

Algunas propiedades moleculares de la 2- Hidroxiimino-1-feniletanona tiosemicarbazona utilizando aproximaciones teóricas

Some molecular properties of 2-Hydroxyimino-1-phenylethanone thiosemicarbazone using theoretical approach

*Lic. Eliecer Prades-Escobar¹; Dra. C. Magaly Casals-Hung^{II};
MSc. Yennys Hernández-Molina^{II}*

mcasals@uo.edu.cu, yhmolina@uo.edu.cu

¹Empresa Geominera Oriente, Santiago de Cuba, Cuba; ^{II}Departamento de Química, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba

Recibido: 1 de noviembre de 2016

Aprobado: 30 de marzo de 2017

Resumen

Se investigó la estructura molecular optimizada, cargas atómicas, NBO y propiedades electrónicas y de óptica no lineal de la molécula 2- Hidroxiimino-1-feniletanona tiosemicarbazona (HIPET), mediante cálculos teóricos utilizando los métodos de Hartree-Fock (HF) y de la teoría del funcional de la densidad (DFT)/B3LYP utilizando el conjunto de bases atómicas 6-31G(d,p). Mediante el análisis NBO se estudió la estabilidad y deslocalización de carga de la molécula; la reactividad se estudió a partir de las energías del HOMO y LUMO utilizando los descriptores globales. El compuesto en estudio mostró buena actividad óptica no lineal (NLO), dos veces mayor que la tiosemicarbazida.

Palabras clave: oxima-tiosemicarbazonas, Hartree-Fock, Teoría del Funcional de la Densidad, propiedades de óptica no lineal, descriptores de reactividad

Abstract

The optimized molecular structure, atomic charges, NBO, electronic properties, NLO of molecule 2-Hydroxyimino-1-phenylethanone thiosemicarbazone (HIPET) have been studied theoretically. The calculations were performed by Hartree-Fock (HF) and density functional theory (DFT)/B3LYP methods using 6-31G (d,p) basis set. The stability and charge delocalization of the molecule were studied by natural bond orbital (NBO). The reactivity of the compound of interest was described by HOMO–LUMO energies and global descriptors. The title compound exhibited good nonlinear optical activity and two times greater than thiosemicarbazide.

Keywords: oxime-thiosemicarbazone, Hartree-Fock, density functional theory, nonlinear optical properties, reactivity descriptors.

Introducción

Las tiosemicarbazonas (TSCs) han sido extensamente estudiadas en la química medicinal debido a sus usos fundamentalmente como antimicrobianos y anticancerígenos [1-5]. En los últimos años se ha comprobado que determinadas tiosemicarbazonas han sido capaces de inhibir la enzima cathepsin L, una cisteína proteasa específica que participa en la proliferación tumoral y metástasis por células malignas [6, 7]. La actividad de esta enzima está también involucrada en enfermedades como el ébola, la fiebre amarilla y la leishmaniosis [6]. Se ha reportado además el papel que juegan las TSCs como inhibidoras de la enzima ribonucleósido difosfato reductasa, esencial en la síntesis del ADN, al actuar las mismas como agentes quelatantes y en específico del hierro, el cual está involucrado en la proliferación del ADN [8]. Por otra parte, las oximas han sido también objeto de estudio por sus probadas propiedades farmacológicas como las antibacterianas, antifúngicas y como antidepresivos [9, 10] y al igual que las tiosemicarbazonas poseen también gran capacidad quelatante por lo que desarrollan un papel importante en muchas esferas de la industria química [11-14].

Desde el punto de vista estructural las oxima-tiosemicarbazonas presentan una alta deslocalización electrónica y gran capacidad de formar puentes de hidrógeno tanto intra- como intermoleculares [15]. Sin embargo, aún son escasos los estudios teóricos sobre la estructura, reactividad y propiedades moleculares de esta clase de compuestos que serían capaces no solo de potenciar la bioactividad, sino también de formar entidades supramoleculares no centrosimétricas de gran importancia en la óptica no lineal (ONL) y en específico en la generación del segundo armónico [16-18].

En este trabajo se presenta un estudio teórico sencillo del compuesto 2- Hidroxiimino-1-feniletanona tiosemicarbazona (HIPET), para determinar algunas propiedades moleculares y reactividad utilizando los métodos *ab initio* Hartree-Fock (HF) y el basado en la Teoría del Funcional de la Densidad DFT al nivel del funcional híbrido B3LYP. El compuesto objeto del presente estudio (HIPET), se obtiene mediante la reacción de condensación entre la tiosemicarbazida y la 2- Hidroxiimino-1-feniletanona en medio ácido y bajo reflujo usando como solvente etanol [19] y hasta el momento no se han reportado estudios teóricos sobre el mismo.

