

**Aplicaciones experimentales y teóricas de los derivados de N-fenilmaleimidas en
investigaciones actuales**

Ana María Alejandra Lizarazo Epalza

Universidad Nacional Abierta y a Distancia
Escuela de Ciencias Básicas, Tecnologías e Ingeniería
Programa de Química
Acacias, Meta
2021

**Aplicaciones experimentales y teóricas de los derivados de N-fenilmaleimidias en
investigaciones actuales**

Ana María Alejandra Lizarazo Epalza

Trabajo de grado

Requisito parcial para optar el título de Químico

Director:

Ph.D Héctor Fabio Cortes Hernández

Universidad Nacional Abierta y a Distancia

Escuela de Ciencias Básicas, Tecnologías e Ingeniería

Programa de Química

Acacias, Meta

2021

Dedicatoria

Este Trabajo está dedicado al Padre creador, a mi madre, mi tía, Hermanos y a mi compañero de vida.

Agradecimientos

A mi director de tesis Héctor Fabio Cortes Hernández quien es un gran educador, su apoyo a permitido concluir este proyecto.

A todas aquellas personas que me han brindado oportunidad y experiencia.

A la institución UNAD por la oportunidad de crecer profesionalmente.

Resumen

Las N-fenilmaleimidias y sus derivados han generado gran interés dentro de la comunidad científica, este grupo es considerado como una clase de compuestos especiales, debido a sus propiedades estructurales, electrónicas y de reactividad, lo que lo convierte en una opción prometedora en estudios teóricos con nuevas aplicaciones o en la implementación de métodos analíticos donde fueron probadas para permitir una cuantificación altamente selectiva y sensible en las matrices de plasma y extender sus rangos de aplicación en el campo biomédico. En el presente trabajo se resume, identifica y analiza, las investigaciones teóricas y aplicadas de imidas cíclicas como las N-fenilmaleimidias sustituidas, basándose en la necesidad de mejorar y aportar nuevo conocimiento relacionado a estas moléculas. Además, se describe las características de este grupo de moléculas en correspondencia a su reactividad, selectividad y bioactividad para lograr abordar su importancia y potenciar su uso en futuras investigaciones, además se agrupan avances, aplicaciones en farmacología, polimerización y los estudios teóricos, más relevantes reportados.

Palabras claves: N-fenilmaleimidias, farmacología, polimerización, cálculos computacionales.

Abstract

N-phenylmaleimides and their derivatives have generated great interest within the scientific community, this group is considered a class of special compounds, due to its structural, electronic and reactivity properties making it a promising option in theoretical studies with new applications or in the implementation of analytical methods were tested allows a highly selective and sensitive quantification in plasma matrices. and it extends its ranges of application in the biomedical field. This monograph summarizes, identifies, and analyze the theoretical and applied investigations of cyclic imides such as N-phenylmaleimides, based on the need to improve and contribute new knowledge related to these molecules. In addition, the characteristics of this group of molecules are described in correspondence to their reactivity, selectivity and bioactivity in order to address the importance and enhance their use in future research, in addition to this monograph the advances, their applications in pharmacology, polymerization and the most relevant theoretical studies reported.

Keywords: N-phenylmaleimides, pharmacology, polymerization, computational calculations.

Tabla de contenido

| | |
|--|----|
| Definición del problema | 14 |
| Justificación | 16 |
| Objetivos | 18 |
| Objetivo General | 18 |
| Objetivos Específicos..... | 18 |
| Capítulo 1. Generalidades | 19 |
| Maleimidias..... | 19 |
| Síntesis de las maleimidias | 20 |
| Clasificación de las maleimidias..... | 21 |
| Diferencias de las N-fenilmaleimidias y N-alquilmaleimidias | 22 |
| Capítulo 2. Metodología | 23 |
| Fase 1. Identificación de las diversas fuentes de información..... | 23 |
| Fase 2. Comparación de las diversas aplicaciones de los derivados de N-fenilmaleimidias en aplicaciones teóricas, de polimerización y farmacología | 24 |
| Fase 3. Elaboración de un documento de consulta sobre las aplicaciones experimentales y teóricas | 24 |
| Capítulo 3. Resultados y análisis | 25 |
| Análisis de los avances experimentales y teóricos de las N-fenilmaleimidias | 25 |

| | |
|--|----|
| <i>Polimerización</i> | 29 |
| <i>Investigación teórica</i> | 40 |
| <i>Farmacología</i> | 45 |
| Comparación de las aplicaciones teóricas y experimentales de los derivados de N- fenilmaleimidas..... | 53 |
| Conclusiones | 54 |
| Recomendaciones | 56 |
| Referencias Bibliográficas | 57 |
| Anexos | 62 |

Lista de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Maleimida (C ₄ H ₃ NO ₂)..... | 19 |
| Figura 2. Síntesis de Maleimida..... | 20 |
| Figura 3. Síntesis de Maleimida por condensación de esteres de glioxilato con acetamidas. | 21 |
| Figura 4. N- fenilmaleimida y N-(3-carboxifenil) maleimida. | 22 |
| Figura 5. Diagrama metodológico del proyecto de aplicaciones experimentales y teóricas de los derivados de N-fenilmaleimidias. | 23 |
| Figura 6. Publicaciones por año en diferentes bases de datos sobre N-fenilmaleimidias (N-phenylmaleimides)..... | 26 |
| Figura 7. Número de artículos por base de datos seleccionada. | 27 |
| Figura 8. Publicaciones en diferentes países..... | 27 |
| Figura 9. Número de artículos en las áreas de farmacología, polimerización y estudios teóricos de cálculos de la teoría funcional de la densidad (DFT), estudiado los mecanismos y las estereoselectividades de algunas reacciones..... | 28 |
| Figura 10. Número de artículos por idioma analizado..... | 29 |
| Figura 11. Copolímeros alternos de N- (sustituidos fenil) maleimidias (XPhMI) sintetizados..... | 31 |
| Figura 12. Síntesis de BEG y EGN..... | 33 |
| Figura 13. La reacción de Diels-Alder entre la benzoxazina que lleva el grupo furano (GF) y la N-fenilmaleimida (PMI) forma el aducto DA | 36 |
| Figura 14. Ruta de síntesis de PDMAEMA-b-P (S-alt-NMI) mediante polimerización RAFT... | 37 |
| Figura 15. (a) GPC de PFS (M _n = 19,2K), (b) Temperatura de transición vítrea (T _g) de PFS por DSC, y (c) Espectros de TG y DTG de PFS. | 39 |

| | |
|---|----|
| Figura 16. Espectro de masas experimental de la N-o-nitrofenilmaleimida..... | 41 |
| Figura 17. Adición enantioselectiva de Michael de aldehídos a maleimidias organocatalizadas por 1,2-diamina. | 42 |
| Figura 18. reacción oxidativa de anulación [3 + 2] de 2-acetil-1-fenilhidrazina (S ₁) con N-fenilmaleimida (S ₂) que conduce al pirrolo [3,4-b] indol tricíclico (P)..... | 44 |
| Figura 19. Estructura de N-alquilarilmaleimidias (a), N-alquilarilmaleimidias sustituidas (b), N-arilmaleimidias (c) y N-alquilfenil-3,4-dicloromaleimidias. | 46 |
| Figura 20. Concepto de diseño de los nuevos derivados de pirazolo [3,4-b] pirrolo [3,4-d] piridina heterotricíclicos 2–5. | 47 |
| Figura 21. Reactivos y condiciones: (i) 90 °C, 6 h; (ii) AcOH, 50 °C, 48 h..... | 48 |
| Figura 22. Espectro de RMN ¹ H para la N-(o-itrofenil)maleimida..... | 50 |
| Figura 23. Estructuras de nuevos compuestos anti-ureolíticos y sus presuntos objetivos de acción. | 52 |
| Figura 24. Documento de consulta sobre las aplicaciones experimentales y teóricas de los derivados de N-fenilmaleimidias. | 53 |

Lista de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. T_g medidos por DMA y T_5 medidos por TGA para EB, BB y NB. | 34 |
|---|----|

Introducción

En la actualidad, la ciencia vive en constante búsqueda de nuevos compuestos con diferentes aplicaciones médicas, farmacológicas, de materiales, entre otras. Entre los grupos orgánicos de estudio que han presentado una tendiente relevancia son las maleimidias; imidas cíclicas con grupo funcional CO-N-(R)-CO-, en donde R puede ser un grupo alquilo o arilo, clasificándolas dentro de las N-alquilmaleimidias, las cuales son fotoiniciadoras de radicales libres, copolimerizables con un costo de síntesis elevado y las N-arilmaleimidias de mayor utilidad y baja toxicidad.

Los grupos maleimida pueden sufrir reacciones de dimerización y adición de Michael en determinadas condiciones y actuar como dienófilo en reacciones de Diels-Alder. También se han utilizado compuestos aromáticos de N-fenilmaleimida para la síntesis de polímeros mostrando eficacia sobre el aumento de la densidad de reticulación y la mejora de la estabilidad térmica, es por esto que la incorporación de grupos maleimida a polímeros de poliamida es de gran interés para mejorar sus propiedades térmicas (Ying, Shu, Hui, & Keh, 2006).

Por lo anterior y mayor aplicabilidad, se estudiarán las N-maleimidias aromáticas como N-(fenilmaleimidias), que son cetonas cíclicas α , β - insaturadas, que contienen un anillo imida y una estructura general -CO-N(R)-CO- que confiere características hidrofóbicas y neutras (Carrero, 2019). La N-fenilmaleimida, se han empleado en tratamientos de cáncer por su actividad antiproliferativa (Muss, Hose, & Yao, 2010), en estudios teóricos para determinar el mecanismo de fragmentación de la N-o-nitrofenilmaleimida por métodos computacionales, basados en la carta espectral de masas, siendo el parámetro más relevante a estimar la energía libre de Gibbs, debido

a que sus resultados evidencian la estabilidad de la ruta y estructura proporcionada a nivel energético (Mora, Cortés, & Arrubla, 2013, pág. 356).

En el presente documento se identifican y analizan, las investigaciones teóricas y aplicadas de las imidas cíclicas como las N-fenilmaleimidias, en aplicaciones farmacológicas, estudios teóricos y de polimerización con el fin de compararlas y generar un documento de consulta sobre las aplicaciones experimentales y teóricas de los derivados de N-fenilmaleimidias.

Definición del problema

Es un hecho que el mundo científico actual mantiene un desafío constante por crear o mejorar lo que hoy en día conocemos, descubrir y dar soluciones que logren resolver necesidades básicas, como medicinas con mayor efectividad que logren controlar el crecimiento de células cancerosas (Matuszak, y otros, 2012), o el desarrollo de una mejorada línea de materiales más biodegradables, seguros, resistentes, los cuales son un gran desafío para la investigación básica y aplicada (Valencia, Sandoval, & Duran, Synthesis and Structural Determination of N-(3-carboxyphenyl)maleimide, 2007). De acuerdo con lo anterior, existe un grupo de compuestos orgánicos los cuales han adquirido gran interés por su amplia utilidad, una subclase de imidas cíclicas, las N-fenilmaleimidias de mayor utilidad y baja toxicidad que por tener en su estructura un carbonilo α - β insaturado (Noldin, y otros, 2011), este andamio les permite actuar en reacciones de Diels-Alder como dienofilo y reactivo de Michael, produciendo así compuestos con actividad biológica para uso medicinal (Valencia, Sandoval, & Duran, Synthesis and Structural Determination of N-(3-carboxyphenyl)maleimide, 2007). De igual manera estos compuestos con propiedades biológicas son ampliamente utilizados como intermediario, en síntesis, para nuevos compuestos orgánicos, han abierto el camino para la creación y mejora de medicamentos, herramientas farmacológicas prometedoras (Li, y otros, 2019) capaces de mitigar, combatir enfermedades como el cáncer y el Alzheimer (Rosolen, y otros, 2016). Las N-fenilmaleimidias y sus derivados con su participación en los procesos fotopolimerización y reacciones de copolimerización por radicales libres, han mostrado gran utilidad en el avance de materiales innovadores poliméricos (Huang, y otros, 2015). Además, existen estudios aplicados en cálculos computacionales para las N-fenilmaleimidias y los diferentes isómeros cuya finalidad permite evaluar su reactividad química, sus propiedades estructurales, electrónicas y energéticas, estudios

donde se demuestran las explicaciones de fenómenos moleculares logrando predecir propiedades de estos sistemas en interacciones con otras moléculas (Gelves & Smith, 2019).

Por eso la importancia de realizar la revisión de las investigaciones relacionadas con estudios teóricos y aplicaciones de los derivados de N-fenilmaleimidias, para recopilar en un documento que actualmente no se ha publicado, los avances teóricos y experimentales que se han logrado con este grupo de compuestos, visto esto como una herramienta, un referente de consulta que permita la construcción de conocimientos en futuros estudios de investigación. Con ello se pretende incentivar a futuros investigadores en la importancia de los derivados de N-fenilmaleimidias. Es por ello que de la presente propuesta de monografía nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué aplicaciones experimentales y teóricas de los derivados de las N-fenilmaleimidias son relevantes para proyectar futuros trabajos de investigación relacionados con estas moléculas orgánicas en las investigaciones actuales?

Justificación

Los derivados de N-fenilmaleimidias son moléculas de un amplio espectro de trabajo, cuya utilidad está en desarrollo, su uso en la industria médica, farmacéutica, agrícola, bioquímica entre otras, fijan el interés por estos compuestos, se ha demostrado su amplia actividad biológica, propiedades antifúngicas, antibacterianas, antinociceptivas, antiadipogénica y antitumorales (Rosolen, y otros, 2016), (Yunes, Cardoso, & Yunes, 2014), (Noldin, y otros, 2011). Actualmente se requieren estrategias para lograr minimizar el desarrollo de enfermedades como el cáncer y el Alzheimer, siendo particularmente algunos derivados de N-fenilmaleimidias compuestos que han demostrado efecto citotóxico en las células cancerosas (Matuszak, y otros, 2012).

De acuerdo con lo anterior y debido a la singularidad en su estructura los derivados de N-fenilmaleimidias (Wang, Zhang, & Zhao, 2019) presentan un valor agregado que aporta, entre otros, mejora de materiales, intensificando propiedades ópticas y morfológicas como en el estudio de (Pizarro G. , Marambio, Jeria-Orell, Sánchez, & Oyarzún) donde el bloque de poli (ácido acrílico) autoensamblado-poli (N-fenilmaleimida) se preparó mediante polimerización por radicales de transferencia atómica (ATRP) modificando su morfología (rugosidad y porosidad), así como las propiedades ópticas y térmicas de las películas poliméricas porosas híbridas.

