

LICENCIATURA EM BIOLOGIA

DISCIPLINA  
**BIOQUÍMICA**

Ano Lectivo de 2013/2014

## Aula nº 2

### **Hidratos de carbono**

Definição e etimologia. Classificação.

Monossacáridos: classificação, características estruturais e propriedades. Açúcares redutores. Nomenclatura. Estereoisomerismo e ciclização; furanoses e piranoses; séries D e L e anómeros. Fórmulas de projecção de Fischer e fórmulas de Haworth. Isómeros de conformação; porque é que a glucose e seus derivados são tão abundantes na natureza?

Material de estudo: diapositivos das aulas e bibliografia recomendada.

# Hidratos de Carbono

- About 80% of human caloric intake
- >90% dry matter of plants
- Functional properties
  - Sweetness
  - Chemical reactivity
  - Polymer functionality

## Definição

Hidratos de carbono, glúcidos ou glícidos são aldeídos ou cetonas poli-hidroxilados ou substâncias que os produzam por hidrólise

## Etimologia

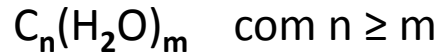
A análise elementar de hexoses revelou a presença de carbono (do Latim *carbo* = carvão) e água (do Grego *hydor* = água), numa proporção estequiométrica que obedece à fórmula seguinte:



Esta expressão justifica a utilização errónea do termo hidrato de carbono (do Inglês *carbohydrate* = carbono hidratado).

O seu sinónimo açúcar deriva da palavra Sanskrit (uma Língua muito antiga dos Hindus, na Índia) *sarkar*, que significa cana-do-açúcar e o seu produto. Este termo foi utilizado em muitas Línguas como, por exemplo, Persa, Grego, Latim e Árabe. A variante Grega *saccharon* e a forma Latina correspondente *saccharum* conduziram à designação de sacáridos.

A raiz etimológica da palavra glicósido é o termo Grego *glykys* = doce.



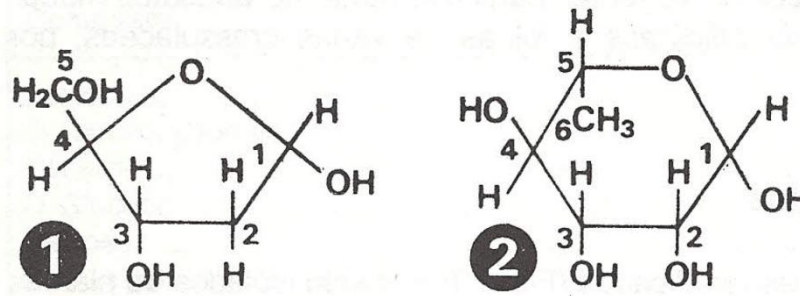
### Comentários que desaconselham a utilização desta fórmula geral:

1 - Não é possível obter hidratos de carbono por hidratação do carbono.

2 - Esta fórmula geral não engloba todos os hidratos de carbono;

Ex: 2-Desoxi-D-ribose,  $C_5H_{10}O_4$ ; é constituinte do DNA

L-Ramnose ou 6-desoxi-L-manose,  $C_6H_{12}O_5$ ; ocorre nas plantas, na forma livre ou na constituição de glicósidos, e em polissacáridos (gomas e mucilagens) das paredes celulares de plantas e bactérias.



Fórmulas de Haworth dos desoxiaçúcares 2-desoxi-D-ribose (1) e L-Ramnose ou 6-desoxi-L-manose (2)

3 – Engloba compostos que não são hidratos de carbono. Exemplos:

- Aldeído fórmico:  $C(H_2O)$  - ou ácido metanóico; do Latim *formica* = formiga, dado que a primeira vez que o ácido foi isolado ocorreu por destilação dos corpos de formigas; é produzido e excretado com a finalidade de ataque e defesa por abelhas, formigas, urtigas, pinheiros e em alguns frutos.

- Ácido acético:  $C_2(H_2O)_2$  - do vinagre

- Ácido láctico:  $C_3(H_2O)_3$  - dos iogurtes

4 – Outros hidratos de carbono contêm azoto (ex: D-glucosamimna e N-acetil-D-glucosamina), enxofre (ex: agar) ou fósforo nas suas moléculas.

## Classificação dos hidratos de carbono

A) **Monossacáridos ou Açúcares Simples** — são os hidratos de carbono mais simples, cuja molécula é constituída por uma única unidade (*monómero*) e que portanto não originam, por hidrólise, outras moléculas de hidratos de carbono. Conforme o número de átomos de carbono existentes na sua molécula, assim um monossacárido se designa por **diose, triose, tetrose, pentose, hexose, heptose**, etc. O monossacárido mais simples terá de conter um radical OH e uma função aldeído, e portanto possuir dois átomos de carbono (*diose*), embora rigorosamente não seja englobável na moderna definição de hidrato de carbono. Só existe uma diose, o aldeído glicólico ( $\text{CHO} \cdot \text{CH}_2 \text{OH}$ ), a qual na verdade apresenta as propriedades dos açúcares (sabor doce, por exemplo). Em contrapartida, como se verá mais adiante, existem várias trioses, tetroses, pentoses, etc.

B) **Oligossacáridos** — são polímeros de monossacáridos, mas formados por um número não muito elevado de unidades. Portanto, por hidrólise de um oligossacárido liberta-se um número de moléculas de monossacáridos compreendido entre dois e cerca de uma dezena. Assim, os oligossacáridos designam-se por: **dissacáridos, trissacáridos, tetrassacáridos, pentassacáridos**, etc. Os oligossacáridos são usualmente englobados na designação genérica de açúcares, uma vez que têm sabor doce e são solúveis na água.

C) **Polissacáridos** — são igualmente polímeros de monossacáridos mas, ao contrário dos oligossacáridos, são formados por um número em geral elevado de unidades (usualmente muito superior a uma dezena). A sua solubilidade na água é em geral reduzida, dependendo no entanto do seu peso molecular. É costume subdividir os polissacáridos em:

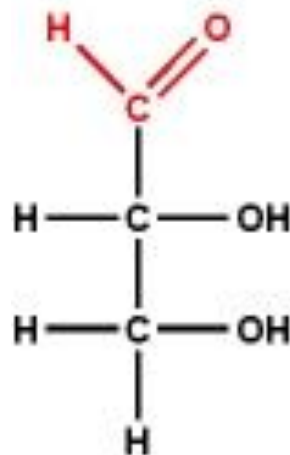
C<sub>1</sub>) *Homopolissacáridos* — se forem constituídos, *essencialmente*, apenas por monossacáridos de um único tipo (por exemplo o amido, o glicogénio e a celulose são polímeros apenas de glucose).

C<sub>2</sub>) *Heteropolissacáridos* — se forem constituídos por monossacáridos de mais de um tipo (por exemplo as hemiceluloses, as pectinas, as gomas e as mucilagens vegetais são polissacáridos complexos formados por uma grande diversidade de monossacáridos).

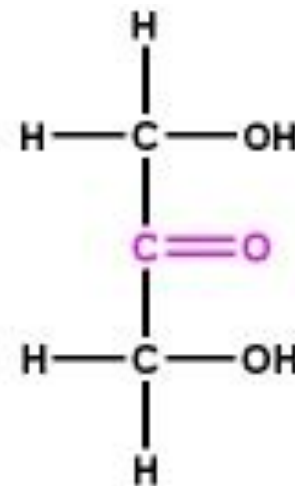
# Monossacáridos

## Nomenclatura

- Most taste sweet.
- Contain 3-8 carbon atoms.
- Are either an **aldose** or a **ketose**.
  - Aldoses contain an aldehyde functional group.
  - Ketoses contain a ketone functional group.



An Aldose

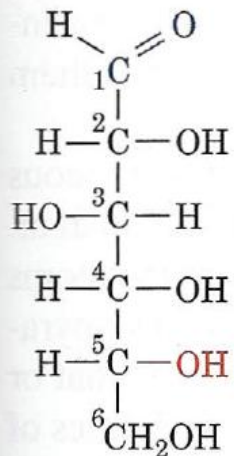


A Ketose

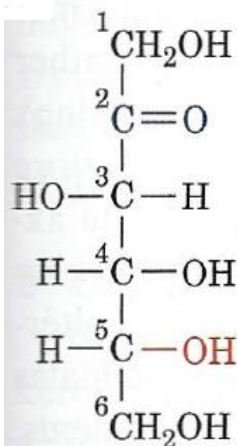
• The number of carbons, and the functional group, are specified in the nomenclature for monosaccharides. The letters "**ul**" are sometimes inserted into the name (rather than the word "keto") to indicate the monosaccharide is a ketose.

Number of Carbons (Generic monosaccharide name)	Aldose Functional Group	Ketone Functional Group
3 (Triose)	Aldo <u>tri</u> ose	Keto <u>tri</u> ose Tri <u>l</u> ose
4 (Tetrose)	Aldo <u>tet</u> rose	Keto <u>tet</u> rose Tetr <u>l</u> ose
5 (Pentose)	Aldo <u>pen</u> tose	Keto <u>pen</u> tose Pent <u>l</u> ose
6 (Hexose)	Aldo <u>hex</u> ose	Keto <u>hex</u> ose Hex <u>l</u> ose

O número de átomos de carbono dos monossacáridos que ocorrem nas células varia normalmente entre 3 e 8. São classificados em **aldoses** ou cetoses consoante possuam na sua molécula um grupo aldeído ou cetona, respectivamente.



**D-Glucose**



**D-Fructose**

A glucose é, por isso, uma aldo-hexose e a frutose uma ceto-hexose ou hexulose.

## Açúcares redutores

Uma vez que o grupo aldeído das aldoses, tal como todos os aldeídos, tem ação redutora, as aldoses reduzem o licor de Fehling e outros reagentes, pelo que são englobados na designação de **açúcares redutores**.

Não tendo o grupo cetónico, por si só, capacidade redutora, pareceria à primeira vista que as cetoses não deveriam reduzir o licor de Fehling; contudo, muitas são as que o reduzem, sendo, por isso, também englobadas nos açúcares redutores. A explicação parece estar no facto de o conjunto formado pelo grupo cetónico e pelo álcool primário do carbono 1 das cetoses constituírem uma combinação facilmente oxidável.

Alguns oligossacáridos são, e outros não, englobados entre os açúcares redutores conforme as funções aldeído ou cetona dos monossacáridos que os constituem ficarem ou não livres, isto é, não participarem, ou participarem, na formação da ligação de polimerização.

## REDUCING SUGARS

All the monosaccharides and many of the disaccharides are  
**REDUCING SUGARS**

**Benedict's test is used to determine the reducing properties of the different sugars**



**Benedict's solution is a turquoise solution containing copper ions and sodium hydroxide; the copper ions exist as  $\text{Cu}^{2+}$  in this reagent**

**If a sugar is a reducing sugar then the  $\text{Cu}^{2+}$  ions are reduced to  $\text{Cu}^+$  which, in the presence of alkaline sodium hydroxide, form copper oxide**

**Copper oxide is insoluble and precipitates out of the solution as a brick-red precipitate**



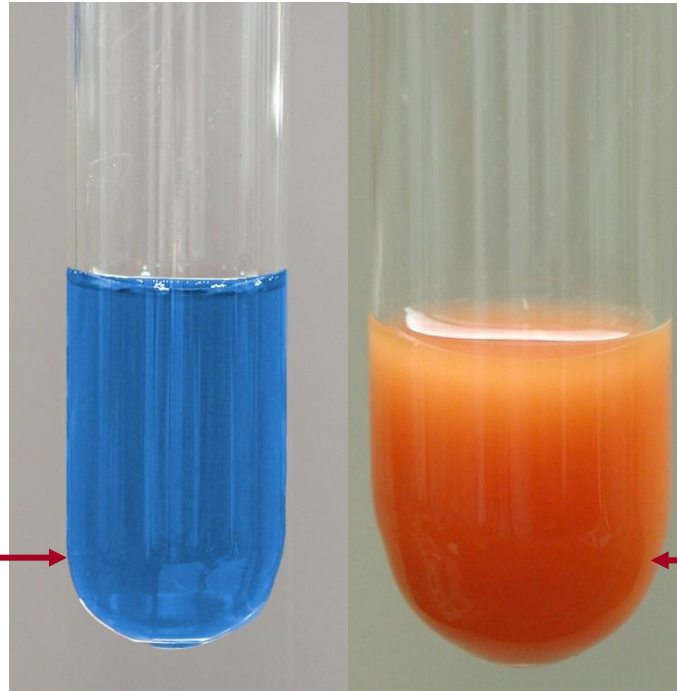
## REDUCING SUGARS

When Benedict's test is performed with the disaccharides maltose and sucrose, the following result is obtained:

Sucrose is a non-reducing sugar

Maltose is a reducing sugar

SUCROSE  
RESULT

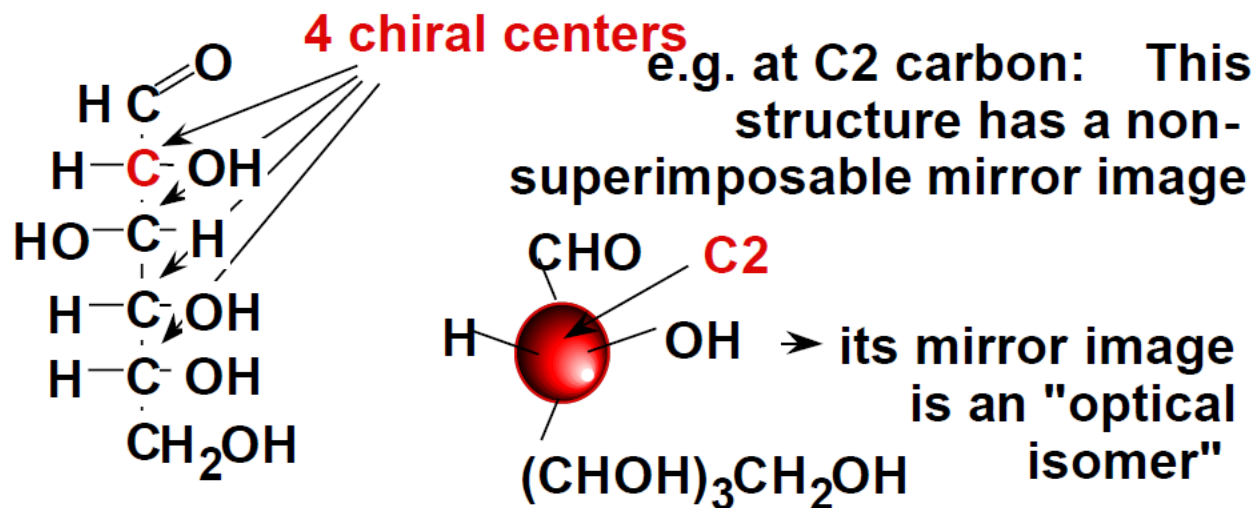


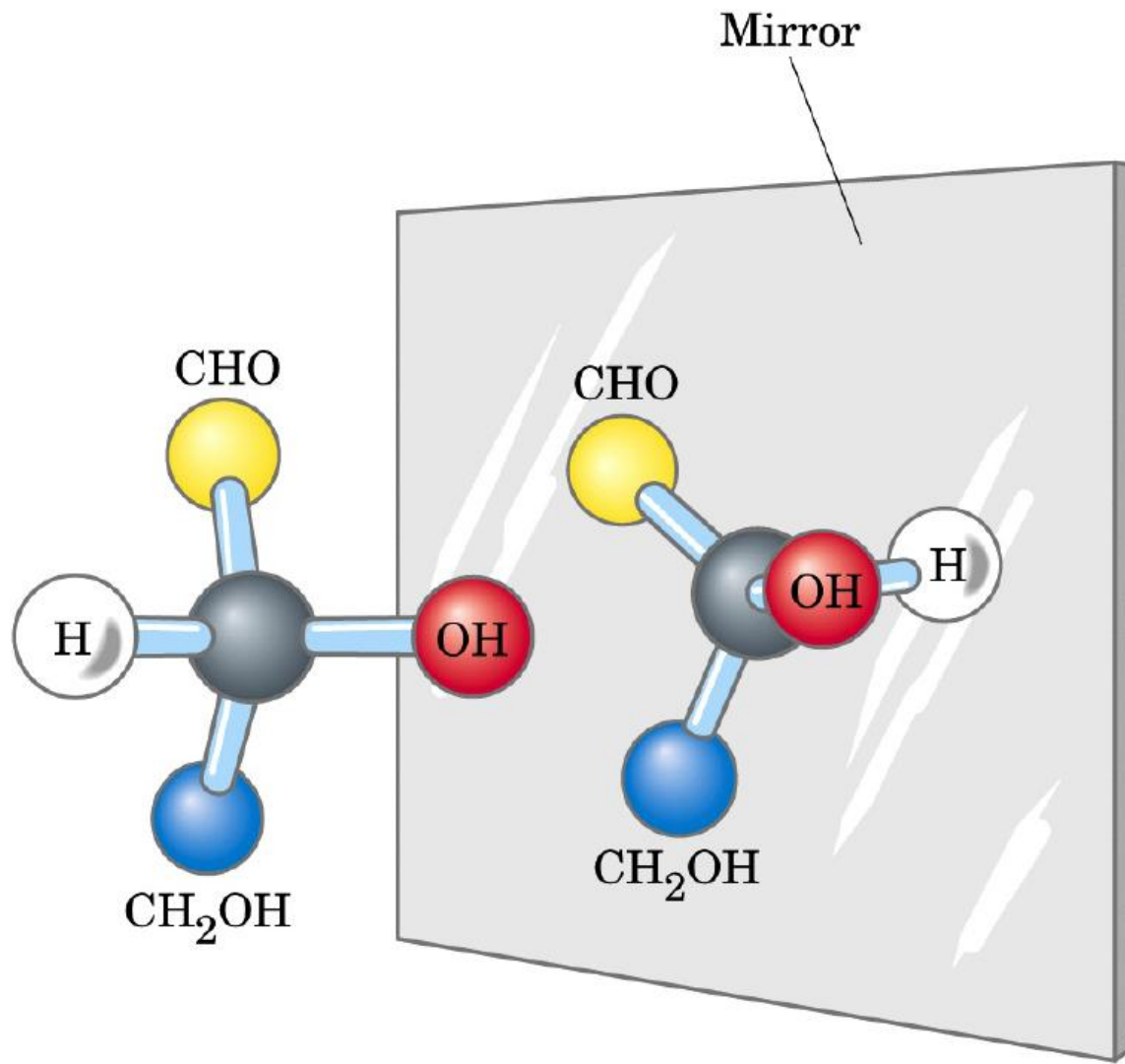
MALTOSE  
RESULT

## Estereoisomerismo

**Isomers** are molecules that have the same chemical formula but different structures.

Geometric property of a rigid object (or spatial arrangement of atoms) of being non-super-imposable on its mirror image





**Ball-and-stick models**

## Estereoisomerismo

**Enantiómeros** (do Grego *enantio* = oposto e *morphe* = forma) são os isómeros que estão entre si como um objecto para a sua imagem num espelho plano, ou seja, que diferem entre si na configuração de todos os átomos de carbono assimétricos.

