

УДК 547.541.3, 547.542.7

DOI: 10.34824/VKNIRAN.2023.12.1.004

## СИНТЕЗ И ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МАЛЕИМИДА

© **Нагиев Ягуб Мехди оглу (а), Мамедбейли Эльдар Гусейнгулу оглу (b)**

(а) Институт Катализа и Неорганической химии Министерства Науки и Образования, Азербайджан, г. Баку; кандидат химических наук, вед.н.с., [yagub56@mail.ru](mailto:yagub56@mail.ru)

(b) Институт Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования, Азербайджан, г. Баку; доктор химических наук, глав. н.с., зав.лаборатории «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений», [eldar\\_mamedbeyli@mail.ru](mailto:eldar_mamedbeyli@mail.ru)

**Аннотация.** Малеимид представляет собой химическое соединение с формулой  $H_2C_2(CO)_2NH$  и является ненасыщенным циклическим имидам, имеющим важное значение в органическом синтезе и биоконъюгировании. Под малеимидами также подразумевают класс органических соединений, образующихся из незамещенной молекулы малеимида посредством замещения атома водорода на алкильный или арильный радикал. В роли заместителя R может также выступать молекулярное соединение, флуоресцентный краситель, олигосахарид, нуклеиновая кислота, реакционная химическая группа, синтетический полимер, или молекула белка. Из-за своей высокой реакционной способности, очень небольшое количество природных соединений содержит малеимидовый остаток. Примером таких соединений являются цитотоксичный шоудомицин, выделенный из *Streptomyces showdoensis*, и пенколид, выделенный из *Pe. multicolor*. В связи с этим, производные малеимида преимущественно получают синтетическими методами. Среди различных функционально замещенных производных малеимида наибольший интерес представляют моно- и дигалогензамещенные производные, содержащие в молекуле один или два атома галогена (как правило, бром или хлор), непосредственно связанных с атомами углерода. В представленной статье нами рассмотрены результаты исследований в области синтеза и определения областей применения бром- и хлорзамещенных малеимидов.

**Ключевые слова:** малеимид, галогензамещенные малеимиды, фармацевтические препараты, функционализированные полимеры, малеимидные мономеры.

## SYNTHESIS AND APPLICATIONS OF HALOGEN-SUBSTITUTED MALEIMIDE DERIVATIVES

© **Nagiyev Yagub Mehdi oglu (a), Mammadbeyli Eldar Huseyngulu oglu (b)**

(a) Institute of Catalysis and Inorganic Chemistry of the Ministry of Science and Education, Azerbaijan, Baku; Candidate of Chemical Sciences, Leading Researcher, [yagub56@mail.ru](mailto:yagub56@mail.ru)

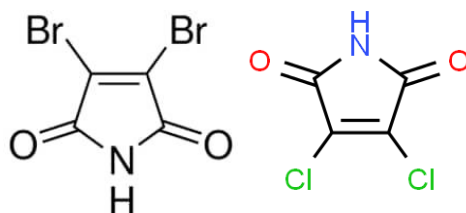
(b) Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education, Azerbaijan, Baku; Doctor of Chemical Sciences, *glav. n.s.*, head.laboratories "Study of antimicrobial properties and biological damage", [eldar\\_mamedbeyli@mail.ru](mailto:eldar_mamedbeyli@mail.ru)

**Abstract.** Maleimide is a chemical compound with the formula  $H_2C_2(CO)_2NH$  and is an unsaturated cyclic imide of importance in organic synthesis and bioconjugation. By maleimides is also meant a class of organic compounds formed from an unsubstituted maleimide molecule by replacing a hydrogen atom with an alkyl or aryl radical. The substituent R can also be a molecular compound, a fluorescent dye, an oligosaccharide, a nucleic acid, a reactive chemical group, a synthetic polymer, or a protein molecule. Because of their high reactivity, very few natural compounds contain a maleimide residue. Examples of such compounds are the cytotoxic showdomycin isolated from *Streptomyces showdoensis* and pencolide isolated from *Pe. multicolor*. In this regard, maleimide derivatives are mainly obtained by synthetic methods. Among the various functionally substituted maleimide derivatives, mono- and dihalo-substituted derivatives containing one or two halogen atoms (usually bromine or chlorine) directly bonded to carbon atoms are of the greatest interest. In the presented article, we reviewed the results of research in the field of synthesis and determination of the areas of application of bromine- and chlorine-substituted maleimides.

**Key words:** maleimide, halogenated maleimides, pharmaceuticals, functionalized polymers, maleimide monomers.

Малеимид и его функционально-замещенные производные находят широкое применение в различных областях промышленного производства. В частности, они используются в качестве ценных мономеров для синтеза целого ряда функционализированных полимеров с различными физико-химическими свойствами, в качестве синтонов для получения биологически активных соединений и др. В связи с этим, проведение исследований в области синтеза и определения новых областей применения этих соединений представляет важный как научный, так и практический интерес.

В этом отношении наибольший интерес представляют дибром- и дихлормалеимиды, т.е. дизамещенные галогенпроизводные малеимида, содержащие в молекуле два атома галогена, непосредственно связанных с атомом углерода.



В этой работе нами показаны результаты исследований в области синтеза и применения галогензамещенных малеимидов. Так, в работе [1] исследована реакция гидрохлорида анилина и гидрохлорида метиламина с 3,4-дихлормалеиновым ангидридом в ледяной уксусной кислоте, и результаты можно качественно соотнести с  $pK_{as}$  (относительно воды) гидрохлоридных солей. Экспериментальные результаты показывают, что реакция гидро-

хлорида анилина ( $pK_a = 4,6$ ) с 3,4-дихлормалеиновым ангидридом в ледяной уксусной кислоте ( $pK_a = 4,7$ ) при комнатной температуре возможна только в том случае, если взятое основание сильнее анилина (такое как метоксид,  $pK_a$  примерно 18). Однако при нагревании смеси с обратным холодильником реакция протекает без добавления основания. Также продемонстрировано, что гидрохлорид метиламина ( $pK_a = 10,6$ ) не реагирует с 3,4-дихлормалеиновым ангидридом даже в кипящей ледяной уксусной кислоте, если не использовать основание, более сильное, чем метиламин, такое как метоксид (для высвобождения метиламина *in situ*). На основании этих двух примеров показано, что эта методика представляет собой улучшенный и удобный способ получения этих полезных промежуточных соединений, а именно, N-замещенных 3,4-дихлормалеимидов через гидрохлориды аминов.

Соединения 2,3-дихлормалеиновый ангидрид, 2,3-дихлор-N-фенилмалеимид и 2,3-дихлор-N-метилмалеимид соответственно и диментил(триметилсилил)фосфиниспользовались в качестве лигандов для комплексов Rh в асимметричном гидрировании и гидросилилировании [2]. Комплексы Ni и Pd этих лигандов были испытаны в реакции кросс-сочетания Гриньяра. Гидрирование  $\alpha$ -ацетамидокоричной кислоты дало 70% энантиомерный избыток (e.e), а гидрирование ацетофенона до 47% e.e. Гидросилилирование ацетофенона привело к 42% e.e.