Materiales y métodos

Detalles computacionales

Las estructuras moleculares de 2-Hidroxiimino-1-feniletanona tiosemicarbazona (HIPET) y de la tiosemicarbazida (TSCI), en el estado base y fase gaseosa, fueron optimizadas mediante los métodos B3LYP y HF utilizando el conjunto de bases atómicas 6-31G (d,p). Las moléculas optimizadas no presentaron frecuencias imaginarias, indicando que las mismas se encontraban en un mínimo de energía. Se utilizó el paquete de programas GAUSSIAN 03 (Revisión A.01) y como visualizador gráfico GAUSSIAN 03W [20]. A modo de comparación con la tiosemicarbazida se evaluó la polarizabilidad lineal e hiperpolarizabilidad de primer orden de la molécula de HIPET, utilizando los valores de salida obtenidos a partir de la aproximación de Hartree-Fock con perturbación acoplada (CPHF) sobre geometrías optimizadas empleando función de onda RHF.

Resultados y discusión

Geometría molecular

La geometría optimizada de la molécula HIPET en estado base y fase gaseosa utilizando el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p), se muestra en la figura 1.

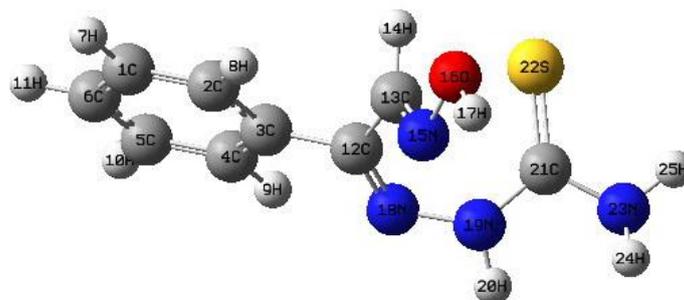


Fig. 1. Geometría optimizada en el estado base y fase gaseosa del compuesto 2- Hidroxiimino-1-feniletanona tiosemicarbazona utilizando el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p)

En la tabla 1 se muestran algunos parámetros geométricos seleccionados: longitud de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros.

**TABLA 1. ALGUNOS PARÁMETROS GEOMÉTRICOS OPTIMIZADOS
DE HIPET Y DATOS EXPERIMENTALES**

Parámetro	B3LYP/6-31G(d,p)	HF/6-31G(d,p)	Rayos X [15]
O16-H17	0,967 Å	0,943 Å	0,903 (2)
N19-H20	1,013	0,996 1	0,923 (17)
S22-C21	1,671	1,676	1,681 (2)
N15-O16	1,402	1,367 2	1,385 (2)
N15-C13	1,278	1,249 5	1,264 (3)
N18-N19	1,391	1,393 9	1,362 (3)
N18-C12	1,292	1,260 4	1,297 (3)
C3-C12	1,483	1,489	1,483 (3)
C12-C13	1,490	1,496	1,469 (3)
C21-N19	1,377	1,349	1,355 (3)
C21-N23	1,346	1,346	1,355 (3)
N23-H24	1,012	0,994 5	0,930 (17)
N23-H25	1,009	0,992 7	0,915 (17)
C21-N19-N18	126,03 (°)	123,42	120,1 (2)
C21-N19-H20	114,05	115,63	122,0 (17)
C21-N23-H24	118,24	120,84	120,3 (17)
C21-N23-H25	114,26	116,65	121,0 (2)
N18-N19-H20	109,04	109,76	122,0 (17)
H24-N23-H25	115,34	117,59	121,0 (2)
C12-N18-N19	118,57	117,30	118,58 (19)
C4-C3-C12	120,53	119,99	123,0 (2)
N18-C12-C13	126,18	125,69	125,4 (19)
C13-C12-C3	117,06	116,86	118,60 (18)
N15-C13-C12	118,45	118,75	122,4 (2)
C13-N15-O16	110,67	111,90	112,88 (19)
N15-C13-H14	122,22	122,62	122,8 (16)
C12-C13-H14	119,24	118,59	114,7 (16)
N23-C21-N19	111,58	113,29	117,2 (2)
N23-C21-S22	121,99	121,19	124,28 (17)
N19-C21-S22	126,37	125,52	118,46 (18)
O16-N15-C13-C12	-177,57 (°)	-177,71	177,1 (2)
N18-C12-C13-N15	-59,36	-73,33	-7,6 (4)
N19-N18-C12-C3	174,85	176,55	179,56 (19)
N19-N18-C12-C13	-6,68	-2,07	2,8 (3)
N18-N19-C21-N23	-167,30	-163,30	3,0 (3)

