

Efeito Anomérico em Carboidratos: Fatos e Hipóteses

da Silva, C. O.

Rev. Virtual Quim., 2011, 3 (4), 235-246. Data de publicação na Web: 31 de maio de 2011

<http://www.uff.br/rvq>

Anomeric Effect in Carbohydrates: Facts and Hypothesis

Abstract: The anomeric effect is responsible for the determination of conformations in many systems, although it is related mainly to the determination of conformations in carbohydrates, due to two reasons: firstly, because it was from the study of some carbohydrate reactions that it was identified for the first time. Secondly, because carbohydrates occur naturally in several distinct conformations, in which such effect plays a key role. Very often, its clear definition is merged with its controversial origin, leading to misunderstandings about the comprehension of the anomeric effect. This text intends to present separately the facts and the suppositions about the origin of the anomeric effect. Taking into account some examples, the text is pretended to be an easy reading about this subject. It discusses some situations where such effect determines the compound chemistry: preferably D-glucose molecule in the most abundant axial and equatorial conformations.

Keywords: anomeric effect; stereoelectronic effects; carbohydrates.

Resumo

O efeito anomérico é responsável pela determinação da conformação de muitos sistemas, muito embora esteja ligado principalmente à determinação da conformação de carboidratos, por duas razões: primeiramente porque foi através da reatividade destes compostos que foi identificado pela primeira vez, e segundo, por conta da diversidade conformacional que tais compostos apresentam, onde este efeito tem papel determinante. Muito frequentemente a sua inequívoca definição vem confundida com a sua controversa origem, e o conceito então, incorporado de modo indevido. O presente texto tem por objetivo apresentar, em separado, o que é fato sobre o efeito anomérico, daquilo que é suposição. Valendo-se de vários exemplos de sua manifestação, o texto pretende ser de fácil leitura, e ilustra diversas situações onde o efeito é determinante na química do composto em análise: na maior parte dos casos, a molécula de D-glicose nas duas conformações (axial e equatorial) mais abundantes.

Palavras-chave: efeito anomérico; efeitos estereoeletrônicos; carboidratos.



International Year of
CHEMISTRY
2011

QUÍMICA PARA UM MUNDO MELHOR

* Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Rodovia BR 465, km 47, CEP 23890-000, Seropédica-RJ, Brasil.

✉ clarissa-dq@ufrj.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20110031](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20110031)

Efeito Anomérico em Carboidratos: Fatos e Hipóteses

Clarissa Oliveira da Silva

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Rodovia BR 465, km 47, CEP 23890-000, Seropédica-RJ, Brasil.

* clarissa-dq@ufrj.br

Recebido em 22 de abril de 2011. Aceito para publicação em 16 de maio de 2011

1. Introdução

2. Os fatos

- 2.1. Consequência energética do efeito anomérico
- 2.2. Consequência geométrica do efeito anomérico

3. A controversa origem do efeito anomérico: hipóteses

- 3.1. A proposta da hiperconjugação
- 3.2. A proposta da repulsão eletrostática

4. Considerações Finais

1. Introdução

O grande número de conformações dos carboidratos é certamente a primeira característica desta classe de compostos a ser compreendida por quem se interessa em estudá-la. Carboidratos são moléculas intrigantes, que podem ocorrer como monômeros, dímeros, oligômeros ou polímeros... que desempenham distintas funções em organismos vivos: desde o armazenamento de energia para consumo imediato ou reserva, até a função estrutural em vegetais, passando pelo envolvimento em mecanismos muito específicos de reconhecimento molecular, como aqueles associados a respostas imunológicas. Certamente a versatilidade funcional também apresentada por estes fascinantes compostos está ligada àquela conformacional, primeiramente mencionada. Entretanto, por mais controverso que possa parecer, o grande número de conformações é também o maior entrave ao entendimento dos fenômenos que envolvem tal classe de compostos, quer venham utilizados métodos de estudo experimentais ou teóricos.

Excetuando-se a forma cristalina (de menor

interesse biológico), os carboidratos ocorrem em várias conformações possíveis em solução aquosa, em condições de temperatura e pressão ambiente (condição-modelo mais próxima do meio biológico). Tomemos por exemplo o caso dos monossacarídeos, e em particular, a glicose, selecionada pela evolução como talvez o principal metabólito celular. Numa solução aquosa em condições ambiente, pode-se encontrar a glicose com a cadeia carbônica aberta ou fechada; se fechada, na forma de um anel com 5 (furanose) ou 6 (piranose) membros; este último podendo apresentar distintas conformações tais como bote (B), cadeira (C), bote torcido ($S = \text{"skew boat"}$), e ainda cada uma destas admitindo diferentes disposições para os átomos acima e abaixo do plano definido por 4 átomos do sistema.¹ Por exemplo, a forma piranosídica pode ser 4C_1 , 1C_4 , 3O_B ou outras.* Na Figura 1 algumas destas possibilidades são exemplificadas:

* Nesta representação, a letra significa a conformação assumida pelo anel C = "chair" (cadeira) e B = "boat" (bote), e os números acima e abaixo indicam os átomos que estão, respectivamente, acima e abaixo do plano definido pelos quatro outros átomos do anel de 6 membros.

