

**TEORIAS MOLECULARES DO SABOR DOCE. ANÁLISE DO
MODELO DE SHALLENBERGER VIA CÁLCULOS
MECÂNICO-QUÂNTICOS DE PROPRIEDADES MOLECULARES DAS 2-R-5-NITROANILINAS**

Orlando Roberto Neto e Fernando R. Ornellas

*Instituto de Estudos Avançados – CTA; C. Postal 6044; 12231 – São José dos Campos (SP) e
Instituto de Química – USP; C. Postal 20780; 01498 – São Paulo (SP)*

Recebido em 9/9/87

ABSTRACT

A theoretical analysis of the basic assumption in Shallenberger's model of a simultaneous two hydrogen bonds interaction between the sweet agent and the receptor is performed based on quantum mechanical calculations of several molecular properties of 2-R-5-nitroanilines. The results obtained do not favour Shallenberger hypothesis of a gluco group interaction in this class of molecules.

1. INTRODUÇÃO

Substâncias doces, também denominadas edulcorantes, são encontradas nas mais diversas classes químicas¹. Em razão dessa diversidade estrutural, muito esforço tem sido dispendido com o propósito de descobrir qual é a relação existente entre as propriedades físico-químicas e o sabor doce exibido por essas substâncias^{1,2}. Uma apresentação da evolução histórica e, também, uma crítica das diferentes teorias do sabor doce podem ser encontradas de forma detalhada na ref. 3.

Dentre as várias teorias existentes, aquela apresentada por Shallenberger^{4,5} e complementada por Kier^{6,7} teve ampla divulgação na literatura, e exatamente sua hipótese central constitui o objeto de estudo neste artigo.

A suposição fundamental nessa teoria é que a atividade edulcorante é uma propriedade biológica estruturalmente específica, e que o evento principal para a manifestação do sabor doce depende do "encaixe" do edulcorante ao sítio receptor a fim de que se formem duas ligações de hidrogênio através das unidades bifuncionais complementares AH/B (Figura 1). Kier procurou complementar a hipótese de Shallenberger propondo que a alta atividade edulcorante mostrada por certas substâncias dependeria também, da existência de uma terceira posição de ligação, a qual participaria de interações de dispersão com uma região hidrofóbica do sítio receptor. (Círculos tracejados na Figura 1)

No exame da plausibilidade desse modelo, escolhemos para estudo a classe das 2-R-5-nitroanilinas, na qual a unidade glucofórica AH é o grupo CH do anel aromático na posição *para* ao grupo amino, e o elemento B e o oxigênio do grupo nitro (Figura 1). Para essa classe, uma série de cálculos usando métodos da mecânica quântica molecular

foram realizados. Esses cálculos tiveram como objetivo: 1) a análise do efeito dos substituintes sobre as propriedades eletrônicas e estruturais; 2) a análise da capacidade de formação de ligações de hidrogênio nas posições propostas por Shallenberger, além da interação via terceiro centro; 3) a correlação de todos esses efeitos com a atividade edulcorante.

2. MÉTODOS

Os cálculos realizados neste estudo foram feitos ao nível semi-empírico usando-se o método e o programa computacional CNDO/2^{8,9}, e ao nível ab-initio, usando-se o método Hartree-Fock-Roothaan¹⁰, implementado no programa computacional HONDO/5¹¹. Neste último caso trabalhou-se com uma base mínima STO-3G¹⁰.

Propriedades moleculares como energia total, potencial de ionização, geometria de equilíbrio, e cargas eletrônicas líquidas foram calculadas para as 2-R-5-nitroanilinas e outros derivados benzênicos, além da energia de estabilização intermolecular para vários complexos.

