

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ
Кафедра органической и экологической химии

РЕКОМЕНДОВАНО К ЗАЩИТЕ
В ГЭК И ПРОВЕРЕНО НА ОБЪЕМ
ЗАИМСТВОВАНИЯ
Заведующий кафедрой
(к.т.н., доцент)
 Г.Н. Шигабаева
18 июня 2018 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

(магистерская диссертация)

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ N-АЦИЛАРИЛАМИНПРОПИОНИТРИЛОВ

Магистерская программа «04.04.01 Химия: Химия нефти и экологическая
безопасность»

Выполнила работу
Студентка 2 курса
очной формы обучения



Чичигина
Яна
Михайловна

Научный руководитель
(к.х.н., доцент)



Беляцкий
Михаил
Кириллович

Рецензент
(доцент кафедры общей и
специальной химии
строительного института
ФГБОУ ВО «ТИУ», к.х.н.)



Турнаева
Елена
Анатольевна

г. Тюмень, 2018

Реферат

с. 73, рис. 3, табл. 1, библиография, приложение.

Целью работы являлось изучение реакции цианэтилирования ацетанилидов, восстановление соответствующих нитрилов и их взаимодействие с полифосфорной кислотой.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние растворителей на реакцию цианэтилирования ацетанилида.
2. Осуществить реакцию цианэтилирования с замещенными ацетанилидами, содержащие заместители различной природы.
3. Провести восстановление полученных нитрилов.
4. Изучить поведение нитрилов в реакции с полифосфорной кислотой.

В ходе работы были использованы стандартные методы синтетической химии; ГХ-МС-анализ для определения глубины протекания реакции, образования побочных продуктов, а также для подтверждения структуры синтезированных соединений.

В результате были проведены реакции цианэтилирования N-ацилариламинопропионитрилов, восстановление полученных нитрилов и их взаимодействие с полифосфорной кислотой, а также подтверждены структуры полученных соединений методом ГХ-МС.

Ключевые слова: N-ацилариламинопропионитрилы, реакция цианэтилирования, восстановление нитрилов, гидролиз.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	7
1.1 Реакция цианэтилирования.....	7
1.1.1 Общие сведения.....	7
1.1.2 Субстраты и продукты реакции цианэтилирования.....	10
1.1.3 Катализаторы реакции цианэтилирования.....	16
1.1.4 Растворители реакции цианэтилирования.....	18
1.2 Восстановление нитрилов.....	19
1.2.1 Восстановление комплексными гидридами.....	19
1.2.2 Скелетные катализаторы гидрирования.....	21
1.2.3 Другие способы восстановления нитрилов.....	23
1.3 Реакции циклизации.....	24
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	30
2.1 Объекты и методы исследования.....	30
2.1.1 Исходные вещества и реагенты.....	30
2.1.2 Очистка веществ и приготовление вспомогательных реактивов.....	31
2.1.2.1 Обезвоживание сульфата магния.....	31
2.1.2.2 Очистка акрилонитрила.....	31
2.1.2.3 Очистка ацетанилида.....	31
2.1.2.4 Очистка 1,4-диоксана.....	31
2.1.2.5 Очистка N-(4-гидроксифенил)ацетамида.....	31
2.1.2.6 Приготовление полифосфорной кислоты.....	32
2.1.2.7 Приготовление гидроксида тетрабутиламмония.....	32
2.1.3 Идентификация веществ.....	32
2.2 Синтетическая часть.....	33
2.2.1 Реакции цианэтилирования.....	33
2.2.1.1 Цианэтилирование анилина.....	33
2.2.1.2 Цианэтилирование ацетанилида.....	33

2.2.1.3 Цианэтилирование 2-нитроацетанилида	35
2.2.1.4 Цианэтилирование 4-нитроацетанилида	36
2.2.1.5 Цианэтилирование 4-метилацетанилида	37
2.2.1.6 Цианэтилирование 2-гидроксиацетанилида	37
2.2.1.7 Цианэтилирование 4-гидроксиацетанилида	38
2.2.2 Реакции восстановления	38
2.2.2.1 Восстановление N-(2-цианэтил)ацетанилида	38
2.2.2.2 Восстановление N-(2-цианоэтил)-N-(4-метилфенил)ацетамида	39
2.2.2.3 Восстановление N-(2-цианоэтил)-N-(4-нитрофенил)ацетамида	39
2.2.2.4 Восстановление N-(2-цианоэтил)-N-(2-нитрофенил)ацетамида	40
2.2.3 Взаимодействие с полифосфорной кислотой	40
2.2.3.1 Взаимодействие 3-фениламинопропионитрила с полифосфорной кислотой	40
2.2.3.2 Взаимодействие β-(цианэтил)фенотиазина с полифосфорной кислотой	41
2.2.3.3 Взаимодействие N-(2-цианэтил)ацетанилида с полифосфорной кислотой	41
2.2.3.4 Взаимодействие N-(2-цианэтил)ацетанилида с полифосфорной кислотой в присутствии хлорида олова (IV)	42
2.2.3.5 Взаимодействие N-(2-цианоэтил)-N-(4-метилфенил)ацетамида с полифосфорной кислотой	42
2.2.3.6 Взаимодействие N-(2-цианоэтил)-N-(4-нитрофенил)ацетамида с полифосфорной кислотой	43
2.2.3.7 Взаимодействие N-(2-цианоэтил)-N-(2-нитрофенил)ацетамида с полифосфорной кислотой	43
Глава 3. Результаты исследования и их обсуждение	44
Выводы	45
Список литературы	46
Приложение	53

ВВЕДЕНИЕ

Нитрилы представляют собой большой класс соединений, который привлекает исследователей и технологов. Соединения данного класса являются доступными, а за счет особенностей строения нитрилы обладают высокой реакционной способностью, поэтому они нашли широкое применение во многих отраслях промышленности: в качестве растворителей и пластификаторов, в синтезе синтетических волокон и каучука, в производстве органического стекла, ингибиторов окисления нефтепродуктов и пищевых жиров, моющих средств и эмульгаторов. [1-3].

Несмотря на то, что известно множество способов синтеза нитрилов, реакция цианэтилирования является одним из наиболее простых и удобных способов получения органических цианидов. В данной реакции могут быть использованы разные соединения: фенолы, сульфгидрильные соединения, ароматические амины, гетероциклические основания, оксимы, амидов и др. Но в то же время реакция цианэтилирования гетерофункциональных соединений, в частности замещенных ароматических амидов, до сих пор остается малоизученной. Поэтому изучение поведения ароматических амидов в реакции цианэтилирования и последующих превращений продуктов данной реакции является актуальной задачей.

Таким образом, цель работы заключается в изучении реакции цианэтилирования ацетанилидов, восстановления соответствующих нитрилов и их взаимодействии с полифосфорной кислотой.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

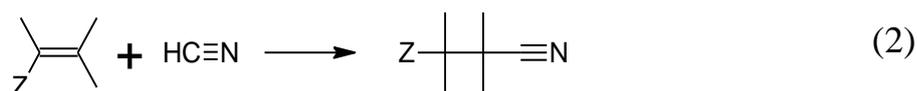
1. Изучить влияние растворителей на реакцию цианэтилирования ацетанилида.
2. Провести реакцию цианэтилирования с замещенными ацетанилидами, содержащие заместители различной природы.
3. Провести восстановление полученных нитрилов.
4. Изучить поведение нитрилов в реакции с полифосфорной кислотой.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Реакция цианэтилирования

1.1.1 Общие сведения

В настоящее время разработано множество методов получения нитрилов. Наиболее распространенными способами введения циано-группы в молекулу субстрата является реакция нуклеофильного замещения алкилгалогенидов или алкилсульфонатов с цианидами металлов (1), а также нуклеофильного присоединения циановодорода (2) к активированной двойной связи [4-6].



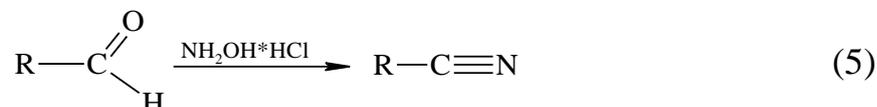
Также к широко используемым методам получения нитрилов относится реакция дегидратации первичных амидов и альдоксимов (3) в присутствии таких агентов, как: P_2O_5 , $POCl_3$, $SOCl_2$, $TiCl_4$, $NaBH_4$ и некоторых других. [4-7]



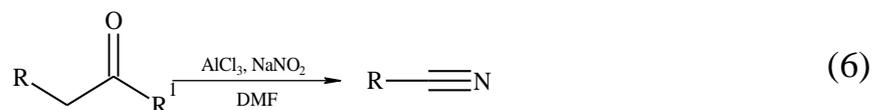
Еще один часто используемый способ синтеза органических акрилов представляет собой окислительно-восстановительное превращение гидрозонов и аминов (4) [6]



Синтез нитрилов (5) с использованием различных реагентов, таких как гидроксилламин гидрохлорид, аммиак и карбонильные соединения возможен в сочетании с различными активирующими агентами [8].

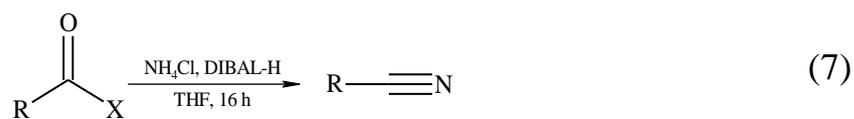


Нитрилы различного строения можно получать окислительным аминированием кетонов и альдегидов с использованием нитрита натрия (6), выступающий в качестве окислителя и источника азота [9].

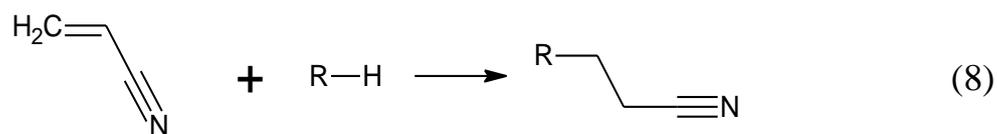


Однако в большинстве описанных выше методов получения нитрилов требуется использование высоких температур ($>150^\circ\text{C}$), высококоррозионных или токсичных реагентов (цианиды металлов, азид натрия, пиридин, жидкий аммиак и другие). Поэтому, привлекают внимание альтернативные способы синтеза цианидов [4,10].

Одностадийным способом получение нитрилов является действие на карбоновые кислоты реагента, который образуется из диизобутилалюминийгидрида и хлорида аммония [10] (7).

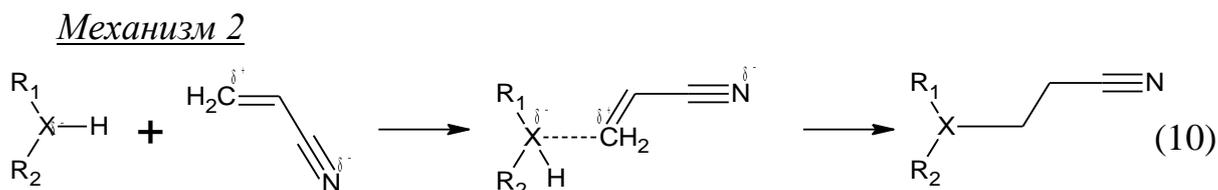
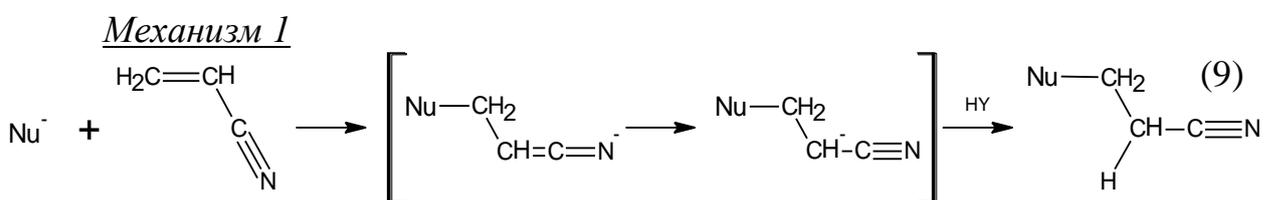


Большую значимость в синтезе органических цианидов имеет реакция цианэтилирования, которая представляет собой реакцию присоединения молекулы, имеющую подвижный атом водорода, к активированной двойной связи акрилонитрила (8):



Данный тип реакции является привлекательным для получения нитрилов, поскольку позволяет получать продукты цианэтилирования с высокими выходами [11]. Кроме того, акрилонитрил представляет собой жидкость, что упрощает проведение реакции [12]. К преимуществам реакции цианэтилирования также можно отнести доступность акрилонитрила и его невысокая токсичность по сравнению с циановодородной кислотой и ее солями [13].

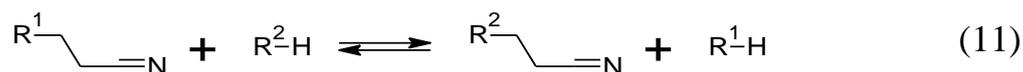
За счет того, что нитрильная группа является сильной электроноакцепторной группой, в молекуле акрилонитрила происходит перераспределение электронной плотности. В результате метиленовая группа акрилонитрила несет избыточный положительный заряд, в то время как нитрильная часть молекулы имеет избыточный отрицательный заряд [11, 14]. Поэтому β -положение молекулы акрилонитрила может быть атаковано нуклеофилом, который либо обладает избытком отрицательного заряда, либо имеет свободную пару электронов [15]. Исходя из этого, образование продукта цианэтилирования может протекать по двум различным путям (9, 10):



Первый механизм (9) является особым вариантом реакции Михаэля, относящееся к 1,4-нуклеофильному присоединению [5].

Второй – альтернативный механизм (10) осуществляется, через нестойкое переходное состояние путем атаки на α -углеродный атом [16].

Следует отметить интересную особенность реакции цианэтилирования, заключающуюся в обратимости процесса [12, 17]. Этот процесс дает возможность проводить реакцию перецианэтилирования (11):



Кроме того, возможно и децианэтилирование, в результате которого продукт распадается на акрилонитрил и исходный субстрат [17].

Описанные выше реакции находят применение, например, для защиты аминной группы. Кроме того, реакцией перецианэтилирования можно

использовать для введения β -цианэтильного остатка в случаях, когда цианэтилированное производное нельзя получить другим путем.

Для введения в молекулу цианэтильной группы можно использовать также этиленциангидрин, цианэтиловые эфиры кислот β -галогенпропионитрилы, β -алкоксипропионитрилы и некоторые другие соединения [17].

1.1.2 Субстраты и продукты реакции цианэтилирования

В литературных данных имеется большое количество сведений о цианэтилировании различных классов соединений. Так, в качестве субстратов в данной реакции используются аммиак, первичные и вторичные амины, гидразин, гидроксилламин, имиды, лактамы и амиды. Также цианэтилируются соединения, которые содержат одну или более $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, или $-\text{AsH}$ групп: спирты, фенолы, оксимы, вода, сероводород, меркаптаны и арсины.

В реакцию цианэтилирования вступают и некоторые кислотные соединения, например, циановодород, хлороводород, бромоводород, гидросульфит натрия и т.д. В то же время карбоновые кислоты цианэтилированию не подвергаются.

Имеются данные о цианэтилировании соединений, содержащих акцепторные группы рядом с $-\text{CN}$ или $-\text{CH}_2-$ группами. К таким соединениям относятся: нитросоединения, карбонильные соединения, сложные эфиры, нитрилы.

Возможно цианэтилирование бром- или хлороформа, а также соединений, которые содержат $-\text{CN}$ или $-\text{CH}_2-$ группы между этиленовыми атомами углерода в карбоцикле или гетероцикле. В качестве примера таких соединений можно привести флуорен, инден, циклопентадиен и 2-фенилиндол [18].

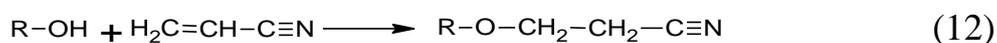
Следует отметить, что если в субстрате имеется несколько подвижных атомов водорода, то может происходить присоединение молекулы к нескольким молекулам нитрила. В результате подобных реакций

присоединения происходит замещение подвижных атомов водорода в присоединяющемся соединении на β -цианэтильные остатки. Образующиеся нитрилы можно затем подвергнуть различным превращениям, например, гидролизу до карбоновых кислот, или восстановлению до первичных аминов [19].

Тем не менее, несмотря на имеющиеся данные о цианэтировании различных классов соединений, наиболее изученными являются реакции акрилонитрила с кислород- и азотсодержащими соединениями.

Особое внимание уделяется цианэтированию спиртов, поскольку образующиеся в ходе реакции алкоксипропионитрилы широко используются в фармацевтической промышленности в качестве промежуточных соединений. [20].

β -Алкоксипропионитрилы (12) получают при цианэтировании одноатомных первичных насыщенных спиртов. При этом реакция протекает достаточно гладко, а выходы реакции зависят от длины и строения исходного спирта.



Так, для спиртов C_1-C_8 выход продукта составляет 80-90%. При увеличении углеродной цепи происходит существенное снижение выходов. Так, выход продукта цианэтирования децилового спирта составляет всего 37 %, а цетиловый спирт вообще не цианэтируется [21].

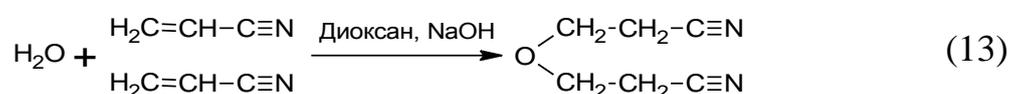
Цианэтирование спиртов обычно проводится при нагревании. Так, бутиловый спирт образует β -бутоксипропионитрил при нагревании на водяной бане. Исключение составляют метанол и этанол, при цианэтировании которых происходит выделение большого количества тепла, поэтому реакцию с ними проводят при охлаждении [22].

Увеличение разветвленности углеродной цепи закономерно ведет к снижению выхода продукта. Например, трет-бутанол не взаимодействует с акрилонитрилом при 30-40°C, а при 80°C выход продукта составляет всего

лишь 2%. Поэтому вследствие низкой реакционной способности третичные спирты часто используются в качестве растворителей для реакции цианэтилирования [18].

Цианэтилированию подвергаются и многоатомные спирты, при этом при присоединении молекулы акрилонитрила возможно образование как моноцианэтилированного продукта [21], так и продуктов ди- и полинитрилов [23].

Известно, что алкенолы и алкоксиспирты вступают в реакцию с акрилонитрилом. В среде диоксана в присутствии едкого натра образуются дициандиэтиловый эфир с выходом 45% (13) [18, 24-25].



Альдегиды, проявляющие α -СН-кислотность, образуют продукты цианэтилирования. При этом реакции протекает медленно и в присутствии основных агентов. Взаимодействие формальдегида с акрилонитрилом проводят при повышенной температуре в растворе трет-бутанола. Обычно в качестве катализатора данной реакции используют гидроксид калия, либо тритон Б.

Также можно использовать растворы формальдегида в воде, метаноле, аллиловом спирте, бензиловом спирте. При этом в зависимости от применяемого растворителя продукт реакции будет разным. Так, при проведении реакции в спиртовом растворе происходит образование алкоксиэтиленциангидрина, а в водном растворе продуктом реакции является этиленциангидрин [18].

За счет более низкой нуклеофильности по сравнению со спиртами взаимодействие фенолов с акрилонитрилом проходит в более жестких условиях. Цианэтилирование фенолов проводят при температуре 120-140°C и в присутствии катализаторов основной природы таких как: пиридин, хинолин, диметиланилин, щелочные металлы, а также их гидроксидов и алкоксидов [18].

