



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química
Programa de Pós-graduação em Química

Tese de Doutorado

Síntese, Modelagem Molecular e Atividade
Antimicrobiana de Complexos de Sb(III) e Bi(III)
com Derivados da 1,3,5-Triazina e Meso-iônicos do
Núcleo 1,3-Tiazólio-5-Tiolato

Evandro Paulo Soares Martins

João Pessoa
Junho de 2015



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química
Programa de Pós-graduação em Química

Tese de Doutorado

Síntese, Modelagem Molecular e Atividade
Antimicrobiana de Complexos de Sb(III) e Bi(III)
com Derivados da 1,3,5-Triazina e Meso-iônicos do
Núcleo 1,3-Tiazólio-5-Tiolato

Evandro Paulo Soares Martins*

Tese de doutorado apresentada
ao programa de Pós-graduação
em Química da Universidade
Federal da Paraíba, como
requisito para obtenção do
título de doutor em Química

Orientadores:

Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha

Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

Coorientador: Prof. Dr. José Geraldo de Paiva Espínola

*Bolsista CAPES

João Pessoa
Junho de 2015

M386s

Martins, Evandro Paulo Soares.

Síntese, modelagem molecular e atividade antimicrobiana de complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligantes derivados da 1,3,5-triazina e mesoiônicos do núcleo 1,3-tiazólio-5-tiolato/ Evandro Paulo Soares Martins-João Pessoa, 2015.

190f.: il.

Orientadores: Gerd Bruno da Rocha, Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

Coorientador: José Geraldo de Paiva Espínola

Tese (Doutorado) – UFPB/CCEN.

1. Química. 2. Complexos de Sb e Bi. 3. Modelagem molecular. 4. Atividade antimicrobiana

UFPB/BC

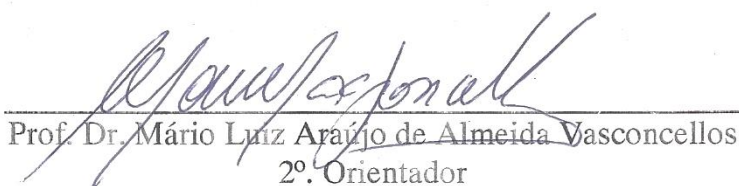
CDU: 54(043)

Síntese, modelagem molecular e atividade antimicrobiana de complexos de Sb(III) e Bi(III) com derivados da 1,3,5-triazina e mesoiônicos do núcleo 1,3-tiazólio-5-tiolato.

Tese de Doutorado apresentada pelo aluno Evandro Paulo Soares Martins e aprovada pela banca examinadora em 09 de junho de 2015.



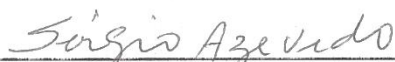
Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha
Orientador/Presidente



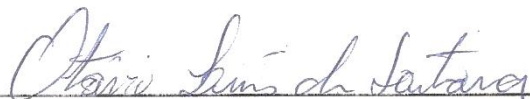
Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos
2º. Orientador



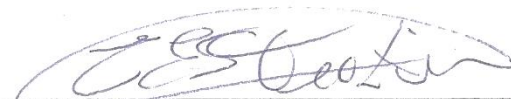
Prof. Dr. Severino Alves Júnior
Examinador



Prof. Dr. Sérgio André Fontes Azevedo
Examinador



Prof. Dr. Otávio Luís de Santana
Examinador



Prof. Dr. Ercules Epaminondas de Sousa Teotônio
Examinador

Dedicatória

*Dedico essa tese aos meus pais,
Eurides e Nilson Martins pelo
apoio incondicional.*

Agradecimentos

Aos meus familiares, que sempre me apoiaram e incentivaram. Em especial ao meus pais Eurides e Nilson Martins, por todo amor e ensinamentos que transcendem o conhecimento científico.

Ao Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha, pela oportunidade de realizar esse trabalho, ensinamentos, confiança e amizade.

Agradeço ao Prof. Dr. Mário Luiz A.A. Vasconcellos, por disponibilizar toda a infraestrutura do seu laboratório de pesquisa, pelas dicas valiosas, sugestões e contribuições para o desenvolvimento desse trabalho.

Ao Prof. Dr. José Geraldo de Paiva Espínola, por todos os ensinamentos adquiridos ao longo de grande parte de minha vida acadêmica, incentivo, inspiração e amizade. Pela oportunidade que me foi dada como aluno de iniciação científica, orientação no mestrado e coorientação no doutorado.

À minha companheira Paula Sarmiento, por todo amor, paciência e compreensão.

Aos professores Silmar Andrade do Monte, Gerd Bruno da Rocha e a Prof.^a Elizete do Ventura do Monte, pelos ensinamentos em química quântica e métodos computacionais, que muito contribuiu para minha formação.

Aos professores da banca de qualificação: Ercules Epaminondas S. Teotonio e Silmar A. do Monte, pelas valiosas discussões e contribuições.

À professora Dr.^a Edeltrudes de Oliveira do departamento de micologia da UFPB, por realizar o estudo da atividade antimicrobiana dos compostos.

Ao colega Helivaldo Diógenes, pela colaboração no estudo dos complexos com ligantes mesoiônicos.

Ao professor Dr. Filipe Martins, (DQ-UFG) por realizar as análises de difração de raios-X de monocristal e a elucidação estrutural dos derivados da 1,3,5-triazina.

Ao professor Dr. André Formiga, do instituto de Química da UNICAMP pelo encaminhamento das análises de RMN no estado sólido e termogravimetria.

Gostaria de agradecer a todos os colegas do LQQC, pelo incentivo, ajuda e contribuições dadas para o desenvolvimento desse trabalho: Weruska, Walkiria, Higo, Ítalo e Gabriel.

Ao Prof. Dr. Sidney Ramos de Santana, pela valiosa ajuda no uso dos recursos computacionais, discussões sobre os pacotes computacionais e incentivo para o estudo teórico de sistemas inorgânicos.

Aos colegas do LASOM, pelo acolhimento, momentos de descontração e aprendizagem em síntese orgânica: Saulo, Cláudio, Fábio, Suervy, João Paulo, Francisco, Guilherme, Everton e Wagner.

Aos amigos e colegas do LCCQS, pelos momentos de descontração e discussão científica: Victor Hugo, André, Handerson, Iran, Hundemberg, Israel, Gilvan, Geórgia, Clarissa, Jaqueline, Elaine, José Ferreira, Paulo, Katharinne, Franklin, Vaeudo, Ramon, Ana Paula, Hariane, Saloana, Ulysses, Vera, Josiane, Michelle, Yolanda, Jandeilson e Edson Félix.

E finalmente, gostaria de agradecer aos órgãos de fomentos e colaboradores que contribuíram de forma direta ou indiretamente para a realização desse trabalho:



Resumo

Nesse trabalho as propriedades dos complexos Sb(III) e Bi(III) com ligantes mesoiônicos do núcleo 1,3-tiazólio-5-tiolato e derivados da 1,3,5-triazina foram investigadas a partir de perspectivas teóricas e experimentais. O estudo foi dividido em três partes. Na primeira etapa foi avaliado a qualidade dos métodos semiempíricos na predição das geometrias de 54 complexos de Sb(III) e 75 de Bi(III) com ligantes macrocíclicos, heterocíclicos, aminocarboxilatos, tiocompostos e organometálicos. Os resultados indicam que o AM1 e PM3 predizem corretamente as geometrias dos complexos de Sb. O PM6 é mais exato para os tiocompostos de Sb e Bi. No entanto, falha na predição das estruturas dos complexos com ligações Sb–N. De modo geral, o PM6 é mais exato para os complexos de Bi. Na segunda parte, foi realizado um estudo teórico-experimental de complexos de Sb(III) e Bi(III) com os ligantes mesoiônicos da classe 1,3-tiazólio-5-tiolato. Para isso, foram sintetizados cinco novos complexos de fórmula $[Sb_4Cl_{12}(M1)_3]$, $[SbCl_3(M2)] \cdot H_2O$, $[Bi_4Cl_{12}(M1)_3]$, $[Bi_4Br_{12}(M1)_3]$, $[Bi_4Br_{12}(M2)_3]$ e caracterizados por análise elementar, espectroscopia de absorção no infravermelho, RMN ^{13}C e medidas de condutância. A atividade antimicrobiana *in vitro* dos complexos e ligantes mesoiônicos foi avaliada contra as espécies de bactérias *Estafilococos aureus* e fungos *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*. Os complexos de Sb e mesoiônicos foram ativos contra todas as cepas estudadas, com CIM da faixa de 256-1024 $\mu g/mL$. Por outro lado, os compostos de Bi não foram ativos. O estudo teórico das geometrias do estado fundamental, estruturas eletrônicas, estabilidades termodinâmicas e ligações químicas dos complexos $[MX_3(L)]$ ($X = F, Cl, Br, L = M1, M2, M3$) em fase gasosa foi realizado. As curvas de energia potencial (CEP) dos complexos foram calculadas a nível MP2, DFT/B3LYP e M06-2X com o conjunto de base 6-31G para os elementos mais leves e 6-31G(d) para o Sb e Bi com pseudopotenciais relativísticos. As CEP calculadas a nível MP2 e M06-2X indicam que as estruturas de menor energia dos complexos são estabilizadas por múltiplas interações intramoleculares. O estudo estrutural e a análise das cargas NBO nos complexos indica que a coordenação resulta na quebra do caráter mesoiônico, permitindo uma maior deslocalização de cargas no anel. A análise dos orbitais moleculares de fronteira dos complexos calculados a nível M06-2X/cc-PVTZ, mostra uma grande contribuição dos orbitais atômicos do átomo de enxofre exocíclico e dos metais, para o HOMO. No entanto, os metais não contribuem para o LUMO, indicando a possibilidade de transições por transferência de carga metal-ligante. O estudo QTAIM dos complexos, define as ligações metal-enxofre como de camada fechada, com um pequeno grau de compartilhamento de elétrons. Além disto, o estudo QTAIM também caracterizou as interações intramoleculares como: ligações de hidrogênio, ligações de halogênio e interações do tipo metal- π . Na etapa final deste trabalho, foram sintetizados os complexos $[SbCl_3(TMT)]$, $[Sb_3Cl_9(TMT)_2]$, $[Bi_3Cl_9(TMT)_2]$, $[Sb_2Cl_6(PIPT)] \cdot 4H_2O$, $[Bi_2Cl_6(PIPT)] \cdot 2H_2O$ e caracterizados por análises elementar, espectroscopia de infravermelho, RMN ^{13}C e análise termogravimétrica. A atividade biológica dos ligantes triazínicos e complexos foi avaliada contra as bactérias do gênero *Estafilococos* e fungos *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei*. Os complexos de Sb foram ativos contra todas as espécies e bactérias e fungos com CIM na faixa de 512-1024 $\mu g/mL$. Os ligantes triazínicos e complexos de Bi não apresentaram atividade antimicrobiana.

Palavras-chave: Complexo de Sb e Bi, modelagem molecular, atividade antimicrobiana

Abstract

In this work the properties of the Sb(III) and Bi(III) complexes with mesoionic 1,3-thiazolium-5-thiolates and derivatives of the 1,3,5-triazine have been investigated from theoretical and experimental perspectives. This thesis was divided in three parts. In the first part, the performance of the semiempirical methods was assessed regarding to the prediction of the geometries of 54 Sb(III) complexes and 75 of Bi(III) with ligands, macrocyclic, heterocyclic, amine carboxylate tiocompounds and organometallic. The results indicated that AM1 and PM3 correctly predict the geometries of Sb complexes. PM6 is more accurate to predict the geometries of both Sb and Bi tiocompounds. However, PM6 presented an inability to reproduce the geometries of complexes with Sb–N bonds. In general, PM6 is more accurate to Bi complexes. In the second part, a theoretical and experimental study of Sb(III) and Bi(III) complexes with mesoionic 1,3-thiazolium-5-thiolates ligands has been performed. Five new complexes of formulas $[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$, $[\text{SbCl}_3(\text{M2})] \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Bi}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$, $[\text{Bi}_4\text{Br}_{12}(\text{M1})_3]$ and $[\text{Bi}_4\text{Br}_{12}(\text{M2})_3]$ have been synthesized and characterized by elemental analysis, IR, ^{13}C NMR and conductivity measurements. Both complexes and mesoionic ligands were studied for their antimicrobial activity against species of bacteria *Staphylococcus aureus* and fungi *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*. Sb complexes and their corresponding mesoionic ligands exhibited active against all the bacteria and fungi with minimum inhibitory concentration (MIC) in the range 256–1024 $\mu\text{g/mL}$. On the other hand, the Bi complexes not exhibit such activities. The theoretical study of the ground state geometries, electronic structures, thermodynamic stabilities and chemical bonds of the complexes $[\text{MX}_3(\text{L})]$ ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$, $\text{L} = \text{M1}, \text{M2}, \text{M3}$) in gas phase have been carried out at DFT and MP2 theoretical level. Potential energy curves (PECs) were calculated using B3LYP, M06-2X and MP2 level of theory with 6-31G basis set for all element, except Sb and Bi which we applied the 6-31G(d) basis set coupled to relativistic pseudopotentials. The PECs calculated with MP2 and M06-2X indicated that the minima structures are stable by multiple intramolecular interactions. The analysis considering NBO charges indicated which the metal coordination led to the loss of mesoionic character, producing large charge delocalization in the ring. The analysis considering the frontier molecular orbitals calculated at M06-2X/cc-pVTZ pointed out a large contribution from atomic orbitals of the exocyclic sulfur and metal atoms to HOMO. However, the atomic orbitals of the metal did not contribute to LUMO, suggesting a process of charge transfer metal to ligand. QTAIM study of the complexes have pointed out that the metal-sulfur bonds are closed shell, with small degree of electron sharing. Besides, the QTAIM study has indicated the intramolecular interactions as hydrogen bonds, halogen bonds and metal- π interactions. In the final part of this thesis, we have been synthesized the complexes $[\text{SbCl}_3(\text{TMT})]$, $[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$, $[\text{Bi}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$, $[\text{Sb}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Bi}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and characterized them by elemental analysis, IR, ^{13}C NMR and thermal analysis. Biological activities of both triazines and their complexes with Sb and Bi against bacteria *E. aureus* and fungi *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* have been obtained. Sb complexes exhibited activities against all bacteria and fungi with CIM ranging in the interval of 512–1024 $\mu\text{g/mL}$. Both triazine ligands and their bismuth compounds did not exhibit such activities.

Keywords: Sb and Bi complexes, molecular modeling, antimicrobial activity

Sumário

Lista de Figuras.....	i
Lista de Tabelas.....	vi
Listas de abreviaturas e símbolos	ix
1. Introdução e Objetivos	1
1.1 Introdução.....	1
1.2 Objetivos Gerais e Específicos	3
2. A Química do antimônio e bismuto e seus compostos	5
2.1 Propriedades dos elementos Sb e Bi.....	5
2.2 Compostos de coordenação de Sb e Bi	7
2.2.1 Aplicações dos Compostos de Sb e Bi	11
3. Ligantes mesoiônicos e derivados da 1,3,5-triazina	14
3.1 Compostos mesoiônicos	14
3.2 Compostos derivados da 1,3,5-triazina	18
4. Modelagem Molecular	20
4.1 Introdução aos métodos de modelagem molecular	20
4.2 Método Hartree-Fock-Roothaan	21
4.3 Funções de base.....	25
4.3.1 Erro de superposição do conjunto de base	28
4.4 Potencial efetivo do caroço	30
4.5 Métodos semiempíricos.....	32
4.5.1 AM1 (Austin Model 1)	35
4.5.2 PM3 (Parametric Method 3)	36
4.5.3 PM6 (Parametric Method 6)	36
4.6 Teoria do Funcional da Densidade	37
5. Materiais, métodos experimentais e síntese.....	40
5.1 Reagentes e solventes.....	40
5.2 Síntese dos ligantes mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato.....	42
5.2.1 Síntese do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (M1).....	44
5.2.2 Síntese do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metoxilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (M2).....	44
5.3 Síntese do complexo $[Sb_4Cl_{12}(M1)_3]$	45
5.3.1 Síntese do complexo $[SbCl_3(M2)] \cdot H_2O$	45

5.3.2	Síntese do complexo $[Bi_4Cl_{12}(M1)_3]$	45
5.3.3	Síntese do complexo $[Bi_4Br_{12}(M1)_3]$	45
5.3.4	Síntese do complexo $[Bi_4Br_{12}(M2)_3]$	46
5.4	Síntese dos ligantes derivados da 1,3,5-triazina	46
5.4.1	Síntese do ligante 2,4,6-tris(morfolino)-1,3,5-triazina (TMT)	46
5.4.2	Síntese do ligante 2,4,6-tripiperazil-1,3,5-triazina (PIPT)	47
5.5	Síntese do complexo $[SbCl_3(TMT)]$	48
5.5.1	Síntese do complexo $[Sb_3Cl_9(TMT)_2]$	48
5.5.2	Síntese do complexo $[Bi_3Cl_9(TMT)_2]$	48
5.5.3	Síntese do complexo $[Sb_2Cl_6(PIPT)] \cdot 4H_2O$	49
5.5.4	Síntese do complexo $[Bi_2Cl_6(PIPT)] \cdot 2H_2O$	49
5.6	Testes Biológicos	49
5.6.1	Micro-organismos	50
5.6.2	Meios de cultura	50
5.6.3	Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)	50
5.7	Técnicas experimentais de caracterização	51
5.7.1	Intervalos de fusão	51
5.7.2	Análise elementar	51
5.7.3	Análise de haletos	52
5.7.4	Análise condutimétrica	52
5.7.5	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	53
5.7.6	Ressonância magnética nuclear	53
5.7.7	Análise termogravimétrica	53
5.7.8	Difração de raios-X	53
6.	Metodologia Teórica	55
6.1	Avaliação dos métodos semiempíricos na predição estrutural dos complexos de Sb(III) e Bi(III)	55
6.2	Estudo dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato	57
	Resultados e discussão:	61
7.	Avaliação dos métodos semiempíricos na predição estrutural de complexos de Sb(III) e Bi(III)	61
7.1	Estudo dos complexos de antimônio	61
7.2	Estudo dos complexos de bismuto	65

8. Estudo dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com mesoiônicos do núcleo 1,3-tiazólio-5-tiolato	70
8.1 Caracterização dos mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato.....	70
8.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética em solução.....	71
8.1.2 Estudo estrutural teórico e análise vibracional dos mesoiônicos	72
8.2 Caracterização dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com mesoiônicos 1,3-tiazólio-5-tiolato.....	77
8.2.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho.....	78
8.2.2 Ressonância magnética nuclear de ^{13}C no estado sólido.....	79
8.2.3 Atividade antimicrobiana	81
8.3 Estudo teórico dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato	84
8.3.1 Análise conformacional.....	84
8.3.2 Parâmetros estruturais	93
8.3.3 Propriedades termodinâmicas.....	97
8.3.4 Propriedades eletrônicas.....	99
8.3.5 Estudo das ligações químicas.....	107
9. Estudo dos complexos Sb(III) e Bi(III) com derivados da 1,3,5-Triazina	111
9.1 Caracterização dos derivados da 1,3,5-triazina.....	111
9.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear em solução.....	111
9.3 Difração de raios-X de monocristal.....	113
9.4 Estudo estrutural teórico e análises dos modos vibracionais dos ligantes derivados da 1,3,5-triazina	119
9.5 Caracterização dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com os ligantes derivados da 1,3,5-triazina.....	124
9.5.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho.....	125
9.5.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{13}C no estado sólido	128
9.5.3 Análise termogravimétrica	129
9.6 Atividade antimicrobiana.....	132
10. Considerações Finais.....	134
Apêndice I: Estudo experimental.....	136
Apêndice II: Estudo computacional	145
11. Referências	150
Anexo I: Artigo publicado	161

Lista de Figuras

Figura 1.1. Estatística de estudo teóricos: (a) complexos de antimônio, (b) complexos de bismuto e (c) complexos de cobre (Fonte: Sscifinder).	2
Figura 2.1. Poliedro de coordenação em torno dos íons Sb ou Bi, em compostos com número de coordenação no intervalo de 3-6.	8
Figura 2.2. Estrutura de raios-X do complexo $[(\text{SbCl}_3)_2\text{MEB}]$ com 30% de probabilidade. As interações de ligações secundárias Sb--S, Sb--Cl são ilustradas com linhas tracejadas e Sb- π com linhas pontilhadas [24].	10
Figura 2.3. Diagrama de orbitais moleculares simplificado para o MX_3 , onde M=Sb ou Bi; X=Cl, Br ou I.	11
Figura 2.4. Compostos de antimônio e bismuto utilizados como medicamentos. Adaptada da referência [3].	12
Figura 2.5. Esquema representativo da α -radioterapia com ^{213}Bi . Adaptado da referência [42].	13
Figura 3.1. Representação das classes de mesoiônicos. Onde a, b, c, d e f podem ser átomos de C, N, O, S ou Se. Os números sobrescritos indicam a contribuição eletrônica de cada átomo.	14
Figura 3.2. Equilíbrio tautomérico nos mesoiônicos do tipo A e B.	15
Figura 3.3. Representação das principais formas de ressonância dos mesoiônicos da classe 1,3-tiazólio-5-tiolato e seu respectivo híbrido de ressonância. Onde R_1 , R_2 e R_3 podem ser agrupamentos alquila ou arila.	15
Figura 3.4. Estrutura do mesoiônico 2-(4-nitro-fenil-azo)-5-(4-amino-fenil-vinil)-1,3-oxazólio-5-tiolato com maior primeira hiperpolarizabilidade estática calculada a nível AM1-TDHF [57].	17
Figura 3.5. Estrutura dos ligantes mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato. Onde $R_D = \text{CH}_3$, OCH_3	18
Figura 3.6. Estruturas da 1,3,5-triazina (a) e do cloreto cianúrico (b).	18
Figura 3.7. Esquema de substituição nucleofílica do cloreto cianúrico em diferentes temperaturas. Onde Y=O, N ou S; R_1 , R_2 e R_3 são agrupamentos alquila ou arila.	19
Figura 4.1. Esquema ilustrando o potencial de interação entre os elétrons de valência (região II) e do caroço eletrônico (região I).	30
Figura 5.1. Esquema geral para a síntese dos derivados mesoiônicos da classe 1,3-tiazólio-5-tiolato [88–90].	43

Figura 5.2. Esquema de síntese da 2,4,6-tris(2-morfolino)-1,3,5-triazina.....	47
Figura 5.3. Esquema da síntese da 2,4,6-tris(piperazil)-1,3,5-triazina.....	47
Figura 6.1. Esquema representativo dos grupos de complexos investigados. Em que $M = \text{Sb(III)}$ ou Bi(III)	56
Figura 6.2. Esquemas para a análise conformacional dos complexos Sb(III) e Bi(III) com o mesoiônico M1.....	58
Figura 7.1. Valores médios: (a) dos desvios médios quadráticos (RMSD_{SUP}) e erros médios absolutos (UME) para os complexos de Sb(III) . As regiões tracejadas em (b) correspondem ao $\text{UME}_{\text{Sb-L}}$ e as preenchidas ao UME_{POLY}	62
Figura 7.2. Representação esquemática de alguns complexos investigados. À esquerda são mostradas as estruturas de Raios-X identificadas pelo código CSD e a direita as preditas pelo método PM6.....	64
Figura 7.3. Histogramas dos erros médios absolutos em relação a todos os comprimentos de ligação experimentais do poliedro de coordenação (UME_{POLY}) dos complexos de Sb(III) para os métodos semiempíricos: AM1, PM3 e PM6.....	65
Figura 7.4. Valores médios: (a) dos desvios médios quadráticos (RMSD_{SUP}) e erros médios absolutos (UMEs) para os complexos de Bi(III) . As regiões tracejadas em (b) correspondem ao $\text{UME}_{\text{Bi-L}}$ e as preenchidas ao UME_{poly}	66
Figura 7.5. Geometrias experimentais do tricloreto de bismuto e pirrolidinaditiocabamato de bismuto em (a) e calculadas pelo AM1 (b). Os átomos de hidrogênio foram removidos para melhor visualização das moléculas.....	67
Figura 7.6. Estruturas de raios-X dos complexos de bismuto à esquerda identificadas pelo código CSD e calculadas pelo AM1 à direita. As linhas pontilhadas indicam as possíveis interações do tipo cátion- π na estrutura dos compostos.	67
Figura 7.7. Superposição entre as estruturas otimizadas pelo PM3 e as cristalográficas (azul) para três complexos de BiCl_3 com ligantes do tipo éteres coroa. As estruturas são identificadas pelos seus respectivos códigos CSD.	68
Figura 7.8. Histogramas dos erros médios absolutos em relação a todos os comprimentos de ligação experimentais do poliedro de coordenação (UME_{POLY}) dos complexos de Bi(III) para os métodos semiempíricos: AM1, PM3 e PM6.	69
Figura 8.1. Esquema de numeração das estruturas para atribuição dos sinais RMN de ^{13}C e ^1H dos derivados mesoiônicos.....	71
Figura 8.2. Geometrias otimizadas dos derivados mesoiônicos a nível DFT/M06-2X com conjunto de base cc-pVTZ.	73
Figura 8.3. Espectros de infravermelho do mesoiônico M1: (a) teórico B3LYP/cc-pVTZ e (b) experimental.....	75

Figura 8.4. Espectros de infravermelho do mesoiônico M2: (a) teórico M06-2X/cc-pVTZ e (b) experimental.....	76
Figura 8.5. Espectros de infravermelho: (a) $[Sb_4Cl_{12}(M1)_3]$, (b) $[Bi_4Cl_{12}(M1)_3]$ e (c) M1	78
Figura 8.6. Expansão dos espectros de infravermelho: (a) $[Sb_4Cl_{12}(M1)_3]$, (b) $[Bi_4Cl_{12}(M1)_3]$ e (c) M1.....	79
Figura 8.7. Espectros de RMN ^{13}C no estado sólido obtidos por CPMAS: (a) $[Sb_4Cl_{12}(M1)_3]$, (b) $[Bi_4Cl_{12}(M1)_3]$ e (c) M1.....	80
Figura 8.8. Expansão do espectro de RMN ^{13}C no estado sólido na região de 120-160ppm para ligante M1.	81
Figura 8.9. Curvas de energia potencial do complexo $[SbF_3(M1)]$ calculadas a nível MP2, DFT/B3LYP e M06-2X.....	86
Figura 8.10. Curvas de energia potencial do complexo $[SbCl_3(M1)]$ calculadas a nível MP2, DFT/B3LYP e M06-2X.....	86
Figura 8.11. Curvas de energia potencial do complexo $[SbBr_3(M1)]$ calculadas a nível MP2, DFT/B3LYP e M06-2X.....	87
Figura 8.12. Geometrias otimizadas dos conformeros a nível M06-2X/cc-pVTZ com potencial efetivo do carço relativístico MDF28 para o antimônio.	88
Figura 8.13. Curvas de energia potencial do complexo $[BiF_3(M1)]$ calculadas a nível MP2, DFT/B3LYP e M06-2X.....	90
Figura 8.14. Curvas de energia potencial do complexo $[BiCl_3(M1)]$ calculadas a nível DFT/B3LYP e M06-2X.	91
Figura 8.15. Curvas de energia potencial do complexo $[BiBr_3(M1)]$ calculadas a nível DFT/B3LYP e M06-2X.	91
Figura 8.16. Geometrias otimizadas dos conformeros a nível M06-2X/cc-pVTZ com potencial efetivo do carço relativístico MDF60 para o Bi. As linhas tracejadas indicam possíveis interações intramoleculares.....	92
Figura 8.17. Esquema para análise dos parâmetros estruturais dos complexos de Sb e Bi com ligantes mesoiônicos. As linhas tracejadas indicam os sítios de interações intramoleculares nos complexos.	94
Figura 8.18. Mudanças nos comprimentos de ligação (Δd) dos trihaletos de antimônio e ligantes mesoiônicos com a coordenação.	96
Figura 8.19. Mudanças nos comprimentos de ligação (Δd) dos trihaletos de bismuto e ligantes mesoiônicos com a coordenação.	96

Figura 8.20. Energias livre, entalpias e contribuição entrópicas para reações de complexação dos trihaletos de antimônio com ligantes mesoiônicos.	99
Figura 8.21. Energias livre, entalpias e contribuição entrópicas para reações de complexação dos trihaletos de bismuto com ligantes mesoiônicos.	99
Figura 8.22. Mudanças nas cargas NBO com a formação dos complexos de Sb(III) com mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato.	101
Figura 8.23. Mudanças nas cargas NBO com a formação dos complexos de Bi(III) com mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato.	101
Figura 8.24. Esquema ilustrando as principais variações das cargas atômicas NBO com a complexação dos derivados mesoiônicos.	102
Figura 8.25. Orbitais de fronteira calculados em fase gasosa a nível M06-2X/cc-pVTZ para os complexos Sb(III) com os derivados mesoiônicos.	104
Figura 8.26. Orbitais de fronteira calculados em fase gasosa a nível M06-2X/cc-pVTZ para os complexos de BiCl ₃ com os derivados mesoiônicos.	104
Figura 8.27. Gap de energia dos orbitais HOMO-LUMO: dos derivados mesoiônicos e complexos Sb(III) (a) e Bi(III) (b) calculados a nível de teoria DFT/ccpVTZ, como uso de potenciais efetivos do caroço relativísticos para os metais.	106
Figura 8.28. Gráficos moleculares dos complexos de Sb(III) com mesoiônico M1, mostrando os caminhos de ligação (linhas), pontos críticos de ligação (vermelho), de anel (amarelo) e de gaiola (azul). As linhas pontilhadas indicam as interações mais fracas com valores de densidade eletrônica abaixo de 0,025 e/a05.	109
Figura 8.29. Gráficos moleculares dos complexos de Bi(III) com mesoiônico M1, mostrando os caminhos de ligação (linhas), pontos críticos de ligação (vermelho), de anel (amarelo) e de gaiola (azul). As linhas pontilhadas indicam as interações mais fracas com valores 0,025 e/a05.	110
Figura 9.1. Esquema com a numeração para atribuição dos sinais de RMN de ¹³ C e ¹ H dos derivados da 1,3,5-triazina.	112
Figura 9.2. Representação ORTEP da estrutura cristalina de TMT. Os átomos de hidrogênio foram removidos para melhor visualização.	114
Figura 9.3. Interações intermoleculares no empacotamento cristalino da TMT, indicadas por linhas tracejadas: (a) interação N–π e (b) ligações de hidrogênio N···H e S···H.	115
Figura 9.4. Representação ORTEP da estrutura cristalina de PIPBOC. Os átomos de hidrogênio foram removidos para melhor visualização.	116
Figura 9.5. Ligações de hidrogênio intermolecular O···H no empacotamento cristalino da PIPBOC. As ligações de hidrogênio são indicadas por linhas tracejadas.	117

Figura 9.6. Representação ORTEP da estrutura cristalina de PIPT. Os átomos de hidrogênio foram removidos para melhor visualização.....	117
Figura 9.7. Empacotamento cristalino da PIPT. As interações intermoleculares são indicadas por linhas pontilhadas. Algumas moléculas de água foram removidas da estrutura para melhor visualização.....	118
Figura 9.8. Interação π - π stacking na estrutura cristalina da PIPT.	119
Figura 9.9. Geometrias otimizadas dos ligantes derivados da 1,3,5-triazina a nível teórico DFT/B3LYP com conjunto de base 6-311++G(d,p).....	120
Figura 9.10. Espectros de infravermelho da TMT: (a) teórico B3LYP/6-311++G(d,p) e (b) experimental.....	121
Figura 9.11. Espectros de infravermelho da PIPT: (a) teórico B3LYP/6-311++G(d,p) e (b) experimental.....	123
Figura 9.12. Espectro de infravermelho: (a) $[SbCl_3(TMT)]$ e (b) TMT.	125
Figura 9.13. Espectros de infravermelho: (a) $[Sb_3Cl_9(TMT)_2]$, (b) $[Bi_3Cl_9(TMT)_2]$ e (c) TMT.	126
Figura 9.14. Espectros de infravermelho: (a) $[Sb_2Cl_6(PIPT)] \cdot 2H_2O$, (b) $[Bi_2Cl_6(PIPT)] \cdot 4H_2O$ e (c) $PIPT \cdot 4H_2O$	127
Figura 9.15. Espectros de RMN ^{13}C no estado sólido obtido por CPMAS: (a) $[Sb_3Cl_9(TMT)_2]$, $[Bi_3Cl_9(TMT)_2]$ e (c) TMT.	128
Figura 9.16. Curvas termogravimétricas (TG) e suas respectivas primeiras derivadas (DTG) para os complexos: (a) $[SbCl_3(TMT)]$, (b) $[Sb_3Cl_9(TMT)_2]$ e (c) $[Bi_3Cl_9(TMT)_2]$ registradas no intervalo 25-900 °C sob fluxo de argônio.....	130
Figura 9.17. Curvas termogravimétricas (TG) e suas respectivas derivadas (DTG) para os complexos: (a) $[Sb_2Cl_6(PIPT)] \cdot 4H_2O$ e (b) $[Bi_2Cl_6(PIPT)] \cdot 2H_2O$, registradas no intervalo de 25-900°C sob fluxo de argônio.	132

Lista de Tabelas

Tabela 2.1. Ocorrência de ligações secundárias nos compostos de Sb(III) e Bi(III).	9
Tabela 5.1. Reagentes e solventes utilizados nos experimentos.....	41
Tabela 5.2. Atribuições do tipo eletrólito para solução de concentração $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$	52
Tabela 7.1. Comprimento médio de ligação calculados, experimentais e dados estatísticos para os desvios dos comprimentos de ligação em relação aos valores experimentais.....	63
Tabela 8.1. Rendimentos e intervalos de fusão dos derivados mesoiônicos.	70
Tabela 8.2. Atribuições dos sinais dos espectros de RMN de ^{13}C e ^1H dos derivados mesoiônicos M1 em CDCl_3 e M2 em $\text{DMSO}-d_6$. Os deslocamentos químicos estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz.	72
Tabela 8.3. Comprimentos (Å) e ângulos diedrais ($^\circ$) calculados com DFT/B3LYP e M06-2X e experimentais (raios-X) dos derivados mesoiônicos.	73
Tabela 8.4. Modos vibracionais experimentais e calculados a nível DFT/B3LYP e M06-2X e conjunto de base cc-pVTZ para o mesoiônico M1. Os erros médios em relação ao dados experimentais são indicados entre parênteses.	75
Tabela 8.5. Modos vibracionais experimentais e calculados a nível DFT/B3LYP com conjunto de base cc-pVTZ para o mesoiônico M2. Os erros médios em relação aos dados experimentais são indicados entre parênteses.	76
Tabela 8.6. Resultados da análise elementar, intervalo de fusão (P.F) e condutância molar dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligantes mesoiônicos em dimetilformamida com concentração $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$	77
Tabela 8.7. Comparação de alguns modos vibracionais dos ligantes mesoiônicos e complexos.	79
Tabela 8.8. Atribuição dos sinais de RMN ^{13}C no estado sólido para M1 e os complexos $[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$ e $[\text{Bi}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$ com as respectivas variações no deslocamento químico $\Delta\delta$	81
Tabela 8.9. Concentração inibitória mínima (CIM) dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligantes mesoiônicos.	83
Tabela 8.10. Energia total relativa (ΔE), energia livre relativa (ΔG) e erros BSSE em kJ.mol^{-1} para os complexos de Sb(III) com derivados mesoiônicos. A população de conformeros em percentagem é indicada entre parêntese.	89

Tabela 8.11. Energia total relativa (ΔE), energia livre relativa (ΔG) e erros BSSE em kJ.mol^{-1} para os complexos de Bi(III) com derivados mesoiônicos. A população de conformeros em percentagem é indicada entre parênteses.....	93
Tabela 8.12. Comprimentos de ligação dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligantes mesoiônicos calculados com M06-2X/cc-pVTZ incluindo a correção BSSE pelo método counterpoise.....	95
Tabela 8.13. Parâmetros termodinâmicos dos complexos de Sb(III) calculados a nível teórico DFT/M06-2X com conjunto de base cc-PVTZ para os átomos mais leves e cc-pVTZ-PP para o antimônio com potencial efetivo do carço relativístico. A correção BSSE foi incluída pelo método counterpoise.....	98
Tabela 8.14. Parâmetros termodinâmicos dos complexos de Bi(III), calculados a nível teórico DFT/M06-2X com conjunto de base cc-PVTZ para os átomos mais leves e cc-pVTZ-PP para o bismuto com potencial efetivo do carço relativístico. A correção BSSE foi incluída pelo método counterpoise.....	98
Tabela 8.15. Ocupação dos orbitais naturais de ligação (NBO), hibridização (%) e energia dos orbitais de valência do Sb e Bi nos complexos com o mesoiônico M1.....	103
Tabela 8.16. Energias dos orbitais HOMO e LUMO, gap de energia dos orbitais de fronteira (Δ_{H-L}) e momentos de dipolo dos ligantes mesoiônicos e complexos de Sb(III) e Bi(III).	106
Tabela 8.17. Parâmetros topológicos para os complexos de Sb(III) com mesoiônico M1: densidade de carga (ρ), Laplaciano da densidade de carga ($\nabla^2\rho$), razão entre os autovalores da matriz Hessiana de densidade de carga ($ \lambda_1 /\lambda_3$), densidade de energia total (H_b) e a razão G_b/ρ onde G_b é densidade de energia cinética.	109
Tabela 8.18. Parâmetros topológicos para os complexos de Sb(III) com mesoiônico M1: densidade de carga (ρ), Laplaciano da densidade de carga ($\nabla^2\rho$), razão entre os autovalores da matriz Hessiana de densidade de carga ($ \lambda_1 /\lambda_3$), densidade de energia total (H_b) e a e a razão G_b/ρ onde G_b é densidade de energia cinética.....	110
Tabela 9.1. Resultados da análise elementar, medidas de ponto de fusão e rendimentos para os ligantes derivados da 1,3,5-triazina.	111
Tabela 9.2. Atribuições dos sinais de RMN de ^{13}C e ^1H dos ligantes derivados da 1,3,5-triazina em CDCl_3 , 200MHz. As constantes de acoplamento (J) estão Hz.	113
Tabela 9.3. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o ligante TMT... ..	115
Tabela 9.4. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o ligante PIPBOC.	116
Tabela 9.5. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o ligante PIPT. .	118
Tabela 9.6. Comprimentos (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação calculados por DFT/B3LYP e experimentais (raios-X) para os ligantes derivados da 1,3,5-triazina.....	120

Tabela 9.7. Modos vibracionais experimentais e calculados para o ligante TMT.	122
Tabela 9.8. Modos vibracionais experimentais e calculados para PIPT. Os erros médios em relação aos dados experimentais são indicado entre parênteses.	123
Tabela 9.9. Análise elementar, intervalos de fusão (P.F) dos complexos Sb(III) e Bi(III) com ligantes derivados da 1,3,5-triazina.	124
Tabela 9.10. Modos vibracionais dos ligantes derivados da 1,3,5-triazina e complexos de Sb(III) e Bi(III).	127
Tabela 9.11. Atribuições dos sinais de RMN ^{13}C no estado sólido para o ligante TMT e os complexos $[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$ e $[\text{Bi}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$ com as variações no deslocamento químico.	129
Tabela 9.12. Parâmetros termogravimétricos dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligante TMT. Onde T_i e T_f são respectivamente as temperaturas iniciais e finais de cada etapa, ΔT e Δm os intervalos de temperatura e percentuais de perda de massa.	130
Tabela 9.13. Parâmetros termogravimétricos dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligante PIPT. Onde T_i e T_f são respectivamente as temperaturas iniciais e finais de cada etapa, ΔT e Δm os intervalos de temperatura e percentuais de perda de massa.	132
Tabela 9.14. Concentração inibitória mínima (CIM) dos ligantes derivados da 1,3,5-triazina e complexos contra as bactérias e leveduras.	133

Listas de abreviaturas e símbolos

AM1	<i>Austin Model 1</i>
B3LYP	Becke, 3 parâmetros; Lee-Yang-Parr
BCP	<i>Bond Critical Point</i>
BP	<i>Bond Path</i>
BSSE	<i>Basis Set Superposition Error</i>
cc-PVTZ	<i>Correlation Consistent Polarized Valence Triple-Zeta</i>
CEP	Curva de Energia Potencial
CIM	Concentração inibitória mínima
CP/MAS	<i>Cross-Coupling/Magic-Angle Spinning</i>
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsufóxido
ECP	<i>Effective Core Potentials</i>
GTO	<i>Gaussian-Type Orbitals</i>
HF	Hartree-Fock
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
Hz	Hertz
INDO	<i>Intermediate Neglect of Differential Overlap</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
M1	2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato
M2	2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato
M3	2,4-difenil-3-metil-1,3-tiazólio-5-tiolato
MNDO	<i>Modified Neglect of Diatomic Overlap</i>
MP2	<i>Second-order Möller-Plesset Perturbation Theory</i>
NBO	<i>Natural Bond Orbital</i>
NDDO	<i>Neglect of Diatomic Differential Overlap</i>
PIPT	2,4,6-tripiperazil-1,3,5-triaziana
PM3	<i>Parametric Method 3</i>
PM6	<i>Parametric Method 6</i>
QTAIM	<i>Quantum Theory of Atoms in Molecules</i>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
STO	<i>Slater-Type Orbitals</i>
TGA	<i>Thermogravimetric Analysis</i>
THF	Tetrahidrofurano
TMT	2,4,6-tristiomorfolino-1,3,5-triaziana
UFC	Unidades formadoras de colônia
UME	<i>Unsigned Mean Error</i>
ZDO	<i>Zero Differential Overlap</i>
ZPE	<i>Zero Point Energy</i>

1. Introdução e Objetivos

1.1 Introdução

Os compostos contendo os elementos antimônio e bismuto têm sido amplamente utilizados em diferentes áreas da ciência, tais como na química, biologia, física, medicina e na área de materiais [1–3]. A principal aplicação desses compostos é na área médica, sendo empregados no tratamento de doenças parasitárias, como a leishmaniose e esquistossomose, no combate de bactérias, fungos e como agentes anticâncer. Na área de materiais esses compostos são utilizados como semicondutores, na produção de filmes finos e ligas metálicas [4,5]. Embora esses compostos tenham uma ampla aplicabilidade, o seu estudo é relativamente escasso quando comparado com compostos de metais de transição.

Nesse trabalho, apresentamos pela primeira vez a síntese, modelagem molecular e avaliação da atividade antimicrobiana de complexos de Sb(III) e Bi(III) com alguns ligantes mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato e derivados da 1,3,5-triazina. Os compostos mesoiônicos têm despertado o interesse dos químicos devido à sua estrutura incomum e aplicações em medicina e óptica não linear. Os mesoiônicos da classe 1,3-tiazólio-5-tiolato possuem um átomo de enxofre exocíclico com um caráter tiolato, apresentando-se como um bom sítio de coordenação. No entanto, não há nenhum trabalho reportando a síntese de complexos de Sb e Bi com essa classe ligantes em particular.

Os derivados da 1,3,5-triazina são amplamente utilizados na indústria agroquímica, farmacêutica e de materiais. As suas aplicações vão desde herbicidas, corantes, polímeros, dendrímeros à atividade antimicrobiana e anticâncer [6,7]. Nos últimos anos vem despertando um crescente interesse na síntese de complexos metálicos com derivados do núcleo triazínico, com ênfase no desenvolvimentos de novos materiais com propriedades magnéticas, redox, espectroscópicas, catalíticas e medicinais [8,9].

Essas substâncias podem ser aperfeiçoadas por meio do projeto racional (*design*) de moléculas, utilizando os métodos de modelagem molecular. As metodologias teóricas são importantes ferramentas para conduzir o desenvolvimento de novas drogas, o estudo de interações entre os íons metálicos com biomoléculas e processos catalíticos [116]. Contudo, poucos estudos teóricos podem ser encontrados na literatura envolvendo compostos de antimônio e bismuto quando comparados a outros elementos usados em

medicina e na área de materiais. A estatística de estudos teóricos para essa classe de compostos mostra que nos últimos dez anos e meio foram publicados cerca de 92 trabalhos, enquanto que no mesmo período foram publicados 1.167 artigos com estudos teóricos de complexos de cobre, Figura 1.1.

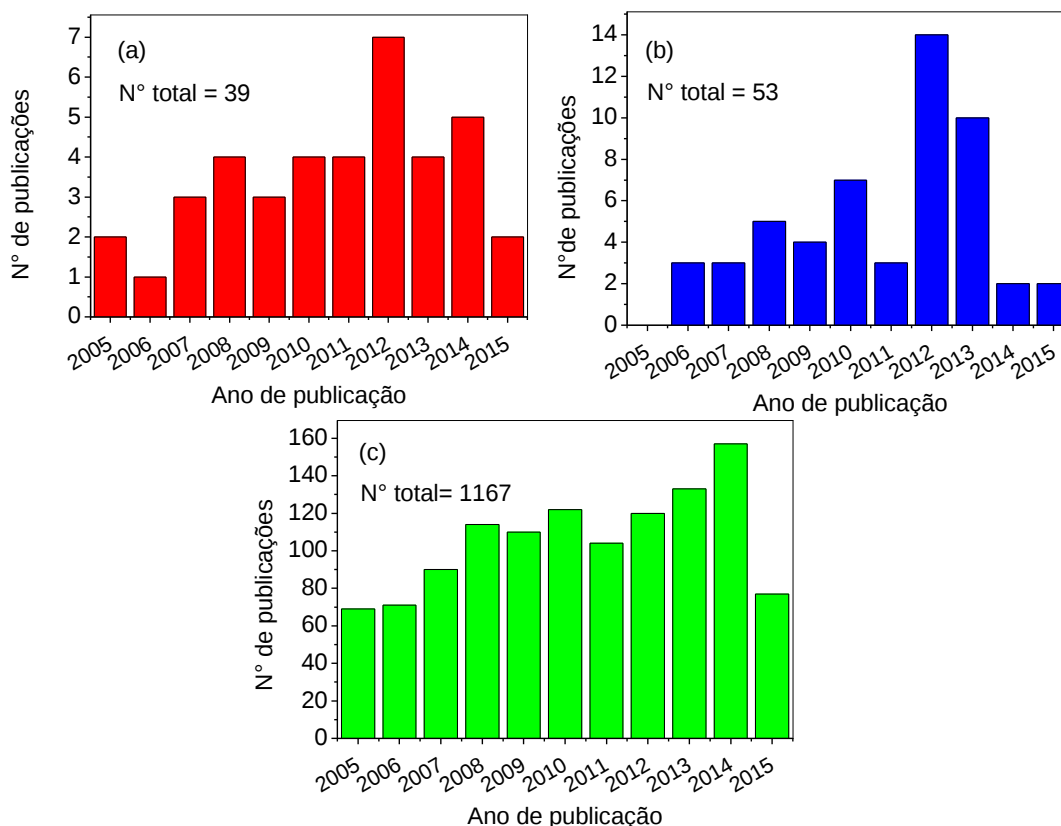


Figura 1.1. Estatística de estudo teóricos: (a) complexos de antimônio, (b) complexos de bismuto e (c) complexos de cobre (Fonte: Scisfinder).

Nas próximas seções são apresentados os aspectos gerais da química dos elementos Sb e Bi e seus complexos, bem como dos ligantes mesoiônicos e derivados do núcleo triazínico, com enfoque nas suas propriedades e principais aplicações.

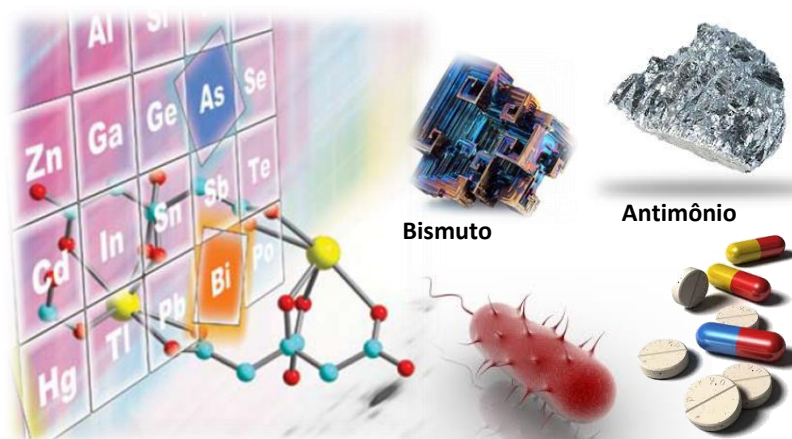
1.2 Objetivos Gerais e Específicos

Esse trabalho tem como objetivo geral a síntese, o estudo teórico e avaliação da atividade antimicrobiana de compostos de coordenação contendo os elementos Sb(III) e Bi(III) com ligantes mesoiônicos do núcleo 1,3-tiazólio-5-tiolato e derivados da 1,3,5-triazina. Além de um estudo teórico mais geral com a finalidade de avaliar a qualidade dos métodos semiempíricos AM1, PM3 e PM6 quanto à predição estrutural de um série de complexos de Sb(III) e Bi(III) com vários tipos de ligantes. Nesse contexto, os objetivos específicos desta tese são:

- Avaliar a qualidade de métodos semiempíricos quanto a predição estrutural dos complexos de Sb(III) e Bi(III), com os mais variados tipos de ligantes, a partir da análise estatística dos desvios em relação às estruturas determinadas por difração de raios-X. Para tanto, realizar cálculos de otimização de geometria em fase gasosa e frequências vibracionais usando os métodos AM1, PM3 e PM6 de complexos de antimônio e bismuto com ligantes macrocíclicos, heterocíclicos, aminocarboxilatos, tiocompostos e organometálicos;
- Sintetizar e caracterizar cinco novos complexos Sb(III) e Bi(III) com os ligantes mesoiônicos 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (M1) e 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metóxiilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (M2) e em seguida avaliar a atividade antimicrobiana em vítreo dos complexos e ligantes contra as bactérias do gênero *Staphylococcus* e fungos *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*;
- Realizar o estudo teórico da geometria do estado fundamental, estrutura eletrônica, estabilidade termodinâmica e ligações químicas dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com os derivados mesoiônicos, empregando-se os métodos de química quântica *ab initio* e DFT;
- Calcular as curvas de energia potencial dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com os derivados mesoiônicos empregando os métodos MP2 e DFT com os funcionais B3LYP e M06-2X e em seguida otimizar as geometrias de mínimo conformacional com o propósito de acessar as estruturas de mínimo global;
- Analisar o efeito da coordenação dos ligantes mesoiônicos com Sb e Bi sobre os parâmetros estruturais, cargas atômicas NBO e o gap de energia HOMO-LUMO;

- Estudar as ligações M–S (M = Sb, Bi) e as interações intramoleculares nos complexos Sb(III) e Bi(III) com os ligantes mesoiônicos, usando a abordagem da Teoria Quântica de Átomos em Moléculas a partir da análise dos parâmetros topológicos da densidade de carga nos pontos críticos de ligação;
- Sintetizar e caracterizar cinco novos complexos de Sb(III) e Bi(III) com os ligantes derivados da 1,3,5-triazina: 2,4,6-tristiomorfolino-1,3,5-triazina (TMT) e 2,4,6-tripiperazil-1,3,5-triazina (PIPT) e em seguida avaliar atividade antimicrobiana dos ligantes e respectivos complexos contra as bactérias do gênero *Staphylococcus* e fungos *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*.

2. A Química do antimônio e bismuto e seus compostos



Nesse capítulo são apresentados os fundamentos da química dos elementos antimônio (Sb) e bismuto (Bi) e seus compostos, com principal enfoque nas suas propriedades e aplicações. As características dos elementos e suas tendências são discutidas em termos da sua localização na tabela periódica e configuração eletrônica. As propriedades do antimônio e bismuto são racionalizadas em termos dos efeitos relativísticos em metais pesados, contração dos orbitais atômicos e análise da carga nuclear efetiva. Em seguida, é realizada uma discussão sobre a geometria e as ligações químicas em compostos de coordenação de Sb e Bi, de forma qualitativa, sem adentrar no rigor matemático da mecânica quântica. E por fim, é apresentada uma breve revisão da literatura sobre as aplicações dos compostos de Sb e Bi em química medicinal e catálise.

2.1 Propriedades dos elementos Sb e Bi

Os elementos antimônio (Sb) e bismuto (Bi) pertencem ao grupo 15 da tabela periódica e apresentam os respectivos números atômicos 51 e 83, com configuração eletrônica de estado fundamental Sb: $[\text{Kr}] 4d^{10}5s^25p^3$ e Bi: $[\text{Xe}] 4f^{14}5d^{10}6s^26p^3$. O antimônio é classificado como um metaloide, enquanto que o bismuto apresenta propriedades de um metal. Os estados de oxidação mais comuns do Sb e Bi são +3 e +5, sendo o primeiro o mais estável devido ao elevado efeito do par inerte, o que dificulta a perda dos cinco elétrons de valência das subcamadas ns^2np^3 [10].

Os elementos antimônio e o bismuto apresentam uma coloração cinza prateado e estrutura cristalina romboédrica. Ambos os elementos apresentam uma elevada

resistência elétrica Sb (42,7 $\mu\text{ohm}\cdot\text{cm}$) e Bi (120 $\mu\text{ohm}\cdot\text{cm}$) [11]. O Bi por apresentar uma configuração eletrônica com maior número de elétrons emparelhados é considerado o elemento mais diamagnético entre os metais e o segundo com menor condutividade térmica, sendo superado apenas pelo mercúrio. Na indústria ambos o Sb e o Bi são utilizados como materiais semicondutores, mostradores eletrônicos e na confecção de ligas metálicas.

O Sb e o Bi são classificados como elementos pesados de bloco *p* e muitas das suas propriedades podem ser explicadas com base a teoria da relatividade especial ou restrita proposta por Albert Einstein em 1905. Devido a elevada carga nuclear desses elementos, os elétrons das camadas mais internas sentem mais intensamente a força de atração nuclear, conseqüentemente para manter-se estáveis em suas orbitas, esses elétrons se movimentam muito rapidamente, atingindo velocidades próxima à da luz. Nesse contexto, o comportamento da massa do elétron (m) em termos da sua massa de repouso (m_0) é descrito pela equação 2.1 [12,13].

$$m = \frac{m_0}{\left[1 - \left(\frac{v}{c}\right)^2\right]^{1/2}} \quad (2.1)$$

onde a velocidade do elétron é proporcional ao número atômico (Z), $v = \left[\frac{(2\pi e^2)}{(nh)}\right] Z$.

Uma vez que a velocidade do elétrons tem uma dependência com o número atômico (Z), ver equação (2.1), os efeitos relativísticos podem ser desprezados para os elementos mais leves, mas dominam o comportamento químico dos elementos pesados [14,15]. Como exemplo, temos que a velocidade de um elétron no orbital *1s* do Bi é cerca de 60% da velocidade da luz, o que resulta em uma massa $1,26m_0$ e uma contração de 20,6% do raio de Bohr para o orbital *1s*.

Os efeitos relativísticos afetam principalmente os orbitais internos do tipo *s* e *p* do Sb e Bi, sendo menos intenso nos orbitais *p* devido à menor probabilidade dos elétrons estarem próximo do núcleo quando comparados com os orbitais *s* [16]. Os orbitais de valência *d* e *f* com elevado momento angular orbital apresentam um nó na região próxima ao núcleo atômico, com isso esses orbitais não são diretamente afetados por efeitos relativísticos, devido a sua natureza difusa e ao efeito de blindagem dos orbitais *s* mais internos [12].

As tendências observadas nos elementos Sb e Bi podem ser racionalizadas em termos da contração dos orbitais, como consequência dos efeitos relativísticos. Devido à contração dos orbitais, o par de elétrons de valência ns^2 encontra-se mais fortemente ligado ao núcleo resultando no aumento da carga nuclear efetiva (Z_{ef}), o que leva a um aumento da estabilidade dos elétrons $5s^2$ e $6s^2$, respectivamente, do Sb e Bi. Por outro lado, os orbitais d e f mais internos promovem uma menor proteção da carga nuclear do que os orbitais s e p . Nesse sentido, o efeito da contração dos orbitais é mais pronunciado no bismuto devido à fraca proteção dos orbitais $4f$, resultando em uma elevada estabilidade do par de elétrons isolado $6s^2$. Além disso, como consequência da contração relativística dos orbitais s do Sb e Bi, esses orbitais estão menos acessíveis para formação de ligações químicas, o que resulta em uma hibridização sp menos eficiente, sugerindo o uso de orbitais p puros [15].

Os efeitos relativísticos nos orbitais têm consequências diretas sobre as propriedades dos átomos e moléculas, tais como: potencial de ionização, afinidade eletrônica e comprimento de ligação. A estabilização relativística dos orbitais de valência s em um conjunto de metais pesados explica o elevado potencial de ionização desses metais [14,17].

Uma vez que a energia e a forma dos orbitais de valência são afetadas pelos efeitos relativísticos, esses efeitos também são importantes na descrição de ligações químicas [18]. Na maioria dos casos os efeitos relativísticos levam a uma diminuição nos comprimentos de ligação [17,18].

No estudo da estrutura eletrônica de compostos de Sb e Bi os efeitos relativísticos devem ser considerados, para uma correta descrição do sistema. Esses efeitos podem ser facilmente incluídos no Hamiltoniano eletrônico com o uso de um potencial efetivo do caroço (ECP) relativístico ou semi-relativístico. Maiores detalhes sobre a aproximação ECP são apresentados no capítulo 4.

2.2 Compostos de coordenação de Sb e Bi

O antimônio e o bismuto podem formar compostos de coordenação com uma grande variedade de ligantes, contendo os centros doadores de elétrons oxigênio, nitrogênio ou enxofre. A versatilidade do Sb e do Bi para formar compostos de

coordenação reflete o caráter de ácido intermediário ou de fronteira desses elementos, de acordo com a teoria de Pearson [19] de ácido e bases moles e duros.

O antimônio forma compostos de coordenação com número de coordenação (NC) variando entre 3 e 9, enquanto que o bismuto forma compostos com NC variando entre 3 e 10. As geometrias dos compostos com NC = 3-5 são preditas satisfatoriamente pela teoria da repulsão dos pares de elétrons da camada de valência [20] considerando hibridização sp^3 (a) pirâmide trigonal, sp^3d (b) tetraédrica distorcida e sp^3d^2 (c) bipirâmide de base quadrada sp^3d^2 (d) bipirâmide trigonal. Os compostos com NC = 6 apresentam geometrias (e) octaédrica e (f) pirâmide pentagonal, Figura 2.1.

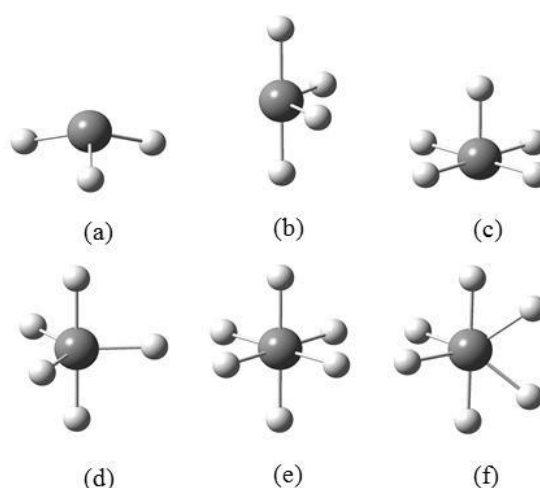


Figura 2.1. Poliedro de coordenação em torno dos íons Sb ou Bi, em compostos com número de coordenação no intervalo de 3-6.

O antimônio e o bismuto formam compostos com uma grande diversidade estrutural, envolvendo tipos distintos de ligações. De acordo com o conceito de “semiligação” introduzido por Alcock em 1972 [21], as ligações envolvendo os elementos Sb e Bi podem ser classificadas como: primárias ou covalentes normais e ligações secundárias. Nas ligações primárias os comprimentos de ligação são aproximadamente iguais à soma dos raios covalentes dos elementos envolvidos. As ligações secundárias são interações intermoleculares hipervalentes com comprimentos de ligação significativamente maiores que as ligações covalentes, mas menores que a soma dos raios de Van der Waals [21]. As interações secundárias ocorrem entre os metais representativos do bloco *p* e os átomos doadores de elétrons: oxigênio, enxofre, nitrogênio e os halogênios. Quando uma ligação secundária está na posição *trans* em relação à ligação primária, observa-se uma correlação entre os comprimentos dessas ligações, de

modo que ligações secundárias curtas correspondem a ligações primárias alongadas [22]. As ligações secundárias tem um importante papel na química de coordenação de metais pesados, auxiliando no processo de automontagem e design de sistemas supramoleculares [23–25].

A forma piramidal dos trihaletos de antimônio e bismuto e seus derivados, e o modelo de ligações hipervalentes nesses sistemas permite a predição qualitativa dos prováveis sítios de ligação de sistemas semelhantes no estado sólido, Tabela 2.1.

Tabela 2.1. Ocorrência de ligações secundárias nos compostos de Sb(III) e Bi(III).

Compostos	NC	n	Y	N _s	N _w
MR ₂ X	3	1	0	1	2
MRX ₂	3	2	0	2	1
MX ₃ L ₂	5	3	2	1	0
MX ₃ L	4	3	1	2	0
MR ₂ XL	4	1	1	0	2

Na tabela 2.1, M = Sb ou Bi; X = haleto, alcóxido; L = ligante doador de um par de elétrons, R= grupo alquila ou arila; NC= número de coordenação; n= número de substituintes X; Y= número de ligantes L; N_s e N_w são os números de sítios de ligações secundárias fortes e fracas respectivamente [23].

A investigação estrutural, de uma série de compostos no estado sólido, realizada por Starbuck *et al* [23] revela que os sítios ácidos de Lewis fortes estão repetidas vezes participando das ligações secundárias, com frequência entre 70-90%, concordando com o postulado que diz: a eletronegatividade do substituinte na posição *trans* em relação a ligação primária é o principal responsável pela formação e a força das ligações secundárias.

Em estudos recentes Allen *et al* [24] relatam a formação de redes de coordenação supramoleculares uni e bidimensionais de trihaletos de antimônio SbX₃ (X=Cl, Br) com os ligantes 1,4-bis(2-mercaptoetil) benzeno (MEB) e 1,4-bis(2-bromoetil) benzeno (BEB). Em ambos os casos os compostos são estabilizados apenas por múltiplas interações secundárias Sb--X; Sb--S e Sb–π. A estrutura de raios-X do [Sb₂Cl₆(MEB)] mostra uma rede unidimensional constituída por duas moléculas SbCl₃ coordenada por uma molécula de MEB, Figura 2.2. No complexo, o antimônio está com número de coordenado seis, apresentando uma pseudo-geometria octaédrica, com distância de

ligação Sb--S de 3,11 Å, muito maior do que o comprimento de ligação Sb-S tiolato de 2,42 Å, e comprimentos de ligação Sb--Cl e Sb- π de 3,36 e 3,19 Å respectivamente.

