

N'-(2,5 Dihidroksibenziliden)-2-Hidroksi-3-Metilbenzohidrazid Bileşiğinin Tautomer Yapısının Teorik Olarak İncelenmesi

Tuncay KARAKURT^{*1}

¹Ahi Evran Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Kimya ve Proses Mühendisliği, 40100, Kırşehir

(Alınış / Received: 28.03.2018, Kabul / Accepted: 06.06.2018, Online Yayınlanma / Published Online: 28.06.2018)

Anahtar Kelimeler

Gaussian 09W,
Fenol-imin,
Keto-amin,
Quantum-Espresso

Özet: Bu çalışmada, bir Schiff bazı olan N'-(2,5 dihidroksibenziliden)-2-hidroksi-3-metilbenzohidrazid molekülünün fenol-imin ve keto-amin gibi iki tautomer formu üzerinde gaz ve periyodik sınır şartlarında katı fazında teorik hesaplamalar yapılmıştır. Bu iki tautomer yapı için teorik olarak 6-31G(d) temel setli Becke-3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) metodu kullanarak gaz fazında molekülün bazı geometriksel parametreleri ve frontier moleküler orbital değerleri (FMO), gaussian 09 programı ile incelenmiştir. Katı fazında ise her iki formun birim hücre örgü enerjileri, periyodik sınır şartları (PBC) altında Quantum-Espresso paket programı ile hesaplanmıştır. Teorik tüm çalışmalar, iki tautomer yapı üzerinde yapılmıştır. Yapılan tüm hesaplamalarda bileşiğin, hem gaz hem de katı fazında fenol-imin formunun daha kararlı olduğu görülmüştür.

Theoretical Investigation of The Tautomer Structure of N'-(2,5 Dihydroxybenzylidene)-2-Hydroxy-3-Methylbenzohydrazide Compound

Keywords

Gaussian 09W,
Phenol-imine,
Keto-amine,
Quantum-Espresso

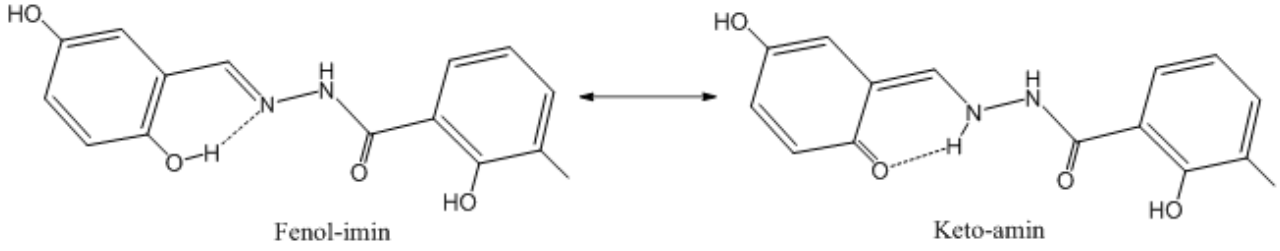
Abstract: In this study, theoretical calculations were made on two tautomeric forms, phenol-imine and keto-amine of the Schiff base containing N'-(2,5 dihydroxybenzylidene) -2-hydroxy-3-methylbenzohydrazide molecule in gas and solid phase under the periodic boundary conditions. For these two tautomeric structures, some geometrical molecular parameters and frontier molecular orbital values (FMO) with the 6-31G(d) base set using Becke-3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) method were investigated with the gaussian 09 program in the gas phase. In the solid phase, the unit cell lattice energies of both forms were calculated by the Quantum-Espresso package program under the periodic boundary conditions (PBC). All theoretical work was done on two tautomeric structures. In all calculations, it has been found that the phenol-imine form of the title compound is more stable in both gas and solid phase.

