



biolab

Mini Curso – Química dos açúcares

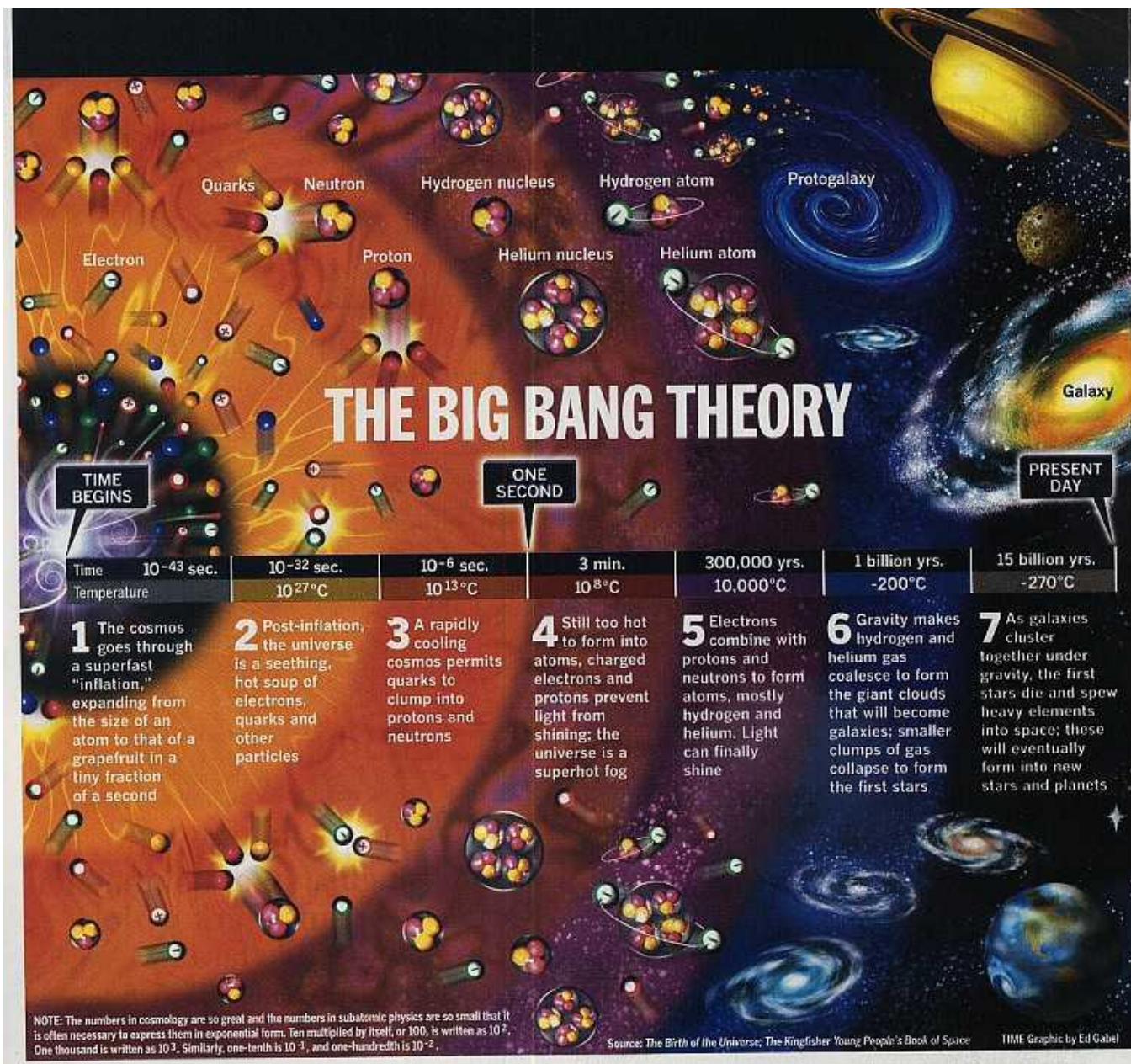
Prof. Diogo S. Ludtke

Prof. Gustavo P. Silveira

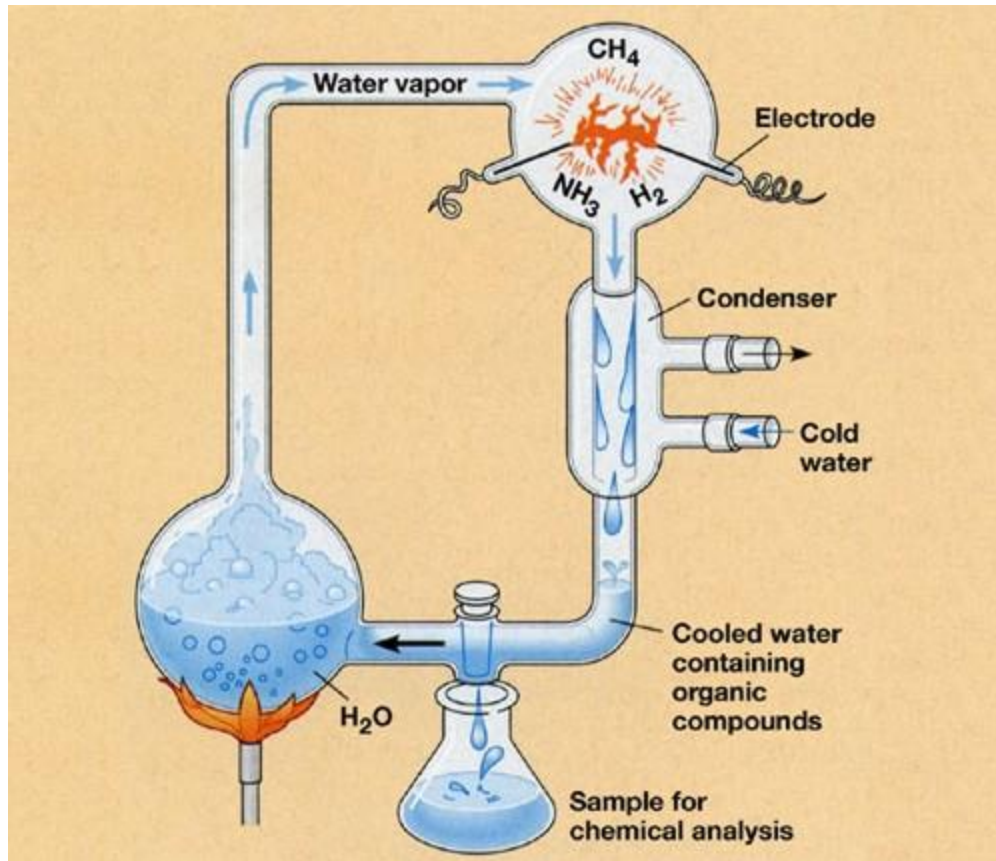
CARBOIDRATOS



Pintura – A descoberta do mel - Piero Di Cosimo (1462)



Origem das Biomoléculas



“baseado no curto período de sobrevivência da ribose em altas temperaturas e pH, ribose e outros açúcares não eram componentes do primeiro material genético”



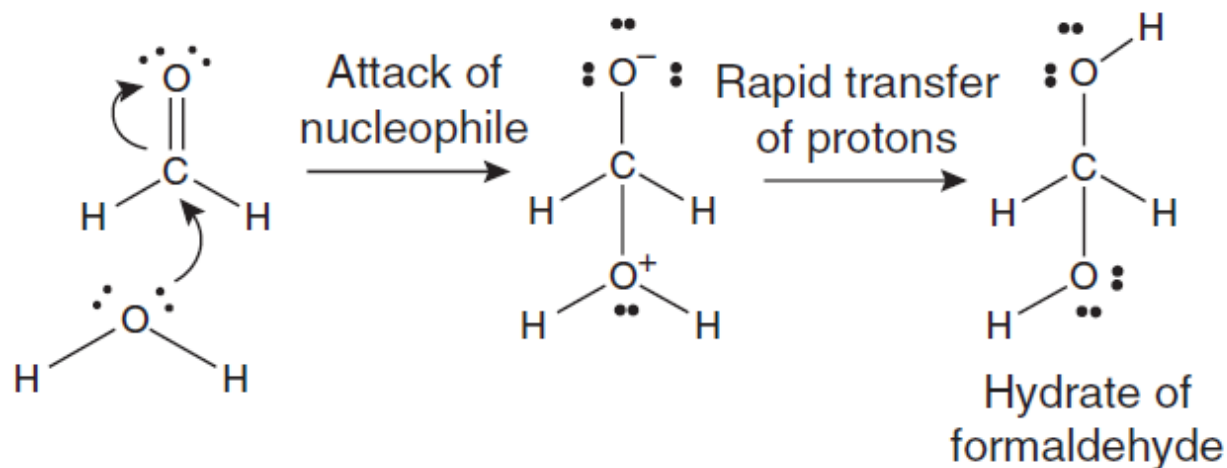
Material mineral da terra pode ser ignorado???

Stanley Miller (1955)

Origem das Biomoléculas

Formaldeído (HCHO ou $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$) é facilmente gerado por descarga elétrica ou por radiação UV em atmosferas ricas em CO_2 .

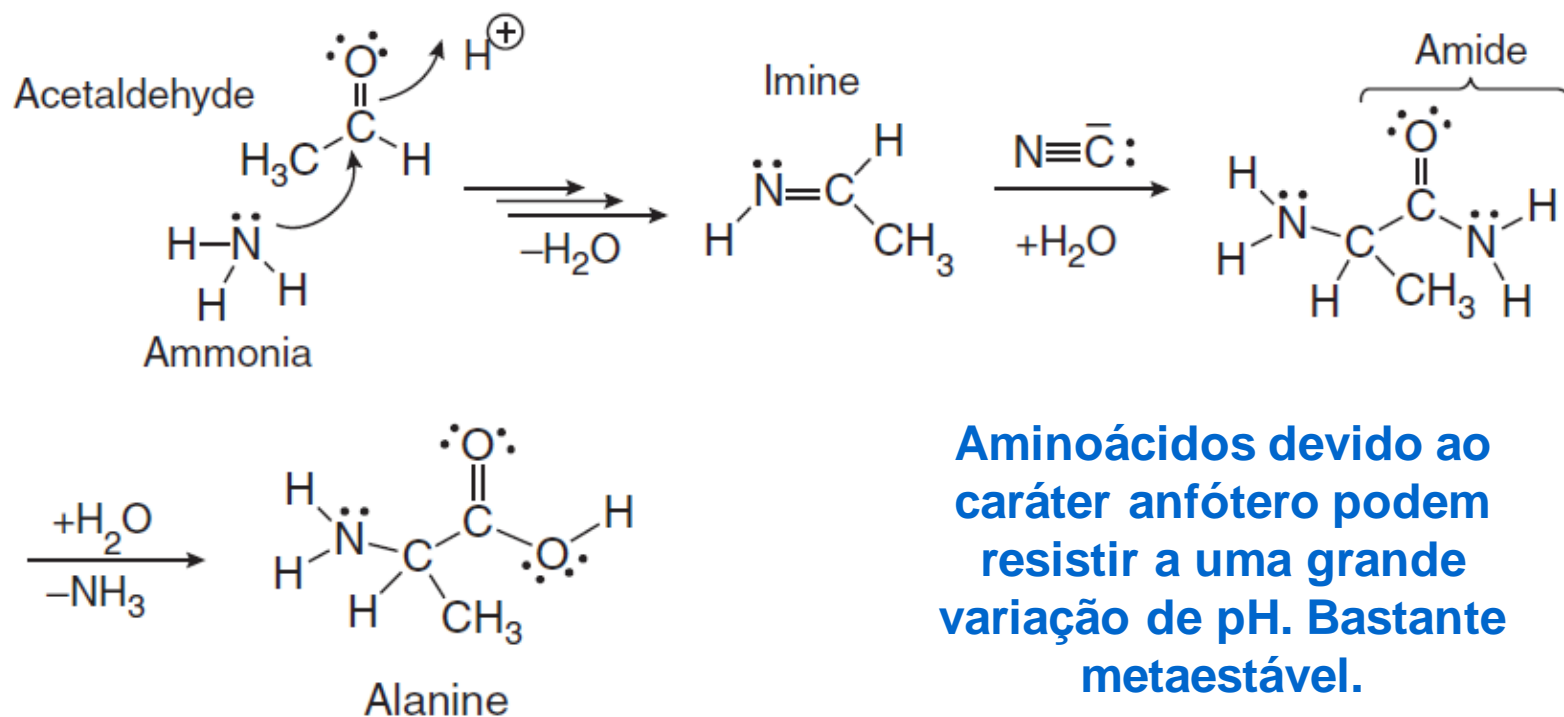
Carboidratos simples como gliceraldeído são encontrados costumeiramente no espaço.



Formação de hidratos de carbono é possível!

Origem das Biomoléculas

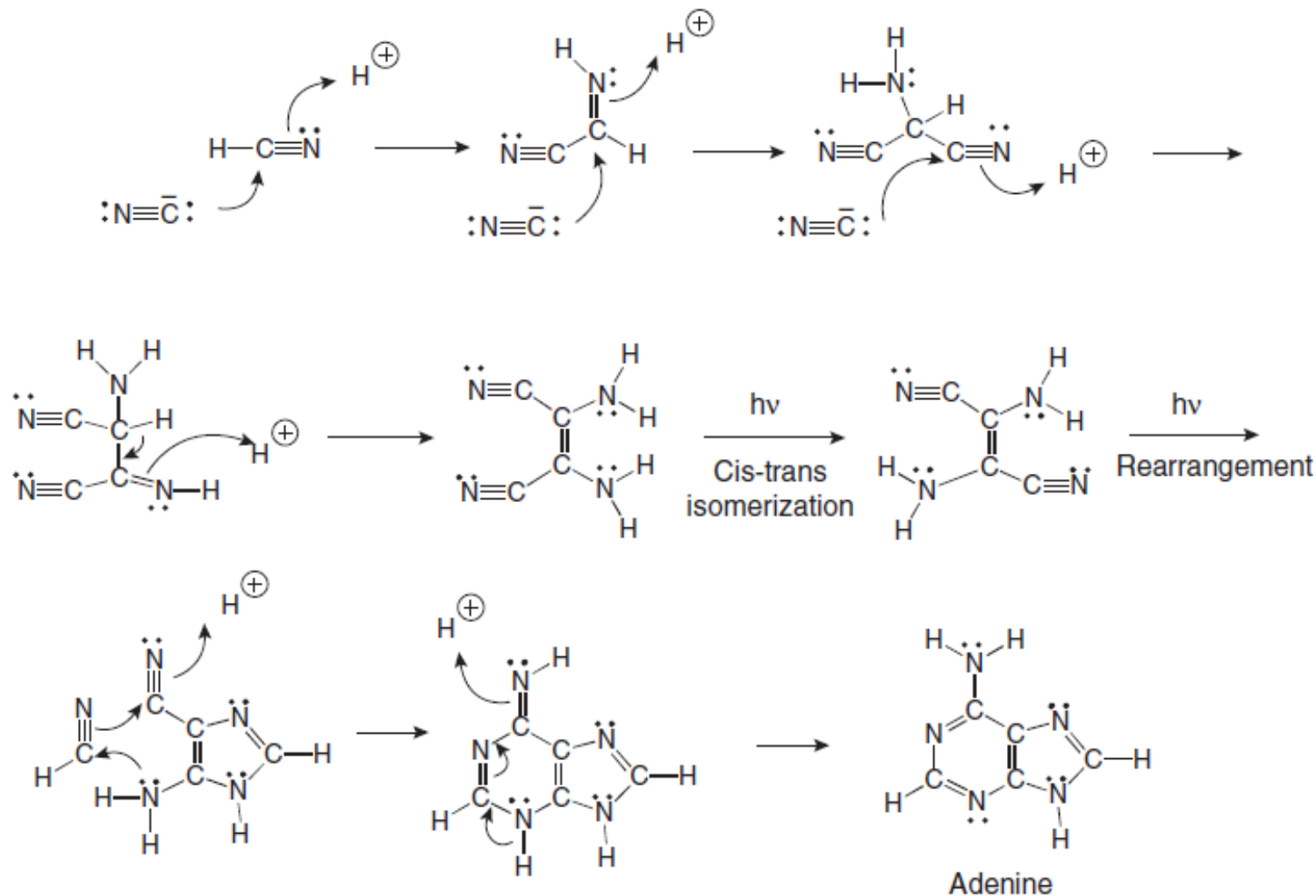
Síntese de Strecker leva a formação de aminoácidos



Formaldeído leva a glicina. Assim, os diferentes aminoácidos encontrados poderiam ser formados em nosso planeta.

