



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET – FARMÁCIA)  
**CONSULTORIA ACADÊMICA – DISCIPLINA: QUÍMICA ORGÂNICA II**

**Bolsista: Paulo Gabriel Leandro dos Santos Lopes – Graduando do 4º período**

**Orientador: Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari**

**Formação de hemiacetais e acetais em carboidratos**

## **Introdução**

Os carboidratos constituem-se por monossacarídeos, sólidos cristalinos; sem cor e totalmente solúveis em água. O vocábulo monossacarídeos remonta a palavra sacarídeo, originado do grego sakcharon, que equivale a açúcar, uma nomenclatura comum para esta classe de biomoléculas (NELSON; COX, 2014; BERG et al, 2017).

Os carboidratos recebem esse nome por obedecerem a fórmula molecular geral,  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ , sendo “ $n$ ” geralmente um número inteiro que varia entre 3 e 8. Além do oxigênio, os carboidratos podem conter nitrogênio, fósforo ou enxofre (ALBERTS et al, 2010; NELSON; COX, 2014).

Essas biomoléculas possuem vastas funções no organismo, apresentando-se não só como importantes componentes energéticos e estruturais, mas também estão envolvidos nas reações imunes e inflamatórias, no crescimento e na movimentação celular, no estabelecimento de interações entre as células do organismo ou na interação de um patógeno com um potencial hospedeiro (NUNES, 2014).

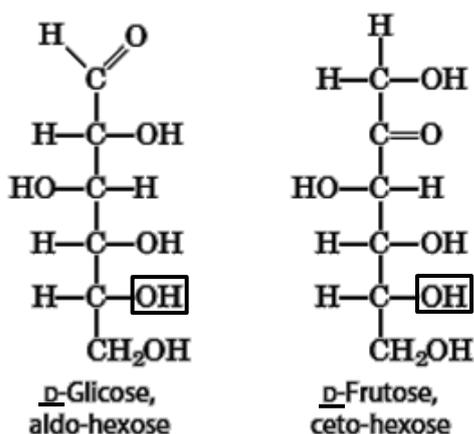
## **Propriedades estruturais**

Essa diversidade funcional exercida pelos carboidratos ocorre devido à variedade estrutural que eles podem dispor-se na natureza. A cadeia carbônica dos monossacarídeos frequentemente se sucede em um intervalo entre 3 ou 9 átomos de carbono e equivalem a aldeídos ou cetonas poliidroxilados, logo, podem ser classificados como aldoses ou cetoses (o sufixo –ose significa carboidrato), indicando

se o tipo de carbonila é característico de um aldeído ou de uma cetona, respectivamente (Figura 1) (McMURRY, 2016; BERG et al, 2017).

Em função do caráter estereoespecífico das transformações químicas envolvidas na biossíntese destas substâncias, os carboidratos de origem natural apresentam, em sua grande maioria, a estereoquímica *R* no carbono quiral mais distante do carbono carbonílico. Por razões históricas, que aqui não serão discutidas, a série de carboidratos que possuem configuração *R* neste carbono podem ser simbolizados como da série *D*, Figura 1. Neste caso, o *D* diz respeito ao desvio do tipo dextrorrotatório em relação à luz plano-polarizada quando estas substâncias são observadas em um polarímetro (McMURRY, 2016).

Figura 1- Poli-hidroxialdeído (aldose) e poli-hidroxicetona (cetose), respectivamente; a estereoquímica é destacada em vermelho.