1. Giriş

Azometin (-CH=N-) fonksiyonel grubu taşıyan ve Schiff bazı olarak da adlandırılan bileşikler özellikle antibiyotik ve antialerjik, antiflojistik ve antitümör gibi önemli ilaçların sentezinde başlangıç malzemeleri olarak kullanılır [1-3]. Schiff baz bileşiklerinin özellikle iki tautomer olan keto-amin ve fenol-imin formları oldukça ilgi çekmektedir. Bu bileşikler fotokromizm ve termokromizm özellikler göstermiş olup fotokromizm özeliğinin, radyasyon şiddetini ölçme ve kontrol etme, görüntü sistemleri ve optik bilgisayarlar gibi kullanım alanları mevcuttur [4]. Schiff bazları (azometin, iminler) kauçuk katkı maddeleri üretimleri için yaygın olarak kullanılan organik ara ürünlerdir [5]. Schiff bazları

saydam, katı ve renkli olmalarından dolayı boya endüstrisinde kullanılmaktadırlar. Analitik kimyada, bazı metal iyonlarına karşı seçici ve spesifik reaksiyon vermesiyle, spektrofotometrik reaktif olarak kullanılmaktadır [6]. Schiff bazı ligandlarından oluşturulan Cu(II) kompleks yapılarının, biyolojik bakır sistemlerinin fiziksel ve kimyasal davranışlarının incelenmesinde önemli rolleri vardır [7]. Schiff bazları yenileme reaksiyonları, halka ekleme, halka hapsetme yoluyla endüstriyel ve biyo-aktif bileşiklerin büyük çoğunluğunun hazırlanmasında substrat olarak kullanılmıştır [8]. Schiff bazı ligandları, farklı elektron veren ve elektron çeken gruplara sahip çeşitli substitüentlerden oluştukları için ilginç elektro-kimyasal özelliklere sahiptir. Bu bileşiklerin birçoğu NLO davranışına

*İlgili yazar: tuncaykarakurt@gmail.com



Şekil 1. $C_{15}H_{14}N_2O_4$ Kristalinin sentez prosedürü

sahip olduklarından optik iletişimde potansiyel uygulanabilir özelliklere sahiptir [9, 10].

Han ve ark. (2010) tarafından yayınlanmış çalışmada, N'-(2,5dihidroksibenziliden)-2-hidroksi-3-metilbenzohidrazid ($C_{15}H_{14}N_2O_4$) molekülünün fenol-imin formunda sentezi ve X-ışını çalışmaları rapor edilmiştir [11]. Bu çalışmada ise bu kristalin, fenol-imin ve keto-amin tautomer formlarının kararlılıkları teorik olarak araştırılmıştır (Şekil 1). İki tautomer yapıya karşılık gelen enerji değerleri, gaz fazında, kuantum kimyasal hesaplama yöntemi olan 6-31G(d)[12] baz setli B3LYP [13, 14] teorisini kullanan Gaussian09 [15] programı ile gerçekleştirilmiştir. Katı fazında ise Periyodik sınır koşullarında (PBC) her iki forma ait kristal yapıların birim hücre başına düşen toplam enerjilerini hesaplamak için Quantum-Espresso 6.2 [16] paket programı kullanılmıştır.

2. Materyal ve Metot

2.1. Teorik hesaplamalar

Molekülün gaz fazındaki optimize işlemleri ve bazı parametrelerinin hesaplamaları Gaussian 09 programı ile B3LYP yöntemi ve 6-31G(d) temel seti kullanılarak elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar GaussView 5 [17] programı yardımıyla görselleştirilmiştir.

Kristal fazındaki hesaplama ise, periyodik sınır koşullarını kullanan Quantum Espresso programı ile yapıldı. Hesaplamalarda, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT) [18, 19] ve düzlem dalgalara ve Yerel Yoğunluk Yaklaşımı (LDA) altında Perdew-Zunger (PZ) pseudopotansiyellere [20] dayanan, Quantum-Espresso'nun temel bileşenlerinden biri olan PWscf (Düzlem Dalga Öz-Uyumlu Alan) program seti kullanılmıştır.