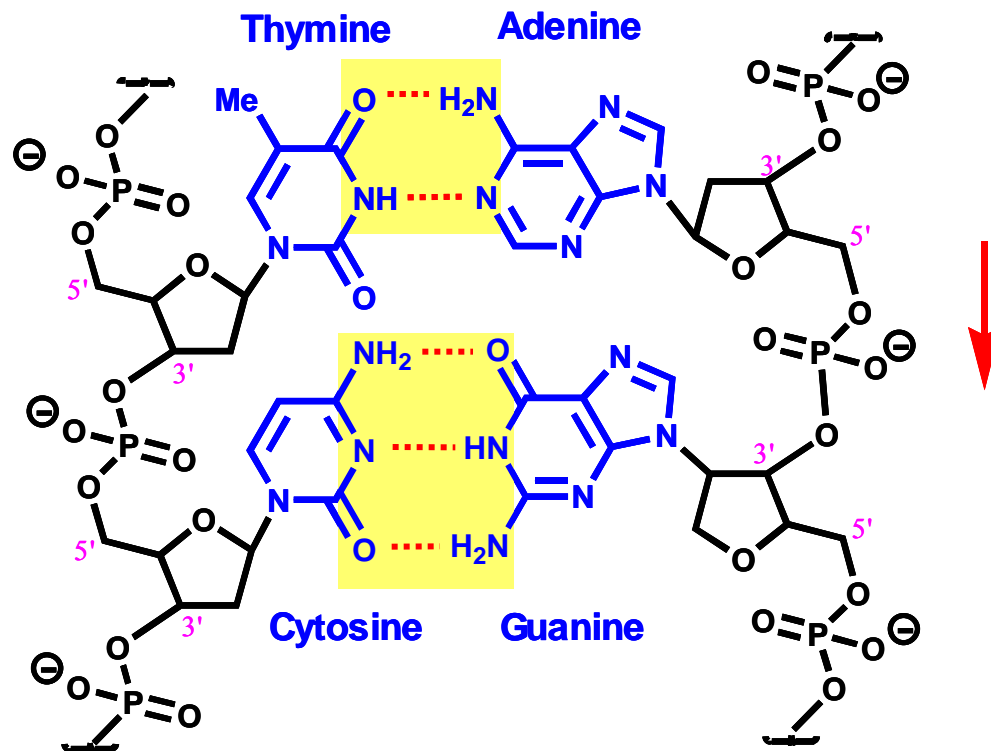
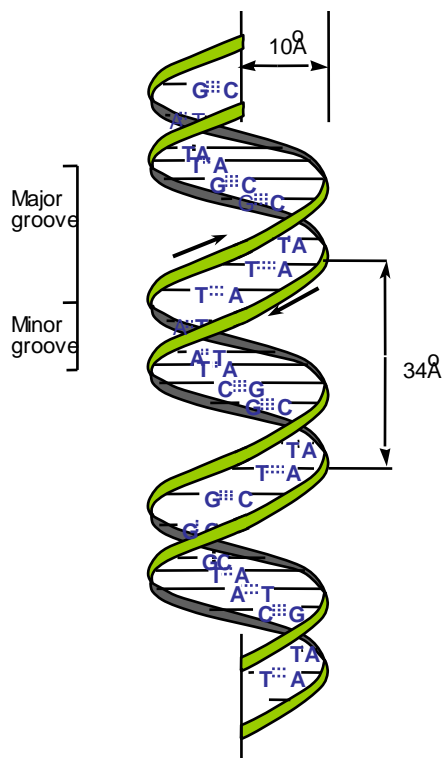
Origem das Biomoléculas

Bases nitrogenadas podem ser preparadas a partir de cianeto



DEOXYRIBONUCLEIC ACID (DNA)

Secondary Structure - Double Helix



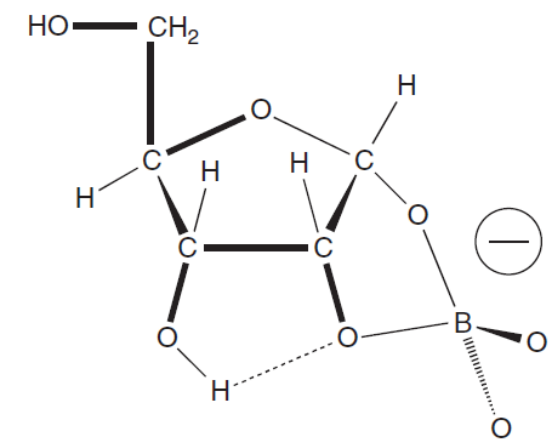
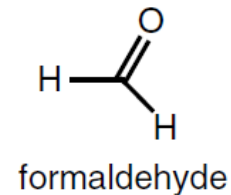
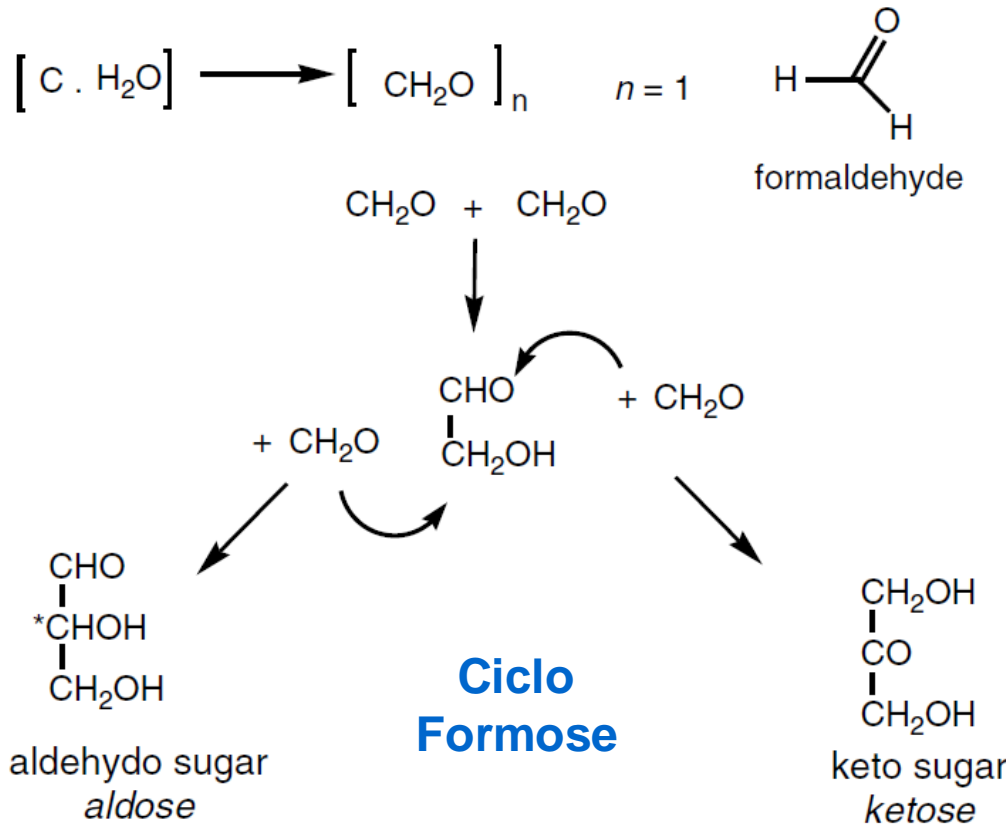
Base Pairing

G-C base pairing involves 3 H-bonds

A-T base pairing involves 2 H-bonds

Origem das Biomoléculas

Boratos e silicados estabilizam a formação de carboidratos como a ribose pela complexação com 1,2-dioois.

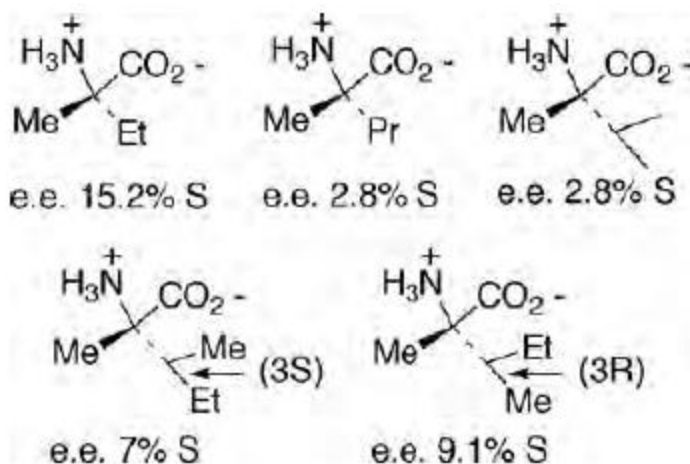


RNA e DNA podem começar o processo de vida?

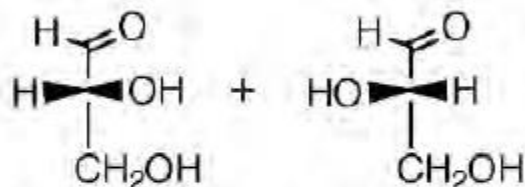
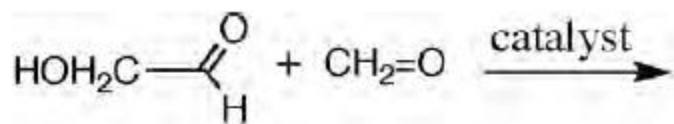
Fonte de Quiralidade

Meteóro de Murchison

Aminoácidos encontrados com um pequeno excesso enantiomérico os quais podem ser enriquecidos através de sucessivas recristalizações.

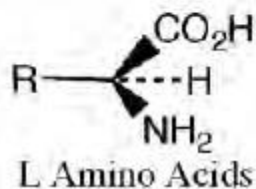


Fonte de Quiralidade



D-Glyceraldehyde

L-Glyceraldehyde



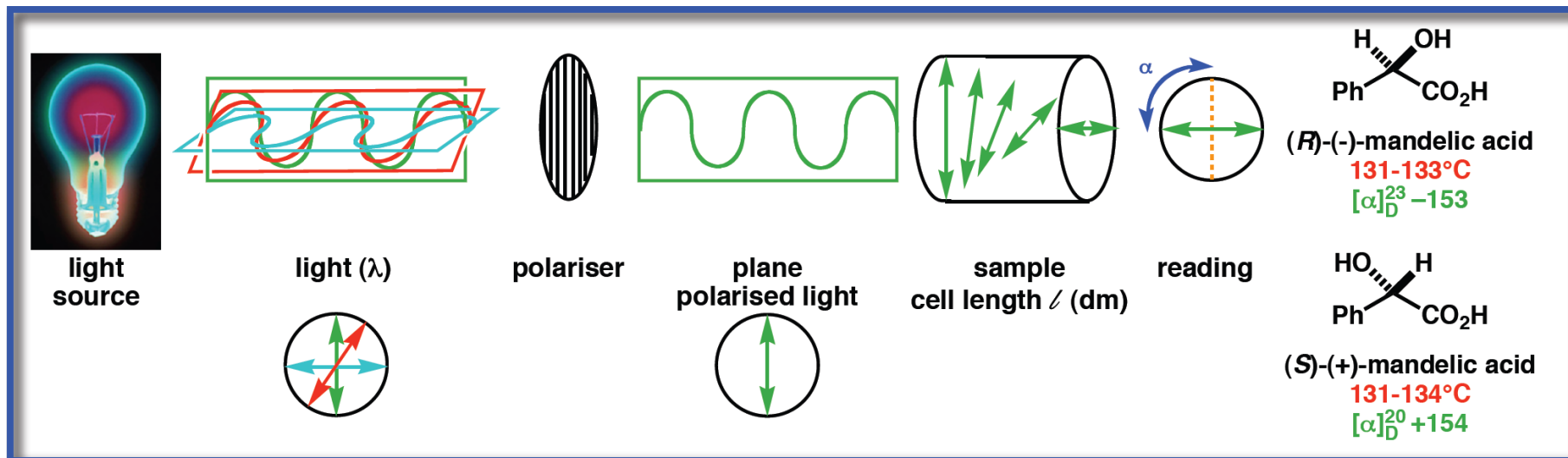
Ciclo Formose

Razão D/L gliceraldeído obtidos pela reação de aldol empregando aminoácidos como catalisador

Amino acid	Ratio (D/L)
L-Serine	50.3/49.7
L-Alanine	50.8/49.2
L-Phenylalanine	52.2/47.8
L-Valine	52.2/47.8
L-Leucine	54.4/45.6
L-Glutamic Acid	60.7/39.3
L-Proline	28.9/71.1

Com excessão da prolina, todos os demais aminoácidos levaram a um excesso do carboidrato D

Atividade ótica



dextrorrotatória

levorrotatória

horário (+) ou *d*

anti-horário (-) ou *l*

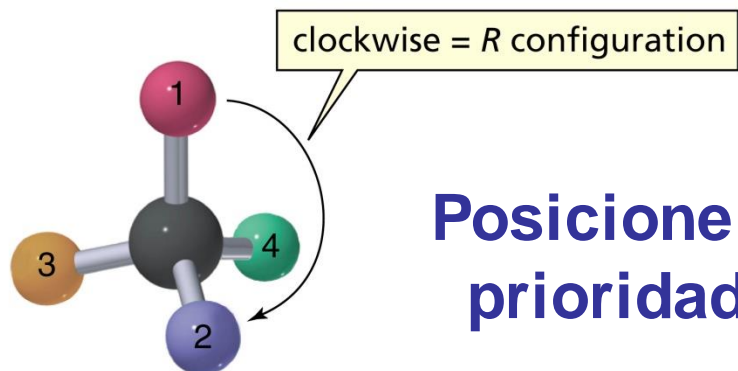
diferem da configuração *R,S*

Exemplos: D(+)-glicose, pois é dextrógiro
 D(-)-fructose, pois é levógiro

Nomeando Enantiômeros

A nomenclatura do sistema *R,S* (Kahn-Prelog-Ingold)

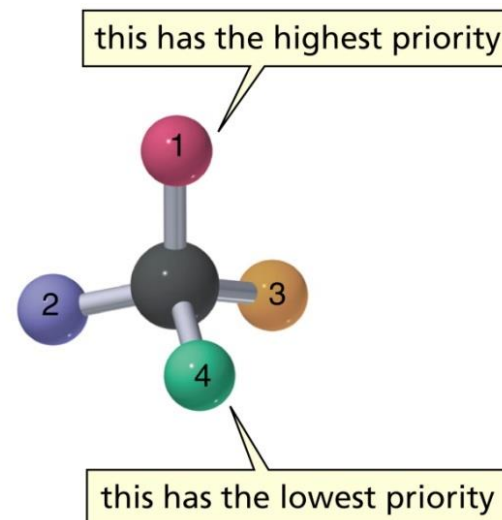
Primeiramente liste os substituintes do centro quiral, em ordem de prioridade.



Posicione o grupo de menor prioridade (4) para trás

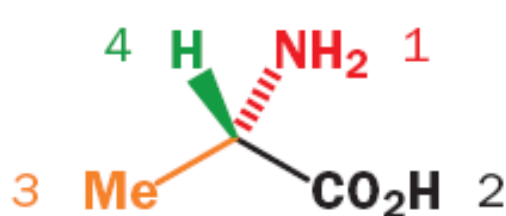
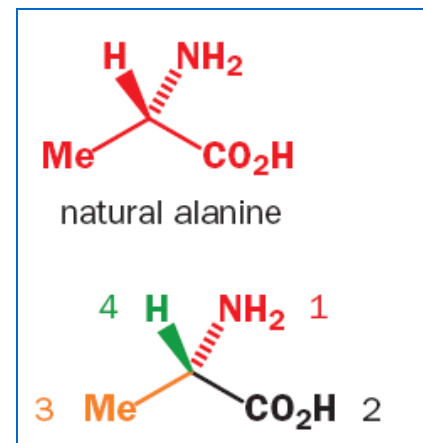
Movimento horário = Configuração *R* (*rectus*)

Movimento anti-horário = Configuração *S* (*sinister*)



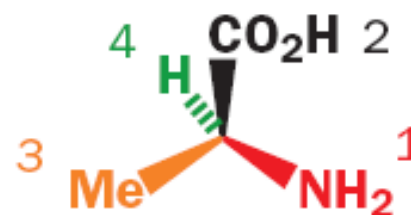
Exemplo

Nomeando o aminoácido *L*-alanina

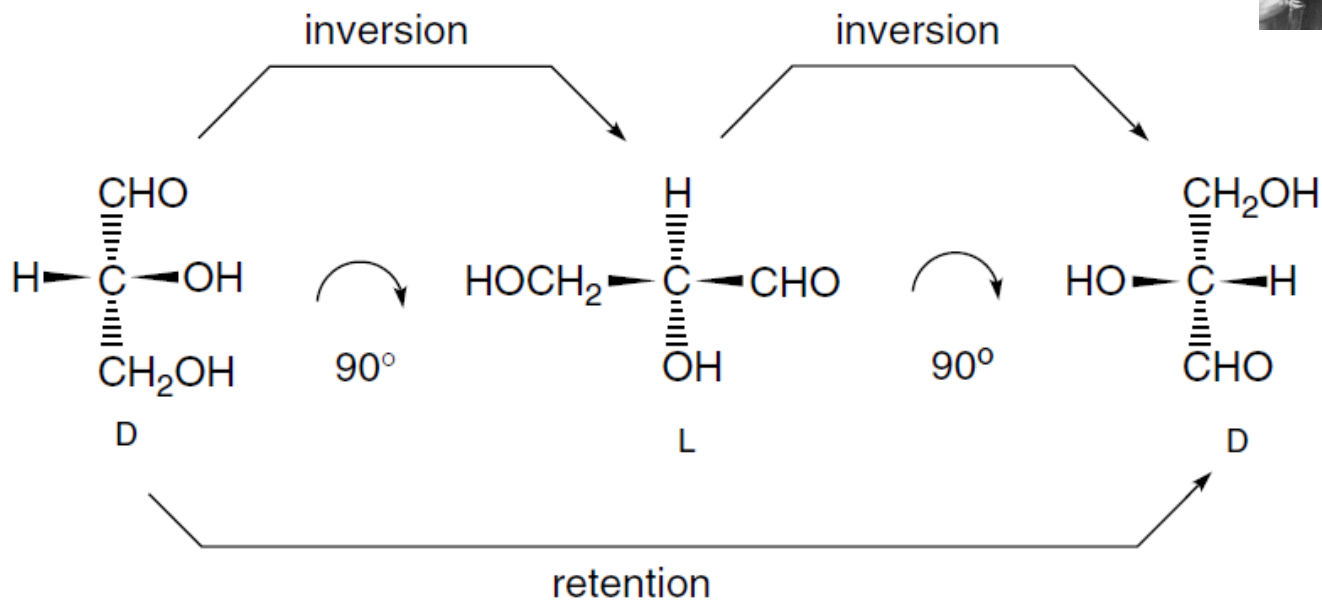
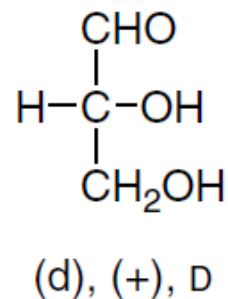
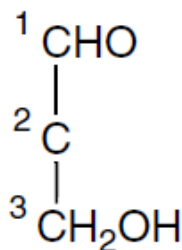
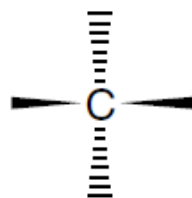
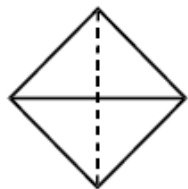


