



BUAP

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICOQUÍMICA

**ESTUDIO TEÓRICO DE ESPECTROS IR, RMN Y UV
DE (E)-1-(α,β -DIMETILBENCILIDEN)-2,2-
DIFENILHIDRAZINAS.**

MAYO, 2023

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE:
LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO.

PRESENTA

DIANA LAURA RODRÍGUEZ FLORES

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Juan Carlos Ramírez García

CO-DIRECTOR:

Dr. Vladimir Carranza Téllez

ASESORES:

Dra. Carmen María González Álvarez

Dr. Ángel Palillero Cisneros

Dr. Fernando Ramos Mendoza



ÌNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. HIPÓTESIS	9
4. OBJETIVOS	9
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
Moléculas estudiadas.....	10
Cálculos teóricos	11
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
Cantidades termodinámicas de reacción y formación.....	14
Desplazamientos químicos de RMN ¹³ C.....	15
Desplazamientos químicos de RMN ¹ H.....	21
Espectros vibracionales y distancias de enlace.....	23
Parámetros estructurales teóricos y experimentales	26
Potencial electrostático y momento dipolar.....	28
7. CONCLUSIONES	31
8. AGRADECIMIENTOS.....	32
9. REFERENCIAS.....	33

1. RESUMEN

En esta tesis se presenta una comparación entre la energía de Gibbs y los desplazamientos químicos ^1H ^{13}C RMN obtenidos del efecto de introducir grupos metilo en anillos difenílicos de (*E*)-1-(α,β -dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina, para producir diferentes isómeros. Mediante cálculos teóricos se obtuvieron las frecuencias vibracionales IR, las cargas de Mulliken, el potencial electrostático molecular (MEP), la energía de Gibbs (ΔG) y los desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C RMN. En este análisis se encontró que la posición del grupo metilo afecta los valores de los desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C RMN y las propiedades termodinámicas de formación y reacción ΔG y ΔH , estas propiedades varían con la misma tendencia, para los isómeros estudiados. Los cálculos de la energía de Gibbs muestran que el isómero teórico (*E*)-1-(3,4-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina es el más estable, lo que explica el éxito de la síntesis experimental de este compuesto entre los demás isómeros. Para esta molécula el C del grupo HC=N es el más nucleófilo y el H el menos ácido. Los desplazamientos químicos ^1H RMN de los protones muestran una fuerte correlación con la distancia C=N. También se observó que el metilo afecta a las frecuencias $\nu(\text{C}=\text{N})$, la distancia C=N aumenta cuando el efecto inductivo de los grupos metilo se encuentre en la estructura.

2. INTRODUCCIÓN

Las hidrazonas son una clase de compuestos orgánicos con la estructura C=N-N. Este grupo funcional ha sido ampliamente estudiado y utilizado en química supramolecular en sistemas auto ensamblados, síntesis orgánica y química medicinal entre otros usos (Su & Aprahamian, 2014).

Estos compuestos exhiben diversas propiedades biológicas y farmacológicas, algunas de las propiedades reportadas son antimicrobianas, antiinflamatorias, analgésicas, antifúngicas, antituberculosas, antivirales, anticancerígenas, antiplaquetarias, antimaláricas, anticonvulsivantes, cardioprotectores, antihelmínticas, anti protozoarias, antitripanosomales y anti-esquistosomiasis. (Verma, et al., 2014; Zaidi, Hai, & Nawar, 2018).

Las múltiples aplicaciones de las hidrazonas se deben a su estabilidad frente a la hidrólisis, así como a la diversidad de reacciones que puede sufrir el grupo C=N-N, (Verma, et al., 2014) porque la estructura de la hidrazona tiene un carácter nucleofílico (Nigst, Antipova, & H. Mayr, 2012) con sus dos tipos de N (imina y amina) que permite su uso en diversos campos; también tiene un carbono imínico que es tanto de carácter electrofílico como nucleofílico; y un isomerismo configuracional derivado de la naturaleza intrínseca del doble enlace C=N; y en la mayoría de los casos, un protón N-H ácido.

Estas características particulares confieren al grupo hidrazona propiedades físicas y químicas, además de desempeñar un papel crucial en la determinación del tipo de aplicaciones de las hidrazonas, las frecuencias vibracionales, los desplazamientos químicos RMN y las funciones termodinámicas de formación de isómeros.

Se han utilizado los métodos como la teoría funcional de la densidad (DFT) para predecir las propiedades termoquímicas, el método/conjunto de bases B3LYP/6-311++G(d,p) es una combinación de un enfoque DFT híbrido y un conjunto de bases triple orbital de tipo gaussiano (Lee & Sosa, 1994) la incorporación del enfoque de funciones difusas y de polarización es una buena aproximación entre la calidad de los datos calculados y la velocidad computacional (Becke, 1993).

Los métodos funcionales de densidad (DFT) son una buena alternativa a los cálculos de alto costo. En (Hamzehloueian, 2017) se describen mejor las frecuencias, también se puede observar transferencia de carga en moléculas con similitud en propiedades electrónicas (Balakit, et al., 2020) dando un buen acuerdo con los valores experimentales que se han utilizado para predecir propiedades termoquímicas como el informe de (Curtiss, Raghavachari, Redfern, & Pople., 1997).

Empleando el análisis de frecuencia vibracional, la energía de punto (ZPE) y la corrección térmica, se utilizaron para obtener datos termodinámicos como: la reacción de energía de Gibbs, la entalpía, la entropía, y los cambios de formación (Bauerfeldt, Arbilla, & Silva, 2005; Sousa, et al., 2013).

Se han reportado cálculos termoquímicos de diferentes compuestos, donde se utilizó el método B3LYP para obtener entalpías teóricas de moléculas de hidracinas sustituidas (Wilcox, Zhang, & Bauer., 2002; Wilcox & Bauer., 2003; Bohn & T. M. Klapotke, 2004).

Algunos informes comparan datos de frecuencias vibracionales, desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C RMN, espectros UV. con datos termodinámicos de moléculas relacionadas con derivados de hidrazona para diferentes propósitos, como en (Tanak & M. Toy, 2016) en el que se compararon datos experimentales y teóricos de una base de Schiff para identificar el integrante más estable del agente anticonvulsivo (Haress, et al., 2016) en (M. N. Arshad, 2015) los índices de reactividad química predicen la actividad más alta y más baja para cuatro derivados de hidrazona basados en triacina, con la ayuda del potencial electrostático molecular (MEP) que predice el sitio más reactivo para el ataque electrófilo (Shin & Jung, 2022).

Se han reportado cálculos teóricos (Benassi, Ferrari, Lazzari, Spagnolo, & Saladini., 2008) analizando los equilibrios conformacionales, encontrando la estructura de equilibrio más estable y explicando las características de unión. Estos datos termodinámicos se calcularon con análisis vibracional y con desplazamientos químicos de señales de ^1H y ^{13}C RMN en diferentes solventes, muestra una buena correlación con los datos experimentales. Algunos informes muestran una relación entre las señales de RMN con las propiedades termodinámicas de algunos isómeros conformacionales, y distinguen diferencias entre reactantes y productos, (Eliel, 1960; Juaristi & O. Muñoz-Muñiz, 2001; Eliel & Martin, 1968; Souza, Silva, & Almeida, 2018; Krishnan, 2019).

Existen algunos reportes que relacionan propiedades termodinámicas con señales de RMN, de la magnetización del núcleo con la energía de Gibbs obtenida por análisis de frecuencias con energías electrónicas, energía de punto cero y efectos térmicos (Landerville, et al., 2010; Ruzsinszky, Alsenoy, & G. I. Csonka, 2003). Estos se basan en la suposición de que el equilibrio conformacional ($A \rightleftharpoons B$) se alcanza rápidamente en la escala de tiempo de RMN, el desplazamiento químico para un núcleo dado es un promedio ponderado por fracción mol sobre todas las especies químicas donde el núcleo está presente.

Utilizando equilibrios conformacionales $k^{eq} = (\delta_a - \delta) / (\delta - \delta_e)$, donde δ es el desplazamiento químico, para obtener diferencias de energía libre con $\Delta G^0 = -RT \ln k^{eq}$, donde ΔG^0 es la energía de Gibbs por medio de esta se produce la energía necesaria para producir trabajo a temperatura y presión constantes. Según la mecánica estadística las energías de Gibbs dependen de los grados de libertad: traslacional, electrónica, rotacional y vibracional que se incluyen en la función de partición (Atkins, Paula, & Keeler., 2018).

La importancia de la función de partición contiene información sobre los niveles de energía de una sola molécula. es útil para determinar las propiedades físicas de un sistema porque contiene toda la información necesaria para obtener las propiedades termodinámicas de las especies químicas, al igual que la función de onda en mecánica cuántica. La función de partición total es el producto de las funciones de partición de los modos individuales. La contribución de la energía nuclear a la energía total es despreciable, pero la función de partición total aporta información de la contribución nuclear. La

espectroscopía de RMN se basa en estudiar núcleos atómicos con un número impar de protones o neutrones (o de ambos). El hecho de que los estados no están exactamente igual de poblados, son magnéticamente activos y poseen un movimiento de rotación sobre un eje que hace que se comporten como si fueran pequeños imanes, pero en el contexto de la termodinámica estadística la contribución a la energía interna y las diferencias de población son despreciables (Jeschke, 2015; Hanson, Spearrin, & Goldstein., 2016).

Las frecuencias calculadas con B3LYP/6-311++G(d,p) se utilizan para calcular las energías de punto cero y otras correcciones térmicas a la energía total. En los cálculos la energía de punto cero, es la energía cero en el cero absoluto para ajustar la energía de Gibbs, la entropía y la entalpía (Frisch, Trucks, & Cheeseman, 2016).

