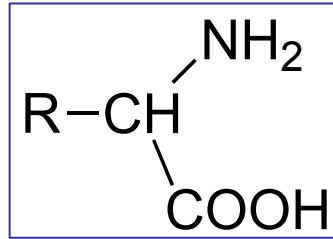


4. CLASSI DI COMPOSTI

1. AMMINOACIDI
2. SULFAMIDICI
3. CARBOIDRATI
4. XANTINE
5. PENICILLINE
6. ALCALOIDI
7. ANESTETICI LOCALI
8. STEROIDI
9. FENOTIAZINE
10. SOLFONAMMIDI
11. PIRIDINE E
PIRIMIDINE
12. ALTRE SOSTANZE

1. AMMINOACIDI metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR, Polarimetria)

IN F.U. SONO ISCRITTI SIA I SALI (SODICI, POTASSICI) CHE GLI A.A. LIBERI.

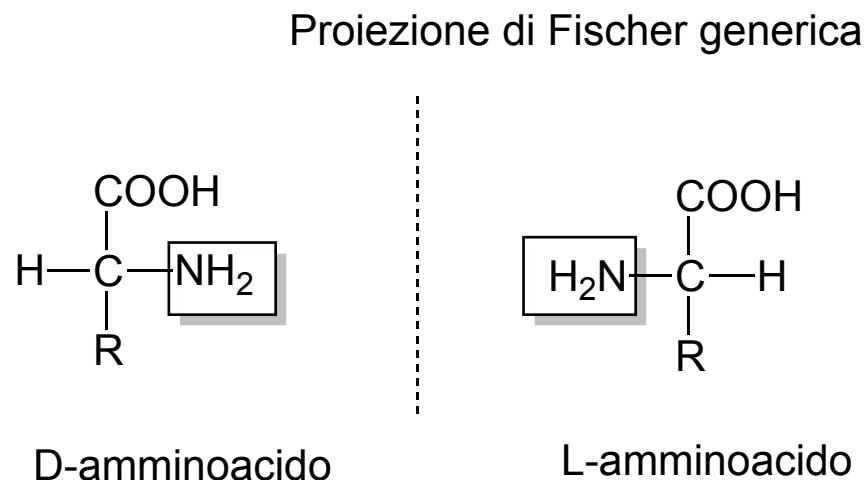


- ✧ Sono composti formati da una funzione acida (carbossilica) ed una basica (amminica).
- ✧ Quasi sempre si tratta di α -amminoacidi, cioè quelli con il gruppo amminico e carbossilico legati sullo stesso C.
- ✧ Esistono come coppie di enantiomeri avendo un atomo di carbonio “chirale” (stereocentro) e, quindi, identificati come **D** o **L** (oppure R o S), eccetto la glicina che è “achirale”. Gli enantiomeri hanno tutte le proprietà chimico-fisiche identiche eccetto per il verso di rotazione del piano della luce polarizzata, che sarà uguale in valore assoluto, ma opposto di segno (+ destrogiro, - levogiro).
- ✧ In natura sono presenti nelle proteine quasi esclusivamente gli **L**-a.a.

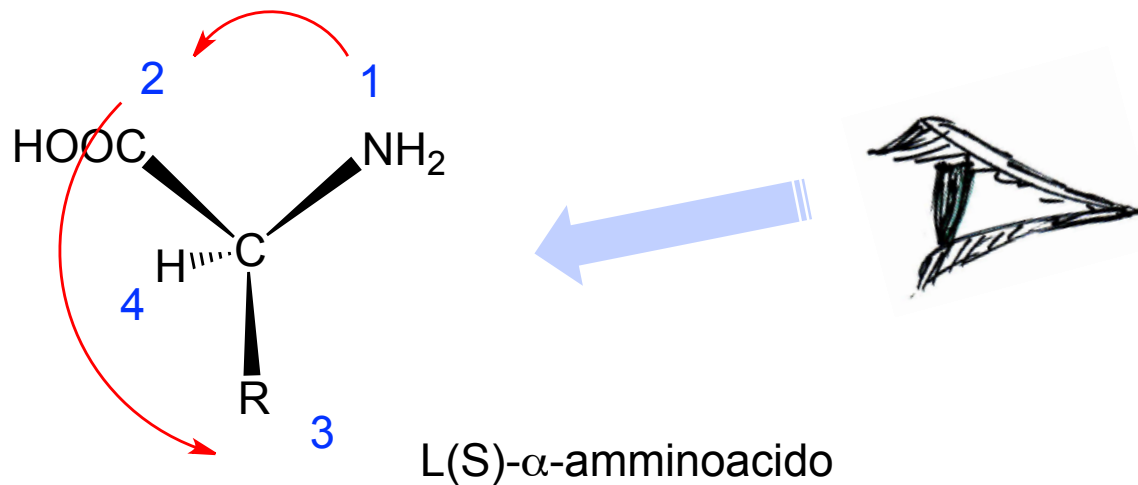
CHIRALITA' degli AMMINOACIDI:

Gli a.a. possono essere identificati come enantiomeri D e L, oppure con le regole di priorità di Chan Ingold e Prelog con l'attribuzione R e S.

E' però conveniente, come per i carboidrati, utilizzare le regole di Fischer per attribuire il tipo di enantiomero: cioè disegnare una croce e mettere al centro il C chirale, in alto il gruppo carbossilico, in basso la catena laterale e definire D o L se il gruppo amminico sta rispettivamente a destra o a sinistra della croce:



Proiezione secondo Cahn Ingold e Prelog:



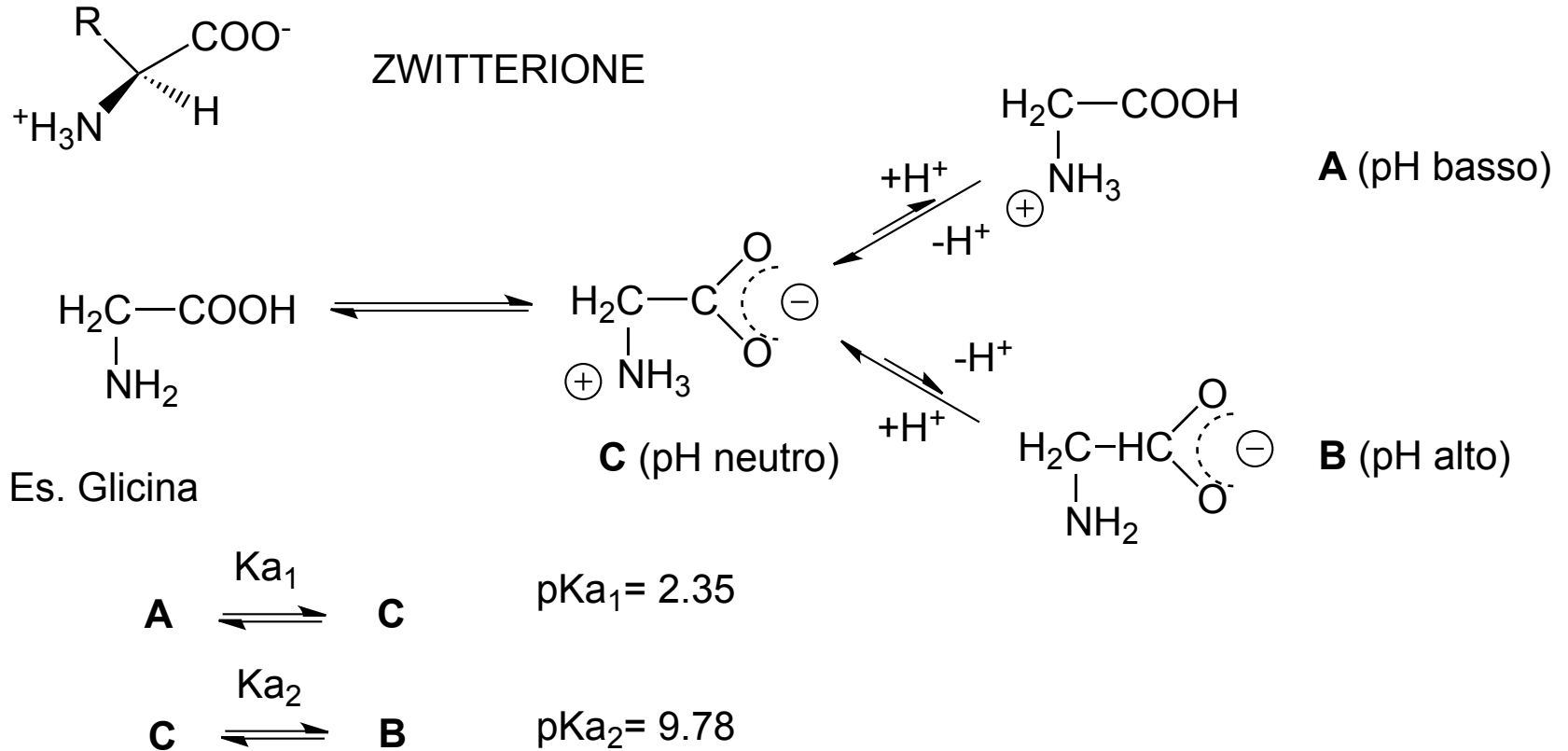
Però, nel caso (unico) della S-Cisteina (S-Cys), secondo le regole di C.I. e Prelog, il residuo $-\text{CH}_2\text{-SH}$ (R) avrebbe priorità più alta del COOH (essendo lo zolfo a priorità maggiore rispetto l'ossigeno) e, quindi, corrisponderebbe all'enantiomero D della serie di Fisher.

Quindi è più conveniente usare la nomenclatura D e L, anziché R e S.

ALTRE CARATTERISTICHE:

- ✧ Solidi cristallini ad alto p.f.;
- ✧ Buona idrosolubilità; praticamente insolubili in solventi organici;
- ✧ Elevato momento dipolare (μ) dovuto al zwitterione;
- ✧ Anfoteri (solubili sia in acidi che in basi);
- ✧ Le soluzioni acquose hanno pH \approx neutro (per i monofunzionali); acido per i bicarbossilici (es. L-Asp) e basico per i poliamminici (L-Lys);
- ✧ Gli a.a. che legano un anello aromatico possono essere α -amminoacidi recante l'anello nella catena alifatica (es. Tyr), oppure con i gruppi COOH e NH₂ legati sull'anello. Questi ultimi pur essendo anfoteri e dare positivi i saggi per i due gruppi, danno negatività al saggio specifico per gli amminoacidi (NINIDRINA).

Caratteristica principale, che spiega vari comportamenti degli a.a., è il carattere di “zwitterioni” (ioni ibridi):



Esistono amminoacidi neutri: **Glicina** (Gly), **L-alanina** (L-ala); acidi: **acido L-glutammico** (L-Glu), **acido L-Aspartico** (L-Asp) e basici: **L-Lisina** (L-Lys), **L-Arginina** (L-Arg).

Il pK_{a1} esprime l'acidità del gruppo COOH e risulta piuttosto basso (acidità eccentuatata) proprio grazie all'effetto elettron-attrattore dell' NH_3^+ che favorisce il distacco del protone acido;

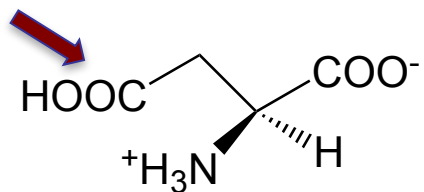
Il pK_{a2} è indice dell'acidità dell' NH_3^+ e risulta alquanto alto (basso pK_b).

Lo “zwitterione” è il derivato della reciproca neutralizzazione fra il gruppo acido e quello basico ed è in equilibrio tra la forma protonata e quella dissociata, in funzione del pH del mezzo. Esso esiste ad un pH ben definito ed è detto: punto isoelettrico (es. 5.5 per L-Phe). A tale valore l'a.a. registra la minima solubilità!!



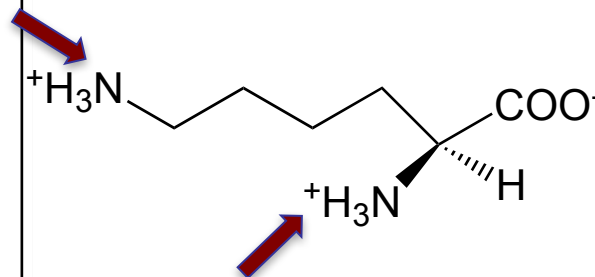
p.i.= media ottenuta dai valori di pK_{a1} e pK_{a2}

Amminoacidi ACIDI



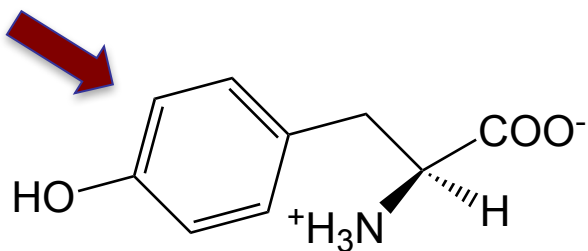
Ac. ASPARTICO (Asp)

Amminoacidi BASICI



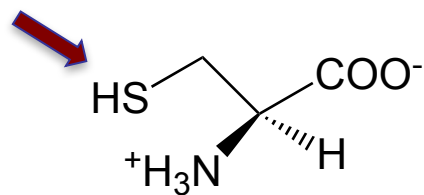
LISINA (Lys)

Amminoacidi AROMATICI



Tirosina (Tyr)

Amminoacidi SOLFORATI



CISTEINA (Cys)

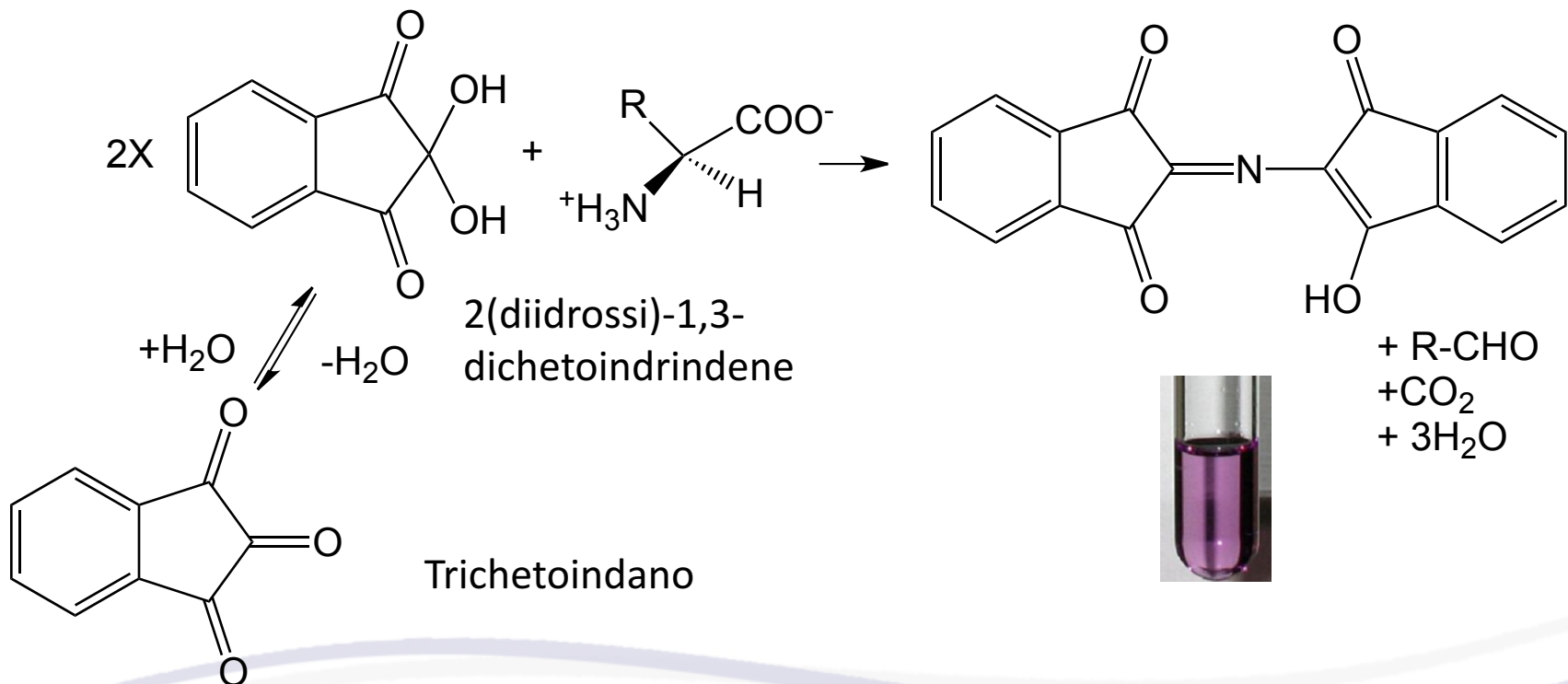
- **PRINCIPALI REAZIONI**

1. **Reazione specifica a.a. con NINIDRINA (decomposizione di Strecker)**
2. **Reazione con CuSO_4 (Saggio del Biureto)**
3. **Reazione con FeCl_3**
4. **Reazione con HNO_2**
5. **Fusione con KOH**

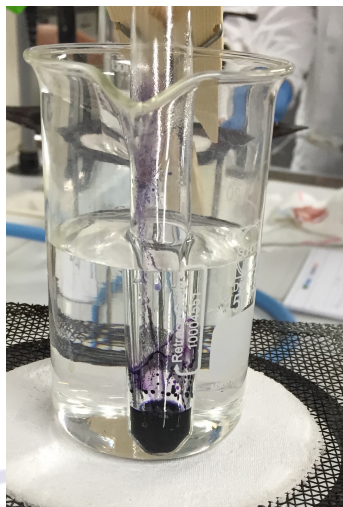
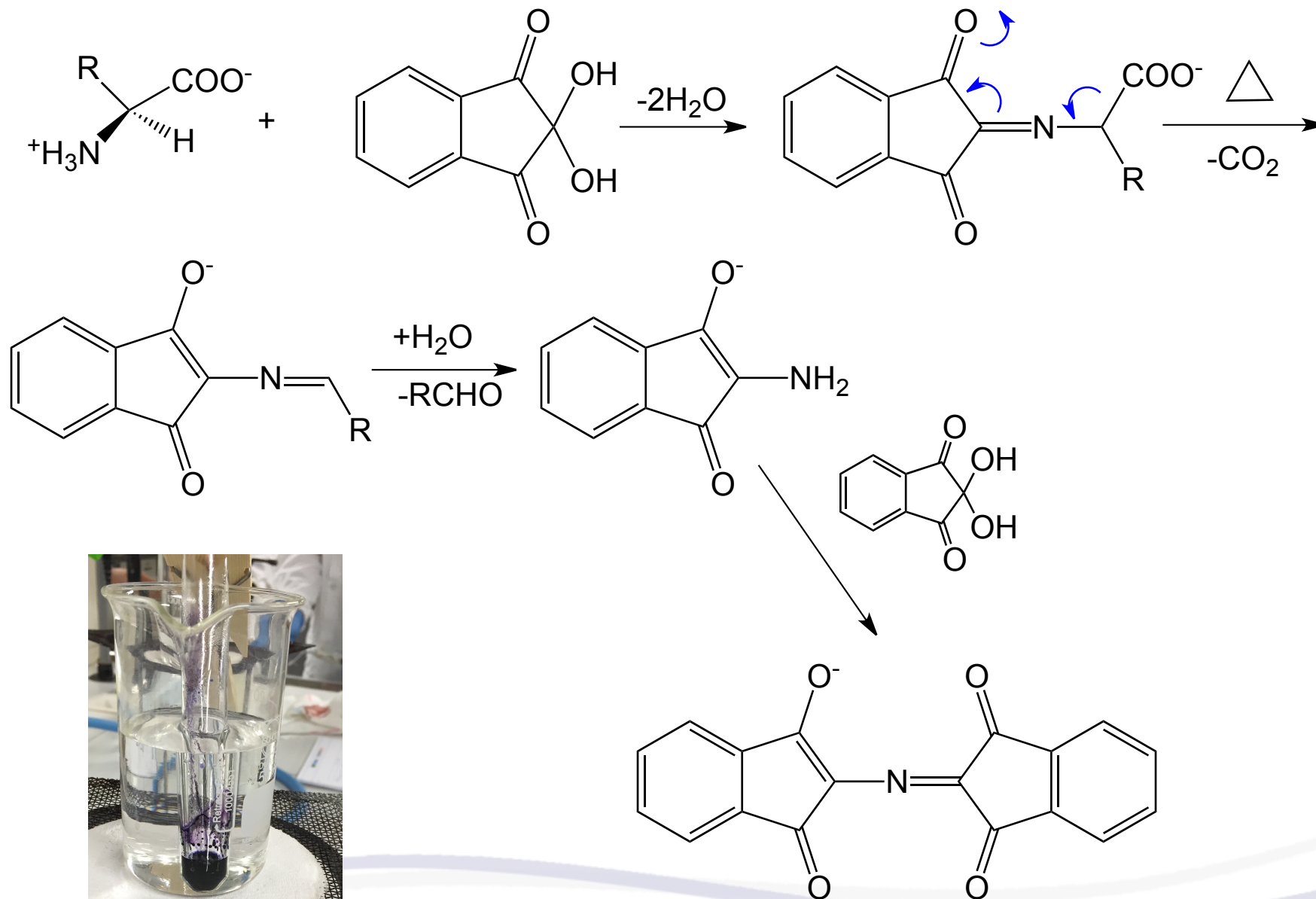
1. Reazione specifica a.a. con NINIDRINA (anche quantitativa per il dosaggio delle proteine): decomposizione di Streker.

E' la reazione specifica di riconoscimento degli α -amminoacidi (negativa per quelli con entrambi i gruppi legati direttamente all'anello). Danno TUTTI colorazione blu (**porpora di Ruhemann**), ma anche giallo-arancio (prolina e idrossiprolina).

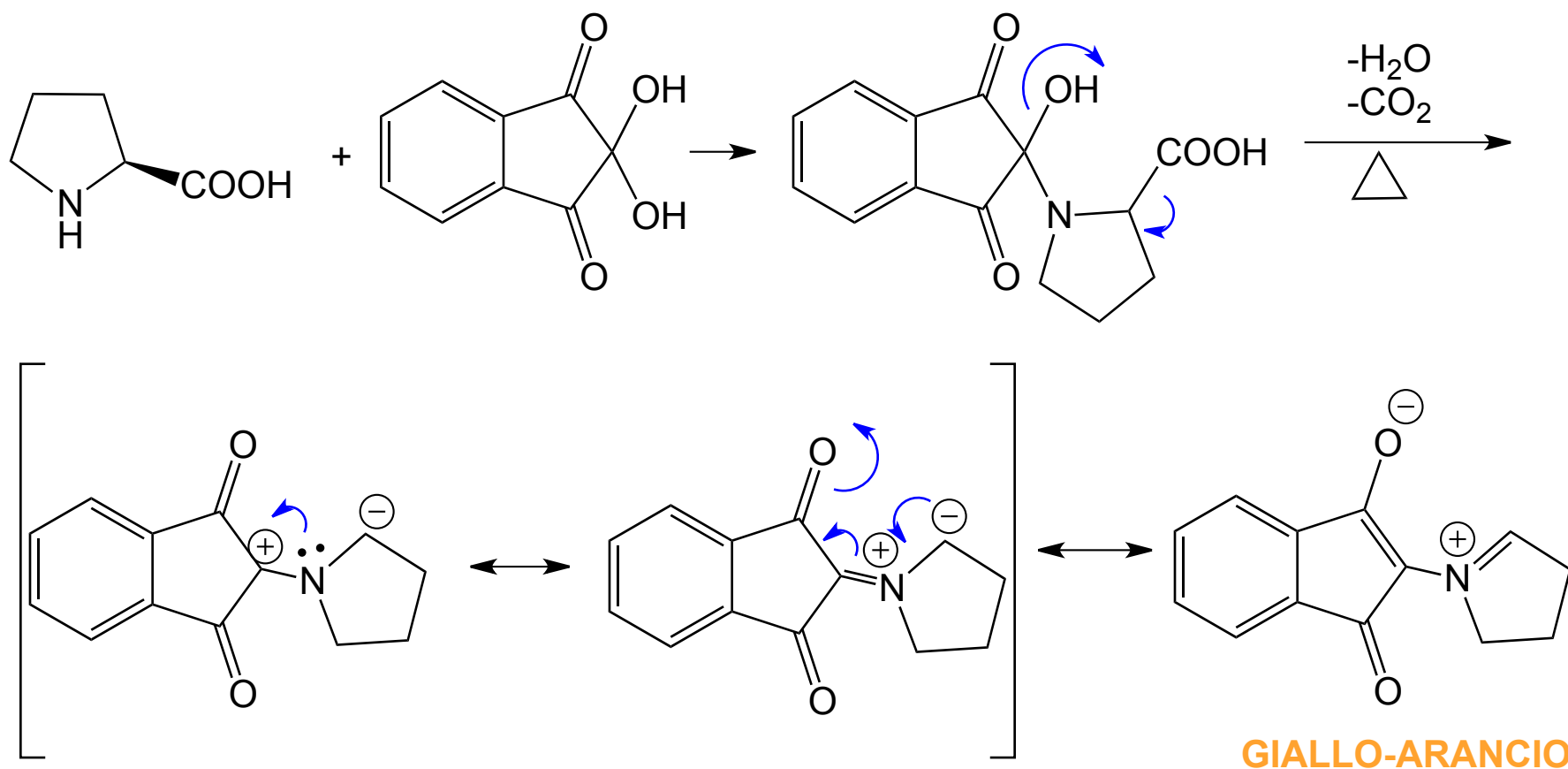
La ninidrina, è in equilibrio tra due forme, delle quali la idrata è più stabile:



MECCANISMO: Prevede la distruzione dell'a.a. (per riscaldamento).

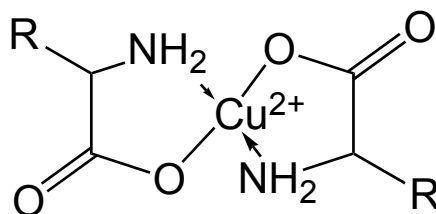


La **Prolina** (o l'**idrossiprolina**), dà un meccanismo differente essendo un amminoacido ciclico con funzione amminica secondaria (un imminoacido in realtà), quindi si avrà solo formazione di un addotto 1:1:



2. Reazione con CuSO_4 (Saggio del Biureto)

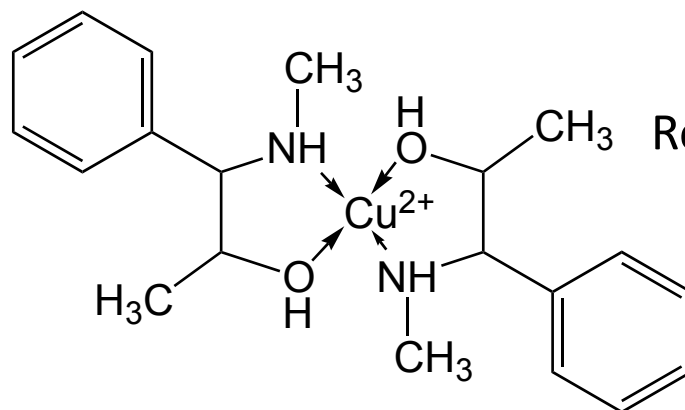
Gli a.a. in soluzione acquosa assieme ad una soluzione diluita di CuSO_4 formano complessi 2:1 blu-intenso che per alcalinizzazione intensifica.



Complesso 2:1

BLU

Una complesso simile lo fa anche l'**Efedrina** (F.U.).

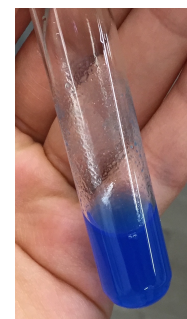


Reazione "tipo Biureto"

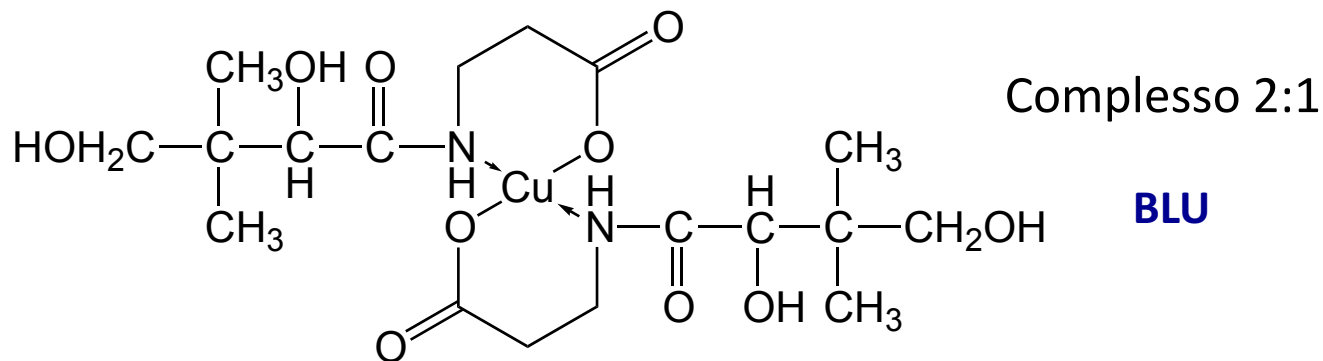
Complesso 2:1

BLU

Efedrina

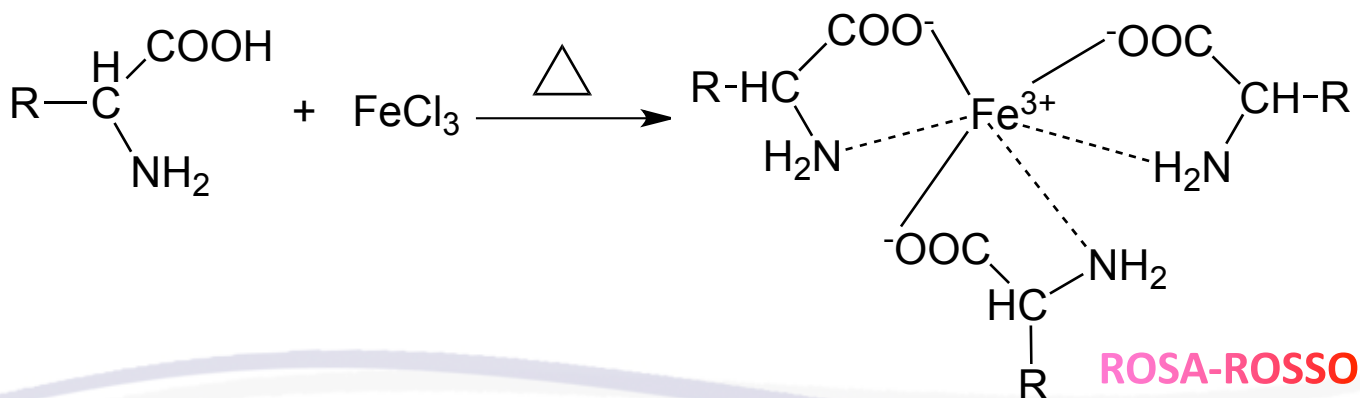


Reagisce positivamente anche il β -amminoacido **Ca-Pantotenato (Vit. B5)** che dà negativo il saggio con ninidrina.



3. Reazione con FeCl_3

Si forma un complesso rosso (3:1) solo per riscaldamento e la colorazione scompare per acidificazione:

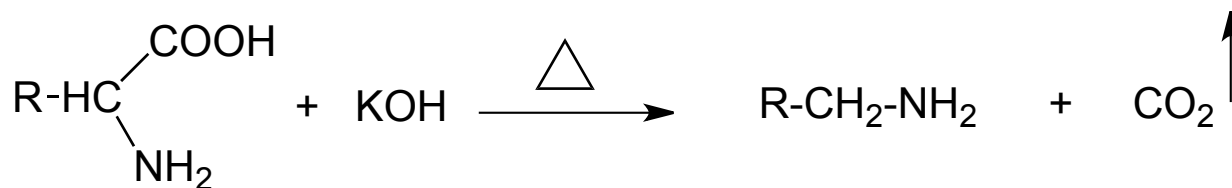


4. Reazione con HNO_2

Gli a.a. alifatici danno sali di diazonio instabili e decompongono liberando N_2 (↑); se il gruppo NH_2 è legato direttamente sull'anello il comportamento sarà identico a quello delle ammine aromatiche primarie.

5. Fusione con KOH

Si ha decarbossilazione con formazione della corrispondente ammina (odore caratteristico sgradevole!!) sulla quale si possono fare i saggi specifici per le ammine (cap. 3c):



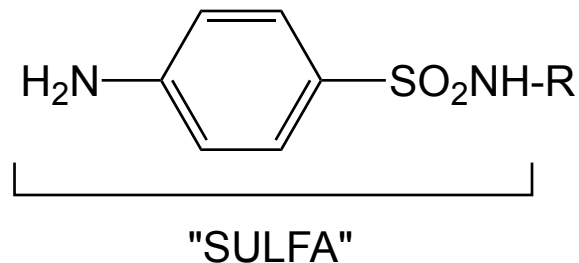
RIASSUMENDO:

- Solidi cristallini con p.f. alto;
 - Composti chirali (D o L aminoacidi secondo Fischer) tranne Glicina;
 - Neutri, ma anche acidi (Asp) e basici (Lys);
 - Idrosolubili con carattere anfotero (sol. anche in acidi e basi);
-
1. Reazione specifica per α - a.a. con NINIDRINA: colorazione **VIOLA** (prolina, **GIALLO-ARANCIO**);
 2. Reazione di complessazione del BIURETO con CuSO_4 : colorazione **BLU** (anche β -a.a. come Ca-pantotenato);
 3. Reazione di complessazione con FeCl_3 : colorazioni **ROSSE**;
 4. Reazione con HNO_2 : diazonio non stabili e decompongono in N_2 , CO_2 e H_2O ;
 5. Decarbossilazione con KOH ; formazione delle corrispondenti ammine (odore).

