

**KATEDRA ANORGANICKÉ A ORGANICKÉ CHEMIE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY  
V HRADCI KRÁLOVÉ**

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**SYNTÉZA DUSÍKATÝCH HETEROCYKLŮ A JEJICH  
MEZIPRODUKTŮ**

**HRADEC KRÁLOVÉ, KVĚTEN 2006**

**MIROSLAV SEDLÁK**

Za odborné vedení, ochotnou pomoc a cenné rady děkuji Doc. Pharm.Dr. Alexandru Hrabálkovi, Csc.

# OBSAH

1. Úvod.....	4
1.2. Fyzikální, chemické a biologické vlastnosti tetrazolů .....	6
1.3. Metody syntéz tetrazolů .....	7
2. Cíl práce.....	10
3. Metodická část .....	11
3.1. Příprava bazicky substituovaných propannitrilů .....	11
3.2. Metody přípravy 5-(2-(R-1-yl)ethyl)-1 <i>H</i> -tetrazolů .....	12
4. Experimentální část.....	14
4.1. Příprava 3-diethylaminopropannitrilu .....	15
4.2. Příprava 3-(morfolin-4-yl)propannitrilu .....	16
4.3. Příprava 3-(piperidin-1-yl)propannitrilu.....	17
4.4. Příprava 3-dicyklohexylaminopropannitrilu .....	18
4.5. Příprava 3-(1,2,4-triazol-1-yl)propannitrilu .....	20
4.6. Příprava 3-(pyrrolidin-1-yl)propannitrilu.....	21
4.7. Příprava 3-[(5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]propannitrilu.....	22
4.8. Příprava 3-[(benzothiazol-2-yl)amino]propannitrilu .....	24
4.9. Příprava 3-diphenylaminopropannitrilu .....	25
4.10. Příprava azoimidu v benzenu.....	27
4.11. Příprava 1-[2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)ethyl]piperidinu .....	28
5. Diskuse .....	30
6. Závěr.....	32
7. Literatura.....	33

# 1. Úvod

Úkolem této práce bylo připravit bazicky 5-substituované tetrazoly z kyanoethylovaných primárních, sekundárních alifatických a cyklických aminů a vyzkoušet různé metody příprav těchto látek.

Předložená diplomová práce je tedy příspěvkem k řešení výzkumného úkolu zabývajícího se syntézou 5-substituovaných tetrazolů z nitrilů.

## 1.1. Obecné vlastnosti tetrazolů a jejich využití

Více jak 100 let uplynulo od objevu tetrazolu. Větší zájem o tento heterocyklus a jeho deriváty lze datovat od 50. let minulého století, kdy byly položeny první základy syntéz a vznikaly studie zkoumající fyzikálně-chemické vlastnosti těchto látek.

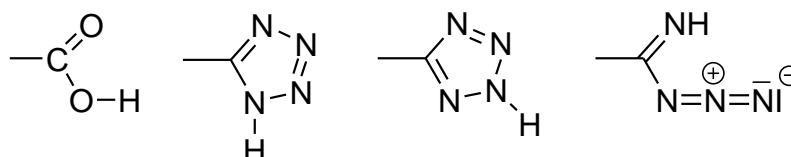
Vývoj chemie tetrazolů během poslední dekády je široce spjat s využitím těchto sloučenin v medicíně, biochemii, zemědělství, fotografickém průmyslu, chemii tržavin a také jako zdroje prekursorů rozličných dusík obsahujících heterocyklů.<sup>5, 6, 7</sup>

Tetrazoly jsou mimořádně stabilní v kyselém i zásaditém prostředí a dobře odolávají oxidacím a redukcím. Tetrazolové jádro lze použít jako izosterní náhradu funkčních skupin určité geometrie; např. 1-alkylované tetrazoly poskytují výbornou izosterní náhradu za cis-amidickou vazbu v peptidech.<sup>8</sup>

Hlavní význam aplikace tetrazolů v chemii léčiv je založen na podobnosti tetrazolu s karboxylovou skupinou (viz obr. 1), která u mnoha léčivých látek podmiňuje jejich účinnost. Tetrazol je mnohem lipofilnější (~ 10 x) než karboxyl a také více stabilnější, proto léčivé látky mohou snadněji projít hemato-encefalickou bariérou.<sup>23</sup>

Další výhodou je pomalejší biodegradabilita tetrazolu oproti karboxylu.<sup>8, 9</sup>

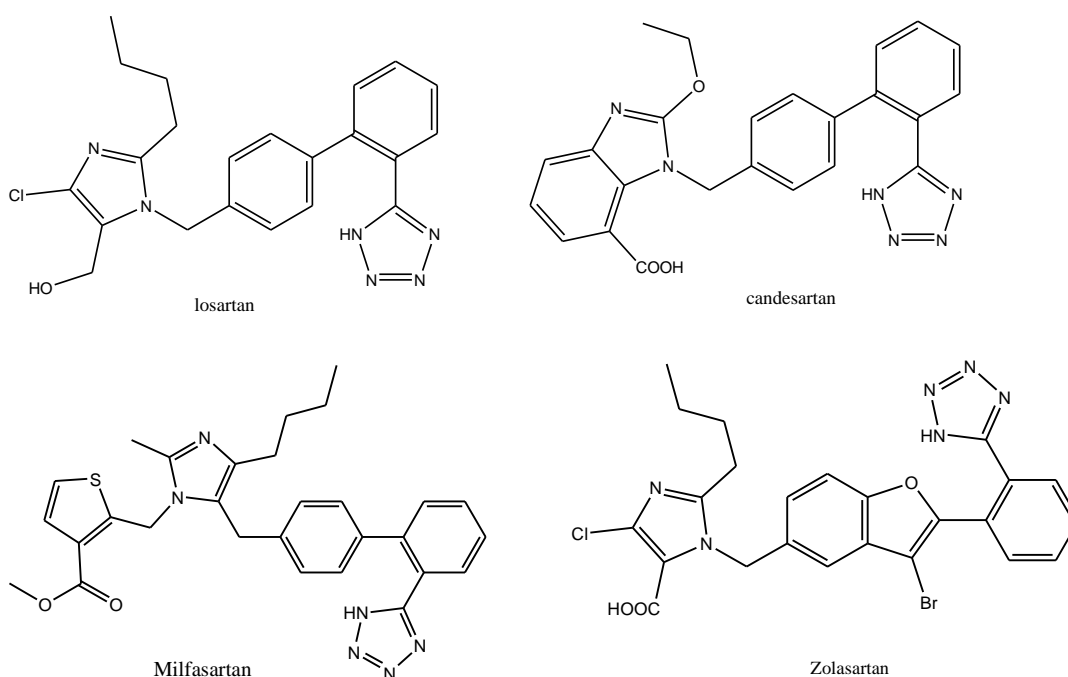
Obr. 1: Izostery karboxylové skupiny – 2H-tautomer je stabilnější<sup>6</sup>



Velké úspěchy slavily tetrazoly u nově syntetizovaných  $\beta$ -laktamových antibiotik penicilinové a cefalosporinové řady, které vykazují vysokou antimikrobiální aktivitu, delší poločas eliminace a nižší toxicitu než stávající antibiotika. Vyšší aktivita byla též popsána u 3-tetrazolového analoga antivirotika azidothimidinu (zidovudin), který je jedním z nejdůležitějších preparátů používaných v léčbě HIV infekcí.<sup>6</sup>

V roce 1996 byl do praxe zaveden antagonist AT<sub>1</sub> receptoru (receptor pro angiotensin II) losartan a později i jeho analoga: candesartan, zolasartan, milfasartan – látky používané při léčbě hypertenze, srdečního selhání a chronické renální insuficience (viz obr. 2). Tyto léčiva obsahují 5-substituované tetrazolové seskupení, které zde podmiňuje účinek.<sup>11, 22, 23, 24</sup>