Longitud de enlace en Å

Ángulo de enlace en (°)

Ángulo diedro en (°)

Los parámetros calculados muestran buena correspondencia con los reportados para la estructura cristalina obtenida por difracción de rayos x de la molécula de HIPET monohidratada [15]. La estructura cristalina muestra una configuración *s-cis(E,Z)* ($\text{N18-C12-C13-N15} < 90^\circ$, $\text{O16-N15-C13-C12} \sim 177^\circ$ y $\text{N19-N18-C12-C13} \sim 2,8^\circ$). En general, en fase cristalina las prevalencias de los isómeros son producidas por interacciones por puentes de hidrógeno de carácter intra- o intermolecular y también por procedimientos sintéticos, es por ello la necesidad de profundizar mediante estudio conformacional a través del ángulo diedro N18-C12-C13-N15, cuál de los conformeros de HIPET son más estables.

Por otra parte, en el estado cristalino los átomos S22 y N18 están en una conformación *anti*. Ello concuerda con resultados experimentales reportados para otras tiosemicarbazonas cuando los protones del grupo amino terminal no están sustituidos, ya que existe una alta probabilidad de formación de puente de hidrógeno intramolecular entre estos protones y el átomo de nitrógeno azometino lo hace que predomine este rearrreglo [21-26]. Los resultados obtenidos muestran para ambos niveles de teoría que la longitud del enlace S22-C21 es intermedia entre un simple (1,75-1,82 Å) y un doble enlace (1,59 Å), característico de derivados de la tiourea [21, 27]; lo mismo ocurre con los enlaces C21-N23 y C21-N19 que tienen cierto carácter de doble enlace, sugiriendo una elevada deslocalización en la molécula. Se aprecia la planaridad del anillo aromático, el cual no está coplanar con el grupo tiosemicarbazona. Los ángulos de enlaces alrededor de los átomos N15, N18, N19 y N20 muestran que los mismos mantienen hibridación sp^2 .

Cargas atómicas, NBO, orbitales moleculares de frontera y reactividad

En la tabla 2 aparecen las cargas de Mulliken y NBO [28] para la molécula HIPET, calculadas al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p).

Se pone de manifiesto una alta redistribución de cargas. Los valores más negativos recaen en el átomo de nitrógeno amino N23, el hidracínico N19, el imino N18 y el átomo de oxígeno O16, y los valores positivos sobre el átomo de hidrógeno amino terminal H25 y sobre el átomo de hidrógeno H20 enlazado al nitrógeno hidracínico. Esta distribución justifica la formación de puentes de hidrógeno en la fase cristalina (N23-H24...N18 y N19-H20...O16) [15]. El átomo de carbono del grupo tiocarbonilo C21 muestra un valor positivo alto evidenciando su naturaleza electroattractora.

**TABLA 2. CARGAS DE MULLIKEN Y NBO
PARA LA MOLÉCULA HIPET**

Átomo	Cargas de Mulliken	Cargas NBO
C1	-0,091	-0,237
C2	-0,123	-0,212
C3	0,076	-0,091
C4	-0,091	-0,191
C5	-0,091	-0,236
C6	-0,077	-0,222
H7	0,091	0,243
H8	0,101	0,246
H9	0,113	0,259
H10	0,091	0,243
H11	0,090	0,241
C12	0,290	0,242
C13	0,081	-0,044
H14	0,146	0,243
N15	-0,165	-0,124
O16	-0,409	-0,577
H17	0,332	0,495
N18	-0,332	-0,264
N19	-0,359	-0,459
H20	0,284	0,426
C21	0,329	0,228
S22	-0,263	-0,206
N23	-0,588	-0,849
H24	0,268	0,408
H25	0,297	0,432

El HOMO (orbital ocupado de mayor energía) y LUMO (orbital desocupado de menor energía) son los orbitales moleculares de frontera que desarrollan un papel decisivo en las propiedades eléctricas de los sistemas moleculares y sus reactividades. El HOMO representa la habilidad para donar electrones y el LUMO la capacidad de aceptar electrones. Teniendo en cuenta el teorema de Koopmans, el potencial de ionización de una molécula viene dada por la energía del HOMO y la afinidad electrónica por la energía del LUMO y según la Teoría del Funcional de Densidad los descriptores de reactividad pueden ser determinados según las siguientes ecuaciones: dureza absoluta η (ecuación 1), electronegatividad absoluta χ (ecuación 2), potencial químico μ (ecuación 3), índice de electrofilidad ω (ecuación 3) y carga electrónica adicional ΔN_{\max} (ecuación 5). [29, 30].

$$\eta = \frac{\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}}{2} \quad (1)$$

$$\chi = -\frac{1}{2}(\varepsilon_{LUMO} + \varepsilon_{HOMO}) \quad (2)$$

$$\mu = -\chi = \frac{1}{2}(\varepsilon_{LUMO} + \varepsilon_{HOMO}) \quad (3)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4)$$

$$\Delta N_{\max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (5)$$

En la tabla 3 se muestran las magnitudes de dichos descriptores para las moléculas HIPET y TSCI.