2. SULFAMIDICI metodi chimici e strumentali (p.f., Uv e IR, TLC)

N.B.: al cocchio "rigonfiano"

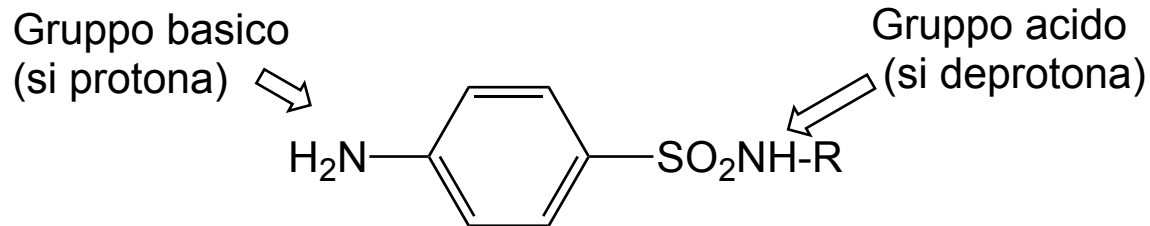
Derivati della SULFANILAMMIDIE (R= H)



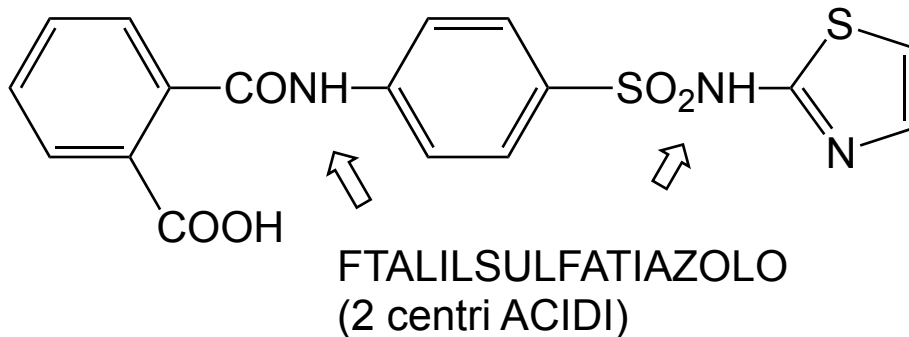
- Usati come antibatterici.
- CARATTERISTICHE:
 - ✧ Solidi cristallini; **p.f. definito** (*qualcuno decompone*)
 - ✧ Carattere anfotero per la presenza sia di un centro acido che di uno basico (tranne sulfaguanidina e ftalilsulfatiazolo);
 - ✧ Bruciano liberando SO₂ (rigonfiano) e odore di ammoniaca o anilina e/o ammina;
 - ✧ Danno le reazioni delle ammine aromatiche primarie: reazione generale.
 - ✧ TLC discrimina i diversi derivati della classe.

Solubilità:

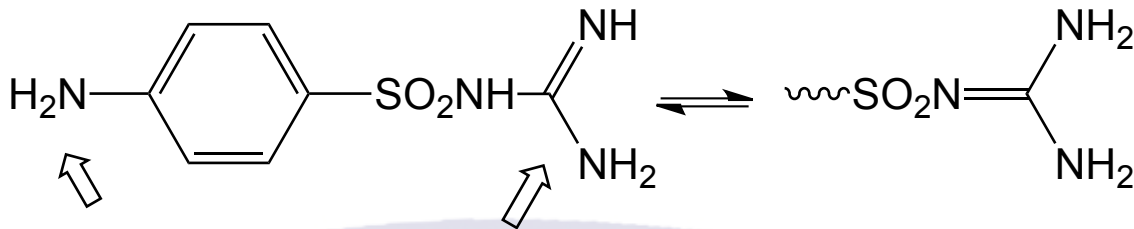
Sono anfoteri per la presenza simultanea di un centro acido e di uno basico:



- Fa eccezione il Ftalilsulfatiazolo che ha 2 centri acidi per cui è solubili sono il basi!



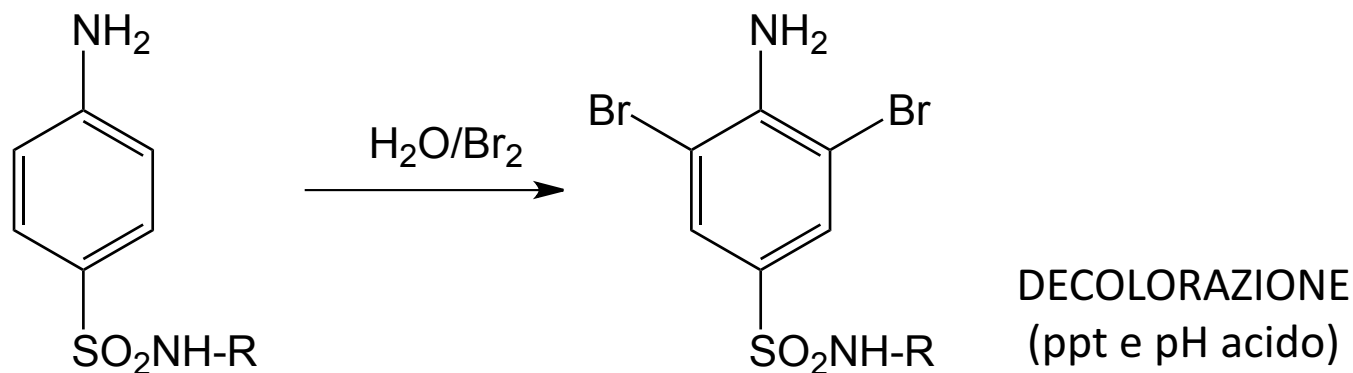
- La Sulfaguanidina che, invece, ha 2 centri basici per cui è solubile solo in acidi!



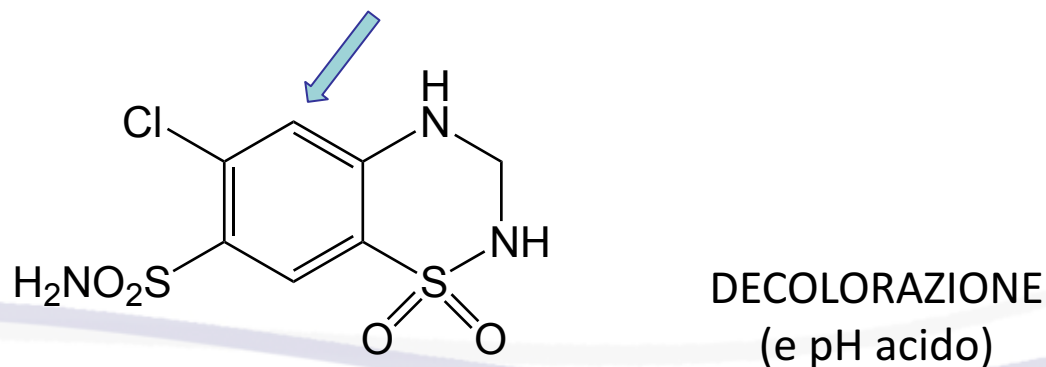
SULFAGUANIDINA
(2 centri BASICI)

1. Reazione generale con $\text{H}_2\text{O}/\text{Br}_2$: RODILLON

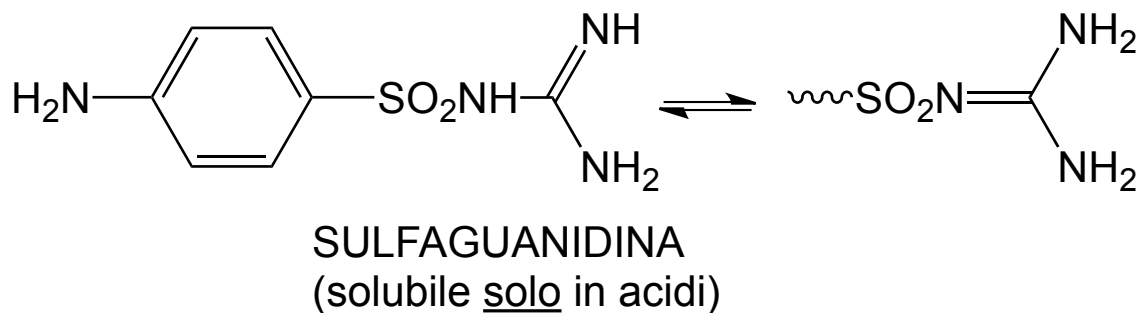
Il gruppo amminico primario facilita la sostituzione elettrofila aromatica in *orto* (non reagiscono il **Ftalilsulfatiazolo** e il **Succinilsulfatiazolo** (no F.U.) che sono ammine II° poco reattive). Si decolora l'acqua di bromo:



Reagisce positivamente anche l'**Idroclorotiazide** in quanto analogo strutturale:



Altra eccezione, ma in merito la solubilità, riguarda la **Sulfaguanidina** che possiede una basicità più elevata dovuta alla presenza del raggruppamento guanidinico e, quindi, una solubilità solo in acidi!!



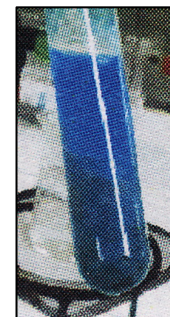
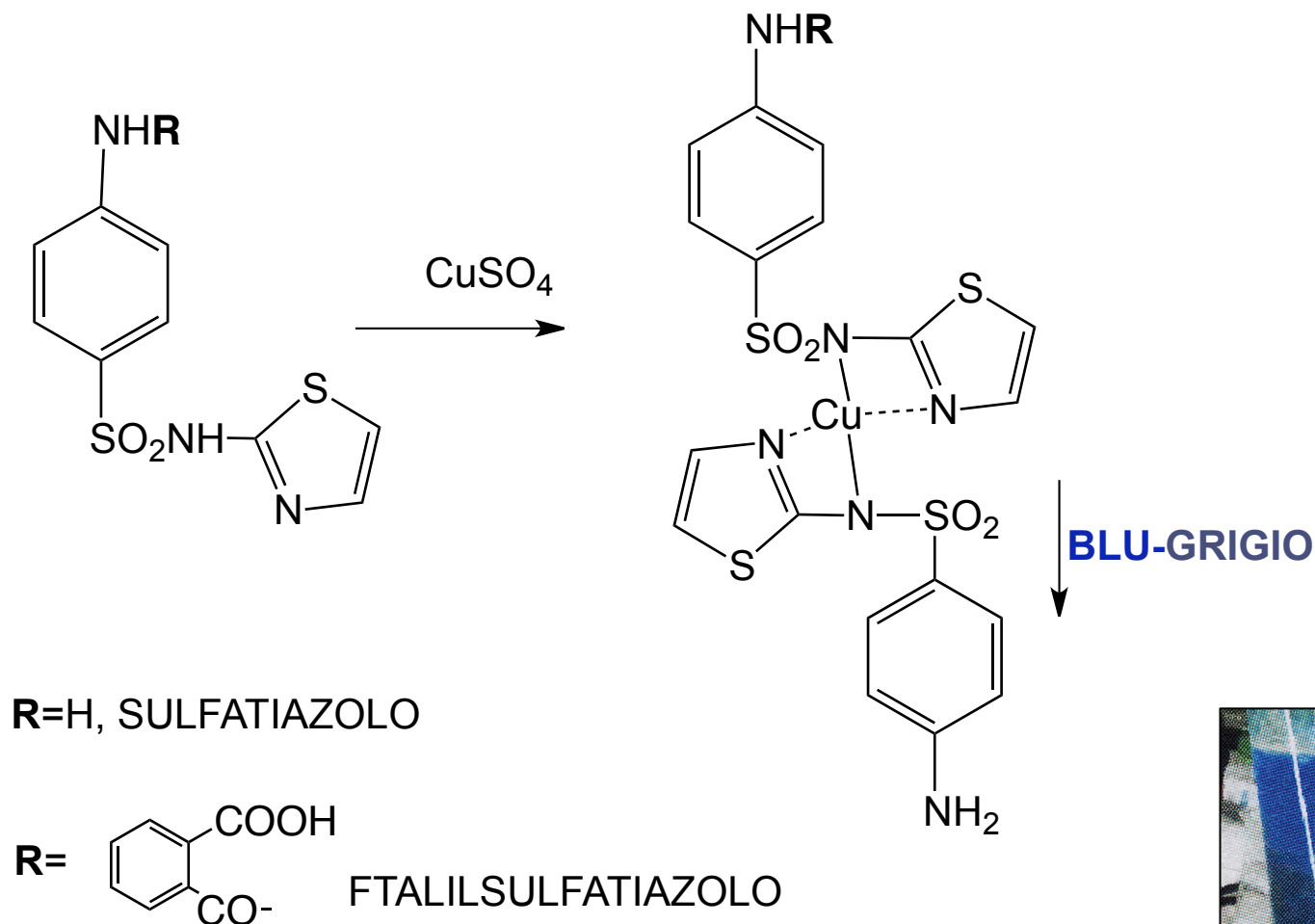
2. Reazioni della funzione amminica primaria (vedi cap. 3c):

- Sali di diazonio e copulazione con β -Naftolo;
- Formazione delle basi di Schiff con 4-dimetilamminobenzaldeide (vedi ammine, cap. 3c).

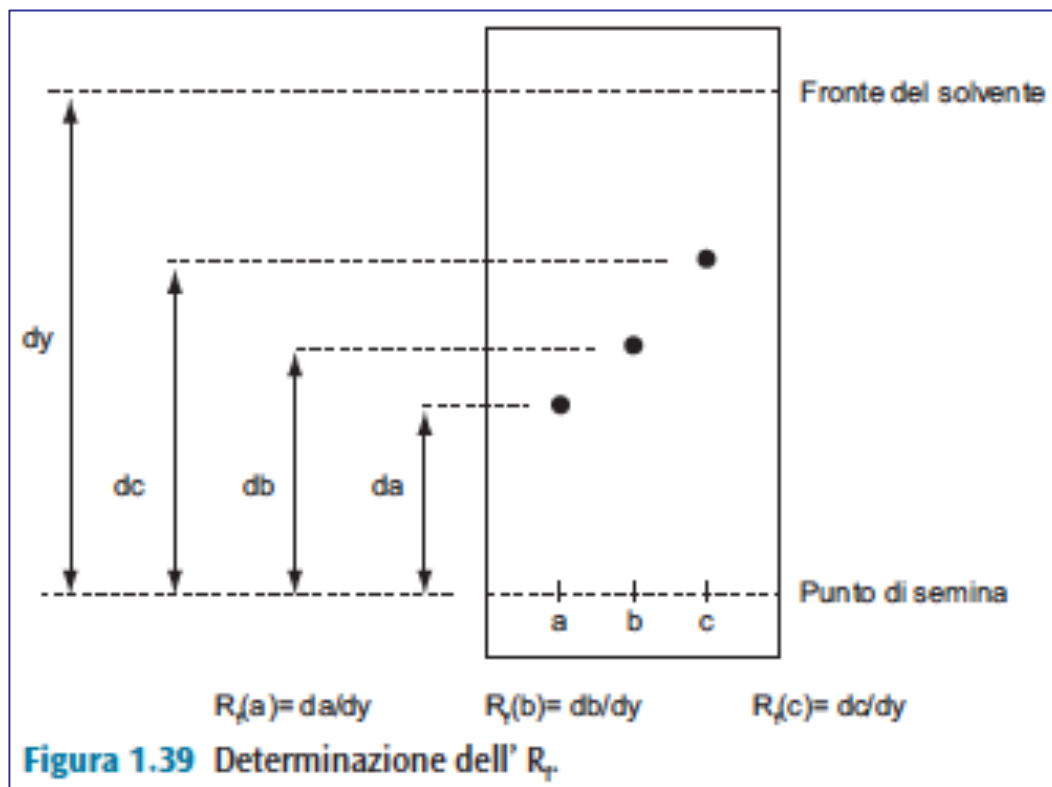
Succinil- e Ftalilsulfatiazolo, avendo il gruppo amminico secondario, danno saggio negativo. Eventualmente vengono prima idrolizzati!

3. Reazione specifica per il Sulfatiazolo e Ftalilsulfatiazolo :

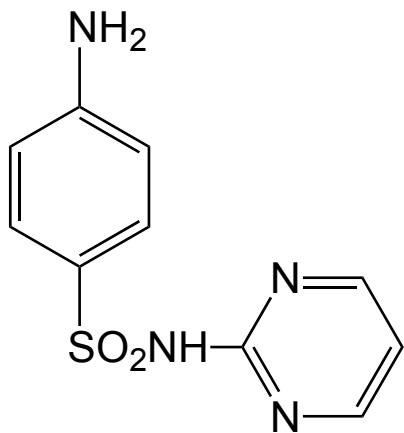
- Reazione cromatica di complessazione con sali di Cu^{2+} . Precipita blu-grigio.



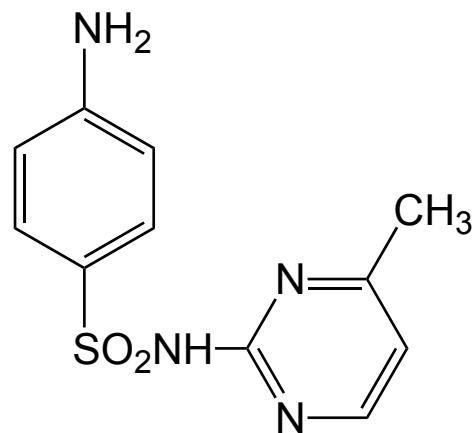
- Menzione particolare per la prova con **TLC** (secondo F.U.) che permette di differenziare, in base all' R_f , i vari derivati sulfamidici.



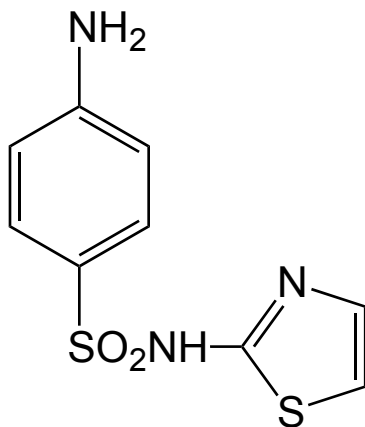
Alcuni Sulfamidici iscritti in F.U.:



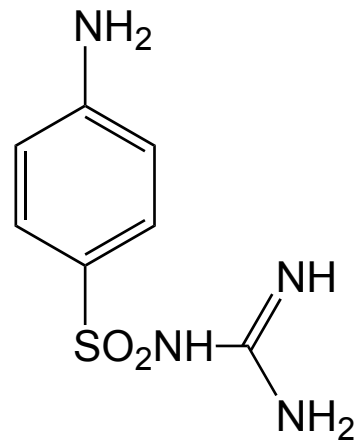
SULFADIAZINA



SULFAMERAZINA

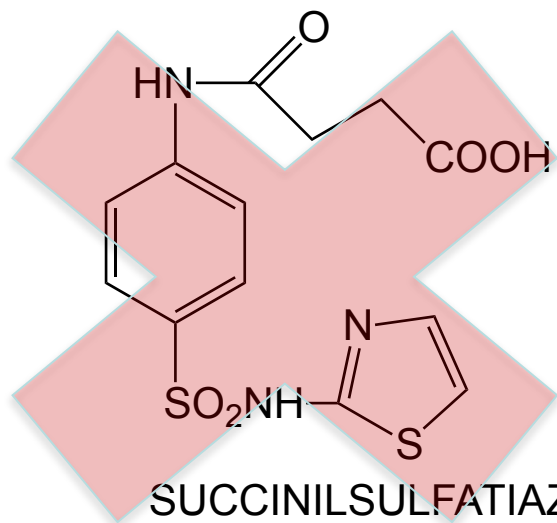


SULFATIAZOLO



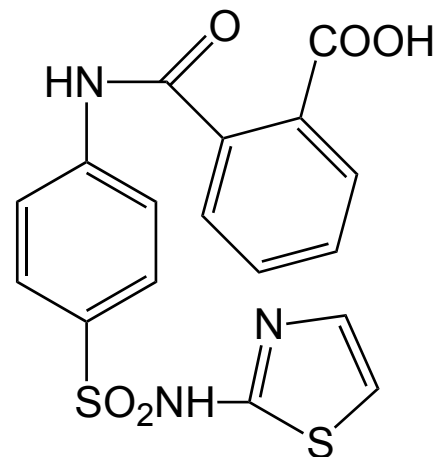
SULFAGUANIDINA
(solubile solo in acidi)

Alcuni Sulfamidici iscritti in F.U. con la funzione amminica secondaria o terziaria:

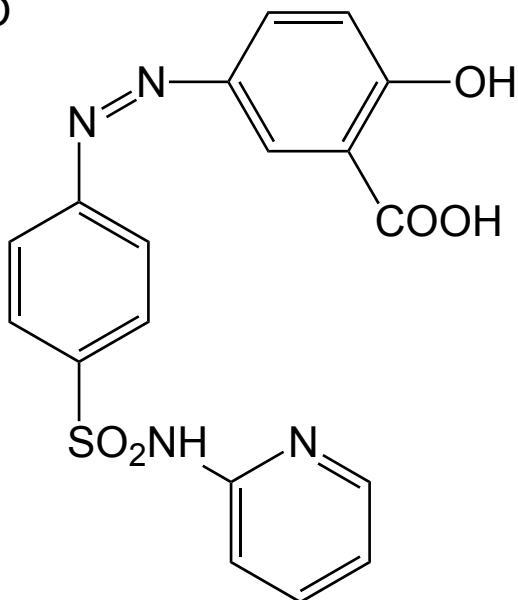


SUCCINILSULFATIAZOLO
(negativo Rodillon)

NON PIU' IN F.U.



FTALILSULFATIAZOLO
(negativo Rodillon)



SULFASALAZINA
(negativo Rodillon)

RIASSUMENDO:

- Solidi cristallini che generalmente fondono con decomposizione;
 - Alla prova di combustione al coccio tendono a rigonfiare decomponendo per sviluppo di SO_2 ;
 - Generalmente anfoteri (no la Sulfaguanidina che è basica e il Ftalilsulfatiazolo che è acido) per presenza simultanea di funzione acida e basica;
 - Anche TLC come saggio F.U. discriminate;
-
1. Reazione generale con acqua di bromo che dà DECOLORAZIONE della stessa e pH acido
 2. Reazione del gruppo amminico primario con DIAZOCOPULAZIONE con β -Naftolo: colorazione **ARANCIO-ROSSA** (Ftalil-sulfatiazolo deve essere idrolizzato prima; Sulfasalazina dà saggi negativi);
 3. Reazione di complessazione “tipo”BIURETO con CuSO_4 per i derivati del tiazolo: colorazione **BLU-GRIGIO**;

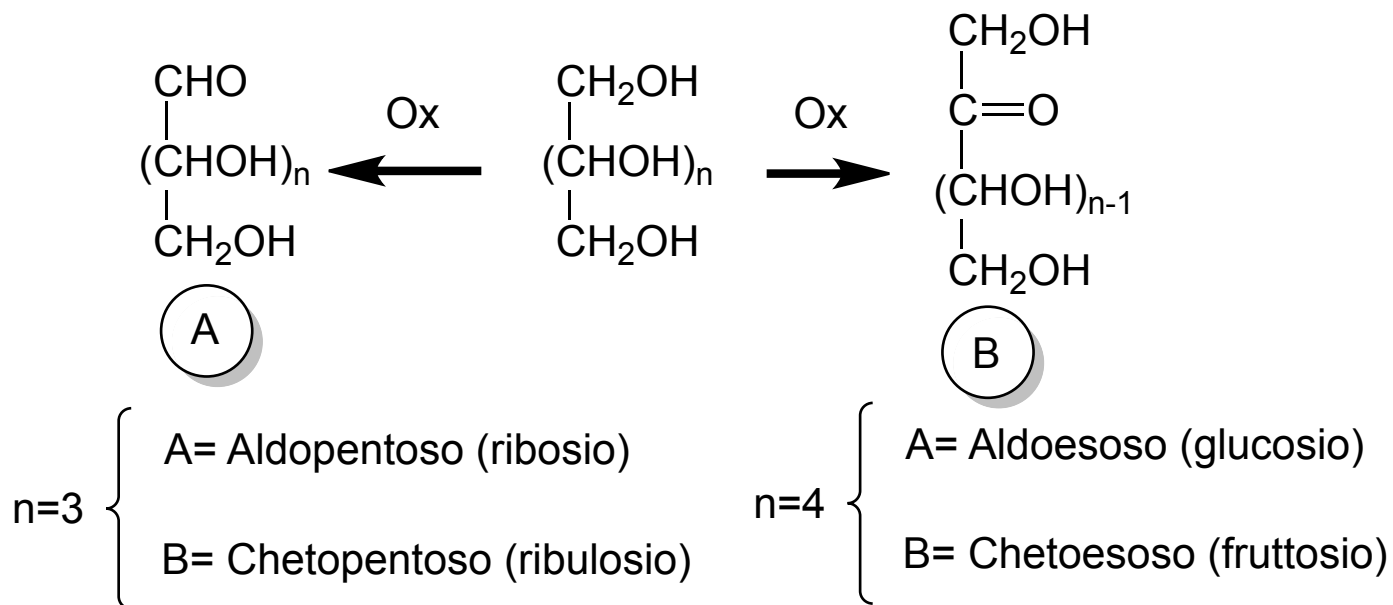
3. CARBOIDRATI metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR e Polarimetria)

ANCHE DETTI: *GLUCIDI, ZUCCHERI O SACCARIDI*

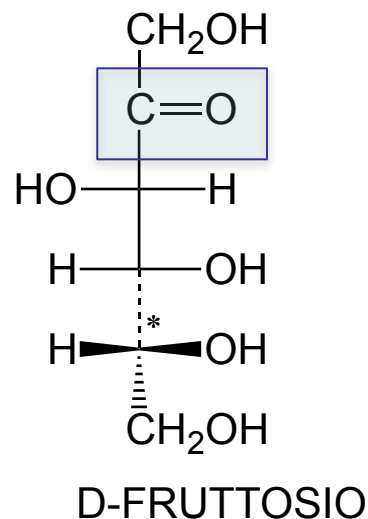
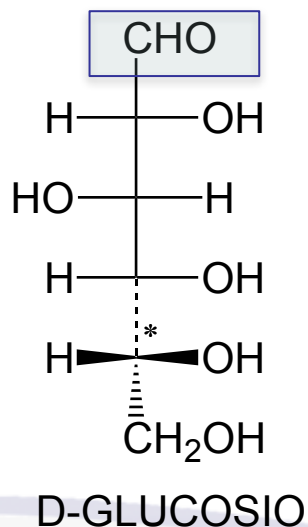
N.B.: al cocchio “caramellano”

- Integratori alimentari.
- CARATTERISTICHE:
 - ✧ Punto di fusione spesso poco utile perché decompongono caramellando.
 - ✧ Definiti aldosi o chetosi in base alla presenza di una funzione aldeidica o chetonica libera o ripristinabile per idrolisi acida da acetali.
 - ✧ Possono avere struttura semplice (monosaccaridi) o costituiti da poche unità zuccherine (oligosaccaridi, 2-15) o molte unità (polisaccaridi, >15).
 - ✧ Possono essere della serie **D** o **L** a seconda della configurazione del C in α alla funzione alcolica primaria.
 - ✧ Molti monosaccaridi naturali danno origine a composti ciclici correlabili al Tetraidrofurano o Tetraidropirano.

- **Monosaccaridi** (zuccheri semplici; composti poliossidrilati)



Iscritti in F.U.:

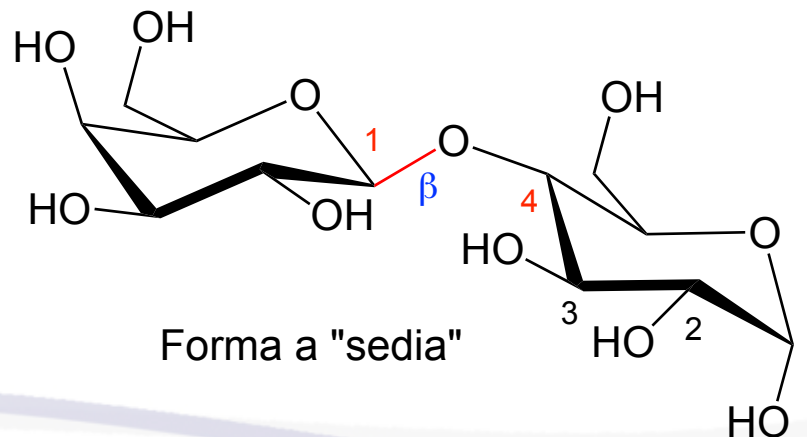
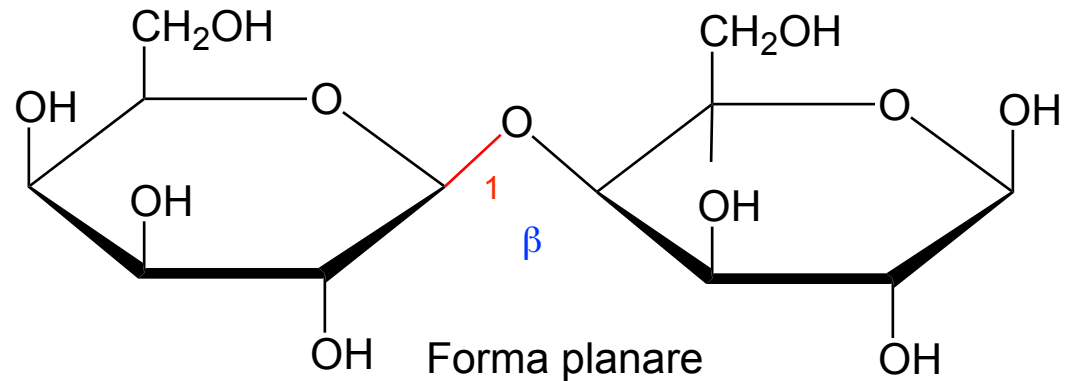


- **Oligosaccaridi:** formati da 2 (disaccaridi) a 15 unità monosaccaridiche

Iscritti in F.U. sono i disaccaridi: **Lattosio, Saccarosio e Sucralosio.**

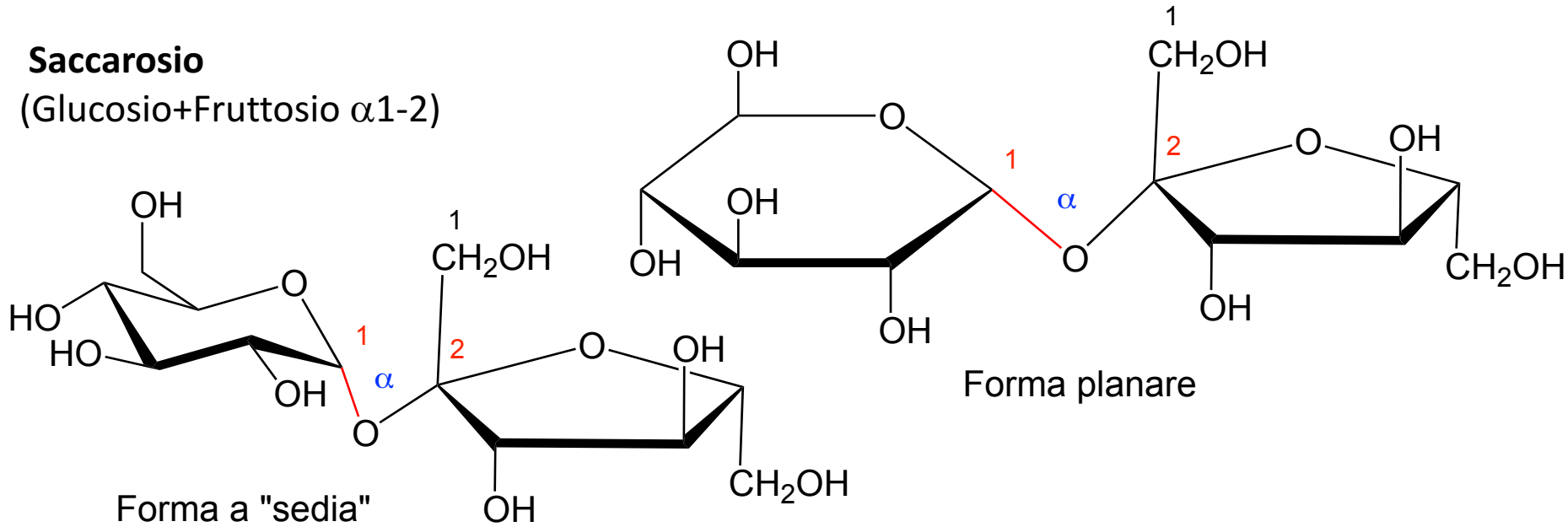
Lattosio

(Galattosio+Glucosio β 1-4)



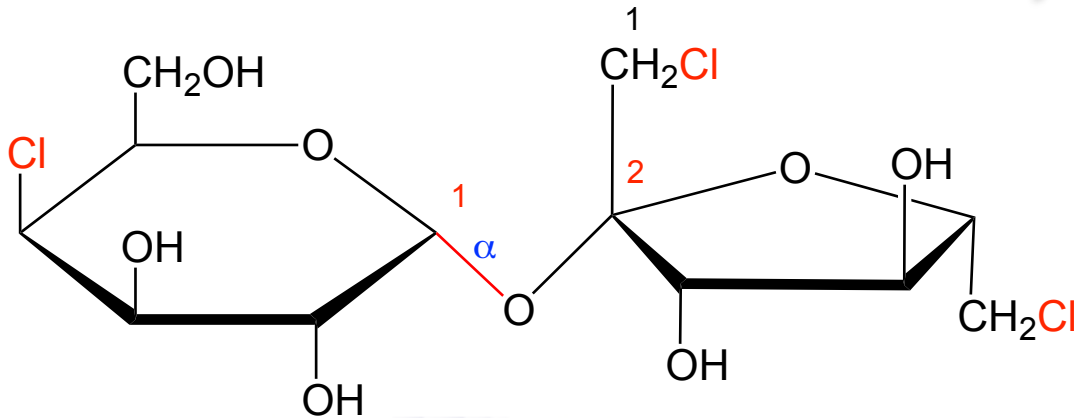
Saccarosio

(Glucosio+Fruttosio α 1-2)



Sucralosio

(Saccarosio clorurato in 3 posizioni)

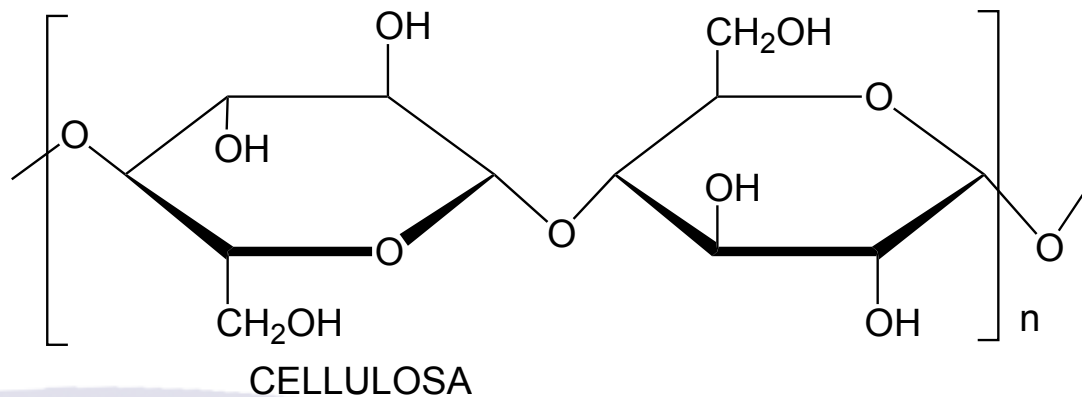
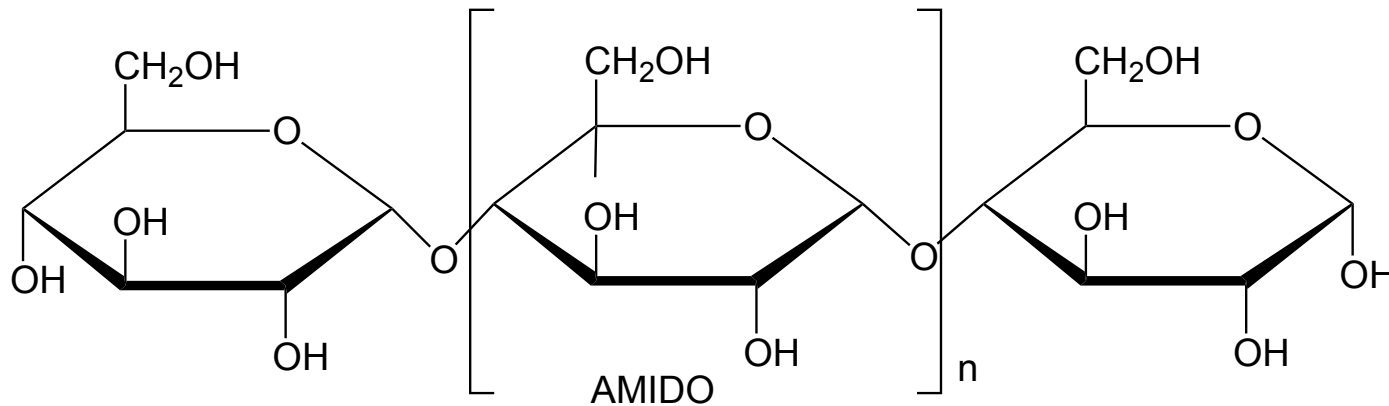


(Forma planare)

Dolcificante 600 volte più del saccarosio, 2 volte la saccarina (solfonammide) e 4 volte l'aspartame (amminoacido) con ZERO calorie (contro le 4Kcal/gr del saccarosio e del fruttosio). Privo di gusto sgradevole e molto utilizzato nell'industria alimentare moderna!! Molto ben tollerato e atossico!