Las maleimidias como cromóforos son muy sensibles a la luz ultravioleta, absorben energía produciendo radicales o cationes capaces de iniciar polimerizaciones por radicales libres (Valencia, Sandoval, & Duran, Synthesis and Structural Determination of N-(3-carboxyphenyl)maleimide, 2007). Se ha estudiado ampliamente sus usos en los procesos de polimerización en donde actúan como copómeros (Howell & Zhang, 2006). Las N-

fenilmaleimidas son compuestos de fácil obtención, e alta biodegradabilidad, con tendencias a dar polímeros alternos, lográndose materiales avanzados resina / fibra basados en bismaleimidas (Parker, 2006), lo anterior da indicios de la estabilidad térmica de estos compuestos (Yong & Deng, 2016). El desarrollo de nanocompuestos (Pizarro et al., 2018), es otro ejemplo donde un aditivo oligómero ramificado que contiene N-fenilmaleimida / bismaleimida (BO₁), mejoró el rendimiento electroquímico, reduciendo la probabilidad de que las baterías de iones de litio sufran un cortocircuito interno (Li, y otros, 2012).

Los derivados de N-fenilmaleimidas presentan varios referentes teóricos con la ayuda de los cálculos de la teoría de la densidad funcional (DFT), se pueden explorar los mecanismos de reacción como la reacción Rauhut-Currier (RC) de acoplamiento cruzado (Li, Liu, Zhang, Du, & Chen, 2017). La utilización de los métodos DFT nos permiten estudiar las interacciones entre la actividad experimental con los datos teóricos y así identificar los parámetros estructurales, electrónicos, energéticos y la reactividad de dichos compuestos (Cortes & Castro, 2016).

La investigación es esencial para la producción de conocimiento, procesar la información y otorgar significados es el logro de un trabajo intelectual (Ander, 2017). Con la construcción de la presente monografía se pretende orientar y facilitar el estudio de este tipo de compuestos, relevante para futuras investigaciones, basados en una consulta bibliográfica, en donde se resalta su importancia, porque que en ella se extienden las posibles aplicaciones de los derivados de las N-fenilmaleimidas, hacia nuevas síntesis de compuestos orgánicos.

Objetivos

Objetivo General

Analizar la información de las aplicaciones de los derivados de N-fenilmaleimidias a nivel experimental y teórico en investigaciones científicas.

Objetivos Específicos

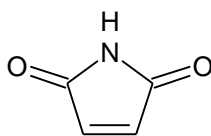
- Identificar diversas fuentes de información y realizar un análisis de los avances experimentales y teóricos sobre N-fenilmaleimidias y derivados.
- Comparar las diversas aplicaciones de los derivados de N-fenilmaleimidias en aplicaciones experimentales y teóricas.
- Elaborar un documento de consulta sobre las aplicaciones experimentales y teóricas de los derivados de N-fenilmaleimidias.

Capítulo 1. Generalidades

Maleimidias

Las maleimidias son moléculas que pertenecen a una subclase de compuestos un grupo denominado imidas cíclicas, esta clase de compuestos no se encuentran libres o en estado combinado, como lo hacen otras clases de compuestos orgánicos (Hargreaves, Pritchard, & H, 1970) muy raramente ocurren en la naturaleza. En general, las imidas cíclicas son derivados diacíclicos del amoníaco o de una amina primaria cuyo grupo funcional es $-\text{CO} - \text{N}(\text{R}) - \text{CO}-$ por lo que son hidrófobas y neutras, características que les permiten penetrar en las membranas biológicas (Patil, Deshmukh, Patil, Bholay, & Gaikwad, 2014). Además, el hidrogeno (R) puede ser sustituido por un grupo alquilo o arilo (Hargreaves, Pritchard, & H, 1970) siendo las propiedades de la función imida por supuesto afectadas y variando según el sustituyente, causando así mucha influencia sobre la molécula y el volumen significativo del monómero (Mora, Cortés, & Arrubla, 2013). Este compuesto se puede dividir en subclases, que incluyen, así como maleimidias, succinimidias, glutarimidias, ftalimidias, naftalimidias, entre otras y sus respectivos derivados (Cechinel V. , Campos, Corrêa, Yunes, & Nunes, 2003).

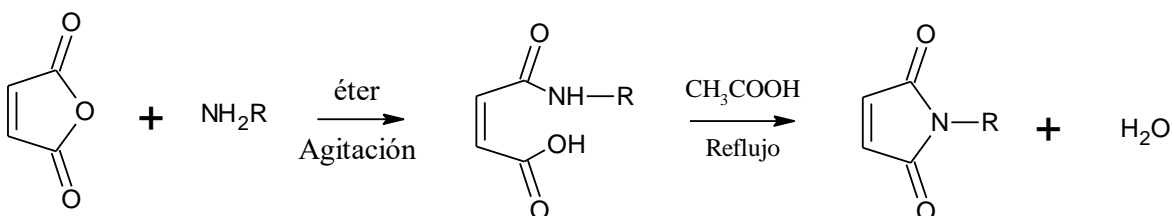
Figura 1. *Maleimida* ($\text{C}_4\text{H}_3\text{NO}_2$).



Síntesis de las maleimidas

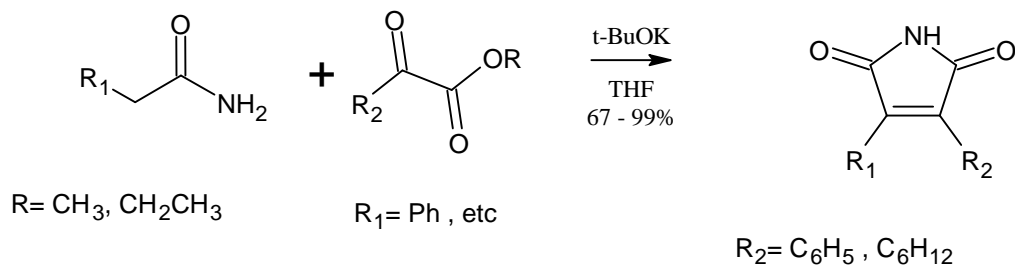
Para la síntesis de las maleimidas se han descrito varias metodologías (Hargreaves et al., 1970) generalmente se preparan a partir de los correspondientes anhídridos maleicos mediante un tratamiento con amoníaco, puede emplearse un compuesto que pueda producir amoníaco o un derivado sustituido del amoníaco (Faul, Winneroski, & Krumrich, 1999).

Figura 2. *Síntesis de Maleimida.*



Aunque la reacción de amonólisis para convertir los anhídridos maleicos en maleimidas, generalmente es de alto rendimiento, anteriormente no existía ningún método general para preparar las maleimidas en un solo paso, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles (Faul, Winneroski, & Krumrich, 1999). Existe un método por condensación de ésteres de glioxilato con acetamidas que permite sintetizar las maleimidas en un solo paso con rendimientos entre el (67-99%). Las maleimidas se aislaron directamente de la reacción y no requirieron ninguna purificación adicional, lo que se convierte en una alternativa sintética de mayor utilidad a los métodos convencionales utilizados.

Figura 3. Síntesis de Maleimida por condensación de esteres de glioxilato con acetamidas.

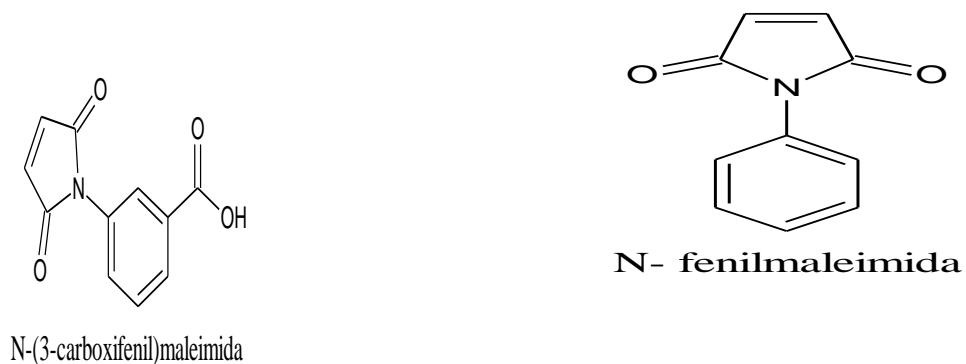


Clasificación de las maleimidias

Generalmente las moléculas maleimidias se clasifican en: N-alifáticas y N-aromáticas, las maleimidias N-alifáticas son de difícil preparación y costosas en comparación con las maleimidias N-aromáticas, que son menos tóxicas dependiendo del sustituyente y de mayor disponibilidad en grandes cantidades en los proveedores comerciales; con respecto a las maleimidias N-alifáticas, se ha demostrado que son útiles fotoiniciadores de radicales libres copolimerizables por excitación directa o sensibilizada (Miller, Hoyle, & Valente, 2000).

Las N-arilmaleimidias están conformadas por dos anillos, uno aromático sustituido y otro imida. (Hargreaves et al.,1970), se ha demostrado que dependen de los grupos sustituyentes y el ángulo de torsión en los anillos aromáticos e imida (Miller, Hoyle, & Valente, 2000).

Figura 4. *N*-fenilmaleimida y *N*-(3-carboxifenil) maleimida.



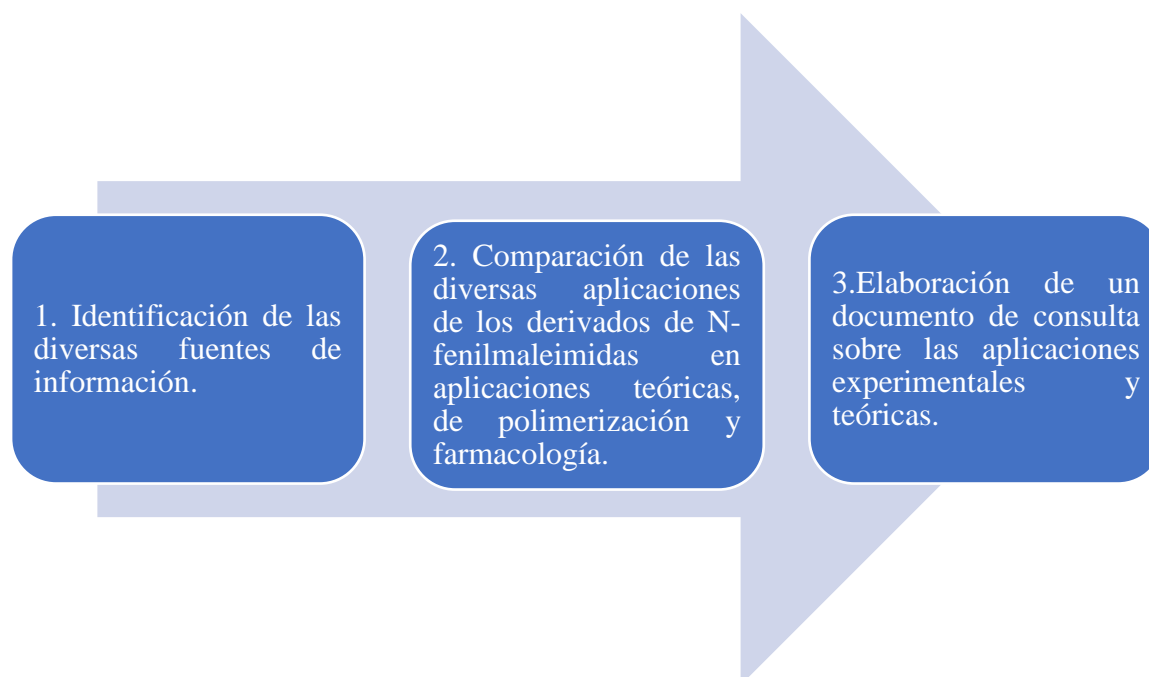
Diferencias de las *N*-fenilmaleimidias y *N*-alquilmaleimidias

Las *N*-alquilmaleimidias contienen una amplia gama de grupos funcionales, incluidos los grupos alquilo, caproilo, amida, amonio, sulfóxidos, amina y carboxilo. En el contexto de la reticulación de polímeros saturados, una preferencia de *N*-arilmaleimidias para participar en la adición de enlaces C–H en oposición a la oligomerización sirve para mejorar la eficiencia del coagente (Shanmugam, Parent, & Whitney, 2012).

Capítulo 2. Metodología

El proyecto se llevó a cabo en orden sucesivo de las siguientes fases respecto a las aplicaciones experimentales y teóricas de los derivados de N-fenilmaleimidias.

Figura 5. *Diagrama metodológico del proyecto de aplicaciones experimentales y teóricas de los derivados de N-fenilmaleimidias.*



Fase 1. Identificación de las diversas fuentes de información

La revisión de la literatura se realizó en 12 bases de datos: Science Direct, Springer, Elsevier, Nature, Publishing, Pubmed, ACS Publications, researchgate, chempubsoceurope, Scielo, SAGE JOURNALS y Dialnet, definiendo las palabras claves como “N-phenylmaleimides”, “phenylmaleimides”, “maleimides”, “phenylmaleimides derivatives”, “N-

phenylmaleimides pharmacology applications”, “N-phenylmaleimides pharmacology”, “N-phenylmaleimides polymer applications”, “N-phenylmaleimides theoretical studies”. Las publicaciones encontradas son de aplicaciones de N-fenilmaleimidias y sus derivados en campos como farmacología, estudios teóricos y polimerización realizadas entre los años 1993 y 2021.

De los artículos encontrados se evidenciaron publicaciones en idiomas como el inglés, portugués y español y de 31 países diferentes como: China, Rusia, Taiwán, Colombia, Brasil, Japón, Estados Unidos, Reino unido, India, Australia, Portugal, Eslovenia, Corea del sur, México, Chile, Eslovaquia, Vietnam, Francia, Egipto, Sudáfrica, Bélgica, Alemania, Canadá, Hungría, Irán, Grecia, Italia, Austria, Suiza, España y Suecia.

Fase 2. Comparación de las diversas aplicaciones de los derivados de N-fenilmaleimidias en aplicaciones teóricas, de polimerización y farmacología

Una vez realizada la búsqueda se procedió al análisis de cada artículo, clasificándolos en aplicaciones teóricas, de polimerización y farmacología, describiendo los aportes más importantes en cada área.

Fase 3. Elaboración de un documento de consulta sobre las aplicaciones experimentales y teóricas

Con el fin de realizar un documento de consulta se generó un documento en Excel el cual contiene los artículos más relevantes por cada aplicación, ordenados cronológicamente y describiendo: Título, Autores, País, Año, Base de datos de dónde se obtuvo el artículo y Resumen de cada artículo, lo que permitirá conocer los antecedentes y generar proyecciones de investigaciones de los derivados de N-fenilmaleimidias.

Capítulo 3. Resultados y análisis

Análisis de los avances experimentales y teóricos de las N-fenilmaleimidias

Se realizó una búsqueda sistemática de palabras claves como : “N-phenylmaleimides”, “*phenylmaleimides*”, “*maleimides*”, “phenylmaleimides derivatives”, “N-phenylmaleimides pharmacology applications”, “N-phenylmaleimides pharmacology”, “N-phenylmaleimides polymer applications”, “N-phenylmaleimides theoretical studies ” en diferentes bases de datos como Science Direct, Springer, Elsevier, Nature, Publishing, Pubmed, ACS Publications, researchgate, chempubsoceurope, Dialnet, entre otros, identificando artículos en español, portugués e inglés entre los años 1993 y 2021, que permitieran identificar los avances realizados sobre las N-fenilmaleimidias en aplicaciones de farmacología, estudios teóricos y polimerización.

