

# Alkyylinitriilien reaktiot

Tommi Kilpiö

Pro gradu -tutkielma

Orgaanisen kemian laboratorio

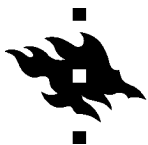
Kemian laitos

Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

Joulukuu 2012

Ohjaaja: Ilkka Kilpeläinen

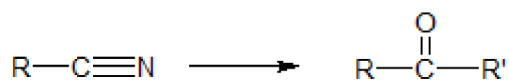


Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta		Laitos/Institution– Department Kemian laitos	
Tekijä/Författare – Author Tommi Kilpiö			
Työn nimi / Arbetets titel – Title Alkyylinitriilien reaktiot			
Oppiaine /Läroämne – Subject Kemia			
Työn laji/Arbetets art – Level Pro gradu -tutkielma		Aika/Datum – Month and year Joulukuu 2012	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 84
Tiivistelmä/Referat – Abstract  Tutkielmassa käsiteltiin alkyylinitriilien reaktioita, mutta ei monimutkaisilla organometallikatalyyteillä tehtyjä reaktioita. Alkyylinitriilit voidaan mm. pelkistää aldehydeiksi tai amiineiksi, hydrolysoida amideiksi tai karboksyylihapoiksi, alkyloida ja esteröidä. Reaktioissa syanoryhmän tyyppi voi toimia nukleofiilina, tai syanoryhmän hiili elektrofiilina. Esimerkiksi N-alkylaatioissa syanoryhmän nukleofiilinen tyyppi reagoi karbokationin kanssa. Deprotonoimalla $\alpha$ -protoni voimakkailla emäksillä saadaan nitrilianioneja, jotka toimivat reaktioissa nukleofiilina. Näin nitriliin $\alpha$ -hiileen on saatu mm. alkyyli-, aryyli-, heteroaryyli-, olefiini- tai esteriryhmiä. Nitrilianionit reagoivat myös karbonyyliyhdisteiden kanssa. Nitrileistä on myös valmistettu ketoneja, amidiineja, tioamideja ja heterosyklisiä yhdisteitä. Usein nitrilit, joilla on elektroneja puoleensa vetäviä substituentteja ovat reaktiivisempia, mutta tutkielmassa keskityttiin substituomattomien nitriliin reaktioihin. Lewis-hapot katalysoivat usein reaktioita koordinoitumalla syanoryhmän tyypeen tehden hiilestä elektrofiilisemmän.			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Nitrili, syanoryhmä			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Kumpulan kampuskirjasto, Kemian laitos, Organisen kemian laboratorio			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Ohjaaja: Ilkka Kilpeläinen			

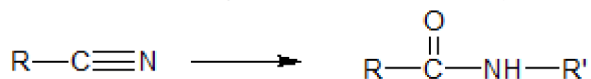
## Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	i
Sisällysluettelo.....	ii
Lyhenneluettelo.....	v

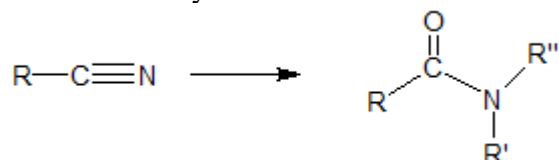
1 Johdanto.....	1
2 Ketonien valmistus nitrileistä.....	2



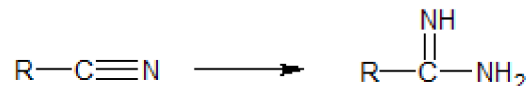
2.1 Nitrilien ja fosforaanien reaktio.....	3
2.2 Karbopalladaatioreaktio.....	5
2.3 β-ketonitrilien valmistus alifaattisista nitrileistä.....	6
2.4 Ketonien valmistus nitrileistä Houben-Hoesch -reaktiossa.....	6
2.5 Tyydyttymättömien ketonien valmistus nitrileistä allyylitrimetyylisilaanilla.....	7
3 Nitrilien N-alkylaatio (Ritter-reaktio).....	8



3.1 Nitrilien alkylaatio bentsyylialkoholeilla.....	9
3.2 Nitrilien alkylaatio tertiäärisillä alkoholeilla.....	10
3.3 Nitrilien alkylaatio olefiineilla.....	12
3.4 Nitrilien ja halohydrinien tai haloalkeenien reaktio.....	13
3.5 Nitrilien alkylaatio käyttäen dodekatungstosfosforihappokatalyyttiä.....	13
3.6 Nitrilien N-alkylointi primaarisilla alkoholeilla ja estereillä.....	14
3.7 Nitrilien N-alkylointi alkoholeilla käyttäen trifluorimetaanisulfonianhydriidiä.....	15
3.8 Imidien valmistus nitrileistä ja karboksyylihappoanhydrideistä.....	16
4 Nitrilien alkylaatio amiineilla.....	16



4.1 Nitrilien vetysulfidikatalysoitu amidaatio amiineilla vedessä.....	17
4.2 Nitrilien rautakatalysoitu amidaatio amiineilla.....	17
5 Amidiinien valmistus nitrileistä.....	19



5.1 Amidiinien valmistus imidaattisuolan kautta.....	19
5.2 N-syanoamidiinien valmistus imidaattisuoloista.....	20
5.3 Amidiinien valmistus nitrileistä ammoniumsuoloilla ja ammoniakilla.....	20
5.4 Amidiinien valmistus alkalimetalliamideista.....	21
5.5 Amidiinien valmistus Pinnerin menetelmällä.....	21
5.6 Amidiinien valmistus nitrileistä Garigipatin reagenssilla.....	22
5.7 Substituoitujen amidiinien valmistus nitrileistä Cu(I)-katalysoidussa reaktiossa.....	23
5.8 Substituoitujen amidiinien valmistus nitriliumsuolojen kautta.....	24

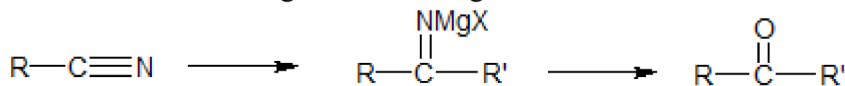
6 Sekundaaristen amiinien valmistus nitrileistä.....	25
--	----



6.1 Sekundaaristen amiinien valmistus nitriliumsuloista.....	25
--	----

6.2 Amiinien pelkistävä alkylaatio alifaattisilla nitrileillä.....	27
--	----

7 Nitrilien reaktiot organometallireagenssien kanssa.....	28
---	----



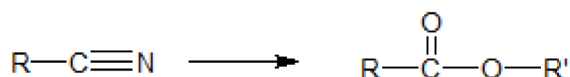
7.1 Reaktiot Grignardin reagenssien kanssa.....	28
---	----

7.1.1 Ketonien valmistus nitrileistä Grignardin reagensseilla.....	28
--	----

7.1.2 Grignardin reagenssin ja nitrilin additiotuotteen pelkistys amiiniksi.....	29
--	----

7.2 Blaise-reaktio .....	30
--------------------------	----

8 Nitrilien esteröinti.....	31
-----------------------------	----



8.1 Esterien valmistus nitrileistä klooritrimetyylisilaanilla .....	31
---	----

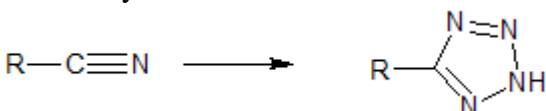
8.2 Metyyliesterien valmistus nitrileistä .....	32
---	----

8.3 Nitrilien ja diolien reaktio.....	33
---------------------------------------	----

8.4 Rauta(III)kloridi katalysoitu nitrilien esteröinti.....	33
---	----

8.5 Areenisulfonihappokatalysoitu nitrilien esteröinti.....	34
---	----

9 Heterosykliden valmistus nitrileistä.....	34
---	----



9.1 Pyrimidiinien ja pyridiinien valmistus nitrileistä asetyleenilla.....	35
---	----

9.2 Tetratsolien valmistus nitrileistä .....	37
--	----

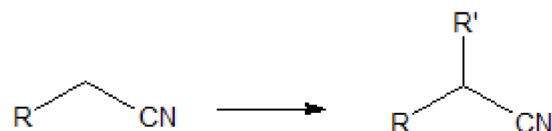
9.3 Isoksatsolien valmistus nitrileistä.....	38
--	----

9.4 Tetratsiinien valmistus nitrileistä hydratsiinilla.....	39
---	----

9.5 Imidatsoliinien valmistus nitrileistä ja atsiridiineistä.....	40
---	----

9.6 4-Alkoksipyrimidiinien valmistus nitrileistä.....	41
---	----

10 Reaktiot nitrilin α-hiilessä.....	42
--------------------------------------	----



10.1 Nitrilien halogenointi.....	43
----------------------------------	----

10.1.1 Alifaattisten nitrilien α-bromaus.....	43
---	----

10.1.2 Nitrilien α-klooraus.....	44
----------------------------------	----

10.2 Alifaattisten nitrilien α-arylaatio heteroaryylihalideilla.....	45
--	----

10.3 Alkyylinitriilien kytkentä Fentonin reagenssilla.....	45
--	----

10.4 Alkyylinitriilien α-esteröinti.....	46
--	----

10.5 Nitrilien ja 1,3-dieenien reaktio.....	47
---	----

10.6 Alkyylinitriilien additio imiineihin.....	48
--	----

10.7 Nitrilien additio karbonyyliyhdisteisiin.....	49
--	----

10.7.1 Asetonitrilin enantioselektiivinen additio bentsaldehydiin.....	49
--	----

10.7.2 Asetonitrilin kondensaatio aldehydien tai ketonien kanssa.....	50
---	----

10.7.3 Nitrilien kondensaatio aldehydien kanssa klooritrimetyylisilaanin avulla.....	51
--	----

10.7.4 Nitrilien kondensaatio karbonyyliyhdisteiden kanssa käyttäen cerium(III) kloridia.....	51
---	----

10.8 Nitriilien $\alpha$ -alkylaatio.....	52
10.9 Iminonitriilien valmistus Thorpe-reaktiossa.....	53
11 Tioamidien valmistus nitrileistä.....	56
$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N} \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}_2$	
11.1 Tioamidien valmistus nitrileistä tioasetamidilla.....	56
11.2 Tioamidien valmistus nitrileistä vetysulfidilla.....	57
11.3 Tioamidien valmistus nitrileistä fosforipentasulfidilla.....	57
12 Nitriilien hydrolyysi.....	58
$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N} \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}_2 \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{OH}$	
12.1 Nitriilien emäskatalysoitu hydrolyysi amideiksi.....	58
12.2 Nitriilien happokatalysoitu hydraatio amideiksi.....	59
12.3 Zn(II)/ketoksiimi-katalysoitu nitriilien hydrolyysi.....	60
12.4 Nitriilien hydraatio amideiksi N,N-dietyylihydroksyliamiinilla.....	61
12.5 Nitriilien hydraatio amideiksi klooritrimetyylisilaanilla.....	61
12.6 Nitriilien hydrolyysi amideiksi kaliumtrimetyylisilanolaatilla vedettömässä systeemissä.....	62
13 Nitriilien pelkistys.....	62
$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N} \longrightarrow \text{R}-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \quad \text{tai} \quad \text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{H}$	
13.1 Nitriilien pelkistys amiineiksi litiumalumiinihydridillä.....	64
13.2 Nitriilien pelkistys amiineiksi di-isopropyliamiinoboraanilla.....	65
13.3 Nitriilien vedytys amiineiksi Raney-nikkelin läsnäollessa.....	66
13.4 Nitriilien pelkistys amiineiksi nikkeliboridilla.....	66
13.5 Nitriilien pelkistys amiineiksi natriumboorihydridillä ja jodilla.....	67
13.6 Nitriilien pelkistys amiineiksi boraani-dimetyylisulfidilla.....	68
13.7 Nitriilien pelkistys aldehydeiksi Stephen-reaktiossa.....	69
13.8 Nitriilien pelkistys aldehydeiksi litiumtrietoksalumiinihydridillä.....	70
13.9 Nitriilien pelkistys aldehydeiksi di-isobutyylialumiinihydridillä.....	70
13.10 Aldehydien valmistus N-alkyylinitriiliumionien kautta.....	71
13.11 Nitriilien pelkistys aldehydeiksi theksyylibromiboraani-metyylisulfidilla.....	72
13.12 Alkyylialdehydien valmistus pelkistämällä ja $\alpha$ -alkyloimalla nitrilejä.....	72
13.13 $\alpha$ -Aminonitriilien valmistus nitrileistä di-isobutyylialumiinihydridipelkistykseen kautta.....	73
14 Muut reaktiot.....	74
14.1 Nitriilien ja formaldehydin reaktio.....	74
14.2 Aldehydin ja enolisoituvan ketonin tai $\beta$ -ketoesterin reaktio alkyylinitriilin ja asetylikloridin kanssa.....	75
14.3 Nitriilien ja hydroksyliamiinin reaktio.....	76
14.4 Nitriilien ja sykloheksanonin reaktio.....	77
14.5 Alkyylinitriilien pelkistävä desyanaatio kaliumilla.....	77
15 Yhteenveto.....	78
Viitteet.....	80

## Lyhenneluettelo

9-BBN	9-borabisyklo[3.3.1]nonaani
DIBAH	Di-isobutyylialumiinihydridi
DIBAL-H	Di-isobutyylialumiinihydridi
DIPAM	Di-isopropyyliminomagnesiumbromidi
DMF	N,N-dimetyyliformamidi
DMSO	Dimetyylisulfoksidi
ETSA	Etyylitrimetyylisilyliasettaatti
HMPA	Heksametyylifosforamidi
KHMDS	Kaliumheksametyylidisilatsidi
LDA	Litiumdi-isopropyylimidi
LTMP	Litium-2,2,6,6-tetrametyylipiperidiini
NaHMDS	Natriumheksametyylidisilatsidi
TFA	Trifluoretikkahappo
TFSA	Trifluorimetaanisulfonihappo
THF	Tetrahydrofuraani
THP	Tetrahydropyranyyli
TMSCl	Klooritrimetyylisilaani

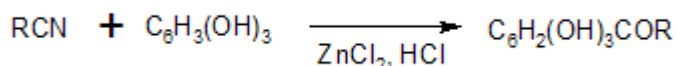
## 1 Johdanto

Tutkielman tarkoitus oli perehtyä kirjallisuudessa oleviin alifaattisten nitriliin reaktioihin. Nitriliin reaktiivisuuteen vaikuttaa huomattavasti mahdollisesti vieressä olevat elektroneja puoleensa vetävät substituentit, jotka tekevät nitriliin hiilestä elektrofiilisemmän. Osa tutkielman reaktioista toimiikin huonosti substituomattomilla alkyylinitriileillä. Organometallikatalyyteillä tehtyihin reaktioihin, joita kirjallisuudesta löytyy tosin useita, tai vain substituoiduilla alkyylinitriileillä toimiviin reaktioihin, ei juurikaan perehdytty. Kirjallisuudesta löytyy paljon viitteitä varsinkin alkyylinitriilien N-alkylaatioreaktioista, pelkistyksestä, hydrolyysistä,  $\alpha$ -hiilen reaktioista ja amidiinien sekä heterosyklien valmistuksesta. Syanoryhmän hiili on elektrofiilinen, ja monissa reaktioissa nukleofiili hyökkää siihen. Syanoryhmän tyyppi voi toimia reaktioissa nukleofiilinä. Nitriliin  $\alpha$ -hiilen reaktioissa nitrileistä on usein valmistettu voimaikkailta emäksillä nitrilianioneja, jotka toimivat nukleofiileinä.

Reaktioita voitaisiin mahdollisesti soveltaa esim. syanoetyyliselluloosalle, jolle on kirjallisuudessa tehty ainakin amidoksimaatio hydroksyyliamiinilla.<sup>1</sup> Haasteena on tosin sopivien reaktio-olosuhteiden löytäminen, sillä monet kirjallisuuden reaktioista on tehty erittäin happamissa olosuhteissa, mitä selluloosa ei välttämättä kestä. Esimerkiksi joissain reaktioissa protonoidaan syanoryhmän tyyppi vahvalla hapolla, jolloin hiilestä tulee elektrofiilisempi. Lisäksi liukoisuus voi olla ongelma, ja monet reaktioista on tehty vain yksinkertaisille alifaattisille nitrileille.

## 2 Ketonien valmistus nitrileistä

Nitrileistä voidaan valmistaa ketoneta tai  $\beta$ -ketonitrileitä eri menetelmin. Jotta Houben-Hoesch -reaktiossa nitrileistä ja areeneista saadaan ketoneja hyvällä saannolla, on nitrilien tai areenireagenssien oltava substituenttiryhmien aktivoimia. Reaktio-olosuhteiden on myös oltava erittäin happamat.<sup>2,3</sup> Alkyylinitriilit voivat reagoida hyvällä saannolla esim. floroglusinolin kanssa (KUVA 1).



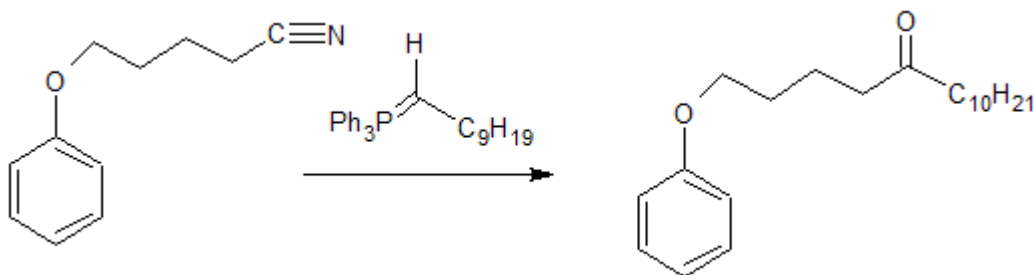
KUVA 1: 2,4,6-trihydroksifenyyliketonien valmistus alkyylinitrileistä Hoesch-reaktiossa.<sup>2</sup>

Reaktiossa fosforaanien kanssa myös alkyylinitrileistä saadaan ketoneja miedoissa olosuhteissa hyvällä saannolla.<sup>4,5</sup> Barnhardt ja McEwen<sup>5</sup> mukaan ketonien valmistus alifaattisista nitrileistä fosforaaneilla toimii paremmin kuin Grignardin reagensseilla (kappale 7.1), joilla voi syntyä sivutuotteita. Myös ketonien valmistus alkyylitrimetyylisilaanilla booritrikloridin läsnäollessa onnistui hyvällä saannolla ainakin yksinkertaisilla alifaattisilla nitrileillä,<sup>6</sup> mutta reaktion soveltumista monimutkaisemmille alkyylinitrileille on vaikea arvioida. Asyloinnissa N-asyylibentsotriatsoleilla tuotteeksi saadaan  $\beta$ -ketonitrilejä, ja reaktio on  $\alpha$ -hiilen reaktio toisin kuin muut kappaleen reaktiot.<sup>7</sup> Muita  $\alpha$ -hiilen reaktioita käsiteltiin kappaleessa 10. Saanto eri nitrileillä oli erittäin hyvä, mutta reaktio on monivaiheinen, koska reagenssit on valmistettava itse. Karbopalladaatio toimii kohtalaisen hyvin,<sup>8</sup> mutta katalyytti on erittäin kallis, ja reaktiossa käytettiin alkyylinitriilinä vain asetonitriliä, joten soveltumisesta monimutkaisemmille alkyylinitrileille ei ole varmuutta.



## 2.1 Nitriilien ja fosforaanien reaktio

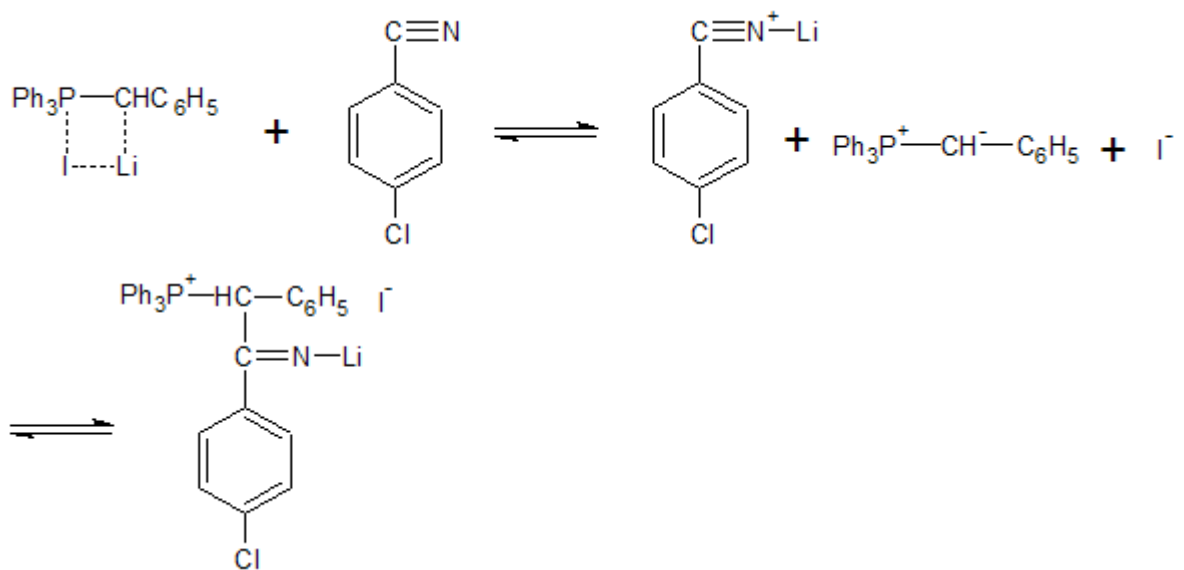
Nitriileistä voidaan valmistaa ketoneja reaktiossa fosforaanien kanssa (KUVA 2).<sup>4</sup>



KUVA 2: Nitriilien ja fosforaanien reaktio.<sup>4</sup>

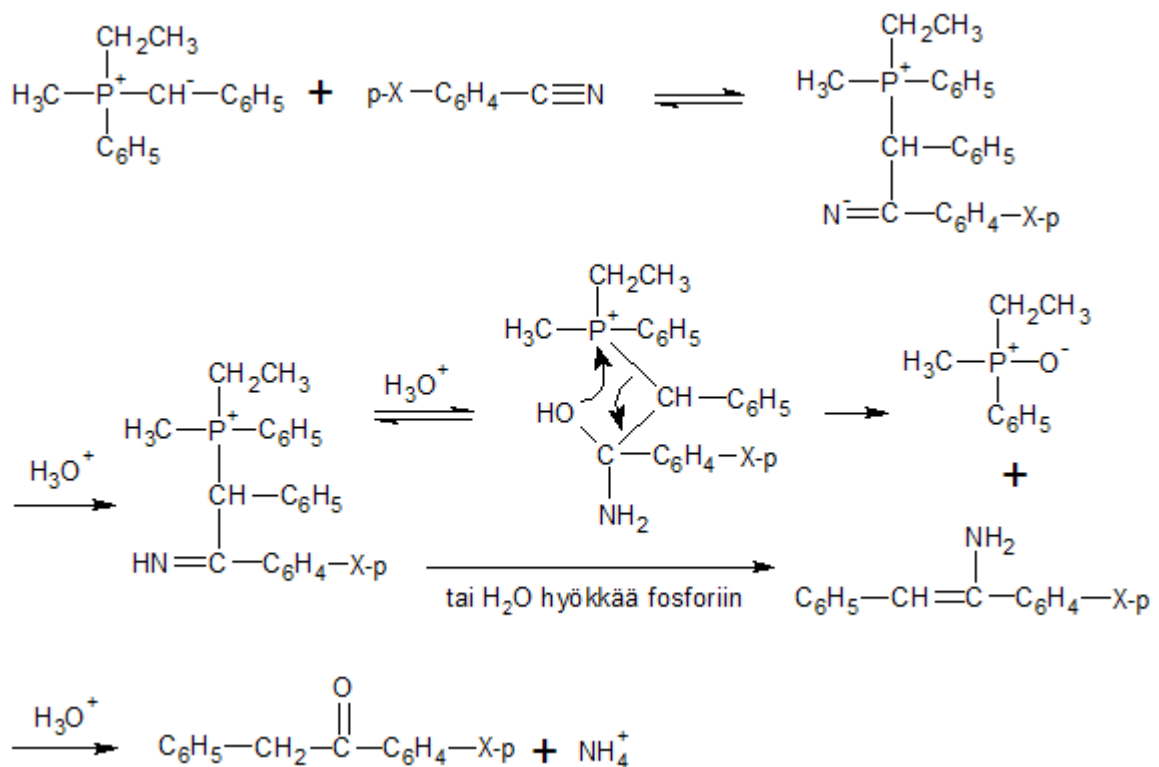
Fosfoniumsuolasta saadaan fosforaani vedettömässä THF:ssä lisäämällä *n*-butyyllitiumia (*n*-BuLi). Fosfoniumsuolan pitää olla jodidi, tai muuten suolaan on lisättävä litiumjodidia. Lisäämällä seokseen nitriilin, sekoittamalla 50 °C:ssä 8 h ja sammuttamalla reaktio ammoniumkloridiliuoksella saadaan tuotteeksi ketonia. Reagoimaton fosfoniumsuola ja nitriili voidaan erottaa seoksesta. Taber ja Cai<sup>4</sup> valmistivat eri fosfoniumsuoloista ja nitriileistä ketoneja suurella saannolla (61 – 95 %) käyttämällä niin alifaattisia kuin aromaattisia nitriileitäkin.

Barnhardt ja McEwen<sup>5</sup> valmistivat eri fosfoniumsuoloista ja nitriileistä ketoneja. Sekoittamalla ekvivalenttia määrää fosfoniumjodidia ja *n*-BuLi tai MeLi eetterissä ja refluksoimalla 1 h syntyy fosfoniumylidi. Lisäämällä ekvivalentti määrä nitriiliä saatiin happohydrolyysin jälkeen ketonia hyvällä saannolla. Artikkelissa käytetyt nitriilit olivat pääasiassa bentsyylinitriilejä, mutta reaktio toimi myös valeronitriilillä 73 % saannolla. Fosfoniumsuolan on oltava jodidi, jotta reaktio toimi hyvin. Verrattuna ketonien valmistukseen Grignardin reagensseilla tämä menetelmä toimii paremmin ainakin alkyylinitriileillä, joilla on  $\alpha$ -protoneja. Litiumioni on Lewis-happo, joka koordinoituu reaktiossa nitriilin typeen tehden hiilestä elektrofiilisemmän katalysoiden nitriilin ja fosfoniumylidin kondensaatioreaktiota (KUVA 3).



KUVA 3: Trifenyylifosfiinista ja metyyllitiumista saadun ylidin kondensaatio p-klooribentsonitriilin kanssa.<sup>5</sup>

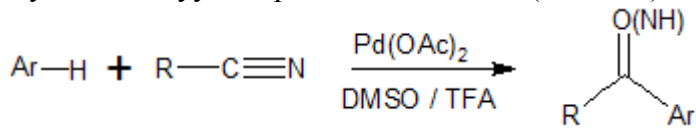
Tuotteen hydrolyysi voi tapahtua kahdella tavalla: joko H<sub>2</sub>O:n hyökkäys fosforiin tai iminoryhmän hydraatio (KUVA 4).



KUVA 4: Metyylietyylifenyylifosforaanin ja eri p-substituoitujen (p-X) bentsylinitriilien reaktion mekanismi.<sup>5</sup>

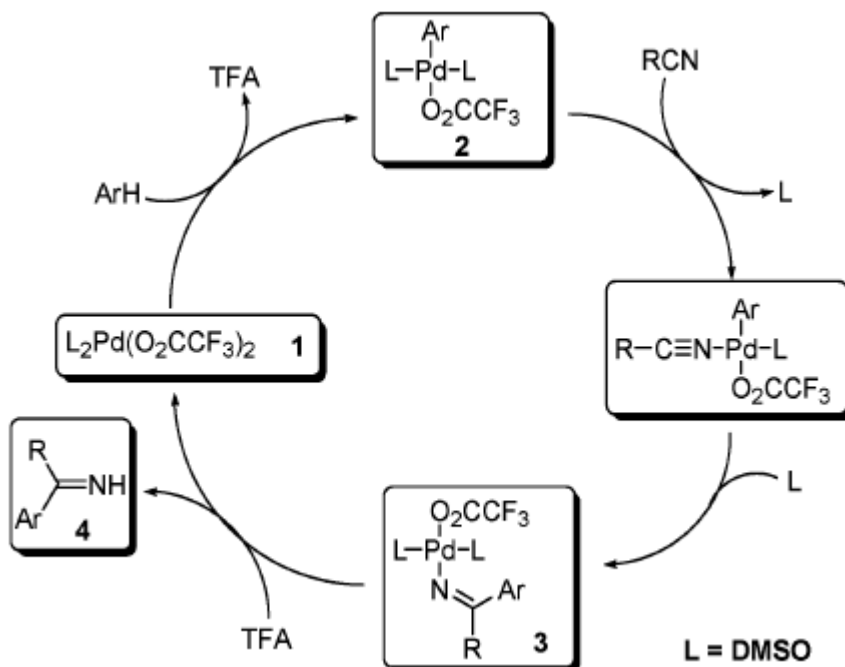
## 2.2 Karbopalladaatioreaktio

Zhou ja Larock<sup>8</sup> valmistivat ketoneita areeneista ja nitrileistä trifluorietikkahapossa käyttäen katalyyttinä palladiumasetaattia (KUVA 5).



KUVA 5: Ketonien tai imiinien (NH) valmistus nitrileistä ja areeneista palladiumasetaatikatalysoidussa reaktiossa.<sup>8</sup>

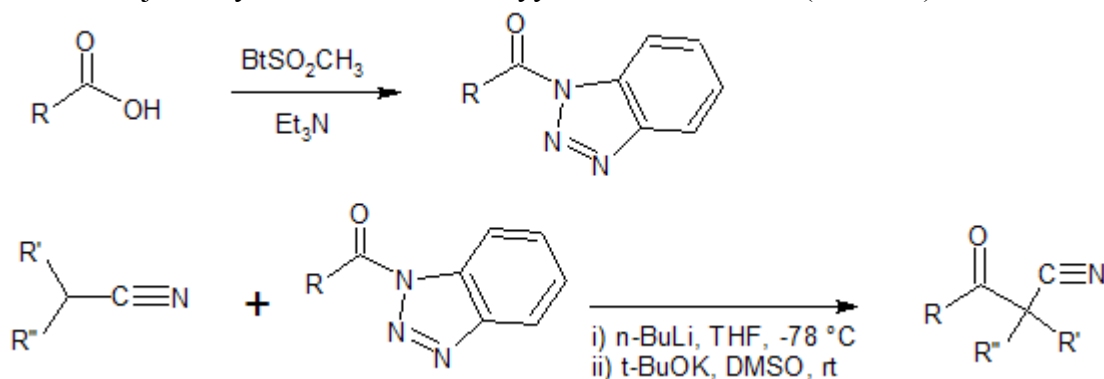
Pienen määrän DMSO:a lisäys reaktioseokseen paransi huomattavasti saantoa. Reaktio tehtiin eri areeneilla ja nitrileillä, kuten bentsonitriilillä tai asetonitriilillä. Käyttämällä 2 eq areenia, 1 eq nitriliä ja 10 mol % Pd(OAc)<sub>2</sub> saadaan tuotteeksi imiiniä, joka voidaan hydrolysoida ketoniksi. Steerisesti estyneillä reagensseilla, kuten mesityleenillä ja aromaattisilla nitrileillä, imiinituote ei kuitenkaan hydrolysoitunut. Reaktiossa saanto oli 55 – 90 %. Reaktiosyklissä tapahtuu aluksi areenin elektrofiilinen metallatio Pd(II)-katalyytillä, minkä jälkeen nitrili koordinoituu siihen muodostaen imiinikompleksin, josta saadaan protonaatioissa trifluorietikkahapolla imiinituotetta ja regeneroitua Pd(II)-katalyyttiä (KUVA 6).<sup>8</sup>



KUVA 6: Karbopalladaatioreaktion mekanismi (Zhou ja Larock<sup>8</sup> artikkelissa kuva 1).

### 2.3 $\beta$ -ketonitriilien valmistus alifaattisista nitrileistä

Katritzky *et al.*<sup>7</sup> valmistivat primaarisista ja sekundaarisista nitrileistä  $\alpha$ -substituoituja  $\beta$ -ketonitriilejä C-asylaatioreaktiossa N-asyylibentsotriatsoleilla (KUVA 7).

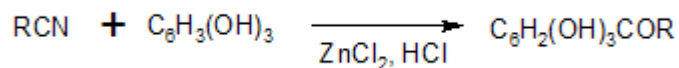


KUVA 7:  $\beta$ -ketonitriilien valmistus alifaattisista nitrileistä N-asyylibentsotriatsoleilla.<sup>7</sup>

Bentsotriatsolireagenssit on valmistettava ennen reaktiota N-(1-metaanisulfonyyli)bentsotriatsolista, jota voidaan valmistaa bentsotriatsolista ja metyyliisulfonylikloridista, ja karboksyylihaposta trietyyliamiinin läsnäollessa. Reaktiossa nitriliin  $\alpha$ -protoni deprotonoidaan ensin voimakkaalla emäksellä, minkä jälkeen lisätään asylointireagenssi. Nitriliin THF liuokseen lisättiin *n*-butyyllitiumia ja N-asyylibentsotriatsolia ja sekoitettiin -78 °C:ssa 2 h. Toinen tapa valmistaa tuote oli lisätä nitriliin ja *t*-butoksidin DMSO-liuokseen N-asyylibentsotriatsolia ja sekoittaa huoneenlämmössä 12 h. Alifaattisena nitriliinä käytettiin esim. asetonitriiliä tai heksaaninitriiliä. Reaktiossa saavutettiin 67 – 95 % saanto.<sup>7</sup>

### 2.4 Ketonien valmistus nitrileistä Houben-Hoesch -reaktiossa

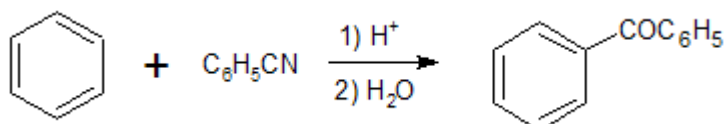
Howells ja Little<sup>2</sup> valmistivat 2,4,6-trihydroksifenyyliketoneja alkyylinitriileistä ja floroglusinolista Hoesch-reaktiossa (KUVA 8).



KUVA 8: 2,4,6-trihydroksifenyyliketoneiden valmistus alkyylinitriileistä Hoesch-reaktiossa.<sup>2</sup>

Floroglusinolin ja sinkkikloridin eetteriliuokseen lisättiin nitriliä ja kuivaa vetykloridikaasua. Eri pituisilla alkyylinitriileillä saavutettiin pääasiassa hyvä saanto (68,5 – 93 %). Isokapronitriilillä saanto oli pienempi 37,2 %.

Houben-Hoesch -reaktio toimii aktivoituilla areeneilla, kuten fenoleilla, mutta aktivoimattomat areenit reagoivat vain aktivoitujen nitrilien kanssa (ntriilit, joilla on elektroneja puoleensa vetäviä substituentteja), kuten triklooriasetonitriilin tai bentsonitriilin.<sup>3</sup> Reaktiosysteemin pitää lisäksi olla erittäin hapan. Esim. bentsonitriilistä ja bentseenistä voidaan valmistaa bentsofenonia 5% SbF<sub>5</sub>/95% TFSA:ssa (trifluorimetaanisulfonihappo) 54 % saannolla (KUVA 9). Vähemmän happamassa systeemissä saanto jäi pieneksi.