Obr. 2:



Rozsáhle též byla studována na katedře anorganické a organické chemie FaFUK protituberkulotická aktivita alkylsulfanyl- a benzylsulfanyl- derivátů 1-aryl-5-merkaptotetrazolů.<sup>12, 13, 14, 15</sup>

Tetrazolové seskupení bylo zavedeno i do mnoha jiných léčiv. Ve stádiu různých stupňů preklinického i klinického zkoušení se nacházejí například léčiva ze skupiny perorálních antidiabetik, blokátorů kalciových kanálů, antikonvulziv,

antiflogistik, cytostatik atd. <sup>24</sup>

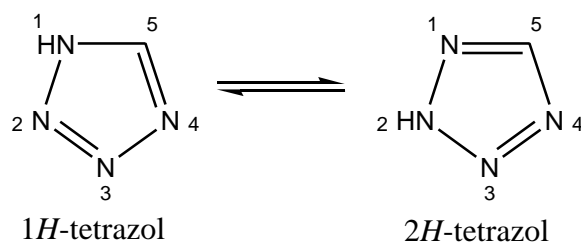
Lze tedy konstatovat, že význam těchto heterocyklů stále narůstá.

## 1.2. Fyzikální, chemické a biologické vlastnosti tetrazolů

Samotný 1*H*-tetrazol (tetrazol) a 5-substituované tetrazoly jsou NH kyseliny a slabé organické báze. Jejich acido-bazické vlastnosti jsou závislé, podobně jako u ostatních aromatických systémů, od povahy substituentů. Obecně lze říci, že acidita stoupá s rostoucím – I a – M efektem (5-nitrotetrazol má aciditu o 7 řádů větší než 5-methyl tetrazol). <sup>6</sup>

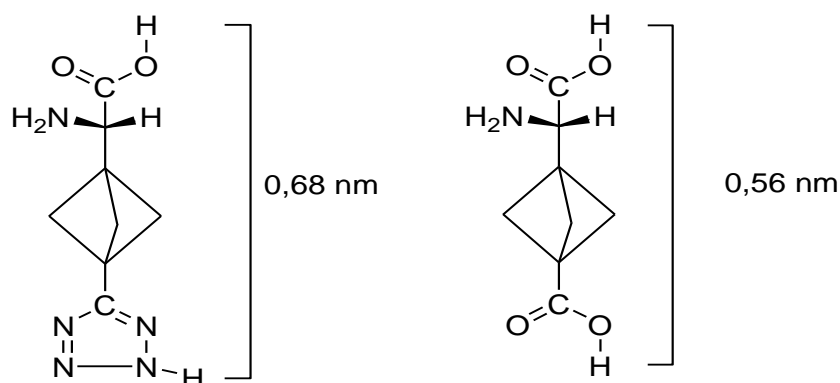
Tetrazol se teoreticky vyskytuje ve dvou tautomerních formách (viz obr. 3), přičemž 1*H*-tetrazol je považován za méně stabilní než 2*H*-tetrazol (plynná fáze), i když v poslední době provedené studie, využívající kvantově-chemické metody, označují za více stabilní 1*H*-tautomer. <sup>6</sup>

Obr. 3:



Jak již bylo zmíněno výše, je tetrazol izosterní náhradou karboxylu. Ze stereochemického srovnání těchto dvou struktur vyplývá, že tetrazolové seskupení vykazuje větší velikost a tedy i efektivní délku pro vazbu na biologické struktury, což je velmi významné právě pro oblast léčiv. Neboť prodloužením efektivní délky, dochází ke snížení vazebné afinity k receptoru (viz obr. 4) a tedy i prodloužení účinku. <sup>16</sup>

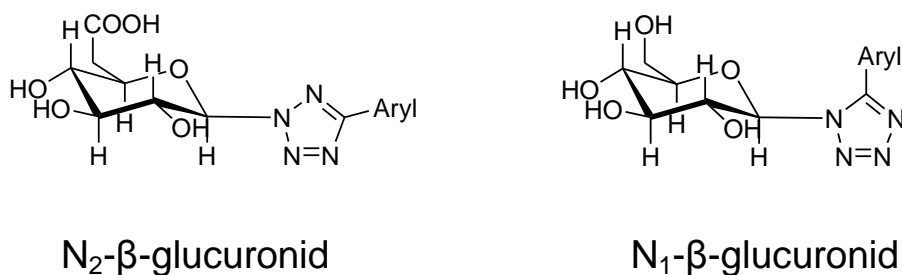
Obr. 4:



Pro interakci tetrazolů s biologickými systémy je důležité ionizovat se, podobně jako karboxyl při fyziologickém pH (= 7,4) a tvořit vodíkové vazby, což tyto heterocykly splňují.

Metabolismus tetrazolové skupiny je oproti karboxylu značně zpomalen. Hlavním mechanismem eliminace je glukuronidace, kdy vznikají dva metabolity: N<sub>1</sub> a N<sub>2</sub> β-glukuronidy (viz obr. 5).<sup>26</sup>

Obr. 5:



### 1.3. Metody syntéz tetrazolů

Z povahy tetrazolu vyplývají tyto možné deriváty: 1-subst., 2-subst., 5-substituované, 1,5-disubst. a 2,5-disubstituované tetrazoly.

Metody příprav těchto derivátů jsou více či méně dobře popsány, určité komplikace lze zaznamenat u 2,5-disubstituovaných tetrazolů, jež se připravují poměrně obtížně a proto se těší velkému výzkumnému zájmu<sup>6, 25</sup>

Protože náplní této práce jsou 5-substituované tetrazoly, nebudou výše uvedené ostatní deriváty rozebírány – podrobné informace lze nalézt v souhrnné práci Koldobského.<sup>6</sup>

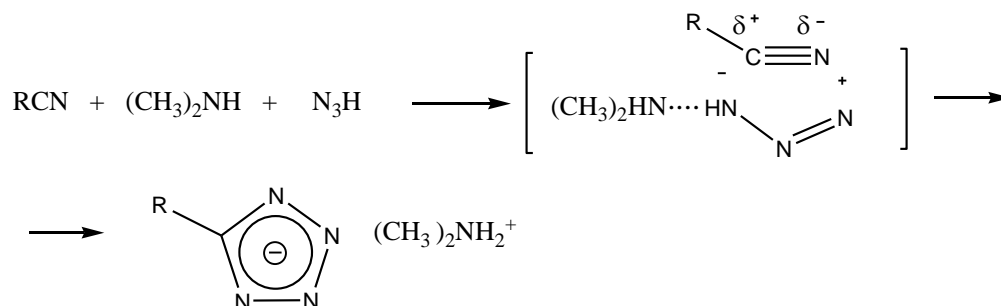
Přípravu 5-substituovaných tetrazolů lze shrnout do 3 základních postupů: reakce nitrilů s azoimidem, reakce nitrilů s azidy alkalických kovů, reakce nitrilů s 1-trimethylsilylazidem (TMSA), popř. s 1-trimethylstanylazidem nebo 1-tributylstanylazidem.