3. Bulgular

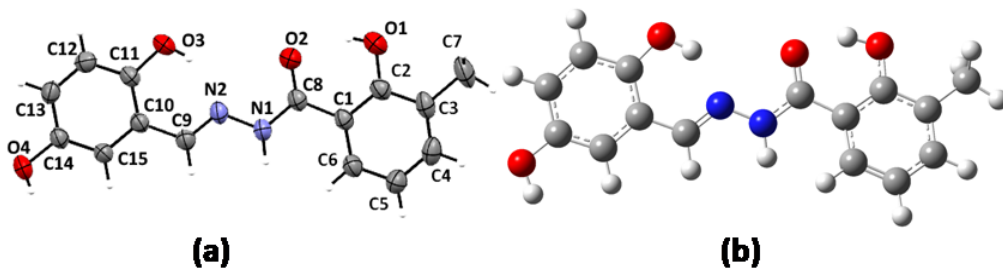
3.1. Kristalin yapısal analizi

$C_{15}H_{14}N_2O_4$ kristalinin fenol-imin formunun, deneysel %20 olasılıklı elipsoitlerle çizilmiş bir diyagramı Şekil 2a'da ve Gaussian programı ile PES analizi sonucu ortaya çıkan konformasyonlardan elde edilen minimum enerjiye karşılık gelen optimize molekül Şekil 2b'de gösterilmiştir. Tablo 1'de ise fenol-imin ve keto-amin formlarına ait gaz fazı ve kristal fazında deneysel ve teorik bazı bağ uzunlukları ve açılar yer almaktadır.

3.2. Tautomer yapı analizi

Yapılan teorik hesaplamalar ile molekülün, fenol-imin ve keto-amin gibi iki tautomer formunda olabileceği incelenmiştir. İki tautomer yapının ve molekülün geçiş durumuna (TS) ait geometriksel parametreleri, 6-31G(d) baz setli DFT/B3LYP yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Tablo 2'de iki tautomer yapıya ait enerjiler ve ileri-geri yönlü reaksiyonlara ait aktivasyon enerjileri gösterilmiştir. Molekülün geçiş durumuna ait imajiner titreşim frekansı $911i\text{ cm}^{-1}$ olarak hesaplanmış olup geçiş durumunun doğruluğu da ispatlanmıştır.

Keto-amin ve fenol-imin tautomerik formlar, molekül içi proton transferi reaksiyonu ile birbirlerine dönüşmeleri mümkündür. O atomundan N atomuna ya da N atomundan O atomuna doğru hidrojen atomunun göçü nedeni ile yapı içinde bazı değişiklikler meydana gelebilir. Tablo 1'e bakıldığında, proton transferi fenol-imin formundan keto-amin formuna gerçekleşirken, N2-C9 bağ uzunluğu ve N2-C9-C10 bağ açısı artarken O3-C11, C9-C10 bağ uzunlukları ve O3-C11-C10 bağ açısı ise azalmıştır. Proton transferi işleminin enerji profilinin



Şekil 2. $C_{15}H_{14}N_2O_4$ Kristalinin fenol-imin formuna ait (a) deneysel (b) hesaplanmış geometrileri.

Tablo 1. C₁₅H₁₄N₂O₄ tek kristalinin iki tautomer formuna ait deneysel ve teorik parametreler