En informes realizados anteriormente se han obtenido experimentalmente moléculas A20 y A215 entre otros posibles isómeros, será interesante saber por qué se obtuvo sólo el isómero A215 y por qué no otros. En este informe, los cálculos de ^1H y ^{13}C RMN, entalpías, entropía y energía de Gibbs para formación, a nivel de punto de energía con corrección térmica. (ZPE) (Ruzsinszky, Alsenoy, & G. I. Csonka, 2003). Con el fin de averiguar por qué se obtienen unos isómeros y no otros, además de encontrar una relación entre la ubicación de los sustituyentes en los isómeros de hidrazona de las (*E*)-1-(α,β -dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracinas, con los desplazamientos químicos las funciones termodinámicas de estado en la cual nos referimos a la magnitud física macroscópica la cual caracteriza el estado en un sistema en equilibrio, y esta no depende de la forma en que el sistema llegó a dicho estado.

3. HIPÓTESIS

Las propiedades termodinámicas de formación ΔG y ΔH , tienen una misma tendencia con los desplazamientos químico de RMN ^1H y ^{13}C , y se pueden usar para relacionar la reactividad y estabilidad de isómeros de (*E*)-1-(α,β -dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracinas.

4. OBJETIVOS

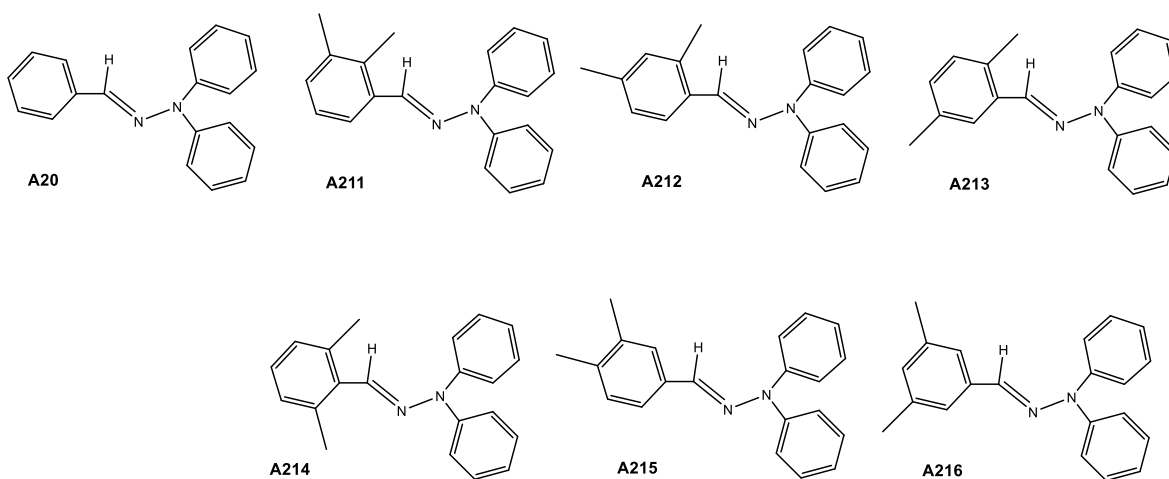
Comparar los desplazamientos químicos de los espectros teóricos de RMN, con las propiedades termodinámicas de formación y reacción ΔG y ΔH en la cual se nos indicara de acuerdo a la energía total de cada isómero cual es la estructura más estable y cuál es la menos estable para obtener tendencias de relación.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Moléculas estudiadas

Se analizaron moléculas modeladas de las siguientes estructuras: (*E*)-1-benciliden-2,2-difenilhidracina (A20), (*E*)-1-(2,3-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A211), (*E*)-1-(2,4-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A212), (*E*)-1-(2,5-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A213), (*E*)-1-(2,6-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A214), (*E*)-1-(3,4-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A215), (*E*)-1-(3,5-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A216) mostradas en la Figura 1. Las moléculas A20 y A215 se obtuvieron experimentalmente (Mendoza, Melendrez-Luevano, Cabrera-Vivas, Lozano-Márquez, & Carranza, 2012) (Mendoza, Cabrera Vivas, Melendrez Luevano, Ramírez, & Flores-Álamos, 2011).

Figura 1. Moléculas modeladas para cálculos teóricos de (*E*)-1-benciliden-2,2-difenilhidracina (A20), (*E*)-1-(2,3-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A211), (*E*)-1-(2,4-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A212), (*E*)-1-(2,5-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A213), (*E*)-1-(2,6-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A214), (*E*)-1-(3,4-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A215), (*E*)-1-(3,5-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A216).



Cálculos teóricos

Las geometrías moleculares de la figura 1 se optimizaron con la teoría B3LYP/6-311++G(d,p) (Becke, 1993) con Gaussian 09 (Frisch M. J., et al., 2016). Las frecuencias vibracionales se calcularon en el estado fundamental, los valores positivos de todas las frecuencias vibracionales calculadas indican que la estructura molecular optimizada es estable, se considera que las frecuencias calculadas incluyen errores sistemáticos conocidos (Merrick, Moran, & Radom, 2007; Scott & L. Radom, 1996; Andersson & Uvdal, 2005).

Las entalpías de reacción y de formación se calcularon empleando la suma de las entalpías electrónicas y térmicas de la salida gaussiana para los productos y los reactantes, la energía de Gibbs se calcula añadiendo el término de entropía (Ochterski, Petersson y K. B. Wiberg, 1995). Las propiedades termodinámicas se calcularon utilizando energías de punto cero y las correcciones térmicas se calcularon a 298.15K basándose en frecuencias no escaladas (Ruzsinszky, Alsenoy, & G. I. Csonka, 2003). Para ^1H y ^{13}C RMN, se optimizó la geometría de las moléculas de la figura 1 en el nivel B3LYP/6-311++G(d,p) en el disolvente (CD₃)₂CO ($\epsilon = 20.7$) mediante IEFPCM (modelo continuo polarizable de formalismo de ecuación integral). (Nguyen, 2021).

Los desplazamientos químicos se calcularon mediante el método del orbital atómico invariante de calibre (GIAO) (Wolinski, Hinton y Pulay, 1990) usando B3LYP/6-311++G(d,p), sobre los conformadores más estables, estudios similares han sido reportados (Dege, et al., 2022) (Gökce, et al., 2022). Para los cálculos UV-Vis, las longitudes de onda máximas de absorción electrónica (K_{max}) se calcularon mediante el método DFT dependiente del tiempo

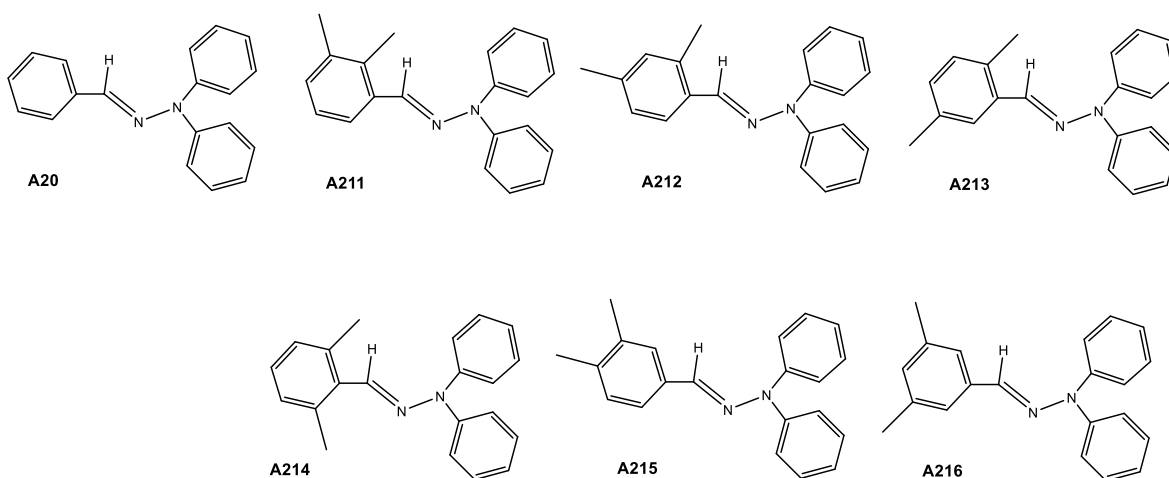
(TD-DFT) utilizando la teoría B3LYP/6-311++G(d,p) (Cancés, Mennucci, & Tomasi, 1997; Jacquemin, Perpète, Scuseria, Ciofini, & C. Adamo, 2008).

El potencial electrostático molecular (MEP) (Murray & Politzer, 2011) para cada isómero se calculó utilizando las geometrías moleculares optimizadas obtenidas con B3LYP/6-311++G(d,p). Para encontrar cualquier cambio del MEP con los cambios de posición del metilo en uno de los anillos de fenilhidracina en los diferentes isómeros (Shin & Jung, 2022). El potencial electrostático molecular se calculó y visualizó con la suite de programas Spartan'14 (Wavefunction, 2014).

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

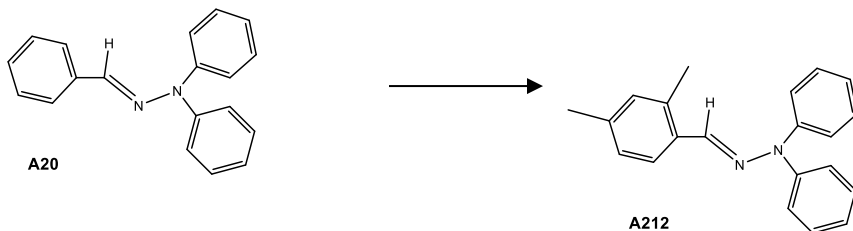
La Tabla 1 muestra los datos termoquímicos calculados para las moléculas de la figura 1, la Tabla 2 muestra los desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C RMN para varios átomos de la molécula de la Figura 2. La Tabla 3 muestra las frecuencias vibracionales IR y UV λ_{max} características. La Tabla 4 muestra las distancias geométricas de los átomos de hidracina. Las figuras 3, 4 y 5 presentan el comportamiento de los datos termodinámicos y los desplazamientos químicos ^1H y ^{13}C RMN de las tablas 1 y 2 fueron modelados y optimizados. En la tabla 1 se presentan los valores teóricos de las magnitudes termodinámicas de reacción y formación: entalpía y energía de Gibbs y energías totales de los isómeros modelados en la figura 1.