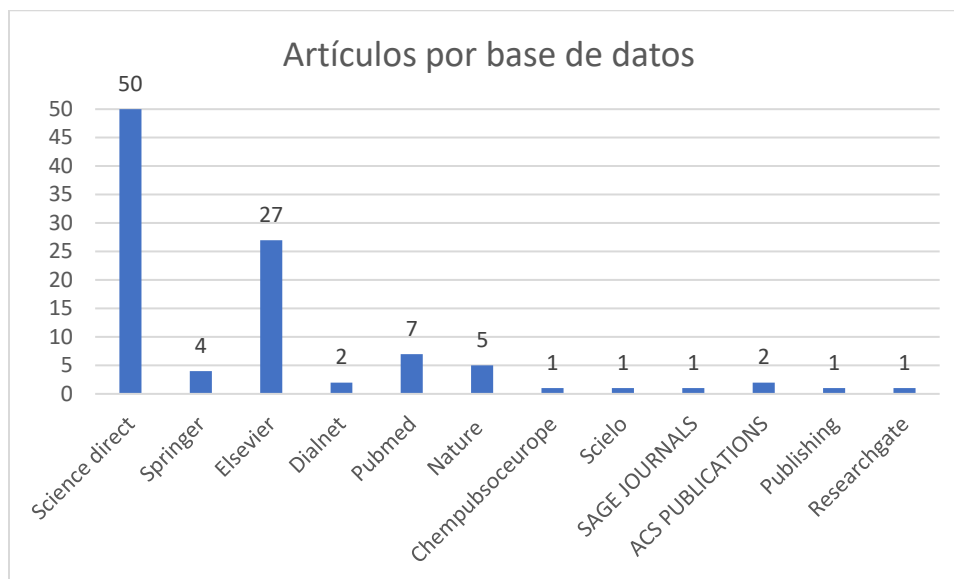
En la figura 6, se observa la distribución de artículos por año en un periodo comprendido entre 1993 y 2021 para un total de 102 documentos de avances sobre las N-fenilmaleimidias y sus derivados y aplicaciones. Los años de mayor actividad según la figura 6, son los años 2016, 2017 y 2019 con 9, 9 y 10 artículos respectivamente. Esto evidencia un crecimiento en investigaciones relacionadas con los derivados de N-fenilmaleimidias por lo que son moléculas de un amplio espectro de trabajo en diferentes campos.

Figura 6. Publicaciones por año en diferentes bases de datos sobre N-fenilmaleimidias (*N-phenylmaleimides*).



De las 12 bases de datos revisadas se encontraron 50 artículos en Science Direct, seguido de 27 investigaciones en Elsevier y 7 en Pubmed como se muestra en la figura 7. Es importante mencionar que en las diferentes bases de datos se repetían algunos artículos por lo que debían ser cuidadosamente revisados.

Figura 7. *Número de artículos por base de datos seleccionada.*



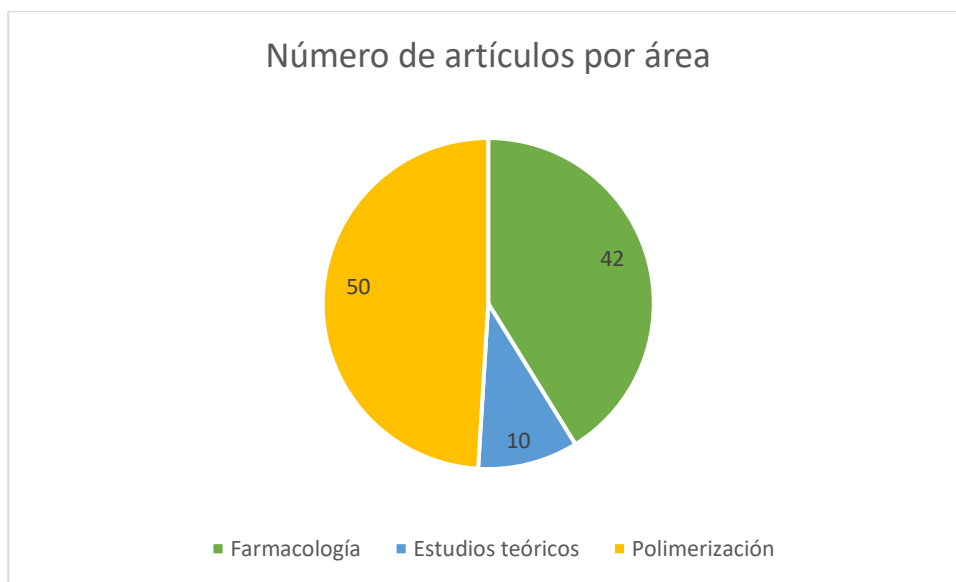
De los 102 artículos analizados se encontró que 22 documentos, es decir, el 22% corresponde a investigaciones realizadas en China, seguido de Estados Unidos y Japón con 16,6% y 13% respectivamente.

Figura 8. *Publicaciones en diferentes países.*



Con el fin de abarcar diferentes aplicaciones se encontró que 50 artículos corresponden a estudios relacionados con polimerización, seguido de farmacología con 42 documentos y 10 con estudios teóricos. Esto mostro permite inferir que las investigaciones se han inclinado a estudiar diferentes propiedades especialmente térmicas de los polímeros, seguido de las aplicaciones en fármacos de las N-fenilmaleimidias y sus derivados.

Figura 9. *Número de artículos en las áreas de farmacología, polimerización y estudios teóricos de cálculos de la teoría funcional de la densidad (DFT), estudiado los mecanismos y las estereoselectividades de algunas reacciones*



En la figura 10, se aprecia que el 97% de los artículos fueron encontrados en inglés, seguido de español y uno en portugués.

Figura 10. *Número de artículos por idioma analizado.*



A continuación, se describen los estudios más relevantes encontrados en las diferentes bases de datos por las 3 grandes áreas seleccionadas.

Polimerización.

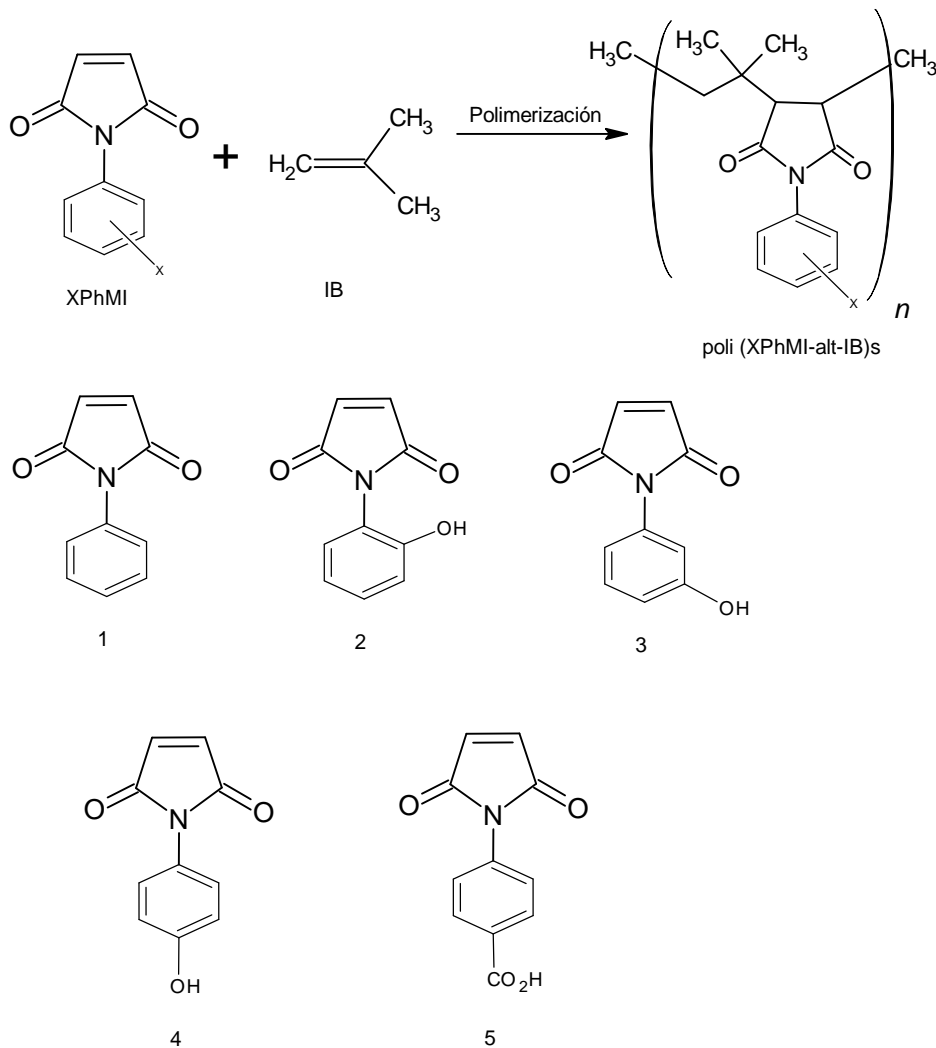
La maleimida N-sustituida (como N-fenilmaleimida, PMI) tiene una estructura de tipo etilénico disustituido en 1,2 con un anillo plano de cinco miembros que dificulta completamente la rotación de los residuos de imida alrededor de la cadena principal de las macromoléculas y conduce a polímeros con una gran rigidez estructural para dar una alta resistencia al calor. Recientemente, existe un interés considerable en la copolimerización de monómero de vinilo con PMI para mejorar la resistencia al calor de los plásticos de uso general (tales como cloruro de polivinilo (PVC), poliestireno (PS), metacrilato de polimetilo (PMMA)). Muchos expertos han investigado exhaustivamente sus comportamientos de copolimerización de radicales y propiedades térmicas de los copolímeros (Du, Weng, Guo, & Huang, 2000).

El etil-N-fenilmaleimida-4-carboxilato (ENPMC) también fue estudiado por Abdel y Nouh (2002) y se ha empleado como estabilizador del poli (cloruro de vinilo) (PVC) frente a la radiación láser con el fin de mejorar las propiedades del polímero logrando una estabilidad térmica que se muestra tanto por análisis gravimétrico térmico como por la velocidad de deshidrocloración del polímero. Se encontró que la concentración efectiva para la protección del polímero contra la degradación térmica era de 10 mmol de ENPMC por 100 g de PVC. El efecto de los pulsos láser sobre el polímero estabilizado con esta concentración de ENPMC se ha estudiado mediante espectroscopia UV, espectroscopia infrarroja y análisis termogravimétrico.

Por otra parte, Omayu y Matsumoto (2008) demostraron que los copolímeros alternos obtenidos a partir de N-fenilmaleimidias que tienen sustituyentes hidroxilo y carboxi e isobuteno muestran excelentes estabilidades térmicas con temperaturas de inicio de descomposición superiores a 350 °C y temperaturas de transición vítrea superiores a 220 °C dependiendo de la estructura y posición de los grupos polares en el grupo N-fenilo. Los efectos de los grupos hidroxilo y carboxi sobre sus propiedades térmicas se investigaron sobre la base de los resultados del análisis térmico, la espectroscopia de infrarrojos con control de temperatura y los cálculos teóricos. Se espera que los sustituyentes N rígidos de XPhMI induzcan las características intrínsecas de los copolímeros que contienen grupos polares en una posición fija.

En la figura 11, se muestra los copolímeros alternos de N- (sustituidos fenil) maleimidias (XPhMI), como N- (hidroxifenil) - maleimidias (2-4) y N- (4-carboxifenil) maleimida (5), con IB [poli (XPhMI-alt-IB) s] que se sintetizaron.

Figura 11. Copolímeros alternos de *N*- (sustituidos fenil) maleimidias (XPhMI) sintetizados.



Fuente: (Omayu & Matsumoto, 2008).

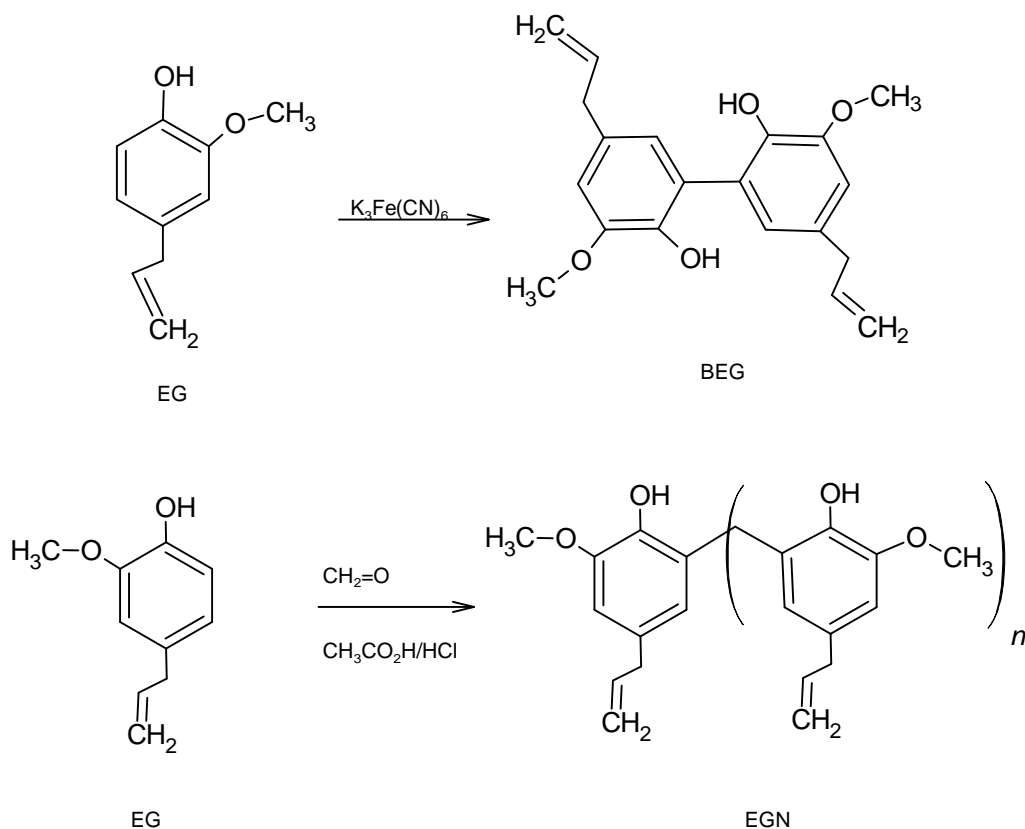
De igual forma en los últimos años, los polímeros derivados de recursos renovables (polímeros de base biológica) están atrayendo una gran atención debido a sus ventajas, como la conservación de recursos petrolíferos limitados, el control de las emisiones de dióxido de carbono que provocan el calentamiento global y la posible biodegradabilidad.