Аминосоединения также вступают в данный тип реакции по-разному. Некоторые из них реагируют с акрилонитрилом легко с саморазогреванием, другие требуют щелочных катализаторов, а третьи, наоборот, вступают в реакцию только в присутствии кислотных добавок [12].

Аминогруппа в алифатических аминах практически неспособна к ионизации. Тем не менее, амины за счет наличия неподеленной пары электронов легко вступают в реакцию цианэтилирования [12] (12):



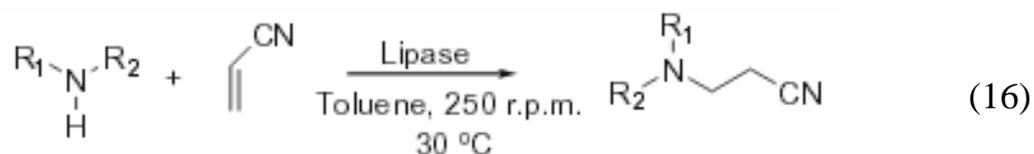
Алифатические амины весьма энергично реагируют с акрилонитрилом. При избытке акрилонитрила образуются продукты дигианэтилирования. Например, этиламин взаимодействует с акрилонитрилом с образованием продукта моногианэтилирования с выходом 90% комнатной температуре. Продукт дигианэтилирования образуется при 50-60°C с выходом 60% [12] (13).



На выходы продуктов гианэтилирования аминов сильно влияет стерические факторы. Так, например, *n*-бутиламин образует продукт моногианэтилирования с выходом 98%, изобутиламин 91%, *втор*-бутиламин 83%, а *трет*-бутиламин — только 56% [12].

Гианэтилирование алифатических ди- и полиаминов протекает с образованием продуктов дигианэтилирования даже при эквимолярном соотношении амина и акрилонитрила [12].

Интересным представляется способ получения гианэтилированных продуктов первичных и вторичных аминов в присутствии фермента как катализатора. Реакция протекает при пониженном давлении и нагревании до 30°C [26] (14).



Цианэтилирование ароматических аминов протекает в более жестких условиях, что связано со слабой поляризованностью связи N-H. В результате при использовании щелочных агентов не достигается заметная ионизация. Однако известно, что ароматические амины способны вступать в реакцию цианэтилирования в присутствии кислых агентов (серная кислота, уксусная кислота, уксусный ангидрид), а также солей меди и никеля за счет активации двойной связи акрилонитрила. Тем не менее, даже при использовании катализаторов кислотной природы реакция протекает при многочасовом нагревании до 100-180°C. [12].

β-Фениламинопропионитрил может быть получен с выходом, близким к количественному (98%), путем цианэтилирования анилина при нагревании до 120—140° в присутствии ацетата анилина. Использование других солей анилина (например, хлоргидрата или фосфата анилина) в качестве катализатора в тех же условиях дает более низкие выходы. В этих же условиях, но с меньшими выходами, происходит цианэтилирование хлорзамещенных анилинов. Так, выход продукта моноцианэтилирования *n*-хлоранилина в присутствии его ацетата составляет 72%, а *m*-хлоранилина –55% [12].

В свою очередь цианэтилирование анилина в уксусной кислоте приводит к смеси продуктов моно- и дицианэтилирования. Цианэтилирование дифениламина протекает более трудно. Даже при длительном нагревании выход продукта цианэтилирования очень низок [12].

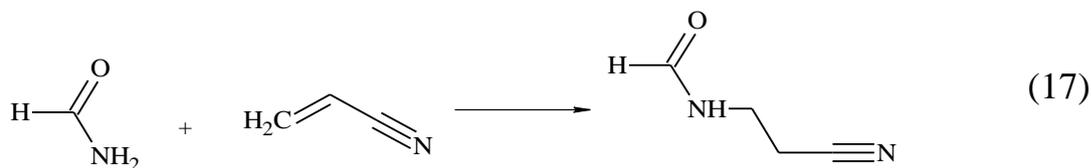
Аминофенолы могут быть цианоэтилированы путем взаимодействия акрилонитрила с аминофенолом в присутствии уксусной кислоты или солей меди [27]. Также предпочтительно проведение реакции в инертном растворителе, таком как диоксан. Однако выход моноцианоэтилированного производного зачастую неудовлетворителен из-за неполной реакции и

образования побочных продуктов, например, дицианоэтилированного аминифенола. В то же время данный метод не является эффективным для получения чистого дицианоэтилированного продукта, когда это желательно. В реакции также протекает цианоэтилирование по фенольной группе [28].

Предложен способ взаимодействия акрилонитрила с водным раствором водорастворимой соли выбранного аминифенола, которая получается при действии аминифенола с концентрированным раствором щелочи. При этом водный раствор аминифенолята должен быть достаточно щелочным для полного растворения аминифенола, но не настолько, чтобы вызвать гидролиз акрилонитрила. Поэтому предпочтительное значение pH составляет приблизительно 11,5-12,0 [28].

Амиды, карбоновых кислот весьма вяло реагируют с акрилонитрилом, так как аминогруппа в этих соединениях не обладает основными свойствами. В результате цианэтилирование возможно только в присутствии щелочных агентов [12].

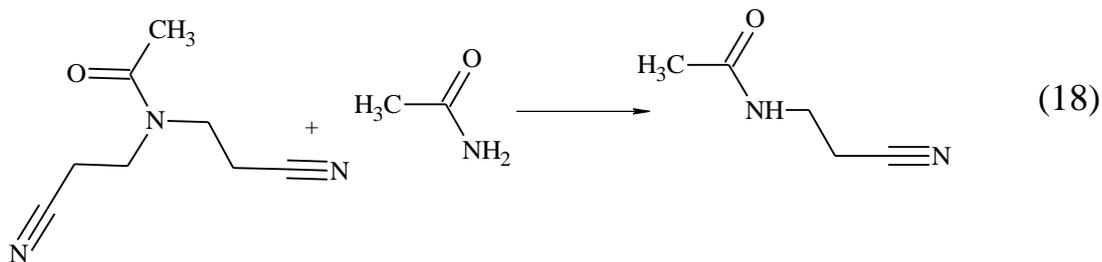
Так, цианэтилирование формамида осуществляется в присутствии эквивалентного количества натрия при 40-80°C (17):



Использование щелочных агентов, например, щелочи, в тех же условиях приводит к существенному уменьшению выхода продукта цианэтилирования. В то же время нагревание формамида или N-бутилформида с избытком акрилонитрила при более высокой температуре (110-130°C) приводит к смеси продуктов сложного состава [12,18].

Ацетамид в зависимости от условий способен образовывать продукты в моно- и дицианэтилирования по амидной группе. Интересной особенностью является тот факт, что дицианэтилированное производное при нагревании с ацетамида в присутствии этилата натрия способно к реакции

диспропорционирования. В результате продуктом реакции является N-(β-цианоэтил)ацетамид с выходом 62% (18) [12].



Довольно легко в реакцию цианэтилирования вступают N-метилацетамид и N-метилпропионамид. Реакция с этими субстратами протекает при 70-80°C едкого натра. В свою очередь бензамид и ацетанилид вступают в реакцию при 100°C [12].

1.1.3 Катализаторы реакции цианэтилирования

В зависимости от природы субстрата, участвующего в реакции цианэтилирования, в качестве катализатора могут использоваться как щелочные, так и кислотные агенты.

Чаще всего в качестве катализаторов используются щелочные и щелочно-земельные металлы, а также их соединения: цианиды, оксиды, гидриды, амиды, алкоголяты и гидроксиды. Последние удобны тем, что могут применяться как в твердом виде, так в виде водных или спиртовых растворов [12]. Эффективным катализатором является и карбазолил-натрий [29].

Широкое применение нашли не только неорганические основания, но и органические, такие как: амины (пиридин, хинолин, диметиланилин, трибутиламин, пиперидин) и четвертичные аммониевые основания [12].

Главным преимуществом органических оснований является их хорошая растворимость в органических соединениях, что ускоряет химическую реакцию за счет гомогенизации системы. Одним из наиболее часто используемых органических оснований является катализатор тритон Б, который представляет собой 40%-ный водный раствор гидроксида триметилбензиламмония [12].

Имеются данные и об использовании других четвертичных аммонийных оснований в реакции цианэтилирования. Так, эффективным катализатором является катализатор Родионова (спиртовой раствор этокситриметилфениламмония). Данный катализатор легко получить, и он удобен в применении. Также он имеет ряд преимуществ перед тритоном Б, поскольку не содержит в своем составе воды [30]. Испытание катализатора Родионова на ряде объектов показало его высокую эффективность [31].

Тем не менее, применение четвертичных аммониевых оснований не всегда выгодно даже в лабораторной, а тем более в производственной практике. Так, за счет интенсивности протекания реакции в присутствии четвертичных аммониевых оснований удается получить только продукт дицианэтилирования. В этих же условиях в присутствии алкоголятов реакция протекает медленнее, что позволяет синтезировать продукты как моно-, так и дицианэтилирования [31]. Кроме того, аммонийные основания имеют существенный недостаток – данные соединения термически нестойки и начинают разлагаться уже при температуре 60 °С, что ограничивает их применение, поскольку для получения продуктов цианэтилирования некоторых субстратов требуются значительно более высокие температуры [29].

Кислые агенты используются для цианэтилирования ароматических аминов. Так, имеются литературные данные о применении следующих катализаторов: серная, фосфорная, муравьиная, уксусная, щавелевая, хлоруксусная кислоты, а также хлористый водород, уксусный ангидрид, аммонийные или аминные соли сильных неорганических кислот [32].

Однако, применение серной кислоты как катализатора в реакции цианэтилирования, осложняется образованием побочных реакций конденсации. Поэтому цианэтилирование предпочтительнее проводить в присутствии других кислотных агентов, например, в присутствии уксусного ангидрида или уксусной кислоты. Использование данных катализаторов

существенно увеличивает выход продукта реакции, несмотря на более медленное протекание реакции.

Также для цианэтилирования ароматических аминов возможно использование в качестве катализаторов солей переходных металлов, способных к образованию аммиакатов. К таким катализаторам относятся соли цинка, кобальта, меди, никеля и некоторых других металлов [12].

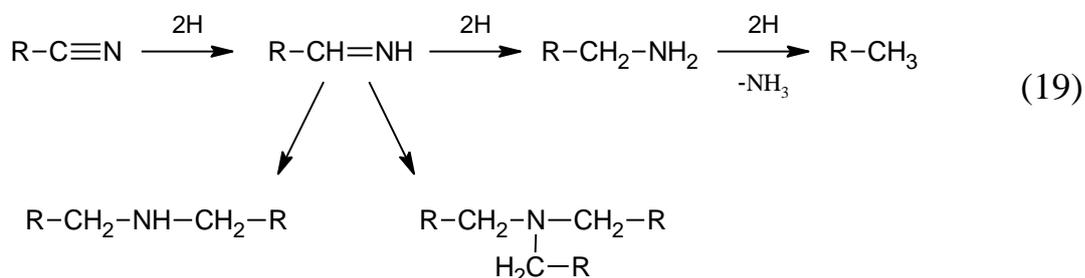
В настоящее время имеются указания на то, что некоторые реакции цианэтилирования могут протекать в присутствии анионнообменных смол, например, Amberlyst A-21 [33], цеолитов, модифицированных цезием [34], а также модифицированных гидроталцитов и гидроталцитоподобных соединения, таких как $\text{LiAl}_2(\text{OH})_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [35,36].

1.1.4 Растворители реакции цианэтилирования

Обычно взаимодействие акрилонитрила с субстратом проводят без использования какого-либо растворителя, поскольку акрилонитрил обладает большой растворяющей способностью по отношению ко многим органическим соединениям. Однако в некоторых случаях для уменьшения энергичного течения реакции, либо для облегчения разделения продуктов реакции рекомендуется применение растворителя [12]. Как правило, в качестве растворителей чаще всего используются бензол, диоксан, пиридин, ацетонитрил, *трет*-бутиловый спирт [32]. Преимущество последнего заключается в том, что он способен растворять гидроксид калия. В тоже время его применение ограничено температурными рамками, поскольку *трет*-бутанол начинает реагировать с акрилонитрилом уже при 60°C [12]. В ряде случаев растворителем может служить соединение, которое реагирует значительно медленнее, чем растворенное вещество. В качестве примера можно привести реакцию цианэтилирования аммиака и некоторых алифатических аминов в водном растворе [12].

1.2 Восстановление нитрилов

Восстановление нитрилов представляет собой многоступенчатый процесс (19):



Чаще всего восстановление нитрилов проводят до образования аминов. При этом параллельно с образованием первичного амина происходит образование вторичных и третичных аминов [37].

В то же время возможно и селективное восстановление нитрилов до альдиминов, которые гидролизуются с образованием альдегидов [38]. Возможно и исчерпывающее восстановление до углеводородов [19].

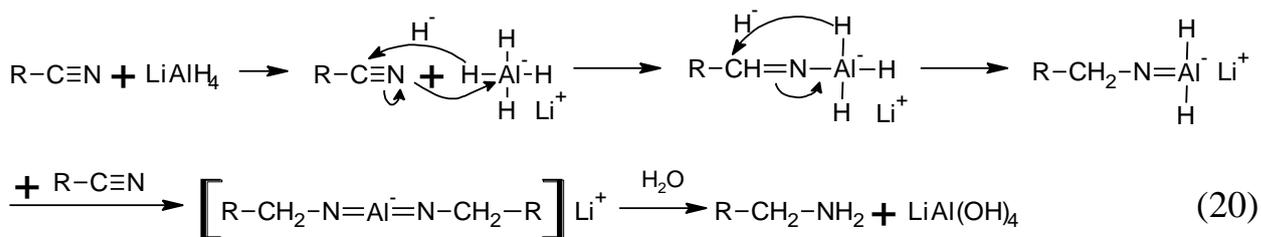
Восстановление циано-группы возможно путем:

- а) каталитическим гидрированием газообразным водородом;
- б) восстановление химическими реагентами [39].

1.2.1 Восстановление комплексными гидридами

Наиболее часто для восстановления нитрилов в амины химическими реагентами используются комплексные гидриды, в особенности алюмогидрид лития. Для восстановления в альдимины успешно применяются менее активные гидриды и гидриды, имеющие алкильные или алкоксильные группы [25].

Механизм действия комплексных гидридов на нитрилы в целом аналогичен механизму действия LiAlH_4 (20) [40]:



Для восстановления нитрилов используются и боргидриды, которые имеют ряд особенностей по сравнению с алюмогидридом лития. Так, при восстановлении боргидридами допускается как прямой, так и обратный способ смешивания реагентов [40,41], в то время как для получения амина путем восстановления алюмогидридом лития необходимо прибавлять раствор нитрила к раствору алюмогидрида [5].

Следует отметить, что боргидриды имеют более выраженный ионный характер, чем гидриды алюминия. Кроме того, они более устойчивы, и их устойчивость возрастает с увеличением их ионного характера. При этом восстанавливающая способность боргидридов увеличивается в ряду: боргидриды натрия и калия, алкоксиборгидрид натрия, боргидрид лития, боргидриды щелочноземельных металлов, боргидрид алюминия. И несмотря на их более слабые восстанавливающие свойства, по сравнению с LiAlH_4 , тетрагидробораты являются более селективными восстанавливающими агентами [42].

Имеются и различия в растворимости и устойчивости боргидридов и литиалюмогидрида. С одной стороны, боргидриды не растворяются в диэтиловом эфире, который может использоваться в качестве растворителя в реакциях восстановления. С другой стороны, боргидрид натрия менее чувствителен к действию воды, а также кислорода воздуха, что дает возможность проводить реакции с использованием неабсолютированных растворителей, в то время как использование LiAlH_4 возможно только в безводной среде и инертных органических растворителях (табл.) [40, 41].

Растворимость боргидрида натрия

Растворитель	Температура, °С	Растворимость, г/100 г	Растворитель	Температура, °С	Растворимость, г/100 г
Вода	0	25	Тетрагидрофуран	20	0,1
Вода	60	88,5	1,2-Диметоксиэтан	20	0,1
Метанол (реагирует)	20	16,4	Диглим	25	5,5
Этанол (реагирует медленно)	20	4,0	Диметилформамид	20	18

Характерная особенность восстановления боргидридами металлов заключается в том, что нитрильную группу невозможно восстановить без применения дополнительных катализаторов [43].

В то же время, как показано в работе [44], в присутствие солей переходных металлов становится возможным восстановление нитрильной группы за счет усиления восстановительных свойств боргидридов. При этом установлено, что процесс восстановления протекает на границе раздела фаз «борид металла/раствор», а присутствие протонодонорных растворителей, несмотря на увеличение расхода восстановителя за счет его гидролиза, повышает выходы [45].

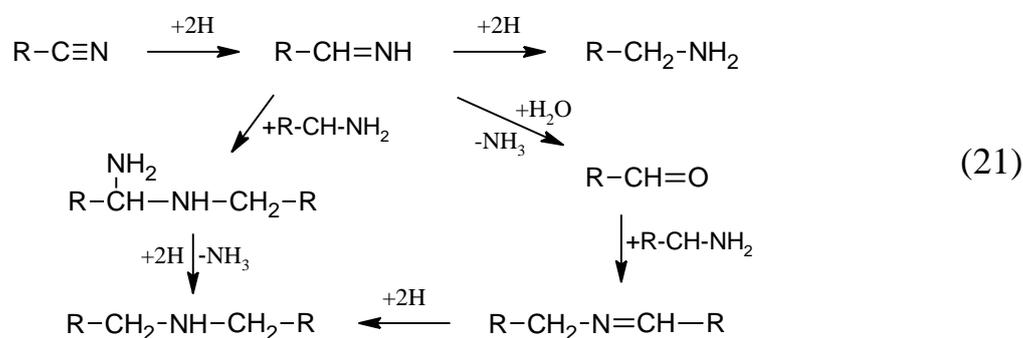
1.2.2 Скелетные катализаторы гидрирования

Другой способ получения аминов из нитрилов, используемый в лабораторной практике является восстановление скелетными металлическими катализаторы такими как, никель Ренея [46], сплав Бага и некоторыми другими [47]. Механизм их действия связан с гетерогенным гидрированием при повышенном давлении при помощи газообразного водорода.

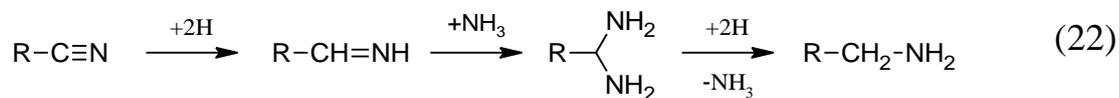
Главной особенностью скелетных катализаторов является адсорбированный, химически связанный или растворенный в объеме металла водород, который образуется в процессе приготовления катализатора [46].

Наиболее хорошо процесс изучен для восстановления в присутствии скелетного никеля Ренея ($Ni_{c.k.}$). Обычно, реакция восстановления на $Ni_{c.k.}$ протекает легко при комнатной температуре и атмосферном давлении. В некоторых случаях процесс ведут при повышенной температуре и давлении с целью ускорения процесса восстановления и повышения выхода продукта [46].

