

СИНТЕЗ И ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МАЛЕИМИДА И ЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

© Я. М. Нагиев^{1*}, Э. Г. Мамедбейли²

¹Институт катализа и неорганической химии
Азербайджан, г. Баку AZ 1143, пр. Джавида, 113.

Институт нефтехимических процессов им. акад. Ю. Г. Мамедалиева
Министерства Науки и Образования Азербайджана
Азербайджан, AZ1025 г. Баку, пр. Ходжалы 30.

*Email: eldar_mamedbeyli@mail.ru

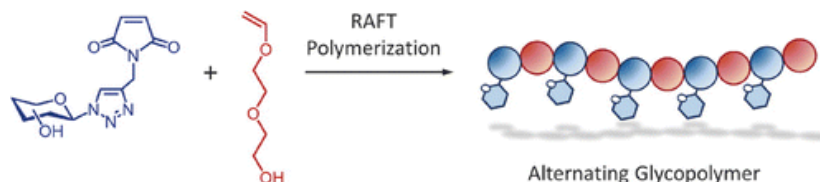
Малеимид представляет собой химическое соединение с формулой $H_2C_2(CO)_2NH$. Это ненасыщенный циклический имид, имеющий важное значение в органическом синтезе и биоконъюгировании (модифицировании биологических объектов. Под малеимидами также подразумевают класс органических соединений, образующихся из незамещенной молекулы малеимида посредством замещения атома водорода (N-H) на алкильный или арильный радикал (N-R). В роли заместителя R может также выступать молекулярное соединение (к примеру, биотин), флуоресцентный краситель, олигосахарид, нуклеиновая кислота, реакционная химическая группа (для проведения последующей химической реакции), синтетический полимер (к примеру, полиэтиленгликоль) или молекула белка.

Малеимиды и их производные образуются при реакции малеинового ангидрида с аминами с последующей дегидратацией образующегося на первом этапе нециклического амида. Наиболее важным химическим свойством малеимидов является их исключительная реакционная способность в реакции сопряженного присоединения по Михаэлю и реакции Дильса – Альдера. 'Бисмалеимидами' называют класс соединений, содержащий два малеимидовых остатка, ковалентно соединенных между собой. В случае, если остаток малеимида соединен с другой реактивной группой (например, активированным эфиром кислоты), полученные соединения называются гетеробифункциональными реагентами на основе малеимида и находят частое применение при модифицировании протеинов и других биологических объектов (биоконъюгирование). В представленной работе приведен анализ результатов исследований в области синтеза и определения областей применения малеимидов и их функциональнозамещенных производных.

Ключевые слова: малеимид, циклические имиды, реакции диенового синтеза, функциональнозамещенные производные малеимида.

Как уже было отмечено, основные способы получения малеимида и его функционализированных производных базируются на применении малеинового ангидрида. В этой работе нами рассмотрены основные способы получения малеимида, а также показаны наиболее важные области его применения, среди которых особо следует выделить использование производных малеимида в качестве ценных мономеров для синтеза функционализированных полимеров, а также в синтезе биологически активных соединений.

Отмечается, что чередующийся гликополимер был синтезирован путем обратимой полимеризации с передачей цепи присоединения-фрагментации (ОПЦ) малеимида, несущего мальтозу, и моновинилового эфира диэтиленгликоля в качестве мономеров [1]. Производное малеимида было заново синтезировано клик-химией с использованием мальтозилазида и *N*-пропаргилмалеимида. Эта простая методология контроля последовательности гликополимеров дает кратчайший путь к синтезу первых чередующихся гликополимеров как имитаторов природных гликозаминогликанов.