rotate so that H
points into the paper

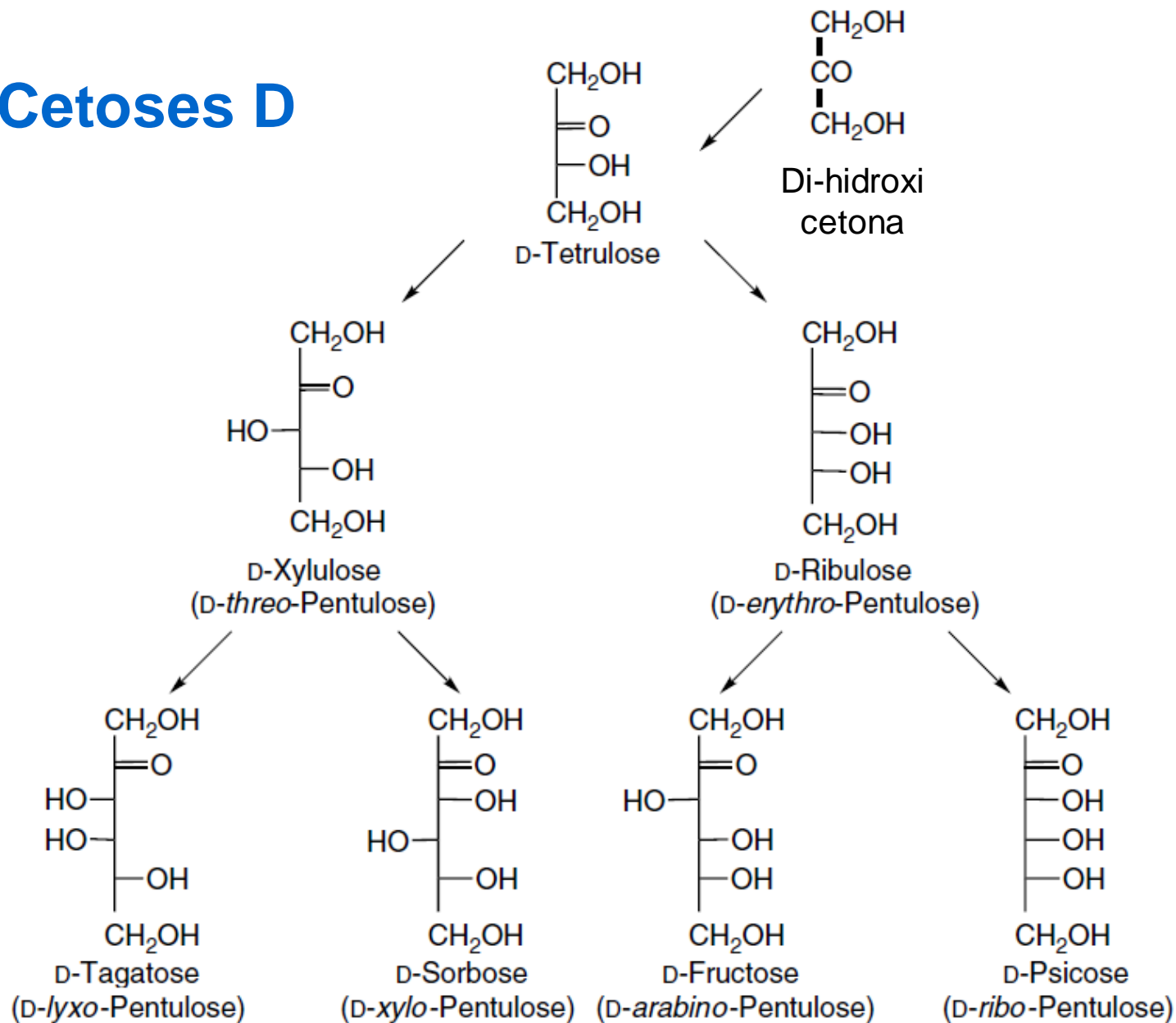
2



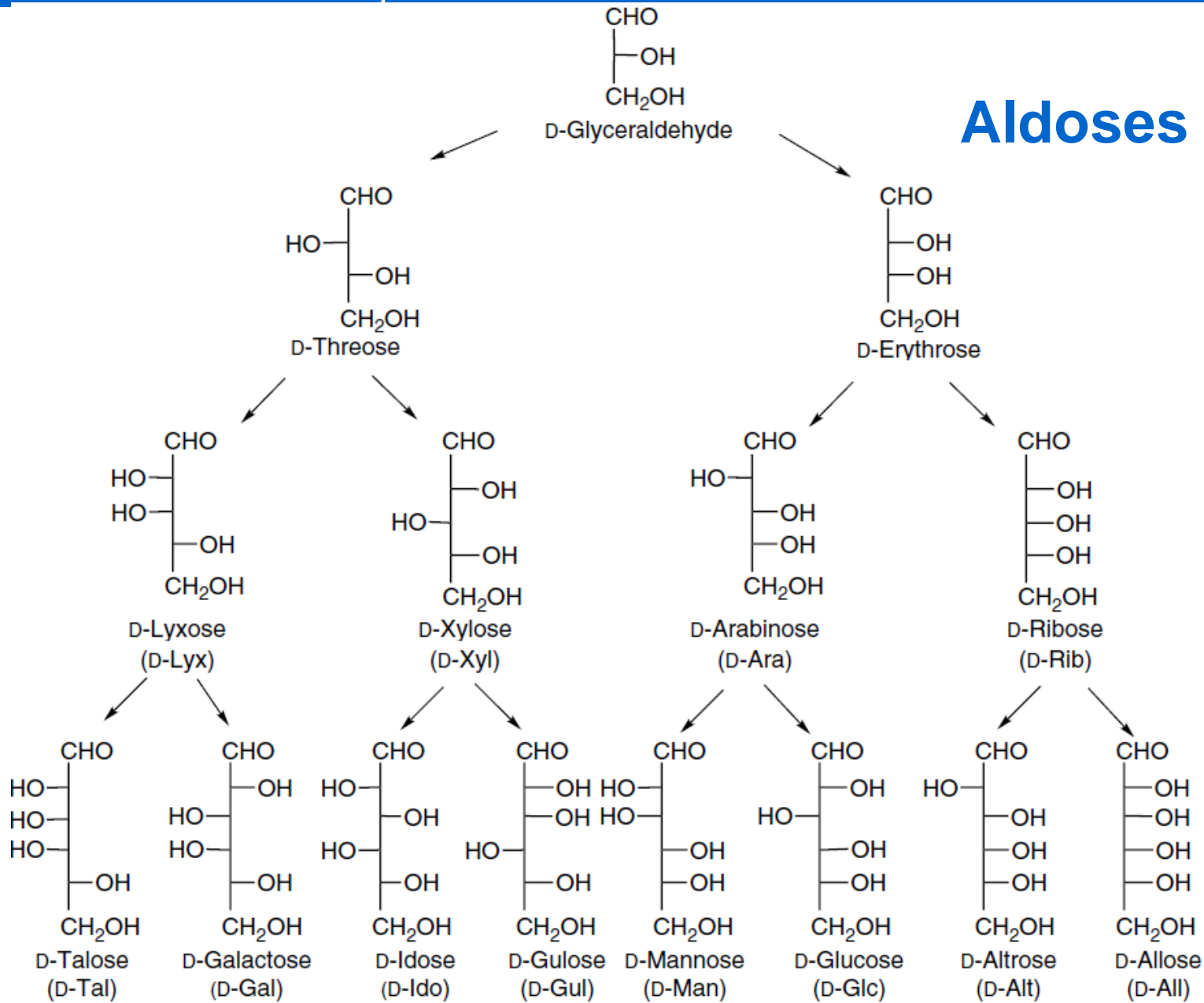
Projeção de Fischer



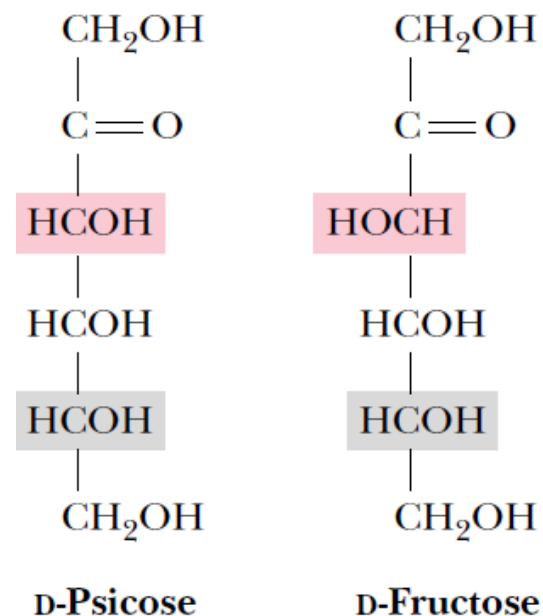
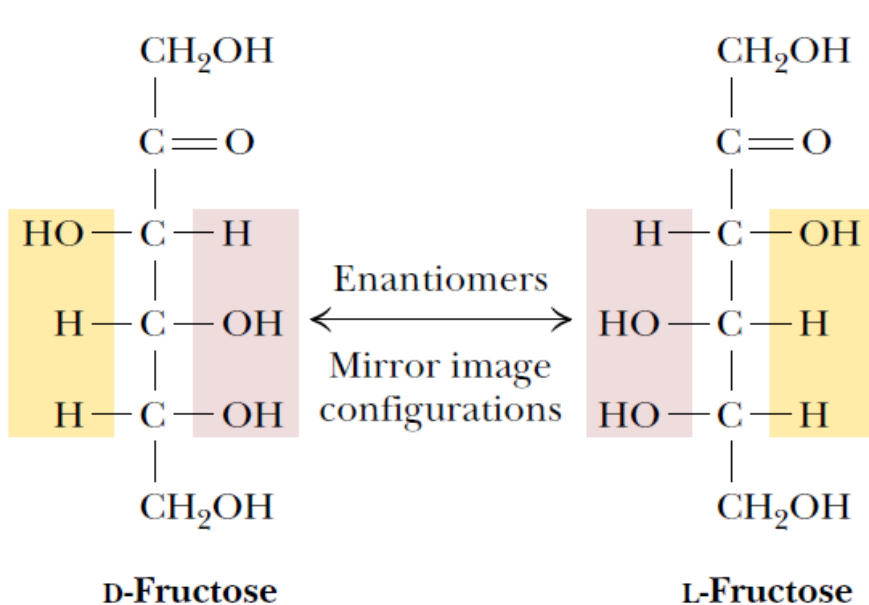
Cetoses D



Aldoses D



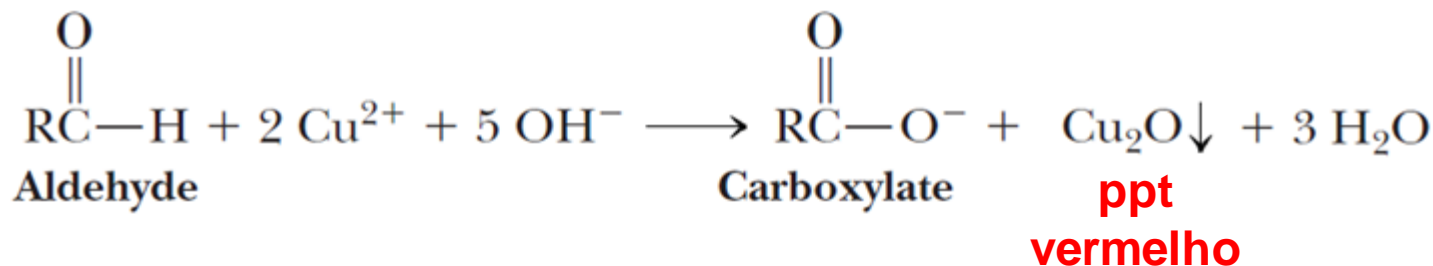
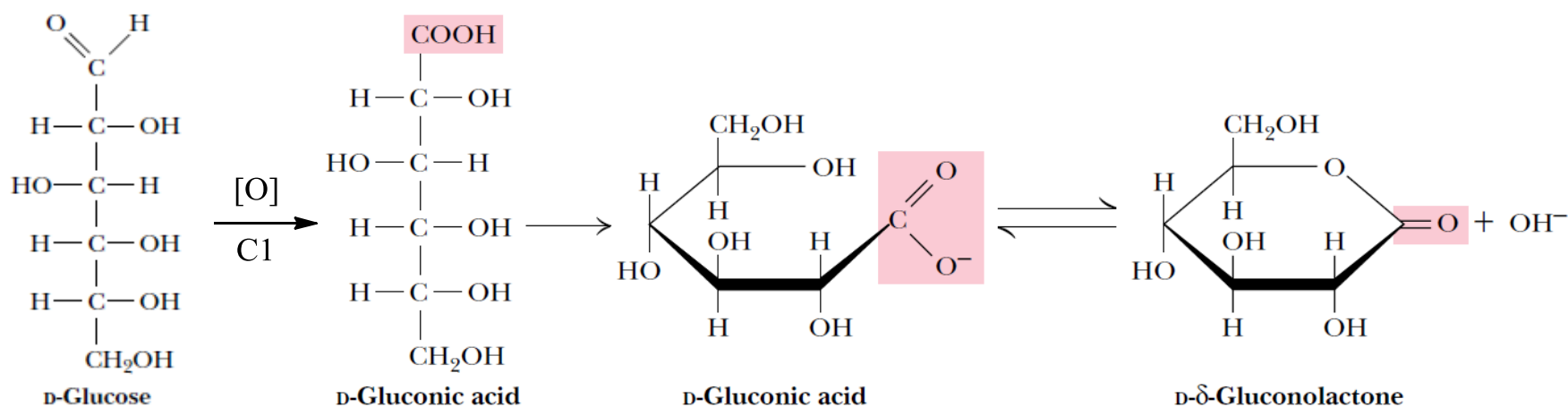
Estereoisômeros



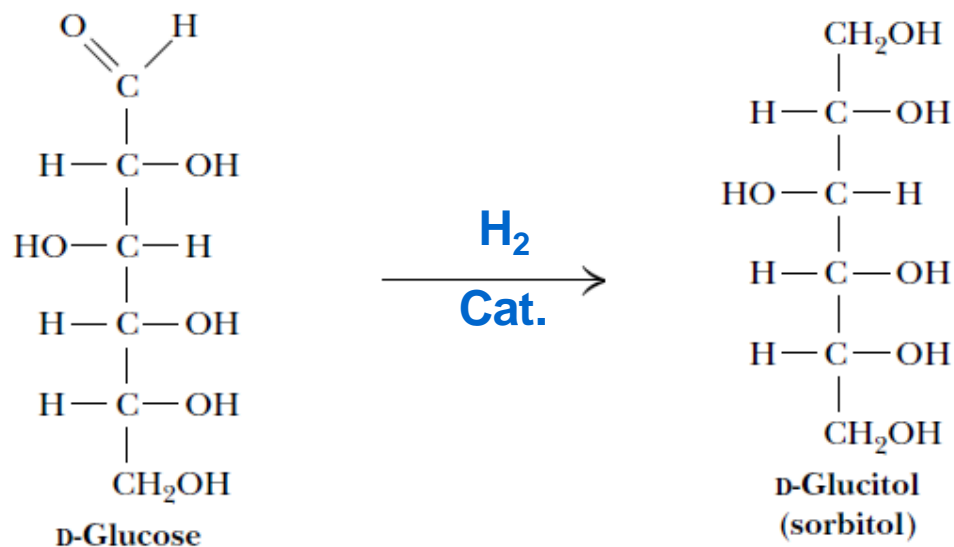
**Diastereoisômeros
(Epímero neste caso)**

Açúcar Redutor

Teste de identificação de diabetes *mellitus*

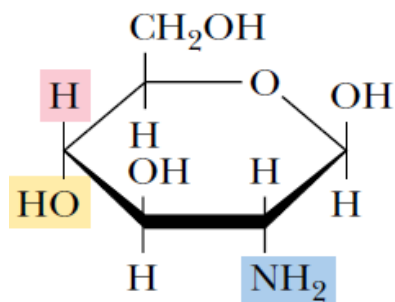


Sorbitol

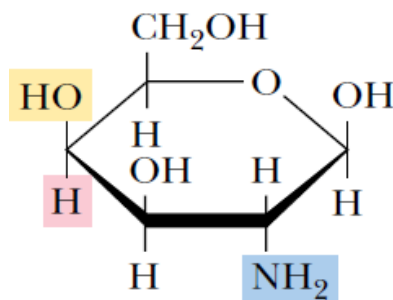


Acumulação de sorbitol nos olhos é o principal fator na formação da catarata em diabéticos *mellitus*

Amino Açúcares

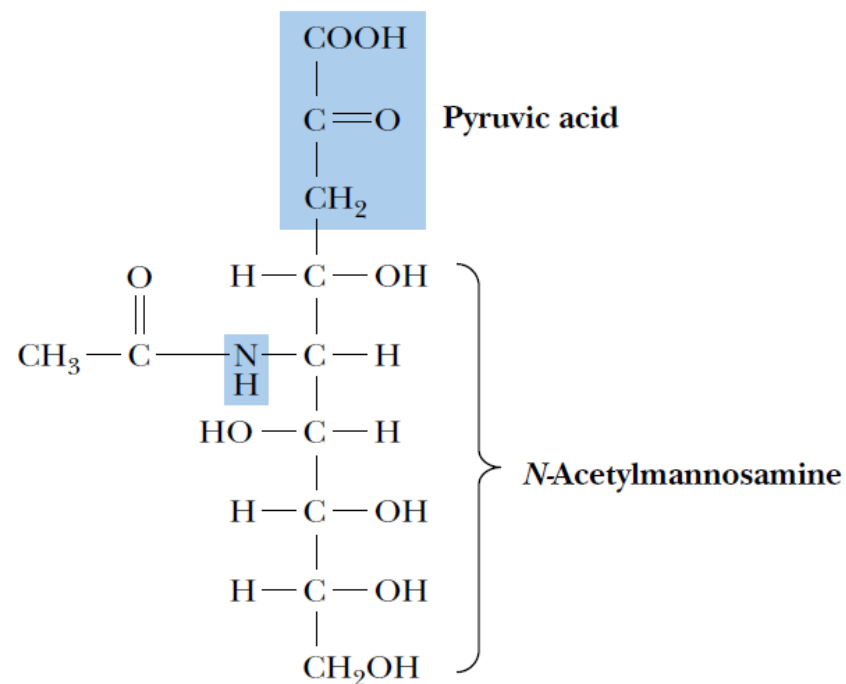


β -D-Glucosamine



β -D-Galactosamine

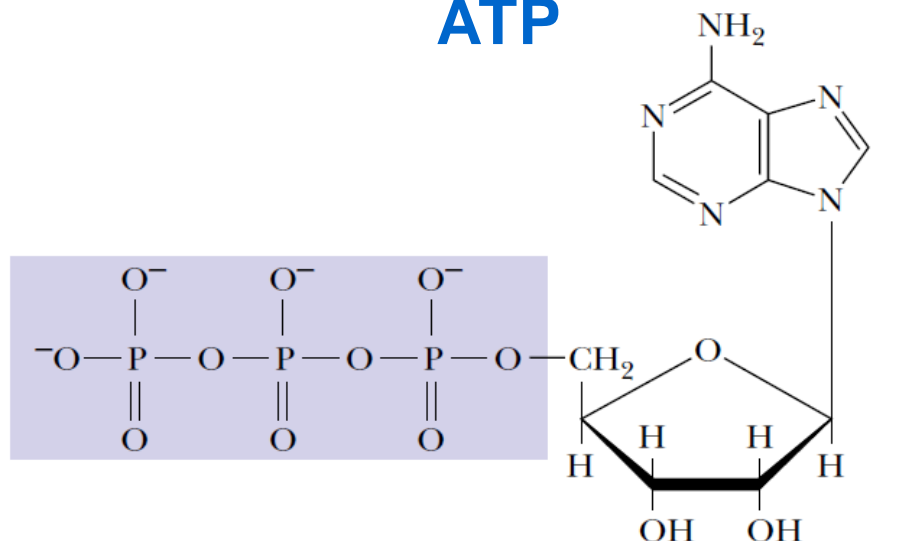
NeuNAc: Unidade básica de polissacarídeos responsáveis pelo exoesqueleto de crustáceos. Componente de parede celular bacteriana e membrana celular de animais superiores.