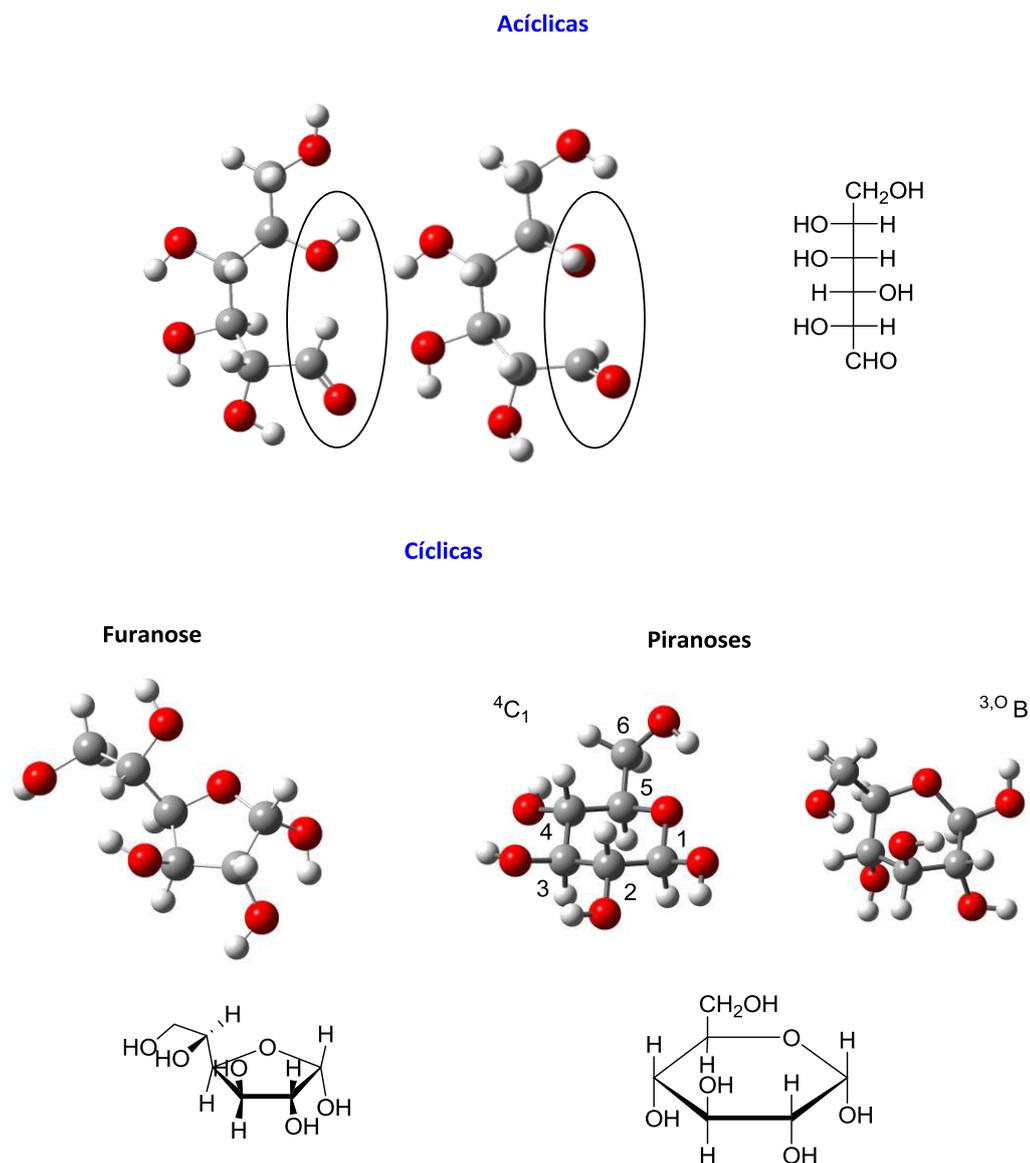


Figura 1. Representações tridimensionais esquemáticas de algumas conformações possíveis para a glicose, juntamente com as projeções de Fisher (acíclica) e Haworth (cíclicas) mais comumente encontradas. Os átomos de carbono estão na cor cinza, de oxigênio em vermelho e de hidrogênio na cor branca. A numeração dos átomos obedece às regras da nomenclatura para carboidratos. Nas conformações com cadeia aberta, os grupos terminais que formam o produto hemiacetal, com a ciclização do anel, estão circulos

Na conformação ${}^4\text{C}_1$, por conta da reação possível entre as funções orgânicas das extremidades da cadeia, a carbonila aldeídica e a hidroxila primária da glicose (ver formas acíclicas na Figura 1), forma-se um hemiacetal cíclico. Como as ligações entre os átomos de carbono podem girar livremente nas formas acíclicas, a ligação entre o átomo de oxigênio do anel (O5, pois se encontra ligado a C5 na forma aberta) e C1 pode acontecer formando um anel piranosídico com o grupo hidroxila ligado ao átomo C1 na posição axial (anômero α) ou equatorial (anômero β) ao anel, sendo esta última apresentada na Figura 1. O átomo de carbono C1 é o centro dito anomérico, crítico para a reatividade dos carboidratos, pois é onde ocorre a

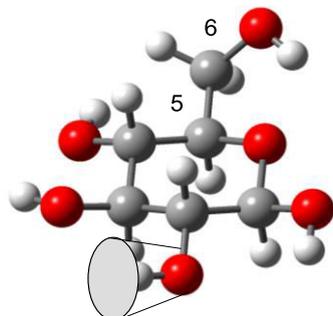
Rev. Virtual Quim. |Vol 3| |No. 4| |235-246|

abertura do anel piranosídico, produzindo assim uma carbonila, que é um grupo funcional importante em muitas reações químicas. Voltaremos a este ponto daqui a alguns parágrafos...

Admitindo-se que estas formas se interconvertem, a pergunta que se segue é: são todas estas formas igualmente abundantes no sistema em equilíbrio termodinâmico? Não, não são. Então, quais são suas abundâncias relativas? Dados experimentais revelam que em solução aquosa ($T = 25^\circ\text{C}$), 99,6% se apresentam na forma piranosídica, 0,39% na forma furanosídica e 0,01% em formas acíclicas.^{2,3} . Dentre os tipos de piranose possíveis, praticamente 100%

encontram-se na forma 4C_1 ,⁴ identificada na Figura 1. Para a conformação 4C_1 , 62% encontram-se na forma equatorial (β) e 38% na forma axial (α).⁵ Mesmo com estas informações, para identificar as conformações mais abundantes devemos ainda analisar as 1458

conformações possíveis (ver Figura 2) se somente forem consideradas as 3 posições estreladas de cada grupo hidroxila, em relação ao eixo da respectiva ligação O-C.