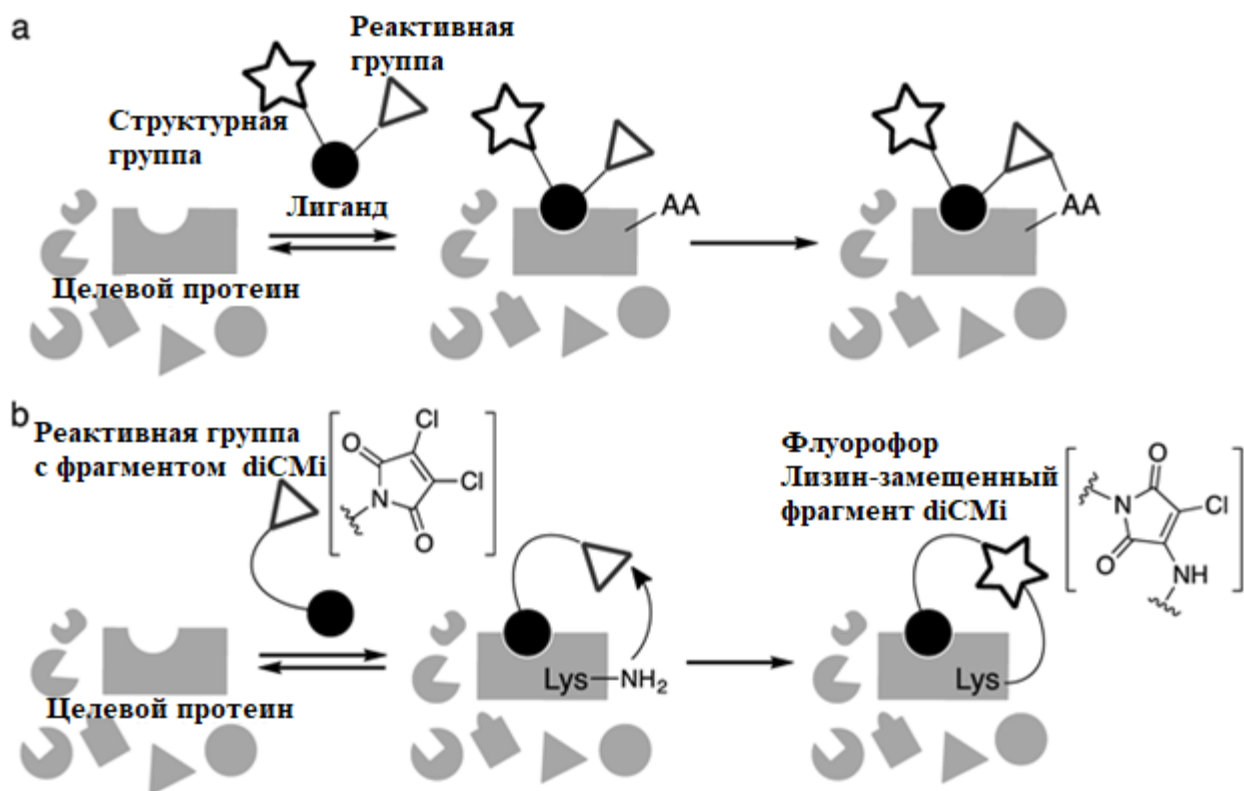
Кипячение с обратным холодильником эквимолярных количеств 2,3-дихлормалеинового ангидрида и *o*-фенилендиамин в толуоле дает три соединения: 2,3-дихлор-N-*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(NH<sub>2</sub>) малеимид (1), N, N'-*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-бис(2,3-дихлормалеимид) (2) и 2,3-дихлорпирроло[1,2-*a*] бензимидазол-1-он (3) [3]. В этих условиях первое соединение наблюдается как основной продукт. Повторение той же реакции в присутствии добавленного PTSA дает гетероциклическое соединение 2,3-дихлорпирроло[1,2-*a*] бензимидазол-1-он в качестве основного продукта. Обработка соединения 1 PTSA в сочетании с удалением воды дает соединение 3 с почти количественным выходом и подтверждает промежуточное положение соединения 1 на пути к соединению 3. Новые соединения 1–3 были выделены с помощью колоночной хроматографии и охарактеризованы в растворе спектроскопическими методами. Молекулярные структуры малеимидзамещенных соединений 1 и 2 определены методом РСА. 2,3-Дихлор-N-*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(NH<sub>2</sub>)малеимид кристаллизуется в моноклинной пространственной группе P21/c,  $a = 20,693(8)$  Å,  $b = 5,712(2)$  Å,  $c = 8,787(4)$  Å,  $\beta = 92,819$  (7),  $V = 1037,3(7)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{расч} = 1,646$  мг/м<sup>3</sup>;  $R = 0,0604$ ,  $R_w = 0,1140$  для 1354 отражений с  $I > 2\sigma$  (I), с кристаллизацией N,N'-*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-бис(2,3-дихлормалеимида) в триклинной пространственной группе P-1,  $a = 7,9509$  (4) Å,  $b = 10,2532(6)$  Å,  $c = 12,1126(7)$  Å,  $\alpha = 82,637(1)$ ,  $\beta = 87,799(1)$ ,  $\gamma = 71,634(1)$ ,  $V = 929,42(9)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $d_{расч} = 1,651$  мг/м<sup>3</sup>;  $R = 0,0499$ ,  $R_w = 0,1545$  для отражений 1977 г. с  $I > 2\sigma$  (I).

В работе [4] было обнаружено, что производное диброммалеимида, N-(4-бромбутил)-диброммалеимид (dBMIB), является высокоэффективным связывающим агентом для димеризации гидрофильных полимеров с тиоловыми концевыми группами посредством реакции заместителей. Когда монотиолполи(этиленоксид) (PEO45-SH) смешивают с dBMIB в эквивалентной молярной подаче в воде, количественно получают димер PEO45 с малеимидным звеном, расположенным в центре цепи, (PEO45)2MIB. dBMIB также используется для димеризации поли(N-(2-акрилоилоксиэтил) пирролидона) и поли (N, N-диметилакриламида) с концевыми тиоловыми группами. Кроме того, бромид бутилена (PEO45) 2MIB переносится в азид бутилена, которому дают возможность реагировать с полистиролом с

алкинильными концевыми группами с образованием звездообразного полимера A2B mikroarm посредством катализируемой медью реакции сочетания азид-алкинциклоприсоединения.

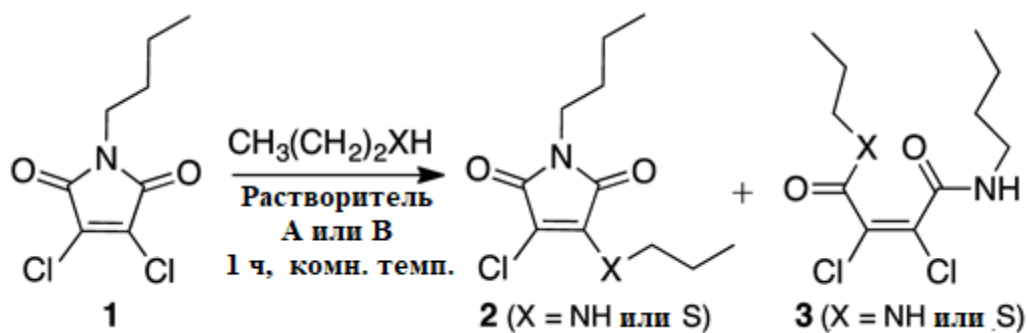
В работе [5] исследованы экспериментальные и теоретические колебательные спектры и химические сдвиги 2,3-дибром-*N*-метилмалеимида (2,3DBrNMM, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>). Спектры FT-IR и FT-Raman 2,3DBrNMM в твердой фазе зарегистрированы в области 4000–4400 см<sup>-1</sup> и 3500–3550 см<sup>-1</sup>, соответственно. Структурные и спектроскопические данные молекулы в основном состоянии были рассчитаны с использованием метода Хартри-Фока и метода функционала плотности (B3LYP) с 6-31G(d), 6-31G (d, p), 6-31+G(d, p), 6-31++G(d,p), 6-311G(d), 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p) и 6-311++G (d,p) базисные наборы. Масштабированные значения сравнивались с экспериментальными спектрами FT-IR и FT-Raman. Наблюдаемые и рассчитанные частоты находятся в хорошем согласии. Полные задания были выполнены на основе распределения полной энергии (TED) колебательных мод, рассчитанного методом масштабированной квантовой механики (SQM). Регистрировали спектры <sup>13</sup>C ЯМР, <sup>1</sup>H ЯМР и <sup>13</sup>C ЯМР. Химические сдвиги <sup>1</sup>H ЯМР рассчитывали с использованием методов HF и B3LYP с базисными наборами 6-311++G (d, p). Оптимизированные геометрические параметры (длины связей и валентные углы) были приведены к соответствующим экспериментальным значениям молекул малеимида и 3-бензоилметил-2-хлор-*N*-метилмалеимида.

