

Paulo H. Guadagnini e Roy E. Bruns*

Instituto de Química - Universidade Estadual de Campinas - CP 6154 - 13081-970 - Campinas - SP

Alexandre A. de Souza

Departamento de Química - Campus Ininga - Centro de Ciências da Natureza - Universidade Federal do Piauí - 64049-550 - Teresina - PI

Recebido em 5/5/95; aceito em 4/7/95

ATOMIC CHARGES IN MOLECULES. The basic methods of calculation as well as a critical discussion of the applicability and limitations of the most common methods for the calculation of atomic partial charges are presented in this review. Mulliken population analysis, charges derived by fitting the electrostatic potential (MEP), generalized atomic polar tensor (GAPT), Bader's charges and the empirical electronegativity equalization method are discussed. The relationships between atomic charges calculated using different methods are analysed for the fluoromethanes.

Keywords: atomic charge; population analysis; electron density.

INTRODUÇÃO

A função de onda obtida de cálculos de orbitais moleculares *ab initio* ou semi-empíricos não pode ser interpretada fisicamente. Ao contrário, a densidade de carga ou distribuição de densidade eletrônica numa molécula, representada por $\rho(\vec{r})$, possui uma interpretação física clara. Esta é uma propriedade classificada como local, isto é, ela é definida para cada ponto no espaço dado pelo vetor posição \vec{r} , podendo ser calculada, considerando a teoria dos orbitais moleculares, segundo¹

$$\rho(\vec{r}) = 2 \sum_{i=1}^{N/2} |\Psi_i(\vec{r})|^2 \quad (1)$$

onde Ψ_i representa o *i*-ésimo orbital molecular duplamente ocupado em um sistema contendo *N* elétrons². A densidade eletrônica é uma função que fornece a informação sobre a distribuição probabilística eletrônica contida na função de onda. A densidade eletrônica pode ser medida experimentalmente através da técnica de difração de raios-X³. Cálculos teóricos dessa propriedade são de grande utilidade, sendo que sua determinação experimental em moléculas é geralmente difícil e limitada a cristais. A densidade eletrônica é um dos fatores mais importantes que influenciam nas propriedades físicas e químicas de uma molécula, encontrando aplicações em estudos de reatividade química⁴, interações intermoleculares⁵, similaridade molecular^{6,7}, etc. A importância da densidade de carga na química foi consolidada pela formulação da teoria do funcional de densidade por Hohenberg e Kohn na década de 60⁸. Segundo esse formalismo, a densidade eletrônica é a variável fundamental a qual determina a função de onda e portanto todas as propriedades eletrônicas do estado fundamental de um sistema atômico ou molecular.

Estudos que envolvem o uso da densidade de carga geralmente fazem uso de diagramas de contorno a um determinado plano na molécula, ou de superfícies de isovalores. A utilização desses diagramas permite a obtenção de informações úteis a respeito da estrutura eletrônica da molécula. Contudo, comumente os químicos necessitam de parâmetros que representem a densidade de carga de uma maneira mais simples e concisa⁹. Nesse sentido, o conceito químico de populações eletrônicas atômicas, ou cargas atômicas parciais, é muito útil e de grande significância. O conceito de cargas pontuais centradas em átomos implica na aproximação do modelo de cargas pontuais,

onde as cargas representam termos monopulares centrados nos átomos em uma expansão multipolar da densidade de carga. Conseqüentemente, as cargas atômicas fornecem uma representação mais simples possível da densidade de carga na molécula. Ao contrário da densidade eletrônica, as cargas atômicas não podem ser calculadas teoricamente de uma maneira única, pois essas não são valores esperados da função de onda, isto é, não são observáveis. Deste modo, todos os métodos para cálculo teórico de cargas atômicas são invariavelmente arbitrários, resultando, em geral, em uma grande variação dos valores numéricos das cargas calculadas segundo diferentes metodologias.

Apesar de sua natureza arbitrária, as cargas atômicas são parte integrante do pensamento químico e encontram aplicações em diversos estudos, como por exemplo:

- Previsão e racionalização da reatividade química em processos que são controlados predominantemente por interações eletrostáticas;
- Estudos de efeitos de substituintes¹⁰;
- Avaliação de interações intermoleculares em métodos de mecânica molecular, dinâmica molecular e simulações de Monte Carlo¹¹;
- Análises conformacionais;
- Estudos de correlações entre estrutura e atividade biológica (QSAR)¹²;
- Estimativa semi-quantitativa de propriedades como pK_A de ácidos¹³, intensidades de bandas no espectro infravermelho^{14,15}, afinidades eletrônicas¹⁶, afinidades prótonicas¹⁷, etc...

A comparação dos valores absolutos de cargas atômicas calculadas segundo diferentes métodos carece de significado. Contudo, alguns critérios mínimos são desejáveis para que um conjunto de cargas atômicas calculadas teoricamente sejam satisfatórias:

- A soma das cargas de todos os átomos na molécula deve resultar na carga total da molécula;
- Elas devem refletir a simetria da molécula e serem invariantes com respeito à rotação e translação desta;
- Devem ser consistentes com as eletronegatividades atômicas e possuir uma interpretação física clara, sendo portanto compatíveis com a intuição química;
- Devem ser obtidas segundo um método que não envolva um custo computacional excessivamente elevado (em termos de tempo de processamento e quantidade de memória requeridos);
- Elas não devem apresentar uma dependência elevada do conjunto de base e devem tender a um limite bem definido

e-mail: guada@iqm.unicamp.br e bruns@iqm.unicamp.br

quando o conjunto de base tende à completudeza;

•Devem reproduzir satisfatoriamente o momento dipolar e o potencial eletrostático molecular.

Alguns dos métodos para cálculo de cargas sendo utilizados atualmente pela comunidade química não satisfazem vários desses critérios básicos. Nas duas últimas décadas ocorreram avanços significativos na formulação de métodos para o cálculo teórico de cargas atômicas, culminando em muitas dezenas de trabalhos apresentados na literatura. Na presente revisão alguns dos mais importantes destes métodos são comparados e discutidos criticamente. São apresentadas cinco metodologias distintas para o cálculo de cargas atômicas. Uma análise comparativa dos diferentes métodos foi efetuada para os fluorometanos, CH₄, CH₃F, CH₂F₂, CHF₃ e CF₄. Para essas moléculas modelos eletrostáticos são bem sucedidos em explicar suas estabilidades termodinâmicas e as somas das intensidades de bandas na região do infravermelho¹⁴.