Figura 1. Moléculas modeladas para cálculos teóricos de (*E*)-1-benciliden-2,2-difenilhidracina (A20), (*E*)-1-(2,3-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A211), (*E*)-1-(2,4-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A212), (*E*)-1-(2,5-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A213), (*E*)-1-(2,6-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A214), (*E*)-1-(3,4-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A215), (*E*)-1-(3,5-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A216).



Cantidades termodinámicas de reacción y formación

Los valores termoquímicos $\Delta^r H$ y $\Delta^r G$ obtenidos resultan de la reacción.



Los valores de formación se calcularon a partir de $\Delta^f H$ ($\text{C}_{21} \text{H}_{20} \text{N}_2$, a 298.15 K) y $\Delta^f G$ ($\text{C}_{21} \text{H}_{20} \text{N}_2$, 298.15 K).

Tabla 1. Valores calculados teóricamente de las propiedades termoquímicas de reacción y formación, entalpía estándar, entropía y energía libre de Gibbs y energías totales de los isómeros modelados de la Figura 1. Entalpías y energía de Gibbs (Kcal/mol) a T=298.15 K y presión 1 atm, para cada A20 + CH₃-CH₃ CH₃ → A21n + H₂. Los valores de energía se indican en u.a.

Moléculas	$\Delta^r G$ (Kcal/mol)	$\Delta^r H$ (Kcal/mol)	$\Delta^f G$ (Kcal/mol)	$\Delta^f H$ (Kcal/mol)	E (Hartrees)
A211	16.46	13.34	-196.54	179.38	-921.98702
A212	13.54	10.97	-198.37	177.00	-921.99065
A213	12.92	11.15	-197.38	177.19	-921.99038
A214	18.98	14.65	-196.43	180.69	-921.98516
A215	13.15	9.64	-200.62	175.68	-921.99271
A216	10.76	9.18	-199.15	175.22	-921.99329

En la tabla 1 se observa que los valores más bajos de ΔG de reacción y formación corresponden a las moléculas de la figura 1 (A216) ($\Delta^r G=10.76$ (Kcal/mol) y $\Delta^f G=-199.15$ (Kcal/mol)) y a (A213) ($\Delta^r G=12.92$ (Kcal/mol) y $\Delta^f G=-197.38$ (Kcal/mol)). Los valores ΔG más elevados corresponden a (A214) ($\Delta^r G=18.98$ y $\Delta^f G= -196.43$). La misma tendencia

se observa para Δ^rH y Δ^fH los valores más bajos para A213 y A216, el valor más alto es para A214 la molécula con la mayor repulsión entre grupos metilo. Asimismo, la energía total de cada molécula, dada en Hartrees, muestra un comportamiento similar al de las propiedades termodinámicas, con valores más bajos para A213 y A216, y más altos para A214.

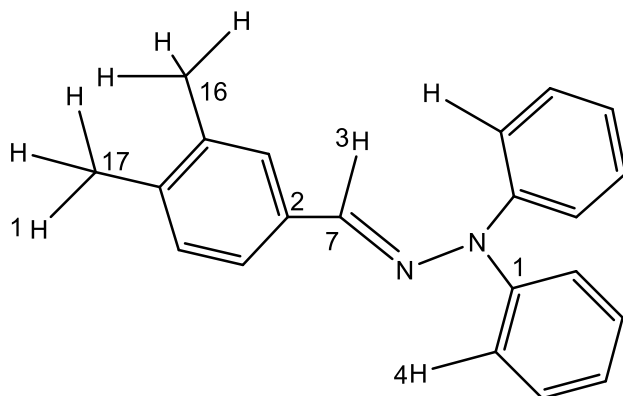
De la Tabla 1 se observa que cada molécula tiene valores únicos de energía y cantidades termoquímicas, la energía de Gibbs ΔG disminuye cuando el metilo está en α y β se aleja cuando la repulsión electrostática entre los grupos metilo se reduce, y ΔG aumenta cuando la repulsión entre los grupos metilo aumenta cuando se acercan. Esto indica una menor estabilidad de A214 que puede reflejarse en una molécula más difícil de obtener. La energía total de cada isómero revela que A216 es la más estable, y la ZPVE igualmente el valor más bajo es para el isómero A216. Los valores más altos de energía total y ZPVE corresponden al isómero A214.

Desplazamientos químicos de RMN ^{13}C .

Para simplificar la lectura, la Figura 2 muestra el etiquetado de los átomos de hidrógeno y carbono en el isómero A215, en el que el átomo de carbono (C_7) y el átomo de hidrógeno (H_3) se encuentran en el grupo funcional hidrazona $H-C=N-N$. Además, se analizan los desplazamientos químicos RMN ^{13}C sobre estos átomos de C (C_1 , C_2 , C_7 , C_{16} , C_{17}). En principio, éstos se ven más afectados por el campo magnético inducido que los átomos de hidrógeno más alejados (H_1 , H_2).

Figura 2. Molécula (*E*)-1-(3,4-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A215) mostrando los átomos C y H para los cálculos teóricos de los desplazamientos químicos de RMN.

A215



A partir de la Tabla 1 y la Tabla 2 se observan los valores termodinámicos que se relacionan con los desplazamientos químicos de RMN de ^1H y ^{13}C en H_1 , H_3 y C_7 de la estructura de la Figura 2. H_1 está en uno de los metilos de dimetilbenciliden mientras que H_3 , C_7 están en el grupo funcional hidrazona $\text{H}-\text{C}=\text{N}-\text{N}$.

Tabla 2. Desplazamientos químicos RMN ^1H y ^{13}C de los átomos de la figura 2, para las moléculas A211, A212, A213, A214, A215 y A216, obtenidos utilizando $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ y el método B3LYP/6-311+G(d,p) GIAO.

Moléculas	C1 (ppm)	C2 (ppm)	C7 (ppm)	C16 (ppm)	C17 (ppm)	H3 (ppm)	H2 (ppm)	H1 (ppm)
A211	154.6	140.9	136.1	14.1	22.5	7.25	6.1	1.9
A212	154.1	138.1	135.4	19.7	21.3	7.08	7.0	1.7
A213	154.1	140.0	135.5	19.0	21.4	7.06	6.0	2.1
A214	154.2	136.9	139.6	21.0	28.9	7.59	6.1	2.4
A215	154.2	141.5	138.1	20.6	20.9	6.78	6.0	2.0
A216	154.1	142.7	138.7	21.9	21.7	6.74	6.0	2.1

El desplazamiento químico RMN ^{13}C de C7 muestra los valores más bajos para A212 y A213, el valor más alto es para A214. La comparación del comportamiento de las propiedades termodinámicas y el desplazamiento químico de los protones H_1 , H_3 y ^{13}C RMN de C7 de la Tabla 2 se presenta en las Figura 3, Figura 4 y Figura 5, que se comportan de forma similar con las propiedades termodinámicas $\Delta^f G$, $\Delta^f G$, $\Delta^f H$ y $\Delta^f H$.

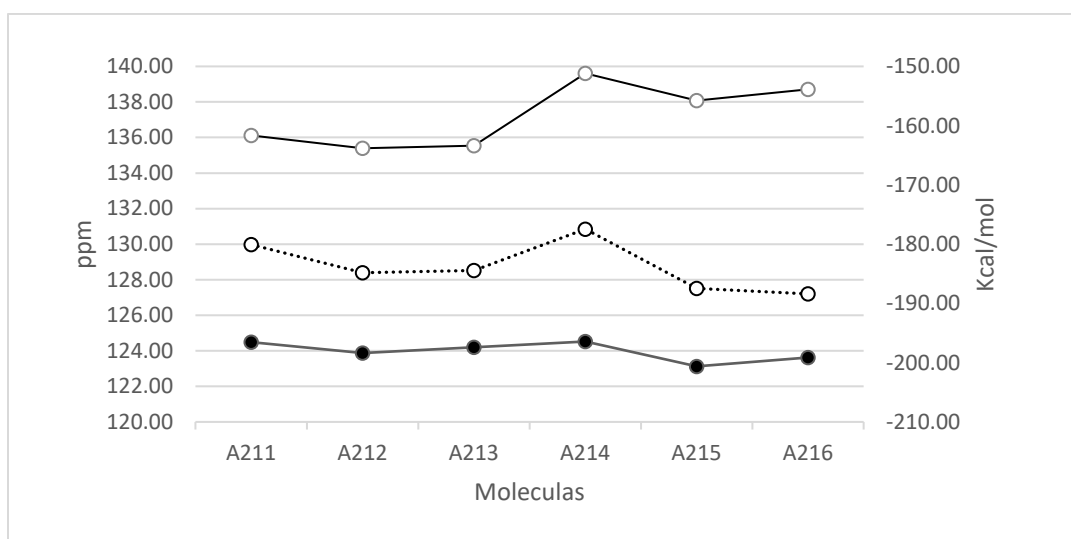


Figura 3. Comparación del comportamiento del desplazamiento químico de RMN ^{13}C para C7 de la Figura 2 (línea continua de círculos vacíos), con las propiedades termodinámicas de la energía libre de Gibbs de formación $\Delta^f G$ (línea continua de círculos negros) y la energía de Gibbs de reacción $\Delta^r G$ (línea discontinua de círculos vacíos) para los isómeros (*E*)-1-(α,β -Dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina de la Figura 1.