N-Acetyl-D-neuraminic acid (NeuNAc)

Ésteres de Fosfato

ATP



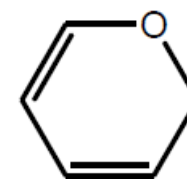
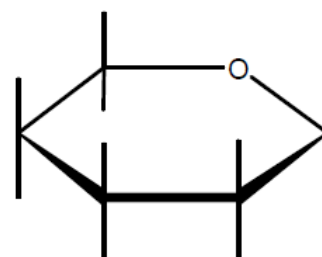
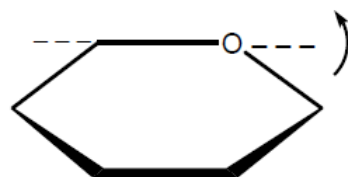
Adenosine-5'-triphosphate

Deoxi-açúcar

Carboidratos desempenham importantes funções no metabolismo

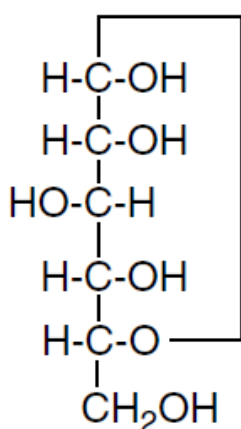
Projeção de Haworth

A fim de evitar ligações torcidas não realísticas na projeção de Fischer, Harworth propôs o desenho do anel quase perpendicular ao plano do slide.

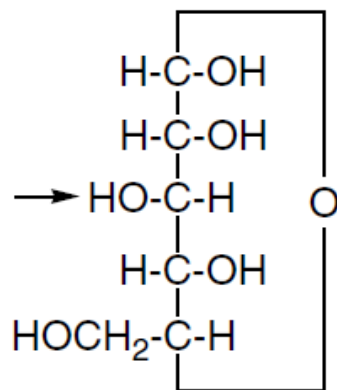


pirano

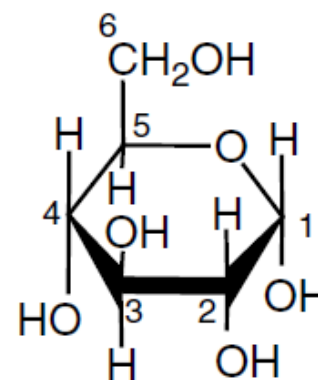
D-glicose



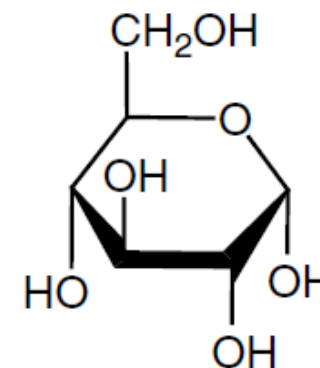
Fischer



modificada



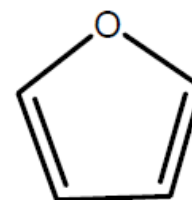
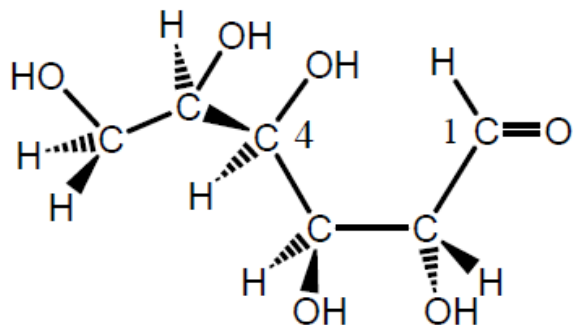
Haworth



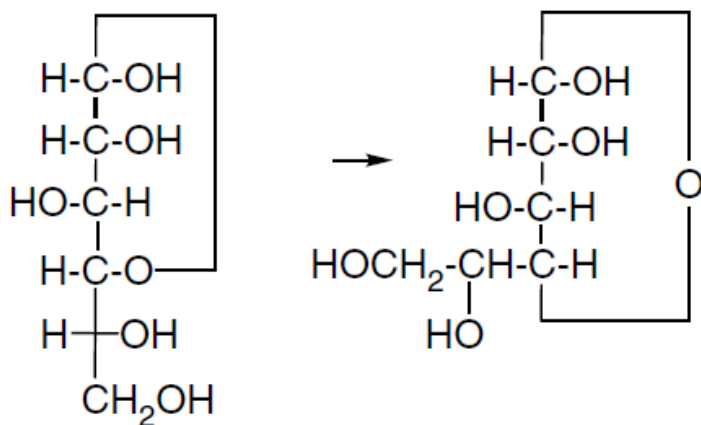
simplificada

Projeção de Haworth

Anel de 5 membros

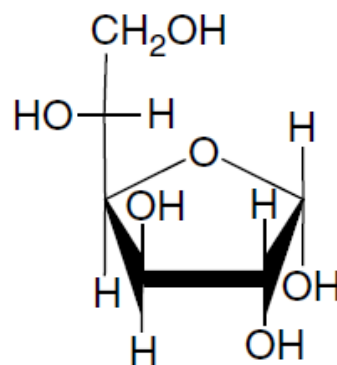


furano

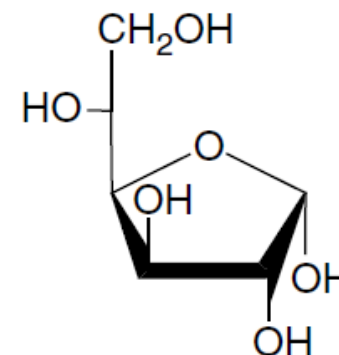


Fischer

modificada



Haworth

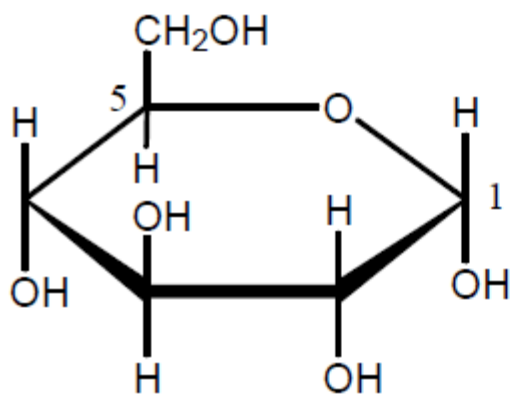


simplificada

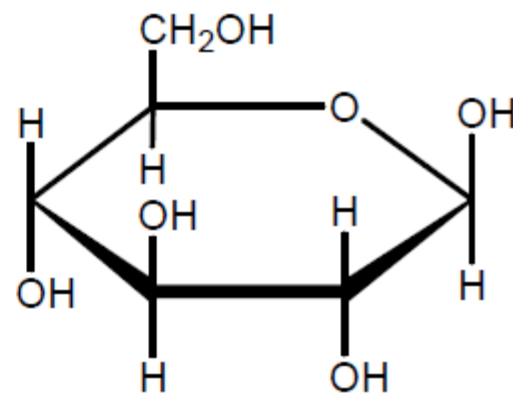
Glicose

Quando a (+)-glicose é deixada em solução gera uma mistura de ($[\alpha]_D +52^\circ$)

Existem dois tipos de (+)-glicose?



mp 146°C, $[\alpha]_D +112^\circ$ (H₂O)
 α -D-glucopyranose



mp 150°C, $[\alpha]_D +19^\circ$ (H₂O)
 β -D-glucopyranose

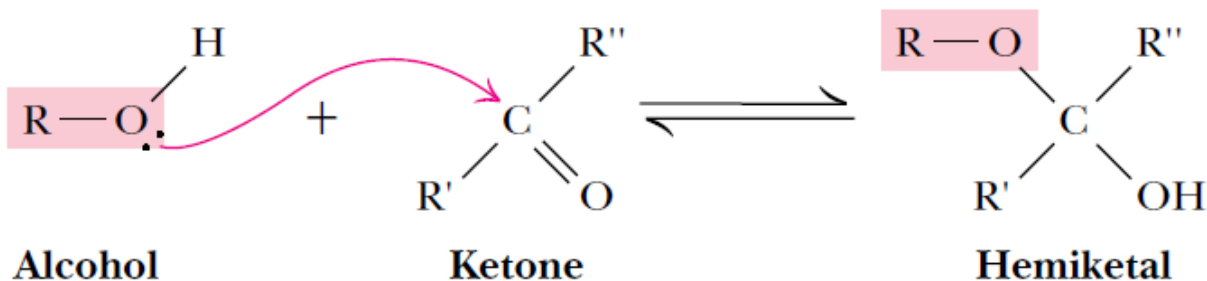
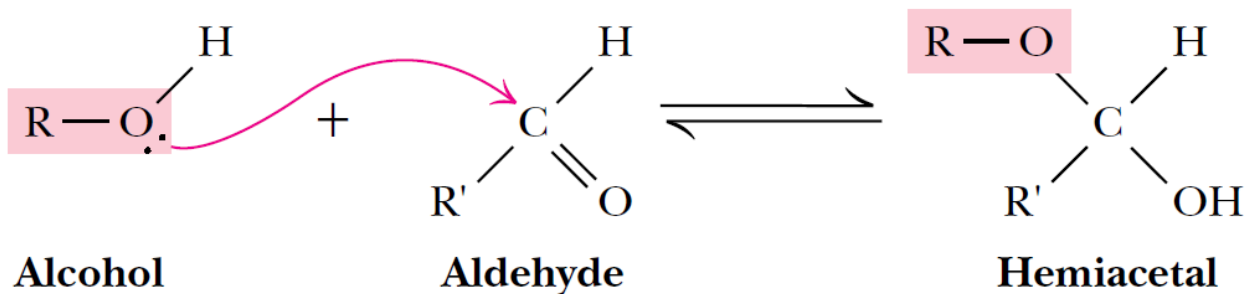
Mutarotação

Distribuição em meio aquoso após algumas horas a temperatura ambiente

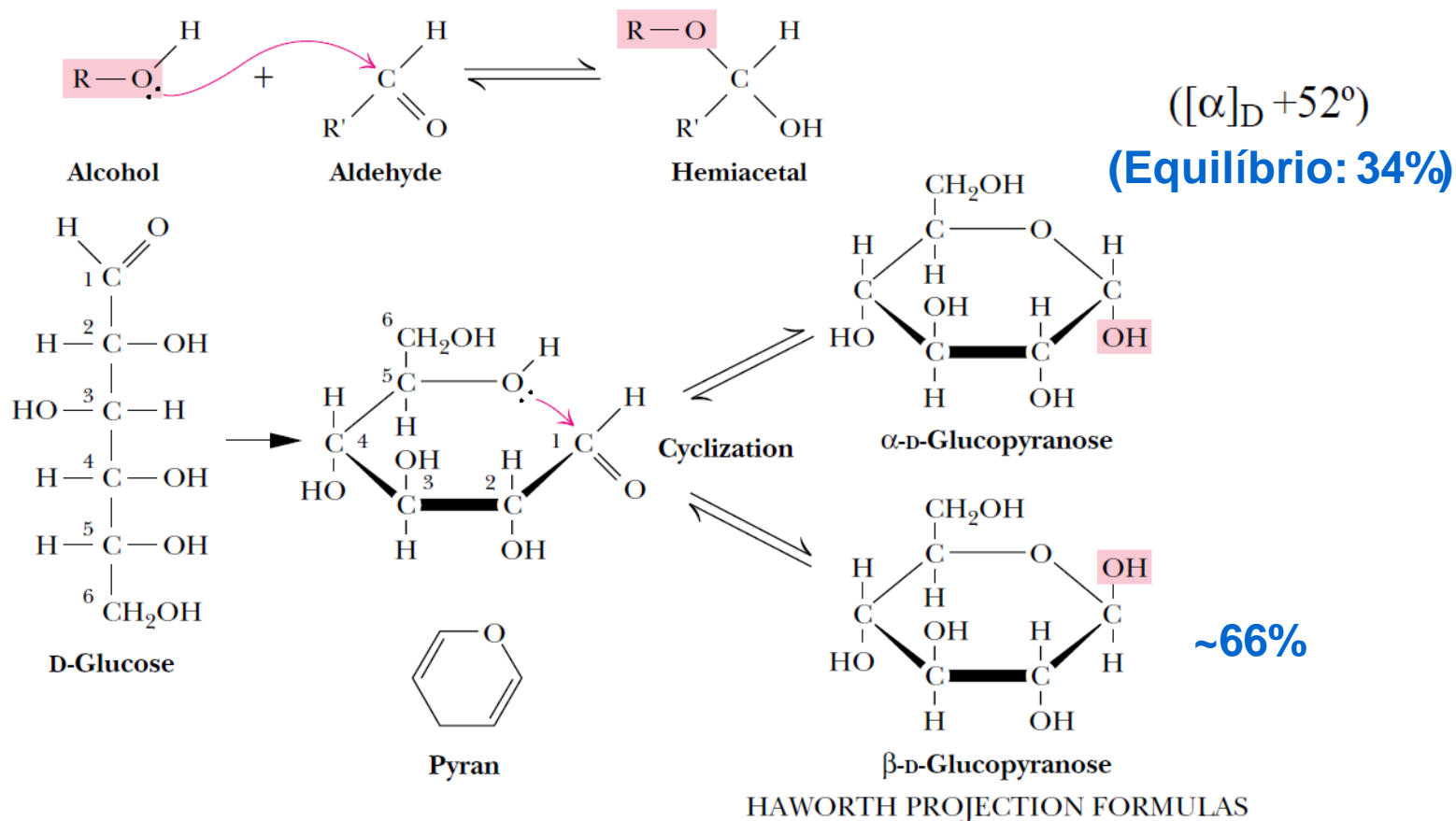
Carbohydrate	Pyranose		Furanose		Acyclic (%)
	α -Anomer (%)	β -Anomer (%)	α -Anomer (%)	β -Anomer (%)	
Glucose	38.0	62.0	0.5	0.5	0.002
Mannose	65.6	34.5	0.6	0.3	0.005
Galactose	30.0	64.0	2.5	3.5	0.02
Rhamnose	65.5	34.5	0.6	0.3	0.005
Fructose	2.5	65.0	6.5	25.0	0.8
Xylose	36.5	63.0	0.3	0.3	0.002
Ribose	31.5	58.5	6.4	13.5	0.05

Como explicar a formação desses resultados?

