

1,2,4-TRIAZOL VE TÜREVLERİNİN pK_a 'LARININ TEORİK HESAPLANMASI

Erol AÇIKKALP¹, Devrim ÖZÖĞÜT², Semih FİDAN³

ÖZET : Bu çalışmada sekiz adet 1,2,4-triazol türevi asitlik sabitleri (pK_a), molekülleri karakterize eden fizikokimyasal parametreler, yarı deneysel kuantum kimyasal metotlar (AM1, PM3, PM5) kullanılarak CAChe 6.0 programı ile hesaplanmıştır. Teorik olarak bulunan pK_a değerleriyle, deneysel veriler arasındaki paralellik araştırılmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucunda termokinetik parametrelerle yapılan hesaplamaların uygun sonuç verdiği bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER : 1,2,4-Triazol, CAChe 6.0, yarı- deneysel yöntem (AM1, PM3, PM5), pK_a .

THEORITICAL CALCULATION OF pK_a OF 1,2,4-TRIAZOLE AND ITS DERIVATIVES

ABSTRACT : In the present research the acidity values pK_a of eight 1,2,4-triazole derivatives were calculated by using physicochemical semi-empirical methods (AM1,PM3,PM5) .CAChe 6.0 experimental pK_a values were compared to theoretical results calculated with semi-empirical methods. It was found that the calculation methods using thermokinetic parameters and most experimental results were in good agreement.

KEYWORDS : 1,2,4-Triazole, CAChe 6.0, semi-empirical methods (AM1, PM3, PM5), pK_a .

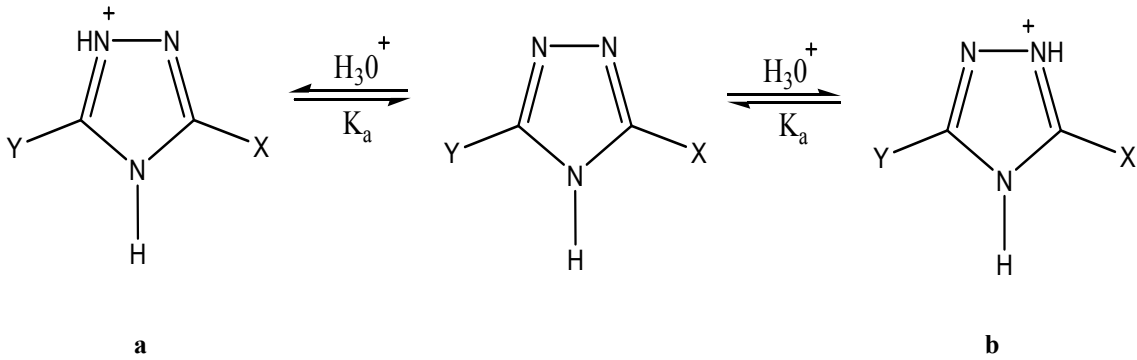
^{1,2}Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 26480 ESKİŞEHİR

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 26480 ESKİŞEHİR

1. GİRİŞ

Heterosiklik moleküller doğada yaygın bir şekilde bulunurlar. Tek halkalı heterosiklik moleküller olduğu gibi, nükleik asitler, peptidler gibi büyük moleküller de vardır. Heterosiklik moleküller boya endüstrisinde, ilaç, kozmetik alanlarında ve daha birçok sektörde kullanılmaktadırlar. Triazol türevlerine ait yeni 3-(3,4-diaril-1,2,4-triazol-5-yl)propenoik asit türevleri sentezlenerek antinociceptive ve anticonvulsive biyolojik aktiviteleri incelenmiştir [1]. Anticonvulsant biyolojik aktiviteye ilişkin bir diğer çalışma 1-formamid-triazol[4,3-*a*]quinolin türevleri ile yapılmıştır [2]. Bir seri Yeni triazol deriveleri sentezlenmiş ve in vitro antifungal aktiviteleri için test edilmiştir. Sonuçlar bütün bileşiklerin bir ölçüde test mantarlarına karşı etkinlikler gösterdiği gözlenmiştir [3]. Bir dizi yeni arysulfonylhidrazide 1,2,3-triazol türevleri sentezlenmiştir ve HSV-1 in vitro yeteneği incelenmiştir [4]. Yeni kumarin tabanlı 1,2,4-triazoller bir dizi sentezlenmiş ve referans ilaçlar Enoxacin, Chloromycin ve Flukonazol göre daha iyi antibakteriyel ve antifungal etkinliği gösterdiği gözlenmiştir [5]. Triazol türevlerine ait biyolojik aktivite olarak antifungal [6-8], antibakteriyal [9], antitüberküler [10], anti-inflamatuvar ve analjezik [11], anti-kanser [12] ve benzeri çalışmalara son yıllarda çok rastlanmaktadır. Ayrıca son derece seçici floresan ve kolorimetrik sensör [13], yüksek optik seçici ve elektrokimyasal aktif chemosensor [14] ve benzeri çalışmalarda yapılmıştır.

Günümüzde teorik çalışmalar, deneysel çalışmalar paralelinde devam etmektedir [15-17]. Bu çalışmada 1,2,4-triazol ve türevleri, teorik olarak incelenmiş, deneysel pK_a değerleri [18] ile teorik bulunan pK_a değerleri karşılaştırılıp yorumlanmıştır.



X = -CH₃, -C₂H₅, -Ph, -NO₂ Y = -CH₃, -C₂H₅

Şema 1. 1,2,4- Triazol molekülünün olası konformasyonları.

Çizelge 1. Çalışılan Moleküllerin İsimleri ve Deneysel pK_a Değerleri.

