

## PERSPECTIVAS DA PESQUISA EM LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO

Willie A. Bueno

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras - Ribeirão Preto - USP - Av. Bandeirantes 3.900 - 14.049 - Ribeirão Preto - SP

Recebido em 20/3/91; cópia revisada em 20/1/92

The evolution of the ideas which contributed in a pronounced way to the knowledge of the Hydrogen Bond in the last 70 years are briefly described. Possible directions of research for the years to come are discussed.

Keywords: Hydrogen Bond, Research.

*"Existem... agentes, na natureza, capazes de manter as partículas dos corpos unidas por atrações muito fortes e será a filosofia experimental que irá encontrá-los."*  
Newton (1718)

## INTRODUÇÃO

O mundo dos estudos das Ligações de Hidrogênio (LH) é constituído de inúmeras Conferências, Encontros, Livros, mais de 30.000 trabalhos científicos publicados, com média atual de 3 por dia e cerca de 30 revisões/ano, compreendendo uma universalidade de aplicações, desde às propriedades físico-químicas da água aos mecanismos das reações biológicas. A Tabela I mostra o crescimento da produção científica no estudo desta ligação. Mais especificamente, em setembro de 1987, em Wrocław, Polônia, realizou-se o VIII Workshop\* intitulado "Os Horizontes da Pesquisa em Ligações de Hidrogênio"<sup>1</sup> onde destacou-se discussões sobre os mecanismos das reações químicas que ocorrem por transferência de prótons, através das LH, os efeitos em superfícies nas LH de sistemas biológicos, os seus potenciais de energia e de superfícies de energia livre no movimento protônico nos líquidos, LH em cristais, especialmente em vidros protônicos e condutores superiônicos. Dois anos depois, em Zeist, The Netherlands, realizou o IX Workshop onde destacou-se discussões sobre a comparação entre a teoria e o experimento, a química computacional, a identificação molecular e as novas técnicas de análise para as LH. Mas, que ligação é esta cujas propriedades definem a forma de vida deste planeta, a evolução genética, que mantem as moléculas da água no estado líquido nas CNTP, que dá textura ao papel, que decide a invasão ou não de vírus, bactérias, alimentos, etc, nas células dos corpos vivos? Que explicação se dá a esta ligação cuja existência na molécula do AZT inibe a reduplicação do vírus da AIDS e sem ela o AZT é inativo? Ligação que explica as propriedades do colesterol, da morfina, do colágeno, dos hormônios da contração dos músculos e as funções dos neuropeptídeos e da citotoxicidade? Qual a sua natureza, o que se sabe sobre seu comportamento, sua energia e sua geometria molecular? No que ela é diferente das outras ligações? Seria o H único em sua habilidade de formar este tipo de ligação? Que modificações as LH provocam "dentro" e entre as moléculas influenciando os mecanismos e as velocidades reacionais? Pois bem, até hoje os critérios de definição das LH são discutíveis. No geral, ela

\* Em 1992 ocorreria em Kiev, Ucrânia, o X Workshop sobre "Os Horizontes da pesquisa em Ligações de Hidrogênio", que terá como temas principais as discussões sobre os efeitos cooperativos das LH, sistemas biológicos com LH, transferência de próton, sistema de não equilíbrio, aspectos estruturais e novos métodos experimentais.

Tabela I - Sistemas e propriedades da Ligações de Hidrogênio estudados com destaque.

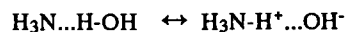
Intervado de anos	Propriedades estudadas	Número de publicações
< 1961	Efeito do solvente, espectroscopia do infra-vermelho e Raman, Termodinâmica das LH, conceito ácido-base e pKa, Energia das LH, Geometria das LH, Moléculas biológicas .....	3.263
1962-1971	Água, Equilíbrio e Cinética das LH, Teorias em LH (superfícies de energia potencial e do forte acoplamento), bandas largas no IV, RMN e técnicas espectroscópicas, Sistemas biológicos, Transferência de carga e do próton, Revisões .....	5.547
1972-1976	Adsorção, água e soluções aquosas, efeito isotópico, Escalas pH, Ferroeletricidade, LH em CH, Polímeros, Superfícies de energia potencial, Transferência de carga e do próton .....	4.260
1977-1981	Ácidos orgânicos, Fenóis e água, Adsorção, Superfícies e membranas, Cooperatividade, Efeitos da polarização, Estado sólido, LH fortes e fracas, Perfil das bandas de absorção, Solventes, Transferências de carga Revisões em Biologia .....	5.056
1982-1986	Adsorção, Superfícies, Água, Altas Pressões, Efeito isotópico, Estado sólido, Modelos teóricos, Moléculas Biológicas e Polímeros, Solventes, Transferência de próton e polarizabilidade .....	5.560
1987-1991	Adsorção, Membranas, água, Cálculos, Complexos químicos e LH, Cooperatividade, Estado sólido, Sistemas biológicos, biomédicos e polímeros, Novas técnicas de análise, Revisões .....	6.816
TOTAL .....		30.502

é definida pelas propriedades físicas e geométricas dos elementos que a formam. Por exemplo, "A LH é a interação de um átomo de H, já covalentemente ligado, com um ou mais átomos, grupos de átomos ou moléculas, formando uma estrutura suficientemente estável para ser considerada uma espécie química independente." (L. Pauling - 1960) ou "A LH é vista como um complexo doador: receptor de elétron no qual o par de elétrons do mais alto OM ocupado, de uma base de Lewis, é doado ao mais baixo OM não ocupado de um ácido de Lewis." (T.R. Dike - 1984)

Mas, como e porque surgiu a idéia de que o H liga-se a dois átomos, contrariando a regra do octeto, tão bem fundamentada nos anos 20? Vamos à história

## OS PRIMEIROS CINQUENTA ANOS (DE 1920 A 1970)

O comportamento anômalo das propriedades da água, ácido fluorídrico e amônia quando comparadas com as do ácido sulfídrico, ácido iodídrico, ácido clorídrico, e outros, levou Linski<sup>2</sup>, em 1887, a afirmar que "embora o hidrogênio se ligue somente a um átomo de outro elemento, no caso da ligação com o oxigênio ou o nitrogênio, ele pode ser atraído por dois átomos." Em 1891, Nernst<sup>3</sup> reconheceu a necessidade de explicar estas associações. Em 1902, Werner<sup>4</sup>, lançou sua teoria da coordenação e descreveu um produto obtido a partir da amônia e da água e que corresponderia ao seguinte equilíbrio:



Em 1910, Hantsch<sup>5</sup> propôs que o hidrogênio da hidroxila do acetato de ácido acético era atraído pelos elétrons do oxigênio da carbonila e Pfeiffer<sup>6</sup>, em 1913, reforçou a hipótese dessas estranhas ligações do H, reafirmando a possibilidade da formação de ligações intramoleculares no  $\alpha$ -hidroxiantraquinona e da formação de dímeros hidrogênio ligados em ácidos carboxílicos<sup>7</sup>. Em 1919, Huggins<sup>8</sup> apresentou resultados mais concretos sobre a formação de uma segunda ligação sobre o átomo de H, mas não divulgou as suas conclusões. De maneira geral, os resultados experimentais vinham mostrando que substâncias que contêm átomos de H ligados a átomos eletronegativos apresentavam propriedades anômalas.

Estes resultados experimentais, não compreendidos convenientemente na época, exigiam um modelo ou uma teoria especial para explicá-los.