Más recientemente, se está prestando mucha atención a las resinas termoendurecibles de base biológica como las resinas epoxi, resinas fenólicas, resinas de poliéster insaturado y sus compuestos, porque estos materiales son difíciles de reciclar debido a sus propiedades infusibles e insolubles. Las resinas de bismaleimida termoendurecibles a base de petróleo se utilizan como resinas de matriz para placas de circuito impreso multicapa y materiales compuestos avanzados en la industria aeroespacial (Shibata, Tetramoto, Imada, Neda, & Sugimoto, 2013).

Por ejemplo, el estudio realizado por Shibata y colaboradores (2013) realizaron una resina de bismaleimida termoendurecible comercial, basada en 2,20-dialilbisfenol A (DABA) / 4,40 - bismaleimidifenilmetano (BMI) siendo una de las principales resinas de matriz en compuestos de fibra de carbono para aplicación aeroespacial avanzada. El análisis FT-IR de la resina curada DABA / BMI demostró que se produce una reacción eno escalonada y una polimerización en cadena posterior además de una reacción de eterificación para DABA / BMI. El eugenol (EG, 4-alil-2 metoxifenol) es un componente principal del aceite de clavo y es económico por lo que lo convierte en una materia prima económicamente realista para la síntesis de alternativas de base biológica de DABA.

Como derivado de EG, 5,50 -bieugenol (BEG, dehidrodieugenol, 3,30-dimetoxi-5,50-di-2-propenil-1,10-bifenil-2,20-diol) se sintetizó mediante la reacción de acoplamiento oxidativo de EG. Eugenol novolac (EGN) también se sintetizó mediante la reacción de adición-condensación de EG con formaldehído. Sin embargo, aún no se ha informado sobre la utilización de BEG y EGN para materiales poliméricos. En este estudio, EG, BEG y EGN se curan con BMI, y se investigan las propiedades térmicas y mecánicas de las resinas curadas. En la figura 12, se muestra la síntesis de BEG y EGN.

Figura 12. Síntesis de BEG y EGN.



Fuente: (Shibata, Tetramoto, Imada, Neda, & Sugimoto, 2013)

Se realizaron mezclas entre eugenol con BMI (EB), 5,50 -Bieugenol BEG/BMI (BB) y Eugenol novolac EGN/BMI (NB) en diferentes proporciones encontrando como se muestra en la tabla 1, la temperatura de transición vítrea (T_g) y la temperatura de pérdida de peso del 5% (T_5) de la resina curada aumentaron con el aumento del contenido de 4,4 -bismaleimidadipenilmetano (BMI), por ejemplo, en la mezcla de eugenol con BMI 1/3 (EB) mostró la mayor T_g 377 °C y T_5 475 °C, en comparación de las de 5,50 -Bieugenol BEG/BMI (BB) y Eugenol novolac EGN/BMI (NB).

Tabla 1. T_g medidos por DMA y T_5 medidos por TGA para EB, BB y NB.

| Muestra | T_g (°C) | T_5 (°C) |
|---------|------------|------------|
| EB11 | 256.4 | 433.5 |
| EB12 | 345.8 | 464.2 |
| EB13 | 377.0 | 477.5 |
| BB11 | 201.2 | 423.1 |
| BB12 | 285.8 | 419.0 |
| BB13 | 336.1 | 431.0 |
| NB11 | 319.3 | 411.8 |
| NB12 | 343.7 | 434.1 |
| NB13 | 365.1 | 447.3 |

Fuente: (Shibata, Tetramoto, Imada, Neda, & Sugimoto, 2013).

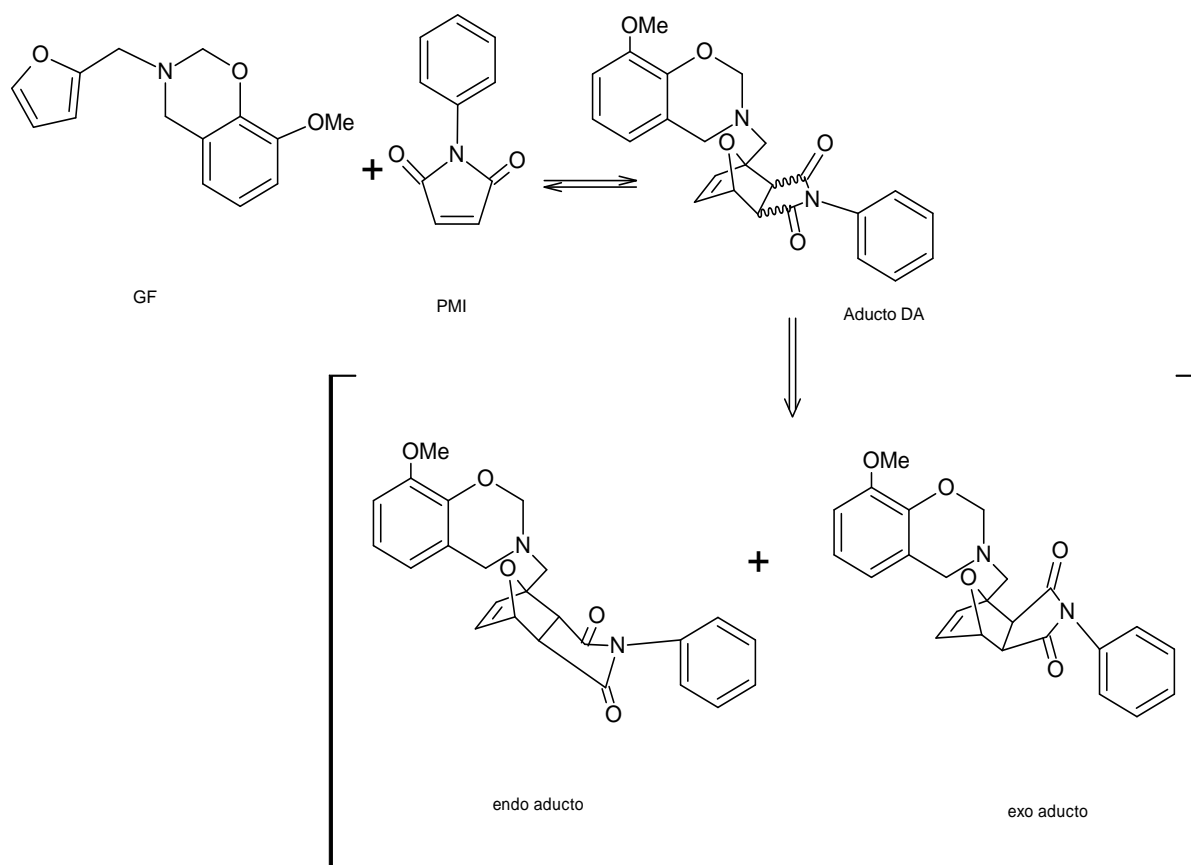
De lo anterior, se puede inferir que emplear 4,4 -bismaleimidadipenilmetano (BMI), en la mezcla de eugenol con BMI en proporción 1/3 o lo que se llama en el estudio (EB) presenta buenas condiciones térmicas, lo que lo hace un material con posibles aplicaciones en la industria.

La reacción de Diels-Alder (DA), conocida como reacción de cicloadición (4 + 2) entre dieno y dienofilo, es una de las reacciones más útiles en la síntesis orgánica y de materiales. En la investigación de Stirn, Rucigaj y Krajnc (2016), se realizaron reacciones de DA en un rango de

temperatura apropiado que se someten a una reacción inversa llamada reacción retro-DA (rDA) que regenera los materiales de partida. El aducto DA es la mezcla de dos diastereómeros llamados aductos endo y exo. La temperatura de la reacción de la rDA que conduce a la aparición del aducto endo es típicamente más baja que la del aducto exo. Debido a la reversibilidad térmica de las reacciones DA, se aplican con frecuencia en la producción de materiales parcheables y reciclables.

Se investigó la reacción de Diels-Alder entre N-fenilmaleimida y grupo furano portador de benzoxazina con el propósito de aplicar con éxito la autocuración en redes de polímeros de benzoxazina. La reacción en función de temperatura / tiempo se realizó en estado fundido y en solución, donde también se realizó el estudio cinético. La reacción de Diels-Alder conduce a una mezcla de dos diastereómeros: endo presentado a una temperatura de ciclo-reversión más baja y exo a una temperatura más alta (figura 13).

Figura 13. La reacción de Diels-Alder entre la benzoxazina que lleva el grupo furano (GF) y la *N*-fenilmaleimida (PMI) forma el aducto DA

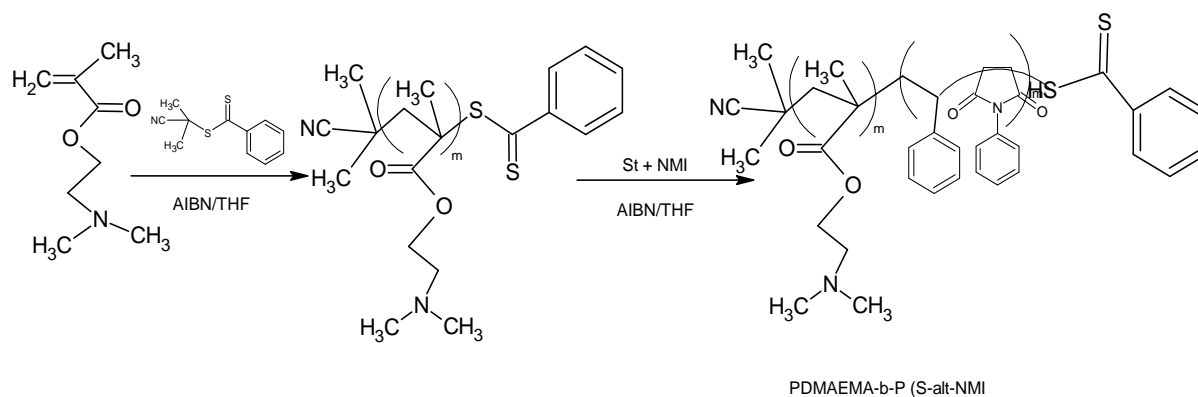


Fuente: (Stirn, Rucigaj, & Krajnc, 2016).

Las benzoxazinas, debido a sus características únicas, están ganando mucha atención recientemente en la síntesis y el diseño de polímeros. La inclusión de la reacción DA en la cadena principal de benzoxazina es una forma de integrarlos con la capacidad de repetición.

Por otra parte, siguiendo con las aplicaciones en materiales los copolímeros de bloque (BCP) son precursores interesantes de películas nanoporosas con porosidades bien definidas y ajustables. Los BCP con poliestireno (PS) como bloque mayoritario se utilizan predominantemente, pero se dificulta el uso de películas nanoporosas producidas a temperaturas elevadas. Zhou, Zhang e investigadores (2019) propusieron utilizar BCP con poli (estireno-alt-Nfenilmaleimida) (P(S-alt-NMI)) como el bloque mayoritario para desarrollar películas nanoporosas térmicamente estables considerando que este copolímero alternativo tiene una temperatura de transición vítrea mucho más alta que la PS. Sintetizaron BCP de poli (metacrilato de 2-dimetilaminoetilo) (PDMAEMA) y P (S-alt-NMI) (PDMAEMA-b-P (S-alt-NMI)) con cuatro proporciones de bloques diferentes mediante polimerización por adición, fragmentación y transferencia reversible (RAFT) (fig. 14).

Figura 14. Ruta de síntesis de PDMAEMA-b-P (S-alt-NMI) mediante polimerización RAFT.



Fuente: (Zhou, Zhang, Shen, & Wang, 2019).

Se investigaron los comportamientos de hinchamiento de estos BCP en varios disolventes, y encontraron que las nanoporosidades se generaron en las películas de BCP siguiendo el mecanismo de la generación de poros inducida por el hinchamiento selectivo cuando los disolventes individuales o pares de disolventes tienen una fuerte afinidad por PDMAEMA y una afinidad

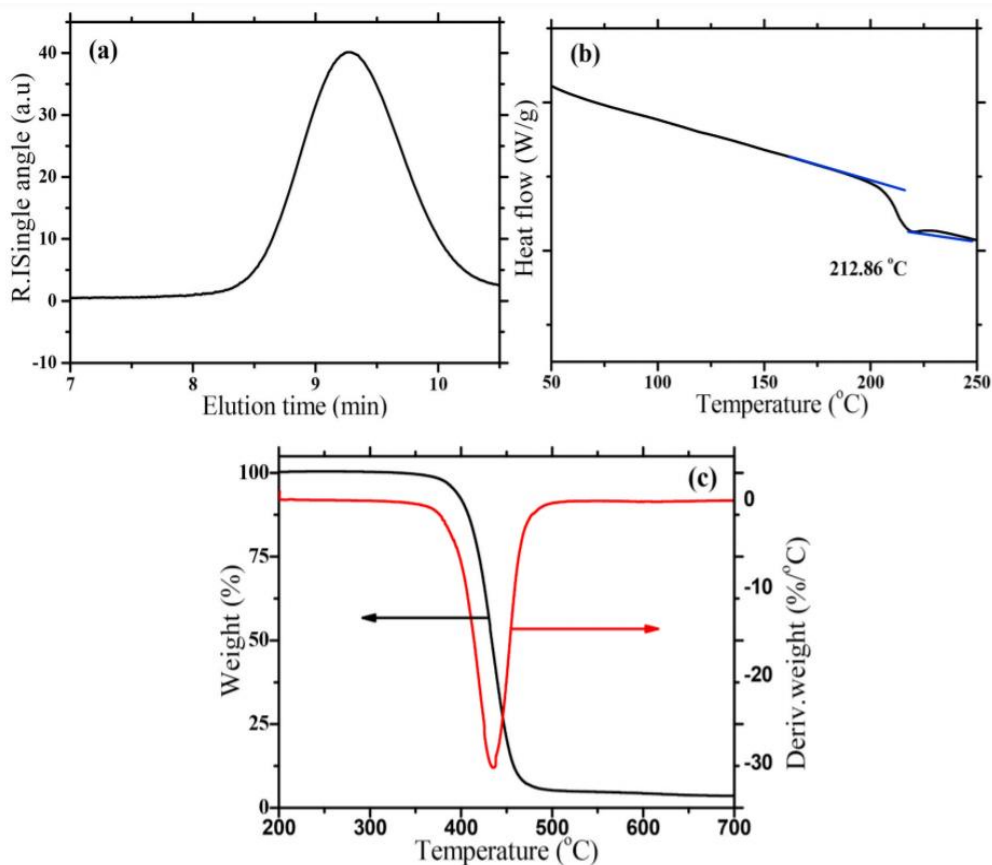
moderada por P (S-alt-NMI). Los tamaños de poros y las porosidades de las películas nanoporosas así producidas se pueden ajustar de forma flexible cambiando las composiciones de los BCP y las condiciones de hinchamiento. Debido a la excelente estabilidad térmica de los bloques P (S-alt-NMI), las películas nanoporosas de BCP exhibieron una excelente tolerancia térmica y se mantuvieron intactas a una temperatura tan alta como 158 °C, mientras que las BCP basadas en PS comenzaron a deformarse a la temperatura de 75 °C. Esta tolerancia térmica es muy deseada en muchas aplicaciones, por ejemplo, desinfección a alta temperatura con fines médicos.

