

**IVANA MIKULANDRA**

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Kemijski odsjek  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Sveučilište u Zagrebu

## **PRIPRAVA I REAKCIJE NITRILA**

### **Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Rosana Ribić

Zagreb, 2016.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:	29. srpnja 2016.
Datum predaje korigirane verzije Završnog rada:	8. rujna 2016.
Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:	16. rujna 2016.

Mentor rada: doc. dr. sc. Rosana Ribić

Potpis:

## Sadržaj

<b>§ Sažetak</b> .....	<b>v</b>
<b>§ 1. Uvod</b> .....	<b>1</b>
<b>§ 2. Priprava nitrila</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1. Nukleofilna adicija cijanida</b> .....	<b>2</b>
2.1.1. Cijanhidrinska reakcija .....	2
2.1.2. Konjugirana adicija cijanida na $\alpha,\beta$ -nezasićene karbonilne spojeve .....	3
<b>2.2. Nukleofilna supstitucija cijanidom</b> .....	<b>4</b>
2.2.1. Halogenalkani .....	5
2.2.2. Sandmeyerova reakcija .....	6
<b>2.3. Eliminacija</b> .....	<b>7</b>
2.3.1. Dehidracija amida i oksima .....	7
<b>2.4. Priprava nitrila iz zasićenih i nezasićenih ugljikovodika</b> .....	<b>11</b>
2.4.1. Oksidacija alkana i alkena .....	11
2.4.2. Adicija HCN na nezasićene ugljikovodike .....	11
<b>§ 3. Reaktivnost nitrila</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1. Hidroliza nitrila</b> .....	<b>13</b>
3.1.1. Bazom katalizirana hidroliza nitrila .....	13
3.1.2. Kiselinom katalizirana hidroliza nitrila .....	14
<b>3.2. Grignardova reakcija</b> .....	<b>15</b>
3.2.1. Priprava Grignardovog reagensa .....	15
3.2.2. Dobivanje ketona .....	16
<b>3.3. Redukcija nitrila</b> .....	<b>18</b>
3.3.1. Katalitičko hidrogeniranje .....	18
3.3.2. Kompleksni metalni hidridi .....	19
<b>3.4. Alkiliranje i aciliranje nitrila</b> .....	<b>20</b>
<b>§ 4. Primjena nitrila</b> .....	<b>25</b>
<b>4.1. Prirodni spojevi</b> .....	<b>25</b>
<b>4.2. Sintetski nitrili</b> .....	<b>26</b>
4.2.1. Farmaceutski spojevi .....	26
4.2.2. Industrijski spojevi .....	27
<b>§ 5. Literaturna vrela</b> .....	<b>28</b>



## § Sažetak

Nitrili su organski spojevi, široko rasprostranjeni u prirodi, sintetskim materijalima te lijekovima. Nitrili se mogu sintetizirati u laboratoriju te izolirati iz prirodnih materijala.

U uvodu su navedena pravila imenovanja nitrila te osnovna fizikalna i kemijska svojstva. Nakon uvoda, u poglavlju „*Priprava nitrila*“ opisane su neke laboratorijske i industrijske metode za sintezu odgovarajućih nitrila. Obrađene su sljedeće metode: cijanhidrinska reakcija, adicija cijano skupine na  $\alpha,\beta$ -nezasićene karbonilne spojeve, nukleofilna supstitucija halogenalkana cijanidom, Sandmeyerova reakcija, dehidratiranje amida i oksima, priprava nitrila iz zasićenih i nezasićenih ugljikovodika.

Sljedeće poglavlje se odnosi na reaktivnost nitrila, obrađeni su mehanizmi reakcije hidrolize katalizirane kiselinom i bazom, redukcija nitrila katalitičkim hidrogeniranjem i kompleksnim metalnim hidridima, Grignardova reakcija te alkiliranje i aciliranje nitrila.

U zadnjem poglavlju je opisana primjena nitrila u farmaciji i proizvodnji industrijski važnih materijala, te njihova zastupljenost u prirodnim spojevima.

## § 1. Uvod

Nitrili su organski spojevi koji sadrže CN funkcionalnu skupinu, bezbojne tekućine ili kristali osebujnog mirisa.

Osnovi imena dodaje se sufiks *-onitril*, u numeriranje se uključuje i nitrilni ugljik. Ukoliko spoj ima više funkcionalnih skupina, glavna funkcionalna skupina, o kojoj ovisi odabir osnove imena te numeriranje, se određuje prema prioritonom redosljedu funkcionalnih skupina u IUPAC-ovoj nomenklaturi. Nitrili su dvanaesti po redu razredni spojevi prema redosljedu opadajućeg prioriteta pri imenovanju. U tom slučaju, nitrilna se skupina u prefiksu označava kao *cijano*.<sup>1</sup>

Nitrilna skupina je polarizirana zbog veće elektronegativnosti dušika. Neravnomjerna raspodjela elektronske gustoće uzrokuje permanentan električni dipol usmjeren od C prema N. Mogu ostvarivati dipol-dipol interakcije međusobno ili s drugim molekulama te sudjeluju u vodikovim vezama kao akceptori. Zbog navedenih interakcija temperature vrelišta spojeva su veće od očekivanih s obzirom na njihovu veličinu. U tekućem cijanovodiku jake vodikove veze utječu na stvaranje polimernog lanca  $(\text{HCN})_n$ . Većinom su netopljivi u vodi, ovisno o duljini ugljikovodičnog lanca, a topljivi su u alkoholima i eterima.

U nitrilnoj skupini atomi dušika i ugljika su *sp* hibridizirani, skupina posjeduje linearnu strukturu, duljina C-N veze iznosi 1,16 Å.<sup>3</sup> Trostruka veza se može opisati preklapanjem *sp*-orbitala ugljika i dušika pri čemu nastaje  $\sigma$ -veza, te preklapanjem dviju *p*-orbitala sa svakog atoma pri čemu nastaju dvije  $\pi$ -veze. Slobodan elektronski par na atomu dušika je smješten u *sp*-orbitali i time teže dostupan, *sp*-orbitale imaju 50 % s karaktera, elektroni su bliže jezgri i time više stabilizirani. Zbog navedenih razloga nitrili su slabo bazični i nisu dobri nukleofili, kao takvi reagirat će samo s dobrim elektrofilima.<sup>2,3</sup>

Nitrili su široko primjenjeni u laboratorijskoj sintezi i industrijskoj proizvodnji. Većinom se koriste se za pripravu amida, amina i karboksilnih kiselina te se koriste pri sintezi boja, herbicida, medicinskih rukavica i lijekova.<sup>4</sup>

## § 2. Priprava nitrila

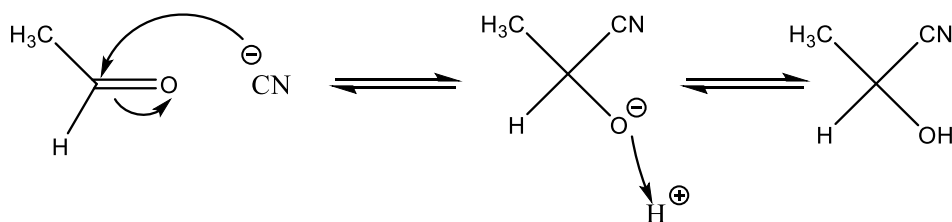
### 2.1. Nukleofilna adicija cijanida

Reakcije adicije nastupaju kod nezasićenih spojeva. Cijanidni ion je negativno nabijeni nukleofil linearne strukture koji posjeduje po jedan nesporeni ionski par na dušiku i ugljiku. Tijekom nukleofilnog napada na elektrofil dolazi do elektrostatskog privlačenja i preklapanja HOMO, najviše popunjene molekulske orbitale nukleofila, s LUMO, najnižom nepopunjenom molekulskom orbitalom elektrofila. U ovom slučaju HOMO je  $sp$ -orbitala ugljika pošto je više energije od stabilnije  $sp$ -orbitale elektronegativnijeg dušika.<sup>2</sup>

#### 2.1.1. Cijanhidrinska reakcija

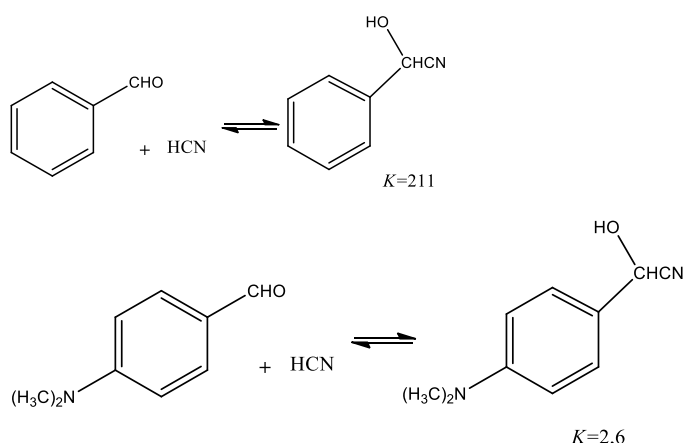
Cijanhidrinska reakcija je adicija cijanida na aldehide i ketone pri čemu nastaju 2-hidroksinitrili, poznatiji kao cijanhidrini. U laboratoriju izvor HCN je obično vodena otopina natrijeva ili kalijeva cijanida u kiselom puferu, dok se u industriji kao reagens koristi otrovan spoj cijanovodik. Cijanhidrinska reakcija je korisna u sintezi jer u njoj nastaje nova veza ugljik-ugljik te nastali 2-hidroksinitrili su korisni za daljnje reakcije zbog posjedovanja hidroksilne i nitrilne funkcionalne skupine.