Hemi(a)cetalização

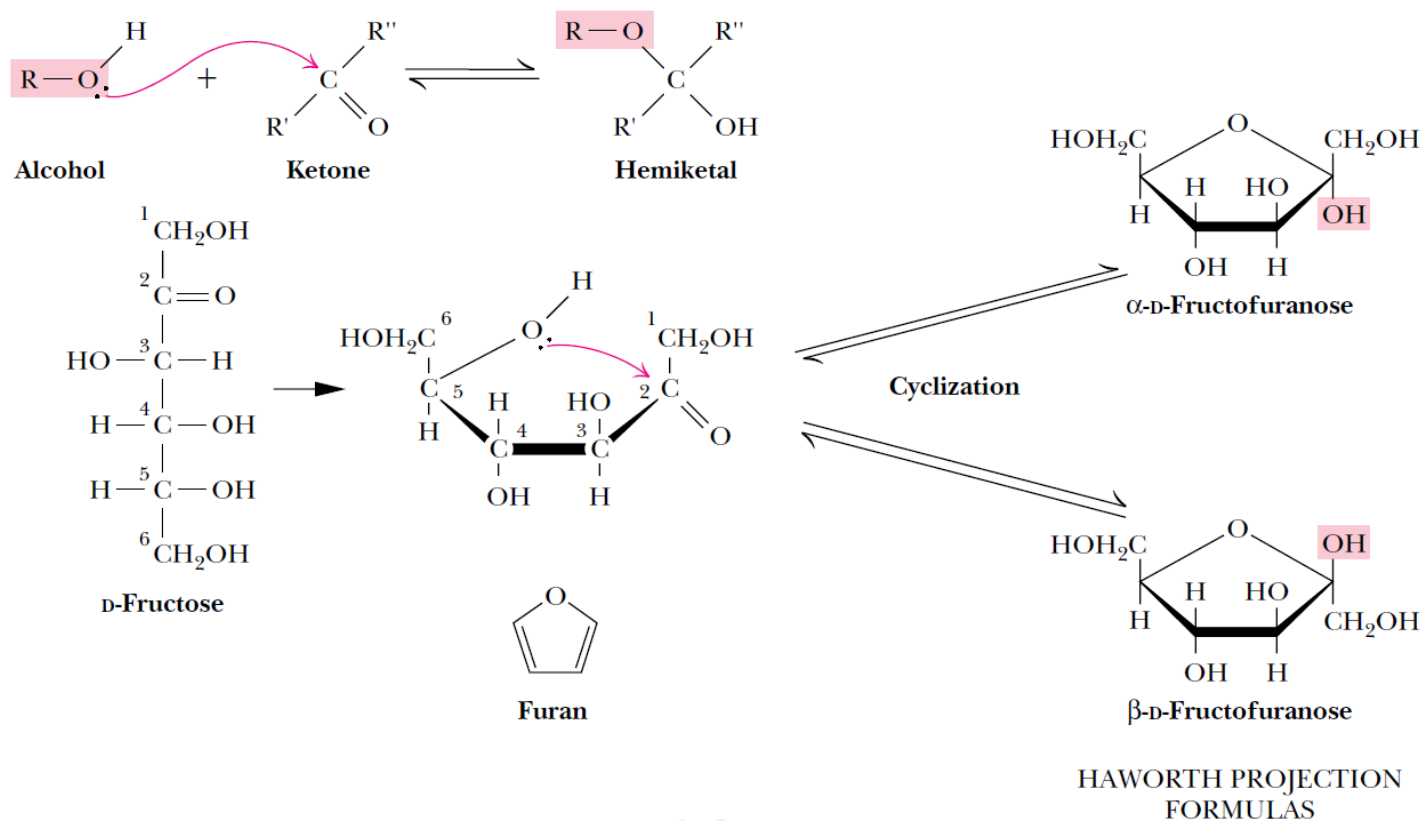


Piranoose



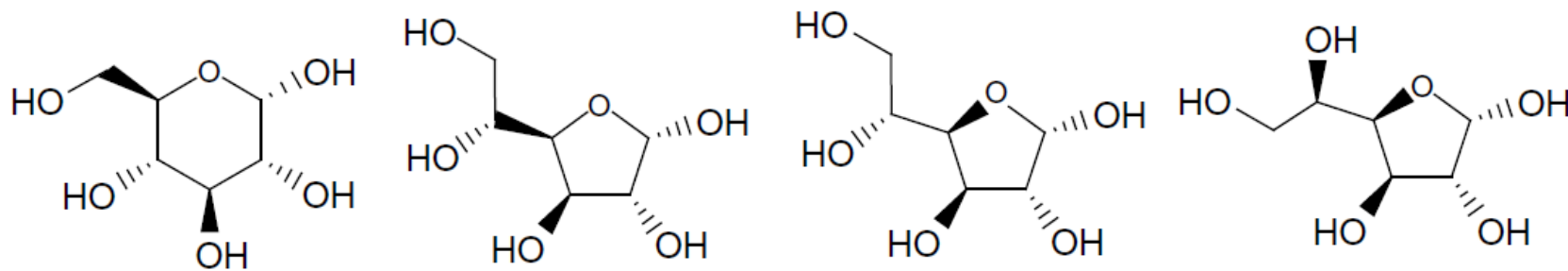
Carbono anomérico: carbono onde ocorre a acetalização (C¹).
 Formação da mistura racêmica α e β .

Furanose



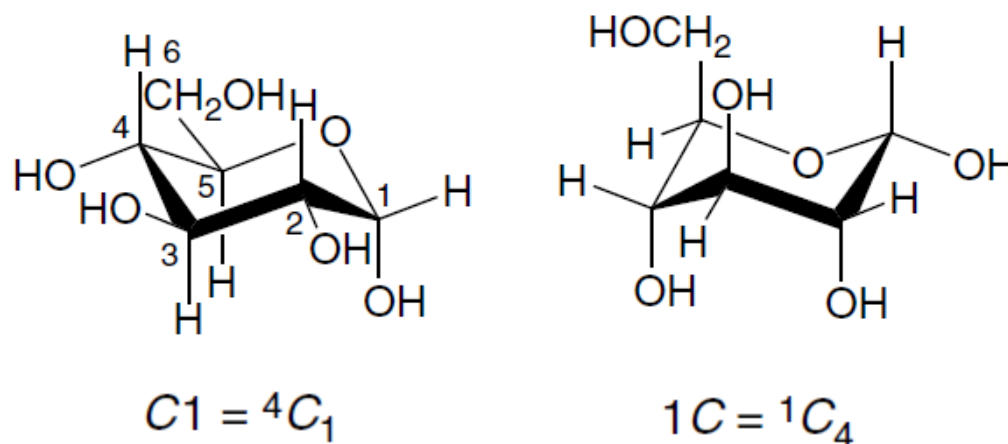
Projeção de Mills

Mills propôs desenhar os carboidratos colocando os anéis no plano do slide definindo como consequência os centros assimétricos da molécula.



Projeção de Rives

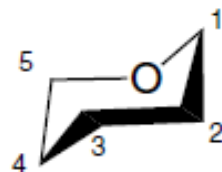
As projeções de Harworth e Mills não representam a realidade visto que anéis de 5 e 6 membros não são planares.



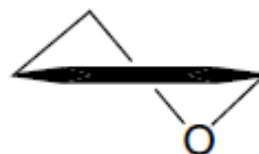
Exemplo: α -glicopirranose

Conformações de 6 membros

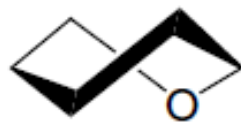
Principais conformações para uma piranose



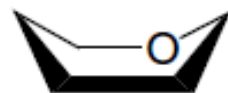
Cadeira 1C_4
Chair



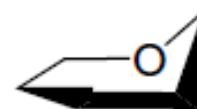
5H_0 Semi-cadeira
Half chair



5S_0
Torcida
Skew



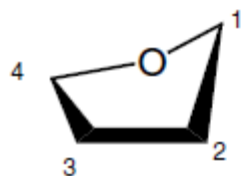
${}^{1,4}B$
Barco
Boat



1E
Envelope

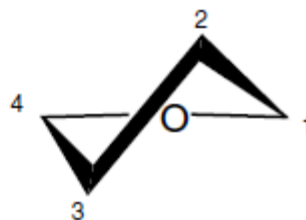
Conformações de 5 membros

Furanoses adotam duas conformações principais



E^1

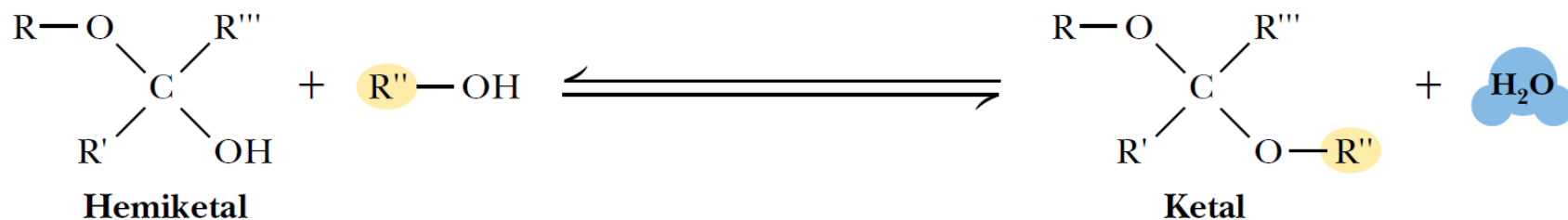
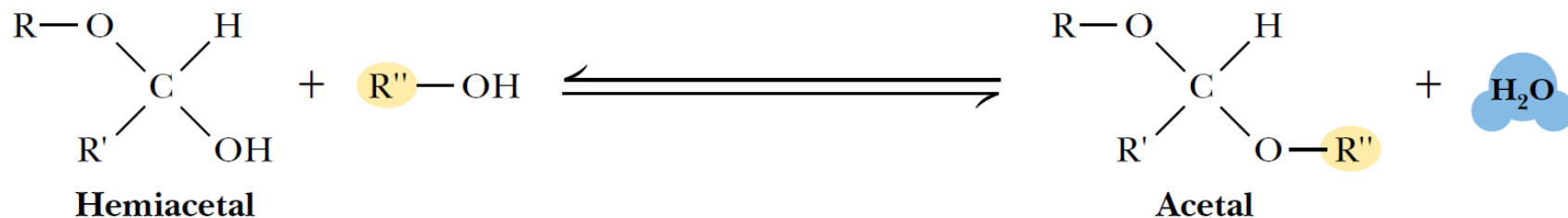
Envelpe



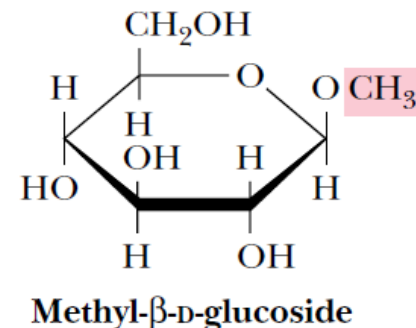
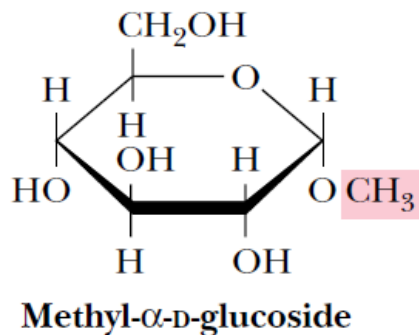
2T_3

Torcido

Glicosídeos

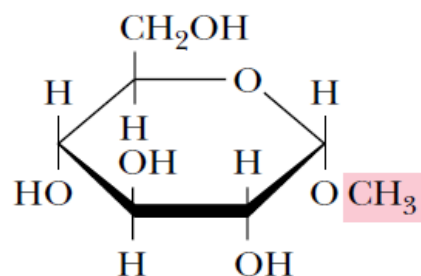


Hemiacetais e hemiketais podem reagir com alcoois, em meio ácido, para formar acetais e cetais. Assim, tem-se uma nova reação de desidratação.



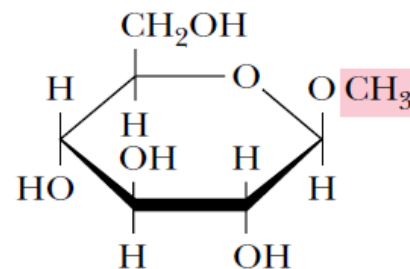
Glicosídeos

Monossacarídeos na forma furanosídica e piranosídica reagem com álcoois para formam glicosídeos os quais mantêm as configurações α e β .



Methyl- α -D-glucoside

Derivado da α -D-glicose



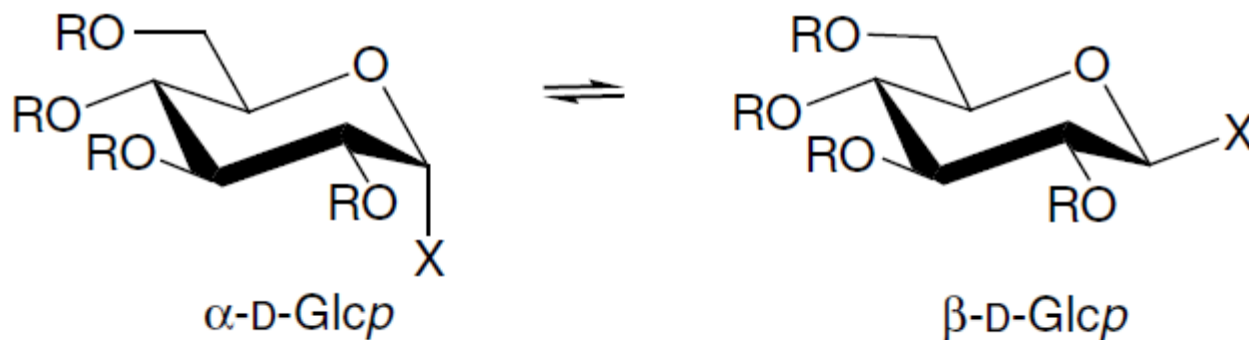
Methyl- β -D-glucoside

Derivado da β -D-glicose

Nomenclatura: geralmente mantêm-se o nome do carboidrato que originou o glicosídeo.

Efeito Anomérico

Modificando-se o substituinte X observa-se um resultado completamente inesperado. Como explicar essa diferença de comportamento?

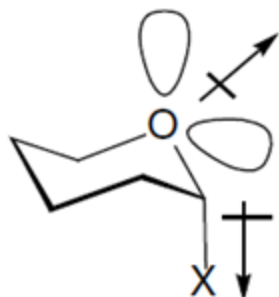


X = OH	36%	64%
X = OMe	67%	33%
X = Cl	94%	6%
X = Br	>99%	<1%

Efeito Anomérico

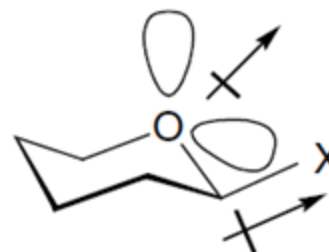
Efeito endo

α -anomer



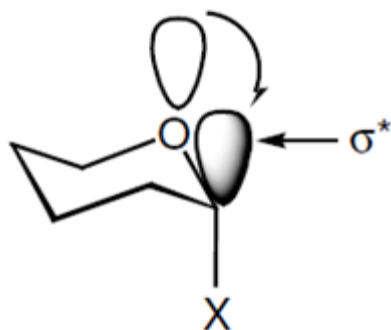
Vetores se subtraem. Efeito intenso quanto o elemento X é muito eletronegativo.

β -anomer



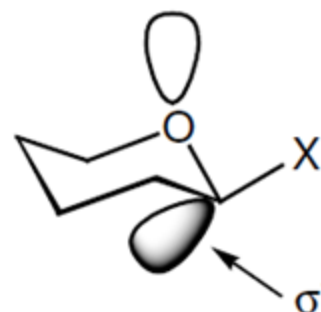
Resultante dos pares não ligantes e do substituintes não se cancelam.

α -anomer



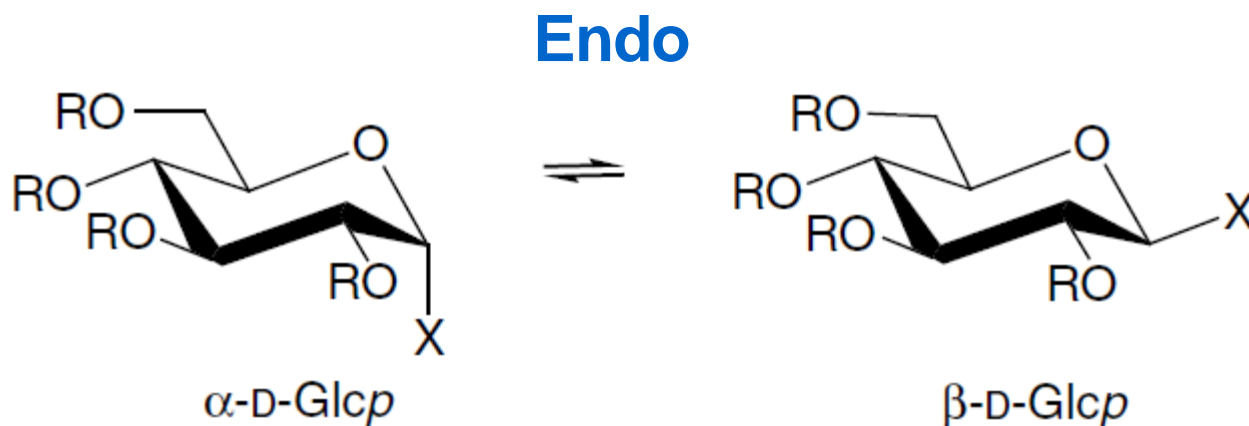
Orbital n e σ^* somam-se tornando as ligações O—C₁ mais curta e C₁—X mais longa.

β -anomer



No β anômero os orbitais não se emparelham.

Efeito Anomérico

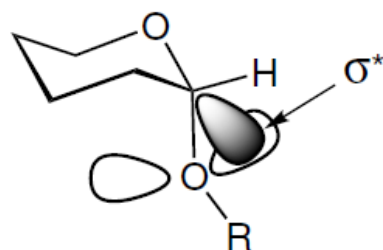


X = OH	36%	64%
X = OMe	67%	33%
X = Cl	94%	6%
X = Br	>99%	<1%

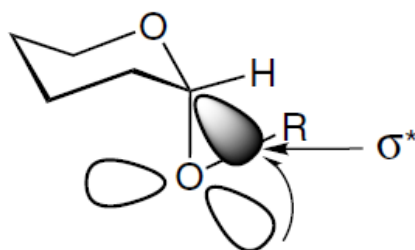
Elementos que sejam eletronegativos ou que tenham alta capacidade de comportar elétrons favorecerão a o efeito anomérico *endo*.

