

# 이차 아민으로부터 트리클로로아세토니트릴을 사용한 테트라졸 유도체의 새로운 합성법

오수진<sup>\*,1)</sup>

<sup>1)</sup> 국방과학연구소 제4기술연구본부

## A New Method for Synthesizing Tetrazoles from Secondary Amines using Trichloroacetonitrile

Su-Jin Oh<sup>\*,1)</sup>

<sup>1)</sup> The 4th Research and Development Institute, Agency for Defense Development, Korea

(Received 17 August 2017 / Revised 3 November 2017 / Accepted 24 November 2017)

### ABSTRACT

A new method for synthesizing the tetrazole derivatives from secondary amines through cyanation/tetrazolation has been developed. Trichloroacetonitrile is used as the cyano source to synthesize *N*-nitrile instead of highly toxic and expensive cyanogen bromide. In this protocol, the reaction of secondary amines with various substituents proceed smoothly, and the desired tetrazole derivatives are obtained directly in fair to high yields without isolation of intermediate cyanamides.

Key Words : Trichloroacetonitrile(트리클로로아세토니트릴), Tetrazole Derivatives(테트라졸 유도체), Secondary Amines(이차 아민), High-Energy Density Materials(고에너지 고밀도 물질)

### 1. 서론







헤테로 고리 화합물 중 질소가 풍부한 테트라졸 화합물은 고에너지 물질, 약학, 재료과학 등 다양한 분야에서 중요성이 증가하고 있다<sup>1)</sup>. 1885년 처음 테트라졸이 발견된 후부터 현재까지 테트라졸 고리에 관한 많은 연구가 진행되고 있으며, 여러 분야에서 응용되고 있다<sup>2,3)</sup>.

특히, 고에너지 분야에서 테트라졸은 최근 환경 친화적인 고에너지 물질 개발에 대한 인식이 높아짐에 따라 크게 주목받고 있다. RDX, HMX 그리고 CL-20과 같은 고리형 니트라민계열의 고에너지 물질은 분해할 때 상당량의 독성물질(nitramine, nitrosamine)을 배출하기 때문에, 고리형 아졸 화합물들이 이러한 문제점을 해결할 수 있는 대체물질로 각광받고 있다<sup>4)</sup>. 그 중, 테트라졸은 분자 내에 질소 원자를 78.9% 함유하여 에너지를 저장할 수 있는 N-N, C-N 결합이 많이 존재하기 때문에 다른 헤테로 고리 화합물에 비해 높은 생성열(320 kJ/mol)을 가지며, 분해할 때 친환경

\* Corresponding author, E-mail: 6122osj@add.re.kr  
Copyright © The Korea Institute of Military Science and Technology

적인 질소 가스를 방출한다(Table 1). 또한, 테트라졸의 방향성(aromaticity) 때문에 높은 열안정성을 갖는 장점이 있다<sup>5)</sup>.

Table 1. Five-membered nitrogen containing heterocycles<sup>[6]</sup>

						
N content (%)	41.5	41.5	60.8	60.8	60.8	<b>79.8</b>
HOF <sup>1</sup> (kJ/mol)	129.5	177.4	192.7	255.5	271.7	<b>320.0</b>

<sup>1</sup>HOF : heat of formation

따라서 테트라졸 유도체들은 환경 친화적인 차세대 고에너지 고밀도 물질(High-Energy Density Materials, HEDM)로 주목받고 있다. 테트라졸 유도체인 TKX-50 (dihydroxylammonium 5,5'-bistetrazole-1,1'-diolate), HAT (hydrazinium 5-aminotetrazolate) 그리고 BTA (bistetrazolylamine) 화합물들은 TNT와 RDX를 대체할 수 있는 대표적인 차세대 HEDM이다(Fig. 1)<sup>7)</sup>.

