

Nevena Ž. Prlainović^{1*}, Nataša Ž. Šekuljica¹,
Jelena M. Mirković², Dušan Ž. Mijin²

¹Univerzitet u Beogradu, Inovacioni centar, Tehnološko-metalurškog fakulteta, Beograd, Srbija, ²Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd, Srbija

Naučni rad

ISSN 0351-9465, E-ISSN 2466-2585

UDC:661.837.094.4/5

doi:10.5937/ZasMat1701080P



Zastita Materijala 58 (1)
80 – 85 (2017)

Sinteza 4,6-dimetil-3-cijano-2-piridona katalizovana aminokiselinama

IZVOD

U okviru rada prikazana je sinteza 4,6-dimetil-3-cijano-2-piridona katalizovana aminokiselinama. U prvom delu izvršena je optimizacija reakcije sinteze piridona varirajući početnu koncentraciju glicina, molski odnos reaktanata (acetilacetona i cijanoacetamida) i reakciono vreme. U drugom delu rada ispitan je uticaj strukture još 18 aminokiselina na prinos 4,6-dimetil-3-cijano-2-piridona. Najveći prinosi ostvareni su sa argininom (90%) i histidinom (85%) kao katalizatorima.

Ključne reči: kataliza, optimizacija, cijanoacetamid, acetilacetona, aminokiseline.

1. UVOD

Interesovanje za derivate 2-piridona potiče od učešća ovih struktura u velikom broju molekula koji nalaze praktičnu primenu u različitim granama industrije. Polazeći od derivata 2-piridona kao kupujuće komponente sintetisane su različite serije azo boja i pigmenta sa odličnom sposobnošću bojenja sintetičkih vlakana [1,2]. Osim toga 2-piridonski prsten predstavlja deo strukture i biološki aktivnih jedinjenja pri čemu je jedan od derivata identifikovan kao inhibitor reverzne transkriptaze HIV-1 virusa [3], dok su derivati sa kardi-toničnom i kardiovaskularnom aktivnošću komercijalizovani kao lekovi Milrinone[®] i Amrinone[®] [4,5].

Zbog raznovrsnosti primene jedinjenja koja u svojoj strukturi sadrže 2-piridinsko jezgro razvijen je izvestan broj različitih sinteza. Kada je u pitanju hemijska sinteza može se naći nekoliko pristupa, a mehanizmi se razvrstavaju prema veličini fragmenta ugljenikovog niza od kojih sinteza počinje [6]. Neki od njih podrazumevaju preuređivanje u samom piridinskom prstenu, a neki otvaranje 3-formil-4-hidroksikumarin i 3-formil ili 3-cijano-4-okso-4H-1-benzopiranskog prstena delovanjem enamina ili malondiamida [7-12]. Opšta procedura, na osnovu koje je sintetisan najveći broj derivata, datira iz 1899. godine i poznata je kao Guarecshi-Thorpova sinteza.

*Autor za korespondenciju: Nevena Prlainović

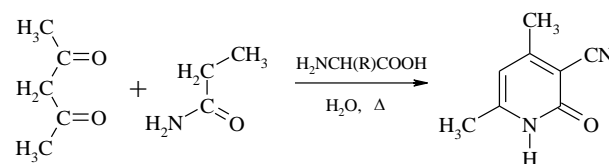
E-mail: nprlainovic@tmf.bg.ac.rs

Rad primljen: 22. 07. 2016.

Rad prihvaćen: 25. 08. 2016.

Rad je dostupan na sajtu: www.idk.org.rs/casopis

Ova sinteza predstavlja kondenzaciju 1,3-dikarbonilnih jedinjenja i cijanoacetamida u baznoj sredini [13] i pripada tipu kondenzacije 3-2 (slika 1).



