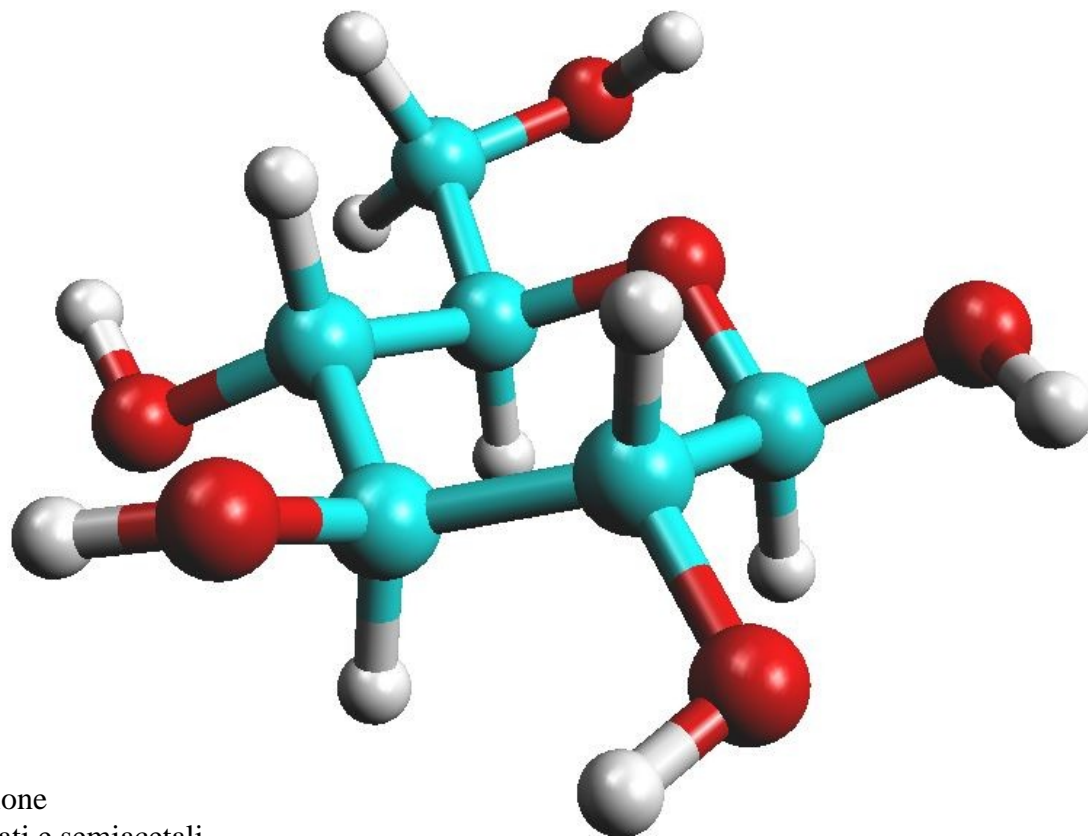


# CHIMICA DEI CARBOIDRATI



## **Indice:**

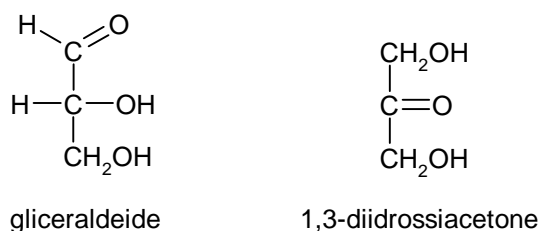
Introduzione  
Carboidrati e semiacetali  
Proiezioni di Fischer  
Proiezioni di Haworth  
Trasformare una struttura di Fischer in una di Haworth  
Proiezioni conformazionali  
Trasformare una struttura conformazionale in una di Fischer  
Proiezioni non convenzionali  
Reazioni dei semiacetali  
Chimica del glucosio  
Mutarotazione  
Formazione di osazoni  
Accorciamento della catena: degradazione di Wohl  
Allungamento della catena: sintesi di Kiliani-Fischer  
Isomerizzazione alcalina  
Ossidazione in ambiente basico  
Ossidazione in ambiente acido con  $\text{Br}_2$   
Ossidazione in ambiente acido con  $\text{HNO}_3$   
Riduzione  
Acilazione e alchilazione dei gruppi idrossilici  
Ossidazione con acido periodico

## Introduzione

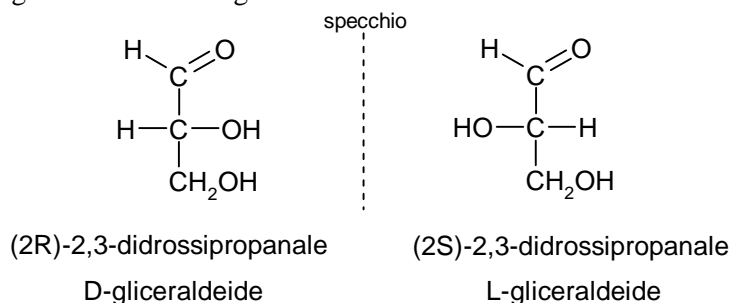
I carboidrati sono le biomolecole più abbondanti sulla Terra, sono una classe di molecole di formula generale  $C_n(H_2O)_m$  anche se è più corretto definirli **poliidrossialdeidi o poliidrossichetoni**. Possono esistere come monosaccaridi (zuccheri semplici) di formula  $C_n(H_2O)_n$ , disaccaridi,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

Alcuni carboidrati (zucchero e amido) 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) visto 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.

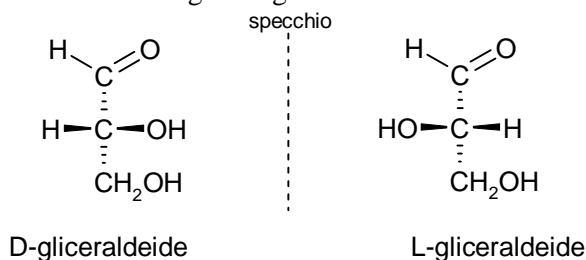
Dato che i carboidrati sono aldeidi o chetoni con due o più gruppi idrossilici, i più piccoli carboidrati sono la gliceraldeide e l'1,3-diidrossiacetone che hanno tre atomi di carbonio.



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 è rappresentata qui sopra con le **proiezioni di Fischer**, nelle quali 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**. Per convenzione, i legami **verticali** si intendono diretti **sotto** il foglio e quelli **orizzontali** si intendono rivolti **sopra, verso chi guarda** come nella figura seguente.



Il nome D-gliceraldeide è dato con la **nomenclatura tradizionale**, per gli zuccheri infatti si continua ad usare la nomenclatura introdotta da Emil Fischer nel 1850.

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

Se si usasse la **nomenclatura sistematica**, invece, si potrebbe usare un solo nome per indicare tutti gli zuccheri di una certa lunghezza (ad esempio **aldoseso**), ma poi bisognerebbe indicare per ognuno la posizione di tutti gli OH nei centri chirali. In questo modo riconoscere uno zucchero dal suo nome sarebbe più difficile e richiederebbe la perfetta conoscenza della struttura di tutti i centri chirali e inoltre non si indicherebbero in modo chiaro le coppie di enantiomeri.

Infatti, con la nomenclatura tradizionale, quando diciamo **D-glucosio** pensiamo senza incertezze ad uno

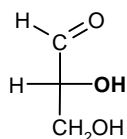
specifico zucchero, mentre con la nomenclatura sistematica dovremmo dire **2R,3S,4R,5R-aldoesoso**, un nome meno immediato da capire, anche se più facile da disegnare.

Con la nomenclatura tradizionale è facile anche 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-aldoesoso è l'enantiomero di 2S,3R,4S,5S-aldoesoso.

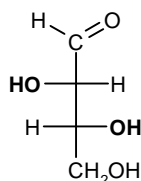
Per concludere, nella nomenclatura tradizionale la posizione dei gruppi OH nei centri stereogenici è definita in modo mnemonico dal nome. Le coppie di enantiomeri hanno lo stesso nome. Il prefisso D o L distingue i due enantiomeri, indica la **posizione dell'OH sull'ultimo centro stereogenico in basso**, 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**.

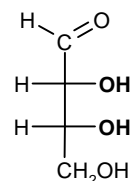
La figura qui sotto mostra la struttura e la nomenclatura di tutti gli **aldosi della serie D**, cioè con l'OH dell'ultimo centro chirale in basso rivolto verso **DESTRA**. I D-aldosi a catena più lunga si possono immaginare derivati dalla reazione di allungamento della D-gliceraldeide, quindi quello che segue è una specie di albero genealogico degli aldosi.



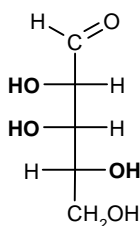
D-gliceraldeide



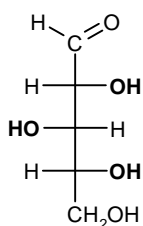
D-treosio



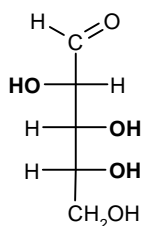
D-eritrosio



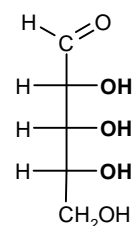
D-lixosio



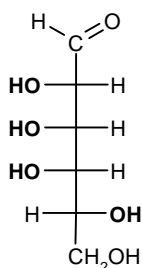
D-xilosio



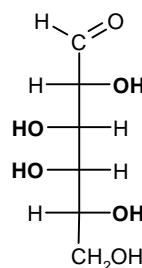
D-arabinosio



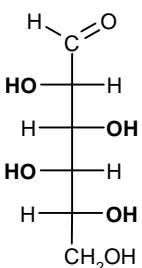
D-ribosio



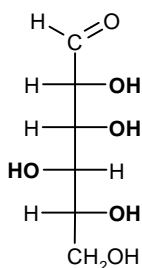
D-talosio



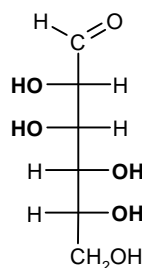
D-galattosio



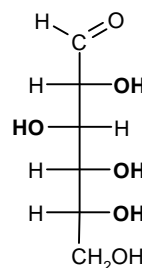
D-idosio



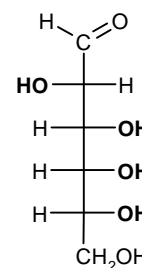
D-gulosio



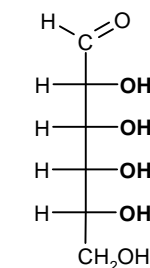
D-mannosio



D-glucosio



D-altrosio



D-allosio

Accanto a questi aldosi della serie D, esistono altrettanti aldosi della serie L, ciascuno è l'enantiomero di uno zucchero presente 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 nella parola **erit**ro c'è una **i**, simbolo geometrico di simmetria per **in**versione, che manca in **treo**.

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.

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.

L'**IDosio** ha gli OH tutti da parti diverse, quindi hanno una forte personalità, un **io** forte, **ID** in tedesco.

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

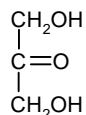
Il **mannosio** è l'epimero sul C-2 del glucosio.

Il **Glucosio** è famoso e si ricorda senza problemi, comunque ha gli OH disposti a **G**.

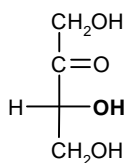
L'**ALTRosio** ha tutti gli OH da una parte fuorchè l'ultimo in alto che è dall'**ALTRA** parte.

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

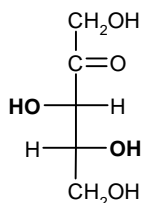
La figura qui sotto mostra la struttura e la nomenclatura di tutti i **chetosi della serie D**, quelli che hanno l'OH dell'ultimo centro chirale in basso rivolto verso **DESTRA** come nella D-gliceraldeide. E' una specie di albero genealogico dei chetosi.



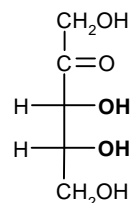
1,3-diidrossiacetone



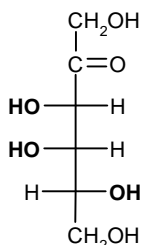
D-eritulosio



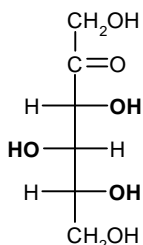
D-xilulosio



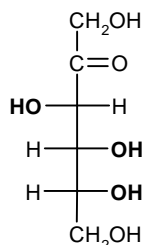
D-ribulosio



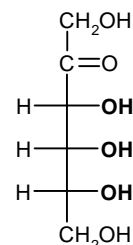
D-tagatosio



D-sorbosio



D-fruttosio



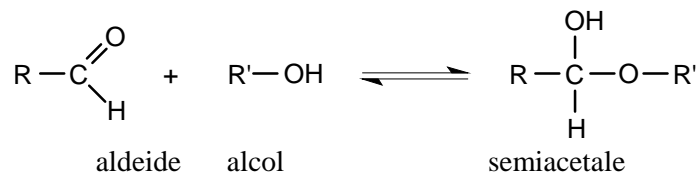
D-psicosio

Il primo, 1,3-diidrossiacetone, è l'unico carboidrato privo di centri stereogenici. Per quanto riguarda gli altri chetosi, **eritulosio**, **xilulosio** e **ribulosio** hanno nomi derivati direttamente dai rispettivi aldosi con la desinenza **-osio** cambiata in **-ulosio**.

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

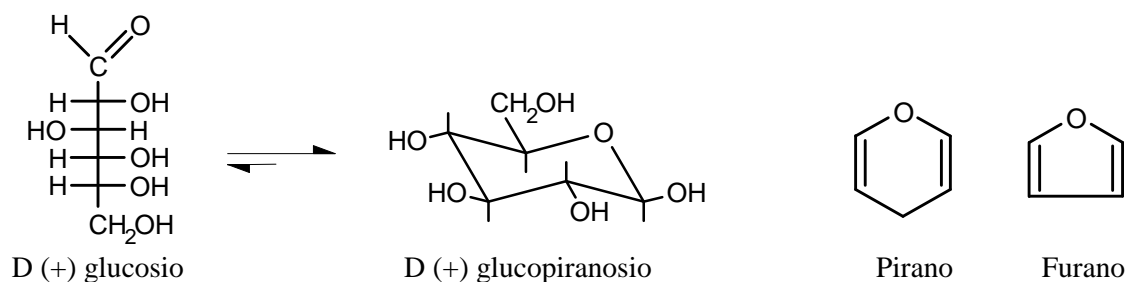
Gli alcoli possono sommarsi reversibilmente alle aldeidi formando i semiacetali.



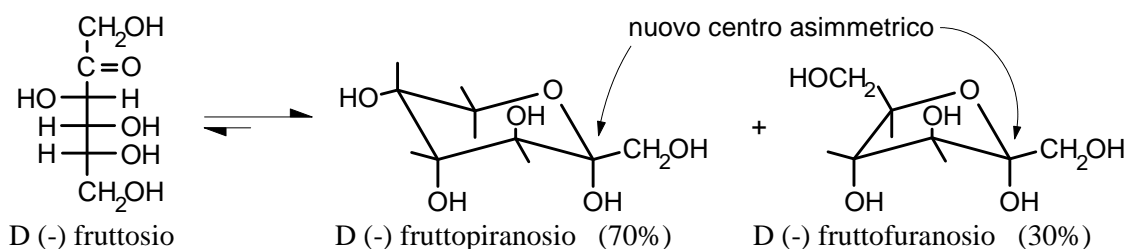
In generale, però, la **formazione del semiacetale** tra un alcol e un'aldeide è una reazione **sfavorita** ed è quindi spostata verso sinistra. Infatti, anche se i legami formati sono globalmente più stabili di quelli di partenza, la reazione è svantaggiosa in termini di disordine molecolare, cioè di **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 contemporaneamente il gruppo aldeidico e quello alcolico nella stessa molecola e quindi possono formare un semiacetale ciclico per condensazione 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.



