

José Augusto R. Rodrigues

Instituto de Química - Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - 13083-970 - Campinas - SP

Recebido em 11/11/99; aceito em 18/4/00

STRONG HYDROGEN BONDS IN DICARBOXYLIC ACIDS AND AROMATIC DIAMINES. A very short-strong hydrogen bond ($<2 \text{ \AA}$, $>20 \text{ kcal/mol}$) is found in the monoanion of certain dicarboxylic acids derived from maleic and dialkylmalonic acids. Certain aromatic diamines that are known as proton sponge have exceptionally high basicity ($\text{p}K_a$) and are only monoprotonated with strong acids like perchloric acid. The closed proximity between the two basic centers provokes a strong steric interaction that is relieved upon protonation. Similar effects are found in dicarboxylic acids (hydrogen maleate and hydrogen dialkylmalonates) that present a very short distance between the two oxygens and a short-strong hydrogen bond.

Keywords: short-strong hydrogen bond; hydrogen maleate; hydrogen malonates; proton sponge.

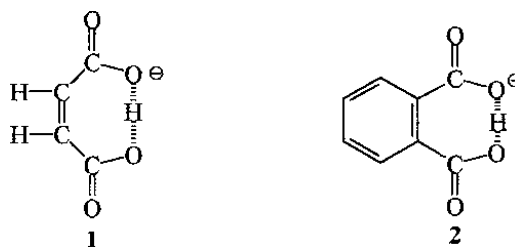
INTRODUÇÃO

A ligação hidrogênio em HF_2^- é geralmente considerada como forte. Existe evidências que trata-se de uma ligação hidrogênio simétrica, isto é, o próton é equidistante e igualmente compartilhado pelos íons fluoretos. Na fase gasosa, a força que os mantém juntos é estimada ser de 37 kcal/mol^1 . Outras espécies possuem ligação hidrogênio forte, e o íon hidrônio hidratado H_5O_2^+ é considerado como um caso de ligação hidrogênio simétrica. Em geral, as ligações hidrogênio mais fortes são encontradas em compostos iônicos e algumas são consideradas como parcialmente covalentes². As ligações hidrogênio fortes são simétricas e as moderadamente fortes são assimétricas³. As separações menores do que $2,55 \text{ \AA}$ entre hidrogênio ligado a oxigênios, e menores do que $2,65 \text{ \AA}$ entre hidrogênio ligado a nitrogênio e oxigênio, são muito menores do que as distâncias de contato de van der Waals, e são consideradas como evidência de ligações hidrogênio fortes ou moderadamente fortes. Em ligações hidrogênio curtas, as distâncias O---H ou N---H são maiores do que as ligações covalentes ($>0,9 \text{ \AA}$), mas menores do que ligações hidrogênio fracas ($<2,0 \text{ \AA}$)¹.

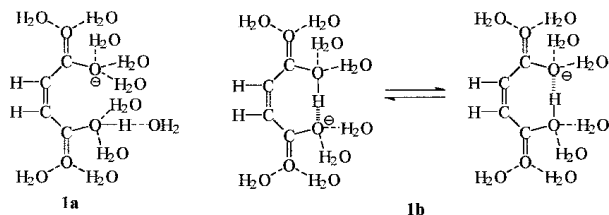
Neste artigo consideramos dois exemplos contendo ligações hidrogênio: as formadas entre o monoânion de ácidos dicarboxílicos e aquelas entre as esponjas de prótons.

Entre os compostos orgânicos que possuem ligações hidrogênio fortes, destacam-se os sais do hidrogênio maleato **1** e de hidrogênio ftalato **2**. Baseado em difração de neutrons, os sais cristalinos de imidazólio e de potássio de **1** e o sal de lítio de **2**, incorporam ligações hidrogênio simétricas⁴. Dados de outros sais de **1** indicam uma leve assimetria da ligação hidrogênio^{2a}. Nos últimos anos considerável atenção tem sido dedicada à influência do ambiente sobre a simetria de ligação hidrogênio⁵. Os hidrogênio maleato e hidrogênio ftalato foram duas das moléculas mais estudadas. Durante muitos anos, resultados de raio-X e difração de neutrons forneceram evidências de que cristais de ambos ânions continham ligações hidrogênio simétricas^{5b}. Recentemente, Perrin e colab. aplicaram o método de NMR de perturbação isotópica de equilíbrio para distinguir entre ligações hidrogênio intramolecular simétricas e assimétricas em monoânions de vários ácidos dicarboxílicos em solução^{5c}. Os autores concluíram que a simetria observada em cristais ou em solventes apolares é quebrada em solução aquosa, uma vez que a desordem da água torna improvável que