Slika 1. Sinteza 3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona

Figure 1. Synthesis of 3-cyano-4,6-dimethyl-2-pyridones

Mehanizam reakcije je kompleksan i opisuje se Knevenagelovom (Knoevenagel), Mihaelovom (Michael) i Perkinovom (Perkin) kondenzacijom, pri čemu stepen enolizacije dikarbonilnog jedinjenja povećava udeo Mihaelove adicije. Konvencionalni način sinteze podrazumeva zagrevanje u prisustvu katalizatora u organskim rastvaračima. U literaturi je do sada ispitan uticaj različitih katalizatora kao što su sekundarni amini, alkalni hidroksidi, alkalni karbonati i međufazni katalizatori. Pokazalo se da slabije baze u kraćem vremenskom periodu ostvaruju veće prinose proizvoda veće čistoće. Kao rastvarači ispitani su etanol, voda i heksan, a kondenzacijom acetilacetona sa cijanoacetamidom u prisustvu kalijum-karbonata u ključalom etanolu dobija se 4,6-dimetil-3-cijano-2-piridon u prinosu od 87 %, a u heksanu u prisustvu natrijum-hidroksida 81,1% [14, 15]. Ispitana je i sinteza serije različitih N-supstituisanih-4,6-dimetil-3-cijano-2-piridona pod dejstvom mikrotalasnog zračenja [16, 17]. Variranjem dikarbonilnih jedinjenja Jain (Jain) i saradnici

sintetisali su seriju 3-cijano-2-piridona pomoću t-BuKO u DMSO u atmosferi kiseonika sa prinosom od 65 do 90 % i čistoće proizvoda >90% [18]. Ovaj pristup su kasnije koristili Karls (Carles) i saradnici i sintetisali 2-piridone za primenu u sintezi Notapoditina B [19]. Takođe, efikasnu proceduru za sintezu derivata 3-cijano-2-piridona razvili su i Paškević (Pashkevich) i saradnici [20]. Pored hemijske sinteze u literaturi je opisana i enzimska sinteza 3-cijano-2-piridona čime su prevaziđeni nedostaci poput produženog zagrevanja na povišenim temperaturama, upotrebe jakih baza, neselektivnosti u slučaju asimetričnih dikarbonilnih jedinjenja i nastajanja sporednih proizvoda. Kao enzim korišćena je lipaza iz *Candida rugosa*, a dialkil- i aril-metil-supstituisani 3-cijano-2-piridoni sintetisani su u vodenoj sredini na temperaturi od 40 °C. Dobijeni su prinosi piridona od 60 do 99,8 %, a ispitivanjem je potvrđeno da se u slučaju nesimetričnih 1,3-diketona dobija isključivo jedan izomer kod kojeg je voluminoznija alkil-grupa u položaju 4 piridonovog prstena [21-25]. Od značaja je istaći enzimsku sintezu 4-etoksimetil-6-metil-3-cijano-2-piridona iz etoksiacetilacetona i cijanoacetamida. Ovo jedinjenje je veoma značajno u biološkim sistemima jer predstavlja prekursor vitamina B₆ [26].

Mogućnost enzimske sinteze derivata piridona nametnula je postojanje mogućnosti katalizovanja ovih reakcija aminokiselinama, kao osnovnim gradivnim jedinicama proteina. U tom cilju, u ovom radu, izvršeno je ispitivanje uticaja 19 aminokiselina kao katalizatora na sintezu 4,6-disupstituisanih-3-cijano-2-piridona u vodenoj sredini. U prvom delu rada određeni su optimalni uslovi sinteze 4,6-dimetil-3-cijano-2-piridona, katalizovane glicinom kao najjednostavnijom aminokiselinom. Dalje je, pri utvrđenim optimalnim uslovima, ispitivan uticaj strukture preostalih 18 aminokiselina na reakciju.

2. EKSPERIMENTALNI DEO

2.1. Materijali

Hemikalije koje su korišćene u radu nabavljene su od različitih proizvođača. Aminokiseline su, kupljene od Riedel-de Haen AG-Seelze, Nemačka. Cijanoacetamid i acetilacetone su nabavljeni od Acros Organic, SAD.

2.2. Opšti postupak sinteze

U balon od 50 cm⁻³ opremljen povratnim hladnjakom i magnetnom mešalicom, sipa se 5 mmol (0,51 ml) acetilacetona, 5 mmol (1,26 g) cijanoacetamida, 5 ml vode i aminokiselina kao katalizator. Smeša se zagreva na temperaturi refluksa uz mešanje. Nakon završene reakcije smeša se ohladi i nastali proizvod odvoji filtracijom. Kristali se isperu vodom (3x10 cm⁻³) i suše na vazduhu.

2.3. Metode

Temperatura topljenja kristala je određena kapilarnom metodom, aparatom marke Elektrothermal (0–400°C).

IR podaci su dobijeni snimanjem na aparatu Bomem MB Series 100 u obliku KBr-diska.