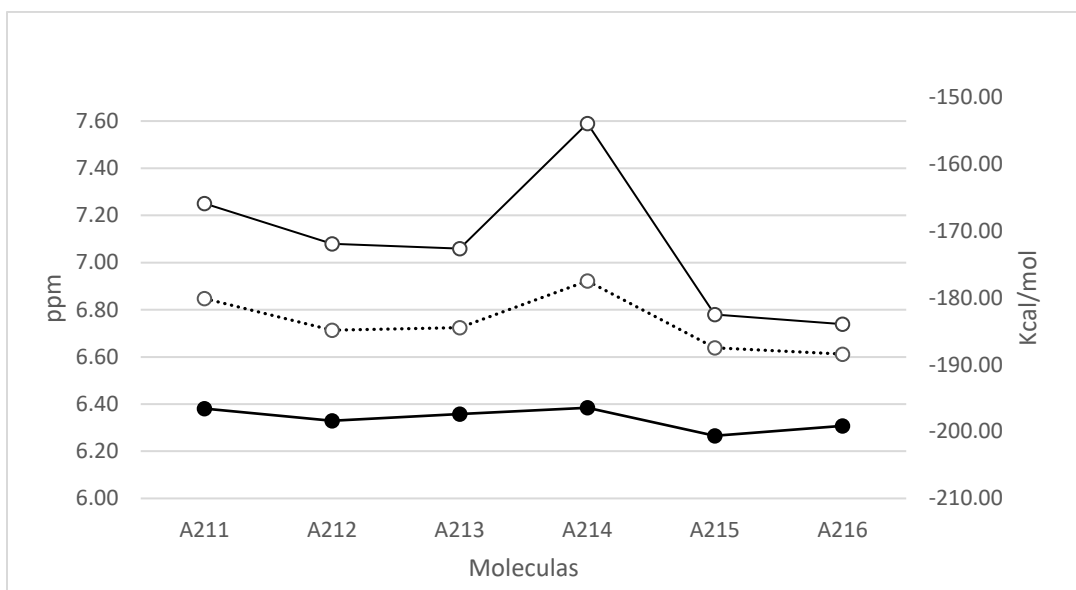


Figura 4. Comparación del comportamiento del desplazamiento químico RMN 1H para el H3 de la Figura 2 (línea continua de círculos vacíos), propiedades termodinámicas energía libre de Gibbs de formación Δ^fG (línea continua de círculos negros) y energía de Gibbs de reacción Δ^rG (línea discontinua de círculos vacíos) para los isómeros (*E*)-1-(α,β -Dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina de la Figura 1.

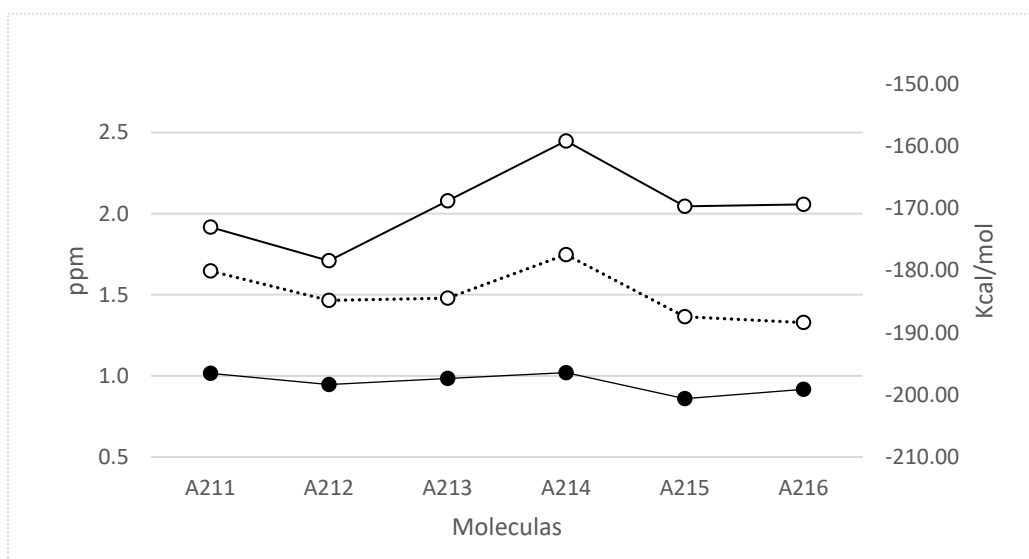


Figura 5. Comparación del comportamiento del desplazamiento químico RMN 1H para el H1 de la figura 2 (línea continua de círculos vacíos), propiedades termodinámicas energía libre de Gibbs de formación Δ^fG (línea continua de círculos negros) y energía libre de Gibbs de reacción Δ^rG (línea discontinua de círculos vacíos) para los isómeros (*E*)-1-(α,β -Dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina de la figura 1.

Se compararon los datos calculados en este trabajo y datos experimentales de ^{13}C RMN de C=N en hidrazonas. Datos publicados por Gordon. (Gordon, Sojka, & Krause, 1984) donde se presentan valores de desplazamiento químico que varían entre 135-139 ppm en función de los sustituyentes.

Las fenilhidrazonas en (Patorski, Wyrzykiewicz, & Bartkowiak., 2013) mostraron datos para RMN ^{13}C en el rango de 139.28 – 145.28 ppm. (Neuvonen, et al., 2003) y también reportaron señales de ^{13}C para C=N a 125.78 ppm, que se apantalla con el aumento de la densidad de electrones en el carbono, en el rango de 135.8 – 140.4 ppm para moléculas similares a las de este informe. (Öncü-Can, et al., 2017) han reportado la síntesis y caracterización de hidrazonas que exhiben señales de RMN ^{13}C a 75 MHz de desplazamiento para C=N alrededor de 137.19, 137.55, 137.56.43 ppm etc, dependiendo de los sustituyentes. (Meléndrez-Luévano, Cabrera-Vivas, Flores-Alamo, Ramírez, & Conde-Sánchez, 2013) reportan la molécula (*E*)-1-(2,4-dinitrobenziliden)-2,2-difenilhidracina, con desplazamiento a 135.02 ppm para RMN ^{13}C (400 MHz, ((CD_3) $_2\text{CO}$)) para C=N.

En la referencia (Mendoza, Melendrez-Luevano, Cabrera-Vivas, Lozano-Marquez, & Carranza, 2012) el desplazamiento para C=N es de 135.72 ppm a 400 MHz en (CD_3) $_2\text{CO}$, para la molécula A20 de la Figura 1. En (Mendoza, Cabrera Vivas, Melendrez Luevano, Ramírez, & Flores-Álamos, 2011) la molécula experimental A215 de la Figura 1, muestra señal de RMN de ^{13}C a 400 MHz en (CD_3) $_2\text{CO}$, a 135,18 ppm.

A partir de los datos experimentales se observa en (Meléndrez-Luévano, Cabrera-Vivas, Flores-Alamo, Ramírez, & Conde-Sánchez, 2013) que la señal C=N se encuentra en campos altos, suponiendo que C7 está apantallado debido al efecto inductor de los grupos NO₂ del benciliden, por lo que C7 tiene menor carácter nucleofílico. En (Gomes, et al., 2019) (Arsenyev, Khamaletdinova, Baranov, Chesnokov, & Cherkasov, 2016) las moléculas reportadas presentan señales de RMN ¹³C para C=N en campos altos, debido a los grupos metilo en el benciliden, lo que indica que el átomo de carbono tiene más densidad de carga y menos carácter nucleofílico.

La figura 2 muestra los átomos de C de la molécula A215 que generan señales de RMN de ¹³C; los desplazamientos químicos experimentales de RMN de C7 (A215) son de (Mendoza, Cabrera Vivas, Melendrez Luevano, Ramírez, & Flores-Álamos, 2011), los cálculos teóricos se muestran en la Tabla 2 para A211, A212, A213, A214, A215 y A216. La molécula con el C más desprotegido en C=N, calculado teóricamente es A214, ya que su señal se presenta a campos bajos, suponiendo que tiene mayor densidad electrónica por lo que el átomo de carbono C7 en C=N tiene menor carácter nucleofílico.

El carácter más nucleofílico en C=N es para A212, que está más apantallado. Parece que la resonancia y los efectos inductivos son los responsables de la protección. La molécula experimental A215 tiene RMN ¹³C 135.18 ppm en el campo alto que A215 calculado teóricamente (138.079 ppm), algunos autores utilizan un factor de escala de 0.96 el cual es utilizado para encontrar la longitud del lado de una figura (Pierens, 2014).

Desplazamientos químicos de RMN ¹H

Del mismo modo, se comparan los datos calculados aquí y los datos experimentales reportados de RMN ¹H señales para el protón H₃ del HC=N en la Figura 2. Algunos informes como (Flores Alamo, Melendrez Luevano, Ortiz Márquez, Sansinenea Royano, & Cabrera-Vivas, 2014) reportan un corrimiento de 7.60 ppm, a 400 MHz usando (CD₃)₂CO, para HC=N en la molécula de (*E*)-1-(2-nitrobenciliden)-2,2-difenilhidracina.

También (Higgs, et al., 2019) informó señales para RMN ¹H para HC=N a 8.81 - 8.64 ppm, a 400 MHz usando D₂O para N,N,N-trimetil-2-oxo-2-(2-(quinolin-8-ilmetileno)hidrazinil)etano-1-aminio, para la molécula de 2-(2-(2-hidroxbenciliden)hidrazinil)-N,N,N-trimetil-2-oxoetano-1-aminio, una señal de 8.12 a 7.95. Se observa que la señal del protón en la segunda molécula se sitúa en campos altos, lo que significa que el protón está protegido y tiene poco carácter ácido, de acuerdo con los sustituyentes en las moléculas.