Veza C=O je polarizirana zbog razlike koeficijenata elektronegativnosti ugljika i kisika, parcijalan pozitivan naboj je na dušiku a negativan na kisiku. Nukleofil,  $\text{CN}^-$  napada elektrofilni C atom karbonilne skupine, nastaje alkoxid koji kao jaka baza otcjepljuje proton otapala ili proton slabe kiseline HCN pri čemu nastaje novi  $\text{CN}^-$  ion. Mehanizam cijanhidrinske reakcije sastoji se od 2 koraka kao što je prikazano na shemi 1., brzina reakcije ovisi o prvom koraku, tj. proporcionalna je koncentracijama karbonilnog spoja i cijanida.<sup>1</sup>



Schema 1. Mehanizam priprave 2-hidroksipropanonitrila cijanhidrinskom reakcijom

Cijanhidrinska reakcija je reverzibilna te će konstanta ravnoteže ovisiti o vrsti karbonilnog spoja i o elektronskim faktorima. Ravnoteža će biti više pomaknuta prema produktima ukoliko je aldehid reaktant zbog elektronskih i steričkih utjecaja. Elektronski utjecaj na reaktivnost aldehida i ketona imaju elektron donirajuće skupine vezane na karbonilni ugljik. Zbog prisutnosti samo jedne elektron donirajuće skupine vezane na ugljik navedene funkcionalne skupine, aldehid će biti elektrofilniji. Sterički utjecaj na manju reaktivnost karbonilnog ugljikovog atoma ketona imaju dvije alkilne ili arilne skupine, dok je aldehid vezan samo s jednom. Prilikom promjene konfiguracije na C atomu iz trigonalne u tetraedarsku doći će do veće gužve između skupina i nukleofilna adicija će biti manje favorizirana. Na konstantu ravnoteže utjecat će i prisutnost elektron donirajućih skupina (shema 2.), primjerice *p*-*N,N*-dimetilbenzaldehyd je bolje rezonancijski stabiliziran od benzaldehida pa će i konstanta ravnoteže biti manja.<sup>2,1</sup>



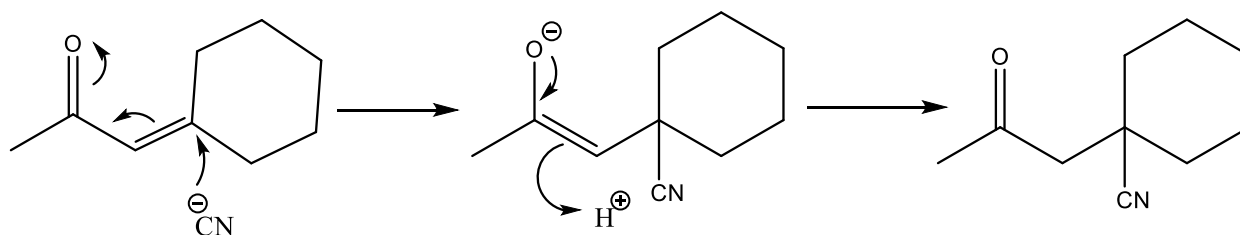
Shema 2. Primjeri cijanhidrinskih reakcija i odgovarajućih konstanti ravnoteže

Moguća je i adicija  $\text{CN}^-$  na  $\text{C}=\text{N}$  vezu koja je također polarizirana, nastaju  $\alpha$ -aminonitrili.<sup>3</sup>

### 2.1.2. Konjugirana adicija cijanida na $\alpha,\beta$ -nezasićene karbonilne spojeve

Dvostruka veza između atoma ugljika konjugirana s karbonilnom skupinom je elektrofilna. Polarizacija konjugirane  $\text{C}=\text{C}$  veze je dokazana spektroskopskim metodama, uspoređujući intenzitet IR vrpce istezanja  $\text{C}=\text{C}$  veze alkena i  $\alpha,\beta$ -nezasićenih karbonilnih spojeva.<sup>3</sup>





Shema 3. Mehanizam konjugirane adicije na  $\alpha,\beta$ -nezasićeni keton

Mehanizam se sastoji od dva koraka, adicije i protoniranja. Ireverzibilna reakcija je drugog reda, brzina reakcije ovisi o prvom koraku.

Kompetitivna reakcija navedenoj reakciji jest cijanhidrijska. Put nukleofilnog napada ovisi o reakcijskim uvjetima i vrsti  $\alpha,\beta$ -nezasićenog karbonilnog spoja. Pri nižim temperaturama reakcijom enona i cijanida nastaje cijanhidrin, dok pri višim temperaturama dolazi do konjugirane adicije. Naime, cijanohidrin je kinetički produkt, nastaje brže, dok je produkt konjugirane adicije termodinamički stabilniji. Zbog reverzibilnosti cijanhidrijske reakcije pri sobnoj temperaturi nastajat će mala količina produkta konjugirane adicije, ali jako sporo. Zagrijavanjem reakcijske smjese pri višoj temperaturi sav će cijanohidrin biti preveden u termodinamički stabilniji produkt. Adicija na ugljik karbonilne skupine će biti brža zbog toga što je taj ugljik elektropozitivniji i jače će privlačiti nukleofil, energija aktivacije će biti manja. Produkt konjugirane adicije je termodinamički stabilniji zbog toga što je  $\pi$ -veza karbonilne skupine jača od  $\pi$ -veze između dva atoma ugljika. Koja će reakcija nastupiti ovisi i o reaktivnosti  $\alpha,\beta$ -nezasićenog karbonilnog spoja, što je on reaktivniji to je cijanhidrijska reakcija više favorizirana. <sup>2</sup>

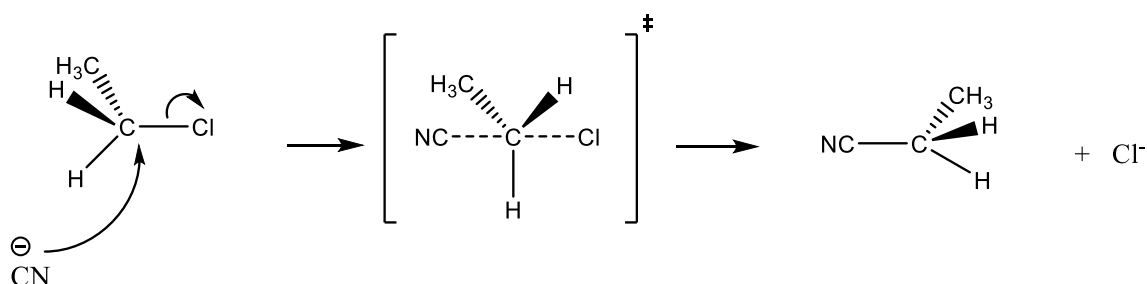
## 2.2. Nukleofilna supstitucija cijanidom

Nukleofilna supstitucija cijano skupinom je jedna od metoda stvaranja nove C-C veze. Priprava nitrila ovom vrstom reakcije može se vršiti sa svim spojevima koji posjeduju dobru izlaznu skupinu ili sa spojevima čije se loše izlazne skupine pretvaraju u dobre reakcijom protoniranja. Reakcije imaju  $S_N2$  mehanizam, nastajanje nove i kidanje postojeće veze odvija se u jednom stupnju. Nukleofil, cijanidni ion istiskuje izlaznu skupinu, a supstitucija se najuspješnije odvija na primarnim supstratima zbog najmanjih steričkih smetnji u pentakoordiniranom prijelaznom stanju. U prijelaznom stanju dolazi do raspršenja naboja pa brzini reakcije pogoduju manje polarna otapala. Najčešće se koriste dimetil-sulfoksid (DMSO)

i *N,N*-dimetilformamid (DMF), polarna aprotionska otapala koja su pogodna za otapanje organskih spojeva i cijanidnih soli, nukleofili u tim otapalima su slabije solvatirani i slobodniji za reakciju. Uobičajena kompetitivna reakcija nukleofilnih supstytucija koje se odvijaju  $S_N2$  mehanizmom je eliminacija, nukleofil može djelovati kao baza i odcijepiti proton s ugljikova atoma u  $\beta$ -položaju s obzirom na izlaznu skupinu, povišenje temperature utječe na porast udjela eliminacijske reakcije. Reaktivnost cijanidnog aniona kao nukleofila se može usporediti s jodidom koji je dosta dobar zbog svoje polarizabilnosti i time je prikladniji za stvaranje veze s ugljikom.<sup>2,1</sup>

### 2.2.1. Halogenalkani

Jedna od poznatijih metoda priprave nitrila koristi organske halogene spojeve i cijanidne soli. Dobre izlazne skupine su konjugirane baze jakih kiselina što čini halogenalkane pogodnim spojevima za ovu vrstu reakcije, u skladu s tim njihova reaktivnost se povećava od klora prema jodu.



Shema 4.  $S_N2$ -mehanizam nukleofilne supstytucije cijano skupine na primjeru sinteze etanonitrila

U reakciji koja se odvija  $S_N2$  mehanizmom dolazi do inverzije konfiguracije molekule. Nukleofil prilazi sa suprotne strane izlaznoj skupini kako bi se smanjila međusobna nepovoljna djelovanja.<sup>1</sup>

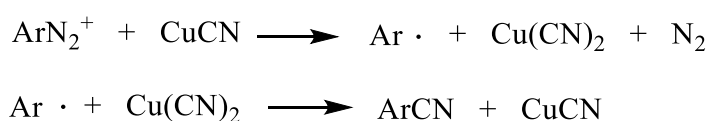
Često se pri sintezi nitrila stvara i mala količina izonitrila. Koristeći cijanidne soli alkalnih metala stvara se zanemariva količina izonitrila, dok korištenjem cijanidnih soli teških metala nastaje povećana količina izonitrila. Povećanjem temperature reakcijske smjese dolazi do izomerizacije izonitrila u nitrile. Tendencija cijanidnih soli teških metala za stvaranje izonitrila

se može objasniti sposobnošću iona teških metala da utječu na provođenje  $S_N1$  mehanizma,  $CN^-$  ion će tada napasti supstrat preko dušikova atoma. Primarni halogenalkani su najbolji supstrati za sintezu nitrila, korištenjem sekundarnih i tercijarnih halogenalkana može doći do nepoželjne reakcije, dehidrohalogenacije, uzrokovane bazičnim solima, alkalijским cijanidima.

Osim spomenutih DMSO i DMF, kao otapala se često koriste etanol i metanol, samo što će reakcija s tim polarnijim otapalima biti sporija.<sup>3</sup>

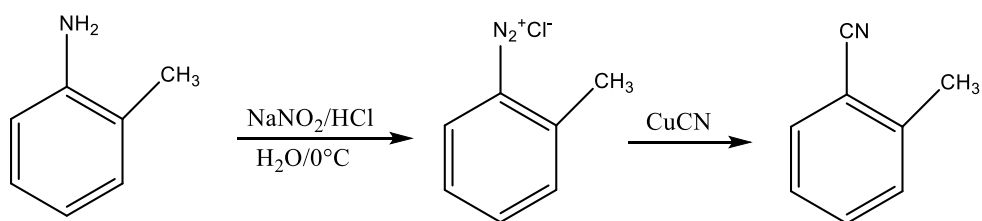
### 2.2.2. Sandmeyerova reakcija

Sandmeyerova reakcija je učestala metoda pripreve aromatskih nitrila u laboratoriju. Kao supstrati koriste se diazonijeve soli i katalizator bakar(I) cijanid. Reakcija se odvija mehanizmom slobodnih radikala (shema 5.). Homolitičkim cijepanjem veze aril-dušik nastaje aril-radikal i bakarov(II) cijanid. Nastali radikal cijepa vezu u soli bakra, nastaje nitril i regenerira se  $CuCN$ .<sup>3</sup>



Shema 5. Sandmeyerova reakcija

Supstitucija diazonijeve soli je regiospecifična, supstituent se povezuje samo s onim ugljikom na koji je prethodno bila vezana amino skupina.<sup>1</sup>



