



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Darius Trofimovas

2,3,3-TRIMETILINDOLIN-2-KARBONITRILŲ
SINTEZĖ IR JŲ SAVYBIŲ TYRIMAS

Baigiamasis magistro darbas

Vadovas
Prof. dr. Vytas Martynaitis

Kaunas, 2018

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

2,3,3-TRIMETILINDOLIN-2-KARBONITRILŲ
SINTEZĖ IR JŲ SAVYBIŲ TYRIMAS

Baigiamasis magistro darbas
Taikomoji chemija (kodas 621F10003)

Vadovas

Prof. dr. Vytas Martynaitis

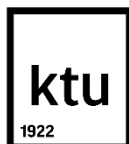
Recenzentas

v.m.d. Marytė Daškevičienė

Darbą atliko

Darius Trofimovas

Kaunas, 2018



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Darius, Trofimovas

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 621F10003)

„2,3,3-Trimetilindolin-2-karbonitrilų sintezė ir jų savybių tyrimas“

AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA

2018 m. Birželio mėn. 06 d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano **Darius Trofimovas** Baigiamasis projektas tema „2,3,3-Trimetilindolin-2-karbonitrilų sintezė ir jų savybių tyrimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena darbo dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymu nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

Turinys

Paveikslų sąrašas	6
Santrauka	7
Summary	8
Santrumpos	9
Įvadas	11
1. Literatūros apžvalga	12
1.1 Nitrilų sintezės būdai	12
1.1.1 Amoksidacija.....	12
1.1.2 Sandmeyerio reakcija.....	13
1.1.3 Rosenmundo-von Brauno reakcija.....	13
1.1.4 Aldoksimų dehidratacija.....	14
1.1.5 Arilnitrilų sintezė panaudojant Pd katalizatorius.....	15
1.1.6 α -aminonitrilų gavimas.....	17
1.2 Nitrilų hidrolizė, hidratacija ir redukavimas	18
1.2.1 Nitrilų hidratacija ir hidrolizė.....	18
1.2.2 Nitrilų redukcija.....	19
1.3 Nitrilų panaudojimas	22
1.3.1 Trumpa įžanga.....	22
1.3.2 Chromoforai.....	22
1.3.3 Panaudojimas ličio baterijose.....	23
1.3.4 Organinių puslaidininkių legiravimas.....	24
1.3.5 Nitrilio jonai.....	24
1.3.6 Nitrilų C(sp ³)-H ryšio oksidacinė funkcionalizacija.....	26
1.3.7 Heterociklų sintezė iš arilacetonitrilų.....	27
1.3.8 C- ir N- metalinti nitrilai.....	28
1.3.9 1,2-diaminai.....	29
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	30

2.1 Tyrimams naudota aparatūra ir metodai	30
2.2 Junginių sintezės ir analizės rezultatų aprašymas	31
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas	40
3.1 3<i>H</i>-indolo ir jo druskų reakcija su KCN	40
3.2 Gautų nitrilų hidrolizės reakcijos tyrimas.....	44
3.3 Gautų nitrilų redukavimo reakcijos tyrimas.....	45
Išvados.....	49
Literatūros sąrašas.....	50

Paveikslų sąrašas

1.1 pav. Bis(pirazolil)borato darinys.....	21
1.2 pav. Chromoforo struktūra.....	22
1.3 pav. p-tipo legiruojantys priedai.....	24
1.4 pav. Cisplatina a) ir oksaplatina b).....	29
1.5 pav. Šifo bazių metalo kompleksas.....	29
3.1 pav. Junginio II ¹ H BMR spektras.....	41
3.2 pav. Junginio II ¹³ C BMR spektras.....	42
3.3 pav. Junginio XI ¹ H BMR spektras.....	45
3.4 pav. Junginio XI ¹³ C BMR spektras.....	45

Trofimovas, Darius. 2,3,3-Trimetilindolin-2-karbonitrilų sintezė ir jų savybių tyrimas. Chemijos magistro baigiamasis projektas / vadovas Prof. dr. Vytautas Martynaitis; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas.

Mokslo kryptis ir sritis: fiziniai mokslai, chemija.

Reikšminiai žodžiai: 3H-indolai, α -aminonitrilai, redukcija, hidrolizė.

Kaunas, 2018. 52 p.

Santrauka

Farmakologiškai aktyvių junginių paieška šiais laikais yra vienas iš svarbiausių organinės chemijos vystymosi veiksnių. Žinant, kad raceminiai vaistai šiais laikais vis mažiau naudojami, yra svarbu susintetinti norimos stereostruktūros junginius. 1,2-diaminai yra vertingi junginiai, kurie randa platų pritaikymą medicinoje, organinėje sintezėje, racematų skirstyme ar chiralinėje katalizėje.

Šio darbo tikslas – ištirti 2,3,3-trimetil-3H-indolo ir jo druskų reakciją su natrio cianidu ir atlikti gautų produktų hidrolizės ir redukavimo reakcijų tyrimus.

NaCN reakcijos su 3H-indolu ir jo druskomis vyko sklandžiai ir gauti tiksliniai produktai. Išbandytasis sintezės kelias yra perspektyvus būdas gauti naujiems α -karbonitrilų dariniams. Taipogi išbandytos α -karbonitrilų hidrolizės bei redukavimo reakcijos, tačiau nitrilų grupės jiems buvo jautrios ir reakcijų metu nuskildavo. Vienintelė išimtis – katalitinė indolino karbonitrilų redukcija kartu panaudojant Boc apsaugines grupes, kurios metusintetinti karbamatai. Išbandyta tik dalis reakcijų, todėl vis dar yra galimybė atrasti efektyvius indolino karbonitrilų redukcijos ar hidrolizės reakcijų metodus.

Trofimovas, Darius. Synthesis of 2,3,3-trimethylindolin-2-carbonitriles and investigation of their properties. Master's thesis in Chemistry/ supervisor Prof. Vytas Martynaitis; Faculty of chemical technology, Kaunas University of Technology.

Research area in: Physical Sciences, Chemistry.

Keywords: 3*H*-indoles, α -aminonitriles, reduction, hydrolysis.

Kaunas, 2018. 52 pages.

Summary

The search for pharmacologically active compounds is one of the main factors leading to advancements in organic chemistry. Nowadays, drugs of racemic mixtures are losing interest and the focus is being put on synthesis of desired stereostructure compounds. 1,2-diamines are valuable compounds which find wide applications in medicine, organic synthesis, racemates distribution or chiral catalysis.

*The aim of this work – investigate 2,3,3-trimethyl-3*H*-indole and its salts reactions with sodium cyanide and to perform hydrolysis and reduction reactions with these products.*

Reactions of sodium cyanide with 3*H*-indole and its salts were successful and desired products obtained. This synthesis path is perspective way for obtaining new α -carbonitrile derivatives. In the next step reduction and hydrolysis reactions were tested on α -carbonitriles, but nitrile groups were too sensitive for reaction conditions and got eliminated. The only exception – catalytic reduction of α -carbonitriles additionally using protective Boc group. In this case carbamates were obtained. There is still plenty of possible reduction and hydrolysis reactions to try on purpose to find effective methods for conversion of α -carbonitriles.

Santrumpos

ACN	acetonitrilas
Ar	aromatika
AgOTf	sidabro trifluorometanosulfonatas
Arg	argono dujos
BMR	branduolių magnetinis rezonansas
CDCl ₃	deuteriuotas chloroformas
cm ⁻¹	atvirkštiniai centimetrai
d	dubletas
DCM	dichlormetanas
dd	dubleto dubletas
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamidas
DCP	
DMSO	dimetilsulfoksidas
Et ₂ O	dietileris
EtOAc	etilacetatas
Et ₃ N	trietilaminas
IR	infraraudonoji spektroskopija
<i>J</i>	protonų tarpsukininės sąveikos konstanta
kv	kvadrupletas
MB	mikrobangos
m	multipletas
m.d.	milijoninės dalys
MeOH	metanolis
MHz	megahercas
MS	masių spektrometrija
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirolidonas
PPh ₃	trifenilfosfinas
s	singletas
THF	tetrahidrofuranas
TMEDA	tetrametiletilenodiaminas
TMSCN	trimetilsililcianidas
TBPB	tert-butilperoksibenzoatas
TFA	trifluoracto rūgštis
TMS	tetrametilsilanas

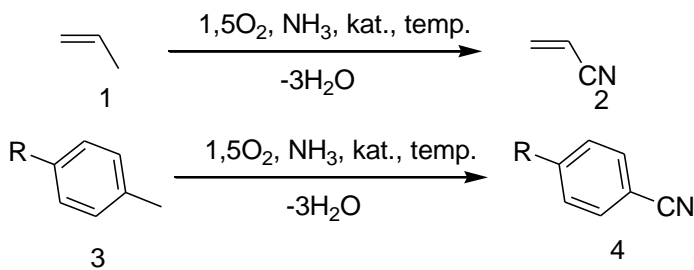
t_{kamb}	kambario temperatūra
t_{lyd}	lydymosi temperatūra
t_{vir}	virimo temperatūra
UV	ultravioletiniai spinduliai
v/v	tūrinis santykis
δ	cheminis poslinkis
ν	bangos skaičius
$^{13}\text{C BMR}$	anglies ^{13}C izotopo branduolių magnetinis rezonansas
$^1\text{H BMR}$	protonų magnetinis rezonansas
Å	angstremai, 10^{-10} m

1. Literatūros apžvalga

1.1 Nitrilų sintezės būdai

1.1.1 Amoksidacija

Amoksidacijos reakcija tai vieno žingsnio nitrilų sintezės reakcija iš aromatikos (ksilenai, chlorotoluenai), olefinų (propenas, izobutenas) ar heteroaromatinių junginių, kurios metu vyksta oksidacija naudojant deguonį ir amoniaką (žr. schema 1.1). Tai reiškia, jog šiame metode per vieną žingsnį vyksta oksidacija ir aminolizė naudojant tinkamą heterogeninį katalizatorių ir reakciją atliekant dujinėje fazėje. Šiais laikais alkanai, kaip propanas taipogi gali būti panaudojami šioje reakcijoje, tačiau juos pirma reikia aktyvuoti oksidaciniu dehidrogenizavimu. Idealiu atveju, vienintelis gaunamas šalutinis produktas yra vanduo, o pats metodas galėtų būti priskiriamas prie gamtą tausojančių. Tačiau įprastai kartu gaunami skirtingų proporcijų organiniai oksidai, dėl neišvengiamos oksidacijos. Kartu gaunami ir kiti šalutiniai produktai kaip mažesnės molekulinės masės nitrilai, vandenilio cianidas ar įvairūs skilimo produktai dėl skilimo reakcijų. Metodo trūkumas – pradinis reagentas turi būti gana paprastos struktūros ir neturėti didelių pakaitalų, kurie erdviškai varžytų reakciją. Erdviškai apkrautos molekulės dažnai nukenčia dėl nepageidaujamų šalutinių reakcijų ir joms reikia taikyti kitus cianavimo metodus. Katalizatorių vaidmenį daugiausia atlieka pereinamųjų metalų katalizatoriai. Dažniausiai tai vanadžio turintys oksidai, kurie naudojami gryni, padengti ant pagrindo ar daugiakomponenčiai. Pagrindais naudojami titano oksidas (anatazė), cirkonio, alavo oksidai ir maišyti komponentai kaip titano-alavo oksidas. Taipogi oksinitridai kaip VAION atlieka katalizatoriaus vaidmenį ir pagrinde naudojami propano amoksidacijai į acetonitrilą bei metilheteroaromatikai.[3].



1.1 schema. Amoksidacijos reakcijų pavyzdžiai.

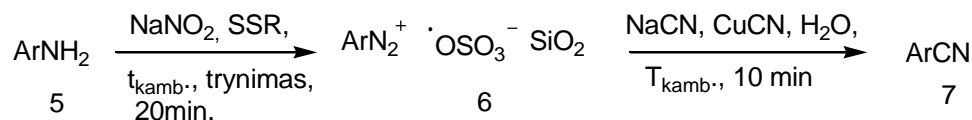
1.1.2 Sandmeyerio reakcija

Šioje reakcijoje arilnitrilai gaunami iš arildiazonio druskų. Sintezė vyksta per du žingsnius – pradinių aminių diazotavimo su natrio nitritu esant druskos ar sieros rūgščiai veikimo dažniausiai vario halogenidais ar cianidu. Neskaitant didelių išeigų, šio metodo pritaikymas turi ribas, dėl trūkumų tokių kaip:

- fenolių formavimosi vandeninėje terpėje esant didesnei temperatūrai nei 10 celsijų;
- azophenolių formavimosi dėl fenolių jungimosi su diazonio druskomis;
- kenksmingų rūgščių naudojimo;
- diazonio druskų gamybos ir saugojimo (jos gaminamos esant apie 10 °C, o saugomos esant 0 °C);
- šių druskų nestabilumo ir sprogo galimybes;
- vandenilio cianido dujų susidarymo galimybes [4].

I. Belatskajair kt. arilnitrilus sėkmingai susintetino arildiazonio druskas veikiant KCN acetonitrile, katalizuojant CuCN/fenil/Cu(BF₄)₂/dibenzo-18-kraun-6 eteriu inertinėje atmosferoje. Tinkamiausi tirpikliai poliniai aprotiniai kaip MeCN, DMSO. Naudojant pradinį reagentą p-FCH₄N₂BF₄ buvo pasiekta 61% išeiga[5].

Siekiant išspręsti diazonio druskų nestabilumo ir saugojimo problemą bei kenksmingų rūgščių panaudojimo D. Habibasir kt. panaudojo stabilizuotas ant siliciosulfo rūgšties (SSR) arildiazonio druskas (žr.1.2 schema)[4]. Tokiu atveju druskos būna stabilios kambario temperatūroje ilgam laikui bei yra galimybė jas perdirbti. Naudojant aniliną kaip pradinį junginį gauto nitrilo išeiga siekia 87 procentus. Dėl didelio arildiazonio siličio sulfato paviršiaus ploto reakcijos vykdytos švelniomis sąlygomis ir trumpą laiką, todėl gaunamos didesnės išeigos. Vieninteliai šalutiniai produktai susidarantys šioje reakcijoje yra fenolio darinių pėdsakai.



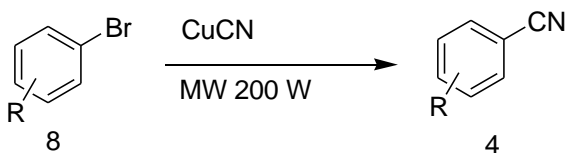
1.2 schema.

1.1.3 Rosenmundo-von Brauno reakcija

Pasirenkant Rosenmundo-von Brauno reakciją arilnitrilai gaunami arilhalogenidus veikiant vario cianidu. Reakcijai naudojami poliniai tirpikliai tokie kaip nitrobenzenas, N,N-

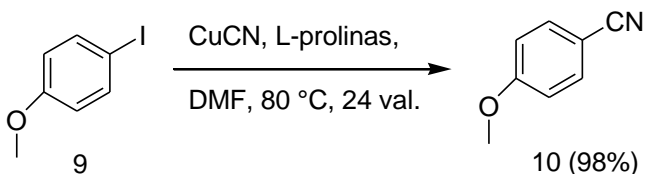
dimetilformamidas arba dimetilsulfoksidas, dedamas vario cianido perteklius, o pati reakcija vykdoma 150-250 °C temperatūroje. Šios reakcijos platesnį panaudojimą riboja aukšta temperatūra bei ilga reakcijų trukmė.

Vykdamas reakcijas mikrobangose galima žymiai sumažinti šio metodo sintezės trukmę, pagerinti produktų išeigą, selektyvumą bei grynumą (žr. 1.3 schema) [6].



1.3 schema. Reakcijos mikrobangose pavyzdys.

Naudojant L-proliną kaip ligandą reakcijų temperatūras galima sumažinti iki 80-120 °C temperatūros. Iš 1-jodo-4-metoksibenzono pradinio reagento gautas nitrilas su 98% išeiga, reakcijos temperatūra buvo tiksliai 80%, o trukmė 1 para (1.3 schema). Išbandyta ir daugiau ariljodidų – visų jų išeiga siekė 90-98%, kai tuo metu bromidų išeigos buvo mažesnės, temperatūros aukštesnės (apie 120 °C) ir reakcijų trukmės ilgesnės. Priklausomai nuo naudotų pakaitalų erdvinės struktūros didelės įtakos nepamatytat. Geresni rezultatai pastebimi su elektronais praturtintais aromatiniais žiedais, kai tuo metu reagentai su elektronus traukiančiais pakaitais, tokie kaip karboksiesteriai ar nitro grupė pasiekė daugiausiai 60 % išeigą (žr. 1.4 schema)[7].

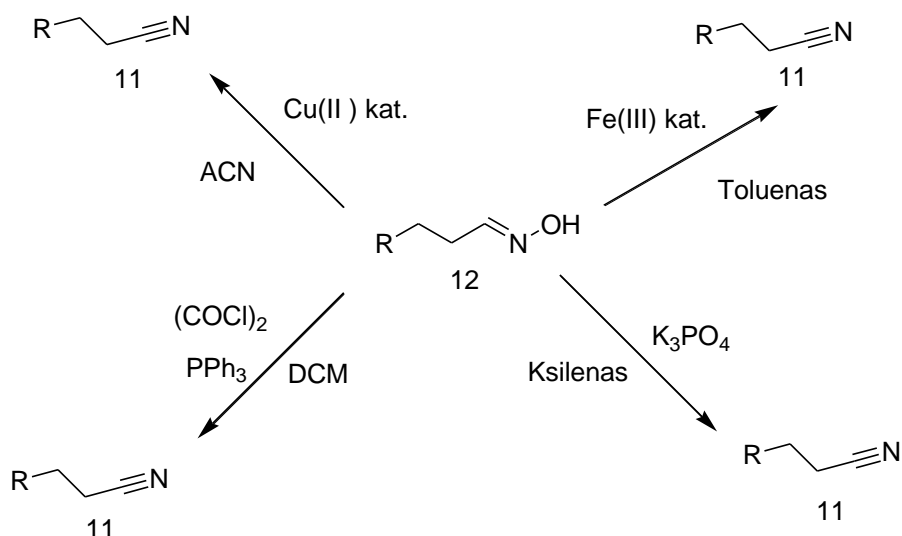


1.4 schema.