Bağ Uzunlukları(Å)	Deneysel [11] Fenol-imin	DFT(Gaz fazı) Fenol-imin	DFT(Gaz fazı) Keto-amin	DFT(Kristal fazı) Fenol-imin
O1—C2	1,351 (2)	1,343	1,343	1,327
O2—C8	1,236 (2)	1,239	1,237	1,251
O3—C11	1,370 (2)	1,348	1,261	1,350
O4—C14	1,380 (2)	1,372	1,373	1,360
N1—C8	1,356 (2)	1,379	1,391	1,356
N2—C9	1,270 (2)	1,290	1,342	1,291
N1—N2	1,378 (2)	1,358	1,385	1,336
C1—C2	1,398 (2)	1,420	1,420	1,414
C1—C6	1,400 (3)	1,411	1,411	1,398
C1—C8	1,481 (3)	1,481	1,478	1,450
C2—C3	1,409 (3)	1,415	1,415	1,404
C5—C6	1,378 (3)	1,384	1,383	1,375
C9—C10	1,449 (3)	1,450	1,388	1,425
Bağ Açıları (°)				
C8—N1—N2	117,67 (16)	119,94	119,53	118,86
C9—N2—N1	118,55 (16)	118,68	120,12	119,69
C2—C1—C6	118,40 (17)	118,59	118,79	119,38
O1—C2—C1	122,42 (18)	122,64	122,73	121,40
O3—C11—C10	121,66(16)	123,60	122,57	119,73
O2—C8—N1	120,92 (18)	120,24	119,70	120,01
O2—C8—C1	121,82 (17)	122,91	119,70	121,57
N1—C8—C1	117,26 (18)	116,84	117,04	118,42
N2—C9—C10	120,09 (18)	121,45	122,90	119,68

Tablo 2. Molekülün tautomer formlarına ait aktivasyon (Ea) ve geçiş durumu (TS) enerjileri

Fenol-imin (a.u.)	Keto-amin (a.u.)	TS (a.u.)	ΔE (kJ mol ⁻¹)	Ea(f) (kJ mol ⁻¹)	Ea(r) (kJ mol ⁻¹)
-990,053260	-990,3940314	-990,392834	-29,37	3,11	32,48

TS: Geçiş durumu enerjisi; Ea(f): İleri yönlü aktivasyon enerjisi; Ea(r): geri yönlü aktivasyon enerjisi

gösterildiği Şekil 3'de, fenol-imin ve keto-amin arasındaki enerji farkı gaz fazı için -29,37 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. Geçiş durumu enerjisinin, fenol-imin formuna göre relatif enerjisi gaz fazında 3,11 kJ/mol iken, geri reaksiyon bariyer enerjisi 32,48 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, ileri yönlü reaksiyon kolay olabileceği, geri yönlü proton transferinin gerçekleşmesi için kayda değer yüksek bir enerjinin gerekli olduğunu göstermiştir. Şekil 3'de görüldüğü gibi fenol-imin formu keto-amin formundan daha stabildir. Bütün bu sonuçlara göre fenol-imin formunun, keto-amin formuna göre daha kararlı olduğu ve X-ışınları ile aydınlatılan yapıya daha yakın olduğu söylenebilir.