In linea di principio, tutti e cinque gli ossidrili potrebbero sommarsi al gruppo carbonilico per formare semiacetali ciclici di diversa grandezza. Di solito, però, risulta preferita la formazione dell'anello a sei atomi che viene chiamato **piranosio**, nome derivato dal pirano, un etere ciclico mostrato in figura. In alternativa si può formare un anello a cinque atomi chiamato **furanosio**, dal furano. A differenza del glucosio, che esiste soprattutto come piranosio, il fruttosio può dare sia un anello a sei che a cinque atomi chiamati rispettivamente fruttopiranosio e fruttofuranosio che all'equilibrio in soluzione sono presenti nella proporzione 70 : 30.

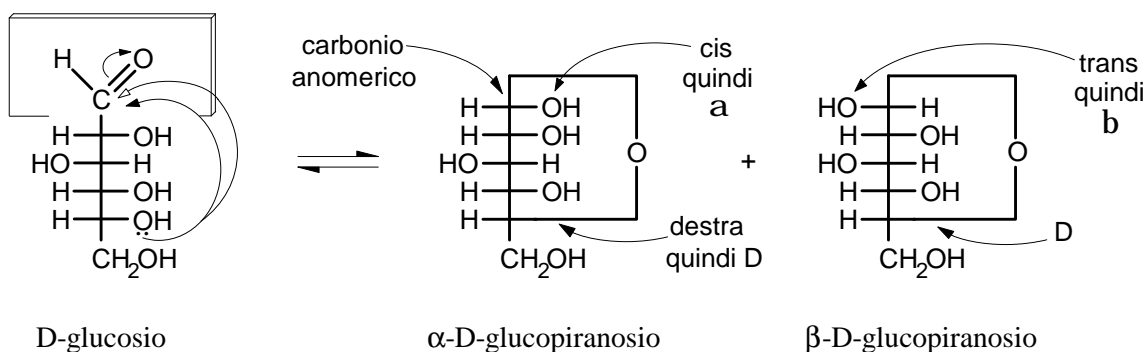


Si osservi che la formazione dei furanosi e dei piranosi crea un **nuovo centro asimmetrico** nella molecola dei monosaccaridi dato che il carbonio carbonilico  $sp^2$  viene trasformato in un carbonio semiacetalico asimmetrico  $sp^3$ . Come si vede nelle figure della prossima pagina, l'ossidrile può attaccare il carbonio aldeidico da sopra o da sotto il piano molecolare  $sp^2$ , formando due diversi semiacetali isomeri chiamati **anomeri a e b**, il nuovo carbonio asimmetrico viene chiamato anche **carbonio anomero**.

## 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 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 verso 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** a e b che differiscono solo per la configurazione sul carbonio anomero e vengono chiamati  $\alpha$  o  $\beta$  in base alla seguente definizione:

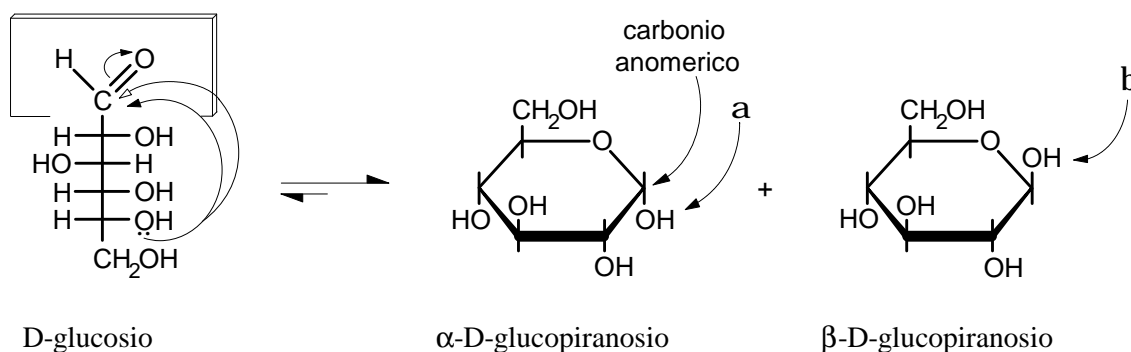
**nell'anomero a, l'OH anomero è diretto dalla stessa parte dell'OH principale**, quello che attribuisce la configurazione D o L alla molecola;

nell'anomero  $\beta$ , l'OH anomero è diretto dalla parte opposta rispetto all'OH principale.

Quindi, **nell'anomero a**, 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

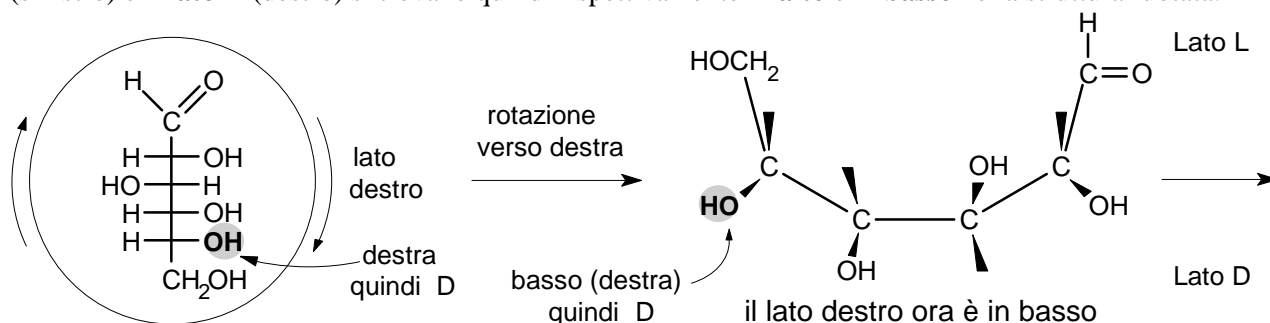
Le proiezioni di Haworth rispecchiano meglio la reale struttura tridimensionale degli zuccheri. Secondo questa convenzione l'etere ciclico deve essere rappresentato come un esagono o un pentagono con **il carbonio anomero a destra** e **l'ossigeno eterociclico in alto**. I legami che escono dall'anello devono essere disegnati come trattini verticali.



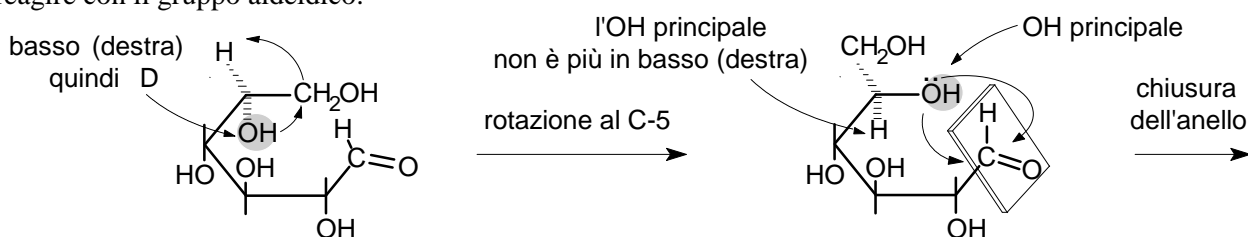
Notate che nel D-glucosio (zucchero della serie D), **l'anomero a** ha l'OH anomero rivolto **in basso** (lato D), mentre l'anomero  $\beta$  ha l'OH in alto (lato L)

Per capire le relazioni tra struttura di Fischer aperta e struttura di Haworth è utile l'uso di modelli molecolari. Nella prossima pagina è mostrata passo passo la trasformazione di una proiezione di Fischer in una di Haworth. Si consiglia di seguire in modo particolare la posizione dell'OH principale, quello legato al carbonio asimmetrico principale che determina la configurazione D o L della molecola, evidenziato dal fondo grigio.

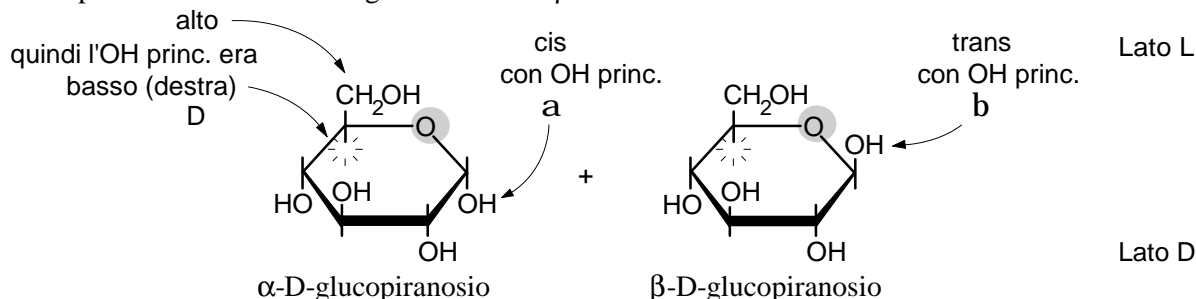
Il primo passo della trasformazione è la rotazione della struttura di Fischer verso destra di 90 gradi, in questo modo le parti che si trovano **a destra in Fischer** vengono a trovarsi **in basso** nella struttura ruotata. Il **lato L** (sinistro) e il **lato D** (destra) si trovano quindi rispettivamente 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 è necessario però ruotare il C-5 per portare nel piano dell'anello l'OH che deve reagire con il gruppo aldeidico.



La rotazione al C-5 ha tolto l'OH principale dalla sua posizione in basso (destra), mentre ha portato il CH<sub>2</sub>OH terminale in alto (sinistra) dalla parte opposta a quella che spettava all'OH principale. La chiusura dell'anello porta alla formazione degli anomeri  $\alpha$  e  $\beta$ .



L'**OH principale** (cerchietto grigio) è coinvolto nel legame semiacetalico e quindi si trova nel piano dell'anello e **non è più diretto verso il basso (lato D)** nel posto che gli spettava nella proiezione di Fischer e non può essere utilizzato per attribuire la configurazione assoluta. Quando questo accade, si può individuare la configurazione D o L osservando che **la posizione che spettava all'OH principale** è sul **lato opposto** rispetto al gruppo terminale **CH<sub>2</sub>OH**, in questo è in basso (lato D) quindi la configurazione è D. L'anomero  $\alpha$  può essere riconosciuto osservando che ha l'OH anomero in cis rispetto all'OH principale (o alla posizione che spettava all'OH principale). Quindi, negli zuccheri della **serie D**, l'anomero **a** ha l'OH anomero rivolto **in basso** (lato D), mentre l'anomero  $\beta$  ha l'OH in alto (lato L)

Riassumendo:

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

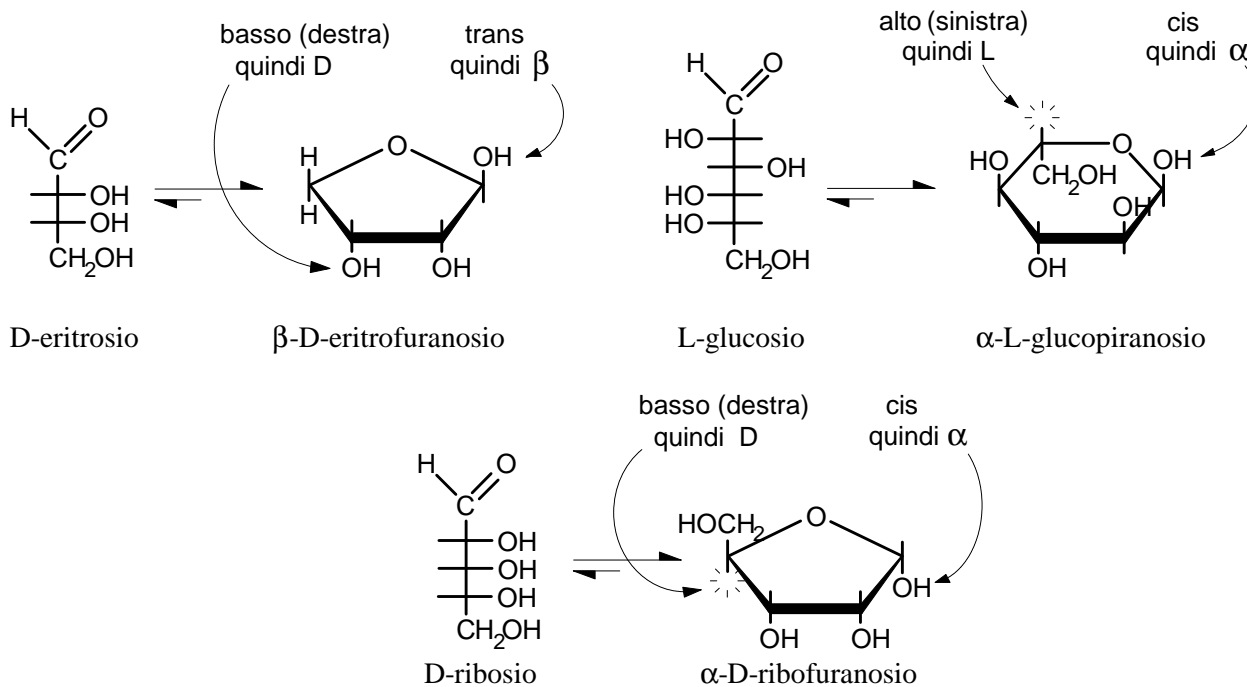
- 1) (in Fischer) l'OH rivolto verso **destra**;
- 2) (in Haworth) l'OH rivolto verso il **basso** (lato D), se non è impegnato nel chiudere l'anello;
- 3) il CH<sub>2</sub>OH terminale rivolto verso l'**alto** (lato L), se l'OH principale è impegnato nel chiudere l'anello;
- 4) configurazione R.

**il carbonio anomero a** 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 **cis** rispetto all'OH principale (o alla posizione che spettava all'OH principale).

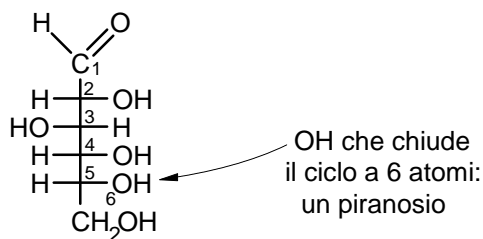
Quindi l'OH rivolto in **basso (lato D)** negli zuccheri **D**, l'OH rivolto in **alto (lato L)** negli zuccheri **L**.

Seguono alcuni esempi di monosaccaridi disegnati secondo la proiezione di Haworth.

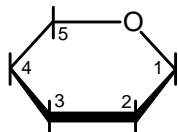


### Trasformare una struttura di Fischer in una di Haworth

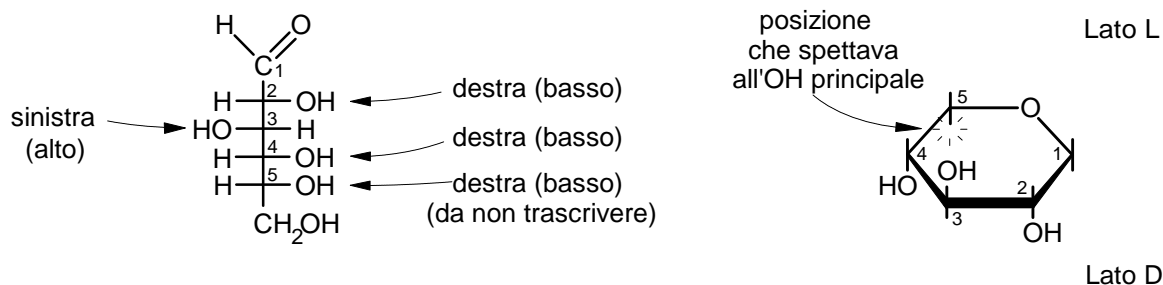
- 1) In questo esempio vogliamo trasformare il **D-glucosio**, disegnato in proiezione aperta di Fischer, in un **β-piranosio** secondo Haworth. Per prima cosa bisogna **numerare la catena** del glucosio per identificare l'OH che chiude l'anello. L'OH che chiude il ciclo a sei atomi è quello sul C-5, l'OH principale.