1.1.4 Aldoksimų dehidratacija

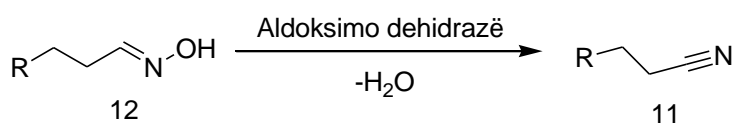
Aldoksimų dehidratacija sintetiniu būdu gali būti atliekama panaudojant :

- vario divalenčius katalizatorius acetonitrile. Šis metodas gana selektyvus ir lengvai vykdomas;
- geležies trivalenčius katalizatorius toluene;
- oksalilo chloridu aktyvuotą trifenilfosfiną;
- kalio fosfatą.



1.5 schema. Sintetiniai aldoksimų dehidratacijos būdai.

Nitrilai gali būti gaunami ir alternatyviu biosintezės būdu. Tai gana naujas metodas, kurio metu nitrilai sintetinami fermentais, kurie randami tam tikrose bakterijose. Naudojant šį metodą galima gauti chiralinius nitrilus enantioselektyviai pakeičiant oksimų receminį mišinį tai, ko nesugebėtų minėtieji sintetiniai keliai, o taipogi reikia mažiau kenksmingų reagentų ir metodas yra draugiškesnis gamtai. Mokslininkai šių fermentų rado tokiose bakterijose kaip *Rhodococcus*, *Pseudomonas chlororaphis* B23. Šie fermentai priklauso aldoksimų dehidratazės klasei. Jie sugeba per vieną žingsnį aldoksimą paversti į nitrilą dehidratacijos reakcija (žr. schema 1.6) [22].

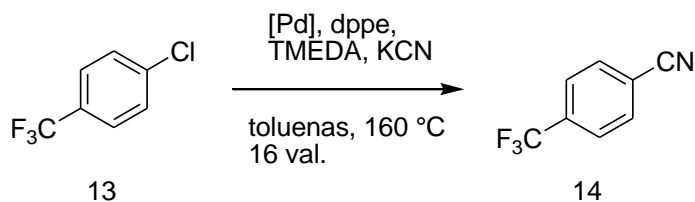


1.6 schema. Aldoksimų dehidratacijos fermentais pavyzdys.

Pradiniai reagentai (aldoksimai) gali būti gaunami kondensuojant aldehidus hidroksilaminais

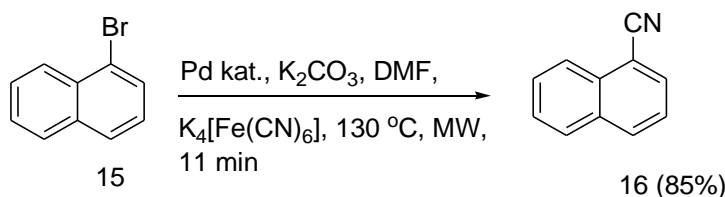
1.1.5 Arilnitrilų sintezė panaudojant Pd katalizatorius

Klasikiniai arilnitrilų sintezės metodai, kuriuose naudojami Pd katalizatoriai kaip cianido jonų šaltinį naudoja kalio ar natrio cianidus. Privalumas toks, jog nereikia vario cianidų. Vienas iš pavyzdžių pateikta 1.7 schemeje, kurioje arilchloridas veikiamas paladžio katalizatoriumi ir KCN toluene, TMEDA priedas, o 1,2-Bis(difenilfosfino)etano (dppe) ligandas. Reakcija vykdoma $160\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 16 valandų ir gaunama 91% išeiga (žr. 1.7 schema) [8].



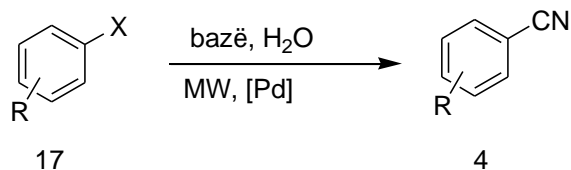
1.7 schema.

Vienas iš saugesnių ir švaresnių nitrilų sintezės metodų yra panaudojant cianido jonų šaltinį $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ir ortopaladačio kompleksą $[\text{Pd}\{\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-(\text{OMe})_{2,3,4}\}(\mu\text{-Br})_2]$, nei lyginant su metodais, kuriuose naudojami natrio, kalio ar kiti cianidai. Šis metodas vykdomas mikrobangose pradiniais reagentais pasirenkant arilhalogenidus (Cl, Br, I), o tirpikliu dažniausiai NMP bei DMF (žr. 1.8 schema) [9].



1.8 schema

Kitas metodas arilnitrilams gauti yra paladžiu katalizuojamos cianavimo reakcijos vandeninėje terpėje naudojant mikrobangas. Tai mažiau gamtą teršiantis metodas, nei anksčiau minėti, kuriuose naudojami vario cianidai. Šiame metode paladžio katalizatoriai našesni, atsparesni orui ir drėgmei, o reakcijos trukmė trumpa.. Nors įprastai paladžiu katalizuojamos reakcijos vykdomos tik organiniuose tirpikliuose, nes cianido jonai yra paladžio katalizatorių nuodai, šis metodas leidžia apeiti šią problemą. Cianido jonų šaltiniu naudojamas minėtasis $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Papildomai naudojamas tetrabutilamonio bromidas, kuris veikia kaip fazės perkėlimo katalizatorius – jo dėka arilhalidai geriau ištirpsta vandenyje. Reakcijai tinkami tik ariljodidai ir aktyvuoti arilbromidai, o kaip bazė naudojamas NaF (žr. 1.9 schema)[10].

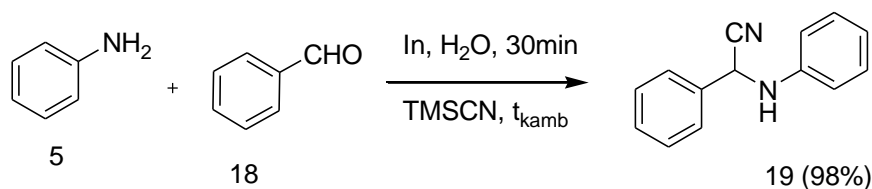


1.9 schema. Arilnitrilų sintezė vandenyje. X=I, Br.

1.1.6 α -aminonitrilų gavimas

Pats seniausias α -aminonitrilų sintezės metodas yra Strekerio reakcija. Šis metodas yra nesudėtingas ir ekonomiškas, todėl plačiai pritaikomas laboratorijose ir pramonėje. Standartinė procedūra remiasi aminių, aldehydų ir CN^- donorų sąveika[11].

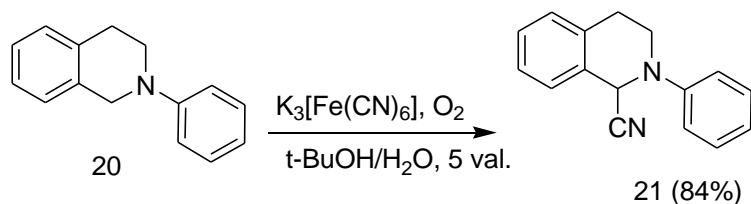
Debasiš Bandyopadhyay ir kt. siūlo kaip CN^- donorą panaudoti trimetilsililcianidą (TMSCN), kuris yra nekenksmingas lyginant su kitais populiariais reagentais bei yra gerai tirpstantis organiniuose tirpikliuose. Pavyzdžiui, junginys **19** gaunamas iš benzaldehydo ir anilino su 98% išeiga. Reagentai ištirpinami vandenyje kartu su TMSCN bei In katalizatoriumi ir reakcija vykdoma kambario temperatūroje (žr. 1.10 schema)[12].



1.10 schema

Dauguma Strekerio reakcijoje naudojamų katalizatorių yra brangūs, reikalaujantys tam tikrų sąlygų, o taipogi gali būti deaktyvuojami aminių bei vandens. Hossein A. Oskooie ir kt. pasiūlė katalizatoriumi naudoti KHSO₄. Geriausi rezultatai pasiekiami nenaudojant tirpiklių. Aldehydas, aminas, CN^- donoras (TMSCN) bei KHSO₄ sumaišomi ir reakcija vykdoma apie 10 min. Pavyzdžiui, reaguojant benzaldehydai su anilinu gaunamas produktas **19** su 95% išeiga [13].

Kitas populiarus α -aminonitrilų sintezės metodas remiasi tretinių aminių oksidavimu į iminio jonus esant CN^- jonų šaltiniui. Siekiant išvengti standartinių CN^- donorų panaudojimo dėl jų kenksmingumo bei oksidatorių reagentų naudojimo, Aleksandras M. Nauth ir kt. sugalvojo panaudoti kalio fericianidą kaip CN^- jonų šaltinį ir oksidatorių vienu metu. Siekiant pagreitinti reakciją kartu panaudojamas molekulinis deguonis kaip kooksidantas (žr. 1.11 schema)[14].



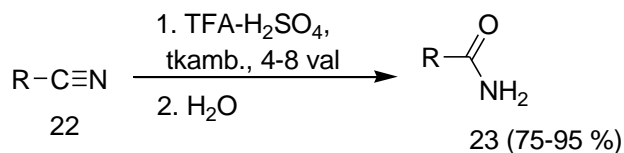
1.11 schema

1.2 Nitrilų hidrolizė, hidratacija ir redukavimas

1.2.1 Nitrilų hidratacija ir hidrolizė

Klasikinės nitrilų hidrolizės ir hidratacijos reakcijos dažniausiai vykdomos šiurkščiomis sąlygomis, pavyzdžiui, panaudojant stiprias rūgštis ar bazines, sunkiųjų metalų katalizatorius ar oksidatorius bei aukštas temperatūras. Tokiuose sąlygose galima panaudoti tik paprastus nitrilus, tačiau jos nėra tinkamos junginiams, kurie turi jautrių grupių. Taipogi tokiose reakcijose nėra cheminio selektyvumo, todėl daugumoje reakcijų gaunami produktų mišiniai iš karboksirūgščių ir karboksiamidų. Ši problema dar labiau išryškėja regioselektyvioje dinitrilų hidrolizėje ar hidratacijoje. Vykdamas šias reakcijas neišvengiamai susidaro dideli kiekiai cheminių atliekų.

Alifatiniai bei aromatiniai nitrilai gali būti lengvai ir selektyviai paverčiami į amidus panaudojant netiesioginę rūgštimi katalizuojamą hidrataciją. Rūgštimi naudojamas TFA-H₂SO₄ mišinys, tačiau erdviškai apkrauti nitrilai gali nereaguoti, todėl tokiu atveju tinkamesnė AcOH vietoje TFA (žr. 1.12 schema) [15].



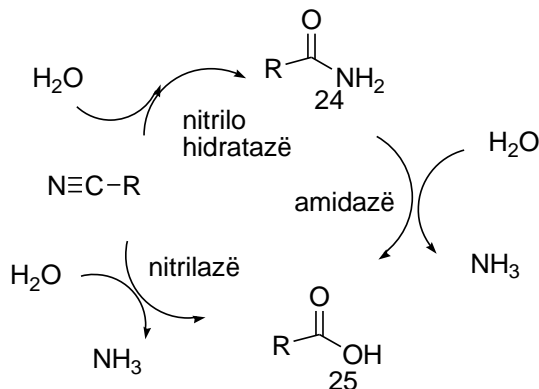
1.12 schema

Vassiliki Theodorou ir kt. nustatė, jog nitrilus galima hidrolizuoti į amidus švelniomis sąlygomis panaudojant mažiau polinius aprotinius tirpiklius, kurie nestabilizuoja reagentų. Trumpas reakcijos laikas yra pageidautinas, todėl tam tinkami aukštesnės virimo temperatūros aprotiniai tirpikliai tokie kaip THF ($t_{\text{vir}} 66^\circ\text{C}$) bei ypač dioksanas ($t_{\text{vir}} 101^\circ\text{C}$) [16].

Rutenio hidroksido katalizatorius Ru(OH)_xAl₂O₃ pasižymi efektyvumu hidratuojant įvairius nitrilus į amidus vandenyje. Tokiu būdu išvengiama degių, vežį sukeliančių ar kitaip kenksmingų organinių tirpiklių. Pavyzdžiui hidratuojant benzonitrilą pasiekiamas 47% perėjimas į benzamidą su selektyvumu artimu 100% [17].

Kitas kelias hidratuoti ar hidrolizuoti nitrilus yra biologinis, panaudojant mikrobus ląsteles išskiriančias reikiamus fermentus arba išgrynintus fermentus. Pavyzdžiui nitrilazė (E.C.3.5.5.1) katalizuoja tiesioginę nitrilų hidrolizę į karboksi rūgštį išskiriant amoniaką, o nitrilo hidratazė (E.C. 4.2.1.84) katalizuoja nitrilo hidrataciją į karboksiamidą, kuris toliau gali būti hidrolizuojamas į karboksirūgštį dėka amidazės fermento (E.C.3.5.1.4). Lyginant su klasikinėmis reakcijomis, naudojant

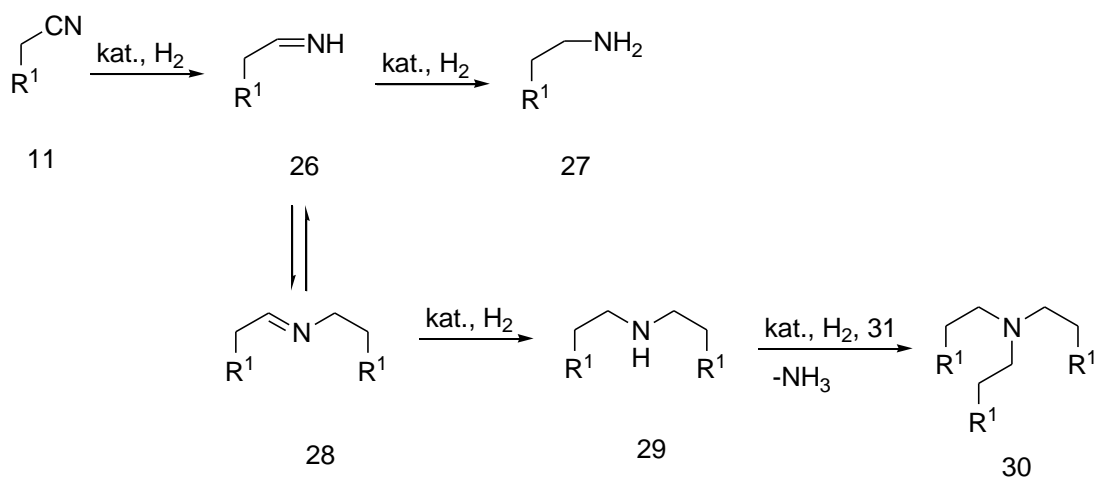
fermentus reakcijų sąlygos yra ganėtinai švelnios ir selektyvios, o taipogi draugiškos gamtai, todėl nitrilų biotransformacijos sėkmingai panaudojamos industrijoje gaminant įvairius reagentus. Pavyzdžiui Kinijoje metinė akrilamido produkcija biologiškai hidratuojant akrilonitrilą siekia 400 milijonus kilogramų (žr. 1.13 schema)[18].



1.13 schema.

1.2.2 Nitrilų redukcija

Aminai kaip ir nitrilai turi plačias panaudojimo galimybes, o svarbiausi iš jų yra pirminiai aminai, tačiau jų selektyvi sintezė yra sudėtinga užduotis dėl jų didelio reaktyvumo. Selektivus nitrilų katalitinis hidrogenavimas pasižymi atomų efektyvumu ir yra vertingas kelias sintetinant pirminius aminos. Visgi, aminų redukcija į nitrilus yra mažiau ištyrinėta nei $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$ ir NO_2 ryšių. Tai susiję su nitrilų aukštu redokso potencialu ir žema $\text{C}-\text{CN}$ ryšio disociacijos energija, dėl kurios galimas redukcinis decianavimas, įvairios šalutinės fragmentavimosi reakcijos vykstant alkil radikalų ir cianido jonų susidarymui bei imino ir iminio tarpinių junginių nestabilumo naudojamomis sąlygomis, o šis nestabilumas gali sukelti alkoholizę, transiminaciją ar redukcine polimerizaciją. Įprastai nitrilai yra redukuojami naudojant metalų hidridus, kaip ličio aliuminio hidridą kambario temperatūroje ar natrio borhidridą aukštesnėse temperatūrose, o taipogi katalizuojant heterogeniniams katalizatoriams, kurių pagrindą sudaro nikelis, paladis, kobaltas ir kiti. Metalų hidridai yra efektyvūs reagentai, tačiau jie nėra draugiški aplinkai, nes išskiria stochiometrinius kiekius metalų druskų atliekų. Heterogeniniai metalų katalizatoriai pasižymi mažu selektyvumu pirminiams aminams ir to pasekoje gaunami dideli kiekiai antrinių ir tretinių aminų. Taipogi šie katalizatoriai turi apribojimų dėl jautrių funkcinių grupių bei reikalingas didelis kiekis amoniako norint pasiekti gerą chemoselektyvumą (žr. 1.14 schema).

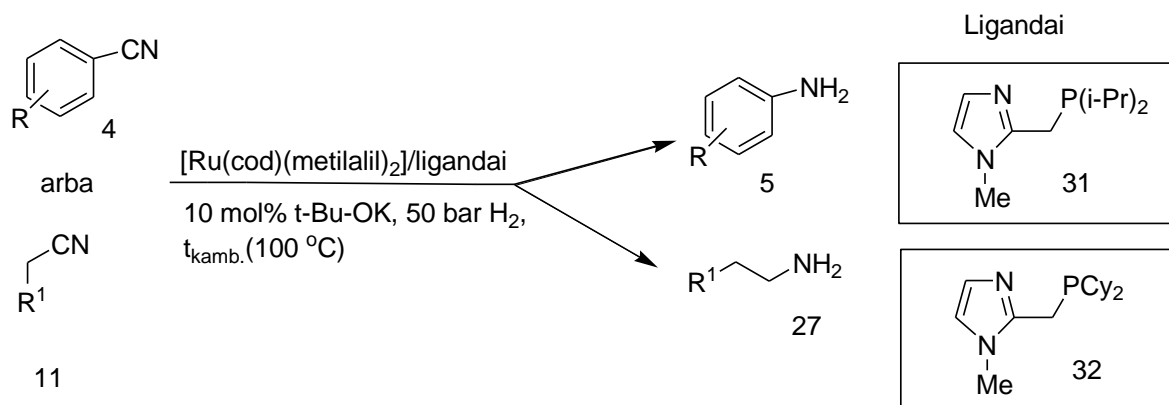


1.14 schema.