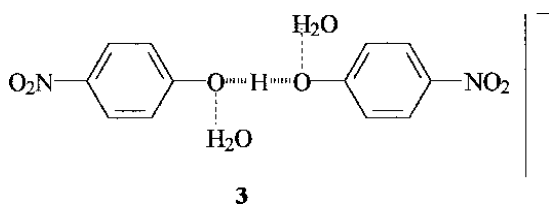
ambas carboxilas solvatem simultaneamente de modo idêntico, formando então uma ligação hidrogênio assimétrica. Por outro lado, em solventes orgânicos uma ligação hidrogênio simétrica permitiria que a carga negativa fosse deslocalizada sobre os dois grupos carboxílicos. Cálculos recentes de Lluch e colab. empregando o método QM-(AM1-SRP)/MM confirmaram os resultados de Perrin⁶. Os autores constataram que o ânion hidrogênio ftalato (e, em geral, monoânions de ácidos dicarboxílicos) possui uma ligação hidrogênio intramolecular assimétrica não apenas em solução aquosa, mas também em solventes orgânicos. O deslocamento químico de próton em campo baixo de uma solução de **1** mostrou localizar-se entre 20,2 a 20,5 ppm, em cinco solventes diferentes⁷, e **2** está em 21 ppm em CD_2Cl_2 ^{7b}. Cálculos indicam uma energia de -27 a -29 kcal/mol para o hidrogênio maleato na fase gasosa⁸. Enquanto que a ligação hidrogênio no hidrogênio maleato depende da constante dielétrica do meio, não aparenta tornar-se fraca em constantes dielétricas elevadas, diminuindo para cerca de -15 kcal/mol na constante dielétrica da água^{8b}.



A possibilidade de uma ligação hidrogênio intramolecular moderadamente forte no hidrogênio maleato na constante dielétrica da água, não necessariamente significa que ela é a estrutura mais estável em soluções aquosas, ou que outras espécies de estabilidade comparável ou maior não possam existir. Espécies com ligações hidrogênio múltiplas como a mostrada em **1a**, devem ser consideradas como uma possibilidade ou prováveis em soluções aquosas. As ligações hidrogênio múltiplas do solvente poderiam ser consideradas tão estáveis ou mais estáveis do que a forte ligação hidrogênio interna. Contudo, uma ligação não impede a formação de ligação externa com a água, como em **1b**.



Na verdade, é conhecido que ligações hidrogênio fracas com água coexistem em cristais com hidrogênio fortemente ligado, como no sistema *p*-nitrofenol/*p*-nitrofenolato **3**⁹. Foi modelado o contato com dois meio-hidrogênio, com uma separação O...O de 1,45 Å. Vários outros exemplos foram tabulados mostrando a coexistência de ligações hidrogênio curtas e convencional¹.



ACIDEZ DE ÁCIDOS DICARBOXÍLICOS

A diferença de acidez dos ácidos dicarboxílicos pode ser satisfatoriamente explicada levando em conta apenas efeitos eletrostáticos quando os grupos ácidos estão bem separados. Na Tabela 1 observamos que a diferença entre os $pK_{a,s}$ na série homóloga diminui do ácido malônico (entrada 3, ΔpK 1,29) continuamente até o ácido azeláico (entrada 8, ΔpK 0,86). Naqueles ácidos em que os grupos carboxílicos estão separados por um ou dois átomos de carbono, as diferenças entre os $pK_{a,s}$ são muito superiores em razão de efeitos indutivos aliados à repulsão entre os grupos ionizados. Analisando a Tabela 2, percebe-se o efeito estrutural, notadamente a geometria *cis* que força os grupos carboxílicos a permanecerem juntos e aumentando a diferença entre os $pK_{a,s}$. Essa proximidade força a uma diminuição do pK_1 enquanto o pK_2 aumenta. A ligação hidrogênio intramolecular provoca o aumento da acidez, ou seja diminuição de pK_1 devido à estabilização do monoânion. Em contraposição, a repulsão eletrostática entre os dois grupos carboxilatos no diânion conduz a um aumento do pK_2 .

