

УДК 547.792.1 + 547.792.3 + 547.792.9

Головко-Камошенкова О.М., к.х.н., ст.н.с.,; Король Н.І., к.х.н., викл.;
Сливка М.В., к.х.н., доц.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ 5-ТРИФЛУОРОМЕТИЛ-ВМІСНИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ З ПРОПАРГІЛ БРОМІДОМ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м.Ужгород, вул.Підгірна, 46;
e-mail: miravo2009@gmail.com

Хімія похідних 1,2,4-триазол-3-тіону на сьогоднішній день є областю активних наукових досліджень. Це, насамперед, обумовлено практичною цінністю такого роду сполук, адже відомо, що похідні 1,2,4-триазол-3-тіону, завдяки своїй біологічній активності, успішно знайшли своє застосування в таких галузях як фармація, агрохімія та фотографія [1-23].

Кафедра органічної хімії УжНУ відома своїми активними дослідженнями у сфері розробки нових методів синтезу функціональних похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, а також у сфері вивчення їх властивостей та стратегічної модифікації з метою підвищення біологічної активності та цінності в цілому [24-29].

Одним із сучасних методів функціоналізації гетероциклічних систем в даному контексті є введення флуоровмісних замісників [30, 32]. Відомо, що одержані в такий спосіб субстрати, зазвичай, характеризуються більшою ліпофільністю [33] та меншою токсичністю в порівнянні з нефлуорованими аналогами [30-33]. Маючи певні власні напрацювання щодо ефективного введення флуоровмісних замісників в систему 1,2,4-триазол-3-тіону [34], актуальним стало дослідження особливостей подальших перетворень відповідних флуоровмісних похідних.

В рамках запланованих досліджень, на особливу увагу, з точки зору стратегічного органічного синтезу, заслуговує пропаргільний замісник. Будучи високонуклеофільним алкінільним функціональним фрагментом з кислотним термінальним атомом гідрогену, пропаргільний замісник здатен суттєвим чином впливати на перебіг тієї чи іншої хімічної реакції. Беручи до уваги вищенаведене, метою даної роботи є

дослідити взаємодію 5-трифлуорометил-вмісних похідних 1,2,4-триазол-3-тіону з пропаргільбромідом, що, безумовно є цікавим науково-практичним завданням, яке до цього часу не було досліджене.

В даній публікації представлені результати щодо особливостей взаємодії 5-трифлуорометилвмісних похідних 1,2,4-триазол-3-тіону з пропаргільбромідом.

Як було нещодавно показано [35], взаємодія пропаргільброміду з 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіонами, що містять нефлуоровані замісники в п'ятому положенні триазольного циклу, відбувається за класичною методикою алкілування: в етиловому спирті, за присутності КОН при кип'ятінні.

Проте спроба провести реакцію 5-трифлуорометил-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіону з пропаргільбромідом в аналогічних умовах завершилася осмоленням реакційної суміші. Причому при розчиненні вихідного субстрату **1** в етиловому спирті з додаванням КОН спостерігалось яскраво-зелене забарвлення реакційного розчину, яке по мірі нагрівання реакційної суміші і додавання пропаргільброміду змінювалось на темно-зелене і практично чорне. Спектри ЯМР на ядрах ^1H та ^{19}F залишку після випарювання реакційної суміші містили цілу низку сигналів, які не піддавалися коректній інтерпретації.

Наступним кроком було дослідження взаємодії вищезгаданих субстратів при кімнатній температурі. Селективність реакції помітно збільшилася. Сигнали основного продукту – 4-феніл-3-(проп-2-ін-1-ілсульфаніл)-5-трифлуорометил-4Н-1,2,4-триазолу **3**. В спектрі ПМР чітко вирізнялися і спостерігалися у вигляді характерного триплету для протону СН групи при 6.34 м.ч. та дублету для протонів CH_2 групи при 5.21

м.ч. з інтегральними інтенсивностями 1:2 відповідно. Протонні сигнали для фенільного замісника спостерігалися у вигляді мультиплету при 7.63 м.ч. з інтегральною інтенсивністю 5. Слід зауважити, що зміщення сигналів CH_2 групи в сильне поле в порівнянні з сигналами CH групи пояснюється специфічною дією трифлуорометильного замісника, який володіє сильними електроноакцепторними властивостями.