Em 1920, Latimer e Rodebush<sup>9</sup> publicaram um trabalho sobre o comportamento dos compostos polares em solução aquosa afirmando: "...O par de elétrons livres de uma molécula de água está apto para exercer uma força no hidrogênio de outra molécula, ligando as duas entre si... então, ela (a água) deve ser constituída de grandes agregados de moléculas que são formados e decompostos sob a influência da agitação térmica." Lewis havia recusado participar do trabalho justamente por causa desta explicação. Mas, esta idéia permitiu explicar inúmeros resultados experimentais da época, tais como, a interação da amônia com a água, a estrutura do ácido sulfúrico, o tautomerismo dos ésteres do ácido acético, o comportamento anômalo da água e do cristal de cloreto de amônia, e outros<sup>10</sup>. Estava reconhecida a existência da então denominada ponte, ou ligação, de hidrogênio. E Lewis<sup>11</sup> escreveu: "...A mais importante adição à minha teoria da valência é a sugestão conhecida por LH...". Mas, qual a natureza desta fraca ligação? Pensou-se, inicialmente, que ela seria uma reação ácido-base de Broensted "inacabada". Em 1941, Gordy e Stanford<sup>12</sup> encontraram uma boa correlação entre a habilidade de doar prótons (pKa) e a habilidade de formar LH ( $\Delta H_f$ ). Isto é, se as LH têm as mesmas propriedades que uma reação ácido-base tanto as LH como as transferências de próton (TP) serviriam para determinar a "basicidade" dos receptores de hidrogênio. Mas, não seriam as LH um tipo de reação pertencente a categoria geral dos complexos doadores-receptores? Era necessário dar mais atenção à influência do pKa dos reagentes na formação das LH.

Durante 30 anos os resultados experimentais mostraram que as correlações entre as diversas propriedades físicas da LH<sup>13</sup> não apresentavam-se como relações matemáticas únicas, mas agrupavam-se em famílias (compostos que possuem os mesmos grupos doadores e/ou receptores), como observamos em 1976 e 1981 ao relacionarmos os valores do pKa com a razão  $\nu(\text{OH}\dots)/\nu(\text{OH})$ <sup>14</sup> e os valores do pKa com as  $\Delta H_f$  das

LH. Enfim, concluiu-se que: não havendo importantes diferenças nos fatores de solvatação entre as diferentes famílias de compostos, a LH e as transferências completas do próton devem ser fenômenos diferentes e não devem ser igualadas pelo simples critério de basicidade. Portanto, ao estudar as LH seria necessário levar em conta, não só as propriedades intrínsecas da molécula do doador mas também a eletronegatividade do átomo receptor, a molécula receptora, os efeitos do meio, o estado físico, etc.

No Brasil, o Prof. Rheinboldt e *col.*, no I.Q.U.S.P., estudaram, nas décadas de 40 e 50, as propriedades receptoras de oxobases orgânicas na presença de diferentes doadores de próton e observaram a formação das LH e dos complexos por transferência de carga obtidos com o iodo. Quase 10 anos depois reconheceu-se que na formação das LH ocorrem fenômenos de transferências de carga.

Chega-se na década de 50. A Tabela I mostra que, até esta época, estudou-se, com ênfase, as propriedades termodinâmicas das LH, o efeito dos solventes e as técnicas da espectroscopia do infra-vermelho e do Raman despontavam como fortes sondas nestes estudos. Na década de 60, o conceito ácido-base (pKa e LH), a água, a estrutura de vários compostos biológicos, como a celulose, o colágeno, a hélice alfa e várias proteínas foram estudados com intensidade, levando-se em conta os conceitos de LH. No campo biomédico discute-se os problemas de desidratação e da vermiculite e como técnica surgem estudos utilizando a RMN. Para os sistemas biológicos Engel<sup>15</sup> afirmou "...Os métodos para estudar LH em sistemas biológicos são ainda muito pobres..., sendo as discussões ligadas a duas classes de moléculas: as proteínas e os ácidos nucleicos." Apesar de ter-se passado 22 anos esta afirmação ainda permanece atual.

Quanto a geometria das LH as técnicas de raios X e neutrons mostraram que os prótons tendem a se situar no eixo do par de elétrons livres. Assim, quanto maior a força e menor a distância da LH maior é o recobrimento (*overlap*) do orbital, de modo que há facilidades para a transferência de cargas entre os átomos inter-ligados. Foi então, encontrada uma relação entre estas propriedades.

O fato que mais despertou a atenção dos pesquisadores foi a existência de uma larga e intensa banda de absorção que surge, com a formação das LH, na região do infravermelho médio. As teorias qualitativas (da flutuação, da pré-dissociação, do duplo mínimo e da anarmonicidade), para explicar este espetacular perfil da banda de absorção surgem no período de 1950 a 1965. Após esta data começaram a surgir teorias quantitativas<sup>10</sup>.

Nestes primeiros 50 anos da existência da idéia das LH foram publicados mais de 1000 trabalhos apresentando cálculos numéricos. Estes utilizaram, quase sempre, os métodos dos OM e da teoria da perturbação. Os métodos semiempíricos e CNDO utilizados foram revisados em dois livros: Pople e Beveridge<sup>16</sup> e Murrell e Harget<sup>17</sup>. O grande problema dos cálculos teóricos vem do fato da baixa acuidade dos resultados graças às inúmeras aproximações que são necessárias efetuar. Em 1967 Bratos<sup>18</sup> resumiu as várias teorias que descreviam as LH e afirmou que nunca houve cálculos, envolvendo LH, com boa acuidade porque os radicais dos grupos doadores e receptores adicionam, ou retiram, energia da LH, dificultando a precisão dos resultados. Além destes trabalhos, ainda somariam-se às técnicas e os resultados de cálculos os trabalhos de Murthy e Rao<sup>19</sup>, Kollman e Allen<sup>20</sup>, Rao<sup>21</sup> e Schuster<sup>22</sup>. Hoje a teoria quântica está apta a descrever, com pouca acuidade, as propriedades de dímeros de pequenas moléculas e, em alguns casos, de trímeros. No entanto, ela é falha para sistemas mais complexos. Apesar das limitações, foi possível concluir que as LH são formadas, fundamentalmente, por forças coulombianas nas formas eletrostática, de polarização, de dispersão e de repulsão, como veremos adiante. O balanço entre estas forças faz com que as LH fortes apresentem proprie-

dades físicas e químicas diferentes das LH médias e/ou fracas. Mas, dos estudos teóricos a idéia mais importante que surgiu nestes primeiros 50 anos de estudo das LH foi o da *Transferência de Carga* (TC), necessária para explicar os cálculos de energia e certos resultados experimentais.

É interessante ressaltar que, neste período, foram realizadas duas Conferências Internacionais de importância. A primeira na Jugoslavia, em 1957, e a segunda, na Alemanha, em 1967, dedicada a natureza da LH, onde discutiu-se o contórno das bandas de absorção das LH e o seu comportamento dinâmico. Nestes períodos, foram escritos, pelo menos, três livros de interesse geral (Hadzi e Tompson<sup>23</sup>, Pimentel e McClellan<sup>24</sup>, e Sokolov e Tshulanoviski<sup>25</sup>).

Ao atingirmos o ano de 1970 o conhecimento das LH se resumia em:

#### A. quanto às evidências experimentais as LH provocam:

1. desvios do comportamento ideal dos sistemas. Exemplo, as leis que regem as soluções.
2. propriedades físicas anormais. Exemplo, desvios nos valores experimentais das solubilidades, das dispersão acústica, das constantes dielétricas.
3. alterações espectrais, tal que: a. as moléculas que formam LH são mais compactas que a soma dos raios de Van der Waals; b. as LH aumentam a polaridade das moléculas; c. o comprimento da ligação XH aumenta, as frequências de estiramento da XH são deslocadas para números de onda menores e as bandas de absorção aumentam de intensidade.
- d. As densidades eletrônicas dos prótons envolvidos na LH decrescem e, conseqüentemente, os sinais da RMN são deslocados para campos magnéticos menores.
- e. Há a formação de bandas novas na região do UV.