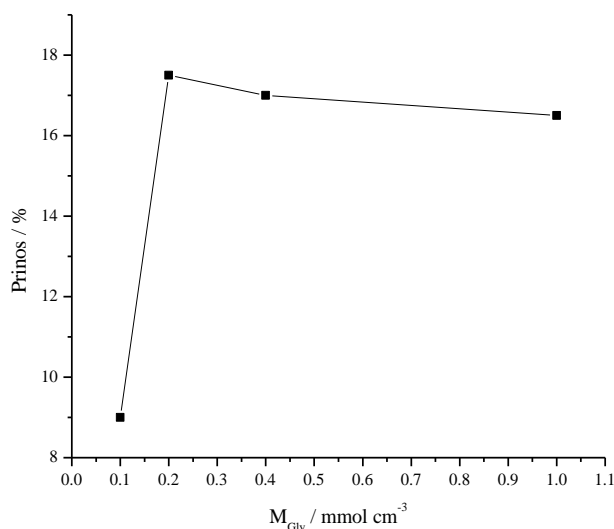
UV podaci su dobijeni snimanjem rastvora piridona koncentracije 10⁻⁵ mol dm⁻³ u etanolu pomoću aparata UV Shimadzu 1700.

¹H NMR podaci su dobijeni na aparatu Bruker AC 250 (250 MHz) na temperaturi 25 °C.

4,6-dimetil-3-cijano-2-piridon: IR ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr): 2219, 1659; tt (°C) 292-294 (lit. tt 293-294) [27]; ¹H NMR (δ /ppm) (CF₃COOD): 2.62 (3H, s, CH₃); 2.68 (3H, s, CH₃), 6.80 (1H, s, 5H). UV λ_{\max} (nm) (C₂H₅OH): 340

3. REZULTATI I DISKUSIJA

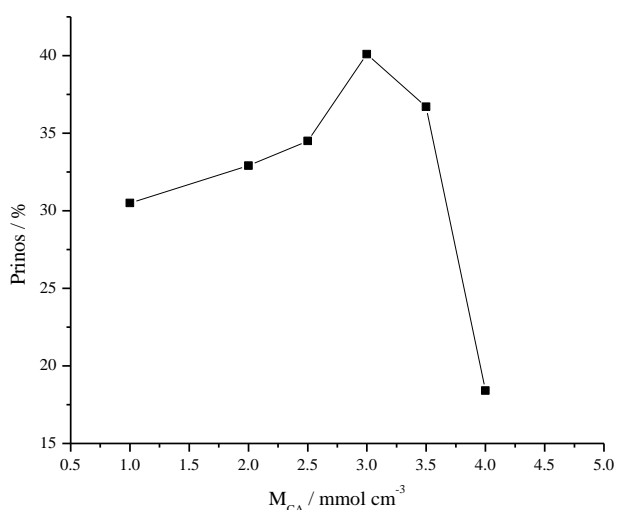
U prvom delu rada ispitan je uticaj različitih parametara na reakciju sinteze 4,6-dimetil-3-cijano-2-piridona katalizovanu aminokiselinama. U ovim reakcijama korišćen je glicin kao najjednostavnija aminokiselina. Kako se reakcije enzimske sinteze piridona odigravaju na temperaturama nešto višim od sobne temperature, prvo je pokušana sinteza 4,6-dimetil-3-cijano-2-piridona na sobnoj temperaturi. S obzirom da se pod ovim uslovima nije dobio piridon, reakciona smeša je zagrevana i tek na temperaturi refluksa došlo je do ciklizacije i formiranja piridonskog prstena. U nastavku je ispitan uticaj početne koncentracije glicina na prinos 4,6-dimetil-3-cijano-2-piridona. Reakcija je vođena 2 h, a ostvareni rezultati su prikazani na slici 2. Korišćen je ekvimolarni odnos acetilacetona i cijanoacetamida, a kao što se može videti sa slike 2, povećanjem početne koncentracije aminokiseline raste i prinos piridona do 0,2 mmol cm⁻³, da bi se daljim povećanjem prinos nešto smanjio. Ovakvo ponašanje sistema je verovatno posledica zasićenja i nemogućnosti katalizatora da stupi u interakciju sa cijanoacetamidom. Naime, prema literaturi prvi korak u reakciji ciklizacije je deprotonovanje α -H atoma iz molekula cijanoacetamida od strane baznog katalizatora [15]. Kako u strukturi aminokiseline postoje dve grupe (dipol-jonska struktura aminokiselina) [28], amonijum i karboksilatna, pod dejstvom bazne grupe (karboksilatne) (ili bočnog niza) doći će do deprotonovanja i formiranja anjona koji zatim vrši nukleofilni napad na acetilacetone. Pri većim koncentracijama glicina otežana je pravilna orijentacija molekula u rastvoru, a samim tim i deprotonovanje acetamida. Zbog toga je u daljem radu rađeno sa koncentracijom aminokiseline od 0,2 mmol cm⁻³ kao optimalnom.