A ANÁLISE POPULACIONAL DE MULLIKEN

A análise populacional de Mulliken é seguramente o método mais tradicional e de uso mais difundido entre os químicos. Derivado por Mulliken¹⁷, esse método baseia-se na teoria dos orbitais moleculares, onde um conjunto de orbitais moleculares, { Ψ_i } é definido por uma combinação linear de K orbitais atômicos, também chamados funções de base, { χ_i }, cujos coeficientes são determinados pelo método de Hartree-Fock¹⁸,

$$\Psi_i = \sum_{j=1}^K (C_{ij} \chi_j). \quad (2)$$

A densidade eletrônica total pode ser expressa em termos de orbitais atômicos segundo,

$$\rho_i(\vec{r}) = |\Psi_i|^2 = \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^K P_{ij} \chi_i \chi_j$$

onde $P_{ij} = 2 \sum_k^{N/2} C_{ik} C_{jk}$ são elementos da matriz densidade. A integração da equação (3) resulta em,

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^K S_{ij} = N \quad (4)$$

onde $S_{ij} = \int \chi_i \chi_j d\vec{r}$ é chamada de integral de recobrimento. Considerando que os orbitais atômicos são normalizados, ou seja $S_{ii} = \int |\chi_i|^2 d\vec{r} = 1$, então a população eletrônica total na equação (4) pode ser separada em contribuições associadas a cada orbital atômico χ_i .

$$n_i = P_{ii} = \sum_{j=1}^K (C_{ij})^2 \quad (5)$$

e em uma população de recobrimento $n_{i,j}$ entre os orbitais atômicos χ_i e χ_j que é associada à região da ligação dos átomos i e j ,

$$n_{i,j} = 2P_{ij}S_{ij} = 2 \sum_{k=1}^K (C_{ik} C_{jk}) S_{ij} \text{ para } i \neq j \quad (6)$$

Em um estágio seguinte da análise populacional de Mulliken a população eletrônica atribuída às regiões de ligação (equação 6) são divididas entre átomos individuais. A população bruta, N_j , no orbital atômico χ_i é definida como,

$$N_j = n_j + \frac{1}{2} \sum_{j \neq k} n_{j,k} \quad (7)$$

onde cada população de recobrimento contribui com metade de seu valor para a população bruta de cada orbital atômico. A soma de todas as populações brutas para todos os orbitais atômicos de uma molécula é igual ao número de elétrons (N) da molécula, ou seja $\sum_i^K N_i = N$. Dessa forma, a população bruta para o átomo A de uma molécula (N_A) e sua respectiva carga q_A líquida podem ser calculadas pelas equações (8) e (9), onde Z_A é a carga do núcleo de A ,

$$N_A = \sum_{i \in A} N_i \quad (8)$$

$$q_A = Z_A - N_A \quad (9)$$

No caso de métodos semi-empíricos que consideram recobrimento diferencial nulo, como MNDO, AM1, PM3, CNDO, entre outros, os orbitais atômicos são considerados ortogonais, isto é $S_{ij} = 0$ para $i \neq j$. Neste caso específico a equação (7) se reduz a $N_i = n_i$ e conseqüentemente a carga bruta de Mulliken assume a forma simples¹⁹,

$$N_A = \sum_{i \in A} \sum_i (C_{ij})^2 \quad (10)$$

A análise populacional de Mulliken deve sua grande popularidade em grande parte a intensiva aplicação dos métodos que empregam a teoria dos orbitais moleculares e, conseqüentemente à facilidade com que pode ser calculada. Além disso, todas as variáveis necessárias para efetuar a análise populacional são obtidas diretamente, não sendo necessário nenhum custo computacional adicional. Contudo, deve ser salientado que este método possui limitações importantes e sua utilização foi bastante criticada²⁰. Uma fonte de problemas e arbitrariedades é a divisão das populações de recobrimento em contribuições atômicas. O fator arbitrário $\frac{1}{2}$ na equação (7) implica que a população eletrônica de ligação seja dividida igualmente entre cada um dos dois átomos que compõem essa ligação. Considerando uma ligação química entre dois átomos de diferentes eletronegatividades, tal partição equitativa dos elétrons não pode refletir a realidade. Uma das possíveis conseqüências da falha na equipartição das populações de recobrimento é a péssima reprodução do momento dipolar molecular calculado através da função de onda SCF utilizando as cargas de Mulliken²¹. Um segundo problema importante na análise populacional de Mulliken é a forte dependência do conjunto de base empregado no cálculo^{22,23}. Isto é conseqüência da função densidade eletrônica ser projetada diretamente sobre as funções de base utilizadas. Embora em muitos casos a análise populacional de Mulliken forneça resultados razoáveis, em outros ela não se mostra satisfatória em conseqüência das limitações acima descritas. Este efeito é geralmente mais pronunciado quando o conjunto de base possui orbitais difusos. Neste caso, a carga originalmente pertencente a um orbital de um determinado átomo pode contribuir para a carga total de um átomo vizinho, aumentando artificialmente esta última. Este efeito foi mostrado por Wiberg²² para o caso da molécula de isobuteno, onde a carga de Mulliken do átomo de carbono central aumenta dez vezes quando o conjunto de base varia de 6-31G(d) para 6-311++G(d,p). Foram também observados alguns casos onde a análise populacional de Mulliken gera resultados inconsistentes com o princípio de Pauling, atribuindo menos que zero ou mais que dois elétrons para um orbital²⁴.

Com o objetivo de reduzir os problemas presentes na análise populacional de Mulliken foram propostas um grande número de modificações no método original, contudo nenhuma delas atingiu sucesso significativo. Diversos pesquisadores tentaram resolver o problema da divisão da população de recobrimento, como Pollak e Rein²⁵, Christofferson e Baker²⁶, Löwdin²⁷ e Davidson²⁸. Outras estratégias foram estudadas com o objetivo de melhorar o método original de Mulliken, das quais destacam-se as devidas a Politzer e Harris²⁹, Yáñez³⁰, Ferreira³¹ e Huzinaga³². Um método que atingiu maior popularidade foi a análise populacional natural de Weinhold e Reed³³. Esse método foi desenvolvido com a finalidade de minimizar os problemas da análise populacional de Mulliken utilizando um procedimento mais complexo de partição da densidade eletrônica.

CARGAS ATÔMICAS DERIVADAS DO POTENCIAL ELETROSTÁTICO

Com a finalidade de superar as dificuldades associadas à análise populacional de Mulliken, foi proposta a definição de um modelo de cargas pontuais bastante distinto desse último. Esse modelo baseia-se no cálculo de um conjunto de cargas atômicas pontuais de modo que estas representem o melhor possível o potencial eletrostático molecular quântico em um conjunto de pontos pré definidos ao redor da molécula. Estas cargas atômicas são chamadas derivadas do potencial³⁴.