$$3 \times 3 \times 3 \times 3 (C5-C6) \times 3 = 36 = 729$$

$$2(\text{anômeros}) \times 729 = 1458 \text{ conformêros}$$

Figura 2. Representação das possibilidades de orientação para os grupos hidroxila de um anômero β da glicose

Assim sendo, qualquer propriedade medida experimentalmente em uma solução aquosa de glicose nas condições de temperatura e pressão ambiente será um valor médio. Tal valor médio é obtido a partir dos valores individuais da propriedade para cada conformêro, podendo tais valores inclusive diferir bastante entre si. Diferentemente de um dado experimental para uma estrutura rígida (onde desvios em relação à média são frequentemente pouco significativos), qualquer medida experimental para a glicose em solução aquosa (por exemplo, dados de ressonância magnética nuclear como deslocamentos químicos ou constantes de acoplamento de spin, ou ainda valores de rotação ótica) é um dado médio de conformêros com desvios significativos em relação à média⁶ e portanto vale lembrar que qualquer parametrização que use dados experimentais diretamente na inferência de dados geométricos de carboidratos, sem levar em conta sua decomposição nas contribuições conformacionais individuais, pode levar a grandes equívocos estruturais.

Neste momento, quando devemos identificar as contribuições conformacionais individuais, há que ser feita uma escolha: que método utilizar nesta tarefa? E aqui duas vertentes se abrem. Uma, mais comum na análise conformacional, muito eficiente e rápida, é baseada em critérios qualitativos ou semi-quantitativos, enquanto a outra muito mais lenta, é completamente quantitativa. É importante mencionar, por exemplo, que na busca pela orientação preferencial dos grupos hidroxila somente esta última é eficiente. Mas não é disto que trata o presente texto, da orientação das hidroxilas. Em vez disto, interessa-nos conhecer que efeitos intra e intermoleculares influenciam a definição da

conformação do centro anomérico, por ser este, como já mencionado, um importante centro reativo, e que portanto, governa boa parte da química de carboidratos.

Seja qualitativa, semi-quantitativa ou quantitativa, alguma abordagem teórica no caso dos carboidratos é necessária para que as conformações individuais relevantes possam ser identificadas. É somente a partir delas que o estudo dos fenômenos que envolvem carboidratos tem significado. Mas para tal, é necessário que os efeitos estabilizantes nestes compostos sejam apropriadamente descritos no modelo teórico escolhido.⁷ O efeito estabilizante mais notório em carboidratos, sem dúvida, é chamado de efeito anomérico, e vem apresentado a seguir.

2. Os fatos

Uma regra básica de análise conformacional, deduzida a partir de estudos com o ciclo-hexano, estabelece que substituições equatoriais por grupos volumosos neste sistema são termodinamicamente favorecidas na posição equatorial. Este princípio, entretanto, não pode ser aplicado à forma piranosídica da glicose. **Substituintes eletronegativos no átomo de carbono C1 se apresentam ligados à posição axial em muito maior abundância que aquela esperada, se for utilizada a analogia com derivados de ciclo-hexano.**⁸ Esta situação foi primeiramente observada por Edward em 1955⁹ em carboidratos que sofriam hidrólise ácida na ligação glicosídica, e batizada por Lemieux e Chü em 1958

como efeito anomérico.¹⁰ Os termos “efeito exo-anomérico” e “efeito anomérico reverso” foram posteriormente introduzidos para identificar, respectivamente, a orientação conformacional *gauche* do grupamento aglicona (grupo OR) em relação à ligação C-O endocíclica (Figura 3), e a

tendência do átomo de nitrogênio quaternário em assumir preferencialmente a posição equatorial, favorecendo tal conformação numa intensidade ainda maior que aquela apresentada pelo ciclo-hexano substituído por um átomo eletronegativo.^{8,11}

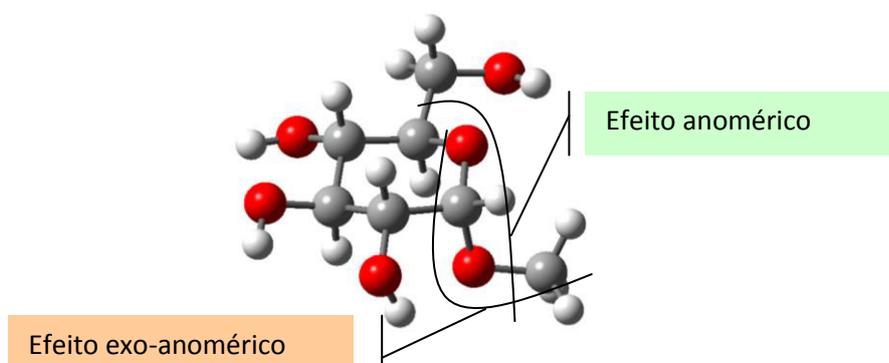


Figura 3. Identificação dos segmentos de átomos responsáveis pelos efeitos anomérico (C5-O5-C1-O1) e exo-anomérico (O5-C1-O1-R), sendo R= CH₃

O efeito anomérico, primeiramente identificado na química de carboidratos, é hoje reconhecido de um modo mais geral, influenciando a conformação de todas as moléculas que contenham dois ou mais heteroátomos ligados a um mesmo centro tetraédrico. A preferência termodinâmica pela conformação axial de compostos que contenham a sequência de átomos C-X-C-Y, onde X= N, O ou S, e Y = Br, Cl, F, N, O ou S foi batizada como efeito anomérico generalizado.⁸

Quantitativamente, o efeito anomérico é definido como a diferença entre as diferenças de energia livre de Gibbs padrão ($\Delta G^{\circ}_{298,15K}$) para os confôrmeros axial (A) e equatorial (E) de um carboidrato (Car), e do ciclo-hexano (Chx) substituído, respectivamente. Isto é $\Delta G^{\circ}_{298,15K}(\text{anomérico}) = [\Delta G^{\circ}_{298,15K}(\text{CarE}) - \Delta G^{\circ}_{298,15K}(\text{CarA})] - [\Delta G^{\circ}_{298,15K}(\text{ChxE}) - \Delta G^{\circ}_{298,15K}(\text{ChxA})]$.¹²