#### B. quanto à formação de uma LH define-se cinco condições, a saber:

1. uma LH consiste na presença de um hidrogênio, ou isótopo, ligado entre dois átomos.
2. estes átomos podem ser o oxigênio, ou o nitrogênio ou o fluor. Pode-se ter LH com cloro, enxofre, carbono e altas densidades de elétrons, mas as ligações são fracas.
3. a LH ocorre em um átomo, denominado de receptor de próton, que pode, ou não, ter um, ou mais, átomos de H já nele ligado. Tal átomo deve conter pares de elétrons livres, aos quais a ligação de H é preferencialmente formada ou nuvens eletrônicas disponíveis.
4. a força da LH é determinada pelo átomo ligado, covalente ou ionicamente, no átomo H, afetando o grau de deslocamento ou o caráter covalente da LH e pelo átomo ou sistema receptor do H.
5. A LH deve ser relativamente livre, de modo que possa ser comprimida, ou dilatada, pela geometria molecular ou cristalina.

C. quanto às teorias vários métodos empíricos e da mecânica quântica têm sido aplicados para determinar as propriedades geométricas e energéticas as LH, mas estes resultados carecem de acuidade<sup>26</sup>. Sabe-se também que a energia das LH é, fundamentalmente de natureza coulombiana.

Concluindo, apesar do imenso cabedal de conhecimentos adquiridos neste período (~ 9.800 trabalhos indexados) e da formulação de interessantes regras do comportamento da LH, somente uma novidade foi introduzida no conceito inicial para explicar a natureza da LH: a transferência de carga. E ficaram sem respostas questões importantes como o conceito ácido-base aplicado as LH, a natureza das largas bandas de absorção do espectro infravermelho, as razões e meios pelos quais ocorrem as transferências de carga e a alta polarizabilidade

das LH, as variações da razão isotópica do estiramento (IRS), os efeitos cooperativos, entre outros. Das propriedades intrínsecas, isto é, de dímeros isolados (sem interferências da rede cristalina ou solventes) ainda nada se conhecia.

#### DE 1970 ATÉ NOSSOS DIAS

Com os conhecimentos e as dúvidas descritos acima chegamos à década de 70. Logo no início desta década dois fatos interessantes aconteceram: a primeira banda de absorção de transferência de carga foi observada por Jentschura e Lippert<sup>27</sup>, trabalhando com dímeros de ácidos carboxílicos na região espectral de 150 a 200 nm e foi realizada a terceira Conferência sobre LH em Ottawa, Canadá, em 1972, onde evidenciaram-se os estudos das técnicas para detecção das LH.

A Tabela I mostra que em 20 anos, de 1971 a 1991, publicou-se mais de 21.000 trabalhos, dos quais o Brasil colaborou com menos de 50 (0,3%). Informações das mais variadas formas foram apresentadas utilizando os mais diferentes compostos químicos. Dois mil trabalhos apresentaram-se com cálculos. A publicação de maior significado foi uma revisão publicada em 1976 por Schuster, Zundel e Sandorfy<sup>10</sup> em três volumes de mais de 1500 páginas. No Brasil, publicou-se o livro intitulado "Ligações de Hidrogênio"<sup>28</sup>.

Devido a enorme gama de resultados experimentais acumulados começam a surgir na literatura trabalhos que inter-relacionam as propriedades físico-químicas das LH, tal como, a publicação de Novak<sup>29</sup>, em 1974, que discute as correlações entre as várias propriedades das LH. Por exemplo, na Fig.1 pode-se observar as diferenças entre as características das LH fracas, médias e fortes, enquanto que a Fig. 2 mostra que as correlações entre as propriedades espectroscópicas ocorrem através de associações de famílias de doadores, como já observado na década de 50.

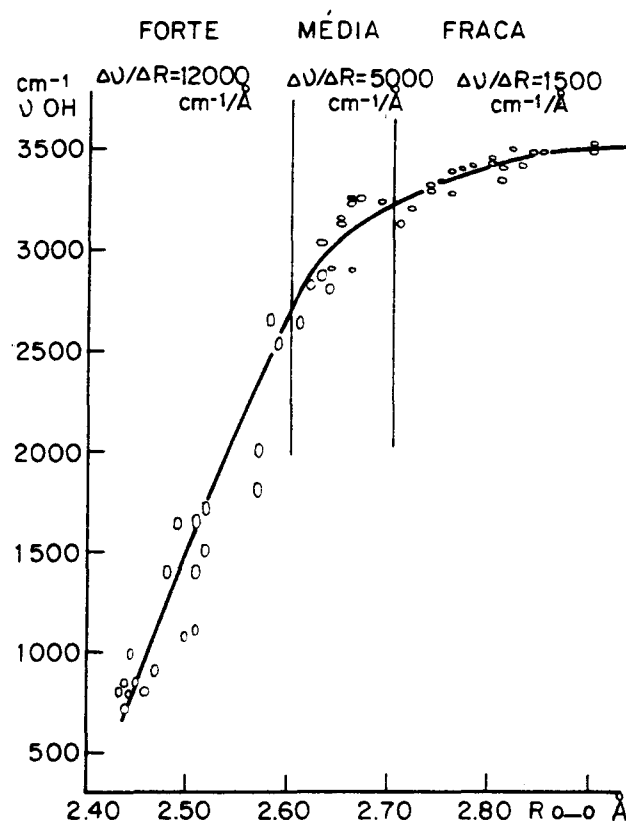


Figura 1. Relação entre o estiramento OH e a distância O...O de comprimento.

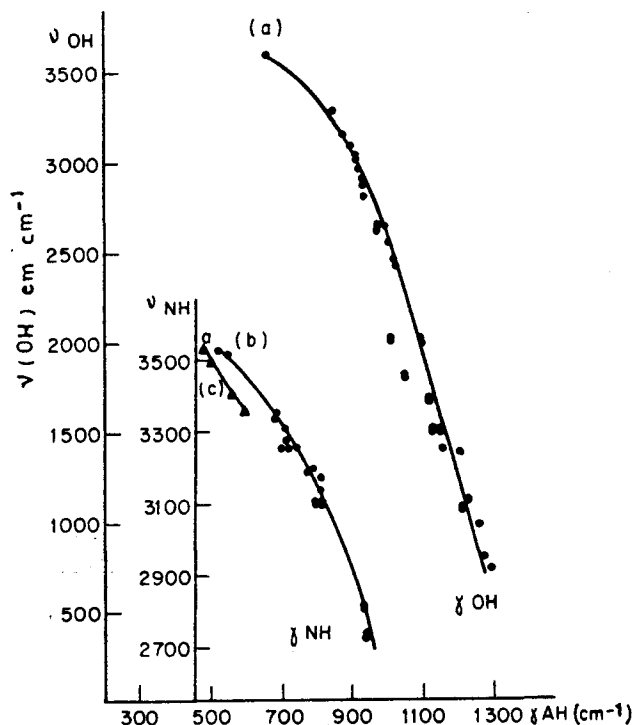


Figura 2. Relação entre estiramento AH e as frequências de deformação fora do plano. (ref. 29)

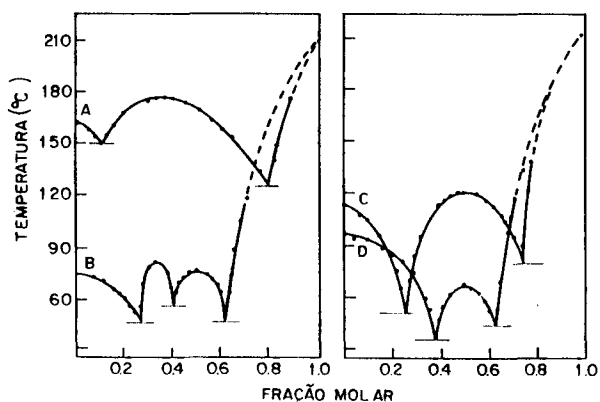


Figura 3. Diagramas de estado do trimetilaminóxido e 1. trifetilcarbinol, 2. 2,5-xilenol, 3. 4-nitrofenol e 4. 3-nitrofenol. (ref. 14)

Saffioti e Bueno<sup>14</sup>, utilizando a técnica de diagramas de estado sólido-líquido, desenvolvidas por Rheinboldt (Fig. 3), observaram a existência de compostos hidrogênio ligados na proporção 1:2 (base:ácido) no estado sólido e propuseram a existência da transferência de parcial do próton no complexo trimetilaminóxido-4-nitrofenol. Por outro lado, concluíram que a geometria dos diagramas de estado sólido-líquido é definido pelas propriedades físicas dos reagentes. É possível prever diagramas de estado e o território da estabilidade dos complexos. E calcularam, a partir da equação de Clausius-Clapeyron, as grandezas termodinâmicas do equilíbrio sólido-líquido complexo  $\leftrightarrow$  reagentes.