Norimų aminų selektyvumas priklauso nuo substrato struktūros, katalizatoriaus prigimties ir kiekio, bazinių ir rūgštinių priedų, tirpiklio bei kitų parametrų. Katalizatoriaus prigimtis yra svarbiausias faktorius nulemiantis selektyvumą. Galimi du būdai kaip pagerinti selektyvumą siekiant gauti pirminius aminorius: vykdant reakciją kartu su reagentais įdėti nedidelį kiekį iminų, kurie pristabdo antrinių aminų susidarymą, o antrasis būdas yra naudoti amoniaką ar bazę, kurie pakreipia reakcijos pusiausvyrą link pirminių aminų.

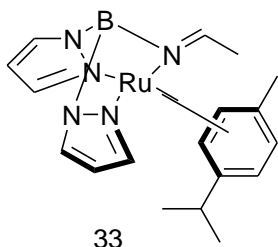
Rutenio kompleksai pasižymi ypač dideliu selektyvumu ir aktyvumu lyginant su kitais pereinamaisiais metalais katalitiškai hidrogenuojant nitrilus.

Pavyzdžiui, panaudojant $[\text{Ru}(\text{cod})(\text{metilalil})_2]$ kompleksą ir imidazolilfosfino ligandus gaunama homogeninė katalitinė sistema leidžianti hidrogenizuoti įvairius alifatinius ir aromatinus nitrilus ir pasiekti ypač aukštas išeigas (žr. 1.15 schema).



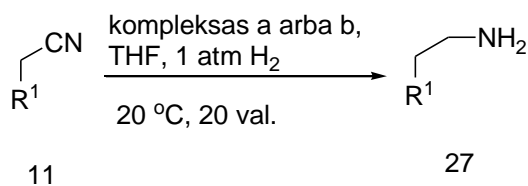
1.15 schema.

Taipogi dideliu efektyvumu pasižymi rutenio bis(pirazolil)borato darinys, kuriame kartu kooperuoja rutenio ir boro aktyvieji centrai, selektyviai redukuodami alifatinius, aromatinius ir heterociklinius nitrilus į pirminius aminus (žr. 1.1 pav.). Tinkami tiek elektronais praturtinti tiek ir elektronais skurdūs junginiai.



1.1 pav. Bis(pirazolil)borato darinys

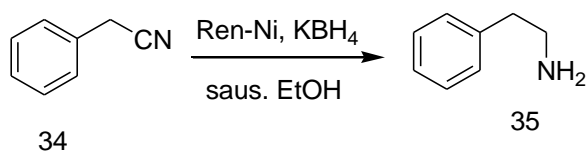
Rodžio hidrido kompleksai $\text{RhH}[\text{P}(\text{i-Pr})_3]_3$ (a) bei $\text{Rh}_2\text{H}_2(\mu\text{-N}_2\{\text{P}(\text{cikloheksil})_3\}_4)$ (b) selektyviai hidrogenuoja įvairius nitrilus į pirminius aminus kambario temperatūroje (žr. 1.16 schema).



1.16 schema.

Iridžio kompleksai. Aromatiniai bei alifatiniai nitrilai gali būti redukuojami įvairiais iridžio kompleksais kaip $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_3)(\text{PhCN})_2]\text{ClO}_4$, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_3)_2]\text{ClO}_4$ ir $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PhCN})_2]\text{ClO}_4$. Tinkamiausias tirpiklis su šiais katalizatoriais yra dichlormetanas (DCM), kadangi naudojant kitus tirpiklius (metanolis, benzenas) susidaro pirminių, antrinių ir tretinių aminų mišiniai. DCM efektyvumas gali būti paaiškinamas nekoordinuojančių aminų-HCl druskų susidarymu, kurios negali susidaryti kituose tirpikliuose [19].

Iš Ni katalizatorių ypatingai vertinamas Renėjaus-Ni katalizatorius, kuris gana selektyviai redukuoja nitrilus į pirminius aminus aukštomis išeigomis. Tinkami aromatiniai bei ilgų alifatinių grandinių nitrilai. Tokiose reakcijose reduktoriumi naudojamas KBH_4 , o tirpiklis sausas etanolis. Pavyzdžiui, redukuojant junginį **34** gaunamas produktas **35** su 92 % išeiga per 40 min kambario temperatūroje. Molinis substrato/katalizatoriaus/ KBH_4 santykis yra 1:1:4 (žr. 1.17 schema) [20].



1.17 schema

Priklausomai nuo redukuojančio agento savybių bei reakcijos sąlygų, iš nitrilų galima gauti aminus, aldehydus, pirminius alkoholius, iminus arba alkanus ($R-CH_3$ arba $R-H$). Reakcijos, kurių metu iš nitrilų susidaro $R-H$ vadinamos redukciniu decianavimu.

Pavyzdžiui α -aminonitrilai gali būti pakeičiami į aminodarinius redukciniu decianavimu panaudojant aliuminio- ar borohidridus. Mechanizmas remiasi S_n1 procesu formuojantis iminio jonams, prie kurių toliau jungiasi hidrido jonas. Reakcijos produktai taipogi priklauso nuo stereoelektroninių efektų bei molekulės įtempimų [21].

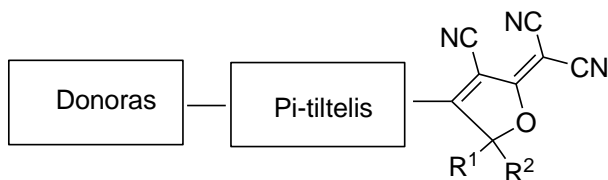
1.3 Nitrilų panaudojimas

1.3.1 Trumpa įžanga

Nitrilai priklauso medžiagų klasei, kurios reikalaujama dideliais kiekiais ir taipogi sintetinama chemijos pramonėje. To priežastis yra jų plačios panaudojimo galimybės tiek polimeruose, tiek ir farmacijoje. Pavyzdžiui akrilo nitrilo pagaminama milijonai tonų, o chiralinio vaisto Vildagliptino metinės pajamos siekia bilijonus dolerių [22]. Taipogi jie svarbūs trašų ir herbicidų gamyboje [23]. Akrilo nitrilas gali būti naudojamas kaip tirpiklis, tačiau pagrindinė jo panaudojimo paskirtis yra monomeras sintetinių polimerų sintezėje, ypač poliakrilonitrilui gauti, iš kurio daromi akriliniai pluoštai. Šio nitrilo dimerizacija leidžia gauti adiponitrilą, kuris panaudojamas sintetinti nailonus. Akrilonitrilas panaudojamas ir kaip pradinis reagentas akrilamido sintezėje [3].

1.3.2 Chromoforai

Ciano grupę turinčių junginių galima sutikti chromoforuose, o ypač daug žadančiuose nelinijiniuose optiniuose chromoforuose [24]. Šie junginiai naudojami optiniuose prietaisuose, kurie saugo ar greitai apdoroja informaciją. Jie sudaryti iš elektronų donorinės dalies ir elektronų akceptorinės 3-ciano-2-(diciano)metileno-2,5-dihydrofuran-4-yl (TCF) dalies, kurios sujungtos konjuguotomis polienu grandinėmis ar 1-2 penkianariais heterociklais. Verta paminėti, kad ir pati ciano grupė pasižymi elektronų akceptorinėmis savybėmis (žr. 1.2 pav.) [25].



1.2pav. Chromoforo struktūra

Nitrilą turintis elektronų akceptorinis fragmentas gaunamas α -ketoliams reaguojant su malononitrilu bazinėje terpėje. Gaunamas tarpinis produktas 4-padėtyje turintis metilo grupę, kuris toliau jungiamas su konjuguota sistema. Kompozitai kartu su gautaisiais junginiais pasižymi elektro optiniais koeficientais r_{33} viršijančiais 30 pm/V vertę, kuri priklauso palyginamajai medžiagai – ličio niobato kristalui. Tokie rezultatai pasiekiami minėtosios TCF dalies dėka [21].

1.3.3 Panaudojimas ličio baterijose

Ličio jonų baterijose dažnai elektrolitus sudaro nitrilo grupę turintys organiniai junginiai, tokie kaip acetonitrilas, sukcinonitrilas (SN), poliakrilonitrilas (PAN), poli(etil- α -cianoakrilatas) (PECA) ir kiti. Ciano grupės trigubo ryšio ilgis yra gana trumpas – 1,16 Å ir būdingas didelis poliškumas, tai matyti iš aukšto dipolio momento ir dielektrinės konstantos, siekiančios 30 F/m. Tuo pačiu ši grupė yra stiprus elektronų akceptorius, turi žemą LUMO ir didelį elektrocheminį stabilumą aukštos energijos baterijose, todėl nitrilo grupių turintys polimeriniai elektrolitai pasižymi aukštomis dielektrinėmis konstantomis ir anodo oksidacijos potencialais bei stipriomis koordinacijos savybėmis. Poliakrilonitrilas turi oksidacijos stabilumą viršijantį 4,5 V. PECA pasižymi geru tarpfluoksniniu stabilumu tarp elektrodo ir elektrolito ir dėl to pagerina bendrą LiMn_2O_2 baterijų našumą aukštesnėse temperatūrose.

Acetonitrilas naudojamas kaip elektrolitų tirpiklis turintis aukštą dielektrinę konstantą siekiančią 36,6 F/m ir žemą klampą 0,37 cP 25 °C temperatūroje bei 3,92 C dipolio momentą. Acetonitrilu paremti elektrolitai pasižymi ypač dideliais joniniais laidumais viršijančiais 30 $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-1}$ 25 °C temperatūroje. Kita vertus, dėl prasto elektro-redukcijos stabilumo šie elektrolitai lengvai elektrochemiškai redukuojami žemame potenciale apie Li/Li^+ ir tai riboja jų panaudojimą dvigubo sluoksnio elektrocheminiuose kondensatoriuose.

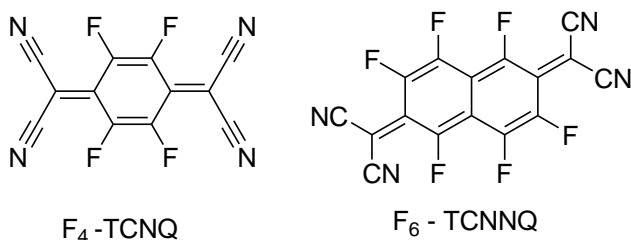
Pagerintu redukcijos stabilumu pasižymi stipriai koncentruotų druskų acetonitrilų tirpalai (>4 M), kurie panaudojami greitai pakraunamose ličio baterijose. Tokiose koncentracijose vidutiniškai 2 acetonitrilo molekulės koordinuoja vieną ličio joną. Nustatyta, jog dėka šių koordinacinių ryšių tarp tirpiklio ir jonų, susidaro skystas polimerinis tinklas.

SN turi plastišką fazę intervale nuo $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki jo lydimosi taško $62\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dėka šios fazės plastiškos-kristalinės fazės SN pasižymi *trans-gauche* izomerizmu, kurio dėka molekulės sukasi aplink centrinis C-C ryšius. Tai nulemia SN/ličio druskų elektrolitų joninius laidumus siekiančius daugiau nei $10^{-3}\text{ S}\cdot\text{cm}^{-1}$ kambario temperatūroje.

PAN yra sintetinė organinė polimerinė derva, kuri panaudojama plačiame produktų spektre: tekstilės pluoštai, tuščiavidurės pluoštinės membranos skirtos atvirkštinei osmozei, aukštos kokybės anglies pluoštai ir kt. PAN pagrindu kurti polimeriniai elektrolitai dažnai naudojami kaip gelinių polimerinių elektrolitų komponentai, dėl gautųjų produktų aukšto joninio laidumo, terminio stabilumo, plataus elektrocheminio stabilumo intervalo, geros morfologijos elektrolito įsisavinimui ir pagerinto suderinamumo su ličio elektrodais [26].

1.3.4 Organinių puslaidininkių legiravimas

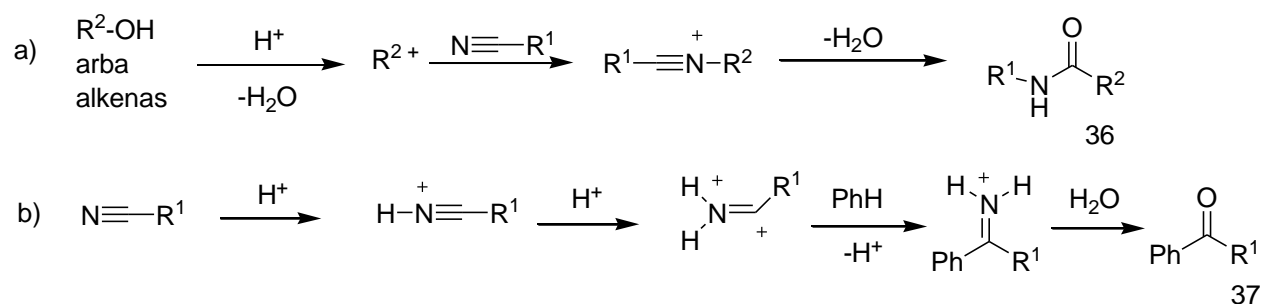
Krūvių generacija legiruotame puslaidininkyje atsiranda perkeliant krūvius tarp priedo bei puslaidininkio molekulių. Junginiai su dideliu išlaisvinimo darbu ar žemomis LUMO yra panaudojami kaip p-tipo priedai efektyviam krūvių perkėlimui. Iš organinių p-tipo legiruojančių priedų panaudojami ir ciano grupių turintys junginiai tokie kaip tetrafluoro-tetraciano-kvinodimetanas bei 1,3,4,5, 7,8,-hexafluoro-tetraciano-naftokvinodimetanas (žr. 1.3 pav.). Jų elektroniniai giminingumai atitinkamai 5,2 ir 5,37 eV, o jonizacijos energijos 8,34 ir 7,81 eV. Dėka ciano grupių bei fluoro atomų elektronų akceptorinių savybių, junginiai turi žemus LUMO (žr. 1.3 pav) [27].



1.3 pav.p-tipo legiruojantys priedai

1.3.5 Nitrilio jonai

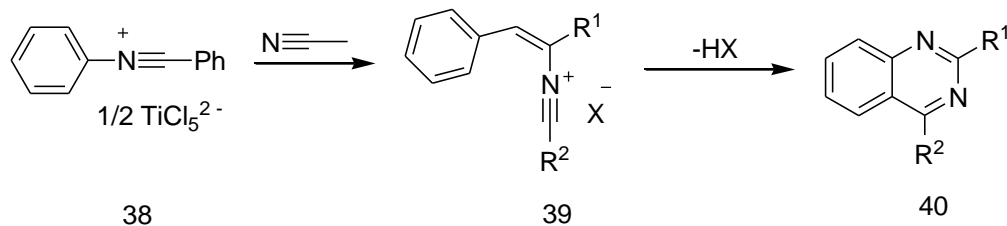
Nitrilio jonai žinomi jau ilgą laiką kaip reaktyvūs tarpiniai junginiai įvairiose svarbiose organinėse transformacijose kaip Beckmann bei Ritter persigrupavimai, Houben-Hoesch, Gattermann reakcijos (žr. 1.18 schema).



1.18 schema. a) Riterio persigrupavimas, b) Gatermano persigrupavimas kai $\text{R}^1=\text{H}$ ir Houbeno-Hoešo persigrupavimas kai $\text{R}^1=\text{alkilo grupė}$.

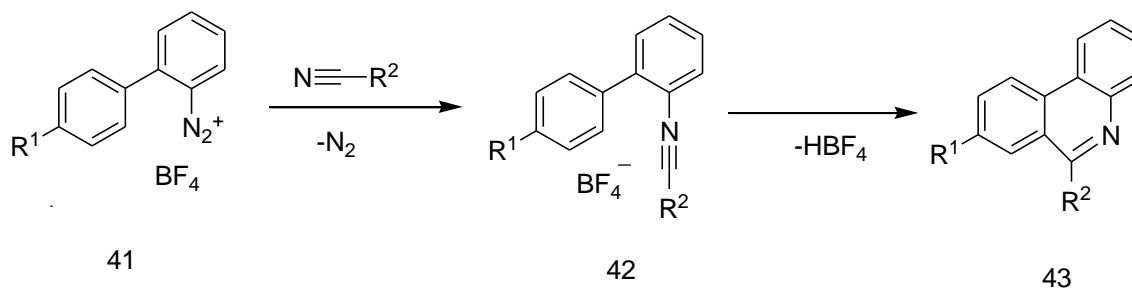
Dažnai neparanku vietoje gaminti šiuos jonus, todėl naudojamos iš anksto pagamintos stabilios nitrilio druskos iš nitrilų ar imidoil halidų.. Tai tarpiniai junginiai, kuriuos galima hidrolizuoti, pašalinti nitrilą ar vykdyti ciklizacijos reakcijas ir pan. Iš nitrilų druskos gali būti gaunamos nitrilus N-alkilinant su trietiloksoniu- BF_4 , acetonitrilą ar benzonitrilą N-alkilinant su tokiais reagentais kaip $\text{HC(OEt)}_2^+\text{SbCl}_6^-$, O-metildibenzofuranio- BF_4 druskom, metiltriflatu, MeSO_3F ar EtSO_3F , protonizuojant nitrilus su HF/AsF_5 ar HF/SbF_5 sausame HF.

Įvairūs heterocikliniai junginiai gali būti gaunami nitrilio jonus veikiant nukleofilais ir toliau ciklizuojant tarpinį junginį. Pavyzdžiui reaguojant acetonitrilui su nitrilio druska 1, gautas tarpinis junginys 2, kuris paveiktas AlCl_3 ciklizuojasi į chinazoliną 3 (žr. 1.19 schema).



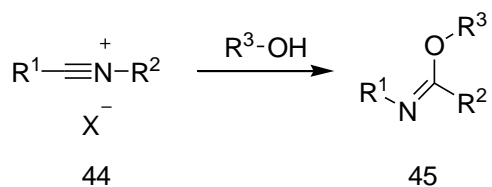
1.19 schema.