Химические зонды, включающие фрагмент лиганда, реакционноспособную группу (например, эпоксидную, галоацетильную или фотореактивную группу) и метку (например, флуорофор или радиоизотоп), широко используются в аффинном мечении для идентификации белков-мишеней биоактивных молекул. Однако разработка и синтез высокофункциональных химических зондов часто требуют много времени. В этой статье [6] авторы предлагают простую стратегию конструирования химических зондов, несущих небольшое звено 2,3-дихлормалеимида (diCMI), которое служит комбинированной реактивной группой и меткой, реагируя с нуклеофильным остатком лизина вблизи лиганд-связывающего сайта целевой белок для получения 2-амино-3-хлормалеимидного флуорофора. Модельные эксперименты лиганд-белок подтвердили, что единица diCMI обладает подходящей реакционной способностью и флуорогенной способностью для эффективного аффинного мечения (схема 1).



**Схема 1.** Связывание целевого белка флуорофорным лигандом, содержащим хлормалеимидный фрагмент

Также в этой статье изучена реакция 2,3-дихлормалеимида с 1-пропантиолом (схема 2).



**Схема 2.** Реакция взаимодействия 2,3-дихлормалеимида с 1-пропантиолом

Изучено влияние различных параметров реакции на выходы синтезированных аддуктов (таблица 1).

Таблица 1

**Влияние различных параметров на выходы аддукта реакции 2,3-дихлормалеимида с 1-пропантиолом**

Растворитель	Заместитель X	Выход, %		
		2	3	1
А - вода-ТГФ (1:2)	NH 1 экв.	47	17	21
А - вода-ТГФ (1:2)	S 1 экв.	-	-	98
А - вода-ТГФ (1:2)	S 10 экв.	-	-	93

В - буферный фосфат (0,6 М, рН 7)-ТГФ (1:2)	NH 1экв.	12	следы	81
В - буферный фосфат (0,6 М, рН 7)-ТГФ (1:2)	S 1экв.	73	-	-

Дисульфидные мостики предлагают удобный подход для создания сайт-селективных конъюгатов антител из нативных антител. Чтобы оптимизировать реагенты, доступные для достижения этой стратегии, [7] авторы работы описывают использование диброммалеимидов, предназначенных для ускоренного гидролиза после конъюгации. Конъюгация и гидролиз, которые служат для «запирания» конъюгатов в виде прочно стабильных малеиновых кислот, достигаются чуть более чем за 1 час. Показано, что это резкое ускорение также приводит к значительному улучшению однородности, что подтверждается масс-спектрометрическим анализом.

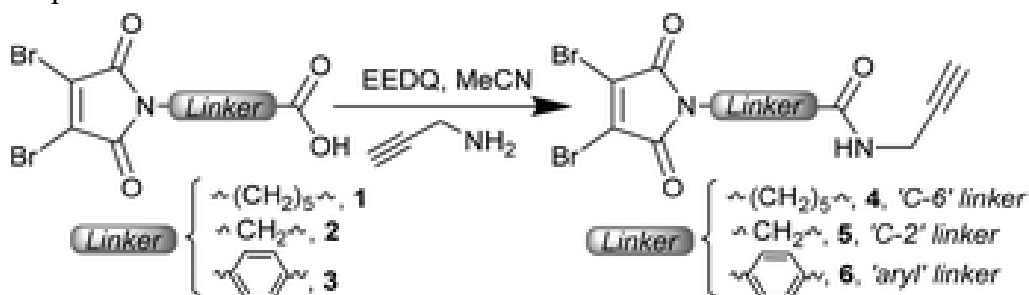


Схема 3. Реакция различных малеиновых кислот с пропаргиламинами

Полимеры, содержащие диброммалеимидную (DBM) группу в качестве функционального конца цепи, были синтезированы методом RAFT-полимеризации [8]. Агент переноса функциональной цепи DBM (СТА) использовали для получения четко определенных PtBA, PMA и PTEGA без необходимости химического состава защитных групп. Было обнаружено, что ОПЦ-полимеризация НИПАМа и стирола с этим СТА сильно замедляется/ингибируется, что объясняется их относительно низкими константами скорости распространения по сравнению с акрилатами. Это наблюдение объясняется обратимым захватом радикалов роста группой DBM в ОПЦ-полимеризациях с использованием мономера с низким  $k_{tr}$ . Однако дальнейшие попытки синтезировать DBM-терминированный PtBA и PMA с помощью ATRP с использованием аналогичного инициатора не увенчались успехом, и наблюдалась широкая полидисперсность PDI. Кроме того, также была продемонстрирована высокоэффективная постполимеризационная функционализация PMA с концевыми группами DBM, полученного с помощью RAFT, с модельным соединением тиофенолом.

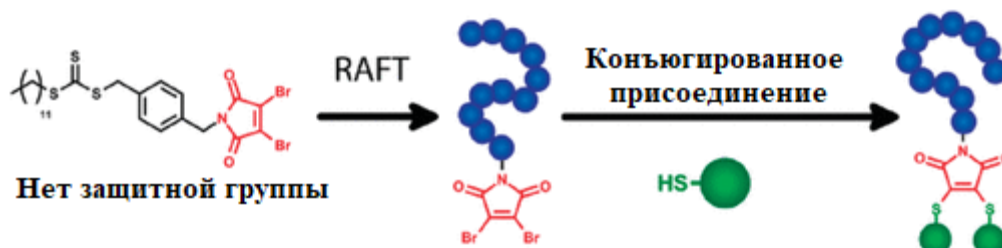


Схема 4. RAFT-полимеризация производных 2,3-диброммалеида

С достижениями в области дизайна и синтеза материалов разрабатываются более

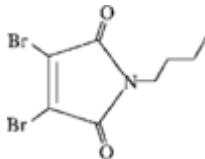
сложные системы доставки с активным нацеливанием и множеством функций для самых разных приложений. Новые химические процессы, в которых используются тиолы, амины и фрагменты карбоновых кислот, позволяют легко и эффективно функционализировать и биоконъюгировать макромолекулы, такие как пептиды, белки и полимеры. Для повышения эффективности лекарств или снижения цитотоксичности были разработаны обратимые линкеры для деградации средств доставки в определенных условиях. Одной из молекул, которая привлекает внимание в области доставки благодаря своим универсальным свойствам конъюгации, является диброммалеимид (DBM) [9]. Структура DBM состоит из малеимида с бромом, присоединенным к каждому из атомов углерода алкена. В отличие от типичных малеимидов, DBM допускает две точки присоединения, поскольку каждый бром может быть замещен тиолом с образованием двух тиоэфирных связей. Мягкий характер и селективность реакции DBM позволяют использовать чувствительные биомолекулярные реагенты, в то время как высокая эффективность реакции требует только эквимольных количеств дорогостоящих биопрепаратов.