3.3. Periyodik sınır hesaplamaları (PBC)

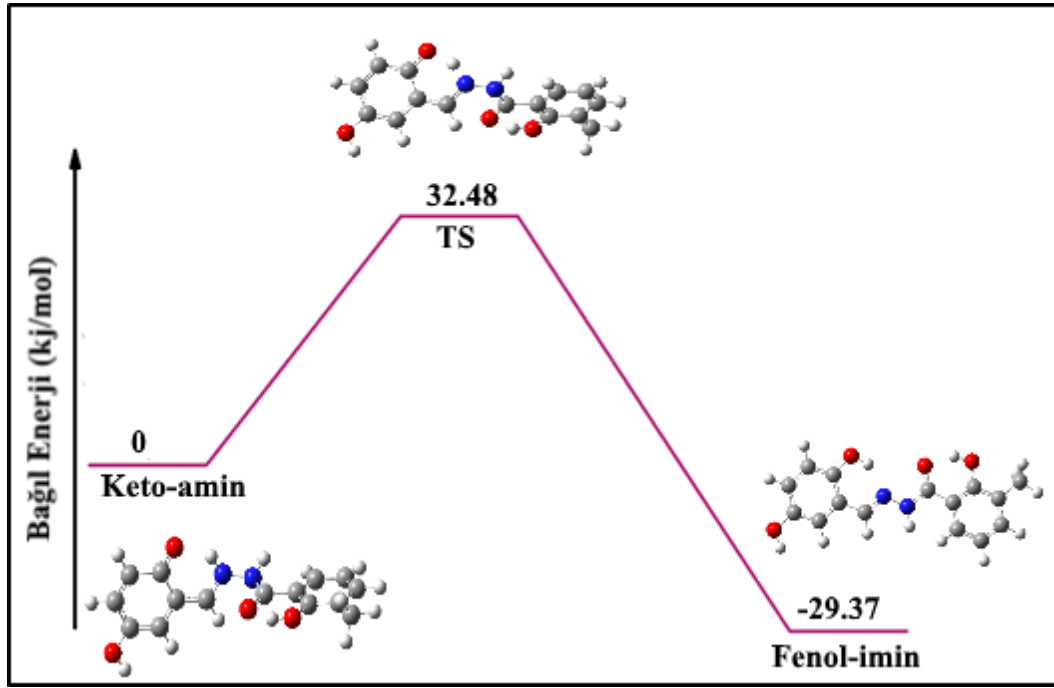
Fenol-imin formundaki kristale ait birim hücre içinde 140 atomun koordinatları kullanılarak (Şekil 4) Quantum-Espresso'nun VC-Relax (P21/c simetri grubu) yöntemi ile önceki yayınlarda rapor edilmiş hesaplamalarda kullanılanla karşılaştırılabilir bir

kinetik enerji kesmesi = 65 Ry [21] değeri alınarak optimize edilmiştir. Sonuçlarda daha fazla güven için, enerji üzerinde 10⁻⁸ Rydberg (Ry) yüksek bir yakınsaklık kullanılmıştır. Tablo 3'de rapor edilen ve hesaplanan birim hücre parametreleri verilmiştir.

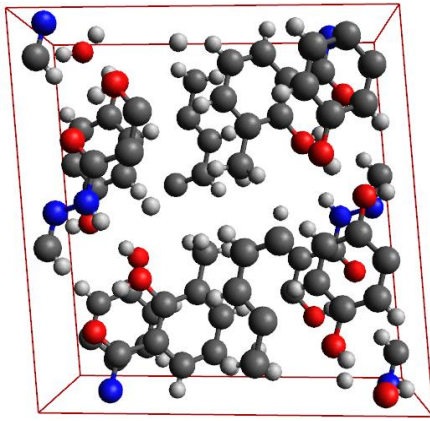
Ayrıca her iki tautomer formunun scf (*self-consistent field method*) yöntemi kullanılarak birim hücre başına düşen toplam örgü enerji değerleri elde edilmiştir. Hesaplama sonucunda fenol-imin ve keto-amin formlarına ait örgü enerji değerleri sırasıyla -2001,75839461 ve -1998,03675116 Ry olarak hesaplanmıştır. Bu durum, kristal fazında periyodik sınır şartları kullanılarak yapılan hesaplamalarda fenol-imin formunun keto-amin formuna göre daha kararlı bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir.

3.4. Frontier moleküler orbitaller (FMOs)

Bir moleküldeki en önemli orbitaller HOMO ve LUMO olarak adlandırılan sınır moleküler orbitallerdir. Bu iki orbital arasındaki enerji farkı ise molekülün