Shema 6. Priprava *o*-metilbenzonitrila Sandmeyerovom reakcijom

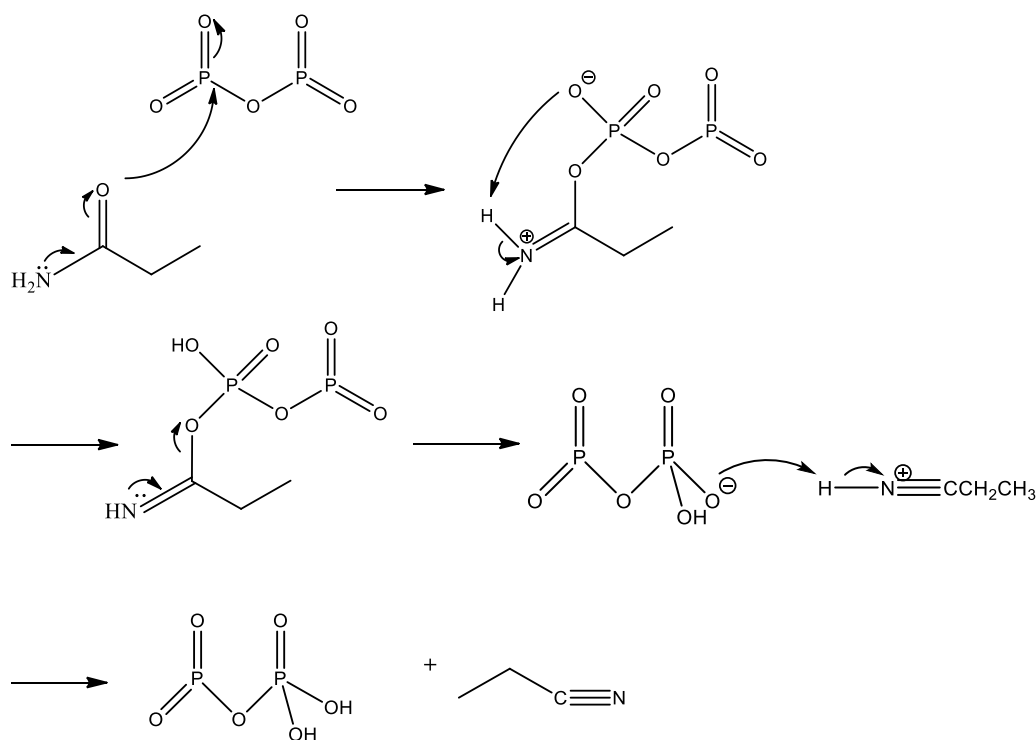
## 2.3. Eliminacija

Eliminacijskim reakcijama se oksimi i amidi mogu prevesti u nitrile.

### 2.3.1. Dehidracija amida i oksima

Zbog velike primjene nitrila pri proizvodnji lijekova, pesticida i polimera, dehidracija amida i aldoksima se pokazala kao bitna metoda pripreve nitrila u organskoj sintezi. Postoje mnoga dehidracijska sredstva koja se koriste pri dehidraciji amida i aldoksima, a ovdje su navedena samo neka od njih.<sup>4</sup>

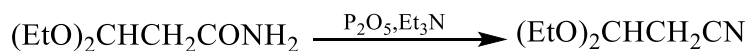
Suha destilacija reakcijske smjese amida i fosforov(V) oksida je jedan od načina pripreve nitrila. Reakcija se izvodi pri temperaturama od 100 do 250°C. Detaljan mehanizam prikazan je na shemi 7.



Shema 7. Mehanizam dehidracije propanamida s fosforovim(V) oksidom

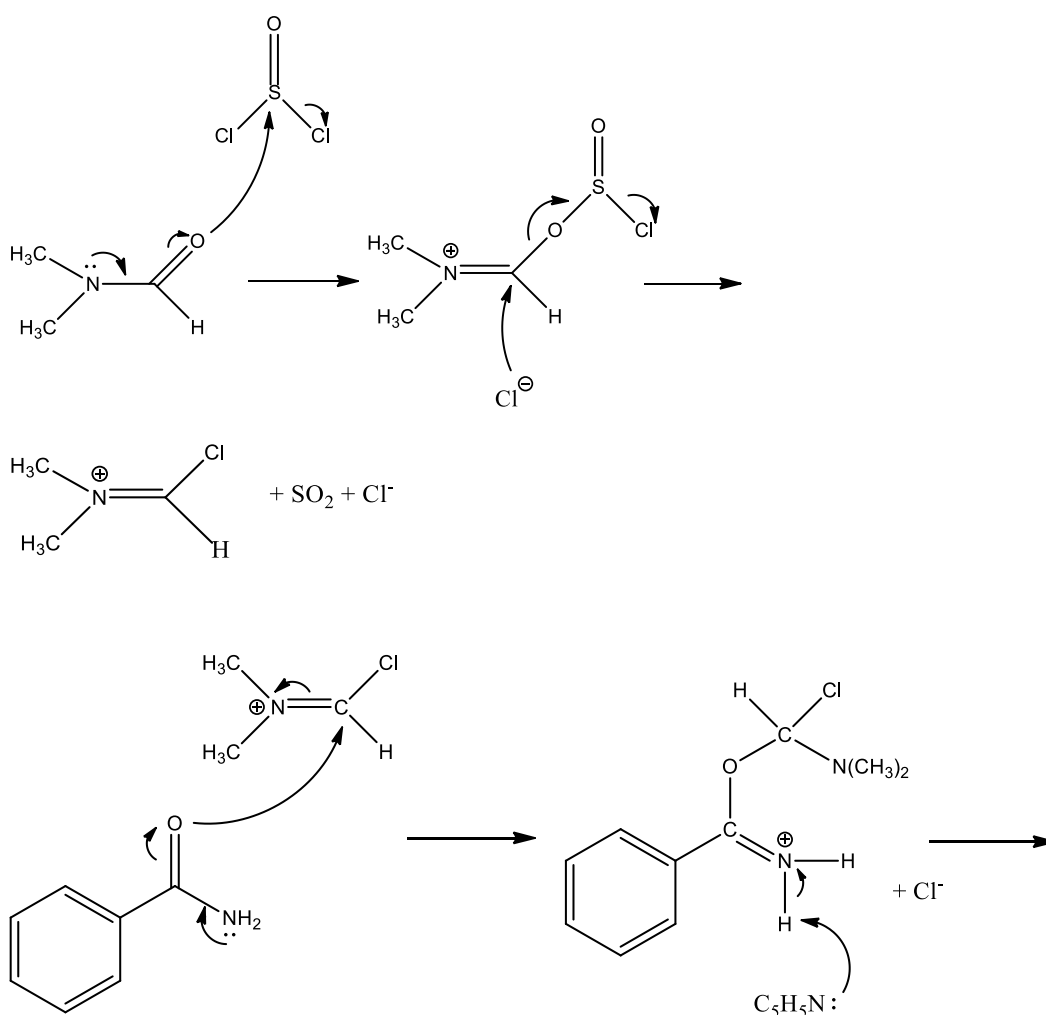
Ograničenje ovog načina dehidracije je prisutnost drugih skupina koje mogu reagirati s P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> kao što su hidroksilna, primarne i sekundarne amino skupine. Dehidracija tih skupina

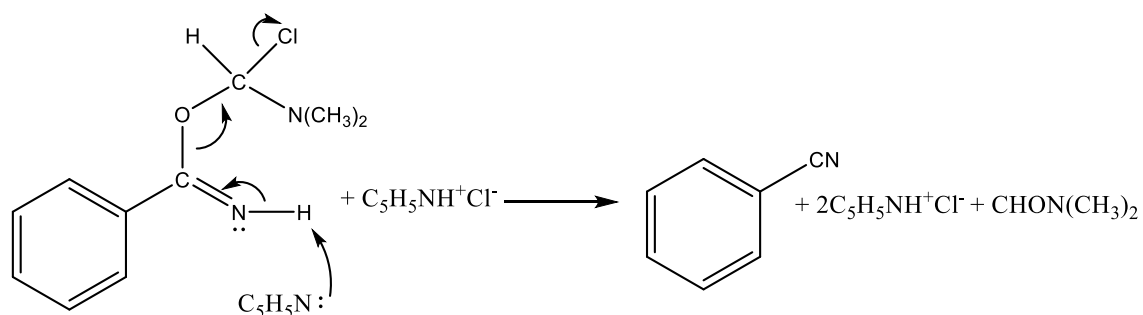
može se spriječiti dodatkom baze, primjer je reakcija 3,3-dietoksipropanamida s  $P_2O_5$  u benzenu u prisustvu trietilamina.<sup>3</sup>



Shema 8. Reakcija priprave 3,3-dietoksipropanonitrila

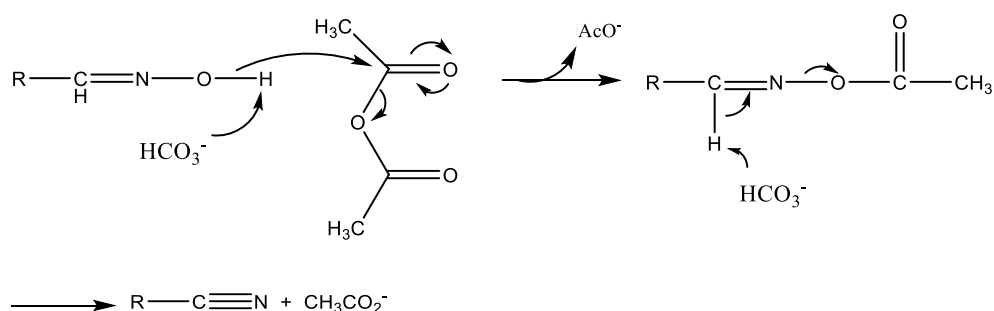
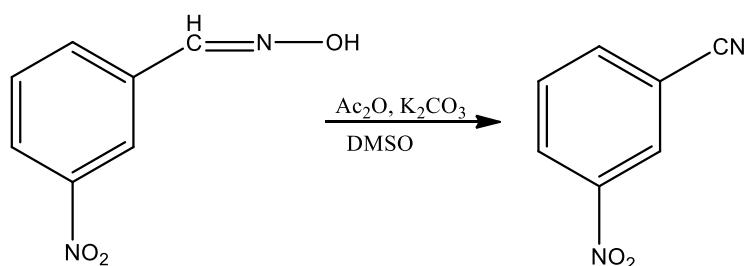
Tionil-klorid, fosforil-klorid i fosgen uz *N,N*-dimetilformamid (DMF) i piridin pri povišenoj temperaturi omogućuju dehidraciju amida. Reaktivna sol, *N,N*-dimetilformamid klorid transformira amide u nitrile. U laboratoriju se kao reagens najčešće koristi tionil-klorid.<sup>5</sup>