En (Toledano-Magaña, et al., 2015) ha reportado nuevos compuestos y los han caracterizado utilizando señales de MNR ¹H a 400 MHz en (CD₃)₂CO de algunas hidrazonas como (*E*)-1-(2-nitrobenciliden)-2-fenilhidracina, 8.23 ppm (s, 1H, C=N), para (*E*)-1-(3-nitrobenciliden)-2-fenilhidracina, 7.85 (s, 1H, C=N), (*E*)-1-(4-nitrobenciliden)-2-fenilhidracina 7.94 (s, 1H, C= N) y 8.63 ppm para (*E*)-1-(2,4-dinitrobenciliden)-2-fenilhidracina. A partir de los desplazamientos químicos, se observa que las señales en campos bajos son 8.63 y 8.23, lo que indica que estos protones están poco protegidos. Las señales en campos altos son de 7.94 y 7.85 ppm, lo que indica que el protón de 7.85 está apantallado con poco carácter ácido.

La Figura 2 y la Tabla 2 muestran los átomos de H cuyas señales de protón en RMN se han calculado teóricamente en las moléculas A211, A212, A213, A214, A215, A216, los desplazamientos químicos experimentales para A215 se reportaron en (Mendoza, Cabrera Vivas, Melendrez Luevano, Ramírez, & Flores-Álamos, 2011). A partir de los desplazamientos químicos calculados se observa que A216 tiene el protón H₃ más estable (6.74 ppm). El protón más desprotegido es A214 (7.59 ppm), que podría considerarse el protón más ácido. La señal experimental de A215 a 7.37 ppm, se encuentra en campos altos y el valor teórico de A215 6.78 ppm. El valor experimental en A215 del protón del grupo metilo H₁ del metilbenciliden está en campos bajos, el H de la difenilhidracina H₁, H₂ están en campos altos y el H del H-C=N en campos bajos, lo que significa que el H₃ tiene menos carácter ácido en la molécula.

La misma tendencia se observa en las moléculas calculadas teóricamente. Estos datos indican una tendencia de las moléculas experimentales que se repite en los datos teóricos.

Espectros vibracionales y distancias de enlace

Con el fin de validar los cálculos teóricos de los espectros vibracionales, los datos obtenidos se comparan con los datos experimentales comunicados anteriormente. La Tabla 3 muestra las frecuencias IR experimentales de A20 (Mendoza, Melendrez-Luevano, Cabrera-Vivas, Lozano-Marquez, & Carranza, 2012) A215 (Mendoza, Cabrera Vivas, Melendrez Luevano, Ramírez, & Flores-Álamos, 2011) y también se muestran los valores teóricos de A20, A211, A212, A213, A214, A215 y A216.

Tabla 3. Se obtuvieron señales IR utilizando el método B3LYP [25,26] con 6-311++G(d,p) para las moléculas de la Figura 1. Frecuencias vibracionales experimentales, no corregidas, de los valores A215 [35] y A20 [34] en cm^{-1}

Moléculas	$\nu(\text{C—H})_{\text{asim}} (\text{cm}^{-1})$	$\nu(\text{C—H})_{\text{sim}} (\text{cm}^{-1})$	$\nu(\text{cm}^{-1})$	$\nu(\text{cm}^{-1})$	UV λ_{max} (nm)
A20	3166.87	3167.19	1573.53	1214.79	340.13
A20 exp			1586 - 1490		
A211	3188.33	3169.27	1638.47 - 1607.83	1231.33	348.34
A212	3188.44	3168.40	1632.68 - 1592.62	1246.08	362.65
A213	3188.52	3169.54	1632.39 - 1600.61	1231.72	359.48
A214	3188.83	3169.38	1637.72 - 1596.29	1245.68	358.81
A215	3188.25	3168.07	1637.43 - 1596.70	1237.00	359.87
A215 exp	3033.00	2933.00	1588 - 1490	1221.00	341.24
A216	3188.55	3168.63	1625.84 - 1613.21	1234.63	356.78

Moléculas	N=C (Å)	N-N (Å)	H-CN	Carga de Mulliken C7	Carga de Mulliken H3
A20	1.28	1.3572	1.09	-0.154	
A20 exp	1.279	1.3689	0.93	---	
A211	1.287714	1.35822	1.08700	-0.324	-0.015
A212	1.28797	1.35262	1.08773	-0.438	0.016
A213	1.28779	1.35814	1.08770	-0.361	0.032
A214	1.29033	1.36186	1.08629	-0.462	-0.034
A215	1.28581	1.35956	1.09117	-0.167	0.101
A215 exp.	1.2773	1.3765	0.9300	----	
A216	1.28589	1.35873	1.09105	-0.197	0.130

Tabla 4. Distancias experimentales A215 [35] y A20 [34] y teóricas N=C, N-N, y H-CN y carga Mulliken teórica de los átomos C, H del grupo imina de la Figura 2. Número de carga Mulliken de e. Distancias en Å.

En la Tabla 4 se reportan las distancias C=N, N-N, H-CN de las moléculas de la Figura. Algunos autores como (Tosi, Cardellini, & Bocelli, 1988) reportaron resultados experimentales de espectros IR de benzaldehído metil (fenil) hidrazona, el modo normal de vibración de estiramiento para (C = N) aparece en 1555 a 1570 cm^{-1} , dependiendo de los sustituyentes.

La distancia de enlace C=N es 1.29 Å y H-CN, 1.12 (Arsenyev, Khamaletdinova, Baranov, Chesnokov, & Cherkasov, 2016) reportaron señales IR experimentales de 4.6-di-t-butil-3-((difenilhidrazono)metil) benceno-1,2-diol, donde la banda (C=N) se observa a 1,593 – 1,600 cm^{-1} ; una distancia C=N de 1.29 Å y una distancia H-CN de 0.97 Å.

Los datos de otra estructura similar, 4-{2-[(piren-1-il)metilideno]hidrazinil}benzonitrilo, reportados por (Ghosh, Paul, & Banerjee, 2017),

muestran señales IR experimentales para (C=N) a 1610 cm^{-1} , una distancia C=N de $1,27\text{ \AA}$ y una distancia H-CN de $0,93\text{ \AA}$. Mendoza et. al. (Mendoza, Melendrez-Luevano, Cabrera-Vivas, Lozano-Marquez, & Carranza, 2012) reportaron una señal de $1586 - 1490\text{ cm}^{-1}$ para (E)-1-benciliden-2,2-difenilhidracina $\nu(\text{C=N})$ a, una distancia de $1,279\text{ \AA}$ y H-CN $0,93\text{ \AA}$. (Mendoza, Cabrera Vivas, Melendrez Luevano, Ramírez, & Flores-Álamos, 2011) reportaron señales experimentales de IR para (E)-1-(3,4-Dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina, una hidracina con dos grupos metilo donde se observa la influencia de los sustituyentes en los valores experimentales, para $\nu(\text{C= N})$ $1588, 1490\text{ cm}^{-1}$ y distancia C=N de $1,2773\text{ \AA}$ y distancia H-CN de $0,93\text{ \AA}$.

Mendoza y colaboradores (Mendoza, Melendrez-Luevano, Cabrera-Vivas, Lozano-Marquez, & Carranza, 2012) reportaron señales IR experimentales para (E)-1-(2,4-dinitrobenciliden)-2,2-difenilhidracina, $\nu(\text{C-H})$ 3119 cm^{-1} y $\nu(\text{C=N})$ 1600 cm^{-1} , distancia C=N de $1,288\text{ \AA}$ y distancia H-CN de $0,93\text{ \AA}$. Se observa que para moléculas experimentales en (Jacquemin, Perpète, Scuseria, Ciofini, & C. Adamo, 2008; Mendoza, Cabrera Vivas, Melendrez Luevano, Ramírez, & Flores-Álamos, 2011; Meléndrez-Luévano, Cabrera-Vivas, Flores-Alamo, Ramírez, & Conde-Sánchez, 2013) la señal IR para $\nu(\text{C=N})$ está relacionada con la distancia, indicando una variación en el carácter del doble enlace. La distancia C=N aumenta cuando el efecto inductor de los grupos metilo está en la estructura, y el efecto aumenta cuando los grupos NO_2 están presentes.

En el reporte de Tosi (Tosi, Cardellini, & Bocelli, 1988; Ghosh, Paul, & Banerjee, 2017) la distancia H-CN varía, lo que hace que H sea ácido. A medida que aumenta la señal IR,

aumenta la distancia H-C calculada teóricamente. Para las moléculas de la Tabla 4, se observa que la posición de los grupos metilo cambia la señal IR del grupo $\nu(\text{C}=\text{N})$.

Parámetros estructurales teóricos y experimentales

Comparando los parámetros estructurales, las distancias calculadas teóricamente y otras experimentales, se observa que la distancia C=N varía al cambiar el carácter del doble enlace, tornándose más ácido el hidrógeno en H-CN a medida que aumenta la distancia del enlace.

Por ejemplo, en la molécula (A214), los dos grupos metilo tienen un efecto inductor que alarga la distancia de enlace C=N y hace que el hidrógeno en H-CN sea menos ácido. La distancia C=N más corta corresponde a la molécula (A215) y la distancia H-CN más grande.

La tabla 4 muestra los valores experimentales de la distancia de (Mendoza, Cabrera Vivas, Melendrez Luevano, Ramírez, & Flores-Álamos, 2011) (A215) N=C (1.2773 Å) y N-N (1.3765 Å). Los valores teóricos para la misma molécula son N=C (1.28581 Å) y N-N (1.35956 Å). Varias moléculas de hidracina (Mendoza, Cabrera Vivas, Melendrez Luevano, Ramírez, & Flores-Álamos, 2011) (Meléndrez-Luévano, Cabrera-Vivas, Flores-Álamos, Ramírez, & Conde-Sánchez, 2013) (Jasinski, Golen, Praveen, Narayana, & Yathi, 2012) (Toledano-Magaña, et al., 2014) (Ji, Shi, Zhao, Zheng, & Li., 2010) con distancias C=N (de 1.266 a 1.288) y N-N (de 1.3534 a 1.4103) similares.