Os estereoisómeros que não são enantiómeros, isto é, que não diferem na configuração de todos os seus átomos de carbono assimétricos, denominam-se **diastereómeros**.

**Epímeros** são os diastereómeros que diferem entre si apenas na configuração em torno de um átomo de carbono assimétrico.

### Stereochemistry terms:

If isomers are mirror images, then they are **enantiomers**.

If isomers contain more than one chiral center and are not mirror images, then they are **diastereomers**.

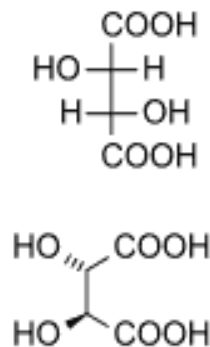
If carbohydrate isomers differ at only a single chiral center, then they are **epimers** (epimers are a special category of diastereomers).

## Mistura racémica

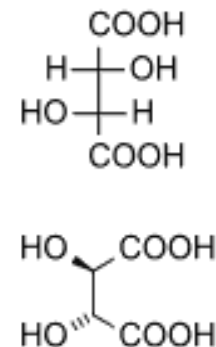
(Etimologia: do Latim *racemus* = cacho de uvas)

É uma mistura que contém quantidades equimoleculares dos dois isómeros que formam um par enantiomorfo. A primeira mistura racémica conhecida foi o ácido racémico, que Louis Pasteur descobriu ser uma mistura dos dois isómeros enantioméricos do ácido tartárico.

Ácido D-tartárico



Ácido L-tartárico



**DL-tartaric acid (racemic acid)**

(when in 1:1 ratio)

## Hermann Emil Fischer

*German organic chemist and biochemist (1852–1919)*

German organic chemist. He received his Ph.D. in 1874. He determined the structures of uric acid, the alkaloids caffeine and theobromine, and purine itself, and other related compounds, showing that all are derivatives of a single compound he named purine. This led him to study protein structure and the ways in which amino acids are combined in proteins. He determined the molecular structures of glucose, fructose, and many other sugars, verifying his results by synthesizing each, and distinguished the 15 stereoisomers of glucose. His researches into the sugars were of unparalleled importance to organic chemistry and earned him in 1902 the second Nobel Prize for Chemistry. His investigations of fermentation laid the foundations of enzyme chemistry.



### **Major achievements:**

- Fischer has some claim to be called the father of biochemistry.
- He carried out extremely comprehensive work in three main fields: purines, sugars, and peptides.
- By 1891 he was able to deduce the configurations of the 16 possible aldohexoses, which he represented in the form of the famous *Fischer projection formulae*.
- Fischer's other work included the first synthesis of a nucleotide (1914), the 'lock-and-key' hypothesis of enzyme action and work on tannins.

## Monosaccharide stereochemistry

In addition to the general name of the monosaccharide, the **stereochemistry** about each chiral center is important.

A way to specify both the chirality and the particular carbon in the monosaccharide molecule for each chiral center is required.

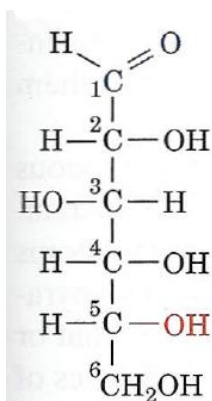
Additionally, a convenient way to represent such stereochemical features when drawing monosaccharides is needed.

The solution to these problems is the **Fischer projection** method of drawing such molecules.

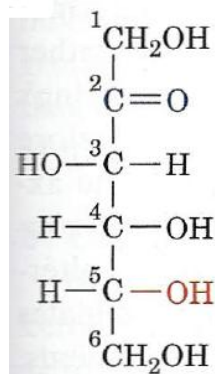
## Fórmulas de projecção ou fórmulas de Fischer

para representar a estrutura dos monossacáridos:

Baseiam-se na projecção, no plano do papel, da estrutura tetraédrica do átomo de carbono.



D-Glucose

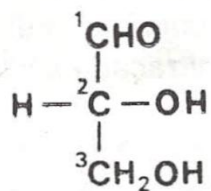


D-Fructose

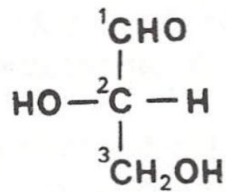
## Séries D e L dos monossacáridos\*

\* Notar as letras **D** e **L** maiúsculas pequenas.

A configuração dos enantiómeros dos monossacáridos e dos aminoácidos é estabelecida por referência ao **D-** e **L-gliceraldeído**:



D-Gliceraldeído



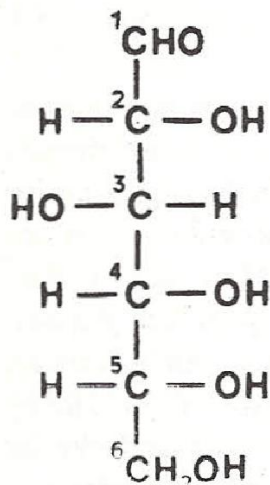
L-Gliceraldeído

*Fórmulas de Fischer dos D e L-gliceraldeído. Note-se que apenas o carbono 2 é assimétrico.*

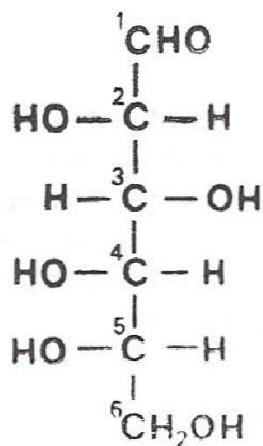
Regra geral para determinar a qual das séries enantiomorfas, **D-** ou **L-**, um monossacárido pertence:

Escrevendo verticalmente a fórmula de Fischer com o carbono 1 na posição superior,

- Se o  $\text{-OH}$  do carbono assimétrico de número mais elevado se encontrar para a direita, o composto será da série **D**;
- Se esse  $\text{-OH}$  estiver para a esquerda, será da série **L**.



D-Glucose

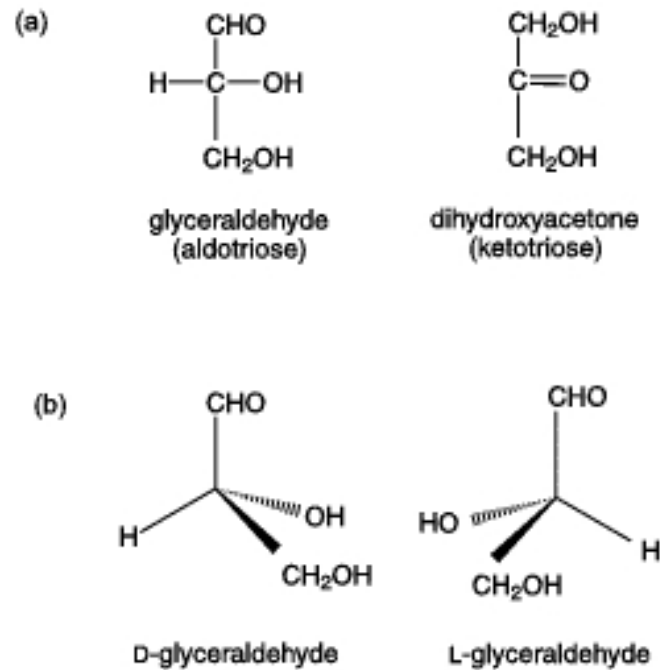


L-Glucose

Fórmulas de Fischer do par enantiomorfo **D-** e **L-glucose**. Notar que cada um dos dois compostos possui quatro átomos de carbono assimétricos (números 2, 3, 4 e 5).

### Nota:

Os monossacáridos de ocorrência mais comum são quase todos da série **D**, enquanto que os aminoácidos proteicos, com exceção da glicina, são todos da série **L**.



(a) Structures of glyceraldehyde and dihydroxy acetone in Fischer projection; (b) D- and L-glyceraldehyde in quasi three-dimensional representation. The chiral nature of the central carbon in glyceraldehyde gives rise to two possible configurations of the molecule, termed D and L.



## Fischer Projection

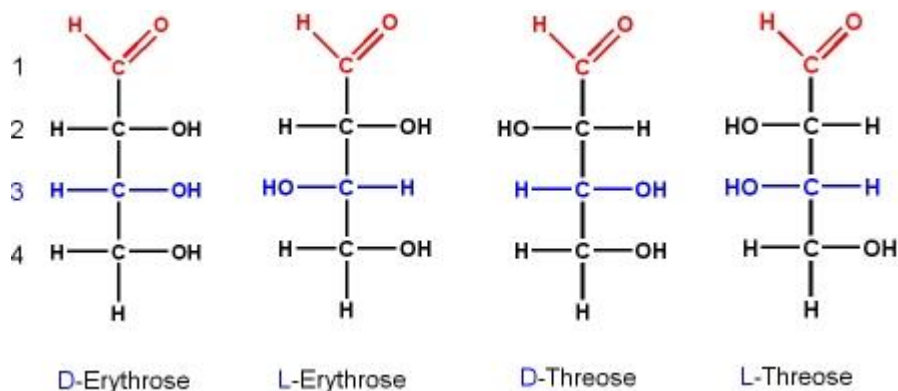
The **carbonyl group** of the keto or aldose functional group is considered to be **closest to the "start"** of the carbon chain. The carbon thus identified as the "first" carbon in the chain is carbon #1. The remaining carbons are numbered sequentially.

The "highest numbered" asymmetric carbon (i.e. furthest from the "start" carbon) determines whether the monosaccharide is the "D" or "L" isomer. **In Fischer Projections, the "D" isomer will have the hydroxyl (-OH) functional group located on the right-hand side of the chiral C.** Note that the D/L nomenclature has nothing to do with optical rotation activity of the structure; this is indicated by the use of (+) or (-).

**The majority of saccharides in nature occur as the "D" isomer**

Common names are used to identify the chirality of lower-numbered carbons in the structure.

Examples of Fischer projections for some **aldotetroses**:



**Questão:**

**Recordando que as formas D e L constituem um par enantiomorfo, identifique o erro contido nesta figura.**

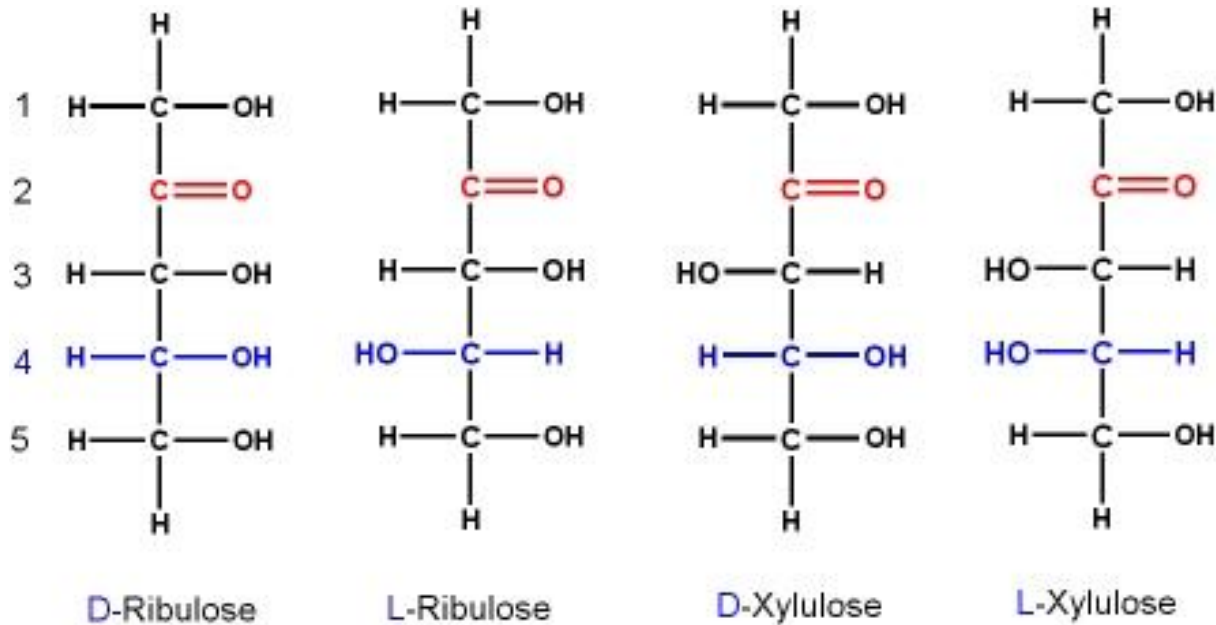
Carbon #1 is at the end closest to the aldehyde carbonyl.

Carbon #3 is the highest numbered carbon that is chiral (carbon 4 is not chiral because it contains two hydrogens).

The "D" or "L" nomenclature therefore refers to the chirality of carbon #3. The "D" form has the -OH group on the right-hand side of carbon #3; the "L" form has the -OH group on the left-hand side.

Carbon #2 is chiral, and the different isomers of this aldotetrose (at locations other than the highest chiral carbon) are indicated by **different common names**

Examples of Fischer projections for some **ketopentoses**:



**Questão:**  
Recordando que as formas D e L constituem um par enantiomorfo, identifique o erro contido nesta figura.

Carbon #1 is the end closest to the keto group.

Carbon #4 is the highest chiral carbon and determines the "L" or "D" isomer nomenclature for the saccharide.

Carbon #3 is also chiral, and its chirality determines the common name.

Carbon #2 is not chiral, neither is carbon 1, or carbon 5.

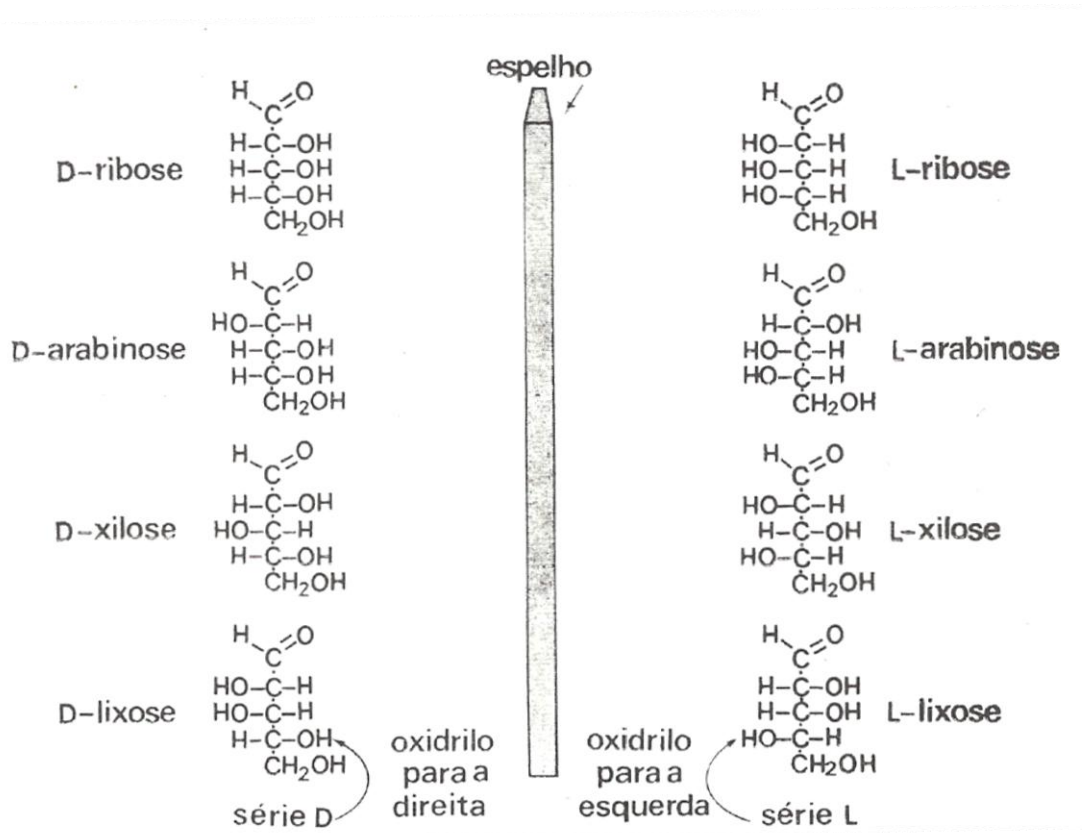
**For ketoses, the smallest chain length that would include a chiral center is four carbons (a ketotetrose, or tetrulose).**

# O número de estereoisómeros de um composto

É dado por  $2^n$

Sendo  $n$  o número de átomos de carbono assimétricos que esse composto possui.

