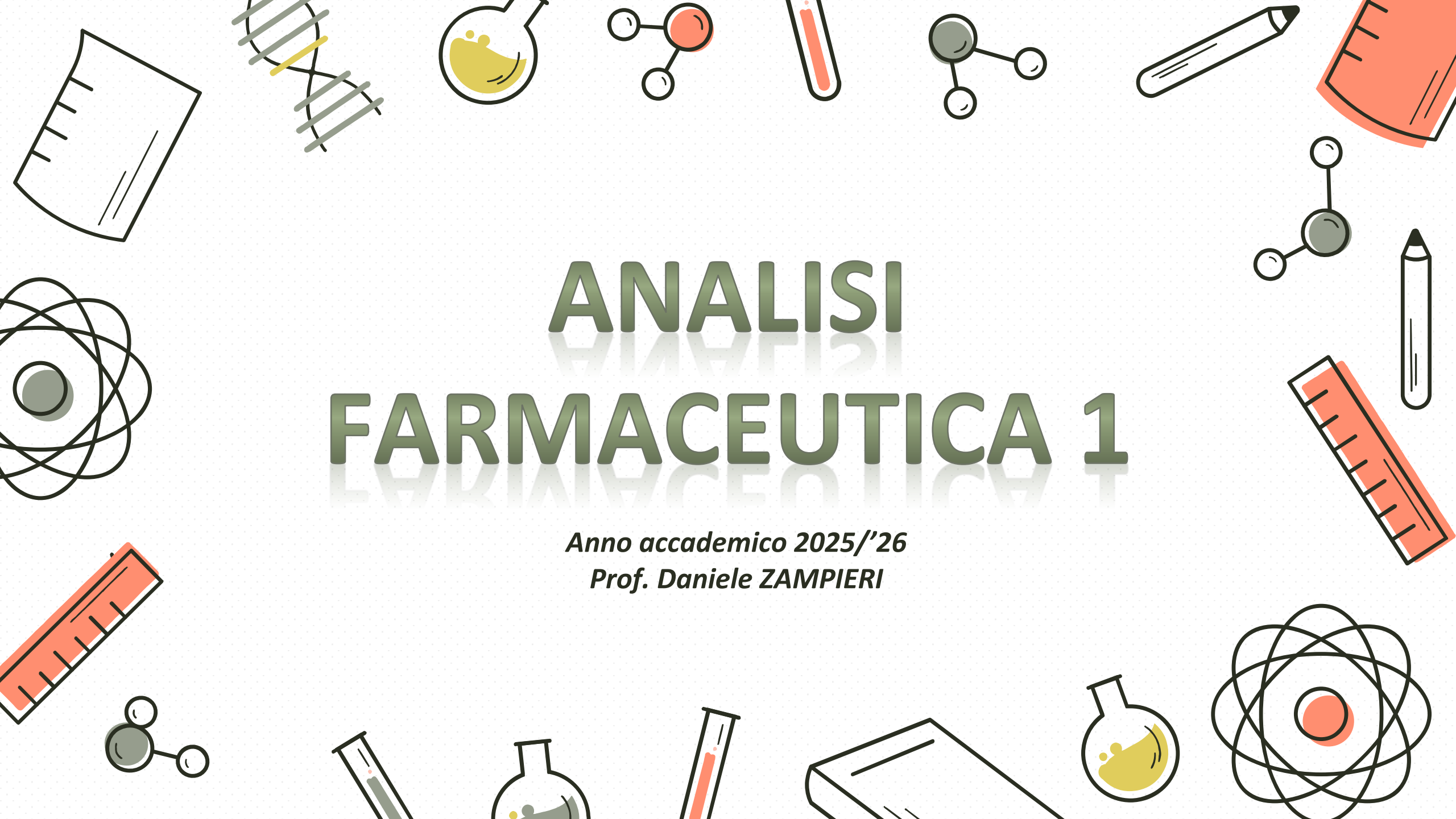


The background of the slide is decorated with a variety of science-related icons. These include a DNA double helix, a round-bottom flask with yellow liquid, a molecular structure with a red central atom, a test tube with red liquid, a pencil, a red ruler, an atom with a red nucleus, a book, a beaker with grey liquid, a molecular structure with a grey central atom, a test tube with grey liquid, a round-bottom flask with grey liquid, a molecular structure with a grey central atom, a test tube with red liquid, a book, a beaker with yellow liquid, and an atom with a red nucleus. The icons are scattered around the central text, creating a scientific theme.

ANALISI FARMACEUTICA 1

Anno accademico 2025/'26
Prof. Daniele ZAMPIERI

“ **133FA - ANALISI FARMACEUTICA 1**
LEZIONE 1 - Introduzione

Prof. Daniele Zampieri

CdL CTF

”



UN PO' DI INFORMAZIONI...

Lab. inizio: 8 aprile 2026
Lab. sito in ed. C1 (sotterraneo)

Prof. Daniele Zampieri

Uff.: c/o Ed. C11, 2° piano, st. 20 E

Tel. 040-5583677

Email: dzampieri@units.it

Orario ricevimento: su appuntamento



Requisiti: Conoscenza dei fondamenti della chimica generale inorganica ed organica.
Conoscenza delle principali classi di farmaci.

Finalità: Il corso di Analisi dei Farmaci ha lo scopo di fornire allo studente in Farmacia le basi per il riconoscimento delle sostanze iscritte alla F.U. XII ed. Eu.Ph. XII ed.

Organizzazione e valutazione finale:

- ✓ 32 ore di lezioni frontali e 48 ore di esercitazioni in laboratorio. **Necessario aver sostenuto il corso sulla sicurezza del rischio chimico e inviare al docente il pdf dell'attestato!**
- ✓ La valutazione dello studente si basa sullo svolgimento di alcune prove incognite assegnategli durante le settimane di laboratorio che determineranno un giudizio parziale che si completerà tramite un colloquio **orale** di circa 20 minuti concernente le conoscenze dello studente sulla trattazione teorica svolta.

PROGRAMMA DEL CORSO

- Introduzione ai metodi di analisi dei farmaci contemplati dalla Farmacopea Ufficiale Italiana XII Ed. (F.U.) e dalla Farmacopea Europea XII Ed. (Ph. Eu.).
- Caratterizzazione dello stato solido e dello stato liquido: punto di fusione, punto di ebollizione, densità e solubilità.
- Caratteristiche dell'analita: saggi preliminari su sostanze inorganiche, organometalliche e organiche; determinazione della presenza di azoto, zolfo e alogeni.
- Illustrazione delle principali reazioni di riconoscimento di sostanze inorganiche e di gruppi funzionali: doppi legami, sistemi aromatici, alcoli, fenoli, acidi carbossilici e derivati funzionali, ammine.
- Riconoscimento chimico di classi di composti di interesse farmaceutico: zuccheri, steroidi, xantine, fenotiazine, alcaloidi, aminoacidi, sulfamidici, penicilline, vari.
- Tecniche strumentali: rifrattometria; polarimetria; spettroscopia IR, UV-Visibile, di fluorescenza; cenni di NMR.
- Esperienze pratiche individuali di alcune delle tecniche strumentali descritte, anche quantitative.



ORGANIZZAZIONE E CALENDARIO

La parte pratica di laboratorio (48 ore per ciascuno studente) è così suddivisa:

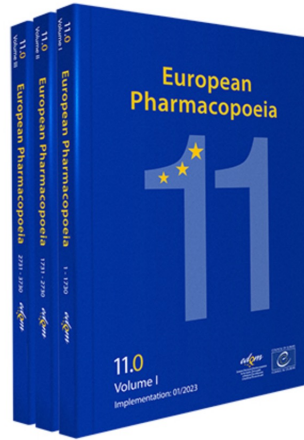
4 ore di laboratorio “strumentale” (analisi spettroscopica quantitativa)

44 ore di laboratorio “saggi”, divisi in “prove in bianco” (20 ore), ed “incognite” (20 ore) comprendenti analisi qualitativa strumentale (IR e polarimetria).

Giorno	Orario	Attività
MER 8/4	14-19	Prove in bianco (saggi preliminari)
GIO 9/4	14-19	Prove in bianco (inorganica) + strumentale quantitativa (UV-Vis, gruppo di ca. 10)
LUN 13/4	14-19	Prove in bianco (gruppi funzionali + sostanze) + strumentale quantitativa (UV-Vis, gruppo di ca. 10)
MAR 14/4	14-19	Prove in bianco (gruppi funzionali + sostanze) + strumentale quantitativa (UV-Vis, gruppo di ca. 10)
MER 15/4	14-18	Incognite) + strumentale quantitativa (UV-Vis, gruppo di ca. 10)
GIO 16/4	14-19	Incognite
LUN 20/4	14-19	Incognite
MAR 21/4	14-19	Incognite + strumentale qualitativa
MER 22/4	14-19	Incognite + strumentale qualitativa
GIO 23/4	14-18	Strumentale quantitativa

LIBRI DI TESTO DI RIFERIMENTO

Farmacopea Ufficiale (Eu.Ph.) XII ed
Farmacopea Europea (Ph. Eu.) XII ed

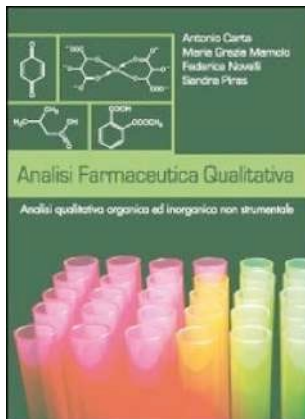


Principi di analisi farmaceutica
(Cavrini-Andrisano) Ed. Esculapio



SLIDE DEL CORSO:
-MOODLE 2 Pw: **AF1@2026**

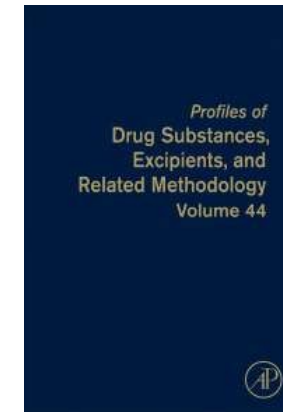
Analisi Farmaceutica Qualitativa
(Carta-Mamolo-**Zampieri** et al.)
Ed. Edises



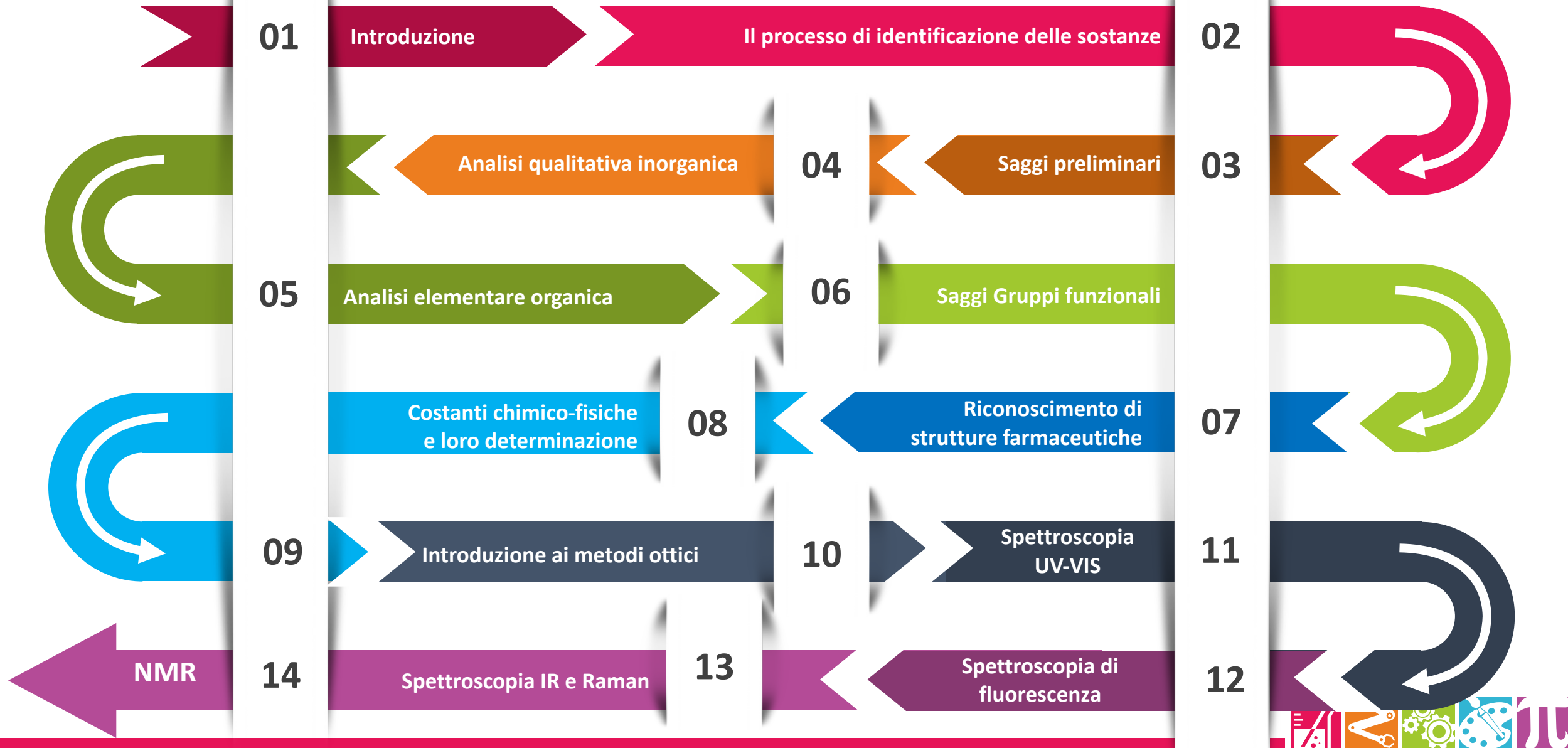
Manuale di Analisi Qualitativa
(Caliendo-Mamolo-**Zampieri** et al.)
Ed. Edises



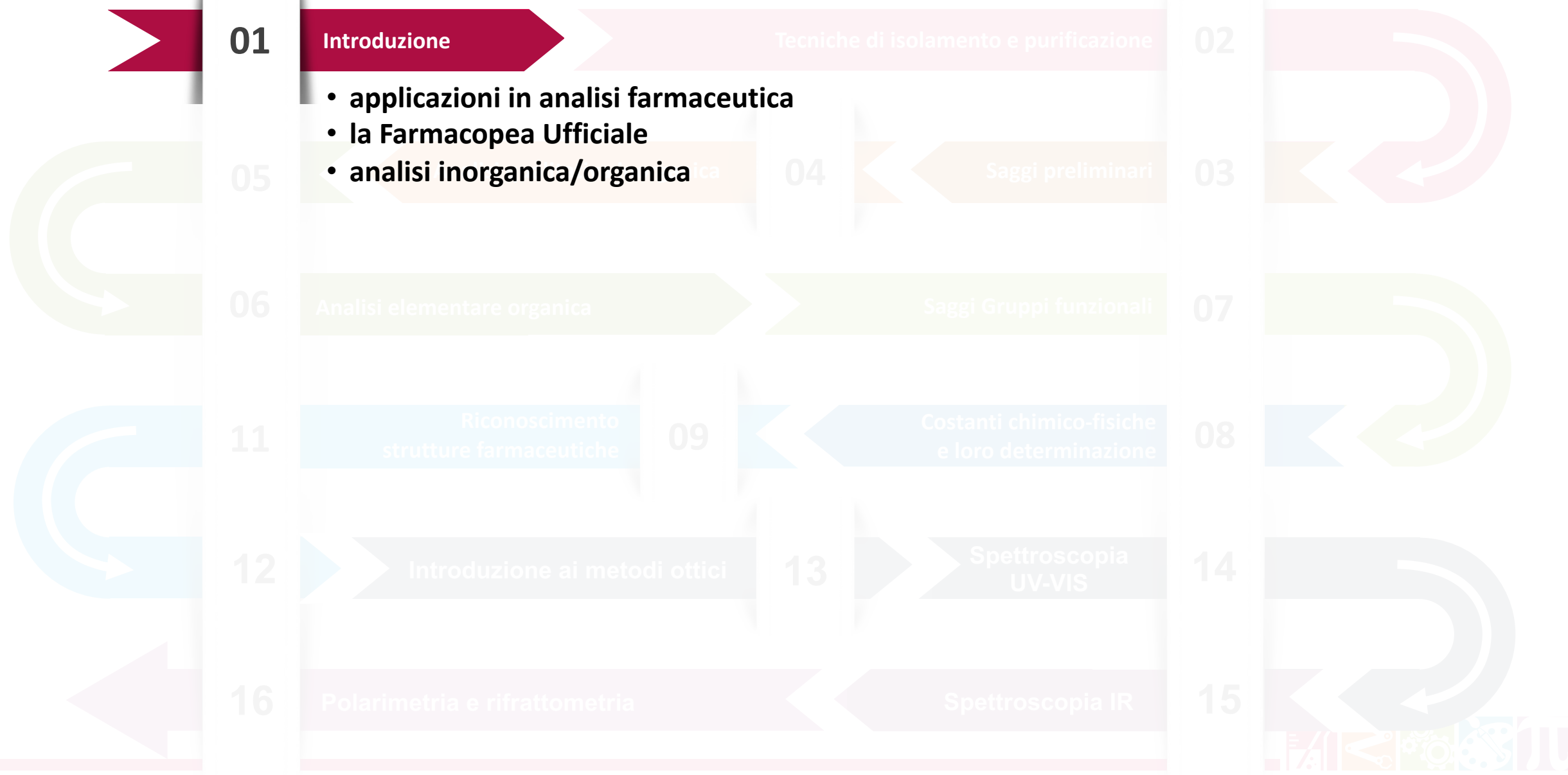
Profiles of Drug substances,
excipients, and related methodology.
Ed. Elsevier



Contenuti del Corso (e “Roadmap”)



Contenuti del Corso (e “Roadmap”)



1. INTRODUZIONE

FARMACOPEA ITALIANA (XII) e FARMACOPEA EUROPEA (Eu.Ph. XII)



- La X edizione italiana (1998) è l'ultima che riporta le monografie delle sostanze; dalla XI ed. (2002) sono contenute nella Eu.Ph. (dalla IV ed. del 2002). L'ultima ancora in vigore è la XII ed. del 2008.
- La **farmacopea** è un codice farmaceutico, cioè un complesso di disposizioni tecnico/scientifiche ed amministrative, rivolte a permettere il controllo della qualità dei medicinali, delle sostanze e/o dei preparati finali, mediante l'indicazione di metodi di verifica analitica e tecnologica delle specifiche di qualità, dei metodi di preparazione o della formulazione. Contiene inoltre le disposizioni opportune e necessarie a regolare l'esercizio della farmacia.
- È un elenco ufficiale in cui sono registrati i nomi di tutti i preparati medicinali in uso, con la descrizione delle loro formule, dei requisiti analitici, dei metodi di preparazione.

Applicazioni

Controllo analitico di una materia prima



Analisi diretta o dopo reazione con un gruppo funzionale, analisi elementare e metodi spettrofotometrici, metodi separativi,

...

Analisi di formulazioni farmaceutiche



Compresse, creme, unguenti, supposte, sciroppi, soluzioni oleose

Analisi di formulazioni multicomponenti



.....

Analisi di prodotti naturali



....

Analisi delle impurezze



Origine delle impurezze, determinazione delle impurezze



FARMACOPEA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA (FU XII)

- La **Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana** risulta costituita dai testi della Farmacopea Italiana XII edizione nonché dai testi della XII edizione della Farmacopea Europea e successivi supplementi, recepiti direttamente in lingua inglese e francese.
- La XII edizione della FU rimane lo strumento di supporto per il SSN sia in relazione al processo di autorizzazione all'immissione in commercio dei generici che per quanto riguarda l'attività preparatoria delle farmacia ospedaliere e private.
- L'obiettivo della Farmacopea Ufficiale è la promozione della salute pubblica mediante la messa a punto di norme comuni riconosciute e che devono essere utilizzate dal personale sanitario e da chi coinvolto con la qualità dei Medicinali. Tali norme o specifiche debbono essere appropriate a costituire la garanzia in materia di sicurezza d'uso dei medicinali per i pazienti e consumatori.

FARMACOPEA EUROPEA (Eu.Ph. XII dal 1.1.2026)

- La **Farmacopea Europea** contiene le monografie delle *sostanze* per uso farmaceutico e le loro caratteristiche, nonché i requisiti di qualità cui esse devono soddisfare.
 - Contiene inoltre delle monografie generali sulle modalità di preparazione e sulle metodologie analitiche da utilizzare per i *preparati* farmaceutici.
 - Le monografie della Farmacopea Europea fanno parte integrante delle Farmacopea Ufficiale Italiana XII Edizione e come tali hanno valore di legge.
- Nel laboratorio di analisi dei medicinali è il testo di riferimento per l'operatore per l'esecuzione del metodo analitico nel riconoscimento del medicamento.

- Nella Farmacopea Europea (Ph. Eu. XII ed.) sono presenti diversi tipi di sostanze che possiamo sommariamente classificare in:

- 1. Organiche**
- 2. Inorganiche**
- 3. Metallo-organiche**
- 4. Sali inorganici di basi organiche**



<http://italian.sodiumsulfatesalt.com/sale-11326822-pure-white-industrial-grade-salt-sodium-chloride-nacl-99-5-pure-dried-vacuum-salt.html>

<https://www.ledgerinsights.com/blockchain-sugar-trading-platform-launches-in-dubai/>

Contenuti della Farmacopea Europea

CONTENTS

VOLUME 1

I. PREFACE	i
II. INTRODUCTION	iii
III. EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION	vii
IV. CONTENTS OF THE SEVENTH EDITION	xvii
GENERAL CHAPTERS	
1. General Notices	1
2. Methods of Analysis	11
2.1. Apparatus	13
2.2. Physical and physicochemical methods	19
2.3. Identification	105
2.4. Limit tests	111
2.5. Assays	135
2.6. Biological tests	151
2.7. Biological assays	199
2.8. Methods in pharmacognosy	237
2.9. Pharmaceutical technical procedures	251
3. Materials for Containers and Containers	325
3.1. Materials used for the manufacture of containers	327
3.2. Containers	361
4. Reagents	377
5. General Texts	499
GENERAL MONOGRAPHS	669
MONOGRAPHS ON DOSAGE FORMS	705
MONOGRAPHS ON VACCINES FOR HUMAN USE	743
MONOGRAPHS ON VACCINES FOR VETERINARY USE	845
MONOGRAPHS ON IMMUNOSERA FOR HUMAN USE	947
MONOGRAPHS ON IMMUNOSERA FOR VETERINARY USE	955
MONOGRAPHS ON RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND STARTING MATERIALS FOR RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS	963
MONOGRAPHS ON SUTURES FOR HUMAN USE	1025
MONOGRAPHS ON SUTURES FOR VETERINARY USE	1035
MONOGRAPHS ON HERBAL DRUGS AND HERBAL DRUG PREPARATIONS	1041
MONOGRAPHS ON HOMOEOPATHIC PREPARATIONS	1273

VOLUME 2

MONOGRAPHS	1299
INDEX	3265

Esempio di identificazioni di alcune specie ioniche e gruppi funzionali secondo EP 10 (volume 1)

ACETATES

a) Heat the substance to be examined with an equal quantity of *oxalic acid R*. Acid vapours with the characteristic odour of acetic acid are liberated, showing an acid reaction (2.2.4).

2.3. IDENTIFICATION



2.3.1. IDENTIFICATION REACTIONS OF IONS AND FUNCTIONAL GROUPS

ACETATES

- a) Heat the substance to be examined with an equal quantity of *oxalic acid R*. Acid vapours with the characteristic odour of acetic acid are liberated, showing an acid reaction (2.2.4).
- b) Dissolve about 30 mg of the substance to be examined in 3 mL of *water R* or use 3 mL of the prescribed solution. Add successively 0.25 mL of *lanthanum nitrate solution R*, 0.1 mL of 0.05 M *iodine* and 0.05 mL of *dilute ammonia R2*. Heat carefully to boiling. Within a few minutes a blue precipitate is formed or a dark blue colour develops.

ACETYL

In a test-tube about 180 mm long and 18 mm in external diameter, place about 15 mg of the substance to be examined, or the prescribed quantity, and 0.15 mL of *phosphoric acid R*. Close the tube with a stopper through which passes a small test-tube about 100 mm long and 10 mm in external diameter containing *water R* to act as a condenser. On the outside of the smaller tube, hang a drop of *lanthanum nitrate solution R*. Except for substances hydrolysable only with difficulty, place the apparatus in a water-bath for 5 min, then take out the smaller tube. Remove the drop and mix it with 0.05 mL of 0.01 M *iodine* on a tile. Add at the edge 0.05 mL of *dilute ammonia R2*. After 1 min to 2 min, a blue colour develops at the junction of the two drops; the colour intensifies and persists for a short time.

For *substances hydrolysable only with difficulty* heat the mixture slowly to boiling over an open flame and then proceed as prescribed above.

ALKALOIDS

Dissolve a few milligrams of the substance to be examined,

The colour of the indicator changes to yellow. On addition of 1 mL of a freshly prepared 100 g/L solution of *sodium cobaltinitrite R* a yellow precipitate is formed.

01/2008:20301

AMMONIUM SALTS AND SALTS OF VOLATILE BASES

Dissolve about 20 mg of the substance to be examined in 2 mL of *water R* or use 2 mL of the prescribed solution. Add 2 mL of *dilute sodium hydroxide solution R*. On heating, the solution gives off vapour that can be identified by its odour and by its alkaline reaction (2.2.4).

ANTIMONY

Dissolve with gentle heating about 10 mg of the substance to be examined in a solution of 0.5 g of *sodium potassium tartrate R* in 10 mL of *water R* and allow to cool: to 2 mL of this solution, or to 2 mL of the prescribed solution, add *sodium sulfide solution R* dropwise; an orange-red precipitate is formed which dissolves on addition of *dilute sodium hydroxide solution R*.

ARSENIC

Heat 5 mL of the prescribed solution on a water-bath with an equal volume of *hypophosphorous reagent R*. A brown precipitate is formed.

BARBITURATES, NON-NITROGEN SUBSTITUTED

Dissolve about 5 mg of the substance to be examined in 3 mL of *methanol R*, add 0.1 mL of a solution containing 100 g/L of *cobalt nitrate R* and 100 g/L of *calcium chloride R*. Mix and add, with shaking, 0.1 mL of *dilute sodium hydroxide solution R*. A violet-blue colour and precipitate are formed.

BENZOATES

a) To 1 mL of the prescribed solution add 0.5 mL of *ferric chloride solution R1*. A dull-yellow precipitate, soluble in *ether R*, is formed.

b) Place 0.2 g of the substance to be examined, treated if necessary as prescribed, in a test-tube. Moisten with 0.2 mL to 0.3 mL of *sulfuric acid R*. Gently warm the bottom of the tube. A white sublimate is deposited on the inner wall of the tube.

c) Dissolve 0.5 g of the substance to be examined in 10 mL of *water R* or use 10 mL of the prescribed solution. Add 0.5 mL of *hydrochloric acid R*. The precipitate obtained, after crystallisation from warm *water R* and drying *in vacuo*, has a melting point (2.2.14) of 120 °C to 124 °C.

Esempio di preparazione di un reagente secondo Ph. Eu. (volume 1)

Ferric chloride. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. (M_r 270.3). 1037800.
[10025-77-1]. Iron trichloride hexahydrate.

Yellowish-orange or brownish crystalline masses, deliquescent, very soluble in water, soluble in alcohol. On exposure to light, ferric chloride and its solutions are partly reduced.

Storage: in an airtight container.

Ferric chloride solution R1. 1037801.

A 105 g/l solution.

Ferric chloride solution R2. 1037802.

A 13 g/l solution.

Factor Xa solution, bovine. 1037301.

Reconstitute as directed by the manufacturer and dilute with *tris(hydroxymethyl)aminomethane sodium chloride buffer solution pH 7.4 R*.

Any change in the absorbance of the solution, measured at 405 nm (2.2.25) against *tris(hydroxymethyl)aminomethane sodium chloride buffer solution pH 7.4 R* as the blank is not more than 0.15 to 0.20 per minute.

Fast blue B salt. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. (M_r 339.2). 1037400.
[84633-94-3].

Schultz No. 490.

Colour Index No. 37235.

3,3'-Dimethoxy(biphenyl)-4,4'-bis(diazonium) dichloride.

A dark brown powder, soluble in water. It is stabilised by addition of zinc chloride.

Storage: in an airtight container, at a temperature between 2 °C and 8 °C.

Fast red B salt. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. (M_r 467.4). 1037500.
[56315-29-8].

Schultz No. 155.

Colour Index No. 37125.

2-Methoxy-4-nitrobenzenediazonium hydrogen naphthalene-1,5-disulphonate.

An orange-yellow powder, soluble in water, slightly soluble in alcohol.

Storage: in an airtight container, protected from light, at 2 °C to 8 °C.

Fenchlorphos. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{O}_2\text{PS}$. (M_r 321.5). 1127200.
[299-84-3].

mp: about 35 °C.

A suitable certified reference solution (10 ng/μl in cyclohexane) may be used.

Fenchone. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$. (M_r 152.2). 1037600. [7787-20-4].

1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one.

An oily liquid, miscible with alcohol, practically insoluble in water.

n_D^{20} : about 1.46.

bp: about 66 °C.

Fenchone used in gas chromatography complies with the following test.

Assay. Examine by gas chromatography (2.2.28) under the conditions described in the monograph on *Bitter fennel* (0824) using the substance to be examined as the test solution.

The area of the principal peak is not less than 98.0 per cent of the total area of the peaks.

Fenvalerate. $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClNO}_2$. (M_r 419.9). 1127300.
[51630-58-1].

bp: about 300 °C.

A suitable certified reference solution (10 ng/μl in cyclohexane) may be used.

Ferric ammonium sulphate. $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$. (M_r 482.2).
1037700. [7783-83-7]. Ammonium iron disulphate dodecahydrate.

Pale-violet crystals, efflorescent, very soluble in water, practically insoluble in alcohol.

Ferric ammonium sulphate solution R2. 1037702.

A 100 g/l solution. If necessary filter before use.

Ferric ammonium sulphate solution R5. 1037704.

Shake 30.0 g of *ferric ammonium sulphate R* with 40 ml of *nitric acid R* and dilute to 100 ml with *water R*. If the solution is turbid, centrifuge or filter it.

Storage: protected from light.

Ferric ammonium sulphate solution R6. 1037705.

Dissolve 20 g of *ferric ammonium sulphate R* in 75 ml of *water R*, add 10 ml of a 2.8 per cent V/V solution of *sulphuric acid R* and dilute to 100 ml with *water R*.

Ferric chloride. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. (M_r 270.3). 1037800.
[10025-77-1]. Iron trichloride hexahydrate.

Yellowish-orange or brownish crystalline masses, deliquescent, very soluble in water, soluble in alcohol. On exposure to light, ferric chloride and its solutions are partly reduced.

Storage: in an airtight container.

Ferric chloride solution R1. 1037801.

A 105 g/l solution.

Ferric chloride solution R2. 1037802.

A 13 g/l solution.

Ferric sulphate pentahydrate. $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. (M_r 489.9).
1153700. [142906-29-4].

White or yellowish powder.

Ferric chloride solution R3. 1037803.

Dissolve 2.0 g of *ferric chloride R* in *ethanol R* and dilute to 100.0 ml with the same solvent.

Ferric chloride-sulphamic acid reagent. 1037804.

A solution containing 10 g/l of *ferric chloride R* and 16 g/l of *sulphamic acid R*.

Ferric nitrate. $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$. (M_r 404). 1106100.
[7782-61-8].

Content: minimum 99.0 per cent m/m of $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$.

Light purple crystals or crystalline mass, very soluble in water.

Free acid: not more than 0.3 per cent (as HNO_3).

Ferric sulphate. $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. 1037900. [10028-22-5].

Iron(III) trisulphate hydrated.

A yellowish-white powder, very hygroscopic, decomposes in air, slightly soluble in water and in alcohol.

Storage: in an airtight container, protected from light.

Ferrocyanide. $\text{C}_6\text{H}_6\text{FeN}_6$. (M_r 468.3). 1038000.
[14768-11-7]. Dicyanobis(1,10-phenanthroline)iron(II).

A violet-brown, crystalline powder, practically insoluble in water and in alcohol.

Storage: protected from light and moisture.

Ferriin. 1038100. [14634-91-4].

Dissolve 0.7 g of *ferrous sulphate R* and 1.76 g of *phenanthroline hydrochloride R* in 70 ml of *water R* and dilute to 100 ml with the same solvent.

Test for sensitivity. To 50 ml of *dilute sulphuric acid R* add 0.15 ml of *osmium tetroxide solution R* and 0.1 ml of the ferriin. After the addition of 0.1 ml of 0.1 M ammonium and cerium nitrate the colour changes from red to light blue.

Esempio di monografia di una sostanza presente in Ph. Eu. (volume 2)

IDENTIFICATION

First identification: B, E.

Second identification: A, C, D, E.

A. To 5 ml of solution S (see Tests) add 3 ml of *dilute hydrochloric acid R*. A white precipitate is formed. Filter and wash with *water R*. Dry the precipitate at 100-105 °C. The melting point (2.2.14) is 226 °C to 230 °C.

B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Preparation: discs; dry the substances at 100-105 °C before use.

Comparison: saccharin sodium CRS.

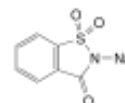
C. Mix about 10 mg with about 10 mg of *resorcinol R*, add 0.25 ml of *sulphuric acid R* and carefully heat the mixture over a naked flame until a dark green colour is produced. Allow to cool, add 10 ml of *water R* and *dilute sodium hydroxide solution R* until an alkaline reaction is produced. An intense green fluorescence develops.

D. To 0.2 g add 1.5 ml of *dilute sodium hydroxide solution R*, evaporate to dryness and heat the residue carefully until it melts, avoiding carbonisation. Allow to cool, dissolve the mass in about 5 ml of *water R*, add *dilute hydrochloric acid R* until a weak acid reaction is produced and filter, if necessary. To the filtrate add 0.2 ml of *ferric chloride solution R2*. A violet colour develops.

E. 0.5 ml of solution S gives reaction (a) of sodium (2.3.1).

SACCHARIN SODIUM

Saccharinum natricum



$C_7H_5NNaO_3S$

M_r 205.2

DEFINITION

2-Sodio-1,2-benzothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide.

Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent (anhydrous substance). It may contain a variable quantity of water.

CHARACTERS

Appearance: white, crystalline powder or colourless crystals, efflorescent in dry air.

Solubility: freely soluble in water, sparingly soluble in alcohol.

IDENTIFICATION

First identification: B, E.

Second identification: A, C, D, E.

A. To 5 ml of solution S (see Tests) add 3 ml of *dilute hydrochloric acid R*. A white precipitate is formed. Filter and wash with *water R*. Dry the precipitate at 100-105 °C. The melting point (2.2.14) is 226 °C to 230 °C.

B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Preparation: discs; dry the substances at 100-105 °C before use.

Comparison: saccharin sodium CRS.

C. Mix about 10 mg with about 10 mg of *resorcinol R*, add 0.25 ml of *sulphuric acid R* and carefully heat the mixture over a naked flame until a dark green colour is produced. Allow to cool, add 10 ml of *water R* and *dilute sodium hydroxide solution R* until an alkaline reaction is produced. An intense green fluorescence develops.

D. To 0.2 g add 1.5 ml of *dilute sodium hydroxide solution R*, evaporate to dryness and heat the residue carefully until it melts, avoiding carbonization. Allow to cool, dissolve the mass in about 5 ml of *water R*, add *dilute hydrochloric acid R* until a weak acid reaction is produced and filter, if necessary. To the filtrate add 0.2 ml of *ferric chloride solution R2*. A violet colour develops.