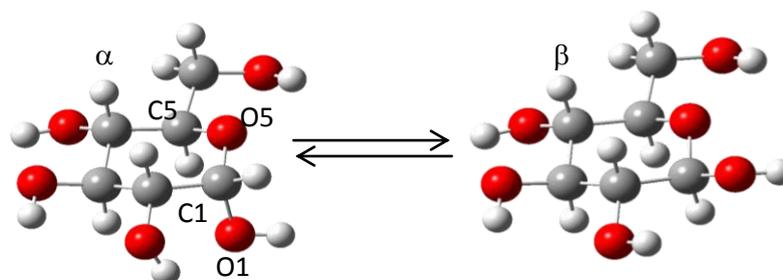
2.1 Manifestação energética do efeito anomérico

Na Figura 4 são exibidos dois anômeros α e β da glicose (na geometria otimizada para os sistemas isolados), com ocorrência de 29% e 37% em solução aquosa, respectivamente,¹³ e seus correspondentes valores de energia para os sistemas isolados e solvatados em diferentes solventes com ordem crescente de constante dielétrica (ϵ), através do Modelo de Contínuo Polarizável (PCM).¹⁴ Maiores

detalhes sobre a solvatação em água, suas implicações geométricas e energéticas, podem ser encontrados no trabalho original.¹⁵ Os dados em outros solventes foram obtidos para este texto.

Analisando a descrição para os sistemas isolados, observa-se que a energia do anômero α é menor que aquela do anômero β , sendo este um efeito puramente intramolecular. Quando efeitos intermoleculares (interação soluto-solvente) aparecem no sistema, a preferência termodinâmica pelo anômero α diminui conforme a constante dielétrica do solvente aumenta. Isto pode significar pelo menos duas coisas: que a interação eletrostática do soluto com o solvente afeta no sistema o que causa o efeito anomérico, diminuindo sua intensidade, ou ainda que a interação eletrostática com o solvente faz surgir outro efeito estabilizante no sistema, que compete com o efeito anomérico.

É impossível deixar de comentar que a diferença de energia é muito pequena, menor que a precisão de qualquer cálculo quanto-mecânico que use métodos de solução aproximados. Portanto, é sempre necessário realizar validação conformacional (utilizar os confôrmeros selecionados no cálculo de uma propriedade do sistema), utilizando preferencialmente uma propriedade cuja diferença para quaisquer dois confôrmeros, tenha um valor maior que a precisão do nível de cálculo empregado. Mas esta é outra história... Voltemos à análise do efeito anomérico.



Energia livre de Gibbs padrão ($G^{\circ}_{298,15K}$)	Isolado	CHCl_3 ($\epsilon=4,8$)	MeOH ($\epsilon=32,7$)	Água ($\epsilon=78,3$)
α	- 687,072922	- 687,086914	-687,097326	-687,085085
β	- 687,072348	- 687,086918	-687,097815	-687,085409
$\Delta E_{\text{anomerização}}=(E_{\beta}-E_{\alpha})$	0,36	0,0	-0,31	-0,20
$\Delta E_{\text{anomerização}}(\text{Exp.})$	0,4 ^a			-0,3 ^b

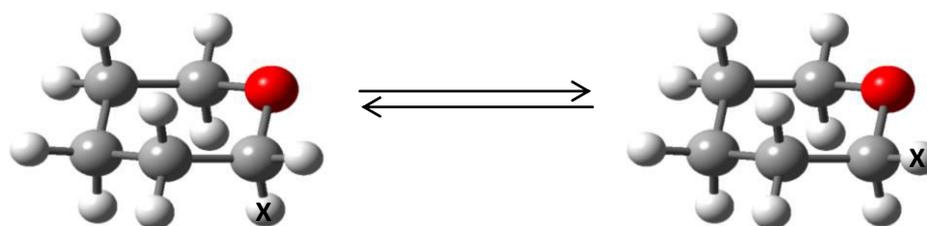
- a. Referência 16.
b. Referência 17.

Figura 4. Dois anômeros da glicose, onde o segmento responsável pelo efeito anomérico está destacado. Os conformêros diferem entre si somente devido a orientação do grupo hidroxila ligado a C1 (o grupo hidroxila ligado a C2 responde à variação anomérica, no cálculo onde a geometria é otimizada). Valores de $G^{\circ}_{298,15K}$ estão em Hartree, e de diferença de energia em kcal/mol. Cálculos B3LYP/6-31+G(d,p). Os valores experimentais refletem uma média para vários conformêros, enquanto aqueles teóricos referem-se somente aos 2 conformêros acima. Correções térmicas e entrópicas introduzidas segundo a aproximação vibracional harmônica

Estes exemplos individuais foram escolhidos porque tratam da glicose, cujos conformêros mais abundantes foram selecionados e validados em ocasião anterior¹³, não sendo portanto dados médios, que devem sempre ser analisados de modo muito criterioso. Neste ponto da apresentação dos fatos, acreditamos que uma coleção de informações experimentais possa convencer inclusive aqueles mais céticos às evidências provenientes de cálculos teóricos, e para que o problema da média não se apresente, exibimos na Figura 5 os valores de porcentagem anomérica para um oxano com vários substituintes na posição 2, em diferentes solventes.⁸

Os dados experimentais para este sistema, que

não apresenta a versatilidade conformacional da glicose, confirmam os fatos observados. A prevalência do conformêro axial sobre aquele equatorial no sistema isolado (ver dados para solventes com baixos valores de ϵ), bem como diminuição desta prevalência conforme a constante dielétrica aumenta, independentemente do substituinte X. A partir dos dados da Figura 5 fica claro, ainda, que o tipo de substituinte também influencia a estabilidade relativa entre os dois anômeros, pois para um mesmo solvente, o percentual do conformêro axial muda bastante com a natureza do grupo substituinte X.