Exemplos: as aldopentoses – possuem três átomos de carbono assimétricos (carbonos 2, 3 e 4), o que implica  $2^3 = 8$  estereoisómeros:

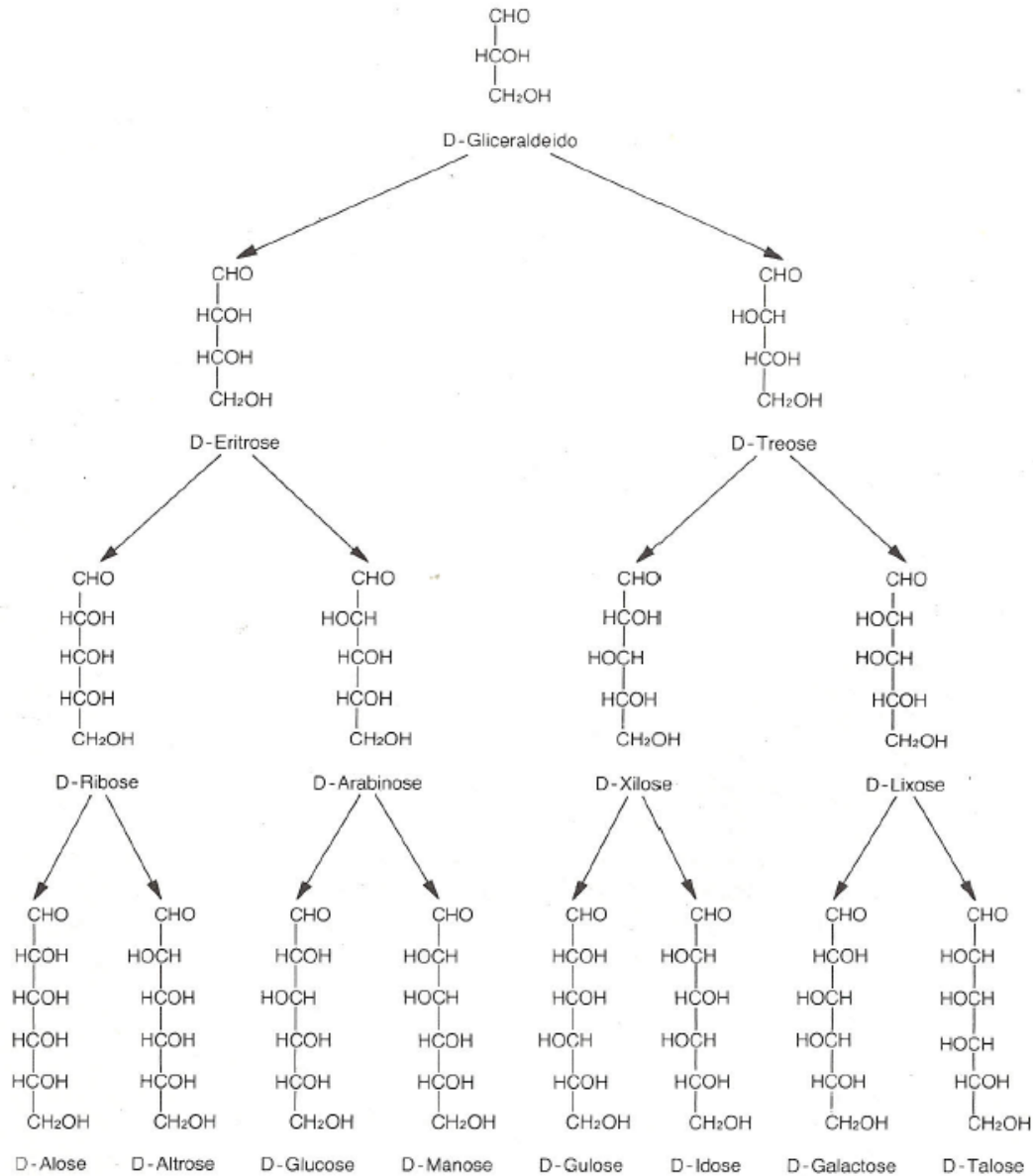


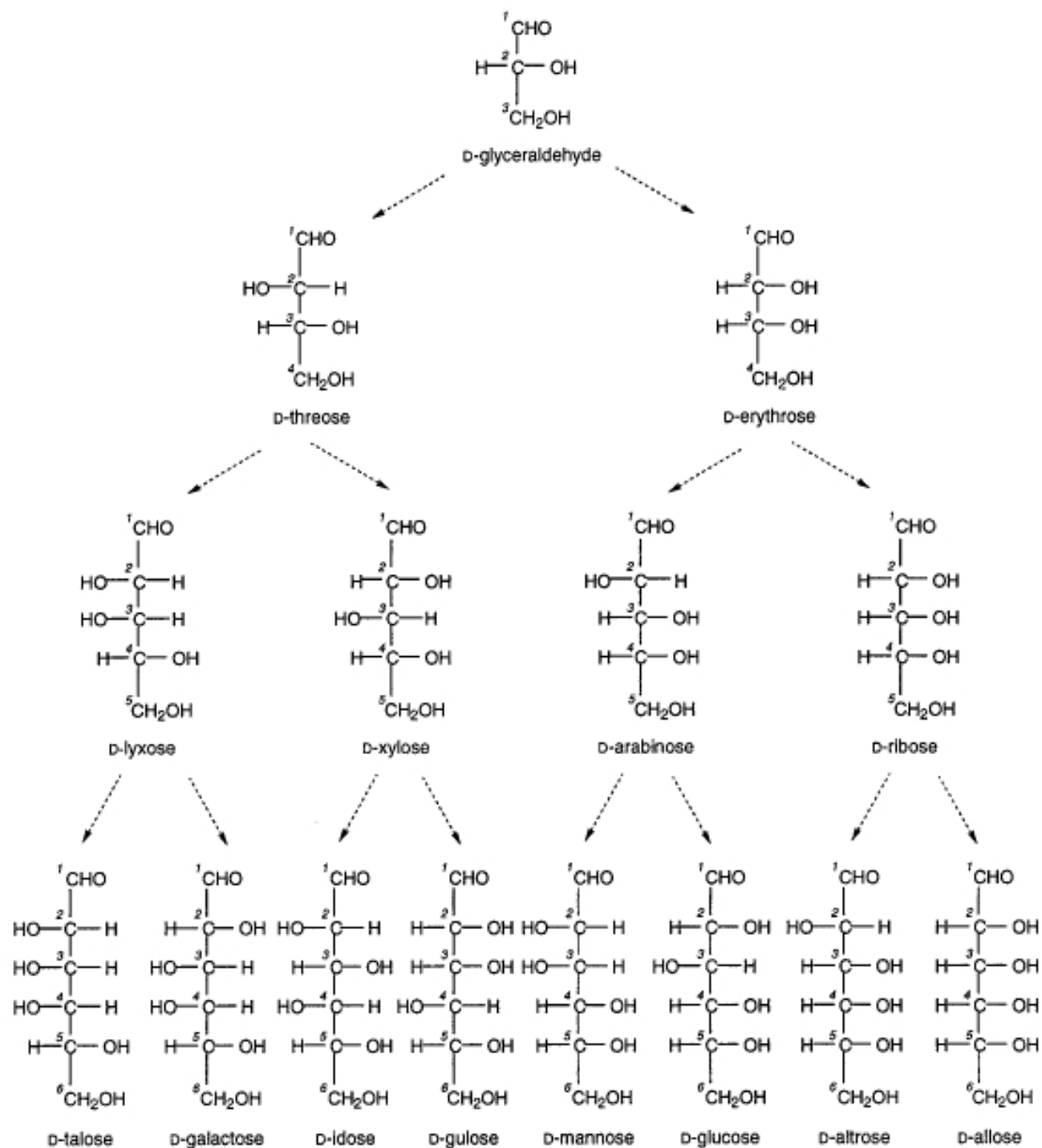
Para cada um destes isómeros, só existe um composto que corresponde à sua imagem num espelho plano (configuração oposta em todos os três carbonos assimétricos), o qual é o seu par enantiomorfo.

Há, assim, quatro **pares enantiomorfos**. Em relação a cada um dos oito estereoisómeros e excluindo o seu **enantiómero**, os restantes seis isómeros são **diastereómeros**, pois diferem dele na configuração em torno de 1 ou 2 carbonos assimétricos. Destes, os que diferem apenas num carbono assimétrico são os **epímeros**.

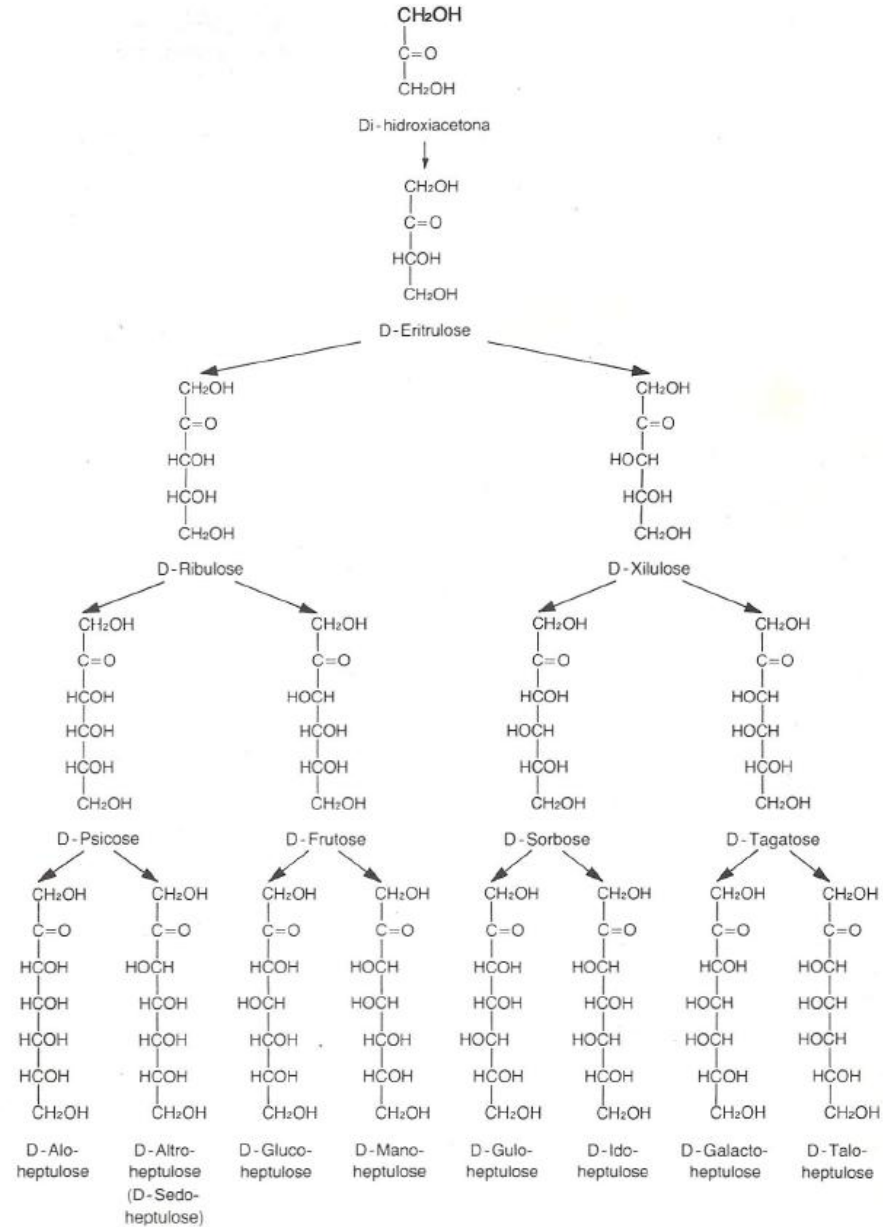
*Representação das fórmulas de Fischer dos oito isómeros ópticos das aldopentoses. Note-se que os dois membros de cada par enantiomorfo têm a mesma designação, precedida da letra D ou L conforme a posição (para a direita ou para a esquerda) do oxidrilo do átomo de carbono assimétrico de número mais elevado.*

*Família das D-aldoses  
com 3 a 6 átomos de carbono.*





*Família das D-cetoses  
com 3 a 7 átomos de carbono.*



## Three-letter symbols for monosaccharides and their derivatives

Oligosaccharide and polysaccharide structures occur not only in free form but often as parts of glycopeptides, glycoproteins or glycolipids.

It can be cumbersome to designate their structures by using the chemical nomenclature recommendations. The use of **three-letter symbols for monosaccharide residues** is therefore recommended.

With appropriate locants and anomeric descriptors, long sequences can thus be adequately described in abbreviated form.

Symbols for the common monosaccharide residues and their derivatives are generally derived from the corresponding trivial names. Abbreviations for substituents, preceded by locants, follow the monosaccharide abbreviations directly.

Abequose	<b>Abe</b>	Iduronic acid	<b>IdoA</b>
Allose	<b>All</b>	Lyxose	<b>Lyx</b>
Altrose	<b>Alt</b>	Mannose	<b>Man</b>
Apiose	<b>Api</b>	Muramic acid	<b>Mur</b>
Arabinose	<b>Ara</b>	Neuraminic acid	<b>Neu</b>
Arabinitol	<b>Ara-ol</b>	<i>N</i> -Acetylneuraminic acid	<b>Neu5Ac</b>
2-Deoxyribose	<b>dRib</b>	<i>N</i> -Acetyl-2-deoxyneur-2-enaminic acid	<b>Neu2en5Ac</b>
Fructose	<b>Fru</b>	<i>N</i> -Glycoloylneuraminic acid	<b>Neu5Gc</b>
Fucose	<b>Fuc</b>	3-Deoxy-D- <i>manno</i> -oct-2-ulosonic acid	<b>Kdo</b>
Fucitol	<b>Fuc-ol</b>	Rhamnose	<b>Rha</b>
Galactose	<b>Gal</b>	3,4-Di- <i>O</i> -methylrhamnose	<b>Rha3,4Me2</b>
Galactosamine	<b>GalN</b>	Psicose	<b>Psi</b>
<i>N</i> -Acetylgalactosamine	<b>GalNAc</b>	Quinovose	<b>Qui</b>
$\beta$ -D-Galactopyranose 4-sulfate	<b><math>\beta</math>-D-Galp4S</b>	Ribose	<b>Rib</b>
Glucose	<b>Glc</b>	Ribose 5-phosphate	<b>Rib5P</b>
Glucosamine	<b>GlcN</b>	Ribulose	<b>Ribulo (or Rul)</b>
2,3-Diamino-2,3-dideoxy-D-glucose	<b>GlcN3N</b>	Sorbose	<b>Sor</b>
Glucitol	<b>Glc-ol</b>	Tagatose	<b>Tag</b>
<i>N</i> -Acetylglucosamine	<b>GlcNAc</b>	Talose	<b>Tal</b>
Glucuronic acid	<b>GlcA</b>	Xylose	<b>Xyl</b>
Ethyl glucopyranuronate	<b>Glc<math>\alpha</math>6Et</b>	Xylulose	<b>Xylulo (or Xul)</b>
Gulose	<b>Gul</b>	2- <i>C</i> -Methylxylose	<b>Xyl2CMe</b>
Idose	<b>Ido</b>		



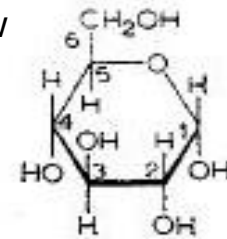
# Walter Norman Haworth



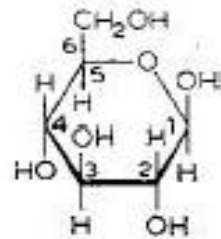
Sir Walter Norman Haworth won the Nobel Prize in 1937 for his work on the three-dimensional structure of carbohydrates in general and the structure of vitamin C in particular.

Haworth's acceptance speech from 1937 contains a number of structures that will be very familiar to biochemistry students. For example, he shows the structures of  $\alpha$ -D-glucopyranose and  $\beta$ -D-glucopyranose.

We recognize these structures today because of the way Haworth drew them to show the three-dimensional configuration. In fact, we now call these figures "Haworth projections" after the man who deciphered the configurations and conformations and developed a way of projecting them on a two-dimensional page.



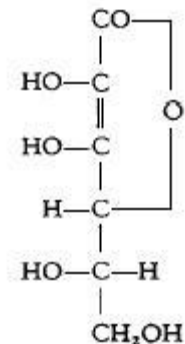
$\alpha$ -Glucopyranose



$\beta$ -Glucopyranose

The final structure of L-ascorbic acid (vitamin C) is also presented in Haworth's Nobel Lecture. In this case he chooses to show it as a "Fischer projection" rather than the Haworth projection that he is famous for.

The relationship between a properly drawn Fischer projection and a Haworth projection is the bane of biochemistry students since it comes up on countless exams. It's probably safe to say that the failure to appreciate Haworth's 1937 Nobel Prize is responsible for lowering the average grade of biochemistry students all over the world by 3-5%.