Методы ограничения пептидов в биоактивной  $\alpha$ -спиральной конформации для ингибирования белок-белковых взаимодействий представляют собой постоянную область исследований в химической биологии [10]. Недавно был описан первый пример методологии обратимого «сшивания», в которой используются нативные остатки цистеина или гомоцистеина, расположенные в положениях  $i$  и  $i+4$  в пептидной последовательности, вместе с тиол-селективной реактивностью диброммалеимидов. В этой статье сообщается об оптимизации ограничения на основе малеимида с акцентом на кинетику макроциклизации и степень, в которой спиральность повышается с помощью различных тиолсодержащих аминокислот. Исследование определило оптимальную комбинацию сшивания  $X1 = L-Cys$  и  $X5 = L-hCys$  в контексте модельного пептида  $Ac-X1AAAX5-NH_2$ , что должно оказаться полезным при реализации стратегии сшивания диброммалеимида в программах открытия пептидомиметических лигандов.

Поликатионы успешно использовались в качестве средств переноса генов как *in vitro*, так и *in vivo*; однако их цитотоксичность связана с увеличением молекулярной массы. Полимеры, которые могут быстро разлагаться после интернализации, обычно лучше переносятся клетками млекопитающих по сравнению с их неразлагаемыми аналогами. В работе [11] авторы сообщают об использовании связывающего агента диброммалеимид-алкина (DBM-алкин) для обратимого связывания катионных полимерных сегментов для доставки генов и обеспечения сайт-специфической функционализации с помощью химии азид-алкинового циклоприсоединения. Была синтезирована и оценена группа восстанавливаемых и невосстанавливаемых статистических сополимеров (2-диметиламино)этилметакрилата (ДМАЭМА) и олиго(этиленгликоль)метилового эфира метакрилата (ОЭГМА). В комплексе с плазмидной ДНК восстанавливаемые и невосстанавливаемые полимеры имели сопоставимые свойства конденсации ДНК, размеры и эффективность трансфекции. При сравнении цитотоксичности восстанавливаемых полимеров, связанные с DBM, были значительно менее токсичными, чем невосстанавливаемые полимеры. Чтобы продемонстрировать функционализацию полимера с помощью клик-химии, полимеры, связанные с DBM, были помечены азидным флуорофором и использовались для мониторинга поглощения клетками. В целом, эта полимерная система вводит использование обратимого линкера,

DBM-алкина, в область доставки генов и позволяет легко, ортогонально и сайт-специфично функционализировать носители доставки генов.

Проведен рентгеноструктурный анализ *N*-(*n*-бутил)-3,4-диброммалеимида  $C_8H_9Br_2NO_2$  [12]. В элементарной ячейке молекулы уложены друг на друга двойными связями C=C на близких межмолекулярных расстояниях примерно 3,6 Å. Сопряжение в имидном кольце не оказывает влияния на межмолекулярные расстояния.



Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с контрастными веществами на основе антител часто использует радиоизотопы  $[^{64}Cu] Cu^{2+}$  и  $[^{89}Zr] Zr^{4+}$ . Макробициклический хелатор, широко известный как саркофагин (*sar*), идеально подходит для мечения биомолекул, нацеленных на рецепторы, с помощью  $[^{64}Cu] Cu^{2+}$ . Сидерофорный хелатор, десферриоксамин-В (*dfo*), широко используется для включения  $[^{89}Zr] Zr^{4+}$  в антитела. В работе [13] авторы описывают новые бифункциональные хелаторы *sar* и *dfo*: эти хелаторы были функционализированы диброммалеимидами (*dbm*), которые обеспечивают сайт-специфическое и высокостабильное присоединение молекулярных грузов к восстановленным, доступным для растворителя межцепочечным нативным дисульфидным группам. Новые производные *sar-dbm* и *dfo-dbm* можно легко конъюгировать с IgG-антителом трастузумабом посредством реакции с восстановленными межцепочечными дисульфидными группами с получением сайт-специфически модифицированных конъюгатов дитиомалеамовой кислоты (*dtm*), *sar-dtm*-трастузумаб и *dfo-dtm*-трастузумаб, в котором межцепочечные дисульфиды соединены ковалентным мостиком с низкомолекулярным линкером. Конъюгаты *sar*- и *dfo-dtm*-трастузумаб были радиоактивно мечены  $[^{64}Cu] Cu^{2+}$  и  $[^{89}Zr] Zr^{4+}$  соответственно с почти количественным радиохимическим выходом (>99%). Исследования стабильности в сыворотке, ПЭТ-визуализация *in vivo* и анализы биораспределения с использованием этих радиоактивно меченых иммуноконъюгатов демонстрируют, что как  $[^{64}Cu] Cu$ -*sar-dtm*-трастузумаб, так и  $[^{89}Zr] Zr$ -*dfo-dtm*-трастузумаб обладают высокой стабильностью в биологической среде. Диброммалеимидная технология может быть легко применена для обеспечения стабильного сайт-специфического присоединения радиоактивно меченых хелаторов, таких как *sar* и *dfo*, к нативным межцепочечным дисульфидным областям антител, что позволяет отслеживать антитела с помощью ПЭТ-визуализации.