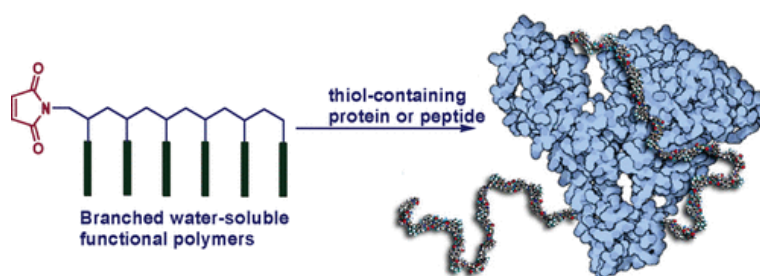


Малеимидсодержащие фторированные порфирины и хлорины получены на основе реакции Zn(II) или Ni(II) комплексов 5,10,15,20-тетракис(4-амино-2,3,5,6-тетрафторфенил)порфирина и хлорин с малеиновым ангидридом [2]. Производные малеимида порфирина были также получены реакцией 5,10,15,20-тетракис(4-азидо-2,3,5,6-тетрафторфенил)порфирином Zn(II) или Ni(II) с *N*-пропаргилмалеимидом по реакции Щелчкова реакция CuAAC с получением фторированных конъюгатов порфирина-триазол-малеимид. Новые производные малеимида были выделены с разумными выходами и идентифицированы с помощью УФ-видимой, ¹H ЯМР, ¹⁹F ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ряд новых производных имидазола, модифицированных малеимидом, были успешно синтезированы с помощью реакции присоединения между N-(4-гидроксифенил)малеимидом (НРМ) и соединениями имидазола с 1-положением N-H-связи [3]. Производные имидазола, модифицированные малеимидом, смешивали с эпоксидной смолой (EP) для оценки их реакционной способности и термической латентности. По сравнению с обычными системами ФП/имидазолы экзотермический интервал отверждения систем ФП, содержащих производные имидазола, модифицированные малеимидом, сместился в область более высоких температур. Более того, системы EP, содержащие производные имидазола, модифицированные малеимидом, имели гораздо более длительный срок жизнеспособности при комнатной температуре. Повышенная латентность модифицированных малеимидом производных имидазола объясняется сильным электроноакцепторным эффектом малеимидной группы, который снижает нуклеофильность имидазольного фрагмента. Примечательно, что производные имидазола, модифицированные малеимидом, восстанавливали способность к быстрому отверждению по отношению к EP за счет преодоления энергетического барьера реакции отверждения в условиях нагревания.

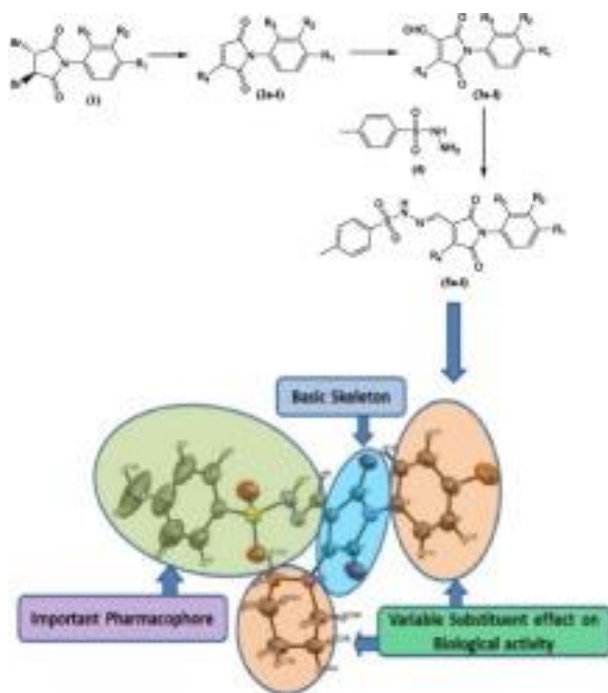
Расчеты молекулярных орбиталей проведены для исследования структуры и стабильности (E)/(Z) изомеров некоторых производных азобензола, содержащих малеимидные группы [4]. Особое внимание уделено соединению (E)-1, (E)-1-(4-(фенилдиазенил)фенил)-1H-пиррол-2,5-диона, для которого использованы имеющиеся кристаллографические экспериментальные данные для проверки структур моделирования, рассчитанных на теоретических уровнях AM1, PM3, RHF/6-31+G(d,p) и B3LYP/6-31+G(d,p). С этой целью расхождение между экспериментальными и расчетными структурными параметрами было установлено по среднеквадратичному отклонению (СКО). Квантовые расчеты на уровне RHF/6-31+G(d,p) дают наиболее точные результаты для структуры (E)-1, давая ошибку отклонения от кристаллографических данных около 5.00% для длин связей и 0.97% для межатомных углов. Теоретические электронные спектры поглощения рассматриваемых производных азобензола были рассчитаны с помощью метода конфигурационного взаимодействия (CI) на уровне полуэмпирических гамильтонианов (AM1 и PM3). Аналогичным образом, в статье были рассчитаны и обсуждены молекулярные энергетические спектры, электростатический потенциал и некоторые свойства количественного соотношения структуры и активности (QSAR) исследуемых молекул.