TABLA 3. MAGNITUDES CALCULADAS DE LAS ENERGÍAS DE LOS ORBITALES FRONTERA

	ε_{HOMO}	ε_{LUMO}	$\varepsilon_L - \varepsilon_H$	χ	μ	η	ω	ΔN_{\max}
HIPET	-5,711 9	-1,583 7	-4,128 2	3,647 8	-3,647 8	2,064 1	3,223 3	1,767 2
TSCI	-5,592 8	-0,032 9	-5,559 8	2,812 8	-2,812 8	2,779 9	1,423 0	1,011 8

Nota: ε_{HOMO} y ε_{LUMO} , energía del gap ($\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}$), electronegatividad absoluta χ , potencial químico μ , dureza absoluta η e índice de electrofilicidad ω en EV para HIPET y TSCI utilizando B3LYP/6-31G(D,P)

Los valores de energía del GAP ($\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}$) muestran como ambas moléculas son estables. Sin embargo, la tiosemicarbazida (TSCI), presenta un valor mayor del gap evidenciando que HIPET tiene mayor capacidad de transferencia de densidad de carga desde el HOMO al LUMO, es decir, es más blanda que la tiosemicarbazida. La blandura puede ser determinada como $S=1/2\eta$; para HIPET es de 0,242 2 y para TSCI es de 0,179 8.

Al igual que la electronegatividad y la dureza, el índice de electrofilicidad ω como indicador de reactividad mide la energía de estabilización cuando el sistema adquiere

una carga electrónica adicional $\Delta N_{\text{máx}}$ [30]. Se aprecia como este indicador es mayor para la HIPET, evidenciando la mayor tendencia de la tiosemicarbazona para aceptar electrones del entorno (más electrófilo que TSCD); notar como el potencial químico disminuye más.

Análisis de los orbitales naturales de enlace NBO: interacciones donador-aceptor

El análisis de orbitales naturales de enlace permite el estudio de interacciones entre diferentes enlaces en la molécula, así como enlaces intra- e intermoleculares que sirven de base para evidenciar conjugaciones y transferencias de carga en el sistema molecular [31, 32]. Esta interacción entre orbitales donantes y orbitales aceptores de electrones puede cuantificarse a partir de la energía de interacción hiperconjugativa $E^{(2)}$, dada por la ecuación (6) donde $F(i,j)$ es la matriz de Fock de segundo orden entre los orbitales NBO i y j y $(\epsilon_j - \epsilon_i)$ es la diferencia de energía entre los orbitales NBO i y j . q_i es la densidad electrónica del orbital donador (~ 2).

$$E^{(2)} = \Delta E_{i,j} = -q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (6)$$

Valores altos de $E^{(2)}$ significa mayores interacciones entre donores y aceptores de electrones. El análisis de los orbitales naturales de enlace (Ver tabla 4) muestra para el sistema en estudio múltiples interacciones donador-aceptor. Los sitios de deslocalización más importantes se observan en el sistema π y en los orbitales n no enlazantes de los átomos de O, S, N15, N18, N19 y N23. El sistema σ muestra contribuciones a la deslocalización a través de las interacciones donador-aceptor: N15-O16 \rightarrow C12-C13, C3-C12 \rightarrow N18-N19 y N19-H20 \rightarrow C21-S22.

Las interacciones intramoleculares más significativas se forman por el solapamiento de los orbitales no enlazantes $n(LP_{N19})$ y $n(LP_{N23})$ con el orbital antienlazante π^* (C21-S22) con valores de $E^{(2)}$ igual a 54,70 kcal.mol⁻¹ y 43,42 kcal.mol⁻¹, respectivamente.

Actividad de óptica no lineal (ONL)

Desde el punto de vista microscópico las respuestas ópticas no lineales de compuestos moleculares se pueden originar cuando sus electrones se pueden excitar desde orbitales ocupados, y en específico desde orbitales de valencia de menores energía, a orbitales desocupados virtuales. La facilidad con que estas excitaciones ocurren está directamente relacionada con la capacidad que tenga el sistema molecular de poder

interaccionar con la radiación electromagnética de manera que esta induzca considerables transferencias de carga entre el estado electrónico fundamental y los estados electrónicos excitados de baja energía.

