УДК 547.792.1 + 547.792.3 + 547.792.9

Бестріцька В.О. мол.досл. 0009-0009-2437-8773;
Мішковська Є.-П.І., студ.;
Король Н.І., к.х.н., доц. 0000-0001-7155-1676;
Фаринюк Ю.І., к.х.н., ст.наук.сп.;
Сливка М.В., д.х.н., проф 0000-0003-4788-0511.

СИНТЕЗ ГІБРИДНИХ ТА ГАЛОГЕНОВМІСНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46
e-mail: mikhailo.slivka@uzhnu.edu.ua

Розробка методик синтезу гібридних похідних 1,2,4-триазол-3-тіону є актуальною і є підгрунтям створення нових ефективних функціональних матеріалів для потреб медицини, електроніки, енергетики. В роботі апробовано класичні підходи синтезу 1,2,4-триазол-3-тіонів при одержанні титульних гетероциклів з гібридними (на прикладі 4-піридил замісника) та галогеновмісними (на прикладі 3-галогенофеніл, 3-хлорофенілметил замісників) фрагментами в п'ятому положенні. На першому етапі реакцією з органічними ізотіоціанатами (використовували феніл й пропаргілізотіоціанат) отримували ацилтіосемікарбазиди, які на наступній стадії лужною циклізацією переводили в цільові 1,2,4-триазол-3-тіони. Показано специфіку перебігу лужної циклізації у випадку пропаргілзаміщених адуктів.

Будову нових одержаних триазолів підтверджено комплексом ^{1}H, ^{13}C ЯМР-спектроскопії; склад – хроматомасспектральним аналізом та елементним аналізом. Найвищий вихід цільових 1,2,4-триазол-3-тіонів відмічено у випадку 4-феніл-5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону. Встановлено, що у випадку пропаргільного замісника лужна циклізація при різних умовах не призводить до утворення 1,2,4-триазольного циклу.

Синтезовано нові гібридні та галогеновмісні похідні 1,2,4-триазол-3-тіону, які можуть бути перспективними функціональними матеріалами і бути використані в подальших дослідженнях їх хімічних, фізичних та біологічних властивостей.

Ключові слова: гібридні 1,2,4-триазол-3-тіон; ацилтіосемикарбазид; пропаргіл; лужна циклізація.

Пошук методів створення нових ефективних функціональних матеріалів на основі малих гетероциклів є актуальним і привертає увагу дослідників в області органічної хімії, фармацевтичної хімії, а також матеріалознавства, об'єктами дослідження якого дедалі частіше стають гібридні органо-неорганічні матеріали [1-3]. Особливу увагу привертають гетероциклічні функціональні матеріали для потреб медицини [4]. 1,2,4-Триазольний фрагмент, хоч і не входить до складу природних біологічно активних сполук, останнім часом привертає увагу дослідників як в Україні, так і в світі [5, 6]. Активний пошук шляхів створення біологічно активних сполук цього класу лише підкреслює перспективність нашого напрямку дослідження [7-12].

Беручи до уваги наші попередні дослідження по синтезу й функціоналізації 1,2,4-триазолів [13-16], це дослідження зосереджено на аналізі можливості адаптації класичних методик синтезу до похідних з гетерільним та галогеновмісними замісниками з метою розширення різноманіття похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів, які можуть слугувати перспективними функціональними матеріалами. Гідразиди карбонових кислот **1-5** слугували джерелом гетерільного й галогеновмісного замісника в п'ятому положенні (Схема 1). Для варіювання замісника в четвертому положенні використовували відповідні