Fonte: NELSON; COX, 2014

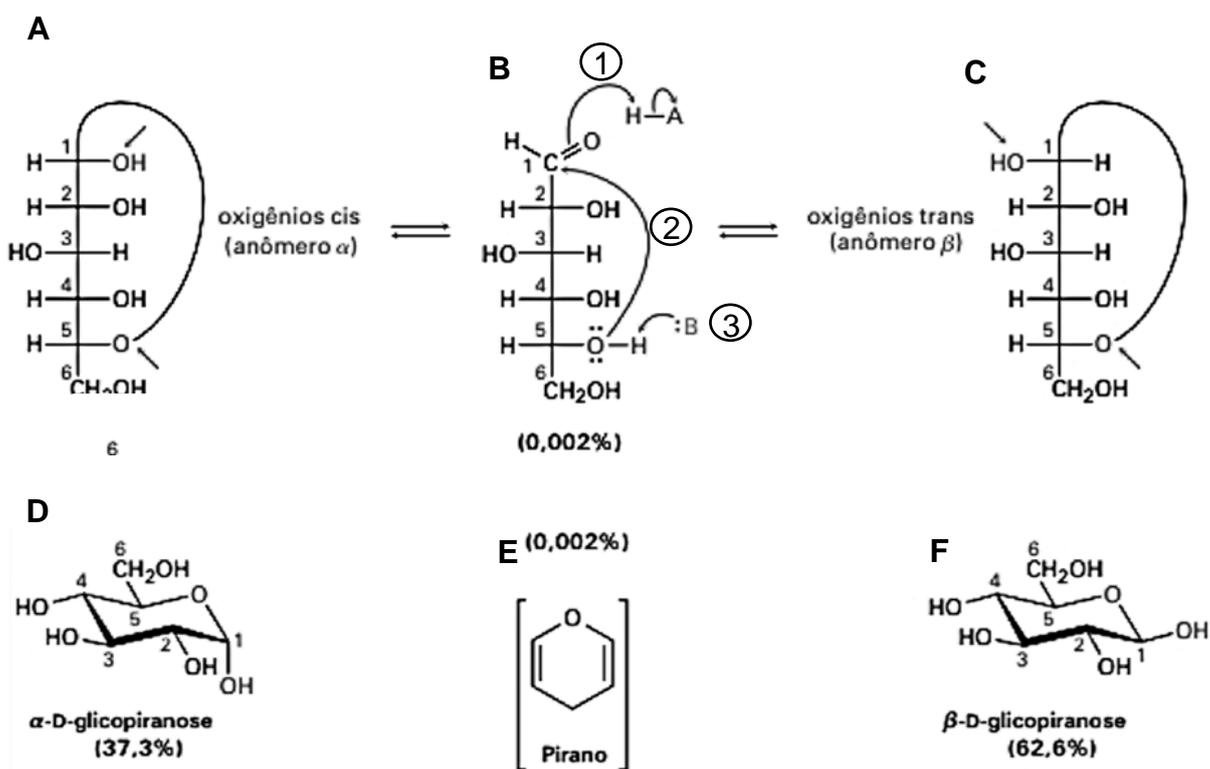
## Ciclização de açúcares - Formação de hemiacetais

Na natureza, muitos monossacarídeos com cadeias hidrocarbônicas abertas com número igual ou superior a cinco átomos de carbono e as aldotetroses (aldoses com quatro átomos de carbonos) podem coexistir, em equilíbrio, com seus isômeros conhecidos como hemiacetais cíclicos. Esta ciclização decorre da adição nucleofílica intramolecular de um grupo hidroxila livre à uma carbonila (de aldeído ou cetona) presente na mesma molécula do monossacarídeo o que leva a formação do correspondente hemiacetal (ou hemicetais). Os hemiacetais cíclicos com cinco ou seis membros são especialmente estáveis por apresentarem baixa tensão estérica o que torna, em consequência, às suas coexistências em equilíbrio entre as formas de

cadeia aberta e cíclica um fenômeno muito comum nestes tipos de monossacarídeos (NELSON; COX, 2014; BERG et al, 2017; McMURRY, 2016).

Nesse tipo de reação, tendo como exemplo a *D*-glicose, o oxigênio da carbonila é protonado (1), ativando-a e tornando-a mais acessível a um ataque nucleofílico a partir de um dos pares de elétrons não-compartilhados do oxigênio da hidroxila no C-5 (2), a qual, por sua vez, pode ser desprotonada a partir de uma espécie básica disponível na condição reacional (3). Esses eventos implicam na formação de um hemiacetal cíclico do tipo D ou F dependendo do enantiômero de partida (A ou C), conforme indicado na Figura 2 (McMURRY, 2016).

Figura 2- Adição de álcool ao aldeído da *D*-glicose em sua disposição linear, formando o seu hemiacetal cíclico correspondente.



Fonte: McMURRY, 2016

Vale a pena ainda ressaltar que quando se forma o hemiacetal cíclico a partir de um monossacarídeo, tal como no exemplo acima para a glicose, um centro assimétrico adicional é gerado no C-1 que era carbonílico (ver C-1 na Figura 2 da estrutura B), e denominado assim, a partir desta ciclização, de centro anomérico.