Uno de los últimos estudios realizados en el año 2021, Yufei Liu, Siyuan Jiang, Wei Yan y entre otros (2021) propusieron mejorar la complejación en las interfaces y regular los comportamientos de transformación cristalina de los compuestos de poliamida 6 (PA6) con altas propiedades mecánicas y térmicas que son esenciales para las aplicaciones industriales de PA6. En este trabajo, se investigaron y discutieron sistemáticamente los efectos de la adición de p (N- (4-F-fenilmaleimida) -alt-estireno) (PFS) sobre la transformación cristalina, la termoestabilidad, la conductividad térmica y las propiedades mecánicas de PA6. Los resultados de la temperatura de deflexión térmica (HDT), el análisis mecánico dinámico (DMA) y las pruebas de conductividad térmica indicaron que PFS aumenta en gran medida la HDT, la temperatura de transición vítrea (T_g) y la conductividad térmica de PA6.

Como se muestra en la Fig. 15a, el peso molecular promedio en número y en peso (M_n y M_w) de PFS fue realizado por Cromatografía por permeación de gel (GPC) con valores de 19,2 K y 30,5 K, lo que indica que es un copolímero macromolecular. La temperatura de transición vítrea (T_g) de PFS medida por Calorimetría diferencial de barrido (DSC) obteniendo un valor de 212.86 °C, como se muestra en la figura 15b, lo que indica que PFS tiene una buena resistencia al calor. La excelente estabilidad térmica de PFS se confirma aún más utilizando el análisis termogravimétrico

(TGA) y térmico diferencial (DTG). Como se muestra en la Fig. 15c, la temperatura de degradación inicial ($T_{5\%}$) y la temperatura máxima de la tasa de degradación ($T_{5\%}$) son 390.5 y 435.4 °C, respectivamente, que son cercanas a las de PA6, lo que indica que PFS tiene una buena temperatura térmica. Estos resultados muestran que PFS es un copolímero macromolecular con una excelente resistencia al calor y estabilidad térmica. Por tanto, se puede utilizar como una fase potencialmente resistente al calor.

Figura 15. (a) GPC de PFS ($M_n = 19,2K$), (b) Temperatura de transición vítrea (T_g) de PFS por DSC, y (c) Espectros de TG y DTG de PFS.



Fuente: (Liu, y otros, 2021).

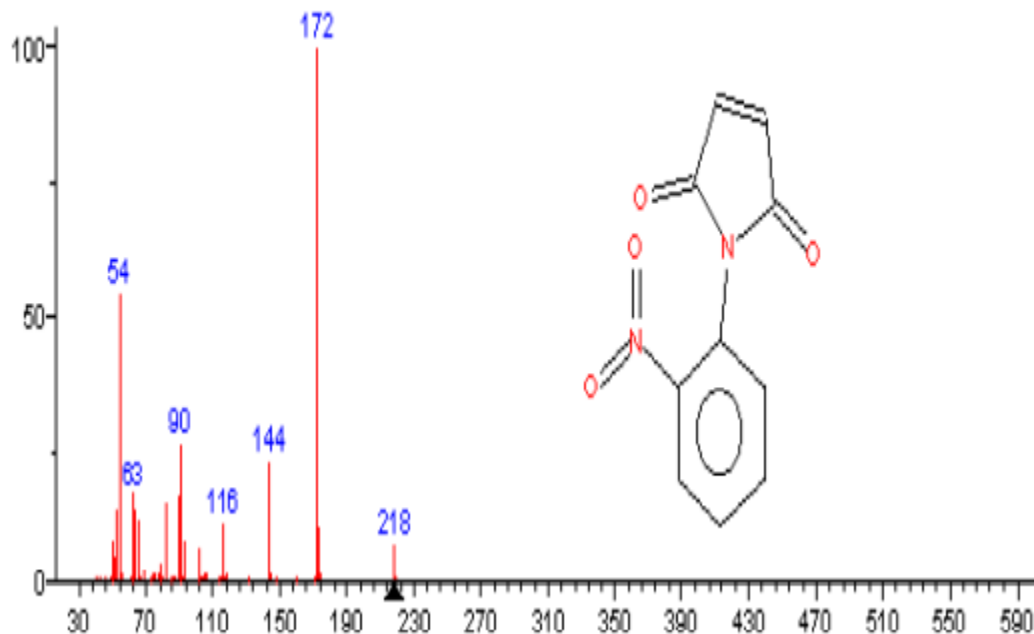
Los resultados de la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y la difracción de rayos X (XRD) muestran que PFS induce la transformación de PA6 de cristales γ a α mediante complejación interfacial. Este trabajo ofrece un enfoque sencillo para producir materiales con altas prestaciones térmicas y mecánicas que se pueden utilizar potencialmente en automóviles, electrónica y tecnologías relacionadas (Liu, y otros, 2021).

Las propiedades mecánicas y térmicas de los materiales son esenciales para las aplicaciones industriales es por esto por lo que se ha empleado la maleimida N-sustituida (como N-fenilmaleimida, PMI) para mejorar la resistencia de materiales de uso general como cloruro de polivinilo (PVC), poliestireno (PS), metacrilato de polimetilo (PMMA) entre otros polímeros.

Investigación teórica.

Las maleimidias son compuestos utilizados en el tratamiento del cáncer y otros fines sintéticos, en la protección de tejidos, plásticos y pinturas como potentes biocidas. En el año 2013 (Mora, Cortés, & Arrubla) plantearon una ruta de fragmentación para el sistema N-o-nitrofenilmaleimida en base a la carta espectral de masas y los patrones de ruptura de McLafferty, utilizando el método computacional semiempírico RM1 y el algoritmo de optimización de geometría de Fletcher-Reeves para el cálculo de la energía libre de Gibbs de cada mecanismo de fragmentación. En la figura 16, se observa el espectro de masas obtenido en metanol donde se puede observar el pico ion base a 172 m/z, y el pico ion molecular a 218 m/z, además de picos representativos a 144, 90 y 54 m/z.

Figura 16. Espectro de masas experimental de la *N*-*o*-nitrofenilmaleimida.

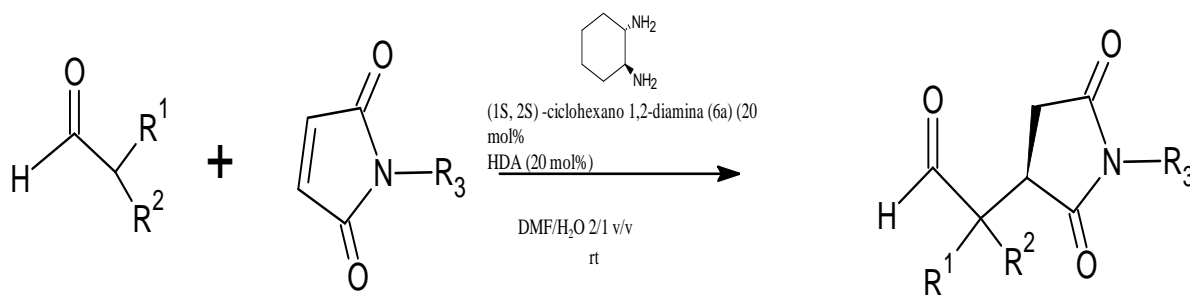


Fuente: (Mora, Cortés, & Arrubla, 2013)

Las maleimidias se han utilizado con éxito en diferentes transformaciones organocatalíticas asimétricas. Entre los compuestos que pueden prepararse mediante la funcionalización organocatalítica de maleimidias, las succinimidias son uno de los más importantes, porque se pueden transformar en otros compuestos interesantes como los ϵ -lactámicos, que son importantes en el tratamiento de la epilepsia, el VIH, las enfermedades neurodegenerativas y la depresión. En la investigación realizada por Avila, Chinchilla, Gomez y Najera (2013), se usaron 1,2-diaminas quirales simples y comercialmente disponibles como organocatalizadores para la adición conjugada enantioselectiva de aldehídos, incluyendo α , α -disustituido a maleimidias. La reacción se llevó a cabo en presencia de ácido hexanodioico como aditivo en disolventes acuosos a

temperatura ambiente. Empleando (1S, 2S) - y (1R, 2R) -ciclohexano 1,2-diamina como organocatalizadores, se obtuvieron los correspondientes aductos de Michael con nuevos estereocentros en rendimientos altos con enantioselectividades de hasta 92%, mientras que el uso de (1S, 2S) -1,2-difeniletano-1,2-diamina dio un resultado mucho más bajo. Se utilizaron cálculos teóricos para justificar el sentido observado de la estereoinducción.

Figura 17. Adición enantioselectiva de Michael de aldehídos a maleimidias organocatalizadas por 1,2-diamina.



Fuente: (Avila, Chinchilla, Gómez, & Najera, 2013).

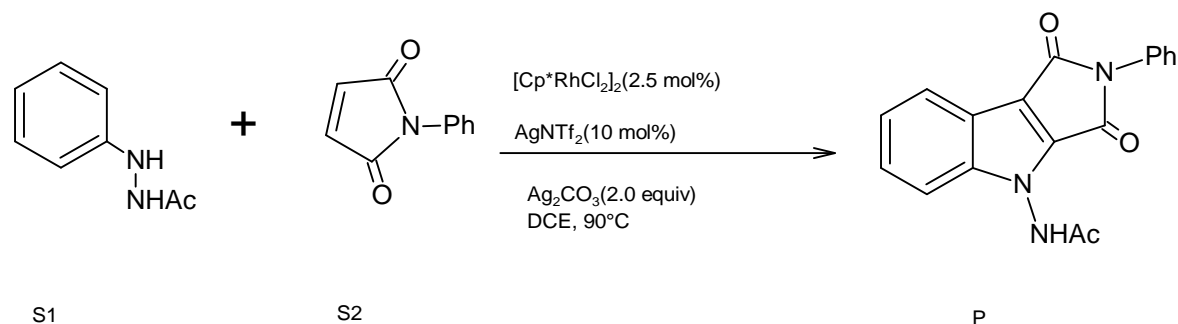
Por otra parte, la investigación teórica sobre las reacciones de la maleimida y sus derivados en la reticulación del polietileno por radiación UV se han realizado mediante la teoría funcional de la densidad. En estudios realizados por Wang (2019), proponen las maleimidias como candidatos potenciales para el diseño de materiales aislantes de cables de alimentación de Corriente continua de alta tensión (HVDC). Los resultados calculados mostraron que la maleimida y sus derivados pueden injertarse en la cadena de polietileno durante el proceso de radiación UV. Además, los

resultados calculados también mostraron que la barrera de energía de reacción del 1,8 bismaleimidotrietilén glicol injertado a polietileno es menor que la de la N-fenilmaleimida, y se puede usar 1,8 bismaleimidotrietilén glicol como agente reticulante. La bismaleimida injertada en polietileno también se puede utilizar como inhibidor de carga espacial. Se espera que este estudio para aditivos de función dual proporcione información confiable para el desarrollo del proceso de polietileno de reticulación por radiación UV y los cables de aislamiento de alto voltaje que superan los 500 kV en aplicaciones reales (Wang Y. , y otros, 2019).

Otro de los estudios realizados Por Li, Guizhi y Bi, Siwei en el año (2020) consisten en el mecanismo de la reacción oxidativa de anulación [3 + 2] de 2-acetil-1-fenilhidrazina (S₁) con N-fenilmaleimida (S₂) que conduce al pirrolo [3,4-*b*] indol tricíclico (P). La reacción de anulación oxidativa [3 + 2] de 2-acetil-1- fenilhidrazina (S₁) con N-fenilmaleimida (S₂) se logró en dicloroetano con [Cp*RhCl₂]₂ como precatalizador, AgNtf₂ como aditivo y Ag₂CO₃ como oxidante. Se demostró que una variedad de 2-acetil-1-fenilhidrazinas con maleimidias acceden a pirrolo [3,4-*b*] indol-1,3-dionas con rendimientos satisfactorios a excelentes.

En la figura 18, se observan el modelo detallado de la reacción catalítica descrita.

Figura 18. reacción oxidativa de anulación [3 + 2] de 2-acetil-1-fenilhidrazina (S₁) con N-fenilmaleimida (S₂) que conduce al pirrolo [3,4-*b*] indol tricíclico (P)



Fuente: (Li & Bi, 2020).

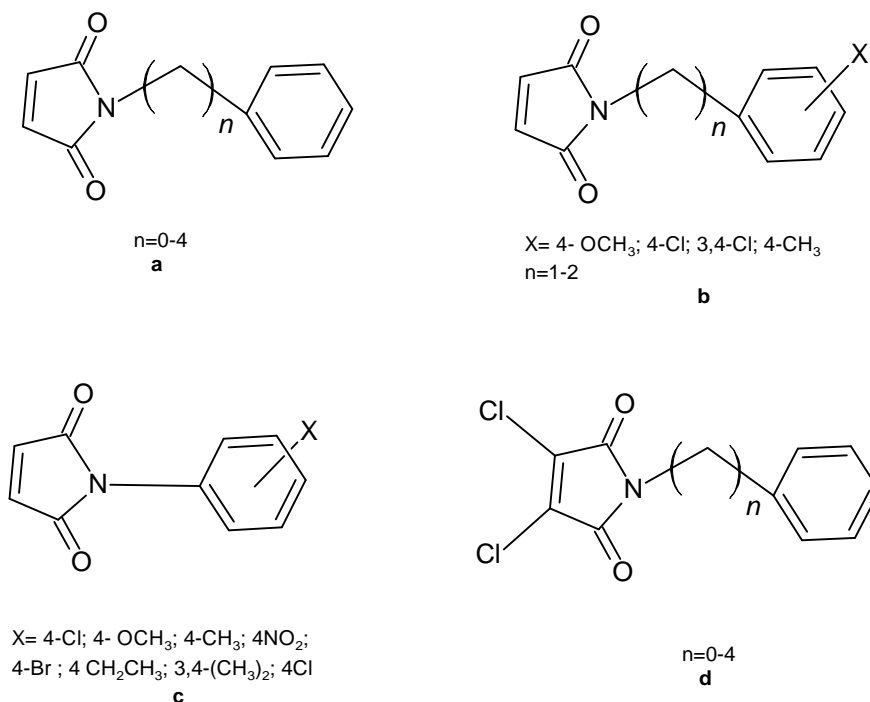
Por medio de cálculos de la teoría funcional de la densidad, se exploraron en detalle dos modos de acoplamiento C-N implicados en esta reacción de anulación. Se encontró que el grupo que contiene carbonilo unido al átomo de nitrógeno azano, como los grupos acetato y éster, eran vitales para el acoplamiento C-N. Este hallazgo también fue respaldado por otras observaciones experimentales de que el acoplamiento C-N funciona con el grupo que es un éster y no con el grupo que es un grupo metilo. Este estudio proporcionaría una mayor comprensión de tales reacciones a nivel molecular y sería beneficioso para el diseño de nuevas reacciones de anulación relevantes que involucren el acoplamiento C-N (Li & Bi, 2020).