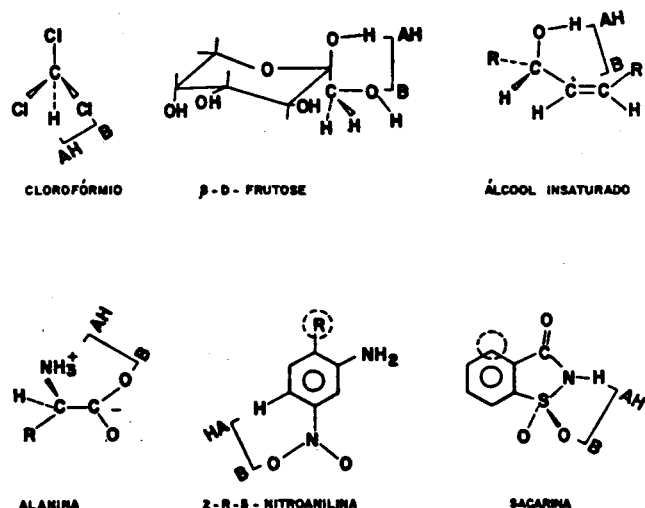
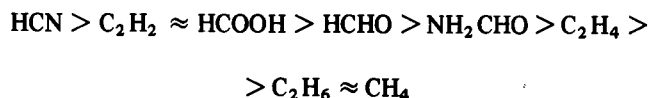


Figura 1. Edulcorantes e as atribuições de seus respectivos glucóforos segundo Shallenberger (Ref. 4) e Kier (Ref. 6).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Formação de Ligações de Hidrogênio Através do Grupo CH

Enquanto os grupos OH e NH estão bem caracterizados como doadores de prótons em ligações de hidrogênio, o mesmo não pode ser dito do grupo CH. Estudos experimentais^{12,13} e teóricos^{14,15} mostram que a capacidade de doação protônica do grupo CH depende do estado de hibridização do átomo de carbono e do efeito do substituinte. A capacidade de formação de ligação de hidrogênio através do grupo CH, em relação a um doador fixo, é dada por¹⁴:



No caso de derivados benzênicos, Allerhand e Schleyer¹² conseguiram detectar a formação de ligação através do grupo CH observando o deslocamento espectral de complexos formados com bases fortes como piridina e dimetilsulfóxido. Tal evidência de doação protônica depende da presença de ao menos três grupos substituintes fortemente captadores de elétrons no anel benzênico.

Nas 2-R-5-nitroanilinas há grupos doadores e receptores de elétrons competindo na distribuição eletrônica no anel benzênico. O resultado global do efeito dos substituintes sobre o anel benzênico pode ser analisado comparando-se as cargas positivas sobre os hidrogênios das ligações CH e NH. Tais valores de cargas, juntamente com a atividade edulcorante de uma série de derivados benzênicos são mostrados na Tabela 1.

Desses resultados notamos que, relativamente à ligação CH no benzeno, há um incremento de carga líquida no hidrogênio, entretanto, no grupo de derivados doces não há uma correlação entre as cargas positivas nos hidrogênios

Tabela 1. Atividade edulcorante, cargas líquidas nos hidrogênios das ligações C-H e N-H. Cálculos efetuados com a base STO-3G.

Derivado	AE*	qH (C-H) ¹	qH (N-H) ²
benzeno	0	0,063	—
o-nitroanilina	0	0,096	0,259
p-nitroanilina	0	0,098	0,203
2-amino-5-nitroanilina	0	0,094	0,200
benzonitrila	11	0,080 ⁴	—
m-nitroanilina	40	0,093	0,200
2-flúor-5-nitroanilina	40	0,098	0,200
nitrobenzeno	95	0,100	—
2-hidroxi-5-nitroanilina	120	0,096	0,200
2-metoxi-5-nitroanilina	220	0,095	0,200
2-metil-5-nitroanilina	330	0,094	0,201
2-cloro-5-nitroanilina	400	0,102	0,200
1,3,5-triclorobenzeno	—	0,111 ³	—
1,3,4,6-tetraclorobenzeno	—	0,117 ³	—

¹ Ligação adjacente ao grupo nitro. ² Ligação mais próxima ao grupo nitro. ³ Maior valor da carga líquida. * Atividade edulcorante em relação a sacarose (Ref. 1). ⁴ Ligação adjacente ao grupo CN.

e as respectivas atividades edulcorantes. As cargas positivas sobre os hidrogênios do tricloro e tetraclorobenzeno podem ser consideradas como limites inferiores para que um derivado benzênico seja capaz de formar uma ligação de hidrogênio fraca. Notamos na Tabela 1 que, relativamente ao grupo CH, as cargas líquidas nos derivados doces e insípidos das nitroanilinas estão abaixo do limiar necessário para que ocorra a formação de ligação de hidrogênio. Tal conclusão é reforçada quando observamos os valores das cargas no hidrogênio do grupo NH, o qual está bem caracterizado como participante em ligações de hidrogênio.

