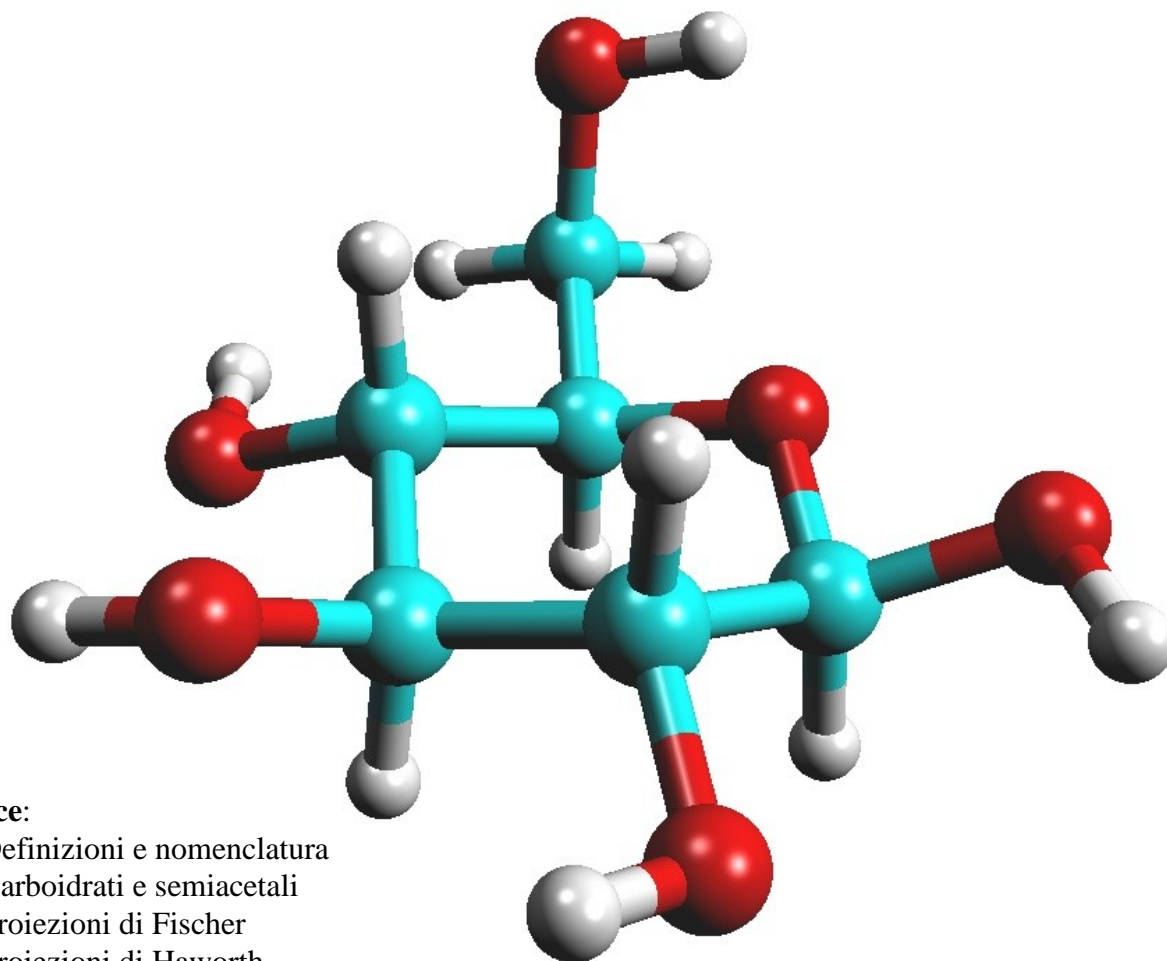


Mauro Tonellato

CARBOIDRATI



Indice:

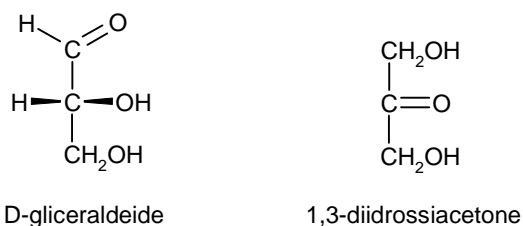
- 2 - Definizioni e nomenclatura
- 5 - Carboidrati e semiacetali
- 6 - Proiezioni di Fischer
- 6 - Proiezioni di Haworth
- 8 - Trasformare una struttura di Fischer in una di Haworth
- 9 - Proiezioni conformazionali
- 10 - Trasformare una struttura conformazionale in una di Fischer
- 11 - Proiezioni non convenzionali
- 13 - Reazioni dei semiacetali
- 14 - Chimica del glucosio
- 15 - Effetto anomero
- 16 - Mutarotazione
- 17 - Formazione di osazoni
- 18 - Allungamento della catena: sintesi di Kiliani-Fischer
- 20 - Accorciamento della catena: degradazione di Wohl
- 20 - Isomerizzazione alcalina
- 22 - Saggi degli zuccheri riducenti
- 25 - Ossidazione con Br_2
- 26 - Ossidazione in ambiente acido con HNO_3
- 27 - Riduzione
- 27 - Acilazione e alchilazione dei gruppi ossidrilici
- 28 - Ossidazione con acido periodico
- 29 - Disaccaridi, polisaccaridi e amminozuccheri

Definizioni e nomenclatura

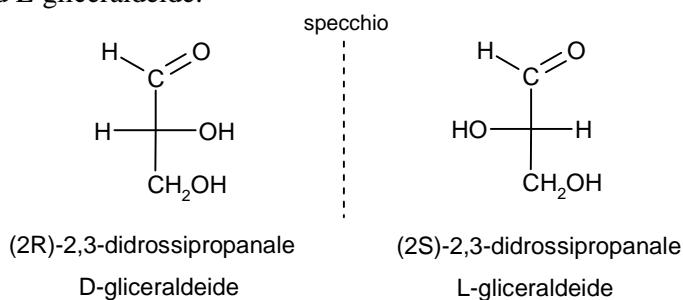
I carboidrati sono le biomolecole più abbondanti sulla Terra, sono una classe di molecole di formula generale $C_n(H_2O)_m$ anche se è più corretto definirli **poliidrossialdeidi o poliidrossichetoni**. Possono esistere come monosaccaridi (zuccheri semplici) di formula $C_n(H_2O)_n$, disaccaridi, oligosaccaridi o polisaccaridi.

Alcuni carboidrati (amido e saccarosio) sono importanti per la nostra dieta: dall'ossidazione dei carboidrati (glucosio) ricaviamo l'energia per il nostro metabolismo. Altri carboidrati (ribosio e 2'-deossiribosio) sono costituenti fondamentali degli acidi nucleici e quindi a loro è affidato il nostro patrimonio genetico. Carboidrati più complessi costituiscono la cartilagine, lubrificano le articolazioni ossee, sono coinvolti nel riconoscimento e nell'adesione sulla superficie cellulare. Nelle piante i carboidrati hanno anche funzione strutturale (cellulosa) dato che costituiscono la parete cellulare delle cellule vegetali e il legno degli alberi. Per l'uomo, il legno è stato uno dei più importanti materiali da costruzione e, trasformato in carta, è stato fondamentale per il diffondersi della cultura.

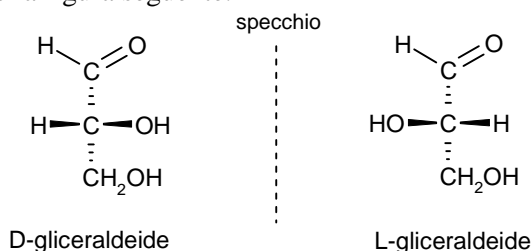
Dato che i carboidrati sono aldeidi o chetoni con due o più gruppi ossidrilici, i più piccoli carboidrati sono la gliceraldeide e l'1,3-diidrossiacetone che hanno tre atomi di carbonio.



La gliceraldeide ha un centro stereogenico sul C-2 e quindi può esistere in due forme speculari, due enantiomeri chiamati D-gliceraldeide ed L-gliceraldeide.



La gliceraldeide, qui sopra, è rappresentata con le **proiezioni di Fischer**. Secondo questa convenzione, la molecola va disegnata con la **catena verticale**, con il carbonio **più ossidato in alto** e con i legami su ogni carbonio rappresentati a **croce**. Inoltre, i legami **verticali** si intendono diretti **sotto** il foglio e quelli **orizzontali sopra, verso chi guarda** come nella figura seguente.



Il nome D-gliceraldeide è di **nomenclatura tradizionale**, infatti gli zuccheri ancora oggi vengono nominati con la nomenclatura introdotta da Emil Fischer nel 1850 perchè è più comoda di quella IUPAC sistematica.

Nella nomenclatura tradizionale si usano **nomi di fantasia** (ad esempio **glucosio**) per individuare la particolare distribuzione dei gruppi OH nei centri chirali della catena di uno zucchero. L'inconveniente di questa tecnica, però, è che bisogna ricordare molti nomi, un nome per ogni coppia di enantiomeri.

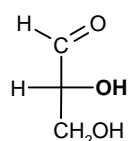
Nella **nomenclatura sistematica**, invece, tutti i 16 aldosesi isomeri vengono chiamati con lo stesso nome, **2,3,4,5,6-pentaidrossiesanale** (oppure **aldoseso** se si vuole usare un nome più conciso), ma questo non semplifica le cose perchè, per distinguere un isomero dagli altri, bisogna indicare la stereochimica di tutti gli OH nei centri chirali. In questo modo non è immediato riconoscere uno zucchero dal suo nome e inoltre non si indicano in modo chiaro le coppie di enantiomeri. Per esempio, se in un discorso viene nominato il **(2R,3S,4R,5R)-aldoseso**, non è immediato capire di quale zucchero si parla, mentre se si dice **D-glucosio** pensiamo senza incertezze ad uno zucchero specifico.

Inoltre, con la nomenclatura tradizionale, è facile capire che D-glucosio e L-glucosio sono enantiomeri, mentre bisogna per lo meno scrivere il nome su carta prima di capire che (2R,3S,4R,5R)-aldoseso è l'enantiomero di (2S,3R,4S,5S)-aldoseso.

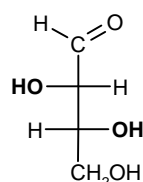
Per concludere, nella nomenclatura tradizionale la posizione dei gruppi OH nei centri stereogenici è definita in modo mnemonico dal nome. Le coppie di enantiomeri hanno lo stesso nome. Il prefisso D o L distingue i due enantiomeri e indica la **posizione dell'OH principale**, che per convenzione è quello sull'**ultimo centro stereogenico in basso**, il penultimo carbonio della catena, chiamato anche centro stereogenico principale.

La molecola che ha l'**OH principale rivolto a destra** in Fischer viene denominata **D**.

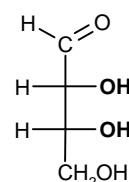
La figura qui sotto mostra la struttura e la nomenclatura di tutti gli **aldosi della serie D**, cioè quelli con l'OH dell'ultimo centro chirale in basso rivolto verso **DESTRA**. I D-aldosi si possono immaginare derivati dalla reazione di allungamento della D-gliceraldeide che così è una specie di progenitore di tutti i D-aldosi, quindi quello che segue è una specie di albero genealogico dei D-aldosi. Ogni zucchero, sottoposto alla reazione di allungamento della catena, produce i due zuccheri che sono disegnati sotto di lui, il primo con il nuovo OH a sinistra, il secondo con il nuovo OH a destra.



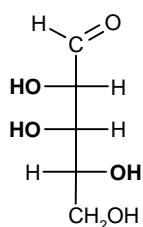
D-gliceraldeide



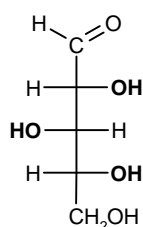
D-treosio



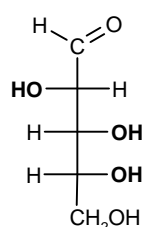
D-eritrosio



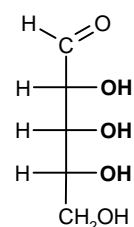
D-lixosio



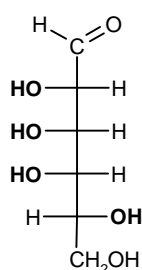
D-xilosio



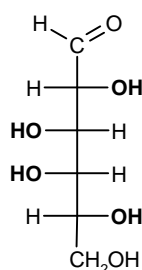
D-arabinosio



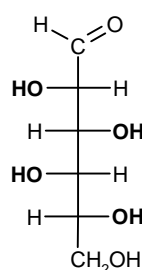
D-ribosio



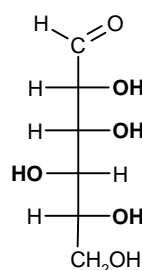
D-talosio



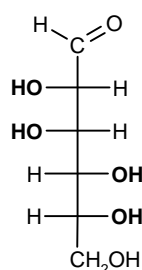
D-galattosio



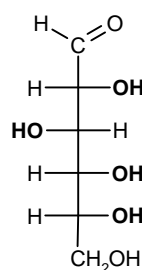
D-idosio



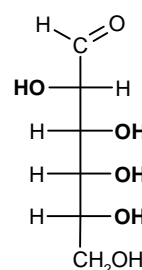
D-gulosio



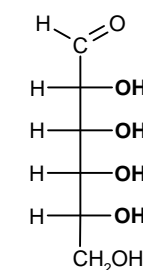
D-mannosio



D-glucosio



D-altrosio



D-allosio

Accanto a questi aldosi della serie D, esistono altrettanti aldosi della serie L, ciascuno è l'enantiomero, cioè è speculare, di uno degli zuccheri presenti qui.

Il numero totale di enantiomeri è 2^n con n = numero dei centri chirali.

Esistono quindi $2^1 = 2$ aldotriosi, $2^2 = 4$ aldotetrosi, $2^3 = 8$ aldopentosi, $2^4 = 16$ aldosesi.

Il nome di tutti questi zuccheri, naturalmente, va imparato a memoria. Per ricordarli con più facilità qualche piccolo trucco mnemonico può aiutare.

Per ricordare che l'**eritrosio** ha gli OH dalla stessa parte, mentre il **treosio** li ha da parti opposte, basta osservare che nell'eritrosio gli OH sono simmetrici rispetto ad un piano di simmetria orizzontale e nella parola eritro c'è la lettera i (eritro), simbolo di simmetria per inversione, mentre nella parola treo la lettera i non compare.

Il **Lixosio** ha gli OH disposti a forma di L, mentre lo **Xilosio** li ha disposti quasi a forma di X.

L'**arabinosio** è il precursore del glucosio e ha la stessa disposizione di OH del glucosio nella parte bassa della molecola (dall'alto in basso: sinistra, destra, destra).

Il **ribosio** è lo zucchero dell'RNA e ha tutti gli OH dalla stessa parte.

Il **Talosio** ha gli OH disposti a forma di piede quindi ricorda un Tallone.

Il **galattosio** è l'epimero sul C-4 del glucosio (stereoisomero con chiralità opposta solo sul C-4).

L'**Idosio** ha tutti gli OH da parti diverse, ognuno con una diversa IDENTITA', ID.

Il **gulosio** è il glucosio a testa in giù.

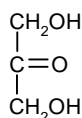
Il **mannosio** è l'epimero sul C-2 del glucosio.

Il **glucosio** è famoso e si ricorda senza problemi: gli OH sono, dall'alto in basso, a destra, sinistra, destra, destra.

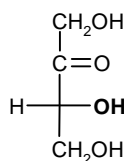
L'**Altrosio** ha tutti gli OH da una parte fuorchè l'ultimo in alto che è dall'ALTRA parte.

L'**Allosio** ha tutti gli OH da una parte e, in tedesco, *tutti* si dice ALLES (Fischer era tedesco).

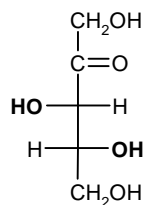
La figura qui sotto mostra la struttura e la nomenclatura dei **chetosi della serie D**, quelli che hanno l'OH dell'ultimo centro chirale in basso rivolto verso **DESTRA** come nella D-gliceraldeide.



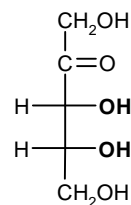
1,3-diidrossiacetone



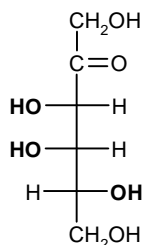
D-eritrosio



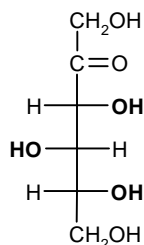
D-xilulosio



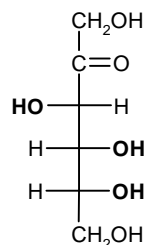
D-ribulosio



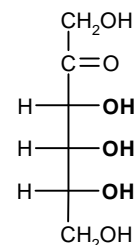
D-tagatosio



D-sorbosio



D-fruttosio



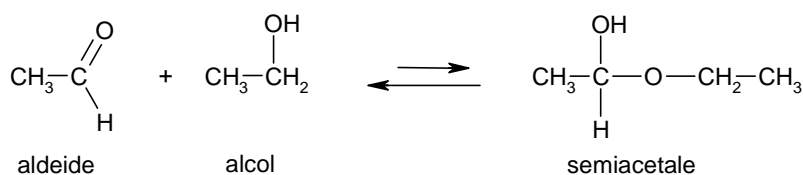
D-psicosio

Il primo, 1,3-diidrossiacetone, è l'unico carboidrato privo di centri stereogenici. Per quanto riguarda gli altri chetosi, **eritrosio**, **xilulosio** e **ribulosio** hanno nomi derivati direttamente dai rispettivi aldosi con la desinenza **-osio** cambiata in **-ulosio**. I quattro chetoesosi possono essere ricordati così: il tagatosio è legato al galattosio, il sorbosio (sorbetto) è legato al gulosio (simile al glucosio), il fruttosio è legato al glucosio, infine lo psicosio (psicologicamente labile) è legato all'idosio (megalomane).

I più comuni sono **fruttosio** e **ribulosio**. Il fruttosio insieme al glucosio compone il **saccarosio**, il comune zucchero da tavola, mentre il **ribulosio** è un intermedio importante nella via dei **pentoso fosfati**.

Carboidrati e semiacetali

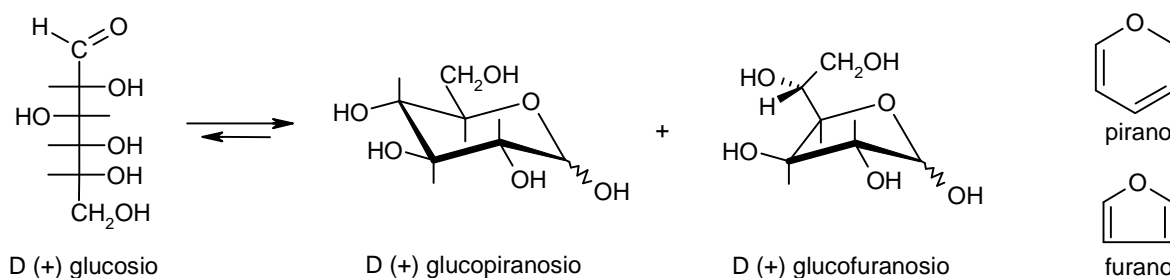
Gli alcoli possono sommarsi reversibilmente alle aldeidi formando i semiacetali secondo la reazione:



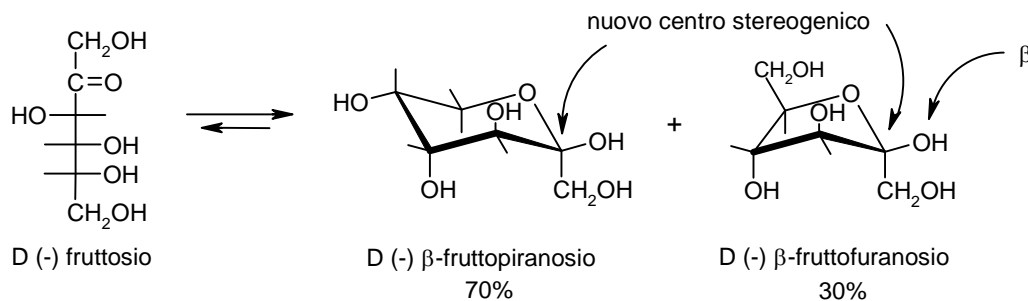
In generale, però, la **formazione del semiacetale** tra un alcol e un'aldeide è una reazione **sfavorita** ed è quindi spostata verso sinistra. Infatti, anche se i legami formati sono globalmente più stabili di quelli di partenza, la reazione è svantaggiosa in termini di disordine molecolare, cioè di **entropia**, dato che due molecole, l'alcol e l'aldeide, condensano per darne una, il semiacetale.

I monosaccaridi costituiscono un'eccezione a questa regola, infatti possiedono nella stessa molecola sia il gruppo aldeidico che quello alcolico e quindi possono formare un semiacetale ciclico per addizione intramolecolare.

Nel glucosio la formazione del legame semiacetalico porta alla chiusura di un anello a sei atomi privo di tensioni. Questa reazione risulta altamente favorita dato che non comporta diminuzione del numero di molecole e quindi **l'entropia non è più sfavorevole**. Il D-glucosio esiste, all'equilibrio, prevalentemente in forma ciclizzata nella quale l'ossidrile in posizione 5 ha reagito con il C-1 aldeidico formando un legame semiacetalico intramolecolare, mentre solo una piccola quantità, lo 0,02%, resta nella forma aldeidica libera. Per maggior chiarezza, gli idrogeni legati all'anello verranno omessi, e il loro legame col carbonio verrà mostrato vuoto.



In linea di principio, tutti e cinque gli ossidrili possono sommarsi al gruppo carbonilico per formare semiacetali ciclici di diversa grandezza. In pratica, però, si formano solo gli anelli più stabili, cioè quelli a cinque o a sei atomi. L'anello a sei atomi viene chiamato **piranosio**, un nome derivato da pirano, l'etere ciclico a sei atomi mostrato in figura. Mentre l'anello a cinque atomi viene chiamato **furanosio**, da furano. Il nome dello zucchero in forma ciclica si ottiene sostituendo la desinenza **-sio** dello zucchero con piranosio o furanosio a seconda che si sia formato un anello a sei o a cinque atomi. Così il glucosio in forma ciclica viene chiamato glucopiranosio o glucofuranosio, ma il primo, l'anello a sei atomi, è la forma più stabile in soluzione. Il fruttosio diventa fruttopiranosio o fruttofuranosio, in questo caso, però le due forme hanno stabilità paragonabili tanto che, in soluzione, sono presenti nella proporzione 70 : 30.

