

417837

13 AGO 1975
417837



Int. Cl.: C07D

F.C. 3-7-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
Indiana, U.S.A.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE ESTERES O ACIDOS TETRAZOLILACETICOS.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 280.625 del 14.8.72

rmb.

417837

- 2 -

13 AGO



1 Esta invención proporciona un nuevo procedimiento económico para la preparación de ésteres y ácidos 1-H-tetrazol-1-acéticos y derivados de los mismos.

5 Cuando se calientan entre unos 80 y unos 135°C, durante un cierto periodo de tiempo, una mezcla de un cianuro de acilo y un ácido o éster azidoacético, se forman un éster o ácido 5-acil-1-tetrazolacético, dependiendo de las sustancias reaccionantes elegidas. Los ésteres aquí descritos pueden ser hidrolizados a ácidos por procedimientos conocidos
10 y con una base para formar sales de metales alcalinos apropiadas, como las sales de sodio o potasio. Los productos del procedimiento de esta invención tienen diversas aplicaciones, pero son especialmente interesantes para uso como intermediarios en la formación de ácido 1-tetrazolacético, que se utiliza
15 en procedimientos de obtención de ciertos compuestos antibióticos cefalosporínicos.

En el Journal of Organic Chemistry, vol. 21, (1956) págs. 311-315, en un artículo titulado "Studies in Tetrazole Chemistry, IV, Tetrazoleacetic Acids and Esters", C.R. Jacobson y colaboradores describen un método para la preparación
20 de ésteres y ácidos 1-tetrazol-1-acéticos 5-sustituídos por transmetalación de tetrazoles 1-sustituídos que contienen un átomo de hidrógeno en el carbono α del sustituyente de la posición 5 del anillo de tetrazol, utilizando fenil-litio o fenil-sodio. Por carbonatación y posterior hidrólisis de estos
25 5- α -metalotetrazoles 1-sustituídos, se obtienen los ácidos tetrazolacéticos sustituídos deseados.

En el Journal of Organic Chemistry, vol. 22, (1957), págs. 933-936, en un artículo titulado "Synthesis of 1-Substituted Tetrazoles", F.G. Fallon y colaboradores describen la
30

417837

- 3 -



1 preparación de siete 1-alkiltetrazoles por interacción de iso
cianuros de alquilo y ácido hidrazoico en solución bencénica.

5 En el Journal of Organic Chemistry, vol. 27, págs.
2085-2087 (1962), en un artículo titulado "The Formation of
Tetrazoles by the Condensation of Organic Azides with Nitri-
les", W.R. Carpenter describe la preparación de varios tetra-
zoles 1,5-disustituídos por condensación térmica de alquilazi-
das o arilazidas con haloalquilnitriilos electronegativos, v.g.
trifluormetilnitriilo, perfluorpropilnitriilo, ninguno de cuyos
10 productos es un éster o ácido tetrazolacético.

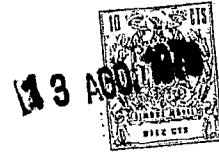
15 Angew.Chem.internat.Edit., vol. 2 (1963), nº 10,
en la página 10 sugiere que solamente los triples enlaces
C≡N pobres en electrones del cianoformiato de etilo o de los
cianuros de perfluoralquilo son capaces de adicionar azidas
orgánicas para formar 5-trifluormetil-1-alkil-1H-tetrazoles
pero no define las condiciones de la reacción.

20 En la patente estadounidense nº 3.073.731, concedi-
da el 15 de Enero de 1963, se describe, entre otras, la prepa-
ración de 1- y 2-tetrazolacetatos de etilo a partir de tetra-
zol y bromoacetato de etilo. Se afirma que los productos son
útiles como plastificantes.

25 En The Canadian Journal of Chemistry, vol. 47,
(1969), págs. 813-819, R. Raap y colaboradores describen la
síntesis de varios ésteres 1-, 2- y 5-tetrazolacéticos por al-
quilación de las sales de trietilamonio del tetrazol con bro-
moacetato de etilo o con cloroacetato de metilo. En esta re-
ferencia también se describe la hidrólisis de los ésteres a
los ácidos y contiene una bibliografía relativa a otros traba-
30 jos afines. Esta referencia también describe la preparación
de 5-trifluormetil-1-tetrazolilacetato de metilo a partir de

417837

- 4 -



1 trifluoracetónitrilo y azidoacetato de metilo bajo las condi-
ciones dadas por Carpenter [W.R. Carpenter, J.Org.Chem. 27
2085 (1962)].

5 En la patente estadounidense nº 3.468.874 se descri-
be la preparación de algunos ésteres tetrazolilacéticos por
reacción, por ejemplo, de isocianoacetato de terc-butilo con
ácido hidrazoico o por tratamiento de una mezcla de tetrazol
y trietilamina en acetona con bromoacetato de etilo. La pa-
tente reivindica algunos compuestos de penicilina y de cefa-
10 losporina con el grupo tetrazolacetamido en la posición 6 de
la penicilina o en la posición 7 de la cefalosporina.