3.2. Correlação da Atividade Edulcorante com a Interação de Dispersão

Uma comparação entre a atividade edulcorante e a interação de dispersão pode ser feita através da equação de London^{16,17} utilizando o produto αI , onde α é a polarizabilidade e I é o potencial de ionização calculado através do teorema de Koopmans¹⁰. A Tabela 2 contém os valores de αI , assim como as respectivas atividades edulcorantes da benzonitrila, do nitrobenzeno, e das 2-R-5-nitroanilinas ($R = \text{H}, \text{F}, \text{NH}_2, \text{OH}, \text{CH}_3, \text{e OCH}_3$). Nessa tabela, α representa a polarizabilidade do grupo R, ou das 2-R-5-nitroanilinas, ou do nitrobenzeno, ou da benzonitrila.

Esses resultados podem ser discutidos de duas formas distintas. Se não considerarmos a 2-amino-5-nitroanilina, notaremos uma correlação entre duas faixas de intensidades edulcorantes. A primeira, incluindo os derivados com hidrogênio, flúor, hidroxila, benzonitrila e nitrobenzeno, e a segunda, envolvendo os grupos metoxila, metila e cloro. Tais resultados são, qualitativamente, análogos aos obtidos por Kier⁷, que também assume a constância do termo entrópico na expressão da energia livre. Por outro lado, a inclusão da 2-amino-5-nitroanilina, bem como de outros derivados com substituintes como metilamino, dimetilamino, ciclohexilamino enfraquece a coerência da correlação e sugere a ação de outras propriedades moleculares ou macroscópicas influenciando a atividade edulcorante.

A correlação encontrada neste trabalho e, também, por Kier entre a atividade edulcorante e a energia de dispersão pode sugerir que esse fenômeno não seja estruturalmente específico. Isso deve-se à possibilidade de podermos reunir um conjunto de moléculas distintas estruturalmente, mas com valores de polarizabilidades tais que nos induzam a falsas correlações.

3.3. Simulação da Formação de Ligação de Hidrogênio Através do Método da Supermolécula

Outra forma de analisar a viabilidade do glucóforo CH/O das nitroanilinas em formar ligações com o sítio receptor é através da obtenção da energia de estabilização e cargas eletrônicas líquidas dos complexos ou supermoléculas formamida/2-R-5-nitroanilinas. A formamida foi usada como modelo de receptor porque apresenta características estruturais e eletrônicas que permitem simular a formação simultânea de duas ligações de hidrogênio,

Tabela 2. Correlação da atividade edulcorante (AE) com as polarizabilidades das 2-R-5-nitroanilinas (2-R-NA), benzonitrila (BNA), nitrobenzeno (NB) e dos respectivos grupos R com a energia de dispersão (α I). A polarizabilidade é medida em Å^3 e o potencial de ionização em eV.

R	α (R)*	α I	Edulcorante	α (Edulcorante) [†]	α I	AE
—	—	—	BNA	9,98	80,94	11
H	0,394	2,65	2-H-NA	13,05	87,70	40
F	0,486	3,28	2-F-NA	12,89	86,88	40
—	—	—	NB	11,88	86,84	96
OH	1,143	7,23	2-OH-NA	13,80	87,35	120
NH ₂	1,518	9,03	2-NH ₂ -NA	14,21	84,55	0
OCH ₃	2,925	17,84	2-OCH ₃ -NA	15,62	95,28	220
CH ₃	2,222	14,80	2-CH ₃ -NA	14,87	98,59	330
Cl	2,305	16,39	2-Cl-NA	14,96	106,37	400

* Polarizabilidade do substituinte, ref. 17.

† Polarizabilidade do edulcorante, ref. 17.

segundo a suposição fundamental do modelo de Shallenberger. Além disso, apresenta alta capacidade para formar ligações de hidrogênio e ainda é utilizada como modelo de ligação peptídica no estudo da estabilidade das estruturas secundárias e terciárias de proteínas¹⁸. A estrutura da supermolécula está esquematizada na Figura 2.