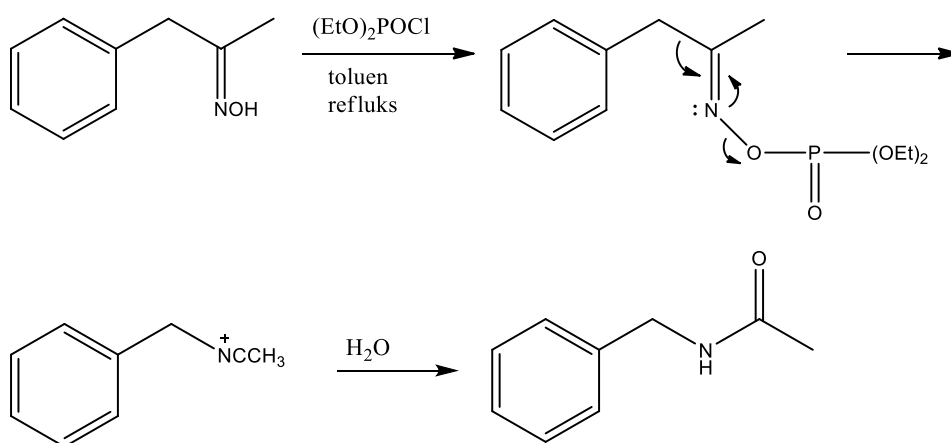


Shema 9. Mehanizam dehidracije benzamida

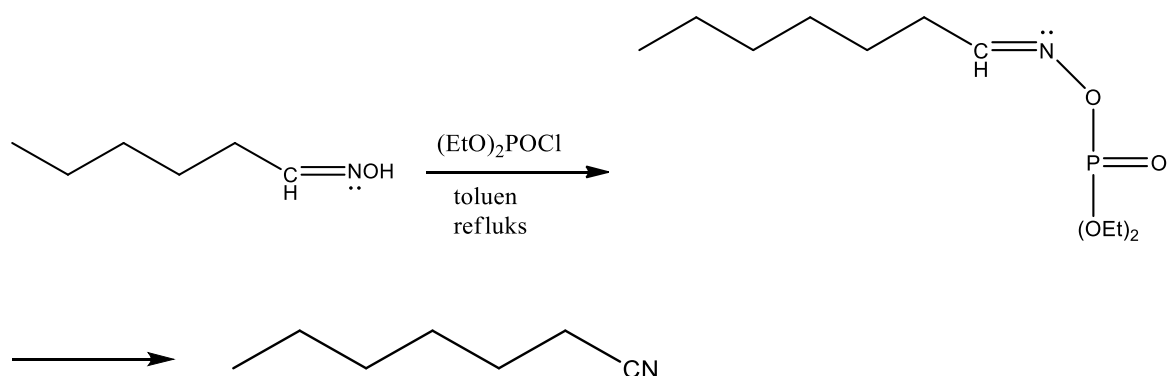
Anhidrid octene kiseline u blago bazičnim uvjetima predstavlja jako dobar reagens za dehidraciju aldoksima. Prikazan je detaljan mehanizam reakcije te reakcija priprave *m*-nitrobenzonitrila. Ova metoda se pokazala jako korisnom zbog dostupnosti dehidracijskog reagensa, blagih uvjeta, visoke djelotvornosti te jednostavnosti metode. Također, prinosi aromatskih produkata pokazali su se većim.<sup>4</sup>

Shema 10. Mehanizam dehidracije aldoksima s  $\text{Ac}_2\text{O}$  u bazičnim uvjetimaShema 11. Priprava *m*-nitrobenzonitrila

Ketoksimi se mogu pretvoriti u aldehide Beckmannovom pregradnjom, te se aldoksimi lako mogu dehidratirati u nitrile koristeći dietil-klorofosfat u toluenu. Ova metoda se pokazala jako korisnom zbog jednostavnosti, dobrog iskorištenja reakcije te lakoće izolacije produkta iz reakcijske smjese.<sup>6</sup> Primjeri reakcije pregradnje ketoksima u aldehyd prikazan je na shemi 12., te priprava nitrila iz aldoksima na shemi 13.



Shema 12. Pregradnja ketoksima u aldehyd pomoću dietil-klorofosfata

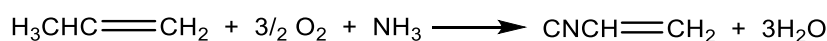


Shema 13. Reakcija priprave heptanonitrila

## 2.4. Priprava nitrila iz zasićenih i nezasićenih ugljikovodika

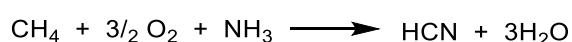
### 2.4.1. Oksidacija alkena i alkana

Oksidacija ugljikovodika je industrijski proces za proizvodnju nitrila uz amonijak, kisik i alkene kao najčešće supstrate.



Shema 14. Reakcija priprave akrilonitrila

Ovom metodom proizvede se najviše industrijski važnog proizvoda, akrilonitrila. Reakcija je katalizirana molibdenovim ili vanadijevim oksidima. Umjesto alkena oksidirati se mogu i alkoholi te aldehidi koji se manje koriste u industrijskoj proizvodnji zbog skupoće. Ovom metodom proizvodi se cijanovodik, supstrat cijanhidrične reakcije u industrijskoj proizvodnji, reakcija je katalizirana platinom.<sup>7</sup>



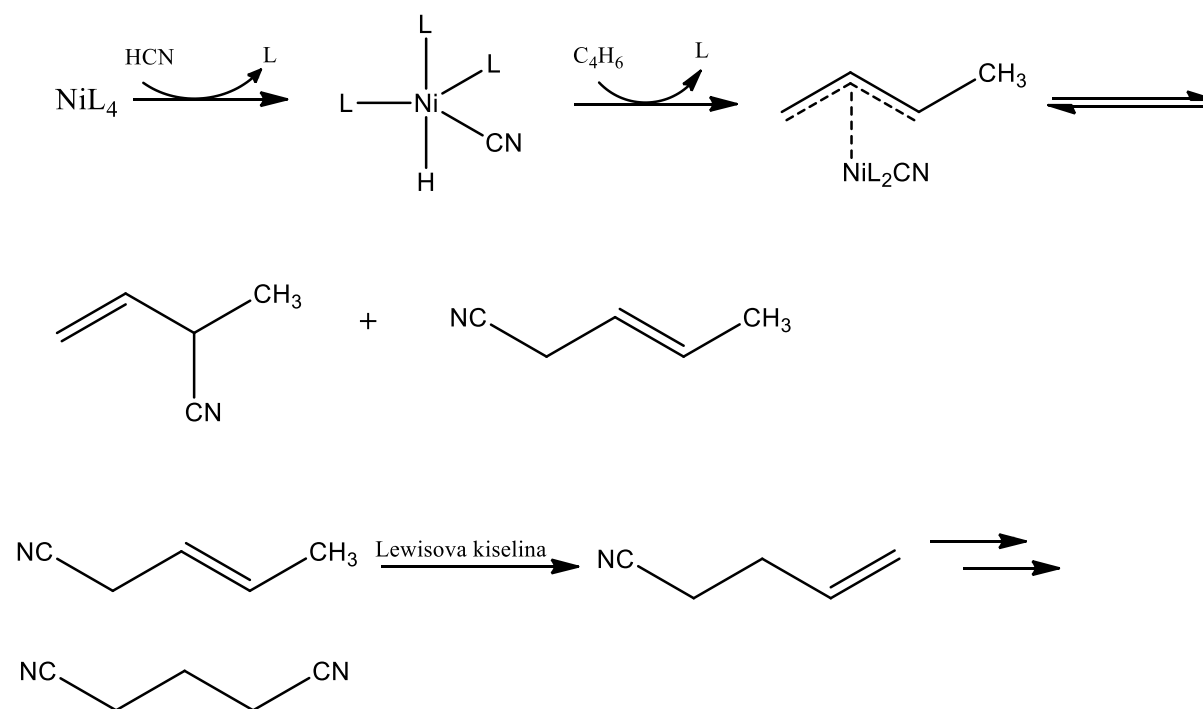
Shema 15. Reakcija priprave cijanovodika

### 2.4.2. Adicija HCN na nezasićene ugljikovodike

Adicija cijanovodika na polarizirane dvostruke veze je lako moguća te je opisana u poglavlju 2.1.2. Inertni nezasićeni ugljikovodici postaju podložni adiciji cijanovodika ukoliko je dvostruka veza polarizirana, primjerice alkoksi supstituentom. Kao katalizatori se koriste natrijev cijanid ili piridin. Ukoliko višestruka veza nije aktivirana potrebno je koristiti komplekse prijelaznih metala kao katalizatore.

Mehanizam uključuje reakcije susptitucije liganada pa je izbor liganda bitan kako bi brzine disocijacije i asocijacije liganada na prijelazni metal bile optimalne. Najčešće se kao katalizatori koriste kompleksi nikla(0) s triaril-fosfitima.



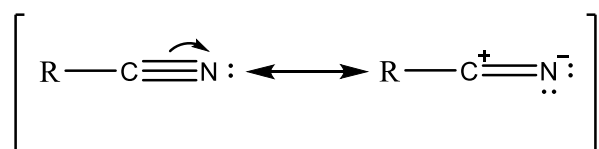


Shema 16. Adicija HCN na butandien katalizirana kompleksom nikla

Konjugirani alkeni su reaktivniji te će reakcija adicija HCN biti brža. Ukoliko se doda Lewisova kiselina dolazi do izomerizacije, ponovnom adicijom HCN dolazi do nastanka industrijski važne sirovine, adiponitrila.<sup>3,7</sup>

## § 3. Reaktivnost nitrila

Reaktivnost nitrila povezana je s polarizacijom nitrilne skupine koja je posljedica veće elektronegativnosti dušika u usporedbi s ugljikom. Nukleofil će napasti elektrofilni atom ugljika, dok je atom dušika slabo bazičan pa može reagirati s Lewisovim kiselinama.



Shema 17. Rezonantne strukture nitrilne skupine

Induktivni i rezonantni efekti supstituenta R imaju veliki utjecaj na polarizaciju skupine, a time i na reaktivnost nitrila. Primjerice, elektronegativni supstituenti povećavaju elektrofilnost atoma ugljika odvlačeći elektronsku gustoću, NR<sub>2</sub> skupine djeluju kao elektron akceptorske prema induktivnom efektu i elektron donirajuće prema rezonantnom efektu.

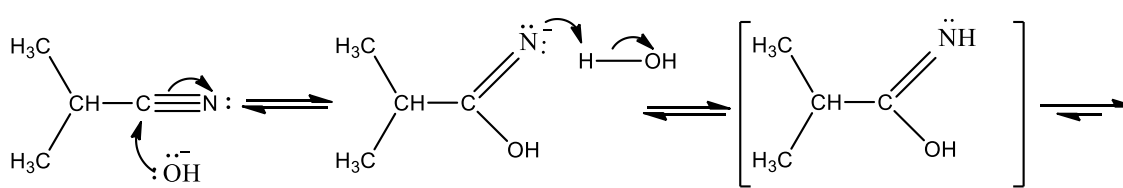
Induktivni efekt više utječe na reaktivnost nitrila prema nukleofilima.<sup>3</sup>

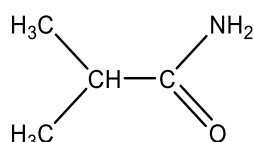
### 3.1. Hidroliza nitrila

Nukleofilna adicija vode na nitrile je način pripreve amida i karboksilnih kiselina. Reakcija može biti katalizirana kiselinom ili bazom.