Na década de 80 as pesquisas evoluíram para os sistemas biológicos e biomédicos. Estudos das LH em membranas, polímeros, interações com fármacos, vírus e bactérias surgem com maior evidência. Estudou-se ainda, principalmente a partir de 1976, a influência do meio na formação das LH, a ci-

clização de agregados, polarizabilidade das ligações e os processos de ionização, larga banda de absorção, a influência de uma primeira LH sobre a formação de uma segunda (cooperatividade) e inúmeras correlações entre as propriedades físicas e o desvio da frequência de absorção da ligação O-H,  $\Delta\nu(OH...)$  são obtidas para diferentes sistemas.

## PESQUISAS EM DESTAQUE

Na última década algumas linhas de pesquisas se destacaram e, a seguir descreveremos as mais importantes.

### 1. O PERFIL DA BANDA DE ABSORÇÃO

O problema da natureza da larga banda de absorção  $\nu(XH...)$  na região do infravermelho é antigo. Em 1957, no Congresso de Ljubljana concluiu-se que a largura da banda é devido a dois fortes acoplamentos anarmônicos: o primeiro ocorre com a vibração de estiramento simétrica com baixas frequências e o segundo com os níveis de vibração não acessíveis que caem em uma quase-ressonância com a  $\nu_s$  (ressonâncias de Fermi). Numerosas experiências e análises teóricas separaram estes dois efeitos e concluiu-se que eles são de grandeza comparáveis<sup>30</sup>.

Nas décadas de 70 e 80 foi feito um grande esforço para melhor compreender a natureza desta banda de absorção  $\nu(OH...)$ , especialmente as das LH fortes<sup>31</sup>. Novak<sup>32</sup> resumiu as razões da existência desta larga banda de absorção em:

1. o movimento do próton é governado pelo duplo mínimo simétrico da curva de potencial (teoria de Romanowski e Sobczyk).
2. existem várias distâncias  $XH...Y$  (teoria de Haynd, Weideman e Zundel).
3. há acoplamento anarmônico entre o estiramento do H e os modos da LH, ressonância de Fermi entre o estiramento do H simplesmente excitado e vários níveis harmônicos excitados pela LH e a anarmonicidade do modo estiramento da LH. (teoria de Bratos e Ratajczak).

Bueno e col.<sup>33</sup> mostraram que as ressonâncias de Fermi e a anarmonicidade são mais importantes na formação da larga banda de absorção que as teorias da flutuação, a pré-dissociação e duplo mínimo.

Nenhum destes modelos foi suficientemente consistente para explicar adequadamente a natureza das largas bandas de absorção  $\nu(OH...)$  e seus submáximos nos espectros infravermelho. Atualmente, há dois grupos de teorias<sup>34</sup> para explicar o perfil das bandas de absorção dos sistemas das LH: um propõe um mecanismo indireto de relaxação através do acoplamento anarmônico do modo de alta frequência  $\nu_s(XH)$  ao estiramento de baixa frequência do movimento da ponte  $\nu_s(XH...Y)$  de baixa frequência (explica as bandas de absorção dos compostos no estado gasoso). O outro o acoplamento direto do momento dipolar do complexo ao campo elétrico produzido pelas cargas e dipolos do solvente (meio). Este último aplica-se a sistemas do tipo  $(XH...X)^+$  e  $(XH...X)^-$  na fase líquida. Portanto, o mecanismo dominante do alargamento seria o acoplamento anarmônico do modo  $\nu_s$  para o externo, estiramento de baixa frequência  $\nu_s$  da ponte na presença de flutuações da energia potencial e níveis de energia provenientes do direto acoplamento com meio. O mais recente cálculo numérico da forma da banda de absorção infravermelho é previsto a partir da relação de Abramczyk<sup>34</sup>.

### 2. CONCEITO ÁCIDO-BASE

Ainda permanecem dúvidas sobre a aplicação do simples conceito ácido-base nas LH. Os primeiros a utilizar a relação

de Hammett,  $\nu(\text{OH}) = \rho \cdot \sigma$  ( $\rho$  coeficiente de sensibilidade e  $\sigma$  o fator de Hammett) foram Ingraham e *col.*<sup>35</sup>, mas um número maior de experimentos neste sentido surgiu após 1970, principalmente, procurando relacionar  $\Delta H$  e  $\sigma$ .

A partir da relação  $\Delta\nu(\text{OH}\dots)$  vs  $pK_a$  foi possível determinar um limite para a formação, ou não, das LH. Por exemplo, para as piridinas o valor experimental encontrado para a diferença  $pK_a(\text{ácido}) - pK_a(\text{base})$  foi de  $\sim 3,75$  e para as piridinas N-óxidos  $\sim 1,4$ . Discutindo-se as diferenças entre TP e LH encontrou-se também que a relação entre  $\nu(\text{OH})$  e o  $\Delta pK_a$  não é única para a formação das LH, mas varia conforme a família de compostos, o que vem, mais uma vez, comprovar que outros fatores que o simples  $pK$  determinam a força das LH. Observou-se também<sup>19</sup> que a habilidade de formação das LH segue a seguinte ordem para as oxobases orgânicas aminóxidos > arsinóxidos > fosfinóxidos > sulfóxidos > piridinas N-óxidos, o que indica que os átomos adjacentes ao H ligado são importantes na estabilização das LH.

Enquanto Pimentel e *col.*<sup>37</sup> procuravam demonstrar a intimidade entre LH e TP, através do chamado Diagrama Vibracional de Correlação, Ratajczak e *col.*<sup>38</sup>, baseados nos modelos de TC de Mulliken, procuraram explicar, as razões da não existência de uma única relação para as diferentes famílias de reagentes, através da seguinte equação:

$$-\Delta H = \frac{\beta_{01}}{2 \cdot \nu_1} \left( \frac{I_D - E_A - C}{\delta E_A / \delta r} \right)^{1/2} \cdot \left( \frac{\delta(\Delta\nu)}{\delta r} - \frac{\delta(\Delta\nu_j)}{\delta r} \right)^{1/2} + W_0$$

onde  $-\Delta H$  é a entalpia de formação do complexo e  $\delta\Delta\nu/\delta r$  a diferença entre os momentos de transição associados com a vibração XH do complexo e da molécula livre.  $I_D$ ,  $E_A$  e  $C$  são os parâmetros de Drago.  $W_0$  contém os termos eletrostáticos e repulsivos da ligação. A Fig. 4, obtida com auxílio da equação acima, mostra os dados para diferentes tipos de LH ( $\text{OH}\dots\text{O}$ ,  $\text{OH}\dots\text{N}$ ,  $\text{NH}\dots\text{Y}$ ,  $\text{SH}\dots\text{Y}$ ,  $\text{XH}\dots\text{Y}$ ). Observa-se que há um alto espalhamento dos pontos (desvio padrão), uma vez que os termos  $\beta_{01}/2 \cdot \nu_1$  e  $C$  caracterizam o tipo da LH e  $(I_D - E_A/dE_A/dr)$  os componentes do complexo. Portanto, cada

família de reagentes apresenta características próprias na formação das LH e não deve-se esperar uma relação única entre  $\Delta H$  e  $dDn/dr$ .