Junginys **43** gaunamas in situ paruošiant nitrilio joną: biarildiazonio- BF_4 druskai **41** reaguojant su nitrilais išsiskiria N_2 dujos ir gaunamas tarpinis junginys 42 ir toliau vyksta vidinė elektrofilinė aromatinė substitucija (žr. 1.20 schema).



1.20 schema.

Iš nitrilio druskų galima gauti ir iminus, pavyzdžiui, amino esteris **45** gaunamas nitrilio druskai **44** reaguojant su fenoliu (žr. 1.21 schema) [28].

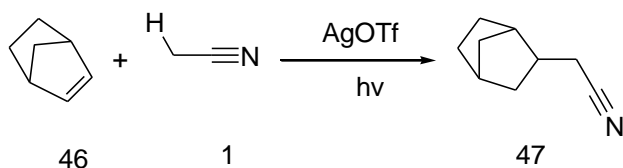


1.21 schema.

1.3.6 Nitrilų C(sp³)-H ryšio oksidacinė funkcionalizacija

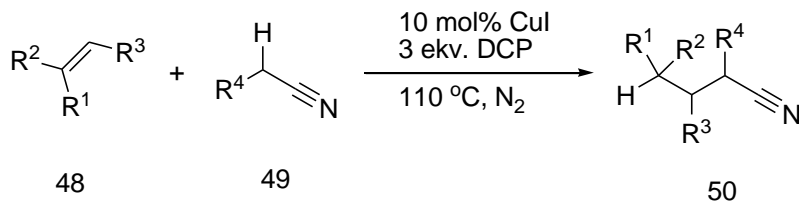
Paprasčiausias alkilnitrilas acetonitrilas laikomas nereaktyviu ir dažnai naudojamas kaip organinis tirpiklis vykdant chemines reakcijas. Visgi, elektrofilinė acetonitrilo molekulė su susidariusiu radikalų anglies atome galėtų reaguoti įvairiose reakcijose vos tik įvyktų acetonitrilo α-C-H ryšio radikalinis skilimas.

Viena pirmųjų tokio tipo reakcijų atlikta veikiant acetonitrilą kartu su norbornenu ir sidabro trifluormetanosulfatu UV spinduliuote susidaro norborneno-acetonitrilo darinys **47** (žr. 1.22 schema).



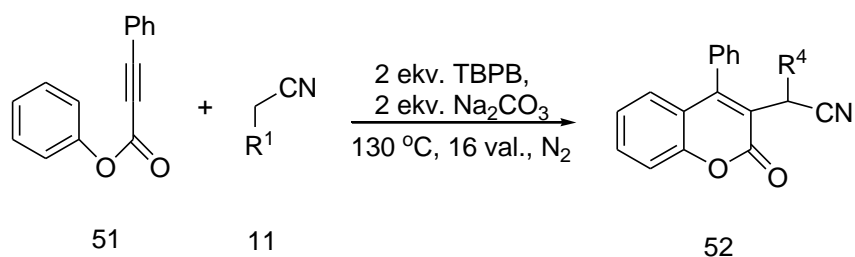
1.22 schema.

Galimas ir variu bei geležimi katalizuojamas neaktyvuotų alkenų hidrocianoalkilinimas alkilnitrilais. Šis efektyvus metodas leidžia prijungti nitrilus prie įvairių alkenų su visišku anti-Markovnikovo regioselektyvumu, o tai leidžia susintetinti funkcionalizuotus nitrilus, turinčius halogenų atomą, heterociklą, amidą, hidroksi ar epoksi grupę ir kt (žr. 1.23 schema).



1.23 schema.

Arilalkinoatai reaguoja su acetonitrilu ir ciklizuojasi naudojant pigų ir lengvai gaunamą tert-butil peroksibenzoatą (TBPB) kaip oksidatorių ir reakciją vykdant be metalų katalizatorių (žr. 1.24 schema) [29].

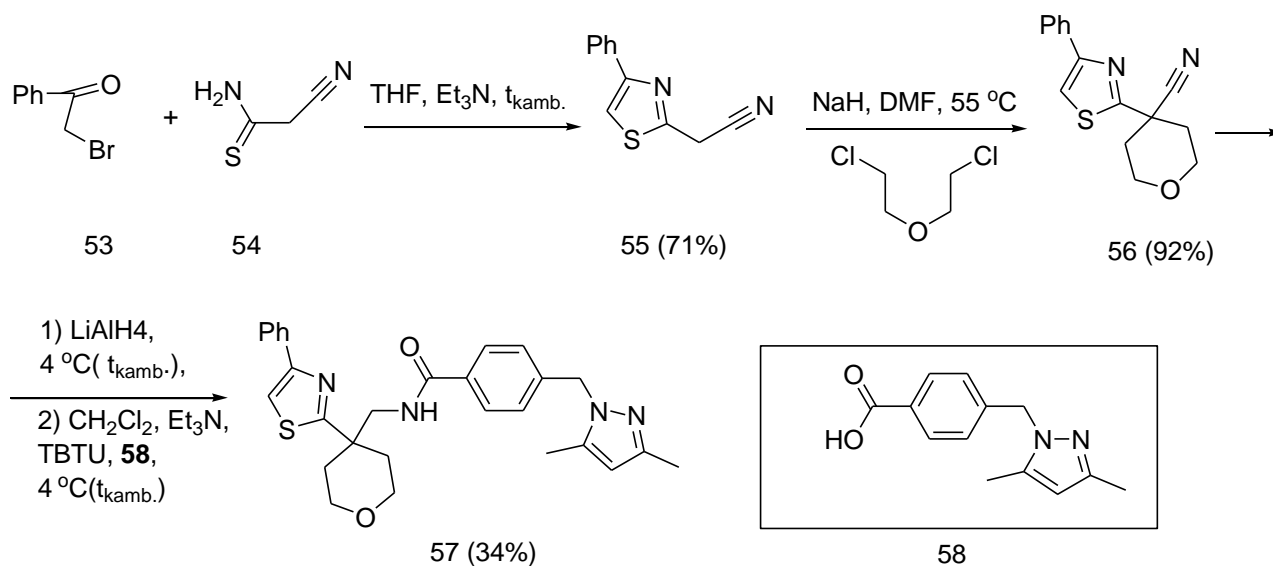


1.24 schema.

1.3.7 Heterociklų sintezė iš arilacetonitrilų

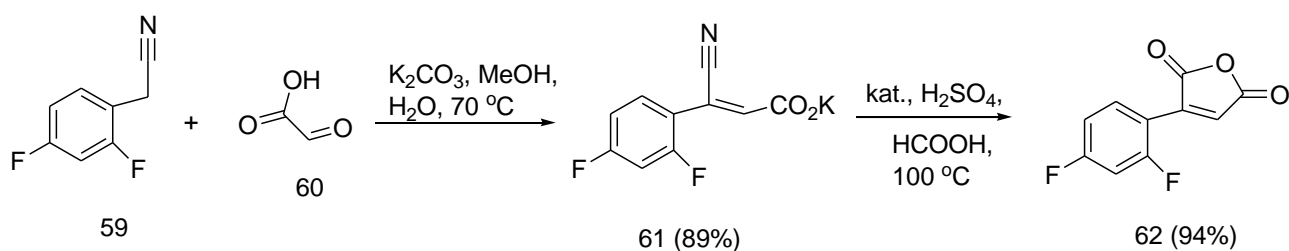
Arilacetonitrilai tai lengvai gaunami junginiai turintys platų panaudojimą organinėje sintezėje dėl savo universalumo. Rūgštinių savybių turintys metileno grupės protonai gali dalyvauti įvairiose alkilimo, arilimo, kondensacijos ir acilimo reakcijose kartu su atitinkamais reagentais ir sąlygomis. To dėka galima susintetinti platų spektrą įvairių heterociklinių junginių, o tai ypač svarbu medicininės chemijos srityje, kuriant naujus farmokologiškai aktyvius junginius.

Viena paprasta heterociklų sintezės strategija remiasi arilacetonitrilų bis-alkilimu bazinėje terpėje. Gautieji produktai sėkmingai panaudojami antibakteriniuose preparatuose, pavyzdžiui, sukurti vaistai nuo tuberkuliozės, kurie blokuoja bakterijose esantį baltymą InhA (žr. 1.25 schema).



1.25 schema.

Arilacetonitrilų kondensacija taipogi panaudojama heterociklams gauti. Kuriant vaistus nuo Alzheimerio susintetintas tarpinis heterociklas **62** veikiantis kaip inhibitorius vieniems iš ligą sukeliančių baltymų (žr. 1.26 schema).



1.26 schema.

Viena iš labiausiai panaudojamų heterociklų sintezės iš arilacetonitrilų strategijų remiasi šių nitrilų aciliniu atitinkamais elektrofilais bei tolesniu ciklizavimu panaudojant hidraziną ir gaunant aminopirazolus [30].

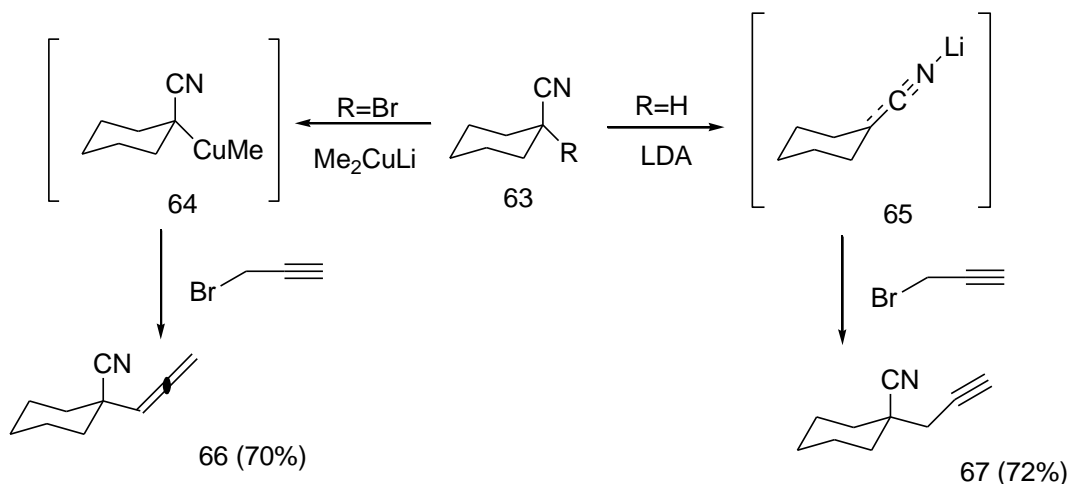
1.3.8 C- ir N- metalinti nitrilai

Dažnai sintetinant įvairius vaistus ar organinius produktus tenka susidurti su metalintų nitrilų alkilimo reakcijomis. Tokie nitrilai pasižymi ypatingu nukleofiliškumu ir suderinamumu su daugeliu reagentų. Tokį nukleofiliškumą nulemia dideli krūvių tankiai dėl nukleofilinės anglies bei mažo nitrilo grupės funkcionalumo.

Metaluoti nitrilai gaunami deprotonuojant alkilnitrilus ličio amido bazėmis, ypatingai ličio ličio diizopropilamidu (LDA). Erdviškai apkrautiems nitrilams tinkamesnis ličio dietilamidas.

Nitrilai turintys greta chelatinę grupę gali būti selektyviai deprotonuojami organoličio ar Grignardo reagentais. Universalus būdas gauti metaluotus C- ir N nitrilus yra vykdant halogenų-metalų apsikeitimą indukuojant organometalams.

Ličio arba vario organiniai reagentai, o taip pat Grinjaro reagentai dalyvauja metalų-halogenų apsikeitime su bromo-, jodo- ar chloro- nitrilais. Pavyzdžiui įprastinės LDA deprotonacijos atveju iš junginio **63** gaunamas produktas **65**, kuris toliau veikiamas su propargilbromidu ir gaunamas alkinas **67**, o bromo-vario apsikeitimo reakcijoje iš junginio **63** gautas kupratas **64**, kurį paveikus propargilbromidu gautas alenas **66**. Kupruotą nitrilą dar galima gauti įdedant MeCu į ličiu paveiktą nitrilą **65** (žr. 1.27 schema).



1.27schema.

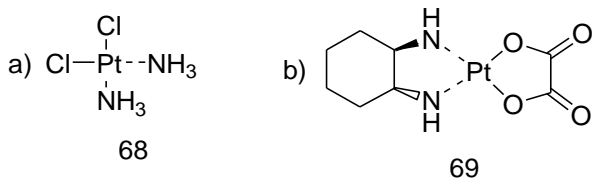
Metalinti alkilnitrilai stabilizuojasi daugiausiai dėl indukcinio elektronų traukimo negu lyginant su rezonanso įtaka. Didelio valentingumo pereinamieji metalai bei ličio jonai linkę sudaryti N-metaluotus nitrilus, o mažo valentingumo pereinamųjų metalų druskos ir mažiau elektroteigiami metalai kaip boras, magnis ir cinkas linkę koordinuoti anglies atomą [31].

1.3.9 1,2-diaminai

Redukuojant α -aminonitrilus gaunami 1,2-diaminai, kurie pasižymi plačiu biologinio aktyvumo spektru. Kuriami tokie vaistai kaip antiaritminiai vaistai, antidepresantai, vaistai nuo antihipertenzijos, antipsichoziniai vaistai, analgetikai, vaistai nuo parazitų ir vėžio ir kt.

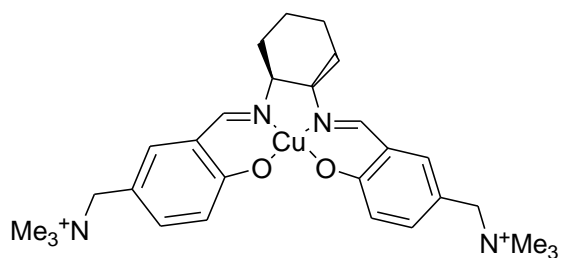
Iš 1,2-diaminų gali būti sintetinami 1,2-diamidai, 1,2-bisiminai ir įvairūs heterociklai bei kiti junginiai.

Priešvėžinio vaisto cisplatinos (1.4 pav., a) atradimas paskatino ieškoti 1,2-diaminų-platinos kompleksų, kurie turi dar geresnę aktyvumą ir mažesnę kenksmingumą. Vienas iš tokių junginių yra oksaliplatina (1.4 pav., b).



1.4 pav. Cisplatina a) ir oksaliplatina b)

Salen Šifo bazių metalų kompleksai tokie kaip **70** pasižymi savybe selektyviai jungtis su DNR. Naudojant kartu kooksidantą arba esant aerobinėmis sąlygomis galimi DNR nukirpimai. Tokia savybė ateityje gali padėti atrasti dirbtinius apribojimo fermentus ar vaistus nuo vėžio [1]



70

1.5 pav. Šifo bazių metalo kompleksas

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1 Tyrimams naudota aparatūra ir metodai

Atliktų cheminių reakcijų eiga buvo tikrinama plonasluoksnės chromatografijos būdu naudojant *Merck* firmos aliuminio plokšteles, padengtas silikageliu 60 F254. Plokštelės eliuuojamos parinkus tirpiklius, kurie optimaliai atskiria reakcijos mišinių komponentus. Analizuojant plokšteles buvo naudojamos 253 nm ir 366 nm UV lempos, prieš tai, jeigu reikia, plokšteles išryškinus jodu (elementinio jodo ir silikagelio 60 Å *Merck*, 9385, 230–400 mišinys).

Reakcija mikrobangose buvo atlikta *CEM Discover Synthesis Unit* mikrobangų reaktoriuje, kurio maksimali mikrobangų galia – 300 W. Temperatūros kontrolės funkcija galima nuo 0 °C iki 300 °C, slėgio – iki 21 bar. Reakcija vykdoma uždarame stikliniame inde, kurio maksimalus tūris 7 ml. Reakcijoms bei kitiems procesams reikalingi tirpikliai ir reagentai buvo įsigyti iš komercinių tiekėjų ir naudoti papildomai jų negryninant.

Junginiai gryninami kolonėlinės chromatografijos būdu. Stiklinės cilindro formos kolonėlės užpildomos sorbentu – aukšto grynumo silikageliu 60 Å *Merck*, 9385, 230–400. Medžiagos plaunamos parinktais specifinio poliškumo eliuентаis, frakcijos renkamos į stiklinius mėgintuvėlius, tikrinamos plonasluoksnės chromatografijos būdu.

Kietų medžiagų lydymosi taškai buvo nustatyti stikliniuose atviruose kapiliaruose su *DigiMelt MPA160* aparatu, prieš tai nustačius preliminarius lydymosi taškus naudojant termometrą virš kaitlentės. Darbe pateikti lydymosi taškai nustatinėti temperatūrą keliant 1 °C/min greičiu ir yra nekoreguoti.

Junginių cheminei struktūrai patvirtinti buvo atliktos masių spektrometrijos, branduolių magnetinio rezonanso bei infraraudonųjų spindulių spektroskopijos analizės. Masių spektrai

užregistruoti naudojant *ShimadzuLCMS 2020 SQ LC* masių spektrometrą (EI, 70 eV). Mėginiai paruošti nedidelius tiriamų medžiagų kiekius (iki 1 mg) ištirpinant 1 ml MeOH.

BMR spektrai gauti *Bruker Avance III* spektrometru (400 MHz – ^1H BMR, 100 MHz – ^{13}C BMR) ir *Bruker Avance III* spektrometru (700 MHz – ^1H BMR, 175 MHz – ^{13}C BMR) esant 25 °C temperatūrai. Ampulės analizei paruošiamos 15–20 mg medžiagos ištirpinant deuteriuotame tirpiklyje (0,5 ml). Tirpiklis parenkamas taip, jog tiriamoji medžiaga jame visiškai ištirtų. Spektuose cheminiai poslinkiai išreiškiami milijoninėmis dalimis, standartu laikant tirpiklio signalą, t.y. CDCl_3 (^1H BMR $\delta = 7,26$; ^{13}C BMR $\delta = 77,0$). Gauti spektrai apdoroti *MestreNova* programine įranga, nustatytas multiplietiškumas bei J reikšmės nekoreguotos.