Nejvíce využívanou metodou přípravy 5-substituovaných tetrazolů je reakce s azidem sodným v prostředí dimethylformamidu (DMFA), dimethylsulfoxidu (DMSO) nebo butanolu. Reakce probíhá za přítomnosti slabých kyselin (ani-

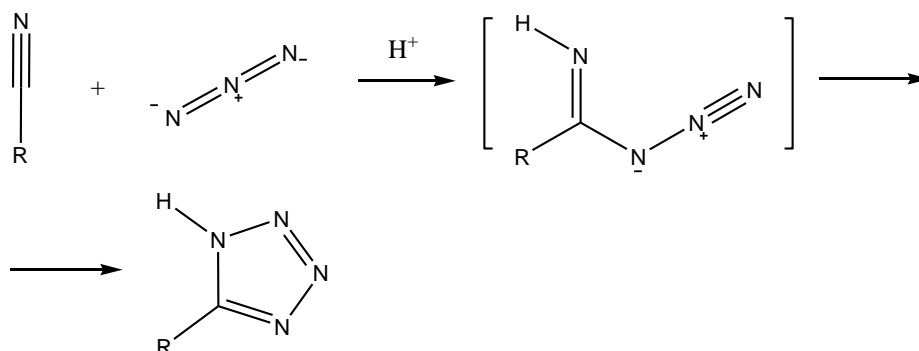
linhydrochlorid, chlorid amonný, samotný azoimid), <sup>4, 17</sup> Lewisových kyselin (Zn-Br<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>), <sup>5, 8, 17</sup> nebo v přítomnosti sekundárního aminu (dimethylamin).<sup>6</sup>

Reakce probíhají 1,3-dipolárním cykloadičním mechanismem, kde dienofil je nitril a komplex azoimidu s např. výše zmíněným aminem je 1,3-dipól (viz obr. 6).<sup>6</sup> Himo aj. autoři vysvětluje průběh reakce v podstatě podobně, kdy předpokládá, že nitril je nejprve protonizován a vzniká imidoyl azid, který spontánně cyklizuje na mezomerně stabilizovaný 5-substituovaný tetrazol (viz obr. 7).<sup>4, 5, 6, 8</sup>

Obr. 6:



Obr. 7:

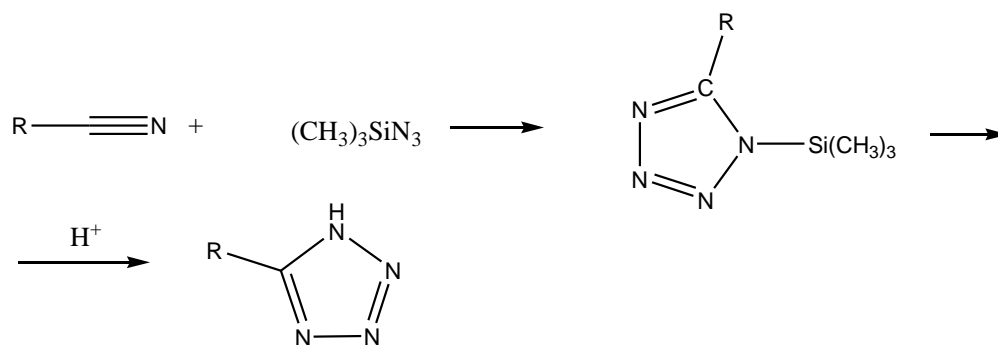


Finnegan <sup>17</sup> vysvětluje reakci jako nukleofilní atak azidového iontu na uhlík nitrilové skupiny, kdy vzniká imino azid, který následně cyklizuje na tetrazol. Podle jeho studie o rychlosti reakce rozhoduje velikost parciálního kladného náboje na uhlíku nitrilové skupiny. Reakce je katalyzována, jak bylo již zmíněno kyselinami. Tento efekt je zapříčiněn tím, že kyseliny (Lewisovy k., azoimid, amoniové soli azoimidu, dokonce i voda) zvyšují  $\delta^+$  nitrilového uhlíku a tak usnadňují reakci s azidovým iontem.



Reakcí nitrilů s TMSA vede ke vzniku 1-trimethylsilyl-5-substituovaných tetrazolů, které následnou kyselou hydrolyzou přecházejí na 5-substituované tetrazoly (viz obr. 8).<sup>6</sup>

Obr. 8:



## 2. Cíl práce

Dílčím cílem práce je syntetizovat sérii bazických nitrilů jako meziproduktů pro následnou syntézu tetrazolů.

Hlavním cílem pak je nalézt způsob syntézy tetrazolu substituovaného bazickým řetězcem a vyřešit ekonomický způsob jeho izolace z reakční směsi.

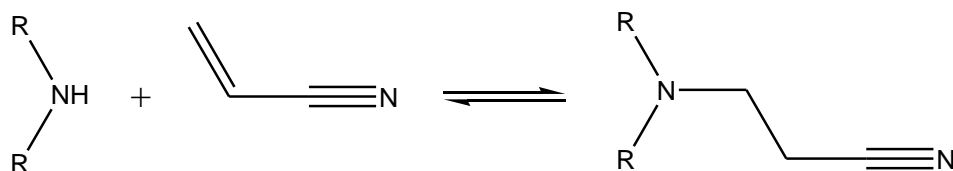
### 3. Metodická část

Tato práce byla zaměřena na syntézu 5-R-1*H*-tetrazolů, z příslušných bazicky substituovaných propannitrilů těchto aminů: diethylamin, morfolin, piperidin, pyrrolidin, dicyklohexylamin, difenylamin, 1*H*-1,2,4-triazol, 5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin, benzothiazol-2-amin.

#### 3.1. Příprava bazicky substituovaných propannitrilů

Bazicky substituované propannitrily lze obecně získat adicí amoniaku, primárních nebo sekundárních aminů na akrylonitril. Je to typická Michaelova adice aminů na  $\alpha,\beta$ -nenасыcený olefin. Reakce má reverzibilní charakter a se zvyšující teplotou vzrůstá podíl výchozího aminu (viz obr. 9).<sup>1</sup> Proto při reakcích je výhodné volit mírné reakční podmínky, zvláště pak při destilaci produktů (za sníženého tlaku) a před vlastní izolací nechat reakci „doběhnout“ za laboratorní teploty, aby mohla být dosažena reakční rovnováha.

Obr. 9:



Pokud reaguje ekvimolární množství sekundárního aminu s akrylonitrilem, některý z reaktantů zůstává nezreagován a výtěžek není tak vysoký, jako když je použito nadbytku jednoho z výchozích reaktantů. Výhodnější se zdá být použití většího nadbytku aminu.<sup>1</sup>

Zajímavá je také rychlost reakce příslušných aminů s akrylonitrilem. Piperidin je z použitých aminů nejvíce reaktivní proto jeho reakce s akrylonitrilem vyžaduje chlazení. O něco méně reaktivní je morfolin; z dialkylaminů je nejreaktivnější diethylamin, ale jeho schopnost adovat se je oproti cyklickým bazím mnohem menší. Tato reaktivita není, jak by se mohlo zprvu zdát, funkcí bazicity (ionizační

konstanty: diethylamin =  $1,2 \times 10^{-3}$ ; piperidin =  $1,6 \times 10^{-3}$ ; morfolin =  $2,4 \times 10^{-6}$ ), ale spíše je závislá od velikosti a tvaru molekuly.<sup>1</sup>

Z toho vyplývá, že pro adici některých heterocyklických a aromatických aminů na akrylonitril, je nezbytná přítomnost katalyzátoru a drastičtější reakční podmínky. Jako katalyzátory byly zkoumány a s úspěchem využity síran měďnatý, prášková měď, octan měďnatý, kys. octová, kys. sírová, benzyltriethylamonium hydroxid, nověji pak  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$  a  $\text{SnCl}_4$ .<sup>1, 18, 19, 20</sup>

Příslušné 3-substituované propannitrily byly tedy připraveny reakcí akrylonitrilu s příslušným aminem. V případě diethylaminu, morfolinu, piperidinu, pyrrolidinu, 1*H*-1,2,4-triazolu a dicyklohexylaminu byla reakce provedena bez rozpouštědel, neboť tyto aminy jsou s akrylonitrilem dobře mísitelné, resp. dobře rozpustné a poměrně ochotně reagují. Reakční podmínky byly upraveny, dle reaktivity příslušných bází a ve shodě s literaturou, pakliže připravovaná látka byla již popsána.