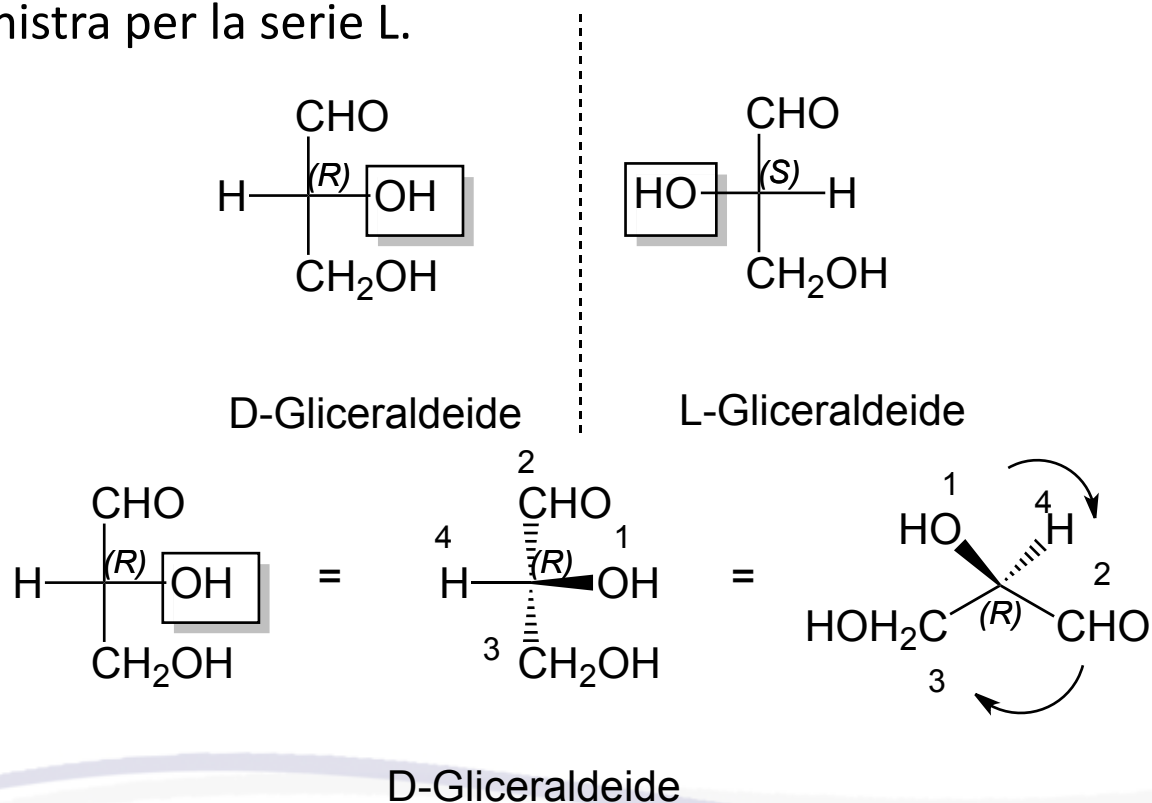
- **Polisaccaridi:** formati da più di 15 unità monosaccaridiche

Iscritti in F.U. sono due polisaccaridi: **Amido** (centinaia molecole di α -glucopiranosio) e **Cellulosa** (migliaia di molecole β -glucopiranosio).

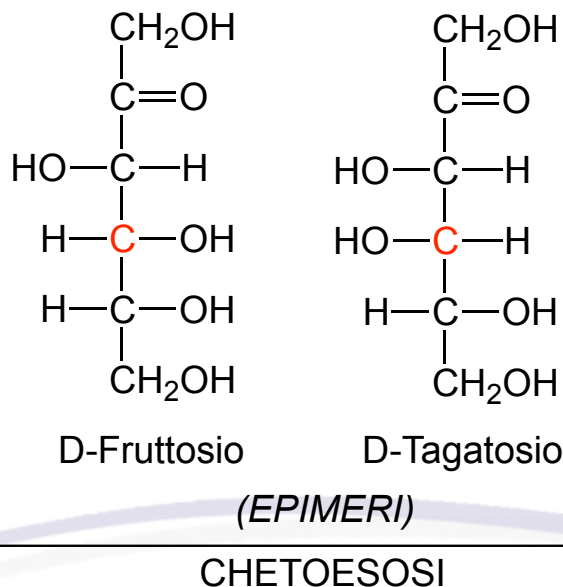
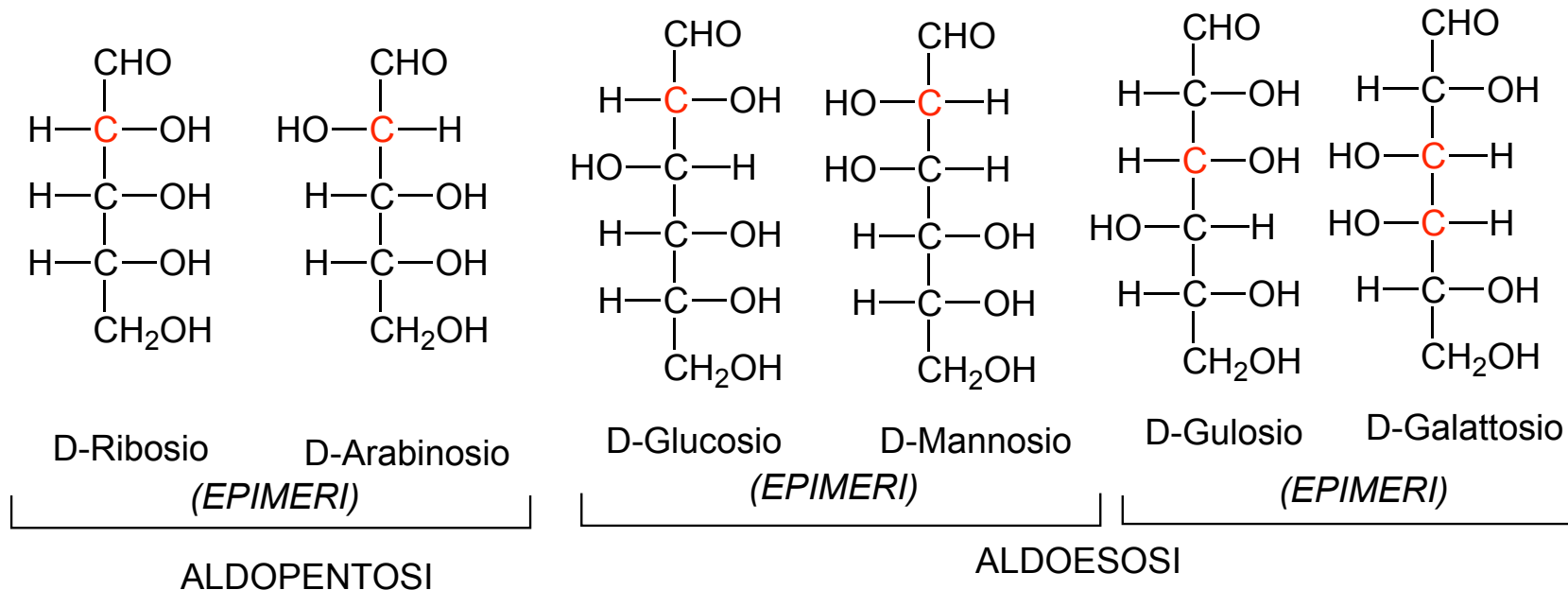


CHIRALITA':

I carboidrati sono dotati di almeno un centro chirale (stereocentro) e quindi sono molecole "otticamente attive". Possono essere della serie **D** o di quella **L**, a seconda della configurazione del C in α alla funzione alcolica primaria, ovvero si intendono D quelli in cui lo stereocentro più lontano dal gruppo aldeidico o chetonico è rivolto a destra (come nella D-gliceraldeide secondo Fisher); a sinistra per la serie L.



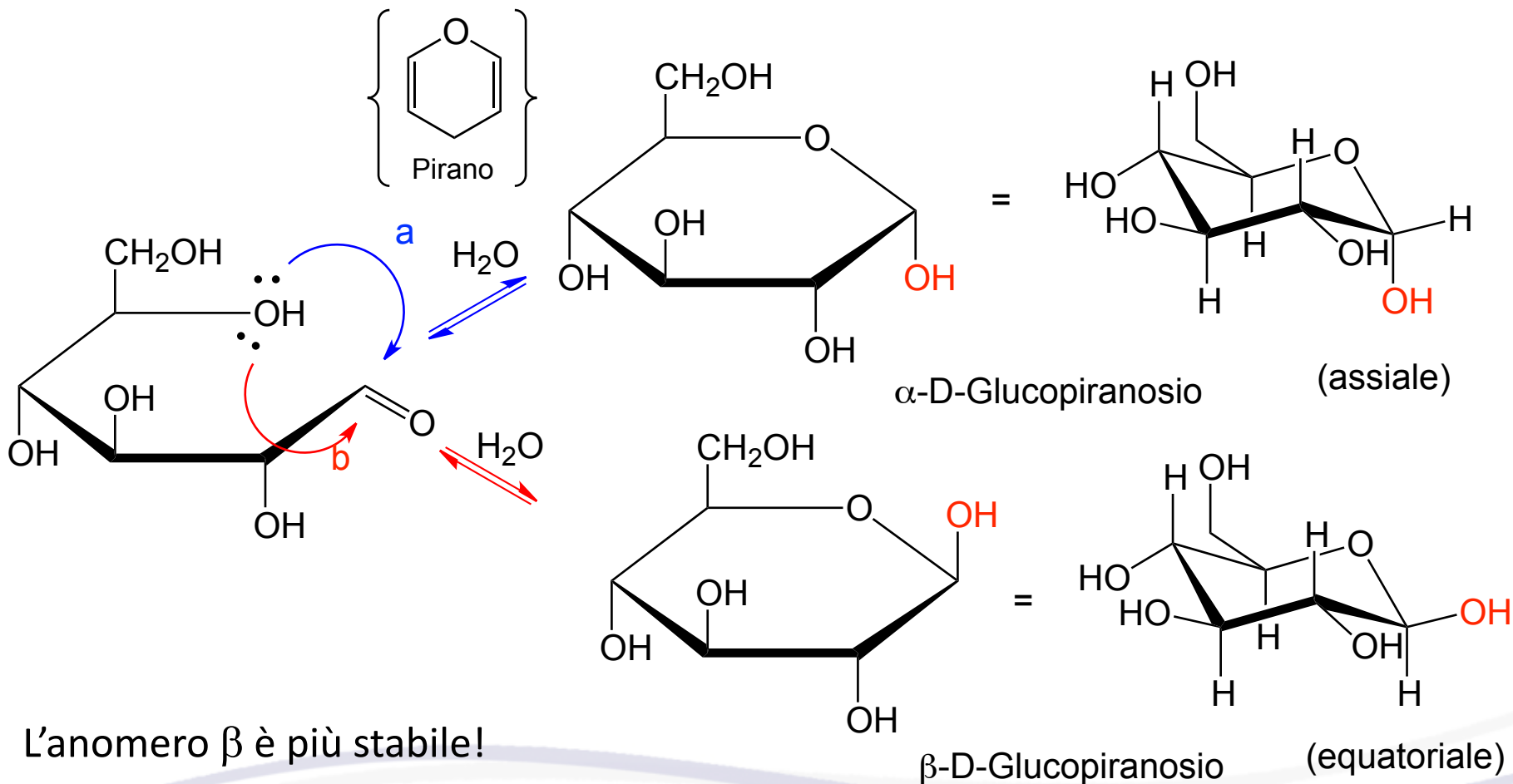
Tra i più importanti monosaccaridi:

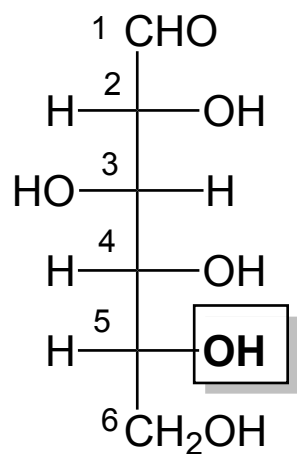


Epimeri: diastereoisomeri che differiscono per 1 solo centro chirale.

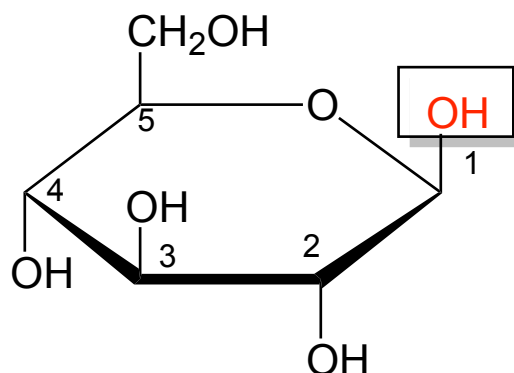
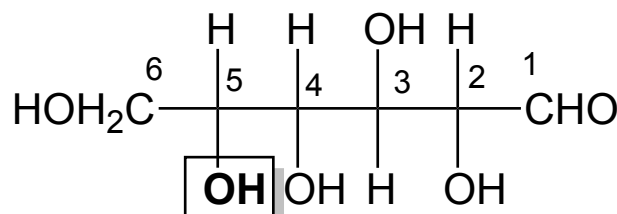
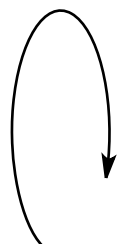
Anomero: epimero ciclico

Come nelle strutture appena viste i saccaridi in natura sono prevalentemente nella forma ciclizzata detta: emiacetalica, con possibilità di avere l'OH derivante dal C=O in posizione β (attacco sotto il piano= equatoriale nella conformazione a sedia) o α (attacco sopra il piano= assiale nella conformazione a sedia) formando così due “anomeri”.

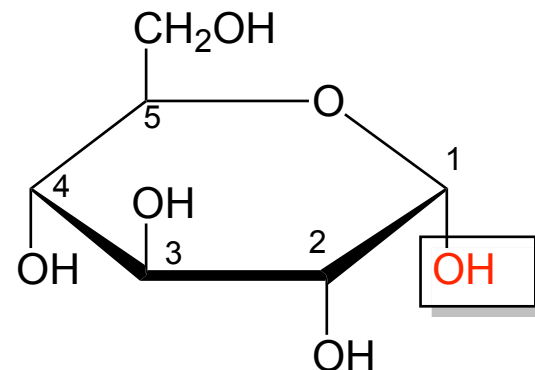
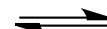




D_Glucosio
(forma aperta)



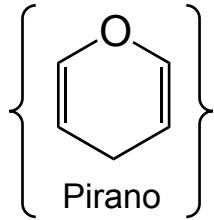
β -D-Glucopiranosio



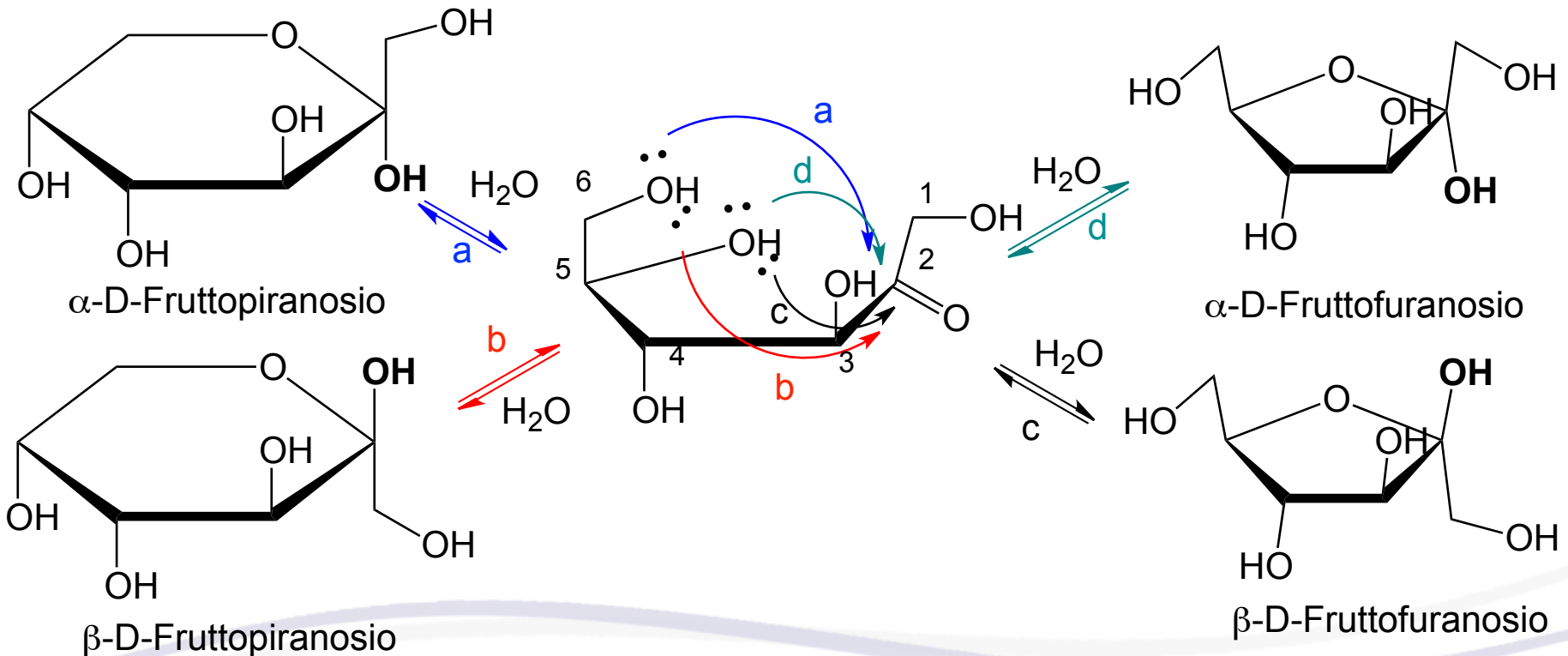
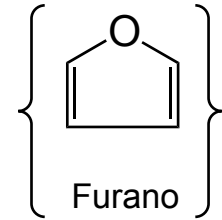
α -D-Glucopiranosio

L'OH anomerico della forma α , sta dalla stessa parte dell'OH principale (in C5 per il glucosio) della proiezione aperta di Fisher della serie D; nell'anomero β sta dalla parte opposta.

Stesso discorso per il fruttosio (chetoeso), dove però la ciclizzazione può portare anche alla formazione di due anomeri (α e β) a struttura furanosidica (meno stabili) a seconda dell'OH coinvolto.



Rapporto 70/30
fruttopiranosio/fruttofuranosio

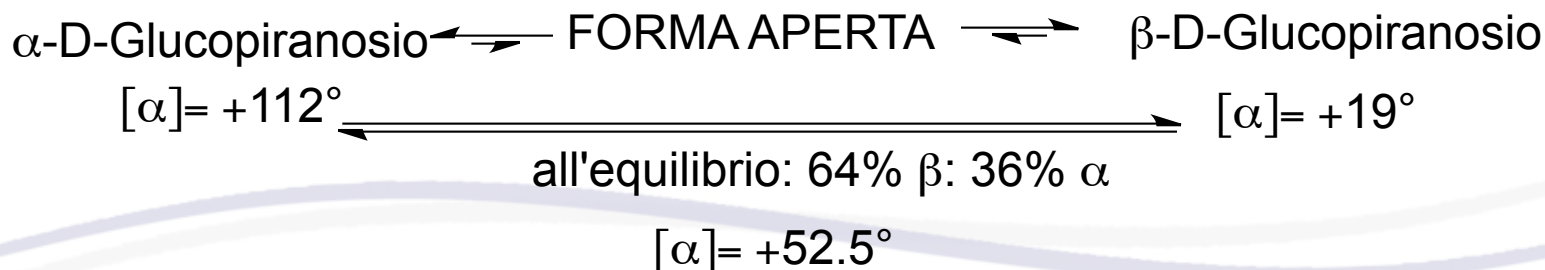


MUTAROTAZIONE:

I due anomeri del D-Glucosio sono diastereoisomeri, quindi hanno proprietà chimico-fisiche differenti e possono esser separati anche per cristallizzazione:

- α -D-glucopiranosio: p.f= 146°C; $[\alpha]= +112^\circ$
- β -D-glucopiranosio: p.f= 150°C; $[\alpha]= +19^\circ$

Solubilizzando in acqua l' α - o il β -D-glucopiranosio, si nota che il valore di $[\alpha]$ della soluzione, da un valore iniziale di +112 o +19, converge lentamente ad un valore di +52.5° caratteristico di tutte le soluzioni di D-Glucosio nelle quali vi è la presenza, all'equilibrio, dei due anomeri α e β nel 36% e 64% rispettivamente (solo lo 0.02% è in forma aldeidica libera). Tale variazione del potere rotatorio è detta: **mutarotazione** ed è dovuta all'isomerizzazione dell'anomero puro nella miscela dei due anomeri α e β e **giustifica l'esistenza dell'aldeide libera in soluzione**. Acidi o basi accelerano il fenomeno.

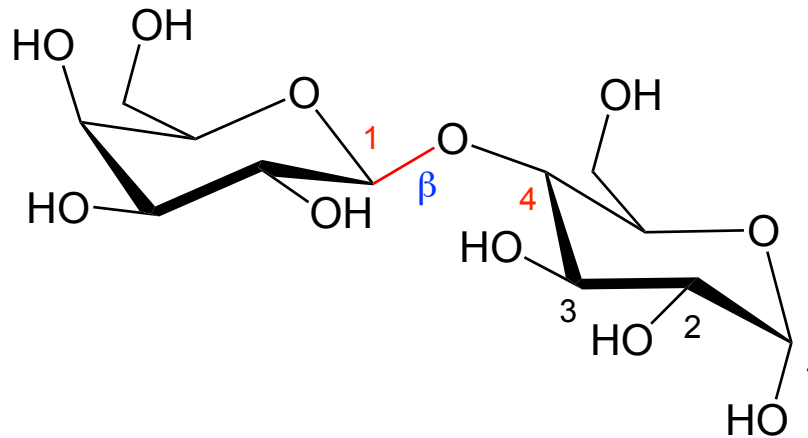


REATTIVITA' GENERALE:

1. Possono subire attacco nucleofilo sul $C=O$, e se avviene da parte di un $-OH$ di una seconda molecola di zucchero, si ottiene un "acetale" che nello specifico viene chiamato "glucoside". Si formano così gli oligosaccaridi (o i polisaccaridi) con legami acetalici formati da un ponte ossigeno tipo 1-1, (1-2 per i chetosi), 1-4 o 1-6 glicosidici (α o β) .
1. I carboidrati possono subire protonazione sull' OH emiacetalico (da parte di un acido forte) e quindi eliminare acqua (disidratazione) formando un'aldeide furanica; reazione che avviene anche per riscaldamento.
2. Danno reazione di ossidazione tipica dei polialcoli ed accentuata dalla presenza del gruppo aldeidico della forma libera!!
1. Danno derivati cristallini (osazoni) con p.f. netti, per condensazione con fenilidrazine sul carbonile (aldeidico o chetonico).

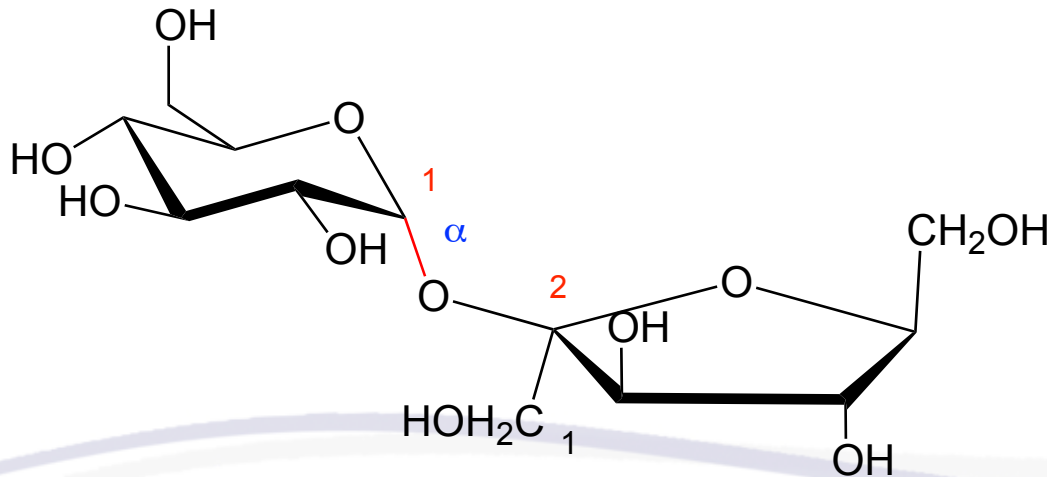
1. Reazione di glicosilazione (formazione di acetali):

Es. legame β 1-4 glucosidico: **Lattosio**



LATTOSIO
(Galattosio+Glucosio)

Es. legame α 1-2 glucosidico: **Saccarosio**

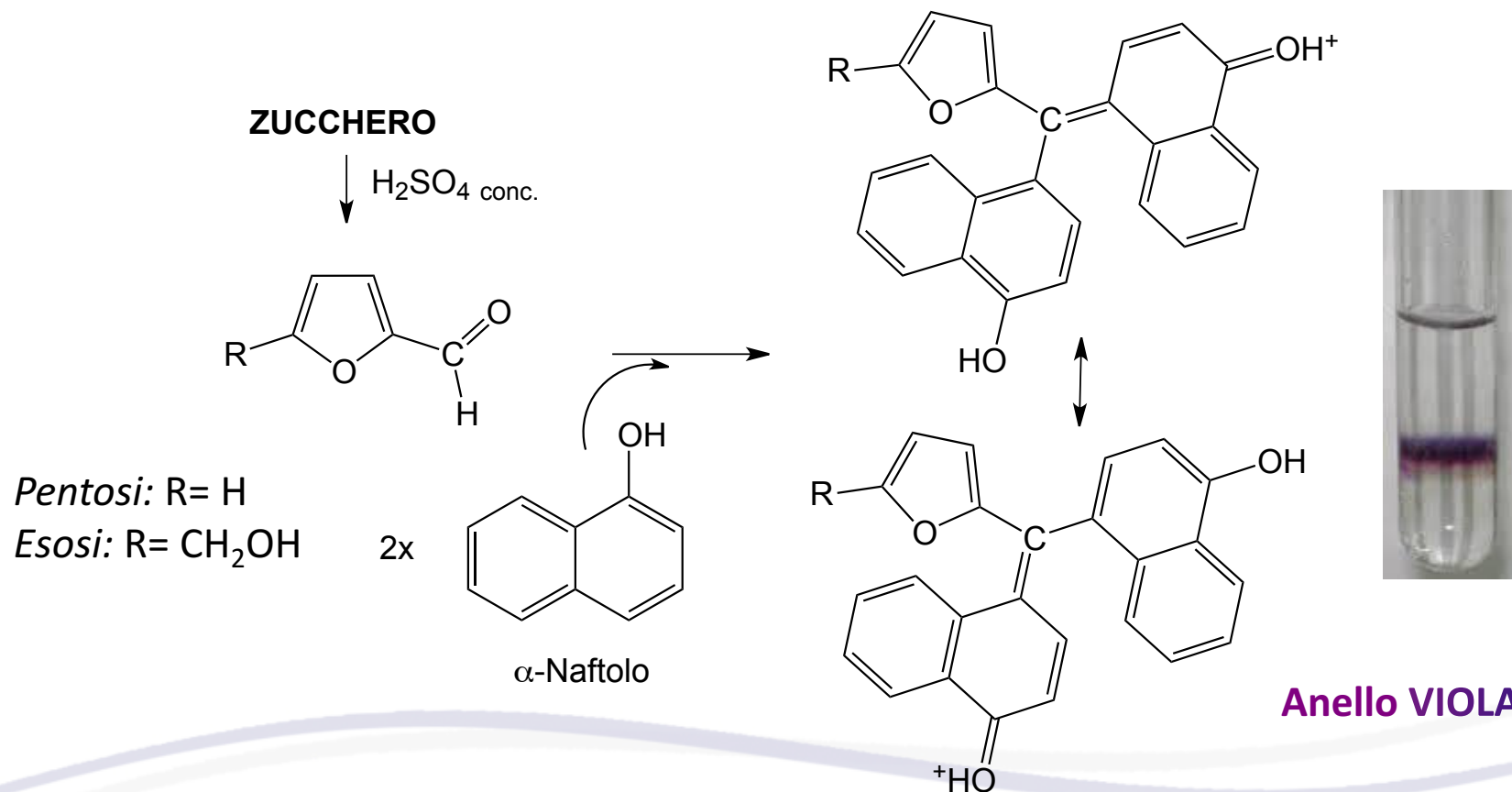


SACCAROSIO
(Glucosio+Fruttosio)

2. Reazione di disidratazione (e successiva condensazione):

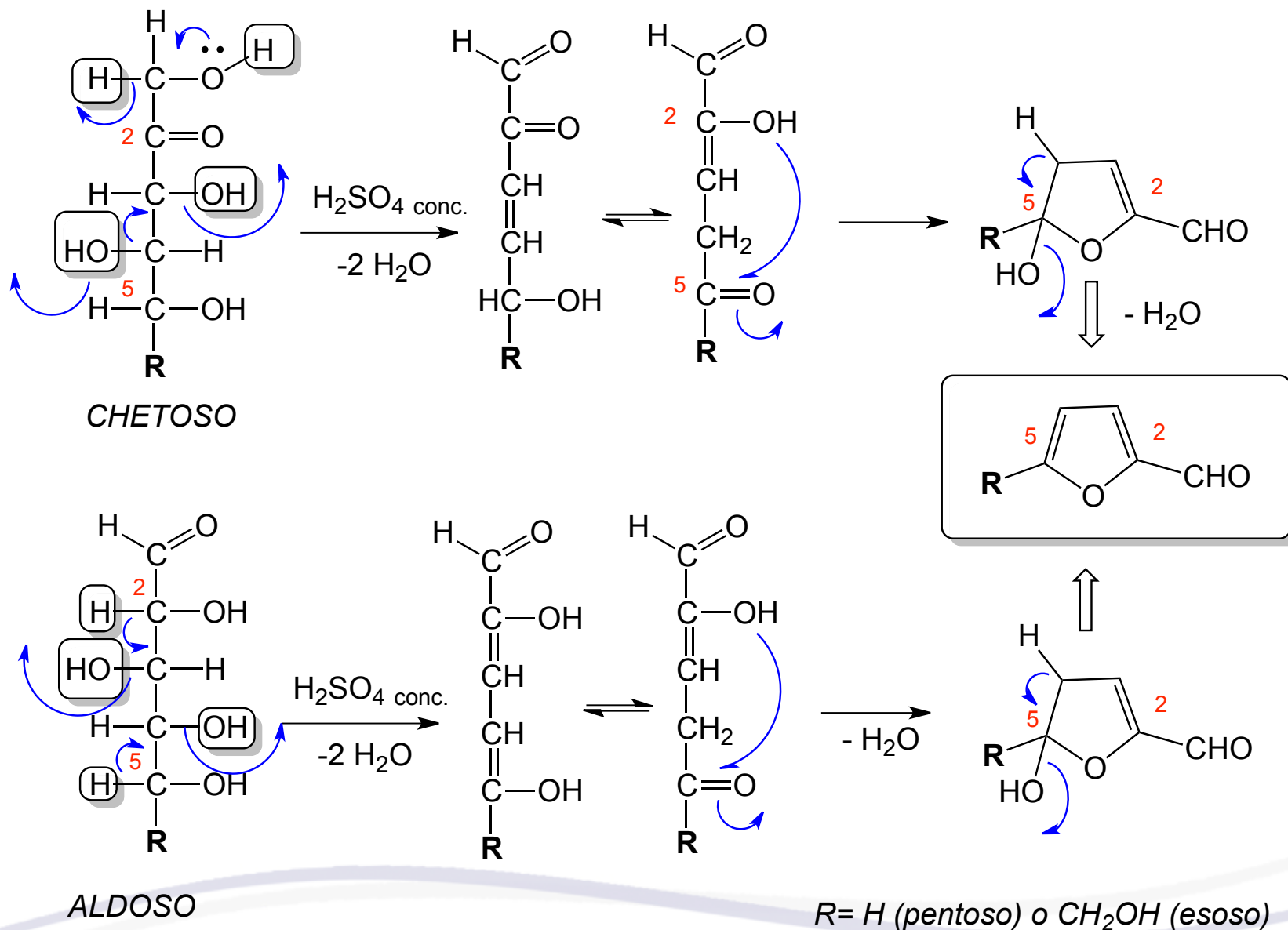
Sono le più interessanti a livello analitico:

- Reazione di MOLISCH (riconoscimento generale per gli zuccheri: monosaccaridi e disaccaridi); si disidratano con H_2SO_4 (già visto per gli alcoli) poi condensano con α -Naftolo (vale per mono e disaccaridi sia aldosi che chetosi, pentosi ed esosi) per dare un anello viola all'interfaccia:



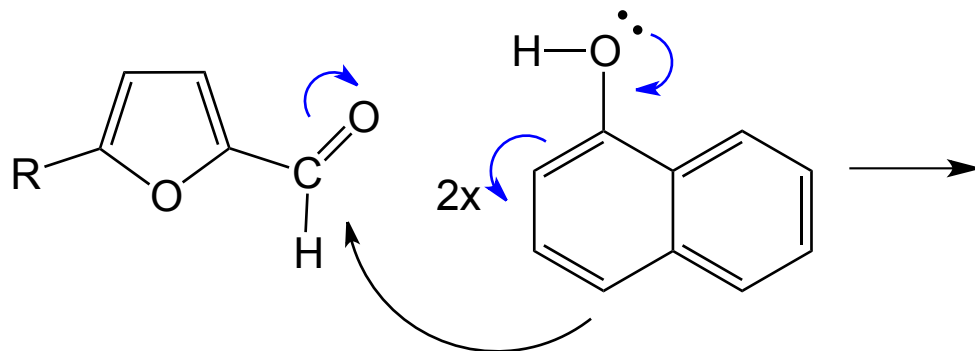
Meccanismo:

Step 1 - disidratazione



Meccanismo:

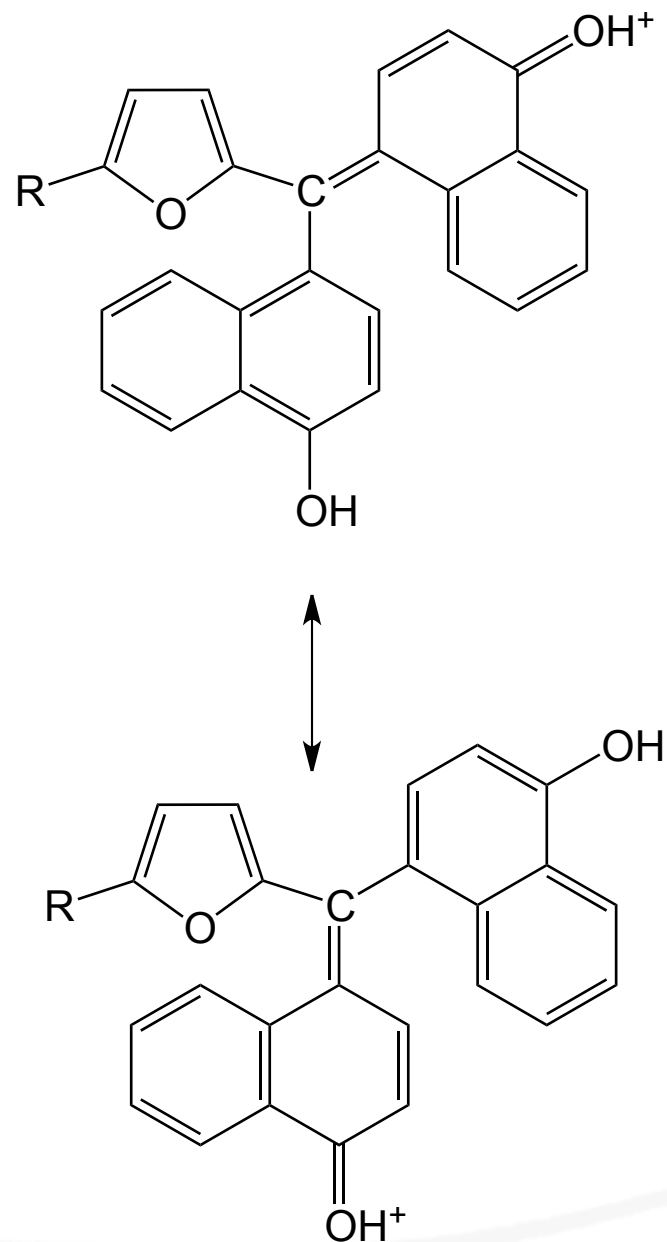
Step 2 – formazione adotto



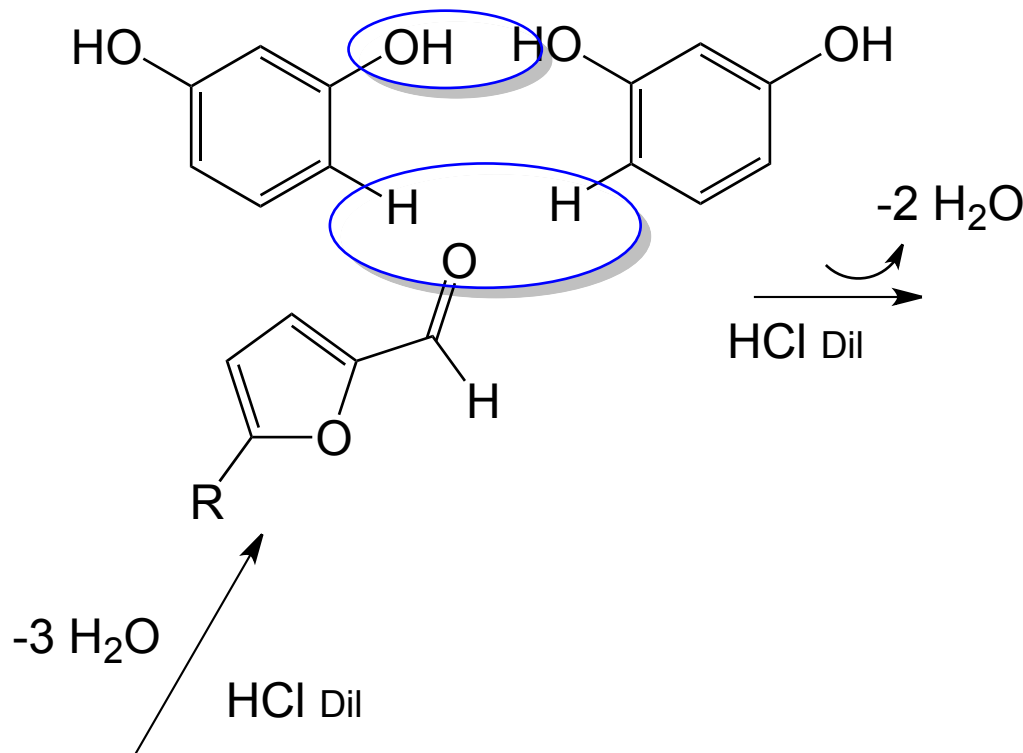
R= H (pentoso) o CH₂OH (esoso)

Campione	Tempo medio utile alla formazione dell'anello viola-porpora	Intensità (1-6)
Glucosio	31 s	1
Fruttosio	0 s	6
Galattosio	20 s	2
Lattosio	40 s	2
Saccarosio	0 s	6
Cellulosa	25 s	3
Amido	16 s	4

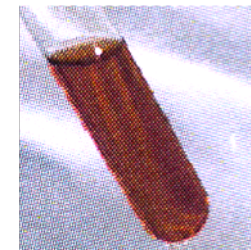
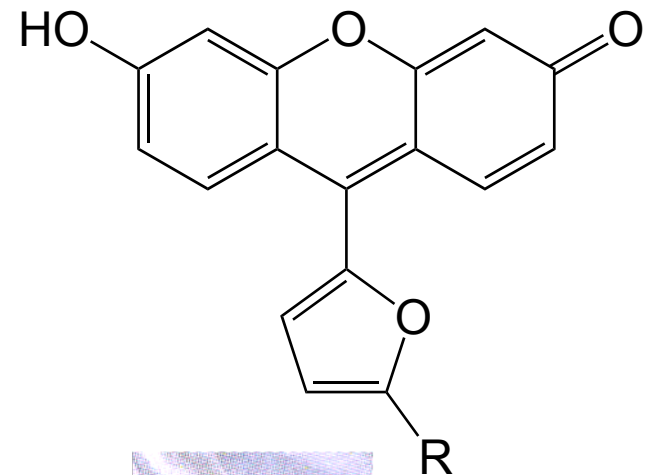
NB: Polialcoli come **Mannitolo** e **Sorbitolo** interferiscono dando un anello **VERDE**.



- Reazione di SELIWANOFF: permette di distinguere tra aldosi e chetosi. E' una variante, in condizioni più blande, della Molish. Si usa HCl dil. (1N) e Resorcina:
- Colorazione rosso-ciliegia entro 2 min: Chetoso (si disidrata molto più facilmente!!)
- Colorazione bruna in tempi lunghi: Aldoso



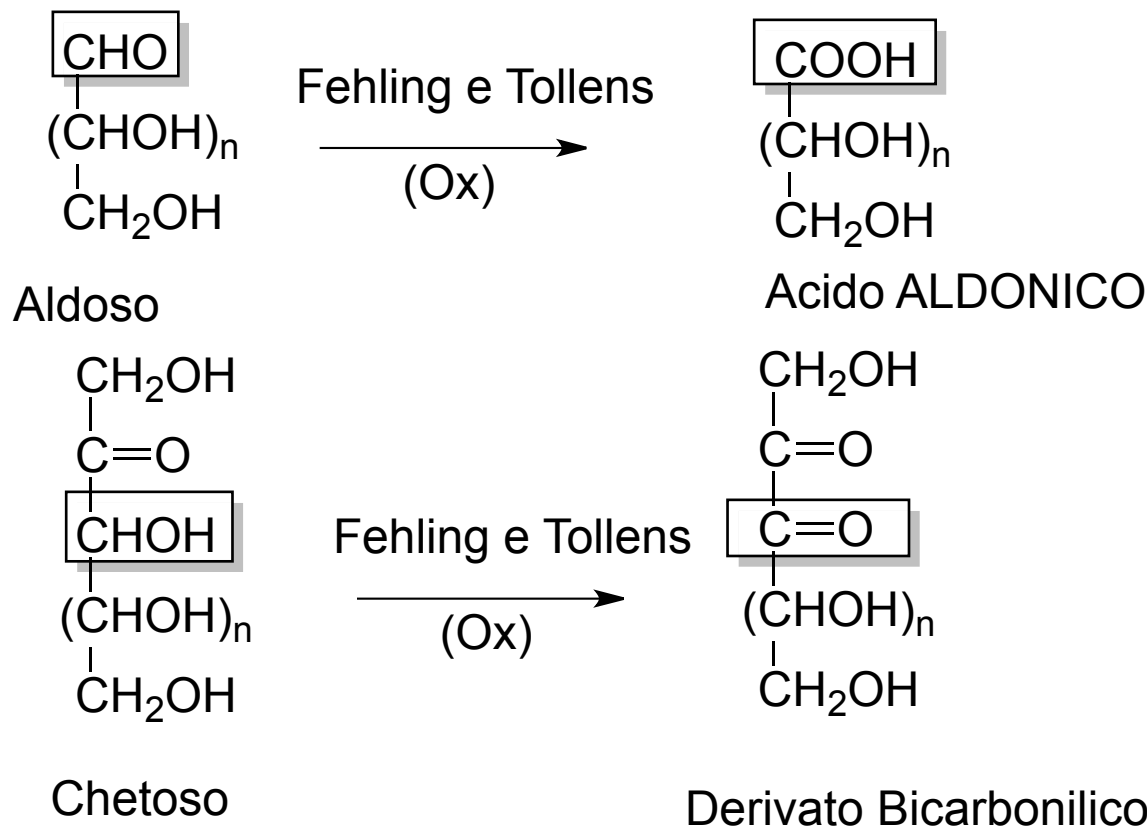
CHETOSO



ROSSO CILIEGIA

3. Reazione di ossidazione

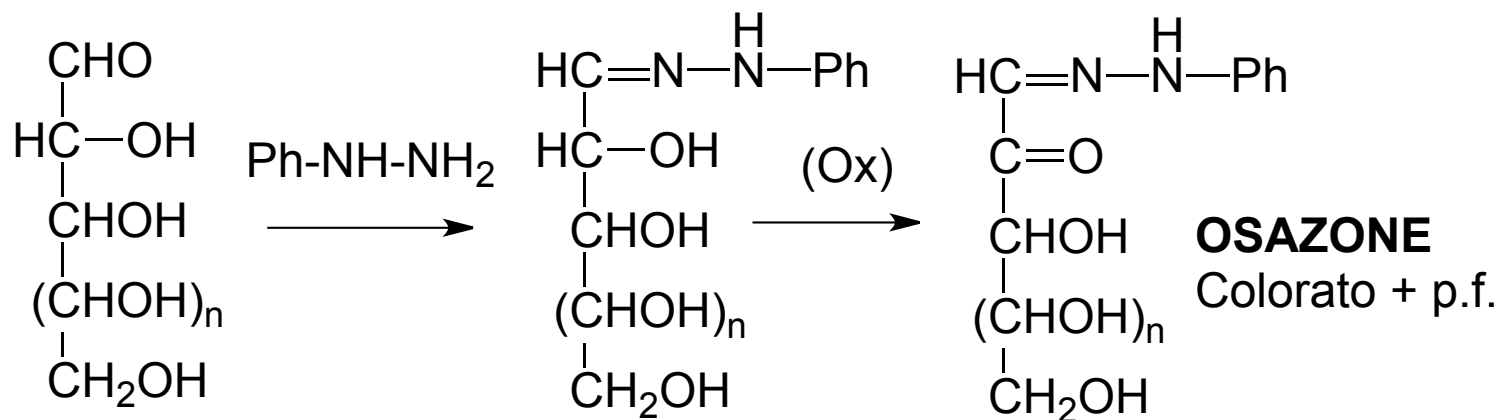
- Reazione di FEHLING e TOLLENS. Essendo riducenti danno positivi i saggi visti per i polialcoli.



Positivo sia per aldosi che per i chetosi; **poco specifico!**. I DISACCARIDI DEVONO VENIR PRIMA IDROLIZZATI (HCl dil a caldo, poi neutralizzare).

4. Formazione di derivati cristallini (condensazione):

- Condensazione con fenilidrazina; danno derivati cristallini **gialli** con p.f. netto!!



ZUCCHERO	MOLISH [§]	FEHLING	TOLLENS	SELIWANOFF	p.f.** (°C)
Amido	+	-	-	-	n.d.
Saccarosio*	+	-	-	+	~180
Sucralosio*	+	-	-	-	~130
Lattosio	+	+	+	-	~200
Gucosio	+	+	+	-	~150
Fruttosio	+	+	+	+	~100

*Fehling e Tollens positivi solo dopo idrolisi acida o basica!

** p.f. poco definiti NON in F.U.!!

[§]Anche derivati ridotti di cheto-aldosi quali **Mannitolo** e **Sorbitolo** (derivanti dalla riduzione del glucosio) con anello verde; Fehling positivo solo dopo ossidazione con H₂O₂.

RIASSUMENDO:

- Solidi cristallini con p.f. medio-alto e poco netto perché decompongono (caramellizzano al cocchio);
 - Composti che hanno più centri chirali (definiti D o L –Fischer- a seconda della stereochimica sull'ultimo atomo di C);
 - Idrosolubili;
 - Monosaccaridi, disaccaridi o polisaccaridi;
 - Più stabili nelle forme cicliche (struttura del pirano o del furano)
-
1. Reazione di glicosilazione (NO in LAB);
 2. Reazione disidratazione (formazione di furfurale) con acidi e successivo riconoscimento con:
 - α -Naftolo (Molish) per aldosi e chetosi: anello **VIOLA**;
 - Resorcina (Seliwanoff) per chetosi: colore **ROSSO**.
 3. Reazione ossidazione: Fehling (**ROSSO**) e Tollens (**SPECCHIO** Ag);
 4. Reazione di condensazione sul C=O per formazione di OSAZONI cristallini **GIALLI** (NO in LAB).

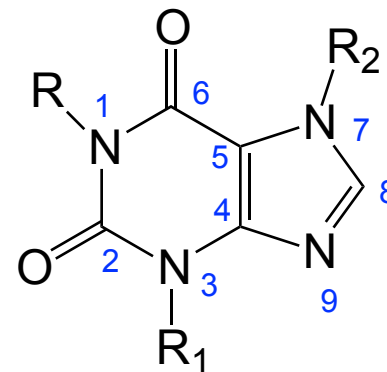
4. **XANTINE** metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR)

ANCHE DETTE: *BASI PURINICHE*

N.B.: al coccio “sublimano”

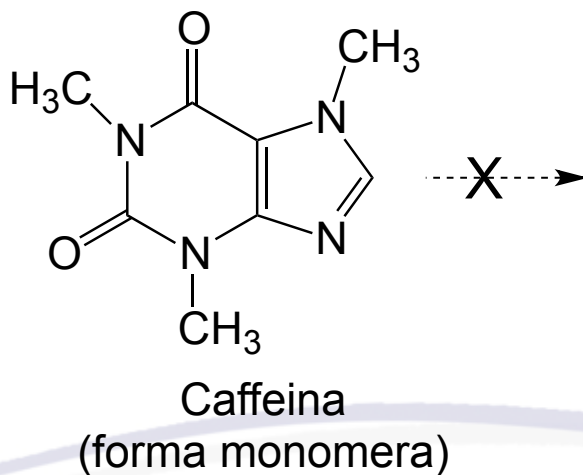
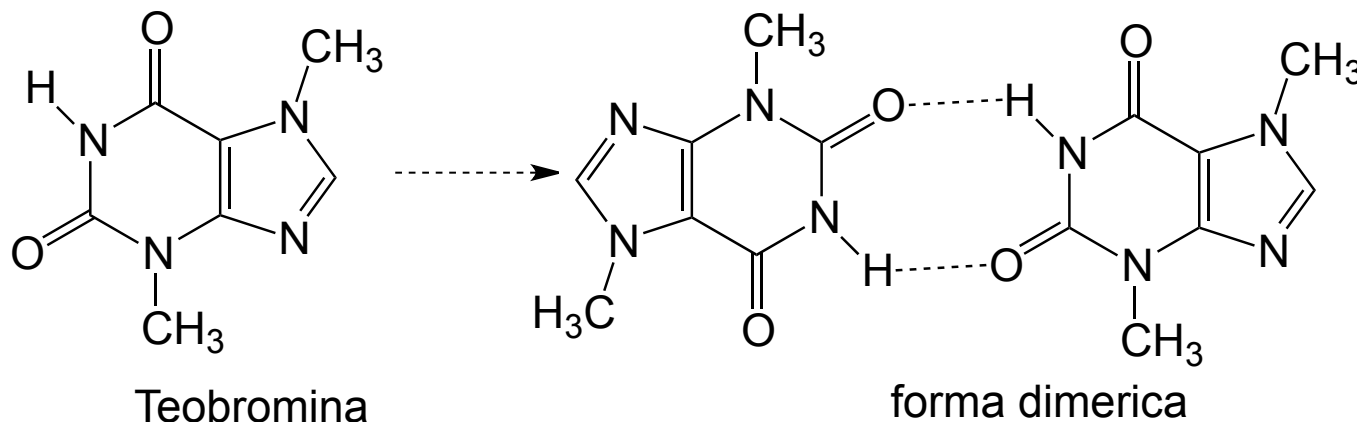
In F.U. sono iscritte:

- **Caffeina** ($R, R_1, R_2 = \text{CH}_3$)
- **Teofillina** ($R, R_1 = \text{CH}_3; R_2 = \text{H}$)
- **Amminofillina**: $[\text{Teofillina}]_2 \cdot \text{etilendiammina}$
- **Teobromina** ($R = \text{H}, R_1, R_2 = \text{CH}_3$)
- Stimolanti centrali e broncodilatatori.
- CARATTERISTICHE:
 - ✧ p.f. netti con tendenza a sublimare: (235°C Caffeina; 270°C teofillina e amminofillina; 375°C teobromina);
 - ✧ Solubilità bassa in H_2O limitata solo all'amminofillina (è un sale !!) e alla caffeina (minor leg. H intermolecolare perché tutti e 3 gli N sono metilati e \rightarrow maggior possibilità di leg.H con l' H_2O).



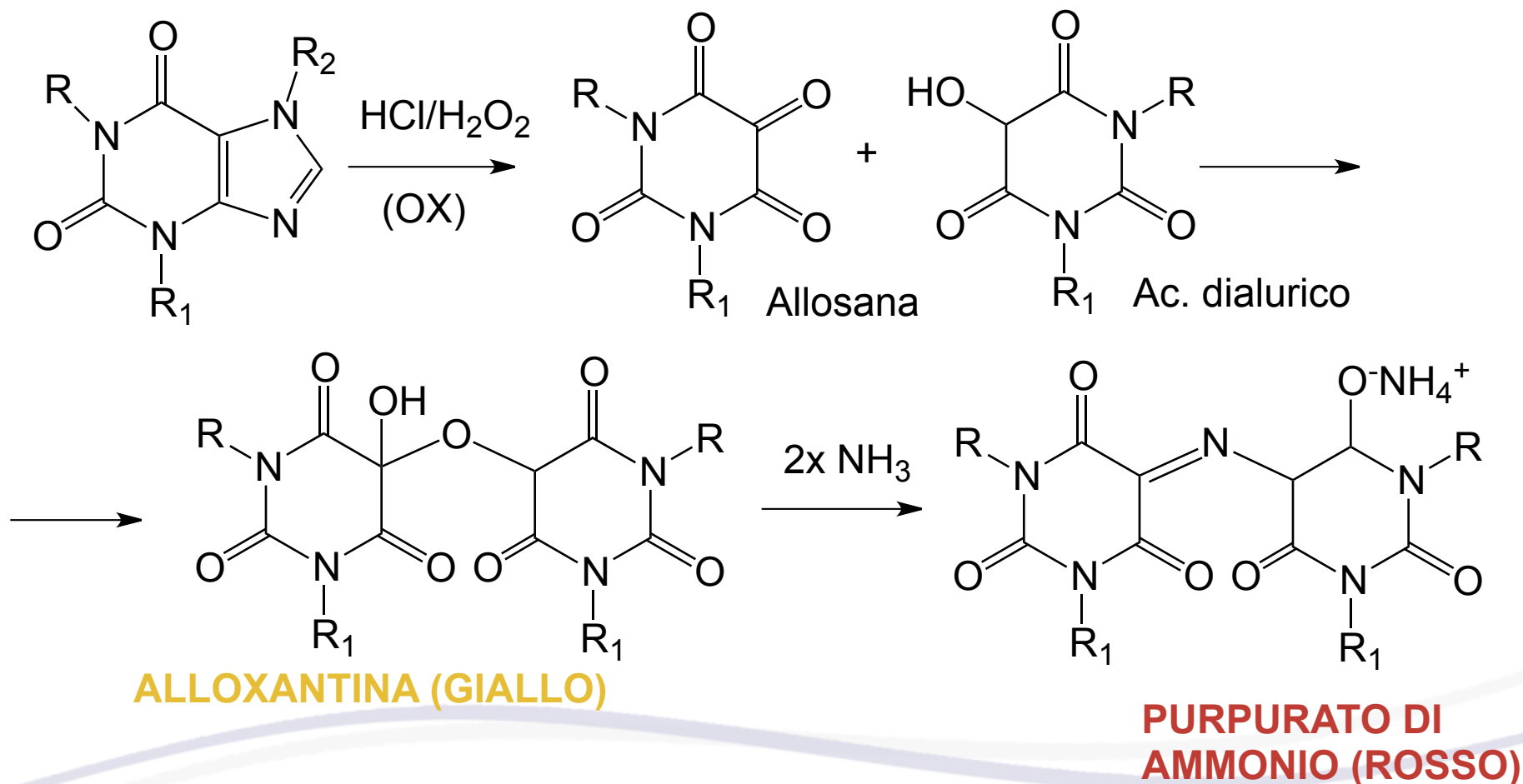
SOLUBILITA':

Tendono a formare dimeri per leg.H intramolecolare e ciò spiega la bassa solubilità e l'alto p.f.; la caffeina, non avendo possibilità di formare leg.H intramolecolare, sarà solvatata più facilmente e, quindi, risulterà più idrosolubile.



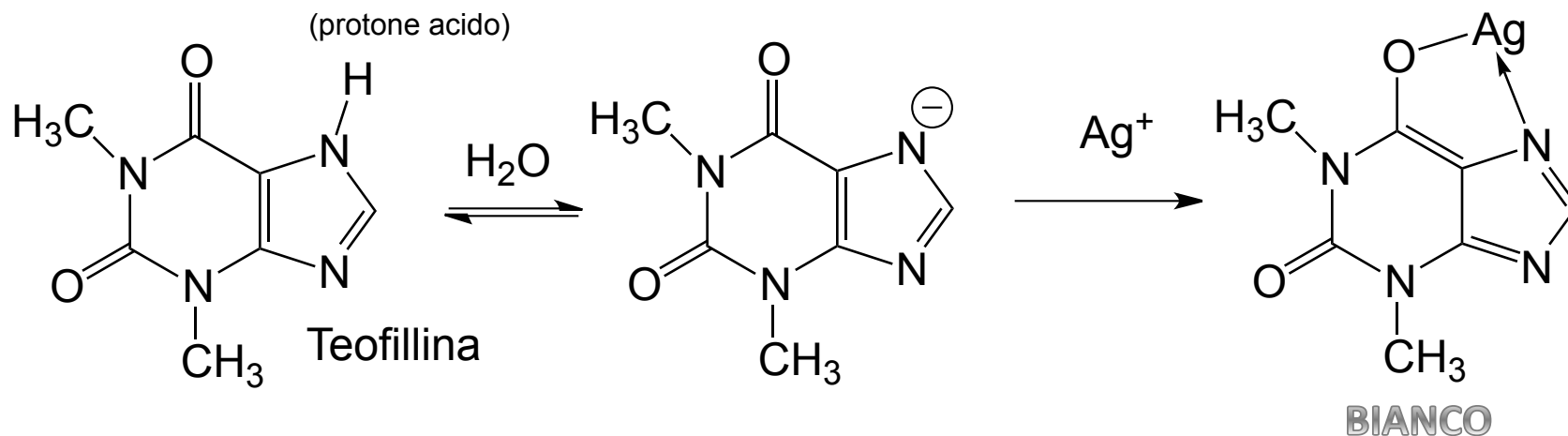
1. Reazione generale della MURESSIDE (Ox + Condensazione)

La muresside è il sale ammonico dell'acido purpurico utilizzato come indicatore. Si forma per distruzione dell'anello imidazolico (ox. Con HCl 2N/H₂O₂ 3:1) dando origine all'alloxantina (gialla) che, in presenza di ammoniaca vira al ROSSO porpora per formazione del purpurato d'ammonio!!



2. Teofillina e Teobromina: reazione con sali di argento

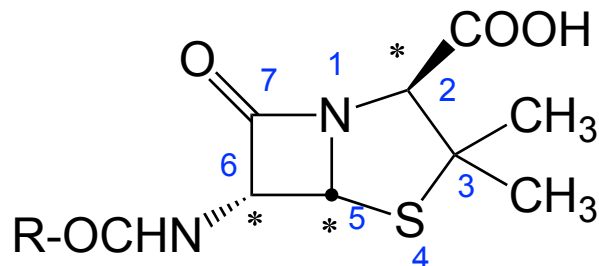
Si usa Ag-acetato e si formano sali bianchi di Ag-teofillinato e Ag-teobrominato:



RIASSUMENDO:

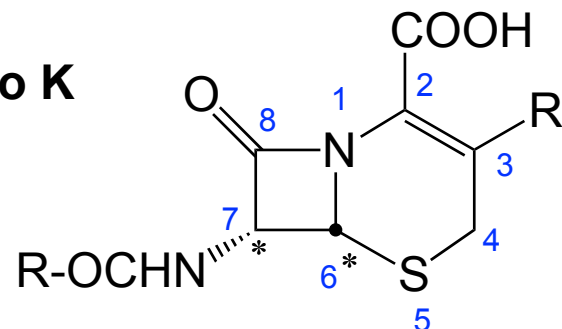
- Solidi cristallini con p.f. molto alto e netto; sublimano (evidente al coccio);
 - Poco solubili in H_2O ;
1. Reazione SPECIFICA della Muresside: **GIALLO** poi **ROSSO**
 2. Reazione di formazione di sali di argento

5. PENICILLINE E CEFALOSPORINE metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR, Polarimetria, TLC e HPLC)



(2, 5, 6 centri chirali*)

Sali di Na o K



(6, 7 centri chirali*)

- Sono antibiotici β -lattamici; Solubili in acqua come sali o come idrati. Inibiscono irreversibilmente le transpeptidasi delle membrane batteriche (G+ e G-);
- ✧ Sono ammidi dell'acido 6-amminopenicillanico (6-APA) e 7-amminocefalosporanico (6-ACA) che deriva dalla condensazione tra L-Cys e D-Val ; Le penicilline più rappresentative sono:
 - $R = C_6H_5-CH_2-$ **Benzilpenicillina;**
 - $R = C_6H_5-C^*H(NH_2)-$ **Ampicillina** (C^* chirale);
 - $R = (p)OH-C_6H_5-C^*H(NH_2)-$ **Amoxicillina** (C^* chirale)

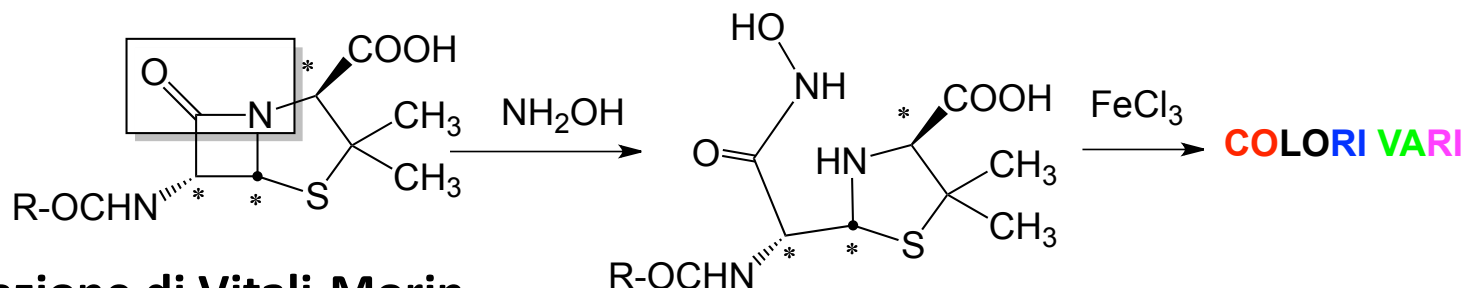
1. Reazione con Acido cromotropico e H_2SO_4 conc. a caldo

Si formano colorazioni varie, in seguito a degradazione.

- Benzilpenicillina: **GIALLO-ARANCIO** poi **MARRONE SCURO**
- Femossimetilpenicillina: **ROSSO-VIOLETTA**
- Ampicillina: **VERDE SCURO**
- Cefalosporine: colorazioni **VARIE**

2. Reazione degli acidi idrossammici

Reagisce il carbonile lattamico (ammide ciclica) in posizione 7 (8 nelle cefalosporine) che poi complessa con Fe^{3+} dando varie colorazioni. E' positiva per tutte le penicilline e cefalosporine.



3. Reazione di Vitali-Morin

Con HNO_3 fumante, danno colorazioni successive per riscaldamento iniziale seguito da aggiunta di KOH in EtOH (cap.2). E' la reazione generale di riconoscimento degli **ALCALOIDI TROPANICI**!

6. ALCALOIDI

- a. NUCLEO TROPANICO
- b. NUCLEO CHINOLINICO
- c. NUCLEO ISOCHINOLINICO
- d. NUCLEO FENILALCHILAMMINICO
- e. ~~NUCLEO MORFINANICO~~

- CARATTERISTICHE:

- ✧ Sostanze che agiscono sul SNC e SNA con struttura a nuclei differenti.

- ✧ Danno reazioni generali di riconoscimento suddivise in:

- 1. Reazioni di precipitazione**
- 2. Reazioni cromogeniche**

1. Saggi generali di precipitazione degli alcaloidi

- Reattivo di Drangendorff (soluz. di K-iodobismutato in H_2O /ac. acetico):

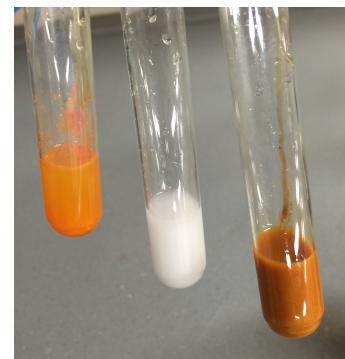
Danno ppt di colore **rosso-arancio**

- Reattivo di Mayer (soluz. di K-iodomercurato in H_2O):

Danno ppt di colore **bianco**

- Reattivo di Bouchardat (soluz. iodo-iodurata in H_2O):

Danno ppt di colore **rosso-bruno**

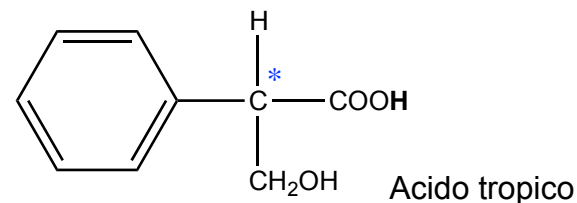
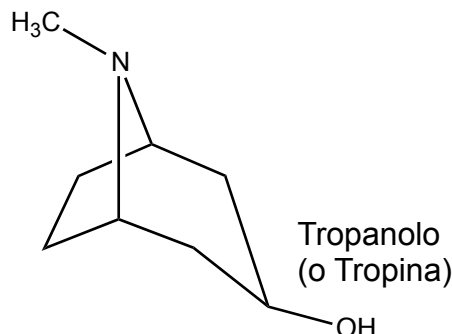


2. Saggi generali con reattivi cromogenici degli alcaloidi (NO in LAB.)

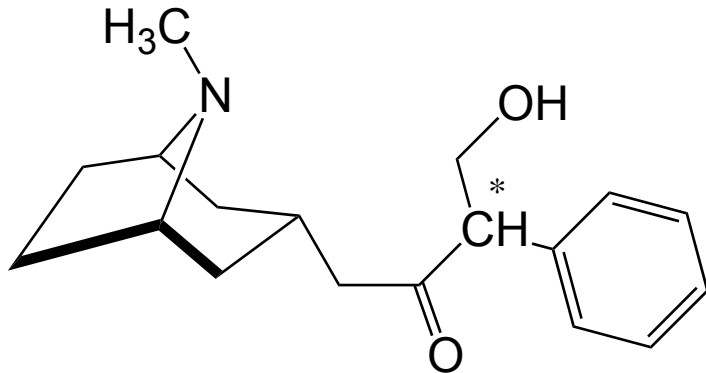
- Reattivo di Marquis ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HCHO}$): es. Papaverina (colore **blu**)
- Reattivo di Froehde ($(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$): es. Morfina (colore **violetto**)

TUTTI QUESTI SAGGI GENERALI SONO POCO DISCRIMINANTI!!