Слід відзначити, що поряд з сигналами основного продукту **3**, в спектрах ЯМР ^1H та ^{19}F було відмічено сигнали побічних продуктів.

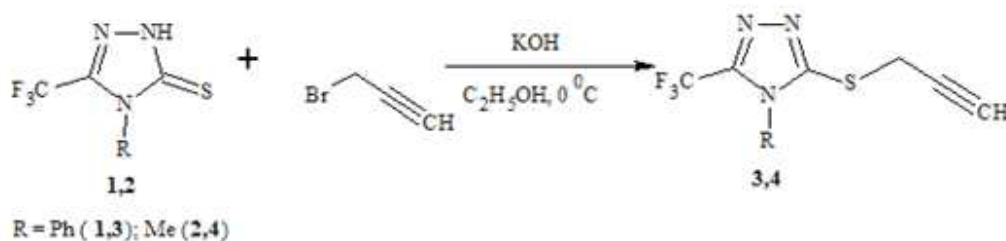


Схема 1.

Також вдалося встановити, що за таких умов проведення реакції єдиним побічним продуктом, згідно з даними спектрів ЯМР ^1H та ^{19}F , є продукт ізомеризації пропаргільного замісника – структура **A** (Рис. 1). Його сигнали спостерігаються у вигляді мультиплетів при 4.79 м.ч. та 4.23 м.ч. з інтегральними інтенсивностями 1:2, що корелюють з відповідною інтегральною інтенсивністю 5 для протонів фенільного замісника при 7.61 м.ч.

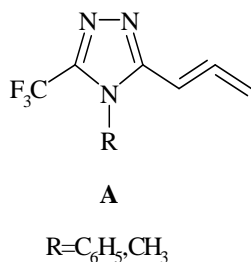


Рис. 1. Структуру побічного продукту **A**.

Продукт ізомеризації **A** згідно з даними спектрів ЯМР ^1H утворюється в кількості 10%, що, імовірно, обумовлено дією сильно лужного середовища проведення реакції (спиртовий розчин луку). Подібна ізомеризація описана для пропаргільних похідних хіноліну в супер-основному середовищі [36].

Що ж стосується зміни забарвлення реакційної суміші за даних умов проведення реакції, то яскраво-зелений спиртово-лужний розчин вихідного субстрату **1** по мірі додавання спиртового розчину пропаргільброміду при кімнатній температурі, поступово ставав жовтим. Також в ході перебігу реакції спостерігалось утворення білого осаду (KBr). Максимальної селективності (86%) вдалося досягти за умов прикапування спиртового розчину пропаргільброміду до охолодженого до 0°C лужно-спиртового розчину субстрату **1** (Схема 1).

Структура продукту **3** була підтверджена спектрами ЯМР на ядрах ^1H , ^{19}F та ^{13}C , а також даними елементного аналізу.

В аналогічних умовах була досліджена реакція пропаргільброміду з 5-трифлуорометил-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіоном **2**. Відповідний продукт **4** був одержаний з виходом 82%.

Під час перебігу реакції спостерігалось темно-оранжеве забарвлення спиртово-лужного розчину вихідного субстрату **2**, яке після прикапування спиртового розчину пропаргільу змінилося на світло-жовте. Утворення осаду (KBr) також спостерігалось. Також спостерігалось утворення слідових кількостей продукту ізомеризації (структура **A**, рис. 1).

Структура продукту **4** була підтверджена спектрами ЯМР на ядрах ^1H , ^{19}F , а також даними елементного аналізу.

Безумовно, одержані і представлені в даній публікації результати є предметом для подальших більш ґрунтовних досліджень на ширшому колі об'єктів, проте відтворення методики, яку було відпрацьовано для 5-трифлуорометил-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіону **1** на аналогічній реакції 5-трифлуорометил-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіону **2** дозволяє попе-

редньо припустити ефективність даного підходу для більш широкого ряду флуоромісних субстратів.