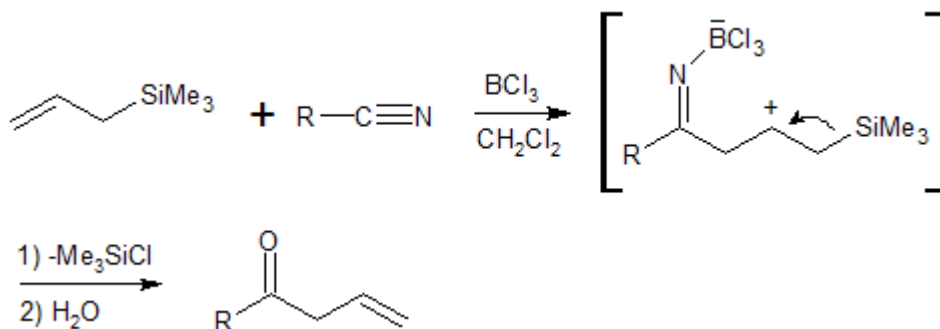


KUVA 9: Bentsofenonin valmistus bentseenistä ja bentsonitriilistä Houben-Hoesch reaktiossa.<sup>3</sup>

## 2.5 Tyydyttymättömien ketonien valmistus ntriileistä

### allyylitrimetyylisilaanilla

Allyylitrimetyylisilaanin nukleofiilinen kaksoissidos reagoi syanoryhmän elektrofiilisen hiilen kanssa booritrikloridikatalysoidussa reaktiossa.<sup>6</sup> Lisäämällä allyylitrimetyylisilaania ntriilin ja BCl<sub>3</sub>:n seokseen dikloorimetaasissa huoneenlämmössä saatiin tuotteeksi hydrolyysin jälkeen β,γ-tyydyttymättömiä ketoneja (KUVA 10).

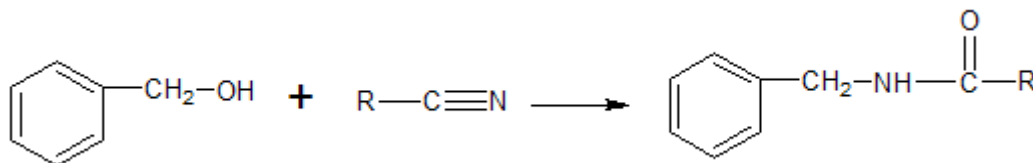


KUVA 10: Ntriilien ja allyylitrimetyylisilaanin reaktio.<sup>6</sup>

Reaktio toimi alifaattisilla ntriileilläkin, kuten aseto- ja propionitriilillä, hyvällä saannolla 68 – 69 %. Eri substituoidut allyylitrimetyylisilaanit eivät kuitenkaan reagoineen alifaattisten ntriilien kanssa.

### 3. Nitriilien N-alkylaatio (Ritter-reaktio)

Kirjallisuudessa Ritter-reaktio on suoritettu eri olosuhteissa ja reagensseilla. Ritter-reaktio perustuu nitriilin reaktioon karbokationin kanssa, jolloin tuotteeksi saadaan N-substituoitua amidia. Karbokationien muodostamiseen reaktioseokseen on käytetty yleensä tertiäärisiä ja bentsyyliisiä alkoholeja tai olefiineja.<sup>9-13</sup> Esimerkkinä alkylaatio bentsyylialkoholilla (KUVA 11).<sup>9</sup>

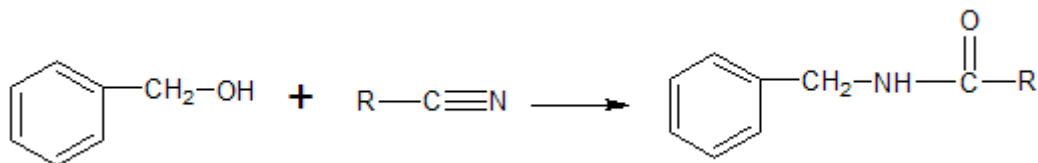


KUVA 11: Nitriilien N-alkylaatio bentsyylialkoholilla.<sup>9</sup>

Alkoholien ja alkeenien tilalta on myös käytetty halohydrinejä ja haloalkaaneja, mutta reaktiossa saadut tuotteet eivät olleet stabiileja.<sup>14</sup> Karbokationeja on myös valmistettu *t*-butyyliasetaatista, mikä on tehokkain ja käytännöllisin menetelmä *t*-butyyliamidien valmistukseen.<sup>15</sup> Alkylaatioreaktio on myös tehty estereillä.<sup>16</sup> Reaktiossa on yleensä käytetty vahvoja happoja, kuten rikkihappoa, mutta myös miedompiakin reagensseja, joista voi olla hyötyä, jos nitriilissä on hapoille herkkiä funktionaalisia ryhmiä. Nitriilien alkylaatio on mahdollista myös vedessä esim. dodekatungstofosforihappokatalysoidussa reaktiossa.<sup>17</sup> Alkylaatioissa saannot ovat yleensä hyviä, jopa aktivoimattomilla alkyylinitriileilläkin. Sekundaariset ja primaariset alkoholit reagoivat yleensä huonosti tai eivät ollenkaan. Käyttämällä rikkihapon tilalta trifluorimetaanisulfonianhydriä on sekundaarisista ja primaarisistakin alkoholeista saatu nitriilien kanssa valmistettua amideja hyvällä saannolla.<sup>18</sup> Reaktio käyttäen  $\text{Tf}_2\text{O}$  toimii yleisesti eri nitriileillä ja alkoholeilla miedoissa olosuhteissa, mutta haittana on reagenssin kallis hinta. Kirjallisuudessa primaarisia karbokationeja on myös stabiloitu organometallikomplekseilla, jotta ne reagoisivat Ritter-reaktiossa paremmin. Ritter-tyyppisessä reaktiossa anhydridien kanssa alkyylinitriileistä voidaan valmistaa imidejä, mutta artikkelissa käytettiin erittäin suurta ylimäärää alkyylinitriilejä.<sup>19</sup> Reaktio voisi ehkä toimia pienemmälläkin määrällä, koska osaa artikkelin (ei-alkyyli) nitriileistä käytettiin vain ekvivalenttia määrää.

### 3.1 Nitriilien alkylaatio bentsyylialkoholilla

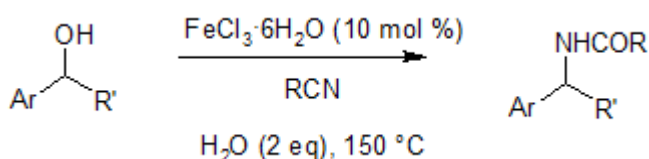
Primaariset alkoholit eivät yleensä reagoi nitriilien kanssa rikkihappokatalysoidussa reaktiossa, mutta bentsyylialkoholin tyyppiset primaariset aralkyylialkoholit reagoivat huoneenlämmössäkin (KUVA 12).<sup>9</sup>



KUVA 12: Nitriilien N-alkylaatio bentsyylialkoholilla.<sup>9</sup>

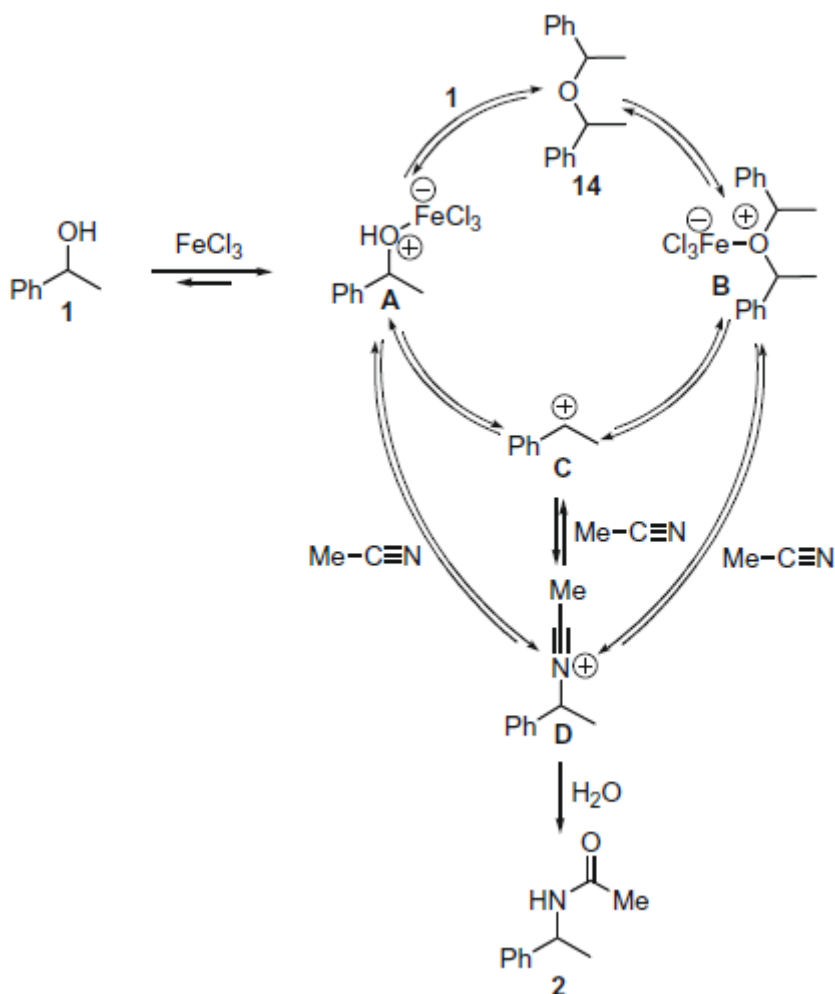
Esimerkiksi bentsyylialkoholista ja asetonitriilistä saadaan väkevällä rikkihapolla N-bentsyyliasetamidia, ja bentsyylialkoholista ja akrylonitriilistä N-bentsyyliakryyliamidia. Myös muista aromaattisista alkoholeista ja nitriileistä saatiin amidituotetta 40 – 87 % saannolla. Reaktioissa käytettiin ylimäärää nitriiliä (3,8 eq) alkoholiin nähden.<sup>9</sup>

Bentsyyliiset alkoholit reagoivat nitriilien kanssa myös  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -katalysoidussa Ritter-reaktiossa (KUVA 13).<sup>10</sup>



KUVA 13:  $\text{FeCl}_3$ -katalysoitu Ritter-reaktio bentsyylialkoholeilla.<sup>10</sup>

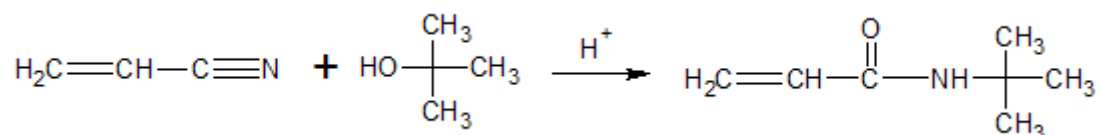
Anxionnat *et al.*<sup>10</sup> valmistivat asetonitriilistä amideja eri bentsyylialkoholien kanssa 49 – 96 % saannolla. Reaktio toimi hyvin myös bentsonitriilillä ja akrylonitriilillä. Nitriiliä käytettiin toisaalta vähintään 3 eq. Liuottimena käytettiin nitriiliä tai tolueenia, dioksaania tai kumeenia. Reaktio suoritettiin suljetussa astiassa 50 – 150 °C lämpötilassa. Katalyyttinä käytetyn  $\text{FeCl}_3$  avulla muodostuu bentsyylikarbokationi, joka reagoi nitriilin kanssa ja muodostaa amidin, kun reaktioseokseen lisätään vettä (KUVA 14).



KUVA 14: 1-fenyylietanolin ja asetonitriilin reaktion mekanismi (Anxionnat *et al.*<sup>10</sup> artikkelissa kuva 3).

### 3.2 Nitrilien alkylaatio tertiäärisillä alkoholeilla

Tyydyttymättömiä amideja voidaan valmistaa akrylonitriilistä tertiäärisillä tai sekundaarisilla alkoholeilla alkyloimalla.<sup>11</sup> Esimerkiksi *tert*-butyylialkoholin ja akrylonitriilin reaktiossa väkevän rikkihapon ja etikkahapon kanssa saatiin 80 % saannolla tyydyttymätöntä amidia käyttämällä ekvivalenttia määrää nitriliä ja alkoholia (KUVA 15).

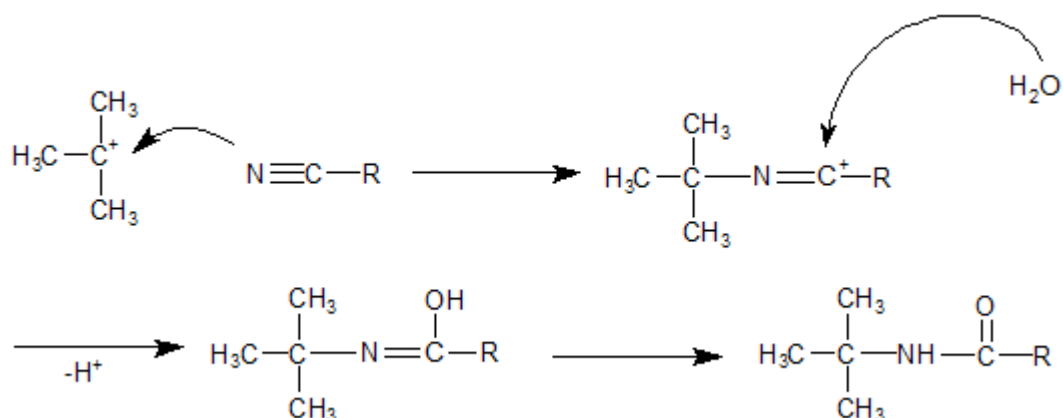


KUVA 15: Akrylonitriilin N-alkylaatio *t*-butanolilla.<sup>11</sup>



Reaktioissa käytettiin ntriileinä myös kanelinitriiliä, metakrylonitriiliä ja laktonitriiliä. Eri tertiääristen alkoholien lisäksi myös alkylaatio sekundaarisilla alkoholeilla, kuten isopropanolilla tai sykloheksanolilla onnistui. Samassa artikkelissa alkylaatio tehtiin myös (olefiinilla) di-isobutyleenillä. Reaktiossa saanto oli korkea, pääasiassa 70 – 80 %, mutta käytetyissä ntriileissä oli alkyyliketjun lisäksi muitakin ryhmiä.<sup>11</sup>

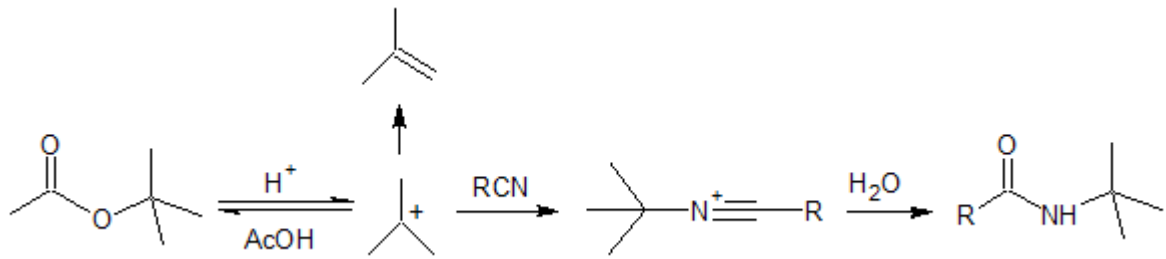
Ritter-reaktiossa ntriilin nukleofiilinen typpi reagoi reaktioseokseen muodostuneen karbokationin kanssa, jolloin tuotteeksi saadaan hydrolyysin jälkeen amidia (KUVA 16).<sup>12</sup>



KUVA 16: Ritter-reaktion mekanismi. Ntriilin N-alkylaatio tertiäärisellä alkoholilla.<sup>12</sup>

Crouch<sup>12</sup> valmisti *t*-butanolista ja bentsonitriilistä N-*tert*-butyylibentsamidia 51 % saannolla. Reaktiossa 1 eq bentsonitriilin ja 1,08 eq *t*-butanolin sekaan lisättiin väkevää rikkihappoa ja sekoitettiin 40 - 50 °C:ssa.

Baum *et al.*<sup>15</sup> käyttivät vastaavassa reaktiossa *t*-butyyliasetaattia. Reaktiossa sekoitettiin huoneenlämmössä 1 eq ntriiliä, 2 eq *t*-butyyliasetaattia ja 1,8 eq rikkihappoa käyttäen liuottimena etikkahappoa. Reaktiossa saatiin eri ntriileistä pääasiassa yli 80 % saannolla *t*-butyyliamideja. Reaktiossa *t*-butyyliasetaatista muodostuu *t*-butyylikationeja, joka voi reagoida ntriilin kanssa muodostaen amidia tai etikkahapon kanssa muuttuen takaisin *t*-butyyliasetaatiksi, jolloin reaktioseokseen ei synny ylimäärää *t*-butyylikationeja ja erittäin helposti syttyvä isobuteeni vapautuu reaktioseoksesta hitaasti (KUVA 17).

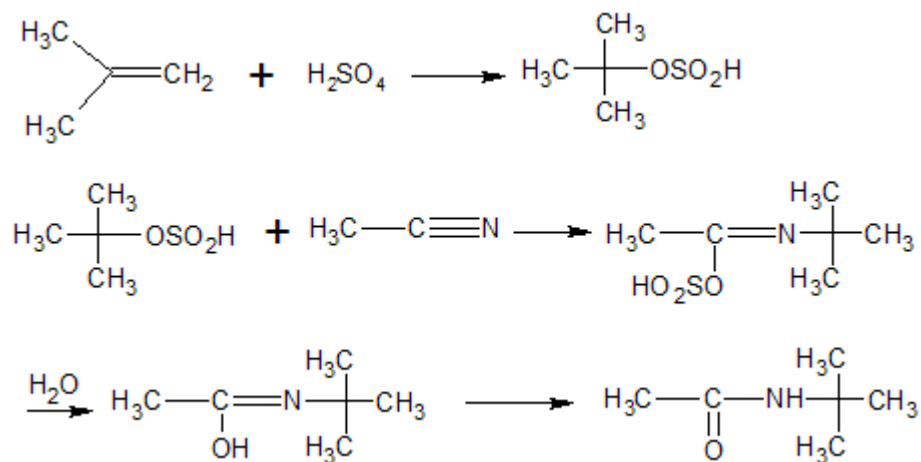


KUVA 17: Nitriliien alkylaation *t*-butyyliasetaatilla etikkahapossa.<sup>15</sup>

Artikkelissa käytettiin nitrileinä pääasiassa eri bentsonitrilejä, mutta myös akrylonitriliä, fenyyliaasetonitriliä ja fenyylipropionitriliä. Artikkelin mukaan reaktion pitäisi toimia yleisesti eri nitrileillä, myös alkyylinitrileillä. Verrattuna *t*-butanoliin tai isobuteeniin *t*-butyyliasetaatilla on nopeampi, käytännöllisempi ja turvallisempi.<sup>15</sup>

### 3.3 Nitriliien alkylaatio olefiineilla

Nitriliien reaktiossa alkeenien kanssa väkevän rikkihapon läsnäollessa saadaan N-substituoituja amideja.<sup>13</sup> Reaktio-olosuhteet ovat samanlaiset kuin tertiäärisillä alkoholeilla. Esimerkiksi lisäämällä isobuteenia asetonitriliin, etikkahapon ja väkevän rikkihapon seokseen ja hydrolysoimalla näin saatu tuote vedessä saatiin 85 % saannolla N-*t*-butyyliasetamidia (KUVA 18).



KUVA 18: Asetonitriliin N-alkylaatio isobuteenilla.<sup>13</sup>

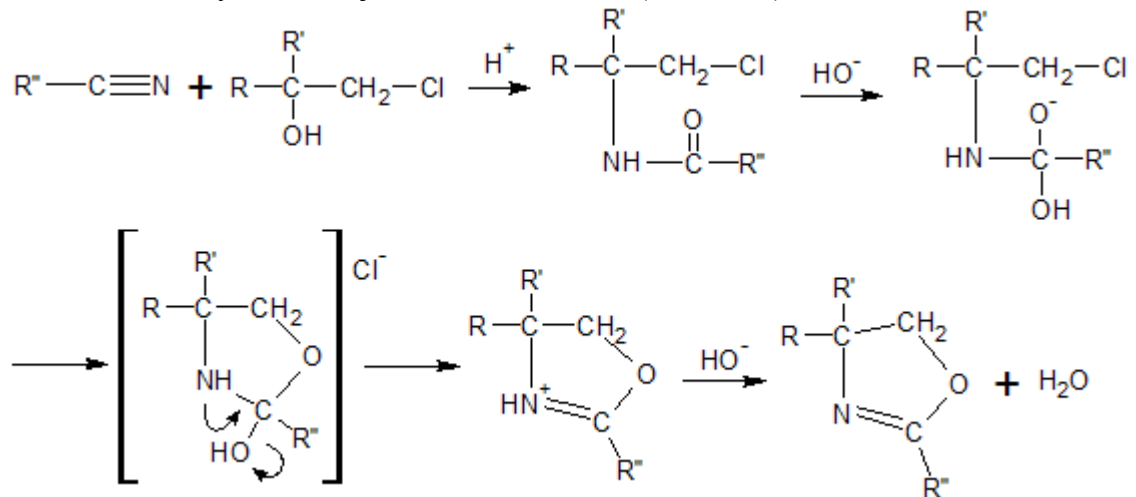
Artikkelissa tehtiin onnistuneesti alkylaatio eri nitrileillä ja alkeeneilla. Reaktiossa oli pääasiassa korkea saanto, ja jopa erittäin pitkäketjuiset alkyylinitriilitkin reagoivat.<sup>13</sup>

### 3.4 Nitriilien ja haloalkeeniin tai haloalkeeniin reaktio

Nitriileistä voidaan valmistaa väkevässä rikkihapossa N-(2-halo-1-etyyli)-amideja

käyttämällä alkeeniin tai tertiääristen alkoholiin tilalta haloalkeeniä tai haloalkeeniä.<sup>14</sup>

Haloamidituotteet voivat kuitenkin isomeroitua oksatsoliineiksi itsestään tai sekoittamalla tuotetta kaliumhydroksidin ja etanolin seoksessa (KUVA 19).

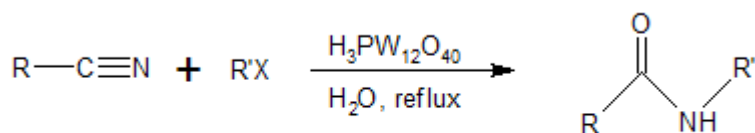


KUVA 19: Nitriilien amidaatio haloalkeeniinillä ja amidituotteen isomerisaatio oksatsoliiniksi.<sup>14</sup>

Reaktiossa 3 eq nitriiliin ja väkevän rikkihapon seokseen lisättiin 1 eq haloalkeeniä tai haloalkeeniä ja sekoitettiin 35 °C:ssa. Artikkelissa nitriiliinä käytettiin esim. asetonitriiliä, bentsonitriiliä tai fenyyliasetonitriiliä ja alkylaatioreagenssina esim. metallyylikloridia (3-kloori-2-metyylipropeni) tai styreenikloorihydriiniä. Reaktioin saanto oli kohtalaisen hyvä (55 - 92 %) ainakin asetonitriilillä.<sup>14</sup>

### 3.5 Nitriilien alkylaatio käyttäen dodekatungstosfosforihappokatalyyttiä

Käyttämällä katalyyttistä määrää dodekatungstosfosforihappoa voidaan nitriiliin N-alkylaatioreaktio suorittaa vedessä (KUVA 20).<sup>17</sup>



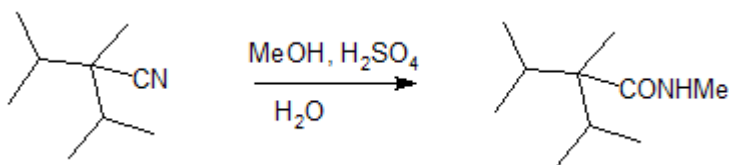
X=OH, OSiMe<sub>3</sub>, OTHP, OMe

KUVA 20: Nitriiliin alkylaatio vedessä käyttäen dodekatungstosfosforihappokatalyyttiä.<sup>17</sup>

Firouzabadi, Iranpoor ja Khoshnood<sup>17</sup> valmistivat aromaattisista ntriileistä ja asetonitriilistä eri N-substituoituja amideja steerisesti estyneillä alkoholeilla, kuten *tert*-butanolilla, ja silyyli- tai THP (tetrahydropyranyyli)-eettereillä käyttäen katalyyttistä määrää dodekatungstofosforihappoa. Reaktioissa saanto oli pääasiassa yli 90 %. Ntriiliä käytettiin toisaalta 3 moolia yhtä moolia alkoholia kohden.

### 3.6 Ntriilien N-alkylointi primaarisilla alkoholeilla ja estereillä

Useimmat primaariset alkoholit eivät reagoi Ritter-reaktiossa ntriilien kanssa, koska ne eivät muodosta stabiileja karbokationeja. Lebedev ja Erman<sup>16</sup> kokeilivat tertiäärisen tai sekundaarisen ntriilin ja primaarisen alkoholin Ritter-reaktiota etikkahapossa väkevän rikkihapon kanssa, mutta eivät saaneet paljoa tuotetta. Väkevän rikkihapon ja ylimäärän metanolia kanssa saavutettiin kuitenkin 60 - 70 % saanto (KUVA 21).<sup>16</sup>



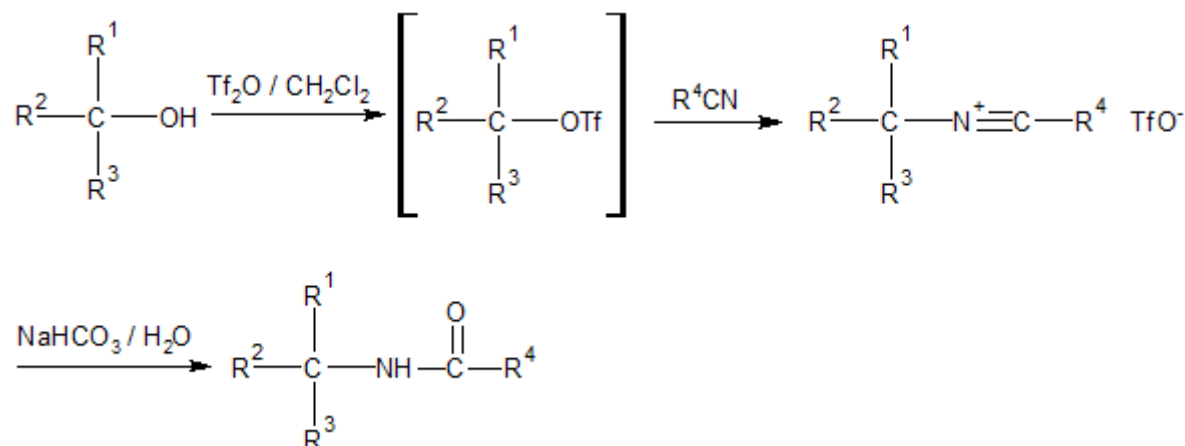
KUVA 21: Tertiäärisen ntriilin N-alkylaatio metanolilla ja rikkihapolla.<sup>16</sup>

Reaktiivisuus ei perustu tässä tapauksessa karbokationin syntyyn, vaan metanolista syntyy reaktiivista monometyylisulfaattia reaktioseoksessa. Artikkelissa käytettiin happona rikkihapon lisäksi myös polyfosforihappoa tai kloorisulfonihappoa, joilla saavutettiin vielä suurempi saanto. Ne muodostavat metanolin kanssa reaktiivisen metyyliipolyfosfaatin tai metyylikloorisulfaatin. Metanolin tilalta käytettiin myös eri alkyyliestereitä, kuten trimetyylifosfaattia, dimetyylikarbonaattia tai metyyliasetaattia. Reaktio voi toimia myös primaarisilla ntriileillä, sillä esim. asetonitriilistä saatiin tri-*n*-butyyliifosfaatilla metyyliisulfonihapon kanssa *n*-butyyliamidituotetta 29 % saannolla.<sup>16</sup>

### 3.7 Nitriilien N-alkylointi alkoholeilla käyttäen

#### trifluorimetaanisulfonianhydriä

Primaarisilla ja sekundaarisilla alkoholeilla, jotka eivät reagoi hyvin Ritter-reaktiossa nitriilien kanssa väkevällä rikkihapolla, voidaan N-alkyloida nitriilejä käyttäen trifluorimetaanisulfonianhydriä  $\text{Tf}_2\text{O}$ .<sup>18</sup> Reaktiossa alkoholit muodostavat trifluorimetaanisulfonihapon kanssa alkyylitriflaatin, joka reagoi nitriilien kanssa muodostaen nitriliumsuolan, joka voidaan hydrolysoida N-alkyyliamidiksi (KUVA 22).

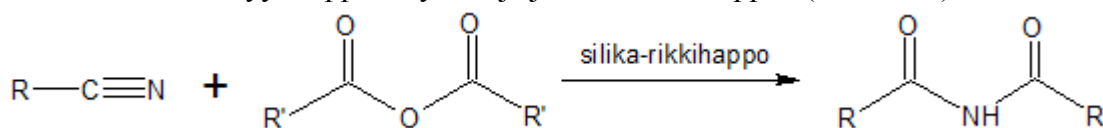


KUVA 22: Nitriilien N-alkylointi alkoholeilla käyttäen trifluorimetaanisulfonianhydriä.<sup>18</sup>

Nitriilin (2 eq) ja trifluorimetaanisulfonihapon (1 eq) seokseen dikloorimetaanissa lisättiin 1 eq alkoholia dikloorimetaanissa, ja sekoitettiin 2 - 5 h huoneenlämmössä tai  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa, minkä jälkeen tuote hydrolysoitiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ -liuoksella. Tuotteeksi saatiin N-alkyyliamidia 50 - 98 % saannolla. Tavallisesta Ritter-reaktiosta poiketen primaariset ja sekundaariset alkoholit reagoivat parhaiten. Esimerkiksi *n*-pentanolista ja asetonitriilistä saatiin 90 % saannolla amidituotetta. Asetonitriilin lisäksi käytettiin lähtöaineena myös bentsonitriiliä ja *t*-butyronitriiliä. Tertiääriset alkoholit reagoivat huonommin, koska tertiäärinen triflaatti-intermediaatti on epästabiilimpi kuin primaarinen ja sekundaarinen.<sup>18</sup>

### 3.8 Imidien valmistus nitrileistä ja karboksyylihappoanhydrideistä

Habibi *et al.*<sup>19</sup> valmistivat nitrileistä imidejä Ritter-reaktion olosuhteissa käyttämällä alifaattisia karboksyylihappoanhydridejä ja silika-rikkihappoa (KUVA 23).

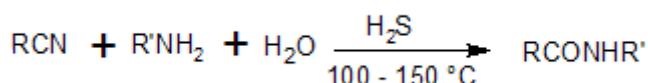


KUVA 23: Imidien valmistus nitrileistä ja alifaattisista karboksyylihappoanhydrideistä.<sup>19</sup>

Reaktiossa käytettiin etikkahappo-, *n*-propanihappo- tai *n*-butaanihappoanhydridiä eri nitrilien kanssa. Alifaattiset nitrilit (aseto-, propio- ja butyronitrili) reagoivat erittäin hyvällä saannolla (92 - 97 %) kaikkien anhydridien kanssa. Reaktiossa tosin käytettiin erittäin suurta ylimäärää alkyylinitriileitä. Reaktiossa sekoitettiin 50 eq nitriliä, 1 eq karboksyylihappoanhydridiä ja silika-rikkihappoa 1,36 eq H<sup>+</sup> vastaavaa määrää 60 - 70 °C:ssa, jos käytetty nitrili oli nestemäinen. Kiinteitä nitrileitä käytettiin ekvivalenttia määrää anhydridiin nähden.<sup>19</sup>

### 4. Nitrilien alkylaatio amiineilla

Nitrileistä voidaan valmistaa amideja myös primaarisilla ja sekundaarisilla amiineilla. Esimerkiksi vetysulfidikatalysoitu reaktio toimii hyvin myös alkyylinitriileillä (KUVA 24).<sup>20</sup>



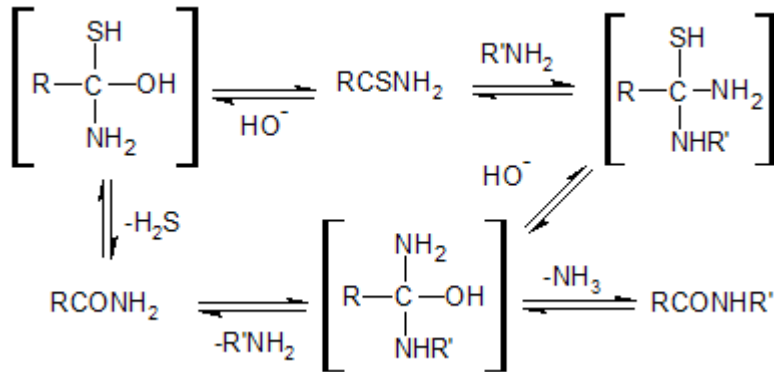
KUVA 24: Alifaattisten nitrilien ja amiinien vetysulfidikatalysoitu reaktio vedessä.<sup>20</sup>

Vetysulfidikatalysoidun reaktion haittana on reagenssin myrkyllisyys. Lisäksi reaktio suoritettiin autoklaavissa (suljetussa systeemissä korkeassa paineessa), mikä voi tehdä reaktiosta epäkäytännöllisen. Reaktiossa syntyi intermediaattina tioamidia, jota on tosin mahdollista valmistaa paremmilla menetelmillä kuin vetysulfidilla (kappale 11).

Uudemmissa alkylaatiosysteemeissä myrkyllinen reagenssi on korvattu esim. rauta(III)nitraatilla, mikä tekee reaktiosta käyttökelpoisemman.<sup>21</sup> Toisin kuin nitrilien N-alkylaatioissa (kappale 3), alkylaatiossa amiineilla syanoryhmän hiili reagoi, ja reaktio toimii yleensä paremmin primaarisilla reagensseilla.

## 4.1 Nitriilien vetysulfidikatalysoitu amidaatio amiineilla vedessä

Benneville *et al.*<sup>20</sup> tutkivat alifaattisten nitriilien amidaatioreaktiota vedessä primaarisilla ja sekundaarisilla amiineilla käyttäen katalyyttinä vetysulfidia, joka muodostaa nitriilistä reaktiivisen tioamidi-intermediaatin. Tioamidin muodostumisen jälkeen reaktiossa tapahtuu luultavasti tasapainoreaktioiden sarja (KUVA 25).

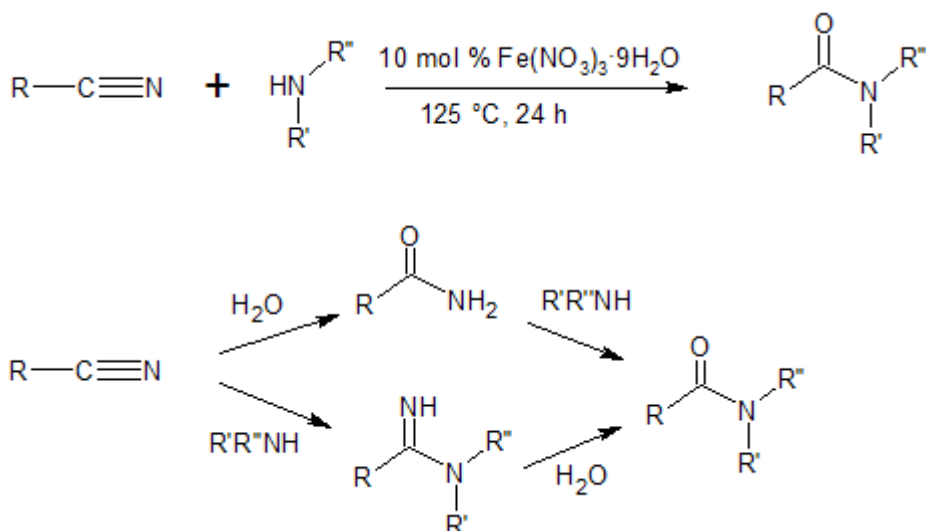


KUVA 25: Tioamidi-intermediaatin (RCSNH<sub>2</sub>) reaktio amiinien kanssa.<sup>20</sup>

Refluksioimalla autoklaavissa (1 eq) nitriiliä, (2 eq) amiinia, vettä ja (0,25 eq) vetysulfidia 100 – 150 °C:ssa saatiin tuotteeksi amideja kohtalaisen suurella saannolla. Esimerkiksi asetonitriilistä ja butyyliamiinista saatiin 74 % saannolla N-butyyliaasetamidia.<sup>20</sup>

## 4.2 Nitriilien rautakatalysoitu amidaatio amiineilla

Allen *et al.*<sup>21</sup> valmistivat eri alifaattisista nitriileistä amideja eri amiineilla käyttäen katalyyttinä 10 mol % rauta(III) nitraatti nonahydraattia Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O. Rauta(III)-nitraatti on Lewis-happo, joka katalysoi reaktiota tekemällä nitriilistä elektrofiilisemmän. Reaktiossa nitriili voi reagoida ensin veden kanssa muodostaen primaarisen amidin, jonka reaktiossa amiinin kanssa muodostuu amidituote, mutta pääasiassa nitriili kompleksoituu raudan kanssa ja reagoi amiinin kanssa muodostaen amidiini-intermediaatin, joka hydrolysoituu amidituotteeksi (KUVA 26).