E. 0.5 ml of solution S gives reaction (a) of sodium (2.3.1).

TESTS

Solution S. Dissolve 5.0 g in carbon dioxide-free water R and dilute to 50.0 ml with the same solvent.

Appearance of solution. The solution is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, Method II).

Dissolve 5.0 g in 25 ml of carbon dioxide-free water R.

Acidity or alkalinity. To 10.0 ml of solution S add 5.0 ml of 0.005 N sulphuric acid. Heat to boiling and cool. Add 0.1 ml of phenolphthalein solution R. Not less than 4.5 ml and not more than 5.5 ml of 0.01 N sodium hydroxide is required to change the colour of the indicator to pink.

01/2005:0787

o- and p-Toluenesulphonamide. Gas chromatography (2.2.28).

Internal standard solution. Dissolve 25 mg of caffeine R in methylene chloride R and dilute to 100 ml with the same solvent.

Test solution. Dissolve 10.0 g of the substance to be examined in 50 ml of *water R*. If necessary adjust the solution to pH 7-8 by addition of 1 M sodium hydroxide or 1 M hydrochloric acid. Shake the solution with 4 quantities, each of 50 ml, of methylene chloride R. Combine the lower layers, dry over anhydrous sodium sulphate R and filter. Wash the filter and the sodium sulphate with 10 ml of methylene chloride R. Combine the solution and the washings and evaporate almost to dryness in a water-bath at a temperature not exceeding 40 °C. Using a small quantity of methylene chloride R, quantitatively transfer the residue into a suitable 10 ml tube, evaporate to dryness in a current of nitrogen R and add 1.0 ml of the internal standard solution.

Blank solution. Evaporate 200 ml of methylene chloride R to dryness in a water-bath at a temperature not exceeding 40 °C. Dissolve the residue in 1 ml of methylene chloride R.

Reference solution. Dissolve 20.0 mg of o-toluenesulphonamide R and 20.0 mg of p-toluenesulphonamide R in methylene chloride R and dilute to 100.0 ml with the same solvent. Dilute 5.0 ml of the solution to 50.0 ml with methylene chloride R. Evaporate 5.0 ml of the final solution to dryness in a current of nitrogen R. Take up the residue using 1.0 ml of the internal standard solution.

Column:

- *material:* fused silica,
- *size:* 1 – 10 m, Ø – 0.53 mm,
- *stationary phase:* polymethylphenylsiloxane R (film thickness 2 µm).

Carrier gas: nitrogen for chromatography R.

Flow rate: 10 ml/min.

Split ratio: 1:2.

Temperature:

- *column:* 180 °C,
- *injection port and detector:* 250 °C.

Detection: flame ionisation.

Injection: 1 µl.

Elution order: o-toluenesulphonamide, p-toluenesulphonamide, caffeine.

System suitability: reference solution:

- *resolution:* minimum of 1.5 between the peaks due to o-toluenesulphonamide and p-toluenesulphonamide.

Limits:

- *o-toluenesulphonamide:* the ratio of its area to that of the internal standard is not greater than the corresponding ratio in the chromatogram obtained with the reference solution (10 ppm),

- *p-toluenesulphonamide:* the ratio of its area to that of the internal standard is not greater than the corresponding ratio in the chromatogram obtained with the reference solution (10 ppm).

Heavy metals (2.4.8): maximum 20 ppm.

12 ml of solution S complies with limit test A. Prepare the standard using lead standard solution (2 ppm Pb) R.

Water (2.5.12): maximum 15.0 per cent, determined on 0.200 g.

TIPI DI SOSTANZE Eu.Ph.

1. Sostanze solide



- a. Inorganiche (sali vari)
- b. Metallo-organiche (componente organica acida salificata con cationi inorganici come Na^+ , K^+ , Ca^{2+})
- c. Organiche (monofunzionali o polifunzionali)

2. Sostanze liquide

- a. Sostanze singole (pure o no)
- b. Miscele (oli essenziali)

1. **Inorganiche**. Ad es. Alluminio fosfato (AlPO_4), Calcio cloruro (CaCl_2), Zinco cloruro (ZnCl_2), Potassio solfato (K_2SO_4), Bario solfato (BaSO_4), ecc.
2. **Metallo-organiche**. Sono sali in cui la componente organica acida viene salificata con opportuni cationi metallici quali: Al^{3+} , Ag^+ , Ba^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , **Ca^{2+}** , NH_4^+ , Fe^{2+} , Fe^{3+} , **K^+** , **Na^+** , **Li^+** .
3. **Organiche**: Sono a loro volta suddivisibili in:
 - ✧ Molecole semplici (es. acido acetilsalicilico, caffeina, isoniazide, ecc.);
 - ✧ Sali formati da un catione ed un anione entrambi organici (ad es. pentazocina lattato, piperazina citrato, ecc.). A volte si tratta anche di principi attivi in cui la funzione ossidrica $-\text{OH}$ è stata esterificata con acido opportuno a formare l'estere corrispondente (es. estradiolo benzoato, betametasone acetato, ecc.).
 - ✧ Sali inorganici di basi organiche. Sono sali nei quali la componente organica basica (es. ammine) viene salificata con opportuni anioni inorganici quali: Cl^- , Br^- , F^- , CO_3^{2-} , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , NO_3^- , BO_3^{3-} , $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$ (Cloridrati, Bromidrati, solfati, etc..)

- Per le **sostanze puramente inorganiche** si rimanda alla Lezione 4 per i saggi specifici di ANALISI INORGANICA per cationi ed anioni.
- Per le **sostanze metallo-organiche** la presenza del metallo, già ipotizzata al saggio della combustione (coccio) dalla permanenza di un residuo non carbonioso (saggi preliminari) sarà confermata dai saggi specifici dell'analisi inorganica, mentre la componente organica verrà riconosciuta con i saggi relativi ai gruppi funzionali (Lezione 6) e poi con i saggi specifici (Lezione 7). I metallo-organici sono generalmente solubili in acqua e di solito danno soluzioni non colorate (es. calcio-tartrato, sodio-benzoato, litio-citrato, ecc...), tranne qualche eccezione: fenilmercurio acetato (bianco-giallastro), fenilmercurio borato (giallino), ferro-gluconato (giallo-verde) ed il ferro-fumarato (rosso-arancio).
- Per i **sali inorganici di basi organiche**, i rispettivi anioni (cloruri, bromuri, solfati, fosfati, carbonati, nitrati, ecc.) saranno riconosciuti con saggi specifici del Cap. 4. con l'ANALISI INORGANICA dei cationi, mentre la componente organica verrà riconosciuta con i saggi dei Cap.5-7.

“ **133FA - ANALISI FARMACEUTICA 1**
LEZIONE 2 – Reazioni generiche di
riconoscimento

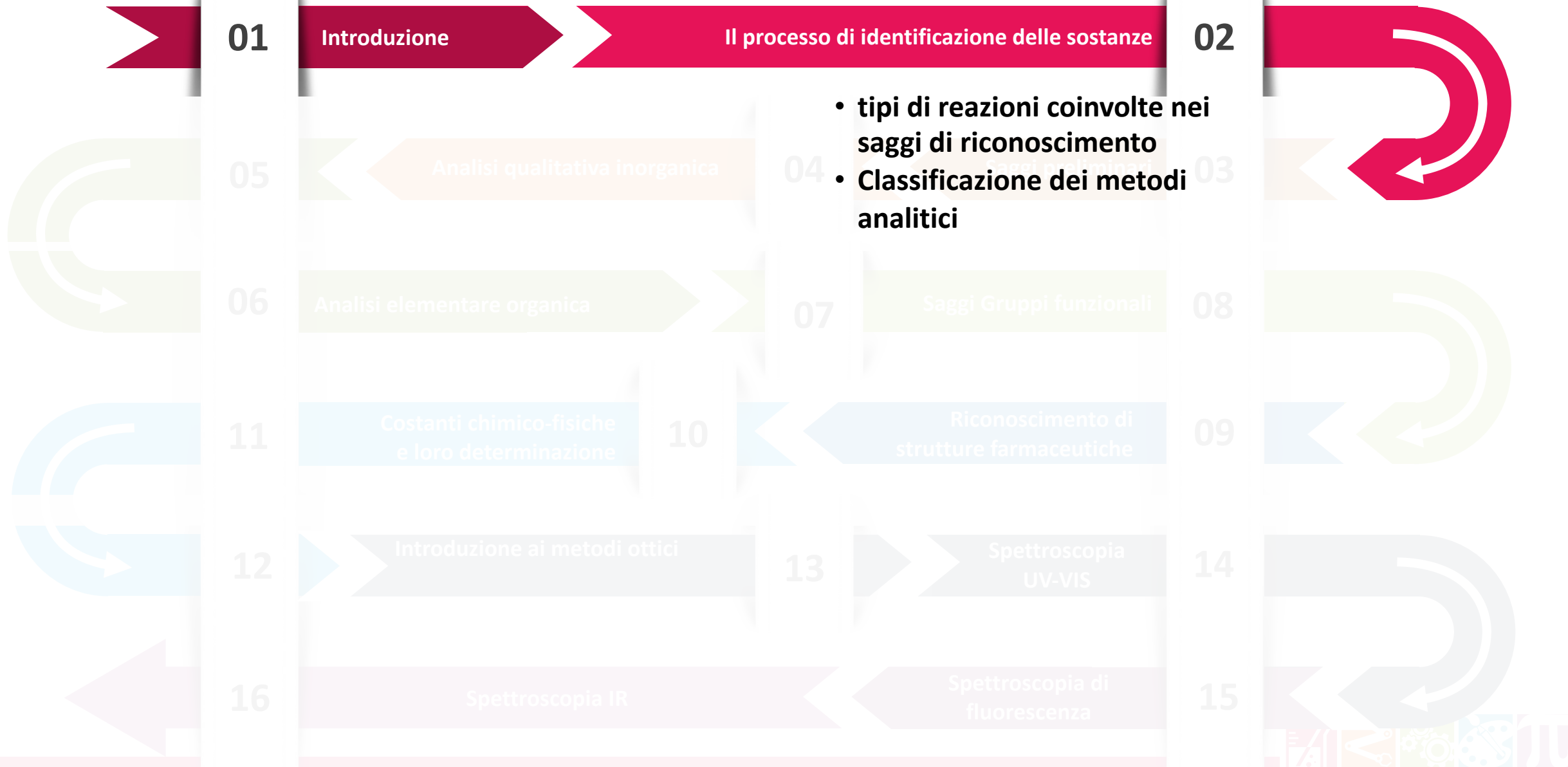
Prof. Daniele Zampieri

CdL CTF

”



Contenuti del Corso (e “Roadmap”)



Tipi di reazioni coinvolte nei saggi di riconoscimento

Le principali reazioni chimiche coinvolte sono quattro:

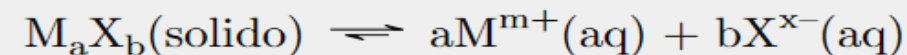
1. Reazioni di precipitazione;
2. Reazioni di complessazione;
3. Reazioni di formazione di addotti colorati (SE aromatica, condensazioni o combinazioni varie);
4. Ossidoriduzioni.

1. Reazioni di precipitazione:

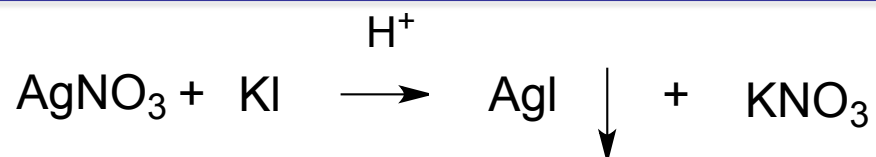
Si tratta di reazioni nelle quali avviene uno scambio di ioni, in determinate condizioni di concentrazione, pH e T°, a formare specie chimiche con un Kps diminuito e, quindi, precipitano. I precipitati sono colorati o bianchi e possono avere “consistenze” differenti.



Prodotto di solubilità'



$$K_{ps} = [M^{m+}]^a [X^{x-}]^b$$

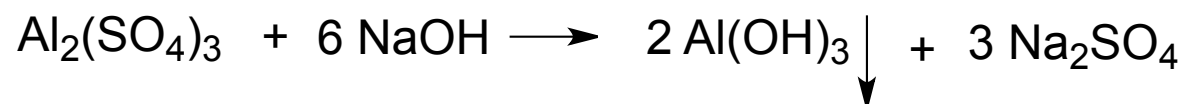


SOLUBILE

$$K_{ps} = 5.9 \times 10^{-4}$$

ppt (**compatto**) **GIALLO**

$$K_{ps} = 1.8 \times 10^{-10}$$



SOLUBILE

$$K_{ps} = 2.1 \times 10^{-2}$$

ppt (**fioccoso**) **BIANCO**

$$K_{ps} = 1.3 \times 10^{-34}$$



PRECIPITATO
COMPATTO

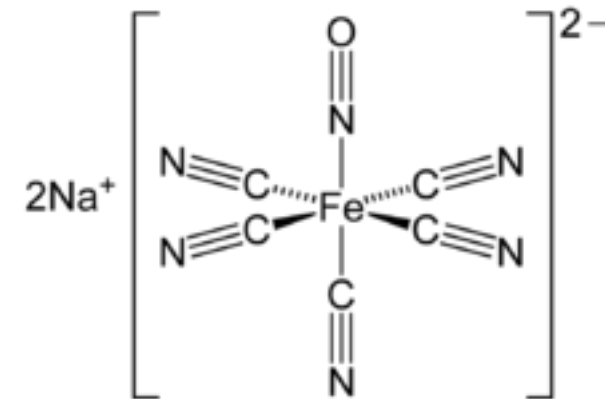


PRECIPITATO
FIOCCOSO

2. Reazioni di complessazione (o chelazione):

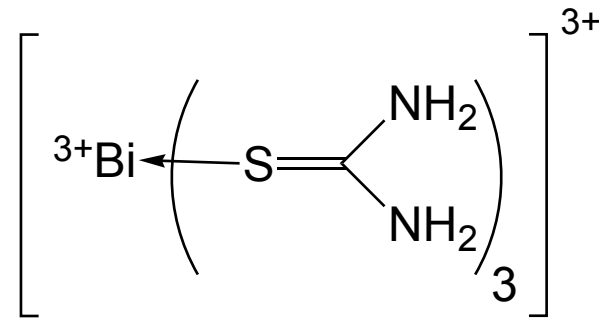
Si tratta di reazioni di formazione di un «composto di coordinazione» (complesso o chelato) stabile tra l'agente complessante (legante: atomi, ioni o molecole come nucleofili-basi di Lewis) e un accettore di legami (un metallo-acido di Lewis). Si instaurano un certo numero di questi legami che definiscono il cosiddetto "n. di coordinazione". A seconda della natura del legante e del numero di accettori si dividono in complessi:

- Carichi (positivi o negativi)
- Neutri
- Mononucleare (solo un accettore)
- Polinucleare (più di un accettore)
- Chelato (più legami tra il chelante e l'accettore)

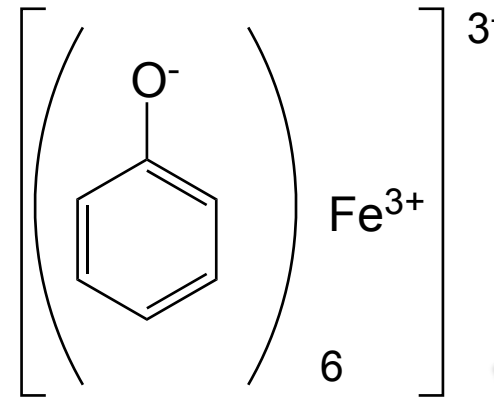


I legami sono perlopiù di tipo reversibile e molto spesso i complessi sono instabili nel tempo!

Es. Complesso carico (positivamente o negativamente mononucleare):



giallo-arancio

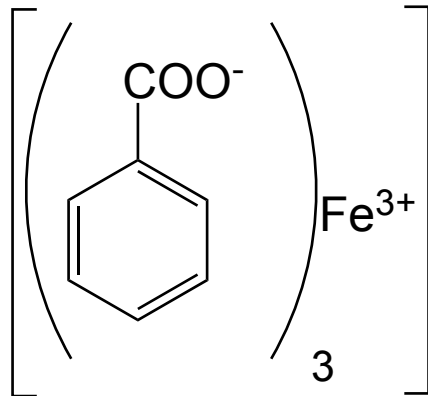


violetto



Si scrivono «tra parentesi quadre»

Es. Complesso neutro mononucleare:



ppt rosa carne

Mentre i complessi polinucleari sono rari e di poco interesse per noi, molto più rilevanti sono i complessi detti “chelati”, come gli esempi appena riportati.

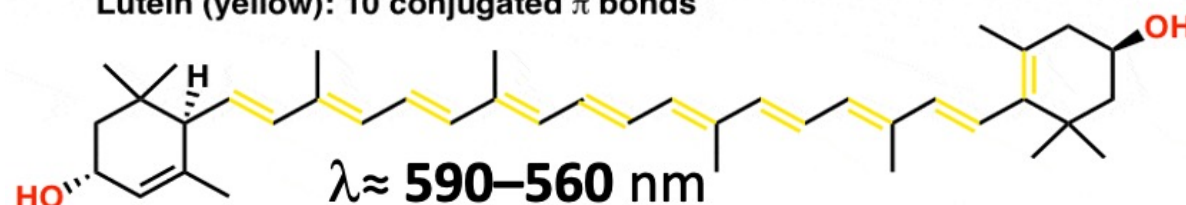


3. Reazioni di formazione di addotti colorati:

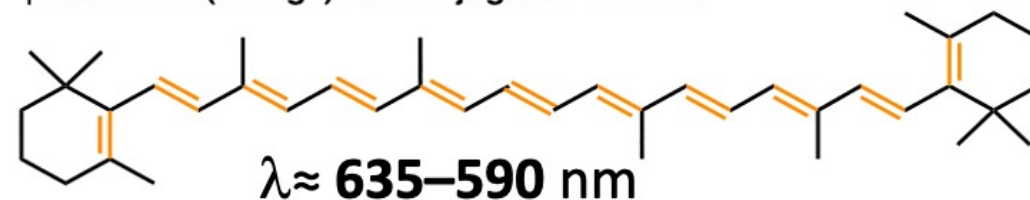
Si tratta di reazioni (addizioni, sostituzioni, condensazioni,...) di formazione di una struttura chimica generalmente più coniugata rispetto al substrato di partenza, per cui c'è un aumento di delocalizzazione di carica che comporta un abbassamento del livello energetico eccitato (*) degli elettroni π (π^*) di legame, con conseguente abbassamento della differenza di energia richiesta per la transizione elettronica tra i due livelli (fondamentale ed eccitato). In questo modo viene a diminuire l'energia emessa durante il decadimento elettronico e, quindi, ci sarà uno spostamento verso il visibile della lunghezza d'onda sotto forma di colore osservato.



Lutein (yellow): 10 conjugated π bonds

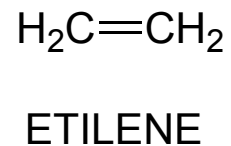
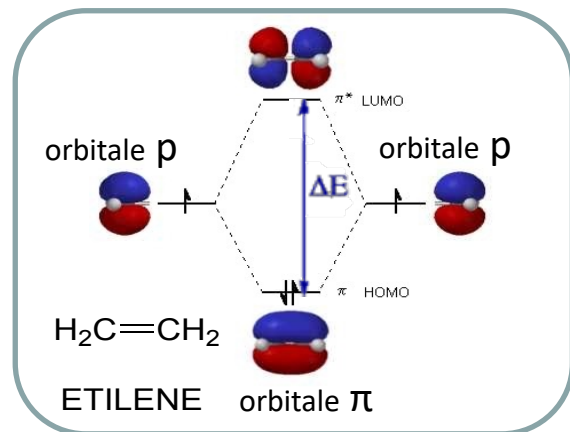


β -Carotene (orange): 11 conjugated π bonds



https://www.masterorganicchemistry.com/2016/09/08/conjugation_and_color/

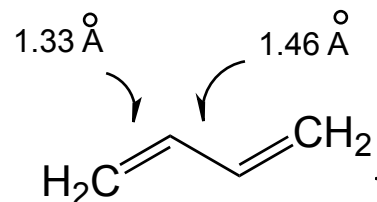
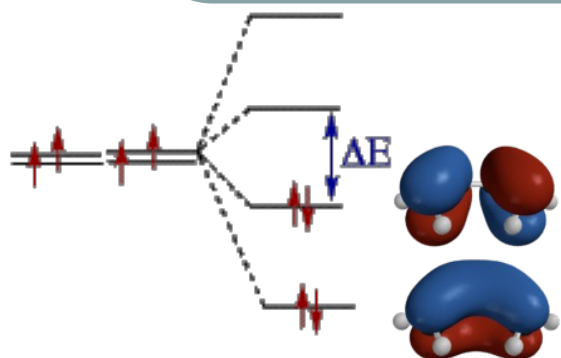
<http://peterwebdesign.it>



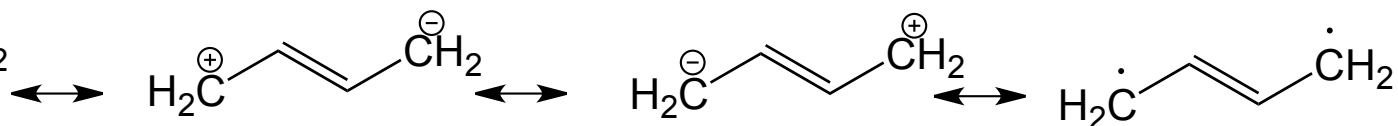
Etilene: $\lambda_{\text{max}} = 165\text{nm}$

1,3-Butadiene: $\lambda_{\text{max}} = \mathbf{217\text{ nm}}$.

ESTENDENDO LA CONIUGAZIONE L'ENERGIA SI ABBASSA
(OVVERO AUMENTA LA LUNGHEZZA D'ONDA: λ)



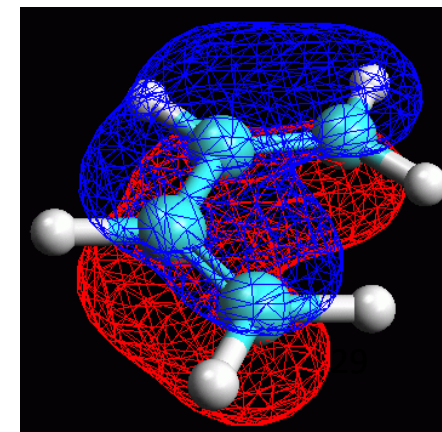
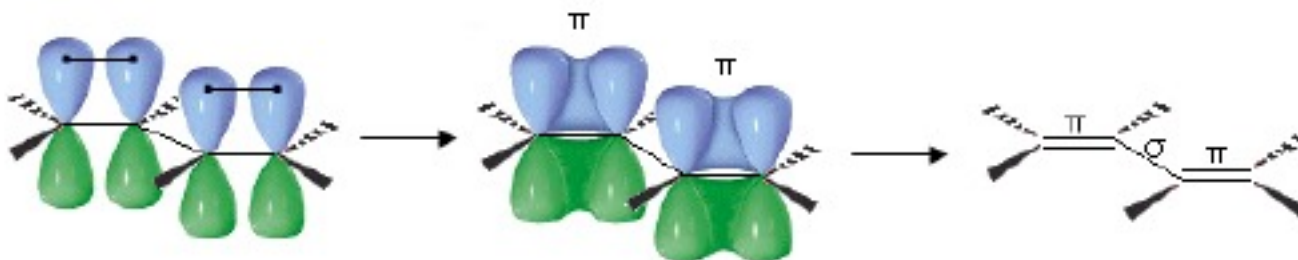
1,3-BUTADIENE



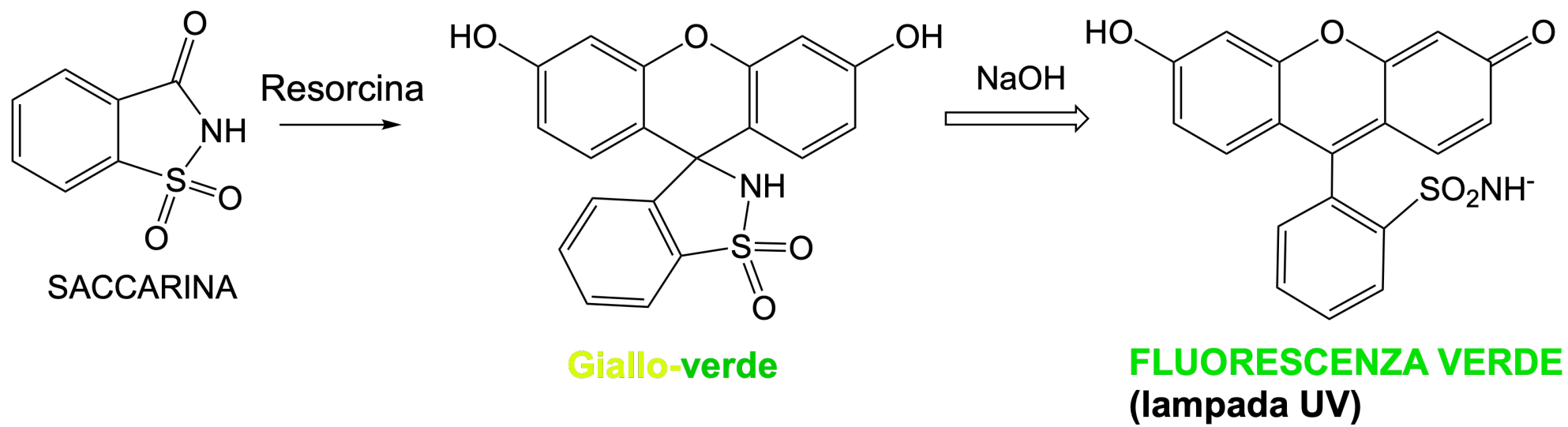
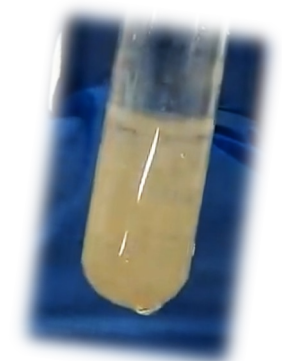
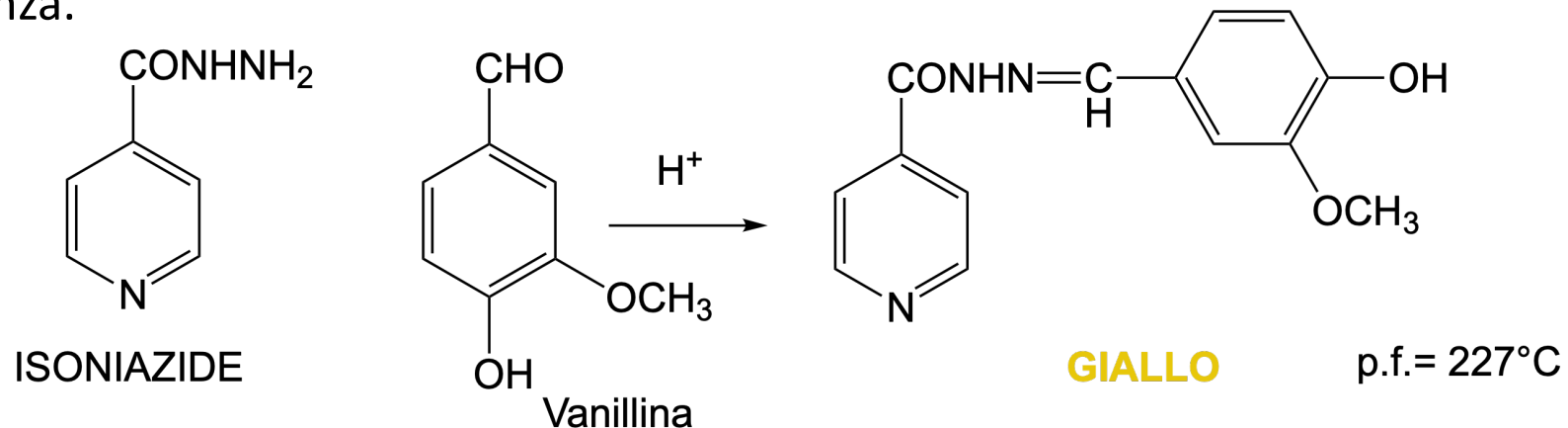
Delocalizzazione di carica su tutta la struttura

Doppio legame diene isolato: 1.32 Å

Singolo legame diene isolato: 1.49 Å

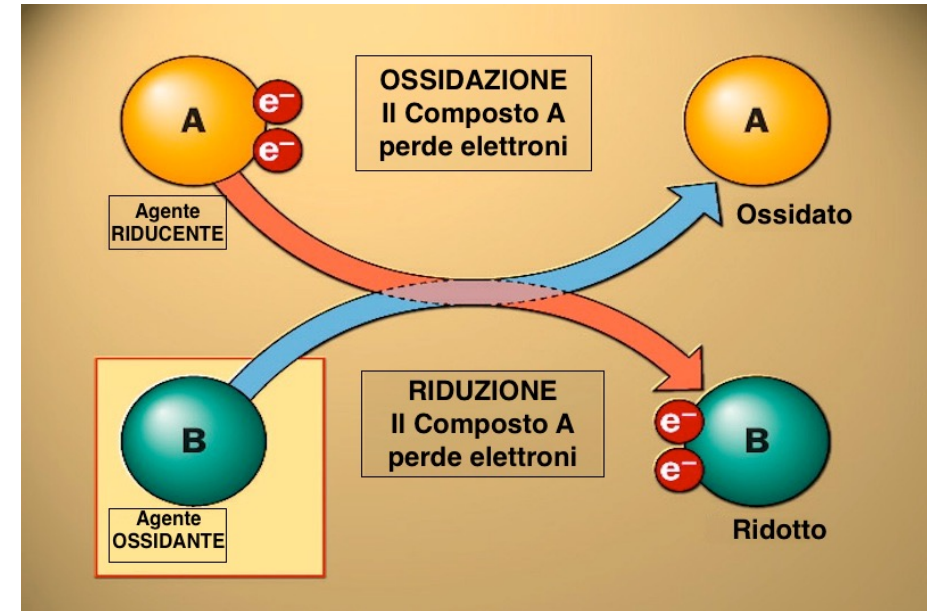


Es. di formazione di un addotto colorato; es. reaz. di riconoscimento dell'Isoniazide (bianca) con vanillina (bianca). Formazione di un addotto colorato della saccarina (bianca) e resorcina (bianca), che poi sviluppa anche fluorescenza.

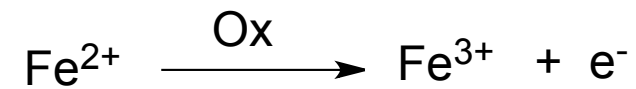


4. Reazioni di ossidoriduzione:

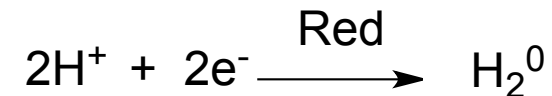
Sono reazioni che avvengono tra due specie chimiche che scambiano elettroni: una specie subisce un'ossidazione, l'altra specie subisce una riduzione.



A-Ossidazione: E' una reazione in cui un atomo o uno ione **perde elettroni** e il suo numero di ossidazione aumenta!

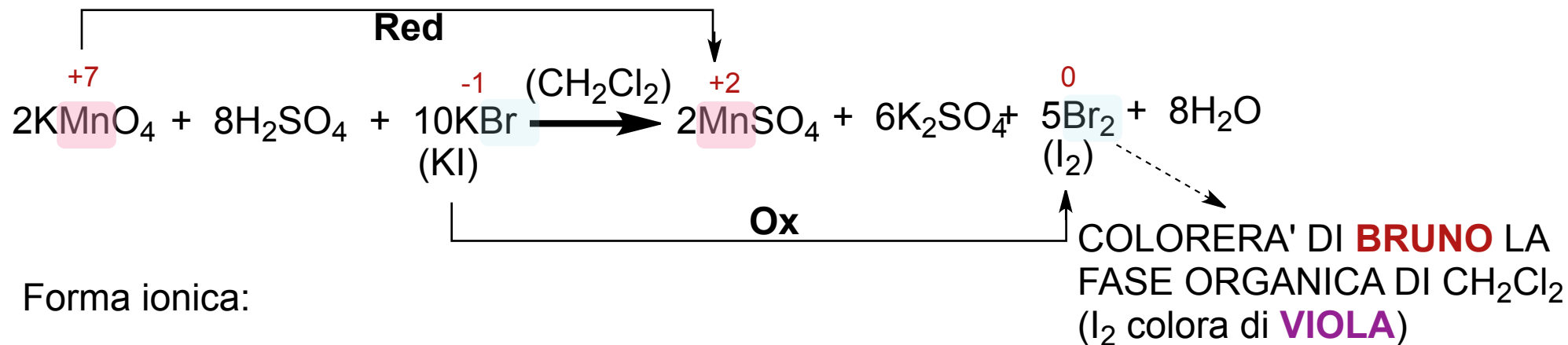


B-Riduzione: E' una reazione in cui un atomo o uno ione **acquista elettroni** e il suo numero di ossidazione diminuisce!