3-propannitrily difenylaminu, 5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-aminu a benzo-thiazol-2-aminu byly připravovány obdobně, avšak v přítomnosti methanolu jako rozpouštědla.

Katalýzu pomocí  $\text{LiClO}_4$  jsme využili pro přípravu 3-dicyklohexylaminopropannitrilu, avšak v případě 3-difenylaminopropannitrilu neúspěšně (viz experimentální část).

### 3.2. Metody přípravy 5-(2-(*R*-1-yl)ethyl)-1*H*-tetrazolů

Jak bylo nastíněno v úvodu, lze 5-substituované tetrazoly syntetizovat několika způsoby. V této práci jsme se zaměřili na reakci nitrilů s azidem sodným v přítomnosti  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , která však neposkytla uspokojivý výsledek. Pracovní postup se tedy dále orientoval na využití azoimidu, jako na donátora azidové skupiny.

V tomto případě jsme aplikovali postup dle Satzingera<sup>4</sup>, kdy bazicky 3-substituovaný propannitril reaguje s benzenovým roztokem azoimidu, za mírných podmínek, v relativně krátkých časech a dobrých výtěžcích. Výhoda oproti reakci nitrilu s azidem sodným spočívá ve zvýšení koncentrace volného azidového iontu a především v tom, že příslušný tetrazol vzniká jako volná kyselina a není proto

nutno jej izolovat vytěsněním pomocí kyseliny z jeho sodné soli. Nevýhodou je toxicita a výbušnost azoimidu, což s sebou nese zvýšené nároky na bezpečnost práce v laboratoři.

Oproti originální práci, kde je reakční směs refluxována a na dvakrát je dodáván benzenový roztok azoimidu, jsme reakci prováděli v tlakovém reaktoru, což nám umožnilo za 1. udržet silně těkavý azoimid v reakční směsi a za 2. snížit teplotu reakce.

Satzingerova práce byla zaměřena na výzkum 5-substituovaných a 1,5-kondenzovaných tetrazolů, u kterých předpokládal jisté sedativní a anestetické účinky. Mezi zkoumanými látkami se vyskytovaly i 1-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)ethyl]piperidin a 4-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)ethyl]morfolin, tedy struktury, které byly cílem i této práce.

Ostatní zamýšlené 5-substituované tetrazoly popsány dosud nebyly.

## 4. Experimentální část

Veškeré aminy a akrylonitril byly před použitím čištěny destilací resp. rekrytalizací a sušeny obvyklým způsobem.

Teploty varů připravených nitrilů byly zjištěny klasickým rtuťovým teploměrem, při vakuové destilaci byly hodnoty tlaku odečítány z digitálního tlakoměru. Teploty tání byly stanovovány na Koflerově bloku a nebyly korigovány.

Infračervená spektra byla pořízena na přístroji Nicolet Impact 400. V případě kapalných produktů byla spektra pořízena se samotnou látkou vyjma 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propannitrilu, kde byl použit trichlormethan. U pevných produktů byla spektra pořízena v tabletách KBr.

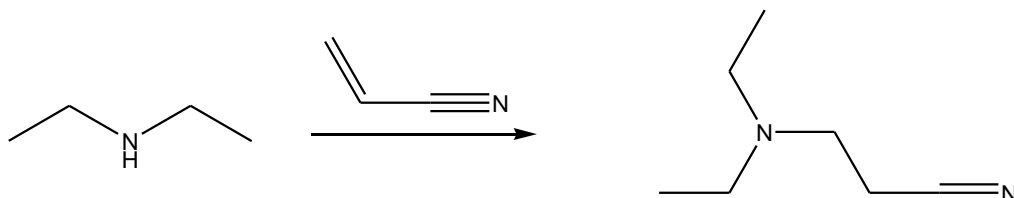
NMR spektra byla měřena na přístroji Varian Mercury VX BB 300 (interní standard TMS), jako rozpouštědlo byl použit  $\text{CDCl}_3$  nebo DMSO.

#### 4.1. Příprava 3-diethylaminopropannitrilu

Sumární vzorec:  $C_7H_{14}N_2$

Molekulová hmotnost:  $126,20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Schéma přípravy:



Pracovní postup:

6,60 g diethylaminu (0,090 mol) bylo umístěno do tříhrdlé baňky opatřené míchadlem, teploměrem a přikapávačkou. Amin byl ochlazen ledovou lázní přibližně na  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  a bylo k němu přikapáno během jedné hodiny 5,75 g (0,110 mol) akrylonitrilu. Směs byla ponechána reagovat již bez dalšího chlazení 48 hodin. Následně byl vakuově odpařen zbytek aminu a produkt byl vakuově predestilován.

Závěr: bylo získáno 9,00 g 3-(diethylamino)propannitrilu, teplota varu  $104 \text{ }^\circ\text{C}$  (40 mm). Literatura <sup>1</sup> uvádí  $196 \text{ }^\circ\text{C}$  (735 mm). Produkt byl dále charakterizován pomocí IČ spektra.  $\nu(\text{CN})= 2248 \text{ cm}^{-1}$ .

Teoretický výtěžek: 11,38 g

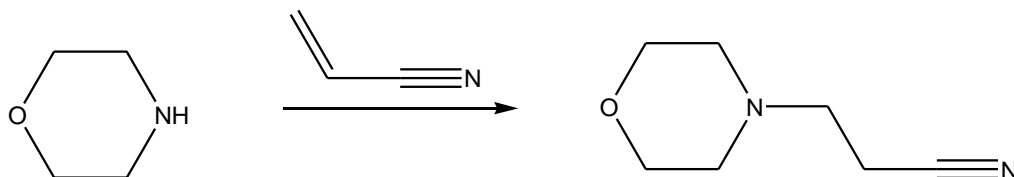
Praktický výtěžek: 9,00 g – tj. 79,08 %

## 4.2. Příprava 3-(morfolin-4-yl)propannitrilu

Sumární vzorec:  $C_7H_{12}N_2O$

Molekulová hmotnost:  $140,18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Schéma přípravy:



Pracovní postup:

30,00 g (0,344 mol) morfolinu bylo umístěno do tříhrdlé baňky opatřené míchadlem, teploměrem a přikapávačkou. Amin byl ochlazen na cca  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  a bylo k němu přikapáváno 21,9 g (0,413 mol) akrylonitrilu tak, aby reakční směs nepřekročila teplotu  $10 \text{ }^\circ\text{C}$  (morfolin reaguje s akrylonitrilem silně exotermně). Po přidání veškerého akrylonitrilu byla směs již ponechána bez chlazení reagovat 48 hodin. Produkt byl vakuově predestilován.

Závěr: bylo získáno 26,15 g 3-(morfolin-4-yl)propannitrilu, teplota varu  $153 - 4 \text{ }^\circ\text{C}$  (34 mm). Literatura <sup>1</sup> uvádí  $149 \text{ }^\circ\text{C}$  (20 mm). Produkt byl dále charakterizován pomocí IČ spektra.  $\nu(\text{CN}) = 2248 \text{ cm}^{-1}$ .