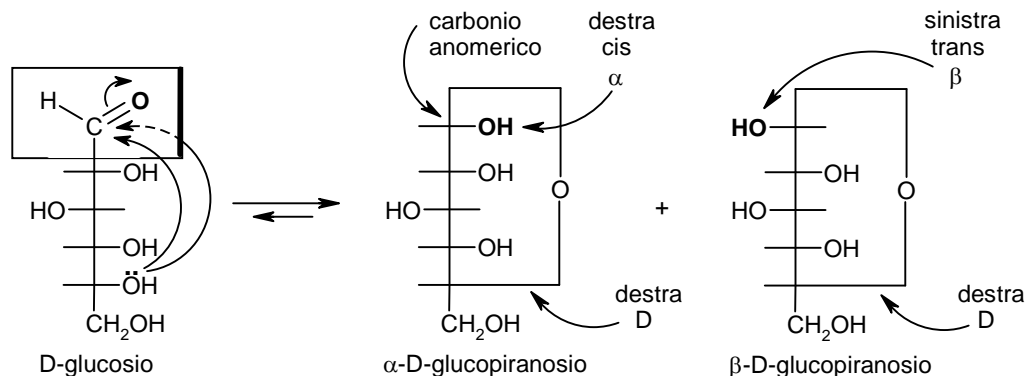


Si osservi che nella forma ciclizzata si è creato un **nuovo centro stereogenico** dato che il carbonio carbonilico sp^2 planare viene trasformato in un carbonio semiacetalico asimmetrico sp^3 . Dato che l'ossidrile può attaccare il carbonio aldeidico da sopra o da sotto il piano molecolare sp^2 , si possono formare due diversi semiacetali isomeri chiamati **anomeri α e β**, il nuovo carbonio stereogenico viene chiamato anche **carbonio anomero**. Nella figura in alto il legame a onde con l'OH anomero indica l'incertezza della sua posizione senza indicare se è α o β, nella figura qui sopra sono state mostrate due forme β, nelle prossime pagine impareremo a riconoscere e a nominare entrambe le strutture α e β.

Proiezioni di Fischer

Le strutture cicliche di glucosio e fruttosio sono state disegnate nella pagina precedente usando le proiezioni conformazionali. Questo è il modo più moderno e corretto per rappresentarle, ma esistono altre due convenzioni accettate: le proiezioni di Fischer e quelle di Haworth.

Le proiezioni di Fischer delle strutture cicliche semiacetaliche offrono il vantaggio di essere facilmente correlabili alle strutture di Fischer aperte. Per convenzione la molecola va disegnata verticale nella forma completamente eclissata con il carbonio più ossidato in l'alto. I carboni asimmetrici occupano il centro dei legami a croce, i legami verticali si intendono diretti sotto il piano del foglio, i legami orizzontali sono rivolti verso chi guarda. Per chiudere il ciclo si usa il solo legame semiacetalico che quindi assume una lunghezza e una forma anomale.



Si ottengono così i due **anomeri α e β** che differiscono solo per la configurazione sul carbonio anomero e vengono chiamati α o β in base alla seguente definizione:

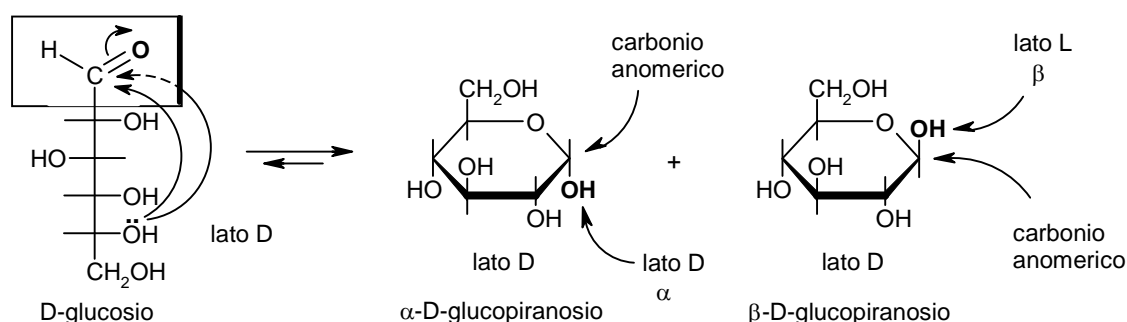
nell'anomero α , l'OH anomero è diretto dalla stessa parte dell'OH principale, che attribuisce la configurazione D o L alla molecola;

nell'anomero β l'OH anomero è diretto dalla parte opposta rispetto all'OH principale.

Quindi, **nell'anomero α , l'OH anomero è diretto verso destra** negli zuccheri della **serie D**, mentre è diretto verso **sinistra** negli zuccheri della **serie L**.

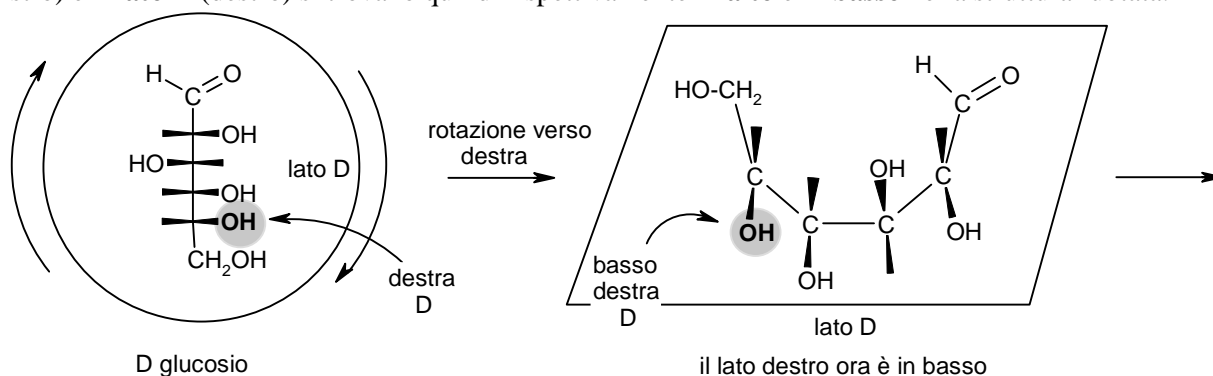
Proiezioni di Haworth

Le proiezioni di Haworth rispecchiano meglio la reale struttura tridimensionale degli zuccheri. Secondo questa convenzione l'etere ciclico deve essere rappresentato come un esagono o un pentagono con **il carbonio anomero a destra e l'ossigeno eterociclico in alto**. I legami che escono dall'anello devono essere disegnati come trattini verticali. Anche qui, per rendere più leggibili le molecole, gli atomi di idrogeno legati ai carboni dell'anello vengono sottointesi e il loro legame è mostrato vuoto.

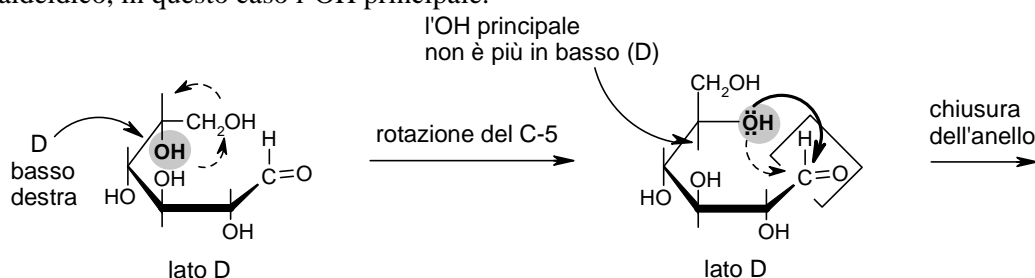


Capire la corrispondenza tra strutture ad esagono e strutture di Fischer aperte non è una cosa immediata. Se però si osserva che la struttura verticale dello zucchero (Fischer) per diventare struttura ad esagono (Haworth) deve essere ruotata verso destra e sdraiata orizzontale, allora si capisce che il **lato destro** della struttura aperta, dopo la rotazione, si trova **in basso** nella struttura ciclica. Quindi il lato D (destro) si trova in basso nelle strutture cicliche di Haworth. Nel D-glucosio (nel quale l'OH principale è a destra), **l'anomero α ha l'OH anomero in basso** (lato D), mentre l'anomero β ha l'OH in alto (lato L). Per capire meglio la relazione tra struttura di Fischer aperta e struttura di Haworth, nella prossima pagina è mostrata passo passo la trasformazione da una struttura all'altra. Si consiglia di seguire in modo particolare la posizione dell'OH principale, quello che determina la configurazione D o L della molecola, evidenziato con un dischetto grigio.

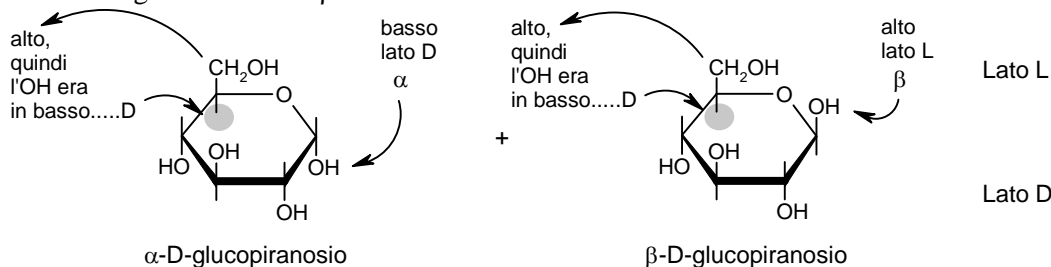
Il primo passo della trasformazione è la rotazione della struttura di Fischer verso destra di 90 gradi, in questo modo le parti che si trovano **a destra in Fischer** vengono a trovarsi **in basso** nella struttura ruotata. Il **lato L** (sinistro) e il **lato D** (destra) si trovano quindi rispettivamente in **alto** e in **basso** nella struttura ruotata.



La testa e la coda della molecola vengono ora avvicinate: la struttura ciclica comincia a prendere forma. Prima di poterla chiudere, però, è necessario ruotare il C-5 per portare nel piano dell'anello l'OH che deve reagire con il gruppo aldeidico, in questo caso l'OH principale.



La rotazione del C-5 ha tolto l'OH principale dalla sua posizione in basso (destra), mentre ha portato il CH₂OH terminale in alto (sinistra) dalla parte opposta a quella che spettava all'OH principale. La chiusura dell'anello porta alla formazione degli anomeri α e β .



Quando l'OH **principale** è coinvolto nel legame semiacetalico, come in questo caso, non può essere utilizzato per attribuire la configurazione assoluta perché si viene a trovare nel piano dell'anello e **non è più diretto verso il basso (lato D)**. In questo caso la configurazione assoluta D o L può essere assegnata osservando che **la posizione che spettava all'OH principale** è sul **lato opposto** rispetto al CH₂OH terminale. In questo caso il CH₂OH terminale è in alto, quindi la posizione che spettava all'OH principale era in basso (lato D) e la configurazione è D. La configurazione α o β può essere attribuita osservando che l'OH dell'anomero α deve avere la stessa configurazione di quello principale. Quindi, negli zuccheri della **serie D**, l'anomero α ha l'OH anomeroico rivolto **in basso** (lato D), mentre l'anomero β ha l'OH in alto (lato L)

Riassumendo:

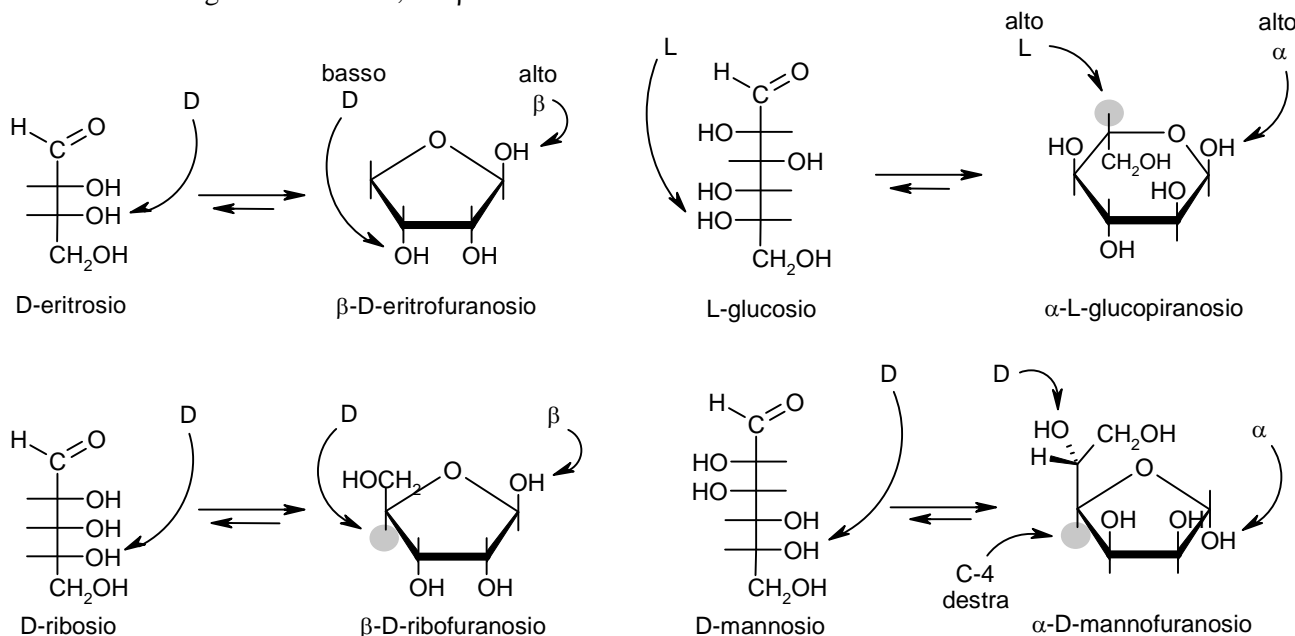
il carbonio stereogenico principale in uno zucchero della **serie D** deve avere:

- 1) (in Fischer) l'OH rivolto verso **destra**;
- 2) (in Haworth) l'OH rivolto verso il **basso** (lato D), se non è impegnato nel chiudere l'anello;
- 3) (in Haworth) la posizione opposta al CH₂OH terminale verso il **basso** (lato D), se l'OH principale chiude l'anello;
- 4) configurazione R.

il carbonio anomeroico α nei furanosi e nei piranosio (sia D che L) deve avere:

- 1) (in Fischer) l'OH in **cis** rispetto all'OH principale.
- 2) (in Haworth) l'OH in **basso (lato D)** negli zuccheri **D**, l'OH in **alto (lato L)** negli zuccheri **L**.

Seguono alcuni esempi di monosaccaridi disegnati secondo la proiezione di Haworth. Le frecce indicano come si decide la configurazione D o L, α o β .

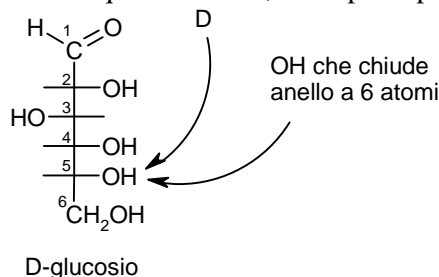


Trasformare una struttura di Fischer in una di Haworth

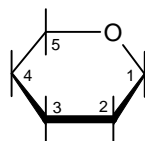
Per trasformare il **D-glucosio** disegnato in proiezione aperta di Fischer, in un **β -piranosio** secondo Haworth, conviene seguire questa procedura:

1) **Nummerare la catena** del glucosio e identificare l'OH che chiude l'anello.

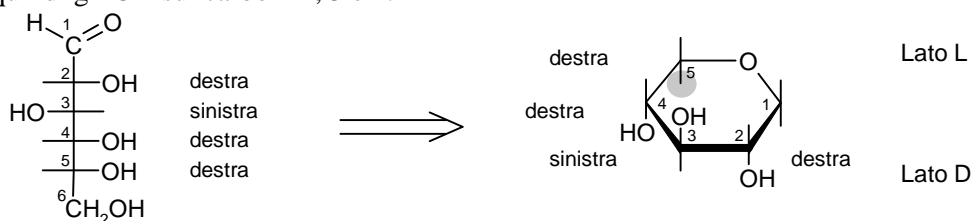
In questo caso l'OH che chiude l'anello a sei atomi è quello sul C-5, l'OH principale.



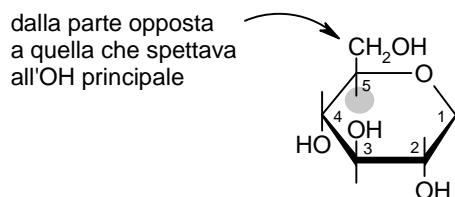
2) **Disegnare l'anello di un piranosio generico** secondo la proiezione di Haworth e **numerare** la catena di atomi di carbonio.



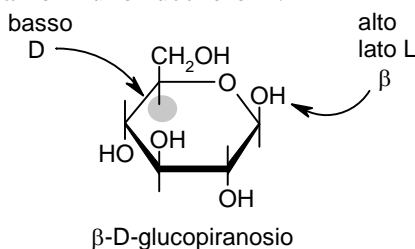
3) **Trascrivere i gruppi OH** dalla struttura di Fischer a quella di Haworth. Gli OH che si trovano a **destra in Fischer** vanno posti **in basso (lato D)** nella struttura di Haworth. L'OH principale sul C-5 non va trascritto, va solo marcata con un dischetto la posizione che gli spettava prima della rotazione per chiudere l'anello. Disegnare quindi gli OH sui carboni 2, 3 e 4.



- 4) Disegnare ora il **CH₂OH terminale** che va posto sul C-5 dalla parte opposta a quella che spettava all'OH principale, quindi verso l'**alto**.

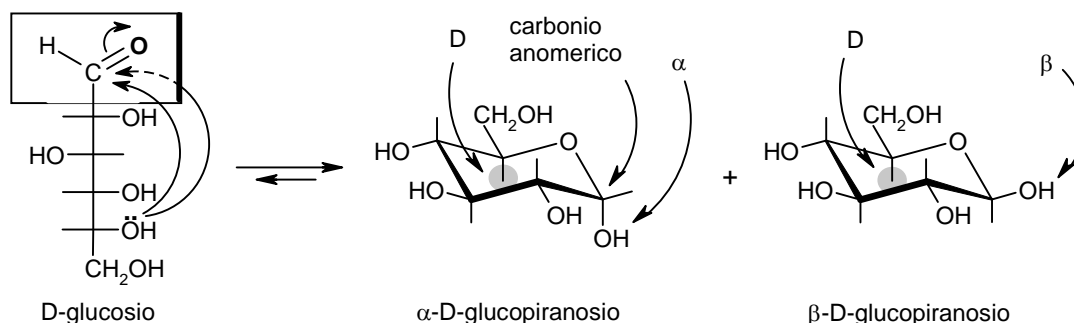


- 5) Infine disegnare l'**OH anomero sul C-1**, il nuovo centro asimmetrico. In questo caso, dato che vogliamo ottenere l'anomero β , l'OH va messo dalla parte opposta rispetto all'OH principale, cioè va posto **sopra**, sul **lato L** della molecola, dato che siamo in uno zucchero D.

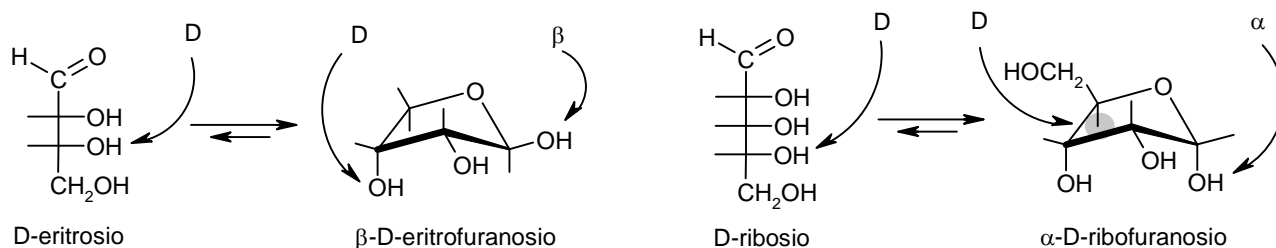
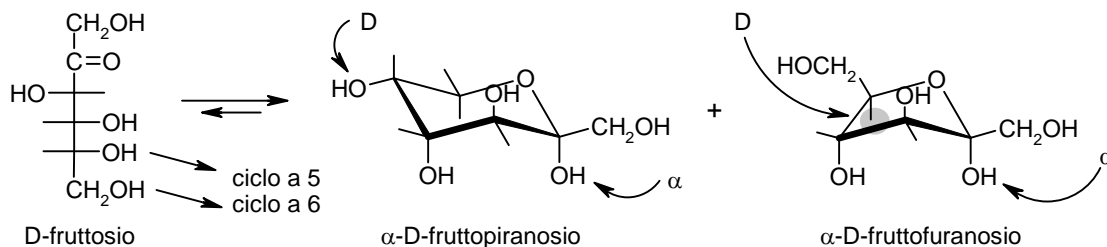


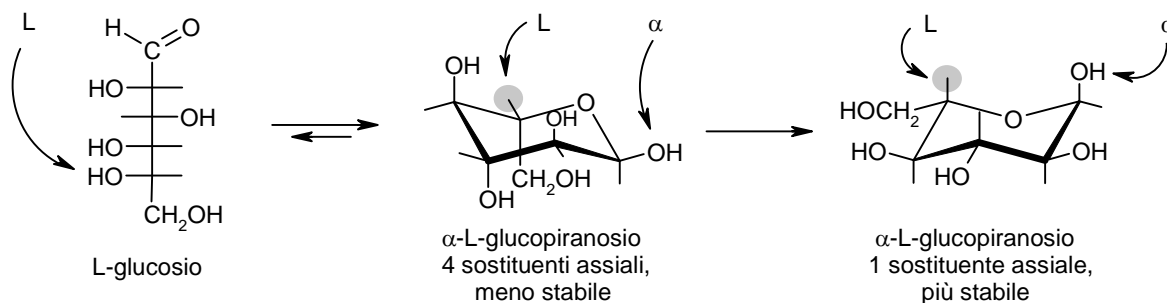
Proiezioni conformazionali

Anche se le proiezioni di **Haworth** descrivono la struttura ad anello degli zuccheri meglio di quelle di Fischer, sono in ogni caso una semplificazione perchè queste strutture non sono planari. Una rappresentazione più accurata si può ottenere con le proiezioni **conformazionali** che rappresentano i piranosio con strutture a **sedia** e i furanosio con strutture a **busta**. In questo modo si possono comprendere meglio i dettagli strutturali distinguendo i legami assiali da quelli equatoriali. Le considerazioni fatte con le proiezioni di Haworth a proposito di forme D e L, anomeri α e β valgono anche per le proiezioni conformazionali. Anche qui, per convenzione, l'ossigeno semiacetalico va disegnato **in alto** e il carbonio anomero **a destra**.

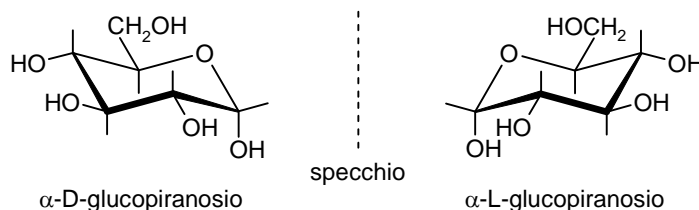


Seguono alcuni esempi di monosaccaridi disegnati con le proiezioni conformazionali.