Solvente	ϵ	% do conformero axial		
		OH	OMe	SMe
Líquido puro			72	
1,4-dioxana	2,2		77	
Tetracloroeto de carbono	2,2	47	82,83	69
Benzeno	2,3		82	66
Dissulfeto de carbono	2,6	32	80	
Clorofórmio	4,8		71,78	59
Piridina	12,4	55		
Acetona	20,7		72	
Metanol	32,7		69	54
Acetonitrila	37,5		65,68	50
Dimetilsulfóxido	46,7	45	74	
Água	78,3	17	52	

Figura 5. Equilíbrio para derivados do 2-oxano substituída, onde X= OH (hidroxila), OMe (metoxila) ou SMe (tiometila), e influência do solvente na preferência axial manifestada por estes grupos

2.2 Manifestação geométrica do efeito anomérico

Além da inusitada estabilidade termodinâmica apresentada pelo conformero axial (ou anômero α em carboidratos) em relação àquele equatorial, outro fato que acompanha o efeito anomérico é o encurtamento significativo das ligações O5-C1 e C1-O1, quando os comprimentos destas ligações são comparados com as distâncias da ligação C-O encontradas comumente em éteres. Na Figura 6 podemos verificar que ambas são sempre menores que a ligação C5-O5 nos dois anômeros. Entretanto a ligação O5-C1 é mais curta no anômero α que naquele β , enquanto que o oposto é observado para a ligação C1-O1. Tal comportamento se manifesta

independentemente da presença do solvente, e talvez por isto possa-se imaginar que a estabilização dos conformeros equatoriais em solventes com alta constante dielétrica se dê por conta do surgimento de outro efeito que compete com o efeito anomérico. Isto porque mesmo em água, a ligação O5-C1 do anômero α continua mais curta. Outro olhar para estes mesmos dados pode ainda revelar que no anômero α as ligações O5-C1 e C1-O1 têm comprimentos muito semelhantes, enquanto naquele β a distância entre os átomos sempre diminui à medida que avançamos no segmento responsável pelo efeito estudado. Novamente, este comportamento independe da presença do solvente.

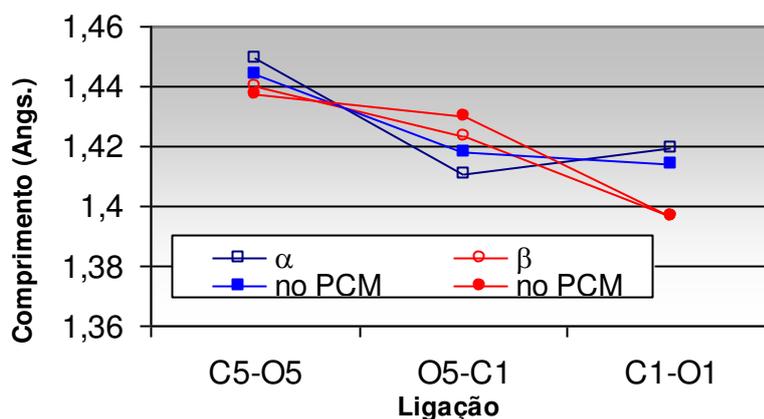


Figura 6. Valores dos comprimentos de ligação do segmento C5-O5-C1-O1 dos dois anômeros da Figura 3, para os sistemas isolados e solvatados com água pelo modelo PCM

Comportamentos geométricos semelhantes são observados em compostos protótipos de carboidratos que frequentemente vêm sendo utilizados no estudo do efeito anomérico, como por exemplo 2-metóxitetra-hidropirano,^{11,18,19} 1,1-dietóxietano,²⁰ e o 1,1-dimetóximetano.²¹ Entretanto a análise dos dados geométricos nestes sistemas vem dificultada porque eles exibem tanto o efeito anomérico (C5-O5-C1-O1) como o exo-anomérico (O5-C1-O1-C_{aglicona}).

3. A controversa origem do efeito anomérico: hipóteses

Muitos artigos podem ser encontrados na literatura apresentando ou discutindo o efeito anomérico. Entretanto, até a presente data não fui capaz de achar nenhum que separasse categoricamente as características energéticas e geométricas anteriormente apresentadas e presentes nos sistemas (que nos permitem identificar este efeito) da interpretação para sua natureza ou origem. Somente uma belíssima revisão sobre o assunto, apresentada por Tvaroska e Bleha em 1989,⁸ chega perto disto. E é importante que haja esta separação, pois um efeito pode se manifestar num sistema natural ou até mesmo ser identificado, sem que compreendamos de imediato sua(s) causa(s). A busca por esta explicação torna-se fundamental quando se

pretende utilizar modelos qualitativos com finalidade preditiva, principalmente na determinação da conformação destes sistemas. Se modelos quantitativos serão aqueles preferidos, então esta necessidade pode adquirir importância secundária, pois o ordenamento conformacional ditado pelo efeito anomérico é obtido automaticamente, sendo mantido independentemente do tipo de função de onda utilizada.^{8,18} Feita esta distinção, podemos passar à discussão das duas propostas mais comuns para a origem deste efeito. É importante que se diga que não há consenso na literatura sobre tal origem, sendo este assunto objeto de longos debates e vários artigos científicos.