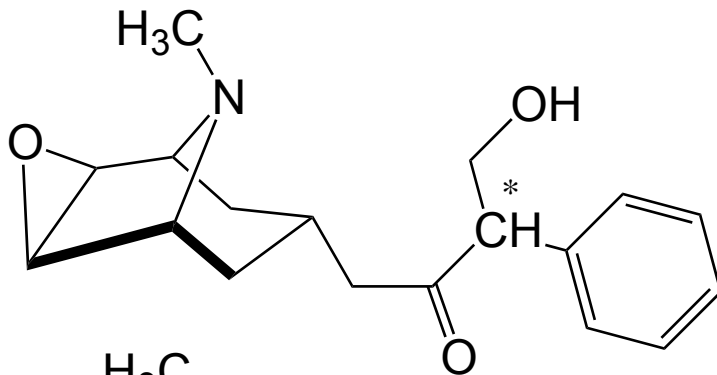
a. **ALCALOIDI A NUCLEO TROPANICO** metodi chimici e strumentali
(p.f., Uv, IR, Polarimetria, TLC)



- Spasmoditici muscolatura liscia, midriatici, antidoti.
- Sono formati da due parti: una acida rappresentata **dall'acido tropico**, ed una alcolica contenente un'azoto terziario in un sistema azabibiclico chiamata **tropanolo**. Hanno un C* chirale.
- ✧ Le più comuni, iscritte in F.U. generalmente come sali (solfati, bromuri) idrosolubili, sono:
 - Atropina e losciamina
 - Scopolamina
 - Omatropina



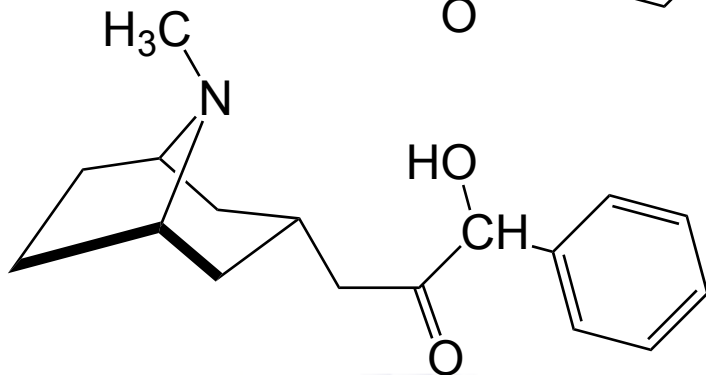
Atropina (racemo DL della Iosciamina);
estratto da foglie di Atropa Belladonna.



Scopolamina

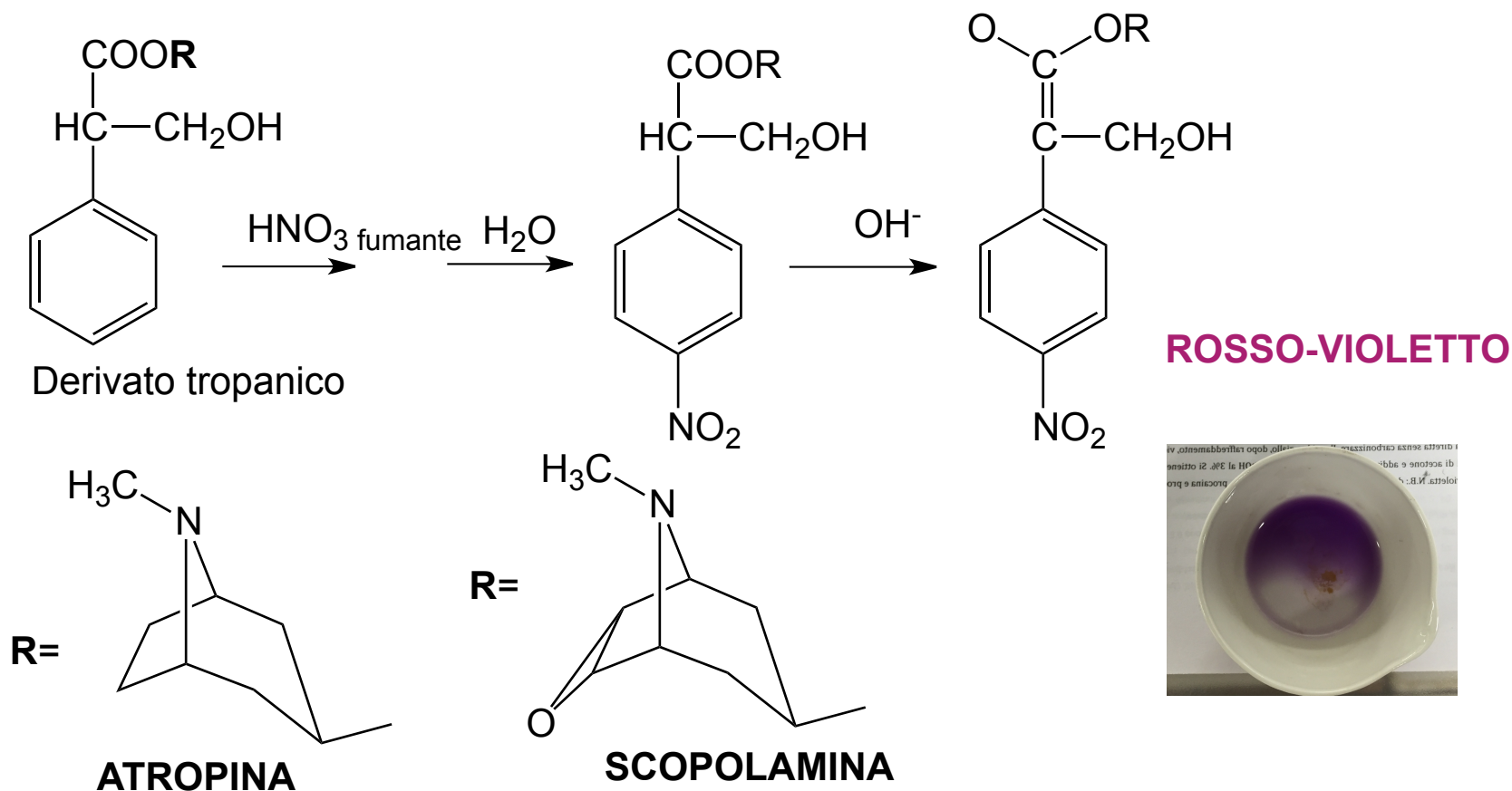


www.cactusplaza.com



Omatropina

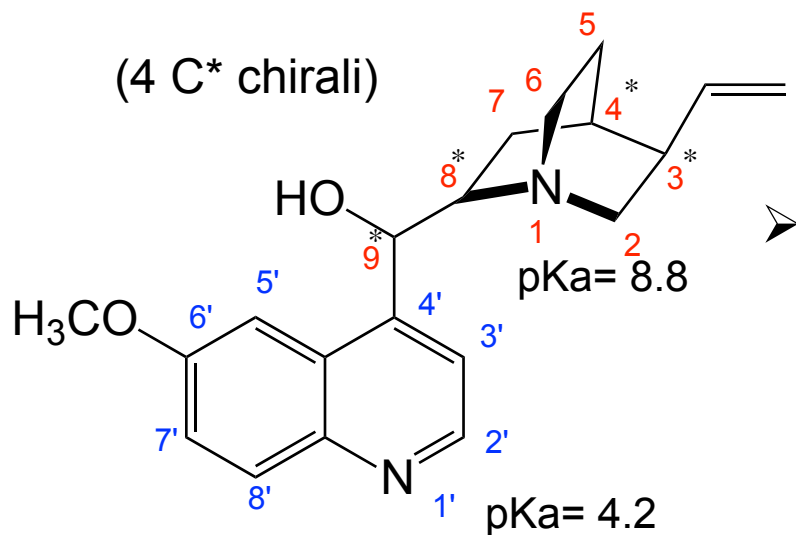
1. **Reazione generale di Vitali-Morin** (Nitrazione con HNO_3 fumante poi alcalinizzazione e sviluppo di colore violetto). Vedi meccanismo al Cap.2



2. **Reazione con Dragendorff, Mayer, Bouchardat:** **ROSSO-ARANCIO**, **BIANCO**, **ROSSO-BRUNO** per formazione dei sali corrispondenti.

b. ALCALOIDI A NUCLEO CHINOLINICO metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, Fluorimetria, IR, Polarimetria)

- Antimalarici, antiaritmici (chinidina)
- CLOROCHINA, CHININA e CHINIDINA i più importanti



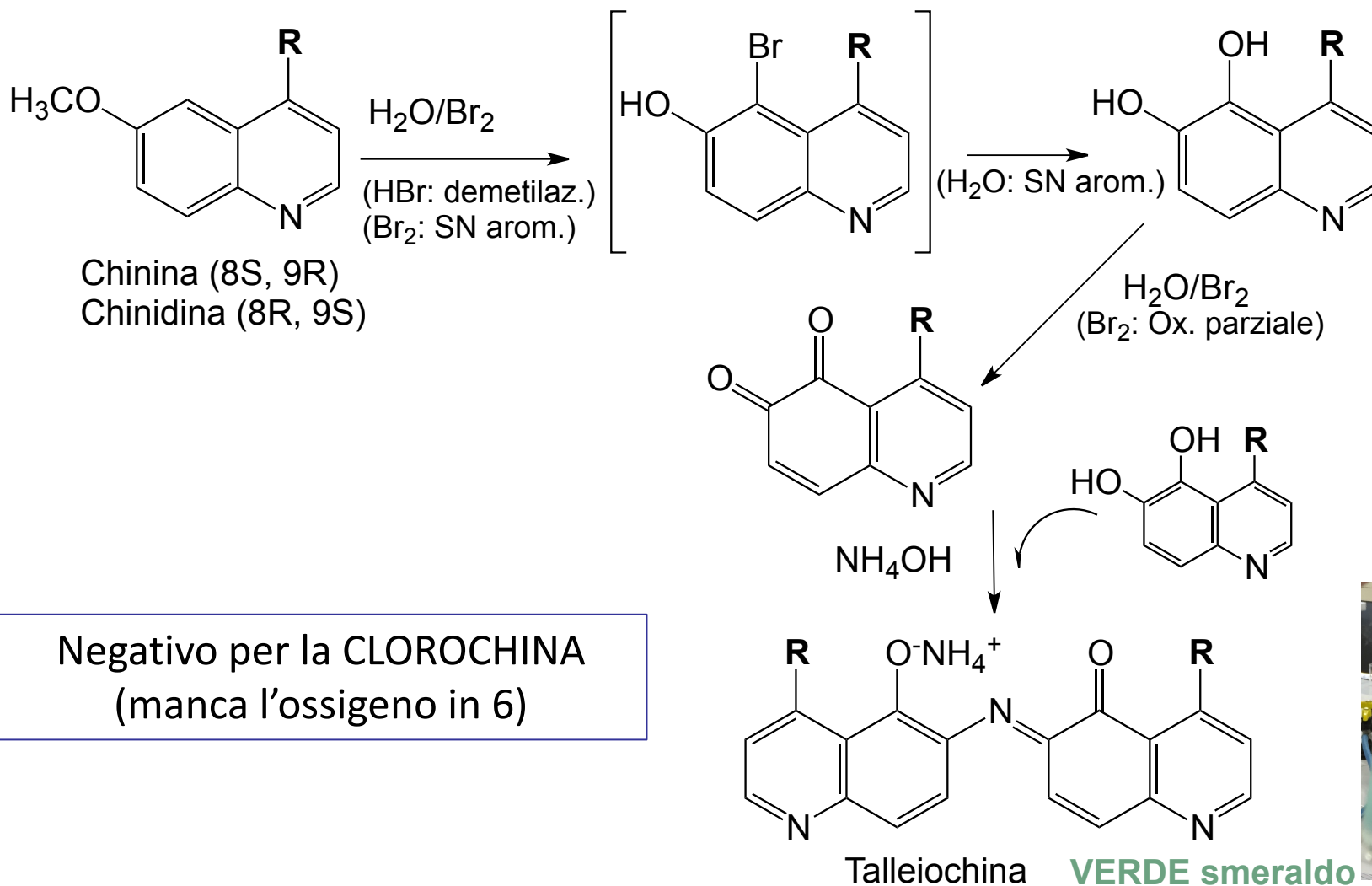
Chinina (8S, 9R)

Chinidina (8R, 9S)

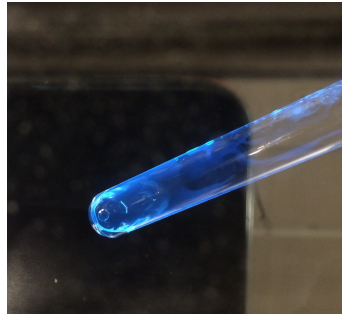
La **Cloroquina** e la **Chinina** sono alcaloidi usati nella malaria, la **Chinidina** (stereoisomero della chinina) nelle aritmie. Sono estratti dalla *Cinchona Officinalis* e in F.U. sono presenti come sali (cloridrati, solfati).

- Hanno p.f. definiti e sono biacide (2 pKa)

1. Reazione della Talleiochina (specifica per il nucleo chinolinico con atomo di ossigeno in 6):



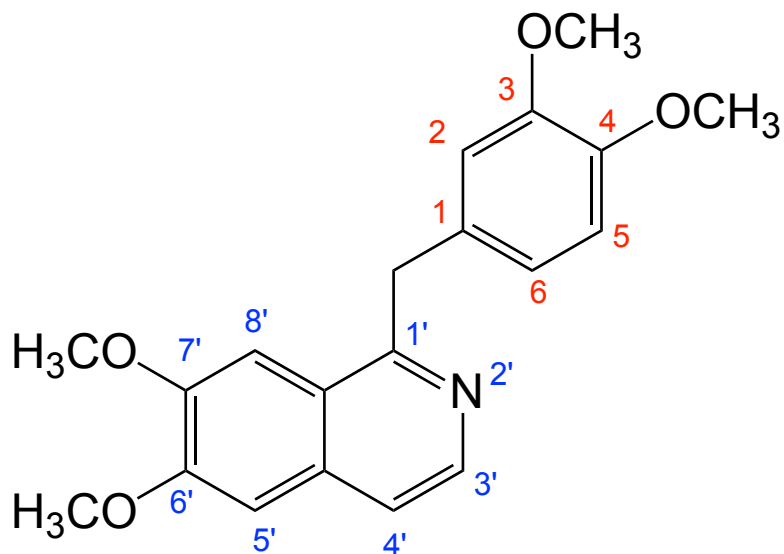
2. **Reazione positiva con H_2SO_4 conc.** Compare una fluorescenza **AZZURRA**);



3. **Reazione positiva con H_2SO_4 conc. e Acido cromotropico** (colorazione **VIOLETTA**) per liberazione di formaldeide (CH_2O);
4. **Reazioni positive per i Cl^- (nel caso di cloridrati) o SO_4^{2-} (se solfati)**
5. **Reazione con Dragendorff, Mayer, Bouchardat: ROSSO-ARANCIO, BIANCO, ROSSO-BRUNO** per formazione dei sali corrispondenti.

c. ALCALOIDI A NUCLEO ISOCHINOLINICO metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, Fluorimetria, IR, Polarimetria)

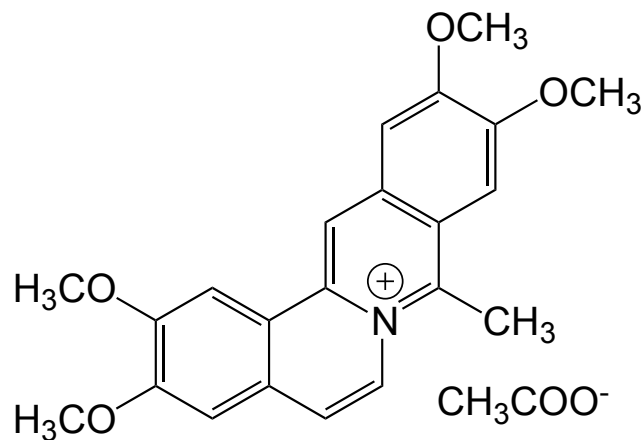
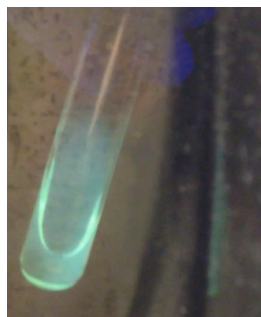
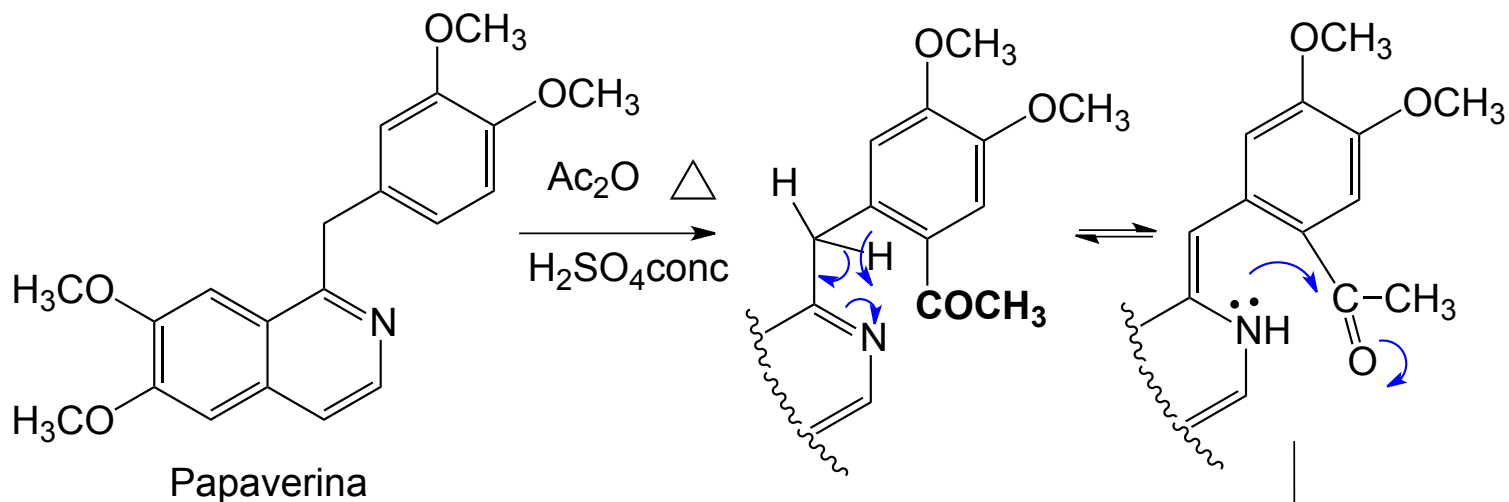
- Il più importante è la **Papaverina**; un alcaloide dell'oppio vasodilatatore periferico usato come blando miorilassante e nelle disfunzioni erettili.
- Ha p.f.= 146°C (la base libera) mentre il cloridrato: p.f.= 215-225°C.
 - E' sensibile alla luce e all'aria tendendo ad ossidarsi sull' atomo di C a ponte tra i due sistemi aromatici.



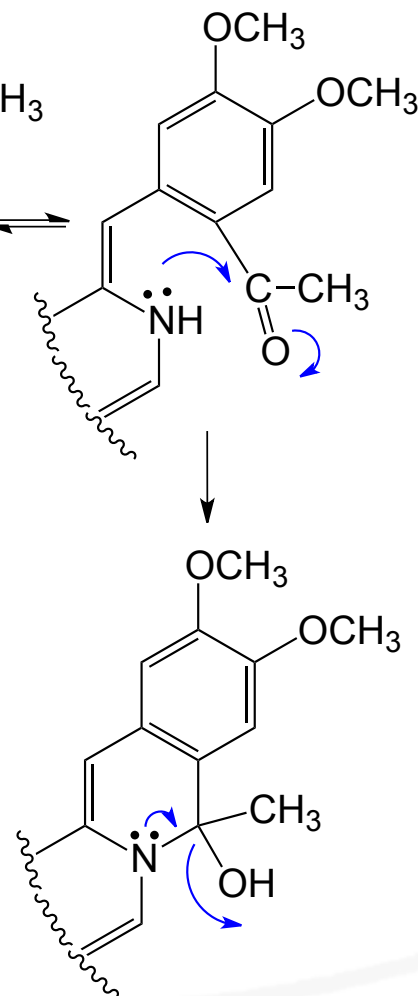
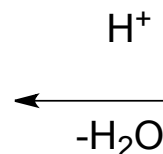
www.omero.it

Papaverina (HCl)
1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-
dimethoxyisoquinoline

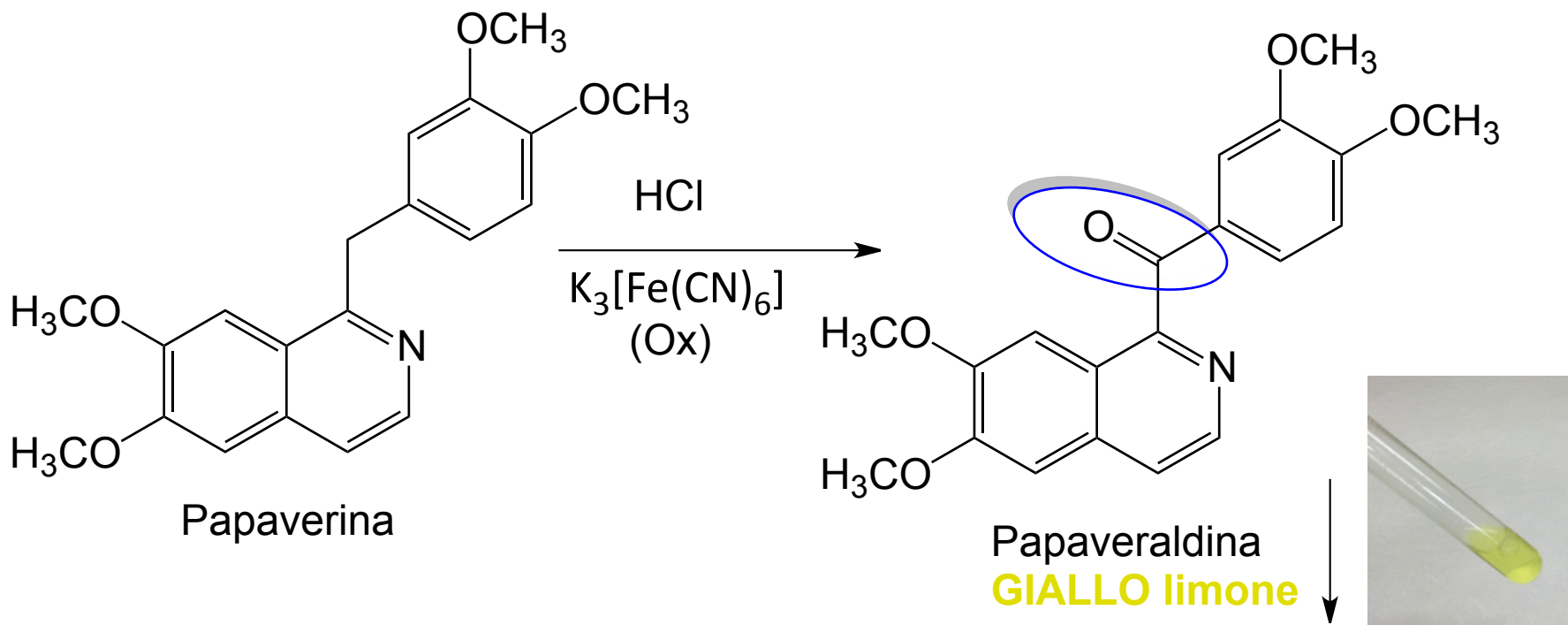
1. **Reazione specifica (F.U.) della CORALINA.** Si tratta con anidride acetica ed H_2SO_4 conc. a caldo. Appare una colorazione **GIALLA** con **fluorescenza verde** alla lampada UV.



Acetato di Coralina
(**GIALLO** con **fluo VERDE**)



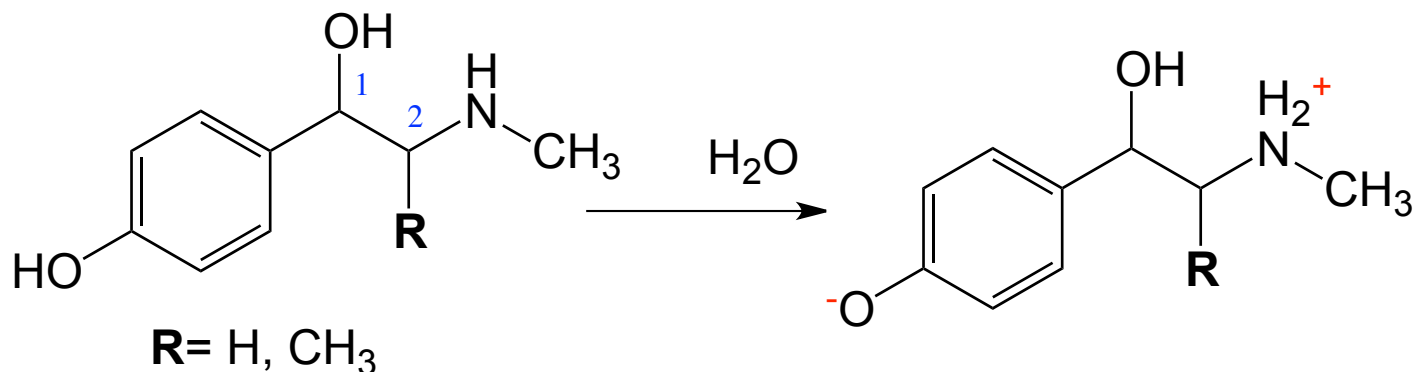
2. **Reazione positiva con H_2SO_4 conc. e Acido cromotropico** per liberazione della formaldeide (colorazione **VIOLETTA**);
3. **Reazione con Ferricianuro di Potassio ($\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) in ambiente acido per HCl .** Si forma un ppt **GIALLO** limone per ox. C metilenico.



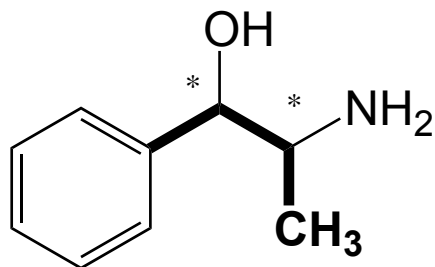
4. **Reazione con Dragendorff, Mayer, Bouchardat: ARANCIO-ROSSO, BIANCO, ROSSO-BRUNO** per formazione dei sali corrispondenti.

d. **ALCALOIDI A NUCLEO FENILALCHILAMMINICO** (OSSIDRILICO IN 1 AMMINICO IN 1) metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, Fluorimetria, IR, Polarimetria)

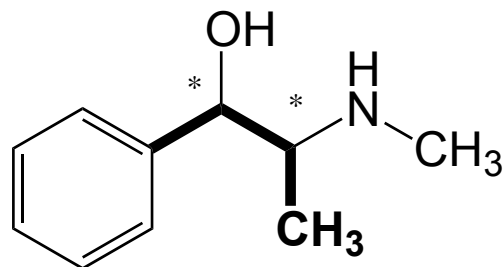
- Simpaticomimetici; Stimolanti centrali, decongestionanti, anoressizanti.
- Hanno struttura base di AMMINOALCOLI e sono derivati della FENILETANOLAMMINA o della FENILPROPANOLAMMINA recante 1 o 2 OH fenolici. Il gruppo amminico ha carattere di “zwitterione”, per cui la sua basicità è minore del previsto.



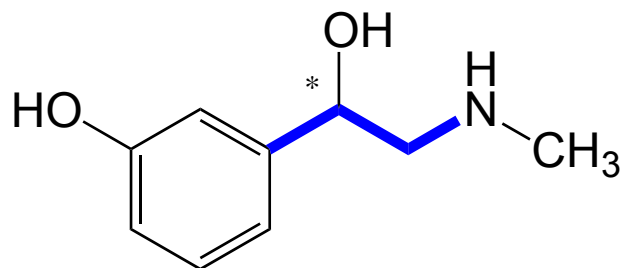
I derivati più comuni (F.U.) sono la **Fenilpropanolamina** e l'**Efedrina** come FENILPROPANOLAMMINICI, mentre la **Fenilefrina** e (decongestionanti nasali e oculari) l'**Adrenalina** quali derivati FENILETANOLAMMINICI ossidrilati sull'anello (stimolanti cardiaci e della pressione arteriosa; broncodilatatori).



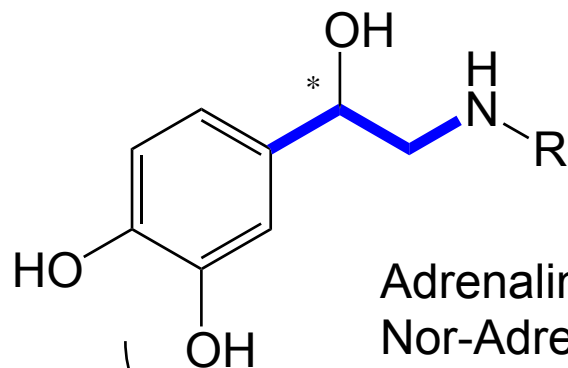
Fenilpropanolamina



Efedrina



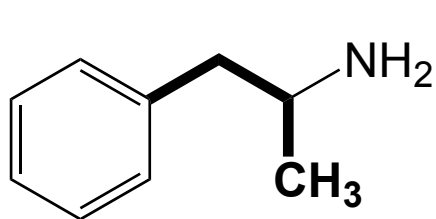
Fenilefrina



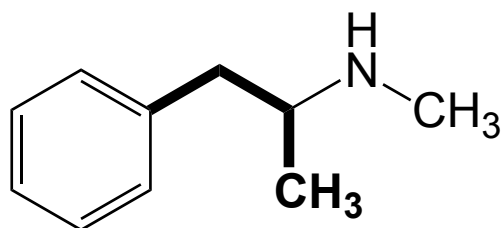
Adrenalina R=CH₃
Nor-Adrenalina R=H

(gruppo catecolico=diidrossifenil)

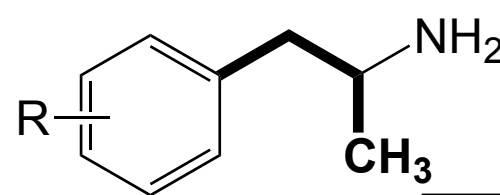
Ci sono poi i derivati FENILPROPILAMMINICI derivati dell'**Amfetamina** (simpaticomimetici psicoattivi e anoressizzanti) dove, oltre all'assenza del gruppo OH fenilico o della sua sostituzione con altri sostituenti, è presente la catena propilamminica anche sostituita sull'azoto (tutti di sintesi). Es.



Amfetamina



Metamfetamina

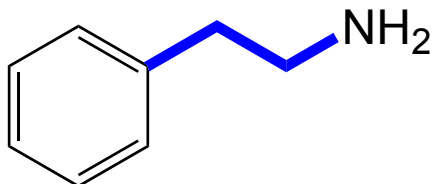


R= -OCH₃

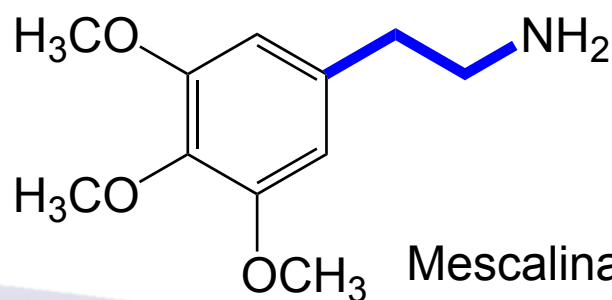
Vari derivati psiocoattivi

NO IN LAB.

Infine i derivati FENILETILAMMINICI (attività allucinogena) nei quali la catena isopropilamminica è ridotta a 2 atomi di C e, anche in questo caso, l'OH fenilico è assente o rimpiazzato da altri sostituenti, in particolare gruppi metossilici. Es.



Feniletilammina



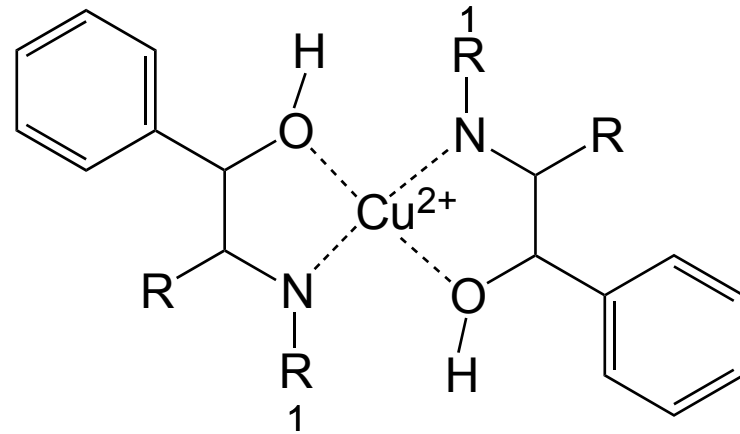
Mescalina
(Peyote)

NO IN LAB.



1. **Reazione di Chen-Kao:** formazione di chelati con cationi metallici (es. Cu^{2+}) con formazione di colorazioni **blu-viola** (simil-Biureto degli a.a.).

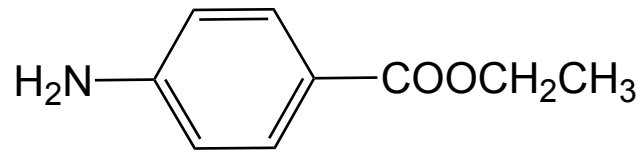
Reazione F.U. dell'Efedrina
($\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$)



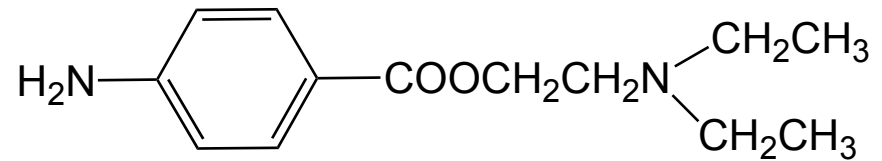
2. **Reazione con FeCl_3 :** colorazione violetta come i derivati fenolici per complessazione del Fe^{3+} da parte dell'-OH aromatico; i derivati catecolici (diidrossifenil-) danno colorazioni **verdi** che virano al **rosso** per alcalinizzazione (NO IN LAB).
3. **Reazione con Dragendorff, Mayer, Bouchardat:** **ROSSO-ARANCIO**, **BIANCO**, **ROSSO-BRUNO** per formazione dei sali corrispondenti.

