se observa la máxima absorción se denomina $\lambda_{\text{máx}}$. Esta puede variar según el disolvente y la estructura de las moléculas que contienen los cromóforos, presentando efectos batocrómicos (desplazamiento al rojo ≈ 800 nm con un incremento en la longitud de onda y decaimiento en la energía absorbida), hipsocrómico (desplazamiento al azul ≈ 400 nm con

decrecimiento en la longitud de onda e incremento de la energía absorbida), hipercrómico (incremento en la intensidad) e hipsocrómico (decrecimiento en la intensidad), ver Figura 14.

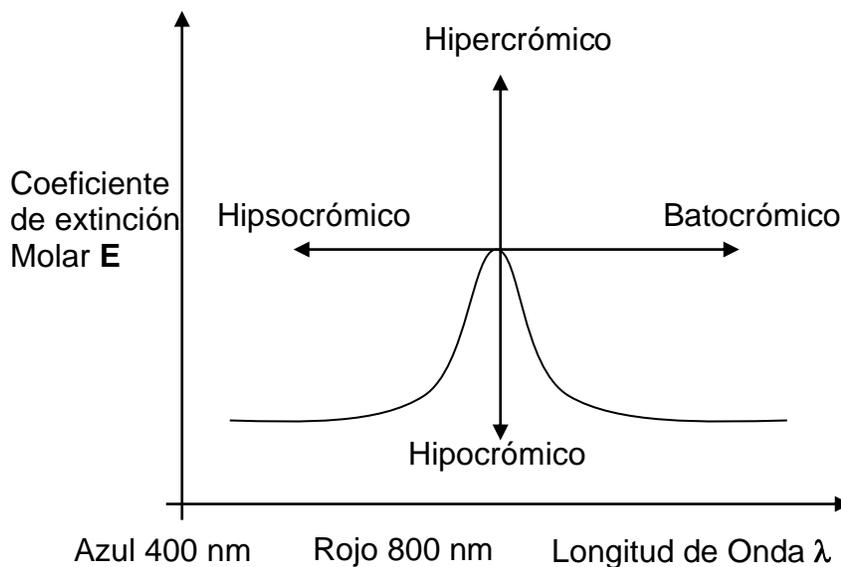


Figura 14. Nomenclatura espectro UV

5.3.2 Espectrometría Infrarrojo con transformada de Fourier (TF-IR). La radiación infrarroja se ubica entre la región visible y microondas en el espectro electromagnético, abarca aproximadamente números de onda comprendidos entre 12800 y 10 cm^{-1} , dividiéndose en tres regiones denominadas infrarrojo cercano, medio y lejano. La región más empleada es el infrarrojo medio entre 4000 y 400 cm^{-1} puesto que, las moléculas orgánicas generalmente absorben en esta región.

La radiación en el infrarrojo no es lo suficientemente energética para producir la clase de transiciones electrónicas que se dan cuando la radiación es ultravioleta y de rayos X. La absorción de radiación se limita así, en gran parte, a especies moleculares para las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales y rotacionales. Para que una molécula absorba, debe sufrir un cambio neto en el movimiento dipolar como consecuencia de su

movimiento de vibración o rotación. Solo en estas circunstancias, el campo eléctrico alterno de la radiación puede interactuar con la molécula, y provocar cambios en la amplitud de algunos de sus movimientos.

Los registros obtenidos por espectrómetros de infrarrojo muestran la relación de transmitancia o absorbancia frente a la longitud de onda (λ); La preferencia por la escala lineal de número de onda, se debe a la directa proporcionalidad que existe entre esta magnitud y la energía o la frecuencia. La frecuencia de la radiación absorbida coincide con la frecuencia de la vibración molecular, que en realidad es la responsable del proceso de absorción, estos cambios de energía debido a la rotación y vibración en las moléculas son registrados, observándose como bandas de distintas intensidades: Fuertes (s), medio (m), débil (w) y variable (v) en el espectro.

Las posiciones relativas de los átomos en una molécula no son exactamente fijas, sino que fluctúan continuamente como consecuencia de una multitud de tipos de vibraciones y rotaciones diferentes alrededor de los enlaces en la molécula. Hay dos tipos de vibraciones moleculares: de tensión y de flexión, una vibración de tensión es un movimiento rítmico a lo largo del eje del enlace, la distancia entre los dos átomos aumenta o disminuye. Además, estas vibraciones de flexión se caracterizan por un cambio en el ángulo de enlace, y son de cuatro tipos: De tijereteo, balanceo, aleteo y torsión.

Una molécula que contiene mas de dos átomos, son posibles para todos los tipos de vibraciones (figura 15) lo que puede producir una interacción o acoplamiento de las vibraciones si estas involucran con un átomo central. El resultado del acoplamiento es un cambio en las características de las vibraciones.

Las características de una vibración de tensión para dos átomos enlazados de masa m_1 y m_2 pueden ser aproximadas aplicando un modelo mecánico a la ley de

Hooke, en que son tratados en términos de un oscilador armónico simple, de tal manera se puede obtener un valor cercano a la frecuencia de absorción para diferentes enlaces atómicos; La ecuación se expresa así:

$$\nu = (1/2\pi c) (K (m_1+m_2)/ m_1m_2)^{1/2}$$

$$\nu = (1/2\pi c) (K/\mu)^{1/2}$$

$$\mu = m_1+m_2/ m_1m_2$$

ν = Frecuencia de absorción en cm^{-1} .

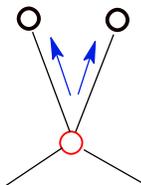
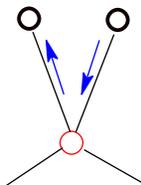
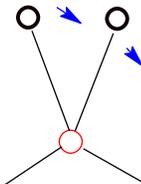
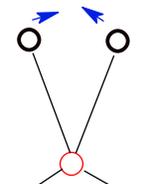
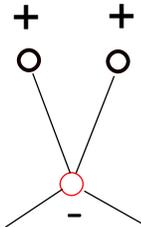
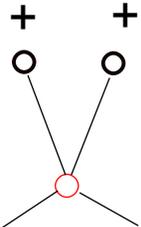
m_1 y m_2 = Masa atómicas en Kg.

μ = Masa reducida.

C = Velocidad de la Luz 3×10^{10} cm / s.

K = Constante de la fuerza del enlace N /m o g / s².

Figura 15. Tipos de vibraciones moleculares

VIBRACIONES DE TENSIÓN	
Simétrica.	Asimétrica.
	
VIBRACIONES DE FLEXION	
Balaceo en el plano.	Tijereteo en el plano.
	
Aleteo fuera del plano.	Torsión fuera del plano
	

Nota: + Indica un movimiento del plano de la página hacia el lector.

- Indica un movimiento de plano de la página alejándose del lector.

Interpretación de los espectros de Infrarrojo.

Al tener un espectro de infrarrojo desconocido, primeramente hay que centrarse en la presencia o ausencia de grupos funcionales específicos tales como C=O, O-H, N-H, C-O, C-C, C=C, C≡C, C≡N y NO₂; puesto que según su absorción y desplazamiento químico en la región del infrarrojo medio (4000-400 cm⁻¹) presenta información inmediata acerca de la estructura molecular de la sustancia química a analizar.³⁰ Por tal razón, es necesario entrar en detalle en el estudio de algunos grupos funcionales en compuestos orgánicos.

5.3.2.1 Hidrocarburos saturados e Insaturados. La vibración característica de estos compuestos es debido a los enlaces carbono-hidrógeno y carbono-carbono, dependiendo del tipo de hibridación presente en la estructura, así para los alcanos sp³, alquenos sp² y por último, los alquinos sp. La tabla 3 muestra algunas bandas características para los hidrocarburos con su tipo de vibración.

Tabla 3: Vibraciones IR-TF características para hidrocarburos

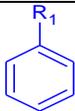
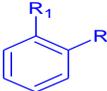
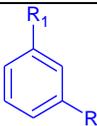
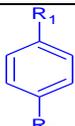
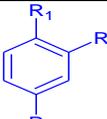
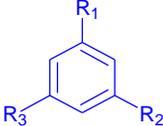
Hibridación	Grupo funcional	Banda. cm ⁻¹	Tipo de Vibración.
Sp ³	-CH ₃	2950 – 75 (S)	Torsión – Asimétrica.
		2870 – 90 (m)	Torsión – Simétrica.
		1440 – 65 (m)	Flexión – Asimétrica.
		1370 – 90 (S)	Flexión – Simétrica.
	-CH ₂	2910 – 40 (S)	Torsión – Asimétrica.

Hibridación	Grupo funcional	Banda. cm^{-1}	Tipo de Vibración.
Sp^3	-CH ₂	2840 – 80 (m)	Torsión – Simétrica.
		1440 - 80 (m)	Tijereteo.
		≈ 720 (w)	Balanceo.
	-CH-	2880 – 90 (w)	Torsión.
		≈ 1340 (w)	Flexión.
Sp^2	-CH=CH- Cis.	675 – 730 (m)	Fuera del plano.
	-CH=CH- Trans.	960 – 70 (m)	Fuera del plano.
	-C=C-	1620 – 80 (m)	Torsión.
	Aril – H -C=C-	3010 – 80 (m)	Torsión.
		1000 – 1250 (w)	En el Plano.
		700 – 900 (m)	Fuera del Plano.
Aril -C=C-	1430 – 1620 (V)	Torsión.	
Sp .	-C ≡ C- H	≈ 3300 – 40 (S)	-C – H Torsión.
		700 – 900 (m)	-C – C Flexión.
		2100 – 2250 (V)	-C≡ C – Torsión.

Los compuestos aromáticos derivados del benceno, igualmente presentan bandas características a parte de las ya mostradas en la tabla 4, puesto que la sustitución o polisustitución del benceno es reconocible a una longitud de onda de 900 a 690 cm^{-1} , vibraciones C-H fuera del plano con una intensidad fuerte debido al acoplamiento entre los átomos de hidrógeno adyacentes, tanto que es

posible asignar la posición del sustituyente sobre el anillo aromático como se muestra en la Tabla 4.³⁰

Tabla 4. Vibraciones C-H fuera del plano (900 - 600 cm^{-1}) para compuestos bencenoides sustituidos.

Sustitución	900	800	700	600
 Monosustituido			■	■
 Orto		■		
 Meta	■	■	■	
 Para		■		
 1,2,4	■	■		
 1,2,3		■	■	
 1,3,5	■		■	
cm^{-1}	900	800	700	600

■ Vibración de intensidad fuerte.
 ■ Vibración de intensidad media.

5.3.2.2 Compuestos Carbonilo: Los compuestos carbonilo absorben fuertemente en un rango desde 1850 a 1650 cm^{-1} , debido al gran momento dipolar en el enlace carbono – oxígeno. Los grupos funcionales tales como anhídridos, ésteres, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y amidas presentan bandas de absorción diferente, puesto que los grupos adyacentes al carbonilo influyen en la absorción de la molécula, puesto que hay efectos electrónicos como: Efecto inductivo y efectos de resonancia. Por ejemplo la introducción de un enlace C=C adyacente al carbonilo resulta una deslocalización de electrones π en el enlace C=O y C=C, (ver figura 16), este incremento de la conjugación baja la frecuencia de absorción del enlace carbonilo y del doble enlace, aumentando de tal manera la longitud de onda entre 25 y 45 cm^{-1} aproximadamente.³⁰

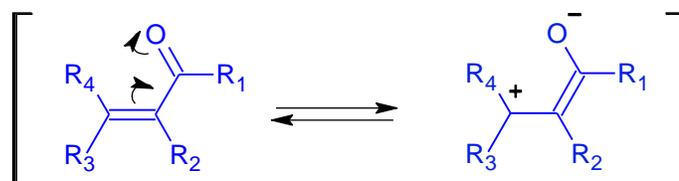


Figura 16. Deslocalización de electrones π en compuestos $\alpha \beta$ insaturados.

5.3.2.3 Ácidos Carboxílicos: Los ácidos carboxílicos muestran una banda muy fuerte que aparece en el rango de 1730 a 1700 cm^{-1} debido al grupo carbonilo C=O, mientras la banda del grupo hidroxilo (-OH) del ácido se reconoce por aparecer en la región comprendida entre 3400 y 2400 cm^{-1} , además de ser una banda ancha que puede solapar la absorción del enlace carbono- hidrogeno, como también puede ser observada fuera del plano a una longitud de onda de 930 cm^{-1} aproximadamente.

En muchas ocasiones los ácidos carboxílicos se presentan en forma de dímeros, puesto que el hidrógeno del ácido fácilmente puede enlazarse con los pares de electrones libres del grupo carboxílico, figura 17. Esto se reconoce puesto que, la banda se expande en la región de 3400 y 2400 cm^{-1} , es mas amplia comparada al monómero y la banda de tensión C-O aparece cerca a 1260 cm^{-1} .^{31, 32.}

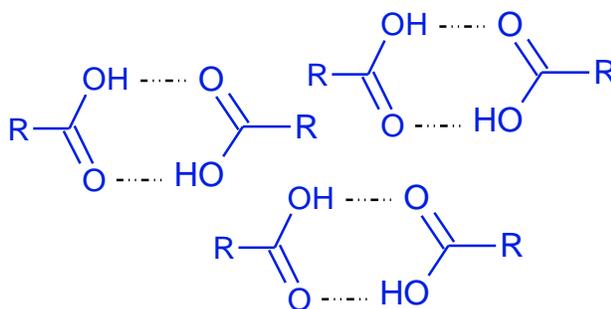
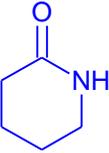
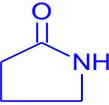
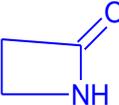
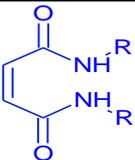
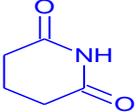
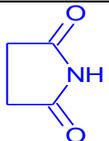
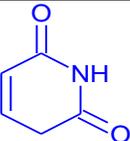
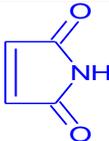


Figura 17. Ácidos carboxílicos como dímeros

5.3.2.4 Amidas. La absorción del grupo carbonilo para amidas acíclicas en estado sólido, muestra en el espectro de IR-TF una banda ancha y pronunciada en un rango de 1680 y 1630 cm^{-1} . Esta banda superpone o solapa la banda de N-H que aparece entre $1640 - 1550\text{ cm}^{-1}$, haciendo que la banda C=O aparezca como un doblete. Mientras las amidas cíclicas incrementan la frecuencia para el grupo carbonilo por el decrecimiento en el tamaño del anillo y el grado de insaturaciones. Ver tabla 5.^{30, 33.}

Tabla 5. Absorción del grupo carbonilo para lactonas, imidas acíclicas y cíclicas.