Efeito Anomérico Exo

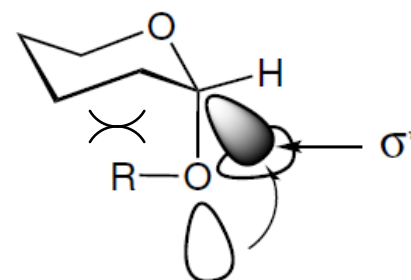
Efeito anomérico exo: quando X também possui pares de elétrons não ligantes como alcóxidos.



(a)



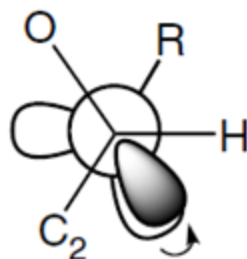
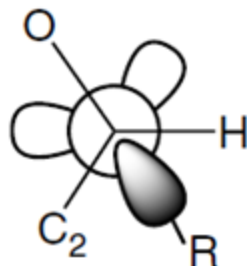
(b)



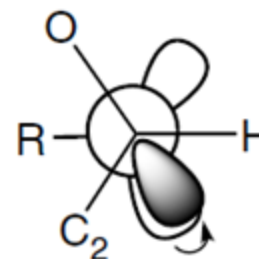
(c)

Rotâmeros estáveis

Grupo R próximo ao anel

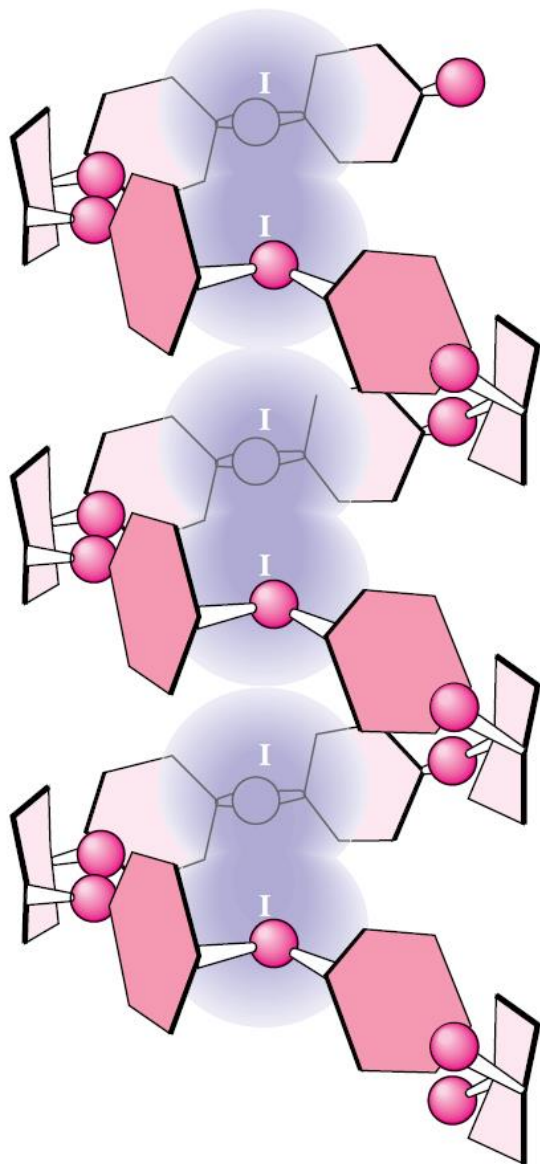


Estabiliza
(α -hélice)

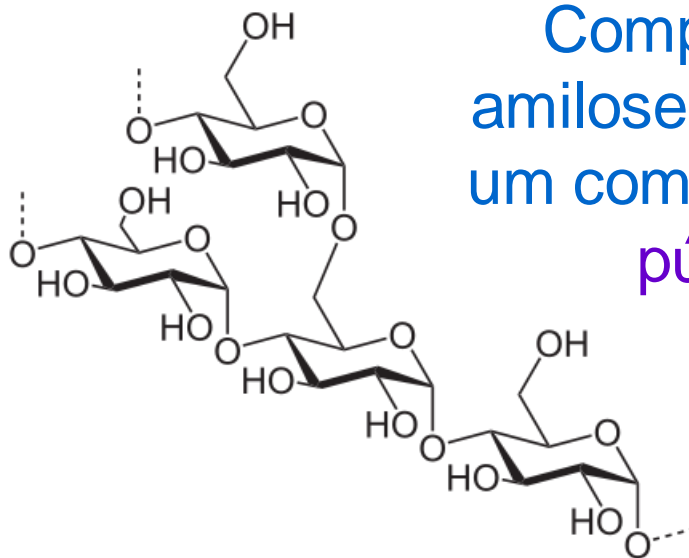


Grande
impedimento

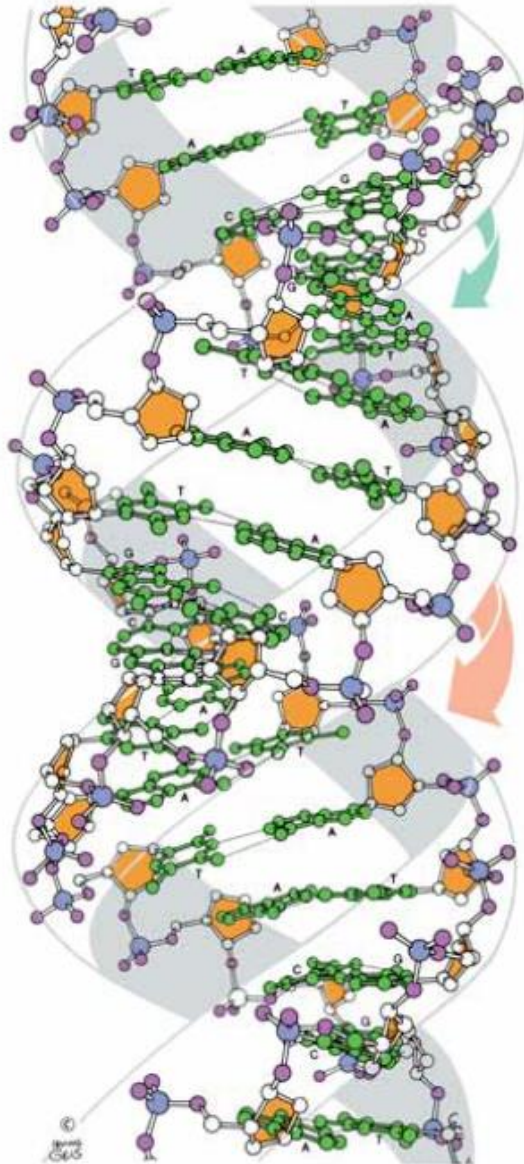
Teste do Iodo



Identificação de amido α -hélice: suspensão de amilose em água adota a conformação helíptica. I₂ Complexa com amilose para formar um complexo de cor púrpura.



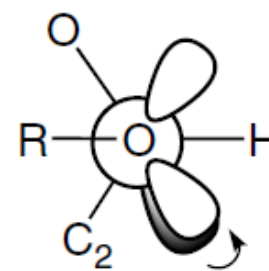
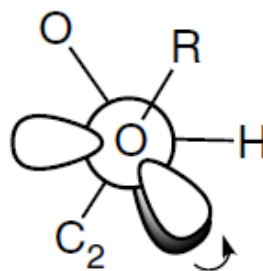
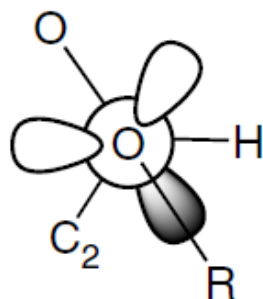
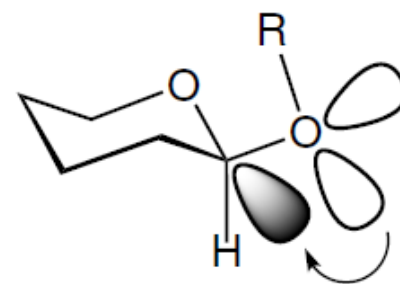
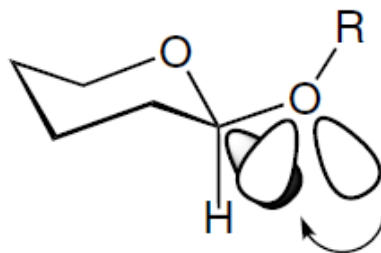
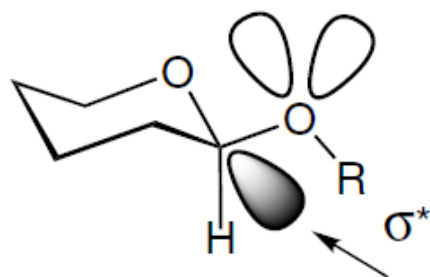
Estrutura da α -hélice do DNA

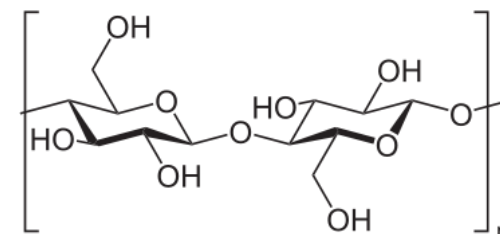
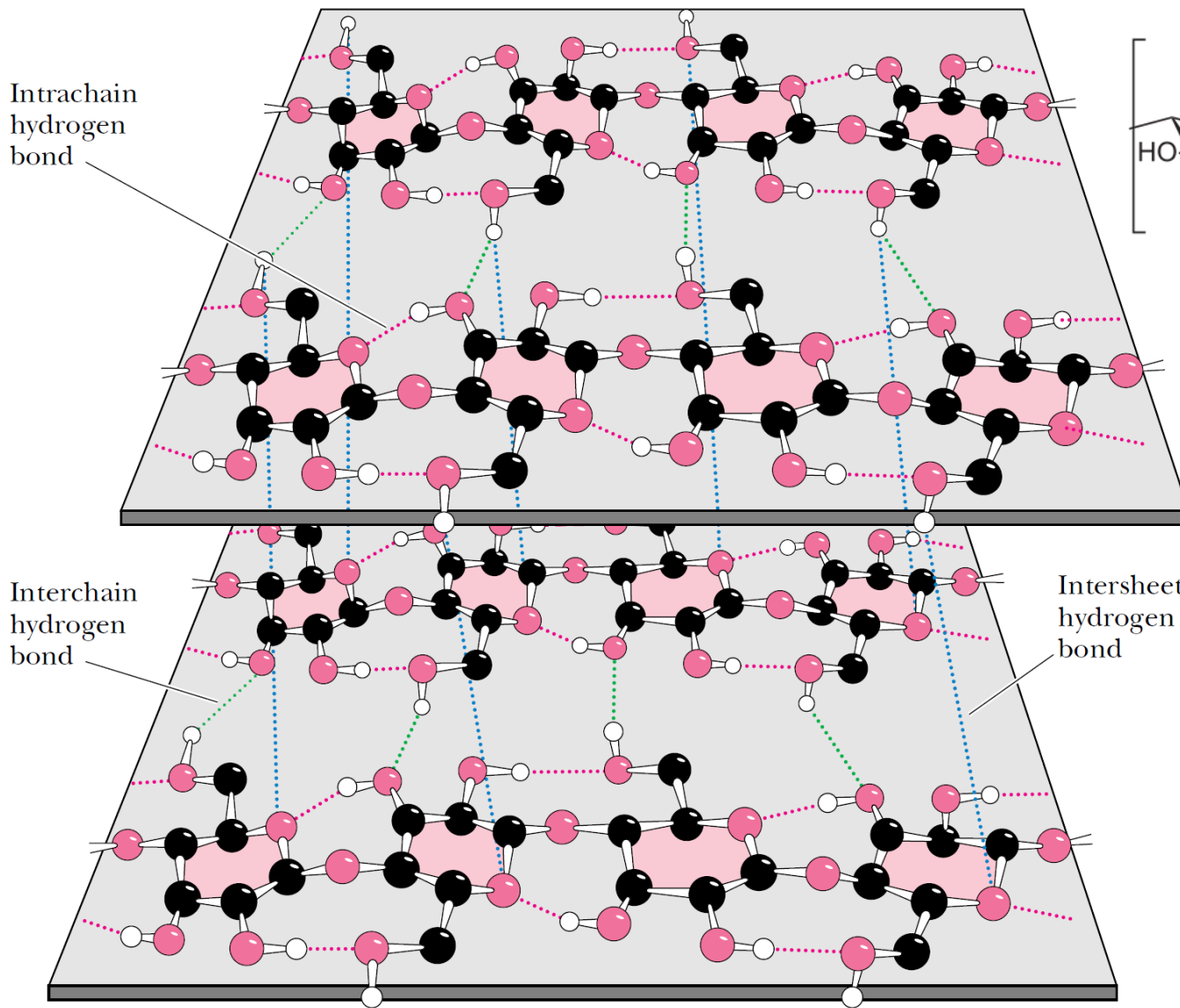


Perceba a importância da 2-deoxi-D-ribose

Efeito Anomérico Exo

Efeito exo explica a formação do alcóxi em equatorial



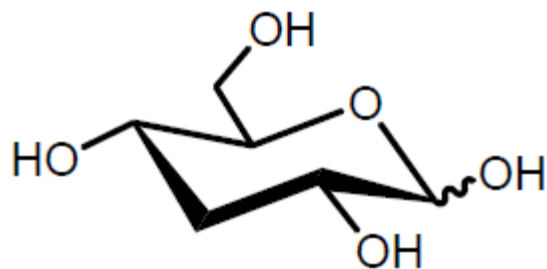


Estrutura em folha β da celulose

Grupos Protetores

Problemática

Em síntese orgânica é muito comum precisarmos preparar carboidratos modificados. Como proceder para obtê-los?



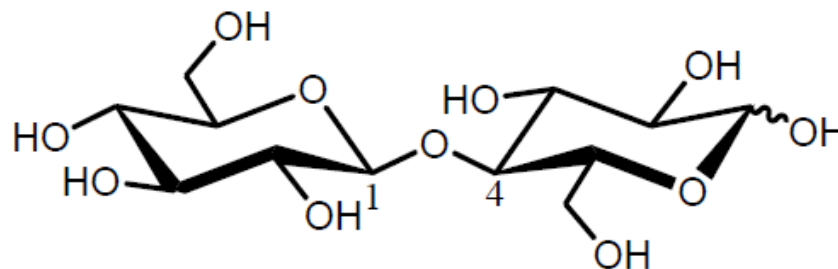
Exemplo: 3-deoxi-glicose ou 3-deoxi-ribose???

Neste caso, têm-se 2 problemas: substituir um dos OHs por um hidrogênio; promover essa substituição apenas no C3.

Grupos Protetores

Problemática

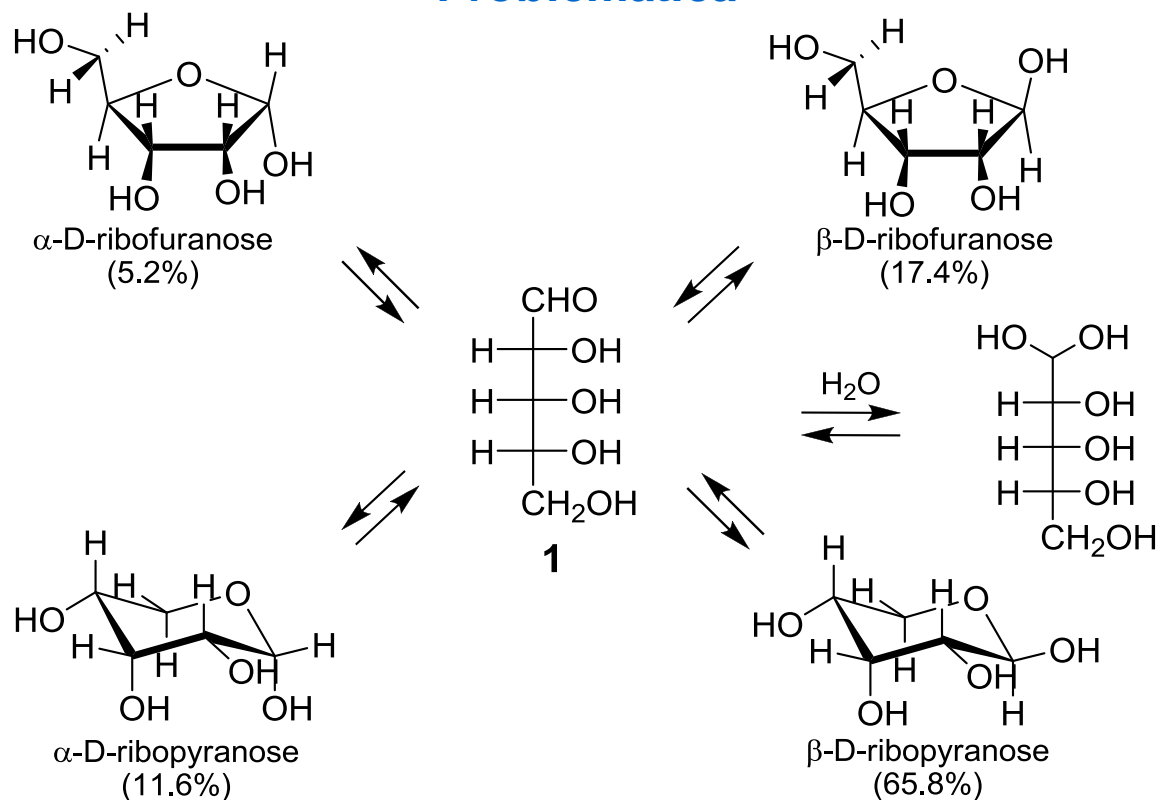
E se quiséssemos preparar um dissacarídeo específico como o 1,4- β ?