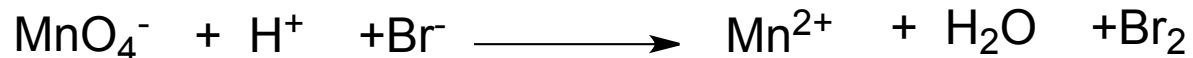


Alcuni esempi di Redox:

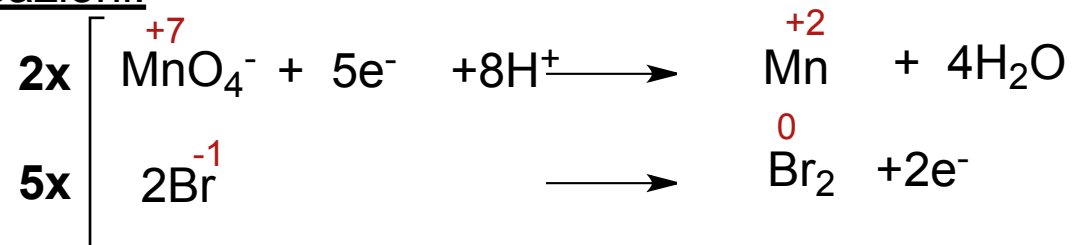
- Saggio di riconoscimento alogenuri inorganici Br⁻ e I⁻ (per ox. con KMnO₄ o altro):



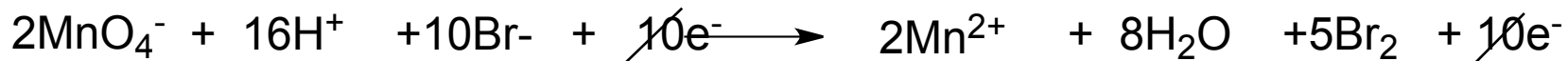
Forma ionica:



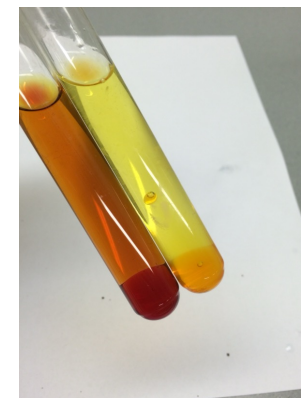
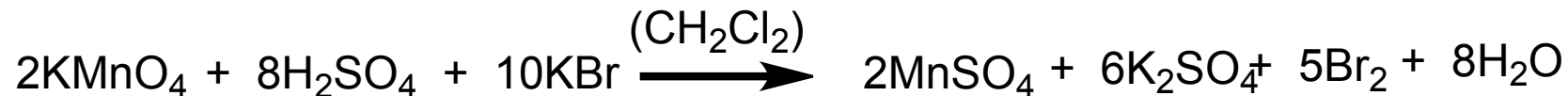
Semireazioni:



Bilanciamento della forma ionica:

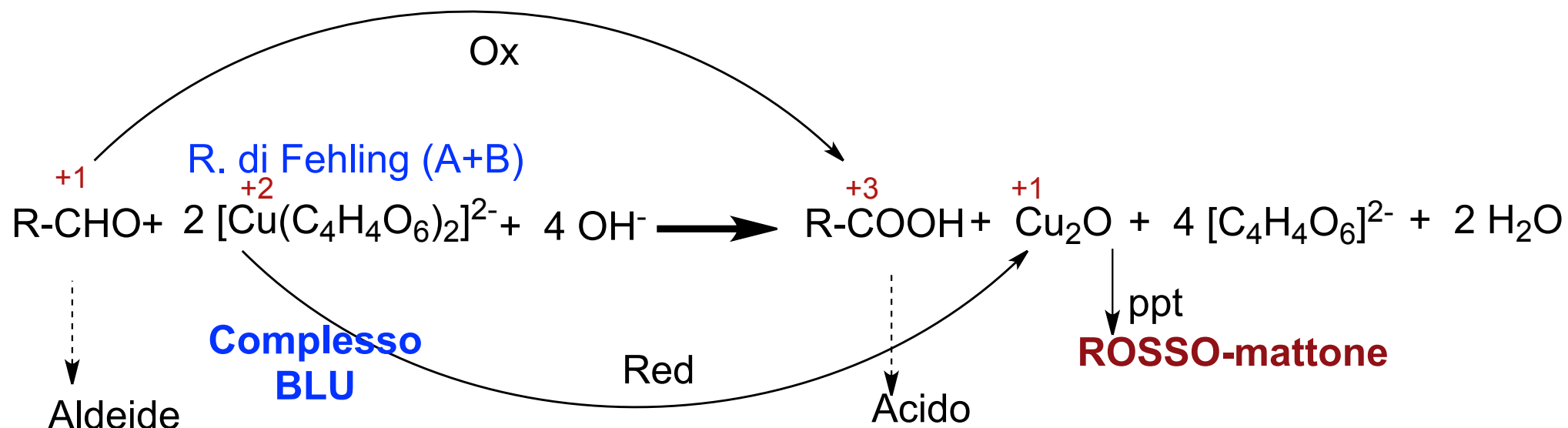


Bilanciamento della forma completa (si "aggiustano" stechiometricamente i controioni di K):



- Saggio di riconoscimento gruppi aldeidici (carboidrati):

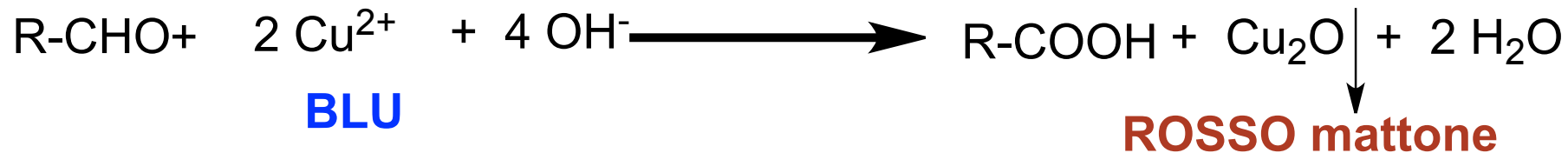
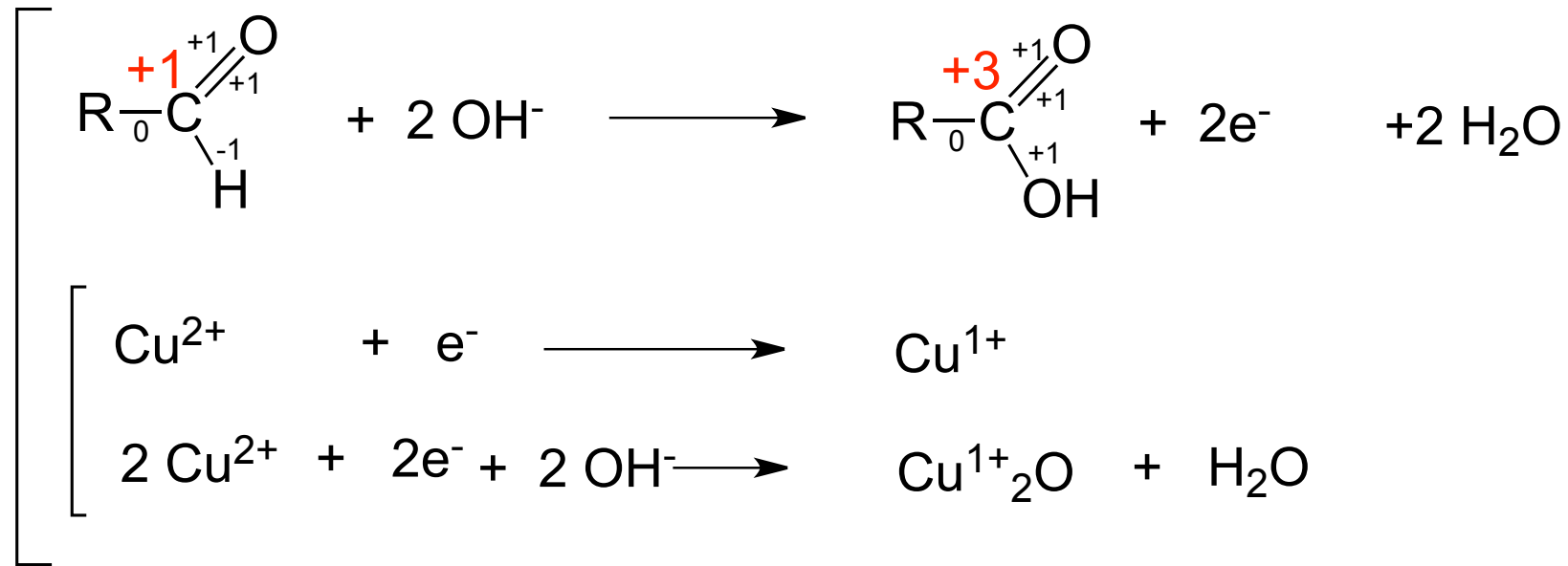
Si sfrutta la facile ossidabilità del gruppo aldeidico presente in vari composti (come nei carboidrati aldosi) utilizzando un blando ossidante che è il complesso dei reattivi di Fehling (CuSO_4 + Tartrato di K preparato al momento) per dare un prodotto di riduzione del rame come ossido rameoso (Cu_2O) in forma di ppt rosso mattone.



BILANCIAMENTO:

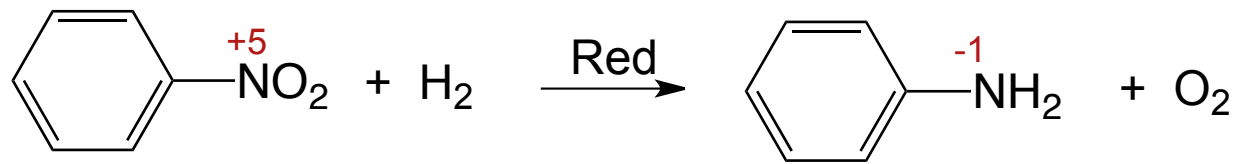
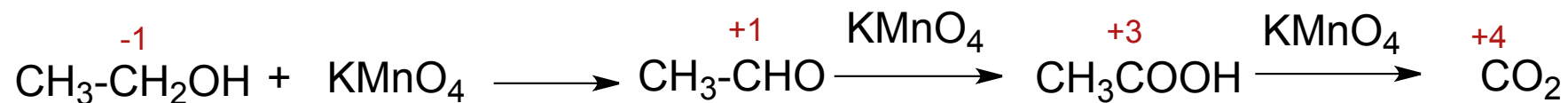
Ricordarsi che in composti organici il n. di ossidazione del C (ma non solo) è dato per differenza dei 4 legami che forma e si assume che:

- Per ogni legame con un altro atomo di C = 0
- Per ogni legame con un atomo di H = -1
- Per ogni legame con eteroatomo = +1

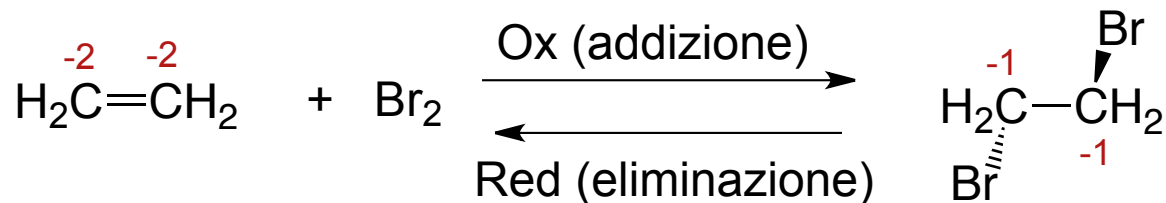


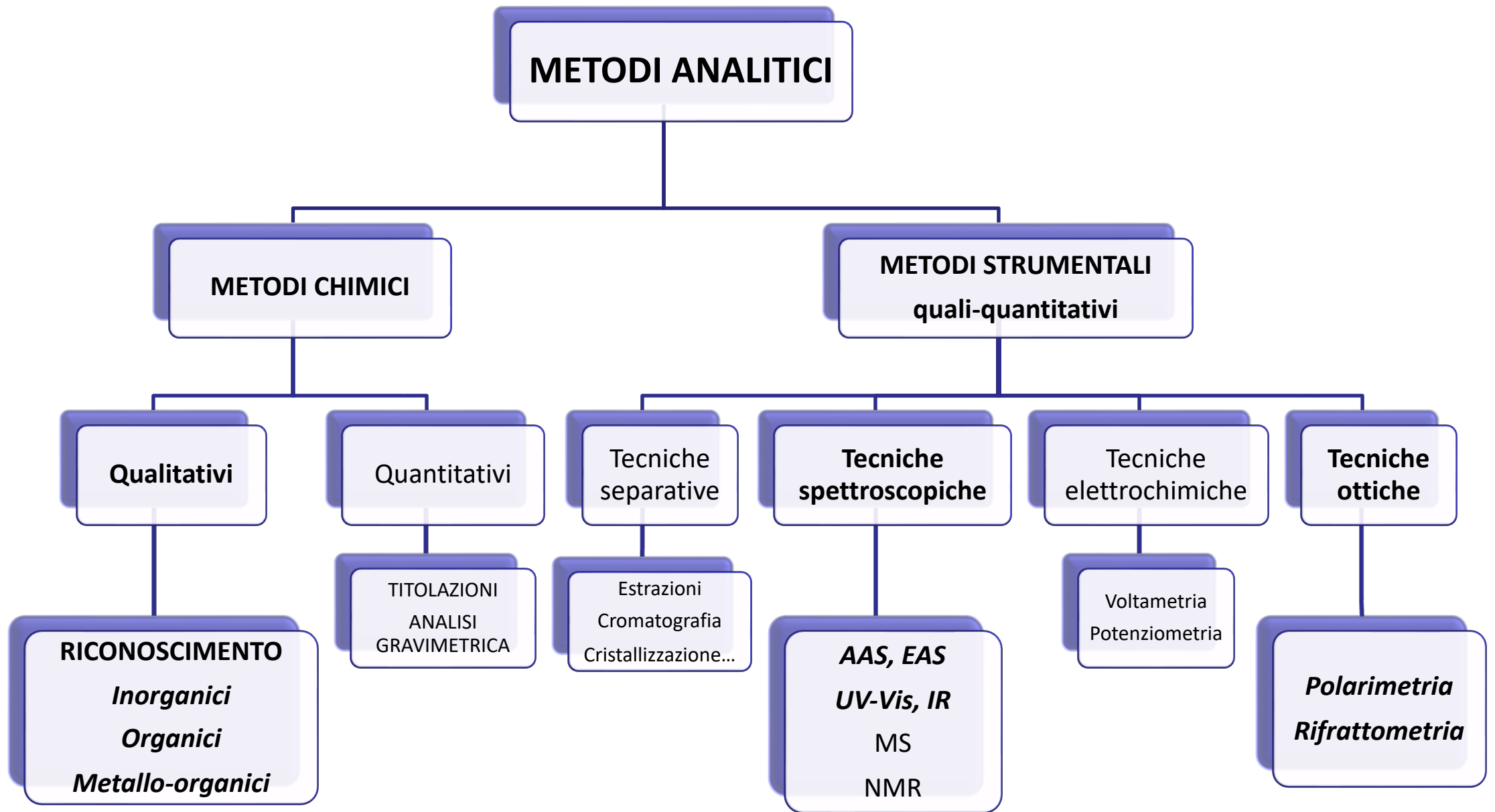
Qualche altro esempio di bilanciamento di reazioni organiche:

IMPORTANTE: generalmente le ossidazioni portano all'aggiunta di un atomo di ossigeno così come le riduzioni ad un'aggiunta di idrogeno:

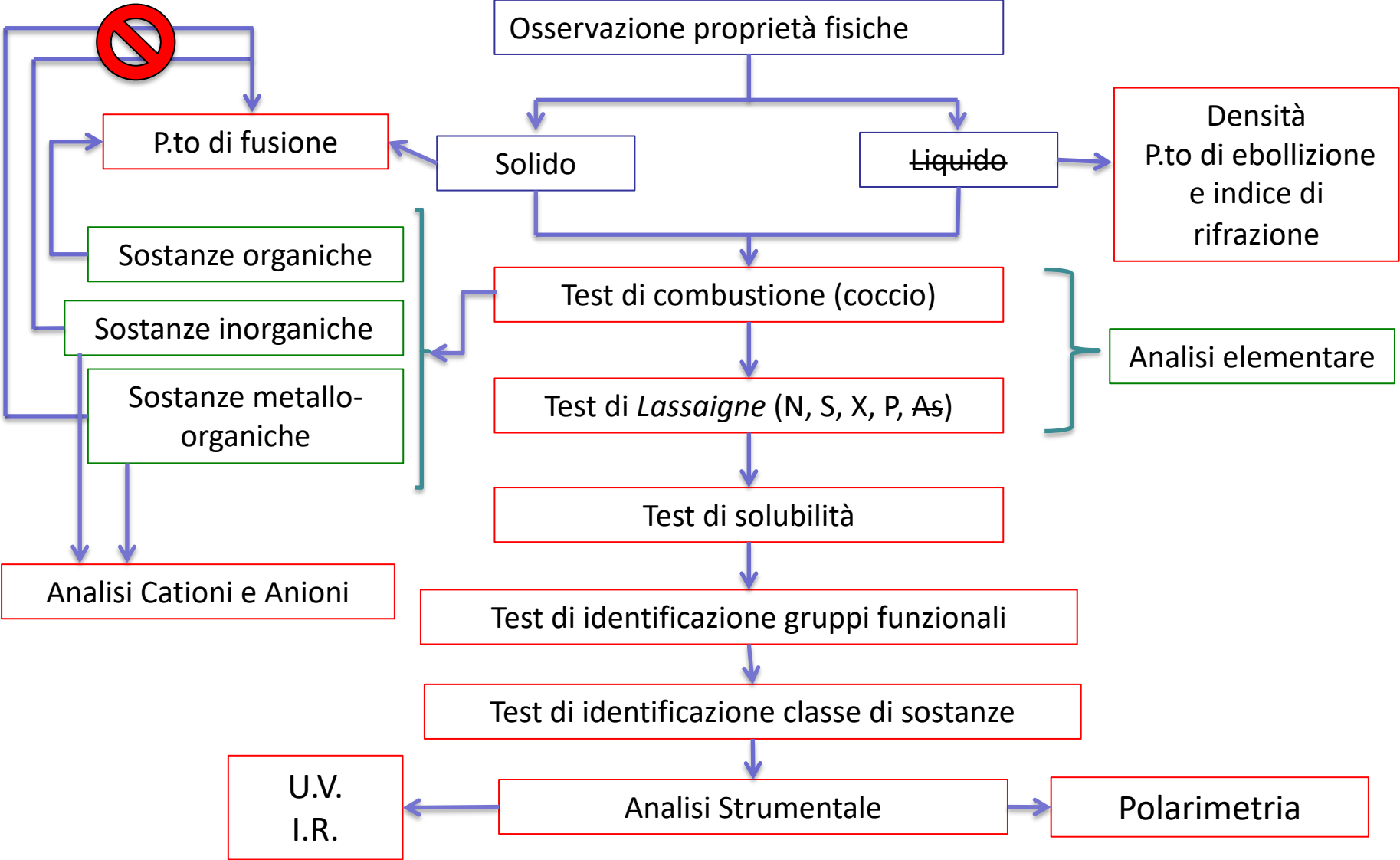


In realtà anche altri eteroatomi addizionati possono portare ad un'ossidazione e una riduzione non sempre porta ad un'aggiunta di idrogeno, ciò perché i due termini sono riferiti allo stato dell'atomo di carbonio (o altro atomo) in questione. Es. alogenazione alcheni:





SCHEMA PER L'IDENTIFICAZIONE DI SOSTANZE



“

133FA - ANALISI FARMACEUTICA 1

LEZIONE 3 - Saggi preliminari

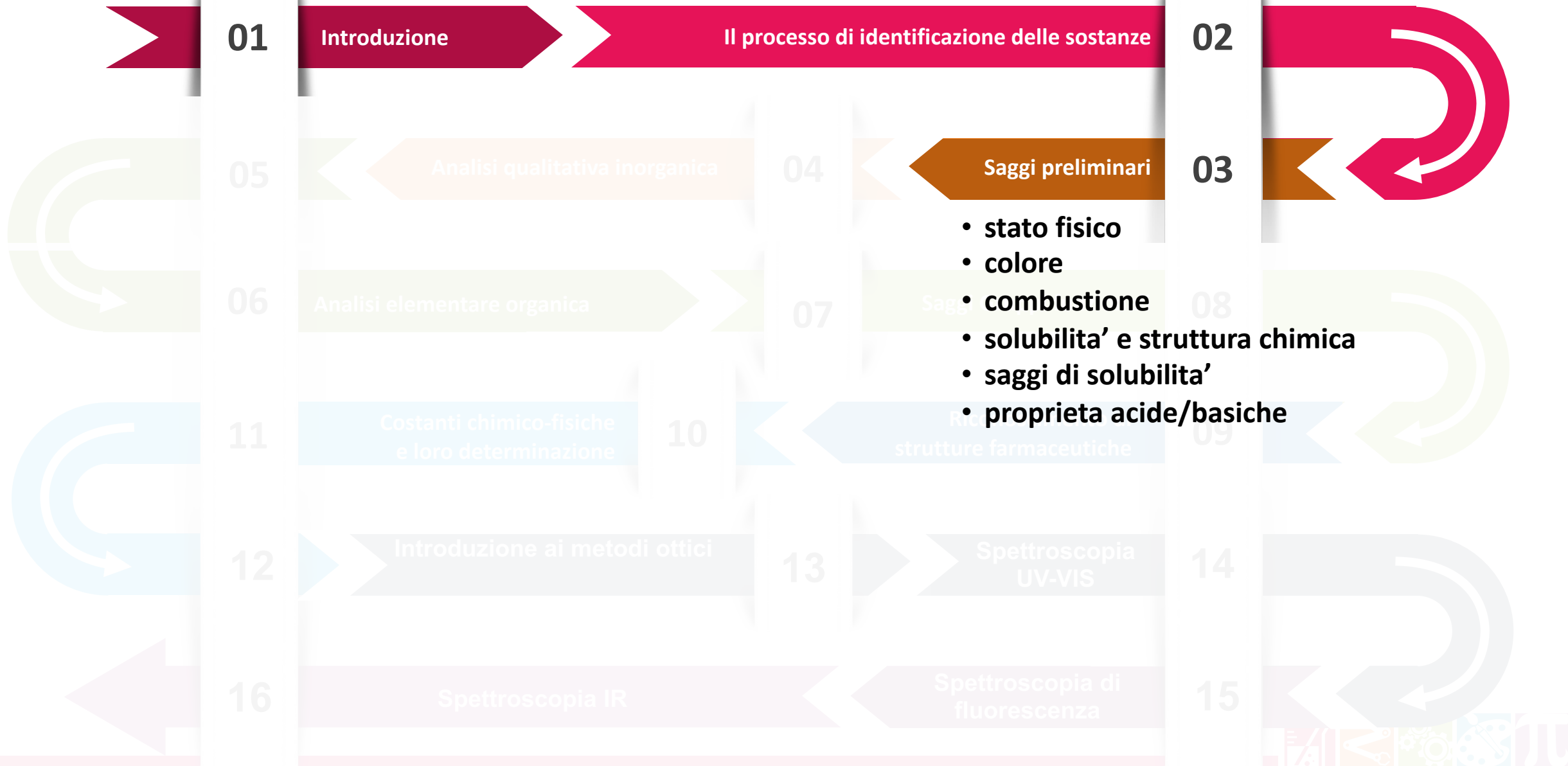
”

Prof. Daniele Zampieri

CdL CTF

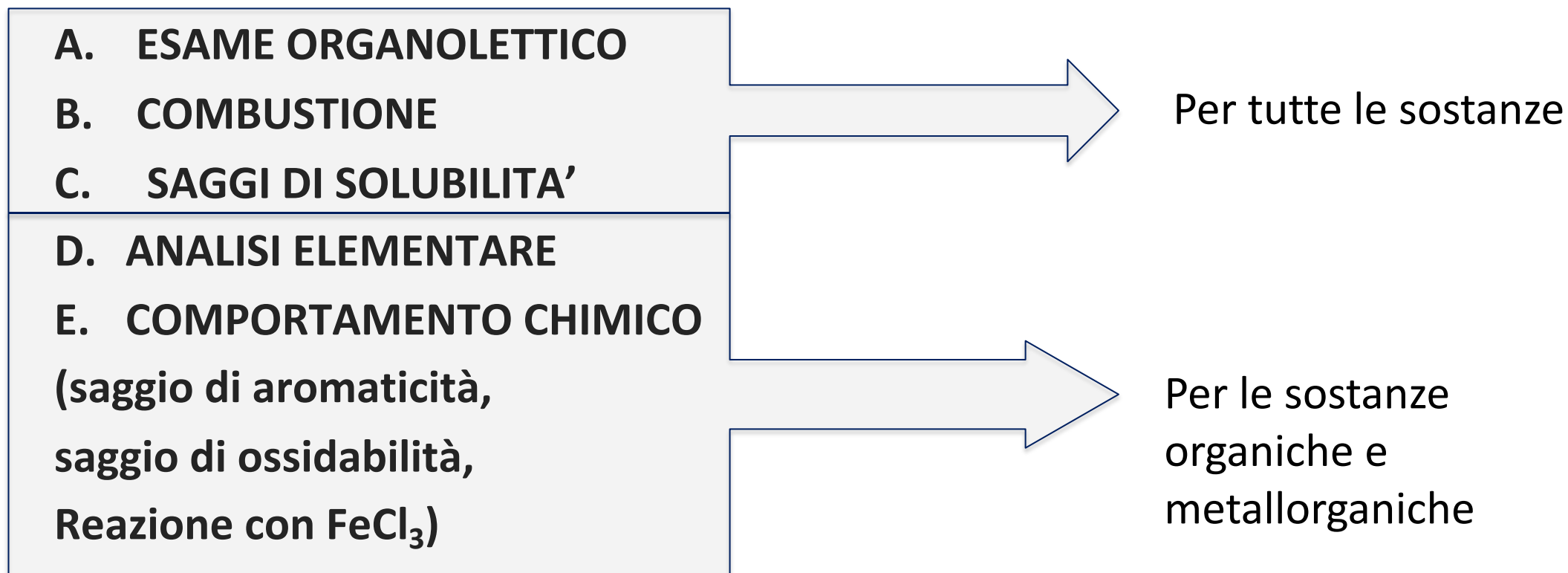


Contenuti del Corso (e “Roadmap”)



3. SAGGI PRELIMINARI

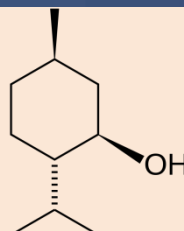
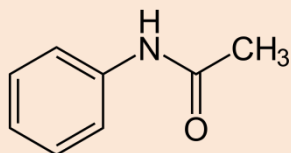
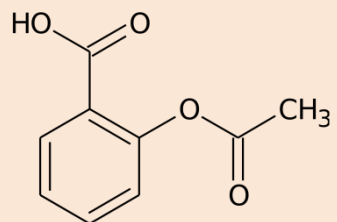
Consistono in osservazioni e semplici reazioni utili per definire le caratteristiche generali delle sostanze. Si dividono in:



I **composti solidi** possono essere **cristallini o amorfi**. Le sostanze di interesse farmaceutico presenti nella Farmacopea Europea sono in genere cristalline

I cristalli possono presentare forme diverse, ad es.

- (a) l'ac. Acetilsalicilico cristallizza in aghetti bianchi facilmente riconoscibili,
- (b) l'acetanilide in scagliette,
- (c) il mentolo in prismi.



Le **sostanze amorphe**, come amido o talco, si presentano sotto forma di polveri fini e non hanno punti di fusione netti (al contrario delle sostanze cristalline, che in genere fondono in un intervallo di 1–2 °C).



Esame Organolettico

consiste nell'osservazione delle caratteristiche «esteriori» di una sostanza:



STATO FISICO



COLORE



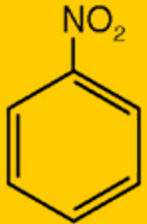
ODORE



SAPORE

La maggior parte delle sostanze pure sono incolori se liquide, bianche se solide.

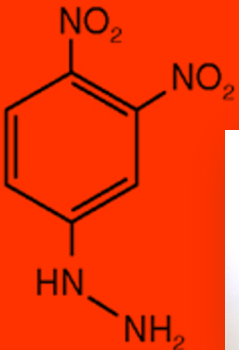
Il colore, se c'è, è sempre associato alla presenza di uno o più gruppi cromofori o auxocromi, che assorbono radiazioni nella regione del visibile. Per es. chinoni, azacomposti e nitrocomposti.



Nitrobenzene
(giallo-arancio)



1,4-benzochinone
(giallo)



dinitrofenilidrazina
(rosso-arancio)



Il colore, però, può anche indicare la presenza di impurezze. ad es. nel fenolo o nell'anilina con formazione di derivati chinonici colorati.

Anche cationi inorganici (es. $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$) determinano colorazione nelle molecole organiche. Molti dei composti dei metalli di transizione (Fe, Cu, Mn) sono colorati.

Esame Organolettico

consiste nell'osservazione delle caratteristiche «esteriori» di una sostanza:



STATO FISICO



COLORE



ODORE



SAPORE

NOTA: Un gruppo cromoforo consiste tipicamente di un sistema π coniugato.

NOTA: Un auxocromo è un gruppo funzionale legato al cromoforo che ne modifica la capacità di assorbire la luce, alterando la lunghezza d'onda che questo può assorbire o l'intensità dell'assorbimento.

Gli odori sono facilmente percepibili per le sostanze liquide a basso peso molecolare, poiché sono volatili.

I parametri che più influenzano il potere odorifero di una sostanza sono la tensione di vapore e il peso molecolare.

Alcuni esempi:

- ☐ Tra gli alcoli hanno un odore gradevole i primi termini e meno quelli successivi;
- ☐ I fenoli hanno odore acuto e nauseante.
- ☐ Aldeidi e chetoni hanno odori pungenti così come acidi carbossilici a basso peso molecolare.
- ☐ Per esempio, tra gli acidi carbossilici a basso peso molecolare, ricordiamo: l'acido acetico che ha odore di aceto e l'acido butirrico di burro rancido piuttosto nauseante, mentre i termini superiori della serie hanno odori meno intensi.
- ☐ Gli esteri di solito hanno odori gradevoli di fiori o frutta.
- ☐ Le ammine a basso PM hanno odore ammoniacale.
- ☐ Oltre all'odore tipico della classe, molte sostanze hanno odore caratteristico (mentolo, canfora, eugenolo, cloroformio...).

Esame Organolettico

consiste nell'osservazione delle caratteristiche «esteriori» di una sostanza:



STATO FISICO



COLORE



ODORE



SAPORE

Si sconsiglia di assaggiare le sostanze in esame, in quanto potrebbero essere tossiche (ATTENZIONE non si assaggiano mai i liquidi e i solidi dall'odore sgradevole).

Soltanto dopo avere confermato l'identità della sostanza, si può mettere un minuscolo granellino sulla punta della lingua (ATTENZIONE solo in assenza di allergie a qualunque sostanza o farmaco) in quanto, per alcune classi o per alcune sostanze, l'assaggio è un test indicativo:

- zuccheri, saccarina (sapore dolce);
- benzocaina, lidocaina, procaina (anestetizzano la lingua);
- mentolo (sapore rinfrescante di menta);
- acido glutammico (sapore di carne);
- chinina, cloramfenicolo (sapore amarissimo).

**ASSOLUTAMENTE VIETATO
DURANTE IL NOSTRO CORSO!**



Esame Organolettico

consiste nell'osservazione delle caratteristiche
«esteriori» di una sostanza:



STATO FISICO



COLORE



ODORE



SAPORE

B. COMBUSTIONE

Consiste nel differente comportamento alla fiamma da parte delle sostanze in funzione della loro struttura chimica. Riconoscimento della natura chimica della sostanza (inorganiche, organiche, metallo-organiche)!

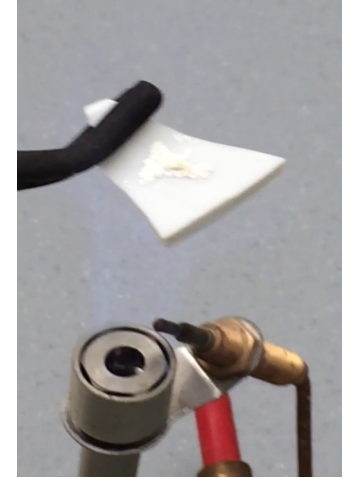
1. SAGGIO AL COCCIO:

Si pone una puntina di spatola del composto in esame e si valuta il comportamento alla combustione:

- Sostanze inorganiche

In genere non subiscono alterazioni tranne alcune eccezioni:

- Iniziale “solubilizzazione” nell’acqua di cristallizzazione (fusione apparente): es. ALLUME: $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ fonde a 92° per poi riformare una massa spugnosa “anidra”.
- Aspetto vetroso: $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (borace).
- Sublimazione: sali ammoniaci (es. NH_4Cl) e di mercurio.
- Formazione di residui colorati per ossidazione: Bi_2CO_3 a Bi_2O_3
- Colorazione a caldo che scompare a freddo: Ti_2O , ZnO (gialli)



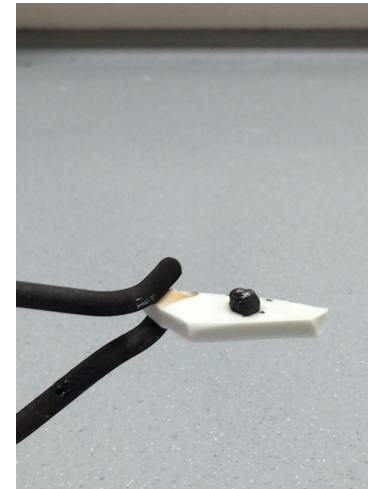
- **Sostanze organiche:**

In genere tutte le sostanze organiche in Eu.Ph.. passano dallo stato solido a quello liquido sotto i 300°C: la determinazione del **punto di fusione** è parte integrante dell'analisi di un composto organico.

Al FORTE RISCALDAMENTO NON C'E' RESIDUO. Decompongono trasformandosi in CO₂ ed H₂O; può rimanere un residuo carbonioso.

Eccezioni:

- Xantine: sublimano;
- Sulfamidici: elevato rigonfiamento;
- Zuccheri: caramellano con tipico odore.



- **Sostanze metallo-organiche:**

Sono sali metallici di sostanze organiche. Quest'ultima al calore fonde, mentre la porzione inorganica generalmente si ossida. La consistenza del residuo è differente dalle sostanze puramente inorganiche e, inoltre, non hanno p.f. definiti o determinabili (in genere).

Eccezioni:

- $\text{Pb}(\text{COO})_2$: residuo giallo con parti metalliche grigie (**non viene dato in analisi!!**);
- Ca-pantotenato e Ca-Lattato: lieve rigonfiamento; Ca-gluconato non lascia residuo evidente;
- K-Sorbato: p.f.= 270°C dec.

Un'ulteriore informazione sulla natura del composto è la **solubilità in acqua**, che fornisce indicazione sulla natura **acida**, **basica** o **neutra** del composto. Basta infatti misurare il pH con una semplice cartina tornasole per differenziare la natura acida, neutra o basica:

$0 > pH < 7$	ACIDA
$pH \approx 7$	NEUTRA
$7 < pH < 14$	BASICA



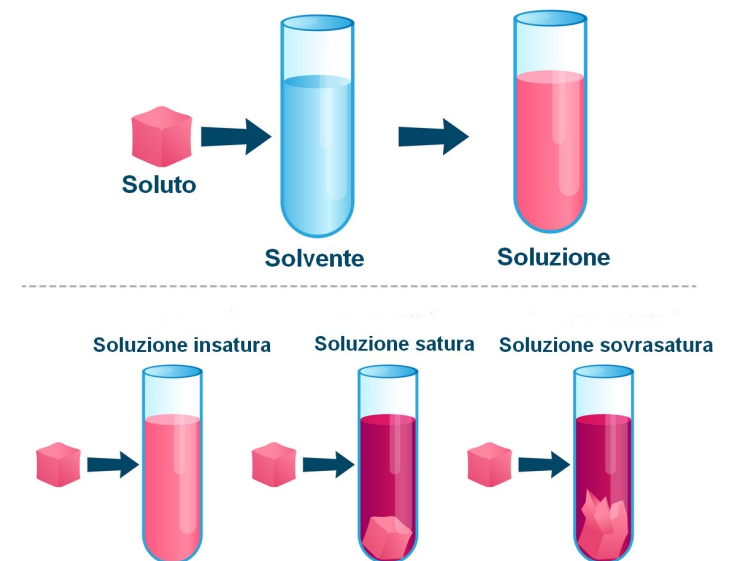
Generalmente l'acqua solubilizza molecole a basso peso molecolare oppure cariche (composti ionici) anche ad alto PM.

Per composti che presentano sia funzioni idrofile che lipofile, la solubilità in H₂O o in solventi apolari, dipenderà della predominanza di una delle due funzioni. Infatti, ad es. in una serie omologa di ac. Monocarbossilici, i termini con 4 o 5 atomi di C saranno idrosolubili, quelli superiori lo saranno di meno. Mentre i corrispondenti ac. Bicarbossilici saranno maggiormente idrosolubili a causa del doppio gruppo idrofilico COOH.

D. SAGGI DI SOLUBILITA':

A questo punto si può procedere con i saggi di solubilità della nostra molecola:

- Le prove di solubilità sono una della **basi dell'analisi qualitativa**;
- Le prove di solubilità sono indice della **purezza** delle sostanze;
- Forniscono informazioni sulla **natura e intensità delle forze inter- e intramolecolari**;
- I criteri di solubilità sono essenziali per la **scelta del miglior sistema di formulazione** di un farmaco o di un'associazione di principi attivi;
- La **solubilità** di un farmaco svolge un ruolo importante nella **farmacocinetica e farmacodinamica**, nonché nell'**azione biologica** di un farmaco.