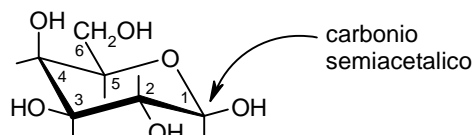
Gli **anomeri α e β** non sono enantiomeri (cioè non sono speculari tra loro), **ma sono diastereoisomeri**, infatti differiscono nella configurazione di un solo centro asimmetrico ($\alpha \rightarrow \beta$), mentre sono identici nel resto della molecola. L'enantiomero, cioè la molecola speculare, di α -D-glucopiranosio è α -L-glucopiranosio



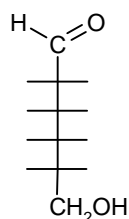
Trasformare una struttura conformazionale in una di Fischer

Per riconoscere uno zucchero disegnato in proiezione di Haworth o conformazionale è opportuno trascriverlo in struttura di Fischer aperta nella quale la sequenza degli OH è più facilmente riconoscibile. Si procede così:

- 1) **Identificare il carbonio semiacetalico** osservando che è l'unico al quale sono legati contemporaneamente due ossigeni. Se la molecola è scritta in modo standard, questo deve essere il carbonio a destra.
- 2) **Attribuire la numerazione** alla catena principale assegnando il numero più basso possibile al carbonio semiacetalico. Se questo è il C-1, allora la molecola è un **aldoso**, se è il C-2 si tratta di un **chetoso**. Il seguente monosaccaride, per esempio, è un aldoso con 6 atomi di carbonio.

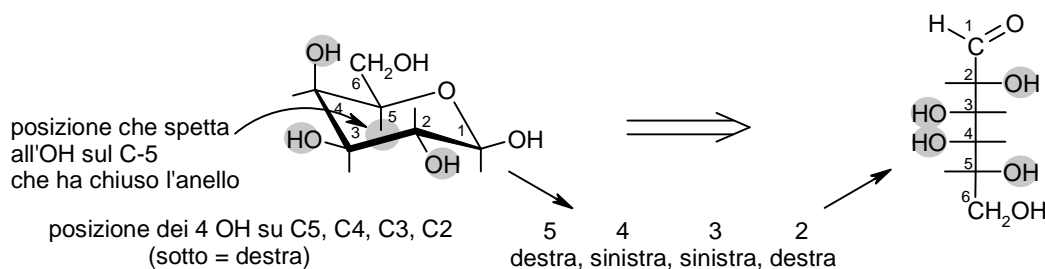


- 3) **Disegnare la struttura di Fischer vuota**, cioè senza gli OH sui carboni chirali. In questo caso, disegnare la struttura di un **aldoso generico con 6 atomi di carbonio**: un aldoseso.



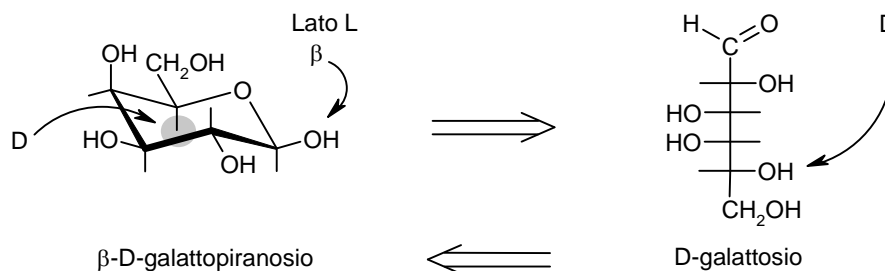
- 4) **Trascrivere gli OH** dalla struttura conformazionale a quella di Fischer.

Gli OH in **basso nella struttura conformazionale** vanno posti a **destra in quella di Fischer**. La posizione che compete all'OH sul C-5, che ha chiuso l'anello, è dalla parte opposta rispetto al CH₂OH terminale. L'OH sul C-1 non va trascritto perchè è l'ossigeno del carbonile.

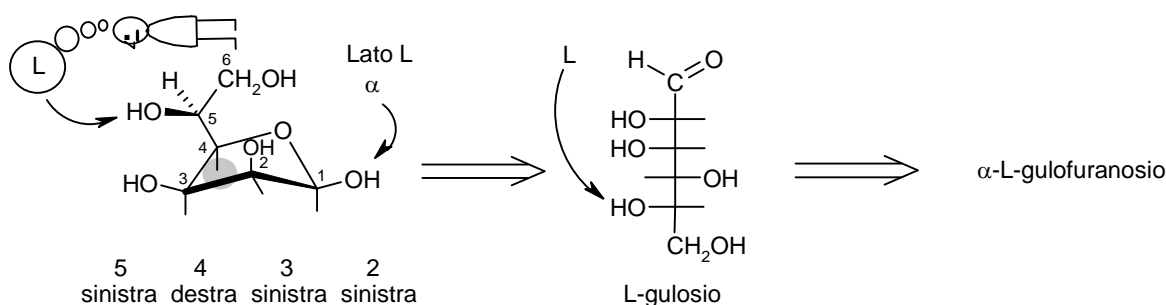


5) **Dare il nome alle due strutture ottenute.**

La struttura lineare di Fischer è facilmente riconoscibile, è D-galattosio, quindi lo zucchero iniziale in proiezione conformazionale è β -D-galattopiranosio.

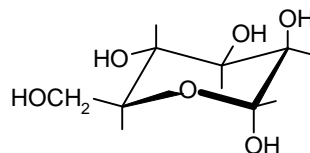


Il seguente esempio può chiarire ulteriormente la procedura:

**Proiezioni non convenzionali**

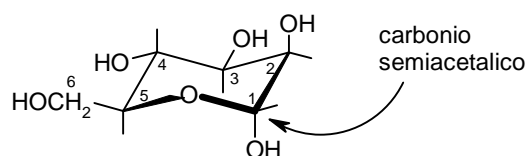
Finora abbiamo considerato sempre piranosio e furanosio disegnati con proiezioni di Haworth o conformazionali di tipo **standard**, cioè con il **carbonio anomero a destra** e l'**ossigeno eterociclico in alto**. Quando si incontrano proiezioni non convenzionali come quella nella figura seguente, può essere difficile riconoscere la struttura del monosaccaride. In questi casi conviene prima **trasformare la proiezione non convenzionale in una proiezione standard** e poi, trasformare quest'ultima in struttura di Fischer per attribuire il nome.

Dato il seguente monosaccaride disegnato in proiezione non standard si procede come segue.



proiezione conformazionale non standard

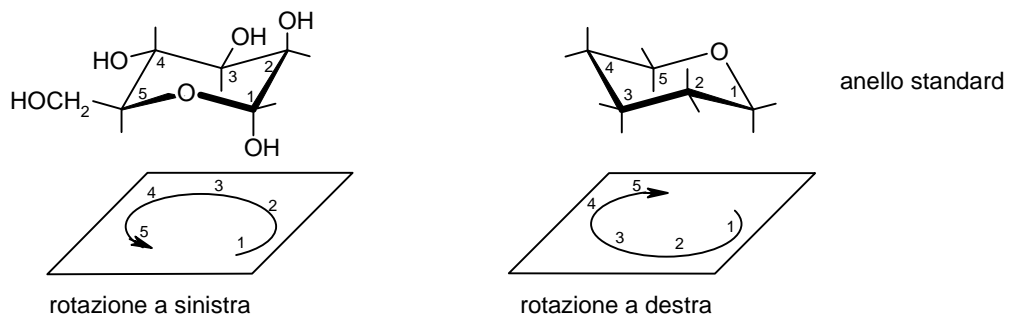
- 1) **Identificare il carbonio semiacetalico** osservando che è l'unico al quale sono legati contemporaneamente due ossigeni.
- 2) **Attribuire la numerazione** alla catena principale assegnando il numero più basso possibile al carbonio semiacetalico.



- 3) **Disegnare un anello piranosidico standard** senza sostituenti e **numerare** la catena di atomi di carbonio.

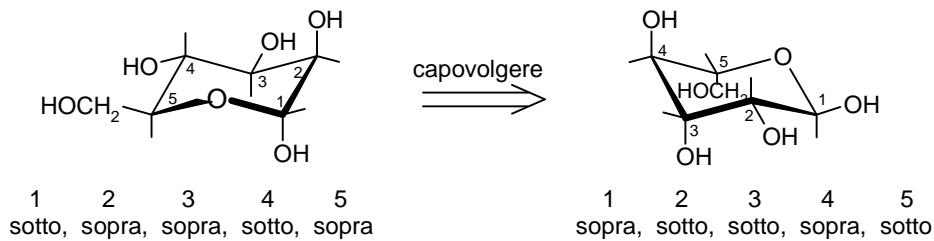


4) **Confrontare la struttura non convenzionale con quella standard:** la rotazione che si osserva passando dal C-1 al C-5 dovrebbe essere identica nelle due strutture.

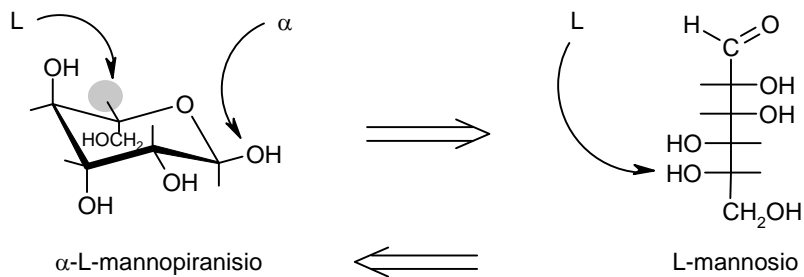


5) Se le **rotazioni** osservate sono **opposte** (come nel nostro caso), la molecola non convenzionale è **capovolta**. Quindi, nella nuova struttura standard, si devono **trascrivere i gruppi sostituenti dalla parte opposta** rispetto al vecchio anello. Gli OH che si trovano **sotto** nella vecchia struttura non convenzionale vanno trascritti **sopra** e viceversa.

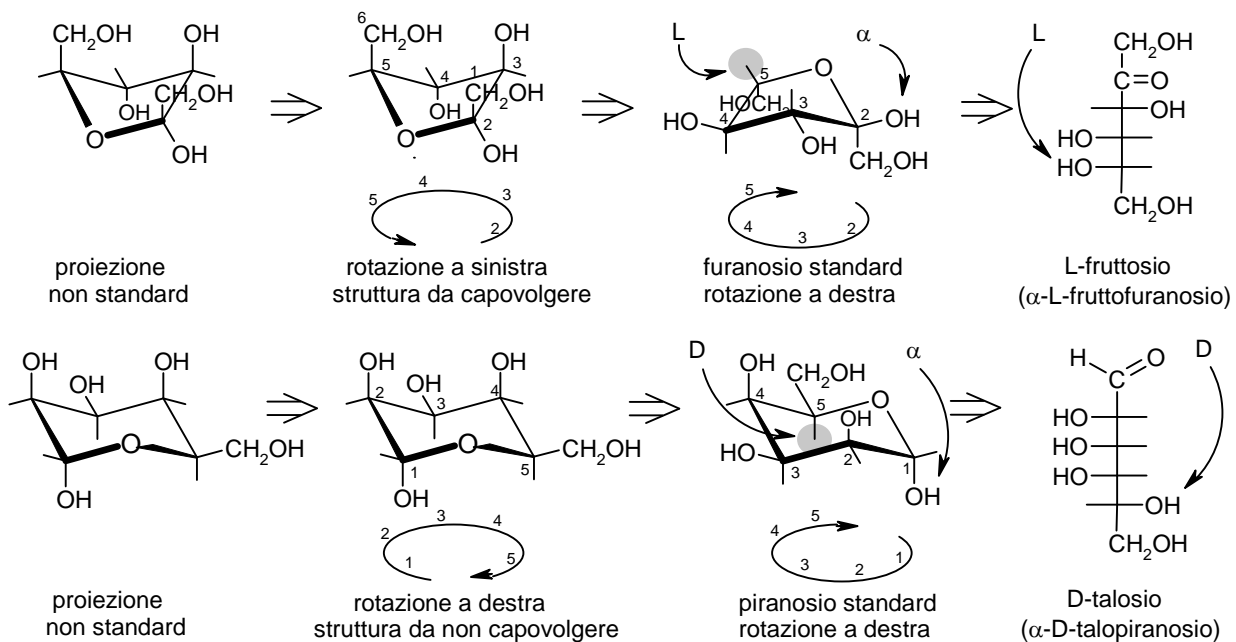
Se, invece, le rotazioni sono identiche, i gruppi sostituenti vanno trascritti senza capovolgimenti.



6) La proiezione standard ottenuta va **trasformata in proiezione di Fischer** per assegnare il nome:



I seguenti esempi possono chiarire ulteriormente il procedimento:

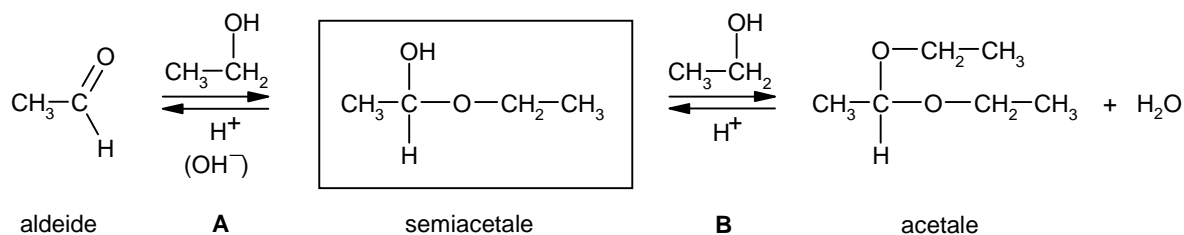


Reazioni dei semiacetali

Le reazioni più importanti dei semiacetali sono:

A) **idrolisi** del semiacetale con scissione del legame etero per tornare all'aldeide libera.

B) **formazione dell'acetale** per espulsione di acqua e reazione con un altro alcol.



Queste due reazioni avvengono facilmente in condizioni blande mentre sappiamo che eteri e alcoli sono molecole relativamente stabili.

Gli eteri danno scissione solo se trattati con HI concentrato a 130 °C,

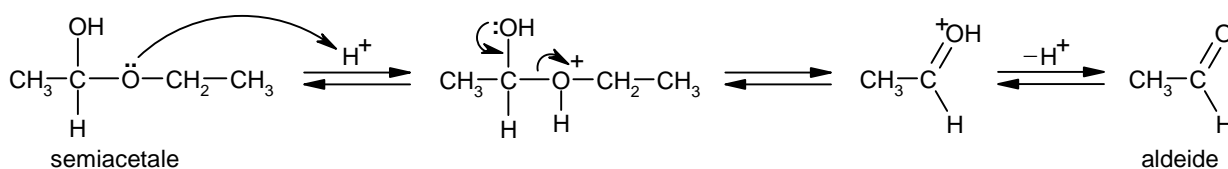
Gli alcoli si disidratano formando gli eteri solo se trattati con H₂SO₄ concentrato a 140 °C.

La particolare facilità con cui avvengono invece queste reazioni nei semiacetali in ambiente acido è dovuta al fatto che i **due ossigeni**, alcolico ed etero, sono **presenti contemporaneamente sullo stesso atomo di carbonio** e quindi ciascuno dei due può **stabilizzare per risonanza il carbocatione intermedio** che si forma quando l'altro esce come alcol o come acqua. In pratica ciascuno dei due facilita l'uscita dalla molecola dell'altro. Negli alcoli e negli eteri, invece, il carbocatione non è stabilizzato e questo spiega le differenze di reattività. Si osservi che l'idrolisi del legame etero semiacetalico, che dà luogo all'aldeide libera, può avvenire anche con catalisi basica, dato che, in ambiente basico, viene strappato H⁺ dal gruppo OH e l'O⁻ che rimane spinge in modo più efficace fuori dalla molecola il gruppo RO⁻ per formare l'aldeide libera.

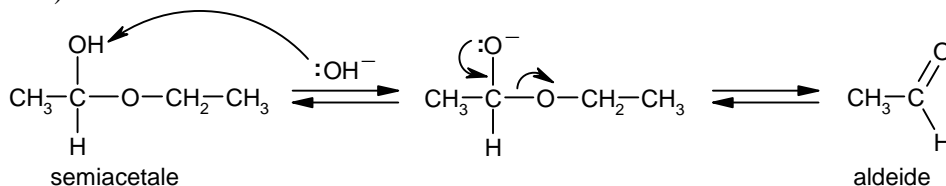
Invece né la formazione né l'idrolisi dell'acetale sono possibili in ambiente basico perché non ci sono H⁺ da strappare sull'ossigeno etero, è per questo che **gli acetali sono labili agli acidi**, ma sono **stabili alle basi**.

A) Idrolisi del semiacetale

1) Catalisi acida:

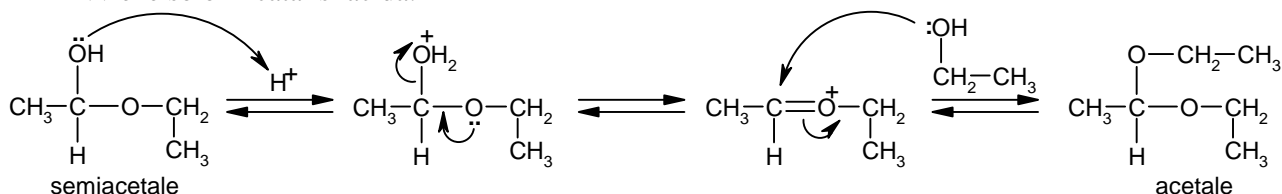


2) Catalisi basica:



B) Formazione dell'acetale

Avviene solo in catalisi acida:



Chimica del glucosio

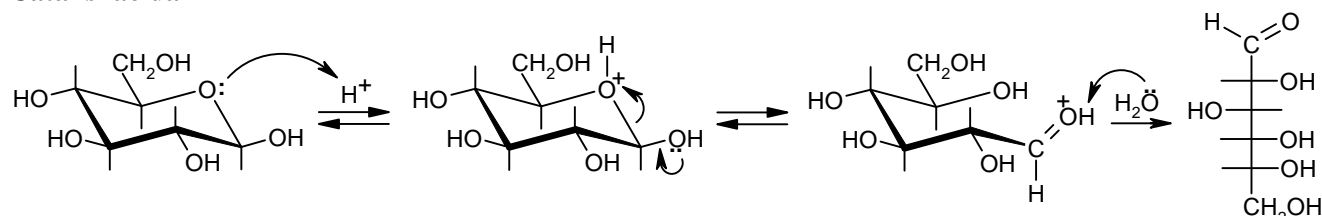
La chimica del glucosio è caratterizzata dalla presenza del legame semiacetalico, infatti la maggior parte delle reazioni del glucosio avvengono o sull'aldeide libera, dopo apertura dell'anello, o per sostituzione dell'OH anomero.

1) Reazioni sull'aldeide libera.

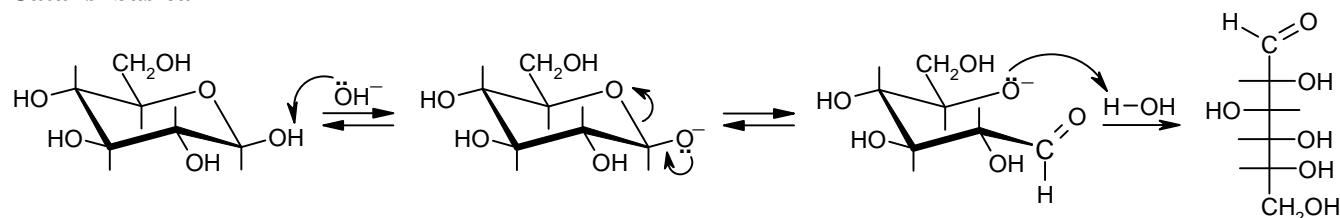
Il glucosio, dopo l'apertura dell'anello, può dare le reazioni tipiche delle aldeidi. Tra queste ricordiamo le reazioni con fenilidrazina, con acido cianidrico, con idrossilammina e con i tioli per formare tioacetali.

L'apertura dell'anello con scissione del legame etereo semiacetalico può avvenire sia con catalisi acida che basica, di seguito sono illustrati i meccanismi.

Catalisi acida



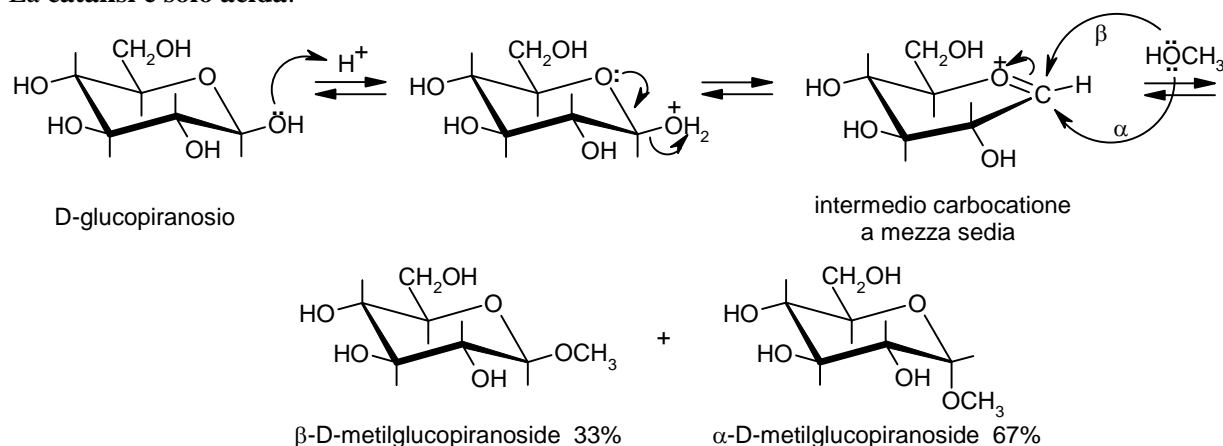
Catalisi basica



2) Reazioni con sostituzione dell'OH anomero.

Uno zucchero è un semiacetale ciclico e, dopo aver perso una molecola di acqua, può reagire con un alcol per formare un acetale ciclico chiamato **glicoside** (O-glicoside). Se invece reagisce con un'ammina, come negli acidi nucleici, si forma un N-glicoside. Il nome si ottiene sostituendo la desinenza **-osio** con **-oside**, quindi, con il glucosio, si ottiene metil-glucopiranoside. Il meccanismo di reazione prevede, dopo la perdita di acqua, la formazione di un carbocatione intermedio, stabilizzato per risonanza, a forma di mezza sedia.