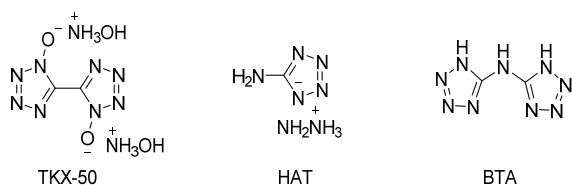
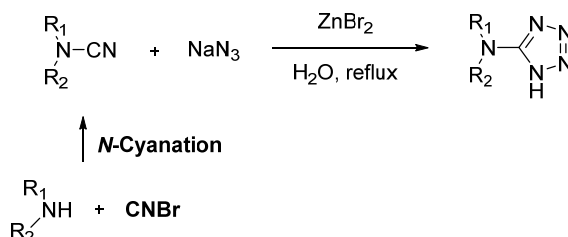


Fig. 1. HEDM candidates

이러한 테트라졸 유도체를 안전하고 쉽게 합성하려는 연구가 많이 진행되었다. 테트라졸 유도체는 시안화 화합물과 아자이드를 ZnBr<sub>2</sub> 촉매를 사용하여 합성하는 Sharpless 방법이 대표적이다. 이에 따라, Sharpless 합성법을 사용하여 테트라졸 계열의 고에너지 물질을 합성한 예가 많이 보고되었다<sup>8)</sup>.

한편, 테트라졸 유도체를 합성하기 위한 출발물질인 시안화 화합물은 유독한 cyanogen bromide를 사용하여 합성하는 것이 일반적이다(Scheme 1)<sup>9)</sup>. 시안화제로 사용되는 cyanogen bromide는 매우 유독하고 수분에 민

감하며, 수입제한이 많은 품목이기 때문에 대량공급이 어렵다는 단점이 있다<sup>10)</sup>. 이와 더불어, 탄소 원자에 시안화 하는 것에 비하여 질소 원자에 시안화 하는 연구는 많이 진행되지 않았기 때문에 효율적인 N-시안화를 통한 테트라졸 유도체 합성법에 관한 연구가 최근 주목받고 있다<sup>11)</sup>.



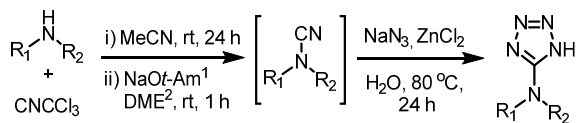
Scheme 1. Typical synthesizing method for tetrazole derivatives

2009년 Shreeve 연구진이 cyanogen azide를 사용하여 이차 아민으로부터 테트라졸 유도체를 in-situ로 합성하는 방법을 보고 하였다<sup>12)</sup>. 하지만, cyanogen azide는 유독하고 위험한 물질이며 부산물인 sodium 5-azidotetrazolate 또한 폭발성이 있다는 문제가 있다.

최근, Ling과 Morrill 연구진은 trichloroacetonitrile을 사용하여 간단한 방법으로 이차 아민에 산화성 N-시안화하는 방법을 보고하였다<sup>13)</sup>. Trichloroacetonitrile의 증기압은 58 mmHg로 cyanogen bromide(122 mmHg)에 비해 훨씬 낮으며, LD<sub>50</sub> 값을 비교하면 trichloroacetonitrile은 LD<sub>50</sub> = 250 mg/kg(oral, rat)에 비해 cyanogen bromide는 LD<sub>50</sub> = 25-50 mg/kg(oral, rat)으로 독성 역시 현저히 낮은 장점이 있다<sup>14)</sup>. 이러한 결과에 착안하여, trichloroacetonitrile을 cyanogen bromide를 대체할 안전한 시안화제로 사용하여 이차 아민으로부터 바로 테트라졸 유도체 합성까지 발전시킬 수 있을지에 대해 관심을 갖게 되었다.