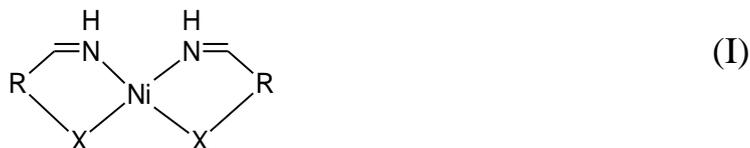
Наряду с основным продуктом реакции – первичным амином – происходит образование и побочных продуктов, представленные ниже в схеме (21) [46].



Для подавления образования побочных продуктов вводят различные вещества, которые связывают первичный амин. Так, для связывания первичного амина можно использовать уксусный ангидрид, а также спиртовой раствор, насыщенный хлороводородом. Также возможно введение в систему аммиака, с целью подавления его отщепления, а также для связывания альдимины (22) [46]:



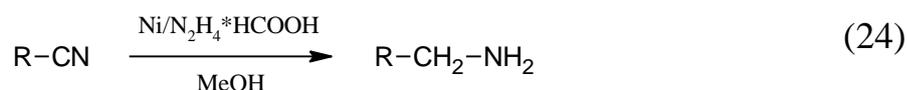
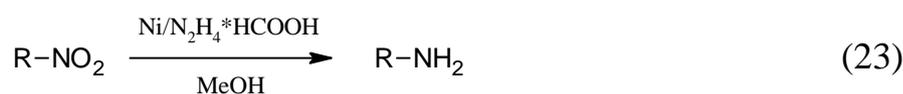
Интересной особенностью никеля Ренея является способность в аммиачной среде связывать в окрашенные комплексы продукты восстановления нитрилов, содержащие полифункциональные группы (I) [46].



1.2.3 Другие способы восстановления нитрилов

Известны и другие способы восстановления нитрилов. Так, нитрилы можно восстановить до аминов под действием металлического натрия в спиртах. Однако в настоящее время данный метод используется крайне редко [42].

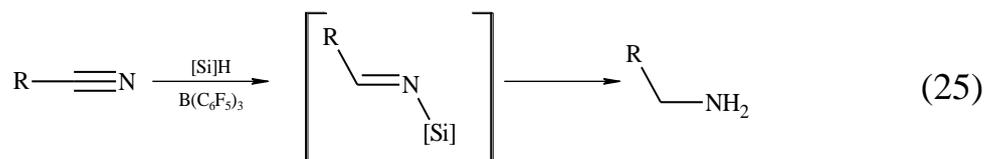
Наряду с традиционным использованием газообразного водорода в качестве восстановителя в паре со скелетными катализаторами, не прекращаются разработки других восстановительных агентов [11]. Так, одним из интересных вариантов оказался предложенный способ восстановления нитросоединений (23) и нитрилов (24) гидразин моноформиатом при катализе никелем Ренея [47]:



Высокие выходы достигаются за несколько минут реакции уже при комнатной температуре [47]. Однако по мере усложнения углеродного скелета происходит снижение выхода реакции [46].

Согласно [48] использование системы $\text{KBH}_4/\text{Ni}_{\text{с.к.}}$ в абсолютном этаноле эффективно для синтеза первичных аминов из соответствующих. Реакция протекает в мягких условиях с выходами до 93 % [48].

Было изучено восстановление нитрилов гидросиланами в присутствии $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ в качестве катализатора [49]. В результате было установлено, что алкил-, гетероарил- и арилнитрилы легко восстанавливаются в амины или имины (25) в мягких условиях.



При этом реакция не идет в отсутствие $B(C_6F_5)_3$. Также было показано, что на селективность процесса влияет структура восстанавливающего агента: использование стерически затрудненных силанов приводит к продукту частичного восстановления N-силилиминам [49].

Другим способом получения аминов является восстановление нитрилов фенилсиланом в присутствии каталитических количеств фторида тетрабутиламмония [50]. Таким методом можно получать различные ароматические амины с хорошими выходами в мягких условиях из соответствующих нитрилов.

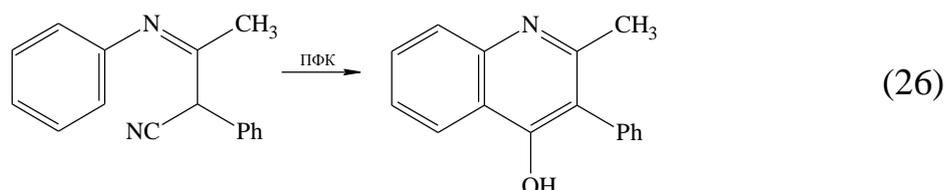
Имеются данные о способности диизопропиламиноборана $[BH_2N(iPr)_2]$ в присутствии каталитических количеств боргидрида лития восстанавливать высокими выходами алифатические и ароматические нитрилы [51]. При этом показано, что восстановление бензонитрилов с одной или несколькими электроноакцепторными группами в ароматическом кольце происходит намного быстрее при более низких температурах и с более высокими выходами, чем с аналогичными нитрилами, содержащими в ароматическом кольце электронодонорные группы. Кроме того, возможно селективное восстановление нитрильной группы в присутствии $-C=C-$ и $-C\equiv C-$ связей, а также в присутствии сложноэфирной группы, при активации циано-группы электроноакцепторными заместителями. В то же время селективное восстановление в присутствии карбонильной группы невозможно [51].

1.3 Реакции циклизации

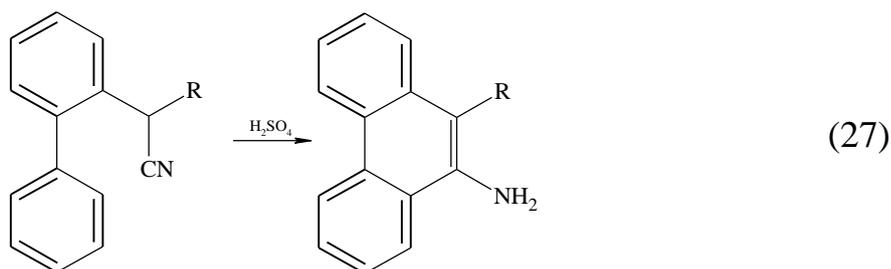
Под действием сильных кислот, как протонных, так и апротонных, возможна внутримолекулярная электрофильная циклизация нитрилов [52]. В этих реакциях атом углерода бензольного кольца, как правило, является нуклеофильным центром, и за счет внутримолекулярных реакций возможно образование карбо- и гетероциклические соединений [19]. Одним из эффективных агентов для получения разнообразных карбо- и гетероциклов

путем циклизации оказалась полифосфорная кислота. Так, были получены производные индола, хинолина, изохинолина и др. [53]

Например, возможно получение некоторых производных 4-гидроксихинолинов путем циклизации с помощью полифосфорной кислоты [54] (26). При этом, как утверждают авторы статьи, данный метод превосходит метод Конрада-Лимпаха [54].

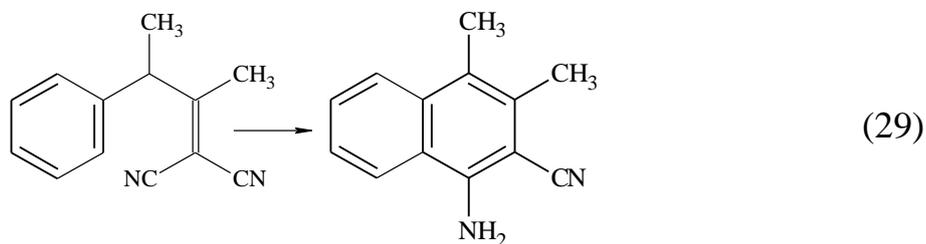
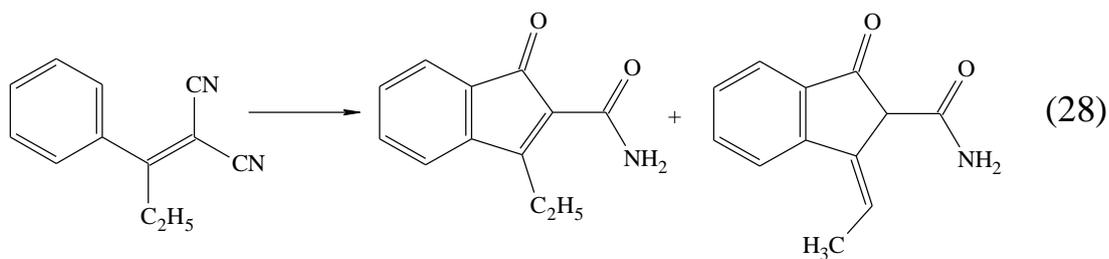


Помимо полифосфорной кислоты для реакции циклизации используется концентрированная серная кислота. Так, показана возможность получения замещенных 9-аминофенантронов из дифенил-2-ацетонитрилов в присутствии концентрированной серной кислоты [19] (27):



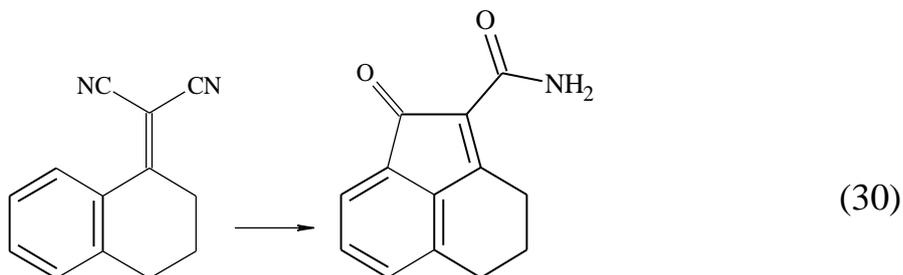
Помимо серной кислоты эффективным катализатором данной реакции может являться смесь фосфорной кислоты и хлорида цинка.

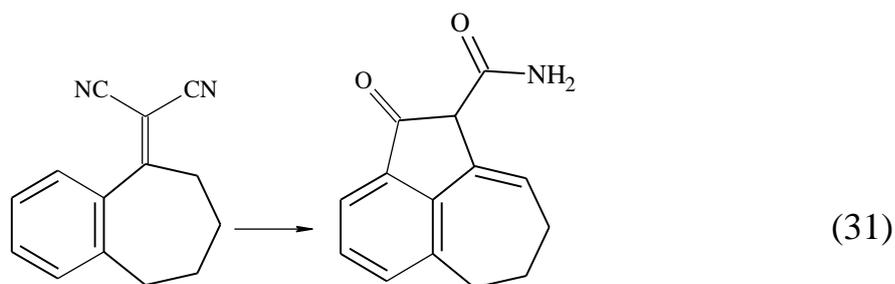
Подробно исследованы внутримолекулярные реакции арилалкилиденмалонитрилов [19]. Реакция циклизации данных соединений может происходить как при нагревании, так и при охлаждении в зависимости от строения исходного субстрата в присутствии концентрированной серной кислоты, полифосфорной кислоты или их смесей (28, 29):



Как видно из приведенных выше схем, циклизация арилалкилиденмалононитрилов с образованием пятичленных циклов происходит при наличии арильной группы в α -положении по отношению к нитрильной группе, а шестичленных циклов – при наличии арильного заместителя в β -положении [19].

Следует отметить, что влияние стерических факторов на природу образующихся продуктов играет большую роль. Это наблюдается в случае арилалкилиденмалононитрилов. Так, при взаимодействии 1-инданилиденмалононитрила с фосфорной или серной кислотами не циклизации происходит, а продуктом реакции является амид – 1-инданилиденцианоацетамид [19]. Способствует циклизации увеличение числа метиленовых групп в исходном арилалкилиденмалононитриле (30, 31):

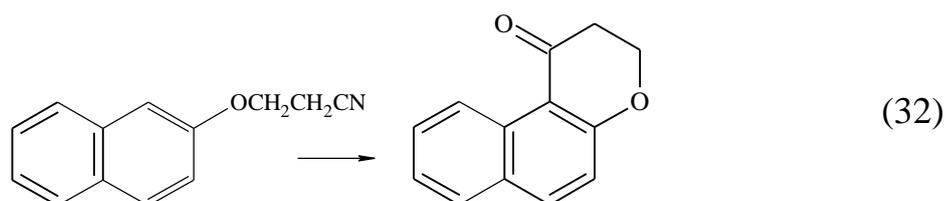




Очевидно, что циклизация происходит за счет образования комплекса или нитрилиевого иона с повышенной электрофильной реакционной способностью, который получается путем взаимодействия нитрильной группы и минеральной кислотой. Арилалкилиденмалонитрилы имеют близкое к планарному строение, в котором циано-группа располагается в непосредственной близости от ароматического кольца. При этом изначально происходит образование колец, содержащих кетиминную группу, которая впоследствии изомеризуется в енаминную группу или гидролизуется до карбонильной группы [19].

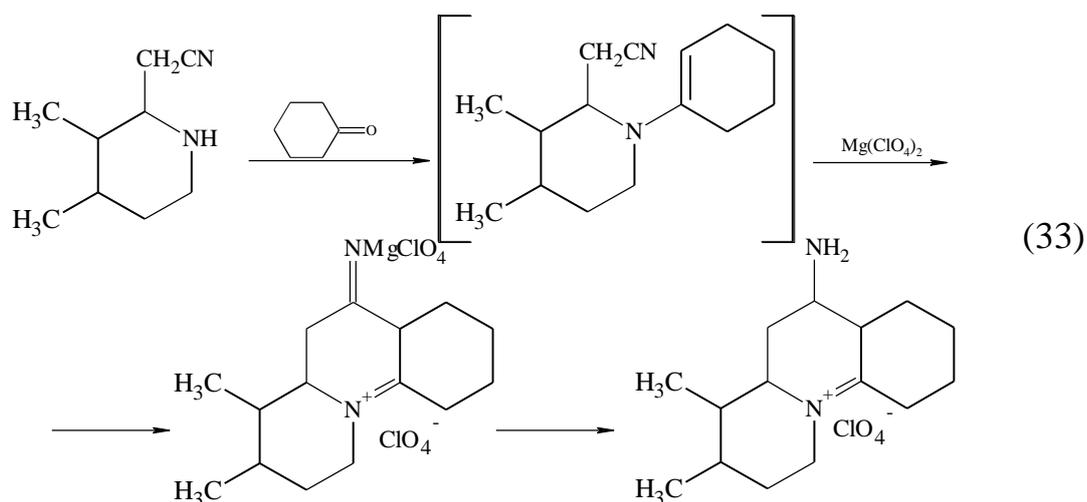
Интересным фактом является и то, что при наличии в арилалкилиденмалонитрилов γ -водородных атомов происходит образование γ -лактонов.

В присутствии 85%-ной серной кислоты возможна внутримолекулярной конденсации β -(2-нафтокси)-пропионитрила в 5,6-бензхроманон-4 (32):

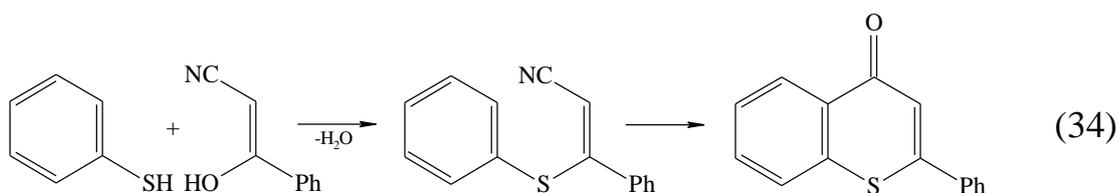


По аналогичной схеме, приведенной выше, происходит образование азотсодержащих гетероциклических кетонов из N-цианэтилированных ароматические амины. Данную реакцию можно осуществить в присутствии хлорида алюминия, цинка или хлороводорода в качестве катализатора [19].

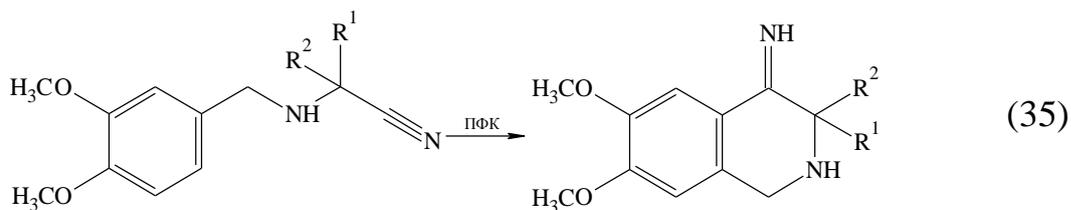
Показано, что при нагревании β -аминонитрила и кетона в присутствии эквивалентного количества п-толуолсульфокислоты или перхлората магния и следов кислоты происходит образование солей дигидропиридиния (33):



β -Кетонитрилы могут быть использованы для синтеза 1-тиахромонов, которые образуются с высокими выходами при нагревании до 90—100°C β -кетонитрилов с тиофенолами в среде полифосфорной кислоты. Предположительно реакция протекает по приведенной ниже схеме (34) [19]:

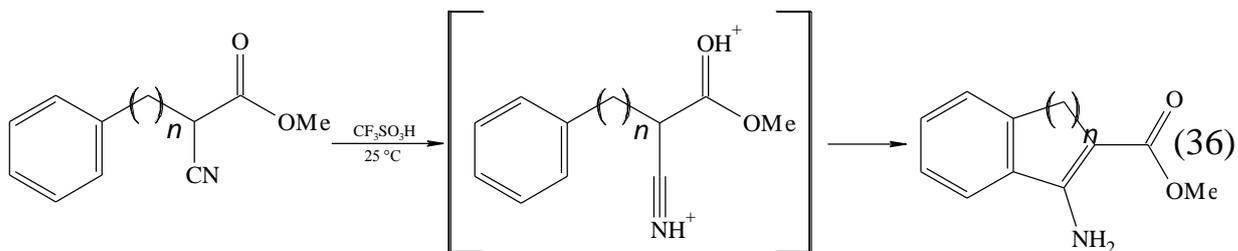


Внутримолекулярная циклизация бензиламиноацетонитрилов в присутствии серной кислоты показана в работе [55]. В результате реакции образуются 3,3-диалкиламещекие производные изохинолина (35):



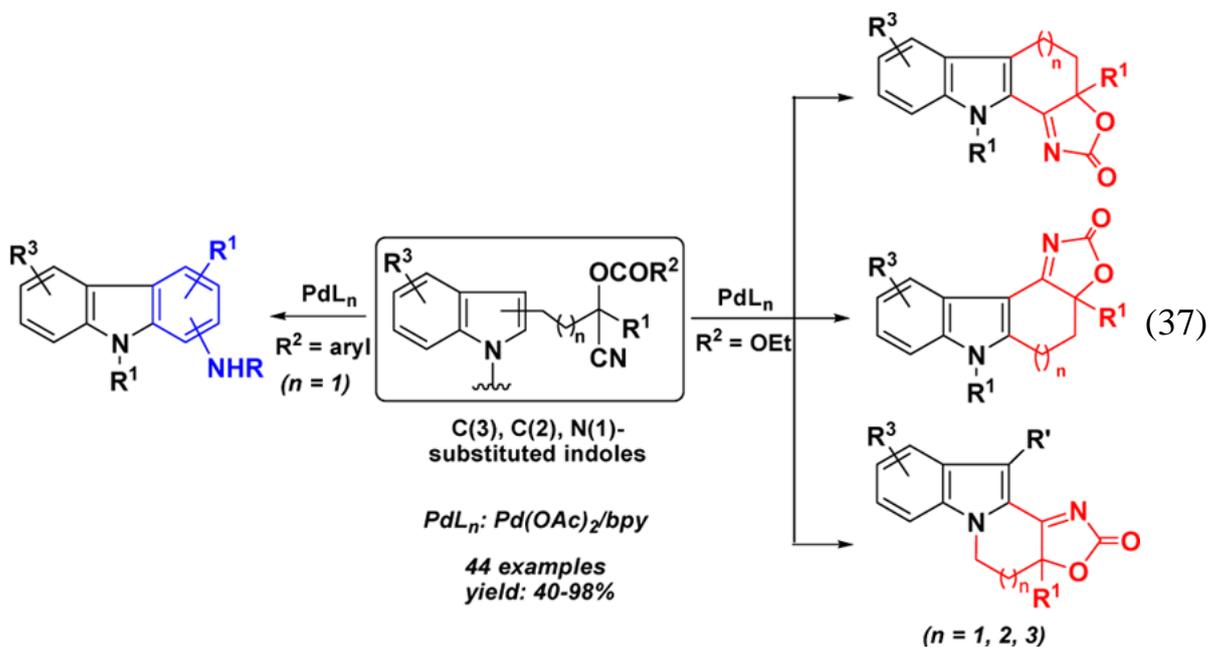
Приведенные выше реакции внутримолекулярной циклизации приводят к образованию шестичленных циклов. Однако также имеются литературные данные о получении пятичленных циклов.