L-Ascorbic acid

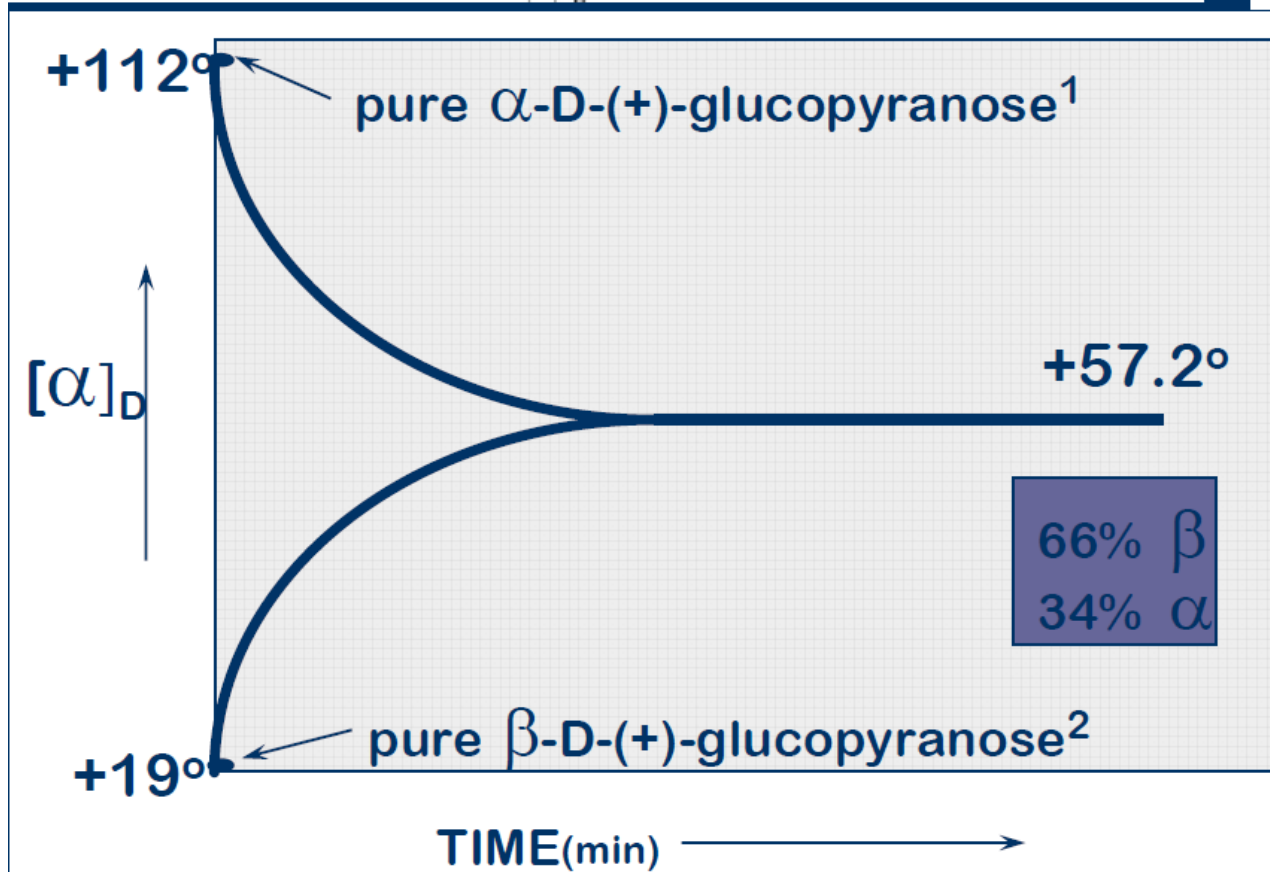
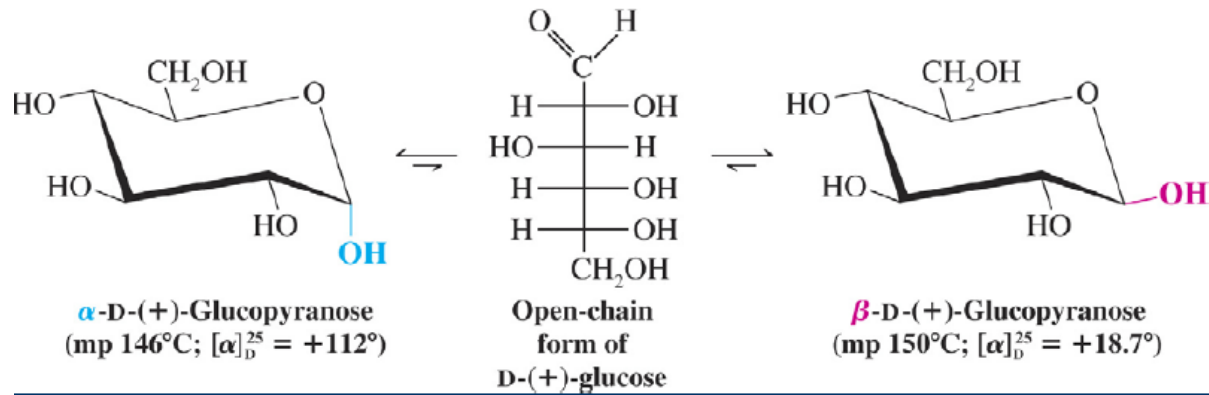
## Fórmulas de Haworth

Pouco tempo depois de se ter verificado que os açúcares eram aldeídos ou cetonas poli-hidroxilados, tornou-se evidente que as fórmulas em cadeia aberta (fórmulas de projecção de Fischer) não permitiam explicar adequadamente certas reacções químicas, nem algumas propriedades físicas dos monossacáridos. Uma das propriedades físicas não explicadas era a variação que ocorria no poder rotatório de muitos açúcares (tanto aldoses como cetoses) quando em solução aquosa. Este fenómeno, designado por **mutarrotação**, foi observado por Dubrunfaut em 1846 com soluções de glucose. Uma solução recém-preparada de D-glucose rodava o plano da luz polarizada\* (para a direita) de  $+110^\circ$  mas, com o tempo, esse ângulo ia decrescendo até atingir o valor limite (de equilíbrio) de  $+52,5^\circ$ .

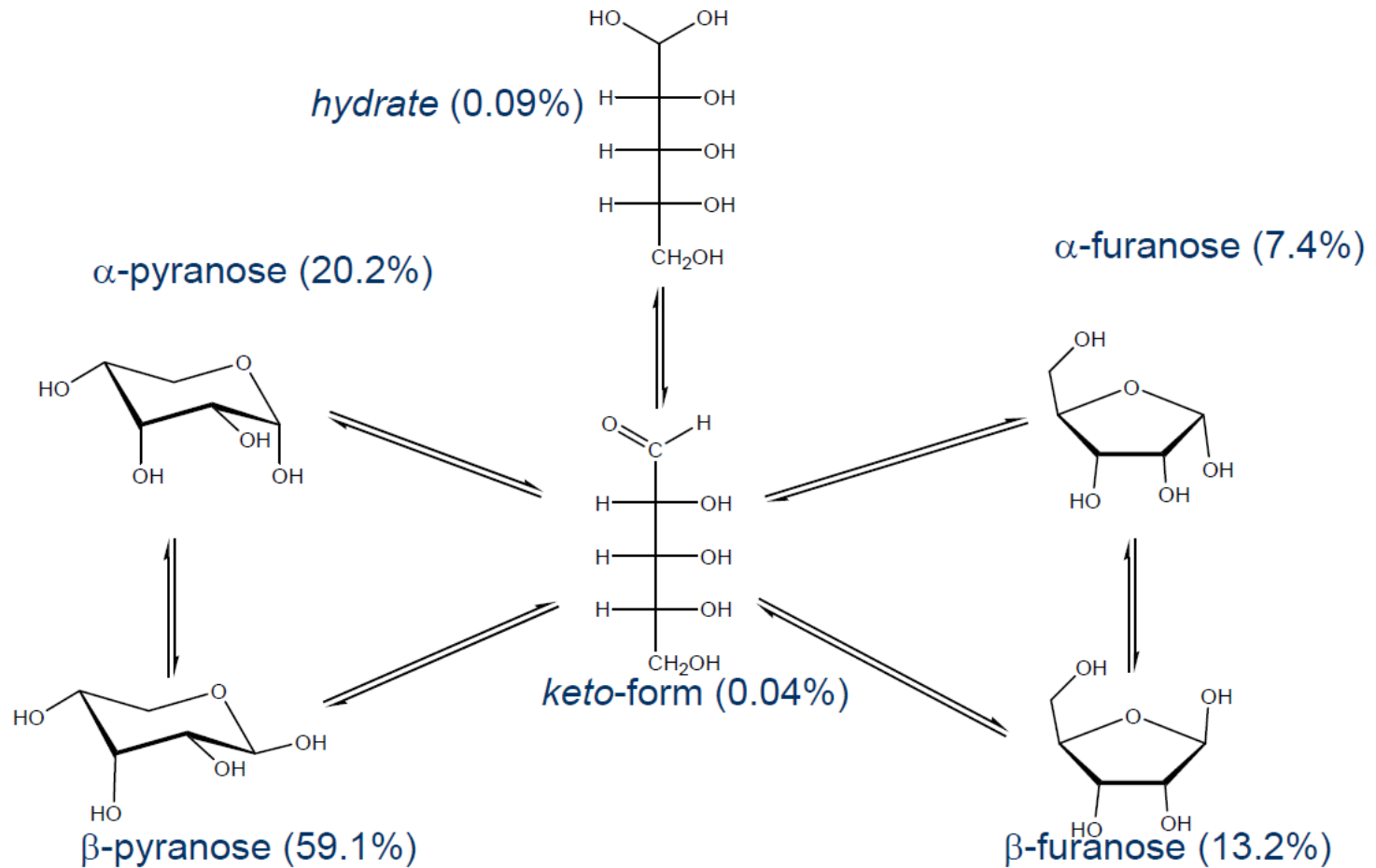
Está hoje bem estabelecido que o fenómeno da mutarrotação, e outras “anomalias” dos açúcares, são resultado de estes se encontrarem, tanto em solução como no estado sólido, em estruturas cíclicas, as quais originam duas formas isómeras,  $\alpha$  e  $\beta$ , designadas por **anómeros**, com diferentes poderes rotatórios e facilmente interconvertíveis uma na outra.

\* Na luz polarizada todas as ondas de luz vibram em planos paralelos em vez de vibrarem em todas as direcções do espaço, como sucede na luz comum. Esta pode ser polarizada por passagem através de um prisma de Nicol, o qual tem a propriedade estranha de transmitir apenas ondas luminosas vibrando em planos paralelos. Substâncias assimétricas têm, por seu turno, a propriedade de, ao serem atravessadas por um feixe de luz polarizada, desviar o plano de polarização de um dado ângulo. Diz-se, portanto, terem *propriedades ópticas*, designando-se por *rotação óptica* o desvio que produzem no plano de polarização. Se o desvio é no sentido dos ponteiros do relógio (estando o observador a olhar o feixe emergente) a substância diz-se *dextrógira* (desvio para a direita); se o desvio for em sentido oposto a substância designa-se *levógira* (desvio para a esquerda). É costume utilizar os sinais (+) e (-) para designar os dois tipos de substâncias ópticas, fazendo seguir estes sinais do valor do ângulo da rotação óptica.

# Mutarrotação da glicose



# Mutarotation of ribose

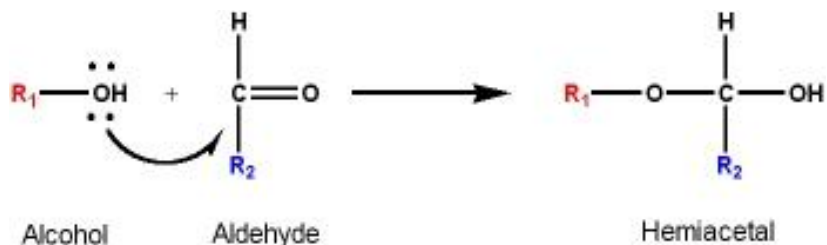


- 1 - Em consequência dos ângulos formados pelas ligações do carbono tetraédrico, que fazem com que a configuração espacial dos compostos orgânicos carbonados se assemelhe a uma linha em zigue-zague e
- 2 - Em consequência da mobilidade térmica das moléculas, tal como ocorre a temperaturas acima de 0 K (i.e., -273,15 °C),

A função aldeído ou cetona dos monossacáridos aproxima-se de certos grupos oxidrilo da sua molécula. A tendência da função aldeído ou cetona para reagir com o oxidrilo e formar um hemiacetal leva à formação de uma estrutura cíclica:

### Cyclic Structures and Anomeric Forms

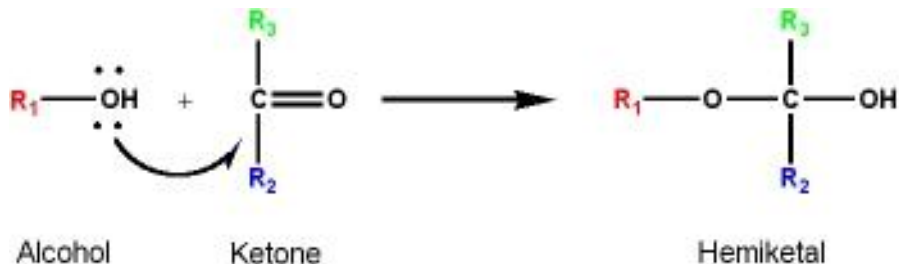
Alcohols react readily with aldehydes to form **hemiacetals**:



This reaction is promoted in the presence of either acid or base

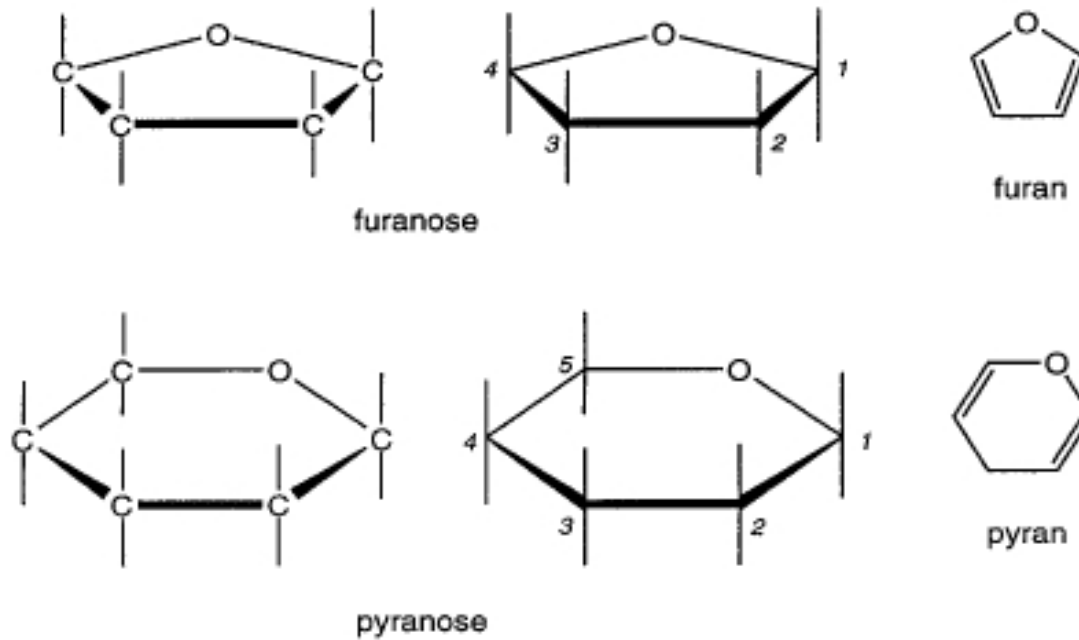
One of the subtleties of this reaction involves the stereochemistry of the aldehyde and keto carbon - [it goes from being achiral to chiral](#).

Likewise, alcohols react with ketones to produce hemiketals:



Since aldoses and ketoses contain alcohol groups, in addition to their aldehyde or ketone groups, they have the potential to react to form **cyclic forms**.

Os anéis ou estruturas cíclicas mais comuns são os que contêm 5 ou 6 lados, recebendo os monossacáridos correspondentes as designações de **furanoses** (anel de 5 lados) ou **piranoses** (6 lados), dadas as analogias com as estruturas do furano e do pirano, respectivamente.



Haworth representations of furanose and pyranose structures. The simplified Haworth form with carbons omitted from the ring is routinely used. Note their apparent similarity to the furan and pyran rings.

As fórmulas cíclicas acabadas de referir foram propostas, em 1925, pelo Químico Inglês W.H.Haworth.

As fórmulas de Haworth devem ser consideradas como desenhos em perspectiva, de um modelo tridimensional, e não como projecções num plano (como, por exemplo, o plano do papel), do tipo das fórmulas de Fischer.

Nas fórmulas de Haworth convencionou-se que os átomos que formam o anel de piranose ou de furanose se encontram situados no plano do papel, enquanto que os outros átomos ou grupos se situam acima ou abaixo desse plano, conforme se escrevem acima ou abaixo dos átomos de carbono a que se ligam.

## Relação entre as fórmulas de Fischer e as fórmulas de Haworth

Nas fórmulas de Haworth, os grupos escritos abaixo ou acima do plano do anel correspondem, nas fórmulas de Fischer, respectivamente, aos escritos à direita e à esquerda dos átomos de carbono a que se ligam.

Uma aparente discrepância surge em relação à configuração dos carbonos que formam o hemiacetal com o carbono anomérico, isto é, os carbonos 4 e 5, respectivamente, na furanose e na piranose. A razão deste facto, melhor compreendida com o recurso a modelos moleculares, resulta de uma torsão (superior a  $90^\circ$ ) produzida em torno do carbono 4, ou 5, com vista à formação do hemiacetal.

Assim, o átomo de hidrogénio ligado ao carbono 4 (na furanose), ou 5 (na piranose), surge abaixo do plano do anel, quando pela observação nas fórmulas de Fischer pareceria ser o contrário.



A ciclização dos monossacáridos tem como consequência que, ao contrário do que sucede na forma aberta, o átomo de carbono que continha a função aldeído, ou cetona, se torna assimétrico, passando a designar-se por **carbono anomérico**.