Ряд α -функциональных полиметакрилатов малеимида ($M_n = 4.1\text{--}35.4$ кДа, $PD_i = 1.06\text{--}1.27$) были получены с помощью катализируемой медью полимеризации живых радикалов (LRP) [5]. Два независимых синтетических протокола были успешно разработаны, и полимеры были получены в многограммовом масштабе с 80–100% содержанием малеимидных реакционноспособных концов цепи, в зависимости от используемого метода. Также был разработан метод синтеза полимеров с концевыми аминогруппами, исходя из Вос-защищенных аминоксидаторов, поскольку эти производные являются ключевыми интермедиатами в одном из двух процессов, исследованных в настоящей работе. Альтернативный синтетический путь включает инициатор, содержащий единицу малеимида, «защищенную» как аддукт Дильса-Альдера. После стадии полимеризации малеимидная функциональность была повторно введена ретро-реакцией Дильса-Альдера путем простого кипячения этих полимеров с обратным холодильником в толуоле в течение 7 ч. Установлено, что метакрилаты и поли(глицерин)метакрилаты различаются как по природе, так и по размеру боковых ответвлений полимера и показали превосходную растворимость в воде, свойство, которое сделало их идеальным кандидатом для синтеза нового полимера - (поли)пептидных биоматериалов. Эти функциональные полимеры были успешно использованы в реакциях конъюгации в присутствии тиолсодержащих модельных субстратов, а именно восстановленного глутатиона (γ -Glu-Cys-Gly) и белка-носителя, бычьего сывороточного альбумина (BCA), в 100 мМ фосфатном буфере (pH 6.8–7.4) и температуры окружающей среды.



Новая серия гетероциклов получена реакцией конденсации 4-метилмалеимидов с пирролами и индолами [6]. Эти синтезированные соединения демонстрируют свои основные электронные пики поглощения в диапазоне 435–504 нм в растворе при комнатной температуре. Расчеты теории функционала плотности, зависящей от времени (TDDFT), систематически выполнялись для выяснения их взаимосвязей между структурой и цветом с использованием набора функционалов обменной корреляции (XC). Вычислительная схема TDDFT с использованием уровня теории PCM-TDDFT/6-31+G(d,p)//DFT/6-311G(d,p) дала качественно удовлетворительные результаты по своим характеристикам.

Серия новых оснований Шиффа N-арил-3- и 4-замещенных малеимидов получена конденсацией N-арил-3- и 4-замещенных малеимидов с *p*-толуолсульфонилгидразидом в кислой среде при комнатной температуре [7]. Структуры синтезированных соединений охарактеризованы методами ИК, ЯМР^{1H}, ¹³C, спектральные данные МС и дополнительно подтверждены рентгеновской кристаллографией монокристалла для 5с. Вычислительное исследование проводилось с использованием программы Gaussian 09 с использованием базисного набора B3LYP/6-311+G(d,p). Результаты исследования монокристалла показали большую близость с результатами расчетного исследования. Эти новые соединения были проверены на их антимикробную активность в отношении двух патогенных бактерий, таких как *Escherichia coli* (ATCC 8739) и *Staphylococcus aureus* (ATCC25923), и двух патогенных грибов, таких как *Aspergillus niger* (МСИМ10231) и *Candida albicans* (МТСС6275). Изучение данных антимикробного скрининга показало, что большинство протестированных соединений являются умеренными или хорошими ингибиторами микробов.



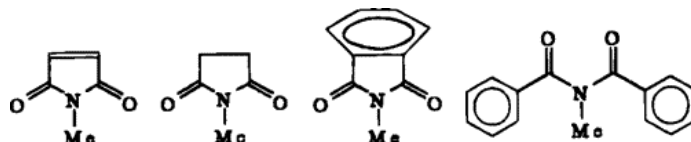
Авторы работы [8] сообщили о новом флуоресцентном тиоловом реагенте малеимидного типа, N-(9-акридинил) малеимид (NAM). В данной работе представлены синтезы NAM и продуктов его сочетания с тиоловыми соединениями. NAM был синтезирован из 9-аминоакридина и малеинового ангидрида путем дегидратной циклизации в полифосфорной кислоте. NAM не проявлял существенной флуоресценции, но продукты его сочетания с тиоловыми соединениями проявляли сильную голубую флуоресценцию. Предложено применение NAM для флуориметрического анализа цистеина и глутатиона.

Мономер малеимида с бензоксазиновой и нитрильной функциональностью, 1-[3-(4-цианофенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[е]-[1,3]оксазин-6-ил]малеимид (MI-Bz-4CN) получали с использованием N-(4-гидрокси-фенилмалеимида) (НРМІ), формальдегида и 4-аминобензонитрила [9]. Фотоиндуцированную радикальную полимеризацию использовали для получения чередующихся сополимеров MI-Bz-4CN со стиролом (St) при комнатной температуре с использованием ω,ω -диметокси- ω -фенилацетофенона (ДМПА) в качестве фотоинициатора. Эти полимеры были охарактеризованы с помощью FT-IR и ¹H ЯМР. Отношения реакционной способности мономеров для исследуемой пары мономеров были рассчитаны с использованием расширенного метода Келена-Тюдоса. Структурные параметры сополимеров были получены путем расчета долей последовательности диадных мономеров. Составы сополимеров и соотношения реакционной способности мономеров позволяют предположить альтернирующий характер сополимеризации. Термическое поведение чередующихся сополимеров P(MI-Bz-4CN-alt-St) также исследовали с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Полимеризацию с раскрытием кольца боковых бензоксазиновых групп сополимеров контролировали с помощью исследований ДСК и FT-IR.