SOLUBILITA':

Processo di dissoluzione con formazione di dispersioni omogenee il cui stato fisico può essere GASSOSO, LIQUIDO, CRISTALLINO o AMORFO

Dipende da:

- PUREZZA DEL SOLVENTE
- PUREZZA DEL SOLUTO
- TEMPERATURA
- COSTITUZIONE CHIMICA DEL SOLUTO

Classificazione generale dei solventi

- TIPO DI GRUPPO FUNZIONALE: idrocarburi, alcoli, eteri, esteri ...
- POLARITÀ: solventi polari e apolari
- CAPACITÀ DI INTERAGIRE MEDIANTE LEGAMI IDROGENO: solventi protici e aprotici
- CAPACITÀ DI DISSOCIARE COPPIE IONICHE: solventi dissocianti e indissocianti

Il processo di solubilizzazione consiste nella demolizione della struttura del solido ad opera del solvente. Le forze che tengono insieme il solido sono di natura debole (Van der Waals e/o coulombiane) e, quindi, vengono ad instaurarsi **nuove forze di interazione, di forza almeno uguale o superiore a** quelle che tengono insieme il solido. Ciò spiega perché il solvente deve avere caratteristiche chimico-fisiche simili al soluto ed è per questo che sostanze polari si sciolgono in acqua (interazioni dipolo-dipolo e legami idrogeno), mentre sostanze lipofile si sciolgono in solventi apolari (forze di van der Waals).

✓ Parametro di solubilità di Hansen: $\delta = \delta_d + \delta_p + \delta_h$
Somma di parametri di solubilità parziali dovuti:

- alle forze di dispersione (Van der Waals) δ_d
- alle forze elettrostatiche (relative al momento dipolare) δ_p
- alla capacità di formare legami idrogeno δ_h come accettore o donatore

Come solvente di elezione per soluti polari (idrofili) è l'**acqua**; Per soluti apolari (lipofili) è l'**etere etilico**.

A. FATTORI CHE INFLUENZANO LA SOLUBILITA' DI UNA SOSTANZA

1. MOMENTO DIPOLARE: μ

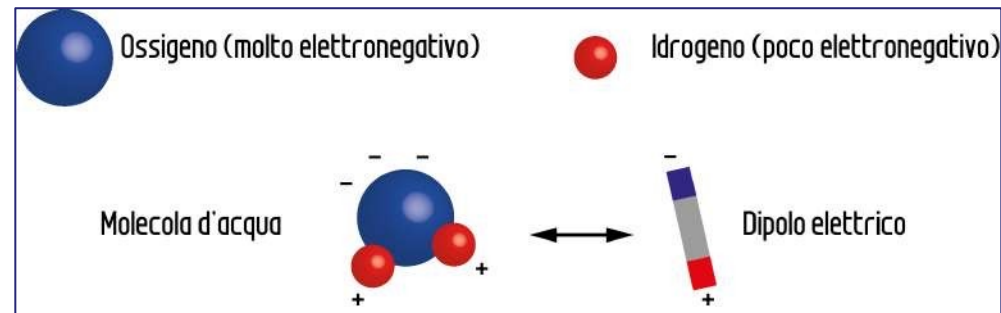
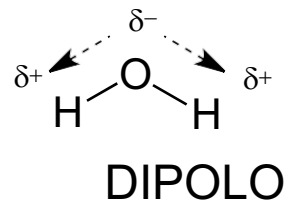
DIPOLO: Cariche di stesso valore assoluto ma di segno contrario poste ad una distanza d , tra di loro.

Per quanto concerne l'idrosolubilità si deve considerare il momento dipolare (μ) delle molecole coinvolte nel meccanismo di solvatazione.

Precisamente ci sono solventi POLARI che hanno un μ permanente, come l' H_2O , appunto. E' misurato in Debye (D) ed è il prodotto della carica q (in Coulomb: C) per la distanza, d dei due baricentri delle cariche (in Angstrom: Å):

$$\mu = q \times d$$

Quando il baricentro delle cariche negative NON coincide con quello delle cariche positive, allora una molecola possiede un momento dipolare $\neq 0$ e sarà polare! L' H_2O ha un $\mu = 1.84 \text{ D}$



Poi ci sono solventi completamente APOLARI , dove non c'è un momento dipolare nelle molecole ($\mu = 0$)! Si tratta di solventi alifatici e/o aromatici con caratteristiche strutturali tali da annullare un eventuale μ presente (es. simmetria). I solventi più comuni sono:

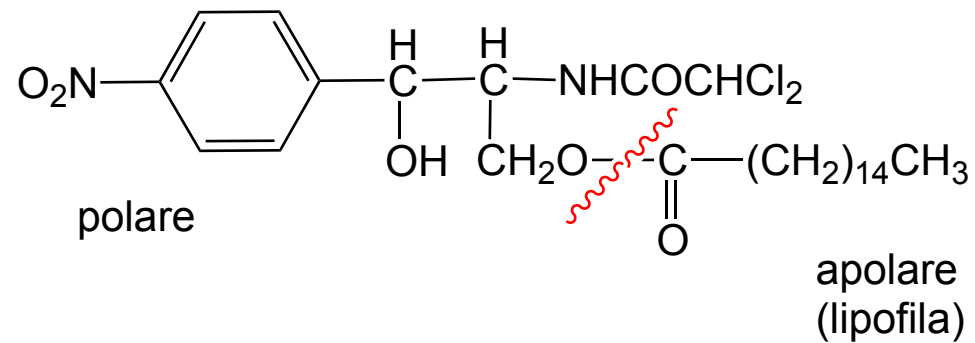
- *n*-esano
- Cicloesano
- ~~Benzene~~
- ~~Tetracloruro di carbonio~~



Si può quindi affermare, in modo approssimativo, che i solventi polari (H_2O , alcoli inferiori, acetato di etile...) sciolgono soluti con caratteristiche prevalentemente polari; solventi apolari (benzene, esano, ecc..) sciolgono molecole prevalentemente lipofile!

Ci sono poi i casi intermedi, cioè quando una molecola (in chimica organica è, forse, la situazione più diffusa!) presenta entrambi i contributi di idrofilicità e lipofilità in misura pressoché uguale e, quindi, verrà solubilizzata da solventi a polarità intermedia (AcOEt, CH₂Cl₂, ecc..), ma sarà insolubile sia in acqua che in solventi totalmente apolari.

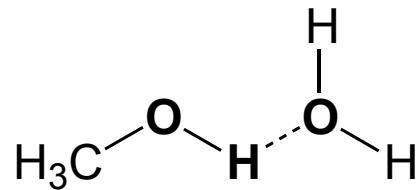
Un esempio, il CAF (Cloramfenicolo-palmitato):



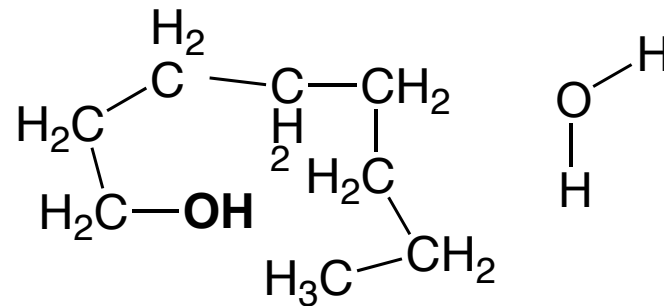
2. LEGAME IDROGENO (Legame H):

I solventi capaci di dare leg. H e si dicono : PROTICI, cioè dotati di atomi di H che formano interazioni con altri eteroatomi (O in prevalenza) di tipo debole, ma che possono influenzare notevolmente la solubilità di una molecola. Tipici gli H legati all'ossidrile.

Un esempio sono gli alcoli alifatici: quelli minori (metilico, etilico) sono completamente miscibili con l'H₂O per l'instaurarsi di leg.H, mentre gli alcoli superiori (es. ottanolo; CH₃(CH₂)₇OH) data la loro elevata mobilità conformazionale non consentono l'instaurarsi di leg. H e risultano completamente immiscibili con l'acqua (a parità di μ !!).



PROTICO, dà leg. H
 $\mu = 1.69$



APROTICO, non dà leg. H
 $\mu = 1.68$

3. POTERE DISSOCIANTE:

I composti a carattere ionico risultano altamente solubili in H₂O. Quindi quasi tutti i sali inorganici ed alcuni sali organici essendo in forma dissociata quando si trovano in soluzione acquosa, risultano solubilizzati.

Entra in gioco la COSTANTE DIELETTRICA del mezzo, ϵ (=1 per l'aria). Quando questa costante è elevata, come nel caso dell' H₂O (ϵ = 78.5), viene favorita la dissociazione delle cariche e, quindi, la solubilizzazione dei composti.

Formula di Coulomb:

COSTANTE DIELETTRICA:
Capacità delle molecole di venir polarizzate dal campo e.m.

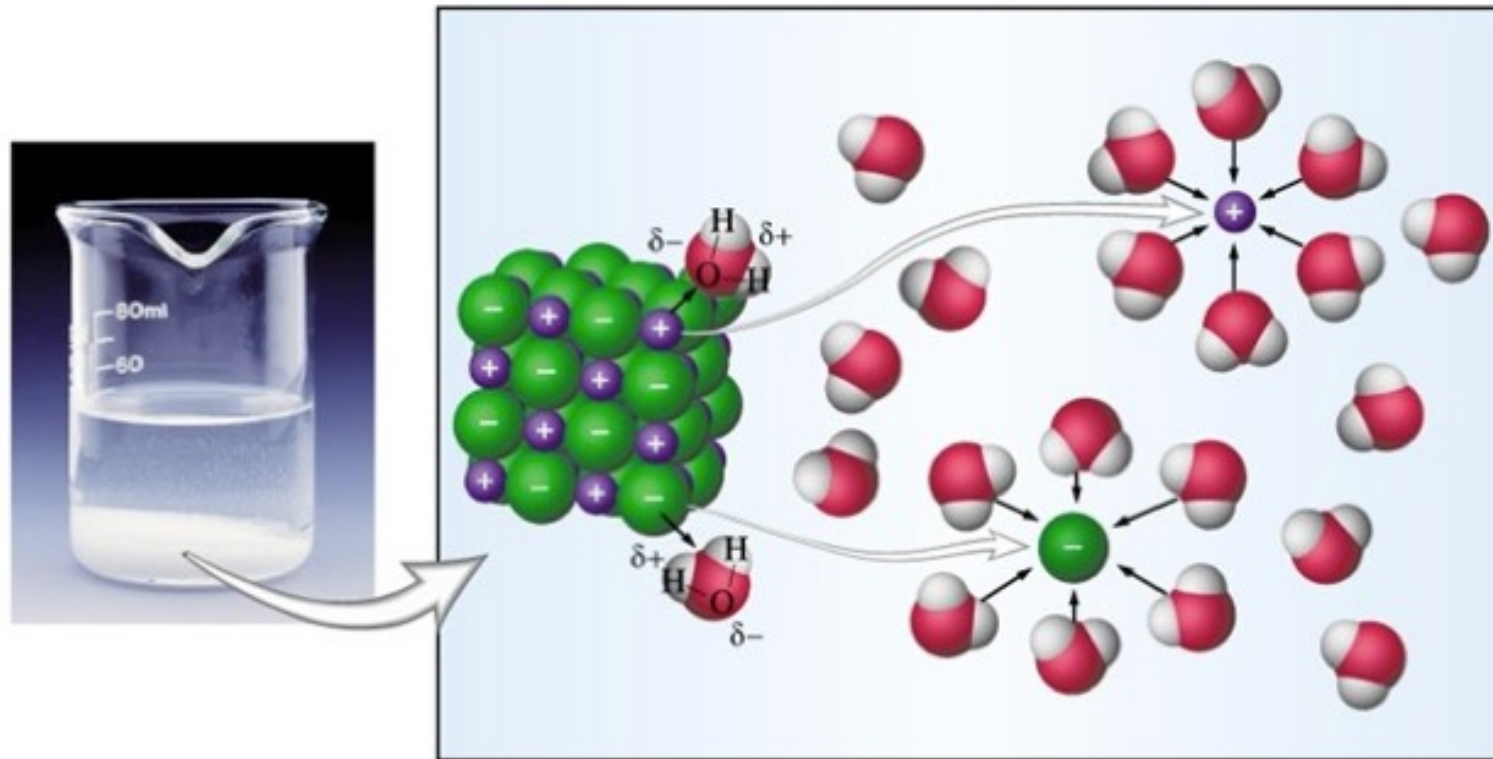
$$F = \frac{1}{\epsilon} \cdot \frac{q \cdot q'}{r^2}$$

Solvente	ϵ
H ₂ O	78.5
Etanolo	24.3
Etere etilico	4.3
<i>n</i> -esano	2.0

In sostanza, **maggiore è la ϵ del solvente, minore risulta la forza di separazione delle cariche degli ioni** e, quindi, la molecola risulta maggiormente solvatabile (idratabile se H₂O).

In pratica l'interazione tra gli ioni in soluzione risulta molto minore rispetto lo stato solido **perché la presenza dell'H₂O diminuisce l'interazione coulombiana tra le cariche.**

Processo di solvatazione ionica (idratazione)



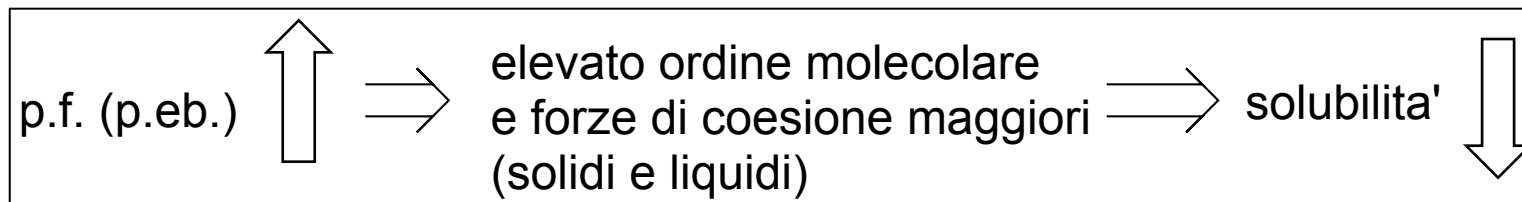
B. RELAZIONI STRUTTURA-SOLUBILITA'

Bisogna tenere in considerazione anche quelle che sono le forze inter-molecolari delle molecole da solubilizzare ed alcune caratteristiche chimico-fisiche di carattere generale.

a) ORDINE MOLECOLARE

In particolare, estrema importanza risultano il punto di fusione (p.f.) per i solidi ed il punto di ebollizione (p.eb.) per i liquidi.

Infatti, in generale, un aumento del p.f. (o del p.eb.) corrisponde una diminuzione di solubilità, e viceversa. Normalmente ciò accade in quanto p.f. elevati appartengono a strutture altamente ordinate (e p.eb. alti sono dovuti a forze di coesione maggiori nei liquidi), tipiche dei cristalli, per cui la loro disgregazione ad opera dei solventi risulta più difficile.



b) PESO MOLECOLARE

Di solito un aumento del PM corrisponde ad una diminuzione di solubilità! Ciò è dovuto all'aumento di forze di coesione interne nelle molecole di dimensioni maggiori e, quindi, ad una maggior difficoltà nel “disgregare” l'impaccamento molecolare al fine di solubilizzare il composto.

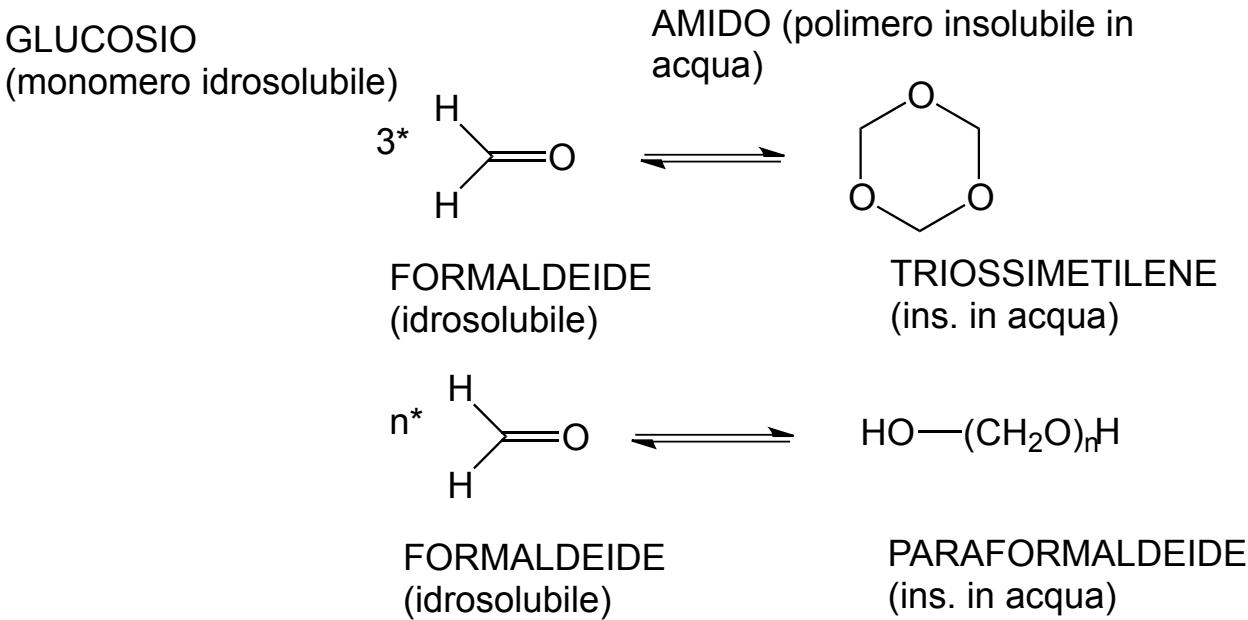
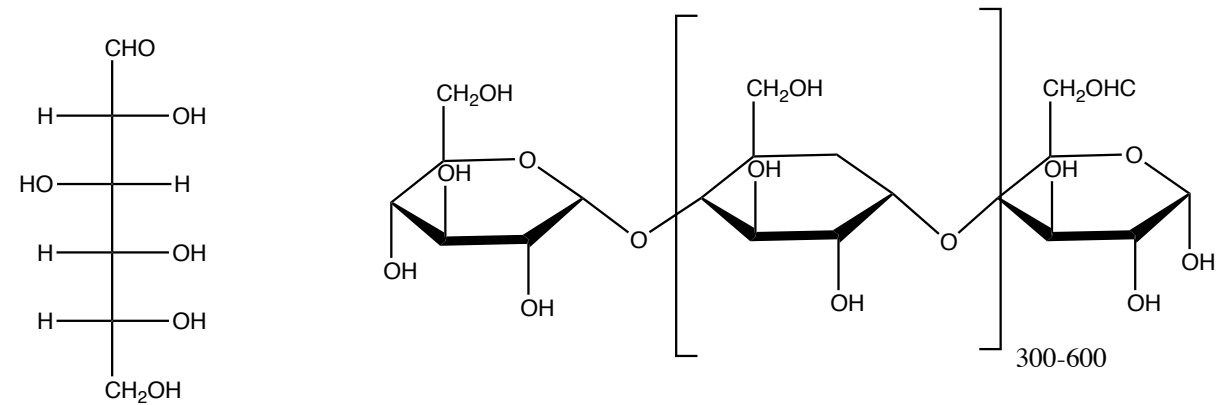
Così, ad es. in una serie omogenea, di norma, la solubilità decresce all'aumento del PM:

Cl-CH₂-CH₂-CH₂-OH	PM= 94.5	sol. 50 (g/100 ml)
---	----------	---------------------------

Br-CH₂-CH₂-CH₂-OH	PM= 139	sol. 17 (g/100 ml)
---	---------	---------------------------

Fanno eccezione alcuni composti, come gli ac. Bicarbossilici, nei quali la stabilità del reticolo cristallino è minore nella serie ad atomi di C dispari rispetto all'omologo inferiore pari (miglior simmetria e stabilità cristallina), nonostante il PM aumenti.

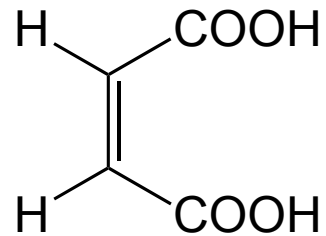
Altro es. sono i polimeri che, rispetto ai loro monomeri presentano una minor solubilità:



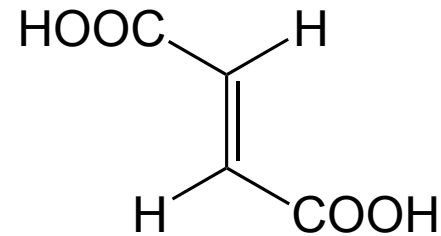
c) ISOMERIA GEOMETRICA

Anche in questo caso un maggior ordine corrisponde ad una maggior stabilità molecolare e, quindi, ad una minor solubilità (e p.f. maggiore).

Un es. l'acido maleico (cis) è 100 volte più idrosolubile dell'isomero trans, ac. fumarico:



Ac. maleico (cis)
p.f.= 130°C
78.8 g/100 ml



Ac. fumarico (trans)
p.f.= 287°C
0.70 g/100 ml

d) ISOMERIA STRUTTURALE

Come prima, un maggior ordine corrisponde ad una maggior stabilità molecolare e, quindi, ad una minor solubilità (e p.f. o p.eb. maggiore).

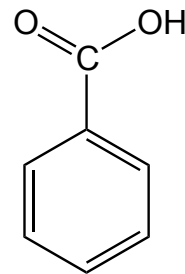
In questo caso la ramificazione porta ad un minor ordine molecolare e quindi ad una minor stabilità (e < p.eb.) e ad una maggior solubilità:

ISOMERO	P. eb. (°C)	Sol. In H ₂ O (g/l)
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	138	2.36
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	132	2.85
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}-\text{OH} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	113	6.07

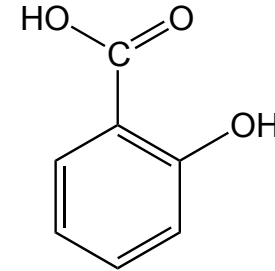
e) LEGAME IDROGENO

Il leg. H gioca un ruolo fondamentale sulla solubilità in H_2O (o in solventi protici). Infatti molecole che hanno possibilità di fare leg. H con le molecole di solvente (inter-molecolari) saranno dotate di una maggior solubilità rispetto ad altre. C'è da evidenziare che alcune molecole, a causa della presenza simultanea di entrambi gli atomi di H ed O (su gruppi differenti), daranno prevalentemente leg. H di tipo intra-molecolare, riducendo così la possibilità di venir solvate.

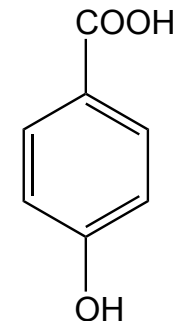
Es. Ac. benzoico, ac. *p*-idrossibenzoico e ac. *o*-idrossibenzoico:



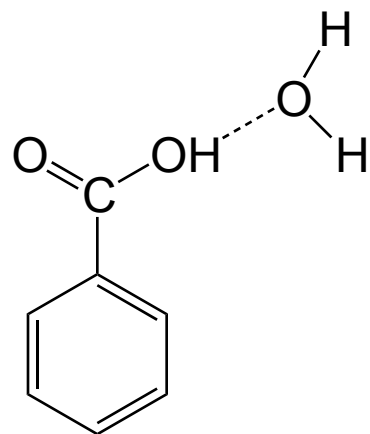
ACIDO BENZOICO
p.f. 120°C
poco idrosolubile



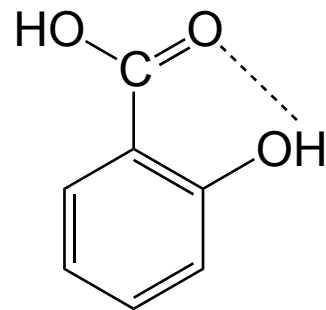
ACIDO *o*-IDROSSIBENZOICO
p.f. 158°C
poco idrosolubile (0.2g/100 ml)



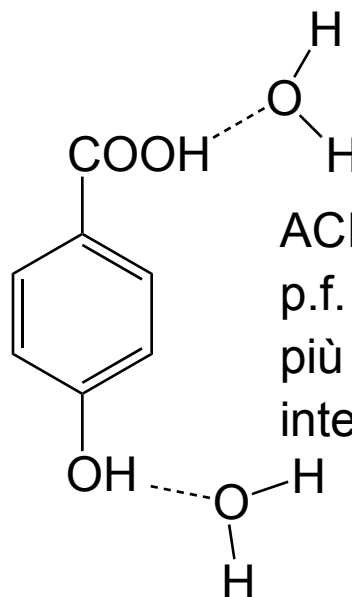
ACIDO *p*-IDROSSIBENZOICO
p.f. 213°C
moderatamente idrosolubile (1g/100 ml)



ACIDO BENZOICO
p.f. 120°C
poco idrosolubile

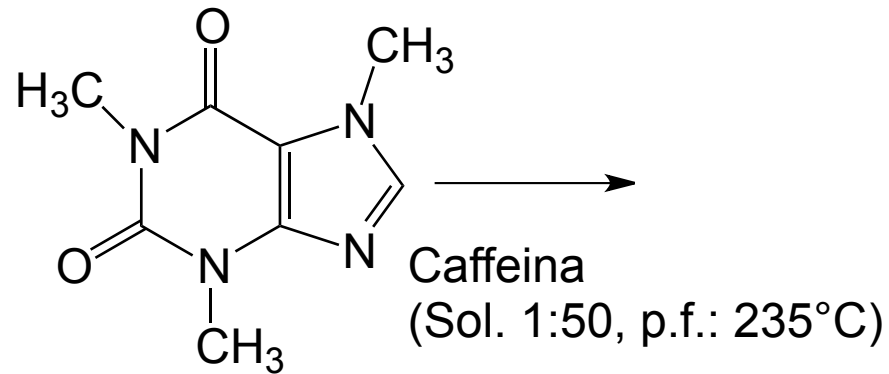


ACIDO *o*-IDROSSIBENZOICO
p.f. maggiore dell'ac. benzoico
poco idrosolubile per la capacità di leg.H
intra-molecolari

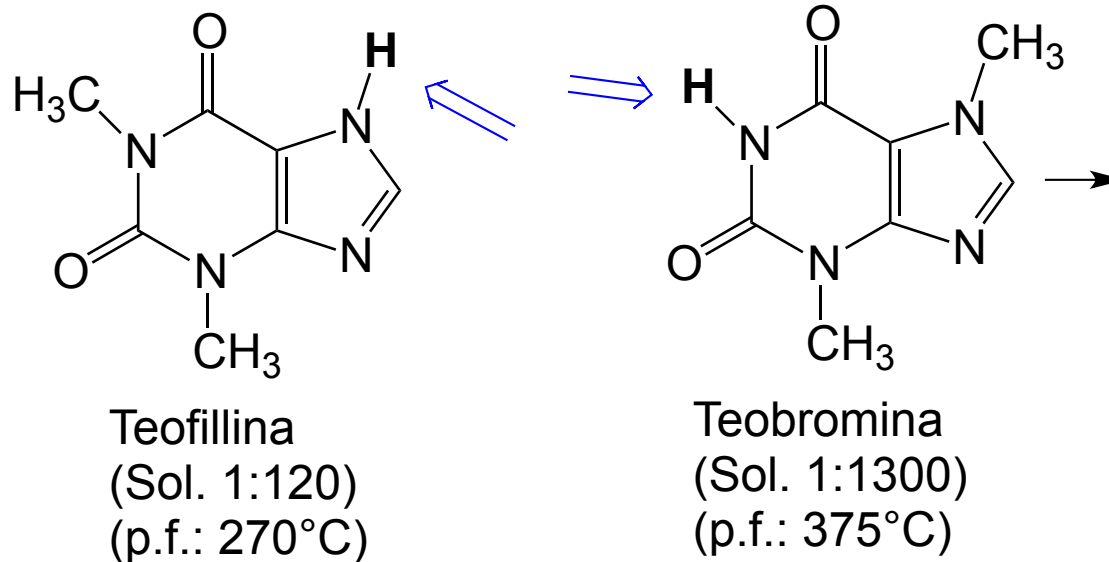


ACIDO *p*-IDROSSIBENZOICO
p.f. maggiore dell'ac. *o*-idrossibenzoico
più idrosolubile per la capacità di leg.H
inter-molecolari maggiori con l'H₂O.

Altro esempio la differente idrosolubilità tra le xantine dove, in questo caso, subentrano legami idrogeno inter-molecolari tra le stesse molecole, piuttosto che con le molecole d'acqua:



La più solubile delle 3 in quanto tutti e tre gli N sono alchilati e non ci sono legami intermolecolari che stabilizzano la molecola. Esiste come monomero!



Meno solubili in quanto un N è coinvolto nella formazione di legami-H intermolecolari che stabilizzano la molecola! I legami-H della teobromina sono più forti di quelli che instaura NH dell'imidazolo della teofillina (più solubile). Esistono come dimeri!

SOSTANZE SOLUBILI IN ACQUA

In laboratorio considereremo, in particolare, la solubilità in acqua delle varie sostanze. Quindi, si suddivideranno in:

1. Sostanze ioniche
 2. Sostanze con gruppi polari
- Bisogna SEMPRE controllare il pH!! Di seguito l'indicazione della Eu.Ph. per la solubilità in acqua delle sostanze espressa in termini di “millilitri di solvente per grammo di sostanza” ad una temperatura compresa tra i 15 °C e 25 °C.

Indicazione	Volume di solvente in ml/gr di sostanza
Solubilissimo	Meno di 1
Molto solubile	Da 1 a 10
Solubile	Da 10 a 30
Moderatamente solubile	Da 30 a 100
Poco solubile	Da 100 a 1000
Molto poco solubile	Da 1000 a 10000
Praticamente insolubile	Più di 10000

pH	SOSTANZE
Nettamente ACIDO 	Ac. Carbossilici idrofili (ac. Citrico, ac. Tartarico, ac. Ascorbico)
Moderatamente ACIDO	Sali (cloridrati, bromidrati, nitrati e solfati) di basi organiche azotate
NEUTRO (o quasi)	Sostanze con gruppi polari (leg.H soluto-solvente). MANNITOLO, ZUCCHERI, ISONIAZIDE, NICOTINAMMIDE
Moderatamente BASICO	Sali metallici di acidi organici (Na-citrato, Na-benzoato)
Nettamente BASICO	Basi organiche idrofile (Efedrina, piperazina idrata)

SOSTANZE INSOLUBILI IN ACQUA neutra

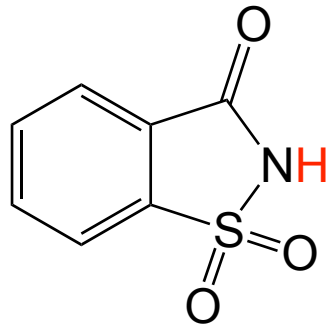
- Sostanze solubili in acidi (HCl) diluiti: alcaloidi, basi azotate di sintesi (hanno poca rilevanza per noi!!).
- Sostanze solubili in basi (NaOH) diluite: varie a natura acida (Ac. Citrico, Ac. Ascorbico, etc.)
- Sostanze anfotere (si sciolgono sia in acidi che in basi diluite): sulfamidici, aminoacidi

In questi casi sopra descritti si tratta di una solubilizzazione “attiva”, infatti le molecole reagiscono con il solvente e vengono trasformate in derivati solubili di tipo salino.

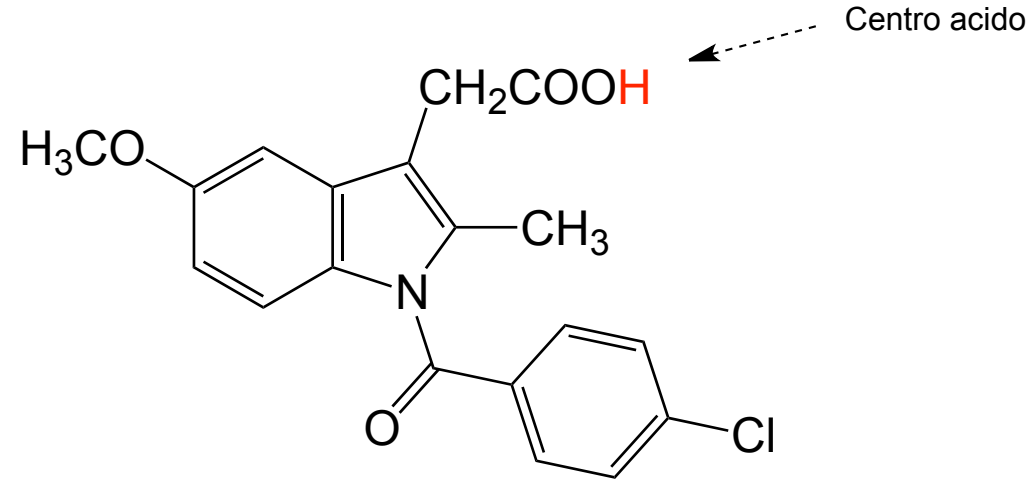
- Altre sostanze che si sciolgono solo in condizioni più drastiche; In realtà più che una solubilizzazione è una degradazione.
- Sostanze solubili solo in solventi organici (capitolo a parte).