Farmacología

Los efectos biológicos de las maleimidias y compuestos relacionados se han estudiado durante muchos años se destacan especialmente los efectos antifúngicos, antibacterianos e insecticidas de esta clase de compuestos. En un estudio realizado en el año 2003 (Cechinel, Campos, & Corrêa) se verificó que las maleimidias son más activas que las succinimidias en relación con la actividad antifúngica, lo que sugiere la importancia del doble enlace imídico en la acción biológica. Algunas N-alquilarilmaleimidias (Fig 19.a) mostraron actividad contra diferentes bacterias patógenas para el ser humano, frecuentemente encontradas en infecciones del tracto urinario o intestinal, como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, entre otras. También fueron activos contra varias levaduras y hongos miceliales, responsables de diferentes micosis en humanos, como *Microsporum canis*, *Candida albicans*, *Penicillium*, entre otros. Las N-alquilarilmaleimidias sustituidas (Fig 19.b) mostraron poca variación en sus actividades en comparación con compuesto no sustituido (Fig 19.a) que sugiere principalmente la interferencia de factores estéricos. También, se ensayaron N-arilmaleimidias (Fig 19.c) y N-alquilfenil-3,4-dicloromaleimidias (Fig 19.d) frente a diferentes microorganismos con el fin de evaluar sus actividades antifúngicas, destacando que algunos compuestos tenían un mayor efecto inhibitor que el ketoconazol, un antimicótico de amplio espectro utilizado en terapia. Los resultados obtenidos de este trabajo demostraron que la introducción de dos átomos de cloro en el doble enlace del anillo imídico no aumentaron significativamente la actividad antifúngica. Sin embargo, la distancia entre el anillo aromático y el anillo imida parecen ser un factor importante relacionado con la actividad antifúngica de estos compuestos. Estos compuestos fueron probados

contra diferentes hongos patógenos, demostrando que la actividad de los compuestos aumenta al aumentar la distancia entre el anillo imidial y el anillo aromático.

Figura 19. Estructura de *N*-alquilarilmaleimidias (a), *N*-alquilarilmaleimidias sustituidas (b), *N*-arilmaleimidias (c) y *N*-alquilfenil-3,4-dicloromaleimidias.



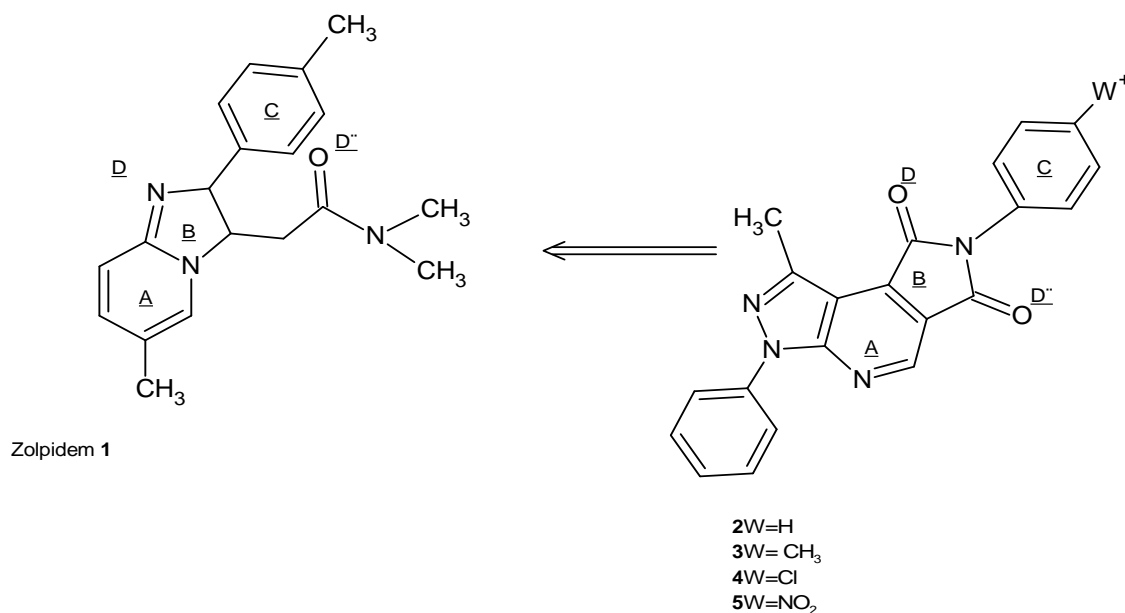
Fuente: (Cechinel, Campos, & Corrêa, Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura, 2003).

Otro tipo de estudios se han venido realizando para nuevas alternativas al tratamiento de los trastornos neurológicos como el trastorno de ansiedad, el fármaco empleado generalmente es el Zolpidem, un derivado de imidazo [1,2-a] piridina que actúa como receptor de benzodiazepinas

agonista, relacionado con la inhibición neuronal inducida por el ácido γ -aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central de los mamíferos (SNC).

Menegatti, Silva, Zapata y Raimundo (2006) describieron la síntesis y los perfiles farmacológicos de cuatro nuevos derivados de pirazolo [3,4- b] pirrolo [3,4-d] piridina, que se diseñaron estructuralmente utilizando el fármaco sedante y analgésico zolpidem como compuesto principal (figura 20).

Figura 20. *Concepto de diseño de los nuevos derivados de pirazolo [3,4-b] pirrolo [3,4-d] piridina heterotricíclicos 2–5.*

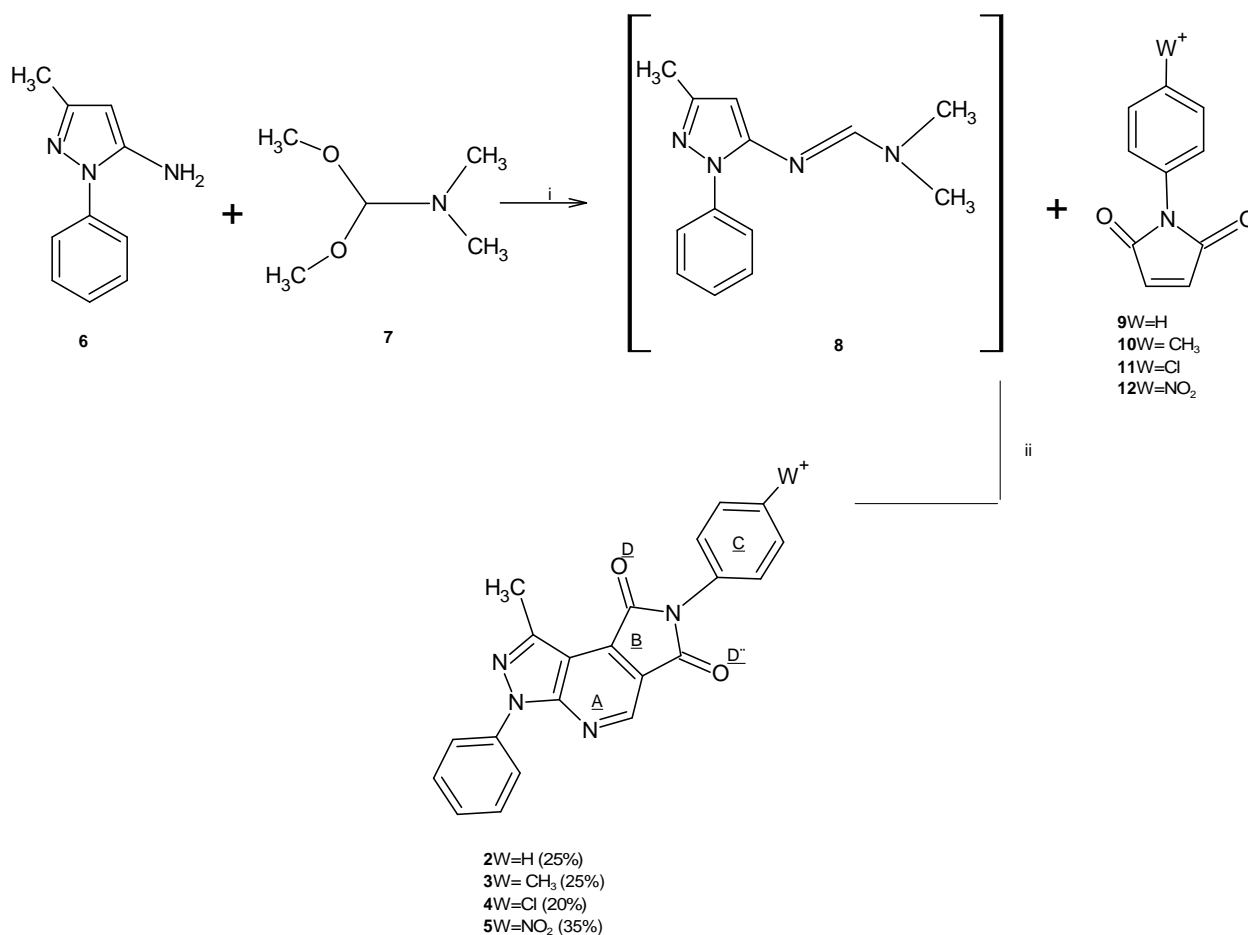


Fuente: (Menegatti, . Silva, Zapata, & Raimundo, 2006).

La ruta sintética planificada para lograr nuevos derivados heterotricíclicos **2-5** aprovechó el uso de la reacción de hetero Diels-Alder entre el intermedio 2-azabutadieno **8** y las N-fenilmaleimidias

sustituidas **9-12**, en ácido acético durante 48 h. El derivado de (E) -2-azabutadieno **8** se preparó cuantitativamente mediante la reacción de condensación entre el derivado de 1-fenil-3-metil-5-aminopirazol **6** y dimetilacetal de dimetilformamida **7**. Finalmente, el resto-eno representado por derivados de N-fenilmaleimida sustituidos **9-12** se preparó en 60- 75% de rendimiento explorando la sustitución nucleofílica del anhídrido maleico por los correspondientes derivados de anilina sustituida (figura 21).

Figura 21. Reactivos y condiciones: (i) 90 °C, 6 h; (ii) AcOH, 50 °C, 48 h.



Fuente: (Menegatti, . Silva, Zapata, & Raimundo, 2006).

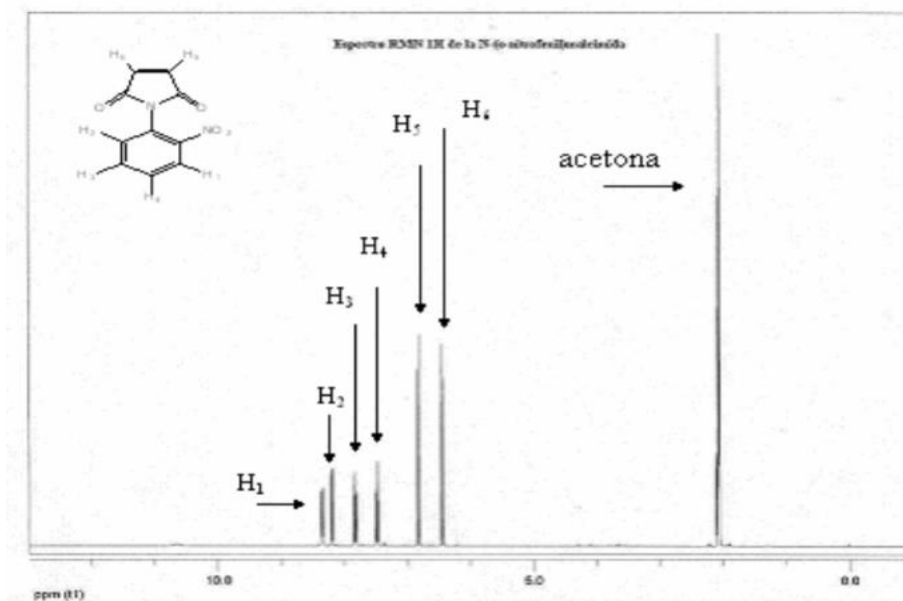
El sistema heterotricíclico presente en los compuestos diana 2-5 se construyó con buenos rendimientos, aprovechando una reacción regioselectiva hetero Diels-Alder del derivado clave de azabutadieno **7** y N-fenilmaleimidias funcionalizadas. Además, identificaron que 1-metil-7- (4-nitrofenil) -3-fenil-3,6,7,8-tetrahidropirazolo [3,4-b] pirrolo [3,4-d] piridina-6,8-diona derivado (LASSBio- 873, **5**) presentó no sólo la capacidad más potente para promover la sedación, que era similar a la inducida por el fármaco estándar de benzodiazepina midazolam, sino también un potente efecto antinociceptivo central.

En el año 2007 en búsqueda de la obtención de nuevos compuestos con aplicabilidad en fármacos y polímeros, se obtuvo la N-(*o*-nitrofenil)maleimida ($C_{10}H_6N_2O_4$) en un estudio realizado por Valencia, Cortes y Martínez (2007) la N-(*o*-nitrofenil)maleimida ($C_{10}H_6N_2O_4$) se sintetizó mediante la reacción entre el anhídrido maleico y la *o*-nitroanilina en agitación con éter dietílico por tres horas, obteniéndose un sólido de color amarillo. Desde el punto de vista sintético, la obtención de los isómeros para y meta N-(nitrofenil)maleimida es más sencillo que el isómero orto. Por esta razón, el interés de este estudio de sintetizar el sistema N-(*o*-nitrofenil)maleimida y caracterizarlo, apoyados del análisis espectroscópico.

Para verificar su estructura (N-(nitrofenil)maleimida) se realizó análisis espectroscópico de RMN 1H , ^{13}C y COSY. El resultado mostrado por los espectros de IR indica que la molécula está ciclada debido a la ausencia de las bandas características del grupo OH y NH a 3500 cm^{-1} . El espectro de Masas indica el peso molecular en el compuesto coincidiendo con el teórico del compuesto N-(*o*-nitrofenil)maleimida 218 g/mol. Este análisis demuestra que la molécula obtenida es la N-(*o*-nitrofenil)maleimida y que en el procedimiento experimental descrito se obtiene la molécula

ciclada con la primera reacción sin necesidad de realizar la deshidratación (Valencia, Cortes Hernández, & Martínez, 2007, pág. 541).

Figura 22. Espectro de RMN¹H para la N-(o-nitrofenil)maleimida.



Fuente: (Valencia, Cortes Hernández, & Martínez, 2007).