Molekül	IUPAC isimlendirmesi	X	Y	Deneysel pK_a [18-20]
1	4H-1,2,4-Triazol	H	H	2,45
2	3-Metil-4H-1,2,4-triazol	CH ₃	H	3,23
3	3-Etil-4H-1,2,4-triazol	C ₂ H ₅	H	3,15
4	3,5-Dimetil-4H-1,2,4-triazol	CH ₃	CH ₃	3,79
5	3,5-Dietil-4H-1,2,4-triazol	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3,75
6	3-Fenil-4H-1,2,4-triazol	C ₆ H ₅	H	2,04
7	3-Nitro-4H-1,2,4-triazol	NO ₂	H	-3,65
8	3-Metil-5-nitro-4H-1,2,4-triazol	CH ₃	NO ₂	-2,89

II. MATERYAL VE METOD

II.1. Hesaplama Metodu

Bilgisayar ile kimyasal hesaplamalarında kullanılan iki yöntem vardır. Bunlar moleküler mekanik ve elektronik yapı kuramıdır. Elektronik yapı kuramında yarı deneysel (semi-ampirik) ve *ab-initio* yöntemleri yer almaktadır. Yapılan temel hesaplamalar her iki yöntemde de aynıdır. Molekülün enerjisi hesaplanıp optimize edildikten, sonra atomların titreşim frekansları hesaplanır [21, 22].

Yarı-deneysel yöntem hesaplamalarında CAChe 6.0 [23] ve ChemeOffice [24] programları kullanılmıştır. Hesaplamalar oda sıcaklığında (T=298 K) ve su fazında (dielektrik sabiti, $\epsilon=78,4$) yapılmıştır.

II.2. Geometri Optimizasyon

Molekülde hesaplamalar; molekülü tanımlayan bağ uzunlukları, bağ açıları gibi koordinatlarla tanımlanır ve enerjisi minimuma indirilir. Enerji değeri sabit olana kadar geometrisi değiştirilir. Gradient norm değeri 0 olduğunda uygun kabul edilir. Gradient norm değeri atomların konumlarının bir fonksiyonu olduğu molekülün enerjisindeki değişimin hızıdır. Gradient normun beklenen değeri 0,4'dür. Bu civardaki değerlerde molekülün enerjisinin minimum olduğu söylenebilir [21, 22].

III. SONUÇ VE TARTIŞMA

III.1. Sulu Fazda Yarı Deneysel Yöntemlerle Asitlik Sabitlerinin Bulunması

pK_a değerleri aşağıda verilen denklemler kullanılarak hesaplanmıştır.

$$G = H - T S \quad (1)$$



$$\text{Asitlik: } \delta\Delta G_{(BH^+)} = [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)}] - [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)}] \quad (3)$$

$$pK_a (BH^+) = \delta\Delta G_{(BH^+)} / 2,303RT \quad (4)$$

Termokinetik değerlerin hesaplanması:

$$G_{(f)} = H_{(f)} - T S \quad (5)$$

$$\text{Asitlik: } \delta\Delta G_{(f)(BH^+)} = [\Delta G_{(f)(BH^+)} + \Delta G_{(f)(H_2O)}] - [\Delta G_{(f)(B)} + \Delta G_{(f)(H_3O^+)}] \quad (6)$$

$$pK_{a(f)} (BH^+) = \delta\Delta G_{(f)(BH^+)} / 2,303RT \quad (7)$$

Termokinetik değerlerin hesaplanması:

$$G = H - T S \quad (8)$$

$$\text{Asitlik: } \delta\Delta G_{(BH^+)} = [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)}] - [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)}] \quad (9)$$

$$pK_a (BH^+) = \delta\Delta G_{(BH^+)} / 2,303RT \quad (10)$$

$$(R = 1,987 \times 10^{-3} \text{ kcal mol}^{-1} \text{K}^{-1} \text{ ve } T = 298 \text{ K})$$

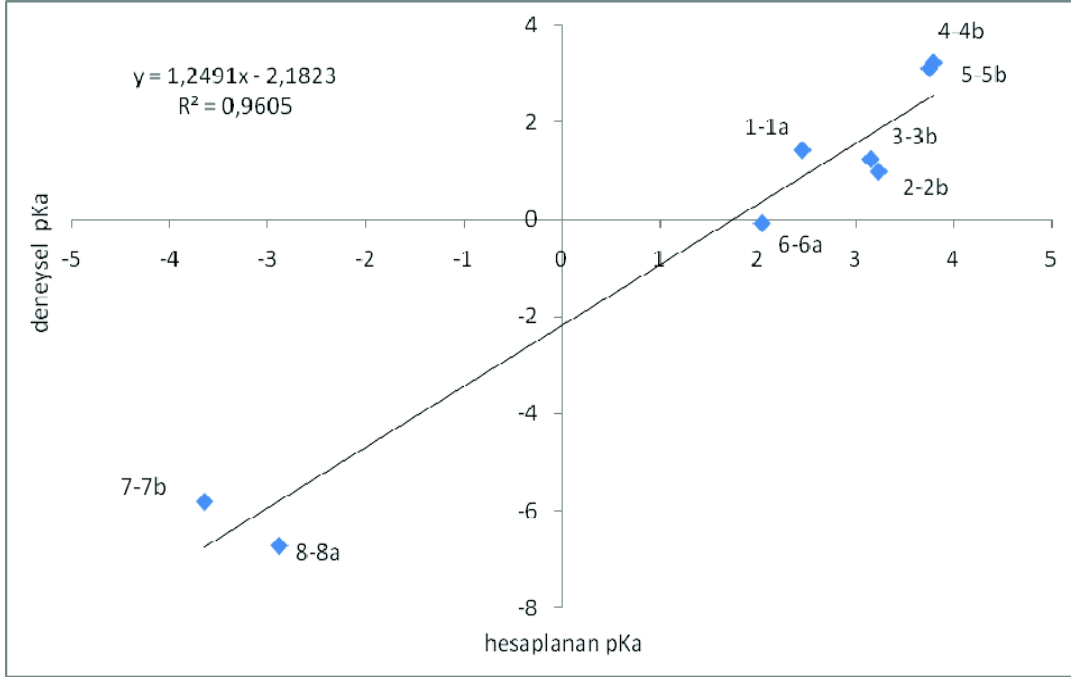
III. 2. Yarı-deneysel Metotlarla Bulunan ΔG_f ve ΔG Parametreleri Kullanılarak, Hesaplanan pK_a ve Deneysel pK_a Değerlerinin Karşılaştırılması