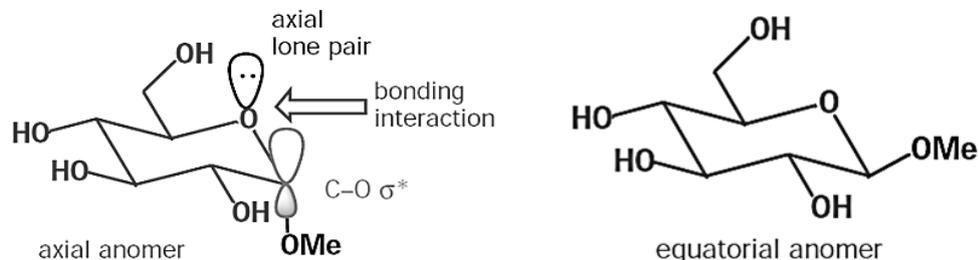
Nessas circunstâncias, é produzido dois diastereoisômeros (estereoisômeros que não são imagem especular um do outro), nomeados especificamente de anomeros. Os anomeros assim formados podem ser do tipo  $\alpha$  (anômero  $\alpha$ ); quando a nova hidroxila formada no C-1 do monossacarídeo na forma cíclica (hemiacetal) é *cis* à hidroxila no centro de quiralidade mais distante em uma fórmula de projeção de Fischer (disposição linear, representada na Figura 2 pela estrutura A). De outra forma, pode ser considerada do tipo  $\beta$  (anômero  $\beta$ ); quando a nova hidroxila formada no C-1 do monossacarídeo na forma cíclica (hemiacetal) é *trans* à hidroxila no centro de quiralidade mais distante em uma fórmula de projeção de Fischer (disposição linear, representada na Figura 2 pela estrutura C) (McMURRY, 2016; NELSON; COX, 2014; BERG et al, 2017).

Existem, pelo menos, dois fatores importantes e que conferem estabilidade especial à estrutura cíclica de muitos açúcares. O primeiro é a predileção pela orientação equatorial assumida pela hidroxila ligada ao centro anomérico (C-1) o que implica em um menor impedimento estérico e interações repulsivas do tipo 1,3-diaxiais, típicas em anéis de seis membros na conformação cadeira entre os substituintes em orientação axial. Ademais, em orientação equatorial, o grupo hidroxila, menos congestionado estericamente, pode interagir também com moléculas de água ou outras moléculas e estabelecer ligações de hidrogênio intermoleculares importantes em processos biológicos. A predileção pela orientação equatorial da hidroxila no C-1 nos hemiacetais de carboidratos também justifica a predileção pela formação em maior proporção da  $\beta$ -D-glicopiranosose a partir da D-glicose (McMURRY, 2016; CAREY, 2011).

Um segundo fator, mais relacionado à estabilidade de açúcares na forma de acetais cíclicos, tem correlação com os casos em que o substituinte do tipo -OR (onde R pode ser alquil, aril ou outro açúcar) no carbono anomérico (C-1) assume preferencialmente a orientação axial, contrariamente ao observado nos hemiacetais para a -OH. Nestas circunstâncias, uma racionalização bem aceita é que um efeito eletrônico estabilizante prevaleça sobre as interações estéricas repulsivas do tipo 1,3-diaxiais que possam ser observadas. Este efeito estabilizante é conhecido trivialmente como efeito anomérico e consiste em uma hiperconjugação eletrônica que pode ser observada a partir da doação de densidade eletrônica do par de elétrons não-compartilhados com orientação axial do oxigênio do anel ao orbital sigma antiligante ( $\delta^*$ ) da ligação C—O

do carbono anomérico com orientação axial, Figura 3 (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012; DA SILVA, 2011).

Figura 3- Efeito anomérico observado em cetais.



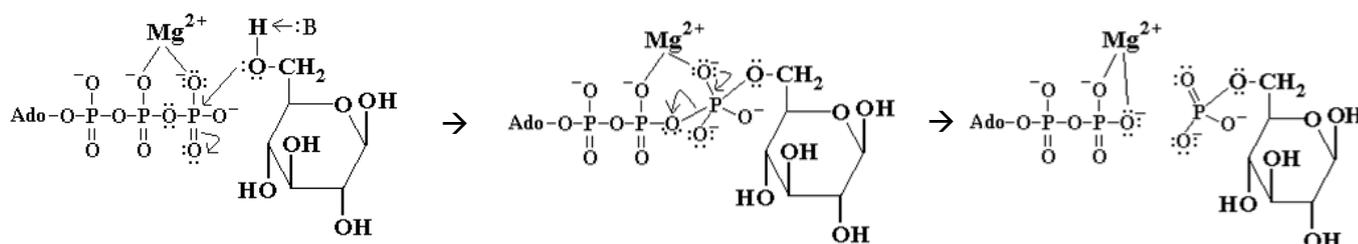
Fonte: CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012

## Reação de condensação entre carboidratos - A formação de acetais

Os monossacarídeos não são passíveis de hidrólise para produzirem moléculas ainda menores, no entanto, eles podem reagir entre si formando ligações glicosídicas e resultando como produtos: dissacarídeos (2 monossacarídeos unidos); oligossacarídeos (3-10 monossacarídeos unidos) e polissacarídeos (>10 monossacarídeos unidos) (RODWEEL et al, 2017).