Assim, faz-se necessário a utilização de algum artifício metodológico (grupos protetores) que mascare uma parte do carboidrato permitindo que a reação ocorra em outra parte da molécula

Grupos Protetores

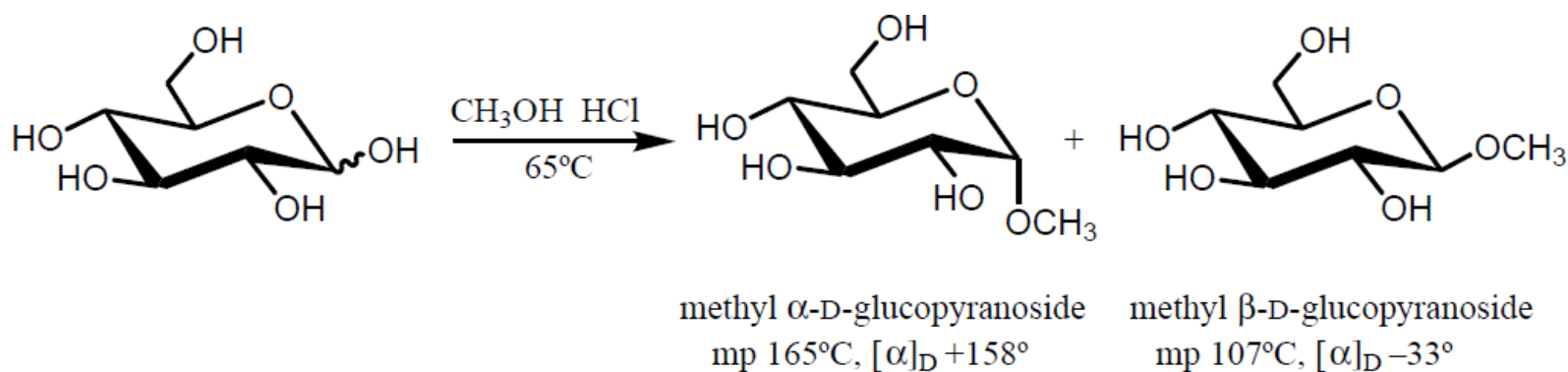
Problemática



Seis possíveis tautômeros em que a D-ribose pode existir.

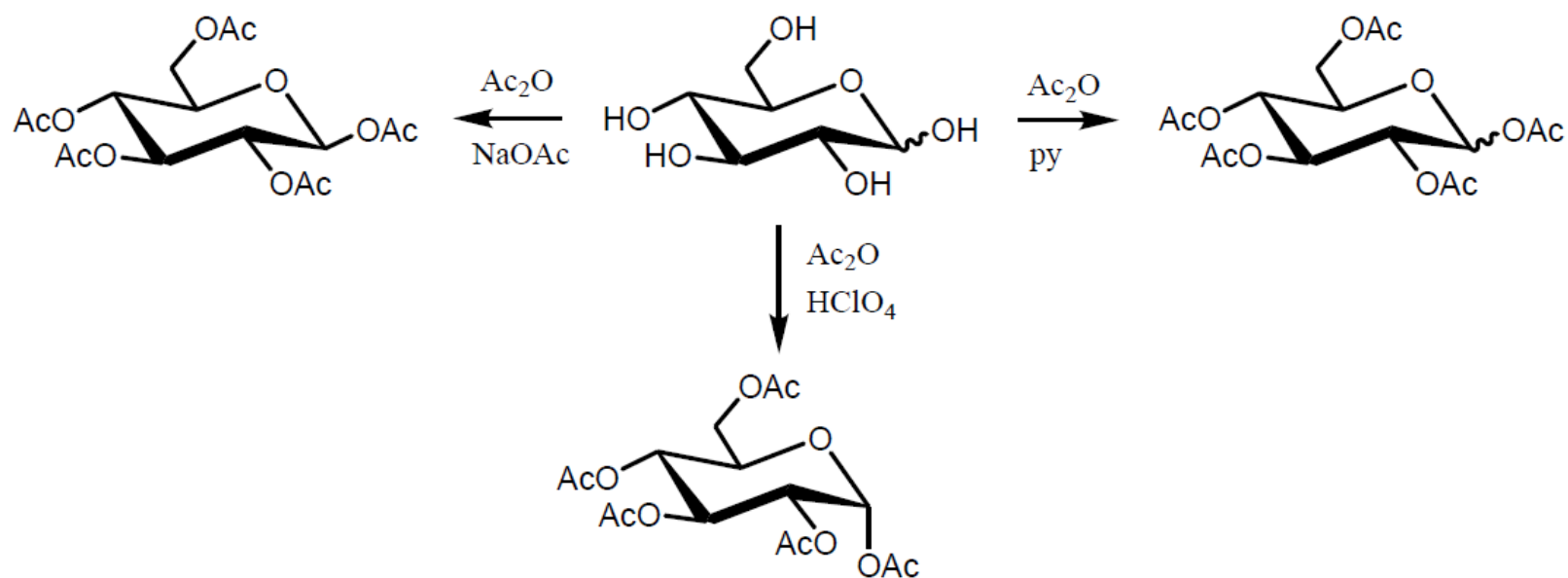
Grupos Protetores

Considerando uma das primeiras sínteses de Fischer:

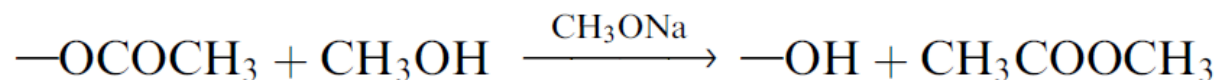


Observa-se que foram obtidos dois diastereoisômeros, porém a reação ocorreu de modo seletivo no carbono anomérico. Portanto, pode-se encarar essa reação como uma proteção específica.

Grupos Protetores - Acetatos

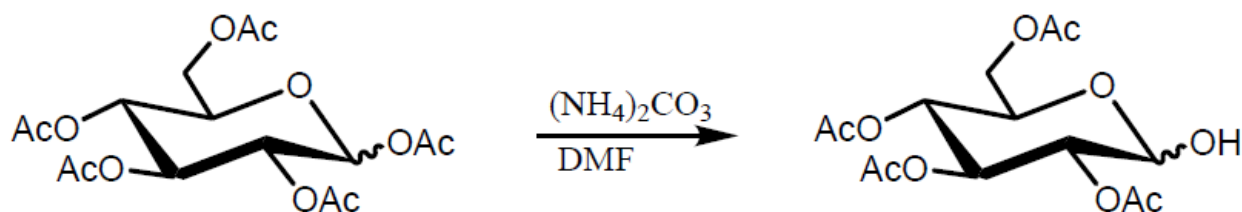


Transesterificação permite a remoção de grupos acetil

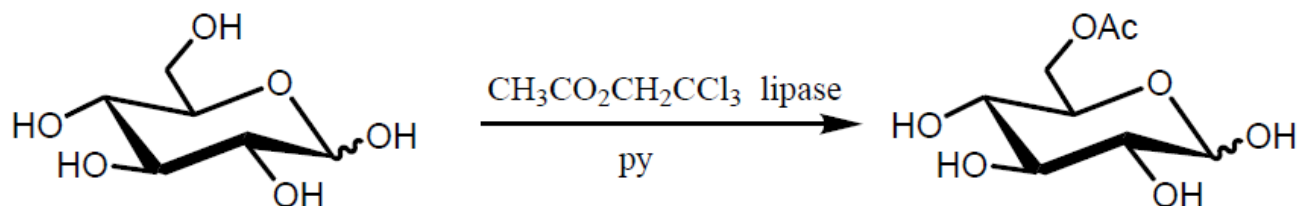


Grupos Protetores - Acetatos

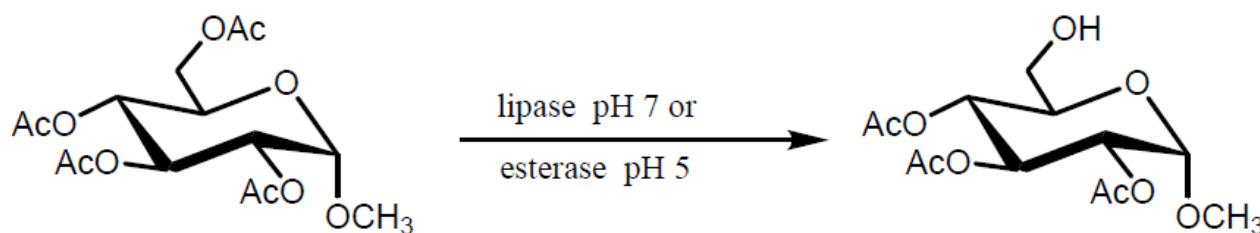
Remoção seletiva



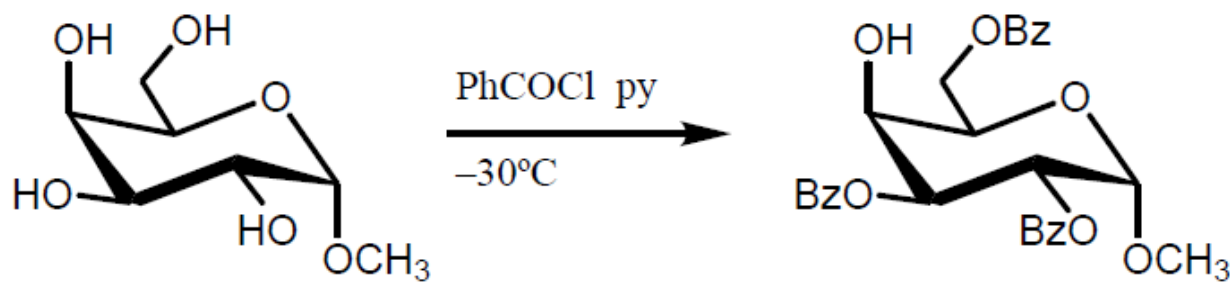
Acetilação seletiva com lipases



Hidrólise seletiva com enzimas



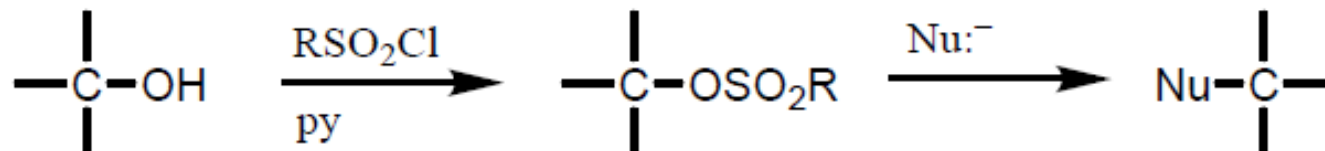
Grupos Protetores - Benzoatos



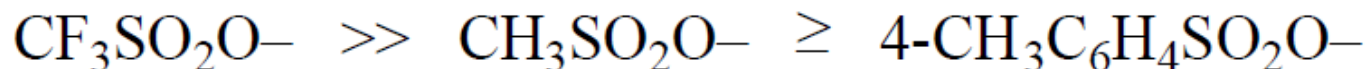
Muito mais robustos que acetatos. Geralmente formam produtos que permitem determinação estrutural por Raios-X.

Grupos Protetores - Sulfonatos

Sulfonatos muitas vezes não são empregados como grupos protetores, mas sim como grupos atividades do péssimo GS $-OH$ numa reação nucleofílica.



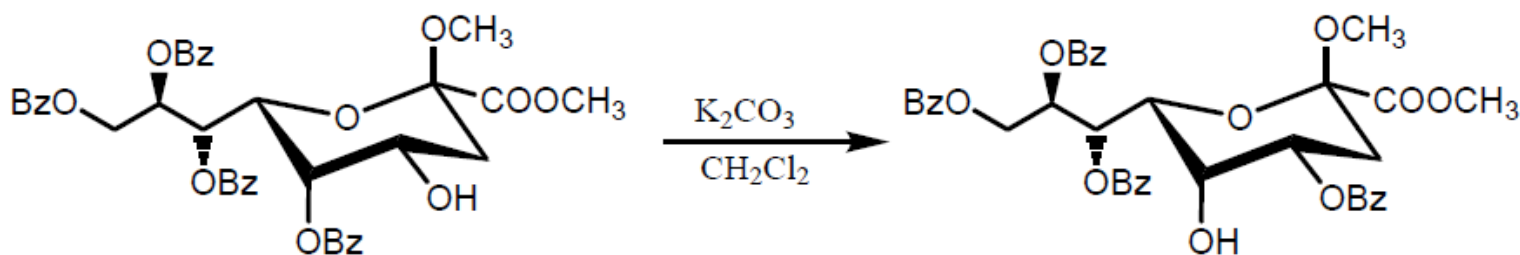
Grupos sulfonatos mais utilizados são: triflato; metilato e tosilato.



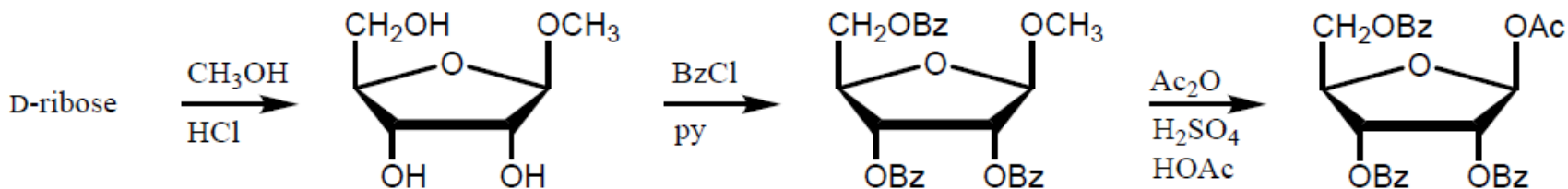
Grupos Protetores - Ésteres

Existem alguns problemas na utilização de ésteres como grupos protetores.