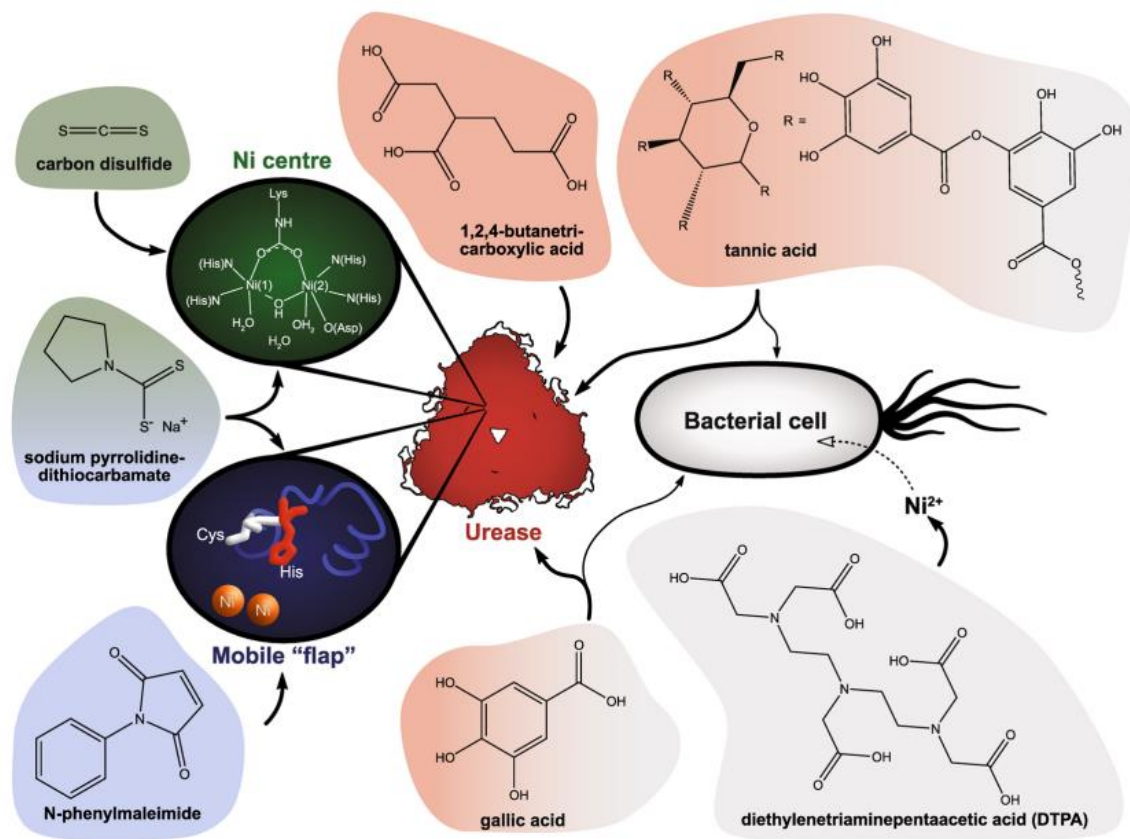
Dado que las arilmaleimidias son de mayor utilidad y baja toxicidad este estudio es el inicio de nuevo componentes donde se comienza con la síntesis del isómero orto poco común logrando la síntesis de N-(o-nitrofenil)maleimida para luego continuar estudiando sus aplicaciones en campos como materiales conductores, semiconductores y fármacos.

Existen gran variedad de investigaciones entre estas una realizada en el año 2020 (Svane, Sigurdarso, Finkenwirth, Eiting, & Karring), donde la enzima ureasa dependiente de níquel es responsable de la hidrólisis de la urea en amoníaco y dióxido de carbono. Varias bacterias producen ureasa (bacterias ureolíticas) y están asociadas con diversas enfermedades infecciosas y emisiones

de amoníaco de la agricultura. En este estudio se presenta la primera comparación completa de la inhibición de la actividad ureasa por compuestos analizados en las mismas condiciones. Se seleccionaron 71 compuestos disponibles comercialmente por sus propiedades antiureolíticas contra la bacteria ureolítica *Klebsiella pneumoniae*. De los compuestos probados, 30 mostraron más del 25% de inhibición de la actividad ureolítica de *Klebsiella pneumoniae*.

En este estudio se identificaron siete compuestos de los que no se había informado previamente que tuvieran actividad anti-ureolítica. Los compuestos se muestran en la figura 23 y están codificados por colores según sus presuntos objetivos de acción. Se cree que los compuestos en gris afectan la actividad ureolítica de las bacterias, por ejemplo, secuestrando Ni^{2+} o interactúan con la membrana. Los compuestos en rojo parecen afectar directamente a la ureasa, pero se desconoce el mecanismo. Los compuestos en verde y azul probablemente inhiben la ureasa al unirse al centro de Ni o al "fap" móvil, respectivamente. Los compuestos con varios colores parecen afectar a la ureasa / ureólisis de varias formas. Se encontró que el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) tiene actividad anti-ureolítica solo contra bacterias ureolíticas (*K.pneumoniae*), ácido 1,2,4-butanotricarboxílico, disulfuro de carbono, N-fenilmaleimida y pirrolidinaditiocarbamato de sodio que solo muestran actividad anti-ureolítica contra ureasa pura de *Canavalia ensiformis* (JBU). El ácido tánico y el ácido gálico tuvieron predominantemente actividad anti-ureolítica contra la ureasa libre de células, pero también redujeron la ureólisis de bacterias.

Figura 23. Estructuras de nuevos compuestos anti-ureolíticos y sus presuntos objetivos de acción.



Fuente: (Svane, Sigurdarso, Finkenwirth, Eitinger, & Karring, 2020).

Continúan los desafíos asociados con las bacterias ureolíticas que alimentan investigaciones continuas de estrategias para el control de la actividad ureolítica de microorganismos, siendo la inhibición de la ureasa parte del tratamiento médico de las infecciones por bacterias ureolíticas.

Comparación de las aplicaciones teóricas y experimentales de los derivados de N-fenilmaleimidias

La recopilación de la información con respecto a N-fenilmaleimidias arrojo diferentes aplicaciones de tipo farmacológica, estudios teóricos y polimerización, principalmente. Por lo anterior, se desarrolló un documento de consulta que especifica por cada una de las aplicaciones; el Título, Autores, País, Año, Base de datos de dónde se obtuvo el artículo y Resumen, lo que permitirá conocer los antecedentes y generar proyecciones de investigaciones de los derivados de N-fenilmaleimidias (Anexo A).

En la figura 24, se muestra la organización de la información, separada por los tipos de aplicaciones. El documento cuenta con más de 100 artículos organizados cronológicamente y el documento de consulta es un Excel de anexo.

Figura 24. Documento de consulta sobre las aplicaciones experimentales y teóricas de los derivados de N-fenilmaleimidias.

| J | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N |
|---|----|---|---|----------------|------|----------------|--------------|-------------------|----------------|---|---------------|---|--|---|
| 1 | | | | | | | | | | | Clasificación | | | |
| 2 | # | Título | Autores | País | Año | Base de datos | Farmacología | Estudios teóricos | Polimerización | | | | Resumen | |
| 3 | 33 | Substituent-controlled C-N coupling involved in Rh(II)-catalyzed oxidative [2+2] annulation of 2-acetyl-2-arylmethylamines with maleimides: A DFT study | Guihui Li, Siwei Bi | China | 2020 | science direct | | x | | | | | El mecanismo de la reacción oxidativa de anulación [3 + 2] de 2-acetil-3-fenilhidrazina (S1) con N-fenilmaleimida (S2) que conduce al pirrolo [3,4-b] indol trídrico (P) se dilucidó detalladamente con la ayuda de los cálculos de la teoría funcional de la densidad. Se exploraron en detalle dos modos de acoplamiento C-N implicados en esta reacción de anulación. Se encontró que el grupo que contiene carbonilo unido al átomo de nitrógeno azeo, como los grupos acetato y ester, era vital para el acoplamiento C-N. Este hallazgo también fue respaldado por otras observaciones experimentales de que el acoplamiento C-N funciona con el grupo que es un éster y no con el grupo que es un grupo metilo. Anticipamos que este estudio proporcionará una mayor comprensión de tales reacciones a nivel molecular y será beneficioso para el diseño de nuevas reacciones de anulación relevantes que involucran el acoplamiento C-N. | |
| 4 | 34 | Theoretical study on the grafting reaction of maleimide and its derivatives to polyethylene in the UV radiation cross-linking process | Yang Wang & Hui Zhang & Hong Zhao & Ting An & Xia Du & Yang Lu, & Zhiguo Chen | China | 2019 | Springer | | x | | | | | La investigación teórica sobre las reacciones de la maleimida y sus derivados en la reticulación del polietileno por radiación UV se realizó mediante la teoría funcional de la densidad. La información de superficie de energía potencial de reacción de 22 canales de reacción se determinó en el nivel B3LYP/6-311+G(d,p). Se obtienen los huecos/brechas de energía de orbitales moleculares ocupados más altos, los potenciales de ionización y las afinidades electrónicas de los orbitales moleculares más bajos desocupados de la maleimida y sus derivados. Los resultados calculados muestran que la maleimida y sus derivados pueden injertarse en la cadena de polietileno durante el proceso de radiación UV. Además, los resultados calculados también muestran que la barrera de energía de reacción del 1,8-bis(maleimidodietilén) glicol injertado a polietileno es menor que la de la N-fenilmaleimida, y se puede usar 1,8-bis(maleimidodietilén) glicol como agente reticulante. La bis(maleimida) injertada en polietileno también se puede utilizar como inhibidor de carga espacial. Se espera que este estudio para aditivos de función dual proporcione información confiable para el desarrollo del proceso de polietileno de reticulación por radiación UV y los cables de aislamiento. | |
| 5 | 35 | Diphosphine-bridged digold(I) compounds: Structural and computational studies on the auriphilic interaction in Au ₂ (μ ₂ -bpcd) and Au ₂ (μ ₂ -bmi) | Rogers Nyamwehura, Li Yang, Wasim N. Besterov, Michael G. Richmond | Estados Unidos | 2017 | elsevier | | x | | | | | La reacción de AuCl (img) con los donantes de etilofina 4,5-bis (difenilfosfina)-4-ciclopenteno-1,5-diona (bpcd) y 2,3-bis (difenilfosfina)-N-fenilmaleimida (bmi) en un 2 : 1 la estequiometría proporciona los complejos de digold (I) con puentes de etilofina Au ₂ (bpcd) (1) y Au ₂ (bmi) (2), respectivamente. 1 y 2 han sido aislados y caracterizados en solución por espectroscopia IR y RMN (1H y 31P), y las estructuras en estado sólido establecidas por cristalografía de rayos X. Los átomos X-Au-X (X = Cl, P) en ambos dímeros de Au ₂ exhiben una interacción de tipo torpe (seccional) basada en un ángulo de torsión de 54 para 1 (X = Cl) y 70 para 2 (X = Cl). El ángulo medio de los dos moléculas independientes). Cada producto de Au ₂ muestra una interacción aurófila débil basada en una distancia intermetal-Au-Au del orden de 2.9 Å. La unión en 1 y 2 se ha investigado mediante cálculos de estructura electrónica y se ha determinado la composición de los estados HOMOs y LUMOs en el caso de 2. Se ha calculado la superficie de energía potencial para la interconversión de 2 a una conformación escalonada alternativa, y esta transformación tiene lugar a través de una estructura de transición eclipsada. Se discute la preferencia por una estructura que contiene una | |
| 6 | 36 | Mechanisms and stereoselectivities of phosphine | | | | | | | | | | | Con la ayuda de cálculos de la teoría funcional de la densidad (DFT), hemos estudiado los mecanismos y las estereoselectividades en la reacción intermolecular Rabut-Curtier catalizada por PPh ₃ de N-fenilmaleimida (R1) y acilato de 2-benziloil (R2). Se investigaron varias vías de reacción en ausencia y presencia de ácido benzoico (PhCO ₂ H). Al comparar las barreras de reacción generadas basadas en el mecanismo A (en ausencia de PhCO ₂ H) y el mecanismo B (en presencia de PhCO ₂ H), pudimos comprender el papel crítico de PhCO ₂ H. El mecanismo preferido (mecanismo B) inicia la adición nucleofílica conjugada de PPh ₃ a R1 para formar un intermedio bipolar B1 (primer paso). | |

Conclusiones

- Se logro el análisis de la información de las aplicaciones de los derivados de N-fenilmaleimidias a nivel experimental y teórico para proyecciones en investigación científica actual, clasificando la información en avances de farmacología, estudios teóricos y polimerización. La comparación entre las diferentes aplicaciones de farmacología, estudios teóricos y polimerización permitió evidenciar que al realizar la búsqueda sistemática de derivados de N-fenilmaleimidias en las diferentes bases de datos se encontraron más de 2000 resultados, elaborando un documento de consulta de más de 100 artículos científicos que permitirá conocer los antecedentes y generar proyecciones para futuras investigaciones.
- Se han realizado diversos estudios sobre la adición de derivados de N-fenilmaleimida en diferentes reacciones de polimerización con el fin de mejorar las propiedades mecánicas, la termoestabilidad y la conductividad térmica de polímeros como cloruro de polivinilo (PVC), poliestireno (PS), metacrilato de polimetilo (PMMA) entre otros polímeros que son esenciales para las aplicaciones industriales. Esto se da gracias que la N-fenilmaleimida, tiene una estructura de tipo etilénico disustituido en 1,2 con un anillo plano de cinco miembros que dificulta completamente la rotación de los residuos de imida alrededor de la cadena principal de las macromoléculas y conduce a polímeros con una gran rigidez estructural para dar una alta resistencia al calor.

- Con respecto a la aplicación de las N-fenilmaleimidias en farmacología se ha investigado y realizado diversas síntesis para la obtención de nuevos compuestos con aplicabilidad en fármacos para el tratamiento de infecciones y del cáncer. Las maleimidias se destaca en virtud de su accesibilidad sintética, excelente reactividad y viabilidad. La segunda generación de conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) clínicamente aprobados y gran parte de la línea actual de ADC en ensayos clínicos contienen el enlace maleimida. Por lo que los estudios recientes se enfocan en el diseño de nuevas generaciones de maleimidias para abordar las deficiencias de las maleimidias clásicas.

Recomendaciones

- Para estudios posteriores, se recomienda investigar avances de aplicaciones teóricas y experimentales de los derivados de N-fenilmaleimidias en otras líneas con mayor énfasis como materiales y aplicaciones en pro del medio ambiente. Hoy en día hemos venido cambiando la fuente de iluminación tradicional por la iluminación semiconductor con diodo emisor de luz (LED) que tiene las ventajas de una alta eficiencia luminosa, una larga vida útil y un bajo consumo de energía. En la actualidad, el método principal para generar luz blanca a partir de LED es utilizar LED azul para excitar el fósforo amarillo. Sin embargo, este método siempre provoca que la luz blanca tenga un índice de reproducción cromática (CRI) más bajo, debido a la estrecha banda de emisión. Y el LED blanco basado en chip de luz azul es perjudicial para la salud humana.

Las investigaciones en el (2021), se han basado en la síntesis de polímeros ramificados; (HPF-PM y SPF-PM), con diferentes estructuras de topología (hiperramificados y en forma de estrella) empleando fenilmaleimida (PM) como unidad central y oligómero de fluoreno (OF) como unidades ramificadas. La emisión blanca de las películas compuestas se puede ajustar cambiando la cantidad de carga de copolímero e introduciendo un núcleo de arilmaleimida emisor de verde. Lo anterior aporta una nueva idea para la obtención de LED blancos de alto rendimiento y hace parte de los estudios promisorios en el futuro.