#### 3.1.1. Bazom katalizirana hidroliza nitrila

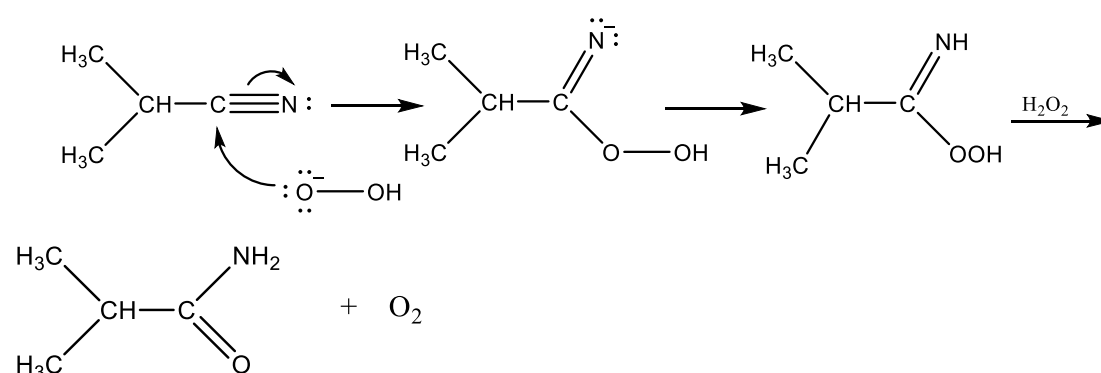
Mehanizam bazom katalizirane hidrolize nitrile prikazan je na shemi 18. Hidroksidni ion napada elektrofilni atom ugljika, nastaje nestabilni međuprodukt izoamid koji tautomerizacijom prelazi u amid. Adicija hidroksidnog iona određuje brzinu reakcije.





Shema 18. Mehanizam hidrolize 2,2-dimetiletanonitrila katalizirane bazom

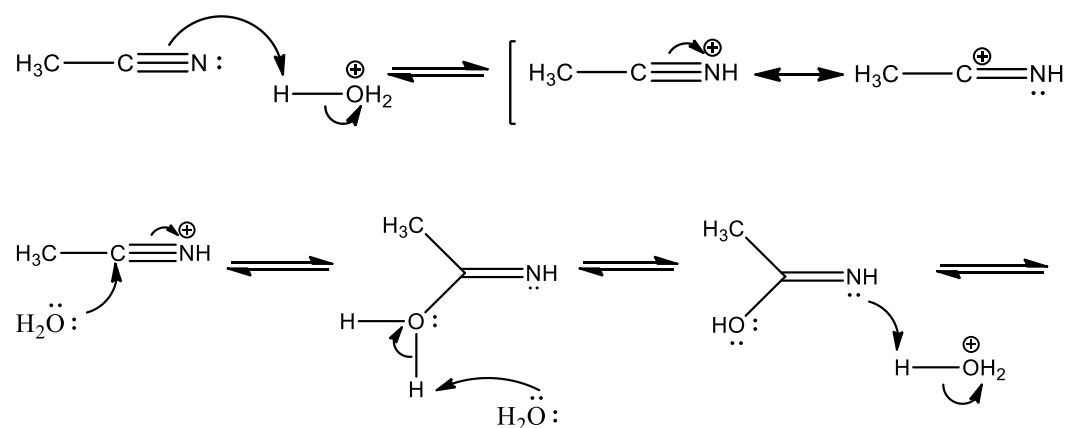
Dodatkom male količine vodikova peroksida reakcija se znatno ubrzava. Nukleofilna adicija  $\text{H}_2\text{O}_2$  na nitrile u slabo bazičnim uvjetima, tzv. Radziszewskijeva reakcija je jako bliska bazom kataliziranoj hidrataciji nitrila, samo što je brža oko  $10^4$  puta.<sup>1,3</sup>

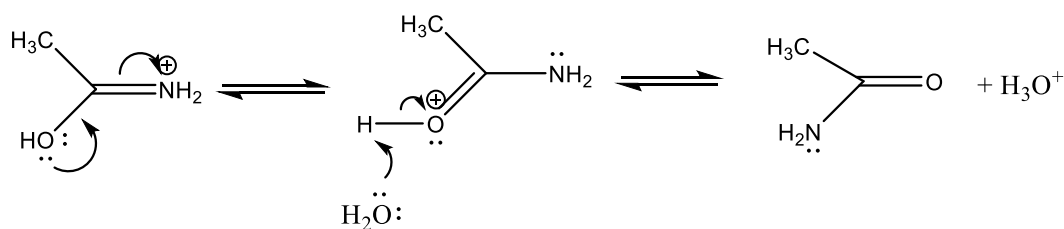


Shema 19. Radziszewskijeva reakcija

### 3.1.2. Kiselinom katalizirana hidroliza nitrila

Potrebna je jaka kiselina kako bi došlo do protoniranja nitrila, time se povećava elektrofilnost atoma ugljika za napad slabog nukleofila, vode. Pri žešćim uvjetima nastaje karboksilna kiselina, primjerice uz zagrijavanje.<sup>1</sup>





Shema 20. Mehanizam kiselo katalizirane hidrolize nitrila

### 3.2. Grignardova reakcija

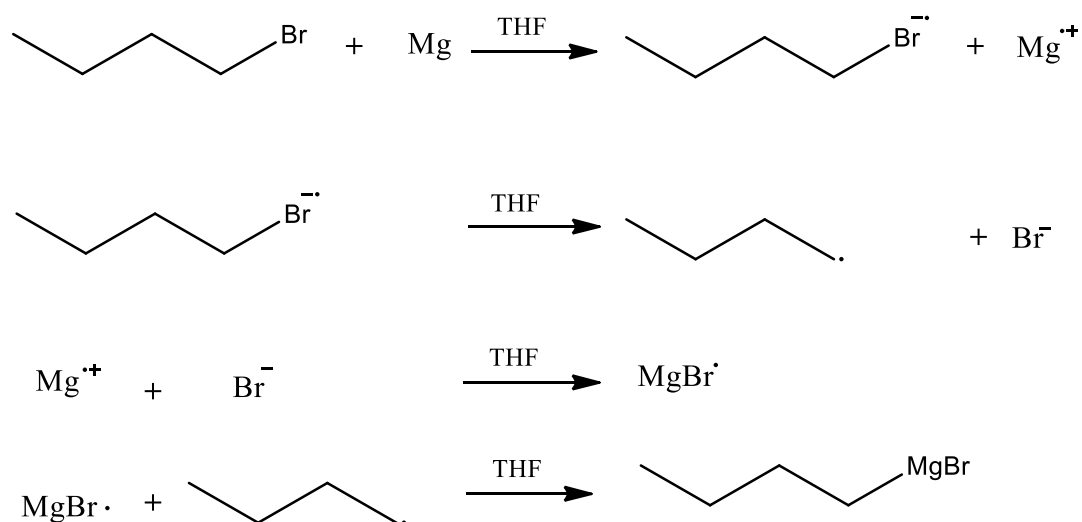
Reakcija adicije Grignardova reagensa na nitrile ima široku primjenu u sintezi ketona zbog lakoće pripreve Grignardovih reagensa i nitrila.

Reakcija se sastoji od tri koraka: priprava Grignardovog reagensa, reakcije Grignardova reagensa s nitrilom te hidrolize nastalog produkta.<sup>1,3</sup>

#### 3.2.1. Priprava Grignardovog reagensa

Grignardov reagens je organomagnezijev halogenid koji nastaje reakcijom halogenalkana i magnezija. Kao otapalo se koristi suhi eter, najčešće dietil-eter i THF. Magnezij se ponaša kao Lewisova kiselina zbog praznih  $p$ -orbitala te prima ionski par Lewisove baze THF. Veza organometalnih spojeva je polarna zbog razlike u elektronegativnosti ugljika i metala, ugljik je nukleofilni centar.<sup>2</sup>

Kao izvor magnezija u reakciji pripreve Grignardovog reagensa koriste se strugotine magnezija. U prvom koraku mehanizma pripreve, dolazi do prijenosa elektrona s magnezija na halogenalkan, nastaje halogenalkanski radikal-anion koji brzo disocira na radikal odgovarajuće ugljikovodične komponente i halogenidni anion. U drugom koraku halogenidni se anion povezuje s elektron deficijntnom površinom magnezija, nastaje radikal  $MgX$ . Organometalni spoj nastaje reakcijom alkilnog radikala i  $MgX$ .<sup>8</sup>