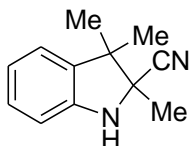
Infraraudonieji spektrai užrašyti *Bruker TENSOR 27* aparatu. Analizei mėginiai buvo supresuoti į tabletes. Tablečių paruošimui imama 200 mg KBr ir 1,5 mg tiriamosios medžiagos, mišinys gerai susmulkinamas grūstuvėje ir supresuojamas. Analizei taip pat paruošiamas standartinis mėginys bazinei linijai nustatyti, paruošiant tablebę iš 200 mg KBr be tiriamosios medžiagos. Spektų banginė skalė ν sugraduota cm^{-1} .

Elementinės analizės (C, H, N) atliktos su *ExeterAnalytical CE-440 Elemental* analizatoriumi mikroanalizės laboratorijoje. Jų rezultatų nuokrypis tinkamas ($\pm 0,4\%$) lyginant su apskaičiuotais rezultatais.

2.2 Junginių sintezės ir analizės rezultatų aprašymas

2,3,3-trimetilindolino-2-karbonitrilas(I)

($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2$), $M=186,25$ g/mol.



2,3,3-trimetil-3*H*-indolio chloridas (4 g, 20,4 mmol) ištirpintas 30 ml acetonitrilo bei 10 ml vandens ir įpiltas NaCN (1,098 g, 22,4 mmol) ištirpintas 2 ml vandens. Reakcija vykdyta 2 valandas t_{kamb} .

Reakcijai įvykus įpilta dar 20 ml vandens ir įberta truputį Na_2CO_3 . Organinis sluoksnis atskirtas, o vandeninis papildomai išekstrahuotas EtOAc (2×20 ml). Organiniai sluoksniai supilti kartu, praplauta 15 ml sotaus NaCl tirpalu, atskirta ir nusausinus bevandeniu Na_2SO_4 , nufiltruota ir tirpiklis nugarintas sumažintame slėgyje.

Produktas išgrynintas adsorbcinės chromatografijos būdu (adsorbentas silikagelis, o eliuentas DCM). Gauta tamsiai raudona derva. $R_f = 0,55$ (heksanas:EtOAc, 4:1, v/v).

Produkto išeiga 1,89 g (50 %).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 1,16 (s, 3H, 2- CH_3); 1,53 (s, 3H, 3- CH_3); 1,60 (s, 3H, 3- CH_3); 4,25 (s, 1H, N-H); 6,86 (t; $J = 7,4$ Hz; 1H, C- H_{Ar}); 6,69 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H, C- H_{Ar}); 7,03 – 7,15 (m, 2H, $2 \times$ C- H_{Ar}).

^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 20,53 (3- CH_3); 23,02 (3- CH_3); 23,91 (2- CH_3); 47,27 (3-C); 67,38 (2-C); 110,42 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 120,91 (C_{Ar}); 122,52 (C_{Ar}); 122,82 (C_{Ar}); 128,16 (C_{Ar}); 136,05 (C_{Ar}); 146,24 (C_{Ar}).

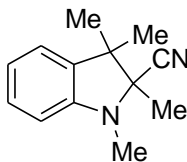
IR (KBr, v, cm^{-1}): 2223 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 3348 (N-H).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 187 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 0)

Elementinė analizė: apskaičiuota $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (%): C 77,38; H 7,58; N 15,04. Nustatyta (%): C 49,48; H 5,34; N 9,61.

1,2,3,3-tetrametilindolino-2-karbonitrilas (II)

($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2$), $M = 200,28$ g/mol.



1,2,3,3-tetrametil-3H-indolio iodidas (6,48 g, 21,5 mmol) ištirpintas 40 ml acetonitrilo bei 20 ml vandens ir įpiltas NaCN (1,16 g, 23,65 mmol) ištirpintas 2 ml vandens. Reakcija vykdyta 2 valandas t_{kamb} .

Reakcijai įvykus įpilta dar 20 ml vandens ir įberta truputį Na_2CO_3 . Organinis sluoksnis atskirtas, o vandeninis papildomai išekstrahuotas EtOAc (2×20 ml). Organiniai sluoksniai supilti kartu, praplauta 15 ml sotaus NaCl tirpalu, atskirta ir nusausinus bevandeniu Na_2SO_4 , nufiltruota ir tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje. Gauti violetiniai kristalai. $R_f = 0,62$ (heksanas:EtOAc, 4:1, v/v). $t_{\text{lyd}} = 54-55$ °C.

Produkto išeiga 3,35 g (78%).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 1,13 (s, 3H, 2- CH_3); 1,54 (s, 3H, 3- CH_3); 1,56 (s, 3H, 3- CH_3); 2,82 (s, 3H, N- CH_3); 6,57 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H; C- H_{Ar}); 6,85 (td; $J = 7,5$; 0,8 Hz; 1H, C- H_{Ar}); 7,06 (dd; $J = 7,3$; 0,7 Hz; 1H, C- H_{Ar}); 7,16 (td; $J = 7,7$; 1,2 Hz; 1H; C- H_{Ar}).

^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ m.d.: ; 17,32 (2- CH_3); 23,28 (3- CH_3); 23,59 (3- CH_3); 30,88 (N- CH_3); 46,61 (3-C); 73,45 (2-C); 108,66 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 119,68 (C_{Ar}); 120,34 (C_{Ar}); 121,83 (C_{Ar}); 128,26 (C_{Ar}); 136,49 (C_{Ar}); 148,85 (C_{Ar}).

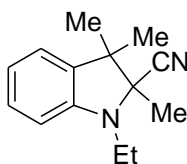
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2211 ($\text{C}\equiv\text{N}$).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 201 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 22)

Elementinė analizė: apskaičiuota $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (%): C 77,96; H 8,05; N 13,99. Nustatyta (%): C 73,23; H 7,67; N 13,46.

1-etil-2,3,3-trimetilindolino-2-karbonitrilas (III)

($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$), $M=214,31$ g/mol.



1-etil-2,3,3-trimetil-3H-indolio iodidas (5 g, 15,86 mmol) ištirpintas 40 ml acetonitrilo bei 20 ml vandens ir įpiltas NaCN (0,85 g, 23,65 mmol) ištirpintas 2 ml vandens. Reakcija vykdyta 2 valandas t_{kamb} .

Reakcijai įvykus įpilta dar 20 ml vandens ir įberta truputį Na_2CO_3 . Organinis sluoksnis atskirtas, o vandeninis papildomai išekstrahuotas EtOAc (2×20 ml). Organiniai sluoksniai supilti kartu, praplauta 15 ml sotaus NaCl tirpalu, atskirta ir nusausinus bevandeniu Na_2SO_4 , nufiltruota ir tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje. Gauti violetiniai kristalai. $R_f=0,68$ (heksanas:EtOAc, 4:1, v/v). $t_{\text{lyd}} = 52-53$ °C.

Produkto išeiga 2,9 g (86%).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 1,14 (s, 3H, 2- CH_3); 1,34 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H, N- CH_2 - CH_3); 1,53 (s, 3H, 3- CH_3); 1,57 (s, 3H, 3- CH_3); 3,24 (kv.; $J = 7,4$ Hz; 2H; N- CH_2); 6,58 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H; C- H_{Ar}); 6,82 (t; $J = 7,4$ Hz; 1H; C- H_{Ar}); 7,05 (d; $J = 7,3$ Hz; 1H; C- H_{Ar}); 7,15 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H; C- H_{Ar}).

^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 14,84(2- CH_3); 18,05 (N- CH_2 - CH_3); 23,38(3- CH_3); 23,52(3- CH_3); 40,27 (N- CH_2); 46,72 (3-C); 72,66 (2-C); 107,77 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 119,56 (C_{Ar}); 120,98 (C_{Ar}); 121,85 (C_{Ar}); 128,18 (C_{Ar}); 136,14 (C_{Ar}); 148,16 (C_{Ar}).

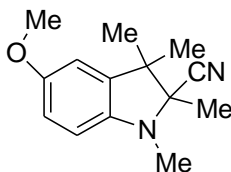
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 215 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 81)

Elementinė analizė: apskaičiuota $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (%): C 78,46; H 8,47; N 13,07. Nustatyta (%): C 74,35; H 8,39; N 12,6.

5-metoksi-1,2,3,3-tetrametilindolino-2-karbonitrilas(IV)

($C_{14}H_{18}N_2O$), $M=230,31$ g/mol.



5-metoksi-1,2,3,3-tetrametil-3H-indolio iodidas (1,03 g, 3,1 mmol) ištirpintas 10 ml acetonitrilo bei 3 ml vandens ir įpiltas NaCN (0,167 g, 3,41 mmol) ištirpintas 1 ml vandens. Reakcija vykdyta 6 valandas t_{kamb} .

Reakcijai įvykus įpilta dar 20 ml vandens ir įberta truputį Na_2CO_3 . Organinis sluoksnis atskirtas, o vandeninis papildomai išekstrahuotas EtOAc (2×15 ml). Organiniai sluoksniai supilti kartu, praplauta 15 ml sotaus NaCl tirpalu, atskirta ir nusausinus bevandeniu Na_2SO_4 , nufiltruota ir tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje.

Produkte buvo pradinės medžiagos, todėl jis išgrynintas adsorbcinės chromatografijos būdu (adsorbentas silikagelis, o eliuentas DCM). Gauti gelsvi kristalai. $R_f=0,75$ (heksanas:EtOAc, 2:1, v/v). $t_{lyd} = 79-80$ °C.

Produkto išeiga 316 mg (44%).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ m.d.: 1,11 (s, 3H, 2- CH_3); 1,51 (s, 3H, 3- CH_3); 1,54 (s, 3H, 3- CH_3); 2,76 (s, 3H, N- CH_3); 3,76 (s, 3H, O- CH_3); 6,48 (d, 1H, C- H_{Ar}); 6,71 – 6,66 (m, 2H, 2 \times C- H_{Ar}),

^{13}C BMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ m.d.: 17,29 (2- CH_3); 23,02(3- CH_3); 23,48(3- CH_3); 31,52 (N- CH_3); 46,73 (O- CH_3); 56,01 (3-C); 74,07 (2-C); 109,12 (C \equiv N); 109,52 (C $_{Ar}$); 112,29 (C $_{Ar}$); 119,69 (C $_{Ar}$); 138,12 (C $_{Ar}$); 143,00 (C $_{Ar}$); 154,61 (C $_{Ar}$).

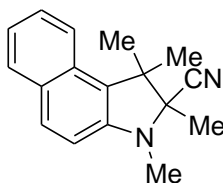
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2217 (C \equiv N).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 231 ([M+H] $^+$, 41)

Elementinė analizė: apskaičiuota $C_{14}H_{18}N_2O$ (%): C 73,01; H 7,88; N 12,16.. Nustatyta (%): C 45,33; H 4,49; N 11,76.

1,2,3,3-tetrametil-benz[e]indolino-2-karbonitrilas (V)

($C_{17}H_{18}N_2$), $M=250,34$ g/mol.



1,2,3,3-tetrametil-3H-benz[e]indolio jodidas (1 g, 2,85 mmol) ištirpintas 10 ml acetonitrilo bei 3 ml vandens ir įpiltas NaCN (0,153 g, 3,13 mmol) ištirpintas 1 ml vandens. Reakcija vykdyta 6 valandas t_{kamb} .

Reakcijai įvykus įpilta dar 20 ml vandens ir įberta truputį Na_2CO_3 . Organinis sluoksnius atskirtas, o vandeninis papildomai išekstrahuotas EtOAc (2×15 ml). Organiniai sluoksniai supilti kartu, praplauta 15 ml sotaus NaCl tirpalu, atskirta ir nusausinus bevandeniu Na_2SO_4 , nufiltruota ir tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje.

Produkte buvo pradinės medžiagos, todėl jis išgrynintas adsorbcinės chromatografijos būdu (adsorbentas silikagelis, o eliuentas DCM). $R_f=0,83$ (heksanas:EtOAc, 2:1, v/v). Gauti pilki kristalai. $t_{\text{lyd}} = 158-159$ °C.

Produkto išeiga 429 mg (43%).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 1,29 (s, 3H, 2- CH_3); 1,64 (s, 3H, 3- CH_3); 1,88 (s, 3H, 3- CH_3); 2,93 (s, 3H, N- CH_3); 6,97 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H; C- H_{Ar}); 7,26 (dd; $J = 8,5; 6,5$ Hz; 1H; C- H_{Ar}); 7,44 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H; C- H_{Ar}); 7,73 (d; $J = 8,7$ Hz; 1H; C- H_{Ar}); 7,80 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H; C- H_{Ar}); 7,93 (d; $J = 8,6$ Hz; 1H; C- H_{Ar}).

^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 16,89(2- CH_3); 21,80(3- CH_3); 25,08(3- CH_3); 31,39(N- CH_3); 48,02 (3-C); 74,54 (2-C); 111,13 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 119,92 (C_{Ar}); 121,46 (C_{Ar}); 122,40 (C_{Ar}); 126,32 (C_{Ar}); 126,80 (C_{Ar}); 129,67 (C_{Ar}); 129,78 (C_{Ar}); 130,04 (C_{Ar}); 130,07 (C_{Ar}); 146,92 (C_{Ar}).

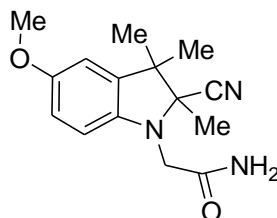
IR (KBr, v, cm^{-1}): 2219 ($\text{C}\equiv\text{N}$).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 251 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 25)

Elementinė analizė: apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (%): C 81,56; H 7,25; N 11,19. Nustatyta (%): C 77,14; H 7,13; N 10,67.

2-(2-ciano-5-metoksi-2,3,3-trimetilindolin-1-il)acetamidas(VI)

($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$), $M=273,33$ g/mol.



2-(5-metoksi-2,3,3-trimetilindolin-1-il)acetamido chloridas (0,267 g, 0,944 mmol) ištirpintas 2 ml acetonitrilo bei 0,5 ml vandens ir subertas NaCN (0,051 g, 1 mmol). Reakcija vykdyta 3 valandas t_{kamb} .

Reakcijai įvykus įpilta dar 10 ml vandens ir įberta truputį Na_2CO_3 . Organinis sluoksnius atskirtas, o vandeninis papildomai išekstrahuotas EtOAc (2×15 ml). Organiniai sluoksniai supilti kartu, praplauta 15 ml sotaus NaCl tirpalu, atskirta ir nusausinus bevandeniu Na_2SO_4 , nufiltruota ir tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje. Rf= 0,1 (DCM:MeOH, 100:2, v/v). Gauti balti kristalai. $t_{\text{lyd}} = 175\text{-}176$ °C.

Produkto išeiga 163 mg (63%).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 1,20 (s, 3H, 2- CH_3); 1,55 (s, 3H, 3- CH_3); 1,58 (s, 3H, 3- CH_3); 3,69 (dd; J = 56,5; 17,6 Hz; 2H; N- CH_2); 3,77 (s, 3H, O- CH_3); 5,79 (s, 1H, N-H); 6,49 (d; J = 8,2 Hz; 1H, C- H_{Ar}); 6,52 (s, 1H, N-H); 6,70 (dd, J = 9,9, 4,1 Hz; 1H; C- H_{Ar}); 6,71 (s, 1H, C- H_{Ar}).

^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 17,67 (2- CH_3); 23,33 (3- CH_3); 23,69 (3- CH_3); 46,99 (O- CH_3); 50,85 (3-C); 56,02 (N- CH_2); 73,70 (2-C); 109,93 (C \equiv N); 109,98 (C $_{\text{Ar}}$); 112,51 (C $_{\text{Ar}}$); 119,65 (C $_{\text{Ar}}$); 138,08 (C $_{\text{Ar}}$); 140,92 (C $_{\text{Ar}}$); 155,80 (C $_{\text{Ar}}$); 172,12 (N-C=O).

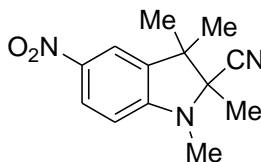
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1699 (C=O); 2226 (C \equiv N); 3439 (N-H).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 274 ([M+H] $^+$, 100)

Elementinė analizė: apskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (%): C 65,91; H 7,01; N 15,37. Nustatyta (%): C 64,88; H 7,13; N 15,29.

1,2,3,3-tetrametil-5-nitroindolino-2-karbonitrilas(VII)

($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$), $M = 245,28$ g/mol.



1,2,3,3-tetrametil-5-nitroindolio jodidas(0,197 g, 0,569 mmol) ištirpintas 2 ml acetonitrilo bei 0,5 ml vandens ir subertas NaCN (0,051 g, 1 mmol). Reakcija vykdyta 3 valandas t_{kamb} .

Reakcijai įvykus įpilta dar 10 ml vandens ir įberta truputį Na_2CO_3 . Organinis sluoksnius atskirtas, o vandeninis papildomai išekstrahuotas EtOAc (2×15 ml). Organiniai sluoksniai supilti kartu, praplauta 15 ml sotaus NaCl tirpalu, atskirta ir nusausinus bevandeniu Na_2SO_4 , nufiltruota ir tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje. Rf= 0,33 (heksanas:EtOAc, 4:1, v/v). Gauti geltoni kristalai. $t_{\text{lyd}} = 149\text{-}150$ °C.

Produkto išeiga 110 mg (75%).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 1,20 (s, 3H, 2- CH_3); 1,59 (s, 3H, 3- CH_3); 1,60 (s, 3H, 3- CH_3); 2,95 (s, 3H, N- CH_3); 6,53 (d; J = 8,7 Hz; 1H; C- H_{Ar}); 7,93 (d; J = 2,2 Hz; 1H; C- H_{Ar}); 8,15 (dd; J = 8,7; 2,3 Hz; 1H; C- H_{Ar}).

^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 17,57 (2- CH_3); 23,56 (3- CH_3); 23,69 (3- CH_3); 30,20 (N- CH_3); 46,57 (3-C); 73,22 (2-C); 107,02 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 118,52 (C_{Ar}); 118,66 (C_{Ar}); 126,49 (C_{Ar}); 136,99 (C_{Ar}); 141,28 (C_{Ar}); 153,74 (C_{Ar}).

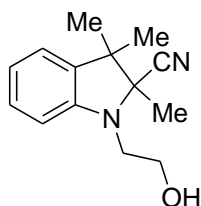
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 246 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)

Elementinė analizė: apskaičiuota $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (%): C 63,66; H 6,16; N 17,13. Nustatyta (%): C 72,82; H 6,6; N 18,21.