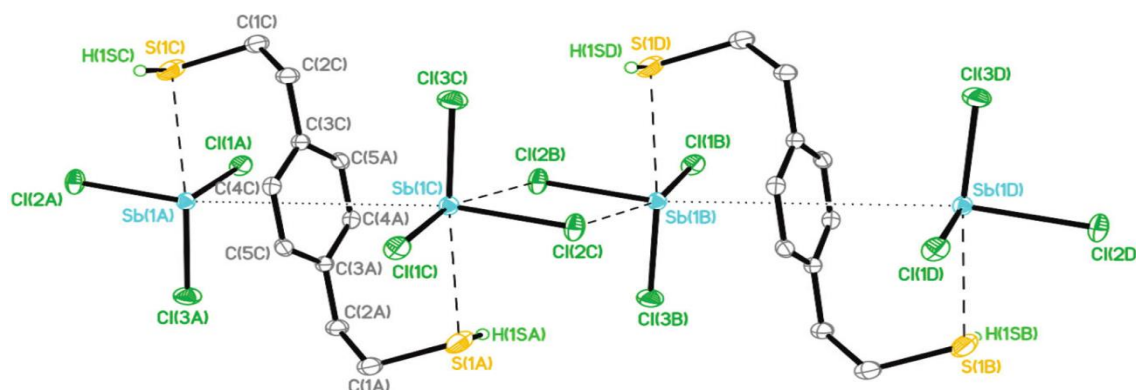


Figura 2.2. Estrutura de raios-X do complexo [(SbCl₃)₂MEB] com 30% de probabilidade. As interações de ligações secundárias Sb--S, Sb--Cl são ilustradas com linhas tracejadas e Sb- π com linhas pontilhadas [24].

Nos compostos do tipo MX₃ (onde, M = Sb ou Bi, X = átomo ou grupos de átomos iguais ou distintos) as ligações M–X são formadas a partir do compartilhamento dos elétrons de valência dos orbitais híbridos sp^3 do metal com os elétrons dos átomos ligantes, onde a maioria dessas ligações apresenta um caráter σ .

Nos compostos de coordenação do tipo MX₃L_n onde L=ligante, n=1-3, as ligações M–L são comumente explicadas com base na teoria da ligação de valência, considerando-se o uso dos orbitais d vazios do metal para a formação de um conjunto de orbitais híbridos do tipo sp^3d e sp^3d^2 , Figura 2.1(b)-(d).

Norman [22] ao estudar uma série de compostos de coordenação de trihaletos de Sb e Bi, propõe um modelo alternativo ao da hibridização para explicar as ligações M–L em compostos com número de coordenação 4-6, sugerido o uso dos orbitais sigma antiligantes M–X σ^* (onde, X = Cl, Br e I) (ver na Figura 2.3), no lugar dos orbitais d vazios do metal. Esse modelo considera que a interação entre os orbitais p do metal e dos halogênios resulta na formação de orbitais σ^* com energias suficientemente baixas para atuarem como orbitais aceptores de elétrons no metal (Figura 2.3), através do qual uma base de Lewis pode formar uma ligação [22].

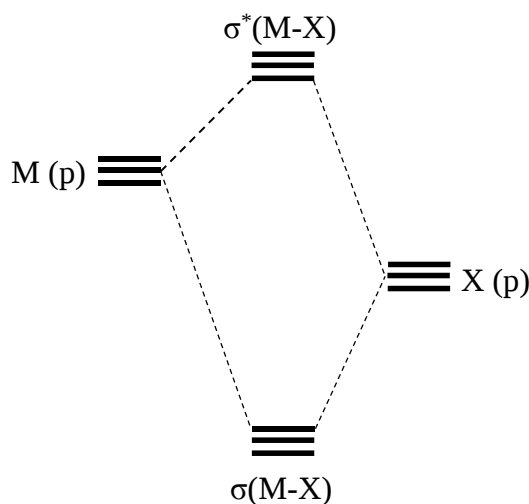


Figura 2.3. Diagrama de orbitais moleculares simplificado para o MX_3 , onde $\text{M}=\text{Sb}$ ou Bi ; $\text{X}=\text{Cl}$, Br ou I .

2.2.1 Aplicações dos Compostos de Sb e Bi

Compostos de coordenação de Sb e Bi têm sido amplamente estudados devido às suas aplicações em medicina, catálise e na indústria de materiais. Compostos de antimônio, tais como o antimoniato de meglumina (Glucantime[®]) e o estibogluconato de sódio (Pentostam[®]) Figura 2.4, são empregados no tratamento de doenças parasitárias como a leishmaniose e esquistossomose [26,27]. Além disso, os compostos de antimônio têm sido amplamente utilizados em farmacologia, no tratamento de sífilis, como agente antimicrobiano e no tratamento de câncer [28–32].

O uso dos compostos de bismuto em medicina é conhecido desde a idade média. Atualmente, as aplicações dos compostos de bismuto para a saúde humana estão direcionadas para o tratamento de câncer e como agentes antimicrobianos, sendo empregados na terapêutica de distúrbios gastrointestinais e úlcera peptídica [33–37].

Em particular, os compostos de bismuto, subsalicilato de bismuto (BSS, Pepto-Bismol[®]), subcitrato de bismuto coloidal (CBS, De-Nol[®]), citrato de bismuto ranitidina (RBC, Tritec[®]) são utilizados no tratamento de infecções provocadas pela *Helicobacter pylori* [15,34,35], Figura 2.4.

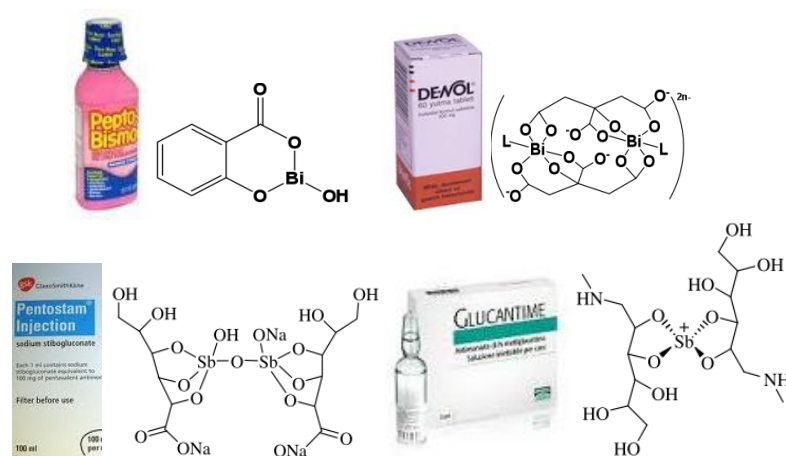


Figura 2.4. Compostos de antimônio e bismuto utilizados como medicamentos. Adaptada da referência [3].

Estudos recentes mostram o promissor uso dos isótopos radioativos de ^{212}Bi e ^{213}Bi no tratamento de tumores de pequeno porte, atuando como marcadores radiativos quando coordenados a um ligante quelante conjugado com um vetor biológico, tal como um anticorpo monoclonal, peptídeo ou proteína [38–41]. O sucesso do uso de radiometais no tratamento de vários tipos de câncer depende principalmente da capacidade do agente quelante em complexar os metais de forma rápida e estável. Os ligantes comumente utilizados são quelante acíclicos e macrocíclicos derivados do ácido dietilenotriamino penta-acético (DTPA), ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano 1,4,7,10-tetraacético (DOTA) e porfirinas [42–44].

As porfirinas apresentam a propriedade de localiza-se na superfícies de tumores sólidos e portanto os complexos de Bi com porfirinas apresentam um elevado potencial aplicativo para a α -radioterapia [45]. Nesse tipo de tratamento do câncer, as células cancerígenas são submetidas a radiação de forma localizada.

Um anticorpo monoclonal produzido especificamente para um tipo de câncer é combinado com um ligante quelante adequando capaz de ligar-se ao radioisótopo. O radioimunoconjugado formado, combina-se com o antígeno presente na superfície das células cancerígenas e então emite radiação a partir do decaimento nuclear (partículas α) danificando as células tumorais, Figura 2.5.

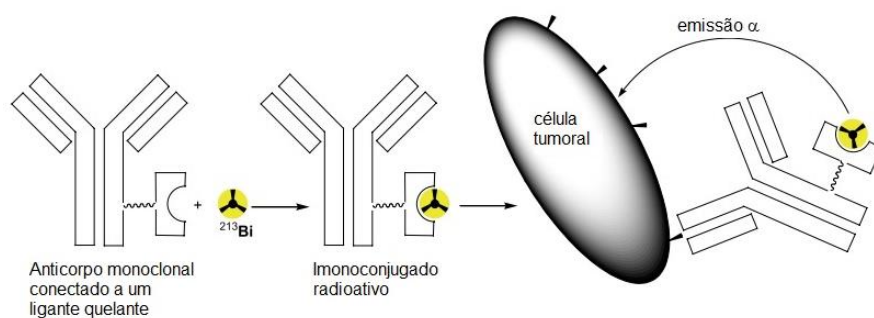


Figura 2.5. Esquema representativo da α -radioterapia com ^{213}Bi . Adaptado da referência [42].

Na área de catálise os compostos de Sb e Bi são empregados na síntese orgânica como catalisadores ácido de Lewis. Os compostos de Bi(III), tais como BiX_3 (F, Cl e Br), $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ e Bi_2O_3 são empregados como catalisadores, devido às suas propriedades físicas e químicas de interesse, aliado ao baixo custo e toxicidade [2,46,47].

Os compostos de Bi são empregados com catalisadores em diversas reações, dentre as quais podemos destacar: as reações de oxidação, alquilação, arilação, cicloadição, cicloisomerização, abertura de anel epóxido, aminação, etc [46–48].

3. Ligantes mesoiônicos e derivados da 1,3,5-triazina

3.1 Compostos mesoiônicos

O termo mesoiônico foi atribuído a uma classe de substâncias heterocíclicas pela primeira vez por Baker e Ollis em 1949 [49,50], por se tratarem de compostos que apresentavam ambas as características mesoméricas e iônicas. Nesse contexto, Beker e colaboradores, definiram pela primeira vez os compostos mesoiônicos como heterocíclicos com anéis de cinco ou seis membros que não poderiam ser representadas de forma satisfatória por qualquer estrutura covalente, possuindo um sexteto de elétrons associado aos átomos do anel e uma carga parcial positiva contrabalaneada por uma correspondente carga negativa localizada em um átomo ou grupos de átomos ligado ao anel.

Em 1976, Ollis e Ramsden [51,52] propuseram uma modificação na definição dos compostos mesoiônicos, restringindo o uso do termo apenas para heterocíclicos com anéis de cinco membros.

Esses compostos foram classificados em dois grupos principais: mesoiônicos do tipo A e B, levando em consideração a contribuição de cada átomo para o sexteto de elétrons π , Figura 3.1.

Nos mesoiônicos do tipo A os átomos *a* e *c* contribuem com dois elétrons e os átomos *b*, *d* e *f* com um elétron. Já nos mesoiônicos do tipo B, os átomos *b* e *c* contribuem com dois elétrons e os demais átomos com um elétron cada.

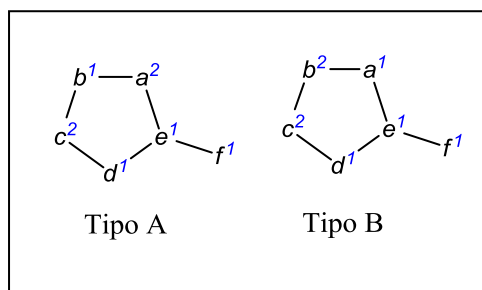


Figura 3.1. Representação das classes de mesoiônicos. Onde *a*, *b*, *c*, *d* e *f* podem ser átomos de C, N, O, S ou Se. Os números sobescritos indicam a contribuição eletrônica de cada átomo.

Os mesoiônicos do tipo A e B apresentam propriedades químicas bem diferentes. A principal característica dos mesoiônicos do tipo A é a sua participação em reações de cicloadição 1,3-dipolar, e os do tipo B a facilidade de abertura do anel com a formação

de tautômeros acíclicos [52]. Os diferentes tipos de tautomerismo de valência para os mesoiônicos são mostrados na Figura 3.2.

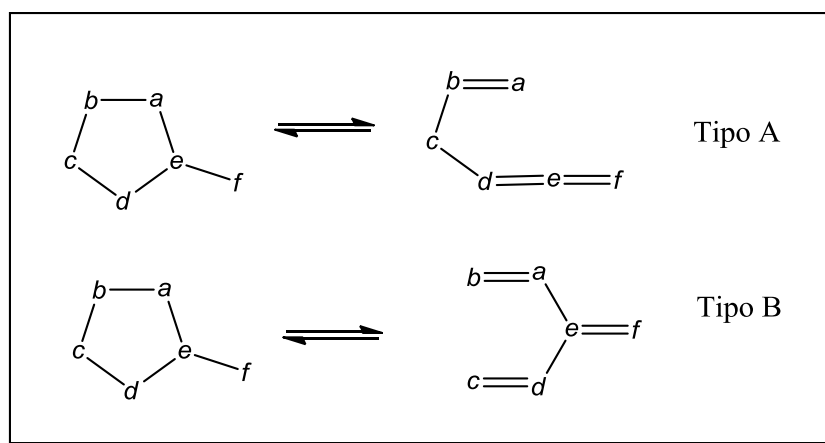


Figura 3.2. Equilíbrio tautomérico nos mesoiônicos do tipo A e B.

Atualmente os compostos mesoiônicos são definidos como betaínas heterocíclicas planares com anéis de cinco membros com pelo menos um grupo exocíclico coplanar ao anel contendo o átomo α [53]. Além disso, esses compostos devem apresentar as seguintes características: i) momento de dipolo na ordem de 5D e ii) duas regiões separadas por ligações simples onde os elétrons π estão delocalizados, a região que inclui o átomo α da cadeia lateral deve estar associado ao orbital HOMO e a carga negativa π , e a outra região associada ao LUMO e a carga positiva π , Figura 3.3.

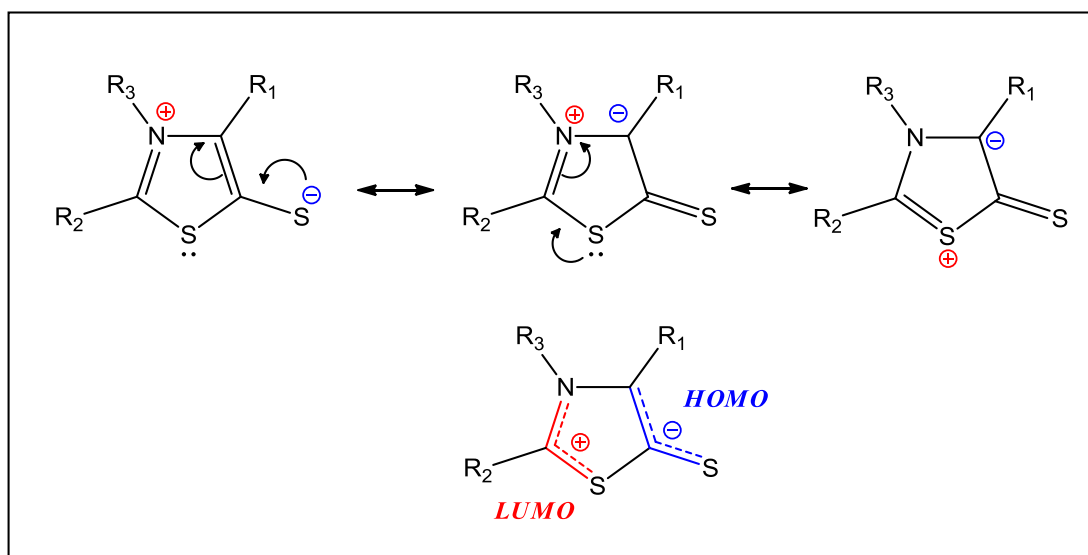


Figura 3.3. Representação das principais formas de ressonância dos mesoiônicos da classe 1,3-tiazólio-5-tiolato e seu respectivo híbrido de ressonância. Onde R_1 , R_2 e R_3 podem ser agrupamentos alquila ou arila.

Os compostos mesoiônicos têm sido amplamente estudados devido às suas aplicações em química medicinal e óptica não linear. Esses compostos apresentam várias atividades biológicas, tais como: antimicrobiana, antitumoral, analgésica, anti-inflamatória, anti-hipertensiva e antiviral. Atribui-se o elevado potencial biológico dos mesoiônicos ao seu caráter mesomérico, variações da densidade eletrônica em torno do anel, que levam a fortes interações com biomoléculas e a semelhança estrutural com várias drogas. Entre as classes de mesoiônicos, as sidnonas (1,2,3-oxadiazólio-5-olato) têm sido as mais estudadas, apresentando uma gama de aplicações biológicas [54].

As propriedades de óptica não linear de compostos mesoiônicos foram investigadas por vários pesquisadores, envolvendo ambos os aspectos teóricos e experimentais. A absortividade não linear e a hiperpolarizabilidade dos mesoiônicos tem sido as propriedades mais extensivamente estudadas [55,56]. Moléculas com elevada hiperpolarizabilidade apresentam maior potencial aplicativo em óptica não linear.

Uma característica importante em tais moléculas é que elas apresentam estados de transferência de carga de baixa energia. A principal contribuição para hiperpolarizabilidade resulta da combinação ideal entre as variações de momento de dipolo do sistema molecular no estado fundamental para o estado excitado e o *gap* de energia entre esses estados [57]. Mesoiônicos com grupos doadores de elétrons (R_D) e receptores (R_A) ligados ao anel em posições específicas, são bons candidatos para aplicação em óptica não linear.

Moura *et al* [57] realizaram cálculos de otimização de geometria a nível semiempírico AM1 e da primeira hiperpolarizabilidade estática, $\beta(0)$, usando o método TDHF (*do inglês, Time-Dependent Hartree-Fock*) de uma série de mesoiônicos do tipo A, tendo como propósito o *designer* de compostos com elevado valor de $\beta(0)$. Para tanto, foram determinados quais anéis mesoiônicos que produziam o maior valor de $\beta(0)$ e em seguida o efeito *push-pull* foi aumentado incluindo o grupo $R_A = p\text{-NO}_3\text{-Ph-azo}$ e o $R_D = p\text{-NH}_3\text{-Ph-vinil}$. O maior valor de $\beta(0)$ (405×10^{-30} esu) foi computado para o 2-(4-nitro-fenil-azo)-5-(4-amino-fenil-vinil)-1,3-oxazólio-5-tiolato, Figura 3.4.

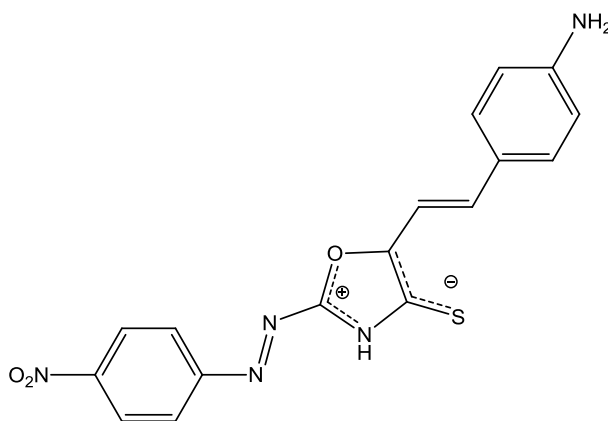


Figura 3.4. Estrutura do mesoiônico 2-(4-nitro-fenil-azo)-5-(4-amino-fenil-vinil)-1,3-oxazólio-5-tiolato com maior primeira hiperpolarizabilidade estática calculada a nível AM1-TDHF [57].

Em outros estudos verificou-se que as propriedades ópticas não lineares de moléculas orgânicas tipo *push-pull* são aumentadas a partir de uma combinação de pontes poliênicas com anéis mesoiônicos. A primeira (β) e a segunda (γ) hiperpolarizabilidade foram calculadas pelo método AM1-TDHF. Os maiores valores de $\beta(0)$ (723×10^{-30} esu) e $\gamma(0)$ (8314×10^{-36} esu) foram obtidos para o composto com dois anéis mesoiônicos do tipo 1,3-oxazólio-5-tiolato interligados por unidades etilênicas com o grupo doador fenilamina e aceptor dicianometileno nas extremidades opostas das pontes poliênicas [58].

Os valores de $\beta(0)$ e $\gamma(0)$ de mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato foram calculados pelas metodologias supracitadas [59,60]. Os valores de $\gamma(0)$ calculados são superestimados em relação às medidas experimentais, o que está relacionado a limitações intrínsecas do método, tais como: uso de um conjunto de base mínima, a ausência de correlação eletrônica e efeito solvente. Apesar das discrepâncias entre os resultados teóricos e experimentais, observa-se uma tendência entre eles.

Com base nisso, pode-se comentar que a metodologia semiempírica é uma ferramenta útil na predição do potencial aplicativo de tais compostos em óptica não linear.

Nesse trabalho foram sintetizados compostos de coordenação de Sb(III) e Bi(III) com mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-tiolato e, posteriormente, foi realizado um estudo teórico complementar para explorar aspectos estruturais, eletrônicos e energéticos desses compostos, Figura 3.5. Esses materiais apresentam um potencial de aplicação em química medicinal e óptica não linear. Os ligantes foram escolhidos devido à sua relativa facilidade de síntese e por possuírem um átomo de enxofre exocíclico com um caráter tiolato, apresentando-se como um bom sítio de coordenação.

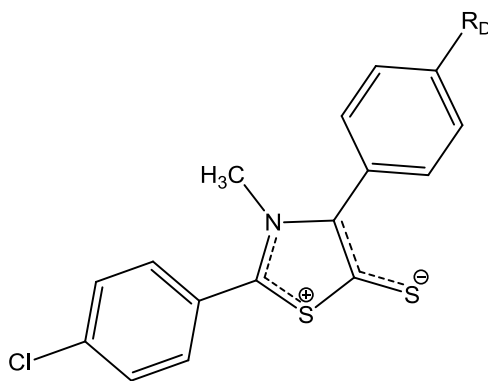


Figura 3.5. Estrutura dos ligantes mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato. Onde $R_D = \text{CH}_3$, OCH_3 .

3.2 Compostos derivados da 1,3,5-triazina

A 1,3,5-triazina ou s-triazina pertencente à classe das aminas aromáticas heterocíclicas com anel de seis membros, contendo três átomos de nitrogênio, Figura 3.6. O caráter simétrico da s-triazina lhe confere característica de um núcleo de simetria, que pode ser convenientemente funcionalizado com uma variedade de grupos orgânicos. O núcleo triazínico apresenta uma estrutura plana na forma de um hexágono irregular, com dois diferentes ângulos de ligação C-N-C e comprimentos idênticos de ligação devido ao seu caráter aromático [6]. A polaridade da ligação C=N, resulta no aumento da densidade eletrônica em torno dos átomos de nitrogênio, essa distribuição de cargas no anel favorece o ataque eletrofílico no nitrogênio e nucleofílico no carbono.

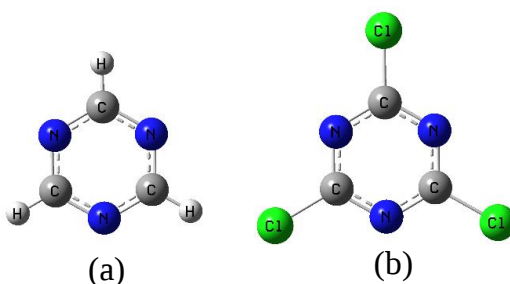


Figura 3.6. Estruturas da 1,3,5-triazina (a) e do cloreto cianúrico (b).

Os derivados da s-triazina têm sido principalmente obtidos a partir do cloreto cianúrico, devido a facilidade de substituição do átomo de cloro frente a um ataque nucleofílico, disponibilidade comercial e baixo custo. A substituição dos átomos de cloro no cloreto cianúrico pode ser controlada pela temperatura, a monossustituição geralmente ocorre abaixo de 5°C , a dissustituição a temperatura ambiente e a

trissubstituição acima de 60 °C, Figura 3.7. O padrão de substituição do cloreto cianúrico também depende da estrutura do nucleófilo, da força da base empregada, dos fatores estéreos e do solvente utilizado [61].

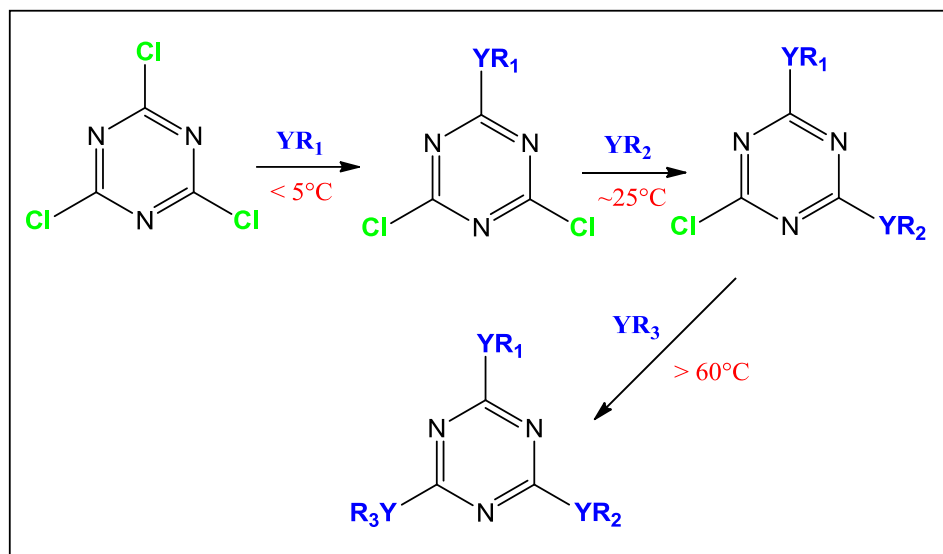
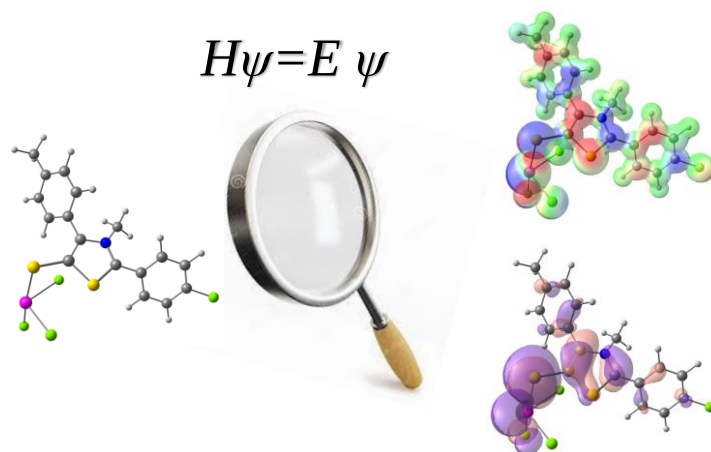


Figura 3.7. Esquema de substituição nucleofílica do cloreto cianúrico em diferentes temperaturas. Onde Y=O, N ou S; R₁, R₂ e R₃ são agrupamentos alquila ou arila.

A possibilidade de controlar a reatividade do cloreto cianúrico em função da temperatura torna essa molécula bastante atrativa em síntese orgânica. Além disso, os derivados da 1,3,5-triazina apresentam diversas aplicações em diferentes segmentos, tais como na indústria farmacêutica, de materiais e agroquímica.

4. Modelagem Molecular



Este capítulo apresenta uma breve visão dos métodos de química quântica empregados no estudo computacional de compostos de coordenação, bem como de moléculas orgânicas. Inicia-se com a apresentação dos fundamentos do método desenvolvido por Hartree-Fock, o qual representa a base teórica para o desenvolvimento dos métodos modernos de cálculo. Em seguida, são apresentados os conceitos de conjunto de base, erro de superposição do conjunto de base (BSSE) e a aproximação do potencial efetivo do caroço (ECP). Essa última aproximação é de particular interesse no estudo de compostos de coordenação e organometálicos com metais pesados. A parte final deste capítulo trata dos métodos semiempíricos e da Teoria do Funcional da Densidade.

4.1 Introdução aos métodos de modelagem molecular

A modelagem molecular compreende um conjunto de métodos teóricos desenvolvidos com o objetivo de calcular as propriedades físicas e químicas de sistemas moleculares a partir da descrição matemática das suas estruturas geométricas e eletrônicas.

Nos últimos anos, observamos que há um aumento no uso dos métodos de modelagem molecular para estudo de compostos de coordenação. Esse fato está intimamente relacionado com o desenvolvimento de computadores com maior capacidade de processamento, bem como de metodologias computacionais que exigem menos tempo de cálculo. Os métodos de modelagem molecular são divididos em quatro

classes principais: mecânica molecular (MM), métodos *ab initio*, semiempíricos e os baseados na teoria do funcional da densidade (DFT).

Os métodos MM se fundamentam na mecânica clássica de Newton, onde os átomos na molécula estão ligados por forças harmônicas ou elásticas, logo a energia total (campo de força) do sistema é um somatório de potenciais de interação entre os átomos, incluindo-se termos ligados e os não ligados (interações intermoleculares). Devido à sua simplicidade teórica os métodos de MM são mais baratos computacionalmente no estudo de sistemas moleculares, mas limitados e menos exatos em relação aos demais métodos.

Os métodos *ab initio* são os mais exatos, pois são baseados na resolução da equação de Schrödinger, entretanto apresenta um elevado custo computacional. De modo geral, a qualidade dos métodos *ab initio* depende da escolha das funções de base e do modelo empregado no tratamento das interações eletrônicas.

Como alternativa aos métodos *ab initio* surgem os semiempíricos, onde algumas parcelas das suas equações são substituídas por parâmetros experimentais ou previamente calculadas por métodos *ab initio*, com o propósito de reduzir a demanda computacional. A qualidade desses métodos depende do número de parâmetros utilizados, do procedimento de parametrização e das aproximações integrais empregadas.

Os métodos DFT apresentam uma abordagem diferente dos *ab initio*, onde a função de onda de muitos elétrons de $4N$ variáveis, três espaciais e uma de spin é substituída pela função de densidade de probabilidade, o que reduz significativamente o custo computacional quando comparado aos métodos *ab initio* mais correlacionados, uma vez que a densidade eletrônica só precisa de três variáveis espaciais para ser definida.

Nas próximas seções apresentaremos uma breve descrição dos principais métodos de modelagem molecular utilizados no estudo da estrutura eletrônica de sistemas atômicos e moleculares.

4.2 Método Hartree-Fock-Roothaan

O método de Hartree-Fock (HF) é um dos mais importantes desenvolvido para o estudo de sistemas com muitos elétrons. Esse método é amplamente empregado no cálculo da estrutura eletrônica de sistemas atômicos e moleculares. Um detalhe importante é que essa metodologia representa a base teórica para o desenvolvimento dos métodos: (i) semiempíricos, onde algumas aproximações são incluídas com o propósito

de reduzir o custo computacional e (ii) os métodos que buscam uma descrição mais adequada da repulsão intereletrônica, denominados de pós-Hartree-Fock, como os baseados na teoria da perturbação de muitos corpos ou Møller-Plesset [62–64].

O método HF tem como objetivo solucionar uma forma aproximada da equação de Schrödinger independente do tempo (Eq. 4.1), admitindo-se a aproximação de Born-Oppenheimer:

$$\left(-\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^n \sum_{i \neq j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{A \neq B}^M \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \right) \Psi = E \Psi \quad (4.1)$$

Os termos a esquerda da equação 4.1 constituem o operador Hamiltoniano em unidades atômicas, sendo respectivamente: a energia cinética dos elétrons, o potencial de atração elétron-núcleo, repulsão elétron-elétron e repulsão núcleo-núcleo. As letras A e B representam os centros atômicos, i e j os elétrons, Z o número atômico, M o número de núcleos e n o número de elétrons.

Devido ao termo de repulsão intereletrônico e por se tratar de um problemas de três corpos a equação acima não pode ser resolvida exatamente, e como primeira aproximação Hartree sugeriu que esse termo fosse desprezado, e a função de onda de muitos elétrons escrita como um produto de funções de um único elétron, denominado de produto de Hartree [65] (Eq. 4.2).

$$\Psi = \phi_1(x_1) \phi_2(x_2) \dots \phi_n(x_n) \quad (4.2)$$

Nesse modelo os elétrons são tratados como partículas independentes e não interagentes. Portanto, a energia calculada por esse modelo é sempre menor que a energia exata, uma vez que o potencial de repulsão entre os elétrons (termo positivo) não é incluído no Hamiltoniano, o que contribui para uma diminuição da energia total do sistema. Para aprimorar seu modelo Hartree propôs que a interação entre os elétrons fosse incluída no Hamiltoniano por meio de um potencial médio de interação entre um dado elétron com o campo elétrico produzido pelo núcleo atômico e os demais elétrons que compõem o átomo (aproximação do campo médio) [66] (Eq.4.3).

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^n \sum_{i \neq j}^n \left\langle \phi_j \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \phi_j \right\rangle \quad (4.3)$$

onde o termo $\left\langle \phi_j \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \phi_j \right\rangle$ representa o potencial médio de interação entre os elétrons.

Em resumo, podemos concluir que no método de Hartree o movimento dos elétrons é descorrelacionado, a função de onda escrita como um produto de Hartree não obedece aos princípios: da indistinguibilidade dos elétrons, exclusão de Pauli e a antissimetria da função de onda em relação à troca de coordenadas dos elétrons. Por consequência desses, não considera corretamente o estado de *spin* dos elétrons.

Com o propósito de melhorar a função de onda de Hartree, Vladimir Fock deu uma importante contribuição ao sugerir que a função de onda pudesse ser escrita na forma de um determinante, proposto por J. C. Slater e conhecido como determinante de Slater [63]:

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(x_1) & \chi_j(x_1) & \cdots & \chi_k(x_1) \\ \chi_i(x_2) & \chi_j(x_2) & \cdots & \chi_k(x_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(x_N) & \chi_j(x_N) & \cdots & \chi_k(x_N) \end{vmatrix} \quad (4.4)$$

No determinante acima, os elementos χ são funções spin-orbitais, ou seja, o produto da parte espacial de um orbital e sua parte de *spin*. O termo $\frac{1}{\sqrt{N!}}$, é o fator de normalização, onde N é o número de elétrons do sistema.

A função de onda escrita como um determinante de Slater satisfaz o requisito da antissimetria da função de onda, da indistinguibilidade dos elétrons e considera o termo de *spin* dos elétrons.

No método HF a energia de um determinado sistema atômico ou molecular é obtida da resolução da integral variacional [63,66]:

$$E = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle \quad (4.5)$$

Ao substituir o Hamiltoniano da equação (4.1) em (4.5) temos:

$$E = \sum_{i=1}^n \langle \Psi | \hat{h}_i | \Psi \rangle + \sum_{i=1}^n \sum_{j \neq i}^n \langle \Psi | \frac{1}{r_{ij}} | \Psi \rangle + \sum_{A=1}^M \sum_{A \neq B}^M \langle \Psi | \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} | \Psi \rangle \quad (4.6)$$

onde $\hat{h}_i = -\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{iA}}$.

A energia em termos de spin-orbitais é dada pela equação (4.7)

$$E = \sum_{i=1}^n \langle \chi_i | \hat{h}_i | \chi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (\langle \chi_i \chi_j | \chi_i \chi_j \rangle - \langle \chi_i \chi_j | \chi_j \chi_i \rangle) \quad (4.7)$$

Os operadores de Coulomb (J) e troca (K) são definidos pelas respectivamente equações abaixo:

$$J_i(1)\chi_j(1) = \left\langle \chi_i(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_i(2) \right\rangle \chi_j(1) \quad (4.8)$$

$$K_i(1)\chi_j(1) = \left\langle \chi_i(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_j(2) \right\rangle \chi_i(1) \quad (4.9)$$

A integral J_i pode ser interpretada por uma analogia clássica da repulsão eletrostática entre dois elétrons, enquanto que K não tem nenhum análogo clássico.

Ao realizarmos o tratamento variacional da energia sob a restrição de ortogonalidade dos spins-orbitais, e fazendo o uso do método dos multiplicadores indeterminados de Lagrange para minimizar a energia, obtemos o melhor conjunto de *spins*-orbitais e a equação de Hartree-Fock[67]:

$$\left[\hat{h}_i + \sum_{i=1}^n (J_i - K_i) \right] \chi_j = \sum_{i=1}^n \varepsilon_{ij} \chi_j \quad (4.10)$$

onde o termo entre colchetes (Eq.4.8) é denominado de operador de Fock ($\hat{F}$). Da resolução da equação de HF obtém-se a energia total:

$$E_{HF} = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (\langle \chi_i \chi_j | \chi_i \chi_j \rangle - \langle \chi_i \chi_j | \chi_j \chi_i \rangle) \quad (4.11)$$

Ao aplicarmos o método de HF para o tratamento de sistemas moleculares, nos deparamos com dois problemas principais: a escolha das funções matemáticas adequadas para representar os orbitais moleculares e o elevado custo computacional necessário para resolver as equações de HF. Nesse sentido, Roothaan deu uma importante contribuição ao propor que os orbitais moleculares fossem escritos como uma combinação linear de funções de base (Eq.4.12) e a resolução da equação de HF na sua forma matricial.

$$\Psi_i = \sum_{\mu=1}^k C_{i\mu} \phi_{\mu} \quad (4.12)$$

onde $\phi_{\mu i}$ são funções de base que representam os orbitais atômicos e $C_{i\mu}$ são os coeficientes da expansão e indicam a contribuição dos orbitais atômicos na função de onda molecular.

Aplicando-se a equação (4.12) em (4.10), multiplicado pelo complexo conjugado ϕ_v^* e integrando a equação resultante em todo seu domínio, temos:

$$\sum_{\mu}^k C_{\mu i} \langle \phi_v | \hat{F} | \phi_{\mu} \rangle = \varepsilon_i \sum_{\mu}^k C_{\mu i} \langle \phi_v | \phi_{\mu} \rangle \quad (4.13)$$

$$\sum_{\mu}^k F_{\mu v} C_{\mu i} = \varepsilon_i \sum_{\mu}^k S_{\mu v} C_{\mu i} \quad (4.14)$$

A equação (4.14) representa um sistema de equações lineares homogêneas, onde os $C_{\mu i}$'s são os elementos da matriz dos coeficientes de expansão dos orbitais atômicos, ε_i é uma matriz diagonal cujo os elementos são as energias dos orbitais moleculares, $F_{\mu v}$ e $S_{\mu v}$ são elementos das matrizes de Fock e *overlap* respectivamente.

4.3 Funções de base

Como foi relatado na seção anterior, no cálculo da estrutura eletrônica de sistemas moleculares, cada orbital molecular é escrito como uma combinação linear de funções de

base. O termo base remete ao conceito de uma base de um espaço vetorial não-Euclidiano ou seja um espaço constituído por um conjunto de funções linearmente independentes e ortonormais. Do ponto de vista matemático, um espaço não-Euclidiano pode ser representado por infinitas combinações de funções. Portanto, a escolha do número e do tipo de funções de base utilizadas para representar os orbitais moleculares no cálculo HF é de natureza arbitrária. Em termos práticos, busca-se um conjunto de base finito que melhor represente as propriedades físicas e químicas de sistemas moleculares.

As funções de base comumente empregadas no estudo de sistemas moleculares são as do tipo STO (*do inglês, Slater Type Orbitals*) e GTO (*do inglês, Gaussian Type Orbitals*). A forma das funções STOs e GTOs em coordenadas esféricas é mostrada nas equações (4.15) e (4.16), respectivamente.

$$\chi(\zeta, n, l, m, r, \theta, \phi) = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{n-1}e^{-\zeta r} \quad (4.15)$$

$$\chi(\zeta, n, l, m, r, \theta, \phi) = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{2n-2-l}e^{-\zeta r^2} \quad (4.16)$$

onde N é a constante de normalização, $Y_{l,m}$ são as funções harmônicas esféricas, n, l e m são os respectivos números quânticos principal, de momento angular orbital e magnético, ζ é denominado expoente do orbital.

As funções do tipo STO apresentam uma melhor descrição física da densidade eletrônica em um átomo, uma vez que elas possuem decaimento exponencial a longas distâncias do núcleo ao mesmo tempo que apresentam condições de cúspide a curtas distâncias. Esse comportamento é observado em funções do tipo hidrogenóides que são as soluções analíticas da resolução da equação de Schrödinger para o átomo de hidrogênio.

No entanto, as funções STO não permitem a solução analítica das integrais de dois elétrons e três e quatro centros para moléculas não-lineares. Nesse contexto, Boys [68] e colaboradores propuseram a utilização de funções do tipo GTO no lugar de STO, com a finalidade de simplificar a resolução das integrais multicêntricas.

As funções GTOs apresentam uma dependência quadrática em r , essa característica leva a uma descrição incorreta do elétron nas regiões próximas do núcleo, ou seja, essas funções não apresentam as condições de cúspides dos STOs. Com a finalidade de resolver esse problema, foi proposto a combinação linear de funções GTOs [67,69]:

$$\varphi = \sum_i C_i \chi_i \quad (4.17)$$

onde C_i é o coeficiente de contração, as funções χ_i são denominadas de Gaussianas primitivas e φ de Gaussianas contraídas.

No procedimento de construção de funções de base os expoentes e os coeficientes de contração das funções são otimizados com o objetivo de reproduzir as propriedades de átomos e íons. Os expoentes podem ser otimizados de tal forma a reproduzir uma propriedade molecular específica [70]. No entanto, há um maior interesse no conjunto de base de uso mais geral, centrada nos átomos, onde os expoentes são otimizados para minimizar a energia eletrônica [70].

Os conjuntos de base podem ser classificados quanto ao número e o tipo de funções incluídas. O conjunto de base mínima (STO-3G) é constituído pela combinação de três funções gaussianas. Esse conjunto de base foi desenvolvido com o propósito de reproduzir o comportamento das funções STOs.

Uma forma de melhorar a função de onda molecular em termos de correlação eletrônica consiste em aumentar o número de funções de base primitivas. Nesse sentido, as funções de base mínima podem ser dobradas DZ (*do inglês, Double Zeta*), triplicadas TZ (*do inglês, Triple Zeta*) e assim por diante [67,70]. Além disso, funções com elevado momento angular orbital também podem ser adicionadas, denominada funções de polarização. As funções de polarização são importantes na descrição dos diferentes tipos de ligações químicas.

Os expoentes do conjunto de base geralmente são otimizados com base no critério da menor energia eletrônica, uma vez que a principal contribuição energética advém dos elétrons das camadas internas do átomo, esse procedimento leva a uma má descrição dos elétrons de valência. Uma forma de minimizar esse problema consiste na utilização de funções difusas (com expoentes menores) no conjunto de base.

As funções difusas são importantes na descrição de sistemas onde os elétrons estão fracamente ligados, tais como ânions e no cálculo de propriedade que depende do efeito de polarização dos átomos.

Um grupo de conjunto de base bastante popular foi proposto por Pople [71] e colaboradores, conhecido como base de Pople e são do tipo valência desdobrada, onde os

elétrons mais internos (caroço, do inglês *core*) são representados por um conjunto de funções primitivas e os de valência são divididos em dois ou mais grupos.

Nesse contexto, o conjunto de base do tipo 3-21G é composto pela combinação de três gaussianas primitivas representando os elétrons do caroço e dois grupos para os elétrons de valência, com duas e uma primitiva, respectivamente. De acordo com a notação sugerida por Pople, o número a esquerda do hífen indica a quantidade de funções primitivas usadas para representarem os elétrons do caroço e os da direita os elétrons de valência. A letra G colocada no final da representação da base indica que a mesma é obtida a partir da combinação de funções gaussianas. As funções difusas são indicadas antes da letra G por (+ ou ++) e as de polarização após por (* ou **). Um conjunto de base 6-311++G** é composto pela contração de seis funções primitivas para os orbitais do caroço com a valência desdobrada em três conjuntos de funções: uma contraída com três funções e duas primitivas, acrescida de funções de polarização e difusas para todos os átomos [69].

4.3.1 Erro de superposição do conjunto de base

O cálculo das propriedades energéticas de sistemas moleculares é de grande interesse para os químicos, fornecendo informações sobre a estabilidade e reatividade das espécies interagentes. O cálculo da energia de interação intermolecular pode ser realizado diretamente usando a teoria da perturbação ou através da diferença entre energia total do produto e das espécies reagentes.

O método comumente empregado para calcular as energias de interação intermoleculares é a aproximação da supermolécula [72]. Nesse método a energia de interação de um dímero AB, é obtida pela diferença entre a energia total do dímero e as energias individuais dos monômeros E_A e E_B como mostrado na equação abaixo:

$$\Delta E = E_{AB}^{\{AB\}} - E_A^{\{A\}} - E_B^{\{B\}} \quad (4.18)$$

Na equação 4.16 a energia total do dímero AB é calculada com o conjunto de base {AB} e a energias dos monômeros com os seus respectivos conjuntos de base {A} e {B}. Essa abordagem nos permite estudar ambas as interações fracas e fortes entres os sistemas atômicos e moleculares.

Do ponto de vista da química quântica, quando dois monômeros interagem, o primeiro monômero sente a presença do segundo por meio da interação entre seus

orbitais, de tal forma que o conjunto de base de um monômero melhora a base do segundo e vice versa, promovendo um efeito de estabilização adicional [72,73]. Em outras palavras, o desbalanceamento do conjunto de base promove uma redução artificial na energia do dímero como consequência da superposição do conjunto de base dos monômeros, resultando no bem conhecido erro de superposição do conjunto de base, BSSE (do inglês, *base set superposition error*).

A magnitude do BSSE depende do tamanho do conjunto de base, do tipo de funções empregadas e do modelo teórico utilizado. Conjuntos de base pequeno podem minimizar o BSSE, uma vez que as funções são mais localizadas nos seus respectivos centros. Todavia, subestimam o *overlap* da densidade eletrônica na região de valência dos átomos. O uso de funções do tipo difusas contribui significativamente para o aumento do BSSE, logo a descrição de sistemas aniônicos que requer o uso de funções difusas é muito susceptível ao BSSE [72]. Em relação ao nível de cálculo esse erro é mais pronunciado quando utilizamos métodos que incluem correlação eletrônica, devido a mistura dos orbitais virtuais na função de onda, promovida pelo uso da teoria da perturbação ou interação de configuração [73].

No sentido de corrigir esse erro, vários procedimentos foram propostos. O procedimento amplamente empregado para corrigir o efeito BSSE foi proposto por Boys e Bernardi, denominado de *counterpoise* [74]. No procedimento *counterpoise* (CP) a energia de interação que resulta na formação do dímero é obtida como a diferença entre a energia total do dímero e dos monômeros calculada no mesmo conjunto de base do dímero, equação 4.19.

$$\Delta E^{CP} = E_{AB}^{\{AB\}} - E_A^{\{AB\}} - E_B^{\{AB\}} \quad (4.19)$$

onde $E_A^{\{AB\}}$ e $E_B^{\{AB\}}$ são as energias dos monômeros calculadas com o conjunto de base do dímero {AB} na geometria AB. A energia $E_A^{\{AB\}}$ é calculada por meio da adição do conjunto de base de B ao de A. Enquanto que $E_B^{\{AB\}}$ é calculada seguindo o caminho inverso. Nesse contexto, as funções de base adicionadas são denominadas de orbitais “fantasmas”. A correção BSSE é obtida pela diferença entre as equações 4.19 e 4.18:

$$BSSE = E_A^{\{AB\}} + E_B^{\{AB\}} - E_A^{\{A\}} - E_B^{\{B\}} \quad (4.20)$$

4.4 Potencial efetivo do caroço

Com o propósito de reduzir o custo computacional dos métodos de química quântica no tratamento de sistemas com muitos elétrons, várias aproximações teóricas têm sido feitas, visando à descrição dos elétrons das camadas internas de átomos pesados por um potencial efetivo do caroço (ECP, do inglês, *Effective Core Potential*), tratando os elétrons de valência por uma combinação linear de funções de base. Essa aproximação é justificada pelo fato bem conhecido que o comportamento químico dos átomos é qualitativamente determinado pelos elétrons de valência [18].

Como uma primeira aproximação a função de onda pode ser escrita como produto de funções do caroço eletrônico e dos elétrons de valência, e a equação de Schrödinger resolvida para a parte dos elétrons de valência e do caroço separadamente. O Hamiltoniano para os elétrons de valência, $\widehat{H}_v$, é dado pela equação abaixo:

$$\widehat{H}_v = \sum_{i=1}^n \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_{\alpha=1}^M \frac{Z}{r_{i\alpha}} + \sum_{j \neq i}^n \frac{1}{r_{ij}} \right) + \widehat{V}_c \quad (4.21)$$

O primeiro termo do Hamiltoniano acima é o potencial dos elétrons de valência, o segundo termo representa o potencial de interação entre os elétrons do caroço e os de valência, $\widehat{V}_c$, como ilustrado Figura 4.1.

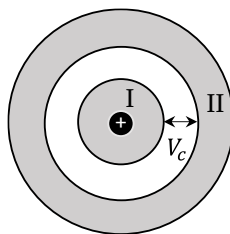


Figura 4.1. Esquema ilustrando o potencial de interação entre os elétrons de valência (região II) e do caroço eletrônico (região I).

A solução da equação de Schrödinger para os elétrons de valência é obtida empregando-se a aproximação do “núcleo congelado”, na qual a função de onda eletrônica dos elétrons do caroço é mantida constante durante a determinação da função de onda dos elétrons de valência, satisfazendo a condição de ortogonalidade entre os orbitais de valências e do caroço.

Uma forma de simplificar ainda mais o cálculo consiste em substituir $\widehat{V}_c$ por um potencial efetivo V_{ef} . O uso do método do potencial efetivo implica na redução do tempo de cálculo para a resolução da equação de Schrödinger, uma vez que não é necessário incluir um conjunto de funções de base para descrever os orbitais das camadas internas do átomo. Além disso, no método do potencial efetivo os efeitos relativísticos podem ser facilmente incorporados no Hamiltoniano.

Em 1959, Phillips e Kleinman [18,75], propuseram uma modificação no Hamiltoniano de valência, $\widehat{H}_v$, considerando o requisito de ortogonalidade entre as funções de onda dos elétrons de valência ϕ_v e do caroço ϕ_c . No método Phillips-Kleinman a função de onda é escrita na forma da equação (4.22) e da resolução da equação de Schrödinger obtemos o pseudopotencial V_p .

$$\phi_v = \chi_v - \sum_{n \neq v} \langle \chi_v | \phi_c \rangle \phi_c \quad (4.22)$$

$$V_p = \sum_{n \neq v} (E_v - E_n) |\phi_c\rangle \langle \phi_c| \quad (4.23)$$

O χ_v é denominado de pseudo-orbital e, E_v e E_c são as energias dos elétrons de valência e do caroço respectivamente.

Em 1974 Melius e Goddard [76] propuseram o a utilização do método de Hartree-Fock com os pseudo-orbitais de valência, χ_v proposto Phillips e Kleinman para obtermos o potencial efetivo dos elétrons do caroço. Nesse método os pseudo-orbitais são definidos como uma combinação linear de orbitais de valência e do caroço eletrônico (Eq.4.24) e os coeficientes da expansão são escolhidos de modo que χ_v não apresente nós na região próxima ao núcleo.

$$\chi_v = c_v \phi_v + \sum_n c_c \phi_c \quad (4.24)$$

Para um dado pseudo-orbital χ_v o pseudopotencial da equação de Phillips-Kleinman é substituído por um potencial efetivo, V_l^{ef} . Nesse sentido, o problema da definição de um potencial adequado é substituído pela descrição do pseudo-orbital.

Uma vez definido χ , o potencial efetivo V_l^{ef} é derivado da equação de Hartree-Fock para orbitais de valência com momento angular l (Eq. 4.25)

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 - \frac{Z_{ef}}{r} + \frac{l(l+1)}{2r^2} + V_v + V_l^{ef}\right)\chi_l = \varepsilon_l\chi_l \quad (4.25)$$

χ_l é o pseudo orbital, V_l^{ef} é o potencial efetivo denominado por Kahn e colaboradores de potencial efetivo do caroço (ECP). Z_{ef} é a carga nuclear efetiva, V_v é o potencial dos elétrons de valência obtidos a partir dos pseudo-orbitais de valência. O ECP pode ser escrito na forma:

$$V_l^{ef} = \varepsilon_l + \frac{Z_{ef}}{r} - \frac{l(l+1)}{2r^2} + \frac{\left(\frac{1}{2}\nabla^2 - V_v\right)\chi_l}{\chi_l} \quad (4.26)$$

A equação (4.24) nos fornece um potencial para cada pseudo-orbital. Como consequência se existir dois pseudo-orbitais na região do núcleo atômico como mesmo momento angular os potenciais gerados serão repulsivos, evitando assim o colapso dos orbitais nessa região. Por outro lado, se os pseudo-orbitais apresentarem momentos angulares diferentes os potenciais gerados serão atrativos, o que representa o efeito da penetração dos orbitais de valência na região do caroço.

O ECP total para um átomo é dado por:

$$V_T = \sum_{l=0}^{\infty} V_l^{ef} \sum_m |lm\rangle\langle lm| \quad (4.27)$$

O projetor $|lm\rangle\langle lm|$ garante que os potenciais efetivos operem apenas nos componentes adequados da função de onda de valência.

Os orbitais atômicos e autovalores necessários para a construção do ECP são obtidos a partir da função de onda numérica de Hartree-Fock. Os pseudo-orbitais sem nós podem ser obtidos seguindo diferentes metodologias. No entanto, para uma melhor descrição de sistemas moleculares, os ECPs devem ser representados analiticamente.

4.5 Métodos semiempíricos

Os métodos semiempíricos foram desenvolvidos com o propósito de reduzir o custo computacional no tratamento de sistemas moleculares grandes. Os métodos semiempíricos mantem a mesma estrutura básica do cálculo Hartree-Fock-Roothaan, mas a principal diferença está no fato que alguns integrais de um e dois elétrons no operador de Fock são substituídos por parâmetros experimentais ou obtidos de cálculos *ab initio*, ou ainda podendo ser calculadas através de expressões semiempíricas que são mais

simplificadas. Além disso, apenas os elétrons de valência são tratados explicitamente por um conjunto de funções de base mínima, geralmente do tipo STO.

Os elétrons do caroço são representados por uma carga nuclear efetiva e em alguns casos por um potencial efetivo do caroço. Como consequência das aproximações empregadas, esses métodos são muito mais rápidos do que os *ab initio*. No entanto, os resultados obtidos são menos exatos; e menos propriedades podem ser preditas corretamente. Por exemplo, se a molécula estudada for similar às moléculas do banco de dados usado na parametrização do método, os resultados estimados podem ser muito bons. Por outro lado, se o composto estudado for muito diferente os resultados obtidos podem ser muito diferentes do valor real [77].

Os métodos semiempíricos são parametrizados para reproduzir várias propriedades moleculares, tais como: geometria, calor de formação, momentos de dipolo, calor de reação e potencial de ionização [77,78].

O procedimento de parametrização consiste em realizar um ajuste não linear entre as diversas propriedades de interesse calculadas, X_i^{cal} e as respectivas medidas experimentais, X_i^{exp} , com o auxílio da construção e, posterior, minimização de uma função custo, que tem a seguinte forma:

$$F^{rep} = \sum_{i=1}^n (X_i^{cal} - X_i^{exp})^2 w_i^2 \quad (4.28)$$

Na equação 4.26, w_i^2 representa um conjunto de pesos atribuídos a cada propriedade e/ou molécula.

Os métodos semiempíricos são classificados: quanto à abordagem teórica utilizada para resolver equações de Hartree-Fock-Roothaan (HFR), à aproximação integral utilizada, as expressões usadas no cálculo das partes integrais, e o procedimento de parametrização [78].

A principal aproximação utilizada pelos métodos semiempíricos é a ZDO (do inglês, *Zero Differential Overlap*), a qual consiste em considerar como sendo nulo o produto de funções de bases (orbitais atômicos) diferentes, o que contribui de forma significativa para a redução do tempo de cálculo na resolução das equações de HFR.

Como consequência da aproximação ZDO: (i) a matriz de *overlap* é reduzida a uma matriz identidade; (ii) as integrais de um elétron interagindo com três centros são nulas; (iii) todas as integrais de dois elétrons que representam a superposição de densidade

de cargas centradas em átomos diferentes são anuladas. As equações que estão associadas à aproximação ZDO são mostradas abaixo:

$$S_{\mu\nu} = \langle \varphi_{\mu A} | \varphi_{\nu B} \rangle = \delta_{\mu\nu} \delta_{AB} \quad (4.29)$$

$$\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle = \langle \mu\mu | \lambda\lambda \rangle \delta_{\mu\nu} \delta_{\lambda\sigma} \quad (4.30)$$

onde, $S_{\mu\nu}$ é a integral de *overlap*, μ_A e ν_B são os orbitais atômicos centrados nos átomos A e B, δ é o delta de Kronecker.

Os métodos semiempíricos atuais empregam a aproximação NDDO (*do inglês, Neglect of Diatomic Differential Overlap*). O modelo NDDO considera nulas todas as integrais de dois elétrons que representam a superposição de densidade de cargas centradas em pares de átomos diferentes. A aproximação NDDO é equivalente a INDO (*do inglês, Intermediate Neglect of Diatomic Differential Overlap*) para as integrais de um centro, mas incorpora um maior número de integrais de dois elétrons de dois centros [79].

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = \langle \mu_A \nu_A | \lambda_C \sigma_C \rangle \delta_{AB} \delta_{CD} \quad (4.31)$$

O operador de Fock para aproximação NDDO é dado pelas equações:

$$F_{\mu\nu} = U_{\mu\nu} - \sum_{\mu\nu} \langle \mu | V_B | \nu \rangle + \sum_B \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - \frac{1}{2} \sum_{\lambda\sigma}^A P_{\lambda\sigma} \langle \mu\sigma | \lambda\nu \rangle \quad (4.32)$$

para μ e $\nu \in A$

$$F_{\mu\nu} = \beta_{\mu\nu} + \sum_{\sigma}^A \sum_{\lambda}^B P_{\lambda\sigma} \langle \mu\sigma | \lambda\nu \rangle \quad (4.33)$$

para $\mu \in A$ e $\nu \in B$

onde $U_{\mu\nu}$ é um parâmetro atômico, obtido experimentalmente por medidas espectroscópicas. $\beta_{\mu\nu} = \beta_{AB}^0 S_{\mu\nu}$, onde o termo β_{AB}^0 é denominado de integral de ressonância e P é a matriz de densidade.

Como uma modificação do método NDDO, Dewar e colaboradores apresentaram o MNDO (*do inglês, Modified Neglect of Diatomic Overlap*) [80]. Dentre as várias mudanças na estrutura algébrica do NDDO, a mais importante é a apresentação de uma

nova estratégia de cálculo das integrais de dois-elétrons e dois centros através de uma expansão multipolar com a introdução de parâmetros. Aliado a mudança na estrutura algébrica, o método MNDO introduziu uma maneira diferente de se obter os parâmetros. Agora, a parametrização visava a reprodução de propriedades moleculares de interesse químico, tais como: calor de formação, energia de ionização, momento dipolar e geometria. Com essas estratégias, o método MNDO conseguiu uma aceitação na comunidade bem maior que as parametrizações originais dos métodos CNDO, INDO e NDDO [79].

Nas próximas seções será apresentada uma breve descrição dos métodos semiempíricos de orbitais moleculares mais utilizado no estudo da estrutura eletrônica de sistemas moleculares.

4.5.1 AM1 (Austin Model 1)

O método AM1 foi desenvolvido Dewar e colaboradores [81] com o propósito de corrigir algumas falhas do MNDO, para tanto foi realizado um novo procedimento de parametrização com enfoque em uma melhor descrição do mínimo da superfície de energia potencial. Além disso, funções Gaussianas esféricas foram adicionadas a função de repulsão núcleo-núcleo (Eq.4.34) com o objetivo de corrigir a tendência do MNDO de superestimar a repulsão entre os átomos.

$$E_{nn}^{AM1}(A, B) = E_{nn}^{MNDO} + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \left(\sum_k a_{kA} e^{-b_{kA}(R_{AB}-C_{kA})^2} + \sum_l a_{lB} e^{-b_{lB}(R_{AB}-C_{lB})^2} \right) \quad (4.34)$$

Os parâmetros b_{kA} e b_{lB} definem a largura das Gaussianas. Os parâmetros a e c foram otimizados de tal forma a ajustar a repulsão entre os núcleos.

Com a inclusão de funções Gaussianas nas integrais de repulsão núcleo-núcleo e o novo procedimento de parametrização observou-se que de modo geral o AM1 passou a prever mais exatamente as geometrias e o calor de formação de moléculas orgânicas. No entanto, falha da predição da barreira rotacional, estabilidade de anéis de cinco membros e na descrição de sistemas moleculares contendo grupos fosfatos, nitro e átomos hipervalentes [77].

4.5.2 PM3 (Parametric Method 3)

O PM3 mantém a mesma estrutura algébrica do AM1, diferindo quando ao procedimento de parametrização. No PM3 os parâmetros são otimizados pelo método proposto por Stewart [82], o qual consiste na otimização simultânea dos parâmetros atômicos, fazendo com que o processo de parametrização torna-se muito mais rápido do que o utilizado no AM1. Esse novo procedimento possibilitou incluir um maior número de moléculas e átomos no banco de dados da parametrização, incluído compostos com átomos hipervalentes [83].

Como consequência do novo procedimento de parametrização o PM3 é mais exato do que o AM1 na predição dos ângulos em ligações de hidrogênio, no calor de formação de moléculas orgânicas e na predição da geometria de moléculas hipervalentes. Por outro lado, o PM3 falha na predição da barreira de rotação em torno da ligação C–N, os comprimentos de ligação Si–X (X=Cl, Br ou I) são muito curtos e quase sempre compostos com nitrogênio sp^2 são preditos com geometria piramidal.

4.5.3 PM6 (Parametric Method 6)

O PM6 foi desenvolvido com o objetivo de aperfeiçoar o procedimento de parametrização, a partir da análise das principais modificações realizadas na aproximação NDDO [84]. Para tanto, foi realizada uma análise das metodologias empregadas na incorporação do termo de repulsão núcleo-núcleo e a otimização de parâmetros, com ênfase em compostos de interesse bioquímico e complexos de metais de transição.

O PM6 mantém basicamente as mesmas aproximações empregadas no AM1 e PM3, as principais diferenças são:

- i. O termo de repulsão entre os núcleos é sutilmente modificado com o objetivo de melhorar a descrição das interações interatômicas de longo alcance, apresentando resultados melhores do que a aproximação de Voityuk para distâncias maiores que 3Å. Além disso, modificações nesse termo foram realizadas com o propósito de corrigir falhas em interações diatômicas específicas, tais como O–H, N–H, Si–O e C–C em compostos com grupos $-C \equiv C-$.
- ii. A adição da função f_{AB} ao termo de repulsão entre os núcleos, com o objetivo de descrever corretamente a repulsão entre pares de átomos não polarizáveis. Essa

função foi construída com base no potencial de Lennard-Jones e com o conhecimento da dependência do tamanho do átomo com o número atômico (Z) elevado a terceira potência.

$$f_{AB} = c \left[\frac{Z_A^{1/3} + Z_B^{1/3}}{R_{AB}} \right] \quad (4.35)$$

O valor de $c = 10^{-8}$ foi escolhido de tal forma que f_{AB} seja muito pequena para distâncias atômicas normais e altamente repulsiva para interações interatômicas pequenas, como no caso de núcleos não polarizáveis.

- iii. Adição de orbitais do tipo *d* no processo de parametrização para ambos os elementos representativos e metais de transição, o que resultou em aumento significativo na exatidão do método, principalmente na descrição de compostos com metais de transição.

Como consequência das modificações na aproximação NDDO e do novo procedimento de parametrização, o PM6 foi bastante eficiente na predição da energia de ligações de hidrogênio, apresentando um erro médio de 1,35 kcal.mol⁻¹, enquanto que para o AM1 e PM3 os erros eram de 1,67 e 2,16 kcal.mol⁻¹, respectivamente. Além disso, a falha do PM3 em prever geometrias piramidais para compostos com nitrogênio *sp*² foi corrigida no PM6 [84].

O PM6 apresentou bons resultados na predição do calor de formação de compostos de interesse bioquímico, sendo mais exato do que os métodos Hartree-Fock ou DFT/B3LYP com conjunto de base 6-31G(d) [84]. Os erros médios para esse conjunto de compostos foram 4,4 (PM6); 7,4 (HF) e 5,2 kcal.mol⁻¹ (DFT/B3LYP).