7. ANESTETICI LOCALI metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR)

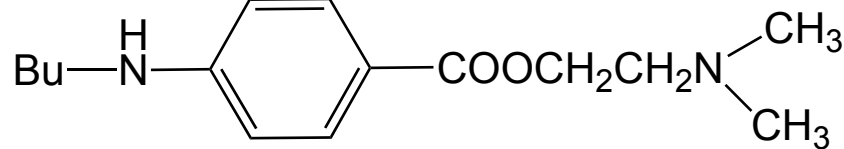
- Usati come coadiuvanti in terapia ad uso topico (spray, lozioni, iniezioni,...)
- ✧ Esteri (**Benzocaina, Procaina, Tetracaina**) o ammidi (**Lidocaina**);
- ✧ Spesso come cloridrati; p.f. netti;
- ✧ Solubili in H₂O i cloridrati.



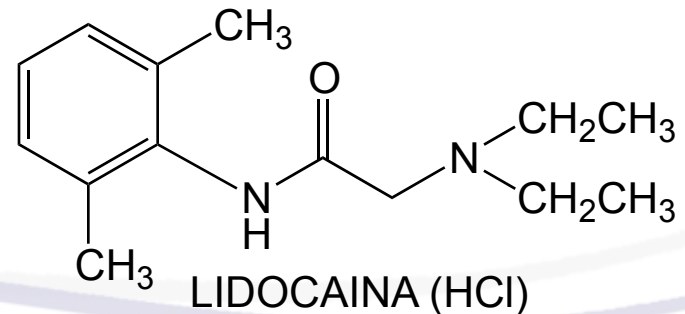
BENZOCAINA



PROCAINA (HCl)



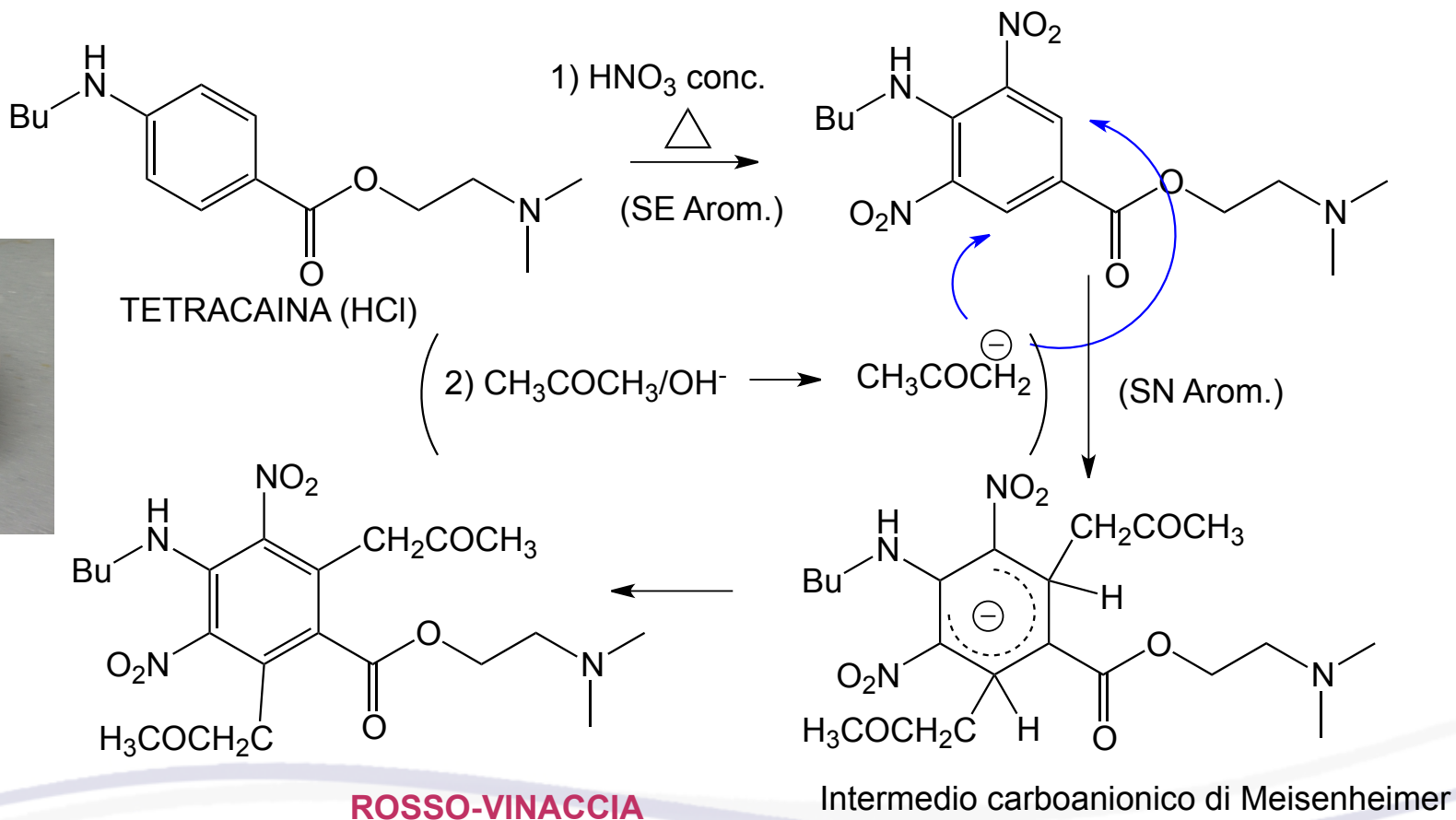
TETRACAINA (HCl)



LIDOCAINA (HCl)

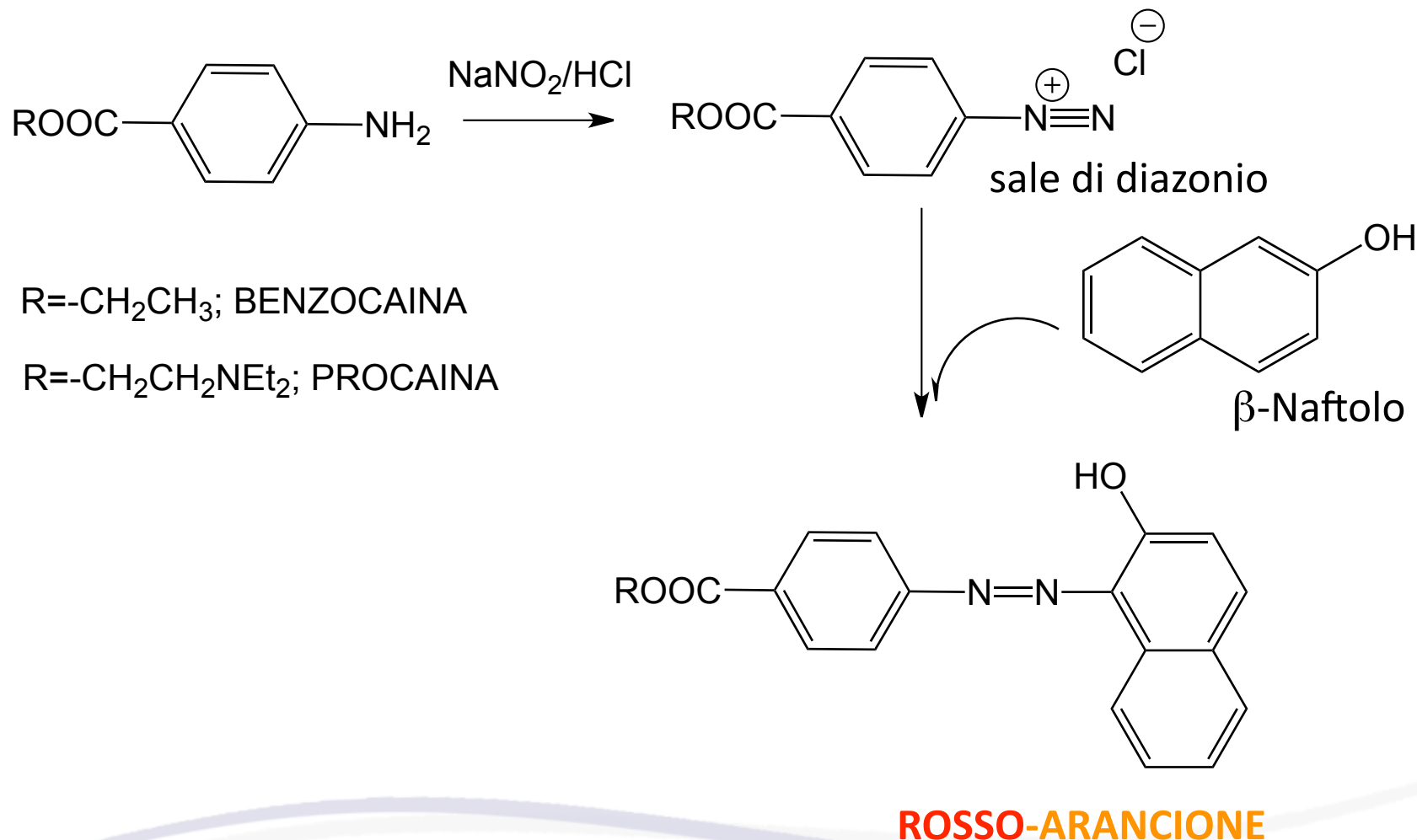
1. Reazione di Vitali-Morin (modificata)

- Danno positiva la reazione di Vitali-Morin (variante) come gli alcaloidi tropanici; nitratura iniziale (tipica SE aromatica) per attivare l'anello aromatico, poi successiva sostituzione nucleofila (tipica SN_2 aromatica: Meisenheimer). Colorazione **rosso vinaccia** ad eccezione della Lidocaina (**giallo-verde**):



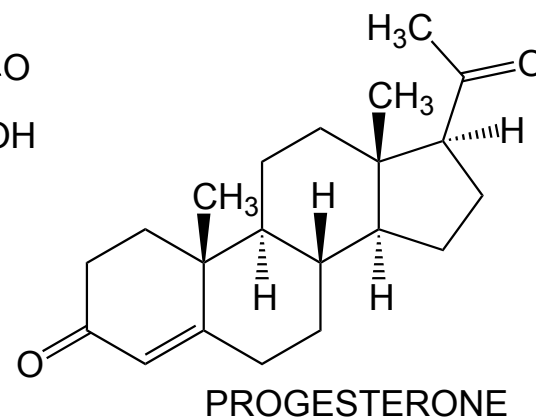
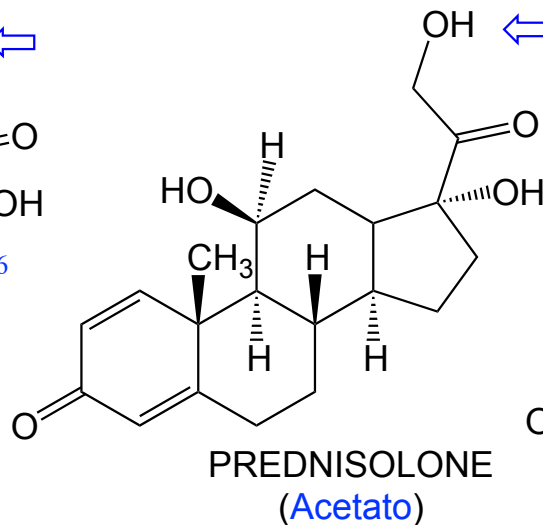
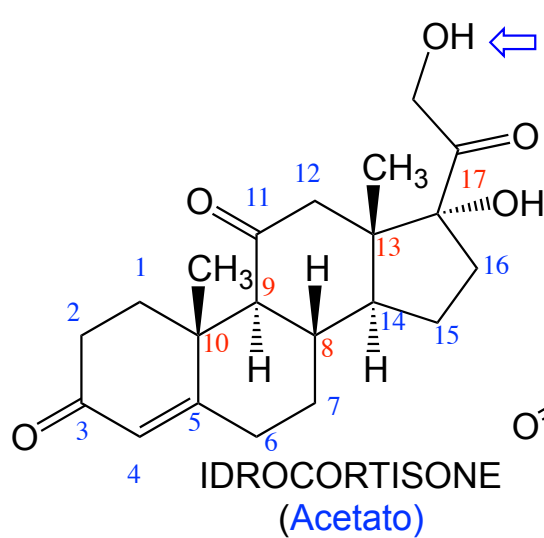
2. Reazione di diazocopulazione per ammine I° (solo Benzocaina e Procaina)

Si forma ppt **ROSSO-ARANCIONE**. La **Tetracaina** (ammina II°/III°) e la **Lidocaina** (ammide e ammina III°) non reagiscono.



8. STEROIDI metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, Fluorimetria, IR, Polarimetria)

- Usati in terapia come antiinfiammatori, anticoncezionali, ecc.
- ✧ p.f. netti; Insolubili in H_2O e solubili in $NaHCO_3$ quelli a natura acida; solubili in solventi organici.
- ✧ Per reazione con acidi minerali forti (H_2SO_4 o H_3PO_4) danno composti colorati (ALOCROMIA) e fluorescenti (ALOFLUORIA: meccanismo ignoto); quest'ultimo svanisce per diluizione.



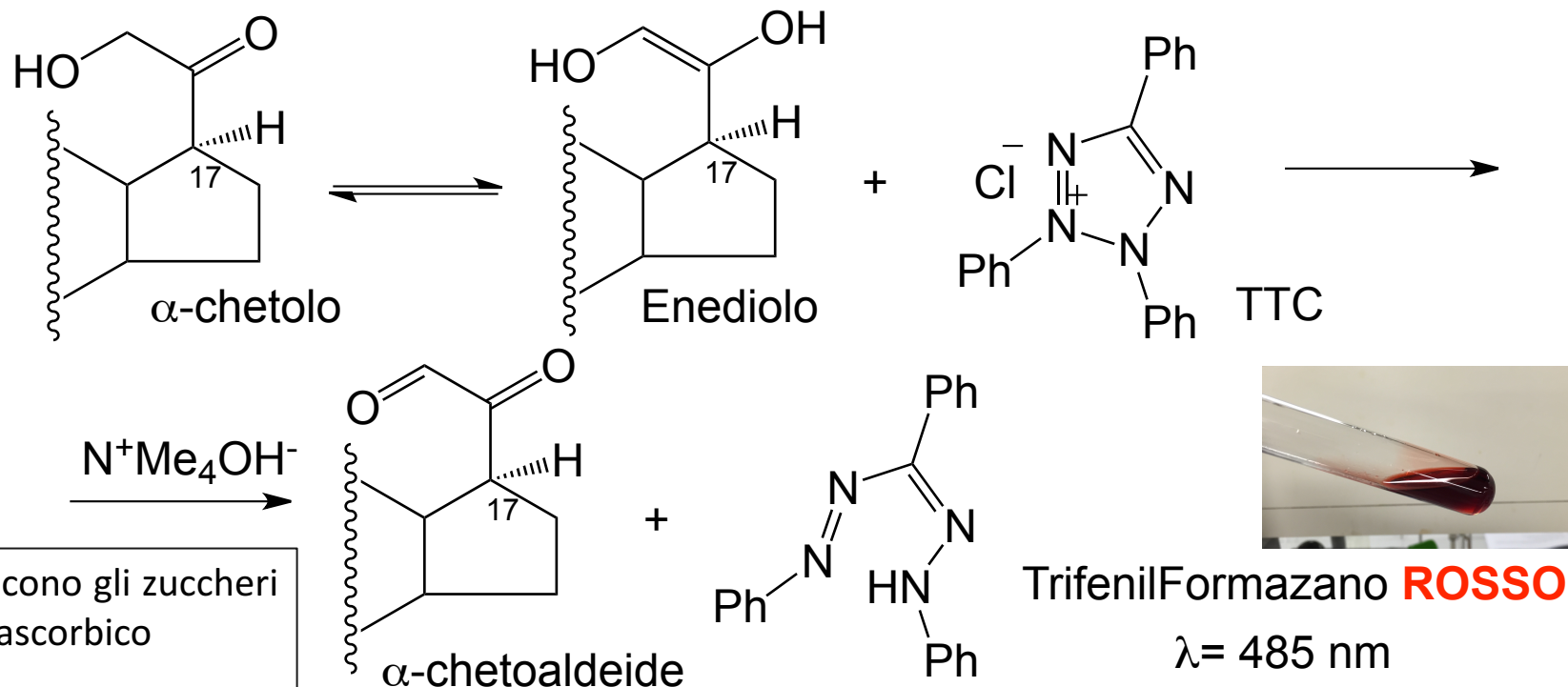
1. ALOCROMIA e ALOFLUORIA con H_2SO_4 conc:

Alocromia e Alofluoria

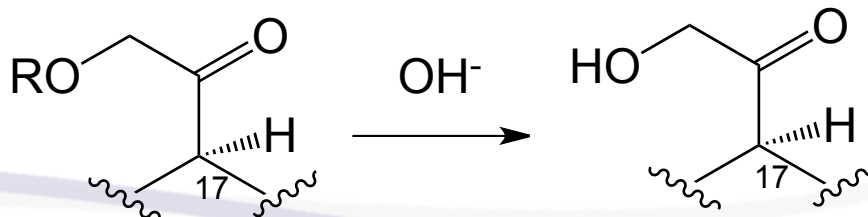
STEROIDE	2 ml di H_2SO_4 conc	+1 ml H_2O	+4 ml H_2O
Progesterone	incolore	Giallo-oro	Giallino + lieve fluo
Prednisone	Giallo-verde	Rosso-bruno	Ppt verde
Cortisone acetato	Giallo-verde	Rosso-bruno	decolorazione
Idrocortisone (e l'acetato)	Giallo-arancio + lieve fluo	Rosso-bruno + lieve fluo	Ppt verde-grigio
Prednisolone (e l'acetato)	Giallo-arancio	Rosso con ppt	Ppt grigio scuro

2. Reazione caratteristica con TrifenilTetrazolioCloruro (T.T.C.):

Reagisce la funzione in C17 (α -chetolo) dando un'ossidazione che porta alla formazione di un α -chetoaldeide e di trifenilformazano colorato di ROSSO.

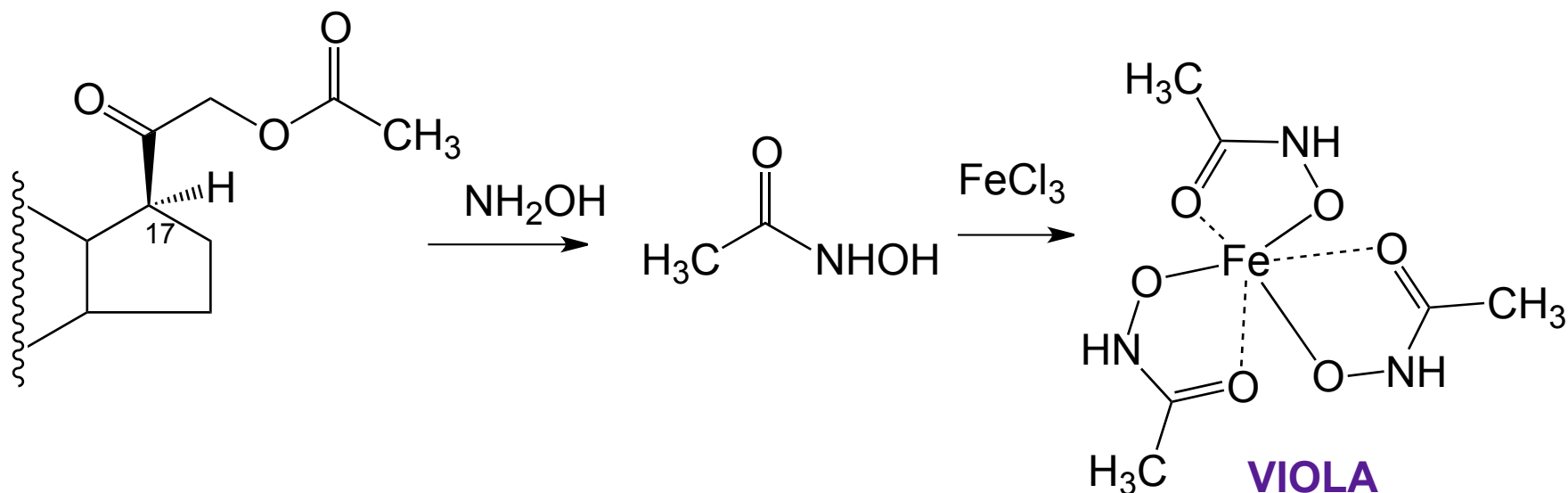


Reagiscono anche gli esteri corrispondenti:



3. Reazione degli acidi idrossammici per gli esteri:

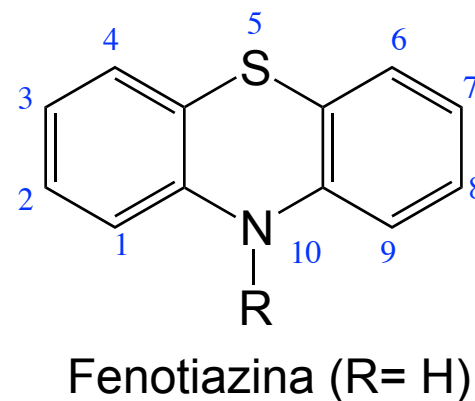
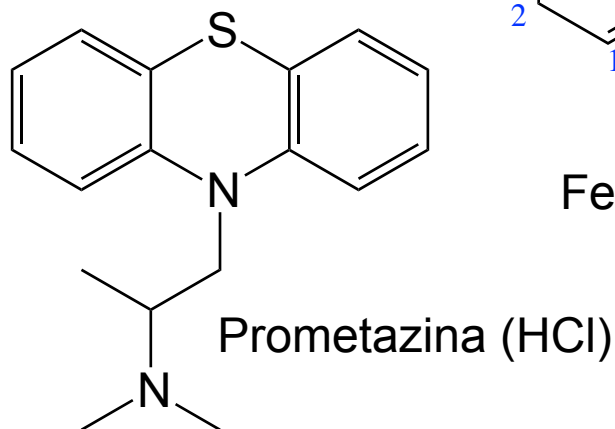
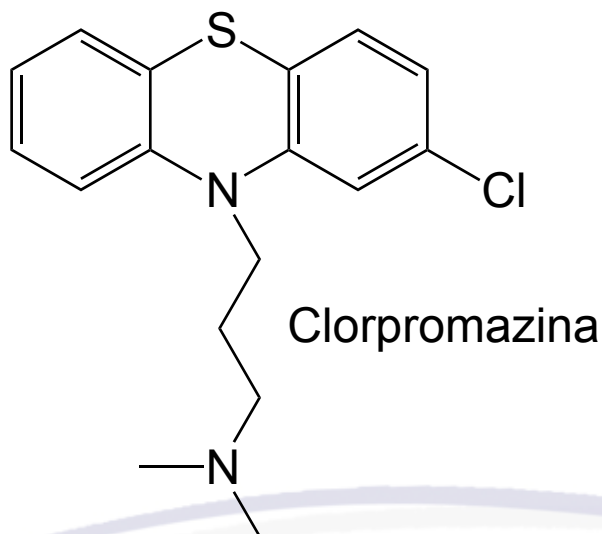
I derivati esterificati (generalmente come acetati) danno la tipica reazione di riconoscimento degli esteri di formazione degli acidi idrossammici con NH_2OH .



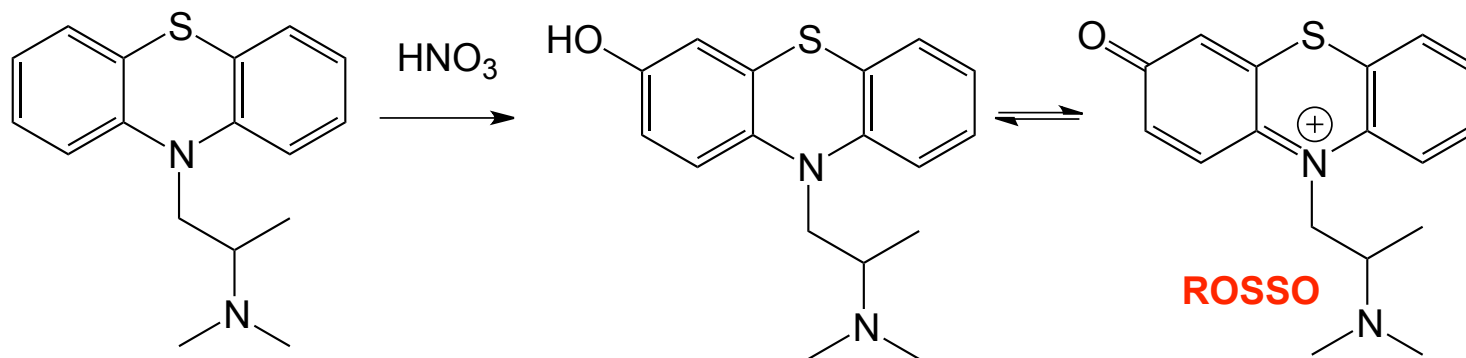
ES. Prednisolone acetato, Idrocortisone acetato e Cortisone acetato

8. FENOTIAZINE metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR, TLC)

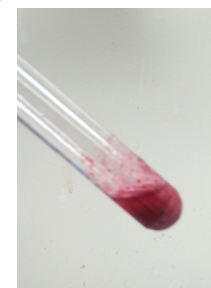
- Neurolettici assieme ai TIOXANTENI E I BUTIRROFENONI, usati in terapia contro psicosi maniacali, schizofrenia e altre patologie mentali.
- ✧ In F.U. sono presenti generalmente come sali Cloridrati con p.f. definiti.
- ✧ Sono derivati N-alchilati, della **Fenotiazina**:



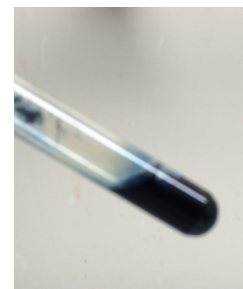
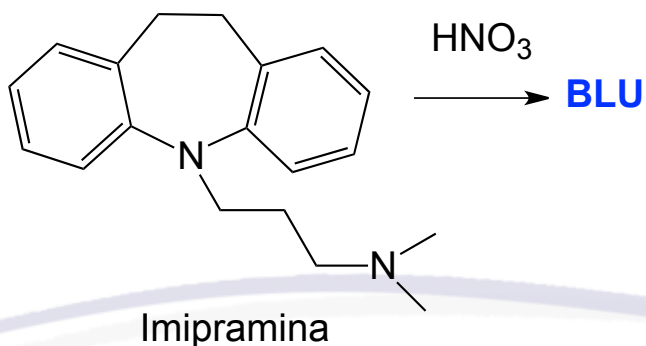
- **Reazione specifica con Cloramina T o Acqua di Br₂ o con HNO₃ (F.U.),** per dare una colorazione rossa (e ppt), per ossidazione dell'anello e formazione di un derivato a maggior coniugazione.



Prometazina (HCl)



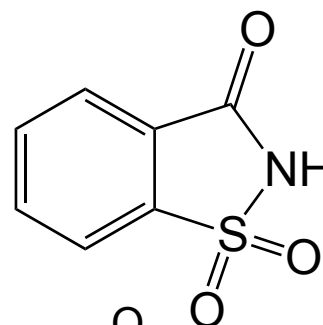
Danno reazione positiva anche le dibenzoazepine antidepressive, Es. **Imipramina** (F.U.) con sviluppo di una colorazione **BLU**.



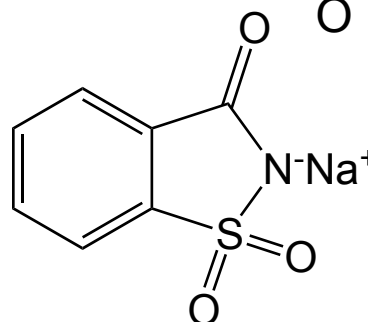
9. SOLFONAMMIDI metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR)

- Le Solfonammidi aromatiche sono maggiormente interessanti dal punto di vista farmaceutico; in particolare:

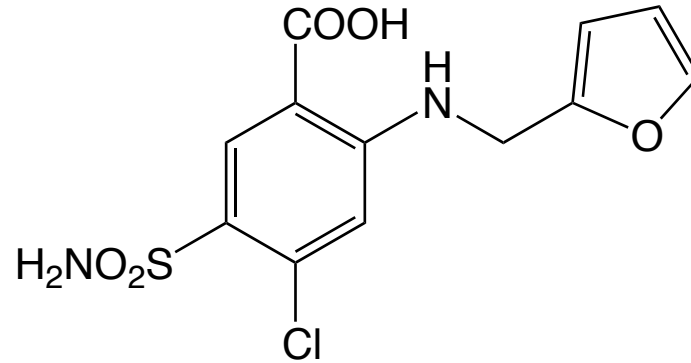
➤ **Saccarina** (dolcificante)



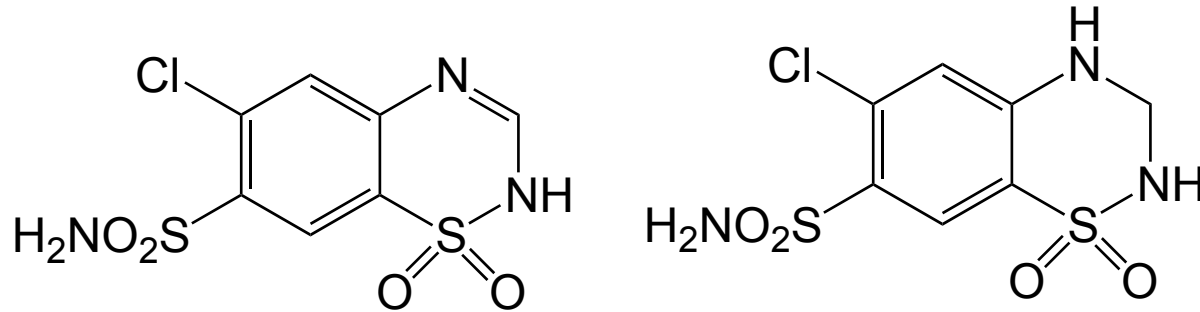
➤ **Saccarina sodica**



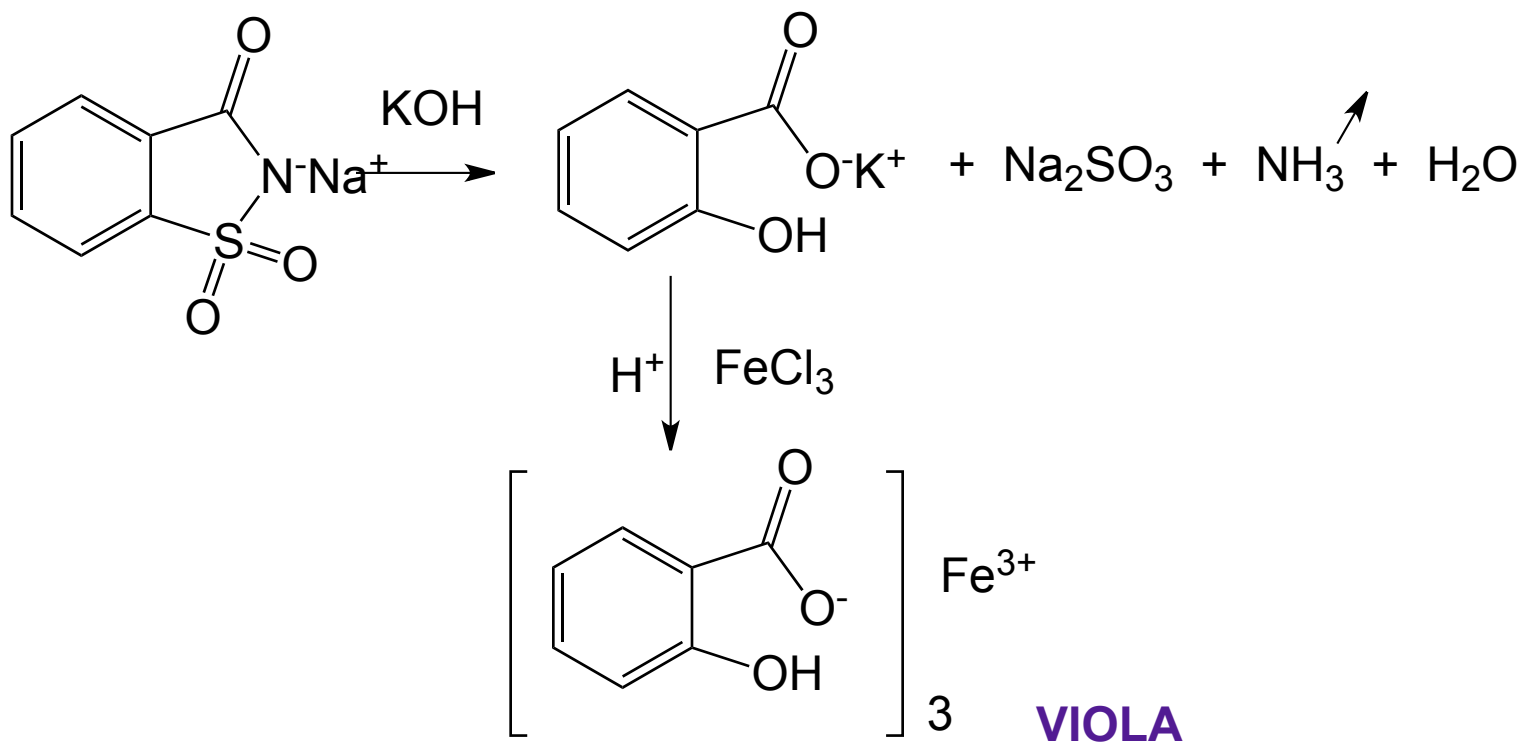
➤ **Furosemide** (diuretico)