Гомополимеризацию хлорзамещенного мономера N-фенилмалеимида в *орто*-N-ОСРМІ, *мета*-N-МСРМІ и *пара*-N-РСРМІ проводили при 70 °С в ДМФА с использованием перекиси бензоила в качестве свободнорадикального инициатора [10]. Средняя молекулярная масса всех гомополимеров, а именно, Н-ОСРМІ, Н-МСРМІ и Н-РСРМІ с помощью гель-проникающей, хроматографии составила 1 806, 2 464 и 4 542 с PDI 1.07, 1.09 и 1.11. Контролируемый индекс полидисперсности достигается обычной радикальной полимеризацией. Термические анализы показывают, что начальные температуры разложения для всех типов гомополимеров близки друг к

другу. При увеличении скорости нагрева энергия активации (ΔE^*), энтропия активации (ΔS^*), энтальпия активации (ΔH^*) и свободная энергия Гиббса (ΔG) увеличиваются для всех типов гомополимеров. Гомополимер *para*-хлорзамещенного *N*-Н-РСРМІ обладает самой высокой термической стабильностью. Обнаружено, что все синтезированные мономеры и гомополимеры проявляют превосходную противомикробную активность. Также оценивается индекс активности.

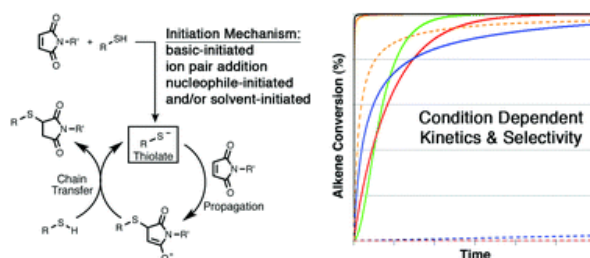
Для понимания антиароматичности малеимидов были измерены энтальпии образования и сублимации *N*-метилмалеимида, *N*-метилсукцинимида, *N*-метилфталимида и *N*-бензоил-*N*-метилбензамида [11]. Численные значения энтальпий образования этих соединений в твердом состоянии составляют -329.3 ± 1.4 , -469.8 ± 1.6 , -325.0 ± 2.1 и -239.6 ± 3.8 кДж моль⁻¹ соответственно, а соответствующие значения в газообразном состоянии составляют -256.0 ± 1.5 , -389.7 ± 1.6 , -233.9 ± 2.2 и -119.5 ± 3.8 кДж моль⁻¹ соответственно. Значения энтальпий возгонки для этих же соединений составляют 73.3 ± 0.5 , 80.1 ± 0.3 , 91.1 ± 0.5 и 120.1 ± 0.4 кДж/моль⁻¹ соответственно. Авторы определили, что антиароматичность малеимидов весьма незначительна.



Изобретение [12] раскрывает способ получения производного малеимида, а также его применение для ингибирования *sclerotinia sclerotiorum* или *botrytis cinerea*. Преимущества метода – простота синтеза, удобство в работе, короткое время синтеза и высокий выход; кроме того, полученное соединение обладает меньшей токсичностью и более безвредно для окружающей среды.

Синтезирован новый тип оптически активного *N*- (холестероксикарбонилметил)малеимида (ХМИ) из малеинового ангидрида, глицина и холестерина [13]. Радиальную гомополимеризацию ХМИ проводили при 70 °С в течение 24 ч с получением оптически активных полимеров, имеющих $[\alpha]_D$ от $-25,7$ до $-34,2^\circ$. Радиальную сополимеризацию ХМИ (M_1) проводили со стиролом (СТ, M_2), метилметакрилатом (ММА, M_2) в бензоле при 70 °С. По результатам были определены отношения реакционной способности мономеров (r_1, r_2) и значения Alfrey-Price Q, e : $r_1 = 0.090, r_2 = 0.082, Q_1 = 2.07, e_1 = 1.42$ для системы ХМИ-СТ; $r_1 = 0.13, r_2 = 1.22, Q_1 = 1.04, e_1 = 1.76$ для системы ХМИ-ММА. Также были проведены анионные гомополимеризации ХМИ. Исследованы хироптические свойства полимеров и сополимеров.