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

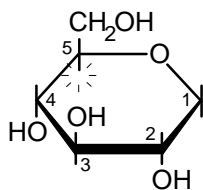


- 3) **Trascrivere i gruppi OH** dalla struttura di Fischer a quella di Haworth. Gli OH che si trovano a **destra in Fischer** vanno posti **in basso (lato D) nella struttura di Haworth**. L'OH principale sul C-5 non va trascritto dato che è quello che chiude l'anello. Scrivere quindi solo gli OH sui carboni 2, 3 e 4.

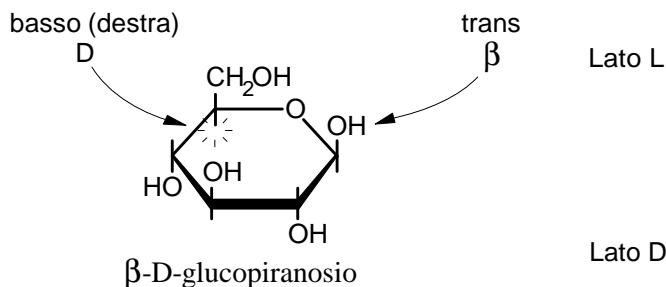




4) Scrivere ora il **CH<sub>2</sub>OH terminale** che va posto sul C-5 dalla parte opposta a quella che spettava all'OH principale, quindi verso l'**alto**.

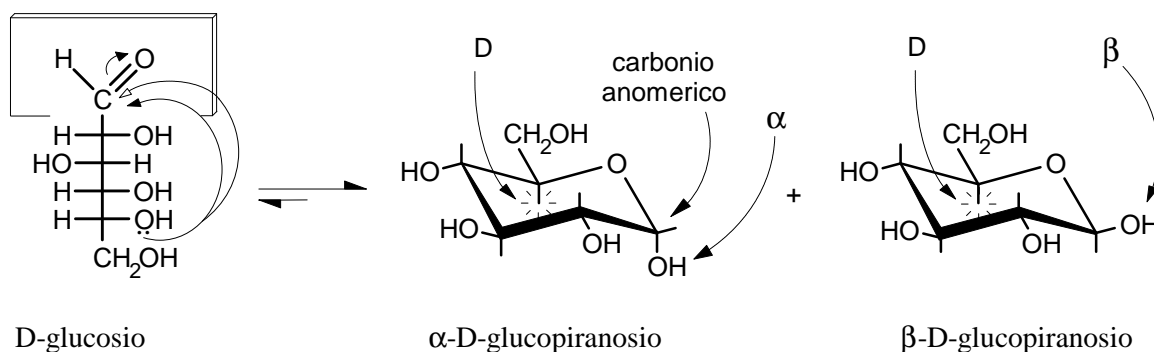


5) Infine va disegnato l'**OH anomero sul C-1**, il nuovo centro asimmetrico. In questo caso, dato che vogliamo ottenere l'anomero  $\beta$ , l'OH va posto in **trans** rispetto alla posizione che spettava all'OH principale, cioè va posto **sopra**, sul **lato L** della molecola.

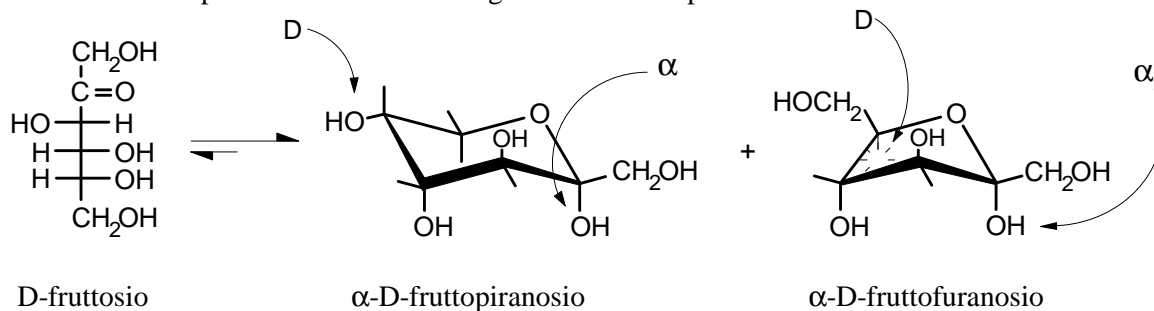


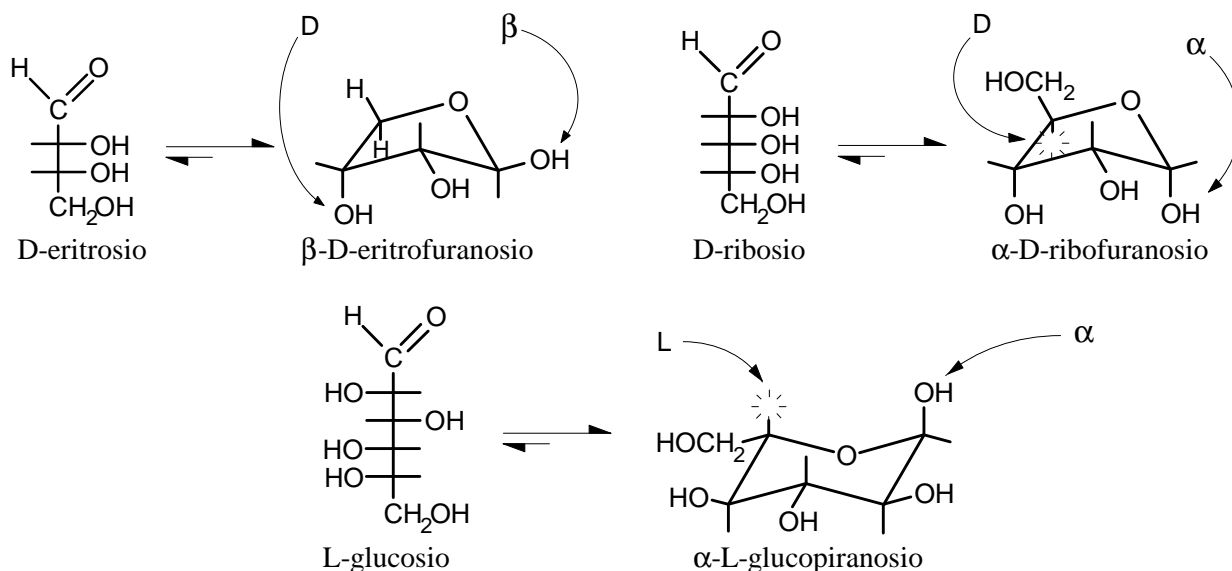
### Proiezioni conformazionali

Le proiezioni di **Haworth** descrivono meglio la struttura tridimensionale degli zuccheri rispetto a quelle di Fischer, ma sono in ogni caso una semplificazione. Per avere una rappresentazione più accurata si utilizzano le proiezioni **conformazionali** che rappresentano i piranosio con strutture a **sedia** e i furanosio con strutture a **busta**. In questo modo è possibile valutare 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  $\alpha$  e  $\beta$  valgono anche per le proiezioni conformazionali. Per convenzione l'ossigeno semiacetalico va disegnato **in alto** e il carbonio anomero **a destra**.

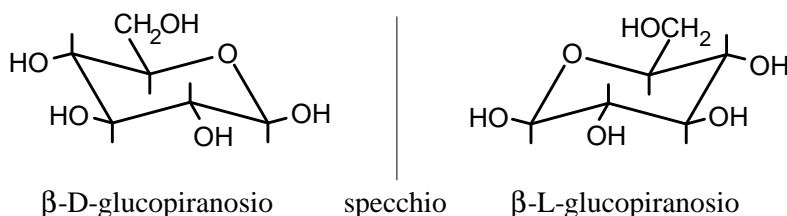


Seguono alcuni esempi di monosaccaridi disegnati secondo le proiezioni conformazionali.





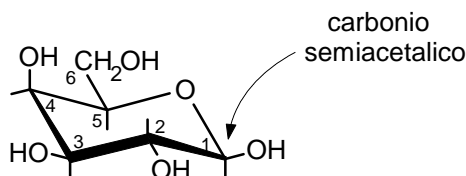
L'enantiomero, cioè la molecola speculare, del  $\beta$ -D-glucopiransio è il  $\beta$ -L-glucopiransio, quindi gli **anomeri  $\alpha$  e  $\beta$  non sono enantiomeri, ma diastereoisomeri** infatti differiscono nella configurazione di un solo centro asimmetrico, mentre sono identici nel resto della molecola.



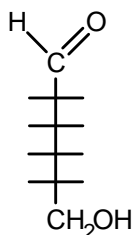
### Trasformare una struttura conformazionale in una di Fischer

Uno zucchero disegnato in proiezione di Haworth o conformazionale può essere riconosciuto trascrivendolo in struttura di Fischer aperta. Si procede come segue:

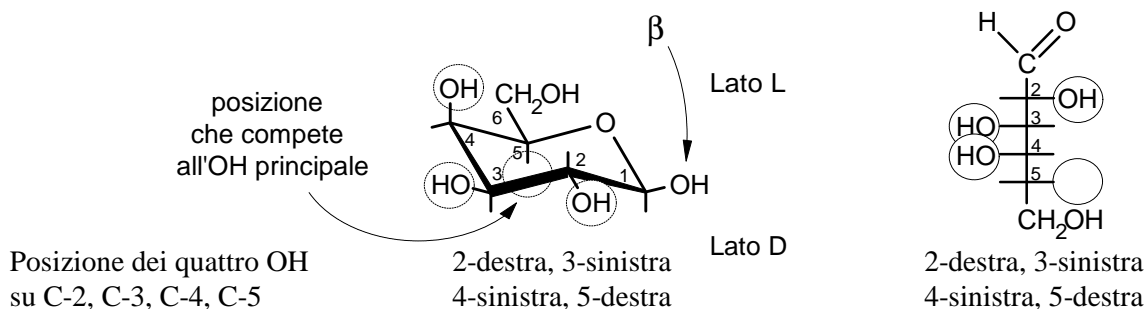
- 1) **Identificare il carbonio semiacetalico** osservando che è l'unico al quale sono legati contemporaneamente due ossigeni. Se la molecola è scritta in modo standard, questo deve essere il carbonio a destra.
- 2) **Attribuire la numerazione** alla catena principale assegnando il numero più basso possibile 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.



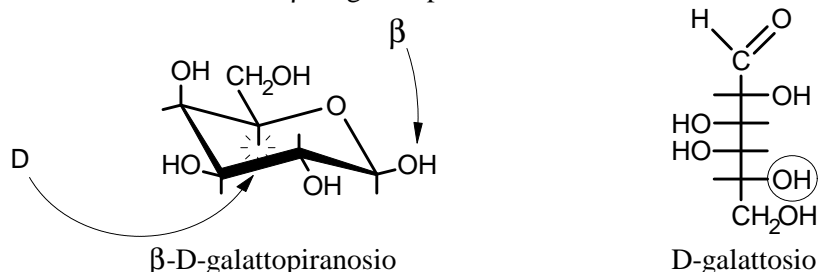
- 3) **Disegnare la struttura di Fischer** senza gli OH sui carboni chirali. In questo caso, disegnare la struttura di un **aldoso generico con 6 atomi di carbonio**: un aldoseso.



- 4) **Trascrivere i gruppi OH** dalla struttura conformazionale a quella di Fischer. Gli OH che si trovano in **BASSO** nella struttura conformazionale vanno posti a **DESTRA** in quella di Fischer. La posizione che compete all'OH principale nell'anello è sul C-5, dalla parte opposta rispetto al CH<sub>2</sub>OH terminale.



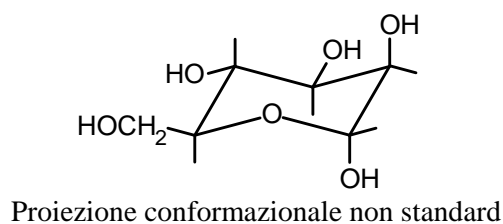
- 5) **Scrivere l'OH principale** nella struttura di Fischer, in questo caso va posto a **destra** dato che la posizione che gli compete era **sotto** (lato D) nella proiezione conformazionale. Questo OH non è presente come tale nella struttura ciclica perché è l'ossigeno che chiude l'anello. Lo zucchero ottenuto è D-galattosio, quindi lo zucchero iniziale era  $\beta$ -D-galattopiranosio.



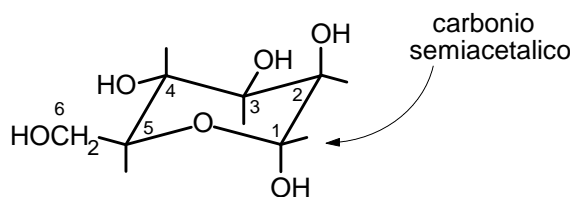
## Proiezioni non convenzionali

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 di un monosaccaride ed attribuire la configurazione D o L,  $\alpha$  o  $\beta$ . In questi casi è necessario **trasformare la proiezione non convenzionale in una proiezione standard** e su questa poi riconoscere la configurazione D o L,  $\alpha$  o  $\beta$ .

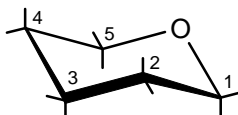
Dato il seguente monosaccaride disegnato in proiezione non standard si procede come segue.



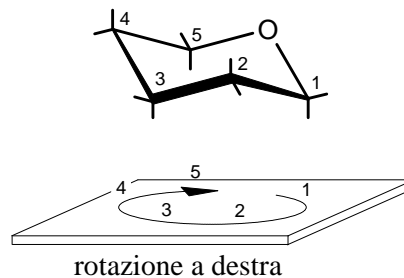
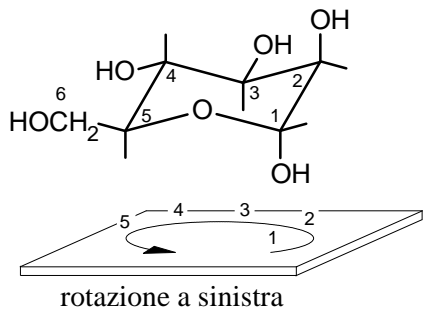
- 1) **Identificare il carbonio semiacetalico** osservando che è l'unico al quale sono legati contemporaneamente due ossigeni.
- 2) **Attribuire la numerazione** alla catena principale assegnando il numero più basso possibile al carbonio semiacetalico.



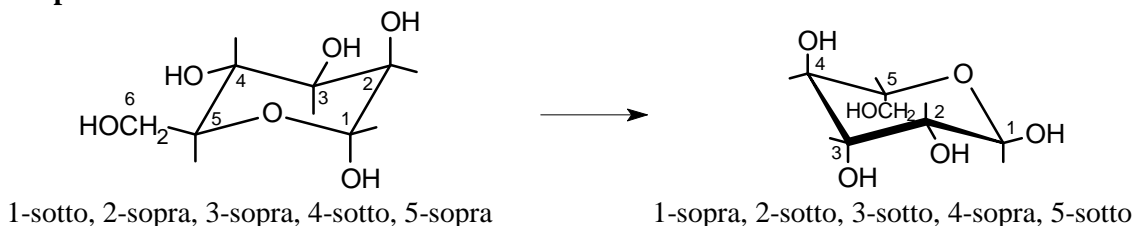
3) **Disegnare un anello piranosidico standard** senza sostituenti e **numerare** la catena di atomi di carbonio.