KUVA 26: Nitrilien rautakatalysoitu amidaatio amiineilla.<sup>21</sup>

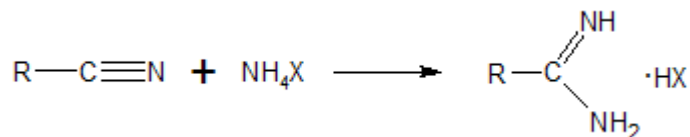
Reaktioissa ilman liuotinta konversio (eri kuin saanto) oli erittäin korkea, pääasiassa yli 80 % eri alifaattisilla nitrileillä ja amiineilla, mutta käyttämällä reaktiossa liuotinta konversio pieneni. Poolisilla liuottimilla konversio oli paljon parempi kuin poolittomilla.

Propionitriili reagoi eri amiinien kanssa pääasiassa yli 70 % saannolla. Esimerkiksi allyyliamiinilla tai *n*-butyyliamiinilla saavutettiin 100 % konversio, kun taas steerisesti estyneillä amiineilla, kuten *t*-butyyliamiinilla, tai huonoilla nukleofiileillä, kuten aniliineilla, konversio jäi erittäin pieneksi. Reaktio soveltuu hyvin myös muille alifaattisille nitrileille, kuten aseto-, butyro- tai oktaaninitriilille.<sup>21</sup>



## 5 Amidiinien valmistus nitrileistä

Nitrileistä on mahdollista valmistaa eri menetelmin substituomattomia tai mono- di- tai trisubstituoituja amidiineja. Esimerkiksi amidiinien valmistus ammoniumsuoloilla nestemäisessä ammoniakissa (KUVA 27) toimii hyvin eri alkyylinitriileillä.<sup>22</sup>

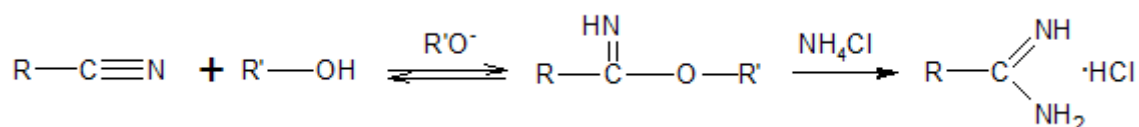


KUVA 27: Amidiinien valmistus nitrileistä ja ammoniumsuoloista nestemäisessä ammoniakissa.<sup>22</sup>

Ongelmana voi olla alkyylinitriilien huono reaktiivisuus, minkä takia saanto jää usein pieneksi, tai reaktiossa joudutaan käyttämään korkeaa lämpötilaa ja painetta. Myös sivureaktiot, kuten reaktio  $\alpha$ -hiilessä, saattavat olla ongelma. Esimerkiksi alkalimetalliamidit voivat deprotonoida nitrilien  $\alpha$ -protona.<sup>23</sup> Korkea paine ja lämpötila tai kuivan suolahapon kuplitus reaktioseokseen voi tehdä reaktioista epäkäytännöllisiä. Kuitenkin esimerkiksi Garigipatin reagenssilla on saavutettu hyviä saantoja kohtuullisessa lämpötilassa jopa steerisesti estyneillä alkyylinitriileilläkin,<sup>24,25</sup> mutta reagenssi voi olla vaikeasti saatavilla. Substituoitujen alkyyliamidiinien valmistus Cu(I)-katalysoidussa reaktiossa<sup>26</sup> tai FeCl<sub>3</sub>-katalysoidussa reaktiossa nitriliumsuolojen kautta<sup>27</sup> toimivat molemmat ainakin asetonitriilillä kohtalaisen hyvällä saannolla monilla eri reagensseilla, mutta kummassakaan artikkelissa ei käytetty pidempiketjuisia alkyylinitriileitä.

### 5.1 Amidiinien valmistus imidaattisuolan kautta

Mikäli alifaattisessa nitrilissä on substituenttina elektroneja puoleensa vetäviä ryhmiä, voidaan siitä valmistaa imidaattisuola alkoholin ja alkoksidin seoksessa, esimerkiksi natriummetoksidilla metanolissa (KUVA 28).<sup>28</sup>



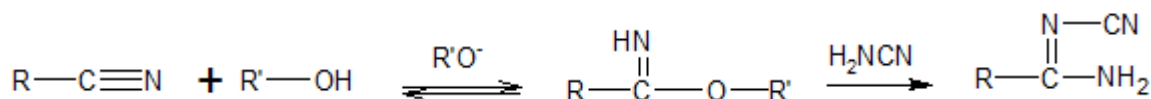
KUVA 28: Nitrilien ja alkoholien emäskatalysoitu reaktio.<sup>28</sup>

Eri aromaattisille ja alifaattisille nitrileille tehtiin reaktio etanolin tai metanolin kanssa käyttäen lisäksi katalyyttistä määrää natriummetoksidia. Suuri saanto saavutettiin ainoastaan, jos nitrilissä oli elektronegatiivisia substituenttiryhmiä. Esimerkiksi

asetonitriilillä saavutettiin vain 2 % saanto. Imidaatti voidaan muuttaa amidiinihydrokloridiksi lisäämällä liuokseen emästä vastaava määrä ammoniumkloridia. Artikkelissa eri metyyli-imidaateista saatiin amidiinihydroklorideja 65 – 96 % saannolla.<sup>28</sup>

## 5.2 N-syanoamidiinien valmistus imidaattisuoloista

Imidaateista voidaan myös valmistaa N-syanoamidiineja syanamidilla (KUVA 29).<sup>29</sup>

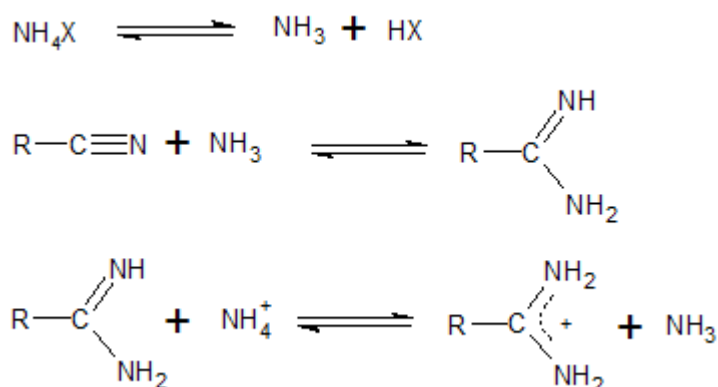


KUVA 29: Syanoamidiinien valmistus imidaateista.<sup>29</sup>

Imidaattiliuokseen lisättiin ekvivalentti määrä syanamidia metanolissa. Mikäli imidaatti valmistettiin natriummetoksidilla, neutraloitiin seos ekvivalentilla määrällä etikkahappoa ennen syanamidin lisäystä. Asetimidaatista saatiin 72 % saannolla N-syanoamidiinia, kun taas propyyli-imidaatilla saanto oli pienempi (53 %).

## 5.3 Amidiinien valmistus nitrileistä ammoniumsuoloilla ja ammoniakilla

Schaefer ja Krapcho<sup>22</sup> valmistivat amidiineja eri nitrileistä jopa 80 % saannolla. Reaktio suoritettiin korkeassa paineessa 150 °C:ssa autoklaavissa. Reaktio tehtiin ammoniakissa käyttäen ylimäärää ammoniumsuolaa (KUVA 30).

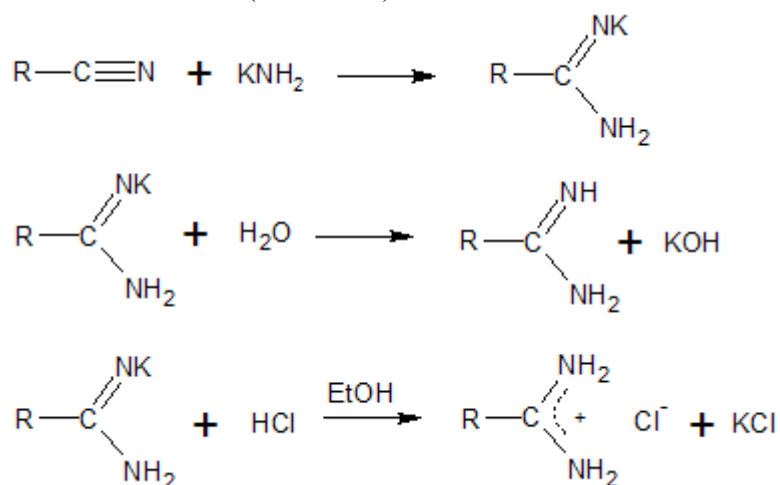


KUVA 30: Amidiinien valmistus alkyylinitriileistä ja ammoniumsuoloista.<sup>22</sup>

Ammoniumbromidin havaittiin reagoivan kloridia nopeammin. Nitrilissä olevat elektronegatiiviset substituentit nopeuttivat myös reaktiota. Kuitenkin esim. propionitriililläkin saatiin 80 % saanto. Reaktio toimi hyvin myös *n*-butyro- ja isobutyronitriilillä.

## 5.4 Amidiinien valmistus alkalimetalliamideista

Cornell<sup>30</sup> valmisti nitrileistä alkalimetalliamidiineja nestemäisessä ammoniakissa natrium- tai kaliumamidilla (KUVA 31).

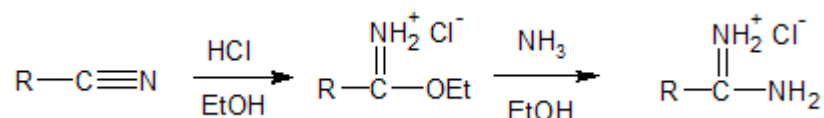


KUVA 31: Amidiinien valmistus alkalimetalliamideista.<sup>23,30</sup>

Alkalimetalliamidin liuos ammoniakissa valmistettiin alkalimetallin reaktiossa ammoniakkin kanssa käyttäen rautalankaa katalyyttinä. Reaktiossa käytettiin nitrileinä aseto-, propio-, butyro-, valero-, isokapro- tai palmitonitriiliä. Saanto oli kohtalainen 30 - 50 %. Alkalimetalliamidiineista voidaan valmistaa amidiineja kuivalla vetykloridilla kyllästetyllä absoluuttisella etanolilla. Hydrolyysissä vedessä saanto on huono, koska hydrolyysi voi edetä liian pitkälle (amidiksi).<sup>23,30</sup>

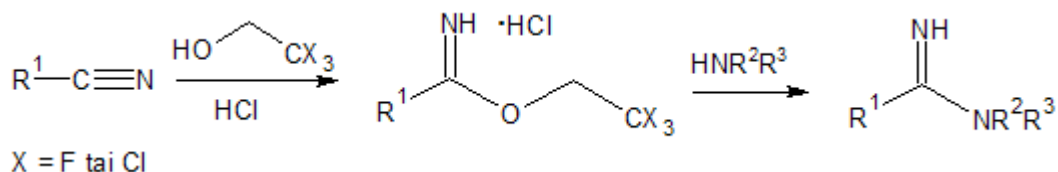
## 5.5 Amidiinien valmistus Pinnerin menetelmällä

Pinner-reaktiossa alkyylinitrileistä saadaan imidaattisuola absoluuttisessa etanolissa, tai muussa alkoholissa, ylimäärällä vedetöntä HCl:a. Imidaattisuolasta taas saadaan amidiinia reaktiossa amiinin tai ammoniakkin kanssa (KUVA 32).<sup>23</sup> Amidiinien valmistus esimerkiksi steerisesti estyneistä nitrileistä on kuitenkin erittäin tehotonta tällä menetelmällä.<sup>24</sup>



KUVA 32: Amidiinien valmistus Pinnerin menetelmällä.<sup>23,24</sup>

Caron *et al.*<sup>31</sup> valmistivat substituoituja amidiineja 2,2,2-trihaloetyyli-imidaattien kautta (KUVA 33).

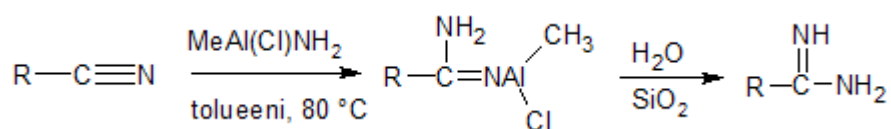


KUVA 33: Substituoitujen amidiinien valmistus trihaloetyyli-imidaateista.<sup>31</sup>

Aseto-, propio- tai butyronitriilistä valmistettiin imidaattisuoloja Pinner-reaktiossa 2,2,2-trifluorietanolilla tai 2,2,2-trikloorietanolilla joko kuivalla HCl-kaasulla tai käyttämällä 4 M HCl:a dioksaanissa 0 °C:ssa. Imidaatti vapautettiin hydrokloridisuolastaan K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:lla käyttäen liuottimena 2-metyylitetrahydrofuraania. Imidaateista valmistettiin substituoituja amidiineja reaktiossa eri aromaattisten amiinien kanssa huoneenlämmössä käyttäen lisäksi p-bromibentsoehappoa, jotta tuote saatiin eristettyä parhaiten p-bromibentsoaattisuolana. Reaktiossa saanto oli pääasiassa yli 90 % käyttämällä lähtöaineena asetonitriiliä.<sup>31</sup>

## 5.6 Amidiinien valmistus ntriileistä Garigipatin reagenssilla

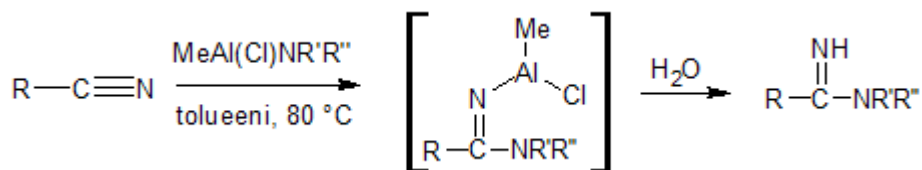
Amidiinien valmistus steerisesti estyneistä ntriileistä Pinner-reaktiolla imidaattisuolan kautta on erittäin tehontonta. Moss *et al.*<sup>24</sup> valmistivat steerisesti estyneistä ntriileistä, kuten 1-syanoadamantaanista tai trimetyyliasetonitriilistä, amidiineja 64 tai 70 % saannolla ja huomattavasti lyhyemmällä reaktioajalla käyttämällä Garigipatin reagenssia, eli metyylidikloorialumiiniamidia (MeAl(Cl)NH<sub>2</sub>) (KUVA 34).



KUVA 34: Amidiinien valmistus steerisesti estyneistä ntriileistä Garigipatin reagenssilla.<sup>24</sup>

Trimetyylialumiinia ja ammoniumkloridia sekoitettiin tolueenissa reagenssin valmistamiseksi. Seokseen lisättiin ntriili tolueenissa, ja sekoitusta jatkettiin 15 - 72 h Argonissa 80 °C:ssa.<sup>24</sup>

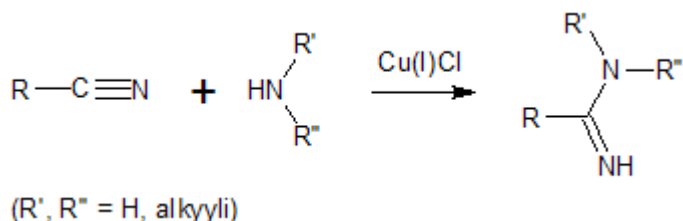
Garigipati<sup>25</sup> valmisti eri ntriileistä (ei täysin alkyylinitriilejä) alkyyliamidiineja alkyylilikloorialumiiniamidilla 60 – 95 % saannolla (KUVA 35). Reagenssi valmistettiin trimetyylialumiinista ja amiinihydroklorideista.



KUVA 35: Amidiinien valmistus ntriileistä Garigipatin reagenssilla.<sup>25</sup>

## 5.7 Substituoitujen amidiinien valmistus ntriileistä Cu(I)-katalysoidussa reaktiossa

Rousselet *et al.*<sup>26</sup> valmistivat asetonitriilistä (tai bentsonitriilistä) ja primaarisista tai sekundaarisista amiineista substituoituja amidiineja käyttäen katalyyttinä Cu(I)Cl tai Cu(I)Br (KUVA 36).

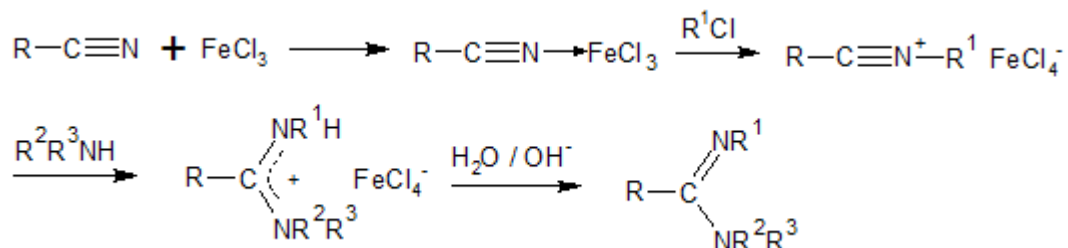


KUVA 36: Alkyyliamidiinien valmistus ntriileistä ja amiineista Cu(I)-katalysoidussa reaktiossa.<sup>26</sup>

Cu(I) koordinoituu syanoryhmään tehden siitä elektrofiilisemmän. Reaktiossa sekundaaristen amiinien kanssa tuotteeksi saadaan N,N-disubstituoituja amidiineja käyttäen 1 eq amiinia ja 1 eq Cu(I). Primaarisista amiineista tuotteeksi saadaan mono- tai N,N'-disubstituoituja amidiineja riippuen missä suhteessa amiinia ja Cu(I) käytettiin. Esim. 1 eq amiinia ja 1,2 eq Cu(I) käyttäen asetonitriiliä liuottimena saatiin selektiivisesti monosubstituoitua amidiinituotetta. Käyttämällä 4 eq amiinia, 1 eq Cu(I) ja 1 eq asetonitriiliä saatiin N,N'-disubstituoitua amidiinituotetta. Ylimäärä amiinia pienentää saantoa, koska amiini voi myös koordinoitua Cu(I) kanssa. Reaktio suoritettiin alle 80 °C:ssa käyttäen liuottimena asetonitriiliä, metanolia, etanolia tai DMSO:a. Reaktioissa saanto oli 40 – 100% välillä.<sup>26</sup>

## 5.8 Substituoitujen amidiinien valmistus nitriliumsuolojen kautta

Fuks<sup>27</sup> valmisti aseto- tai bentsonitriilistä mono-, di- tai trisubstituoituja amidiineja, joissa substituentit olivat joko alifaattisia, syklisiä tai aromaattisia. Reaktiossa nitrili kompleksoituu Lewis-happona käytetyn FeCl<sub>3</sub> kanssa, minkä jälkeen kompleksi N-alkyloitiin alkyylihalideilla, jolloin saatiin tuotteeksi nitriliumsuolaa. Tämän jälkeen nitriliumsuolan aminolyyssissä amiinien kanssa saadaan amidiinia, joka eristettiin suolastaan NaOH-liuoksella (KUVA 37).

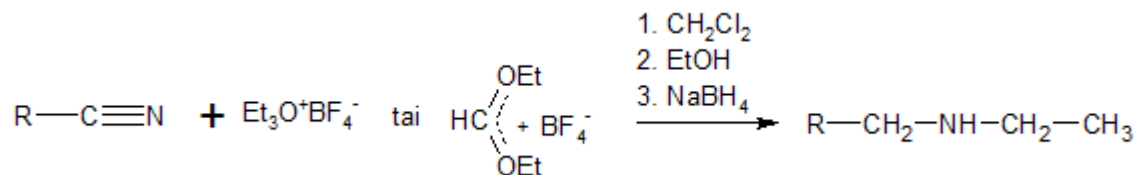


KUVA 37: Substituoitujen amidiinien valmistus nitrilien N-alkylaatiassa ja aminolyyssissä.<sup>27</sup>

Reaktiossa alkyylihalidina käytettiin isopropyylidikloridia tai *t*-butyylikloridia. Isopropyylidikloridilla amidiinien saannot olivat pääasiassa 60 - 80 %, kun taas *t*-butyylikloridilla saannot olivat 30 - 50 %. Huonompi saanto johtuu tertiäärisen nitriliumsuolan epästabiilisuudesta emäksisissä olosuhteissa. Sekoittamalla 1 eq asetonitriiliä, 1 eq FeCl<sub>3</sub> ja 1 eq alkyylihalidia dikloorimetaanissa 30 min 0 °C:ssa ja lisäämällä 0,937 eq amiinia hitaasti saatiin tuotteeksi amidiinia, joka eristettiin 30 % NaOH-liuoksen lisäyksen jälkeen.<sup>27</sup>

## 6 Sekundaaristen amiinien valmistus nitrileistä

Sekundaaristen amiinien valmistus fluoroboraattireagensseilla toimii yleisesti eri alkyynitrileille hyvällä saannolla huoneenlämmössäkin, vaikka reaktio onkin monivaiheinen (KUVA 38).<sup>32</sup>

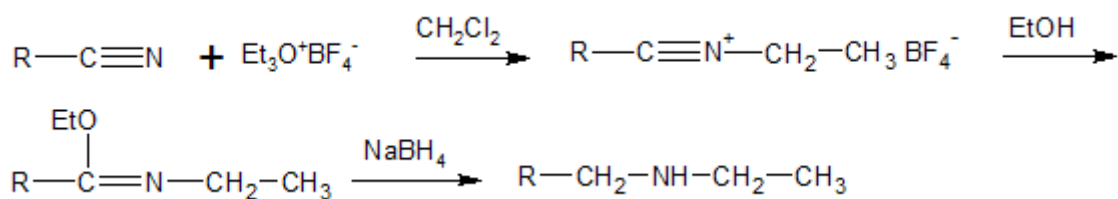


KUVA 38: Sekundaaristen N-etyyliamiinien valmistus nitriliumsuoloista.<sup>32</sup>

Reagenssit eivät luultavasti ole helposti saatavilla, vaan ne on valmistettava ensin. Pelkistävässä alkylaatioissa Pd- tai Rh-katalyyteillä voidaan valmistaa selektiivisesti sekundaarisia tai tertiäärisiä amiineja erittäin hyvällä saannolla primaarisista amiineista ja nitrileistä, mutta rektiossa käytettiin ylimäärää nitriliä.<sup>33</sup> Ekvivalentilla määrällä saannot eivät välttämättä ole yhtä suuria. Lisäksi katalyytit ovat erittäin kalliita. Reaktion amidiini-intermediaatin takia menetelmä voisi ehkä soveltua myös alkyliamidiinien valmistukseen.

### 6.1 Sekundaaristen amiinien valmistus nitriliumsuoloista

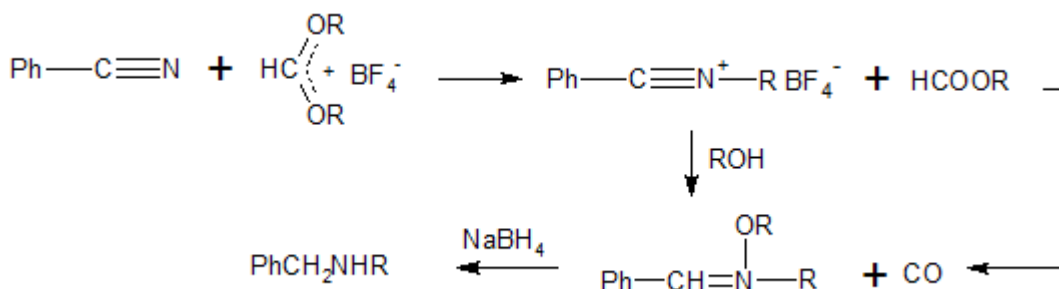
Alifaattisista ja aromaattisista nitrileistä saadaan N-etyylinitriliumsuoloja käyttämällä 2 ekvivalenttia trietyylioksoniumfluoroboraattia.<sup>32</sup> Nitriliumsuola muuttuu reaktiossa etanolin kanssa iminoesteriksi, joka voidaan pelkistää natriumboorihydridillä sekundaariseksi N-etyyliamiiniksi (KUVA 39).



KUVA 39: Sekundaaristen N-etyyliamiinien valmistus nitriliumsuoloista trietyylioksoniumfluoroboraatilla.<sup>32</sup>

Etylaatio toimii primaarisilla, sekundaarisilla ja tertiäärisilläkin nitrileillä, mutta alkylaatio etyyliiryhmää suuremmilla ryhmillä on vaikeaa. Esimerkiksi refluksioimalla 1 eq valeronitriliä ja 2 eq trietyylioksoniumfluoroboraattia dikloorimetaanissa, lisäämällä absoluuttista etanolia ja lopuksi pelkistämällä natriumboorihydridillä ja puhdistamalla tuote saatiin 70 % saannolla etyyli-*n*-amyliamiinia.

Vastaavassa alkylaatioissa käytettiin trietyylioksoniumfluoroboraatin tilalta eri dialkoksikarboniumfluoroboraatteja, kuten di-*n*-propoksikarboniumfluoroboraattia, di-isopropoksikarboniumfluoroboraattia, dimetoksikarboniumfluoroboraattia tai diallyylioksykarboniumfluoroboraattia, jolloin tuotteeksi saatiin eri N-substituoituja amiineja (KUVA 40).



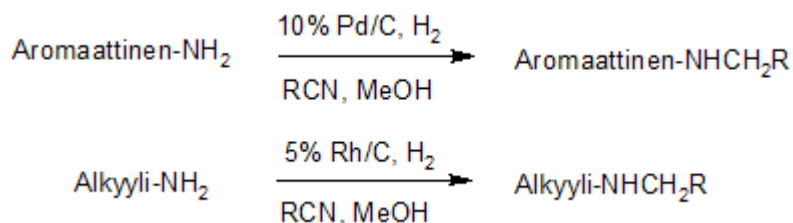
KUVA 40: Sekundaaristen amiinien valmistus bentsonitriilistä dialkoksikarboniumfluoroboraateilla.<sup>32</sup>

Bentsonitriilistä saatiin eri reagensseilla amiineja 66 – 89 % saannolla. Di-*n*-propoksikarboniumfluoroboraatilla saatiin seos *n*-propyyliamiini- ja isopropyliamiinituotetta. Reaktio toimii myös alkylinitriileillä, kuten valeronitriilillä. Fluoroboraattireagenssit valmistettiin aluksi eri ortoestereistä (formaateista) ja booritrifluoridin dietyylieetteriadduktista  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ . Reaktiossa dialkoksikarboniumfluoroboraattien kanssa nitriileistä muodostuu nitriliumsuolan kautta iminoesteriä, joka voidaan pelkistää amiiniksi natriumboorihydridillä. Sivureaktiossa voidaan saada tuotteeksi tertiääristä amiinia, ellei iminoesteriä eristetä reaktioseoksesta ennen pelkistystä.<sup>32</sup>



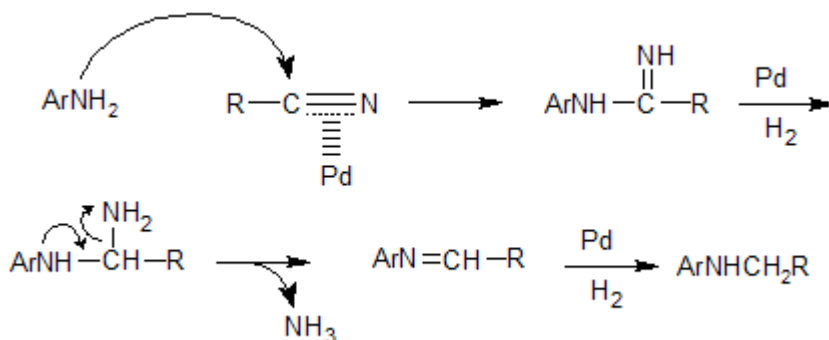
## 6.2 Amiinien pelkistävä alkylaatio alifaattisilla ntriileillä

Aromaattisten ja primaaristen alkyyliamiinien pelkistävässä katalyyttisessä N-alkylaatioissa ntriilien kanssa saadaan sekundaarisia tai tertiäärisiä amiineja. Ntriilit eivät reagoi tehokkaasti vedytysolosuhteissa ilman katalyyttiä. Sajiki *et al.*<sup>33</sup> käyttivät katalyyttinä 10% Pd/C tai 5% Rh/C (KUVA 41).



KUVA 41: Amiinien pelkistävä alkylaatio ntriileillä.<sup>33</sup>

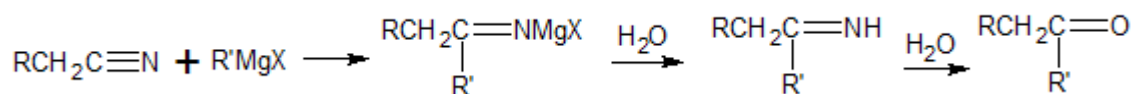
Aromaattisten amiinien, kuten aniliinin, Pd/C-katalysoidussa alkylaatioissa alifaattisten ntriilien kanssa huoneenlämmössä vedytysolosuhteissa saadaan sekundaarisia amiineja lähes kvantitatiivisesti. Liuottimena käytettiin metanolia, ntriiliä käytettiin 5 eq ylimäärä ja katalyyttinä käytettiin 10 % Pd/C tai 5 % Rh/C. Alifaattisten amiinien alkylaatioissa alifaattisilla ntriileillä (aseto-, propio- tai butyronitriili) saatiin katalyyttistä ja ntriilin määrästä riippuen lähes kvantitatiivisesti joko sekundaarista tai tertiääristä amiinia. Pienemmällä ntriilimäärällä (2 eq) ja käyttämällä Rh/C katalyyttiä saatiin selektiivisesti sekundaarista amiinia. Suuremmalla ntriilimäärällä ja käyttämällä Pd/C-katalyyttiä saatiin selektiivisesti tertiäärisiä amiineja. Reaktiossa Pd- tai Rh-katalyytti koordinoituu ntriiliin, jolloin nukleofilinen amiini voi hyökätä ntriilin hiileen muodostaen amidiinin, joka voidaan pelkistää sekundaariseksi amiiniksi (KUVA 42).<sup>33</sup>



KUVA 42: Aromaattisten amiinien pelkistävän alkylaation reaktiomekanismi.<sup>33</sup>

## 7 Nitriilien reaktiot organometallireagenssien kanssa

Alkyylinitriileistä saadaan Grignardin reaktion avulla ketoneja kohtalaisella tai hyvällä saannolla (KUVA 43).<sup>34</sup>



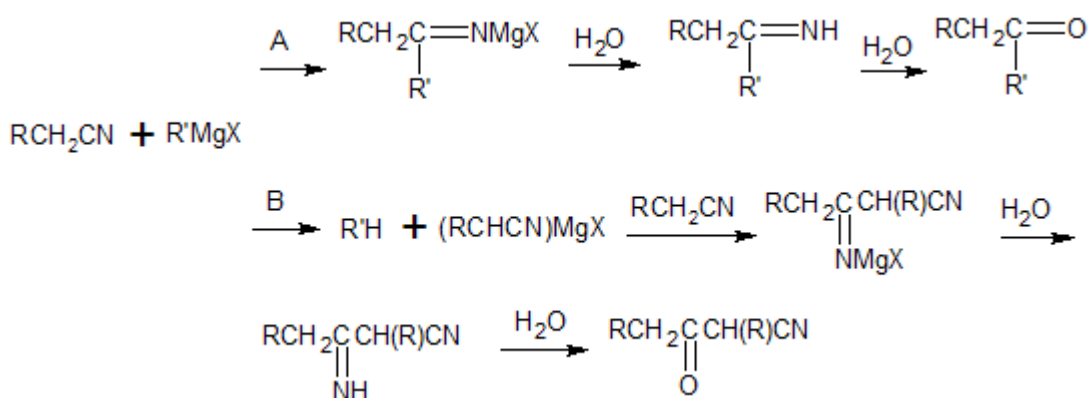
KUVA 43: Nitriilien reaktio Grignardin reagenssien kanssa.<sup>34</sup>

Sivutuotteena voidaan saada  $\beta$ -ketonitriilejä. Reaktio soveltuu pitkäketjuisille alkyylinitriileillekin, kuten heksaaninitriilille. Ongelmana on kuitenkin, että reaktio ei ole useilla reagensseilla spesifinen, vaan tuote on usein seos. Myös amiinien valmistus pelkistämällä reaktion additiotuote toimii hyvin ja soveltuu eri nitriileille ja Grignardin reagensseille.<sup>35,36</sup> Käyttämällä pelkistimenä litium-ammoniakkia saatiin steerisesti estyneilläkin reagensseilla valmistettua amiineja, mutta  $\text{LiAlH}_4$  pelkistimenä on yksinkertaisempi menetelmä. Blaise-reaktio muistuttaa Grignardin reaktiota, mutta reagenssina käytetään sinkki-bromi-esterireagenssia.<sup>37</sup> Alkyylinitriileistä saatiin kohtalaisella saannolla  $\beta$ -ketoestereitä.

### 7.1 Reaktiot Grignardin reagenssien kanssa

#### 7.1.1 Ketonien valmistus nitriileistä Grignardin reagensseilla

Nitriilit, joilla on  $\alpha$ -protonia voivat reagoida Grignardin reagenssien kanssa joko elektrofiilisella syanoryhmän hiilellä tai  $\alpha$ -protonilla (KUVA 44).<sup>34</sup>

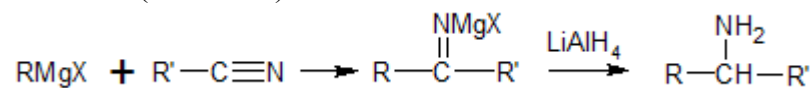


KUVA 44: Grignardin reagenssin additio nitriilin hiileen (A) tai reaktio  $\alpha$ -hiilen kanssa (B).<sup>34</sup>

Nitriilin rakenne, kuten alifaattisen ketjun pituus, vaikuttaa missä suhteessa reaktiossa syntyy ketonia ja  $\beta$ -ketonitriiliä. Fenyyliaasetonitriilistä saadaan yleisesti enemmän  $\beta$ -ketonitriiliä kuin alifaattisilla nitriileillä. Yleisesti pidempiketjuisilla alkyylinitriileillä ketonia saatiin suurempi saanto, koska  $\alpha$ -protonin reaktiivisuus on pienempi. Esimerkiksi propionitriilistä saatiin fenyylimagnesiumbromidin kanssa 83 % saannolla propiofenonia ja *n*-amyylimagnesiumbromidin kanssa 61 % etyyli-*n*-amylyketonia. Saanto asetoniitriilillä oli huomattavasti pienempi. Pieniketjuisilla nitriileillä ketonin saanto kasvaa, jos Grignardin reagenssia käytetään kolminkertainen ylimäärä. Suurella ylimäärällä saadaan dimagnesiumyhdiste, joka hydrolysoituu ketonituotteeksi. Myös Grignardin reagenssin rakenne vaikuttaa reaktiivisuuteen. Steerisesti estyneillä reagensseilla reaktio tapahtuu enemmän  $\alpha$ -protonin kanssa. Toisaalta alkyylireagenssit reagoivat enemmän  $\alpha$ -protonin kanssa kuin aromaattiset reagenssit. Yleensä reaktioiden saanto oli kuitenkin kohtalainen.<sup>34</sup>

### 7.1.2 Grignardin reagenssin ja nitriilin additiotuotteen pelkistys amiiniksi

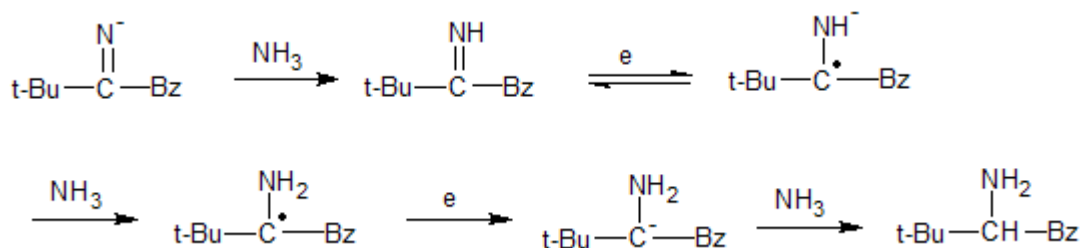
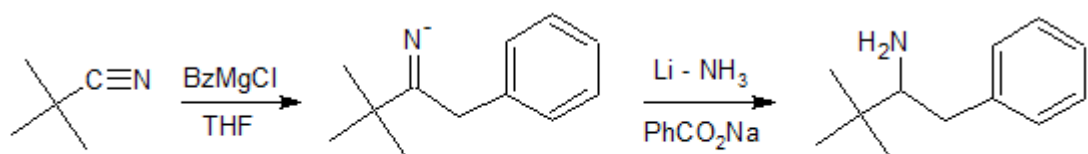
Nitriilin ja Grignardin reagenssin additiotuote voidaan pelkistää litiumalumiinihydridillä amiiniksi (KUVA 45).<sup>35</sup>



KUVA 45: Grignardin reagenssin ja nitriilin additiotuotteen pelkistys amiiniksi.<sup>35</sup>

Esimerkiksi 1,2 mol fenyylimagnesiumbromidin ja 1 mol propionitriilin additiotuotteen pelkistyksessä 1,2 mol litiumalumiinihydridillä saatiin 80 % saannolla 1-fenyylipropyliamiinia.<sup>35</sup>

Weiberth ja Hall<sup>36</sup> valmistivat vastaavanlaisella menetelmällä amiineja hyvällä saannolla (60 – 92 %) käyttäen pelkistimenä litium-ammoniakkia (KUVA 46).