Так, японскими учеными [56] разработан способ получения α -енаминовых сложных эфиров пяти- и шестичленных циклов путем внутримолекулярной циклизации арилцианопропионатов, катализируемой трифторметансульфокислотой. Реакция протекает по приведенной ниже схеме (36).



Выходы продуктов реакции варьировались от 30 до 97 % в зависимости от структуры субстрата и условий проведения реакции. Следует отметить, что наблюдалось значительное повышение реакционной способности цианно-группы в случае геминального положения сложноэфирной и нитрильной групп [56].

Недавно было установлено, что внутримолекулярная циклизация нитрилов может проводиться в присутствии солей палладия в качестве катализатора [57]. В данных условиях были синтезированы с высокими выходами производные карбазола и тетрагидропиридо[1,2-а]индола (37).



Кроме того, возможно получение полициклических индолов, содержащих в своем составе семи- или восьмичленные циклы [57].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты и методы исследования

2.1.1 Исходные вещества и реагенты

1. 1,4-Диоксан, марки, ГОСТ 10455-80;
2. 2-Ацетиламинофенол, марки Ч, ТУ 6-09-421-70;
3. 2-Нитроацетанилид, 98+%, CAS: 552-32-9, Merck-Schuchardt;
4. Акрилонитрил, стабилизированный, 99+% CAS: 107-13-1, Acros Organics;
5. Аммиак водный, >25%, ГОСТ 3760-79;
6. Анилин, марки Ч, ГОСТ 5819-78;
7. Анилин гидрохлорид, марки ЧДА, ГОСТ 5822-78;
8. Ацетанилид, марки Ч, МРТУ 6-09-4931-68;
9. Ацетон, марки ЧДА, ГОСТ 2603-79;
10. Ацетонитрил, марки Ч, ТУ 6-09-3534-74;
11. Бензол, марки ХЧ, ГОСТ 5955-75;
12. Бромид тетрабутиламмония, 99+%, CAS: 1643-19-2. ACROS Organic;
13. Диэтиловый эфир, марки ЧДА, ТУ 2600-001-43852015-02;
14. Калия гидроксид, марки ХЧ, ТУ 6-09-02-299-83;
15. Кобальта (II) хлорид гексагидрат, марки ЧДА, ГОСТ 4525-68;
16. Метанол, марки ХЧ, ГОСТ 6995-77;
17. Метилен хлористый, марки ХЧ, ТУ 2631-019-44493179-98;
18. Натрий металлический, ГОСТ 3273-75;
19. Натрия боргидрид, 98%, ALDRICH 452882-100G;
20. Натрия гидроксид, марки ЧДА, ГОСТ 4328-77;
21. Натрия карбонат, марки ХЧ, ГОСТ 83-79;
22. Натрия сульфат безводный, марки ХЧ, ГОСТ 4166-76;
23. Олово хлористое пентагидрат, марки Ч, ТУ 10026-06-9;

24. Ортофосфорная кислота, марки ХЧ, ГОСТ 6552-80;
25. Пентаоксид фосфора, марки Ч, ТУ 6-09-4173-85;
26. Серебро азотнокислое, марки ХЧ, ГОСТ 1277-75;
27. Серная кислота, марки ХЧ, ГОСТ 4204-77;
28. Соляная кислота, марки ХЧ, ГОСТ 3118-77;
29. Толуол, марки ЧДА, ГОСТ 5789-78;
30. Хлороформ, марки ХЧ, ТУ СОМР 2-029-06;
31. Этанол, марки ХЧ, ТУ 6-09-1710-77.

2.1.2 Очистка веществ и приготовление вспомогательных реактивов

2.1.2.1 Обезвоживание сульфата магния

Кристаллогидрат сульфата магния прокаливают в сушильном шкафу в течение 3 часов при температуре 200°C [58].

2.1.2.2 Очистка акрилонитрила

Акрилонитрил очищали путем перегонки при нормальных условиях с контролем по показателю преломления.

2.1.2.3 Очистка ацетанилида

Очистка ацетанилида проводилась путем перекристаллизации из воды по методике [59].

2.1.2.4 Очистка 1,4-диоксана

Очистку диоксана проводили согласно [60] с последующей отгонкой растворителя.

2.1.2.5 Очистка N-(4-гидроксифенил)ацетамида

Нами используется следующий метод очистки: в ступке растирают таблетки парацетамола, полученный порошок переносят в коническую колбу и добавляют 100 мл дистиллированной воды. Полученную смесь тщательно перемешивают и отфильтровывают на воронке Бюхнера. К нерастворившимся компонентам таблетки приливают 30 мл диэтилового эфира, смесь тщательно

перемешивают. Осадок, содержащий N-(4-гидроксифенил)ацетамид и примеси, отфильтровывают и растворяют в 50 мл этилового спирта. Смесь отфильтровывают, осадок промывают этанолом. Отгоняют растворитель на роторном испарителе.

2.1.2.6 Приготовление полифосфорной кислоты

Получение полифосфорной кислоты осуществлялось согласно [61].

2.1.2.7 Приготовление гидроксида тетрабутиламмония

Получение катализатора осуществлялось по аналогии с [62].

2.1.3 Идентификация веществ

Показатель преломления определяли на рефрактометре RL-7.

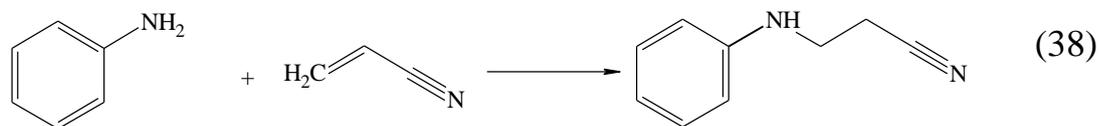
Температуру плавления определяли на «Приборе для определения температуры плавления ПТП».

Хроматомасс-спектрометрические исследования проводили на хроматографе «Trace GC Ultra» с масс-селективным детектором DSQ II в режиме электронной ионизации (70 эВ) на кварцевой капиллярной колонке Thermo TR-5 MS, длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм, с толщиной пленки неподвижной фазы 0,25 мкм. Применяли режим ввода Splitless (1 мин). Сброс газа-носителя 18 мл/мин. Скорость газа-носителя (гелия) – 1,2 мл/мин. Температура испарителя – 230°C, температура переходной камеры – 210°C, температура квадруполь – 200°C. Температура термостата колонки изменялась по программе: от 40 (задержка 1 мин) до 230°C со скоростью 20°C в мин. Общее время анализа составляло 21,5 мин. Объем вводимой пробы 1 мкл. Хроматограммы регистрировались по полному ионному току, диапазон сканирования масс 34-450 а.е.м.

2.2 Синтетическая часть

2.2.1 Реакции цианэтилирования

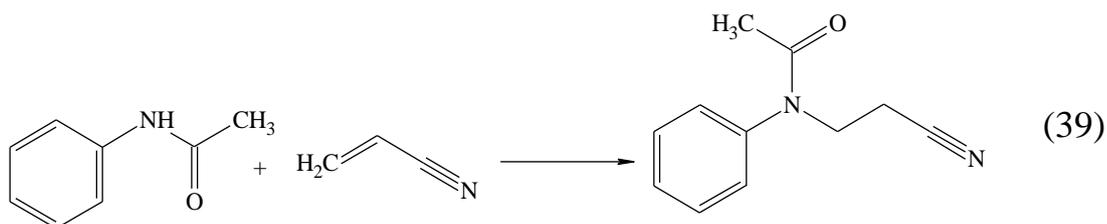
2.2.1.1 Цианэтилирование анилина



Синтез проводили согласно методике [63]. К смеси 23,3 г анилина и 10 г хлоргидрата анилина при охлаждении до 0°C по каплям добавляют 13,5 г акрилонитрила. Перемешивают при температуре 120-140°C в инертной атмосфере в течение 6 часов. Затем массу обрабатывают 13 мл 10%-го раствора гидроксида натрия, продукт извлекают бензолом. Раствор сушат и отгоняют растворитель на роторном испарителе.

Полученную массу перегоняют под вакуумом (масляный насос, давление \approx 5 мм рт. ст.), отбирая фракцию с т. кип. 151–157°C, которая затем кристаллизуется. Продукт перекристаллизовывают из этанола: получен в виде бледно-желтого порошка с т.п. 53-54°C. Выход – 41,27%. Структура была доказана масс-спектрометрически (приложение, рис. 1), m/z (I,%): 44 (9), 51 (8), 73 (5), 77 (24), 78 (9), 105 (5), 106 (100), 107 (8), 146 (39).

2.2.1.2 Цианэтилирование ацетанилида



Реакция (39) проведена по аналогии с [64] с использованием в качестве катализатора гидроксида тетрабутиламмония. Продукт был получен в виде светло-желтого масла. Структура соединения подтверждается данными хроматомасс-спектрометрического анализа. Масс-спектр N-(β-цианэтил)ацетанилида – время удерживания 9,83 (приложение, рис. 2-4)

: m/z (I,%): 106 (100), 146 (39), 43 (22), 78 (16), 104 (9), 107 (8), 105 (7), 51 (6), 188 (3).

а) С использованием гидроксида тетрабутиламмония как катализатора в диоксане

В колбу вносят 1,32 г (9,78 ммоль) ацетанилида, 0,19 г гидроксида тетрабутиламмония, 3 мл диоксана и 2,93 (44,6 ммоль) мл акрилонитрила. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в инертной атмосфере течение 10 часов. После этого к полученному маслообразному остатку добавляют 10 мл воды и 15 мл диэтилового эфира. После чего отделяют органический слой и экстрагируют водный слой еще 20 мл диэтилового эфира. Органическую фазу сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют и отгоняют растворитель.

Выход 1,58 г (86 %)

б) С использованием гидроксида тетрабутиламмония как катализатора в диоксане в инертной атмосфере

Реакция (39) проводилась в инертной атмосфере по методике аналогичной описанной выше. Загружено 1 г ацетанилида. Продукт был получен в виде светло-желтого масла с близким к количественному выходу.

в) С использованием гидроксида тетрабутиламмония как катализатора в ацетонитриле

Синтез был проведен по методике, описанной выше. В качестве растворителя вместо диоксана был использован ацетонитрил.

Продукт был получен в виде светло-желтого масла массой 1,55 г (84%).

г) С использованием гидроксида тетрабутиламмония как катализатора в ацетонитриле в инертной атмосфере

Реакция проводилась в инертной атмосфере. В качестве растворителя использовался ацетонитрил. Загружено 1 г ацетанилида. Продукт был получен в виде светло-желтого масла с выходом, близким к количественному.

д) С использованием гидроксида тетрабутиламмония как катализатора в бензоле

В качестве растворителя использовался бензол. Продукт был получен в виде светло-желтого масла массой 1,51 г (82%).

е) С использованием гидроксида тетрабутиламмония как катализатора в бензоле в инертной атмосфере

Реакция проводилась в инертной атмосфере. В качестве растворителя использовался бензол. Загружено 1 г ацетанилида. Продукт был получен в виде светло-желтого масла с выходом, близким к количественному.

ж) С использованием гидроксида тетрабутиламмония как катализатора в толуоле

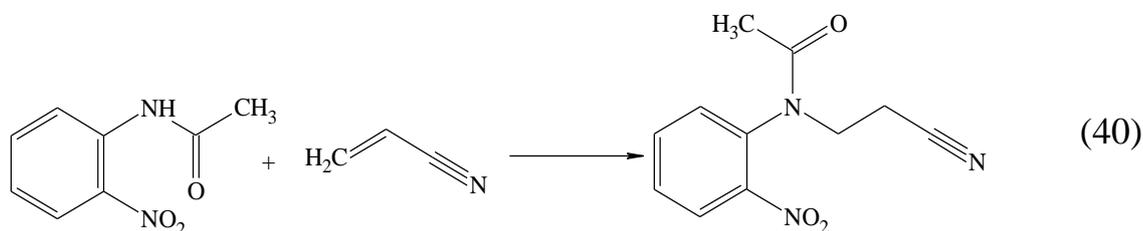
В качестве растворителя вместо диоксана был использован толуол. Продукт был получен в виде светло-желтого масла массой 1,55 г (84%).

з) С использованием гидроксида тетрабутиламмония как катализатора в толуоле в инертной атмосфере

Реакция проводилась в инертной атмосфере. В качестве растворителя использовался толуол. Загружено 1 г ацетанилида. Продукт был получен в виде светло-желтого масла с выходом, близким к количественному.

2.2.1.3 Цианэтилирование 2-нитроацетанилида

Синтез проводился по аналогии с [64]. В качестве катализатора использовался гидроксид тетрабутиламмония.



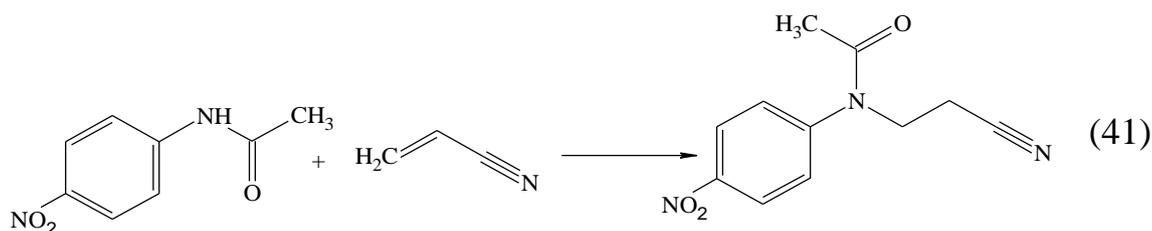
В колбу вносят 4,5 г (25 ммоль) 2-нитроацетанилида, 0,49 г гидроксида тетрабутиламмония, 7,68 мл диоксана и 7,5 мл (114 ммоль) акрилонитрила. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в инертной атмосфере в течение 16 часов. После этого к полученному маслообразному остатку

добавляют 20 мл воды и 20 мл диэтилового эфира. После чего отделяют органический слой и экстрагируют водный слой еще 20 мл диэтилового эфира. Органическую фазу сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют и отгоняют растворитель.

Продукт был получен в виде светло-желтого масла с выходом 2,58 г 44%. Структура соединения подтверждается данными хроматомаксиметрического анализа. Масс-спектр N-(2-цианоэтил)-N-(4-нитрофенил)ацетамида – время удерживания 11,72 (приложение, рис. 5): m/z (I,%): 43 (7), 77 (9), 78 (6), 93 (6), 105 (6), 151 (100), 152 (8), 187 (16), 191 (53), 192 (6).

2.2.1.4 Цианэтилирование 4-нитроацетанилида

Синтез проводился по аналогии с [64]. В качестве катализатора использовался гидроксид тетрабутиламмония.

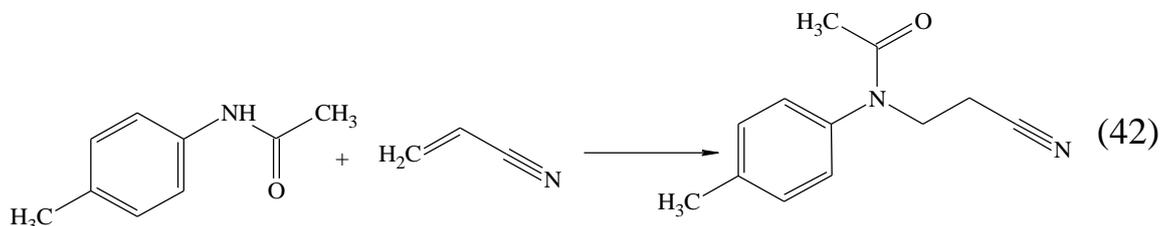


В колбу вносят 4,5 г (25 ммоль) 4-нитроацетанилида, 0,49 г гидроксида тетрабутиламмония, 7,68 мл диоксана и 7,5 мл (114 ммоль) акрилонитрила. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в инертной атмосфере в течение 16 часов. После этого к полученному маслообразному остатку добавляют 20 мл воды и 20 мл диэтилового эфира. После чего отделяют органический слой и экстрагируют водный слой еще 20 мл диэтилового эфира. Органическую фазу сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют и отгоняют растворитель.

N-(2-цианоэтил)-N-(4-нитрофенил)ацетамида получен в виде желтых кристаллов. Выход продукта составил 2,4 г (41%). Масс-спектр (приложение, рис. 6) – m/z (I,%): 43 (71), 63 (6), 65 (5), 76 (8), 77 (10), 78 (5), 104 (8), 105 (14),

120 (5), 138 (8), 151 (100), 152 (8), 191 (94), 192 (10), 233 (2). Время удерживания 13,40.

2.2.1.5 Цианэтилирование 4-метилацетанилида

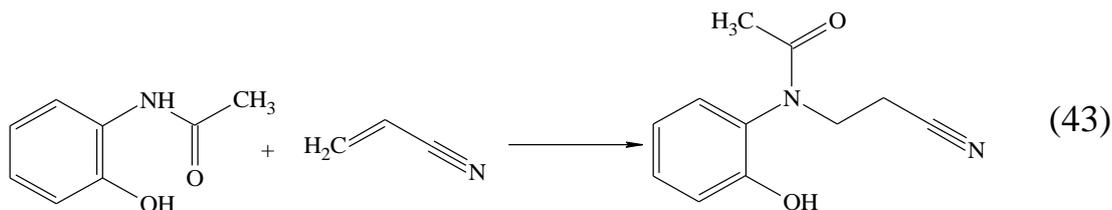


Синтез проводился по аналогии с [64].

В колбу вносят 1,5 г (10 ммоль) 4-метилацетанилида, 0,49 г гидроксида тетрабутиламмония, 3,1 мл диоксана и 3 мл (45,6 ммоль) акрилонитрила. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в инертной атмосфере в течение 10 часов. После этого к полученному маслообразному остатку добавляют 10 мл воды и 15 мл диэтилового эфира. После чего отделяют органический слой и экстрагируют водный слой еще 20 мл диэтилового эфира. Органическую фазу сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют и отгоняют растворитель.

Продукт был получен в виде светло-желтого масла с выходом, близким к количественному. Структура соединения подтверждается данными хроматомасс-спектрометрического анализа. Масс-спектр N-(2-цианоэтил)-N-(4-метилфенил)ацетамида – время удерживания 10,85 (приложение, рис. 7): m/z (I,%): 43 (10), 65 (5), 91 (13), 118 (9), 119 (11), 120 (100), 121 (10), 160 (44), 202 (10).