Висновки

В рамках проведеного дослідження було виявлено особливості перебігу реакції 5-трифлуорометил-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіону з пропаргілбромідом в порівнянні з відповідними нефлуорованими субстратами, підібрано і відпрацьовано умови для селективного одержання 4-феніл-3-(проп-2-ін-1-ілсульфаніл)-5-трифлуорометил-4H-1,2,4-триазолу **3**, а також продемонстровано ефективність даного підходу для аналогічних реакцій на прикладі 4-метил-3-(проп-2-ін-1-ілсульфаніл)-5-трифлуорометил-4H-1,2,4-триазолу **4**.

Експериментальна частина

Вихідні 5-трифлуорометилвмісні похідні-1,2,4-триазол-3 тіону **1** та **2** були одержані згідно методики [34].

Спектри ЯМР ^1H були записані на спектрометрі Varian UNITY – Plus 400 з робочою частотою 400 МГц. Спектри ЯМР ^{19}F були записані на спектрометрі Varian UNITY – Plus 400 з робочою частотою 376.5 МГц. Хімічні зсуви представлені в м.ч. по відношенню до CCl_3F , як до зовнішнього стандарту. Спектри ЯМР ^{13}C були записані на спектрометрі Bruker AVANCE DRX 500 з робочою частотою 125.7 МГц. Точки топлення були виміряні на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз на карбон, гідроген та нітроген був здійснений на базі аналітичної лабораторії ІОХ НАН України: знайдені значення відповідають розрахованим в межах 3% відносної похибки.

Загальна методика синтезу сполук **3-4**

0.4 моль відповідного 5-трифлуорометилвмісного 1,2,4-триазол-3-тіону **1, 2** розчиняють в 20 мл лужного (0.5 моль КОН) етанолу та охолоджують до 0°C . До охолодженого розчину поступово прикачують розчин 0.5 моль пропаргілброміду в 10 мл етанолу. Спостерігають поступову зміну забарвлення з і утворення білого осаду. Після завершення прикачування температуру реакційної суміші поступово доводять до

кімнатної і перемішують додатково 30 хвилин при кімнатній температурі. Утворений осад відфільтровують, розчин випарюють, залишок промивають водою і висушують.

4-феніл-3-(проп-2-ін-1-ілсульфаніл)-5-трифлуорометил-4H-1,2,4-триазол **3**.

Білий кристалічний осад. Вихід 86%, $T_{\text{пл}}$. 118-121 $^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 7.50 (м, 5H), 6.33 (т, J= 2.8 Гц, 1H), 5.21 (д, J= 2.8 Гц, 2H), ^{19}F ЯМР (DMSO- d_6): δ -61.07, ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): δ 25.12 (s, CH_2) δ 68.37 (s, C), δ 95.77 (s, CH), δ 117.06 (q, $^2\text{JCF}=338.9.9$ Hz, C-CF₃), δ 128.87 (s, C_6H_5), δ 129.85 (s, C_6H_5), δ 130.80 (s, C_6H_5), δ 132.94 (s, C_6H_5), δ 140.68 (q, $^1\text{JCF}=50.4$ Hz, CF₃), δ 171.31 (s, C=S)

4-метил-3-(проп-2-ін-1-ілсульфаніл)-5-трифлуорометил-4H-1,2,4-триазол **4**.

Білий кристалічний осад. Вихід 82%, $T_{\text{пл}}$. 115-118 $^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 5.53 (м, 1H), 3.61 (д, J= 2.8 Гц, 1H), 2.38 (с, 3H), ^{19}F ЯМР (DMSO- d_6): δ - 61.33.