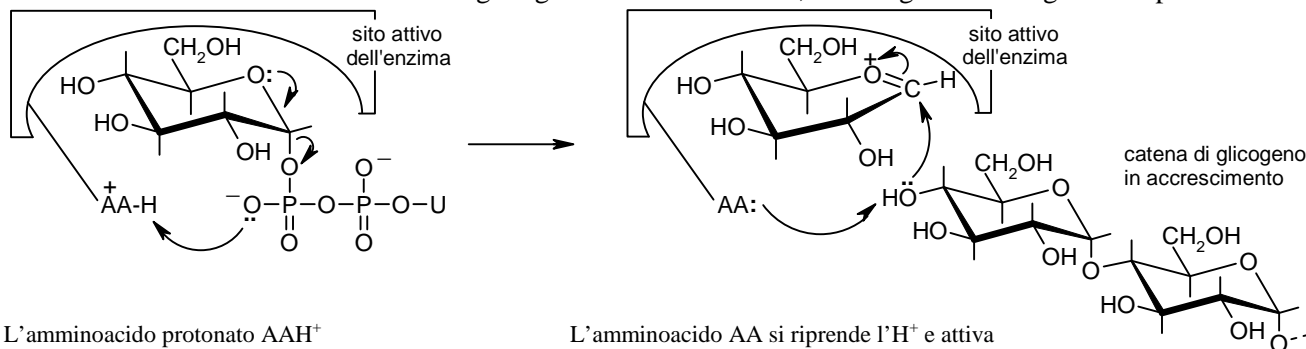
La catalisi è solo acida.



L'attacco al carbocatione intermedio può avvenire sia da sopra che da sotto il piano molecolare e forma una miscela di α e β metilglucopiranosidi. Dato che la reazione è sotto controllo termodinamico, è favorito il prodotto più stabile. Sorprendentemente, però, questo non è l'anomero beta, che ha minore ingombro sterico, ma **l'anomero alfa** (67%) che ha il sostituito **OCH₃ assiale** (questo è chiamato **effetto anomero**).

In natura, queste reazioni sono condotte da enzimi e quindi non danno miscele di prodotti α e β , ma formano solo l'isomero desiderato. Infatti, nella cellulosa e negli acidi nucleici ci sono solo legami **β -glicosidici**, mentre nell'amido e nel glicogeno ci sono solo legami **α -glicosidici**. Nella **sintesi del glicogeno**, per esempio, quando l'UDP-glucosio (uridina-difosfato-glucosio) viene idrolizzato e trasformato nel carbocatione intermedio a mezza sedia, questo può reagire solo con il lato inferiore della molecola dato che si trova legato nel sito attivo

dell'enzima che rende inaccessibile l'altra faccia, come si vede nella figura qui sotto. Così, per reazione con l'OH sul C-4 terminale di una catena di glicogeno in accrescimento, si ottengono solo legami di tipo alfa.

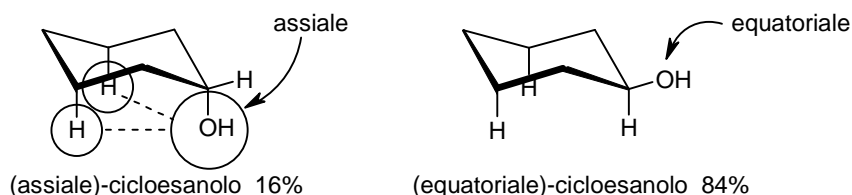


L'amminoacido protonato AAH^+ favorisce la formazione del carbocatione intermedio sul glucosio

L'amminoacido AA si riprende l' H^+ e attiva l'ossigeno sul C-4 terminale del glicogeno che attacca da sotto il carbocatione intermedio

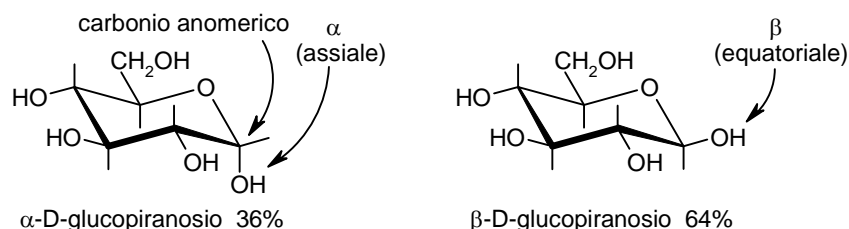
Effetto anomeric

Studiando il cicloesano abbiamo visto che i sostituenti preferiscono la posizione **equatoriale** perchè nella posizione assiale soffrono l'ingombro sterico con gli idrogeni assiali. Il metilcicloesano, per esempio, esiste solo al 5% nella forma assiale. Il cicloesano mostrato qui sotto, anche se il suo ossigeno non ha sostituenti che si dirigono verso il centro dell'anello, esiste solo al 16% in conformazione assiale.

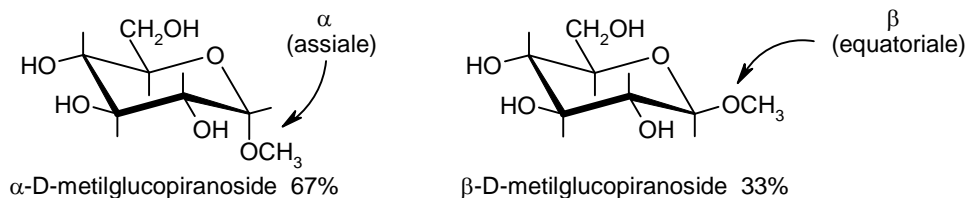


Negli zuccheri in forma piranosidica, però, accade un fatto sorprendente: nella posizione anomeric è favorita la conformazione **assiale** e questo è detto **effetto anomeric**.

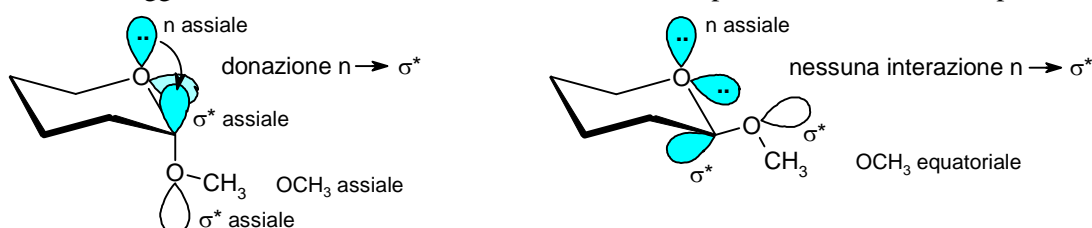
Il D-glucopiranosio, per esempio, esiste al 36% con l'OH anomeric in posizione **alfa (assiale)** contro il 16% del cicloesano.



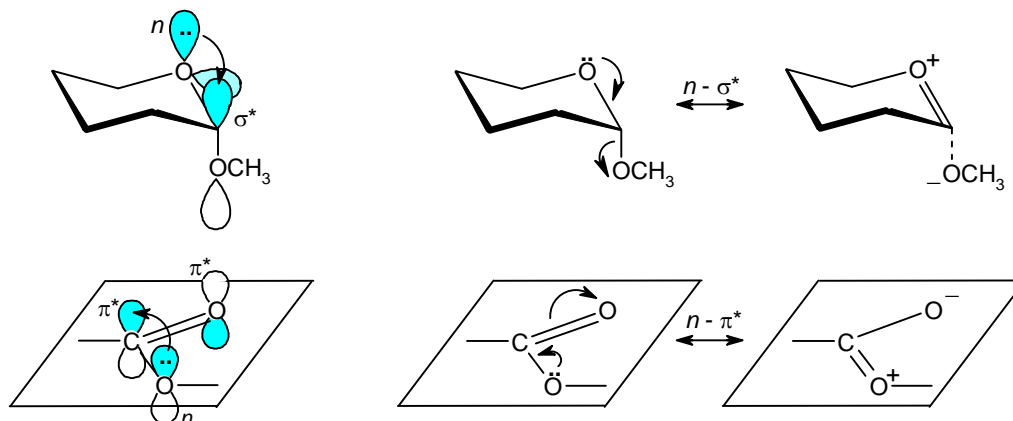
Con gli acetalì l'effetto anomeric è ancora più evidente: nel D-metilglucopiranoside, per esempio, il gruppo OCH_3 si trova prevalentemente (67%) in posizione **alfa (assiale)**.



Questa maggiore stabilità del sostituto in posizione assiale, nonostante il maggiore ingombro sterico, può essere spiegata considerando le interazioni elettroniche con l'ossigeno eterociclico. Questo ha due orbitali di non legame (n) pieni, uno assiale e uno equatoriale. Quello assiale può donare elettroni all'orbitale vuoto σ^* (sigma di antilegame) del C-O che regge il sostituto, ma solo se anche σ^* è assiale perchè così n e σ^* sono paralleli.



Questa donazione di elettroni ($n \rightarrow \sigma^*$) non è così strana come può sembrare a prima vista. Studiando gli acidi carbossilici e i loro derivati, per esempio, abbiamo incontrato una donazione simile ($n \rightarrow \pi^*$) che ci ha aiutato a comprendere la loro reattività. Qui sotto sono mostrate le due donazioni a confronto, quella dell'effetto anomero e quella che avviene in un estere, metil acetato.



Mutarotazione

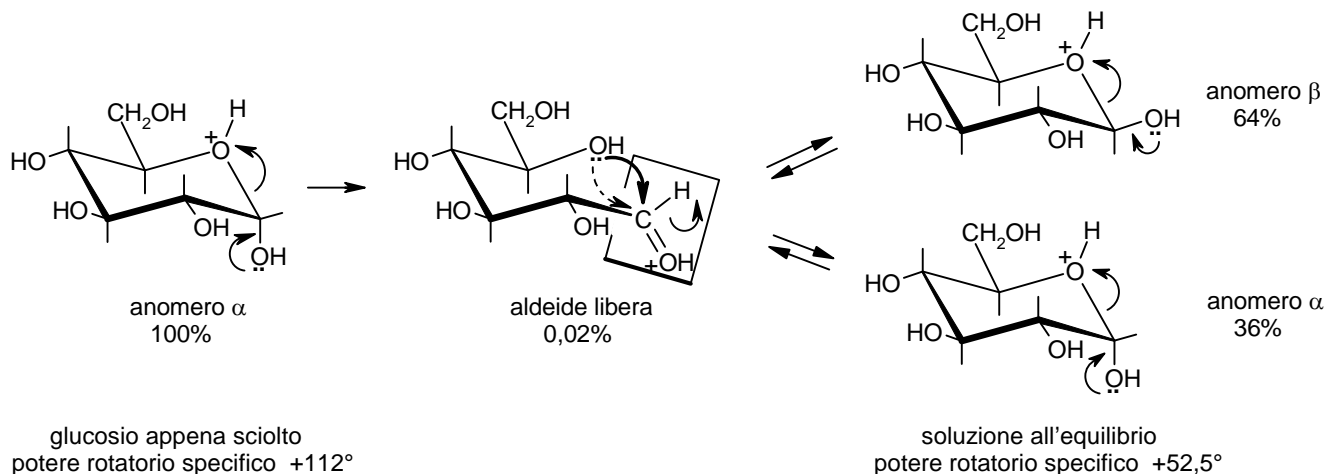
La mutarotazione è un fenomeno che si osserva al **polarimetro** quando si misura il potere rotatorio di uno zucchero **appena sciolto in acqua**. Il **potere rotatorio continua a cambiare** per circa un'ora dal momento di preparazione della soluzione fino a stabilizzarsi su un valore di equilibrio che rimane poi costante nel tempo.

La mutarotazione può essere facilmente compresa considerando la struttura ciclica degli zuccheri.

I due anomeri α e β di uno zucchero sono **diastereoisomeri** e quindi hanno **proprietà chimico-fisiche diverse**. Quando si cristallizza uno zucchero, per esempio glucosio, precipita uno solo dei due anomeri, quello che in quel solvente risulta meno solubile. Il glucosio commerciale viene cristallizzato da soluzioni acquose nelle quali l'anomero α è il meno solubile e quindi è costituito da α -D-glucopiranosio cristallino che ha potere rotatorio specifico $+112^\circ$ e punto di fusione 146°C .

Quando si prepara una soluzione di glucosio, in realtà si scioglie **α -D-glucopiranosio puro**, quindi si misura inizialmente un potere rotatorio specifico di $+112^\circ$. Questo valore, però, non rimane costante, ma scende lentamente fino a $+52,5^\circ$, caratteristico delle soluzioni di D-glucosio nelle quali sono presenti all'equilibrio i due anomeri α e β . La stessa cosa accade sciogliendo in acqua β -D-glucopiranosio puro (che si può cristallizzare da soluzioni di glucosio in etanolo ed acqua), in questo caso il potere rotatorio specifico iniziale di $+18,7^\circ$ (anomero β puro) aumenta lentamente fino a $+52,5^\circ$ (α e β all'equilibrio). Questa **variazione del potere rotatorio o mutarotazione** è dovuta all'isomerizzazione dell'anomero puro che era stato sciolto inizialmente in acqua e che si trasforma lentamente in una miscela di anomeri α e β nella quale i due anomeri sono presenti all'equilibrio. La reazione può essere accelerata con catalisi acida o basica.

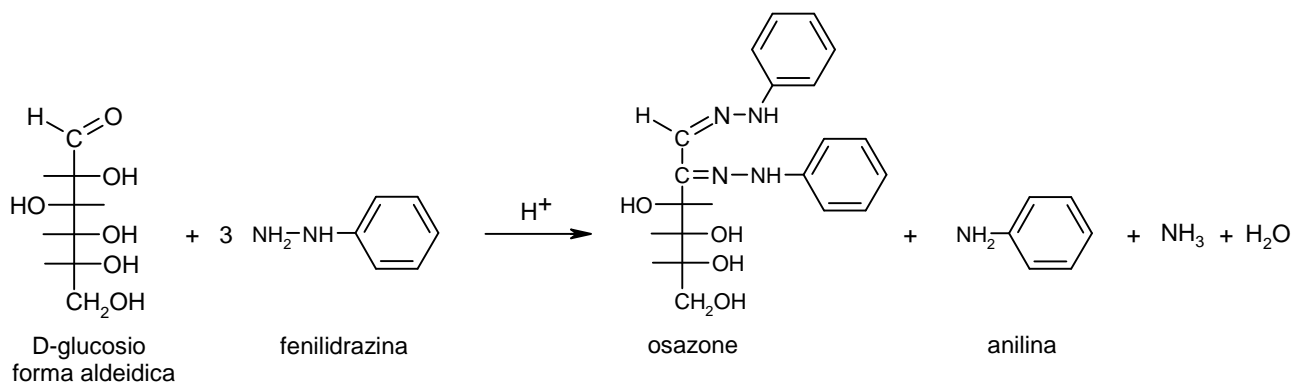
Il fenomeno della mutarotazione **dimostra** che il legame etereo semiacetalico si idrolizza facilmente anche in acqua pura formando piccole quantità di **aldeide libera**. Quando l'anello si richiude, l'ossigeno del carbonile si può trovare rivolto in alto o in basso formando una miscela di α e β -D-glucopiranosio. La miscela di equilibrio contiene circa il 36% di anomero α , il 64% di anomero β e soltanto lo 0,02% di aldeide libera.



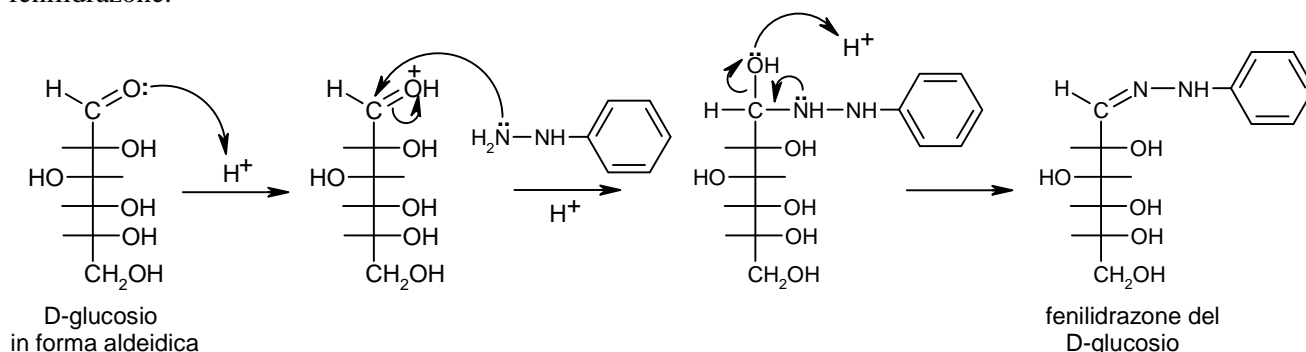
Formazione di osazoni

I monosaccaridi esistono prevalentemente nella forma ciclica semiacetalica, ma esiste sempre all'equilibrio una piccola percentuale di aldeide libera, come è dimostrato dalla mutarotazione. Il gruppo aldeidico libero di un monosaccaride può reagire con i reagenti tipici del gruppo carbonilico come fenilidrazina, idrossilammina e acido cianidrico. Qui esaminiamo la reazione dei monosaccaridi con **fenilidrazina**. Se questa reazione viene condotta a freddo con una mole di fenilidrazina, si formano i fenilidrazoni, che però, essendo solubili in acqua, sono di scarso interesse ai fini della loro separazione e identificazione. Se invece i monosaccaridi vengono fatti reagire a 100 °C con **un eccesso di fenilidrazina** (3:1) si ottengono i difenilidrazoni chiamati **osazoni** che sono solidi cristallini, poco solubili in acqua fredda, con punti di fusione caratteristici. La reazione è interessante in quanto si assiste all'ossidazione dell'ossidrile adiacente al gruppo carbonilico e alla riduzione di una molecola di fenilidrazina ad ammoniaca e anilina.

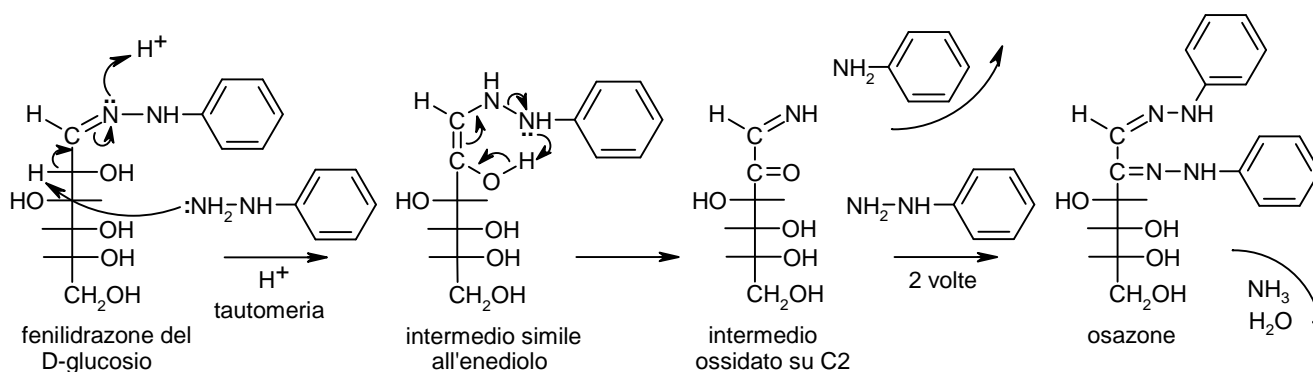
Nel caso del D-glucosio, la reazione è la seguente.



La reazione inizia con l'attacco della fenilidrazina al gruppo aldeidico libero che porta alla formazione del fenilidrazone.



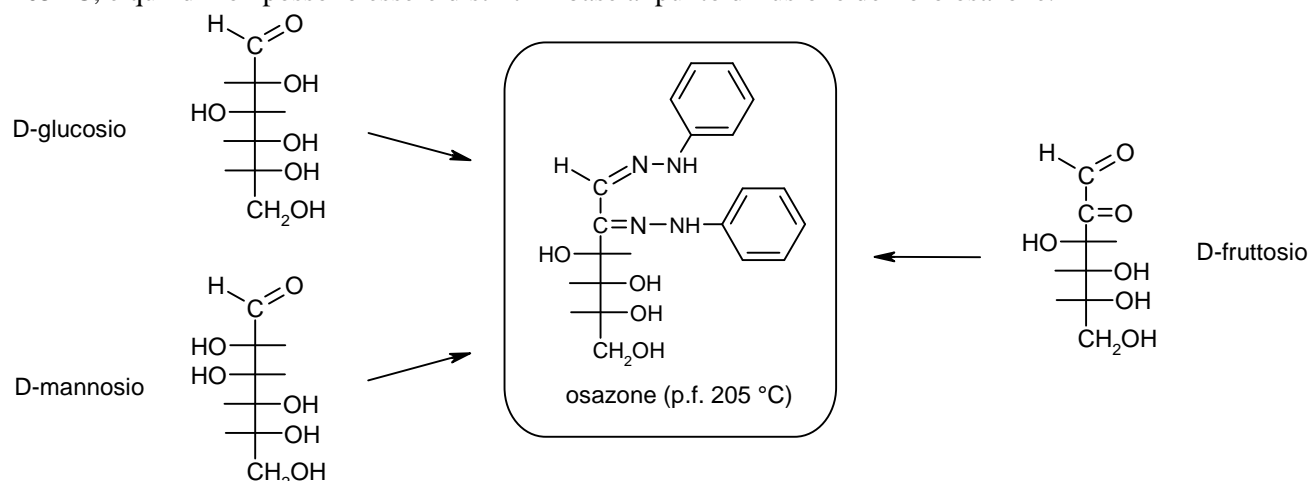
Questo, in presenza di un eccesso di fenilidrazina, può tautomerizzare producendo piccole quantità di una molecola simile all'enediolo. Quest'ultima, attraverso un arrangiamento ciclico a sei atomi, dà luogo ad una ossidoriduzione interna. Il C-2 si ossida formando un carbonile, mentre i due atomi di azoto vengono ridotti. Il legame N-N si rompe, un azoto resta sulla molecola come immina dell'ammoniaca, l'altro viene espulso come anilina. L'intermedio ossidato sul C-2 ha due punti reattivi, in chetone sul C-2 e l'immina sul C-1 e può quindi reagire con altre due molecole di fenilidrazina formando l'osazone.



Si noti che viene ossidato un solo gruppo ossidrilico, quello adiacente al carbonile, perchè la fenilidrazina non è in grado di continuare l'ossidazione lungo la catena dato che tre carbonili consecutivi sono meno stabili a causa dell'effetto induttivo reciproco. La sintesi degli osazoni ha avuto nel passato una notevole utilità dal punto di vista analitico, perchè gli osazoni sono composti facilmente cristallizzabili con punti di fusione caratteristici, mentre le soluzioni zuccherine tendono a formare sciroppi difficilmente purificabili per cristallizzazione.

L'utilizzo degli osazoni per **identificare i monosaccaridi**, però, ha un inconveniente: dato che il centro asimmetrico sul C-2 dello zucchero originale viene perduto durante la reazione, due zuccheri epimeri sul C-2 danno lo stesso osazone e quindi non possono essere distinti con questa prova (vengono chiamati epimeri due stereoisomeri che hanno tutti i centri asimmetrici uguali tranne uno).