15 En la publicación de la patente holandesa 67/17107,
publicada el 17 de Junio de 1968, se describe la formación de
3-(tetrazol sustituido)metilcefalosporinas por reacción de un
éster de 3-azidometilcefalosporina con ciertos dipolarófilos
tal como un cianuro de alcoxicarbonilo.

20 Todavía existe la necesidad de proporcionar proce-
dimientos alternativos y mejorados para la preparación de és-
teres y ácidos 1-tetrazolacéticos e intermediarios de los mis-
mos, que pueden ser utilizados para diversos fines, algunos
de los cuales han sido sugeridos en el compendio de la técni-
ca anterior dado. En ninguna parte de la técnica anterior,
que el solicitante sepa, se sugiere el procedimiento me-
25 jorado y simplificado aquí descrito.

30 Un objeto de esta invención es proporcionar un pro-
cedimiento simplificado para la preparación de varios ésteres
y ácidos 1-tetrazolacéticos sustituidos y no sustituidos.

Un objeto específico de esta invención es propor-
cionar un procedimiento para la preparación de ácido 1-tetra-
zolacético que es de interés para uso en la preparación de

417837

13 AGO

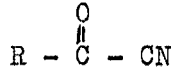


1 antibióticos de penicilina y cefalosporina como los descritos antes.

Puede decirse que el procedimiento de esta invención consiste en calentar una mezcla que contiene

(a) un compuesto de fórmula

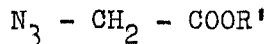
5



donde R es un radical hidrocarburo C₁ a C₁₂ exento de insaturación alifática o un radical hidrocarburo-O-C₁ a C₁₂ exento de insaturación alifática y

(b) un compuesto de fórmula

10

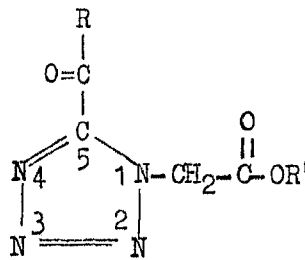


donde R' es hidrógeno, alquilo C₁ a C₁₂, cicloalquilo C₄ a C₈, fenilo, tolilo, xililo, bencilo, para-nitrofenilo o para-nitrobencilo, feniletilo, 2,2,2-tricloroetilo o fenacilo, a una temperatura comprendida entre unos 80° y 135°C y durante un tiempo suficiente para formar el éster o ácido tetrazolacético.

15

Los productos del procedimiento anterior de esta invención pueden ser descritos según la siguiente estructura:

20



donde R y R' son los definidos anteriormente.

25

Los productos del procedimiento de esta invención donde R es -O-hidrocarburo, tal como -O-CH₃ o -O-fenilo, pueden ser tratados con un ácido acuoso, v.g. ácido clorhídrico acuoso, para formar ácido 5-carboxi-1H-tetrazol-1-acético, que se descarboxila para formar ácido 1H-tetrazol-1-acético, siendo R' hidrógeno en el grupo reivindicado de compuestos.

30

417837

- 6 -



1 Los productos del procedimiento de esta invención donde R es
hidrocarburo C₁ a C₁₂, tal como -CH₃, fenilo o bencilo, pue-
den ser tratados con un ácido acuoso para formar los compues-
tos del ácido 5-acil-1H-tetrazol-1-acético. Estos últimos pro-
5 ductos pueden ser tratados con una base, v.g. hidróxido sódico
1N para formar las sales de metales alcalinos, cuyas sa-
les forman ácido 1H-tetrazolacético después de acidular. Los
productos del procedimiento de esta invención donde R es -O-
hidrocarburo pueden ser convertidos en las sales de metales
10 alcalinos, v.g. la sal dipotásica del ácido 5-hidroxi-1H-te-
trazol-1-acético con hidróxido potásico metanólico (R es -O-
metal alcalino). Estas últimas sales pueden ser tratadas con
ácido para convertir las sales en el ácido, que se descarbo-
xila en la posición 5 para formar ácido 1-tetrazolacético.
15 Los productos del procedimiento de esta invención donde R es
un hidrocarburo C₁ a C₁₂ pueden ser tratados con una base
acuosa para formar ácido 1-tetrazolacético y un ácido del gru-
po 5-acilo. Por ejemplo, el 5-benzoil-1H-tetrazol-1-acetato
de etilo puede ser tratado con hidróxido sódico acuoso para
20 formar 1H-tetrazol-1-acetato sódico y benzoato sódico que
puede ser convertido en sus ácidos por tratamiento con un
ácido.