### 3. A TP E A ALTA POLARIZABILIDADE DAS LH

Dois fatos interessantes que surgiram na década de 50, mas foram desenvolvidos após 1970, foram os efeitos da alta polarizabilidade e o a da transferência de prótons através das LH. O conceito de alta polarizabilidade das LH vem sendo estudada por Zundel e *col.*<sup>39</sup> há algum tempo. Recentemente, Zundel afirmou que "... com o decréscimo do  $pK_a$  do doador e do receptor de H o potencial na reação  $\text{XH}\dots\text{Y} \rightleftharpoons \text{X}\dots\text{HY}^+$  muda de duplo a simples e largo mínimo. Se o grau de assimetria deste potencial não for elevado tem-se alta polarizabilidade do próton e o que rege estas polarizabilidades é o  $pK_a$ . As LH, nas quais o próton pode flutuar, mostra uma alta polarizabilidade causada pelo movimento do próton e, nestes casos, as LH interagem fortemente com o meio." Como resultado destas fortes interações absorções são observadas por todo o espectro IV e talvez, aí, esteja as explicações da larga banda de absorção dos complexos por LH. No caso das TP pode-se propor mecanismos interessantes<sup>40</sup>. As reações por TP ao longo das ligações de H são reações rápidas, com pequenos movimentos de massas e curtas distâncias na direção da coordenada de reação, o que viabiliza este tipo de reação química para os sistemas biológicos.

Hadzi<sup>41</sup> publicou seus cálculos AB INITIO MO para ilustrar os mecanismos da TP na conversão da luz em energia química, através das LH, das rodopsina de bactérias e rodopsina visual. Blow<sup>42</sup> postulou que o centro ativo da protease serina, um sistema denominado de relé de carga deve ser formado por duas LH com alta polarizabilidade dos prótons e infere que outras proteases podem proceder da mesma maneira. Nestes casos, o mecanismo poderá ser: a. a molécula do substrato, de caráter parcialmente positivo, aproxima-se do centro ativo; b. o deslocamento da carga positiva na enzima ocorre via LH; c. neste caso um grupo negativamente carregado aproxima e torna-se reativo devido a carga negativa. Vá-

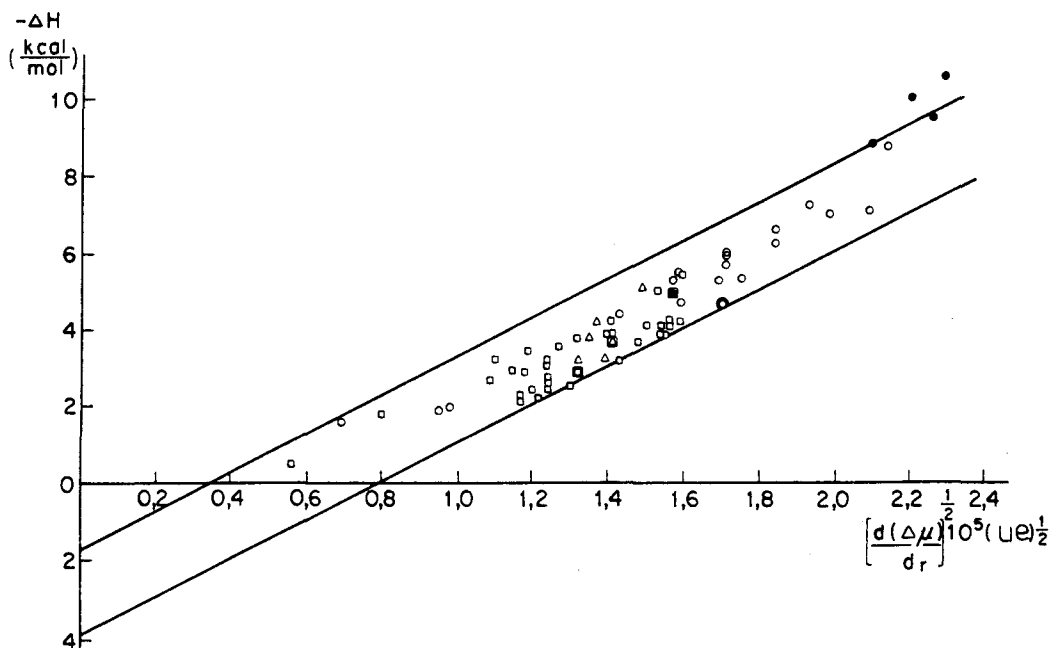


Figura 4.  $\Delta H$  vs  $(\delta(\Delta\nu)/\delta r)^{1/2}$  para os sistemas constituídos de bases orgânicas e (O) fenóis, ( $\Delta$ ) 4-clorofenol, ( $\square$ ) álcool, ( $\blacksquare$ ) tiofenóis, ( $x$ ) piroles. (ref. 38)

rios mecanismos em membranas biológicas são feitos através da transferência de prótons, tais como na bacteriorodopsina, cristais de mitocôndrias, em membranas, sínteses de ATP e outros.

#### 4. O EFEITO ISOTÓPICO

Um importante parâmetro para entender a natureza da LH são os efeitos espectroscópicos e geométricos da substituição do H pelo D. A anomalia do efeito isotópico (espera-se  $\nu(\text{OH})/\nu(\text{OD})=1,44$  e obtem-se 1,20, por exemplo, para  $(\text{RCOOH})_2$  cíclicos de ácidos carboxílicos ou ácidos adípicos na fase vapor) tem sido atribuídas à anarmonicidade elétrica e acoplamentos anarmônicos (ressonância de Fermi, etc) e harmônicos da  $\nu_s$  com outras vibrações<sup>43</sup>.

Os estudos dos sistemas deuterados apresentam as seguintes conclusões: 1. o ISR (Isotopic Stretching Ratio, Razão Isotópica do Estiramento) diminui ligeiramente em função da distância  $R_{\text{O...O}}$ ; 2. quando  $R < 2,6 \text{ \AA}$  o ISR diminui rapidamente. Valores próximos a 1 são observados para distâncias entre 2,58 e 2,48  $\text{Å}$ ; 3. para moléculas livres a relação  $\nu(\text{OH})/\nu(\text{OD})$  eleva-se para valores de 1,355, que corresponde a um potencial de simples mínimo; 4. a correlação entre o ISR e a força das LH mostra o tipo da LH e permite distinguir potenciais de duplos ou simples mínimos<sup>44</sup>.

#### 5. A ENERGIA

A grande maioria dos estudos teóricos sobre as LH foram efetuados para as moléculas da  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{HF}$  e, de maneira resumida, pode-se descrever a origem física das LH como proveniente de uma complicada superposição de cinco contribuições, duas de primeira ordem e três de segunda ordem, a saber<sup>45</sup>: 1. energia eletrostática ou coulombiana (interação entre os elétrons do receptor e as cargas nucleares das moléculas do doador); 2. energia de repulsão (entre elétrons de spins iguais, favorecendo ligações lineares); 3. energia de polarização (movimento das nuvens de cargas nas moléculas); 4. energia de transferência de carga (proporcional ao quadrado do recobrimento (overlap) e inversamente proporcional à diferença de energia entre o orbital ocupado do doador de elétron e o orbital desocupado do receptor de elétron) e 5. energia de dispersão (atração de segunda ordem entre cargas flutuantes de duas moléculas).

No caso das energias de segunda ordem a contribuição para a energia da perturbação tem permitido observar as alterações das funções de onda descritas pela excitação parcial dos orbitais não ocupados, ou virtuais, das moléculas isoladas. É possível observar três casos, a saber: 1. distinguir a polarização da molécula X no campo da molécula Y, ou vice versa; 2. A transferência de carga de uma molécula para outra descrita pela excitação parcial de um elétron de um orbital ocupado de uma molécula a um orbital virtual de outra e 3. a excitação simultânea e correlata de elétrons de ambas as moléculas pela correlação de movimentos de elétrons para a estabilização do complexo (energia de dispersão).

Simplificando pode-se dizer que uma teoria geral para as interações intermoleculares estaria habilitada para descrever também as LH que, em essência, é constituída por forças coulombianas.