A reação de condensação para formação da ligação glicosídica acontece entre a hidroxila de um monossacarídeo com o carbono anomérico de uma outra molécula de carboidrato formando um produto que é comumente nomeado de glicosídeo. Tomando como exemplo a molécula de glicose, uma racionalização mecanística plausível para o início deste processo de condensação parte da adição de um grupo fosforil (fosforilação) a partir de uma molécula de trifosfato de adenosina (ATP) ao oxigênio no C-6 catalisada pela hexocinase (ver Figura 4). A fosforilação do oxigênio ligado ao C-6 torna-o um ótimo grupo abandonador o que é especialmente importante para consecução da formação da ligação glicosídica nas próximas etapas (NELSON; COX, 2014).

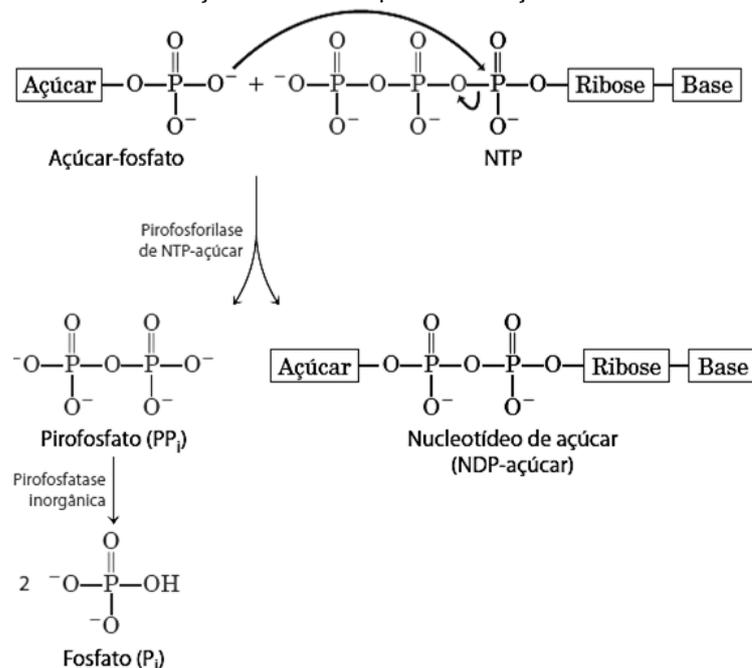
Figura 4- Racionalização mecanística de fosforilação da glicose.



Fonte: Adaptado de <http://proteopedia.org/wiki/index.php/Hexocinase>

A fosforilação do oxigênio no C-6 da glicose discutida acima, dá origem a glicose-6-fosfato. No entanto, é sabido que a condensação com uma outra molécula de açúcar transcorre através da glicose-1-fosfato a qual, por sua vez, é formada a partir da glicose-6-fosfato de modo reversível sob catálise da fosfoglicomutase. Em sequência à formação da glicose-1-fosfato (açúcar-fosfato) há a formação de um nucleotídeo de açúcar, denominado de uridina-difosfato-glicose (UDP-glicose), sob catálise da pirofosforilase de nucleosídeo-trifosfato de NTP-açúcar (ver na Figura 5 este detalhamento). Nessa reação, o oxigênio com carga formal negativa do açúcar-fosfato realiza um ataque nucleofílico ao fosfato- $\alpha$  do NTP, formando uma ligação nesse ponto e deslocando um grupo pirofosfato que posteriormente é hidrolisado (ver Figura 5) gerando a energia propulsora para as reações posteriores envolvendo o nucleotídeo de açúcar (DE SÁ, 2017; NELSON; COX, 2014).

Figura 5- Racionalização mecânica para a formação de um nucleotídeo de açúcar.