La distancia C=N crece a medida que aumenta la carga negativa del C en la imina C=N. La distancia en un doble enlace está relacionada con la localización electrónica (Nigst,

Antipova, & H. Mayr, 2012), lo que hace que C tenga una carga atómica negativa mayor, y C aumente su nucleofilia.

La posición de los grupos metilo en (A213) hace que el carbono de la imina tenga una mayor carga negativa parcial, y la hidracina con 3,4-dimetilbenciliden (A214) produce la menor carga negativa en la imina C. El efecto inductivo hace que la imina C adquiera una carga negativa cuando el metilo está en el benciliden cerca de C1. Así, el C de C=N varía su reactividad para aumentar el carácter nucleofílico a medida que aumenta la distancia.

La región N-N de la molécula no muestra una tendencia clara en cuanto a geometría o reactividad, a pesar del efecto (Nigst, Antipova, & H. Mayr, 2012) en el que la metilación aumenta la capacidad nucleofílica del átomo de carbono de la imina. En la Tabla 3, los valores experimentales de UV reportados en las referencias (Mendoza, Meléndrez-Luevano, Cabrera-Vivas, Lozano-Marquez, & Carranza, 2012) $\lambda_{\max}=340.13$ nm para la molécula (*E*)-1-Benciliden-2,2-difenilhidracina y (Mendoza, Cabrera Vivas, Meléndrez Luevano, Ramírez, & Flores-Álamos, 2011) $\lambda_{\max}=341.24$ nm para la molécula (3,4-dimetilbenciliden)- 2,2-difenilhidracina y UV $\lambda_{\max}=443.36$ nm para (*E*)-1-(2,4-dinitrobenciliden)-2,2-difenilhidracina. (Meléndrez-Luévano, Cabrera-Vivas, Flores-Alamo, Ramírez, & Conde-Sánchez, 2013) sugieren que esta última molécula es más reactiva. Longitudes de onda teóricas máximas UV (Bharanidharan, Saleem, Subashchandrabose, Suresh, & Ramesh Babu, 2017) (Torje, Vâlean, & Cristea, 2012) se presentan para las moléculas de la Figura 1. Aunque todas las moléculas son isoeléctricas varían sólo en la posición de los grupos dimetil en el benciliden, todos los UV λ_{\max} son diferentes. Esto

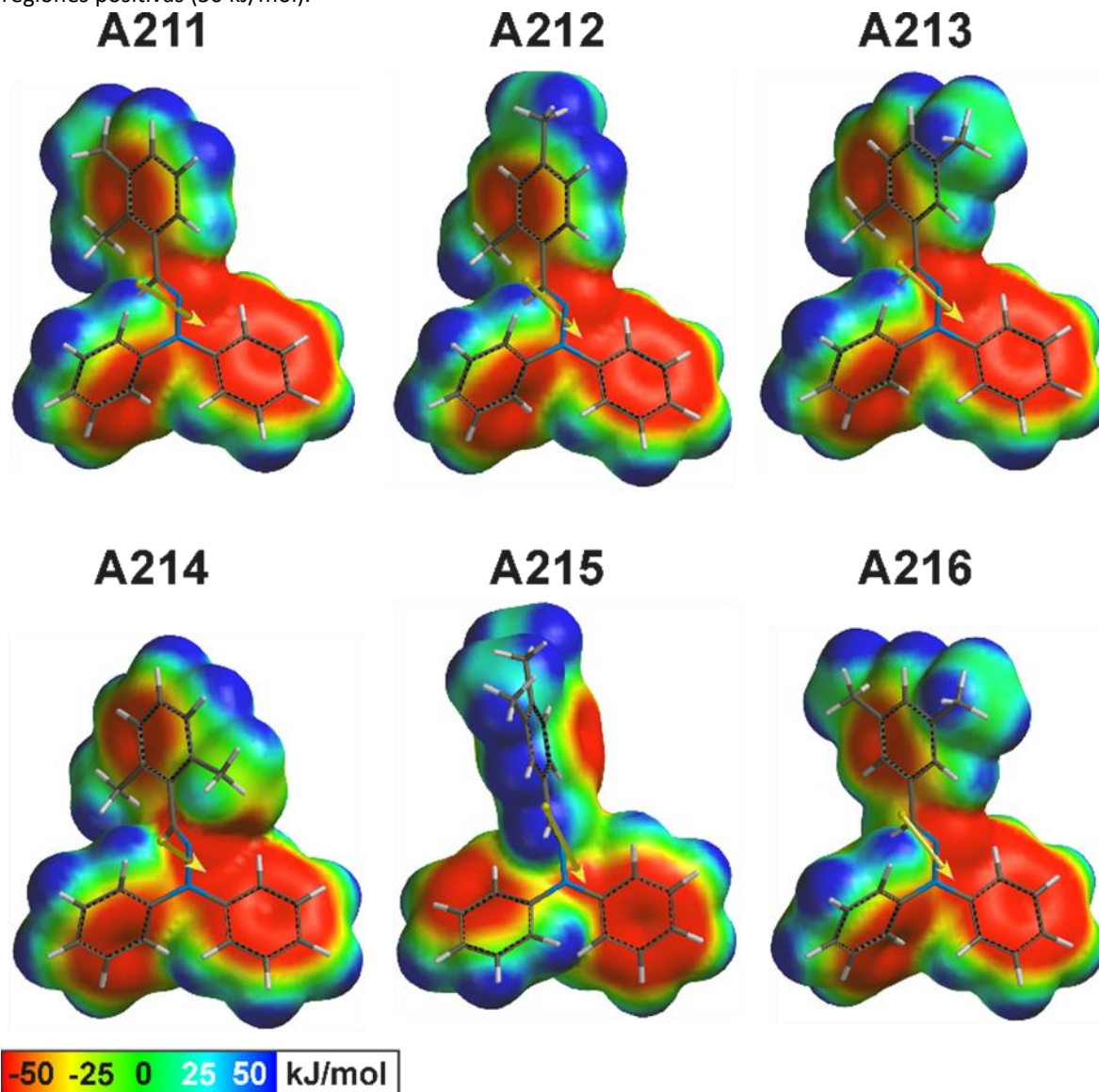
indica que la transición $n \rightarrow \pi^*$ varía con la energía, esta señal se produce alrededor de 350 nm (Jacquemin, Perpète, Scuseria, Ciofini, & C. Adamo, 2008). Se asume que A212 tiene la mayor viabilidad para reaccionar globalmente y A211 la menor, entre las moléculas de la figura 1. El valor máximo de UV para la molécula A215 experimental y la modelada se desvía en un 5.5%. (Weishaar, et al., 2003).

Potencial electrostático y momento dipolar.

La figura 6 muestra el potencial electrostático molecular (MEP) calculado teóricamente (Shin & Jung, 2022) y el vector del momento dipolar para las moléculas de (*E*)-1-(α , β -dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina. Asimismo, se calcularon las cargas de Mulliken (*e*) de cada átomo de cada molécula.

Las cargas de Mulliken del átomo H del grupo HC=N-N se reportan en la Tabla 4, debido a que es el átomo que cambia con el valor del potencial electrostático, se utilizaron cargas de Mulliken y análisis de MEP para encontrar sitios reactivos en los isómeros modelados (Rameshkumar & Santhi, 2018).

Figura 6. Potencial electrostático molecular para los isómeros (*E*)-1-(α,β -Dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina. Las áreas rojas representan regiones negativas (-50 kJ/mol), las áreas azules representan regiones positivas (50 kJ/mol).



Los valores obtenidos se comparan con los diversos cálculos teóricos previos del potencial electrostático, tales como los de (Murray, Sukumar, Ranganathan, & Politzer, 1990; Shin & Jung, 2022) que ha obtenido el MEP para estudiar la hidracina y derivados para correlacionar con las fuerzas de enlace, o los reportes de (Monasterios, Avendaño, Amaro,

Infante, & Charris, 2006) que han utilizado el MEP para correlacionarlo con la actividad antibacteriana. El MEP refleja en cualquier punto la densidad electrónica y también las contribuciones de todos los núcleos y electrones de la molécula (Murray & Politzer, El potencial electrostático: una visión general, 2011).

El potencial electrostático calculado de las moléculas en la Figura 6 muestra regiones positivas en el átomo de H₃ en la Figura 2, las cargas de Mulliken están en la Tabla 4 para H₃ son -0.015 para A211, 0.016 para A212, 0.32 para A213, -0.034 para A214, 0.101 para A215 y 0.130 para A216.

Se observa en la Figura 6, que el potencial electrostático varía a medida que los grupos metilo cambian de posición, también se observan regiones de potencial positivo y negativo a través de las cuales pueden ocurrir interacciones atractivas, y se encuentra una región positiva significativa en el H₃ en las moléculas A214, que además coinciden con la menor carga Mulliken, como se utilizó anteriormente (Santamaría, Cocho, Corona y González, 1998).

7. CONCLUSIONES

A partir de los datos termoquímicos calculados teóricamente Δ^rG , Δ^rH , Δ^fG y Δ^fH de la tabla 1, fue posible identificar los confórmeros más estables, se observa la molécula (*E*)-1-(2,6-dimetilbenciliden)-2,2-difenilhidracina (A214) tiene los valores más altos, también la energía total, así como los valores de los desplazamientos químicos RMN 1H y ^{13}C para H_3 y C_7 del grupo hidracina H-C=NN (Tabla 2) y la distancia C=N obtenida computacionalmente (Tabla 4), esto implica que es la molécula más difícil de obtener teóricamente.