4.6 Teoria do Funcional da Densidade

A teoria do funcional da densidade DFT (do inglês, *Density Functional Theory*) é atualmente um dos métodos mais utilizados no estudo das propriedades eletrônicas de sistemas moleculares. A razão da popularidade da DFT está relacionada ao compromisso entre a qualidade dos resultados obtidos e custo computacional relativamente baixo quando comparados com os métodos *ab initio* correlacionados. A principal vantagem da DTF está na substituição da função de onda de N elétrons, onde cada elétron apresenta 4N variáveis, três coordenadas espaciais mais uma de *spin*, pela função de densidade de probabilidade do elétron, que representa a densidade eletrônica $\rho(x, y, z)$, dependendo

apenas de três variáveis espaciais para descrever todo o sistema molecular. Como consequências dessa nova abordagem os cálculos DFT são mais rápidos do que os *ab initio* correlacionados, uma vez que depende de N^3 contra N^4 e N^7 para os métodos Hartree-Fock e de interação de configuração CI (*do inglês, Configuration interaction*) respectivamente, onde N representa o número de funções de base [85–87].

O desenvolvimento do DFT teve como precursores os estudos sobre um gás ideal de elétrons realizados independentemente por Enrico Fermi e Dirac, em 1920. Esse trabalho ficou conhecido como modelo estatístico de Thomas-Fermi-Dirac, dando bons resultados para átomos, mas falhava completamente na descrição de sistemas moleculares [87]. Em 1951, Slater propõe o método X_α , desenvolvido para o tratamento de átomos e sólidos, baseado em uma simplificação da equação de Hartree-Fock, sendo mais exato do que modelo de Thomas-Fermi-Dirac no estudo de moléculas.

Atualmente o método DFT se fundamenta no modelo mais exato proposto por Kohn-Sham. O modelo de Kohn-Sham (KS) foi desenvolvido a partir de dois teoremas formulados por Hohenberg e Kohn em 1964. O primeiro teorema afirma que as propriedades de um sistema atômico ou molecular no estado fundamental são determinadas pela sua densidade eletrônica, $\rho(r)$, sugerindo que a energia do sistema no estado fundamental é um funcional da densidade eletrônica $E_0[\rho(r)]$.

$$E_0 = E_0[\rho(r)] \quad (4.36)$$

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^n \langle \Psi_i | \Psi_i \rangle \quad (4.37)$$

Como consequência do teorema 1, uma vez definida a densidade eletrônica de uma molécula poderíamos obter a sua energia. No entanto, não se conhece um funcional exato que desempenhe esse papel.

O segundo teorema trata de uma extensão do método variacional para o tratamento da densidade eletrônica. Nesse sentido, dada a função de densidade eletrônica tentativa, $\rho_t(r)$, a energia calculada pelo método variacional a partir dessa densidade é sempre maior ou igual a energia exata do estado fundamental:

$$E_v[\rho_t] \geq E_0[\rho(r)] \quad (4.38)$$

O teorema de Kohn-Sham apresenta uma alternativa para calcular as propriedades de sistemas moleculares a partir da densidade eletrônica, usando a aproximação variacional, de modo análogo ao procedimento utilizado na obtenção das equações de HF.

Como primeira aproximação na resolução das equações de KS o Hamiltoniano eletrônico é escrito como a soma da energia cinética dos elétrons, $\hat{T}_s$ e o potencial de atração elétron-núcleo, $\hat{V}_s$ sendo este último denominado de potencial externo, v_s .

$$\hat{H}_s = \hat{T}_s + \hat{V}_s = \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(r) \right] \quad (4.39)$$

A energia eletrônica total como um funcional da densidade eletrônica é dada por:

$$E_0 = T_s[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (4.40)$$

Os três primeiros termos da equação (4.40) representam respectivamente a energia cinética e a energia de atração elétron-núcleo e de repulsão elétron-elétron. $E_{xc}[\rho]$ é o termo troca e correlação sendo o principal responsável pela qualidade do método.

5. Materiais, métodos experimentais e síntese

5.1 Reagentes e solventes

As reações foram realizadas com reagentes e solventes com alto grau de pureza, sem purificação prévia, exceto quando especificado. A trietilamina foi previamente purificada por dupla destilação e armazenada em peneira molecular com tamanho de poro de 3 Å.

Os solventes diclorometano, acetona e metanol foram secos em peneira molecular e armazenados em um balão volumétrico de 250 mL sob atmosfera de argônio. Na Tabela 5.1, são listados todos os reagentes e solventes empregados na síntese dos ligantes derivados da 1,3,5-triazina, mesoiônicos do núcleo 1,3-tiazólio-5-tiolato e seus respectivos complexos de antimônio e bismuto.

Tabela 5.1. Reagentes e solventes utilizados nos experimentos.

Nome	Fórmula	Procedência
Acetona	CH_3COCH_3	Tedia
Ácido Clorídrico	HCl	Synth
Ácido Nítrico	HNO_3	Neon
Anidrido acético	$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$	Synth
1-Boc-piperazina	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	Sigma-Aldrich
Cloreto cianúrico	$\text{C}_3\text{N}_3\text{Cl}_3$	Sigma-Aldrich
Cloreto de metilamônio	CH_6NCl	Sigma-Aldrich
Cloreto de 4-clorobenzoil	$\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}$	Sigma-Aldrich
Cianeto de potássio	KCN	Sigma-Aldrich
Diclorometano	CH_2Cl_2	Neon
Dimetilsulfóxido	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	Tedia
Disulfeto de carbono	CS_2	Sigma-Aldrich
Hexano	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)\text{CH}_3$	Tedia
Hidróxido de sódio	NaOH	Sigma-Aldrich
4-metilbenzaldeído	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$	Sigma-Aldrich
4-metoxibenzaldeído	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$	Sigma-Aldrich
Metanol	CH_3OH	Tedia
N,N'-dimetilformamida	$(\text{CH}_3)\text{NCHO}$	Sigma-Aldrich
Nitrato de prata	AgNO_3	Vetec
Sulfato de sódio	Na_2SO_4	Sigma-Aldrich
Tricloreto de antimônio	SbCl_3	Sigma-Aldrich
Tricloreto de bismuto	BiCl_3	Sigma-Aldrich
Tribrometo de bismuto	BiBr_3	Sigma-Aldrich
Tiocianato de potássio	KSCN	Sigma-Aldrich
Tetrahidrofurano	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$	Qhemis
Trietilamina	$\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}$	Vetec

5.2 Síntese dos ligantes mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato

A síntese dos mesoiônicos foi realizada no Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica (LPBS) da UFPB. De modo geral, os derivados mesoiônicos foram preparados em três etapas, de acordo com a metodologia descrita previamente [88]: **(i)** síntese de Streck entre aldeído aromático *p*-substituído. Os aldeídos aromáticos (1a-1b) reagem com cianeto de potássio e cloreto de metilamônio resultando na α -aminonitrila **(2)**, que posteriormente é hidrolisada com ácido clorídrico (6 mol/L) formando a N-metil-C-arilglicina **(3)** na forma de hidrocloreto. Na segunda etapa **(ii)** é realizada a N-arilação a partir da reação da N-metil-C-arilglicina previamente tratada com solução de NaOH (10%) com o cloreto de arila **(5)**. **(iii)** E finalmente a ciclodesidratação da N-aril-N-metil-C-arilglicina **(6)** com anidrido acético como agente desidratante a 55 °C, formando o mesoiônico da classe 1,3-oxazólio-5-olato **(7)** que reagem *in situ* com dissulfeto de carbono, resultando na formação do composto mesoiônico da classe 1,3-tiazólio-5-tiolato **(8)** a partir da reação de cicloadição e cicloreversão 1,3-dipolar [89,90], Figura 5.1.

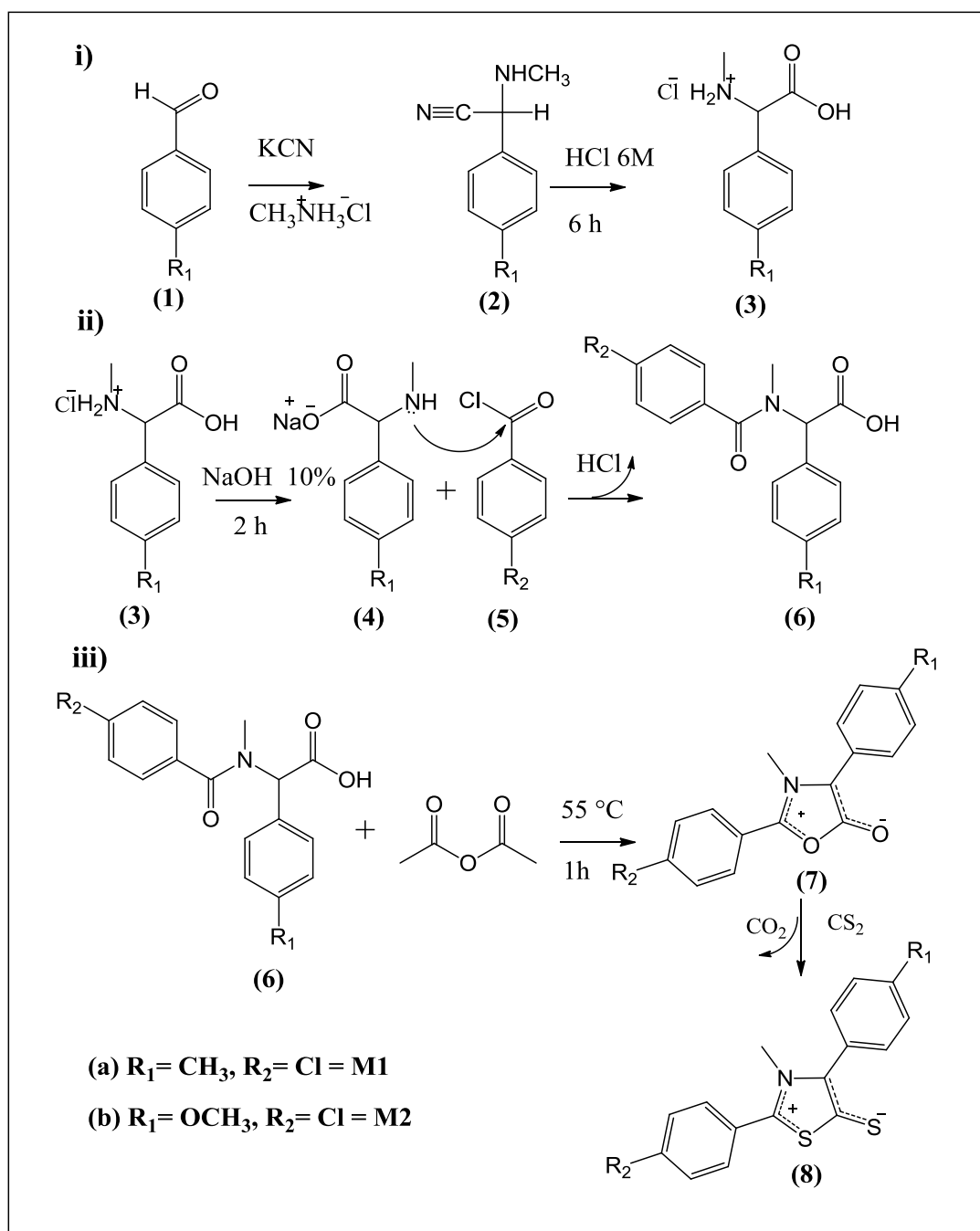
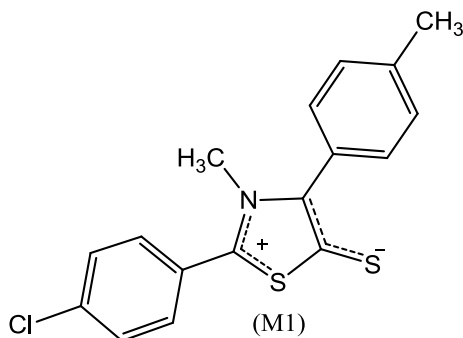


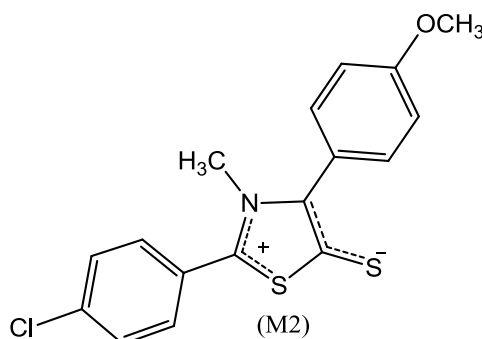
Figura 5.1. Esquema geral para a síntese dos derivados mesoiônicos da classe 1,3-tiazólio-5-tiolato [88–90].

5.2.1 Síntese do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (M1)



Em um balão volumétrico foram dissolvidos 1,0 g (3,1 mmol) de N-(4-clorobenzoil) -N-metil-C-4-metilfenilglicina em 10 mL de anidrido acético. A solução foi aquecida a 60 °C por uma hora e em seguida adicionou-se 20 mL de dissulfeto de carbono resultando na formação de uma solução avermelhada, a qual foi mantida sob refluxo a 65 °C por mais uma hora. A mistura reacional foi mantida em repouso a temperatura ambiente por 48 h, seguida da adição de uma mistura 1:1 metanol/água. Após 24 horas em repouso observou-se a formação de um precipitado vermelho. O produto foi filtrado, seco ao ar e recristalizado em etanol, produzindo cristais vermelhos com rendimento de 55%.

5.2.2 Síntese do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metoxilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (M2)



Esse composto foi preparado seguindo o mesmo procedimento da síntese anterior, utilizado 1,0 g (3,0 mmol) de N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metóxilfenilglicina, 10 mL de anidrido acético e 20 mL de dissulfeto de carbono produzindo 0,68 g de cristais vermelho com rendimento após recristalização em DMSO de 65%.

5.3 Síntese do complexo $[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$

Em balão de 100 mL foram dissolvidos 0,400 g (1,20 mmol) do mesoiônico M1 em 30 mL de diclorometano. Em seguida adicionou-se 0,420 g (1,84 mmol) de SbCl_3 em 30 mL do mesmo solvente. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio por 3 horas, resultado na formação de uma solução amarela. A solução foi rotaevaporada resultado na formação de um sólido amarelo. O sólido foi “lavado” com acetato de etila e etanol, produzindo 0,664 g com rendimento de 29%.

5.3.1 Síntese do complexo $[\text{SbCl}_3(\text{M2})]\cdot\text{H}_2\text{O}$

O composto foi preparado seguindo o mesmo procedimento anterior, utilizando 0,181 g (0,52 mmol) de M2 e 0,209 g (0,91 mmol) produzindo 0,246 g do produto após lavagem com acetato de etila e etanol com rendimento de 82%.

5.3.2 Síntese do complexo $[\text{Bi}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$

Em um balão de 125 mL foram dissolvidos 0,161 g (0,47 mmol) de M1 em 20 mL de acetona. Em seguida adicionou-se 0,184 g de BiCl_3 (0,55 mmol) previamente solubilizado em 20 mL de acetona. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente sob atmosfera de argônio por um período de 6 horas, resultado na formação de um sólido amarelo. O sólido foi filtrado, lavado com clorofórmio e acetona e finalmente seco sob pressão reduzida, produzindo 0,272 g com rendimento 28%.

5.3.3 Síntese do complexo $[\text{Bi}_4\text{Br}_{12}(\text{M1})_3]$

Em um balão de 100 mL foram dissolvidos 0,100 g (0,30 mmol) de M1 em 30 mL de acetona, em seguida adicionou-se 0,311 g (0,69 mmol) de BiBr_3 em 30 mL do mesmo solvente. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio por 3 horas, resultando na formação de uma solução amarela. O solvente foi evaporado e o sólido amarelo formado foi lavado com acetato de etila e

etanol. Em seguida o composto foi seco sob pressão reduzida produzindo 0,201 g com rendimento 24%.

5.3.4 Síntese do complexo $[\text{Bi}_4\text{Br}_{12}(\text{M}2)_3]$

O composto foi preparado seguindo o mesmo procedimento anterior, utilizando 0,162 g (0,46 mmols) de M2 e 0,330 g (0,73 mmol) de BiBr_3 produzindo 0,243 g com rendimento de 19% após lavagem com acetato de etila e etanol e seco sob pressão reduzida.

5.4 Síntese dos ligantes derivados da 1,3,5-triazina

Os compostos derivados de núcleo triazínico foram preparados seguindo a metodologia geral descrita na literatura [7,91], com pequenas modificações. De modo geral, os compostos foram preparados a partir da adição da solução das aminas à solução de cloreto cianúrico sob atmosfera de argônio. Todos os solventes utilizados nas sínteses foram previamente secos em peneira molecular de 3 Å.

5.4.1 Síntese do ligante 2,4,6-tristiomorfolino-1,3,5-triazina (TMT)

Em um balão de 100 mL de duas bocas foram dissolvidos 1,21 g (6,5 mmol) de cloreto cianúrico em 20 mL de THF. Em seguida adicionou-se 2,4 mL (25,3 mmol) de tiomorfolina. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por uma hora. Em seguida adicionou-se 5,4 mL (39,0 mmol) de trietilamina. Após uma hora o sistema foi aquecido a 75-80 °C e mantido sob refluxo por 16 horas resultando em um sólido branco. O produto foi filtrado e a solução sobrenadante evaporada a pressão reduzida, o sólido foi lavado com água destilada seco sob pressão reduzida e recristalizado em uma mistura diclorometano/hexano, produzindo 2,0 g de cristais brancos do tipo agulha com rendimento 80%, Figura 5.2.

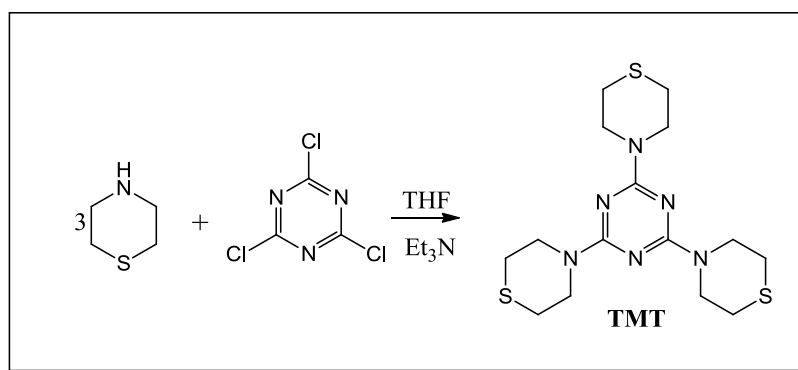


Figura 5.2. Esquema de síntese da 2,4,6-tris(morfolino)-1,3,5-triazina.

5.4.2 Síntese do ligante 2,4,6-tripiperazil-1,3,5-triazina (PIPT)

Em balão de 100 mL foi dissolvido 0,456 g (2,5 mmol) de cloreto cianúrico em 30 mL de THF, em seguida adicionou-se 1,502 g (8,1 mmol) de piperazina-boc dissolvida em 20 mL THF. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por uma hora, em seguida adicionou-se 4,5 mL (24,2 mmol) de trietilamina. Após uma hora o sistema foi aquecido à 75-80 °C e mantido sob refluxo por 16 horas resultando em um sólido branco. O produto foi filtrado e a solução sobrenadante evaporada a pressão reduzida, o sólido foi lavado com água destilada, seco sob pressão reduzida e recristalizado em uma mistura diclorometano/hexano, produzindo 1,418 g de cristais brancos do tipo agulha com 94% de rendimento, ver a Figura 5.3.

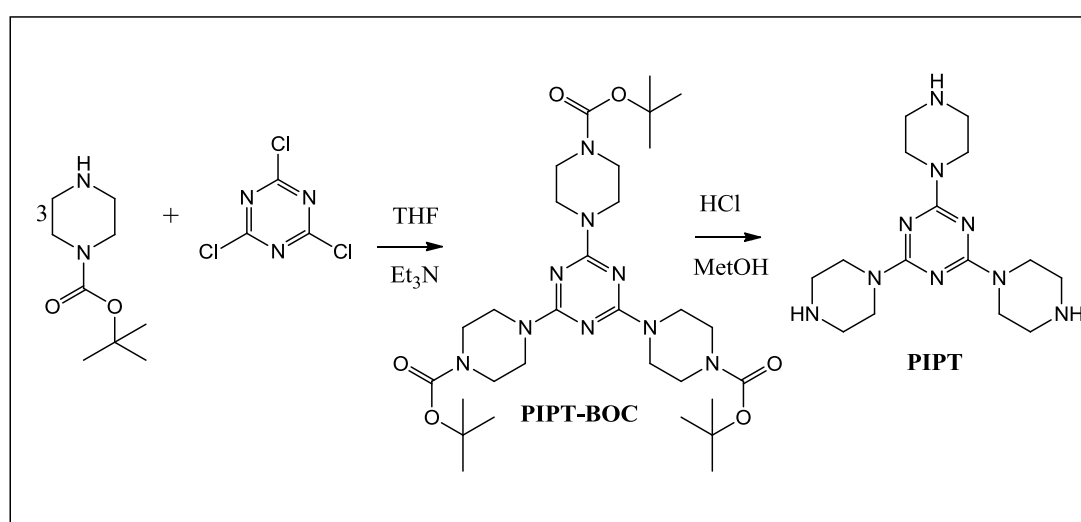


Figura 5.3. Esquema da síntese da 2,4,6-tripiperazil-1,3,5-triazina.

Na segunda etapa, 1,327 g (2,1 mmol) de PIPT-BOC foram dissolvidos em 15 mL de metanol. Em seguida adicionou-se 8 mL de HCl (6 mol/L). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à 0 °C por 3 horas e a temperatura ambiente por 12 horas. Os componentes voláteis foram removidos por evaporação e o pH da solução ajustado a 14 com solução de NaOH (10%). O produto foi isolado por extração líquido-líquido com diclorometano, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida, produzindo 0,497 g de PIPT após cristalização em diclorometano/hexano com rendimento de 73%.

5.5 Síntese do complexo [SbCl₃(TMT)]

Em um balão de 50 mL foram dissolvidos 0,20 g (0,5 mmol) de TMT em 20 mL de diclorometano. Em seguida adicionou-se 0,13g (0,6 mmol) de SbCl₃. A mistura reacional foi aquecida a 46 °C e permaneceu sob agitação magnética sob atmosfera de argônio por 12 horas, resultando em um sólido branco. O produto foi filtrado e lavado com diclorometano, produzindo 0,16 g com rendimento de 46%.

5.5.1 Síntese do complexo [Sb₃Cl₉(TMT)₂]

Em um balão de 100 mL foram dissolvidos 0,544 g (2,4 mmol) de SbCl₃ em 30 mL de diclorometano, em seguida adicionou-se gota-à-gota uma solução de 0,301 g (0,8 mmol) de TMT em 25 mL de diclorometano. A solução permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente em atmosfera de argônio por 6 horas, produzindo um sólido branco. O produto foi filtrado, lavado com diclorometano e seco em sob pressão reduzida, produzindo 0,545 g com rendimento 48%.

5.5.2 Síntese do complexo [Bi₃Cl₉(TMT)₂]

A síntese desse complexo foi realizada a partir da adição da solução 0,533 g (1,7 mmol) de BiCl₃ em 30 mL de acetona à solução de 0,200 g (0,5 mmol) de TMT em 20 mL de diclorometano produzindo um sólido branco. O produto foi filtrado, lavado com acetona e diclorometano, seco sob pressão reduzida, produzindo 0,390 g com rendimento 44%.

5.5.3 Síntese do complexo $[\text{Sb}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Em um balão de 100 mL dissolveu-se 0,252 g (1,1 mmol) de SbCl_3 em 30 mL de metanol, em seguida foi gotejado uma solução 0,100 g (0,3 mmol) de PIPT em 25 mL de metanol. A solução permaneceu sob agitação magnética em atmosfera de argônio por 6 horas, resultando em um sólido amarelo claro. O produto foi filtrado, lavado com metanol e seco sob pressão reduzida a 80 °C por 2 horas produzindo 0,196 g com rendimento de 71%.

5.5.4 Síntese do complexo $[\text{Bi}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

O complexo foi preparado seguindo o procedimento análogo a da síntese anterior, com dissolução 0,311g (1,0 mmol) de BiCl_3 em 20 mL de metanol e 0,100 g (0,3 mmol) em 25 mL do mesmo solvente, produzindo um sólido de cor amarelo claro. O produto foi filtrado, lavado com metanol e acetona, seco em linha de vácuo a 80 °C por 2 horas produzido 0,225 g com rendimento de 74%.

5.6 Testes Biológicos

Os testes da atividade antimicrobiana foram realizados no Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPB, em colaboração com a professora Dr^a. Edeltrudes de Oliveira Lima. Os ensaios biológicos foram realizados de forma quantitativa pela determinação da concentração inibitória mínima (CIM), através da técnica de microdiluição.

A atividade antimicrobiana foi realizada para os complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligantes mesoiônicos e derivados da 1,3,5-triazina contra as bactérias *Staphylococcus aureus* (ATCC-6538) e *S.aureus* (LM-289) e contra os fungos *Candida albicans* (ATCC-76645), *C. albicans* (LM-P20), *Candida tropicalis* (ATCC-13803), *C. tropicalis* (LM-31), *C. krusei* (LM-13) e *C. krusei* (LM-978).

Os ensaios biológicos foram realizados a partir da preparação das soluções dos compostos em dimetilsulfóxido (DMSO). Em seguida, foram realizadas diluições sucessivas das soluções dos compostos na faixa de concentração de 1024-32 µg/mL, mantendo-se uma proporção de até 2% de DMSO, para que não ocorra interferência na

biologia dos micro-organismos. As diluições foram realizadas a partir da adição de 10 µL de Tween (80%) e 3 mL de água destilada esterilizada à alíquotas das soluções dos compostos [92].

O controle da atividade antimicrobiana foi realizado com cloranfenicol (100 µg/mL) para bactérias e nistatina (100 UI/mL) para leveduras (fungos). Os produtos foram adquiridos comercialmente da SIGMA-ALDRICH®.

5.6.1 Micro-organismos

As cepas utilizadas na atividade biológica foram adquiridas no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. As mesmas foram mantidas em meios de cultura apropriados, Agar Nutriente (AN) para bactérias e Agar Sabouraud Dextrose (ASD) para leveduras (DIFCO LABORATORIES/France/USA) e conservadas a 4°C e a 35 °C.

A suspensão dos microrganismos foi preparada conforme o tubo 0,5 da escala McFarland, ajustada através de leitura espectrofotométrica (Leitz-Photometer 340-800 nm), para 90% Transmitância (530 nm), correspondendo aproximadamente a 10⁶ UFC/mL (Unidades Formadoras de Colônia) [92,93].

5.6.2 Meios de cultura

Os ensaios de atividade antifúngica foram realizados em meio líquido, Caldo Nutriente (CN) para bactérias (DIFCO LABORATORIES/France/USA) e RPMI 1640 para leveduras (ACUMEDIA/Índia). Os meios de cultura foram preparados e usados conforme as instruções de cada fabricante.

5.6.3 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A determinação da CIM dos produtos testados foi realizada pela técnica de microdiluição, utilizando placas de microdiluição contendo 96 cavidades com fundo em forma de “U” e em duplicata. Em cada orifício da placa, foi adicionado 100 µL do CN (bactérias) e meio líquido RPMI (leveduras). Posteriormente, 100 µL do produto solubilizado, foram dispensados nas cavidades da primeira linha da placa. E por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações de 1024 µg/mL

até 8 µg/mL, de modo que na primeira linha da placa se encontrará a maior concentração e na última a menor concentração. Por fim, foram adicionados 10 µL do inóculo dos micro-organismos nas cavidades, onde cada coluna da placa refere-se especificamente a uma cepa.

Foi feito controle de crescimento do micro-organismo no meio de cultura; e com cloranfenicol (100 µg/mL) para bactérias, antifúngico nistatina (100 UI) para leveduras e fluconazol (100 µg/mL) para fungos filamentosos. As placas foram seladas e incubadas a 35 °C / 24 – 72 h para os ensaios com bactérias e leveduras; e a temperatura ambiente (28-30 °C) / 7-10 dias para fungos filamentosos. No ensaio biológico com as bactérias, após 24 h de incubação, foi adicionado 20 µL de solução do corante resazurina a 0,01 % (INLAB), reconhecido como um indicador colorimétrico de óxido-redução [94]. Após a mudança de coloração do corante (azul para vermelho), considerou-se como indicador de crescimento microbiano; e se a cor permanece azul, significa a ausência de crescimento microbiano. E foi considerada como CIM, a menor concentração do produto capaz de inibir o crescimento das cepas bacterianas usadas nos ensaios, verificado por não ocorrer mudança da coloração do corante indicador. A CIM do produto sobre as cepas fúngicas, foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano verificado nas cavidades, quando comparado com o fármaco controle.

Os ensaios foram realizados em duplicata e o resultado expresso pela média aritmética dos valores de CIM obtidas nos dois ensaios [92,95,96].

5.7 Técnicas experimentais de caracterização

5.7.1 Intervalos de fusão

Os intervalos de fusão dos compostos foram determinados com o equipamento Mettler FP90, utilizando-se capilares de vidro. As medidas foram registradas em duplicada.

5.7.2 Análise elementar

Os percentuais de C, N, H e S dos compostos foram determinados por um analisador elementar (CHNS-O) CE Instruments EA 1110. Os percentuais dos elementos

presentes nas amostras foram determinados com base no método de Dumas, o qual envolve a combustão de uma determinada amostra de massa conhecida em elevada temperatura ($\sim 900^{\circ}\text{C}$) na presença de oxigênio. Os produtos da combustão são separados por coluna cromatográfica e detectados um detector térmico de condutividade, o qual produz um sinal proporcional a concentração dos componentes da mistura.

5.7.3 Análise de haletos

Os percentuais de cloro e bromo dos complexos foram determinados pelo método de Volhard [97], de acordo com o seguinte procedimento: foram pesadas amostras de cerca de 15 mg dos complexos em erlenmeyers de 125 mL. As amostras foram tratadas com 4 mL ácido nítrico concentrado e a solução resultante diluída com 25 mL de água deionizada. Em seguida adicionou-se 15 mL de AgNO_3 (0,1 mol/L) e 1mL do indicador sulfato férrico amoniacal (40%). O AgNO_3 em excesso foi titulado com solução padrão de KSCN (0,1 mol/L). As análises foram realizadas em duplicada, e no caso da determinação dos íons cloretos o precipitado AgCl foi filtrado e a solução sobrenadante titulada com KSCN.

5.7.4 Análise condutimétrica

As análises de condutividade molar foram realizadas em um condutivímetro W12D *Conductivity Meter*, modelo 31, com célula condutimétrica do mesmo fabricante, de constante $0,088\text{ cm}^{-1}$. As medidas foram feitas a partir de soluções de concentração $1,0 \times 10^{-3}\text{ mol.L}^{-1}$ dos compostos a temperatura ambiente, utilizando dimetilformamida como solvente. Os resultados foram analisados conforme a atribuição sugerida por Geary [98] como indicado na Tabela 5.2.

Tabela 5.2. Atribuições do tipo eletrólito para solução de concentração $1,0 \times 10^{-3}\text{ mol.L}^{-1}$.

Solvente	Λ_{M} ($\text{cm}^2 \cdot \Omega^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$)	Tipo de eletrólito
DMF	65-90	1:1
	130-170	2:1
	200-240	3:1

5.7.5 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos complexos e ligantes livre foram registrados na região de 4000-400 cm^{-1} , usando a técnica da pastilha de KBr, em um espectrofotômetro de infravermelho da marca GC210 Plus Shimadzu.

5.7.6 Ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN ^{13}C e ^1H dos complexos e ligantes foram registrados em solução e no estado sólido. Os espectros de RMN em solução foram obtidos em espectrômetro Oxford NMR 200 da marca Varian de 200 MHz. Os espectros de RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ no estado sólido foram registrados em um espectrômetro de Bruker Avance de 300 MHz, utilizando-se uma combinação de polarização cruzada, desacoplamento de próton e ângulo mágico de rotação, CP/MAS (*Cross-Coupling/Magic-Angle Spinning*).

5.7.7 Análise termogravimétrica

As curvas termogravimétricas (TG) foram obtidas em uma termobalança TGA 2050 TA Instruments, em um intervalo de temperatura de 25-900 $^{\circ}\text{C}$ usando-se amostras de 5-10 mg em uma razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera de argônio com uma vazão 50 $\text{cm}^3.\text{min}^{-1}$.

5.7.8 Difração de raios-X

A análise de difração de raios-X foi realizada apenas para os ligantes derivados da 1,3,5-triazina. A coleta de dados foi feita à temperatura ambiente (298 K) em um difratômetro Duo Bruker-AXS, após exposição à radiação $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) de uma microfonte I μ S com monocromador de espelhos em multicamadas e um detector APEX II CCD. Uma correção por absorção do tipo *multi-scan* também foi aplicada.

Os dados da difração de raios X foram tratados como segue: refinamento de cela e redução dos dados com conjunto de programas Bruker SAINT e SADABS [99] resolução da estrutura cristalina foi feita através dos métodos diretos de recuperação de fase com o programa SHELXS-97 [100]; refinamento das estruturas foi realizado pelo

método dos mínimos quadrados de matriz completa utilizando o quadrado dos fatores de estrutura com o programa SHELXL-97 [100]. Os programas utilizados na resolução e refinamento da estrutura foram acessadas por meio da interface de programas de cristalografia WinGX [101]. Posições fixas e parâmetros térmicos isotrópicos fixos [$U_{iso}(H) = 1,2U_{eq}(C)$] foram adotados para os átomos de hidrogênio C–H acompanhando as posições dos carbonos adjacentes.

6. Metodologia Teórica

O estudo teórico foi realizado com o objetivo de acessar as propriedades estruturais, eletrônicas e termoquímicas de complexos de Sb(III) e Bi(III) em fase gasosa, empregando-se os métodos semiempíricos, *ab initio* e os baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT).

Como primeira etapa do trabalho foi realizado um estudo sistemático para avaliar a qualidade dos métodos semiempíricos AM1, PM3 e PM6, quanto a predição estrutural de uma série de complexos de Sb(III) e Bi(III) com uma ampla variedade de ligantes. Em seguida foi realizado o estudo da geometria e estrutura eletrônica dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com os ligantes mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato, empregando-se os métodos baseados na teoria da perturbação, MP2 e os fundamentados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com os funcionais híbridos B3LYP e M06-2X.

6.1 Avaliação dos métodos semiempíricos na predição estrutural dos complexos de Sb(III) e Bi(III)

Com o propósito de avaliar o desempenho dos métodos semiempíricos: AM1, PM3 e PM6 quanto à predição dos parâmetros estruturais (conformação, poliedro de coordenação e comprimentos de ligação) de complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligantes do tipo: macrocíclicos, heterocíclicos, tiocompostos, aminocarboxilatos e complexos organometálicos, calculou-se as geometrias do estado fundamental em fase gasosa dos complexos, usando os métodos semiempíricos supracitados.

Todos os cálculos foram realizados com o programa MOPAC 2009, sem imposição de simetria e em coordenadas cartesianas. A otimização de geometria foi realizada com o critério de gradiente de $0,1 \text{ kcal.mol}^{-1}.\text{\AA}^{-1}$ e de $1,0 \times 10^{-10} \text{ kcal.mol}^{-1}$ para o cálculo SCF. Adicionalmente, realizou-se o cálculo das constantes de força para comprovar que as geometrias otimizadas eram de fato geometrias de mínimo de energia.

No caso de apresentar frequências imaginárias, a estrutura foi re-otimizada até não apresentar mais nenhuma frequência imaginária. As geometrias de partida usadas em todas as otimizações de geometria foram obtidas a partir dos dados de cristalografia de raios-X do banco de dados *Cambridge Structural Database 2009* (CSD) [102].

As comparações das distâncias interatômicas entre todos os átomos do poliedro de coordenação e comprimentos de ligação metal átomo-ligante foram realizados usando as correspondentes estruturas cristalográficas dos complexos, obtidas do CSD.

Na busca inicial foram selecionados no banco de dados (CSD) todos os compostos de coordenação contendo os elementos antimônio e bismuto que possuíam as coordenadas 3D determinadas, que não apresentassem distorções, com um fator $R \leq 0,1$.

Com isso, foram selecionadas 2.943 complexos de antimônio e 1.188 complexos de bismuto. Dessas quantidades, desconsideramos as estruturas que possuíam átomos em que pelo menos um dos três métodos semiempíricos avaliados não possuía parâmetros, estruturas isomórficas e aquelas em que os átomos de antimônio e de bismuto aparecem como contra-íons.

Após a análise detalhada dessas moléculas, selecionou-se 54 estruturas de antimônio e 75 de bismuto que são representativas do conjunto completo.

Os compostos foram classificados em cinco grupos com base nos tipos de ligantes: (a) macrocíclicos, (b) heterocíclicos, (c) tiocompostos, (d) aminocarboxilatos e (e) compostos organometálicos, Figura 6.1. Isso foi realizado com o propósito de avaliar o poder preditivo da geometria dos complexos pelos métodos semiempíricos.

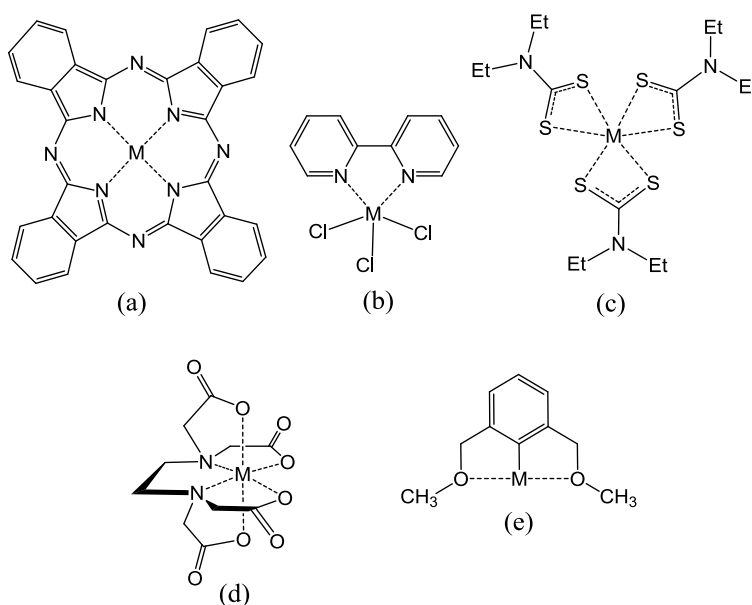


Figura 6.1. Esquema representativo dos grupos de complexos investigados. Em que M=Sb(III) ou Bi(III).

Foram consideradas três medidas estatísticas para avaliar o desempenho dos métodos semiempíricos na predição da geometria do estado fundamental de complexos de antimônio e bismuto. A primeira delas foi o desvio médio quadrático (RMSD) da sobreposição de todos os átomos entre a molécula proveniente da estrutura cristalográfica e a calculada com cada um dos métodos semiempíricos avaliados. A segunda e a terceira medidas foram os erros médios absolutos, das distâncias de ligação entre todos os átomos do poliedro de coordenação (UME_{poly}) e dos comprimentos de ligação metal átomo-ligante (UME_{M-L}) entre a estrutura calculada e a estrutura cristalográfica. As expressões que calculam essas quantidades podem ser vistas nas equações 6.1 e 6.2, respectivamente.

Para uma melhor visualização dos resultados foram construídos histogramas com tamanho ótimo das classes de acordo com o que foi proposto por Scott e colaboradores [103].

$$RMSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\vec{r}_{exp} - \vec{r}_{cal})^2}{n}} \quad (6.1)$$

$$UME = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |d_{exp} - d_{cal}| \quad (6.2)$$

onde $\vec{r}$ representa o vetor tridimensional das coordenadas cartesianas do átomo i na estrutura cristalográfica $\vec{r}_{exp}$ e calculada $\vec{r}_{cal}$, n é o número de átomos de cada estrutura e por fim d_{exp} e d_{cal} são respectivamente as distâncias interatômicas na estrutura de raios-X e calculada.

6.2 Estudo dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato

O cálculo da estrutura eletrônico dos complexos $[MX_3(L)]$ (onde, $M=Sb, Bi$; $X=F, Cl, Br$ e $L= 2-(4\text{-clorofenil})-3\text{-metil-4}-(\text{metilfenil})-1,3\text{-tiazólio-5-tiolato}$ (**M1**) e $2-(4\text{-clorofenil})-3\text{-metil-4}-(\text{metóxifenil})-1,3\text{-tiazólio-5-tiolato}$ (**M2**) e $2,4\text{-difenil-3-metil-1,3-tiazólio-5-tiolato}$ (**M3**)) foi realizado com o propósito de acessar informações sobre a geometria do estado fundamental dos complexos, avaliar as principais modificações estruturais e eletrônicas dos mesoiônicos após a coordenação com os íons antimônio e bismuto, bem como calcular as parâmetros termoquímicos da reação de formação dos complexos em fase gasosa.

As estruturas dos ligantes, trihaletos de antimônio e bismuto e dos complexos foram construídas com o programa Gaussview 5.0 [104]. Os cálculos de otimização de geometria e as frequências vibracionais foram realizados com o programa Gaussian09 [105]. O cálculo de otimização de geometria e frequência dos ligantes mesoiônicos foi realizado em fase gasosa nível DFT/B3LYP[106] e M06-2X [107] com conjunto de base cc-pVTZ.

A otimização de geometria e cálculo de frequência dos trihaletos MX_3 ($M=Sb, Bi$; $X=F, Cl, Br$) foi efetivada com o método DFT/M06-2X, com conjunto de base cc-pVTZ para os haletos e cc-pVTZ-PP para os metais com potenciais efetivos do caroço (ECP) relativísticos MDF28/Sb e MDF60/Bi [108].

Uma vez que não foi possível obter as estruturas cristalográficas dos complexos, como primeira etapa do estudo teórico foi realizada uma análise conformacional dos sistemas modelos $[SbX_3(L)]$ ($X = F, Cl, Br, L = M1, M2$) e $[BiX_3(M1)]$ ($X = F, Cl, Br$) com o propósito de acessar as estruturas de menor energia. As Curvas de energia potencial (CEP) dos complexos foram calculadas a partir da rotação de 360° em torno da ligação $M-S$ ($M=Sb, Bi$) referentes ao ângulo de diedral (D_1), como indicado na Figura 6.2. Os diedros D_2 e D_3 foram inicialmente ajustados aos dados de difração de raios-X do mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato[109]. As CEP foram calculadas em coordenadas internas redundantes usando a opção *Opt=ModRedundant* no Gaussian09. Esta opção realiza a otimização de geometria a cada passo do scan, com exceção da variável monitorada. As CEP foram obtidas pelos métodos DFT/B3LYP, M06-2X e MP2 com o conjunto de base 6-31G para F, C, N e H; 6-31G(d) para O, S, Cl e Br e cc-PVTZ-PP para Sb e Bi com pseudo potencial semi-relativístico MWB46 (Sb) [110] e completamente relativístico MDF78(Bi) [108].

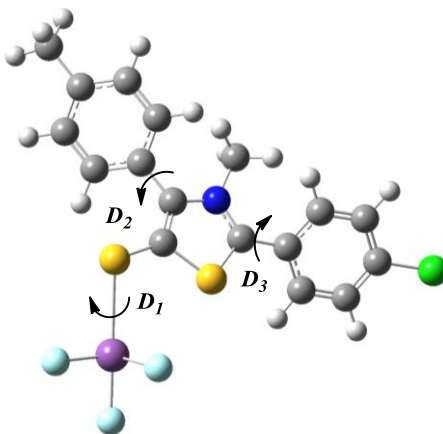


Figura 6.2. Esquemas para a análise conformacional dos complexos Sb(III) e Bi(III) com o mesoiônico M1.

Após a análise das CEP, as conformações de menor energia dos complexos foram otimizadas a nível M06-2X com conjunto base cc-pVTZ para os átomos dos ligantes e cc-pVTZ-PP para os metais, com ECPs completamente relativísticos MDF [108] com poucos elétrons no caroço. Em seguida, foram calculadas as frequências vibracionais das estruturas otimizadas, obtendo-se os modos vibracionais na região do infravermelho e os parâmetros termoquímicos desses sistemas.

Adicionalmente a correção do erro de superposição do conjunto de base (BSSE) foi efetivado usando o método *counterpoise* [74].

A partir das energias livres de Gibbs de cada conformero, foi realizado o cálculo da população de cada espécie molecular em equilíbrio termodinâmico. Neste caso, o equilíbrio se estabelece entre as distintas conformações obtidas das curvas de energia potencial. Portanto, a constante de equilíbrio, K_{eq} , está associada a interconversão entre duas conformações $M_i \rightarrow M_j$, como descrito na equação (6.3).

$$K_{eq} = \frac{[M_j]}{[M_i]} = e^{-(\Delta G/RT)} \quad (6.3)$$

Na equação (6.3) ΔG é a diferença de energia livre de Gibbs entre as duas conformações, R é a constante dos gases ideais e T a temperatura em Kelvin. A população de uma determinada espécie M_j pode ser obtida usando a equação (6.4), [111] tendo em mente que a soma das populações das espécies moleculares em equilíbrio é igual a unidade: $[M_i] + [M_j] = 1$.

$$[M_j] = \frac{1}{1 + e^{-(\Delta G/RT)}} \quad (6.4)$$

A equação (6.4) pode ser estendida para uma situação com maior número de isômeros conformacionais, seguindo a mesma linha de raciocínio. No caso onde há três isômeros conformacionais irá surgir um terceiro termo exponencial no denominador da equação (6.4).

A Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) foi utilizada para estudar as ligações químicas nos complexos. O cálculo QTAIM foi realizado a partir das estruturas otimizadas dos complexos a nível M06-2X/cc-pVTZ usando o programa AIMALL [112].

Com etapa final do estudo teórico, foi realizado o cálculo dos orbitais naturais de ligação (NBO) [113,114] dos complexos, ligantes e trihaletos metálicos a partir das suas respectivas estruturas otimizadas. Para tanto, efetivou-se o cálculo single point no mesmo nível teórico e conjunto de base da otimização, com o programa NBO 5.9. A partir da análise da população natural, NPA, (do inglês, *Natural Population Analysis*) foram calculadas as cargas parciais de todos os átomos nas moléculas, hibridização e energia do par de elétrons isolado do Sb e Bi nos complexos.

Resultados e discussão:

7. Avaliação dos métodos semiempíricos na predição estrutural de complexos de Sb(III) e Bi(III)

Os métodos de química quântica, comumente empregados para estudar compostos de antimônio e bismuto, são os baseados na teoria do funcional da densidade (DFT). O funcional híbrido B3LYP é o mais usado para estudar a estrutura eletrônica dessa classe de compostos.

A maioria dos compostos de Sb e Bi estudados teoricamente são moléculas pequenas e utilizam potenciais efetivos do caroço relativísticos para Sb ou Bi com o objetivo de minimizar o custo computacional inerente a átomos com muitos elétrons. No entanto, há um crescente interesse no estudo de complexos de Sb e Bi e suas interações com macromoléculas, como enzimas e proteínas. Porém, o estudo a nível *ab initio* ou DFT de macromoléculas contendo esses metais pesados torna-se inviável devido a elevada demanda computacional. Nesse sentido, o uso de métodos semiempíricos para estudar tais sistemas é justificável dada a sua simplicidade teórica.

O estudo a nível semiempírico PM3 em fase gasosa de uma série de complexos de Sb e Bi em fase gasosa com base Lewis pequenas, mostra que o PM3 reproduz com boa exatidão a geometria, parâmetros energéticos e as frequências de ressonâncias magnética quadrupolar dos compostos [117,118]. Contudo, não há na literatura nenhum trabalho que avalie de forma sistemática a qualidade dos métodos semiempíricos quanto à predição dos parâmetros estruturais de complexos de Sb(III) e Bi(III) com diferentes tipos de ligantes. Neste capítulo, será apresentado os resultados do primeiro estudo que avalia a qualidade dos principais métodos semiempíricos, AM1, PM3 e PM6 na predição dos parâmetros estruturais de complexos Sb(III) e Bi(III) com vários tipos de ligantes. Nas próximas seções são apresentados os resultados, mostrando qual método é mais apropriado para o estudo desses compostos.

7.1 Estudo dos complexos de antimônio

Na Figura 7.1, são mostrados os valores médios de RMSD_{SUP} (a), UMEPOLY e UMESb-L (b) para todas as classes complexos de Sb(III).

Os resultados indicam AM1 e PM3 reproduzem corretamente as geometrias dos complexos, apresentando valores de RMSD abaixo de 1,06 Å, sendo o PM3 mais exato do que o AM1 na predição do poliedro de coordenação e comprimentos de ligação Sb–L (onde L representa o sítio de coordenação do ligante). O PM6 descreve corretamente apenas as geometrias dos tiocompostos, Figura 7.1(b), o que pode ser atribuído à implementação dos orbitais 3d do enxofre na parametrização do PM6 [84,119,120], resultado em uma melhor descrição da ligação Sb–S e consequentemente das estruturas desses compostos.

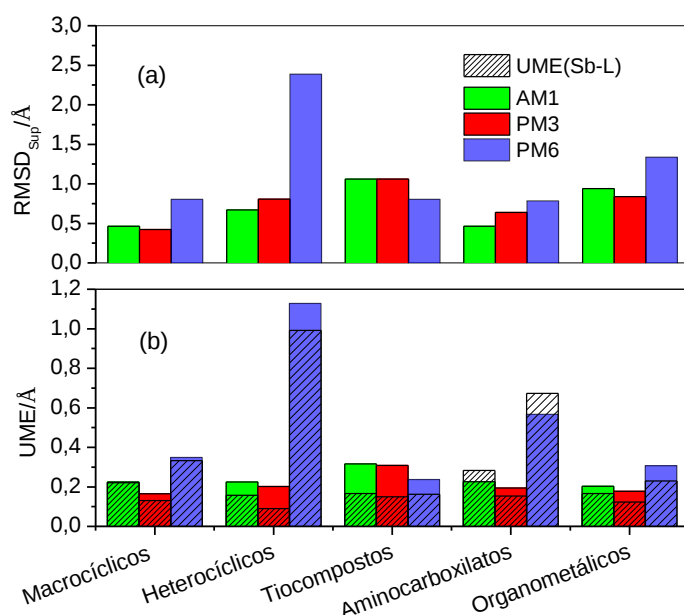


Figura 7.1. Valores médios: (a) dos desvios médios quadráticos (RMSD_{SUP}) e erros médios absolutos (UME) para os complexos de Sb(III). As regiões tracejadas em (b) correspondem ao UME_{Sb-L} e as preenchidas ao UME_{POLY}.

Com o propósito de avaliar os métodos de cálculos semiempíricos em relação a descrição da ligação Sb–N, foi feita a análise dos comprimentos de ligação de 40 complexos de antimônio com diferentes tipos de ligantes, contendo pelo menos uma ligação Sb–N. Na Tabela 7.1 são mostrados os comprimentos médios de ligação calculados e experimentais, bem como, os respectivos desvios médios em relação as estruturas cristalinas dos complexos investigados.

Os resultados indicam que o PM3 prediz com maior exatidão as distâncias de ligação Sb–N com um desvio médio absoluto de 0,099Å, sendo 63% mais exato do que o AM1. Por outro lado, o PM6 não reproduz bem os comprimentos de ligação Sb–N, com distância média entre esses elementos muito elevada, na ordem de 3,93Å e desvio médio

relativo de 0,715 em comparação aos comprimentos de ligação experimentais. Esses resultados indicam que o PM6 falha na predição das ligações Sb–N, o que pode estar relacionado a pequena representatividade dessas ligações na parametrização do método, o que resulta em uma baixa qualidade dos parâmetros diatômicos após a parametrização.

Tabela 7.1. Comprimento médio de ligação calculados, experimentais e dados estatísticos para os desvios dos comprimentos de ligação em relação aos valores experimentais.

	$\bar{d}$ (Å)	$\overline{UME} = \frac{\sum_{i=1}^n UME_{Sb-N}}{q}$	$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X}{q}$	σ_X	$\sigma_{UME_{Sb-N}}$
Raios-X	2,39				
AM1	2,55	0,271	0,115	0,088	0,205
PM3	2,36	0,099	0,040	0,032	0,082
PM6	3,94	1,748	0,715	0,499	1,191

$$X = [(\sum d_{\text{exp}}) - (\sum d_{\text{cal}})] / (\sum d_{\text{exp}}) \quad UME_{Sb-N} = \{[(\sum d_{\text{exp}}) - (\sum d_{\text{cal}})]\} / n; \quad n = \text{número de ligações};$$

$$q = \text{número de estruturas}; \quad \sigma = \text{desvio padrão}$$

A partir da análise dos comprimentos médios de ligação calculados pelo método PM6, observa-se que em 70% das estruturas estudadas ocorre a quebra da ligação Sb–N após o cálculo de otimização de geometria. Um comportamento padrão observado nessas moléculas é a presença de ligantes de estrutura flexível com ligações simples adjacentes às ligações Sb–N, nesses casos os complexos assumem um arranjo estrutural tal que as distâncias entre os átomos de antimônio e nitrogênio são muito elevadas para representar uma ligação coordenada entre esses elementos, Tabela 7.1. Para o complexo BPYSBC10 observou-se a completa dissociação da molécula, resultado no ligante livre na conformação *trans* e o tricloreto de antimônio com geometria piramidal, como pode ser visto na Figura 7.2.

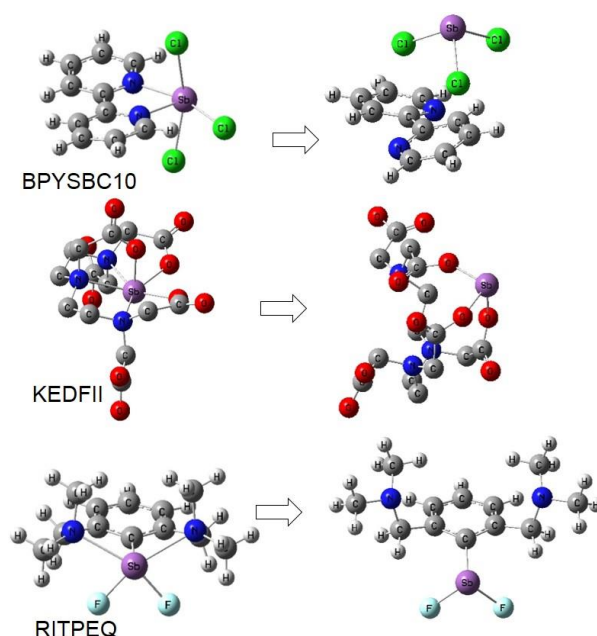


Figura 7.2. Representação esquemática de alguns complexos investigados. À esquerda são mostradas as estruturas de Raios-X identificadas pelo código CSD e a direita as preditas pelo método PM6.

Dentre os complexos investigados, aqueles em que não ocorreu o rompimento da ligação Sb–N apresentavam em comum a presença de ligantes macrocíclicos de estrutura rígida, assim como porfirinas, ftalocianinas e ligantes que apresentam rigidez devido à presença de ligações duplas (C=C) adjacentes a ligação Sb–N.

Na Figura 7.3, são mostrados os histogramas para os erros absolutos das distâncias interatômicas do poliedro de coordenação para todos os 54 complexos de Sb(III). Os resultados indicam que o PM3 descreve melhor o poliedro de coordenação, apresentando um erro médio de 0,11 Å para a maioria dos complexos estudados. Já o PM6 não reproduz corretamente os poliedros de coordenação para a maioria dos complexos investigados apresentando erros médios no intervalo de 0,4-2,0 Å, Figura 7.3.

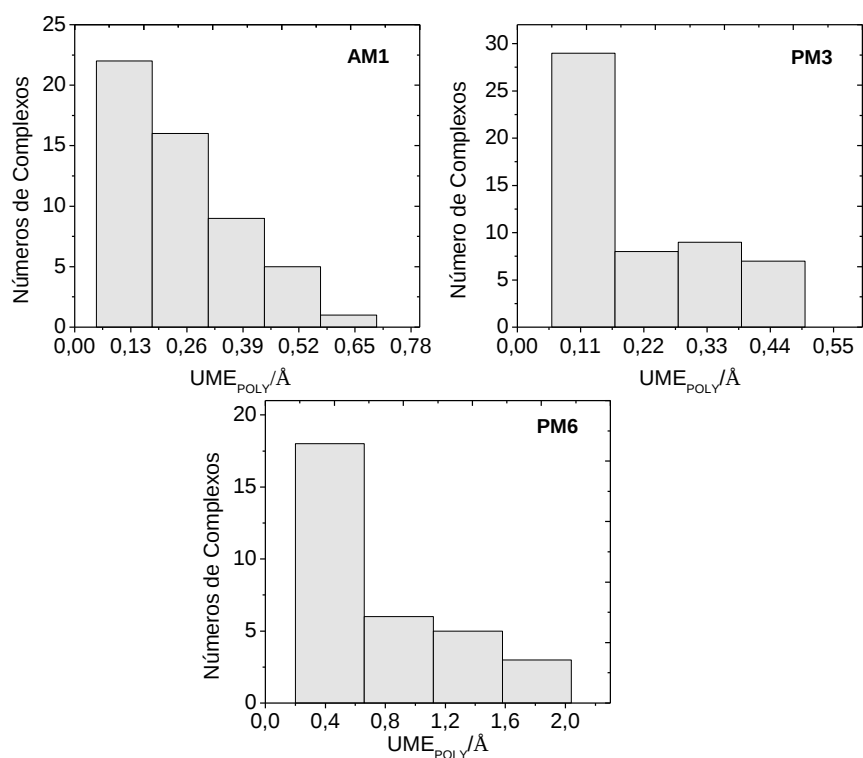


Figura 7.3. Histogramas dos erros médios absolutos em relação a todos os comprimentos de ligação experimentais do poliedro de coordenação (UME_{POLY}) dos complexos de Sb(III) para os métodos semiempíricos: AM1, PM3 e PM6.

7.2 Estudo dos complexos de bismuto

Na Figura 7.4, são mostrados os valores médios de $RMSD_{SUP}$ (a), UME_{POLY} e UME_{Bi-L} (b) para todas as classes complexos de Bi(III). De modo geral, nossos resultados indicam ambos os métodos PM3 e PM6 predizem corretamente as geometrias dos complexos, apresentando valores de $RMSD_{SUP}$, UME_{POLY} e UME_{Bi-L} próximos entre si, sendo o PM6 mais exato para os tiocompostos. Por outro lado, o AM1 não reproduz corretamente as geometrias dos complexos de Bi, apresentando os maiores desvios médios e erros em relação as estruturas cristalográficas.

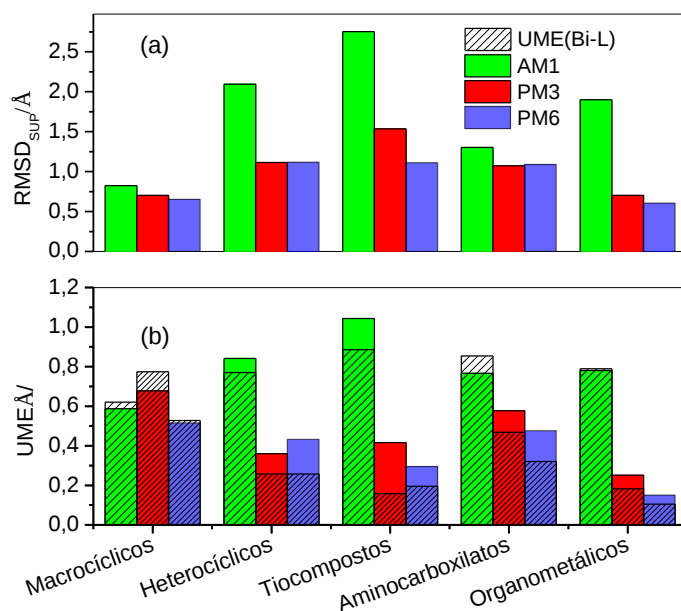


Figura 7.4. Valores médios: (a) dos desvios médios quadráticos (RMSD_{sup}) e erros médios absolutos (UMEs) para os complexos de Bi(III). As regiões tracejadas em (b) correspondem ao $\text{UME}_{\text{Bi-L}}$ e as preenchidas ao UME_{poly} .

A inabilidade do AM1 em reproduzir as geometrias dos complexos pode estar relacionado ao o conjunto de estruturas selecionadas para o estudo, as quais apresentam várias ligações hipervalentes Bi-L (onde, L = S, Cl, Br e I). Uma vez que o AM1 falha na descrição de interações hipervalentes [83], isso pode ter conduzido a erros da predição estrutural dessas moléculas. O cálculo de otimização de geometria dos trihaletos de bismuto BiX_3 (X = Cl, Br, I) revela a uma geometria trigonal planar em discordância da experimental do tipo piramidal de simetria C_{3v} , Figura 7.5, o que não foi observado para os trihaletos de antimônio. Além disso, as ligações Bi-S não são corretamente descritas pelo AM1, como ilustrado na Figura 7.5 (b).

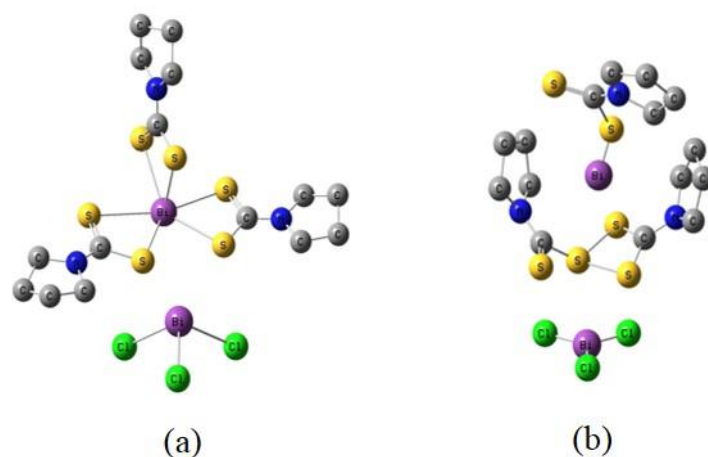


Figura 7.5. Geometrias experimentais do tricloreto de bismuto e pirrolidinaditiocabamato de bismuto em (a) e calculadas pelo AM1 (b). Os átomos de hidrogênio foram removidos para melhor visualização das moléculas.

No estudo dos compostos organometálicos de Bi a nível AM1 os desvios observados foram atribuídos a má descrição da ligação Bi–C e a tendência do método e favorecer interação do tipo cátion- π entre o bismuto e os grupos aromáticos dos compostos investigados. Em cerca de 71% das moléculas calculadas pelo AM1, as interações fracas do tipo cátion- π são preferidas às interações covalente Bi–C, discordando completamente das medidas experimentais de difração de raios-X de monocristal, Figura 7.6.

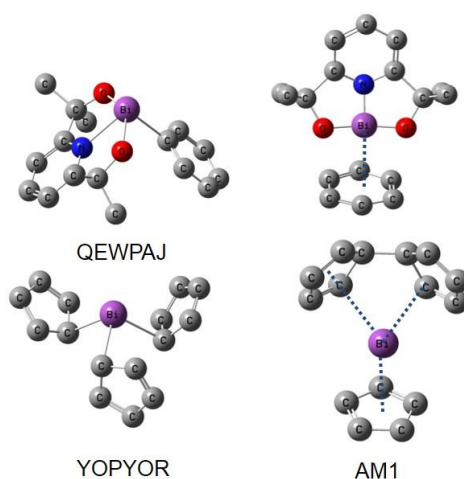


Figura 7.6. Estruturas de raios-X dos complexos de bismuto à esquerda identificadas pelo código CSD e calculadas pelo AM1 à direita. As linhas pontilhadas indicam as possíveis interações do tipo cátion- π na estrutura dos compostos.