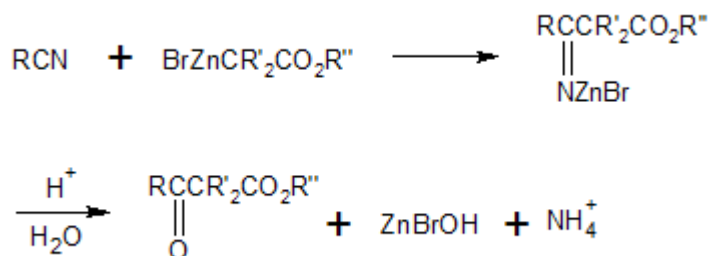


KUVA 46: Trimetyyliasetonitriilin ja bentsyyylimagnesiumkloridin reaktio, ja tuotteen pelkistys amiiniksi litium-ammoniakilla.<sup>36</sup>

Alkyylinitriileinä käytettiin sykloheksaanikarbonitriiliä tai trimetyyliasetonitriiliä eri Grignardin reagenssien kanssa. Grignardin reaktion jälkeen reaktioseokseen kondensoitiin ammoniakkia ja lisättiin litiumlankaa.<sup>36</sup>

## 7.2 Blaise-reaktio

Blaise-reaktiossa nitrili reagoi  $\alpha$ -bromiesteristä ja sinkistä valmistetun bromisinkkireagenssin kanssa muodostaen bromisinkkiaminoesteri-intermediaatin, joka hydrolysoituu  $\beta$ -ketoesteriksi (KUVA 47).<sup>37</sup>

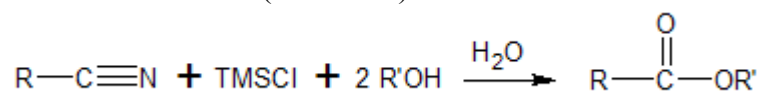


KUVA 47: Blaise-reaktio.<sup>37</sup>

Reaktio toimii parhaiten steerisesti estyneillä  $\alpha$ -bromiestereillä, kuten  $\alpha$ -bromi-isobutyraateilla. Saanto parani käyttämällä sekundaaristen tai tertiääristen alkoholien estereitä etyyliesterien sijaan. Alifaattisista nitriileistä esim. kapronitriilillä saatiin huomattavasti parempi saanto kuin asetonitriilillä. Reaktio suoritettiin refluksimalla bentseenissä kupari(II)bromidin, sinkkijauheen, nitriilin ja  $\alpha$ -bromiesterin (1,5 eq) seosta. Reaktiossa saanto oli kohtalainen, parhaimmillaan vain 57 %.<sup>37</sup>

## 8 Nitriilien esteröinti

Esteröinti klooritrimetyylisilaanilla on yksinkertainen ja tehokas menetelmä valmistaa eri estereitä nitriileistä (KUVA 48).<sup>38</sup>

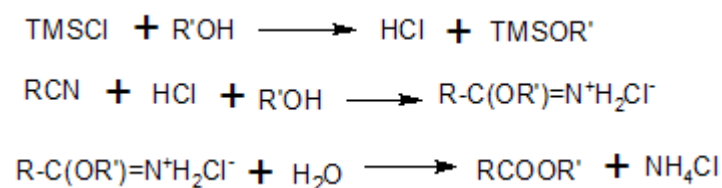


KUVA 48: Esterien valmistus nitriileistä TMSCl:lla.<sup>38</sup>

Toisin kuin useissa muissa artikkeleissa reaktiossa käytettiin useaa eri alkoholia. Luultavasti reaktio toimii myös muilla alkyylinitriileillä kuin reaktiossa käytetyllä pentaaninitriilillä. Polyfosforihappometyyliesterillä saanto oli erittäin hyvä, mutta artikkelissa valmistettiin vain metyyliestereitä ja reaktio suoritettiin suljetussa systeemissä korkeassa paineessa, mikä tekee siitä epäkäytännöllisen.<sup>39</sup> Polyfosforihapon pidempiketjuisilla estereillä olisi ehkä mahdollista valmistaa muita estereitä. Reaktio diolien kanssa on erittäin hidas ja tehoton, ja se vaatii korkean reaktiolämpötilan,<sup>40</sup> joten reaktio tuskin on käytännöllinen. Rauta(III)kloridi-katalysoidussa esteröinnissä nitriilinä käytettiin maloninitriiliä,<sup>41</sup> joka on luultavasti reaktiivisempi kuin substituioimattomat alkyylinitriilit, joilla reaktio ei ehkä toimisi yhtä hyvin. Sulfonyyhappokatalysoitu esteröinti toimi kohtalaisen hyvin propionitriilillä, mutta paremmin aktivoituilla nitriileillä.<sup>42</sup> Pidempiketjuiset tai steerisesti estyneet alkyylinitriilit voivat reagoida huonommin.

### 8.1 Esterien valmistus nitriileistä klooritrimetyylisilaanilla

Nitriileistä ja alkoholeista voidaan valmistaa estereitä klooritrimetyylisilaanin avulla, jolloin reaktiossa ei tarvitse käyttää kaasumaista suolahappoa tai suurta happokonsentraatiota.<sup>38</sup> Klooritrimetyylisilaani vapauttaa reaktioseokseen vetykloridia reagoidessaan alkoholin tai veden kanssa. Suolahappo protonoi nitriilin, minkä jälkeen nukleofiilinen alkoholi hyökkää nitriilin hiileen ja muodostaa iminiumsuolan, joka hydrolysoituu vedessä esteriksi (KUVA 49).

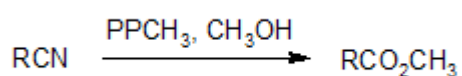


KUVA 49: Esterien valmistus nitriileistä TMSCl:lla.<sup>38</sup>

Luo ja Jeevanandam<sup>38</sup> valmistivat substituoidusta, aromaattisista ja myös alifaattisesta pentaaninitriilistä metyyli-, etyyli-, isopropyli- tai *tert*-butyyliestereitä pääasiassa yli 70 % saannolla. Reaktiossa sekoitettiin ylimäärää alkoholia, 2 eq TMSCl ja 1 eq ntriiliä 50 °C:ssa 4 h, minkä jälkeen tuote hydrolysoitiin lisäämällä 2 eq vettä ja 1 eq Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dikloorimetaanissa.

## 8.2 Metyyliesterien valmistus ntriileistä

Sekoittamalla ntriilin ja polyfosforihapon metyyliesteriä metanolissa 150 °C:ssa suljetussa astiassa 24 h saatiin eri ntriilien metyyliestereitä suurella saannolla (KUVA 50).<sup>39</sup>

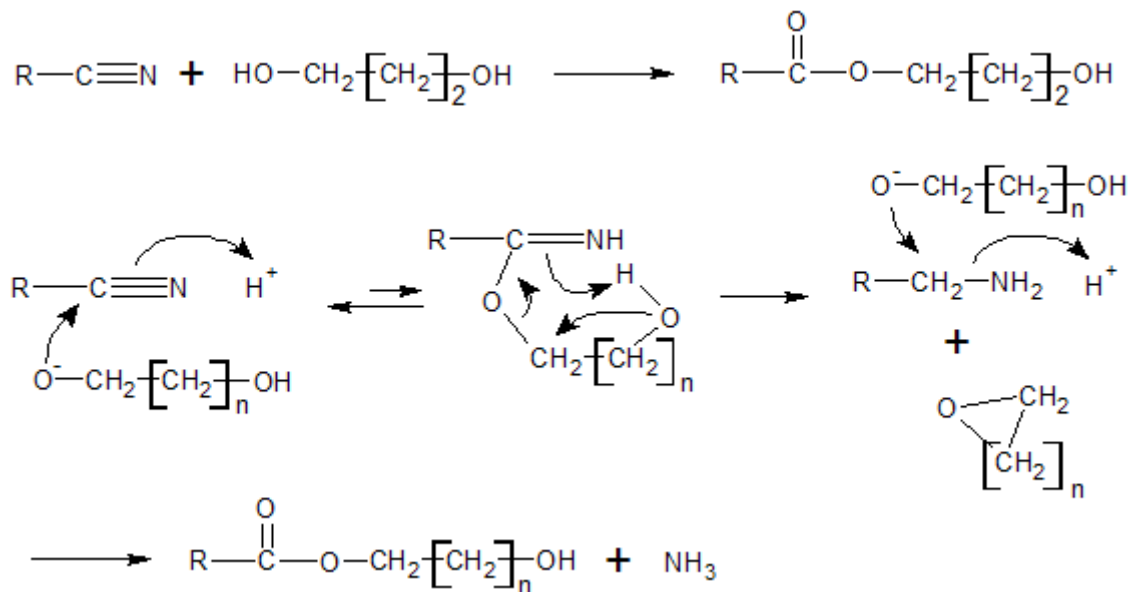


KUVA 50: Metyyliesterien valmistus ntriileistä polyfosforihappometyyliesterillä (PPCH<sub>3</sub>) metanolissa.<sup>39</sup>

Artikkelissa reaktiossa käytettiin pääasiassa aromaattisia ntriilejä, mutta myös esim. 3-metyylibutyronitriilistä saatiin metyyliesteriä 87 % saannolla.

### 8.3 Nitriilien ja diolien reaktio

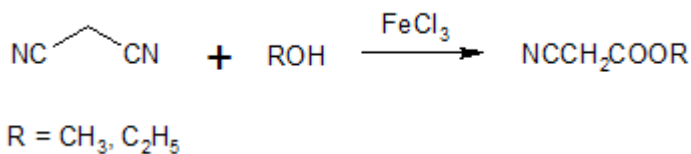
Nitriilit reagoivat diolien kanssa alkoholyysireaktiossa.<sup>40</sup> Esim. alifaattisista nitriileistä oktaaninitriilistä (R = *n*-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>) ja etaani-1,2-diolista saatiin 2-hydroksietyyliesteriä 58 % saannolla refluksimalla 7 päivää 1 mol nitriiliä ja 5 mol diolia. Reaktio toimii parhaiten korkeissa lämpötiloissa (n. 200 °C) dioleilla, joilla hydroksyylioryhmät ovat vierekkäisissä hiilissä. Tasapainoreaktiossa diolin kanssa syntyy imidaattia, josta muodostuu intermediaattina amidia, joka reagoi toisen diolimolekyylin kanssa muodostaen esterituotteen. Samalla reaktiossa vapautuu ammoniakkia (KUVA 51).



KUVA 51: Nitriilien ja etaani-1,2-diolin reaktio.<sup>40</sup>

### 8.4 Rauta(III)kloridi katalysoitu nitriilien esteröinti

Srinivasan *et al.*<sup>41</sup> esteröivät nitriilejä alifaattisilla alkoholeilla käyttäen FeCl<sub>3</sub>:a katalyyttinä (KUVA 52).

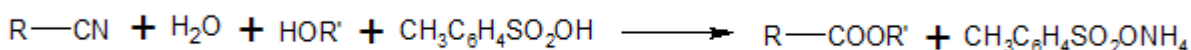


KUVA 52: Malononitriilin esteröinti käyttäen katalyyttinä FeCl<sub>3</sub>.<sup>41</sup>

Nitriilinä käytettiin joko bentsonitriiliä tai malononitriiliä. Alkoholeina käytettiin eri alifaattisia alkoholeja, ja katalyyttiä, FeCl<sub>3</sub>, käytettiin jopa 3 tai 5 moolia yhtä moolia nitriiliä kohden. Esimerkiksi malononitriilin reaktiossa metanolin tai etanolin kanssa saatiin 71 tai 76 % saannolla selektiivisesti monoesterituotetta.

## 8.5 Areenisulfonihappokatalysoitu nitriliin esteröinti

James ja Bryan<sup>42</sup> valmistivat estereitä nitrileistä käyttämällä katalyyttinä *p*-tolueenisulfonihappoa tai bentseenisulfonihappoa. Reaktiossa tarvitaan katalyyttiä ja vettä ekvivalentti määrä nitriliin nähden, joten katalyyttinä käytettiin sulfonihapon monohydraattia. Reaktiossa alkoholien kanssa syntyy esterituotetta ja sulfonihapon ammoniumsuolaa (KUVA 53).



KUVA 53: Nitriliin *p*-tolueenisulfonihappokatalysoitu esteröinti alkoholeilla.<sup>42</sup>

Esimerkiksi refluksimalla propionitriliä *n*-butyylialkoholin kanssa käyttäen *p*-tolueenisulfonihappoa katalyyttinä saavutettiin 49 % saanto *n*-butyylipropionaattia 6 tunnissa. Fenyyliasetonitrilillä saatiin suurempi saanto.

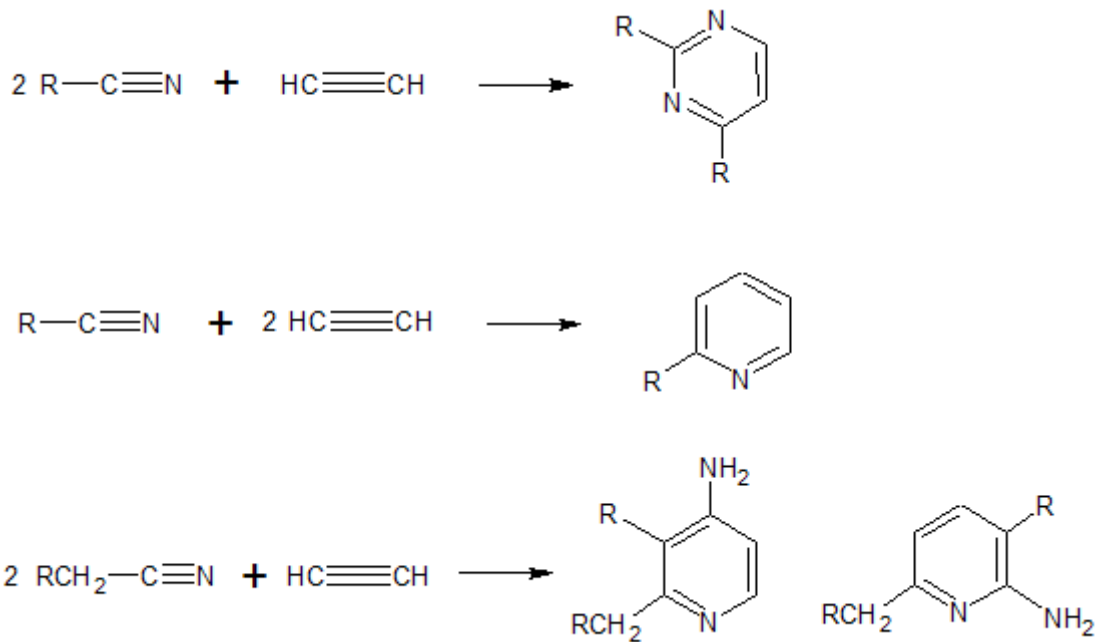
## 9 Heterosyklisen valmistus nitrileistä

Nitriliin rakenteella on suuri merkitys heterosyklisen saantoon, sillä usein substituomattomat alkyylinitriilit eivät reagoi tehokkaasti tai vaativat korkean reaktiolämpötilan. Saannot ovatkin usein kohtalaisia. Monet reaktioista ovat Lewis-happokatalysoituja. Pyrimidiinien ja pyridiinien valmistuksessa käyttäen asetyleeniä saavutettiin huono saanto,<sup>43</sup> ja korkean paineen ja lämpötilan vuoksi reaktio on myös epäkäytännöllinen. Muut reaktiot toimivat ainakin lyhytketjuisilla alkyylinitriileillä kohtalaisella saannolla. Tetratsolien<sup>44,45</sup> ja tetratsiinien<sup>46</sup> valmistuksessa on käytetty kirjallisuudessa myös kohtalaisen pitkäketjuisia alkyylinitriilejä, kuten heksaaninitriiliä.



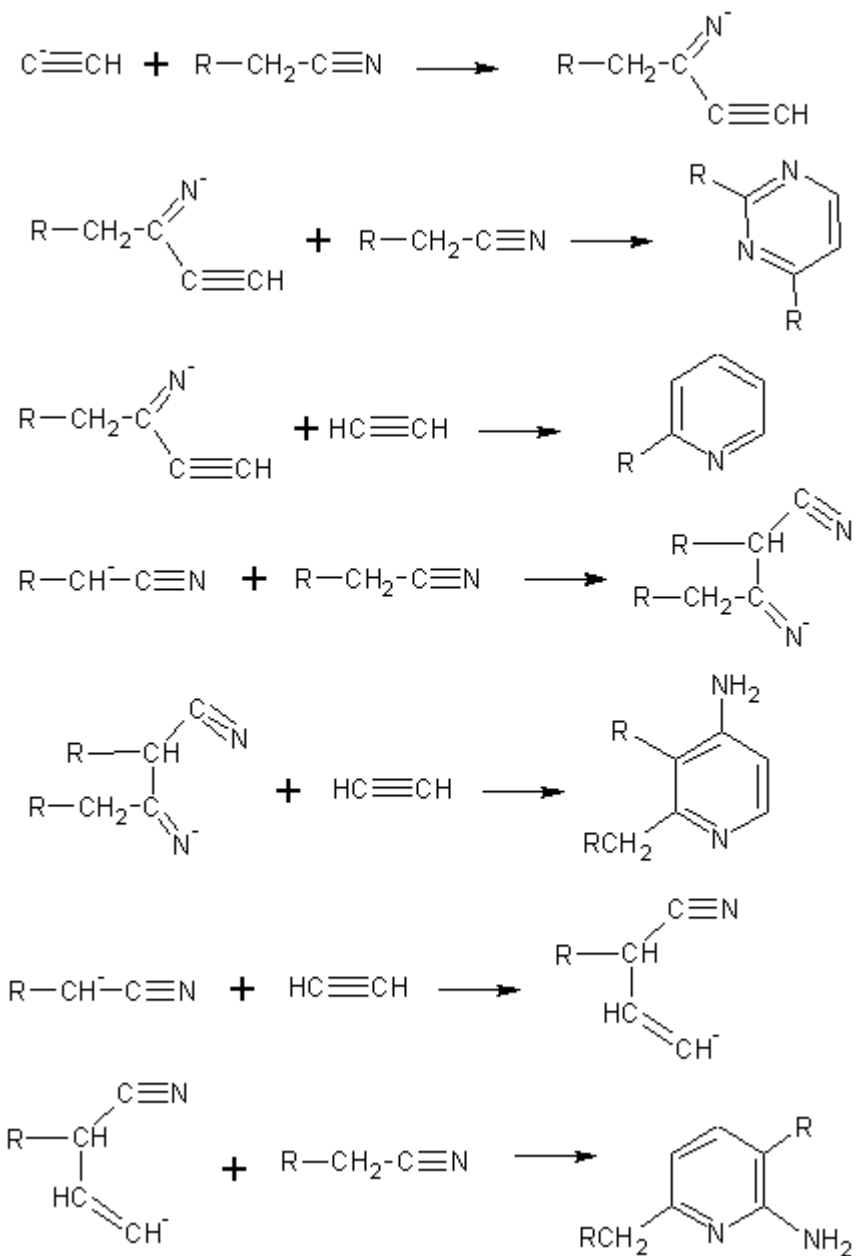
## 9.1 Pyrimidiinien ja pyridiinin valmistus ntriileistä asetyleenilla

Cairns *et al.*<sup>43</sup> valmistivat pyrimidiinejä tai pyridiinejä alkyylinitriileistä ja asetonista kaliumin läsnäollessa (KUVA 54).



KUVA 54: Pyrimidiinien tai pyridiinin valmistus ntriileistä ja asetyleenistä kaliumin läsnäollessa.<sup>43</sup>

Kaliumin deprotonoidessa asetyleenin muodostuu asetylidi-ioni, joka reagoi ntriilin kanssa. Näin syntynyt intermediaatti taas voi reagoida edelleen joko ntriilin tai asetyleenin kanssa, jolloin syntyy pyrimidiini- tai pyridiinituote. Alkyylinitriilistä voi tulla myös karbanioni, joka reagoi asetyleenin kanssa muodostaen aminopyridiinituotteen (KUVA 55).

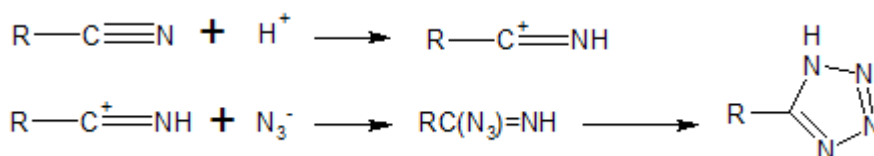


KUVA 55: Asetyleenin ja nitrilien välisen reaktion mekanismi.<sup>43</sup>

Reaktiossa nitriliinä käytettiin aseto-, propio- tai isobutyronitriiliä. Reaktio suoritettiin pommissa, jossa nitrilin ja kaliumin sekaan johdettiin asetyleeniä 13-17 atm paineella samalla lämmittäen 175 – 200 °C:ssa. Esimerkiksi isobutyronitriilin ja asetonitriilin reaktiossa saatiin tuotteeksi di-isopropyylipyrimidiiniä 29,4% saannolla. Propionitriilin reaktiossa tuotteeksi saatiin 2,4-dietyylipyrimidiinin lisäksi aminopyridiinituotetta.<sup>43</sup>

## 9.2 Tetratsolien valmistus nitrileistä

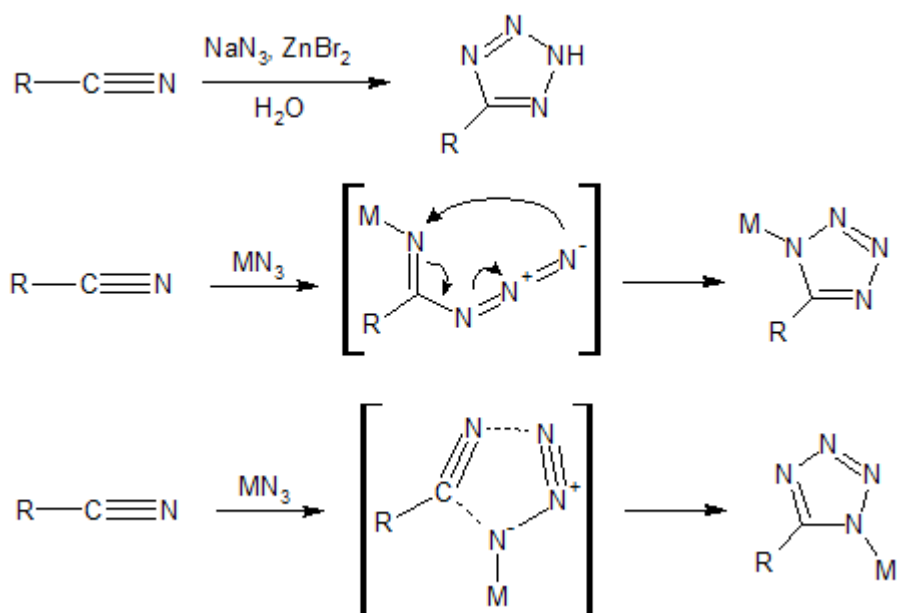
Finnegan *et al.*<sup>44</sup> valmistivat 5-substituoituja tetratsoleja alkyylinitriileistä ja atsidisuoloista DMSO:ssa tai DMF:ssa. Reaktiossa atsidi-ioni toimii nukleofiilina ja hyökkää syanoryhmän elektrofiiliseen hiileen. Iminoatsidi-intermediaatti muodostaa lopulta tetratsolin rengasrakenteen (KUVA 56).



KUVA 56: Tetratsolien valmistus alkyylinitriileistä ja atsideista DMF:ssa.<sup>44</sup>

Reaktio on happokatalysoitu ja nitriliryhmän hiilellä on oltava positiivinen varaus, jotta atsidi-ioni voi hyökätä siihen. Myös Lewis-hapot katalysoivat reaktiota koordinoitumalla syanoryhmän tyypeen tehden hiilestä elektrofiilisemmän. Reaktio on nopeampi nitrileillä, joilla on elektroneja puoleensa vetäviä substituentteja. Atsidin liukoisuus reaktioseokseen vaikuttaa myös reaktioon. Esimerkiksi butyronitriili ei reagoanut natriumatsidin kanssa DMF:ssa 120 - 125 °C:ssa, mutta käyttämällä ekvivalenttia määrää ammoniumkloridia ja natriumatsidia, joista muodostuu ammoniumatsidia, saavutettiin 73,5 % saanto 5-*n*-propyyli-tetratsolia.<sup>44</sup>

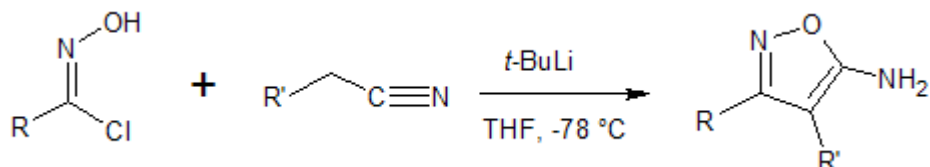
Demko ja Sharpless<sup>45</sup> valmistivat eri nitrileistä 5-substituoituja 1*H*-tetratsoleja natriumatsidilla ja sinkkibromidilla vedessä. Nitriilit, joilla on elektroneja puoleensa vetäviä ryhmiä  $\alpha$ -asemassa reagoivat refluksoimalla vedessä, mutta alkyylinitriilit vaativat 170 °C lämpötilan. Kuitenkin *n*-heptyyli-tetratsolia valmistettiin 82 % ja 5-metyyli-tetratsolia 75 % saannolla. Reaktiossa saavutettiin paras saanto käyttämällä katalyyttinä ZnBr<sub>2</sub>. Reaktiomekanismi voi olla kaksivaiheinen tai 2 + 3 sykloadditio (KUVA 57).



KUVA 57: Tetratsolien valmistus nitrileistä natriumatsidilla vedessä.<sup>45</sup>

### 9.3 Isoksatsolien valmistus nitrileistä

Bourbeau ja Rider<sup>47</sup> valmistivat alkyynitrileistä, joissa ei ole elektroneja puoleensa vetäviä substituentteja, ja  $\alpha$ -kloorioksiimeista 4-alkyyli-5-aminoisoksatsoleja. Nitrileistä saadaan deprotonoimalla *t*-BuLi:lla nitrilianioneja, jotka reagoivat additioreaktiossa elektrofiilisten  $\alpha$ -kloorioksiimien kanssa (KUVA 58).

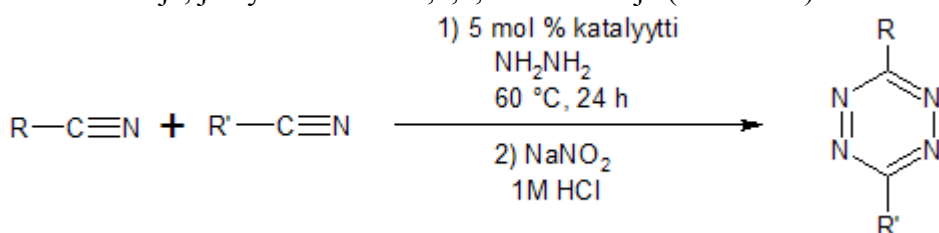


KUVA 58: 4-alkyyli-5-aminoisoksatsolien valmistus nitrileistä.<sup>47</sup>

Artikkelissa tutkittiin eri nitrilien reaktiota bentsaldehydi- $\alpha$ -kloorioksiimin kanssa käyttäen 4 eq ylimäärää nitriliä. Esimerkiksi propionitrilin kanssa saavutettiin 89 % saanto isoksatsolia. Propionitrilin reaktiossa eri  $\alpha$ -kloorioksiimien kanssa saavutettiin 34 – 81 % saanto. Reaktio suoritettiin THF:ssä – 78 °C:ssa.

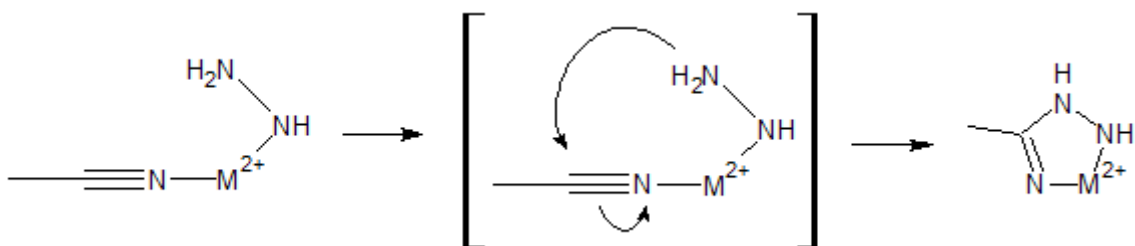
## 9.4 Tetratsiinien valmistus nitrileistä hydratsiinilla

Yang *et al.*<sup>46</sup> valmistivat alifaattisista nitrileistä, joilla ei ole elektroneja puoleensa vetäviä substituentteja, ja hydratsiinista 1,2,4,5-tetratsiineja (KUVA 59).



KUVA 59: 1,2,4,5-Tetratsiinien valmistus alifaattisista nitrileistä ja hydratsiinista.<sup>46</sup>

Reaktiossa käytettiin myös Lewis-happoa, joka katalysoi hydratsiinin nukleofiilista additiota syanoryhmän hiileen, jossa syntyy amidratsoni-intermediaatti. Katalyytin metalli-ioni saattaa myös katalysoida reaktiota sitoutumalla sekä nitriliin että hydratsiiniin (KUVA 60).

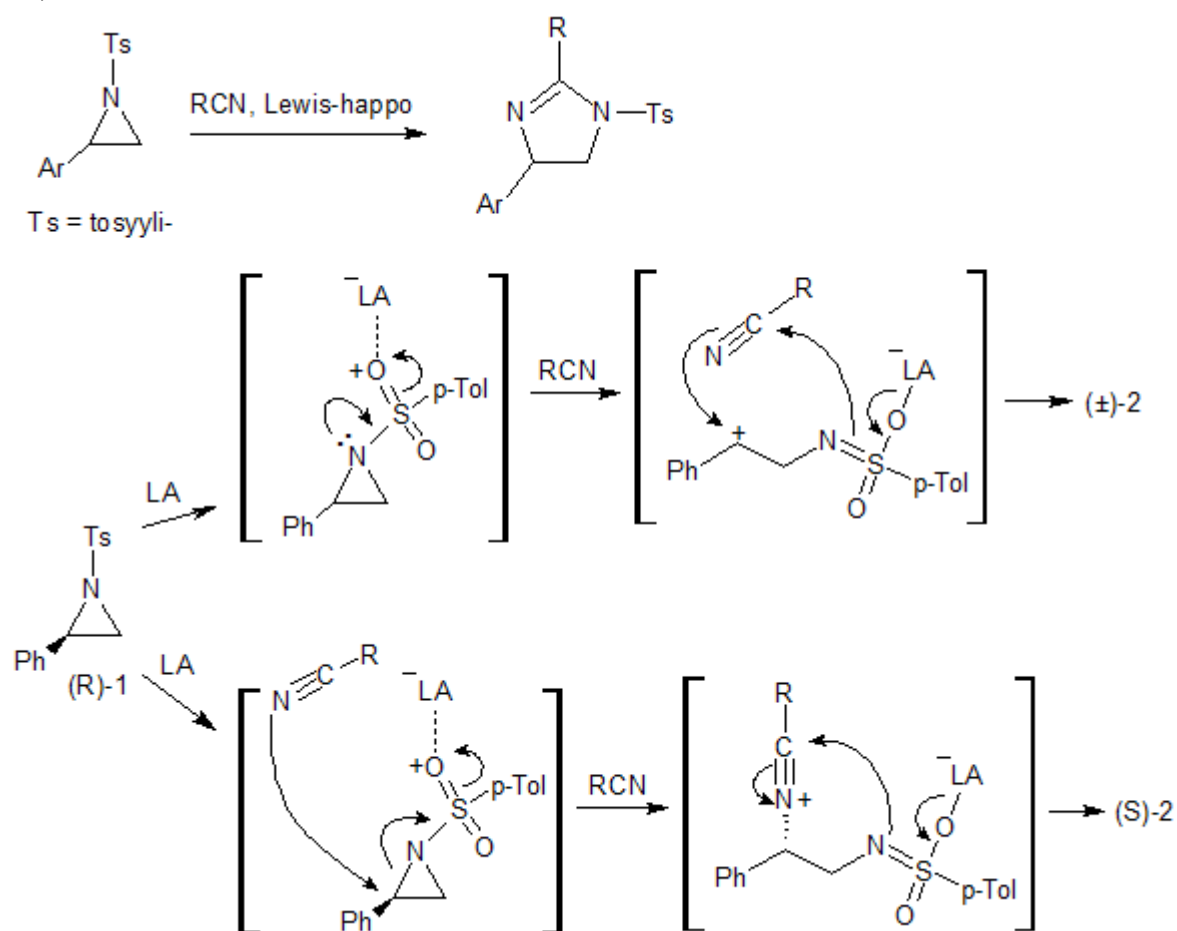


KUVA 60: Metallionin katalysoima amidratsoni-intermediaatin muodostuminen.<sup>46</sup>

Huonosti reagoiville nitrileille, kuten steerisesti estyneille alkyylinitrileille, havaittiin tehokkaimmaksi katalyytiksi Zn(OTf)<sub>2</sub>. Reaktiivisemmille nitrileille Ni(OTf)<sub>2</sub> oli tehokkaampi. Esimerkiksi heksaaninitriilistä valmistettiin Zn-katalyytillä 59 % saannolla symmetristä 3,6-disubstituoitua tetratsiinia. Eri nitrilien reaktioissa saanto oli kohtalainen, ainoastaan bentsonitriilillä saavutettiin suuri saanto 95 %.<sup>46</sup>

## 9.5 Imidatsoliinien valmistus nitrileistä ja atsiridiineistä

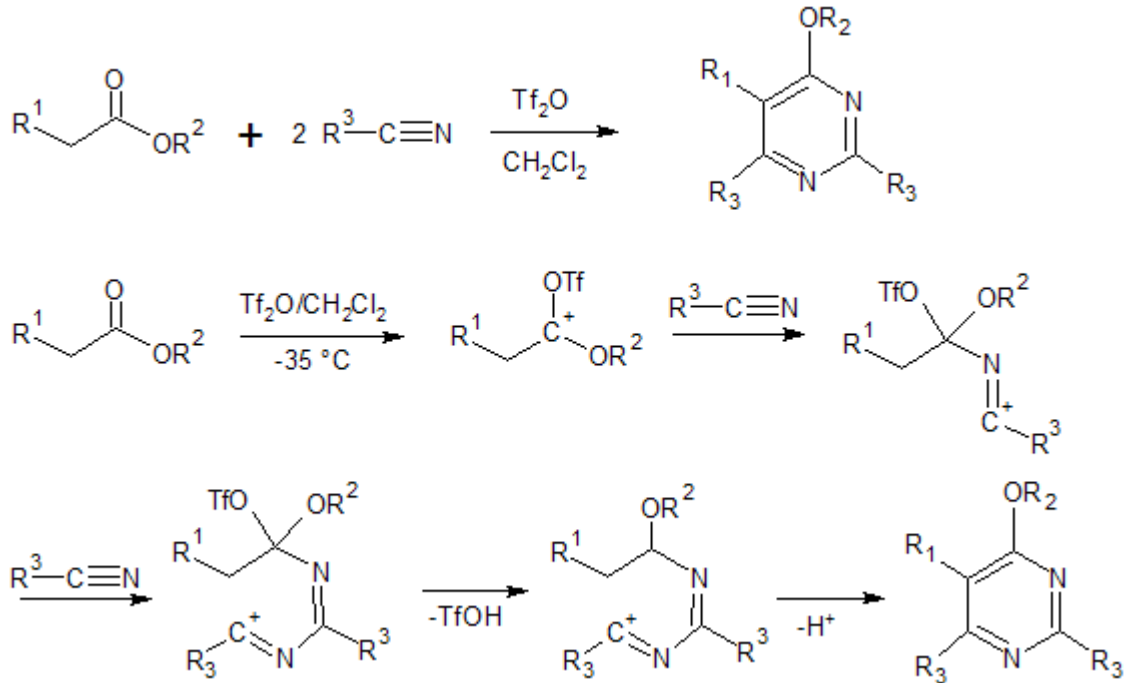
Nitriilit reagoivat 2-aryyli-N-tosyyliatsiridiinien kanssa Lewis-happokatalysoidussa [3 + 2] formaalisessa sykloadditioreaktiossa.<sup>48</sup> Reaktio suoritettiin huoneenlämmössä joko ilman liuotinta tai käyttämällä liuottimena dikloorimetaania. Tehokkaimmaksi katalyytiksi ilman liuotinta 20 mol % pitoisuudella havaittiin  $Zn(OTf)_2$ . Käyttämällä liuottimena dikloorimetaania parhaat saannot saavutettiin käyttämällä nitriiliin ja atsiridiiniin nähden ekvivalenttia määrää  $BF_3 \cdot Et_2O$  tai  $Et_3OBF_4$ . Reaktio toimi yli 50 % saannolla molemmissa olosuhteissa ainakin lyhytketjuisilla alifaattisilla nitriileillä, kuten aseto-, propio- tai isobutyronitriilillä. Reaktio on mekanismiltaan joko  $S_N1$  tai  $S_N2$  -additioreaktio (KUVA 61).