Slika 2. Uticaj početne koncentracije glicina na izolovani prinos piridona ($M_{AA}=5 \text{ mmol}$, $M_{CA}=5 \text{ mmol}$, $V_{voda}=5 \text{ cm}^3$, $t=2 \text{ h}$)

Figure 2. Influence of initial glycine concentration on isolated pyridone yield ($M_{AA}=5 \text{ mmol}$, $M_{CA}=5 \text{ mmol}$, $V_{H_2O}=5 \text{ cm}^3$, $t=2 \text{ h}$)

U nastavku istraživanja, varirana je početna koncentracija cijanoacetamida, s obzirom da se, u nekim drugim istraživanjima, pokazalo da je povoljnije koristiti cijanoacetamid u višku [17,24]. Koncentracija cijanoacetamida varirana je u opsegu od 1 do 4 mmol cm^{-3} , a ostvareni rezultati prikazani su na slici 3. Takođe, u ciju postizanja većeg prinosa reakciono vreme je produženo na 24h.

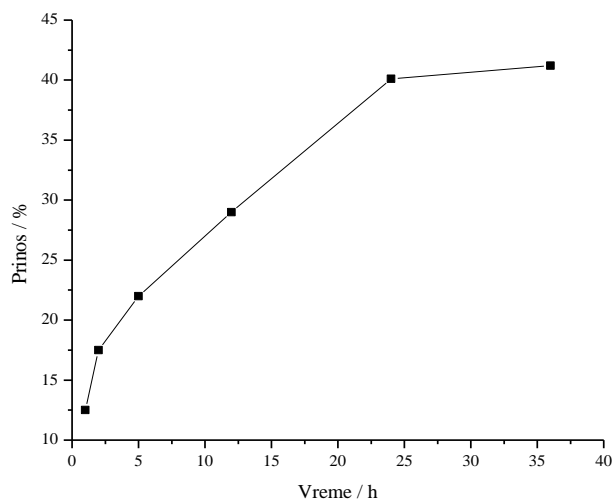


Slika 3. Uticaj početne koncentracije cijanoacetamida na izolovani prinos piridona ($M_{Gly}=1 \text{ mmol}$, $M_{AA}=5 \text{ mmol}$, $V_{voda}=5 \text{ cm}^3$, $t=24 \text{ h}$).

Figure 3. Influence of initial cyanoacetamide concentration on isolated pyridone yield ($M_{Gly}=1 \text{ mmol}$, $M_{AA}=5 \text{ mmol}$, $V_{H_2O}=5 \text{ cm}^3$, $t=24 \text{ h}$)

Sa slike 3 se može uočiti da prinos 4,6-dimetil-3-cijano-2-piridona raste do 40 % uz povećanje koncentracije cijanoacetamida do $3,0 \text{ mmol cm}^{-3}$ i da zatim opada kao rezultat zasićenja sistema. Povećanje prinosa je posledica povećanja brzine reakcije usled povećanog broja nastalih anjona deprotonovanjem cijanoacetamida i nukleofilnog napada anjona na acetilaceton. Tako je u enzimski katalizovanoj reakciji uočeno povećanje prinosa sa 6,6 na 23,3 % pri korišćenju cijanoacetamida u višku [24]. Slično ponašanje sistema je uočeno i u mikrotalsanoj sintezi arilazo piridonskih boja pri dobijanju piridonskog prstena gde su veći prinosi zabeleženi korišćenjem cijanoacetamida u dva puta većem molском odnosu u odnosu na acetilaceton [17]. U nastavku rada cijanoacetamid je korišćen u koncentraciji od $3,0 \text{ mmol cm}^{-3}$, odnosno u tri puta većem molском odnosu u odnosu na acetilaceton.

S obzirom da je u prethodnom ispitivanju reakciono vreme povećano sa 2 h (slika 2) na 24 h (slika 3) ispitan je i uticaj reakcionog vremena sa optimizovanom koncentracijom aminokiseline i optimizovanim molским odnosom cijanoacetamida i acetilacetona. Dobijeni rezultati prikazani su na slici 4. Može se videti da prinos 4,6-dimetil-3-cijano-2-piridona raste do 40 % sa produženjem reakcionog vremena, a da se zatim veoma malo menja. Zbog toga je kao optimalno reakciono vreme izabrano vreme od 24 h.



Slika 4. Uticaj reakcionog vremena na prinos piridona ($M_{AA}=5 \text{ mmol}$, $M_{CA}=15 \text{ mmol}$, $M_{Gly}=1 \text{ mmol}$, $V_{voda}=5 \text{ cm}^3$).

Figure 4. Influence of reaction time on pyridone yield ($M_{AA}=5 \text{ mmol}$, $M_{CA}=15 \text{ mmol}$, $M_{Gly}=1 \text{ mmol}$, $V_{H_2O}=5 \text{ cm}^3$).

Pošto je izvršena optimizacija reakcionih uslova sinteze 4,6-dimetil-3-cijano-2-piridona koristeći glicin kao katalizator, izvršena je sinteza piridona koristeći i druge aminokiseline, kako bi se video

uticaj strukture upotrebljene aminokiseline na reakciju. Upotrebljeno je 17 aminokiselina i dobijeni rezultati prikazani su na slici 5. U prvom delu rada korišćen je glicin, aminokiselina koja se ubraja u nepolarne aminokiseline. U nepolarne aminokiseline se ubrajaju i aminokiseline koje sadrže alifatični niz kao bočni lanac. U ovom radu korišćeni su alanin, valin, leucin i izoleucin. Korišćen je, takođe, i fenilalanin koji spada u nepolarne aminokiseline sa aromatičnim nizom. Od polarnih aminokiselina korišćene su i one sa hidroksi grupom (serin i treonin) kao i one sa sumporom u svojoj strukturi (cistein i metionin). U toku preliminarnih istraživanja korišćene su i kisele amino kiseline (asparaginska i glutaminska), ali se od njih odustalo zbog male rastvorljivosti i malog prinosa piridona. Korišćeni su i njihovi amidi (asparagin i glutamin). Od baznih amino kiselina, korišćeni su arginin i lizin (lizin u obliku hidrohlorida). I na kraju, od amino kiselina sa heterocikličnim prstenom u svojoj strukturi korišćeni su histidin, prolin i hidroksiprolin.

Kao što se može videti sa slike 5, nepolarne aminokiseline sa alifatičnim bočnim nizom manje – više se u reakciju ponašaju slično. Naime, osim glicina, sa kojim je ostvaren prinos od 40%, sa ostalim aminokiselinama iz ove grupe prinosi su se kretali oko 55%. Veći prinos kod ovih aminokiselina može se objasniti pozitivnim induktivnim efektom alkil-grupe čime se povećava težnja karboksilatnog jona da deprotonuje molekul cijanoacetamida, s jedne strane, dok se sa druge strane vidi i uticaj sternih smenji usled povećanja voluminoznosti prisutne alkil-grupe (u odnosu na alanin).

Upotrebom serina kao katalizatora, ostvareni prinos je nešto manji nego kod alanina (53,8 u odnosu na 59,1%) kao posledica hidroksi-grupe. Naime, negativni induktivni efekat hidroksi grupe (na β -C-atomu) smanjuje baznost karboksilatne grupe i njenu moć deprotonovanja. Prema tome, očekivalo bi se da će se prinos povećati korišćenjem treonina kao katalizatora (duži alifatični niz). Međutim, ostvaren je nešto niži prinos verovatno zbog povećane voluminoznosti bočnog niza. Još manji prinos ostvaren je kada je kao aminokiselina korišćen fenilalanin. Kod ove aminokiseline su povećane i sterne smetnje, a i smanjena je baznost karboksilatne grupe, usled negativnog induktivnog efekta fenilnog jezgra. Ovo svojstvo se vidi i iz vrednosti za pKa fenilalanina (1,83) [29].

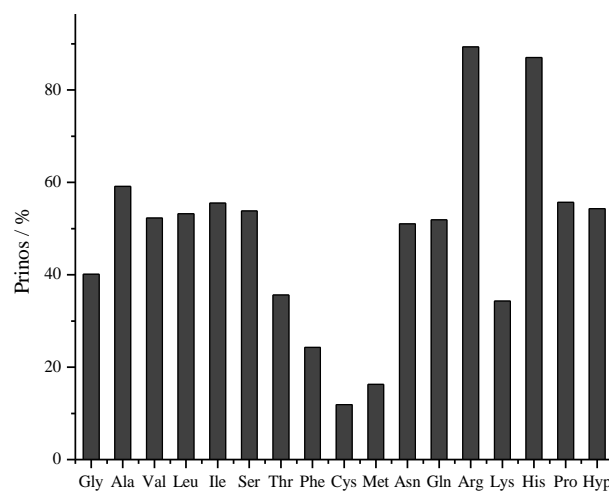
Kod aminokiselina sa sumporom u bočnom nizu ostvareni su znatno manji prinosi u odnosu na do sada razmatrane aminokiseline. Naime, kod ovih aminokiselina povećana je kiselost, tj. smanjena baznost što se vidi iz vrednosti pKa za cistein i metionin (1,71 i 2,28) [29]. Elektronegativnost sumpora je manja od kiseonika (2,5 prema 3,5) [28], što olakšava izdvajanje protona pa samim tim

se i povećava kiselost aminokiseline. Povećani prinos kod reakcije katalizovane metioninom je posledica zamene vodonika metil-grupom na atomu sumpora, smanjenja kiselosti, odnosno povećanja baznosti aminokiseline.

Već je rečeno da je upotreba kiselih aminokiselina uticala na reakciju tako što je piridon dobijen u malom prinosu (oko 10%). Primenom aminokiselina sa amidnom vezom u bočnom nizu, povećan je prinos piridona na nivo koji je ostvaren kod alifatičnih aminokiselina, usled zanemarljivog uticaja amidne grupe na kiselost, odnosno baznost aminokiselina.

Arginin i lizin su bazne aminokiseline, i ne čudi što je sa argininom ostvaren prinos piridona od skoro 90%. Kako je lizin korišćen u obliku hidrohlorida, smanjena je baznost aminokiseline i ostvaren je znatno manji prinos. Visoki prinos (oko 85%) ostvaren je i primenom histidina. Ova aminokiselina sadrži heterociklični prsten u bočnom nizu (ostatak imidazola), pri čemu se histidin može smatrati i baznom aminokiselinom [29].

Što se tiče preostale dve aminokiseline, prolina i hidroksiprolina, radi se takođe o aminokiselinama sa heterocikličnim prstenom u bočnom nizu. Iako sadrže prsten, njihova baznost se ne razlikuje puno od baznosti alifatičnih aminokiselina, pa su i ostvareni prinosi piridona slični.



Slika 5. Uticaj aminokiselina na izolovani prinos piridona ($M_{Gly}=1$ mmol, $M_{AA}=5$ mmol, $M_{CA}=15$ mmol, $V_{voda}=5$ cm³, $t=24$ h)-Lys u obliku Lys HCl.

Figure 5. Influence of amino-acids on pyridone yield ($M_{Gly}=1$ mmol, $M_{AA}=5$ mmol, $M_{CA}=15$ mmol, $V_{H_2O}=5$ cm³, $t=24$ h)-Lys in a form Lys HCl.

4. ZAKLJUČAK

U prvom delu rada izvršena je optimizacija reakcije sinteze 4,6-dimetil-3-cijano-2-piridona katalizovane aminokiselinama. U ovim reakcijama korišćen je glicin kao najjednostavnija aminokiselina.

Utvrđeno je da je potrebno zagrevati reakcionu smešu kao i da je optimalna koncentracija aminokiseline 0,2 mmol cm⁻³. Takođe je utvrđeno da je optimalna koncentracija cijanoacetamida 3,0 mmol cm⁻³ (molski odnos cijanoacetamid:acetilaceton je 3:1) i reakciono vreme 24 h. Koristeći optimalne reakcione uslove, ispitan je uticaj 19 aminokiselina na prinos piridona. Utvrđeno je da se najveći prinosi ostvareni sa argininom (skoro 90%) i histidinom (oko 85%). Sa većinom ostalih kiselina ostvaren je prinos od 50-60%.