Список використаної літератури

1. Kucukguzel S., Cikla-Suzgun P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones, *Eur. J Med. Chem.* 2015, 97, 830–870. Doi: 10.1016/j.ejmech.-2014.11.033.
2. Zainab A.K. Al-Messri. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles derived from 2-mercapto-benzimidazole. *Um-Salama Science Journal.* 2009, 6(1), 200–208. Doi: 10.21123/bsj.6.1.200-208.
3. Mobinikhaledi A., Foroughifar N., Khanpour M. Ebrahimi S. Synthesis of some novel Schiff bases containing 1,2,4-triazole ring. *Eur. J. Chem.* 2010, 1(1), 33–36. Doi: 10.5155/eurjchem.1.1.33-36.5.
4. Al-Azzawi A., Hammud K. Synthesis and characterization of some new 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives based on 3,4,5,6-tetrachlorophthalimide. *Iraqi J. Sci.* 2013, 54(4), 782–788.
5. Sathyanarayana R., Poojary B. Exploring recent developments on 1,2,4-triazole: Synthesis and biological applications, *J Chin Chem Soc.* 2020, 1–19. Doi: 10.1002/jccs.201900304.
6. Mohammed S., Ahmed B. Improved synthesis of 3-(α , α -diphenyl- α -hydroxymethyl)-4-amino 1,2,4-triazoline-5-thione and facile route to 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles. *Rafidain Journal of Science.* 2010, 20(4), 11–16. Doi: 10.33899/rjs.2009.39880.
7. Khan I., Khan A., AhsanHalim S., Saeed A., Mehsud S., Csuk R., Al-Harrasi A., Ibrar A. Exploring biological efficacy of coumarin clubbed thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles as efficient inhibitors

- of urease: A biochemical and in silico approach. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020, 142, 345–354. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.09.105>.
8. US8481252B2. Silver halide photographic photosensitive material and production method thereof. Yoshioka H., Sakai H., Shibayama, S. Application US12/626,696 from 29.11.2009.
9. Song M.-X., Deng X.-Q. Recent developments on triazole nucleus in anticonvulsant compounds: a review. *J Enzym Inhib Med Chem.* 2018, 33, 453–478. Doi: 10.1080/14756366.2017.1423068.
10. Tsukuda T., Shiratori Y., Watanabe M., Otsuka H., Hattori K., Shirai M., Shimma, N. Modeling, synthesis and biological activity of novel antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 1998, 8(14), 1819–1824. Doi: 10.1016/s0960-894x(98)00316-3.
11. Oakley K. In-vitro activity of voriconazole against *Aspergillus* spp. and comparison with itraconazole and amphotericin B. *J Antimicrob Chemother.* 1998, 42(1), 91–94. Doi: 10.1093/jac/42.1.91.
12. Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol.* 1998, 36(1), 198–202. Doi: 10.1023/A:1010954803886.
13. Naseer Md.A., Husain A. Studies on chromene based 2, 6-disubstituted-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole derivatives: synthesis and biological evaluation. *JDDT.* 2019, 9, 236–242. Doi: 10.22270/jddt.v9i3-s.3005.
14. Barbuceanu S., Draghici C., Barbuceanu F., Bancescu G., Saramet G. Design, synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some heterocyclic condensed systems with bridgehead Nitrogen from thiazolotriazole class. *Chem Pharm Bull.* 2015, 63, 694–700. Doi: 10.1248/cpb.c15-00379.
15. Bhatnagar A., Häusler A., Schieweck K., Lang M., Bowman R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1990, 37(6), 1021–1027. Doi: 10.1016/0960-0760(90)90460-3.
16. Plourde P., Dyroff M., Dukes, M. Arimidex: A potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res.* 1994, 30(1), 103–111. Doi: 10.1007/BF00682745.
17. Cristina A. Synthesis, characterization and biological evaluation of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles bearing benzenesulfonamide moiety. *Farmacia.* 2018, 66, 883–893. Doi: 10.31925/farmacia.2018.5.20.
18. Plech T., Wujec M., Kosikowska U., Malm A., Rajtar B., Polz-Dacewicz M. Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria. *Eur J Med Chem.* 2013, 60, 128–134. Doi: 10.1016/j.ejmech.2012.11.040.
19. Küçükgüzel İ., Tatar E., Küçükgüzel Ş., Rollas S., De Clercq E. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43(2), 381–392. Doi: 10.1016/j.ejmech.2007.04.010.
20. Sarigol A., Uzgoren-Baran B., Tel E., Somuncuoglu I., Kazkayasi K., Ozadali-Sari O., Unsal-Tan G., Okay M., Ertan. B Tozkoparan. Novel thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles derived from naproxen with analgesic/anti-inflammatory properties: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23, 2518–2528. Doi: 10.1016/j.bmc.2015.03.049.
21. Küçükgüzel I., Küçükgüzel S., Rollas S., Kiraz M. Some 3-Thioalkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11(13), 1703–1707. Doi: 10.1016/s0960-894x(01)00283-9.
22. Küçükgüzel İ., Güniz Küçükgüzel Ş., Rollas S., Ötük-Saniş G., Özdemir O., Bayrak İ., Altuğ T., Stables J. Synthesis of some 3-(Arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity. *Farmaco.* 2004, 59(11), 893–901. Doi: 10.1016/j.farmac.2004.07.005.
23. Khan I., Ibrar A., Abbas N. Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, 63, 854–868. Doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.060.
24. Fizer M., Sukharev S., Slivka M., Mariychuk R., Lendel V. Preparation of bithiourea and 5-Amino-4-benzoyl-1,2,4-triazol-3-thione complexes of Copper (II), Nickel and Zinc and their biological evolution. *J. Organomet. Chem.* 2016, 804, 6–12. Doi: 10.1016/j.jorganchem.2015.12.024.
25. Korol N., Slivka M. Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview). *Chem Heterocycl Comp.* 2017, 53, 852–854. Doi: 10.1007/s10593-017-2136-3.
26. Slivka M., Korol N., Rusyn I., Lendel V. Synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium and [1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-4-ium salts via regioselective electrophilic cyclization of 3-[(2-alken-1-yl)sulfanyl]-4H-1,2,4-triazoles. *Heterocycl. Commun.* 2015, 21(6), 397–401. Doi: 10.1515/hc-2015-0158.
27. Slivka M., Korol N., Pantyo V., Baumer V., Lendel V. Regio and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity.