Tabela 1. pK_a de ácidos dicarboxílicos da série homóloga¹⁰.

Entrada	Ácido	pK_1	pK_2	ΔpK
1	HOCCOOH	1,23	4,19	2,96
2	HOOC(CH ₂)COOH	2,83	5,69	2,86
3	HOOC(CH ₂) ₂ COOH	4,19	5,48	1,29
4	HOOC(CH ₂) ₃ COOH	4,34	5,42	1,08
5	HOOC(CH ₂) ₄ COOH	4,42	5,41	0,99
6	HOOC(CH ₂) ₅ COOH	4,48	5,40	0,92
7	HOOC(CH ₂) ₆ COOH	4,52	5,40	0,88
8	HOOC(CH ₂) ₇ COOH	4,55	5,41	0,86

Em 1955 Brown, McDaniel e Häfliger concluíram que os efeitos estéricos sobre pK_1 e pK_2 não poderiam ser explicados somente pela repulsão eletrostática entre os grupos carboxilatos, e propuseram a formação de ligação hidrogênio intramolecular como sendo em parte responsável pelas diferenças. Assim a ligação hidrogênio intramolecular em **1b**, dever ser responsável pela interação estabilizante que

diminui o valor de pK_1 (1,92) em relação ao isômero *trans* (3,03, Tabela 2, entrada 13). Por outro lado, esta mesma ligação hidrogênio intramolecular deve conduzir a um valor mais alto de pK_2 do que o do isômero *trans*, onde a ligação hidrogênio intramolecular não é possível. Esta argumentação pode ser utilizada para justificar as diferenças de pK_s nos exemplos citados nas entradas 14 a 21 da Tabela 2. A diferença entre os pK_s é sempre maior nos isômeros *cis* e menor nos *trans*. Argumentos semelhantes podem ser invocados para explicar o efeito marcante do aumento do volume estérico na série dos ácidos 2,2-dialquilmalônicos (Tabela 2, entradas 2-8), em que o pK_1 diminui de 3,17 para 2,12 com o aumento do tamanho dos grupos alquila, e pK_2 aumenta de 6,06 para 8,83. Aumentando o volume dos substituintes, estes se repelem e força a aproximação do lado oposto, ou seja, dos grupos carboxilatos, favorecendo a formação de uma ligação hidrogênio mais forte. Esta repulsão deve ser a responsável pelos diferentes valores de pK_2 da Tabela 2. A dissociação de um segundo próton do monoânion de um ácido dicarboxílico introduz uma segunda carga negativa repulsiva, num processo pouco favorável que aumentará o valor de pK_2 .

As diferenças entre pK_1 para os isômeros *cis* e *trans* podem ser atribuídas predominantemente à presença de uma ligação hidrogênio intramolecular nos isômeros *cis*. Da mesma forma que diminui K_1 pela estabilização do ácido monoânionico, a ligação hidrogênio intramolecular provoca também uma elevação em pK_2 . Deste modo, a estabilização pela ligação hidrogênio intramolecular é tão importante em dificultar a segunda ionização, quanto em facilitar a primeira ionização. Cálculos teóricos *ab initio* de alto nível usando orbitais moleculares e de densidade funcional, predizem a existência de uma ligação hidrogênio curta e forte para o monoânion do ácido maleico (maleato de hidrogênio)¹¹. Todos os métodos correlacionados predizem na fase gasosa uma energia para a ligação hidrogênio de aproximadamente 27 kcal/mol, que corresponde ao limite superior para uma ligação hidrogênio verdadeiramente forte. Os efeitos de solventes foram calculados usando a aproximação de teoria de campo auto-consistente com o procedimento SCIPCM, que previu o enfraquecimento na ligação hidrogênio de cerca de 6 kcal/mol^{10a}, ficando em torno de 20 kcal/mol.

Apenas recentemente foi obtida evidência para ligações hidrogênio fortes em meio aquoso. Diferentemente das expectativas¹², foram observados prótons em campo baixo em espectro de ¹H NMR de ligações hidrogênio intramoleculares em soluções aquosas. Foram observados, em baixas temperaturas, prótons em campo baixo em misturas de soluções aquosa e orgânica para o monoânion de 4,5-diidroxi-naftaleno-2,7-dissulfonato (δ 17,4 ppm) e para *cis*-urocanato (δ 17,2)¹³.