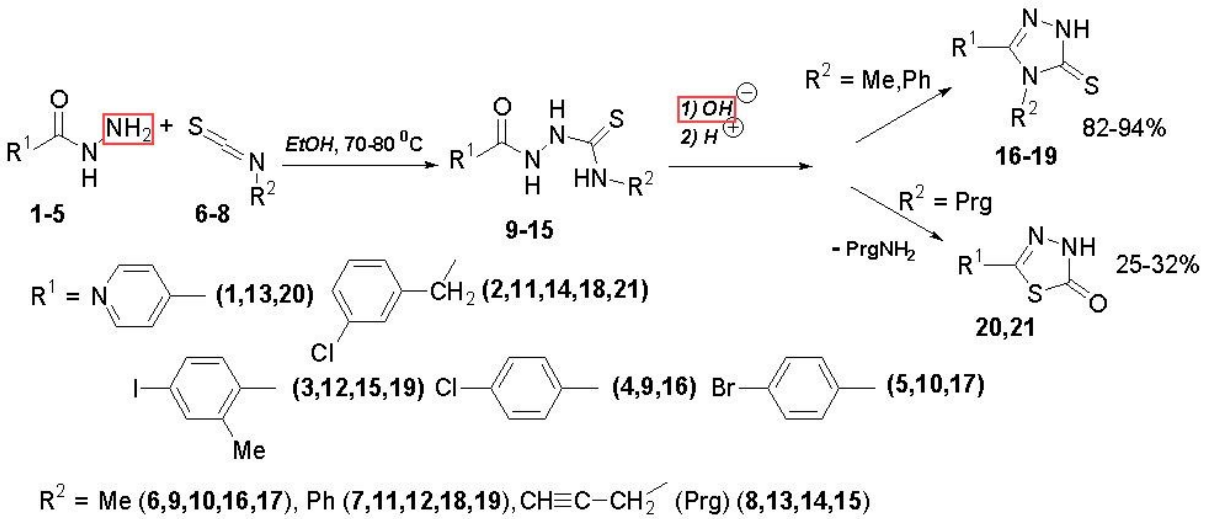
© Бестріцька В.О., Мішковська Є.-П.І., Король Н.І., Фаринюк Ю.І., Сливка М.В.
DOI: 10.24144/2414-0260.2026.1.39-45 ISSN 2414-0260

ізотіоціанати **6-8**. Першу стадію – синтез ацилтіокарбазидів проводили в середовищі етанолу шляхом кип'ятіння гідразидів **1-5** з відповідними ізотіоціанатами **6-8** протягом 2 годин (Схема 1). Ацилтіосемікарбазиди **9-15** утворювались з високими виходами від 72 до 88 % і були виділені з реакційної суміші шляхом осадження при охолодженні чи після часткового випарювання розчинника.

Це дає змогу нам стверджувати, що класичні методики для ароматичних й аліфатичних гідразидів є цілком «робочі» і у випадку гібридних гетерільних та галогеновмісних замісників.

Утворені тіосемикарбазиди були ідентифіковані й структурно підтверджені за зміною фізико-хімічних параметрів (температура топлення, розчинність), елементним аналізом та спектрами ^{1}H ЯМР. Так, в спектрі ^{1}H ЯМР сполуки **15** сигнали тіоамідних протонів проявляються широкими (внаслідок підвищеного дейтерообміну) синглетами при 7.43 м.ч. й 8.37 м.ч., а сигнал амідного протону – широким синглетом в більш слабкій області при 10.13 м.ч. Сигнали йодоарильного замісника зафіксовано як мультиплет в області 7.56-7.71 м.ч та як синглет при 9.54 м.ч. Присутність пропаргільного замісника було підтверджено синглетом метиленової групи при 4.30 м.ч. та синглетом метінового протону при 3.08 м.ч. Аналогічна картина спостерігається і в спектрах ^{1}H ЯМР тіосемікарбазидів **9-14**.

Схема 1



Для наступної стадії лужної циклізації як базову нами було обрано класичну методику циклізації у водному 8-10 % розчині лугу при кип'ятінні протягом години з наступною нейтралізацією оцтовою кислотою. Слід відмітити, що у випадку фенілзаміщених тіосемікарбазидів **11,12** циклізація відбувалась з практично кількісними виходами цільових триазолів **18,19** – 90 % і 94 % відповідно. Дещо меншими були виходи триазолів **16,17** (82 % і 85 % відповідно) при циклізації метилзаміщених тіосемікарбазидів **9,10**.

В ^{1}H ЯМР спектрах триазолів **16-19** зберігаються сигнали протонів замісників вихідних тіосемікарбазидів **9-12**, натомість відсутні сигнали NH-протонів тіосемікарбазидного фрагменту; сигнал тіоамідного протону триазольного циклу в дейтерованому ДМСО не проявляєьбся внаслідок сильного дейтерообміну. Хроматомасспектри підтверджують елімінування води в процесі лужної циклізації сполук **9-12**.