Механизм и кинетика тиол-малеимидных «щелчковых» реакций, протекающих в различных условиях, исследованы расчетным путем и с использованием экспериментальных реакций конкуренции [14]. Влияние трех различных растворителей (хлороформ, этантиол и *N,N*-диметилформамид), пяти различных инициаторов (этиламин, диэтиламин, триэтиламин, диазабицикло[2.2.2]октан и диметилфенилфосфин) и семи различных тиолов (метилмеркаптан, β-меркаптоэтанол, тиоуксусная кислота, метилтиогликолят, метил-3-меркаптопропионат, метиловый эфир цистеина и тиофенол) на энергетику и кинетику тиол-малеимидных реакций исследовали методами функционала плотности. Вычислительное и кинетическое моделирование показывают, что выбор растворителя, инициатора и тиола напрямую влияет на то, происходит ли образование продукта по механизму, инициируемому основанием, нуклеофилом или ионной парой (или их комбинацией). Тип используемого механизма определяет общую кинетику реакции тиол-малеимид, *N*-метилмалеимид, тиофенол и 1-гексантиол в различных сочетаниях растворителей и инициаторов. Результаты дают глубокое представление о взаимосвязи между условиями реакции, кинетикой и селективностью в реакциях тиол-малеимид.



В работе [15] исследованы кристаллические структуры 2-хлор-*N*-фенил-трифенилфосфораниномалеимида 1, *N*-фенил-ди(трифенилфосфораниномалеимида) 2а, нитрометанового сольвата 2b, *N*-фенил-2,3-ди(тиомалеимида) 3 и *N*-фенил-2,3-ди(тиофенил)малеимида 4. Соединение 1 кристаллизуется в пространственной группе P-1 с размерами ячеек $a = 10.432(6)$, $b = 14.661(5)$, $c = 9.376(4)$ Å, $\alpha = 93.13(4)$, $\beta = 92.09(5)$ и $\gamma = 79.08(4)$, 2а кристаллизуется в пространственной группе P21/c с размерами ячеек $a = 11.272(2)$, $b = 28.910(7)$, $c = 12.702(2)$ Å, $\beta = 115.31(2)$, кристаллизуется 2b в пространственной группе P-1 с размерами ячейки $a =$

13.140(2), $b = 13.796(3)$, $c = 11.755(3)$ Å, $\alpha = 99.62(2)$, $\beta = 100.23(2)$ и $\gamma = 102.74(2)$, 3 кристаллизуется в пространственной группе $C2/c$ с размерами ячеек $a = 42.926(5)$, $b = 5.757(6)$, $c = 8.259(3)$ Å, $\beta = 99.71(3)$, 4 кристаллизуется в пространственной группе $C2/c$ с размерами ячейки $a = 20.055(4)$, $b = 10.370(6)$, $c = 18.690(7)$ Å и $\beta = 100.32(2)$.

Свободнорадикальную гомополимеризацию 2-хлор-4-нитро(фенил)малеимида (N-CNPMI) проводили при 70 °С с использованием диметилформамида (DMFA) в качестве растворителя и пероксида бензоила (БПО) в качестве свободнорадикального инициатора с получением гомополимера (H-CNPMI) [16]. Было исследовано влияние различных инициаторов свободных радикалов, растворителей и времени. H-CNPMI характеризуется процентным содержанием азота, анализом FT-IR и ^1H ЯМР. Термогравиметрический анализ (ТГА) характеризует термическую стабильность H-CNPMI. Начальная температура разложения H-CNPMI составляла 180 °С. Гель-проницающая хроматография (ГПХ) определяет молекулярную массу (1 198) и индекс полидисперсности (PDI) 1.181 для H-CNPMI.

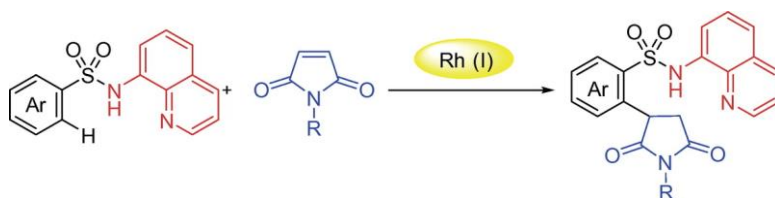
Описан синтез N-[4-хлор-2-метилфенил]малеимида (CMPMI). Гомополимер CMPMI и сополимера с метилметакрилатом (MMA) синтезировали свободнорадикальной сополимеризацией [17]. Гомо- и сополимеры характеризовали растворимостью, характеристической вязкостью, плотностью, FT-IR и ^1H ЯМР-спектроскопией. Термические свойства гомо- и сополимера изучали методом термогравиметрического анализа (ТГА).