Şekil 3. Fenol-imin ve keto-amin tautomerlerinin bağıl enerji diyagramı



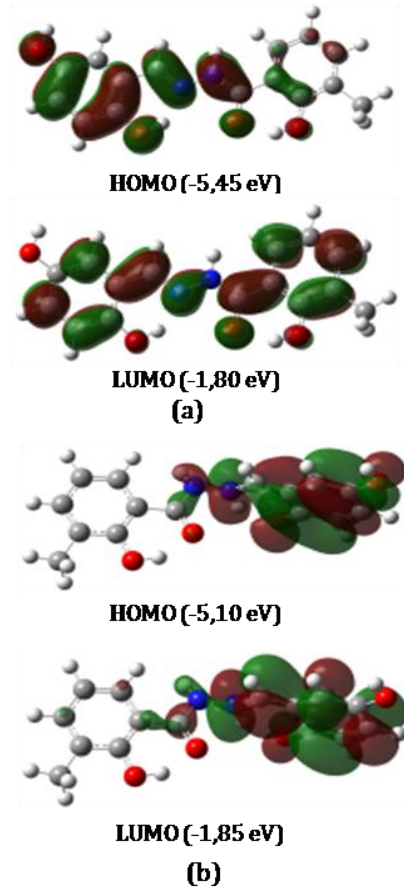
Şekil 4. Fenol-imin formunun birim hücre içindeki atomlarının gösterimi

Tablo 3. Kristalin Deneysel ve QE-VC-Relax yöntemi ile hesaplanan birim hücre parametrelerinin karşılaştırılması

P21/c deneysel [11]	P21/c final QE-VC-Relax
a = 13,333(2) Å	a = 12,80345 Å
b = 7,3160(10) Å	b = 7,10819 Å
c = 13,738(2) Å	c = 13,20594 Å
$\alpha = 90^\circ$	$\alpha = 90^\circ$
$\beta = 94,742(2)^\circ$	$\beta = 92,33^\circ$
$\gamma = 90^\circ$	$\gamma = 90^\circ$
Birim Hücre Hacmi = 1335,5(3) Å ³	Birim Hücre Hacmi = 1200,87 Å ³

kimyasal kararlılığının bir ölçüsüdür ve elektron iletkenliğinin bir ölçüsü olmasından dolayı moleküler elektriksel taşıma özelliklerinin belirlenmesinde kritik bir parametredir. Dolayısıyla bu enerji farkı, moleküllerin kimyasal ve spektroskopik özelliklerinde büyük ölçüde sorumludur [22].

Her iki tautomer yapının, HOMO ve LUMO enerji değerleri incelenmiştir. Hesaplamalar gaz ve katı fazında gerçekleştirilmiş olup, gaz fazında fenol-imin formunda HOMO ve LUMO enerji değerleri sırasıyla, -5,45 ve -1,80 eV iken keto-amin formunda -5,10 ve



Şekil 5. Kristalin a) Fenol-imin b) keto-amin formları için Frontier orbitalleri ve enerjileri

-1,85 eV olarak hesaplanmıştır (Şekil 5). Bu iki orbital arasındaki farkı ($\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$), fenol-imin formu için 3,65 eV, keto-amin formu için ise 3,25 eV olarak hesaplanmıştır. Katı fazında ise bu değer (ΔE) fenol-imin formu için 2,1, keto-amin formu için ise 1,34 eV değerlerinde bulunmuştur. Her iki fazda, fenol-imin formu için hesaplanan değerlerin keto-amin formuna göre daha büyük olması daha kararlı yapıda olduğunu göstermiştir.

HOMO ve LUMO enerjileri moleküler doking çalışmalarında ligant molekülü ile reseptör arasındaki etkileşimleri açıklamak için de kullanılmaktadır [23]. Ligant molekülünün HOMO orbitali ile reseptörün LUMO orbitalleri arasındaki ya da Ligant molekülünün LUMO orbitali ile reseptörün HOMO orbitalleri arasındaki enerji farkı, moleküller arası etkileşimlerin stabilizasyonunu belirler [24]. Er ve ark. tarafından yayınlanmış çalışmada [25], HOMO enerjisi yüksek ligant molekülü ile reseptör molekülünün daha stabilize edici etkileşimlere neden olduğu ve deneysel aktivite çalışmaları ile daha uyumlu olduğu bildirilmiştir. Çalıştığımız molekülün fenol-imin formuna ait HOMO enerjisinin keto-amin formuna göre yüksek çıkması, olası bir doking çalışmasında daha stabilize etkileşimler göstereceği söylenebilir.