Para os complexos com ligantes macrocíclicos o PM3 apresentou os maiores valores médios de UME_{poly} e UME_{Bi-L} . A análise das estruturas dessa classe de compostos indica que os elevados desvios são atribuídos aos complexos de trihaletos de bismuto com ligantes do tipo éter cora, contendo de quatro a cinco átomo de oxigênio no anel macrocíclico. O comprimento médio de ligação Bi–O calculado pelo PM3 é de 5,178 Å, enquanto que o valor experimental é de 2,828 Å. Esse comportamento indica que o PM3 não reproduzi corretamente o modo de coordenação dos haletos de bismuto ao anel macrocíclico.

Na Figura 7.7, podemos observar a superposição das estruturas calculadas com o PM3 e as cristalográficas (em azul), para três complexos com ligantes do tipo éteres coroa. Observa-se que a parte orgânica (anel macrocíclico) é bem descrita pelo PM3. No entanto, o PM3 não reproduz o modo de coordenação do $BiCl_3$ com os ligantes do tipo éteres coroa, contendo 4 e 5 átomos de oxigênio. Por outro lado, passa a reproduzir mais exatamente no caso do ligante com 6 átomos de oxigênio. Os desvios UME_{Bi-L} para os três complexos citados são de 1,550Å (KOZKUF01), 1,440Å (KAMWIE) e 0,421Å (KAMWOK).

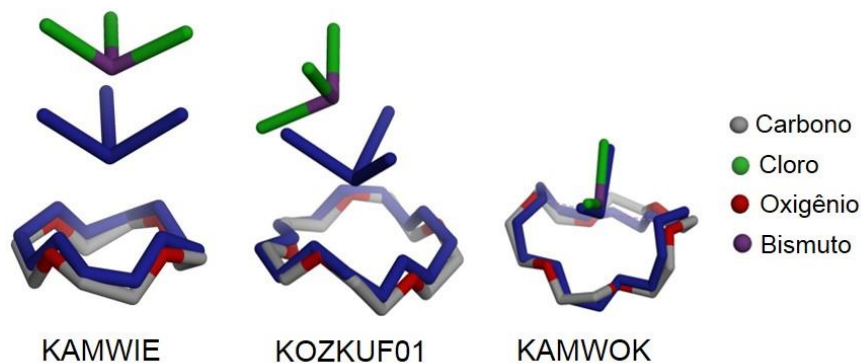


Figura 7.7. Superposição entre as estruturas otimizadas pelo PM3 e as cristalográficas (azul) para três complexos de $BiCl_3$ com ligantes do tipo éteres coroa. As estruturas são identificadas pelos seus respectivos códigos CSD.

Na Figura 7.8, são mostrados os histogramas dos os erros absolutos das distâncias interatômicas do poliedro de coordenação para todos os 75 complexos de Bi(III). Os resultados indicam que o PM6 reproduz mais exatamente o poliedro de coordenação dos complexos de bismuto, apresentado UME_{POLY} 0,13Å para a maioria dos complexos estudados. O AM1 não descreve corretamente o poliedro de coordenação, apresentando um erro médio no intervalo de 0,4-1,2 Å.

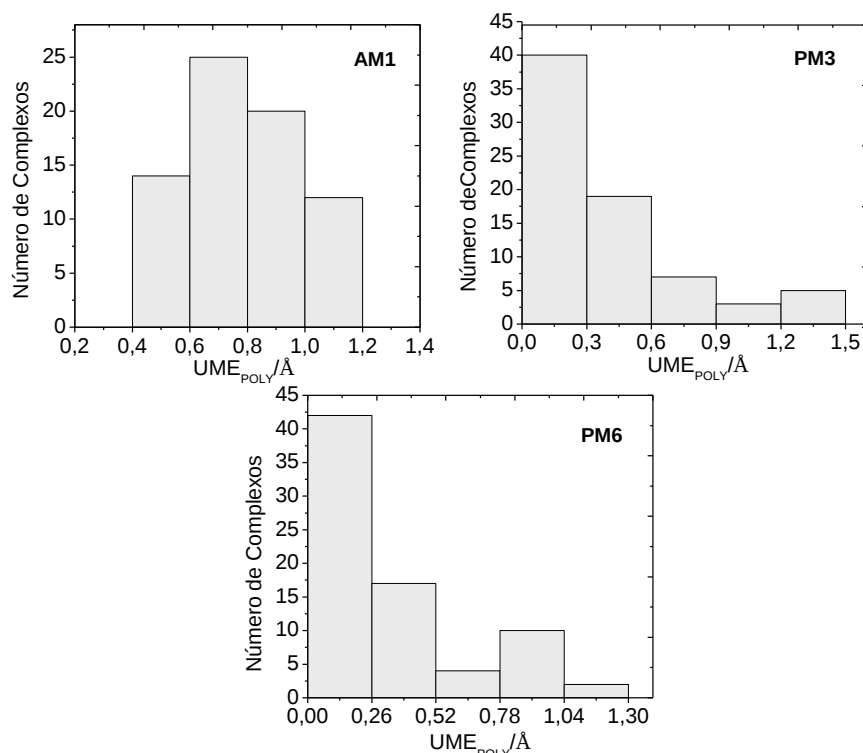


Figura 7.8. Histogramas dos erros médios absolutos em relação a todos os comprimentos de ligação experimentais do poliedro de coordenação (UME_{POLY}) dos complexos de Bi(III) para os métodos semiempíricos: AM1, PM3 e PM6.

Em resumo podemos concluir que o PM3 reproduz mais exatamente as geometrias dos complexos de antimônio com uma grande variedade de ligantes. O PM6 é o melhor método para estudar os complexos Sb(III) com ligantes contendo enxofre como sítio de coordenação, devido principalmente a boa descrição da ligação Sb–S, como resultado da inclusão explícita dos orbitais 3d do enxofre na parametrização do PM6. No entanto, o PM6 falha completamente na predição da ligação Sb–N em complexos com estrutura flexível.

O PM6 prediz mais exatamente as geometrias dos complexos Bi(III) estudados, apresentados os menores desvios e erros em relação as estruturas experimentais. O PM3 não reproduz corretamente os modos de coordenação em complexos de trihaletos de bismuto BiX_3 ($X = Cl, Br$ ou I) com ligantes do tipo éter coroa, contendo de 4-6 átomos de oxigênio no anel macrocíclico. O AM1 não descreve corretamente as geometrias desses complexos apresentando os maiores desvios em relação as estruturas cristalográficas.

8. Estudo dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com mesoiônicos do núcleo 1,3-tiazólio-5-tiolato

Tiocompostos de Sb e Bi representa uma das classes de compostos de elementos representativos mais investigados. Nos últimos anos esses compostos tem despertado interesse como agentes antimicrobianos [31,121,122], anticâncer [28–30,32,37], catalisadores e precursores de filmes finos de Sb_2S_3 e Bi_2S_3 [4,5,123].

Nesse capítulo, será reportado a síntese, caracterização e o estudo da atividade antimicrobiana dos primeiros compostos de coordenação de Sb(III) e Bi(III) com ligantes mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato. Cálculos químico quânticos foram aplicados no estudo de um modelo simplificado dos complexos, com o propósito de acessar informações sobre a geometria, estrutura eletrônica e estabilidade termodinâmica dos compostos. Além disso, as propriedades estruturais e eletrônicas dos ligantes e trihaletos metálicos também foram calculadas e comparadas aos dos seus respectivos complexos, buscando entender de que forma a coordenação afeta esses parâmetros. As ligações químicas nos complexos foram estudadas usando a teoria quântica de átomos em moléculas, QTAIM (*do inglês, Quantum Theory of Atoms in Molecules*).

8.1 Caracterização dos mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato

Foram sintetizados dois ligantes mesoiônicos: 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (M1) e 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (M2). A síntese foi realizada de acordo o procedimento geral descrito no capítulo 5. Foram obtidos cristais vermelhos de ambos os compostos após recristalização de M1 em etanol e de M2 em dimetilsufóxido. Os compostos sintetizados apresentaram rendimentos moderados após recristalização (ver Tabela 8.1). Os intervalos de fusão estão em bom acordo com os resultados da literatura [89] indicando que os compostos estão puros.

Tabela 8.1. Rendimentos e intervalos de fusão dos derivados mesoiônicos.

Compostos	%Rendimento	Intervalos de fusão (°C)
M1	55	188-190
M2	65	207-209

8.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética em solução

Os espectros de RMN de ^{13}C e ^1H foram registrados em DMSO- d_6 em um espectrômetro de 200 MHz e 50 MHz. Na Tabela 8.2 são mostrados todos os sinais de carbono e hidrogênio dos compostos e na Figura 8.1 o esquema com as numerações para atribuição dos respectivos sinais. Todos os espectros de RMN de ^{13}C e ^1H são mostrados no apêndice I.

No espectro de hidrogênio de M1 foram observados seis sinais, sendo dois intensos singletos na região alifática em 3,62 e 2,35 ppm, com integrais para 3H cada, atribuídos aos grupos CH_3 ligado ao anel aromático e ao nitrogênio do anel mesoiônico. Na região aromática foram observados quatro dubletos na faixa de 7,56-7,22 ppm com as respectivas integrais para dois hidrogênios, atribuídos aos átomos de hidrogênio dos grupos fenis *para* substituídos.

O espectro de RMN de ^{13}C APT para M1 mostrou treze sinais, dos quais seis sinais para baixo são atribuídos aos carbonos dos grupos CH_3 , $\text{N}-\text{CH}_3$ ligados ao anel aromático e mesoiônico respectivamente e os outros quatros sinais aos átomos de carbono metínicos, CH dos anéis aromáticos. Os sete sinais remanescentes para cima correspondem aos átomos de carbono sp^2 não hidrogenados.

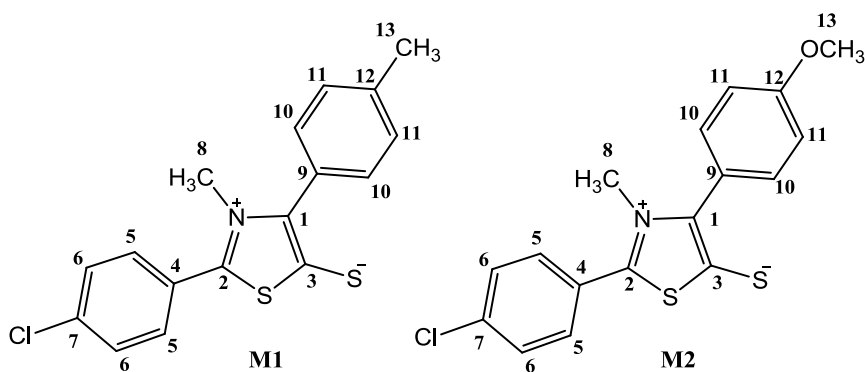


Figura 8.1. Esquema de numeração das estruturas para atribuição dos sinais RMN de ^{13}C e ^1H dos derivados mesoiônicos.

No espectro de RMN de ^1H de M2, observarmos seis sinais na região entre 3,81 e 3,57 ppm, com as respectivas integrais para três hidrogênios, correspondendo aos grupos OCH_3 e $\text{N}-\text{CH}_3$. A região aromática mostra quatro dubletos na faixa 7,76-7,07 ppm com integrais para dois hidrogênios, sendo atribuídos aos hidrogênios dos grupos fenilas.

O espectro de RMN de ^{13}C APT de M2 mostra onze sinais, sendo seis sinais para baixo, dos quais dois foram atribuídos aos átomos de carbono dos grupos OCH_3 e N-CH_3 e os demais aos átomos de carbono metínicos dos anéis aromáticos. Os cinco sinais restantes correspondem aos carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 .

Tabela 8.2. Atribuições dos sinais dos espectros de RMN de ^{13}C e ^1H dos derivados mesoiônicos M1 em CDCl_3 e M2 em DMSO-d_6 . Os deslocamentos químicos estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Atribuições	$\delta(\text{ppm})\text{M1}$		$\delta(\text{ppm})\text{M2}$	
	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H
C1	141,89		151,06	
C2	152,63			
C3	162,21			
C4	125,20		125,55	
C5	130,82	7,56 (d, 2H; J = 8,8 Hz)	131,47	7,76 (d, 2H; J = 8,8 Hz)
C6	129,83	7,46 (d, 2H; J = 8,8 Hz)	129,49	7,52 (d, 2H; J = 8,8 Hz)
C7	137,97		136,21	
C8	40,53	3,62 (s, 3H)	40,33	3,57 (s, 3H)
C9	126,59		122,55	
C10	130,99	7,47 (d, 2H; J = 8,8 Hz)	132,60	7,68 (d, 2H; J = 8,8 Hz)
C11	129,54	7,22 (d, 2H; J = 8,8 Hz)	113,48	7,07 (d, 2H; J = 8,8 Hz)
C12	139,45		159,38	
C13	21,40	2,35 (s, 3H)	56,26	3,81 (s, 3H)

s=singlete, d=dublete, δ =deslocamento químico

8.1.2 Estudo estrutural teórico e análise vibracional dos mesoiônicos

As geometrias do estado fundamental dos ligantes mesoiônicos foram otimizadas em fase gasosa sem imposição simetria, com nível de teoria DFT/B3LYP e M06-2X e conjunto de base cc-pVTZ, Figura 8.2.

Os parâmetros geométricos calculados foram comparados com os dados de difração de raios-X de um derivado mesoiônico similar [109], Tabela 8.3. Os resultados indicam que ambos o B3LYP e M06-2X reproduzem com boa exatidão os comprimentos e ângulos ligação, sendo o B3LYP mais exato na predição dos ângulos diedrais. Os maiores desvios observados para os ângulos diedrais podem ser atribuídos as interações intermoleculares no estado sólido, que são desprezadas no cálculo.

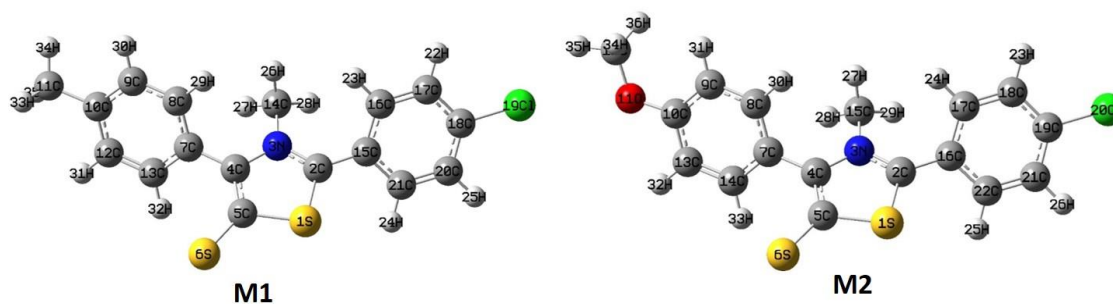


Figura 8.2. Geometrias otimizadas dos derivados mesoiônicos a nível DFT/M06-2X com conjunto de base cc-pVTZ.

Tabela 8.3. Comprimentos (Å) e ângulos diedrais (°) calculados com DFT/B3LYP e M06-2X e experimentais (raios-X) dos derivados mesoiônicos.

Parâmetros	M1		M2		Raios-X
	B3LYP	M06-2X	B3LYP	M06-2X	
C5-S6	1,674	1,673	1,674	1,673	1,713
C5-S1	1,785	1,765	1,784	1,765	1,737
C2-S1	1,721	1,705	1,721	1,706	1,705
C2-N3	1,342	1,331	1,342	1,331	1,341
N3-C4	1,390	1,387	1,390	1,387	1,400
C4-C5	1,403	1,396	1,402	1,396	1,391
C13-C7-C4-N3	126,90	130,16	125,68	128,79	139,77
C16-C15-C2-N3	43,14	44,090	42,48	43,55	39,01

Com o objetivo de fazer uma completa atribuição dos principais modos vibracionais dos mesoiônicos sintetizados, foram registrados os espectros de absorção na região do infravermelho dos compostos na faixa de 4000-400 cm^{-1} . Para auxiliar na interpretação dos espectros experimentais, os modos vibracionais dos compostos foram calculados a nível DFT com os funcionais híbridos B3LYP e M06-2X. Os métodos DFT tendem a superestimar os modos vibracionais. Nesse contexto, fatores de escala foram utilizados para permitir maior confiabilidade nas atribuições dos modos vibracionais. Os fatores de escala são empregados para corrigir problemas inerentes ao modelo teórico, tais como: o uso da aproximação harmônica, falta de correlação eletrônica e uso de um conjunto de base truncado. Os modos vibracionais foram corrigidos com fatores escala 0,9673 (B3LYP) e 0,9568 (M06-2X) para as frequências inferiores a 1000 cm^{-1} e 0,9844 (B3LYP); 0,9631 (M06-2X) para frequências maiores que 1000 cm^{-1} [124].

Os espectros de infravermelho dos compostos mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato apresentam frequências de estiramento $\nu(\text{C}-\text{S}^-)$ na região 1300-1280 cm^{-1} . As frequências de estiramento $\nu(\text{CH})$ de alifáticos são observadas na região 3010-2990 cm^{-1}

enquanto que as do grupo aromático entre 3097-3027 cm^{-1} . Os modos vibracionais de estiramento $\nu(\text{C}=\text{C})$ e $\nu(\text{C}=\text{N})$ de anéis aromáticos e anéis mesoiônicos são observados em 1600 e 1398 cm^{-1} . As bandas de deformação angular no plano $\delta(\text{CH})$ de anéis aromáticos aparecem entre 1300-1000 cm^{-1} . Já as bandas de deformação angular fora do plano $\gamma(\text{CH})$ e $\gamma(\text{CC})$ de anéis aromáticos, são observadas respectivamente nas regiões de 861-717 cm^{-1} e 573-451 cm^{-1} . As frequências de estiramento $\nu(\text{C}-\text{Cl})$ em anéis aromáticos substituídos na posição *para*, são observadas entre 1098 e 1067 cm^{-1} .

Os compostos mesoiônicos contendo o grupo metóxido substituído na posição *para*, mostram duas absorções características de estiramento $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ assimétrica e simétrica em torno de 1251 cm^{-1} e 1022 cm^{-1} respectivamente.

Nas Figura 8.3 e 8.4 são mostrados os espectros de infravermelho calculados e experimentais. Foram observados três modos vibracionais no espectro de M1, em 1292, 1270 e 1202 cm^{-1} , os quais foram atribuídas às frequências de estiramento do grupo exocíclico $\nu(\text{C}-\text{S}^-)$ e $\nu(\text{CS}, \text{CN}, \text{CC})$, $\nu(\text{CS}, \text{CN}, \text{CC})$ do anel mesoiônico e anel aromático, calculadas em 1261, 1241, 1188 cm^{-1} (B3LYP) e 1310, 1243, 1198 cm^{-1} (M06-2X). No de infravermelho experimental de M2, as frequências de estiramento $\nu(\text{C}-\text{S}^-)$ e $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ foram observadas em 1282, 1252 cm^{-1} e calculadas 1268, 1238 cm^{-1} (B3LYP) e 1277, 1246 cm^{-1} (M06-2X).

Essas bandas, são de grande utilidade para interpretação de mudanças estruturais nos derivados mesoiônicos, pois representam o acoplamento entre os modos vibracionais do anel mesoiônico e os grupos aromáticos.

As Tabela 8.4 e 8.5 resumem os principais modos vibracionais experimentais e teóricos com seus respectivos erros absolutos percentuais em relação as medidas experimentais. Os resultados indicam que ambos os métodos B3LYP e M06-2X reproduzem com boa exatidão as frequências vibracionais dos mesoiônicos estudados, uma vez que os desvios médios em relação aos dados experimentais são relativamente pequenos. O B3LYP apresentou melhor desempenho na predição das frequências vibracionais de M1, com um erro médio de 1,53% contra 1,73% (M06-2X). Por outro lado, o M06-2X foi mais exato do que o B3LYP na predição dos modos vibracionais de M2 com desvio percentual de 2,09%.

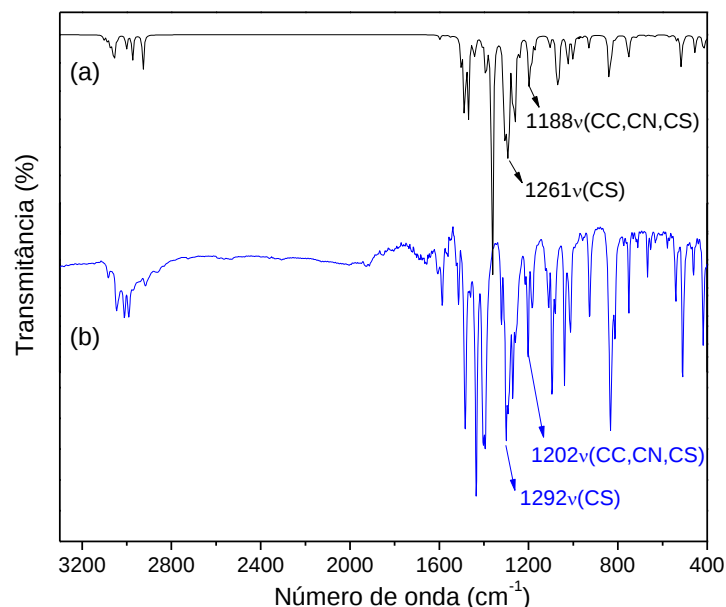


Figura 8.3. Espectros de infravermelho do mesoiônico M1: (a) teórico B3LYP/cc-pVTZ e (b) experimental.

Tabela 8.4. Modos vibracionais experimentais e calculados a nível DFT/B3LYP e M06-2X e conjunto de base cc-pVTZ para o mesoiônico M1. Os erros médios em relação aos dados experimentais são indicados entre parênteses.

Atribuições	Exp.	B3LYP	%Erro	M06-2X	%Erro
$\nu_{as}(=C-H)$	3082	3087	0,15	3063	0,63
$\nu_{as}(=C-H)$	3045	3084	1,27	3060	0,49
$\nu_{sim}(=C-H)$	3011	3071	2,00	3050	1,30
$\nu_{as}(CH)$	2990	2973	0,55	2983	0,22
$\nu_{sim}(CH)$	2916	2926	0,35	2924	0,27
$\nu(C=C)$	1587	1538	3,09	1511	4,80
$\nu(C=C)$	1513	1502	0,71	1502	0,72
$\nu(C=N)$	1484	1438	3,07	1468	1,10
$\nu(NC-H)$	1434	1408	1,79	1386	3,32
$\nu(CC,CN)$	1398	1362	2,58	1375	1,65
$\nu(C-S^-)$	1292	1261	2,37	1310	1,38
$\nu(CC,CN,CS)$	1270	1241	2,28	1243	2,14
$\nu(CC,CN,CS)$	1202	1188	1,18	1198	0,34
$\nu(C-Cl)$	1095	1073	2,03	1088	0,65
$\delta(C-H)$	1039	1022	1,59	994	4,32
$\delta(C-H)$	1013	998	1,46	980	3,28
$\gamma(C-H)$	833	829	0,50	806	3,23
$\gamma(C=C)$	509	506	0,59	502	1,42
			(1,53)		(1,74)

ν = estiramento, ν_{as} = estiramento assimétrico, ν_{sim} = estiramento simétrico, δ = deformação angular no plano, γ = deformação angular fora do plano, Exp. = experimental

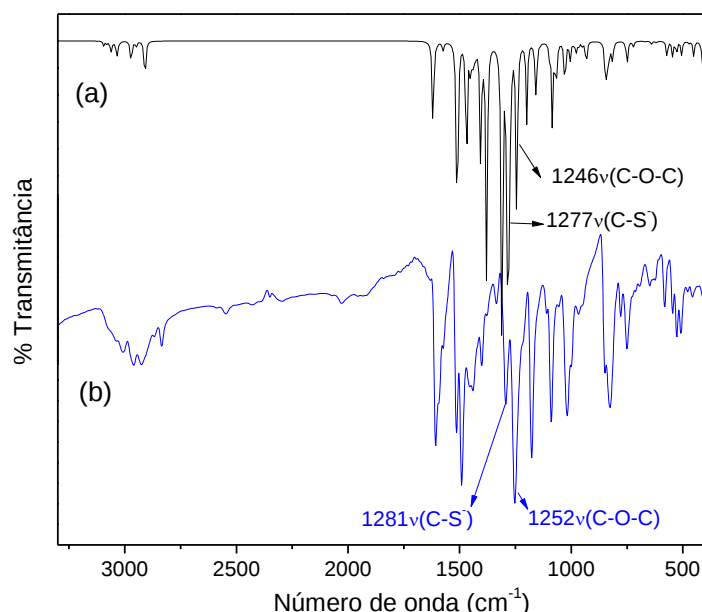


Figura 8.4. Espectros de infravermelho do mesoiônico M2: (a) teórico M06-2X/cc-pVTZ e (b) experimental.

Tabela 8.5. Modos vibracionais experimentais e calculados a nível DFT/B3LYP com conjunto de base cc-pVTZ para o mesoiônico M2. Os erros médios em relação aos dados experimentais são indicados entre parênteses.

Atribuições	Exp.	B3LYP	%Erro	M06-2X	%Erro
$\nu_{\text{ass}}(\text{=C-H})$	3080	3083	0,09	3084	0,12
$\nu_{\text{ass}}(\text{=C-H})$	3045	3102	1,88	3079	1,12
$\nu_{\text{sim}}(\text{=C-H})$	3008	-	-	3078	2,33
$\nu_{\text{as}}(\text{CH})$	2960	3029	2,32	3024	2,18
$\nu_{\text{as}}(\text{CH})$	2925	2971	1,56	2971	1,57
$\nu_{\text{sim}}(\text{CH})$	2833	2907	2,60	2910	2,70
$\nu(\text{C=C})$	1606	1553	3,33	1575	1,94
$\nu(\text{C=C})$	1516	1468	3,14	1567	3,38
$\nu(\text{C=N})$	1483	1437	3,07	1507	1,62
$\nu(\text{NC-H})$	1435	1407	1,92	1390	3,12
$\nu(\text{CC,CN})$	1401	1363	2,72	1379	1,59
$\nu(\text{C-S})$	1281	1268	1,00	1277	0,29
$\nu(\text{O-C-O})$	1252	1238	1,11	1246	0,50
$\nu(\text{CC,CN,CS})$	1207	1242	2,90	1243	2,97
$\nu(\text{CC,CN,CS})$	1180	1194	1,16	1199	1,60
$\nu(\text{C-Cl})$	1093	1072	1,94	1065	2,57
$\delta(\text{C-H})$	1023	993	2,89	987	3,48
$\delta(\text{C-H})$	924	990	7,18	984	6,52
$\gamma(\text{C-H})$	836	827	1,09	819	2,08
$\gamma(\text{C=C})$	504	507	0,59	505	0,13
			(2,24)		(2,09)

ν = estiramento, ν_{as} = estiramento assimétrico, ν_{sim} = estiramento simétrico, δ = deformação angular no plano, γ = deformação angular fora do plano, Exp. = experimental.

8.2 Caracterização dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com mesoiônicos 1,3-tiazólio-5-tiolato

Foram sintetizados cinco complexos de antimônio e bismuto com os ligantes do tipo mesoiônicos. Todos os complexos são sólidos a temperatura ambiente e estáveis ao ar, apresentando uma coloração amarela. De modo geral, os compostos são insolúveis a temperatura ambiente na maioria dos solventes orgânicos de baixa polaridade, apresentando-se um pouco solúvel em dimetilsufóxido e dimetilformamida.

Os resultados da análise elementar, medidas do intervalo de fusão, e a condutividade molar dos compostos são mostrados na Tabela 8.6. Os resultados das análises elementares indicam a formação de um complexo com estequiometria do tipo 1:1 metal/ligante e 4:3 para os demais compostos.

As medidas de condutividade molar em DMF ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L) indicam que os complexos são não eletrólitos, apresentando valores condutância molar abaixo do valor padrão para eletrólito do tipo 1:1 conforme a atribuição sugerida por Geary *et al* [98]. Esses resultados indicam que os átomos de cloro e bromo estão coordenados aos íons metálicos.

Tabela 8.6. Resultados da análise elementar, intervalo de fusão (P.F) e condutância molar dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligantes mesoiônicos em dimetilformamida com concentração $1,0 \times 10^{-3}$ mol/L.

Complexos	%C	%H	%N	%S	%X	P.F (°C)	Λ_M ($\text{cm}^2 \cdot \Omega^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$)
[Sb ₄ Cl ₁₂ (M1) ₃]	32,76 (32,10)	2,31 (2,22)	2,33 (2,20)	11,00 (10,08)	25,60 (25,32)	192-196	23,31
[SbCl ₃ (M2)]·H ₂ O	34,71 (34,37)	2,87 (2,71)	2,11 (2,36)	9,40 (10,8)	24,07 (23,87)	199-203	20,68
[Bi ₄ Cl ₁₂ (M1) ₃]	27,00 (28,67)	1,94 (1,98)	1,95 (1,97)	- -	(23,26)	-	
[Bi ₄ Br ₁₂ (M1) ₃]	21,65 (22,60)	1,51 (1,56)	1,33 (1,55)	- -	(32,43)	-	42,73
[Bi ₄ Br ₁₂ (M2) ₃]	21,27 (22,34)	1,54 (1,54)	1,37 (1,53)	8,66 (7,02)	31,52 (32,06)	-	

Os valores teóricos são indicados entre parêntese, X=Cl, Br.

8.2.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Foi realizado um estudo comparativo entre os modos vibracionais dos ligantes livres e dos seus respectivos complexos, com o propósito de entender como os ligantes estão coordenados ao centro metálico.

Ao compararmos os modos vibracionais de M1 com os seus respectivos complexos observou-se o deslocamento das frequências de estiramento $\nu(\text{C-S}^-)$ e $\nu(\text{CC}, \text{CN}, \text{CS})$ do ligante livre em 1298 e 1270 cm^{-1} para 1286 e 1263 cm^{-1} no complexo $[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})]$ e 1284 , 1206 cm^{-1} em $[\text{Bi}_4\text{Br}_{12}(\text{M1})]$ indicando a coordenação através do átomo de enxofre exocíclico.

No espectro de M2 as frequências de estiramento $\nu(\text{C-S}^-)$ e $\nu(\text{CC}, \text{CN}, \text{CS})$ observadas em 1281 e 1207 cm^{-1} são deslocadas, respectivamente, para 1333 , 1260 cm^{-1} em $[\text{SbCl}_3(\text{M2})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ e 1297 , 1212 cm^{-1} $[\text{Bi}_4\text{Br}_{12}(\text{M2})]$ sugerindo coordenação por meio do átomo de enxofre exocíclico do ligante. Na Figura 8.5 são mostrados os espectros de infravermelho do ligante M1 e respectivo complexos na região de $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ e na Figura 8.6 a expansão dos espectros na região de $1320\text{--}1140\text{ cm}^{-1}$. Os espectros dos demais complexos são mostrados no apêndice I. As atribuições dos principais modos vibracionais dos ligantes e complexos são apresentadas na Tabela 8.7.

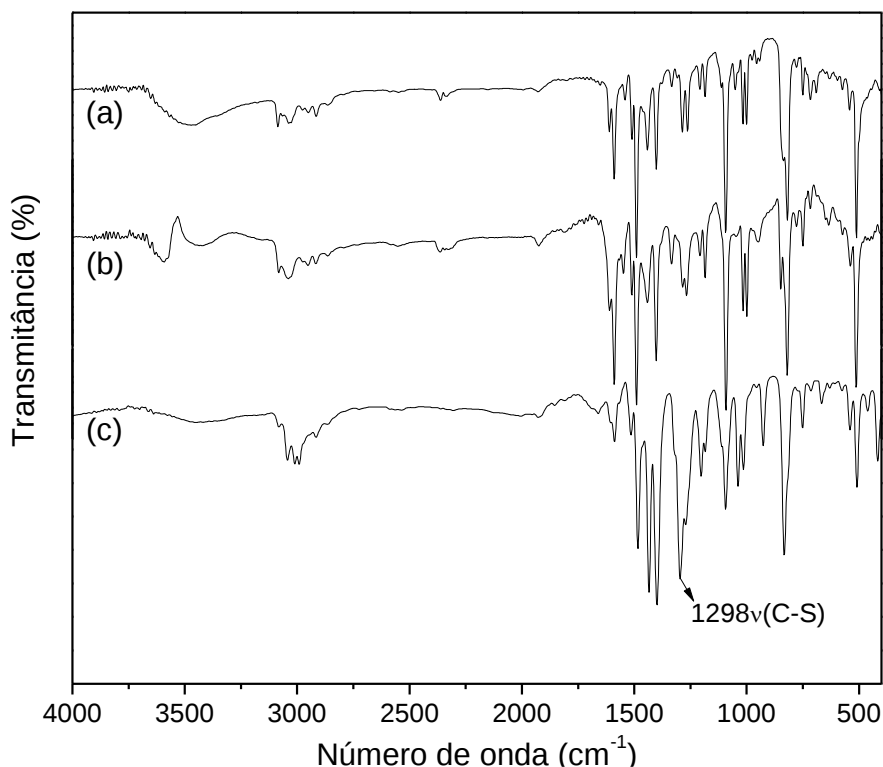


Figura 8.5. Espectros de infravermelho: (a) $[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$, (b) $[\text{Bi}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$ e (c) M1

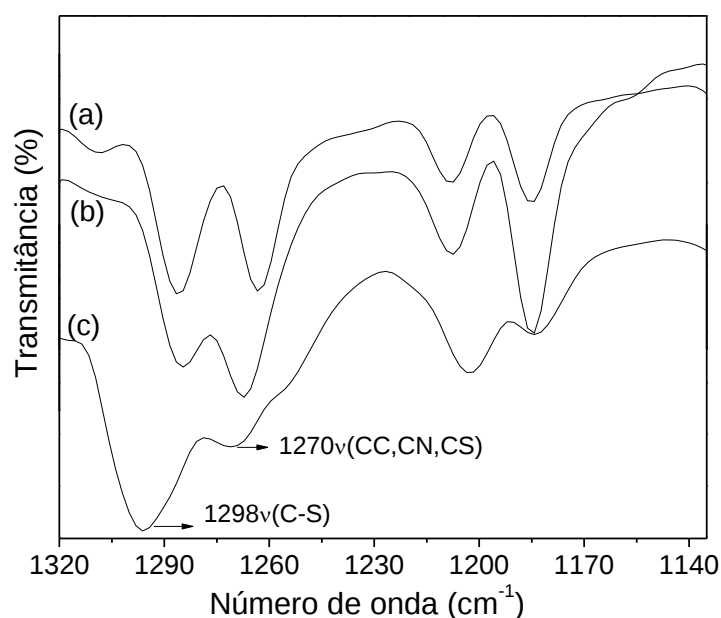


Figura 8.6. Expansão dos espectros de infravermelho: (a) $[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$, (b) $[\text{Bi}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$ e (c) M1.

Tabela 8.7. Comparação de alguns modos vibracionais dos ligantes mesoiônicos e complexos.

Compostos	Atribuições		
	$\nu(\text{C-S})$	$\nu(\text{CC,CN,CS})$	$\nu(\text{CC,CN,CS})$
M1	1298	1270	1202
$[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$	1286	1263	1208
$[\text{Bi}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$	1284	1267	1207
$[\text{Bi}_4\text{Br}_{12}(\text{M1})_3]$	1284	1206	1184
M2	1281	1207	1180
$[\text{SbCl}_3(\text{M2})] \cdot \text{H}_2\text{O}$	1332	1260	1225
$[\text{Bi}_4\text{Br}_{12}(\text{M2})_3]$	1297	1212	1177

8.2.2 Ressonância magnética nuclear de ^{13}C no estado sólido

Devido à baixa solubilidade dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com os ligantes mesoiônicos na maioria dos solventes polares e apolares, não foi possível registrar os espectros de RMN ^{13}C em solução. Portanto, a técnica de RMN no estado sólido foi utilizada para caracterização estrutural dos complexos $[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$ e $[\text{Bi}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$. Para tanto, foram registrados os espectros de RMN ^{13}C do ligante M1 e de seus respectivos complexos, Figura 8.7.

No espectro de RMN ^{13}C do ligante foram observados dez sinais. Os sinais em 22 e 45 ppm são atribuídos aos carbonos C13 e C8 dos grupos CH_3 e $\text{N}-\text{CH}_3$. Na região de 125-134 ppm observa-se três sinais, Figura 8.8, os quais foram atribuídos aos carbonos dos anéis aromáticos. O sinal em 125,88 ppm corresponde aos carbonos C4 e C9 é deslocado para 123,65 e 123,49 ppm nos espectros dos complexos $[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$ e $[\text{Bi}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$ respectivamente, sugerindo uma possível interação entre os trihaletos de Sb e Bi com os anéis aromáticos.

No espectro de RMN de ^{13}C em solução de M1 os sinais dos anéis aromáticos foram facilmente distinguíveis devido a forma estreita dos picos, enquanto que no estado sólido o alargamento dos picos devido aos efeitos anisotrópicos impossibilitou a separação dos mesmos [125,126].

Os sinais em 143,46; 154,86 e 156,89 ppm atribuídos aos carbonos C1, C2 e C3 do anel mesoiônico foram observados em 145,5 151,88 e 166,99 ppm no espectro do complexo $[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$ e em 154,02 e 172,38 para $[\text{Bi}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$. A variação de deslocamento químico $\Delta\delta$ ($\delta_{\text{complexo}} - \delta_{\text{ligante}}$) de 10,1ppm no o sinal do carbono C3 para $[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$ e de 15,49ppm $[\text{Bi}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$ é uma forte evidência que a coordenação ocorre através do átomo de enxofre exocíclico, corroborando com as análises de infravermelho. As atribuições dos sinais de carbono de M1 e dos complexos com as respectivas variações no deslocamento químico são listadas na Tabela 8.8.

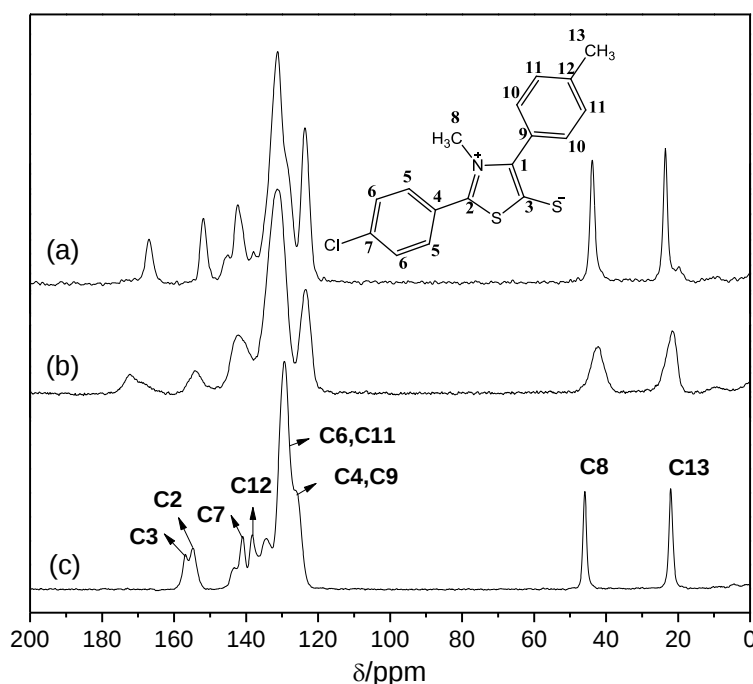


Figura 8.7. Espectros de RMN ^{13}C no estado sólido obtidos por CPMAS: (a) $[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$, (b) $[\text{Bi}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$ e (c) M1.

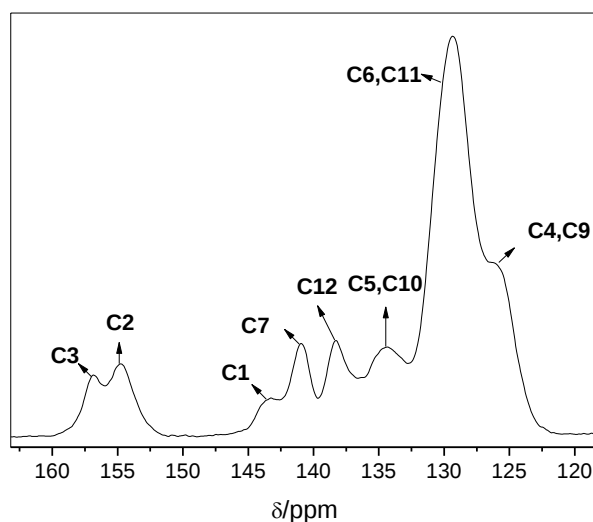


Figura 8.8. Expansão do espectro de RMN ^{13}C no estado sólido na região de 120-160ppm para ligante M1.

Tabela 8.8. Atribuição dos sinais de RMN ^{13}C no estado sólido para M1 e os complexos $[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$ e $[\text{Bi}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$ com as respectivas variações no deslocamento químico $\Delta\delta$.

Atribuições	$\delta/\text{ppm}(\text{M1})$	$\delta/\text{ppm}[\text{Sb}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$	$\Delta\delta/\text{ppm}$	$\delta/\text{ppm}[\text{Bi}_4\text{Cl}_{12}(\text{M1})_3]$	$\Delta\delta/\text{ppm}$
C3	156,89	166,99	10,1	172,38	15,49
C2	154,86	151,88	-2,98	154,02	-0,84
C1	143,46	145,5	2,04	-	-
C7	140,9	142,13	1,23	142,13	1,23
C12	138,24	-	-	-	-
C5,C10	134,41	137,88	3,47	-	-
C6,C11	129,41	131,37	1,96	131,37	1,96
C4,C9	125,88	123,65	-2,23	123,49	-2,39
C8	45,63	44,11	-1,52	42,64	-2,99
C13	22,02	23,45	1,43	21,63	-0,39

8.2.3 Atividade antimicrobiana

A atividade antimicrobiana dos ligantes mesoiônicos e respectivos complexos de Sb(III) e Bi(III) foi avaliada contra duas espécies de bactérias e seis tipos de fungos.

Os valores das concentrações inibitórias mínima dos ligantes e complexos são listados na Tabela 8.9. A atividade dos compostos foi interpretada como ativa ou não, conforme os seguintes critérios: 50-500 $\mu\text{g/mL}$ = forte/ótima atividade; 600-1500 $\mu\text{g/mL}$ = moderada atividade; acima de 1500 $\mu\text{g/mL}$ = fraca atividade ou produto inativo [127,128].

Os mesoiônicos inibiram o crescimento de todas as espécies de bactérias e fungos investigados com concentração inibitória mínima na faixa 256-1024 µg/mL. Os micro-organismos foram mais sensíveis ao composto M1, com CIM no intervalo 256-512 µg/mL. Os resultados indicam que a atividade antibacteriana e antifúngica dos derivados mesoiônicos podem ser consideradas ótima para M1 e moderada para M2 contra as bactérias *S.aureus* e leveduras do gênero *C. albicans*.

Os complexos de bismuto não apresentaram atividade contra as espécies de bactérias e fungos investigados. Por outro, lado os compostos de antimônio inibiram o crescimento de todos os micro-organismos, com CIM de 1024 µg/mL, apresentando, portanto, atividade moderada.

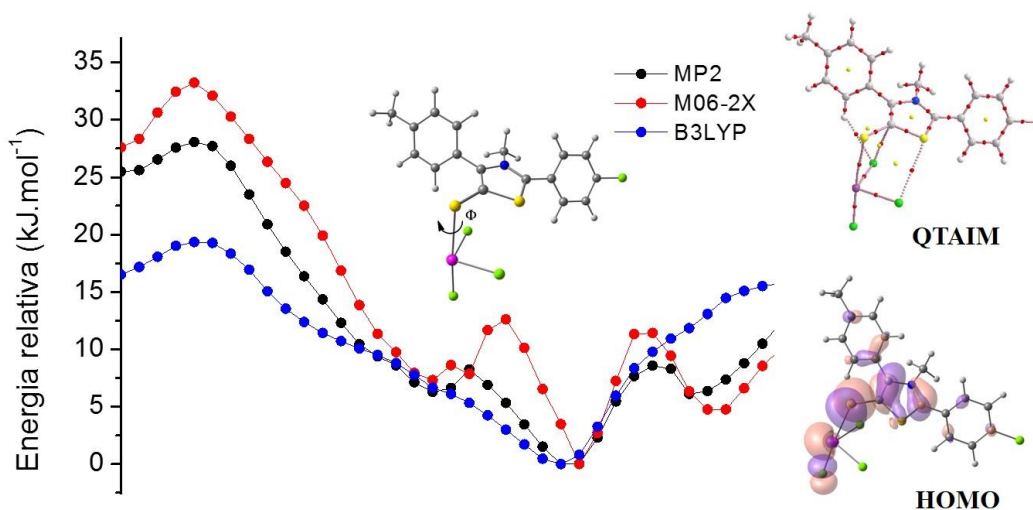
A comparação da atividade bactericida e antifúngica dos complexos com a dos ligantes livre indica que para a maioria dos compostos a complexação implica na redução da atividade dos ligantes. A concentração inibitória mínima dos complexos de antimônio contra as bactérias do tipo *S.aureus* é igual do mesoiônico M2 e o dobro da CIM de M1. Enquanto que para as espécies de fungos do gênero *C. albicans* a CIM dos complexos dobra ou quadruplica em relação aos dos ligantes, Tabela 8.9. Esses resultados sugerem que o átomo de enxofre exocíclico dos mesoiônicos do núcleo 1,3-tiazólio-5-tiolato desempenha um importante papel sobre sua atividade biológica, uma vez que a coordenação através do átomo de enxofre resulta em uma diminuição da atividade antimicrobiana para a maioria das cepas investigadas.

Tabela 8.9. Concentração inibitória mínima (CIM) dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligantes mesoiônicos.

Compostos	CIM (µg/mL)							
	<i>S. aureus</i> ATCC-6538	<i>S. aureus</i> LM-289	<i>C. albicans</i> ATCC-76645	<i>C. albicans</i> LM-P20	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>C. tropicalis</i> LM-31	<i>C. krusei</i> LM-13	<i>C. krusei</i> LM-978
M1	512	512	256	512	256	256	256	512
M2	1024	1024	256	256	512	512	512	512
[Sb ₄ Cl ₁₂ (M1) ₃]	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
[SbCl ₃ (M2)]·H ₂ O	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
[Bi ₄ Cl ₁₂ (M1) ₃]	R	R	R	R	R	R	R	R
[Bi ₄ Br ₁₂ (M1) ₃]	R	R	R	R	R	R	R	R
[Bi ₄ Br ₁₂ (M2) ₃]	R	R	R	R	R	R	R	R
Cloranfenicol	-	-	-	-	-	-	-	-
Nistatina	-	-	-	-	+	-	-	-

R= resistente; (+) = Crescimento do micro-organismo; (-) = Não crescimento do micro-organismo

8.3 Estudo teórico dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato



8.3.1 Análise conformacional

A análise conformacional é uma importante etapa no estudo teórico de sistemas moleculares que apresentam um número significativo de graus de liberdade. A busca por uma estrutura de mínimo global na hipersuperfície de energia potencial de moléculas com um elevado grau de liberdade é um grande desafio para os químicos computacionais.

O conceito de conformação foi introduzido por Barton [129], para designar os diferentes tipos de arranjo espaciais que os átomos distintos de uma molécula podem assumir a partir de rotações em torno de ligações simples.

A análise conformacional é o estudo dos estados de estabilidade termodinâmica das diferentes conformações moleculares (confórmeros) e suas implicações sobre as propriedades físicas e químicas desses sistemas [130]. As diferenças na estabilidade dos confórmeros devem-se as interações atrativas e repulsivas existentes entre os átomos ou grupos de átomos nas moléculas. Uma busca conformacional é importante porque resulta em informações sobre a geometria molecular de menor energia do sistema, e, portanto, permite estudar as reações químicas.

Uma vez que as diferenças de energia entre os confórmeros são frequentemente pequenas, é comum encontrarmos reações em que a forma ativa do confórmero não é necessariamente a de menor energia. Portanto, como primeira etapa desse trabalho

realizou-se uma busca conformacional na estrutura dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligantes mesoiônicos, em fase gasosa, com o propósito de obter informações sobre as interações intramoleculares que contribuem para a estabilidade termodinâmica dos compostos. Para tanto, as curvas de energia potencial (CEP) foram calculadas usando os métodos MP2, DFT/B3LYP e M06-2X, como descrito na metodologia.

A análise das CEP calculadas para os complexos $[\text{SbX}_3(\text{L})]$ (onde, X=F, Cl ou Br L=M1, M2) indica que as conformações de menor energia depende principalmente do tipo de halogênio, sendo pouco influenciado pelos diferentes grupos doadores de elétrons presentes na estrutura dos ligantes, ver Figura S17-S18, no apêndice II. Nesse contexto, os complexos do tipo $[\text{SbX}_3(\text{M1})]$ (X= F, Cl, Br) foram considerados como sistemas modelos.

Para o complexo $[\text{SbF}_3(\text{M1})]$ a rotação em torno da ligação Sb–S, da origem a um único mínimo na curva de energia potencial a nível B3LYP e dois mínimos para os métodos MP2 e M06-2X, Figura 8.9, enquanto que para os complexos $[\text{SbCl}_3(\text{M1})]$ e $[\text{SbBr}_3(\text{M1})]$ foi observado um único mínimo a nível B3LYP e três para os demais métodos com ilustrado nas Figura 8.10 e 8.11. A análise das CEP, mostra que o todos os métodos levam a mesma estrutura de mínimo global, exceto no caso do complexo $[\text{SbBr}_3(\text{M1})]$ com M06-2X, Figura 8.11. No entanto o B3LYP não descreve as estruturas de mínimo local observadas na CEP calculadas pelo MP2 e M06-2X. Esses resultados indicam que o M06-2X reproduz de modo similar as curvas de energia potencial calculadas com MP2, apresentando um custo computacional inferior. Portanto, o M06-2X foi escolhido para investigar a estrutura eletrônica de uma série de complexos de Sb(III) com ligantes mesoiônicos.

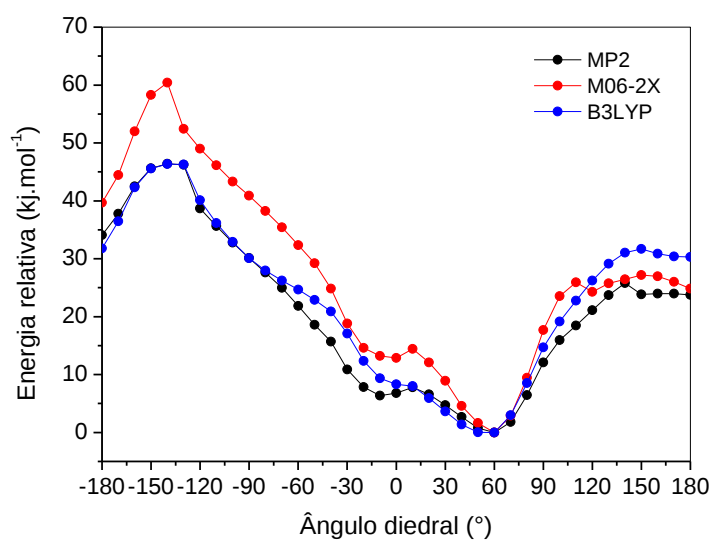


Figura 8.9. Curvas de energia potencial do complexo $[SbF_3(M1)]$ calculadas a nível MP2, DFT/B3LYP e M06-2X.

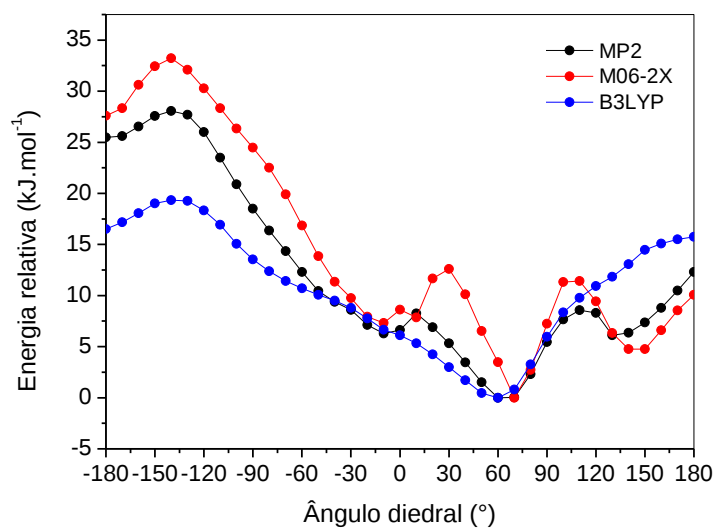


Figura 8.10. Curvas de energia potencial do complexo $[SbCl_3(M1)]$ calculadas a nível MP2, DFT/B3LYP e M06-2X.

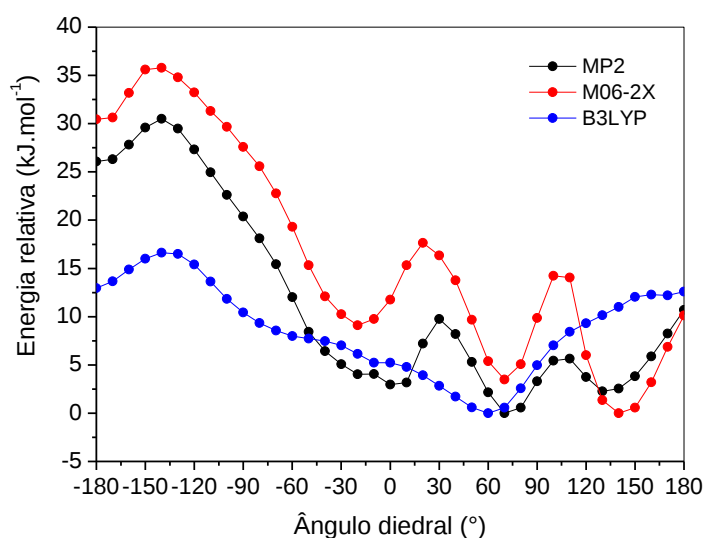


Figura 8.11. Curvas de energia potencial do complexo $[SbBr_3(M1)]$ calculadas a nível MP2, DFT/B3LYP e M06-2X.

As oitos estruturas de mínimos encontradas nas CEP foram otimizadas a nível M06-2X/cc-pVTZ, sem nenhuma restrição geométrica ou de simetria, Figura 8.12. A correção do erro de superposição do conjunto de base BSSE (*do inglês, Basis Set Superposition Error*) foi realizada com o objetivo de avaliar suas implicações sobre as energias relativas dos conformeros. A otimização de geometria resultou em estruturas do tipo tetraédrica distorcida de simetria C1. A análise dos resultados indica que após a otimização de geometria ocorre a conversão do conformero 1a em 1b, com energia total degenerada. De modo geral, as estruturas de mínimo dos conformeros são estabilizadas por interações intramoleculares do tipo ligações de hidrogênio, $X \cdots H$, ligações de halogênios $X \cdots S$, ($X = F, Cl$ ou Br) e possíveis interações do tipo metal- π para 2c e 3c, envolvendo o antimônio com o anel aromático do grupo CH_3-Ph do mesoiônico, Figura 8.12.

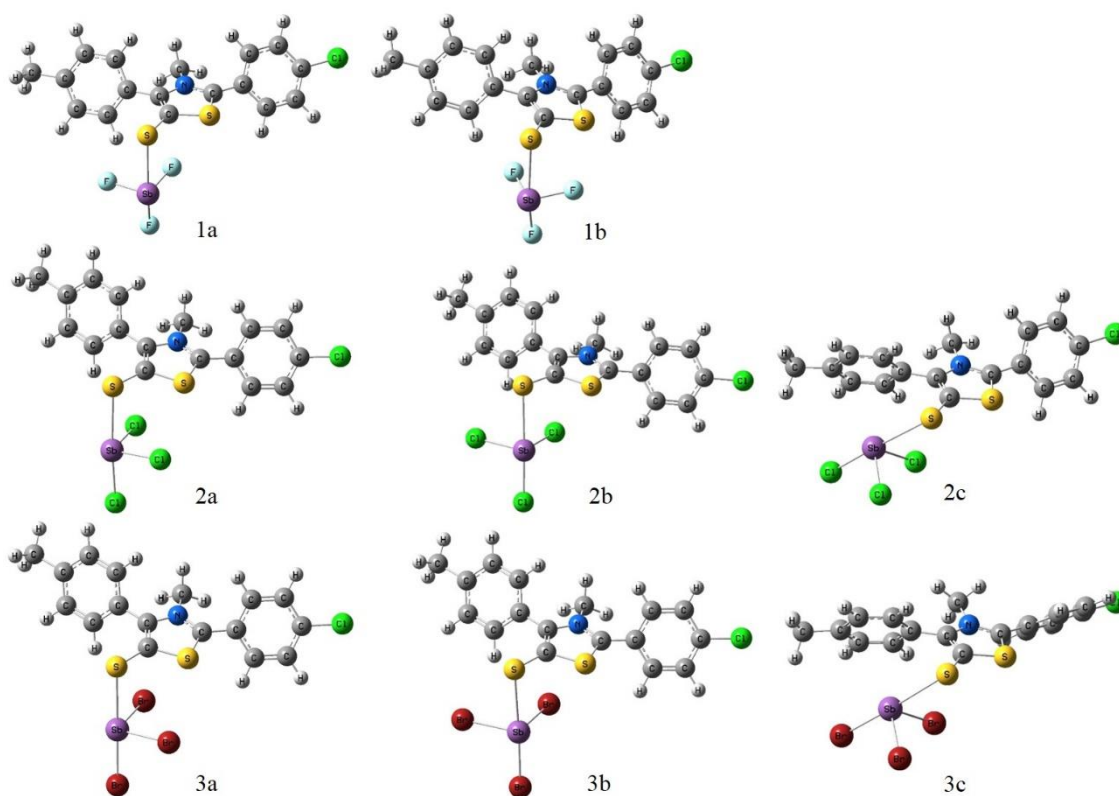


Figura 8.12. Geometrias otimizadas dos confórmeros a nível M06-2X/cc-pVTZ com potencial efetivo do caroço relativístico MDF28 para o antimônio.

Na Tabela 8.10, são mostradas as energias relativas, incluindo as correções para energia vibracional do ponto zero (ZPE), erro BSSE e população de Boltzmann para as seis principais conformações dos complexos, calculados a temperatura de 298,15 K. A análise da energia total relativa com e sem a correção BSSE indica que 2a é a estrutura de mínimo global. Por outro lado, as variações nas energias livres indicam que 2b é a espécie mais populosa, seguida de 2c (ΔG) e 2a (ΔG_{BSSE}). Os resultados indicam que ambas espécies são equiprováveis em fase gasosa devido pequena diferença de energia livre, estando, portanto, em equilíbrio. Com a correção BSSE a estrutura 2a apresenta maior população do que 2c, sugerido que a interação do antimônio com o anel aromático do mesoiônico é minimizada com uso da correção BSSE.

Para os complexos de SbBr_3 , os resultados indicam que 3c é a espécie mais estável e com maior população. Nesse caso, o brometo por ser menos eletronegativo do que o cloreto reduz o caráter receptor de elétrons do SbBr_3 , favorece a interação do antimônio com o grupo Ph-CH_3 do mesoiônico, contribuído para a estabilização do sistema.

Tabela 8.10. Energia total relativa (ΔE), energia livre relativa (ΔG) e erros BSSE em kJ.mol^{-1} para os complexos de Sb(III) com derivados mesoiônicos. A população de conformeros em percentagem é indicada entre parêntese.

Conformeros	ΔE	ΔE_{BSSE}	$\Delta G(\%)$	$\Delta G_{\text{BSSE}}(\%)$	BSSE
2a	0,00	0,00	0,25(12)	0,11(42)	3,82
2b	5,29	5,20	0,00(47)	0,00(44)	3,68
2c	3,63	3,70	0,32(41)	2,79(14)	4,55
3c	0,00	0,00	0,00(61)	0,00(69)	4,39
3b	10,03	9,36	9,08(2)	8,57(2)	3,45
3a	3,96	3,85	1,21(37)	2,18(29)	3,71

As curvas de energia potencial (CEP) do complexo $[\text{BiF}_3(\text{M1})]$ foram calculadas com os métodos MP2, DFT/B3LYP e M06-2X. As CEP dos complexos $[\text{BiX}_3(\text{M1})]$ (X= Cl ou Br) foram obtidas apenas pelos métodos B3LYP e M06-2X, uma vez que não foi possível obter as CEP para os complexos de Cl e Br usando o método MP2, devido a problemas de convergência e erros de imposição de restrição de coordenadas. Todas as CEP foram calculadas usando um potencial efetivo do caroço (ECP) relativístico MDF78 tratando explicitamente apenas os cinco elétrons de valência do bismuto, ao tentar calcular as CEP dos complexos $[\text{BiX}_3(\text{M1})]$ (X=Cl ou Br) utilizando o ECP semi-relativístico MWB78 não obteve-se êxito, pois as interações entre os trihaletos de Bi com o ligante não foram corretamente descritas, o que não ocorreu no estudo dos complexos de Sb. Logo, esses resultados evidenciam a importância do uso do ECP completamente relativístico no estudo de complexos de Bi.

A curva de energia potencial do complexo $[\text{BiF}_3(\text{M1})]$ calculada pelo MP2 mostra três mínimos, enquanto que para B3LYP e M06-2x foram observados dois mínimos na CEP. De modo geral, ambos os métodos apontam para o mesmo mínimo global.

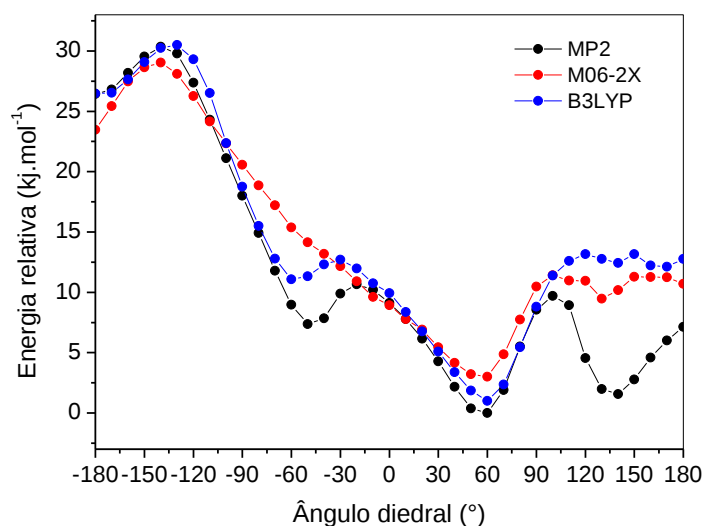


Figura 8.13. Curvas de energia potencial do complexo $[\text{BiF}_3(\text{M1})]$ calculadas a nível MP2, DFT/B3LYP e M06-2X.

As CEP dos complexos $[\text{BiCl}_3(\text{M1})]$ e $[\text{BiBr}_3(\text{M1})]$ calculadas a nível M06-2X apresentam três mínimos, Figura 8.14 e 8.15. Enquanto que as curvas calculadas com o B3LYP mostram respectivamente um e dois mínimos. A análise das curvas indica que a estrutura de mínimo global calculada pelo M06-2X difere do B3LYP. Observa-se que a estrutura de mínimo global a nível B3LYP corresponde um mínimo local a nível M06-2X. Esses resultados indicam que o M06-2X tende a considera maior número de estruturas de mínimo local, o que reflete a capacidade do método em descrever tipos distintos de interações entre os trihaletos de Bi com o ligante, esse comportamento também foi observado no estudo dos complexos de Sb. Nesse contexto, o M06-2X foi escolhido para estudar a estrutura eletrônica dos complexos de Bi com derivados mesoiônicos.