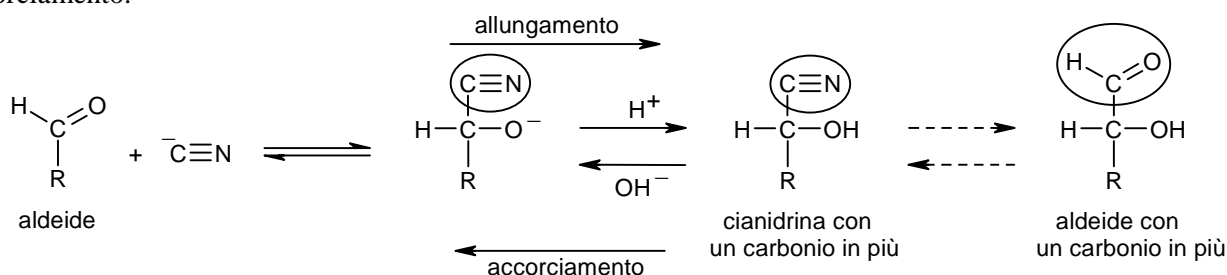
Per esempio D-glucosio e D-mannosio, che sono epimeri sul C-2, danno lo stesso osazone con punto di fusione 205 °C, e quindi non possono essere distinti in base al punto di fusione del loro osazone.



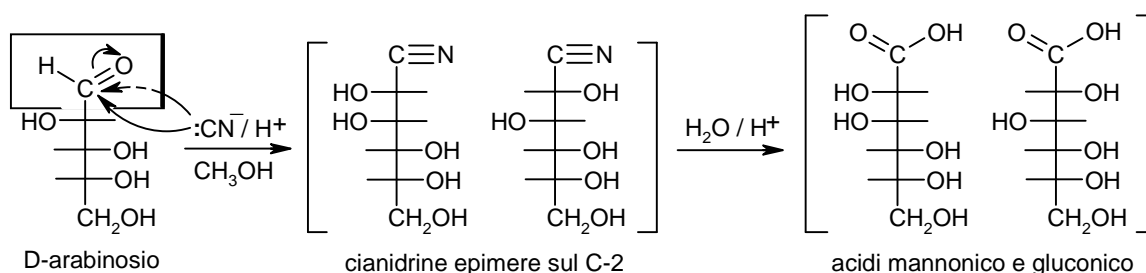
Anche un chetoesoso, **il fruttosio, dà lo stesso osazone di glucosio e mannosio**. Questo dimostra che il fruttosio ha la stessa configurazione al C-3, C-4, C-5 di glucosio e mannosio, inoltre dimostra che nel fruttosio, durante la sintesi dell'osazone, si ossida sempre il carbonio primario C-1 piuttosto di quello secondario C-3. Il carbonio primario, infatti, regge meglio la parziale carica negativa che si forma nello stato di transizione per la formazione dell'enediolo.

Allungamento della catena: sintesi di Kiliani-Fischer

Dato che l'aggiunta di cianuro ad un'aldeide per formare la cianidrina è reversibile, la cianidrina può essere l'intermedio chiave sia nella reazione di allungamento della catena di un aldoso, che nella reazione opposta di accorciamento.

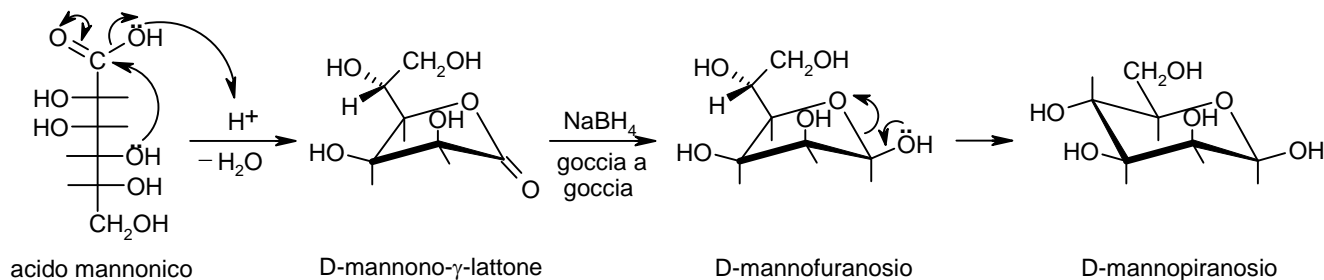


La sintesi di Kiliani-Fischer sfrutta la sintesi delle cianidrine per allungare di una unità la catena di carboni di un aldoso. La reazione inizia con l'aggiunta di acido cianidrico al gruppo aldeidico libero dell'aldoso che forma due cianidrine epimere sul C-2 con un carbonio in più. Con il D-arabinosio avremo la cianidrina del mannosio e del glucosio:

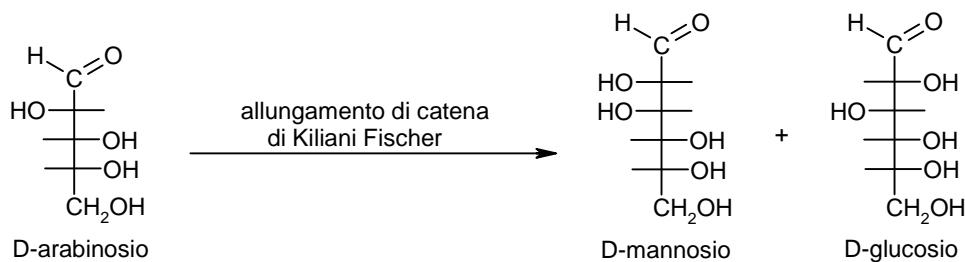


Si ottengono due **cianidrine epimere sul C-2** perchè lo ione CN^- può attaccare da sopra o da sotto il piano molecolare sp^2 dell'aldeide dando origine a due opposte configurazioni sul C-2. Le cianidrine vengono poi idrolizzate per formare i rispettivi **acidi aldonic**, acido mannonico e acido gluconico.

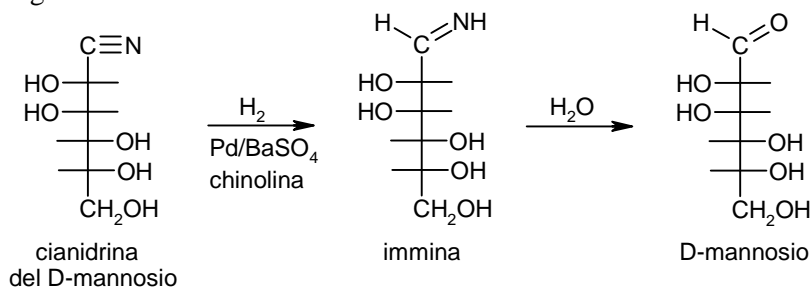
La riduzione controllata dell'acido carbossilico ad aldeide non è facile per la nota tendenza delle aldeidi, intermedi della reazione, a ridursi ulteriormente fino ad alcol. Non è possibile usare la riduzione selettiva di Rosemund perchè questa si applica ai cloruri acilici e non è possibile trasformare gli acidi aldonic in cloruri acilici senza disidratare i gruppi ossidrilici. Il problema è stato risolto da Fischer che, prima della riduzione, ha scaldato l'acido aldonic in ambiente acido per evaporare il solvente e formare il **lattone**, l'estere ciclico dell'acido aldonic. La **riduzione** del carbonile del lattone **non produce l'aldeide libera, ma il semiacetale** e quindi la riduzione per il momento non può proseguire. Data la piccola percentuale di aldeide libera presente all'equilibrio, la riduzione dell'aldeide fino ad alcol può essere evitata mantenendo molto bassa la concentrazione del riducente, NaBH_4 , che viene aggiunto goccia a goccia. Vediamo la reazione per l'acido mannonico.



In conclusione, l'allungamento di catena di Kiliani-Fischer del D-arabinosio produce due esosi epimeri, D-glucosio e D-mannosio.



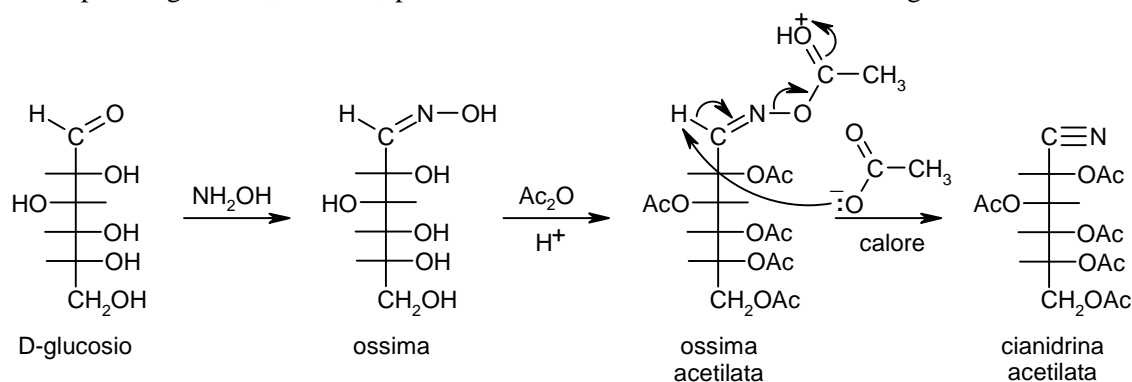
Una variante moderna di questa reazione prevede che si riduca direttamente la cianidrina con H_2 e catalizzatore avvelenato. Si ottiene l'immina che subito viene idrolizzata ad aldeide. In questo modo la reazione è più veloce e si ottengono rese migliori.



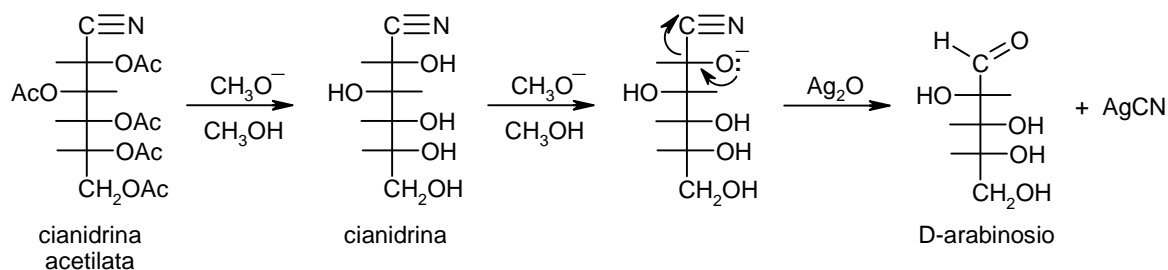
Accorciamento della catena: degradazione di Wohl

La degradazione di Wohl consiste in una serie di 5 reazioni che accorciano la catena di atomi di carbonio di un aldoso usando come intermedio chiave una cianidrina. Dato che vogliamo eliminare dalla catena il C-1 di un aldoso, dobbiamo trasformare l'aldeide in ossima che poi può essere disidratata per formare il nitrile di una cianidrina e questa infine può perdere un carbonio espellendo lo ione cianuro.

Qui sotto, come esempio, è mostrata la degradazione di Wohl del D-glucosio. Nella prima reazione il gruppo aldeidico libero del glucosio reagisce con **idrossilammina** per formare la corrispondente **ossima**. Questa viene **disidratata a nitrile** con anidride acetica. Non si può usare il normale disidratante SOCl_2 che trasformerebbe tutti gli ossidrilici in cloruri alchilici distruggendo in modo irreversibile la molecola. L'anidride acetica, invece, trasforma gli ossidrilici della molecola in **esteri dell'acido acetico** senza compromettere la chiralità dei carboni della catena perchè gli esteri, alla fine, possono essere idrolizzati conservando il legame C-O.



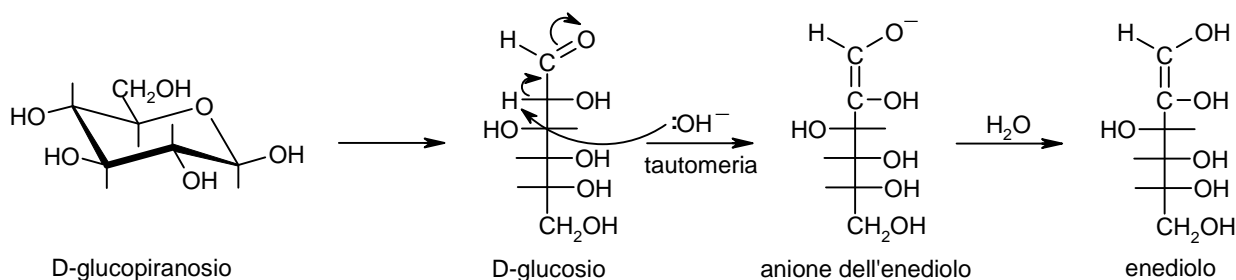
Gli esteri acetici presenti nella cianidrina acetilata si devono **idrolizzare** in ambiente basico **anidro** con metossido di sodio in metanolo per evitare la contemporanea idrolisi del nitrile che avverrebbe facilmente in ambiente acquoso. La **cianidrina** ottenuta **non è stabile in ambiente basico** e tende ad eliminare il gruppo CN^- dando luogo all'aldeide con un carbonio in meno. Questa reazione viene spinta a completezza usando Ag_2O dato che Ag^+ sottrae all'equilibrio gli ioni CN^- facendoli precipitare sotto forma di AgCN bianco.



Si ottiene D-arabinosio, un aldopentoso con un carbonio in meno rispetto al D-glucosio di partenza. Il C-1 del glucosio è stato perso sotto forma di cianuro dalla cianidrina intermedia.

Isomerizzazione alcalina

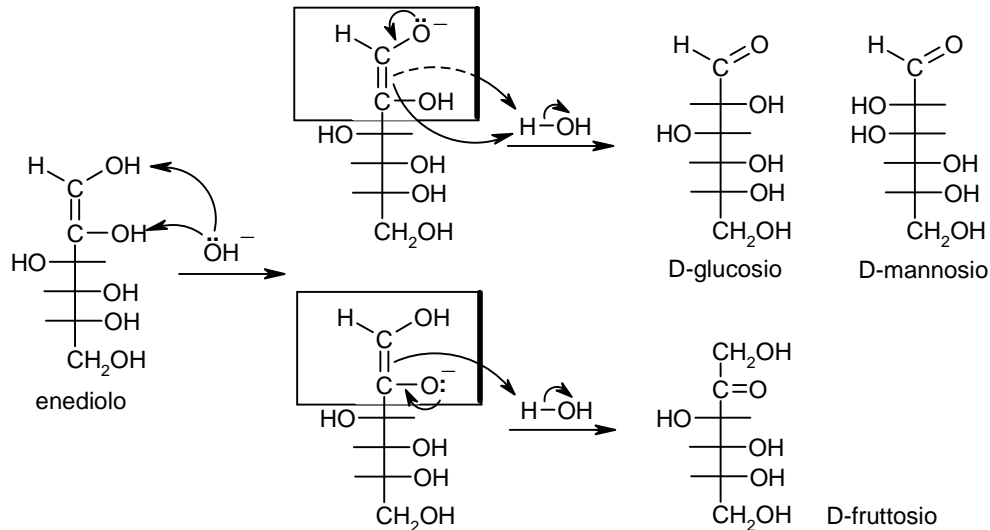
Aldosi ed esosi, trattati con basi forti, subiscono isomerizzazione e danno una miscela di monosaccaridi isomeri. Questa è una reazione generale a cui sottostanno non solo gli zuccheri, ma tutte le alfa idrossi aldeidi e gli alfa idrossi chetoni. La reazione passa attraverso la formazione di un intermedio instabile chiamato **enediolo**, che ha due ossidrilici legati allo stesso doppio legame. Il meccanismo è identico a quello di formazione dell'enolo nella tautomeria cheto-enolica. Nel caso del D-glucosio si ha:



Questa reazione non avviene in ambiente acido perché i due ossidrilici dell'enediolo destabilizzano troppo il doppio legame per effetto induttivo e rendono la reazione troppo lenta. In ambiente basico invece si forma l'**anione dell'enediolo** e quindi l'effetto induttivo è minore.

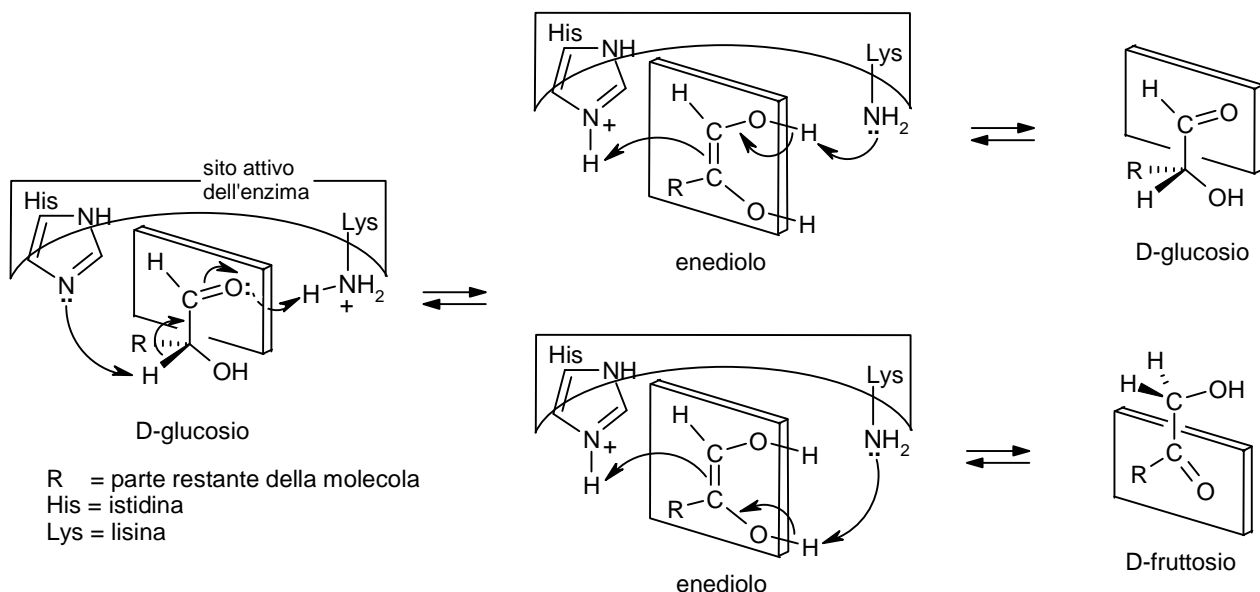
Si noti che nell'enediolo si è persa la stereochimica del C-2 tipica del glucosio. Quando l'enediolo continua la tautomeria cheto enolica, può formare uno qualunque dei tre composti idrossicarbonilici possibili: **glucosio, mannosio e fruttosio**.

Se il carbonile si forma sul C-1 si possono ottenere sia glucosio che mannosio perché l' H^+ si può legare sopra o sotto il piano molecolare sp^2 dell'enediolo, se il carbonile si forma sul C-2 si ottiene solo fruttosio,



L'isomerizzazione alcalina del glucosio produce una miscela nella quale sono presenti glucosio, mannosio e fruttosio in equilibrio tra loro attraverso l'intermedio instabile enediolo. Proprio perché si tratta di un equilibrio, si ottiene sempre la stessa miscela finale partendo da uno qualunque di questi tre monosaccaridi. Anche qui, come nella reazione di preparazione degli osazoni, il fruttosio forma l'enediolo con il doppio legame tra C-1 e C-2 piuttosto che tra C-2 e C-3. Dato che lo stato di transizione per la formazione dell'enediolo ha carattere carbanionico, il carbonio primario C-1 regge meglio la parziale carica negativa rispetto al C-3 secondario.

E' interessante confrontare questa reazione, che avviene in soluzione alcalina, con la stessa reazione catalizzata da un enzima che avviene nel citoplasma delle nostre cellule. In una delle reazioni della glicolisi, l'enzima **glucosio-fruttosio isomerasi** catalizza l'isomerizzazione di glucosio e fruttosio **senza** la contemporanea formazione di **mannosio**.



Questo accade perché nel **sito attivo** dell'enzima, dove il glucosio viene fatto reagire, l'amminoacido **istidina** (His) **prende l' H^+** sul C-2 del glucosio **da un lato** della molecola e poi lo **restituisce** all'enediolo **sempre dallo stesso lato**. In questo modo, nell'enediolo, l' H^+ non può mai entrare da dietro il piano molecolare e quindi risulta **impossibile la formazione di mannosio**.

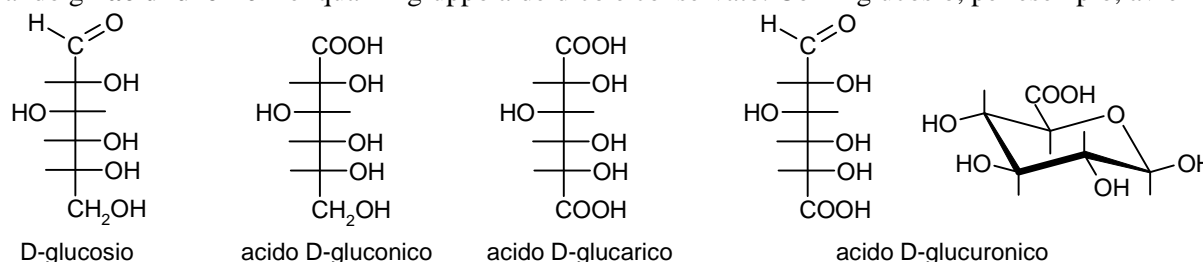
Quando l'isomerizzazione avviene in soluzione alcalina, invece, le molecole sono disposte in modo casuale e, nell'enediolo, l' H^+ può entrare sia da un lato che dall'altro del piano molecolare con la stessa probabilità.

In conclusione, le alfa idrossi aldeidi e gli alfa idrossi chetoni possono subire isomerizzazione alcalina perché il gruppo ossidrilico in posizione alfa rispetto al carbonile può dare tautomeria e formare l'enediolo.

Esercizio: scrivere la reazione di isomerizzazione dell'1,3-diidrossiacetone.