- Heterocycl. Commun.*, 2017, 23(2), 109–113. Doi: 10.1515/hc-2016-0233.
28. Slivka M., Korol N., Fizer M., Baumer V., Lendel V. Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts: Synthesis, properties and structural studies. *Heterocycl. Commun.*, 2018, 24(4), 197–203. Doi: 10.1515/hc-2018-0048.
29. Korol N., Slivka M., Fizer M., Baumer V., Lendel V. Halo-heterocyclization of butenyl(prenyl)-thioethers of 4,5-diphenyl-1,2,4-triazol-3-thiole into triazolo[5,1-b][1,3]thiazinium systems: experimental and theoretical evolution. *Monatsh. Chem.* 2020, 151(2), 191–198. Doi: 10.1007/s00706-019-02545-w.
30. Piccionello A.P., Pibiri I., Buscemi S., Pace A. Recent development fluorinated antibiotics, in: A. Tressaud, G. Haufe, F.R. Leroux (Eds.), *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals*, Elsevier Inc., 2019. P. 213–239.
31. Nenajdenko V. Fluorine in heterocyclic chemistry. New York, Dordrecht, London: *Springer Cham Heidelberg*, 2014.
32. Młostoń G., Obijalska E., Żurawik A., Heimgartner H. Efficient synthesis of tri- and difluoroacetyl hydrazides as useful building blocks for non-symmetrically substituted, fluoroalkylated 1,3,4-oxadiazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2016, 52(2), 133–139.
33. Li-Yuan Zhang, Bao-Lei Wang, Yi-Zhou Zhan, Y. Zhang, X. Zhang, Zheng-Ming Li. Synthesis and biological activities of some fluorine- and piperazine-containing 1,2,4-triazole thione derivatives. *Chinese Chem. Lett.* 2015, 27, 163–167. Doi: 10.1016/j.ccllet.-2015.09.015.
34. Holovko-Kamoshenkova O.M., Slivka M.V., Baumer V.M., Boiko V.M., Lendel V.G. A new approach for production of 5-trifluoromethyl-1,2,4-triazol-3-thiones and their fused derivatives. *VIII Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології»*, 2019.
35. Slivka M., Korol N., Pantyo V., Baumer V., Lendel V. Regio- and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-Spropargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocycl. Commun.*, 2017 23(2), 109–113. Doi: 10.1515/hc-2016-0233.
- 36 Kim D.G., Vershinina E.A., Sharutin V.V. Synthesis, transformations and halocyclization of 8-(Prop-2-ynylsulfanyl)quinoline and 8-(2-Bromo-prop-2-enylsulfanyl)quinoline. *Journal of Sulfur Chemistry*. 2020, 41(1), 71–81 Doi: 10.1080/17415993.2019.1677660.