3.1. A proposta da hiperconjugação

Uma das racionalizações para a origem do efeito anomérico baseia-se na proposta de deslocalização de um dos pares de elétrons isolados do átomo de oxigênio O5 para o orbital antiligante não ocupado σ^*_{C1-O1} , em virtude do átomo eletronegativo O1 atrair para si o par de elétrons da ligação química entre C1 e O1. Este movimento seria favorecido na conformação axial muito mais que naquela equatorial, como se pode verificar na Figura 7 abaixo:

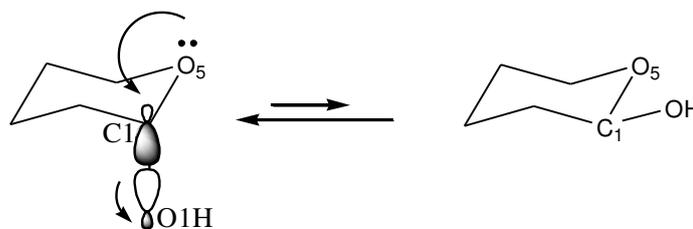


Figura 7. Representação da deslocalização de um par de elétrons isolado de O5 para o orbital antiligante σ^*_{C1-O1} , favorecida no confôrmero axial

Esta proposta justifica o encurtamento observado para a ligação O5-C1, bem como o favorecimento da conformação equatorial em solução aquosa, pois um dos pares de elétrons do confôrmero α estaria deslocalizado para um orbital antiligante, e, portanto, com um nó entre a ligação C1-O1. Isto enfraqueceria a ligação hidrogênio deste par isolado com as moléculas de água do solvente.

Inúmeros trabalhos podem ser encontrados na literatura quantificando a chamada energia de deslocalização (E_{del}), definida como a diferença entre a energia total do sistema (E_{tot}) e a energia de Lewis (E_{Lew}), isto é $E_{del} = E_{tot} - E_{Lew}$, sendo que E_{del} tem maior magnitude para os confôrmeros α que para aqueles β . Tudo estaria resolvido por este modelo, se não fossem duas questões: 1ª) porque isto não ocorre com o átomo de nitrogênio quando ele ocupa a posição de O5? Neste caso temos o chamado efeito anomérico reverso, onde o confôrmero equatorial volta a ser aquele termodinamicamente favorecido; 2ª) num tratamento quanto-mecânico rigoroso, comportamentos físicos podem tentar ser extraídos dos modelos matemáticos utilizados, mas não impostos *a posteriori* da construção do modelo matemático. Explico-me melhor... E_{del} é quantificada pela diferença entre E_{tot} , proveniente de um cálculo quanto-mecânico qualquer (tipo Hartree-Fock, por exemplo), e E_{Lew} . Todo o problema reside no cômputo desta última componente (E_{Lew}), que acontece através

de um tratamento denominado de análise dos orbitais de ligação naturais (NBO).²² De acordo com este método, E_{tot} é decomposta nas duas componentes (E_{Lew} e E_{del}), sendo E_{Lew} a parcela correspondente à energia de uma estrutura de Lewis. O processo de matemático empregado no cálculo de E_{Lew} , e na sua associação a uma particular estrutura química, entretanto, é sujeito a muitas críticas.²³

Funções de onda deslocalizadas estão longe de ser os melhores modelos para sugerir qualquer estrutura de Lewis. Existem funções de onda com formulação localizada, que são mais capazes de guardar relação com as estruturas químicas.

3.2 A proposta da repulsão eletrostática

A outra proposta para a natureza do efeito anomérico tem origem eletrostática, surgindo da repulsão entre os pares de elétrons isolados dos átomos de oxigênio O1 e O5. Uma forma de representação simplificada para esta proposta seria analisar os vetores de momento de dipolo das ligações do segmento anomérico, como mostrado na Figura 8.

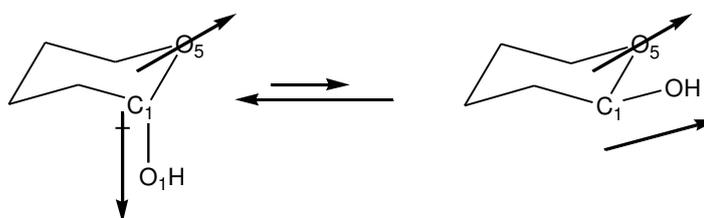


Figura 8. Repulsão eletrostática magnificada no confôrmero equatorial, por conta do alinhamento dos vetores de momento de dipolo das ligações do segmento de átomos O5-C1-O1

Este modelo eletrostático pode ser mais bem representado quando analisamos as funções de onda dos confômeros axial e equatorial, obtidas através de cálculos quanto-mecânicos. Por buscarmos correspondência entre a função de onda e a estrutura química, uma função localizada será utilizada, no lugar de uma descrição com orbitais moleculares (como aqueles da aproximação de Hartree-Fock) . A

função escolhida chama-se “Generalized Valence Bond – Perfect Pairing” (GVB-PP), e nela, cada elétron é descrito por uma função matemática (orbital) individual. Nosso interesse é representar os pares de elétrons isolados dos átomos de oxigênio O5 e O1. Por isto, antes, é importante visualizar na Figura 9, como é a representação de pares isolados nesta descrição.

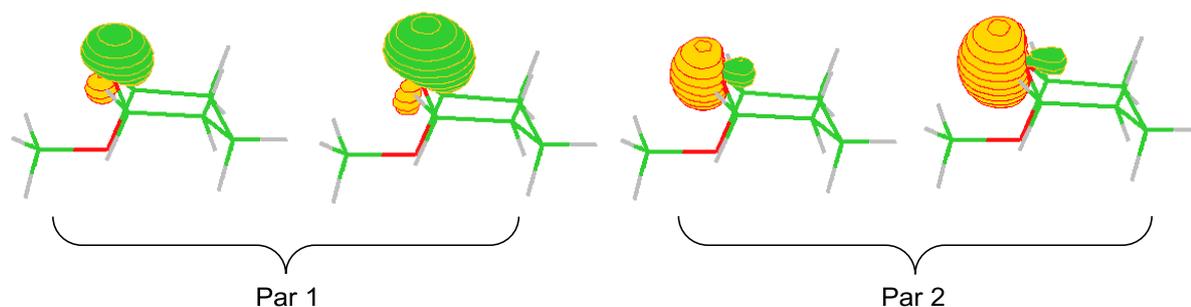


Figura 9. Representação dos 4 elétrons (4 orbitais) dos dois pares isolados do átomo de oxigênio do anel, na molécula de 2-metóxitetra-hidropirano (2-MTHP), para o confômero axial de menor energia. O sinal da função é indicado pela cor de cada lobo

Na Figura 9, os elétrons de um mesmo par estão agrupados, e são representados por funções com a mesma orientação espacial, sendo uma mais difusa que a outra. Como não há diferença na orientação espacial para elétrons de um mesmo par isolado, basta representar somente um orbital de cada par,

para que seja realizada qualquer análise de repulsão entre pares distintos. Assim sendo, passamos finalmente à análise das funções GVB-PP para o 2-MTHP nas conformações axial e equatorial de menor energia, conforme exibido na Figura 10.