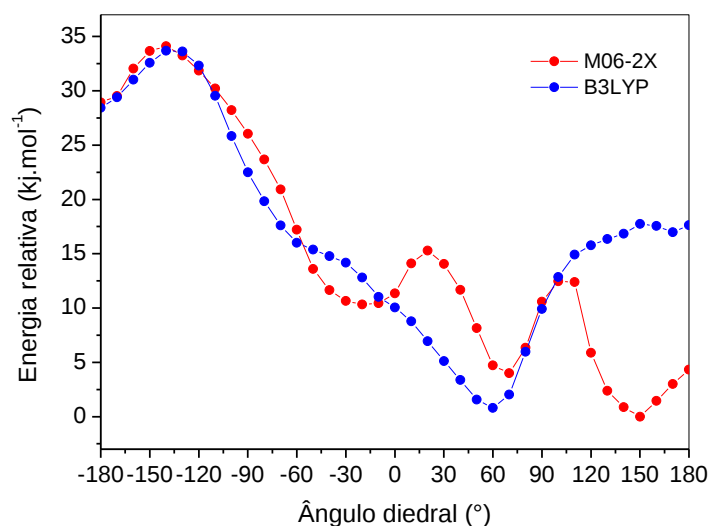


Figura 8.14. Curvas de energia potencial do complexo $[\text{BiCl}_3(\text{M1})]$ calculadas a nível DFT/B3LYP e M06-2X.

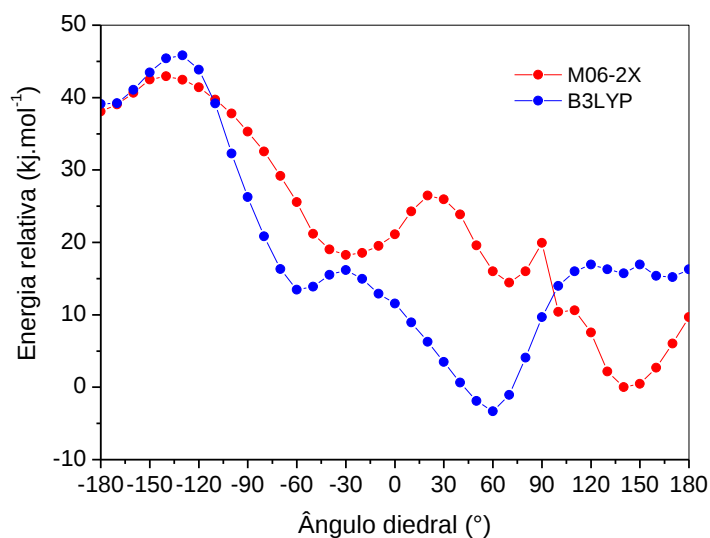


Figura 8.15. Curvas de energia potencial do complexo $[\text{BiBr}_3(\text{M1})]$ calculadas a nível DFT/B3LYP e M06-2X.

Na Figura 8.16 são mostradas as geometrias otimizadas com M06-2X/cc-pVTZ sem imposição de simetria e incluído a correção BSSE, a partir das estruturas de mínimo das CEP. A otimização de geometria resultou em estruturas do tipo tetraédrica distorcida com simetria C1. Os resultados indicam que os compostos são estabilizados por múltiplas interações intramoleculares, de modo análogo aos complexos de Sb, incluído ligações de hidrogênio $\text{H}\cdots\text{X}$ ($\text{X}=\text{F}$, Cl ou Br), ligações de halogênio $\text{X}\cdots\text{S}$ ($\text{X}=\text{F}$, Cl , Br) e ligações do tipo metal- π entre o bismuto e anel aromático do grupo $\text{Ph}-\text{CH}_3$ do mesoiônico.

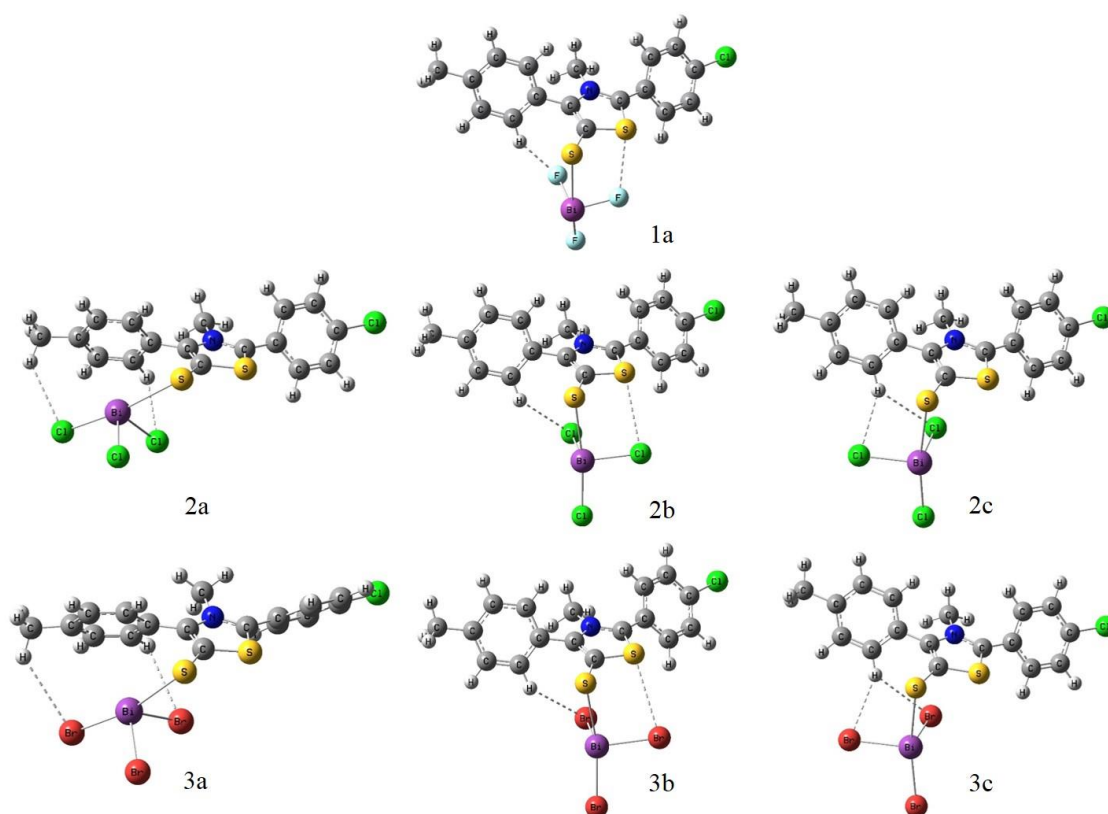


Figura 8.16. Geometrias otimizadas dos confórmeros a nível M06-2X/cc-pVTZ com potencial efetivo do caroço relativístico MDF60 para o Bi. As linhas tracejadas indicam possíveis interações intramoleculares.

Na Tabela 8.11, são listadas as energias relativas e as correções BSSE das conformações de mínimo dos complexos de Bi(III) com o ligante mesoiônico M1, com a análise da população de Boltzmann realizada a 298,15 K. Os resultados indicam que os confórmeros 2a e 3a são os mais estáveis e com maior população. Observa-se que a maior estabilidade desses confórmeros resulta das possíveis ligações de hidrogênio Cl $\cdots$ H e Br $\cdots$ H entre os trihaletos de Bi com o anel aromático do mesoiônico, e a interação entre o par de elétrons isolado do Bi com o grupo Ph-CH₃. As interações do tipo M- π (M = Sb ou Bi) são inúmeras vezes observadas na estrutura de raios-X de complexos de Sb e Bi, sendo responsável pela estabilidade desses compostos no estado sólido [24,25,131,132]. Portanto, as estruturas de mínimo calculadas pelo M06-2X concordam com as evidências experimentais.

Tabela 8.11. Energia total relativa (ΔE), energia livre relativa (ΔG) e erros BSSE em kJ.mol^{-1} para os complexos de Bi(III) com derivados mesoiônicos. A população de conformeros em porcentagem é indicada entre parênteses.

Conformeros	ΔE	ΔE_{BSSE}	$\Delta G(\%)$	$\Delta G_{\text{BSSE}}(\%)$	BSSE
2a	0,00	0,00	0,00(93)	0,00(90)	5,81
2b	3,84	2,56	8,73(3)	7,45(4)	4,53
2c	7,01	5,61	8,06(4)	6,65(6)	4,41
3a	0,00	0,00	0,00(86)	0,00(79)	5,28
3b	11,28	10,16	5,76(8)	4,631(12)	4,15
3c	14,83	13,54	6,62(6)	5,332(9)	3,99

A partir do estudo conformacional pode-se concluir que as geometrias de menor energia dos complexos de antimônio e bismuto são estabilizadas por múltiplas interações intramoleculares entre os trihaletos metálicos e os ligantes, dependendo principalmente do tipo de halogênio. Na próxima seção será apresentado um estudo mais detalhado das geometrias de mínimo das CEP calculada a nível M06-2X.

8.3.2 Parâmetros estruturais

Os parâmetros estruturais dos complexos $[\text{MX}_3(\text{L})]$ (onde, $\text{M} = \text{Sb}, \text{Bi}$; $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ e $\text{L} = \text{M1}, \text{M2}, \text{M3}$), ligantes e trihaletos de antimônio e bismuto foram calculados em fase gasosa nível DFT/M06-2X, com o objetivo de avaliar o efeito da coordenação sobre os parâmetros estruturais dos ligantes e haletos metálicos. Dentre as propriedades estruturais calculadas podemos destacar as variações nos comprimentos e ângulos de ligação do anel mesoiônico. A Figura 8.17, mostra o esquema adotado para análise dos parâmetros estruturais dos complexos.

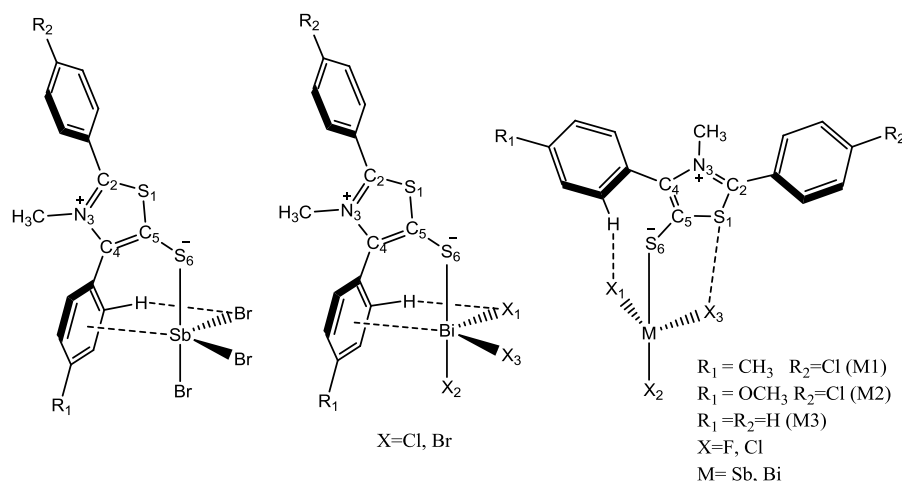


Figura 8.17. Esquema para análise dos parâmetros estruturais dos complexos de Sb e Bi com ligantes mesoiônicos. As linhas tracejadas indicam os sítios de interações intramoleculares nos complexos.

Na Tabela 8.12, são listados alguns comprimentos de ligação dos complexos de Sb e Bi com os ligantes mesoiônicos e suas respectivas correções BSSE. As distâncias de ligação (M–S), variam de 2,876-3,106 Å, indicando que os complexos são formados por interações fracas do tipo secundárias. Os incrementos nos comprimentos de M–S com a correção BSSE são maiores para os complexos de flúor. Essa característica é compatível com o maior caráter aceitador de elétrons do trifluoreto de Sb e Bi, o que resulta em uma maior doação da densidade eletrônica do ligante para o metal. Além disso, observa-se que os complexos são estabilizados por interações intramoleculares do tipo ligações de hidrogênio ($X_1 \cdots H$), envolvendo os haletos e o átomo hidrogênio do anel aromático, com comprimento de ligação na faixa de 2,244-3,233 Å, ligações de halogênio ($X_3 \cdots S_1$) e possíveis interações do tipo metal- π (M–Ph) com comprimentos de ligação no intervalo 3,353-3,518 Å. Os maiores desvios observados nos comprimentos de ligação M–Ph com a correção BSSE estão em concordância com a natureza predominantemente eletrostática dessas interações.

A análise dos comprimentos de ligação M–S indica a seguinte tendência: $\text{MF}_3\text{L} < \text{MCl}_3\text{L} < \text{MBr}_3\text{L}$, em concordância com a diminuição do caráter ácido de Lewis dos trihaletos. Esses resultados indicam que as distâncias de ligação M–S dependem principalmente dos trihaletos, independentemente do tipo de ligante. Por outro lado, as interações intramoleculares são sensíveis a ambos os haletos e ligantes, Tabela 8.12.

Na Tabela S2, são listados todos os comprimentos de ligação dos complexos, ligantes e trihaletos de Sb e Bi, ver apêndice II.

Tabela 8.12. Comprimentos de ligação dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligantes mesoiônicos calculados com M06-2X/cc-pVTZ incluindo a correção BSSE pelo método *counterpoise*.

Compostos	Parâmetros (Å)				
	M-S	X ₁ ...H	X ₃ ...S1	M-Ph	
[SbF ₃ (M1)]	2,887 (0,014)	2,287 (0,038)	2,951 (0,026)		
[SbF ₃ (M2)]	2,889 (0,015)	2,263 (0,030)	2,884 (0,012)		
[SbF ₃ (M3)]	2,876 (0,012)	2,244 (0,035)	2,928 (0,019)		
[SbCl ₃ (M1)]	2,924 (0,009)	2,884 (0,002)	3,387 (0,007)		
[SbCl ₃ (M2)]	2,925 (0,000)	2,833 (0,000)	3,451 (0,000)		
[SbCl ₃ (M3)]	2,923 (0,011)	2,849 (0,011)	3,381 (0,008)		
[SbBr ₃ (M1)]	3,034 (0,006)	3,228 (0,022)		3,480	(0,045)
[SbBr ₃ (M2)]	3,037 (0,005)	3,232 (0,012)		3,492	(0,043)
[SbBr ₃ (M3)]	3,036 (0,000)	3,233 (0,010)		3,510	(0,040)
[BiF ₃ (M1)]	2,973 (0,012)	2,227 (0,022)	2,891 (0,025)		
[BiF ₃ (M2)]	2,972 (0,011)	2,229 (0,038)	2,947 (0,083)		
[BiF ₃ (M3)]	2,965 (0,014)	2,224 (0,051)	2,906 (0,049)		
[BiCl ₃ (M1)]	3,054 (0,005)	3,013 (0,027)		3,353	(0,035)
[BiCl ₃ (M2)]	3,106 (0,011)	3,018 (0,009)		3,508	(0,030)
[BiCl ₃ (M3)]	3,087 (0,009)	2,980 (0,007)		3,505	(0,020)
[BiBr ₃ (M1)]	3,046 (0,007)	3,174 (0,010)		3,518	(0,113)
[BiBr ₃ (M2)]	3,056 (0,009)	3,155 (0,000)		3,438	(0,000)
[BiBr ₃ (M3)]	3,051 (0,007)	3,145 (0,001)		3,430	(0,027)

*Os valores entre parêntese correspondem aos incrementos nas distâncias de ligação obtidos pela correção BSSE (*counterpoise*).

As Figura 8.18 e 8.19, mostram as variações nos comprimentos de ligação dos ligantes e trihaletos após a coordenação. A análise dos gráficos indica que a coordenação resulta na diminuição dos comprimentos de ligação C5–C4 e C5–S1 e um aumento da distância de ligação C5–S6. Estes resultados sugerem um aumento nas ordens de ligação C5–C4; C5–S1 e diminuição para a ligação C5–S6. Logo, a formação dos complexos implica em uma redistribuição da densidade eletrônica no anel mesoiônico.

Os maiores incrementos observados para as ligações M–X₂ indicam que há um aumento do caráter iônico dessas ligações após a coordenação. Esses resultados corroboram com a análise das cargas NBO, que indica um aumento da densidade eletrônica sobre o átomo X₂, após a coordenação, ver seção. 6.7.4.

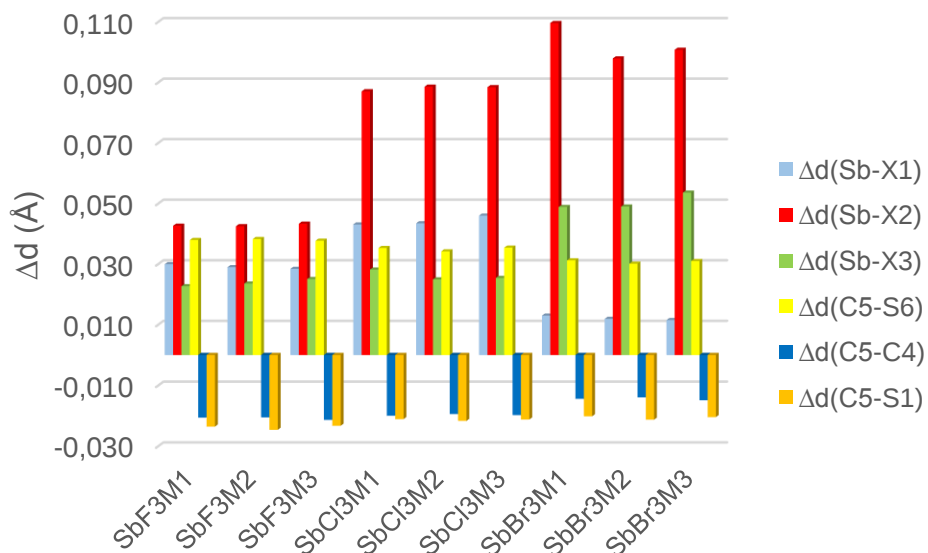


Figura 8.18. Mudanças nos comprimentos de ligação (Δd) dos trihaletos de antimônio e ligantes mesoiônicos com a coordenação.

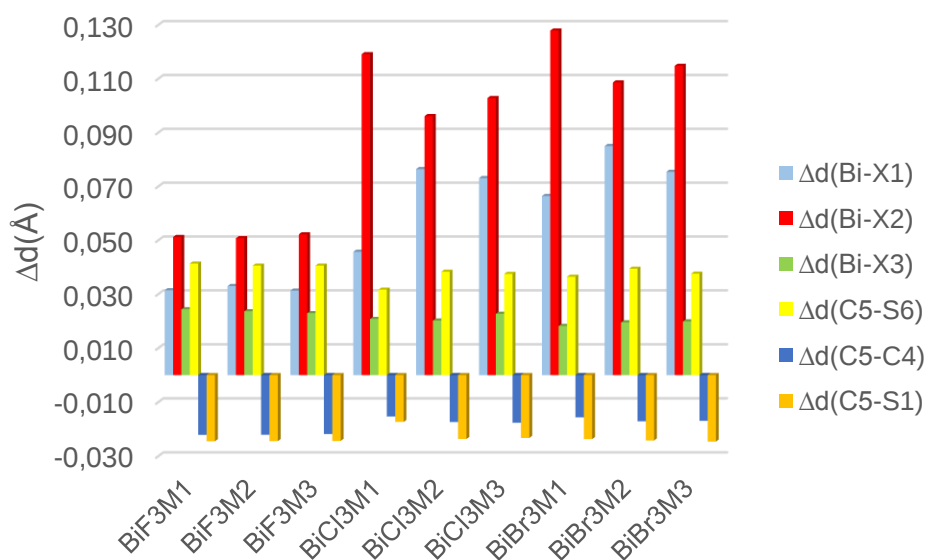


Figura 8.19. Mudanças nos comprimentos de ligação (Δd) dos trihaletos de bismuto e ligantes mesoiônicos com a coordenação.

A partir do cálculo dos parâmetros estruturais dos complexos em comparação com dos ligantes e sais, podemos concluir que a coordenação dos ligantes resulta uma maior deslocalização da densidade eletrônica sobre o anel de cinco membros e consequentemente a perda das características do sistema mesoiônico. Enquanto que nos trihaletos metálicos o acréscimo dos comprimentos de ligação metal-haleto, principalmente para o haleto na posição axial em relação ao ligante, sugere um aumento

no caráter iônico da ligação após a coordenação. Esse efeito é mais pronunciado nos compostos de cloro e bromo.

8.3.3 Propriedades termodinâmicas

Os parâmetros termodinâmicos ΔH , ΔG e $T\Delta S$, referente a reação de complexação, foram calculados em fase gasosa, usando as equações abaixo:

$$\Delta H_r^\circ = H_{Complexo}^\circ - \sum H_{Reagentes}^\circ \quad (8.1)$$

$$\Delta G_r^\circ = G_{Complexo}^\circ - \sum G_{Reagentes}^\circ \quad (8.2)$$

$$\Delta G_r^\circ = \Delta H_r - T\Delta S_r \quad (8.3)$$

Uma vez que as interações nos complexos apresentam um caráter de ligações fracas, os cálculos dos parâmetros termodinâmicos foram realizados com a correção do erro de superposição de base, BSSE, usado o método *counterpoise*. Além disso, também foram realizadas as correções para a energia vibracional do ponto zero para os complexos, ligantes e trihaletos de antimônio e bismuto.

Nas Tabela 8.13 e 8.14, estão listados os parâmetros energéticos para todos os complexos de antimônio e bismuto. As entalpias e as energias livres de reação são todas negativas, indicando um processo termodinamicamente favorável dominado por fatores entálpicos. Observa-se que a formação dos complexos de bismuto é mais espontânea do que os de antimônio, em concordância com a maior afinidade do bismuto pelo átomo de enxofre, de acordo com a teoria de ácido e bases de Pearson. Para os complexos de antimônio, as entalpias de reação variam em termos absolutos de 72,43-80,9 kJ.mol⁻¹, enquanto que para os compostos de bismuto de 92,38-103,62 kJ.mol⁻¹ indicando que a interação entre os trihaletos metálicos e os ligantes é na ordem de uma ligação covalente. Nesse caso, podemos concluir que se trata de um efeito sinérgico, uma vez que os complexos são formados por múltiplas interações fracas.

Tabela 8.13. Parâmetros termodinâmicos dos complexos de Sb(III) calculados a nível teórico DFT/M06-2X com conjunto de base cc-PVTZ para os átomos mais leves e cc-pVTZ-PP para o antimônio com potencial efetivo do caroço relativístico. A correção BSSE foi incluída pelo método *counterpoise*.

Reação	X	Parâmetros (kJ.mol ⁻¹)		
		ΔG	ΔH	T ΔS
SbX ₃ +M1	F	-33,43	-80,15	-46,73
	Cl	-27,27	-71,68	-44,41
	Br	-31,37	-75,72	-44,35
SbX ₃ +M2	F	-32,06	-80,89	-48,83
	Cl	-32,95	-76,57	-43,62
	Br	-30,68	-75,00	-44,32
SbX ₃ +M3	F	-34,89	-79,81	-44,91
	Cl	-28,28	-72,43	-44,15
	Br	-28,66	-73,94	-45,28

Tabela 8.14. Parâmetros termodinâmicos dos complexos de Bi(III), calculados a nível teórico DFT/M06-2X com conjunto de base cc-PVTZ para os átomos mais leves e cc-pVTZ-PP para o bismuto com potencial efetivo do caroço relativístico. A correção BSSE foi incluída pelo método *counterpoise*.

Reação	X	Parâmetros (kJ.mol ⁻¹)		
		ΔG	ΔH	T ΔS
BiX ₃ +M1	F	-50,75	-95,19	-44,44
	Cl	-56,77	-93,90	-37,13
	Br	-55,97	-103,62	-47,64
BiX ₃ +M2	F	-52,19	-96,16	-43,96
	Cl	-55,13	-93,84	-38,71
	Br	-49,80	-92,88	-43,08
BiX ₃ +M3	F	-51,66	-95,31	-43,65
	Cl	-50,96	-92,38	-41,42
	Br	-56,11	-100,61	-44,50

As Figura 8.20 e 8.21, mostram os gráficos com os valores absolutos dos parâmetros termodinâmicos referentes a reação dos haletos de Sb(III) e Bi(III) com os ligantes mesoiônicos. A análise dos gráficos indica que os trifluoreto de Sb interagem mais fortemente com os ligantes, estando de acordo com o maior caráter ácido e Lewis e a capacidade de formar ligações hidrogênio mais forte, quando comparados com os sais de cloro e bromo. Por outro lado, para os compostos de bismuto o BiBr₃ apresentou maior afinidades pelos ligantes estudados.

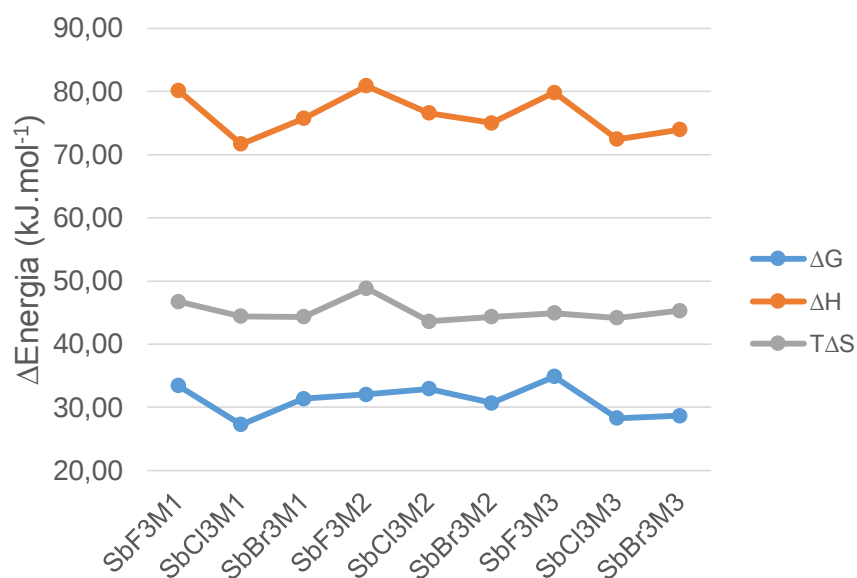


Figura 8.20. Energias livre, entalpias e contribuição entrópicas para reações de complexação dos trihaletos de antimônio com ligantes mesoiônicos.

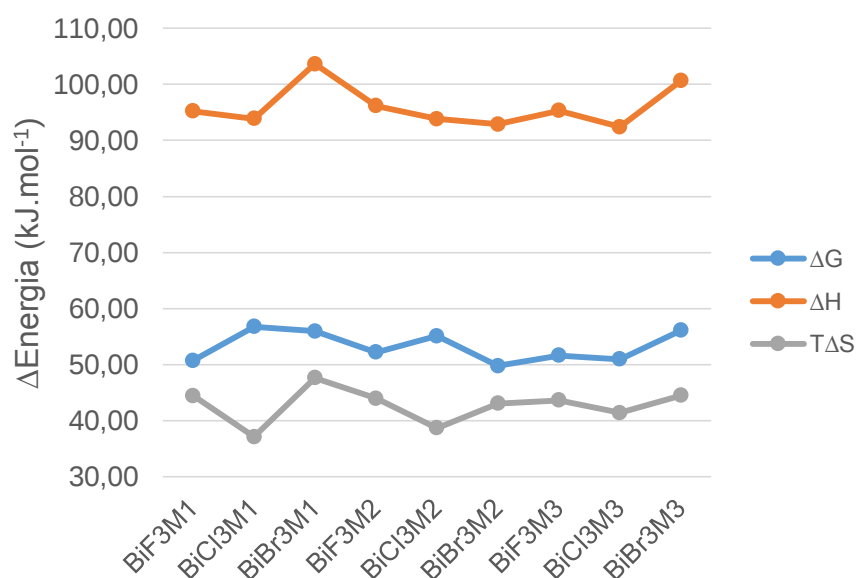


Figura 8.21. Energias livre, entalpias e contribuição entrópicas para reações de complexação dos trihaletos de bismuto com ligantes mesoiônicos.

8.3.4 Propriedades eletrônicas

Nessa seção será apresentado os resultados do cálculo das propriedades eletrônicas dos complexos em comparação com às dos ligantes livres. Os parâmetros eletrônicos dos complexos, ligantes e trihaletos de antimônio de bismuto foram

calculados usando o funcional M06-2X, com conjunto de base cc-pVTZ para os elementos mais leves e com pseudo-potencial relativístico para os metais.

Os complexos são formados a partir de uma reação do tipo ácido e base de Lewis, onde o ligante é espécie doadora de elétrons e o sal receptor. Portanto, com a formação do complexo há uma redistribuição da densidade eletrônica na estrutura dos ligantes e dos trihaletos. Para avaliar esse efeito, foi realizado o cálculo das cargas atômicas das espécies doadoras, receptoras de elétrons e dos seus respectivos complexos, empregando-se abordagem NBO (do inglês, *Natural Bond Orbitals*). Na Tabela S4, no apêndice II, são mostradas as cargas NBO dos complexos e seu monômeros. O efeito da redistribuição de carga foi computado pela diferença entre as cargas atômicas dos complexos e monômeros. As Figura 8.22 e 8.23, esboçam a variação de cargas com a formação dos respectivos complexos de antimônio e bismuto. A notação empregada para análise das cargas é a mesma da Figura 8.17.

Os resultados mostrados nas Figura 8.22 e 8.23, indica que a formação dos complexos de antimônio de bismuto resulta principalmente no aumento da carga positiva do átomo de enxofre S1 do anel mesoiônico e do átomo de carbono C4. Porém, o átomo e enxofre exocíclico S6, inesperadamente torna-se mais negativamente carregado com a complexação. A análise das mudanças estruturais e das cargas NBO dos átomos sugere uma maior deslocação de elétrons com a complexação, como mostrado na Figura 8.24.

As cargas dos centros metálicos aumentam para os complexos de cloro e bromo e diminuir nos compostos de flúor, indicando uma tendência para diminuição no estado de oxidação dos centros metálicos nos compostos fluorados e aumento para os demais complexos. Além disso, para todos os compostos observa-se um aumento da carga negativa dos halogênios, sendo esse efeito mais pronunciado nos compostos de Cl e Br, com os haletos na posição axial em relação aos ligantes mesoiônicos.

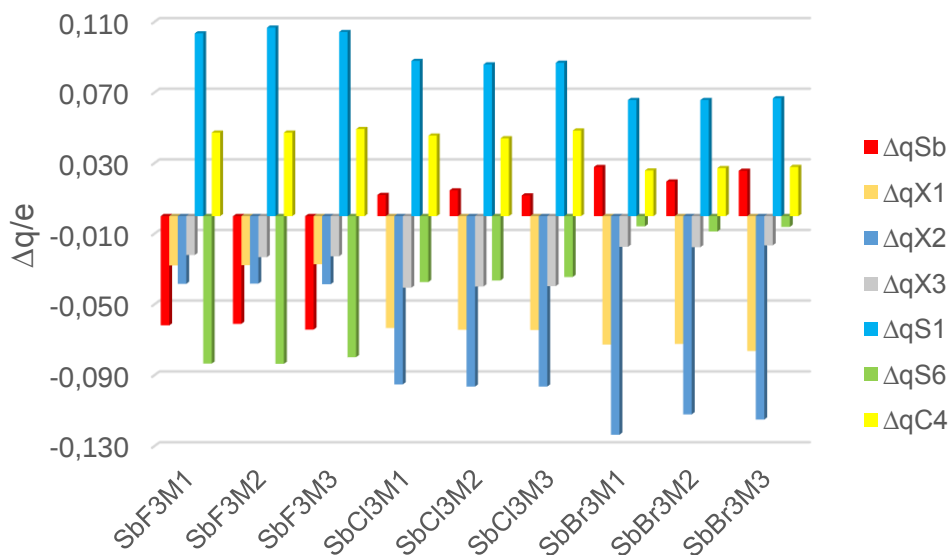


Figura 8.22. Mudanças nas cargas NBO com a formação dos complexos de Sb(III) com mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato.

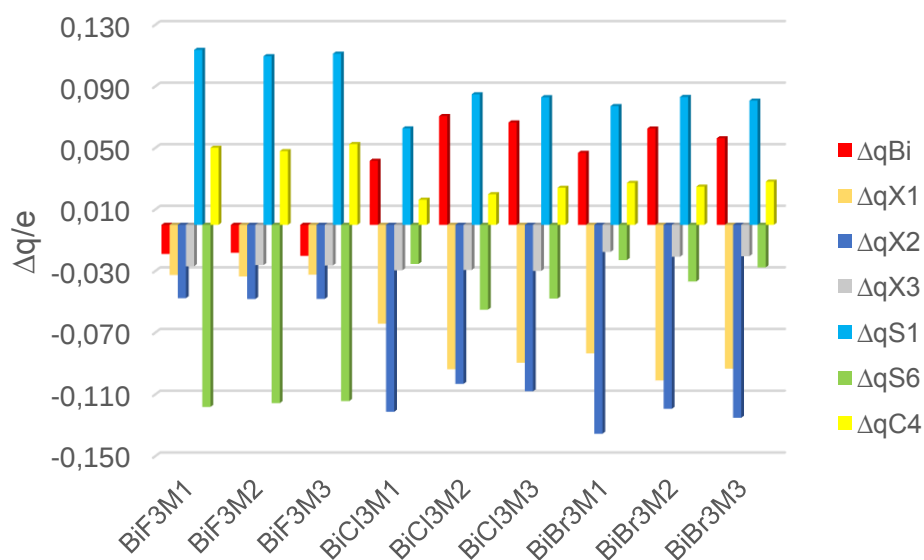


Figura 8.23. Mudanças nas cargas NBO com a formação dos complexos de Bi(III) com mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato.

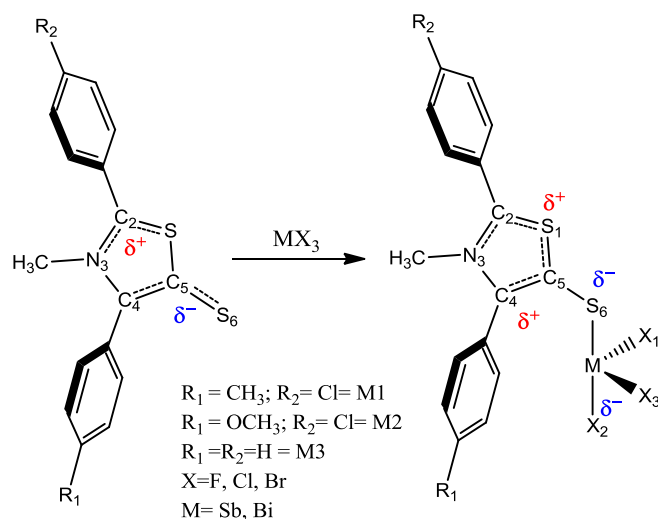


Figura 8.24. Esquema ilustrando as principais variações das cargas atômicas NBO com a complexação dos derivados mesoiônicos.

A análise NBO dos pares de elétrons isolados do Sb e do Bi em alguns complexos com o mesoiônico M1 é apresentada na Tabela 8.15. O caráter *s* do par de elétrons isolado aumenta como esperado: $\text{Sb} < \text{Bi}$ e $[\text{MF}_3(\text{M1})] < [\text{MCl}_3(\text{M1})] < [\text{MBr}_3(\text{M1})]$ (onde, $M = \text{Sb, Bi}$). Embora a ocupação dos orbitais naturais de ligação dos complexos seja praticamente a mesma, observa-se um decréscimo na energia dos orbitais dos complexos de Sb para os de Bi, Tabela 8.15. Esse comportamento pode ser atribuído a contração dos orbitais 6s do Bi, devido a efeitos relativísticos [12] e aumento da carga nuclear efetiva, como consequência da blindagem menos eficiente dos orbitais 4f (contração lantanídica), resultando no bem conhecido efeito do par inerte [133]. A estabilização dos orbitais *s* dos elementos do quarto ao sexto período da tabela periódica implica em elevados gap de energia entre os orbitais *s* e *p*, resultando em uma hibridização menos eficiente [134].

A análise NBO em poliazidas de Sb e Bi foi empregada para estudar a estereoquímica do par de elétrons isolados em uma série de complexos [134,135]. O aumento do caráter *s* do par de elétrons isolado nos complexos é um indicativo da inatividade estérea. Nos complexos estudados nesse trabalho, observa-se um aumento do caráter *s* do par de elétrons isolado nos complexos de flúor para bromo, essa característica sugere uma tendência para redução da atividade do par de elétrons isolado dos metais, tornando-se mais localizado. Por outro lado, a geometria dos complexos de SbBr_3 e BiBr_3 sugere uma possível interação dos metais com o anel aromático do mesoiônico. Logo, o estudo NBO indica que a interação dos metais com o grupo arila do mesoiônico é favorecida pela diminuição da repulsão entre o par de elétrons isolado com o grupo arila.

Além disso, o aumento da polaridade das ligações M–Br (M=Sb, Bi), evidencia um maior caráter iônico dessas ligações e consequentemente a hibridização *sp* menos eficiente dos orbitais do metal. Esses resultados concordam com o modelo proposto por Norman para explicar as ligações químicas em compostos de coordenação de Sb e Bi [22].

Tabela 8.15. Ocupação dos orbitais naturais de ligação (NBO), hibridização (%) e energia dos orbitais de valência do Sb e Bi nos complexos com o mesoiônico M1.

Compostos	Ocupação (e)	s	p	d	f	Energia (eV)
[SbF ₃ (M1)]	1,99	82,92	16,95	0,10	0,03	-13,53
[SbCl ₃ (M1)]	1,99	86,57	13,41	0,03	0,00	-15,04
[SbBr ₃ (M1)]	1,99	89,08	10,90	0,01	0,00	-15,37
[BiF ₃ (M1)]	2,00	90,85	9,07	0,05	0,03	-16,42
[BiCl ₃ (M1)]	2,00	94,59	5,39	0,01	0,00	-17,89
[SbBr ₃ (M1)]	2,00	95,48	4,51	0,01	0,00	-18,65

Os orbitais de Kohn-Shan ocupados de mais alta energia, HOMO, e os desocupados de mais baixa energia, LUMO, para os complexos de SbCl₃ e BiCl₃ com os ligantes mesoiônicos M1, M2 e M3 são mostrados nas Figura 8.25 e 8.26. Observa-se que os orbitais de fronteira HOMO estão deslocalizados sobre os trihaletos metálicos e o anel mesoiônico, enquanto que o LUMO está distribuído sobre o anel mesoiônico e o grupo Ph–Cl. Esse comportamento foi observado para todos os complexos de Sb e Bi investigados, independentemente da natureza do ligante e do trihaletos metálico.

Para o complexo [SbCl₃(M1)] o HOMO apresenta uma grande contribuição do orbital atômicos do Sb e do átomo de enxofre exocíclico. Em relação ao LUMO, as maiores contribuições estão relacionadas aos orbitais dos átomos de carbono, nitrogênio e enxofre do mesoiônico, apresentando uma pequena contribuição dos orbitais do metal. Esse comportamento sugere a possibilidade de um processo de transferência de carga metal-ligante, envolvendo os orbitais de fronteira HOMO-LUMO.

O HOMO é o orbital que atua principalmente como um doador (nucleófilo) enquanto que o LUMO atua como aceitador de elétrons (eletrófilo). Estes orbitais de fronteira determinam a forma como as moléculas interagem com outras espécies e ajudam caracterizar a sua reatividade química e estabilidade cinética. Moléculas com baixo gap de energia HOMO-LUMO são mais polarizáveis e geralmente apresentam alta reatividade química e baixa estabilidade cinética [136].

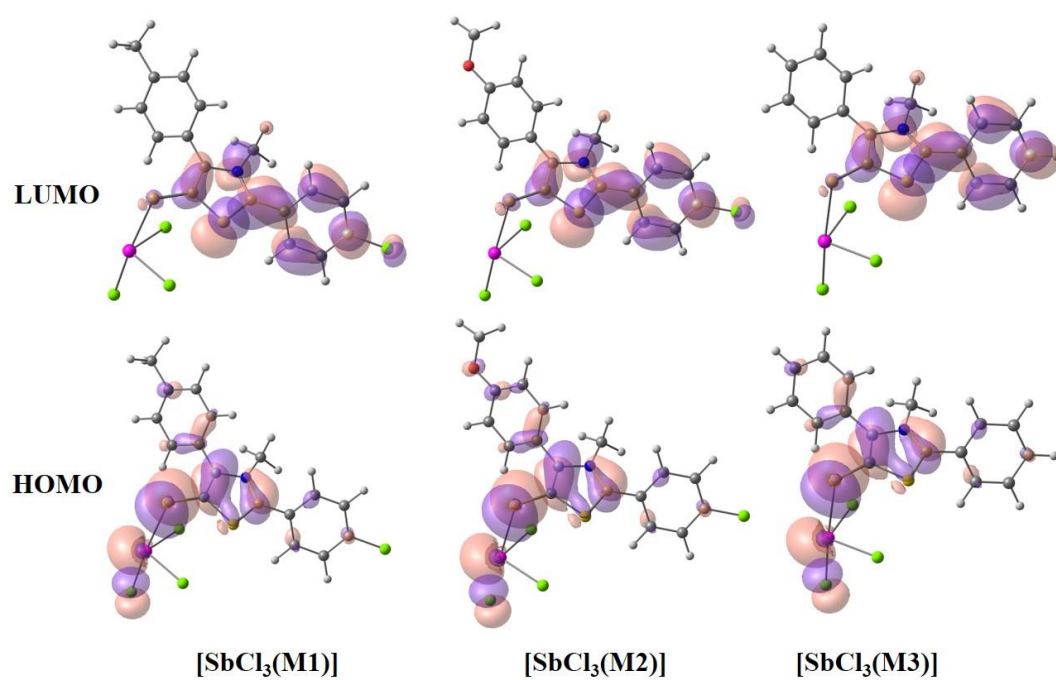


Figura 8.25. Orbitais de fronteira calculados em fase gasosa a nível M06-2X/cc-pVTZ para os complexos Sb(III) com os derivados mesoiônicos.

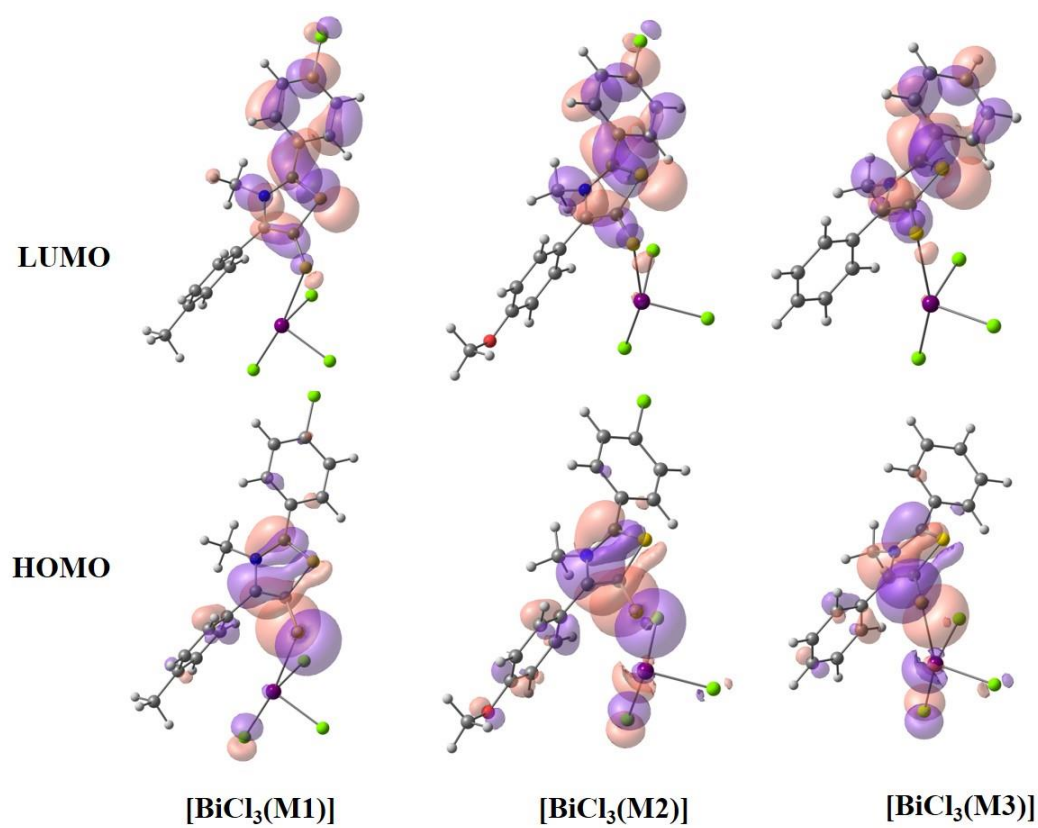


Figura 8.26. Orbitais de fronteira calculados em fase gasosa a nível M06-2X/cc-pVTZ para os complexos de BiCl₃ com os derivados mesoiônicos.

O gap de energia HOMO-LUMO dos ligantes mesoiônicos e complexos de Sb(III) e Bi(III) é mostrado na Figura 8.27. A análise das curvas indica que o mesoiônico M2 com grupo doador de elétrons OCH₃ apresenta o menor gap de energia HOMO-LUMO, sugerindo a sua maior reatividade química quando comparado com os outros ligantes. A diminuição do gap de energia entre os orbitais de fronteira favorece o aumento da hiperpolarizabilidade. Logo, o mesoiônico M2 apresenta o maior potencial aplicativo na área de óptica não linear. Esses resultados concordam com o cálculo da primeira hiperpolarizabilidade estática, $\beta(0)$, para os derivados mesoiônicos a nível semiempírico AM1-TDHF, realizado por Lira *et al* [60].

A formação dos complexos resulta no aumento do gap HOMO-LUMO quando comparado com os ligantes. Além disso, observa-se que há uma tendência para a diminuição do gap de energia dos orbitais de fronteira dos complexos com o aumento do raio atômico do flúor para o bromo. Portanto, os complexos de tribrometo de antimônio e bismuto apresentam menores estados de energia para transferência de carga, o que favorece o aumento da hiperpolarizabilidade nestes complexos.

Na Tabela 8.16, estão listadas as energias dos orbitais de fronteira, o gap de energia HOMO-LUMO os momentos de dipolo dos ligantes e complexos. De modo geral, os momentos de dipolo total dos complexos tendem a ser maiores que os dos respectivos ligantes. Os valores de momento de dipolo dos complexos de Sb, variam de 9,04-13,92 D, enquanto que os de Bi, estão no intervalo de 7,99-14,62 D. Os valores elevados de momento de dipolo dos complexos indicam que os mesmos têm um grande caráter polar e conseqüentemente possuem maior afinidade por solventes polares.

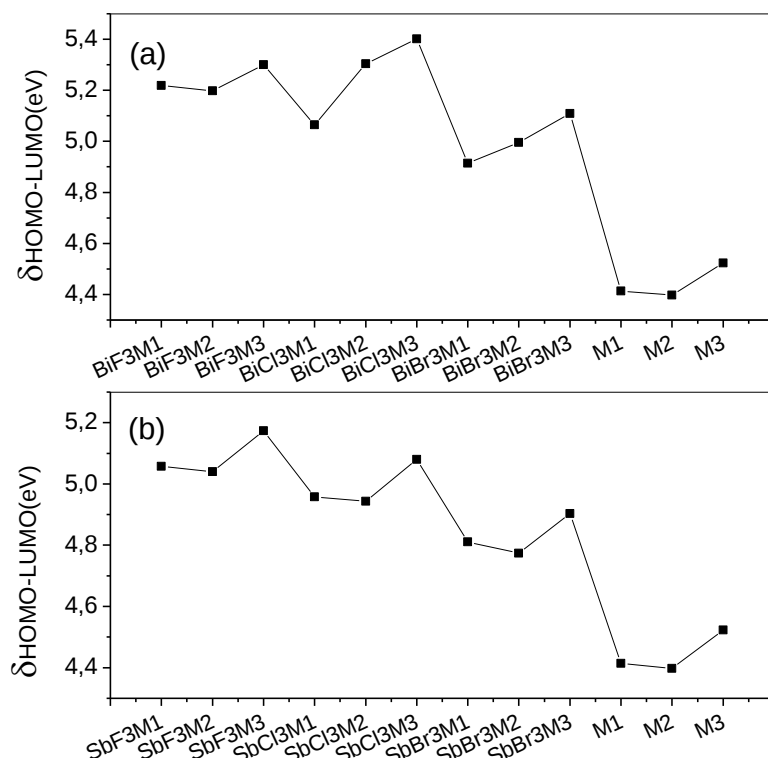


Figura 8.27. Gap de energia dos orbitais HOMO-LUMO: dos derivados mesoiônicos e complexos Sb(III) (a) e Bi(III) (b) calculados a nível de teoria DFT/ccpVTZ, como uso de potenciais efetivos do caroço relativísticos para os metais.

Tabela 8.16. Energias dos orbitais HOMO e LUMO, Δ_{H-L} de energia dos orbitais de fronteira (Δ_{H-L}) e momentos de dipolo dos ligantes mesoiônicos e complexos de Sb(III) e Bi(III).

Compostos	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Δ_{H-L} (eV)	μ (D)
[SbF ₃ (M1)]	-6,71	-1,65	5,06	9,04
[SbF ₃ (M2)]	-6,67	-1,64	5,04	10,00
[SbF ₃ (M3)]	-6,69	-1,51	5,17	10,19
[SbCl ₃ (M1)]	-6,76	-1,80	4,96	11,34
[SbCl ₃ (M2)]	-6,72	-1,77	4,94	12,58
[SbCl ₃ (M3)]	-6,74	-1,66	5,08	12,01
[SbBr ₃ (M1)]	-6,74	-1,93	4,81	12,67
[SbBr ₃ (M2)]	-6,67	-1,90	4,77	12,50
[SbBr ₃ (M3)]	-6,69	-1,79	4,90	13,92
[BiF ₃ (M1)]	-6,77	-1,55	5,22	7,99
[BiF ₃ (M2)]	-6,75	-1,55	5,20	9,28
[BiF ₃ (M3)]	-6,74	-1,44	5,30	8,80
[BiCl ₃ (M1)]	-6,97	-1,90	5,06	14,62
[BiCl ₃ (M2)]	-6,83	-1,53	5,30	11,44
[BiCl ₃ (M3)]	-6,88	-1,47	5,40	12,51
[BiBr ₃ (M1)]	-6,92	-2,01	4,91	13,45
[BiBr ₃ (M2)]	-6,83	-1,83	5,00	12,26
[BiBr ₃ (M3)]	-6,89	-1,78	5,11	13,92
M1	-5,89	-1,47	4,41	7,66
M2	-5,85	-1,45	4,40	8,41
M3	-5,84	-1,32	4,52	9,22

8.3.5 Estudo das ligações químicas

O estudo teórico da estrutura dos complexos de Sb(III) e Bi(III) como os ligantes mesoiônicos sugere que os complexos são estabilizados por múltiplas interações fracas envolvendo os trihaletos metálicos, tais como: ligações secundárias, ligações de hidrogênio, ligações de halogênio e interações do tipo metal- π , como foi discutido anteriormente. Com o objetivo de avaliar a natureza dessas ligações na estrutura dos complexos, foi utilizada a abordagem da teoria quântica de átomos em moléculas, QTAIM (*do inglês, Quantum Theory of Atoms in Molecules*).

A QTAIM foi desenvolvida por Richard F. W. Bader [137] visando o estudo da estrutura eletrônica e das ligações químicas em sistemas moleculares, sendo por isso bastante empregada no estudo das interações intramoleculares e intermoleculares [138–141]. A QTAIM utiliza a densidade eletrônica obtida a partir de cálculos químicos quânticos, *ab initio* ou baseados na teoria do funcional da densidade (DFT) para obter informações topológicas da densidade eletrônica de sistemas moleculares. Essas informações são obtidas a partir do conhecimento das propriedades quânticas dos átomos que constituem o sistema molecular e do gradiente da densidade eletrônica, $\nabla\rho(\mathbf{r})$ do sistema como um todo. Nesse contexto, a QTAIM divide o sistema molecular em subsistemas atômicos, denominados de *bacias atômicas*, que indicam a região pertencente a cada átomo na molécula. As observáveis da mecânica quântica podem ser calculadas para cada *bacia atômica*. Logo as propriedades moleculares podem ser obtidas como a soma das propriedades de todos os átomos que constituem a molécula [137,138]

Os átomos por sua vez, estão conectados no espaço por meio de uma superfície de “fluxo zero”, uma vez que, para todos os pontos da superfície há um vetor unitário, $\vec{n}$, perpendicular ao vetor gradiente da densidade eletrônica $\nabla\rho(\mathbf{r})$, logo o produto escalar $\nabla\rho(\mathbf{r}).\vec{n} = 0$.

O ponto localizado entre dois átomos, onde o gradiente de densidade de carga é nulo $\nabla\rho(\mathbf{r})=0$ é denominado de ponto crítico (CP). O CP pode ser um ponto de máximo, mínimo ou de sela. O ponto crítico de ligação, BCP, (*Bond Critical Point*) é um ponto de sela entre pares de átomos ligados. A análise da densidade eletrônica no ponto crítico ligação e do Laplaciano da densidade carga no BCP, fornece informações sobre a natureza das ligações químicas. O Laplaciano da densidade de carga ($\nabla^2\rho$) é igual à soma dos autovalores da matriz Hessiana da densidade de carga [138]:

$$\nabla^2\rho(\vec{r}) = \frac{\partial^2\rho}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\rho}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\rho}{\partial z^2} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (8.4)$$

Os autovalores λ_1 e λ_2 são negativos, enquanto que λ_3 é positivo e está orientado na mesma direção da ligação. O $\nabla^2\rho(\vec{r})$ fornece informações importante sobre a concentração da densidade de carga ao longo de uma ligação química. O valor negativo de $\nabla^2\rho(\vec{r})$ no ponto crítico de ligação indica um acúmulo de densidade eletrônica e o valor positivo representa a dispersão de carga.

As interações entre dois átomos podem ser classificadas de acordo com os seguintes critérios: densidade de carga, o valor e o sinal do Laplaciano da densidade de carga, razão entre os autovalores $|\lambda_1|/\lambda_3$, densidade e energia total (H_b) e a razão G_b/ρ , onde G_b é a densidade de energia cinética [137]. Quando $\nabla^2\rho(\vec{r}) > 0$, a densidade de carga é baixa ($\rho < 6 \times 10^{-2}$ au), $|\lambda_1|/\lambda_3 < 1$, $G_b/\rho > 1$ ou próximo de 1, H_b positivo e próximo de zero, as interações químicas são classificadas como de camada fechada, tais como ligações de hidrogênio, ligações iônicas e interações de Van der Waals [137,140]. Se a densidade de carga no ponto crítico for da ordem 0,1 a.u., o $\nabla^2\rho(\vec{r}) < 0$, $|\lambda_1|/\lambda_3 > 1$ e H_b for negativo, as interações são classificado como covalentes.

Nas Figura 8.28 e 8.29 são mostrados os gráficos moleculares dos complexos de trihaletos de antimônio e bismuto com o mesoiônico M1. Os parâmetros topológicos da densidade eletrônica nos pontos críticos de ligação M–S (M = Sb, Bi) e das interações intramoleculares nos complexos são mostrados nas Tabela 8.17 e 7.18 respectivamente. A análise dos parâmetros topológicos para as ligações M–S indica que essas interações apresentam características típicas de camada fechada. No entanto, os valores negativos de H_b e baixos valores G_b/ρ para todas essas interações indicam um pequeno grau de compartilhamento de elétrons, sugerido que essas ligações apresentam caráter covalente significativo. Além disso, observa-se que há uma tendência para diminuição do caráter covalente dessas ligações nos complexos de flúor para bromo, uma vez que os valores de H_b tornam-se menos negativos, Tabela 8.17.

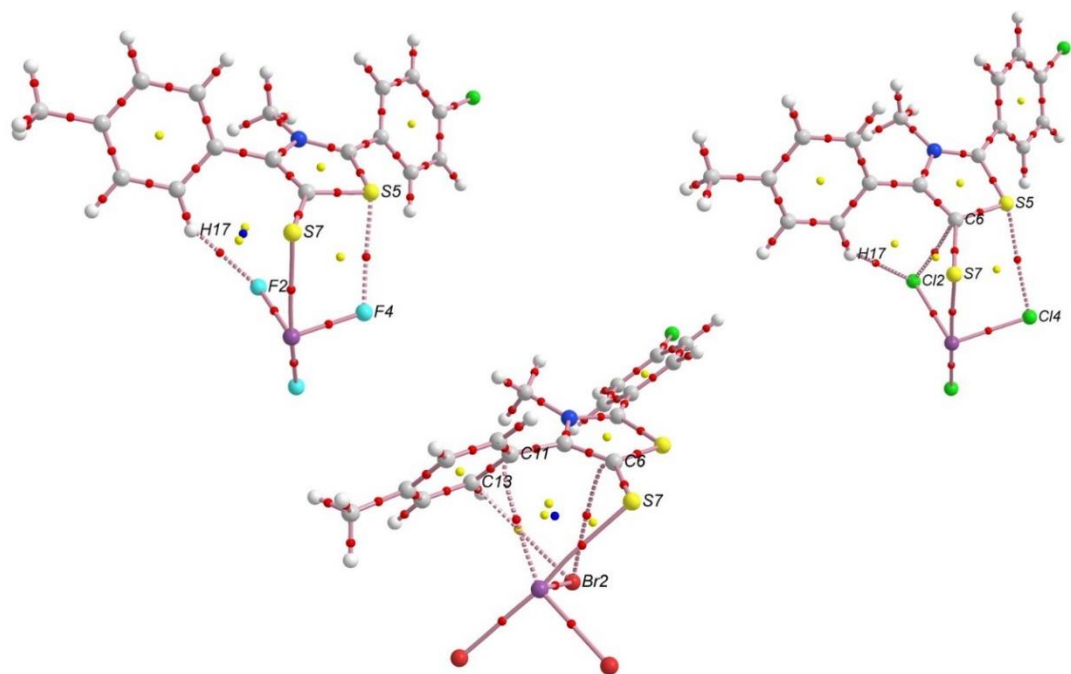


Figura 8.28. Gráficos moleculares dos complexos de Sb(III) com mesoiônico M1, mostrando os caminhos de ligação (linhas), pontos críticos de ligação (vermelho), de anel (amarelo) e de gaiola (azul). As linhas pontilhadas indicam as interações mais fracas com valores de densidade eletrônica abaixo de $0,025 \text{ e/a}_0^5$.

Tabela 8.17. Parâmetros topológicos para os complexos de Sb(III) com mesoiônico M1: densidade de carga (ρ), Laplaciano da densidade de carga ($\nabla^2\rho$), razão entre os autovalores da matriz Hessiana de densidade de carga ($|\lambda_1|/\lambda_3$), densidade de energia total (H_b) e a razão G_b/ρ onde G_b é densidade de energia cinética.

Complexos	Interações	ρ	$\nabla^2\rho$	$ \lambda_1 /\lambda_3$	H_b	G_b/ρ
[SbF ₃ (M1)]	Sb-S7	0,038	0,036	0,319	-0,007	0,437
	F2-H17	0,011	0,045	0,169	0,002	0,848
	F4-S5	0,012	0,045	0,152	0,002	0,815
[SbCl ₃ (M1)]	Sb-S7	0,036	0,036	0,313	-0,006	0,425
	Cl2-H17	0,007	0,022	0,158	0,001	0,639
	Cl4-S5	0,010	0,032	0,145	0,001	0,661
	Cl2-C6	0,009	0,033	0,123	0,001	0,736
[SbBr ₃ (M1)]	Sb-S7	0,030	0,035	0,296	-0,004	0,418
	Br2-C13	0,007	0,021	0,135	0,001	0,628
	Br2-C6	0,008	0,026	0,122	0,001	0,664
	Sb-C11	0,011	0,029	0,174	0,001	0,588

Os dados topológicos para os pontos críticos de ligação X-H, X-S5 e M-C (X= F, Cl, Br, M = Sb, Bi) são característicos de interações de camada fechada, do tipo ligações de hidrogênio, ligações de halogênio e metal- π .

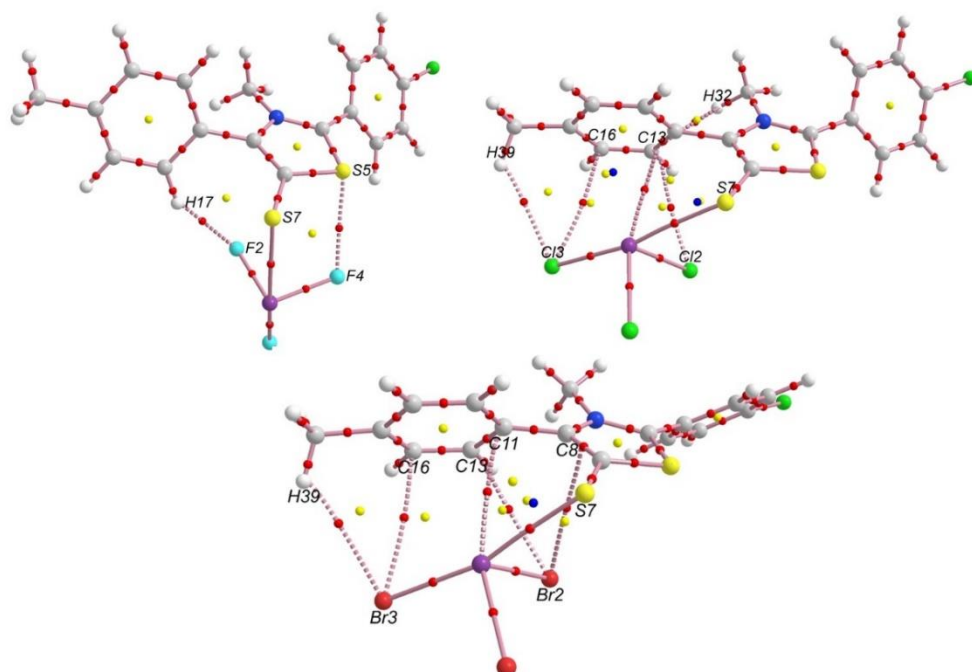


Figura 8.29. Gráficos moleculares dos complexos de Bi(III) com mesoiônico M1, mostrando os caminhos de ligação (linhas), pontos críticos de ligação (vermelho), de anel (amarelo) e de gaiola (azul). As linhas pontilhadas indicam as interações mais fracas com valores $0,025 \text{ e}/a_0^5$.

Tabela 8.18. Parâmetros topológicos para os complexos de Sb(III) com mesoiônico M1: densidade de carga (ρ), Laplaciano da densidade de carga ($\nabla^2\rho$), razão entre os autovalores da matriz Hessiana de densidade de carga ($|\lambda_1|/\lambda_3$), densidade de energia total (H_b) e a e a razão G_b/ρ onde G_b é densidade de energia cinética.

Complexos	Interações	ρ	$\nabla^2\rho$	$ \lambda_1 /\lambda_3$	H_b	G_b/ρ
[BiF ₃ (M1)]	Bi-S7	0,034	0,055	0,254	-0,004	0,533
	F2-H17	0,013	0,053	0,170	0,002	0,896
	F4-S5	0,014	0,053	0,154	0,002	0,799
[BiCl ₃ (M1)]	Bi-S7	0,029	0,051	0,247	-0,003	0,519
	Cl2-C13	0,008	0,026	0,152	0,001	0,660
	Cl3-C16	0,007	0,019	0,113	0,001	0,576
	Cl3-H39	0,006	0,017	0,161	0,001	0,608
	C13-H32	0,011	0,043	0,003	0,002	0,634
	Bi-C13	0,011	0,032	0,251	0,001	0,507
[BiBr ₃ (M1)]	Bi-S7	0,030	0,050	0,135	-0,003	0,622
	Br2-C8	0,008	0,024	0,146	0,001	0,624
	Br2-C13	0,007	0,022	0,118	0,001	0,553
	Br3-C16	0,006	0,017	0,156	0,001	0,572
	Br3-H39	0,004	0,012	0,171	0,001	0,617
	Bi-C13	0,011	0,031	0,254	0,001	0,533

9. Estudo dos complexos Sb(III) e Bi(III) com derivados da 1,3,5-Triazina

9.1 Caracterização dos derivados da 1,3,5-triazina

Foram sintetizados dois ligantes derivados da 1,3,5-triazina: 2,4,6-tristiomorfolina-1,3,5-triazina (TMT) e 2,4,6-tripiperazil-1,3,5-triazina (PIPT). Os compostos foram preparados a partir da reação de substituição nucleofílica do cloreto cianúrico com tiomorfolina e piperazina-boc em THF sob condições de refluxo.