Стаття надійшла до редакції: 02.11.2020.

PECULIARITIES OF INTERACTION BETWEEN 5-TRIFLUOROMETHYL-CONTAINING 1,2,4-TRIAZOL-3-THIONE DERIVATIVES AND PROPARGYL BROMIDE

Holovko-Kamoshenkova O., Korol N., Slivka M., Lendel V.

*Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine
e-mail: miravo2009@gmail.com*

Chemistry of 1,2,4-triazole-3-thione derivatives is an area of active scientific investigations today. This is primarily due to the practical value of such compounds. It is well known that due to their biological activity, 1,2,4-triazole-3-thione derivatives are successfully used in such fields as pharmacy, agrochemistry and photography.

The Department of Organic Chemistry of Uzhhorod National University is known for its active research in the development of new methods for the synthesis of functional derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione, as well as in the study of their properties and their strategic modification to increase biological activity and value in general.

In this context, one of the modern methods of heterocyclic systems functionalization is the introduction of fluorine-containing substituents. It is known that the substrates obtained in this way are usually characterized by greater lipophilicity and less toxicity compared to non-fluorinated analogues. Having some own developments on the effective introduction of fluorine-containing substituents into the 1,2,4-triazole-3-thione system, it became relevant to study the features of further transformations of obtained fluorine-containing derivatives.

In the framework of this study propargyl substitute deserves special attention/. Being a highly nucleophilic alkyl functional moiety with an acidic terminal hydrogen atom, the propargyl substituent is able to influence on the course of a chemical reaction in significant way.

The aim of this work is to investigate the interaction of 5-trifluoromethylcontaining 1,2,4-triazolo-3-thione derivatives with propargyl bromide. It should be noted that this kind of investigation has not been conducted before.

It has been investigated the peculiarities of the reaction of 5-trifluoromethyl-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione with propargyl bromide in comparison with the corresponding non-fluorinated substrates, selected and tested the conditions for the selective production of 4-phenyl-3- (prop-2-yn-1-ylsulfanyl) -5-trifluoromethyl-4H-1,2,4-triazole 3, and demonstrated the effectiveness of this approach for similar reactions in the example of 4-methyl-3- (prop-2-yn-1-ylsulfanyl) -5-trifluoromethyl-4H-1,2,4-triazole 4

Keywords: 5-trifluoromethylcontaining derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione; propargyl bromide; alkylation; isomerization.