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada N'-(2,5 dihidroksibenziliden)-2-hidroksi-3-metilbenzohidrazid molekülünün tautomer formları DFT yöntemiyle, izole edilmiş sistemde tek bir molekül için gaz fazında ve periyodik sınır şartlarında, kristal fazında teorik olarak incelenmiştir. Öte yandan moleküle ait HOMO ve LUMO sınır orbitalleri arasındaki enerji farkı fenol-imin ve keto-amin için gaz fazında sırasıyla 3,65 ve 3,25 eV, katı fazında ise 2,31 ve 1,34 eV olarak hesaplanmış olup fenol-imin formunun, her iki fazı için keto-amin formuna göre daha büyük enerji aralığının olması, daha kararlı yapıda olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak yapılan tüm hesaplamalarda fenol-imin formunun, keto-amin formuna göre daha kararlı olduğu ve X-şınları ile elde edilen yapı ile de daha uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, yapılan teorik hesaplamalar ile deneysel ölçümlerin uyumlu olduğu gösterilmiştir. Teorik hesaplamalar ile bileşiklerin sentezi yapılmadan birçok yapısal özellikleri ortaya çıkarılabilir. Yapmış olduğumuz tautomer çalışmasında reaksiyonun hangi yönde daha kolay ilerleyebileceği teorik olarak belirlenmiştir. Ayrıca, molekülün tautomer yapılarına ait frontier moleküler orbitalleri (FMOs) hesaplanarak olası bir doking çalışmasında hangi formun ligant-reseptör etkileşiminde daha etkin olabileceği de belirlenmiştir.

Teşekkür

Bu araştırmada yer alan tüm/kısmi nümerik hesaplamalar TÜBİTAK ULAKBİM, Yüksek Başarım ve

Grid Hesaplama Merkezi'nde (TRUBA kaynaklarında) gerçekleştirilmiştir.

Kaynakça

- [1] O'neil, M. J., Smith, A. & Heckelman, P. The Merck Index, 13th edn. Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, 6596, 2001.
- [2] Ayhan-Kılıçgil, G., Kus, C., Özdamar, E. D., can-eke, B. & Iscan, M., Synthesis and antioxidant capacities of some new benzimidazole derivatives. *Archiv der Pharmazie*, 340, 607-611, 2007.
- [3] Kus, C., Ayhan-Kılıçgil, G. & Eke, B. C. Synthesis and antioxidant properties of some novel benzimidazole derivatives on lipid peroxidation in the rat liver. *Archives of Pharmacal Research*, 27, 156, 2004.
- [4] Karakurt, T., Cukurovali, A., Subasi, N. T. & Kani, I., Molecular structure and computational studies on 2-((2-(4-(3-(2, 5-dimethylphenyl)-3-methylcyclobutyl) thiazol-2-yl) hydrazono) methyl)phenol monomer and dimer by DFT calculations. *Journal of Molecular Structure*, 1125, 433-442, 2016.
- [5] Macho, V., Králik, M., Hudec, J. & Cingelova, J., One stage preparation of Schiff's bases from nitroarenes, aldehydes and carbon monoxide at presence of water. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 209, 69-73, 2004.
- [6] Issaadi, S., Douadi, T., Zouaoui, A., Chafaa, S., Khan, M. & Bouet, G., Novel thiophene symmetrical Schiff base compounds as corrosion inhibitor for mild steel in acidic media. *Corrosion Science*, 53, 1484-1488, 2011.
- [7] Reddy, K. H., Reddy, P. S. & Babu, P.R., Nuclease activity of mixed ligand complexes of copper (II) with heteroaromatic derivatives and picoline. *Transition Metal Chemistry*, 25, 505-510, 2000.
- [8] Jarahpour, A., Motamedifar, M., Pakshir, K., Hadi, N. & Zarei, M., Synthesis of novel azo Schiff bases and their antibacterial and antifungal activities. *Molecules*, 10, 815-824, 2004.
- [9] Jalali-Heravi, M., Khandar, A. & Sheikshoaie, I., A theoretical investigation of the structure, electronic properties and second-order nonlinearity of some azo Schiff base ligands and their monoanions. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 55, 2537-2544, 1999.
- [10] Ünver, H., Karakas, A. & Elmali, A., Nonlinear optical properties, spectroscopic studies and structure of 2-hydroxy-3-methoxy-N-(2-chlorobenzyl)-benzaldehyde-imine. *Journal of Molecular Structure*, 702, 49-54, 2004.