Os valores dos parâmetros geométricos foram obtidos através de extensa exploração da superfície de potencial no plano do anel benzênico utilizando os programas computacionais CNDO/2 e HONDO/5. Os resultados finais da energia de estabilização e valores das cargas eletrônicas líquidas estão arrolados na Tabela 3.

Objetivando escolher uma referência para analisar os resultados dos complexos formamida/2-R-5-nitroanilinas, utilizamos o complexo formamida/água por causa da sua capacidade de formar ligações de hidrogênio¹⁹. A estrutura desse complexo (Figura 3) foi construída usando os mesmos parâmetros intermoleculares empregados nos complexos formamida/2-R-5-nitroanilinas. Os valores das cargas líquidas e energia de estabilização estão na Tabela 4.

A partir dos resultados da Tabela 3 notamos que as cargas nas moléculas isoladas e nos complexos são aproximadamente constantes, não guardando correlação com a

variação da atividade edulcorante das 2-R-5-nitroanilinas. Além disso, os valores das cargas estão abaixo daqueles encontrados no complexo formamida/água e nas respectivas moléculas isoladas (Tabela 4). Do ponto de vista

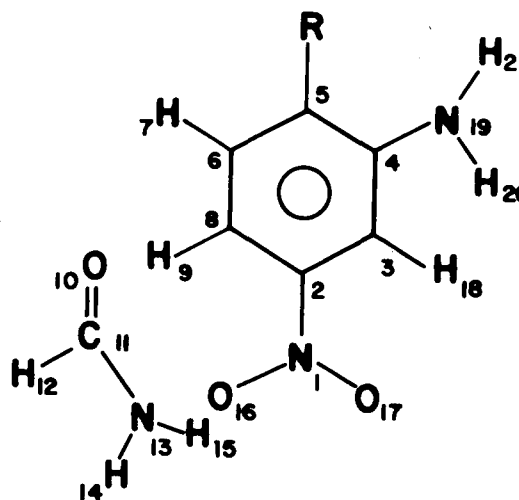


Figura 2. Estrutura da supermolécula utilizada nos cálculos de energia (Ref. 3).

Tabela 3. Atividade edulcorante (AE), energia de estabilização (ΔE) (Kcal/mol) e cargas eletrônicas líquidas do glucóforo AH/B das 2-R-5-nitroanilinas (R = NH₂, H, F, OH, OCH₃ e CH₃) e de seus respectivos complexos formados com a formamida. Cálculos realizados com a base STO-3G.

R	Edulcorante		Complexo Edulcorante/Receptor				ΔE	AE
	qH ₉	qO ₁₆	qH ₉	qO ₁₀	qH ₁₅	qH ₁₆		
NH ₂	0,094	-0,195	0,130	-0,290	0,247	-0,214	-0,27	0
H	0,093	-0,186	0,130	-0,290	0,246	-0,204	0,26	40
F	0,098	-0,187	0,134	-0,291	0,246	-0,205	0,06	40
OH	0,096	-0,191	0,132	-0,292	0,246	-0,210	-0,72	120
OCH ₃	0,095	-0,191	0,132	-0,291	0,246	-0,209	-0,32	220
CH ₃	0,094	-0,188	0,129	-0,290	0,246	-0,207	-0,02	330

* Cargas na formamida isolada qH = -0,269, qH = 0,201.

Tabela 4. Energia de estabilização (ΔE) (Kcal/mol), cargas eletrônicas líquidas da água, da formamida e do complexo formado entre elas. (Ref. 3)

Formamida		Formamida/Água				ΔE^*
qO ₄	qH ₉	qH ₃	qO ₄	qH ₉	qO ₁₀	
-0,269	0,201	0,215	-0,292	0,240	-0,376	-5,52

* Molécula de água isolada: qH = 0,183, qO = -0,367.