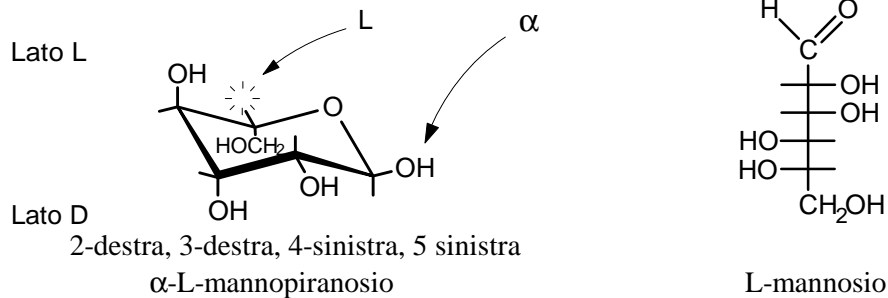
4) **Confrontare la struttura non convenzionale con quella standard**: verificare se il senso di rotazione che si osserva passando dal C-1 al C-5 è lo stesso nelle due molecole.



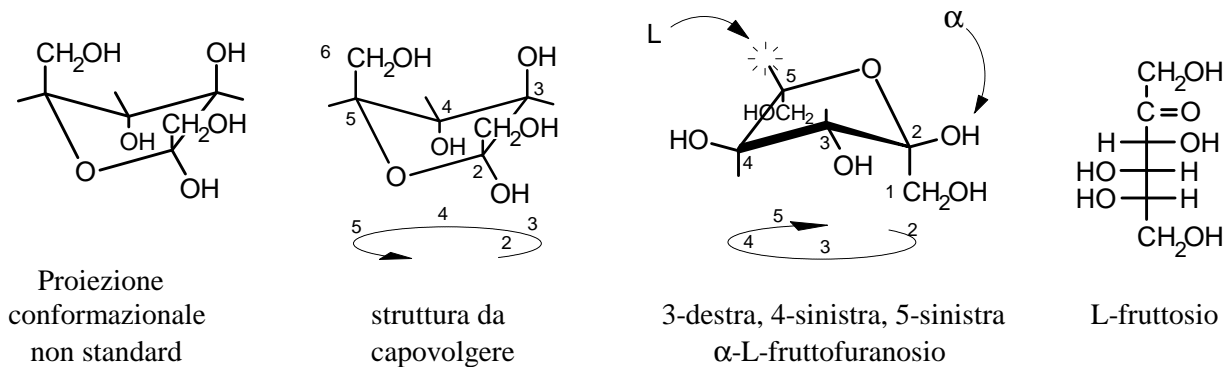
5) Le **rotazioni** osservate sono **opposte**, questo significa che la molecola non convenzionale è disegnata **capovolta** rispetto a quella standard. Quindi, nella nuova struttura, si devono **trascrivere i gruppi sostituenti dalla parte opposta** rispetto al piano molecolare. Gli OH che si trovavano **sotto** vanno trascritti **sopra** e viceversa.



6) La proiezione standard ottenuta va **trasformata in proiezione di Fischer** per assegnarle un nome:



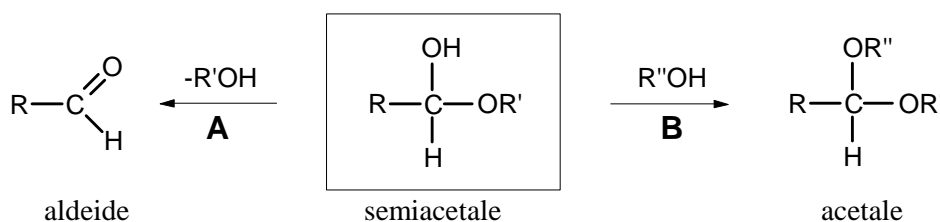
Il seguente esempio può chiarire ulteriormente il procedimento:



## Reazioni dei semiacetali

Le reazioni più importanti dei semiacetali sono:

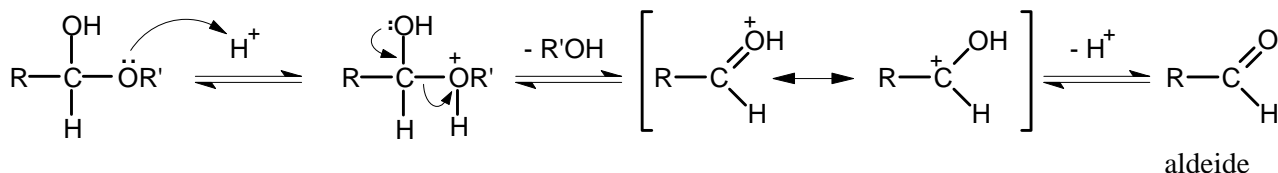
- A) **Idrolisi** del semiacetale con scissione del legame etero per tornare all'aldeide libera.  
 B) **Disidratazione** del gruppo alcolico e formazione dell'acetale per reazione con un altro alcol.



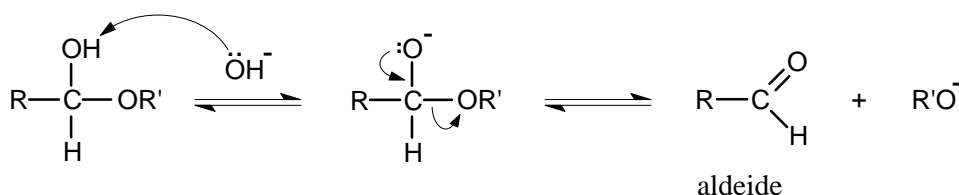
Queste due reazioni avvengono facilmente in condizioni blande mentre sappiamo che eteri e alcoli sono molecole relativamente stabili. Infatti gli eteri danno scissione solo se trattati con HI concentrato a 130 °C, gli alcoli si disidratano formando gli eteri solo se trattati con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrato a 140 °C. La particolare facilità con cui avvengono invece le reazioni A e B 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 o come alcol o come acqua. In pratica ciascuno dei due facilita l'uscita dalla molecola dell'altro. Negli alcoli e negli eteri il carbocatione non è stabilizzato e questo spiega le differenze di reattività osservate con i semiacetali. 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 può essere strappato l'H<sup>+</sup> del gruppo alcolico e l'O<sup>-</sup> che rimane spinge in modo più efficace fuori dalla molecola il gruppo RO<sup>-</sup> per riformare l'aldeide libera. D'altro canto né la formazione né l'idrolisi dell'acetale sono possibili in ambiente basico perché non ci sono H<sup>+</sup> 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

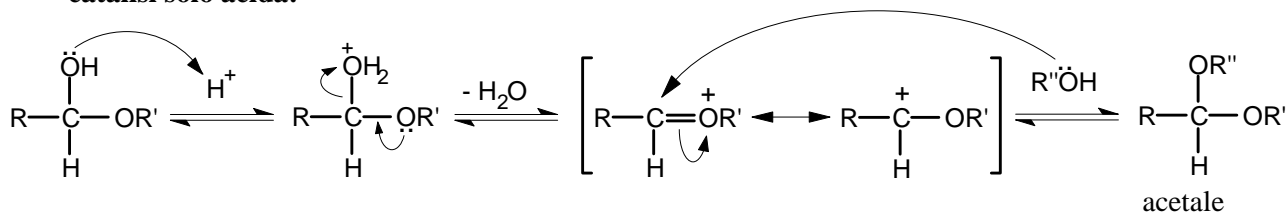


#### 2) catalisi basica



### B) Disidratazione e formazione dell'acetale

#### catalisi solo acida!



## Chimica del glucosio

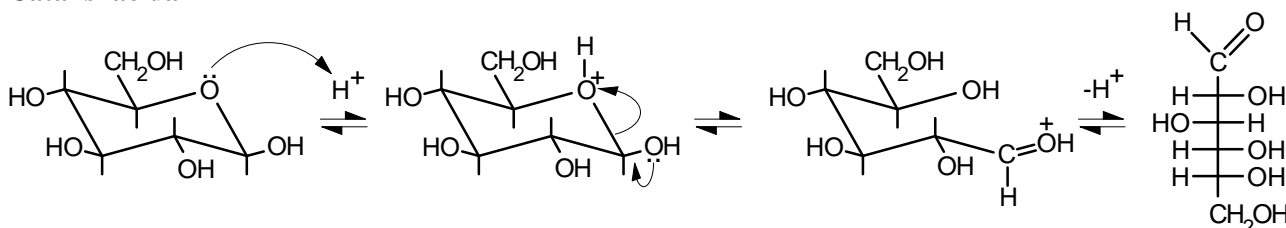
La chimica del glucosio è caratterizzata dalla presenza del legame semiacetalico, infatti la maggior parte delle reazioni del glucosio avvengono o sull'aldeide libera, dopo apertura dell'anello, o per sostituzione dell'OH anomero.

### 1) Reazioni sull'aldeide libera.

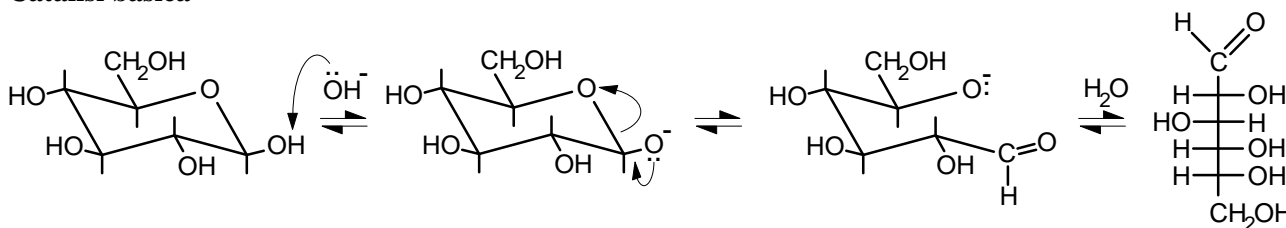
Il glucosio, dopo l'apertura dell'anello, può dare le reazioni tipiche delle aldeidi. Tra queste ricordiamo le ossidazioni (ad eccezione di quella con  $\text{Br}_2$ ), le reazioni con fenilidrazina, gli allungamenti e gli accorciamenti di catena.

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

#### Catalisi acida

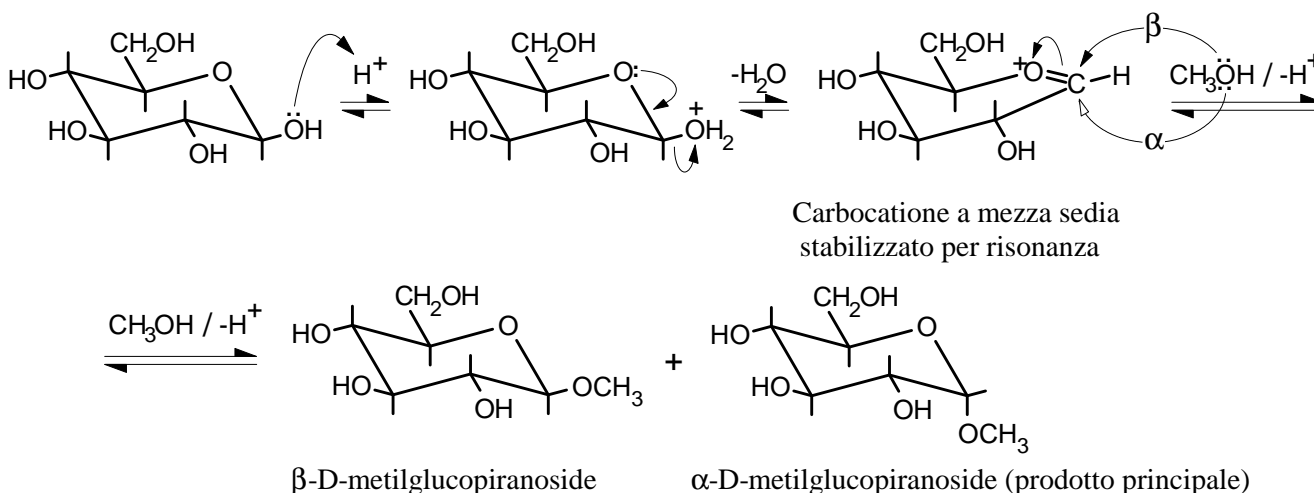


#### Catalisi basica

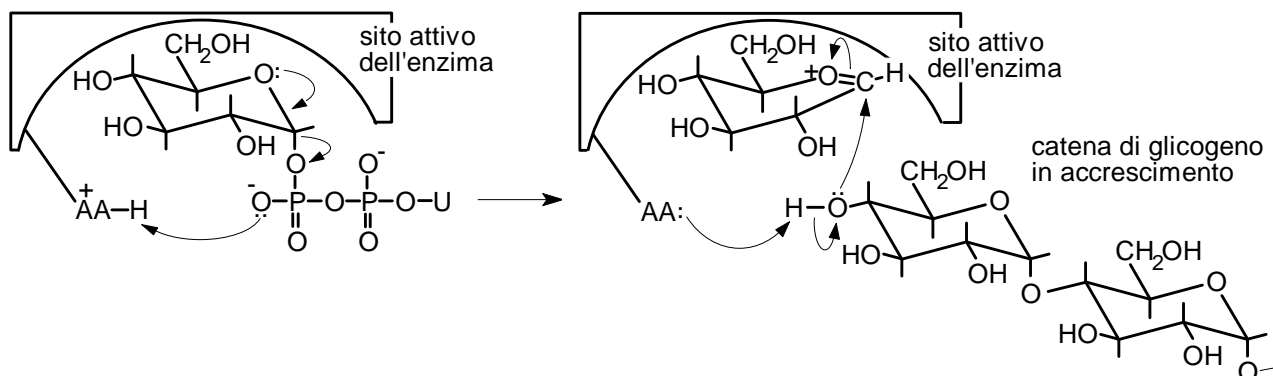


### 2) Reazioni con sostituzione dell'OH anomero.

Queste reazioni possono avvenire dopo disidratazione del semiacetal. Tra queste ricordiamo le reazioni di formazione dei glicosidi. Si può avere l'ingresso di un gruppo alcolico come nei polisaccaridi o di un gruppo amminico come negli acidi nucleici. Il meccanismo della formazione del metil-glucopiranoside è il seguente e prevede la formazione di un carbocatione intermedio, stabilizzato per risonanza, a forma di mezza sedia. La catalisi è solo acida.



Si è formata una miscela di  $\alpha$  e  $\beta$  metilglucopiranoside dato che l'attacco al carbocatione intermedio può avvenire sia da sopra che da sotto il piano molecolare, anche se è più favorito il prodotto **alfa** che ha il sostituito  $\text{OCH}_3$  **assiale** (effetto anomero). In natura, invece, queste reazioni non sono lasciate al caso, ma sono condotte da enzimi specifici. Per esempio, nella sintesi del glicogeno, 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. Così, per reazione con l'OH, legato al C-4 terminale di una catena di glicogeno in accrescimento, si ottengono solo legami di tipo alfa, come è illustrato nella figura seguente.



