

Glutarimidi: Biološka aktivnost, opšti postupci za sintezu i fizičko–hemijske karakteristike

Jelena B. Popović-Đorđević¹, Vesna D. Vitnik², Željko J. Vitnik², Milovan D. Ivanović³

¹Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

²Institut za hemiju, tehnologiju i metalurgiju (IHTM), Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

³Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Izvod

U ovom radu dat je prikaz metoda za sintezu šestočlanih cikličnih imida. Glutarimidi, 2,6-dioksopiperidini, su značajna biološka jedinjenja i deluju kao antagonisti adrenogenih receptora, antiinflamatorni agensi, anksiolitici, antiviroci, antibiotici i agensi koji sprečavaju rast pojedinih vrsta tumora. Prikazana je i njihova spektralna analiza (FT-IR i NMR), zbog potvrde stukture, kao i analiza graničnih molekularnih orbitala koja daje prikaz elektronskih svojstava ovih molekula, što je važno zbog njihove biološke aktivnosti. Da bi se predstavila hemijska reaktivnost glutarimida predstavljen je molekularni elektronski potencijal (MEP) iz prethodno optimizovane geometrije reprezentativnog primera *terc*-pentil-1-benzil-4-metil-glutarimid-3-karboksilata (skraćena PBMG). Elektronska svojstva su objašnjena na primeru talidomida.

Ključne reči: glutarimidi, biološka aktivnost, sinteza glutarimidnih derivata, spektralna analiza, elektronska svojstva.

Dostupno na Internetu sa adrese časopisa: <http://www.ache.org.rs/HI/>

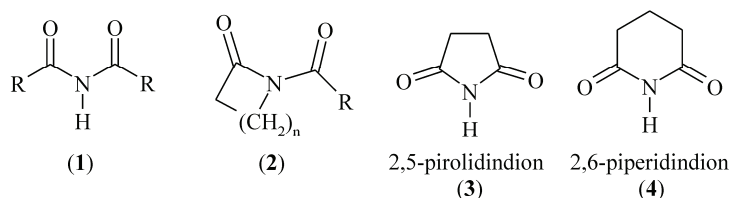
PREGLEDNI RAD

UDK 547.46'054.5:543.42

Hem. Ind. 69 (5) 523–536 (2015)

doi: 10.2298/HEMIND140701073P

Imidi su diacilovani derivati amonijaka ili primarnog amina i po svojoj strukturi mogu biti aciklični (1), poluciklični (2) i ciklični (3,4), slika 1. Nakon svog otkrića posmatrani su kao derivati kiselina i nisu svrstavani u posebnu klasu jedinjenja. Pouzdani podaci o njihovim fizičkim svojstvima datiraju tek iz pedesetih godina prošlog veka, kada je počelo intenzivno ispitivanje ovih jedinjenja kao biološki aktivnih molekula i njihova primena u farmaceutskoj i drugim granama industrije [1].



Slika 1. Struktura imida.
Figure 1. Imide structure.

Aciklični imidi su, za razliku od cikličnih imida, veoma retka jedinjenja. S obzirom da poseduju značajnu reaktivnost, veoma su korisni kao sintetički intermedijeri. Ipak, poznato je samo nekoliko metoda za njihovu sintezu. Jedna od metoda za dobijanje *N*-alkil acikličnih imida opisana je u našem prethodnom radu [2].

Monociklični karboksilni imidi se smatraju proizvodima koji nastaju u reakciji odgovarajuće dikarboksilne kiseline i amonijaka, uz eliminaciju vode. U trivijalnoj nomenklaturi, ciklični imidi se imenuju prema imenu odgovarajuće alifatične dikarboksine kiseline. Sistemska imena izvode se iz odgovarajućih cikličnih amina (pirolidina i piperidina). Primeri su 2,5-pirolidindion (sukcinimid, 3) i 2,6-piperidindion (glutarimid, 4), Slika 1. Imidni prstenovi koji sadrže 4–7 članova (3–6

ugljenikovih atoma) su opisani u literaturi, dok imidi sa 3 ili više od 7 članova u prstenu nisu poznati. Sukcinimid (3) je prvi ciklični imid koji je dobijen sintetičkim putem. Njegova sinteza izvedena je davne 1835. godine, nedugo pošto je Wöhler, prvi put sintetisao organsko jedinjenje iz neorganskog molekula [1].

Biološka aktivnost glutarimida

U literaturi je opisan veliki broj sintetičkih imida od kojih su mnogi farmakološki aktivni. Šestočlani ciklični imidi su značajna bioaktivna jedinjenja, jer deluju kao antagonisti adrenogenih receptora, imunomodulatori, antiinflamatorni agensi, anksiolitici, antiviroci, antibio-

Prepiska: J.B. Popović-Đorđević, Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Beogradu, Nemanjina 6, 11080 Beograd.

E-pošta: jelenadj@agrif.bg.ac.rs

Rad primljen: 1. jul, 2014

Rad prihvaćen: 25. septembar, 2014

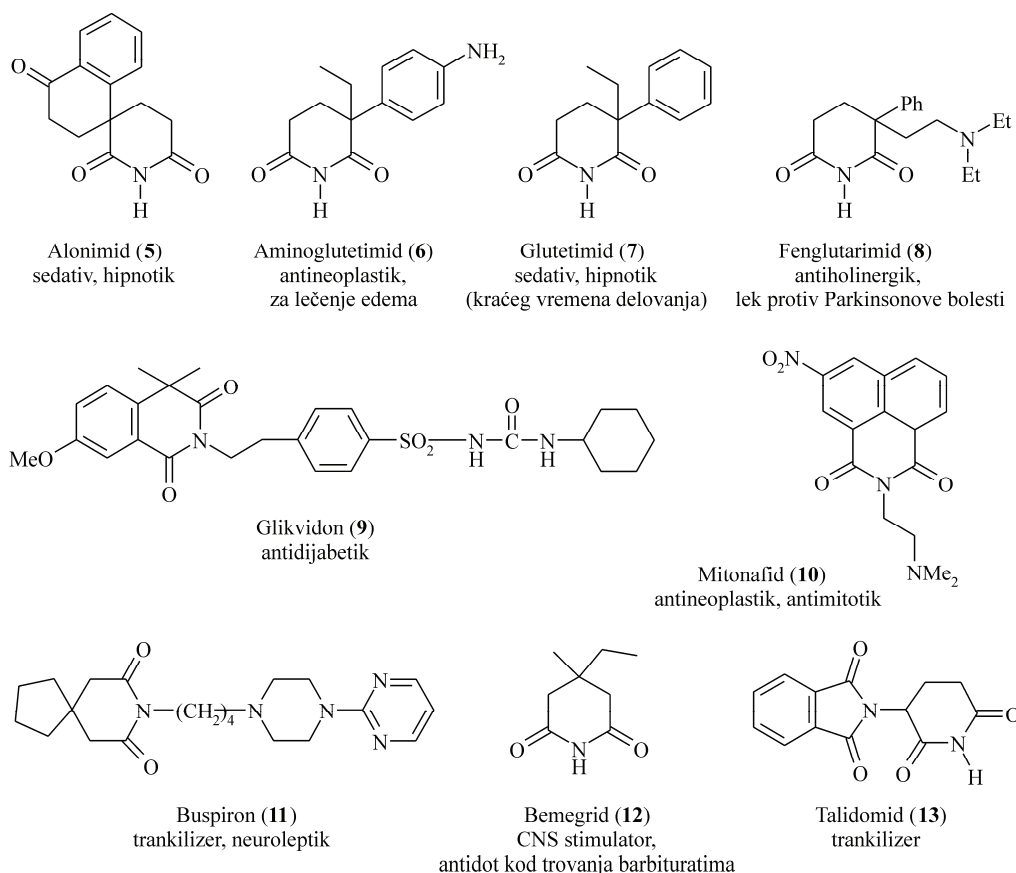
tici i agensi koji sprečavaju rast pojedinih vrsta tumora [3]. Na Slici 2 prikazani su odabrani glutarimidni derivati (5–13) i farmakološka aktivnost koju ispoljavaju [4].

Supstituisani glutarimidi sreću se i kod nekih farmakološki aktivnih prirodnih proizvoda. Od prirodnih glutarimidnih derivata najviše su proučavani sesbanimid, cikloheksimid, streptimidon, izomigrastatin, migrastatin i laktimidomicin. Sesbanimid A i B, koji su izolovani iz semena biljke *Sesbania drumondi*, su alkaloidi sa jakim citostatskim dejstvom i ispoljavaju značajnu inhibitory aktivnost prema P388 ćelijama murin leukemije *in vivo* [5]. Cikloheksimid je prvobitno izolovan iz gljivice *Streptomyces griseus*. Ispoljava snažno antibiotsko dejstvo tako što inhibira biosintezu proteina u eukariotskim organizmima. Novija istraživanja u humanoj medicini pokazala su da cikloheksimid značajno pojačava citotoksični efekat rekombinantnog faktora- α nekroze humanog tumora (recombinant human tumor necrosis factor- α (rHuTNF- α) na ćelije nasofaringealnog karcinoma (NPC) [6,7]. Streptimidon ispoljava antifungicidno dejstvo tako što sprečava razvoj nekih bolesti kod određenih biljaka i pri tom ne ispoljava toksičnost prema samoj biljci, dok novoizolovani derivati streptimidona (9-MS i S632A3) ispoljavaju antiinflamatorno i antitumorno dejstvo [8–10].