- [11] Han, Y.-Y., Li, Y.-H. & Zhao, Q.-R., N'-(2, 5-Dihydroxybenzylidene)-2-hydroxy-3-methylbenzohydrazide. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 66, o1091-o1091, 2010.
- [12] Foresman, J.B. And Frisch, A., *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2nd ed. (Gaussian Inc.,Pittsburgh, PA,), 1996.
- [13] Becke, A. D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98, 5648-5652, 1993.
- [14] Lee, C., Yang, W. & Parr, R. G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37, 785, 1988.
- [15] Frisch, M., Trucks, G., Schlegel, H., Scuseria, G., Robb, M., Cheeseman, J., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B. & Petersson, G., *Gaussian 09*, revision D. 01. Gaussian, Inc., Wallingford CT., 2009.
- [16] Giannozzi, P., Baroni, S., Bonini, N., Calandra, M., Car, R., Cavazzoni, C., Ceresoli, D., Chiarotti, G. L., Cococcioni, M. & Dabo, I., *Quantum Espresso: a modular and open-source software project for quantum simulations of materials. Journal of Physics: Condensed Matter*, 21, 395502, 2009.
- [17] Dennington, R., Keith, T. & Millam, J., *GaussView*, version 5. 2009.
- [18] Hohenberg, P. & Kohn, W., Inhomogeneous electron gas. *Physical Review*, 136, B864, 1964.
- [19] Kohn W., and Sham L.J., *Physical Review*, 140, A1133, 1965.
- [20] Perdew J.P. and Zunger, A., *Physical Review B: Condensed Matter*, 23, 5048, 1981.
- [21] Karakurt, T., Cukurovali, A., Subasi, N. T., Onaran, A., Ece, A., Eker, S. & Kani, I. Experimental and theoretical studies on tautomeric structures of a newly synthesized 2, 2'-(hydrazine-1, 2-diylidenebis (propan-1-yl-1-ylidene)) diphenol. *Chemical Physics Letters*, 693, 132, 2018.
- [22] Atkins, P., Paula J. *Atkins' physical chemistry*. New York: WH Freeman and Company, 2006.
- [23] Fukui K., Role of frontier orbitals in chemical reactions. *Science*, 218, 747-754, 1982.
- [24] Alaghaz, A.-N.M., Zayed, M.E., Alharbi, S.A., Ammar, R.A., Elhenawy, A. Synthesis, characterization, biological activity, molecular modeling and docking studies of complexes 4-(4-hydroxy)-3-(2-pyrazine-2-carbonyl) hydrazonomethylphenyl-diazen-yl-benzenesulfonamide with manganese (II), cobalt (II), nickel (II), zinc (II) and cadmium (II). *J. Mol. Struct.* 1084, 352-367, 2015.
- [25] Er, M., Ergüven B., Tahtacı H., Onaran A., Karakurt T., Ece A. Synthesis, characterization, preliminary SAR and molecular docking study of some novel substituted imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as antifungal agents. *Med. Chem. Res.* 26, 615-630, 2017.