1-(2-hidroksietil)-2,3,3-trimetilindolino-2-karbonitrilas(VIII)

($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$), $M = 230,31$ g/mol.



1-(2-hidroksietil)-2,3,3-trimetilindolio bromidas (0,3 g, 1,08 mmol) ištirpintas 2 ml acetonitrilo bei 0,5 ml vandens ir subertas NaCN (0,0581 g, 1,19 mmol). Reakcija vykdyta 3 valandas t_{kamb} .

Reakcijai įvykus įpilta dar 10 ml vandens ir įberta truputį Na_2CO_3 . Organinis sluoksnius atskirtas, o vandeninis papildomai išekstrahuotas EtOAc (2×15 ml). Organiniai sluoksniai supilti kartu, praplauta 15 ml sotaus NaCl tirpalu, atskirta ir nusausinus bevandeniu Na_2SO_4 , nufiltruota ir tirpiklis nugarintas sumažintame slėgyje. $R_f = 0,12$ (heksanas:EtOAc, 4:1, v/v). Gauta gelsva derva.

Produkto išeiga 254 mg (78%).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 1,14 (s, 3H, 2- CH_3); 1,54 (s, 3H, 3- CH_3); 1,58 (s, 3H, 3- CH_3); 1,90 (s, 1H, OH); 3,34 (t; $J = 5,6$ Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,75-3,94 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 6,64 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H; C-H_{Ar}); 6,87 (t; $J = 7,4$ Hz; 1H; C-H_{Ar}); 7,07 (d; $J = 7,3$ Hz; 1H; C-H_{Ar}); 7,14 (td; $J = 7,8$; 1,1 Hz; 1H; C-H_{Ar}).

^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 18,20 (2- CH_3); 23,40 (3- CH_3); 23,76 (3- CH_3); 46,76 (3-C); 48,90 (N- CH_2); 61,29 ($\text{CH}_2\text{-OH}$); 73,40 (2-C); 108,44 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 120,65 (C_{Ar}); 120,69 (C_{Ar}); 122,07 (C_{Ar}); 128,33 (C_{Ar}); 136,35 (C_{Ar}); 148,42 (C_{Ar}).

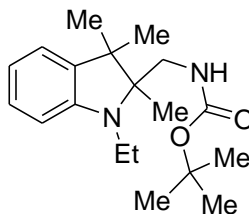
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2223 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 3463 (O-H).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 231 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)

Elementinė analizė: apskaičiuota $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (%): C 73,01; H 7,88; N 12,16; O 6,95. Nustatyta (%): C 69,39; H 7,65; N 11,87.

tert-butil (1-etil-2,3,3-trimetilindolin-2-il)metilkarbamatas(IX)

($C_{19}H_{30}N_2O_2$), $M = 318,45$ g/mol.



1-etil-2,3,3-trimetilindolino-2-karbonitrilas (0,480 g, 2,24 mmol) ištirpintas 8 ml MeOH_{saus.}. Tirpalas atvėsintas iki 0°C temperatūros bei užleista Arg dujų. Subertas di-tert-butil-dikarbonatas (0,978 g, 4,48 mmol) ir nikelio chlorido heksahidratas (0,053 g, 0,224 mmol). Palaikant temperatūrą arti 0°C, per vieną valandą subertas NaBH₄ (0,593 g, 15,68 mmol). Tuomet mišinys parą laiko laikytas kambario temperatūroje.

Paskui įpiltas dietilentriamino eteris (0,24 ml, 2,24 mmol) ir maišyta 30 min, nugarinta ir užpilta 20 ml EtOAc. Tirpalas praplautas 2x20 ml NaHCO₃, nusausintas bevandeniu Na₂SO₄, nufiltruotas ir tirpiklis nugarintas sumažintame slėgyje.

Produktas išgrynintas adsorbcinės chromatografijos būdu (adsorbentas silikagelis, užnešta heksanu, o eliuentas heksanas:EtOAc 20:1). Rf= 0,11 (heksanas:EtOAc, 20:1, v/v). Gauti violetiniai kristalai. $t_{lyd} = 60-61$ °C.

Produkto išeiga 100 mg (14%).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 1,08 (s, 3H, 2-CH₃); 1,15 (s, 3H, 3-CH₃); 1,20 (t; J = 7,1 Hz; 3H); 1,23 (s, 3H, 3-CH₃); 1,38 (s, 9H, Boc 3 × CH₃); 3,10 (kv.; J = 7,1 Hz; 2H, 1-CH₂); 3,21 – 3,32 (s, 2H, 2-CH₂); 4,38 (s, 1H; NH); 6,34 (d; J = 7,7 Hz; 1H; C-H_{Ar}); 6,62 (t; J = 7,3 Hz; 1H; C-H_{Ar}); 6,94 (d; J = 6,8 Hz; 1H; C-H_{Ar}); 7,03 (dd; J = 11,0; 4,2 Hz; 1H; C-H_{Ar}).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 15,25 (2-CH₃); 16,33 (N-CH₂-CH₃); 22,41 (3-CH₃); 25,11 (3-CH₃); 28,38 (Boc 3 × CH₃); 37,69 (1-CH₂); 44,58 (2-CH₂); 45,63 (3-C); 72,21 (2-C); 79,17 (C-O); 104,96 (C_{Ar}); 116,79 (C_{Ar}); 121,01 (C_{Ar}); 127,59 (C_{Ar}); 137,54 (C_{Ar}); 149,10 (C_{Ar}); 155,77 (O-C=O).

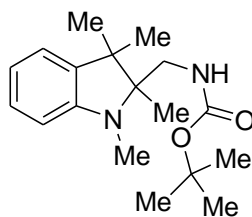
IR (KBr, v, cm⁻¹): 1679 (C=O); 3305 (N-H).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 319 ([M+H]⁺, 100)

Elementinė analizė: apskaičiuota $C_{19}H_{30}N_2O_2$ (%): C 71,66; H 9,5; N 8,8; O 10,05. Nustatyta (%): C 69,18; H 9,26; N 8,97.

tert-butil (1,2,3,3-tetrametilindolin-2-il)metilkarbamatas(X)

($C_{18}H_{28}N_2O_2$), $M = 304,43$ g/mol.



1,2,3,3-tetrametilindolino-2-karbonitrilas (0,434 g, 2,17 mmol) ištirpintas 4 ml MeOH_{saus.}. Tirpalas atvėsintas iki 0°C temperatūros bei užleista Arg dujų. Subertas di-tert-butil-dikarbonatas (0,947 g, 4,34 mmol) ir nikelio chlorido heksahidratas (0,0516 g, 0,217 mmol). Stengiantis išlaikyti temperatūrą arti 0°C, per vieną valandą subertas NaBH₄ (0,574 g, 15,19 mmol). Tuomet mišinys parą laiko laikytas kambario temperatūroje.

Paskui įpiltas dietilentriamino eteris (0,24 ml, 2,24 mmol) ir maišyta 30 min, nudistiliuota ir užpilta 20 ml EtOAc. Tirpalas praplautas 2x20 ml NaHCO₃, nusausintas bevandeniu Na₂SO₄, nufiltruotas ir tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje.

Produktas išgrynintas adsorbicinės chromatografijos būdu (adsorbentas silikagelis, užnešta heksanu, o eliuentas Heksanas:EtOAc 8:1). R_f=0,6 (heksanas:EtOAc, 4:1, v/v). Gauta skysta, skaidri derva.

Produkto išeiga 40 mg (6%).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 1,05 (s, 3H, 2-CH₃); 1,18 (s, 3H, 3-CH₃); 1,22 (s, 3H, 3-CH₃); 1,37 (s, 9H, Boc 3 × CH₃); 2,72 (s, 3H, 1-CH₃); 3,35 (ddd; J = 33,3; 14,3; 6,2 Hz; 2H; 2-CH₂); 5,42 (s, 1H, NH); 6,34 (d; J = 7,7 Hz; 1H; C-H_{Ar}); 6,60 (t; J = 7,3 Hz; 1H; C-H_{Ar}); 6,95 (d; J = 7,0 Hz; 1H; C-H_{Ar}); 6,97 – 7,02 (m, 1H, C-H_{Ar}).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 5,23 (2-CH₃); 13,67 (3-CH₃); 14,35 (3-CH₃); 17,82 (1-CH₃); 18,77 (Boc 3 × CH₃); 34,62 (2-CH₂); 36,48 (N-H); 62,96 (3-C); 68,86 (2-C); 96,79 (C_{Ar}); 108,33 (C_{Ar}); 111,74 (C_{Ar}); 118,37 (C_{Ar}); 129,09 (C_{Ar}); 141,18 (C_{Ar}); 146,66 (O-C=O).

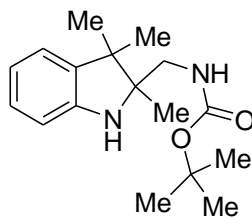
IR (KBr, v, cm⁻¹): 1723 (C=O); 3442 (N-H).

MS (ESI, teigiama jonizacija) *m/z* (%): 305 ([M+H]⁺, 100)

Elementinė analizė: apskaičiuota C₁₈H₂₈N₂O₂ (%): C 71,02; H 9,27; N 9,2; O 10,51. Nustatyta (%): C 65,75; H 8,39; N 8,72.

tert-butyl (2,3,3-trimetilindolin-2-il)metilkarbamatas (XI)

(C₁₇H₂₆N₂O₂), *M* = 290,4 g/mol.



2,3,3-trimetil-3H-indolio chloridas (0,336 g, 1,8 mmol) ištirpintas 4 ml MeOH_{saus.}. Tirpalas atvėsintas iki 0°C temperatūros bei užleista Arg dujų. Subertas di-tert-butil-dikarbonatas (1,58 g, 7,2 mmol) ir nikelio chlorido heksahidratas (0,043 g, 0,18 mmol). Stengiantis išlaikyti temperatūrą arti 0°C, per vieną valandą subertas NaBH₄ (0,48g, 12,6 mmol). Tuomet mišinys parą laiko laikytas kambario temperatūroje.

Paskui įpiltas dietilentriamino eteris (0,195 ml, 1,8 mmol) ir maišyta 30 min, nudistiliuota ir užpilta 20 ml EtOAc. Tirpalas praplautas 2x20 ml NaHCO₃, nusausintas bevandeniu Na₂SO₄, nufiltruotas ir tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje.

Produktas išgrynintas adsorbcinės chromatografijos būdu (adsorbentas silikagelis, užnešta heksanu, o eliuentas Heksanas:EtOAc 6:1 → 4:1 ir pabaigoje grynu metanoliu.). Rf= 0,44 (DCM:MeOH, 100:2, v/v). Gauti violetiniai kristalai. $t_{lyd} = 117-118$ °C.

Produkto išeiga 100 mg (19%).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 1,15 (s, 3H, 2-CH₃); 1,17 (s, 3H, 3-CH₃); 1,20 (s, 3H, 3-CH₃); 1,43 (s, 9H, Boc 3 × CH₃); 3,11 – 3,31 (m, 2H, 2-CH₂); 3,75 (s, 1H, NH); 4,68 (s, 1H, NH); 6,58 (d; J = 7,6 Hz; 1H, C-H_{Ar}); 6,75 (t; J = 7,2 Hz; 1H, C-H_{Ar}); 6,97 – 7,04 (m, 2H, C-H_{Ar}).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 19,25 (2-CH₃); 22,30 (3-CH₃); 24,81 (3-CH₃); 28,51 (Boc 3 × CH₃); 45,81 (2-CH₂); 45,99 (3-C); 68,67 (2-C); 79,52 (O-C); 110,05 (C_{Ar}); 119,33 (C_{Ar}); 122,11 (C_{Ar}); 127,47 (C_{Ar}); 138,82 (C_{Ar}); 147,87 (C_{Ar}); 156,60 (O-C=O).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 1665 (C=O); 3371 ir 3299 (N-H);

MS (ESI, teigiama jonizacija) *m/z* (%): 291 ([M+H]⁺, 100)

Elementinė analizė: apskaičiuota C₁₇H₂₆N₂O₂ (%): C 70,31; H 9,02; N 9,65.

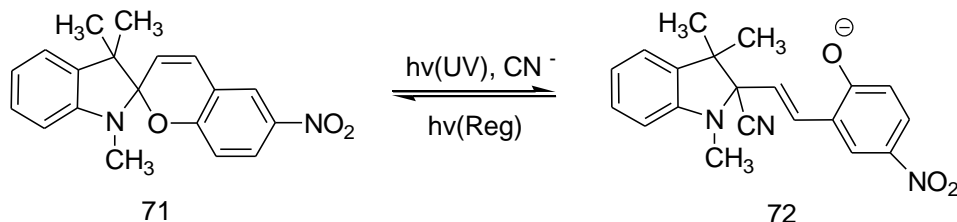
Nustatyta (%): C 70,60; H 9,03; N 9,8.

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1 3H-indolo ir jo druskų reakcija su KCN

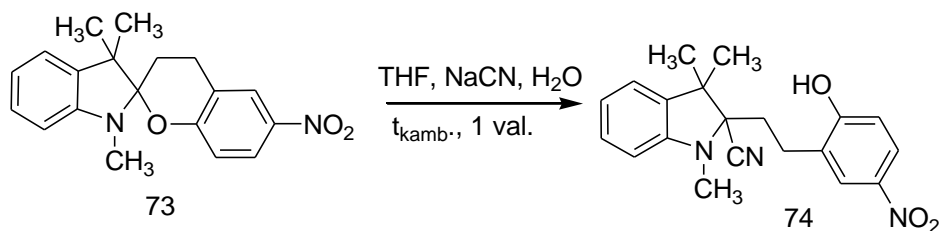
Spiropirano dariniai panaudojami kuriant cianido jonų detektorius, kurie esant cianido jonams pakeičia spalvą arba fluorescuoja apšvintinti UV spinduliuote [32-37]. Spirociklinė spiropirano forma turi mažą elektrofiliškumą, todėl su cianido jonais nereaguoja, tačiau apšvintus UV

spinduliuote spiropiranai pereina į merocianino formą, kuri pasižymi dideliu elektrofiliskumu ir gali dalyvauti nukleofiliniame cianido jonų prijungime (žr. 3.1 schema).



3.1 schema.

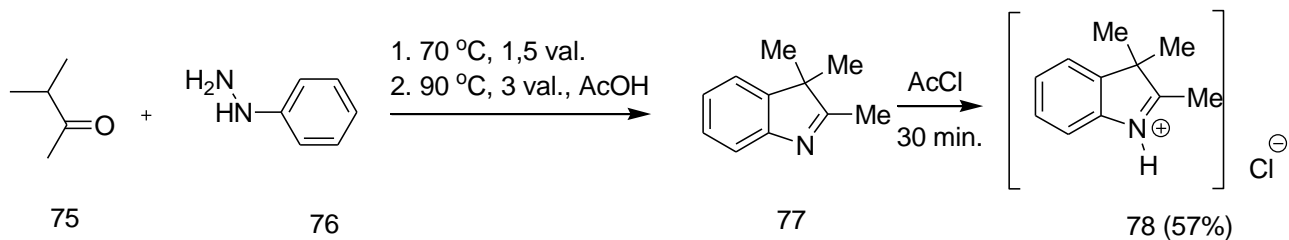
M. Dagilienė ir kt. sėkmingai susintetino ir išskyrė karbonitrilą **74**, kuris gautas spiropiraną **73** vieną valandą kambario temperatūroje veikiant natrio cianidu THF ir vandens mišinyje (žr.3.2 schemą [37]).



3.2 schema.

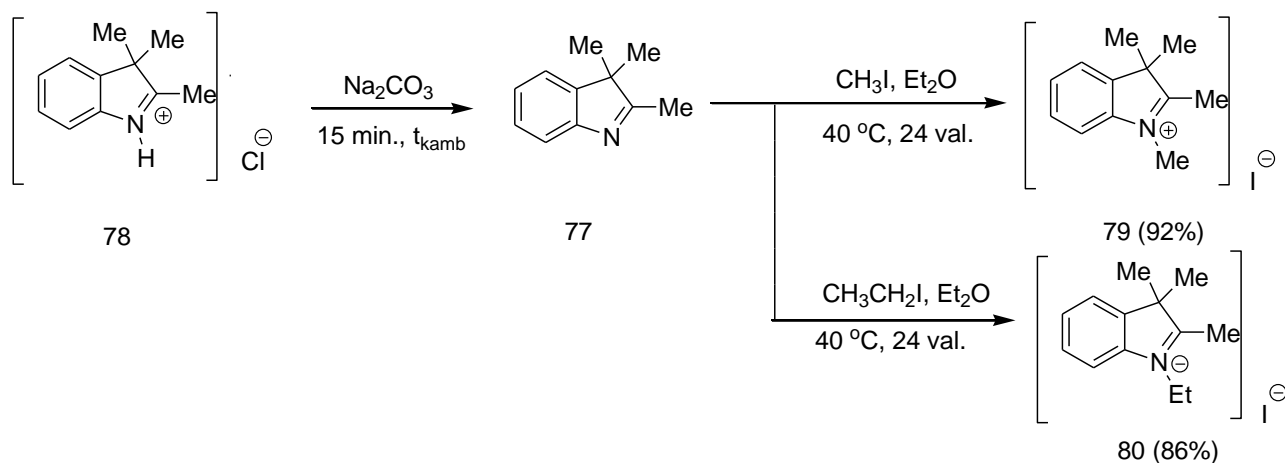
Remiantis šiais duomenimis nuspręsta išbandyti cianavimo reakcijas su 2,3,3-trimetil-3*H*-indolio chloridu bei įvairių 3*H*-indolo darinių druskomis.

2,3,3-trimetil-3*H*-indolio chloridas **78** susintetintas pagal Fišerio indolų sintezės metodą. Gautasis tarpinis junginys 2,3,3-trimetil-3*H*-indolas **77** yra skystos agregatinės būsenos ir neatsparus deguoniui, todėl paverčiamas į stabilesnę indolio druską panaudojant AcCl (žr.3.3 schemą).