O potencial eletrostático molecular em um ponto \vec{r} para um sistema composto de N elétrons e M átomos é definido como a força eletrostática que age sobre uma carga positiva unitária neste ponto,

$$V^q(\vec{r}) = \sum_{i=1}^M \frac{Z_i}{|\vec{r}_p - \vec{R}_i|} - \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}_p - \vec{r}'|} d\vec{r}' \quad (11)$$

onde Z_i é a carga do i -ésimo núcleo localizado no ponto \vec{R}_i e $\rho(\vec{r})$ é a densidade eletrônica total definida na equação (3). O primeiro termo na equação (11) corresponde à contribuição ao potencial eletrostático total devido aos núcleos, onde a lei de Coulomb é utilizada para calcular o potencial de repulsão entre as cargas pontuais Z_i e a carga unitária em \vec{r}_p . O segundo termo desta equação corresponde ao potencial de atração eletrostática envolvendo a distribuição de cargas eletrônicas em todo espaço e a carga unitária positiva em \vec{r}_p . Uma vez que a função de onda do sistema seja calculada através de métodos *ab initio* ou semi-empíricos, o potencial eletrostático pode ser avaliado facilmente através da equação (11). O potencial eletrostático molecular calculado quânticamente, V^q , pode também ser aproximado através do uso de um conjunto de cargas atômicas pontuais segundo a lei de Coulomb,

$$V_i^c = \sum_{j=1}^M \frac{q_j}{r_{ij}} \quad (12)$$

onde r_{ij} é a distância entre o j -ésimo átomo e o ponto i , onde o potencial eletrostático quântico está sendo calculado. As cargas atômicas na equação (12) são definidas de maneira que V_i^c reproduza V_i^q calculado segundo a equação (11). Para isso, o método de ajuste de mínimos quadrados é utilizado de modo a minimizar a soma,

$$\Delta = \sum_{i=1}^L (V_i^q - V_i^c)^2 \quad (13)$$

onde L é o número de pontos utilizados no cálculo do potencial eletrostático. Através da manipulação das equações acima é possível o cálculo das cargas derivadas do potencial q_j . Para estimar a qualidade do ajuste são utilizados os parâmetros $RMS = (\Delta/L)^{1/2}$ (desvio médio quadrático) e $RRMS = (\sum_i (V_i^q)^2 / L)^{1/2}$ (desvio médio quadrático relativo). É necessário estabelecer a localização e número de pontos que serão utilizados no cálculo do potencial eletrostático e posterior ajuste ao modelo de cargas pontuais. O uso de pontos muito próximos dos núcleos não é uma boa alternativa, uma vez que o potencial eletrostático nessas regiões do espaço é predominantemente positivo. Usualmente seleciona-se pontos situados em um conjunto de camadas fora da superfície de van der Waals da molécula. Foram efetuados estudos com o objetivo de determinar o menor número de pontos necessários para proporcionar uma qualidade de ajuste aceitável, de onde resultaram valores ótimos para o número de camadas, a distância da camada mais interna e a superfície molecular e a separação dos pontos na malha. O uso de 1 ponto por Å^2 em 4 camadas situadas tipicamente a distâncias de 1.4, 1.6, 1.8 e 2.0 vezes o raio de van der Waals é usualmente suficiente. Diversos pesquisadores implementaram esta metodologia utilizando diferentes métodos

para escolha da distribuição de pontos^{35,36}. O método CHELP (*Charges from Electrostatic Potential*) proposto por Chirlian e Franci³⁷ tornou-se popular. Com a utilização de uma malha regular de pontos é normalmente observada uma variância rotacional das cargas atômicas, a qual é logicamente indesejada e representa um problema sério em análises conformacionais. Este problema é minimizado através de algoritmos mais sofisticados de escolha da distribuição de pontos, como no método CHELPG (*Charges from Electrostatic Potential Grid based*) proposto por Breneman e Wiberg³⁸. Também foram observados alguns casos onde as cargas obtidas assumiram valores excessivamente altos e com alta dependência conformacional. O método RESP (*Restrained Electrostatic Potential*), proposto recentemente^{39,40}, procura minimizar esse problema através da adição de restrições nos valores de cargas para átomos de não hidrogênio durante o procedimento de ajuste.

Quando a densidade eletrônica ao redor de um átomo encontra-se polarizada significativamente, o método de cálculo de cargas derivadas do potencial pode resultar em uma qualidade de ajuste insatisfatória. Nesses casos é necessário a adição de sítios de carga não centrados em átomos para haver uma reprodução adequada do potencial eletrostático molecular⁴¹. As cargas derivadas do potencial obviamente são dependentes do potencial eletrostático molecular calculado quânticamente através da equação (11). Portanto é necessário uma escolha adequada do método de cálculo da função de onda, de modo que este potencial seja obtido com elevada exatidão e com um custo computacional aceitável. Com relação ao conjunto de base, o potencial eletrostático quântico e as cargas derivadas do potencial geralmente não apresentam variação grande com um aumento desse além de 6-31G(d)^{39,42}. Em muitos casos é possível escalar os valores do potencial eletrostático. Por exemplo, Besfer et al.⁴³ mostraram que os valores de cargas obtidos utilizando-se o conjunto de base 6-31G podem ser escalados resultando em valores próximos dos obtidos com o conjunto de base mais extenso 6-31G(d,p). Alemán et al.⁴⁴ determinaram que dentre os métodos semi-empíricos AM1, MNDO e PM3, o método MNDO é o melhor para obter-se cargas derivadas do potencial, enquanto que o método PM3 não produz, em geral, resultados satisfatórios. Orozco e Luque⁴⁵ mostraram que é possível escalar os valores de cargas calculadas utilizando-se funções de onda semi-empíricas obtidas pelo método MNDO de modo a reproduzir as cargas obtidas de cálculos *ab initio* HF/6-31G(d).

As cargas derivadas do potencial apresentam a vantagem de, em geral, serem fisicamente mais satisfatórias que as cargas de Mulliken⁴⁶. Como consequência do seu método de cálculo, as cargas derivadas do potencial reproduzem adequadamente o potencial eletrostático molecular, o que é relevante em simulações de interações intermoleculares, obtendo-se uma descrição adequada de interações eletrostáticas entre moléculas⁴¹. As cargas derivadas do potencial são portanto apropriadas para a definição de funções potenciais intermoleculares¹¹. Em geral, o método CHELPG permite a reprodução satisfatória do momento dipolar calculado através do procedimento SCF, ao contrário das cargas de Mulliken²². Uma deficiência do método CHELPG mostrada por Wiberg e Rablen²² é a falta de sensibilidade da carga de grupos em relação à mudança de substituintes, contradizendo a tendência esperada considerando as eletronegatividades atômicas. Esse dado deve ser considerado quando do uso desse modelo de cargas para o estudo de efeitos de substituintes.

Recentemente, o desenvolvimento de algoritmos computacionalmente mais eficientes para o cálculo de cargas derivadas do potencial aumentou a importância e aplicabilidade desse método⁴⁷.