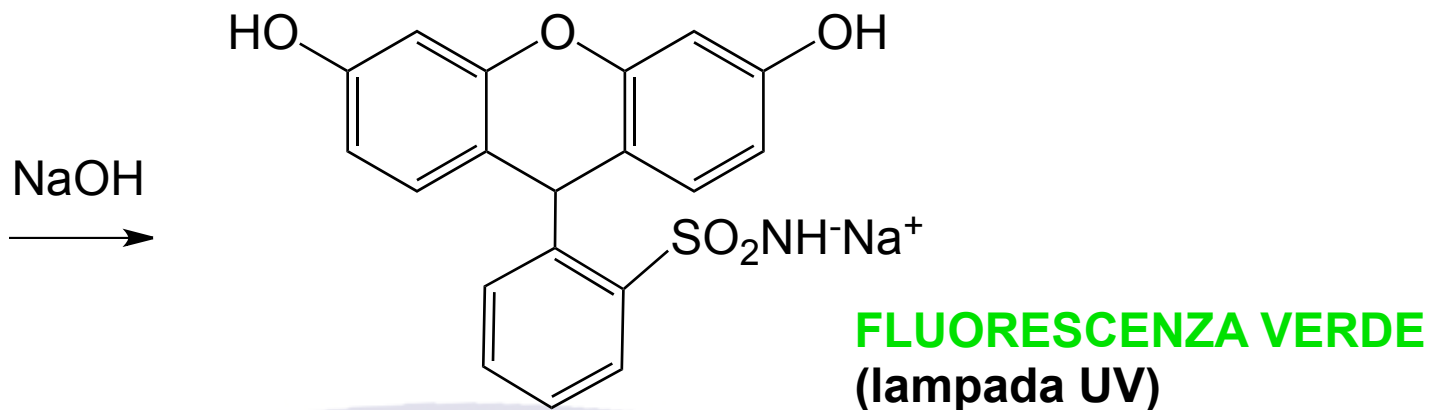
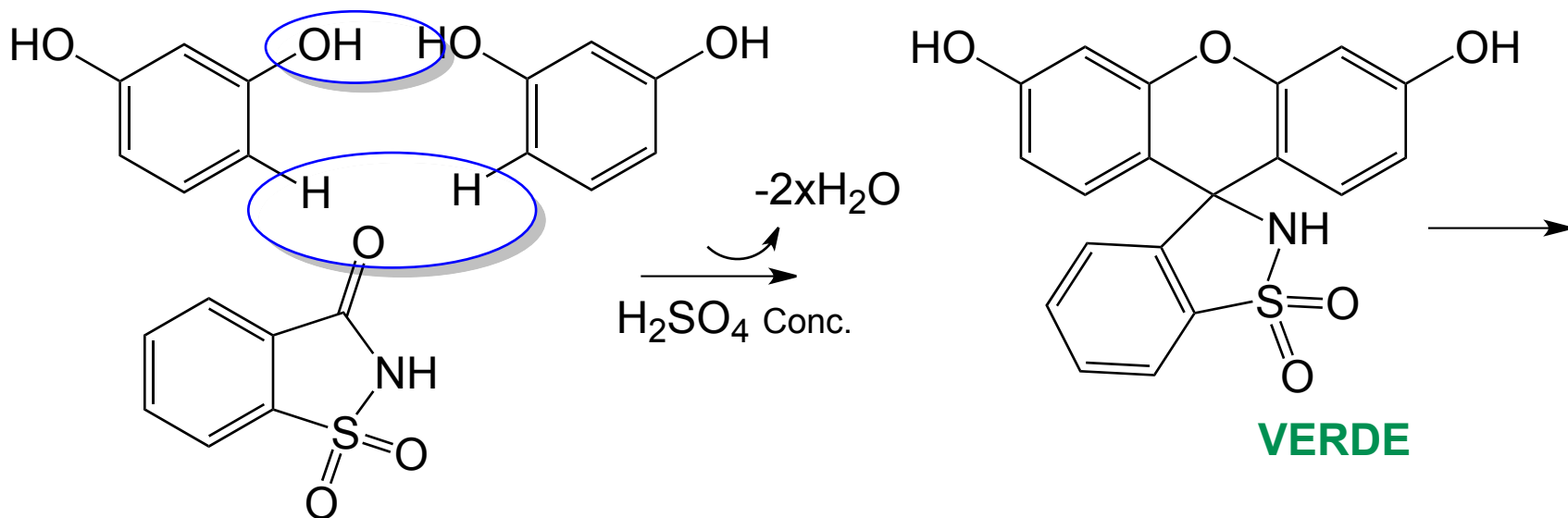
➤ **Clorotiazide e Idroclorotiazide** (diuretici antiipertensivi)



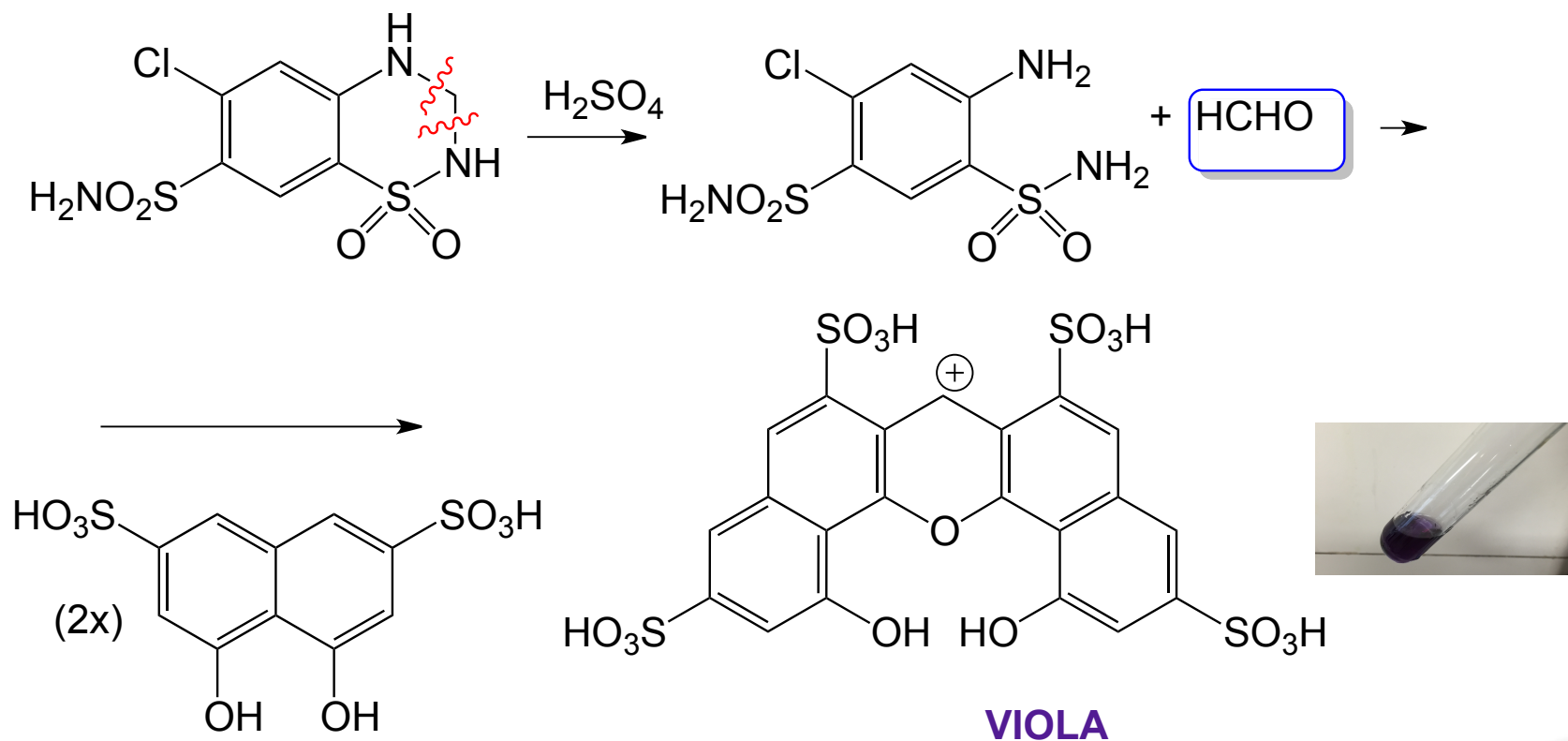
- La **Saccarina** è presente in F.U. (anche come sale sodico) con p.f. definito (p.f.= 226-230°C).
- 1. **Reazione con FeCl₃ dopo fusione basica** (viola per formazione salicilato di ferro)



2. Reazione con Resorcina/ H^+ (Verde)



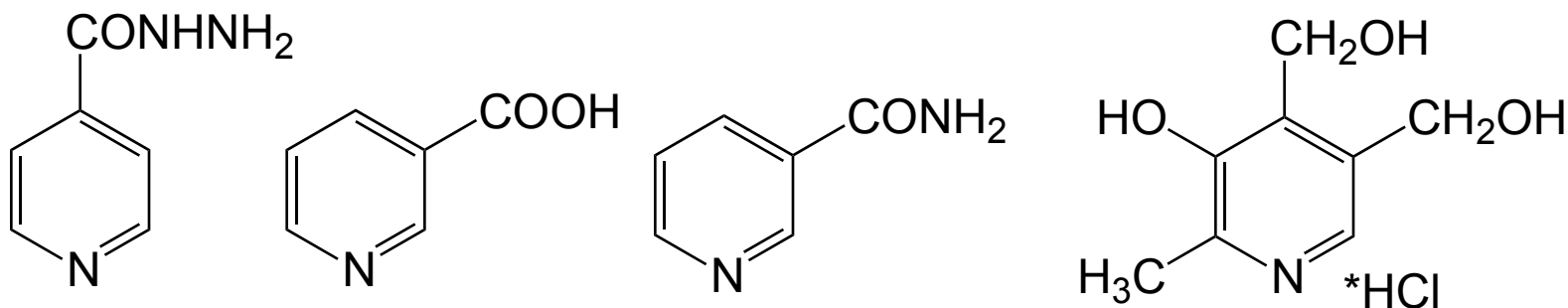
- La **Furosemide** è un solido cristallino bianco insolubile in acqua, ma solubile in basi dil. (p.f.= 210°C dec.). E' fotosensibile.
- L' **Idroclorotiazide** è presente in F.U. con p.f. definito (273-275°C).
- 1. **Reazione con H₂SO₄/Acido Cromotropico.** Si libera HCHO che reagisce con l'ac. cromotropico per dare una colorazione viola.



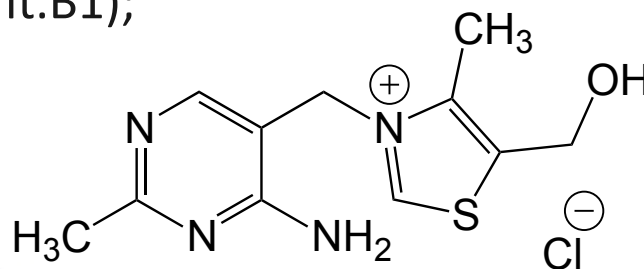
N.B.: Il gruppo amminico 1° formatosi dall'idrolisi acida dà la reazione di diazocopulazione tipica delle ammine 1°

10. DERIVATI PIRIDINICI e PIRIMIDINICI metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR e Polarimetria)

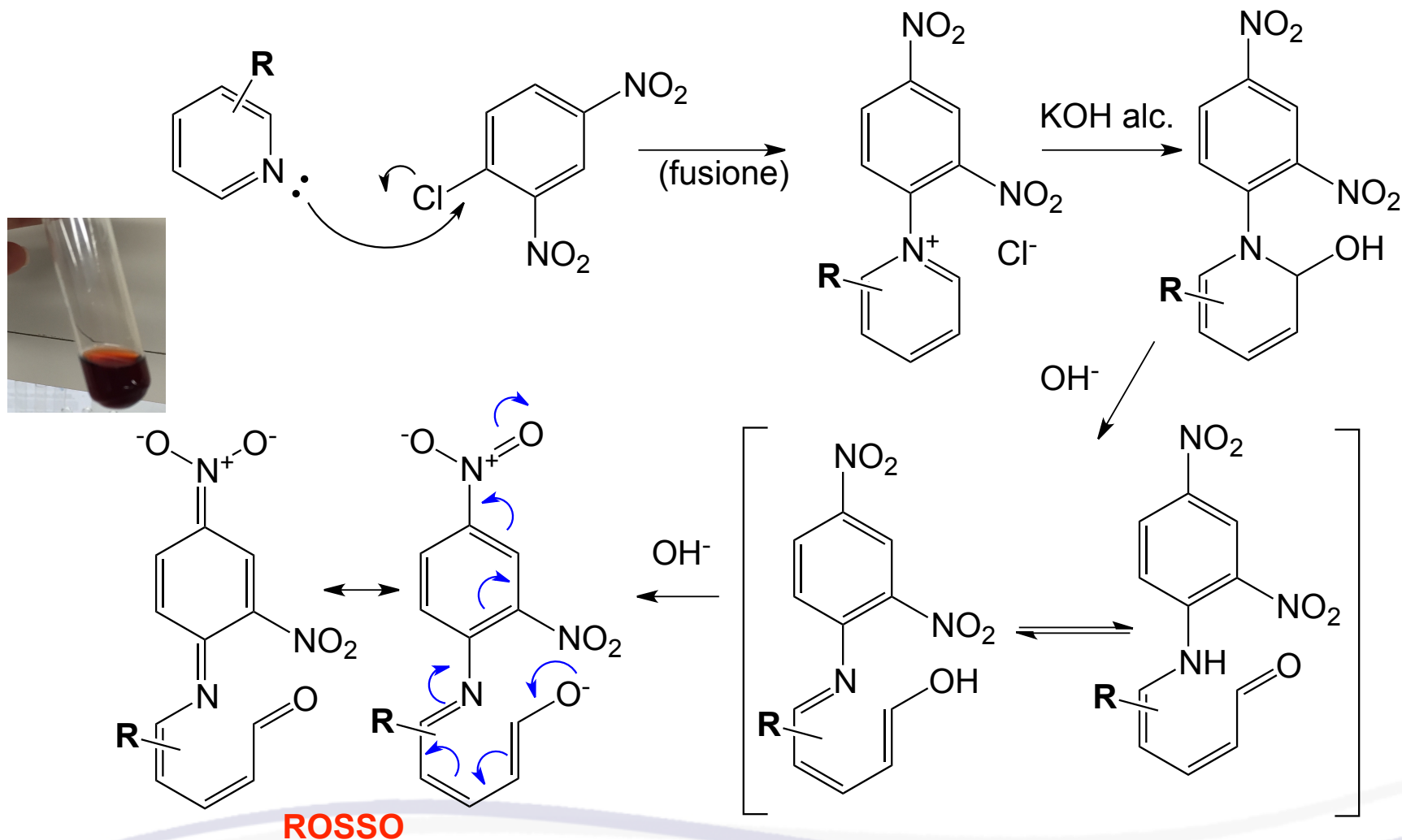
- Considereremo solo:
 - PIRIDINICI: **Isoniazide**, **Acido Nicotinico** (Niacina), **Nicotinammide** (Vit. B3 o PP) e **Piridossina HCl** (Vit. B6);



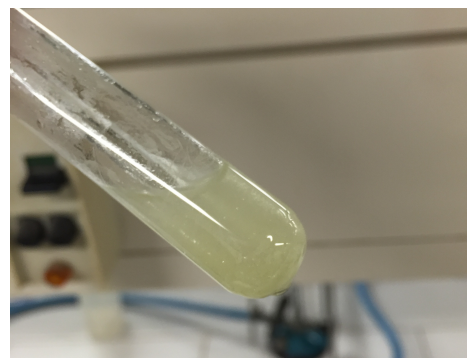
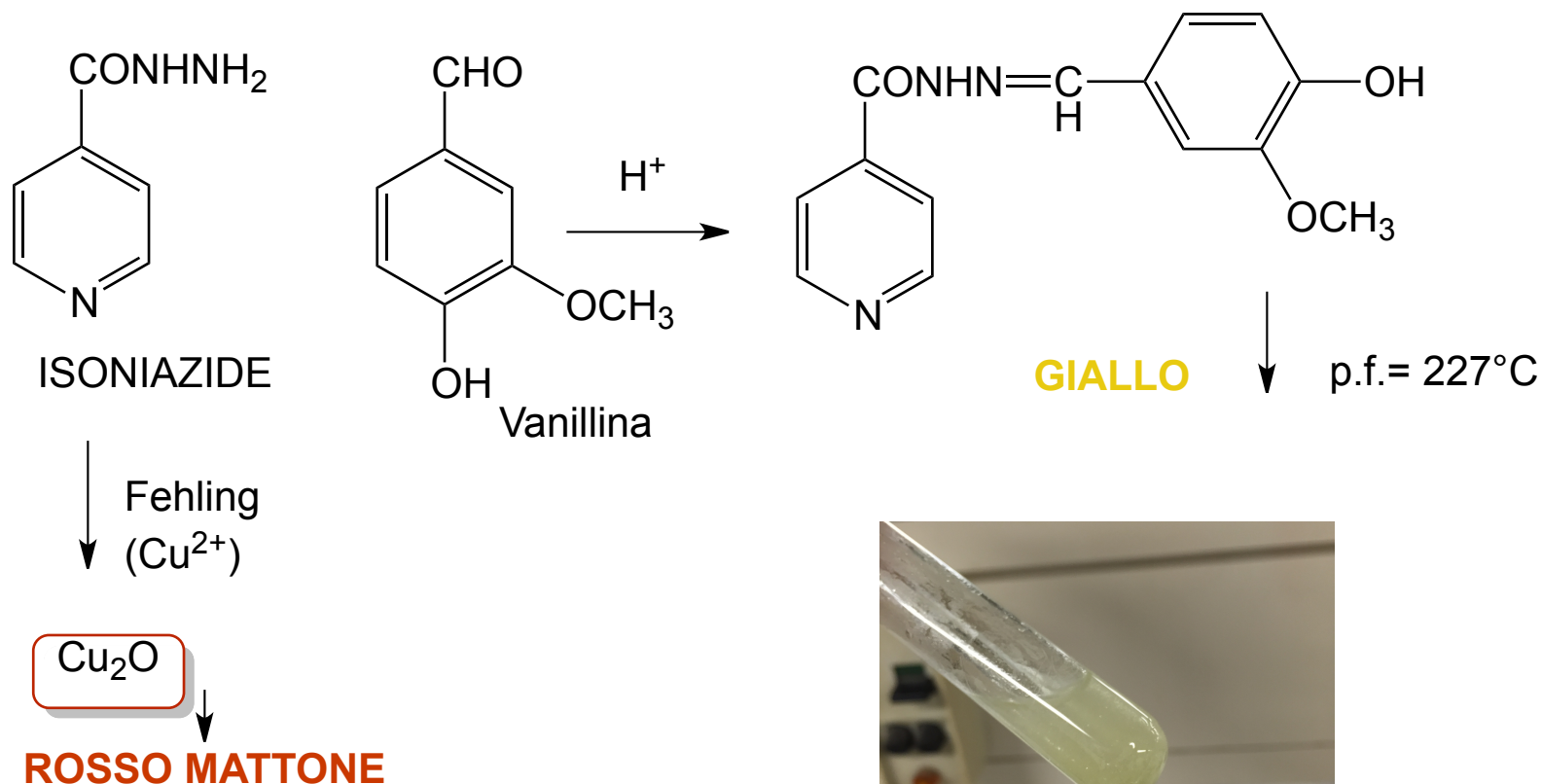
- PIRIMIDINICI: **Tiamina HCl** (Vit.B1);



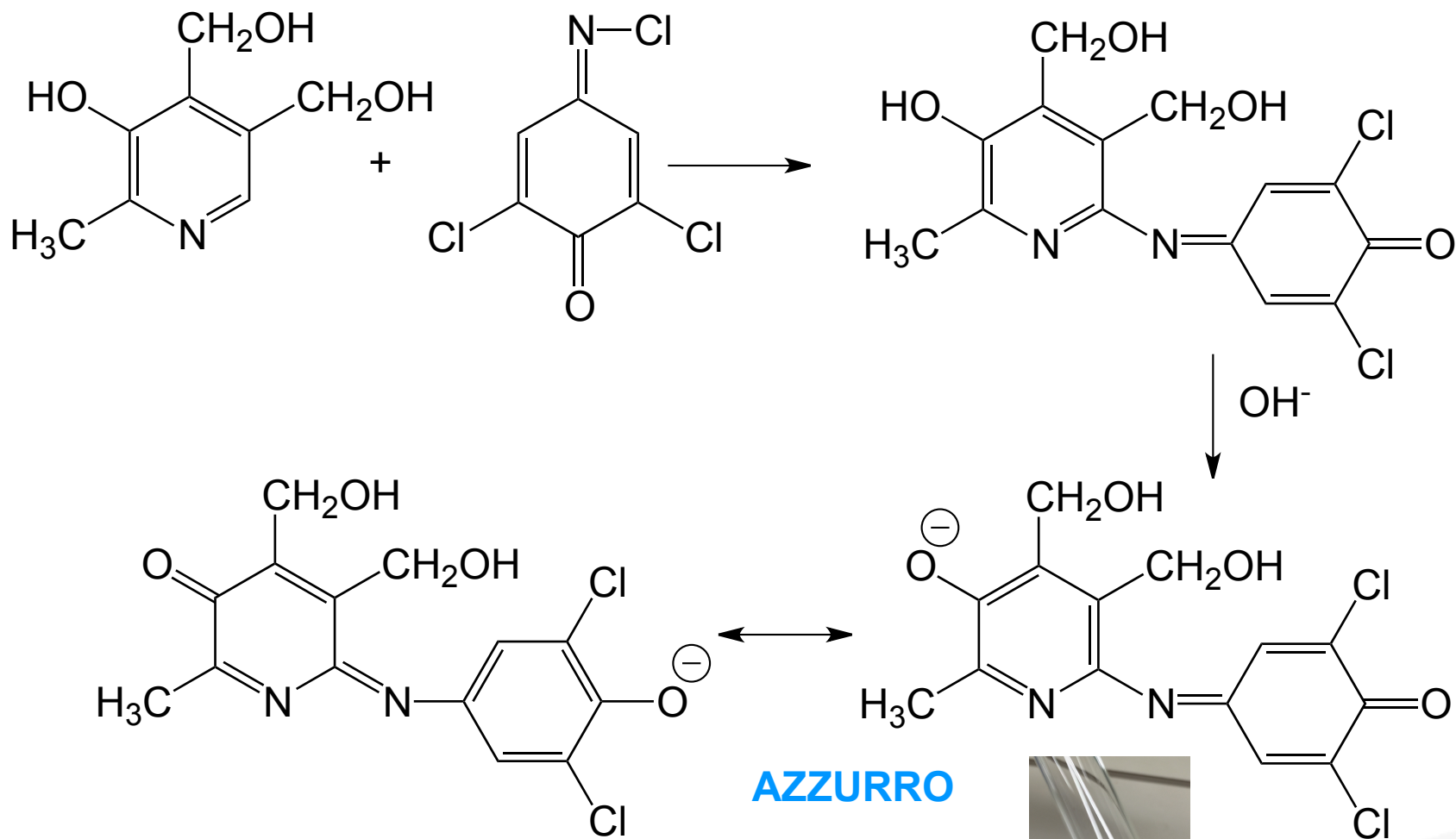
- Reazione generale di riconoscimento (F.U.) per i derivati piridinici: Isoniazide, Acido nicotinico, Nicotinammide con 2,4-dinitroclorobenzene/ OH^- (reaz. di Zinke-König) si ha colorazione **rossa**.



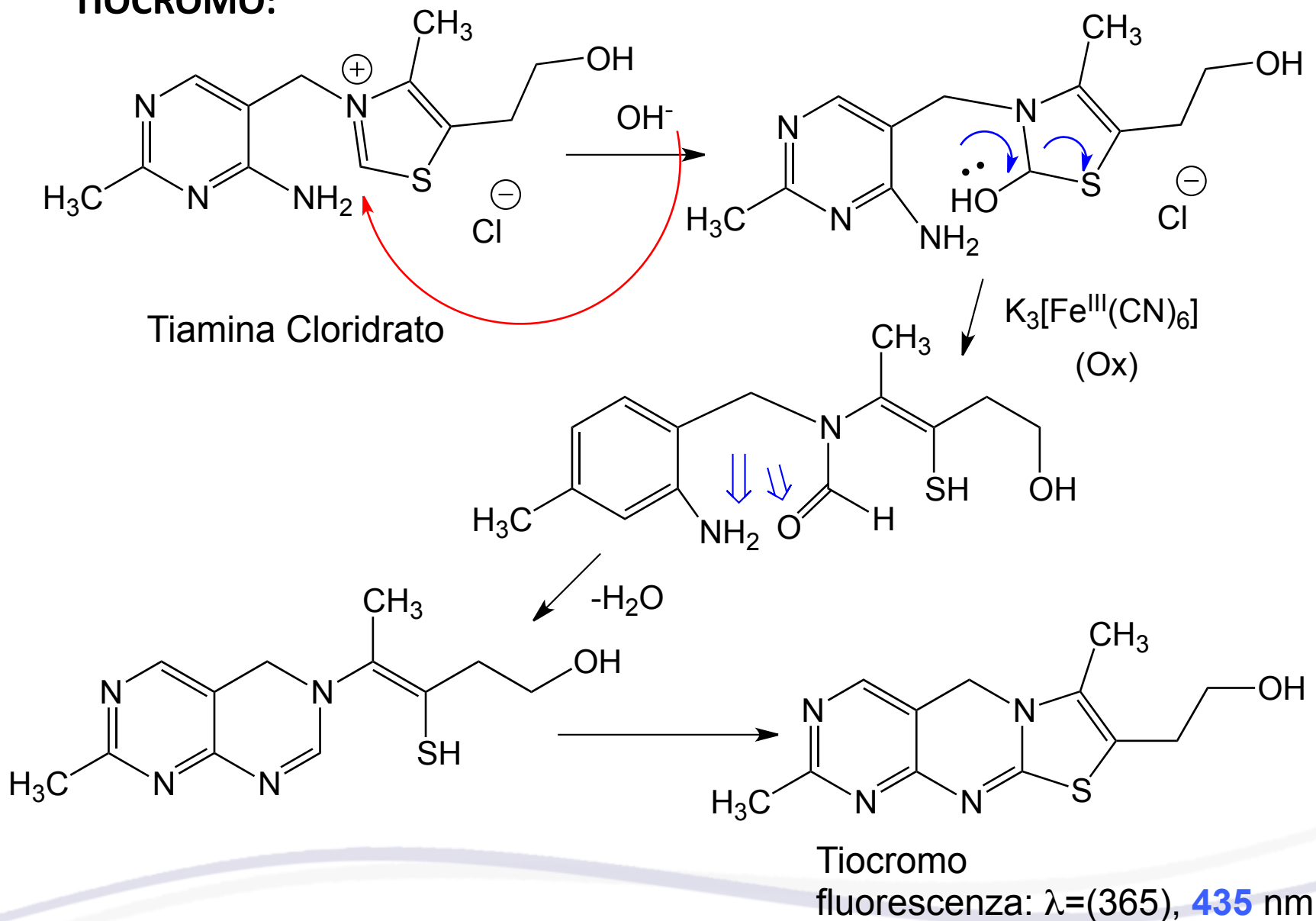
- **Reazione specifica di riconoscimento (F.U.) Isoniazide** con vanillina per formazione di un ppt **giallo** con p.to di fusione netto (227°C); dà Fehling positivo con ppt rosso-mattone.



- **Reazione di riconoscimento (F.U.) per Piridossina** con reattivo di GIBBS (2,6-diclorochinonclorimmina in EtOH e OH⁻) si ha colorazione **azzurra**.



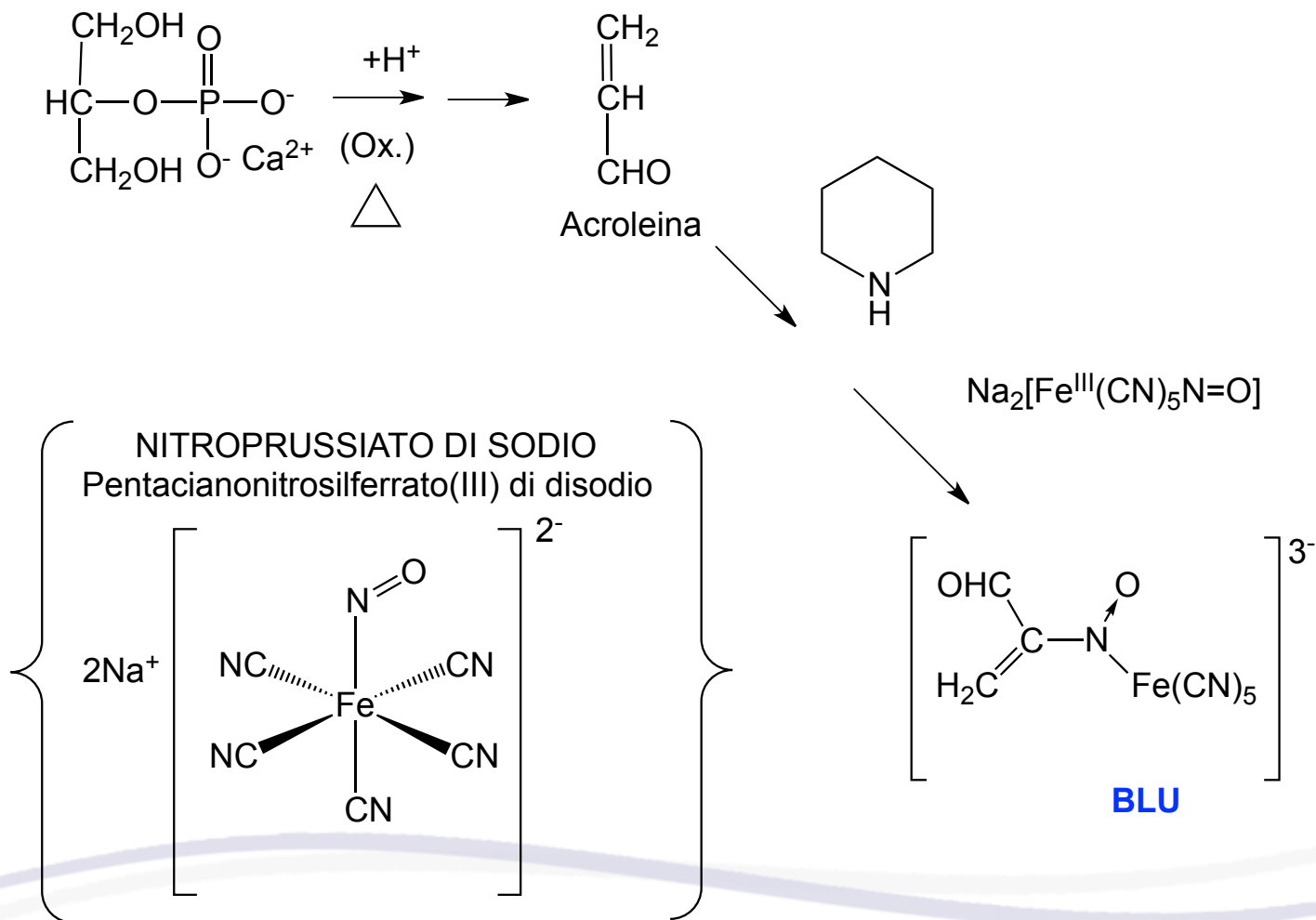
- **Reazione di riconoscimento (F.U.) per la Tiamina (o vitamina B1) del TIOCROMO:**



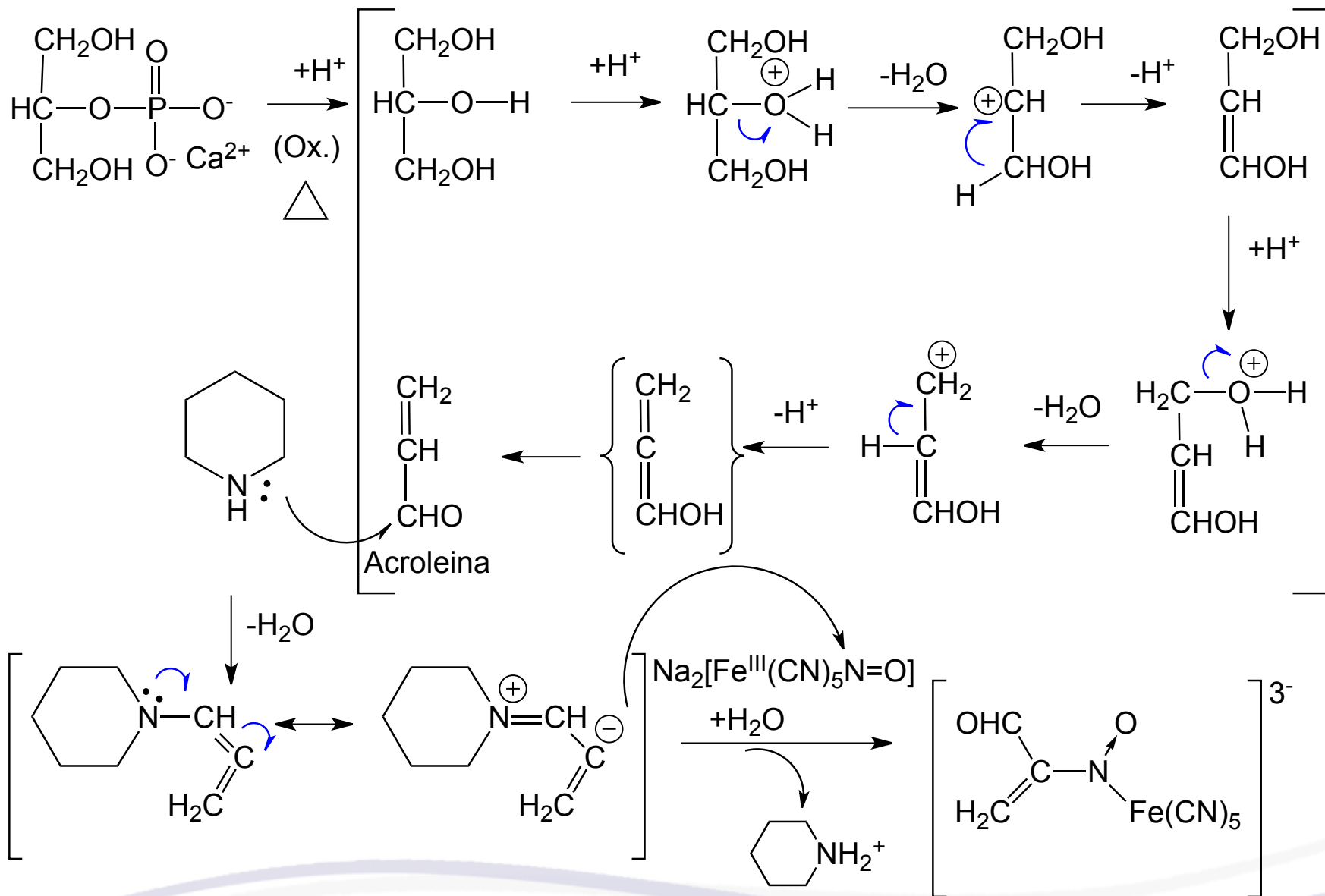
11. ALTRE SOSTANZE metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR e Polarimetria)

- Vediamo alcune sostanze di interesse farmaceutico (F.U.), quali:
 - **Ca-Glicerofosfato** (integratore di calcio)
 - **Clorbutanolo** (antisettico, anestetico blando)
 - **Cloralio Idrato** (sedativo, ipnotico)
 - **Difenildramina** (antiistaminico)
 - **Acido ascorbico** (vit. C; antiscorbutico)
 - **Menadione** (vit. K3; coagulante)
 - **Fenazone e Propifenazone** (FANS)

- **Ca-Glicerofosfato** (p.f.= >170°C dec.): dà una reazione (di Simon) di complessazione con Na-nitroprussiato (NPS) per fusione a caldo in ambiente acido (ox./disidratazione) prima e basico (piperidina) poi, si colora di blu una cartina posta a contatto con i vapori (variante di Legal).