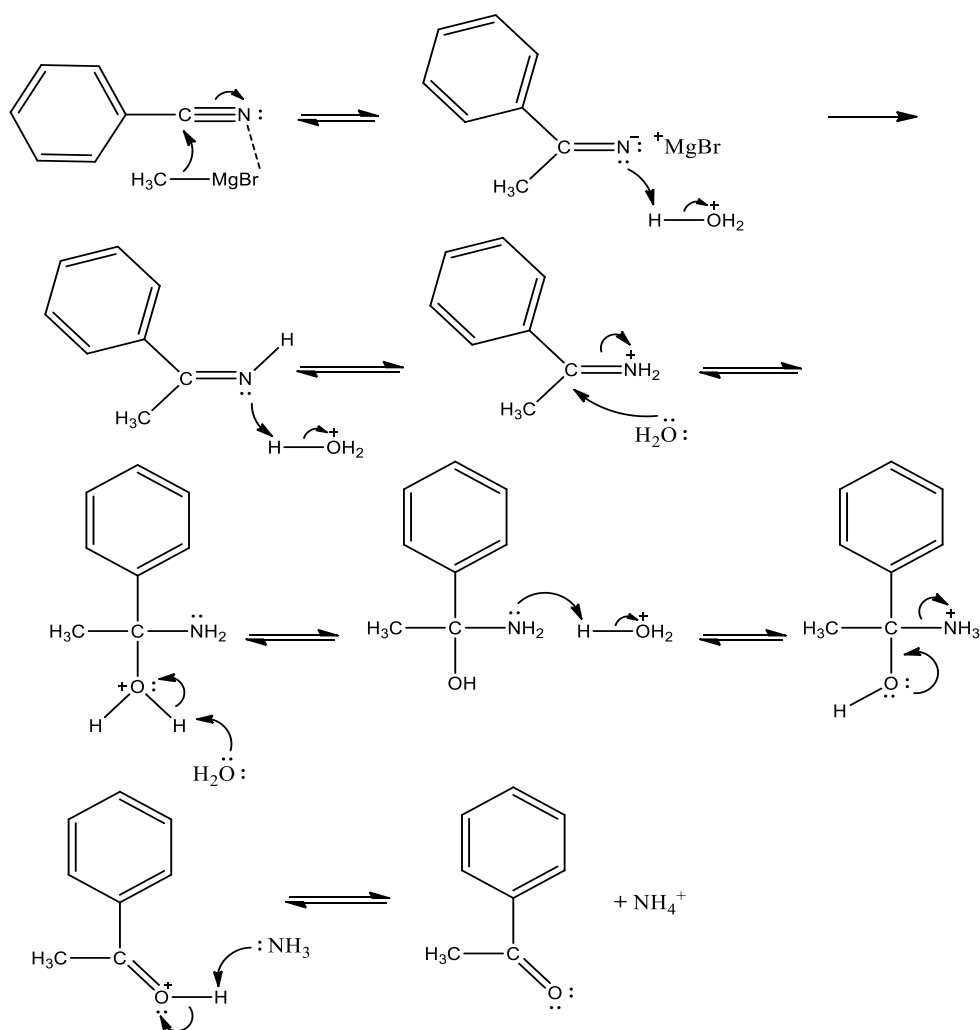


Shema 21. Mehanizam pripreve Grignardovog reagensa

### 3.2.2. Dobivanje ketona

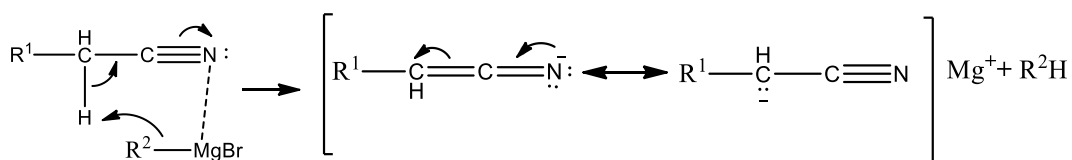
Nakon pripreve Grignardov reagens se ne izolira već mu se polako doda eterska otopina nitrila. Svi reagensi moraju biti potpuno bezvodni jer Grignardovi spojevi zbog svoje bazičnosti brzo reagiraju s vodom, pri čemu nastaje odgovarajući ugljikovodik. Razrijeđena vodena otopina kiseline se dodaje nakon završetka reakcije između Grignardovog reagensa i nitrila, nastaje produkt keton. Reakcija se mora odvijati u inertnoj atmosferi jer organometalni reagensi također mogu reagirati s kisikom, ugljikovim dioksidom i vlagom iz zraka.<sup>1,2</sup>

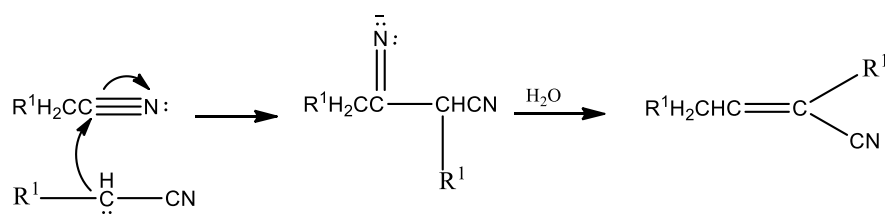
Grignardov reagens tvori kompleks s nitrilom, pri tome se povećava elektrofilnost atoma ugljika nitrilne skupine. Adicijom nukleofila, organskog dijela reagensa na nitrilni ugljik, nastaje imin koji lako hidrolizira u keton.<sup>1</sup>



Shema 22. Mehanizam adicije Grignardovog reagensa na nitril

Struktura supstrata može utjecati na pojavu nepoželjnih reakcija. Prilikom adicije Grignardova reagensa na alifatske nitrile, može doći do dimerizacije i trimerizacije nitrila. Razlog tome je kiselost  $\alpha$ -vodikova atoma kojeg odcjepljuje organometalni reagens.<sup>3</sup>





Shema 23. Kompetitivna reakcija Grignardovoj, dimerizacija nitrila

Udjel te kompetitivne reakcije bit će manji ukoliko se koriste organomagnezijevi spojevi. Tendencija reagensa prema odcjepljivanju atoma vodika te ionski karakter veze ugljik-metal, a time i reaktivnost raste u smjeru:  $\text{Mg} < \text{Li} < \text{Na} < \text{K}$ .<sup>3</sup> Organonatrijevi i organokalijevi spojevi se vrlo rijetko koriste jer su jako reaktivni, reagiraju s eterima i mogu se zapaliti u dodiru sa zrakom.<sup>1</sup> Organometalni reagensi kao jake baze će reagirati sa svime što može donirati protone, pa tako i s amino skupinama. Kod  $\alpha$ -aminonitrila, magnezijev ion kao Lewisova kiselina može ostvariti koordinativu vezu s  $\alpha$ -amino skupinom što naposljetku vodi do disocijacije cijano skupine.<sup>3</sup>

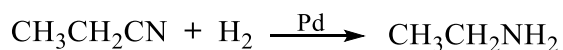
### 3.3. Redukcija nitrila

Adicijom vodika, nitrilna skupina se može reducirati u aldehidnu, amino ili metilnu skupinu. Najčešće i najdjelotvornije metode za redukciju nitrila je katalitičko hidrogeniranje i redukcija uz litij-aluminij klorid.

#### 3.3.1. Katalitičko hidrogeniranje

Hidrogeniranje nitrila katalizirano prijelaznim metalima se koristi za proizvodnju primarnih, sekundarnih i tercijarnih amina u industriji. Selektivnost produkta može se postići katalizom s različitim prijelaznim metalima, primjerice upotrebom rutenija nastaju primarni amini. Reakcije se izvode pri povišenoj temperaturi i povišenom tlaku. Tijekom hidrogeniranja, vodik i nitrili stvaraju interakcije s metalom te dolazi do reakcije adicije vodika na nitrilnu skupinu. Nitrili mogu koordinirati metal preko ionskog para na atomu dušika ili preko  $\pi$ -orbitala nitrilne skupine.

Raney nikal je katalizator koji se najčešće koristi, dobiva se otapanjem smjese nikla i aluminija u vodenoj otopini natrijeva hidroksida, otapanjem aluminija oslobađa se vodik koji se adsorbira na površinu metala.<sup>9</sup>

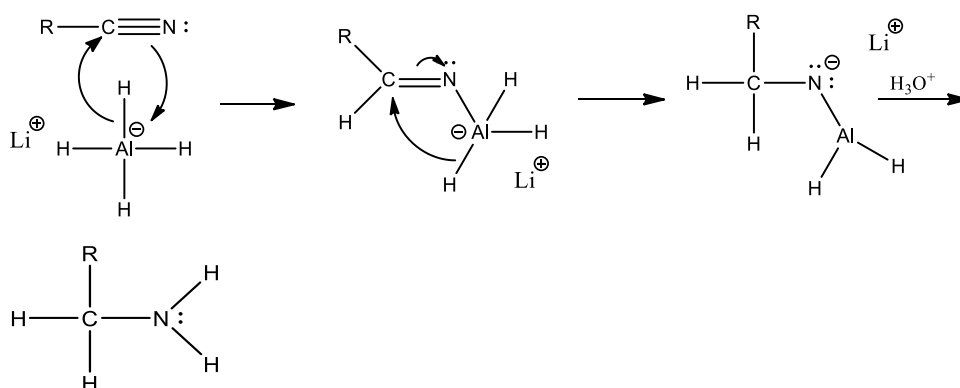
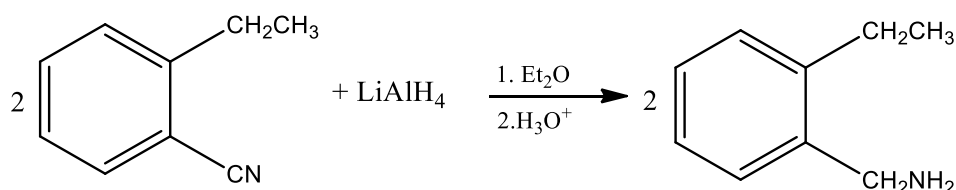


Shema 24. Priprava etilamina

## 3.3.2. Kompleksni metalni hidridi

U laboratoriju za redukciju nitrila koristi se litij-aluminijev hidrid. Kao otapala se koriste suhi eteri, najčešće THF ili dietileter. Bezvodni su uvjeti nužni jer  $\text{LiAlH}_4$  burno reagira s vodom, nastaje aluminijev i litijev hidroksid te se oslobađa vodik koji se može zapaliti zbog egzotermnosti reakcije. Osim navedenog spoja, za redukciju se može koristiti i  $\text{NaBH}_4$ , no u posebnim uvjetima. Natrijev borhidrid nije osobito reaktivan i sam neće moći reducirati nitrilnu skupinu. Reaktivnost navedenog hidrida se znatno mijenja dodatkom soli prijelaznih metala.<sup>1,10</sup>

Nukleofilnom adicijom hidrida na nitrile nastaju primarni amini. Prvo dolazi do adicije hidrida, zatim se Lewisova kiselina,  $\text{AlH}_3$  veže na dušikov atom, odvlači elektronsku gustoću s dušika čime ugljik nitrilne skupine postaje elektrofilniji i podložniji napadu hidridnog iona. Lewisova kiselina,  $\text{AlH}_3$  veže se na kraju na dušikov atom.

Shema 25. Mehanizam redukcije nitrila s  $\text{LiAlH}_4$ 

Shema 26. Redukcija o-etilbenzonitrila



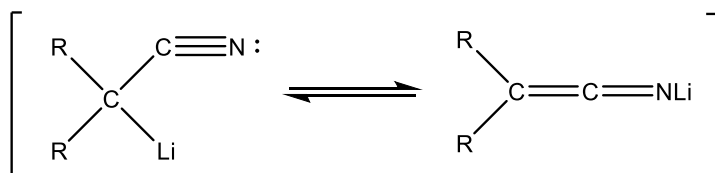
Aldehidi se mogu pripremiti redukcijom nitrila s litij-trietoksialuminijevim hidridom. Steričke i elektronske karakteristike arilne skupine stabiliziraju iminski derivat čijom hidrolizom nastaje aldehyd, također grananje na  $\alpha$ -atomu ugljika alifatskih nitrila pogoduje nastanku aldehyda. Etoksi skupine na  $\text{LiAl}(\text{OEt})_3\text{H}$  stvaraju steričke smetnje te tako utječu na favoriziranje adicije samo jednog hidridnog iona na C atom.<sup>3</sup>

### 3.4. Alkiliranje i aciliranje nitrila

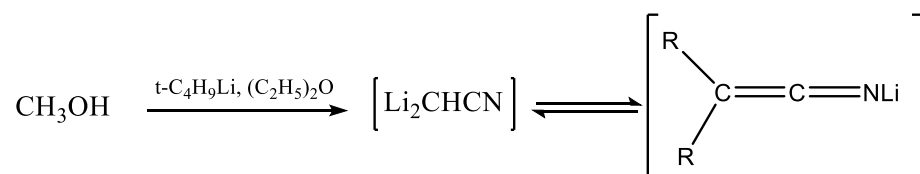
Karbanioni stabilizirani elektron akceptorskim skupinama imaju bitnu ulogu u organskoj sintezi zbog mogućnosti stvaranja nove ugljik-ugljik veze. Takvi anioni djeluju kao nukleofili u reakcijama alkiliranja i aciliranja. Nitrilna skupina stabilizira karbanion delokalizacijom naboja na elektronegativnom dušiku.