Makrolidni antibiotici izomigrastatin (izo-MGS) [11], migrastatin (MGS) i laktimidomicin (LTM), poseduju glutarimidni prsten u bočnom nizu, koji se retko sreće kod prirodnih proizvoda. Migrastatin je metabolit izomigrastatina, izolovan iz vrste *Streptomyces* MK929-43F1, koji ispoljava [12] inhibitorno dejstvo na migraciju tumorskih ćelija i antimetastatsko dejstvo [13]. Iz fermenta bakterijske vrste *Streptomyces amphibiosporus* ATCC53964 izolovan je laktimidomicin (LTM). Ovaj glutarimidni derivat ispoljava snažno citotoksično dejstvo prema velikom broju ćelijskih linija humanih tumora (IC_{50} 3–65 nM) u *in vitro* testovima, prema tumorima miševa u *in vivo* testovima i deluje inhibitory na razvoj gljivica [11,14].

Sintetizovani su brojni preparati sa šestočlanim imidnim prstenom koji ispoljavaju raznovrsnu farmakološku aktivnost. Buspiron (Buspar®) se kao lek za tretiranje anksioznosti primenjuje još od osamdesetih godina prošlog veka. Ovo jedinjenje pripada klasi azaspirodekandiona i deluje kao selektivan parcijalni agonist serotonin 5-HT_{1A} receptora [15]. U Kini i Japanu, kao anksiolitik i antidepresiv, u širokoj upotrebi je njegov strukturni analog tandospiron (Sediel®) [16,17].

Talidomid je uveden u upotrebu kasnih pedesetih godina prošlog veka kao sedativ, ali je već 1961. godine



Slika 2. Derivati glutarimida (5–13).

Figure 2. Glutarimide derivatives (5–13).

povučen sa tržišta zbog izražene teratogenosti i prouzrokovanja neuropatije. Nakon otkrića da ispoljava anti-inflamatorno i anti-angiogeno dejstvo, nakadno je odobren od strane FDA (*Food and Drug Administration*) 1998. godine, kao veoma efikasan lek u terapiji nekih vrsta kancera (multiple myeloma) i bolnih kožnih komplikacija prouzrokovanih leprom (*erythema nodosum leprosum* – ENL) [18]. Od nedavno su na tržištu dva nova leka bazirana na strukturi talidomida, lenalidomid (Revlimid®) [19,20] i pomalidomid (Pomalyst®) [21].

Takođe su poznata mnoga policiklična aromatična jedinjenja sa glutarimidnim prstenom koja imaju specifična optička i fluorescentna svojstva, pa su našla primenu kao biološki markeri i različiti, kao i u industriji optičkih i elektronskih uređaja [22–25]. Široka primena cikličnih imida nedvosmisleno ukazuje na značaj ove klase jedinjenja i aktuelnost razvoja novih metoda za njihovu sintezu.

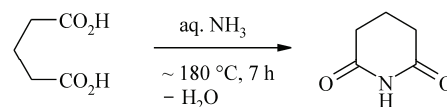
POSTUPCI ZA SINTEZU GLUTARIMIDA

U ovom tekstu biće prikazani opšti postupci za zatvaranje glutarimidnog prstena. Metode za sintezu šestočlanih cikličnih imida obuhvataju: 1) reakciju odgovarajućih dikarboksilnih kiselina sa amonijakom (ili derivatima amonijaka); 2) ciklizaciju amido-kiselina ili diamida; 3) ciklizaciju dinitrila, cijanokiselina i amidonitrila; 4) ciklizaciju amido-estara; 5) ciklizaciju amido-acil-hlorida ili diacil-hlorida; 6) adiciju ugljen-monoksida na α,β -nezasićene amide; 7) oksidaciju laktama ili cikličnih amina; 8) Michael adiciju aktivnih metilenskih jedinjenja na metilakrilamid; 9) tandem Michael adiciju aktivnih metilenskih jedinjenja na sekundarne konjugovane amide. Neki od prikazanih postupaka, primenjeni su u sintezama različitih biološki aktivnih glutarimidnih derivata.

Reakcija odgovarajućih dikarboksilnih kiselina sa amonijakom ili derivatima amonijaka

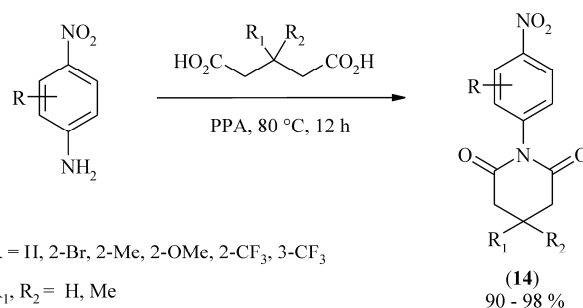
Reakcija predstavlja standardni sintetički postupak za dobijanje glutarimida jednostavne strukture. Ciklizacija se odvija na visokoj temperaturi u prisustvu ekvimolarne količine amonijaka (ili jedinjenja iz kog se pod reakcionim uslovima dobija amonijak) ili supstituisanih derivata amonijaka kao što su urea, tiourea, formamid, dicijandiamid, nitrili, dicijanidietanolamin, sulfaminska kiselina, natrijum-azid ili amonijum-karbonat. Prinosi cikličnih imida i njihovih *N*-supstituisanih derivata, koji se mogu dobiti ovim postupkom, su 60–80%. Reakcija se može uspešno primeniti i za ciklizaciju alifatičnih kiselina sa alkil ili aril supstituentima na ugljenikovom atomu i različito supstituisanih aromatičnih kiselina (alkil, NO₂, NH₂ i halogen). U modifikovanom postupku, koji podrazumeva upotrebu amonijumovih soli odgovarajućih kiselina, reakcija se izvodi

na nižim temperaturama [1]. Dobijanje glutarimida iz glutarne kiseline i amonijaka prikazano je na šemi 1 [26].



Šema 1. Dobijanje glutarimida iz glutarne kiseline i amonijaka. Scheme 1. Synthesis of glutarimide from glutaric acid and ammonia.

4-Nitro-*N*-aril supstituisani glutarimidi, strukture **14** mogu se dobiti iz odgovarajućih dikarboksilnih kiselina i supstituisanih anilina u prisustvu polifosforne kiseline (PPA). Ciklokondenzacija se odvija u jednom reakcionom stupnju, šema 2 [27]. *N*-supstituisani ciklični imidi su ključni strukturni delovi molekula prirodnih alkaloida koji ispoljavaju analgetska svojstva i sprečavaju grčeve.



Šema 2. Reakcija supstituisanih anilina sa dikarboksilnim kiselinama u prisustvu polifosforne kiseline. Scheme 2. The reaction of substituted anilines with dicarboxylic acids in the presence of polyphosphoric acid.

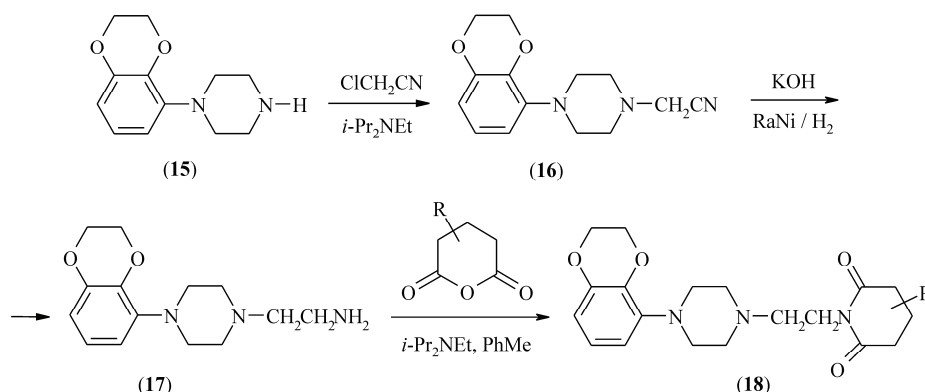
Ciklizacija amido-kiselina ili diamida

Dobijanje glutarimida iz amido-kiselina primenjeno u sintezama derivata buspirona i sesbanimida, prikazano je u šemama 3–5.

Sintetski postupak primenjen za sintezu analoga buspirona polazeći od glutaranhidrida i supstituisanih analoga glutaranhidrida prikazan je u šemi 3 [28]. Mono *N*-arilpiperazin (**15**) se *N*-alkiluje hlor-acetonitrilom, a postali nitrilni intermedijer (**16**) hidrogenizuje pod baznim uslovima pri čemu nastaje primarni amin (**17**). Direktnom kondenzacijom ovog amina sa odgovarajućim anhidridom, u prisustvu (*i*-Pr)₂NEt kao baze, nastaju glutarimidi strukture (**18**), šema 3.

Zbog značajnih bioloških svojstava koja ispoljavaju alkaloidi sesbanimid A i B, kao i male rasprostranjenosti ovih jedinjenja u prirodi, postojalo je veliko interesovanje za iznalaženje efikasnih postupaka za njihovu sintezu. U postupcima opisanim u literaturi primenjeni su različiti načini zatvaranja glutarimidnog prstena sesbanimida, što je ilustrovano šemama 4, 5, 7 i 9.

Konstrukcija imidnog prstena u totalnoj sintezi sesbanimida A i B iz D-(+)-ksiloze započinje Michael-ovom



Šema 3. Opšti postupak za sintezu derivata bispirona.

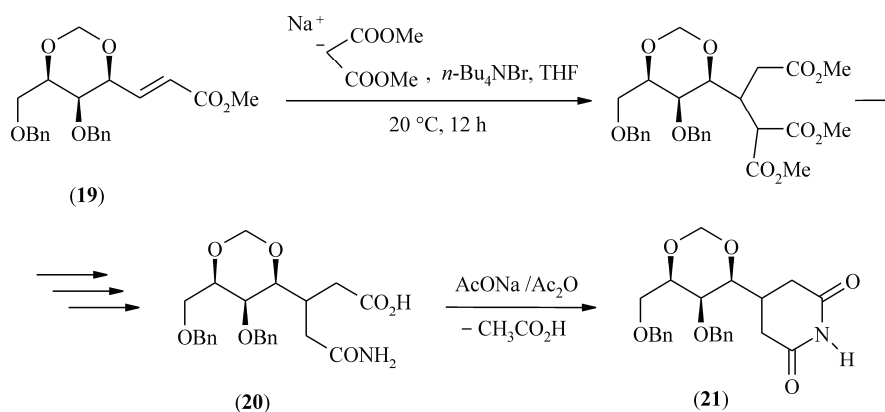
Scheme 3. General method for the synthesis of bispirone derivatives.