Bu çalışmada yarı-deneysel metotlar (AM1, PM3 ve PM5) kullanılarak bulunan, ΔH_f ve ΔS değerlerinden ΔG_f termokinetik değeri hesaplanmıştır. Aynı şekilde bulunan, ΔH ve ΔS değerlerinden ΔG termodinamik değeri hesaplanmıştır. Termodinamik veriler ve termokinetik veriler çizelgeler haline getirilmiştir. Bu verilere bağlı olarak hesaplanan pK_a değerleri ile deneysel pK_a değerleri grafiğe geçirilmiş ve R^2 değerleri bulunmuştur.

Çizelge 2'de verilen değerler su fazında hesaplama yapılmış ve bulunan değerler Şekil 1'de deneysel olarak bulunan pK_a değerlerine karşı grafiğe geçirilmiştir. Grafikte (3,5-dimetil-4H-1,2,3-triazol) $4 \rightleftharpoons 4a$, (3-metil-4H-1,2,4-triazol) $2 \rightleftharpoons 2b$, (3-nitro-4H-1,2,4-triazol) $7 \rightleftharpoons 7b$ ve (3-metil-5-nitro-4H-1,2,4-triazol) $8 \rightleftharpoons 8a$ türevlerinin protonlanması sonucu bulunan pK_a değerlerin, diğerlerine göre biraz sapma göstermekte, fakat genel olarak bakıldığında veriler arasında uyum olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 2. Çalışılan moleküllerin su fazında AM1 termokinetik parametresiyle hesaplanan değerleri.

AM1	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/molK)	ΔG_f (kcal/mol)	Hesaplanan pK _a
H ₂ O	-59,248	45,097	-72,687	-
H ₃ O ⁺	50,579	48,331	36,176	-
1	59,307	63,394	40,416	-
1a	166,845	65,462	147,337	1,424
1b	166,857	65,460	147,350	1,415
2	51,210	72,967	29,466	-
2a	159,240	70,595	138,203	0,093
2b	158,944	73,676	136,988	0,983
3	45,357	80,522	21,361	-
3a	153,532	76,157	130,837	-0,449
3b	152,946	81,909	128,537	1,237
4	43,103	73,340	21,247	-
4a	151,353	84,657	126,125	2,923
4b	151,382	86,103	125,723	3,217
5	31,402	85,138	6,031	-
5a	139,647	86,882	113,756	0,834
5b	139,690	97,402	110,664	3,102
6	84,528	84,955	59,211	-
6a	195,004	85,909	169,403	-0,974
6b	193,704	85,633	168,185	-0,081
7	69,087	79,163	45,496	-
7a	192,586	75,512	170,083	-11,531
7b	186,528	81,383	162,276	-5,805
8	60,989	84,283	35,872	-
8a	179,042	84,422	153,884	-6,709
8b	184,823	89,453	158,166	-9,849

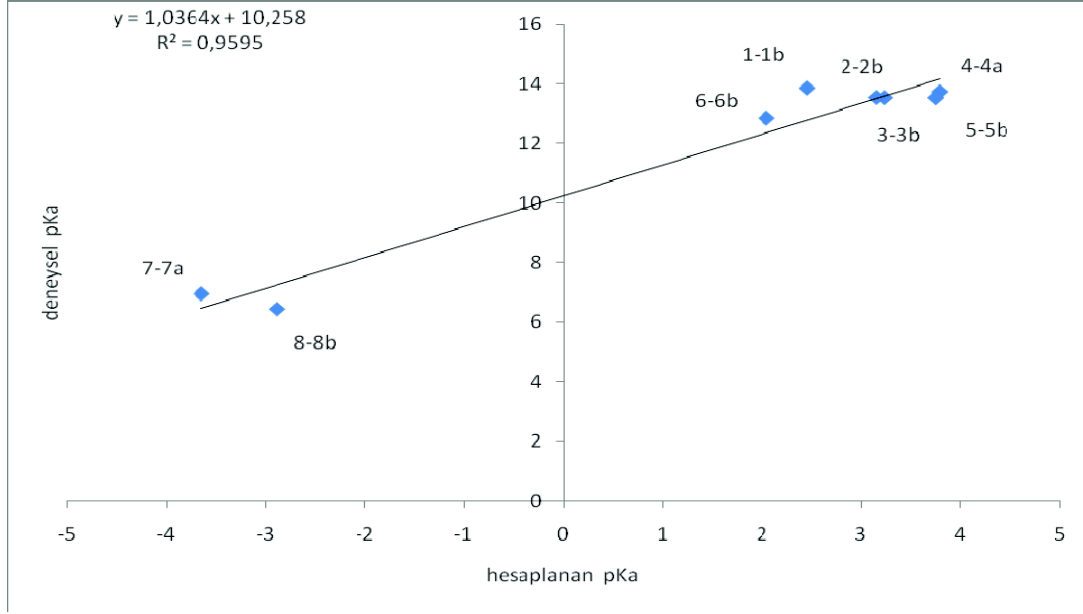


Şekil 1. AM1 yöntemiyle bulunan ΔG_f parametresinden hesaplanan pK_a değerlerinin, deneysel pK_a değerleriyle karşılaştırılması.