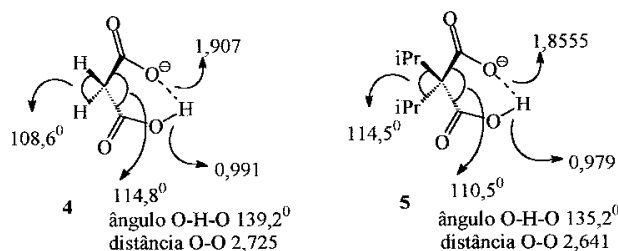
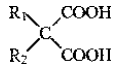
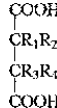
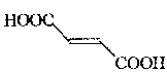
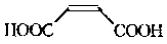
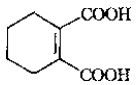
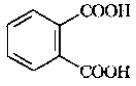
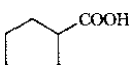
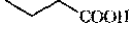
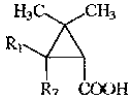

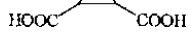


Figura 1. Otimização de geometria através do método AM1 para hidrogeno malonato **4** e hidrogeno 2,2-diisopropilmalonato **5**.

Nós realizamos cálculos usando o método semi-empírico AM1¹⁴, por ser um método parametrizado para fornecer informações mais confiáveis para ligações hidrogênio¹⁵. Para o mono ânion hidrogeno malonato **4**, encontramos uma ligação hidrogênio intramolecular com 1,907 Å, que corresponde à

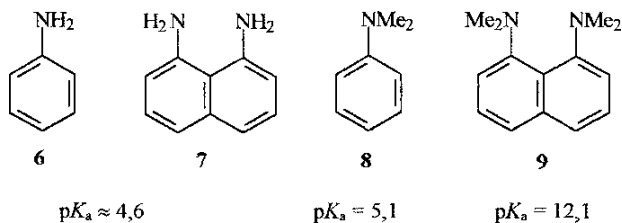
Tabela 2. pK_a s de ácidos dicarboxílicos selecionados¹⁰.

Entrada	Ácido	pK_1	pK_2	ΔpK	
1	HO ₂ CCO ₂ H	1,23	4,19	2,96	
2		R ₁ =R ₂ =H	2,83	5,69	2,86
3		R ₁ = R ₂ =Me	3,17	6,06	2,89
4		R ₁ =Et; R ₂ =Me	2,86	6,41	3,55
5		R ₁ =R ₂ =Et	2,21	7,29	5,08
6		R ₁ =Et; R ₂ =nPr	2,15	7,43	5,28
7		R ₁ =R ₂ =nPr	2,07	7,51	5,44
8		R ₁ =R ₂ =iPr	2,12	8,83	6,71
9		R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	4,19	5,48	1,29
10		R ₁ =R ₂ =R ₃ =H; R ₄ =Me	4,07	5,64	1,57
11		R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =Me	3,50	7,28	3,78
12			3,03	4,54	1,51
13			1,92	6,23	5,06
14			3,01	5,34	2,33
15			2,98	5,28	2,30
16		<i>cis</i>	4,34	6,76	2,42
17		<i>trans</i>	4,18	5,93	1,75
18		R ₁ =COOH; R ₂ =H	3,82	5,32	1,50
19		R ₁ =H; R ₂ =COOH	2,34	8,31	5,97
20		<i>cis</i>	3,33	6,47	3,14
21		<i>trans</i>	3,65	5,13	1,45

ligação hidrogênio moderadamente forte. Já para o hidrogênio 2,2-diisopropilmalonato **5**, a ligação hidrogênio é bem mais forte (1,855 Å). Observamos também que as duas carbonilas de **5** formam um ângulo de 110,5⁰ enquanto que aquele formado pelos dois grupos isopropilas é bem maior, atingindo 114,5⁰. Por outro lado, a situação é invertida para os ângulos de **4**, aquele formado pelas duas carbonilas é de 114,8⁰ e conseqüentemente o formado pelos hidrogênios CH₂ é menor, atingindo 108,6⁰. Apesar de formarem uma ligação hidrogênio forte, essa ligação não é simétrica. Estes cálculos complementam e confirmam toda a discussão que efetuamos anteriormente para a diferença entre os ΔpK_a s para os ácidos dicarboxílicos: quanto maior o ΔpK_a , mais forte será a ligação hidrogênio formada pelo monoânion.