References

1. Kucukguzel S., Cikla-Suzgun P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones, *Eur. J Med. Chem.* 2015, 97, 830–870. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.033.
2. Zainab A.K. Al-Messri. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles derived from 2-mercapto-benzimidazole. *Um-Salama Science Journal*. 2009, 6(1), 200–208. Doi: 10.21123/bsj.6.1.200-208.
3. Mobinikhaledi A., Foroughifar N., Khanpour M. Ebrahimi S. Synthesis of some novel Schiff bases containing 1,2,4-triazole ring. *Eur. J. Chem.* 2010, 1(1), 33–36. Doi: 10.5155/eurjchem.1.1.33-36.5.
4. Al-Azzawi A., Hammud K. Synthesis and characterization of some new 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives based on 3,4,5,6 tetrachlorophthalimide. *Iraqi J. Sci.* 2013, 54(4), 782–788.
5. Sathyanarayana R., Poojary B. Exploring recent developments on 1,2,4-triazole: Synthesis and biological applications, *J Chin Chem Soc.* 2020, 1–19. Doi: 10.1002/jccs.201900304.
6. Mohammed S., Ahmed B. Improved synthesis of 3-(α , α -diphenyl α -hydroxymethyl)-4-amino 1,2,4-triazoline-5-thione and facile route to 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles. *Rafidain Journal of Science.* 2010, 20(4), 11–16. Doi: 10.33899/rjs.2009.39880.
7. Khan I., Khan A., AhsanHalim S., Saeed A., Mehsud S., Csuk R., Al-Harrasi A., Ibrar A. Exploring biological efficacy of coumarin clubbed thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazoles as efficient inhibitors of urease: A biochemical and in silico approach. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020, 142, 345–354. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.09.105>.
8. US8481252B2. Silver halide photographic photosensitive material and production method thereof. Yoshioka H., Sakai H., Shibayama, S. Application US12/626,696 from 29.11.2009.
9. Song M.-X., Deng X.-Q. Recent developments on triazole nucleus in anticonvulsant compounds: a review. *J Enzym Inhib Med Chem.* 2018, 33, 453–478. Doi: 10.1080/14756366.2017.1423068.
10. Tsukuda T., Shiratori Y., Watanabe M., Otsuka H., Hattori K., Shirai M., Shimma, N. Modeling, synthesis and biological activity of novel antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 1998, 8(14), 1819–1824. Doi: 10.1016/S0960-894X(98)00316-3.
11. Oakley K. In-vitro activity of voriconazole against *Aspergillus* spp. and comparison with itraconazole and amphotericin B. *J Antimicrob Chemother.* 1998, 42(1), 91–94. Doi: 10.1093/jac/42.1.91.
12. Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol.* 1998, 36(1), 198–202. Doi: 10.1023/A:1010954803886.
13. Naseer Md.A., Husain A. Studies on chromene based 2, 6-disubstituted-thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole derivatives: synthesis and biological evaluation. *JDDT.* 2019, 9, 236–242. Doi: 10.22270/jddt.v9i3-s.3005.
14. Barbuceanu S., Draghici C., Barbuceanu F., Bancescu G., Saramet G. Design, synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some heterocyclic condensed systems with bridgehead Nitrogen from thiazolotriazole class. *Chem Pharm Bull.* 2015, 63, 694–700. Doi: 10.1248/cpb.c15-00379.
15. Bhatnagar A., Häusler A., Schieweck K., Lang M., Bowman R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1990, 37(6), 1021–1027. Doi: 10.1016/0960-0760(90)90460-3.
16. Plourde P., Dyroff M., Dukes, M. Arimidex: A potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res.* 1994, 30(1), 103–111. Doi: 10.1007/BF00682745.
17. Cristina A. Synthesis, characterization and biological evaluation of thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazoles bearing benzenesulfonamide moiety. *Farmacia.* 2018, 66, 883–893. Doi: 10.31925/farmacia.2018.5.20.