Amidas	Estructura	Vibración de tensión para el grupo C=O cm ⁻¹
Lactamas.		≈ 1680
		≈ 1750 - 1700
		≈ 1780 - 1730
Imidas Acíclicas.		≈ 1710 y 1700
Imidas Cíclicas.		≈ 1710 y 1700
		≈ 1770 y 1700
Imidas Cíclicas á β insaturadas.		≈ 1730 y 1670
		≈ 1790 y 1710

La vibración de tensión N-H aparece aproximadamente a $3475 - 3150 \text{ cm}^{-1}$ con una intensidad media, las amidas primarias (R-CO-NH_2) presentan dos bandas en la región N-H, las amidas monosustituida, es decir la amidas secundarias (R-CO-NH-R) muestran una sola banda, mientras las disustituidas (terciarias) no muestran la vibración asimétrica y simétrica del enlace N-H del grupo amídico en el espectrograma.

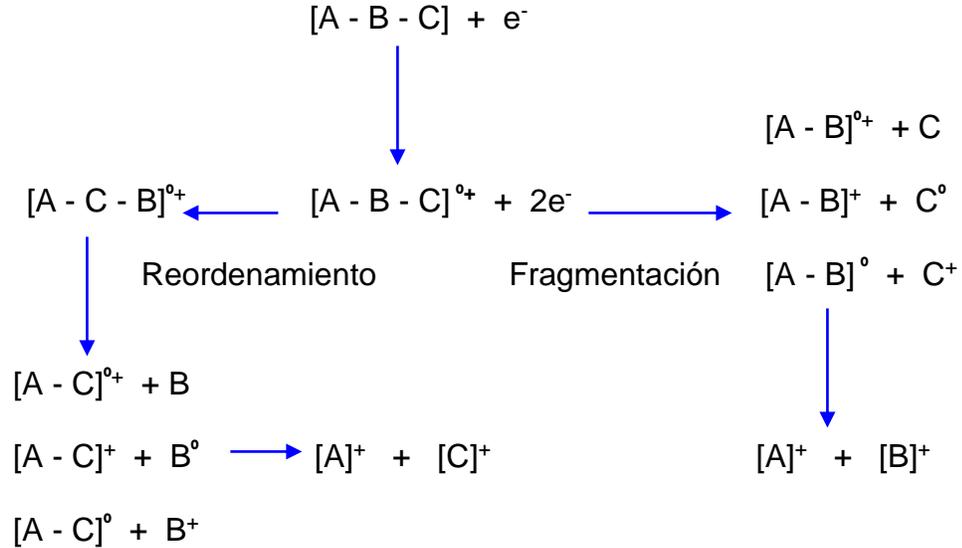
Cabe mencionar que, la banda de absorción entre $1640 - 1550 \text{ cm}^{-1}$ y 1250 cm^{-1} son debidas a la interacción del enlace de flexión N-H y tensión C-N del grupo C-N-H, sin embargo, la absorción del enlace C-N esta entre 1020 y 1200 cm^{-1} .^{31, 40.}

5.3.3 Espectrometría de masas. La espectroscopia de masas no ocasiona una absorción o emisión de radiación electromagnética, por el contrario se enfoca en la visualización y separación de especies iónicas mediante un campo electrostático o magnético. Esta técnica es capaz de proporcionar información acerca de la estructura y composición de las muestras orgánicas e inorgánicas, siendo una de las más eficientes para la elucidación estructural.

Un análisis por espectroscopia de masas implica lo siguiente: Primero consiste en la evaporización de la muestra para obtener un flujo de moléculas o átomos [A-B-C] dentro de la cámara de ionización, estos componentes son bombardeados con una corriente de electrones, fotones, iones o moléculas de elevada energía para producir la ionización de la muestra, formando un Ion molecular de tipo catión-radical $[\text{A-B-C}]^{+\bullet}$ y sus respectivos iones, productos de diferentes fragmentaciones de los enlaces atómicos tales como, de homólisis (produce radicales e iones radicales) o de heterólisis (produce moléculas neutras y otro catión). Además, el Ion molecular puede sufrir un reordenamiento estructural aumentando las fragmentaciones y por supuesto el número de especies neutras, radicales e iónicas, como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1.

Formación de iones mediante fragmentación de la muestra por MS.



La señal de salida de la fuente de iones es un flujo de iones positivos (generalmente) o iones negativos gaseosos que son acelerados al analizador de masas, donde se separan los iones del analito en función de la relación masa-carga, debido al campo magnético aplicado; El haz de iones es convertido en una señal eléctrica que pueda ser procesada, almacenada en la memoria de un ordenador y mostrada en pantalla o registrada de distintas formas.

Los espectrómetros de masas requieren un complejo sistema de vacío para mantener una baja presión en todos los componentes, salvo en el sistema de procesamiento de la señal y lectura. El espectro obtenido se representa por la relación masa/carga, denotado como m/z respecto al porcentaje de abundancia relativa de los iones detectados.

5.3.3.1 Procesos de Fragmentación. Los procesos de fragmentación se clasifican según el tipo y el número de ruptura de enlaces que ocurren en el Ion molecular o

en la especie química implicada; generalmente existen tres categorías de fragmentación:

- Ruptura de un enlace sencillo o sigma σ .

Este tipo de rompimiento es el más simple puesto que no implica algún reordenamiento a nivel molecular. En su proceso de fragmentación produce un catión y un radical; solo los radicales catiónicos darán origen a un pico masa-carga observable en el espectro.

Cabe mencionar que, existen muchas fragmentaciones de este tipo, pero únicamente se resaltan las rupturas entre carbono-carbono hibridación sp^3 , ruptura entre carbono-heteroátomo y rompimiento de enlace tipo α (enlaces adyacentes a un átomo) como se ilustra en figura 18.

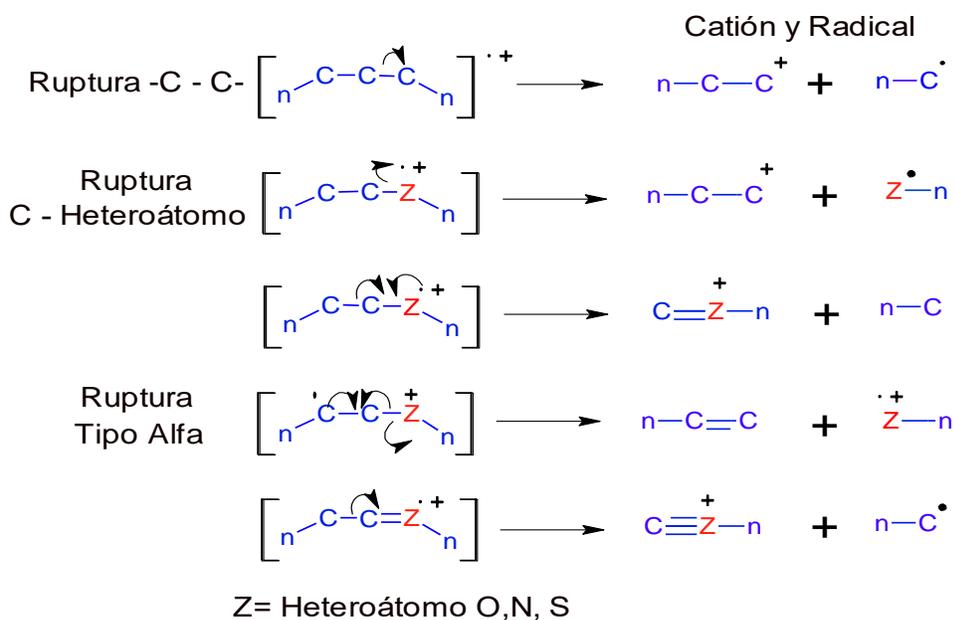


Figura 18. Rompimiento hemolítico de un enlace sigma σ

- Ruptura de dos enlaces sencillos σ o transposición intramolecular.

En este caso hay una ruptura de dos enlaces atómicos que involucran rompimientos tipo σ o un reordenamiento de múltiples enlaces; por ejemplo muchos compuestos presentan la pérdida de un hidrógeno vecinal y un heteroátomo, reacción de retro-Diels-Alder ó una transposición tipo McLafferty. Normalmente el producto de estas fragmentaciones es un catión radical y una especie molecular neutra. Ver figura 19.

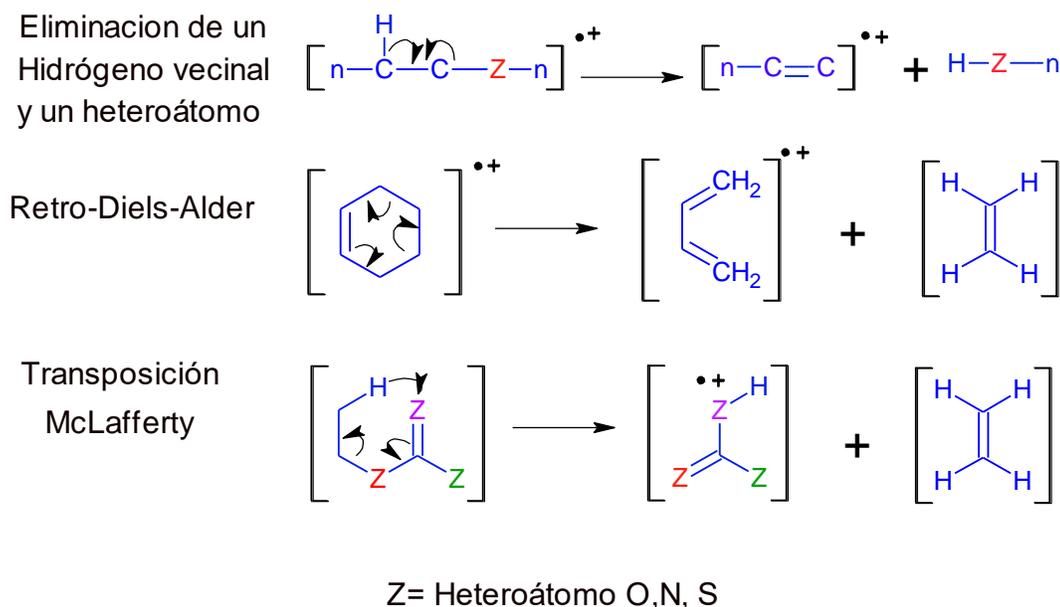


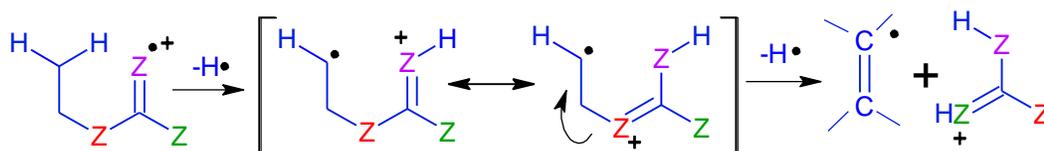
Figura 19. Ruptura de dos enlaces σ o transposición intramolecular.

- Transposiciones más complejas.

Por lo general este tipo de fragmentaciones consisten en un arreglo intramolecular, tal como la transferencia de hidrógenos y rupturas de enlaces entre átomos no vecinales. Los fragmentos producto de la transposiciones es difícil reconocerlos puesto que, la abundancia relativa de los iones esperados en

muchas ocasiones es pequeña, la figura 20 muestra dos de los reordenamientos mas fáciles de identificar.³¹

Transposición de Hidrógeno y ruptura de enlace.



Transposición de hidrógeno, ruptura y ciclación.

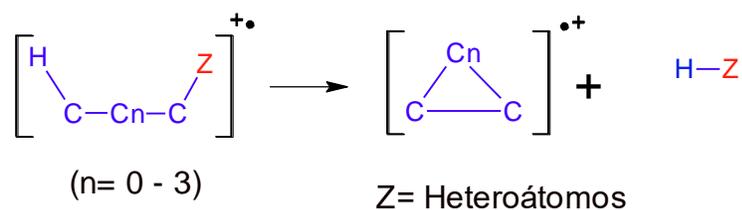


Figura 20. Transposiciones más complejas.

5.3.3.2 Consideraciones generales que influyen en las fragmentaciones de compuestos orgánicos.

- La formación del Ion molecular, es causada por la perdida de un electrón de mas baja energía de ionización de la molécula neutra, generalmente los enlaces que favorecen a la ionización es de orden $\sigma < \pi < n - \text{electrones}$.³⁵
- La altura del pico Ion molecular es más grande para compuestos de cadena lineal y decrece según el grado de sustituciones o ramificaciones.
- La altura del pico Ion molecular usualmente decrece con el incremento del peso molecular en la serie homóloga. Los esteres grasos parecen ser la excepción.

- La alquil sustitución contribuye en la fragmentación de los enlaces, de tal forma el carbono mas sustituido favorece aun mas la ruptura del enlace. Esto es consecuencia del incremento de estabilidad, un carbocatión terciario es más estable que uno secundario y este sobre uno primario. Ver la figura 21.