1,4-adicijom natrijumove soli dimetil-malonata na konjugovani estar (**19**). U nekoliko reakcionih faza iz estara (**19**) dobija se amido-kiselina (**20**) koja tretiranjem smešom AcONa/Ac₂O ciklizuje do glutarimida (**21**), šema 4 [29].

Deo totalne sinteze (-)-sesbanimida A, optičkog antipoda citotoksičnog prirodnog proizvoda (+)-sesbanimida A, koji se odnosi na zatvaranje glutarimidnog prstena, prikazan je na šemi 5. Na konjugovani estar

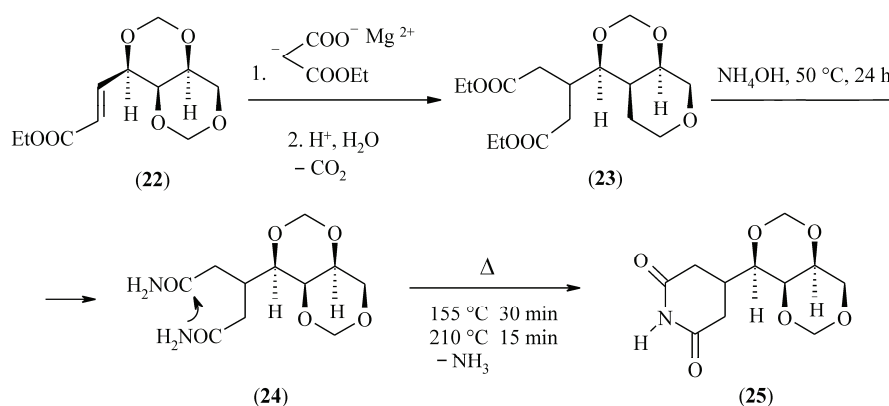
(**22**), adira se magnezijum-monoetil-malonatni karbanjon pri čemu nastaje međuproizvod koji posle obrade razblaženom kiselinom i dekarboksilacije daje diestar (**23**). Glutarimidni prsten (**25**) dobijen je u dve reakcione faze: reakcijom diestra (**23**) sa NH₄OH na povišenoj temperaturi pri čemu nastaje diamid (**24**), a zatim sledi termoliza diamida do glutarimida (**25**) [30].

Zatvaranje glutarimidnog prstena ovom metodom primenjeno je u totalnoj sintezi (±)-sesbanimida A i B [31].



Šema 4. Nastajanje glutarimidnog prstena u totalnoj sintezi sesbanimida A i B.

Scheme 4. The formation of glutarimide ring in total synthesis of sesbanimide A and B.



Šema 5. Nastajanje glutarimidnog prstena termolizom diamida.

Scheme 5. The formation of glutarimide ring by thermolysis of diamide.

Ciklizacija dinitrila, cijanokiselina i amidonitrila do glutarimida

α,ω -Dinitrili, derivati ćilibarne, glutarne i adipinske kiseline ciklizuju pod kiselim i anhidrovanim uslovima pri čemu postaje adukt (**26**) koji je stabilan u reakcionoj sredini. Parcijalnom hidrolizom (pH 8–9) daju iminoimide strukture (**27**) čijom hidrolizom nastaju odgovarajući imidi (sukcinimid, glutarimid i adipimid). Pod sličnim, ali energičnijim uslovima, α,ω -cijanokiseline ciklizuju do odgovarajućih imida preko intermedijernog katjona (**28**), šema 6A i B. Prema ovom opštem postupku Tagmann i sar. sintetizovali su 3,3-disupstituisane sukcinimide, glutarimide i adipimide [32,33].

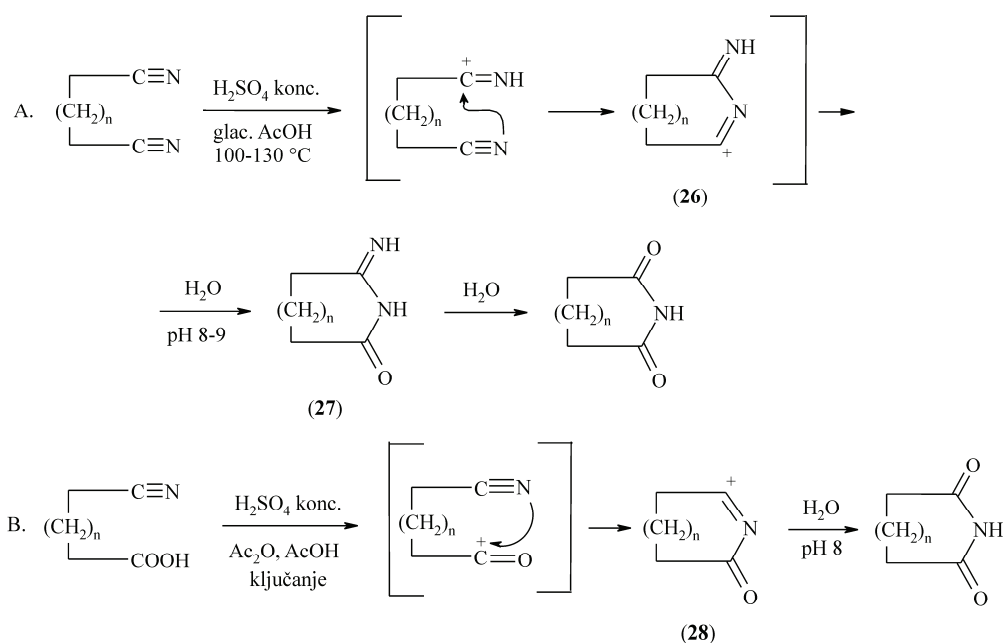
U još jednom sintetskom postupku za dobijanje sesbanimida, opisanom u literaturi, glutarimidni prsten je

dobijen ciklizacijom cijano-amida, šema 7 [34]. Iz konjugovanog estara (**29**), u nekoliko reakcionih faza, nastaje cijano-amid (**30**) koji podleže ciklizaciji pod baznim uslovima, a intermedijerni imido-imin zatim hidrolizuje do glutarimida (**31**) pomoću mravlje kiseline.

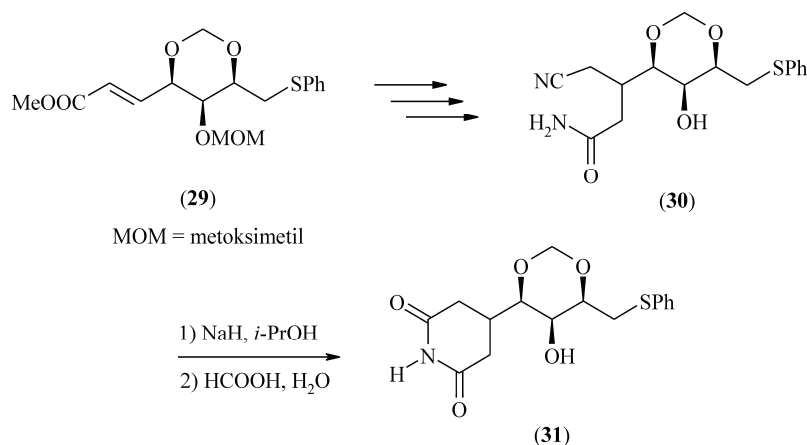
Ciklizacija amido-estara

U literaturi su opisani primeri dobijanja šetočanih cikličnih imida, ciklizacijom odgovarajućih amido-estara. Prema ovoj metodi prsten se zatvara nukleofilnom adicijom *N*-amidnog anjona na estarsku grupu. Uz pažljivo odabrane reakcione uslove, prinosi mogu biti i do 90%. Sledeći primer ilustruje primenu metode u sintezi šestočlanog imidnog derivata (**32**), šema 8 [35].

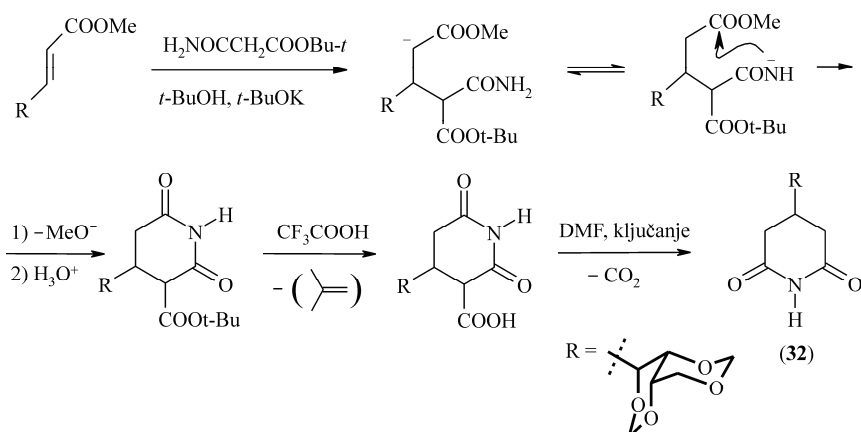
Šemama 9 i 10 ilustrovano je zatvaranje glutarimidnog prstena ciklizacijom odgovarajućih amido-es-