A PARTIÇÃO DA DENSIDADE ELETRÔNICA: AS CARGAS DE BADER

Movido pela necessidade de compreender a química de sistemas moleculares em termos de subsistemas atômicos, Bader⁴⁸ desenvolveu uma metodologia conhecida como *Átomos em Moléculas*. Nessa teoria, os átomos de uma molécula são definidos de maneira que a mecânica quântica pode ser aplicada consistentemente para esses subsistemas. O método de partição do sistema molecular em subsistemas atômicos baseia-se nas propriedades topológicas da densidade eletrônica total ρ , sendo essas descritas pelas propriedades do vetor gradiente da densidade eletrônica, $\vec{\nabla}\rho$. A condição quântica que define um subsistema atômico em uma molécula é estabelecida como,

$$\vec{\nabla}\left(\frac{\vec{r}}{r}\right) \cdot \vec{n}\left(\frac{\vec{r}}{r}\right) = 0 \quad (14)$$

onde \vec{n} é um vetor unitário normal à superfície de partição e \vec{r} é um ponto que pertence a essa superfície. Em outras palavras, a equação (14) estabelece que a superfície que delimita um subsistema atômico possui em todos seus pontos o vetor $\vec{\nabla}\rho$ com componente nula ao longo dessa superfície, as quais são conhecidas como superfícies de fluxo zero. Duas observações importantes a respeito do comportamento de ρ em diferentes regiões do espaço são que essa propriedade apresenta máximos locais unicamente nas coordenadas nucleares e sua magnitude torna-se menor a medida que se afasta dos núcleos em qualquer direção. Um núcleo comporta-se então como um atrator no campo vetorial de $\vec{\nabla}\rho$. A região do espaço tridimensional contendo um núcleo e delimitada pela superfície de fluxo zero definida segundo a equação (14) é chamado *átomo*. A teoria de Bader permite a descrição de estrutura molecular através da caracterização dos pontos críticos na densidade eletrônica, isto é, pontos onde $\nabla\rho = 0$ ⁴⁹. Esta teoria foi também aplicada ao estudo da reatividade química através do uso do laplaciano da densidade eletrônica, $\nabla^2\rho(\vec{r})$ ⁵⁰, e na definição de similaridade molecular⁷.

As cargas atômicas são obtidas através da integração da densidade eletrônica total na região do espaço atribuída ao átomo i , Ω^i ,

$$q_i = Z_i - \int_{\Omega_i} \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (15)$$

As cargas atômicas calculadas segundo a equação (15) dependem unicamente da densidade eletrônica total e do método usado para sua partição. Estas cargas atômicas possuem portanto a vantagem de não serem dependentes de um método específico de cálculo, como ocorre com as cargas de Mulliken, onde a definição dessas são intimamente relacionadas ao método de orbitais moleculares. As cargas de Bader podem ser calculadas utilizando-se a densidade eletrônica obtida de diversas maneiras, como através da teoria do funcional de densidade, ou até mesmo experimentalmente.

Uma característica importante do método de Bader é que os átomos neste modelo não são necessariamente esfericamente simétricos, isto é, a posição dos centróides de carga não precisam coincidir com as coordenadas nucleares. Isto é mais razoável fisicamente, uma vez que usualmente a densidade eletrônica em uma molécula é consideravelmente anisotrópica ao redor de um átomo e portanto não pode ser representada adequadamente através de um conjunto de cargas atômicas. Portanto é desejável a inclusão de pelo menos termos de dipolo atômico na expansão multipolar da densidade eletrônica. O método de Bader permite o cálculo destes termos de dipolo atômico segundo,

$$\vec{\mu}_i = - \int_{\Omega_i} \rho(\vec{r}) \left(\vec{r} - \vec{R}_i \right) d\vec{r} \quad (16)$$

onde \vec{R}_i é a coordenada do núcleo i . Quando são consideradas somente as cargas atômicas calculadas através da equação (15) não é possível, em geral, obter-se uma representação satisfatória do momento dipolar e potencial eletrostático²². Contudo, quando termos de dipolo atômico (equação 16) são incluídos no cálculo dessas propriedades uma representação satisfatória das mesmas é alcançada. Por exemplo, no caso do momento dipolar,

$$\vec{\mu}_i = \sum_j q_j \vec{R}_j + \sum_i \mu_i \quad (17)$$

onde q_i é a carga atômica definida na equação (15) e $\vec{\mu}_i$ é o dipolo do átomo i definido na equação (16). Isto representa uma vantagem importante do método de Bader em relação a outros métodos que consideram os átomos esfericamente simétricos, como o método de cálculo de cargas derivadas do potencial.

Além desses fatos, a dependência do conjunto de base das cargas e dipolos atômicos calculados segundo o método de Bader é geralmente pequena²². Com base nestas considerações, o método de Bader é considerado como altamente razoável para o cálculo de cargas atômicas. Contudo uma desvantagem importante a ser considerada é que, além do cálculo da densidade eletrônica total, é necessário efetuar a integração numérica na equação (15), sendo esse um processo computacional bastante custoso e que pode portanto limitar a aplicabilidade do método. Existem também alguns casos relativamente raros onde o método de Bader não pode ser aplicado adequadamente. Esses casos incluem sistemas onde a topologia da densidade eletrônica causa dificuldades computacionais na determinação das superfícies de fluxo zero⁵² e sistemas que não apresentam uma correspondência um para um entre o número de atratores e o número de núcleos^{53,54}.

Uma definição de cargas atômicas que também utiliza a partição da densidade eletrônica foi proposto por Hirshfeld^{55,56}, o qual difere do método de Bader no procedimento de partição da densidade eletrônica.

A ANÁLISE POPULACIONAL GAPT: O TENSOR POLAR ATÔMICO GENERALIZADO

Recentemente, Cioslowski propôs uma nova análise populacional chamada *GAPT*⁵⁷ (*Generalized Atomic Polar Tensor*), baseada numa metodologia de partição de propriedades eletrônicas de moléculas em contribuições atômicas⁵⁸. Como o nome indica, essa análise populacional é intimamente relacionada com o formalismo dos tensores polares atômicos, utilizado no estudo e interpretação de intensidades vibracionais (no espectro infravermelho)⁵⁹.