따라서 Scheme 2와 같이, 값싸고<sup>15)</sup> 안전한 trichloroacetonitrile을 시안화제로 사용하여 좀 더 안전하고 효율적인 방법으로 이차 아민을 테트라졸 유도체로 합성하는 방법에 관해 연구를 시작하였다. 이 경우, 중간체인 cyanamide 화합물은 순도와 수율이 높기 때문에 정제과정 없이 바로 다음 반응인 테트라졸 유도체 합성을 진행할 수 있는 장점이 있었다. ZnCl<sub>2</sub>를 촉매로 사용하여 테트라졸 유도체 합성 후에는 반응용액의 pH를 1-2로 조절하여 생성물을 여과하는 간단한

방법으로 높은 수율의 테트라졸 유도체를 얻을 수 있었다. 생성물은 DSC, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR 및 <sup>13</sup>C-NMR 측정을 통해 분석하였다.



<sup>1</sup>NaO-t-Am : sodium *tert*-amylate, <sup>2</sup>DME : dimethoxyethane

Scheme 2. A new synthetic route to tetrazole derivatives using trichloroacetone nitrile

## 2. 실험

### 2.1 시약 및 기기분석

본 실험에 사용된 시약 trichloroacetone nitrile, dimethoxyethane(DME), sodium *tert*-amylate(NaO-t-Am), zinc chloride piperidine, pyrrolidine, 4-methylpiperidine, morpholine, piperazine은 TCI(Tokyo Chemical Industry Co., LTD.) 사에서 구입하였다. Sodium azide, diethylamine, zinc bromide는 Sigma-Aldrich 사에서 구입하였다.

NMR 분석은 Varian-Mercury 400 spectrometer를 이용하여 CDCl<sub>3</sub> 및 DMSO-d<sub>6</sub> 용매 하에서 <sup>1</sup>H 및 <sup>13</sup>C NMR spectra를 측정하였다. IR 분석은 Perkin Elmer사 Frontier를 이용하여 KBr pellets을 만들어 측정하였다. 녹는점 및 분해 온도는 Differential Scanning Calorimeter(TA Instruments Company, Model: Q20)을 사용하여 승온 속도 10 °C/min 조건에서 측정하였다. GC-MS는 Agilent Technologies 7890A(Agilent J&W GC column 30 m × 0.250 mm × 0.25 μL)을 사용하였다.

### 2.2 테트라졸 화합물의 합성

#### 2.2.1 Cyanamide의 일반적인 합성방법

이차 아민 화합물 4.0 mmol을 건조한 acetonitrile 10 mL에 녹인 후, trichloroacetone nitrile 4.2 mmol을 천천히 적가한다. 마개를 막고 실온에서 24 시간 교반 후, 감압 농축한다. Dimethoxyethane 10 mL로 감압 농축한 잔유물을 녹이고, sodium *tert*-amylate 8.0 mmol을 넣고 다시 1 시간 교반한다. 그 후, 포화된 sodium bicarbonate 수용액 10 mL을 넣고 ethyl acetate로 추출 후 감압 농축 시킨다.

#### 2.2.2 테트라졸의 일반적인 합성방법

합성된 정제 전 cyanamide 화합물(4 mmol)을 sodium azide 4.8 mmol과 zinc chloride 4 mmol과 함께 물 15 mL에 넣어 녹인 후 bath 온도 80 °C에서 24 시간 교반한다. 얼음 bath에 반응용기를 넣고 식힌 후, 3N HCl 2 mL를 적가하여 pH 1-2로 맞춘다. 얼음 bath에서 30 분 교반한다. 침전물을 여과하고 물(5 mL)로 세척 후 진공 건조하여 테트라졸 화합물들을 얻는다.

### 2.3 화합물의 분석

#### 2.3.1. 중간체 확인(Scheme 3)

##### 1) 2,2,2-Trichloro-1-(piperidin-1-yl)ethan-1-imine (2)

GC-MS(EI): m/z calculated for C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 228, found 228(GC method: 70 °C to 230 °C, ramp 10 °C/min, hold for 2 mins).

##### 2) Piperidine-1-carbonitrile (3)

GC-MS(EI): m/z calculated for C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 110, found 110. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52-1.68(m, 6H), 3.18-3.22(m, 4H).