De la Tabla 1 se observa que la entalpía y la energía de Gibbs de formación, aumentan cuando los grupos metilo son vecinos del grupo hidracina y los valores disminuyen a medida que los metilos se alejan del C=N. A partir de los datos de RMN ^{13}C se observó que el desplazamiento químico para C_7 tiene el carácter C más nucleófilo de C=N para A214.

A partir de la RMN de 1H se observan los protones protegidos y se utilizan para predecir posible comportamiento de reactividad, los desplazamientos químicos de H_3 y C_7 y las propiedades termoquímicas como la energía de Gibbs y la entalpía, presentan la misma tendencia en las moléculas presentadas.

A partir de los datos IR se observó que la posición de $\nu(C=N)$ y las distancias experimentales están relacionadas. Es posible relacionar los datos IR con el carácter de doble enlace del C=N.

La carga Mulliken y el MEP de H₃ de las moléculas también concuerdan con las tendencias de las propiedades termodinámicas, y los desplazamientos químicos de ¹H Y ¹³C.

8. AGRADECIMIENTOS

- Se agradece a la VIEP por el apoyo al proyecto RAGJ-NAT 2018 00614.
- Se agradece a mi abuelita Julia González García quien me impulso a estudiar una carrera universitaria y a mi madre por el apoyo incondicional que me brindo en este proceso.

9. REFERENCIAS

- Alecu, I. M., Zheng, J., Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2010). Computational Thermochemistry: Scale Factor Databases and Scale Factors for Vibrational Frequencies Obtained from Electronic Model Chemistries. *J. Chem. Theory Comput.*, 6(9), 2872-2887.
- Andersson, M. P., & Uvdal, P. (2005). New Scale Factors for Harmonic Vibrational Frequencies Using the B3LYP Density Functional Method with the Triple-zeta Basis Set 6-311+G(d,p). *J. Phys. Chem. A.*, 109, 2937-2941.
- Arsenyev, M. V., Khamaletdinova, N. M., Baranov, E. V., Chesnokov, S. A., & Cherkasov, V. K. (2016). Síntesis, estructuras y propiedades de nuevas catecolaldiminas basadas en hidrazina con impedimentos estéricos. *Russ. Chem. Bull.* 65, 1805-1813.
- Atkins, P., Paula, J. d., & Keeler., J. (2018). *Química física*. Oxford: Oxford University Press.
- Balakit, A. A., Makki, S. Q., Sert, Y., Uzun, F., Alshammari, M. B., Thordarson, P., & El-Hiti., G. A. (2020). Synthesis, spectrophotometric and DFT studies of new Triazole Schiff bases as selective naked-eye sensors for acetate anion. *Supramolecular Chemistry*, 32(10), 519-526.
- Bauerfeldt, G. F., Arbilla, G., & Silva, E. C. (2005). Evaluation of Reaction Thermochemistry Using DFT Calculated Molecular Properties: Application to trans-HONO (X1A') -> HO(X2P) + NO(X2P). *J. Braz. Chem. Soc.*, 190-196.
- Becke, A. D. (1993). A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.* 98, 1372-1377.
- Benassi, R., Ferrari, E., Lazzari, S., Spagnolo, F., & Saladini, M. (2008). Theoretical study on Curcumin: A comparison of calculated spectroscopic properties with NMR, UV-Vis and IR experimental data. *J. Mol. Struct.*, 892, 168-176.
- Bharanidharan, S., Saleem, H., Subashchandrabose, S., Suresh, M., & Ramesh Babu, N. (2017). Análisis espectral FT-IR, FT-Raman y UV-Visible en (E)-N'-(tiofeno-2-ilmetileno) Nicotinohidrazida. *Arch. Chem. Res.* 1:2, 1(2), 1-7.
- Bohn, J. M., & T. M. Klapotke. (2004). DFT and G2MP2 Calculations of the N-N Bond Dissociation Enthalpies and Enthalpies of Formation of Hydrazine, Monomethylhydrazine and Symmetrical and Unsymmetrical Dimethylhydrazine. *Z. Naturforsch.* , 148-152.
- Cancés, E., Mennucci, B., & Tomasi, J. (1997). A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *J. Chem. Phys.*, 107, 3032-3041.
- Curtiss, L. A., Raghavachari, K., Redfern, P. C., & Pople, J. A. (1997). Investigation of the use of B3LYP zero-point energies and geometries in the calculation of enthalpies of formation. *Chem. Phys. Lett.*, 419-426.
- Dege, N., Gökce, H., Doğan, O. E., Alpaslan, G., Açar, T., Muthu, S., & Sert., Y. (2022). Quantum computational, spectroscopic investigations on N-(2-((2-chloro-4,5-dicyanophenyl)amino)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide by DFT/TD-DFT with different

solvents, molecular docking and drug-likeness investigations. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 638, 128311.

- Eliel, E. L. (1960). Conformational Analysis in Mobile. *J. Chem. Educ.*, 37, 126-133.
- Eliel, E. L., & Martin, R. J. (1968). Conformational Analysis XIII. The validity of the nuclear magnetic of establishing conformational equilibria. *J Am Chem Soc*, 682-689.
- Flores Alamo, M., Melendrez Luevano, R., Ortiz Márquez, J. A., Sansinenea Royano, E., & Cabrera-Vivas, B. M. (2014). Estructura cristalina de (E)-1-(2-nitrobenziliden)-2,2-difenilhidrazina. *Acta Cryst, E70*, o909-o910.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., & Cheeseman, J. R. (2016). *Recent Developments and Applications of Modern Density Functional Theory Química teórica y computacional*. Switzerland: Springer International Publishing.
- Frisch, M. J., Trucks, Schlegel, Scuseria, Robb, Cheeseman, . . . Peng. (2016). *Gaussian 09 Revisión A.02*. Wallingford CT: Gaussian Inc.
- Ghosh, P., Paul, S., & Banerjee, P. (2017). Cómo interactúa el TNP explosivo con un pequeño receptor tritópico: un enfoque cristalográfico y termodinámico combinado. *CrystEngComm*, 19, 6703-6710.
- Gökce, H., Şen, F., Sert, Y., Abdel-Wahab, B., Kariuki, B., & El-Hiti, G. (2022). Quantum Computational Investigation of (E)-1-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-N'-(3-phenoxybenzylidene)-1H-1,2,3-triazole-4-carbohydrazide. *Molecules*, 27(7), 2193.
- Gomes, L. R., Low, J. N., Correira, N. R., Nogueira, T. C., Pinheiro, A. C., Souza, M. V., . . . Wardell, S. M. (2019). Crystal structures and Hirshfeld surface analysis of four 1,4-bis(methoxyphenyl)-2,3-diazabuta-1,3-dienes: comparisons of the intermolecular interactions in related compounds. *Z. Kristallogr.*, 234, 59-71.
- Gordon, M. S., Sojka, S. A., & Krause, J. G. (1984). Carbon-13 NMR of Para-Substituted Hydrazones, Phenylhydrazones, Oximes, and Oxime Methyl Ethers: Substituent Effects on the Iminyl Carbon. *J. Org. Chem.* 49, 97-100.
- Hamzehloueian, M. (2017). A density functional theory study on the reaction mechanism of hydrazones with α -oxo-ketenes: Comparación entre la cicloadición 1,3-dipolar por pasos y las vías de Diels-Alder. *Comptes Rendus Chimie*, 20(5), 508-519.
- Hanson, R. K., Spearrin, R. M., & Goldstein, C. S. (2016). *Espectroscopia y diagnóstico óptico para gases*. (Vol. 1). Switzerland: Springer.
- Haress, N. G., Govindarajan, M., Al-Wabli, R. I., Almutairi, M. S., Al-Alshaikh, M. A., Al-Saadi, A. A., & Attia, M. I. (2016). Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, UV, ^1H and ^{13}C NMR) profiling and theoretical calculations of (2E)-2-[3-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylpropylidene]hydrazinecarboxamide: An anticonvulsant agent. *J. Mol. Struct.*, 1118, 219-232.