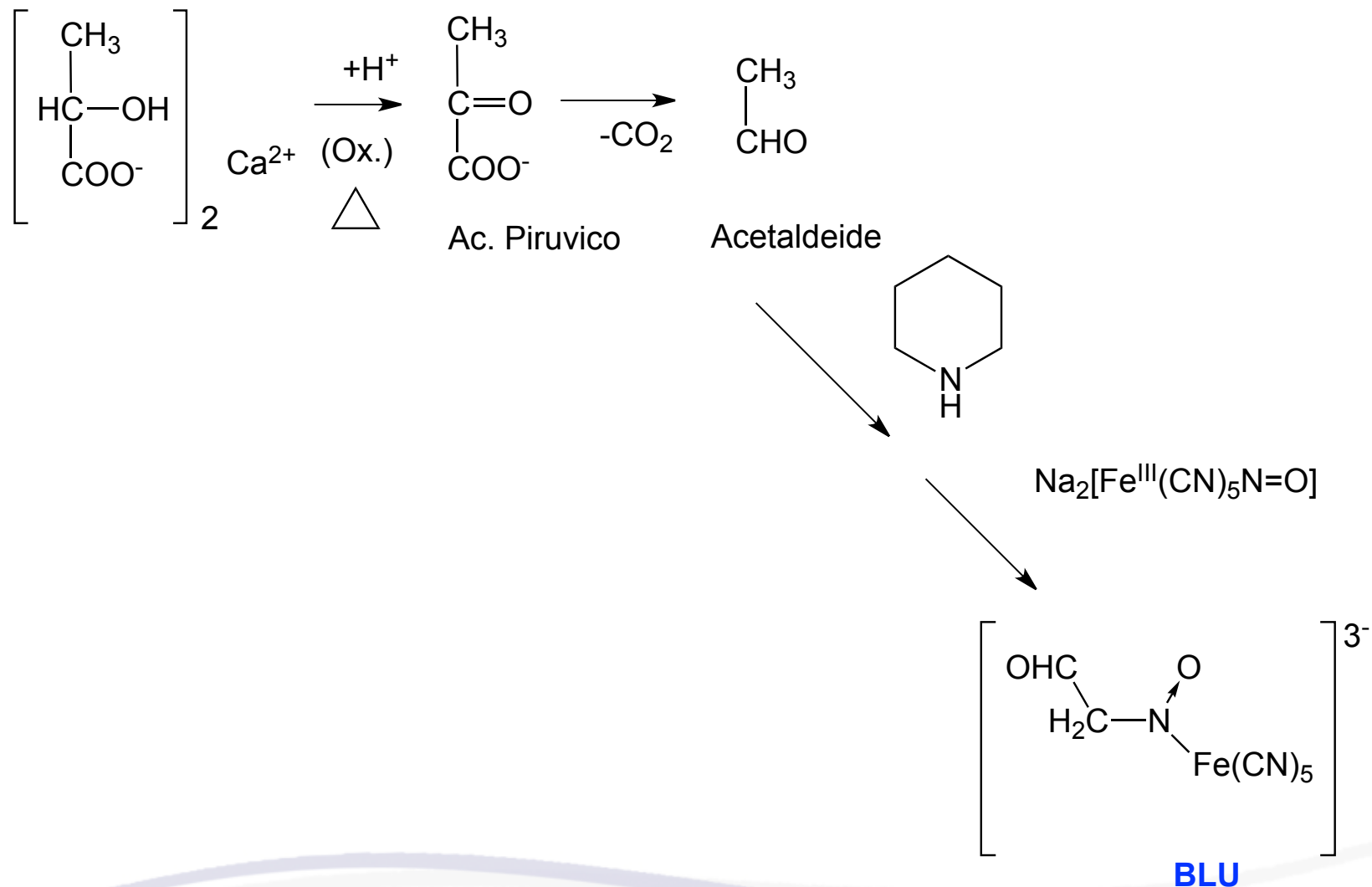


Meccanismo:

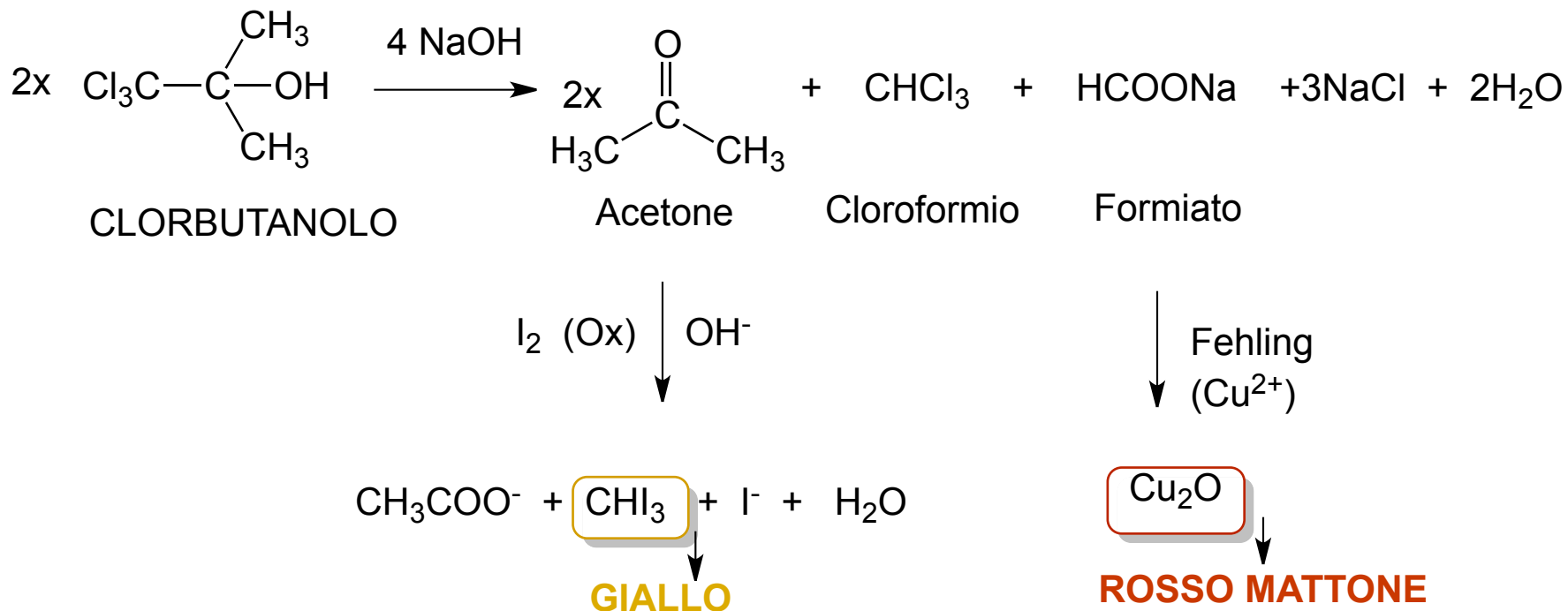


BLU

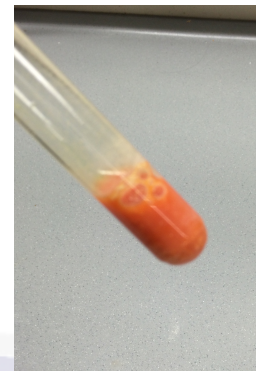
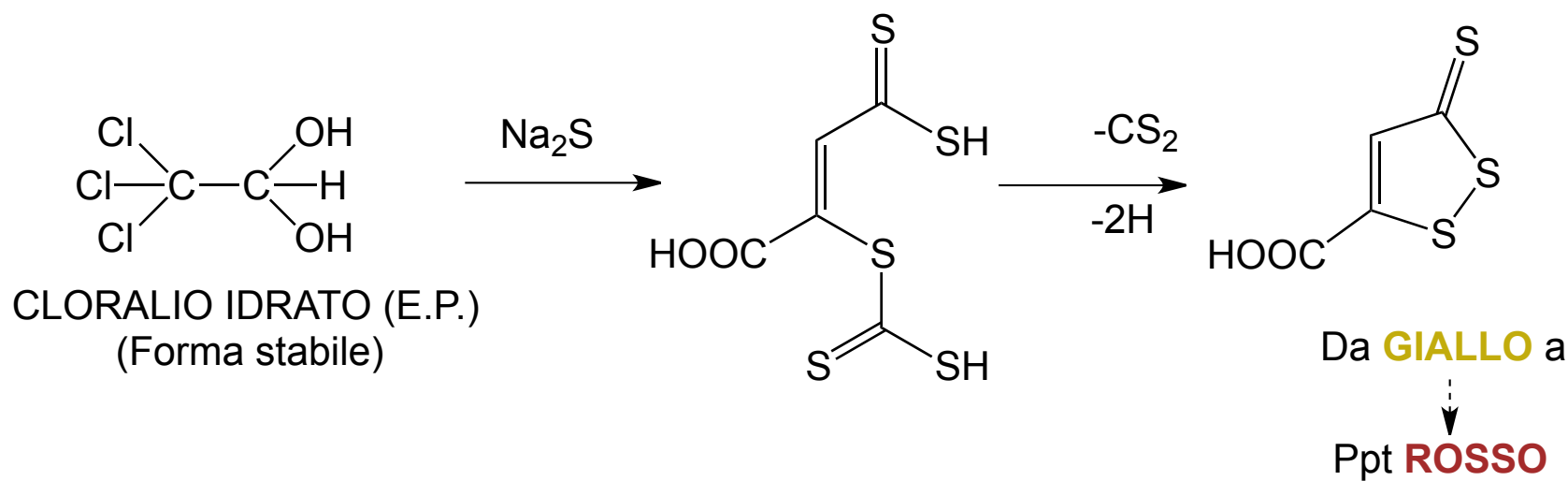
Reazione positiva anche per **Ca-Lattato** che, però, formerà per ossidazione acetaldeide ($\text{CH}_3\text{-CHO}$) e un complesso simile al precedente:



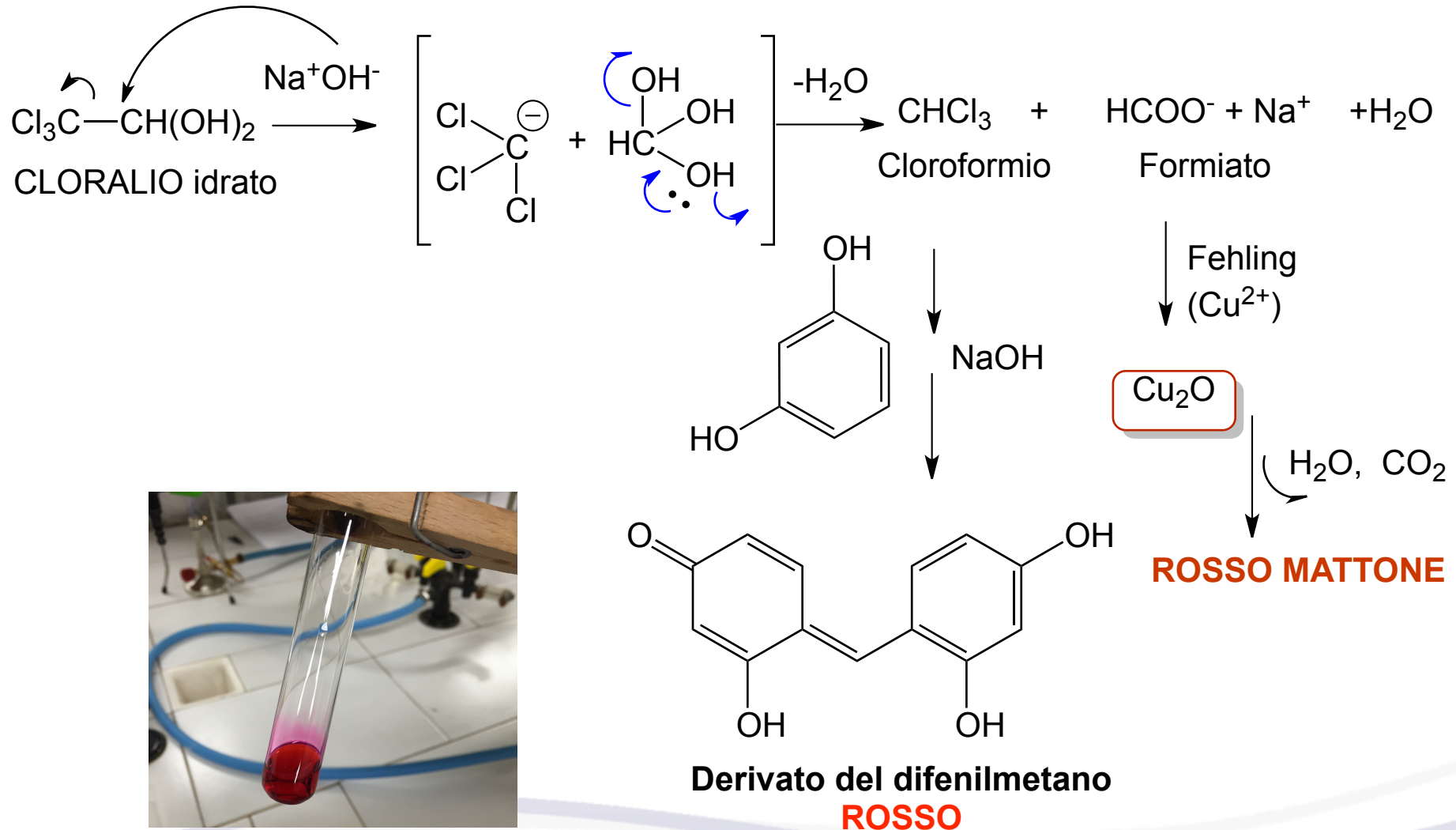
- **Clorbutanolo** (p.f.= 97°C): può essere confuso al cloralio (vedi oltre); reazione dello IODOFORMIO (reattivo di Bouchardat) e di riduzione di FEHLING.



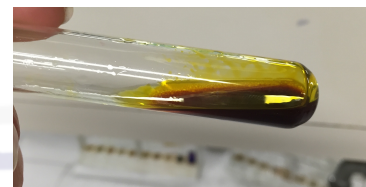
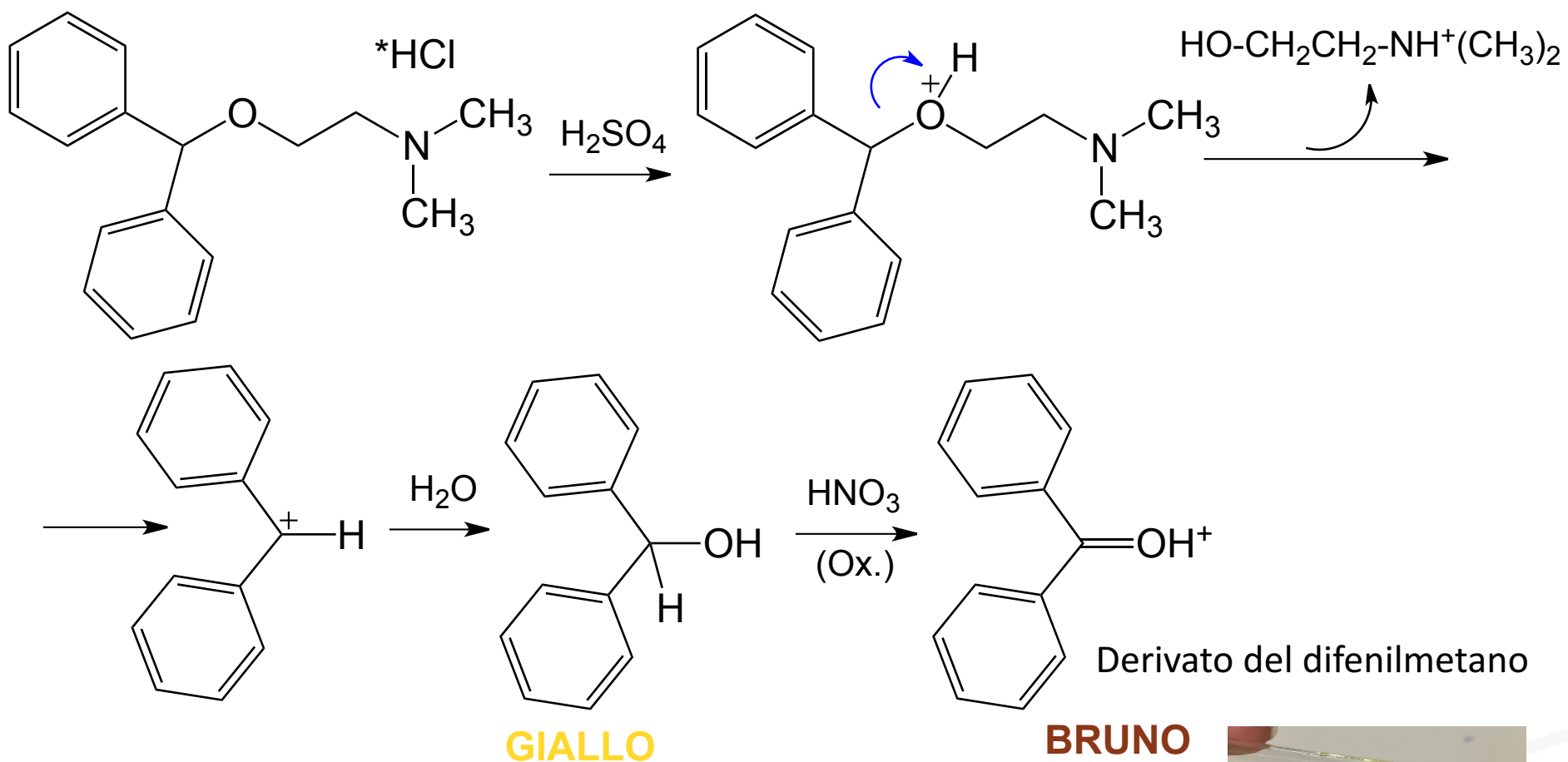
- **Cloralio idrato** (p.f.= 58°C): solido bassofondente che in ambiente basico libera cloroformio dal tipico odore con separazione di fase.
- Reazione di Ogston: con Na_2S per dare una colorazione gialla, che muta in rosso per dare poi anche un ppt rosso.



- (NO F.U.): Reazione con Resorcina/NaOH a dare colorazione rossa. Inoltre riduce FEHLING.

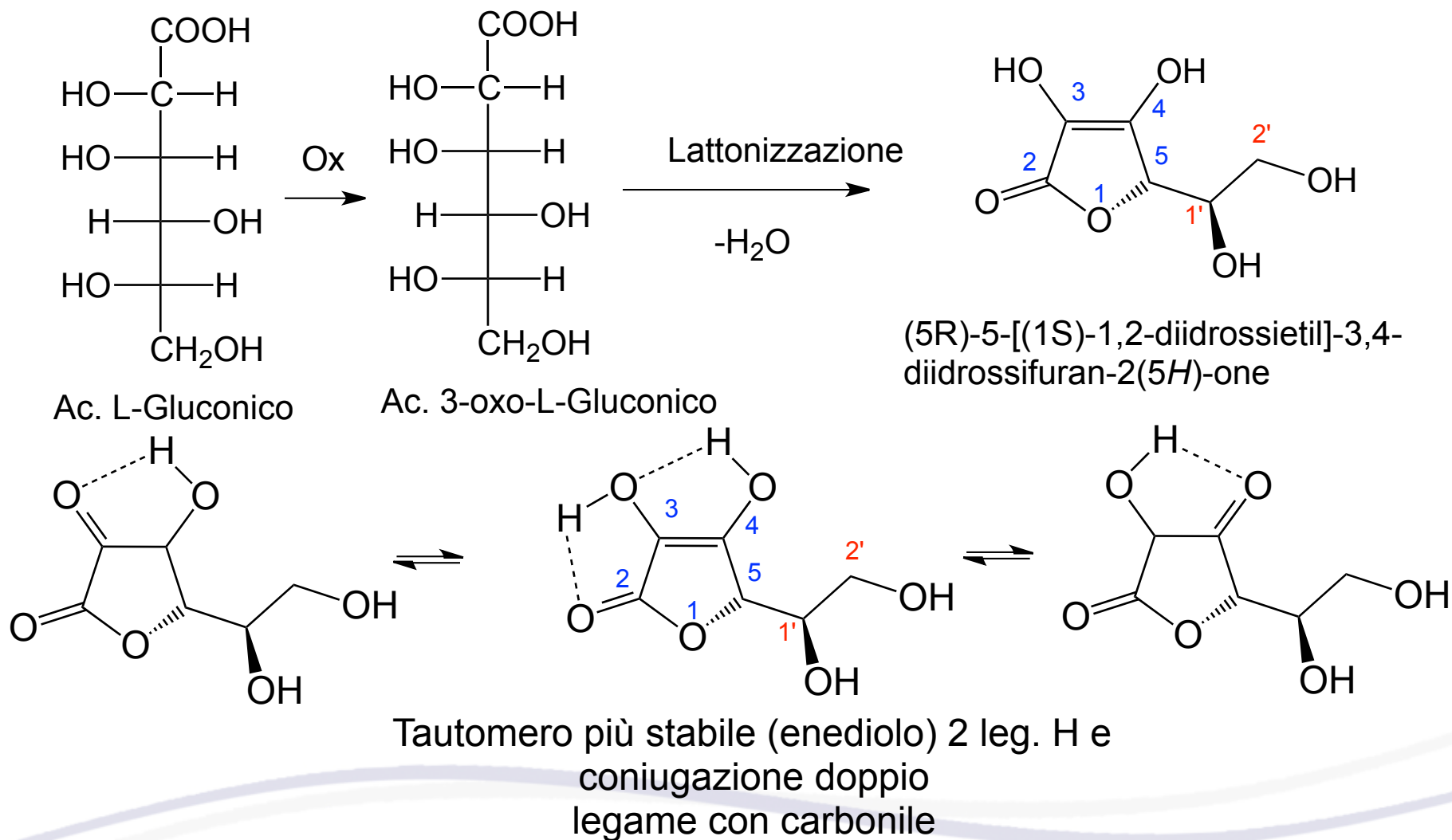


- **Difenidramina HCl** (p.f.= 168-172°C): si acidifica con H_2SO_4 conc. e si sviluppa colorazione gialla, che vira al rosso per aggiunta di HNO_3 conc. Per evidenziare meglio, si addiziona acqua/ CH_2Cl_2 ; il colore passa nella fase organica.

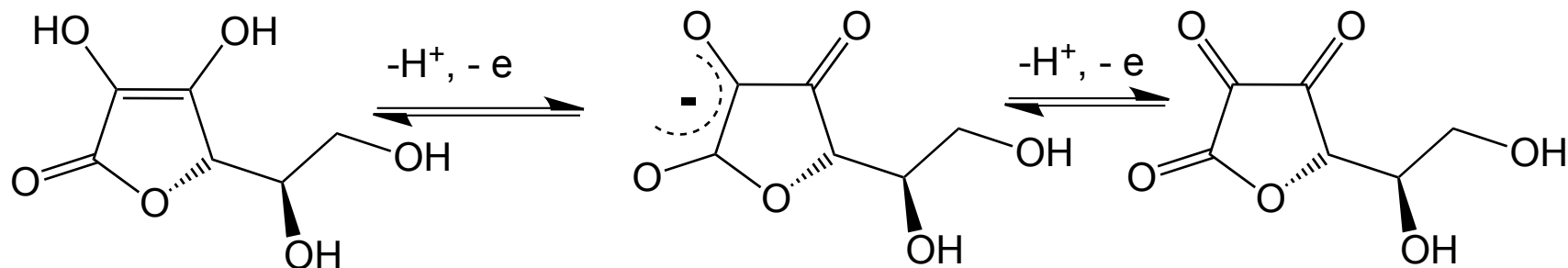


- **Acido Ascorbico o vitamina C** (p.f. $\approx 190^\circ\text{C}$ dec.):

- E' il γ -lattone dell'acido gluconico (forma più stabile) e dà le reazioni tipiche degli zuccheri riducenti: $\text{H}_2\text{O}/\text{Br}_2$, FEHLING, ecc...

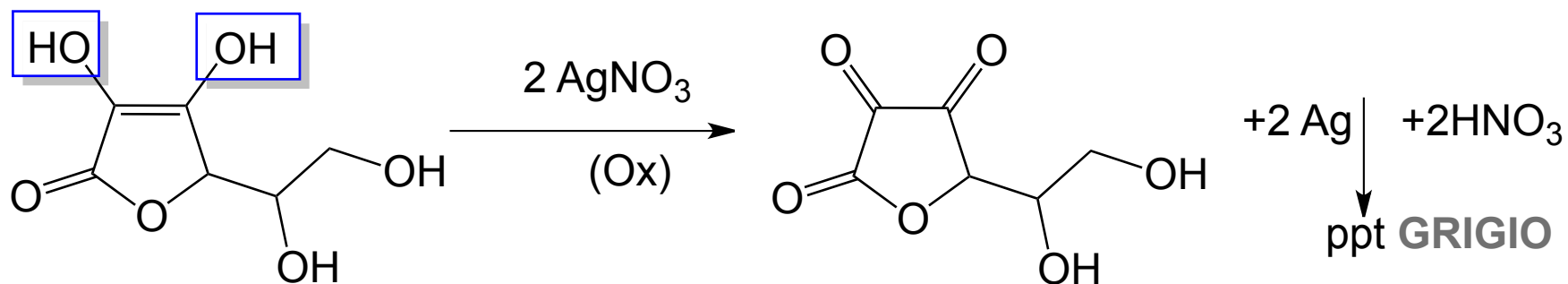


ELEVATO POTERE RIDUCENTE:

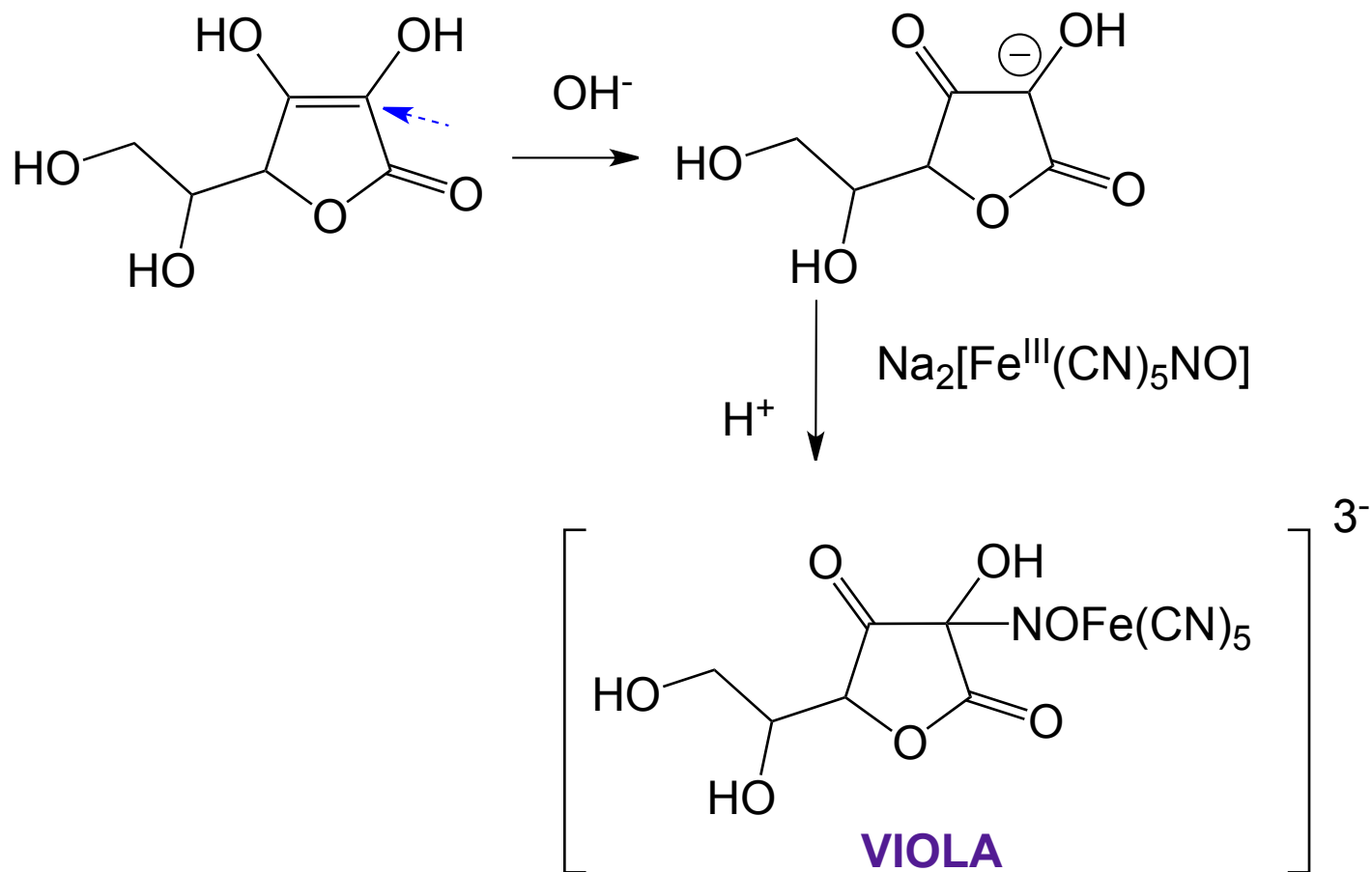


ACIDO ASCORBICO

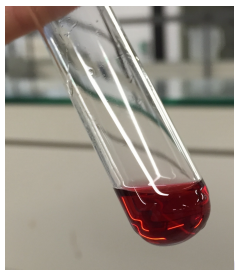
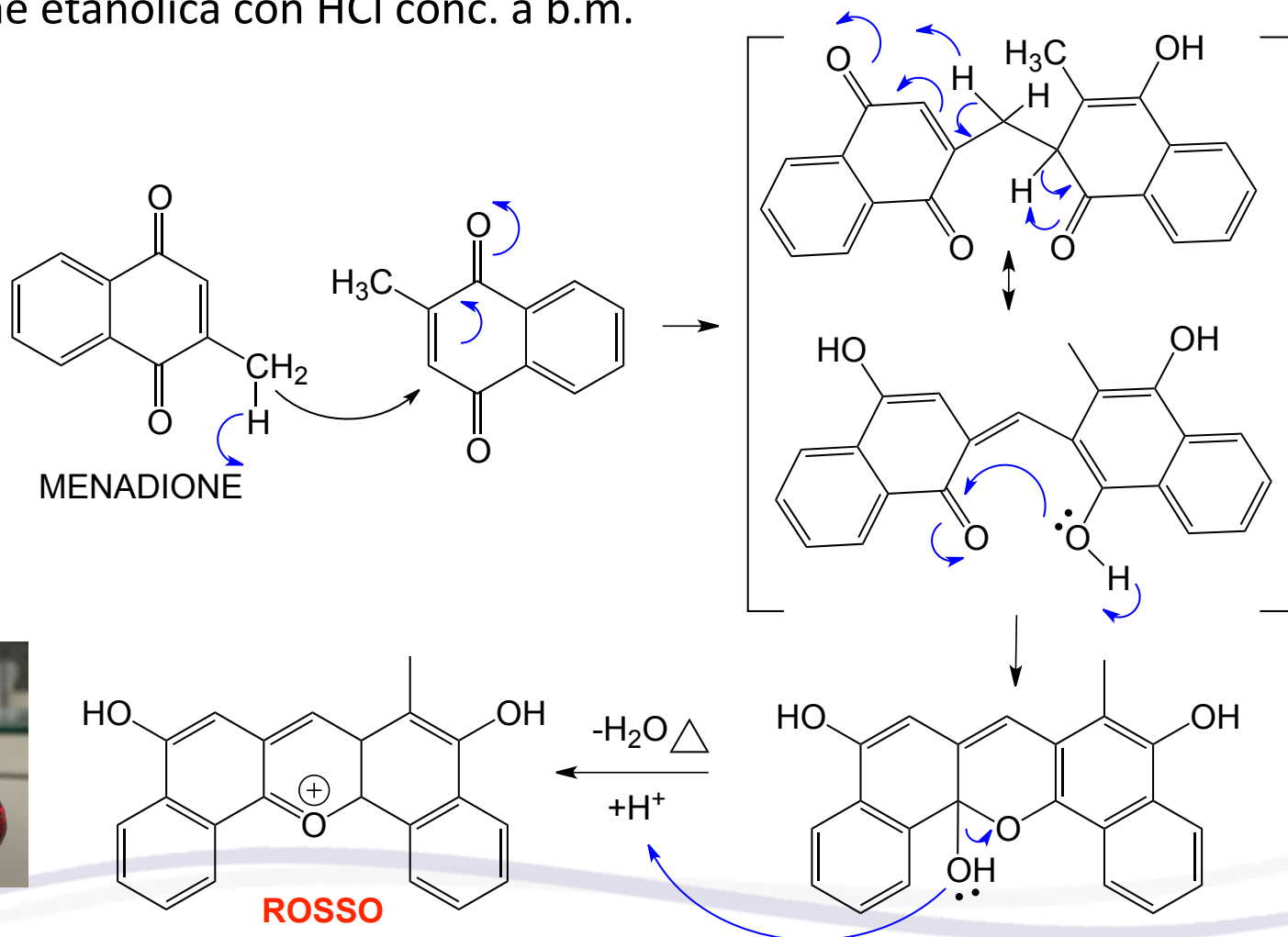
Reazione F.U.: ossidazione con sali di argento:



- Positivi anche i saggi con FeCl_3 (colorazione viola) e il saggio di Legal (vedi chetoni) con Nitroprussiato sodico (colorazione da gialla al **blu-VIOLA**). Saggi fuori F.U. per questa sostanza!



- Menadione o vitamina K3** (p.f.= 105-108°C): oltre alla reazione di condensazione con 2,4-dinitrofenilidrazina (no F.U.), viste per il gruppo carbonilico, la reazione F.U. di riconoscimento consiste nella formazione di un addotto altamente coniugato di colore rosso per semplice acidificazione di una soluzione etanolica con HCl conc. a b.m.



- **Fenazone o Antipirina** (E.P p.f.≈112-113°C) e Propifenazone (F.U.; p.f. ≈102-106°C)
- Fanno parte della categoria dei FANS e strutturalmente sono dei pirazoloni. Danno saggio positivo con FeCl_3 formando colorazione rosso-ruggine che schiarisce a giallo per aggiunta di acidi diluiti, ma la discriminazione tra i due avviene tramite la reazione con $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{NaNO}_2$ acq. che risulta positiva solo per il Fenazone con sviluppo di un'intensa colorazione **verde-blu**.