Esempi di sostanze Eu.Ph. insolubili in acqua neutra

- Solubili in basi diluite:

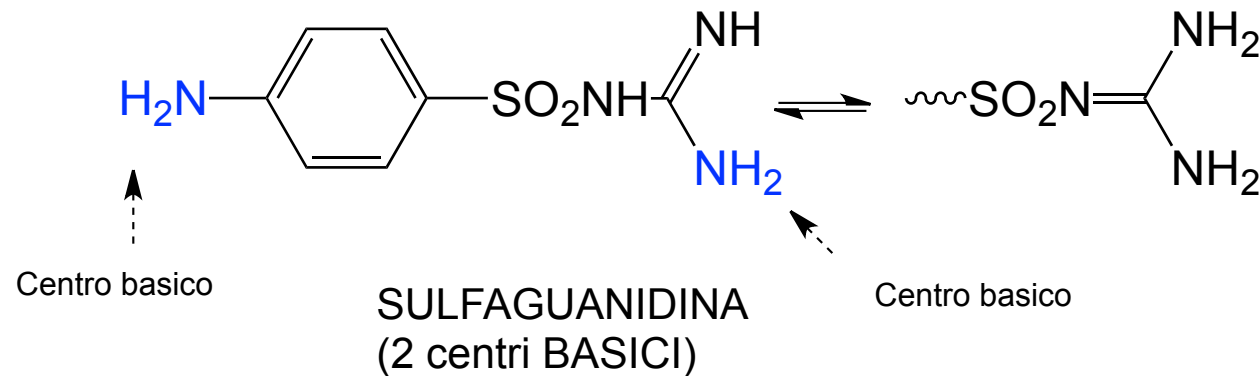


SACCARINA

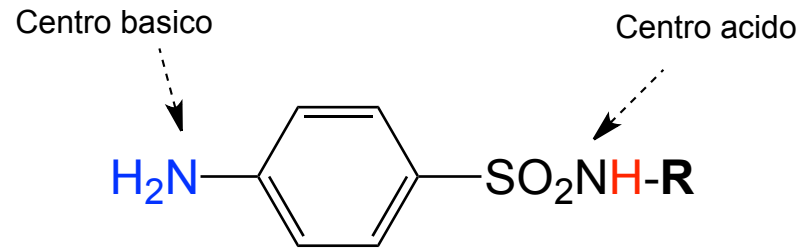


INDOMETACINA

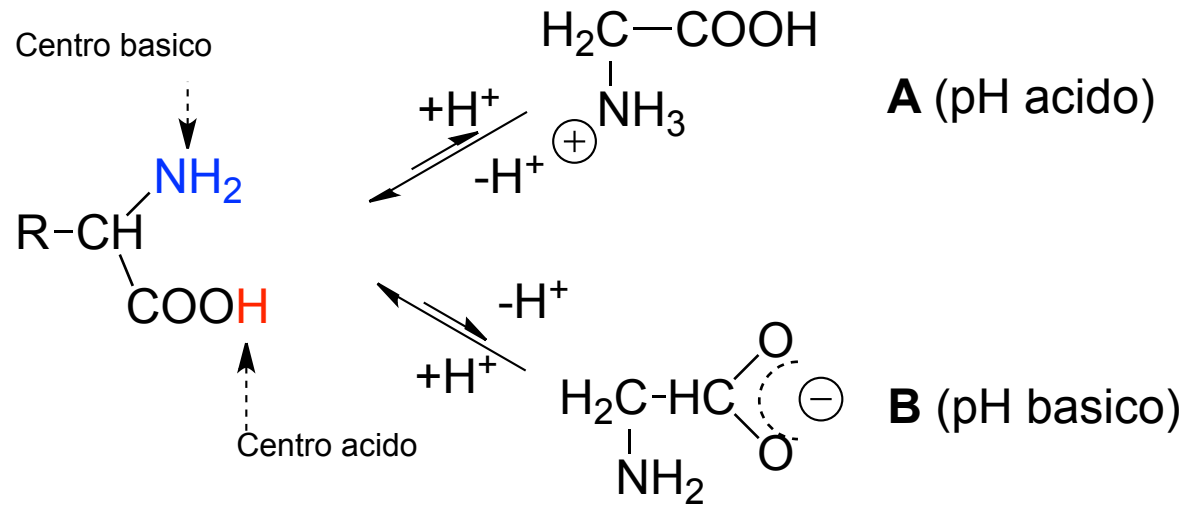
- Solubili in acidi diluiti:



- Solubili sia in acidi che in basi diluite (anfotere):



SULFAMIDICO



AMMINOACIDO

RIASSUMENDO

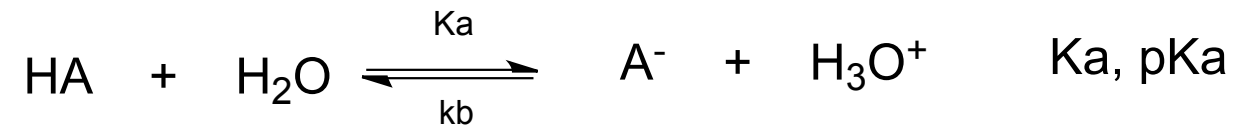
Importanza della solubilità:

- Le prove di solubilità sono una delle basi dell'analisi qualitativa
- Forniscono le informazioni sulla natura della sostanza e delle forze intermolecolari che subentrano
- E' possibile prevedere le caratteristiche di solubilità in base alla struttura della sostanza (gruppi funzionali, scheletro principale, gruppi ionici, ecc..)
- Gli studi di solubilità danno informazioni sulla purezza della sostanza
- I criteri di solubilità sono fondamentali per la scelta dei migliori sistemi di formulazione dei farmaci (soli o in associazione)
- E' fondamentale nell'azione biologica di un farmaco (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione)

ACIDITA' E BASICITA' IN ACQUA

Non riguarda solo l'aspetto analitico, ma ha riflessi importanti sull'attività biologica, l'assorbimento, la distribuzione nei tessuti , nonché la formulazione farmaceutica.

ACIDO DEBOLE:



BASE DEBOLE:



$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H_3O^+]}{[HA] \cdot [H_2O]} = \frac{[A^-] \cdot [H_3O^+]}{[HA]}$$

$$[H_3O^+] = K_a \cdot \frac{[HA]}{[A^-]}$$

$$pH = -\log [H_3O^+] = -\log \left[K_a \cdot \frac{[HA]}{[A^-]} \right]$$

$$pH = -\log [H_3O^+] = -\log K_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]} = -\log K_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

cioè:

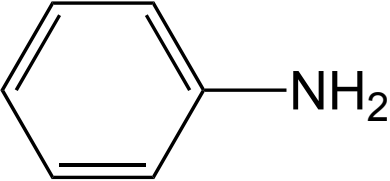
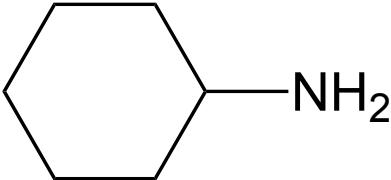
$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad pK_b = 14 - pK_a$$

Equazione di
Henderson-Hasselbalch

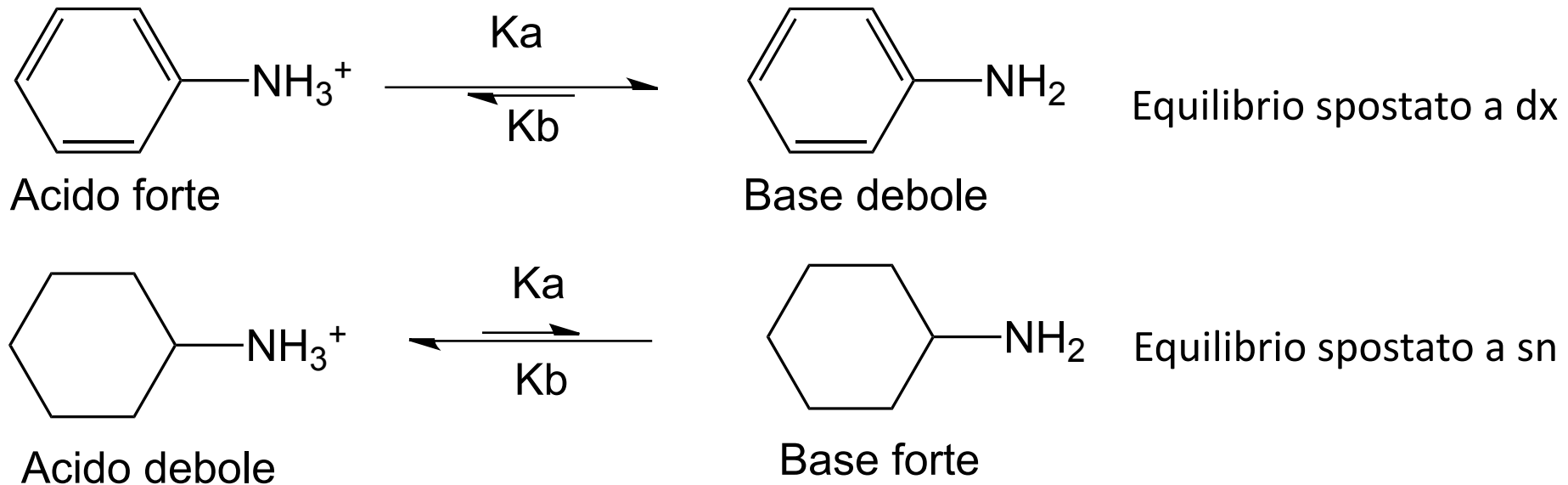
Acido (organico: HA) forte: $\uparrow K_a$ e $\downarrow pK_a$

Base (coniugata: A^-) debole: $\downarrow K_b$ e $\uparrow pK_b$

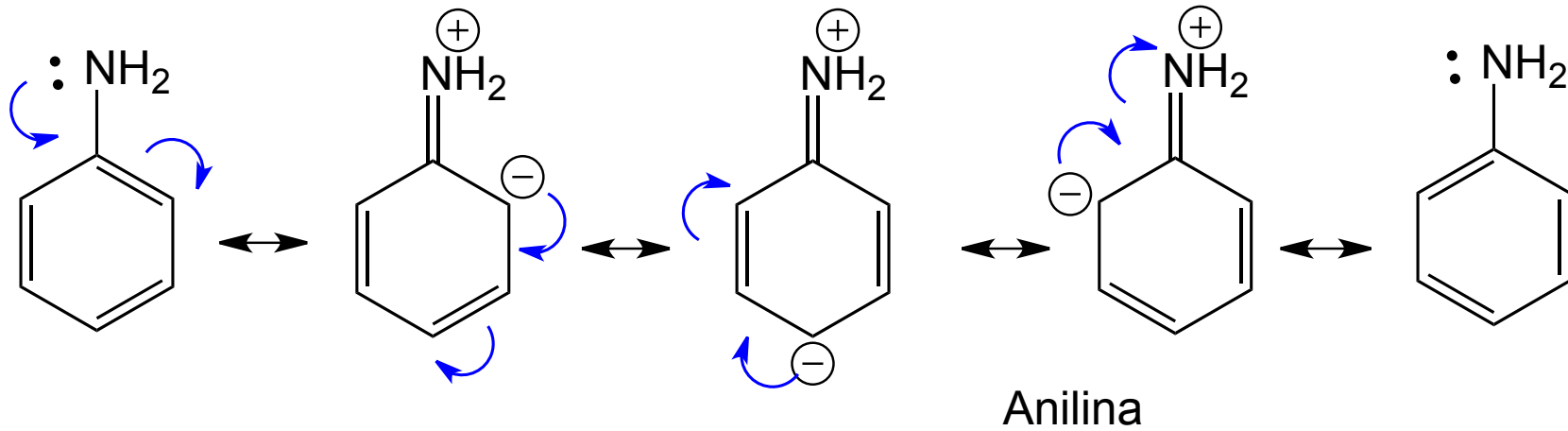
Es. di scala di **basicità**:

		pKa		pKb	
ANILINA		4.62	Acido forte ↓ Acido debole	9.38	Base debole ↑ Base forte
AMMONIACA	NH ₃	9.25		4.75	
METILAMMINA	CH ₃ -NH ₂	10.54		3.46	
CICLOESILAMMINA		10.68		3.32	

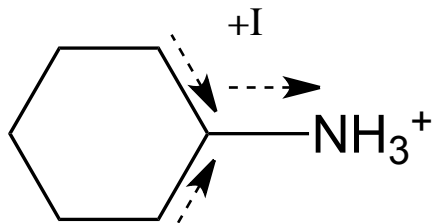
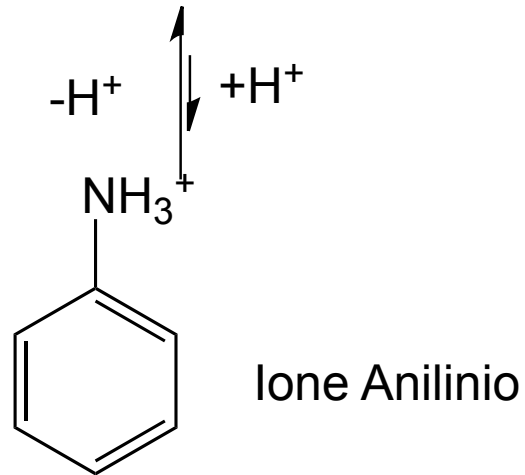
Un acido forte avrà una base coniugata debole, mentre un acido debole avrà una base coniugata forte!



Nel caso dell'anilina, è stabilizzata la forma deprotonata (base debole) per effetto di risonanza, mentre il catione anilinio, non presenta più il doppietto elettronico libero, per cui non c'è più stabilizzazione e prevale la forma della base libera (debole).



Le forme di risonanza della base libera stabilizzano la forma non protonata (base debole)

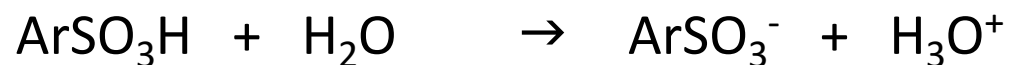


Se invece sono presenti sostituenti alchilici (metile, etile, cicloesile, etc), il loro effetto elettron-repulsore (+I) stabilizza la carica positiva e, quindi, la forma protonata (acido debole)

Più interessante è prendere in esame l'**acidità** relativa dei composti organici.

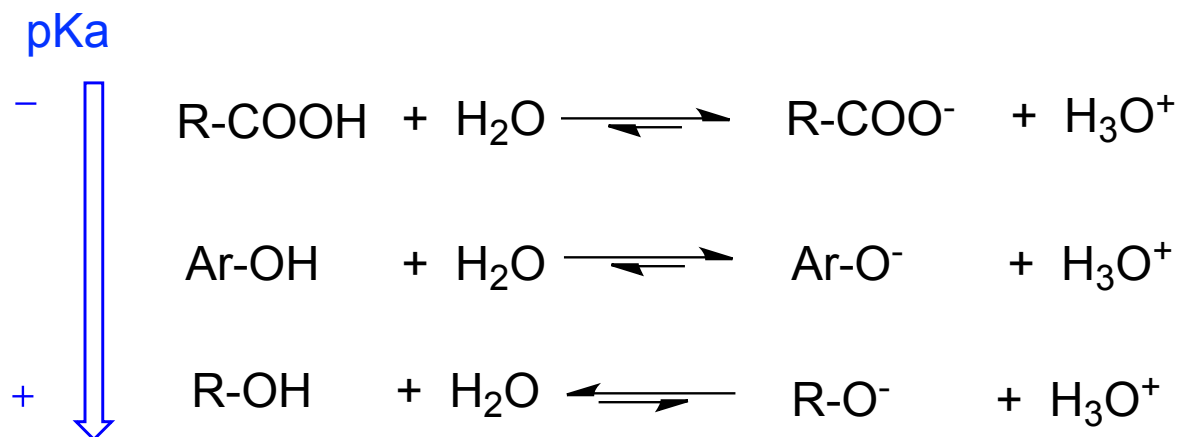
- Acidi arilsolfonici

Sono completamente dissociati in H₂O al pari degli acidi minerali forti (HCl, HNO₃, etc.), pertanto sono completamente solubili in acqua.

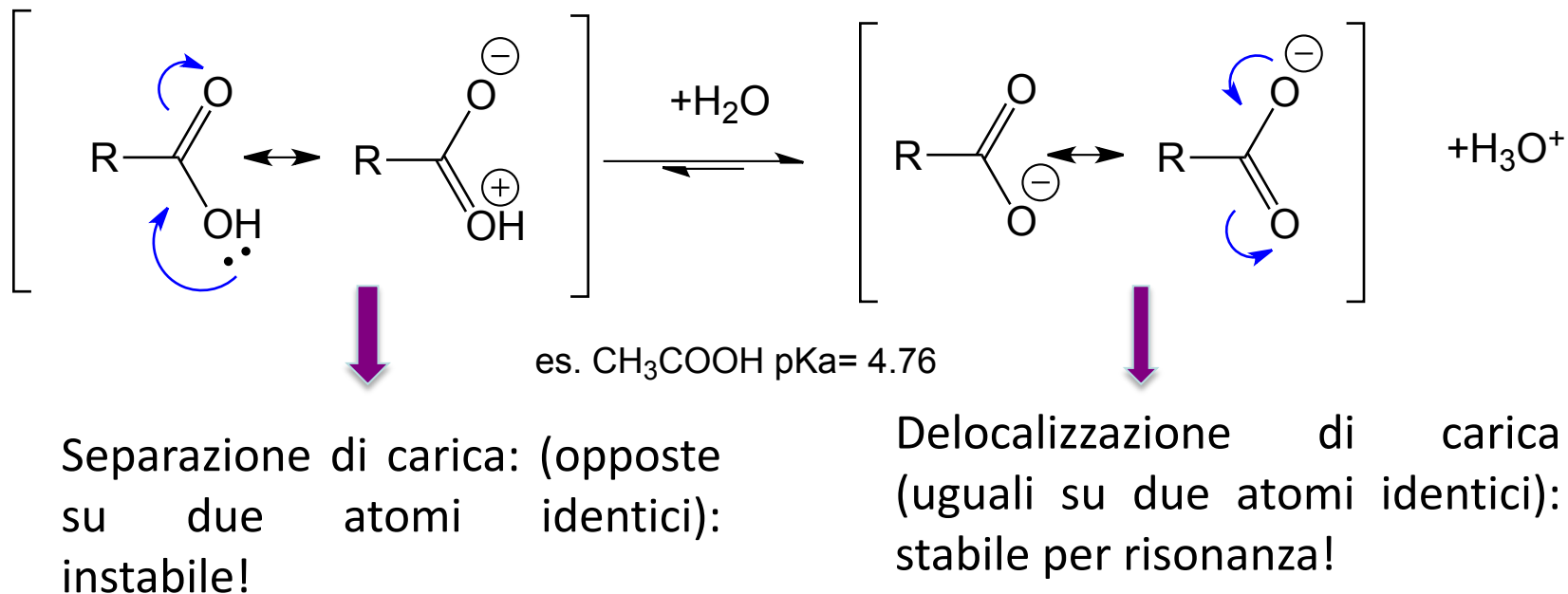


- Acidi carbossilici

Sono più acidi (↓pKa) dei fenoli e degli alcoli con progressiva diminuzione di acidità relativa e conseguente aumento del valore del pKa.



Intervengono fattori elettronici, che stabilizzano l'anione rispetto l'acido indissociato. La presenza del gruppo C=O adiacente stabilizza la forma dissociata con delocalizzazione della sola carica negativa!



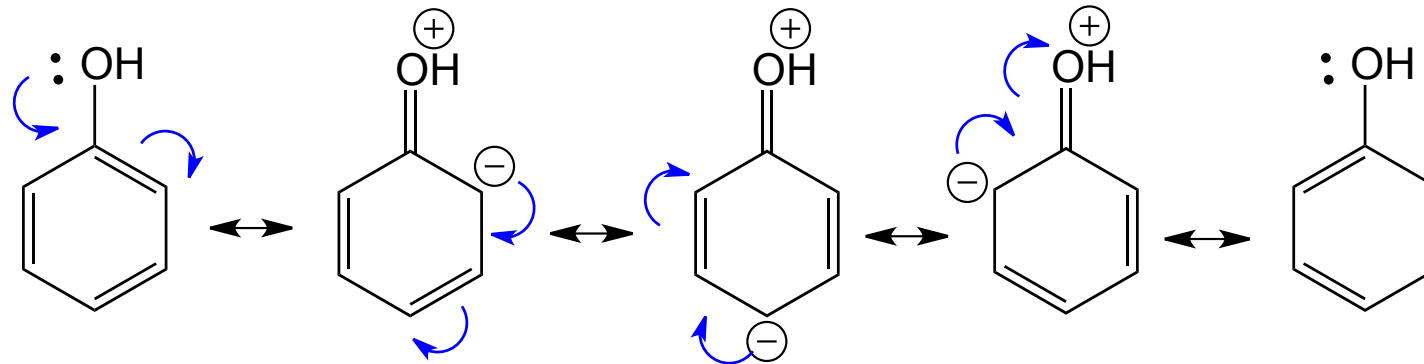
Alcoli aromatici (Ar-OH) ed alifatici (R-OH) non hanno alcun elemento strutturale che consente la stabilizzazione dell'anione, pertanto sono acidi deboli.

$\text{Ph-CH}_2\text{-OH}$ $\text{pK}_a = 15.4$

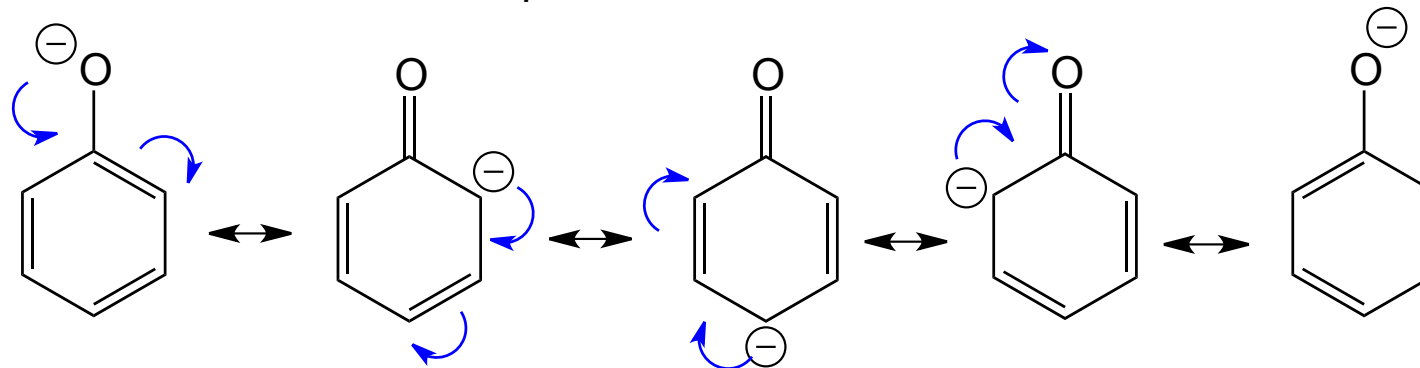
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-OH}$ $\text{pK}_a = 16$

- Fenoli

Sono acidi deboli ($\uparrow pK_a$) per stabilizzazione di risonanza dell'anione fenato:



Fenolo ($pK_a = 10$)
separazione di cariche: DESTABILIZZATO



Fenato
delocalizzazione di cariche: STABILIZZATO

La forza degli acidi carbossilici, benzoici e dei fenoli è influenzata dalla natura dei sostituenti, per cui:

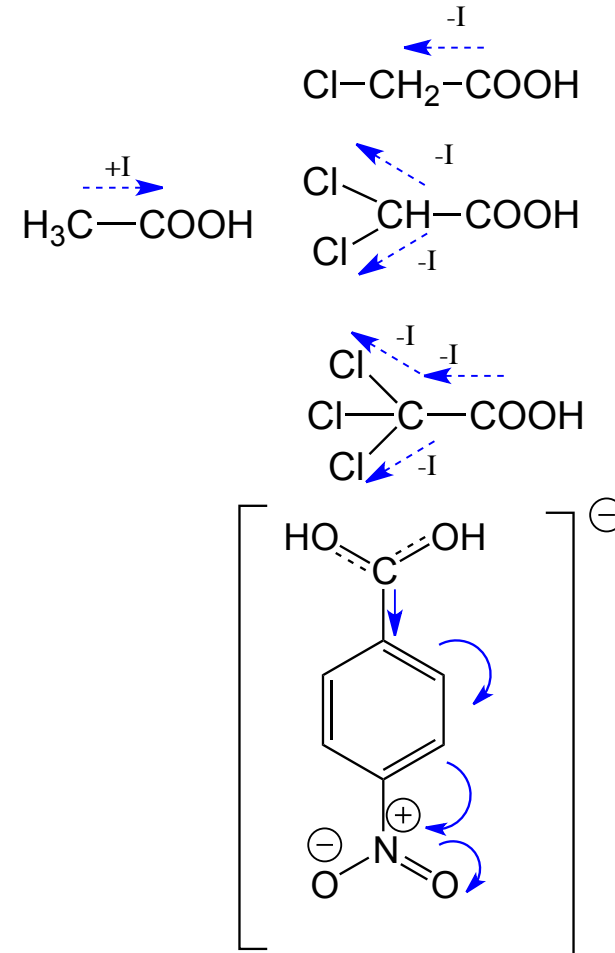
- Sostituenti elettronattrattori (-I) stabilizzano la forma anionica (dissociata), aumentando la caratteristica acida della sostanza ($\downarrow pK_a$):

Acidi carbossilici sostituiti:

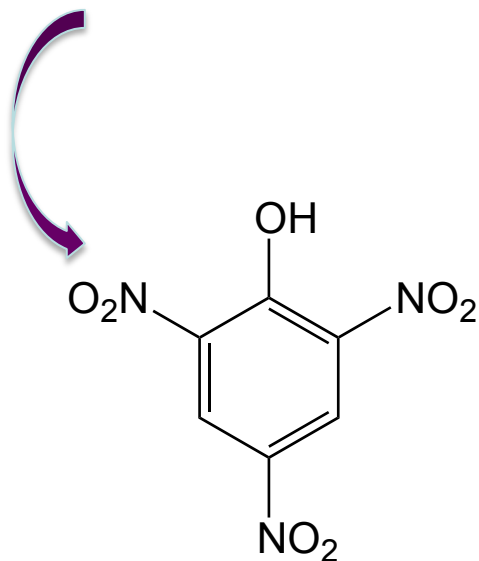
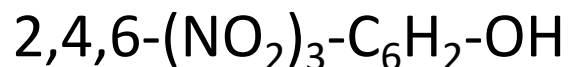
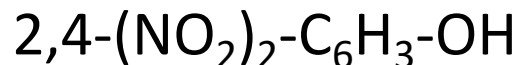
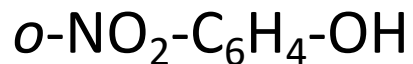
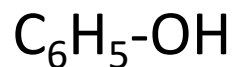
$\text{CH}_3\text{-COOH}$	$pK_a = 4.7$
$\text{ClCH}_2\text{-COOH}$	$pK_a = 2.8$
$\text{Cl}_2\text{CH-COOH}$	$pK_a = 1.3$
$\text{Cl}_3\text{C-COOH}$	$pK_a = 0.9$

Acidi benzoici sostituiti:

$\text{C}_6\text{H}_5\text{-COOH}$	$pK_a = 4.22$
$p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$	$pK_a = 3.43$
$3,5\text{-(NO}_2)_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-COOH}$	$pK_a = 2.83$



Fenoli sostituiti:



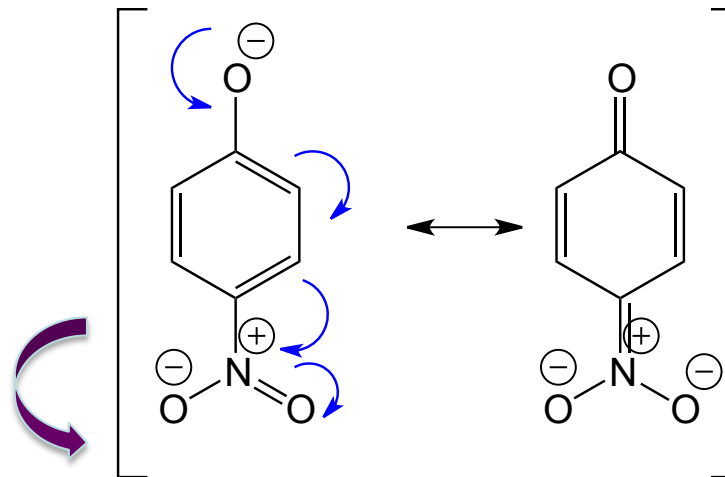
ACIDO PICRICO

pKa= 9.95

pKa= 7.2

pKa= 4.01

pKa= 1.02

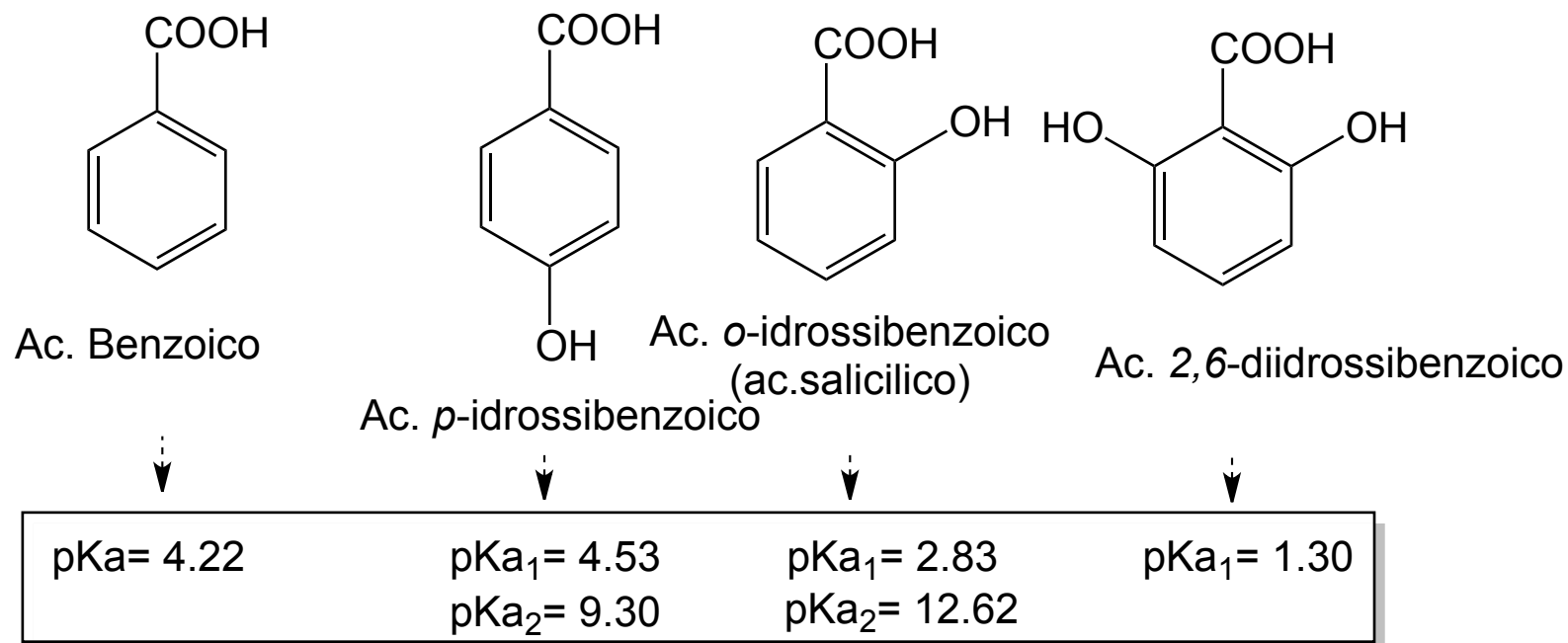


Elevata delocalizzazione carica negativa dell'anione

Usato per formare "PICRATI", quali sali di ammine (terziarie, in particolare), data la sua notevole acidità (quindi potere salificante verso basi)

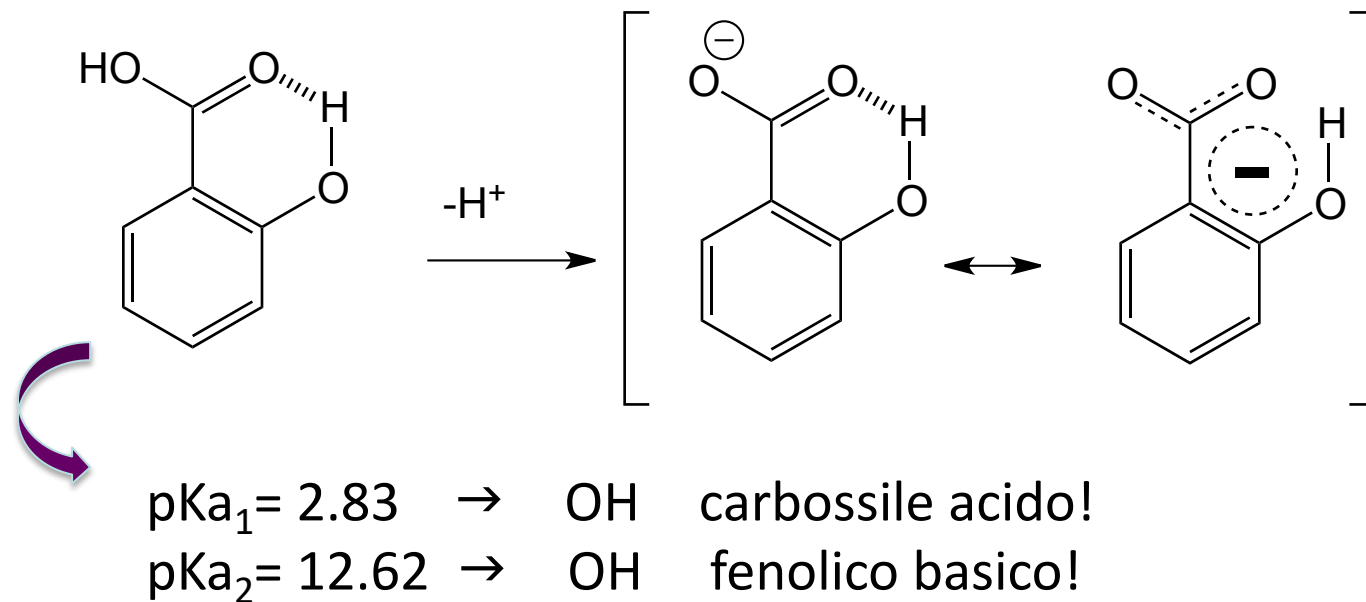
Effetto del legame-H sull'acidità

E' interessante confrontare tra di loro l'acidità di alcuni acidi idrossi-benzoici.



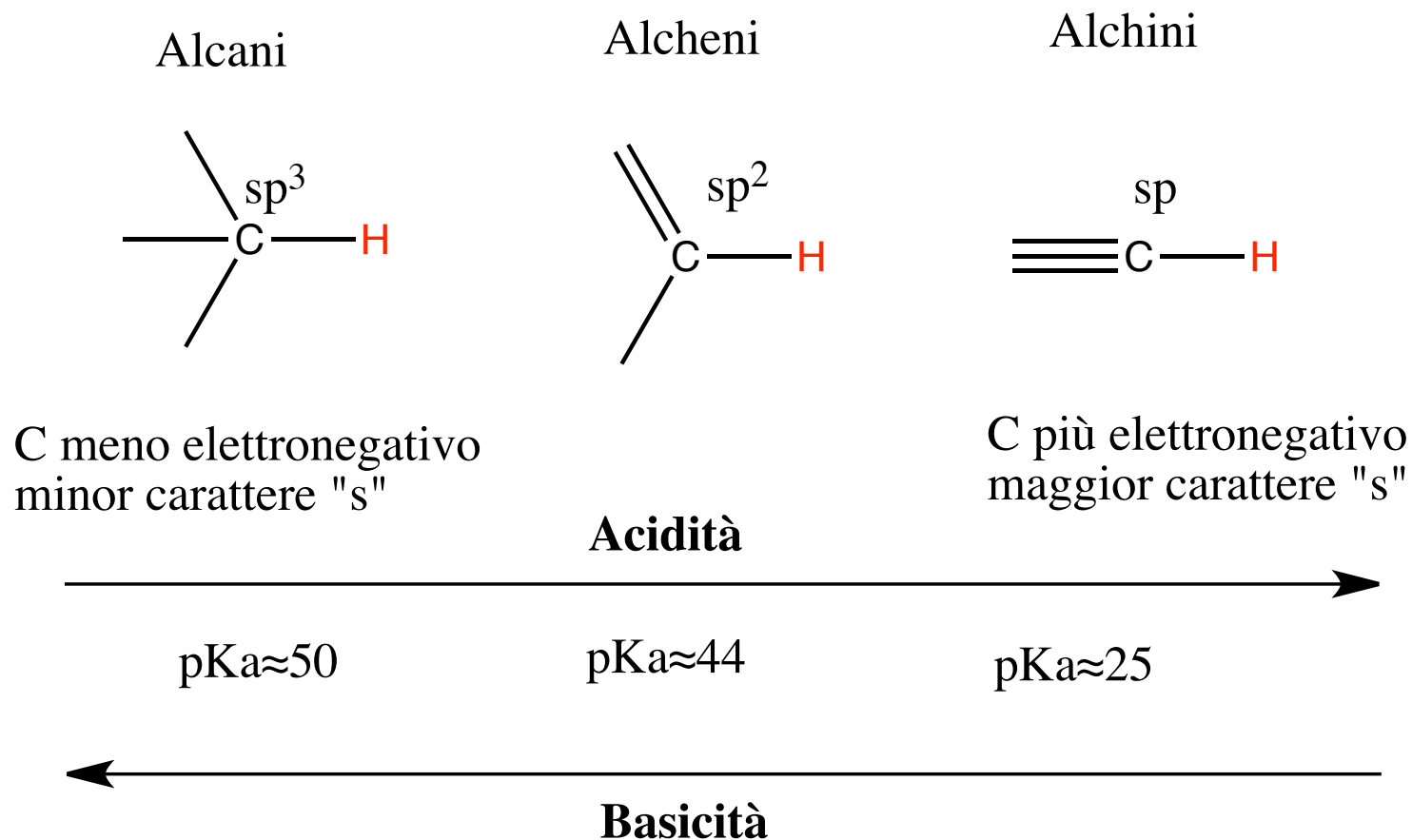
Il pKa₁ è relativo all'acidità del carbossile, mentre il pKa₂ è riferito all'acidità dell'-OH fenolico.