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

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

## Mutarotazione

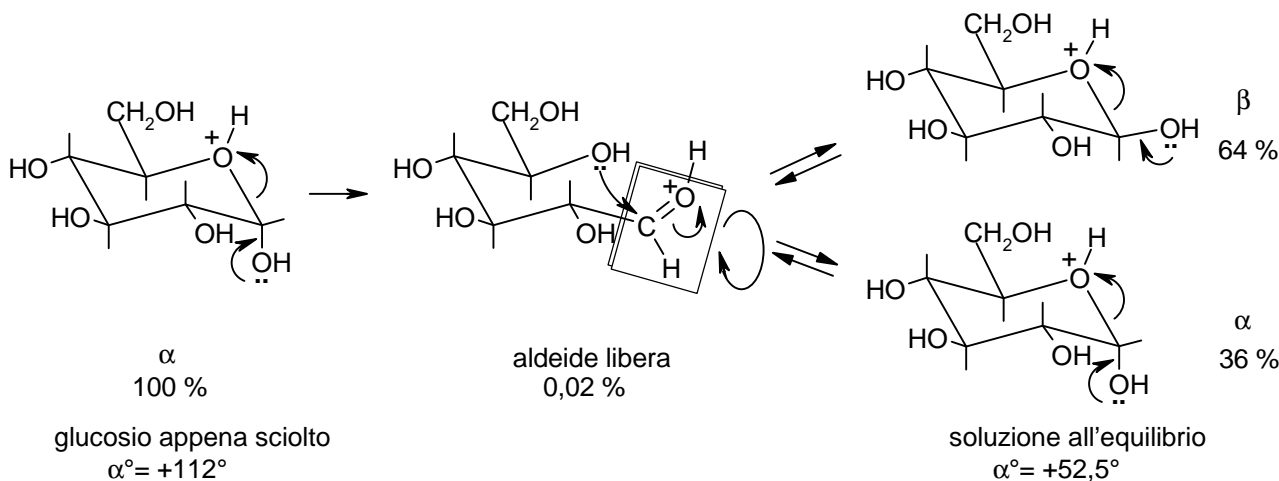
La mutarotazione è un fenomeno che si osserva al **polarimetro** quando si misura il potere rotatorio di uno zucchero **appena sciolto in acqua**. Il **potere rotatorio continua a cambiare** per circa un'ora dal momento di preparazione della soluzione fino a stabilizzarsi su un valore di equilibrio che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

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

I due anomeri  $\alpha$  e  $\beta$  di uno zucchero non sono enantiomeri, ma **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  $\alpha$  è il meno solubile e quindi è costituito da  $\alpha$ -D-glucopiranosio cristallino che ha potere rotatorio  $+112^\circ$  e punto di fusione  $146^\circ\text{C}$ .

Quando si prepara una soluzione di glucosio, in realtà si scioglie  **$\alpha$ -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  $\alpha$  e  $\beta$ . La stessa cosa accade sciogliendo in acqua  $\beta$ -D-glucopiranosio puro (che si può cristallizzare da soluzioni di glucosio in etanolo ed acqua), cioè si osserva che il potere rotatorio specifico non rimane costante, ma aumenta lentamente da  $+18,7^\circ$  (anomero  $\beta$  puro) fino a  $+52,5^\circ$  ( $\alpha$  e  $\beta$  all'equilibrio). Questa **variazione del potere rotatorio** o **mutarotazione** è dovuta alla isomerizzazione dell'anomero puro che era stato sciolto inizialmente in acqua e che si trasforma lentamente in una miscela di anomeri  $\alpha$  e  $\beta$  nella quale i due anomeri sono presenti all'equilibrio. La reazione può essere accelerata con catalisi acida o basica.

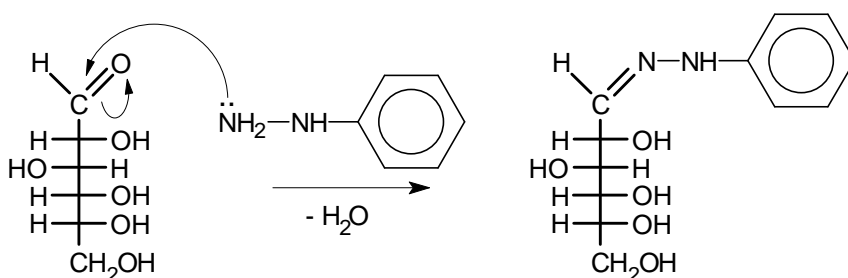
Il fenomeno della mutarotazione **dimostra** che il legame etereo semiacetalico si idrolizza facilmente anche in acqua pura formando piccole quantità di **aldeide libera**. Quando l'anello si richiude, l'ossigeno del carbonile si può trovare rivolto in alto o in basso formando una miscela di  $\alpha$  e  $\beta$ -D-glucopiranosio. La miscela di equilibrio contiene circa il 36 % di anomero  $\alpha$ , il 64 % di anomero  $\beta$  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, grazie alla facile scissione del legame etero semiacetalico. 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'ossidrilico adiacente al gruppo carbonilico e alla riduzione di una molecola di fenilidrazina ad ammoniacca e anilina.

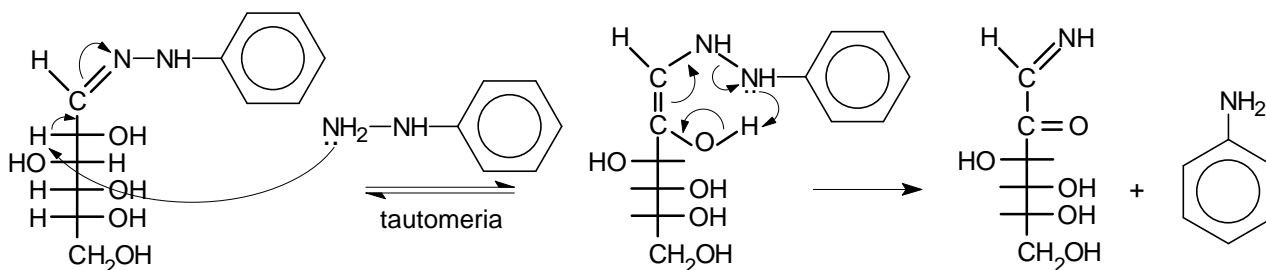
Consideriamo per esempio il D-glucosio. La reazione inizia con l'attacco della fenilidrazina al gruppo aldeidico libero che porta alla formazione del fenilidrazone.



D-glucosio, forma aldeidica

fenilidrazone del D-glucosio

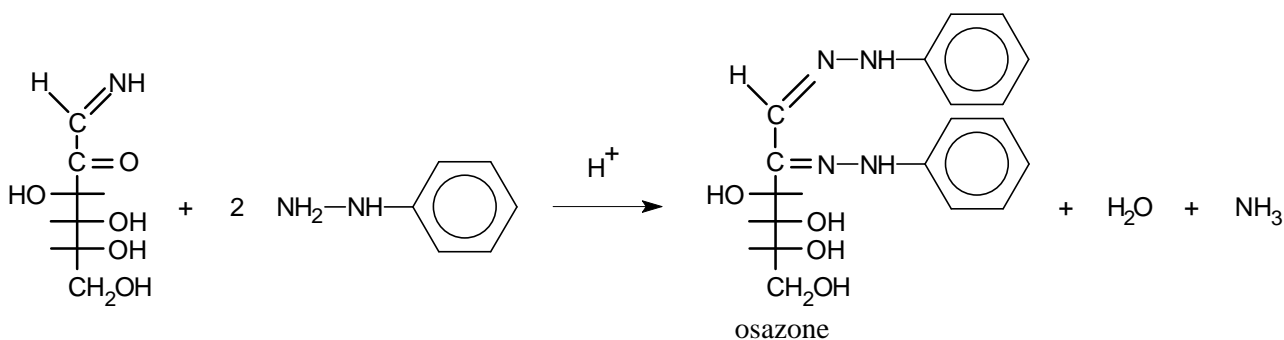
Questo, in presenza di un eccesso di fenilidrazina, può tautomerizzare producendo piccole quantità di una molecola simile all'enediolo. Quest'ultima, attraverso un arrangiamento ciclico a sei atomi, dà luogo ad una ossidoriduzione interna. Si ossida il C-2 formando un carbonile, mentre i due atomi di azoto vengono ridotti ed uno viene eliminato come anilina.



fenilidrazone

intermedio simile all'enediolo

La molecola che si ottiene è un chetone sul C-2 e un'immina sul C-1 e può quindi reagire con altre due molecole di fenilidrazina portando all'osazone.

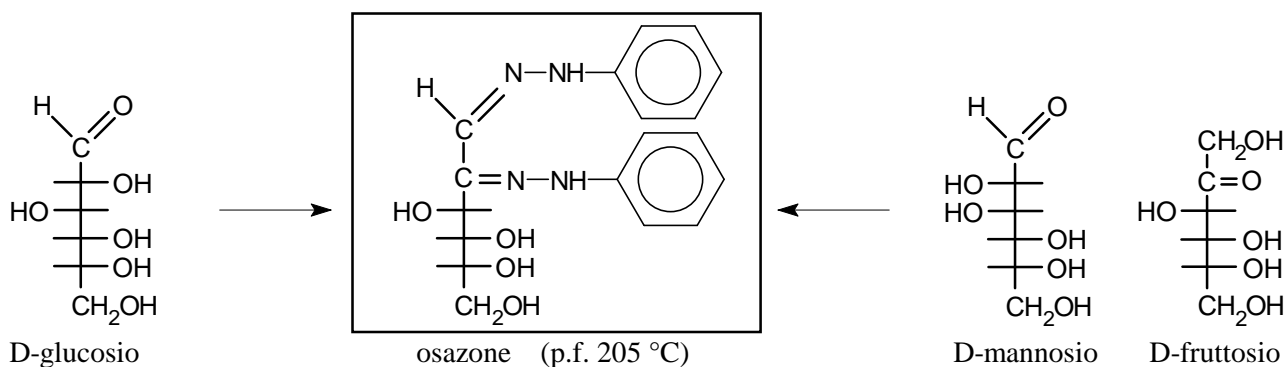


osazone



Si noti che viene ossidato un solo gruppo ossidrilico, quello adiacente al carbonile, la fenilidrazina non è in grado di continuare l'ossidazione lungo la catena. La sintesi degli osazoni ha avuto una notevole importanza, dal punto di vista analitico, infatti gli osazoni sono composti facilmente cristallizzabili e purificabili con un punto di fusione caratteristico, mentre le soluzioni zuccherine tendono a formare degli sciroppi difficilmente purificabili per cristallizzazione. Dato che **l'uso principale degli osazoni è l'identificazione dei monosaccaridi di partenza**, essi presentano un inconveniente: il centro asimmetrico sul C-2 dello zucchero originale viene perduto. Riconoscere l'osazone di un aldoso sconosciuto, attraverso il suo punto di fusione, consente almeno di limitare il campo di indagine ai due soli **aldosi epimeri sul C-2** che danno quell'osazone. (Per definizione due monosaccaridi che differiscono per la configurazione di un solo centro asimmetrico vengono chiamati epimeri).

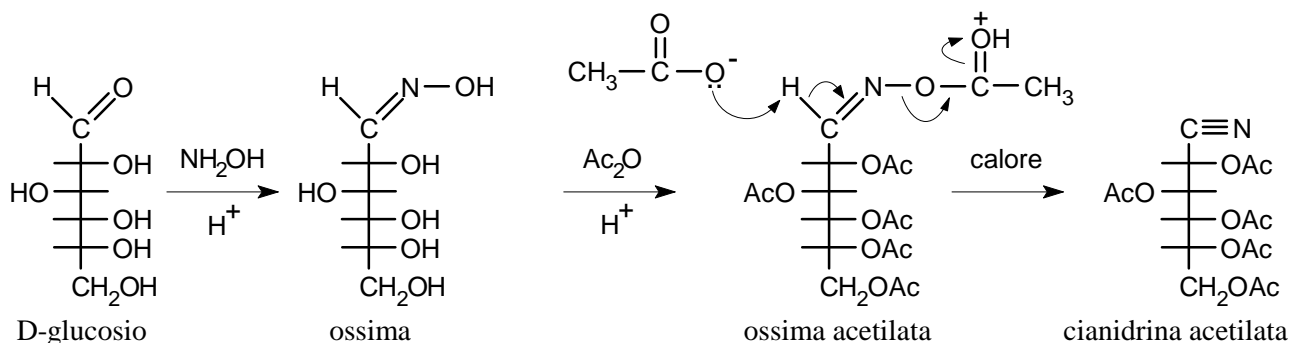
Due aldosi epimeri sul C-2, come D-glucosio e D-mannosio, danno quindi lo stesso osazone, con punto di fusione 205 °C, dato che hanno la stessa configurazione ai carboni C-3, C-4, C-5.



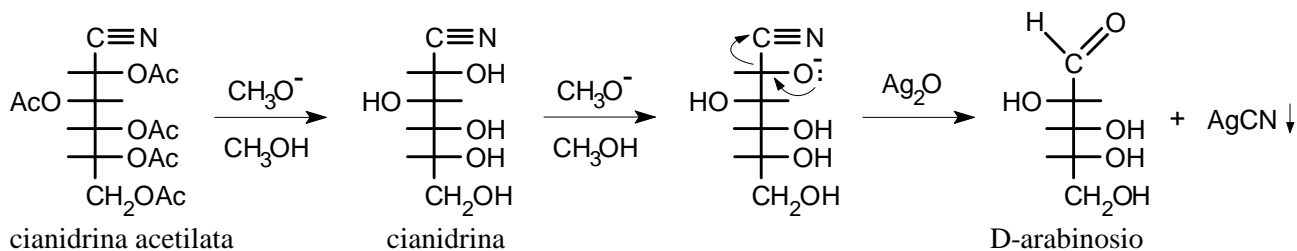
Anche un chetoesoso, **il fruttosio, dà lo stesso osazone di glucosio e mannosio**. Questo dimostra che il fruttosio ha la stessa configurazione al C-3, C-4, C-5 di glucosio e mannosio, inoltre dimostra che nel fruttosio, durante la sintesi dell'osazone, si ossida sempre il carbonio primario C-1 piuttosto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

### Accorciamento della catena: degradazione di Wohl

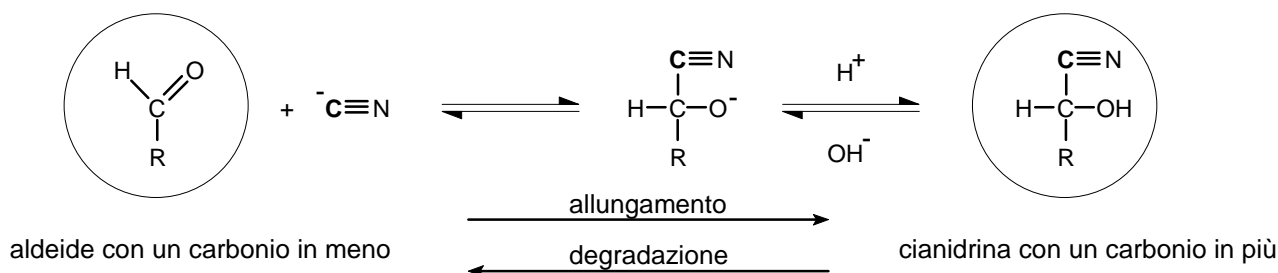
Per accorciare la catena di atomi di carbonio di un aldoso, il metodo più usato è la degradazione di Wohl. Questa è costituita da una sequenza di 5 reazioni che qui vengono illustrate nel caso del D-glucosio. La degradazione inizia con la reazione del gruppo aldeidico libero del D-glucosio con **idrossilammina** per ottenere la corrispondente **ossima**. Questa viene poi **disidratata a nitrile** con anidride acetica. Non si può usare un disidratante troppo forte come  $\text{SOCl}_2$  che trasformerebbe tutti gli ossidrilici in cloruri alchilici distruggendo in modo irreversibile la molecola. Con anidride acetica gli **ossidrilici vengono acetilati**, cioè convertiti in esteri dell'acido acetico che poi possono essere facilmente idrolizzati.



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  $\text{CN}^-$  dando luogo all'aldeide con un carbonio in meno. Questa reazione può essere spinta a completezza con  $\text{Ag}_2\text{O}$  dato che  $\text{Ag}^+$  sottrae all'equilibrio gli ioni  $\text{CN}^-$  precipitando sotto forma di  $\text{AgCN}$  bianco.