O tensor polar atômico de um átomo α , $P_{X\alpha}^{\alpha}$, é definido em termos das derivadas do momento dipolar molecular com respeito às coordenadas cartesianas x_{α} , y_{α} e z_{α} ,

$$P_{X\alpha}^{\alpha} = \begin{pmatrix} \partial\mu_x / \partial x_{\alpha} & \partial\mu_x / \partial y_{\alpha} & \partial\mu_x / \partial z_{\alpha} \\ \partial\mu_y / \partial x_{\alpha} & \partial\mu_y / \partial y_{\alpha} & \partial\mu_y / \partial z_{\alpha} \\ \partial\mu_z / \partial x_{\alpha} & \partial\mu_z / \partial y_{\alpha} & \partial\mu_z / \partial z_{\alpha} \end{pmatrix} \quad (18)$$

As cargas GAPT, q_{α} são definidas como a média dos elementos diagonais do tensor polar atômico,

$$q_{\alpha} = 1/3 [\partial\mu_x / \partial x_{\alpha} + \partial\mu_y / \partial y_{\alpha} + \partial\mu_z / \partial z_{\alpha}] \quad (19)$$

Os requisitos de conservação de carga total e as propriedades de simetria das cargas *GAPT* são garantidas pelas propriedades da invariante tensorial definida na equação (19). Uma vantagem importante das cargas *GAPT* é a baixa dependência em relação ao conjunto de base e inclusão ou não de correção para correlação eletrônica, além da característica de uma convergência para um valor bem definido quando o conjunto de base tende à completeza, o que não é compartilhado por outras

análises populacionais como a de Mulliken⁶⁰. As cargas *GAPT* normalmente são também consistentes com as eletronegatividades atômicas¹⁴. Essas características resultaram em um número crescente de aplicações em diversos estudos⁶¹⁻⁶⁶. Uma desvantagem na utilização da análise populacional *GAPT* é o custo computacional adicional necessário para o cálculo dos tensores polares atômicos. Contudo, quando é realizado um cálculo de frequências e intensidades de bandas no infravermelho, as cargas *GAPT* são obtidas como um subproduto, não sendo necessário efetuar computações adicionais. Deve-se ressaltar também que a análise populacional *GAPT* só pode ser realizada na geometria de equilíbrio do sistema, uma vez que as derivadas nas equações (18) e (19) são definidas nestas condições. Isso impede a utilização desse método para o cálculo de cargas em estudos que envolvam geometrias moleculares diferentes da de equilíbrio, por exemplo em análises conformacionais. Os elementos do tensor polar podem ser particionados em contribuições de fluxo de carga e *overlap*, além da quantidade classicamente identificada como carga⁶⁷. Isso abre espaço para discussão a respeito da validade conceitual da interpretação das cargas *GAPT* como cargas atômicas.

CÁLCULO EMPÍRICO DE CARGAS: EQUALIZAÇÃO DE ELETRONEGATIVIDADES

Durante a década de 50 Sanderson⁶⁸ postulou o princípio da equalização de eletronegatividades, que estabelece que as eletronegatividades dos átomos constituintes de uma molécula heteronuclear são equalizadas quando da formação de uma ligação química a partir dos átomos isolados, ocorrendo um fluxo de carga entre os átomos e conseqüentemente dando origem a uma separação de cargas. A eletronegatividade equalizada permanece num valor intermediário em relação às eletronegatividades atômicas e é chamada eletronegatividade molecular. Este postulado permaneceu sem uma prova teórica rigorosa até recentemente, onde a teoria do funcional de densidade forneceu uma justificativa consolidada tanto para o postulado de Sanderson quanto para o conceito de eletronegatividade^{69,70}.

Para um sistema atômico ou molecular contendo *N* elétrons, a eletronegatividade (χ) e dureza (η) são definidas em termos das derivadas envolvendo a energia total do sistema em relação ao número de elétrons a um potencial externo (v) constante^{69,71},

$$\chi = -(\partial E / \partial N)_v \text{ e } \eta = 1/2(\partial^2 E / \partial N^2)_v \quad (20)$$

Estas propriedades podem ser avaliadas a partir das aproximações de diferenças finitas,

$$\chi \approx (IP/EA)/2 \text{ e } \eta \approx (IP-EA)/2 \quad (21)$$

onde *IP* e *EA* referem-se ao potencial de ionização e afinidade eletrônica, respectivamente. No modelo da equalização de eletronegatividades, a energia total aproximada de um sistema molecular contendo *M* átomos é dada por,

$$E_{tot} = \sum_{i=1}^M \left(E_i^0 + \chi_i^0 q_i + \frac{1}{2} \eta_i^0 q_i^2 \right) + \sum_{i < j} U_{ij} \quad (22)$$

onde o primeiro termo corresponde à soma de energias atômicas, o segundo termo a interações interatômicas. E_i^0 , χ_i^0 e η_i^0 são a energia, eletronegatividade e dureza do *i*-ésimo átomo em um estado neutro e isolado, q_i é a carga atômica pontual centrada no átomo *i* e U_{ij} é o potencial de interação entre as cargas situadas nos centros *i* e *j*. A partir das equações (20) e (22), a eletronegatividade efetiva do átomo *i* dada por,

$$\chi_i = \chi_i^0 + \eta_i^0 q_i + \sum_{j \neq i} \frac{\partial U_{ij}}{\partial q_i} \quad (23)$$

Segundo o princípio da equalização de eletronegatividades, no equilíbrio a eletronegatividade de todos os átomos na molécula deve ser igual à eletronegatividade molecular, χ_{mol}

$$\chi_i = \chi_j = \dots = \chi_M = \chi_{mol} \quad (24)$$

A equação acima juntamente com a condição de conservação de cargas,

$$\sum_{i=1}^M q_i = q_{tot} \quad (25)$$

define um sistema de equações lineares composto de *M* equações, cuja solução fornece o conjunto de *M* cargas atômicas $\{q_i\}$. Deste modo, é possível calcular-se cargas atômicas a partir dos parâmetros experimentais χ_i^0 e η_i^0 e da especificação de U_{ij} . A primeira aplicação dessa metodologia, efetuada por Huheey⁷², utiliza somente os dois primeiros termos da equação (23), contudo uma limitação desse método é a não consideração da conectividade dos átomos e geometria molecular, o que leva em geral a cargas não razoáveis fisicamente para moléculas poliatômicas complexas. Diversos métodos apresentados na literatura solucionaram esta limitação resultando em cargas fisicamente significantes e comparáveis em qualidade às cargas obtidas de cálculos de orbitais moleculares. Dentre esses métodos destacam-se o proposto por Gasteiger⁷³, Mortier⁷⁴, o da equalização de cargas de Rappé e Goddard (QE) ⁷⁵, de Mullay⁷⁶, Smith⁷⁷ e de No et al.⁷⁸, e Yang et al.⁷⁹. Outros métodos que utilizam o princípio da equalização de eletronegatividades para o cálculo de cargas foram propostos por Ghanty⁸⁰ e Reed⁸¹. Por exemplo, segundo o método da equalização de cargas proposto por Rappé e Goddard⁷⁵, a equação (23) assume a forma,

$$\chi_i = \chi_i^0 + \eta_i^0 q_i + \sum_{j \neq i} J_{ij} q_j \quad (26)$$

onde $U_{ij} = q_i q_j J_{ij}$, com J_{ij} sendo integrais de Coulomb envolvendo um conjunto de funções tipo *s* de Slater centradas nos átomos. O expoente ζ destas funções foi utilizado para parametrizar o método, de modo que as cargas resultantes reproduzissem o momento dipolar experimental de um conjunto de haletos metálicos. Segundo o método da equalização de cargas o sistema de equações lineares composto pelas equações (24) e (25) é resolvido diversas vezes até que as cargas atinjam a autoconsistência.