Se confrontiamo l'acido salicilico, con l'analogo Ac. *p*-OH-benzoico, si può notare come la base coniugata (forma dissociata) del primo sia stabilizzata dal leg.-H dell'OH fenolico con il carbossile, per cui risulta più acido ($\downarrow pK_a$); tuttavia, proprio tale legame H, “rinforza” la forma indissociata del –OH fenolico rendendolo meno acido ($pK_{a2}= 12.62$) del corrispondente –OH dell'ac. *p*-OH-benzoico ($pK_{a2}= 9.30$).



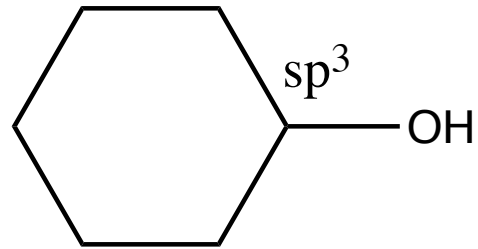
Effetto dell'ibridazione sull'acidità (o basicità)

Passando dall'ibridazione sp^3 a sp^2 a sp dell'atomo di C, ci sarà una maggior % di orbitale "s" (quello più elettropositivo in quanto più vicino al nucleo) rispetto a un C ibridato sp^3 , per cui nel caso di ibridazione "sp", il C sarà più elettronegativo e risulterà più acido!!.



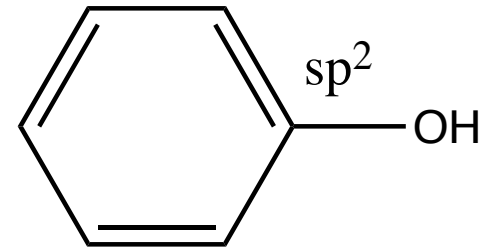
Ad esempio:

Cicloesanololo



C meno elettronegativo
minor carattere "s"

Fenolo



C più elettronegativo
maggior carattere "s"



Per il fenolo inoltre subentra la stabilizzazione per risonanza dell'anione fenato già vista.

SAGGI DI SOLUBILITA'

Sono saggi molto utili soprattutto perché permettono una grande distinzione tra categorie di sostanze. Cioè sostanze solubili e insolubili in acqua neutra, sostanze solubili in acidi o basi diluite e sostanze solubili o insolubili in solventi organici (etere etilico).

Si procede iniziando a saggiare una modesta quantità di sostanza in H₂O neutra (distillata) a freddo e si osserva. Se:

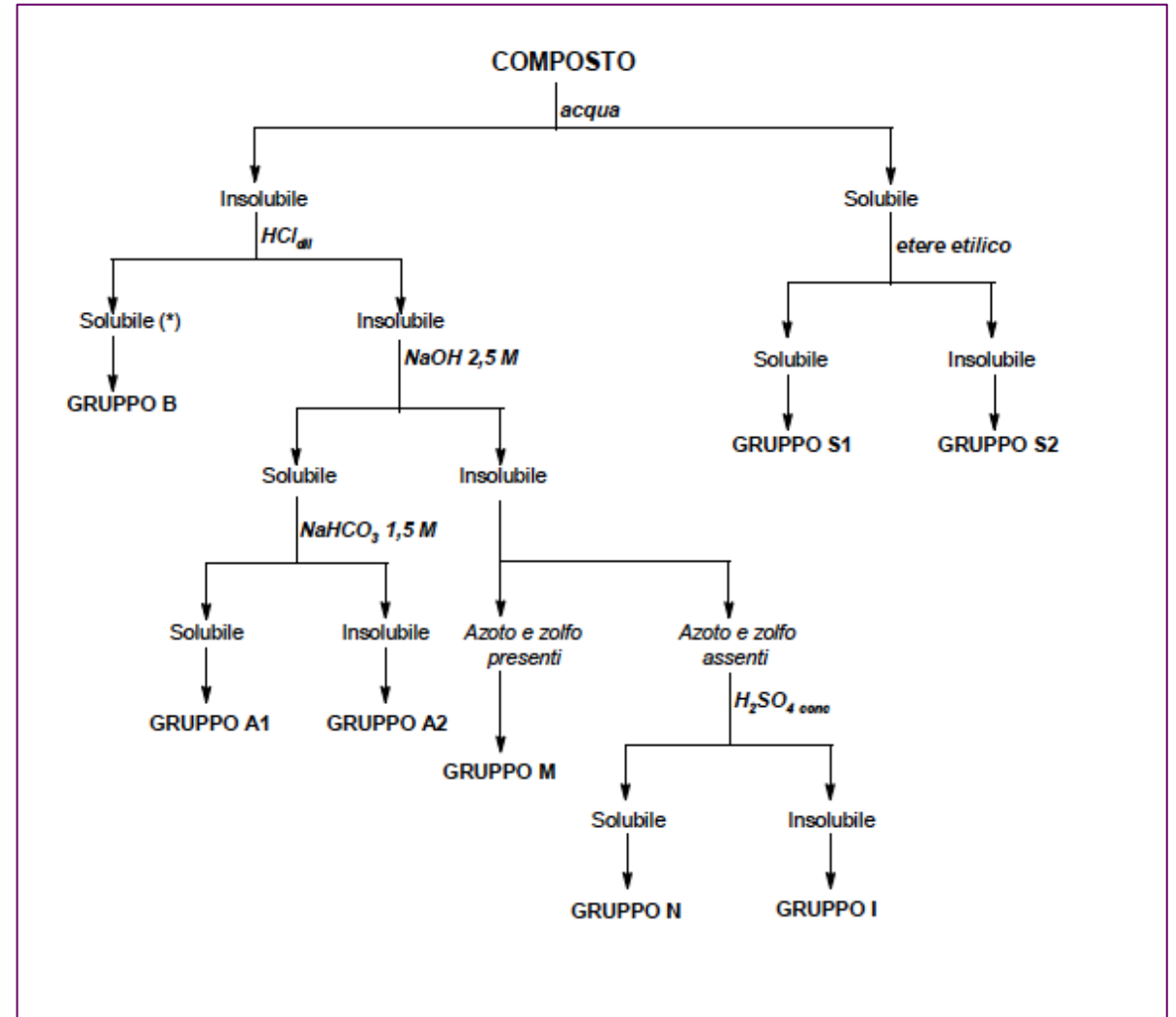
1. Se la sostanza è solubile si controlla il *pH* (rosso al tornasole: ACIDO; blu al tornasole: BASICO), quindi si procede con la solubilità in etere etilico differenziando in sostanze solubili (gruppo S1) ed insolubili in etere etilico (gruppo S2).
2. Se la sostanza non si scioglie si prova la solubilità a caldo (a b.m.) e se la sostanza si scioglie si prosegue come al punto 1. Se la sostanza è insolubile si prova a scioglierla in HCl procedendo in due modi a seconda della solubilità (a e b).

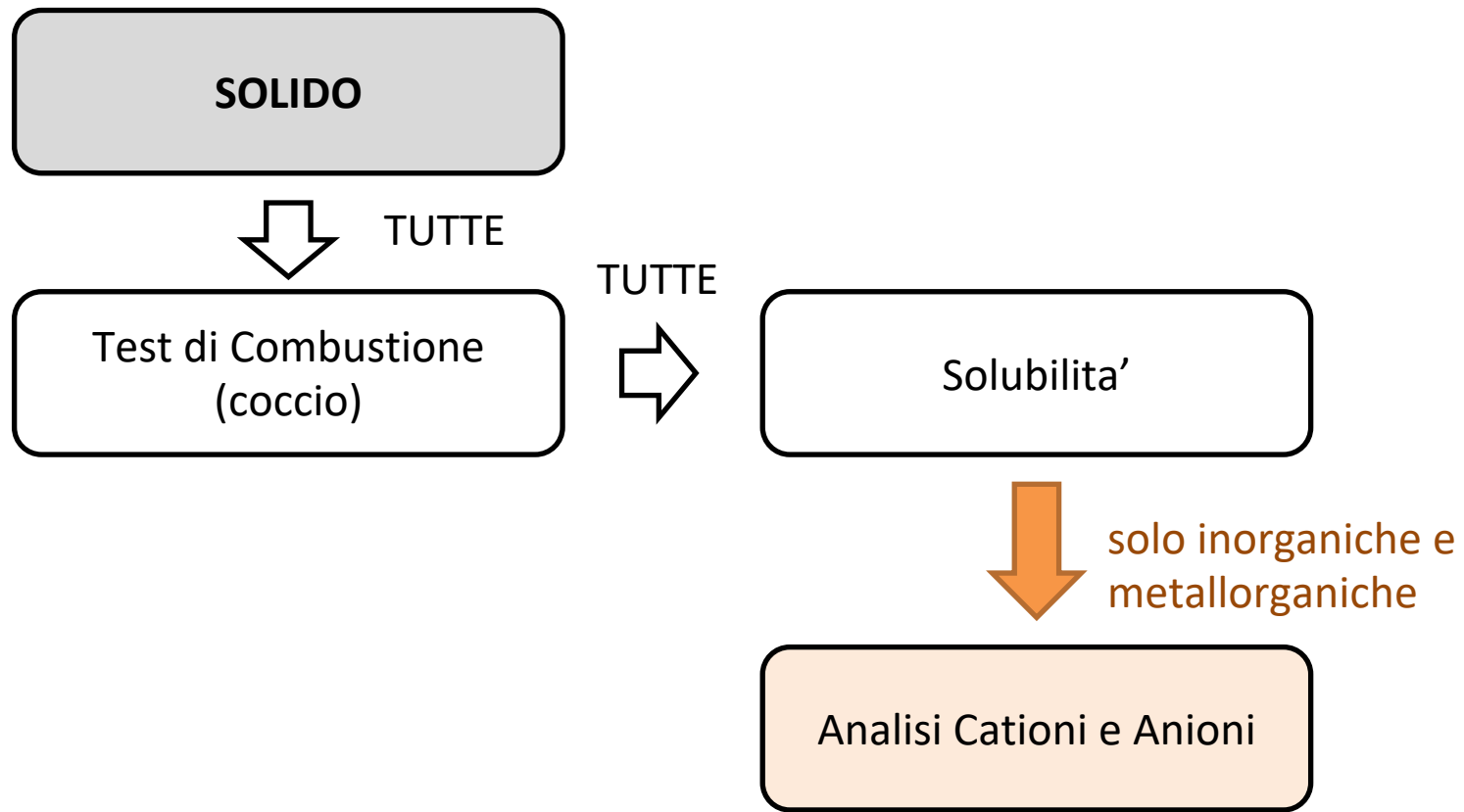


a) Se la sostanza si scioglie in HCl apparterrà al gruppo B (basi e anfoteri).

a) Se la sostanza è insolubile in acido dil. si procede con la prova di solubilità in NaOH dil. e successivamente in NaHCO_3 se solubile per differenziare in due gruppi le sostanze acide (forti: A1 e deboli: A2). Se insolubile in NaOH si procederà, a seconda che NON contengano azoto e/o zolfo (da Lassaigne) con prove di solubilità in ambiente acido forte per H_2SO_4 conc. per differenziare le sostanze del gruppo N (solubili) ed I (insolubili). Se contengono azoto e zolfo allora apparterranno al gruppo M.

Schematicamente





**Prossima lezione:
Analisi qualitativa inorganica**

“

133FA - ANALISI FARMACEUTICA 1

LEZIONE 4 - Analisi qualitativa inorganica

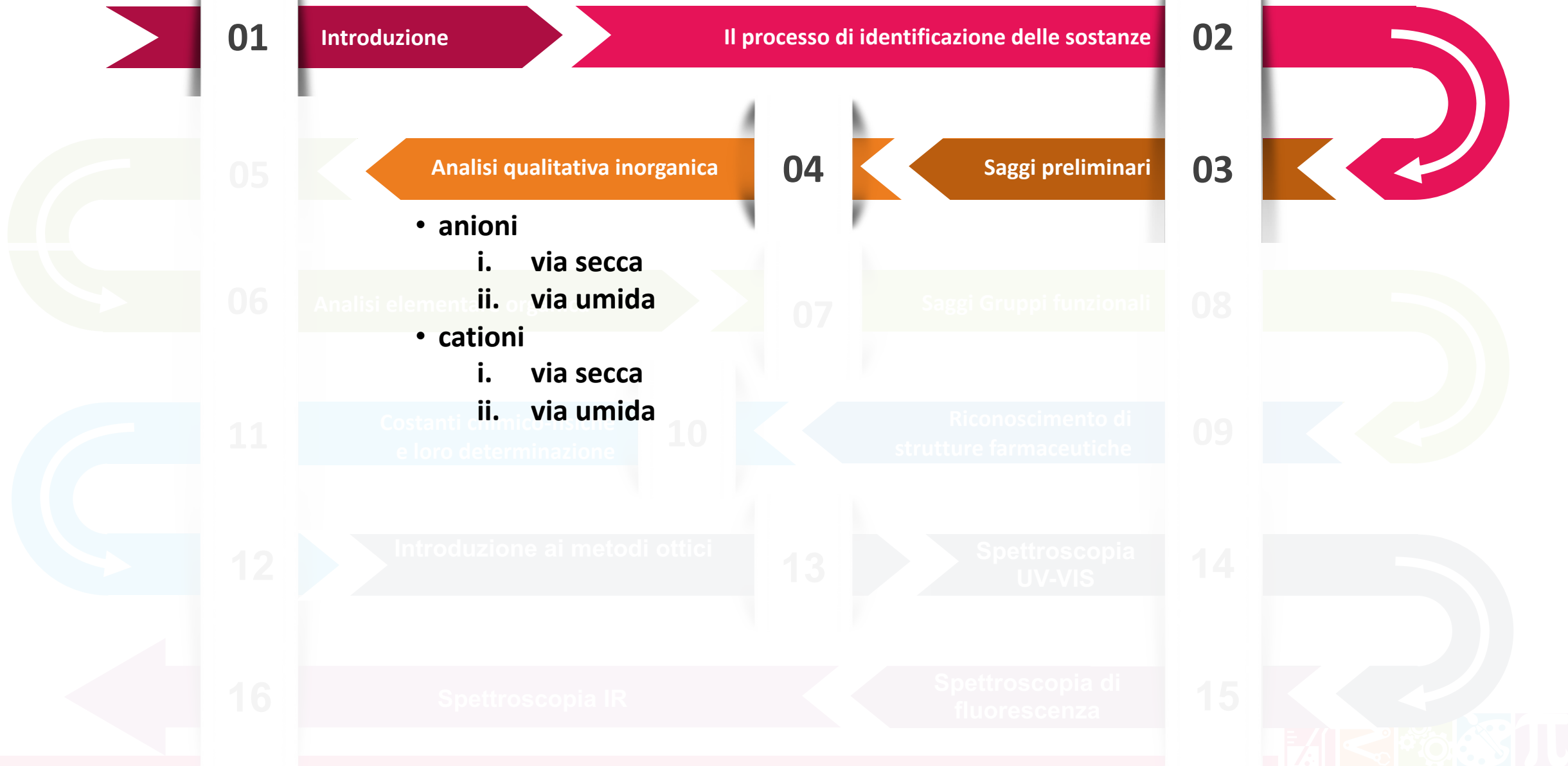
”

Prof. DANIELE ZAMPIERI

CdL CTF



Contenuti del Corso (e “Roadmap”)



L'obiettivo di questa lezione e' quello di imparare riconoscere gli ioni più comuni delle **sostanze inorganiche** (e delle loro impurezze) presenti nella Farmacopea Ufficiale Italiana ed Europea.

Vedremo i principali test rapidi da eseguire direttamente sulla sostanza come tale, o previa dissoluzione della stessa in un solvente appropriato, sia l'analisi sistematica degli anioni e dei cationi.



ANALISI ANIONI (EU.PH.) :

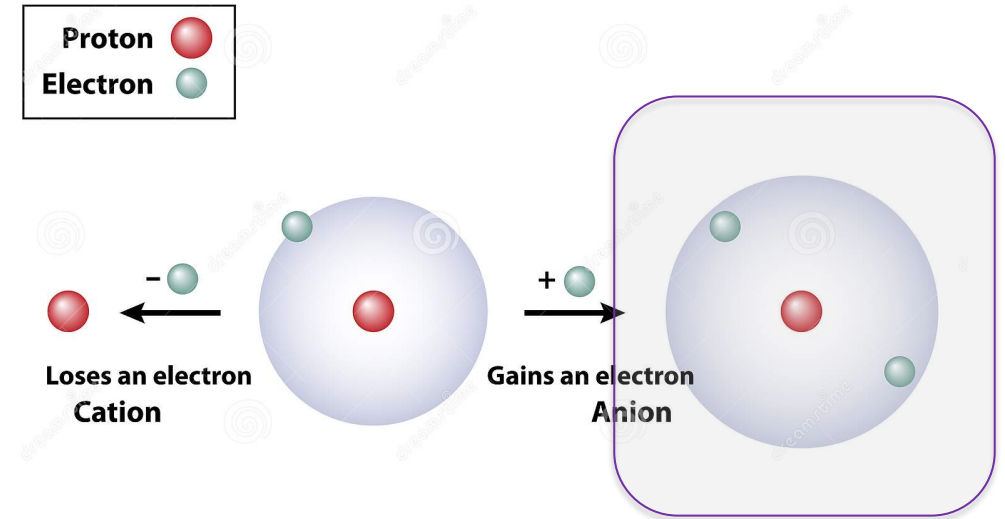
Si suddividono in :

1. SOSTANZE BIANCHE o INCOLORI

- a. Solubili in H_2O
- b. Insolubili in H_2O

2. SOSTANZE COLORATE

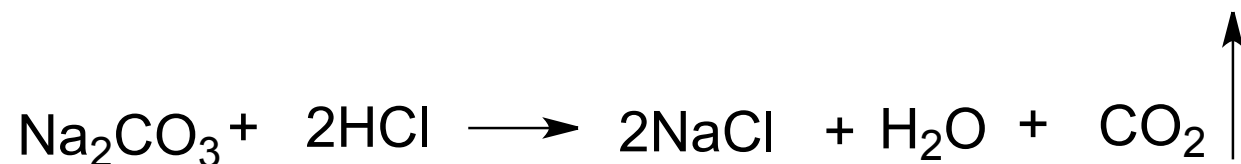
- a. Solubili in H_2O
- b. Insolubili in H_2O



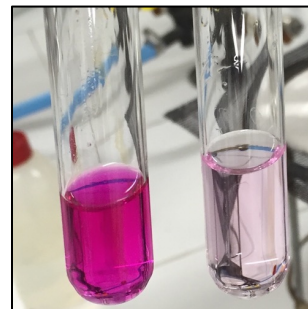
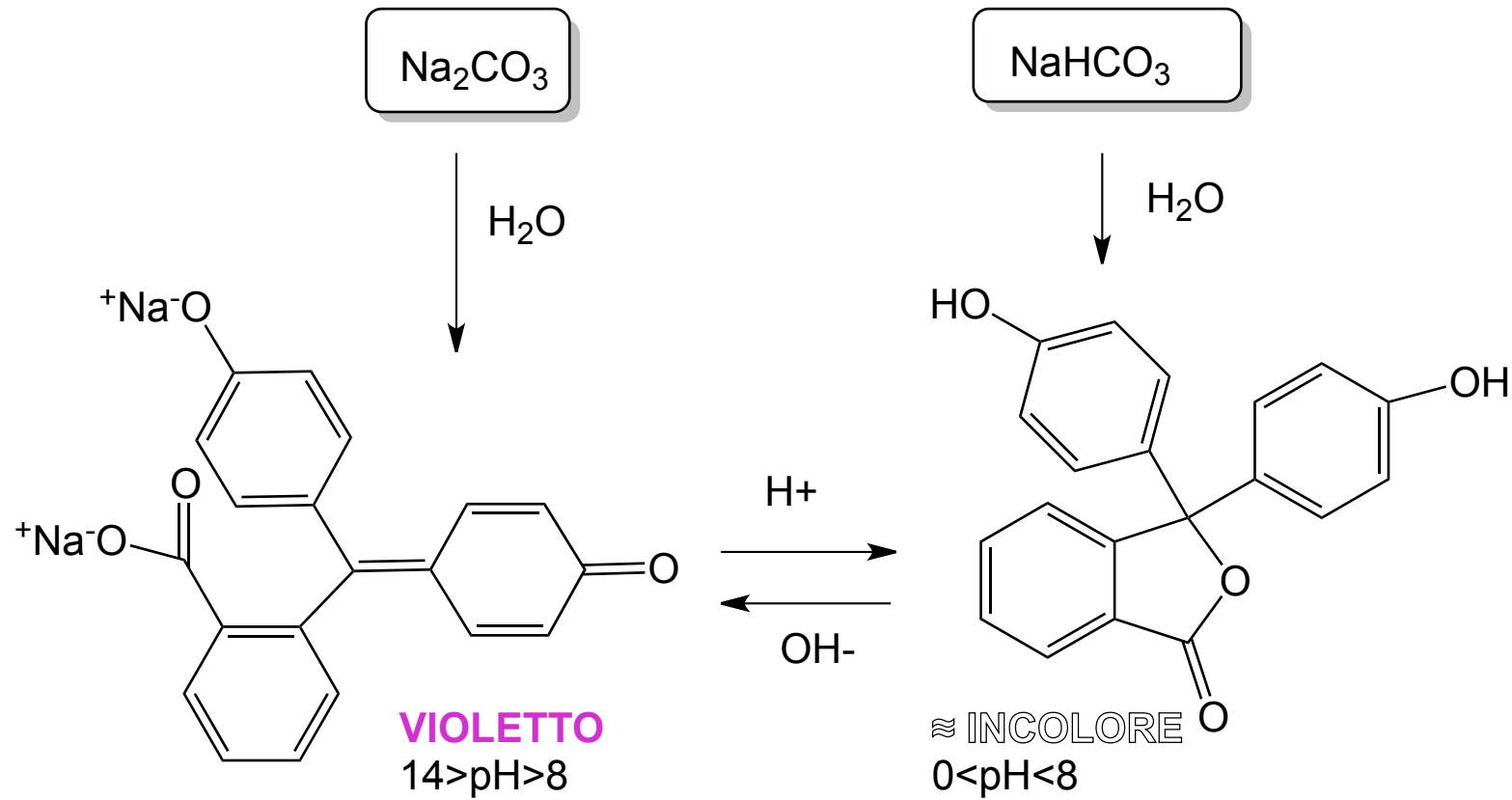
Cations and Anions

1. SOSTANZE BIANCHE o INCOLORI

- a. Solubili in H₂O: Alcuni CO₃²⁻ e HCO₃⁻, NO₃⁻, SO₄²⁻ (non tutti), S₂O₃²⁻, Br⁻, Cl⁻, I⁻, PO₄³⁻, BO₃³⁻ e B₄O₇²⁻ (borace).
- Carbonati e Bicarbonati (CO₃²⁻, HCO₃⁻): (NH₄)₂CO₃, Li₂CO₃, NaCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃.
 - Una soluzione acquosa della sostanza viene trattata con HCl dil.; si sviluppa effervescenza per liberazione di CO₂.

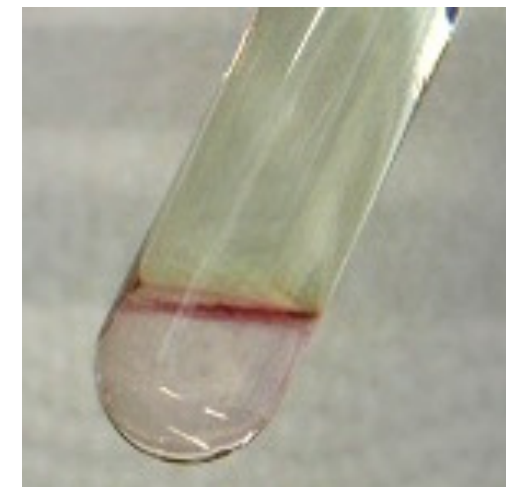
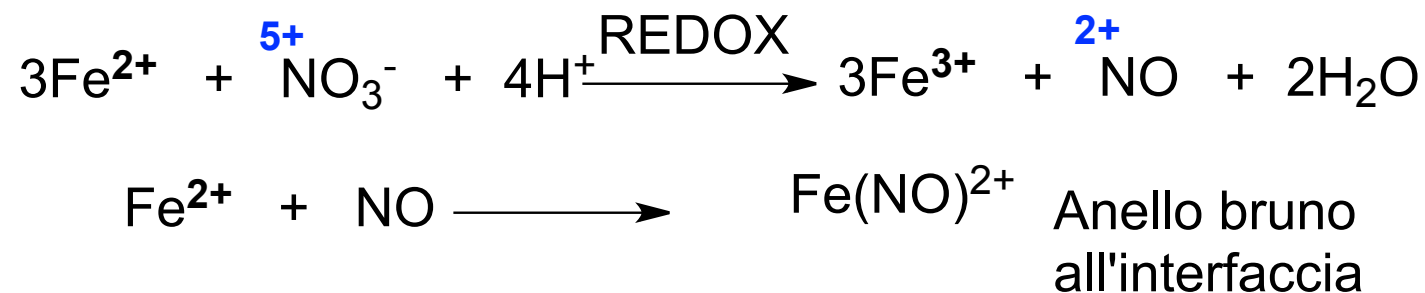


- Distinzione CO_3^{2-} da HCO_3^- (indicatore Fenolftaleina):



- Nitrati (NO_3^-): AgNO_3 (cauterizzante)

Alla soluzione acquosa della sostanza si aggiunge in provetta, 1 ml di soluzione di FeSO_4 preparata di fresco e lentamente si versano poche gc. di H_2SO_4 conc. facendolo scorrere sulle pareti interne. Si forma un anello bruno sull'interfaccia delle due soluzioni dovuto ad un complesso labile di ferro(II)-nitrosile: $[\text{Fe}(\text{NO})]^{2+}$.



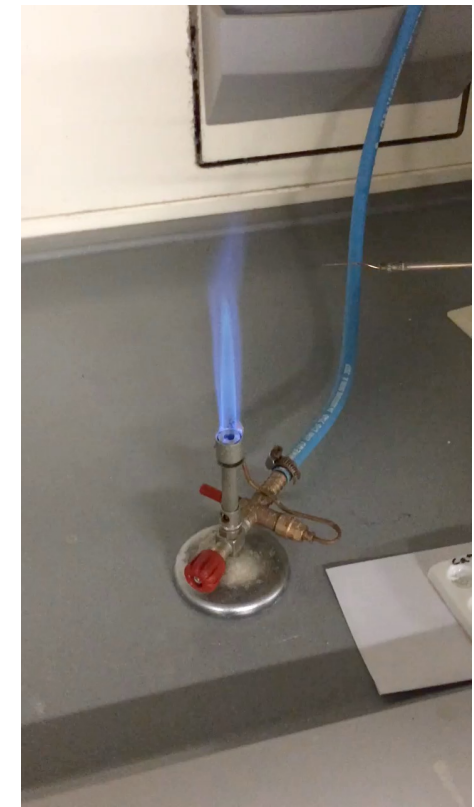
- Determinazione degli **ALOGENI** (Cl^- , Br^- , I^- , F^-):
 - Metodo preliminare con filo di *rame*: saggio di **BEILSTEIN** (poco indicativo e **valido solo** per Br^- e Cl^-).

Si effettua il saggio direttamente sulla sostanza di partenza. Si sviluppano fiamme **verdi-azzurrognole** di CuBr_2 e CuCl_2 volatili (bromuri colore più azzurro che verde rispetto ai cloruri).

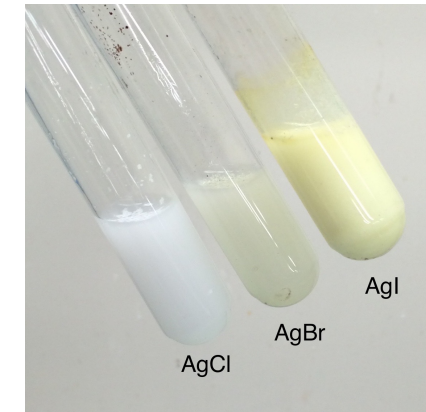
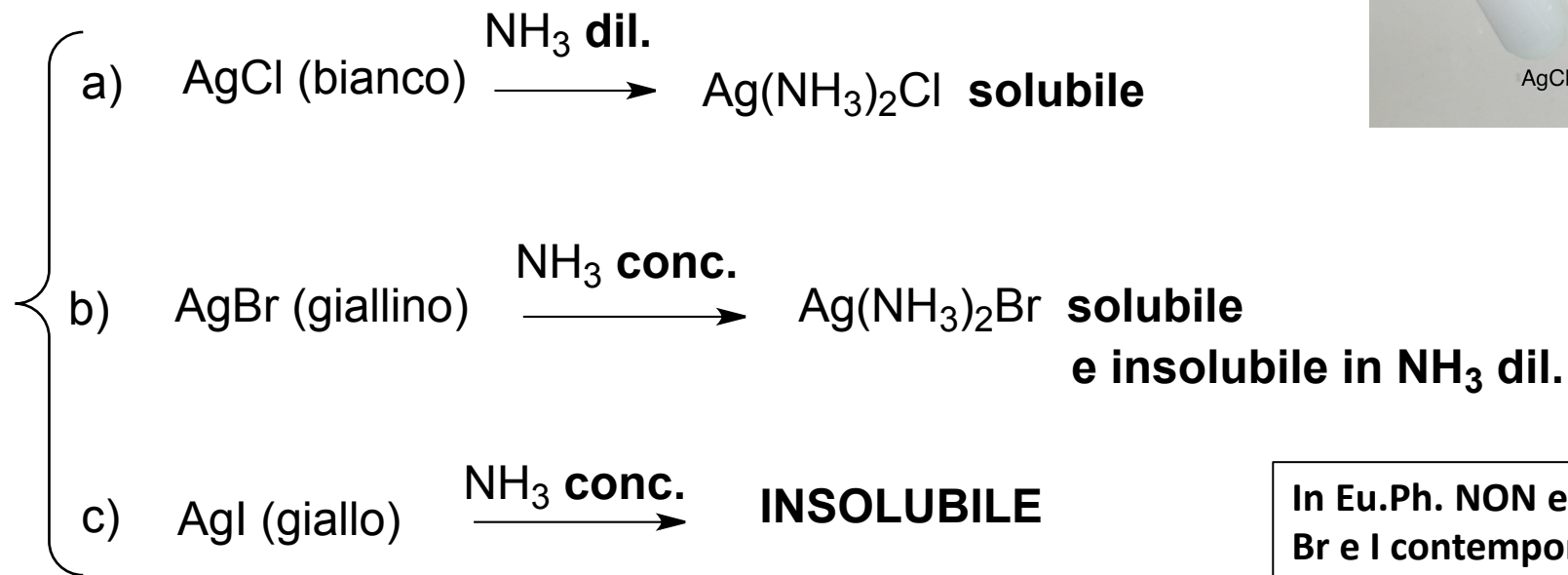
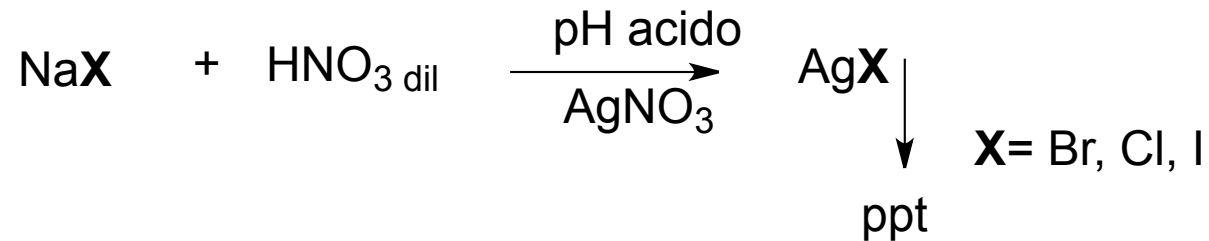
F^- negativo perché CuF_2 non volatile; I sali di NH_4^+ e saccarina danno saggio (falso-)positivo;

Cloramina T dà saggio negativo;

NOTA: Danno saggio positivo solo gli alogeni “organici”, cioè quelli legati covalentemente nella molecola oppure gli anioni inorganici di basi organiche (cloridrati e bromidrati). Gli alogeni puramente “inorganici” (NaCl , KBr , MgCl_2 , etc...) danno saggio negativo, in quanto i legami coinvolti sono di tipo ionico e, quindi, troppo forti per essere scissi e scambiati con il rame metallico dall’energia termica della fiamma del bunsen!

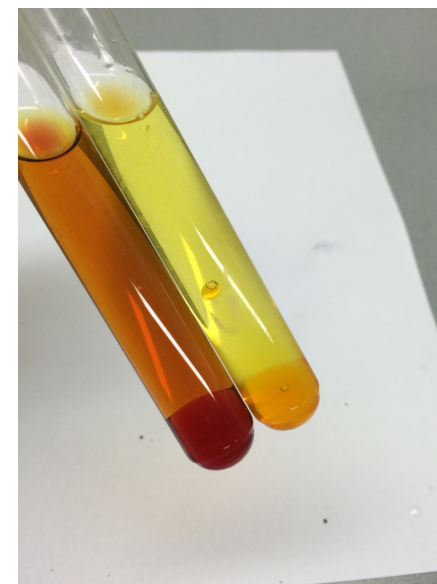
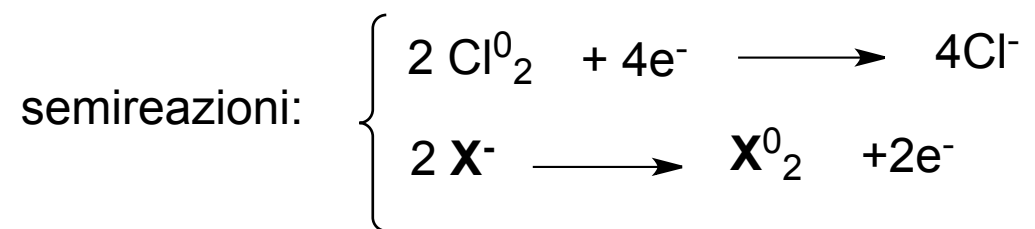
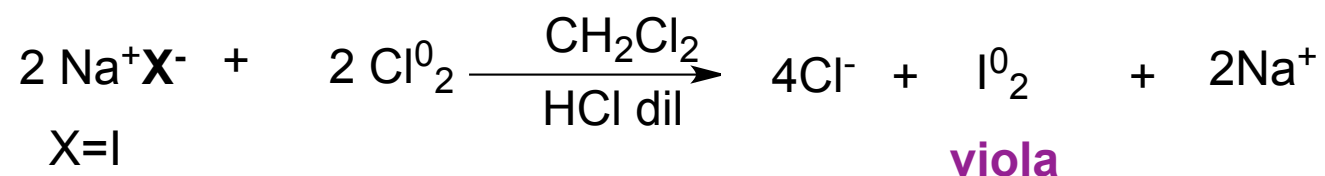
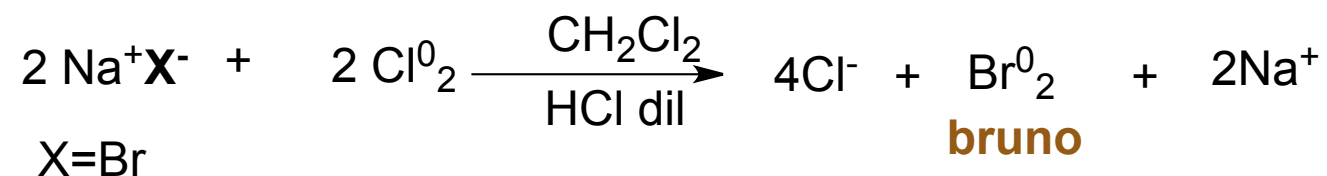


- Alogenuri: (Br^- , Cl^- , I^- , F^-): NaCl , KCl , CaCl_2 , NaBr , KBr , NaI , KI , NaF , e altri.
- Si sfrutta il basso Kps degli alogenuri di argento (escluso il AgF che è solubile) che si formano per aggiunta di AgNO_3 in ambiente acido e confermando poi con la solubilità dei ppt in ambiente ammoniacale.