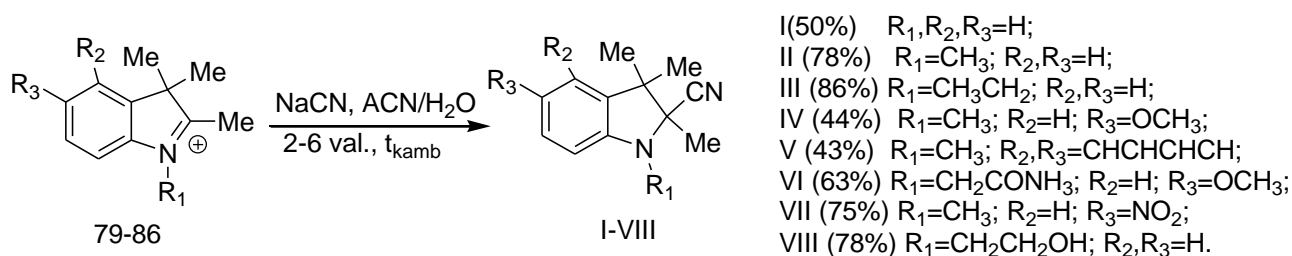
3.3 schema.

1,2,3,3-tetrametil-3*H*-indolio iodidas **79** gautas iš junginio **78**. Pirmiausiai indolio druska neutralizuota šarminėje terpėje ir išsiskyręs indolas **77** veiktas metiljodidu 40 °C temperatūroje para laiko. Analogiškai gautas junginys **80** alkilinančiu agentu naudojant etiljodidą (žr.3.4 schemą).



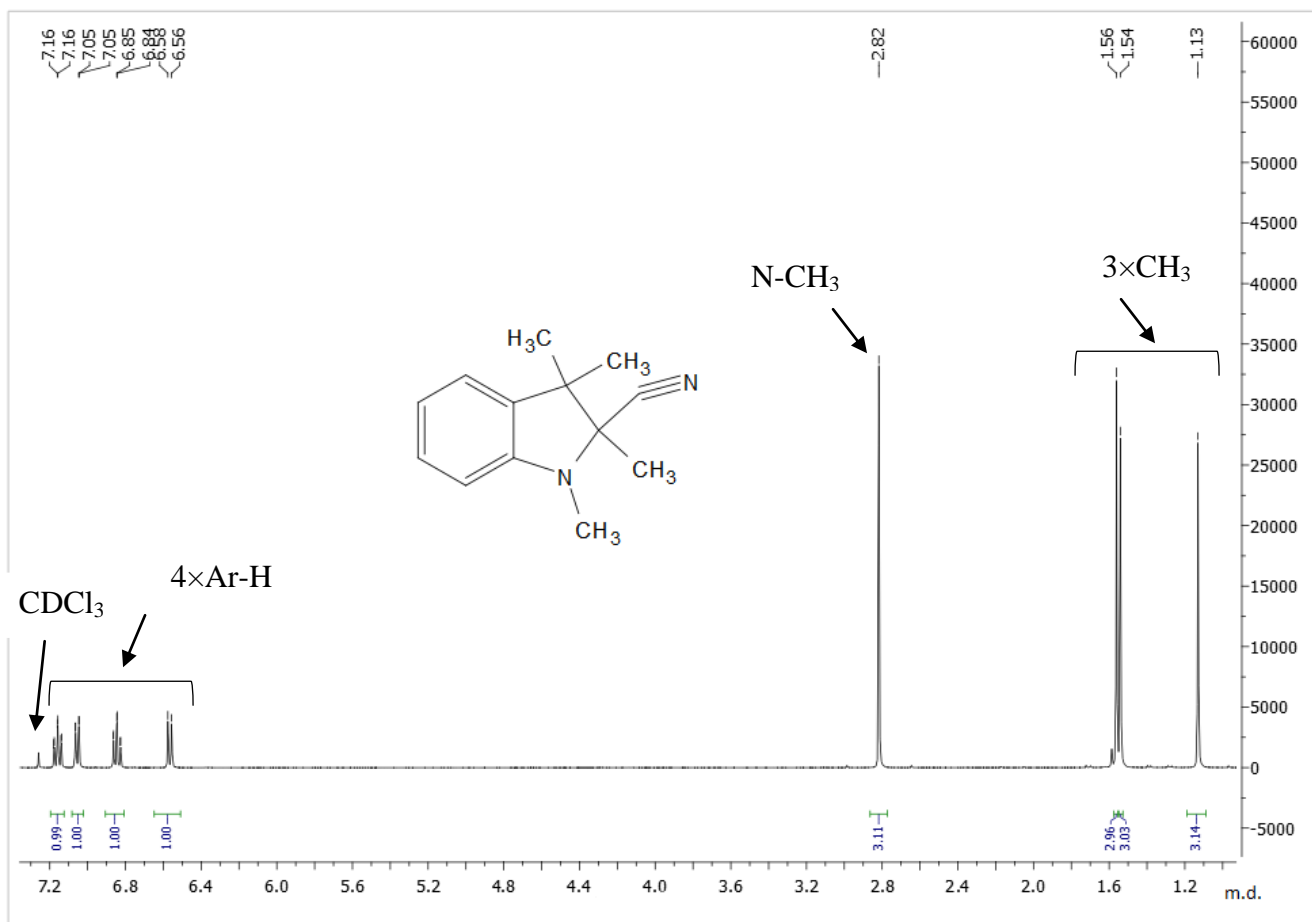
3.4 schema.

Cianavimo reakcijos atliktos indolio **79-86** druskas ištirpinant vandens ir ACN mišinyje, o tuomet suberiant NaCN. Reakcijos vykdytos kambario temperatūroje 2-6 valandas gaunant karbonitrilus **I-VIII** (žr. 3.5 schemą).



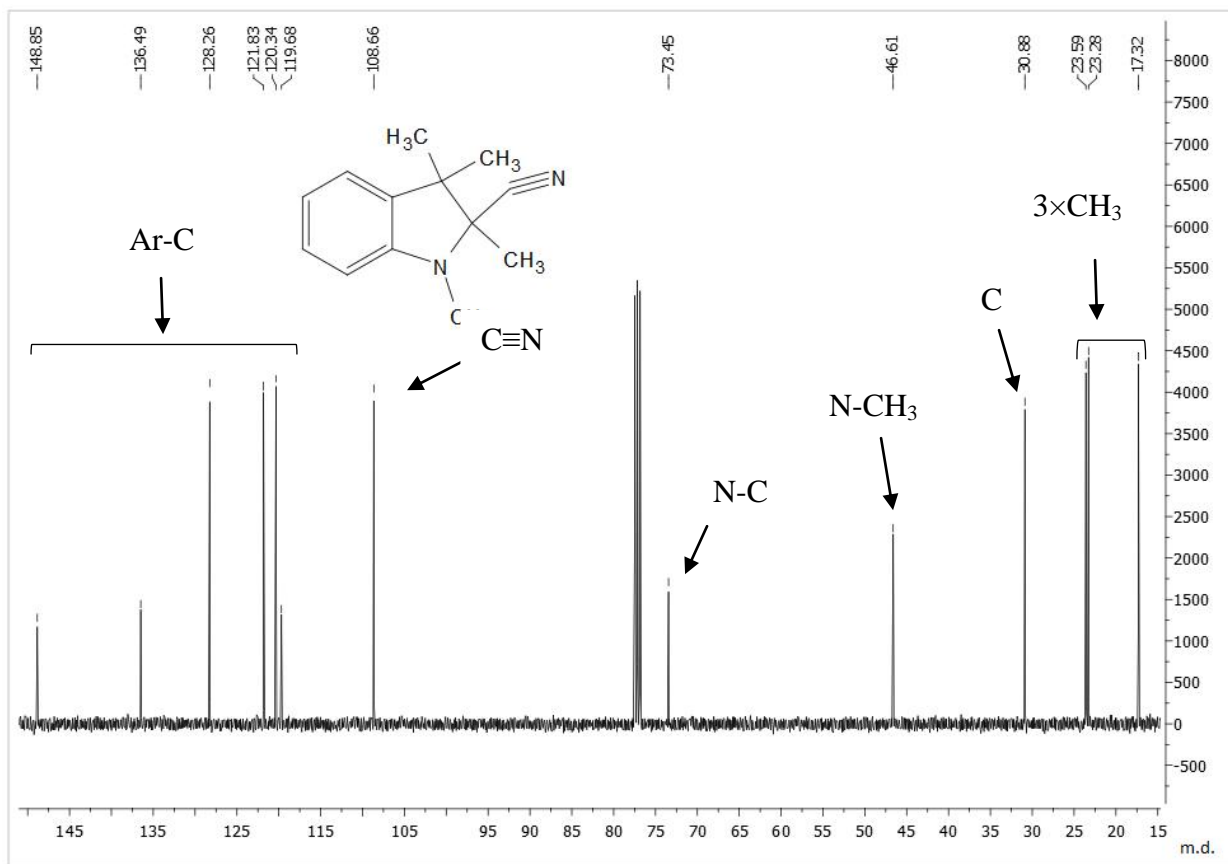
3.5 schema.

Junginio **II**¹H BMR spektre (žr. 3.1 pav.) matomi $3 \times \text{CH}_3$ singletai ties 1,13 m.d. (2 padėtis) bei 1,54 m.d. ir 1,56 m.d. esantys 3 padėtyje. Toliau ties 2,82 m.d. matomas CH_3 singletas prijungtas prie azoto atomo, o 6,56-7,16 md. intervale yra 4 aromatiniai protonai.



3.1 pav. Junginio **II** ¹H BMR spektras

¹³C BMR spektras (žr. 3.2 pav.) taipogi patvirtina junginio **II** struktūrą: stebimi 3 × CH₃ grupės signalai ties 17,32 m.d.; 23,28 m.d. ir 23,59 md. bei ketvirtasis CH₃ grupės signalas prijungtas prie azoto atomo ties 46,61 m.d. Trečioje padėtyje esantis anglies atomas neturintis protonų matomas ties 30,88 m.d., o antroje padėtyje esantis anglies atomas neturintis protonų ir prijungtas prie azoto atomo bei nitrilo grupės matomas ties 73,45 m.d. Anglies atomas priklausantis nitrilo grupei stebimas ties 108,66 m.d., o intervale 119,68-148,85 matomi anglies atomai priklausantys aromatikai.



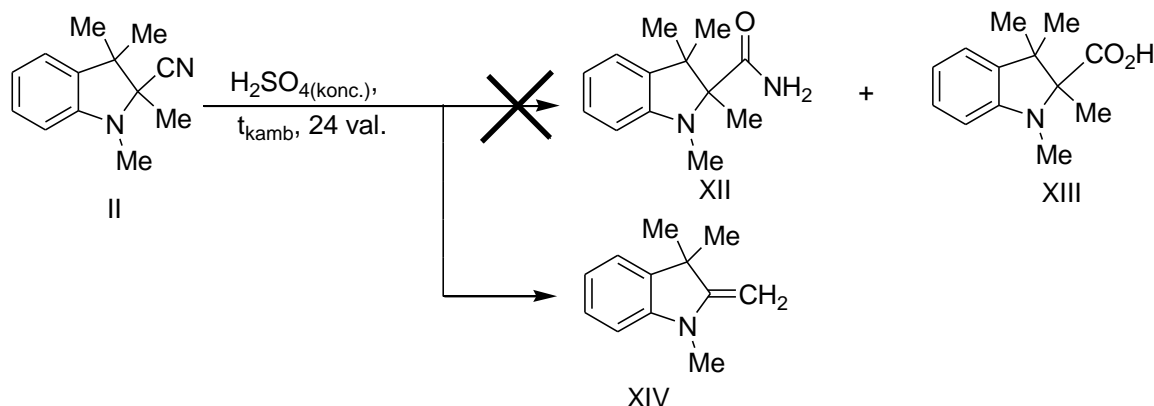
3.2 pav. Junginio **II** ^{13}C BMR spektras

Iš masės spektrometrijos tyrimo matyti, jog junginių VI ir VIII turinčių 1-padėtyje ilgus polinius pakaitus, baziniai pikai atitiko $[M+1]$. Kitų gautųjų karbonitrilų MS spektruose baziniai pikai atitinka $[M+1+41]$, o $[M+1]$ aptinkami nedideli pikai arba išviso nebūna. Galima daryti prielaidą, jog susidaro kompleksiniai ryšiai tarp karbonitrilų ir ACN molekulių, kadangi šis junginys naudotas kaip tirpiklis. Išimtis junginys I, kurio MS spektre bazinis pikas atitinka jo metileninės bazės $[M+1+41]$ m/z masę.

3.2 Gautų nitrilų hidrolizės reakcijos tyrimas

Yra žinoma, kad nitrilai gali būti hidrolizinami sieros rūgtimi iki amidų arba karboksirūgščių. Šiame darbe buvo pabandyta hidrolizinti nitrilą II, panaudojant koncentruotą sieros rūgštį kambario temperatūroje. Reakcija pasibaigė per 24 h. Apdorojus mišinį su baze, ir išskyrus junginį, atlikus BMR tyrimus buvo nustatyta, jog susidarė ne tikėtini hidrolizės produktai XII arba XIII, o

metileninė bazė XIV (žr. 3.6 schema).



3.6 schema

Sekančiame bandyme bandyta atlikti hidrolizę etanolyje su koncentruota HCl rūgštimi. Per dvi valandas $80\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje pradinis reagentas **II** pilnai sureagavo. Mišinys pravalytas kolonėlinės chromatografijos būdu ir gauta gelsva derva, kuri greitai pakeitė spalvą į violetinę, o TLC plokštelėje pasirodė daugybė šalutinių produktų. Panaši reakcija bandyta su junginiu **III**, koncentruotame HCl. Iš TLC plokštelės nustatyta, jog susidare metileninė bazė kaip ir H_2SO_4 atveju.

Toliau su junginiu **II** išbandyta hidrolizė šarminėje terpėje [16] panaudojant 4 ekvivalentus natrio šarmo, o reagentus tirpinant 1:1 etanolio ir vandens mišinyje. Reakcija vykdyta $75\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje parą laiko, tačiau pokyčių TLC plokštelėje nepastebėta.

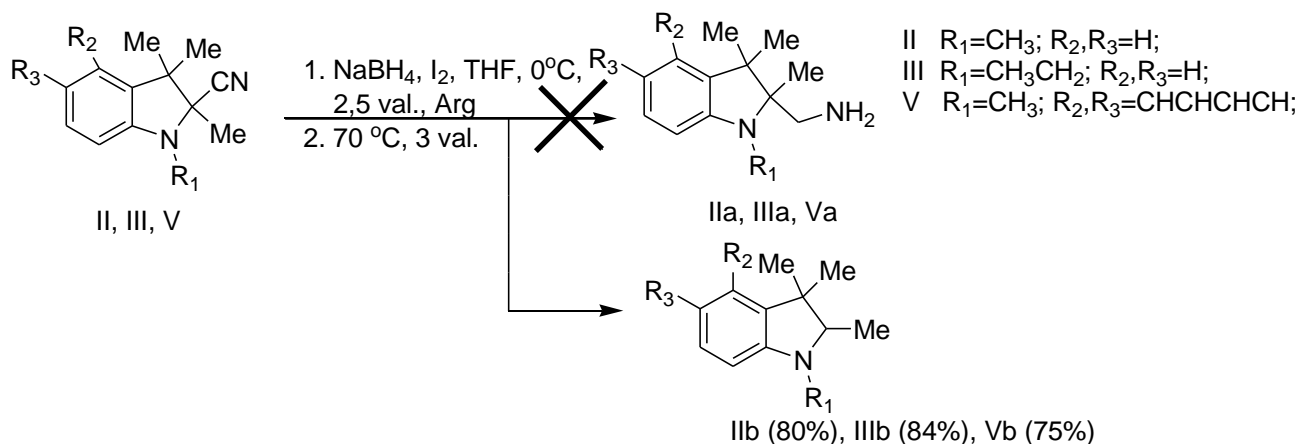
Kitame bandyme su junginiu **II** panaudotas 1:1 vandens ir DMF mišinys bei 4 ekvivalentai NaOH [16]. Reakcija vykdyta $80\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje dvi paras kol pradinis reagentas galutinai sureagavo. TLC plokštelėje buvo matyti du produktai, tačiau reakcijos mišinį nugarinus ir išekstrahavus ant TLC plokštelės pastebėta daugybė šalutinių produktų. Šią reakciją bandyta pakartoti mikrobangose $120\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje, 1:3 H_2O :DMF, 130 W, 20 min. Praėjus nurodytam laikui aptiktas tik pradinis reagentas **II**.

3.3 Gautų nitrilų redukavimo reakcijos tyrimas

Siekiant susintetinti 1,2-diamino darinius, buvo nutarta įvykdyti nitrilo grupės redukciją.

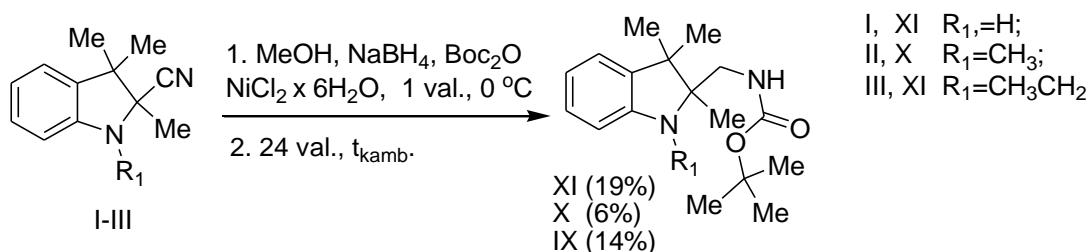
Junginio **II** redukciją bandyta atlikti su 3 ekvivalentais NaBH_4 etanolyje. Mišinys pora valandų kaitintas virimo temperatūroje. Iš TLC plokštelės buvo matyti jog susidarė 2,3,3-trimetilindolinas.

Su **II**, **III** ir **V** junginiais išbandyta redukcija panaudojant NaBH₄ ir jodą [38]. THF ištirpintas pradinis reagentas ir tirpalas atvėsintas iki 0 °C, tuomet iš lėto sulašintas jodas ištirpęs nedideliame kiekyje THF. Mišinys pora valandų laikytas 0 °C, o vėliau kaitintas 3 valandas 70 °C temperatūroje. Apdorojus gautuosius mišinius tikslinių produktų nerasta, tačiau išskirti 2,3,3-trimetilindolino dariniai kurių struktūra nustatyta atlikus ¹H ir ¹³C BMR tyrimus.



3.7 schema.