Производные малеимида широко используются в качестве антибактериальных агентов, фармацевтических промежуточных продуктов, натурального каучука для сшивающих реагентов в промышленности, в качестве конструкционных клеев, армированных волокном композитных материалов для покрытия смол и красок для интегральных схем в аэрокосмической промышленности [18]. Хлор-N-арилзамещенные производные этих молекул были синтезированы из малеинового ангидрида и легкодоступных ароматических аминов с высокими выходами. Исследовано, что биологическая активность синтезированных новых производных очень высока, и этот результат описан в литературе. Ароматические амины использовались в качестве исходного материала для синтеза 13 различных производных (Z)-4-оксо-4-(арил)бут-2-еновой кислоты и 9 различных молекул 3-хлор-N-арилмалеимида.

Разработка химических соединений, способных подавлять прогрессирование опухоли, является перспективной стратегией лечения рака. Гетероциклические соединения обладают широким спектром биологической активности, в т.ч. противоопухолевой. Согласно предыдущим результатам моделирования, *in silico* малеимидное производное 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF₃-фениламино)-1H-пиррол-2,5-дион (МИ-1) обладает потенциалом ингибирования тирозинных протеинкиназ. Настоящее исследование [19] было направлено на оценку *in vitro* цитотоксического действия МИ-1 по отношению к опухолевым клеткам различных линий. Жизнеспособность опухолевых клеток после инкубации с МИ-1 измеряли с помощью теста с 3,4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтетразолия бромидом (МТТ). Показано, что соединение МИ-1 токсично для большинства исследованных линий опухолевых клеток со значением IC₅₀ от 0.8 до 62.2 мкг/мл в зависимости от тканевого происхождения клеток. Показан наиболее выраженный эффект МИ-1 в отношении клеток карциномы шейки матки человека (KB3-1 и KBС-1) с шестикратно более высокой токсичностью в отношении клеток сублинии KBС-1 с множественной лекарственной устойчивостью по сравнению с действием доксорубина. МИ-1 ингибировал жизнеспособность клеток поджелудочной железы, гепатокарциномы и карциномы толстой кишки человека только в высоких дозах, в то время как клетки глиобластомы человека и крысы не были чувствительны к МИ-1. Таким образом, противораковая активность МИ-1 снижалась в следующем ряду опухолевых клеток: шейка матки > молочная железа > карцинома поджелудочной железы > карцинома печени > карцинома толстой кишки > глиобластома. Эксперименты по замещению красителя метилового зеленого из комплекса ДНК-метилловый зеленый показали, что МИ-1 интеркалируется в структуру молекулы ДНК. Увеличение количества дополнительной полосы суперспиральной ДНК в присутствии МИ-1 выявляли по замедлению ДНК при электрофорезе в агарозном геле, и этот эффект был более выражен, чем эффект доксорубина. Представленные данные указывают на новый ДНК-направленный механизм противоракового действия производного малеимида 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF₃-фениламино)-1H-пиррол-2,5-диона.

Описана свободнорадикальная сополимеризация N-(4-хлор-2-метилфенил)малеимида (CMPMI) с этилакрилатом, метилакрилатом и винилацетатом в ТГФ при 65 °С с использованием свободнорадикального инициатора [20]. Были определены физические характеристики, такие как растворимость, характеристическая вязкость и молекулярная масса, и обсуждено влияние винилового мономера на свойства полимеров. Строение установлено спектральным анализом. Термическую стабильность сополимеров оценивали методом ТГА.

Сообщается о селективном катализируемом Rh(I) *орто*-СН алкилировании биологически важных арилсульфонамидов малеимидами с помощью направляющей группы 8-аминохинолина. Реакция демонстрирует хороший потенциал субстрата в этой реакции [21].



Синтезировано и полимеризовано новое функциональное мономерное производное *n*-аминосалициловой кислоты *N*-(3-ацетил-4-карбоксифенил)малеимид с азобисизобутиронитрилом в качестве инициатора при 60 °С в различных растворителях [22]. Полученные структуры были подтверждены ИК, ¹H-ЯМР и элементным анализом. Молекулярные массы и значения полидисперсности полимеров определяли в диапазонах (3.4–5.9)×10³ и 1.28–1.60 соответственно методом гельпроникающей хроматографии. Энергия активации полимеризации мономера в тетрагидрофуране рассчитана как 26.11 ккал/моль. Рентгеноструктурный анализ показывает во всех случаях наличие двух характерных дифракционных максимумов (*d*_i, *d*_o), и обсуждается влияние длины и размера ароматических заместителей на эти максимумы. Функциональные полимеры, принадлежащие к семейству салициловой кислоты, могут привести к полимерам, которые должны проявлять хелатообразующие, каталитические, термохромные или фотохромные свойства.

Таким образом, из приведенного обзора следует, что производные малеимида находят самое широкое применение в фармацевтической промышленности для синтеза целого ряда фармакофорных соединений, а также в полимерной химии для получения новых функционально замещенных полимеров.