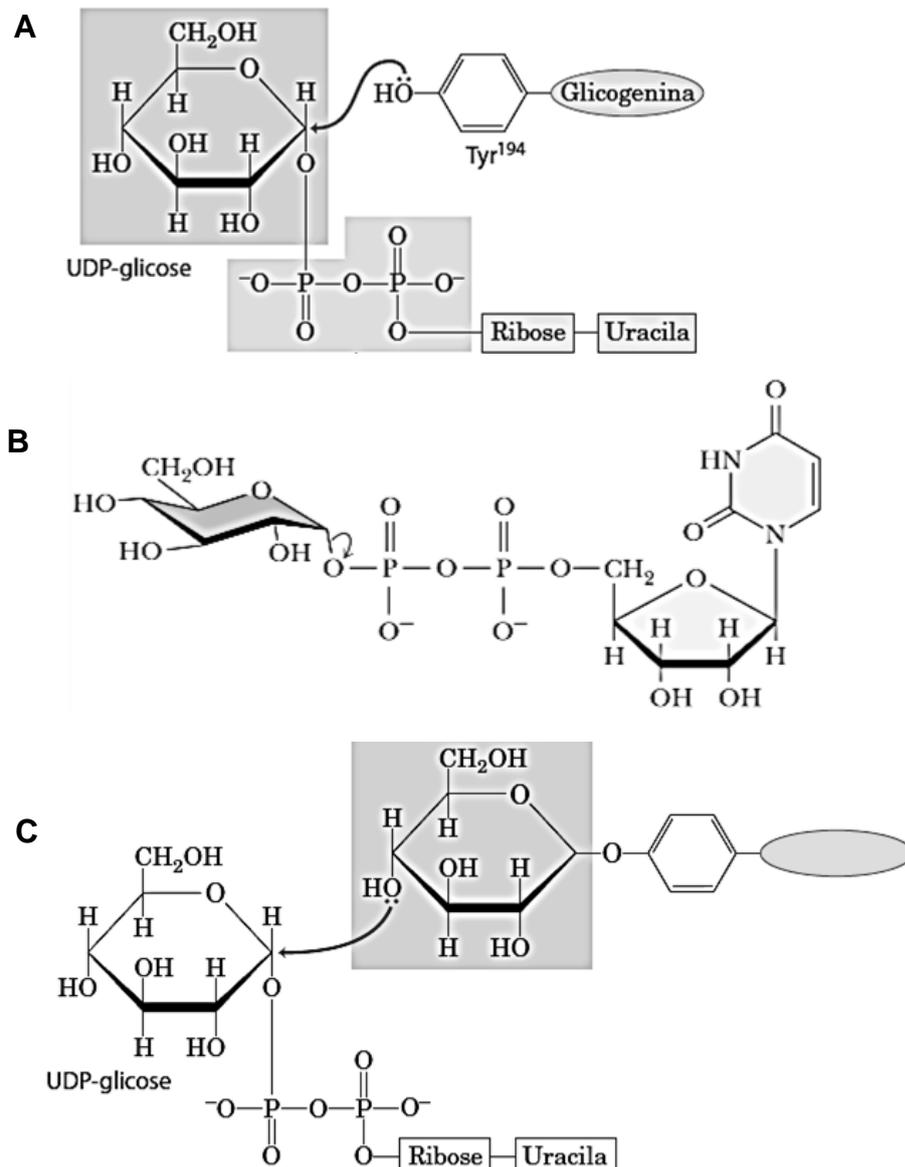


Fonte: NELSON; COX, 2014

Um exemplo final e bastante adequado para a formação da ligação glicosídica é a biossíntese do glicogênio, o polissacarídeo (biopolímero) de reserva energética dos vertebrados. A união de monômeros de glicose para dar origem ao glicogênio passa pela interação entre duas moléculas de UDP-glicose em uma reação catalisada pela enzima glicogenina que é particularmente importante por possuir uma atividade glicosiltransferase intrínseca, responsável por iniciar e montar a cadeia de glicogênio (BERG et al, 2017).

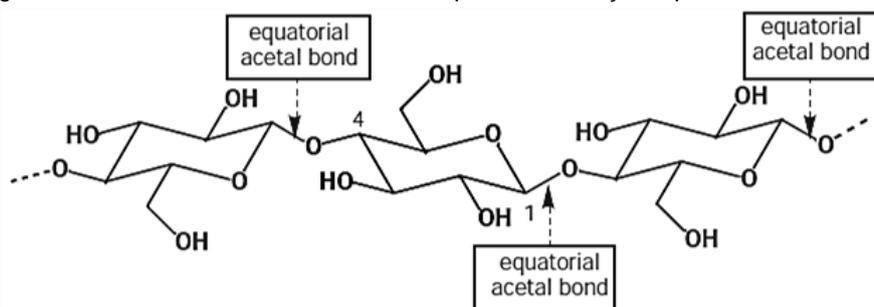
A glicogenina apresenta em seu sítio-ativo um resíduo de tirosina (Tyr) que age como uma espécie nucleofílica e ataca o carbono anomérico da UDP-glicose, muito provavelmente, via uma substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) (ver Figura 6A) com o grupo uridina-difosfato funcionando como um bom grupo abandonador (ver Figura 6B). Esses eventos promovem a formação de um intermediário do tipo tirosina glicosilado (ver Figura 6C). Por conseguinte, um oxigênio hidroxílico deste intermediário pode promover uma nova substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) no carbono anomérico de outra molécula de UDP-glicose estabelecendo, por este processo, a rota de formação das ligações glicosídicas (ver Figura 6C) na biossíntese do polissacarídeo glicogênio (NELSON; COX, 2014; LAIRSON et al, 2008).