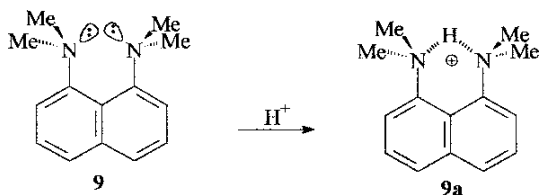
A BASICIDADE DE ESPONJAS DE PRÓTONS

Espojas de prótons¹⁵ são aminas aromáticas com excepcionais basicidades. Em 1968, Alder e colab. divulgaram um trabalho sobre a alta basicidade de aminas relativamente simples que recebeu muita atenção.¹⁶ Enquanto que anilina e 1,8-diaminonaftaleno, **7**, possuem basicidades similares típicas de aminas aromáticas ($pK_a \blacktriangleup$ 4,6), 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, **9**, tem uma basicidade ($pK_a \blacktriangleup$ 12,1) dez milhões de vezes maior do que a *N,N*-dimetilnilina ($pK_a \blacktriangleup$ 5,1). Investigações mais detalhadas foram realizadas posteriormente para determinar as razões para a alta basicidade de **9**, particularmente pelos grupos de Alder¹⁸, Hilbert¹⁹ e Staab²⁰.



Com o decorrer do tempo outras aminas foram acrescentadas à lista acima, algumas com basicidade bem superiores²¹, e serão exemplificadas no andamento da discussão.

O aumento da basicidade com o aumento do efeito estérico em torno dos dois grupos aminos, é considerado devido a dois fatores que atuam na mesma direção: a) primeiro os grupos dialquilaminos são forçados para um arranjo no quais a repulsão entre os pares de elétrons isolados sobre os nitrogênios, adquirem um efeito desestabilizador nas bases livres; b) a protonação fornece um monocátion no qual uma ligação hidrogênio intramolecular particularmente estável é formada devido à estrutura fixa e curta da distância N...N. Esta monoprotonação remove a desestabilização da interação entre os pares isolados e provoca uma considerável diminuição na tensão estérica.

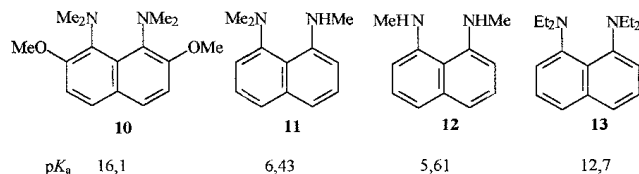


A estabilidade do monocátion **9a** é responsável pelo fato das esponjas de prótons sofrerem apenas monoprotonação, mesmo na presença de excesso de ácidos fortes como ácido perclórico e tetrafluorobórico. Nestas mesmas condições, diaminas como **7** são duplamente protonadas. A diferença de basicidade entre a primeira e a segunda etapa de protonação, tal como acontece com ácidos dicarboxílicos (discutidos anteriormente), foi estimada de ser pelo menos 20 unidades de pK_a para as esponjas de prótons (tipo **9**)^{4b}, embora em compostos diaminos esta diferença permaneça entre 1 e 5 unidades de pK_a , dependendo da sua estrutura.

A alta basicidade das esponjas de prótons é acompanhada por uma velocidade de transferência de próton (desprotonação) extremamente baixa²². A principal razão para esta baixa velocidade é a alta estabilidade da ligação hidrogênio intramolecular e sua proteção pelos grupos hidrofóbicos. A alta basicidade termodinâmica de 1,8-bis(dialquilamino)naftalenos, combinada com sua lentidão cinética, originou a denominação “esponja de prótons”, como comparação com o comportamento de uma esponja em relação à água: esponjas não são cineticamente ávidas por água, elas normalmente a absorvem quando na sua presença²³. Apesar de sua alta basicidade, as esponjas de prótons apresentam uma nucleofilicidade extremamente baixa, o que tem provocado o seu uso como bases auxiliares em síntese orgânica²⁴.