Çizelge 3’de verilen değerlerde teorik bulunan değerler, Şekil 2’de deneysel olarak bulunan pK_a değerlerine karşı grafiğe geçirilmiştir. Grafikte (3-metil-4H-1,2,4-triazol) $2 \rightleftharpoons 2b$ ve (3-etil-4H-1,2,4-triazol) $3 \rightleftharpoons 3b$ türevlerinin protonlanması sonucu bulunan pK_a değerleri, diğerlerine göre tam uyum göstermekte, fakat genel olarak bakıldığında burada da uyum olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 3. Çalışılan moleküllerin su fazında PM3 termokinetik parametresiyle hesaplanan değerleri.

PM3	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/molK)	ΔG_f (kcal/mol)	Hesaplanan pK_a
H ₂ O	-58,031	45,001	-71,441	-
H ₃ O ⁺	67,348	46,005	53,638	-
1	36,300	63,774	17,295	-
1a	143,075	65,713	123,492	13,847
1b	143,062	65,691	123,486	13,852
2	26,621	70,370	5,651	-
2a	133,488	77,493	110,395	14,913
2b	133,410	70,889	112,285	13,527
3	23,010	76,630	0,174	-
3a	130,024	82,301	105,498	14,487
3b	129,853	77,364	106,798	13,534
4	16,960	74,095	-5,120	-
4a	123,886	75,980	101,244	13,724
4b	123,836	75,961	101,200	13,757
5	9,820	86,368	-15,917	-
5a	116,841	87,930	90,638	13,584
5b	116,831	87,630	90,717	13,526
6	60,951	86,448	35,189	-
6a	169,279	91,854	141,906	13,466
6b	168,701	87,065	142,755	12,843
7	21,459	80,679	-2,583	-
7a	137,496	82,084	113,035	6,938
7b	135,931	80,687	111,886	7,780
8	11,732	85,511	-13,750	-
8a	126,599	86,490	100,825	7,703
8b	128,100	85,666	102,572	6,422

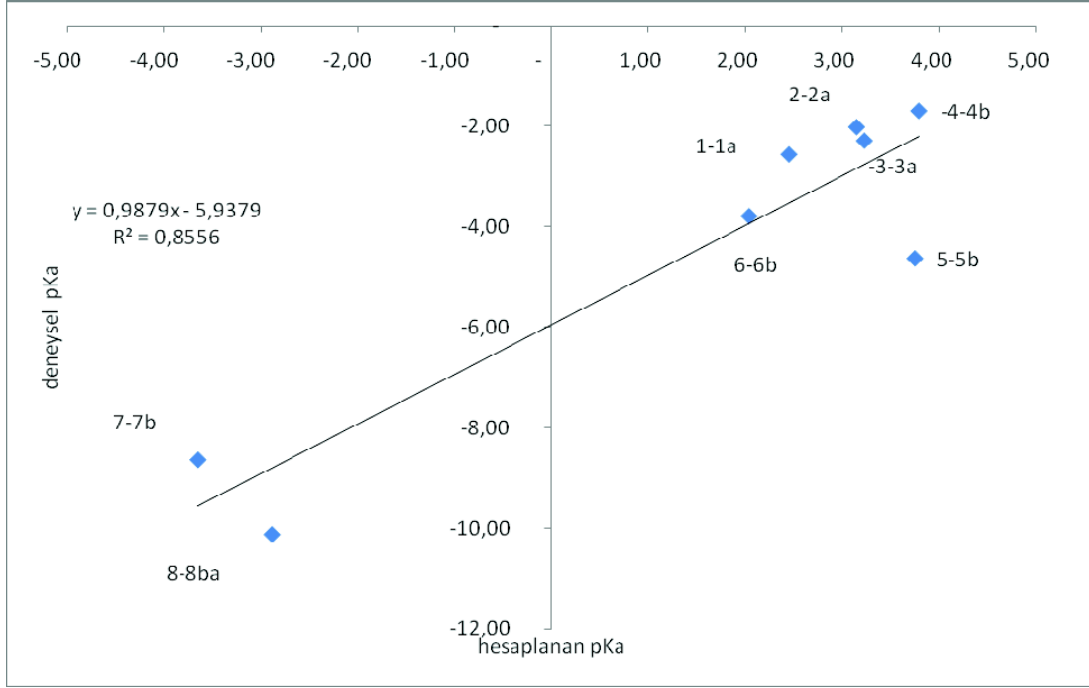


Şekil 2. PM3 yöntemiyle bulunan ΔG_f parametresinden hesaplanan pK_a değerlerinin, deneysel pK_a değerleriyle karşılaştırılması.

Çizelge 4’de verilen değerlerde teorik olarak bulunan değerler, Şekil 3’de deneysel olarak bulunan pK_a değerlerine karşı grafiğe geçirilmiştir. Grafikte (3-fenil-4H-1,2,4-triazol) $6 \rightleftharpoons 6b$, türevinin protonlanması sonucu bulunan pK_a değerleri, diğerlerine göre tam uyum göstermekte, fakat (3-nitro-4H-1,2,4-triazol) $7 \rightleftharpoons 7b$, (3-metil-5-nitro-4H-1,2,4-triazol) $8 \rightleftharpoons 8b$, (3,5-dietil-4H-1,2,4-triazol) $5 \rightleftharpoons 5b$, (3-metil-4H-1,2,4-triazol) $2 \rightleftharpoons 2a$ ve (4H-1,2,4-triazol) $1 \rightleftharpoons 1a$ türevlerinde sapma görülmektedir. Genel olarak bakıldığında burada uyum olduğu kanısına varılmıştır.

Çizelge 4. Çalışılan moleküllerin su fazında PM5 termokinetik parametresiyle hesaplanan değerleri.