Najbolja metoda za stvaranje aniona nitrila je deprotonacija primarnih i sekundarnih nitrila s bazama. S obzirom na spojeve koji sadržavaju ostale elektron-akceptorske skupine, nitrili su slabo kiseli. Efekt elektron-akceptorskih skupina na stabilnost karbaniona, tj. kiselost konjugiranih kiselina opada u smjeru  $\text{NO}_2 > \text{RCO} > \text{RSO}_2 > \text{CN}$ . Kiselost nitrila ovisi o prisutnim supstituentima, induktivnim i rezonancijskim efektima, primjerice:  $\text{p}K_a$  (acetonitril) = 31,3;  $\text{p}K_a$ (difenilacetonitril) = 17,5;  $\text{p}K_a$ (propionitril) = 32,5;  $\text{p}K_a$ (fenilsulfonilacetonitril) = 12,0. Za deprotonaciju kiselih nitrila, kao što je primjerice akrilonitril, koristi se natrijev hidroksid pod uvjetima fazne transformacije, a za slabije kisele alifatske nitrile koriste se alkalijski metali, amidi i metal alkilirani reagensi. Primjerice za metiliranje nitrila mogu se koristiti metil-jodid, *tert*-butillitij, metilmagnezijev jodid. Prilikom korištenja organometalnih reagensa može doći do Grignardove reakcije, ovisno o korištenom metalu kao što je opisano u prethodnom poglavlju. Najkorisnije baze za alkilaciju i acilaciju nitrila su hidridi alkalijskih metala, amidi i diakilamidi. Jedna od široko primjenjivanih je litij-diizopropilamid (LDA). Reakcije se izvode u bezvodnim uvjetima pri niskoj temperaturi u inertoj atmosferi kako bi se spriječio dodir s vodenom parom, ugljikovim dioksidom i kisikom. Kao otapala koriste se aprotionska otapala, najčešće THF.<sup>11,1</sup>

Osim monoaniona (shema 27.), mogu se stvoriti i polianioni. Odcijepiti se mogu vodici na istim atomima, susjednim i udaljenim za više od jedne skupine. Za odcjepljenje vodika na istom atomu potrebna je jaka baza (shema 28.), koriste se alkil-litijevi reagensi.



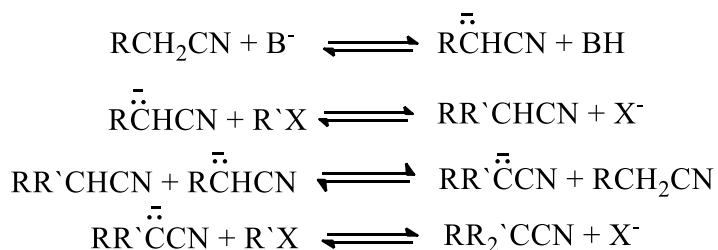
Shema 27. Tautomerne strukture monoaniona



Shema 28. Priprava i tautomerne strukture dianiona

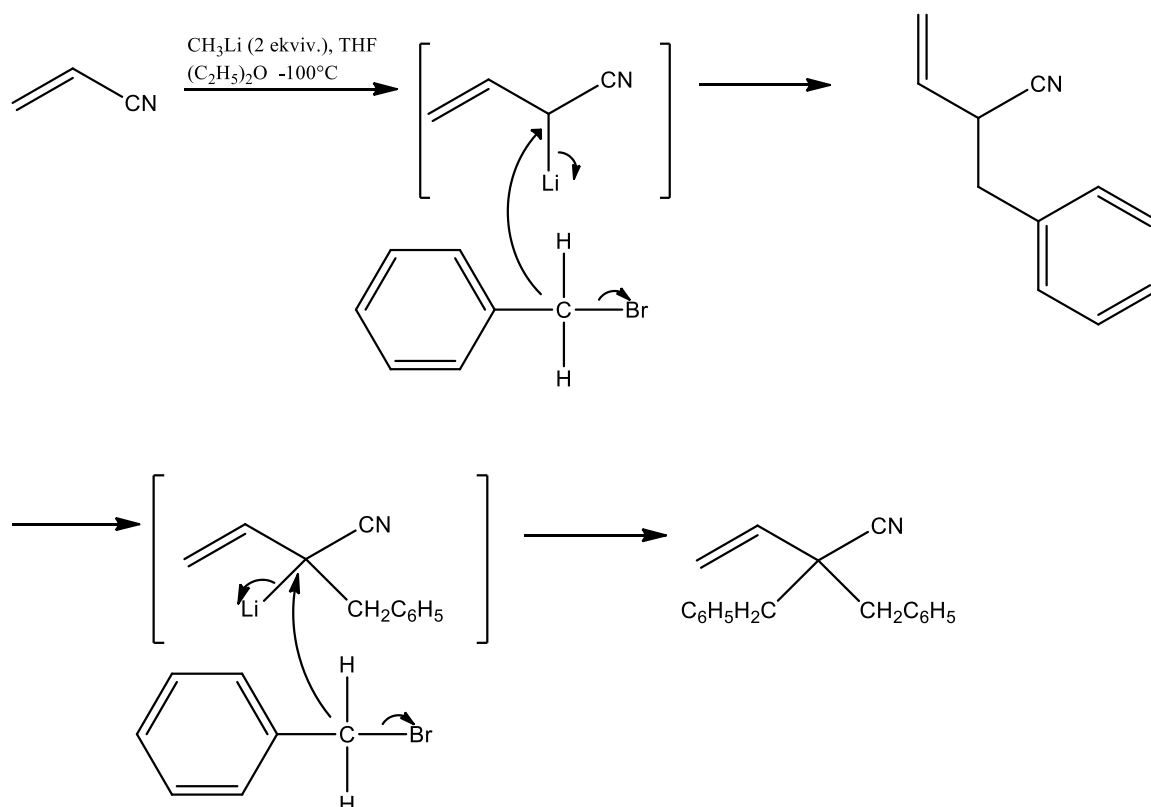
Za uspješnu monoalkilaciju primarnih nitrila potrebna je jaka baza (hidridi alkalijskih metala, amidi, dialkilamidi) za stvaranje visoke koncentracije aniona nitrila, i reaktivni sekundarni halogenalkani, kako bi daljnja alkilacija bila minimizirana steričkim interakcijama između aniona monoalkiliranog produkta i sekundarnog halogenalkana.

Reakcija dialkiranja je moguća ovisno o uspostavljanju ravnoteže između monoalkiliranog produkta te aniona polaznog materijala.



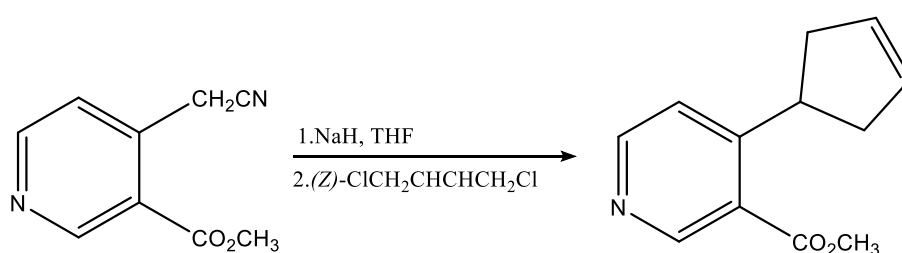
Shema 29. Reakcijska shema dialkiranja

Alkiliranje nitrila prati  $S_N2$ -mehanizam, detaljan mehanizam reakcije je prikazan na shemi 30.



Shema 30. Alkiliranje prop-2-enonitrila

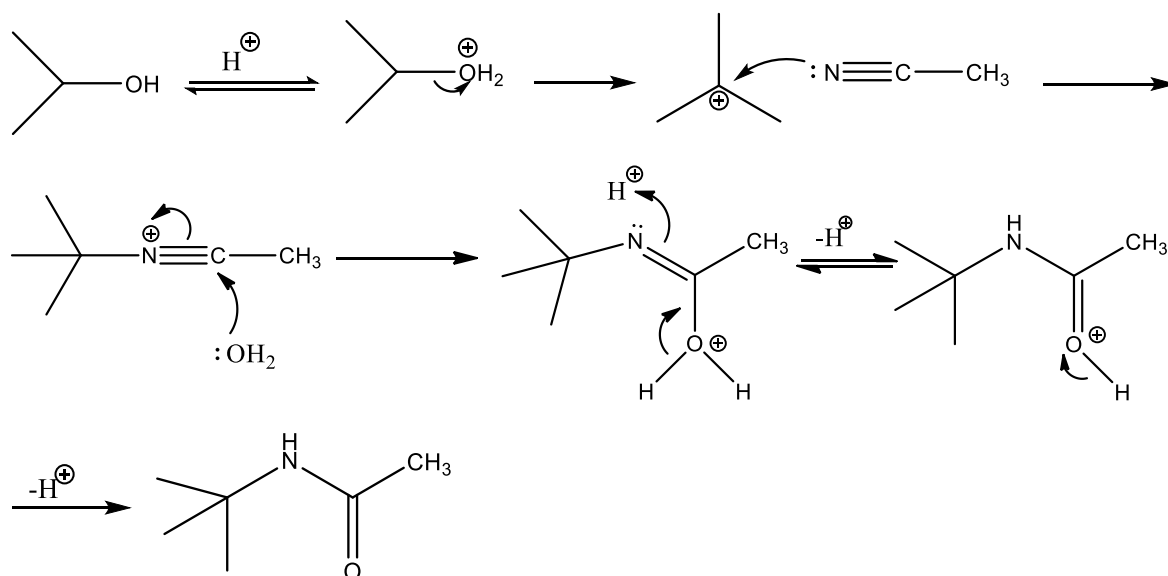
Ciklički karbonitrili se mogu pripraviti alkiliranjem primarnih nitrila s  $\alpha,\omega$ -dihalidima, reakcija prati  $\text{S}_{\text{N}}2$ -mehanizam, nakon deprotoniranja  $\alpha$ -atoma ugljika slijedi adicija halida, do ciklizacije dolazi intramolekulskom reakcijom  $\omega$ -halonitrila.