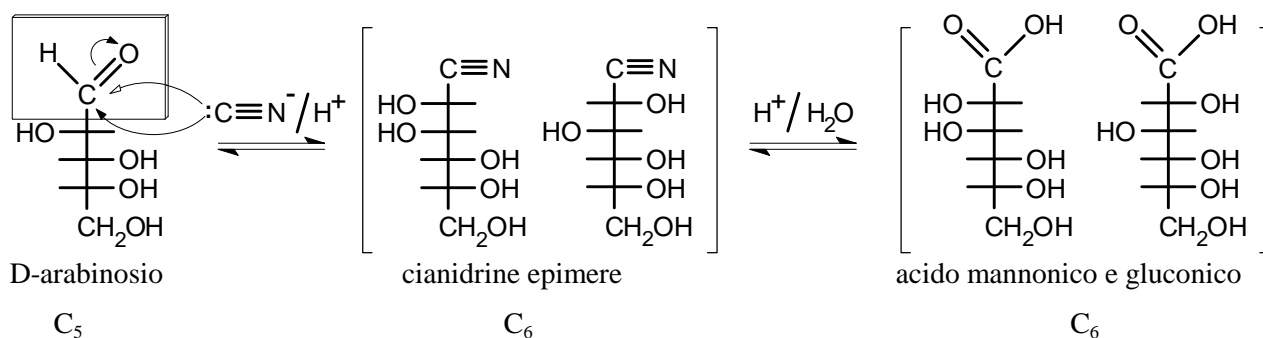


Si è ottenuto D-arabinosio un aldopentoso che ha un carbonio in meno nella catena rispetto al D-glucosio. Il C-1 del glucosio è stato perso sotto forma di acido cianidrico dalla cianidrina intermedia. La cianidrina è la molecola chiave della degradazione di Wohl in quanto dalla cianidrina è possibile ottenere l'aldeide con un carbonio in meno. E' importante osservare che questo equilibrio, a seconda del pH, può essere spostato facilmente in una direzione o nell'altra tanto che **la cianidrina è l'intermedio chiave sia nella degradazione che nella reazione opposta di allungamento di catena.**



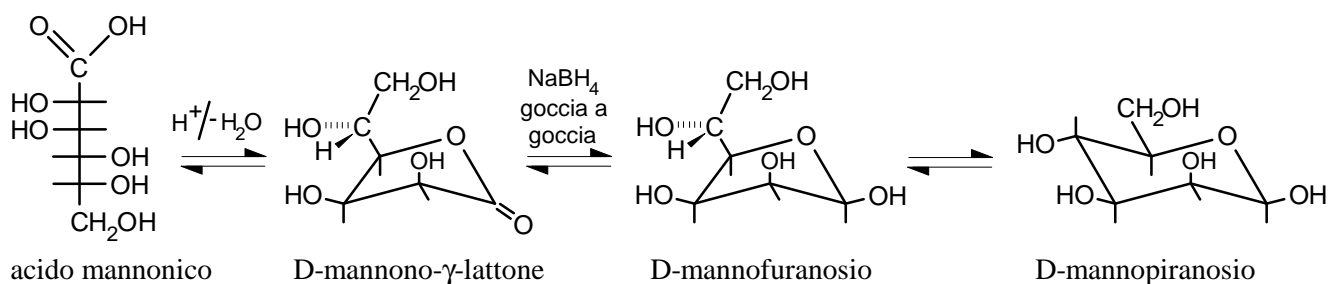
### Allungamento della catena: sintesi di Kiliani-Fischer

La sintesi di Kiliani-Fischer permette di allungare di una unità la catena di atomi di carbonio in un aldoso. La sintesi inizia con la reazione del gruppo aldeidico libero dell'aldoso con acido cianidrico per formare la cianidrina con un carbonio in più. Si ottengono le due **cianidrine epimere sul C-2**, infatti lo ione  $\text{CN}^-$  che attacca l'aldeide può portare l'attacco da sopra o da sotto il piano molecolare  $\text{sp}^2$  dando origine a due opposte configurazioni sul C-2. Le cianidrine vengono poi idrolizzate ai rispettivi **acidi aldonic**. Con il D-arabinosio avremo:

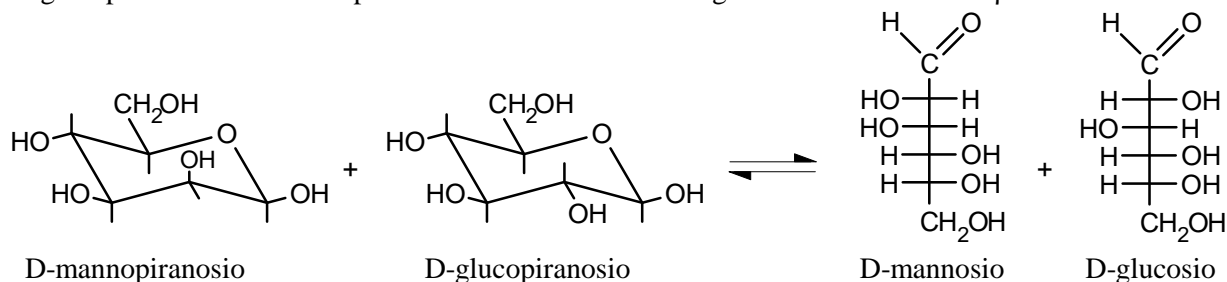


La riduzione controllata dell'acido carbossilico ad aldeide presenta delle difficoltà per la nota tendenza delle aldeidi a ridursi direttamente fino ad alcol. Dato che è impossibile trasformare gli acidi aldonic in cloruri acilici senza disidratare anche i gruppi ossidrilici, non si possono utilizzare le normali riduzioni selettive (come quella di Rosemund con  $\text{H}_2$  e palladio disattivato) che si applicano solo ai cloruri acilici, più reattivi delle aldeidi. Il problema è stato risolto da Fischer trattando, prima della riduzione, l'acido aldonic in ambiente acido ed evaporando il solvente. In questo modo l'acido aldonic si disidrata formando il **g-lattone**, cioè l'estere ciclico con anello furanosidico.

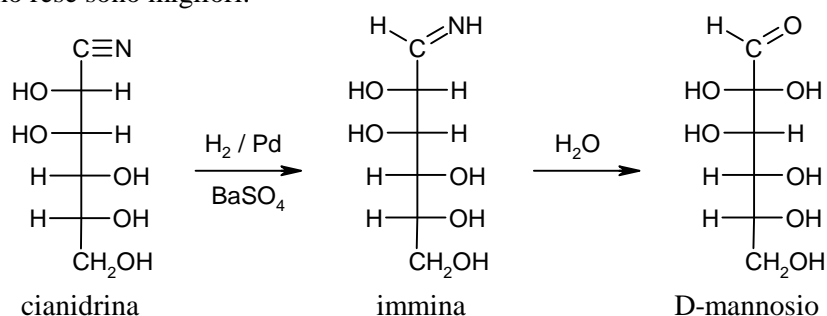
La **riduzione** del gruppo carbonilico del lattone **non produce l'aldeide libera, ma il semiacetale** e quindi la riduzione per il momento non può proseguire. La successiva riduzione fino ad alcol può essere evitata data la piccolissima percentuale di aldeide libera presente all'equilibrio, a patto di mantenere sempre molto bassa la concentrazione del riducente,  $\text{NaBH}_4$ , che viene aggiunto goccia a goccia. Per semplicità seguiamo la reazione per il solo acido mannonico.



In conclusione, l'allungamento di catena di Kiliani-Fischer del D-arabinosio produce due esosi epimeri, D-glucopiranosio e D-mannopiranosio. Di ciascuno si ottengono i due anomeri  $\alpha$  e  $\beta$ .

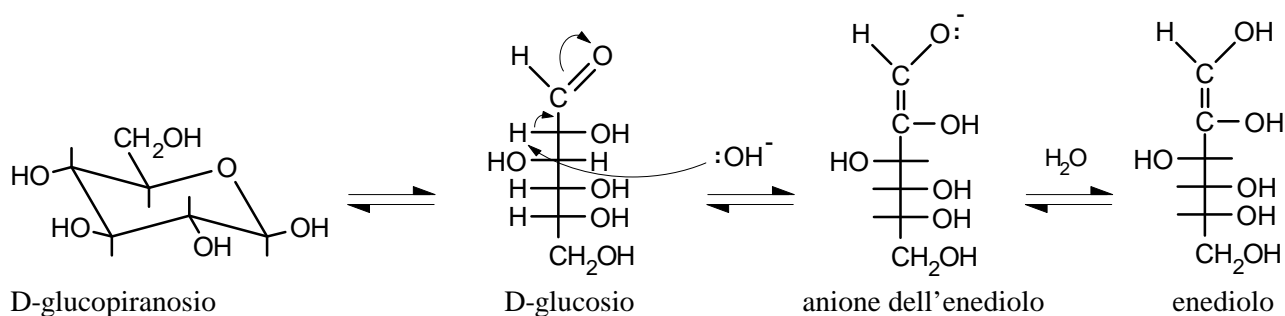


Una variante moderna di questa reazione prevede che si riduca direttamente la cianidrina con  $H_2$  e catalizzatore avvelenato. Si ottiene l'immina che subito idrolizza ad aldeide. In questo modo la reazione è più veloce e si ottengono rese sono migliori.



### 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 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'eno nella tautomeria cheto-enolica. Nel caso del D-glucosio si ha:

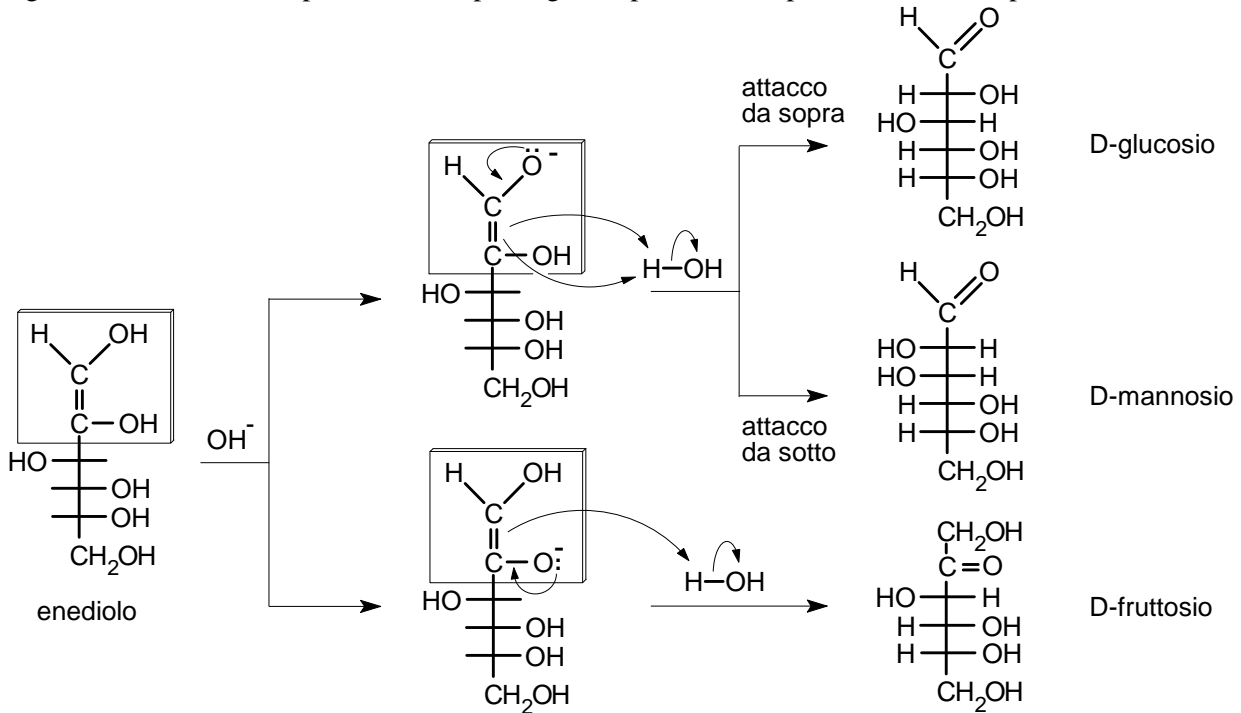


Questa reazione non funziona in ambiente acido perché i due ossidrilici dell'enediolo destabilizzano troppo il doppio legame per effetto induttivo e rendono la reazione troppo lenta. In ambiente basico invece si forma l'**anione dell'enediolo** e quindi l'effetto induttivo è minore.

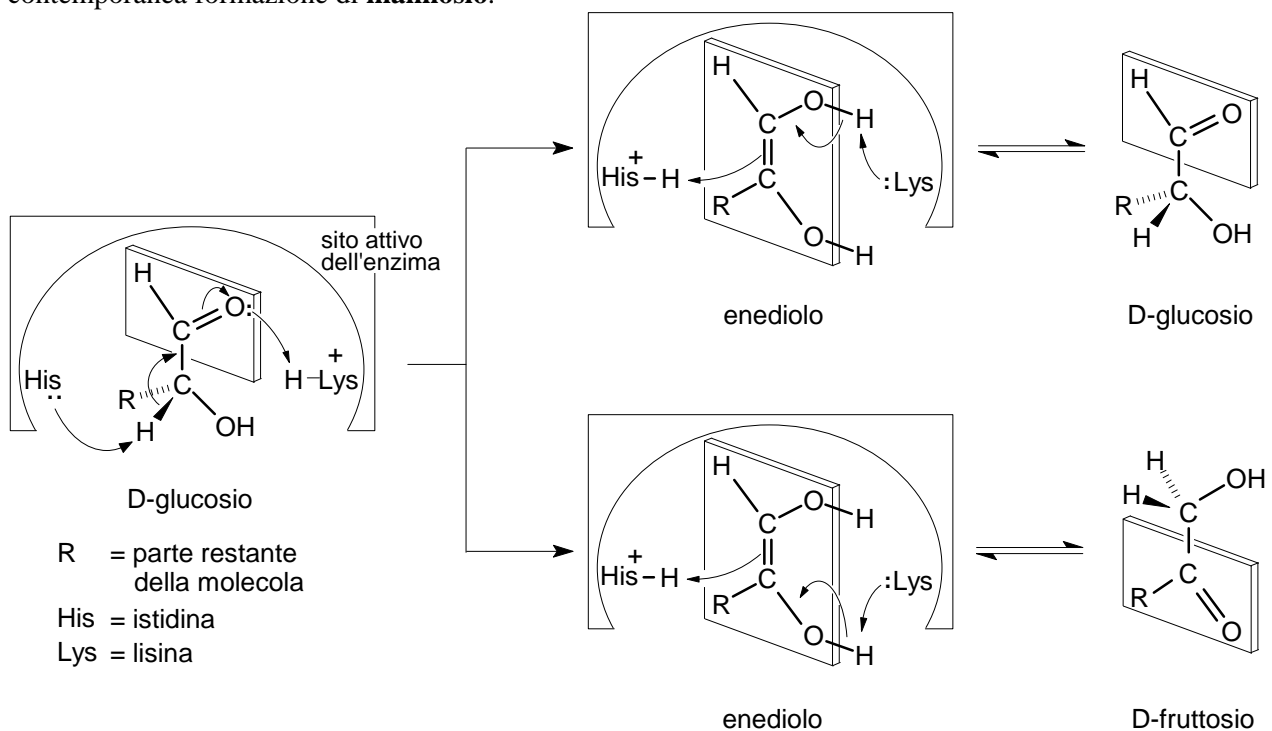
Si noti che nell'enediolo si è persa la stereochimica del C-2 tipica del glucosio. Quando l'enediolo continua la tautomeria cheto enolica, può formare uno qualunque dei tre composti idrossicarbonilici possibili:

**D-glucosio, D-mannosio e D-fruttosio.**

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



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 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 che avviene nella glicolisi catalizzata da un enzima. Nella cellula l'isomerizzazione del glucosio è condotta dall'**enzima glucosio-fruttosio isomerasi** che catalizza l'isomerizzazione di glucosio e fruttosio **senza** la contemporanea formazione di **mannosio**.



Questo fatto può essere compreso osservando che nel **sito attivo** dell'enzima, che ospita la molecola del glucosio, è presente l'amminoacido istidina (His) che è in grado di **guidare l'H<sup>+</sup>** fuori dal glucosio e poi verso l'enediolo **sempre dalla stessa parte**. In questo modo l'H<sup>+</sup> non può mai entrare da dietro il piano molecolare dell'enediolo e quindi risulta **impossibile la formazione di mannosio**. Quando l'isomerizzazione avviene in soluzione alcalina, invece, le molecole sono orientate in modo casuale e quindi l'H<sup>+</sup> può entrare da sopra o da sotto il piano molecolare dell'enediolo 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.