PM5	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/molK)	ΔG_f (kcal/mol)	Hesaplanan pK_a
H ₂ O	-59,475	44,987	-72,881	-
H ₃ O ⁺	46,392	45,880	32,720	-
1	31,197	63,847	12,170	-
1a	140,964	66,092	121,269	-2,565
1b	140,973	66,084	121,280	-2,573
2	23,035	70,540	2,014	-
2a	133,223	75,433	110,744	-2,294
2b	132,815	71,346	111,554	-2,888
3	18,588	76,584	-4,234	18,588
3a	128,766	82,689	104,125	-2,022
3b	128,219	77,392	105,156	-2,779
4	14,822	81,279	-9,400	-
4a	125,074	83,041	100,328	-3,026
4b	125,116	89,236	98,524	-1,703
5	5,987	99,382	-23,629	-
5a	116,030	88,414	89,683	-5,655
5b	116,081	93,244	88,294	-4,636
6	54,562	86,722	28,719	-
6a	167,430	87,806	141,264	-5,092
6b	165,518	87,339	139,491	-3,792
7	34,661	80,563	10,653	-
7a	157,676	84,417	132,519	-11,928
7b	152,814	83,149	128,036	-8,640
8	26,403	89,671	-0,319	-
8a	45,325	88,042	119,088	-10,125
8b	149,595	91,964	122,190	-12,400

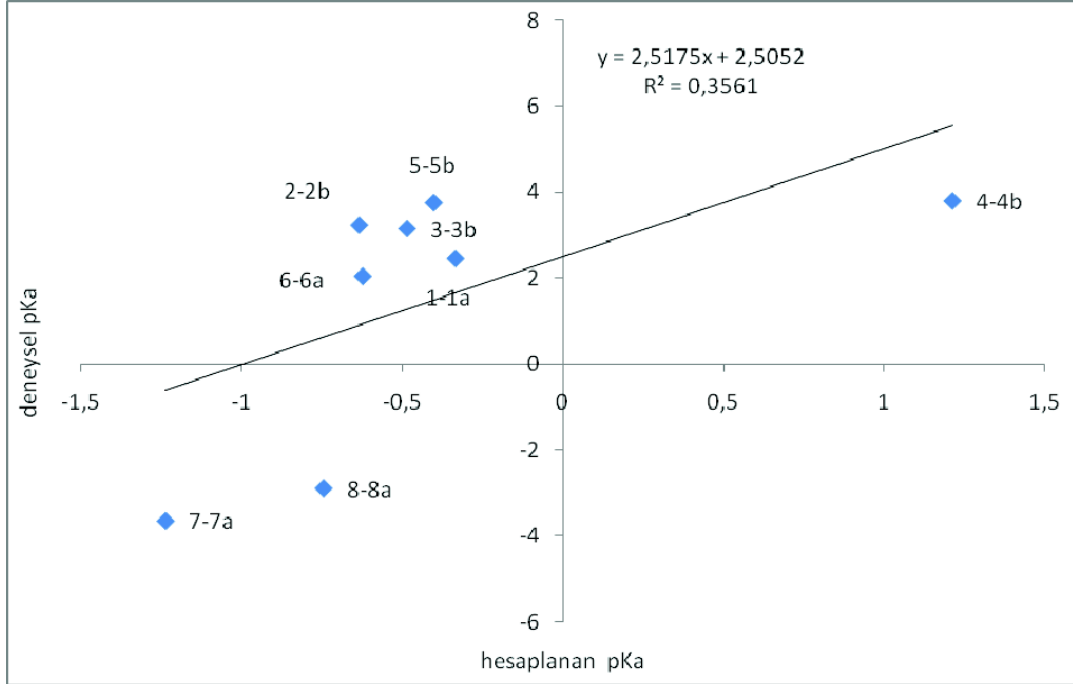


Şekil 3. PM5 yöntemiyle bulunan ΔG_f parametresinden hesaplanan pK_a değerlerinin, deneysel pK_a değerleriyle karşılaştırılması.

Çizelge 5’de verilen değerlerde teorik olarak bulunan değerler, Şekil 4’de deneysel olarak bulunan pK_a değerlerine grafiğe geçirilmiş ve bütün türevlerin değerlerinin bakıldığında saptığı ve deneysel verilerle hiç uyum sağlamadığı gözlenmiştir.

Çizelge 5. Çalışılan moleküllerin su fazında PM5 termodinamik parametresiyle hesaplanan değerleri.

AM1	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/molK)	ΔG (kcal/mol)	Hesaplanan pK _a
H ₂ O	2,369	45,097	-11,069	-
H ₃ O ⁺	2,375	48,331	-12,028	-
1	2,851	63,394	-16,040	-
1a	2,964	65,462	16,543	-0,334
1b	2,964	65,460	-16,543	-0,334
2	3,824	72,967	-17,920	-
2a	3,520	70,595	-17,517	-0,998
2b	3,942	73,676	-18,014	-0,634
3	4,624	80,522	-19,372	-
3a	4,192	76,157	-18,503	-1,340
3b	4,740	81,909	-19,668	-0,485
4	3,939	73,340	-17,917	-
4a	5,106	84,657	-20,122	0,914
4b	5,129	86,103	-20,530	1,214
5	5,445	85,138	-19,926	-
5a	5,556	86,882	-20,335	-0,402
5b	6,560	97,402	-22,466	1,160
6	5,046	84,955	-20,271	-
6a	5,222	85,909	-20,380	-0,623
6b	5,168	85,633	-20,350	-0,644
7	4,240	79,163	-19,350	-
7a	3,881	75,512	-18,622	-1,237
7b	4,406	81,383	-19,846	-0,340
8	4,854	84,283	-20,263	-
8a	4,953	84,422	-20,205	-0,745
8b	5,477	89,453	-21,180	-0,030