Ao contrário dos outros métodos discutidos nesta revisão, os métodos baseados no princípio da equalização de eletronegatividades não necessitam do cálculo da função de onda molecular. Esses métodos apresentam portanto a vantagem de serem conceitualmente e computacionalmente simples, envolvendo um custo computacional geralmente bastante reduzido. Isto é especialmente importante no estudo de sistemas de muitos elétrons, como compostos de interesse biológico, polímeros e sistemas zeolíticos, onde cálculos *ab initio* ou semi-empíricos podem se tornar proibitivos e também em simulações de mecânica molecular, dinâmica molecular e de Monte Carlo, onde os métodos para cálculo de cargas discutidos aqui vem sendo aplicados com sucesso^{81,82}. Outra vantagem dos métodos baseados no princípio da equalização de eletronegatividades é desses resultarem, muito provavelmente, em cargas que são consistentes com as eletronegatividades dos átomos, refletindo portanto a intuição química. Através da consideração de parâmetros ajustáveis na função eletronegatividade (equação 23), é possível parametrizar o método da equalização de eletronegatividades de modo que esse resulte em cargas que reproduzam parâmetros empíricos como momento dipolar, deslocamentos químicos em RMN e energias eletrônicas determinadas por espectroscopia fotoeletrônica de raios-X⁸³.

Como qualquer outro método teórico para cálculo de cargas atômicas, os métodos baseados no princípio da equalização de eletronegatividades apresentam uma série de arbitrariedades. Nesse caso, essas encontram-se na escolha da função eletronegatividade aproximada (equação 23), no conjunto de calibração utilizado em parametrizações e na escolha da escala de eletronegatividades.

Foram propostos outros métodos empíricos e semi-empíricos para o cálculo de cargas atômicas que não utilizam o princípio da equalização de eletronegatividades. Os métodos de Del Re,⁸⁴

Houser et al.⁸⁵, Sternberg et al.⁸⁶ e Dinur et al.⁸⁷, pertencem a esta categoria, sendo aplicados especialmente em compostos biologicamente importantes.

ANÁLISE COMPARATIVA

A tabela 1 mostra resumidamente as principais características dos métodos de cálculo de cargas discutidos nesta revisão. Essas características são genéricas de modo que podem haver casos específicos com comportamento distinto do apresentado na tabela 1.

Os diferentes modelos para cálculo de cargas atômicas normalmente produzem resultados numericamente discrepantes entre si, o que é esperado considerando as metodologias distintas de cálculo. Contudo, é usualmente observado que esses diferentes modelos estejam correlacionados e as cargas reflitam a mesma tendência. A figura 1 e a tabela 2 mostram comparativamente os resultados numéricos de cargas atômicas para os átomos de carbono nos fluormetanos (incluindo CH₄) utilizando as diferentes metodologias de cálculo discutidas nessa revisão. Um aumento sistemático das cargas dos átomos de carbono é observado para todos os métodos. Segundo Wiberg e Rablen⁸⁸ este comportamento é responsável pelo aumento na estabilidade termodinâmica de fluorcarbonos com o aumento no grau de substituição por átomos de flúor, ou seja, um modelo eletrostático com cargas pontuais permite a explicação das estabilidades dos fluormetanos. Um modelo eletrostático simples também permite explicar as somas das intensidades vibracionais na região do infravermelho dessas moléculas¹⁴. Entretanto, os valores das cargas necessárias para racionalizar as intensidades são muito diferentes daquelas necessárias para explicar a estabilidade termodinâmica. Isso não é surpreendente, uma vez que as cargas pontuais são uma aproximação drástica da densidade eletrônica da molécula.

Os métodos de cálculo de cargas mostram comportamentos aproximadamente paralelos. O método CHELPG mostra um desvio da linearidade significativo e uma taxa de aumento de carga menor, especialmente na série CH₂F₂, CHF₃ e CF₄. Esse comportamento está em acordo com um estudo efetuado por Wiberg et al.²² envolvendo a série de metanos substituídos CH₃OH, CH₃F e CH₂NH₂, onde a carga do grupo CH₃ permanece aproximadamente invariável, ao contrário do que se espera considerando as eletronegatividades atômicas. Esta falta de sensibilidade das cargas com relação à substituição é uma deficiência do método CHELPG que deve ser considerada quando efetua-se estudos de efeitos de substituintes.

Tabela 1. Comparação das principais características dos métodos para cálculo de cargas.

Método	Modelo envolvido	Reprodução do momento dipolar	Reprodução do potencial eletrostático	Custo computacional	Dependência da base
Equalização de eletronegatividades	Princípio da equalização de eletronegatividades	Dependente da parametrização	Dependente da parametrização	Muito baixo	Não se aplica
Mulliken	Projeção da densidade eletrônica sobre um conjunto de base	Insatisfatória	Insatisfatória	Baixo	Alta
Cargas derivadas do potencial	Ajuste ao potencial eletrostático molecular quântico	Satisfatória	Satisfatória	Baixo	Baixa
Tensor polar atômico generalizado (GAPT)	Média isotrópica do tensor polar atômico	Insatisfatória	Insatisfatória	Alto	Baixa
Bader	Integração da densidade eletrônica	Satisfatória ^(a)	Satisfatória ^(a)	Muito Alto	Baixa

(a) Considerando pelo menos os dipolos atômicos no cálculo do momento dipolar e potencial eletrostático.

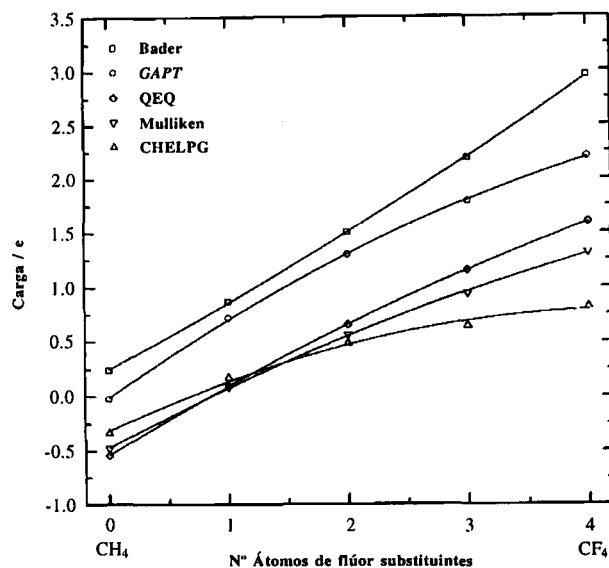


Figura 1. Cargas atômicas para os átomos de carbono em halometanos calculadas segundo diferentes métodos. As curvas traçadas através dos pontos correspondem às regressões polinomiais de segundo grau. Os dados numéricos utilizados são aqueles apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Cargas atômicas para os átomos de carbono calculadas segundo diferentes métodos. Os dados são aqueles reportados na Ref. 22 onde foram utilizadas funções de onda HF 6-31 G(d,p)//6-31 G(d).