TABLA 4. ANÁLISIS DE POBLACIÓN ELECTRÓNICA MOLECULAR (ORBITALES NATURALES DE ENLACE NBO), INTERACCIONES DONOR-ACEPTOR EN LA MOLÉCULA DE HIPET

Donor NBO (i)	DE (i)	Aceptor NBO (j)	DE(j)	E ⁽²⁾ kcal mol ⁻¹	ε(j)-ε(i) kcal mol ⁻¹	F(i,j) kcal mol ⁻¹
$\pi(C1-C6)$	1,655 2	$\pi^*(C2-C3)$	0,372 8	21,18	175,71	43,16
$\pi(C1-C6)$	1,655 2	$\pi^*(C4-C5)$	0,292 3	18,4	181,98	41,28
$\pi(C2-C3)$	1,639 3	$\pi^*(C1-C6)$	0,324 58	19,29	175,71	41,28
$\pi(C2-C3)$	1,639 3	$\pi^*(C4-C5)$	0,292 5	19,18	181,98	41,90
$\pi(C2-C3)$	1,639 3	$\pi^*(C12-N18)$	0,021 3	17,02	163,16	39,40
$\sigma(C3-C12)$	1,964 1	$\sigma^*(N18-N19)$	0,022 5	5,49	621,26	41,28
$\pi(C12-N18)$	1,929 3	$\pi^*(C2-C3)$	0,372 8	6,92	225,91	30,64
$\pi(C13-N15)$	1,964 8	$\pi^*(C12-N18)$	0,021 3	4,21	238,46	23,14
$\sigma(N15-O16)$	1,985 9	$\sigma^*(C12-C13)$	0,041 3	4,57	778,14	42,53
$\sigma(N19-H20)$	1,974 2	$\sigma^*(C12-N18)$	0,021 3	3,16	784,42	35,02
$\sigma(N19-H20)$	1,974 2	$\sigma^*(C21-S22)$	0,027 8	5	596,16	38,15
$\sigma(C21-N23)$	1,991	$\sigma^*(N18-N19)$	0,022 5	3,56	740,49	36,27
$\sigma(N23-H24)$	1,982 7	$\sigma^*(C21-S22)$	0,027 8	3,55	596,16	32,52
$\sigma(N23-H25)$	1,987 3	$\sigma^*(N19-C21)$	0,073 9	4,27	677,74	38,78
$nLP(N15)$	1,965 3	$\sigma^*(C13-H14)$	0,030 3	8,22	564,7	48,16
$nLP(2)O16$	1,899 7	$\pi^*(C13-N15)$	0,134	16,58	225,91	43,78
$nLP(N18)$	1,921 6	$\sigma^*(C12-C13)$	0,041 3	12,04	514,58	56,29
$nLP(N18)$	1,921 6	$\sigma^*(N19-C21)$	0,073 9	5,34	508,30	36,90
$nLP(N19)$	1,705 2	$\pi^*(C12-N18)$	0,180 7	12,77	200,81	36,90
$nLP(N19)$	1,705 2	$\pi^*(C21-S22)$	0,469 2	54,7	156,88	67,55
$nLP(2)S22$	1,861 8	$\sigma^*(N19-C21)$	0,073 4	12,08	382,79	48,78
$nLP(2)S22$	1,861 8	$\sigma^*(N23-C21)$	0,048 6	10,2	389,07	45,03
$nLP(N23)$	1,781 9	$\sigma^*(C21-S22)$	0,027 8	2,44	363,97	21,89
$nLP(N23)$	1,781 9	$\pi^*(C21-S22)$	0,469 2	43,42	150,60	61,29

donde

E⁽²⁾ es la energía de interacción hiperconjugativa

DE es la densidad electrónica de los orbitales NBO donador y aceptor

F(i,j) es la matriz de Fock de segundo orden entre los orbitales NBO i y j

ε_j - ε_i es la diferencia de energía entre los orbitales NBO i y j

Estas transferencias de carga favorecen el surgimiento de polarizabilidades α(0) e hiperpolarizabilidades de primer β(0) y segundo orden γ(0), apropiadas para el desarrollo de materiales con propiedades ópticas no lineales [16].