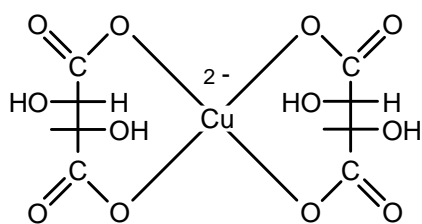
**Esercizio:** scrivere la reazione di isomerizzazione dell'1,3-diidrossiacetone.

## Ossidazione in ambiente basico

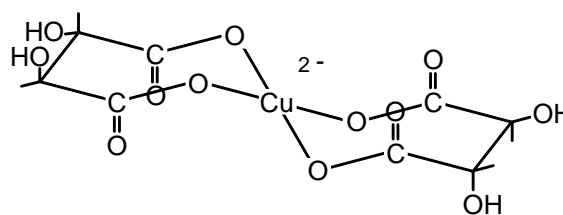
L'ossidazione degli zuccheri può essere condotta sia in ambiente basico che in ambiente acido. Mentre l'ossidazione in ambiente alcalino è utilizzata solo per scopi analitici, quella in ambiente acido è utilizzata sia a scopo analitico che preparativo. Una blanda ossidazione degli aldosi produce i corrispondenti acidi carbossilici chiamati **acidi aldonic**, un'ossidazione più energica produce gli acidi dicarbossilici chiamati **acidi aldarici**. Infine una particolare reazione enzimatica può ossidare gli aldosi sul CH<sub>2</sub>OH terminale formando gli **acidi alduronic** nei quali il gruppo aldeidico non è stato ossidato.

Esistono **tre diversi reattivi** per operare l'**ossidazione in ambiente basico** degli aldosi e dei chetosi che vengono trasformati in **acidi aldonic**. Questi sono i reattivi di Fehling, Benedict e Tollens che vengono anche chiamati **saggi degli zuccheri riducenti**.

1) **Reattivo di Fehling**. E' composto da due soluzioni A e B da mescolare al momento dell'uso. La soluzione A contiene CuSO<sub>4</sub>. La soluzione B contiene tartrato di sodio ed NaOH. Il tartrato ha la funzione di complessare il Cu<sup>2+</sup> che altrimenti precipiterebbe come idrossido. La specie ossidante è il Cu<sup>2+</sup> che si riduce a Cu<sup>+</sup> precipitando come ossidulo di rame Cu<sub>2</sub>O rosso.



Complesso [Cu(II) (tartrato)]<sup>2-</sup>  
coordinazione planare quadrata



proiezione conformazionale

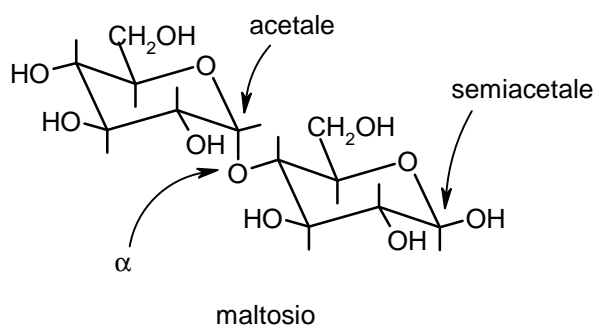
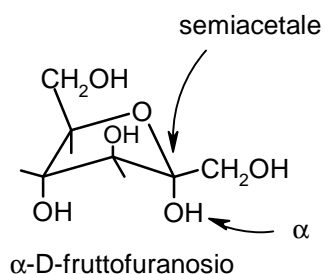
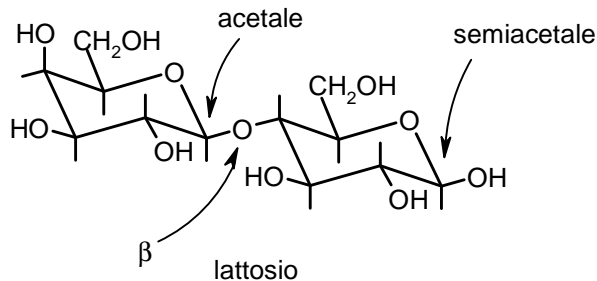
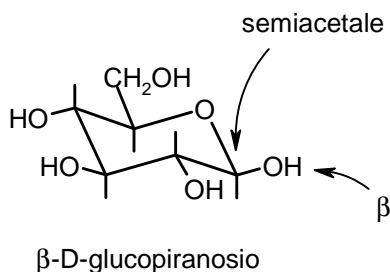
2) **Reattivo di Benedict**. E' identico al Fehling con la differenza che usa lo ione citrato al posto del tartrato ed è composto da una sola soluzione stabile nel tempo.

3) **Reattivo di Tollens**. E' composto da una soluzione ammoniacale di AgNO<sub>3</sub> che contiene il complesso Ag(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>. La specie ossidante è lo ione Ag<sup>+</sup> che si riduce ad Ag metallico e precipita sotto forma di specchio sulla superficie interna della provetta.

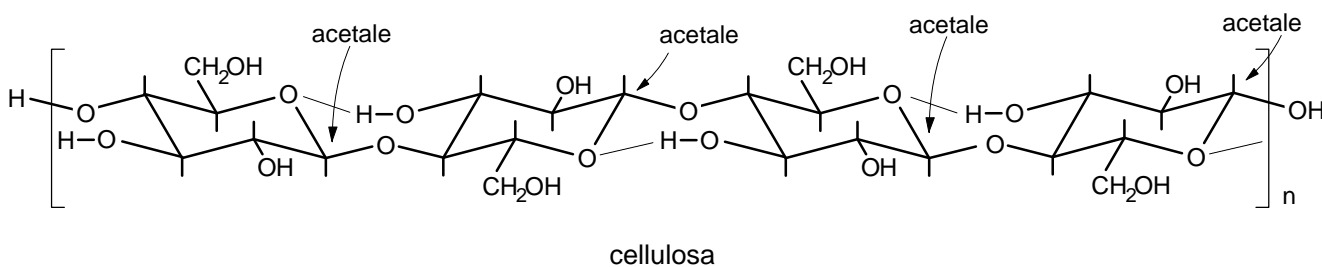
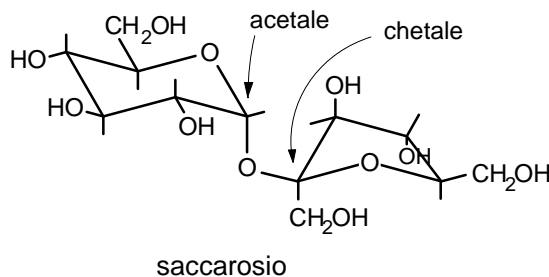
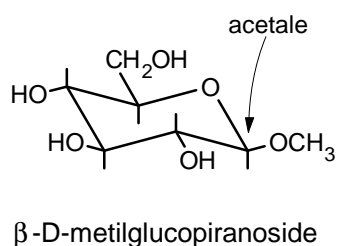
Questi tre reattivi permettono di eseguire dei saggi qualitativi (talora anche quantitativi) per determinare se un certo zucchero è ossidabile in condizioni basiche. Uno zucchero che reagisce positivamente a questi saggi viene definito **zucchero riducente**. Il gruppo aldeidico dello zucchero viene ossidato e si forma un acido carbossilico chiamato acido aldonic. Dato però che l'ossidazione avviene in ambiente basico, possono reagire anche molecole che non contengono inizialmente il gruppo aldeidico, ma che lo possono generare per isomerizzazione alcalina. Ecco perché possono reagire oltre alle **aldeidi** come il D-glucosio anche gli **alfa-idrossichetoni** come il fruttosio che viene prima isomerizzato a glucosio e mannosio e poi, sotto questa forma, può essere ossidato ad acido gluconico e mannonico.

Gli aldosi e i chetosi vengono ossidati anche se sono impegnati nel **legame semiacetalico** dato che questo viene idrolizzato velocemente in ambiente basico. Invece gli zuccheri impegnati in **legami acetalici** (glicosidici) 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 sia gli aldosi sia i chetosi che possiedono semiacetali**, reagiscono positivamente anche tutte le aldeidi e gli idrossimetichetoni.

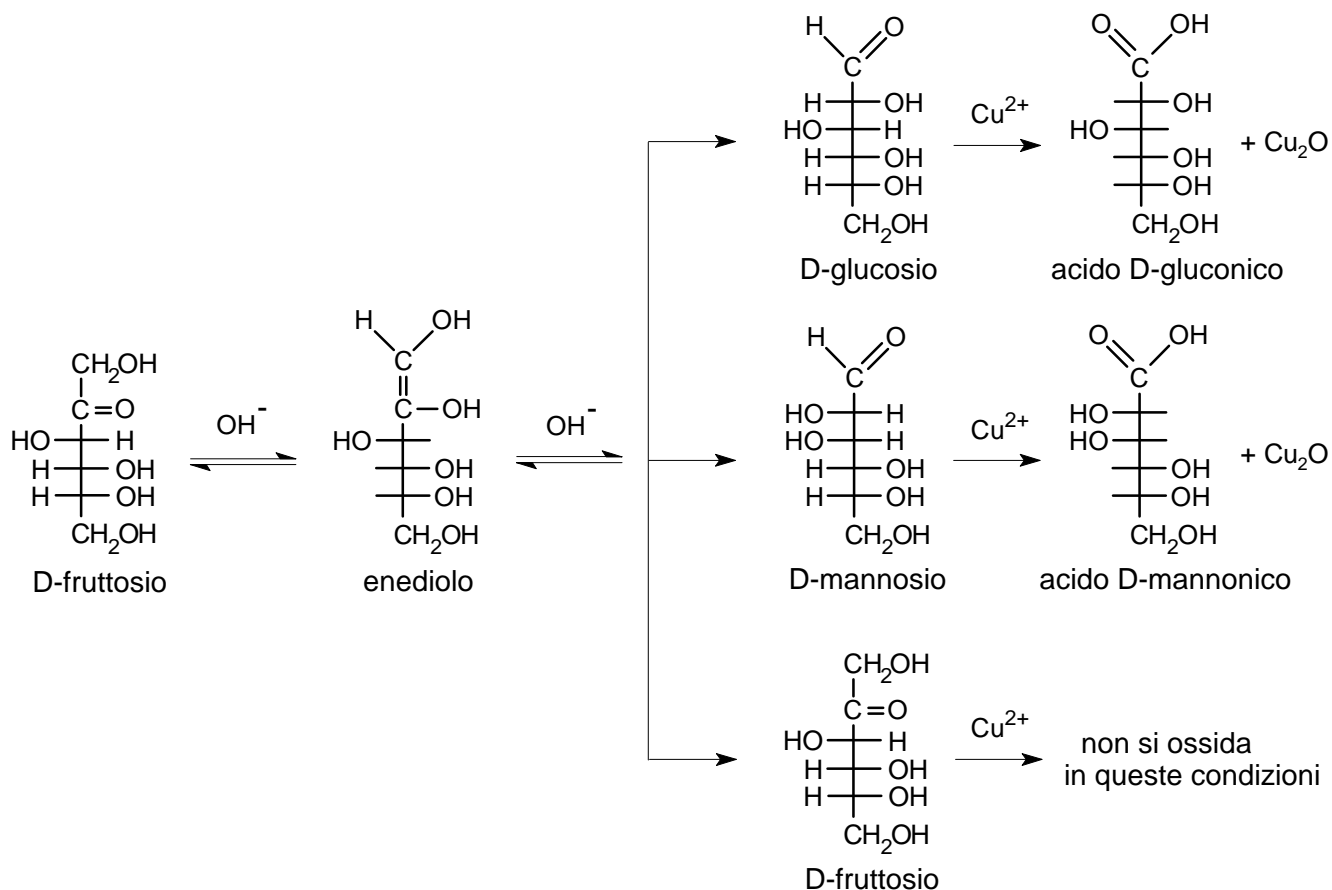


### zuccheri riducenti



### zuccheri non riducenti

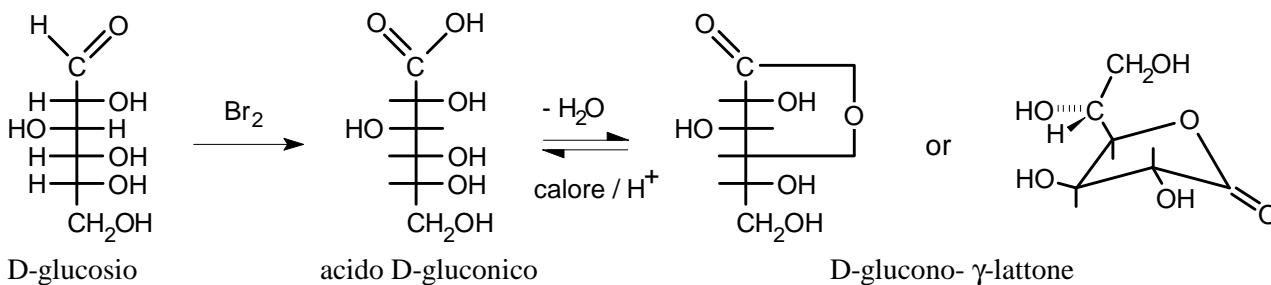
Viene ora illustrata la reazione del fruttosio con il reattivo di Fehling:



Ossidando il fruttosio si ottengono gli acidi gluconico e mannonico, gli stessi acidi che si sarebbero formati ossidando il glucosio oppure il mannosio. L'ossidazione in ambiente basico, a causa della isomerizzazione alcalina, fornisce sempre miscele di acidi aldonici e quindi non è utilizzabile per sintetizzare un particolare acido aldonico a partire dal corrispondente aldoso.

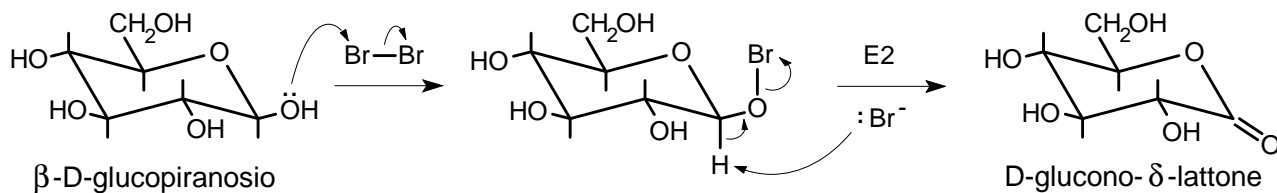
### Ossidazione in ambiente acido con $\text{Br}_2$

Gli **acidi aldonici** possono essere preparati in modo pulito per ossidazione dei corrispondenti **aldosi** con acqua di bromo a pH 5. In queste condizioni i **chetosi** come il fruttosio **non reagiscono** dato che non c'è isomerizzazione. Questo permette di utilizzare la reazione con acqua di bromo anche a fini analitici per distinguere gli aldosi dai chetosi. L'acido aldonico, per evaporazione del solvente in ambiente acido, si disidrata e forma il **g-lattone**, l'estere ciclico con anello furanosidico a 5 atomi che qui è mostrato sia in proiezione di Fischer che conformazionale. (i lattoni sono più stabili quando formano un ciclo a 5 termini piuttosto che a 6 come i semiacetali).