Shema 31. Primjer reakcije cikloalkiliranja

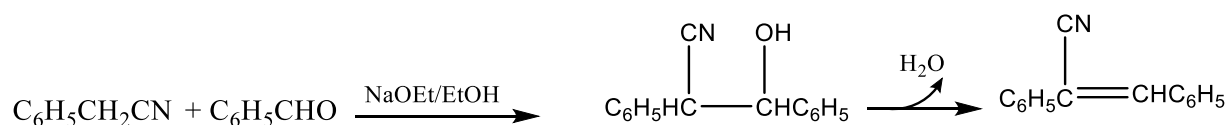
Osim alkiliranja na atomu ugljika nitrilne skupine, moguće je i *N*-alkiliranje nitrila. *N*-alkiliranje nitrila je jedna od najpogodnijih metoda za pripremu nitrilnih soli koje imaju široku primjenu, primjerice u pripravi amidina i aldehida. Dušikov atom nitrilne skupine kao

Lewisova baza reagira s Lewisovim kiselinama, nastali kompleks lako reagira s acil-kloridima i halogenalkanima. *N*-alkiliranje nitrila elektrofilnom adicijom reagensa na nitrile, Ritterova reakcija, korisna je za pripravu *N*-alkiliranih amida.<sup>12,2</sup>



Shema 32. Priprava amida Ritterovom reakcijom

Kondenzacijom karbaniona nitrila s aldehidima i ketonima nastaju  $\beta$ -hidroksinitrili i  $\alpha,\beta$ -nezasićeni spojevi. Adicijom karbaniona na aldehyd nastaje hidroksilni spoj koji se obično dehidratira.

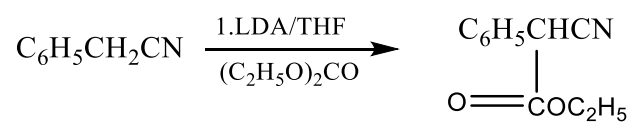


Shema 33. Priprava 2,3-difenil-2-propenenitrila

Aldolna reakcija se može pojaviti kao sporedna u slučaju enolizacije aldehida i ketona.

Aciliranjem nitrila nastaju produkti kiseliji od polaznog materijala, zbog reducirane nukleofilnosti novonastalih spojeva u odnosu na nitrile, reakcije diacilacije su rijetko kompetitivne monoacilaciji. Elektrofilni reagensi za acilaciju su esteri, anhidridi, acil-

halogenidi, dialkil karbonati. Kao baza najčešće se koristi natrijev amid uz LDA. Za acilaciju primarnih nitrila su potrebna dva ekvivalenta baze zbog veće kiselosti produkta od nitrila.<sup>12</sup>



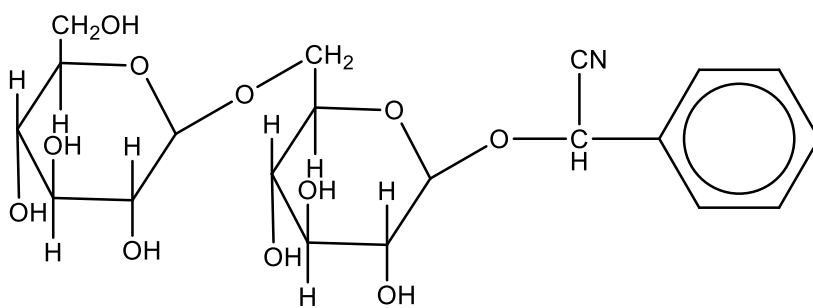
Schema 34. Primjer reakcije pripreve cijanoestera aciliranjem nitrila

## § 4. Primjena nitrila

### 4.1. Prirodni spojevi

Nitirili se sintetiziraju iz aminokiselina u biljkama, člankonožcima, bakterijama i gljivama. *N*-hidroksilacijom i dekarboksilacijom aminokiselina nastaju aldoksimi koji se prevode u nitrile dehidratiranjem. Hidrolizom spojeva koji sadrže nitrilnu skupinu oslobađa se cijanovodik koji je sastavni dio obrambene tekućine mnogih biljaka i životinja.

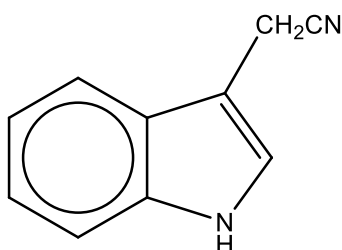
Cijanogeni glikozidi su jako raspostranjeni u prirodi. Najpoznatiji je amigdalin (slika 1.), izoliran iz sjemenki trešnje, breskve, marelice, šljive i badema.



Slika 1 . Molekulska struktura amigdalina

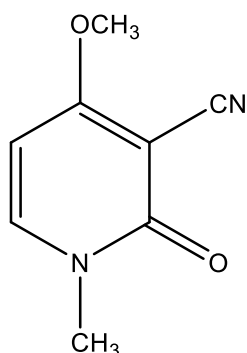
Nepravilnom i obilnom konzumacijom biljaka koje sadrže cijanogene glikozide, kao što je primjerice kasava, može doći do ozbiljnih posljedica za ljudsko zdravlje. Cijanidi stvaraju spojeve s metalima prisutnim u stanici te djeluju kao inhibitori citokrom oksidaze, enzima koji sudjeluje u procesu oksidativne fosforilacije.

Prisutnost indol-3-acetonitrila (slika 2.) dokazana je u mnogim biljkama, pokazalo se da sudjeluje u kontroli rasta biljke.



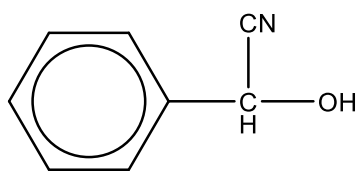
Slika 2 . Molekulska struktura indol-3-acetonitrila

Ricinin (slika 3.) iz biljke *Ricinus communis* poznat je po svojoj toksičnosti.



Slika 3. Molekulska struktura ricinina

Najčešći cijanogeni spoj prisutan kod člankonožaca je mandelonitril (slika 4.) ili glikozidi koji su derivati tog spoja. Taj cijanohidrin također sadrže bademi i neke vrste voća.



Slika 4. Molekulska struktura mandelonitrila

Iz roda bakterija *Streptomyces* izolirano je nekoliko  $\alpha$ -aminonitrila koji su pokazali antibakterijsku i antitumorsku aktivnost.<sup>2,3</sup>

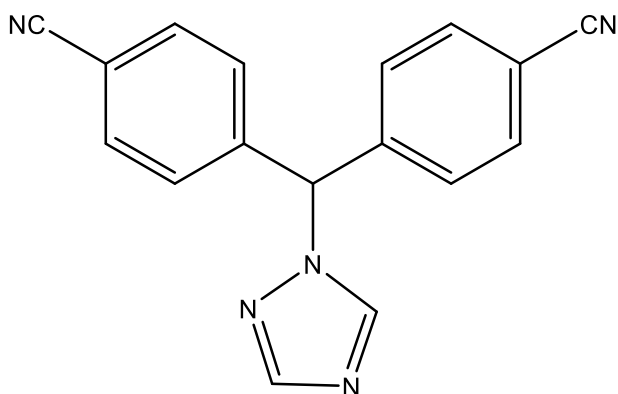
## 4.2. Sintetski nitrili

### 4.2.1. Farmaceutski spojevi

Strukturno različiti nitrili su u upotrebi kao lijekovi za liječenje mnogih bolesti. Većinom su to male molekule inhibitori koji se vežu u aktivno mjesto proteina. Mali polarni nitrili su akceptori u vodikovim vezama te mogu zamijeniti hidrosilne i karobnilne skupine stvarajući vodikove veze s aminokiselinskim ostacima proteina.

U većini slučajeva nitrilna skupina se ne metabolizira. U lijekovima se većinom koriste *para* supstituirani aromatski nitrili sa cijano skupinom zbog induktivnog efekta te skupine koja može polarizirati aromatski prsten čineći ga time manje podložnim oksidativnom

metabolizmu. Nekoliko supstituiranih benzonitrila, kao što je letrozol (slika 5.), su korišteni kao inhibitori ključnih enzima bolesti koje su povezane s poremećajem razine hormona estrogena. Primjerice, nitrilna skupina oponaša steroidnu karbonylnu skupinu te sudjeluje u polarnim interakcijama sprječavajući vezanje estrogena na hormonski receptor.



Slika 5. Molekulska struktura letrozola

#### 4.2.2. Industrijski spojevi

Nitrili imaju veliku primjenu u industriji, osobito u polimernoj industriji. Acetonitril se tako koristi u industrijskoj proizvodnji za pripremu homopolimera i kopolimera. Akrilonitril je bezbojna, hlapljiva, reaktivna, toksična tekućina. Kopolimer akrilonitrila i butadiena, poznatiji kao nitrilna guma (NBR) se koristi u zrakoplovnoj industriji za proizvodnju crijeva za gorivo i ulja, automobilske industriji te za proizvodnju zaštitnih rukavica. Fizikalna i kemijska svojstva materijala ovise o udjelu nitrila, što je veći udio to je otporniji i manje fleksibilan.

Nadalje, heksanodinitril je važan prekursor za sintezu sintetičkih polimera,<sup>7</sup> a 2-hidroksi-2-metilpropanonitril je primarna sirovina za proizvodnju metakrilne kiseline koja ima široku primjenu u industrijskoj proizvodnji.

Acetonitril je pak često korišteno otapalo koje se miješa s vodom i koje se koristi u kemijskim analizama, organskim i biokemijskim reakcijama.



## § 5. Literaturna vrela

1. S.H Pine, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1994.
2. J. Clayden, N. Greevs, S. Warren, *Organic chemistry*, Oxford University Press, New York, 2012.
3. S. Patai, *The chemistry of the cyano group*, John Wiley & Sons, New York, 1970.
4. J. Song, D. Shen, Q. Zhang, B. Chen, G. Xu, *Tetrahedron Letters* **55** (2014) 639-641.
5. T. M. Bargar, C. R. Rilley, *A rapid and efficient method for dehydration of primary amides to nitriles*, The Procter and Gamble Co, Ohio, 1980, str. 479-487.
6. A. R. Sardarian, Z. Shahsavari-Fard, H. R. Shahsavari, Z. Ebrahimi, *Tetrahedron Letters* **48** (2007) 2639-2643.
7. P. Pollak, G. Romeder, F. Hagedorn, H. P. Gelbke, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* 2002, Wiley-VCH, Weinheim
8. E. C. Ashby, J. Oswald, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 6068-6076.
9. S. Caddick, D. Judd, A. Lewis, M. Reich, M. Williams, *Tetrahedron* **59** (2003) 5417-5423.
10. J. O. Osby, S. W. Heinzman, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 67-72.
11. S. Arseniyadis, K.S. Kyler, D. S. Watt, *Addition and Substitution Reactions of Nitrile-Stabilized Carbanions*, Organic Reactions, University of Wyoming, Wyoming, 2005.
12. R. Fuks, *Tetrahedron* **29** (1973) 2147-2151.
13. F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar, L. Funk, B.C. Shook, *J. Med. Chem.* **53** (2010) 7902-7917.