Para el cálculo de estos coeficientes fue utilizado el método de Hartree-Fock con perturbación acoplada (CPHF) [33] que utiliza la diferenciación analítica de la energía, incluyendo explícitamente el campo eléctrico en el hamiltoniano electrónico, como se ve en la ecuación (6).

$$H = H_0 - \mu F \quad (6)$$

El término $(-\mu F)$ describe la interacción del campo eléctrico estático débil y homogéneo con la estructura electrónica del sistema. La influencia de este campo eléctrico estático débil homogéneo sobre la energía del sistema puede ser expresada como una serie de Taylor (ecuación 7) [34]. Los subíndices i, j, k representan el sistema de coordenadas de referencia para el sistema molecular.

$$E(F) = E(0) + \sum_i \left(\frac{\partial E}{\partial F_i} \right)_0 F_i + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial F_i \partial F_j} \right)_0 F_i F_j + \frac{1}{6} \sum_{i,j,k} \left(\frac{\partial^3 E}{\partial F_i \partial F_j \partial F_k} \right)_0 F_i F_j F_k \dots \quad (7)$$

De la ecuación 7 se definen los coeficientes vector momento dipolar μ (ecuación 8), tensor polarizabilidad α_{ij} (ecuación 9) y tensor hiperpolarizabilidad de primer orden $\beta_{i,j,k}$ (ecuación 10).

$$\mu_i = \left(- \frac{\partial E}{\partial F_i} \right) \quad (8)$$

$$\alpha_{ij} = \left[- \frac{\partial^2 E}{\partial F_i \partial F_j} \right]_{F=0} \quad (9)$$

$$\beta_{ijk} = \left[- \frac{\partial^3 E}{\partial F_i \partial F_j \partial F_k} \right]_{F=0} \quad (10)$$

Para este estudio se obtuvieron las hiperpolarizabilidades de primer orden aproximadas utilizando funciones de onda Hartree-Fock no correlacionadas. Se empleó este método de cálculo no correlacionado, debido a que solamente se comparan las respuestas del compuesto estudiado HIPET con el reactivo de partida TSCI que muestra experimentalmente respuesta de ONL. Las magnitudes de interés a nivel experimental relacionadas con la polarizabilidad e hiperpolarizabilidad de primer orden fueron calculadas: α promedio (ecuación 11), anisotropía de la polarizabilidad $\Delta\alpha$ (ecuación 12) e hiperpolarizabilidad de primer orden promedio o total β_{total} (ecuación 13).

$$\alpha_{promedio} = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (11)$$

$$\Delta\alpha = \left(\frac{1}{2}\right) \left[(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{xx} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + 6\alpha_{xz}^2 + 6\alpha_{xy}^2 + 6\alpha_{yz}^2 \right]^{1/2} \quad (12)$$

$$\beta = \left[(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2 \right]^{1/2} \quad (13)$$

En la tabla 5 se reportan las magnitudes de interés experimental: α promedio, anisotropía de la polarizabilidad $\Delta\alpha$ y β total calculadas en estado gaseoso para la molécula HIPET y TSCI. al nivel de teoría HF/6-31G(d,p).

TABLA 5. MOMENTO ELÉCTRICO DIPOLAR $\mu(D)$, POLARIZABILIDAD PROMEDIO $\alpha_{tot}(esu)$ Y PRIMER COEFICIENTE DE HIPERPOLARIZABILIDAD $\beta_{tot}(esu)$ DE LAS TIOSEMICARBAZONAS ESTUDIADAS, HIPET Y TSCI EN ESTADO GASEOSO UTILIZANDO EL NIVEL DE TEORIA HF/6-31G(d,p)

Parámetro	HIPET	TSCI
$\mu(Debye)$	4,500 6	6,764 4
α_{xx}	172,255	64,776
α_{xy}	-1,772	-4,166
α_{yy}	131,543	41,851
α_{xz}	13,181	0,001
α_{yz}	-2,682	0,002
α_{zz}	91,127	25,657
$\alpha(u.a)$	131,641 3	44,094 6
$\Delta\alpha$	105,478 7	49,923 2
$\alpha_{tot}(esu)$	$19,51 \times 10^{-24}$	$6,53 \times 10^{-24}$
$\Delta\alpha(esu)$	$15,63 \times 10^{-24}$	$7,27 \times 10^{-24}$
β_{xxx}	-63,872 6	-41,012 6
β_{xxy}	4,935 3	-7,929 8
β_{xyy}	6,046 8	-14,038 3
β_{yyy}	60,048 7	3,803 4
β_{xxz}	-39,332 8	-5,177 8
β_{xyz}	-2,692 6	-0,258 9
β_{yyz}	-19,606 1	7,138 5
β_{xzz}	-24,441 3	-10,089 4
β_{yzz}	7,821 7	-0,258 9
β_{zzz}	-20,266	-1,052 5
$\beta_{tot}(esu)$	$1,170 \times 10^{-30}$	$0,564 \times 10^{-30}$