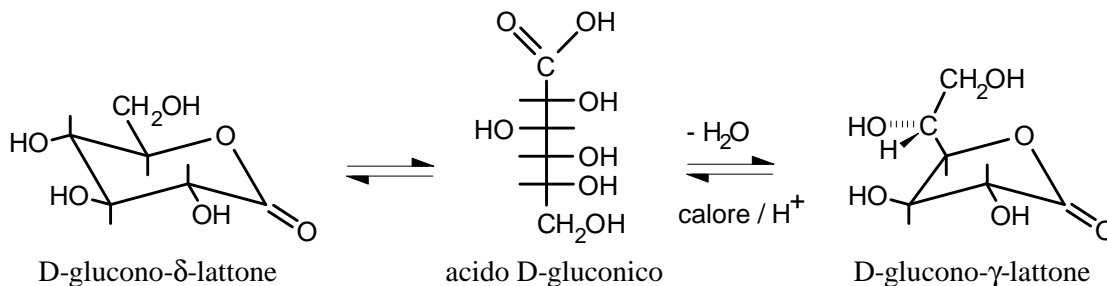


Il meccanismo della reazione vede il glucosio reagire nella **forma chiusa semiacetale**. L'ossigeno anomero attacca dapprima il  $\text{Br}_2$  legandosi al  $\text{Br}^+$ , in un secondo momento si ha eliminazione di  $\text{HBr}$  con

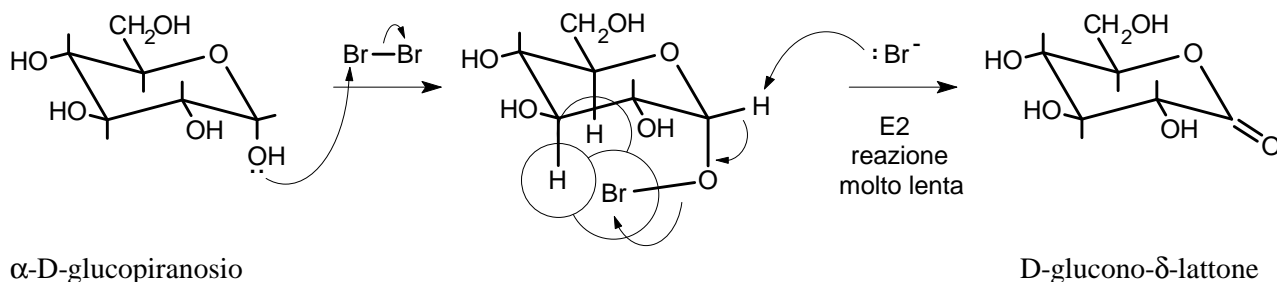
formazione del  $\delta$ -lattone, l'estere ciclico con anello a 6 atomi.



Il glucono- $\delta$ -lattone, instabile, si idrolizza liberando acido gluconico a catena aperta che, poi, può formare il glucono- $\gamma$ -lattone più stabile.

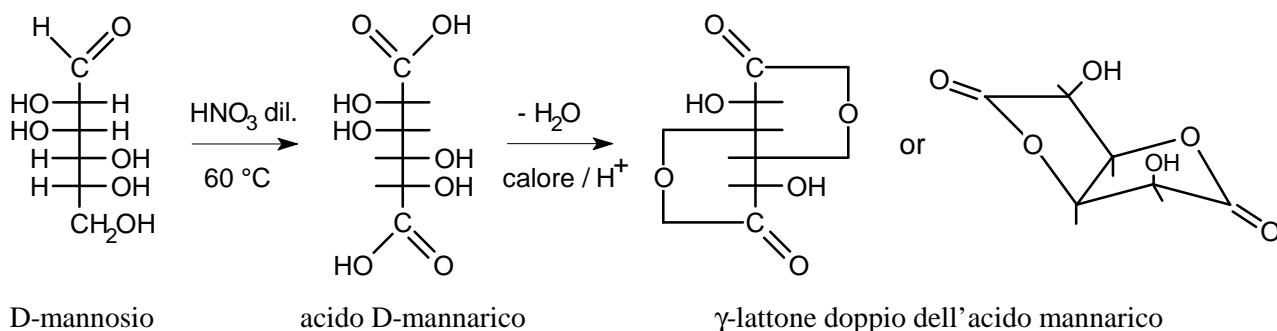


Il meccanismo qui proposto permette di spiegare un curioso dato sperimentale: l'anomero  $\beta$  del glucosio viene ossidato ad una velocità 200 volte maggiore dell'anomero  $\alpha$ . Durante la reazione, infatti, nel  $\beta$ -D-glucopiranosio (vedi figura in alto) gli atomi H e Br possono facilmente assumere la **conformazione anti**, necessaria per l'eliminazione E2. Nell'anomero  $\alpha$ , 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.



### Ossidazione in ambiente acido con $\text{HNO}_3$

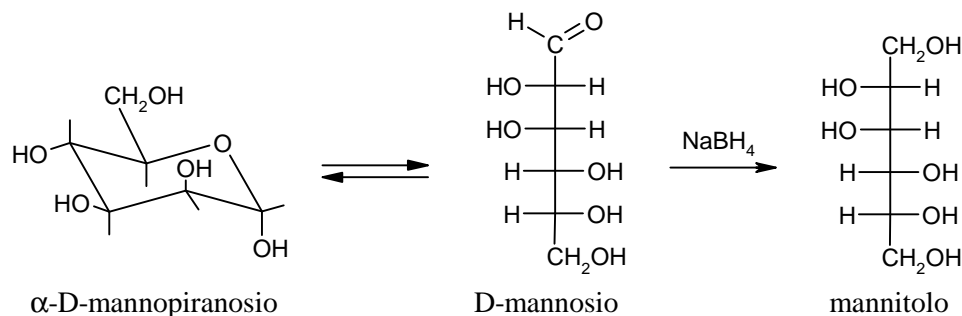
Ossidanti più forti, come  $\text{HNO}_3$  diluito caldo, ossidano, oltre al gruppo aldeidico, anche il gruppo ossidrilico primario, più facilmente ossidabile di quelli secondari. Gli aldosi vengono ossidati ad acidi dicarbossilici chiamati **acidi aldarici**. Questi, per evaporazione del solvente in ambiente acido, possono formare i lattoni doppi.





## Riduzione

Il gruppo carbonilico degli aldosi e dei chetosi può essere ridotto ad alcol con  $\text{NaBH}_4$  per formare dei polialcoli chiamati **alditoli**. Questi hanno struttura aperta perchè non possono formare semiacetal ciclici.



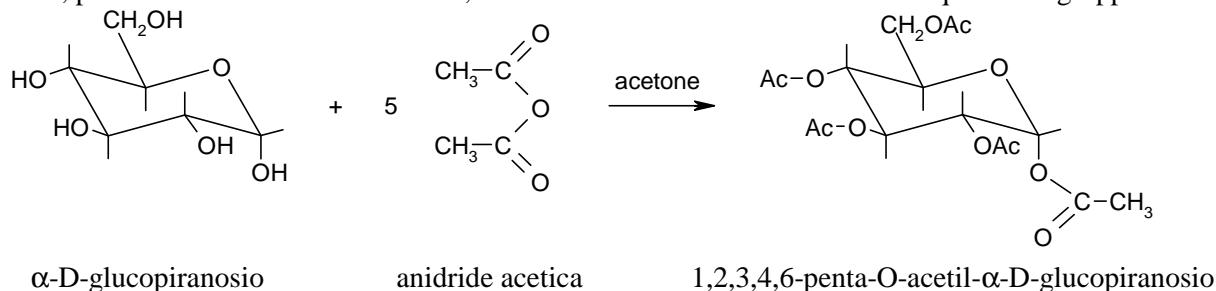
Dal glucosio si ottiene glucitolo chiamato anche sorbitolo.

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 configurazione D o L.

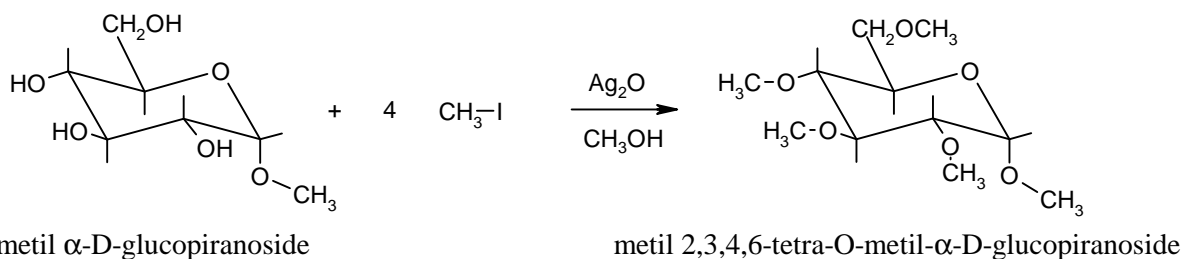
## Acilazione e alchilazione dei gruppi idrossilici

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

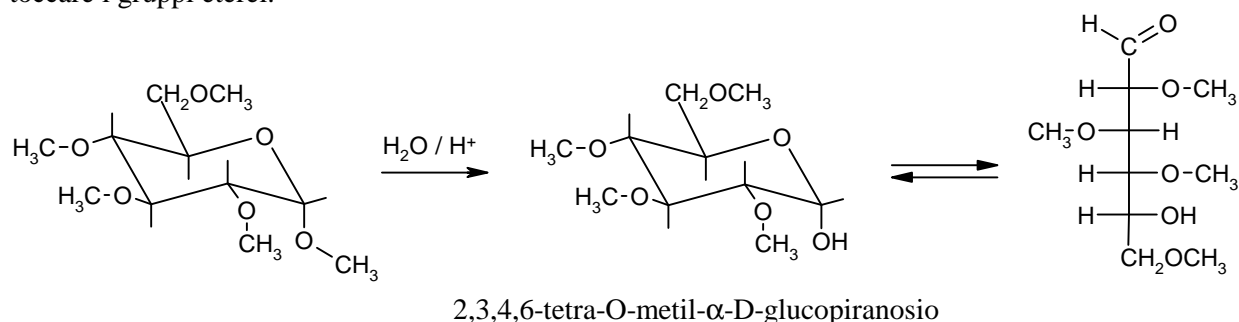
Il glucosio, per reazione con anidride acetica, viene convertito in **estere** su tutti e cinque i suoi gruppi OH.



Il glucosio può essere convertito in etere su tutti e 5 i suoi OH con la reazione di Williamson, con un alogenuro alchilico in ambiente basico. In questa reazione si parte dal metil glucopiranoside che ha un anello stabile alle basi e si ottiene il glucosio pentalchilato. Le dimensioni dell'anello non vengono alterate dalla reazione.



Le dimensioni dell'anello possono essere individuate dopo idrolisi acida che rompe solo l'acetale senza toccare i gruppi eteri.

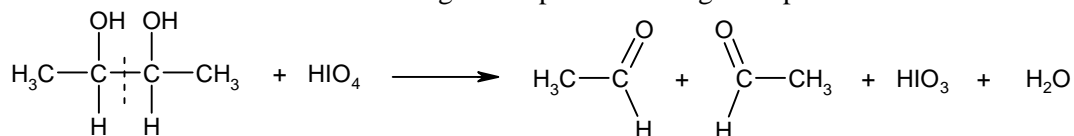


L'OH sul C-5 che chiudeva l'anello è l'unico OH non metilato.

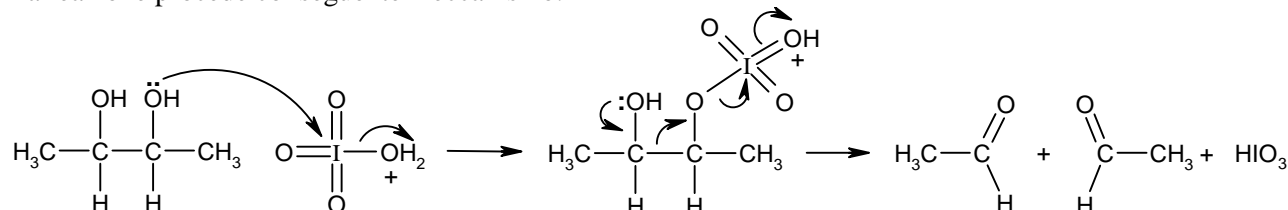
## Ossidazione con acido periodico

L'ossidazione con acido periodico è una tecnica analitica che consente di ottenere informazioni sulla struttura di uno zucchero misurando le moli di acido  $\text{HIO}_4$  consumate e identificando i prodotti di reazione. Per capire come agisce l'acido periodico, consideriamo prima alcuni esempi.

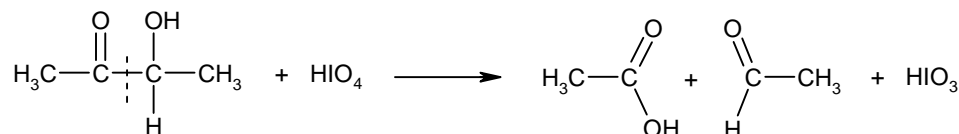
1) **due gruppi alcolici vicini**: si consuma **1 mole** di acido periodico e la molecola viene tagliata tra i due gruppi alcolici che si ossidano formando un legame in più con l'ossigeno e producendo **due aldeidi**.



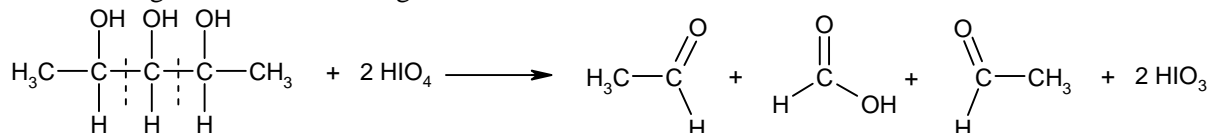
La reazione procede col seguente meccanismo:



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

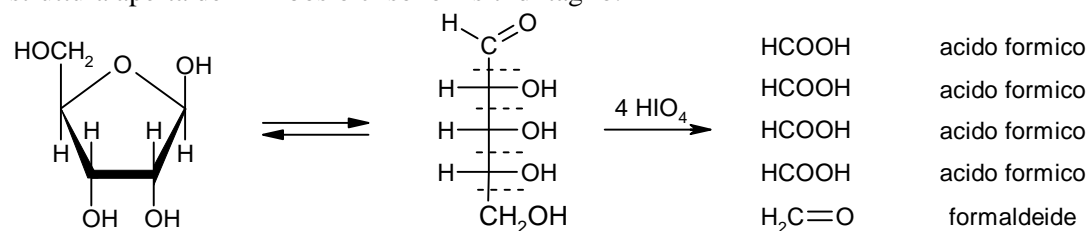


3) **tre gruppi alcolici consecutivi**: si consumano **2 moli** di acido periodico e la molecola viene tagliata in **due punti** formando **un'aldeide, acido formico e un'altra aldeide**. I carboni ossidati hanno un legame in più con l'ossigeno per ogni taglio ossidativo che subiscono. L'alcol centrale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

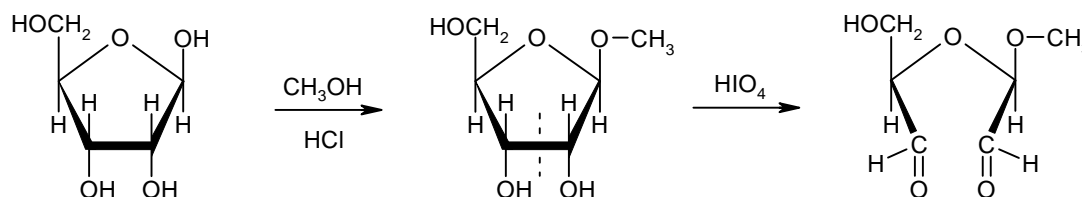


4) **i legami di acetali ed eteri non vengono attaccati dall'acido periodico**.

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



E' possibile determinare le dimensioni dell'anello del D-ribosio **trasformandolo** prima in **acetale** con metanolo. La reazione successiva con  $\text{HIO}_4$  consuma **una sola mole di acido** perché gli acetali non reagiscono e l'anello resta chiuso durante la reazione. In un **anello a 5 atomi**, vi è quindi **un solo sito di taglio**.



Se il ribosio avesse avuto un anello piranosidico a 6 atomi ci sarebbero stati, invece, 2 siti di taglio.