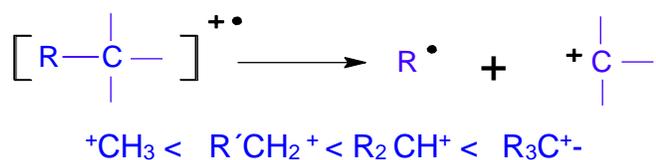


Figura 21. Orden de estabilidad para carbocationes.

- Los dobles enlaces, estructuras cíclicas y especialmente los anillos aromáticos o heteroaromáticos estabilizan el ion molecular debido a los pares de electrones libres o enlaces π fácilmente deslocalizables. Esto incrementa la probabilidad de la aparición de picos en el espectro de masas.
- Los anillos saturados tienden a perder un lado alquílico ó al enlace, la carga tiende a mantenerse con el fragmento del anillo puesto que, esta fracción es mas estable. Mientras algunos anillos insaturados pueden sufrir una reacción de retro-Diels-Alder, tal como se describe en los procesos de fragmentación.
- En los compuestos aromáticos alquil sustituidos, la ruptura es muy probable que ocurra en un enlace β al anillo aromático, dando el ion bencil que es estabilizado por resonancia o de lo contrario el ion tropylium. Ver la figura 22.

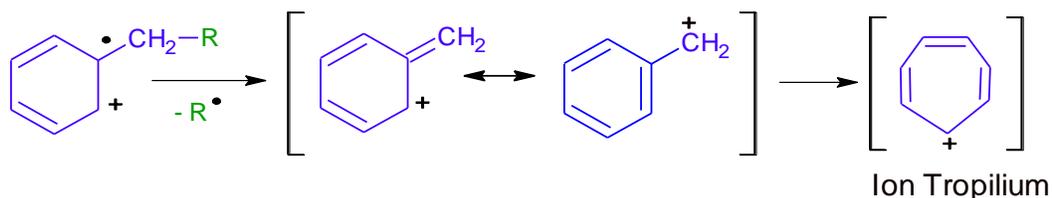


Figura 22. Fragmentación de compuestos aromáticos alquil sustituidos.

- Los enlaces -C-C- continuos a un heteroátomo son frecuentemente divididos, dejando la carga sobre el fragmento que contiene el heteroátomo cuyos electrones no enlazantes son suministrados para estabilizar la especie molecular. Ver la figura 23.

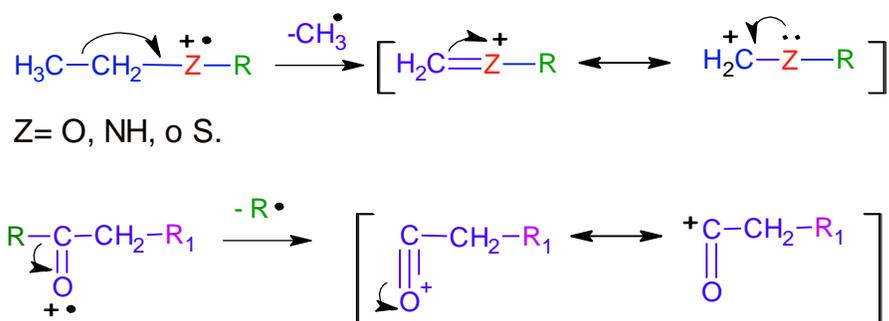


Figura 23. Ruptura de enlaces -C - C- continuos a un heteroátomo.

- La pérdida de un radical vinílico no es favorable puesto que, el anillo pierde su aromaticidad y por lo tanto estabilidad; esto puede ocurrir en algunas ocasiones.³⁴

5.3.3.3 Identificación de ácidos carboxílicos y amidas.

Tanto los ácidos carboxílicos como las amidas pueden fácilmente sufrir un reordenamiento tipo McLafferty cuando su estructura presenta átomos de hidrógeno y al carbonilo fácilmente extraíbles, dando picos característicos que se

reconocen haciendo la diferencia de peso entre el fragmento y el ion molecular puesto que igualmente depende de los sustituyentes de la molécula. Ver la figura 24.

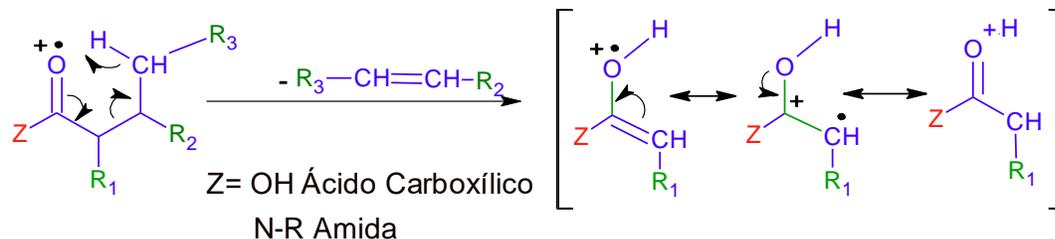


Figura 24. Reordenamiento McLafferty para ácidos carboxílicos y amidas.

También en ácidos carboxílicos y amidas aromáticas con sustituyente en la posición orto que tenga un hidrógeno lábil, puede presentar un rearrreglo del átomo de hidrógeno y formación de un ion estable, producto de la migración de la carga, en los ácidos hay pérdida de agua ($M^{o+}-18$) y en las amidas hay formación de una amina, posiblemente primaria o secundaria dependiendo que tan sustituido se encuentre el nitrógeno de la amida. Figura 25.

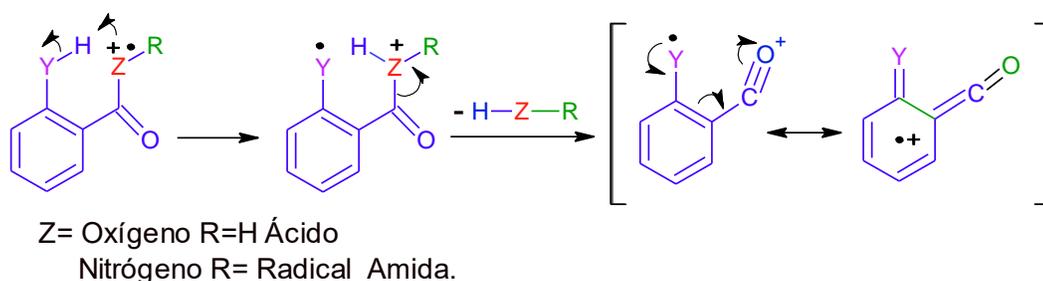


Figura 25. Efecto Orto para ácidos y amidas aromáticas (anillo de benceno).

Los ácidos se reconocen también por la pérdida del grupo hidroxilo ($M^{o+}-17$), seguido del desprendimiento de C-O, el fragmento completo es equivalente al grupo funcional ácido $-\text{CO}_2\text{H}$ ($M - 45$), según esta diferencia se puede verificar la presencia del grupo ácido en el compuesto a analizar.³⁰

En el caso de las amidas es indefinido encontrar un fragmento característico, puesto que, depende del tipo de amida, es decir, si es primaria, secundaria, terciaria, cíclica (lactamas) entre otras. Resaltando además que son dependientes de los sustituyentes para definir una ruta de fragmentación correcta.

Solo las amidas primarias presentan un fragmento característico de un ruptura tipo α , la relación $m/z = 44$ del catión $[O=C=NH_2]^+$.

5.3.4 Resonancia Magnética Nuclear (RMN): La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) se basa en la medida de la absorción de la radiación electromagnética en la región de las radiofrecuencias aproximadamente de 4 - 900 MHz. En contraste con la absorción ultravioleta, visible e infrarrojo, en el proceso de absorción están implicados los núcleos de los átomos en vez de los electrones exteriores. También, es necesario colocar el analito en un intenso campo magnético, con el fin de que aparezcan los estados de energía de los núcleos que hagan posible la absorción.

Las bases teóricas de la RMN fueron propuestas por W. Paulin en 1924, quien sugirió que ciertos núcleos atómicos deberían tener propiedades de spin y momento magnético. Pero en 1946, cuando Bloch y Purcell, demostraron que los núcleos en un campo magnético intenso absorben radiación electromagnética, como consecuencia del desdoblamiento de niveles de energía inducido por el campo magnético. Luego los químicos se dieron cuenta que el entorno molecular influía en la absorción de la radiación de radiofrecuencia por un núcleo en un campo magnético, y que este efecto se podía correlacionar con la estructura molecular (desplazamiento químico), convirtiéndose esta técnica instrumental en una de las mejores en elucidación estructural, dependiendo del núcleo atómico o del isótopo a utilizar.³⁶ En la mayoría de los casos se utiliza la RMN 1H protónica puesto que la abundancia isotópica natural del hidrógeno es aproximadamente el

100 %, y el ^{13}C es el segundo isótopo más empleado, su abundancia isotópica es del 1.1 %. Por tal razón, para efectuar análisis de RMN ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F y ^{32}P , es necesario que las muestras estén enriquecidas de tales elementos, emplear soluciones más concentradas o someter la muestra a tiempos de recogida de datos más largos, de lo contrario se adquiere un espectro deficiente.³⁷

El tipo de espectrómetro de RMN más utilizado es el de impulsos, o de transformada de Fourier (FT/RMN), el cual consiste en irradiar la muestra con impulsos periódicos de energía RF que la atraviesan perpendicularmente al campo magnético. Esta excitación con impulsos provoca una señal de dominio del tiempo que decae en el intervalo entre impulsos, esta señal se convierte entonces en una señal de dominio de frecuencia mediante una transformada de Fourier y se obtiene de este modo el espectro, al que se ha procesado, mejorando la relación señal – ruido.⁴⁵

5.3.4.1 Fenómenos de Protección: Para los compuestos orgánicos están relacionados con la densidad electrónica que rodea al núcleo o por la corriente electrónica en la que se encuentra. Así, hay protección debida a los electrones que se encuentran inmediatos al núcleo y protección a larga distancia.

- Protección por densidad electrónica.

El fenómeno de densidad electrónica, y la forma como afecta a los protones, se deben al aumento o disminución de la electronegatividad de los grupos próximos al protón considerado. Mientras más electronegativo sea un grupo vecino, el protón presentará su resonancia en un campo menor o mayor σ (ppm).

Los electrones, que se encuentran girando alrededor del núcleo tomado en consideración, estarán sujetos, en presencia del campo magnético a ciertos movimientos, que producen corrientes magnéticas inducidas. La fuerza de la

corriente inducida será menor, pero proporcional al campo magnético principal que la indujo, igualmente “la frecuencia del desplazamiento químico es directamente proporcional a la intensidad del campo aplicado”. Las corrientes diamagnéticas locales son corrientes electrónicas de circulación opuesta al campo magnético principal. Con lo cual, se reduce el campo real experimentado por los núcleos, y se dice que la protección diamagnética es una protección positiva, debido a que las señales aparecen en campos mas altos.

Existe otro tipo de protección, que es conocido como protección paramagnética, la cual depende de la orientación de un grupo dado, respecto al campo magnético. Las circulaciones paramagnéticas alrededor de un núcleo producen un campo magnético secundario, paralelo, y en mismo sentido que el campo H_0 , con lo que la protección del núcleo disminuye, ya que soporta ambas intensidades, y la señal de resonancia aparece en campo mas bajo. Por ejemplo el protón de un aldehído se ve afectado por una corriente paramagnética (ver figura 26), además la densidad electrónica en el protón se ve disminuida por la polarizabilidad del carbonilo, la orientación de la molécula en el campo magnético hace que se genere una corriente electrónica que será diamagnética en el átomo de carbono y paramagnética en el hidrógeno; este termino asociado a la polarizabilidad, hace que el protón del aldehído se ubique en campos muy bajos.

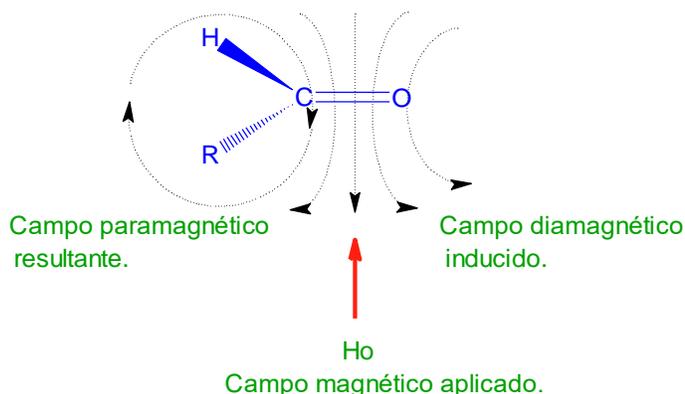


Figura 26. Corrientes paramagnéticas en un aldehído

En el caso del etileno los electrones π circulan más libremente en un plano perpendicular a las ligaduras σ de los enlaces sp^2 , que en el plano donde se encuentran los protones, por tal razón son desprotegidos por el termino paramagnético, como el caso del grupo aldehído, ver figura 27.

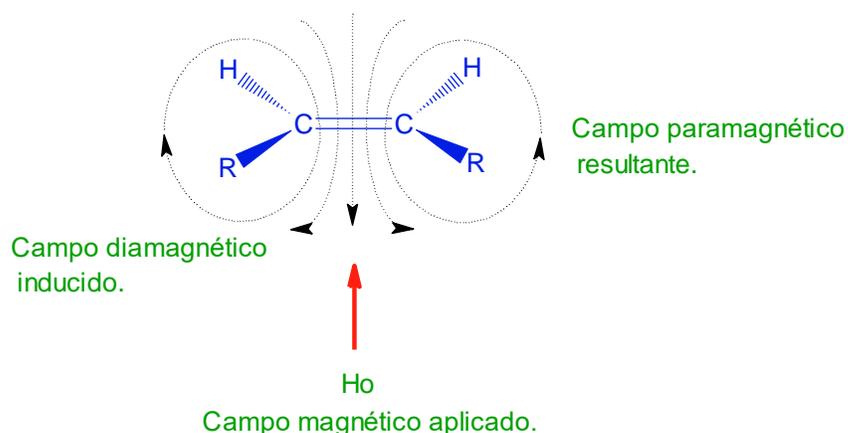


Figura 27. Efectos electrónicos en el etileno.