Os produtos formados são sólidos à temperatura ambiente e estáveis ao ar, apresentando-se na forma de cristais do tipo agulha após recristalização em uma mistura de diclorometano/hexano. Os compostos foram caracterizados por análise elementar, medidas de ponto de fusão, espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^{13}C e ^1H e difração de raios-X de monocristal.

Na Tabela 9.1 são mostrados os resultados da análise elementar, medida do ponto de fusão e rendimentos de reação. Os resultados da análise elementar indicam o êxito na trissubstituição do cloreto cianúrico.

Tabela 9.1. Resultados da análise elementar, medidas de ponto de fusão e rendimentos para os ligantes derivados da 1,3,5-triazina.

Compostos	Fórmula	%C	%H	%N	%S	PF(°C)	Rendimento (%)
TMT	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{S}_3$	46,16 (46,85)	6,03 (6,29)	21,70 (21,85)	26,04 (25,01)	198-200	80
PIPT·4H ₂ O	$\text{C}_{15}\text{H}_{36}\text{ClN}_9\text{O}_4$	40,34 (40,76)	8,12 (8,21)	28,12 (28,52)	-		73

Os valores teóricos são mostrados entre parênteses

9.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear em solução

Os espectros de RMN de ^{13}C e ^1H foram registrados em CDCl_3 em um espectrômetro de 200 MHz. Na Tabela 9.2 são mostrados todos os sinais de RMN ^{13}C e ^1H dos derivados da 1,3,5-triazina e na Figura 9.1 o esquema com as respectivas numerações para atribuição dos sinais.

No espectro de RMN de ^1H de TMT foram observados dois sinais em 2,6 e 4,05 ppm com integral para doze hidrogênios cada, atribuídos aos os hidrogênios dos grupos $\text{CH}_2\text{-S-CH}_2$ e $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ respectivamente. O espectro de ^{13}C apresenta três sinais, dois sinais correspondendo aos carbonos C3 e C2 da região alifática e um da região aromática.

O espectro de RMN de ^1H da PIPT apresenta três sinais na faixa 1,88-3,73 ppm. O sinal em 1,88 ppm com integral para quatro hidrogênios corresponde a dois hidrogênios dos grupos NH e grupos NH_2^+Cl^- os demais sinais são atribuídos aos hidrogênios dos grupos CH_2 , com as respectivas integrais para doze hidrogênios. O espectro de ^{13}C mostra três sinais, dois sinais na região alifática, atribuídos aos carbonos C3 e C2 e um sinal na região aromática C1.

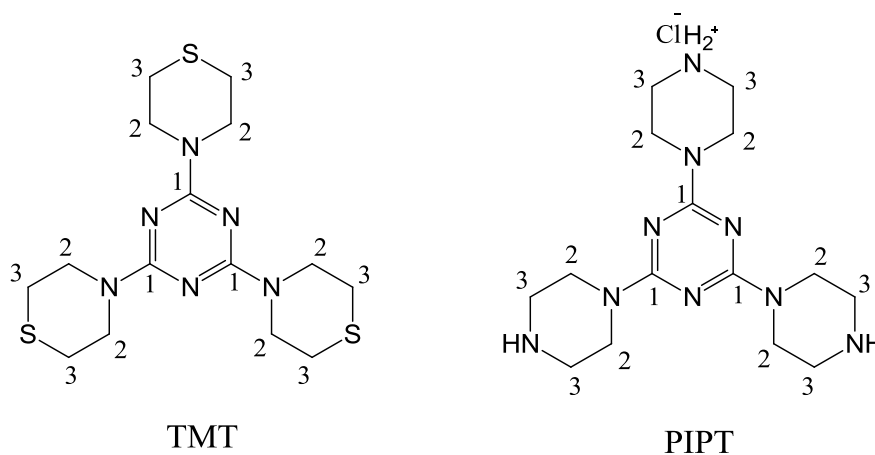


Figura 9.1. Esquema com a numeração para atribuição dos sinais de RMN de ^{13}C e ^1H dos derivados da 1,3,5-triazina.

Tabela 9.2. Atribuições dos sinais de RMN de ^{13}C e ^1H dos ligantes derivados da 1,3,5-triazina em CDCl_3 , 200MHz. As constantes de acoplamento (J) estão Hz.

Atribuições	$\delta(\text{ppm})$ TMT		$\delta(\text{ppm})$ PIPT	
	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H
C1	165,25		165,44	
C2	45,94	2,60 (t,12H; J = 6Hz)	46,15	3,73 (t,12H; J = 6Hz)
C3	27,15	4,05 (t,12H; J = 6Hz)	44,40	2,86 (t,12H; J = 6Hz)
NH				1,88 (s,4H)

s=singlete, t=triplete, δ =deslocamento químico

9.3 Difração de raios-X de monocristal

Os ligantes TMT (**1**), PIPBOC(**2**) e PIPT (**3**) foram sintetizados a partir da reação do cloreto cianúrico com tiomorfolina e piperazina-boc, de acordo com o procedimento da literatura [91]. Os compostos **1** e **2** foram cristalizados a temperatura ambiente $\sim 25^\circ\text{C}$, a partir de uma mistura de hexano/clorofórmio, por lenta evaporação da mistura de solventes. Enquanto que o composto **3** foi cristalizado em uma mistura de clorofórmio/metanol, por lenta evaporação da mistura a temperatura ambiente.

Os dados cristalográficos e os parâmetros de refinamentos das estruturas dos compostos de **1-3**, são mostrados na Tabela S1, no apêndice I. Os compostos **1** e **3** cristalizam no sistema triclinico, com grupo espacial $P\bar{1}$, enquanto que **3** cristaliza-se no sistema monoclinico com grupo espacial $P2_1/c$. O parâmetro Z indica que os compostos **1** e **3** apresentam duas moléculas por célula unitária, enquanto que o composto **2** possui quatro moléculas por célula unitária.

A Figura 9.2 mostra a estrutura molecular no estado sólido do composto **1**. A estrutura cristalina apresenta uma conformação *trans* dos grupos tiomorfolino em relação ao anel triazínico. Os três grupos tiomorfolino isoladamente assumem a conformação do tipo cadeira como a sua forma mais estável no estado sólido. Esses resultado estão em concordância com o estudo conformacional da tiomorfolina em fase gasosa a nível teórico B3LYP/6-31G(d) realizado recentemente por Freitas *et al* [142], onde a conformação cadeira da tiomorfolina com o hidrogênio do grupo N-H na posição equatorial é o conformero mais estável. Fantoni *et al* [143], realizarem o estudo conformacional da tiomorfolina em fase gasosa por espectroscopia de micro-ondas e mostraram que a conformação cadeira com N-H_{equatorial} é a forma predominante.

Na estrutura de raios-X de **1** o anel triazínico apresenta algumas distorções, com comprimentos de ligação C–N variando de 1,319-1,347 Å e dois diferentes ângulos de ligação 113,7 e 125,9°, como mostrado na Tabela 9.3. Esses resultados indicam que o anel triazínico apresenta-se na forma de um hexágono irregular da mesma forma que a 1,3,5-trianiza [144]. As distâncias de ligação entre os átomos de carbono do anel triazínico e os átomos de nitrogênio dos grupos tiomorfolino estão na mesma ordem da ligação C–N do anel ~ 1,34 Å, indicando que o par de elétrons isolado do átomo de nitrogênio do grupo tiomorfolino entra em ressonância com o anel triazínico, aumentando a densidade eletrônica sobre os átomos de nitrogênio do anel. Uma vez que a molécula é simétrica, os três grupos tiomorfolino devem contribuir para o acréscimo da densidade eletrônica sobre os átomos de nitrogênio do anel triazínico, favorecendo o ataque eletrofílico no anel.

Os ângulos de torção $\angle N(3C)-C(3C)-N(4C)-C(1C)$ e $\angle N(2C)-C(2C)-N(5C)-C(1C)$ são próximos de 180°, indicado que os átomos de nitrogênio da molécula são quase coplanares.

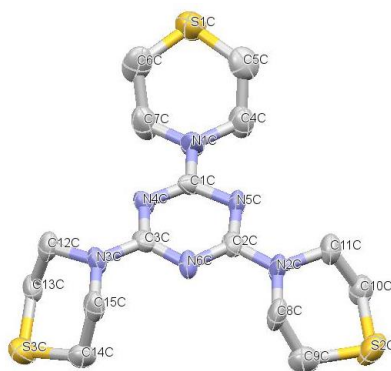


Figura 9.2. Representação ORTEP da estrutura cristalina de TMT. Os átomos de hidrogênio foram removidos para melhor visualização.

Tabela 9.3. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o ligante TMT.

Comprimentos de ligação (Å)			
C(3C)-N(6C)	1,347	N(3C)-C(12C)	1,476
N(6C)-C(2C)	1,319	C(12C)-C(13C)	1,501
C(2C)-N(5C)	1,346	C(13C)-S(3C)	1,779
N(5C)-C(1C)	1,343	S(3C)-C(14C)	1,772
C(1C)-N(4C)	1,319	C(14C)-C(15C)	1,538
N(4C)-C(3C)	1,323	C(15C)-N(3C)	1,431
C(3C)-N(3C)	1,347		
Ângulos de ligação (°)			
C(3C)-N(6C)-C(2C)	113,69	C(5C)-S(1C)-C(6C)	98,59
N(4C)-C(1C)-N(5C)	125,94	N(3C)-C(3C)-N(4C)-C(1C)	177,22
C(12C)-N(3C)-C(15C)	115,57	N(3C)-C(12C)-C(13C)-S(3C)	58,56
C(13C)-S(3C)-C(14C)	99,82	N(2C)-C(2C)-N(5C)-C(1C)	175,68
C(4C)-N(1C)-C(7C)	114,98	N(1C)-C(7C)-C(6C)-S(1C)	59,25

A Figura 9.3 mostra o empacotamento cristalino do composto **1**, observa-se que o sistema é estabilizado por interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio usuais $N\cdots H$, com comprimento de ligação na ordem de 2,69 Å, e ligações $S\cdots H$ fracas com comprimentos de ligação 2,91 Å. Além disso, observa-se o empilhamento entre as estruturas moleculares de **1**, indicando uma possível interação $N-\pi$ envolvendo o par de elétrons isolado do nitrogênio do grupo tiomorfolino com o orbital antiligante π^* do anel triazínico, como mostrado na Figura 9.3 (a), com distância média de ligação de 3,66 Å.

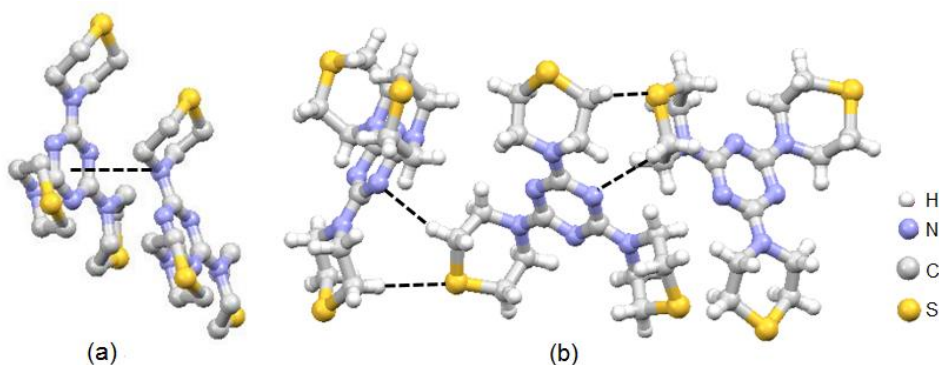


Figura 9.3. Interações intermoleculares no empacotamento cristalino da TMT, indicadas por linhas tracejadas: (a) interação $N-\pi$ e (b) ligações de hidrogênio $N\cdots H$ e $S\cdots H$.

Nas Figura 9.4 e 9.6 são mostradas as estruturas de raios-X dos compostos **2** e **3** respectivamente. Ambas as estruturas apresentam conformação *trans* dos grupos substituintes em relação ao anel triazínico, com o grupo piperazino na conformação cadeira, de modo análogo ao composto **1**.

A conformação cadeira também é encontrada na estrutura de raios-X da piperazina cristalizada em etanol sob condições ambiente no grupo espacial $P2_1/n$, com a ligação N–H na posição equatorial [145].

Nas Tabela 9.4 e 6.14 são listados os alguns comprimento e ângulos de ligações selecionados para os compostos. O anel triazínico do composto **2** apresenta distorções, com comprimentos de ligação C–N na faixa 1,322-1,348 Å e ângulos de ligação distintos de 114,64 ° (C3-N3-C2) e 126,86° (N1-C1-N2).

O empacotamento cristalino de **2**, Figura 9.5, mostra que o composto é estabilizado no estado sólido por interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio usuais $C=O \cdots H$, com comprimento médio de ligação de 2,70 Å.

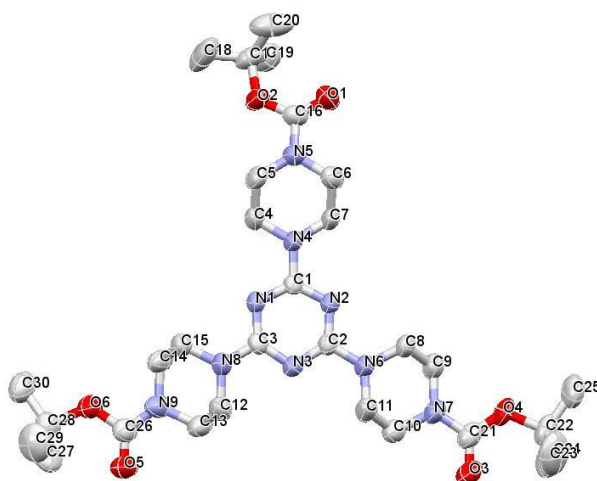


Figura 9.4. Representação ORTEP da estrutura cristalina de PIPBOC. Os átomos de hidrogênio foram removidos para melhor visualização.

Tabela 9.4. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o ligante PIPBOC.

Comprimentos de ligação (Å)			
C(3)-N(3)	1,338	N(8)-C(15)	1,440
N(3)-C(2)	1,331	C(15)-C(14)	1,509
C(2)-N(2)	1,343	C(14)-N(9)	1,454
N(2)-C(1)	1,322	N(9)-C(13)	1,470
C(1)-N(1)	1,348	C(13)-C(12)	1,490
N(1)-C(3)	1,330	C(12)-N(8)	1,436
C(3)-N(8)	1,367		
Ângulos de ligação (°)			
C(3)-N(3)-C(2)	114,64	C(5)-N(5)-C(6)	113,85
N(1)-C(1)-N(2)	126,86	N(8)-C(3)-N(1)-C(1)	178,22
C(15)-N(8)-C(12)	114,16	N(8)-C(15)-C(14)-N(9)	54
C(14)-N(9)-C(13)	113,37	N(6)-C(2)-N(2)-C(1)	179,4
C(4)-N(4)-C(7)	114,41	N(4)-C(4)-C(5)-N(5)	53,47

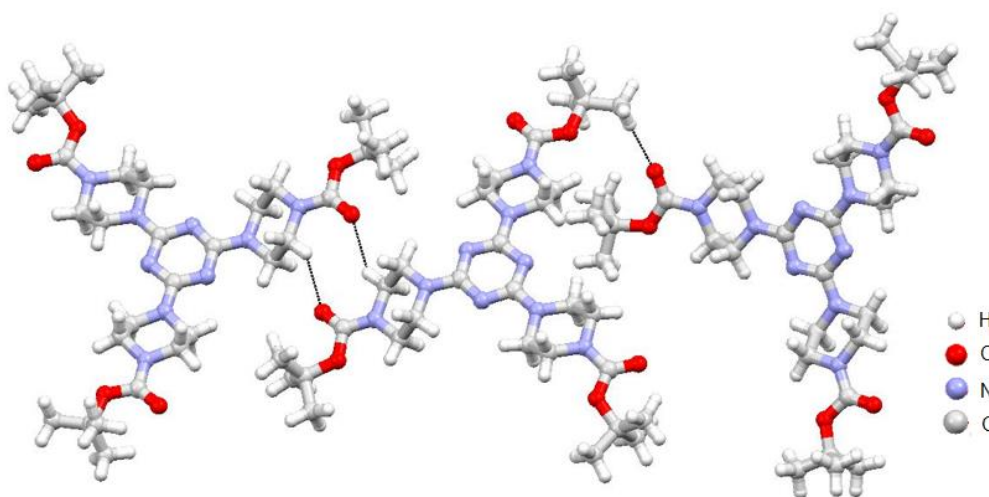


Figura 9.5. Ligações de hidrogênio intermolecular O...H no empacotamento cristalino da PIPBOC. As ligações de hidrogênio são indicadas por linhas tracejadas.

Na estrutura de raios-X do composto **3**, diferentemente de **1** e **2**, os comprimentos de ligação C-N do anel triazínico são equivalentes, em torno de 1,33 Å, indicando uma menor distorção do anel em comparação com os demais compostos. Os ângulos de ligação internos do anel triazínico são distintos, sendo o principal fator responsável pela distorção do anel.

Os ângulos de torção $\angle N(8B)-C(3B)-N(1B)-C(1B)$ e $\angle N(6B)-C(2B)-N(2B)-C(1B)$ em $-176,04$ e $176,93^\circ$ respectivamente, indicam que os átomos de nitrogênio do grupo piperazino ligados ao anel triazínico estão praticamente no mesmo plano do anel da triazina.

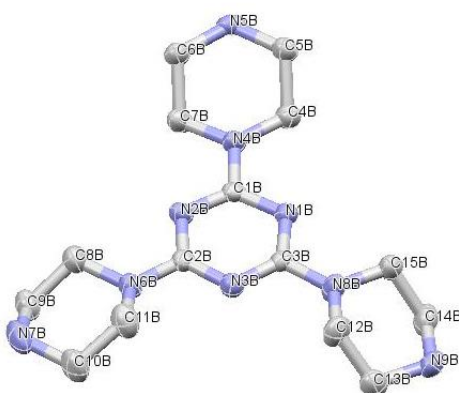


Figura 9.6. Representação ORTEP da estrutura cristalina de PIPT. Os átomos de hidrogênio foram removidos para melhor visualização.

Tabela 9.5. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o ligante PIPT.

Comprimentos de ligação (Å)			
C(3B)-N(3B)	1,332	N(8B)-C(15B)	1,455
N(3B)-C(2B)	1,332	C(15B)-C(14B)	1,508
C(B2)-N(2B)	1,333	C(14B)-N(9B)	1,486
N(2B)-C(1B)	1,336	N(9B)-C(13B)	1,493
C(1B)-N(1B)	1,339	C(13B)-C(12B)	1,500
N(1B)-C(3B)	1,335	C(12B)-N(8B)	1,452
C(3B)-N(8B)	1,370		
Ângulos de ligação (°)			
C(3B)-N(3B)-C(2B)	113,28	C(5B)-N(5B)-C(6B)	111,47
N(1B)-C(1B)-N(2B)	125,68	N(8B)-C(3B)-N(1B)-C(1B)	-176,04
C(15B)-N(8B)-C(12B)	114,98	N(8B)-C(15B)-C(14B)-N(9B)	56,61
C(14B)-N(9B)-C(13B)	112,38	N(6B)-C(2B)-N(2B)-C(1B)	176,93
C(4B)-N(4B)-C(7B)	113,42	N(4B)-C(4B)-C(5B)-N(5B)	54,1

A Figura 9.7, mostra o empacotamento cristalino do composto **3**. O composto cristalizou-se com um dos grupos piperazino na forma de um cloridrato com algumas moléculas de água na estrutura. Observa-se que o sistema é estabilizado por interações fracas do tipo ligações de hidrogênio $\text{H}_2\text{O}\cdots\text{H}$, com comprimentos de ligação de 2,93 Å e $\text{Cl}\cdots\text{H}$ com distância de ligação na ordem 3,02 Å. Além disso, observa-se o empilhamento entre duas unidades moleculares, sugerindo a presença de interações do tipo π - π *stacking* envolvendo os anéis triazínicos, com distância entre os anéis de 3,69 Å, Figura 9.8.

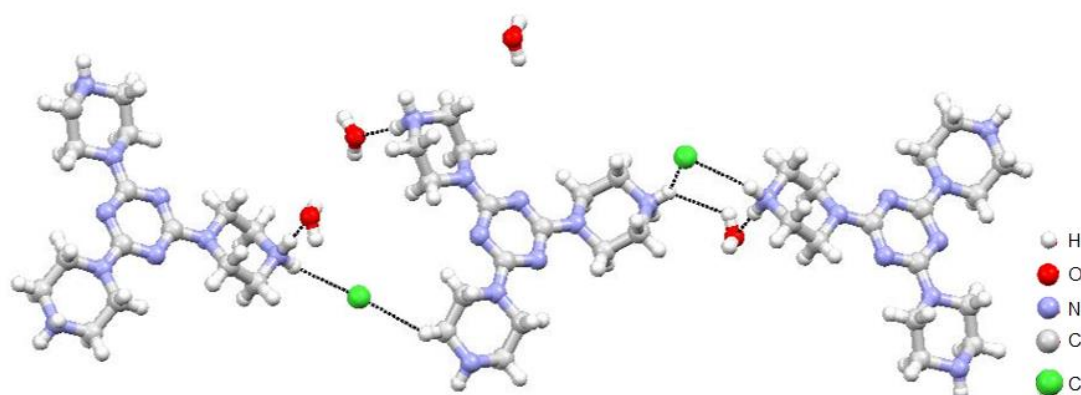


Figura 9.7. Empacotamento cristalino da PIPT. As interações intermoleculares são indicadas por linhas pontilhadas. Algumas moléculas de água foram removidas da estrutura para melhor visualização.

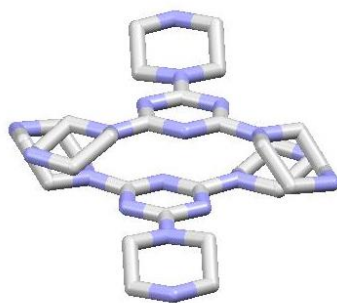


Figura 9.8. Interação π - π stacking na estrutura cristalina da PIPT.

9.4 Estudo estrutural teórico e análises dos modos vibracionais dos ligantes derivados da 1,3,5-triazina

A otimização das geometrias de estado fundamental de ambos os ligantes triazínicos em fase gasosa usando a teoria do funcional da densidade com funcional B3LYP e conjunto de base 6-311++G(d,p), resultou em geometrias de simetria C₁, com os grupos substituintes da triazina assumindo uma conformação *trans*. Ambos os grupos tiomorfolino e piperazino assumem a conformação do tipo cadeira, Figura 9.9. Os parâmetros estruturais calculados foram comparados com os dados de difração de raios-X da TMT e PIPT. Os resultados indicam que o DFT/B3LYP reproduz corretamente as geometrias dos derivados da 1,3,5-triazina, apresentando pequenas variações nos comprimentos e ângulos de ligação.

Os comprimentos de ligação C–N do anel triazínico e do anel com os grupos substituintes tiomorfolino e piperazino apresentam um caráter de ligação dupla, enquanto que as ligações C–N dos substituintes apresentam um caráter de ligações simples. Na Tabela 9.6, são mostrados alguns comprimentos e ângulos de ligação calculados e experimentais.

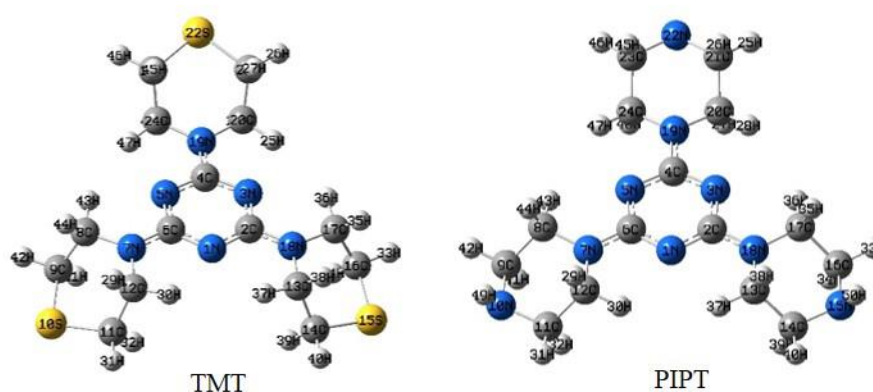


Figura 9.9. Geometrias otimizadas dos ligantes derivados da 1,3,5-triazina a nível teórico DFT/B3LYP com conjunto de base 6-311++G(d,p).

Tabela 9.6. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação calculados por DFT/B3LYP e experimentais (raios-X) para os ligantes derivados da 1,3,5-triazina.

Parâmetros	B3LYP		Raios-X	
	TMT	PIPT	TMT	PIPT
C6-N1	1,343	1,343	1,360	1,338
C2-N1	1,343	1,343	1,356	1,348
C2-N3	1,343	1,343	1,313	1,435
C2-N18	1,369	1,369	1,374	1,355
C4-N3	1,343	1,343	1,350	1,323
C4-N19	1,369	1,370	1,329	1,370
C4-N5	1,343	1,343	1,339	1,341
C6-N5	1,343	1,343	1,322	1,338
C6-N7	1,343	1,369	1,339	1,376
C8-N7	1,460	1,461	1,481	1,462
C12-N7	1,460	1,461	1,430	1,457
C8-N7-C12	115,48	114,62	114,26	115,49
C9-S10-C11	97,7		95,95	
C9-N10-C11		111,27		110,76
N7-C8-C9-S10	59,53		61,07	
N7-C8-C9-N10		51,75		56,32

Os espectros de infravermelho dos compostos foram registrados na região de 4000-400 cm^{-1} e comparados com os espectros teóricos calculados utilizando o mesmo método que foi empregado na otimização de geometria. As frequências harmônicas vibracionais calculadas foram escalonadas por 0,9614 [146]. Nas Figura 9.10 e 9.11 são mostrados os espectros de infravermelho experimentais e teóricos dos ligantes. As Tabela 9.7 e 9.8 contém os modos vibracionais com os respectivos erros percentuais.

As bandas observadas no espectro experimental da TMT na região 2986-2843 cm^{-1} foram atribuídas às frequências de estiramento assimétrico e simétrico dos grupos CH_2 , calculadas na faixa de 2982-2906 cm^{-1} , Tabela 9.7.

As frequências de estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ de aminas aromáticas heterocíclicas ocorrem geralmente na região 1600-1200 cm^{-1} e são de difícil atribuição devido superposição de vários modos vibracionais nessa região [147,148]. O estudo teórico do espectro vibracional do cloreto cianúrico foi recentemente publicado por Prabhakaran *et al* [148]. Nesse estudo, os modos vibracionais calculados com B3LYP/6-311++G(d,p) na região de 1514-1256 cm^{-1} foram atribuídos às frequências de estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ do núcleo triazínico. Nesse estudo as bandas observadas em 1541, 1478 e 1426 cm^{-1} no espectro experimental da TMT foram atribuídas às frequências de estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ do anel triazínico, calculadas em 1508, 1454 e 1411 cm^{-1} . As frequências de deformação angular no plano e fora do plano dos grupos CH_2 aparecem na região de 1366-1112 cm^{-1} . Na Tabela 9.7, são mostrados os modos vibracionais experimentais e calculados.

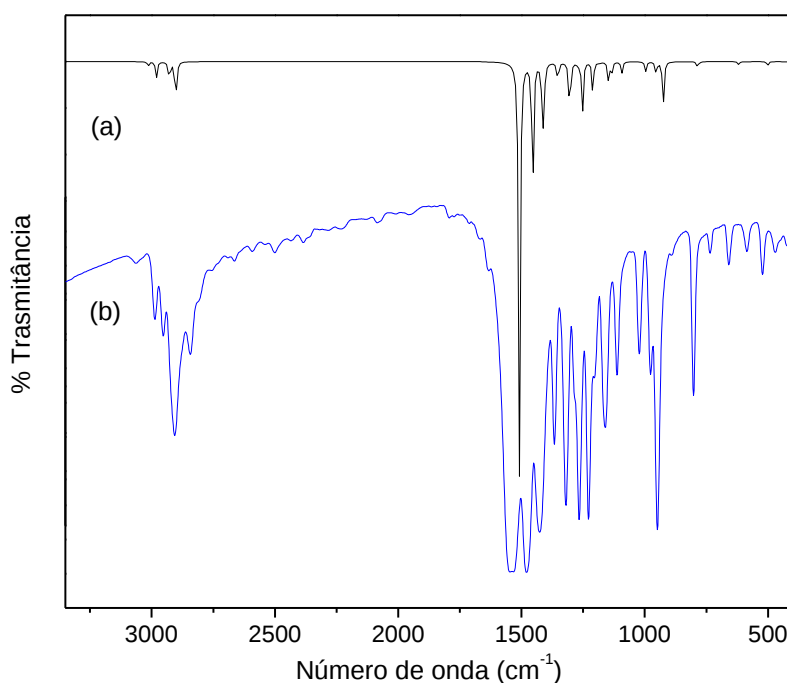


Figura 9.10. Espectros de infravermelho da TMT: (a) teórico B3LYP/6-311++G(d,p) e (b) experimental.

Tabela 9.7. Modos vibracionais experimentais e calculados para o ligante TMT.

Atribuições	Exp.	B3LYP	%Erro
$\nu_{\text{ass}}(\text{CH})$	2986	2982	0,13
$\nu_{\text{sim}}(\text{CH})$	2952	2929	0,78
$\nu_{\text{sim}}(\text{CH})$	2906	2905	0,03
$\nu_{\text{sim}}(\text{CH})$	2843	-	-
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1541	1508	2,14
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1478	1454	1,62
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1426	1411	1,05
$\delta(\text{CH}_2)$	1366	1352	1,02
$\gamma(\text{CH}_2)$	1320	1304	1,21
$\gamma(\text{CH}_2)$	1266	1257	0,71
$\gamma(\text{CH}_2)$	1228	1213	1,22
$\gamma(\text{CH}_2)$	1160	1147	1,12
$\gamma(\text{CH}_2)$	1112	1114	0,18
$\nu(\text{C-N-C})$	1022	996	2,54
$\delta(\text{CH}_2)$	948	925	2,43
$\gamma(\text{anel_triazínico})$	802	788	1,75
$\nu(\text{C-S-C})$	658	620	5,78
			(1,48)

ν =estiramento, ν_{as} =estiramento assimétrico, ν_{sim} =estiramento simétrico, δ = deformação angular no plano, γ =deformação angular fora do plano, ()=erro médio, Exp.=experimental

No espectro experimental da PIPT, Figura 9.11 (b) observa-se uma banda larga em torno de 3400 cm^{-1} característica da frequência de estiramento $\nu(\text{OH})$ referente as moléculas de água presentes na estrutura do composto. A banda em 3315 cm^{-1} é atribuída os modos de estiramento $\nu(\text{NH})$ de amina dissustituída, calculada em 3366 cm^{-1} . As bandas na região de $3001\text{-}2849\text{ cm}^{-1}$ são características das frequências e estiramento assimétrico e simétrico do grupo CH_2 , calculada na faixa de $3017\text{-}2838\text{ cm}^{-1}$. As bandas em 1534 e 1440 cm^{-1} foram atribuídas os modos vibracionais de estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ do anel triazínico, preditas teoricamente em 1511 e 1422 cm^{-1} . Os modos de deformação angular no plano e fora do plano dos grupos CH_2 surgem na faixa de $1366\text{-}1136\text{ cm}^{-1}$, Tabela 9.8.

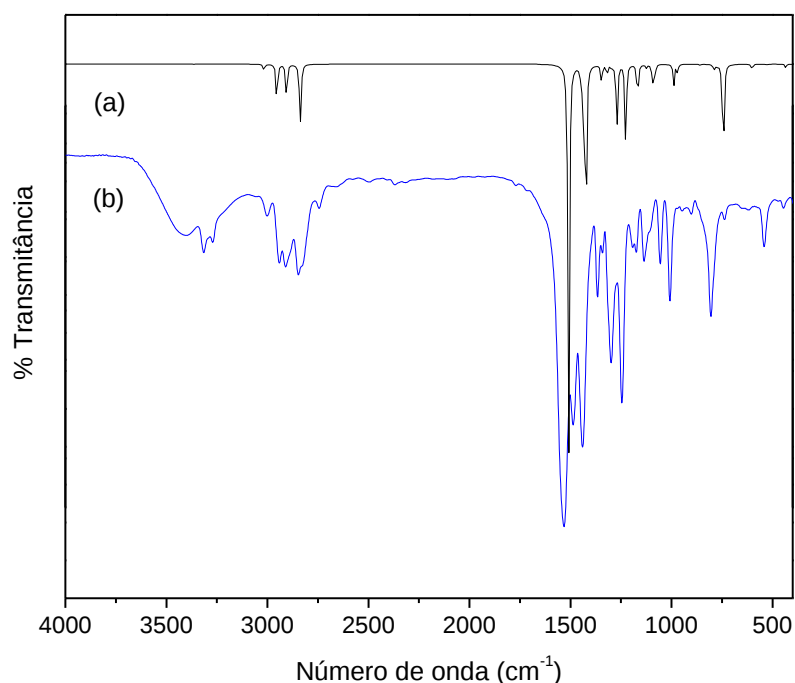


Figura 9.11. Espectros de infravermelho da PIPT: (a) teórico B3LYP/6-311++G(d,p) e (b) experimental.

Tabela 9.8. Modos vibracionais experimentais e calculados para PIPT. Os erros médios em relação aos dados experimentais são indicados entre parênteses.

Atribuições	Exp.	B3LYP	%Erro
$\nu(\text{NH})$	3315	3363	1,45
$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$	3001	3017	0,53
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	2940	2953	0,44
$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$	2908	2909	0,03
$\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$	2849	2838	0,39
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1534	1511	1,50
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1486	-	-
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1440	1422	1,25
$\delta(\text{CH}_2)$	1366	1348	1,32
$\gamma(\text{CH}_2)$	1299	1268	2,39
$\gamma(\text{CH}_2)$	1246	1227	1,52
$\gamma(\text{CH}_2)$	1136	1164	2,46
$\nu(\text{C-NH-C})$	1054	1092	3,61
$\delta(\text{anel_pip})$	1007	988	1,89
$\gamma(\text{NH})$	804	743	7,59
$\delta(\text{anel_triazínico})$	542	603	11,25
			(2,51)

ν =estiramento, ν_{as} =estiramento assimétrico, ν_{sim} =estiramento simétrico, δ = deformação angular no plano, γ =deformação angular fora do plano, Exp.=experimental

9.5 Caracterização dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com os ligantes derivados da 1,3,5-triazina

Foram sintetizados cinco complexos de Sb(III) e Bi(III) com os ligantes derivados da 1,3,5-triazina TMT e PIPT. De modo geral, todos compostos são sólidos a temperatura ambiente e estáveis ao ar. Os complexos com o ligante TMT apresentaram uma coloração branca, enquanto que os com PIPT são amarelo-claro. Os compostos são insolúveis a temperatura ambiente em solventes orgânicos apolares, apresentando-se pouco solúveis DMSO e DMF.

Na Tabela 9.9 são mostrados os resultados da análise elementar, intervalos de fusão e os rendimentos de reação para os complexos de Sb(III) e Bi(III) com os ligantes derivados da 1,3,5-triazina. Os resultados da análise elementar indicam a formação de complexos com estequiometrias do tipo 1:1; 3:2 e 2:1 sal/ligante, dependendo da rota sintética. O complexo do tipo 1:1 é formado mediante a adição da solução do SbCl_3 à solução do ligante a 46°C , enquanto que complexos do tipo 3:2 e 2:1 são obtidos quando se adiciona lentamente as soluções dos ligantes TMT e PIPT à solução dos sais a temperatura ambiente ($\sim 25^\circ\text{C}$) e com excesso dos trihaletos de antimônio e bismuto.

Tabela 9.9. Análise elementar, intervalos de fusão (P.F) dos complexos Sb(III) e Bi(III) com ligantes derivados da 1,3,5-triazina.

Compostos	%C	%H	%N	%S	%Cl	P.F ($^\circ\text{C}$)	Rendimento (%)
[$\text{SbCl}_3(\text{TMT})$]	27,31 (29,40)	3,75 (3,95)	12,58 (13,72)	16,03 (15,70)	17,35 (17,36)	200-205	46
[$\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2$]	22,11 (24,79)	3,20 (3,33)	10,14 (11,56)	13,71 (13,24)	22,76 (21,95)	192-197	48
[$\text{Bi}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2$]	20,93 (21,00)	2,90 (2,82)	9,66 (9,80)	11,35 (11,22)	18,93 (18,60)	-	44
[$\text{Sb}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$]	20,07 (20,06)	4,04 (4,04)	13,62 (14,03)	- -	27,60 (27,63)	-	72
[$\text{Bi}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$]	18,29 (18,01)	3,75 (3,12)	12,47 (12,60)	- -	21,02 (21,27)	-	74

*Os valores teóricos são indicados entre parênteses

9.5.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos complexos foram analisados em comparação com os respectivos espectros dos ligantes livres TMT e PIPT. Os espectros dos ligantes e complexos são apresentados nas Figura 9.12-9.13. No espectro da TMT, as bandas de estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ do anel triazínico que aparecem na região de $1541\text{-}1426\text{cm}^{-1}$ são deslocadas significativamente para região de maior frequência com a formação dos complexos, indicando que a interação do ligante com os metais resulta no fortalecimento dessas ligações. Esse comportamento sugere uma possível interação do tipo metal- π , onde o antimônio e bismuto estaria interagindo com o orbital π antiligante anel triazínico. Por outro lado, o modo vibracional de estiramento $\nu(\text{C-S-C})$ do ligante não é deslocado com a formação dos complexos, portanto os metais não se coordenam ao átomo de enxofre dos grupos tiomorfolino.

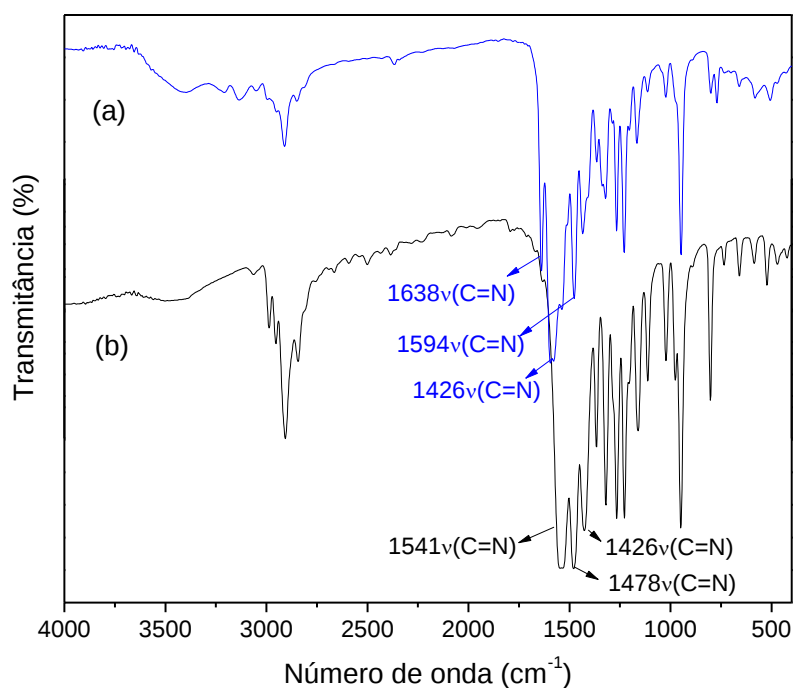


Figura 9.12. Espectro de infravermelho: (a) $[\text{SbCl}_3(\text{TMT})]$ e (b) TMT.

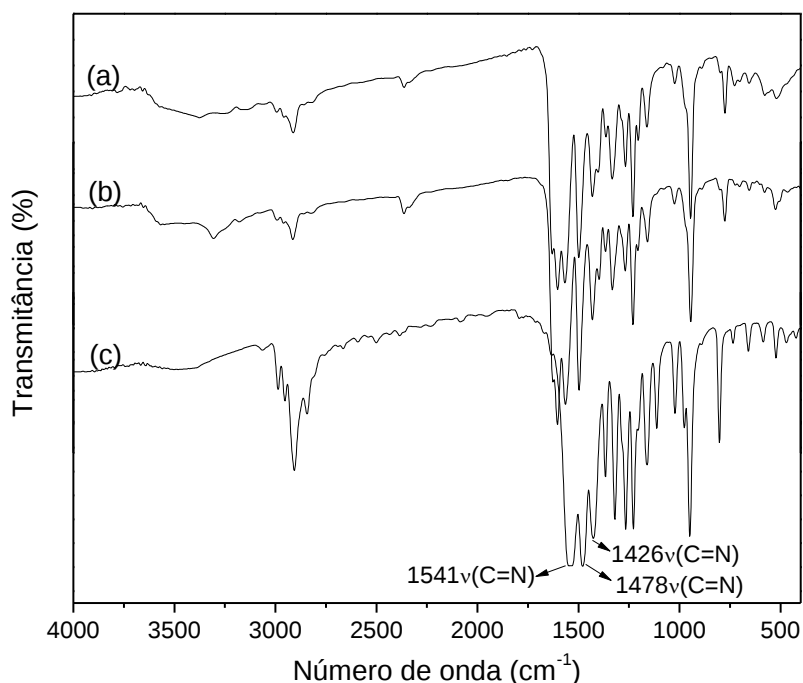


Figura 9.13. Espectros de infravermelho: (a) $[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$, (b) $[\text{Bi}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$ e (c) TMT.

No espectro do ligante PIPT, o modo vibracional de estiramento NH que aparece em 3325cm^{-1} não é observado nos espectros dos complexos, Figura 9.14, devido à superposição dessa banda com a de estiramento $\nu(\text{OH})$ das moléculas de água presentes nas estruturas dos complexos.

Os modos de estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ do ligante PIPT em 1543 , 1480 e 1440cm^{-1} e deslocado para 1606 , 1576 e 1490cm^{-1} no complexo $[\text{Sb}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, indicando a interação do metal com o anel triazínico, de modo análogo ao dos complexos com TMT. A frequência de estiramento $\nu(\text{C}-\text{NH}-\text{C})$ e de deformação angular no plano $\delta(\text{NH})$ do ligante livre são deslocadas respectivamente para menor e maior número de onda no espectro dos complexos, Figura 9.14, indicando coordenação ao nitrogênio do grupo piperazino. A Tabela 9.10 apresenta os modos vibracionais mais relevantes dos ligantes e complexos.

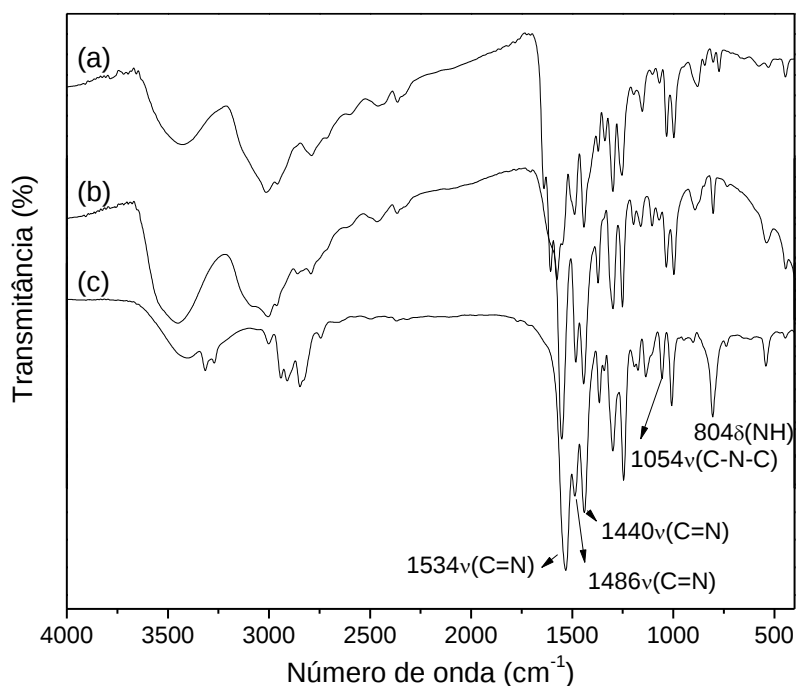


Figura 9.14. Espectros de infravermelho: (a) $[\text{Sb}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, (b) $[\text{Bi}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e (c) $\text{PIPT} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Tabela 9.10. Modos vibracionais selecionados dos ligantes derivados da 1,3,5-triazina e complexos de Sb(III) e Bi(III).

Compostos	Atribuições					
	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{S}-\text{C})$	$\nu(\text{C}-\text{NH}-\text{C})$	$\delta(\text{NH})$
TMF	1541	1478	1426	658		
$[\text{SbCl}_3(\text{TMT})]$	1638	1594	1477	660		
$[\text{Sb}_3\text{Cl}_6(\text{TMT})_2]$	1603	1567	1498	655		
$[\text{Bi}_3\text{Cl}_6(\text{TMT})_2]$	1603	1564	1497	655		
$\text{PIPT} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	1534	1486	1440		1054	804
$[\text{Sb}_2\text{Cl}_9(\text{PIPT})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	1606	1576	1490		1032	880
$[\text{Bi}_2\text{Cl}_9(\text{PIPT})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1551	1482	1442		1034	880

9.5.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{13}C no estado sólido

Na Figura 9.15 são mostrados os espectros de RMN ^{13}C no estado sólido do ligante TMT e dos complexos $[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$ e $[\text{Bi}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$. O espectro de TMT apresenta três sinais, os quais foram atribuídos aos carbonos C3, C2 e C1 com os respectivos deslocamentos químicos em 27,30; 46,47 e 164,9 ppm, Tabela 9.11. Podemos observar que o sinal do carbono C3 varia pouco com a formação dos complexos de Sb e Bi, indicando, portanto, que os átomos de enxofre não se coordenam aos centros metálicos. Por outro lado, os sinais dos carbonos C2 e C1 são deslocados com a complexação indicando que a interação com o Sb e Bi ocorre por meio dos átomos de nitrogênio do anel triazínico e do grupo tiomorfolino. O átomo de carbono C2 é desblindado com a coordenação, indicando que a densidade eletrônica do átomo de nitrogênio vizinho está sendo doada para o metal, enquanto que o sinal do átomo de carbono C1 é desdobrado em dois no espectro dos complexos de Sb e Bi para regiões de menor deslocamento químico. Esse resultado evidencia uma quebra de simetria em termos de ambiente químico no anel triazínico com a coordenação.

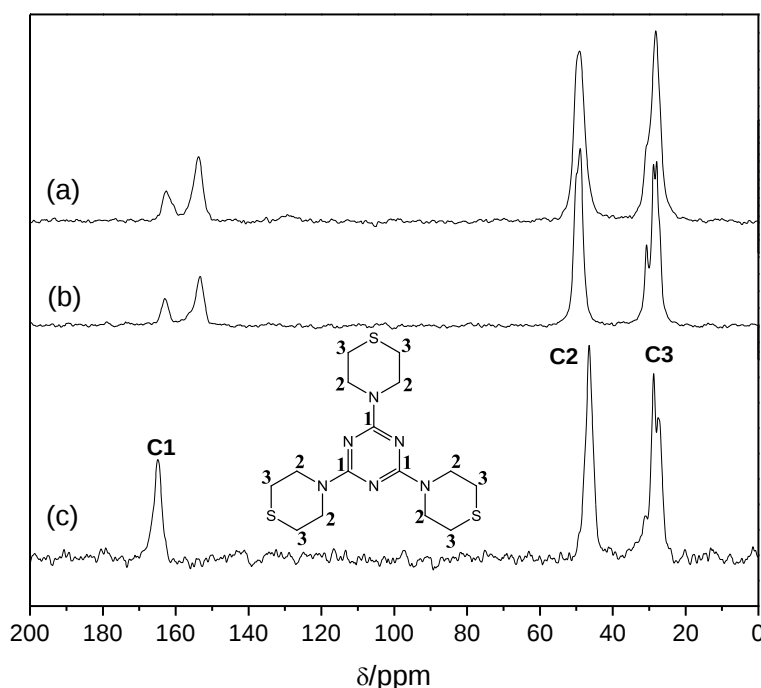


Figura 9.15. Espectros de RMN ^{13}C no estado sólido obtido por CPMAS: (a) $[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$, $[\text{Bi}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$ e (c) TMT.

Tabela 9.11. Atribuições dos sinais de RMN ^{13}C no estado sólido para o ligante TMT e os complexos $[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$ e $[\text{Bi}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$ com as variações no deslocamento químico.

Atribuições	$\delta/\text{ppm}(\text{TMT})$	$\delta/\text{ppm}[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$	$\Delta\delta/\text{ppm}$	$\delta/\text{ppm}[\text{Bi}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$	$\Delta\delta/\text{ppm}$
C3	27,38	28,20	0,82	27,94	0,56
C2	46,47	49,26	2,79	48,93	2,46
C1	164,9	162,63	-2,27	162,82	-2,08
		153,70	-11,20	153,54	-11,4

9.5.3 Análise termogravimétrica

A análise termogravimétrica (TGA) foi realizada com o objetivo de estudar o comportamento térmico dos complexos, estabelecer uma ordem de estabilidade térmica e confirmar a estequiometria metal/ligante. Para auxiliar na atribuição dos processos consecutivos de perda de massa nas curvas termogravimétrica foi utilizada a análise das respectivas derivadas das curvas TGs.

Na Figura 9.16 são mostradas as curvas termogravimétricas dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com o ligante TMT. As curvas TG dos complexos $[\text{SbCl}_3(\text{TMT})]$ e $[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$ mostram um processo de perda de massa em duas etapas.

Para o complexo $[\text{SbCl}_3(\text{TMT})]$ a primeira etapa no intervalo de 130,7-219,1 °C foi atribuída à saída de dois grupos tiomorfolino e a segunda etapa ao SbCl_3 com a parcela remanescente do ligante. Enquanto que para o complexo $[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$ a primeira etapa foi atribuída à saída de seis grupos tiomorfolino mais uma parte do sal de antimônio. Esses resultados confirmam uma relação estequiométrica metal/ligante do tipo 1:1 e 3:2, em concordância com a análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio, enxofre e cloro.

A curva TG do complexo $[\text{Bi}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})]$ mostra um processo de perda de massa em três etapas. As duas primeiras etapas são atribuídas saída de duas moléculas de TMT e a terceira a saída de uma fração do sal de bismuto na forma Bi_2Cl_2 , permanecendo uma parcela significativa como resíduo ~ 24,5%.

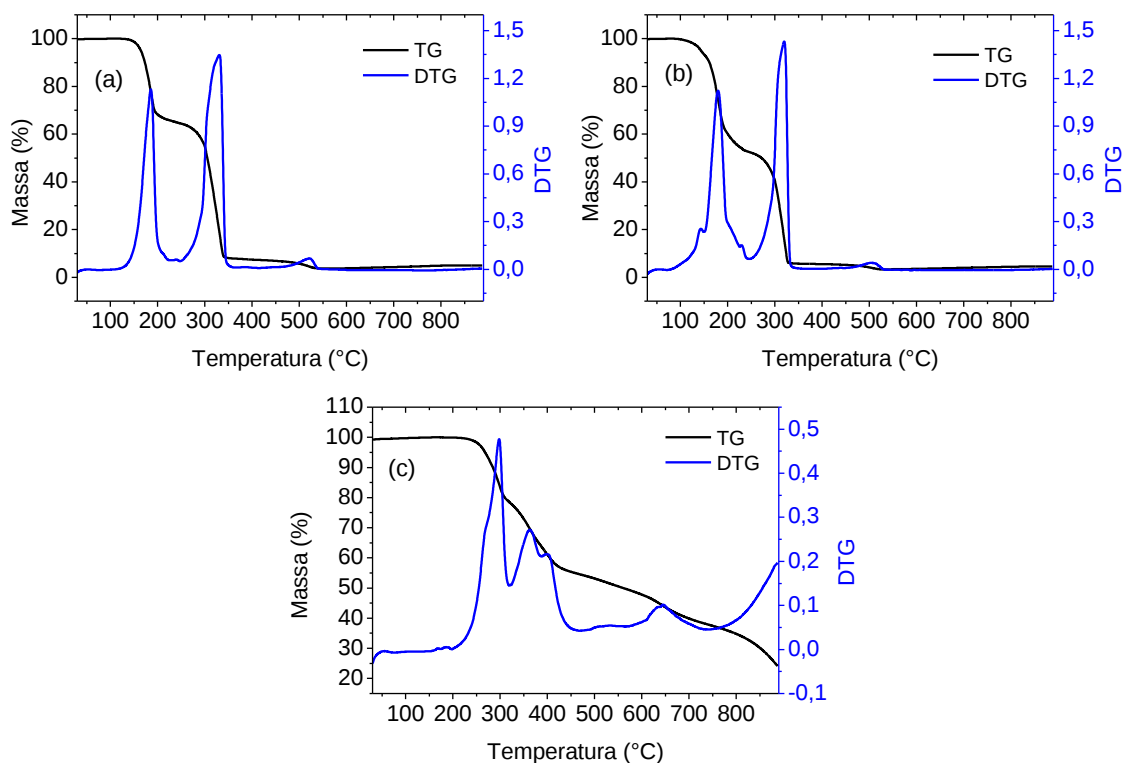


Figura 9.16. Curvas termogravimétricas (TG) e suas respectivas primeiras derivadas (DTG) para os complexos: (a) $[\text{SbCl}_3(\text{TMT})]$, (b) $[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$ e (c) $[\text{Bi}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$ registradas no intervalo 25-900 °C sob fluxo de argônio.

Tabela 9.12. Parâmetros termogravimétricos dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligante TMT. Onde T_i e T_f são respectivamente as temperaturas iniciais e finais de cada etapa, ΔT e Δm os intervalos de temperatura e percentuais de perda de massa.

Compostos	Etapas	T_i	T_f	$\Delta T(^{\circ}\text{C})$	$\Delta m(\%)$	Atribuições
$[\text{SbCl}_3(\text{TMT})]$	1	130,7	219,1	88,4	33,4	$2\text{C}_4\text{H}_8\text{NS}$
	2	219,1	528,5	309,5	63,2	$\text{SbCl}_3 + \text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{CS}$
$[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$	1	100,7	241,0	140,2	47,1	$6\text{C}_4\text{H}_8\text{NS} + \text{Cl}_2$
	2	241,0	528,5	287,6	48,3	$\text{Sb}_3\text{Cl}_6\text{C}_6\text{N}_3\text{ClS}$
$[\text{Bi}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$	1	197,8	329,2	131,4	22	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{S}_3$
	2	329,2	471,4	142,2	22,5	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{S}_3$
	3	471,4	887,8	416,4	30,7	Bi_2Cl_2

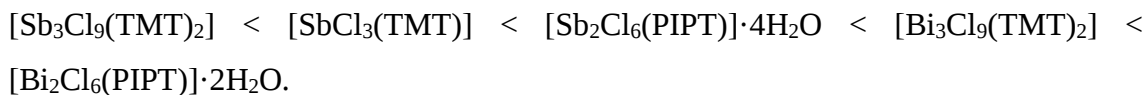
Na Figura 9.17 são mostradas as curvas termogravimétricas dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com o ligante PIPT·4H₂O. Na curva TG do complexo [Sb₂Cl₆(PIPT)]·4H₂O observa-se uma pequena perda de massa 2,1 % no intervalo 25-116,1 °C que foi atribuída a saída de moléculas de água presente na estrutura do complexo. A segunda etapa é atribuída a decomposição do ligante, com a saída do grupo piperazino na forma de cloridrato. A terceira e quarta etapa correspondem a saída do SbCl₃ e as parcelas remanescentes do ligante, Tabela 9.12.

Na curva TG do complexo [Bi₂Cl₆(PIP)]·2H₂O foram observadas quatro etapas de perda de massa. A primeira etapa, com 3,1% no intervalo de 25-115,6 °C, foi atribuída à presença de moléculas de água na estrutura do complexo. A segunda e terceira etapa correspondem a decomposição do ligante no intervalo de 212,7-444,2 °C. A última etapa foi atribuída a saída de uma fração do sal de bismuto.

Os resultados da análise termogravimétrica confirmam a proporção molar de 2:1 metal/ligante, corroborando com a análise elementar dos compostos.

Com base nas temperaturas iniciais do processo de decomposição (ver Tabela 9.12 e

Tabela 9.13) dos complexos propõe-se a seguinte ordem de estabilidade térmica:



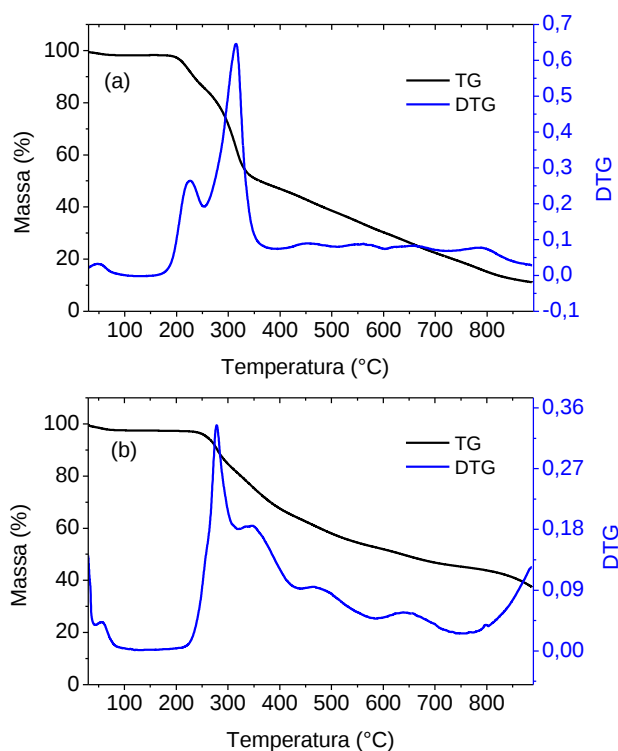


Figura 9.17. Curvas termogravimétricas (TG) e suas respectivas derivadas (DTG) para os complexos: (a) $[\text{Sb}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e (b) $[\text{Bi}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, registradas no intervalo de 25-900°C sob fluxo de argônio.

Tabela 9.13. Parâmetros termogravimétricos dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligante PIPT. Onde T_i e T_f são respectivamente as temperaturas iniciais e finais de cada etapa, ΔT e Δm os intervalos de temperatura e percentuais de perda de massa.

Compostos	Etapas	T_i	T_f	$\Delta T(^{\circ}\text{C})$	$\Delta m(\%)$	Atribuições
$[\text{Sb}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	1	25,0	116,1	91,1	2,1	$4\text{H}_2\text{O}$
	2	185,5	258,3	72,8	13,5	$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{ClN}_2$
	3	258,3	363,9	105,7	35	$\text{SbCl}_3 + \text{C}_4\text{H}_9\text{N}_2$
	4	363,9	883,5	519,5	38,15	$\text{SbCl}_3 + \text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5$
$[\text{Bi}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1	25,0	115,6	90,6	3,1	$2\text{H}_2\text{O}$
	2	212,7	320,3	107,7	17	$2\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_2$
	3	320,3	444,2	123,9	25,32	$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_5\text{Cl}_2$
	4	444,2	887,1	442,9	25,88	Bi_2Cl_2

9.6 Atividade antimicrobiana

Foram realizados testes *in vitro* da atividade antimicrobiana dos derivados da 1,3,5-triazina e seus complexos, com objetivo de avaliar o efeito da coordenação sobre a atividade dos ligantes. Os valores da concentração inibitória mínima (CIM) dos ligantes mesoiônicos e respectivos complexos estão listados na Tabela 9.14. Os resultados indicam que os complexos de antimônio inibem o crescimento de todas as bactérias e fungos

investigados, com CIM na faixa de 512-1024 µg/mL. Por outro lado, os derivados da 1,3,5-triazina e os complexos de bismuto não apresentaram atividade contra as cepas estudadas.

O complexo $\text{Sb}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ na concentração de 512 µg/mL foi o que mostrou melhor atividade antimicrobiana sobre os gêneros *Staphylococcus* e *Candida*, seguido de $[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$ que na concentração de 512 µg/mL inibiu o crescimento de 75% das cepas, incluídos *Staphylococcus* e as espécies de *C. albicans* e *C. tropicalis*.

A atividade de $[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$ é duas vezes maior que a $[\text{SbCl}_3(\text{TMT})]$, sugerindo portanto que o aumento na proporção do SbCl_3 no composto, implica em uma melhora da atividade contra os gêneros *Staphylococcus*, *C. albicans* e *C. tropicalis*.

Os resultados indicam que SbCl_3 desempenha um importante papel na atividade antimicrobiana, e que coordenação constitui uma estratégia interessante para o desenvolvimento de novos antibióticos.

Tabela 9.14. Concentração inibitória mínima (CIM) dos ligantes derivados da 1,3,5-triazina e complexos contra as bactérias e leveduras.

Compostos	CIM (µg/mL)							
	<i>S. aureus</i> ATCC-6538	<i>S. aureus</i> LM-289	<i>C. albicans</i> ATCC-76645	<i>C. albicans</i> LM-P20	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>C. tropicalis</i> LM-31	<i>C. krusei</i> LM-13	<i>C. krusei</i> LM-978
TMT	R	R	R	R	R	R	R	R
PIPT	R	R	R	R	R	R	R	R
$[\text{SbCl}_3(\text{TMT})]$	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
$[\text{Sb}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$	512	512	512	512	512	512	1024	1024
$[\text{Bi}_3\text{Cl}_9(\text{TMT})_2]$	R	R	R	R	R	R	R	R
$[\text{Sb}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	512	512	512	512	512	512	512	512
$[\text{Bi}_2\text{Cl}_6(\text{PIPT})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	R	R	R	R	R	R	R	R
Cloranfenicol	-	-	-	-	-	-	-	-
Nistatina	-	-	-	-	+	-	-	-

R= resistente; (+) = Crescimento do micro-organismo; (-) = Não crescimento do micro-organismo

10. Considerações Finais

Nesse trabalho inicialmente foram estudados a nível teórico semiempírico uma série de complexos de Sb(III) e Bi(III) com vários tipos de ligantes, com a finalidade de avaliar o desempenho dos métodos AM1, PM3 e PM6 na predição estrutural dos complexos. Em seguida foram sintetizados e caracterizados por técnicas espectroscópicas e espectrométricas dez novos complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligantes derivados da 1,3,5-triazina e mesoiônicos do núcleo 1,3-tiazólio-5-tiolato. A atividade antimicrobiana dos complexos e ligantes foi investigada contra as bactérias do gênero *Staphylococcus aureus* e fungos *Candida albicans* e *C. tropicalis* e *C. krusei*. Além disto, os ligantes mesoiônicos, os derivados triazínicos e complexos de Sb(III) e Bi(III) com derivados mesoiônicos foram estudados teoricamente por métodos *ab initio* e DFT.