Figura 6- Formação de um acetal. (A) formação da tirosina glicosilada; (B) Deslocamento do grupo uridina-difosfato; (C) Ligação glicosídica.



As ligações glicosídicas presentes nos acetais biopoliméricos como o glicogênio destacado na discussão acima assumem uma orientação equatorial, minimizando repulsões estéricas diaxiais na conformação cadeira que é a mais estável para o heterociclo oxigenado do tipo pirano. Em decorrência disto, conferem maior estabilidade (menos tensão estérica) aos acetais glicosídicos (açúcares), ver Figura 7 (McMURRY, 2016).

Figura 7- Estabilidade de acetais favorecida pela conformação equatorial.

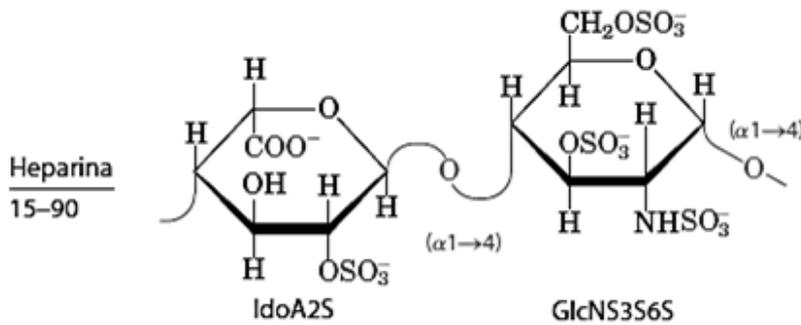


Fonte: CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012

## Aplicações clínicas

Os carboidratos em razão de suas funções biológicas e de sua habilidade química de conjugar-se com outras moléculas naturais e não naturais sempre foram utilizados como blocos de construção sintética para o desenvolvimento de medicamentos. Em razão disso, não é incomum encontrar-se drogas bem estabelecidas no mercado farmacêuticos que sejam derivadas de carboidratos naturais ou que possuam em sua arquitetura molecular um fragmento de carboidrato. Neste sentido, a título de exemplo, pode-se destacar a Heparina, um agente terapêutico natural utilizado na remediação de processos coagulatórios e trombóticos, é um fármaco glicosaminoglicano sulfatado, formado por dissacarídeos repetidos resultantes da união entre o ácido idurônico (IdoA) e do açúcar aminado; ácido glicurônico (GlcA), Figura 8 (POMIN; MOURÃO, 2006; NELSON; COX, 2014).

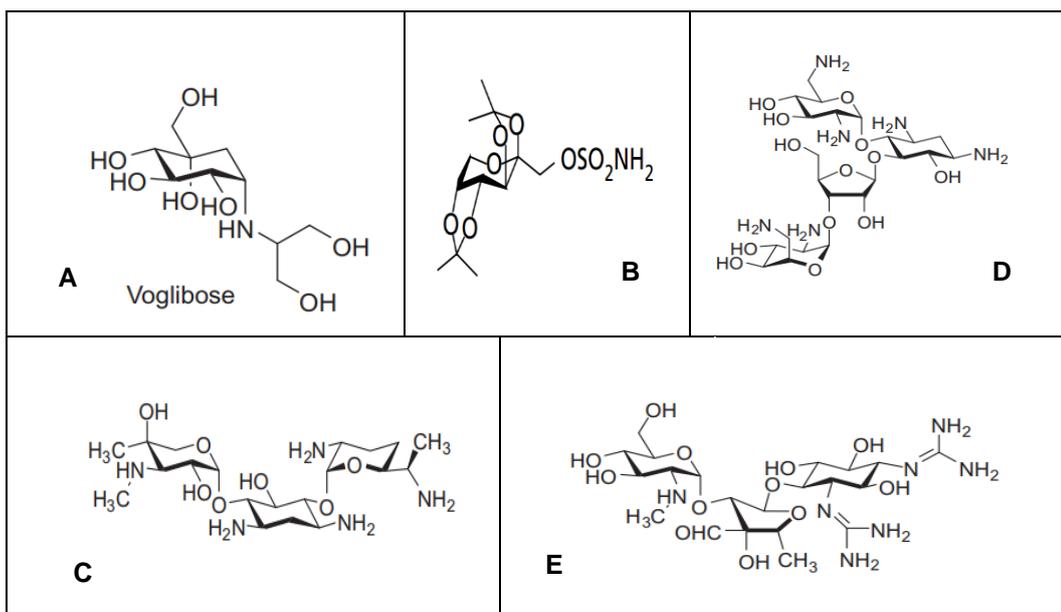
Figura 8 - Heparina.