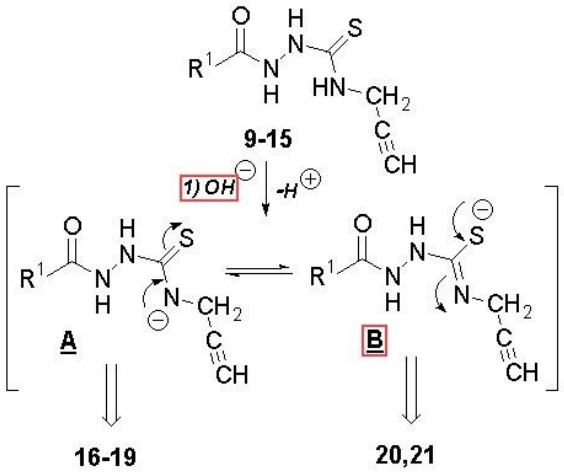
Тобто, природа замісника в п'ятому положенні не впливає на хід лужної циклізації у випадку фенільного й метильного замісників і відбувається класичним шляхом **A** через атаку негативно зарядженого атому нітрогену на карбонільну групу (Схеми 1, 2).

Кардинально інша картина спостерігалась при лужній циклізації пропаргілзаміщених тіосемікарбазидів **13,14**.

© Бестріцька В.О., Мішковська Є.-П.І., Король Н.І., Фаринюк Ю.І., Сливка М.В.
DOI: 10.24144/2414-0260.2026.1.39-45 ISSN 2414-0260

Так, при використанні 10 % водного розчину лугу з наступним підкисленням оцтовою кислотою було отримано складну реакційну суміш, з якої вдалось виділити з низькими виходами продукти **20,21**, спектри ^{1}H ЯМР яких не містили сигнали протонів пропаргільного фрагменту (два синглети в області 3.0-4.5 м.ч.). Хроматомасспектри цих сполук підтверджують елімінування пропаргіламіну при дії лугу на тіосемикарбазиди **13,14** (Схема 1).

Схема 2



Отримані результати можна пояснити можливою динамічною рівновагою міграції протону в пропаргіл-тіоамідному фрагменті (Схема 2), яка зміщена в бік утворення S-аніонного центру **B** з наступним формуванням тіадіазольного циклу **20,21**, що як правило характерно для умов кислотного каталізу [17-20]. Спроби варіювання температурним режимом та природою циклізуючого агенту суттєво не покращили регіоселективність циклізації (використовували водні, спиртові чи водно-спиртові розчини гідроксиду натрію, соди, карбонату цезію, KF-модифікований цеоліт). Найкращий вихід сполук **20,21** спостерігали при дії спиртового розчину цезій карбонату (32 % для сполуки **21**). Отже, лужна циклізація пропаргілзаміщених тіосемікарбазидів **13,14** не призводить до селективного утворення 1,2,4-триазольного циклу у водному чи спиртовому середовищі.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР записано на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 з робочою частотою для ^{1}H 500 МГц та ^{13}C 126 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart SMP30. Хроматомасспектри записані на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація (APCI)). Елементний аналіз проводили на приладі Elementar Vario MICRO (усі знайдені значення відповідають вирахуваним в межах 4 %).

Сполуки **1-8** одержані були придбані від комерційних постачальників і використані без додаткового очищення.

Загальна методика одержання ацилтіосемикарбазидів 9-15.

Гідразиди **1-5** (20 ммоль) розчиняють в 50 мл етанолу при нагріванні. До охолодженого розчину додають відповідний ізотіоціанат **6-8**. Реакційну суміш кип'ятять 2 години й потім охолоджують. Цільовий продукт, який випадає в осад, фільтрують, промивають етанолом і далі використовують без додаткової очистки.

4-Метил-1-(4-хлоробензоїл)-тіосемикарбазид 9. Вихід 77 %; $T_{пл}$ 214 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 10.41 (шс, 1H), 9.33 (шс, 1H), 8.06 (шс, 1H), 7.92 (д, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.57 (д, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.86 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 182.8, 165.6, 137.5, 131.7, 130.6, 128.6, 31.0. MS (ESI) m/z: 244 $[M+H]^+$.

1-(4-Бромобензоїл)-4-метил-тіосемикарбазид 10. Вихід 84 %; $T_{пл}$ 223 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 10.41 (шс, 1H), 9.33 (шс, 1H), 8.06 (шс, 1H), 7.84 (д, *J* = 15.0 Hz, 2H), 7.71 (д, *J* = 15.0 Hz, 2H), 2.86 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 182.7, 165.6, 134.1, 131.8, 130.5, 126.3, 31.7. MS (ESI) m/z: 289 $[M+H]^+$.