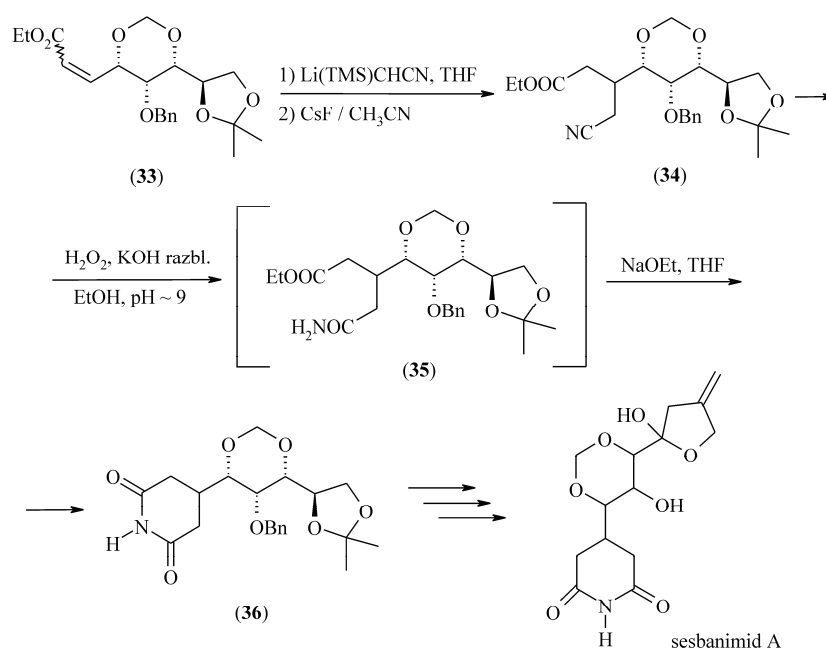
Šema 6. Ciklizacija α,ω -dinitrila i α,ω -cijanokiselina do odgovarajućih glutarimida.
Scheme 6. Cyclization of α,ω -dinitriles and α,ω -cyanoacids to corresponding glutarimides.



Šema 7. Nastajanje glutarimidnog prstena ciklizacijom cijano-amida.
Scheme 7. The formation of glutarimide ring by cyclization of cyanamide.



Šema 8. Nastajanje glutarimidnog prstena ciklizacijom amido-estara.
Scheme 8. The formation of glutarimide ring by cyclization of amidoesters.



Šema 9. Formiranje glutarimidnog prstena u sintezi sesbanimida.
Scheme 9. The glutarimide ring closure in the synthesis of sesbanimide.

tara. Ova metoda primenjena je u sintezama biološki aktivnih jedinjenja sesbanimida i inhibitora enzima aldo reduktaza (ARI).

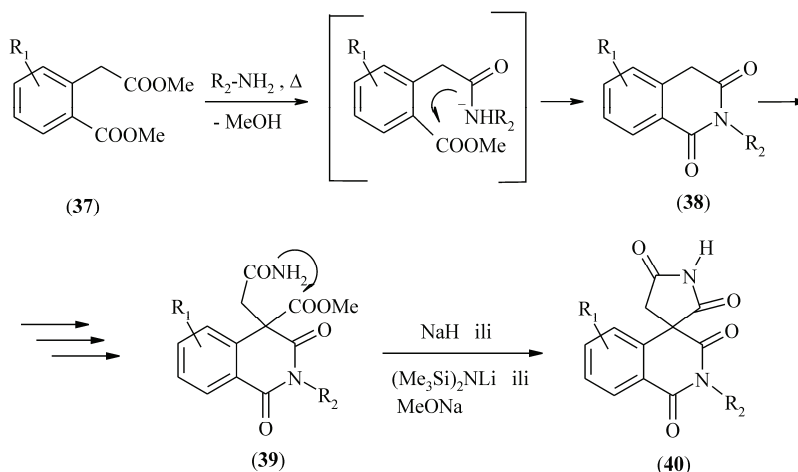
U totalnoj sintezi (+)-sesbanimida A iz D-glukoze primenjena je reakciona sekvenca prikazana u šemi 9. Na konjugovani estar (33) izvršena je 1,4-adicija α -(trime-tilsilil)acetonitrilnog karbanjona pri čemu je posle desilanovanja postao cijano-estara (34). Selektivnom hidrolizom (hidratacijom nitrilne grupe pomoću vodonik-peroksida) dobijen je amido-estara (35) koji zatim, pomoću natrijum-etoksida kao baze, ciklizuje do glutarimida (36) [36].

U stereospecifičnoj sintezi (-)-sesbanimida A i (+)-sesbanimida A, iz derivata L- i D-kiloze, Warner i sar. su takođe koristili ovu metodu za dobijanje glutarimidnog prstena [37].

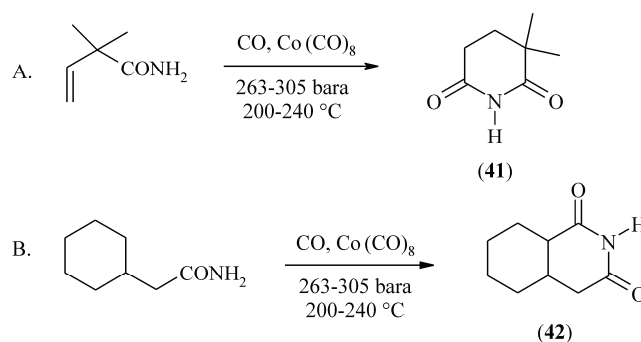
Spiro-bisimid (40) je jedan od važnih intermedijera u sintezi novih inhibitora enzima aldo reduktaza (ARI) [38]. Farmakološki značaj ovih inhibitora je u tome što sprečavaju pojavu i razvoj neuropatskih oboljenja kod pacijenata koji boluju od dijabetesa. Polazno jedinjenje za spiro-bisimid može biti diestar homoftalne kiseline (37) čijom amonolizom postaje amido-estara (38) koji pod reakcionim uslovima ciklizuje do homoftalimida (39). Daljom transformacijom nastalog imida u nekoliko reakcionih faza dobija se spiro-bisimid (40), šema 10.

Adicija ugljen-monoksida na nezasićene amide

Nezasićeni amidi, konjugovani i nekonjugovani, mogu se prevesti u petočlane i šestočlane ciklične imide pomoću ugljen-monoksida kao agensa za karbonilovanje. Reakcioni uslovi su ekstremni (300 °C, >190 bar,



Šema 10. Nastajanje intermedijernog spiro-bisimida u sintezi inhibitora enzima aldo reduktaza.
Scheme 10. The formation of the intermediate spiro-bisimide in the synthesis of aldose reductase inhibitors.



Šema 11. Nastajanje glutarimida adicijom ugljen-monoksida na nezasićene amide.
Scheme 11. The formation of glutarimide by addition of carbon monoxide on unsaturated amides.

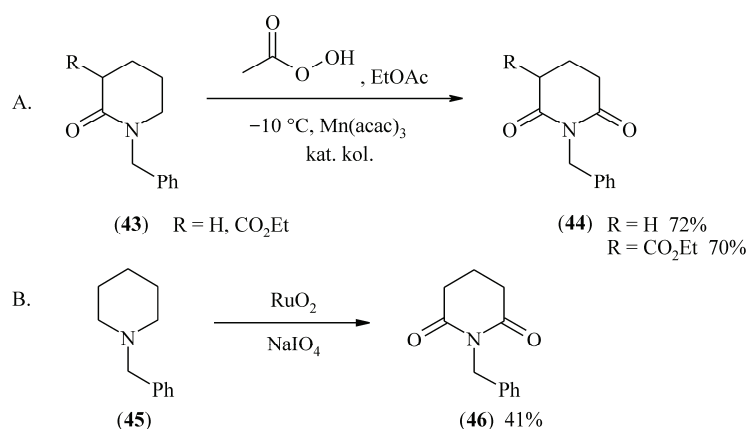
specijalan katalizator), ali su prinosi reakcije dobri za jednostavnije sisteme (**41** i **42**), šema 11 [39].

Oksidacija laktama ili cikličnih amina

Metilenska grupa u α -položaju prema azotu može se oksidovati u nekim slučajevima, do karbonilne grupe. Šemom 12A prikazana je oksidacija laktama (**43**) do

odgovarajućeg imida (**44**). Pored laktama koji se lakše oksiduju i daje bolje prinose imida, takođe se mogu oksidovati i ciklični amini. Postoji veliki broj oksidacionih agenasa koji se mogu upotrebiti, ali perokseline u prisustvu metalnih katalizatora (mangan-acetilacetonat) daju najbolje rezultate [40].

N-supstituisani piperidini (**45**) su oksidovani do



Šema 12. Oksidacija laktama i *N*-supstituisanog piperidina do odgovarajućih imida.
Scheme 12. Oxidation of lactams and *N*-substituted piperidine to the corresponding imide.

odgovarajućih imida (**46**), a kao najuspješniji reagens za ova jedinjenja pokazao se rutenijum-dioksid u prisustvu natrijum-metaperjodata, šema 12B [41].

Michael adicija aktivnih metilenskih jedinjenja na metilakrilamid

Glutarimidi se mogu sintetisati Michael adicijom jedinjenja koja sadrže kiseli vodonikom atom (etilcijanoacetat i etilmalonat, **47** i **48**) na metilakrilamid u prisustvu aktivirajućeg sistema CsF/Si(OMe)₄. Reakcija se odvija u heterogenom sistemu, bez prisustva rastvarača. Kao proizvod reakcije nastaju glutarimidi **49** i **50**, supstituisani u položaju 3, šema 13 [42].