Referencias Bibliográficas

- Abae, M., Mohammadi, M., Mojtahedi, M., & Halvagar, M. (2016). Synthesis and Diels–Alder reactions of novel styrylcyclohexenol dienes: a general pathway for the synthesis of tricyclic lactone and octahydronaphthalene systems. *Tetrahedron Letters*, *57*, 4094–4097.
- Abdel, A., & Nouh, S. (2002). Stabilization of poly(vinyl chloride) against laser radiation with ethyl-N-phenylmaleimide-4-carboxylate. *Polymer Degradation and Stability*, *76*, 419–423.
- Ander, E. (2017). *Aprender a investigar: nociones básicas de investigación*. Argentina: Editorial Brujas. Obtenido de <https://ebookcentral-proquest-com.bibliotecavirtual.unad.edu.co>
- Avila, A., Chinchilla, R., Gómez, E., & Najera, C. (2013). Enantioselective Michael addition of aldehydes to maleimides organocatalysed by chiral 1,2-diamines: an experimental and theoretical study. *Tetrahedron: Asymmetry*, *24*, 1531-1535.
- Cai, P., Shi, F., Wang, Y., Li, X., & Yu, Z. (2013). Homopyrrole and homofuran as masked 1,5-dipoles in metal-free (5p2) cycloadditions with dienophiles: a DFT study. *Tetrahedron*, *69*, 7854-7860.
- Carrero, Y. (2019). *Estudio teorico de las propiedades en medio solvente de derivados de N-fenilmaleimidias*. Bucaramanga: UNAD.
- Cechinel, V., Campos, F. d., Corrêa, R., Yunes, R., & Nunes, R. (2003). Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. *Química Nova*, *26*, 230-241.
- Cechinel, V., Campos, F., & Corrêa, R. (2003). Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. *Quim. Nova*, *26*, 230-241.
- Cortes, F., & Castro, M. (2016). Effects of the charge on the structural, electronic and reactivity properties of 43 substituted N–Phenylmaleimides. A DFT study. *Journal of Molecular Structure*, *1125*, 79-92.
- Du, M., Weng, Z., Guo, S., & Huang, Z. P. (2000). Control and optimization for vinyl chloride/N-phenylmaleimide copolymer composition. *European Polymer Journal*, *36*, 1455-1462.
- Faul, M., Winneroski, L., & Krumrich, C. (1999). A new one step synthesis of maleimides by condensation of glyoxylate esters with acetamides. *Tetrahedron letters*, *40*, 1109-1112.
- Forgacsova, A., Galba, J., Mojziso, J., Mikus, P., Piestansky, J., & Kovac, A. (2019). Ultra-high performance hydrophilic interaction liquid chromatography – triple quadrupole tandem mass spectrometry method for determination of cysteine, homocysteine,

- cysteinyl-glycine and glutathione in rat plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 164, 442-451.
- Gelves, C., & Smith, Y. (2019). *Estudio teórico de las propiedades en medio solvente de derivados de N-fenilmaleimidias*. Universidad Nacional Abierta y a Distancia UNAD.
- Hargreaves, M., Pritchard, J., & H, D. (1970). Cyclic carboxylic monoimides. *Chem. Rev*, 70, 439-469.
- Howell, B. A., & Zhang, J. (2006). Thermal degradation of vinylidene chloride/vinyl chloride copolymers in the presence of N-substituted maleimides. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 83, 83-86.
- Howell, B. A., & Zhang, J. (2006). Thermal degradation of vinylidene chloride/vinyl chloride copolymers in the presence of N-substituted maleimides. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 83, 83-86.
- Howell, B., & Zhang, J. (2006). Thermal degradation of vinylidene chloride/vinyl chloride copolymers in the presence of N-substituted maleimides. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 83, 83-86.
- Huang, J., Zhou, X., Lamprou, A., Maya, F., Svec, F., & Turner, S. (2015). Nanoporous polymers from cross-linked polymer precursors via tert-butyl group deprotection and their carbon dioxide capture properties. *Chemistry of Materials*, 27, 7388-7394.
- Li, G., & Bi, S. (2020). Substituent-controlled C-N coupling involved in Rh(III)-catalyzed oxidative [3 + 2] annulation of 2-acetyl-1-arylhydrazines with maleimides: A DFT study. *Journal of Organometallic Chemistry*, 927, 1-7.
- Li, Q., Zhou, J., Lin, L., Zhao, H., Miao, L., & Pan, Y. (2019). Porphyromonas gingivalis degrades integrin $\beta 1$ and induces AIF-mediated apoptosis of epithelial cells. *Infectious Diseases*, 51, 793-801.
- Li, Y., Lee, M., Wang, F., Yang, C., Chu, P., Yau, S., & Pan, J. (2012). Electrochemical performance and safety features of high-safety lithium ion battery using novel branched additive for internal short protection. *Applied Surface Science*, 261, 306-311.
- Li, Y., Liu, T., Zhang, H., Du, Z., & Chen, C. (2017). Mechanisms and stereoselectivities of phosphine-catalyzed reductive-coupling reaction between N-phenylmaleimide and 2-benzoyl acrylate: A computational investigation. *Molecular Catalysis*, 432, 292-298.
- Liu, Y., Jiang, S., Yan, W., Qin, J., He, M., Qin, S., & Yu, J. (2021). Enhanced mechanical and thermal properties of polyamide 6/p (N-(4-F-phenylmaleimide)-alt-styrene) composites based on interfacial complexation inducing crystal transformation. *Polymer*, 214, 1-12.
- Long, Y., Jiang, W. W., & Wang, Q. (2019). Grafted copolymerization of N-phenylmaleimide and styrene in porous polyvinyl chloride particles suspended in aqueous solution. *DESIGNED MONOMERS AND POLYMERS*, 1, 66-78.

- Manley, C., Terre'Blanche, G., Castagnoli, N., & Bergh, J. (2009). Inhibition of monoamine oxidase B by N-methyl-2-phenylmaleimides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *17*, 3104-3110.
- Matuszak, N., Hamtiaux, L., Baldeyroux, B., Muccioli, G., Poupaert, J., Lansiaux, A., & Lambert, D. (2012). Dual inhibition of MAGL and type II topoisomerase by N-phenylmaleimides as a potential strategy to reduce neuroblastoma cell growth. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *45*, 263-271.
- Menegatti, R., . Silva, G., Zapata, G., & Raimundo, J. (2006). Design, synthesis, and pharmacological evaluation of new neuroactive pyrazolo[3,4-b]pyrrolo[3,4-d]pyridine derivatives with in vivo hypnotic and analgesic profile. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *14*, 632-640.
- Miller, C., Hoyle, C., & Valente, E. (2000). N-Arylmaleimide derivatives. *Journal of Chemical Crystallography*, *30*, 563-571.
- Mora, W., Cortés, H., & Arrubla, R. (2013). Determinación de la ruta de fragmentación del sistema N-o-nitrofenilmaleimida por métodos computacionales. *Scientia et Technica*, *18*, 356-362.
- Moreno, R., Tenorio, J., Ellena, J., Simone, C., & Ribeiro, L. (2011). 4-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol- 1-yl)benzoic acid: X-ray and DFTcalculated structure. *Acta Crystallographica Section C*, *67*, 67-70.
- Muss, U., Hose, C., & Yao, W. (2010). Development of antiproliferative phenylmaleimides that activate the unfolded protein response. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *18*, 4535-4541.
- Nishimori, K., & Ouchi, M. (2020). Design of a maleimide monomer to achieve precise sequence control and functionalization for an alternating copolymer with vinylphenol. *Polymer Journal*, *52*, 1-13.
- Noland, W., Kumar, H., Reddi, Y., & Cramer, C. (2020). Diels–Alder/Ene Reactivities of 2-(1'-Cycloalkenyl)thiophenes and 2-(1'-Cycloalkenyl)benzo[b]thiophenes with N-Phenylmaleimides: Role of Cycloalkene Ring Size on Benzothiophene and Dibenzothiophene Product Distributions. *The journal of organic chemistry*, *85*, 5265-5287.
- Noldin, V. F., Vigil, S., De Liz, R., Cechinel-Filho, V., Fröde, T., & Creczynski-Pasa, T. (2011). N-phenylmaleimide derivatives as mimetic agents of the pro-inflammatory process: Myeloperoxidase activation. *Pharmacological Reports*, *63*, 772-780.
- Noldin, V. F., Vigil, S., De Liz, R., Cechinel-Filho, V., Fröde, T., & Creczynski-Pasa, T. (2011). N-phenylmaleimide derivatives as mimetic agents of the pro-inflammatory process: Myeloperoxidase activation. *Pharmacological Reports*, *63*, 772-780.

- Omayu, A., & Matsumoto, A. (2008). Thermal Properties of N-Phenylmaleimide-Isobutene Alternating Copolymers Containing Polar Groups to Form Intermolecular and Intramolecular Hydrogen Bonding. *The Society of Polymer Science*, 40, 736-742.
- Parker, S. (2006). Espectroscopía vibratoria de N-fenilmaleimida. *Spectrochimica Acta Parte A: Espectroscopía Molecular y Biomolecular*, 63, 544-549.
- Patil, N., Deshmukh, G., Patil, S., Bholay, A., & Gaikwad, N. (2014). Síntesis y evaluación biológica de nuevos derivados de N-aril maleimida clubbed con α -hidroxifosfonatos. *Revista europea de química medicinal*, 25, 490-497.
- Pizarro, G., Marambio, O., Jeria-Orell, M., Sánchez, J., & Oyarzún, D. (2018). Nanocomposites based on self-assembly poly(hydroxypropyl methacrylate)-block-poly(N-phenylmaleimide) and Fe₃O₄-NPs. thermal stability, morphological characterization and optical properties. *Chemical Physics Letters*, 693, 183-187.
- Pizarro, G., Marambio, O., Orell, M., Oyarzún, D., & Geckeler, k. (2016). Size, morphology and optical properties of ZnO nanoparticles prepared under the influence of honeycomb-porous poly[(2-hydroxyethylmethacrylate)m-block-poly(N-phenyl maleimide)n] copolymer films. *Materials and Design*, 693, 513-521.
- Ravasco, J., Faustino, H., Trindade, A., & Gois, P. (2019). Bioconjugation with Maleimides: A Useful Tool for Chemical Biology. *Chemistry a European journal review*, 25, 43-59.
- Rosolen, D., Kretzer, I., Winter, E., Noldin, V., R. d., Filippin-Monteiro, F., & Creczynski-Pasa, T. (2016). N-phenylmaleimides affect adipogenesis and present antitumor activity through reduction of FASN expression. *Chemico-Biological Interactions*, 258, 10-20.
- Shanmugam, K., Parent, J., & Whitney, R. (2012). C-H bond addition and copolymerization reactions of N-arylmaleimides: Fundamentals of coagent-assisted polymer cross-linking. *European Polymer Journal*, 48, 841-849.
- Shanmugam, K., Parent, J., & Whitney, R. (2012). C-H bond addition and copolymerization reactions of N-arylmaleimides: Fundamentals of coagent-assisted polymer cross-linking. *European Polymer Journal*, 48, 841-849.
- Shibata, M., Tetramoto, N., Imada, A., Neda, M., & Sugimoto, S. (2013). Bio-based thermosetting bismaleimide resins using eugenol, bieugenol and eugenol novolac. *Reactive & Functional Polymers*, 73, 1086-1095.
- Sortino, M., Filho, V., Correa, R., & Zacchino, S. (2008). N-Phenyl and N-phenylalkyl-maleimides acting against *Candida* spp.: Time-to-kill, stability interaction with maleamic acids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 560-568.
- Stirn, Z., Rucigaj, A., & Krajnc, M. (2016). Characterization and kinetic study of Diels-Alder reaction: Detailed study on N-phenylmaleimide and furan based benzoxazine with potential self-healing application. *eXPRESS Polymer Letters*, 10, 537-547.

- Svane, S., Sigurdarso, J., Finkenwirth, F., Eitinger, T., & Karring, H. (2020). Inhibition of urease activity by different compounds provides insight into the modulation and association of bacterial nickel import and ureolysis. *scientific reports*, *10*, 1-14.
- Tsypysheva, I., Borisevich, S., Lobov, A., Kovalskaya, A., & Shamukaev, V. (2015). Inversion of diastereoselectivity under high pressure conditions. *Tetrahedron: Asymmetry*, *26*, 732-737.
- Tsypysheva, I., Lobov, A., Kovalskaya, A., & Vinogradova, V. (2013). Inversion of diastereoselectivity under high pressure conditions. *Tetrahedron: Asymmetry*, *26*, 1318-1323.
- Valencia, H., Cortes Hernández, H., & Martínez, Y. P. (2007). Síntesis y caracterización del sistema N-(o-nitrofenil)maleimida. *Scientia et Technica*, *2*, 541-544.
- Valencia, H., Sandoval, J. J., & Duran, M. (2007). Synthesis and Structural Determination of N-(3-carboxyphenyl)maleimide. *Scientia et Technica*, *2*, 507-512.
- Wang, S., Yao, H., Wu, D., Lin, Z., & Ling, Q. (2021). Highly efficient white emission from UV-driven hybrid LEDs through down-conversion of arylmaleimide-based branched polymers. *Journal of Luminescence*, *230*, 1-9.
- Wang, Y., Zhang, H., & Zhao, H. (2019). Theoretical study on the grafting reaction of maleimide and its derivatives to polyethylene in the UV radiation cross-linking process. *Struct Chem*, *30*, 1033-1039.
- Wang, Y., Zhang, H., Zhao, H., An, T., Du, X., Lu, Y., & Chen, Z. (2019). Theoretical study on the grafting reaction of maleimide and its derivatives to polyethylene in the UV radiation cross-linking process. *Structural Chemistry*, *30*, 1033-1039.
- Wang, S., Yao, H., & Wu, D. (2021). Highly efficient white emission from UV-driven hybrid LEDs through down-conversion of arylmaleimide-based branched polymers. *Journal of Luminescence*, *230*, 1-9.
- Ying, L., Shu, L., Hui, L., & Keh, H. (2006). Selective reactivity of aromatic amines toward 5-maleimidoisophthalic acid for preparation of polyamides bearing N-phenylmaleimide moieties. *Reactive & Functional Polymers*, *66*, 924-930.
- Yong, X., & Deng, J. (2016). Biomass trans-anethole-based heat-resistant copolymer microspheres: Preparation and thermostability. *Materials Today Communications*, *9*, 60-66.
- Yunes, J., Cardoso, A., & Yunes, R. (2014). Efectos antiproliferativos de una serie de imidas cíclicas en células endoteliales primarias y una línea celular de leucemia. *Zeitschrift für Naturforschung C*, *15*, 675-680.
- Zhou, J., Zhang, C., Shen, C., & Wang, Y. (2019). Synthesis of poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate)-block- poly(styrene-alt-N-phenylmaleimide) and its thermo-tolerant nanoporous films prepared. *Polymer*, *164*, 126-133.

Anexos

Anexo A. Documento de consulta de sobre las aplicaciones experimentales y teóricas de los derivados de N-fenilmaleimidas.