Teoretický výtěžek: 48,27 g

Praktický výtěžek: 26,15 g tj. 54,17 %

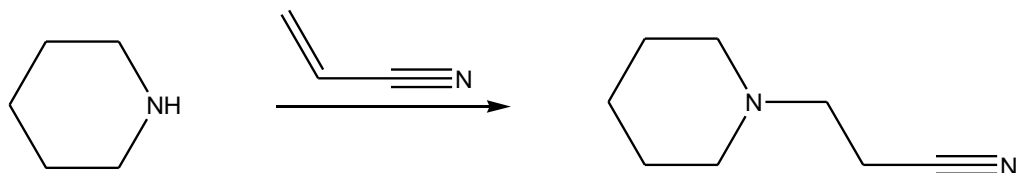


### 4.3. Příprava 3-(piperidin-1-yl)propannitrilu

Sumární vzorec:  $C_8H_{14}N_2$

Molekulová hmotnost:  $138,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Schéma přípravy:



Pracovní postup:

30,00 g (0,352 mol) piperidinu bylo umístěno do tříhrdlé baňky opatřené míchadlem, teploměrem a přikapávačkou. Amin byl ochlazen přibližně na  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  a bylo k němu přikapáno 22,44 g (0,423 mol) akrylonitrilu tak, aby teplota reakční směsi nepřekročila  $10 \text{ }^\circ\text{C}$ . (Piperidin reaguje s akrylonitrilem silně exotermně.) Po přidání veškerého akrylonitrilu byla směs ponechána již bez dalšího chlazení reagovat 24 hodin při laboratorní teplotě. Produkt byl vakuově predestilován.

Závěr: bylo získáno 44,83 g 3-(piperidin-1-yl)propannitrilu, teplota varu  $127 - 9 \text{ }^\circ\text{C}$  (30 mm). Literatura <sup>1</sup> uvádí  $129 - 130 \text{ }^\circ\text{C}$  (30 mm). Produkt byl dále charakterizován pomocí IČ spekter.  $\nu(\text{CN}) = 2248 \text{ cm}^{-1}$ .

Teoretický výtěžek: 48,69 g

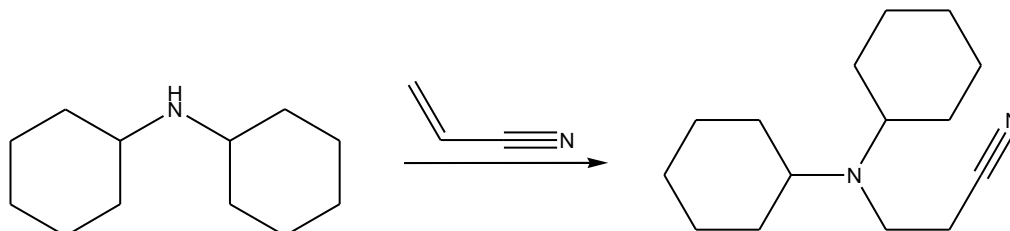
Praktický výtěžek: 44,83 g – tj. 92,07 %

#### 4.4. Příprava 3-dicyklohexylaminopropannitrilu

Sumární vzorec:  $C_{15} H_{26} N_2$

Molekulová hmotnost:  $234,38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Schéma přípravy:



Pracovní postup:

##### Metoda 1

K 30,00 g (0,165 mol – 32,9 ml) bylo najednou přidáno 10,56 g (0,199 mol – 13,10 ml) akrylonitrilu. Směs byla ponechána reagovat po dobu 1 dne při laboratorní teplotě a pak 8 hodin při 50 °C. Poté byla směs vakuově předestilována.

Závěr: byla jímána frakce vroucí při 141 – 142 °C a 28 mm. Následná IČ analýza prokázala jako produkt původní amin. Produkt se nepodařilo touto metodou získat.

##### Metoda 2

Reakce katalyzovaná pomocí chloristanu litného ( $LiClO_4$ ).

K 7,77 g  $LiClO_4$  (0,073 mol) byl najednou přidán akrylonitril a následně po částech 20,00 g (0,110 mol – 22 ml) dicyklohexylaminu. Po přidání veškerého aminu směs mírně zhoustla a takto byla ponechána reagovat při laboratorní teplotě 24 hodin. Po této reakční době se reakční směs přeměnila v rosolovitou hmotu, která byla zředěna 40 ml dichlormethanu.

Následně byl odsát pevný  $\text{LiClO}_4$  a organický podíl byl promyt destilovanou vodou a vysušen pomocí  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Takto připravený meziprodukt byl vakuově zahuštěn na sirupovitou kapalinu, jež během 2 h v lednici ztuhla na bílou masu krystalů. Tyto byly 2x rekrystalizovány z methanolu (1x s aktiv. uhlím).

Závěr: bylo získáno 12,60 g 3-dicyklohexylaminopropannitrilu, teplota tání 42 – 43 °C. Látka doposud nepopsaná. Produkt byl dále charakterizován pomocí IČ a NMR spekter.  $\nu(\text{CN}) = 2244 \text{ cm}^{-1}$ .

Teoretický výtěžek: 25,71 g

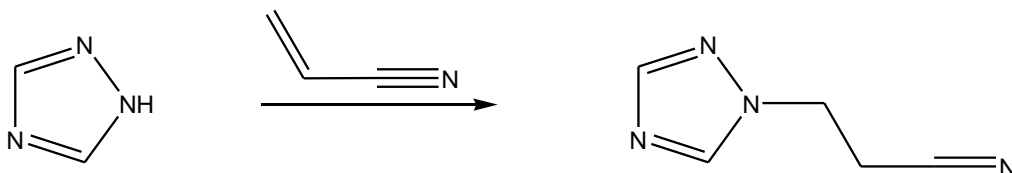
Praktický výtěžek: 12,60 g – tj. 49,00 %

#### 4.5. Příprava 3-(1,2,4-triazol-1-yl)propannitrilu

Sumární vzorec:  $C_5 H_6 N_4$

Molekulová hmotnost:  $122,13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Schéma přípravy:



Pracovní postup:

Směs 20,15 g (0,380 mol – 25 ml) akrylonitrilu a 6,91 g (0,100 mol) 1,2,4-triazolu byla zahřívána po dobu 8 hodin při 80 °C. Poté byla ponechána reagovat již za laboratorní teploty po dobu 6-ti dnů. Následně byl vakuově odpařen přebytek akrylonitrilu a produkt byl vakuově předestilován, přičemž docházelo k jeho tuhnutí v jímací baňce.

Závěr: bylo získáno 9,06 g 3-(1,2,4-triazol-1-yl)propannitrilu, teplota varu 132 °C (1 mm). Literatura <sup>2</sup> uvádí 132 °C (1 mm). Produkt byl dále charakterizován pomocí IČ a NMR spekter.  $\nu(\text{CN})= 2257 \text{ cm}^{-1}$ .

Teoretický výtěžek: 12,08 g

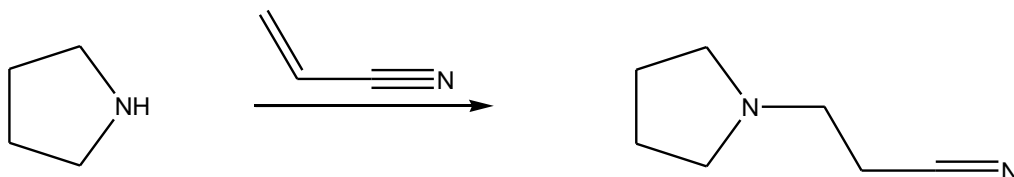
Praktický výtěžek: 9,06 g – tj. 75,00 %

#### 4.6. Příprava 3-(pyrrolidin-1-yl)propannitrilu

Sumární vzorec:  $C_7H_{12}N_2$

Molekulová hmotnost:  $124,18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Schéma přípravy:



Pracovní postup:

K 20,00 g (0,281 mol – 23,3 ml) pyrrolidinu chlazeného cca na 0 °C bylo během jedné hodiny přikapáno 17,90 g (0,337 mol – 22,2 ml) akrylonitrilu. Po přidání veškerého akrylonitrilu byla směs samovolně ohřáta na laboratorní teplotu a následně refluxována 12 hodin, dále při laboratorní teplotě po dobu 3 dnů. Produkt byl vakuově predestilován.

