



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 56037

(13) C2

(51) МПК  
(.)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3-АЛКІЛ-(АРИЛ-, ГЕТАРИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ-5-ТІООЦТОВИХ КИСЛОТ

1

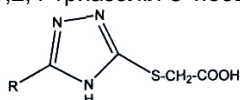
2

(21) 2002097432

(22) 13.09.2002

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Трофіменко Володимир Васильович, Мазур  
Іван Антонович, Гриценко Іван Семенович, Конєв  
Володимир Федорович(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА-  
ЛЬНІСТЮ "НАУКОВО-ВИРОБНИЧЕ ОБ'ЄДНАННЯ  
"ФАРМАТРОН", ІНСТИТУТ МОНОКРИСТАЛІВ НА-  
ЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ(56) Bul. Soc. Chim., Belges, 1966, 75, №5-6, p.358-  
365Армянский химический журнал, 28, №9, 1975,  
с.709-714(57) 1. Спосіб одержання 3-алкіл-(арил-, гетарил)-  
1,2,4-триазоліл-5-тіооцтових кислот формули 1

де R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H-7-n, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, піридил-4,  
із N-ацилтіосемикарбазидів монохлороцтової кис-  
лоти та лугу, який **відрізняється** тим, що до роз-  
чину N-ацилтіосемикарбазиду в воді додають вод-  
ний розчин лугу, реакційну суміш кип'ятять 1±0,3  
години, охолоджують, додають активоване вугіл-  
ля, кип'ятять 5-10 хвилин, вугілля відфільтрову-  
ють, додають монохлороцтову кислоту і кип'ятять  
1±0,3 години, охолоджують, нейтралізують, осад  
відфільтровують, промивають водою і сушать.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що на  
0,1 моля N-ацилтіосемикарбазиду, розчиненого у  
воді, додають водний розчин NaOH із розрахунку  
0,09-0,1 моля та 0,1-0,11 моля монохлороцтової  
кислоти.

3. Спосіб за пп.1, 2, який **відрізняється** тим, що  
реакційну масу охолоджують до кімнатної темпе-  
ратури та нейтралізують 10-20% розчином кислоти  
хлористоводневої до pH ≈ 7.

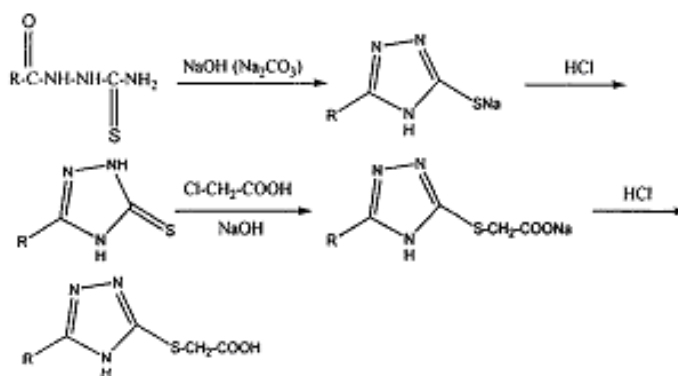
Винахід відноситься до хімічної промисловості  
і може бути використаний у технології виробницт-  
ва біологічно активних речовин, а також лікарських  
препаратів, зокрема, вітчизняного препарату «Тіо-  
триазолін».

Відомі методи одержання 3-алкіл- (арил-, ге-  
терил)-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтових кислот із 3-R-

1,2,4-триазоліл-5-тіонів [1,2], які одержують із N-  
ацилтіосемикарбазидів в воді або в органічному  
розчиннику в присутності лугу або карбонатів луж-  
них металів [3-4].

Взаємодією останніх з монохлороцтовою кис-  
лотою в присутності лугу одержані відповідні кис-  
лоти Ia-f по схемі 1.

Схема 1



(13) C2

(11) 56037

(19) UA

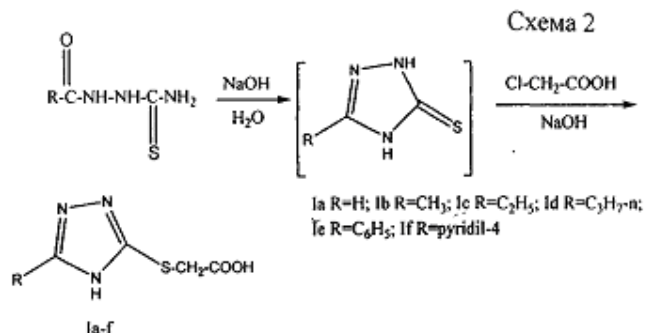
Як метод одержання кінцевих продуктів цей спосіб приймається як прототип.

Недоліком цього способу є одержання цільових продуктів у дві стадії, що знижує вихід 3-R-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтових кислот, а також збільшує виробничі затрати (електроенергія, органічні розчинники і таке інше).

В основу винаходу поставлене завдання роз-

робити спосіб одержання 3-алкіл-(арил-, гетерил)-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтових кислот, який би забезпечував збільшення виходу цільових продуктів та зниження виробничих витрат.

Рішення поставленого завдання забезпечує спосіб одержання 3-R-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтових кислот з N-ацилтіосемикарбазидів без виділення проміжних 3-R-1,2,4-триазоліл-5-тіонів по схемі 2.



Для чого ацилтіосемикарбазид в водному розчині лугу кип'ятять на протязі 1±0,3 години, охолоджують до 80-90°C, додають активоване вугілля, кип'ятять 5-10 хвилин, вугілля відфільтровують, до фільтрату додають монохлороцтову кислоту і кип'ятять 1±0,3 години, реакційну масу охолоджують до кімнатної температури та додають хлористово-

дневу кислоту до pH≈7. Осад цільового продукту відфільтровують, промивають водою і сушать.

На прикладі одержання 5-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти нами вивчені оптимальні співвідношення реактивів (ацилтіосемикарбазид - кислота монохлороцтова - натрію гідроксид). Результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вихід 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти в залежності від еквімолекулярних співвідношень N-ацилтіосемикарбазиду, лугу та монохлороцтової кислоти

Дослід № п/п	Взято у реакцію						Вихід кислоти Іб	
	N -ацилтіосемикарбазид		NaOH		Кислота монохлороцтова			
	моль	г	моль	г	моль	г	г	%
1	0,1	13,3	0,09	3,6	0,1	9,5	15,2	88
2	0,1	13,3	0,1	4,0	0,1	9,5	16,8	97
3	0,1	13,3	0,11	4,4	0,1	9,5	15,8	91
4	0,1	13,3	0,11	4,4	0,11	10,5	16,6	96
5	0,1	13,3	0,12	4,8	0,1	9,5	16,1	93

Як видно з таблиці 1 оптимальним є еквімолекулярні співвідношення реактивів, тобто, 1:1:1.

Винахід можна ілюструвати наступними прикладами.

#### Приклад 1

До розчину 13,3г (0,1 моль) N-ацилтіосемикарбазиду в 40мл води очищеної додають розчин лугу, приготовлений із 3,6г (0,09 моль) NaOH в 20мл води. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником 1 годину, охолоджують до 80-90°C, додають 0,5г активованого вугілля, кип'ятять 5-10 хвилин. Вугілля відфільтровують, до фільтрату додають 9,5г (0,1 моль) монохлороцтової кислоти (МХОК), суміш кип'ятять 1 годину, охолоджують до кімнатної температури і нейтралізують 10% чи 20% розчином кислоти хлористоводневої до pH ≈ 7. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають 30мл води очищеної і сушать. Вихід 15,2г (88%). Т. пл.=227°C з розкладом.

Зміна співвідношень реактивів (N-ацилтіосемикарбазид-NaOH-МХОК) призводить до виходів цільового продукту, що наведені в таблиці 1.

#### Приклад 2

3-Алкіл-, арил-, гетерил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтові кислоти

До розчину 0,1 моль N-ацилтіосемикарбазиду в 40мл води очищеної додають 4,0г (0,1 моль) NaOH в 20мл води. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником 1 годину, охолоджують до 80-90°C, додають 0,5г активованого вугілля, кип'ятять 5-10 хвилин. Вугілля відфільтровують, до фільтрату додають 9,5г (0,1 моль) МХОК, суміш кип'ятять 1 годину, охолоджують до кімнатної температури і нейтралізують 10% чи 20% розчином кислоти хлористоводневої до pH ≈ 7. Осад який утворився відфільтровують, промивають 30мл води очищеної. При цьому одержують продукти Ia-f (таблиця 2).

Таблиця 2

Вихід та температури плавлення кислот Ia-f

№№ сполук	R	Вихід, %	Т. пл., °С (з розкладом)
Ia	H	88	192-194
Ib	CH <sub>3</sub>	97	226-228
Ic	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	96	188-190
Id	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	95	211-214
Ie	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	96	209-211
If	4-піридил	91	215-216

Аналоги:

1. Willems J.F., Vandenberghe A., Bull.Soc. Chim., Beiges, 1966, 75, №5-6, С.358-365.

2. Азарян М.С., Иродян Н.С., Ароян А.А. Арм. хим. журнал, 1975, 28, №9, С.709-714.

3. Rudnichka W., Sawlewicz Z. Gdansk Tow. Nauk, Rozpr. Wyzd.; 1967, т.3, №4, С.335-341.

4. Черковская Л.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства 5-алкилтио- и 5-карбоксиалкилтио-1,2,4-триазолов. Автореф. диссерт. на соискание кандидата фармацевтических наук, Харьков, 1990г.