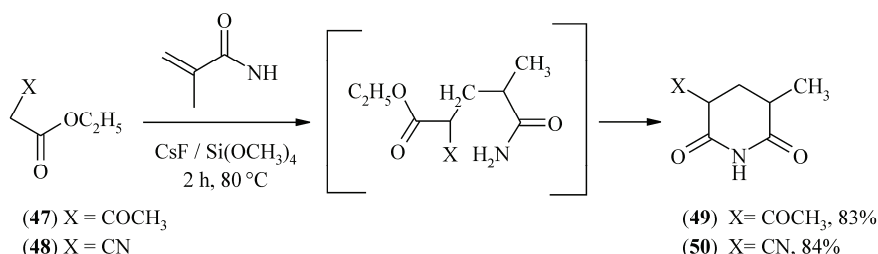
Tandem Michael adicija aktivnih metilenskih jedinjenja na sekundarne konjugovane amide

Novi tandem proces za sintezu glutarimida supstituisanih u položaju 3 kao i spirobikličnih imida, opisan

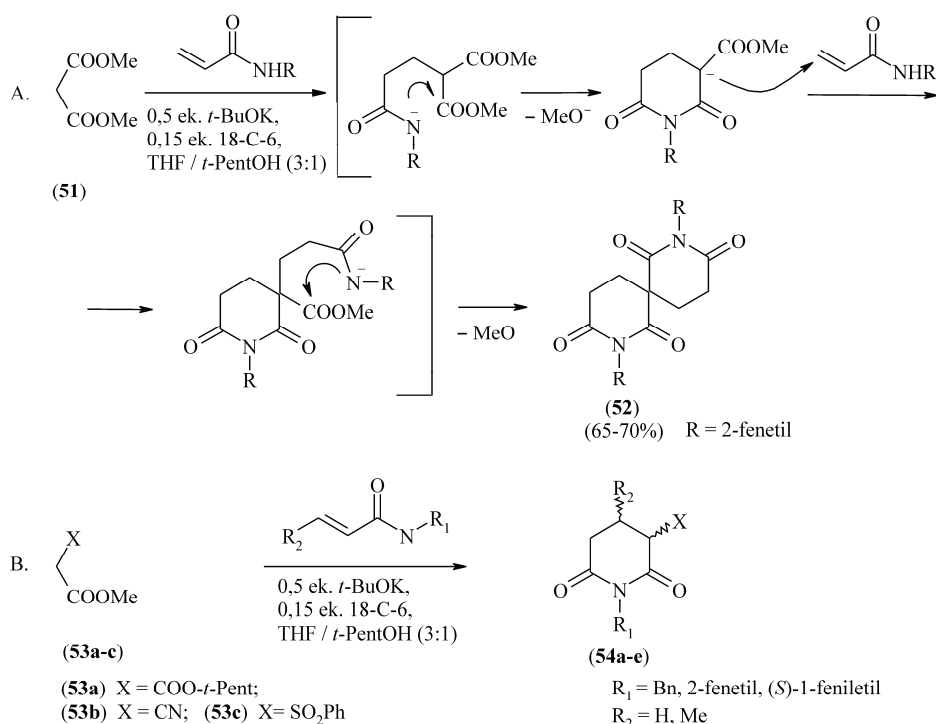
je u našem prethodnom radu [43]. Postupak obuhvata bazno-katalizovanu reakciju Michael adicije acikličnih i cikličnih β-keto-estara (kao aktivnih metilenskih jedinjenja) na sekundarne akrilamide i krotonamide (Michael akceptori), praćenu intramolekulskim N-acilovanjem karboksamido grupe. Metoda predstavlja jednostavan način za dobijanje korisnih sintetičkih intermedijera i potencijalno aktivnih farmakoloških jedinjenja.

U reakciji dimetil-malonata (**51**) sa N-fenetilakrilamidom pod reakcionim uslovima prikazanim šemom 14A nastaje spiro-bisglutarimid (**52**). Pod istim reakcionim uslovima, akrilamid i N-fenetilakrilamid sa drugim aktivnim metilenskim jedinjenjima, (metil-*t*-pentilmalonat, etil-2-cijanoacetat i etil-2-(fenilsulfonyl)-acetat) (**53a–c**) daju 3-supstituisane glutarimide (**54a–e**) u prinosu od 35–72%, šema 14B, Slika 3.

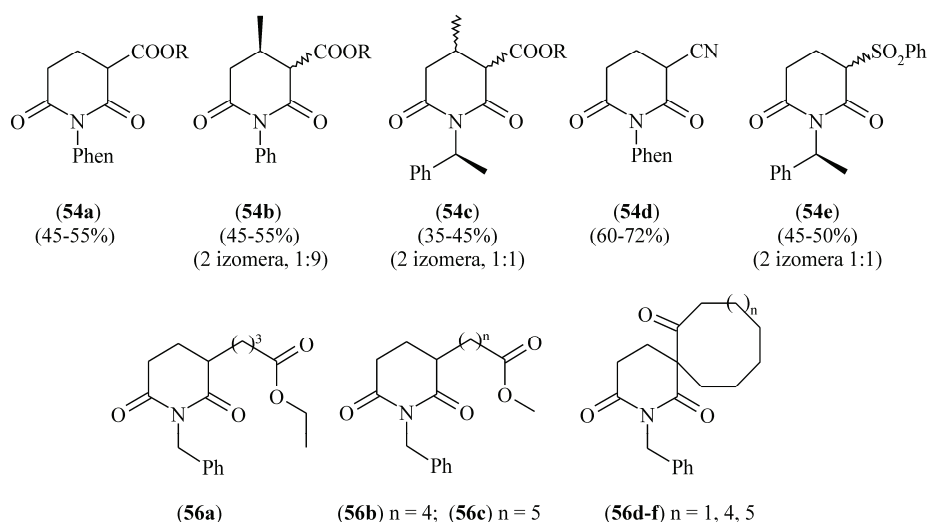
Reakcijom cikličnih β-ketoestara (**55a–f**) sa N-benzilakrilamidom nastaju 3-supstituisani ili spiroglutarimidi



Šema 13. Michael-ova adicija aktivnih metilenskih jedinjenja na metilakrilamid.
Scheme 13. Michael addition of active methylene compounds on the methacrylamide.

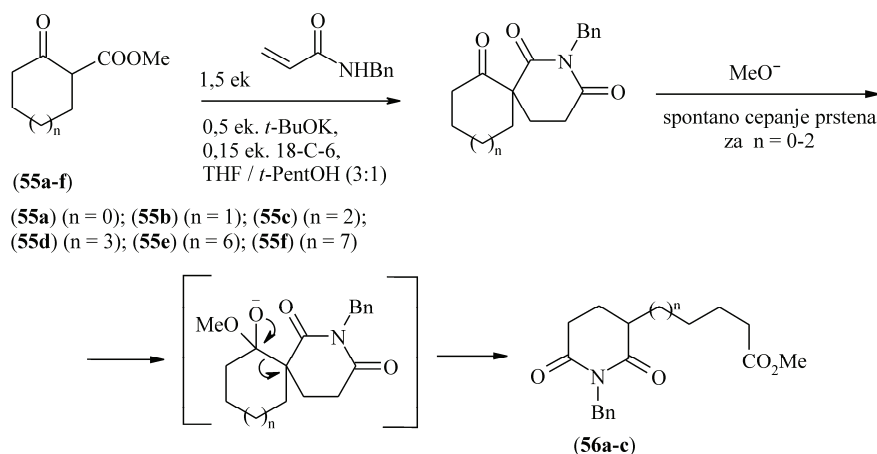


Šema 14. Tandem Michael adicija aktivnih metilenskih jedinjenja na sekundarne konjugovane amide.
Scheme 14. Tandem Michael addition of active methylene compounds to secondary conjugated amides.



Slika 3. Strukture imida (54a-e) i (56a-f).

Figure 3. Structures of imides (54a-e) and (56a-f).

Šema 15. Reakcija cikličkih β -ketoestara sa *N*-benzilakrilamidom.Scheme 15. The reaction of cyclic β -keto esters with *N*-benzylacrylamide.

(56a-f), šema 15. Ishod reakcije u najvećoj mjeri zavisi od veličine prstena polaznog β -ketoestara. Opisanim postupkom dobijena je serija novih spirobicikličkih imidnih sistema (56d-f), Slika 3.

U našem prethodnom radu [44], na osnovu literarnih podataka o antiproliferativnoj aktivnosti pojedini glutarimidnih derivata, napravljeni su modeli i određen je odnos strukture i antiproliferativne aktivnosti setativne aktivnosti jedinjenja (3D QSAR) prema sledećim ćelijskim linijama: K562 (leukemija), ATCC-A549 (tumor pluća), Malme 3M (melanom), COLO205 (tumor debelog creva), UO31 (tumor slezine), U251 (tumor centralnog nervnog sistema), IGROV1 (tumor jajnika) i MFC7 (tumor dojke). Modeli su jasno pokazali strukturne elemente jedinjenja koji se pozitivno ili negativno korelišu sa biološkom aktivnošću. Rezultati dobijeni iz ove studije mogu poslužiti kao smernica za dizajniranje i sintezu novih glutarimidnih derivata za koje se očekuje da će pokazati antiproliferativnu aktivnost.