Závěr: bylo získáno 29,81 g 3-(pyrrolidin-1-yl)propannitrilu, teplota varu 123 – 4 °C (38 mm). Literatura<sup>3</sup> uvádí 126 °C (40 mm). Produkt byl dále charakterizován pomocí IČ spektra.  $\nu(\text{CN}) = 2248 \text{ cm}^{-1}$ .

Teoretický výtěžek: 34,92 g

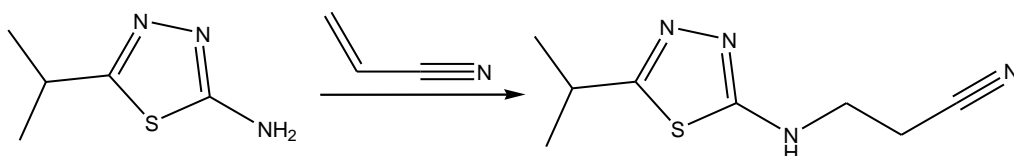
Praktický výtěžek: 29,81 g – tj. 85,37 %

#### 4.7. Příprava 3-[(5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]propannitrilu

Sumární vzorec:  $C_8 H_{12} N_4 S$

Molekulová hmotnost:  $196,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Schéma přípravy:



Pracovní postup:

Ke 3,00 g (0,021 mol) 5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-aminu bylo naráz přidáno 8,06 g (0,152 mol – 10 ml) akrylonitrilu a 10 ml methanolu kvůli rozpustnosti. Směs byla ponechána reagovat při teplotě lázně 70 °C po dobu 1 dne. Dále pak již bez zahřívání po dobu 3 dnů.

Po ukončení reakční doby měla reakční směs silně viskózní konzistenci a sytě žlutou barvu, proto byla rozředěna 5 ml methanolu a homogenizována 1h.

Následně byl vakuově odpařen methanol a přebytek akrylonitrilu, vzniklé žluté krystalky byly rozsuspenzovány v 20 ml dichlormethanu a pevný podíl odsát (původní amin). Organická fáze byla vakuově zahuštěna na olejovitou hmotu za opětovného vykrytalizování původního aminu.

V této fázi byla směs oleje a krystalků smíchána s 25 ml destilované vody a rozmíchána při 80 °C. V dělicí nálevce byly separovány fáze, přičemž vodná fáze byla vytřepána do dichlormethanu. Následně byly organické fáze z jednotlivých dělicích procesů spojeny a vakuově zbaveny rozpouštědla, za vzniku hnědočerveného oleje. Ten byl vyčištěn v 15 ml methanolu s přidavkem aktivního uhlí. Po filtraci a zahuštění byla získána tmavě červená viskózní kapalina.

Závěr: byl získán produkt o hmotnosti 2,65 g. Tento produkt byl podroben IČ a NMR analýze, jež prokázala jako produkt dinitril tj.: 3,3'-[N-(5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)imino]dipropannitril (látka dosud nepopsaná).

$\nu(\text{CN}) = 2253 \text{ cm}^{-1}, 2172 \text{ cm}^{-1}$ . Touto metodou se nepodařilo zamýšlený produkt získat.

Teoretický výtěžek: 5,22 g

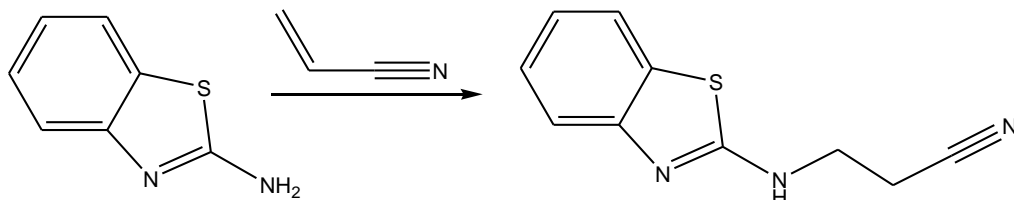
Praktický výtěžek: 2,65 g – tj. 50,77 % (vztaženo na dinitril)

#### 4.8. Příprava 3-[(benzothiazol-2-yl)amino]propannitrilu

Sumární vzorec:  $C_{10}H_9N_3S$

Molekulová hmotnost:  $203,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Schéma reakce:



Pracovní postup:

K 7,51 g (0,05 mol) benzothiazol-2-aminu bylo najednou přidáno 10 ml (0,152 mol) akrylonitrilu a 10 ml methanolu. Směs byla refluxována 12 hodin a 24 hodin byla ponechána reagovat již při laboratorní teplotě. Vzniklá žlutá viskózní hmota byla rozředěna 25 ml methanolu a přidáno aktivní uhlí. Po filtraci byl roztok vakuově zahuštěn.

K takto upravené žlutooranžové viskózní hmotě bylo přidáno 250 ml 3 M HCl a aktivní uhlí. Směs byla ohřána na 50 °C po dobu nutnou k dobrému rozmíchní hmoty. Pevné součásti byly odfiltrovány a filtrát zalkalizován na lakmus 3M NaOH. Organická fáze byla vyjmuta do 150 ml chloroformu, vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a vakuově zbavena rozpouštědla za vzniku žlutooranžových nízkotajících krystalků.

Závěr: bylo získáno 5,30 g 3-[(benzothiazol-2-yl)amino] propannitrilu, který byl charakterizován pomocí NMR a IČ spekter. Látka dosud nepopsaná.  $\nu(\text{CN})= 2252 \text{ cm}^{-1}$ .

Teoretický výtěžek: 10,16 g

Praktický výtěžek: 5,30 g – tj. 52,17 %

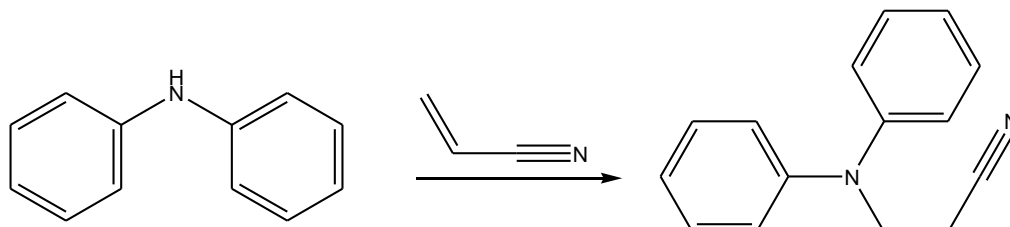


#### 4.9. Příprava 3-difenylaminopropannitrilu

Sumární vzorec:  $C_{15}H_{14}N_2$

Molekulová hmotnost:  $222,29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Schéma reakce:



Pracovní postup:

##### Metoda 1

Ke směsi 0,21 g (0,002 mol)  $LiClO_4$  a 0,11 g (0,002 mol – 0,14 ml) akrylonitrilu bylo přidáno 0,34 g (0,002 mol) difenylaminu v 5 ml dichlormethanu. Směs byla ponechána reagovat při 40 °C po dobu 12 hodin a dalších 12 hodin při laboratorní teplotě. Suspenze byla rozředěna 10 ml dichlormethanu a zbavena  $LiClO_4$  na Büchnerově nálevce. Filtrát byl 2x protřepán destilovanou vodou a 2x 3M HCl, organická fáze byla vysušena nad  $Na_2SO_4$  a odpařena do sucha. Vznikly bílé krystalky voskovitého vzhledu.

Závěr: Následná IČ analýza prokázala jako produkt původní amin.

Zamýšlený produkt se nepodařilo touto metodou připravit.

##### Metoda 2

30,00 g (0,177 mol) difenylaminu bylo rozpuštěno v 60 ml methanolu a roztok byl ochlazen na 0 °C. Dále bylo přidáno postupně 18,81 g (0,185 mol – 26 ml) TEA, dále pak během 20 min 11,28 g (0,213 mol – 14 ml) akrylonitrilu. Takto připravená reakční směs byla ponechána reagovat již za laboratorní teploty po dobu 4 dnů. Následně byl vakuově odpařen akrylonitril a methanol. Krystalická hmota

byla rozpuštěna v 50 ml chloroformu a extrahována 1x 3 M HCl a 2x vodou. Organická fáze byla vysušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a vakuově odpařena do sucha za vzniku bílých jehlicovitých krystalů.

Závěr: produkt reakce byl podroben IČ analýze, jež potvrdila jako produkt původní amin.

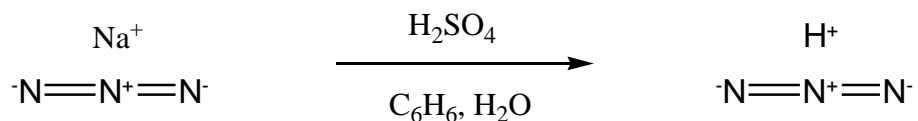
Touto metodou se nepodařilo zamýšlený produkt získat.

#### 4.10. Příprava azoimidu v benzenu

Sumární vzorec:  $\text{H N}_3$

Molekulová hmotnost:  $43,03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Schéma reakce:



Pracovní postup:

Do tříhrdlé baňky opatřené míchadlem, přikapávačkou, teploměrem a trubicí pro odchod plynu se vpravilo 13,0 g (0,200 mol) azidu sodného, 13 ml teplé destilované vody a 80 ml benzenu. Směs byla ochlazená na 0 °C. Následně bylo přikapáno 9,80 g (0,100 mol – 5,4 ml) koncentrované kyseliny sírové tak, aby teplota reakce nepřekročila 5 °C. Po skončení reakce byla benzenová vrstva separována a vysušena pomocí  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .<sup>22</sup>

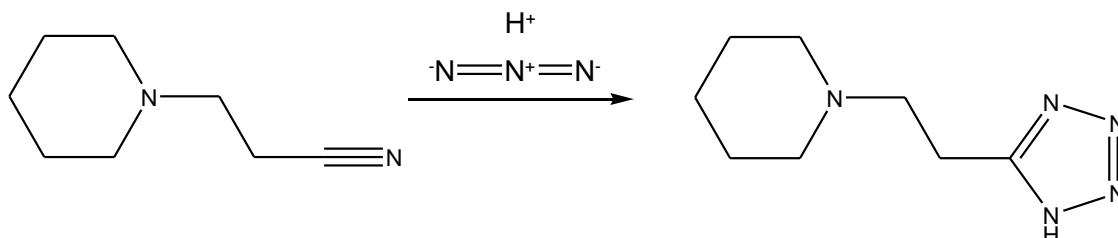
Koncentrace azoimidu v benzenu může být stanovena titrací běžnou alkálií. V našem případě nebyla z časových důvodů provedena.

#### 4.11. Příprava 1-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)ethyl]piperidinu

Sumární vzorec:  $C_8 H_{15} N_5$

Molekulová hmotnost:  $181,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Schéma reakce:



Pracovní postup:

##### Metoda 1

6,91g (0,05 mol) 3-(piperidin-1-yl)propannitrilu; 3,90 g (0,06 mol) azidu sodného; 3,21g (0,06 mol) chloridu amonného a 25 ml dimethylformamidu byla refluxována při 120 °C po dobu dvou dnů a 3 dny při laboratorní teplotě. Následně byla vakuově odpařena veškerá rozpouštědla a pevný zbytek byl rozpuštěn v 50 ml destilované vody – vzniklý hnědý roztok byl částečně odbarven pomocí aktivního uhlí a zfiltrován. Následně byl roztok velmi opatrně okyselován konc. HCl. Jelikož v této fázi nebyl pozorován vznik zákalu či krystalů, nebylo ve zpracování dále pokračováno.

##### Metoda 2

Do tlakového reaktorku bylo vpraveno 0,70 g (0,05 mol) 3-(piperidin-1-yl)propannitrilu a následně pomocí jehly 2,5 ml benzenového roztoku azoimidu vychlazeného na 5 °C. Reakční směs byla za stálého míchání udržována na 75 °C po dobu 8 hodin. Již po 2 hodinách reakce bylo možno pozorovat vznikající krystaly produktu. Po 4 hodinách reakce byly krystaly odsáty, promyty ethyletherem a rekrystalizovány ze směsi methanol / diethylether.

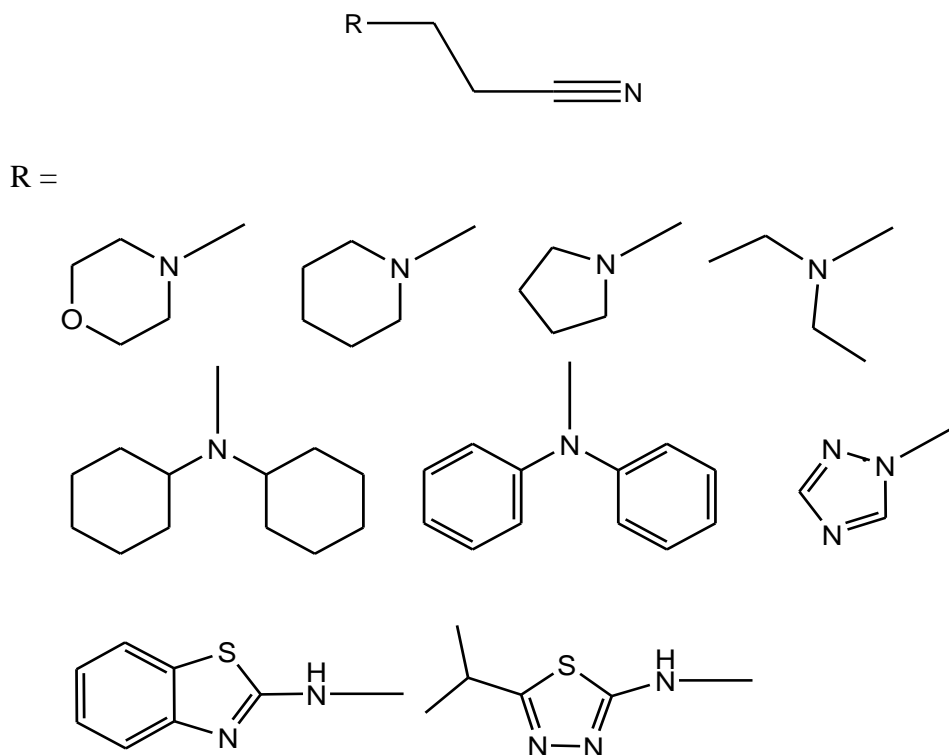
Závěr: bylo získáno 0,49 g 1-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)ethyl]piperidinu, teplota tání produktu byla 208 °C. Literatura <sup>4</sup> uvádí 206 °C. Produkt byl potvrzen následnou NMR analýzou.