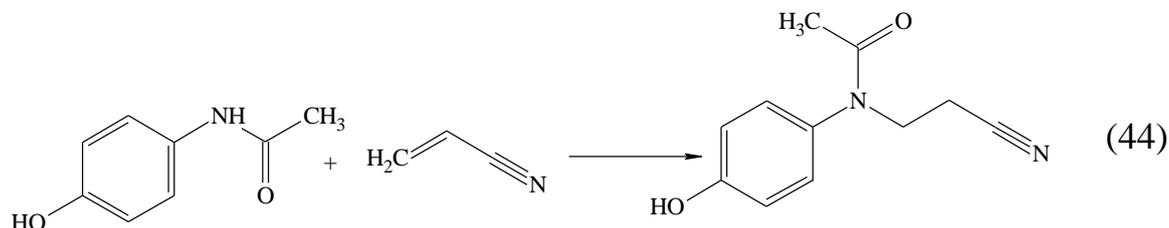
2.2.1.6 Цианэтилирование 2-гидроксиацетанилида



Синтез проводился по аналогии с [64] описанной выше. Было загружено 1,5 г 2-гидроксиацетанилида. В результате было установлено, что 2-

гидроксиацетанилид не вступает в реакцию цианэтилирования в данных условиях.

2.2.1.7 Цианэтилирование 4-гидроксиацетанилида

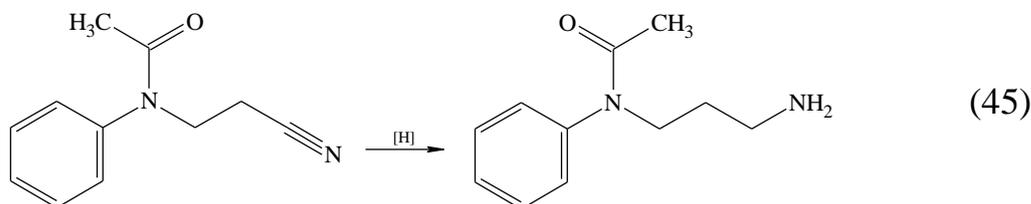


Синтез проводился по аналогии с [64] описанной выше. Было загружено 1,5 г 4-гидроксиацетанилида. В результате было установлено, что 4-гидроксиацетанилид не вступает в реакцию цианэтилирования в данных условиях.

2.2.2 Реакции восстановления

Синтез был проведен по аналогии с [44].

2.2.2.1 Восстановление N-(2-цианэтил)ацетанилида



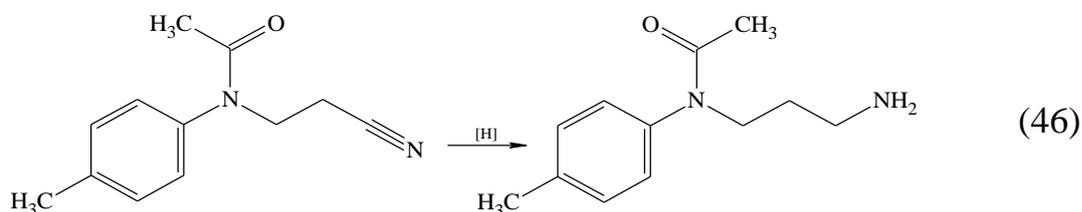
В реактор вносят 0,5 г (2,66 ммоль) N-(β-цианэтил)ацетанилид, 0,79 г (3,33 ммоль) гексагидрата хлорида кобальта (II) и 15 мл метанола. Затем к охлажденной смеси добавляют небольшими порциями 0,65 г (16,63 ммоль) боргидрида натрия в течение 20 минут при интенсивном перемешивании. Реакционную массу продолжают перемешивать при комнатной температуре в течение 4 часов в инертной атмосфере, после чего приливают 8,82 мл 10%-ной соляной кислоты и продолжают перемешивание до растворения черного осадка. На роторном испарителе отгоняют метанол. Затем экстрагируют непрореагировавший нитрил диэтиловым эфиром (25 мл), после чего водный раствор подщелачивают концентрированным раствором аммиака до щелочной

среды. Экстрагируют амин хлористым метиленом (3*20 мл) и высушивают сульфатом натрия. Экстракт упаривают на роторном испарителе.

Получен амин в виде светло-коричневого масла массой 0,22 г. Выход составил 43%.

Масс спектр (приложение, рис. 8) – m/z (I,%): 39 (5), 42 (7), 43 (18), 44 (6), 51 (11), 65 (15), 72 (8), 73 (5), 77 (41), 78 (7), 79 (8), 87 (6), 93 (23), 104 (19), 105 (23), 106 (100), 107 (9), 118 (13), 120 (11), 130 (7), 132 (10), 133 (5), 173 (7), 174 (14), 192 (21).

2.2.2.2 Восстановление N-(2-цианоэтил)-N-(4-метилфенил)ацетамида

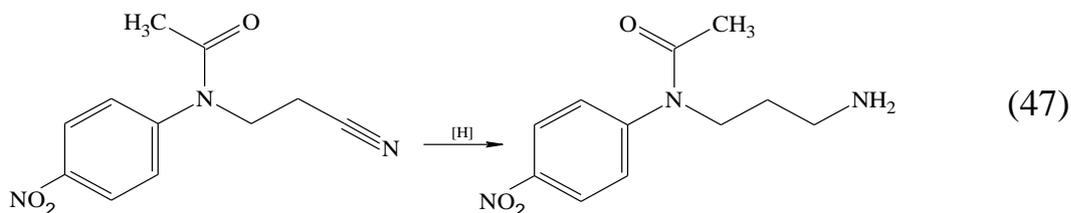


Реакция (46) проводилась по методике описанной выше для N-(β-цианэтил)ацетанилида.

N-(3-аминопропил)-N-(4-метилфенил)ацетамид получен в виде коричневого масла массой 0,31 г (51 %).

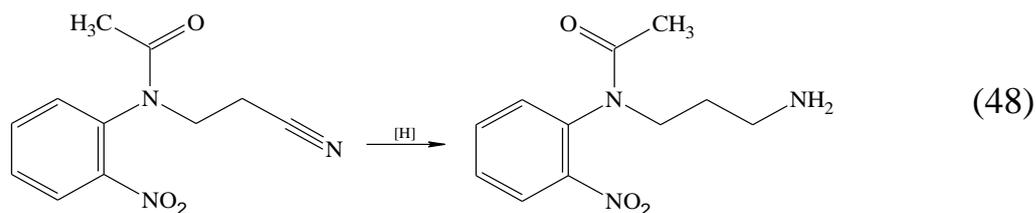
Масс спектр (приложение, рис. 9) – m/z (I,%): 42 (6), 43 (15), 65 (16), 77 (13), 79 (6), 89 (6), 90 (5), 91 (36), 92 (7), 93 (7), 104 (5), 105 (6), 106 (12), 107 (9), 117 (5), 118 (16), 119 (25), 120 (100), 121 (9), 130 (5), 132 (10), 134 (7), 144 (5), 146 (5), 188 (10), 206 (24).

2.2.2.3 Восстановление N-(2-цианоэтил)-N-(4-нитрофенил)ацетамида



Синтез осуществлен по методике [44], описанной для N-(β-цианэтил)ацетанилида. В полученном экстракте был обнаружен только непрореагировавший нитрил.

2.2.2.4 Восстановление N-(2-цианоэтил)-N-(2-нитрофенил)ацетамида



Реакция (48) осуществлена по аналогии с [44], описанной выше для N-(β-цианэтил)ацетанилида.

По результатам анализов остаток массой 0,1 г представлял собой смесь непрореагировавшего нитрила и 1-(2-цианоэтил)-2-метил-1H-бензимидазола.

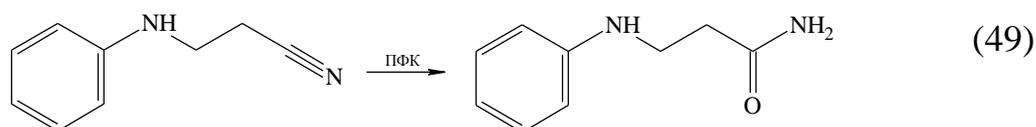
Согласно данным масс-спектрометрии, содержание 1-(2-цианоэтил)-2-метил-1H-бензимидазола в полученной смеси – 66,5%.

Структура продукта доказана масс-спектрометрически (приложение, рис. 10), m/z (I,%): 39 (5), 40 (8), 42 (7), 43 (6), 50 (6), 51 (10), 63 (11), 64 (8), 65 (7), 72 (10), 73 (5), 74 (5), 75 (11), 76 (14), 77 (23), 78 (7), 88 (5), 90 (10), 91 (9), 92 (17), 104 (5), 116 (5), 118 (8), 119 (5), 131 (10), 132 (8), 143 (5), 144 (6), 145 (100), 146 (13), 173 (7), 151 (6), 185 (41), 186 (5).

2.2.3 Взаимодействие с полифосфорной кислотой

Синтез был проведен по аналогии с [54].

2.2.3.1 Взаимодействие 3-фениламинопропионитрила с полифосфорной кислотой

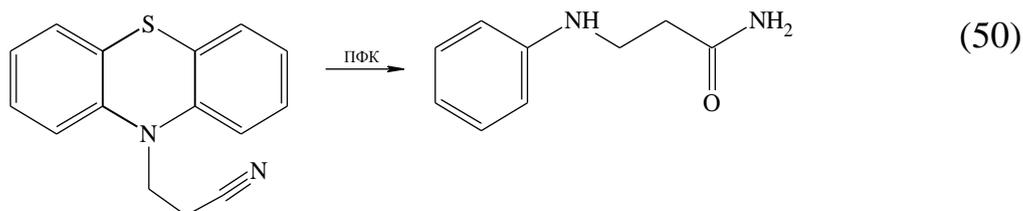


К 5 г 3-фениламинопропионитрила добавляют 24 г ПФК. Полученную перемешивают в течение 30 минут при температуре 140°C. После этого к реакционной смеси добавляют 35 мл 1 М соляной кислоты, затем нейтрализуют щелочью до pH=5. После чего отгоняют воду на ротаторном испарителе, добавляют 65 мл ацетона, отфильтровывают полученный осадок и отгоняют растворитель.

По данными хроматомасс-спектрометрического анализа продуктом реакции является 3-фениламинопропанамид, представляющий собой бесцветное масло (приложение, рис. 11): 77 (17), 104 (10), 104 (10), 105 (13), 106 (100), 107 (8), 118 (6), 164 (38).

Масса продукта – 2,85 г (выход 51%).

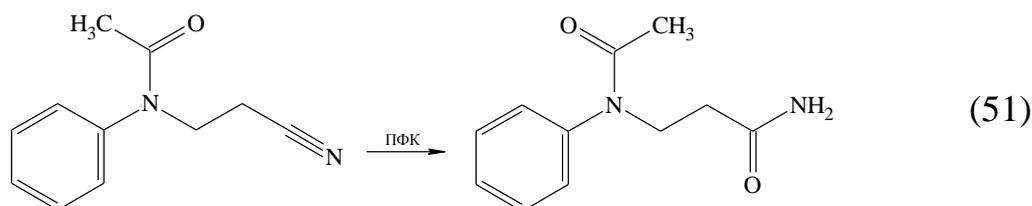
2.2.3.2 Взаимодействие β-(цианэтил)фенотиазина с полифосфорной кислотой



Реакция (50) проведена по аналогии с методикой, описанной выше для 3-фениламинопропионитрила.

В результате по данными хроматомасс-спектрометрического анализа из 1,07 г β-(цианэтил)фенотиазина вместо амида 3-(10Н-фенотиазинил-10)пропионовой кислоты был получен фенотиазин массой 0,73 г (93,5%).

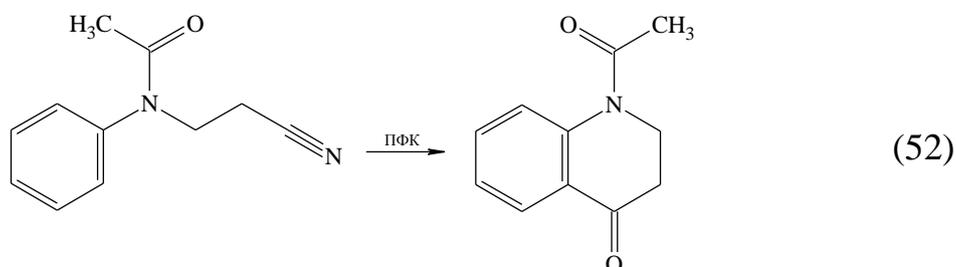
2.2.3.3 Взаимодействие N-(2-цианэтил)ацетанилида с полифосфорной кислотой



Синтез был проведен по аналогии с [54], описанной выше. Было загружено 0,5 г (2,66 ммоль) N-(2-цианэтил)ацетанилида. Продукт получен в виде желтого масла. Выход амида 3-(N-ацетилфениламино)пропановой кислоты – 0,39 г (70,9%). Структура продукта подтверждена масс-спектрометрически (приложение, рис. 12). Масс-спектр m/z (I,%): 43 (8), 44 (14), 51 (8), 65 (8), 77 (43), 78 (6), 79 (6), 91 (9), 93 (13), 104 (29), 105 (17), 106

(100), 107 (9), 118 (12), 119 (11), 120 (10), 135 (8), 146 (6), 163 (17), 164 (25), 165 (5), 206 (2).

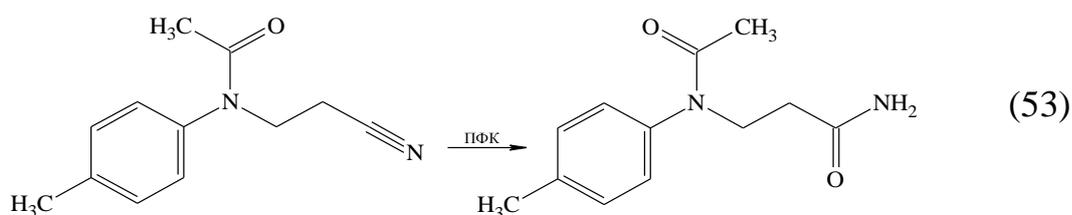
2.2.3.4 Взаимодействие N-(2-цианэтил)ацетанилида с полифосфорной кислотой в присутствии хлорида олова (IV)



Реакция (52) проведена по аналогии с методикой, описанной выше. Экстракцию проводили хлороформом.

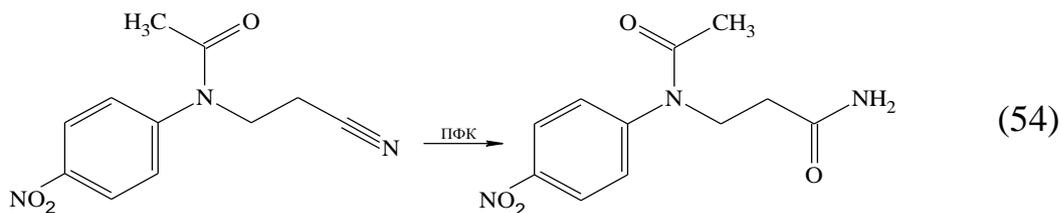
Из 0,5 г N-(2-цианэтил)ацетанилида вместо N-ацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинона-1 был получен 3-(N-ацетилфениламино)пропанамид массой 0,41 г (75,5%). Структура соединения подтверждается данными хроматомасс-спектрометрического анализа.

2.2.3.5 Взаимодействие N-(2-цианоэтил)-N-(4-метилфенил)ацетамида с полифосфорной кислотой



Реакция (53) была проведена по аналогии с [54], описанной выше. Было загружено 0,5 г (2,48 ммоль) N-(2-цианоэтил)-N-(4-метилфенил)ацетамида. Продукт получен в виде желтого масла. Выход 3-[ацетил(4-метилфенил)амино]пропанамида – 0,42 г (79,6%). Структура продукта подтверждена масс-спектрометрически (приложение, рис 13). Масс-спектр m/z (I,%): 43 (18), 44 (9), 65 (14), 77 (11), 89 (5), 90 (5), 91 (33), 92 (6), 106 (6), 107 (8), 118 (19), 119 (19), 120 (100), 121 (9), 132 (7), 133 (7), 134 (8), 149 (6), 160 (11), 177 (20), 178 (25), 220 (10).

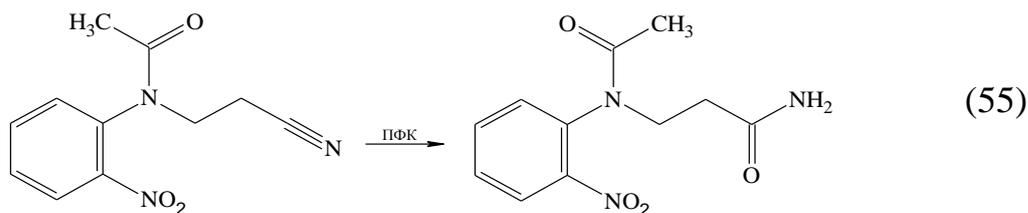
2.2.3.6 Взаимодействие N-(2-цианоэтил)-N-(4-нитрофенил)ацетамида с полифосфорной кислотой



Синтез осуществлен по методике [54], описанной для 3-фениламинопропионитрила. Загружено 0,5 г N-(2-цианоэтил)-N-(4-нитрофенил)ацетамида. Получен 3-[ацетил(4-метилфенил)амино]пропанамид в виде зеленых кристаллов массой 0,41 г (76 %).

Структура продукта доказана масс-спектрометрически (приложение, рис. 14), m/z (I,%): 42 (8), 43 (69), 44 (23), 55 (7), 59 (15), 63 (9), 64 (7), 65 (8), 72 (11), 75 (7), 76 (13), 77 (14), 78 (8), 79 (5), 90 (9), 91 (11), 92 (8), 93 (6), 103 (11), 104 (17), 105 (26), 106 (6), 117 (12), 118 (11), 119 (14), 120 (18), 121 (13), 133 (6), 134 (11), 138 (7), 149 (16), 150 (22), 151 (100), 152 (8), 161 (6), 164 (19), 165 (10), 180 (14), 191 (6), 192 (10), 208 (47), 209 (67), 210 (9), 251 (3).

2.2.3.7 Взаимодействие N-(2-цианоэтил)-N-(2-нитрофенил)ацетамида с полифосфорной кислотой



Реакция (55) проведена по аналогии с методикой, описанной выше для 3-фениламинопропионитрила. Загружено 0,5 г N-(2-цианоэтил)-N-(2-нитрофенил)ацетамида.