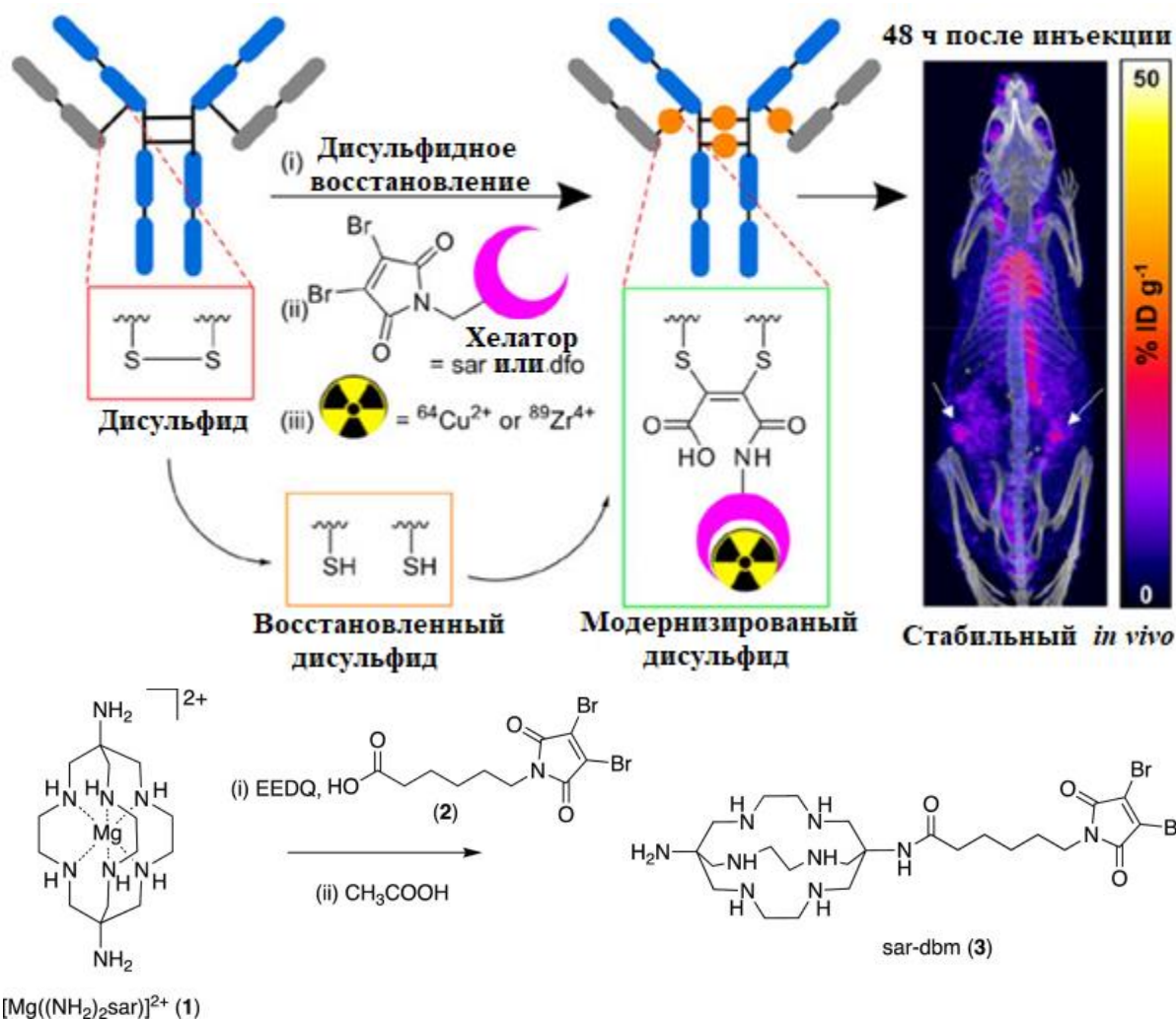
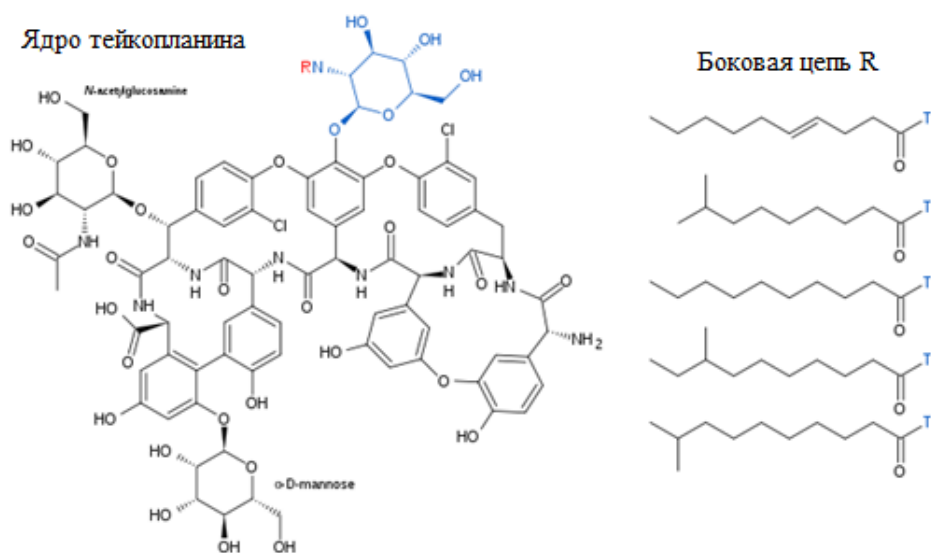


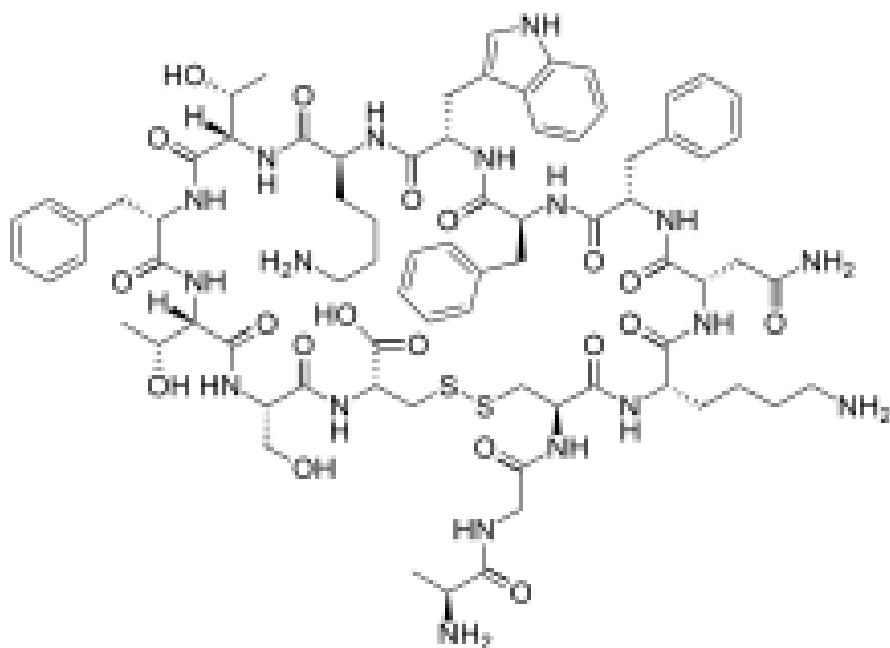
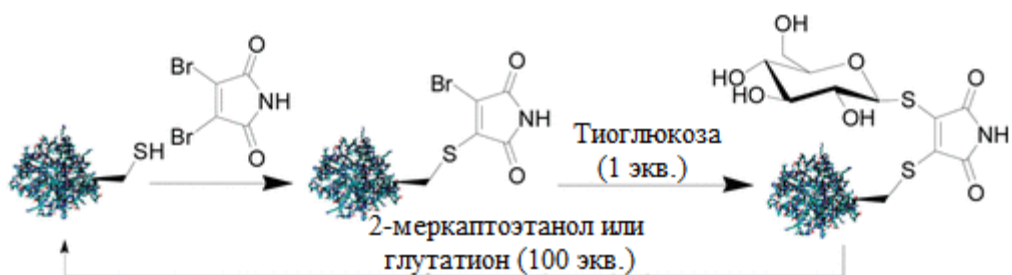
Схема 5. Дисульфидное восстановление 2,3-диброммалеимида

В работе [14] диброммалеимид был использован для синтеза и изучения антибактериальной активности некоторых производных псевдоагликона–тейкопланина.



Показано [15], что ряд диброммалеимидов очень эффективен при внедрении в пептидные дисульфидные связи. Эта конъюгация протекает со стехиометрическим балансом реагентов в буферных растворах менее чем за 15 минут с получением дискретных продуктов при сохранении дисульфидного мостика и, следовательно, конформации пептида. Включение инициируется восстановлением дисульфида с использованием водорастворимого фосфина, трис(2-карбокsetил) фосфина (ТСЕР), что позволяет последующую замену двух бромидовмалеимида образующимися тиолами. Реакция кальцитонина лосося (сСТ) с 2,3-диброммалеимидом (избыток 1,1) в присутствии ТСЕР (1,1 экв.) в водном растворе при pH 6,2 дает полное образование одного конъюгата, не требующего обработки. Линейный метоксиполи(этиленгликоль) (ПЭГ) функционализировали с помощью реакции Мицунобу и использовали для успешного сайт-специфического и быстрого пегилирования сСТ. Эта реакция протекает в течение 15 минут при небольшом стехиометрическом избытке пегилирующего агента, что приводит к внедрению дисульфида, при этом ВЭЖХ показывает единственный продукт, а MALDI-ToF подтверждает конъюгацию. Попытки использовать группу в функциональном инициаторе полимеризации ATRP привели к ингибированию полимеризации. Таким образом, для получения ряда функциональных полимеров был выбран не прямой путь с использованием как азидных, так и анилиновых функциональных инициаторов, которые превращались в 2,3-диброммалеимиды с помощью соответствующих реакций. Например, полимер с азидными функциональными группами подвергали реакции клик-реакции HuisgenCuAAC с алкиновым функциональным 2,3-диброммалеимидом. Этот новый реагент позволил синтезировать конъюгаты рЦТ с гребенчатыми полимерами, полученными из метакриловых мономеров ПЭГ, которые, кроме того, давали соответствующие точки помутнения. Эта реакция представляет собой высокоэффективный метод конъюгации полимера, который позволяет избежать проблем очистки, которые обычно возникают из-за необходимости использования больших избытков конъюгата. Кроме того, эффективно сохраняется третичная структура пептида.