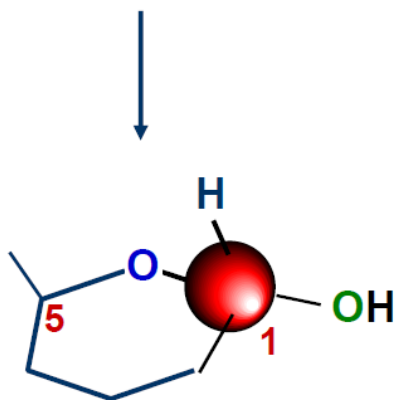
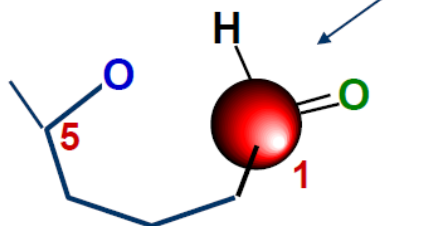
A presença de mais este carbono assimétrico, nas estruturas cíclicas, leva pois à existência de mais dois estereoisómeros por cada monossacárido, os quais se designam por formas  $\alpha$  e  $\beta$  do monossacárido, ou **anómeros  $\alpha$  e  $\beta$** .

Segundo uma convenção estabelecida por C.S. Hudson, nas fórmulas cíclicas (quando escritas com o carbono anomérico para a direita), o anómero  $\alpha$  da série **D** de monossacáridos é aquele em que o  $\text{-OH}$  ligado ao carbono anomérico se situa para baixo e o anómero  $\beta$  aquele em que o  $\text{-OH}$  se situa para cima. Na série **L** verifica-se o oposto.

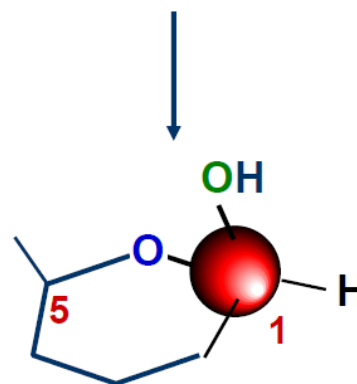
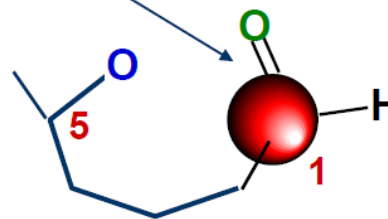
Os anómeros  $\alpha$  e  $\beta$  de um monossacárido são diastereómeros. Por isso, e ao contrário dos enantiómeros, os anómeros têm propriedades bastante diferentes como, por exemplo, solubilidade, ponto de fusão, poder rotatório, etc. Este facto reflecte-se, necessariamente, nos respectivos polissacáridos. Note-se, por exemplo, que compostos tão diferentes como o amido e a celulose são ambos polímeros de **D**-glucose, o primeiro do seu anómero  $\alpha$  e o segundo do anómero  $\beta$ .

Carbonyl groups are subjected to nucleophilic attack\*, since carbonyl carbon is electron deficient:  
– -OH groups on the same molecule act as nucleophile, add to carbonyl carbon to recreate ring form.

Carbonyl carbon freely rotates  
→ O can attack either side



$\alpha$  anomer

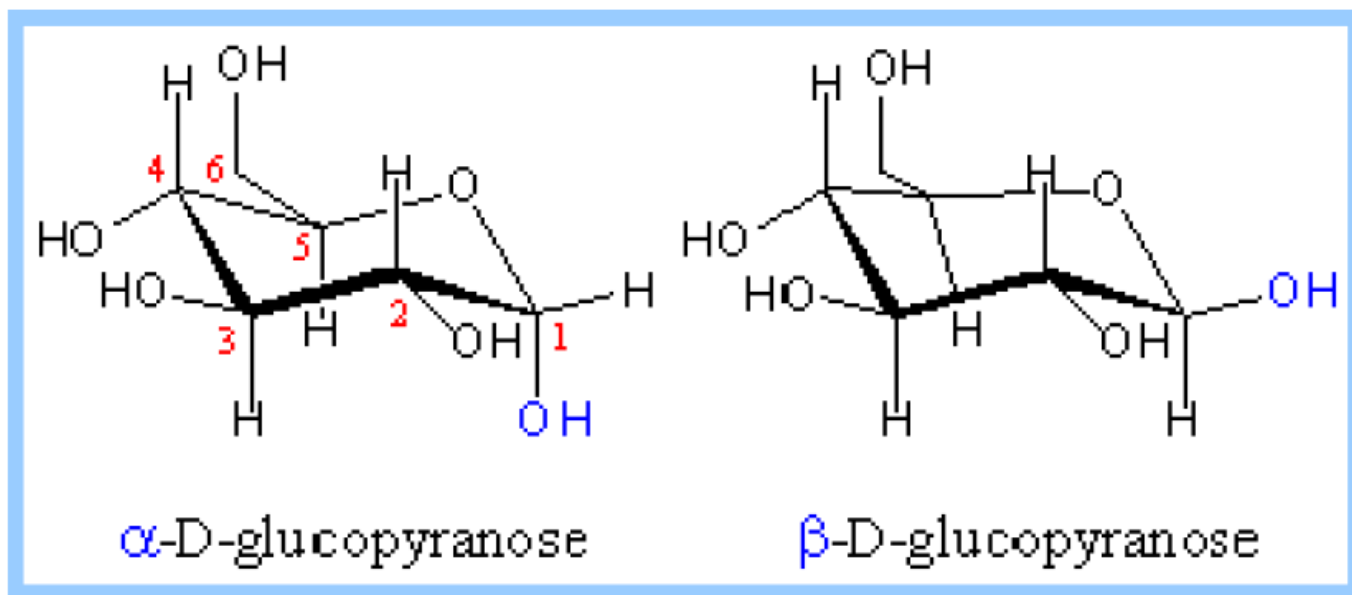


$\beta$  anomer

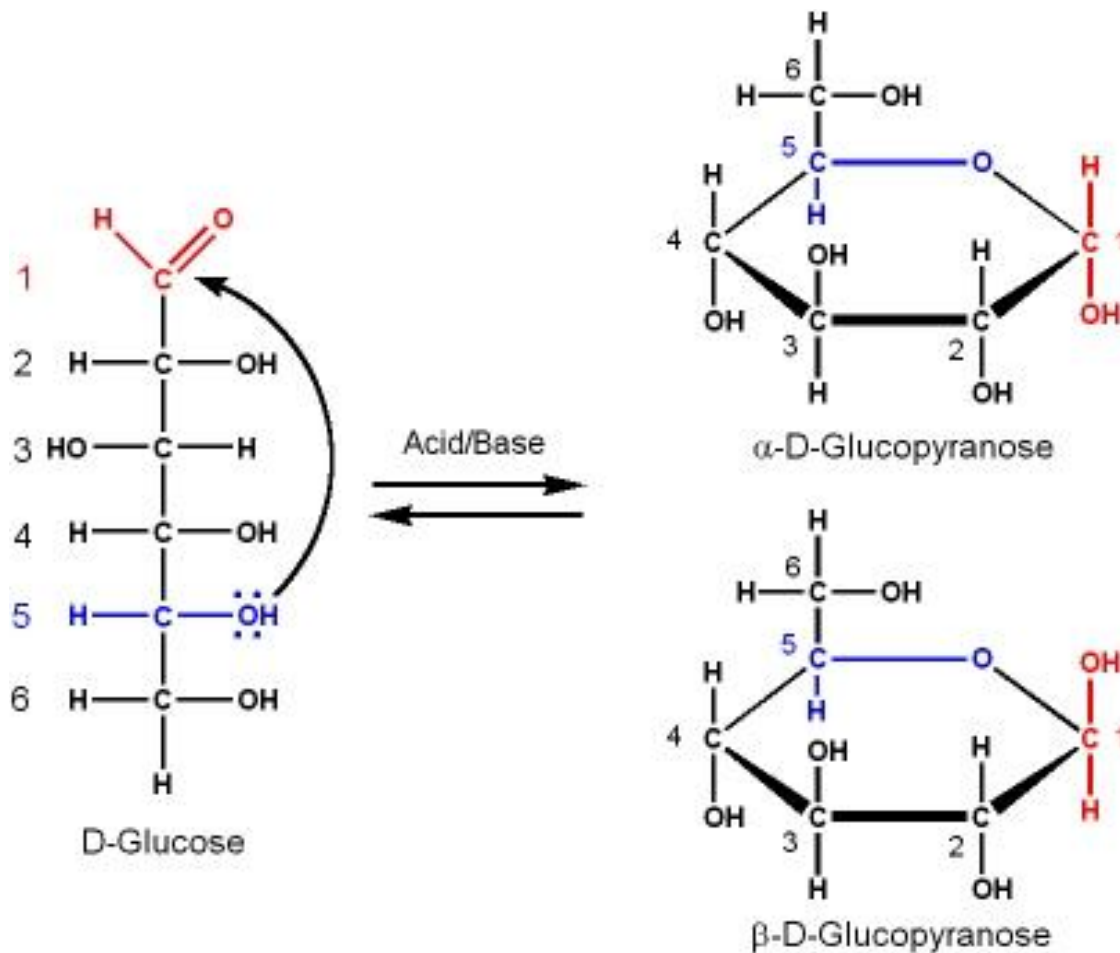
\*In organic and inorganic chemistry, **nucleophilic substitution** is a fundamental class of substitution reaction in which an "electron rich" nucleophile selectively bonds with or attacks the positive or partially positive charge of an atom *attached to* a group or atom called the leaving group; the positive or partially positive atom is referred to as an electrophile.

An **anomer** is one of a special pair of diastereomeric aldoses or ketoses

- differ only in configuration about the **carbonyl carbon** (C1 for aldoses and C2 for ketoses)



Assim, no caso da D-glucose, a função aldeído do carbono 1 aproxima-se dos grupos oxidrilo dos átomos de carbono 4 e 5.



"**Pyranose**" is used to refer to the pyran ring structure (6-membered ring with 5 carbons and 1 oxygen).

For five membered rings (four carbons and 1 oxygen) the structure is a **furanose** ring.

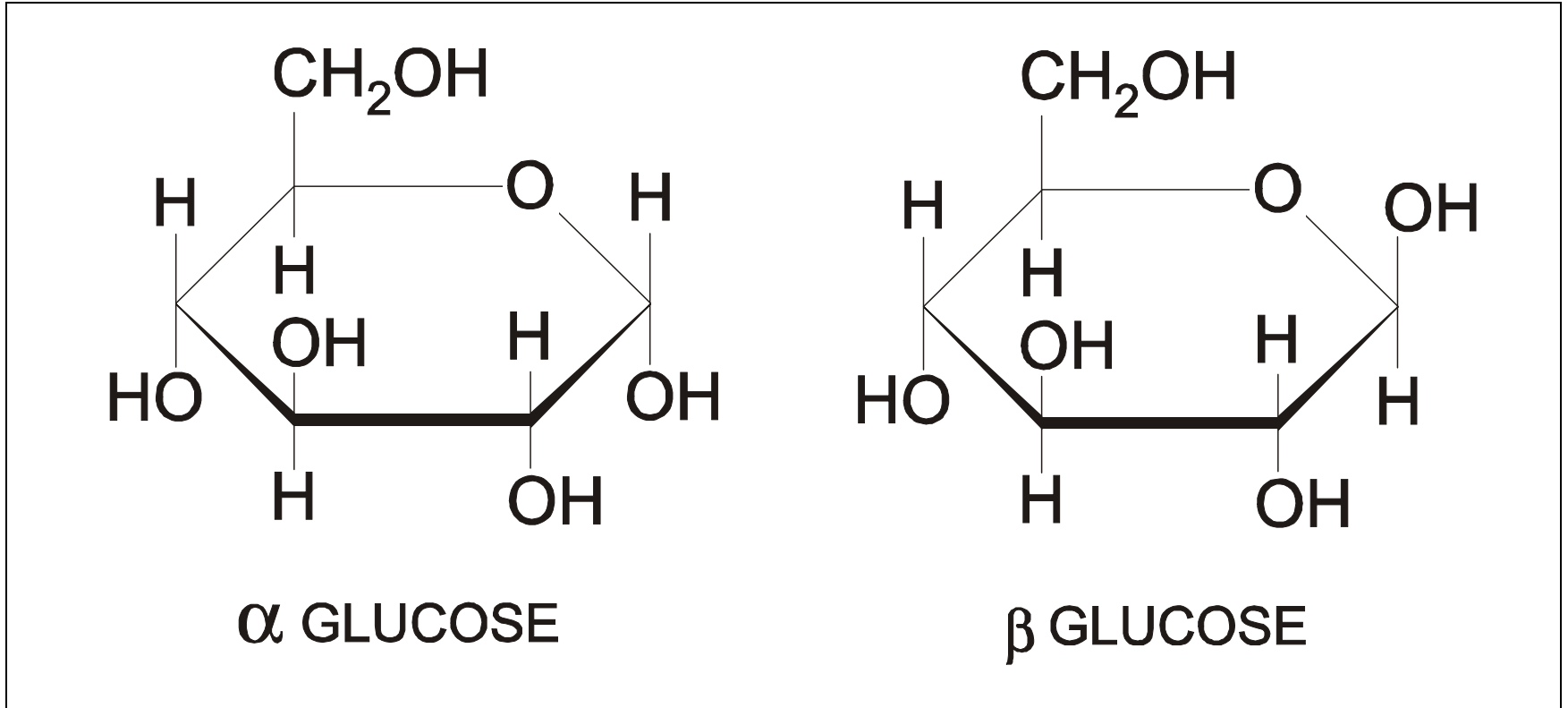
Cyclization is reversible.

The resulting chirality of the aldehyde carbon (or keto carbon in ketoses) in the cyclic structure can be either the  $\alpha$ - or  $\beta$ -form. This carbon is termed the **anomeric** carbon, and the  $\alpha$ - and  $\beta$ -forms are **anomers**.

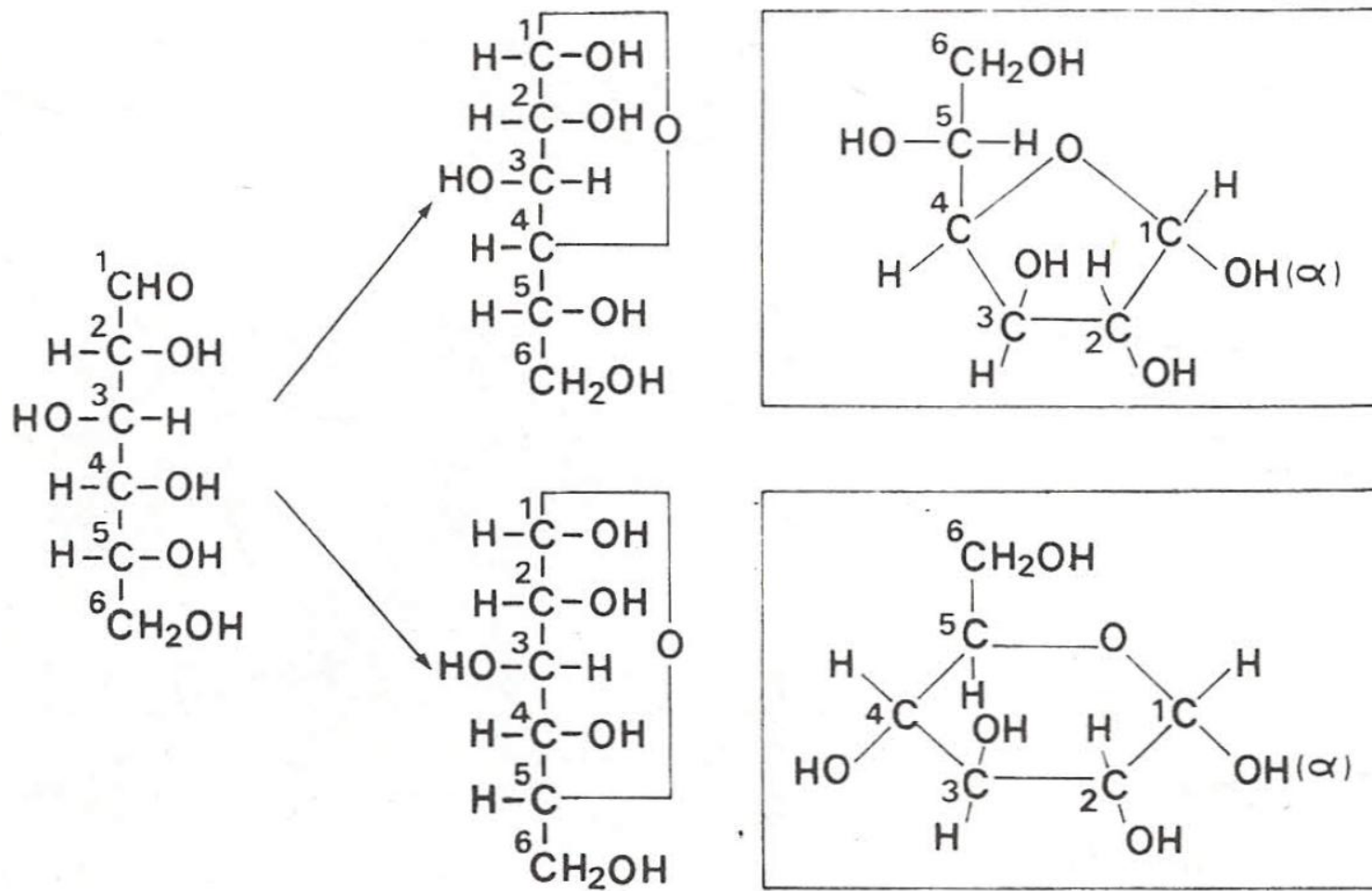
The ring structure representations are termed "**Haworth Projections**".

Cyclic structures can also be represented using Fischer diagrams.