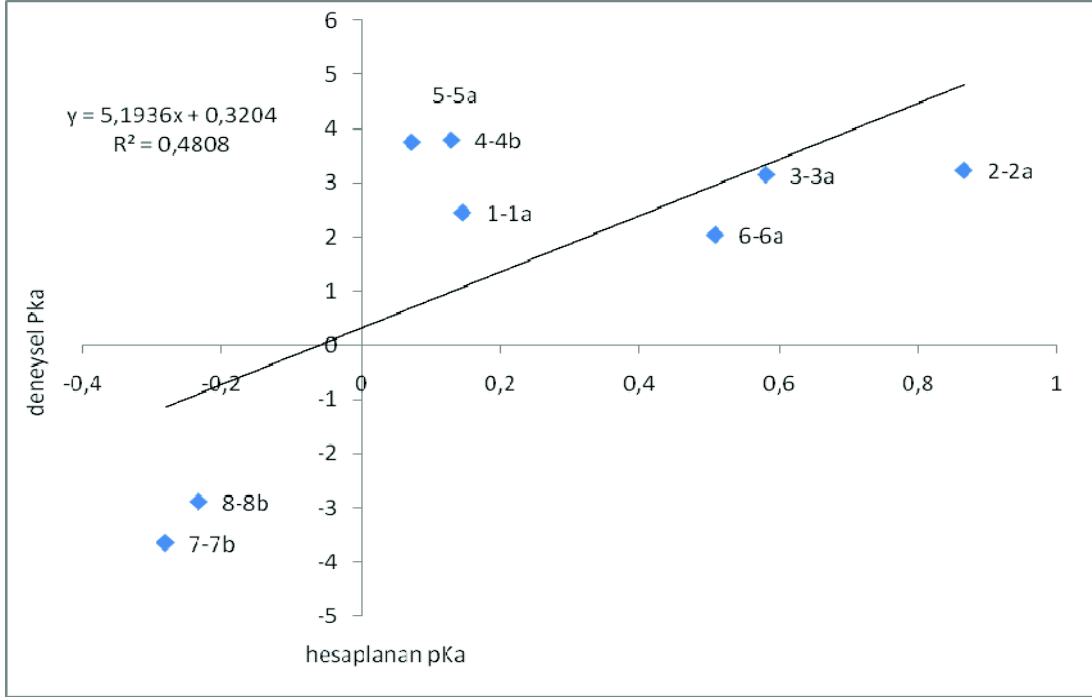


Şekil 4. AM1 yöntemiyle bulunan ΔG parametresinden hesaplanan pK_a değerlerinin, deneysel pK_a değerleriyle karşılaştırılması.

Çizelge 6'de verilen değerlerde teorik olarak bulunan değerler, Şekil 5'de deneysel olarak bulunan pK_a değerlerine karşı grafiğe geçirildiğinde grafikte (3-etil-4H-1,2,4-triazol) $3 \rightleftharpoons 3b$ türevinin protonlanması sonucu bulunan pK_a değeri haricinde diğerlerinde uyum gözlenmiştir.

Çizelge 6. Çalışılan moleküllerin su fazında PM3 termodinamik parametresiyle hesaplanan değerleri.

PM3	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/molK)	ΔG (kcal/mol)	Hesaplanan pK_a
H ₂ O	2,370	45,001	-11,040	-
H ₃ O ⁺	2,375	46,005	53,638	-
1	2,939	63,774	-16,066	-
1a	3,024	65,713	-16,559	0,146
1b	3,020	65,691	-16,556	0,144
2	3,495	70,370	-17,475	-
2a	4,142	77,493	-18,951	0,866
2b	3,584	70,889	-17,541	-0,167
3	4,248	76,630	-18,588	-
3a	4,850	82,301	-19,676	0,582
3b	4,370	77,364	-18,685	-0,144
4	4,083	74,095	-17,998	-
4a	4,173	75,980	-18,468	0,129
4b	4,168	75,961	-18,469	0,130
5	5,644	86,368	-20,093	-
5a	5,717	87,930	-20,485	0,073
5b	5,679	87,630	-20,434	0,035
6	5,285	86,448	-20,477	-
6a	5,908	91,854	-21,465	0,509
6b	5,386	87,065	-20,559	-0,155
7	4,424	80,679	-19,618	-
7a	4,551	82,084	-19,910	-0,002
7b	4,516	80,687	-19,528	-0,281
8	5,061	85,511	-20,422	-
8a	5,204	86,490	-20,571	-0,106
8b	5,131	85,666	-20,398	-0,233

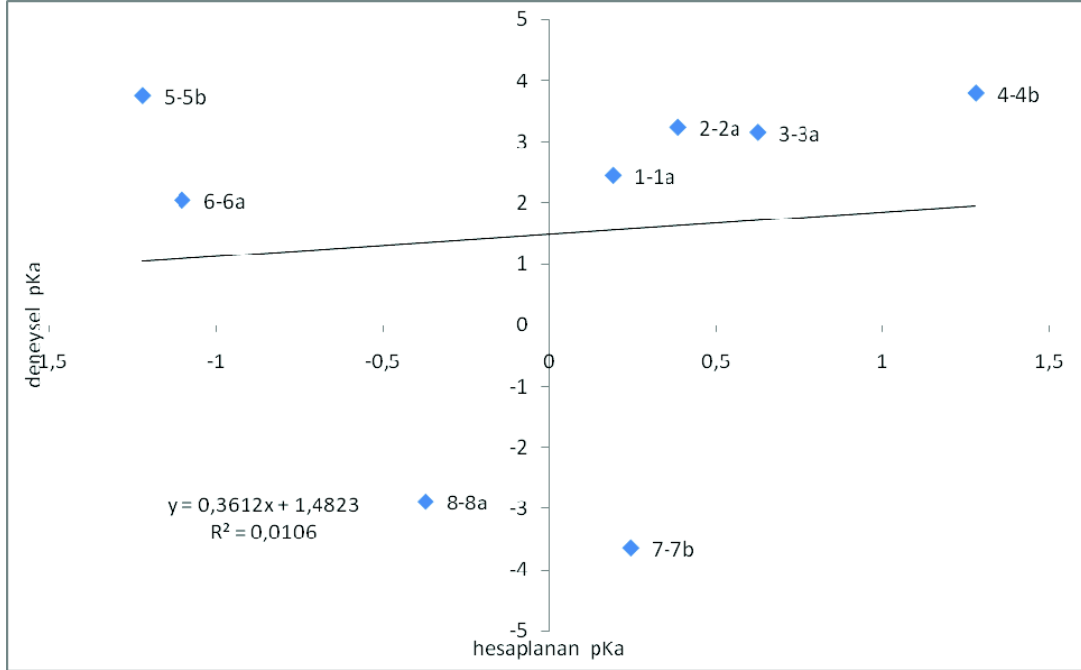


Şekil 5. PM3 yöntemiyle bulunan ΔG parametresinden hesaplanan pK_a değerlerinin, deneysel pK_a değerleriyle karşılaştırılması.