Saggi degli zuccheri riducenti

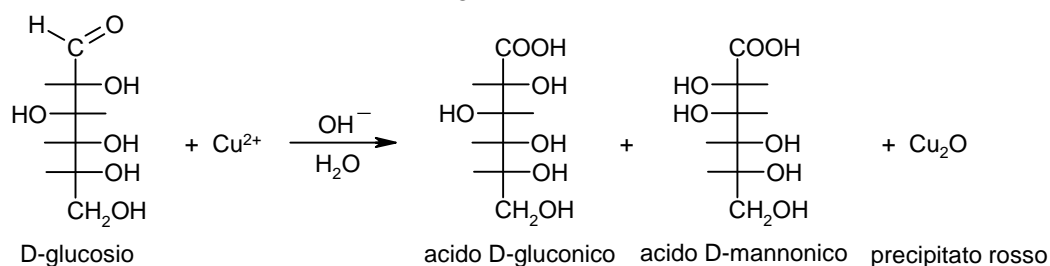
L'ossidazione blanda degli aldosi ossida l'aldeide ad acido carbossilico formando gli **acidi aldonici**. Una ossidazione più energica ossida sia l'aldeide che il CH_2OH terminale formando acidi dicarbossilici chiamati **acidi aldarici**. Infine, proteggendo il gruppo aldeidico, si possono ossidare gli aldosi solo sul CH_2OH terminale formando gli **acidi uronici** nei quali il gruppo aldeidico è conservato. Con il glucosio, per esempio, avremo:



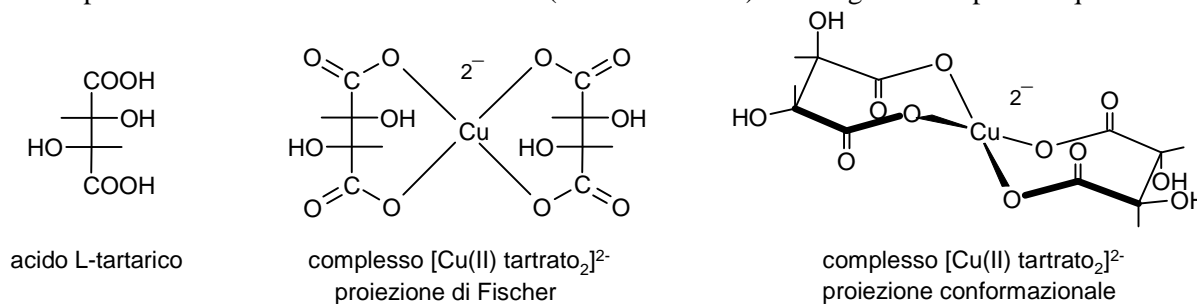
L'ossidazione degli zuccheri può essere condotta sia in ambiente acido che in ambiente basico. Mentre l'ossidazione in ambiente acido è utilizzata sia a scopo analitico che preparativo, quella in ambiente basico è utilizzata solo per scopi analitici perché genera miscele di prodotti a causa dell'isomerizzazione alcalina.

I **saggi degli zuccheri riducenti** sono ossidazioni in ambiente basico che permettono di individuare in una soluzione la presenza di zuccheri ossidabili. I tre reattivi più usati per questo scopo sono quelli di Fehling, Benedict e Tollens.

1) **Reattivo di Fehling.** E' il reattivo più usato, è composto da due soluzioni A e B da mescolare al momento dell'uso. La soluzione A contiene $CuSO_4$, la soluzione B contiene tartrato di sodio e $NaOH$. Il tartrato ha la funzione di complessare il Cu^{2+} che altrimenti precipiterebbe come idrossido prima di reagire. La specie ossidante è il Cu^{2+} che si riduce a Cu^+ precipitando come ossidulo di rame **Cu_2O rosso**. La formazione di un precipitato rosso indica la presenza di zuccheri ossidabili nella soluzione. La miscela di questi zuccheri ossidati è priva di interesse e viene scartata. Il glucosio, per esempio, non produce solo acido gluconico, ma anche acido mannonico a causa dell'isomerizzazione alcalina del glucosio in mannosio.



Il complesso del rame con l'acido L-tartarico (acido L-treario) ha una geometria planare quadrata.



Con il reattivo di Fehling reagiscono a caldo non solo le aldeidi (quindi gli aldosi come il glucosio), ma anche gli idrossimetilchetoni (quindi i chetosi come il fruttosio) perché in ambiente alcalino a caldo formano aldeidi per isomerizzazione alcalina. Con il reattivo di Fehling reagiscono anche disaccaridi come maltosio e lattosio perché sono semiacetali (sono in equilibrio con l'aldeide), mentre non reagiscono gli acetali come il saccarosio perché sono stabili in ambiente basico e non liberano l'aldeide o il chetone.

Il saggio di Fehling si può usare non solo per la determinazione qualitativa degli zuccheri riducenti, ma anche per la loro determinazione quantitativa. Fino a qualche tempo fa, per esempio, con questo saggio si determinava la concentrazione di glucosio nel sangue o nelle urine per la diagnosi del diabete (oggi si fa per via enzimatica).

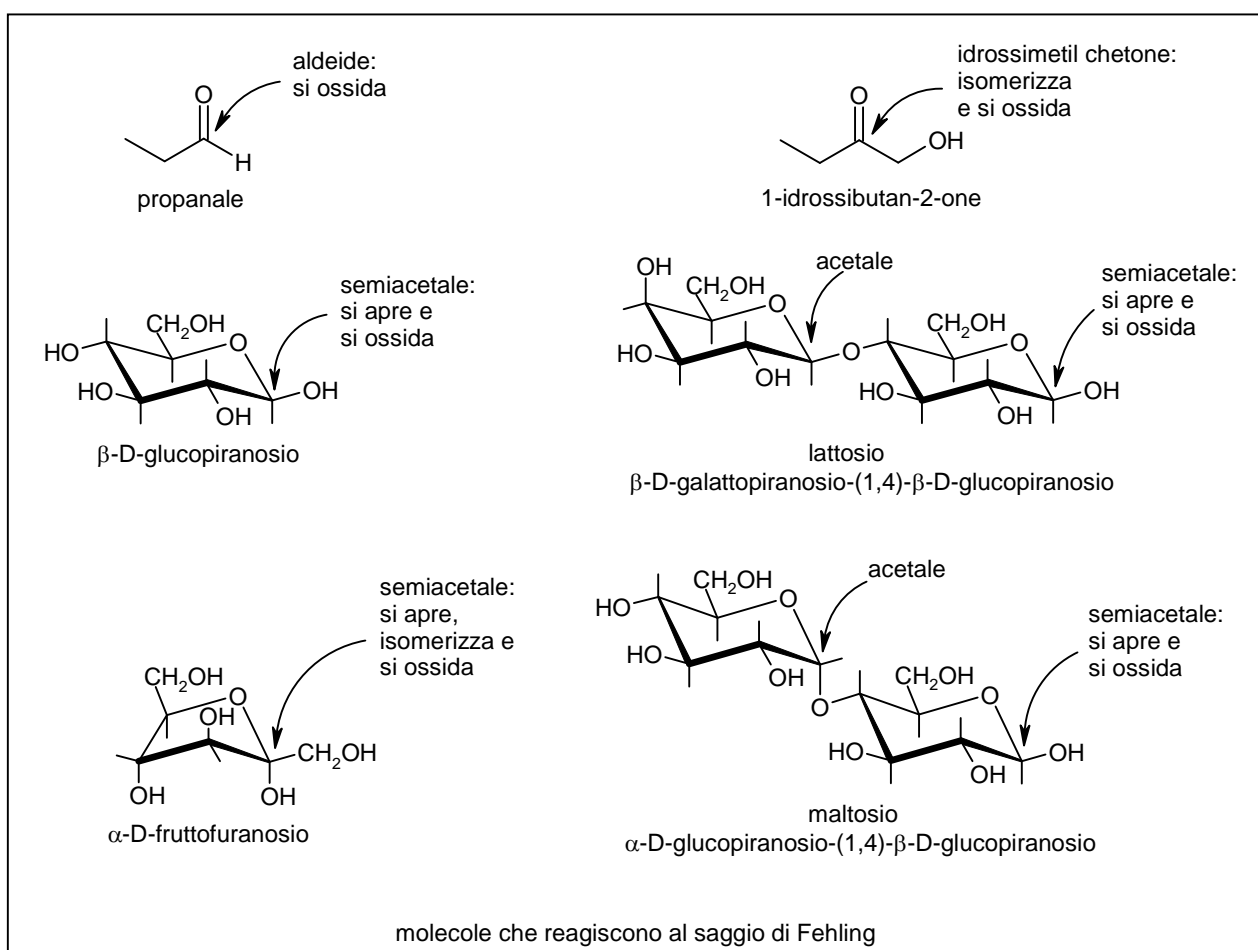
2) **Reattivo di Benedict.** E' composto da una sola soluzione nella quale è presente CuSO_4 (lo stesso ossidante del reattivo di Fehling), citrato di sodio (un complessante del Cu^{2+} più forte del tartrato) e CaCO_3 per rendere basica la soluzione.

3) **Reattivo di Tollens.** E' composto da una soluzione ammoniacale di AgNO_3 che contiene il complesso $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$. La specie ossidante è lo ione Ag^+ che si riduce ad Ag metallico e precipita sotto forma di specchio sulla superficie interna della provetta. Questi tre reattivi permettono di eseguire dei saggi qualitativi (con il Fehling anche quantitativi) per determinare se un certo zucchero è ossidabile in condizioni basiche. Uno zucchero che reagisce positivamente a questi saggi viene definito **zucchero riducente**. Il gruppo aldeidico dello zucchero viene ossidato e si forma un acido carbossilico chiamato acido aldonic. Dato che l'ossidazione avviene in ambiente basico, possono reagire anche molecole che non contengono inizialmente il gruppo aldeidico, ma lo possono generare per isomerizzazione alcalina. Ecco perché possono reagire oltre alle **aldeidi** come il glucosio anche gli **idrossimetilchetoni** come il fruttosio che viene prima isomerizzato a glucosio e mannosio e poi, sotto questa forma, viene ossidato ad acido gluconico e mannonico.

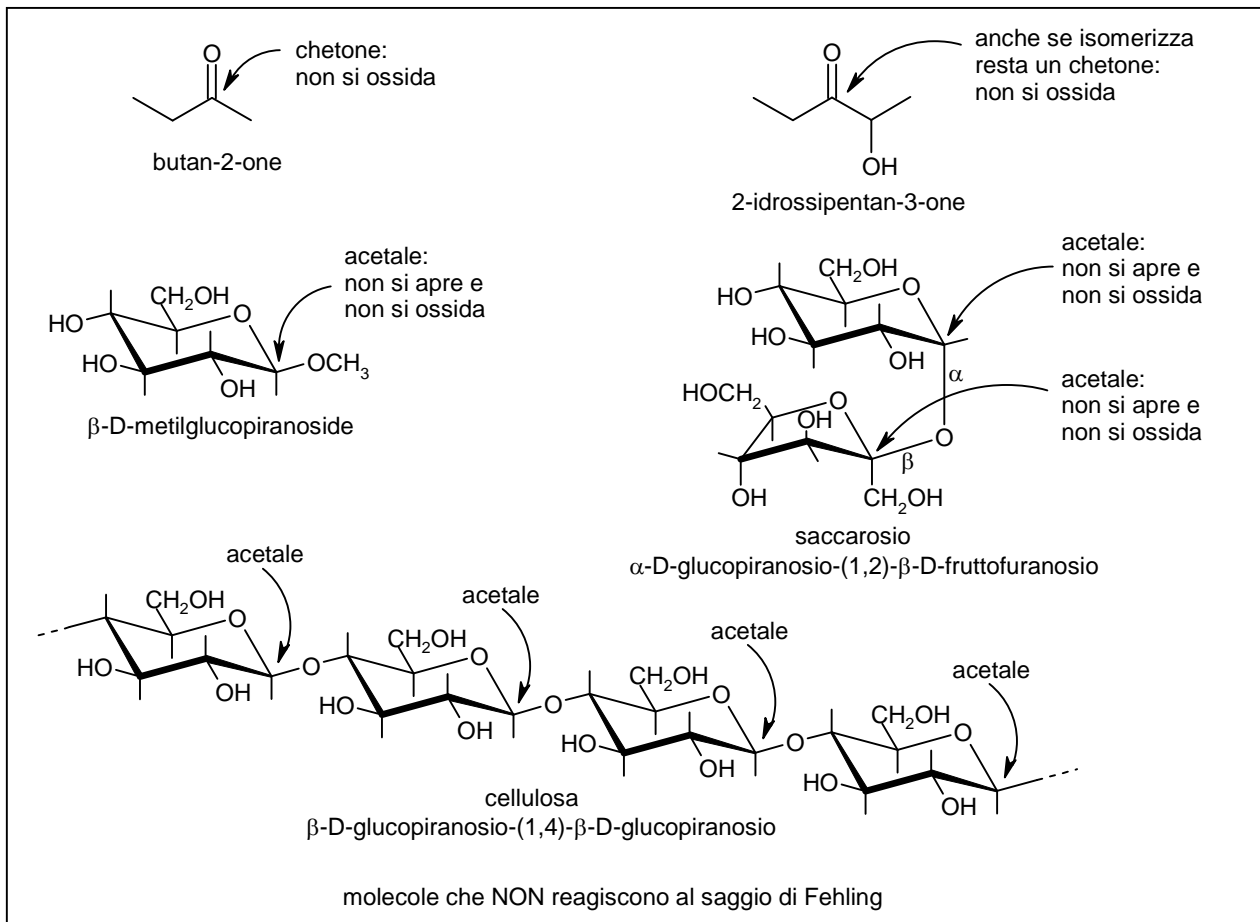
Gli aldosi e i chetosi vengono ossidati anche se sono impegnati nel **legame semiacetalico** dato che questo è sempre in equilibrio con l'aldeide o il chetone liberi. Invece gli zuccheri impegnati in **legami acetalici** non reagiscono perché gli acetali sono stabili alle basi e non liberano l'aldeide o il chetone e sono quindi chiamati **zuccheri non riducenti**.

Riassumendo, **sono zuccheri riducenti tutti gli aldosi e i chetosi e, inoltre, i disaccaridi che possiedono semiacetali**. Anche tutte le aldeidi e gli idrossimetilchetoni reagiscono con questi tre reattivi.

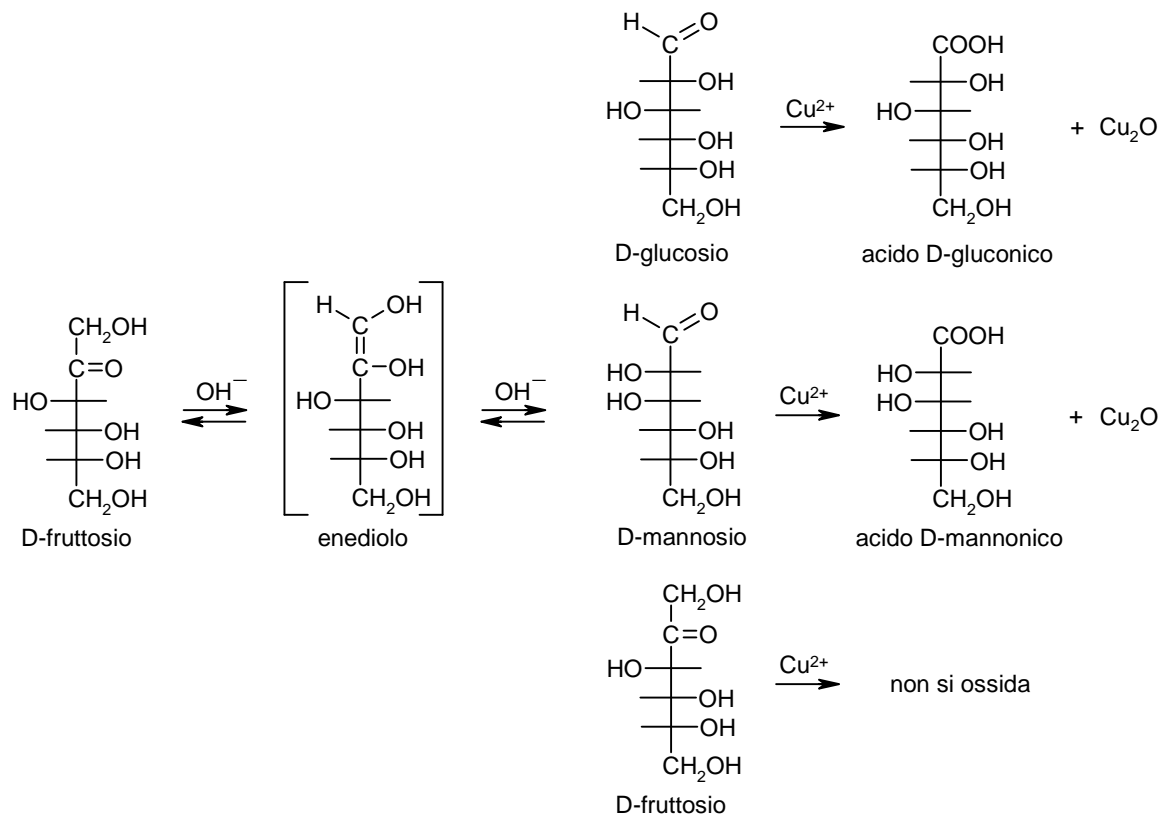
Qui sotto sono mostrate alcune molecole che reagiscono coi reattivi degli zuccheri riducenti.



Le seguenti molecole, invece, non reagiscono con i reattivi degli zuccheri riducenti.

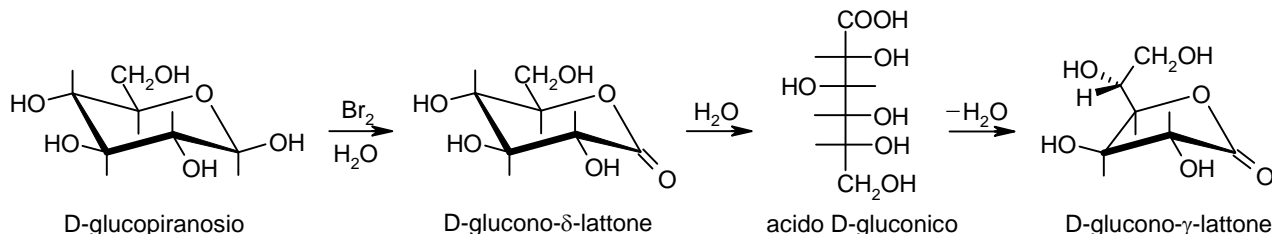


Qui sotto è mostrata la reazione del fruttosio con il reattivo di Fehling, che, oltre a Cu_2O rosso, forma gli acidi gluconico e mannonico, gli stessi che si sarebbero formati ossidando il glucosio oppure il mannosio:

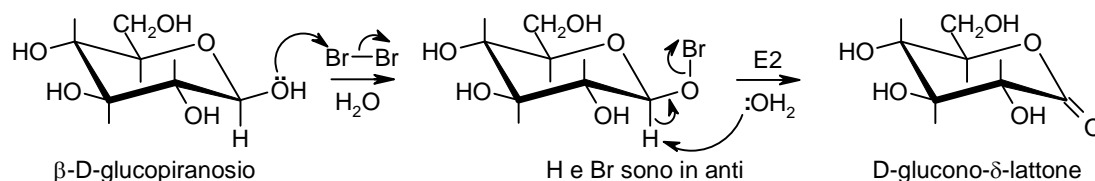


Ossidazione con Br₂

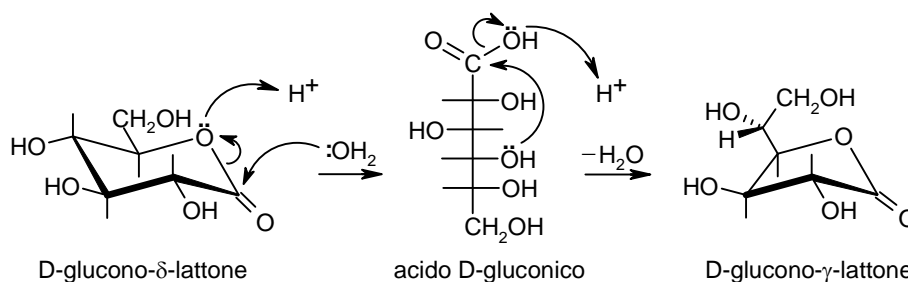
Gli **acidi aldonic** possono essere preparati in modo pulito per ossidazione dei corrispondenti **aldosi** con acqua di bromo a pH 5. I **chetosi** come il fruttosio **non reagiscono** dato che isomerizzano solo in ambiente basico. Questo permette di utilizzare la reazione con acqua di bromo anche a fini analitici per distinguere gli aldosi dai chetosi. La specie che viene ossidata è la forma chiusa semiacetalica dello zucchero e quindi, con il glucosio, si ottiene un estere ciclico con anello a sei membri (δ -lattone). La forma più stabile dei lattoni, però, è quella con anello a cinque membri (γ -lattone) che si ottiene attraverso apertura e successiva chiusura dell'anello estereo.



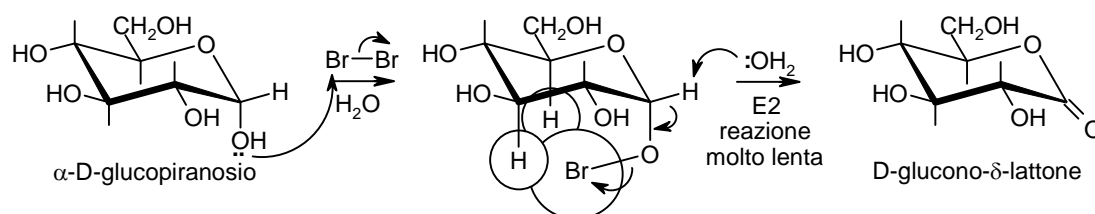
Il meccanismo della reazione vede il glucosio reagire nella **forma chiusa semiacetalica**. L'ossigeno anomero attacca dapprima il Br₂ legandosi al Br⁺. In un secondo momento si ha eliminazione di HBr, il bromo che era entrato come Br⁺, esce come Br⁻ e così ossida la molecola. Si forma un δ -lattone, l'estere ciclico con anello a 6 atomi nel quale, cioè, l'ossigeno che chiude l'anello è legato al carbonio delta



L'anello a sei membri del glucono- δ -lattone, è instabile e si apre formando acido gluconico a catena aperta che, poi, può formare il glucono- γ -lattone con anello a cinque membri più stabile.

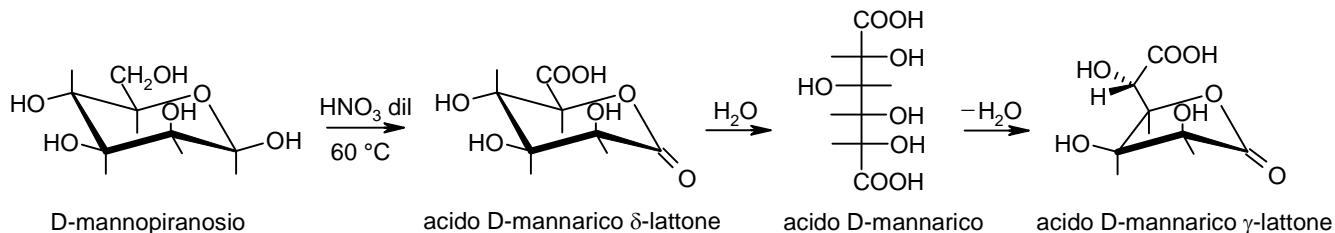


Questo meccanismo spiega un curioso dato sperimentale: l'anomero β del glucosio viene ossidato ad una velocità 200 volte maggiore dell'anomero α . Durante la reazione, infatti, nel β -D-glucopiranosio (mostrato più sopra) gli atomi H e Br possono facilmente assumere la **conformazione anti**, necessaria per l'eliminazione E2. Nell'anomero α , invece, l'atomo di bromo non può ruotare liberamente attorno all'ossigeno a causa dell'ingombro sterico degli idrogeni assiali e quindi non può raggiungere facilmente la conformazione anti mostrata nella figura qui sotto in centro.