KUVA 61: Imidatsoliinien valmistus nitrileistä ja N-tosyyliatsiridiineistä (LA = Lewis-happo).<sup>48</sup>

## 9.6 4-Alkoksipyrimidiinien valmistus nitrileistä

Reaktiossa trifluorimetaanisulfonianhydridin ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) kanssa alifaattisesta esteristä muodostuu alkoksi(triflyloksi)karbeniumioni, joka reagoi kahden nitrilimolekyylin kanssa muodostaen lopulta 4-alkoksipyrimidiinituotteen (KUVA 62).<sup>49</sup>

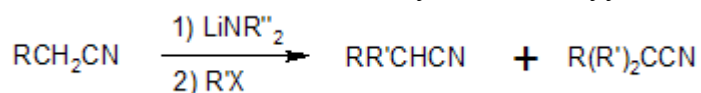


(KUVA 62:) 4-alkoksipyrimidiinien valmistus nitrileistä ja alifaattisista estereistä.<sup>49</sup>

García Martínez *et al.*<sup>49</sup> valmistivat eri alifaattisista estereistä ja asetonitrilistä trifluorimetaanisulfonianhydridin kanssa 4-alkoksipyrimidiinejä käyttäen liuottimena dikloorimetaania. Reaktio  $-35^\circ\text{C}$  – huoneenlämmössä kesti useita päiviä, ja saanto oli 30 – 75 %.

## 10 Reaktiot nitriliin $\alpha$ -hiilessä

Nitriilit voivat joissain tapauksissa reagoida  $\alpha$ -hiilen lisäksi myös  $\beta$ -asemassa, joten reaktion tuotteet voivat olla seos eri isomeereja. Jos nitriilillä on kaksi  $\alpha$ -protonia, voidaan joissain reaktioissa saada disubstituoituja tuotteitakin. Yleisesti kirjallisuudesta löytyy paljon erilaisia  $\alpha$ -hiilen reaktioita, jotka soveltuvat substituomattomille alkyylinitriileillekin. Useimmissa reaktioissa  $\alpha$ -protoni deprotonoidaan ensin voimakkailla emäksillä, kuten esimerkiksi alkylaatioissa alkyylihalideilla (KUVA 63).<sup>50</sup>



KUVA 63: Nitriilien alkylaatio alkyylihalideilla.<sup>50</sup>

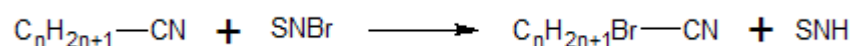
Poikkeuksena ovat bromaus<sup>51,52</sup> sekä kytkentä Fentonin reagenssilla,<sup>53</sup> joka on radikaalireaktio. Halogenaatiota  $\alpha$ -asemassa voidaan mahdollisesti hyödyntää jatkoreaktioissa aktivoimalla huonosti reagoivia alkyylinitriilejä tuomalla elektroneja puoleensa vetäviä (halogeeni) substituettiryhmiä. Esimerkiksi bromaus N-bromisukkinimidillä tai bromilla ja fosforitribromidilla onnistui pitkäketjuisillakin alkyylinitriileillä kohtalaisella saannolla. Ongelmana bromauksessa on ainakin primaarisilla nitriileillä tuotteen epästabiilisuus, minkä takia puhtaita tuotteita ei ole saatu eristettyä. Raakatuotteelle on kuitenkin tehty jatkoreaktiona hydrolyysi amidiksi.<sup>52</sup> Tehokasta menetelmää primaaristen substituomattomien alkyylinitriilien  $\alpha$ -halogenointiin ei kuitenkaan löytynyt. Sekundaarisille nitriileille sen sijaan löytyi erittäin tehokas ja selektiivinen  $\alpha$ -kloorausmenetelmä, joka soveltuu yleisesti eri sekundaarisille nitriileille, käyttäen 2-kloori-2-fluori-2-fenyyliaasetonitriiä,<sup>54</sup> joka voi toisaalta olla vaikeasti saatavilla. Halogeeniryhmien lisäksi nitriileihin on saatu lisättyä mm. alkyyli- tai aryyl-,<sup>50,55</sup> heteroaryyli-,<sup>56</sup> olefiini-,<sup>57</sup> tai esteriryhmiä.<sup>58-60</sup> Nitriilit reagoivat myös kondensaatioreaktiossa karbonyyliyhdisteiden kanssa hyvällä saannolla riippuen käytetystä menetelmästä.<sup>61-65</sup> Nitriilien reaktiosta imiinien kanssa löytyi kirjallisuudesta myös esimerkki.<sup>66</sup> Nitriilit voidaan myös kytkeä toisiinsa joko Fentonin reagenssilla<sup>53</sup> tai Thorpe-reaktiossa,<sup>67-69</sup> vaikka saanto jäikin kohtalaiseksi tai pieneksi.



## 10.1 Nitriilien halogenointi

### 10.1.1 Alifaattisten nitriilien $\alpha$ -bromaus

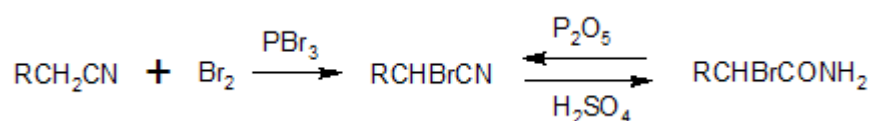
Alifaattisista nitriileistä voidaan valmistaa brominitriilejä reaktiossa N-bromisukkinimidin kanssa. Couvreur ja Bruylants<sup>51</sup> valmistivat brominitriilejä käyttäen lähtöaineena asetonitriiliä, propionitriiliä, isobutyronitriiliä, *n*-butyronitriiliä tai valeronitriiliä (KUVA 64).



KUVA 64: Alkyylinitriilien bromaus N-bromisukkinimidillä.<sup>51</sup>

Reaktio suoritettiin joko ilman liuotinta tai käyttäen hiilitetrakloridia. Bromauksessa käytettiin joko pelkkää N-bromisukkinimidiä tai lisäksi 10 % bentsoyyliperoksidia. Reaktiossa saatiin esimerkiksi isobutyronitriilistä  $\alpha$ -bromi-isobutyronitriiliä 80 % saannolla, mutta pääasiassa saanto oli kohtalainen. Aseto-, propio- ja isobutyronitriilillä bromaus tapahtui pelkästään  $\alpha$ -asemassa. Pidempiketjuisilla nitriileillä tuotteeksi saatiin myös  $\beta$ - tai  $\gamma$ -brominitriilejä. Alkyyliketjun pituus vaikuttaa missä suhteessa isomeereja tuotteessa on. Käyttämällä bentsoyyliperoksidia saatiin suhteessa vähemmän  $\alpha$ -isomeeria. Lyhytaketjuisilla ioninen reaktio on dominoiva, kun taas ketjun pidentyessä radikaalireaktio dominoi.<sup>51</sup>

Primaariset alkyylinitriilit voidaan bromata myös bromilla käyttäen katalyyttistä määrää fosforitribromidia (KUVA 65).<sup>52</sup>

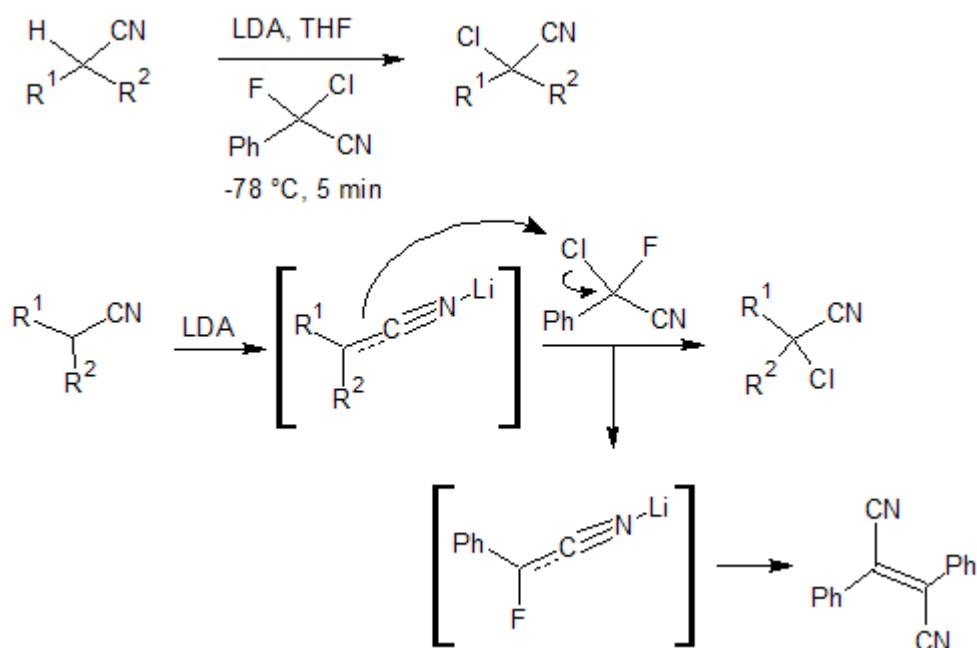


KUVA 65: Alkyylinitriilien  $\alpha$ -bromaus ja happohydrolyysi  $\alpha$ -bromialkyyliamideiksi.<sup>52</sup>

Reaktiossa sekoitettiin ekvivalenttia määrää nitriiliä ja fosforitribromidia 70 °C:ssa ja lisättiin hitaasti ekvivalentti määrä bromia. Puhdasta  $\alpha$ -brominitriiliä ei saatu kuitenkaan eristettyä, koska tuotteet olivat epästabiileja huoneenlämmössäkin. Raakatuotetta saatiin kuitenkin eri pituisilla alkyylinitriileillä (*n*-butyronitriili, *n*-valeronitriili ja *n*-kapronitriili) kohtalaisella saannolla (45 – 67 %). Raaka  $\alpha$ -brominitriilituote voidaan kuitenkin hydrolysoida väkevällä rikkihapolla tehokkaasti  $\alpha$ -bromialkyyliamidiksi.<sup>52</sup>

### 10.1.2 Nitriilien $\alpha$ -klooraus

Pitta ja Fleming<sup>54</sup> valmistivat tehokkaasti  $\alpha$ -kloorinitriilejä deprotonoimalla nitriilin LDA:lla  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  THF:ssa ja käyttämällä kloorausreagenssina 2-kloori-2-fluori-2-fenyyliaasetonitriiliä. Nitriilinä käytettiin aromaattisia tai alkyylinitriilejä. Nitriilin on kuitenkin oltava sekundaarinen. Reaktiossa litioitu nitriili hyökkää  $\text{S}_{\text{N}}2$ -reaktiossa 2-kloori-2-fluori-2-fenyyliaasetonitriilin klooriin (KUVA 66).

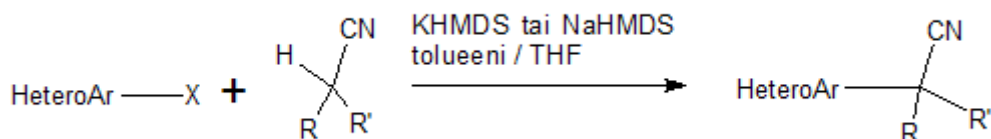


KUVA 66: Sekundaaristen nitriilien klooraus 2-kloori-2-fluori-2-fenyyliaasetonitriilillä.<sup>54</sup>

Reaktio on selektiivinen, vaikka alkyylinitriilissä on muita funktionaalisia ryhmiä, kuten alkoholi, alkeeni, asetaali tai pyridiini. Lisäämällä litioituun nitriiliin nopeasti pieni ylimäärä 2-kloori-2-fluori-2-fenyyliaasetonitriiliä voidaan estää sivureaktiona tapahtuva tuotteen dimerisaatio. Reaktiossa saatiin 5 minuutissa 76 – 94 % saanto kloorattua nitriilituotetta.<sup>54</sup>

## 10.2 Alifaattisten nitrilien $\alpha$ -arylaatio heteroaryylihalideilla

Klapars *et al.*<sup>56</sup> kytkivät sekundaarisiin ja primaarisisiin alkyylinitriileihin heteroaryylihalideja käyttäen emäksenä (KHMDS) kaliumheksametyylidisilatsidia toluenissa fluorideille tai (NaHMDS) natriumheksametyylidisilatsidia THF:ssa klorideille ja bromideille (KUVA 67).

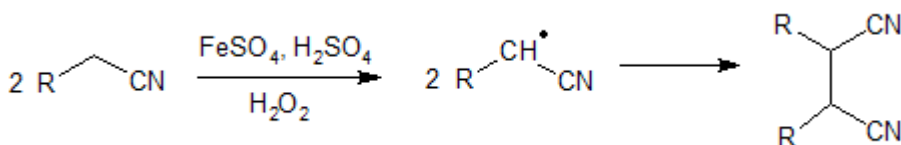


KUVA 67: Nitrilien  $\alpha$ -arylaatio heteroaryylihalideilla.<sup>56</sup>

Emäksen avulla nitrilistä tulee anioni, joka reagoi aryylihalidien kanssa. Reaktioon vaikutti merkittävästi kumpaa emästä käytettiin halidien kanssa. Nitrilin (1 eq) ja halidin (1 eq) seokseen kuivassa toluenissa lisättiin 1 - 2 eq heksametyleenidisilatsidia ja sekoitettiin 0 – 25 °C:ssa yön yli. Reaktiossa saanto oli pääasiassa yli 70 %.

## 10.3 Alkyylinitriilien kytkentä Fentonin reagenssilla

Alkyylinitriilit muodostavat radikaaleja  $\alpha$ - tai  $\beta$ -asemaan vedessä vetyperoksidin ja  $\text{FeSO}_4$ :n kanssa.<sup>53</sup> Radikaalit voivat kytkeytyä keskenään, jolloin tuotteeksi saadaan dinitriiliä (KUVA 68).



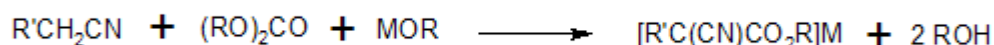
KUVA 68: Nitrilien kytkentä Fentonin reagenssilla (päätuote).<sup>53</sup>

Alkyylinitriilien  $\alpha$ -hiili on yleensä reaktiivisempi, mutta tuotteeksi saadaan eri dinitriili-isomeereja, kun primaariset, sekundaariset tai tertiääriset radikaalit kytkeytyvät keskenään. Keller *et al.*<sup>53</sup> tutkivat reaktiota eri metallisulfaateilla, ja havaitsivat, että rauta(II)sulfaatti on tehokkain katalyytti. Katalyytin konsentraatio on pidettävä mahdollisimman pienenä, jotta radikaali ei pelkisty anioniksi. Käyttämällä reaktioseoksessa lisäksi pelkistimenä  $\text{Fe}(0)$ , joka voi pelkistää sivutuotteena syntyneen  $\text{Fe(III)}$ :n  $\text{Fe(II)}$ :ksi, saavutettiin huomattavasti suurempi saanto lyhyemmässä ajassa verrattuna reaktioon ilman pelkistintä, vaikka katalyytti onkin heterogeeninen. Korkeampi lämpötila tai pidempi reaktioaika

pienensi saantoa, koska korkeammassa lämpötilassa radikaali pelkistyy anioniksi tehokkaammin. Nitriiliä, rauta(II)sulfaattia ja väkevää H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sekoitettiin vedessä huoneenlämmössä ja seokseen lisättiin vähitellen 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

#### 10.4 Alkyylinitriilien α-esteröinti

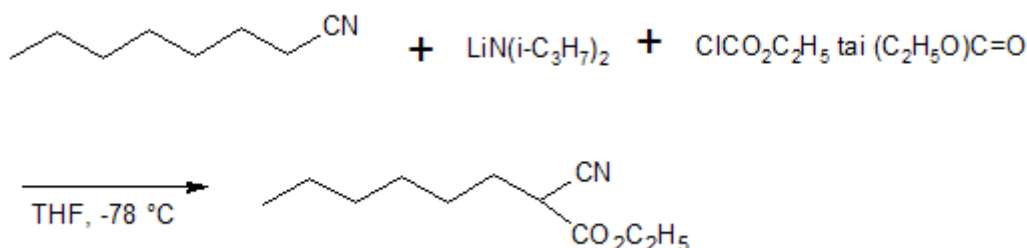
Wallingford *et al.*<sup>58</sup> valmistivat α-syanoestereitä alifaattisista nitriileistä, metallialkoholaateista (natrium tai kalium) ja alkyylikarbonaateista (etyyli- tai dipropyylidikarbonaatti) (KUVA 69).



KUVA 69: α-syanoesterien valmistus alkyylinitriileistä ja alkyylikarbonaateista.<sup>58</sup>

Esimerkiksi etyyliestereitä valmistettiin natriumetoksidista etanolissa, dietyylidikarbonaatista ja nitriilistä. Natriumetoksidi valmistettiin natriumista ja vedettömästä etanolista, ja seos haihdutettiin kuiviin. Natriumetoksidin joukkoon lisättiin alkyylidikarbonaatti ja nitriili (esim. dietyylidikarbonaatti ja kapronitriili). Viiden tunnin lämmityksen ja sekoituksen jälkeen kapronitriilistä saatiin tuotteeksi etyyli α-syanokaproaattia 54 % saannolla. Propyyliesteriä saatiin kaliumpropylaattilla ja dipropyylidikarbonaatilla. Alkyylinitriilien reaktiossa saanto vaihteli 10 – 75 %.<sup>58</sup>

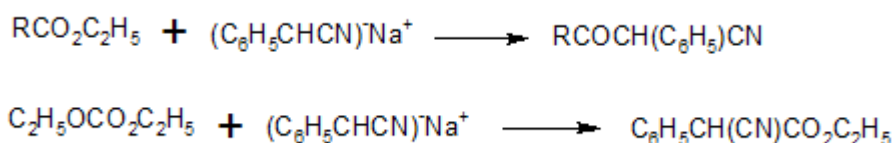
Albarella<sup>59</sup> valmisti alkyylinitriileistä α-karbetoksite tuotteita dietyylidikarbonaatilla tai etyyliklooriformaattia -78 °C THF:ssä käyttäen emäksenä litiumdi-isopropyyliamidia (LDA) (KUVA 79).



KUVA 70: Oktaaninitriilin ja dietyylidikarbonaatin tai etyyliklooriformaatin reaktio.<sup>59</sup>

LDA deprotonoi  $\alpha$ -protonin nitrilistä, jolloin muodostuva anioni reagoi karbetoksireagenssin kanssa. Reaktioissa eri alifaattisten nitrilien kanssa käytettiin 2 – 2,4 eq LDA ja 1,02 – 1,05 eq dietylikarbonaattia. Saanto oli 56 – 86 %. Esimerkiksi oktaaninitriilistä saatiin 76 % etyyliheksyyliisanoasetaattia.<sup>59</sup>

Amidiinien valmistuksen lisäksi natriumamidia voidaan käyttää nitrilien asylointiin tai karbetoksilaatioon.<sup>60</sup> Amidi-ioni voi myös deprotonoida nitrilien  $\alpha$ -protonin, ja näin muodostunut nitrilianioni voidaan asyloida estereillä tai karbetoksiloida dietylikarbonaatilla. Tuotteeksi saadaan  $\beta$ -ketonitriilejä tai  $\alpha$ -sianoestereitä (KUVA 71).

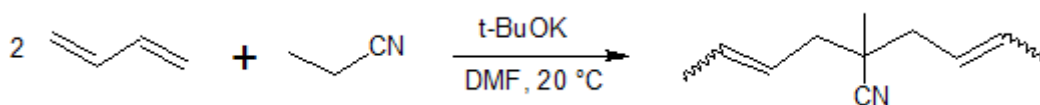


KUVA 71: Fenyyliaasetonitriilin asylointi tai karbetoksilaatio natriumamidin läsnäollessa.<sup>60</sup>

Levine ja Hauser<sup>60</sup> käyttivät nitrilinä joko asetonitriiliä tai fenyyliaasetonitriiliä. Reaktiossa saatiin tuotteeksi 33 – 60 % saannolla propionyyliaasetonitriiliä, *n*-butyryliaasetonitriiliä tai etyyliisanoasetaattia.

## 10.5 Nitrilien ja 1,3-dieenien reaktio

Gaudin ja Millet<sup>57</sup> tutkivat eri nitrilien ja dieenien *t*-BuOK-katalysoitua additioreaktiota (KUVA 72).

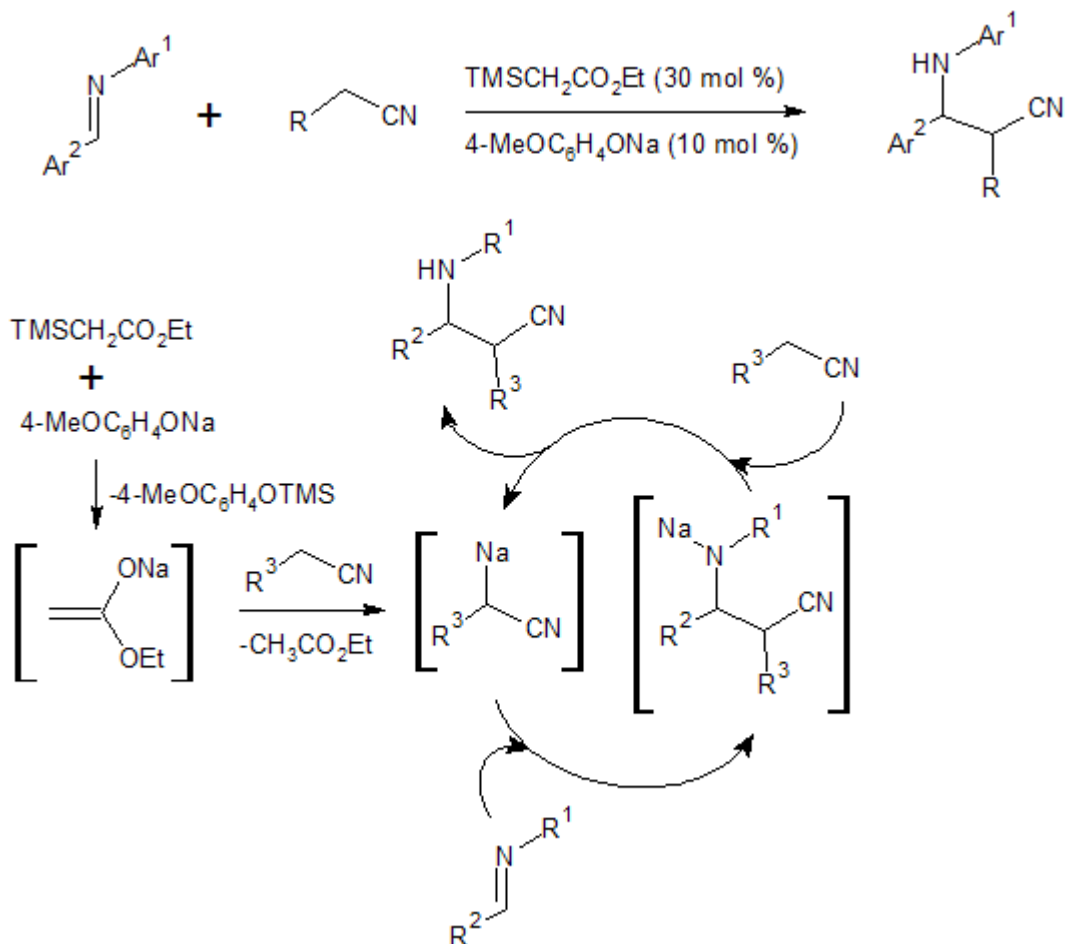


KUVA 72: Propionitriilin ja 1,3-butadieenin reaktio.<sup>57</sup>

Nitriilit reagoivat tehokkaasti dieenien kanssa, kuten ketonitkin. Reaktio tapahtuu nitriliin  $\alpha$ -hiilen ja dieenin kaksoissidoksen kanssa. Dieenin vähemmän substituoitu kaksoissidos on reaktiivisempi, mutta reaktiossa syntyy seos eri regio- ja E/Z-isomeereja. Reaktiossa käytettiin pääasiassa sekundaarisia nitrilejä, mutta myös propionitriiliä. Propionitriilin ja 1,3-butadieenin reaktiossa DMF:ssä saavutettiin 63 % saanto. Propionitriilillä on kaksi  $\alpha$ -protonia, joten se voi reagoida kahden dieenimolekyylin kanssa.<sup>57</sup>

## 10.6 Alkyylinitriilien additio imiineihin

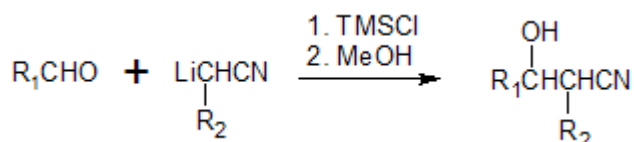
Poisson *et al.*<sup>66</sup> tutkivat alkyylinitriilien additiota imiineihin natriumaryylioksidin ja etyyli(trimetyylisilyli)asetaatin (ETSA) katalysoimassa reaktiossa. Propionitriilin ja asetonitriilin reaktiossa eri imiinien kanssa huoneenlämmössä saavutettiin 51 – 99 % saanto  $\beta$ -aminonitriilejä. Esimerkiksi N-bentsylideenianiliinin ja asetonitriilin reaktiossa saatiin 85 %  $\beta$ -aminonitriilituotetta käyttäen katalyyttinä natrium 4-metoksifenolaattia 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ONa ja etyyli(trimetyylisilyli)asetaattia TMSCH<sub>2</sub>COOEt. Reaktiossa ETSA ja natriumaryylioksidi muodostavat keteeniasetaalin, joka deprotonoi nitriilin  $\alpha$ -protonin muodostaen nitriilianionin, joka taas reagoi imiinin kanssa, jolloin syntyy natriumamidi-intermediaatti. Natriumamidi voi deprotonoida toisesta nitriilimolekyylistä  $\alpha$ -protonin jatkaen katalyyttistä sykliä. Samalla reaktiosyklissä syntyy  $\beta$ -aminonitriiliä (KUVA 73).



KUVA 73: Alkyylinitriilien additio imiineihin.<sup>66</sup>

## 10.7 Nitriilien additio karbonyyliyhdisteisiin

Nitriilien aldoli-tyyppinen kondensaatioreaktio karbonyyliyhdisteiden kanssa on mahdollista eri menetelmin. Reaktioissa nitriili deprotonoidaan usein vahvalla emäksellä, kuten *n*-BuLi, minkä jälkeen nitriilianioni hyökkää elektrofiiliseen karbonyylihiileen. Kirjallisuudessa on mainittu reaktion soveltuvan useille eri aldehydeille tai ketoneille, mutta alkyylinitriilinä on käytetty usein vain asetonitriiliä. Kirjallisuudessa reaktiota on paranneltu eri menetelmin esim. lisäämällä TMSCl (KUVA 74).<sup>61</sup>

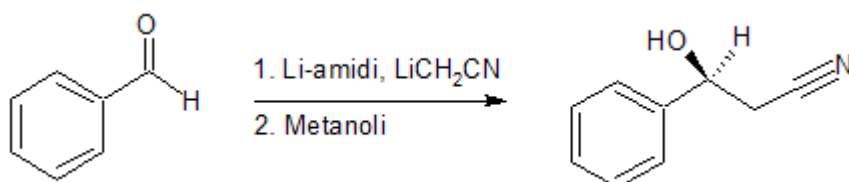


KUVA 74: Litioitujen nitriilien kondensaatio aldehydien kanssa.<sup>61</sup>

Tällä tavalla reaktio toimii propionitriililläkin erittäin korkealla saannolla yleisesti erilaisilla aldehydeillä. Reaktioon on käytetty myös muita katalyyttejä, kuten Ce(III), jolla reaktio toimi myös hyvin.<sup>62</sup> Ceriumkloridi on tosin erittäin kallista eikä reaktio vaikuttanut saannoltaan merkittävästi paremmalta kuin käyttämällä TMSCl:a.

### 10.7.1 Asetonitriilin enantioselektiivinen additio bentsaldehydiin

Litioitu asetonitriili voi reagoida 1,2-additioreaktiossa bentsaldehydin kanssa kiraalisen amiinin läsnäollessa (KUVA 75).<sup>63</sup>

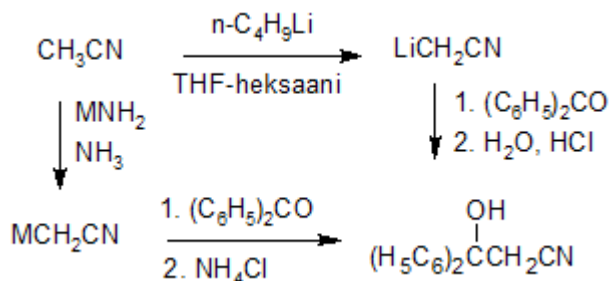


KUVA 75: (Litio-)Asetonitriilin asymmetrinen additio bentsaldehydiin kiraalisen litiumamidireagenssin avulla.<sup>63</sup>

Kiraalinen amiini litioitiin ensin *n*-butyyllitiumilla Et<sub>2</sub>O/THF:ssä, minkä jälkeen seokseen lisättiin asetonitriili ja lopuksi bentsaldehydi. Tuotteena saatiin 3-hydroksi-3-fenyylipropionitriiliä. Enantiomeeriylimäärä ja saanto vaihteli käyttämällä eri kiraalisia amiineja. Parhaimmillaan ee oli 75 % (S) ja konversio 97 %.

### 10.7.2 Asetonitriilin kondensaatio aldehydien tai ketonien kanssa

Asetonitriili voidaan ionisoida (deprotonoida) alkalimetalliamidilla ammoniakissa tai *n*-butyyllitiumilla, minkä jälkeen kondensaatioreaktiossa bentsofenonin tai bentsaldehydin kanssa saadaan  $\beta$ -hydroksinitriiliä (KUVA 76).<sup>64</sup>



KUVA 76: Asetonitriilin kondensaatioreaktio bentsofenonin kanssa.<sup>64</sup>

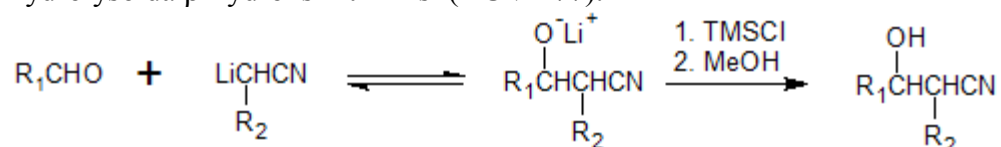
Käyttämällä nitriliin  $\alpha$ -hiilen deprotonaatioissa *n*-BuLi -80 °C THF-heksaani-seoksessa saatiin kondensaatioissa eri karbonyyliyhdisteiden kanssa saannoksi 47 - 89 %  $\beta$ -hydroksinitriilituotetta. Karbonyyliyhdisteenä käytettiin bentsofenonia, fluorenonia, asetofenonia, 3-pentanonia, sykloheksanonia tai bentsaldehydiä. Tuotteena saadusta  $\beta$ -hydroksinitriilistä voidaan vielä valmistaa tyydyttymättömiä ntriilejä dehydraatioissa väkevällä fosforihapolla. Artikkelin mukaan reaktio toimii luultavasti yleisesti eri ketoneilla ja aldehydeillä, mutta ei toimi käyttämällä nitriliinä fenyyliaasetonitriiliä, jonka karbanioni ei ole yhtä emäksinen kuin asetonitriilin.<sup>64</sup>

Hamana ja Sugawawa<sup>65</sup> onnistuivat vastaavassa kondensaatioreaktiossa eri bentsaldehydien kanssa käyttämällä 9-BBN triflaattia (9-Borabisyklo[3.3.1]nonyyli trifluorimetaanisulfonaatti) tai di-*n*-butyyliboryylitriplaattia sekä di-isopropylietyyliamiinia. Nitriliinä käytettiin asetonitriilin lisäksi myös bentsonitriiliä, propionitriiliä tai 3-penteeninitriiliä. Reaktio suoritettiin -78 °C metanolissa käyttämällä 2 - 40 eq ntriiliä aldehydiin nähden. Reaktiossa saanto oli pääasiassa yli 50 %. Myös asetonitriilin kondensaatio propanaalin kanssa onnistui 35 % saannolla.



### 10.7.3 Nitriilien kondensaatio aldehydien kanssa klooritrimetyylisilaanin avulla

Nitriilien kondensaatioreaktio karbonyyliyhdisteiden kanssa on tasapainoreaktio, jossa karbonyyliyhdisteestä ja litioidusta nitriilistä muodostuu alkoksidi-intermediaatti. Zhou *et al.*<sup>61</sup> käyttivät reaktiossa klooritrimetyylisilaania estämään intermediaatin palaamisen lähtöaineiksi. Alkoksidi-intermediaatista muodostuu trimetyylisilylieetteriä, joka voidaan hydrolysoida β-hydroksinitriiliksi (KUVA 77).