O estudo a nível semiempírico indica que de modo geral o AM1 e o PM3 predizem corretamente as geometrias do estado fundamental dos complexos de Sb(III). O PM6 é mais exato na predição das estruturas dos complexos com ligações Sb-S. No entanto, o PM6 não deve ser usado no estudo de complexos de Sb(III) com estrutura flexível, com ligações Sb-N devido à quebra dessas ligações, resultando em desvio 71,5% em relação ao comprimento médio de ligação experimental.

Para os complexos de Bi(III) o PM6 é o mais exato, na predição estrutural, sendo portanto o método de escolha para estudar esses complexos. O AM1 não deve ser usado para o estudo de complexos de Bi(III), pois não reproduz corretamente suas geometrias, apresentando desvios significativos em relação às estruturas de raios-X. O PM3 não é indicado para estudar complexos de BiX_3 ($\text{X}=\text{Cl}$, Br ou I) com ligantes do tipo éter coroa (contendo de 4 ou 5 átomos de oxigênio), pois falha a predição do modo de coordenação.

Os ligantes mesoiônicos e seus complexos de antimônio foram ativos contra todas as bactérias e fungos investigados, com concentração inibitória mínima na faixa de 256-1024 $\mu\text{g/mL}$. Por outro lado, os complexos de bismuto não apresentaram atividade antimicrobiana.

Os complexos de antimônio com ligantes derivados da 1,3,5-triazina apresentaram atividade antimicrobiana de moderada à boa, com CIM na faixa 512-1024 $\mu\text{g/mL}$. No entanto, os complexos de bismuto não foram ativos.

As geometrias dos ligantes mesoiônicos no estado fundamental e as frequências vibracionais calculadas a nível DFT/B3LYP e M06-2X com conjunto de base cc-pVTZ apresentaram pequenos desvios em relação a medidas experimentais de difração de raios-X e espectros de absorção na região do infravermelho.

O estudo conformacional dos complexos de Sb(III) e Bi(III) com os ligantes mesoiônicos mostra que as curvas de energia potencial calculada a nível DFT/M06-2X são similares as curvas MP2 e que as conformações de mínimo são estabilizadas por múltiplas interações intramoleculares.

A análise das energias relativas e população de Boltzmann para o complexo de SbBr₃, indica que a conformação mais estável e com maior população é favorecida pela interação do tipo Sb- π entre o Sb e o grupo Ph-CH₃ do mesoiônico. Esse tipo de interação também contribui para estabilização dos complexos de BiCl₃ e BiBr₃.

A investigação estrutural e análise da cagas NBO dos complexos em comparação com as dos trihaletos e ligantes livre, indica que com a formação dos complexos há uma maior deslocalização de cargas e quebra do caráter mesoiônico; além de uma tendência para a diminuição no estado de oxidação dos metais nos compostos com flúor e aumento para os compostos de cloro e bromo. O estudo da hibridização do par de elétrons isolado do antimônio e bismuto, sugere que as interações dos metais com o grupo Ph-CH₃ do mesoiônico apresentam um caráter predominantemente eletrostático, uma vez que o par de elétrons isolado do Sb e Bi é estabilizado com o aumento do caráter s dos orbitais de valência.

O estudo da teoria quântica de átomos em moléculas (QTAIM), indica as ligações M-S são interações de camada fechada com um pequeno grau de compartilhamento de elétrons. Além disso, as interações intramoleculares nos complexos são caracterizadas pelo QTAIM como ligações de hidrogênio, ligações de halogênio e interações do tipo metal- π .

Os parâmetros estruturas e modos vibracionais calculados a nível DFT/6-311++G(d,p) para os ligantes derivados da 1,3,5-triazina mostraram bom concordância com as estruturas cristalográficas e espectro de absorção na região do infravermelho.

Apêndice I: Estudo experimental

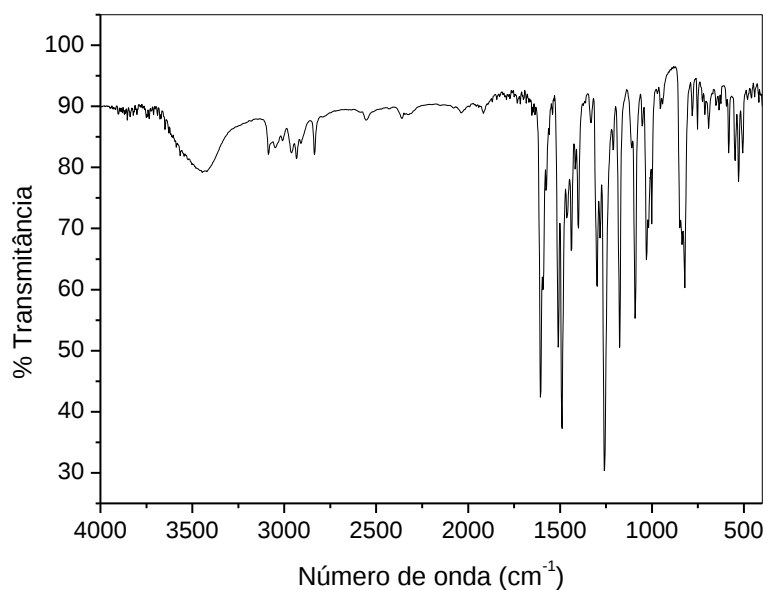


Figura S1. Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{SbCl}_3(\text{M2})]\cdot\text{H}_2\text{O}$. Registrado em patilhas de KBr na região de 4000-400 cm^{-1} .

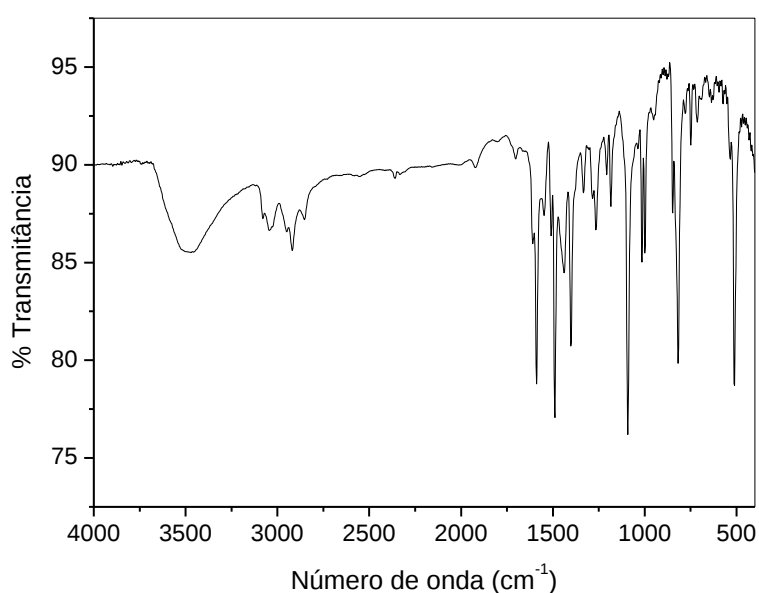


Figura S2. Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Bi}_4\text{Br}_{12}(\text{M1})_3]$. Registrado em patilhas de KBr na região de 4000-400 cm^{-1} .

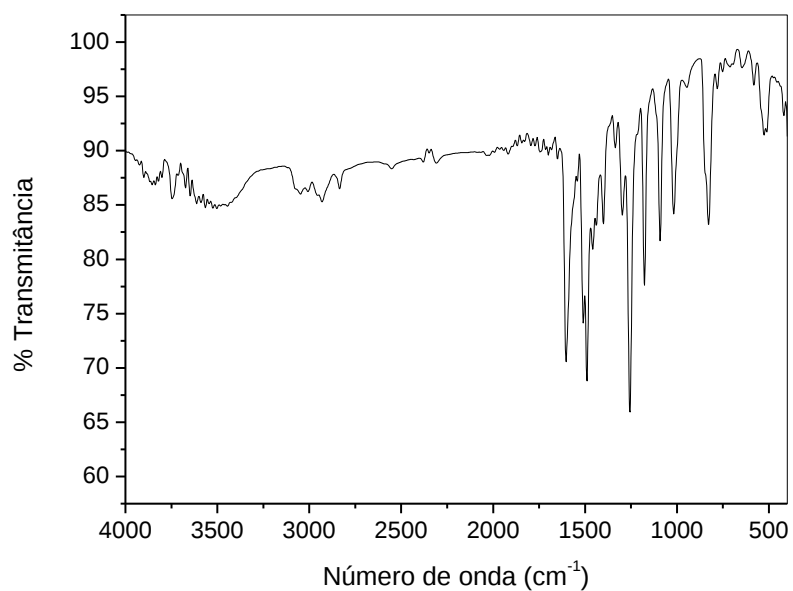


Figura S3. Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Bi}_4\text{Br}_{12}(\text{M1})_3]$. Registrado em patilhas de KBr na região de $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$.

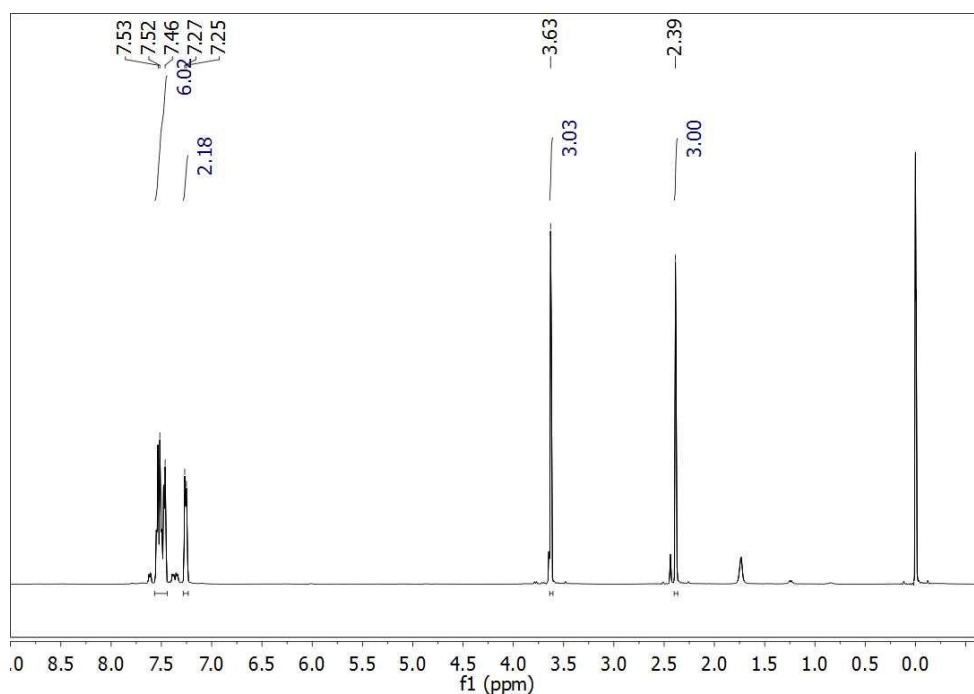


Figura S4. Espectro de RMN ^1H do mesoiônico M1 realizado em CDCl_3 (200 MHz) com tetrametilsilano (TMS) como referência.

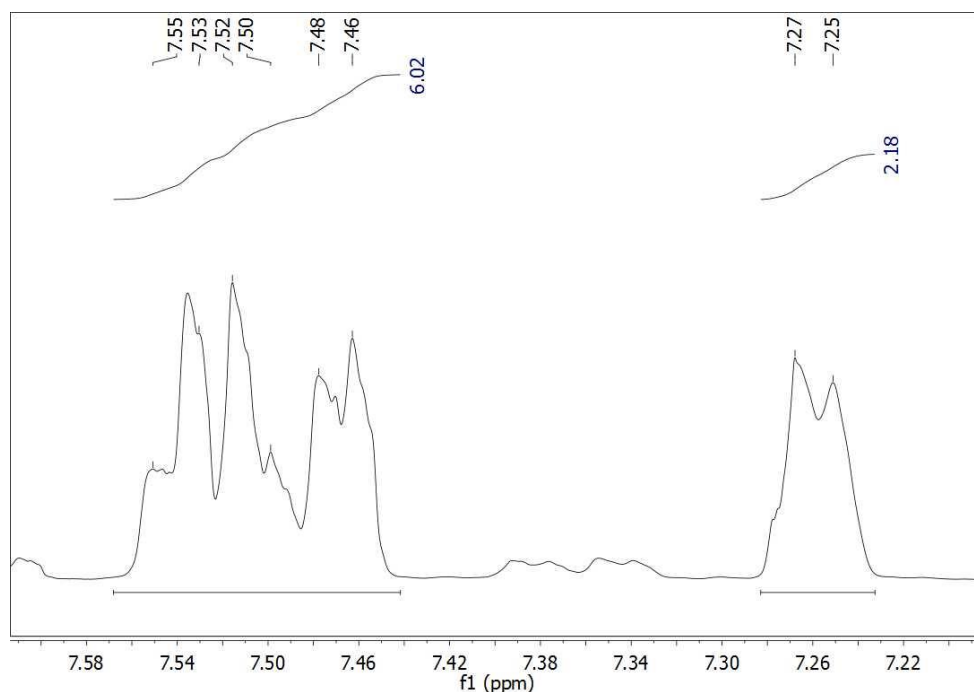


Figura S5. Expansão do espectro de RMN ^1H do mesoiônico M1 na região de 7,15-7,7 ppm (200 MHz).

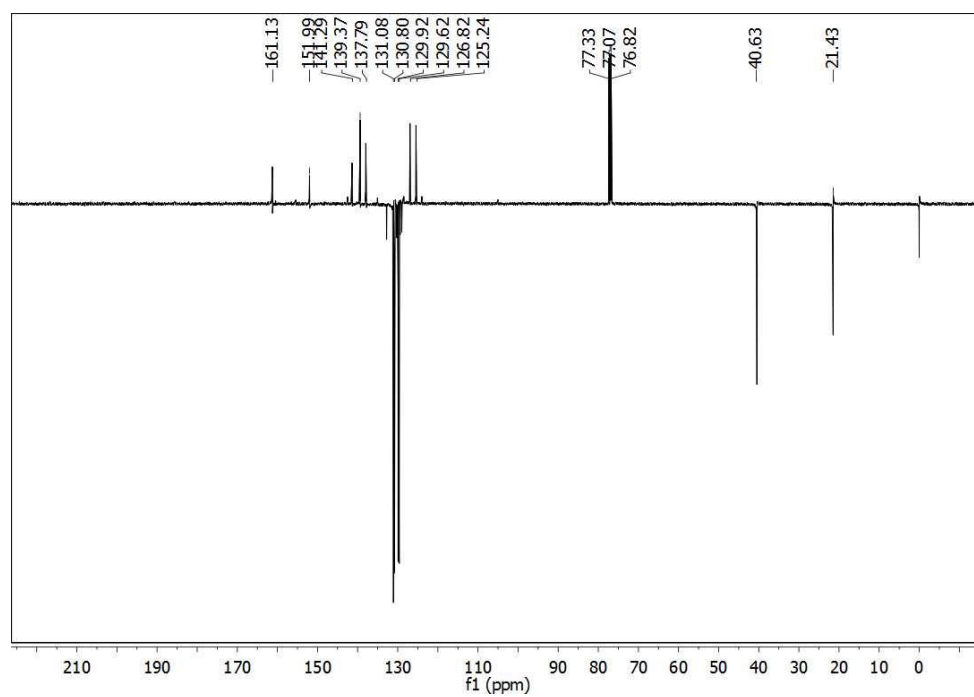


Figura S6. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do mesoiônico M1 realizado em CDCl_3 (200MHz) com tetrametilsilano (TMS) como referência.

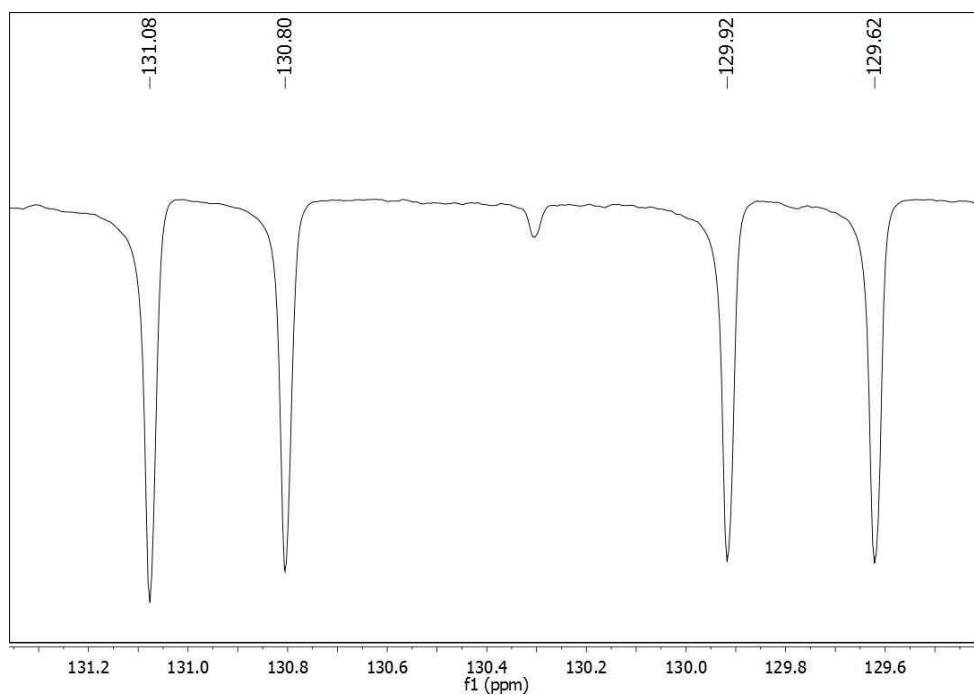


Figura S7. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do mesoiônico M1 na região de 129-,5-131,6 ppm realizado em DMSO- d_6 , (200 MHz) com tetrametilsilano como referência (TMS).

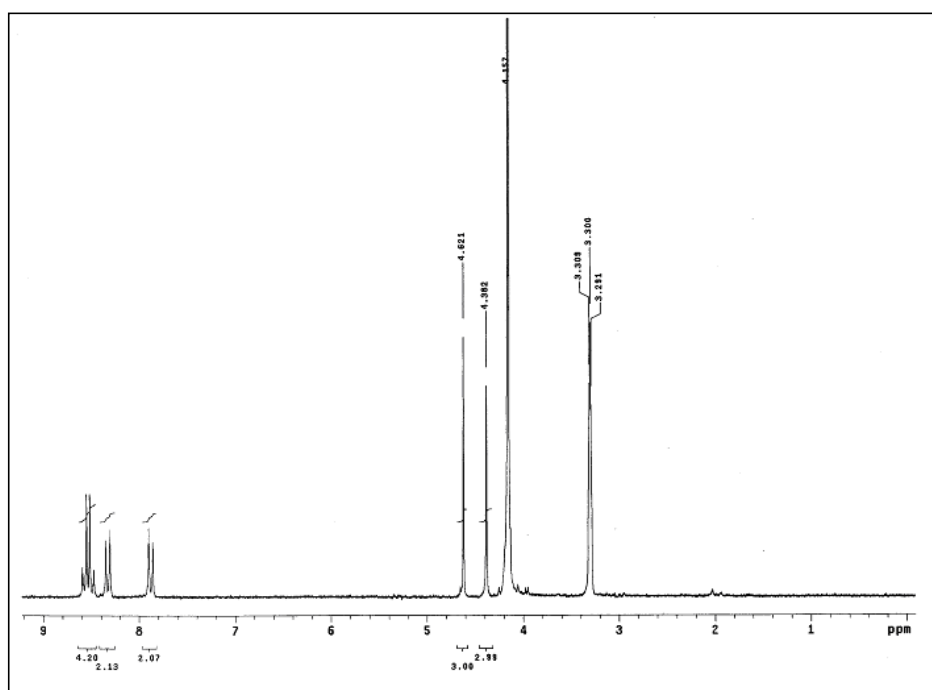
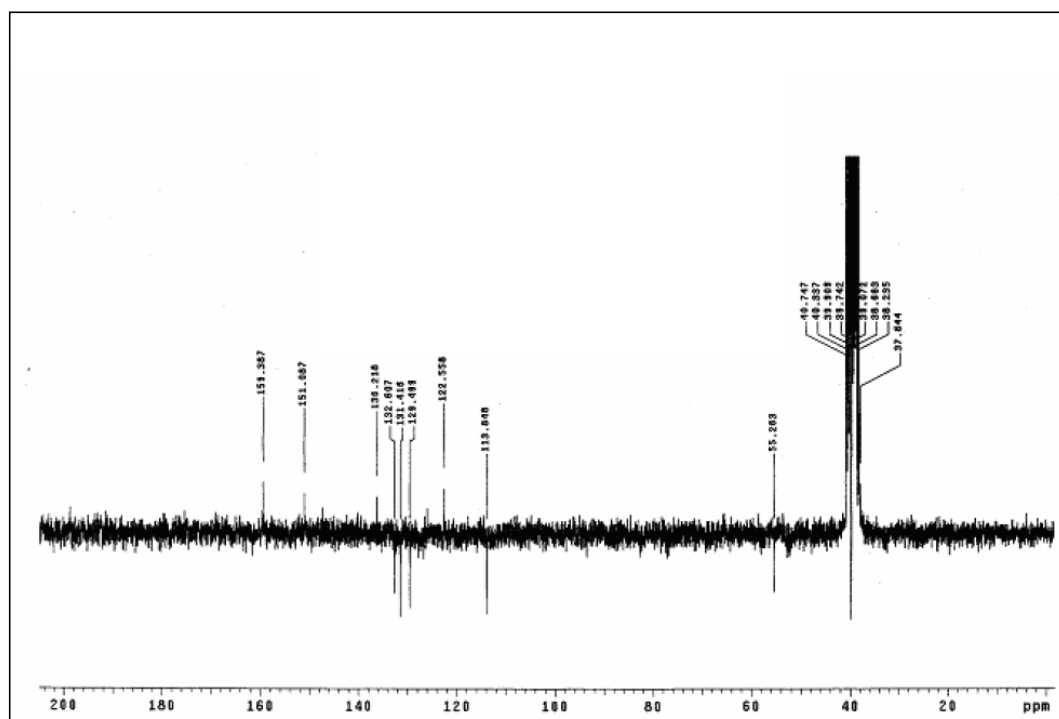
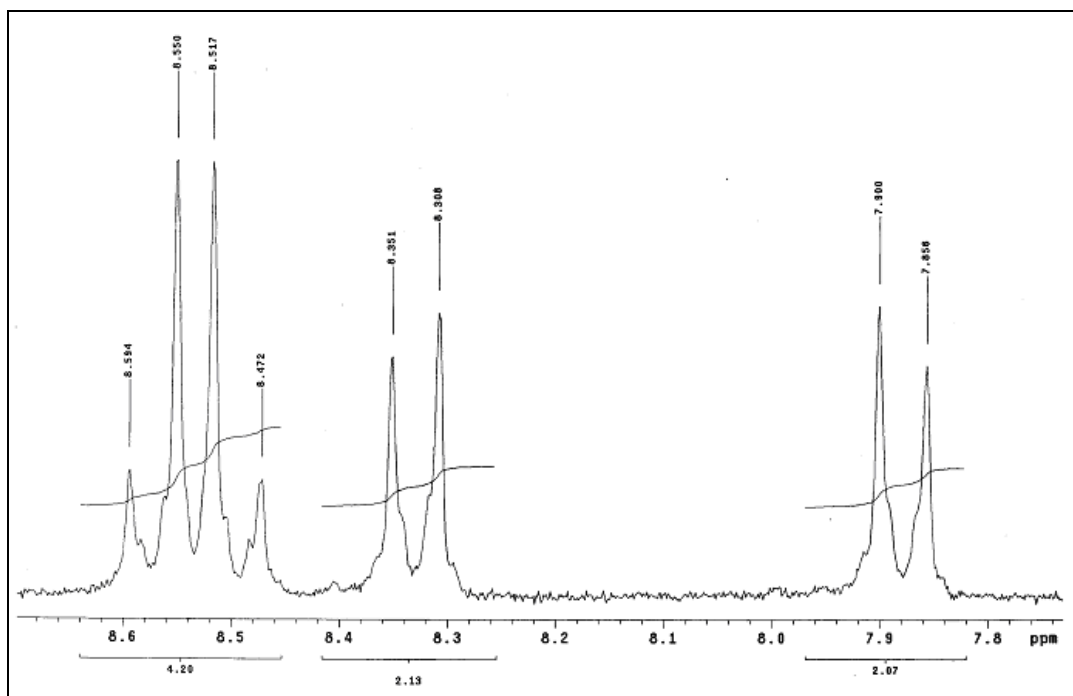


Figura S8. Espectro de RMN ^1H de M2 (DMSO- d_6 , 200 MHz).



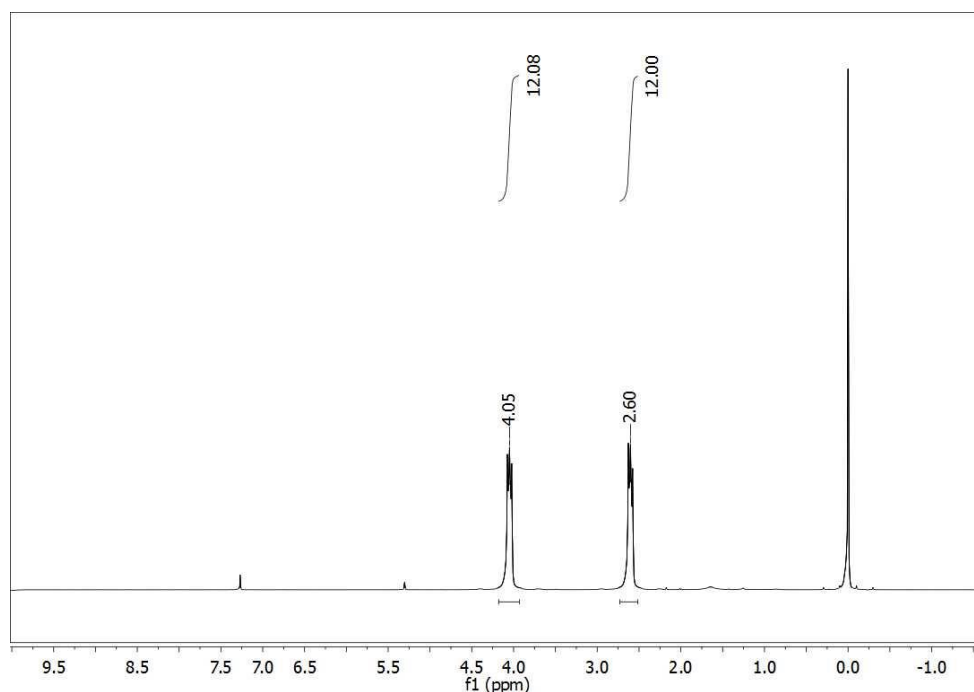


Figura S11. Espectro de RMN ^1H de TMT (CDCl_3 , 200 MHz).

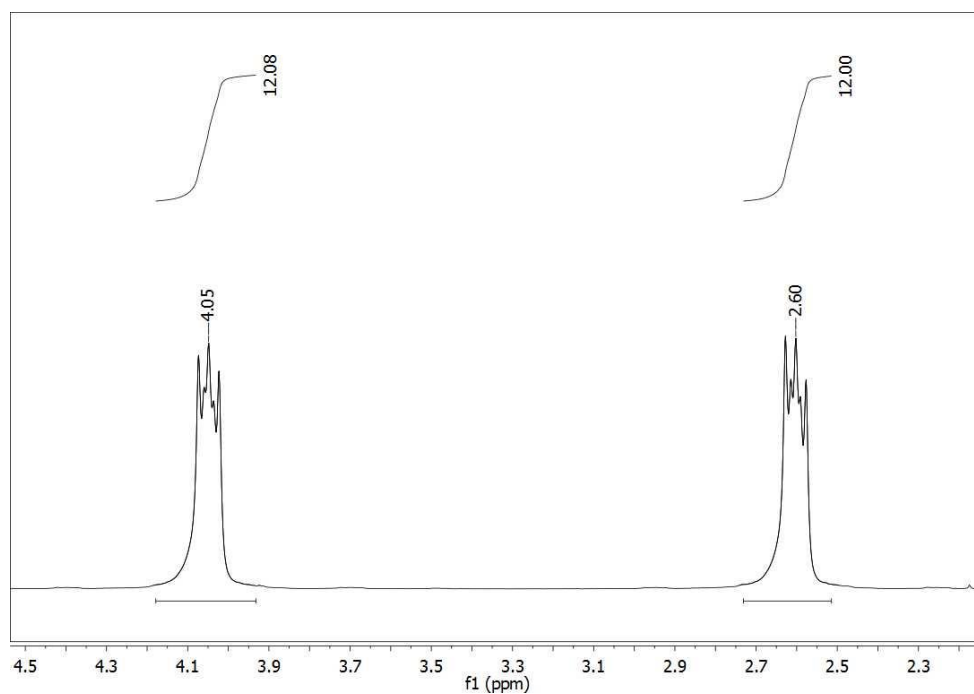


Figura S12. Expansão do espectro de RMN ^1H de TMT (CDCl_3 , 200MHz) na região de 2,3-4,5 ppm.

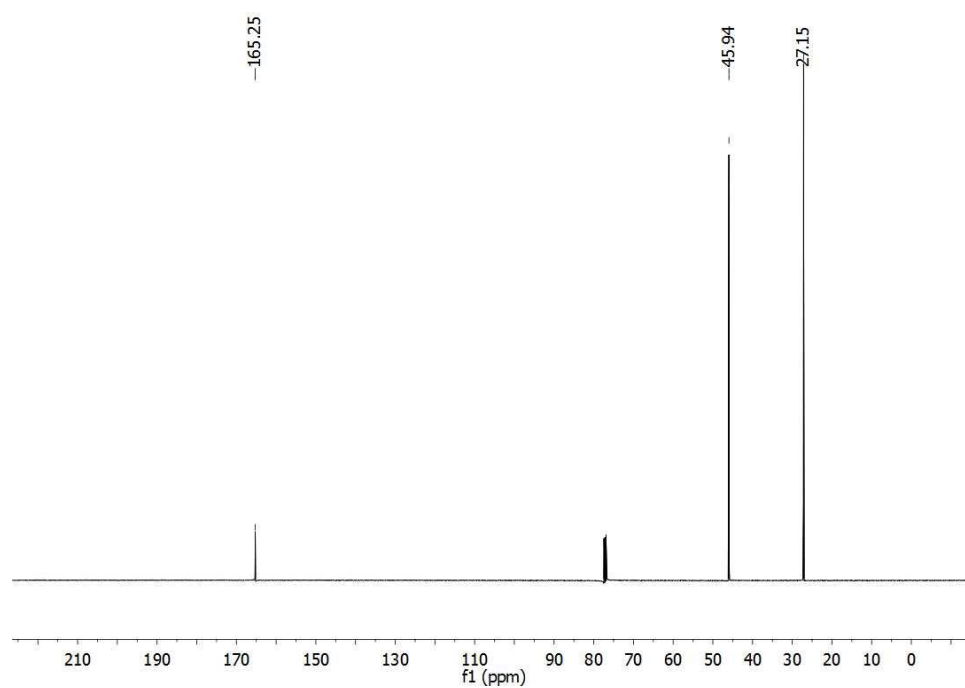


Figura S13. Espectro de RMN ^{13}C de TMT (CDCl_3 , 200 MHz).

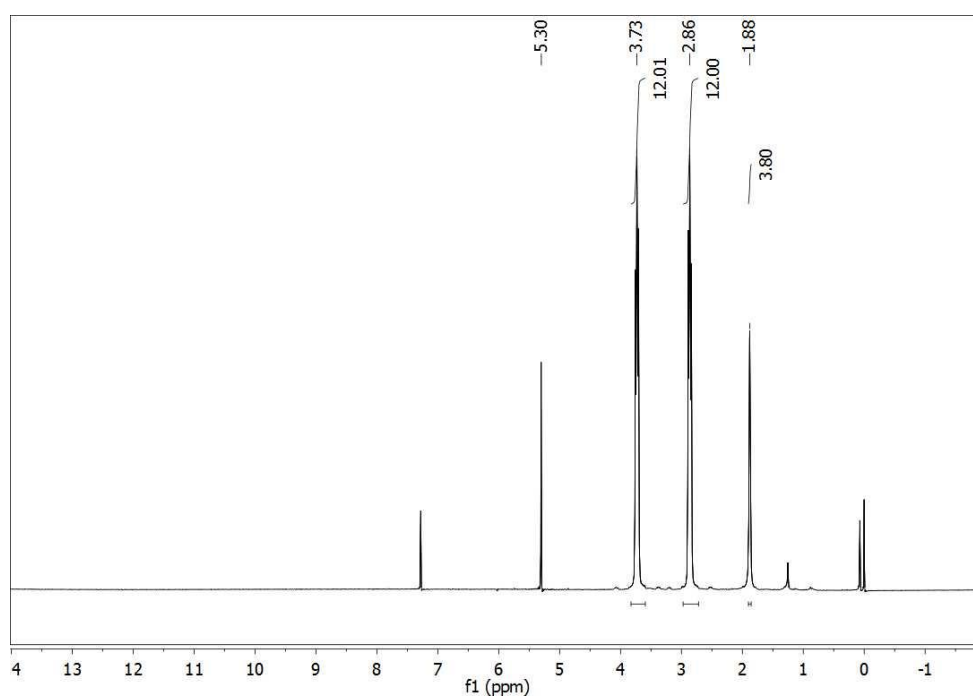


Figura S14. Espectro de RMN ^1H de PIPT (CDCl_3 , 200MHz). O sinal 5,3ppm é atribuído a presença de CH_2Cl_2 .

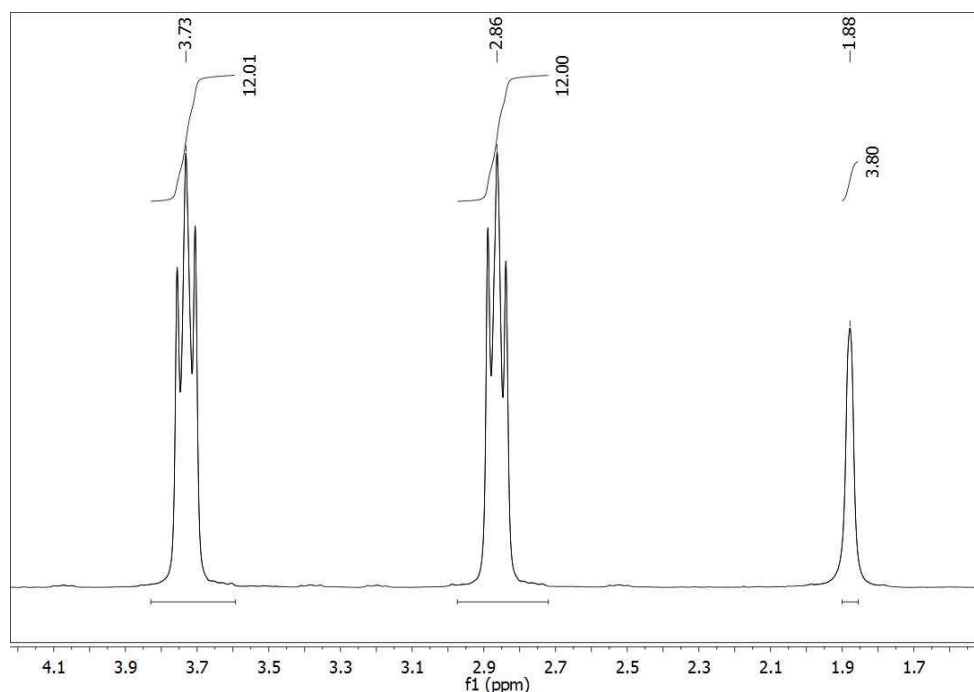


Figura S 15. Expansão do espectro de RMN ^1H de PIPT (CDCl_3 , 200 MHz) na região 1,7-4.1ppm.

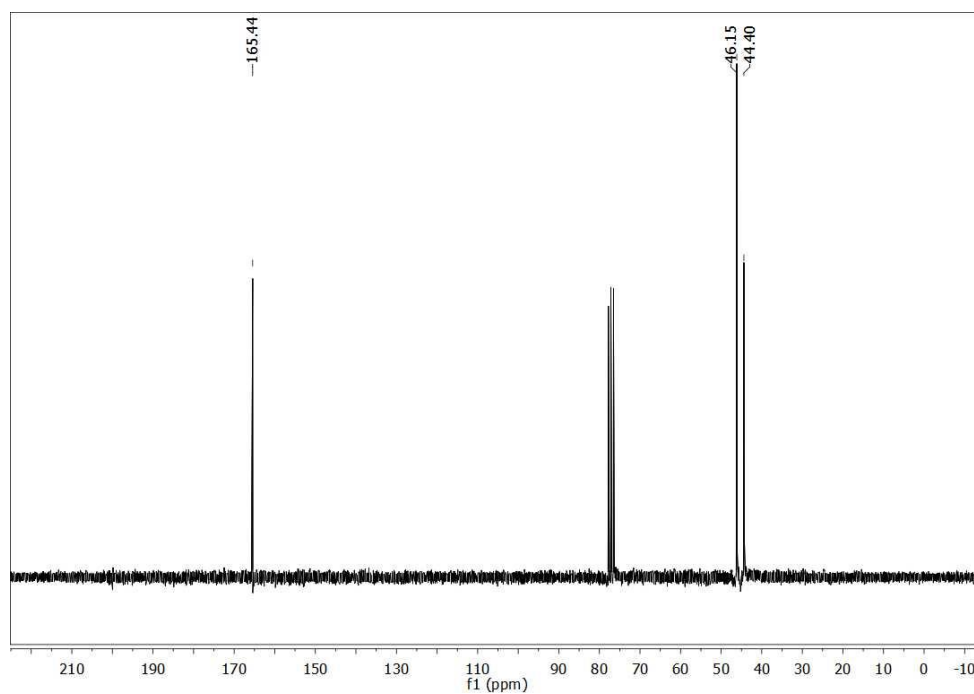


Figura S 16. Espectro de RMN ^{13}C de PIPT (CDCl_3 , 200 MHz).

Tabela S1. Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento das estruturas dos compostos TMT (1), PIPBOC(2) e PIPT·5H₂O (3).

Compostos	1	2	3
Fórmula mínima	C ₁₅ H ₂₄ N ₆ S ₃	C ₃₀ H ₅₁ N ₉ O ₆	C ₃₀ H ₆₄ Cl ₂ N ₁₈ O ₅
Massa molecular (g/mol)	384,58	633,80	826,74
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$	P2 ₁ /c	$P\bar{1}$
Z	2	4	2
Temperatura (K)	298(2)	296(2)	296(2)
<i>a</i> (Å)	9,5367(12)	6,0327(4)	7,4744(2)
<i>b</i> (Å)	18,211(3)	14,2648(9)	13,7560(4)
<i>c</i> (Å)	21,825(3)	42,257(2)	23,6747(7)
α (°)	98,070(10)	90,00	79,0000(10)
β (°)	96,965(9)	94,360(3)	83,8110(10)
γ (°)	90,008(9)	90,00	76,9860(10)
Volume da cela unitária (Å ³)	3724,7(9)	3540,11	2322,73(11)
Densidade (g/cm ³)	1,372	1,189	1,395
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)	0,408	0,085	0,428
Reflexões independentes	13023	6559	8886
Índice de simetria (R_{int})	0,1205	0,0698	0,0252
$F(000)$	1632	1368	1036
Qualidade do ajuste sobre F^2	1,007	1,181	1,067
Índice residual para $I > 2\sigma(I)$	$R_1 = 0,1376$	0,685	0,116
Índice residual para todos os dados	$wR_2 = 0,3800$	0,2111	0,3478

Apêndice II: Estudo computacional

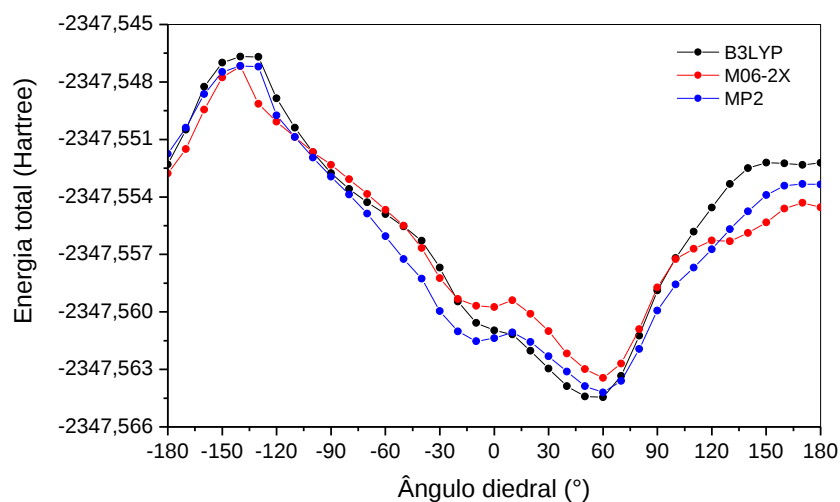


Figura S17. Curvas de energia potencial do complexo [SbF₃(M₂)] calculadas a nível MP2, DFT/B3LYP e M06-2X.

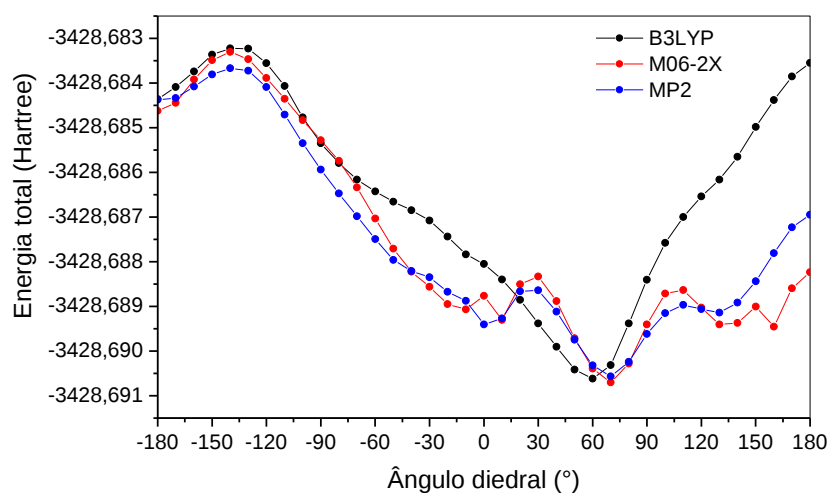


Figura S18. Curvas de energia potencial do complexo [SbCl₃(M₂)] calculadas a nível MP2, DFT/B3LYP e M06-2X.

Tabela S2. Comprimentos de ligação (Å) calculados a nível M06-2X/cc-pVTZ para os complexos, ligantes e trihaletos de antimônio e bismuto.

Compostos	M-S	M-X1	M-X2	M-X3	C5-S6	C5-C4	C4-N3	N3-C2	C2-S1	C5-S1
SbF ₃ M1	2,872	1,925	1,934	1,916	1,712	1,375	1,390	1,330	1,693	1,741
SbF ₃ M2	2,874	1,924	1,934	1,917	1,713	1,375	1,390	1,331	1,693	1,740
SbF ₃ M3	2,864	1,924	1,934	1,919	1,713	1,374	1,390	1,330	1,693	1,741
SbCl ₃ M1	2,915	2,390	2,433	2,373	1,709	1,376	1,391	1,330	1,694	1,743
SbCl ₃ M2	2,917	2,389	2,434	2,370	1,709	1,376	1,391	1,329	1,695	1,743
SbCl ₃ M3	2,912	2,392	2,434	2,371	1,710	1,375	1,392	1,329	1,694	1,744
SbBr ₃ M1	3,028	2,558	2,620	2,558	1,705	1,381	1,389	1,329	1,699	1,743
SbBr ₃ M2	3,012	2,521	2,613	2,534	1,709	1,376	1,391	1,330	1,695	1,744
SbBr ₃ M3	3,036	2,519	2,609	2,561	1,705	1,380	1,390	1,328	1,699	1,745
BiF ₃ M1	2,960	2,029	2,045	2,021	1,715	1,373	1,389	1,330	1,691	1,740
BiF ₃ M2	2,961	2,030	2,045	2,021	1,716	1,374	1,390	1,330	1,692	1,740
BiF ₃ M3	2,951	2,028	2,046	2,021	1,716	1,373	1,390	1,330	1,691	1,740
BiCl ₃ M1	2,997	2,490	2,490	2,467	1,713	1,373	1,391	1,329	1,695	1,741
BiCl ₃ M2	2,986	2,491	2,536	2,467	1,713	1,373	1,391	1,328	1,695	1,742
BiCl ₃ M3	3,000	2,489	2,534	2,467	1,714	1,373	1,392	1,328	1,694	1,741
BiBr ₃ M1	2,990	2,654	2,701	2,625	1,713	1,373	1,391	1,328	1,695	1,742
BiBr ₃ M2	2,991	2,654	2,702	2,626	1,714	1,373	1,392	1,328	1,695	1,741
BiBr ₃ M3	2,994	2,653	2,703	2,625	1,715	1,373	1,392	1,328	1,694	1,741
SbF ₃		1,892	1,892	1,892						
SbCl ₃		2,344	2,344	2,344						
SbBr ₃		2,508	2,508	2,508						
BiF ₃		1,994	1,994	1,994						
BiCl ₃		2,437	2,437	2,437						
BiBr ₃		2,594	2,594	2,594						
M1					1,673	1,396	1,387	1,331	1,705	1,765
M2					1,673	1,396	1,387	1,331	1,706	1,765
M3					1,674	1,395	1,389	1,330	1,705	1,766

Tabela S3. Comprimentos de ligação (Å) calculados a nível M06-2X/cc-pVTZ para os complexos, ligantes e trihaletos e antimônio e bismuto. Os comprimentos de ligação nos complexos foram corrigidos quanto ao erro de superposição do conjunto de base usado o método *counterpoise*.

Compostos	M-S	M-X1	M-X2	M-X3	C5-S6	C5-C4	C4-N3	N3-C2	C2-S1	C5-S1
SbF ₃ M1	2,887	1,922	1,934	1,914	1,711	1,376	1,390	1,330	1,694	1,742
SbF ₃ M2	2,889	1,921	1,934	1,915	1,712	1,376	1,390	1,331	1,694	1,741
SbF ₃ M3	2,876	1,920	1,935	1,917	1,711	1,375	1,390	1,330	1,693	1,742
SbCl ₃ M1	2,924	2,388	2,432	2,373	1,708	1,376	1,391	1,330	1,695	1,744
SbCl ₃ M2	2,925	2,388	2,433	2,369	1,708	1,376	1,391	1,330	1,695	1,743
SbCl ₃ M3	2,923	2,390	2,433	2,370	1,709	1,375	1,392	1,329	1,694	1,744
SbBr ₃ M1	3,034	2,521	2,617	2,557	1,704	1,382	1,389	1,329	1,699	1,745
SbBr ₃ M2	3,037	2,520	2,606	2,557	1,703	1,382	1,390	1,329	1,699	1,744
SbBr ₃ M3	3,036	2,519	2,609	2,561	1,705	1,380	1,390	1,328	1,699	1,745
BiF ₃ M1	2,973	2,026	2,045	2,019	1,714	1,374	1,389	1,330	1,692	1,741
BiF ₃ M2	2,972	2,027	2,045	2,018	1,714	1,374	1,389	1,330	1,693	1,741
BiF ₃ M3	2,965	2,026	2,046	2,017	1,714	1,373	1,389	1,330	1,692	1,741
BiCl ₃ M1	3,054	2,482	2,556	2,458	1,704	1,381	1,390	1,327	1,699	1,748
BiCl ₃ M2	3,106	2,513	2,533	2,457	1,712	1,379	1,390	1,324	1,694	1,742
BiCl ₃ M3	3,087	2,510	2,540	2,459	1,711	1,378	1,390	1,324	1,694	1,742
BiBr ₃ M1	3,046	2,660	2,722	2,612	1,709	1,381	1,390	1,328	1,698	1,742
BiBr ₃ M2	3,065	2,679	2,703	2,614	1,713	1,379	1,391	1,326	1,696	1,741
BiBr ₃ M3	3,051	2,669	2,709	2,614	1,711	1,378	1,390	1,326	1,697	1,741
SbF ₃		1,892	1,892	1,892						
SbCl ₃		2,344	2,344	2,344						
SbBr ₃		2,508	2,508	2,508						
BiF ₃		1,994	1,994	1,994						
BiCl ₃		2,437	2,437	2,437						
BiBr ₃		2,594	2,594	2,594						
M1					1,673	1,396	1,387	1,331	1,705	1,765
M2					1,673	1,396	1,387	1,331	1,706	1,765
M3					1,674	1,395	1,389	1,330	1,705	1,766

Tabela S4. Cargas NBO calculadas a nível M06-2X/cc-pVTZ para os complexos, ligantes e trihaletos e antimônio e bismuto.

Compostos	qM	qX1	qX2	qX3	S1	S6	N3	C2	C4	C5
SbF ₃ M1	2,051	-0,732	-0,743	-0,726	0,578	-0,319	-0,293	0,056	0,092	-0,330
SbF ₃ M2	2,052	-0,732	-0,742	-0,727	0,580	-0,321	-0,294	0,054	0,096	-0,332
SbF ₃ M3	2,049	-0,732	-0,743	-0,727	0,580	-0,321	-0,294	0,061	0,087	-0,331
SbCl ₃ M1	1,430	-0,536	-0,568	-0,513	0,562	-0,273	-0,295	0,064	0,091	-0,333
SbCl ₃ M2	1,432	-0,537	-0,569	-0,512	0,559	-0,274	-0,294	0,063	0,093	-0,334
SbCl ₃ M3	1,429	-0,537	-0,569	-0,512	0,563	-0,276	-0,295	0,069	0,086	-0,332
SbBr ₃ M1	1,192	-0,461	-0,512	-0,406	0,540	-0,242	-0,290	0,066	0,071	-0,333
SbBr ₃ M2	1,184	-0,461	-0,500	-0,406	0,539	-0,246	-0,291	0,064	0,076	-0,336
SbBr ₃ M3	1,190	-0,465	-0,503	-0,405	0,542	-0,248	-0,292	0,073	0,066	-0,333
BiF ₃ M1	2,139	-0,752	-0,767	-0,746	0,588	-0,354	-0,293	0,055	0,095	-0,332
BiF ₃ M2	2,140	-0,753	-0,767	-0,745	0,583	-0,353	-0,292	0,056	0,097	-0,331
BiF ₃ M3	2,137	-0,752	-0,767	-0,746	0,587	-0,356	-0,294	0,061	0,090	-0,331
BiCl ₃ M1	1,593	-0,581	-0,638	-0,547	0,537	-0,261	-0,284	0,068	0,061	-0,327
BiCl ₃ M2	1,622	-0,611	-0,620	-0,547	0,558	-0,293	-0,289	0,080	0,069	-0,349
BiCl ₃ M3	1,618	-0,607	-0,625	-0,547	0,559	-0,290	-0,289	0,085	0,062	-0,343
BiBr ₃ M1	1,356	-0,520	-0,572	-0,454	0,551	-0,259	-0,291	0,073	0,072	-0,336
BiBr ₃ M2	1,372	-0,537	-0,556	-0,457	0,556	-0,275	-0,292	0,081	0,074	-0,350
BiBr ₃ M3	1,366	-0,530	-0,562	-0,457	0,556	-0,269	-0,292	0,084	0,066	-0,343
SbF ₃	2,113	-0,704	-0,704	-0,704						
SbCl ₃	1,418	-0,473	-0,473	-0,473						
SbBr ₃	1,165	-0,388	-0,388	-0,388						
BiF ₃	2,158	-0,719	-0,719	-0,719						
BiCl ₃	1,552	-0,517	-0,517	-0,517						
BiBr ₃	1,309	-0,436	-0,436	-0,436						
M1					0,474	-0,236	-0,286	0,037	0,045	-0,341
M2					0,473	-0,238	-0,287	0,035	0,049	-0,342
M3					0,476	-0,242	-0,287	0,044	0,038	-0,339

Tabela S5. Energia livre de Gibbs (G) e entalpia (H) calculadas a nível DFT/M06-2X com conjunto de base cc-pVTZ para os complexos, ligantes mesoiônicos e trihaletos de antimônio e bismuto, com e sem a correção do erro de superposição do conjunto de base (BSSE).

Compostos	Parâmetros termodinâmicos (Hartree)			
	G	H	G _{BSSE}	H _{BSSE}
SbF3M1	-2507,173	-2507,088	-2507,170	-2507,085
SbF3M2	-2582,382	-2582,296	-2582,379	-2582,293
SbF3M3	-2008,267	-2008,189	-2008,264	-2008,186
SbCl3M1	-3588,263	-3588,173	-3588,261	-3588,171
SbCl3M2	-3663,473	-3663,380	-3663,473	-3663,380
SbCl3M3	-3089,357	-3089,274	-3089,356	-3089,272
SbBr3M1	-9930,380	-9930,286	-9930,379	-9930,284
SbBr3M2	-10005,588	-10005,492	-10005,587	-10005,492
SbBr3M3	-9431,473	-9431,386	-9431,472	-9431,385
BiF3M1	-2481,488	-2481,400	-2481,484	-2481,397
BiF3M2	-2556,698	-2556,608	-2556,694	-2556,605
BiF3M3	-1982,582	-1982,502	-1982,578	-1982,498
BiCl3M1	-3562,606	-3562,515	-3562,607	-3562,512
BiCl3M2	-3637,818	-3637,722	-3637,816	-3637,720
BiCl3M3	-30637,010	-3063,615	-3063,698	-3063,613
BiBr3M1	-9904,730	-9904,636	-9904,728	-9904,634
BiBr3M2	-9979,941	-9979,843	-9979,935	-9979,837
BiBr3M3	-9405,823	-9405,736	-9405,822	-9405,734
SbF3	-539,855	-539,821		
SbCl3	-1620,949	-1620,910		
SbBr3	-7963,065	-7963,022		
BiF3	-514,163	-514,127		
BiCl3	-1595,283	-1595,243		
BiBr3	-7937,405	-7937,361		
M1	-1967,302	-1967,233		
M2	-2042,512	-2042,441		
M3	-1468,396	-1468,334		

11. Referências

- [1] Handong Li; Wang, Z.M. **Bismuth- Containing Compounds**. New York: Springer, 2013.375p.
- [2] Ollevier, T. New trends in bismuth-catalyzed synthetic transformations. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 11, n. 17, p. 2740–55, 2013.
- [3] Yang, N.; Sun, H. Biological Chemistry of Antimony and Bismuth. In: **Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth**. Sun, H., Ed. John Wiley & Sons, Ltd, 2011, p. 53–77.
- [4] Lou, W.; Chen, M.; et al. Novel single-source precursors approach to prepare highly uniform Bi₂S₃ and Sb₂S₃ nanorods via a solvothermal treatment. **Chemistry of Materials**, v. 19, n. 11, p. 872–878, 2007.
- [5] Stavila, V.; Whitmire, K.H.; et al. Synthesis of Bi₂S₃ nanostructures from bismuth(III) thiourea and thiosemicarbazide complexes. **Chemistry of Materials**, v. 21, p. 5456–5465, 2009.
- [6] Banerjee, R.; Brown, D.; et al. Recent Developments in the Synthesis of Bioactive 2,4,6-Trisubstituted 1,3,5-Triazines. **Synlett**, v. 24, n. 13, p. 1599–1605, 2013.
- [7] Zhang, W.; Jiang, J.; et al. Triazine Dendrimers for Drug Delivery: Evaluation of Solubilization Properties, Activity in Cell Culture, and In Vivo Toxicity of a Candidate Vehicle. **Supramolecular Chemistry**, v. 15, n. 7-8, p. 607–616, 2003.
- [8] Hoog, P. De; Gamez, P.; et al. New polydentate and polynucleating N -donor ligands from amines and 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine. **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 6783–6786, 2002.
- [9] Barrios, L.; Aromi, G.; et al. Coordination Complexes Exhibiting Anion... π Interactions: Synthesis, Structure, and Theoretical Studies. **Inorganic Chemistry**, v. 47, n. 13, p. 5873–5881, 2008.
- [10] Shriver, D.F Atkins, P.W. **Química Inorgânica**. 3ª Ed. Porto Alegre: 2003.815 p.
- [11] Geenwood, N.N; Earnshaw, A. **Chemistry of the elements**. 2ª Ed. Butterworth-Heinemann, 1997. 1305 p.
- [12] LI, W.; ZHOU, G.; et al. **Advanced Structural Inorganic Chemistry**. New York: Oxford University Press Inc., 2008. 811 p.
- [13] Spin, E.; Goudsmit, S.; et al. Introducing Relativity into Quantum Chemistry. v. 88, n. 1, p. 2010–2012, 2011.
- [14] Pyykko, P. Relativistic effects in structural chemistry. **Chemical Reviews**, p. 563–594, 1988.

- [15] Burford, N. The Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth. In: H Sun (Ed.); **Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth**. Hong Kong: Wiley & Son, 2011, p. 1–15.
- [16] Reiher, M., Heß, B. Relativistic electronic-structure calculations for atoms and molecules. In: J GROTEENDORST (Ed.); **Modern Methods and Algorithms of Quantum** 2000, p. 479–505.
- [17] Reiher, M.A.W. **Relativistic quantum chemistry**. Weinheim: WILEY-VCH, 2009.
- [18] Dolg, M. Effective Core Potentials. In: J GROTEENDORST (Ed.); **Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry**. 2000, p. 507–540.
- [19] PEARSON, R.G. Hard and Soft Acids and Bases. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, n. 22, p. 3533–3539, 1963.
- [20] Silvestru, C.; Breunig, H.J.; et al. Structural Chemistry of Bismuth Compounds. I. Organobismuth Derivatives. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 11, p. 3277–3328, 1999.
- [21] Alcock, N.W. **Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry**. New York: Academic Press, Inc, 1972.
- [22] Norman, N.C. Coordination Chemistry of Antimony and Bismuth: Lewis Acidity, σ^* -Orbitals and Coordination Geometry. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 87, n. 1-4, p. 167–176, 1994.
- [23] Starbuck, J.; Norman, N.; et al. Secondary bonding as a potential design element for crystal engineering. **New Journal of Chemistry**, v. 23, p. 969–972, 1999.
- [24] Allen, C.A.; Cangelosi, V.M.; et al. Supramolecular Organization Using Multiple Secondary Bonding Interactions. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 7, p. 3011–3013, 2009.
- [25] Clegg, W.; Elsegood, M.R.J.; et al. Secondary of BiBr_2Ph : a Solid-state Architecture involving Secondary Bonding and π - π Interactions. **Journal of Materials Chemistry**, v. 4, n. 6, p. 891–893, 1994.
- [26] Baiocco, P.; Colotti, G.; et al. Molecular basis of antimony treatment in leishmaniasis. **Journal of medicinal chemistry**, v. 52, n. 8, p. 2603–12, 2009.
- [27] Frézard, F.; Martins, P.S.; et al. New insights into the chemical structure and composition of the pentavalent antimonial drugs, meglumine antimonate and sodium stibogluconate. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 102, n. 4, p. 656–65, 2008.
- [28] Ozturk, I.I.; Hadjikakou, S.K.; et al. New antimony(III) bromide complexes with thioamides: synthesis, characterization, and cytostatic properties. **Inorganic chemistry**, v. 48, n. 5, p. 2233–45, 2009.
- [29] Ozturk, I.I.; Hadjikakou, S.K.; et al. Synthesis, structural characterization, and biological studies of new antimony(III) complexes with thiones. The influence of the

solvent on the geometry of the complexes. **Inorganic chemistry**, v. 46, n. 21, p. 8652–61, 2007.

[30] Ozturk, I.I.; Banti, C.N.; et al. Synthesis, characterization and biological studies of new antimony(III) halide complexes with ω -thiocaprolactam. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 109, p. 57–65, 2012.

[31] Kasuga, N.C.; Onodera, K.; et al. Syntheses, crystal structures and antimicrobial activities of 6-coordinate antimony(III) complexes with tridentate 2-acetylpyridine thiosemicarbazone, bis(thiosemicarbazone) and semicarbazone ligands. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 100, n. 7, p. 1176–86, 2006.

[32] Yin, H.-D.; Zhai, J.; et al. Synthesis, characterizations and crystal structures of new antimony (III) complexes with dithiocarbamate ligands. **Polyhedron**, v. 27, n. 2, p. 663–670, 2008.

[33] Briand, G.G.; Burford, N. Bismuth Compounds and Preparations with Biological or Medicinal Relevance. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2601–2658, 1999.

[34] Yang, N.; Sun, H. Biocoordination chemistry of bismuth: Recent advances. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 251, n. 17-20, p. 2354–2366, 2007.

[35] Li, H.; Sun, H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth. **Current opinion in chemical biology**, v. 16, n. 1-2, p. 74–83, 2012.

[36] El-Metwaly, N.M.; Refat, M.S. Elaborated ^1H NMR study for the ligational behavior of two thiosemicarbazide derivatives towards some heavy metals (Sn(II), Sb(III), Pb(II) and Bi(III)), thermal, antibacterial and antifungal studies. **Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy**, v. 81, n. 1, p. 519–28, 2011.

[37] Phillips, H. a; Eelman, M.D.; et al. Cooperative influence of thiolate ligands on the bio-relevant coordination chemistry of bismuth. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 101, n. 4, p. 736–9, 2007.

[38] Kelly, M.P.; Lee, F.T.; et al. Radioimmunotherapy with α -Particle-Emitting ^{213}Bi -C-Functionalized trans-Cyclohexyl-Diethylenetriaminepentaacetic Acid-Humanized 3S193 Is Enhanced by Combination with Paclitaxel Chemotherapy. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 18, p. 5604s–5612s, 2007.

[39] Hassfjell, S.; Brechbiel, M.W. The development of the alpha-particle emitting radionuclides ^{212}Bi and ^{213}Bi , and their decay chain related radionuclides, for therapeutic applications. **Chemical reviews**, v. 101, n. 7, p. 2019–36, 2001.

[40] Song, H.; Hobbs, R.F.; et al. Radioimmunotherapy of Breast Cancer Metastases with α -Particle Emitter ^{225}Ac : Comparing Efficacy with ^{213}Bi and ^{90}Y . **Cancer Research**, v. 69, n. 23, p. 8941–8948, 2009.

[41] Song, H.; Shahverdi, K.; et al. ^{213}Bi (alpha-emitter)-antibody targeting of breast cancer metastases in the neu-N transgenic mouse model. **Cancer research**, v. 68, n. 10, p. 3873–80, 2008.