По результатам анализа основными продуктами реакции являются о-нитроанилин и о-нитроацетанилд. Содержание компонентов в смеси 25 и 75%, соответственно.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Глава изъята автором.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что природа растворителей не влияет на выходы продуктов цианэтилирования ацетанилида.
2. При цианэтилировании ацетанилида в присутствии воздуха происходит образование побочных продуктов – 2-метилпентандинитрила-1,5 и 3,3'-оксидипропаннитрила.
3. Установлено, что 4-метиацетанилид, 2- и 4-нитроацетанилиды цианэтилируются с образованием соответствующих нитрилов. Гидроксиацетанилиды в данных условиях не реагируют с акрилонитрилом.
4. Показано, что N-(2-цианоэтил)-ацетанилид и N-(2-цианоэтил)-N-(4-метилфенил)ацетамида восстанавливаются боргидридом натрия в метанольном растворе в присутствии хлорида кобальта. N-(2-цианоэтил)-N-(4-нитрофенил)ацетамид в данных условиях не подвергается восстановлению.
5. Показано, что при восстановлении N-(2-цианоэтил)-N-(2-нитрофенил)ацетамида в аналогичных условиях происходит образование 1-(2-цианоэтил)-2-метил-1H-бензимидазола.
6. Установлено, что цианэтилированные анилиды, кроме, 2-нитроацетанилида, а также β -(фениламино)пропионитрил вступают в реакцию с полифосфорной кислотой с образованием амидов.
7. Выявлено, что в аналогичных условиях N-(2-цианоэтил)-N-(2-нитрофенил)ацетамид разлагается до 2-нитроацетанилида и 2-нитроанилина, а N-(β -цианэтил)фенотиазин – до фенотиазина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh M.K. A Simple Synthesis of Nitriles from Aldoximes / M.K. Singh, M.K. Lakshman // *J. Org. Chem.* 2009. 74(8). P. 3079–3084.
2. Nitrile Containing Pharmaceuticals: Efficacious Roles of the Nitrile Pharmacophore / F.F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar et al. // *Med. Chem.* – 2010. 53. P. 7902–7917.
3. Remarkable Configurational Stability of Magnesiated Nitriles / G. Barker, M. R. Alshawish, M. C. Skilbeck, I. Coldham // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. 52. P. 7700–7703.
4. Dewan S.K. One pot synthesis of nitriles from aldehydes and hydroxylamine hydrochloride using sodium sulphate (anhyd) and sodium bicarbonate in dry media under microwave irradiation / S.K. Dewan, R. Singh, A. Kumar // *Arkivoc.* 2006. P. 41-44.
5. Реутов О.А. Органическая химия: Учеб. пособие для вузов: в 4 ч. Ч. 3 / О.А. Реутов, А.Л. Курц, К.П. Бутин. М.: Бинوم. Лаборатория знаний. 2011. 560 с.
6. Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура: в 4-х т.: Т. 4.: пер. с англ. М.: Мир. 1988. 468 с.
7. Dehydration of Amides to Nitriles: A Review / N.K. Bhattacharyya, S. Jha, S. Jha et al. // *International Journal of Chemistry and Applications.* 2012. Vol. 4. № 4. P. 295-304.
8. Patil U.B., One-Pot Synthesis of Nitriles from Aldehydes Catalyzed by Deep Eutectic Solvent / U.B. Patil, S. S. Shendage, J. M. Nagarkar // *Synthesis.* 2013. 45. P. 3295-3299.
9. Transition-Metal-Free Deacylative Cleavage of Unstrained C(sp³)-C(sp²) Bonds: Cyanide-Free Access to Aryl and Aliphatic Nitriles from Ketones and Aldehydes / J.-J. Ge, C.-Z. Yao, M.-M. Wang et al. // *Org. Lett.* 2016. 18. P. 228-231.

10. Wojtkielewicz A. One-Step Synthesis of Nitriles from Acids, Esters and Amides Using DIBAL-H and Ammonium Chloride / A. Wojtkielewicz, Z. Lotowski, J.W. Morzycki // *Synlett*. 2015. 26. P. 2288–2292.
11. Rajasekaran A., Cyanoethylation: A Vital Reaction in the Synthesis of Biologically Active Heterocycles / A. Rajasekaran, P.P. Thampi, S. Murugesan // *Asian J. Chem.* 2004. 16 (1). P. 1-8.
12. Терентьев А.П. Реакция цианэтилирования / А.П. Терентьев, А.Н. Кост // Реакции и методы исследования органических соединений: под ред. С.С. Наметкина, В.М. Родионова, Н.Н. Мельникова. Книга вторая. М.: Госхимиздат. 1952. С. 47-208.
13. Несмеянов А.Н. Исследования в области органической химии. Избранные труды. Изд-во: Наука. 1977. 531 с.
14. Дюмаева И. В. Синтез и свойства нитрилов, координированных d-элементами, в реакциях присоединения, замещения и диенового синтеза: автореф. дис. докт. хим. наук / Московский гос. текстильный ун-т им. А.Н. Косыгина – Москва. 2010. 45 с.
15. Темникова Т.И. Курс теоретических основ органической химии. – Госхимиздат, 1962. 948 с.
16. Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура: в 4-х т.: Т. 3.: пер. с англ. М.: Мир. 1987. 459 с.
17. Буцкус, П.Ф. Реакция цианэтилирования, децианэтилирования и перецианэтилирования // *Успехи химии*. 1961. № 11. С. 1352-1380.
18. Bruson H., Riener T.W. The Chemistry of Acrylonitrile. IV. Cyanoethylation of Active Hydrogen Groups / H. Bruson, T.W. Riener // *J. Am. Chem. Soc.* 1943. Vol. 65. P. 23-27.
19. Зильберман Е. Н. Реакции нитрилов. М.: «Химия». 1974. 448 с.
20. Sachin S.C., Shriniwas D.S. Cyanoethylation of alcohols catalyzed by a novel aqueous agar gel-entrapped NaOH catalyst / S.C. Sachin, D.S. Shriniwas // *Applied Catalysis A: General*. 2003. P. 10-15.

21. Utermohlen W. Preparation of γ -Alkoxy-n-propylamines // J. Am. Chem. Soc. 1945. Vol. 67. P. 1505-1506.
22. MacGregor J.H. The Reaction of Acrylonitrile with Aliphatic Alcohols / J.H. MacGregor, C. Pugh // Chem. Soc. 1945. P. 535.
23. Патент GB, 581994, 1946.
24. Патент США, 2280790, 1942.
25. Семенов, Н. β, β' -Дициандиэтиловый эфир / Н. Семенов, С. Бельченко, И. Хвостов // Методы получения химических реактивов и препаратов. Вып. 10. М.: ИРЕА. 1964. С. 49-50.
26. Regioselective Hydroamination of Acrylonitrile Catalyzed by Cationic Pincer Complexes of Nickel(II) / A. Castonguay, D.M. Spasyuk, N. Madernet al. // Organometallics. 2009. 28 (7). P. 2134–2141.
27. Патент США, 3,496,213, 1970.
28. Патент США, 3,743,668, 1973.
29. Bayer O. Angew. Chem. 1949. № 61. p. 229.
30. Родионов, В.М. β -Аланин / В.М. Родионов, Н.Г. Ярцева // Синтезы органических соединений / под ред. А.Н. Несмеянова. Сб. 1. М.: Изд. АН СССР. 1950. С. 5.
31. Терентьев А., Кост А. // Вестник Московского университета. 1950. №12.
32. Кост // Успехи Химии. 1969. Т. XXXVIII. Вып. 11. С. 1933-1963.
33. Solvent-Free Cyanoethylation of Selected Alcohols Using Amberlyst A-21 Polymer Resin / M. Trinadh, T. Rajasekhar, B. Bhadrhu et al. // J. Appl. Polym. Sci. 2012. 7 P.
34. Zamanian S. Cyanoethylation of alcohols and amines by cesium-modified zeolite Y / S. Zamanian, A.N. Kharat // Chinese Journal of Catalysis. 2014. 35. P. 264-269.
35. Hydrotalcite-like compounds, solid-base catalysts for cyaniethylation reaction / O.D. Pavel, R. Birjega, E. Angelescu, S. Popoiu. 2005. Vol. I-II. P. 65-71.

36. Modification of the catalytic activity for cyanoethylation induced by the memory effect of Mg/Al-type modified hydrotalcites / O.D. Pavel, R. Birjega, E. Angelescu et al. // *Rev. Chim.* 2010. 61. P. 395-399.
37. Bagal D.B. Recent Advances in Transition Metal-Catalyzed Hydrogenation of Nitriles / D.B. Bagal, B.M. Bhanage // *Adv. Synth. Catal.* 2015. 357. P. 883–900.
38. Staskun B. The Reduction of Nitriles to Aldehydes: Applications of Raney Nickel/Sodium Hypophosphite Monohydrate, of Raney Nickel/Formic Acid, or of Raney(Ni/Al)Alloy/Formic Acid, Respectively / B. Staskun, T. van Es // *S. Afr. J. Chem.* 2008. 61. 144–156.
39. Larock R.C. *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*. 2-nd edition. Wiley. 1999.
40. Шабаров Ю.С. *Органическая химия: в 2-х кн.: Часть 1. Нециклические соединения: учебник для вузов*. М: Химия. 1994.
41. Физер Л., Физер М. *Реагенты для органического синтеза: Том 11: пер. с англ.* М.: «Мир». 1970.
42. Бартошевич Р. *Методы восстановления органических соединений: пер. с польск* / Р. Бартошевич, В. Мечниковска-Столярчик, Б. Опшондек. М.: Издательство иностранной литературы. 1960.
43. Максимова В.Н. *Синтез и реакционная способность 2-галогенпиридин-3,4-карбонитрилов: автореф. дис. докт. хим. наук* / Казанский государственный университет. Казань. 2012.
44. Satoh T. Reduction of organic compounds with sodium borohydride-transitionmetal salt systems (1). Reduction of organic nitride, nitro and amide compounds to primary amines / T. Satoh, S. Suzuki // *Tetrahedron Letters*. 1969. № 52. P. 4555-4558.
45. Osby J. Studies on the mechanism of transition-metal- assisted sodium borohydride and lithium aluminum hydride reductions / J. Osby, S. Heinzman, B. Ganem. // *J. Am. Chem. Soc.* 1986. Vol. 108. P. 67-72.

46. Богословский Б.М. Скелетные катализаторы, их свойства и применение в органической химии. / Б.М. Богословский, З.С. Казакова. М.: ГХИ, 1957.
47. Gowda S. Application of hydrazinium monoformate as new hydrogen donor with Raney nickel: a facile reduction of nitro and nitrile moieties/ S. Gowda, D.C. Gowda // *Tetrahedron*. 2002. Vol. 58. Is. 11. P. 2211-2213.
48. Wu B. Raney Ni/ KBH_4 : an efficient and mild system for the reduction of nitriles to amines / B. Wu, J. Zhang, M. Yang et al. // *ARKIVOC*. 2008. XII. P. 95-102.
49. Gandhamsetty N. Boron-Catalyzed Silylative Reduction of Nitriles in Accessing Primary Amines and Imines / N. Gandhamsetty, J. Jeong, J. Park et al. // *J. Org. Chem.* 2015. 80 (14). P. 7281–7287.
50. TBAF-catalyzed hydrosilylation for the reduction of aromatic nitriles / C. Bornschein, S. Werkmeister, K. Junge, M. Beller // *New J. Chem.* 2013. 37. P. 2061-2065.
51. Reductions of Aliphatic and Aromatic Nitriles to Primary Amines with Diisopropylaminoborane / D. Haddenham, L. Pasumansky, J. DeSoto et al. // *J. Org. Chem.* 2009. 74(5). P.1964-70.
52. Внутримолекулярные взаимодействия нитрилов и аминов / Ф.С. Бабичев, Ю.А. Шаранин, В.К. Промоненков, В.П. Литвинов. К.: Наук. думка. 1987. 240 с.
53. Кронгауз Е.С. Полифосфорная кислота в реакциях циклизации и полициклизации / Е.С. Кронгауз, А.Л. Русанов, Т.Л. Ренард // *Успехи химии*. 1970. № 9. С. 1592-1630.
54. Hauser C.R. Certain 4-Hydroxyquinolines from Aniline and p-Ketonitriles. Cyclizations of Nitriles through Amides by Means of Polyphosphoric Acid / C.R. Hauser, J.G. Murray // *J. Am. Chem. Soc.* 1955. vol. 77. P. 2851-2852.
55. Михайловский А.Г. Циклические азометины и их гидрированные производные // *Химия гетероциклических соединений*. 2000. №5. С. 579-604.

56. Nakamura S. Superacid-Catalyzed Intramolecular Cyclization Reaction of Arylcyanopropionate: Geminal Substitution Effect on Superelectrophilicity / S. Nakamura, H. Sugimoto, T. Ohwada // *J. Org. Chem.* 2008. 73. P. 4219–4224.
57. Pd-Catalyzed Intramolecular Cyclization via Direct C-H Addition to Nitriles: Skeletal Diverse Synthesis of Fused Polycyclic Indoles / T.-T. Wang, L. Zhao, Y.-J. Zhang, W.-W. Liao // *Org. Lett.* 2016. 18. P. 5002-5005.
58. Гордон А. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики, библиография (справочник) / А.Гордон, Р. Форд М.: Мир. 1976.
59. Юрьев Ю.К. Практические работы по органической химии. Выпуск 1 и 2. М.: МГУ. 1961.
60. Беккер Х., Беккерт Р. Органикум. Т. 2: пер. с нем. М.: Бином. 2008.
61. Практические работы по химии гетероциклов / А.Ф. Пожарский, В.А. Анисимова, Е.Б. Цупак. Ростов. 1988.
62. Миджоян, А.Л. N-(β-цианэтил)капролактамы // Синтезы гетероциклических соединений. Ереван. 1960. Вып. 5. С. 76-77.
63. АС СССР, № 376167, 1948.
64. Патент США, № 2,809,984, 1957.
65. Вульфсон В.С. Масс-спектрометрия органических соединений / В.С. Вульфсон, В.Г. Заикин, А.И. Микая. М.: Химия. 1986. 312 с.
66. Платэ Н.А. Основы химии и технологии мономеров: Учеб. Пособие / Н.А. Платэ, Е.В. Сливинский. М.: Наука: МАИК “Наука/Интерпериодика”. 2002. 696 с.
67. Плотников В.Ф. Ароматические азотсодержащие ароматические соединения. Амины: Методические указания. СПб. 2000. 30 с.
68. Исаев А.Ю. Цианэтилирование бензоморфолина и фенотиазина, восстановление нитрилов, реакции Радзишевского и Гофмана на их основе. Выпускная квалификационная работа – магистерская дисс. ТюмГУ. 2014. 70 с.

69. Zeynizadeh B. NaBH₄/Charcoal: A New Synthetic Method for Mild and Convenient Reduction of Nitroarenes / B. Zeynizadeh, D. Setamdideh // Synthetic Communications. – 2006. 36. P. 2699–2704.
70. Hanaya K. Reduction of Aromatic Nitro-compounds to Amines with Sodium Borohydride-Copper(II) Acetylacetonate / K. Hanaya, T. Muramatsu, H. Kudo // Journal of the Chemical Society Perkin Transactions. 1979. 11. P. 2409-2410.
71. Setamdideh D. Convenient Reduction of Nitro Compounds to their Corresponding Amines with Promotion of NaBH₄/Ni(OAc)₂·4H₂O System in Wet CH₃CN / D. Setamdideh, B. Khezri, M. Mollapour // Orient. J. Chem. 2011. Vol. 27(3). P. 991-996.
72. Stepanov A.V. Aluminium–isopropanol reduction of tert-nitronitriles: an unusual structure of the reduction products / A.V. Stepanov, E.A. Mistryukov // Mendeleev Commun. 2008. 18. P. 215–216.

ПРИЛОЖЕНИЕ

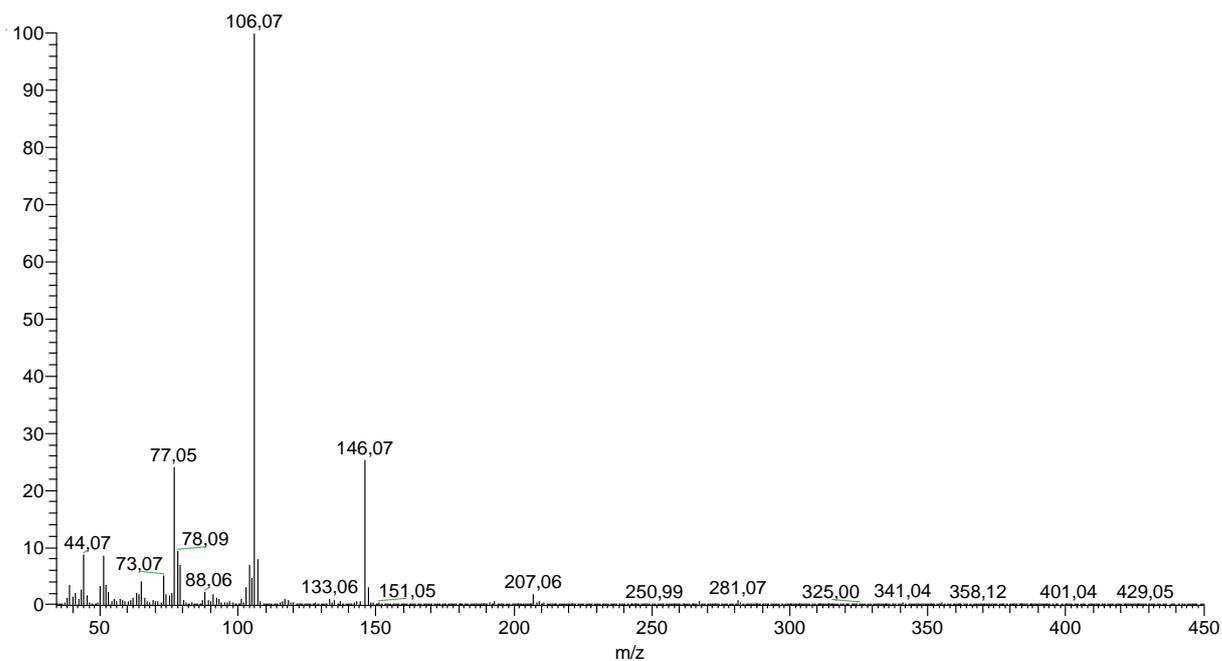


Рис. 1. Масс-спектр β-фениламинопропионитрила.

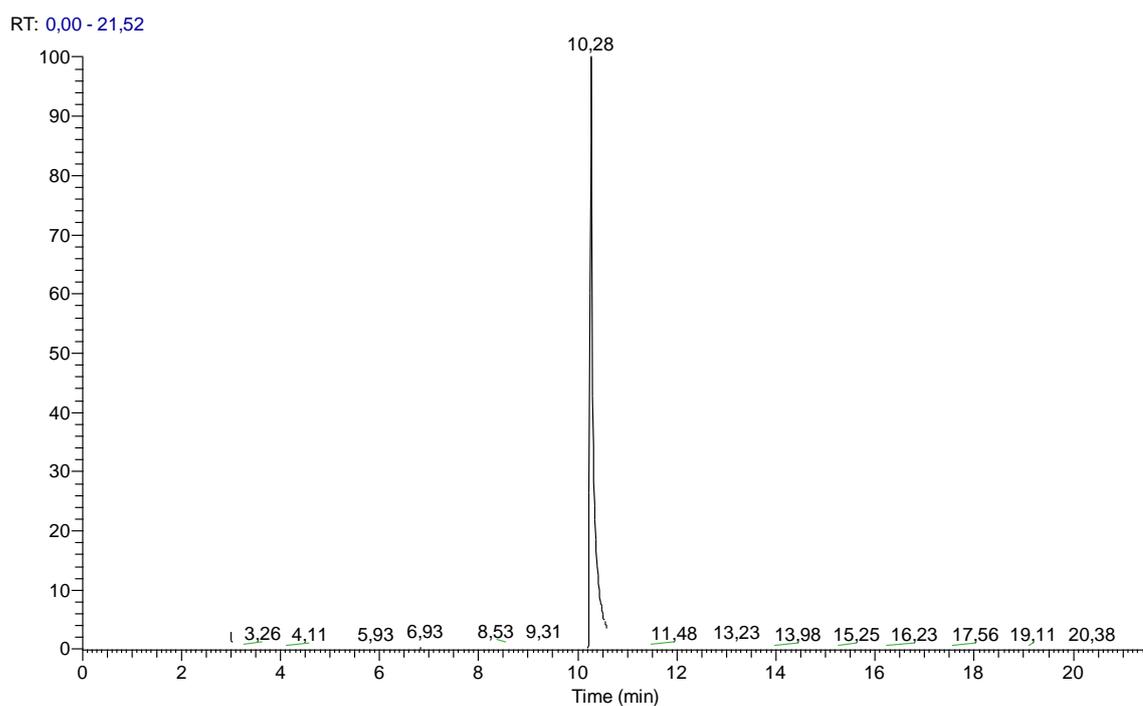


Рис. 2. Хроматограмма: Цианэтирование ацетанилида в инертной атмосфере. N-(2-цианэтил)ацетанилид. RT 10,28.