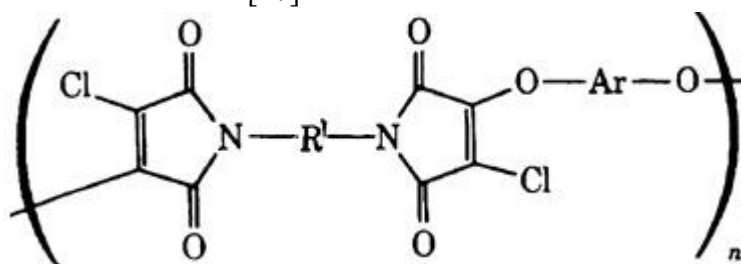
Малеимидный фрагмент широко используется для селективной химической модификации остатков цистеина в белках [16]. Несмотря на широкое использование, существуют некоторые потенциальные ограничения, в том числе необратимый характер реакции и, следовательно, модификация и количество позиций присоединения. Авторы разработали новый класс малеимидов, который устранит некоторые из этих ограничений и предоставит новые возможности для модификации белков. Они сообщают об использовании моно- и диброммалеимидов для обратимой модификации цистеина и иллюстрируют это на домене SH2 адаптерного белка Grb2 (L111C). После первоначальной модификации белка бром- или диброммалеимидом можно добавить эквивалент второго тиола для дальнейшей биоконъюгации. Демонстрируя, что бромомалеимиды открывают возможности для трех точек прикрепления. Полученные продукты белок-малеимид можно расщепить для регенерации немодифицированного белка путем добавления фосфина или большого избытка тиола. Кроме того, диброммалеимид может встраиваться в дисульфидную связь, образуя малеимидный мостик, и это показано на примере пептидного гормона соматостатина. Меченный флуоресцеином диброммалеимид синтезируется и вставляется в дисульфид для создания флуоресцентного аналога соматостатина. Эти результаты подчеркивают значительный потенциал этого нового класса реагентов для модификации белков, образуя малеимидный мостик, и это показано на примере пептидного гормона соматостатина.



соматостатин

Схема 6. Синтез флуоресцентного аналога соматостатина

Недавно открытая реакция между фенолами и дихлормалеимидами привела к синтезу нового класса высокомолекулярных полимеров. Эти материалы, представленные общей формулой, можно назвать поли(малеимид-эфир). В отличие от полиимидов, эти материалы растворимы в соответствующих растворителях и могут быть отлиты или прессованы в прочные эластичные пленки [17].



В последние годы циклические имиды привлекли внимание научного сообщества из-за их многообещающего терапевтического потенциала. Исследования с соединением N-антипирин-3,4-дихлормалеимидом (NA-3,4-DCM) также продемонстрировали антиноцицептивный эффект в формалиновых или капсаициновых моделях ноцицепции, а также то, что оно уменьшало вызываемые уксусной кислотой абдоминальные корчи у мышей [18]. В этой работе авторы изучили влияние NA-3,4-DCM на механическую гиперноцицепцию в моделях стойкого болевого поведения у мышей. Также исследованы периферические, местные, спинальные и супраспинальные антиноцицептивные свойства NA-3,4-DCM и оценено

участие глутаматергической системы в антиноцицептивных эффектах NA-3,4-DCM у мышей. NA-3,4-DCM, вводимый системно (внутрибрюшинно или *peros*), был способен препятствовать развитию механической гиперноцицепции, вызванной интраплантарной инъекцией каррагинана и полного адьюванта Фрейнда у мышей. Интересно, что повторное внутрибрюшинное или пероральное введение NA-3,4-DCM после индукции гиперноцицепции также устраняло механическую сенсibilизацию, вызванную полной инъекцией адьюванта Фрейнда или частичной перевязкой седалищного нерва у мышей, при более низких дозах, чем габапентин (препарат, используемый клинически для лечения хронической боли). При системном, местном, спинальном или супраспинальном введении NA-3,4-DCM был способен ингибировать явную ноцицепцию обеих фаз формалинового теста. Системное введение NA-3,4-DCM также уменьшал ноцицепцию, вызванную интраплантарной или подоболочечной инъекцией глутамата у мышей. Кроме того, NA-3,4-DCM вызывал выраженное ингибирование ноцицептивного ответа, индуцированного интратекальной инъекцией агониста метаботропных глутаматных рецепторов группы I (1S,3R)-аминоциклопентан-транс-1,3-дикарбоксилатной кислоты (ACPD) или N-метил-D-аспартат (NMDA), не влияя на ноцицепцию, вызванную другими агонистами рецепторов, не относящимися к NMDA (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота и каинат), или веществом P. Примечательно, в том же диапазоне доз антиноцицептивное действие соединения NA-3,4-DCM не сопровождалось неспецифическими эффектами, такими как изменение двигательной активности или координации движений. Авторы установили, что полученные результаты убедительно доказывают, что NA-3,4-DCM вызывает антигиперноцицепцию у мышей на периферических, спинальных и супраспинальных участках и что взаимодействие с метаботропными глутаматными рецепторами группы I и рецепторами NMDA способствует механизмам, лежащим в основе его эффекта.

Сообщается [19], что воспаление – это иммунный ответ на вредный стимул, и его цель – уничтожить чужеродные агенты, чтобы можно было восстановить пораженный участок. Неконтролируемое или неразрешимое воспаление может привести к значительному повреждению тканей. Сегодня в качестве противовоспалительных средств используются многие классы соединений. Однако существует постоянная потребность в новых, более эффективных молекулах с более высоким уровнем безопасности. В связи с этим оценивали противовоспалительное действие шести синтетических соединений N-антипирин-3,4-дихлормалеимида. Клетки RAW 264.7 использовали для оценки цитотоксичности и противовоспалительной активности путем измерения влияния этих молекул на оксид азота, IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1 (CCL2), TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-4 и IL-13, а также при активации NF- $\kappa$ B. Некоторые из протестированных соединений показали значительную цитотоксичность (CC<sub>50</sub> < 100 мкМ). Впоследствии был оценен потенциал ингибирования оксида азота (NO) в качестве скрининга потенциального противовоспалительного действия. Три из протестированных соединений показали многообещающий профиль (1, 3 и 5). При оценке влияния этих соединений на продукцию IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1 (CCL2), TNF- $\alpha$  и INF- $\gamma$  были обнаружены только N-антипирин-3,4-дихлормалеимид (1) и N-антипирин-3-хлор-4-(3,4-дихлоранилин)малеимид (3) показали значительный профиль ингибирования. Эти два соединения также способны повышать выработку цитокинов, обладающих противовоспалительным действием (IL-4 и IL-13), и значительно ингибировать фосфорилирование субъединицы p-p65 NF-

кВ. Кроме того, авторы отмечают, что эти два соединения обладают значительным и необычным противовоспалительным механизмом (увеличение производства противовоспалительных медиаторов). Поэтому они считаются многообещающими прототипами для разработки новых противовоспалительных препаратов с иммуномодулирующими характеристиками.