4-Феніл-1-(3-хлорофенілацетил)-тіосемикарбазид 11. Вихід 86 %; $T_{пл}$ 158-160 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 10.32 (шс, 1H), 9.51 (шс, 1H), 9.42 (шс, 1H), 7.09-7.40 (м, 5H), 7.02 (с, 1H), 6.84-6.98 (м, 1H), 6.68-6.80 (м, 2H), 3.72 (с, 2H). MS (ESI) m/z: 320 $[M+H]^+$.

1-(4-Йодо-2-метилбензоїл)-4-феніл-тіосемикарбазид 12. Вихід 87 %; $T_{пл}$ 190-192 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 10.27 (шс, 1H), 9.79 (шс, 1H), 9.68 (шс, 1H), 7.60-7.82 (м, 2H), 7.26-7.55 (м, *J* = 10.0 Hz, 5H), 7.18 (с, 1H), 2.37 (с, 3H). MS (ESI) m/z: 412 $[M+H]^+$.

© Бестріцька В.О., Мішковська Є.-П.І., Король Н.І., Фаринюк Ю.І., Сливка М.В.
DOI: 10.24144/2414-0260.2026.1.39-45 ISSN 2414-0260

1-(4-Піридоїл)-4-пропаргіл-тіосемикарбазид 13. Вихід 88 %; $T_{пл}$ 193-195 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 10.71 (шс, 1H), 9.66 (шс, 1H), 8.76 (д, *J* = 5.0 Hz, 2H), 8.59 (шс, 1H), 7.82 (д, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.29 (с, 2H), 3.11 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]:189.6, 164.5, 150.8, 140.1, 122.4, 81.4, 73.6, 33.8. MS (ESI) m/z: 235 $[M+H]^+$.

4-Пропаргіл-1-(3-хлорофенілацетил)-тіосемикарбазид 14. Вихід 72 %; $T_{пл}$ 185 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 10.62 (шс, 1H), 9.40 (шс, 1H), 8.44 (шс, 1H), 7.21 (с, 1H), 6.92-7.08 (м, 1H), 6.74-6.88 (м, 2H), 4.28 (с, 2H), 3.47 (с, 2H), 3.11 (с, 1H). MS (ESI) m/z: 282 $[M+H]^+$.

1-(4-Йодо-2-метилбензоїл)-4-пропаргіл-тіосемикарбазид 15. Вихід 82 %; $T_{пл}$ 195 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 10.13 (шс, 1H), 9.54 (шс, 1H), 8.37 (шс, 1H), 7.60-7.69 (м, 2H), 7.38-7.47 (м, 1H), 4.30 (с, 2H), 3.08 (с, 1H), 2.34 (с, 3H). MS (ESI) m/z: 244 $[M+H]^+$.

Загальна методика одержання триазолів 16-19

До 0.01 моль ацилтіокарбазиду **9-15** додають 0.025 моль гідроксиду натрію, розчиненого в 10 мл води. Реакційну суміш кип'ятять протягом однієї години, охолоджують і малими порціями про інтенсивному перемішуванні додають в 50 мл 5 % водного розчину оцтової кислоти. Цільовий триазол **16-19**, який випадає в осад, фільтрують, промивають трьома порціями по 5 мл теплої води і перекристалізовують з льодяної оцтової кислоти.

4-Метил-5-(4-хлорофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон 16. Вихід 82%; $T_{пл}$ 220 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 7.75 (д, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.61 (д, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.51 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ [ppm]: 165.2, 151.0, 136.0, 130.9, 130.6, 129.0, 32.6. MS (ESI) m/z: 226 $[M+H]^+$.

5-(4-Бромофеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіон 17. Вихід 85 %; $T_{пл}$ 237-240 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 7.62 (д, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.57 (д, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.47 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 164.1, 152.3, 133.9, 131.8, 129.5, 128.2, 32.2. MS (ESI) m/z: 271 $[M+H]^+$.

4-Феніл-5-(3-хлорофенілметил)-1,2,4-триазол-3-тіон 18. Вихід 90 %; $T_{пл}$ 225 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 7.24-7.46 (м, 5H), 7.16 (с, 1H), 6.92-7.07 (м, 1H), 6.70-6.88 (м, 2H), 3.76 (с, 2H). MS (ESI) m/z: 302 $[M+H]^+$.