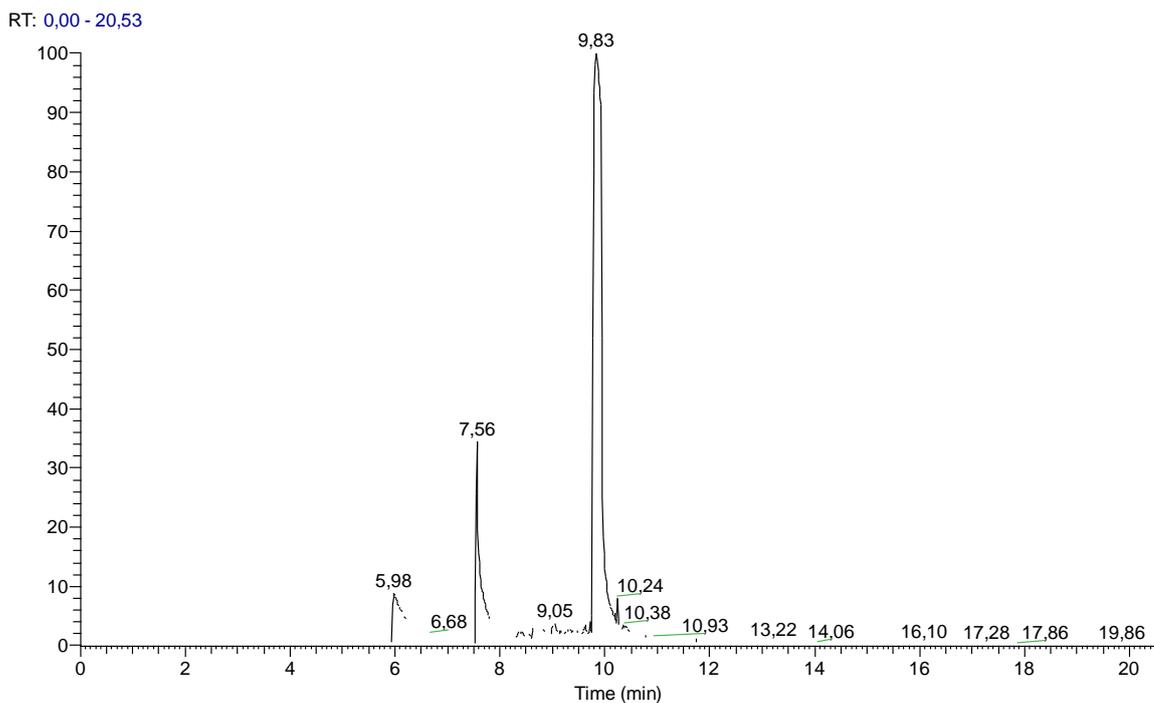


Рис. 3. Хроматограмма: Цианэтирование ацетанилида в окислительной атмосфере. N-(2-цианэтил)ацетанилид. RT 9,83.

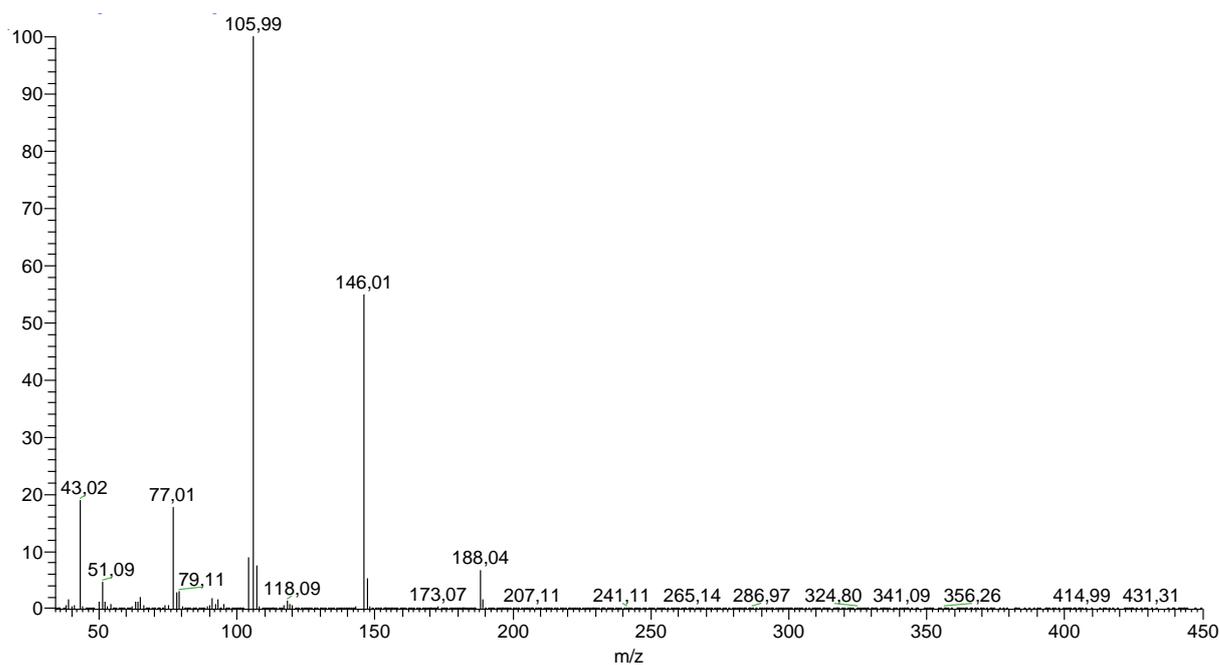


Рис. 4. Масс-спектр N-(2-цианэтил)ацетанилида.

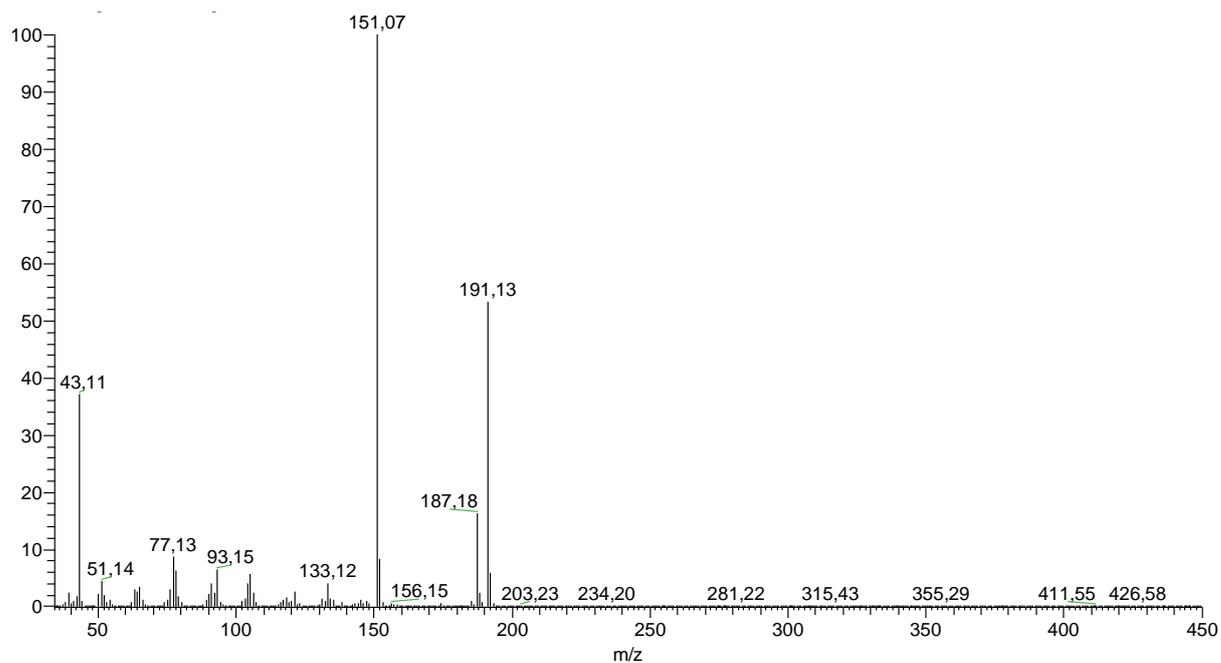


Рис. 5. Масс-спектр. N-(2-цианоэтил)-N-(2-нитрофенил)ацетамид.

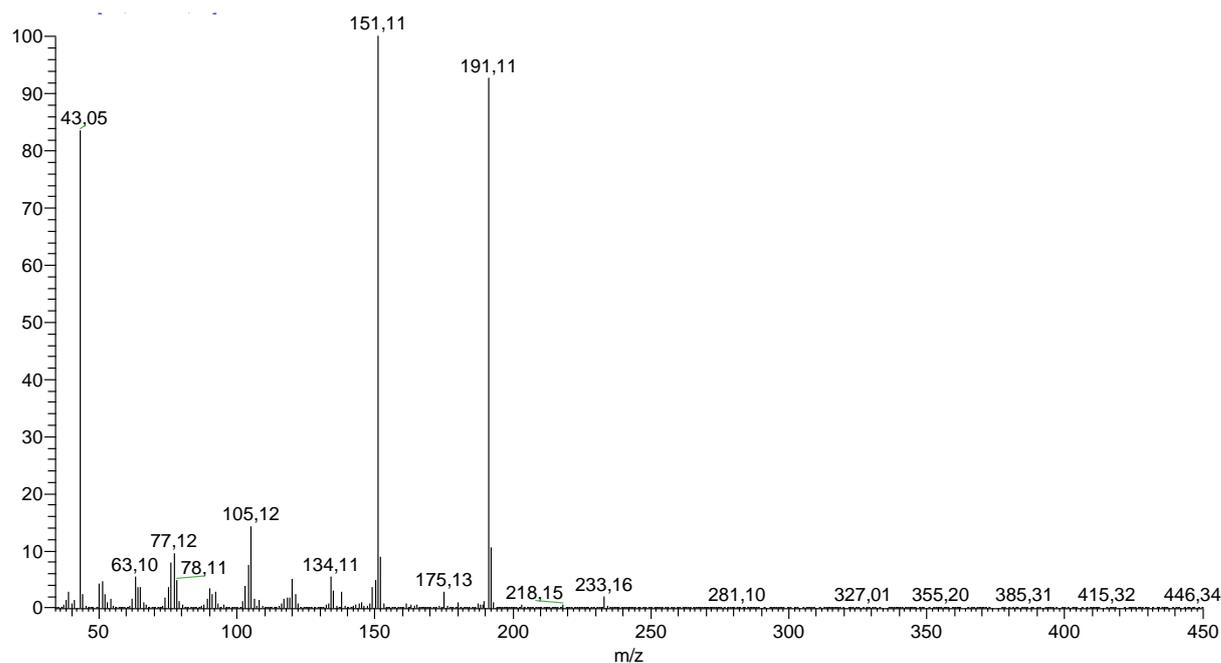


Рис. 6. Масс-спектр. N-(2-цианоэтил)-N-(4-нитрофенил)ацетамид.

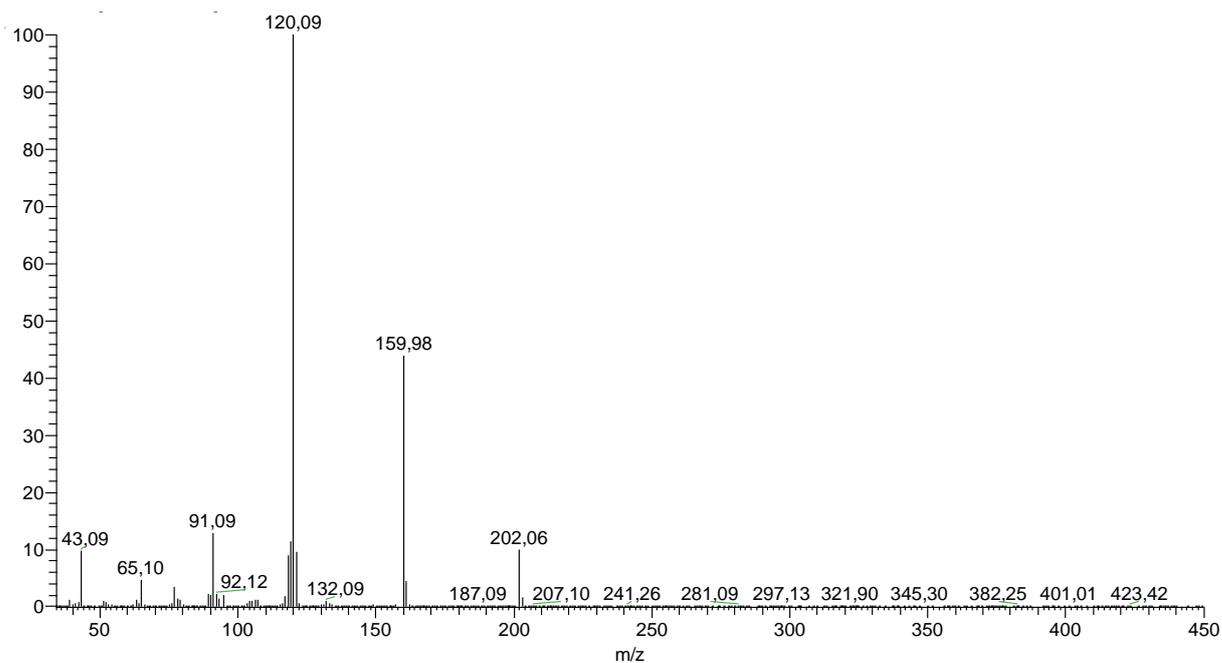


Рис. 7. Масс-спектр. N-(2-цианоэтил)-N-(4-метилфенил)ацетамид.

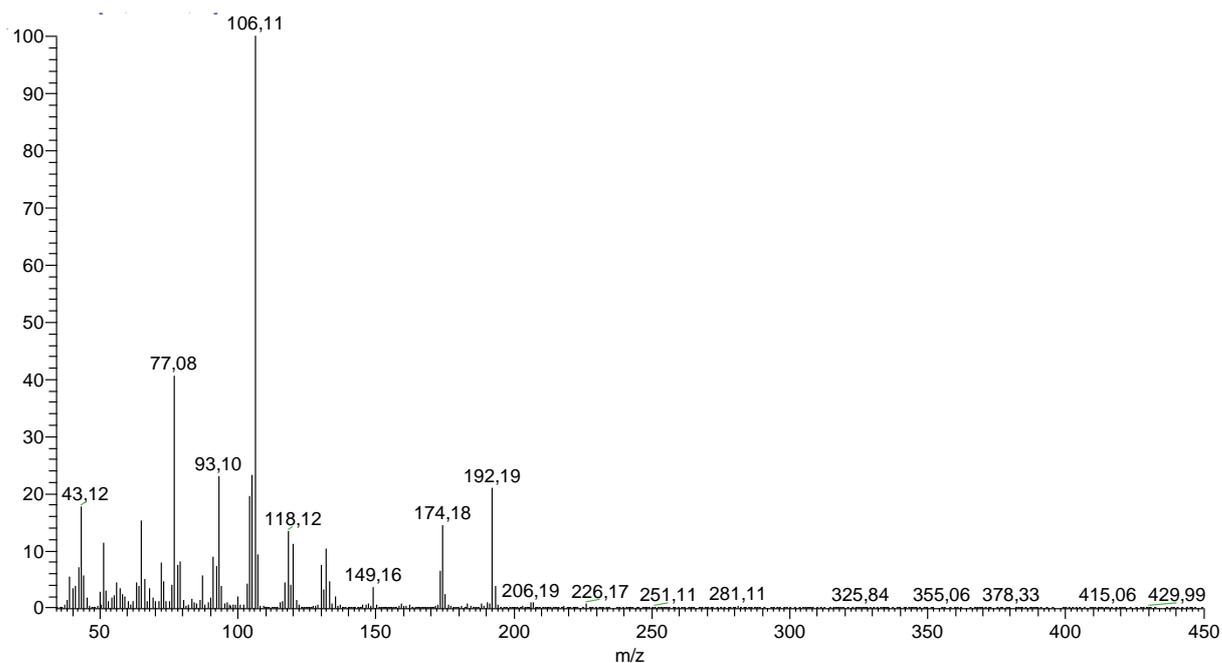


Рис. 8. Масс-спектр. N-(3-аминопропил)ацетанилид.

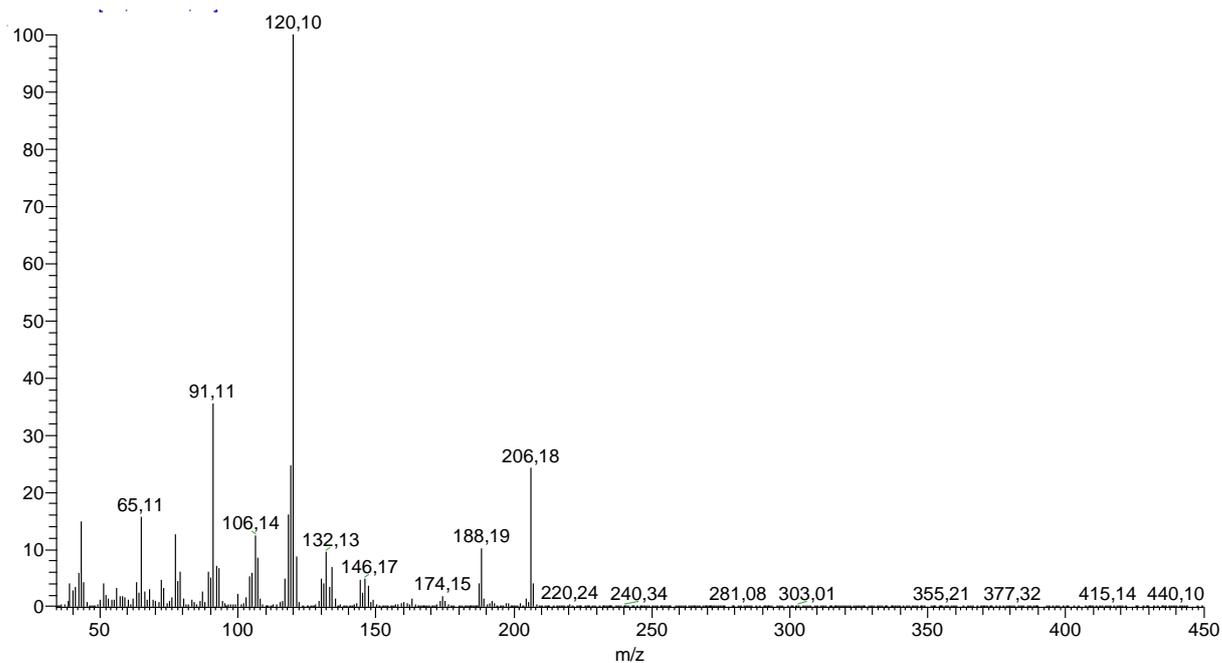


Рис. 9. Масс-спектр. N-(3-аминопропил)-N-(4-метилфенил)ацетамид.