Çizelge 7’de verilen değerlerde teorik olarak bulunan değerler, Şekil 6’de deneysel olarak bulunan pK_a değerlerine karşı grafiğe geçirildiğinde grafikte, 4H-1,2,4-triazol türevinin protonlanması sonucu bulunan pK_a değerlerinde uyum olduğundan bahsetmemiz mümkün değildir.

Çizelge 7. Çalışılan moleküllerin su fazında PM5 termodinamik parametresiyle hesaplanan değerleri.

PM5	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/molK)	ΔG (kcal/mol)	Hesaplanan pK_a
H ₂ O	2,372	44,987	-11,034	-
H ₃ O ⁺	2,381	45,880	-11,291	-
1	2,945	63,847	-16,081	-
1a	3,096	66,092	-16,600	0,192
1b	3,094	66,084	-16,599	0,191
2	3,528	70,540	-17,493	-
2a	4,204	75,433	-18,275	0,386
2b	3,677	71,346	-17,584	-0,121
3	4,264	76,584	-18,558	
3a	4,972	82,689	-19,669	0,626
3b	4,419	77,392	-18,644	-0,125
4	5,052	81,279	-19,169	-
4a	5,198	83,041	-19,548	0,089
4b	5,420	89,236	-21,172	1,280
5	6,775	99,382	-22,840	-
5a	5,872	88,414	-20,476	-1,923
5b	6,354	93,244	-21,432	-1,221
6	5,357	86,722	-20,486	-
6a	5,562	87,806	-20,604	-0,102
6b	5,490	87,339	-20,537	-0,152
7	4,455	80,563	-19,553	-
7a	4,655	84,417	-20,501	0,507
7b	4,636	83,149	-20,143	0,244
8	5,583	89,671	-21,139	-
8a	5,348	88,042	-20,889	-0,372
8b	5,777	91,964	-21,628	0,170



Şekil 6. PM5 yöntemiyle bulunan ΔG parametresinden hesaplanan pK_a değerlerinin, deneysel pK_a değerleriyle karşılaştırılması.

IV. SONUÇ VE YORUM

Yarı-deneysel yöntemler sonucu hesaplanmış verilerden termokinetik parametreler eşitlik 5 ve termodinamik parametreler ise eşitlik 8 kullanılarak hesaplandı. Termokinetik pK_a değerleri eşitlik 6 ve 7 kullanılarak, termodinamik pK_a değerleri ise eşitlik 9 ve 10 kullanılarak hesaplandı. Hesaplanan termokinetik ve termodinamik pK_a sonuçları, deneysel pK_a değerlerine karşılık grafiğe geçirilip korelasyonları hesaplandı. Korelasyon değerlerine göre; termokinetik parametrelerden hesaplanan pK_a değerleri ile deneysel pK_a değerlerinin uyumlu olduğu gözlenmesine rağmen termodinamik parametrelerden hesaplanan pK_a değerleri ile deneysel pK_a değerlerinin uyumlu olmadığı gözlemlendi.

Bu sonuçlar bize protonlanma mekanizmasının termokinetik tarzda gerçekleştiğini göstermektedir. Protonlanma mekanizmasının termodinamik mekanizma üzerinden gerçekleşmeyeceği sonucuna varıldı.

Çalışmada kullanılan 1,2,4-triazol ve türevlerinin termokinetik mekanizma ile gerçekleşen protonlanmasında CAChe 6.0 programındaki hesaplama yöntemlerinden AM1 ve PM3'ün en başarılı

yöntem olduğu belirlendi. CAChe 6.0 programındaki hesaplama yöntemlerinden PM5'in ise bu tür moleküller için iyi sonuç vermediği gözlemlendi.

Bu çalışmada kullanılan 1,2,4-triazol türevi benzeri moleküller ile yapılacak yeni teorik pK_a hesaplamalarda, CAChe 6.0 programında AM1 ve PM3 hesaplama yöntemlerinin başarılı sonuçlar vereceğinden bu yöntemlerin kullanılabilmesi sonucuna varıldı.