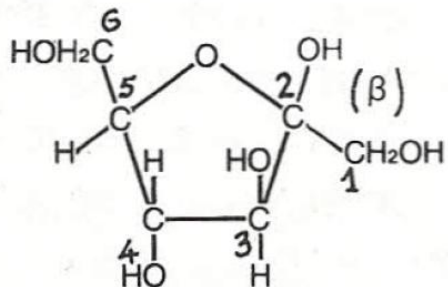
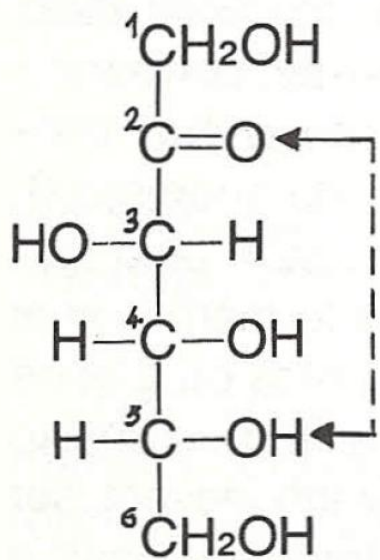
Each hexose sugar exists in both alpha and beta forms



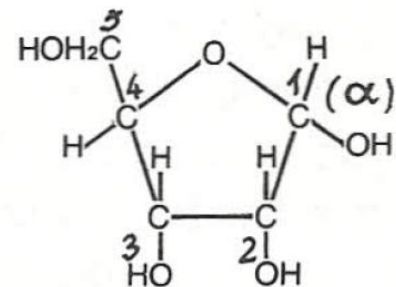
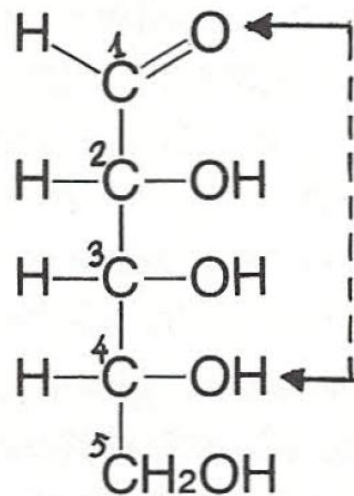
These ISOMERS can be distinguished by the arrangement of the OH and H groups about the extreme right carbon atom in the ring



*Relação entre as fórmulas de Fischer da D-glucose e as suas fórmulas cíclicas, ou de Haworth.*



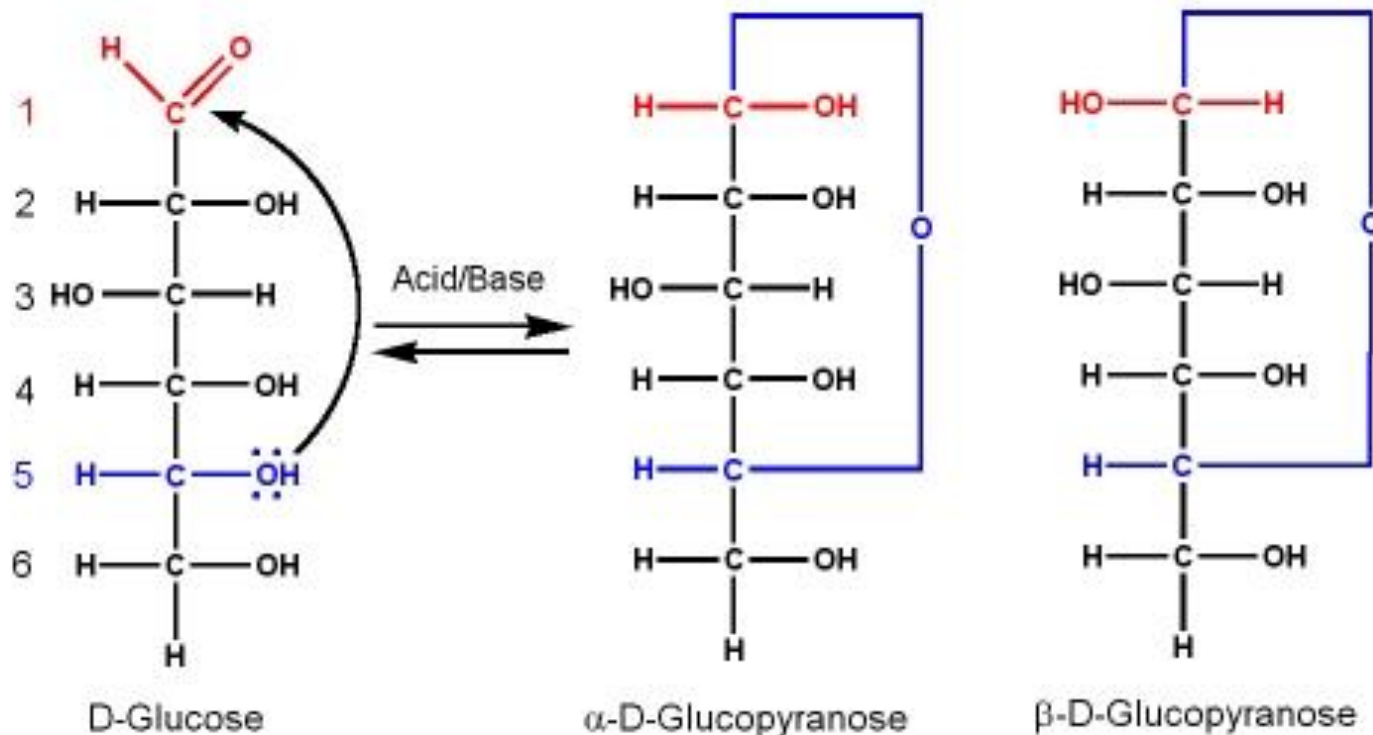
**1**



**2**

*Relação entre a fórmula de Fischer e a estrutura furanósica da cetohexose  $\beta$ -D-frutose (1) e da aldopentose  $\alpha$ -D-ribose (2).*

Cyclic structures can also be represented using Fischer diagrams.



Alternative ring structures:

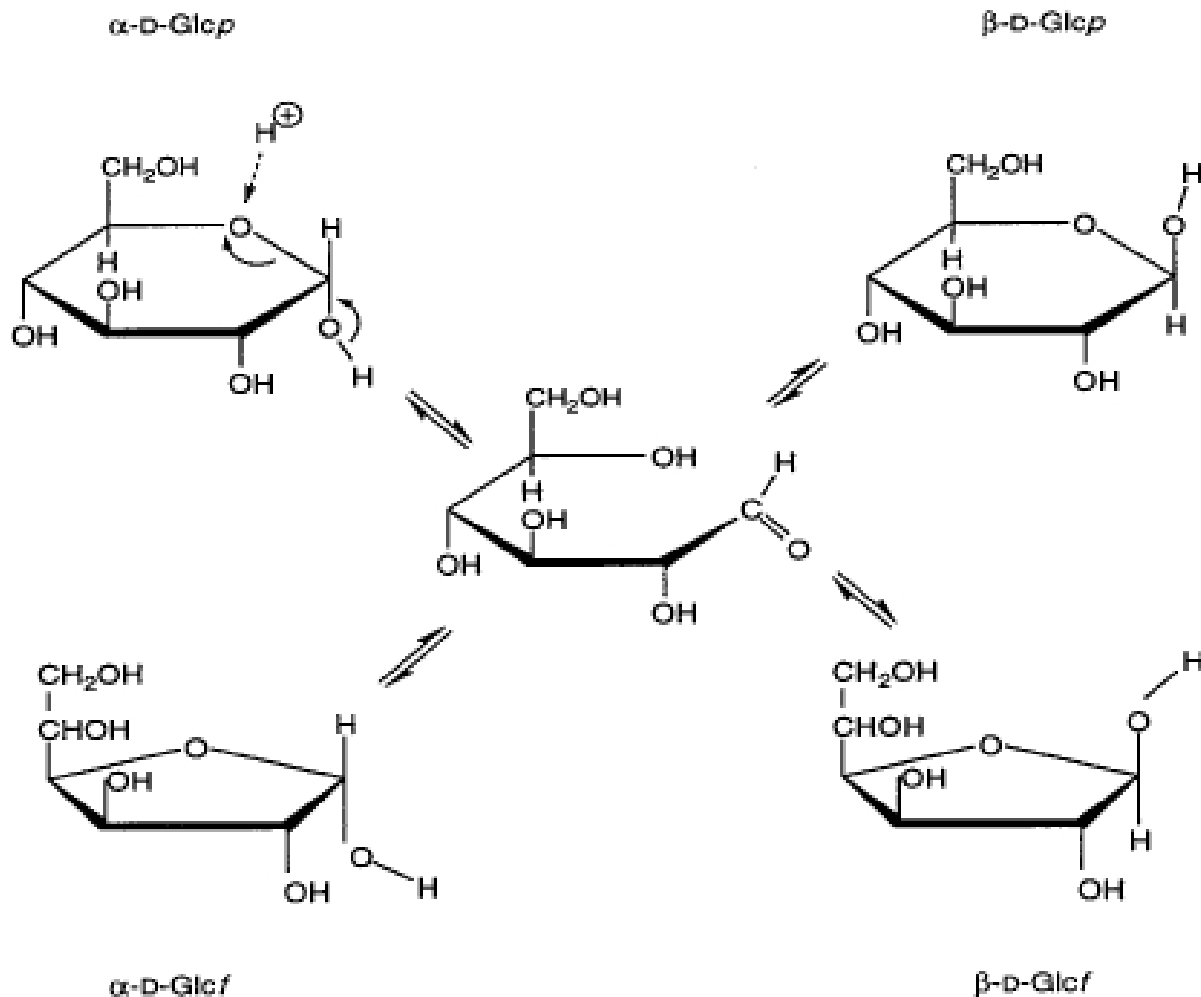
Glucose has a variety of alcohol functional groups, and is able to form alternative hemiacetal ring structures:

- The 5C-OH can react with the aldehyde forming the above pyranose ring;
- The 4C-OH can react with the aldehyde forming a five-membered furanose ring.

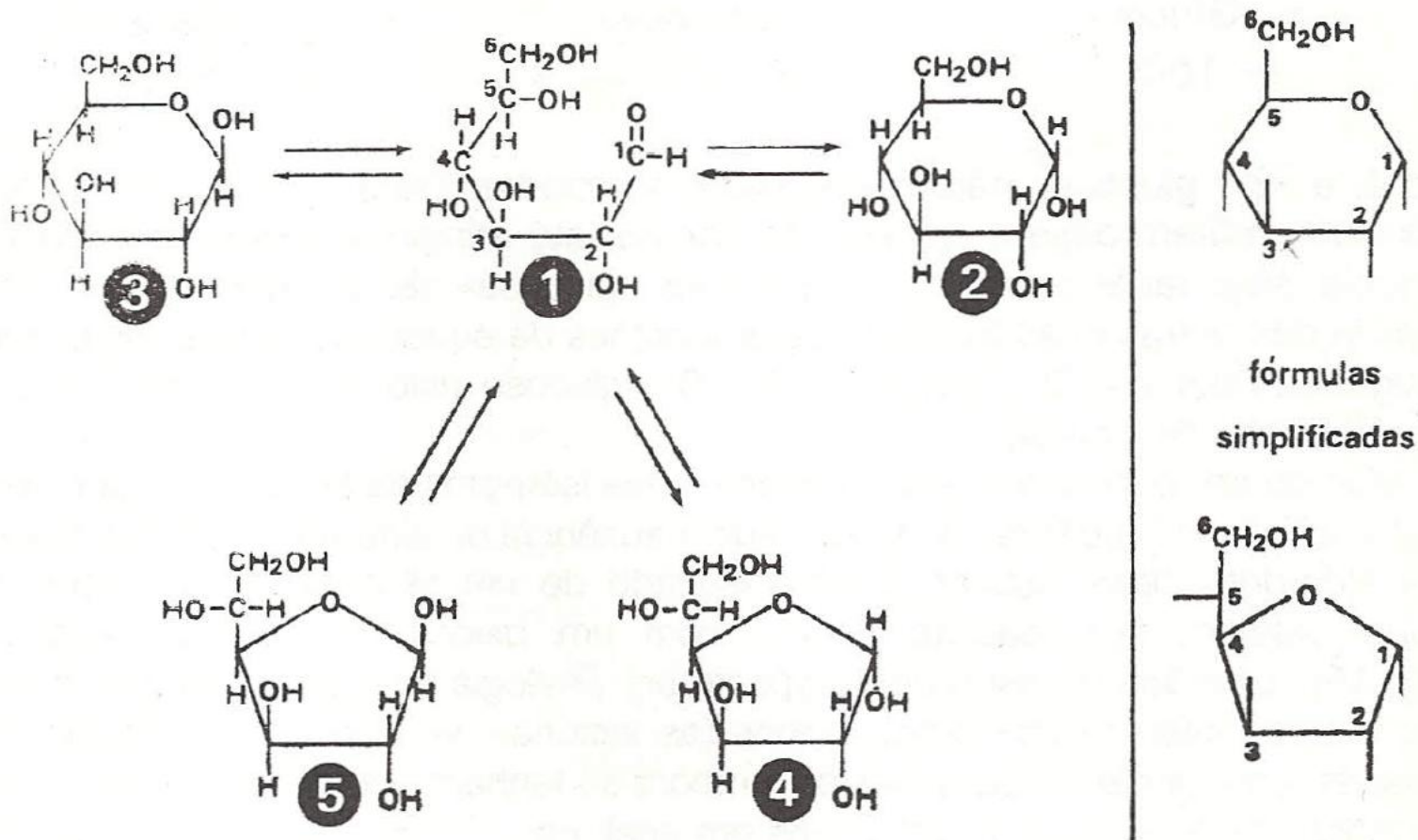


Em solução, os monossacáridos ocorrem sob a forma de uma mistura, em equilíbrio, de estruturas cíclicas e da forma aberta, encontrando-se esta última numa proporção muito diminuta.

A forma de piranose predomina nas soluções de **D**-glucose, enquanto que a de furanose predomina nas da cetohexose **D**-frutose e na da maioria das pentoses.

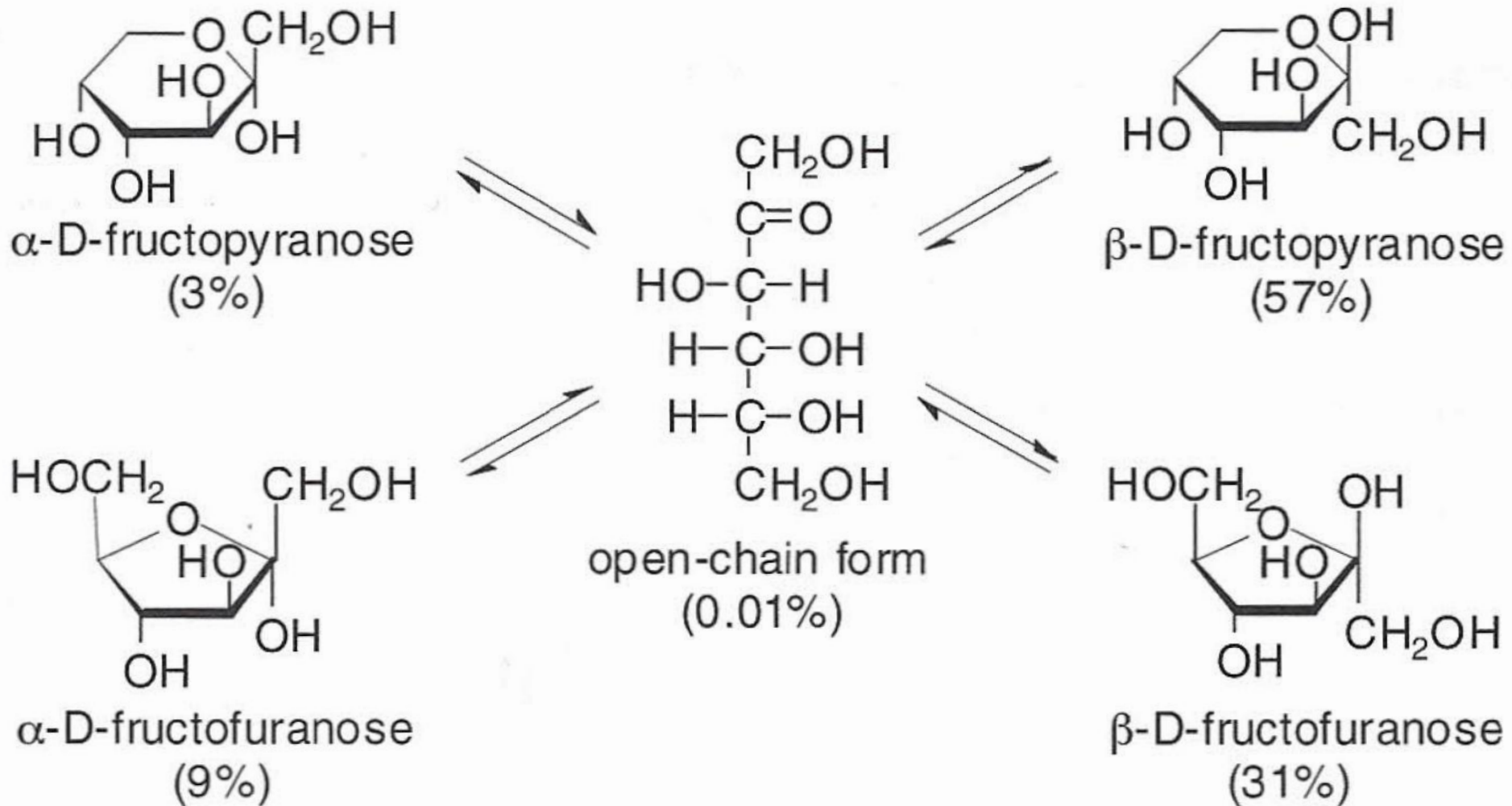


Mutarotation of **D**-glucose. The transformations are catalysed by mildly acidic conditions



Esquemática da formação das estruturas cíclicas, hexagonal (piranose) e pentagonal (furanose), da D-glucose. 1) Configuração em linha quebrada (aldeído-glucose); 2)  $\alpha$ -D-glucopiranose; 3)  $\beta$ -D-glucopiranose; 4)  $\alpha$ -D-glucofuranose; 5)  $\beta$ -D-glucofuranose. Note-se que em solução a D-glucose existe como uma mistura em equilíbrio destas cinco formas, com predomínio de 3 e 2 (cerca de 44% para 34%, a 20°C), uma pequena percentagem de 4 e 5 e apenas vestígios de 1 (cerca de 0,02%). Nas fórmulas simplificadas das furanoses e piranoses os OH são representados por linhas e os H são omitidos.