In Eu.Ph. NON esistono sostanze con Br e I contemporaneamente!!!

B. Si utilizza un agente ossidante clorurato (che libera Cl_2 ossidante, appunto) quale la Cloramina T in ambiente acido e poi si estrae la colorazione con solvente organico immiscibile con l'acqua.

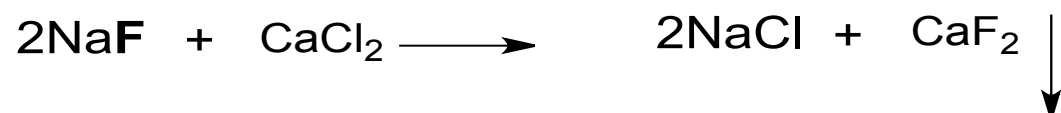


N.B.: Si può usare qualsiasi ossidante, anche il KMnO_4 o H_2O_2 !

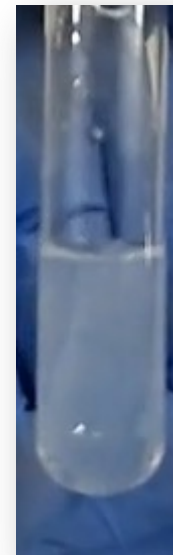
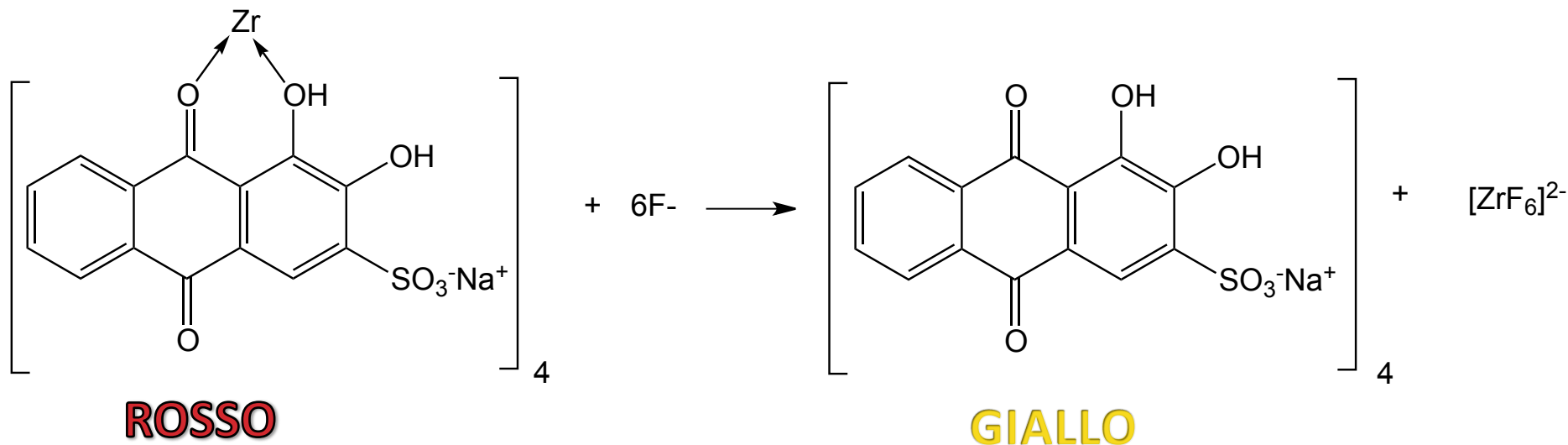
C. Determinazione del FLUORO (F⁻)

Essendo AgF alquanto solubile, la presenza di questo alogeno si verifica in due modi:

- a) La soluzione alcalina di Lassaigne (1 ml) si acidifica con ac. acetico scaldando e poi trattandola con cloruro di Ca²⁺ che forma un precipitato gelatinoso di CaF₂:

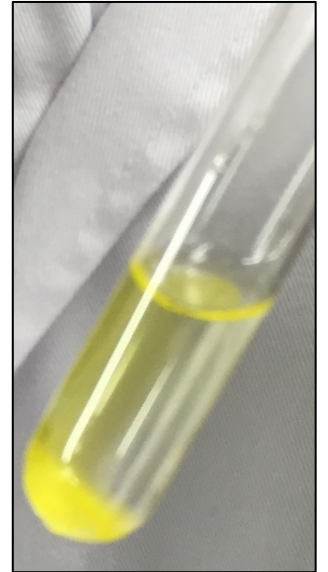
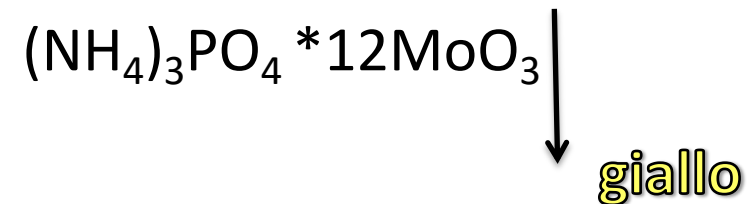


- b) La soluzione alcalina di Lassaigne (1 ml) si acidifica con ac. acetico scaldando per ridurre di volume. Si versa 1 *gc.* su carta da filtro imbevuta di una soluzione di Zirconio-Alizarina. La soluzione vira dal rosso al giallo se presenza di F⁻.



- Fosfati: (PO_4^{3-}) : $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, CaHPO_4 , K_2HPO_4 , Na_2HPO_4 (integratori di calcio, lievitanti).
- Si esegue il saggio con reattivo molibdico: $\text{HNO}_3_{\text{conc.}} + (\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ a b.m.

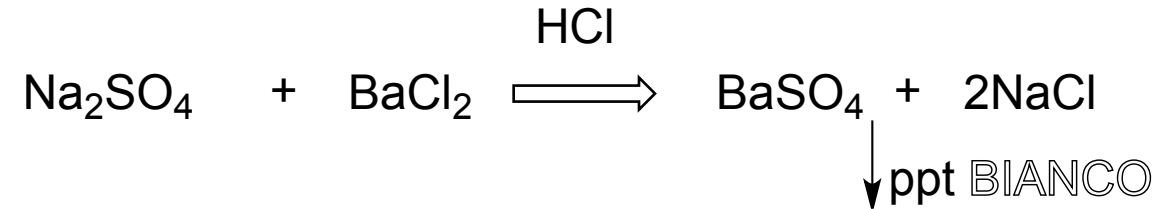
Precipita un solido **GIALLO** di Fosfomolibdato d'ammonio:



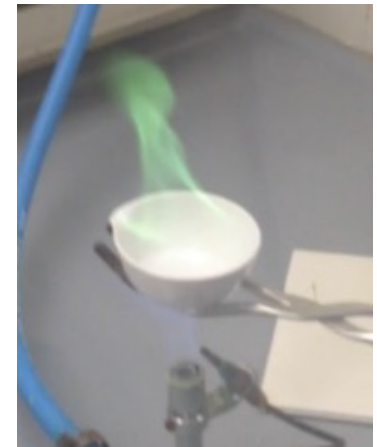
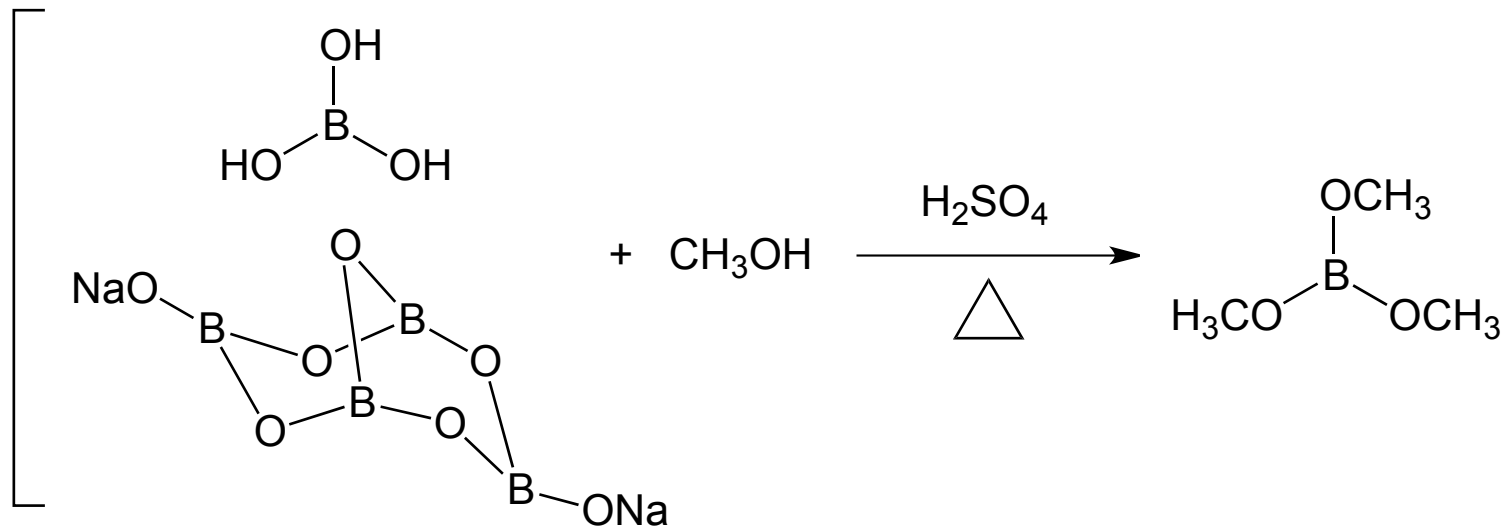
- Per aggiunta di AgNO_3 precipita Ag_3PO_4 **GIALLO** che si scioglie in NH_3 conc. (a differenza dell'AgI sempre giallo però insolubile in NH_3 conc.).

- Solfati (SO_4^{2-}): Na_2SO_4 , $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2$, CaSO_4 , MgSO_4 , ZnSO_4 .

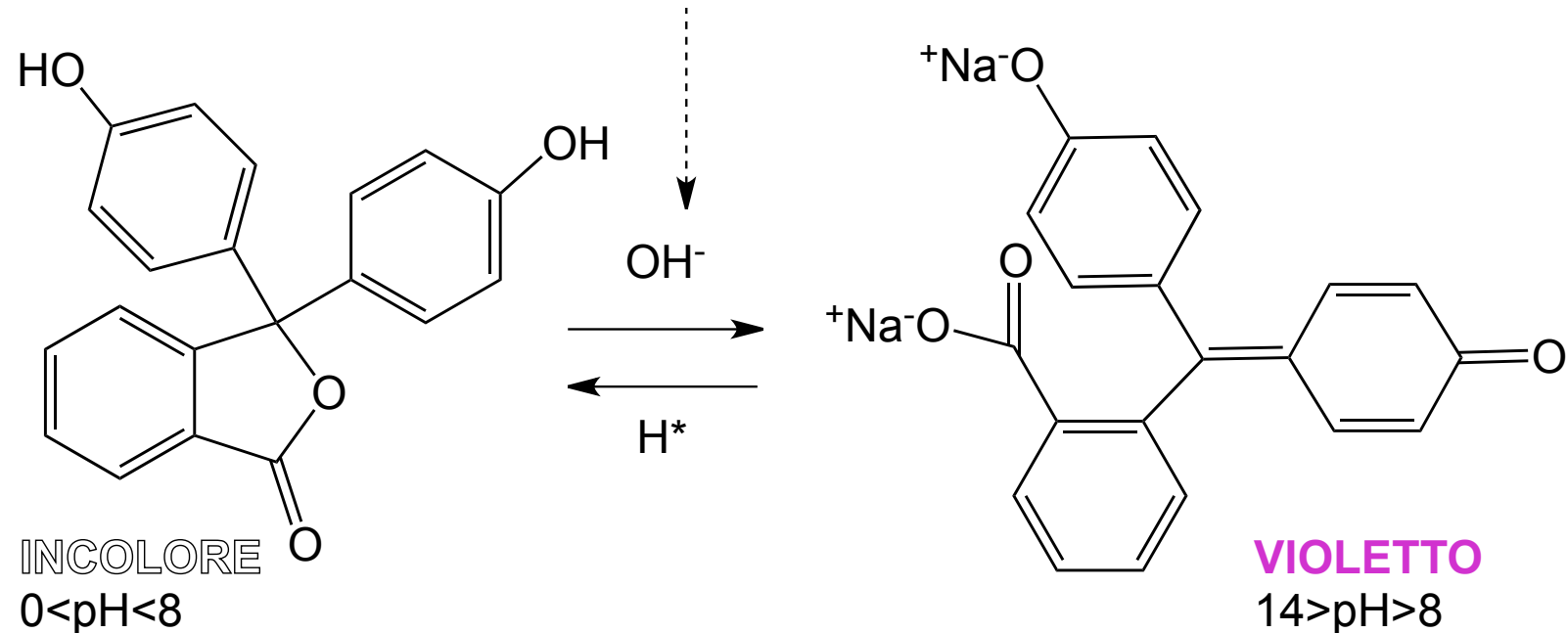
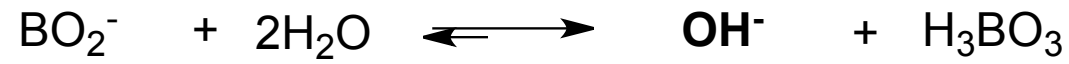
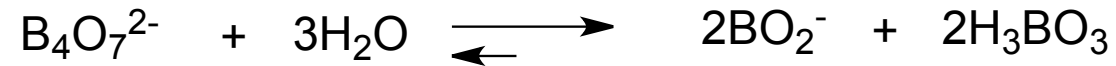
Alla soluzione acquosa della sostanza si aggiungono pochi ml di HCl dil. e una soluzione di BaCl. Precipita un solido bianco di BaSO_4 (basso Kps: 1.07×10^{-10}) insolubile in acid cloridrico e nitrico concentrati.



- Borati (BO_3^{3-}) e borace ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$; disinfettanti, detergenti, antisettici).
- In capsula di porcellana si pone un po' di sostanza in esame, qualche ml di Metanolo e qualche gc. di H_2SO_4 conc. Incendiando i vapori la fiamma assume un bel colore **verde** dovuto al borato di metile.



- I borati e acido Borico, danno anche una colorazione **verde** al saggio alla fiamma con il filo di Ni-Cr.; mentre il borace forma una “perla” vetrosa.
- I borati (non l’acido borico !) fanno virare al viola una soluzione (incolore) di fenolftaleina in quanto la soluzione acquosa ha pH= 10!



b. Insolubili in H₂O: Alcuni CO₃²⁻, SO₄²⁻, PO₄³⁻ ed ossidi.

- Solubili in HCl con effervescenza di CO₂: CaCO₃, (BiO)₂CO₃, MgCO₃.
- Solubili in HCl senza effervescenza di CO₂: CaHPO₄, Al₂O₃, MgO, ZnO.
- Insolubili in HCl: BaSO₄, SiO₂, TiO₂, Caolino, Talco.

2. SOSTANZE **COLORATE**

a. Solubili e insolubili in H₂O:

Sostanza	Solubilità	Colore
FeSO ₄	Sol.	VERDE
CuSO ₄	Sol.	AZZURRO
KMnO ₄	Sol.	VIOLA
HgO	Insol.	GIALLO
I ₂	Insol.	GRIGIO-NERO
FeO	Insol.	ROSSO

ANALISI CATIONI (EU.PH.) :

A questo punto l'operatore può determinare quelli che sono gli eventuali cationi inorganici (se il coccio ha dato una prima indicazione se trattasi di sostanza inorganica o metallo-organica) e/o gli anioni inorganici.

CATIONI INORGANICI PRESENTI IN Eu.Ph.

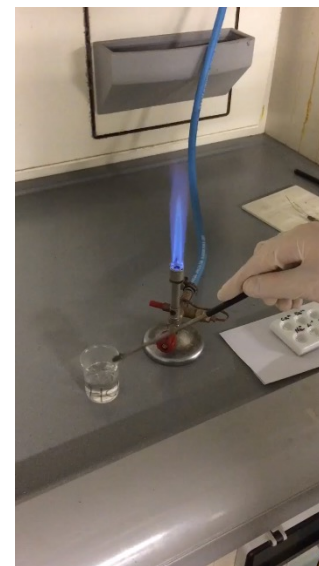
Si ricercheranno i seguenti cationi:

Na^+ , K^+ , Li^+ , Ag^+ , Ba^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Bi^{3+} , NH_4^+

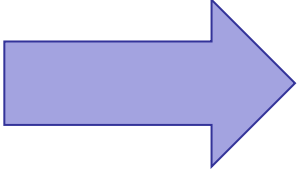
- Na^+ , K^+ , Li^+ , Ca^{2+} , Ba^{2+} : SAGGIO ALLA FIAMMA

Una piccola aliquota di sostanza (1-2 mg) vengono prelevati con un filo di Ni-Cr e si pone sulla fiamma del bunsen, prima alla base esterna (zona ossidante meno calda, volatilizzano solo i metalli alcalini) e poi nella zona di fusione (parte alta del cono esterno) per i metalli alcalino-terrosi; si immerge il filo in HCl 6N (per favorire lo scambio con il Cl^- e formare i relativi cloruri più volatili) e si ripete l'operazione. Si osservano i relativi colori in presenza di uno dei cationi descritti.

CATIONE	COLORAZIONE
Na^+	GIALLA INTENSA
K^+	VIOLETTA
Li^+	ROSSO-PORPORA
Ca^{2+}	ROSSO-MATTONE
Ba^{2+}	VERDE CHIARO



Alcune sostanze iscritte in Eu.Ph. contenenti cationi sopra descritti:

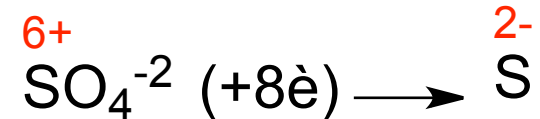
- Sali sodici di molte sostanze inorganiche ed organiche (NaCl, NaBr, Na-Diclofenac, Na-salicilato, Na-idrocortisone succinato, ecc..);
- Sali potassici di varie sostanze (KCl, K-Citrato, K-Benzilpenicillina, etc..);
- CaSO_4 , Ca-lattato, Ca-Gluconato, etc..;
- LiCO_3 , Li-Citrato;
- BaSO_4  Particolarità:

Particolarità del BaSO₄: INSOLUBILE IN ACIDI FORTI!!

Quindi alla fiamma non riesce a scambiare con i Cl⁻ dell'HCl: necessita di essere ridotto a BaS solubile in acidi!



Si passa la sostanza prima nel cono interno della fiamma (zona riducente) per ridurre lo zolfo da:

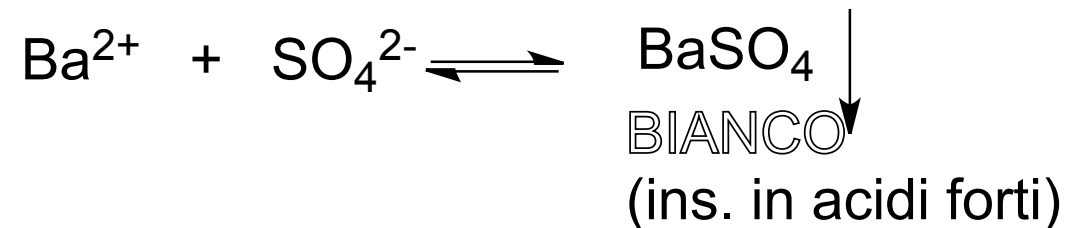


A questo punto, il BaS formatosi riesce a scambiare con l'HCl e a formare il BaCl più volatile, quindi si trasferisce nel cono esterno (ossidante) della fiamma per evidenziare la colorazione verde-chiaro tipica del Ba²⁺.

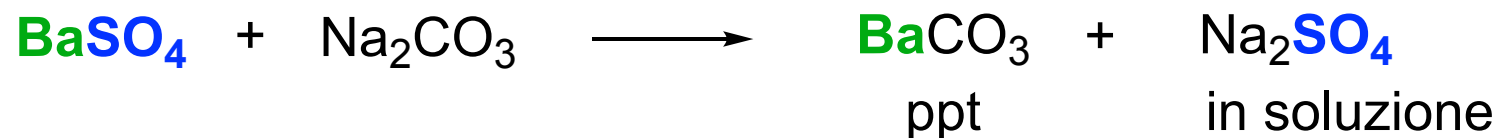
Ba^{2+} , Ca^{2+} , Bi^{3+} , Al^{3+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Ag^+ , NH_4^+ : SAGGI PER VIA UMIDA

- Bario (Ba^{2+}): sostanza Eu.Ph.: BaSO_4 (radio-opacizzante)

Oltre il riconoscimento alla fiamma si può ritrovare dalla soluzione acquosa (precedentemente ottenuta per alcalinizzazione con Na_2CO_3 della sospensione acquosa iniziale e successiva solubilizzazione con HCl dil.) acidificata con H_2SO_4 dil. e precipiterà un solido bianco di BaSO_4 insolubile in HNO_3 ed HCl conc.

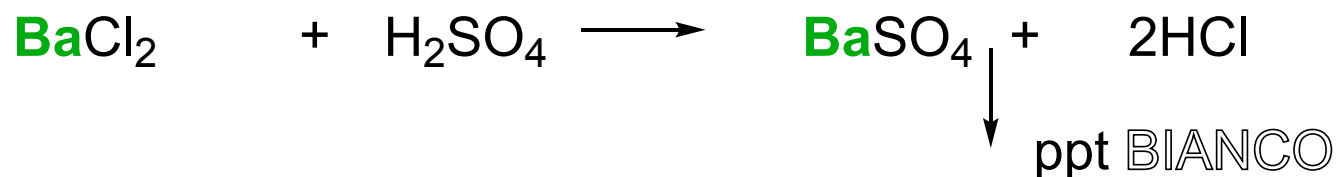


In pratica si sfrutta l'insolubilità stessa del BaSO_4 per riprecipitarlo sempre come BaSO_4 secondo i seguenti passaggi (doppio scambio):

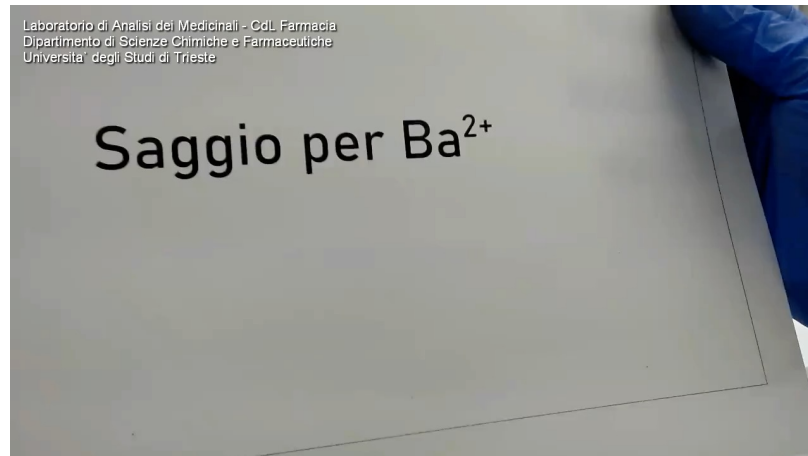
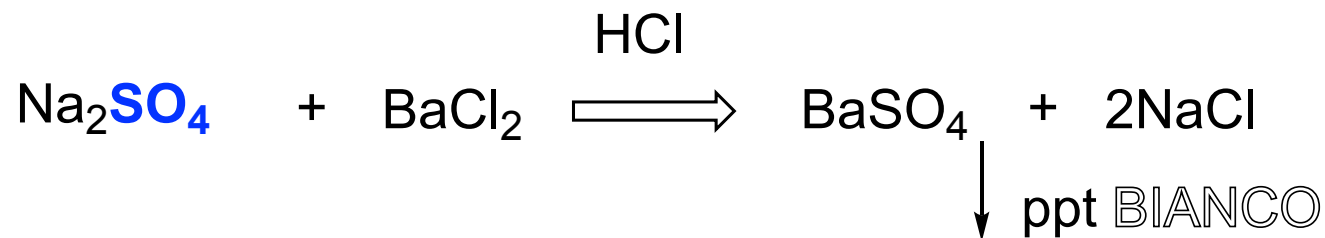


Si filtra e si separa il ppt di BaCO_3 dalla soluzione di Na_2SO_4 :

b) Residuo

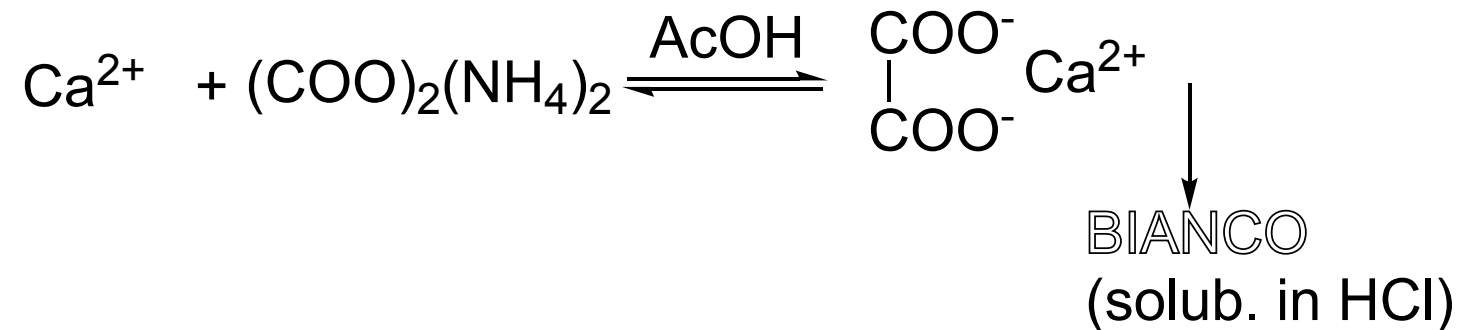


a) Filtrato:



- Calcio (Ca^{2+}): sostanza Eu.Ph.: CaSO_4 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, Ca-Lattato, Ca-Gluconato, etc..(additivi alimentari, reintegratori).

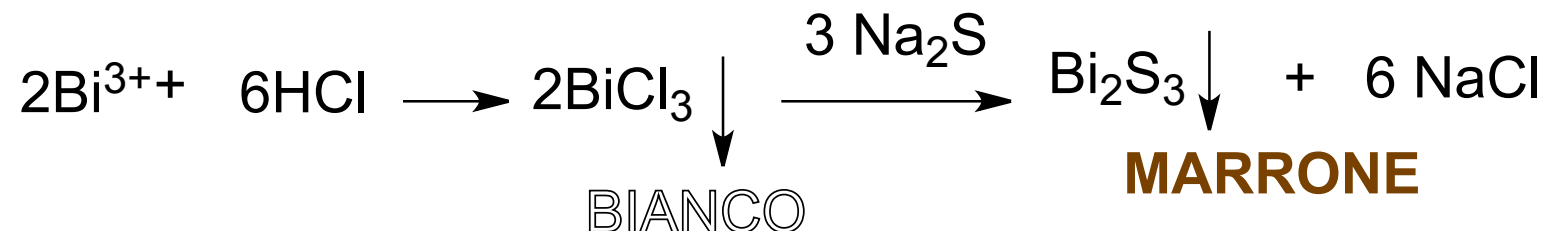
Oltre la colorazione rossa alla fiamma, il calcio può esser riconosciuto dalla soluzione acquosa acidificata con alcune *gc.* di ac. Acetico 2N della sostanza in esame che per addizione di una sol. di ossalato di ammonio (4% in acqua) che fa precipitare l'ossalato di calcio (CaC_2O_4) bianco solubile in HCl.



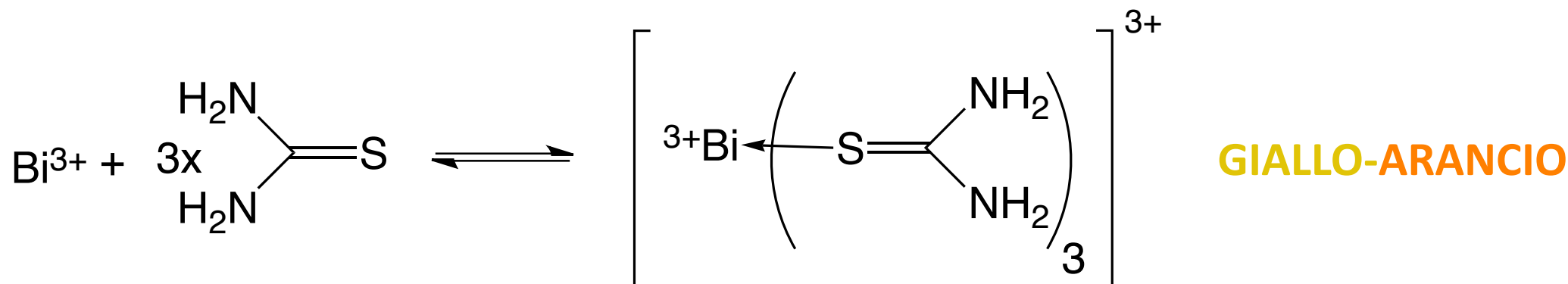
N.B.: Ca-Gluconato dà saggio negativo!

- Bismuto (Bi^{3+}): sostanza Eu.Ph.: Bi_2CO_3 basico (antiacido); Bi-Salicilato (profilassi enteriche; buon antibatterico gastro-intestinale)

- La soluzione acquosa viene acidificata con HCl dil. e compare un ppt. bianco o giallino che per aggiunta di Na_2S vira al marrone per formazione del solfuro di bismuto.



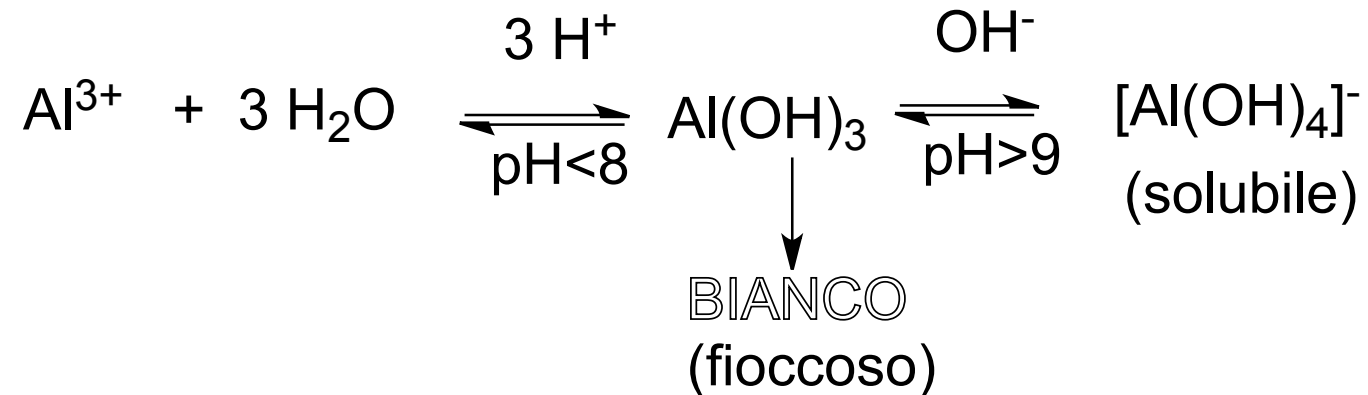
- La soluzione acquosa viene acidificata con HNO_3 dil e scaldata a b.m. Si aggiunge una soluzione (10% acq.) di tiourea (oppure qualche cristallino) e si forma immediatamente un bel ppt (o solo una colorazione) giallo-arancio.



NOTA: Antimonio (Sb-tartrato) non è più iscritto in Eu.Ph.

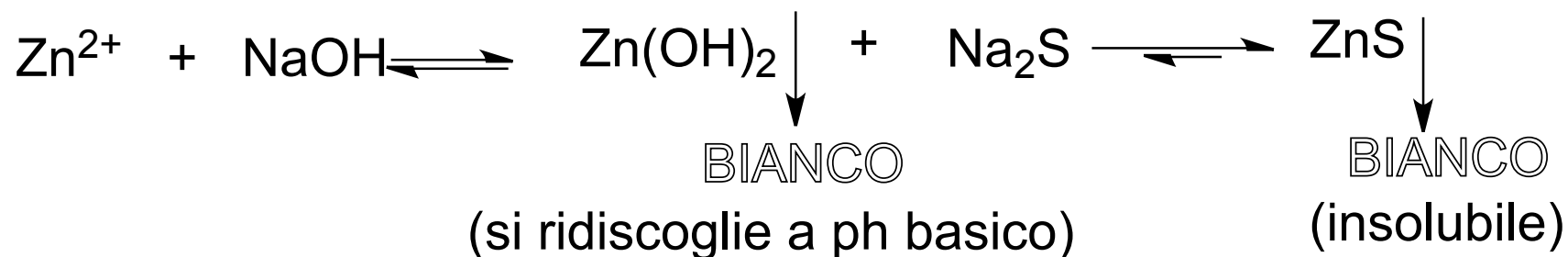
- Alluminio (Al^{3+}); sostanza Eu.Ph.: AlPO_4 (antiacido, adiuvante nelle formulazioni); $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2$ o Allume di rocca (astringente, emostatico); $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ (rassodante alimentare).

Alla soluzione acquosa della sostanza si aggiungono in quantità volumetriche uguali, una sol. di NH_4Cl ed una di NH_4OH dil. (tampone ad 8.5 di pH) che permette la precipitazione di $\text{Al}(\text{OH})_3$ bianco gelatinoso di comportamento anfotero che, quindi, si scioglie sia in acidi (HCl) che in basi (NaOH) diluite.



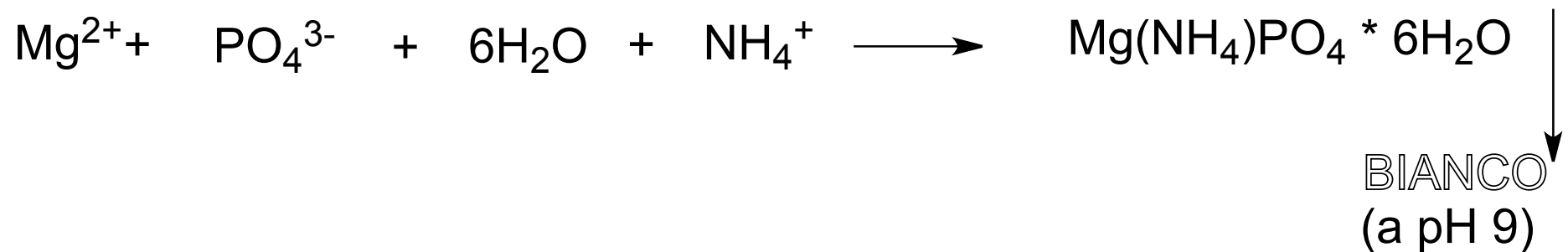
- Zinco (Zn^{2+}): sostanze Eu.Ph.: ZnSO_4 (astringente-antiacne), ZnCl_2 , ZnO (antisettici, lenitivi, filtri solari: ZnO)

Lo zinco ha un comportamento simile all'alluminio (è anfotero !) e può esser riconosciuto dalla soluzione acquosa eventualmente acidificata con alcune *gc.* di ac. cloridrico dil. per solubilizzare e poi si tratta con NaOH dil. (o tampone ammoniacale) in questo modo ppt. Zn(OH)_2 bianco che si scioglie per aggiunta di NaOH 10N (è anfotero). Alla soluzione si aggiungono alcuni ml di una soluzione di Na_2S e si forma un ppt. bianco di ZnS (l' Al^{3+} è grigio-nero).