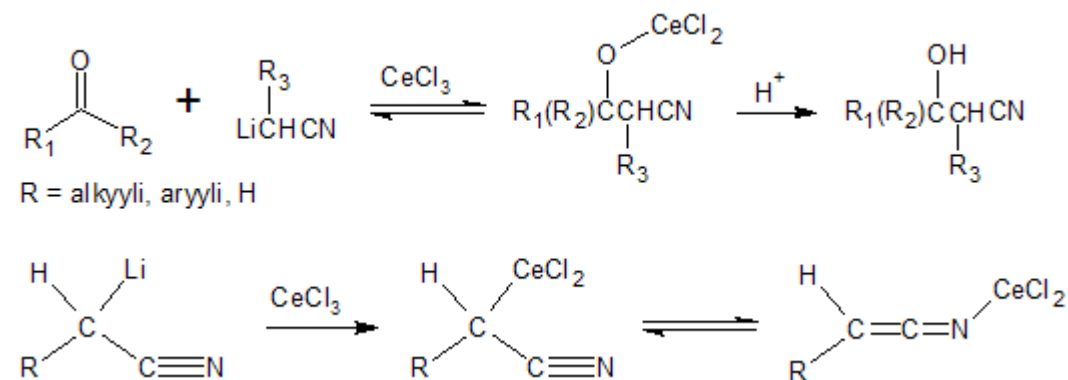


KUVA 77: Litioitujen nitriilien kondensaatio aldehydien kanssa.<sup>61</sup>

Nitriiliä ja *n*-butyyllitiumia sekoitettiin -78 °C THF-heksaanissa, seokseen lisättiin aldehydi ja lopuksi ylimäärä klooritrimetyylisilaania. Hydrolyysissä seokseen lisättiin metanolia. Tuotteeksi saatiin eri nitriileillä ja aldehydeilla β-hydroksinitriiliä erittäin hyvällä saannolla (75 - 97 %). Nitriilinä käytettiin asetonitriiliä, bentsonitriiliä tai propionitriiliä, ja aldehydinä 1-pyreenikarboksaldehydiä, 2-naftaleenikarboksaldehydiä, 2,5-dimetoksibentsaldehydiä, bentsaldehydiä tai pivalaldehydiä.<sup>61</sup>

### 10.7.4 Nitriilien kondensaatio karbonyyliyhdisteiden kanssa käyttäen cerium (III) kloridia

Xiao ja Timberlake<sup>62</sup> käyttivät nitriilien kondensaatioreaktiossa karbonyyliyhdisteiden kanssa katalyyttinä CeCl<sub>3</sub>:a. Reaktiossa CeCl<sub>3</sub> toimii Lewis-happona, joka stabiloi muodostuvaa karbanionia. Lisäksi se sitoutuu voimakkaasti happeen siirtäen kondensaatioreaktion tasapainoa tuotteiden puolelle (KUVA 78).

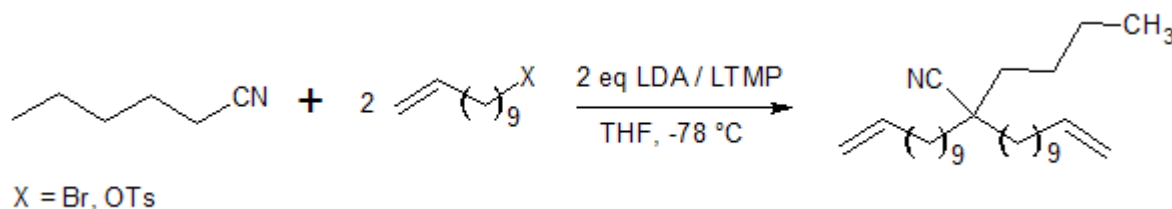


KUVA 78: Nitriilien CeCl<sub>3</sub>-katalysoitu kondensaatio karbonyyliyhdisteiden kanssa.<sup>62</sup>

Vedetöntä  $\text{CeCl}_3$  (1 eq) sekoitettiin THF:ssa, ja seokseen lisättiin karbonyyliyhdiste (1 eq). Seosta jäähdytettiin  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa, ja siihen lisättiin *n*-BuLi (1 - 2 eq) ja nitrilin (1 - 2 eq) seos THF:ssa. Sekoitusta jatkettiin  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa 0,5 - 3 h, minkä jälkeen tuote hydrolysoitiin jääkylmällä HCl-liuoksella. Tuotteeksi saatiin aseto- tai propionitriilistä  $\beta$ -hydroksinitriiliä 66 - 94 % saannolla. Karbonyyliyhdisteinä käytettiin pääasiassa aromaattisia aldehydejä ja ketoneja, mutta myös esim. akroleiinia.<sup>62</sup>

## 10.8 Nitrilien $\alpha$ -alkylaatio

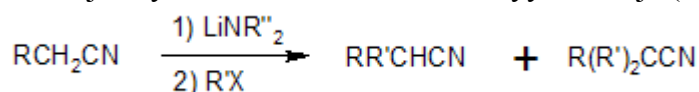
Rojas *et al.*<sup>55</sup>  $\alpha$ -alkyloivat alifaattisia primaarisia ntriilejä käyttämällä emäksenä litiumdiisopropyyliamidia (LDA) tai litium-2,2,6,6-tetrametyylipiperidiiniä (LTMP), joka deprotonoi nitrilin  $\alpha$ -protonin. Näin syntynyt ntriilianioni toimii nukleofiilina ja hyökkää elektrofiiliseen alkylointireagenssiin. Käyttämällä 2 moolia emästä ntriiliä kohden voidaan valmistaa tertiäarisia  $\alpha,\alpha$ -dialkyloituja ntriilejä (KUVA 79).



KUVA 79: Heksaaninitriilin  $\alpha,\alpha$ -dialkylaatio.<sup>55</sup>

Ntriilinä käytettiin eri pituisia primaarisia alkyylinitriilejä propionitriilistä heksaaninitriiliin. Reaktiossa käytettiin alkylointireagenssina pääasiassa bromattuja tai tosyloituja olefiineja, mutta myös alkyylibromideja ja bentsyylibromidia. Reaktio suoritettiin  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa (- huoneenlämmössä) käyttäen liuottimena THF:a. Saanto oli lähes kvantitatiivinen jokaisella reagenssilla (96 – 99 %). Verrattuna muihin vastaaviin alkylointeihin tässä reaktiosysteemissä ei tapahdu sivureaktionä olefiinien isomerisaatiota.<sup>55</sup>

Watt<sup>50</sup> valmisti primaarisista ntriileistä ja alkyylihalideista pääasiassa monoalkyloituja ntriilejä käyttäen emäksenä litiumdialkyyliamideja (KUVA 80).

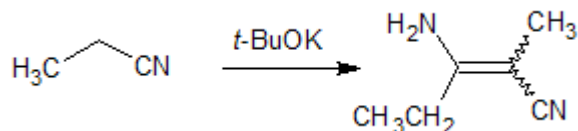


KUVA 80: Nitrilien mono- ja dialkylaatio alkyylihalideilla.<sup>50</sup>

Muissa alkyloinneissa syntyy usein dialkyloituja tuotteita, esim. käyttämällä propionitriilin ja bentsyylikloridin alkylaatiossa *t*-BuLi:a saatiin 90 % saannolla tertiääristä nitriliä. Käyttämällä alkyloinnissa emäksenä litiumdialkyylamideja voidaan monoalkyloidun tuotteen saantoon suhteessa dialkyloituun tuotteeseen vaikuttaa esim. alentamalla lämpötilaa. Esim. propionitriilin alkyloinnissa bentsyylikloridilla litium-*N*-isopropyyli-*N*-sykloheksyyliamidin avulla saatiin 0 °C:ssa 10/86 mono/dialkyloitua tuotetta ja -78 °C:ssa 80/14. Alkyylihalidin määrä vaikuttaa myös suhteeseen. Käyttämällä 1,05 eq alkyylihalidia verrattuna 2 eq saadaan enemmän monoalkyloitua tuotetta. Reaktiossa käytettiin nitriliä propionitriiliä, bentsonitriiliä tai 3-fenyylipropionitriiliä. Reaktio suoritettiin -78 °C THF:ssä. Propionitriilin reaktiossa eri alkyylihalidien kanssa käyttäen emäksenä litium-*N*-isopropyyli-*N*-sykloheksyyliamidia saatiin seos mono- ja dialkyloitua tuotetta. Monoalkyloidun tuotteen saanto oli 60 – 65 % ja dialkyloidun 10 - 36 %. Muita litiumdialkyylamideja, kuten dietyyli-, di-isopropyyli-, di-*n*-butyyli- ja sykloheksyyliamidia, käytettiin 3-fenyylipropionitriilin alkyloinnissa, jossa saanto oli 72 – 82 %.<sup>50</sup>

## 10.9 Iminonitriilien valmistus Thorpe-reaktiossa

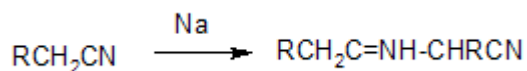
Yoshizawa *et al.*<sup>67</sup> valmistivat asetonitriilistä ja propionitriilistä enamiineja Thorpe-reaktiossa huoneenlämmössä ilman liuotinta käyttämällä 1,40 eq *t*-BuOK (KUVA 81).



KUVA 81: Propionitriilin Thorpe-reaktio.<sup>67</sup>

Reaktiossa saatiin 48 % (asetonitriili) tai 65 % (propionitriili) saannolla enamiineja. Tuotteeksi saatiin 1:1 seos (E)- ja (Z)-isomeereja. Myös kahta eri nitriliä kytkettiin toisiinsa samalla menetelmällä.

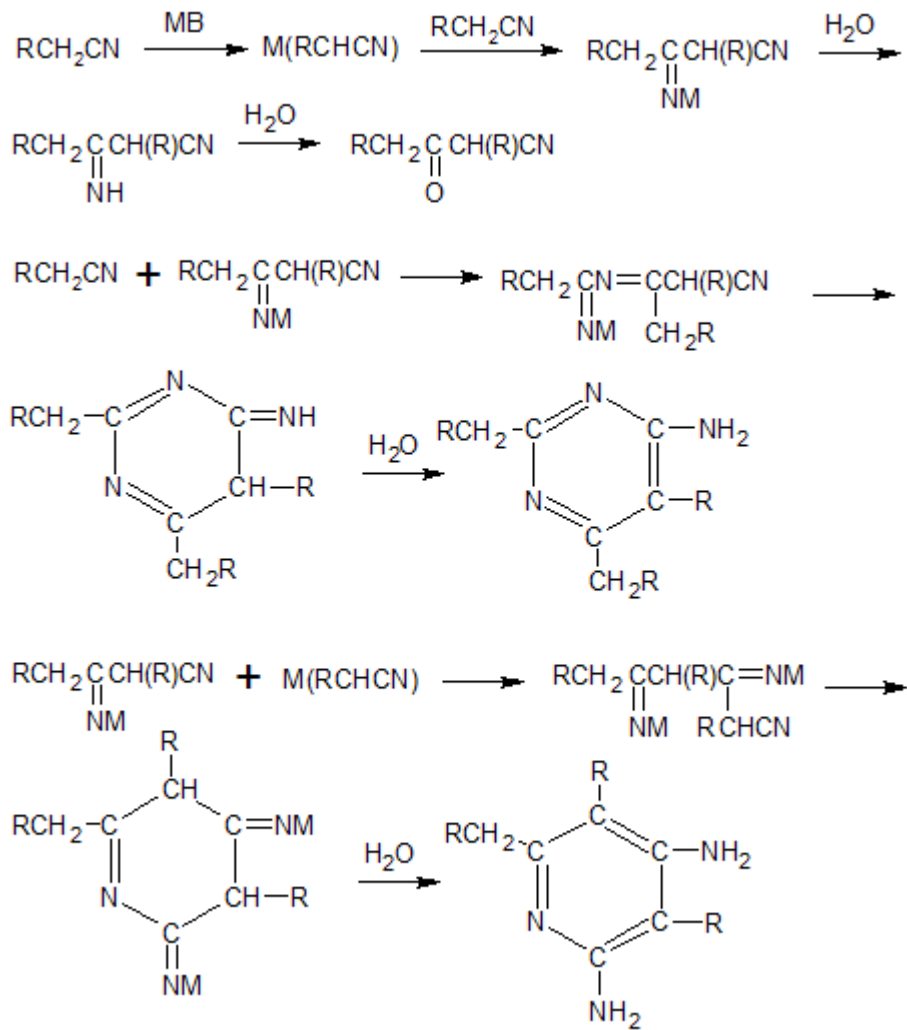
Adkins ja Whitman<sup>68</sup> valmistivat Thorpe-reaktiossa natriumilla iminonitriileitä (KUVA 82).



KUVA 82: Iminonitriilien valmistus Thorpe-reaktiossa.<sup>68</sup>

Reaktiossa dimerisoitiin aseto-, propio-, butyro- tai bentsonitriiliä käyttäen liuottimena bentseeniä, eetteriä tai etanolia. Reaktio on erittäin kiivas, joten nitriili lisättiin erittäin hitaasti natrium-liuoksen (0,57 eq Na nitriilin nähden) sekaan, jotta seos ei refluksoi liian voimakkaasti. Reaktiossa saanto jäi kuitenkin huonoksi.<sup>68</sup>

Reynolds *et al.*<sup>69</sup> valmistivat  $\beta$ -iminonitriilejä alifaattisista nitriileistä käyttäen emäksenä natriumia tai di-isopropyylimagnesiumbromidia (DIPAM). Nitriiliä ja ekvivalenttia määrää DIPAM tai 0,435 eq natriumia refluksoitiin dietyylieetterissä. Propionitriilin kanssa emäksenä käytettiin myös natriumhydriä, mutta saanto jäi selvästi pienemmäksi. Aseto-, propio- tai valeronitriilistä saatiin tuotteeksi dimeeriä 25 - 70 % saannolla riippuen käytetystä emäksestä. Tuotteeksi saatu  $\beta$ -iminonitriili voidaan hydrolysoida laimealla HCl:lla tehokkaasti  $\beta$ -ketonitriiliksi. Reaktiossa emäs deprotonoi nitriilin  $\alpha$ -protonin, jolloin syntyvä nitriilianioni kondensoituu toisen nitriilimolekyylin kanssa muodostaen  $\beta$ -iminonitriilin metallijohdoksen. Hydrolysoimalla saadaan aluksi  $\beta$ -iminonitriilituote, joka voidaan vielä hydrolysoida laimealla HCl:lla  $\beta$ -ketonitriiliksi. Sivureaktiona voi tapahtua emäksen reaktio nitriiliryhmän kanssa. Jos reaktio suoritetaan korkeammassa lämpötilassa käyttäen liuottimena *n*-butyylieetteriä, saadaan tuotteeksi nitriilien pyrimidiini- tai pyridiinitrimeerejä, kun kolmas nitriilimolekyyli reagoi  $\beta$ -iminonitriilin metallijohdoksen kanssa (KUVA 83).

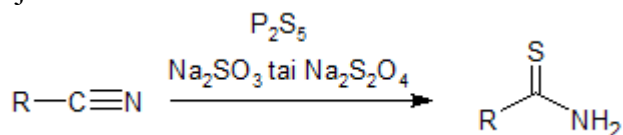


KUVA 83:  $\beta$ -iminonitriilien valmistus nitrileistä natriumilla tai metallisilla emäksillä (MB) sekä hydrolyysi  $\beta$ -ketonitriileiksi. Nitrilien trimerisaatio pyrimidiineiksi tai pyridiineiksi.<sup>69</sup>

Pyrimidiinituotteita saatiin propionitriilistä 66 % saannolla käyttämällä 1 mol DIPAM 3 moolia nitriliä kohden, ja asetonitriilistä 48 % saannolla käyttäen natriumia (1:3). Pyridiinituotteita ei kuitenkaan saatu valmistettua näissä olosuhteissa.<sup>69</sup>

## 11 Tioamidien valmistus ntriileistä

Tioamidien valmistukseen alifaattisista ntriileistä löytyi kirjallisuudesta useita eri menetelmiä. Artikkeleissa ongelmaksi on mainittu reaktiosysteemissä käytetty korkea paine ja lämpötila tai reagenssina käytetty myrkyllinen vetysulfidi. Uudemmissa menetelmissä ongelmat on ratkaistu käyttämällä reagenssina esim. natriumsulfiittia ja fosforipentasulfidia (KUVA 84), jolloin on saavutettu kohtalaisen hyviä saantoja lyhyessä ajassa.<sup>70</sup>

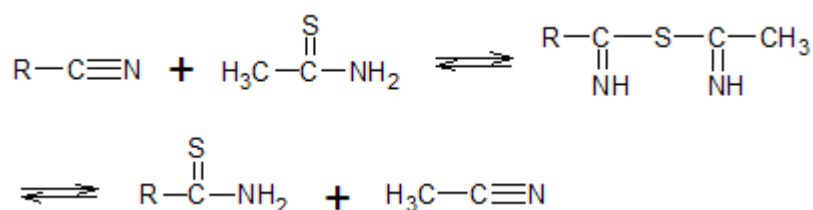


KUVA 84: Tioamidien valmistus ntriileistä fosforipentasulfidilla.<sup>70</sup>

Tämä on menetelmistä ehdottomasti käytännöllisin, mutta reaktio suoritettiin alkyylintriileistä vain asetonitriilille, joten soveltuvuutta pidempiketjuisille alkyylintriileille on vaikea arvioida. Tioamideille voidaan mahdollisesti tehdä jatkoreaktioita, jotka eivät toimi ntriileille suoraan. Esimerkiksi ntriileistä on valmistettu amideja vetysulfidikatalysoidussa reaktiossa, jossa intermediaattina oli tioamidi (kappale 4.1).

### 11.1 Tioamidien valmistus ntriileistä tioasetamidilla

Ntriilien ja tioasetamidin reaktiossa happamissa olosuhteissa muodostuu tioamideja ja asetonitriiliä (KUVA 85).<sup>71</sup>



KUVA 85: Ntriilien reaktio tioasetamidin kanssa.<sup>71</sup>

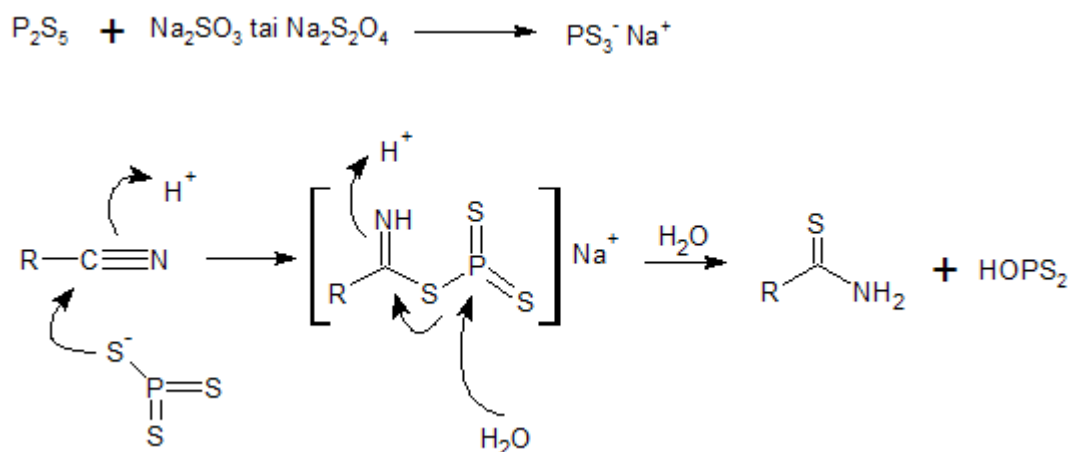
Haihduttamalla asetonitriili seoksesta saadaan tasapainoreaktio siirrettyä oikealle. Ntriileistä, kuten malonitriilistä tai adiponitriilistä (heksaanidinitriili), saatiin tioamideja 63 tai 78 % saannolla lämmittämällä 1 eq ntriiliä ja 2 eq tioasetamidia kuivalla HCl:lla kyllästetyssä DMF:ssä.

## 11.2 Tioamidien valmistus ntriileistä vetysulfidilla

Gilbert *et al.*<sup>72</sup> valmistivat alifaattisista ntriileistä tioamideja vetysulfidilla käyttäen katalyyttinä dietyyliamiinia. Liuottimena käytettiin joko ntriiliä tai DMF:a. Kaasumainen vetysulfidi lisättiin ntriilin ja dietyyliamiinin seokseen, minkä jälkeen seosta lämmitettiin 50 – 65 °C:ssa. Reaktion saanto alkyynintriileillä oli kohtalainen (19 – 62 %). Substituoiduilla ntriileillä saavutettiin toisaalta paljon suurempia saantoja.

## 11.3 Tioamidien valmistus ntriileistä fosforipentasulfidilla

Fosforipentasulfidin ja natriumsulfiitin tai natriumdioniitin reaktiossa syntyy  $PS_3^-$ -nukleofiili, joka hyökkää syanoryhmän elektrofiiliseen hiileen.<sup>70</sup> Lopuksi intermediaatin reagoidessa veden kanssa syntyy tioamidituote (KUVA 86).

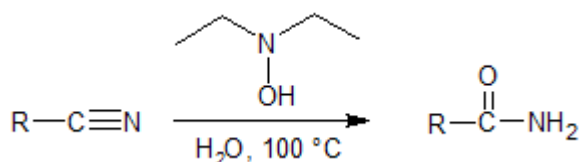


KUVA 86: Ntriilien tionaatio fosforipentasulfidilla.<sup>70</sup>

Reaktio on eksoterminen, nopea ja saanto on hyvä. Esimerkiksi sekoittamalla ekvivalenttia määrää asetonitriiliä, fosforipentasulfidia ja natriumsulfiittia tai natriumdioniittia huoneenlämmössä 20 min saatiin tioamidituotetta 80 % saannolla. Käyttämällä etanolia liuottimena saavutettiin 74 % saanto.<sup>70</sup>

## 12 Nitriilien hydrolyysi

Kirjallisuudesta löytyy paljon eri menetelmiä nitriilien hydrolyysiin tai hydraatioon amideiksi tai karboksyylihapoiksi, mm. organometallikatalyyteillä suoritetuista reaktioista, mutta kaikkia niitä ei voitu käsitellä tässä tutkielmassa. Eri menetelmillä on pyritty valmistamaan selektiivisesti amidituotetta. Hydrolyysi onnistuu hyvällä saannolla vahvoilla hapoilla<sup>73</sup> tai emäksillä,<sup>74</sup> mutta myös miedommillakin reagensseilla. Reaktio on suoritettu niin vedessä kuin vedettömissäkin olosuhteissa. Vedessä ongelmana saattaa olla varsinkin pitkäketjuisten alkyylinitriilien huono liukoisuus. Useimmat menetelmät soveltuvat myös pitkäketjuisillekin alkyylinitriileille. Useimmiten steerisesti estyneet nitriilit reagoivat huonommin. Selektiivisistä menetelmistä hydraatioissa N,N-dietyylihydroksyyliamiinilla (KUVA 87) saavutettiin parhaat saannot, ja erittäin pitkäketjuistenkin alifaattisten nitriilien hydraatio onnistui suurella saannolla.<sup>75</sup>



KUVA 87: Nitriilien hydraatio amideiksi N,N-dietyylihydroksyyliamiinilla.<sup>75</sup>

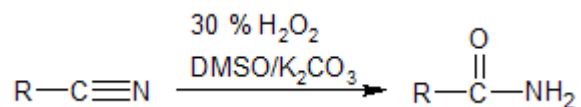
Hydraatio TMSCl:lla toimii myös hyvin, ja reaktio on selektiivinen ja soveltuu myös nitriileille, joilla on esterisubstituentteja, vaikka reaktioseokseen muodostuu HCl:a.<sup>76</sup> Hydrolyysissä Zn(II)/ketoksiimi-systeemissä saavutettiin vähän huonompia saantoja varsinkin lyhytketjuisilla alkyylinitriileillä.<sup>77</sup> Vedettömissä olosuhteissa suoritettu hydrolyysi kaliumtrimetyylisilanolaatilla toimii ainakin alkyylinitriileillä selvästi huonommin kuin muut menetelmät.<sup>78</sup>

### 12.1 Nitriilien emäskatalysoitu hydrolyysi amideiksi

Nitriilit voivat hydrolysoitua emäksen läsnäollessa amideiksi ja edelleen karboksyylihapoiksi. Hall ja Gisler<sup>74</sup> valmistivat eri nitriileistä amideja käyttäen emäksinä kalium- tai natriumhydroksidia. Reaktioissa käytettyjä alkyylinitriilejä olivat butyronitriili ja kapronitriili. Tuotteeksi saatiin amidia 53,9 – 84,4 % saannolla käyttäen liuottimena *tert*-butyylialkoholia ja 4 – 5 kertaista ylimäärää emästä. Reaktiossa syntyvä amidi saostuu suolana eikä hydrolysoitu enää karboksyylihapoksi.

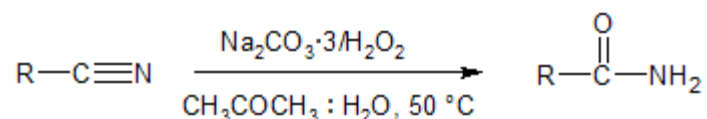


Katritzky *et al.*<sup>79</sup> valmistivat nitrileistä amideja hydraatiossa vetyperoksidilla ja kaliumkarbonaatilla DMSO:ssa huoneenlämmössä (KUVA 88). Esimerkiksi nonaaninitriilistä saatiin 30 minuutissa 76 % saannolla nonanamidia.



KUVA 88: Nitriliin hydrolyysi DMSO:ssa vetyperoksidilla ja kaliumkarbonaatilla.<sup>79</sup>

Kabalka *et al.*<sup>80</sup> hydrolysoivat nitrilejä amideiksi natriumperkarbonaatilla  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 3/\text{H}_2\text{O}_2$  asetoni-vesi -seoksessa (KUVA 89).

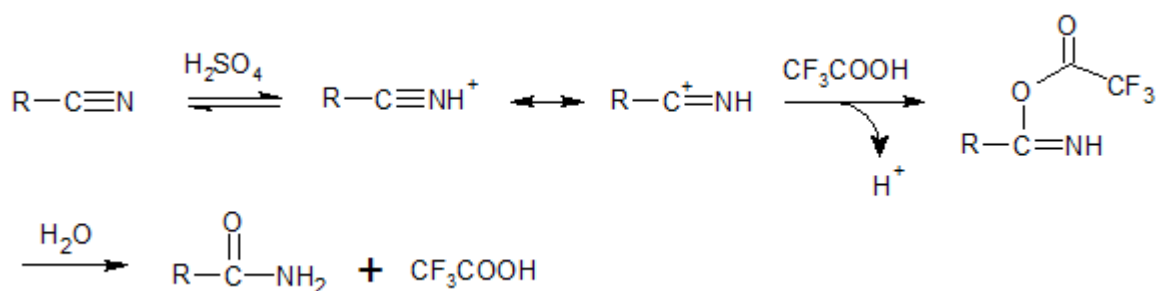


KUVA 89: Nitriliin hydrolyysi amideiksi natriumperkarbonaatilla.<sup>80</sup>

Sekoittamalla 10 mmol nitriliä ja 20 mmol natriumperkarbonaattia 50 °C asetoni-vesi -seoksessa saatiin tuotteeksi amideja 20 - 96 % saannolla. Reaktio toimi alifaattisilla nitrileillä kohtalaisesti, pentaaninitriilistä ja dekaaninitriilistä saatiin 50 % saannolla amideja 6 tunnissa. Reaktio toimi paremmin heteroaromaattisilla tai aralkylinitrileillä, mutta o-substituoidut aromaattiset nitrilit reagoivat huonosti.<sup>80</sup>

## 12.2 Nitriliin happokatalysoitu hydraatio amideiksi

Moorthy ja Singhal<sup>81</sup> valmistivat eri nitrileistä amideja vedettömässä trifluorietikkahappo-rikkihappo -systemissä. Esimerkiksi *n*-butyronitrilistä saatiin *n*-butyyliamidia 80 % saannolla 5 h huoneenlämmössä. Steerisesti estyneet aromaattiset nitrilit, kuten mesitonitrili, eivät reagoineet tässä systemissä. Käyttämällä etikkahappoa ja rikkihappoa korkeammassa lämpötilassa (90 °C) saatiin mesitonitrilistä valmistettua amidia 70 % saannolla. Reaktio on nitriliin protonaatio rikkihapolla ja etikkahapon tai trifluorietikkahapon additio nitriliin. Sammuttamalla reaktio kylmällä vedellä syntyy lopuksi amidia (KUVA 90).

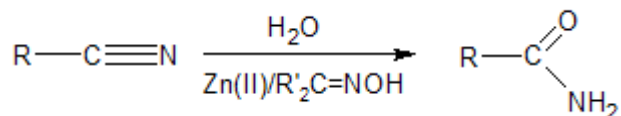


KUVA 90: Nitriilien hydraatio amideiksi trifluorietikkahappo-rikkihapposysteemissä.<sup>81</sup>

Nitriilit hydrolysoituvat amideiksi myös pelkässä väkevässä rikkihappossa. Tsai *et al.*<sup>73</sup> hydrolysoivat steerisesti estyneitä alifaattisia nitriilejä ylimäärällä väkevää rikkihappoa. Esimerkiksi trietyyliasetonitriilistä saatiin 93 % saannolla amidia. Saanto ja vaadittava reaktioaika riippui nitriilin rakenteesta. Estyneemmät nitriilit reagoivat huonommin.

### 12.3 Zn(II)/ketoksiimi-katalysoitu nitriilien hydrolyysi

Kopylovich *et al.*<sup>77</sup> käyttivät nitriilien hydrolyysissä katalyyttinä Zn(II) ja 2-propanonioksiimia (KUVA 91).



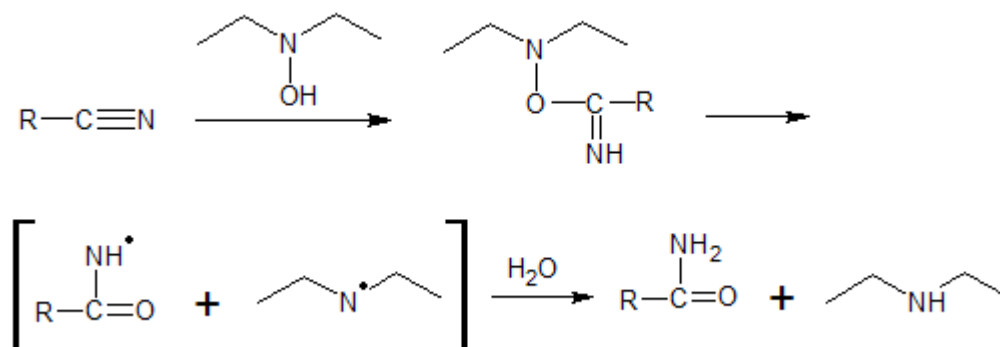
KUVA 91: Nitriilien hydrolyysi amideiksi Zn(II)/ketoksiimi-systeemissä.<sup>77</sup>

Tehokkain katalyytti on 0,7 mol %  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  ja 2,8 mol % 2-propanonioksiimia nitriiliin nähden, mutta reaktio toimi hyvin myös muilla sinkkisuoloilla, kuten  $\text{ZnCl}_2$ , ja ketoksiimeilla, kuten  $\text{C}_4\text{H}_8\text{C}=\text{NOH}$  tai  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{C}=\text{NOH}$ . Refluksoimalla nitriiliä, 0,7 mol % Zn(II)  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 2,8 mol % 2-propanonioksiimia ja 2 eq vettä 10 h saatiin eri alkyylinitriileistä amidia 27 – 86 % saannolla. Saanto oli huono (27 %) steerisesti estyneellä trimetyyliasetonitriilillä, mutta suoraketjuiset alkyylinitriilit reagoivat hyvin. Reaktio on heterogeeninen useimmilla käytetyillä nitriileillä. Sivutuotteena saatiin myös pieniä määriä (5 – 9 %) karboksyylihappoa.<sup>77</sup>

## 12.4 Nitriilien hydraatio amideiksi N,N-dietyylihydroksyyliamiinilla

Nitriileistä voidaan valmistaa amideja hydraatiossa N,N-dietyylihydroksyyliamiinilla.<sup>75</sup>

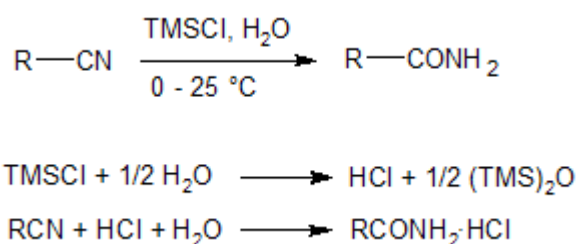
Käyttämällä 1 eq reagenssia nitriiliin nähden ja refluksaamalla vedessä 5 h saatiin alifaattisista nitriileistä amideja erittäin hyvällä saannolla 90 – 91 %. Reaktio toimi myös erittäin pitkäketjuisilla alifaattisilla nitriileillä. Nitriilit, joilla on elektroneja puoleensa vetäviä ryhmiä reagoivat huoneenlämmössäkin, kun taas bentsyylinitriilit, joilla elektroneja luovuttavia ryhmiä vaativat 2 eq reagenssia, jotta saavutettiin hyvä saanto. Reaktio on N,N-dietyylihydroksyyliamiinin nukleofiilinen additio syanoryhmän hiileen, jolloin muodostuu intermediaatti, joka hajoaa asyyliamino- ja aminyyliiradikaaliksi. Radikaalit reagoivat veden kanssa, jolloin syntyy amidituotteen lisäksi myös dietyyliamiinia (KUVA 92).



KUVA 92: Nitriilien hydraatio amideiksi N,N-dietyylihydroksyyliamiinilla.<sup>75</sup>

## 12.5 Nitriilien hydraatio amideiksi klooritrimetyylisilaanilla

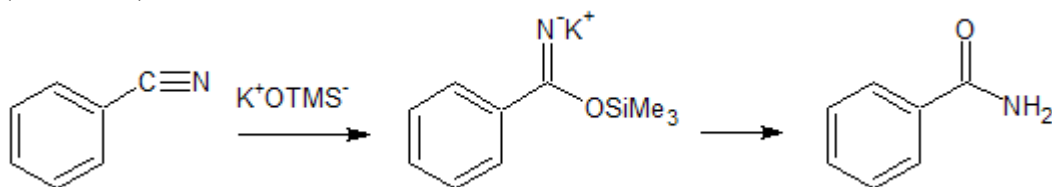
Nitriilit voidaan hydrolysoida amideiksi huoneenlämmössä klooritrimetyylisilaanilla vedessä.<sup>76</sup> Reaktio on selektiivinen eikä vaikuta esim. estereihin. Sekoittamalla 2 eq TMSCl nitriilien kanssa ja lisäämällä hitaasti 2 eq vettä saatiin 2 - 4 tunnissa amideja hydrokloridisuoloina hyvällä saannolla. Reaktio toimi hyvin myös alifaattisilla nitriileillä, kuten aseto-, propio- ja heksaaninitriilillä (75 - 85 %). TMSCl reagoi veden kanssa muodostaen HCl, joka protonoi nitriilin, josta syntyy amidihydrokloridi reaktiossa veden kanssa (KUVA 93).