V. KAYNAKLAR

- [1] B. Modzelewska-Banachiewicz, J. Banachiewicz, A. Chodkowska, E. Jagiello-Wojtowicz, L. Mazur. Synthesis and Biological Activity of New Derivatives of 3-(3,4-Diaryl-1,2,4-triazole-5-yl) propenoic Acid, *Eur. J. Med. Chem.* Vol.39, pp. 873–877, 2004.
- [2] W. Cheng-Xi, D.Xian-Qing, C.Kyu-Yun, S.Zhi-Gang and Q.Zhe-Shan. Synthesis and Anticonvulsant Activity of 1-Formamide-triazolo[4,3-a]quinoline Derivatives, *Arch. Pharm. Res.* Vol. 33, No 5, pp.655-662, 2010.
- [3] X. Jianming, C.Yongbing, Z. Jun, Y. Shichong, Z. Yan, C. Xiaoyun, W. Qiuye, Z. Dazhi, J. Yuanying, S. Qingyan. Design, synthesis and antifungal activities of novel 1,2,4-triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 46, No.7, pp. 3142-3148, 2011.
- [4] J. Alessandro K., F.Vitor F., S. Thiago M.L., F. Gabrielle G. de Souza, M. Viviane, A. Juliana L., S. Maria C.B.V. de, C.Anna C. Synthesis and anti-HSV-1 activity of new 1,2,3-triazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 19, No. 6, 15, pp. 1860-1865, 2011.
- [5] S.Yuan, Z. Cheng-He. Synthesis and evaluation of a class of new coumarin triazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 21, No. 3, 1, pp. 956-960, 2011.
- [6] C. Xiufang, C. Changshui, L. Wenchang L, K. Shaoyong. Chiral β -arylalkyl-1H-1,2,4-triazoles as demethylase inhibitors: Biological evaluation and its stereoselective interaction with sterol 14 α -demethylase from *Penicillium digitatum*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, Vol. 99, No. 2, pp. 189-193, 2011.
- [7] H. Sanne A. B., P. Tessa E., B. Evert-Jan van den, V. Leo T.M. van der, P. Aldert H. Chemical class-specific gene expression changes in the zebrafish embryo after exposure to glycol ether alkoxy acids and 1,2,4-triazole antifungals. *Reproductive Toxicology, In Press, Corrected Proof, Available online*, 2011.
- [8] J. Yongwei, Z. Jun, C. Yongbing, C. Xiaoyun, Z. Yan, W. Qiuye, Z. Dazhi, J. Yuanying, S. Qingyan. Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives

- as antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, In Press, Accepted Manuscript, Available online*, 2011.
- [9] P. David, F. Prabhavathi. Synthesis and antibacterial activity of novel 4-aryl-[1,2,3]-triazole containing macrolides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 21, No. 1, pp. 510-513, 1, 2011.
- [10] K.D. Thomas, A. Airody Vasudeva, C. Imran H., E. Sumesh, P. Nishith K. New quinolin-4-yl-1,2,3-triazoles carrying amides, sulphonamides and amidopiperazines as potential antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 46, No. 6, pp. 2503-2512, 2011.
- [11] R.D. Hunashal, P.M. Ronad, V.S. Maddi, D. Satyanarayana, M.A. Kamadod. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity of 2-[4-(substituted benzylideneamino)-5-(substituted phenoxyethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl thio] acetic acid derivatives. *Arabian Journal of Chemistry, In Press, Corrected Proof, Available online*, 2011.
- [12] K. Ahmed, S. Prabhakar, M. Janaki Ramaiah, P. Venkat Reddy, Ch. Ratna Reddy, A. Mallareddy, S. Nagula, T. Lakshmi Narayan Reddy, S.N.C.V.L. Pushpavalli, P. Manika. Synthesis and anticancer activity of chalcone-pyrrolobenzodiazepine conjugates linked via 1,2,3-triazole ring side-armed with alkane spacers. *European Journal of Medicinal Chemistry, In Press, Corrected Proof, Available online*, 2011.
- [13] R. Yi-Bin, M. Stéphane, X. Juan. Highly selective fluorescent and colorimetric sensor for Hg^{2+} based on triazole-linked NBD. *Dyes and Pigments*, Vol. 90, No.3, pp. 239-244, 2011.
- [14] Z. Yin-Jie, H. Xiao-Peng, H. Min, L. Zhen, S. Xiao-Xin, C. Guo-Rong. Highly optically selective and electrochemically active chemosensor for copper (II) based on triazole-linked glucosyl anthraquinone. *Dyes and Pigments*, Vol. 88, No.3, pp. 391-395, 2011.
- [15] P. Monika, K. Zbigniew, W. Waldemar, K. Agnieszka A., M. Dariusz. Experimental and theoretical investigations on the keto-enol tautomerism of 4-substituted 3-[1-methylpyrrol-2-yl)methyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives. *Journal of Molecular Structure*, Vol. 994, No.1-3, pp.313-320, 2011.
- [16] S. Antonio, V. Carmen, C. Ana María García, G. Fernando, P. Paolo, A. Ibon, E. José. Synthesis of [1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyrimidines by Dimroth rearrangement of [1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyrimidines: A theoretical and NMR study. *Journal of Molecular Structure*, Vol. 987, No. 1-3, pp. 13-24, 2011.
- [17] R. Luke, C. David J., E. Paul I.P. Theoretical investigation of the scope of sequential ligand tuning using a bifunctional scorpionate tris(1,2,4-triazolyl)borate-based architecture. *Journal of Organometallic Chemistry*, Vol. 696, No. 13, pp. 2580-2583, 2011.

- [18] S. Fidan, "1,2,4-Triazol ve Türevlerinin Kuantum Kimyasal İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, ss. 49–73, 2007.
- [19] C. Öğretir, Y.G. Sıdır, İ. Sıdır, E. Taşal, Quantum chemical studies on tautomerism and basicity behavior of 1,2,4-triazole derivatives, *Türk. J. Chem.*, Vol.34 pp. 977-988, 2010.
- [20] J. Katalan, J.Luis, M.Abboud, J. Elguero, Basicity and Acidity of Azoles, *Academic Press, New York*, Vol. 41, pp. 259, 1987.
- [21] L.A. Curtiss and M.S. Gordon, "Computational Materials Chemistry Methods and Applications" *Kluwer Academic Publishers New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow*, 2005.
- [22] T. Carl and S. Donald, "Electronic Structure Modeling, Connections Between Theory and Software" *CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton London New York*, 2008.
- [23] CAChe Worksystem Pro Version 6.1 *Fujitsu Limited, Life Science & Material Science Division 9-3, Nakase 1-Chome Mihama-ku, Chiba City Chiba 261-8588 Japan*, 2000-2003.
- [24] CS Chemoffice Pro for Microsoft Windows, *Cambridge Scientific Computing Inc., 875 Massachusetts Avenue, Suite 61, Cambridge MA 2139, USA*.