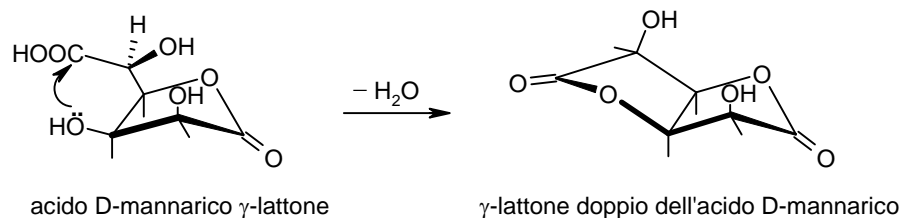


Ossidazione in ambiente acido con HNO_3

Ossidanti più forti, come HNO_3 diluito caldo, ossidano, oltre al gruppo aldeidico, anche il gruppo ossidrilico primario, più facilmente ossidabile di quelli secondari. Gli aldosi vengono ossidati ad acidi dicarbossilici chiamati **acidi aldarici**. Il mannosio, per esempio, forma inizialmente il delta lattone dell'acido mannarico, questo, attraverso la forma aperta, si richiude formando l'anello più stabile a 5 membri, il gamma lattone dell'acido mannarico.

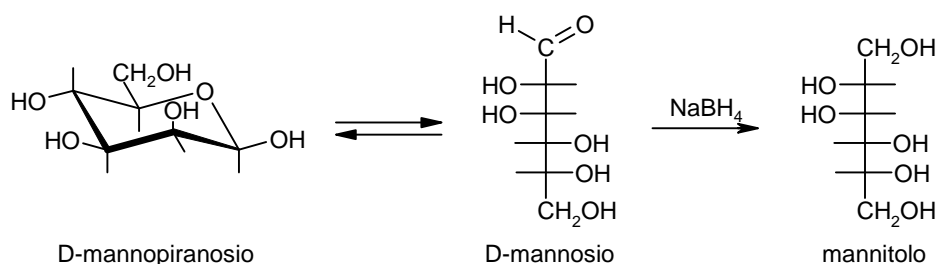


Nei lattone degli acidi aldarici, se i sostituenti, come in questo caso, sono in posizione cis sull'anello, si può formare un secondo estere ciclico con espulsione di un'altra molecola di acqua. Si possono formare, quindi, i lattone doppi.



Riduzione

Il gruppo carbonilico degli aldosi e dei chetosi può essere ridotto ad alcol con NaBH_4 per formare dei polialcoli chiamati **alditoli**. Questi hanno struttura aperta perchè non possono formare semiacetali ciclici.



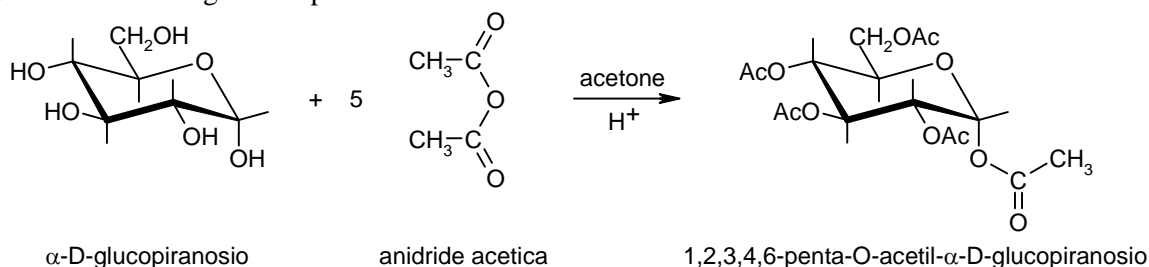
Dal glucosio si ottiene il glucitolo chiamato anche sorbitolo.

Dal D-fruttosio si ottiene una miscela di mannitolo e di glucitolo perchè la riduzione al C-2 forma un nuovo centro chirale che può avere entrambe le configurazioni.

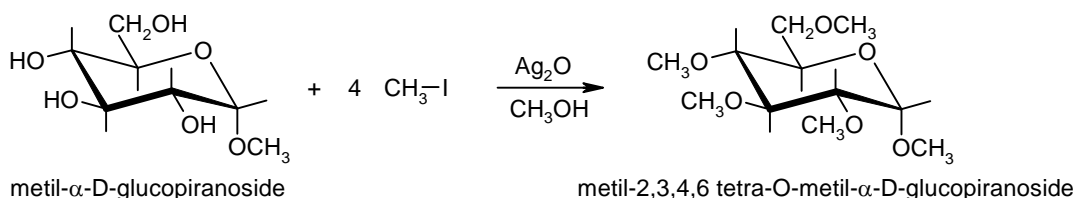
Acilazione e alchilazione dei gruppi ossidrilici

I gruppi ossidrilici dei carboidrati possono dare le reazioni di acilazione e alchilazione tipiche degli alcoli.

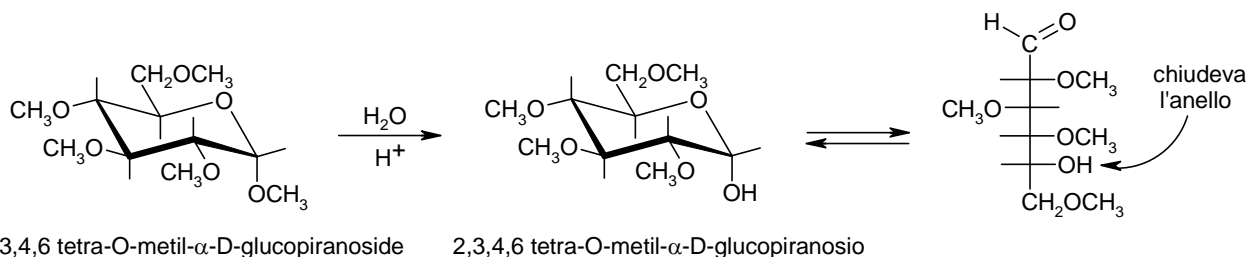
Nel glucosio tutti e cinque i gruppi OH vengono acetilati e trasformati in **esteri** per reazione con anidride acetica, si ottiene così il glucosio pentaacetato.



Il glucosio può essere convertito in etere su tutti e 5 i suoi OH con la sintesi di Williamson, cioè per reazione con un alogenuro alchilico in ambiente basico. La sintesi parte dal **metil glucopiranoside** che ha un anello stabile alle basi e, per reazione con CH_3I , forma il glucosio pentametilato. Le dimensioni dell'anello non vengono alterate dalla reazione.



Questa caratteristica permette di determinare le dimensioni dell'anello: un'idrolisi acida rompe solo l'acetale senza toccare i gruppi eteri e forma il semiacetale. L'unico OH non metilato è quello che chiudeva l'anello, in questo caso è l'OH sul C-5.

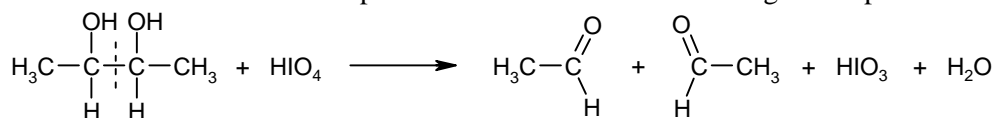


Ossidazione con acido periodico

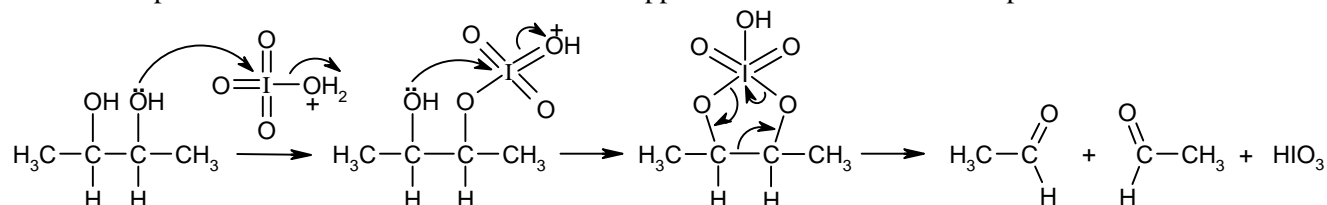
L'ossidazione con acido periodico HIO_4 è una tecnica analitica con cui si ottengono informazioni sulla struttura di uno zucchero misurando le moli di acido periodico consumate e identificando i prodotti di reazione.

Per capire l'azione dell'acido periodico sugli zuccheri, vediamo prima come agisce su molecole più semplici.

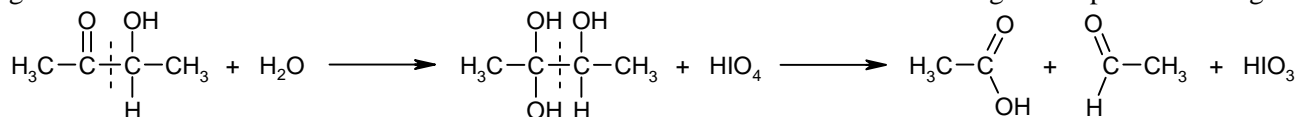
1) Una molecola con **due gruppi alcolici vicinali** consuma **1 mole** di acido periodico e viene tagliata tra i due gruppi alcolici che diventano **due carbonili** perchè si ossidano formando un legame in più con l'ossigeno.



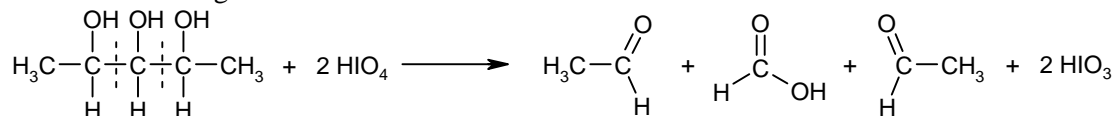
La reazione procede attraverso la formazione di un doppio estere ciclico con l'acido periodico:



2) Una molecola con **un gruppo alcolico vicino a un carbonile** consuma **1 mole** di acido periodico e viene tagliata formando **un acido carbossilico e un'aldeide**. I carboni ossidati hanno un legame in più con l'ossigeno.

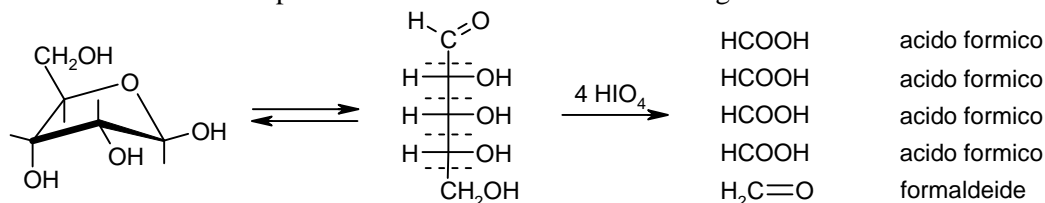


3) Una molecola con **tre gruppi alcolici consecutivi** consuma **2 moli** di acido periodico e viene tagliata in **due punti** formando **un'aldeide, acido formico e un'altra aldeide**. I carboni ossidati hanno un legame in più con l'ossigeno per ogni taglio ossidativo che subiscono. L'alcol centrale viene ossidato a monte e a valle, quindi ha due legami extra con l'ossigeno e diventa acido formico.

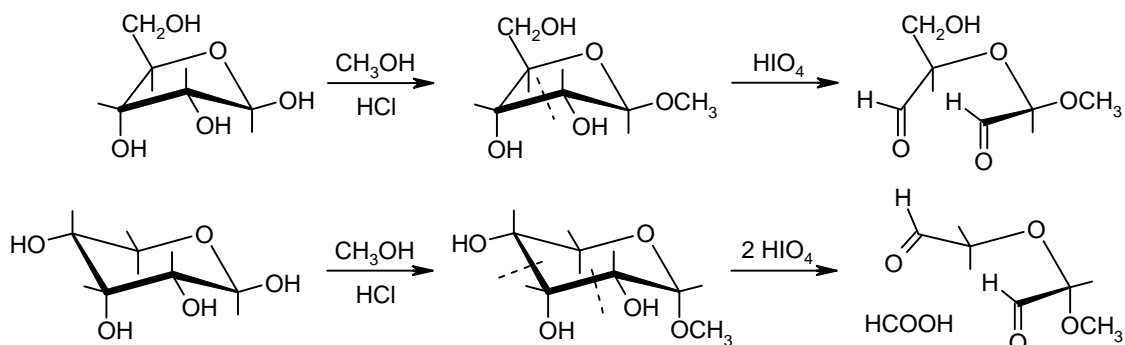


4) **Acetali ed eteri non sono attaccati dall'acido periodico**, mentre i semiacetali lo sono.

L'ossidazione di un semiacetale come il D-ribosio con acido periodico consuma 4 moli di acido periodico perchè nella molecola a struttura aperta del D-ribosio ci sono 4 siti di taglio:



Se però si trasforma lo zucchero in acetale per reazione con metanolo, si limitano i siti di taglio perchè l'acetale è stabile e non libera l'aldeide. In questo modo si può determinare se uno zucchero forma un anello a 5 o a 6 membri. Per esempio, il D-ribosio chiude un anello a 5 membri perchè, nella reazione con HIO_4 , il suo acetale ha **un solo sito di taglio** dato che consuma **una sola mole di HIO_4** e non libera acido formico. Se il ribosio avesse un anello a 6 membri, invece, avrebbe 2 siti di taglio che consumerebbero 2 moli di HIO_4 e formerebbero una mole di acido formico.



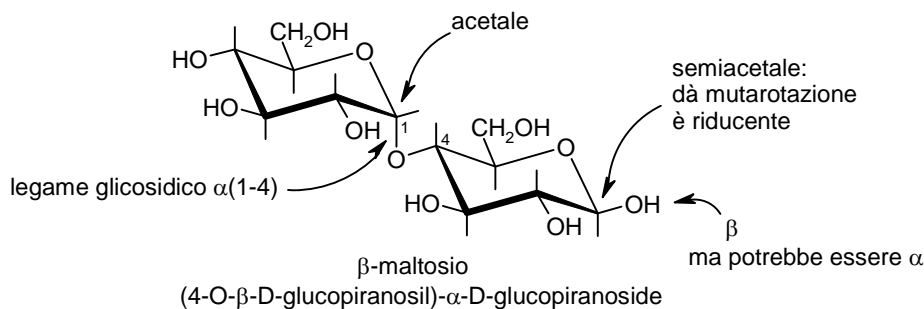
Disaccaridi, polisaccaridi e amminozuccheri

Quando uno zucchero forma un legame glicosidico (un acetale) con il gruppo alcolico di un altro zucchero, si forma un disaccaride. Tra i disaccaridi naturali ricordiamo il maltosio, il cellobiosio, il lattosio e il saccarosio.

Il nome IUPAC dei disaccaridi si può ricavare pensando al glicoside più semplice, metil- α -D-glucopiranoside (formato da glucosio e metanolo), nel quale, al posto di metil si pone il nome del secondo zucchero.

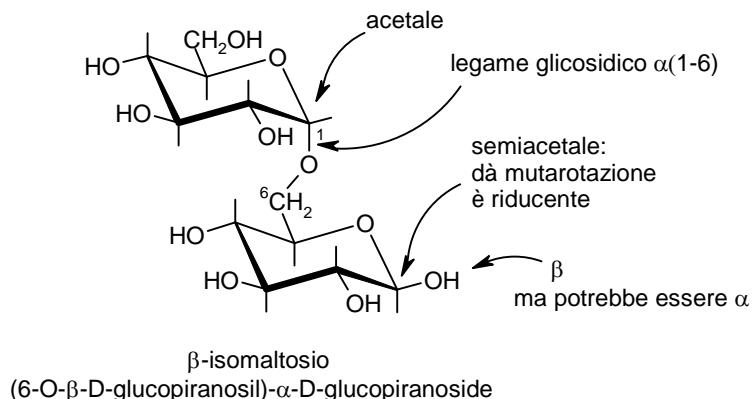
Maltosio.

È il disaccaride che si ottiene dall'idrolisi enzimatica dell'amido operata prima dall'amilasi della saliva e poi da quella pancreatica. È formato da due molecole di D-glucosio unite con legame glicosidico $\alpha(1-4)$.



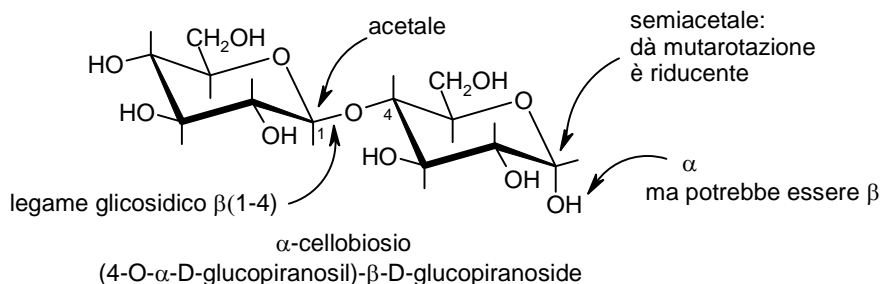
Nella digestione, il maltosio viene spezzato in due molecole di glucosio da enzimi presenti sulle pareti intestinali.

Mentre l'ossigeno sul C-1 che forma il legame tra le due molecole di glucosio è fissato nella posizione alfa, quello sul C-1 del secondo glucosio può essere sia in posizione alfa che beta, infatti una soluzione di maltosio appena preparata dà mutarotazione. Inoltre, poiché il secondo glucosio è un semiacetale, il maltosio è uno zucchero riducente. Una forma alternativa di maltosio è isomaltosio costituito da due molecole di glucosio unite con un legame glicosidico $\alpha(1-6)$, anche questo si ottiene dall'idrolisi parziale dell'amido a conferma che in alcuni punti della struttura dell'amido vi sono ramificazioni con legame $\alpha(1-6)$.



Cellobiosio

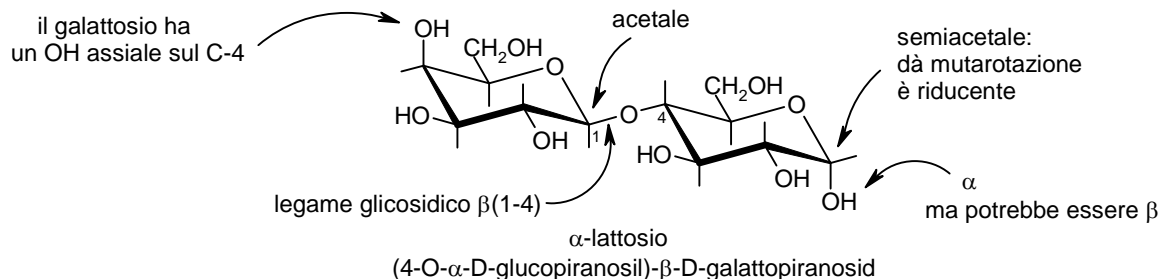
Il cellobiosio si ottiene dall'idrolisi enzimatica della cellulosa ed è formato da due molecole di D-glucosio unite con legame glicosidico $\beta(1-4)$.



Maltosio e cellobiosio differiscono, quindi, solo per il tipo di legame che unisce le due molecole di glucosio. Questa differenza, però, è fondamentale perché gli enzimi che idrolizzano il legame $\alpha(1-4)$ dell'amido e del maltosio, non sono in grado di rompere il legame $\beta(1-4)$ della cellulosa e del cellobiosio che quindi per noi sono indigesti. Il cellobiosio, dato che ha un anello semiacetalico, è uno zucchero riducente e dà mutarotazione.

Lattosio

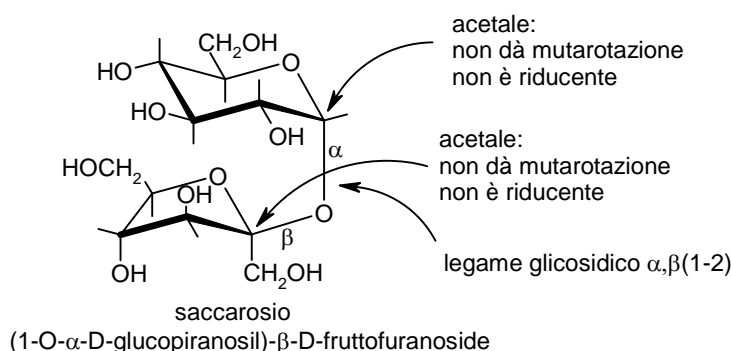
Il lattosio è lo zucchero del latte che ne contiene circa il 5%. E' composto di galattosio e glucosio uniti con legame glicosidico $\beta(1-4)$, per digerirlo serve l'enzima lattasi in grado di rompere legame $\beta(1-4)$ che è indigeribile per le normali amilasi. I neonati si nutrono di latte e possiedono l'enzima lattasi, ma in età adulta, alcuni individui non lo producono più. Da qui nasce l'intolleranza al lattosio che rende indigesto il latte per qualcuno, mentre lo yogurt o il formaggio nei quali il lattosio è stato trasformato da speciali batteri, non danno questi problemi.



Anche il lattosio, dato che ha un anello semiacetalico, è uno zucchero riducente e dà mutarotazione.

Saccarosio

Il saccarosio è il comune zucchero da tavola che si estrae dalla barbabietola da zucchero o dalla canna da zucchero. E' un disaccaride formato dall'unione di D-glucosio e D-fruttosio con legame glicosidico testa a testa in modo che entrambi gli zuccheri sono trasformati in acetali con un legame tra il C-1 del glucosio in forma α e il C-2 del fruttosio in forma β . In questo modo non rimangono legami semiacetalici nella molecola e quindi il saccarosio non è uno zucchero riducente e non dà mutarotazione.

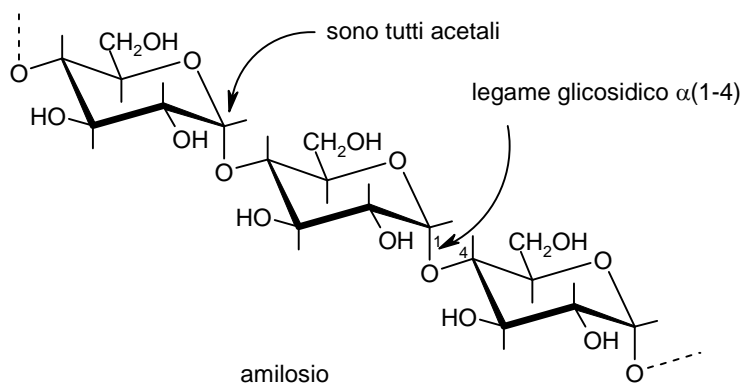


I **polisaccaridi** sono costituiti da lunghe catene di zuccheri uniti con legame glicosidico, i due più importanti polisaccaridi naturali sono amido e cellulosa.