В наших работах [23–25] малеимид и его галогензамещенные производные были использованы в качестве диенофилов в реакции диенового синтеза. Были изучены реакции диеновой конденсации на основе малеимида и циклопентадиена и гексахлорциклопентадиена. Показаны основные области применения синтезированных аддуктов. Кроме того, галоген-замещенные малеимиды были использованы нами в качестве катализатора для жидкофазного аэробного окисления изопропилбензола (кумола) и получены хорошие результаты.

ЛИТЕРАТУРА

- Otsubo T., Tanaka T., Motoyanagi J., Minoda M. An Alternating Glycopolymer Composed of Carbohydrate-carrying Maleimide and OH-functionalized Vinyl Ether – A New Synthetic Strategy for Glycosaminoglycan Mimics // *Chemistry Letters*. 2019. Vol. 48. N 5. Pp. 465–467.
- Olshevskaya V. A., Kononova E. G., Zaitsev A. V. Fluorinated maleimide-substituted porphyrins and chlorins: synthesis and characterization // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2019. Vol. 15. N 13. Pp. 2704–2709.
- Shuang Y., Zhang Q., Yefa H., Ding G. Synthesis of maleimide modified imidazole derivatives and their application in one-component epoxy resin systems // *Materials Letters*. 2019. Vol. 234. N 1. Pp. 379–384.
- Cojocaru C., Airinei A., Fifere N. Molecular structure and modeling studies of azobenzene derivatives containing maleimide groups // *Springerplus*. 2013. Vol. 2. N 1. Pp. 586–592.
- Mantovani G., Lecolley F., Tao L., Haddleton D. Design and Synthesis of *N*-Maleimido-Functionalized Hydrophilic Polymers via Copper-Mediated Living Radical Polymerization: A Suitable Alternative to PEGylation Chemistry // *J. Amer. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127. N 9. Pp. 2966–2973.
- Shigemitsu Y., Komiya K., Mizuyama N., Hagimori M. Synthesis and TDDFT Investigation of New Maleimide Derivatives Bearing Pyrrole and Indole Ring // *Research Letters in Organic Chemistry*. 2009. Vol. 8. N 2. Pp. 1–9.
- Bhagare M., Aher J., Gaware M., Lokhande D. Novel Schiff bases derived from *N*-aryl maleimide derivatives as an effective antimicrobial agent: Theoretical and experimental approach // *Bioorganic Chemistry*. 2020. Vol. 103. Pp. 104129–104138.
- Yasunori N., Tuzimura K. Synthesis of *N*-(9-Acridinyl)maleimide, a Fluorometrical Reagent for Thiol Compounds // *Agricultural and Biological Chemistry*. 1978. Vol. 42. N 4. Pp. 793–798.
- Burcin G., Cianga L., Tarek A., Takeichi T. Synthesis and characterization of maleimide (Co)polymers with pendant benzoxazine groups by photoinduced radical polymerization and their thermal curing // *Journal of Polymer Science. Part A Polymer Chemistry*. 2007. Vol. 45. N 13. Pp. 2774–2786.
- Singh D., Chauhan N., Mozafari M., Hiran B. High-Temperature Resistive Free Radically Synthesized Chloro-Substituted Phenyl Maleimide Antimicrobial Polymers // *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. 2016. Vol. 55. N 18. Pp. 1916–1939.
- Roux M., Jimenez P., Martin-Luengo M., Davalos J. The Elusive Antiaromaticity of Maleimides and Maleic Anhydride: Enthalpies of Formation of *N*-Methylmaleimide, *N*-Methylsuccinimide, *N*-Methylphthalimide, and *N*-Benzoyl-*N*-methylbenzamide // *J. Org. Chem.* 1997. Vol. 62. N 9. Pp. 2732–2737.
- Pat. 103113279A. China. 2013. Maleimide type compound, as well as preparation and application thereof.
- Tsutomu O., Otsubo Y., Fujimoto M. Synthesis and Polymerization of *N*-(Cholesteroxycarbonylmethyl)maleimide // *Polymer Journal*. 1992. Vol. 24. Pp. 527–537.
- Northrop B., Frayne S., Choudhary U. Thiol–maleimide “click” chemistry: evaluating the influence of solvent, initiator, and thiol on the reaction mechanism, kinetics, and selectivity // *Polymer Chemistry*. 2015. Vol. 6. N 18. Pp. 3415–3430.
- Bodige S., Mendez-Rojas M., Watson W. Structure and properties of *N*-phenylmaleimide derivatives // *Journal of Chemical Crystallography*. 1999. Vol. 29. Pp. 57–66.
- Hiran B. L., Singh D. Synthesis and free radical homopolymerization of 2-chloro-4-nitro (phenyl) maleimide and thermal study // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2011. Vol. 3. N 2. Pp. 840–847.
- Maheshwari J., Dushyant J., Paliwal S. N., Rathore N. Synthesis and free radical polymerization of *N*-[4-chloro-2-methyl phenyl] maleimide and characterization of homo and copolymer // *Macromolecules*. 2013. Vol. 9. N 1. Pp. 18–22.
- Serdar M. G. Yeni 3-kloro-*n*-aril substitüe maleimid türevlerinin sentezi // *Organik Kimya Bilim Dalı*. 2016. N 4. Pp. 48–62.
- Finiuk N. S., Ivasechko I. I., Klyuchivska O. Yu., Kuznetsova H. M. Cytotoxic action of maleimide derivative 1-(4-Cl-benzyl)-3-chloro-4-(CF₃-phenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dione toward mammalian tumor cells and its capability to interact with DNA // *Ukr. Biochem. Journal*. 2020. Vol. 92. N 4. Pp. 55–62.
- Paliwal S. N., Maheshwari J., Dyushyant J., Rother N. Free radical copolymerization of *N*-(4-chloro-2-methylphenyl)maleimide with vinyl monomers and characterization of polymers // *Journal of Modern Chemistry and Chemical Technology*. 2012. Vol. 5. N 1–5. Pp. 32–39.