Zahvalnica

Autori se zahvaljuju Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije na finansijskoj pomoći (OI172013).

5. LITERATURA

- [1] K.Hunger (2003) *Industrial Dyes Chemistry, Properties, Applications*, Weinheim: VCH, Germany.
- [2] J.M.Mirković, B.Đ.Božić, D.R.Mutavdžić, G.S.Ušćumlić, D.Ž.Mijin (2014) Solvent and structural effects on the spectral shifts of 5-(substituted phenylazo)-3-cyano-6-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-2-pyridones, *Chem. Phys. Lett.*, 615(1-2), 62–68.
- [3] R.L.T.Parreira, O.Abrahao, S.E.Galembeck (2001) Conformational preferences of non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors, *Tetrahedron*, 57(16), 3243–3253.
- [4] A.A.Bekhit, A.M.Baraka (2005) Novel milrinone analogs of pyridine-3-carbonitrile derivatives as promising cardiotoxic agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 40(12), 1405-1413.
- [5] H.Satoh, M.Endoh (1990) Effects of a New Cardiotoxic Agent 1,2-Dihydro-6-methyl-2-oxo-5-[imidazo(1,2-a)pyridin-6-yl]-3-pyridine Carbonitrile Hydrochloride Monohydrate (E-1020) on Contractile Force and Cyclic AMP Metabolism in Canine Ventricular Muscle, *Jap. J. Pharm.*, 52(2), 215-224.
- [6] E.Klinsberg (1960) *Pyridine and its Derivatives Part I*, Interscience, New York.
- [7] E.Rougeot, H.Moskowitz, M.J.Miocque(1983) Reactions de cyclisation de pentynyl-2 pyrimidones-4, *J. Heterocycl. Chem.*, 20(5), 1407–1409.
- [8] T.Higashino, A.Goto, A.Miyashita, E.Hayashi (1986) Transformation of Quinazol innteo 2(IH)-Qllinolinoneswith Alkanoic Anhydrides, *Chem. Pharm. Bull.*, 34(10), 4352–4355.
- [9] T.Schurreit(1987) 4-Hydroxy-2H-[1]benzopyran-2-on als Baustein zur Synthese von Bisbenzopyranopyridinen, *Arch. Pharm.*, 320(6), 500–506.
- [10] D.Heber (1987) Reactions of Heterocycles Containing the 2-Acyl-2-propenone Structure, IV: Synthesis of Pyridine Derivatives from 4-Hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbaldehydes and Enamines, *Arch. Pharm.*, 320(5), 445–450.
- [11] A.Nohara,T.Ishiguro, Y.Sanno (1974) A novel conversion reaction of 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehydes to 3-substituted-5-(2-hydroxybenzoyl)-2(1H)-pyridones, *Tetrahedron Lett.*, 15(13), 1183–1186.
- [12] K.Ukawa, T.Ishiguro, Y.Wada, A.Nohara (1986) Synthesis of 5-Oxo-5H-[1]benzopyrano[4,3-b]pyridine Derivatives, *Heterocycles*, 24(7), 1931–1941.
- [13] I.Guareschi(1899) Oxypiridine aus β-diketonen, *Chem. Zentr.* 1 289–290.
- [14] D.Mijin, M.Mišić-Vuković(1994) Investigation of the reaction conditions for the synthesis of 4,6-disubstituted-3-cyano-2-pyridone, *J. Serb. Chem. Soc.*, 59(12), 959-965.
- [15] M.Mišić-Vuković, D.Mijin, M.Radojković-Veličković, N.Valentić, V.Krstić(1998) Condensation of 1,3-diketones with cyanoacetamide: 4,6-disubstituted-3-cyano-2-pyridones, *J. Serb. Chem. Soc.*, 63(8), 585–599.
- [16] D.Mijin, A.Marinković (2006) Synthesis of N-Substituted 4,6-Dimethyl-3-cyano-2-pyridones Under Microwave Irradiation, *Synthetic Commun.*, 36(2), 193–198.
- [17] D.Ž.Mijin, M.Baghbazadeh, C.Reidlinger, C.O.Kappe (2010) The microwave-assisted synthesis of 5-arylazo-4,6-disubstituted-3-cyano-2-pyridone dyes, *Dyes Pigm.*, 85(1-2), 73–78.
- [18] R.Jain, F.Roschangar, M.A.Ciufolini (1995) A one-step preparation of functionalized 3-cyano-2-pyridones, *Tetrahedron Lett.*, 36(19), 3307-3310.
- [19] L.Carles, K.Narkunan, S.Penlou, L.Rousset, D.Bouchu, M. A. Ciufolini (2002) 2-Pyridones from Cyanoacetamides and Enecarbonyl Compounds: Application to the Synthesis of Nothapodytine B, *J. Org. Chem.*, 67(12), 4304-4308.
- [20] K.I.Pashkevics, D.V.Sevenard, O.G.Khomutov, I.I.Vorontsov (2001) Preparative synthesis of 3-cyano-4-difluoromethyl- and 3-cyano-4-trifluoromethyl-2(1H)-pyridones, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, 50(4), 669-672.
- [21] D.Mijin, D.Antonović, M.Mišić-Vuković, (1994) Synthesis of substituted 3-cyano-2-pyridones catalyzed by lipase from *Candida cylindracea*, *Indian J. Chem. Sect. B*, 33, 309-311.
- [22] D.Mijin, M.Mišić-Vuković (1995) Reactions of 3-aryl-1-methyl-1,3-diketones with cyanoacetamide catalyzed by lipase from *Candida cylindracea*: Part II, *Indian J. Chem. Sect. B*, 34, 348-350.
- [23] D.Mijin, M.Mišić-Vuković (1998) Synthesis of substituted 3-cyano-2-pyridones: Part III – Enzyme kinetics, *Indian J. Chem. Sect. B*, 37, 988-994.
- [24] D. Mijin, B. Milić, M. Mišić-Vuković (2006) Synthesis of substituted 3-cyano-2-pyridones: Part IV Influence of 3-alkyl-2,4-pentanedione and N-alkyl cyanoacetamide structure on the enzyme catalyzed synthesis of substituted 3-cyano-2-pyridones, *Indian J. Chem. Sect. B*, 45, 61-71.