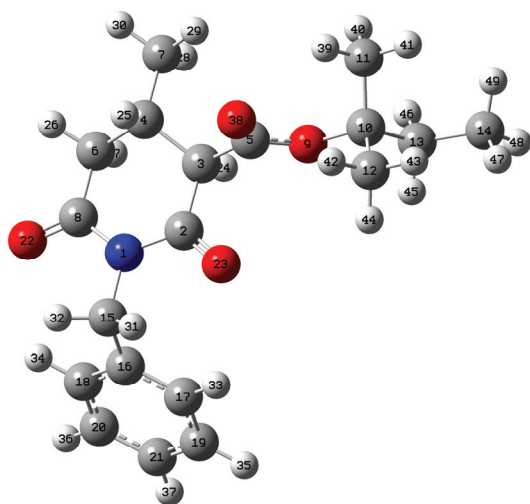
glutarimidnih derivata prema osam reprezentativnih ćelijskih linija humanih tumora. Podaci o strukturi molekula i njihovoj antiproliferativnoj aktivnosti su preuzeti iz baze podataka Nacionalnog Instituta za rak SAD (*National Cancer Institute-Developmental Therapeutics Program*, NCI-DTP) [45]. Napravljeni su modeli koji opisuju odnos trodimenzionalne strukture i antiprolifera-

FIZIČKO-HEMIJSKE KARAKTERISTIKE

Molekulska geometrija

Da bi se potvrdila struktura nekog jedinjenja i odredio najstabilniji izomer često se vrše kvantno-mehanički proračuni i dobijeni parametri (dužine veza i uglovi između njih) porede se sa podacima dostupnim iz literature. Ukoliko je jedinjenje nepoznato poređenje se vrši sa podacima analize pomoću X-zraka sličnog jedinjenja ili osnovnog skeleta kao što je u ovom slučaju

glutarimid. Petersen je kristalografskim ispitivanjem strukture glutarimida ustanovio da ovaj molekul nije planaran [46]. Utvrđeno je da je metilenska grupa u položaju 4 u odnosu na azotov atom za 0,59 Å iznad ravni molekula glutarimida. Konformacija molekula može se opisati kao polustoličasta. U kristalnoj rešetci postoje intermolekulske vodonične veze kojima se formira lanac od molekula glutarimida u pravcu b-ose. Teorijskim ispitivanjem geometrijske strukture glutarimida [47] potvrđeno je da se podaci dobijeni *ab initio* i DFT metodama odlično slažu sa eksperimentalnim vrednostima. U našem prethodnom radu prikazana je struktura nosintetisanog PBMG jedinjenja [48]. Geometrijska struktura optimizovana je B3LYP/6-311++G(d,p) metodom. Izračunate dužine veza C–C, C–N i C–H su 1,52, 1,4 i 1,09 Å u glutarimidnom prstenu i odlično se slažu sa eksperimentalnim vrednostima 1,5, 1,39 i 0,9–1,1 Å. Uglovi C–C–C i C–N–C su reda veličine 111 i 127° u glutarimidu i dobro se slažu sa izračunatim uglovima 108 i 124,7° u molekulu PBMG. Torzioni ugao N1–C2–C3–C4 je 0,38° što ukazuje da postoji određeno odstupanje od planarnosti glavnog prstena u molekulu PBMG. Molekul PBMG ima dva izomera *trans* i *cis*. DFT proračunom koristeći B3LYP/6-311++G(d,p) metod dokazano je da se molekul nalazi u najstabilnijoj konformaciji prikazanoj na slici 4. Iz slike 4 može se videti da je ovo *trans* oblik molekula u kome je –CH₂Ph grupa ispod ravni glutarimidnog prstena.



Slika 4. Optimizovana geometrija najstabilnijeg *trans* izomera PBMG.

Figure 4. Geometry optimized structure of the most stable *trans* isomer of PBMG.

NMR i IR analiza

Za karakterizaciju aktivnih bioloških jedinjenja NMR analiza je korisna jer analizom hemijskih pomeranja određenih grupa u molekulu mogu se pored strukture odrediti i odnosi izomera. Hemijaska pomeranja su važan deo informacija koje se nalaze u NMR spektrima. Ova

pomeranja zavisna su od različitih konformacija molekula te su zbog toga veoma bitna za karakterizaciju istih. U ¹³C-NMR analizi glutarimida potvrda glutarimidne grupe nalazi se u hemijskim pomeranjima u intervalu 160–170 ppm za dva ugljenika karbonilnih grupa. Tako na primer u različitim 3,4-dimetilenglutarimidima pomeranja karbonilnih ugljenika su u regionu 165,22–171,26 ppm [49]. Za molekul PBMG teorijski su izračunata hemijska pomeranja koristeći B3LYP/6-311++G(d,p) metod, a za izračunavanja NMR pomaka primenjen je GIAO (*Gauge-Independent Atomic Orbital*) metod. U molekulu PBMG ekperimentalno su određena pomeranja (u rastvoru CDCl₃) za ugljenike C2 i C8 su 168,54 i 170,5 što se odlično slaže sa izračunatim vrednostima hemijskih pomeranja na 168,79 i 171,29 ppm. Slične vrednosti 174,78 i 176,32 ppm su dobijene i za ugljenike karbonilnih grupa petocikličnog imidnog prstena, sukcinimida [50]. Na primer alifatični ugljenici C13 i C15 su na 38,24, i 57,55 ppm i slažu se veoma dobro sa izračunatim vrednostima na 36,62 i 55,04 ppm.

Iz ¹H-NMR spektara može se odrediti i odnos *trans*/*cis* izomera. U molekulu PBMG ovaj odnos određen je iz odnosa dva dubleta na 3,08 i 3,45 ppm (dubleti koji potiču od atoma H24 na C3 atomu). Takođe isti odnos *trans*/*cis* diastereoizomera (5:1) utvrđen je i iz odnosa dva singleta metil grupa na C11 i C12 atomu kao i iz odnosa metil grupa na C7 i C14 atomu. Treba istaći da se i u izračunatim ¹H-NMR spektrima hemijska pomeranja odlično slažu sa eksperimentalnim.

U infracrvenoj spektroskopiji (IR) potvrdu strukture glutarimidnog prstena moguće je izvesti iz vibracija N–H veze kao i vibracija karbonilnih grupa. Analizom IR spektara glutarimida vibracioni normalni mod simetričnog istezanja N–H grupe, koja je povezana u kristalu vodoničnom vezom tipa N–H...O, nalazi se na 3189 (na 25 °C) i 3163 cm⁻¹ (na –180 °C) [51]. U rastvoru CCl₄, gde ne postoji intermolekulska vodonična veza, ova vibracija se nalazi na 3383 cm⁻¹. Vibracije simetričnih istezanja karbonilne grupe za molekul glutarimida su na 1722 (na 25 °C), 1722 cm⁻¹ (na –180 °C) i 1734 cm⁻¹ (u rastvoru CCl₄), a za asimetrična istezanja 1703, 1703 i 1720 cm⁻¹, redom.

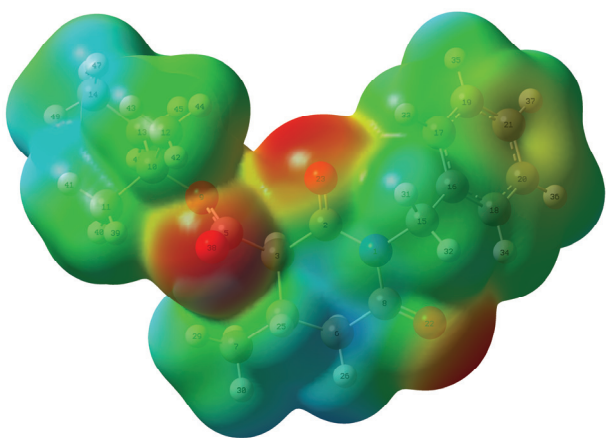
Vibracije simetričnih istezanja karbonilne grupe za molekul PBMG su na 1738 cm⁻¹ a za asimetrična istezanja 1785 cm⁻¹ izračunata B3LYP/6-311++G(d,p) metodom i odlično se slažu sa eksperimentalnim vrednostima na 1680 i 1720 cm⁻¹. IR spektroskopija omogućava identifikaciju različitih tautomera nekog molekula. Potvrdu postojanja hidrazonskog tautomera nosintetisane azo-boje, 5-(4-metoksifenilazo)-3-cijano-1-etil-6-hidroksi-4-metil-2-piridona [52], koja ima imidnu grupu, daju vibracije istezanja na 1627 i 1672 cm⁻¹ koje su karakteristične za dve karbonilne grupe. Takođe, široka traka na 3433 cm⁻¹ u FT-IR spektru ove azo-boje

odgovara vibraciji istezanja N–H hidrazo grupe. Teorijski izračunate vrednosti (B3LYP/6-311++G(d,p) metod) ovih grupa su 1612, 1676 i 3160 cm^{-1} , redom i dobro se slažu sa eksperimentalnim vrednostima.

Molekulski elektrostatički potencijal (MEP)

MEP mapa pokazuje elektronsku gustinu molekula i daje slikovit prikaz potencijala molekula i na taj način pomaže predikciji hemijske reaktivnosti kako u elektrofilnim tako i u nukleofilnim reakcijama. Region sa negativnim potencijalom na MEP povezan je sa reaktivnošću molekula u elektrofilnim reakcijama i predstavljen je žutom i crvenom bojom. Region sa pozitivnim potencijalom na MEP povezan je sa reaktivnošću u nukleofilnim reakcijama i predstavljen je plavom bojom (za boje pregledati elektronsku verziju rada).

MEP je za molekul PBMG izračunat uz pomoć B3LYP/6-311++G(d,p) metoda i prikazan je na slici 5. Kao što se može videti sa slike 5, negativan potencijal molekula PBMG nalazi se na kiseonikovim atomima karbonilnih grupa a pozitivan potencijal oko C4 atoma glutarimidnog prstena. Iz svega izloženog može se zaključiti da će molekul PBMG učestvovati karbonilnim grupama tj. kiseonikovim atomima ovih grupa u elektrofilnim reakcijama a grupom na C4 u nukleofilnim reakcijama.



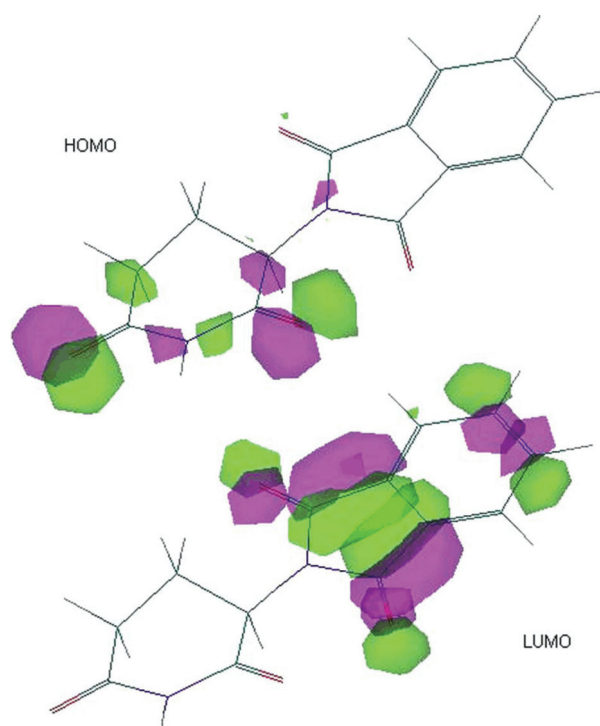
Slika 5. Mapa molekulskog elektrostatičkog potencijala (MEP) trans isomera PBMG.