	Mulliken	CHELPG	GAPT ^(a)	BADER	QEQ ^(b)
CH ₄	-0.47	-0.33	0.07	0.24	-0.53
CH ₃ F	0.08	0.17	0.71	0.86	0.10
CH ₂ F ₂	0.56	0.48	1.30	1.50	0.65
CHF ₃	0.94	0.64	1.79	2.19	1.15
CF ₄	1.31	0.81	2.20	2.95	1.59

a) Funções de onda utilizadas neste caso foram HF 6-31(d)//6-31(d). b) Cálculo efetuado utilizando o método da equalização de cargas através de programa desenvolvido em nosso laboratório utilizando geometrias moleculares otimizadas com HF 6-31 G(d,p).

Para a maioria das moléculas, as cargas de Bader apresentam os maiores valores para os átomos de carbono, o que é uma tendência observada também em outros casos²². A natureza arbitrária das cargas atômicas faz com que seus valores absolutos sejam altamente sensíveis aos detalhes de cada metodologia de cálculo.

CONCLUSÕES

Não é possível estabelecer genericamente o melhor método para cálculo teórico de cargas atômicas. O método mais adequado irá depender do problema em questão. O cálculo de cargas utilizando o princípio da equalização de eletronegatividades possui importância no estudo de sistemas onde o cálculo da função de onda é proibitivo considerando os recursos computacionais disponíveis. As cargas derivadas do potencial são especialmente adequadas ao estudo de interações intermoleculares, uma vez que essas reproduzem satisfatoriamente o potencial eletrostático molecular. As cargas derivadas dos tensores polares atômicos são uma alternativa a ser considerada devido a sua estabilidade em relação ao nível de teoria utilizado no seu cálculo e pelo fato de serem acessíveis facilmente como um subproduto de cálculos de frequências e intensidades vibracionais. As cargas calculadas segundo o formalismo de Bader são consideradas altamente adequadas a realização de uma grande variedade de estudos. Uma peculiaridade desse método é a definição explícita de termos de dipolo atômico e outros de maiores ordens. Apesar de seu uso bastante difundido, o método de Mulliken para o cálculo de cargas não é, em geral, recomendável. Isso deve-se às diversas limitações que esse método apresenta. Em geral, recomenda-se o uso das cargas derivadas do potencial em substituição a análise populacional de Mulliken, uma vez que as primeiras apresentam-se fisicamente mais razoáveis e não implicam em um custo computacional substancialmente maior. Todos os tipos de cargas estudados aqui mostram a mesma tendência em seus valores com as substituições sucessivas de hidrogênio por flúor. Em consequência, o uso de um único modelo de cargas para uma série de moléculas similares, ou seja, da mesma família, pode fornecer valores relativos de cargas que refletem as mudanças sistemáticas nas densidades eletrônicas dessas moléculas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às agências CNPq e FAPESP pelo suporte financeiro a este trabalho e a Vania E. Barlette pela leitura do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Szabo, A.; Ostlund, N.S.; *Modern Quantum Chemistry*; First Edition; McGraw-Hill, 1982.
- Para um sistema de camada aberta, isto é, contendo orbitais moleculares semi-preenchidos, a densidade eletrônica é definida separadamente para os elétrons de spin α e de spin β .
- Coppens, P.; *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 7979.
- Veja por exemplo, Kraka, E.; Cremer, D.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1992**, *255*, 189; Méndez, F.; Gázquez, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9298.
- Feil, D.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1992**, *255*, 221.
- Veja por exemplo, Lee, C.; Smithline, S.; *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 1135; Cioslowski, J.; Nanayakkara, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11213.
- Bader, R. F. W.; Popelier, P. L. A.; Chang, C.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1992**, *255*, 145.
- Hohenberg, P.; Kohn W.; *Phys. Rev. B*, **1964**, *136*, 864; Para uma revisão recente veja Morgon, N. H.; Custódio, R.; *Quím. Nova* **1995**, *18*, 44.
- Hall, G. G.; *Adv. Atomic Mol. Phys.* **1985**, *20*, 41.
- Wiberg, K. B.; Breneman, C. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8765.
- Veja por exemplo, Cieplak, P.; Kollman, P.; *J. Comp. Chem.* **1991**, *12*, 1232; Gao, J.; Luque, F. J.; Orozco, M.; *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 2975; Carlson, H. A.; Nguyen, T. B.; Orozco, M.; Jorgensen, W. L.; *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 1240.
- Kireev, D. B.; Fetisov, V. I.; Zefirov, N. S.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1994**, *304*, 143; Dixon, S. L.; Jurs, P. C.; *J. Comp. Chem.* **1992**, *13*, 492.
- Dixon, S. L.; Jurs, P. C.; *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 1460.
- Guadagnini, P. H.; Bruns, R. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (no prelo).
- Neto, B. B.; Scarminio, I. S.; Bruns, R. E.; *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 1887. Neto, B. B.; Bruns, R. E.; *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 1764.
- Tupper, K. J.; Gajewski, J. J.; Counts, R. W.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1991**, *235*, 263.
- Mulliken, R. S.; *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1833.
- Hehre, W. J.; Radom, L.; Shleyer, P. V. R.; Pople, J. A.; *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; John Wiley & Sons 1986, pág. 25.
- Clark, T.; *A Handbook of Computational Chemistry*, John Wiley & Sons 1985, pág. 162.
- Veja por exemplo referências 22 e 23.
- O momento dipolar é calculado utilizando o conjunto de cargas atômicas, $\{q\}$, segundo a equação $\vec{\mu} = \sum_{i=1}^M q_i \vec{r}_i$, onde \vec{r}_i é o vetor posição do átomo i .
- Wiberg, K. B.; Rablen, P. R.; *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 1504.
- Grier, D. D.; Streitwieser, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3556.
- Xu, G. X.; Li, L. M.; Wang, D. M.; *Quantum Chemistry-Principle and Ab Initio Calculation*; Academic Publishing House of China 1985.
- Pollak, M.; Rein, R.; *J. Chem. Phys.* **1967**, *47*, 2045.
- Christoffersen, R. E.; Baker, K. A.; *Chem. Phys. Lett.* **1971**, *8*, 4.
- Löwdin, P. O.; *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 374.
- Davidson, E. R.; *J. Chem. Phys.* **1967**, *46*, 3320.
- Politzer, P.; Harris, R. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6451.
- Yáñez, M.; Stewart, R. F.; Pople, J. A.; *Acta Crystallogr. A* **1978**, *34*, 641.
- Ferreira, M. M. C.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1992**, *266*, 223.
- Huzinaga, S.; Sakai, Y.; Miyoshi, E.; Narita, S.; *J. Chem. Phys.* **1990**, *93*, 3319.
- Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. A.; *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735; Reed, A. E.; Weinhold, F.; Curtiss, L. A.; *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
- Williams, D. E.; Yan, J.; *Adv. Atomic Mol. Phys.* **1988**, *23*, 87.
- Momany, F.; *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 592.
- Cox, S. R.; Williams, D. E.; *J. Comp. Chem.* **1981**, *2*, 304.
- Chirlian, L. E.; Francl, M. M.; *J. Comp. Chem.* **1987**, *8*, 894.
- Breneman, C. M.; Wiberg, K. B.; *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 361.
- Bayly, C. I.; Cieplak, P.; Cornell, W. D.; Kollman, P. A.; *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 10269.
- Cornell, W. D.; Cieplak, P.; Bayly, C. I.; Kollman, P. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9620.
- Williams, D. E.; *J. Comp. Chem.* **1994**, *15*, 719.
- Hariharam, P. C.; Pople, J. A.; *Chem. Phys. Lett.* **1972**, *66*, 217.
- Besler, B. H.; Merz, K. M.; Kollman, P. A.; *J. Comp.*