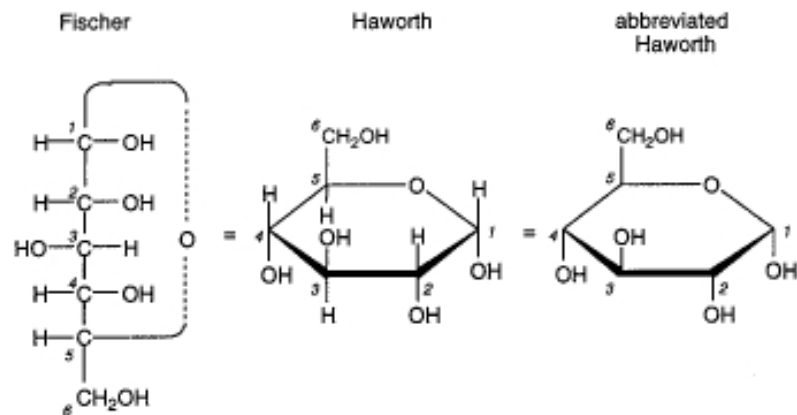
## The principal forms of D-fructose in equilibrium in aqueous solution



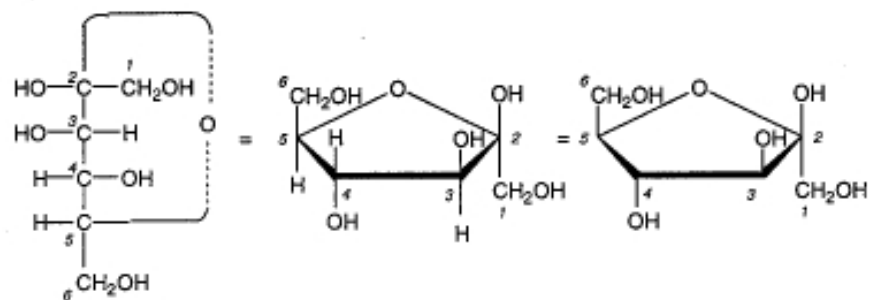
**Quantidade da forma aberta presente nas soluções de alguns açúcares (aldoses), segundo Pigman**

	<b>Açúcar</b>	<b>% da forma aberta em relação ao total</b>
<i>Hexoses</i>	Glucose	0,024
	Manose	0,064
	Galactose	0,082
<i>Pentoses</i>	Xilose	0,17
	Arabinose	0,28
	Lixose	0,40
	Ribose	8,5 (= 0,1 M)

# Conversion from Fischer to Haworth projection formula



$\alpha$ -D-glucopyranose



$\beta$ -D-fructofuranose

Conversion from Fischer to Haworth projection formula. Each hydroxyl (or hydroxymethylene) group projected to the right in the Fischer projection points down in the Haworth formula.

## Isómeros de conformação dos monossacáridos

Não são ainda as fórmulas de Haworth que conseguem representar, de uma maneira totalmente satisfatória, a configuração tridimensional dos monossacáridos.

As fórmulas de Haworth, embora representando melhor que as fórmulas de Fischer o tamanho das ligações da molécula cíclica dos monossacáridos, não devem ser tomadas como indicação de que todos os átomos que formam o anel se situam num mesmo plano.

Adicionalmente, a possibilidade de rotação livre em torno das ligações covalentes simples faz com que as moléculas cíclicas dos monossacáridos possam assumir uma infinidade de conformações possíveis.

Produzem-se assim, para a estrutura cíclica, diferentes conformações moleculares, os **isómeros de conformação**, cada qual com um conteúdo em energia próprio.

Embora as conformações em cadeira, barco, prega, etc., sejam as representações mais próximas da realidade, é muito frequente, por questões de simplicidade, recorrer às fórmulas planas de Haworth ou mesmo às fórmulas lineares de Fischer.

## Ring geometry

The carbon atoms in the ring are  $sp^3$  hybrid orbitals, and tetrahedral geometry;

The oxygen in the ring is also  $sp^3$ , and tetrahedral;

Thus, the ring structures cannot be planar (that would require trigonal planar geometry, or  $sp^2$  hybrid orbitals, for the atoms in the ring);

What do the rings actually look like?

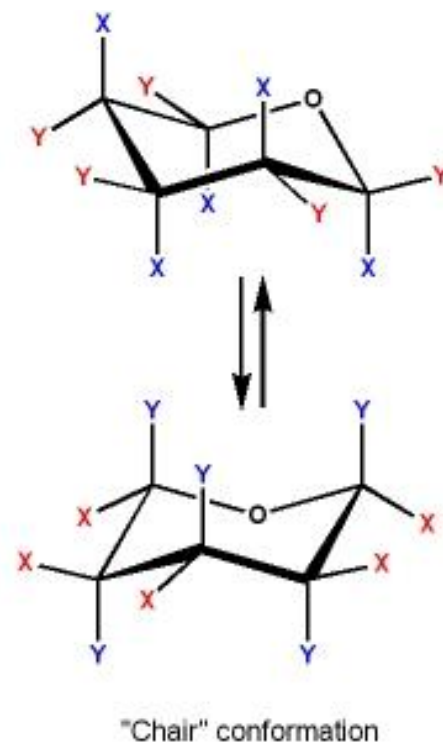
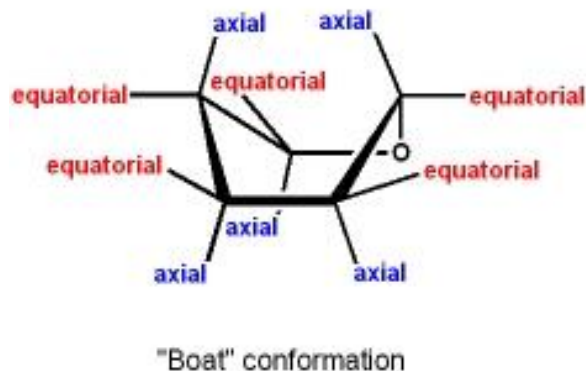
There is a "boat" and a "chair" structure.

**There are two different orientations of the functional groups bonded to the ring carbons:**

**If they point in the general plane of the ring, they are said to be in the equatorial position**

**If they point in an orientation perpendicular to the general plane of the ring, they are said to be in the axial position**

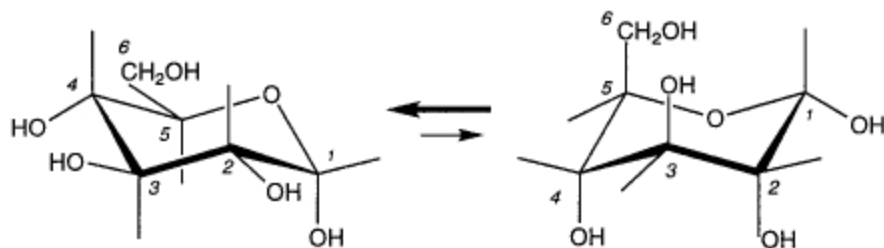
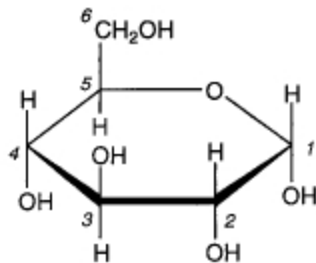
Notice that the chair can have two different conformations. **The principle effect of the alternative conformations is to change the axial versus equatorial orientations for the carbon functional groups**



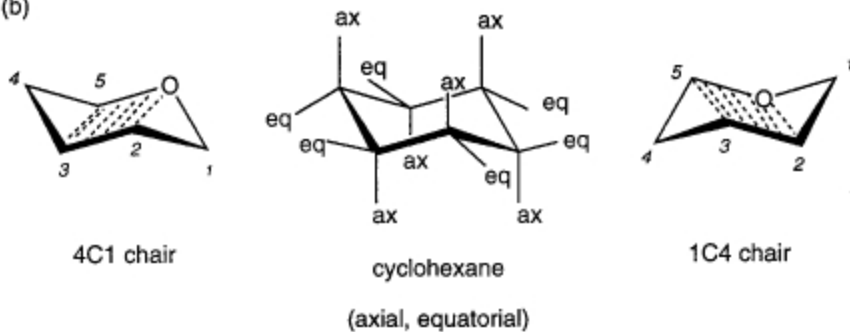
**Functional groups in the axial position are somewhat crowded together, whereas, the same functional groups in the equatorial position are separated from each other.**

**The preferred chair conformation is the one that minimizes close contacts between large functional groups - these will preferentially occupy the equatorial position**

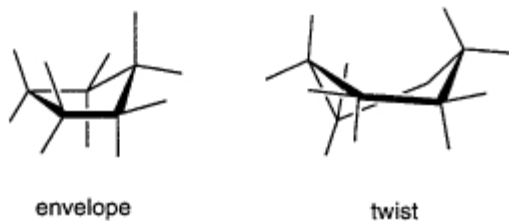
(a)



(b)



(c)

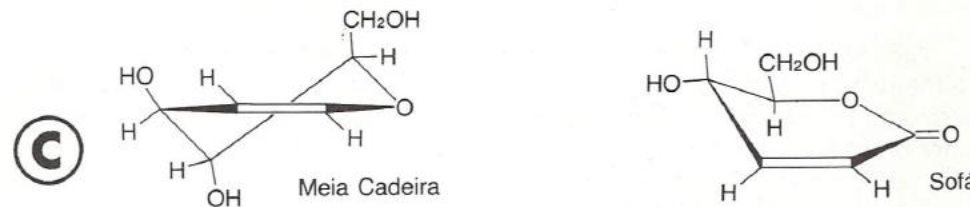
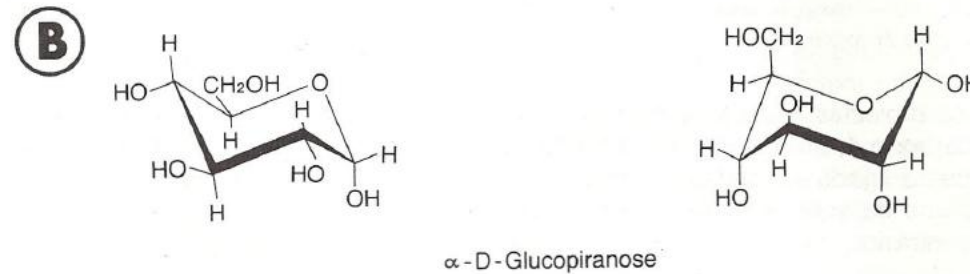
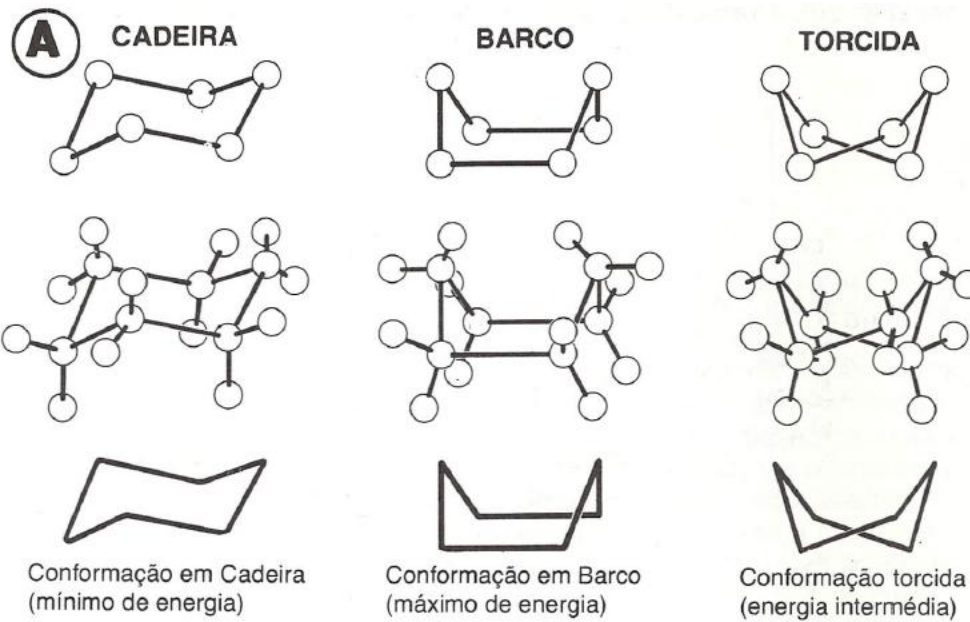


(a)  $\alpha$ -D-Glucose in Haworth projection and in its 4C1 and 1C4 chair conformations;

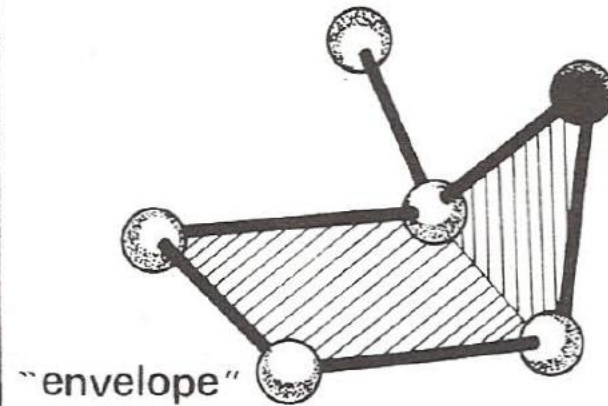
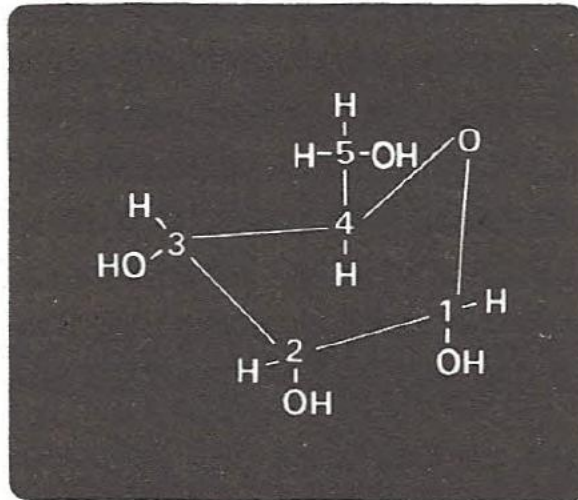
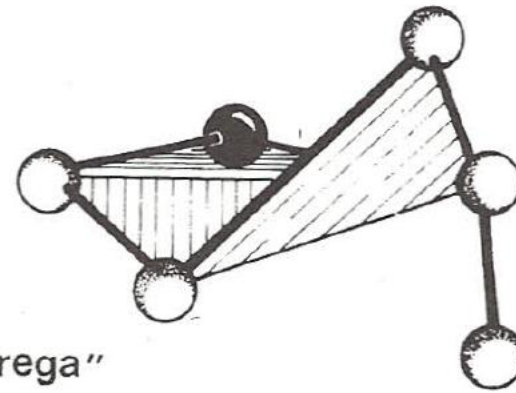
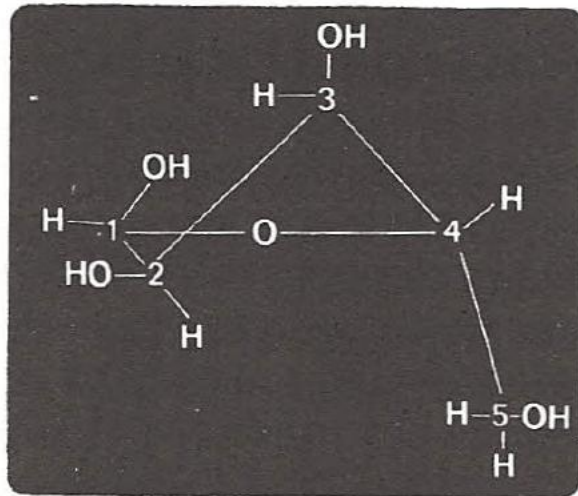
(b) Definitions of axial and equatorial orientations in a chair conformation (atoms C-2, C-3, C-5, and the ring oxygen form the seat of the chair);

(c) Envelope and twist conformations for five-membered ring structure.





A ( Representação genérica das conformações em cadeira, barco e torcida;  
 B) conformações de energia mínima, em cadeira, da  $\alpha$ -D-glucopiranoze; C) conformações em meia cadeira e em sofá, respectivamente, do D-glucol e de uma lactona piranoide insaturada.



Conformações em «envelope» e «prega», da D - ribose e da D - desoxirribose, quando constituintes de nucleótidos, livres e combinados no RNA e DNA.