Migração



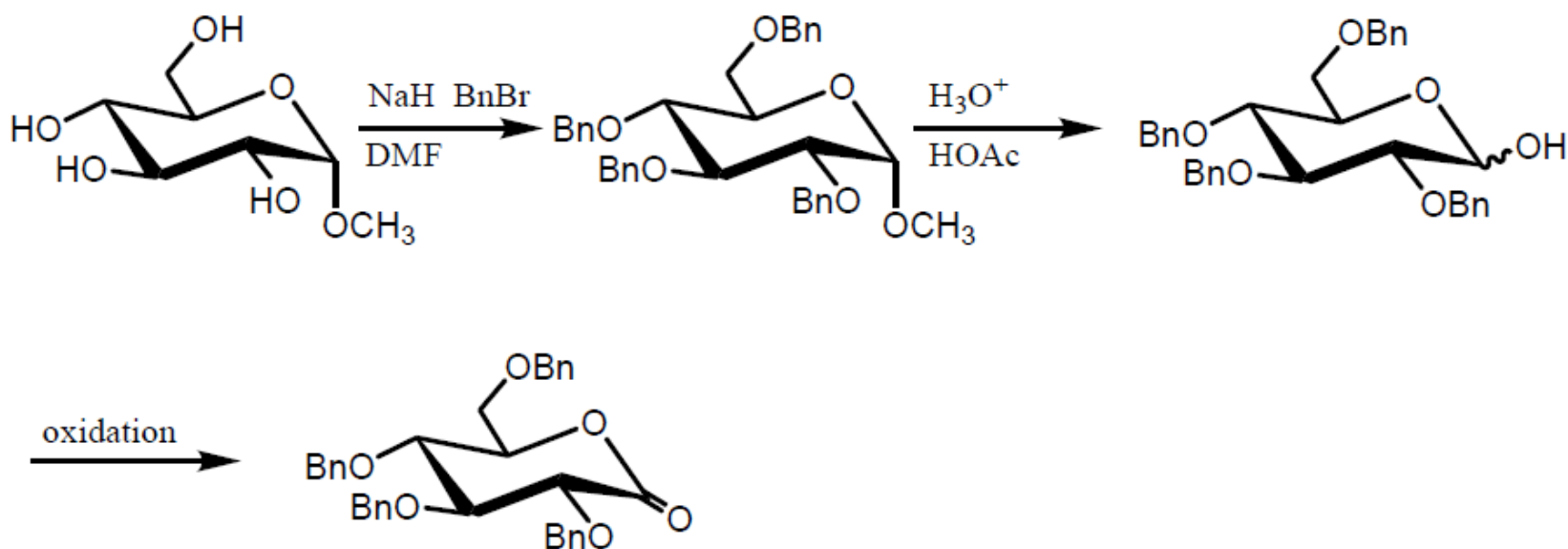
Processo Indireto



utilizado na síntese
de nucleosídeos

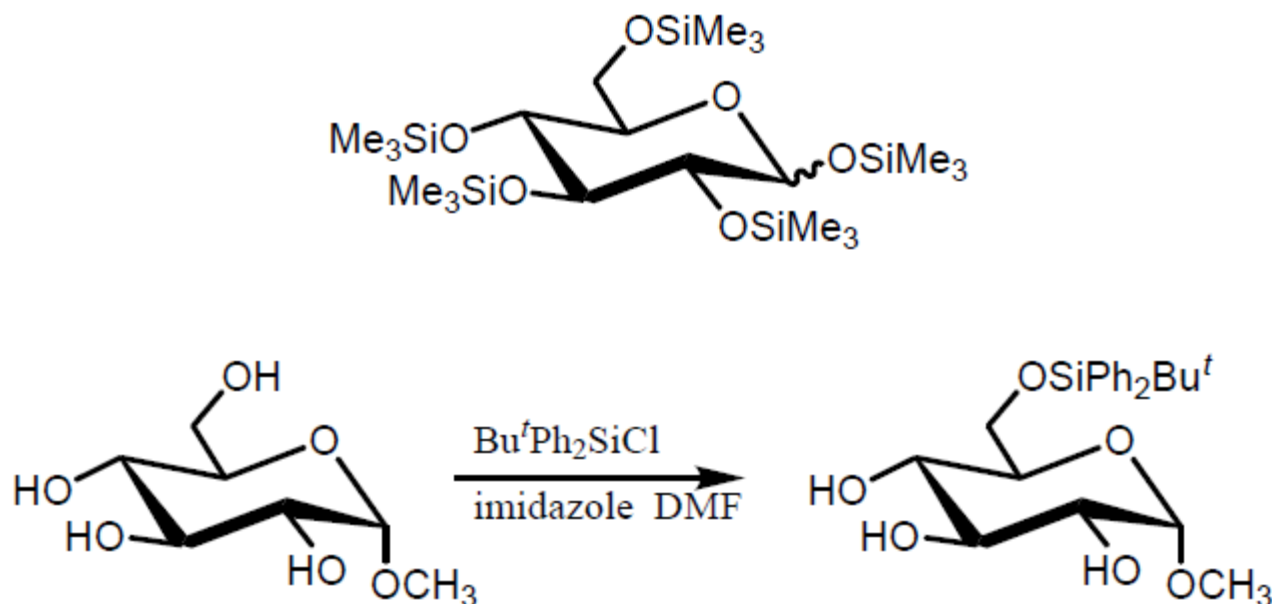
Grupos Protetores - Éteres

Benzilação



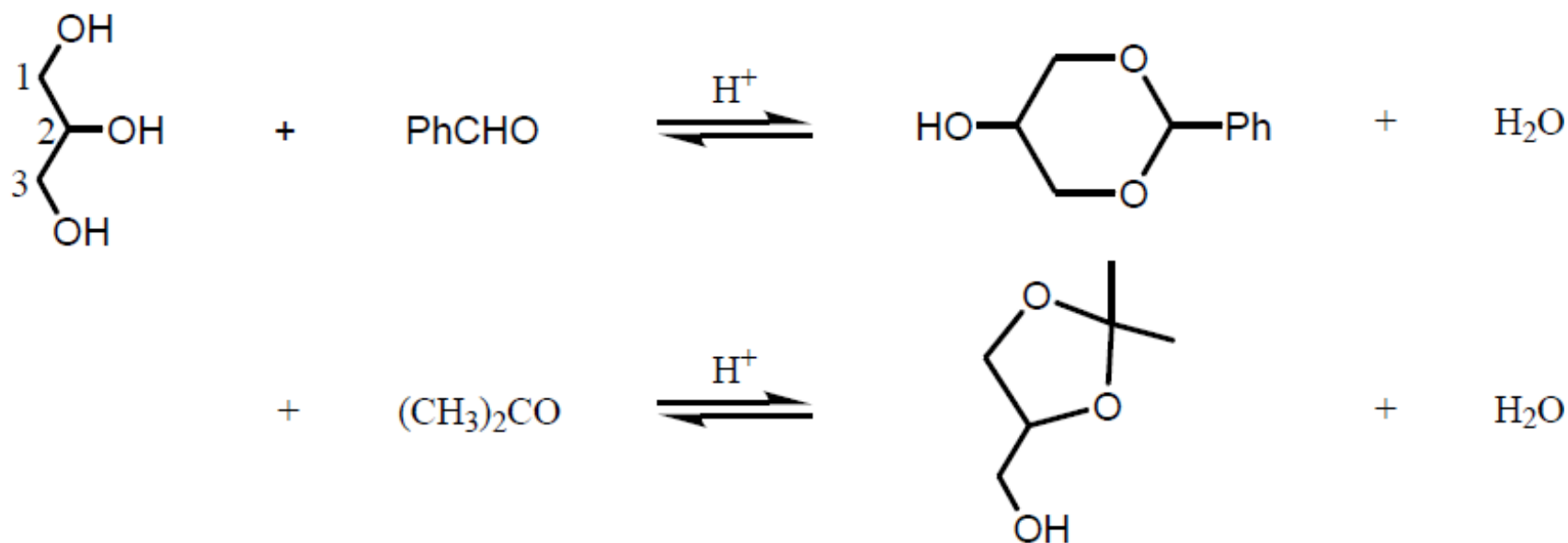
Grupos Protetores - Silanos

Silanos são muito utilizado como protetores de -OH em cromatografia gasosa.



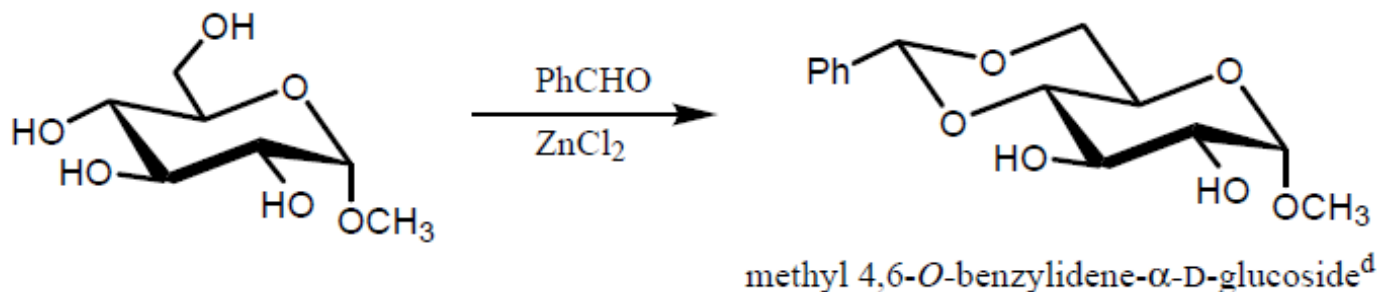
Resistem a grande maioria das transformações sintéticas e são facilmente clivados em ácido fraco ou fluoretos.

Grupos Protetores – Acetais Cíclicos

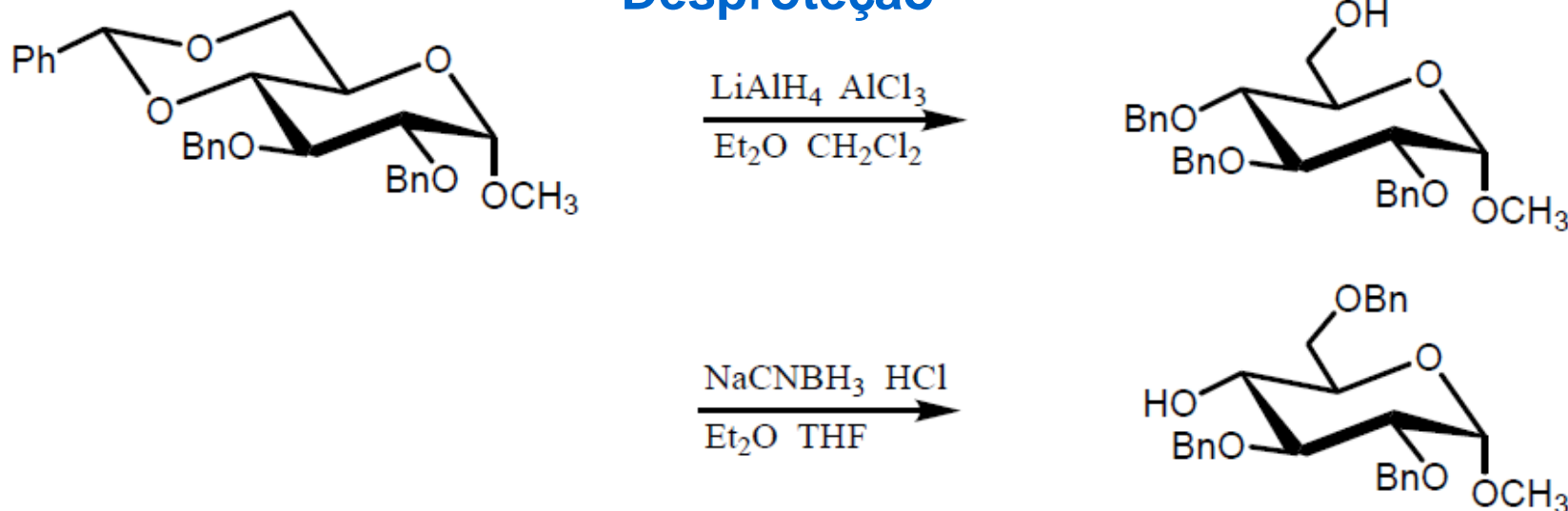


Grupos Protetores – Benzilideno

Formação



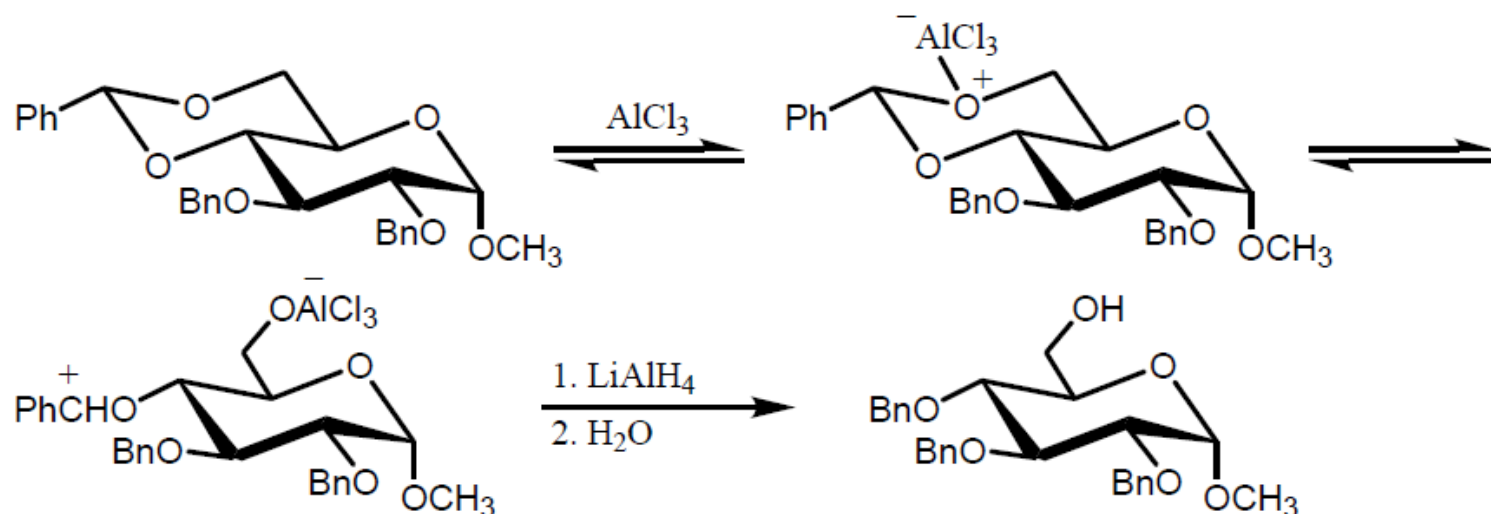
Desproteção



Método baseado na complexação preferencial em O6 ou protonação em O4.

Grupos Protetores – Benzilideno

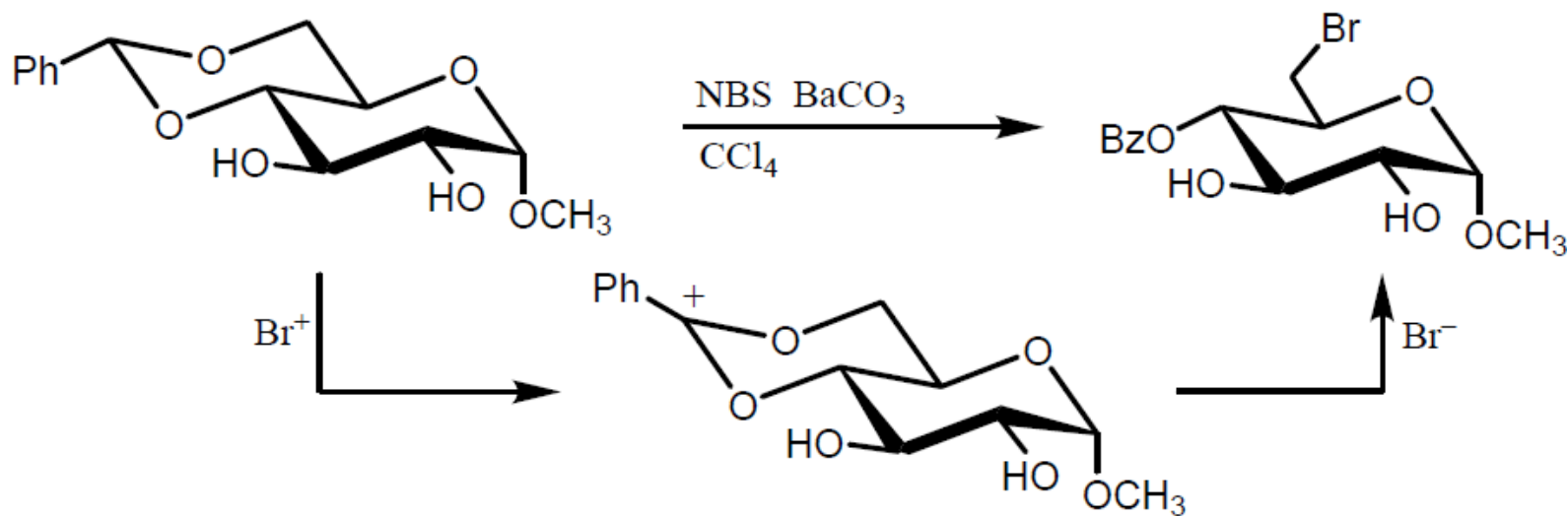
Exemplo de complexação em O6



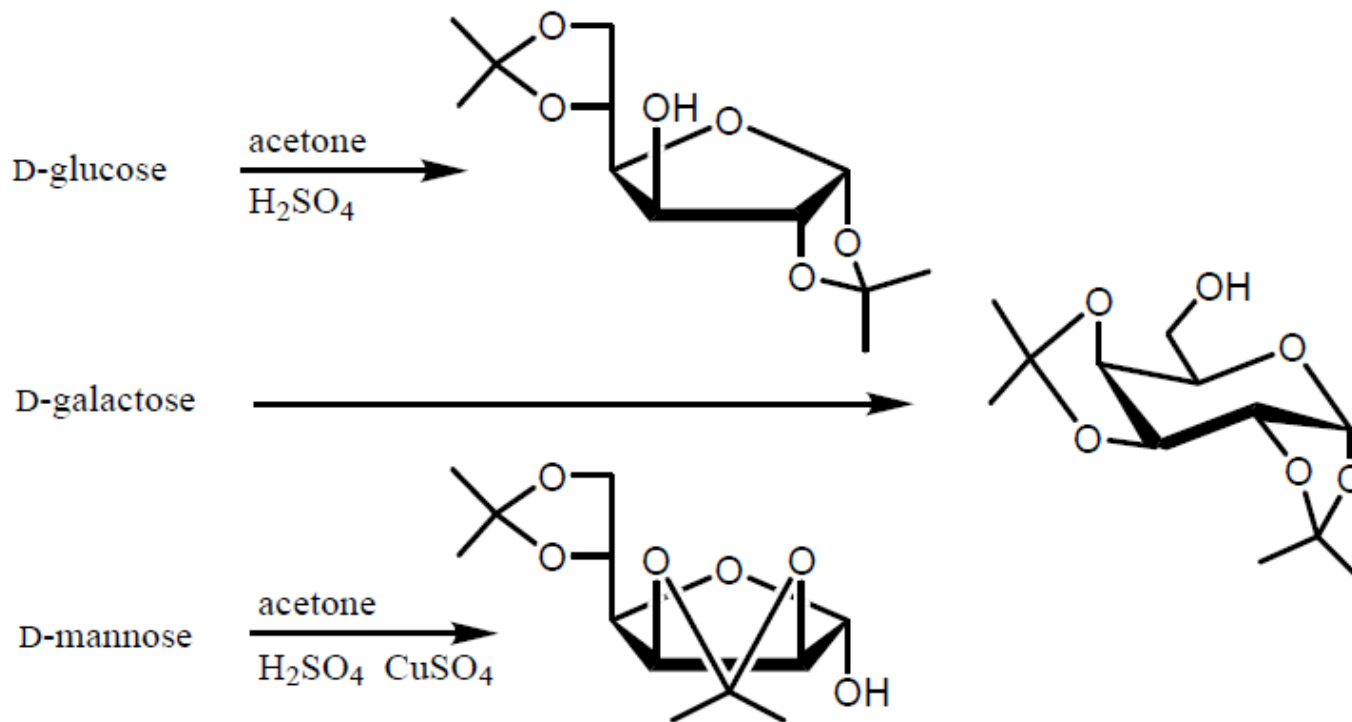
A complexação em O6 leva a formação de carbocátion benzílico o qual é reduzido levando ao produto observado.

Grupos Protetores – Benzilideno

Outra transformação interessante



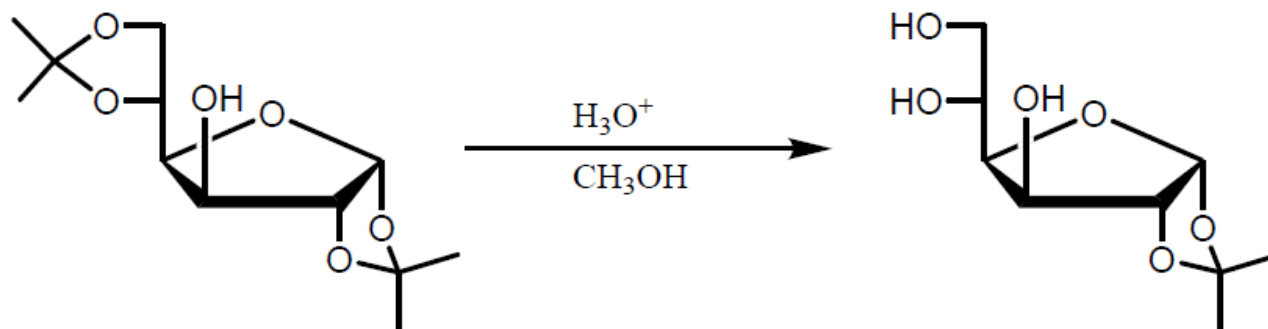
Grupos Protetores – Isopropilideno



Todos são produtos termodinâmicos. Em uma única etapa tem-se apenas 1 hidroxila livre.

Grupos Protetores – Isopropilideno

Desproteção





biolab

Obrigado pela Presença!

2ª Parte – Aplicações em Química Medicinal