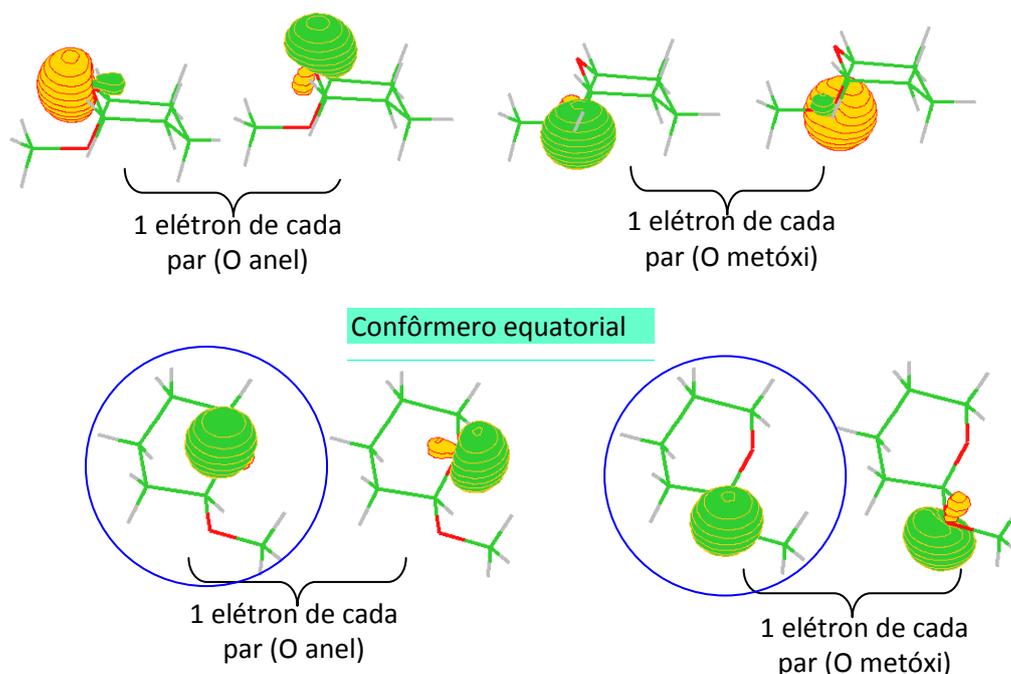


Figura 10. Funções GVB-PP para 1 elétron de cada par de elétrons isolados dos átomos de oxigênio da molécula de 2-MTHP. O sinal da função é indicado pela cor de cada lobo. Os pares que apresentam repulsão eletrônica estão em destaque

A partir da Figura 10 pode-se verificar que na conformação axial considerada, não há coplanaridade entre nenhum par de elétrons dos átomos de oxigênio. Já na conformação equatorial, o primeiro orbital do par de elétrons isolado do átomo de oxigênio do anel encontra-se paralelo ao primeiro orbital do par de elétrons isolado do átomo de oxigênio do grupo metóxi, externo ao anel. A conformação equatorial apresenta claramente uma repulsão eletrônica entre pares isolados, sendo portanto, energeticamente desfavorecida em relação àquela axial.

As consequências geométricas do efeito estudado, como o encurtamento das ligações entre os átomos do segmento anomérico, também pode ser entendido à luz da análise do percentual de caráter “s” de cada orbital localizado entre os átomos deste segmento, a partir dos valores de seus coeficientes encontrados na função GVB-PP. Maiores detalhes sobre esta análise (que vai além do escopo deste texto) podem ser obtidos no trabalho original.¹⁸

Como no caso anterior da hiperconjugação, a solvatação em solventes com altos valores de constante dielétrica tende a estabilizar mais o confôrmero equatorial que aquele axial, em virtude de minimizar a repulsão eletrostática entre pares de elétrons isolados, conforme observado.

4. Considerações Finais

Responsável pela conformação em muitos sistemas, o efeito anomérico se manifesta de modo incontestável, privilegiando termodinamicamente a conformação axial em detrimento daquela equatorial em carboidratos cíclicos ou na sequência de átomos do tipo C-X-C-Y, onde X= N, O ou S, e Y= Br, Cl, F, N, O ou S. Observa-se que em solventes com alta constante dielétrica, a conformação equatorial volta a ser favorecida.²⁴ Entretanto, sua controversa origem se apoia em duas possibilidades: um modelo de hiperconjugação e outro de repulsão eletrostática entre pares de elétrons isolados dos heteroátomos da sequência citada. Estas possibilidades continuam tema de debate na literatura, como demonstram trabalhos recentemente publicados, que advogam a favor^{25,26} e contra^{21,27} existência de hiperconjução.

Após o exposto, e principalmente por conta da pequeníssima diferença de energia de anomerização, seria importante concluir este texto enfatizando que modelos qualitativos dificilmente darão conta do

correto ordenamento energético para as possibilidades conformacionais de uma classe de compostos com tanta versatilidade conformacional como aquela dos carboidratos.

Isto não é necessariamente sinônimo de que qualquer modelo quantitativo seja mais adequado. Somente para citar, diferentes campos de força quando são avaliados segundo a capacidade de descrever o ordenamento anomérico alfa-beta, podem apresentar diferenças de até 14 kcal/mol para o mesmo sistema, havendo por vezes, inclusive, inversão da preferência.^{28,29} E esta pode ser uma informação preocupante, haja vista que mais de 90% dos trabalhos teóricos existentes utilizam simulações moleculares com campos de força, por conta da facilidade na varredura do espaço conformacional que estes métodos oferecem. Talvez, pelo menos para monossacarídeos, já haja alternativa...