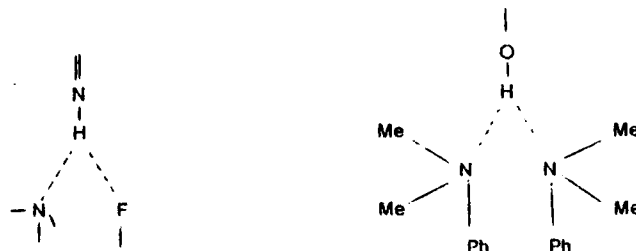
#### 6. A COOPERATIVIDADE

Em 1986, Legon e Millen<sup>46</sup> publicaram interessante revisão a respeito dos efeitos cooperativos de dímeros H ligados, apresentando 149 referências. O número de trabalhos publicados neste assunto vem crescendo paulatinamente. Bueno e col.<sup>47</sup> mostraram que é possível observar a cooperatividade de complexos no estado sólido através da espectroscopia do infravermelho.

#### 7. LIGAÇÕES BIFURCADAS

Há tempos vem sendo proposto a existência de LH bifurcadas, principalmente nos estudos que envolvem moléculas da água. No entanto, Tursi e Nelson<sup>48</sup> concluíram que o dímero da água em matriz de nitrogênio teria uma estrutura cíclica mais provável que a bifurcada. Já, Borah e Wood<sup>49</sup>, generalizaram o conceito de LH bifurcada e admitiram sua existência em vários compostos e afirmaram que ela é mais comum do que parece. As pesquisas que se seguiram demonstraram esta bifurcação em vários compostos. No ano passado Pawelka<sup>50</sup> propôs a bifurcação das LH no 1,8 bis(dimetil-amino) naftaleno e admitiu que a aparência dos dubletos da banda  $\nu(\text{NH})$  era em consequência desta bifurcação.

Exemplos de bifurcação:



#### 8. O BIÊNIO 90/91

No biênio 90/91 foram indexados cerca de 2.550 trabalhos que apresentaram resultados interessantes. Estudou-se os efeitos da temperatura sobre o contorno das bandas de absorção de biocompostos, sobre a elasticidade do papel, o efeito do solvente sobre o par G-C, etc. Publicou-se pelo menos quatro livros, enquanto Veitsen e col.<sup>51</sup> procuraram demonstrar que a aparência dos diagramas de fases estão relacionadas com as propriedades da LH. Começaram a surgir na literatura artigos de revisão que apresentaram nomenclatura específica, codificações de regras e leis. Etter<sup>52</sup> propôs um conjunto de regras para previsões dos motivos das LH, em moléculas orgânicas, numa tentativa de organizar as leis que regem as propriedades geométricas destas ligações. Os hidratos dos complexos do Ni(II) e Cu(II) foram estudados sob o ponto de vista da formação de LH e os estudos de complexos metálicos, que também formam LH, tem aumentado.

Outras regras foram sugeridas, tais como as de Librovich<sup>53</sup> que nos informa que para formar uma LH forte, do tipo  $\text{X...H...OH}_2^+$ , são necessárias as seguintes condições: 1. a interação ácido-base deve envolver um estágio de formação de íon; 2. a base deve ter átomos com pares de elétrons não ligados; 3. o calor de associação  $\text{H}^+$  com a base, na forma gasosa, deve ser maior que 711 KJ/mol (calor de  $\text{H}^+$  associado com água gasosa) e menor ou igual a 836 KJ/mol (energia de quebra das LH no cátion  $[\text{H}_5\text{O}_2]^+$  e o calor das LH na água dímera).

É interessante observar ainda que os estudos das LH, nestes últimos anos, começaram a dirigir-se com intensidade para os sistemas biológicos. Assim, foram intensificados estudos sobre a importância ou a influência das LH nos anestésicos, transferências de energia em sistemas nervosos, estudos no AZT, estado da água em membranas, por exemplo, na córnea, a desnaturação de proteínas pela uréia, etc. Estudos teóricos nas moléculas da água e do metanol foram intensificados<sup>55</sup>. Estudos teóricos de simulação pela dinâmica molecular, mecânica estatística, etc., e estudos da Física das LH foram recentemente publicados<sup>56</sup>. Preocupações com a formação de clusters de diferentes geometrias intensificam. G.P. Johari<sup>57</sup> propõe clusters denominados de homo, anti e heterodrômicos e T.S. Muray e S.C. Zimmerman<sup>58</sup> estudam a formação de LH tríplexes.

Enfim, que conhecimentos adquirimos sobre as LH até o ano de 1991? A resposta a esta pergunta foi resumida na Tabela II, que mostra o progresso e as idéias, mais importantes, surgidas no período de 1920 a 1991.

**Tabela II - Os progressos e as novas idéias no estudo das Ligações de Hidrogênio.**

De 1920 a 1970.

1. Formulam-se diversas regras do comportamento das LH.
2. Lança-se a idéia da transferência de carga.
3. Discute-se a alta polarizabilidade das LH.
4. Discute-se os mecanismos da transferência de próton.

De 1970 a 1990.

1. Formulam-se mais regras sobre o comportamento das LH.
2. Classificam-se as LH em fracas, médias e fortes.
3. Comparam-se os efeitos ácidos-base e de doador-receptor.
4. Desenvolve-se a idéia de ligação bifurcada.
5. Observam-se os efeitos cooperativos.
6. Discute-se os mecanismos das reações em biomedicina e biologia.
7. Aperfeiçoam-se as técnicas e os equipamentos.
8. Surgem teorias para explicar as largas bandas de absorção do espectro infravermelho.

## AS PESQUISAS EM ANDAMENTO E DO FUTURO

Para descrever as pesquisas em andamento sobre LH dividiu-se esta parte do trabalho em dois itens, a saber, A. pesquisas já iniciadas a alguns anos, mas que ainda permanecem com problemas importantes a serem resolvidos, B. pesquisas que devem ser iniciadas, ou estão iniciando, nesta década de 90.

### A. PESQUISAS INICIADAS NO PASSADO E AINDA EM ATIVIDADE

1. *Conformação Molecular (Estrutura em relação à LH) e Geometria Molecular* - Legon e Millen<sup>46</sup> afirmam que, em dímeros: a. o eixo da HX coincide com o suposto eixo de um par de elétrons não ligados ou pares p ligados de Y; b. o eixo de HX interage com o eixo internuclear dos átomos que formam a ligação pi e é perpendicular ao plano de simetria do orbital pi. É possível generalizar tais afirmações? E ainda pergunta-se: nas fases condensadas, que distorções desta afirmação poderiam ocorrer? Por outro lado, sabe-se<sup>36</sup> também que grupos, tal como, o radical metila, na posição 2 do núcleo da piridina N-óxido enfraquece as LH e contraria os cálculos que propõe a ordem  $4 > 2 > 3$ . Que papel teria nas LH o radical na posição 2 de núcleos piridínicos, ou talvez em benzênicos? Enfim como prever, com segurança, as propriedades geométricas das LH?

2. *Dinâmica das LH*. - É interessante estudar as propriedades dinâmicas das LH, tais como a TP e os mecanismos de ruptura. Destes mecanismos pouco ou nada conhece-se a não ser que a dinâmica dos processos de TP é controlada pela estrutura das moléculas e pelo meio<sup>59</sup>. Quanto ao mecanismo de ruptura é interessante observar as propriedades das moléculas da água em meio biológico, uma vez que ela tem densidade de LH excepcionais (maior que o metanol, etc) e a ruptura das suas LH constitui uma fonte de energia de alguns kT no ambiente. Esta energia é comparável à reação  $ATP \leftrightarrow ADP$ . Portanto, não é impossível que estas rupturas possam provocar fenômenos únicos e interessantes nos mecanismos bioenergéticos. Então, pergunta-se como se propaga esta ruptura (exciton, soliton,...?) e quais os efeitos da temperatura sobre

estes mecanismos? Por outro lado, tem-se estudado a dinâmica da TP, como ver-se-á adiante, pela espectroscopia do infravermelho e esta técnica tem permitido determinar as constantes fundamentais para os fenômenos biológicos e para a ciência dos materiais.