Figure 5. Molecular Electrostatic Potential (MEP) map of trans isomer of PBMG.

Elektronska svojstva

Granične molekulske orbitale (*Frontier Molecular Orbital* – FMO) određuju elektronske i optička svojstva molekula. One objašnjavaju način na koji molekul interaguje tj. kako se povezuje sa drugim molekulima i prikazuju njegovu reaktivnost i kinetičku stabilnost. FMO čine najviše popunjena molekulska orbitala HOMO (*highest occupied molecular orbital*) i najniža nepopunjena molekulska orbitala LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*). Razlika u energiji ovih orbitala nazi-

va se energetske jaz (*gap*) i predstavlja jednu od veoma bitnih karakteristika molekula. Molekuli sa velikim energetske jazom imaju veliku energiju ekscitacije i kinetički su stabilni. Za molekul talidomida (2-(2,6-dikso-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-dion), poznatog derivata glutarimida sa sedativnim svojstvima, HOMO-LUMO orbitale kao i energetske jaz izračunati su B3LYP/6-31G metodom i prikazani su na slici 6 [53]. Molekulska orbitala LUMO ima energiju $-2,31$ eV, a molekulska orbitala HOMO $-6,72$ eV. Energetske jaz je $4,41$ eV što ukazuje na malu kinetičku stabilnost i veliku hemijsku reaktivnost ovog molekula. Sa slike 6 može se videti da se HOMO orbitala talidomida prostire u delu molekula glutarimidnog prstena a LUMO orbitala talidomida oko petocikličnog prstena izoindola.



Slika 6. Prikaz HOMO i LUMO talidomida.

Figure 6. The HOMO and LUMO plots of thalidomide.

ZAKLJUČAK

U radu je prikazana biološka aktivnost i primena glutarimidnih derivata i dat je detaljan prikaz metoda za sintezu glutarimidnog prstena. Takođe je analizirana struktura molekula glutarimida, talidomida i novosintetisanog jedinjenja PBMG. Računski je određena geometrija najstabilnijeg izomera PBMG koja se dobro slaže sa podacima iz literature za molekul glutarimida. Za ovaj izomer predstavljene su IR i NMR analize. MEP analiza molekula pokazuje da kiseonikovi atomi karbonilnih grupa imaju negativan potencijal a C4 atom pozitivan potencijal. Elektronska svojstva derivata glutarimida prikazana su na primeru talidomida.

Zahvalnica

Ovaj rad je finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, projekti broj 172032 i 172035.

LITERATURA

- [1] M.K. Hargreaves, J.G. Pritchard, H. R. Dave, Cyclic carboxylic monoamides, *Chem. Rev.* **70** (1970) 439–469.
- [2] I.V. Micovic, M.D. Ivanovic, V.M. Lecic, G.M. Roglic, V.D. Kiricojevic, J. B. Popovic, The preparation of *N*-alkyl acyclic imides, *J. Serb. Chem. Soc.* **61** (1996) 69–76.
- [3] A.-M. Alaa Abdel-Aziz, Novel and versatile methodology for synthesis of cyclic imides and evaluation of their cytotoxic, DNA binding, apoptotic inducing activities and molecular modeling study, *Eur. J. Med.Chem.* **42** (2007) 614–626.
- [4] J. Elks and C.R. Ganellin, *Dictionary of drugs: Chemical data, structures and bibliographies*, 1st ed., Chapman and Hall, London, 1990
- [5] R.G. Powel, C.R. Smith, D. Weisleder, G.K. Matsumoto, J. Clardy, J. Kozlovsky, Sesbanimide, A Potent Antitumor Substance from *Sesbania drummondii* Seed, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 3739–3741.
- [6] T.G. Obrig, W.J. Culp, W.L. Mckeehan, B. Hardesty, The Mechanism by which Cycloheximide and Related Glutarimide Antibiotics Inhibit Peptide Synthesis on Reticulocyte Ribosomes, *J. Biol. Chem.* **246** (1971) 174–181.
- [7] D.K.K. Ha, W.H. Lau., Effect of recombinant human tumor necrosis factor on human nasopharyngeal carcinoma cell line in vitro, *Cancer Lett.* **41** (1988) 217–224.
- [8] B.S. Kim, S.S. Moon, B.K. Hwang, Isolation, Antifungal Activity, and Structure Elucidation of the Glutarimide Antibiotic, Streptimidone, Produced by *Micromonospora coerulea*, *J. Agric. Food Chem.* **47** (1999) 337–3380.
- [9] H. Kondo, T. Oritani, H. Kiyota, Synthesis and Antifungal Activity of the Four Stereoisomers of Streptimidone, a Glutarimide Antibiotic from *Streptomyces rimosus* forma *paromomycinus*, *Eur. J. Org. Chem.* **2000** (2000) 3459–3462.
- [10] C-L. Cheng, Q-J. Liu, L-H. Chen, W-Z. Jin, S-Y. Si, D.D. Li, Isolation, structure determination and biological activity of a new glutarimide antibiotic, S632A3, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **8** (2006) 55–60.
- [11] J. Ju, S.R. Rajska, S-K. Lim, J.-W. Seo, N.R. Peters, F. M. Hoffmann, B. Shen, Lactimidomycin, Iso-migrastatin and Related Glutarimide-Containing 12-Membered Macrolides Are Extremely Potent Inhibitors of Cell Migration, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 1370–1371.
- [12] J. Ju, S.R. Rajska, S.-K. Lim, J.-W. Seo, N.R. Peters, F.M. Hoffmann, B. Shen, Evaluation of new migrastatin and dorrigocin congeners unveils cell migration inhibitors with dramatically improved potency, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18** (2008) 5951–5954.
- [13] C. Gaul, J.T. Njardarson, D.Shan, D.C. Dorn, K-D. Wu, W. P. Tong, X-Y. Huang, M.A.S. Moore, S.J. Danishefsky, The Migrastatin Family: Discovery of Potent Cell Migration Inhibitors by Chemical Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.* **1261** (2004) 11326–11337.
- [14] K. Sugawara, Y. Nishiyama, S. Toda, N. Komiyama, M. Hatori, T. Moriyama, Y. Sawada, H. Kamei, M. Konishi, T. Oki, Lactimidomycin, a new glutarimide group antibiotic. Production, isolation, structure and biological activity, *J. Antibiot.* **45** (1992) 1433–1441.
- [15] Y-H. Wu, J.W. Rayburn, L.E. Allen, H.C. Ferguson, J.W. Kissel, Psychoedative Agents. 2. 8-(4-Substituted 1-Piperazinylalkyl)-8-azaspiro [4.5]decane-7,9-diones, *J. Med. Chem.* **15** (1972) 477–479.
- [16] K. Nishitsjui, H. To, Y. Murakami, K. Kodama, D. Kobayashi, Tandospirone in the Treatment of Generalised Anxiety Disorder and Mixed Anxiety-Depression, *Clin. Drug. Invest.* **2** (2004) 121–126.
- [17] L. Barradell, A. Fitton, Tandospiron, *CNS Drugs* **2** (1996) 147–153.
- [18] J.B. Bartlett, K. Dredge, A.G. Dalglish, The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents, *Nat. Rev. Cancer* **4** (2004) 314–322.
- [19] X. Armoiry, G. Aulagner, T. Facon, Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma: a review, *J. Clin. Pharm. Therapeutics* **33** (2008) 219–226.
- [20] P.L. McCarthy, K. Owzar, C.C. Hofmeister, D.D. Hurd, H. Hassoun, P.G. Richardson, S. Giral, E.A. Stadtmauer, D.J. Weisdorf, R. Vij, J.S. Moreb, N. Scott Callander, K. van Besien, T. Gentile, L. Isola, R.T. Maziarz, D.A. Gabriel, A. Bashey, H. Landau, T. Martin, M.H. Qazilbash, D. Levitan, B. McClune, R. Schlossman, V. Hars, J. Postiglione, C. Jiang, E. Bennett, S. Barry, L. Bressler, M. Kelly, M. Seiler, C. Rosenbaum, P. Hari, M.C. Pasquini, M.M. Horowitz, T.C. Shea, Steven M. Devine, K.C. Anderson, C. Linker, Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma, *N. Engl. J. Med.* **366** (2012) 1770–1781.
- [21] S. Lentzsch, M.S. Rogers, R. LeBlanc, A.E. Birsner, J.H. Shah, A.M. Treston, K.C. Anderson, R.J. D’Amato, S-3-Amino-phthalimido-glutarimide Inhibits Angiogenesis and Growth of B-Cell Neoplasias in Mice, *Cancer Res.* **62** (2002) 2300–2305.
- [22] Z. Xu, X. Qian, J. Cui, Colorimetric and Ratiometric Fluorescent Chemosensor with a Large Red-Shift in Emission: Cu(II)-Only Sensing by Deprotonation of Secondary Amines as Receptor Conjugated to Naphthalimide Fluorophore, *Org. Lett.* **7** (2005) 3029–3032.
- [23] K. Balakrishnan, A. Datar, R. Oitker, H. Chen, J. Zuo, L. Zang, Nanobelt Self-Assembly from an Organic n-Type Semiconductor: Propoxyethyl-PTCDI, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 10496–10497.
- [24] A. Ghanem, H. Y. Aboul-Enein, P. Muller, One-Pot Synthesis and Chiral Analysis of Cyclopropane Derivatives, *Chirality* **17** (2005) 44–50.
- [25] C.-C. Chao, M.-k. Leung, Y. O. Su, K.-Y. Chiu, T.-H. Lin, S.-J. Shieh, S.-C. Lin, Photophysical and Electrochemical Properties of 1,7-Diaryl-Substituted Perylene Diimides, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 4323–4331.
- [26] R.E. Buckle, W.J. Probst, Reactions of *N*-Bromoamides and *N*-Bromoimides with Styrene, *J. Org. Chem.* **22** (1957) 1728–1729.