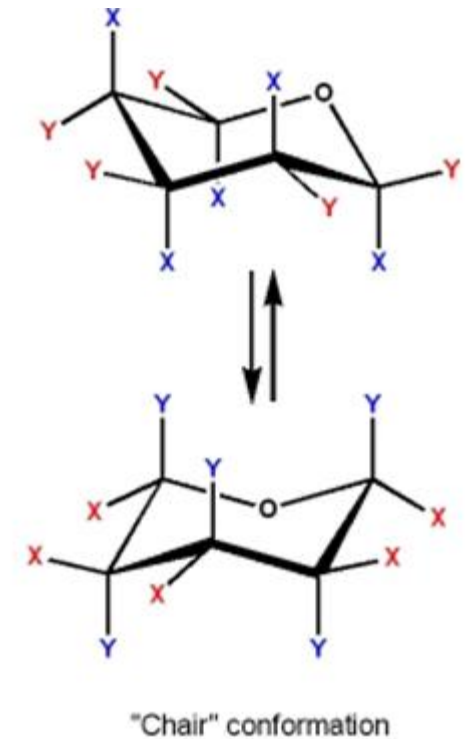
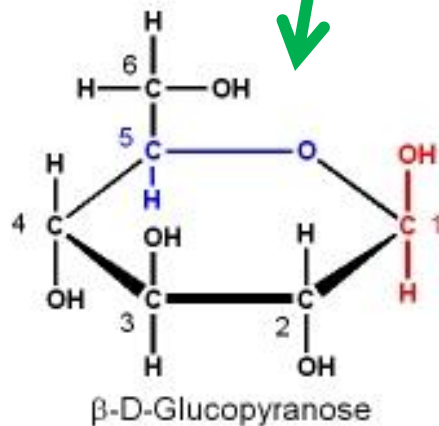
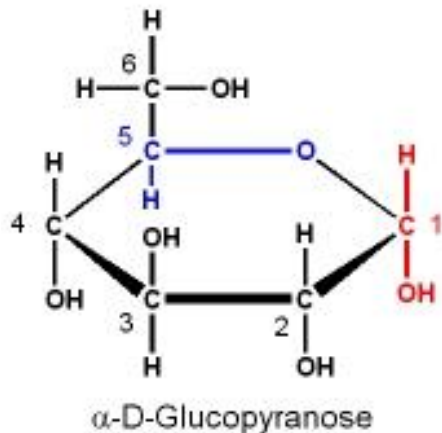
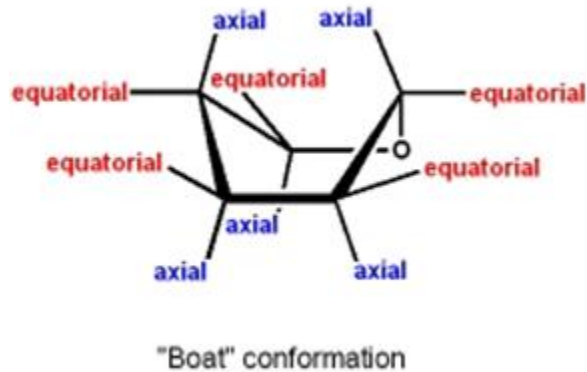
# Why is glucose and its derivatives so abundant in Nature?

Functional groups in the axial position are somewhat crowded together, whereas, the same functional groups in the equatorial position are separated from each other.

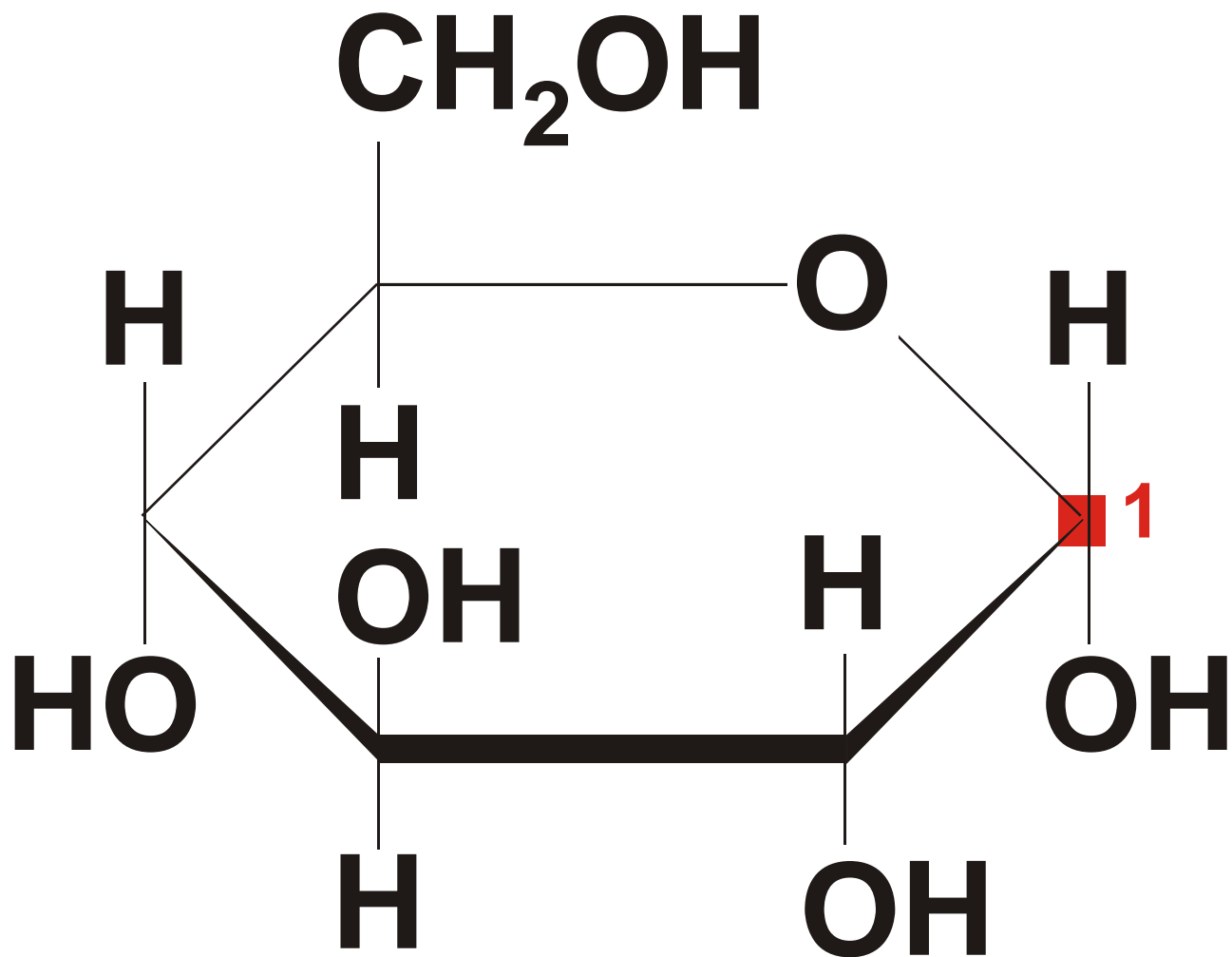
**The preferred chair conformation is the one that minimizes close contacts between large functional groups - these will preferentially occupy the equatorial position**

If you look at various cyclic saccharide structures, those with alternating hydroxyl groups will minimize steric clashes of these groups when in the axial configuration

Of all the D-aldohexoses, **only  $\beta$ -D-glucopyranose ( $\beta$ -D-glucose) is able to adopt a chair conformation with bulky groups in the equatorial orientation.**



# GLUCOSE



The ring of **D**-glucose is not planar, but adopts a low-energy chair-like conformation. Each substituent can assume either an axial or an equatorial position. Thus, the chemically equivalent groups are subdivided into geometrically different constellations and these are energetically not identical in the chair conformation. Owing to the free rotation around a single bond, as axial substituent can “collide” with other axial groups in its vicinity (1,3-diaxial ‘clashes’).

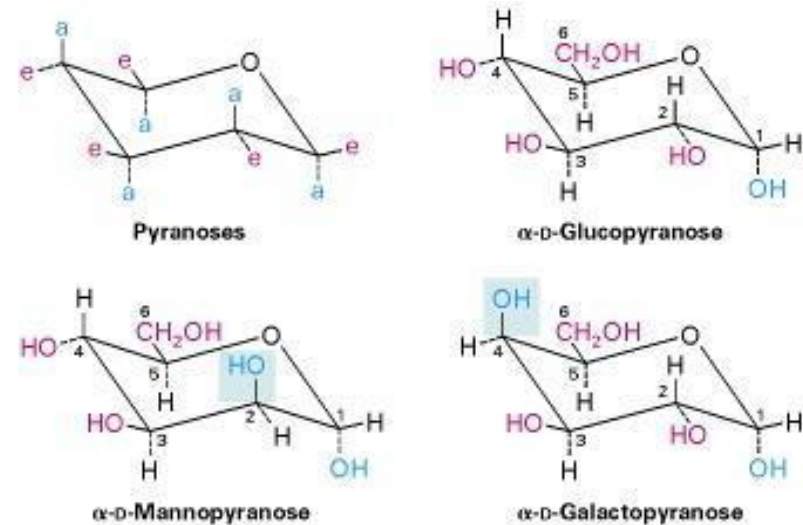
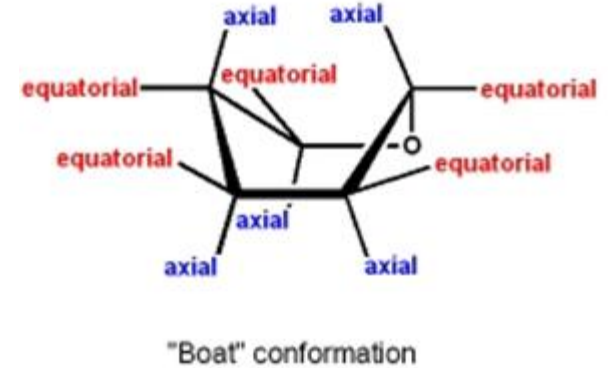
Obviously, **the lowest energy level is attained for a pyranose if all substituents larger than a hydrogen atom reside in an equatorial position and this formula represents glucose, the most abundant sugar in Nature.**

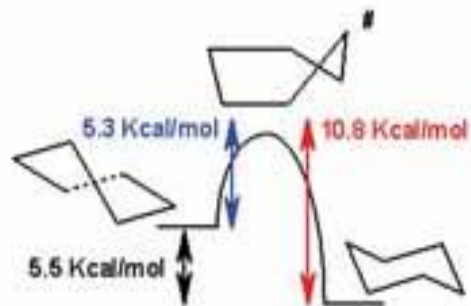
If a hydroxyl group other than at the anomeric center changes position, an epimer is generated.

Epimerization will entail emergence of the mentioned 1,3-diaxial clashes.

Being a source of structural destabilization, their number will most likely be restricted to a minimum in natural glycans, that is to one in the 4-epimer galactose and also the 2-epimer mannose.

3-Epimerization of **D**-glucose to **D**-allose leads to two clashes, whereas the 5-epimer **L**-idose can avoid them by adopting the  ${}^1C_4$  conformation



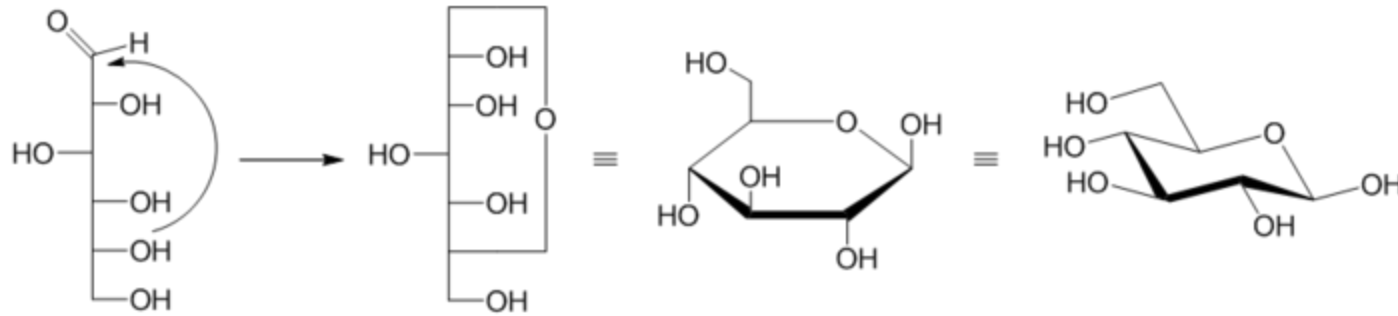


Twist-boat chair

## Em conclusão

### Formation of Pyranose

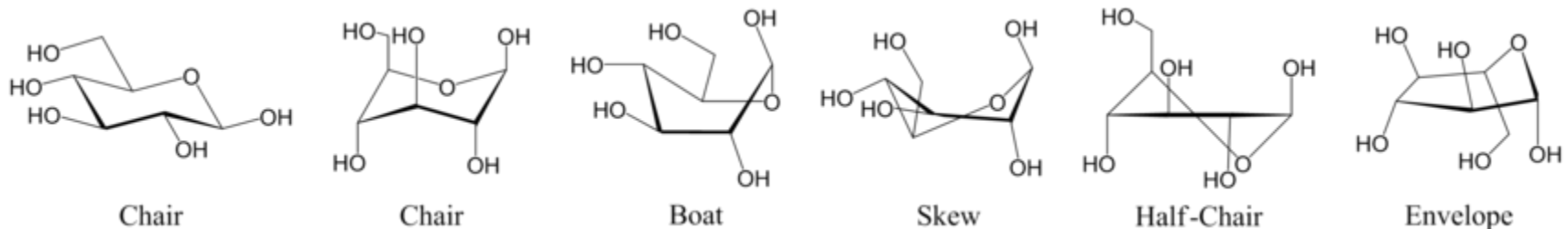
The pyranose ring is formed by the reaction of the hydroxyl group on carbon 5 (C-5) of a sugar with the aldehyde at carbon 1. This forms an intramolecular hemiacetal. If reaction is between the C-4 hydroxyl and the aldehyde, a furanose is formed instead. The pyranose form is thermodynamically more stable than the furanose form, which can be seen by the distribution of these two cyclic forms in solution.



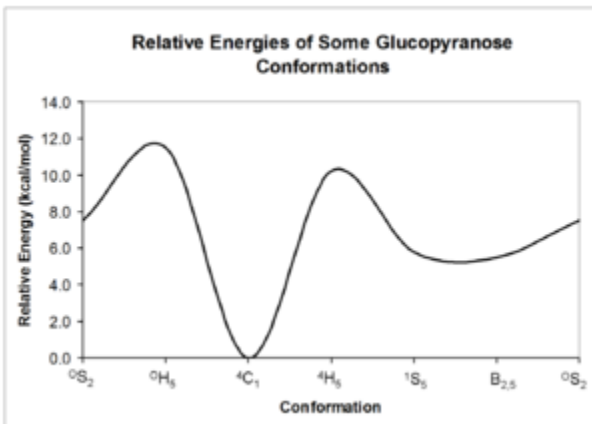
Formation of pyranose hemiacetal and representations of  $\beta$ -D-glucopyranose

### Conformation of the Pyranose Ring

This puckering leads to a total of 38 distinct basic pyranose conformations: 2 chairs, 6 boats, 6 skew-boats, 12 half-chairs, and 12 envelopes.



Conformations of  $\beta$ -D-glucopyranose

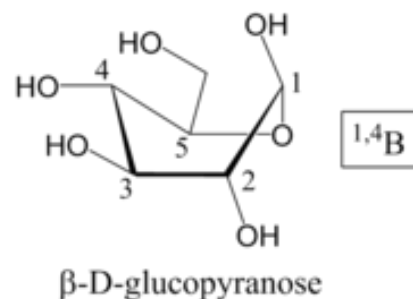


Relative energy of  $\beta$ -D-glucopyranose conformers

These conformers can interconvert with one another; however, each form may have very different relative energy, so a significant barrier to interconversion may be present. The energy of these conformations can be calculated from quantum mechanics; an example of possible glucopyranose interconversions is given.

## Nomenclature of Pyranose Rings

To name conformations of pyranose, first the conformer is determined. The common conformers are similar to those found in cyclohexane, and these form the basis of the name. Common conformations are Chair (C), Boat (B), Skew (S), Half-Chair (H) or Envelope (E). The ring atoms are then numbered; the anomeric, or hemiacetal, carbon is always 1. Oxygen atoms in the structure are generally referred to by the carbon atom they are attached to in the acyclic form, and designated O. Then:

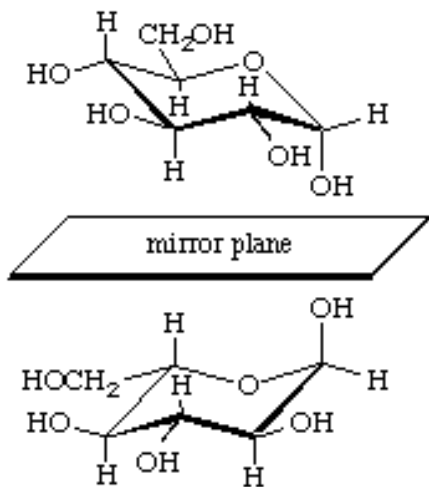


Nomenclature example:  
 $\beta$ -D-glucopyranose

- Position the ring so that, if looking at the top face, the atoms are numbered clockwise. 4 (or 5, in the case of an envelope) atoms will be in a plane;
- Atoms above the plane are written before the conformer label, as a superscript;
- Atoms below the plane are written following the conformer label, as a subscript.



The conformational symbols for enantiomers are different. It is therefore important to state in the context whether the **D** or the **L** form is under consideration. Enantiomers have the same reference plane, and it should be noted that the mirror image of  $\alpha$ -**D**-glucose- $^4C_1$  is  $\alpha$ -**L**-glucose- $^1C_4$ .



Mirror images:  $\alpha$ -**D**-glucopyranose- $^4C_1$   
(upper) and  $\alpha$ -**L**-glucopyranose- $^1C_4$  (lower)

**FIM**