- [25] N.Prlainović, D.Bezbradica, Z.Knežević-Jugović, R.Kozłowska, D.Mijin (2010) A Kinetic Study of *Candida rugosa* Lipase-Catalyzed Synthesis of 4,6-Dimethyl-3-cyano-2-pyridone, J. Braz. Chem. Soc., 21(12), 2285-2293.
- [26] N.Ž.Prlainović, D. I.Bezbradica, Z.D. Knežević-Jugović, D.V.Veličković, D.Ž.Mijin (2013) Enzymatic synthesis of a vitamin B₆ precursor, J. Serb. Chem. Soc., 78(10), 1491–1501.
- [27] N.A.Shulga, M.V.Balyakina, V.I.Gunar (1983) Peculiarities of the nitration of 2-methyl-4-methoxymethyl-5-cyano-6-pyridone in a mixture of HNO₃ and H₂SO₄, Pharm. Chem. J., 17(9), 665-669.
- [28] P.Y.Bruice, (2006) Organic chemistry, 5. izdanje, Prentice Hall, SAD.
- [29] T.McKee, J.R.McKee (2008) Biochemistry: The Molecular Basis of Life, Oxford University Press.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 4,6-DIMETHYL-3-CYANO-2-PYRIDONE CATALYSED BY AMINO ACIDS

In this work the synthesis of 4,6-dimethyl-3-cyano-2-pyridone catalyzed by amino acids was studied. In the first part of the work, the optimization was carried out by varying the initial concentration of glycine, the molar ratio of the reactants (acetylacetone and cyanoacetamide) and the reaction time. It has been found that it is necessary to heat the reaction mixture and that the optimum concentration of the amino acid is 0.2 mmol cm⁻³. It was also found that the optimal concentration of cyanoacetamide is 3.0 mmol cm⁻³ (molar ratio cyanoacetamide: acetyl acetone = 3:1), and that the reaction time is 24 h.

In the second part of the work, the influence of the structure of 19 amino acids on the yield of 4,6-dimethyl-3-cyano-2-pyridone was investigated, using the optimal reaction conditions. It was found that the highest yield was achieved with arginine (almost 90%) and than with histidine (about 85%). With the most of other amino acid the yield was 50-60%.

Keywords: catalysis, optimization, cyanoacetamide, acetylacetone, amino acids.

Scientific paper

Paper received: 22. 07. 2016.

Paper accepted: 25. 08. 2016.

Paper is available on the website: www.idk.org.rs/journal