Los cianuros de acilo reaccionantes



pueden prepararse por métodos conocidos. Los compuestos donde
R es un radical hidrocarburo C₁ a C₁₂ exento de insaturación
alifática pueden ser preparados, por ejemplo, por reacción de
un haluro de acilo [R-C(O)-] con un cianuro metálico adecua-
30 do tal como cianuro sódico o cianuro cúprico. Así, el cianuro

417837

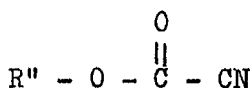
13 AGO



1 de acetilo puede ser preparado por reacción de cloruro de acetilo con cianuro cúprico. Otro método consistiría en agregar solución acuosa concentrada de amoníaco a un éster mixto de ácido oxálico de fórmula:



donde R'' es un radical hidrocarburo C₁ a C₁₂ exento de insaturación alifática, en alcohol, para formar el oxamato y después mezclar el oxamato con una base como piridina, enfriar y tratarlo con anhídrido trifluoracético para formar el compuesto



15 donde R'' es el resto de un radical éster. El éster metílico y etílico del ácido cianofórmico están descritos en el Dictionary of Organic Compounds, 4^a edición, vol. 2, pág. 766, editado por Ian Heilbron y colaboradores, Oxford University Press (1965). En la patente alemana n^o 592.539, del 17 de Febrero de 1934, se describe la preparación de ésteres del ácido cianofórmico por tratamiento de los ésteres del ácido cloroformico con un cianuro alcalino sólido que contiene 0,2-7,0 % de humedad a temperaturas no superiores a 90°C. El procedimiento para la preparación de ésteres cianofórmicos ha sido sugerido en Ber., 70 B, págs. 1012-16 (1937), donde se indica que cuando se deja caer lentamente cianuro de acetoxiiminoacetilo (AcON:CHCOCN) sobre alcohol absoluto bien enfriado, reacciona intensamente dando, por ejemplo, cianuro de etoxicarbonilo, p.e. 113-115°C a 710 mm, casi cuantitativamente (C.A., 31, 4957²). La preparación de cianoformiato de terc-butilo ha sido descrita en Theilheimer, 16, 424-425 N^o CO,

20

25

30

417837

- 8 -

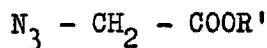


1 202. En la solicitud de patente holandesa nº 71/06054, pre-
sentada el 8 de Noviembre de 1971, se describe la prepara-
ción de compuestos tales como el cianuro de etoxicarbonilo.

5 Como ejemplos de estos compuestos que pueden ser
utilizados citaremos los cianuros de acilo de la fórmula an-
tes citada donde R es un grupo alquilo C₁ a C₁₂ como metilo,
etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butí-
lo, n-pentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, hexilo, heptilo,
10 n-octilo, 2-etilhexilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo,
de cadena lineal o ramificada, radicales cicloalquilo C₃ a
C₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexi-
lo y estos radicales con sustituyentes metilo o etilo en los
átomos de carbono de sus anillos, radicales arilhidrocarburo
15 C₆ a C₁₆ como fenilo, tolilo, xililo, bifenilo, α-naftilo o
β-naftilo, radicales aralquilhidrocarburo C₇ a C₁₂ como ben-
cilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilisopropi-
lo o fenilisobutilo.

Otros ejemplos de cianuros de acilo que pueden ser
utilizados son aquellos donde R es un radical alquiloxi C₁ a
20 C₁₂, cicloalquiloxi C₃ a C₈, 2,2,2-tricloroetoxi, p-nitroben-
ciloxi, ariloxi C₆ a C₁₂ o aralquiloxi C₇ a C₁₂, donde los
grupos alquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo son los ci-
tados anteriormente.

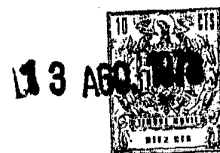
25 El ácido azidoacético o sus ésteres de fórmula



donde R' es el definido anteriormente, pueden prepararse por
métodos ya conocidos, v.g. por desplazamiento de un átomo de
halógeno X, de un reactivo X-CH₂COOR' mediante una azida de
metal alcalino. Por ejemplo, haciendo reaccionar azida sódi-
ca
30 con un haloacetato de terc-butilo en una mezcla de aceto-

417837

- 9 -



1 na/agua, se forma el azidoacetato de terc-butilo. A.T. Moore
y H.N. Rydon, Organic Syntheses, 45, pág. 47 (1965). También
pueden ser preparados utilizando los reactivos del tipo cita-
do en etanol acuoso. M.O. Forster y H.E. Fierz, J.Chem.Soc.,
5 93, 669 (1908). El ácido azidoacético, su éster etílico y su
cloruro de ácido son conocidos, estando citados en el Dictio-
nary of Organic Compounds, antes citado, vol. 1, pág. 307.

Como ejemplos de estos materiales de partida pode-
mos citar el ácido azidoacético y sus ésteres alquílicos C₁ a
10 C₁₃ tales como los ésteres metílico, etílico, n-propílico,
isopropílico, n-butílico, isobutílico, n-pentílico, neopentí-
lico, hexílico, heptílico, n-octílico, 2-etilhexílico, noníli-
co, decílico, undecílico y dodecílico, así como los ésteres ci-
cloalquílicos C₄ a C₈ tales como los ésteres ciclobutílico,
15 ciclopentílico, ciclohexílico y los ésteres fenílico, toli-
lico, xilílico, p-nitrofenílico, bencílico, feniletílico, 2,2,2-
tricloroetílico y fenacílico. Evidentemente, pueden utilizarse
mezclas comerciales de cianuros de acilo y ácidos o ésteres
azidoacéticos cuando se han de realizar operaciones de deses-
20 terificación, descarboxilación y purificación para el uso pre-
tendido.