3. *Efeito do meio sobre as LH* - Sabe-se que os efeitos do meio nas LH não são explicados pelas teorias correntes dos solventes. Por exemplo, qual seria o efeito da temperatura e dos solventes nos contornos da bandas de absorção, por exemplo, de peptídeos? Por outro lado, pergunta-se como comportam-se as interações hidrofóbicas, as interações estabilizantes e desestabilizantes dos sistemas biológicos e quais seriam seus efeitos com as variações da temperatura, do pH, etc? Outro fato interessante é que o meio causa um forte campo reacional nos grupos  $X \dots H^+ Y$  de modo a formar um segundo mínimo nas superfícies de potencial para o receptor, permitindo alta polarizabilidade. Então, como o meio controla a transferência de próton?

4. *Transferência de próton* - a. *No estado excitado*<sup>60</sup> - Para entender os mecanismos das reações, por exemplo, da fotossíntese é necessário saber como a acidez e a basicidade dos grupos funcionais se alteram para cada transição eletrônica da molécula. Nos casos simples deve-se explorar as propriedades dos estados excitados em dímeros. Que restrições ou facilidades, quanto a formação de LH, são impostas na molécula quando altera-se a densidade eletrônica dos centros reativos? b. *Em sistemas biológicos* - Muitos mecanismos biológicos envolvem TP. As propriedades funcionais das proteínas, tal como as enzimas, íons-translocadores, canais de íons, e outros, dependem da estrutura tridimensional, que, por sua vez, depende do estado de carga das cadeias laterais dos aminoácidos. A TP entre os grupos ácidos e bases das proteínas bem como entre estas e o meio aquoso, influencia a função destes compostos via mudanças conformacionais. Hoje é um desafio clarificar mecanismos específicos e a razão destas transferências. Surgiram na literatura estudos sobre a importância ou a influência das LH nos anestésicos, nas transferências de energia em sistema nervoso, nos estudos no AZT, no estado da água em várias membranas, por exemplo na córnea, na desnaturação de proteínas pela uréia<sup>58</sup>, etc. Por outro lado, é necessário estudar o papel das LH na permeabilidade de membranas. Por exemplo, a gramicidina A é um polipeptídeo constituido de duas espirais ligadas uma na outra por LH. É interessante entender a interação entre a água e esta proteína<sup>61</sup>, uma vez que através dela pode-se compreender os mecanismos microscópicos que envolvem o transporte em membranas. Para isto, tem-se os seguintes problemas: a água forma paredes semelhantes ao gelo para o movimento dos íons no canal ou ela é mais ativa facilitando o movimento dos íons? Qual a influência da água na espinha destas proteínas, uma vez que nem todas as moléculas de água estão H ligadas? E os mecanismos reacionais dos centros ativos das proteases, propostos por Blow<sup>42</sup>, seriam aplicáveis universalmente?

5. *Natureza dos submáximos e largura da banda  $\nu(OH \dots)$*  - Uma questão importante sobre o largo perfil das bandas de absorção da  $\nu(OH \dots)$  para ser respondida é a seguinte: a estrutura vibracional e o contínuo de absorção são casos extremos do mesmo mecanismo ou cada um é governado por um mecanismo diferente? Em outras palavras, é o contínuo observado num largo intervalo de frequências o resultado da distribuição estatística das posições das bandas de absorção determinadas pelo arranjo especial das LH interagindo com íons e dipolos do meio como propõe Zundel, ou é um caso especial de acoplamento anarmônico entre os modos  $\nu_s$  e  $\nu_o$ ? Outra questão, porque, em contraposição com a absorção contínua de sistemas amorfo, largas bandas são geralmente observadas em cristais com LH do tipo  $(XH \dots X)^+(XH \dots X)^-$ ? É pos-



sível descrever todas as fases sem a estrutura do mesmo mecanismo de alargamento das bandas? E qual é a natureza dos submáximos de absorção e qual é o papel dos osciladores do corpo da molécula na formação destes submáximos?

6. *Sistemas deuteros* - Mudanças na geometria tem sido estudadas em sistemas OH...O/OD...O e NH...N/ND...N em matrizes, mas faltam correlacionar as distâncias intermoleculares para compreender as variações espectroscópicas. Falta também responder como a natureza das LH influencia a Razão Isotópica de Estiramento, ISR (Isotopic Stretching Ratio)?

7. *Termodinâmica das LH em gases e matrizes* - É necessário mais estudos das propriedades termodinâmicas das LH na fase gasosa<sup>36</sup> para melhor entender a cooperatividade e a especificidade das LH. É interessante comparar estudos em matrizes de compostos intra e intermoleculares e a ISR<sup>43</sup>.

8. *Teorias e cálculos para as LH* - Os teóricos estão conscientes de suas limitações e os resultados têm sido tão disparates a ponto de que os experimentalistas os têm ignorado. Portanto, apesar dos avanços computacionais é necessário obter resultados mais acurados nos cálculos da energia, da geometria molecular, dos efeitos anarmônicos e os fenômenos da predissociação vibracional. Também as teorias tem sido aplicadas a sistemas simples. É necessário estudos em sistemas mais complexos, tais como, em moléculas maiores e em soluções.

9. *Cooperatividade (quantificar)* - Estudos quantitativos dos efeitos cooperativos em dímeros na presença de cátions foram descritos por Kleeberg<sup>62</sup>, mostrando a relação  $\Delta n(+...OH...B) = (1+a+)\Delta n(OH...B) + b+$ , onde  $\Delta v(OH...B) = v(OH)_{\text{vapor}} - v(OH...B)$  e  $a+$  é o fator de cooperatividade do cátion. Seria interessante estender estes trabalhos aos estudos de trímeros. Sabe-se que a razão ISR é influenciada pela cooperatividade, mas como e porquê?

## B. O PRESENTE E O FUTURO DAS PESQUISAS EM LH

1. *Efeito em sistemas biomédicos (atividade de vírus, fungos e membranas)* - A força das LH nos vários sítios das macromoléculas e os efeitos cooperativos, base das propriedades dinâmicas das macromoléculas ordenadas, estão sendo estudados. Contudo, são necessários estudos sobre o papel exercido pelas LH nos fenômenos de absorção nas superfícies de membranas naturais ou artificiais. No campo biomédico mais estudos devem ser efetuados sobre as LH e a adsorção de remédios ou penetração de microorganismos (vírus, etc) nas células vivas, bem como a sua atuação nos centros ativos das enzimas e dos antibióticos. Tem-se também que estudar a importância e os mecanismos das reações de conversão da radiação em energia química, particularmente da rodopsina da luz de bactérias e da rodopsina visual.

2. *Novas técnicas de análise* - O principal problema da completa utilização dos resultados dos espectros do infravermelho é o fato que as ressonâncias de Fermi estão por todo o espectro. Assim, para a melhor compreensão das LH, é interessante utilizar outras técnicas de análise. Por exemplo, espectroscopia de relaxação ultrassônica no estudo da cinética das LH, simulações pela dinâmica molecular, detecção por feixe optotérmico, expansão livre (feixe molecular), espectroscopia Raman usando a técnica CARS aplicada com feixes pulsados, espectroscopia de ressonância nuclear quadrupolar (método sensível às mudanças da distribuição da densidade eletrônica em sólidos ajudaria nos estudos de transferências de prótons), espectroscopia microonda por transformada de Fourier, espectroscopia de ressonância por feixe molecular elétrico, etc.

3. *Transferência de carga entre moléculas adsorvida e a superfície* - Tem-se observado que na adsorção do álcool em alumina ou em óxido de cromo, amônia em sílica, há formação das LH com alta polarizabilidade. No entanto, a transferência de energia entre moléculas adsorvidas de diferentes pKas e superfícies ainda precisa ser estudado. Estudos para compreender a TP em fenômenos de superfície principalmente os mecanismos de LH assimétricas com simples e duplo mínimo para compreender a alta polarizabilidade são necessários.