- [27] W.W.K.R. Mederski, M. Baumgarth, M. Germann, D. Kux, T. Weitzel, A convenient synthesis of 4-aminoaryl substituted cyclic imides, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 2133–2136.
- [28] B.J. van Steen, I. van Wijngaarden, M.Th.M. Tulip, W. Sovolijn, A Series of N4-Imidoethyl Derivatives of l-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazine 5-HT_{1A} Receptor Ligands: Synthesis and Structure-Affinity Relationships, *J. Med. Chem.* **38** (1995) 4303–4308.
- [29] F. Matsuda, S. Terashima, Total synthesis of natural (+)-sesbanimide A and (-)-sesbanimide B, *Tetrahedron* **44** (1988) 4721–4736.
- [30] R.H. Schlessinger, J. L. Wood, A total synthesis of (-)-sesbanimide A, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 2621–2623.
- [31] P.A. Grieco, K.J. Henry, J.J. Nunes, J. Joseph, J. E. Matt, Total synthesis of (±)- sesbanimide A and B, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992** (1992) 368–370.
- [32] E. Tagmann, E. Sury, K. Hoffmann, Über Alkylenimin-Derivate. 1. Mitteilung. Über in 3-Stellung basisch substituierte Pyrrolidin-, Piperidin- und Hexamethylenimin-Derivate, *Helv. Chem. Acta* **35** (1952) 1235–1249.
- [33] E. Tagmann, E.Sury, K.Hoffmann, Über Alkylenimin-Derivate. 2. Mitteilung *Helv. Chem. Acta* **35** (1952) 1541–1548.
- [34] W.R. Roush, M.R. Michaelidis, Studies on the total synthesis of sesbanimide: a highly diastereoselective synthesis of the AB ring system, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 3353–3356.
- [35] M. Iwao, K. Kuraishi, Synthesis of (+)-sesbanine *via* directed metalation of tertiary nicotinamides, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 2649–2652.
- [36] K. Tomioka, A. Hagiwara, K. Koga, Total synthesis of (+)-sesbanimide a from D-glucose, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 3095–3096.
- [37] M.J. Warner, N.P. Willard, G-J. Koomen, U.K. Pandit, Stereospecific synthesis of (+)- and (-)-sesbanimide A, *Tetrahedron* **43** (1987) 2549–2556.
- [38] M.S. Malamas, T.C. Hohman, J. Millen, Novel Spirosuccinimide Aldose Reductase Inhibitors Derived from Isoquinoline-1,3-diones: 2-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)-methyl]-6-fluorospiro[isoquinoline-4(1H),3'-pyrrolidine]-1,2',3,5'(2H)-tetrone and Congeners, *J. Med. Chem.* **37** (1994) 2043–2058.
- [39] J. Falbe, F.Korte, Imide durch Reaktion ungesättigter Amide mit Kohlenmonoxyd, *Chem. Ber.* **95** (1962) 2680–2687.
- [40] A.R. Doumax, The Metal Ion Catalyzed Peroxide Oxidation of Organic Substrates. A Selective Synthesis of Imides, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 3992–3993.
- [41] G. Bettoni, C. Franchini, F. Morlacchi, N. Tangari, V. Tortorella, Reactions of Nitrogen Compounds with Ruthenium Tetroxide. 2. Oxidation of Tertiary Amines as a Convenient Alternative to von Braun Degradation, *J. Org. Chem.* **41** (1976) 2780–2782.
- [42] C. Chuit, R.J.P. Corriu, R. Perz, C. Reye, Reactions de Michael sur des amides α,β insatures actives par la systeme CsF/Si(OCH₃)₄, *Tetrahedron* **42** (1986) 2293–2301.
- [43] J.B. Popovic-Djordjevic, M.D. Ivanovic, V.D. Kiricojevic, A novel tandem process leading to functionalized glutarimides, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 2611–2614.
- [44] J.B. Popović-Djordjević, Lj.I. Došen-Mičević, I.O. Juranić, B.J. Drakulić, Antiproliferative activity of NCI-DTP glutarimide derivatives. An alignment independent 3D QSAR study, *J. Serb. Chem. Soc.* **75** (2010) 1167–1179.
- [45] R.H. Shoemaker, The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen, *Nat. Rev. Cancer* **6** (2006) 813–823.
- [46] S. Petersen, The cristal structure of Glutarimide, *Acta Chem. Scand.* **25** (1971) 379
- [47] D.C. Bienko, D. Michalska, S. Roszak, W. Wojciechowski, Infrared Matrix Isolation and Theoretical Studies on Glutarimide, *J. Phys. Chem., A* **101** (1997) 7834–7841.
- [48] V.D. Vitnik, J.B. Popović-Đorđević, Ž.J. Vitnik, M.D. Ivanović, I.O. Juranić, Rotational isomers, NMR and reactivity analyses of *tert*-pentyl-1-benzyl-4-methyl-2,6-glutarimide-3-carboxylate (PBMG), 11th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, 2012, Belgrade. Proceedings, B-06-P, I (2012) pp. 88–90.
- [49] M.J. Lee, S.C. Kim, J.N. Kim, The First Synthesis of 3,5-Dimethylene-4-phenylpiperidine-2,6-dione from Baylis-Hillman Adduct, *Bull. Korean Chem. Soc.* **27** (2006) 140–142.
- [50] V.D. Vitnik, Ž.J. Vitnik, N.R. Banjac, N.V. Valentic, G.S. Uscumlic, I.O. Juranic, Quantum mechanical and spectroscopic (FT-IR, C-13, H-1 NMR and UV) investigations of potent antiepileptic drug 1-(4-chloro-phenyl)-3-phenylsuccinimide, *Spectrochim. Acta, A* **117** (2014) 42–53.
- [51] N. Leroux, T. Zeegers-Huyskens, Fourier-Transform Infrared and Raman Spectra of Glutarimide, *Spectrosc. Lett.* **32** (1999) 47–56.
- [52] J. Mirković, J. Rogan, D. Poleti, V. Vitnik, Ž. Vitnik, G. Ušćumlić, D. Mijin, On the structures of 5-(4-, 3- and 2-methoxyphenylazo)-3-cyano-1-ethyl-6-hydroxy-4-methyl-2-pyridone: An experimental and theoretical study, *Dyes Pigments* **104** (2014) 160–168.
- [53] S. Erkoc, F. Erkoc, Quantum chemical investigation of thalidomide molecule, *J. Mol. Struct.* **719** (2005) 1–5.

SUMMARY

GLUTARIMIDES: BIOLOGICAL ACTIVITY, GENERAL SYNTHETIC METHODS AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES

Jelena B. Popovic-Djordjevic¹, Vesna D. Vitnik², Željko J. Vitnik², Milovan D. Ivanovic³

¹Faculty of Agriculture, University of Belgrade, Nemanjina 6, 11080 Belgrade, Serbia

²ICTM, Department of Chemistry, Njegoševa 12, 11001 Belgrade, Serbia

³Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Studentski trg 12-16, 11000 Belgrade, Serbia

(Review paper)

Glutarimides, 2,6-dioxopiperidines, are compounds that rarely occur in natural sources, but so far isolated ones exert widespread pharmacological activities, which makes them valuable as potential pharmacotherapeutics. Glutarimides act as androgen receptor antagonists, anti-inflammatory, anxiolytics, antibacterials, and tumor suppressing agents. Some synthetic glutarimide derivatives are already in use as immunosuppressive and sedative (*e.g.*, thalidomide) or anxiolytics (buspirone) drugs. The wide applicability of this class of compounds, justify the interest of scientists to explore new pathways for its syntheses. General methods for synthesis of six-membered imide ring are presented in this paper. These methods include: a) reaction of dicarboxylic acids with ammonia or primary amine, b) reactions of cyclization: amido-acids, diamides, dinitriles, nitrilo-acids, amidonitriles, amido-esters, amidoacyl-chlorides or diacyl-chlorides, c) addition of carbon-monoxide on α,β -unsaturated amides, d) oxidation reactions, e) Michael addition of active methylen compounds on methacrylamide or conjugated amides. Some of the described methods are used for closing glutarimide ring in syntheses of pharmacological active compounds sesbanimide and aldose reductase inhibitors (ARI). Analyses of the geometry, as well as, the spectroscopic analyses (NMR and FT-IR) of some glutarimides are presented due to their broad spectrum of pharmacological activity. To elucidate structures of glutarimides, geometrical parameters of newly synthesized *tert*-pentyl-1-benzyl-4-methyl-glutarimide-3-carboxylate (PBMG) are analyzed and compared with the experimental data from X-ray analysis for glutarimide. Moreover, molecular electrostatic potential (MEP) surface which is plotted over the optimized geometry to elucidate the reactivity of PBMG molecule is analyzed. The electronic properties of glutarimide derivatives are explained on the example of thalidomide. The Frontier Molecular Orbital (FMO) and their energies are presented, as well as the energy gap between them.

Keywords: Glutarimides • Biological activity • Syntheses of glutarimide derivatives • Spectral analysis • Electronic properties