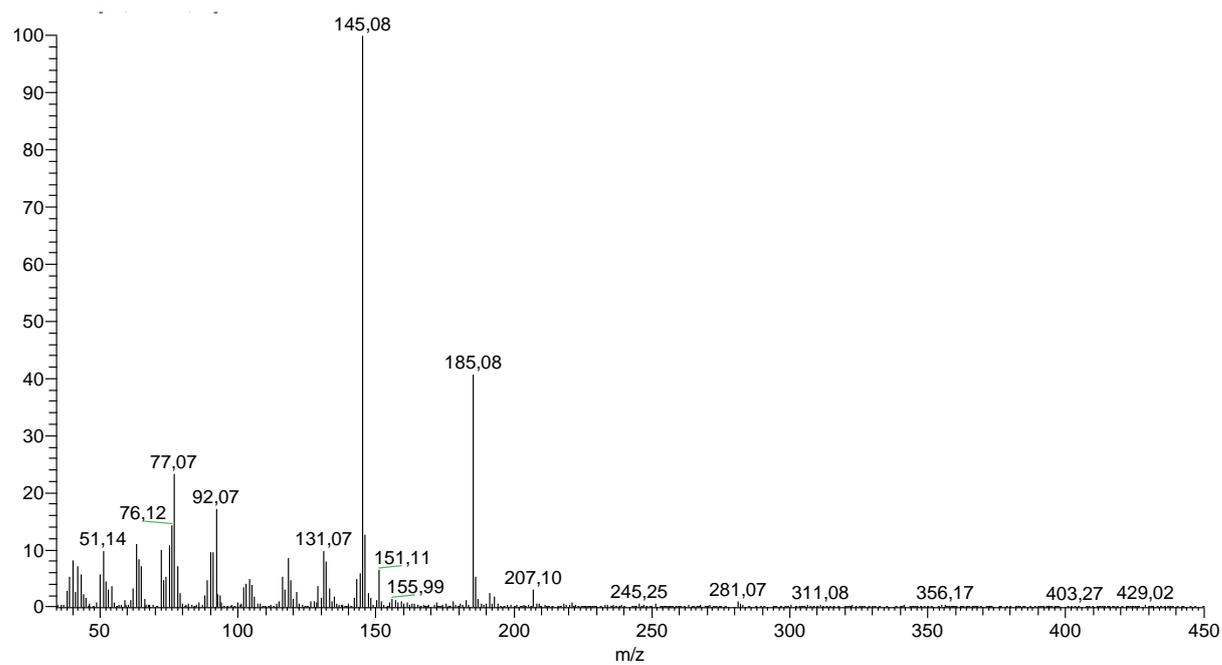


Рис. 10. Масс-спектр. 1-(2-цианоэтил)-2-метил-1H-бензимидазол.

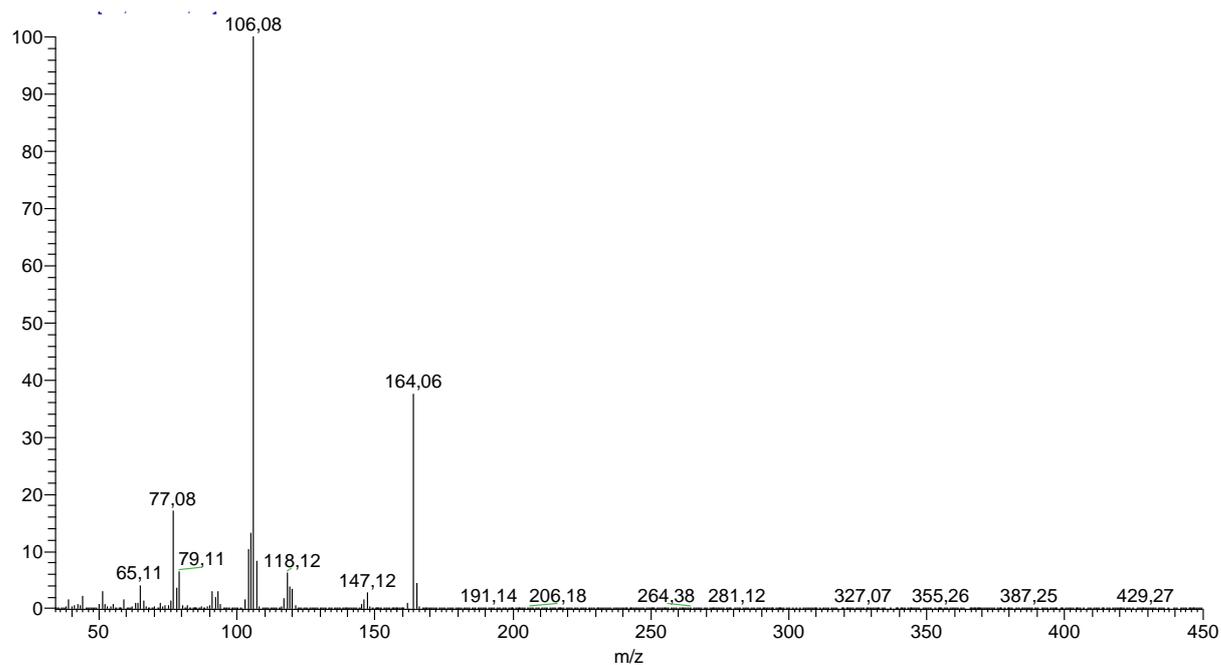


Рис. 11. Масс-спектр. 3-фениламинопропанамид.

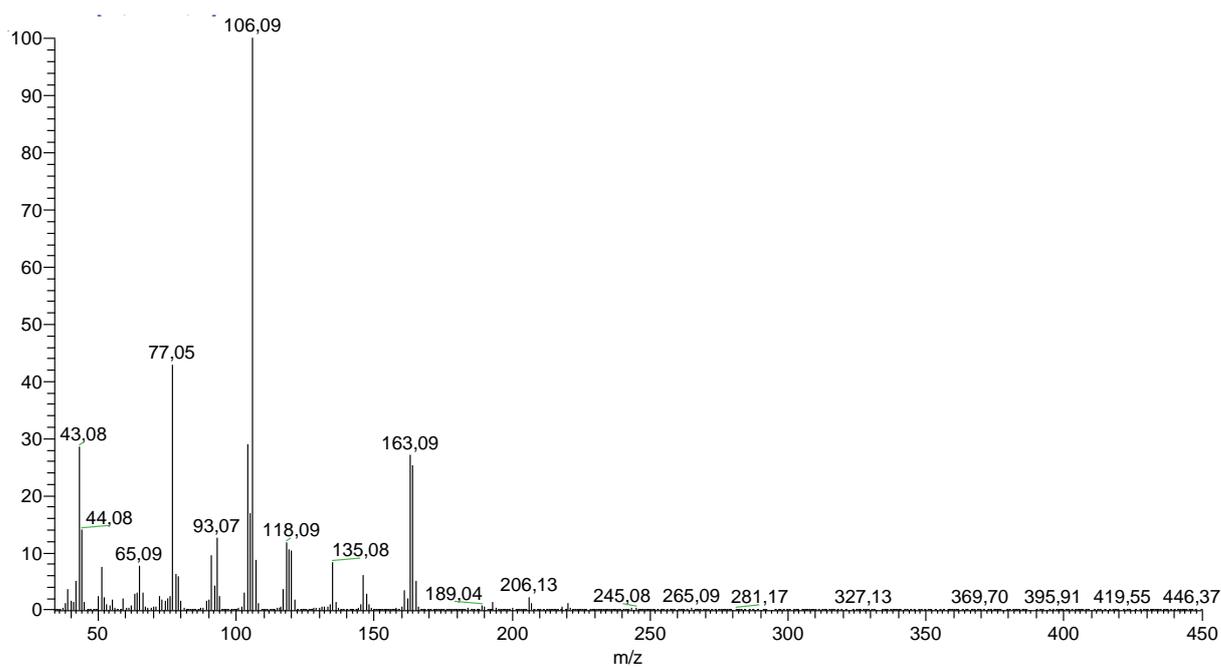


Рис. 12. Масс-спектр. 3-(N-ацетилфениламино)пропанамид.

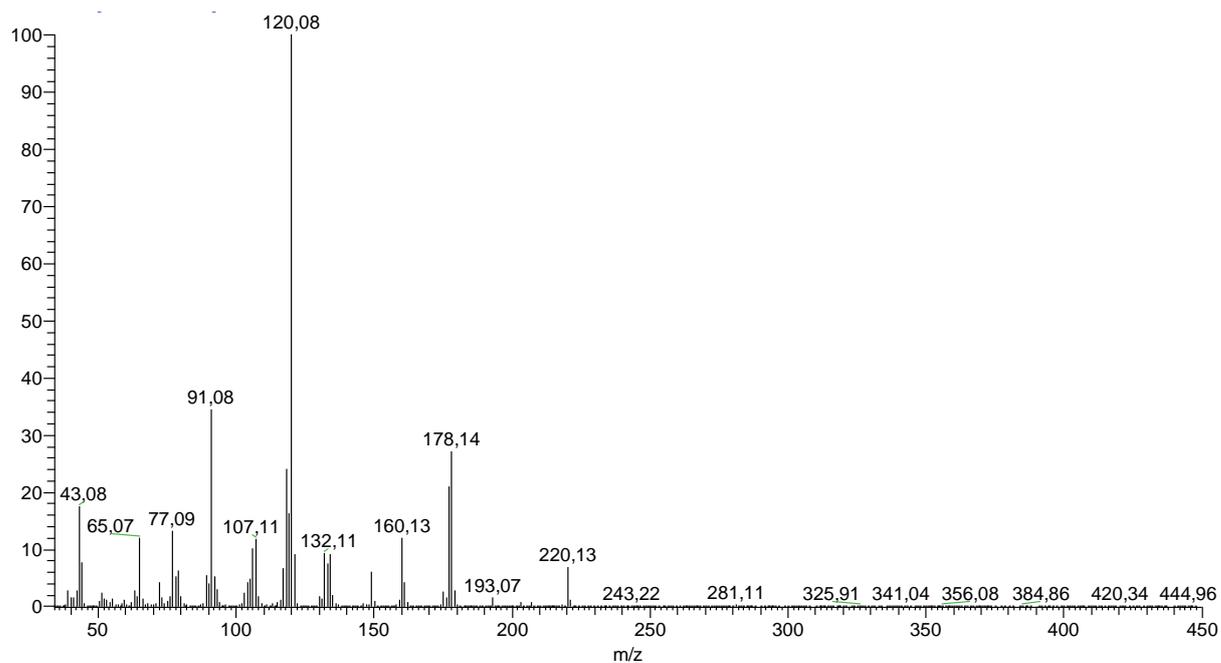


Рис. 13. Масс-спектр. 3-[ацетил(4-метилфенил)амино]пропанамид

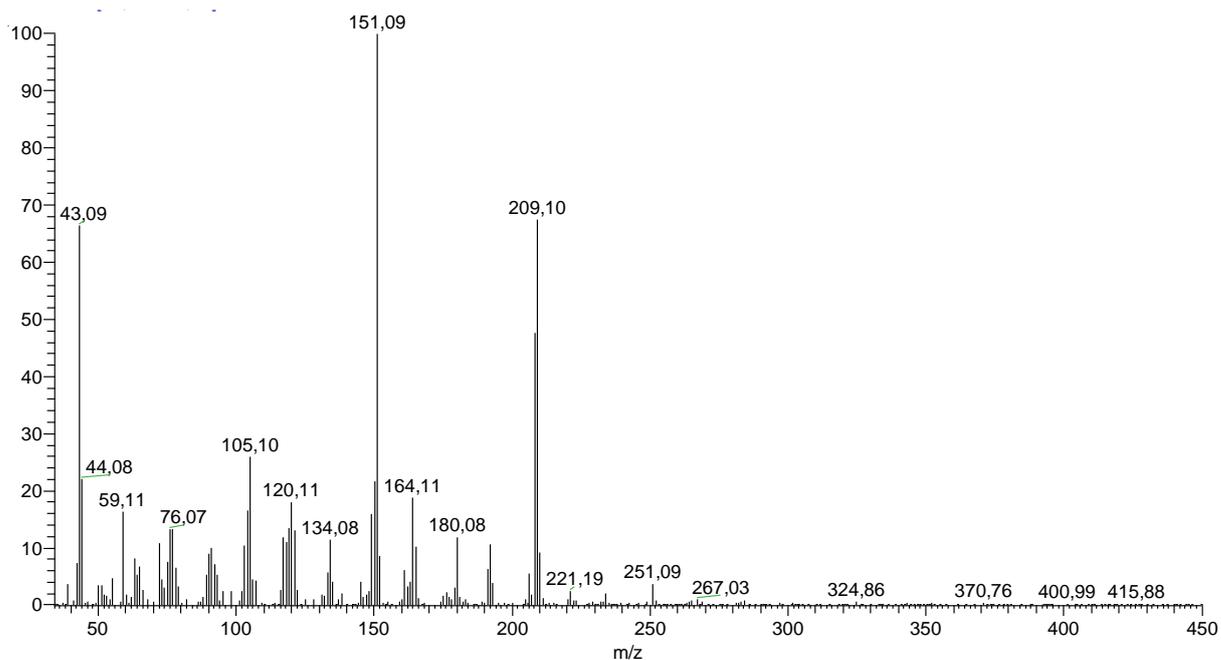


Рис. 14. Масс-спектр. 3-[ацетил(4-нитрофенил)амино]пропанамид

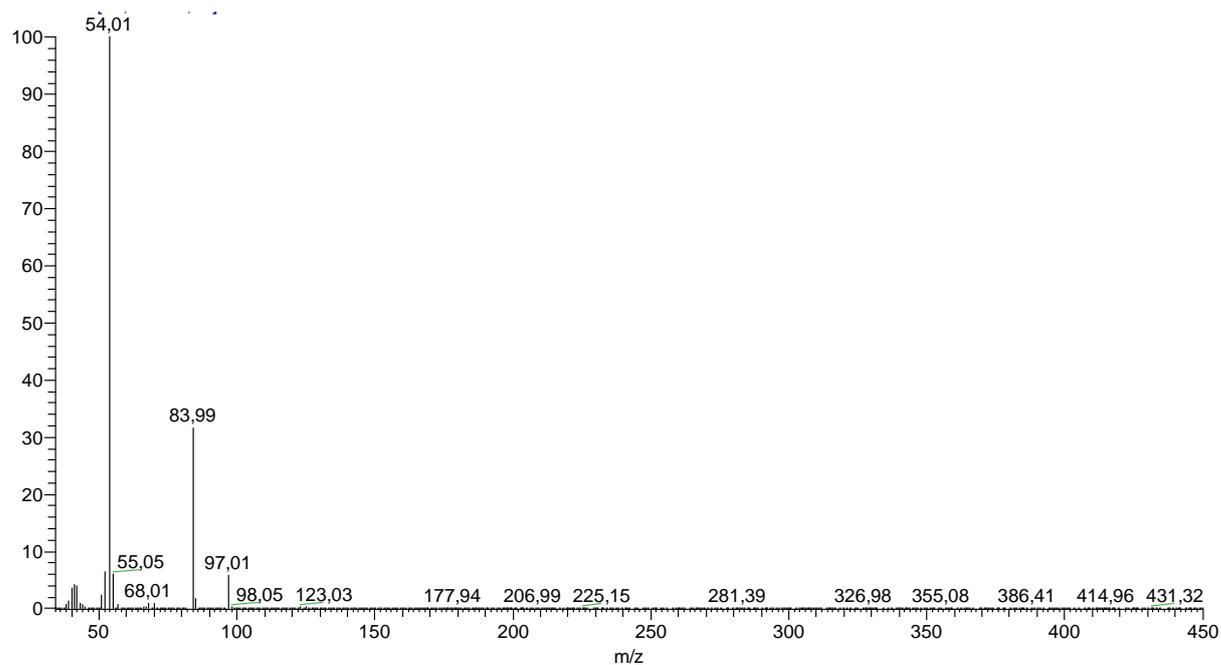


Рис. 15. Масс-спектр 3,3'-оксидипропаннитрила.

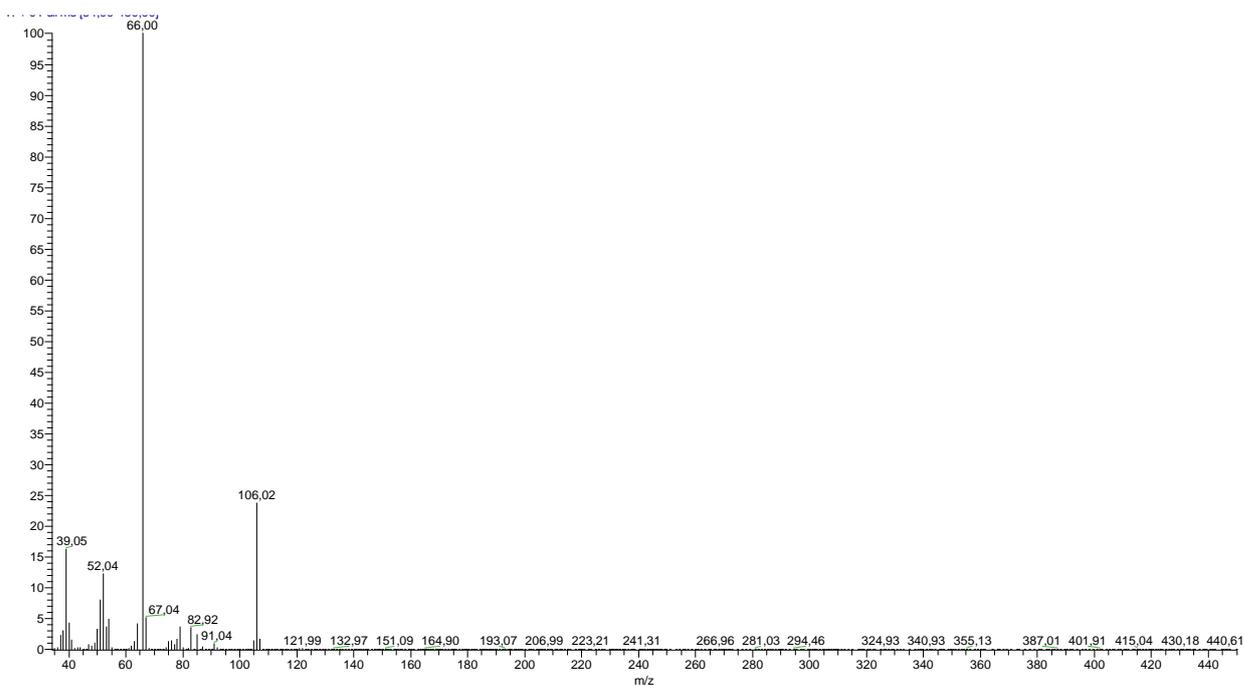


Рис. 16. Масс-спектр 2-метилепентандинитрила-1,5