Fonte: NELSON; COX, 2014

Além da heparina, existem alguns outros fármacos considerados carboidratos que são relativamente relevantes como agentes terapêuticos. Em relação a esses fármacos é válido citar a voglibose (Figura 9-A), utilizada no tratamento do diabetes melito do tipo I e II, que age na inibição das  $\alpha$ -glicosidases presentes no intestino, diminuindo a absorção de outros carboidratos; o topiramato (Figura 9-B), molécula biologicamente ativa sobre o sistema nervoso central (SNC) e utilizada principalmente para tratar crises epilépticas e ainda pode-se citar alguns antibióticos aminoglicosídeos tais como gentamicina (Figura 9-C); neomicina (Figura 9-D) e estreptomicina (Figura 9-E) (KIM, 2016; GENTILI; OSCAR, 2016; BRASIL, 2016; TALISMAN; MARZABADI, 2008).

Figura 9 - (A) Voglibose; (B) topiramato; (C) Gentamicina; (D) Neomicina; (E) Estreptomicina

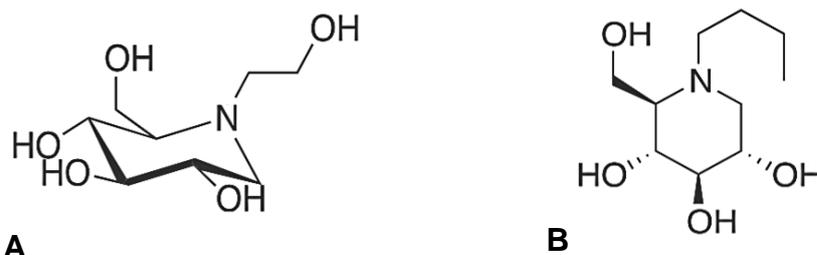


Fonte: GENTILI; FRANCESCONI, 2016; OSBORN et al, 2004.

Além dos carboidratos clássicos, existem moléculas que apresentam grandes similaridades estruturais e estereoquímicas com eles, mas cujo átomo do sistema heterociclo não é o oxigênio, mas sim o nitrogênio. Nestes casos estas substâncias são conhecidas como aza-açúcares, uma classe especial de alcaloides contendo anéis heterocíclicos nitrogenados polihidroxilados que tem constatada ocorrência natural em algumas espécies de microrganismos e em algumas espécies de plantas (SILVA, 2010).

Muitos aza-açúcares tem demonstrado atividades biológicas de interesse e, por isso, alguns deles são empregados como agentes terapêuticos no tratamento, por exemplo, de câncer, diabetes, HIV, hepatite B e C e doença de Gaucher. Um agente terapêutico bem representativo dessa classe de moléculas é o miglitol que é administrado por via oral, antes das refeições e age inibindo as  $\alpha$ -glicosidases, sacarase; maltase e glucoamilase, expressas no trato gastrointestinal, a fim de controlar a concentração de glicose pós-prandial em indivíduos acometidos por diabetes melito do tipo I e II. Além do miglitol, um outro aza-açúcar de relevância terapêutica é o miglustato, o qual é empregado no tratamento da doença de Gaucher tipo 1 (DA SILVA, 2017).

Figura 10- Aza-açúcares com ação farmacológica. (A) Miglitol; (B) Miglustato



Fonte: DA SILVA, 2017

## Conclusão

Em sumário, tomando por base o breve levantamento bibliográfico aqui apresentado e o vasto universo de referências relacionadas à (bio)síntese, à determinação estrutural, à química biológica, à bioquímica e à biologia química relacionadas aos carboidratos, pode-se perceber que esta classe de biomoléculas se constitui em uma das mais importantes ferramentas químicas de manutenção da vida do modo como a conhecemos em nosso planeta. Estas substâncias constituem-se como intermediários químicos na transferência de energia solar para os organismos

vivos, sobretudo aqueles do reino vegetal e animal, tendo em vista que são nestas substâncias, e em particular na glicose, que parte da energia luminosa solar é estocada sob a forma de energia química a partir da fotossíntese dos vegetais.