- Chem.* **1990**, *11*, 431.
44. Alemán, C.; Luque, F. J.; Orozco, M.; *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 799.
 45. Orozco, M.; Luque, F. J.; *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 909.
 46. Singh, U. C.; Kollman, P. A.; *J. Comp. Chem.* **1984**, *5*, 129.
 47. Wang, B.; Ford, G. P.; *J. Comp. Chem.* **1994**, *15*, 200.
 48. Bader, R. F. W.; *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; Clarendon Press; Oxford 1990; Bader, R. F. W.; *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 9.
 49. Bader, R. F. W.; Laidig, K. E.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1991**, *234*, 75.
 50. Bader, R. F. W.; MacDougall, P. J.; Lau, C. D. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1594.
 51. Biegler-König, Bader, R. F. W.; Tang, T. H.; *J. Comp. Chem.* **1982**, *3*, 317.
 52. Mixon, S. T.; Cioslowski, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6760.
 53. Cioslowski, J.; *Int. J. Quantum Chem.* **1990**, *37*, 291.
 54. Bader, R. F. W.; Tal, Y.; Anderson, S. G.; Nguyen-Dang, T. T.; *Isr. J. Chem.* **1980**, *19*, 8.
 55. Hirshfeld, F. L.; *Theoret. Chim. Acta* **1977**, *44*, 129.
 56. Davidson, E. R.; Chakravorty, S.; *Theor. Chim. Acta.* **1992**, *83*, 319.
 57. Cioslowski, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8333.
 58. Cioslowski, J.; *J. Phys. Rev. Lett.* **1989**, *62*, 1469.
 59. Biarge, J. F.; Herranz, J.; Morcillo, J.; *An. R. Soc. Esp. Fis. Quim.* **1961**, *A57*, 81; Person, W. B.; Zerbi, G. (Ed.); *Vibrational Intensities in Infrared and Raman Spectroscopy - studies in physical and theoretical chemistry 20*; Elsevier Scientific 1982.
 60. Cioslowski, J.; Hamilton, T.; Scuseria, G.; Hess Jr., B. A.; Hu, J.; Schaad, L. J. e Dupuis, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4183.
 61. Cioslowski, J.; Hay, P. J.; Ritchie, J. P.; *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 148.
 62. Cioslowski, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6536.
 63. Cioslowski, J.; Fleischmann, E. D.; *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 3730.
 64. Mixon, S. T.; Cioslowski, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6760.
 65. Cioslowski, J.; Mixon, S. T.; Fleischmann, E. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4751.
 66. Florián, J.; Scheiner, S.; *J. Comp. Chem.* **1994**, *15*, 553.
 67. Ferreira, M. M. C.; *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 3220.
 68. Sanderson, R. T.; *J. Chem. Ed.* **1954**, *31*, 2. Sanderson, R.T.; *Chemical Periodicity*; Reinhold Publishing Corp. 1960.
 69. Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M.; Palke, W. E.; *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 3801.
 70. Ray, N. K.; Samuels, L.; Parr, R. G.; *J. Chem. Phys.* **1979**, *70*, 3680.
 71. Parr, R. G.; Pearson, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
 72. Huheey, J. E.; *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 3284.
 73. Gasteiger, J.; Marsili, M.; *Tetrahedron Letters* **1978**, *34*, 3181; Gasteiger, J.; Marsili, M.; *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3219.
 74. Mortier, W. J.; Ghosh, S. K.; Shankar, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4315.
 75. Rappé, A. K.; Goddard III, W. A.; *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 3358.
 76. Mullay, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1770. Mullay, J.; *J. Comp. Chem.* **1988**, *9*, 764. Mullay, J.; *J. Comp. Chem.*, **1988**, *9*, 399. Mullay, J.; *J. Comp. Chem.* **1991**, *12*, 369.
 77. Smith, D. W.; *J. Chem. Educ.* **1990**, *67*, 559.
 78. No, K. T.; Grant, J. A.; Scheraga, H. A.; *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 4732. No, K. T.; Grant, J. A.; Jhon, M. S.; Scheraga, H. A.; *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 4740. Park Je, M.; No, K. T.; Jhon, M. S.; Scheraga, H. A.; *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 1482.
 79. Yang, Z.; Shen, E.; Wang, L.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1994**, *312*, 167.
 80. Ghanty, T. K.; Ghosh, S. K.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1992**, *276*, 83.
 81. Reed, J. L.; *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 6866.
 82. Veja por exemplo, Rappé, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard III, W. A.; Skiff, W. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024. Wendel, J. A.; Goddard III, W. A.; *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 5048.
 83. Jolly, W. L.; Perry, W. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5442. Gray, R. C.; Hercules, D. M.; *J. Electr. Spect. & Related Phen.* **1977**, *12*, 37.
 84. Del Re, G.; *J. Chem. Soc.* **1958**, 4031.
 85. Houser, J. J.; Klopman, G.; *J. Comp. Chem.* **1988**, *9*, 893. Houser, J. J.; Klopman, G.; *J. Comp. Chem.* **1992**, *13*, 990.
 86. Sternberg, U.; Koch, F.; Möllhoff, M.; *J. Comp. Chem.* **1994**, *15*, 524.
 87. Dinur, U.; Hagler, A.T.; *J. Comp. Chem.* **1995**, *16*, 154.
 88. Wiberg, K. B.; Rablen, P. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 614.

Publicação financiada pela FAPESP