KUVA 93: Nitriilien hydraatio amideiksi klooritrimetyylisilaanilla.<sup>76</sup>

## 12.6 Nitriilien hydrolyysi amideiksi kaliumtrimetyylisilanolaatilla vedettömässä systeemissä

Nitriilien hydrolyysi amideiksi on mahdollista vedettömissä olosuhteissa orgaanisissa liottimissa, kuten THF:ssa tai tolueenissa, käyttämällä kaliumtrimetyylisilanolaattia (KUVA 94).<sup>78</sup>

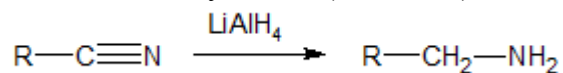


KUVA 94: Bentsonitriilin hydrolyysi bentsamidiksi kaliumtrimetyylisilanolaatilla.<sup>78</sup>

Reagenssi toimii kuten hydroksidi-ioni, mutta liukenee orgaanisiin liuottimiin. Refluksoimalla nitriiliä ja 2 eq kaliumtrimetyylisilanolaattia THF:ssa tai tolueenissa saostuu intermediaattisuola, josta muodostuu amidituote vedessä. Reaktiossa saadaan selektiivisesti amidia, mutta saannot ovat alifaattisilla nitriileillä selkeästi pienempiä kuin monella muulla systeemillä.<sup>78</sup>

## 13 Nitriilien pelkistys

Nitriilien pelkistys joko amiineiksi tai aldehydeiksi onnistuu yleisesti pitkäketjuisillakin alkyylinitriileillä. Amiineja voidaan valmistaa myös vedytyksellä. Pelkistys litiumalumiinihydridillä (KUVA 95) toimii hyvin pitkäketjuisillakin alkyylinitriileillä.<sup>82,83</sup>

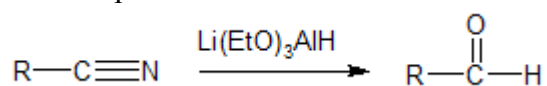


KUVA 95: Nitriilien pelkistys amiineiksi litiumalumiinihydridillä.<sup>83</sup>

Litiumalumiinihydridi on voimakas pelkistin, ja reaktiossa voi syntyä sivutuotteita ja vapautua vetykaasua, mihin voidaan tosin vaikuttaa reaktio-olosuhteita muuttamalla.<sup>82,83</sup> Di-isopropyliamiinoboraani on huomattavasti tehokkaampi reagenssi, jolla pystyy pelkistämään hankalampiakin nitriilejä.<sup>84</sup> Nikkeliboridi on miedompi reagenssi kuin litiumalumiinihydridi, mutta sen kanssa on käytettävä asylointireagenssia estämään sivureaktiona tapahtuva dimerisaatio.<sup>85</sup> Haittana tässä on amiinin suojaryhmän poistamiseen tarvittava ylimääräinen vaihe. Natriumboorihydridillä ja jodilla pelkistys onnistui nonaaninitriilille hyvällä saannolla,<sup>86</sup> joten reaktio toimii luultavasti myös muillakin alkyylinitriileillä. Pelkistys boraani-dimetyylisulfilla on nopea, tehokas ja se

toimii yleisesti eri nitrileillä hyvällä saannolla.<sup>87</sup> Vedytyksessä taas voi syntyä merkittävästi sivutuotteita, ellei sitä suoriteta 125 °C ammoniakissa,<sup>88</sup> mikä voi olla epäkäytännöllistä.

Nitriilien pelkistys aldehydeiksi voi olla hyödyllinen reaktio, koska reaktiivisia aldehydiryhmä voidaan mahdollisesti hyödyntää jatkoreaktiossa. Pelkistys aldehydeiksi Stephen-reaktiolla on tehty kirjallisuudessa hyvällä saannolla pitkäketjuisillakin alkyylinitriileillä,<sup>89,90</sup> mutta reaktio voi olla epäkäytännöllinen reaktiossa käytetyn kuivan vetykloridikaasun takia. Lisäksi kirjallisuudessa on mainittu reaktiossa syntyvän aldimiini-tinakompleksin saostuksessa olevan ongelmia.<sup>90</sup> Kirjallisuudessa on myös sanottu Stephen-reaktion toimivan hyvin vain aromaattisilla nitrileillä.<sup>91</sup> Pelkistys litiumtrietoksialuminihydridillä (KUVA 96) toimii varsinkin alkyylinitriileillä paremmin kuin Stephen-reaktiolla.<sup>91</sup>



KUVA 96: Nitriilien pelkistys aldehydeiksi litiumtrietoksialuminihydridillä.<sup>91</sup>

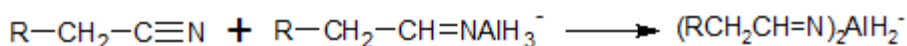
Pelkistys di-isobutyrylalumiinihydridillä toimii yleisesti kaikenlaisilla nitrileillä erittäin hyvällä saannolla, myös pitkäketjuisilla alkyylinitriileillä, mutta reagenssi on erittäin voimakas.<sup>92</sup> DIBAH-dimetyylisulfidikompleksilla on saavutettu vähän suurempia saantoja, ja reagenssin pitäisi olla selektiivisempi,<sup>93</sup> mutta erittäin pahanhajuisen reagenssin takia systeemi ei välttämättä ole pienen hyödyn arvoinen. DIBAL-H:lla on kirjallisuudessa saavutettu suurimmat saannot verrattuna muihin reagensseihin, minkä takia monessa artikkelissa sitä pidetään parhaana reagenssina tähän pelkistykseen. Muut reagenssit voivat tosin olla miedompia ja selektiivisempiä, mistä voi olla hyötyä, jos nitrilissä on muita herkästi pelkistyviä substituenttiryhmiä. Theksyylibromiboraani-metyylisulfidi on miedompi, selektiivisempi ja se toimii myös hyvin eri alkyylinitriileillä.<sup>94</sup> Nitriilien pelkistys aldehydeiksi nitriliumsuolojen kautta toimii miedoissa olosuhteissa hyvällä saannolla myös steerisesti estyneille alkyylinitriileille, mutta reaktio on hidas ja monivaiheinen.<sup>95</sup> Toisaalta tässä käytetyt reagenssit eivät ole yhtä voimakkaita kuin DIBAL-H. Kirjallisuudessa DIBAL-H-nitriilikompleksien reaktiivisuutta on hyödynnetty käyttämällä niitä jatkoreaktiossa intermediaattina ennen lopullista aldehydituotteen eristystä. Esimerkiksi  $\alpha$ -alkyyli-aldehydien valmistus pelkistämällä DIBAL-H:lla ja LDA-HMPA:lla sekä alkyloimalla toimii hyvin eri nitrileillä, eikä sivureaktioita tapahdu.<sup>96</sup>

Myös  $\alpha$ -aminonitriilien valmistus toimi hyvällä saannolla eri nitriileillä.<sup>97</sup> Kirjallisuudesta olisi löytynyt nitriilien pelkistykseen enemmänkin samankaltaisia menetelmiä, mm. eri boraani- ja hydridireagensseja.

### 13.1 Nitriilien pelkistys amiineiksi litiumalumiinihydridillä

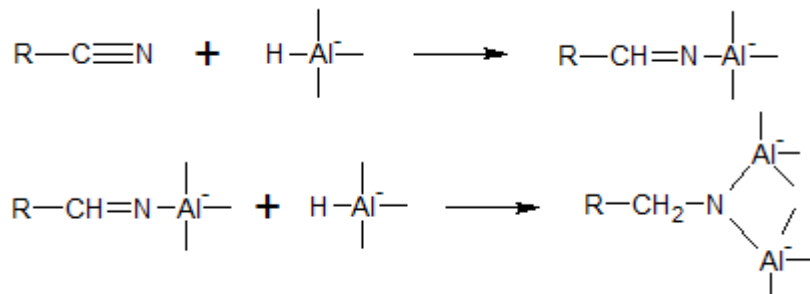
Amundsen ja Nelson<sup>82</sup> pelkistivät oktaaninitriiliä oktyyliamiiniksi litiumalumiinihydridillä ja havaitsivat, että 0,5 moolia litiumalumiinihydridiä ei riitä pelkistämään 1 moolia nitriiliä kokonaan, vaan sitä tarvitaan 1 moolia. Sivureaktiona voi tapahtua nitriilin dimerisaatio. Pelkistys suoritettiin lisäämällä litiumalumiinihydridin dietyylieetteriliuokseen nitriili ja hydrolysoimalla tuote natriumhydroksidin vesiliuoksella. Pelkistyksessä saatiin dekaaninitriilistä, oktaaninitriilistä tai butyronitriilistä amiineja 92, 78 tai 57 % saannolla.

Soffer ja Katz<sup>83</sup> havaitsivat *n*-butyronitriilin ja *n*-kapronitriilin pelkistystuotteissa sivutuotteena syntyviä 1,3-diamiineja. Sivutuotteena voi syntyä myös aldehydiä, ja reaktiossa voi vapautua vetykaasua. Sivureaktioihin vaikutti nitriilin rakenne, hydridin määrä, käytettiinkö liuottimena eetteriä vai THF:a sekä missä järjestyksessä reagenssit lisättiin. Amiinin saanto parani yleisesti lisäämällä nitriili hydridiliuokseen sekä käyttämällä liuottimena dietyylieetteriä. Esimerkiksi *n*-butyronitriilistä saatiin *n*-butyyliamiinia 78,5 % saannolla eetterissä. Reaktiossa litiumalumiinihydridin kanssa muodostuu primaarinen aluminohydridi-ioni, joka voi reagoida toisen nitriilimolekyylin kanssa (KUVA 97). Pelkistuksen ja hydrolyysin jälkeen saadaan primaarista amiinia.



KUVA 97: Nitriilien pelkistys litiumalumiinihydridillä.<sup>83</sup>

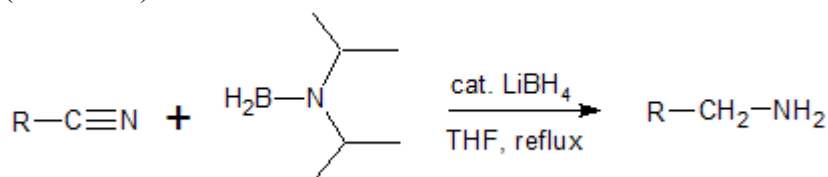
Nitriilit voivat reagoida 1 eq hydridin kanssa muodostaen imiinin, joka voidaan hydrolysoida aldehydiksi, tai 2 eq hydridin kanssa, jolloin tuotteeksi saadaan primaarista amiinia hydrolyysin jälkeen (KUVA 98).<sup>91</sup> Nitriilissä tai hydridireagenssissa olevat steeriset esteet vähentävät toisen hydridin additiota imiiniin.



KUVA 98: Nitriilien reaktio 1 tai 2 eq hydridin kanssa.<sup>91</sup>

### 13.2 Nitriilien pelkistys amiineiksi di-isopropyliaminoboraanilla

Alifaattiset nitriilit voidaan pelkistää amiineiksi myös di-isopropyliaminoboraanilla käyttäen katalyyttinä litiumboorihydridiä (LiBH<sub>4</sub>) tai litiumtetrafenyyliboraattia (LiBPh<sub>4</sub>) (KUVA 99).<sup>84</sup>



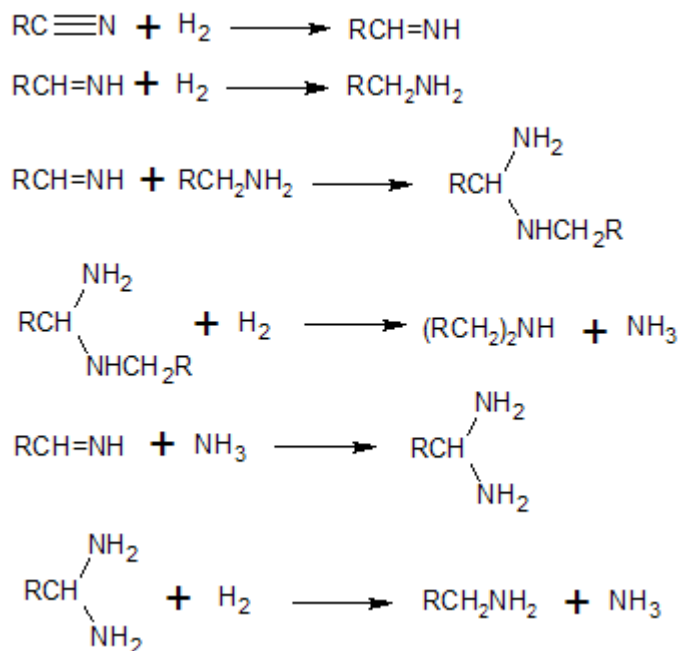
KUVA 99: Nitriilien pelkistys amiineiksi di-isopropyliaminoboraanilla.<sup>84</sup>

Luultavasti katalyytin litiumioni koordinoituu nitriiliryhmän tyypeen, jolloin nitriili reagoi paremmin pelkistyksessä. Di-isopropyliaminoboraani BH<sub>2</sub>N(*i*Pr)<sub>2</sub> valmistettiin di-isopropyliamiiniboraanista [(*i*Pr)<sub>2</sub>N:BH<sub>3</sub>] *n*-BuLi:lla ja metyyljodidilla tai *i*PrN:BH<sub>3</sub>:sta *n*-BuLi:lla ja TMSCl:lla. Alifaattisten nitriilien pelkistys tällä systeemillä refluksaamalla THF:ssä oli erittäin tehokas. Undekaani- ja dodekaaninitriilistä saatiin amiinia 95 tai 99 % saannolla. Jopa nitriilit, joilla on erittäin happamia α-protoneja (kuten bentsyylylsyanidit) saatiin pelkistettyä suurella saannolla, mikä ei ole mahdollista monilla muilla menetelmillä.<sup>84</sup>

### 13.3 Nitriilien vedytys amiineiksi Raney-nikkelin läsnäollessa

Nitriilit voidaan vedyttää amiineiksi ammoniakissa Raney-nikkelin läsnäollessa.<sup>88</sup>

Vedytyksessä syntyy primaarisen amiinin lisäksi sivutuotteena sekundaarista amiinia (KUVA 100).



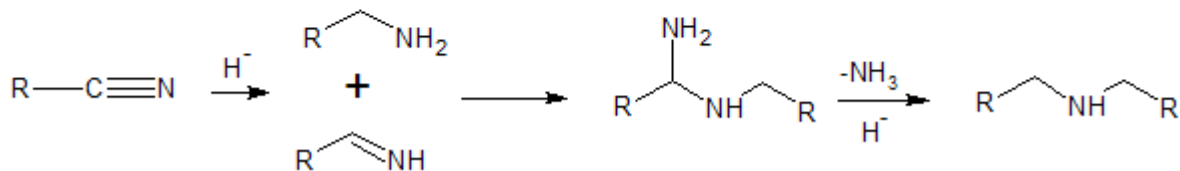
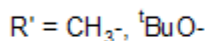
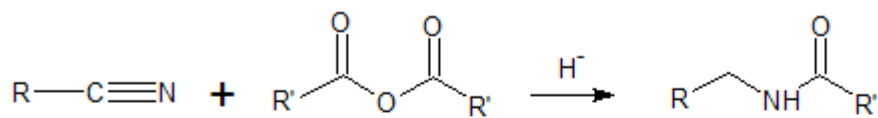
KUVA 100: Nitriilien vedytys ammoniakissa Raney-nikkelin läsnäollessa.<sup>88</sup>

Reaktion suorittaminen ammoniakissa estää sivureaktiota. Esimerkiksi pentaaninitriilin tai heptaaninitriilin vedytyksessä 125 °C ammoniakissa Raney-nikkelin läsnäollessa saatiin primaarista amiinia 90 - 95 % saannolla.<sup>88</sup>

### 13.4 Nitriilien pelkistys amiineiksi nikkeliboridilla

Natriumboorihydridi ei ole tarpeeksi voimakas pelkistämään nitriilejä pelkästään, mutta lisäämällä nikkelikloridia voidaan nitriilit pelkistää amiineiksi.<sup>85</sup> Reaktiossa syntyy kuitenkin myös sekundaarisia amiineja dimerisaation seurauksena, koska pelkistyksessä syntynyt primaarinen amiini reagoi nopeammin imiini-intermediaatin kanssa kuin hydridi. Reaktioseokseen syntyvä primaarinen amiini voidaan kuitenkin asyloida esim. asetanhydridillä tai di-*tert*-butyylidikarbonaatilla (BOC<sub>2</sub>O), mikä estää sivutuotteen syntymisen. Näin tuotteeksi saadaan suojattuja primaarisia amiineja (N-asetyyliamiineja tai *tert*-butyylikarbamaatteja) (KUVA 101).



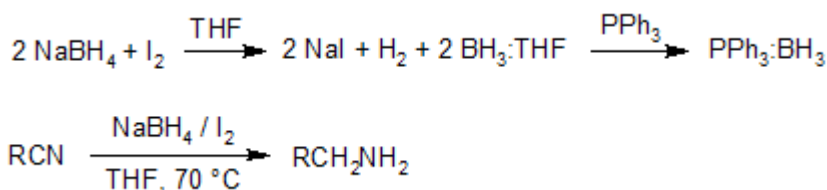


KUVA 101: Nitriilien pelkistys suojatuiksi primaarisiksi amiineiksi nikkeliboridilla sekä sivureaktiona tapahtuva dimerisaatio.<sup>85</sup>

Reaktio toimii yleisesti erilaisilla nitriileillä kohtalaisen hyvällä saannolla. Eri pituisista alkyylinitriileistä saatiin amiinituotetta 53 - 99 % saannolla. Pelkistys tehtiin 0 °C metanolissa käyttäen ekvivalenttia määrää nitriiliä ja nikkelikloridia sekä ylimäärää asylointireagenssia ja natriumboorihydridiä, joka lisättiin reaktioseokseen viimeisenä.<sup>85</sup>

### 13.5 Nitriilien pelkistys amiineiksi natriumboorihydridillä ja jodilla

Natriumboorihydridi pystyy jodin kanssa pelkistämään nitriilit amiineiksi.<sup>86</sup> Jodi reagoi kahden natriumboorihydridimolekyylin kanssa THF:ssa muodostaen BH<sub>3</sub>:THF. Tämä havaittiin lisäämällä 5 mmol I<sub>2</sub> ja 12 mmol NaBH<sub>4</sub> seokseen Ph<sub>3</sub>P, josta saatiin eristettyä 94 % saannolla Ph<sub>3</sub>P: BH<sub>3</sub> (KUVA 102).

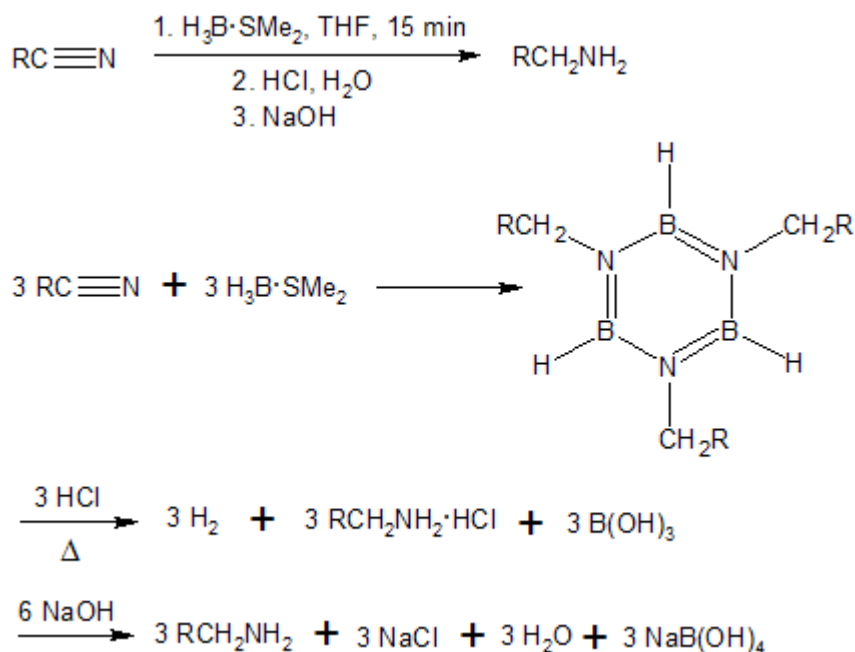


KUVA 102: Natriumboorihydridin ja jodin reaktio THF:ssa sekä tuotteen eristys PPh<sub>3</sub>:lla. Nitriilien pelkistys amideiksi NaBH<sub>4</sub>/I<sub>2</sub> -systeemissä.<sup>86</sup>

Reaktiossa 1 eq nitriilin ja 2 eq NaBH<sub>4</sub> seokseen THF:ssa 0 °C:ssa lisättiin pienissä osissa 1 eq I<sub>2</sub>, minkä jälkeen sekoittamalla 70 °C:ssa 3 h saatiin amiineja hyvällä saannolla. Alifaattisista nitriileistä käytettiin ainoastaan nonaaninitriiliä, josta saatiin nonaaniamidia 75 % saannolla.<sup>86</sup>

### 13.6 Nitriilien pelkistys amiineiksi boraani-dimetyylisulfidilla

Brown *et al.*<sup>87</sup> pelkistivät nitriileitä amiineiksi boraani-dimetyylisulfidilla ( $\text{H}_3\text{B}\cdot\text{SMe}_2$ ) THF:ssä. Nitriilien ja boraani-dimetyylisulfidin reaktiossa syntyy boratsiini-intermediaatti. Hydrolysoimalla boratsiinin HCl:lla ja neutraloimalla NaOH:lla saadaan tuotteeksi amiineja (KUVA 103).

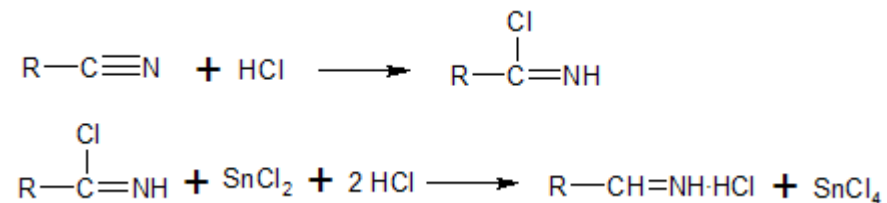


KUVA 103: Nitriilien pelkistys amiineiksi boraani-dimetyylisulfidilla.<sup>87</sup>

Hydrolyysi voidaan myös tehdä HCl-metanoli-liuoksella. Hydridiä tarvitaan pelkistykseen kahden ekvivalentin sijaan kolme, koska yksi hydridi vaaditaan boratsiiniin. Reaktiossa refluksottiin nitriiliä ja 1,1 eq boraani-dimetyylisulfidia THF:ssä ja tislaattiin dimetyylisulfidi pois reaktioseoksesta. Tuotteeksi saatiin 15 min reaktioajalla hydrolyysin jälkeen amiineja 72 - 88 % saannolla eri alkyylinitriileistä. Reaktio toimi hyvin myös steerisesti estyneellä trimetyyliasetonitriilillä.<sup>87</sup>

### 13.7 Nitriilien pelkistys aldehydeiksi Stephen-reaktiossa

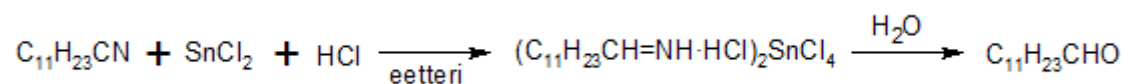
Nitriilit voidaan pelkistää aldehydeiksi Stephen-reaktiossa tinakloridilla  $\text{SnCl}_2$  ja kuivalla suolahappokaasulla eetterissä.<sup>89</sup> Nitriilistä ja suolahaposta syntyy iminokloridi, joka pelkistyy tinakloridilla ja suolahapolla (KUVA 104).



KUVA 104: Nitriilien pelkistys Stephen-reaktiossa.<sup>89</sup>

Reaktiossa 1,5 eq  $\text{SnCl}_2$  seos kuivassa eetterissä kyllästettiin kuivalla  $\text{HCl}$ :lla, ja seokseen lisättiin 1 eq nitriiliä. Kiteinen seokseen saostuva aldimiini-tinakompleksi  $(\text{RCH}=\text{NH}\cdot\text{HCl})_2\text{SnCl}_4$  erotettiin ja hydrolysoitiin kuumassa vedessä, jolloin saatiin tuotteeksi aldehydiä. Reaktio toimii alifaattisilla ja aromaattisilla nitriileillä hyvällä saannolla. Reaktiossa käytettiin alkyylinitriileinä esim. oktaani-, myristo-, stearo- tai palmitonitriiliä.<sup>89</sup>

Aldimiini-tinakompleksin saostuksessa on ollut kuitenkin ongelmia. Lieber<sup>90</sup> pelkisti lauryylinitriiliä Stephenin menetelmällä lisäämällä tinakloridin ja suolahapon eetteriliuokseen lauryylinitriiliä (KUVA 105).

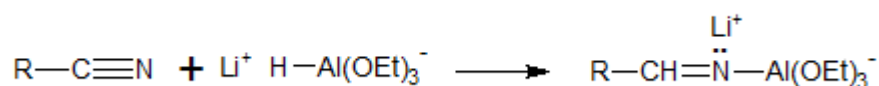


KUVA 105: Lauryylinitriilin pelkistys lauryyaldehydiksi Stephen-reaktiossa<sup>90</sup>

Refluksoimalla vedessä saatiin kuitenkin tuotteeksi lauryyaldehydin di- tai trimeeriä. Lieber<sup>90</sup> muokkasi alkuperäistä menetelmää antamalla aldimiini-hydrokloridi-tinakloridi-kompleksin ensin saostua 0 - -5 °C:ssa ja refluksoimalla vasta sitten vedessä, jolloin tuotteeksi saatiin 88 % lauryyaldehydiä. Vaihtoehtoisesti aldimiinitinakompleksi saatiin erotettua lisäämällä tinakloridi vasta viimeisenä lauryylinitriilin ja suolahapon eetteriliuokseen, pesemällä eetterifaasi vedellä ja haihduttamalla eetteri kuiviin. Hydrolysoimalla kompleksi saatiin lauryyaldehydimonomeeriä.

### 13.8 Nitriilien pelkistys aldehydeiksi litiumtrietokksialuminohydridillä

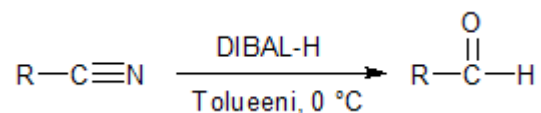
Brown ja Garg<sup>91</sup> pelkistivät alkyylinitriileitä litiumtrialkoksialuminohydridillä. Eri reagensseista litiumtrietoksi- ja litiumtri-*n*-butokksialuminohydridi havaittiin tehokkaimmiksi. Litiumtrietokksialuminohydridi valmistettiin 0 °C:ssa dietyylieetterissä lisäämällä litiumalumiinihydriiliuokseen etanolia tai etyyliasetaattia. Lisäämällä seokseen 1 mol nitriiliä 1 mol litiumtrietokksialuminohydridiä kohden ja hydrolysoimalla tuote saatiin aldehydejä suurella saannolla yleisesti eri nitriileistä (n. 60 – 90 % alkyylinitriileistä). Ainakin alkyylinitriileillä menetelmä on tehokkaampi kuin Stephen-reaktio. Reagenssissa olevat etoksisubstituentit estävät steerisesti toisen hydridin additiota imiiniin, jossa voisi syntyä amiinia. Lisäksi litiumioni koordinoituu imiinin tyypeen estäen myös toisen hydridin additiota (KUVA 106).



KUVA 106: Nitriilien reaktio litiumtrietokksialuminohydridin kanssa.<sup>91</sup>

### 13.9 Nitriilien pelkistys aldehydeiksi di-isobutyylialumiinihydridillä

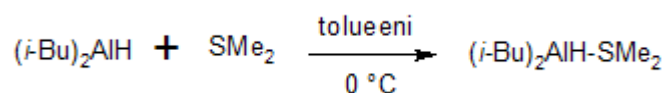
Yoon ja Gyoung<sup>92</sup> pelkistivät nitriilejä aldehydeiksi di-isobutyylialumiinihydridillä (DIBAH) 0 °C tolueenissa (KUVA 107).



KUVA 107: Nitriilien pelkistys aldehydeiksi DIBAL-H:lla.<sup>92</sup>

Pelkistykseen vaaditaan 1 eq hydridiä. Reaktio on nopea, eikä sen aikana vapautunut juurikaan vetykaasua. Pelkistys tehtiin heksaani-, bentso- tai akrylonitriilille. Reagenssi ei toisaalta ole selektiivinen, koska se pelkistää nitriilien lisäksi monia muitakin funktionaalisia ryhmiä.<sup>92</sup>

Cha *et al.*<sup>93</sup> käyttivät eri alkyylinitriilien pelkistyksessä aldehydeiksi DIBAH-dimetyylisulfidi-kompleksia, joka muodostuu di-isobutyylialumiinihydridi ja dimetyylisulfidimolekyylistä (KUVA 108).

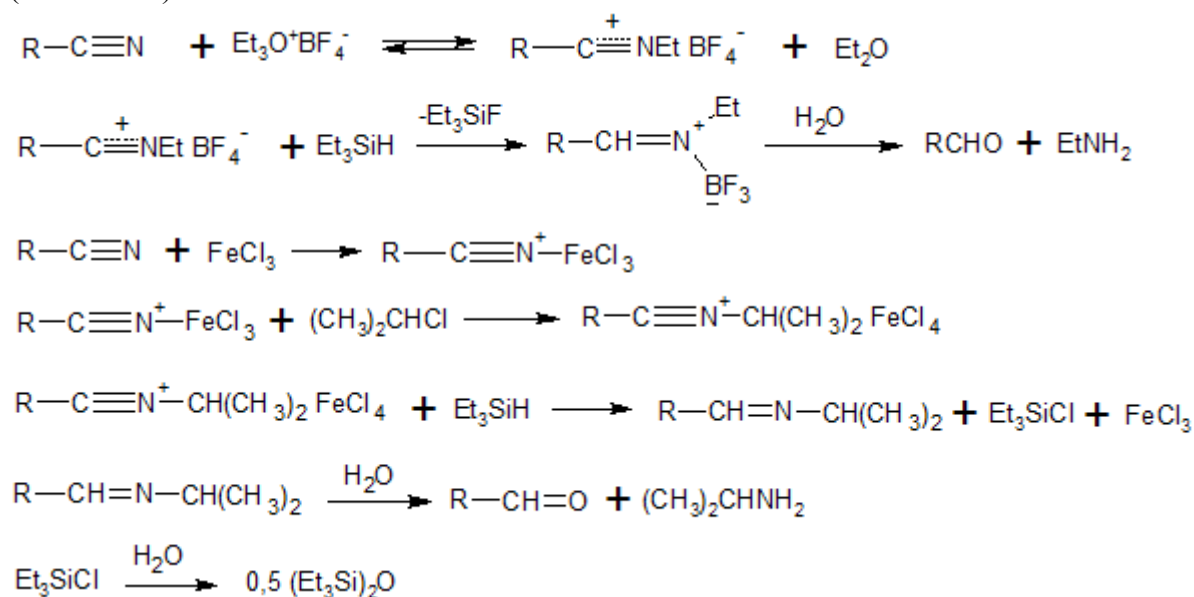


KUVA 108: Di-isobutyylialumiinihydridi-dimetyylisulfidi-kompleksin valmistus.<sup>93</sup>

Kompleksi on heikompi, mutta selektiivisempi pelkistin kuin pelkkä DIBAH. Reagenssi valmistettiin tolueniin sekoittamalla 1 eq DIBAH ja 1,1 eq dimetyylisulfidia 0 °C:ssa. Käyttämällä 1,1 eq reagenssia nitriliin nähden saavutettiin toluenissa 0 °C:ssa kolmessa tunnissa suurempi saanto kuin pelkällä DIBAH:lla jokaisella kokeillulla nitrilillä. Myös pitkäketjuiset, kuten dekaaninitriili, ja steerisesti estyneet, kuten pivalonitriili, saatiin pelkistettyä hyvällä saannolla (71 – 99 %). Pelkällä DIBAH:lla saatiin butyro-, kapro- tai dekaaninitriilistä 62 - 87 % saannolla aldehydejä.<sup>93</sup>

### 13.10 Aldehydien valmistus N-alkyylnitriliumionien kautta

Nitriilit voidaan pelkistää aldehydeiksi N-alkyylnitriliumionien kautta.<sup>95</sup> Pelkistämällä N-alkyylnitriliumionit trietyylisilaanilla N-alkyylialdimiineiksi saadaan hydrolyysin jälkeen tuotteeksi selektiivisesti aldehydejä. Fry ja Ott<sup>95</sup> alkyloivat nitriilejä trietyylioksoniumtetrafluoroboraatilla tai FeCl<sub>3</sub>:lla ja ylimäärällä isopropyylikloridilla (KUVA 109).



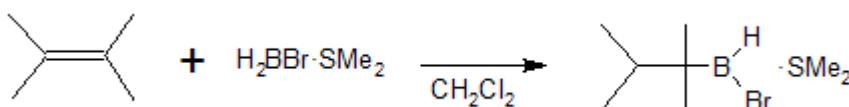
KUVA 109: Nitriliumsuolojen valmistus nitriileistä, ja pelkistys aldehydeiksi.<sup>95</sup>

Refluksoimalla 1 eq nitriiliä ja 2 eq trietyylioksoniumtetrafluoroboraattia dikloorimetaanissa 3 - 4 päivää, pelkistämällä näin saatu N-etyylnitriliumtetrafluoroboraatti pienellä ylimäärällä trietyylisilaania ja hydrolysoimalla tuote vedessä saatiin tuotteeksi aldehydejä hyvällä saannolla. Eri alkyylinitriilien reaktiossa saatiin tuotteeksi vastaavia aldehydejä 61 – 85 % saannolla. Reaktio toimi niin primaarisilla, sekundaarisilla kuin tertiäärisilläkin alkyylinitriileillä, jopa steerisesti estyneillä, kuten trimetyyliasetonitriilillä tai 1-syanoadamantaanilla. Refluksoimalla yön

yli nitriliä ja ekvivalenttia määrää  $\text{FeCl}_3$  suurella ylimäärällä isopropyylidikloridia dikloorimetaanissa saatiin tuotteeksi N-isopropyylinitriliumsuoloja, jotka voidaan vastaavasti pelkistää trietyylisilaanilla ja hydrolysoida aldehydeiksi. Saannot olivat keskimäärin yhtä hyviä molemmilla menetelmillä.<sup>95</sup>

### 13.11 Nitrilien pelkistys aldehydeiksi theksyylibromiboraani-metyylisulfidilla

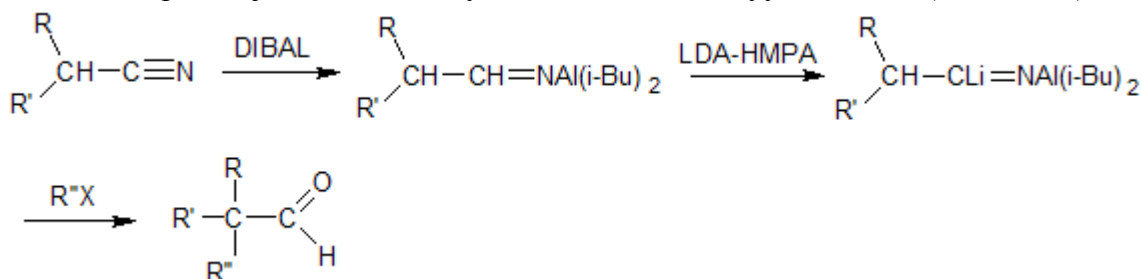
Cha *et al.*<sup>94</sup> pelkistivät nitrileitä aldehydeiksi theksyylibromiboraani-metyylisulfidilla. Reagenssi on myös mieto, ja sitä voidaan käyttää monien muiden funktionaalisten ryhmien läsnäollessa. Artikkelissa pelkistettiin useita erilaisia alkyylinitriilejä aldehydeiksi hyvällä saannolla (60 – 95 %). Haaroittumattomat niriilit pelkistyivät tehokkaimmin. Reagenssia käytettiin 1,1 eq nitriliin nähden ja liuottimena dikloorimetaania. Saanto parani hieman lisäämällä seokseen 40 % hiilidisulfidia. Reaktio 0 °C:ssa kesti 6 h. Reagenssi valmistettiin sekoittamalla 2 eq boraani-metyylisulfidia ja 1 eq bromia hiilidisulfidissa, jolloin saatiin aluksi monobromiboraanimetyylisulfidia. Tästä valmistettiin theksyylibromiboraani-metyylisulfidi dikloorimetaanissa lisäämällä 1,1 eq 2,3-dimetyyli-2-buteenia (KUVA 110).



KUVA 110: Theksyylibromiboraani-metyylisulfidin valmistus.<sup>94</sup>

### 13.12 Alkyylialdehydien valmistus pelkistämällä ja $\alpha$ -alkyloimalla nitrilejä

Nitrileistä saadaan  $\alpha$ -alkyylialdehydejä pelkistämällä DIBAL:lla sekä LDA-HMPA:lla ja alkyloimalla.<sup>96</sup> Nitrilistä muodostuu alumiini-imidi reaktiossa DIBAL kanssa. Imidin reaktiossa LDA:n ja HMPA:n (heksametyylifosforamidi) kanssa muodostuu litium-alumiinikompleksi, joka voidaan alkyloida esimerkiksi alkyylihalideilla (KUVA 111).