- Higgs, P. L., Ruiz-Sánchez, A. J., Dalmina, M., Horrocks, B. R., Leach, A. G., & Fulton, D. A. (2019). Mejora de la Cinética de los Procesos de Intercambio de Hidrazona: Un estudio experimental y computacional. *Org. Biomol. Chem.* *17*, 3218-3224.
- Jacquemin, D., Perpète, E. A., Scuseria, G. E., Ciofini, I., & C. Adamo. (2008). TD-DFT Performance for the Visible Absorption Spectra of Organic Dyes: Conventional versus Long-Range Hybrids. *J. Chem. Theory Comput.*, *4*, 123-135.
- Jasinski, J. P., Golen, J. A., Praveen, A. S., Narayana, B., & Yathi, H. S. (2012). rajan, 1,2-Bis(3-fenoxibencilideno)hidrazina,. *Acta Cryst. E68 (2012) o81*, o81.
- Jeschke, G. (2015). *Química Física Avanzada. Statical Thermodynamics*. (P. G. Jeschke, Ed.) Zürich: Instituto Federal Suizo Hochschule.
- Ji, N. N., Shi, Z. Q., Zhao, R. G., Zheng, Z. B., & Li, Z. F. (2010). Synthesis, Crystal Structure and Quantum Chemistry of a Novel Schiff Base N-(2,4-Dinitro-phenyl)-N'-(1-phenyl-ethylidene)-hydrazine. *Bull. Korean Chem. Soc.*, *31*, 881-886.
- Juaristi, E., & O. Muñoz-Muñiz. (2001). Enthalpic and Entropic Contributions to the Conformational Free Energy Differences in Monosubstituted Cyclohexanes. *Rev. Soc. Quím. Méx.*, *45*, 218-224.
- Krishnan, V. V. (2019). Termodinámica molecular mediante resonancia magnética (NMR). *Spectroscopy Inventions*, *4*, 1-15.
- Landerville, A. C., Conroy, M. W., Budzevich, M. M., Lin, Y., White, C. T., & Oleynik, I. I. (2010). Equations of state for energetic materials from density functional theory with van der Waals, thermal, and zero-point energy corrections,. *Appl. Phys. Lett.* *97*, 251908, 1-3.
- Lee, C., & Sosa, C. (1994). Local density component of the Lee-Yang-Parr correlation energy functional. *J. Chem. Phys.*, *100*, 9018-9024.
- M. N. Arshad, A. B. (2015). Synthesis, Crystal Structures and Spectroscopic Properties of Triazine-Based Hydrazone Derivatives; A Comparative Experimental-Theoretical Study. *Molecules*, *20*, 5851-5874.
- Meléndrez-Luévano, R., Cabrera-Vivas, B. M., Flores-Alamo, M., Ramírez, J. C., & Conde-Sánchez, P. (2013). (E)-1-(2,4-Dinitrobenciliden)-2,2-difenilhidrazina. *Acta Cryst, E69*, o1039.
- Mendoza, Á., Cabrera Vivas, B. M., Melendrez Luevano, R., Ramírez, J. C., & Flores-Álamos, M. (2011). (E)-1-(3,4-dimetilbencilideno)-2,2-difenilhidrazina. *Acta Cryst, E67*, o1287.
- Mendoza, A., Melendrez-Luevano, R., Cabrera-Vivas, B. M., Lozano-Marquez, C. D., & Carranza, V. (2012). (E)-1-Bencilideno-2,2-difenilhidrazina. *Acta Cryst, E68*, 0434.
- Merrick, J. P., Moran, D. y Radom, L. (2007). An Evaluation of Harmonic Vibrational Frequency Scale Factors. *J. Phys. Chem, A111*, 11683-11700.
- Monasterios, M., Avendaño, M., Amaro, M. I., Infante, W., & Charris, J. (2006). Relación entre el potencial electrostático molecular, varias propiedades electrónicas y la actividad antibacteriana de algunos derivados sintéticos de furano,. *J. Mol. Struct.*, *798*, 102-108.

- Murray, J. S., y Politzer, P. (2011). El potencial electrostático: una visión general. *WIREs Comput Mol Sci*, 1, 153-163.
- Murray, J. S., y Politzer, P. (2011). El potencial electrostático: una visión general. *WIREs Comput. Mol. Sci.*, 1(2), 153-163.
- Murray, J. S., Sukumar, N., Ranganathan, S., & Politzer, P. (1990). A Computational Analysis of the Electrostatic Potentials and Relative Bond Strengths of Hydrazine and Some of Its 1, 1-Dimethyl Derivatives. *Int. J. Quantum Chem*, 37, 611-629.
- Neuvonen, K., Fulop, F., Neuvonen, H., Koch, A., Kleinpeter, E., & Pihlaja, K. (2003). Comparison of the Electronic Structures of Imine and Hydrazone Side-Chain Functionalities with the Aid of ^{13}C and ^{15}N NMR Chemical Shifts and PM3 Calculations. The Influence of C=N-Substitution on the Sensitivity to Aromatic Substitution. *J. Org. Chem.* 68, 2151-2160.
- Nguyen, T. T. (2021). $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ chemical shift calculation for biaryls: DFT approaches to geometry optimization. *R. Soc. Open. Sci.* 8, 210954.
- Nigst, T. A., Antipova, A., y H. Mayr. (2012). Nucleophilic Reactivities of Hydrazines and Amines: The Futile Search for the α -Effect in Hydrazine Reactivities. *J. Org. Chem.*, 7718, 8142-8155.
- Ochterski, J. W., Petersson, G. A., & K. B. Wiberg. (1995). A Comparison of Model Chemistries. *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 11299-11308.
- Öncü-Can, N., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, B. N., Inci, B., Ilgin, S., . . . Kaplancıklı, Z. A. (2017). Síntesis de nuevos derivados de hidrazona para la actividad inhibidora de las enzimas MAO. *Molecules* 22 (2017) 1381, 22, 1381:1-19.
- Patorski, P., Wyrzykiewicz, E., & Bartkowiak, G. (2013). Synthesis and Conformational Assignment of N-(E)-Stilbenyloxymethylenecarbonyl-Substituted Hydrazones of Acetone and o- (m- and p-) Chloro- (nitro-) benzaldehydes using of ^1H and ^{13}C NMR Spectroscopy. *J. Spectrosc.*, 197475, 1-12.
- Pierens, G. K. (2014). ^1H and ^{13}C NMR Scaling Factors for the Calculation of Chemical Shifts in Commonly Used Solvents Using Density Functional Theory. *J. Comput. Chem.* 35, 1388-1394.
- Rameshkumar, R., & Santhi, N. (2018). Síntesis, optimización de geometría, Mulliken, MEP, HOMO-LUMO y propiedades NLO de 2-aril-3-(2,6-diisopropilfenil)tiiazolidin-4-ona basado en cálculos DFT. *World Scientific News*, 91, 59-72.
- Ruzsinszky, A., Alsenoy, C. V., & G. I. Csonka. (2003). Implicit Zero-Point Vibration Energy and Thermal Corrections in Rapid Estimation of Enthalpies of Formation from Hartree-Fock Total Energy and Partial Charges. *J. Phys. Chem. A*, A107, 736-744.
- Santamaría, R., Cocho, G., Corona, L., & González, E. (1998). Potenciales electrostáticos moleculares y poblaciones de carga Mulliken de miniseuencias de ADN. *Chem. Phys.*, 227, 317-329.

- Scott, A. P., y L. Radom. (1996). Harmonic vibrational frequencies: An evaluation of Hartree-Fock, Møller-Plesset, quadratic configuration interaction, density functional theory, and semiempirical scale factors. *J. Phys. Chem.* *100*, 16502-16513.
- Shin, D., & Jung, Y. (2022). Molecular electrostatic potential as a general and versatile indicator for electronic substituent effects: statistical analysis and applications. *Phys. Chem. Phys.*, *24*, 25740-25752.
- Sousa, J. A., Silva, P. P., Machado, A. E., Reis, M. H., Romanielo, L. L., & Hori, C. E. (2013). Aplicación de métodos de química computacional para la obtención de datos termodinámicos para la producción de hidrógeno a partir de gas licuado de petróleo. *Braz. J. Chem. Eng.*, *30*, 83-93.
- Souza, L. A., Silva, H. C., & Almeida, W. B. (2018). Structural Determination of Antioxidant and Anticancer Flavonoid Rutin in Solution through DFT Calculations of ¹H NMR Chemical Shifts. *ChemistryOpen*, *7*, 902-913.
- Su, X., & Aprahamian, I. (2014). Hydrazone-based switches, metallo-assemblies and sensors. *Revista de la Sociedad Química*, 1963-1981.
- Tanak, H., y M. Toy. (2016). Molecular structure and vibrational assignment of 1-[N-(2-pyridyl) aminomethylidene]-2(1H)-Naphthalenone by density functional theory (DFT) and ab initio Hartree-Fock (HF) calculations. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 525-529.
- Toledano-Magaña, Y., García-Ramos, J. C., Navarro-Olivarria, M., Flores-Alamo, M., Manzanera-Estrada, M., Ortiz-Frade, L., . . . B. M. Cabrera-Vivas. (2015). Potencial Actividad Amoebicida de Derivados de Hidrazona: Síntesis, Caracterización, Comportamiento Electroquímico, Estudio Teórico y Evaluación de la Actividad Biológica. *Molecules*, *20*, 9929-9948.
- Toledano-Magaña, Y., Meléndrez-Luevano, R., Navarro-Olivarria, M., García-Ramos, J. C., Flores-Alamo, M., Ortiz-Frade, L., . . . Cabrera-Vivas, B. M. (2014). Síntesis, caracterización y evaluación del efecto sustituyente sobre la actividad amebicida o. *Med. Chem. Commun.*, *5*, 989-996.
- Torje, A., Vălean, A. M., & Cristea, C. (2012). Phenothiazine-carboxaldehyde-hydrazone derivatives synthesis, characterization and electronic properties. *Rev. Roum. Chim.*, *57*, 337-344.
- Tosi, G., Cardellini, L., & Bocelli, G. (1988). Charge-Transfer Complexes of Hydrazones. VI.* Structures of Six Hydrazone Derivatives. Infrared and Structural Evidence for Substituent Effects on Charge-Transfer Interactions. *Acta Cryst*, *B44*, 55-63.
- Verma, G., Marella, A., Shaquiquzzaman, M., Akhar, M., Ali, M. R., & Alam., M. M. (2014). A review exploring biological activities of hydrazones. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 69-80.
- Función de onda. (2014). *Spartan'14*. Irving CA: Wavefunction, Inc.

- Weishaar, J. L., Aiken, G. R., Bergamaschi, B. A., Fram, M. S., Fujii, R., & Mopper, K. (2003). Evaluation of Specific Ultraviolet Absorbance as an Indicator of the Chemical Composition and Reactivity of Dissolved Organic Carbon. *Environ. Sci. Technol.* 37, 4702-4747.
- Wilcox, C. F., & Bauer, S. H. (2003). DFT calculations of thermochemical and structural parameters of tetracyanohydrazine and related tetrasubstituted hydrazines. *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, 625, 1-8.
- Wilcox, C. F., Zhang, Y. X., & Bauer, S. H. (2002). DFT calculations of the thermochemistry and structures of tetrazine derivatives. *J. Energ. Mater*, 71 - 92.
- Wolinski, K., Hinton, J. F., & Pulay, a. P. (1990). Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations. *J. Am. Chem. Soc.*, 112(23), 8251-8260.
- Zaidi, S. H., Hai, A., & Nawar, B. R. (2018). Propiedades y usos de hidrazonas sustituidas. *J. Pharm. Appl. Chem.* 4(1), 17-21.