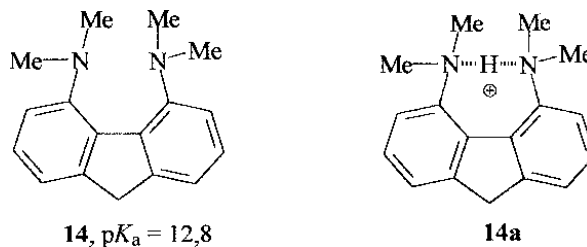
O espectro de ¹H NMR de **9a** mostra o próton do grupo N...H...N como um singlete largo em campo muito baixo, com deslocamento de $\delta 18,31$ (em dimetilsulfóxido) e $\delta 19,5$ (em ácido trifluoroacético)². Acoplamento com este próton causa os doze prótons dos dois grupos dimetilaminos a desdobrarem-se em um dublete, o que estabelece uma equivalência estrutural no sentido de ligação hidrogênio simétrica²⁵.

As diaminas **10** e **11** apresentam também propriedades típicas de esponjas de prótons, uma vez que não são duplamente protonadas por excesso de ácido perclórico: são apenas monoprotonadas. O efeito do acúmulo estérico em torno do



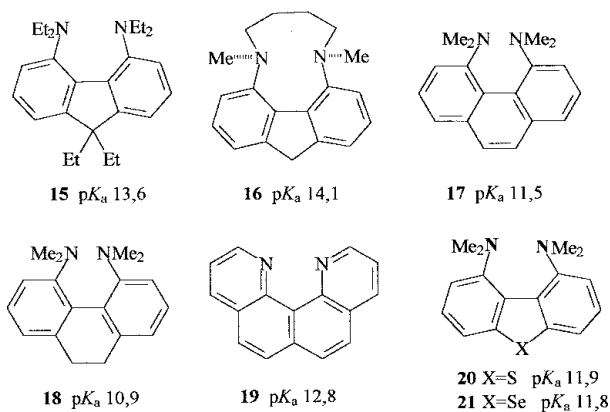
nitrogênio é fundamental para elevar o pK_a das 1,8-dinaftilaminas. Apenas as *N,N*-dialquilaminas possuem alta basicidade, e grupos etilas provocam maior aumento de pK_a do que metilas (compare **9** com **8**). Além disso, substituintes nas posições 2 e 7 provocam um incremento ainda maior devido ao efeito “buttressing” (de apoio) como sugere a diamina **10**. Atualmente, o grande elenco de basicidades nestas moléculas é entendida como decorrente tanto do efeito estérico como do eletrônico. O pK_a de **7** é típico de aminas aromáticas primárias e muito maior do que o das alquilaminas primárias que atingem cerca de 10,5. Esta diferença é resultante do entrosamento dos pares de elétrons não-ligantes sobre o nitrogênio com os elétrons π do anel aromático, constituindo-se numa deslocalização clássica por ressonância. A deslocalização por ressonância em **9** é reprimida devido aos requerimentos estéricos dos grupo *N*-metílicos, que forçam os pares de elétrons não-ligantes sobre o nitrogênio para fora da conjugação com os elétrons π do anel do naftaleno, provocando a repulsão eletrônica entre si. Esta perda de conjugação deve diminuir o valor do pK_a para um valor não superior a 9,5, que é o valor típico de aminas terciárias, e levemente maior devido ao nitrogênio estar ligado a um carbono hibridizado sp^2 e a dois grupos metilas, em lugar dos três carbonos hibridizados sp^3 das aminas terciárias. O valor observado de pK_a é significativamente alto, 12,1, que deve ser decorrente do alívio da repulsão eletrônica quando da formação da ligação hidrogênio intramolecular na amina protonada.

O 4,5-bis(dimetilamino)fluoreno **14** mostrou também propriedades de esponja de prótons, isto é, é apenas monoprotonada com excesso de ácido perclórico, formando **14a**²⁶. A análise estrutural através de raios-X do perclorato de **14a** revelou que a molécula tem simetria C_2 , com um eixo C_2 passando por C9 e pelo meio da ligação C-C do anel de 5 membros. Os átomos C4 e C5 estão deslocados 0,1Å em direções opostas e para fora do plano mediano formado pelos carbonos remanescentes do esqueleto do fluoreno: este é um resultado da interações estéricas entre os dois grupos dimetilamino. A ponte de hidrogênio N...H...N é quase linear com um ângulo de 178° e a distância N...N é 2,62Å.