В работе [20] сообщается о синтезе, оценке противогрибкового действия *invitro* и изучении взаимосвязи структура-активность 14 соединений ряда N-фенил-, N-арил-, N-фенилалкилмалеимида и 3,4-дихлормалеимида. Соединения оценивали в отношении панели стандартизированных дрожжей и мицелиальных грибов, а также клинических изолятов *Candida Albicans*. Было показано, что активность производных N-фенилалкил-3,4-дихлормалеимида, но не производных N-фенилалкилмалеимида, зависит от длины алкильной цепи. N-Фенилпропил-3,4-дихлормалеимид продемонстрировал самый широкий спектр действия и более низкие минимальные ингибирующие концентрации (МИК) во всех протестированных грибах. Азот-углеродное расстояние между двумя кольцами, по-видимому, играет важную роль в противогрибковом поведении этих соединений.

Таким образом, из приведенного обзора видно, что галоген-замещенные производные малеимида находят широкое применение в разных сферах производства, причем наиболее широкое применение они находят в полимерной промышленности в качестве функциональнозамещенных мономеров, а также для синтеза целого ряда биологически активных соединений. В наших исследованиях [21-25] галоген-замещенные производные малеимида были использованы в качестве диенофилов в реакции диенового синтеза, а также в качестве катализаторов жидкофазного аэробного окисления изопропилбензола.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Edge S., Charlton A., Kruse T., Varma K. Improved procedure for the synthesis of N-substituted 3,4-dichloromaleimides // Communications. 1991. N 3. Pp. 3-17.
2. Kinting A., Dobler C. Homogeneous asymmetric catalysis by means of chiral metal complexes of 2,3-bis(dimethylphosphino)maleic anhydride and of 2,3-bis(dimethylphosphino)maleimide derivatives // Journal of Organometallic Chemistry. 1989. Vol. 370. N 1-3. Pp. 351-356.
3. Watson W., Guanmin W., Richmond M. Reaction of *o*-phenylenediamine with 2,3-dichloromaleic anhydride: synthesis of N-substituted maleimide derivatives and 2,3-dichloropyrrolo[1,2-a] benzimidazol-1-one. X-ray structures of 2,3-dichloro-*N*-*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(NH<sub>2</sub>) maleimide and *N*, *N'*-*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-bis (2,3-dichloromaleimide) // Journal of Chemical Crystalization. 2004. Vol. 34. Pp. 757-764.
4. Cui Y., Yechao Y., Chen Y., Wang Z. Dibromomaleimide Derivative as an Efficient Polymer Coupling Agent for Building Topological Polymers // Macromolecular Chemistry and Physics. 2013. Vol. 214. N 4. Pp. 470-477.
5. Karabacak M., Goruh A., Kurt M. FT-IR, FT-Raman, NMR spectra, and molecular structure investigation of 2,3-dibromo-*N*-methylmaleimide: A combined experimental and theoretical study // Journal of Molecular Structure. 2008. Vol. 892. N 1-3. Pp. 125-131.
6. Chiba K., Hashimoto Y., Yamaguchi T. Dichloromaleimide (diCMI): A Small and Fluorogenic Reactive Group for Use in Affinity Labeling // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2016. Vol. 64. N 11. Pp. 1647-1653.

7. Morais M., Nunes J., Karu K., Forte N. Correction: Optimisation of the dibromomaleimide (DBM) platform for native antibody conjugation by accelerated post-conjugation hydrolysis // *Org. Biomol. Chemistry*. 2021. Vol. 19.N 13. Pp. 3024-3031.
8. Robin M., Jones M., Haddleton D., O'Reilly Dibromomaleimide End Functional Polymers by RAFT Polymerization Without the Need of Protecting Groups // *ACS Macro Letters*. 2012. Vol. 1.N 1. Pp. 222-226.
9. Tan J-K., Schellinger J.G. Dibromomaleimide as a facile, versatile linker for delivery applications // *Therapeutic Delivery*, 2015, Vol. 6, N 10. Pp. 1127-1129.
10. Crosthwait A., Rodriguez-Lema D., Walko M., Pask C. Structural Optimization of Reversible Dibromomaleimide Peptide Stapling // *Peptide Science*. 2020. Vol. 113.N 1. Pp. 24157-24164.
11. Tan J.K., Choi J., Wei H., Schellinger J.G. Reducible, dibromomaleimide-linked polymers for gene delivery // *Biomater. Sci.*, 2015, Vol. 3, N 1. Pp. 112-120.
12. Chen W., Yang J-X., Bai Z-P., Wang X. *N*-(*n*-Butyl)-3,4-dibromomaleimide // *Acta Cryst.* 1997. Vol. 53. Pp. 631-633.
13. Farleigh M., Pham T., Zilin Y., Kim J. New Bifunctional Chelators Incorporating Dibromomaleimide Groups for Radiolabeling of Antibodies with Positron Emission Tomography Imaging Radioisotopes // *Bioconjug. Chem.* 2021. Vol. 32. N 7. Pp. 1214-1222.
14. Csavas M., Miskovics A., Szucs Z., Roth E. Synthesis and antibacterial evaluation of some teicoplanin pseudoaglycon derivatives containing alkyl- and arylthiosubstituted maleimides // *Journal of Antibiotics*. 2015. Vol. 68. Pp. 579-585.
15. Jones M., Strickland R., Schumacher F., Gaddick S. Polymeric dibromomaleimides as extremely efficient disulfide bridging bioconjugation and pegylation agents // *J. Amer. Chem. Soc.* 2012. Vol. 134. N 3. Pp. 1847-1852.
16. Smith M., Schumacher F., Ryan C., Tedaldi L. Protein Modification, Bioconjugation, and Disulfide Bridging Using Bromomaleimides // *J. Amer. Chem. Soc.* 2010. Vol. 132. N 6. Pp. 1960-1965.
17. Relles H.M., Schluenz R.W. Dichloromaleimide chemistry. IV. Preparation of poly(maleimide-ethers) from the reaction of bisdichloromaleimides with bisphenols // *Journal of Polymer Science. Polymer Chemistry Edition*. 1973. Vol. 11. N 3. Pp. 561-571.
18. Quintao N., Silva C.S., Campos A.F., Rogerio C. *N*-antipyrine-3,4-dichloromaleimide, an effective cyclic imide for the treatment of chronic pain: the role of the glutamatergic system // *Anesth. Analg.* Vol. 110. N 3. Pp. 942-950.
19. Fratoni E., Theindi L.C., Rosa S., Perreira M.V. The *in vitro* anti-inflammatory activity of *N*-antipyrine-3,4-dichloromaleimide derivatives is due to an immunomodulatory effect on cytokines environment // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2022. Vol. 20. Pp. 1-10.
20. Lopez S., Castelli M.V., Campos F., Correa R. In vitro antifungal properties structure-activity relationships and studies on the mode of action of *N*-phenyl, *N*-aryl, *N*-phenyl-alkylmaleimides and related compounds // *Arzneimittelforschung*. 2005. Vol. 55. N 2. Pp. 123-132.
21. Naghiyev Y. M., Zeynalov E. B., Zeynalov S. B., Budagova R.N. Liquid-phase aerobic oxidation of cumene in the presence of *N*-phenylmaleimide-endo-Dichlorobicyclo [2. 2. 1] hept-5-ene-2,3-dicarboxylic acid // *XX Менделеевский Седьмой общероссийский съезд по общей и прикладной химии 26-30 сентября 2016 г. Екатеринбург. Тезисы докладов, Том.1*» **Фундаментальные**

- проблемы химической науки». 2016. 464 с.
22. Нагиев Я.М., Зейналов Э.Б., Асадзаде Г.Ш. Жидкофазное окисление кумола молекулярным кислородом в присутствии N-(*n*-Ацетамидфенил) имидадихлормалеиновой кислоты. Азерб. хим. журн. 2016. № 4. Pp.122-127.
  23. Naghiyev Ya. M., Nadiri M.İ., Akhmedova L.İ., Esedxade G. Sh., Zeynalov E.B. Aerobic oxidation of cumene catalyzed with N-(2,5-Dichlorofenyl)dichloromaleimide. International Conference on Actual Problems of Chemical Engineering APCE- 2020 Baku (Azerbaijan), December 24-25, 2020. Pp. 101-105.
  24. Naghiyev Ya.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.
  25. Нагиев Я.М. Применение N-замещенных малеимидов в реакции диенового синтеза // Вестник Башкирского Государственного Педагогического Университета. 2022. № 2. С. 205-214.