Nesta situação, somente métodos eletrônicos mais detalhados como aqueles quanto-mecânicos teriam mais chance de propriamente quantificar este efeito esteoeletrônico, que a evolução parece ter selecionado de modo sutil, porém preciso.

Agradecimentos

A autora agradece aos professores e editores Vitor Francisco Ferreira e Fernando de Carvalho da Silva pelo convite, e ao CNPq e FAPERJ pelo apoio financeiro.

Referências Bibliográficas

- ¹ Rao, V. S. R.; Qasba, P. K.; Baslaji, P. V.; Chandrasekaran, R. *Conformation of Carbohydrates*, Harwood Academic, Amsterdam, **1998**.
- ² Zhu, Y.; Zajicek, J.; Serianni, A. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6244. [[CrossRef](#)]
- ³ Roslund, M. U.; Tähtinen, P.; Niemitzc, M.; Sjöholm, R. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 101. [[CrossRef](#)]
- ⁴ Appell, M.; Strati, G.; Willett, J. L.; Momany, F. A. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 537. [[CrossRef](#)]
- ⁵ Eijck, B. P.; Hooft, R. W. W.; Kroon, J. J. *Phys. Chem.* **1993**, *97*, 12093. [[CrossRef](#)]
- ⁶ Duus, J. Ø.; Gotfredsen, C. H.; Bock, K. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4589. [[CrossRef](#)]

- ⁷ Silva, C. O.; Menezes, A. O.; Coelho, A. V.; Paralovo, V. O.; Soares, C. S. Em *Strategies for the Determination of Carbohydrates Structure and Conformation*; Verli, H.; Guimarães, J. A., eds; Transworld Research Network: Kerala, 2011; cap. 1. [\[Link\]](#)
- ⁸ Tvaroška, I.; Bleha, T. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1989**, *47*, 45. [\[CrossRef\]](#)
- ⁹ Edward, J. T. *Chem. Ind. (London)* **1955**, 1102.
- ¹⁰ Lemieux, R. U.; Chü, P. *133rd National Meeting of the American Chemical Society* **1958**, 31N
- ¹¹ 11. Tvaroška, I.; Carver, J. P. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 9477. [\[CrossRef\]](#)
- ¹² Booth, H.; Khedhair, K. A.; Readshaw, S. A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4699. [\[CrossRef\]](#)
- ¹³ Silva, C. O., Vreven, T., and Mennucci, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8161. [\[CrossRef\]](#)
- ¹⁴ Mennucci, B.; Cammi, R.; *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: from theory to applications*, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2007. [\[Link\]](#)
- ¹⁵ Silva, A. M.; Silva, E. C.; Silva, C. O. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1029. [\[CrossRef\]](#)
- ¹⁶ Barrows, S. E.; Storer, J. W.; Cramer, C. J.; French, A. F.; Truhlar, D. G. *J. Comp. Chem.* **1998**, *19*, 1111. [\[CrossRef\]](#)
- ¹⁷ Angyal, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 157. [\[CrossRef\]](#)
- ¹⁸ Bitzer, R. S.; Barbosa, A. G. H.; Silva, C. O.; Nascimento, M. A. C. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2172; [\[CrossRef\]](#) Resultados não publicados de cálculos com funções de onda do tipo Hartree-Fock (HF), HF com correções perturbativas de segunda ordem do tipo Møller-Plesset, GVB-PP, GVB, GVB-RCI e Multiconfiguracional, para a molécula de 2-metoxitetraidropirano.
- ¹⁹ Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; French, A. D. *Carbohydr. Res.* **1997**, *298*, 1. [\[CrossRef\]](#)
- ²⁰ Venkatesan, V.; Viswanathan, K. S. *J. Mol. Struct.* **2011**, *988*, 79. [\[CrossRef\]](#)
- ²¹ Mo, Y. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 666. [\[CrossRef\]](#)
- ²² Carballeira, L.; Pérez-Juste, I. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 9362. [\[CrossRef\]](#)
- ²³ Barbosa, A. G. H. *Revista Virtual de Quim.* **2009**, *1*, 212; [\[CrossRef\]](#) Bickelhaupt, F. M.; Baerends, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4183. [\[CrossRef\]](#)
- ²⁴ Vila, A.; Estévez, L.; Mosquera, R. A. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 1964. [\[CrossRef\]](#)
- ²⁵ Cocinero, E. J.; Çarçabal, P.; Vaden, T. D.; Simons, J. P.; Davis, B. G. *Nature* **2011**, *469*, 76. [\[CrossRef\]](#)
- ²⁶ Cortés-Guzmán, F.; Hernández-Trujillo, J.; Cuevas, G. *PCCP* **2010**, *12*, 13261. [\[CrossRef\]](#)
- ²⁷ Huang, Y.; Zhong, A. -G.; Yang, Q.; Liu, S. *J. Chem. Phys.* **2011**, *134*, 84103. [\[CrossRef\]](#)
- ²⁸ Pérez, S.; Imbert, A.; Engelsen, S. B.; Gruza, J.; Mazeau, K.; Jiménez-Barbero, J.; Poveda, A.; Espinosa, J. -F.; van Eyck, B. P.; Johnson, G.; French, A. D.; Kouwijzer, M. L. C. E.; Grootenius, P. D. J.; Bernardi, A.; Raimondi, L.; Senderowitz, H.; Durier, V.; Vergoten, G.; Rasmussen, K. *Carbohydr. Res.* **1998**, *314*, 141. [\[CrossRef\]](#)
- ²⁹ Hemmingsen, L.; Madsen, D. E.; Esbensen, A. L.; Olsen, L.; Engelsen, S. B. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 937. [\[CrossRef\]](#)