Galiausiai išbandyta katalitinė redukcija [39] su junginiais **I**, **II** ir **III**. Reduktorius NaBH₄, o katalizatorius NiCl₂·6H₂O. Taipogi reakcijoje panaudotas Boc₂O siekiant susidariusį aminą apsaugoti Boc apsaugine grupe. Reagentai ištirpinti metanolyje ir mišinys atvėsintas iki 0 °C, tuomet per valandą subertas NaBH₄. Mišiniai palikti parą laiko kambario temperatūroje. Katalizatorius pašalintas įpylus dietiltriaminą. Apdoroti mišiniai išvalyti kolonėlinės chromatografijos būdu ir išskirti produktai **IX**, **X**, **XI** (žr. 3.8 schema).

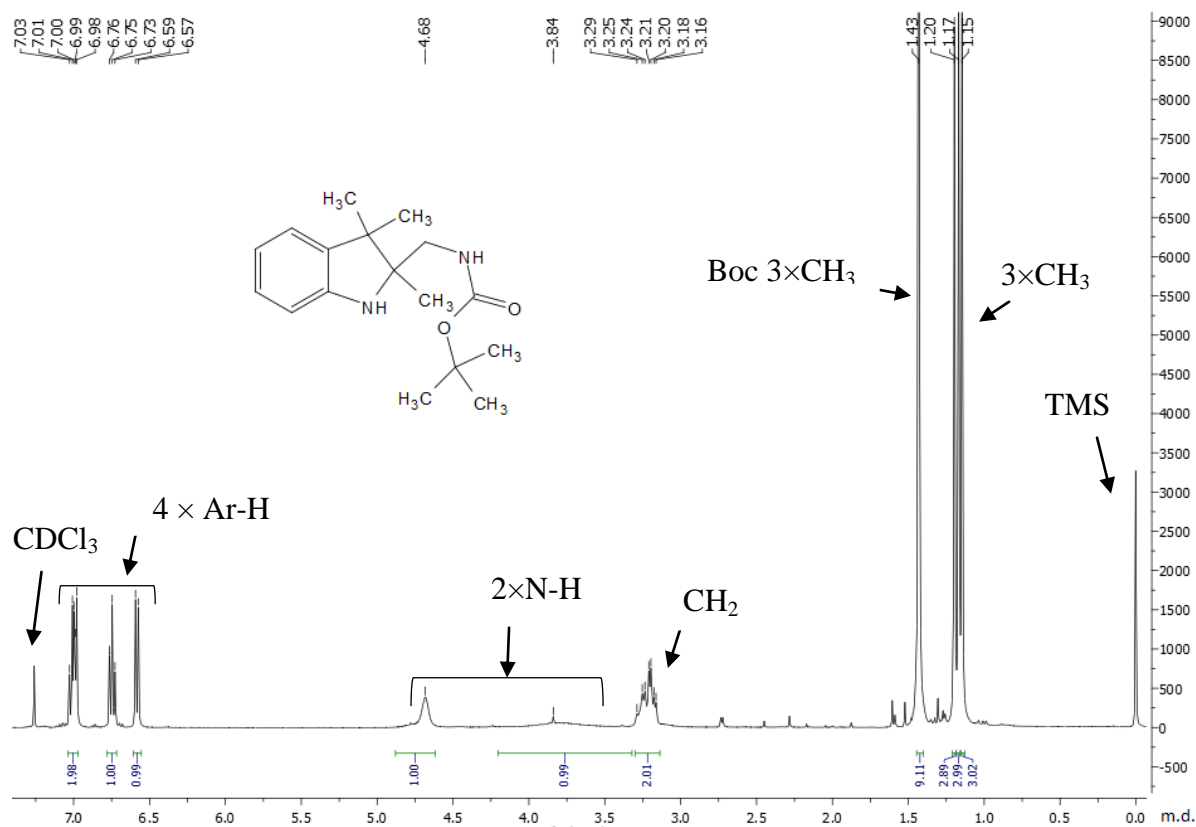


3.8 schema.

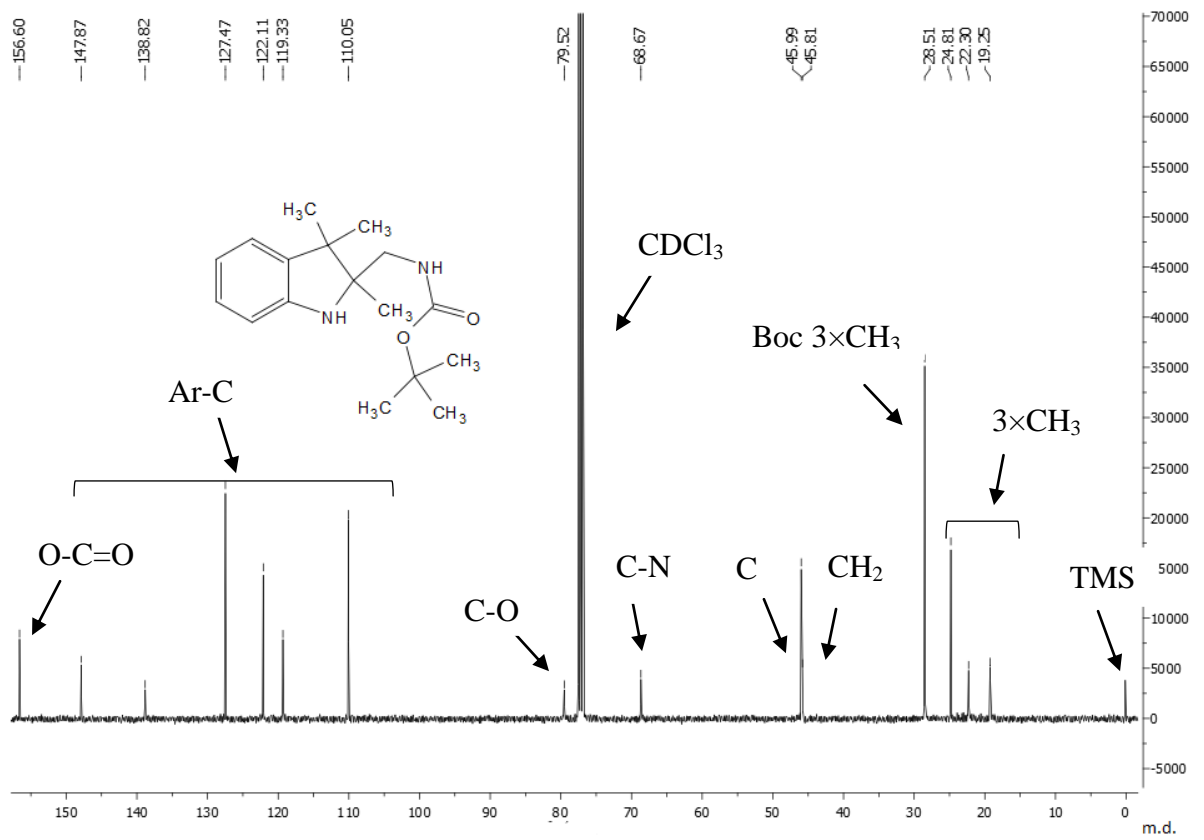
Junginio **XI** ¹H BMR spektre (žr. 3.3 pav.) matyti, jog junginyje yra prijungta Boc apsauginė grupė, kadangi matomas 9H singletas ties 1,43 m.d. Taipogi stebimi 3 × CH₃ pakaitai ties 1,15; 1,17 bei 1,20 m.d., metileno fragmento multiplėtas 3,11-3,31 m.d. intervale, du antrinių aminų protonų singletai ties 3,75 ir 4,68 m.d. bei 4 aromatikai priklausantys protonai intervale 6,58-7,04 m.d.

Junginio **XI** ^{13}C BMR spektre (žr. 3.4 pav.) stebimi $3 \times \text{CH}_3$ pakaitai ties 19,25; 22,30 bei 24,81 m.d., intensyvus Boc $3 \times \text{CH}_3$ signalas ties 28,51 m.d., trečioje ir antroje padėtyse esančios anglis ties 45,99 ir 68,67 m.d., tretinė Boc anglis ties 79,52 m.d., $6 \times \text{C}_{\text{Ar}}$ intervale 110,05-147,87 m.d. bei karbonilo grupė ties 156,60 m.d.

Šio produkto IR spektre nebematomas pradiniame junginyje I buvęs ciano grupės signalas ties 2223 cm^{-1} , o atsirado karbonilo signalas ties 1665 cm^{-1} bei du antrinio amino N-H signalai ties 3371 ir 3299 cm^{-1} .



3.3 pav. Junginio **XI** ^1H BMR spektras



3.4 pav. Junginio XI ¹³C BMR spektras

Išvados

1. 2,3,3-trimetil-3*H*-indolui arba 1-alkil-2,3,3-trimetil-3*H*-indolio druskoms reaguojant su natrio cianidu acetonitrile kambario temperatūroje po 2-3 h susidaro 2,3,3-trimetilindolin-2-karbonitrilai.
2. Vykdamt 2,3,3-trimetilindolin-2-karbonitrilų hidrolizę rūgštinėje terpėje kambario temperatūroje, reakcija nevyko, o aukštesnėje temperatūroje įvyko denitrilinimas ir buvo išskirtos metileninės bazės. Šarminėje terpėje hidrolizė visiškai nevyko.
3. Vykdamt 2,3,3-trimetilindolin-2-karbonitrilų redukciją ličio tetrahydroaluminatu, įvyko decianinimas susidarant tarpinei metileninei bazei, kuri toliau buvo suredukuota iki 2,3,3-trimetilindolino.
4. Vykdamt 2,3,3-trimetil-indolin-2-karbonitrilų redukciją natrio tetrahydroboratu metanolyje, naudojant nikelio (II) chlorido katalizatorių, bei Boc_2O , pavyko mažomis išeigomis gauti 2-aminometil-3,3-dimetilindolino darinius. Taip pat reakcijos metu susidaro 2,3,3-trimetilindolino dariniai.

Literatūros sąrašas

1. LUCET, D., LE GALL, T. et al. The Chemistry of Vicinal Diamines. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, 37, 2580-2627
2. ROKADE, B. V. and GUIRY, P. J. Diastereofacial π -Stacking as an Approach To Access an Axially Chiral P,N-Ligand for Asymmetric Catalysis. *ACS Catal.*, 2017, 7, 2334–2338.
3. MARTIN, A. ir KALEVARU, V. N. Heterogeneously Catalyzed Ammoxidation: A Valuable Tool for One-Step Synthesis of Nitriles. *Chemcatchem*, 2010, 2, 1504-1522.
4. HABIBI, D., HEYDARI, S. et al. Synthesis of aryl nitriles using the stable aryl diazonium silica sulfates. *J.Chem.Research*, 2012, 36(10), 573-574.
5. BELETSKAYA, P. B., SIGEEV, A. S. et al. Catalytic Sandmeyer cyanation as a synthetic pathway to aryl nitriles. *J. org. chem.*, 2004, 689, 3810-3812.
6. CAI, L., LIU, X. et al. Efficient Microwave Assisted Cyanation of Aryl Bromide. *Synthetic Communications*, 2006, 34(7), 1215-1221.
7. WANG, D., KUANG, L. et al. Proline Promoted Rosenmund–von Braun Reaction. *Synlett*, 2008, 1, 69-72.
8. ANBARASAN, P., SCHAREINA, T. et al. Recent developments and perspectives in palladium-catalyzed cyanation of aryl halides: synthesis of benzonitriles. *Chem.soc.rev.*, 2011, 40, 5049-5067.
9. HAJIPOUR, A. R., KARAMI, K. et al. Palladium-catalyzed cyanation reaction of aryl halides using $K_4[Fe(CN)_6]$ as non-toxic source of cyanide under microwave irradiation. *App.Org.met.chem.*, 2010, 24(6), 454-457.
10. VELMATHI, S. and LEADBEATER, N. E. Palladium-catalyzed cyanation of aryl halides using $K_4[Fe(CN)_6]$ as cyanide source, water as solvent, and microwave heating. *Tetrahed.letters*, 2008, 49(32), 4693-4694.
11. CHU, G.H., GU, M. et al. Development of a New α -Aminonitrile Synthesis. *Synth. commun.*, 2004, 34(24), 4583-4590.
12. BANDYOPADHYAY, D., VELAZQUEZ, J.M. et al. A truly green synthesis of α -aminonitriles via Strecker reaction. *Org.Med.Chem.Lett.*, 2011, 1:11.
13. OSKOOIE, H. A., HERAVI, M.M. et al. $KHSO_4$ -catalyzed three-component synthesis of α -aminonitriles. *S.Afr.j.chem.*, 2009, 62, 102-104.

-
14. NAUTH, A. M., OTTO, M. et al. α -Cyanation of Aromatic Tertiary Amines using Ferricyanide as a Non-Toxic Cyanide Source. *Adv.Synth.Catal.*, 2015, 357, 3424-3428.
15. MOORTHY, J.N., SINGHAL, N. Facile and Highly Selective Conversion of Nitriles to Amides via Indirect Acid-Catalyzed Hydration Using TFA or AcOH-H₂SO₄. *J. Org. Chem.*, 2005, 70(5), 1926–1929.
16. THEODOROU, V., PARASKEVOPOULOS, G. et al. A mild alkaline hydrolysis of N- and N,N-substituted amides and nitriles. *ARKIVOC*, 2015, 7, 101-112.
17. YAMAGUCHI, K., MATSUSHITA, M. et al. Efficient Hydration of Nitriles to Amides in Water, Catalyzed by Ruthenium Hydroxide Supported on Alumina. *Angew.Chem.Int.Ed.*, 2004, 43, 1576-1580.
18. WANG, M.X. Enantioselective Biotransformations of Nitriles in Organic Synthesis. *Acc. Chem. Res.*, 2015, 48(3), 602–611.
19. BAGAL, D.B., BHANAGE, B.M. Recent Advances in Transition Metal-Catalyzed Hydrogenation of Nitriles. *Adv. Synth. Catal.*, 2015, 357(5), 883-900.
20. WU, B., ZHANG, J. et al. Raney Ni/KBH₄: an efficient and mild system for the reduction of nitriles to amines. *Arkivoc*, 2008, 7, 95-102.
21. MATTALIA, J.M., MARCHI-DELAPIERRE, C. et al. The reductive decyanation reaction : chemical methods and synthetic applications. *Arkivoc*, 2006, 4, 90-118.
22. BETKE, T., HIGUCHI, J. et al. Biocatalytic Synthesis of Nitriles through Dehydration of Aldoximes: The Substrate Scope of Aldoxime Dehydratases. *Chembiochem*, 2017, 18(8), 768-779.
23. MAITI, D., LAHIRI, G.K. et al. Ruthenium Catalyzed Aerobic Oxidation of Amines. *Chem. Asian J.*, 2018, 1-12.
24. SHARIPOVA, S.M. and KALININ, A.A. 3-Cyano-2-(dicyano)methylene-4-methyl-2,5-dihydrofurans in the synthesis of nonlinear-optical chromophores. *Chem. Het. Comp.*, 2017, 53(1), 36-38.
25. XU, Q., YANG, G. et al.. A detailed experimental and theoretical investigation of the role of cyano groups in the π -bridged acceptor of sensitizers for use in dye-sensitized solar cells (DSCs). *Phys. chem. chem phys.*, 2017, 19, 28867-28875.
26. HU, P., CHAI, J. et al. Progress in nitrile-based polymer electrolytes for high performance lithium batteries. *J. Mater. Chem. A*, 2016, 4, 10070–10083.
27. YOO, S.J., KIM, J.J. Charge Transport in Electrically Doped Amorphous Organic Semiconductors. *Macromol. Rapid Commun.*, 2015, 36, 984–1000.

-
28. DIJK, T., SLOOTWEG, C. et al. Nitrilium ions – synthesis and applications. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15, 10134–10144.
29. CHU, X.Q., GE, D. et al. Recent Advances in Radical-Initiated C(sp³)-H Bond Oxidative Functionalization of Alkyl Nitriles. *ACS Catal.*, 2018, 8(1), 258–271.
30. GALLAGHER, P.T., LINDSAY-SCOTT, P.J. Synthesis of heterocycles from arylacetonitriles: Powerful tools for medicinal chemists. *Tetrahed. Lett.*, 2017, 58(27), 2629–2635.
31. YANG, X., FLEMING, F.F. C- and N- Metalated Nitriles: The Relationship between Structure and Selectivity. *Acc. Chem. Res.*, 2017, 50 (10), 2556–2568.
32. WANG, Y., KIM, S.H. Colorimetric chemodosimeter for cyanide detection based on spiroopyran derivative and its thermodynamic studies. *Dyes and pigments*, 2014, 102, 228–233.
33. SHIRAISHI, Y., NAKAMURA, M. et al. Coumarin–Spiroopyran Dyad with a Hydrogenated Pyran Moiety for Rapid, Selective, and Sensitive Fluorometric Detection of Cyanide Anion. *Anal. Chem.*, 2016, 88(13), 6805–6811.
34. LEE, J., CHOI, E.J. et al. Tuning Sensory Properties of Triazole-Conjugated Spiroopyrans: Metal-Ion Selectivity and Paper-Based Colorimetric Detection of Cyanide. *Sensors*, 2017, 17(8), 1816.
35. KHO, Y.M., HUR, D.Y. et al. Detection of Cyanide Anion by Zinc Porphyrin–Spiroopyran Dyad. *Bull. Kor. Chem. Soc.*, 2016, 37(10), 1728–1731.
36. SHIRAISHI, Y., ITOH, M. Rapid colorimetric sensing of cyanide anion in aqueous media with a spiroopyran derivative containing a dinitrophenolate moiety. *Tetrahedron Lett.*, 2011, 52, 1515–1519.
37. DAGILIENĖ, M., MARTYNAITIS, V. et al. Colorimetric Cyanide Chemosensor Based on 1',3,3',4-Tetrahydrospiro[chromene-2,2'-indole]. *ChemistryOpen*, 2015, 4, 363 – 369.
38. PRASAD, A.S.B., KANTH, J.V.B. et al. Convenient Methods for the Reduction of Amides, Nitriles, Carboxylic Esters, Acids and Hydroboration of Alkenes Using NaBH₄ System. *Tetrahed.*, 1992, 48(22), 4623–4628.
39. CADDICK, S., JUDD, D.B. et al. A generic approach for the catalytic reduction of nitriles. *Tetrahed.*, 2003, 59, 5417–5423.