#### REFERENCES

1. Edge S., Charlton A., Kruse T., Varma K. Improved procedure for the synthesis of N-substituted 3,4-dichloromaleimides // Communications. 1991. N 3. Pp. 3-17.
2. Kinting A., Dobler C. Homogeneous asymmetric catalysis by means of chiral metal complexes of 2,3-bis(dimethylphosphino)maleic anhydride and of 2,3-bis(dimethylphosphino)maleimide derivatives // Journal of Organometallic Chemistry. 1989. Vol. 370. N 1-3. Pp. 351-356.
3. Watson W., Guanmin W., Richmond M. Reaction of *o*-phenylenediamine with 2,3-dichloromaleic anhydride: synthesis of N-substituted maleimide derivatives and 2,3-dichloropyrrolo[1,2-*a*] benzimidazol-1-one. X-ray structures of 2,3-dichloro-*N*-*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(NH<sub>2</sub>) maleimide and *N*, *N'*-*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-bis (2,3-dichloromaleimide) // Journal of Chemical Crystallization. 2004. Vol. 34. Pp. 757-764.
4. Cui Y., Yechao Y., Chen Y., Wang Z. Dibromomaleimide Derivative as an Efficient Polymer Coupling Agent for Building Topological Polymers // Macromolecular Chemistry and Physics. 2013. Vol. 214. N 4. Pp. 470-477.
5. Karabacak M., Goruh A., Kurt M. FT-IR, FT-Raman, NMR spectra, and molecular structure investigation of 2,3-dibromo-*N*-methylmaleimide: A combined experimental and theoretical study // Journal of Molecular Structure. 2008. Vol. 892. N 1-3. Pp. 125-131.
6. Chiba K., Hashimoto Y., Yamaguchi T. Dichloromaleimide (diCMI): A Small and Fluorogenic Reactive Group for Use in Affinity Labeling // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2016. Vol. 64. N 11. Pp. 1647-1653.
7. Morais M., Nunes J., Karu K., Forte N. Correction: Optimisation of the dibromomaleimide (DBM) platform for native antibody conjugation by accelerated post-conjugation hydrolysis // Org. Biomol. Chemistry. 2021. Vol. 19. N 13. Pp. 3024-3031.
8. Robin M., Jones M., Haddleton D., O'Reilly Dibromomaleimide End Functional Polymers by RAFT Polymerization Without the Need of Protecting Groups // ACS Macro Letters. 2012. Vol. 1. N 1. Pp. 222-226.
9. Tan J-K., Schellinger J.G. Dibromomaleimide as a facile, versatile linker for delivery applications // Therapeutic Delivery, 2015, Vol. 6, N 10. Pp. 1127-1129.

10. Crosthwait A., Rodriguez-Lema D., Walko M., Pask C. Structural Optimization of Reversible Dibromomaleimide Peptide Stapling // *Peptide Science*. 2020. Vol. 113.N 1. Pp. 24157-24164.
11. Tan J.K., Choi J., Wei H., Schellinger J.G. Reducible, dibromomaleimide-linked polymers for gene delivery // *Biomater. Sci.*, 2015, Vol. 3, N 1. Pp. 112-120.
12. Chen W., Yang J-X., Bai Z-P., Wang X. *N*-(*n*-Butyl)-3,4-dibromomaleimide // *Acta Cryst.* 1997. Vol. 53. Pp. 631-633.
13. Farleigh M., Pham T., Zilin Y., Kim J. New Bifunctional Chelators Incorporating Dibromomaleimide Groups for Radiolabeling of Antibodies with Positron Emission Tomography Imaging Radioisotopes // *Bioconjug. Chem.* 2021. Vol. 32. N 7. Pp. 1214-1222.
14. Csavas M., Miskovics A., Szucs Z., Roth E. Synthesis and antibacterial evaluation of some teicoplanin pseudoaglycon derivatives containing alkyl- and arylthio substituted maleimides // *Journal of Antibiotics*. 2015. Vol. 68. Pp. 579-585.
15. Jones M., Strickland R., Schumacher F., Gaddick S. Polymeric dibromomaleimides as extremely efficient disulfide bridging bioconjugation and pegylation agents // *J. Amer. Chem. Soc.* 2012. Vol. 34. N 3. Pp. 1847-1852.
16. Smith M., Schumacher F., Ryan C., Tedaldi L. Protein Modification, Bioconjugation, and Disulfide Bridging Using Bromomaleimides // *J. Amer. Chem. Soc.* 2010. Vol. 132. N 6. Pp. 1960-1965.
17. Relles H.M., Schlunz R.W. Dichloromaleimide chemistry. IV. Preparation of poly(maleimide-ethers) from the reaction of bisdichloromaleimides with bisphenols // *Journal of Polymer Science. Polymer Chemistry Edition*. 1973. Vol. 11. N 3. Pp. 561-571.
18. Quintao N., Silva C.S., Campos A.F., Rogerio C. *N*-antipyrine-3,4-dichloromaleimide, an effective cyclic imide for the treatment of chronic pain: the role of the glutamatergic system // *Anesth. Analg.* Vol. 110. N 3. Pp. 942-850.
19. Fratoni E., Theindi L.C., Rosa S., Perreira M.V. The *in vitro* anti-inflammatory activity of *N*-antipyrine-3,4-dichloromaleimide derivatives is due to an immunomodulatory effect on cytokines environment // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2022. Vol. 20. Pp. 1-10.
20. Lopez S., Castelli M.V., Campos F., Correa R. In vitro antifungal properties structure-activity relationships and studies on the mode of action of *N*-phenyl, *N*-aryl, *N*-phenyl-alkylmaleimides and related compounds // *Arzneimittelforschung*. 2005. Vol. 55. N 2. Pp. 123-132.
21. Naghiyev Y. M., Zeynalov E. B., Zeynalov S. B., Budagova R.N. Liquid-phase aerobic oxidation of cumene in the presence of *N*-phenylimide-endo-Dichlorobicyclo [2. 2. 1] hept-5-ene-2,3-dicarboxylic acid // *Xxmendeleevskiysezdpoobscheyipriklaadnohimii* September 26-30, 2016. Esa-Edinburgh. Theses of the reports, Vol.1 "Fundamental problems of chemical science". 2016. 464 c.
22. Nagiyev Ya.M., Zeynalov E.B., Asadzade G.Sh. Liquid-phase oxidation of cumene with molecular oxygen in the presence of *N*-(*p*-Acetamidophenyl) imidadichloromaleic acid. *Azerbaijan Chemical Journal*. 2016. № 4. Pp.122-127.
23. Naghiyev Ya. M., Nadiri M.İ., Akhmedova L.İ., Esedxade G. Sh., Zeynalov E.B. Aerobic oxidation of cumene catalyzed with *N*-(2,5-Dichlorofenyl)dichloromaleimide. *International Conference on Actual Problems of Chemical Engineering APCE- 2020 Baku (Azerbaiyan)*, December 24-25, 2020. Pp. 101-105.



24. Naghiyev Ya.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.
25. Nagiev Ya.M. Application of N-substituted maleimides in the reaction of diene synthesis // Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University. 2022. No. 2. Pp. 205-214.