- Protecciones a largas distancias.

Muchas estructuras químicas tienen la capacidad de circular electrones a través de un número relativamente grande de centros atómicos, facilitando la protección a larga distancia. Este tipo de corrientes diamagnéticas son generadas de átomo-átomo, y se desarrollan fácilmente en curvas amplias cerradas, como el caso de los orbitales π del benceno. La hibridación de los átomos de carbono en el benceno es igual a los del etileno, la diferencia es que el benceno tiene la facilidad de deslocalizar electrones en todo el anillo, sin embargo, los protones bencénicos tienen su frecuencia de resonancia a campos más bajos que los del etileno, esto se debe a que sus corrientes electrónicas en los orbitales π , forman nubes electrónicas arriba y abajo del plano de las ligaduras, y las circulaciones diamagnéticas inducidas en los átomos de carbono se vuelven paramagnéticas en los hidrógenos que se desprotegen, ver figura 28.

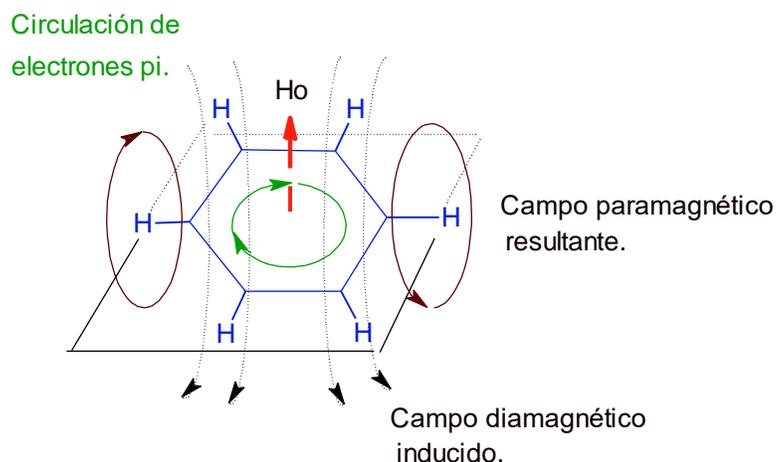


Figura 28. Efectos Electrónicos en el benceno.

Por consecuencia, de los diferentes tipos de circulaciones electrónicas, es posible concluir que regiones de una molécula se encontrarán en zonas de protección, en tanto que otras, se encuentran en zonas de desprotección. El desplazamiento químico de los protones se ve afectado, consecuentemente, por su posición relativa a grupos capaces de crear zonas de protección y desprotección, y todos aquellos protones que queden comprendidos en zonas de protección positiva mostrarán su señal de resonancia a campos más altos que los comúnmente esperados, el efecto contrario, es válido para protones en zonas negativas.

Las zonas de protección y desprotección causadas por carbonilos y dobles enlaces, se ilustra en la figura 29.

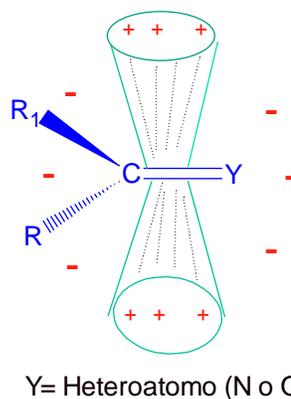


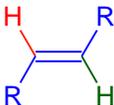
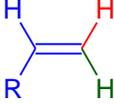
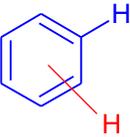
Figura 29. Zonas de protección + y desprotección - causada por compuestos carbonílicos y dobles enlaces.

5.3.4.2 Multiplicidad de señales y constantes de acoplamiento. La multiplicidad de señales es causada por interacciones de los momentos magnéticos, de un tipo de protón respecto a otro. Estas interacciones magnéticas, entre núcleos de diferentes tipos, son conocidas como interacciones spin-spin, y a la separación entre picos de una señal múltiple dada, se le llama constante de acoplamiento (J), que toma diferentes valores según cada caso particular (ver tabla 6).

A continuación se indicara unos postulados para la multiplicidad de algún compuesto químico:

- Núcleos de un grupo equivalente no interaccionan entre si, y consecuentemente, dan una señal simple.
- La multiplicidad de una banda de grupos equivalentes está determinada por los núcleos cercanos de spin equivalente, que causan $(2nI+1)$ bandas, en donde I es el spin nuclear y n el número de núcleos equivalentes, (un metilo dará, por interacción con los dos protones de un metileno: $2 \times 2 \times \frac{1}{2} + 1 = 3$ señales).
- Si hay mAs de dos grupos no equivalentes interaccionando, la multiplicidad de uno de ello, será $(2nI+1)(2n'I+1)$ donde n, n' ... representan el número de núcleos de spin equivalentes, que interaccionan.³⁸

Tabla 6. Constantes de acoplamiento (J, Hz) entre Átomos de hidrógeno.

Tipo de estructura.		J (Hz).
	Transoide	12 – 18
	Cisoide	7 – 12
	Geminal	0.5 - 3
	Orto	6 – 9
	Meta	1 – 3
	Para	0 – 1

5.3.4.3 Señales de RMN ^1H y ^{13}C para grupos funcionales característicos de las aril-maleimidias. Compuestos con hibridación sp^2 , alquenos y aromáticos. Compuestos aromáticos como el benceno y heterociclos, dan señales en espectro de RMN ^1H entre 6.4 y 8.2 ppm, sin embargo el desplazamiento químico depende del carácter del sustituyente; esta sustitución influye en la interacción de los

protones del anillo aromático, mientras mas cercanos se encuentren, mayor será su constante de acoplamiento.

Cuando hay cuatro protones no equivalentes entre si, en el anillo de benceno, muestran gran complejidad de señales, y no es fácil describir un patrón simple. Generalmente, para estos casos, uno de los protones tiene ocho señales observables. El sistema, teóricamente, tiene treinta y dos señales, que no suelen observarse, ya que existen sobreposiciones.^{31, 38}

La diferencia en los alquenos, es que sus protones no están tan desprotegidos como los de algún compuesto bencenoide, su señal en el espectro se desplaza a un campo mas alto, entre 4.3 y 6.4 ppm. En la RMN ¹³C los átomos de carbono aromáticos y alquenos absorben entre 110 y 150 ppm.³¹

Ácidos Carboxílicos: Los protones de los ácidos carboxílicos son los mas desapantallados de los compuestos orgánicos, absorben entre 10 y 13 ppm, dependiendo del disolvente y concentración de la especie química a analizar. Los picos correspondientes a protones ácidos pueden ser puntiagudos o anchos, pero siempre aparecen sin desdoblar debido al intercambio rápido que tiene lugar entre los protones ácidos de las diferentes moléculas.³³ Esto se explica por el efecto de la resonancia en el ácido carboxílico (Figura 30) e incremento de la distancia en el grupo funcional, haciendo del enlace de hidrógeno-oxígeno mas débil y desprotegido.

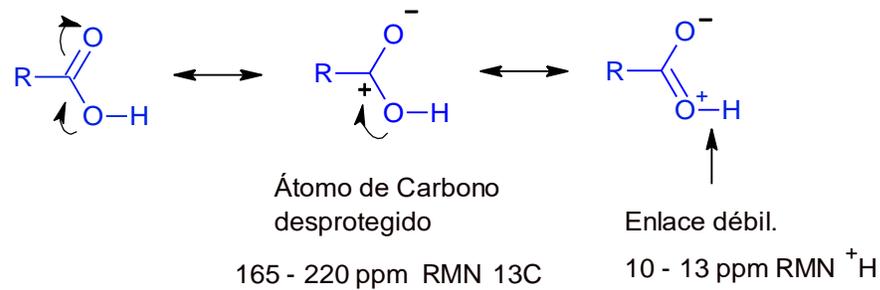


Figura 30. Efecto de la resonancia de los ácidos carboxílicos en RMN ^1H y ^{13}C .

Como se puede observar el átomo de carbono está unido a grupos atractores de electrones, esto hace que la absorción en RMN ^{13}C se desplace a un campo mucho más bajo, aproximadamente entre 165 y 220 ppm.³⁹

Anillo maleimídico: Los compuestos maleimídicos se caracterizan por tener una insaturación $\alpha\beta$ al carbonilo, este enlace se reconoce porque en el espectro de RMN ^1H y ^{13}C aparece un singlete aproximadamente a 6.5 – 7.3 ppm para los hidrógenos, y, a 130 – 135 ppm para los carbonos con hibridación sp^2 .^{18, 40, 41, 42}

Los carbonos de los enlaces carbonilo absorben a un campo más alto comparado con el carbono del ácido carboxílico, aproximadamente a 160 – 170 ppm, puesto que, el nitrógeno contribuye con su par electrónico a una protección positiva.³⁴

6. METODOLOGÍA

6.1. MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS EMPLEADOS EN LA SINTESIS DE LA N-(3-CARBOXI-FENIL)-MALEIMIDA.

MATERIALES:

- Balón de reacción.
- Condensador a microescala.
- Plancha con agitación magnética.
- Pipetas volumétricas de 5.
- Beaker de 25, 50 y 100 mL.

REACTIVOS:

- Ácido 3-amino-benzoico.
- Anhídrido maléico.
- Anhídrido acético.
- Acetato de sodio anhidro.
- Acetona.
- Isopropanol.
- Etanol.
- Metanol.
- Sílica gel 60GF₅₄.

EQUIPOS:

- Estereoscopio de luz polarizada *Carl Zeiss Jena*
- pH-meter CG820 Schott Geräte.GMBH.

- Espectrofotómetro UV-VIS G1115AA HP 845x CHEMSTATION Hewlett Packard.
- Espectrofotómetro Shimadzu 8400 IR-TF.
- Cromatógrafo de gases acoplado a masas, Shimadzu GCMS-QP2010.
- Espectrofotómetro de RMN Bruker Avance 400 MHz, con una unidad central de proceso tipo Hewlett Packard X2000, programada con ICON-NMR y X-WinNMR, versión 3.5 para la adquisición y procesamiento de datos.

6.2 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.

6.2.1 Síntesis de la n-(3-carboxi-fenil)-maleimida.

Para obtener la N-(3-carboxi-fenil) maleimida mediante síntesis orgánica, se emplea como precursores de reacción el anhídrido maléico y el ácido 3- amino benzoico en proporciones equimolares. La reacción se inicia solubilizando en metanol cada compuesto, seguido de la adición lenta del ácido 3- amino benzoico al anhídrido maléico, refluendo y agitando por un periodo de tres horas a condiciones ambientales. Al sólido obtenido, se le realiza pruebas de solubilidad con solventes de distintas polaridades, ensayos para reconocimiento de grupos funcionales mediante reacciones químicas, punto de fusión, cromatografías comparativas de capa fina, análisis por UV-visible, IR-TF, y MS; con el objeto de identificar la formación del nuevo producto; Sí este compuesto no presenta vibraciones –NH- en el espectro de IR-TF o ninguna señal en el espectrograma de masas, que incluya tal grupo funcional, significa, que posiblemente es la maleimida, obteniéndose de forma directa; De lo contrario, se estaría tratando de una amida secundaria “ácido maleámico” y no de una imida cíclica, por lo tanto, se procede a ciclar la amida con anhídrido acético y acetato de sodio, refluendo por un periodo de tres horas a una temperatura de 60 °C. Terminada la reacción la solución obtenida es concentrada a presión reducida, seguido de una precipitación

lenta a bajas temperaturas. A este último compuesto, se le realiza análisis comparativos por cromatografías en capa fina, identificación de propiedades físico-químicas y una caracterización estructural mediante técnicas espectroscópicas, para verificar la formación de la N-(3-carboxi-fenil) maleimida.

6.2.2 Purificación del ácido maleámico y de la n-(3-carboxi-fenil) maleimida. Para purificar el ácido maleámico, como la N-(3-carboxi-fenil) maleimida, se hace necesario conocer su comportamiento de solubilidad frente a solventes orgánicos de distintas polaridades, puesto que, según la diferencia de solubilidad entre reactantes y productos, se puede realizar un lavado con solventes, sea, solubilizando completamente las impurezas o el producto de interés.

La purificación de los compuestos se verifica mediante cromatografías comparativas de capa delgada; primero determinando el mejor eluyente, para los productos, es decir, que tengan un R_f apropiado y que fácilmente se puedan diferenciar de los patrones o reactantes al observarse en la lámpara ultravioleta; si en la placa cromatográfica aparecen más de las manchas esperadas para los compuestos de interés, es porque se presenta impurezas y nuevamente se debe iniciar la purificación del compuesto.

6.2.3 Cristalización de la n-(3-carboxi-fenil)-maleimida. La cristalización se realiza ensayando diferentes solventes orgánicos con un volumen no superior a 10 mL mediante una evaporización muy lenta y a baja temperatura, puesto que la probabilidad de formación de una región ordenada deberá aumentar en función del tiempo.

6.2.4 Selección de los cristales. Los cristales obtenidos son seleccionados con un estereoscopio de luz polarizada, se escogen aquellos que permiten el paso de la luz, indicando la uniformidad del cristal. Después de seleccionados los

monocristales se harán posteriores estudios de difracción de rayos x de monocristal en la Universidad de Chile, Santiago de Chile.