Para α 1 u.a = $0,148 2 \times 10^{-24}$ esu

Para β 1 u.a = $8,639 3 \times 10^{-33}$ esu

El valor de β_{tot} para la molécula de HIPET es 2,07 veces mayor que el calculado para TSCI, la cual, aunque en estado sólido es centrosimétrica [27] presenta propiedades de óptica no lineal. Resultados experimentales para la medición de generación de segundo armónico reportados para la tiosemicarbazida.HCl utilizando un láser Nd:YAG, mostró que la misma presenta una eficiencia 1,5 veces mayor que el material de referencia dihidrógeno ortofosfato de potasio [35].

Conclusiones

Se calcularon los parámetros geométricos de las moléculas 2- Hidroxiimino-1-feniletanona tiosemicarbazona y tiosemicarbazida en el estado base y gaseoso mediante los métodos HF y DFT(B3LYP) utilizando el conjunto de bases atómicas 6-31G(d,p). Las cargas atómicas obtenidas para la tiosemicarbazona justifican los enlaces por puentes de hidrógeno existentes para la molécula en fase cristalina. Las energías de los orbitales frontera permitieron determinar los descriptores de reactividad globales para HIPET y TSCI obteniéndose que HIPET es más blanda que el compuesto de partida. Las interacciones intramoleculares más significativas en HIPET involucran al grupo tiocarbonilo lo que unido al valor del momento dipolar de la tiosemicarbazida, que es más alto, le confiere a esta ser la responsable de las propiedades ópticas predichas para HIPET.

Agradecimientos

A la Cooperación Belga para el Desarrollo a través de VLIR-UOS (Consejo Interuniversitario Flamenco - Cooperación Universitaria para el Desarrollo) en el marco del programa de Cooperación Institucional Universitario con la Universidad de Oriente, Santiago de Cuba.

Referencias bibliográficas

1. BERALDO, H.; GAMBINO, D. "The Wide Pharmacological Versatility of Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes". *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2004, **4**, 31-39.
2. JIANG, Z. G.; LEBOWITZ, M. S.; GHANBARI, H. A. "Neuroprotective Activity of 3-Aminopyridine-2-Carboxaldehyde Thiosemicarbazone (PAN-811), a Cancer Therapeutic Agent". *CNS Drug Reviews*. 2006, **12** (1), 77-90.

3. BLAU, L. *et.al.* “Design, synthesis and biological evaluation of new aryl thiosemicarbazone as antichagasic candidates”. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013, **67**, 142-151.
4. GUJARATHI, J. R.; PAWAR, N. S.; BENDRE, R. S. “Synthesis, EPR and biological evaluation of four and five co-ordinate heterocyclic base adducts derived from 5-chloro-2-hydroxy acetophenone thiosemicarbazone”. *Chemica Sinica*. 2013, **4** (5), 7-16.
5. KAVITHA, K.; MUTHUKUMAR, K.; CHANDRAMOHAN, G. “Synthesis, characterization and anti-microbial activity of some heterocyclic ketone thiosemicarbazones”. *Advanced Chemistry Letters*. 2013, **1** (2), 153-158.
6. KUMAR, G. D. K. *et al.* “Design, synthesis, and biological evaluation of potent thiosemicarbazone based cathepsin L inhibitors”. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010, **20**, 1415–1419.
7. KUMAR, G. D. K. *et al.* “Functionalized benzophenone, thiophene, pyridine, and fluorene thiosemicarbazone derivatives as inhibitors of cathepsin L”. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010, **20**, 6610-6615.
8. MOORTHY, N. S. H. N. *et al.* “Development of Ribonucleotide Reductase Inhibitors: A Review on Structure Activity Relationships”. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2013, **13** (13), 1862-1872.
9. CHENG, Q.; LI, C. R.; XING, Y. F. “Synthesis and antifungal activities of 1-(1-substitutedphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol or benzotriazol-1-yl)-O-(substitutedbenzyl) ethanoximes”. *Acta Pharmaceutica Sinica*. 1997, **32** (1), 49-55.
10. ASHAN, Y.; SILMAN, I. *Hydroxylamines and oximes: Biological properties and potential uses as therapeutic agents. The chemistry of hydroxylamines, oximes and hydroxamic acids.* ed. Z. Rappoport and J. Liebman. vol. 1. New York: John Wiley & Sons, 2009.
11. XU, B. *et al.* “Experimental and theoretical evaluation of two pyridinecarboxaldehyde thiosemicarbazone compounds as corrosion inhibitors for mild steel in hydrochloric acid solution”. *Corrosion Science*. 2014, **78**, 260-268.