Os carboidratos são constituídos estruturalmente por cadeias hidrocarbônicas poli-hidroxiladas contendo uma função aldeído ou cetona na sua forma acíclica que é passível de reagir de modo intramolecular com uma hidroxila alcoólica e formar hemiacetais. Estes últimos, por sua vez, contêm em seu carbono anomérico um grupo hidroxila que pode ser eliminado por protonação e, por conseguinte, estar apto a reagir mais uma vez com uma hidroxila alcoólica de outra molécula do mesmo tipo de açúcar, ou de outro tipo de açúcar, para formar acetais a partir de ligações glicosídicas (ligações relativamente estáveis), espécies de dissacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos de relevância biológica.

Os carboidratos constituem uma classe de biomoléculas de larga expressividade fisiológica no organismo humano e, por conta disso, são alvos farmacológicos com potenciais aplicações clínicas. Nessa perspectiva, existem fármacos que mimetizam porções glicosiladas de proteínas receptoras que estão envolvidas na interação com patógenos (zanamivir, oseltamivir). Existem também aqueles que possuem atividade antitumoral (daunorrubicina) e contra infecções bacterianas (estreptomicina; neomicina; gentamicina), como também aqueles que promovem o controle de alterações vasculares a exemplo da heparina. E, por fim, existem ainda aqueles que são capazes de controlar os índices glicêmicos (voglibose, miglitol, miglustato) e aqueles que possuem atividade sobre alterações no SNC como, por exemplo, o topiramato. Enfim, a importância dessa classe de biomoléculas nos dias de hoje vai além de suas propriedades de agentes armazenadores/transferidores de energia solar na forma de energia química para os organismos vivos e alcança, sob a ótica da Farmácia Moderna, a condição de fonte imprescindível para algumas drogas que auxiliam no estabelecimento, na promoção e na recuperação da saúde.

## **Referências bibliográficas**

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

BERG, J. M. et al. **Bioquímica**. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Amato®. 2016.

CAREY, F. A. **Química orgânica**: volume 1. 7ª Ed. Porto Alegre: AMGH, 2011.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2ª ed. Oxford, 2012.

DA SILVA, Érica Cristina. **Estudos visando à síntese de pirrolidinas e piperidinas com potencial atividade inibidora de alfa-glicosidases**. Campinas, 2017. Tese apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, 2017.

DE SÁ, Larissa Antelo. **Determinação do papel estrutural que proteínas auxiliares exercem para ativação das glicosiltransferases na biossíntese de antibióticos macrolídeos**. São Paulo, 2017. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Universidade de São Paulo, 2017.

GARRETT, R. H.; GRISHAM, C. M. **Biochemistry**. 6ª ed. Cengage Learning, 2016.

GENTILI, M.; FRANCESCONI, O. **Carbohydrate-Based Drugs on the Market: Overview and Future Directions**. World Scientific, p. 481-499, 2016.

KIM, S. **Marine Glycobiology: Principles and Applications**. CRC Press, 2016.

McMURRY, J. **Química orgânica: combo**. 3ª ed. São Paulo: Cengage Learning, 2016.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6ª Ed. Artmed, 2014.

NUNES, Paulo Sérgio Gonçalves. **Desenvolvimento de método de preparação de biomarcadores moleculares relacionados a N-acetilglicosaminas para estudos de sinalização celular**. Ribeirão Preto, 2014. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2014.

OSBORN, H. M. I. et al. Carbohydrate-based therapeutics. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 56, n. 6, p. 691-702, 2004.

POMIN, V. H.; MOURÃO, P. A. S. Carboidratos. **Ciência hoje**, v. 39, n. 233, 2006.

RODWELL, V. W. et al. **Bioquímica Ilustrada de Harper**. 30ª Ed. AMGH, 2017.

SILVA, D. H. S. et al. Espectralina, Cassina e análogos semissintéticos como potenciais candidatos a fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer.

**Revista virtual química**, v. 2, n. 1, p. 38-46, 2010.

TALISMAN, I. J.; MARZABADI, C. H. Carbohydrate-Based Drugs in the Treatment of Epilepsy, Depression and Other Affective Disorders. **Current Topics in Medicinal**

**Chemistry**, v. 8, n. 2, 2008.

DA SILVA, C. O. Efeito Anomérico em Carboidratos: Fatos e Hipóteses. **Revista**

**Virtual de Química**, v. 3, n. 4, p. 235-246, 2011.

LAIRSON, L. L. et al. Glycosyltransferases: Structures, Functions, and Mechanisms.

**Annual Review of Biochemistry**, v. 77, 2008.