21. Nozomi O., Rej S., Chatani N. Rh(I)-catalyzed Addition of the *ortho* C-H Bond in Aryl Sulfonamides to Maleimides // Chemistry Letters. 2020. Vol. 49. N 9. Pp. 1053–1057.
22. Hulubei C., Morariu S. Synthesis and Radical Polymerization of N-(3Acetyl4-Carboxy-Phenyl)Maleimide // High Performance Polymers. 2000. Vol. 12. N 4. Pp. 525–533.
23. Нагиев Я. М. Применение N-замещенных малеимидов в реакции диенового синтеза // Вестник Башкирского гос. пед. ун-та. 2022. №2. С. 205–214.
24. Naghiyev Y. M. Synthesis and applications of halogen-substituted N-maleimides // PPOR. 2022. Vol. 23. N 2. Pp. 269–291.
25. Naghiyev Y. M. N-substituted imides of dichloromaleic acid as a catalyst for liquid phase aerobic oxidation of isopropylbenzene // Processes of petrochemistry and oil refining. 2021. Vol. 22. No. 1. Pp. 90–100.

Поступила в редакцию 09.03.2023 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2023.2.8

**SYNTHESIS AND APPLICATIONS OF MALEIMIDE
AND ITS FUNCTIONALLY SUBSTITUTED DERIVATIVES**© Ya. M. Naghiev¹, E. H. Mammadbayli¹*Institute of Catalysis and Inorganic Chemistry
113 Djavid Avenue, AZ1143 Baku, the Republic of Azerbaijan*²*Institute of Petrochemical Processes,
Ministry of Science and Education of Azerbaijan
30 Khojaly Avenue, AZ 1025 Baku, the Republic of Azerbaijan**Email: eldar_mamedbeyli@mail.ru*

Maleimide is a chemical compound with the formula $H_2C_2(CO)_2NH$. This is an unsaturated cyclic imide, which is important in organic synthesis and bioconjugation (modification of biological objects). Maleimides also mean a class of organic compounds formed from an unsubstituted maleimide molecule by replacing a hydrogen atom (N-H) with an alkyl or aryl radical (N-R). As a substituent R can also be a molecular compound (e.g., biotin), a fluorescent dye, an oligosaccharide, a nucleic acid, a reactive chemical group (to carry out a subsequent chemical reaction), a synthetic polymer (e.g., polyethylene glycol), or a protein molecule.

Maleimides and their derivatives are formed by the reaction of maleic anhydride with amines, followed by dehydration of the non-cyclic amide formed at the first stage. The most important chemical property of maleimides is their exceptional reactivity in Michael conjugate addition and Diels-Alder reactions. Bismaleimides are a class of compounds containing two maleimide residues covalently bonded to each other. If the maleimide residue is connected to another reactive group (for example, an activated acid ester), the resulting compounds are called maleimide-based heterobifunctional reagents and are often used in the modification of proteins and other biological objects (bioconjugation). The authors of the presented work analyze the results of the study in the field of synthesis and determination of the areas of application of maleimides and their functionally substituted derivatives. In this work, we considered the main methods for the preparation of maleimide and noted the most important areas of its application, among which the use of maleimide derivatives as valuable monomers for the synthesis of functionalized polymers, as well as the synthesis of biologically active compounds, should be highlighted.

Keywords: maleimide, cyclic imides, diene synthesis reactions, functionally substituted maleimide derivatives.

Received 09.03.2023.