5-(4-Йодо-2-метилфеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіон 19. Вихід 94 %; $T_{пл}$ 209 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 7.55 (с, 1H), 7.41 (д, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.07-7.29 (м, 5H), 7.10 (д, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.05 (с, 3H). MS (ESI) m/z: 394 $[M+H]^+$.

Загальна методика одержання тіадіазолів 20,21

До 0.05 моль ацилтіокарбазиду **13,14** додають 0.01 моль цезій карбонату, розчиненого в 25 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятять протягом однієї години, охолоджують і малими порціями при інтенсивному перемішуванні додають в 50 мл 5 % водного розчину оцтової кислоти. Цільовий продукт **20,21**, який випадає в осад, фільтрують, промивають трьома порціями по 5 мл теплої води і перекристалізовують з льодяної оцтової кислоти.

5-(4-Пиридил)-тіадіазолідон-2 20. Вихід 24%; $T_{пл}$ 185-187 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 8.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 180 $[M+H]^+$.

5-(3-хлорофенілметил)-тіадіазолідон-2 21. Вихід 32%; $T_{пл}$ 165-167 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО), δ [м.ч.]: 7.22 (с, 1H), 6.94-7.12 (м, 1H), 6.82-6.90 (м, 2H), 3.88 (с, 2H).

Дослідження виконане за підтримки Проєкту МОН України (№ Державної реєстрації 0126U002289.

Конфлікт інтересів. Автори зазначають про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів. Бестріцька В.О. – синтез, аналіз спектральних даних, написання чернетки); Мішковська Є.-П.І. – синтез, очистка; Король Н.І. – обробка і верифікація експериментальних даних; Фаринюк Ю.І. – обробка даних аналізу, валідація; Сливка М.В. – концептуалізація, чорнова й фінальна версія статті, загальне керівництво дослідженням.

© Бестріцька В.О., Мішковська Є.-П.І., Король Н.І., Фаринюк Ю.І., Сливка М.В.
DOI: 10.24144/2414-0260.2026.1.39-45 ISSN 2414-0260

Список використаних джерел

1. ChemHub – потужний науковий та освітній українсько-вишеградський інструмент для розвитку зелених підходів [Електронне видання]: колективна монографія / Загальна редакція В. Лендєла. Ужгород: ТДВ “Патент”. ISBN 978-617-589-268-8 (PDF). 2025. 380с. https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui.

2. Dwivedi J., Jaiswal S., Kapoor D.U., Sharma S. Catalytic Application of Ionic Liquids for the Green Synthesis of Aromatic Five-Membered Nitrogen Heterocycles. *Catalysts.* 2025, 15(10). 931–997. Doi: 10.3390/catal15100931.

3. Rachuru S., Jagannadham V. A Deep Insight into the Application of Linear Free Energy Relationships (LFER) to Five Membered Heterocyclic Ring Systems: A Chemical Education Review for Graduate Students. *World Journal of Chemical Education.* 2025, 13(3). 65–90. Doi: 10.12691/wjce-13-3-5.

4. Lungu L., Ciocarlan A., Mangalagiu I.I. , Aricu A. Promising Norlabdane-Heterocyclic Hybrids: Synthesis, Structural Characterization and Antimicrobial Activity Evaluation. *Pharmaceuticals.* 2025, 18(9). 1411. Doi: 10.3390/ph18091411.

5. Shabelnyk K., Fominichenko A., Antypenko O., Gaponov O., Koptieva S., Shyshkina S., Voskoboinik O., Okovytyy S., Kovalenko S., Oksenych V., Kamyshnyi O. Antistaphylococcal Triazole-Based Molecular Hybrids: Design, Synthesis and Activity. *Pharmaceuticals.* 2025, 18(1). 83–105. Doi: 10.3390/ph18010083.

6. Raman A.P.S., Aslam M., Awasthi A., Ansari A., Jain P., Lal K., Bahadur I., Singh P., Kumari K. An updated review on 1,2,3-/1,2,4-triazoles: synthesis and diverse range of biological potential. *Mol Divers*. 2025, 29. 899-964. Doi: 10.1007/s11030-024-10858-0.

7. Panhotra S., Gupta P. Exploring the antidiabetic efficacy of 3-mercapto-1,2,4-triazoles as potential inhibitors of α-amylase and α-glucosidase: A comprehensive review. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2025, 328(1). 147418. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.147418.