12. KODURU, J. R.; LEE, K. D. "Evaluation of thiosemicarbazone derivative as chelating agent for the simultaneous removal and trace determination of Cd(II) and Pb(II) in food and water samples". *Food Chemistry*. 2014, **150**, 1-8.
13. REDDY, S. A. *et al.* "Analytical applications of 2,6-diacetylpyridine bis-4-phenyl-3-thiosemicarbazone and determination of Cu(II) in food samples". *Food Chemistry*. 2008, **109**, 654-659.
14. TAMHANE, G. P.; BARHATE, V. D. "Development of extractive spectrophotometric determination of cobalt(II) with isatin-3-thiosemicarbazone (HITSC) as an analytical reagen". *Journal of Indian Council of Chemists*. 2012, **29** (1-2), 51-54.
15. SARIKAVAKLI, N. *et al.* "2-Hydroxyimino-1-phenylethanone thiosemicarbazone monohydrate". *Acta Crystallographica Section E*. 2008, **64**, 0623-0624.
16. MARDER, S. R.; PERRY, J. W. "Molecular Materials for Second-Order Nonlinear Optical Applications". *Advances Materials*. 1993, **5** (11), 804-815.
17. CHENG, W. D. *et al.* "Structural Designs and Property Characterizations for Second-Harmonic Generation Materials". *Structure and Bonding*. 2012, **144**, 1-42.
18. KANIS, D. R.; RATNE, M. A.; MARKS, T. J. "Design and Construction of Molecular Assemblies with Large Second-Order Optical Nonlinearities. Quantum Chemical Aspects". *Chemical Review*. 1994, **94**, 195-242.
19. SHETTI, S. N.; MURTY, A. S. R. "Mixed Ligand Copper(II) Complexes". *Journal Inorganic Chemical Society*. 1990, **8**, 56-57.
20. Gaussian 03, Revision A.1, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
21. CASAS, J. S.; GARCÍA TASENDE M. S.; SORDO, J. "Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review". *Coordination Chemistry Reviews*. 2000, **209**, 197-261
22. DINCER, M. *et al.* "Benzoin thiosemicarbazone". *Acta Crystallographica, Section E*. 2005, **61**, 0880-0883.
23. DINCER, M. *et al.* "Benzoin 4-ethylthiosemicarbazone". *Acta Crystallographica, Section C*. 2006, **62**, 013-015.

24. FEITOSA, A. B. D. O. *et al.* “4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde thiosemicarbazone”. *Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online*. 2013, **69** (12), 01861.
25. BERALDO, H. *et al.* “Crystal structures and IR, NMR and UV spectra of 3-formyl and 3-acetylpyridine N(4)-methylthiosemicarbazones”. *Journal of Molecular Structure*. 2000, **553**, 43-48.
26. CASTIÑEIRAS, E. *et al.* “Structural and spectral characterization of two 1-phenyl-1,2-propanedione bis{N(4)-alkylthiosemicarbazones}”. *Journal of Molecular Structure*. 1999, **510**, 157–163.
27. DOMIANO, P. *et al.* “The Crystal and Molecular Structure of Thiosemicarbazide”. *Acta Crystallographica Section B*. 1969, **24**, 343-349.
28. JENSEN, F. *Introduction to Computational Chemistry*; 2nd Edition. Denmark :John Wiley and Sons, 2007
29. PEARSON, R. G. “The electronic chemical potential and chemical hardness”. *Journal of Molecular Structure*. 1992, **255**, 261-270.
30. PARR, R. G.; SZENTPALY, L. V.; LIU, S. “Electrophilicity Index”. *Journal American Chemical Society*. 1999, **121**, 1922-1924.
31. REED, A. E.; CURTISS, L. A.; WEINHOLD, F. “Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint”. *Chemical Review*. 1988, **88**, 899-926.
32. REED, A. E.; WEINSTOCK, R. B.; WEINHOLD, F. “Natural population analysis”. *Journal of Chemical Physics*. 1985, **83** (2), 735-746.
33. SCHIDT, M. W. *et al.* “General Atomic and Molecular Electronic Structure System”. *Journal of Computational Chemistry*. 1993, **14**, 1347-1363.
34. HILL, W. T.; LEE, C. H. *Light-Matter Interaction: Atoms and Molecules in External Fields and Nonlinear Optics*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007.
35. SANTHAKUMARIA, R. *et al.* “Growth and characterization of thiosemicarbazide hydrochloride: A semiorganic NLO material”. *Spectrochimica Acta Part A*. 2011, **82**, 102-107.