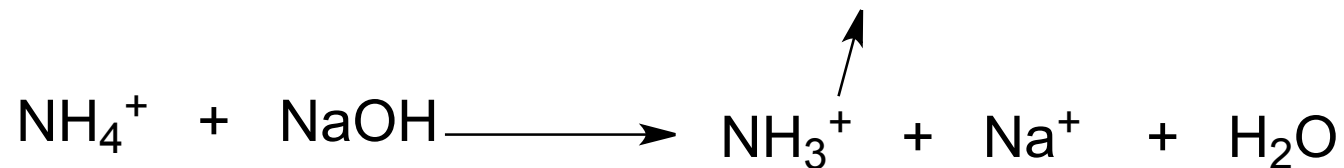
- Magnesio (Mg^{2+}): sostanze Eu.Ph.: MgCO_3 (lassativo, antiacido), MgCl_2 (reintegratore), $\text{Mg}(\text{COO})_2$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, MgO (lassativo, antiacido), $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (purgante), $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ (talco-lenitivo).

La soluzione acquosa eventualmente acidificata con HNO_3 dil. viene trattata con tampone ammoniacale a pH 8-9 e compare un ppt. bianco di $\text{Mg}(\text{OH})_2$ che si scioglie per aggiunta di ammoniaca; per addizione di una soluzione di fosfato acido di sodio precipita un solido bianco cristallino di fosfato ammonico magnesiaco.



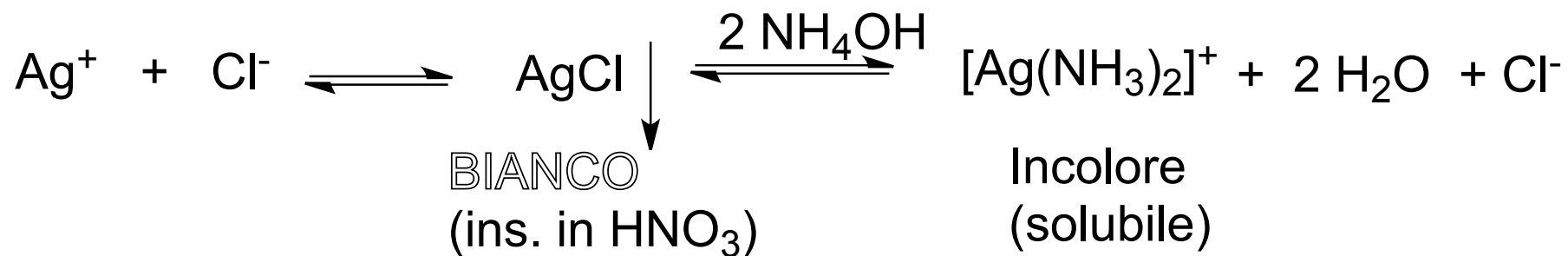
- Ione ammonio (NH_4^+): sostanze Eu.Ph.: NH_4CO_3 (emetico)

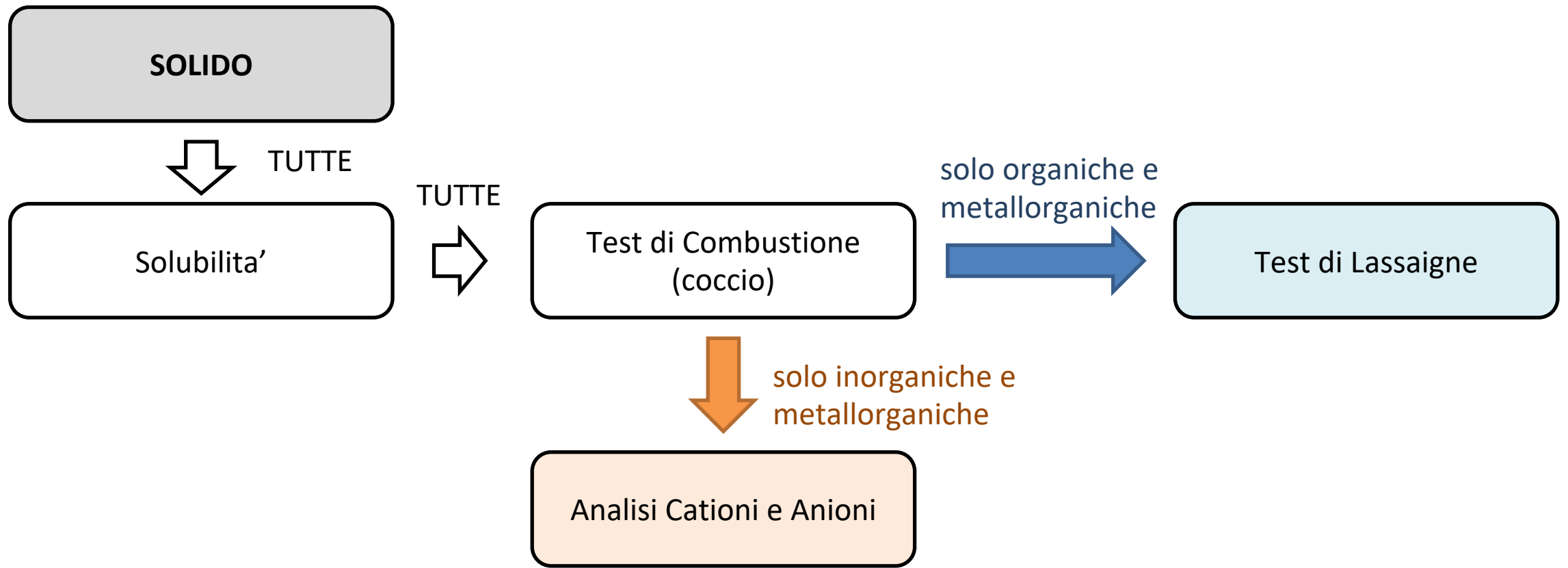
La soluzione acquosa viene addizionata di NaOH dil. e riscaldata a b.m. Si sviluppa ammoniaca (NH_3) che colorerà di **blu** la cartina al tornasole posta sopra la provetta.



- Argento (Ag^+): sostanza Eu.Ph.: AgNO_3 (cauterizzante)

Una soluzione acquosa della sostanza in esame viene acidificata con HCl dil. e se presente l'argento precipiterà un solido bianco caseoso di AgCl insolubile in HNO_3 , ma solubile in ammoniaca diluita per formazione del diammino complesso.





**Prossima lezione:
Analisi elementare organica**

“

133FA - ANALISI FARMACEUTICA 1

LEZIONE 5 - Analisi elementare organica

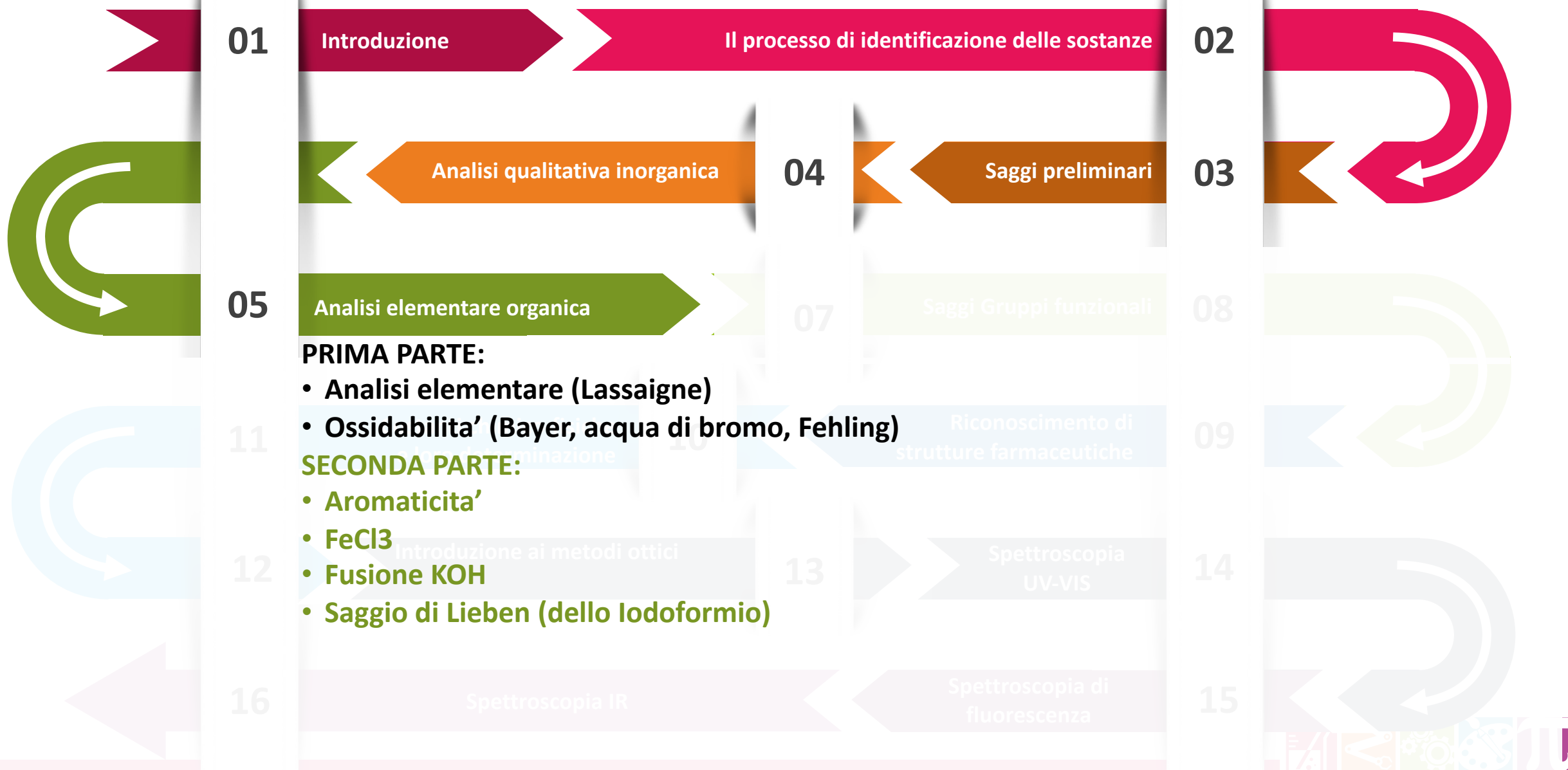
”

Prof. Daniele Zampieri

CdL CTF



Contenuti del Corso (e “Roadmap”)

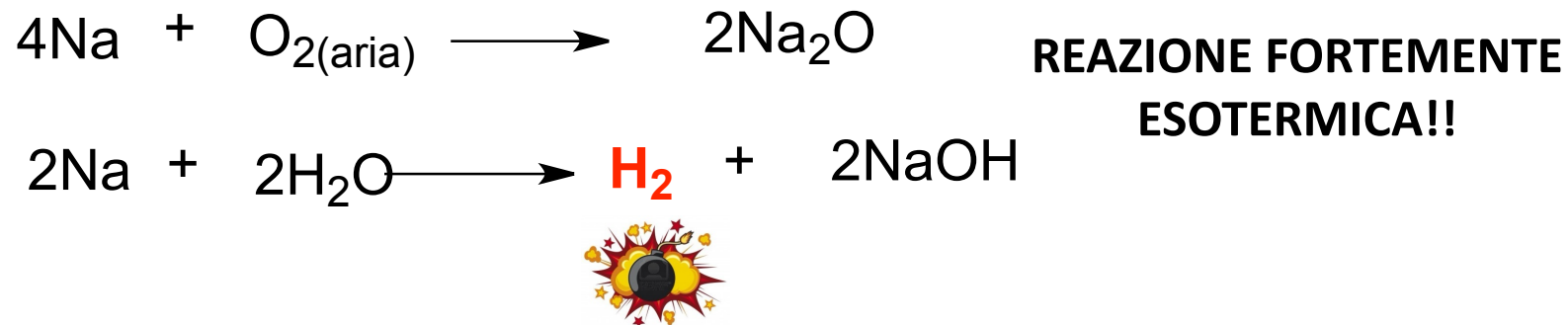


ANALISI ELEMENTARE ORGANICA – SAGGIO di LASSAIGNE

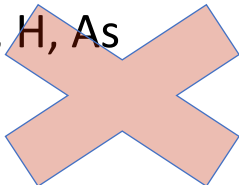
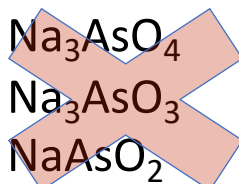
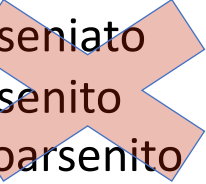
SOSTANZE ORGANICHE E METALLO-ORGANICHE

Permette di determinare la composizione elementare della molecola dato per scontato che un composto organico contiene C, H ed eventualmente O, con tale saggio si mette in evidenza la presenza di N, S, Alogeni, As e P attraverso una riduzione termica ad opera del sodio metallico.

Si esegue una demolizione termica della sostanza con formazione di sali sodici. Il Na metallico (riducente) è conservato sotto Etere di Petrolio (oppure olio minerale) per evitare il contatto con l'umidità dell'aria che può ossidarlo a Na_2O (inattivarlo) e produrre **idrogeno molecolare esplosivo!!!!!!**



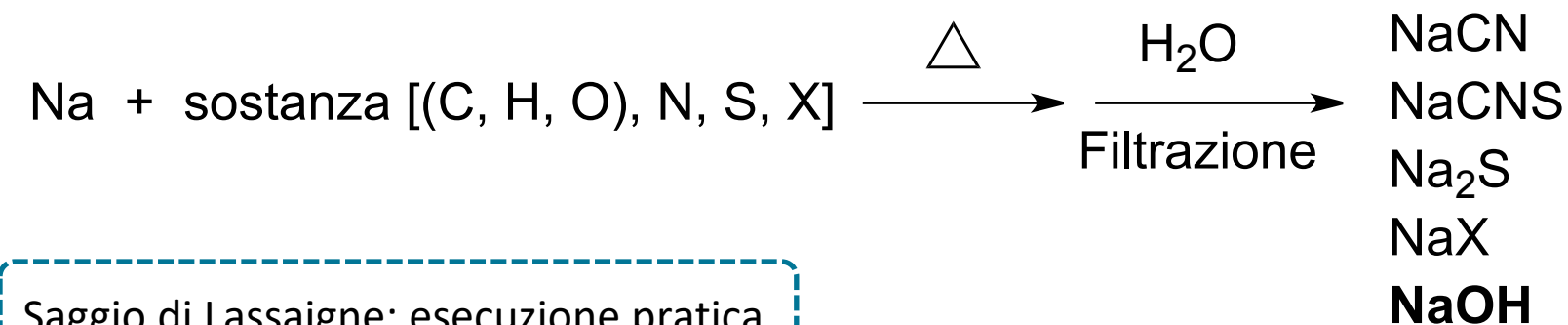
Ciò che si forma, a seconda della analisi elementare è:

Composizione	Trattamento	Risultante	
C, H, N	Na →	NaCN	Cianuro
C, H, S		Na ₂ S	Solfuro
C, H, S, N		NaCNS	Tiocianato
C, H, X		NaX	X= Cl, Br, F, I
C, H, P		Na ₃ PO ₄ Na ₃ PO ₃ NaPO ₂	Fosfato Fosfito Ipofosfito
C, H, As 		Na₃AsO₄ Na₃AsO₃ NaAsO₂ 	Arseniato Arsenito Ipoarsenito 

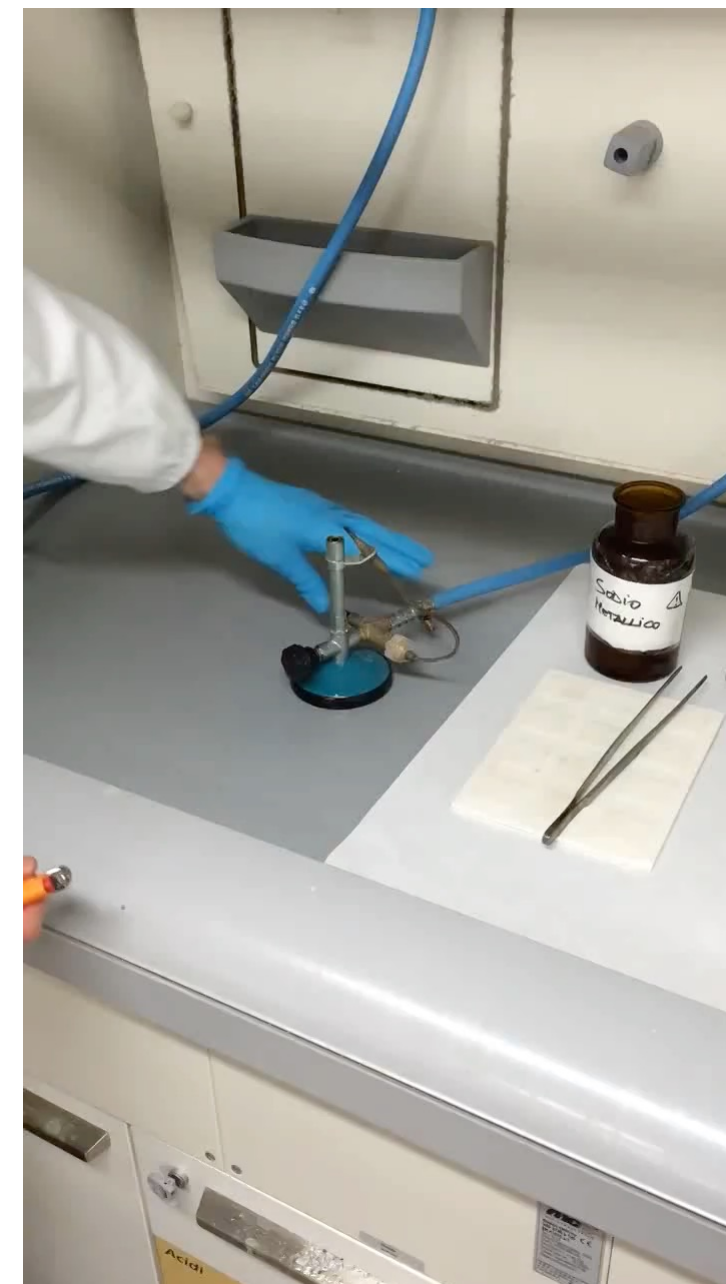
NON FAREMO !!

Esecuzione pratica:

1. Si introduce in un tubicino ben asciutto per saggi per via secca, una spatolata di sostanza (o un paio di *gc.* se liquida) assieme ad un frammento di Na met. (0.5 cm circa) asciutto, direttamente sul fondo del tubicino e si porta direttamente su fiamma.
2. Si mantiene la combustione per almeno 1 minuto facendo attenzione a mantenere l'imboccatura della provetta verso il fondo della cappa.
3. Si immerge velocemente il fondo del tubicino bollente in un Becker contenente ≈ 15 ml di H_2O deionizzata dove verrà così frantumato per l'alta differenza termica liberando in essa il contenuto.
4. Si miscela bene la soluzione formatasi (incolore o giallina) e si filtra su carta eliminando le scorie e la soluzione risultante verrà suddivisa per le singole prove:

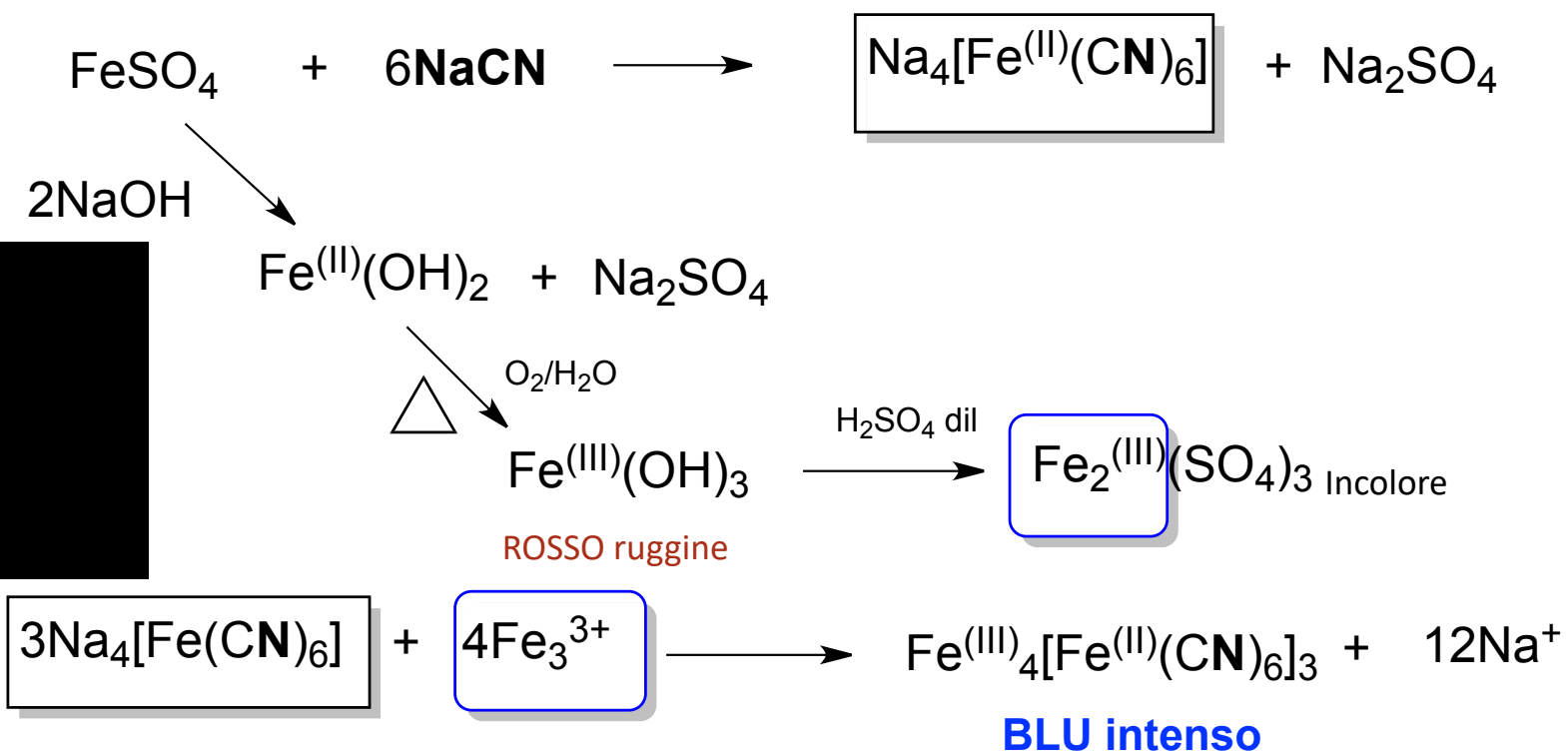


Saggio di Lassaigne: esecuzione pratica



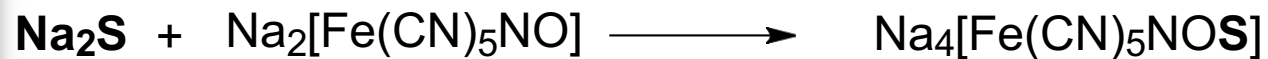
- Determinazione del solo **AZOTO** : (NON DISTINGUE QUELLO COVALENTE DA QUELLO INORGANICO !!)

Rivelazione degli ioni CN^- tramite formazione di un complesso colorato (Blu di Prussia o Ferrocianuro ferrico). Si addiziona qualche mg di FeSO_4 ad una porzione di soluzione alcalina e si riscalda brevemente 2-3 volte; per acidificazione con H_2SO_4 dil si forma una colorazione o ppt blu intenso; a volte si forma una soluzione colloidale verde smeraldo-blu.

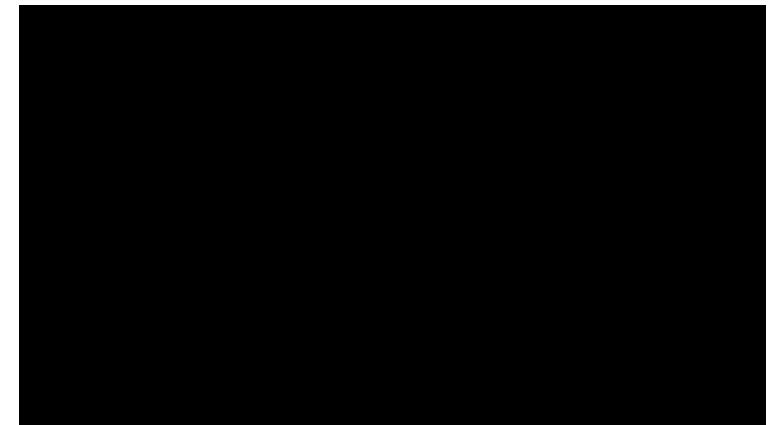


- Determinazione dello **ZOLFO**: (NON DISTINGUE QUELLO COVALENTE DA QUELLO INORGANICO !!)
- Metodo del nitroprussiato sodico (vasodilatatore coronarico in emergenze ipertensive):

Si aggiungono 2-3 cristallini di nitroprussiato sodico (pentacianonitrosilferrato di sodio) alla soluzione alcalina e si nota la formazione di un'intensa colorazione violetta di solfonitroprussiato sodico.

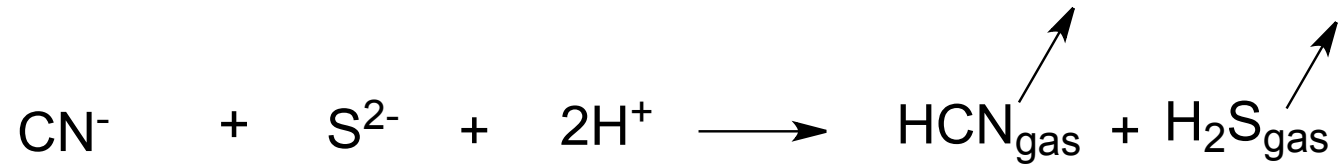


VIOLA INTENSO



NOTA: Bisogna evitare di aggiungere troppi ioni $\text{Fe}^{+2/+3}$, in quanto, se presente lo zolfo, si può facilmente formare FeS che precipita **nero** e che può interferire anche con il saggio dell'azoto, mascherando la formazione del $\text{Fe}(\text{OH})_3$ rosso-ruggine. Proseguire comunque con l'aggiunta di ac. Solforico in quanto ridiscioglie l' FeS e permette così l'identificazione dell'azoto.

- Determinazione degli **ALOGENI** (Cl^- , Br^- , I^- , F^-):
 - Il saggio prevede l'acidificazione a $\text{pH} = 0$ di un'aliquota della soluzione di Lassaing con HNO_3 dil. dopodichè si scalda a b.m. in modo da allontanare eventuale presenza di N e/o S per formazione di HCN ed H_2S gassosi.



A questo punto alla soluzione acida si possono effettuare i saggi per gli alogeni **già visti** in precedenza con AgNO_3 , l'ossidazione di Br^- ed I^- a Br_2 ed I_2 con la successiva colorazione impartita a soluzioni di CH_2Cl_2 e il metodo specifico per F^- con CaCl_2 oppure Zr-alizarina.

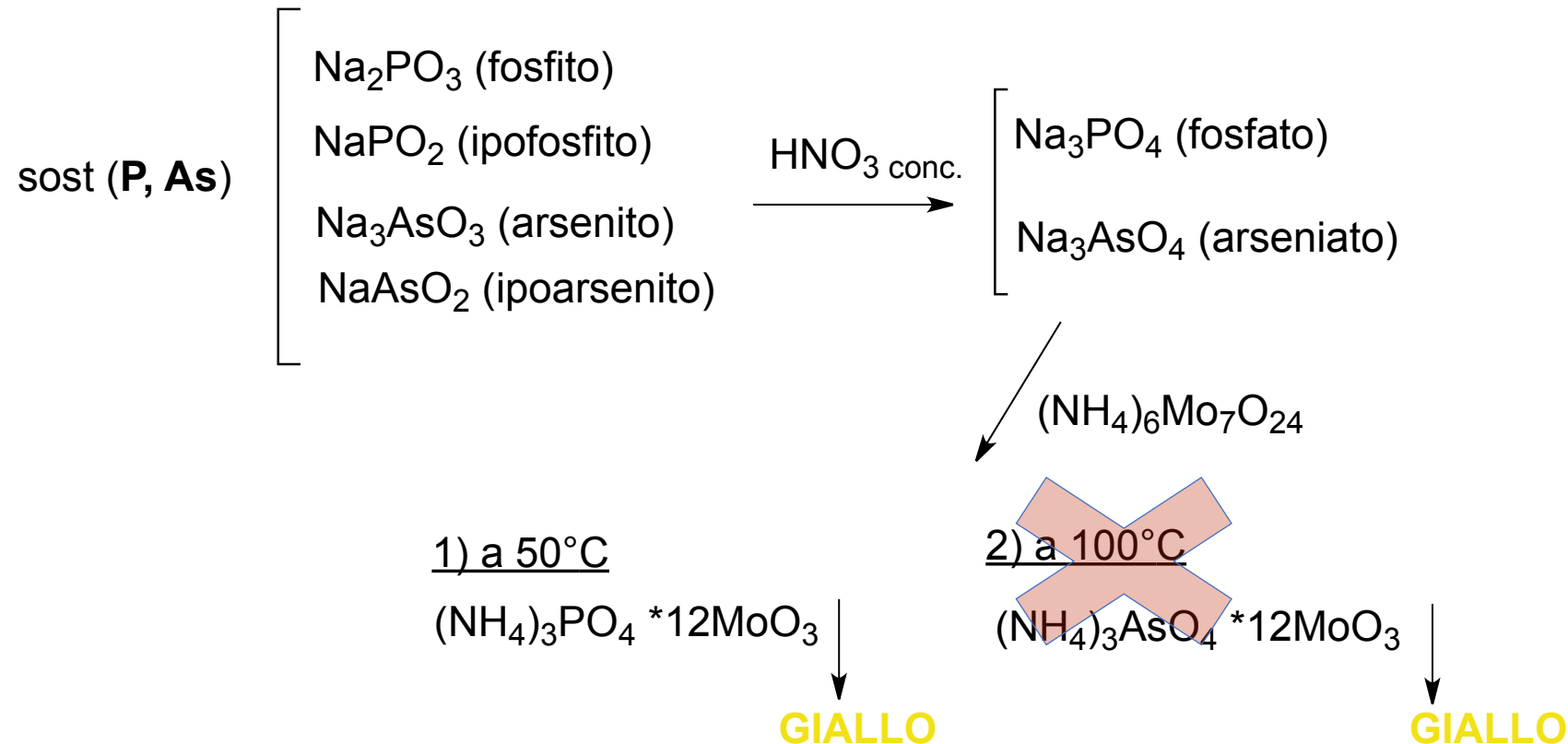
Questi saggi noi li faremo sulla soluzione di Lassaing solamente se N ed S sono assenti in quanto interferiscono troppo sulle colorazioni. Se N ed S sono presenti, i saggi si faranno direttamente sulla sostanza di partenza !!

- Determinazione di **FOSFORO** e **ARSENICO** (NON DISTINGUE QUELLO COVALENTE DA QUELLO INORGANICO !!) :

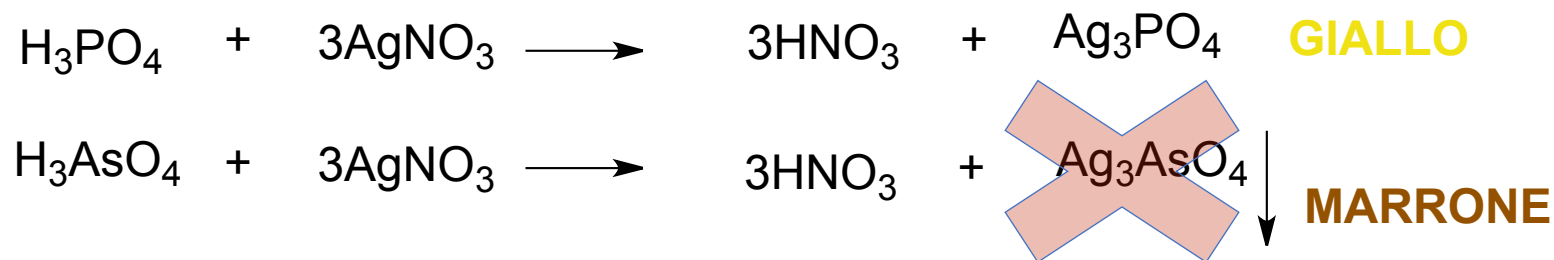
(ARSENICO: NON FAREMO IN LABORATORIO !!)

Per la loro ricerca si usa lo stesso reattivo con la differenza della temperatura alla quale precipita il composto di colore **GIALLO**.

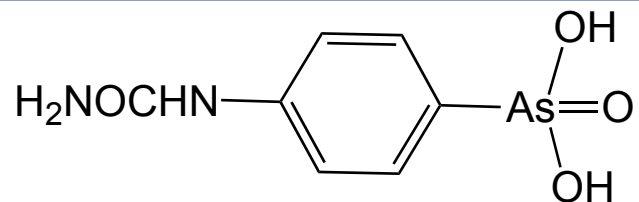
Si utilizza 1 ml di soluzione alcalina che viene acidificata con 1 ml di HNO_3 conc. per ossidare tutte le specie presenti, dododichè si usa il reattivo molibdico (già visto per i fosfati inorganici).



Un ulteriore saggio può esser fatto sempre sulla soluzione di Lassaigne acidificata per ac. nitrico scaldata per 20' a b.m.; raffreddata, neutralizzata con NH_4OH al 10% e trattata con alcune *gc.* di AgNO_3 (anche questo visto in precedenza). Un precipitato **GIALLO** indica presenza di fosfati (scarsa differenza dai bromuri...), mentre uno **MARRONE** quella di arsenico!



In Eu.Ph.. NON ci sono sostanze che contengono contemporaneamente P ed As. L'unica sostanza che contiene arsenico organico è il **Carbarsone** (antiprotozario usato negli allevamenti di polli), NON più in farmacopea.



SAGGI DI OSSIDABILITA'

Si utilizzano diversi ossidanti al fine di valutare la forza riducente. Così, mentre un forte ossidante come il KMnO_4 ossida tutte le funzioni riducenti e quindi meno selettivo, un blando ossidante agisce solo su alcuni gruppi, permettendone il riconoscimento.

Si utilizzano:

- HNO_3 e HIO_4 (forti!);
- KMnO_4 (forte!);
- Acqua di Bromo, (medio), usato per le insaturazioni;
- Cloramina T (medio), usato per ossidare alogeni;
- Reattivo di Fehling: Cu^{2+} (blando); usato per ossidare aldeidi;
- Ferricianuro di potassio: $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (blando).

○ KMnO_4 : Saggio di Bayer

Ad una aliquota di 10-50 mg di sostanza sciolta in acqua, si addiziona 1-2 *gc.* di una soluzione di KMnO_4 all'1%. