

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL SISTEMA
N-(2-CARBOXI FENIL) MALEIMIDA.**

TRABAJO DE GRADO
Requisito para optar al título de Tecnólogo Químico

NIKELLY VETLANA MARÍN EUSSE

**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE TECNOLOGÍAS
ESCUELA DE TECNOLOGÍA QUÍMICA
PEREIRA
2009**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL SISTEMA
N-(2-CARBOXI FENIL) MALEIMIDA.**

TRABAJO DE GRADO
Requisito para optar al título de Tecnólogo Químico

NIKELLY VETLANA MARÍN EUSSE

DIRECTOR
MSc. HOOVER ALBEIRO VALENCIA
Docente, Universidad Tecnológica de Pereira.

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE TECNOLOGÍA
ESCUELA DE TECNOLOGÍA QUÍMICA
PEREIRA
2009

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN. | 9 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. | 10 |
| 3. JUSTIFICACIÓN. | 11 |
| 4. OBJETIVOS. | 12 |
| 4.1 GENERAL. | 12 |
| 4.2 ESPECIFICO. | 12 |
| 5. FUNDAMENTOS TEÓRICOS Y ANTECEDENTES. | 13 |
| 5.1 IMPORTANCIA Y APLICACIONES. | 17 |
| 5.1.1 A nivel Biológico. | 17 |
| 5.1.2 En la producción de nuevos materiales. | 19 |
| 5.2 SÍNTESIS DE MALEIMIDAS. | 20 |
| 5.2.1 Vía ácidos dicarboxílicos. | 20 |
| 5.2.2 Vía anhídrido maleico. | 21 |
| 5.2.3 Vía esteres glioxilatos. | 21 |
| 5.2.4 Vía ácido o oxabíciclico. | 22 |
| 5.2.5 Métodos de caracterización físicos y químicos | 23 |
| 5.3 MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN. | 24 |
| 5.3.1 Enfriando una disolución concentrada. | 24 |
| 5.3.2 Añadiendo otro disolvente. | 25 |
| 5.3.3 Por evaporización del disolvente. | 25 |
| 5.3.4 Por sublimación. | 25 |

| | |
|--|-----------|
| 5.3.5 Enfriando un sólido Fundido. | 25 |
| 5.4 CRISTALOGRAFÍA. | 27 |
| 5.4.1 Cristales | 27 |
| 5.4.2 Estructura Cristalina. | 27 |
| | |
| 5.5 TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS | 28 |
| 5.5.1 Espectroscopia de infrarrojo | 28 |
| 5.5.1.1 Hidrocarburos saturados e Insaturados. | 31 |
| 5.5.1.2 Compuestos Carbonilo. | 34 |
| 5.5.1.3 Ácidos Carboxílicos. | 34 |
| 5.5.1.4 Amidas. | 35 |
| 5.5.2. Espectroscopia de masas | 37 |
| 5.5.2.1 Procesos de Fragmentación | 39 |
| 5.5.2.2 Consideraciones generales que influyen en las fragmentaciones de compuestos orgánicos. | 41 |
| 5.5.3. Espectroscopia resonancia magnética nuclear (RMN) | 45 |
| 5.5.3.1 Fenómenos de Protección. | 46 |
| 5.5.3.2 Multiplicidad de señales y constantes de acoplamiento. | 50 |
| 5.5.3.3 Señales de RMN ^1H y ^{13}C para grupos funcionales característicos de las aril-maleimidias. | 51 |
| 5.5.3.4. RMN bidimensional | 53 |
| | |
| 6. METODOLOGÍA | 55 |
| 6.1 Procedimiento experimental. | 55 |
| 6.1.1 Síntesis de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida. | 55 |
| 6.1.2 Purificación del ácido maleámico y de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida | 55 |
| 6.1.3 Cristalización de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida | 56 |
| 6.2 Caracterización de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida por Técnicas espectroscópicas | 56 |
| 6.2.1 Espectroscopia TF-IR. | 56 |

| | |
|--|-----------|
| 6.2.2 Espectroscopia de Masas MS. | 57 |
| 6.2.3 Resonancia Magnética Nuclear RMN ^1H , ^{13}C | 57 |
| 7. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS | 58 |
| 7.1 Análisis espectroscópicos del sistema N-(2-carboxi-fenil) maleimida | 60 |
| 7.1.1 Análisis del espectro infrarrojo | 60 |
| 7.1.2 Análisis del espectro de masas | 63 |
| 7.1.3 Análisis espectroscópico de resonancia magnética nuclear (RMN) | 65 |
| 7.1.3.1 Análisis del espectro de ^1H RMN | 65 |
| 7.1.3.2 Análisis del espectro de RMN de C^{13} | 68 |
| 8. CONCLUSIONES | 69 |
| 9. RECOMENDACIONES | 71 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA | 73 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|---|-----------|
| Figura N°1. Adición de Michael, Amidación y polimerización. | 15 |
| Figura N° 2. Complejos de maleimidias con metales de carga +2. | 16 |
| Figura N° 3. Alquil-aril maleimidias. | 17 |
| Figura N° 4. N-fenetil-maleimidias. | 18 |
| Figura N° 5. Homopolímero de una maleimida | 19 |
| Figura N° 6. Excitación y polimerización por especies químicas, radicales libres. | 20 |
| Figura 7. Síntesis de maleimidias mediante ácidos dicarboxílicos. | 20 |
| Figura 8. Síntesis de maleimidias vía anhídrido maléico. | 21 |
| Figura 9. Síntesis de maleimidias vía esteres Glioxilatos. | 22 |
| Figura 10. Síntesis de maleimidias vía anhídrido oxabicclico. | 22 |
| Figura N° 11. Tipos de vibraciones moleculares. | 30 |
| Figura N° 12. Deslocalización de electrones π en compuestos α β insaturados. | 34 |
| Figura N°13. Ácidos carboxílicos como dímeros. | 35 |
| Figura N° 14. Rompimiento homolítico de un enlace sigma δ . | 39 |
| Figura N° 15. Ruptura de dos enlaces δ o transposición intramolecular. | 40 |
| Figura N° 16. Transposiciones más complejas | 41 |
| Figura N° 17. Orden de estabilidad para carbocationes. | 42 |
| Figura N° 18. Fragmentación de compuestos aromáticos alquil sustituidos. | 42 |
| Figura N° 19. Ruptura de enlaces -C - C- continuos a un heteroátomo. | 43 |
| Figura N° 20. Reordenamiento McLafferty para ácidos carboxílicos y amidas. | 44 |
| Figura N° 21. Efecto orto para ácidos y amidas aromáticas (anillo de benceno). | 44 |
| Figura N° 22. Corrientes paramagnéticas en un aldehído. | 47 |
| Figura N° 23. Efectos electrónicos en el etileno. | 48 |
| Figura N° 24. Efectos Electrónicos en el benceno. | 49 |

| | |
|--|-----------|
| Figura N°25. Zonas de protección + y desprotección - causada por compuestos carbonilos y dobles enlaces. | 50 |
| Figura N° 26. Efecto de la resonancia de los ácidos carboxílicos en RMN ¹ H y ¹³ C. | 52 |
| Figura N° 27. Espectro de una RMN bidimensional | 54 |
| Figura N° 28 Espectro infrarrojo de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida | 61 |
| Figura N° 29 Propuesta mecánica para la N-(2-carboxi-fenil) maleimida. | 63 |
| Figura N°30 Espectro de ¹ H RMN de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida. | 65 |
| Figura N°31 Espectro de ¹ H RMN ampliado de N-(2-carboxi-fenil) maleimida | 66 |

INDICE DE TABLAS Y ESQUEMAS

| | |
|---|-----------|
| Tabla N° 1: Vibraciones IR-TF características para hidrocarburos. | 31 |
| Tabla N° 2. Vibraciones C-H fuera del plano (900 - 600 cm ⁻¹) para compuestos bencenoides sustituidos. | 33 |
| Tabla N° 3 Absorción del grupo carbonilo para lactonas, imidas acíclicas y cíclicas. | 36 |
| Esquema N° 1. Formación de iones mediante fragmentación de la muestra por MS. | 38 |
| Tabla N°4. Constantes de acoplamiento (J, Hz) entre átomos de hidrógeno. | 51 |
| TablaN°5. Solubilidad del ácido maleámico y de la N-(2-carboxi-fenil)-maleimida. | 59 |
| Tabla N° 6. Solubilidad de los precursores; anhídrido maléico y del ácido o-aminobenzoico. | 59 |
| Tabla N° 7. Absorciones en IR-TF para la N-(2-carboxi-fenil) maleimida. | 62 |
| Tabla N° 8. Asignación de señales para los protones de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida | 68 |

RESUMEN.

Para sintetizar la N-(2-carboxi-fenil) maleimida se utiliza como precursores el anhídrido maléico y el ácido o-amino benzoico en proporciones equimolares, requiriendo de dos pasos para su obtención. Primero, la formación del ácido maleámico y luego su ciclación con anhídrido acético y acetato de sodio. La formación de la aril-maleimida se comprueba primero mediante cromatografías comparativas de capa delgada, dando un $R_f=0.3093$ utilizando una mezcla hexano-acetato de etilo 1:1. El punto de fusión de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida corresponde a 129.7-132.0°C. El proceso de cristalización se llevo a cabo con acetato de etilo mediante una velocidad de evaporación lenta.

Una de las absorciones más características de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida en el espectro de IR-TF es a 1740 cm^{-1} para los carbonilos del anillo heterocíclico, 3120 cm^{-1} para el hidroxilo del ácido carboxílico y a 1150 cm^{-1} para una amida disustituida (-C-N(R)-C-). Por RMN ^1H , empleando cloroformo como disolvente presenta las diferentes absorciones, no siendo preciso el resultado se realizan algunas asignaciones: 6.894 ppm (2H, s, CH=CH), 8.012 y 7.991 ppm (1H, d, J= 8.4, Aril-H), 7.786-7.723ppm (1H, c, J=8.4 y 6.0 Aril-H), 7.392-7.336 ppm (1H, c, J= 7.6 y 7.2 Aril-H), 6.504 y 6.488 ppm (1H, d, J= 6.4 Aril-H). Con el espectro de masas no pudo realizarse un análisis debido a que no había claridad en el resultado, de forma similar sucede con el espectro de RMN de ^{13}C donde éste señalaba que el compuesto no se encontraba puro debido a la cantidad de señales registradas, lo cual hacia difícil una interpretación.

1. INTRODUCCIÓN

Las maleimidas son compuestos orgánicos, específicamente imidas cíclicas que representan un grupo muy importante para aplicaciones biológicas y químicas. Uno de sus empleos es para la creación de anticuerpos, herbicidas y pesticidas.¹ Además, la importancia de esta familia de compuestos orgánicos se centra en su utilización para la obtención de homopolímeros y copolímeros, puesto que las maleimidas como cromóforos son muy sensibles a la luz ultravioleta, absorben energía produciendo radicales o cationes capaces de iniciar polimerizaciones por radicales libres.^{2,3,4} Por lo tanto, las posibilidades de obtener nuevos materiales se incrementan ya que tales estructuras moleculares participan en un gran número de reacciones químicas.

En el presente trabajo se realiza la síntesis de la N-(2-Carboxi-fenil) maleimida empleando como precursor el ácido 2-amino-benzoico y anhídrido maléico, seguido de la ciclación con anhídrido acético y acetato de sodio, realizando un seguimiento de pureza mediante cromatografía de capa delgada.

El producto obtenido es cristalizado y elucidado mediante espectroscopia Infrarrojo con Transformada de Fourier (TF-IR), espectrometría de masas y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C .

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La síntesis de nuevas maleimidias que posteriormente pueden ser usadas en fotoiniciación de copolimerizaciones es el objetivo de los trabajos iniciados por el director del proyecto para luego ser caracterizadas mediante técnicas instrumentales.

El conocer sobre las estructuras cristalinas ha sido y es de gran importancia, debido a que átomos y moléculas se ordenan de tal forma que proporcionan un sistema definido, es decir, respecto a sus condiciones geométricas, direccionalidad de uniones y la forma de compactarse.

Por lo tanto, mediante la síntesis de la N-(2-Carboxi fenil) maleimida y al ser estudiada por medio de técnicas instrumentales se obtendrá conocimiento sobre la estructura molecular del compuesto y acerca de sus interacciones intramoleculares. Al comprobar que no existe algún producto no deseado, este procedimiento, podrá ser empleado para la síntesis de comonómeros tipo aril-maleimida con un sustituyente carboxílico para diferentes polimerizaciones u otras aplicaciones.

En base a lo anterior surge un interrogante a ser resuelto en el presente trabajo:

¿Corresponde el producto obtenido mediante la síntesis, a la estructura de la N-(2-carboxi fenil) maleimida, determinada a través de la caracterización por medio de las técnicas instrumentales?

3. JUSTIFICACIÓN

La obtención de nuevos compuestos para las reacciones de polimerización, en nuevos materiales, ha hecho posible diferentes acontecimientos que antes eran un problema significativo para la humanidad, por ejemplo, mediante el uso de polímeros se ha logrado que los lisiados puedan caminar, reparar válvulas del corazón, reemplazar traqueas, laringes, entre otros. Esto nos hace aun más dependientes de los materiales, intensificando su síntesis e investigación para solución de problemas que hoy vivimos.

La síntesis de polímeros ha sido de un extenso estudio debido a la gran cantidad de estructuras Químicas que tienen la propiedad de sufrir reacciones de polimerización; tan solo un comonomero diferente que actué como iniciador en el proceso de polimerización da como resultado un polímero con características únicas. Por ejemplo se han usado una gran variedad de polímeros para soportar altas temperaturas en aplicaciones aeroespaciales, basándose en la sustitución de imidas pentacíclicas, en particular las bismaleimidias son las más comúnmente usadas.⁸

De aquí, el interés de sintetizar maleimidias ya que pueden actuar como foto iniciadores y a la vez como comonomero en polimerizaciones por radicales libres.^{8, 9, 10} Además, la elección de sintetizar maleimidias N –Aromáticas es su fácil síntesis, menos toxicidad respecto a las maleimidias N–Alifáticas y presentan un alto rendimiento de reacción.^{5, 11} También, en los procesos de homo polimerización de maleimidias se ha encontrado que en algunas N-arilmaleimidias presentan energía de activación menor que las N-alquilmaleimidias.¹²

La caracterización de la N-(2-Carboxi-Fenil) maleimida por técnicas espectroscópicas como, TF-IR, espectroscopia de masas MS, RMN ¹H, ¹³C permite determinar su estructura molecular.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL:

- Sintetizar y caracterizar el sistema N-(2-carboxi fenil) maleimida.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Sintetizar la N-(2-carboxi-fenil) maleimida.
- Purificar la N-(2-carboxi-fenil) maleimida
- Caracterizar la N-(2-carboxi-fenil) maleimida mediante técnicas instrumentales (FT-RI, RMN ^1H , ^{13}C y masas).
- Obtener cristales de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida

5. FUNDAMENTO TEORICO 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 maleimidas, succimidas, glutaramidas, ftalamidas, naftalamidas, y sus respectivos derivados.¹⁴

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

El grupo de las maleimidas 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 maleimidas en los procesos de fotopolimerización.^{6, 18}

Al sintetizar la N-(2-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 N^o 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 N^o 2) para metales tales como Co^{+2} , Ni^{+2} y Cu^{+2} , contribuyendo de esta forma en la protección del medio ambiente.²⁰

Figura N°1. Adición de Michael, Amidación y polimerización.

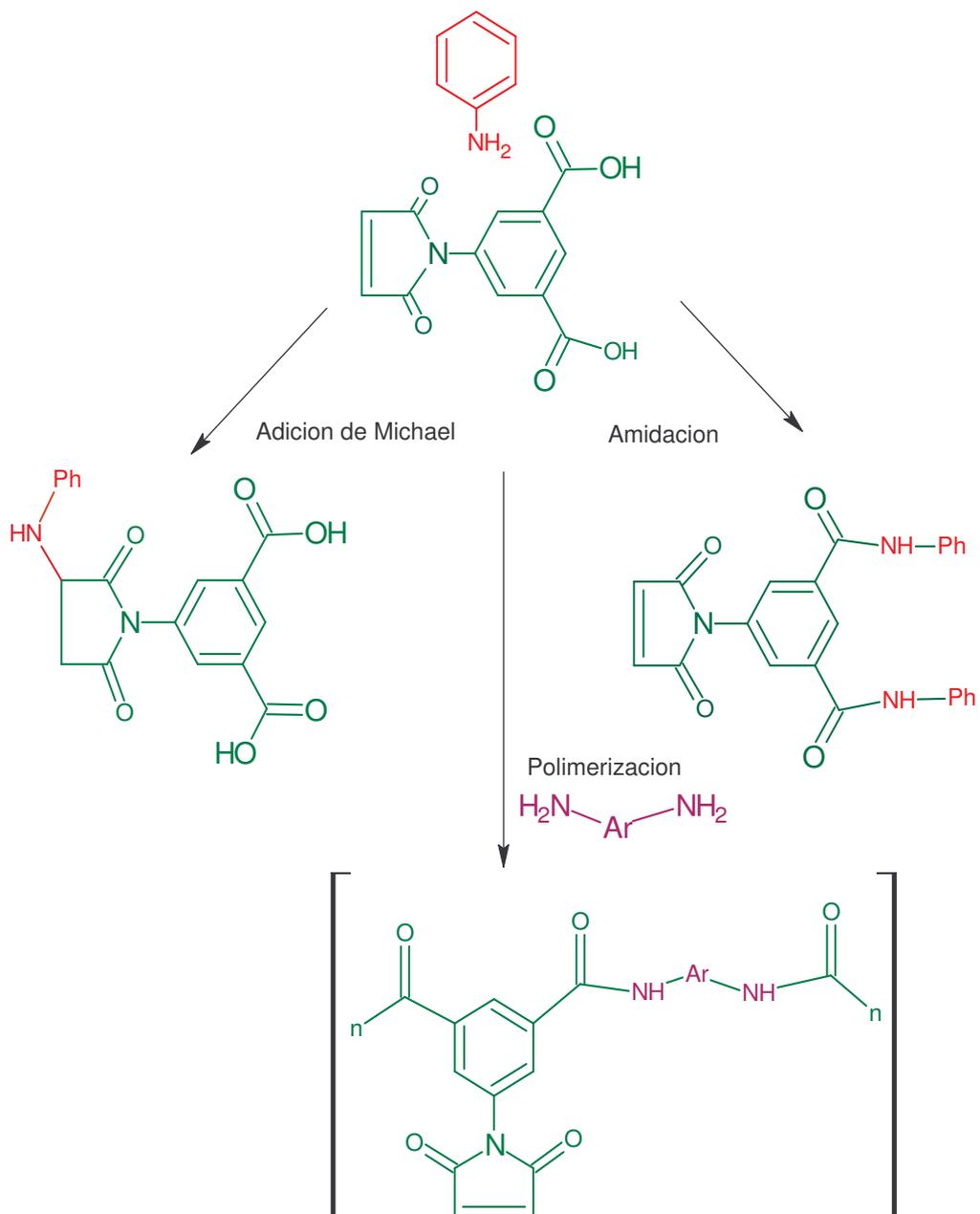
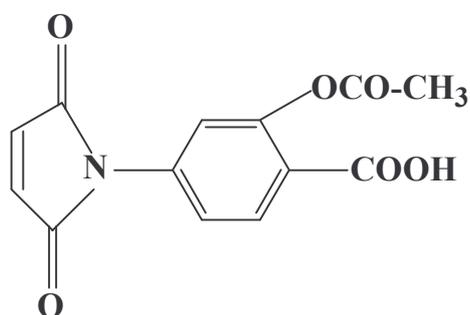
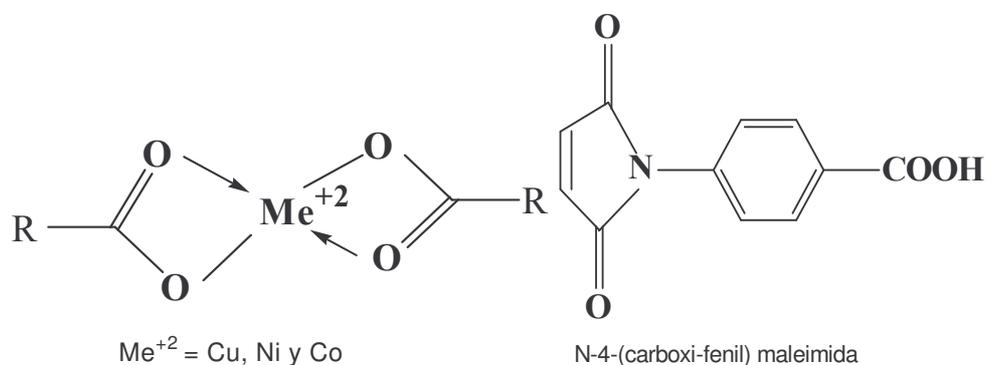
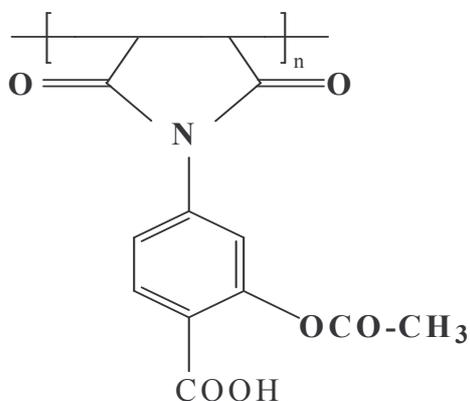


Figura N° 2. Complejos de maleimidias con metales de carga +2.



N-3-(acetoxi-4-carboxi-fenil) maleimida



Poli-N-3-(acetoxi-4-carboxi-fenil) maleimida

En esta secuencia es de mencionar que, la Etil-N-fenil-maleimida-carboxilato ha sido empleada como aditivo para estabilizar la polimerización del poli cloruro 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

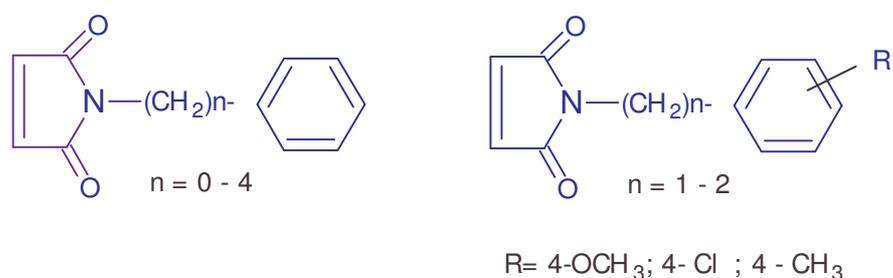
Estas aplicaciones de las maleimidias intensifican su estudio, aumentando la posibilidad de encontrar nuevos materiales, debido a la cantidad de reacciones que son posibles de realizar por su anillo principal o por los grupos funcionales que la conforman.

5.1 IMPORTANCIA Y APLICACIONES DE LAS MALEIMIDAS

5.1.1 A nivel Biológico:

Entre las actividades biológicas que presentan las maleimidias, se destaca 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 N° 3).

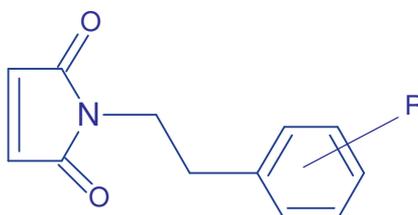
Figura N° 3. Alquil-aril maleimidias.



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 antipasmódica, experimentadas en 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 N^o 4).

Figura N^o 4. N-fenetil-maleimidias.



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

Esto indica que la actividad de estos compuestos depende de factores electrónicos como estéricos.¹⁴

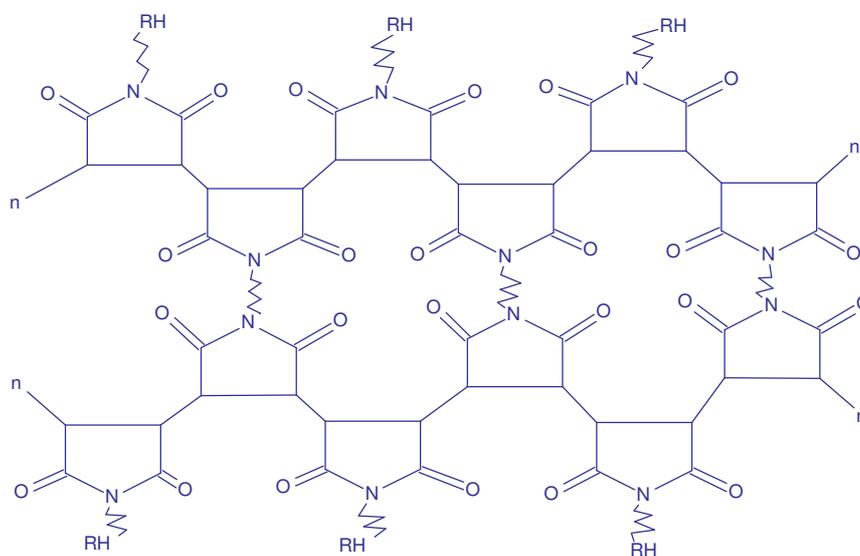
Muchas maleimidias y complejos organometálicos de las mismas son empleadas para marcar de una forma selectiva y covalente las cadenas proteicas, reaccionando con las funciones amino (-NH₂) y tiol (-SH) residuos de lisina y cisteina en proteínas, donde ocurre o puede presentarse reacciones de acilación, 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 maleimidas 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 halla producción de radicales libres.⁴ Estos radicales libres, como la presencia de hidrógenos extraíbles en su molécula facilita la homo polimerización. (Figura N° 5).

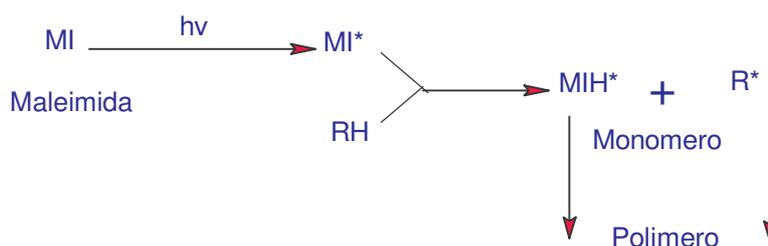
Figura N° 5. Homopolímero de una maleimida.



De igual forma, se pueden emplear monómeros distintos con átomos de hidrógeno lábiles, que se puedan asociar a la maleimida ya excitada (MI*)

(Figura N^o 6). Usualmente se emplea vinil éteres, acrilatos para la formación de copómeros.²⁴

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



cabe mencionar que los compuestos maleimídicos empleados en polimerización ha dado como resultado 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 DICARBOXILICOS.

Uno de los métodos más convenientes de obtener imidas cíclicas en este caso maleimidias 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 de 200 °C⁵. (Figura 7)

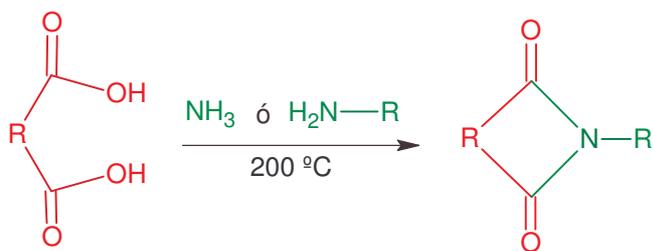


Figura 7. Síntesis de maleimidas mediante ácidos dicarboxílicos.

5.2.2 VÍA ANHÍDRIDO MALEICO.

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 N^o 8.

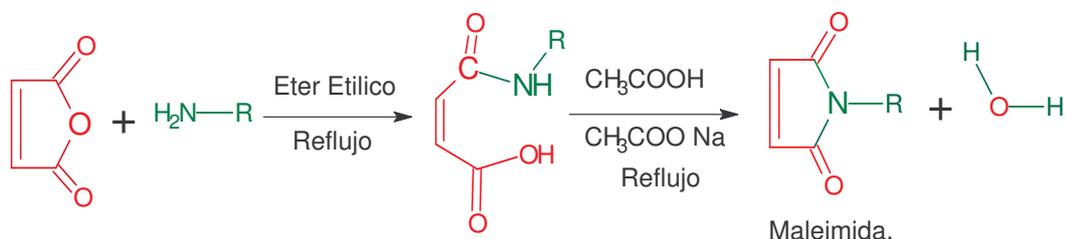


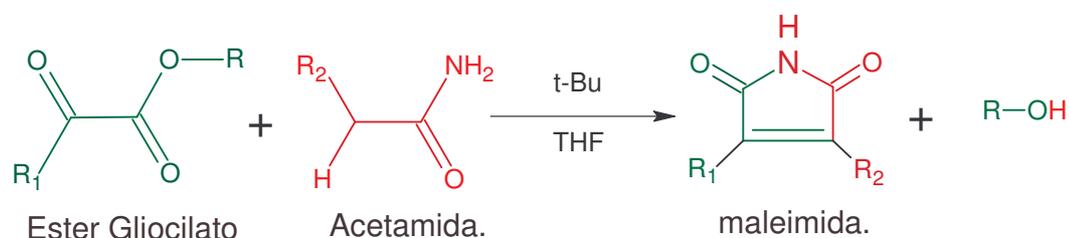
Figura 8. Síntesis de maleimidas vía anhídrido maléico.

Este método presenta buenos rendimientos y ha sido ampliamente utilizado para obtener imidas cíclicas de una forma segura ^{5,15,23}.

Una alternativa de obtener maleimidas de una forma directa, sin involucrar la obtención del ácido maleámico es refluja la amina y el anhídrido maléico con ácido acético, obteniendo maleimidas en bajos rendimientos ⁵.

5.2.3 VÍA ESTERES GLIOXILATOS

Este es un método que permite obtener maleimidias únicamente en una etapa, a través de la condensación de esteres glioxilatos con acetamidias conforme se indica en la figura 9.



$R = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, etc $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$, etc.

Figura 9. Síntesis de maleimidias vía esteres Glioxilatos.

El método es altamente versátil, obteniéndose excelentes rendimientos (67-99%) y presenta una mejor alternativa de síntesis ⁵.

5.2.4 VÍA ANHÍDRIDO OXABICICLICO.

Una de las mejores formas de sintetizar maleimidias (dipolarofilos o dienofio), es la utilización del anhídrido 7-exo-oxohimico, al hacerlo reaccionar con hidrocioruros de amino ácidos en presencia de trietil amina, se obtiene furano y maleimidias quirales con buenos rendimientos (40-60%).(Figura 10)

También el empleo de agua como solvente, con la ausencia de un catalizador básico da maleimidias quirales, presentándose un simple y corto paso en la síntesis ²⁷.

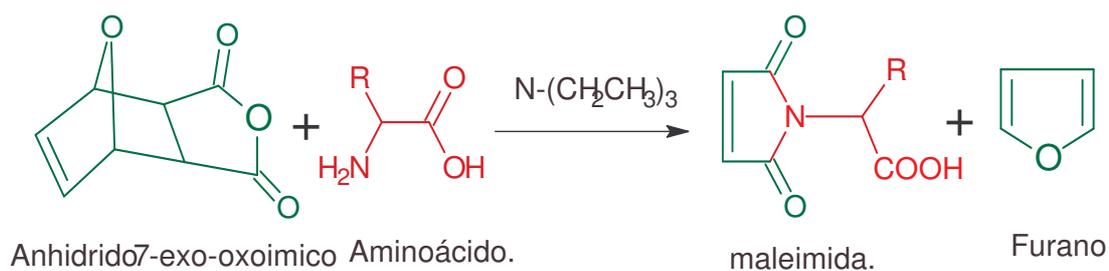


Figura 10. Síntesis de maleimidas vía anhídrido oxabicclico.

5.2.5 MÉTODOS DE CARACTERIZACIÓN FÍSICOS Y QUÍMICOS

La determinación estructural de una sustancia orgánica siempre comienza con la compra, síntesis o aislamiento de “un producto puro”.

Se debe empezar (en el planteamiento más general) por recordar los métodos físicos de “separación, aislamiento y purificación” de los compuestos orgánicos:

- Cristalización.
- Destilación en sus distintas modalidades: simple, fraccionada, al vacío o con arrastre de vapor.
- Sublimación.
- Extracción.
- Cromatografía, *también en sus diversas modalidades: de reparto, de absorción, de gases, de exclusión o de intercambio iónico.*
- Electroforesis.
- Etc.

Una vez aislado (o purificado) el producto orgánico debe ser caracterizado tanto por sus propiedades físicas como por métodos químicos, así en la CARACTERIZACIÓN FÍSICA, se pueden determinar:

- Propiedades organolépticas: olor, color.
- Punto de fusión (sí el producto es sólido)
- Punto de congelación
- Punto de ebullición si es líquido
- Densidad
- Peso Molecular
- Índice de refracción

- Rotación óptica (sí el producto es de origen natural)
- Etc.

En la CARACTERIZACIÓN QUÍMICA, podremos considerar:

- Análisis elemental cualitativo y cuantitativo.
- Clasificación por solubilidad
- Determinación de acidez o basicidad.
- Identificación de grupos funcionales.
- Preparación de derivados.

Una vez realizada dicha caracterización químico-física se debe comparar los datos obtenidos con los que se recogen en la bibliografía (Tablas de datos o bibliografía especializada).

El principal problema de esta rutina de determinación es el tiempo necesario para su realización que normalmente es grande y es por ello que actualmente se realiza la determinación estructural mediante técnicas espectroscópicas. Muchas de las cuales permiten incluso evitar el tedioso paso de la purificación y aislamiento del producto, siendo su principal limitación el elevado costo del instrumental y el mantenimiento del mismo, así como precisar de personal especializado en la interpretación de los datos obtenidos²⁸.

5.3 MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

La cristalización es el proceso por el cual se forma y crece un sólido cristalino a partir de un gas o un líquido o una disolución. La cristalización es un proceso empleado frecuentemente en química a la hora de purificar una sustancia sólida. Se han desarrollado varias técnicas al respecto:

5.3.1 Enfriando una disolución concentrada.

La mayoría de los sólidos son más solubles a temperaturas altas que a temperaturas bajas. Preparando una disolución concentrada a altas

temperaturas y enfriándola posteriormente se puede conseguir que cristaliza esencialmente el compuesto principal enriqueciéndose las aguas madre de las impurezas presentes en la mezcla inicial al no alcanzar su límite de solubilidad. Para que se pueda emplear este método debe haber una dependencia importante de la solubilidad con la temperatura que no siempre es el caso. La sal marina (NaCl) por ejemplo tiene una solubilidad de aproximadamente 35 g /100 ml sobre el rango de 0 - 100 °C. (35,7 g/100 ml a 0 °C; 39,12 g/100 ml a 100 °C)

5.3.2 Añadiendo otro disolvente.

Preparando una disolución concentrada de una sustancia en un buen disolvente y añadiendo un disolvente que es miscible con el primero, el componente principal del sólido disuelto empieza a precipitar, enriqueciéndose relativamente las aguas madres en las impurezas.

5.3.3 Por Evaporización del disolvente.

Evaporando el disolvente se consigue igualmente que empiecen a cristalizar los sólidos disueltos cuando se alcanza el límite de su solubilidad. Este método ha sido utilizado durante milenios en la fabricación de sal a partir de salmuera o agua marina.

5.3.4 Por Sublimación.

En algunos compuestos la presión de vapor de un sólido puede ser lo bastante elevada como para evaporar cantidades notables de este compuesto sin alcanzar su punto de fusión (sublimación). Los vapores formados condensan en zonas más frías ofrecidas, pasando habitualmente directamente del estado gaseoso al sólido, (resublimación), dejando atrás las posibles impurezas.

5.3.5 Enfriando un sólido fundido.

Para limpiar un sólido cristalino este puede ser fundido. Del líquido obtenido cristaliza en primer lugar el sólido puro, enriqueciéndose la fase líquida de impurezas. El mismo método se utiliza por ejemplo en la obtención de los semiconductores ultra puros donde se calienta una zona en el material sólido obtenido en forma de cilindro con un horno eléctrico por inducción y se hace migrar la zona fundida a través de toda la barra. Con esta zona migran las impurezas que son desechados finalmente con el último trozo de la materia prima. Además se puede controlar el proceso de tal manera que se obtiene material monocristalino con las caras del cristal orientadas en la manera deseada.

Cuanto más lento es el proceso de cristalización tanto mejor suele ser el resultado con respecto a la limpieza de los productos de partida y tanto mayor suelen ser los cristales formados.

Para obtener cristales grandes de producto poco solubles se han desarrollado otras técnicas. Por ejemplo se puede hacer difundir dos compuestos de partida en una matriz gelatinosa. Así el compuesto se forma lentamente dando lugar a cristales mayores.

Forma y tamaño de los cristales pueden ser influenciados aparte por condicionantes como el disolvente o la concentración de los compuestos, añadiendo trazas de otros componentes como proteínas (de esta manera p.ej. los moluscos, las diatomeas, los corales etc. consiguen depositar sus conchas o esqueletos de calcita o cuarzo en la forma deseada.)

La teoría mas aceptada para este fenómeno es que el crecimiento cristalino se realiza formando capas monomoleculares alrededor de germen de cristalización o de un cristalito inicial. Nuevas moléculas se adhieren preferentemente en la cara donde su adhesión libera más energía. Las diferencias energéticas suelen ser pequeñas y pueden ser modificadas por la presencia de dichas impurezas o cambiando las condiciones de cristalización.

La obtención de cristales con una determinada forma o de un determinado tamaño puede ser necesarias en multitud de aplicaciones desde la determinación estructural química por difracción de rayos X hasta la nanotecnología, la obtención de películas especialmente sensibles debido a cristales de sales de plata planos orientados perpendiculares a la luz o la preparación de fármacos donde estos factores son importantes en la liberación del principio activo ²⁹.

5.4 CRISTALOGRAFÍA

5.4.1 Cristales

Los cristales son una porción homogénea de materia con una estructura atómica ordenada y definida y con forma externa limitada por superficies planas y uniformes simétricamente dispuestas. Los cristales se producen cuando un líquido forma lentamente un sólido; esta formación puede resultar de la congelación de un líquido, el depósito de materia disuelta o la condensación directa de un gas en un sólido. Los ángulos entre las caras correspondientes de dos cristales de la misma sustancia son siempre idénticos, con independencia del tamaño o de la diferencia de forma superficial³⁰

5.4.2 Estructura Cristalina

Las estructuras cristalinas son diagramas tridimensionales regulares de átomos en el espacio. La regularidad de apilamiento de los átomos en los sólidos es debida a las condiciones geométricas impuestas por la direccionalidad de las uniones y la forma de compactamiento. Las estructuras cristalinas observadas son descritas en términos de un concepto geométrico idealizado llamado red espacial y pueden ser racionalizadas en función de la manera en que se apilan los poliedros de coordinación para minimizar la energía del sólido, formando una ordenación más estable, la cual es aquella que:

- ✓ Preserve la neutralidad eléctrica.

- ✓ Satisfaga la direccionalidad y el carácter discreto de todas las uniones covalentes.
- ✓ Minimice la fuerza de repulsión Ion-Ion.
- ✓ Apile los átomos tan compactamente como sea posible, de manera consistente con los anteriores enunciados.³¹

5.5 TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS

5.5.1 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 más de dos átomos, son posibles para todos los tipos de vibraciones (figura N° 11) 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 terminos 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} .

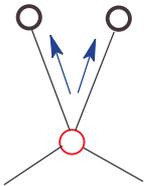
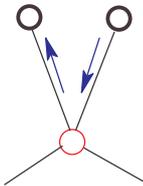
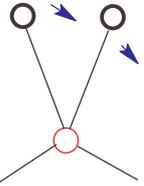
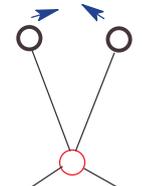
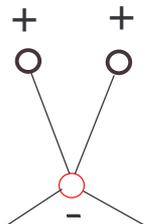
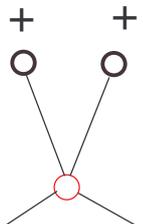
m_1 y m_2 = Masa atómicas en Kg.

μ = Masa reducida.

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

K= Constante de la fuerza del enlace N /m o g / s^2 .

Figura N° 11. Tipos de vibraciones moleculares.

| VIBRACIONES DE TENSION | |
|---|---|
| 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 (400-400 cm⁻¹) presenta información inmediata a cerca 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.

5.5.1.1 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 N° 1 muestra algunas bandas Características para los hidrocarburos con su tipo de vibración.

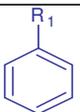
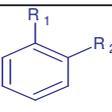
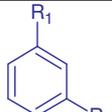
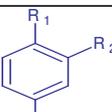
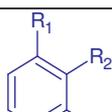
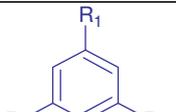
Tabla N° 1: Vibraciones IR-TF características para hidrocarburos.

| 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 mostradas en la tabla N° 2, 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 N° 2. ³⁰.

Tabla N° 2. 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 |

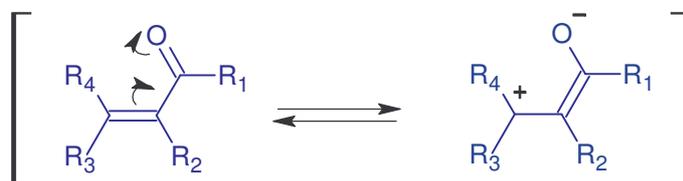
 Vibración de intensidad fuerte.

 Vibración de intensidad media.

5.5.1.2 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 N° 12), 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 N° 12. Deslocalización de electrones π en compuestos $\alpha \beta$ insaturados.

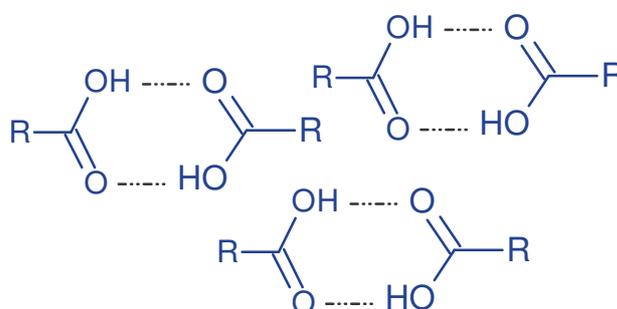


5.5.1.3 Ácidos Carboxílicos.

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 asolapar 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 N° 13. Esto se reconoce puesto que, la banda se expande en la región de 3400 y 2400 cm^{-1} , es más amplia comparada al monómero y la banda de tensión C-O aparece cerca a 1260 cm^{-1} .^{31, 32.}

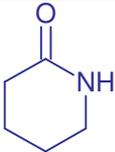
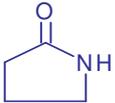
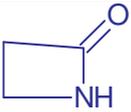
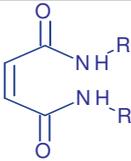
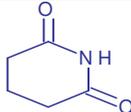
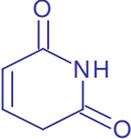
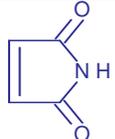
Figura N°13. Ácidos carboxílicos como dímeros.



5.5.1.4 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 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 N° 3.^{30, 33.}

Tabla Nº 3 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-NH₂) 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 está entre 1020 y 1200 cm^{-1} .^{31, 40.}

5.5.2. Espectrometría de masas.

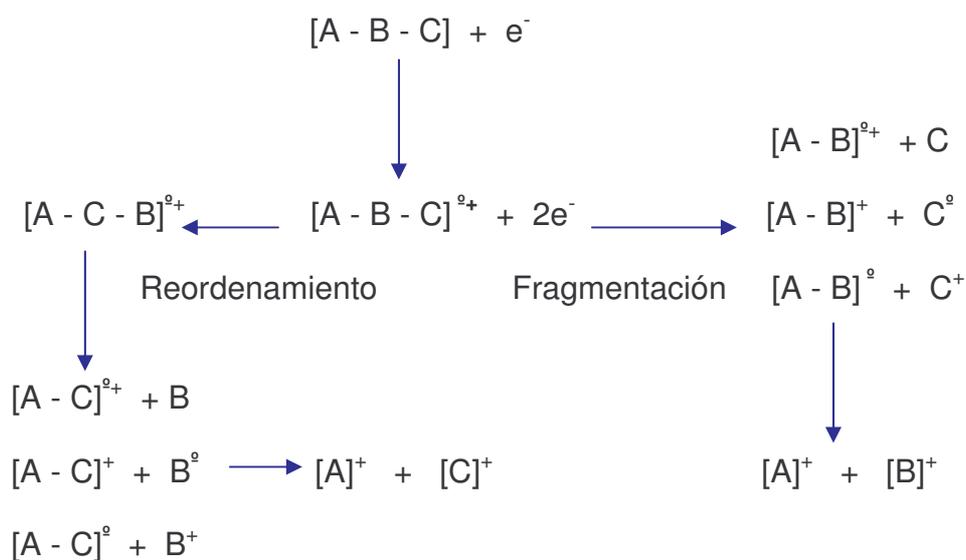
La espectroscopia de masas no ocasiona una absorción o emisión de radiación electromagnética, por el contrario se enfoca en la visualización y separación de especies iónicas mediante un campo electrostático o magnético. Esta técnica es capaz de proporcionar información acerca de la estructura y composición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

Con el espectro de masas se obtiene información que puede confirmar una estructura deducida a partir de la espectroscopia IR y RMN.

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 [A-B-C]^{+•} 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 N°1

Esquema N° 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.

5.5.2.1 Procesos de Fragmentación.

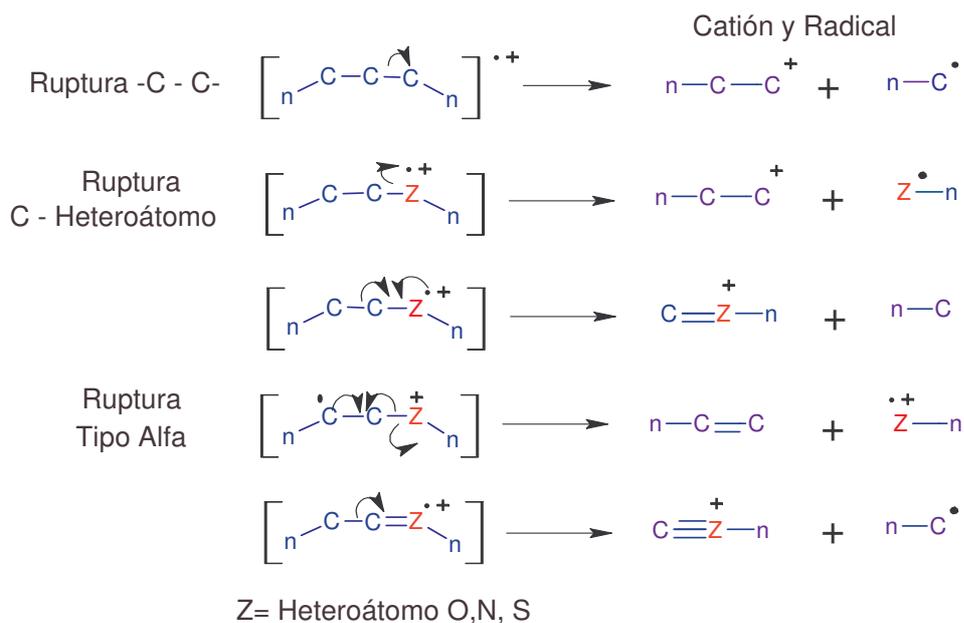
Los procesos de fragmentación se clasifican según el tipo y el número de ruptura de enlaces que ocurren en el Ion molecular o en la especie química implicada; generalmente existen tres categorías de fragmentación:

- Ruptura de un enlace sencillo o sigma δ .

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 N° 14.

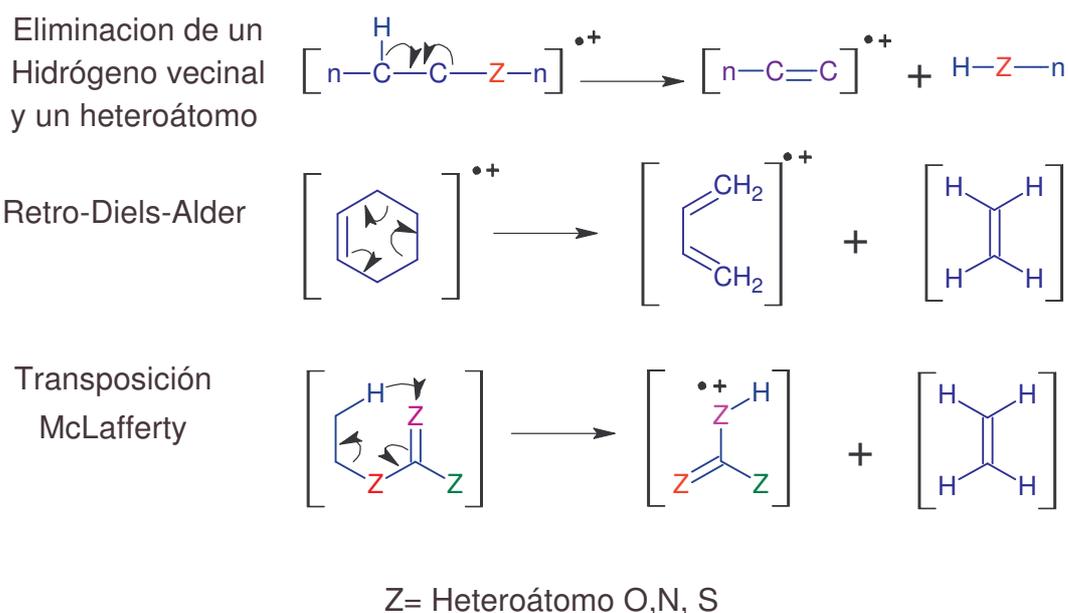
Figura N° 14. Rompimiento homolítico de un enlace sigma δ .



- Ruptura de dos enlaces sencillos δ o transposición intramolecular.

En este caso hay una ruptura de dos enlaces atómicos que involucran rompimientos tipo δ 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 N°15.

Figura N° 15. Ruptura de dos enlaces δ o transposición intramolecular.



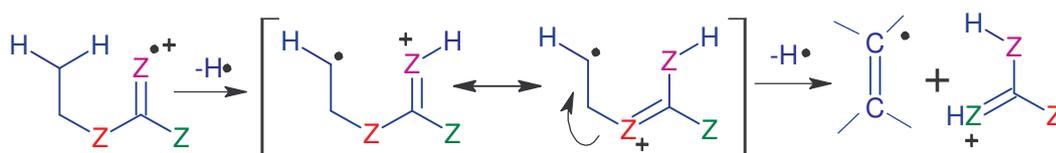
- Transposiciones más complejas.

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

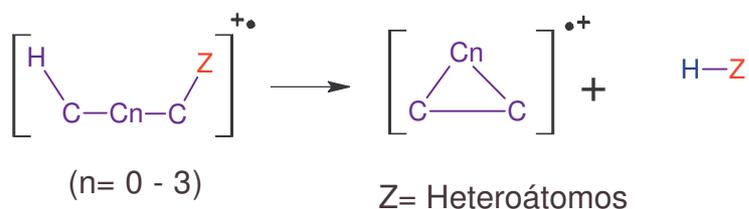
pequeña, la figura N° 16 muestra dos de los reordenamientos mas fáciles de identificar.³¹

Figura N° 16. Transposiciones más complejas.

Transposición de Hidrógeno y ruptura de enlace.



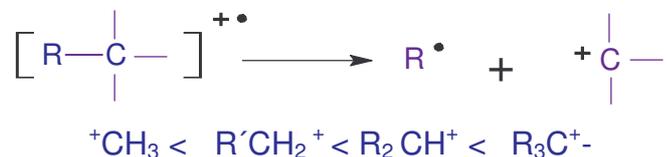
Transposición de hidrógeno, ruptura y ciclación.



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

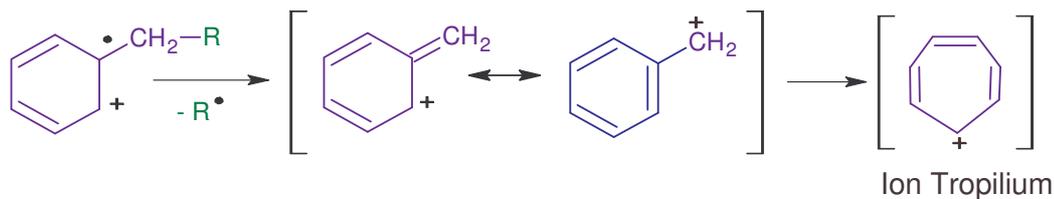
- La formación del Ion molecular, es causada por la pérdida de un electrón de más baja energía de ionización de la molécula neutra, generalmente los enlaces que favorecen a la ionización es de orden $\delta < \pi < n - \text{electrones}$.³⁵
- La altura del pico Ion molecular es más grande para compuestos 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 más 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 N° 17.

Figura N° 17. Orden de estabilidad para carbocationes.



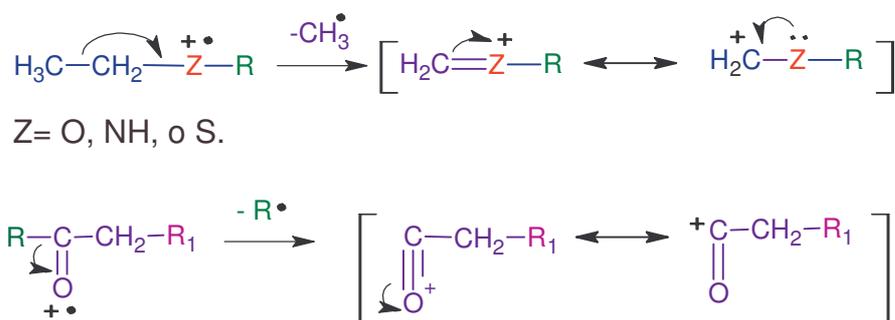
- Los dobles enlaces, estructuras cíclicas y especialmente los anillos aromáticos o heteroaromáticos estabilizan el ion molecular debido a los pares de electrones libres o enlaces π fácilmente deslocalizables. Esto incrementa la probabilidad de la aparición de picos en el espectro de masas.
- Los anillos 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 más 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 N° 18.

Figura N° 18. 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 N° 19.

Figura N° 19. Ruptura de enlaces -C - C- continuos a un heteroátomo.

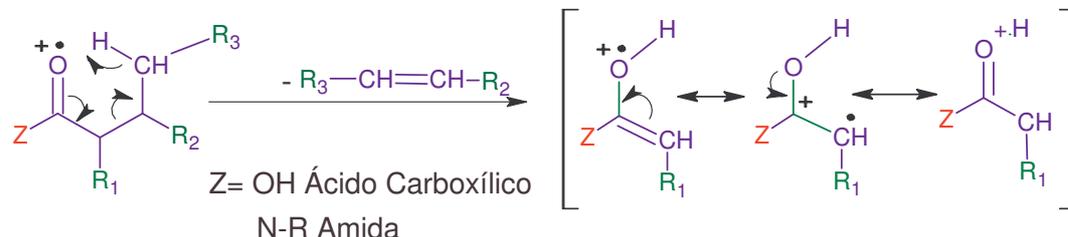


- La pérdida de un radical vinílico no es favorable puesto que, el anillo pierde su aromaticidad y por lo tanto estabilidad; esto puede ocurrir en algunas ocasiones.³⁴

5.3.3.3 Identificación de ácidos carboxílicos y amidas.

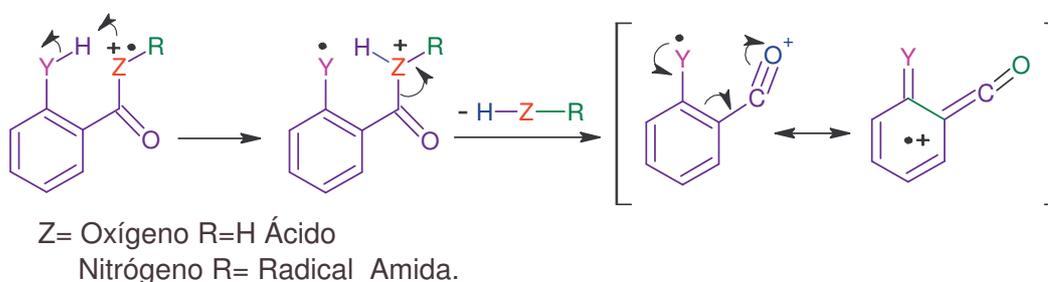
Tanto los ácidos carboxílicos como las amidas pueden fácilmente sufrir un reordenamiento tipo McLafferty cuando su estructura presenta átomos de hidrógeno y al carbonilo fácilmente extraíbles, dando picos característicos que se reconocen haciendo la diferencia de peso entre el fragmento y el Ion molecular puesto que igualmente depende de los sustituyentes de la molécula. Ver la figura N° 20.

Figura N° 20. 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 ($M^{\circ+}-18$) 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 N° 21.

Figura N° 21. Efecto orto para ácidos y amidas aromáticas (anillo de benceno).



Los ácidos se reconocen también por la pérdida del grupo hidroxilo ($M^{\circ+}-17$), 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 $[\text{O}=\text{C}=\text{NH}_2]^{\oplus}$.

5.5.3. Espectroscopia 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 (Rf) 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 mas 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

5.5.3.1 Fenómenos de Protección.

Los 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.**

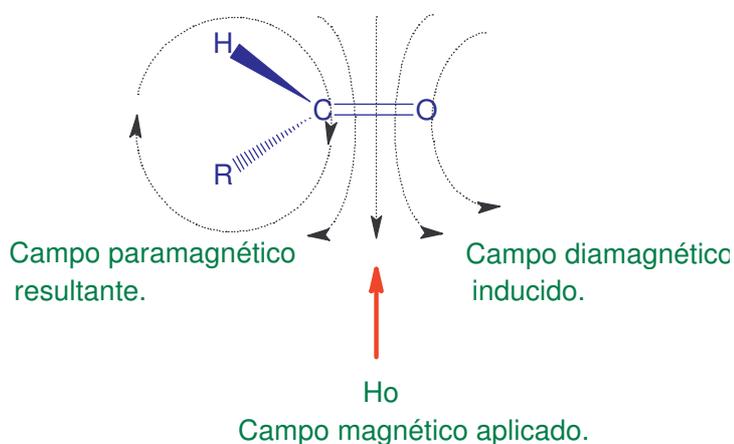
El fenómeno de densidad electrónica, y la forma cómo afecta a los protones, se deben al aumento o disminución de la electronegatividad de los grupos próximos al protón considerado. Mientras más electronegativo sea un grupo vecino, el protón presentará su resonancia en un campo menor o mayor δ (ppm).

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 más 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

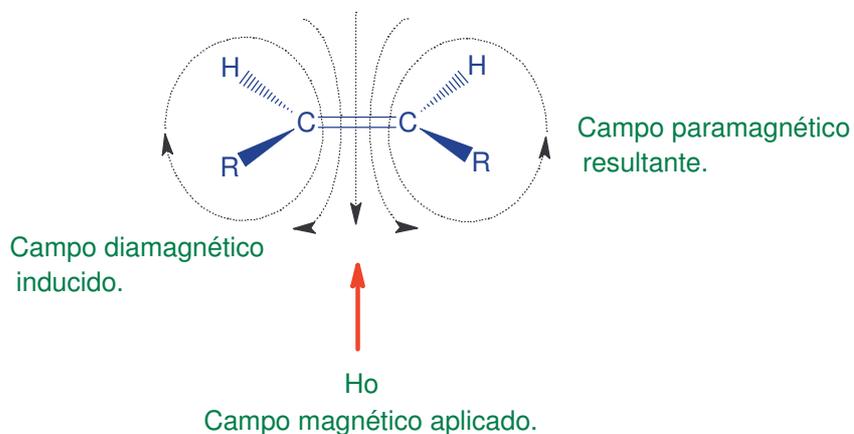
circulaciones paramagnéticas alrededor de un núcleo producen un campo magnético secundario, paralelo, y en mismo sentido que el campo H_0 , con lo que la protección del núcleo disminuye, ya que soporta ambas intensidades, y la señal de resonancia aparece en campo más bajo. Por ejemplo el protón de un aldehído se ve afectado por una corriente paramagnética (ver figura N° 22), 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 término asociado a la polarizabilidad, hace que el protón del aldehído se ubique en campos muy bajos.

Figura N° 22. Corrientes paramagnéticas en un aldehído.



En el caso del etileno los electrones π circulan más libremente en un plano perpendicular a las ligaduras δ de los enlaces sp^2 , que en el plano donde se encuentran los protones, por tal razón son desprotegidos por el término paramagnético, como el caso del grupo aldehído, ver figura N° 23.

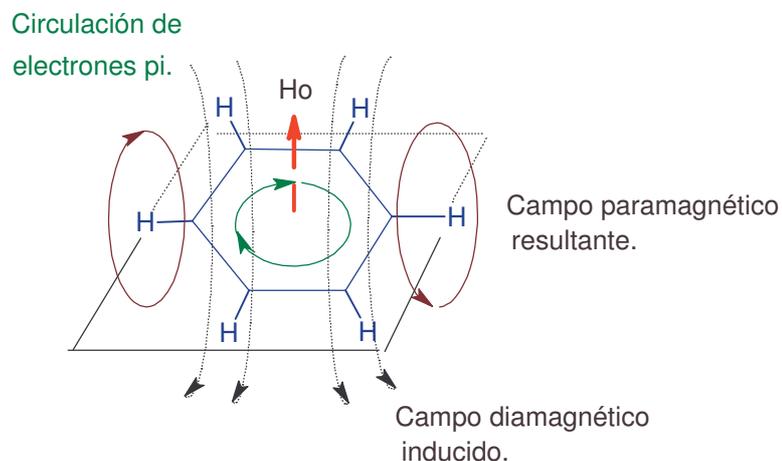
Figura N° 23. Efectos electrónicos en el etileno.



- **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 σ , y las circulaciones diamagnéticas inducidas en los átomos de carbono se vuelven paramagnéticas en los hidrógenos que se desprotegen, ver figura N° 24.

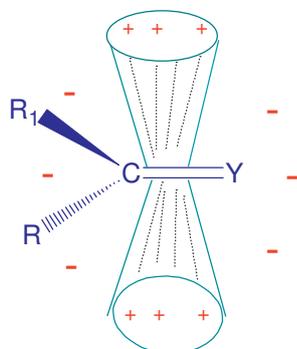
Figura N° 24. Efectos Electrónicos en el benceno.



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 N°25.

Figura N°25. Zonas de protección + y desprotección - causada por compuestos carbonilos y dobles enlaces.



Y= Heteroatomo (N o O)

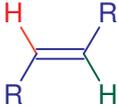
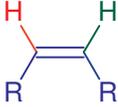
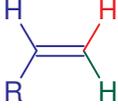
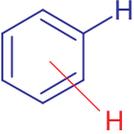
5.5.3.2 Multiplicidad de señales y constantes de acoplamiento.

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 N° 4).

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

- Núcleos de un grupo equivalente no interaccionan entre sí, 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 más de dos grupos no equivalentes interaccionando, la multiplicidad de uno de ellos, será $(2nI+1)(2n'I+1)$ donde n, n' ... representan el número de núcleos de spin equivalentes, que interaccionan.³⁸

Tabla N°4. 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 |

5.5.3.3 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 más 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}

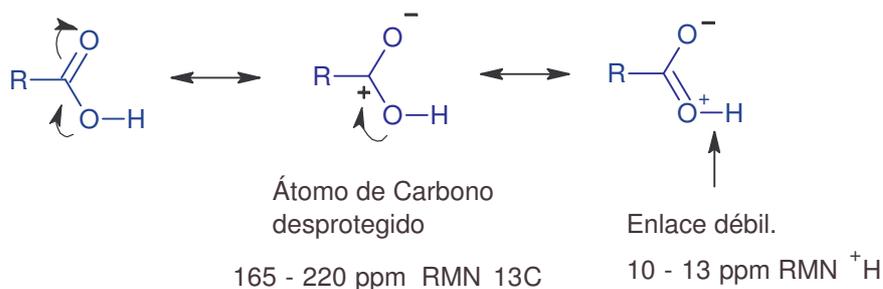
La diferencia en los alquenos, es que sus protones no están tan desprotegidos como los de algún compuesto bencenoide, su señal en el espectro se desplaza a un campo más alto, entre 4.3 y 6.4 ppm.

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 desdoblarse 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 N° 26) e incremento de la distancia en el grupo funcional, haciendo del enlace de hidrógeno-oxígeno mas débil y desprotegido.

Figura N° 26. Efecto de la resonancia de los ácidos carboxílicos en RMN ¹H y ¹³C.



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 α β al carbonilo, este enlace se reconoce por que 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.³

5.5.3.4. RMN bidimensional

Tal y como se indicó en la introducción en un aparato de RMN se tiene más de un emisor de frecuencias con lo cual se puede irradiar con varias frecuencias diferentes si fuese necesario, pero también se puede hacer lo que se denominan secuencias de pulsos es decir se irradia la muestra y se deja un cierto tiempo para que se relaje parcialmente volviendo a irradiarla con frecuencias o campos diferentes antes de que acabe de relajarse. También cabe la posibilidad de considerar experiencias en las que la relajación de los núcleos varíe como función de dos tiempos de espera diferentes que van a dar lugar a unos espectros cuya representación debería ser tridimensional y que como convenio o convención se representa mediante curvas de nivel semejantes a los mapas topográficos y que se conoce como RMN bidimensionales. Dependiendo de las secuencias de pulsos usadas y de dichos tiempos de espera entre los pulsos se obtienen diferentes espectros siendo los dos más usados el espectro COSY homonuclear y la correlación heteronuclear (HETCOR, HMQC). En el primero de ellos se observan los protones que están

relacionados entre sí mediante acoplamientos y en el segundo nos indica que protones se relaciona con que carbono y viceversa, a continuación se indica un ejemplo (figura 27):

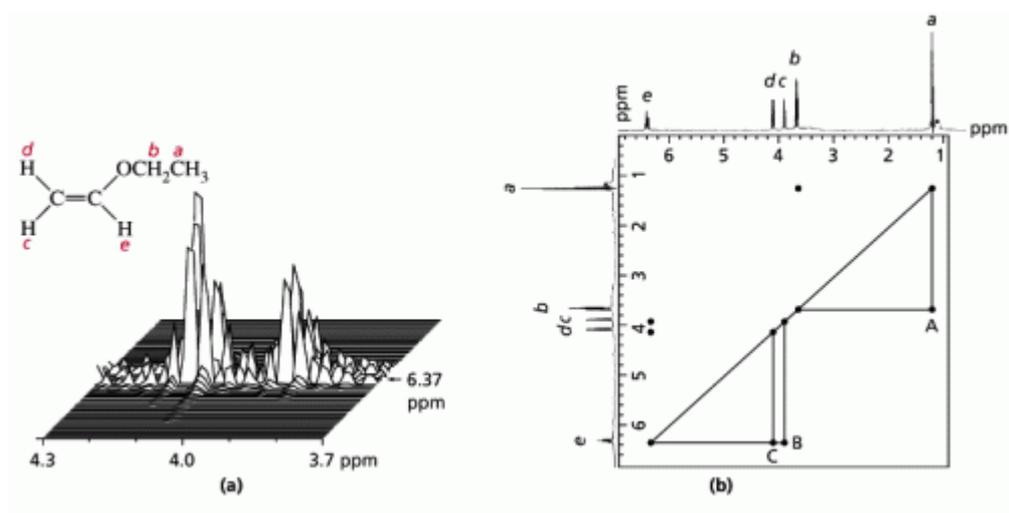


FIGURA 27. Espectro de una RMN bidimensional

En esta figura se muestra en la parte (a) una representación del espectro de RMN bidimensional COSY mediante curvas de nivel y en la parte (b) de la figura un espectro COSY homonuclear donde se observan los protones que están relacionados entre si mediante acoplamiento, se tiene en el eje **X** y en el eje **Y** el espectro de RMN H^1 de cada eje (son por tanto manchas debidas al mismo hidrogeno) y las manchas fuera de la diagonal corresponden a las correlaciones entre hidrógenos diferentes y se denominan señales de correlación . Las señales del espectro de RMN de H^1 que correlacionan se buscan trazando desde la mancha de correlación las paralelas de cada uno de los ejes hasta encontrar la señal respectiva. Las señales de correlación en el espectro COSY se deben a interacciones de acoplamiento escalar (spin-spin) entre hidrógenos (a través de los enlaces), y cada señal de correlación indica las señales que están mutuamente acopladas.

6. METODOLOGÍA

6.1 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.

6.1.1 SÍNTESIS DE LA N-(2-CARBOXI-FENIL)-MALEIMIDA.

Se pesó 1.35 g de anhídrido maléico y se adicionaron a 35 ml de éter etílico.

Posteriormente, 1.89 g de ácido o-amino benzoico se adicionaron a 15 ml de éter etílico. La primera solución se trasladó a un balón de tres bocas y agitándose lentamente se adicionó la segunda solución. Después de 1 hora la mezcla se tornó amarilla, se dejó en agitación por dos horas más. Finalmente se obtuvo una suspensión de color amarillo, a la cual se le agregó un baño de agua fría, y mediante filtración por succión se obtiene un polvo de color beige con un peso de 2.2734 g soluble en acetona y con un punto de fusión de 182.3- 182.8°C.

El sólido obtenido se adicionó a una solución compuesta por 3 g de acetato de sodio disueltos en 30 ml de anhídrido acético y se calentó hasta 50 °C con agitación por una hora. El solvente se dejó evaporar completamente, hasta obtener un polvo blanco, se realizaron lavados con agua fría y con éter, posteriormente se filtró. La masa obtenida fue de 1.2858 g, soluble en acetona y cloroformo, con un punto de fusión de 129.7-132.0°C.

6.1.2 PURIFICACIÓN DEL ÁCIDO MALEÁMICO Y DE LA N-(2-CARBOXI-FENIL) MALEIMIDA.

Para purificar el ácido maleámico, como la N-(2-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.

6.1.3 CRISTALIZACIÓN DE LA N-(2-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 CARACTERIZACIÓN DE LA N-(2-CARBOXI FENIL) MALEIMIDA POR TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS.

6.2.1 Espectroscopia TF-IR.

Equipo empleado:

- Espectrofotómetro Shimadzu 8400 IR-TF.

Se preparan pastillas de KBr con la muestra de la N-(2-carboxi-fenil)-maleimida, luego se somete 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} .

6.2.2 Espectroscopia de Masas MS.

Equipo empleado:

- Cromatógrafo de gases acoplado a masas, Shimadzu GCMS-QP2010.

Se solubiliza 10 mg de la muestra en 5mL de metanol, 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 del metanol 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.

6.2.3 Resonancia Magnética Nuclear RMN ^1H , ^{13}C

Equipo empleado:

- 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.

Para efectuar el análisis de la N-(2-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 y se homogeniza 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 a un campo magnético de 400MHz.

7. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La obtención de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida se presenta en dos etapas: primero se obtiene como producto intermedio de la reacción, el ácido maleámico, a partir del anhídrido maléico y el ácido o-amino benzoico; cuyo resultado es un sólido en forma de polvo fino color beige, con un porcentaje de rendimiento del 75.78%. El compuesto obtenido presenta una solubilidad moderada en algunos solventes orgánicos (ver tabla N° 5) esto facilita su purificación puesto que los precursores que no reaccionaron son removidos al lavar el compuesto con éter etílico, la pureza se identificó mediante cromatografías comparativas en capa delgada empleando como eluente una mezcla hexano-acetato de etilo 1:1, el Rf obtenido para el producto es de 0.1852 sin presentar manchas similares a los reactivos, además el punto de fusión es de 182.3-182.8 °C.

Luego, a partir del ácido maleámico en presencia de anhídrido acético y acetato de sodio, se procede al proceso de ciclación obteniendo de esta forma como producto final, la "N-(2-carboxi-fenil)-maleimida", la cual presenta una coloración y forma física similar al ácido maleámico, con un porcentaje de rendimiento del 42.86 % en la reacción de ciclación, su solubilidad se presenta principalmente en acetona y cloroformo y es parcialmente soluble en otros disolventes (ver tabla N° 5), en la verificación de la pureza por cromatografía de capa delgada se determinó un Rf igual a 0.3093 empleando como eluente la mezcla hexano- acetato de etilo 1:1. La maleimida fue purificada mediante lavados con agua y éter, seguido de una filtración al vacío. Además se encontró que el acetato de etilo es el mejor en el proceso de cristalización, dando unos cristales translucidos y definidos. La N-2(-carboxi-fenil) maleimida presentó un punto de fusión de 129.7-132.0°C.

Tabla N° 5. Solubilidad del ácido maleámico y de la N-(2-carboxi-fenil)-maleimida.

| Solvente. | Ácido maleámico. | N-2carboxifenil)-Maleimida. |
|------------------|------------------|-----------------------------|
| Hexano. | - | - |
| Éter de petróleo | - | - |
| Éter etílico. | - | - |
| Cloroformo. | + | ++ |
| Acetato de Etilo | + | + |
| Acetona. | ++ | ++ |
| Etanol. | ++ | + |
| Metanol. | ++ | + |

++ Soluble. + Parcialmente soluble.
 - Insoluble.

Tabla N° 6. Solubilidad de los precursores; anhídrido maléico y del ácido o-aminobenzoico.

| Solvente. | Anhídrido maléico | Ácido o-aminobenzoico. |
|------------------|-------------------|------------------------|
| Hexano. | - | - |
| Éter de petróleo | - | - |
| Éter etílico. | ++ | ++ |
| Cloroformo. | + | - |
| Acetato de Etilo | ++ | + |
| Acetona. | ++ | ++ |
| Etanol. | ++ | ++ |
| Metanol. | ++ | ++ |

++ Soluble. + Parcialmente soluble.
 - Insoluble.

7.1 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICOS DEL SISTEMA N-(2-CARBOXI FENIL) MALEIMIDA.

7.1.1 ANÁLISIS DEL ESPECTRO INFRARROJO

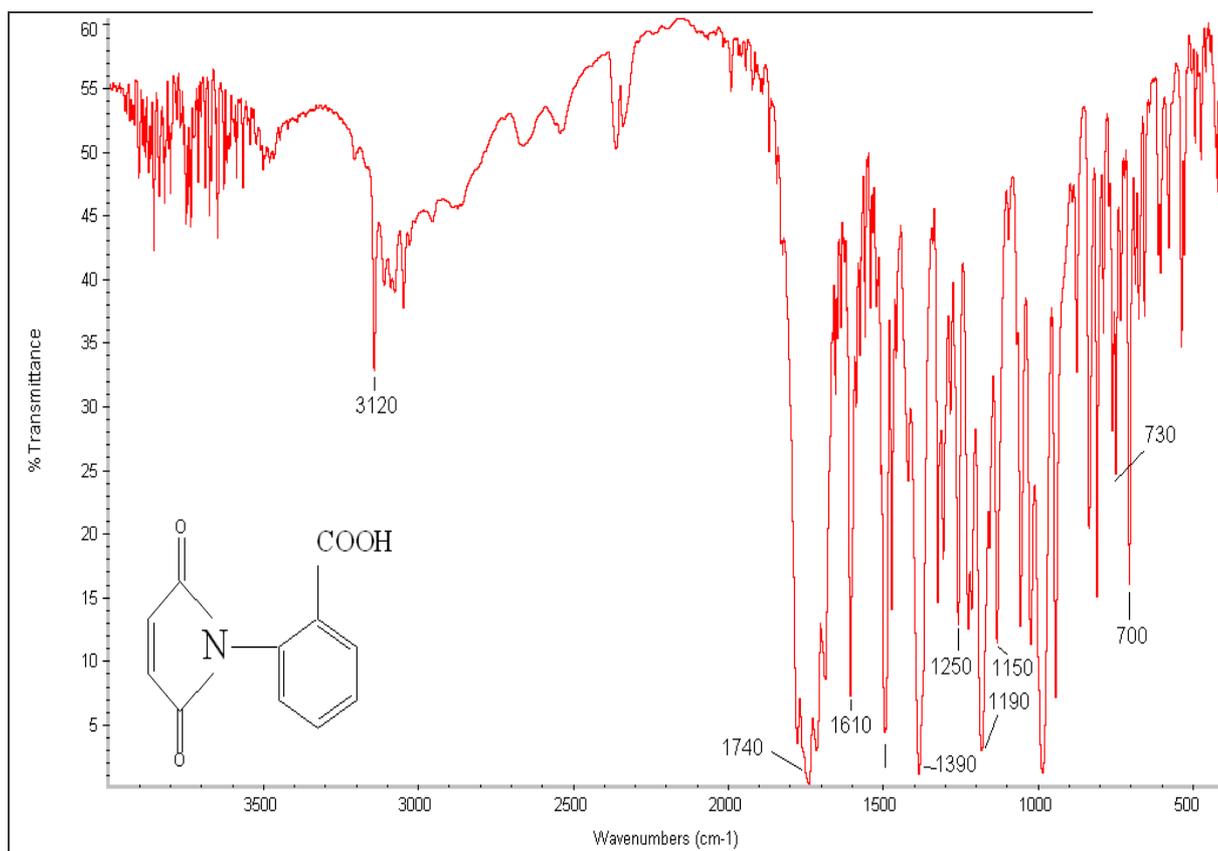
Al analizar el producto de la ciclación del ácido maleámico con anhídrido acético y acetato de sodio mediante infrarrojo con transformada de Fourier se encuentra una banda con un alargamiento de intensidad media con proximidad a 3120 cm^{-1} correspondiente a una vibración de tensión asimétrica para el enlace O-H de un ácido carboxílico, sin presentar una banda aguda aproximadamente a 3300 cm^{-1} para una amida secundaria; esto demuestra que el compuesto ha sufrido una ciclación eficiente dando como producto la N-(2-carboxi-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 se encuentra cerca a 1740 cm^{-1} . Las maleimidias se caracterizan fácil puesto que el nitrógeno está completamente sustituido, no hay vibraciones de N-H, pero se reconoce una vibración simétrica y asimétrica para el enlace C-N-C dada a 1390 y 1150 cm^{-1} respectivamente.

Las vibraciones de tensión y flexión para el enlace C-O aparecen entre 1050 y 1300 cm^{-1} , aproximadamente en 1190 cm^{-1} , se encuentra una absorción de intensidad fuerte correspondientes al enlace C-O del ácido carboxílico, este pico 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 cerca a 1610 cm^{-1} y 1500 cm^{-1} son correspondientes al enlace -C=C- del alqueno y del anillo bencénico, y de acuerdo a la vibración de deformación fuera del plano para el enlace C-H a 700 cm^{-1} verifica la configuración cis del alqueno, correspondiente al anillo maleimidico.

La tabla N° 7 resume las absorciones en el IR-TF para los grupos funcionales o enlaces de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida.

Figura N° 28 Espectro infrarrojo de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida



**Tabla Nº 7. Absorciones en IR-TF para la
N-(2-carboxi-fenil) maleimida.**

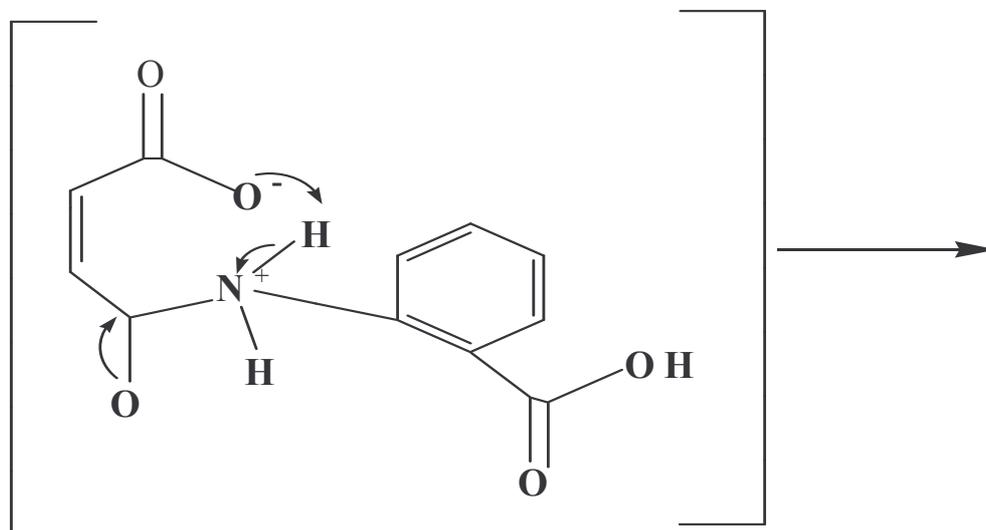
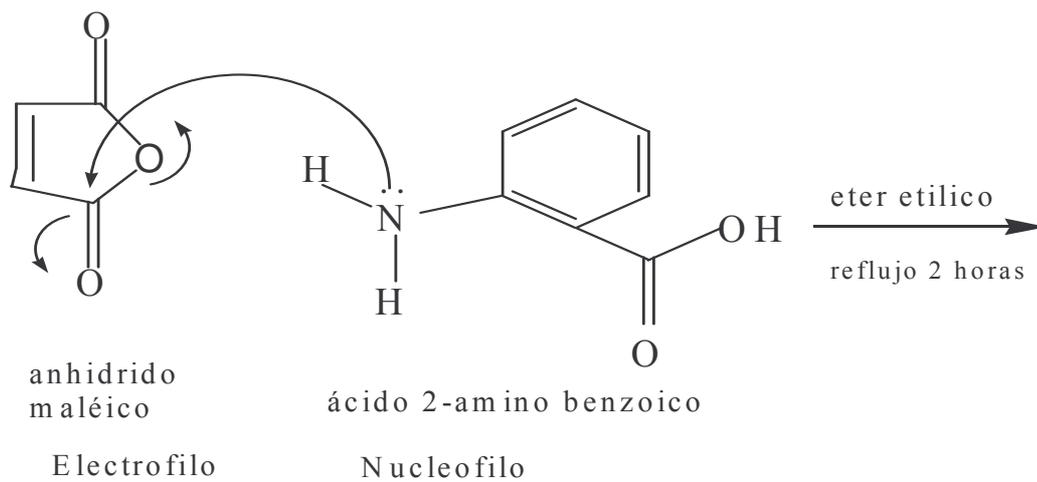
| Enlace | Grupo funcional | Absorción cm^{-1} |
|-------------------|--|----------------------------|
| O-H | Ácido carboxílico. | 3120 |
| C=O | Imida Cíclica α β insaturada | 1740 |
| C=C sp^2 | Alqueno (Anillo maleimidico) | 1610 |
| | Aromático (benceno) | 1500 |
| C-N-C | Amida disustituida. (Anillo maleimidico) | 1390 |
| C-O-H | Ácido carboxílico. | 1250 |
| C-O | | 1190 |
| C-N-C | Amida disustituida. (Anillo maleimidico) | 1150 |
| C-H | Anillo bencenoide sustituido en posición Orto. | 730 |
| C-H | Alqueno – Cis (Anillo maleimidico) | 700 |

7.1.2 ANÁLISIS DEL ESPECTRO DE MASAS

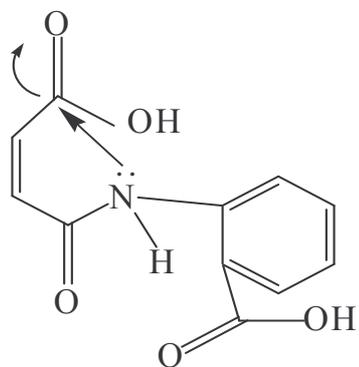
Los resultados obtenidos mediante esta técnica no se incluyeron en el presente trabajo debido a que no había suficiente claridad en el espectro como para desarrollar el análisis respectivo con precisión y poder justificar la forma estructural de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida de tal forma que coincidiera con los resultados mostrados en el espectro.

Figura N° 29. Propuesta mecanística para la obtención de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida.

Primer paso

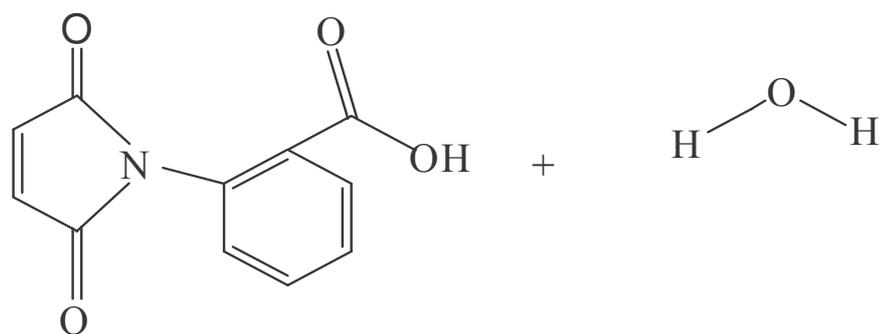
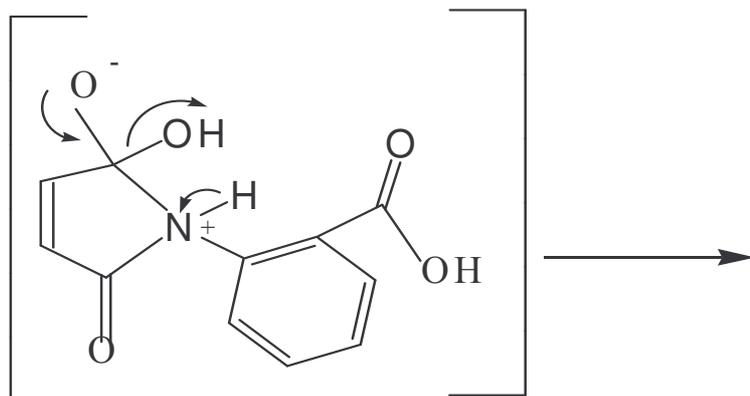


Segundo paso



ácido maleámico

Anhidrido acetico
→
Acetato de sodio
reflujo 1 hora, 50 °C



N-(2-carboxi-fenil) maleimida

7.1.3 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

7.1.3.1 Análisis del espectro de ^1H RMN

Figura N°30 Espectro de ^1H RMN de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida.

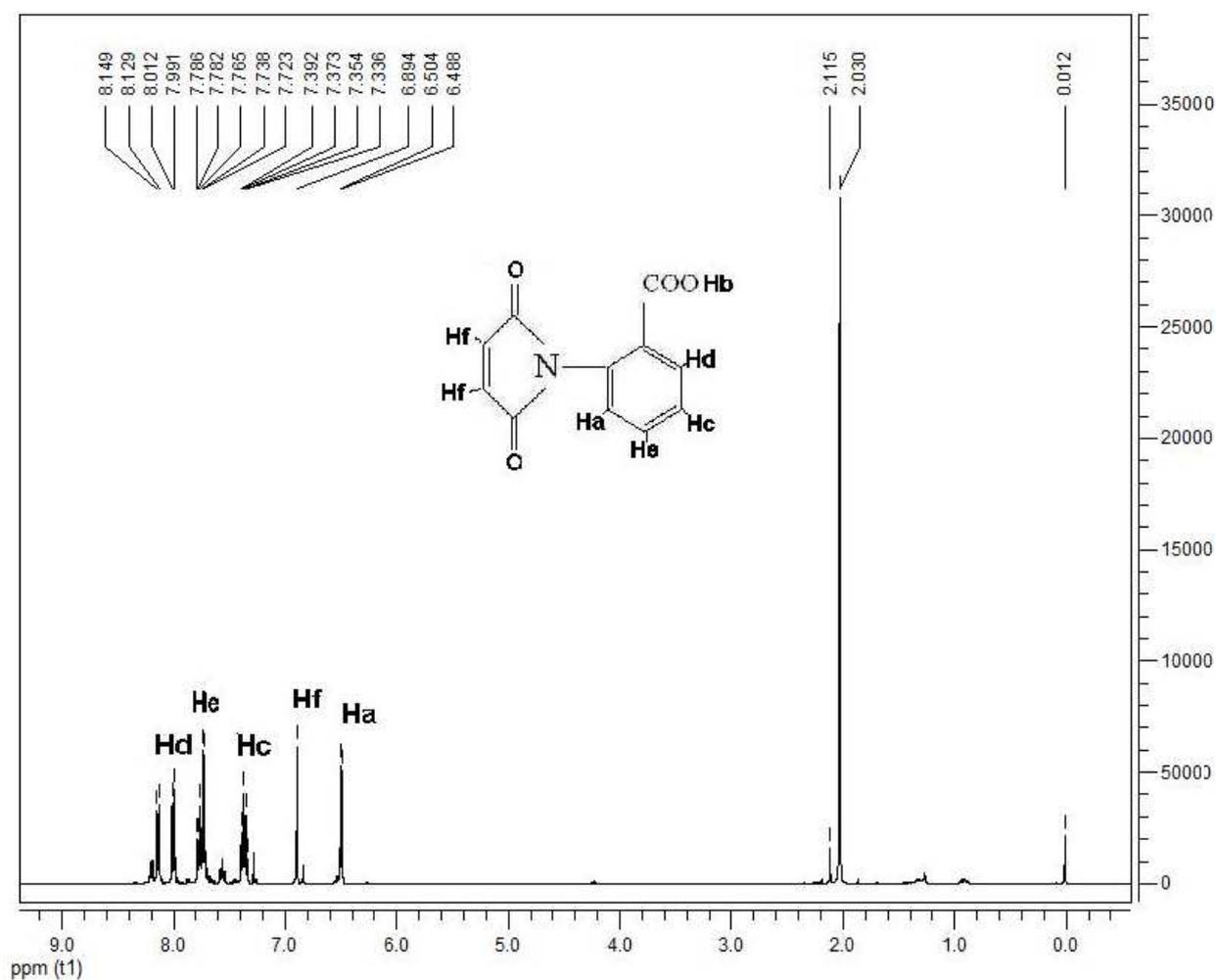
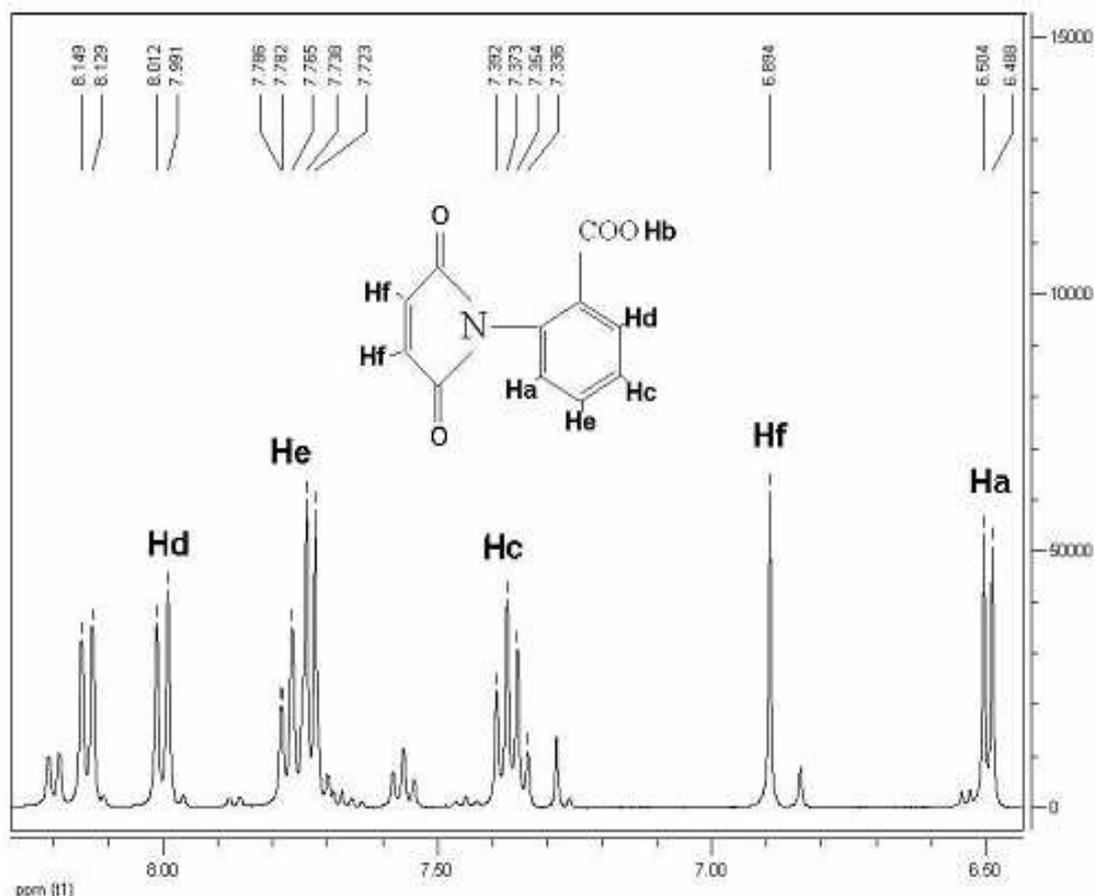


Figura N°31 Espectro de ^1H RMN ampliado de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida



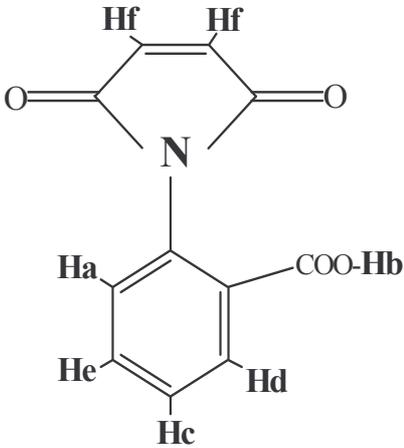
El espectro de RMN de ^1H muestra diferentes absorciones, tal y como se muestra en la figura 30, se puede apreciar que la asignación de los protones en la estructura resulta imprecisa debido a la cantidad de señales que son registradas. Es visto que no puede haber una asignación para cada señal de tal forma que corresponda con la estructura de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida, por tanto lo que se plantea es la asignación de algunas señales que podrían corresponder con determinados protones de la molécula, de acuerdo con la forma y desplazamiento químico de la señal. Entonces según el resultado del espectro se puede evidenciar que el objetivo de obtener la N-(2-carboxi-fenil) maleimida pura no logró

cumplirse satisfactoriamente. La asignación que se plantea para hidrógenos aromáticos se encuentra entre 8.012 y 6.488 (ver figura N° 31); la absorción a 6.894 ppm, es asignada 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 singlete (Ver Figura N° 31).

La asignación para el protón del ácido carboxílico (**Hb**) se suprime ya que la señal de éste, se esperaba que apareciera en campos más bajos debido a que se encuentra más desprotegido, aproximadamente entre 10-12 ppm.

El anillo de benceno esta sustituido en posición orto 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 unidos al nitrógeno retiran bastante densidad electrónica, haciendo que la señal para los hidrógenos se desplace a campos menores. La tabla N° 8 muestra las señales, cuantificación y constantes de acoplamiento de los hidrógenos en el anillo de benceno para la N-(2carboxi-fenil) maleimida.

Tabla Nº 8. Asignación de señales para los protones de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida

| Estructura. | Señal ppm. | J (Hz) | Tipo de señal. | Hidrógeno. |
|--|----------------------------------|------------|----------------|------------|
|  | 8.012 7.991 | 8.4 | Doblete | Hd |
| | 7.786 7.765 7.738 7.723 | 8.4 6.0 | Cuartete | He |
| | 7.392 7.373 7.354 7.336 | 7.6 7.2 | Cuartete | Hc |
| | 6.894 | -- | singlete | Hf |
| | 6.504 6.488 | 6.4 | Doblete | Ha |

7.1.3.2 Análisis del espectro de RMN de C¹³

El resultado obtenido para el espectro de RMN de C¹³ no fue satisfactorio ya que presentaba muchas señales, por tal motivo se hacía muy difícil su interpretación y realizar un análisis en dichas condiciones no se hacía adecuado al no poder contar con seguridad y precisión en los resultados. Con base a lo anterior se explica porque el espectro de RMN de C¹³ no es presentado. De acuerdo a este resultado se puede establecer que el compuesto de estudio (N-(2-carboxifenil) maleimida), hace parte de una mezcla.

8. CONCLUSIONES

- El procedimiento para la obtención de la N-2-carboxifenilmaleimida se realizó vía anhídrido maléico, en donde se empleó anhídrido maléico y ácido o-aminobenzoico disueltos en éter etílico como precursores. En teoría esta vía de síntesis tiene un buen rendimiento pero experimentalmente los resultados fueron bajos, apenas con un porcentaje de rendimiento del 42.86 %.
- La purificación de la N-2-carboxifenilmaleimida se llevó a cabo mediante lavados con éter etílico debido a que este cumplía con los requisitos de solubilidad.
- En el espectro de masas no se obtuvieron los resultados esperados al no haber claridad en ellos, por tanto no pudo considerarse el presentar un análisis del espectro.
- En el espectro de infrarrojo se evidencian las absorciones correspondientes a los grupos funcionales que constituyen la estructura del compuesto de análisis, OH del ácido carboxílico a 3120 cm^{-1} , C=O de Imida Cíclica α β insaturada a 1740 cm^{-1} , C=C sp^2 de Alqueno (Anillo maleimidico) a 1610 cm^{-1} , C-N-C amida disustituida a 1390 cm^{-1} y de Aromático (benceno) a 1500 cm^{-1} , también se determina el tipo de sustitución (disustitución orto) correspondiente a 730 cm^{-1} .
- El espectro de RMN de C^{13} no arrojó resultados claros y precisos como para realizar asignaciones de los átomos de carbono en la molécula de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida. De acuerdo a lo que

el espectro mostraba, se estableció que el compuesto hace parte de una mezcla.

- Para el RMN de ^1H se asignaron algunas señales considerando que no es un resultado exacto y en base al tipo de señal y desplazamiento químico.
- Los cristales de mejor forma y apariencia se obtienen mediante evaporación lenta de un disolvente, para este caso el acetato de etilo, obteniendo cristales de una buena definición de forma cuadrada y translucidos, cuyo punto de fusión es 129.7-132.0°C.
- En base a los resultados obtenidos con las respectivas técnicas espectroscópicas se puede afirmar como se ha mencionado antes que la N-(2-carboxi-fenil) maleimida no se obtuvo puro.

9. RECOMENDACIONES

- Realizar una mejor orientación a los estudiantes de la escuela de Química en cuanto a las técnicas espectroscópicas, como por ejemplo crear una asignatura en donde se concentren y se concienticen en el aprendizaje de estas técnicas ya que son de suma importancia para la elucidación estructural lo cual hace parte fundamental del trabajo de un químico.
- Para una mejor elucidación estructural es importante tener en cuenta el espectro bidimensional COSY CH ya que este proporciona una información más amplia y detallada de la organización de una estructura al correlacionar los hidrógenos con los carbonos respectivos.
- Realizar otros trabajos en donde se empleen las demás vías de síntesis para compuestos del tipo maleimida como el presente trabajo, con el fin de determinar con cuál de ellas se obtiene un mejor rendimiento.
- Investigar mediante las vías de síntesis de compuestos tipos maleimidas la posibilidad de obtener productos secundarios o derivados de estos que puedan ser de utilidad.
- Realizar estudios con polímeros y medicamentos para evaluar la utilidad del sistema N-2-carboxifenilmaleimida.

- Para obtener mejores resultados en las técnicas espectroscópicas es necesario garantizar la pureza del compuesto para ello es importante considerar un buen método de purificación y también realizar un seguimiento a la muestra para verificar la pureza y así esperar resultados óptimos.
- Aumentar los proyectos de síntesis orgánica. Estos proyectos son posibles, como también es posible realizar el análisis instrumental con las técnicas espectroscópicas, con ello se aportaría a un desarrollo educativo ya que aplica los conocimientos adquiridos en la formación académica.
- Considerando que la obtención de la N-(2-carboxi-fenil) maleimida pura no se logró, este trabajo podría ser tomado en cuenta para realizarse nuevamente, considerando la corrección de los errores cometidos en éste.

10. BIBLIOGRAFÍA

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. *Macro molecules*. 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.; Fiserá, 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, N^o 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, N^o 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**.