- [42] Boitrel, B.; Halime, Z.; et al. The coordination of bismuth by porphyrins. **Comptes Rendus Chimie**, v. 10, n. 7, p. 583–589, 2007.
- [43] Chong, H.-S.; Ma, X.; et al. Rational design and generation of a bimodal bifunctional ligand for antibody-targeted radiation cancer therapy. **Journal of medicinal chemistry**, v. 51, n. 1, p. 118–25, 2008.
- [44] Milenic, D.E.; Brady, E.D.; et al. Antibody-targeted radiation cancer therapy. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 3, n. 6, p. 488–99, 2004.
- [45] Lemon, C.M.; Brothers, P.J.; et al. Porphyrin complexes of the period 6 main group and late transition metals. **Dalton transactions**, v. 40, n. 25, p. 6591–609, 2011.
- [46] Bothwell, J.M.; Krabbe, S.W.; et al. Applications of bismuth(III) compounds in organic synthesis. **Chemical Society reviews**, v. 40, n. 9, p. 4649–707, 2011.
- [47] Hua, R. Recent Advances in Bismuth-Catalyzed Organic Synthesis. **Current Organic Synthesis**, v. 5, n. 1, p. 1–27, 2008.
- [48] Sanderson, J.; Bayse, C. a. The Lewis acidity of bismuth(III) halides: a DFT analysis. **Tetrahedron**, v. 64, n. 33, p. 7685–7689, 2008.
- [49] Baker, W.; Ollis, W.D.; Pople, V.D. Cyclic Meso-ionic Compounds. Part I . The Structure of the Sydynones and Related Compounds. **Journal of the Chemical Society**, v. 307, p. 307–314, 1949.
- [50] Compounds, C.M.; Further, P.I.I.I. Baker, Ollis,. **Journal of the Chemical Society**, v. 1542, p. 1542–1551, 1950.
- [51] Olli;, W. David; Christopher, A.R. Meso-ionic Compounds. In: AJ Katritzky, A.R.; Boulton (Ed.); **Advances in Heterocyclic Chemistry**. New York: Academic Press inc., v.19.1976, p. 3–122.
- [52] Limited, B.; Dioxoles, A.; et al. TETRAHEDRON REPORT NUMBER 135. v. 38, n. 20, 1982.
- [53] Oliveira, M.B. De; Miller, J.; et al. Mesoionic 2-N-Cycloalkylamino-5-Alkyl-1,3-Dithiolium-4-Thiolates. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 108, n. 1-4, p. 75–84, 1996.
- [54] Chandrasekhar, R.; Nanjan, M.J. Sydnones: a brief review. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 12, n. 13, p. 1359–65, 2012.
- [55] Rakov, N.; Araújo, C. de; et al. Two-photon absorption in mesoionic compounds pumped at the visible and at the infrared. **Chemical Physics Letters**, v. 332, p. 13–18, 2000.
- [56] Pilla, V.; Araújo, C.B. de; et al. Nonlinear absorption of new mesoionic compounds. **Optics Communications**, v. 264, n. 1, p. 225–228, 2006.

- [57] Moura, G.; Simas, A.; et al. Mesoionic rings as efficient asymmetric bridges for the design of compounds with large optical nonlinearities. **Chemical physics letters**, v. 4, p. 639–643, 1996.
- [58] Bridges, P.R.M.; Machado, A.E.D.A.; et al. Enhanced Optical Nonlinearities in Push-Pull Organic Systems with. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, n. 7, p. 1381–1387, 2008.
- [59] Bezerra, A.G.; Gomes, A.S.L.; Athayde, P.F.; Rocha, G.B.; Miller, J. Simas, A.M. Mesoionic rings as third-order non-linear optical materials. **Chemical Physics Letters**, v. 309, p. 421–426, 1999.
- [60] Lira, B.; Morais, S.; et al. 1, 3-thiazolium-5-thiolates mesoionic compounds: semiempirical evaluation of their first static hyperpolarizabilities and synthesis of new examples. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 5, p. 934–940, 2010.
- [61] Blotny, G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 62, n. 41, p. 9507–9522, 2006.
- [62] Castro, M. A.; Canuto, S. O Método de Hartree-Fock. In: C Morgon, N. H.; Kaline (Ed.); **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. São Paulo: Livraria da Física, 2007, p. 1–27.
- [63] Levine, I.N. **Quantum Chemistry**. 5^a Ed. New York: Prentice Hall, 2000. 751p.
- [64] Szabo, A.; Ostlund, N.S. **Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory**. New York: Dover publications, 1996. 481p.
- [65] Hartree, D.R. Hartree. **The Calculation of Atomic Structures**. New York: John Wiley & Sons Ltd, 1957. 179 p.
- [66] Peixoto, E.A.P. **Teoria Quântica**. São Paulo: 1988. 291 p.
- [67] Frank Jensen **Introduction to Computational Chemistry**. 2^a Ed. John Wiley & Sons Ltd, 2007. 620 p.
- [68] Boys, S.F. Electronic Wave Functions. I. A General Method of Calculation for the Stationary States of Any Molecular System. **Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 200, n. 1063, p. 542–554, 1950.
- [69] Morgon, N.; Custódio, R. Funções de Base: O Ajuste Variacional. **Texto didático para offsite ChemKeys**, 2001.
- [70] Hill, J.G. Gaussian basis sets for molecular applications. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 113, n. 1, p. 21–34, 2013.
- [71] Hehre, W.J. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. I. Use of Gaussian Expansions of Slater-Type Atomic Orbitals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 51, n. 6, p. 2657, 1969.

- [72] Duijneveldt, F.B. Van; Rijdt, J.G.C.M.V.D. De; et al. State of the Art in Counterpoise Theory. **Chemical Reviews**, v. 94, p. 1873–1885, 1994.
- [73] Kestner, N.R.; Combariza, J.E. Basis Set Superposition Errors: Theory and Practice. **Reviews in computational chemistry**, v. 13, p. 99–127, 1999.
- [74] Boys, S.F.; Bernardi, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies . Some procedures with reduced errors. **Molecular Physics**, v. 19, n. 4, p. 553–566, 1970.
- [75] Krauss, M.; Stevens, W.J.; et al. Effective Potential in Molecular Quantum Chemistry. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 35, p. 357–385, 1984.
- [76] Christiansen, P.A.; Lee, Y.S.; et al. Improved ab initio effective core potentials for molecular. **Journal Physical Chemistry**, v. 71, p. 445–450, 1979.
- [77] Young, D.. **Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems**. John Wiley & Sons, 2001. 434 p.
- [78] Simas, M. A.; Rocha, G.B. Métodos Semi-empíricos de Estrutura Eletrônica em Química Quântica. In: **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. São Paulo: Livraria da Física, 2007, p. 26–63.
- [79] Thiel, W. Semiempirical quantum-chemical methods in computational chemistry. In: C DYKSTRA (Ed.); **Theory and Applications of Computational Chemistry**. Elsevier, 2005, p. 559–577.
- [80] Dewar, M.J.S.; Thiel, W. A Semiempirical Model for the Two-Center Repulsion Integrals in the NDDO Approximation. **Theoretica Chimica Acta**, v. 46, p. 89–104, 1977.
- [81] Dewar, M.J.S.; Zoebisch, E.G.; et al. AM1 : A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model. **Journal American Chemical Society**, v. 107, n. 6, p. 3902–3909, 1985.
- [82] Stewart, J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods I. **Journal of Computational Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 209–220, 1989.
- [83] Stewart, J.J.P. Optimization of Parameters for Semiempirical Methods II. Applications. **Journal of Computational Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 221–264, 1989.
- [84] Stewart, J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. **Journal of molecular modeling**, v. 13, n. 12, p. 1173–213, 2007.
- [85] Lewars, E. **Computational Chemistry Introduction: to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics**. Peterborough: Kluwer Academic Publishers, 2004.

- [86] Sholl, D. S.; Steckel, J.A. **Density Functional A Practical Introduction**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2009.
- [87] Koch, W.; Holthausen, M.C. **A Chemist ' s Guide to Density Functional Theory**. Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001.
- [88] Lira, B.F.; Miller, J.; et al. Synthesis and complete assignments of ^1H and ^{13}C NMR spectra of mesoionic 2-(p-trifluoromethylphenyl)-3-methyl-4-(p-tolyl)-1,3- thiazolium-5-thiolate and 2-(p-chlorophenyl)-3-methyl-4-(p- isopropylphenyl)-1,3-thiazolium-5-thiolate. **Arkivoc**, v. 6, p. 12–21, 2004.
- [89] Lira, B.F.; Athayde, P.F.; Miller, J.; Simas, A.M.; Dias, A.F.; Veira, M.J. Synthesis and Characterization of some New Mesoionic 1,3- Thiazolium-5-thiolates via Cyclodehydration and. **Molecules**, v. 7, p. 791–800, 2002.
- [90] Miller, J.; Simas, A.M.; et al. Synthesis , Characterization and Crystallographic Studies of Three. **Synthesis**, n. 5, p. 685–690, 2003.
- [91] Chouai, A.; Simanek, E. Kilogram-scale synthesis of a second-generation dendrimer based on 1,3,5-triazine using green and industrially compatible methods with a single chromatographic. **The Journal of organic chemistry**, v. 73, n. 6, p. 2357–2366, 2008.
- [92] Cleland, R.; Squires, E. Evaluation of new antimicrobials “in vitro” and in experimental animal infections. In: VMD LORIAN (Ed.); **Antibiotics in Laboratory Medicine**. Willians & Wilkins, 1991, p. 739–788.
- [93] Hadacek, F. Greger, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparatibility of results and assay choice. **Phytochemical Analyses**, v. 11, p. 137–147, 2000.
- [94] Mann, C. M.; Markham, J.L. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. **Journal of Applied Microbiology**, v. 84, p. 538–544, 1998.
- [95] Eloff, J.N. A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bactéria. **Planta Medica**, v. 64, p. 711–713, 1978.
- [96] Souza, E. L.; Stamford, T. L. M.; Lima, E. O.; Trajano, V.N. Effectiveness of *Origanum vulgare* L. essential oil to inhibit the growth of food spoiling yeasts. **Food Control**, v. 18, n. 5, p. 409–413, 2007.
- [97] Jeffery, G.H; Basset, J; Mendaham, J; denney, R.C. **Análise Química Quantitativa**. Rio de Janeiro: LTC, 1992.290p.
- [98] Geary, W.J. The Use of Conductivity Measurements in Organic Solvents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 7, p. 81–122, 1971.
- [99] Sadabs Apex2 and Saint, Bruker AXS Inc., Madison, Winsconsin, USA. 2009.

- [100] Sheldrick, G.M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography**, v. 64, p. 112–122, 2007.
- [101] Farrugia, L.J. suite for small-molecule single-crystal crystallography. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, p. 837–838, 1999.
- [102] Allen, F.H. The Cambridge Structural Database : a quarter of a million crystal structures and rising research papers. **Acta Crystallographica Section B**, v. 58, p. 380–388, 2002.
- [103] Scott, D.W. On Optimal and Data-Based Histograms. **Biometrika**, v. 66, n. 3, p. 605–610, 1979.
- [104] Dennington, R., Keith, T. e Millam, J. GaussView, Version 5.0. Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009. 2009.
- [105] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H.B.. S.; G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; et al. Gaussian 09, Version c.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [106] Lee, C.; Yang, W.; et al. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, p. 785–789, 1988.
- [107] Zhao, Y.; Truhlar, D.G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1-3, p. 215–241, 2007.
- [108] Metz, B.; Stoll, H.; et al. Small-core multiconfiguration-Dirac–Hartree–Fock-adjusted pseudopotentials for post-d main group elements: Application to PbH and PbO. **Journal of Chemical Physics**, v. 113, n. 7, p. 2563–2569, 2000.
- [109] Cantillo, D.; Avalos, M.; et al. Push-pull 1,3-thiazolium-5-thiolates. Formation via concerted and stepwise pathways, and theoretical evaluation of NLO properties. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 8, n. 23, p. 5367–74, 2010.
- [110] Bergner, A.; Dolg, M.; et al. Ab initio energy-adjusted pseudopotentials for elements of groups 13 – 17. **Molecular Physics**, v. 80, n. 6, p. 37–41, 1993.
- [111] Santos, H. Dos; Rocha, W.; et al. On the evaluation of thermal corrections to gas phase ab initio relative energies: implications to the conformational analysis study of cyclooctane. **Chemical physics**, v. 280, n. 1-2, p. 31–42, 2002.
- [112] Todd A. Keith. AIMAll (Version 10.05.04) (aim.tkgristmill.com). 2010.
- [113] Weinhold, F. Natural bond orbital analysis: A critical overview of relationships to alternative bonding perspectives. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, p. 2363–2379, 2012.

- [114] Glendening, E.D.; Landis, C.R.; et al. Natural bond orbital methods. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 2, n. February, p. 1–42, 2012.
- [115] Sadler, P.J.; Li, H.; et al. Coordination chemistry of metals in medicine: target sites for bismuth. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 185-186, p. 689–709, 1999.
- [116] Comba, P.; Hambley, T.W. **Molecular Modeling of Inorganic Compounds**. Wiley-VHC, 2001.
- [117] Poleshchuk, O.K.; Koput, J.; et al. A study of electronic structure of $\text{SbCl}_5\cdot\text{L}$ and $\text{SnCl}_4\cdot\text{L}_2$ complexes by the PM3 method. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 380, p. 267–275, 1996.
- [118] Pankratov, A.N.; Uchaeva, I.M. A Quantum Chemical Study of Bismuth Compounds Thermodynamic Properties and Configuration of Pentacoordinated Organobismuth Molecules. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 177, p. 2611–2621, 2002.
- [119] Thiel, W.; Voityuk, A. a. Extension of MNDO to d Orbitals: Parameters and Results for the Second-Row Elements and for the Zinc Group. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 2, p. 616–626, 1996.
- [120] Thiel, W.; Voityuk, A.A. Extension of the MNDO formalism to d orbitals : Integral approximations and preliminary numerical results. **Theoretica Chimica Acta**, v. 81, p. 391–404, 1992.
- [121] Luqman, A.; Blair, V.L.; et al. Homo- and Heteroleptic Bismuth (III/V) Thiolates from N-Heterocyclic Thiones: Synthesis , Structure and Anti-Microbial Activity. **Chemistry a European Journal**, v. 20, p. 14362–14377, 2014.
- [122] Mahajan, K.; Fahmi, N.; et al. Synthesis, characterization and antimicrobial studies of Sb(III) complexes of substituted thioimines. **Indian J Chem**, v. 46, n. August, p. 1221–1225, 2007.
- [123] Rodriguez-Castro, J.; Dale, P.; et al. Deposition of antimony sulfide thin films from single-source antimony thiolate precursors. **Chemistry of Materials**, v. 19, n. 32, p. 3219–3226, 2007.
- [124] Laury, M.L.; Carlson, M.J.; et al. Vibrational frequency scale factors for density functional theory and the polarization consistent basis sets. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, p. 2380–2387, 2012.
- [125] Borisov, A.S.; Hazendonk, P.; et al. Solid-State Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: A Review of Modern Techniques and Applications for Inorganic Polymers. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers**, v. 20, n. 2, p. 183–212, 2010.

- [126] Pranitha, D.; Parthiban, N.; et al. Solid State Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy – A review. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 4, n. 4, p. 9–14, 2011.
- [127] Sartoratto, A.; Machado, A. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, p. 275–280, 2004.
- [128] Houghton, P. J.; Howes, M. J.; Lee, C. C.; Steventon, G. Uses and abuses of in vitro tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. **Journal of Etnopharmacology**, v. 110, p. 391–400, 2007.
- [129] Mazzanti, A.; Casarini, D. Recent trends in conformational analysis. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 2, n. 4, p. 613–641, 2012.
- [130] Franco, M.L. **Análise Conformacional e Correções Térmicas em Moléculas de Cicloalcanos e Etano-Substituídos**. Tese de Doutorado, 2008.
- [131] Cangelosi, V.; Pitt, M. Design Considerations for the Group 15 Elements: The Pnictogen $\cdots \pi$ Interaction As a Complementary Component in Supramolecular Assembly Design. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 8, p. 3531–3536, 2010.
- [132] Watt, M.M.; Collins, M.S.; et al. and Main Group Cations. **Accounts of chemical research**, v. 46, n. 4, p. 955–966, 2013.
- [133] Seth, M.; Dolg, M.; et al. Lanthanide and Actinide Contractions: Relativistic and Shell Structure Effects. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 17, p. 6597–6598, 1995.
- [134] Schulz, A.; Villinger, A. Binary Pnictogen Azides—An Experimental and Theoretical Study: $[\text{As}(\text{N}_3)_4]^-$, $[\text{Sb}(\text{N}_3)_4]$, and $[\text{Bi}(\text{N}_3)_5(\text{dmsO})]^{2-}$. **Chemistry - A European Journal**, v. 18, p. 2902–2911, 2012.
- [135] Haiges, R.; Rahm, M.; et al. Binary Group 15 Polyazides. Structural Characterization of $[\text{Bi}(\text{N}_3)_4]^-$, $[\text{Bi}(\text{N}_3)_5]^{2-}$, $[\text{bipy}\cdot\text{Bi}(\text{N}_3)_5]^{2-}$, $[\text{Bi}(\text{N}_3)_6]^{3-}$, $\text{bipy}\cdot\text{As}(\text{N}_3)_3$, $\text{bipy}\cdot\text{Sb}(\text{N}_3)_3$, and $[(\text{bipy})_2\cdot\text{Bi}(\text{N}_3)_3]$ and on the Lone Pair Activation of Valence Electrons. **Inorganic chemistry**, v. 51, p. 1127–1141, 2012.
- [136] Fleming, I. **Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions**. Reference ed; John Wiley & Sons, Ltd., Department of Chemistry, University of Cambridge, UK, 2010.
- [137] BADER, R.F.. **Atoms in Molecules. A Quantum Theory**. Oxford University Press:Oxford, U.K., 1999.
- [138] Boyd, R.J.; Matta, C.F. **An Introduction to the Quantum Theory of Atoms in Molecules**. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007.

- [139] Cortés-Guzmán, F.; Bader, R.F.W. Complementarity of QTAIM and MO theory in the study of bonding in donor-acceptor complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 249, p. 633–662, 2005.
- [140] Firme, C.L.; Pontes, D.D.L.; et al. Topological study of bis(cyclopentadienyl) titanium and bent titanocenes. **Chemical Physics Letters**, v. 499, n. 4-6, p. 193–198, 2010.
- [141] Lima Dos Santos, H.F.; L. Pontes, D. De; et al. Relation between topology and stability of bent titanocenes. **Journal of Molecular Modeling**, v. 19, n. 8, p. 2955–2964, 2013.
- [142] Freitas, V.L.S.; Gomes, J.R.B.; et al. Energetics and Reactivity of Morpholine and Thiomorpholine: A Joint Experimental and Computational Study. **Journal of Chemical & engineering date**, v. 59, p. 312–322, 2014.
- [143] Fantoni, A.C.; Filgueira, R.R.; et al. Microwave spectrum and conformation of thiomorpholine. **Journal of Molecular Spectroscopy**, v. 84, p. 493–502, 1980.
- [144] Angerer, S. von **In Science of Synthesis**. Stuttgart: 2004.449p.
- [145] Parkin, A.; Oswald, I.D.H.; et al. Structures of piperazine, piperidine and morpholine. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v. 60, p. 219–227, 2004.
- [146] Sert, Y.; Balakit, A. a.; et al. Experimental (FT-IR, NMR and UV) and theoretical (M06-2X and DFT) investigation, and frequency estimation analyses on (E)-3-(4-bromo-5-methylthiophen-2-yl)acrylonitrile. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 131, p. 502–511, 2014.
- [147] Krishnakumar, V.; Ramasamy, R. Density functional theory study on the structure and vibrational spectra for cyanuric chloride. **Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy**, v. 61, n. 13-14, p. 3112–6, 2005.
- [148] Prabhakaran, M.; Prabakaran, a R.; et al. Experimental and theoretical spectroscopic analysis, HOMO-LUMO, and NBO studies of cyanuric chloride. **Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy**, v. 127, p. 454–62, 2014.

Performance assessment of semiempirical molecular orbital methods in the structural prediction of Sb(III) and Bi(III) complexes

Evandro Paulo Soares Martins · Gerd B. Rocha

Received: 8 June 2013 / Accepted: 2 August 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract In this paper we carried out a systematic study in order to assess the quality of some semiempirical methods (AM1, PM3 and PM6), comparing predicted structural properties of many Sb(III) and Bi(III) complexes with the corresponding experimental data, indicating which one is more appropriate to describe the structure of such compounds. Root-mean squared deviation (RMSD) and unsigned mean error (UME) were used to evaluate the accuracy of the semiempirical methods to predict the ground state geometries of complexes with many ligand types. Our results have shown that, in general, PM3 predicts more accurately the geometry of Sb(III) complexes, being considered by us as the method of choice to study Sb(III) complexes with a great variety of ligands. PM6 is indicated as the method of choice to study Bi(III) complexes with many types of ligands and also to study Sb(III) thiocompounds, even though PM6 showed an inability to reproduce Sb-N bonds for complexes with flexible ligands, presenting an average deviation of 71.5 % compared the X-ray data.

Keywords Antimony · Bismuth · Coordination compounds · Semiempirical methods

Introduction

The interest in the chemistry of antimony and bismuth compounds is due to the great variety of applications in: catalysis, organic synthesis and human health [1, 2]. Antimony (Sb) and bismuth (Bi) atoms belong to group 15 of the periodic table

and, although they are not life essential elements, they play an important therapeutic role in human health by means of interactions with biomolecules [3].

Compounds containing antimony and bismuth can interact with DNA basis, proteins and enzymes, which are closely related to their absorption, accumulation, reduction and excretion in the human body. Pharmacologically, these compounds are used as antimicrobial, anticancer, antibacterial and antiviral agents [3, 4]. Given their widespread use in healthcare applications, the study of the interactions of such substances with biomolecules is very important to understand the mechanisms of drugs containing their corresponding ions in biological systems.

Antimony compounds, such as meglumine antimoniate (Glucantime®) and sodium stibogluconate (Pentostam®), are used in parasitic disease treatment, such as Leishmaniasis and Schistosomiasis [5–7]. Furthermore, antimony compounds have been largely used: in pharmacology, in the syphilis treatment, as spermicide and in cancer treatment [5, 8, 9].

The bismuth complexes used in medicine have been known since the Middle Ages [10]. Nowadays, their applications to human healthcare are directed to cancer treatment and as antimicrobial agents, as well as being largely used in gastrointestinal disturbances and peptic ulcer therapy [11–13]. In particular, the compounds: bismuth subsalicylate (BSS, Pepto-Bismol®), colloidal bismuth subcitrate (CBS, De-Nol®) and ranitidine bismuth citrate (RBC, Tritac®), are largely used in infections treatment caused by *Helicobacter pylori* [11, 14, 15].

Recent investigations have just shown the promising potential of ^{212}Bi and ^{213}Bi radionuclides in small tumor treatment, acting as radioactive markers when combined with monoclonal antibodies, polypeptides, proteins and other vectors that can be combined with an appropriate chelate ligands, such as diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA), 1,4,7,10-tetra-azacyclo-dodecane 1,4,7,10-tetra-acetic acid (DOTA) and porphyrins [3, 10, 11, 16].

All these substances can be modified by molecular rational design in order to satisfy in vivo stability requirements for the

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00894-013-1974-x) contains supplementary material, which is available to authorized users.

E. P. S. Martins · G. B. Rocha (✉)
Departamento de Química – CCEN – UFPB, Universidade Federal da Paraíba, Caixa Postal: 5093, CEP: 58051-970 João Pessoa, PB, Brazil
e-mail: gbr@quimica.ufpb.br

metal-ligand bond, without any dissociation. In this context, theoretical methodologies are important tools to carry out the rational design of new drugs, as well as, to perform studies on the interaction of metal ions with proteins, ion selectivity by ligands and specific catalytic processes [17]. However, few theoretical studies involving antimony and bismuth compounds can be found in literature, in comparison to other elements used in medicine. As few as they may be, though, some of them are remarked in the following paragraphs.

B3LYP hybrid functional was used to study the adduct formation SbF_5 with carbonyl halides (COCl , COClF and COF) [18], as well as, Cl/F exchange reaction mechanism and kinetics of the interaction of SbF_5 with COCl_2 [19].

A theoretical investigation of chemical bond to the formation of many antimony adducts by means of NBO method, using B3LYP functional, was carried out by Poleshchuk and collaborators [20]. The authors used the 3-21G*/ECP (taking relativistic effects into account) basis set for the Sb atom and the 6-311G(2d,p) for the other elements. Optimized geometry, nuclear quadrupole resonance frequency ^{35}Cl -NQR and adduct formation bond energies presented a good agreement with experimental data [20].

Virko and collaborators have shown that the mPW1PW functional predicts geometries and vibrational normal modes of antimony and bismuth triiodide more accurately when compared to DFT/B3LYP, Hartree-Fock and MP2 methods [21].

Yurchenko and collaborators used high-level *ab initio* calculations, CCSD(T), to compute the potential energy surface (PES) of BiH_3 [22]. Bismuth atom was described by scalar-relativistic pseudopotential in conjunction with (12s12p10d5f3g2h)/[8s8p7d5f3g2h] set of contracted Gaussian-type orbitals. A fit of the PES to experimental data allowed a good reproduction of the observed values for the vibrational band centers and provided predictions for several overtone and combination bands that have not been observed yet [22].

The structural and electronic aspects of the polyhedral fullerenes composed of group 15 elements (phosphorus, arsenic, antimony, and bismuth) with up to P_{888} , As_{540} , Sb_{620} , and Bi_{620} were studied by Karttunen and collaborators at the DFT and MP2 levels [23]. The authors found out that their structures and stabilities converge smoothly toward their experimental bulk counterparts. In addition, they were able to observe that the group-15 polyhedral fullerenes are thermodynamically stable with respect to the experimentally known tetra-atomic allotropes [23].

In another study, ground state geometries, vibrational normal modes and energetic aspects of a set of aquabismuth(III) complexes and bismuth-oxo clusters of stoichiometry $\text{Bi}_6\text{O}_{8-n}(\text{OH})_n^{(2+n)+}$ ($n=0-4$) were calculated at Hartree-Fock and MP2 level, with the use of different basis set and ECPs [24]. The optimized geometries of aqua complexes, $\text{Bi}(\text{H}_2\text{O})_n^{3+}$ ($n=1-6$), presented a certain degree of distortion, validating the inert pair effect of Bi^{3+} ion. The authors also

have considered it consistent with the experimental Bi-O bond lengths in bismuth-oxo clusters as well as the geometries of $\text{Bi}(\text{III})$ nonahydrate and hexahydrate aqua-complexes [24].

In addition, thermodynamic parameters of hydration for $\text{Bi}(\text{I})$, $\text{Bi}(\text{II})$ and $\text{Bi}(\text{III})$ ions as well as their redox potentials were calculated at DFT/B3LYP level [25]. Kuznetsov and collaborators used Hay-Wadt ECP [26] to describe the core electrons for bismuth and double zeta basis set (DZ) with, respectively, 3d and 2p polarization functions for oxygen and hydrogen orbitals. The solvent effects were obtained by polarizable continuum model PCM. The authors pointed out that the obtained results were compatible with the experimental data.

Semiempirical methods also have been used to study antimony and bismuth compounds due to its theoretical simplicity. The study of gas-phase electronic structure of $\text{SbCl}_5 \cdot \text{L}$ complexes (where L=Lewis base), performed by Poleshchuk and collaborators, indicated that the semiempirical method PM3 satisfactorily reproduces their ground state geometries, energetic parameters and NQR frequencies [27].

The thermodynamic parameters (ΔH_f , ΔS_f , and ΔG_f) of a series of inorganic and organometallic antimony and bismuth compounds have been calculated at PM3 level [28]. The results indicated that PM3 correctly reproduces the tendencies in the thermodynamic properties of these compounds, showing a linear dependence between experimental and calculated values [29, 30].

However, there is no study in literature which has evaluated in a systematic way the performance of semiempirical methods in relation to predicting the structural parameters of $\text{Sb}(\text{III})$ and $\text{Bi}(\text{III})$ complexes with different ligand types. Therefore, in our article we carried out a systematic study in order to assess the quality of some semiempirical methods (AM1, PM3 and PM6), comparing predicted structural properties of many $\text{Sb}(\text{III})$ and $\text{Bi}(\text{III})$ complexes with the respective experimental data, indicating which one is more appropriate to describe the structure of such compounds.

Methodologies

In order to assess the performance of semiempirical methods AM1, PM3 and PM6 concerning to the accuracy in predicting geometric features (conformation, coordination polyhedron and bond lengths) of $\text{Sb}(\text{III})$ and $\text{Bi}(\text{III})$ complexes with a variety of ligands types: macrocyclic, heterocyclic, thiocompounds, carboxylate ligands and organometallic compound, we have calculated their gas-phase ground state geometries using the aforementioned semiempirical methods.

All the calculations were carried out using software package MOPAC 2009 [31], without symmetry imposition, and in Cartesian coordinates. The geometry optimization termination criteria were set equal to $0.1 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{\AA}^{-1}$ and for SCF convergence criteria we have used $1.10^{-10} \text{ kcal mol}^{-1}$.

the same quantity for the same atom i in the calculated one. N is the number of atoms in each structure.

In Eq. (2), d_{exp} and d_{calc} are, respectively, bond distances in the X-ray structure and in the calculated one. Equation 2 was used to calculate both UME_{poly} and $\text{UME}_{\text{M-L}}$. So it can be either the number of metal-ligand atom bond lengths or the number of bond distances between all atoms in the coordination polyhedron.

All histograms for UME_{poly} and $\text{UME}_{\text{M-L}}$ were built considering optimal bin size, according the reference [33].

Results and discussion

Antimony (III) complexes

In Fig. 2(a) we can see the results of average values for RMSD_{sup} , categorized by Sb(III) complex group (see Fig. 1), for AM1, PM3 and PM6 semiempirical methods. Similarly, in Fig. 2(b) the average values for UME_{poly} and $\text{UME}_{\text{Sb-L}}$ are depicted.

A close examination in Fig. 2 suggests that the AM1 and PM3 methods reproduce with good accuracy the ground state geometries of most of the Sb(III) complexes, presenting RMSD_{sup} values of less than 1.06 Å for all the Sb(III) complexes groups. In addition, we can see that PM3 is more accurate than AM1 in bond distances prediction between all coordination polyhedron atoms, UME_{poly} , and Sb-L antimony-ligand atom bond lengths, with average values of $\text{UME}_{\text{Sb-L}}$ less than 0.315 Å.

In contrast, PM6 method presented large average values for RMSD_{sup} and UMEs for all Sb(III) compound groups, except for Sb(III) complexes containing sulfur ligands. For this

group, PM6 method showed a better predictive capacity than the other methods, being 24 % more accurate than both PM3 and AM1 in terms of RMSD_{sup} , Fig. 2(a). An explanation for this may be related to the insertion of the 3d orbital in the basis set to the sulfur atom in method PM6 [34], which probably results in a better description of the chemical bond (Sb-S) and consequently for the geometries of such compounds. This was also pointed out in a study of Thiel and Voityuk, who presented a parameterization of MNDO/d method with the explicit inclusion of 3d orbitals in the basis set for sulfur and other hypervalent atoms [35–37]. These authors reported they have managed to obtain an increased accuracy in some molecular property predictions when the 3d orbitals are included to sulfur, mainly in hypervalent compounds.

The results in both Fig. 2(a) and (b) point out that PM3 predicts more accurately the geometries of Sb(III) complexes with macrocyclic ligands than PM6 and AM1, presenting average values for RMSD_{sup} of 0.421 Å, for UME_{poly} of 0.165 Å and for $\text{UME}_{\text{Sb-L}}$ of 0.131 Å. However, PM6 presented large RMSD_{sup} of 2.6 Å for JUWHIS complex, (Fig. S1 in Supplementary material), which has been assigned mainly to the rupture of the Sb–N bond after geometry optimization. Another fact that may have contributed to large deviation in this structure is the high flexibility of macrocyclic ring.

For Sb(III) complexes with heterocyclic aromatic amines, PM6 method presented very large RMSD_{sup} and UMEs average values (see Fig. 2), indicating a possible inability of such method to accurately perform a geometrical prediction for this compound group. Our results indicate a tendency of the Sb–N bonds to rupture in such Sb(III) complexes, which may be related to a Sb–N bond low representativeness in the PM6 parameterization set, leading to the poor quality of diatomic parameters involving these atoms.

Further considerations on the results obtained with the method PM6 show that the lowest values of UME_{poly} and $\text{UME}_{\text{Sb-L}}$ were observed to CIDWIV01 and MEDGAD complexes (Figs. S5 and S6 respectively). For CIDWIV01 complex, the UME_{poly} and $\text{UME}_{\text{Sb-L}}$ values were, respectively, equal to 0.096 Å and 0.017 Å, while for MEDGAD the values were equal to 0.218 Å (UME_{poly}) and 0.270 Å ($\text{UME}_{\text{Sb-L}}$). CIDWIV01 complex presents three nitrogen and three sulfur atoms bonded to Sb(III) ion. Therefore, low values for UMEs may be related to the good description of Sb–S bond by method PM6, as has been previously discussed (Figs. S5, S6). In the case of MEDGAD complex, low UMEs values can be related to the rigidity of its structure mainly due to steric effects arising from the existence of the substituents— $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ and 2-methyl-pyridyl in each of the three bidentate ligand.

For the group of complexes with coordinated carboxylate ligands, the PM3 is the most accurate method to reproduce geometrical features of both coordination polyhedra and Sb-ligand atom bond lengths, see Fig. 2(b).

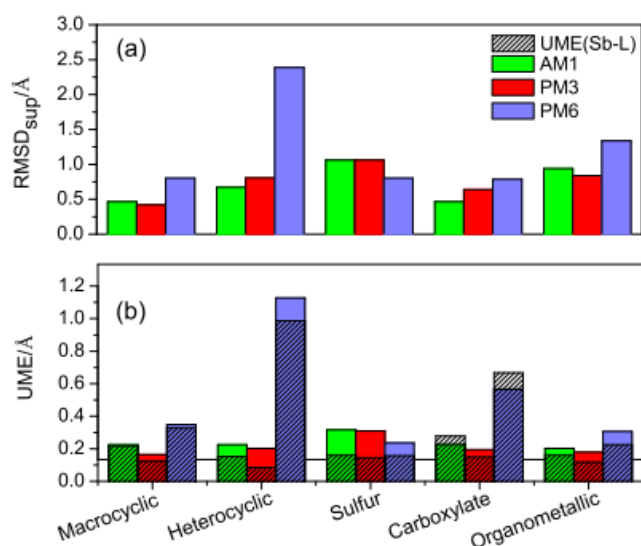


Fig. 2 Average values of: (a) root-mean squared deviation (RMSD_{sup}) and (b) unsigned mean errors (UMEs) for Sb(III) complexes. The dashed regions in (b) are assigned to the $\text{UME}_{\text{Sb-L}}$ and the filled regions to UME_{poly}

Our findings for the organometallic compounds point out that both methods AM1 and PM3 predict the ground state geometries of such complexes in a similar way, with RMSD_{sup} average values of 0.939 Å for AM1, 0.838 Å for PM3. For the UME_{poly} , the average values were 0.203 Å for AM1 and 0.178 Å for PM3 (see Figs. S13–15).

Figure 3 and Fig. S16 (see Supporting information) show, respectively, the histograms for UME_{poly} and $\text{UME}_{\text{Sb-L}}$ considering all 54 studied Sb(III) complexes and the three semiempirical methods.

About 53 % of the Sb(III) complexes were predicted with UME_{poly} around 0.11 Å when their geometries were optimized with the PM3 semiempirical method.

The same analysis can be carried out to AM1 and PM6 methods. For AM1 23 complexes (40.7 %) showed UME_{poly} around 0.13 Å and for PM6 17 complexes presented UME_{poly} around 0.40 Å. Therefore, our results indicate that PM3 predicts both the coordination polyhedra and Sb-L bond distances better than AM1 and PM6 methods. For PM3, the average value of $\text{UME}_{\text{Sb-L}}$ is around 0.14 Å, see Fig. S16 in the Supplementary material.

Summarizing for Sb(III) complexes, we can conclude that PM3 reproduces more accurately both the bond distances between all atoms of the coordination polyhedra and bond lengths Sb-L for most of the investigated complexes. This

assertion indicates that PM3 is the method of choice to predict ground state geometries for Sb(III) complexes with several ligand types.

PM6 is the best method to reproduce the geometries of Sb(III) complexes with ligands whose electron-donor atom is sulfur, mainly due to the good description of Sb-S bond as a consequence of explicit inclusion of sulfur 3d orbitals. On the other hand, PM6 does not reproduce the geometry of Sb(III) complexes with heterocyclic aromatic amines due to the bad description of Sb-N bond.

Performance assessment regarding the bonds (Sb-N)

With the purpose of specifically assessing semiempirical calculation methods in relation to Sb-N bond description, we have analyzed the bond lengths for 40 Sb(III) complexes (of which, 26 complexes were present in the initial set and the remaining 14, are new Sb(III) complexes) with different types of ligands presenting at least one electron-donor nitrogen atom coordinated to antimony trivalent ion. Table S2 (see Supporting information) shows all details of the selected complexes for this analysis.

In Table 1 we present the predicted and experimental average values of such bond lengths, as well as, the corresponding average deviations in relation to X-ray structures of

Fig. 3 Histograms for unsigned mean error (UME_{poly}) for all Sb(III) complexes

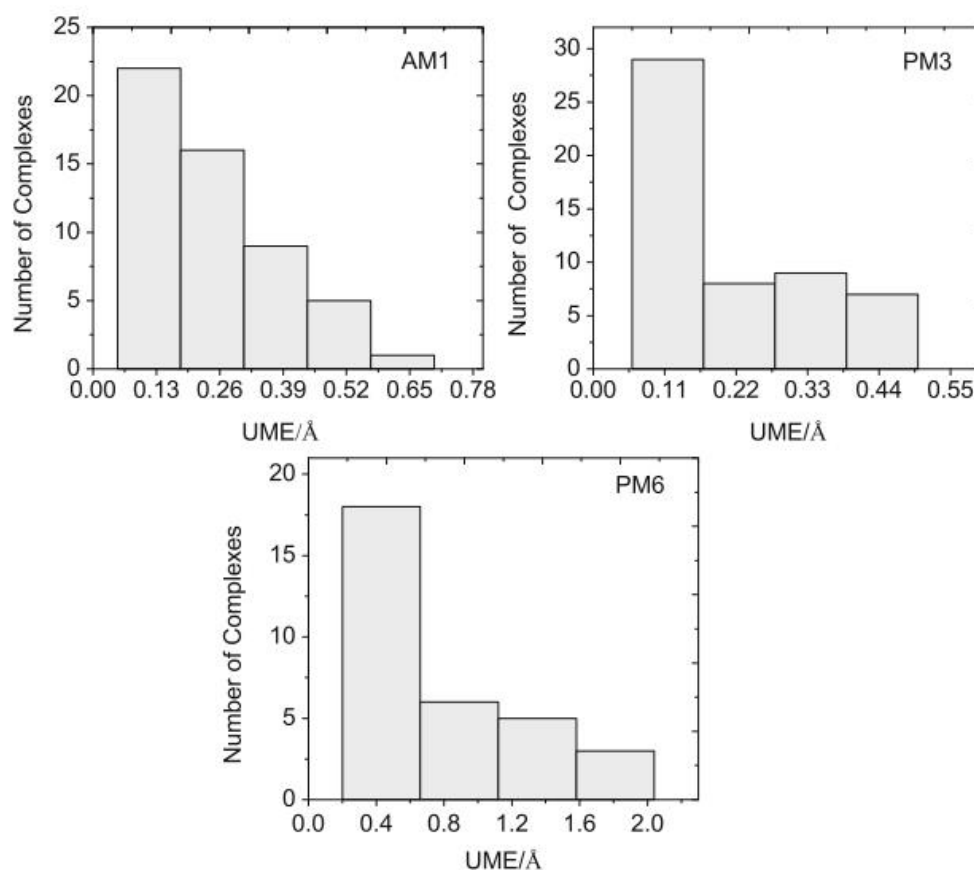


Table 1 Calculated and experimental Sb-N average bond length and statistical data for bond length deviation in relation to X-ray structure

	$\bar{d}$ (Å)	$\overline{UME} = \frac{\sum_{i=1}^n UME_{Sb-N}}{q}$	$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X}{q}$	σ_X	$\sigma_{UME_{Sb-N}}$
X-ray	2.386				
AM1	2.551	0.271	0.115	0.088	0.205
PM3	2.365	0.099	0.040	0.032	0.082
PM6	3.937	1.748	0.715	0.499	1.191

$X = \{[(\sum d_{exp}) - (\sum d_{cal})]/(\sum d_{exp})\}$ $UME_{Sb-N} = \{[(\sum d_{exp}) - (\sum d_{cal})]/n\}$; n =number of bonds; q =number of structures; σ = standard deviation

studied complexes. Our analysis was based on the strategy carried out by Seitz and Alzakhem to assess the performance of the semiempirical (AM1, PM3, or PM6)/Sparkle models to predict average bond lengths for the Ln-OH₂ (Ln=Eu or Tb) bonds [38].

Our results indicated that PM3 method predicts more accurately Sb-N bond lengths with a significant absolute deviation of 0.099 Å, being 63 % more accurate than AM1. On the other hand, PM6 did not present a good performance to predict Sb-N bond lengths, showing very large values, around 3.937 Å, and mean relative deviation (in percentage) of 75.1 % compared to bond lengths of X-ray structure, see Table 1.

This new analysis reinforces what we have previously observed about PM6: this method presents an inability to properly describe Sb-N bonds, which may be related to the low number of molecules containing such bond in its parameterization data set.

From the average bond length analysis calculated by method PM6, we have observed that around 70 % of the molecules showed Sb-N bond rupture after the geometry optimization. A common characteristic observed in these molecules is the presence of flexible ligands with single bonds adjacent to Sb-N bonds. In such cases, the complexes assumed a conformation so that the distances between antimony and nitrogen atoms became very large to represent a coordinated bond.

In a more detailed view of such PM6 inability, we present in Fig. 4 the optimized geometries for the complexes: BPYSBC10, KEDFII and RITPEQ. We can see for the BPYSBC10 complex such rupture of the Sb-N bond, resulting in SbCl₃ with pyramidal geometry and the ligand 2,2'-bipyridine (Bpy) at trans conformation. These geometries are quite similar to the same experimentally observed for SbCl₃ and Bpy molecules separately. This observation suggests that geometries for both SbCl₃ and Bpy are well represented in the database used in PM6 parameterization, while the distorted square-based pyramidal geometry of BPYSBC10 complex is not.

Not all investigated complexes with Sb-N bonds presented rupture of such bond after geometry optimization with PM6 method. Among those in which the Sb-N bond rupture was not observed there are macrocyclic ligands with rigid structures, such as porphyrins, phthalocyanines and ligands with

some rigidity due to double bonds (C=C) adjacent to Sb-N bond.

Bismuth (III) complexes

In this section, we will assess the semiempirical methods AM1, PM3 and PM6 performance to predict the ground state geometries of Bi(III) complexes, using the same approaches employed in the previous section for the Sb(III) complexes. In Fig. 5, we can see the RMSD_{sup}, UME_{poly} and UME_{Bi-L} average values for all Bi(III) complexes.

In an overview, we can see that both PM3 and PM6 methods predict with good accuracy the ground state geometries of complexes with Bi(III), with similar average values for RMSD_{sup}. Exceptions were observed for complexes containing sulfur ligands, for which PM6 method outperformed PM3, see Fig. 5(a).

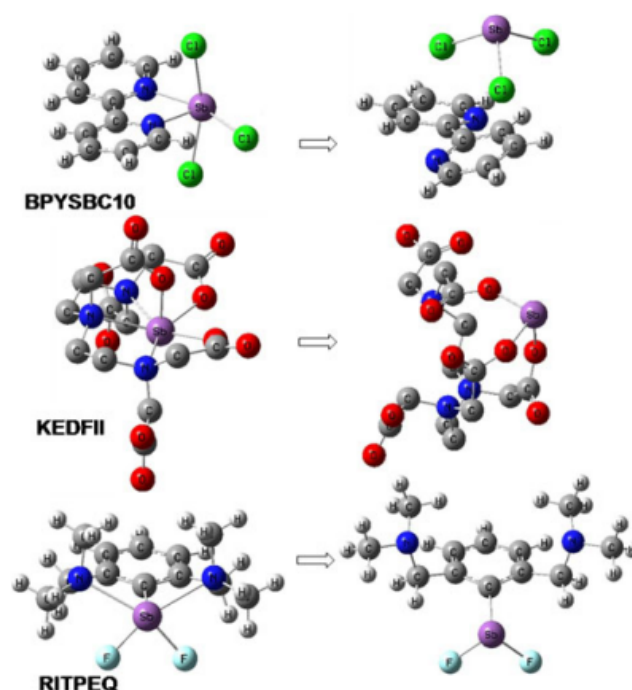


Fig. 4 Representative example of some complexes with Sb-N bonding. On the left, the X-ray geometries are shown labeled with CSD name. On the right, the corresponding geometries calculated by PM6 method

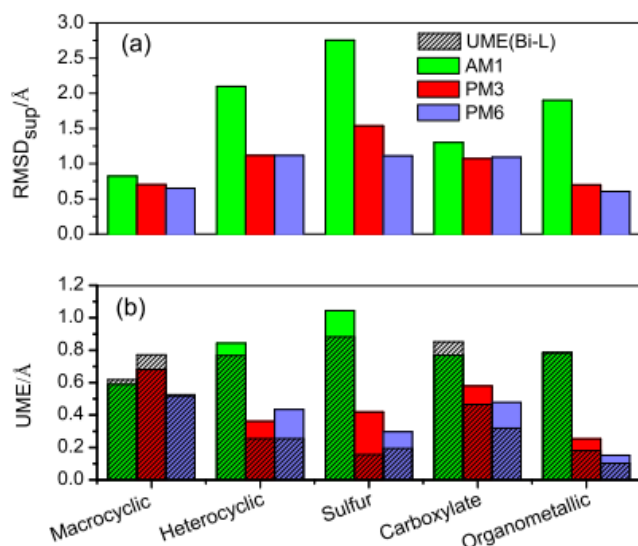


Fig. 5 Average values of: (a) root-mean squared deviation ($RMSD_{sup}$) and (b) unsigned mean error for Bi(III) complexes. The dashed regions in (b) are assigned to the UME_{Bi-L} and the filled regions to UME_{poly}

Bond distances in the coordination polyhedron and the Bi-L bond lengths were more accurately predicted by PM6 for all classes of studied complexes, except in the case of complexes containing heterocyclic ligands, Fig. 5(b), for which the best method was the PM3.

In opposition, method AM1 presented the largest $RMSD_{sup}$ and UMEs values for most groups of studied complexes. We believe this detail may be related to the fact that in this set of structures there are many molecules with Bi-hyp bonds (hyp meaning hypervalent atom as S, Cl, Br and I). Since the AM1 method was parameterized without taking into account molecules with hypervalent atoms, it might be that it is actually inappropriate to be used in the prediction of some molecular properties of compounds containing such atoms [39], which is why we have obtained such high error rates for AM1 geometry optimizations of Bi-hyp bonds.

Calculations carried out with AM1 method for the bismuth trihalides BiX_3 ($X=Cl, Br$ and I) reveal a tendency to make their geometries flat (D_{3h} point group), which disagrees with experimental C_{3v} geometries. This evidence is shown in Fig. 6. For these calculations, the starting geometries were extracted from the MOPAC website [31].

For molecules with Bi-S bonds, AM1 suggests that S-S bonds stabilize the molecular system more than Bi-S bond, which disagrees with X-ray experimental data. Once again, this behavior is shown in Fig. 6.

For the Bismuth complexes with macrocyclic ligands, PM3 presented larger average values for UME_{poly} and UME_{Bi-L} , see Fig. 5(b).

When investigating the complexes with the largest absolute deviations, we have observed that all of them had crown ether ligands with four or five oxygen atoms in the macrocyclic ring

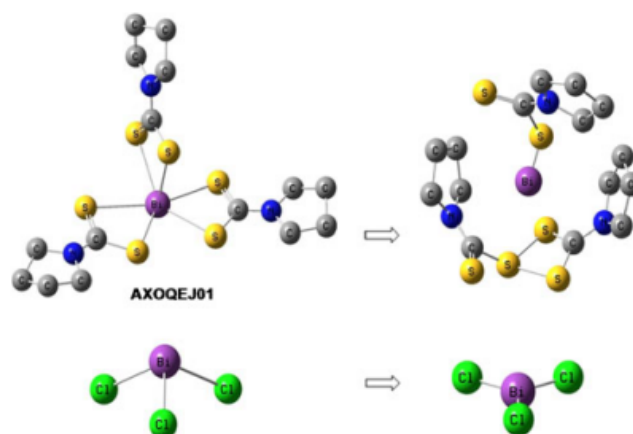


Fig. 6 X-ray geometries for AXOQEJ01 complex and $BiCl_3$ on the left, and, on the right, their corresponding geometries calculated by AM1

(Figs. S20–21). In these cases, the average Bi-O bond lengths predicted by PM3 are very large, around 5.178 Å, while the experimental value is 2.828 Å, a finding that was not observed in calculations with AM1 and PM6 methods. This behavior indicates that PM3 cannot correctly reproduce the coordination mode of bismuth halides with crown ether ligands.

In Fig. 7, we present superpositions of geometries calculated with PM3 and corresponding crystallographic ones (in blue) for three complexes with crown ether ligands. We can observe that the macrocyclic rings were correctly described by PM3, in contrast to the $BiCl_3$ coordination mode to crown ether ligands containing four and five oxygen atoms. On the other hand, such method reproduces more accurately the coordination mode only in the case of ligands with six oxygen atoms. UME_{Bi-L} deviations for the three mentioned complexes were: 1.550 Å (KOZKUF01), 1.440 Å (KAMWIE) and 0.421 Å (KAMWOK).

The results shown in Fig. 5(b) indicate that PM3 better reproduces the coordination polyhedron of bismuth complexes with heterocyclic ligands, being 57 % more accurate than AM1 and 17 % than PM6. In relation to Bi-L bond lengths, both methods PM3 and PM6 are more accurate than AM1, presenting lower deviations compared to experimental bond lengths.

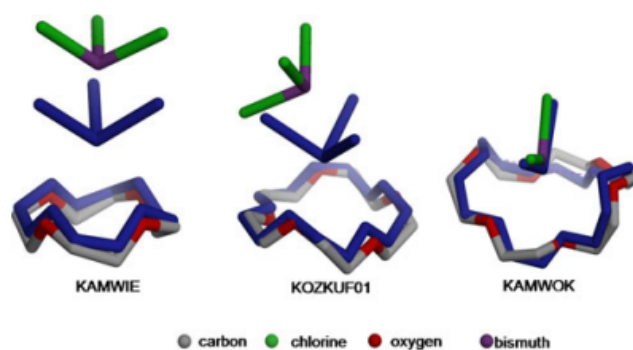


Fig. 7 Superpositions of structures calculated by method PM3 and X-ray structures (blue) for three Bi(III) complexes with crown ether ligands

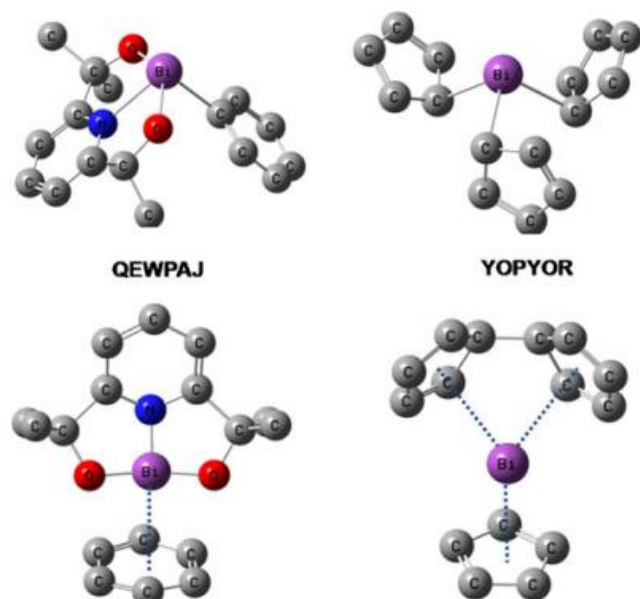


Fig. 8 X-ray structures labeled with CSD code, on the top, and their corresponding calculated by AM1, on the bottom. The broken lines represent possible cation- π interactions

The largest RMSD_{sup} and UMEs average values obtained with AM1 were related to the large distortions in geometries after the geometry optimization. We have observed that 60 %

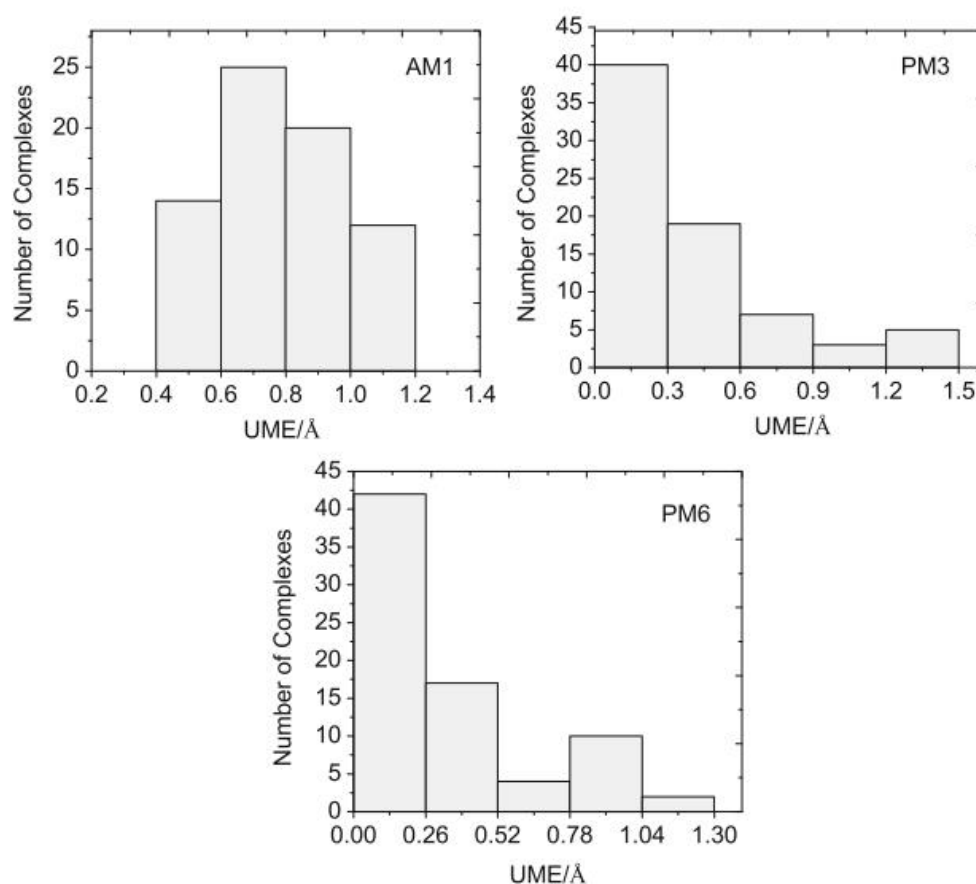
of the Bi(III) complexes presented Bi-S bond and, in such cases, AM1 does not reproduce this bond in a good agreement with the experimental data. Besides, we have detected a tendency of AM1 to favor cation- π interaction between bismuth and aromatic rings in the ligand structure.

For the class of bismuth complex with sulfur ligand, PM6 once more is the best method to predict the geometries and the bond lengths in the coordination polyhedra, presenting small deviations compared to X-ray structures. In Fig. 5(a) and (b) these results can be verified. This ability of PM6 may be once more related to the insertion of 3d orbitals for the sulfur atom in PM6 parameterization.

The coordination polyhedra and the Bi-L bond lengths for the complexes with coordinated carboxylate ligands were more accurately reproduced by PM6 than PM3. The percentage deviation of average values for UME_{poly} comparing the two methods revealed that PM6 is 18 % more accurate than PM3. The same comparison can be carried out using $\text{UME}_{\text{Bi-L}}$ where, PM6 outperformed PM3 by 31 %.

The results shown in Fig. 5(a) and (b) indicate that PM6 reproduces more accurately the geometries of organometallic compounds, as well as their coordination polyhedra and Bi-L bond lengths. Consistent with these results, PM3 average values for UME_{poly} and $\text{UME}_{\text{Bi-L}}$ were, respectively, 40.7 % and 42.2 % larger than corresponding values obtained with PM6.

Fig. 9 Histograms for unsigned mean error (UME_{poly}) for all Bi(III) complexes



AM1 presented the largest RMSD_{sup} and UMEs deviations compared to the other two methods, which has been assigned to the incorrect description of Bi-C bond and the tendency of AM1 to prefer stacking type interactions between bismuth and aromatic ring, as seen in Fig. 9. In addition, we have detected that in nearly 71 % of the calculated Bi(III) molecules, AM1 suggests that the interaction between the aromatic ring and the bismuth atom results in a more stable structure, in contradiction to the X-ray experimental results, as seen in Fig. 8.

In Fig. 9, and Fig. S34 (see Supporting information), we show, respectively, the histograms for UME_{poly} and $\text{UME}_{\text{Sb-L}}$ considering all Bi(III) complexes and the three semiempirical methods.

Our results indicate that PM6 reproduces more accurately the bond lengths in the coordination polyhedron and the Bi-L bond lengths, with most of the complexes presenting UME_{poly} around 0.13 Å and $\text{UME}_{\text{Bi-L}}$ of 0.12 Å (see Fig. S34 Supporting information).

Summarizing, we have observed that both methods PM3 and PM6 similarly predict the Bi(III) complex geometries, such that PM6 is more accurate than PM3 in the prediction of bond distances in coordination polyhedron and Bi-L bond lengths. An exception for that is in the cases of complexes with heterocyclic ligands. However, PM3 does not correctly reproduce the coordination mode of bismuth trihalides BiX_3 ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$ and I) with crown ether ligands containing four or five oxygen atoms in the macrocyclic ring.

Similarly to the Sb(III) complexes with sulfur ligands, PM6 reproduces more accurately the ground state geometries of Bi(III) complexes with such ligands, showing the important role of the inclusion of 3d sulfur orbital for a good description of Bi-S bond and consequently for the description of their geometries. We can thus conclude that PM6 is the semiempirical method of choice to study ground state geometries of Bi(III) complexes with macrocyclic, coordinated carboxylate ligands, ligands with donor sulfur atoms, and organometallic ligands.

AM1 presents severe inability to correctly predict Bi(III) complexes geometries containing the ligands considered in the study. In the case of complexes with aromatic ring ligands in their structure, there is a tendency of AM1 to consider which cation- π interactions stabilize more the molecular system in comparison with Bi-C bonds, which completely disagrees with X-ray structures.

Conclusions

In this paper we have carried out a systematic study in order to assess the quality of some semiempirical methods (AM1, PM3 and PM6), comparing predicted structural properties of many Sb(III) and Bi(III) complexes with the corresponding experimental data, indicating which one is more appropriate to describe the ground state structure of such compounds.

As a result of the work presented here, the following recommendation are made: (a) For work involving antimony complexes in general, AM1 and PM3 should be used; (b) compounds involving Sb-S bond should be calculated using PM6, while AM1 and PM3 give qualitatively correct results, PM6 method is the most accurate for this type of system; (c) PM6 should not be used for Sb(III) compounds with flexible ligands containing Sb-N bond because it breaks this bond, presenting a deviation of 71.5 % compared to the experimental average bond length.

For Bi(III) complexes our recommendation are: (a) PM6 is the most accurate semiempirical method for this type of system, in general; (b) AM1 should not be used because it does not correctly reproduce the geometries of Bi(III) complexes presenting significant deviations compared to the X-ray geometries; (c) PM3 method should not be used to study BiX_3 ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$ and I) adducts with crown ether ligand (containing four and five oxygen atoms in the macrocyclic ring) because PM3 fails in reproducing their coordination mode.

We expect that the results presented here can be used to motivate that new theoretical and experimental studies on the biochemistry of Sb and Bi can be accomplished.

Acknowledgments We appreciate the financial support from CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) and CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), Brazilian agencies, and INCT-INAMI (Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia - Nanotecnologia para Marcadores Integrados). We also wish to thank CENAPAD/SP (Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho) at Campinas, Brazil, for having made available to us their computational facilities. Finally, we gratefully acknowledge the Cambridge Crystallographic Data Centre for the Cambridge Structural Database.

References

1. Silvestru C, Breunig H, Althaus H (1999) *Chem Rev* 99:3277–3327
2. Sanderson J, Baise CA (2008) *Tetrahedron* 64:7685–7689
3. Yang N, Sun H (2011) in: Sun H (ed) *Biological chemistry of antimony and bismuth*. Wiley, New York
4. Sun H, Ge R (2007) *Acc Chem Res* 40:267–274
5. Ilari A, Baiocco P, Colotti G, Franceschini SJ (2009) *Med Chem* 52:2603–2612
6. Ozuturk II, Handjikakou SK, Hadjiliadis NKN, Kubicki M, Baril M, Butler IS, Balzarini J (2007) *Inorg Chem* 46:8652–8661
7. Ozuturk II, Handjikakou SK, Hadjiliadis N, Kourkoulis N, Kubicki M, Tasiopoulos AJ, Scleiman H, Barsan MM, Butler IS, Balzarini J (2009) *Inorg Chem* 48:2233–2245
8. Nomiya K, Kasuga NC, Onodera K, Nakano S, Hayashi K (2006) *J Inorg Biochem* 100:1176–1186
9. Andrews PC, Frank R, Junk PC, Kedzierski L, Kumar I, Maclellan JG (2011) *J Inorg Biochem* 105:454–461
10. Hassfjell S, Brechbiel MW (2001) *Chem Rev* 101:2019–2020
11. Sun H, Yang N (2007) *Coord Chem Rev* 251:2354–2366
12. Briand GG, Burford N, Eelman MD, Aumeerally N, Chen L, Cameron TS, Robertson KN (2004) *Inorg Chem* 43:6495–6500
13. Asato E, Katsura K, Mikuriya M, Fujii T, Reedijk J (1993) *Inorg Chem* 32:5322–5329
14. Tiekink ERT (2002) *Crit Rev Oncol Hematol* 42:217–224
15. Mahajan K, Swami M, Singh RV (2009) *Russ J Coord Chem* 35:179–185

16. Boitrel B, Halime Z, Balieu S, Lachkar M (2007) *C R Chim* 10:587–589
17. Comba P, Hambley TW (2001) *Molecular Modeling of Inorganic Compounds*. Wiley-VHC, Weinheim
18. Hoge B, Boatz JA, Hegge J, Christe KO (1999) *Inorg Chem* 38:3143–3149
19. Bachmann C, Frapper G (2008) *Chem Phys Lett* 457:292–297
20. Poleshchuk OK, Shevchenko EL, Branchadell V, Frenking ML (2005) *Int J Quantum Chem* 101:869–877
21. Virko S, Petrenko T, Yaremko A, Wysokinski R, Michalska D (2002) *J Mol Struct: Theochem* 582:137–142
22. Yurchenko SN, Breidung J, Thiel W (2005) *Theor Chem Acc* 114:333–340
23. Karttunen AJ, Linnolahti M, Pakkanen TA (2011) *Theor Chem Acc* 129:413–422
24. Pye CC, Gunasekara M, Rudolph WW (2007) *Can J Chem* 85:945–950
25. Kuznetsov AM, Shapnik MS, Masliy AN, Zelenetskaya KV (2002) *Russ J Electrochem* 38:669–675
26. Wadt WR, Hay PJ (1985) *J Chem Phys* 82:284
27. Poleshchuk OK, Koput J, Latosinska JN, Nogaj BJ (1996) *J Mol Struct* 380:267–275
28. Stewart JJP (1991) *J Comput Chem* 12:320–341
29. Pankratov AN, Uchaeva IM (2002) *Phosphorus. Sulfur Silicon Relat Elem* 177:2611–2621
30. Pankratov AN, Uchaeva IM (2002) *Phosphorus. Sulfur Silicon Relat Elem* 177:791–802
31. Stewart JJP, MOPAC 2009 version 9.069W; Stewart Computational Chemistry. <http://OpenMOPAC.net>
32. Allen FH (2002) *Acta Crystallogr Sect B* 58:380–388
33. Scott DW (1979) *Biometrika* 66:605–610
34. Stewart JJP (2007) *J Mol Model* 13:1173–1213
35. Thiel W, Voityuk AA (1996) *J Phys Chem* 100:616–626
36. Thiel W, Voityuk AA (1992) *Theor Chim Acta* 81:391–404
37. Thiel W, Voityuk AA (1992) *Int J Quantum Chem* 44:807–829
38. Seitz M, Alzakhem N (2010) *J Chem Inf Model* 50:217–220
39. Stewart JJP (1989) *J Comput Chem* 10:209–220