6.2.5 Identificación de grupos funcionales.

6.2.5.1 Reconocimiento de anillos aromáticos. En un tubo de ensayo se adiciona aproximadamente 100 mg de Tricloruro de aluminio anhidro (AlCl_3), luego se calienta hasta sublimar AlCl_3 , en este punto se adiciona unas gotas del compuesto a analizar, teniendo en cuenta que el solvente que solubiliza la muestra orgánica no debe ser aromático, observar si hay algún cambio físico (Coloración).

6.2.5.2 Reconocimiento de Instauraciones.

- Se solubiliza la muestra orgánica en un solvente inerte como el tetracloruro de carbono o cloroformo y se adiciona gota a gota una solución al 2% de Br_2/CCl_4 , luego observar si hay cambio de coloración respecto al blanco o hay desprendimiento de algún vapor coloreado.
- En un tubo de ensayo adicionar una pequeña cantidad de muestra y adicionar permanganato de potasio al 2 %, observar si hay cambio de coloración en la solución.

6.2.5.3 Reconocimiento de Ácidos Carboxílicos.

- Adicionar en un tubo de ensayo aproximadamente 50 mg de muestra, seguido de una solución de bicarbonato de sodio al 5%, observar si hay desprendimiento de CO_2 .

- Solubilizar las muestras orgánicas en una solución de agua-etanol proporción 5:1 y medir los potenciales de hidrógeno en un pH metro.

6.2.5.4 Reconocimiento de Amidas.

- Hidrólisis básica: a una pequeña muestra del compuesto a analizar se le adiciona aproximadamente 1 mL de solución de hidróxido de sodio al 5%, después calentar y observar si hay desprendimiento de un vapor oloroso con cambio de coloración en el papel indicador ubicado en la superficie del tubo de ensayo.
- Hidrólisis ácida: en un tubo de ensayo se adiciona gota a gota ácido clorhídrico al 5% a la muestra orgánica hasta obtener un pH ácido, seguido de la adición de hidróxido de sodio hasta pH básico, después calentar y tener en cuenta si hay cambio de coloración en el papel tornasol.
- El ensayo consiste en tratar entre 20 y 40 mg de la muestra orgánica con 0.5 mL de clorhidrato de hidroxilamina al 1N en etanol e hidróxido de sodio al 5% hasta pH básico, seguido de una acidulación con ácido clorhídrico 5% y adición de tricloruro férrico al 10%, observar si hay cambio de coloración o formación de algún precipitado.

6.2.6 Caracterización del ácido maleámico y de la n-(3-carboxi-fenil) - maleimida por técnicas espectroscópicas.

6.2.6.1 Ultravioleta visible. Para realizar una comparación de la absorción de la radiación UV-Visible de los compuestos obtenidos es necesario conocer la absorción de los precursores, en este caso el anhídrido maléico y el ácido amino

benzoico, por lo tanto se prepararon soluciones para cada uno de ellos en el solvente que mejor disuelve ver tabla 7.

Tabla 7. Soluciones de compuestos orgánicos.

Compuesto orgánico	Cantidad mg.	Solvente	Volumen mL
Anhídrido maléico.	1.9	Acetona	10
Ácido amino benzoico.	2.7	Acetona	10
Ácido maleámico.	2.0	Etanol	10
Maleimida.	2.5	Acetona	5

Cada compuesto disuelto se somete a una radiación UV-Visible, empleando un espectrofotómetro y una celda de cuarzo con una longitud de 1 cm., antes de ubicar la muestra hay que efectuar un blanco con su respectivo solvente y luego realizar un barrido espectral con la disolución a emplear.

6.2.6.2 Espectroscopia TF-IR. Se preparan pastillas de KBr con la muestra del ácido maleámico, igualmente, con la N-(3-carboxi-fenil)-maleimida, luego se someten a radiación, empleando un espectrofotómetro con transformada de Fourier, tamaño de partícula de 2.5 – 25 μm , esto correspondiente a una región del espectro electromagnético entre 400 y 4000 cm^{-1} .

6.2.6.3 Espectroscopia de Masas MS. Se solubilizan 10 mg de la muestra en 5mL de acetona grado HPLC, realizando una inyección directa de 10 μL en un cromatógrafo de gases acoplado a masas, el análisis comienza aproximadamente a los 3 minutos ya que es necesario que el solvente se evapore, de lo contrario

los picos de la acetona estarán en el espectrograma. El sistema de ionización es de impacto electrónico, empleando helio como gas de arrastre y con un modo full scan de 15 a 990 en relación masa-carga.

6.2.6.4 Resonancia Magnética Nuclear RMN ^1H , ^{13}C . Para efectuar el análisis de la N-(3-carboxi-fenil)-maleimida por resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , primero hay que pesar una cantidad mínima del compuesto, aproximadamente unos 20 mg, luego se adiciona 0.6 - 0.7 mL de acetona deuterada y homogenizar completamente, en caso de existir pequeñas partículas suspendidas en el tubo de resonancia magnética, es indispensable pasar la muestra por un filtro de algodón previamente desengrasado. Después de esto, la muestra se somete aun campo magnético de 400 MHz, por un periodo de una hora aproximadamente.

8. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

Cuando se efectúa la reacción entre el ácido amino benzoico y el anhídrido maléico da como producto un sólido amorfo color verde pastel cambiando totalmente la coloración del sistema inicial, con un porcentaje de rendimiento del 89.607 %. El compuesto obtenido presenta una solubilidad moderada en algunos solventes orgánicos (ver tabla N° 8) esto facilita su purificación puesto que los precursores que no reaccionaron son removidos al lavar el compuesto con acetona, la pureza se identificó mediante cromatografías comparativas en capa delgada empleando como eluyente una mezcla metanol-etanol 5:1, el Rf obtenido para el producto es de 0.717 sin presentar manchas similares a los reactivos, además el punto de fusión es de 214 ± 1 °C.

El producto final, la “N-(3-carboxi-fenil)-maleimida” presenta una coloración y forma física similar al ácido maleámico, con un porcentaje de rendimiento del 65.005 % en la reacción de ciclación, su solubilidad es definida puesto que es altamente soluble en acetona y parcialmente en otros disolventes (ver tabla N° 8), en la verificación de la pureza por CCD se determinó un Rf igual a 0.3093 mg empleando como eluyente acetato de etilo. Cabe mencionar, que la maleimida no fue purificada mediante lavados con solvente ya que no se encontró un apropiado solvente que remueva el ácido maleámico y no solubilice la N-aril-maleimida; El procedimiento empleado fue mediante una solubilización completa con acetona seguido de una filtración al vacío, además se encontró que la mezcla isopropanol – acetona 5:2 es la mejor en el proceso de cristalización, dando unos cristales translucidos y definidos, con un punto de fusión de 185 ± 1 °C. Ver figura 31.

Figura 31. N-(3-carboxi-fenil)-maleimida en forma cristalina.

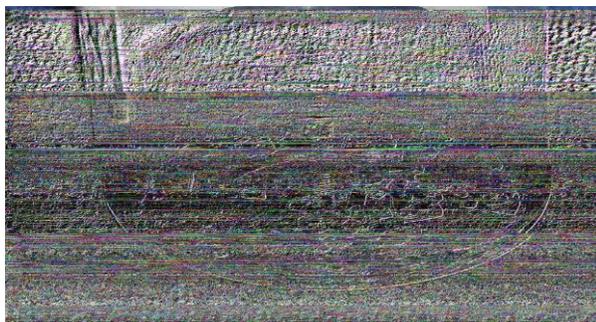


Tabla 8. Solubilidad del ácido maleámico y de la N-(3-carboxi-fenil)-maleimida.

Solvente.	Ácido maleámico.	Maleimida.
Hexano.	-	-
Éter etílico.	-	-
Cloroformo.	-	-
Diclorometano.	+	-
Isopropanol.	+	++
Acetato de Etilo	+	++
Acetona.	+	+++
Etanol.	++	++
Metanol.	+	++
Agua.	+	-
NaOH 5 %	+++	+++
HCl 5%	+	+
NaHCO ₃ 5%	+++	++
H ₂ SO ₄ []	+	-

+++ Altamente soluble. ++ Parcialmente soluble.
 + Moderadamente soluble - Insoluble.

Tabla 9. Reconocimiento de grupos funcionales.

Ensayo	Ácido Maleámico		N-(3-carboxi-fenil)-maleimida	
Br ₂ /CHCl ₃ .	La solución del bromo decolora y hay desprendimiento de HBr.	++	El color naranja de la solución inicial decolora a un amarillo tenue, el pH del vapor es ácido.	++
KMnO ₄ .	La solución torna a café oscuro, con calentamiento aparece un precipitado negro.	+++	La solución se torna en un café oscuro cuando hay calentamiento.	++
AlCl ₃ .	Hay una coloración amarillo pardo en la solución resultante.	-	La solución obtenida es incolora.	-
pH.	4.44	+++	3.83	+++
NaHCO ₃ .	Hay bastante desprendimiento de CO ₂ .	+++	El desprendimiento de CO ₂ es mínimo.	+
Hidroxamato férrico.	La solución torna a un color café-vino.	++	Después de adicionar el FeCl ₃ , da un color morado homogéneo en la solución.	+++
Hidrólisis ácida y alcalina.	El sólido se disuelve, la solución es incolora y no hay desprendimiento de NH ₃ .	+	La solución es incolora y no hay desprendimiento de NH ₃ .	+

+++ Evidencia altamente positiva.

++ Parcialmente Positiva

+ Moderadamente positiva.

- No hay presencia del grupo funcional.

Los productos obtenidos son solubles en medio ácido y alcalino (ver tabla N° 9), esto indica que se trata de ácidos fuertes, ó amidas puesto que fácilmente se hidrolizan a estas condiciones. En la identificación de grupos funcionales característicos de las maleimidas y ácidos carboxílicos dan prueba positiva a los

ensayos de $\text{Br}_2/\text{CHCl}_3$ y KMnO_4 para instauraciones, NaHCO_3 y pH para ácidos, además de la prueba de hidroxamato férrico para amidas, la prueba de AlCl_3 para compuestos aromáticos da negativa debido a la basicidad del nitrógeno presente en la estructura molecular ya que se puede enlazar con un electrófilo, siendo en este caso el AlCl_3 , las pruebas realizadas se resumen en la tabla N° 9. Este análisis nos ayuda a verificar la familia química de los compuestos sintetizados sin dar especificaciones a nivel estructural, por lo tanto no es un método apropiado para reconocer y diferenciar los productos obtenidos. Por consiguiente se hace necesario realizar un análisis de los productos con técnicas espectroscópicas, que facilite la elucidación estructural y así verificar la obtención de la N-(3-carboxifenil)-maleimida producto de mayor interés en la síntesis realizada.

ANALISIS ESPECTROSCÓPICO.

Espectroscopia Ultravioleta-Visible.

Al someter el anhídrido maléico a absorción UV-Visible no muestra absorción característica en el espectro, esto se debe a que el anhídrido presenta una banda a 190 nm del enlace $\text{C}=\text{O}$ transición ($n \rightarrow \pi^*$) y no es observable puesto que la región del espectro electromagnético empleada esta entre los 200 y 400 nm; Mientras el ácido amino benzoico presenta una banda ancha a 330 nm, transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ del anillo bencenoide, esta banda se ubica hacia el rojo puesto que tiene dos grupos funcionales que hacen aumentar la longitud de onda por efectos electrónicos, es decir, el grupo carboxílico fácilmente puede atraer densidad electrónica del anillo de benceno y el amino donar, por el par de electrones libres sobre el nitrógeno.

Como se indica en la tabla 10 la absorción y la longitud de onda aumenta según la conjugación a nivel estructural; el ejemplo mas claro se identifica con el ácido

maleámico que absorbe a 302 nm y la N-(3-carboxi-fenil)-maleimida compuesto cíclico α - β insaturado presenta una banda característica a 332 nm, producto de la transición de los electrones no enlazantes a un orbital π antienlazante de los carbonilos del anillo maleimidico; de tal forma se observa un efecto batocrómico en el espectro con decaimiento en la energía.⁴⁸

Tabla 10. Datos de absorción molecular mediante espectroscopia UV-visible.

Compuesto Orgánico.	Solvente	Concentración Molar (M)	Longitud de onda (nm)	Absorbancia	Coficiente Extinción molar ϵ .(L/cm.mol)
Anhídrido maléico.	Acetona	1.938E ⁻³	---	---	---
Ácido amino benzoico	Acetona	1.970E ⁻³	330.0	1.016	515.736
Ácido maleámico.	Etanol	8.510E ⁻⁴	302.0	1.109	1303.081
N-(3-carboxi-fenil)-maleimida	Acetona	2.304E ⁻³	332.0	2.349	1019.531

Espectroscopia de Infrarrojo.

Análisis del ácido maleámico:

El espectro de infrarrojo para el producto de la primera síntesis indica claramente la presencia de un grupo funcional amídico secundario, por la única absorción fuerte y puntiaguda a 3301.91 cm^{-1} vibración de tensión del enlace -NH-R, además muestra absorción fuerte a 1714.60 cm^{-1} para el grupo carbonilo, estas dos absorciones son característica de las imidas acíclicas puesto que el compuesto o

intermediario de la obtención de la maleimida, necesariamente hay que someterlo a una ciclación. El espectro muestra una absorción a 1696.09 cm^{-1} para la vibración del enlace C=C hibridación sp^2 , además de las vibraciones asimétricas o sobretonos del enlace C-H a 903.59 , 846.69 y 753.15 cm^{-1} y en la región comprendida entre 2000 y 1667 cm^{-1} bandas de combinación débil que dan evidencia positiva de la sustitución del anillo bencenoide en posición meta. (Ver anexo 1).

Cave mencionar que el compuesto intermediario es un ácido carboxílico según lo citado en la bibliografía; mediante IR-TF no se identifica de una forma muy certera puesto que la absorción fuerte del enlace nitrógeno-hidrógeno asolapa la banda del hidroxilo, sin embargo el espectro muestra unas bandas entre 1488.95 y 992.31 cm^{-1} que nos dan una idea vaga de la posible absorción del grupo carboxílico y comprobación de los enlaces relacionados con el nitrógeno del grupo amídico, ver tabla N° 11.

Tabla 11. Absorciones en IR-TF para el ácido maleámico.

Enlace	Grupo funcional	Absorción cm^{-1}
N-H	Amida secundaria.	3301.91
C-H	Alqueno.	3157.25
C-H	Aromático (Benceno)	2866.81
-C=O	Imida acíclica.	1714.60
-C=C-	Aromático (Benceno)	1696.09
N-H	Amida.	1488.95
O-C-N C-N	Amida.	1322.11

Enlace	Grupo funcional	Absorción cm^{-1}
C-O-H C-O	Ácido carboxílico.	1265.22
C-O-H O-H	Ácido carboxílico. Anillo bencenoide sustituido en posición Meta.	992.31
		903.31
C-H		846.69
		753.15
N-H	Amida secundaria.	605.61

Análisis de la N-(3carboxi-fenil) maleimida.

Al analizar el producto de la ciclación del ácido maleámico con anhídrido acético mediante infrarrojo con transformada de Fourier encontramos una banda ancha bien definida a 3103 cm^{-1} correspondiente a una vibración de tensión asimétrica para el enlace O-H de un ácido carboxílico, sin presentar una banda aguda aproximadamente a 3300 cm^{-1} para una amida secundaria (anexo N°2); esto demuestra que el compuesto ha sufrido una ciclación eficiente dando como producto la N-(3carboxi-fenil) maleimida, además los compuestos α - β insaturados como las maleimidias hacen que disminuya la frecuencia de los grupos carboxílicos, en este caso la longitud de onda aumenta a 1720 cm^{-1} respecto al ácido maleámico. Las maleimidias se caracterizan fácil puesto que el nitrógeno esta completamente sustituido, no hay vibraciones de N-H, pero se reconoce una vibración simétrica y asimétrica para el enlace C-N-C dada a 1388 y 1152 cm^{-1} respectivamente.

Las vibraciones de tensión y flexión para los enlaces C-O y O-H aparecen a 1450, 1250 y 1211 cm^{-1} , las dos últimas absorciones son de intensidad fuerte correspondientes al enlace C-O del ácido carboxílico, este doblete aparece por la resonancia o combinación de enlaces del grupo predominante (O=C-O-H).

Hay que tener en cuenta que el producto de la síntesis es un compuesto carbonilo α β insaturado; esto se corrobora al observar detalladamente la absorción del enlace C-H y -C=C- sp^2 del grupo etilénico; la absorción a 1606 y 1587 cm^{-1} es correspondiente al enlace -C=C- del alqueno y del anillo bencénico, la primer banda muestra en el espectrograma una intensidad débil característica para una posición cis de los hidrógenos del alqueno, sin embargo la vibración de deformación fuera del plano para el enlace C-H a 685 cm^{-1} y 1491 cm^{-1} vibración de tensión termina de verificar la configuración cis del alqueno, correspondiente al anillo maleimídico.

La tabla N° 12 resume las absorciones en el IR-TF para los grupos funcionales o enlaces de la N-(3carboxi-fenil) maleimida.

Tabla 12. Absorciones en IR-TF para la
N-(3carboxi-fenil) maleimida.

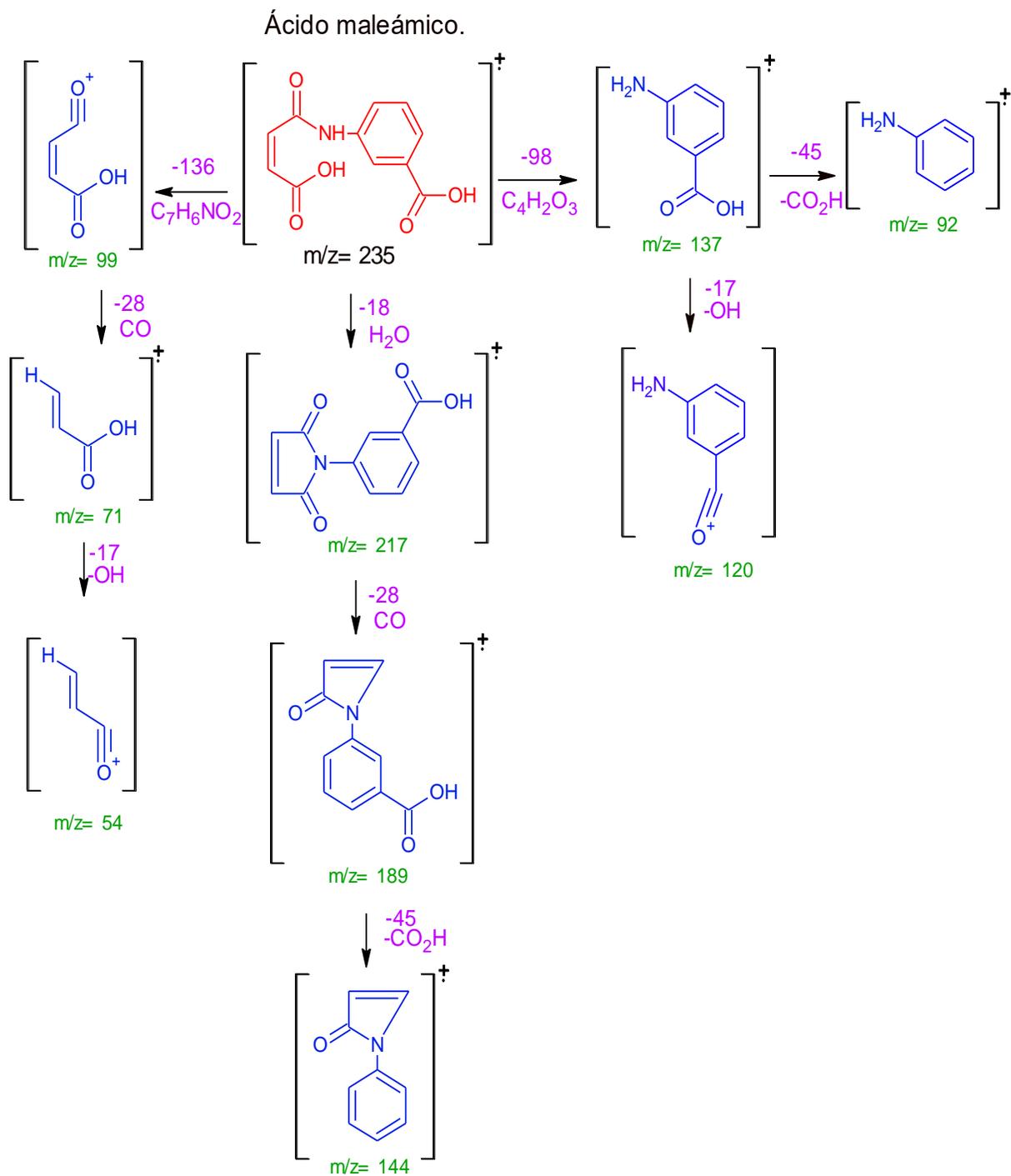
Enlace	Grupo funcional	Absorción cm^{-1}
O-H	Ácido carboxílico.	3103
C=O	Imida Cíclica α β insaturada	1720
C=C sp^2	Alqueno (Anillo maleimídico)	1606
	Aromático (benceno)	1587
C-H	Alqueno (Anillo maleimídico)	1491
Enlace	Grupo funcional	Absorción cm^{-1}
C-O-H C-O	Ácido carboxílico.	1250
		1211
C-N-C	Amida disustituida. (Anillo maleimídico)	1152
C-H	Anillo bencenoide sustituido en posición Meta.	911
		838
		700
C-H	Alqueno – Cis (Anillo maleimídico)	685

Espectroscopia de Masas.

Análisis del ácido maleámico: Al someter una pequeña muestra del producto intermediario de la reacción a un impacto de electrones, la molécula pierde un electrón dando como ion-molecular un pico con relación masa-carga de 235, valor esperado para el ácido maleámico, puesto que este es equivalente al peso molecular del precursor de la N-(3carboxi-fenil) maleimida, su abundancia relativa es tan solo del 9.45 %, esto se debe a que el compuesto tiene un entorno molecular que fácilmente puede sufrir una fragmentación favorable, es decir, el ácido maleámico es una estructura acíclica, con diferentes grupos funcionales libres, de tal manera en la secuencia de fragmentos, observamos algunos picos con mayor abundancia (ver anexo 3).

Parte de la energía introducida para la ionización de la muestra hace que la molécula, una vez ionizada se fragmente, por lo tanto al conocer el peso molecular del ácido y la masa de los iones obtenidos es posible proponer una ruta de fragmentación, ver esquema 22; Este proceso parte de la pérdida de una molécula de agua (M-18) dando un fragmento de 217 m/z de un catión radical cíclico, igualmente se obtiene el pico base m/z= 137 mediante una transposición de un átomo de hidrógeno perteneciente al carbono con hibridación sp^2 , “ la distribución en el espacio de este átomo debe estar cerca al par electrónico del nitrógeno”, que fácilmente puede aceptar a la especie catiónica ($+H$) con el objeto de formar una estructura estable (pico base) con abundancia relativa del 100 % y así facilitar la fragmentación. Los siguientes fragmentos se obtienen generalmente de la pérdida de una molécula neutra de C-O (M-28) puesto que el ácido maleámico tiene dos grupos funcionales carbonilo α β insaturados, además de su grupo funcional ácido; para este caso hay pérdida de un fragmento de (M-17) del grupo OH seguido de C-O (M-28), por lo tanto el ion detectado tendrá m/z = (M-45) (45 = CO_2H). Ver esquema 33.

Figura 32. Ruta de fragmentación para el ácido maleámico.



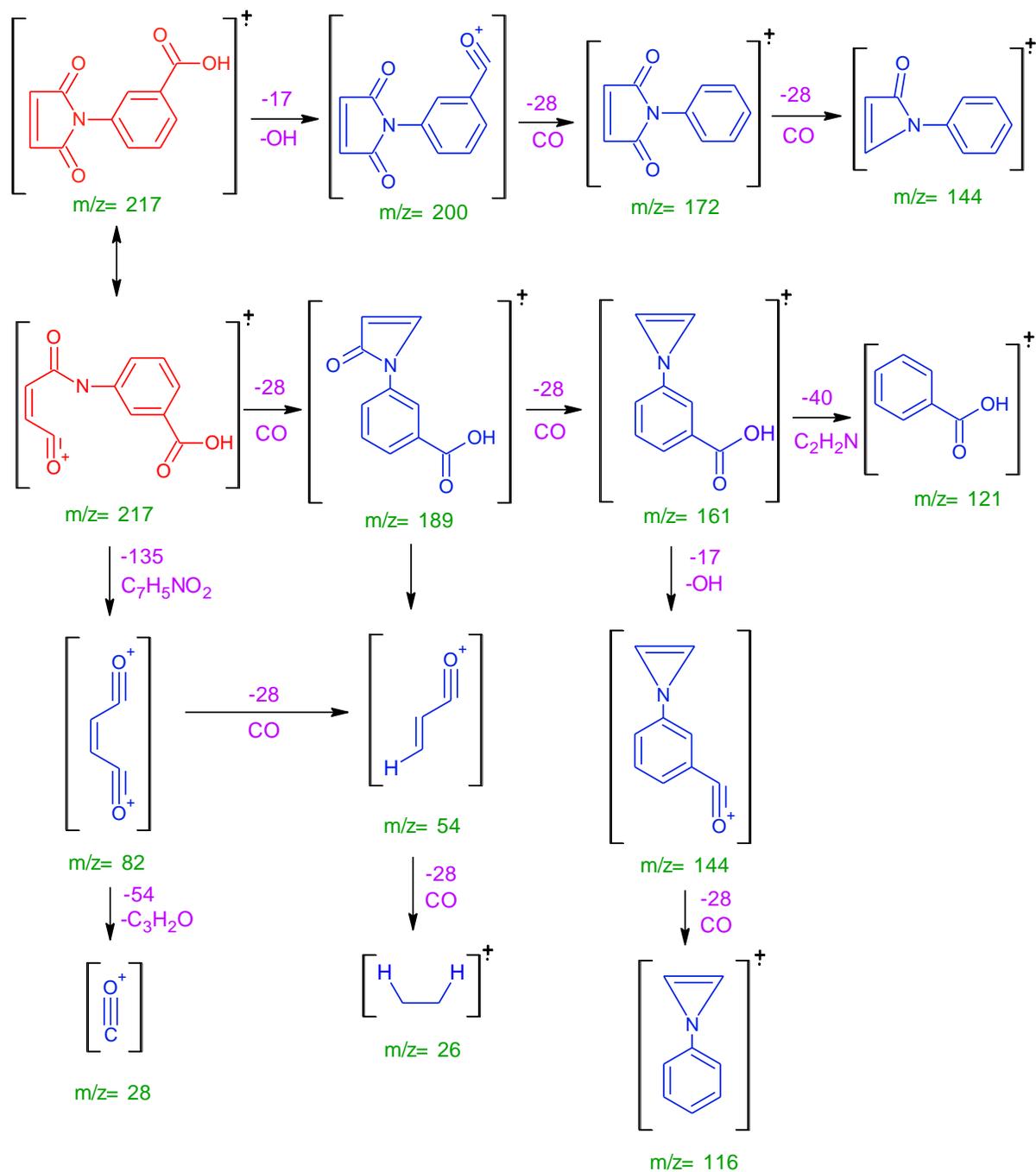
Análisis de la N-(3carboxi-fenil) maleimida.

En el espectro de masas (Anexo 4) se identificó el Ion molecular correspondiente a la aril-maleimida con $m/z = 217$, peso exacto a su estructura molecular ($C_{11}H_7NO_4$). El pico base tiene una relación masa-carga de 18, correspondiente a una molécula de agua; esta posiblemente se ha formado mediante la interacción del hidroxilo del ácido carboxílico con un hidrógeno del anillo de benceno, aunque esta no es de gran importancia puesto que el Ion molecular tiene una abundancia relativa del 94.92%, tratándose de un compuesto aromático que fácilmente se puede estabilizar por resonancia, de este catión radical parte todo el proceso de fragmentación tal como se propone en el esquema 34.

Al igual que el ácido maleámico la N-(3carboxi-fenil) maleimida pierde fragmentos como C-O $m/z = 28$, OH $m/z = 17$ y CO_2H $m/z = 45$. La diferencia de este proceso de fragmentación es que hay muchas clases de iones detectables, la mayoría de ellos son especies cíclicas, debido a que el heteroátomo estabiliza la molécula con su par electrónico formando enlaces cuando hay una ruptura en el anillo maleimidico, esto marca la diferencia puesto que se trata de un anillo de cinco miembros con grupos carbonilo adyacentes al nitrógeno y una insaturación, donde no es posible un rearrreglo de McLafferty, limitándose para compuestos carbonilos que tengan hidrógenos γ .

Figura 33. Ruta de fragmentación para la N-(3carboxi-fenil) maleimida.

N-(3-carboxi-fenil) maleimida.



Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear RMN ^1H y ^{13}C .

Resonancia Magnética Nuclear Protónica.

Mediante las otras técnicas instrumentales tales como uv-visible, IR-TF y espectroscopia de masas, ha indicado que el compuesto de interés N-(3carboxifenil) maleimida, ha sido obtenido de forma exitosa, sin embargo, la espectroscopia de RMN ^1H garantiza la existencia de este producto, relacionando y cuantificando la cantidad de hidrógenos presente.

El espectro de RMN muestra diferentes absorciones, entre 8.105 y 7.087 para hidrógenos aromáticos (ver anexo 5 y 6). Las absorciones a campo alto, a 2.05 ppm son correspondientes a los protones del solvente empleado, para este caso acetona, dando una señal múltiple.

La absorción a 7.087 ppm, corresponde a los hidrógenos del anillo maleimídico; estos se desplazan a una región de protones aromáticos puesto que los carbonilos retiran densidad electrónica en forma simétrica, haciendo, que estos protones sean químicamente equivalentes, por tal razón la señal aparece como un singulete en el espectrograma y su cuantificación corresponde a la cantidad de hidrógenos ($1.99 \text{ H} \approx 2$) en el enlace etilénico. (Ver anexo 7).

Otra señal característica, es la del protón del ácido carboxílico, este se alcanza a reconocer, ya que el tiempo de exposición de la muestra al campo magnético fue de una hora, con un apropiado procesamiento del espectro; la señal es demasiado pequeña ya que el protón es desapantallado por el efecto de resonancia en el ácido carboxílico, haciendo del enlace O-H mas débil, absorbiendo a 11.353 ppm con una integración bajo la curva igual a 1. (Ver anexo 8).

Las absorciones para los hidrógenos en el anillo bencenoide se ubican entre 8.105 y 7.636 ppm, dando dos bloques de señales en el espectro, cada bloque esta

constituido por 8 absorciones, correspondientes a la interacción entre los hidrógenos a larga y corta distancia (anexo 9), estas bandas se presentan en compuestos que tienen cuatro protones no equivalentes, como la N-(3carboxi-fenil) maleimida. El anillo de benceno esta sustituido en posición meta con grupos funcionales diferentes, por lo tanto hay un sistema asimétrico, los desplazamientos químicos son influenciados por el ácido carboxílico atractor de electrones y de la maleimida donador de electrones, por el átomo de nitrógeno presente en su estructura, este efecto electrónico no es compensado puesto que los dos carbonilos ó al nitrógeno retiran bastante densidad electrónica , haciendo que la señal para los hidrógenos se desplace a campos menores; de acuerdo a estos efectos y la no equivalencia química de los hidrógenos es complicado determinar un patrón simple. Por eso se hace necesario cuantificar y calcular las constantes de acoplamiento de los hidrógenos en el anillo bencenoide, mediante la diferencia de frecuencias de las señales obtenidas, así podemos identificar la posición correcta de cada hidrógeno.

La tabla 13 muestra las señales, cuantificación y constantes de acoplamiento de los hidrógenos en el anillo de benceno para N-(3carboxi-fenil) maleimida.

Tabla 13. Señales, cuantificación y constantes de acoplamiento para los hidrógenos en el anillo de benceno.

Hidrógeno	Señal ppm.	Frecuencia Hz.	J (Hz)	Hidrógenos Detectados.
Ha	8.104	3242.663	1.741	1.00 (Anexo 10)
	8.100	3240.919		
Hb	8.079	3232.761	1.667	1.08 (Anexo 10)
	8.075	3231.094		
	8.071	3229.333	7.190	
	8.061	3225.525		
	8.057	3223.904	1.672	
	8.053	3222.232		
Hc	7.705	3083.088	1.769	1.05 (Anexo 11)
	7.701	3081.319		
	7.696	3079.353	8.050	
	7.685	3075.087		
	7.681	3073.269	2.359	
	7.675	3070.910		
Hd	7.655	3063.075	7.925	1.01 (Anexo 11)
	7.636	3055.150		

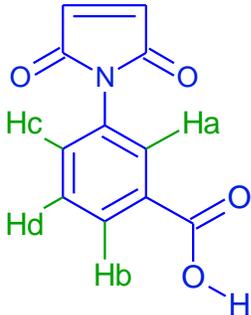
Los valores obtenidos de la cuantificación comprueba la interacción de cuatro diferentes hidrógenos en el anillo aromático. Para asignar cada señal en la estructura hay que comparar la constante de acoplamiento J (Hz) y desplazamiento químico. En el caso del protón **Ha**, con J=1.741 Hz, indica que interacciona con dos protones en posiciones meta, ya que su señal es un doblete, esta señal (8.104 y 8.100 ppm) es asignada para el protón ubicado β al ácido carboxílico y al anillo maleimídico, los grupos carbonilo que lo rodean hace que se desproteja fácilmente, observándose a un mayor σ . El protón **Hd**, igualmente presenta un doblete como señal (7.655 y 7.636 ppm), la diferencia es que su J=

7.925 Hz, interactúa con dos protones en posiciones orto, este protón se ubica en la posición meta respecto al anillo maleimídico y al grupo carboxílico del ácido; cabe mencionar que los hidrógenos ubicados a posición para respecto a otro, la interacción es nula, ya que las posiciones orto y meta favorecen los acoplamientos.

El protón **Hb** tiene $J = 1.667; 7.190$ y 1.672 Hz, mostrando que se acopla con dos hidrógenos en posiciones meta y uno en posición orto, ha esto se debe la multiplicidad de su señal, es asignado β al ácido carboxílico, su desplazamiento químico es a mayor δ (8.079-8.053) comparado con el protón **Hc** (7.705-7.675) β al anillo maleimídico con un acoplamiento de hidrógenos similar al protón **Hb**. La tabla 14 resume la asignación de señales para los protones aromáticos.

Los protones que se ubican cerca al ácido carboxílico (Ha y Hb) se desplazan a campos bajos comparados con Hc y Hd, que no tienen algún grupo funcional que disminuya la densidad electrónica.

Tabla 14. Asignación de señales para los protones aromáticos.

Estructura.	Señal ppm.	J (Hz)	Tipo de señal.	Hidrógeno.
	8.104 8.100	1.741	Duplete (Anexo 10)	Ha
	8.079 8.075	1.667	Multiplete (Anexo 10)	Hb
	8.071	7.190		
	8.061			
	8.057 8.053	1.672		
	7.705 7.701	1.769	Multiplete (Anexo 11)	Hc
	7.696	8.050		
	7.685			
	7.681 7.675	2.359		
	7.655 7.636	7.925	Duplete (Anexo 11)	Hd

Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.

En el anexo 12 se puede observar la correlación en los cambios químicos de la N-3-(carboxi-fenil) maleimida, indicando la presencia de grupos carbonilo a campos bajos y carbonos con hibridación sp^2 .

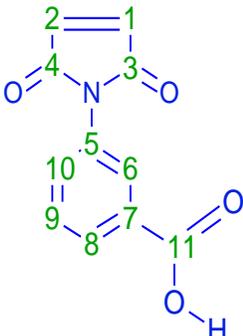
La señal intensa a 205.274 ppm corresponde al carbono del ácido carboxílico, puesto que es altamente desprotegido, la densidad electrónica se disminuye al estar unido a átomos electronegativos, por lo tanto, es desplazado a campos muy bajos. Mientras, los carbonilos ó al nitrógeno, absorben a campo mas altos, cada

uno de ellos presenta diferentes señales; el carbonilo que esta mas próximo al grupo carboxílico presenta mayor desplazamiento (169.450 ppm) puesto que el ácido lo afecta por una desprotección a larga distancia, así, a mayor distancia entre el ácido y el carbonilo de la imida cíclica disminuye el efecto; la absorción del carbono para el otro carbonilo se ubica a un campo mas alto (165.982 ppm) (Ver anexo 13).

Los carbonos del enlace etilénico del anillo maleimídico se reconoce fácilmente puesto que absorben a 134.544 ppm, estos átomos son equivalentes, los dos grupos carbonilo adacentes ejercen un efecto electrónico similar sobre cada uno, además, absorben a mayor σ que los carbonos del anillo de benceno, debido a que están directamente ligados a una especie atractora de electrones.

Los átomos de carbono en el anillo de benceno son asignados dependiendo de la proximidad al grupo carboxílico, puesto que el nitrógeno de la maleimida no compensa completamente la carga electrónica retirada; La tabla N° 15 muestra la absorciones de los átomos de carbono de la N-(3carboxi-fenil) maleimida, con la asignación de cada señal en la estructura molecular.

Tabla 15. Absorciones de los átomos de carbono en la N-(3carboxi-fenil) maleimida por RMN ¹³C.

Estructura Molecular.	Señal ppm. (Anexo N° 13)	Carbono. Asignado.
	205.274	C11
	169.450	C3
	165.982	C4
	134.544	C1 y C2
	132.484	C7
	131.407	C6
	130.732	C8
	129.023	C5
	128.471	C10
	127.480	C9

PROPUESTA MECANISTICA PARA LA OBTENCION DE LA N-(3-CARBOXI-FENIL)-MALEIMIDA.

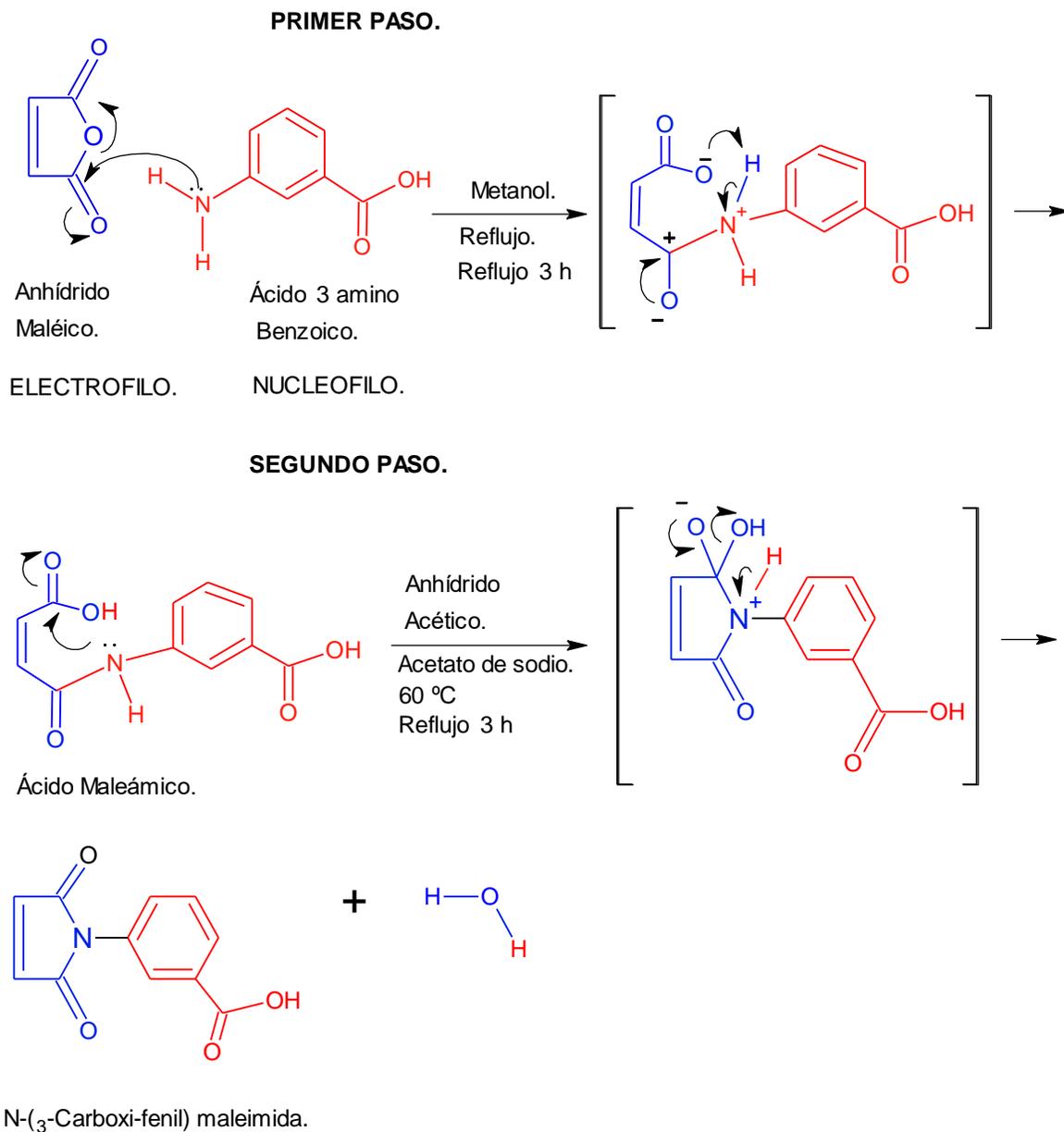
Según los resultados en la identificación de grupos funcionales mediante pruebas químicas y el empleo de técnicas espectroscópicas para una completa elucidación estructural, se encontró que en la obtención de la N-(3-carboxi-fenil) maleimida vía anhídrido maléico, necesariamente implica dos partes: Formación del ácido maleámico y su posterior ciclación.