Várias outras moléculas foram sintetizadas e apresentaram propriedades de esponja de prótons.

Nós efetuamos cálculos utilizando o método semi-empírico AM1 para 2,7-dimetoxi-*N,N*-tetrametilamino-1,8-naftaleno, **10**, e para seu derivado monoprotonado **10a**, e encontramos que para **10**, a distância entre os dois nitrogênios é igual a 2,736 Å, enquanto que para **10a** essa distância é bem mais curta, chegando a 2,692Å¹⁴. Como conseqüência deste encurtamento da separação entre os dois nitrogênios, a ligação hidrogênio intramolecular para o monocátion é também curta e forte, atingindo



1,716Å. Estes resultados estão de acordo com a discussão apresentada anteriormente, que prevê uma ligação hidrogênio forte para as esponjas de prótons monoprotionadas. Quanto mais básica for a esponja de próton, mais forte será a ligação hidrogênio intramolecular formada na monoprotionação. Apesar dessa ligação hidrogênio ser bem curta, a ligação não é simétrica em razão dos dois nitrogênios estarem para fora do plano e em lados opostos em relação ao sistema naftaleno.

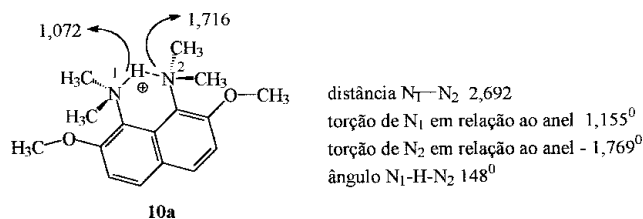


Figura 2. Otimização de geometria através de AM1 para 2,7-dimetoxi-N,N-tetrametil-1,8-naftaleno

CONCLUSÃO

A relevância da análise dos efeitos da compressão estérica vai além do entendimento da sua atuação nas esponjas de prótons. Este efeito pode ter um significado mais geral, e a ligação hidrogênio entre heteroátomos pode ser fortalecida por qualquer fator externo que force uma compressão mútua. Esta compressão será muito mais efetiva e eficiente quando os átomos que interagem forem capazes de formar uma ligação hidrogênio forte e curta. Esta compressão também atua em moléculas simples como o hidrogênio maleato, 2,2-dialquilmalonatos, ftalatos, *cis*-uronatos, *cis*-urocanatos, etc. A evidência para isto pode ser fornecida pelos efeitos do aumento do volume estérico dos substituintes alquila nos dialquilmalonatos (Tabela 2). A compressão decorrente das interações estéricas entre dois centros atuantes mostra que interações estéricas cooperativas entre elementos estruturais reativos podem levar a propriedades que não devem ser derivadas de considerações isoladas de vários grupos funcionais. Tais efeitos de proximidade são certamente de importância geral na química e representam uma das forças que devem ser esperadas nas interações enzima-substrato²⁷. A compressão induzida pelo substrato tem sido invocada para explicar o papel das ligações hidrogênio no sítio ativo da quimiotripsina²⁸.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece o apoio da FAPESP e aos colegas Prof. Dr. Paulo José Samenho Moran e Rogério Custódio pelo incentivo e profícuas discussões.