8. Naeem N., Mughal E.U., Sadiq A., Othman G.A. and Shakoor, B. Recent Advances in 1,2,4-Triazole-Based Anticancer Agents: Structural Optimization, Mechanisms, and Therapeutic Potential (2022–2025). *Archiv der Pharmazie*. 2025, 358. e70059. Doi: 10.1002/ardp.70059.

9. Rizwan M., Noreen S., Asim S., Liaqat Z., Ibrahim H., Talib, R. A Comprehensive on Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Substituted-Arylideneamino-5-(5-Chlorobenzofuran-2-yl)-1,2,4-Triazole-3-Thiol Derivatives. Schiff Bases. *J Fluoresc.* 2025, 35. 3733–3761. Doi: 10.1007/s10895-024-03817-3.

10. Janowski M., Demchuk O., Wujec M. Fluconazole Analogs and Derivatives: An Overview of Synthesis, Chemical Transformations, and Biological Activity. *Molecules.* 2024, 29(12). 2855. Doi: 10.3390/molecules29122855.

11. Salma U., Ahmad S., Md. Alam Z., Khan S.A. A review: Synthetic approaches and biological applications of triazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 2024, 1301. 137240. Doi: 10.1016/j.molstruc.2023.137240.

12. Farghaly T.A., Masaret G.S., Riyadh S.M., Harras M.F. A Literature Review Focusing on the Antiviral Activity of [1,2,4] and [1,2,3]-triazoles. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2024, 24(17). 1602–1629. Doi: 10.2174/0113895575277122231108095511.

13. Король Н.І., Бурмей С.А., Головко-Камошенкова О.М., Сливка М.В.. Флуоровмісні 1,2,4-триазоли як перспективні антагоніситчні агенти. *Наук. вісник Ужгородського ун-ту (Сер. Хімія).* 2025, 1 (51). 59–63. Doi: 10.24144/2414-0260.2024.1.59-63.

14. Король Н.І., Головко-Камошенкова О.М., Сливка М.В. Лендєл В.Г. CoMFA дослідження для серії преніл-алкільованих біс-1,2,4-триазолів. *Наук. вісник Ужгородського ун-ту (Сер. Хімія).* 2022, 2 (48). 61–66. Doi: 10.24144/2414-0260.2022.2.61-66.

15. Григорка Г.В., Фізер О.І., Фізер М.М., Сливка М.В. Синтез 1-ацил-4-металіл-тіосемікарбазидів із довгими алкільними замісниками. *Наук. вісник Ужгородського ун-ту (Сер. Хімія).* 2021, 1 (45). 71–76. Doi: 10.24144/2414-0260.2021.1.71-76.

16. Korol N., Symkanych O., Pallah O., Slivka M., Slanar O. Bis-1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidants for pneumonia therapy. *Scientific Reports.* 2026, 16. 5640–5652. Doi: 10.1038/s41598-026-36386-5.

17. Abbas N. Synthesis and characterization of $FeCuAlO_4$ as a reusable heterogeneous acidic nanocatalyst for preparation of 2-amino-1,3,4-thiadiazole derivatives in water. *Scientific Reports.* 2026, 16. 328–344. Doi: 10.1038/s41598-025-29517-x.

18. El-Saghier A.M., Abdul-Baset A., El-Hady O.M., Abdou A., Hamed A.M., Kadry A.M. Synthesis, characterization, molecular docking and in vitro anti-arthritic activity of some novel spiro [1,3,4] thiadiazole derivatives based on thioxoacetamides. *BMC Chemistry*. 2026, 20. 52–69. Doi: 10.1186/s13065-026-01745-w.

19. Anurekha B., Manasa K., Davuluri K.S., Raman R.K., Kaki S.S. Design, synthesis and evaluation of novel lipid based isoniazid derivatives containing triazole-thiadiazole functionality. *Journal of Molecular Structure*. 2026, 1368. 146264. Doi: 10.1016/j.molstruc.2026.146264.

20. Belowar S., Jalil M.A. Recent advancements in the chemistry of 1,3,4-Thiadiazole ring-containing

© Бестріцька В.О., Мішковська Є.-П.І., Король Н.І., Фаринюк Ю.І., Сливка М.В.
DOI: 10.24144/2414-0260.2026.1.39-45 ISSN 2414-0260

azo dyes. *Next Materials*. 2026, 11. 101794. Doi: 10.1016/j.nxmate.2026.101794.

Стаття надійшла до редакції: 30.04.2026 р.; прийнята до друку 18.05.2026 р.; опублікована 29.05.2026 р.