Esta reacción se caracteriza por ser una sustitución nucleofílica por adición-eliminación, puesto que, el ácido 3-amino benzoico actúa como buen nucleófilo, debido al grupo amino libre que es bastante reactivo, fácilmente puede adicionarse a un electrófilo tal como el anhídrido maléico, los átomos de oxígeno por electronegatividad retiran bastante carga eléctrica del átomo de carbono del grupo

carbonilo, contribuyendo de tal manera, en la apertura del anillo y efectividad de la reacción; en este paso no hay eliminación de ninguna molécula o especie química, solamente se presenta un desplazamiento de un átomo de hidrógeno, con el fin de estabilizar la molécula, formando un nuevo ácido carboxílico.

En el segundo paso, con la adición de anhídrido acético como catalizador y empleo de calor para la ciclación del ácido maleámico, hay eliminación de una molécula de agua y formación de un enlace a nivel intermolecular generando así el compuesto heterocíclico. Hay que tener en cuenta, que el agua liberada en la reacción es capturada por el acetato de sodio anhidro; además, el hecho de existir unas pequeñas condiciones de reacción en este proceso de ciclación hace que el porcentaje de rendimiento disminuya considerablemente, respecto a la obtención del ácido maleámico. En la figura 33 se presenta la propuesta mecanística para la obtención de la N-(3-carboxi-fenil) maleimida.

Figura 34. Propuesta mecanística para la obtención de la N-(3-carboxi-fenil) maleimida.



9. CONCLUSIONES

- Realizar análisis físico-químicos, como pruebas de solubilidad y reconocimiento de grupos funcionales mediante reacciones químicas a los productos obtenidos, nos da un pequeño acercamiento de la estructura molecular deseada (ácido maleámico y N-(3-carboxi-fenil) maleimida), cuando la instrumentación no está disponible de forma inmediata, sin embargo, la evidencia positiva o ausencia de algún grupo funcional puede corroborarse al analizar las muestras con técnicas espectroscópicas.
- Cuando se hace reaccionar el ácido amino benzoico con el anhídrido maléico, el único producto es el ácido maleámico, puesto que en el espectro de IR-TF se identifica el enlace N-H a 3301 cm^{-1} y C=O a 1714 cm^{-1} para amidas secundarias, además, por espectroscopia de masas su ion molecular es de 235 m/z , correspondiente a su peso molecular.
- El procedimiento empleado para sintetizar la N-(3-carboxi-fenil)- maleimida es el apropiado, da un porcentaje de rendimiento apreciable y su elucidación estructural mediante UV-visible, IR-TF, masas y RMN ^1H , ^{13}C concuerda con las características de su estructura (anillo maleimídico, grupo carboxílico y anillo de benceno sustituido en meta). En el espectro de IR-TF no presenta una banda fuerte de N-H, si no, una absorción a 1388 y 1152 cm^{-1} para el enlace C-N-C, y, a 1720 cm^{-1} para el carbonilo de una imida cíclica α β insaturada. El ion molecular es de 217 m/z indicando la deshidratación del ácido maleámico y formación de la maleimida. También, por RMN ^1H y ^{13}C se identifica el anillo maleimídico con los hidrógenos y carbonos equivalentes del doble enlace, aparecen como singuletes a 7.087 ppm y 134.544 ppm respectivamente.

- La posible configuración del enlace etilénico, en el anillo maleimídico, es cisoide (cis), puesto que en el espectro IR-TF aparece una absorción a 685 cm^{-1} fuera del plano para el enlace C-H. Este no se identifica por RMN ^1H , puesto que sus protones absorben a un campo magnético similar, o sería necesario someter la muestra a un campo magnético más grande con mayor tiempo de exposición.
- La mejor mezcla para cristalizar la N-(3-carboxi-fenil)- maleimida es isopropanol-acetona a una proporción 5:2, teniendo en cuenta que el proceso de cristalización debe efectuarse con una evaporización lenta del solvente (bajas temperaturas), además, en lo posible no saturar la solución del compuesto maleimídico.

10. RECOMENDACIONES.

- Después de obtener los resultados de los análisis de Difracción de rayos X de monocristal de la N-(3-carboxi-fenil) maleimida, enviados a la universidad de Chile-Santiago de Chile (anexo N° 14 y 15), y, después de realizar la solución y refinamiento estructural, el compuesto presenta un ángulo de torsión cercano a los 90° entre el anillo maleimídico y el bencenoide sustituido, sería recomendable utilizar este compuesto orgánico como foto iniciador en polimerizaciones por radicales libres, igualmente podría emplearse como monómero o comonómero en la búsqueda de nuevos materiales.
- Realizar la síntesis de los isómeros orto y para de la N-(3-carboxi-fenil) maleimida y comparar su absorción frente a las diferentes técnicas espectroscópicas, También, efectuar análisis de difracción de rayos X de cada uno, para conocer sus propiedades y la posición en el anillo de benceno que puede contribuir a una mejor polimerización.
- Hacer pruebas de bioactividad para la identificación de las propiedades farmacológicas y tóxicas del compuesto maleimídico obtenido.
- Emplear la N-(3-carboxi-fenil) maleimida como ligando en la síntesis de compuestos órgano metálicos, evaluando su poder de retención de metales como el cobre, cobalto y níquel, para su posible utilización en el tratamiento de aguas residuales.

- Ensayar otro procedimiento para sintetizar en un solo paso la N-(3-carboxi-fenil) maleimida, buscando que haya mayor porcentaje de rendimiento.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ondrus, V., & Lubor, F. *Moléculas*. 2, 49-56. **1997**.
2. Sonntag, J., & Knolle, W.; *Journal of Photochemistry and Photobiology: A: Chemistry*. 136, 133-139. **2000**.
3. Hoyle, C.E.; Clark, S.C.; Jonsson, S., & Shimose, M. *Polymer*. Vol. 38 N 22. **1997**.
4. Nguyen, C1.; Kuang, W1., & Brady, C2. 1) *Albemarle Corporation, USA*. 2) *Brady Associates LLC, USA*.
5. Miller, C.W., Hoyle, C.E., Valente, E.J., Zubkowski, J.D., & Jonson, E.S. *J Chem Crystallogr.* 30, 563-571. **2000**.
6. Moreno, F.R., Valencia, H., Pardo, Z.D., D'vries, R., & Kennedy, A.R. *Acta Crysta.* E62, 2734-2735. **2006**.
7. Morrison, R.; Boyd, N. *Química Orgánica*. Cuarta Edición. Fondo Educativo Interamericano. 437. **1985**.
8. Philip, J.; Parker, S. *Acta Cryst.* C52, 2578-2580. **1996**.
9. Hoyle, C.; Viswanathan, K.; Shan, C.; Nguyen, C.; Sonny, J.; Liying, S. *Macromoleculas*. 32, 2793-2795. **1999**.
10. Sonny, J²., Yang, D¹., Viswanathan, K¹., Lindgren, K²., & Hoyle, C¹. 1) *Depart. Of polymer Science, University of Southern Mississippi Hattiesburg, MS, USA.*, *Fusion UV Systems, Inc., Gaithersburg, MD., USA*.
11. Major, Blanchard, G., *Chem Mater*. 14, 2567-2573. **2002**.
12. Hill, D.J.T., Shao, L.Y., Pomery, P.J. & Whittaker, A.K. *Polymer*. 42, 4791-4802. **2002**.
13. Kajfez, T.; Kamenar, B.; Pilizota, V. & Fles, D.; *Croatica Chemica Acta*. 76 (4), 343-346. **2003**.
14. Valdir, C.; Campos, F.; Correa, R.; Yunes, R.; Nunes, R. *Quim. Nova*, Vol. 26, N^o 2, 230-241. **2003**.

15. Defini, A.A., Yunes, A.R., Nunes, J.R., Savi, A.O., Correa, R., Cruz, B.A. & Valdir, C. F. *Quim.Nova*. Vol. 21, 573-577. **1998**.
16. Parker F. Stewart. *Spectrochimica Acta*. Part A 63, 544 – 549. **2005**.
17. Florence, M., Loustalod, G. & Aycaguer, N. *Eur.Polym.J.* Vol. 34, No 11. 1705-1714. **1998**.
18. Moreno, F.R., Valencia, H., Abonia, R., Kennedy, A., & Graham, D. *Acta Crystallographica*. E59, 1717-1718. **2003**.
19. Ying-Ling Liu., Shu-Hsien Li., Hui-Chen Lee. & Keh-Ying Hsu. *Reactive & Functional Polymers*. Doi: 10.1016. **2005**.
20. Hulubei, C., Cazacu, M. & Morariu, S. *High Performance Polymers*. 18, 101-11. **2006**.
21. Abir, S. Abdel-Naby. & Samir, A. Nouh. *Polymer Degradation and Stability*. 76, 419-423. **2002**.
22. Salmain, M. & Jaouen, G. *C.R Chimie*. 6, 249-258. **2003**.
23. Shen, G., Horgan, A. & Levicky, R. *Colloids and Surface B: Biointerfaces*. 35, 59-65. **2004**.
24. Decker, C., Bianchi, C. & Jonsson, S. *Polymer*. 45, 5803-5811. **2004**.
25. Abdolali, A., Farnaz, M. & Abbas, A.E. *Tetrahedron Letters*. 47, 4469-4471. **2006**.
26. Hatsuo Ishida. & Sharon Ohba. *Polymer*. 46, 5588-5595. **2005**.
27. Fles, D., Vukovic, R., Kuzmic, A., Bogdanic, G., Pilizota, V., Karlovic, D.; Markus, K.; Wolsperger, K. & Vikić-Topić, D. *Croatica Chemica Acta*. 76, 69-74. **2003**.
28. Kimberly, M. Kerstin, R., Skilyut, O., Azar, N., Callahan, R. & Rothchild, R. *Journal of Fluorine Chemistry*. 125, 1893-1907. **2004**.
29. Ondrus, V.; Fisera, L.; Bradac, V. *Arkivoc*. 60-67. **2001**.
30. Pavia D.L., Lampman G.M & Kriz G.S. *Introduction to Spectroscopy*. Hachett College Publishers. United States of America. Pág 13 -79, 390-437. **2001**.
31. Crews P., Rodríguez J. & Jaspars M. *Organic Structure Analysis*. Copyright. Oxford University Press. New York. Pág. 317-334. **1998**.

32. Paul. R. Young. *Practical Spectroscopy*. Copyright. Department of Chemistry. University of Illinois. Chicago. Pág. 29-39. **2002**.
33. Wade.L.G, JR. *Química Orgánica*. Segunda Edición. Pearson Prentice Hall. México. Pág.59-68, 1269-1270. **1993**.
34. Silvertain R.M & Webster F.X. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. Sixth Edition. John.Wiley & Sons, Inc United States of America. Pág 8–31, 81-102. **1998**.
35. McLafferty. F.W & Turecek.F. *Interpretation of Mass Spectra*. Fourth Edition. University Science Books. United States of America. Pág.51-83. **1993**.
36. Skoog.A.D., Holler.J.F & Nieman.T.A. *Principios de análisis instrumental*. Quinta edición. McGrawHill. España. Pág.321-353. **1992**.
37. Rubison Kenneth. & Rubison Judith. *Análisis Instrumental*. Pearson Educación.S.A. España. Pág. 484-511. **2004**.
38. Nathan J.P & Díaz T.E. *Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear*. Editorial Limusa-Wiley, S.A. México. Pág. 22-33. **1970**.
39. Vollhardt.C.P & Schore N.E. *Organic Chemistry Structure and Function*. Fourth Edition. W.H Freeman and Company. New York. Pág.818-819. **2002**.
40. Florence.M, G., Loustalot.G, & Aycaguer N. *Eur. Polymers*. Vol.34, Nº 11. 1705-1714. **1998**.
41. Brown.M.L & Sandreczki.C.T. *Macromolecules*. Vol. 23, 4918-4924. **1990**.
42. Dix, Leslie., Ebdon John., & Hodge, Philip. *Eur. Polymers*. Vol. 31, Nº 7. 653-658. **1995**.
43. García J.J., & Ríos.E., *Química Orgánica I Fundamentación Experimental*. Segunda Edición. Universidad del Quindío. Colombia. Pág. 88-91. **2006**.
44. Carey A Francis. *Química Orgánica*. Tercera Edición. McGraw Hill. España. Pág.418. **1999**.
45. Morrison T.R., & Boyd.N.R. *Organic Chemistry*. Sixth Edition. Prentice Hall. New Jersey. Pág. 360-361,718,766-767. **1992**.
46. Fessenden J.R & Fessenden J.S. *Química Orgánica*. Grupo Editorial iberoamérica. México. Pág. 582,649-650. **1983**.

- 47.** Bilbao Maria del Rosario. *Análisis Fotoquímico Preliminar* .Universidad del Quindío. Facultad de Ciencias Básicas y Tecnologías. Armenia. Pág. 80.**1997**.
- 48.** Kosower.M.E. & De Sousa.R.J. *Chemical Physics. $n\pi^*$ Transition of the Second Kind*.1-5. August **2005**.