#### 2.3.2 테트라졸 화합물의 분석

##### 1) 1-(1*H*-Tetrazol-5-yl)piperidine (4)

Yield 0.51 g, 84%, ivory solid, m.p. 185 °C. IR(KBr): 3450, 2989, 2942, 2859, 1624, 1448, 1412, 1304, 1227, 1053, 916, 738 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.6 (s, 6H), 3.4(s, 4H), 15.0(br, s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 23.8, 24.8, 48.2, 159.9 ppm.

##### 2) 5-(Pyrrolidin-1-yl)-1*H*-tetrazole (5)

Yield 0.40 g, 72%, ivory solid, m.p. 224 °C. IR(KBr): 3425, 2985, 2937, 2490, 1634, 1459, 1422, 1362, 1151, 1050, 958, 736, 528 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.9(s, 6H), 3.4(s, 6H), 14.8(br, s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 25.5, 48.7, 157.2 ppm.

##### 3) 4-Methyl-1-(1*H*-tetrazol-5-yl)piperidine (6)

Yield 0.42 g, 62%, ivory solid, m.p. 173 °C. IR(KBr): 3419, 2979, 2930, 1605, 1457, 1392, 1319, 1200, 1157, 909, 743 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.92(d, J = 8 Hz, 3H), 1.10 - 1.20(m, 2H), 1.54 - 1.58 (m, 1H), 1.66(d, J = 16 Hz, 2H), 2.95(t, J = 12 Hz, 2H), 3.80(d, J = 16 Hz, 2H), 14.73(br, s, 1H). <sup>13</sup>C NMR(100

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 22.1, 30.2, 33.0, 47.7, 160.0 ppm.

4) 4-(1*H*-Tetrazol-5-yl)morpholine (7)

Yield 0.42 g, 68%, dark brown solid, m.p. 163 °C. IR(KBr): 3440, 2993, 2869, 1662, 1455, 1364, 1151, 1115, 927, 738, 562 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.4(m, 4H), 3.7(m, 4H), 15.0(br, s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 47.4, 65.7, 160.4 ppm.

5) *N,N*-Diethyl-1*H*-tetrazol-5-amine (8)

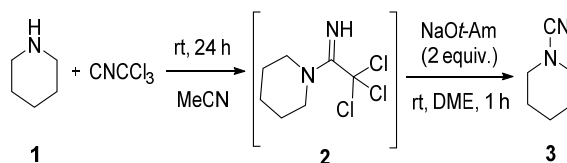
Yield 0.41 g, 72%, dark brown solid, m.p. 118 °C. IR(KBr): 3447, 2984, 2934, 2830, 2711, 1633, 1454, 1404, 1384, 1361, 1325, 1194, 1038, 733, 673 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.1(t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 3.4(q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 14.7(s, 1H). <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.1, 43.8, 158.3 ppm.

6) 1,4-Di(1*H*-tetrazol-5-yl)piperazine (9)

Yield 0.82 g, 92%, ivory solid, m.p. 193 °C (dec.). IR(KBr): 3419, 2996, 2808, 2358, 1607, 1447, 1392, 1362, 1302, 1155, 1053, 943, 738 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.5(s, 8H) ppm. <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 46.4, 160.3 ppm.

3. 결과 및 논의

먼저 이차 아민으로부터 cyanamide로의 반응 진행여부를 확인하기 위해 scheme 3과 같이 실험전략을 구상하였다. Piperidine **1**을 출발물질로 사용하였고, **1**로부터 cyanamide **3**로의 전환은 GC-MS를 통해 반응 완결 여부를 추적하였다. 2 당량의 trichloroacetonitrile을 사용하여 MeCN 용매 하에서 1 시간 동안 실온 교반하여 amidine **2**를 정량적으로 얻을 수 있었다. 2 당량의 trichloroacetonitrile의 당량수를 1.1 당량으로 줄이면 24 시간, 실온 교반 후에 amidine **2**로 완전히 전환되는 것을 확인하였으며, 실험의 안전과 비용을 고려하여 trichloroacetonitrile 1.1 당량을 최적조건으로 결정하고 반응을 진행하였다. Amidine **2**를 얻은 후 MeCN을 감압증발하고 DME(dimethoxyethane)로 희석 후 NaO*t*-Am (sodium *tert*-amylate)을 넣고 1 시간 실온 교반하여 원하는 cyanamide **3**를 one-pot 반응으로 쉽게 얻을 수 있었다.

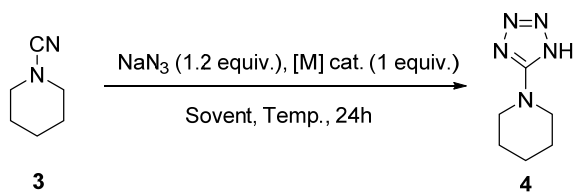


Scheme 3. Synthetic route to cyanamide **3**

Cyanamide 합성을 위한 최적 조건을 확립한 후에 cyanamide **3**를 테트라졸 **4**로 합성하는 반응조건을 Table 2와 같이 찾아보았다. 정제 전 cyanamide 화합물 **3**의 순도가 높았으며 효율적인 반응을 위해 cyanamide **3**를 정제하지 않고 바로 테트라졸 합성을 진행하였다. 최적의 테트라졸 유도체 **4**의 합성 조건을 찾기 위하여 문헌 조사를 통해 얻어진 몇 가지 방법을 시도해 보았다. 첫 번째로 테트라졸 합성에 일반적으로 사용되는 Sharpless 방법<sup>8)</sup>을 적용해 보았다. 물 용매 하에서 ZnBr<sub>2</sub> 촉매를 사용해 반응을 하였는데, 실온에서 반응 하였을 때는 원하는 화합물을 얻을 수 없었으나, 물과 isopropanol 5:1 공용매를 사용하여 bath 온도를 120 °C로 높여 환류를 하였을 때 반응이 진행되었다(entry 1-2). 다음으로, 이렇게 얻어진 sodium 염 형태의 테트라졸 유도체를 proton으로 치환하는 반응 후처리를 진행하였다. 문헌의 후처리 방법을 따라 과량의 HCl 수용액을 넣고 유기용매로 추출했을 때와 NaOH 수용액 처리하여 Zn(OH)<sub>2</sub>를 여과하였을 경우 모두 수율이 낮았다(34%, 23%. entry 2, 3). 산-염기-산 반응 후처리를 통해 가장 좋은 결과를 얻을 수 있었으나, 과정이 복잡했으며 수율도 만족스럽지 않았다(52%, entry 4).

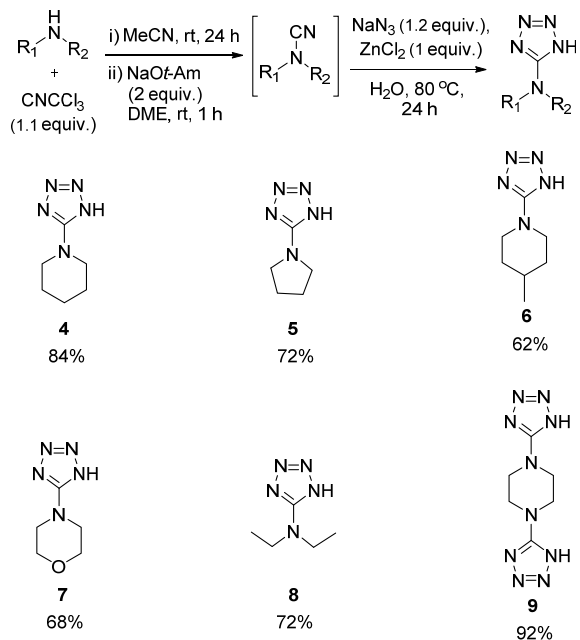
다른 방법을 탐색하던 중, 2017년 Shreeve 연구진이 테트라졸 합성에 사용한 ZnCl<sub>2</sub> 촉매를 사용하는 방법을 도입해 보았다<sup>16)</sup>. 이 문헌에 보고된 반응 후처리 방법인 과량의 산을 이용했을 때는 낮은 수율(45%)을 얻었지만, 반응 용액의 pH를 1-2로 조절하여 산을 첨가하였을 때 높은 수율(84%)로 테트라졸 유도체를 합성할 수 있었다(entry 5-6). 이는 테트라졸 유도체가 과량의 산이 첨가 되었을 때, 테트라졸-HCl 염을 형성하는데, 이 염 화합물은 물에 대한 용해도가 높기 때문에 수율이 낮아지는 것으로 예측하고, 이 가정을 테트라졸 유도체의 물과 HCl 용액에 대한 용해도 실험을 통해 확인하였다. 따라서 pH 조절을 통해 물 용매에서 테트라졸 유도체의 손실을 최소화 하여 분리하는 것이 수율을 높이는 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있었다.

Table 2. Optimization of tetrazole derivative 4 formation



Entry	금속 촉매	용매	온도 (°C)	반응후처리	수율 (%)
1	ZnBr <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	25	acid (excess)	-
2	ZnBr <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/ <i>i</i> PrOH	reflux	acid (excess)	34
3	ZnBr <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/ <i>i</i> PrOH	reflux	base (excess)	23
4	ZnBr <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/ <i>i</i> PrOH	reflux	acid-base-acid	52
5	ZnCl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	80	acid (excess)	45
6	ZnCl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	80	acid (pH 1-2)	84

다음은 최적화된 조건을 바탕으로 본 합성법을 사용하여 다양한 테트라졸 유도체 합성을 진행하였다 (Scheme 4). 먼저, 고리형 이차 아민을 출발물질로 사용하여 반응을 하였는데, 육각 고리 뿐 아니라 오각 고리 아민 화합물도 테트라졸 유도체, 4와 5를 각각 84%, 72%의 높은 수율로 합성할 수 있었다. 또한, 육각 고리에 메틸 치환기가 붙어있는 4-methylpiperidine 이나 산소 원자가 포함된 morpholine 화합물도 다음 반응 조건에서 각각 62%, 68%의 수율로 원하는 테트라졸 유도체인 6, 7로 전환되었다. 비고리 화합물인 diethylamine 역시 반응이 잘 진행되었다(생성물 8, 72%). 4-(1*H*-Tetrazol-5-yl)morpholine 7과 *N,N*-diethyl-1*H*-tetrazol-5-amine 8의 경우, 반응 용매인 물에 잘 녹았기 때문에 마지막 반응 후처리 단계에서 고체로 석출된 테트라졸 생성물을 여과하는 것 대신에 유기용매 (ethyl acetate)로 추출하고 감압 농축시켜 생성물을 얻었다. 두 개의 아민기를 갖는 piperazine은 다음 반응 조건에서 매우 높은 수율(92%)로 1,4-di(1*H*-tetrazol-5-yl)piperazine 9 생성물을 얻을 수 있었는데, 이는 1,4-di(1*H*-tetrazol-5-yl)piperazine 9이 물속에서 결정화가 잘 이루어지기 때문이라고 추측된다. Piperazine 화합물의 중간체인 cyanamide 합성의 경우, 반응 온도를 80 °C로 높여서 24 시간 반응했을 때 2개의 cyano기로 치환된 cyanamide 화합물로 완전히 전환되었다.



Scheme 4. Scope of Substrates

#### 4. 결론

본 연구에서는 안전하고 편리한 방법으로 다양한 이차 아민 화합물로부터 테트라졸 유도체의 합성을 수행하였다. 일반적으로 시안화 반응에 사용하는 시약인 cyanogen bromide를 trichloroacetoneitrile로 대체함으로써 안전성이 향상되었고 공급이 용이해졌다. 또한, 중간체인 cyanamide 화합물의 정제 과정 없이 테트라졸 유도체를 바로 합성할 수 있기 때문에 반응 방법이 간단하며 수율이 높은 장점이 있다. 따라서 본 합성방법을 사용하여 테트라졸 유도체를 포함하고 있는 생화학 분자나 유기촉매 리간드의 합성에 유용하게 적용될 것이라 판단된다. 또한, 테트라졸 유도체 골격을 갖는 HEDM 화합물을 보다 안전하고 편리한 방법으로 합성하여 대량생산을 위한 공정분야에도 유용하게 사용될 것이라 기대한다.

#### 후 기

논문 작성을 지도해 주신 임영권 박사님께 진심으로 감사드립니다.

References

- [1] (a) R. P. Singh, R. D. Verma, D. T. Meshri and J. M. Shreeve, "Energetic Nitrogen-Rich Salts and Ionic Liquids," *Angew. Chem., Int. Ed.*, Vol. 45, pp. 3584-3601, 2006; (b) C. T. Alabaster, A. S. Bell, S. F. Campbell, P. Ellis, C. G. Henderson, D. S. Morris, D. A. Roberts, K. S. Ruddock, G. M. R. Samuels and M. H. Stefaniak, "2(1*H*)-Quinolinones with Cardiac Stimulant Activity. 2. Synthesis and Biological Activities of 6-(*N*-Linked, five-membered heteroaryl) Derivatives," *J. Med. Chem.*, Vol. 32, No. 3, pp. 575-583, 1989; (c) S. Wittenberger, "Recent Developments in Tetrazole Chemistry. a Review," *J. Org. Prep. Proced. Int.*, Vol. 26, pp. 499-531, 1994.
- [2] J. A. Bladin, "Ueber von Dicyanphenylhydrazin abgeleitete Verbindungen," *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, Vol. 18, No. 1, pp. 1544-1551, 1885.
- [3] (a) R. N. Butler, Five-Membered Rings with More Than Two Heteroatoms and Fused Carbocyclic Derivatives, Oxford, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, pp. 621-678, 1996; (b) P. N. Gaponik, S. V. Voitekhovich and O. A. Ivashkevich, "Metal Derivatives of Tetrazoles," *Russ. Chem. Rev.*, Vol. 75, No. 6, pp. 507-539, 2006.
- [4] S. A. Meyer, A. J. Marchand, J. L. Hight, G. H. Roberts, L. B. Escalon, L. S. Inouye and D. K. MacMillan, "Up-and-Down Procedure(UDP) Determinations of Acute Oral Toxicity of Nitroso Degradation Products of Hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine(RDX)," *J. Appl. Toxicol.*, Vol. 25, pp. 427-434, 2005.
- [5] (a) T. M. Klapötke, *High Energy Density Materials*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2007; (b) D. E. Chavez, M. A. Hiskey and R. D. Gilardi, "3,3'-Azobis (6-amino-1,2,4,5-tetrazine)," *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 39, No. 10, pp. 1791-1793, 2000.
- [6] H. Gao and J. M. Shreeve, "Azole-Based Energetic Salts," *Chem. Rev.*, Vol. 111, No. 11, pp. 7377-7436, 2011.
- [7] (a) N. Fischer, D. Fischer, T. M. Klapötke, D. G. Piercey and J. Stierstorfer, "Pushing the Limits of Energetic Materials - the Synthesis and Characterization of Dihydroxylammonium 5,5'-bistetrazole-1,1'-diolate," *J. Mater. Chem.*, Vol. 22, pp. 20418-29422, 2012; (b) N. Fischer, T. M. Klapötke, S. Scheutzow and J. Stierstorfer, "Hydrazinium 5-Aminotetrazolate: an Insensitive Energetic Material Containing 83.72% Nitrogen," *Central European Journal of Energetic Materials*, Vol. 5, No. 3, pp. 3-18, 2008; (c) M. Friedrich, J. C. Galvez-Ruiz, T. M. Klapötke, P. Mayer, B. Weber, and J. J. Weigand, "BTA Copper Complexes," *Inorg. Chem.*, Vol. 44, No. 22, pp. 8044-8052, 2005.
- [8] (a) Z. P. Demko, K. B. Sharpless, "Preparation of 5-Substituted 1*H*-Tetrazole from Nitriles in Water," *J. Org. Chem.*, Vol. 66, pp. 7945-7950, 2001; (b) L. Liang, K. Wang, C. Bian, L. Ling and Z. Zhou, "4-Nitro-3-(5-tetrazole) furoxan and Its Salts: Synthesis, Characterization, and Energetic Properties," *Chem. Eur. J.*, Vol. 19, pp. 14902-14910, 2013; (c) S. Lal, L. Mallick, S. Rajkumar, O. P. Oommen, S. Reshmi, N. Kumbhakarna, A. Chowdhury and I. N. N. Namboothiria, "Synthesis and Energetic Properties of High-Nitrogen Substituted Bishomocubanes," *J. Mater. Chem. A*, Vol. 3, pp. 22118-22128, 2015.
- [9] (a) K. Goldberg, D. S. Clarke and J. S. Scott, "A Facile Synthesis of 3-Tfluoromethyl-1,2,4-oxadiazoles from Canamides," *Tetrahedron Lett.*, Vol. 55, pp. 4433-4436, 2014; (b) T. Hashimoto, S. Ishii, R. Yano, H. Miura, K. Sakata and R. Takeuchi, "Iridium-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of  $\alpha,\omega$ -Diyne with Cyanamides," *Adv. Synth. Catal.*, Vol. 357, pp. 3901-3916, 2015.
- [10] For safety information, see the Hazardous Substances Data Bank on the Toxicology Data Network of the U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health: "Cyanogen Bromide HSDB 708," HSDB. NIH / NLM. 2009-04-07.
- [11] (a) C. Zhu, J. -B. Xia and C. Chen, "A Simple Method for the Electrophilic Cyanation of Secondary Amines," *Org. Lett.*, Vol. 16, No. 1, pp. 247-249, 2014; (b) F. Teng, J. -T. Yu, Y. Jiang, H. Yang and J. Cheng, "A Copper-Mediated Oxidative *N*-Cyanation Reaction," *Chem. Commun.*, Vol. 50, pp. 8412-8415, 2014; (c) F. Teng, J.-T. Yu, Z.

- Zhou and H. Chu, J. Cheng, "Copper-Catalyzed *N*-Cyanation of Sulfoximines by AIBN," *J. Org. Chem.*, Vol. 80, No. 5, pp. 2822-2826, 2015; (d) G. Talavera, J. Peña and M. Alcarazo, "Dihalo (imidazolium)sulfuranes: A Versatile Platform for the Synthesis of New Electrophilic Group-Transfer Reagents," *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 137, No. 27, pp. 8704-8707, 2015.
- [12] Y. H. Joo, J. M. Shreeve, "Functionalized Tetrazole from Cyanogen Azide with Secondary Amines," *Eur. J. Org. Chem.*, pp. 3573-3578, 2009.
- [13] J. N. Ayres, K. B. Ling, L. C. Morrill, "*N*-Cyanation of Secondary Amines Using Trichloroacetonitrile," *Org. Lett.*, Vol. 18, pp. 5528-5531, 2016.
- [14] (a) "Trichloroacetonitrile MSDS T53805" according to Regulation (EC) No. 1907/2006 Version 7.0 Revision Date 2016-11-24 / Sigma-Aldrich; (b) "Cyanogen Bromide HSDB 708," HSDB. NIH / NLM. 2009-04-07.
- [15] The price of Trichloroacetonitrile is \$305/500g, whereas the Cyanogen Bromide costs \$449/500g from ACROS.
- [16] D. Kumar, G. H. Imler, D. A. Parrish and J. M. Shreeve, "*N*-Acetonitrile Functionalized Nitroprazoles: Precursors to Insensitive Asymmetric *N*-Methylene-*C* Linked Azoles," *Chem. Eur. J.*, Vol. 23, pp. 7876-7881, 2017.