REFERÊNCIAS

- Hibbert, F.; Emsley, J.; *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, *26*, 255.
- a) Jeffrey, G. A.; *An Introduction to Hydrogen Bond* Oxford Univ. Press, New York, 1997. b) Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 909.
- a) Schwartz, B.; Drueckhammer, D. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11902. b) Kato, Y.; Toledo, L. M.; Rebek, J. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8575. c) Warshel, A.; Papazyan, A.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 13665. d) Kumar, G. A.; McAllister, M. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3159. e) Schiott, B.; Iversen, B. B.; Madsen, G. K. H.; Bruice, T. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12117. f) Garcia-Viloca, M.; González-Lafont, A.; Lluch, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1081. g) Garcia-Viloca, M.; Gelabert, R.; González-Lafont, A.; Moreno, M.; Lluch, J. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10203.
- a) Currie, M.; Speakman, J. C.; *J. Chem. Soc. A* **1970**, 19230. b) Küppers, H.; Kvick, A., Olovsson, J.; *Acta Crystallogr.* **1981**, *B37*, 1203.
- a) Hadzi, D.; *J. Mol. Struct.* **1998**, *432*, 257. b) Perrin, C. L.; *Science* **1994**, *266*, 1665. c) Perrin, C. L.; Kim, Y. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12641. d) Perrin, C. L.; Nielson, J. B.; Kim, Y. J.; *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1998**, *102*, 403. e) Gopalan, R. S.; Kumaradhas, P.; Kulkarni, G. U.; Rao, C. N. R.; *J. Mol. Struct.* **2000**, *521*, 91.
- Garcia-Viloca, M.; González-Lafont, À.; Lluch, J. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9198.
- a) Frey, P. A.; Whitt, S. A.; Tobin, J. B.; *Science* **1994**, *264*, 1927. b) Gunnarson, G.; Wennerstön, H.; Egan, W.; Forsén, S.; *Chem. Phys. Lett.* **1976**, *38*, 96. c) Bruck, A.; McCoy, L. L.; Kilway, K. V.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2007.
- a) Murthy, A. J. N.; Bhat, S. N.; Rao, C. N. R.; *J. Chem. Soc. A* **1970**, 1251. b) McAllister, M. A.; *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 1195.
- Marimanikkuppam, S. S.; In-Sook, H. L.; Binder, D. A.; Young, V. G.; Kreevoy, M. M.; *Croat. Chem. Acta* **1996**, *69*, 1661.
- a) Jenks, W. P.; Regenstien, J. em *Handbook of Biochemistry and Molecular Biology*, H. A. Sober, Ed., Chem Ruub. Co., Cleveland, Vol. 1, 3rd ed., 1975, pg. 305. b) McDonagh, A. F.; Phimister, A.; Boidjiev, S. E.; Lightner, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8515.
- McAllister, M. A.; *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 1195.
- Frey, P. A.; Whitt, S. A.; Tobin, J. B.; *Science* **1994**, *264*, 1927.
- a) Zhao, Q.; Abeygunawardana, C.; Talalay, P.; Mildvan, A.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 8220. b) Ash, E. L.; Sudmeier, J. L.; DeFabo, E. C.; Bachovchin, W. W.; *Science* **1997**, *278*, 1128.
- Utilizamos o método AM1 presente no programa HyperChem R3, versão 3.0 da AutoDesk, Inc.
- Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
- Proton-Sponge é um termo criado pela Aldrich Chemicals Co., Milwaukee - USA, como um nome comercial.
- Alder, R. W.; Bowman, P. S.; Steele, W. R. S.; Winterman, D. R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 723.
- a) Alder, R. W.; Goode, N. C.; Miller, N.; Hibbert, F.; Hunte, K. P. P.; *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1978**, 89. b) Alder, R. W.; Bryce, M. R.; Goode, M. R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1982**, 477.
- a) Hibbert, F.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1974**, 1862. b) Hibbert, F.; Hunte, K. P. J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1983**, 1895.
- Staab, H. A.; Saupe, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 865.

21. a) Alder, R. W.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1215. b) Suarez, D.; Menendez, J. A.; Fuente, E.; Montes-Moran, M. A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1320. c) Staab, H. A.; Elbl-Weiser, K.; Krieger, C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2*, 327.
22. Eigen, M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 1.
23. Alder, R. W.; Bryce, M. R.; Goode, N. C.; Miller, N.; Owen, J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1981**, 2840.
24. Terrier, F.; Halle, J. -C.; Pouet, M. -J.; Simonnin, M. -P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 409.
25. Grott, R. L.; Sikkema, D. J.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1976**, *95*, 10.
26. a) Staab, H. A.; Saupe, T.; Krieger, C.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 731 b) Wozniak, K.; Raczynska, E. D.; Korybut-Daszewicz, B.; *Israel J. Chem.* **2000**, *39*, 245.
27. a) Cleland, W. W.; Kreevoy, M. M.; *Science* **1994**, *264*, 1887; b) Warshel, A.; Papazyan, A.; *Science* **1995**, *269*, 102. c) Shan, S. O.; Loh, S.; Herschlag, D.; *Science* **1995**, *272*, 97. d) Guthrie, J. P.; *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 163. e) Gerlt, J. A.; Kreevoy, M. M.; Cleland, W. W.; Frey, P. A.; *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 259.
28. Cassidy, C. S.; Lin, J.; Frey, P. A.; *Biochemistry* **1997**, *36*, 4576.