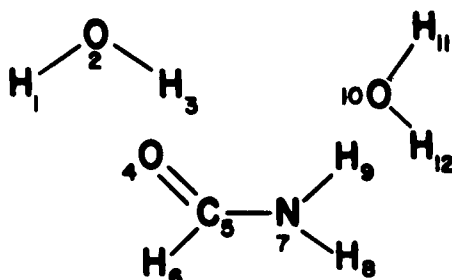


Figura 3. Estrutura do complexo formamida/água (Ref. 3).

energético, as ligações CH (AH) das 2-R-5-nitroanilinas, mesmo com a participação da ligação NO(B), indicam fraca estabilização ou repulsão, pois as variações energéticas estão bem abaixo das encontradas no complexo formamida/água.

4. CONCLUSÕES

Os resultados aqui apresentados levam-nos a concluir que o glucóforo proposto por Shallenberger para a classe das 2-R-5-nitroanilinas não apresenta características eletrônicas de grupos capazes de participarem de ligações de hidrogênio. Tanto as cargas líquidas das ligações CH como as energias de estabilização do complexo, simulando a interação receptor-edulcorante, estão abaixo dos valores correspondentes de moléculas ou complexos que formam ligações de hidrogênio. A única correlação encontrada é entre a intensidade edulcorante e a energia de dispersão (proporcional ao produto αI), sendo os resultados análogos aos encontrados por Kier. Por outro lado, é possível anular essa correlação comparando-se as energias de dispersão de moléculas não-doces como as 2-R-5-nitroanilinas, onde R pode ser tanto o grupo amino, como o grupo metilamino; ou ainda os grupos dimetilamino e ciclohexilamino. Este resultado pode indicar a participação de outras propriedades moleculares ou macroscópicas.

A deficiência do modelo de Shallenberger em justificar a doçura das 2-R-5-nitroanilinas através do sistema glucóforo AH/B e os conceitos e resultados envolvidos no modelo de hidratação²⁰ levam-nos a considerar seriamente, também, a possibilidade do sabor doce ser controlado, predominantemente, por propriedades macroscópicas e, portanto, ser considerado uma propriedade biológica estruturalmente não-específica.

REFERÊNCIAS

- Crosby, G.A.; Dubois, G.E.; Wingard Jr., R.E.; "Drug Design", vol. 8, pag. 215-310, editado por E.J. Ariens, Academic Press, Nova Iorque (1979).
- Corsby, G.A.; *Crit. Revs. in Food Sci.* (1976) 7, 297.
- Roberto Neto, O.; Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, Universidade de São Paulo (1987).
- Shallenberger, R.S.; Acree, T.E.; *Nature* (1967) 216, 480.
- Shallenberger, R.S. Acree, T.E.; Lee, C.Y.; *Nature* (1969) 221, 555.
- Kier, L.B.; *J. Pharm. Sci.* (1972) 61, 1394.
- Holtje, H.D.; Kier, L.B.; *J. Pharm. Sci.* (1974) 63, 1722.
- Pople, J.A.; Beveridge, D.L.; "Approximate Molecular Orbital Theory", 1st ed., Mc Graw Hill, Nova Iorque (1970).
- Dobosh, P.A.; Ostlund, N.S.; *QCPE* (1975) 13, 281.
- Szabo, A.; Ostlund, N.S.; "Modern Quantum Chemistry", 1st ed., Mac. Millan, Nova Iorque (1982).
- Dupuis, M.; Rys, J.; King, H.F.; *QCPE* (1980) 13, 401.
- Allerhand, A.; Schleyer, P. von R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1963) 8, 1715.
- Goel, A.; Rao, C.N.R.; *Trans. Faraday Soc.* (1971) 67, 2828.
- Bonchev, D.; Cremashi, P; *Theoret. Chim. Acta* (1974) 35, 69.
- Vishveshwara, S.; *Chem. Phys. Lett.* (1978) 59, 26.
- Hirschfelder, J.D.; Curtiss, C.F.; Bird, R.B.; "Molecular Theory of Gases and Liquids", 2nd ed. John Wiley, Nova Iorque (1964).
- Miller, K.J.; Savchik, J.A.; *J. Am. Chem. Soc.* (1979) 101, 7206.
- Dreyfus, M.; Maigret, B.; Pullman, A.; *Theoret. Chim. Acta* (1970) 17, 109.
- Johansson, A.; Kollman, P.; Rothenberg, S; McKelvy, J.; *J. Am. Chem. Soc.* (1974) 96, 3794.
- Mathlouti, M.; *Fd. Chem.* (1984) 13, 1.