SYNTHESIS OF HYBRID AND HALOGEN-SUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONES

Bestritska V., Mishkovska E.-P., Korol N., Farynuk Yu., Slivka M.

Uzhhorod National University, Pidhirna Str., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine
e-mail: mikhailo.slivka@uzhnu.edu.ua

The development of methods for the synthesis of hybrid derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione is relevant and is the basis for the creation of new effective functional materials for the needs of medicine, electronics, and energy. The work tested classical approaches to the synthesis of 1,2,4-triazole-3-thiones in obtaining the title heterocycles with hybrid (for example, 4-pyridyl substituent) and halogen-containing (for example, 3-halogenophenyl, 3-chlorophenylmethyl substituents) fragments in the fifth position. At the first stage, acylthiosemicarbazides were obtained by reaction with organic isothiocyanates (phenyl and propargyl isothiocyanate were used), which were converted into the target 1,2,4-triazole-3-thiones by alkaline cyclization at the next stage. The specificity of the alkaline cyclization process in the case of propargyl-substituted adducts is shown.

The structure of the newly obtained triazoles was confirmed by complex ^{1}H, ^{13}C NMR spectroscopy; the composition was confirmed by chromatographic mass spectral analysis and elemental analysis. The highest yield of the target 1,2,4-triazole-3-thiones was observed in the case of 4-phenyl-5-(3-chlorophenyl)-1,2,4-triazole-3-thione. It was established that in the case of a propargyl substituent, strong cyclization under different conditions does not lead to the formation of a 1,2,4-triazole ring.

New hybrid and halogen-containing derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione were synthesized, which can be promising functional materials and be used in further studies of their chemical, physical and biological properties.

Keywords: hybrid 1,2,4-triazole-3-thione; acylthiosemicarbazide; propargyl; alkaline cyclization.

References

1. ChemHub – a powerful scientific and educational Ukrainian-Visegrad tool for the development of green approaches [Electronic edition]: collective monograph / Onysko M. [et al.]; under the general editorship of V. Lendel. Uzhhorod: TDV “Patent”. ISBN 978-617-589-268-8 (PDF). 2025. 380 p. https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/

2. Dwivedi J., Jaiswal S., Kapoor D.U., Sharma S. Catalytic Application of Ionic Liquids for the Green Synthesis of Aromatic Five-Membered Nitrogen Heterocycles. *Catalysts.* 2025, 15(10). 931–997. Doi: 10.3390/catal15100931.

3. Rachuru S., Jagannadham V. A Deep Insight into the Application of Linear Free Energy Relationships (LFER) to Five Membered Heterocyclic Ring Systems: A Chemical Education Review for Graduate Students. *World Journal of Chemical Education.* 2025, 13(3). 65–90. Doi: 10.12691/wjce-13-3-5.

4. Lungu L., Ciocarlan A., Mangalagiu I.I. , Aricu A. Promising Norlabdane-Heterocyclic Hybrids: Synthesis, Structural Characterization and Antimicrobial Activity Evaluation. *Pharmaceuticals.* 2025, 18(9). 1411–37. Doi: 10.3390/ph18091411.

5. Shabelnyk, K., Fominichenko, A., Antypenko, O., Gaponov, O., Koptieva, S., Shyshkina, S., Voskoboinik, O., Okovytyy, S., Kovalenko, S., Oksenych, V., & Kamyshnyi, O. Antistaphylococcal Triazole-Based Molecular Hybrids: Design, Synthesis and Activity. *Pharmaceuticals.* 2025, 18(1). 83–105. Doi: 10.3390/ph18010083.

© Бестріцька В.О., Мішковська Є.-П.І., Король Н.І., Фаринюк Ю.І., Сливка М.В.
DOI: 10.24144/2414-0260.2026.1.39-45 ISSN 2414-0260