18. Plech T., Wujec M., Kosikowska U., Malm A., Rajtar B., Polz-Dacewicz M. Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria. *Eur J Med Chem.* 2013, 60, 128–134. Doi: 10.1016/j.ejmech.2012.11.040.
19. Küçükgülzel İ., Tatar E., Küçükgülzel Ş., Rollas S., De Clercq E. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43(2), 381–392. Doi: 10.1016/j.ejmech.2007.04.010.
20. Sarigol A., Uzgoren-Baran B., Tel E., Somuncuoglu I., Kazkayasi K., Ozadali-Sari O., Unsal-Tan G., Okay M., Ertan. B Tozkoparan. Novel thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles derived from naproxen with analgesic/anti-inflammatory properties: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies, *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23, 2518–2528. Doi: 10.1016/j.bmc.2015.03.049.
21. Küçükgülzel I., Küçükgülzel S., Rollas S., Kiraz M. Some 3-Thioalkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11(13), 1703–1707. Doi: 10.1016/S0960-894X(01)00283-9.
22. Küçükgülzel İ., Güniz Küçükgülzel Ş., Rollas S., Ötük-Sarı G., Özdemir O., Bayrak İ., Altuğ T., Stables J. Synthesis of some 3-(Arylkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity. *Farmaco*, 2004, 59(11), 893–901. Doi: 10.1016/j.farmac.2004.07.005.
23. Khan I., Ibrar A., Abbas N. Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, 63, 854–868. Doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.060.
24. Fizer M., Sukharev S., Slivka M., Mariychuk R., Lendel V. Preparation of bisthiourea and 5-Amino-4-benzoyl-1,2,4-triazol-3-thione complexes of Copper (II), Nickel and Zinc and their biological evolution. *J. Organomet. Chem.* 2016, 804, 6–12. Doi: 10.1016/j.jorgchem.2015.12.024.
25. Korol N., Slivka M. Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview). *Chem Heterocycl Comp.* 2017, 53, 852–854. Doi: 10.1007/s10593-017-2136-3.
26. Slivka M., Korol N., Rusyn I., Lendel V. Synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium and [1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-4-ium salts via regioselective electrophilic cyclization of 3-[(2-alken-1-yl)sulfanyl]-4H-1,2,4-triazoles. *Heterocycl. Commun.* 2015, 21(6), 397–401. Doi: 10.1515/hc-2015-0158.
27. Slivka M., Korol N., Pantyo V., Baumer V., Lendel V. Regio and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocycl. Commun.*, 2017, 23(2), 109–113. Doi: 10.1515/hc-2016-0233.
28. Slivka M., Korol N., Fizer M., Baumer V., Lendel V. Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts: Synthesis, properties and structural studies. *Heterocycl. Commun.*, 2018, 24(4), 197–203. Doi: 10.1515/hc-2018-0048.
29. Korol N., Slivka M., Fizer M., Baumer V., Lendel V. Halo-heterocyclization of butenyl(prenyl)thioethers of 4,5-diphenyl-1,2,4-triazol-3-thiole into thiazolo[5,1-b][1,3]thiazinium systems: experimental and theoretical evolution. *Monatsh. Chem.* 2020, 151(2), 191–198. Doi: 10.1007/s00706-019-02545-w.
30. Piccionello A.P., Pibiri I., Buscemi S., Pace A. Recent development fluorinated antibiotics, in: A. Tressaud, G. Haufe, F.R. Leroux (Eds.), *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals*, Elsevier Inc., 2019. P. 213–239.
31. Nenajdenko V. *Fluorine in heterocyclic chemistry*. New York, Dordrecht, London: *Springer Cham Heidelberg*, 2014.
32. Mlostoń G., Objalska E., Żurawik A., Heimgartner H. Efficient synthesis of tri- and difluoroacetyl hydrazides as useful building blocks for non-symmetrically substituted, fluoroalkylated 1,3,4-oxadiazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2016, 52(2), 133–139.
33. Li-Yuan Zhang, Bao-Lei Wang, Yi-Zhou Zhan, Y. Zhang, X. Zhang, Zheng-Ming Li. Synthesis and biological activities of some fluorine- and piperazine-containing 1,2,4-triazole thione derivatives. *Chinese Chem. Lett.* 2015, 27, 163–167. Doi: 10.1016/j.ccl.2015.09.015.
34. Holovko-Kamoshenkova O.M., Slivka M.V., Baumer V.M., Boiko V.M., Lendel V.G. A new approach for production of 5-trifluoromethyl-1,2,4-triazol-3-thiones and their fused derivatives. *VIII Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології»*, 2019.
35. Slivka M., Korol N., Pantyo V., Baumer V., Lendel V. Regio- and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-Spropargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocycl. Commun.*, 2017 23(2), 109–113. Doi: 10.1515/hc-2016-0233.
- 36 Kim D.G., Verzhinina E.A., Sharutin V.V. Synthesis, transformations and halocyclization of 8-(Prop-2-ynylsulfanyl)quinoline and 8-(2-Bromo-prop-2-enylsulfanyl)quinoline. *Journal of Sulfur Chemistry*. 2020, 41(1), 71–81 Doi: 10.1080/17415993.2019.1677660.