## CONCLUSÃO

Apesar do volume de trabalhos publicados sobre as LH ainda resta muito a conhecer sobre a sua natureza e seu comportamento, especialmente os seus espectros na região do infravermelho. Nos parece que a evolução dos conhecimentos a respeito desta força intra/intermolecular cresceu muito lentamente nos últimos anos e espera-se novos saltos evolutivos somente com a evolução dos instrumentos de pesquisas e das teorias mecânico-quânticas.

A revisão apresentada neste trabalho mostrou que o conceito das LH, lançado a 70 anos contribuiu de forma decisiva para a compreensão de inúmeros problemas dos fenômenos da Natureza, mas ainda continua interessante e promissor para aqueles que as estudam.

## REFERÊNCIAS

1. Barnes, A.J.; Kantes, J.A.; Kroon, J.(Ed.); *Struct. Mol.* (1990), **237**, 419.
2. Illinski, citação de W. Safiotti, Tese Livre Docência, I.Q. Araraquara, UNESP, SP "Sobre alguns complexos intermoleculares assimétricos por ligação protônica", 1967.
3. Nernst, W.; *Z. Physick. chem* (1891) **8**, 110
4. Werner, A.; *Liebigs Ann.* (1902) **322**, 261, 293
5. Hantsch, A.; *Ber.* (1910) **43**, 3049
6. Pfeiffer, P.; *Ann.* (1913) **398**, 137
7. Pfeiffer, P.; *Ber.* (1914) **47**, 1580
8. Huggins, M.L.; Laboratory Report, inorganic chemistry, Univ. California (1919).
9. Latimer, W.M.; Rodebush, W.H.; *J. Am. Chem. Soc.* (1920) **42**, 1419
10. Schuster, P.; Zundel, G.; Sandorfy, C. (eds.) "The Hydrogen Bond, Recent Development in Theory and Experiments", North Holland Publ. Co., NY, (1976).
11. Lewis, G.N.; Valence and the Structure of Atoms and Molecules (1923), 109, Chem. Catalog. Co, N.Y.
12. Gordy, W.; Stanford, S.C.; *J. Chem. Phys.* (1941), **9**, 204
13. Arnett, E.M.; Mitchell, E.J.; Murthy, T.S.S.R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1974), **96**, 3875
14. Safiotti, W.; Bueno, W.A.; *J. Chim. Phys.* (1976), **73**, 731
15. Engel, J., "Physics of Ice", Plenum Press (1969), 138
16. Pople, J.A. e Beveridge, D.L.; Approximative M.O. Theory, McGrawHill Book Co. NY., 1970
17. Murrell, J.N e Harget, A.J.; Semi-empirical Self-consistent-field M.O. Theory of Molecules, Wiley-Interscience, London, 1972
18. Bratos, S.; *Advan. Quantum Chem.* (1967) **3**, 209.
19. Murthy, A.S.N. e Rao, C.N.R., *J. Mol. Struct.* (1970) **6**, 253
20. Kollman, P. e Allen, L.C.; *Chem. Rev.* (1972) **72**, 283
21. Rao, C.N.R.; Theory of H Bonds in Water, in Water, vol. 1, Ed. F. Franks, Plenum Press, NY, p. 93-114 (1972)
22. Schuster, P.; *Z.Chem.* (1973), **13**, 41
23. Hadzi, D. e Thompson, H.W.; Eds, (1959), H Bonding Proceedings of the First International Conference on H Bonding, Ljubljana, 1957, Pergamon Press, London
24. Pimentel, G.C. e McClellan, A.L. (1960); The H bond, Freeman, San Francisco



25. Sokolov, N.D. E. Chulanovskii, V.M.; *H Bonding*, (1964) Akad. Nauk. SSSR, Moscou
26. Bratos, S.; *J. Chem. Phys.* (1975), **63**, 3499.
27. Jentschura, V. e Lippert, E.; *Ber. Bunsenges Phys. Chem.* (1971) **75**, 556 e 782
28. Bueno, W.A.; "Ligação de Hidrogênio", Ed. McGraw-Hill do Brasil, Brasil, (1979).
29. Novak, A.; *Struct. and Bonding* (1974) **18**, 177.
30. Marechal, Y.; *Can. J. Chem.* (1985) **63**, 1684.
31. Bratos, S.; Ratajzak, H.; *J. Chem. Phys.* (1982) **76**, 77; Marechal, Y.; *Can. J. Chem.* (1985), **63**, 1684.
32. Novak, A.; *J. Chim. Phys.* (1975) **72**, 981.
33. Bueno, W.A.; Blaz, N.A.; Santos, J.M.; *Spectrochim. Acta* (1981) **37A**, 935.
34. Abramczyk, H.; *Chem. Phys.* (1990) **144**, 319.
35. Ingraham, L.L.; Bailey, G.L.; Stitt, F.; *J. Am. Chem. Soc.* (1952) **74**, 2297.
36. Bueno, W.A.; *Spectrochim. Acta* (1979) **35A**, 381.
37. Ault, B.S.; Steinback, E.; Pimentel, G.C.; *J. Phys. Chem.* (1975) **79**, 615.
38. Ratajzak, H.; Orville-Thomas, W.J.; Rao, C.N.R.; *Chem. Phys.* (1976) **17**, 197.
39. Bohner, W.; Zundel, G.; *J. Phys. Chem.* (1985) **89**, 1408; Zundel, G.; Eckert, M.; *J. Mol. Struct.* (1989) **200**, 73, ref. 01, Cap. 15.
40. Mordzinsky, A.; Nowak, M.J.; Lipkowski, J.; *J. Mol. Struct.* (1990) **219**, 209.
41. Hadzi, D.; *Chimia* (1972) **26**, 7
42. Blow, D.M.; *Spec. Publ.-R. Soc. Chem.* (1989) **78**, 170
43. Zeegers-Huyskens, T.; *J. Mol. Struct.* (1990) **217**, 239
44. Auvert, G.; Marechal, Y.; *Chem. Phys. Lett.* (1980) **69**, 190.
45. Kleeberg, H.; Klein, D.; Luck, W.A.P.; *J. Phys. Chem.* (1987) **91**, 3200; Robinson, G.W.; Lee, J.; Bassez, M.P.; *Chem. Phys. Lett.* (1987) **137**, 376.
46. Legon, A.C.; Millen, D.J.; *Chem. Rev.* (1986) **86**, 635
47. Bueno, W.A.; XV PITTCON, NY, USA, 1990.
48. Tursi, A.J.; Nelson, E.R.; *J. Chem. Phys.* (1970) **52**, 1521.
49. Borah, B.; Wood, J.L.; *Spectrochim. Acta* (1977) **33A**, 381. 1977.
50. Pawelka, Z.; Th. Zeegers-Huykens; *J. Mol. Struct.* (1989) **200**, 565.
51. Veitsman, B.A., Malonuzh, N.P., *Zh. Fiz. Khim* (1989) **63**, 3068
52. Etter, M.C.; *Acc. Chem. Res.* (1990) **23**, 120.
53. Librovič, N.B.; *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim* (1990) **1**, 32
54. Mülle, N.; *J. Phys. Chem.* (1990) **94**, 3856
55. Sim, F.; *J. Am. Chem. Soc.* (1992) **114**, 4391
56. Barnes, A.J. (Ed.) *J. Mol. Struct.* (1991) **250**, vol. 2-4
57. Johari, G.P., *J. Mol. Struct.* (1991) **250**, 351
58. Muray, T.S. e Zimmerman, S.C.; *J. Am. Chem. Soc.* (1992) **114**, 4010
59. Eckert, M.; Zundel, G.; *J. Phys. Chem.* (1970) **91**, 5170.
60. Copeland, R.A.; Chan, S.I.; *Ann. Rev. Phys. Chem.* (1989) **40**, 671
61. Chin, S., *Biophys. J.* (1989) **56**, 256
62. Kleeberg, A.; *J. Mol. Struct.* (1988) **177**, 157

Publicação financiada pela FAPESP