6. Raman, A.P.S., Aslam, M., Awasthi, A., Ansari, A., Jain, P., Lal, K., Bahadur, I., Singh, P., Kumari, K. An updated review on 1,2,3-/1,2,4-triazoles: synthesis and diverse range of biological potential. *Mol Divers*. 2025, 29. 899–964. Doi: 10.1007/s11030-024-10858-0.
7. Panhotra, S., Gupta, P. Exploring the antidiabetic efficacy of 3-mercapto-1,2,4-triazoles as potential inhibitors of α-amylase and α-glucosidase: A comprehensive review. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2025, 328(1). 147418. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.147418.
8. Naeem, N., Mughal, E.U., Sadiq, A., Othman, G.A. and Shakoor, B. Recent Advances in 1,2,4-Triazole-Based Anticancer Agents: Structural Optimization, Mechanisms, and Therapeutic Potential (2022–2025). *Archiv der Pharmazie*. 2025, 358. e70059. Doi: 10.1002/ardp.70059.
9. Rizwan, M., Noreen, S., Asim, S., Liaqat, Z., Ibrahim, H., Talib, R. A Comprehensive on Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Substituted-Arylideneamino-5-(5-Chlorobenzofuran-2-yl)-1,2,4-Triazole-3-Thiol Derivatives / Schiff Bases. *J Fluoresc.* 2025, 35. 3733–3761. Doi: 10.1007/s10895-024-03817-3.
10. Janowski, M., Demchuk, O., Wujec, M. Fluconazole Analogs and Derivatives: An Overview of Synthesis, Chemical Transformations, and Biological Activity. *Molecules.* 2024, 29(12). 2855. Doi: 10.3390/molecules29122855.
11. Salma U., Ahmad S., Md. Alam Z., Khan S.A. A review: Synthetic approaches and biological applications of triazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 2024, 1301. 137240. Doi: 10.1016/j.molstruc.2023.137240.
12. Farghaly T.A., Masaret G.S., Riyadh S.M., Harras M.F. A Literature Review Focusing on the Antiviral Activity of [1,2,4] and [1,2,3]-triazoles. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2024, 24(17). 1602–1629. Doi: 10.2174/0113895575277122231108095511.
13. Korol N.I., Burmey S.A., Holovko-Kamoshenkova O.M., Slivka M.V. Fluorine-containing 1,2,4-triazoles as promising antagonistic agents. Scientific Bulletin of the Uzhhorod University (Ser. Chemistry). 2025, 1(51). 59–63. Doi: 10.24144/2414-0260.2024.1.59-63.
14. Korol N.I., Holovko-Kamoshenkova O.M., Slivka M.V. Lendel V.G. CoMFA studies for a series of prenyl-alkylated bis-1,2,4-triazoles. Scientific Bulletin of the Uzhhorod University (Ser. Chemistry). 2022, 2(48). 61–66. Doi: 10.24144/2414-0260.2022.2.61-66.
15. Hryhorka G.V., Fizer O.I., Fizer M.M., Slivka M.V. Synthesis of 1-acyl-4-methalyl-thiosemicarbazides with long alkyl substituents. Scientific Bulletin of the Uzhhorod University (Ser. Chemistry). 2021, 1(45). 71–76. Doi: 10.24144/2414-0260.2021.1.71-76.
16. Korol N., Symkanych O., Pallah O., Slivka M., Slanar O. Bis-1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidants for pneumonia therapy. *Scientific Reports.* 2026, 16(1). 5640–5652. Doi: 10.1038/s41598-026-36386-5.
17. Abbas N. Synthesis and characterization of $FeCuAlO_4$ as a reusable heterogeneous acidic nanocatalyst for preparation of 2-amino-1,3,4-thiadiazole derivatives in water. *Scientific Reports.* 2026, 16. 328–344. Doi: 10.1038/s41598-025-29517-x.
18. El-Saghier A.M., Abdul-Baset A., El-Hady O.M., Abdou A., Hamed A.M., Kadry A.M. Synthesis, characterization, molecular docking and in vitro anti-arthritic activity of some novel spiro [1,3,4] thiadiazole derivatives based on thioxoacetamides. *BMC Chemistry*. 2026, 20. 52–69. Doi: 10.1186/s13065-026-01745-w.
19. Anurekha B., Manasa K., Davuluri K.S., Raman R.K., Kaki S.S. Design, synthesis and evaluation of novel lipid based isoniazid derivatives containing triazole-thiadiazole functionality. *Journal of Molecular Structure*. 2026, 1368. 146264. Doi: 10.1016/j.molstruc.2026.146264.
20. Belowar S., Jalil M.A. Recent advancements in the chemistry of 1,3,4-Thiadiazole ring-containing azo dyes. *Next Materials*. 2026, 11. 101794. Doi: 10.1016/j.nxmate.2026.101794.

© Бестріцька В.О., Мішковська Є.-П.І., Король Н.І., Фаринюк Ю.І., Сливка М.В.
DOI: 10.24144/2414-0260.2026.1.39-45 ISSN 2414-0260