Amido

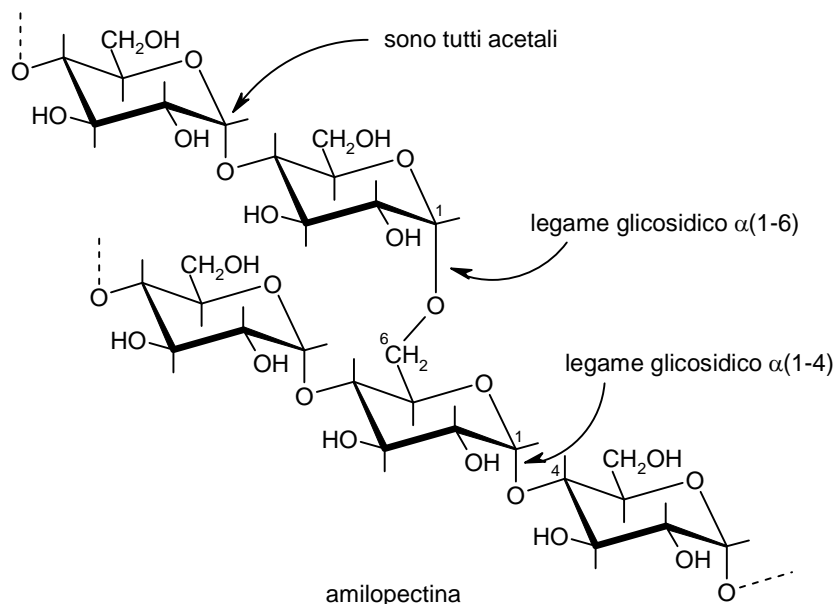
L'amido è il principale costituente di frumento, mais, riso, patate, fagioli ed è quindi di importanza fondamentale per l'alimentazione. E' composto da due polisaccaridi amilosio 20% e amilopectina 80%.

L'**amilosio** è la componente solubile in acqua dell'amido, è un polimero lineare formato da circa 300 unità di glucosio unite con legame $\alpha(1-4)$.



Le catene di amilosio in acqua assumono una struttura ad elica sinistrorsa stabilizzata dai legami idrogeno tra le molecole di glucosio di una spirale e di quella successiva, simile all'alfa elica delle proteine che però è destrorsa. Nello spazio disponibile all'interno di ogni spirale può infilarsi lo ione triioduro I_3^- che ha forma lineare e forma un complesso caratteristico di colore blu-viola.

L'amilopectina è insolubile in acqua, è composta da migliaia di unità di glucosio e in alcuni casi anche milioni per cui è tra le biomolecole più grandi. E' un polisaccaride ramificato composto da lunghe catene di glucosio unito con legami glicosidici $\alpha(1-4)$ da cui, ogni 25 unità circa, parte una ramificazione attraverso un legame glicosidico $\alpha(1-6)$.



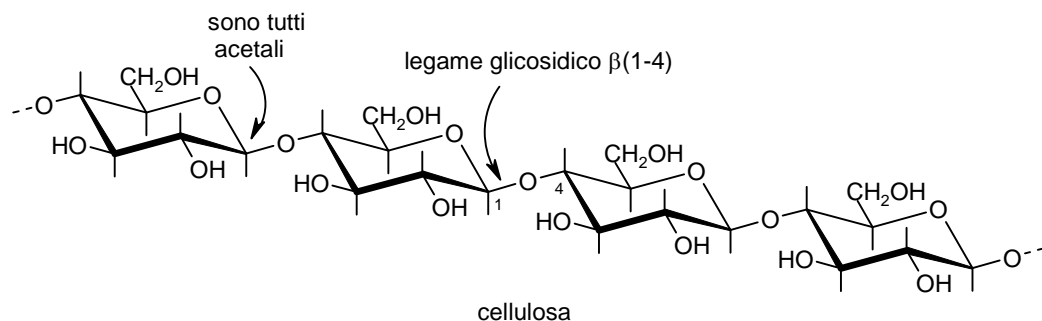
Le piante convertono il glucosio in eccesso in amido che per loro diventa una riserva energetica perchè, all'occorrenza possono riconvertire l'amido in glucosio.

Anche gli animali possono mettere da parte il glucosio in eccesso come riserva energetica, lo convertono in un analogo dell'amido chiamato glicogeno, che è una versione ancora più ramificata di amilopectina, infatti ha una ramificazione ogni 10 unità di glucosio. Questo consente, in caso di bisogno, di ottenere glucosio molto velocemente, perchè lo si può ottenere staccandolo dalle estremità di molte ramificazioni.

Cellulosa

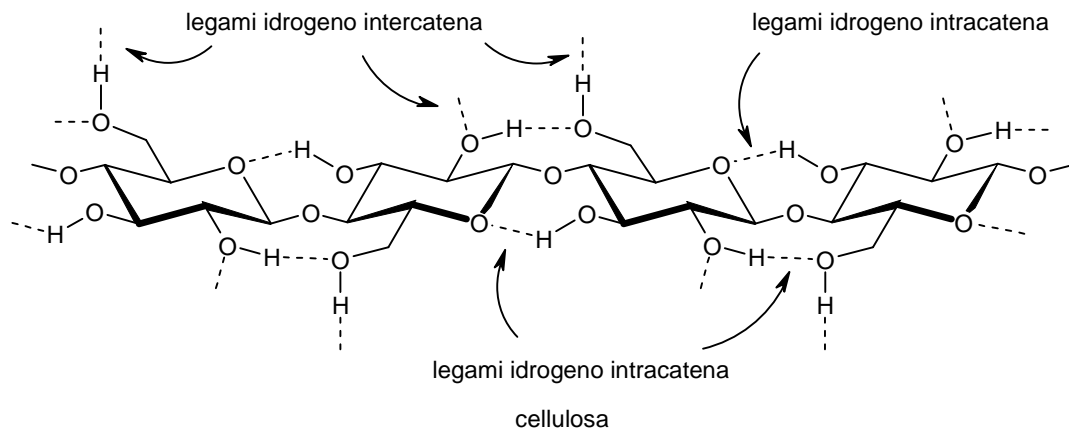
La cellulosa è la biomolecola più abbondante sulla terra, è un polisaccaride di formula $[C_6(H_2O)_5]_n$, costituisce gran parte della parete cellulare (struttura esterna alla membrana cellulare) delle cellule vegetali terrestri, ed è il principale componente del cotone (90%), della canapa (57%) e del legno (50%).

La cellulosa è costituita, come l'amilosio, di catene di glucosio lineari, non ramificate, ma il legame che unisce le molecole di glucosio è $\beta(1-4)$.



Questi due diversi legami glicosidici $\alpha(1-4)$ e $\beta(1-4)$ danno ad amido e cellulosa proprietà chimico fisiche molto diverse. Il legame $\alpha(1-4)$ dell'amilosio, per esempio, induce la catena a formare un'elica sinistrorsa stabilizzata da legami idrogeno intracatena tra una spirale e la successiva, e inoltre può interagire con molecole d'acqua sia esterne che interne all'elica. L'amilosio è quindi una molecola idrofila solubile in acqua le cui catene non tendono ad aggregarsi tra loro in strutture più grandi.

Il legame $\beta(1-4)$ della cellulosa, invece, induce la catena a restare lineare. Inoltre, se un anello si è ruotato a faccia in giù, (come si vede nella figura qui sotto) si possono formare legami idrogeno intracatena tra un anello e il successivo, ma anche legami idrogeno intercatena lateralmente. Questo rende le catene appiccicose e le induce ad aggregarsi tra loro formando fasci di catene chiamati microfibrille. Queste sono idrofile e possono legarsi a molte molecole d'acqua come accade nel cotone idrofilo. In natura, però la cellulosa non è da sola, ma è legata con pectine o lignina (una specie di polifenolo irregolare) e questo la rende idrofoba perchè non può più formare legami idrogeno con l'acqua. Anche il cotone grezzo è idrofobo, diventa idrofilo solo dopo un trattamento che allontana le sostanze resinose.



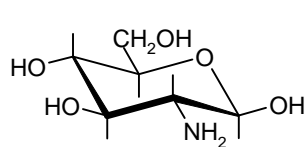
Noi possediamo gli enzimi (amilasi) per rompere il legame glicosidico $\alpha(1-4)$ dell'amido, mentre non possediamo quelli (cellulasi) che tagliano il legame glicosidico $\beta(1-4)$ della cellulosa, infatti troviamo appetitosi i cibi che contengono amido come pasta, pane, patate, mentre non ci nutriamo di fieno, di legno o di calzini che contengono cellulosa. Se mangiamo verdure, le fibre di cellulosa restano intatte.

Nemmeno i ruminanti, come i bovini, producono gli enzimi cellulasi, ma riescono ad ottenere glucosio dalla cellulosa dell'erba o del fieno perchè ospitano nelle cavità del loro stomaco dei batteri che producono cellulasi e sono in grado di digerire la cellulosa, i cavalli hanno batteri simili nell'intestino, anche le termiti, che si nutrono di legno, hanno nel tubo digerente speciali protozoi che digeriscono la cellulosa.

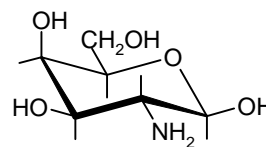
Nel periodo carbonifero (350 – 300 milioni di anni fa) le grandi foreste di felci e conifere, con esemplari di enormi dimensioni, hanno fatto accumulare a terra grandi quantità di carcasse vegetali che non venivano degradate e si sono trasformate nei depositi di carbone che stiamo sfruttando oggi. Questo è potuto accadere perchè non si erano ancora evoluti batteri e funghi in grado di digerire la cellulosa e la lignina. Questa mancata degradazione ossidativa ha fatto alzare il livello di ossigeno nell'atmosfera fino al 35% contro il 21% attuale.

Amminozuccheri

Gli amminozuccheri sono zuccheri nei quali uno o più gruppi OH sono stati sostituiti da gruppi amminici NH_2 . I due più comuni amminozuccheri sono glucosammina e galattosammina nei quali vi è un gruppo amminico al posto dell'OH in posizione 2.

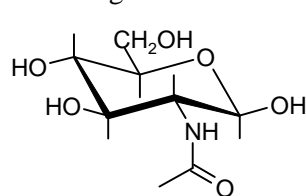


glucosammina
 β -D-2-ammino-2-deossi-glucopiranosio

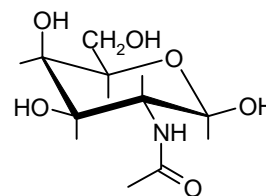


galattosammina
 β -D-2-ammino-2-deossi-galattopiranosio

Queste molecole spesso si trovano con il gruppo amminico acetilato, quindi con un sostituito acetammidico e vengono chiamate N-acetil-glucosammina e N-acetil galattosammina.

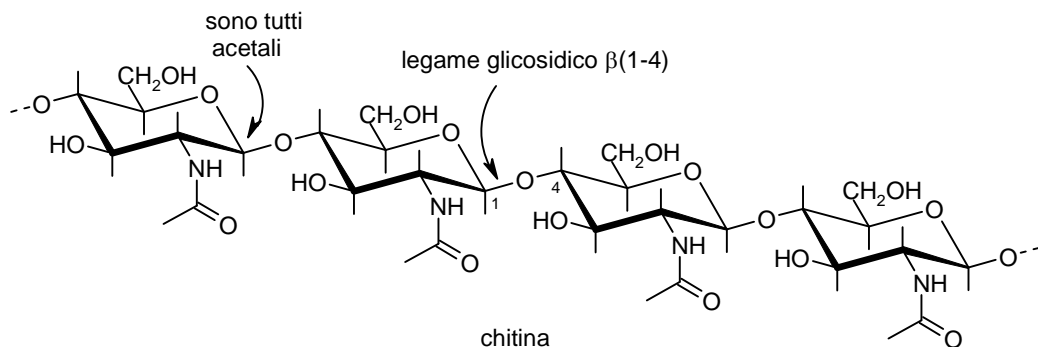


N-acetil-glucosammina
 β -D-2-acetammido-2-deossi-glucopiranosio

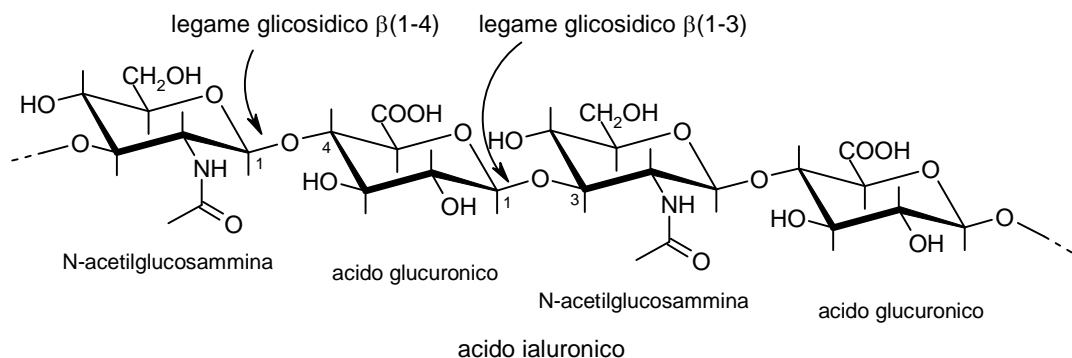


N-acetil-galattosammina
 β -D-2-acetammido-2-deossi-galattopiranosio

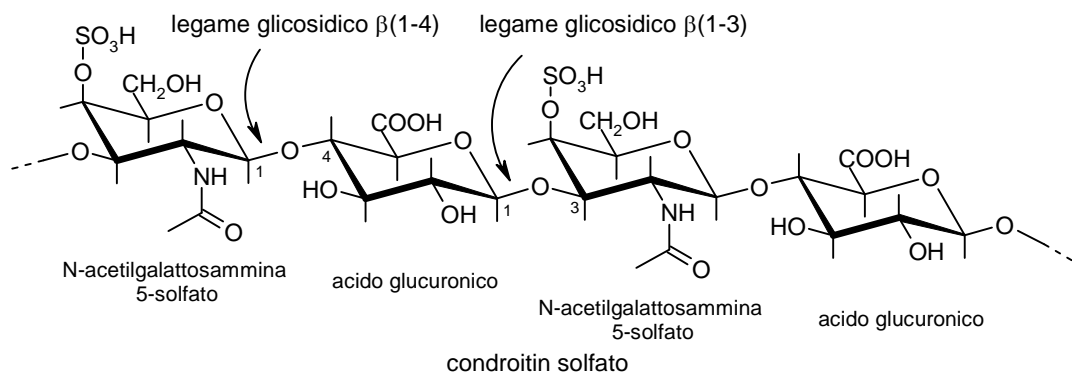
La **chitina** è un polimero della N-acetilglucosammina legata con un legame glicosidico $\beta(1-4)$, e per questo è simile alla cellulosa. Ha ottime proprietà di resistenza chimica e meccanica ed è idrorepellente. E' il componente principale dell'esoscheletro degli insetti e dei crostacei e della parete cellulare dei funghi.



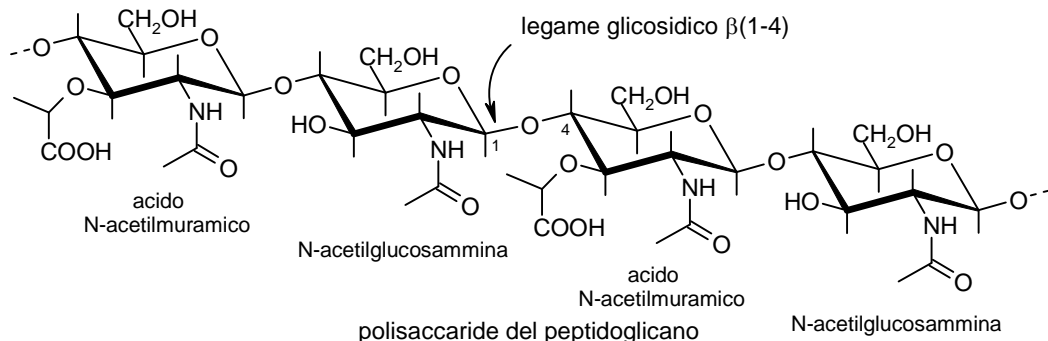
L'**acido ialuronico**, un componente fondamentale del tessuto connettivo e del liquido sinoviale, è un altro polisaccaride che contiene amminozuccheri. Grazie alla sua capacità di legarsi all'acqua, mantiene idratazione e tonicità della pelle, inoltre, nel liquido sinoviale, è un lubrificante naturale delle articolazioni. E' costituito da lunghe catene di N-acetilglucosammina e acido glucuronico uniti con legami glicosidici $\beta(1-4)$ e $\beta(1-3)$ alternati.



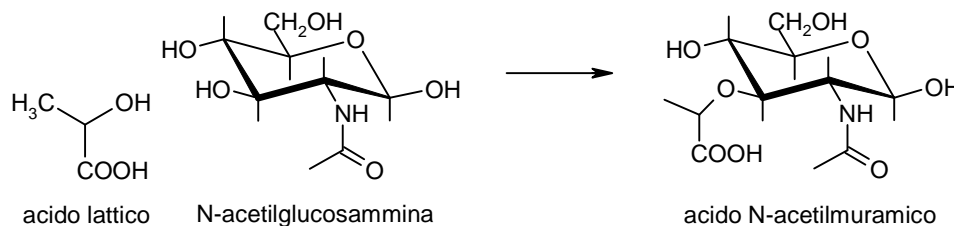
Il **condroitin-solfato**, uno dei componenti della cartilagine, è un polisaccaride che assomiglia all'acido ialuronico, ma al posto della N-acetilglucosammina contiene N-acetilgalattosammina-5-fosfato.



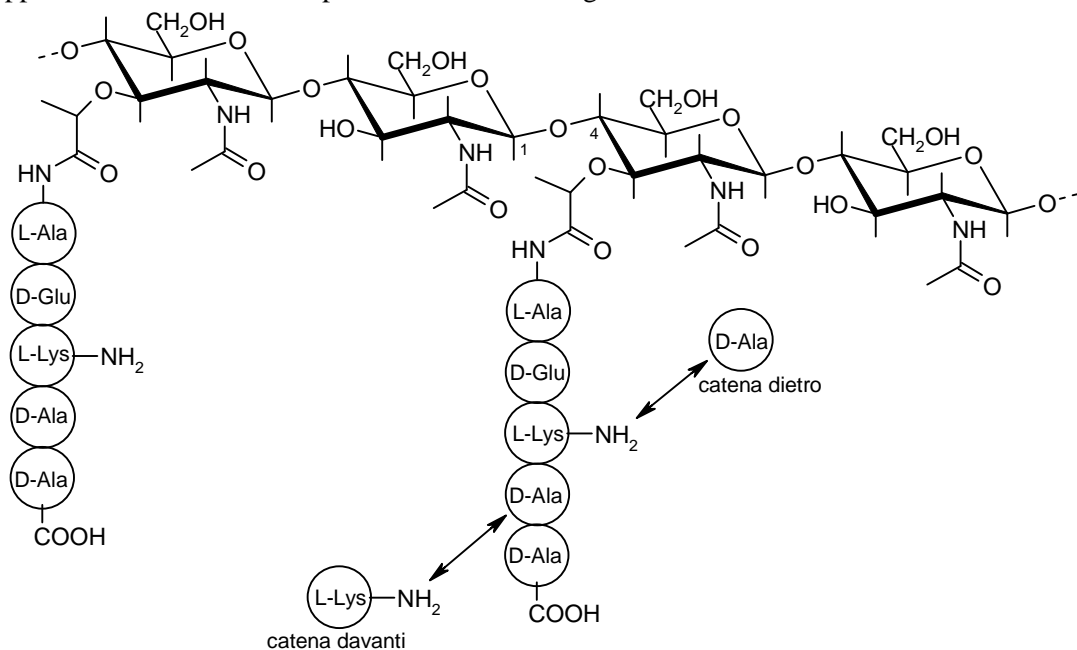
Il **peptidoglicano** è un polisaccaride formato da N-acetilglucosammina e acido N-acetilmuramico legati con legame $\beta(1-4)$, che, insieme con piccole catene peptidiche, forma una struttura a rete che costituisce la parete cellulare dei batteri. Qui è mostrata solo la catena del polisaccaride.



L'acido N-acetilmuramico non è altro che N-acetilglucosammina con l'OH sul C-3 legato con legame etere all'acido lattico.



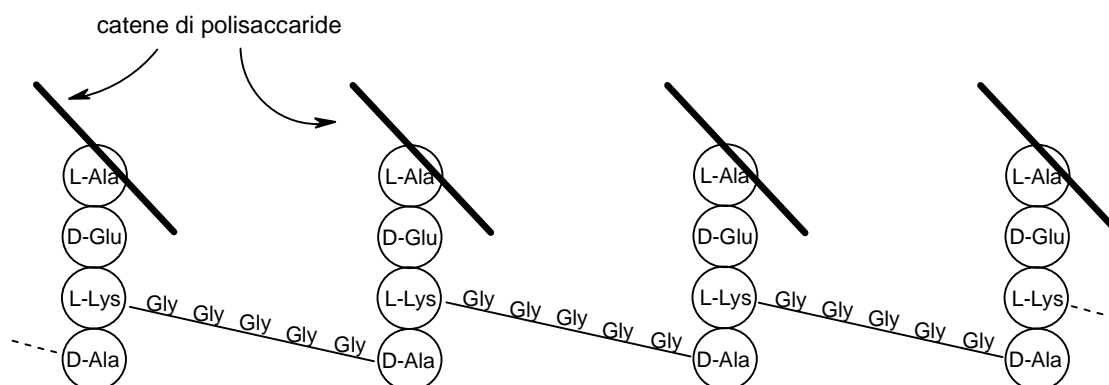
L'acido lattico fornisce un punto di aggancio per la catena peptidica perchè il suo carbossile si lega con il primo aminoacido della catena. Nei batteri Gram positivi la catena peptidica è L-Ala, D-Glu, L-Lys, D-Ala-D-Ala che qui rappresentiamo in modo semplificato solo con la sigla a tre lettere.



Le catene di polisaccaride con i peptidi legati si dispongono parallele una all'altra e si creano dei legami di reticolazione tra le catene adiacenti unendo i peptidi tra loro.

La penultima D-alanina del peptide centrale di questa catena viene legata alla L-lisina di un peptide della catena davanti per mezzo di un ponte di 5 glicine. Per permettere la formazione di questo legame l'ultima D-alanina del peptide deve essere staccata.

La L-lisina del peptide centrale di questa catena viene legata alla penultima D-alanina del peptide della catena dietro con un ponte di 5 glicine. Anche qui si deve staccare l'ultima D-alanina.



La costruzione della rete di peptidoglicano è un'opera molto complessa che coinvolge enzimi che possiedono solo i batteri. Per questo motivo rappresenta un bersaglio ideale per i farmaci antibiotici. La penicillina, il primo antibiotico scoperto da Fleming nel 1928, è un inibitore irreversibile per l'enzima batterico transpeptidasi che lega il piccolo ponte di glicine alla quarta D-alanina eliminando l'ultima D-alanina. L'enzima confonde la penicillina con la sequenza D-Ala, D-Ala, ma quando taglia il legame la catena non si spezza perchè la penicillina è un anello. L'enzima rimane dunque occupato dalla penicillina aperta ed è inattivato.