La mezcla de reacción de cianuro de acilo y ácido
azidoacético puede ser calentada simplemente, es decir, con
una mezcla simple de dos sustancias reaccionantes o disuelta
25 o suspendida en un diluyente o disolvente adecuado para las
sustancias reaccionantes, es decir un disolvente inerte que
hierva entre 80° y 135°C, por ejemplo en dioxano, hidrocarburo-
ros como tolueno, xileno y otros disolventes como dimetilsul-
fóxido, ácido acético glacial, piridina o anhídrido acético.

30 Pueden utilizarse temperaturas inferiores a 80°C

417837

- 10 -

13 AGO



1 con algunas parejas de sustancias reaccionantes pero se requie
ren tiempos más largos. Las temperaturas superiores a unos
135°C no son convenientes debido al riesgo creciente de una
reacción térmica espontánea de algunos de los reactivos azí-
5 dicos más sencillos. Se recomienda un intervalo de tempera-
tura preferido de unos 90 a 125°C para efectuar la reacción
con la mayoría de las parejas de sustancias reaccionantes en
un periodo de tiempo eficaz, aunque pueden utilizarse tempe-
raturas algo mayores o menores con algunas parejas de sustan-
10 cias reaccionantes cuando el tiempo no es una consideración
importante.

La mezcla de las dos o más sustancias reaccionantes
puede ser calentada durante cualquier periodo de tiempo nece-
sario para producir la cantidad deseada de producto éster o
15 ácido tetrazolacético. Para una operación eficiente del pro-
ceso, los tiempos de reacción pueden variar aproximadamente
entre 1 y 100 horas, según las sustancias reaccionantes se-
leccionadas, la temperatura de reacción seleccionada y la
presencia o ausencia de un diluyente y similares. Una opera-
20 ción eficiente de la reacción de formación del anillo de te-
trazol con las sustancias reaccionantes preferidas seleccio-
nadas para uso en el proceso global de obtención de ácido 1-
tetrazolacético generalmente durará entre unas 2 y unas 40
horas.

25 Cuando la reacción del procedimiento es completa,
el producto éster o ácido tetrazolacético puede ser recupera-
do de la mezcla de reacción por medios convencionales, entre
los que citaremos la evaporación del exceso de sustancias
reaccionantes a vacío, lavado del residuo con disolventes or-
30 gánicos y cristalización del producto.

417837

- 11 -

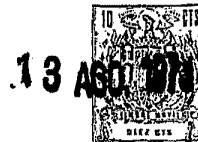
13 AGO. 1970



1 Los productos del procedimiento de esta invención,
incluidos los nuevos compuestos, presentan diversas aplica-
ciones. Los productos de los que puede separarse fácilmente
el sustituyente 5-acilo del anillo de tetrazol por hidrólisis
5 ácida o básica pueden ser utilizados como intermediarios en
la preparación de ácido 1H-tetrazol-1-acético que es intere-
sante en la obtención de antibióticos de penicilina y de ce-
falosporina. Los compuestos de esta invención con un grupo
sal de 5-carboxi o un grupo 5-carboxilo esterificado o un gru-
10 po benzoílo están siendo estudiados por su actividad como agen-
tes anti-inflamatorios. Por ejemplo, el compuesto ácido 5-eto-
xicarbonil-1H-tetrazol-1-acético presenta actividad como agen-
te anti-inflamatorio, con un valor DE_{50} de 46 mg/kg de peso
corporal, en un ensayo anti-inflamatorio de bloqueo del eri-
15 tema ultravioleta normal. Otros compuestos que actualmente
están siendo evaluados por su actividad son la sal dipotási-
ca del ácido 5-carboxi-1H-tetrazol-1-acético, el 5-etoxicarbo-
nil-1-tetrazol-1-acetato de etilo, el 5-benzoil-1H-tetrazol-
acetato de etilo y el ácido 5-benzoil-1H-tetrazol-1-acético.

20 Algunos de los ésteres 1-tetrazolacéticos pueden
ser tratados con un ácido o una base acuosos para hidrolizar
el grupo éster del mismo por medios conocidos y formar direc-
tamente ácido 1-tetrazolacético, que puede ser empleado en la
forma antes descrita. Las sales de metales alcalinos de es-
25 tos ácidos, v.g. las sales de sodio, potasio y litio, también
pueden prepararse tratando los ésteres con soluciones metanó-
licas o etanólicas de los hidróxidos de metales alcalinos.

30 El sustituyente 5-acilo en los productos en los que
el grupo 5-acilo no es separado por hidrólisis ácida puede ser
separado calentando a reflujo el ácido o éster 5-acil-1-tetra-



1 zolacético con una base, seguido de acidulación y extracción
del ácido 1-tetrazolacético en un disolvente orgánico y re-
cuperación del material del extracto por evaporación.

5 Los nuevos compuestos de la fórmula antes citada
son ilustrados por los siguientes:

5-acetil-1H-tetrazol-1-acetato de etilo,
5-isopropionil-1H-tetrazol-1-acetato de etilo,
5-hexanoil-1H-tetrazol-1-acetato de propilo,
5-dodecanoil-1H-tetrazol-1-acetato de terc-butilo,
10 5-ciclohexanoil-1H-tetrazol-1-acetato de metilo,
5-benzoil-1H-tetrazol-1-acetato de etilo,
5-(p-toluil)-1H-tetrazol-1-acetato de ciclopentilo,
5-(β -naftoil)-1H-tetrazol-1-acetato de p-nitrobencilo,
5-butanoil-1H-tetrazol-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo
15 5-propionoil-1H-tetrazol-1-acetato de bencilo,
5-ciclopentanoil-1H-tetrazolacetato de 2-etilhexilo,
5-isobutanoil-1H-tetrazol-1-acetato de α -naftilo,
5-fenilacetil-1H-tetrazol-1-acetato de terc-butilo,
5-acetil-1H-tetrazol-1-acetato de dodecilo,
20 5-etoxicarbonil-1H-tetrazol-1-acetato de etilo,
5-butoxicarbonil-1H-tetrazol-1-acetato de metilo,
5-fenoxicarbonil-1H-tetrazol-1-acetato de bencilo,
5-(2'-etilhexiloxicarbonil)-1H-tetrazolacetato de 2,2,2-tri-
cloroetilo,

25 y los ácidos, y las sales de metales alcalinos de los ácidos
obtenidos a partir de estos ésteres.

La invención es ilustrada además mediante los si-
guientes ejemplos detallados que ilustran la reacción del cia-
nuro de acilo y el ácido o ésteres azidoacéticos con o sin
30 empleo de disolventes, la hidrólisis, la formación de sales

417837

- 13 -



1 y la desacilación así como la preparación de ejemplos de nuevos compuestos.

EJEMPLO 1

Acido 1H-tetrazol-1-acético

5 En un baño de aceite a 110-111°C, se calienta durante 24 horas una mezcla de 13,1 g (pureza 98,5 %, 0,1 moles) de azidoacetato de etilo y 20,0 g (0,2 moles) de cianoformiato de etilo destilado. Por separación del exceso de cianoformiato de etilo a vacío se obtienen 22,25 g (98 % del rendimiento teórico) de 5-(etoxicarbonil)-1H-tetrazol-1-acetato de etilo cuya pureza por resonancia magnética nuclear es del 91 %.

10 A esta mezcla de reacción se añaden 40 ml de ácido clorhídrico 1N y la mezcla se calienta a reflujo durante 22 horas, después de lo cual se enfría la solución y el precipitado se filtra para dar 8,4 g del producto ácido 1H-tetrazol-1-acético hidratado más una segunda masa de 2,6 g de producto que se obtiene al seguir enfriando. El precipitado (ambas masas cristalinas) se disuelve en acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico, se lava con acetato de etilo y se separa el disolvente a vacío para dar 8,37 g (rendimiento: 65 % sobre el azidoacetato de etilo) de ácido 1H-tetrazol-1-acético, p.f. 127-129,5°C.

El análisis es el siguiente:

Calculado : C, 28,13; H, 3,15; N, 43,74

Encontrado: C, 28,39; H, 3,16; N, 43,65.

25 Tanto el azidoacetato de etilo como el cianoformiato de etilo de partida han sido destilados. La pureza del cianoformiato no ha sido determinada; la pureza del azidoacetato de etilo es de 98,5 % determinada por cromatografía de gases. Los rendimientos dados se basan en la hipótesis de que

30

417837

- 14 -

13 AGO 1978



1 los materiales de partida tienen una pureza del 100 %. Sin embargo, esta reacción ha sido repetida con éxito a escala de planta piloto con sustancias reaccionantes menos puras.

EJEMPLO 2

5 5-(Etoxicarbonil)-1H-tetrazol-1-acetato de etilo

En un baño de vapor se calienta durante 40 horas una mezcla de 6,4 g (50 milimoles) de azidoacetato de etilo y 15,0 g (150 milimoles) de cianoformiato de etilo destilado. La mezcla de reacción amarilla se concentra a vacío para dar 9,4 g (83 % del rendimiento teórico) de un aceite. Por destilación de una muestra a 115-117°C (0,015 mm) se obtiene un aceite viscoso. Al dejar en reposo se obtiene un sólido cristalino, p.f. 26-29,5°C. Es el producto del título. El análisis es el siguiente:

15 Calculado : C, 42,11; H, 5,30; N, 24,55
Encontrado: C, 41,96; H, 5,14; N, 24,80.

EJEMPLO 3

Acido 5-(etoxicarbonil)-1H-tetrazol-1-acético

20 Se calienta a 110°C, durante 8½ horas, una mezcla de 5,0 g (50 milimoles) de ácido azidoacético y 15,0 g (150 milimoles) de cianoformiato de etilo. Se enfría la mezcla de reacción y el producto cristalino que se separa se filtra y se lava con tolueno. El filtrado se concentra a vacío, se enfría el aceite residual y se siembra con un cristal del producto para dar una segunda masa cristalina. El rendimiento de producto del título es de 5,1 g (51 %, suponiendo que los materiales de partida son puros), p.f. (ambas masas cristalinas) 143-147°C. El análisis es el siguiente:

25
30 Calculado : C, 36,01; H, 4,03; N, 27,99
Encontrado: C, 36,20; H, 4,21; N, 27,77

417837

- 15 -



1 Las reacciones de los Ejemplos 1 a 3 se han reali-
zado empleando diversos periodos de reacción y distintas re-
laciones de materiales de partida. La reacción es favorecida
por un exceso de cianoformiato de etilo y a 105-115°C y las
5 temperaturas más bajas requieren un periodo de reacción más
prolongado pero dan un producto más puro.

EJEMPLO 4

5-Benzoil-1H-tetrazol-1-acetato de etilo

10 Se calienta a 105°C, durante 20 horas, una mezcla
de 5,1 g (39 milimoles) de cianuro de benzoílo y 5,0 g (39
milimoles) de azidoacetato de etilo. Se enfría la solución
y el producto cristalino [6,5 g (64 %) p.f. 63-67°C] se sepa-
ra y se lava con una mezcla de éter etílico y hexano. El ren-
dimiento de producto del título es de 6,5 g (64 % del teóri-
15 co). El punto de fusión es 63-67°C. El análisis es el si-
guiente:

Calculado : C, 55,38; H, 4,65; N, 21,53

Encontrado: C, 55,61; H, 4,74; N, 21,74.

20 Las reacciones de los Ejemplos 1 a 4 se realizaron
en ausencia de disolventes. Los ejemplos que siguen ilustran
el procedimiento en diversos medios disolventes.

EJEMPLO 5

5-(Etoxicarbonil)-1H-tetrazol-1-acetato de etilo

25 Se calienta a reflujo durante 70 horas, para garan-
tizar una reacción completa, una solución de 6,45 g (50 mili-
moles, pureza 98,5 %) de azidoacetato de etilo y 10,0 g (100
milimoles) de cianoformiato de etilo en 30 ml de dioxano. La
mezcla de reacción resultante se concentra a vacío para dar
10,0 g (88 %) del producto en forma de aceite. El espectro
30 RMN indica que el producto oleoso tiene una pureza del 88 %,

417837

13 AGO. 1970



1 y por lo tanto el rendimiento real de la reacción es del 77 %.

EJEMPLO 6

Acido 5-(etoxicarbonil)-1H-tetrazol-1-acético

5 Se calienta a reflujo (110°C), durante 24 horas,
una solución de 5,0 g (50 milimoles) de ácido azidoacético
y 15,0 g (150 milimoles) de cianoformiato de etilo en 15 ml
de tolueno. Se enfría la mezcla de reacción y el disolvente
se separa a vacío. El sólido residual se agita con tolueno
y se separan 4,3 g (43 %) del producto del título, p.f. 138-
10 142°C.

15 La reacción anterior también se lleva a cabo en
ácido acético glacial (temperatura de reflujo, 7,5 horas,
rendimiento 36 %, p.f. 132-144°C), en piridina (temperatura
de reflujo, 18 horas, rendimiento 17 % de un producto oleo-
so); en anhídrido acético (95°C, 18 horas, rendimiento 20 %,
p.f. 142-146°C) y en dioxano (temperatura de reflujo, 24 ho-
ras, rendimiento 45 %, p.f. 138-142°C). El análisis del pro-
ducto de la reacción en dioxano es el siguiente:

20 Calculado : C, 36,01; H, 4,03; N, 27,99

Encontrado: C, 36,20; H, 4,21; N, 22,77.

Los siguientes ejemplos ilustran procedimientos
para la hidrólisis del éster.

EJEMPLO 7

Acido 1H-tetrazol-1-acético

25 Se deja caer lentamente una muestra de 5,0 g (22
milimoles) de 5-(etoxicarbonil)-1H-tetrazol-1-acetato de eti-
lo sobre 10 ml de ácido clorhídrico 1N a reflujo. Se deja
que la solución resultante continúe refluendo durante 30 ho-
ras. La mezcla de reacción se enfría y se aislan 2,1 g de
30 ácido 1H-tetrazol-1-acético hidratado. Este material se di-

417837



1 suelve de nuevo en acetato de etilo, se seca sobre sulfato
sódico y se separa el disolvente a vacío. El residuo se lava
con una pequeña cantidad de acetato de etilo y se filtra. El
rendimiento de ácido 1H-tetrazol-1-acético anhidro es de
5 1,63 g (58 % basado en el diéster de partida). El punto de
fusión es 124-129°C. El análisis del producto es el siguiente

Calculado : C, 28,13; H, 3,15; N, 43,74

Encontrado: C, 28,36; H, 3,29; N, 43,55.

EJEMPLO 8

10 Se calienta a reflujo 1,0 g (5 milimoles) de ácido
5-(etoxicarbonil)-1H-tetrazol-1-acético en 12 ml de ácido
clorhídrico 1N, durante 5 horas. Después de enfriar, la solu-
ción se extrae cuatro veces con 30 ml cada vez de acetato de
15 etilo y los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico
y se concentran a presión reducida. El rendimiento de ácido
1-tetrazolacético es 0,55 g (86 % basado en el éster de
partida). El producto cristalino funde a 120-125°C. Una mezcla
del producto con ácido 1H-tetrazol-1-acético conocido funde a
123-126°C.

EJEMPLO 9

20 Se calientan a reflujo 1,0 g (5 milimoles) de ácido
5-(etoxicarbonil)-1H-tetrazolacético en 12 ml de hidróxido
sódico 2N, durante una hora. Después la solución se acidula
a pH 2 y se extrae cuatro veces con 30 ml cada vez de acetato
25 de etilo, se secan los extractos combinados sobre sulfato sódico
y se concentran a presión reducida para dar 0,2 g
(31 %) de cristales incoloros de ácido 1-tetrazolacético, p.
f. 126-131°C.

EJEMPLO 10

30 Se calienta a reflujo una mezcla de 5,0 g (22 mili-

417837

- 18 -



1 moles) de 5-(etoxicarbonil)-1H-tetrazol-1-acetato de etilo y
resina cambiadora de ión Dowex 50 W-X2 (forma ácida, 200-400
5 mallas, lavada con agua) en 10 ml de agua durante 48 horas.
Se filtra la mezcla caliente, se lava la resina con 1 ml de
agua y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se
disuelve en acetato de etilo. La solución se filtra, se se-
ca sobre sulfato sódico y se concentra. Lavando el sólido
crema residual con éter a vacío se obtienen 1,63 g (58 %) de
ácido 1H-tetrazol-1-acético, p.f. 123-129°C.

10 El procedimiento descrito se repite utilizando
1,2 g (5,4 milimoles) de ácido 5-(etoxicarbonil)-1H-tetrazol-
1-acético, alrededor de 0,5 g de resina cambiadora de ión y
10 ml de agua; la mezcla se calienta a reflujo durante 18 ho-
ras. El rendimiento es de 0,5 g (72 % sobre el éster tetra-
15 zólico) de ácido 1H-tetrazol-1-acético, p.f. 124-127°C.

EJEMPLO 11

Una muestra de 6,0 g (30 milimoles) de ácido 5-(etoxi-
20 xicarbonil)-1H-tetrazol-1-acético (p.f. 134-142°C) se disuel-
ve en 10 ml de metanol. A esta solución se añaden 15 ml de
hidróxido potásico 2N en metanol y la mezcla se calienta a
reflujo. Se filtra el precipitado resultante (3,6 g, p.f.
202-206°C con descomposición). Por adición de un exceso de
hidróxido potásico en solución etanólica al filtrado se ob-
tiene una segunda masa sólida (2,1 g, p.f. 208-227°C con des-
25 composición). Por recristalización de la sal dipotásica del
ácido 5-carboxi-1H-tetrazol-1-acético de una mezcla de meta-
nol se obtienen unos prismas de color ante (descompone a
245-246°C, rendimiento 57 %). El análisis del producto, des-
pués de secar a 120°C, es el siguiente:

30



417837

1 Calculado : C, 19,35; H, 0,81; N, 22,57; O, 25,77
 Encontrado: C, 19,26; H, 0,97; N, 22,28; O, 25,50.

5 Una muestra preparada de forma similar de la sal
 dipotásica de ácido 5-carboxi-1H-tetrazol-1-acético se hidroliza a ácido 1H-tetrazol-1-acético disolviendo la sal potásica en una pequeña cantidad de agua, acidulando la solución con ácido clorhídrico concentrado a pH 2, y extrayendo la solución con acetato de etilo, secando sobre sulfato sódico,
10 separando el disolvente a vacío, tratando el sólido residual con una pequeña cantidad de éter etílico y filtrando. El rendimiento de ácido 1H-tetrazol-1-acético es del 40 % del teórico, calculado sobre la cantidad de monoéster de ácido empleado; el punto de fusión es de 127-128°C.

EJEMPLO 12

15 Una muestra de 5-(etoxicarbonil)-1H-tetrazol-1-acetato de etilo es también hidrolizada al ácido 1H-tetrazol-1-acético por el método descrito en el Ejemplo 9. Las cantidades utilizadas son 3,0 g del diéster en 5 ml de metanol con 15 ml de hidróxido potásico 2N en metanol. El rendimiento es de
20 0,87 g de ácido 1H-tetrazol-1-acético (56 % del rendimiento teórico, calculado sobre la cantidad del diéster); p.f. 117-120°C.

EJEMPLO 13

25 Hidrólisis de 5-benzoil-1H-tetrazol-1-acetato de etilo a ácido 1H-tetrazol-1-acético y ácido benzoico

 Se calienta a la temperatura de reflujo una muestra de 2,0 g (7,8 milimoles) de 5-benzoil-1H-tetrazol-1-acetato de etilo en 12 ml de NaOH 2N durante una hora y después la solución se acidula a pH 2 aproximadamente, dando un precipitado
30 incolore que se filtra (1,57 g, p.f. 97-99,5°C); después de



1 secar, p.f. 122-124°C (bibl. p.f. del ácido benzoico 123°C).

Análisis:

Calculado : C, 68,85; H, 4,92

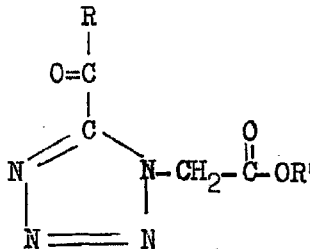
Encontrado: C, 68,30; H, 4,80

5 El filtrado ácido se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se separa a vacío para dar 0,23 g de cristales incoloros, 23 % del rendimiento teórico para el ácido 1H-tetrazol-1-acético, p.f. 116-123°C). RMN (DMSO): δ 5,4 (s, 2H), 9,37 (s, 1H) con un 7 %
10 de ácido benzoico como impureza (δ 7,8, m).

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

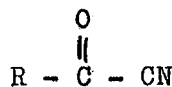
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ésteres
15 o ácidos tetrazolilacéticos de fórmula



20

donde R es un radical hidrocarburo C_1 a C_{12} exento de insaturación alifática o un radical hidrocarburo-O- C_1 a C_{12} exento de insaturación alifática y R' es hidrógeno, alquilo C_1 a C_{12} , cicloalquilo C_4 a C_8 , fenilo, tolilo, xililo, bencilo, p-nitrofenilo, p-nitrobencilo, feniletilo, 2,2,2-tricloroetilo o fenacilo, cuyo procedimiento se caracteriza por
25 calentar una mezcla que contiene un compuesto de fórmula:

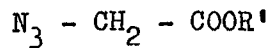


30

417837



1 donde R es el definido anteriormente, y un compuesto de fórmula:

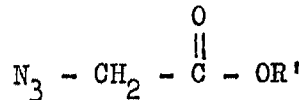


5 donde R' es el definido anteriormente, a una temperatura de unos 80 a unos 135°C, durante un tiempo suficiente para formar el éster o el ácido tetrazolacético.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por calentar en un disolvente inerte un compuesto de fórmula



y un compuesto de fórmula



15 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el éster tetrazolilacético así obtenido se hace reaccionar después con un hidróxido de metal alcalino en solución alcohólica para formar la correspondiente sal de metal alcalino.

20 4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el éster tetrazolilacético así obtenido se hace reaccionar además con una base para separar el sustituyente 5-acilo y formar la sal de metal alcalino del ácido 1-tetrazolacético.

25 5. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por hacer reaccionar además el éster tetrazolilacético, donde R es un radical hidrocarburo-O-C₁-C₁₂ exento de insaturación alifática, con un ácido para separar el sustituyente 5-acilo y formar el ácido 1-tetrazolacético.

6. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1

30



1 ó 2, caracterizado porque R es un grupo alquiloxi C_1 a C_{12}
y R' es un grupo alquilo C_1 a C_{12} .

5 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6,
caracterizado por hacer reaccionar cianoformiato de etilo
con azidoacetato de etilo para formar 5-(etoxicarbonil)-1H-
tetrazol-1-acetato de etilo.

8. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1
ó 2, caracterizado porque R es un grupo alquiloxi C_1 a C_{12}
y R' es hidrógeno.

10 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8,
caracterizado por hacer reaccionar cianoformiato de etilo
con ácido azidoacético para formar ácido 5-(etoxicarbonil)-
1H-tetrazol-1-acético.

15 10. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1
o 2, caracterizado porque R es fenilo y R' es un grupo al-
quilo C_1 a C_{12} .

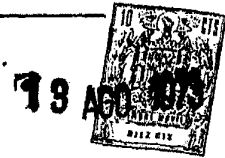
20 11. Un procedimiento según la Reivindicación 10,
caracterizado por hacer reaccionar cianuro de benzoilo con
azidoacetato de etilo para formar 5-benzoil-1H-tetrazol-1-
acetato de etilo.

12. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1,
2 ó 3, caracterizado porque R es -O-metal alcalino y R' es
un catión metálico alcalino.

25 13. Un procedimiento según la Reivindicación 12,
caracterizado por hacer reaccionar ácido 5-(etoxicarbonil)-
1H-tetrazol-1-acético con hidróxido potásico metanólico para
formar la sal dipotásica del ácido 5-carboxi-1H-tetrazol-1-
acético.

417837

- 23 -



1

14. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES O ACIDOS
TETRAZOLILACETICOS.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintitrés páginas mecanografiadas.

Madrid, 13 de Agosto de 1.973

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'B. Ungria', is written over the typed name and address. A long horizontal line is drawn below the signature.

15

20

25

A handwritten mark or signature, possibly a checkmark or initials, is written in the left margin.

30