Teoretický výtěžek: 0,92 g

Praktický výtěžek: 0,49 g, tj. 53,26 %

## 5. Diskuse

Úkolem mé diplomové práce bylo připravit, jako meziprodukty pro syntézu bazických tetrazolů nitrily těchto struktur:



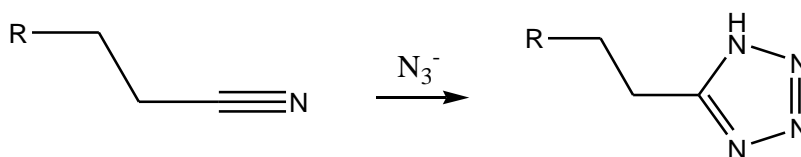
Kyanethylace morfolinu, pyridinu, pyrrolidinu, diethylaminu, 1*H*-1,2,4-triazolu probíhaly bezproblémově. Kyanethylace dicyklohexylaminu vyžadovala pro svůj průběh přítomnost katalyzátoru ( $\text{LiClO}_4$ ). Oproti tomu reakce s difenylaminem se nedařila ani v přítomnosti tohoto katalyzátoru. Větší náročnost po stránce izolace je spojena s přípravou 3-[(benzothiazol-2-yl)amino] propannitrilu. 5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin reaguje s akrylonitrilem za vzniku dinitrilu – tj. 3,3'-[*N*-(5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)imino]dipropannitrilu a izolace tohoto produktu je taktéž pracná.

Možnou syntézou 3-difenylaminopropannitrilu je reakce katalyzovaná octanem měďnatým v prostředí kyseliny octové a práškové mědi. Reakce probíhá v autoklávu při 150 °C, avšak i tato reakce poskytuje nízké výtěžky (22 %).<sup>19</sup> Syntéza této sloučeniny se opravdu jeví obtížnou. Možností by snad byly jiné katalyzátory, jako je např.  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{CrCl}_3$  a  $\text{SnCl}_4$ .<sup>20</sup>

Zajímavá je také skutečnost, že některé primární aminy kyanethylací poskytují dinitrily a jiné pouze mononitrily. Hraje zde roli bazicita, prostorové uspořádání a velikost molekuly aminu nebo molární poměry reagujících složek?

Ze zamýšlených cílových struktur (viz obr. 10) jsme z časových důvodů stihli syntetizovat pouze 1-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)ethyl]piperidin, který byl již v literatuře popsán.<sup>4</sup>

Obr. 10:



Avšak použitá metoda dle Satzingera je velmi elegantní a zajisté bude moci být použita pro přípravu zbylých 5-substituovaných tetrazolů. Možnosti dalšího výzkumu by mohly být založeny také na zdokonalení metody vzhledem k výtěžnosti.

## 6. Závěr

V této práci byly syntetizovány tyto látky:

3-(diethylamino)propannitril...popsaná látka

3-(piperidin-1-yl)propannitril...popsaná látka

3-(morpholin-4-yl)propannitril...popsaná látka

3-dicyklohexylaminopropannitril...nepopsaná látka

3-(1,2,4-triazol-1-yl)propannitril...popsaná látka

3-(pyrrolidin-1-yl)propannitril...popsaná látka

3-[(benzo[*d*]thiazol-2-yl)amino]propannitril...nepopsaná látka

3,3'-[*N*-(5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)imino]dipropannitril...nepopsaná látka

1-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)ethyl]piperidin...popsaná látka

Všechny uvedené látky byly charakterizovány teplotou varu / tání, IČ nebo NMR spektry.



## 7. Literatura

1. Whitmore F. C., Mosher H. S.: Basically Substituted Aliphatic Nitriles and their Catalytic Reduction to Amines, *J. Am. Chem. Soc.*, 1944 (66), 725 – 729
2. Timokhin B. V., Golubin A. I.: Non-catalytic Addition of 1,2,4-triazole to Nucleophilic and Electrophilic Alkenes, *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2002 (38), 981 – 985
3. Lespagnol A., Cuignet E.: Monosubstituted Guanidines with a Quaternary ammonium Group, *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 1960 (2), 383 – 389
4. Satzinger G.: 5-Substituierte und 1,5-Kondensierte Tetrazole, *Liebigs Ann. Chem.*, 1960 (638), 159 -173
5. Himo F., Demko Z.: Why is Tetrazole Formation by Addition of Azide to Organic Nitriles Catalyzed by Zinc (II) Salts?, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003 (125), 9983 – 9987
6. Koldobskii G. I., Ostrovskii V. A.: Tetrazoles, *Russ. Chem. Rev.*, 1994 (63), 797 – 814
7. El-Ahl A. S., Elmorsy S. S.: A Novel Approach for the Synthesis of 5-substituted Tetrazole Derivatives from Primary Amides in Mild One-step Method, *Tetrahedron Lett.*, 1997 (38), 1257 – 1260
8. Himo F., Demko Z.: Density Functional Study of the Intramolecular [2+3] Cycloaddition of Azide to Nitriles, *J. Org. Chem.*, 2003 (68), 9076 – 9080
9. Biot Ch., Bauer H.: 5-Substituted Tetrazoles as Bioisosters of Carboxylic Acids. Bioisosterism and Mechanistic Studies on Glutathione Reductase Inhibitors as Antimalarials, *J. Med. Chem.*, 2004 (47), 5972 – 5983
10. Jin T., Kamijo S.: Synthesis of 1-Substituted Tetrazoles Via the Acid-catalyzed [3+2] Cycloaddition Between Isocyanides and Trimethylsilyl Azide, *Tetrahedron Lett.*, 2004 (45), 9435 – 9437
11. Kang-Yeoun J., Kuon-Ho L.: Studies on the Development of New Angiotensin II Receptor Antagonist as the Treatment of Hypertensives, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 1997 (3), 46 – 50
12. Písek J.: Diplomová práce, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové 1992
13. Waisser K., Kunes J.: New Groups of Potential Antituberculotics: 5-Alkylthio-1-aryltetrazoles, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1996 (61), 791 – 798
14. Waisser K., Hrabálek A.: New Groups of Potential Antituberculotics: bis (1-aryltetrazol-5-yl)disulfides. Structure Activity Relationship, 1994 (59), 234 – 238
15. Preislerová I.: Diplomová práce, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové 1992
16. Costantino G., Maltoni K.: Synthesis and Biological Evaluation of 2-[3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl]glycine (S-TBPG) a Novel mGlu1- receptor Antagonists, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2001 (9), 221 – 227
17. Finnegan W. G., Lofquist H.: An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles, *J. Org. Chem.*, 1958 (80), 3908 – 3911

18. Azizi N., Saidi M. R.: LiClO<sub>4</sub> Accelerated Michael Addition of Amines to  $\alpha,\beta$ -unsaturated Olefins Under Solvent-free Conditions, *Tetrahedron*, 2004 (60), 383 – 387
19. Cookson R. C., Mann F. G.: The Cyanoethylation of Amines and Arsines, *J. Chem. Soc.*, 1949, 67 – 71
20. Xu Li-Wen, Li Lyi: Transition-Metal-Based Lewis Acid Catalysis of Aza-Type Michael Additions of Amines to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Electrophiles in Water
21. Lüllmann H., Mohr K.: *Farmakologie a toxikologie*, 1. vydání, Grada Publishing, Praha 2002, 141 – 142
22. Ed.: Adams R., Bachmann W. E., Fieser L. F., Johnson J. R., Snyder H. R.: Preparation of Hydrazoic Acid, *Organic Reactions* III, 1967 (11), 327
23. Polidori C., Ciccocioppo R.: Functional Evidence for the Ability of Angiotensin AT<sub>1</sub> Receptor Antagonists to Cross the Blood-brain Barrier in Rats, *European Journal of Pharmacology*, 1996 (307), 259 – 267
24. Broughton H. B., Watson I. A.: Selection of Heterocycles for Drug Design, *Journal of Molecular Graphics and Modeling*, 2004 (23), 51 – 58
25. Koldobskii G. I., Kharbush R. B.: 2-Substituted and 2,5-Disubstituted Tetrazoles, *J. Org. Chem.*, 2003 (39), 453 – 470
26. Christensen E. B., Andersen J. B.: Metabolites of [<sup>14</sup>C]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in Mice, Rats, Dogs and Humans, *Drug Metabolism and Disposition*, 1999 (27), 1341 – 1349