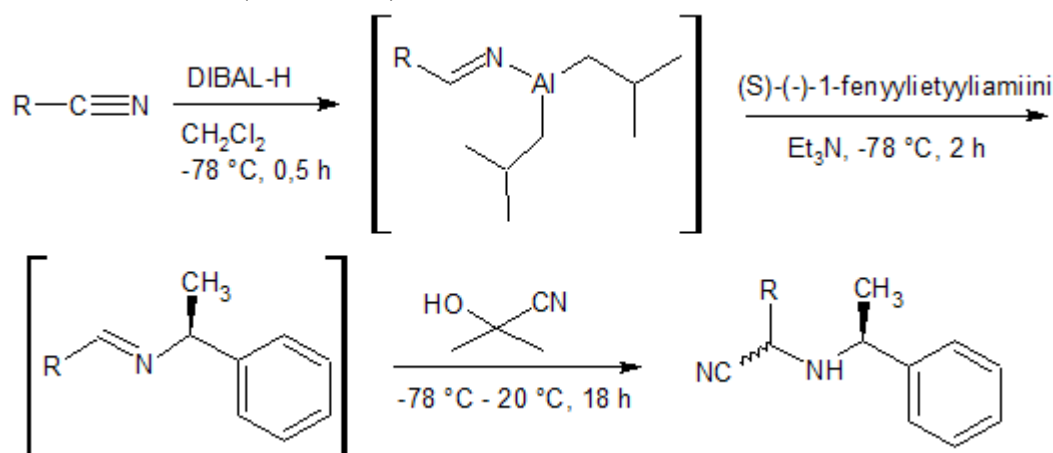


KUVA 111: Aldehydien valmistus nitrileistä pelkistämällä ja alkyloimalla.<sup>96</sup>

Reaktio toimii primaarisilla ja sekundaarisilla alkyylinitriileillä hyvällä saannolla (55 – 85 %) eikä reaktiossa tapahdu sivureaktioita, kuten dialkylaatiota tai N-alkylaatiota. Esimerkiksi heksaaninitriiliin eetteriliuoksessa lisättiin ekvivalentti määrä DIBAL, ja tämän jälkeen LDA ja HMPA. Lopuksi alkyloitiin 1-bromipentaanilla ja hydrolysoitiin rikkihappoliuoksessa, jolloin tuotteeksi saatiin 85 % 2-*n*-butyyliheptanaalia.<sup>96</sup>

### 13.13 $\alpha$ -Aminonitriilien valmistus nitriileistä di-isobutyrylalumiinihydridipelkistykseen kautta

Sipos ja Jablonkai<sup>97</sup> valmistivat nitriileistä  $\alpha$ -aminonitriilejä alaani-Strecker-reaktiossa. Nitriilistä muodostuu reaktiossa ylimäärän DIBAL-H kanssa dikloorimetaanissa aldimiinalaani, josta valmistettiin imiini reaktiossa amiinin kanssa. Lopuksi trietyyliamiinikatalysoidussa syanaatioissa asetonisyanohydriinillä saatiin  $\alpha$ -aminonitriilituote (KUVA 112).



KUVA 112:  $\alpha$ -aminonitriilien valmistus nitriileistä alaani-Strecker-reaktiossa.<sup>97</sup>

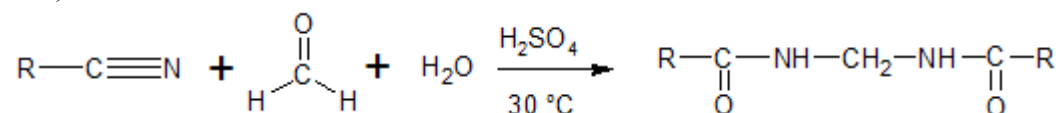
Reaktio toimi hyvällä saannolla (67 - 92 %) eri alkyylinitriileillä, myös erittäin pitkäketjuisella  $CH_3(CH_2)_{16}CN$  tai steerisesti estyneellä trimetyyliasetonitriilillä. Reaktiossa käytettiin amiinina vain kiraalista (S)-(-)-1-fenyylietyyliamiinia.

## 14 Muut reaktiot

Kirjallisuudesta löytyi myös muita reaktioita, jotka eivät sopineet muiden otsikoiden alle. Näistä reaktioista ei myöskään löytynyt paljoa eri sovelluksia, joten ne eivät ehkä ole yhtä merkittäviä. Useimmat nitriliin reaktiot karbonyyliyhdisteiden kanssa on suoritettu voimakkailla emäksillä, ja reaktio tapahtuu nitriliin  $\alpha$ -hiilessä, mutta reaktio formaldehydin kanssa oli happokatalysoitu, ja reaktio on nitriliin typen additio karbokationiin.<sup>98</sup> Reaktiosta ei löytynyt muita vastaavia sovelluksia luultavasti, koska muut aldehydit eivät reagoineet artikkelin perusteella yhtä hyvin. Sykloheksanonin ja nitriliin kondensaatioreaktio<sup>99</sup> eroaa myös muista tutkielman kondensaatioreaktioista karbonyyliyhdisteiden kanssa, eikä muita vastaavia reaktioita juurikaan löytynyt. Hydroksyyliamiinin reaktio nitriliin kanssa on additio syanoryhmän hiileen.<sup>100-102</sup> Tutkielmassa on muitakin vastaavalla mekanismilla toimivia reaktioita, mutta amidoksiimituote ei sopinut muiden otsikoiden alle. Hydroksyyliamiinin reaktiota nitriliin kanssa on myös kirjallisuudessa sovellettu esimerkiksi amidoksiimiselluloosan valmistukseen syanoetyyliselluloosasta.<sup>1</sup> Desyanaatiosta<sup>103</sup> löytyi kirjallisuudesta joitain muitakin viitteitä, mutta monet niistä eivät soveltuneet primaarisille alkyylinitriileille, tai niissä oli käytetty monimutkaisia organometallikatalyyttejä.

### 14.1 Nitriliin ja formaldehydin reaktio

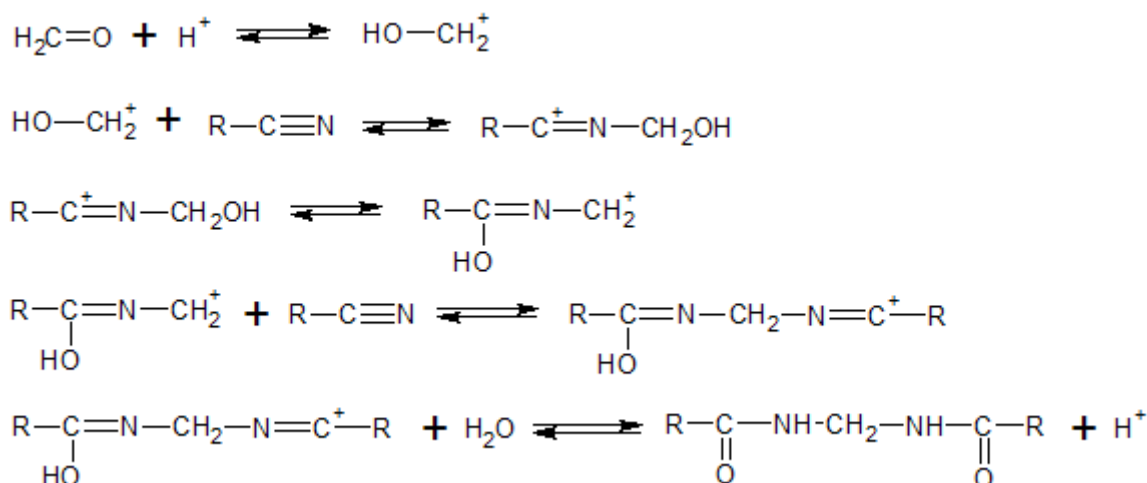
Nitriliin reaktiossa aldehydien kanssa väkevässä rikkihapossa saadaan bisamideja (KUVA 113).<sup>98</sup>



KUVA 113: Nitriliin ja formaldehydin reaktio väkevän rikkihapon kanssa.<sup>98</sup>

Reaktio on tehokas erityisesti formaldehydin kanssa, jolloin tuotteeksi saadaan jopa 90 % saannolla metyleeni-bis-amideja. Saanto oli parhaimmillaan bentsonitriliillä ja formaldehydillä 90 %. Saanto oli lähes yhtä hyvä akrylonitriliillä, mutta butyronitrili reagoi selvästi huonommin (40 % saanto). Muut aldehydit eivät reagoi yhtä tehokkaasti. Esimerkiksi butyronitriliä ja butyraldehydistä saatiin vain 19 % saannolla butylideeni-bis-butyyriamidia. Reaktiomekanismia kuvaa tasapainoreaktioiden sarja (KUVA 114).



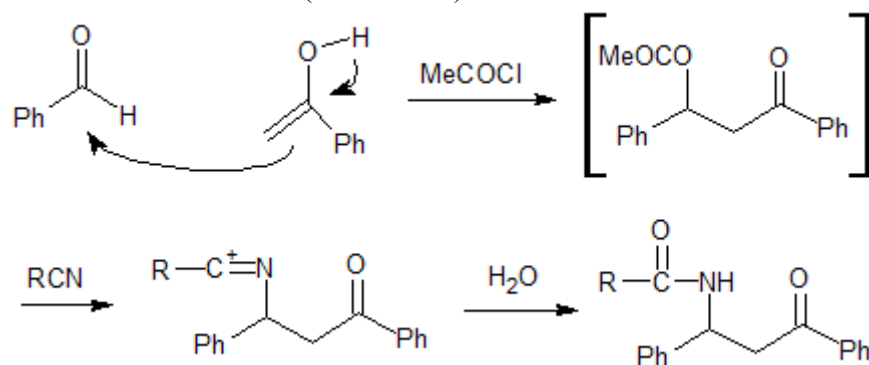


KUVA 114: Nitriilien ja formaldehydin välisen reaktion mekanismi.<sup>98</sup>

## 14.2 Aldehydin ja enolisoituvan ketonin tai $\beta$ -ketoesterin reaktio

### alkyylnitriilin ja asetyylikloridin kanssa

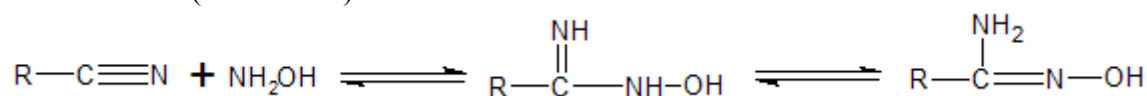
Pandey *et al.*<sup>104</sup> valmistivat  $\beta$ -asetamidoketoestereitä tai  $\beta$ -asetamidoketoneja aromaattisista aldehydeistä  $\beta$ -ketoesterien tai aryylialkyyliketonien kanssa. Sekoittamalla aldehydiä,  $\beta$ -ketoesteriä ja asetyylikloridia asetonitriilissä saatiin tuotteeksi  $\beta$ -asetamidoketoestereitä. Vastaavasti aldehydistä, asetofenonista, asetyylikloridista ja alkyylnitriileistä saatiin tuotteeksi  $\beta$ -asetamidoketoneja. Reaktiossa käytetyt aldehydit olivat pääasiassa aromaattisia. Asetonitriili toimi reaktiossa myös liuottimena. Reaktiossa käytettiin myös muita alkyylnitriileitä, kuten propionitriiliä tai butyronitriiliä. Lewis-hapon, kuten  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ :n, lisäys paransi saantoa huomattavasti. Reaktiossa ketonin enolimuoto hyökkää aldehydin hiileen muodostaen  $\beta$ -asetoksiketonin, joka reagoi nitriilin tyypin kanssa muodostaen karbokationin, joka reagoi veden kanssa muodostaen amidin, kuten Ritter-reaktiossa (KUVA 115).



KUVA 115: Aldehydin ja enolisoituvan ketonin tai  $\beta$ -ketoesterin reaktio asetyylikloridin ja alkyylnitriilin kanssa.<sup>104</sup>

### 14.3 Nitriilien ja hydroksyyliamiinin reaktio

Nitriilien emäskatalysoidussa reaktiossa hydroksyyliamiinin kanssa muodostuu amidoksiimia (KUVA 116).<sup>100</sup>



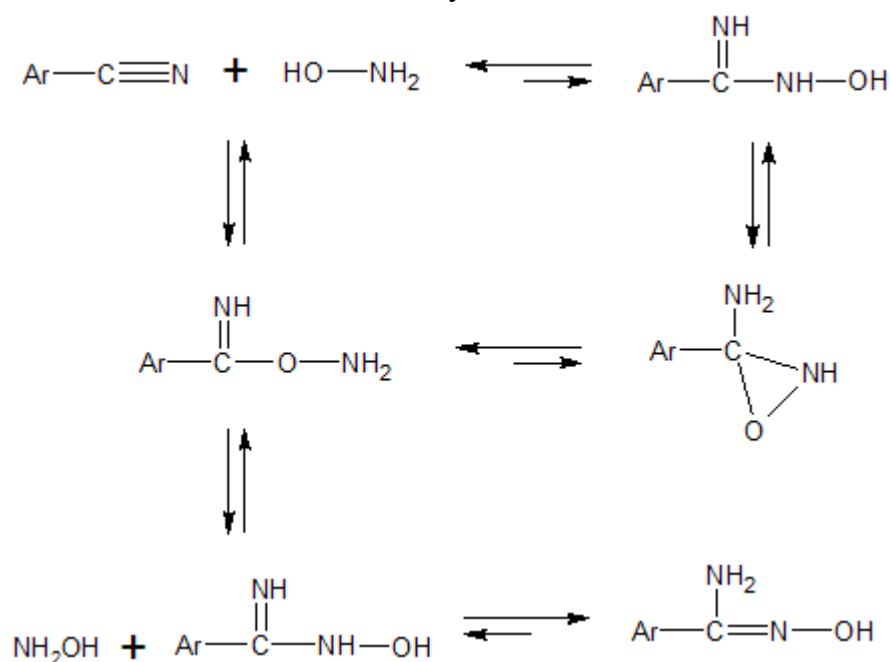
KUVA 116: Nitriilien amidoksimaatio hydroksyyliamiinilla.<sup>100</sup>

Soloway ja Lipschitz<sup>100</sup> käyttivät amidoksimaatioreaktiota kolorimetrisessä nitriilitestissä, jossa amidoksiimituote muodostaa  $\text{Fe}^{3+}$ -ionien kanssa värillisen kompleksin.

Dolbier Jr. *et al.*<sup>101</sup> valmistivat aseto- tai butyronitriilistä amidoksiimia käyttämällä ekvivalenttia määrää hydroksyyliamiinihydrokloridia, joka vapautettiin suolastaan ekvivalentilla määrällä NaOH:a. Liuosta etanoli-vesi-seoksessa refluksoitettiin 24 h, jolloin tuotteeksi saatiin 79 tai 64 % saannolla amidoksiimia.

Srivastava *et al.*<sup>102</sup> tutkivat aryylnitriilien ja hydroksyyliamiinin reaktiota.

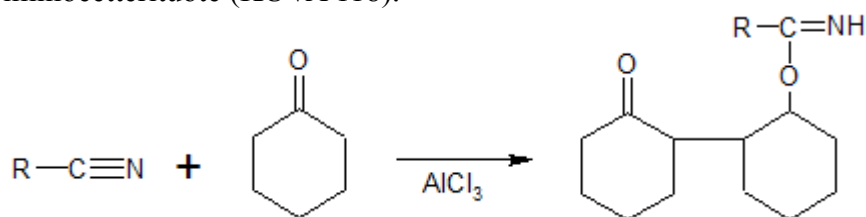
Hydroksyyliamiinin happi- tai typpi-atomi voivat hyökätä nitriiliin hiileen. Todennäköisesti happi hyökkää mieluummin, jolloin muodostuneesta intermediatista voi syntyä amidoksiimia tai epästabiilia oksatsiridiinia (KUVA 117). Ainakin aryylnitriileillä on mahdollista saada sivutuotteena myös amidia.



KUVA 117: Aryylnitriilien amidoksimaation reaktiomekanismi.<sup>102</sup>

## 14.4 Nitriilien ja sykloheksanonin reaktio

Sykloheksanonin aldolituote voi reagoida nitriilien kanssa, jolloin saadaan iminoeetterituote (KUVA 118).<sup>99</sup>

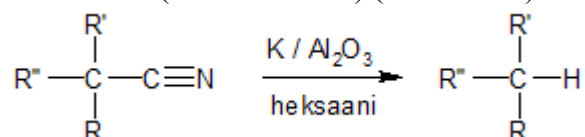


KUVA 118: Nitriilien ja sykloheksanonin kondensaatioreaktio.<sup>99</sup>

Bruson *et al.*<sup>99</sup> valmistivat tuotetta sykloheksanonista ja nitriileistä alumiinikloridin läsnäollessa käyttäen liuottimena hiilidisulfidia tai etyleenidikloridia. Nitriilinä käytettiin asetonitriiliä, propionitriiliä tai bentsonitriiliä. Reaktiotuotteet koostuivat kahdesta moolista sykloheksanonia ja yhdestä moolista nitriiliä. Tämän perusteella reaktio on sykloheksanonin aldolireaktiossa syntyneen hydroksyyli ryhmän additio nitriilin syanoryhmään.

## 14.5 Alkyylinitriilien pelkistävä desyanaatio kaliumilla

Alkyylinitriilien syanoryhmä voidaan katkaista desyanaatioreaktiossa kaliumilla aluminassa (alumiinioksidi) (KUVA 119).<sup>103</sup>



KUVA 119: Alkyylinitriilien desyanaatio kaliumilla aluminassa ( $Al_2O_3$ ).<sup>103</sup>

Desyanaatio voidaan suorittaa myös ilman aluminaa, mutta sen kanssa kaliumin reagoivaa pinta-alaa saadaan kasvatettua ja reagoimaton osa on helpompi hävittää reaktion jälkeen. Reagenssi valmistettiin sulattamalla kaliumia aluminaan  $150\text{ }^\circ\text{C}$  heksaanissa. Lisäämällä seokseen alkyylinitriilin saatiin lyhyessä ajassakin (5 – 60 min) desyanoituja tuotteita hyvällä saannolla (70 – 91 %). Sekundaariset ja tertiääriset nitriilit reagoivat primaarisia nopeammin. Lisäksi primaariset nitriilit saattavat reagoida sivureaktiossa  $\alpha$ -hiilen kohdalta. Artikkelin perusteella reaktio toimii yleisesti eri alkyylinitriileillä.<sup>103</sup>

## 15. Yhteenveto

Alkyylinitriileistä voidaan valmistaa monia eri tuotteita eri menetelmin. Reaktioissa nitriilin tyyppi voi toimia nukleofiilinä. Hyvä esimerkki typen reaktiivisuudesta on Ritter-reaktio, jossa nukleofiilinen tyyppi reagoi karbokationin kanssa. Nitriilien N-alkylaatioreaktioista löytyi useita viitteitä, joissa nitriileistä valmistetaan N-substituoituja amideja. Reaktio toimii parhaiten bentsyyilisillä tai tertiäärisillä reagensseilla, mutta myös primaarisilla ja sekundaarilla alkoholeilla on saatu hyviä saantoja käyttämällä trifluorimetaanisulfonianhydridiä. Monissa reaktioissa syanoryhmän hiili toimii elektrofiilinä, johon nukleofiili voi hyökätä. Nitriilit reagoivat esimerkiksi Grignardin reagenssien kanssa. Usein ennen reaktioita syanoryhmän tyypeen koordinoituu esim. Lewis-happo tai se protonoidaan vahvalla hapolla, jotta hiilestä tulee elektrofiilisempi. Nitriiliryhmästä tulee elektrofiilisempi myös, jos sen vieressä on elektroneja puoleensa vetäviä substituenttiryhmiä. Nitriilien  $\alpha$ -protoni voidaan deprotonoida voimakkailla emäksillä, jolloin muodostunut nitriilianioni toimii reaktioissa nukleofiilina. Näin nitriileihin on saatu liitettyä mm. alkyyli-, aryyli-, heteroaryyli-, olefiini- tai esteriryhmiä. Nitriilianionit reagoivat myös karbonyyliyhdisteiden kanssa kondensaatioreaktiossa. Kondensaatioreaktiot toimivat yleensä hyvin, ja reaktioita on parannettu mm. lisäämällä klooritrimetyylisilaania tai käyttämällä Ce(III)-katalyyttiä.

Kirjallisuudesta löytyi useita menetelmiä valmistaa substituomattomia tai substituoituja amidiineja. Useimmat menetelmät eivät tosin ole tehokkaita alkyylinitriileille, mutta esim. Garigipatin menetelmällä on saavutettu hyviä saantoja myös steerisesti estyneistä alkyylinitriileistä. Nitriilit voidaan pelkistää aldehydeiksi tai amiineiksi eri menetelmin. Pelkistys amiiniksi toimii mm. litiumalumiinihydridillä, ja pelkistys aldehydiksi toimii parhaiten di-isobutyylialumiinihydridillä, mutta myös miedommilla reagensseilla on onnistuttu hyvin. Hydrolyysissä tai hydraatiossa nitriileistä muodostuu amideja tai karboksyylihappeja. Kirjallisuudessa on käytetty useita eri menetelmiä valmistaa selektiivisesti amideja niin, että tuote ei hydrolysoitu karboksyylihapoksi. Hydrolyysissä on käytetty vahvojen happojen tai emästen lisäksi myös mietoja reagensseja, joilla reaktio toimii myös erittäin hyvin, esim. N,N-dietyylihydroksyyliamiinia tai klooritrimetyylisilaania. Nitriileistä on myös valmistettu mm. tioamideja, ketoneja ja estereitä. Esterien valmistus käyttämällä TMSCl:a vaikuttaa käytännöllisimmältä ja tehokkaimmalta menetelmältä, joka soveltuu hyvin eri lähtöaineille.

Osassa artikkeleista reaktio on tehty alkyylinitriileistä vain muutamalle yksinkertaiselle, esim. pelkästään asetonitriilille, joten näiden reaktioiden soveltuvuutta yleisesti alkyylinitriileille on vaikea arvioida. Monet reaktiot on kuitenkin tehty monelle erilaiselle nitriilille, myös steeristesti estyneille tai erittäin pitkäketjuisille alkyylinitriileille. Kirjallisuudesta löytyy myös paljon organometalliyhdisteillä katalysoituja reaktiota nitriileille, mutta tässä tutkielmassa niitä ei käsitelty tarkemmin.

Tutkielman kokeellisessa osassa valmistettiin syanoetyyliselluloosaa Zhou *et al.*<sup>105</sup> ohjeen mukaan. Tutkielman reaktioita voitaisiin mahdollisesti soveltaa syanoetyyliselluloosalle. Useat reaktioista eivät luultavasti sovellu syanoetyyliselluloosalle, koska niissä käytetään väkevää happoa, joka voi hajottaa selluloosan sidoksia. Myöskään reaktioissa käytetyt liuottimet eivät välttämättä liuota syanoetyyliselluloosaa. Toisaalta reaktiot voisivat toimia jotenkuten heterogeenisessä systeemissäkin. Osa reaktioista on onnistunut suurella saannolla myös steerisesti estyneillä alkyylinitriileillä, joten ne voisivat toimia myös syanoetyyliselluloosalla. Osassa vedessä tehdyissä reaktioissa nitriili ei ollut täysin vesiliukoinen, mutta reaktiot onnistuivat silti hyvin. Voi olla, että vaikka syanoetyyliselluloosa ei liukenesi kokonaan veteen, reaktio onnistuisi silti. Syanoetyyliselluloosasta on myös mahdollista valmistaa vesiliukoista säätämällä substituutioaste sopivaksi (pieneksi),<sup>105</sup> jolloin vedessä tehdyt reaktiot soveltuisivat paremmin.

## Viitteet

1. Saliba, R., Gauthier, H., Gauthier, R. ja Petit-Ramel, M., *J. Appl. Polym. Sci.* **75** (2000) 1624-1631
2. Howells, H.P. ja Little, J.G., *J. Am. Chem. Soc.* **54** (1932) 2451-2453
3. Sato, Y., Yato, M., Ohwada, T., Saito, S. ja Shudo, K., *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 3037-3043
4. Taber, D.F. ja Cai, L., *J. Org. Chem.* **70** (2005) 4887-4888
5. Barnhardt, R.G. ja McEwen, W.E., *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 7009-7014
6. Hamana, H. ja Sugasawa, T., *Chem. Lett.* **7** (1985) 921-924
7. Katritzky, A.R., Abdel-Fattah, A.A.A. ja Wang, M., *J. Org. Chem.* **68** (2003) 4932-4934
8. Zhou, C. ja Larock, R.C., *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 2302-2303
9. Parris, C.L. ja Christenson, R.M., *J. Org. Chem.* **25** (1960) 331-334
10. Anxionnat, B., Guérinot, A., Reymond, S. ja Cossy, J., *Tetrahedron Lett.* **50** (2009) 3470-3473
11. Plaut, H. ja Ritter, J.J., *J. Am. Chem. Soc.* **73** (1951) 4076-4077
12. Crouch, R.D., *J. Chem. Educ.* **71** (1994) A200
13. Ritter, J.J. ja Minieri, P.P., *J. Am. Chem. Soc.* **70** (1948) 4045-4048
14. Lusskin, R.M. ja Ritter, J.J., *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 5577-5578
15. Baum, J.C., Milne, J.E., Murry, J.A. ja Thiel, O.R., *J. Org. Chem.* **74** (2009) 2207-2209
16. Lebedev, M.Y. ja Erman, M.B., *Tetrahedron Letters* **43** (2002) 1397-1399
17. Firouzabadi, H., Iranpoor, N. ja Khoshnood, A., *Catal. Commun.* **9** (2008) 529-531
18. García Martínez, A., Martínez Alvarez, R., Teso Vilar, E., García Fraile, A., Hanack, M. ja Subramanian, L.R., *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 581-582
19. Habibi, Z., Salehi, P., Zolfigol, M.A. ja Yousefi, M., *Synlett* **5** (2007)
20. Benneville, P.L., Levesque, C.L., Exner, L.J. ja Hertz, E., *J. Org. Chem.* **21** (1956) 1072-1076
21. Allen, C.L., Lapkin, A.A. ja Williams, J.M.J., *Tetrahedron Lett.* **50** (2009) 4262-4264
22. Schaefer, F.C. ja Krapcho, A.P., *J. Org. Chem.* **27** (1962) 1255-1258
23. Shriner, R.L. ja Neumann, F.W., *Chem. Rev.* **35** (1944) 351-425
24. Moss, R., Ma, W., Merrer, D. ja Xue, S., *Tetrahedron Lett.* **48** (1995) 8761-8764

25. Garigipati, R.S., *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1969-1972
26. Rousselet, G., Capdevielle, P. ja Maumy, M., *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 6395-6398
27. Fuks, R., *Tetrahedron* **29** (1973) 2147-2151
28. Schaefer, F.C. ja Peters, G.A., *J. Org. Chem.* **26** (1961) 412-418
29. Huffman, K.R. ja Schaefer, F.C., *J. Org. Chem.* **28** (1963) 1810-1816
30. Cornell, E.F., *J. Am. Chem. Soc.* **50** (1928) 3311-3318
31. Caron, S., Wei, L., Douville, J. ja Ghosh, A., *J. Org. Chem.* **75** (2010) 945-947
32. Borch, R.F., *J. Org. Chem.* **34** (1969) 627-629
33. Sajiki, H., Ikawa, T. ja Hirota, K., *Org. Lett.* **6** (2004) 4977-4980
34. Hauser, C.R. ja Humphlett, W.J., *J. Org. Chem.* **15** (1950) 359-366
35. Pohland, A. ja Sullivan, H.R., *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 5898-5899
36. Weiberth, F.J. ja Hall, S.S., *J. Org. Chem.* **51** (1986) 5338-5341
37. Cason, J., Rinehart, K. ja Thornton, S., *J. Org. Chem.* **18** (1953) 1594-1600
38. Luo, F.T. ja Jeevanandam, A., *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 9455-9456
39. Mills, F.D. ja Brown, R.T., *Synth. Commun.* **20** (1990) 3131-3135
40. Robinson, B., *J. Chem. Soc.* **446** (1963) 2417-2419
41. Srinivasan, R., Rao, K.S., Jayachitra, G. ja Ralte, S.L., *Synth. Commun.* **36** (2006) 2883-2886
42. James, F. ja Bryan, W., *J. Org. Chem.* **23** (1958) 1225-1227
43. Cairns, T.L., Sauer, J.C. ja Wilkinson, W.K., *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 3989-3992
44. Finnegan, W.G., Henry, R.A. ja Lofquist, R., *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 3908-3911
45. Demko, Z.B. ja Sharpless, K.B., *J. Org. Chem.* **66** (2001) 7945-4950
46. Yang, J., Karver, M.R., Li, W., Sahu, S. ja Devaraj, N.K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **51** (2012) 5222-5225
47. Bourbeau, M.P. ja Rider, J.T., *Org. Lett.* **8** (2006) 3679-3680
48. Gandhi, S., Bisai, A., Prasad, B.A.B. ja Singh, V.K., *J. Org. Chem.* **72** (2007) 2133-2142
49. García Martínez, A., Herrera Fernández, A., Martínez Álvarez, R., Molero Vilchez, M.D., Laorden Gutiérrez, M.L. ja Subramanian, L.R., *Tetrahedron* **55** (1999) 4825-4830
50. Watt, D.S., *Tetrahedron Lett.* **15** (1974) 707-710

51. Couvreur, P. ja Bruylants, A., *J. Org. Chem.* **18** (1953) 501-506
52. Stevens, C.L. ja Holland, W., *J. Org. Chem.* **18** (1953) 1112-1116
53. Keller, C.L., Dalessandro, J.D., Hotz, R.P. ja Pinhas, A.R., *J. Org. Chem.* **73** (2008) 3616-3618
54. Pitta, B.R. ja Fleming, F.F., *Org. Lett.* **12** (2010) 2810-2813
55. Rojas, G., Baughman, T.W. ja Wagener, K.B., *Synth. Commun.* **37** (2007) 3923-3931
56. Klapars, A., Waldman, J.H., Campos, K.R., Jensen, M.S., McLaughlin, M., Chung, J.Y.L., Cvetovich, R.J. ja Chen, C., *J. Org. Chem.* **70** (2005) 10186-10189
57. Gaudin, J.M. ja Millet, P., *Chem. Commun.* **5** (2008) 588-590
58. Wallingford, V.H., Jones, D.M. ja Homeyer A.H., *J. Am. Chem. Soc.* **64** (1942) 576-578
59. Albarella, J.P., *J. Org. Chem.* **42** (1977) 2009-2010
60. Levine, R. ja Hauser, C.R., *J. Am. Chem. Soc.* **68** (1946) 760-761
61. Zhou, J.J.P., Zhong, B. ja Silverman, R.B., *J. Org. Chem.* **60** (1995) 2261-2262
62. Xiao, Z. ja Timberlake, J.W., *Tetrahedron* **54** (1998) 4211-4222
63. Granander, J., Eriksson, J. ja Hilmersson, G., *Tetrahedron: Asymmetry* **17** (2006) 2021-2027
64. Kaiser, E.M. ja Hauser, C.R., *J. Org. Chem.* **33** (1968) 3402-3404
65. Hamana, H. ja Sugasawa, T., *Chem. Lett.* **11** (1982) 1401-1404
66. Poisson, T., Gembus, V., Oudeyer, S., Marsais, F. ja Levacher, V., *J. Org. Chem.* **74** (2009) 3516-3519
67. Yoshizawa, K., Toyota, S. ja Toda, F., *Green Chem.* **4** (2002) 68-70
68. Adkins, H. ja Whitman, G.M., *J. Am. Chem. Soc.* **64** (1942) 150-154
69. Reynolds, G.A., Humphlett, W.J., Swamer, F.W. ja Hauser, C.R., *J. Org. Chem.* **16** (1951) 165-172
70. Goswami, S., Maity, A.C. ja Das, N.K., *J. Sulf. Chem.* **28** (2007) 233-237
71. Taylor, E.C. ja Zoltewicz, J.A., *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 2656-2657
72. Gilbert, E.E., Rumanowski, E.J. ja Newallis, P.E., *J. Chem. Eng. Data* **13** (1968) 130-131
73. Tsai, L., Miwa, T. ja Newman, M.S., *J. Am. Chem. Soc.* **79** (1957) 2530-2533
74. Hall, J.H. ja Gisler, M., *J. Org. Chem.* **41** (1976) 3769-3770
75. Ma, X. ja Lu, M., *J. Chem. Res.* **35** (2011) 480-483
76. Basu, M.K. ja Luo, F.T., *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 3005-3006



77. Kopylovich, M.N., Kukushkin, V.Y., Haukka, M., Fraústo da Silva, J.J.R. ja Pombeiro, A.J.L., *Inorg. Chem.* **41** (2002) 4798-4804
78. Merchant, K.J., *Tetrahedron Lett.* **41** (2000) 3747-3749
79. Katritzky, A.R., Pilarski, B. ja Urogdi, L., *Synthesis* **12** (1989) 949-950
80. Kabalka, G.W., Deshpande, S.M., Wadgaonkar, P.P. ja Chatla, N., *Synth. Commun.* **20** (1990) 1445-1451
81. Moorthy, J. ja Singhal, N., *J. Org. Chem.* **70** (2005) 1926-1929
82. Amundsen, L.H. ja Nelson, L.S., *J. Am. Chem. Soc.* **73** (1951) 242-244
83. Soffer, L.M. ja Katz, M., *J. Am. Chem. Soc.* **78** (1956) 1705-1709
84. Haddenham, D., Pasumansky, L., DeSoto, J., Eagon, S. ja Singaram, B., *J. Org. Chem.* **74** (2009) 1964-1970
85. Caddick, S., Haynes, A.K.K., Judd, D.B. ja Williams, M.R.V., *Tetrahedron Lett.* **41** (2000) 3513-3516
86. Prasad, A.S., Kanth, J.V. ja Periasamy, M., *Tetrahedron* **48** (1992) 4623-4628
87. Brown, H.C., Choi, Y.M. ja Narasimhan, S., *J. Org. Chem.* **47** (1982) 3153-3163
88. Schwoegler, E.J. ja Adkins, H., *J. Am. Chem. Soc.* **61** (1939) 3499-3502
89. Stephen, H., *J. Chem. Soc., Trans.* **127** (1925) 1874-1877
90. Lieber, E., *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 2862-2865
91. Brown, H.C. ja Garg, C.P., *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 1085-1089
92. Yoon, N.M. ja Gyoung, Y.S., *J. Org. Chem.* **50** (1985) 2443-2450
93. Cha, J.S., Kwon, O.O., Jeoung, M.K. ja Kim, E.J., *Bull. Korean Chem. Soc.* **15** (1994) 1021-1023
94. Cha, J.S., Oh, S.Y. ja Kim, J.E., *Bull. Korean Chem. Soc.* **8** (1987) 301-304
95. Fry, J.L. ja Ott, R.A., *J. Org. Chem.* **46** (1981) 602-607
96. Goering, H.L. ja Tsang, C.C., *J. Org. Chem.* **46** (1981) 5250-5252
97. Sipos, S. ja Jablonkai, I., *Tetrahedron Lett.* **50** (2009) 1844-1846
98. Magat, E.E., Faris, B.F., Reith, J.E. ja Salisbury, L.F., *J. Am. Chem. Soc.* **73** (1951) 1028-1031
99. Bruson, H.A., Riener, E. ja Riener, T., *J. Am. Chem. Soc.* **70** (1948) 483-484
100. Soloway, S. ja Lipschitz, A., *Anal. Chem.* **24** (1952) 898-900
101. Dolbier Jr., W.R., Burkholder, C.R. ja Médebielle, M., *J. Fluor. Chem.* **95** (1999) 127-130
102. Srivastava, R.J., Pereira, M.C., Faustino, W.W.M., Coutinho, K., dos Anjos, J.V., de Melo, S.J., *Monatsh. Chem.* **140** (2009) 1319-1324

103. Savoia, D., Tagliavini, E., Trombini, C. ja Umani-Ronchi, A., *J. Org. Chem.* **45** (1980) 3227-3229
104. Pandey, G., Singh, R.P., Garg, A. ja Singh, V.K., *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 2137-2140
105. Zhou, J., Li, Q., Song, Y., Zhang, L. ja Lin, X., *Polym. Chem.* **1** (2010) 1662-1668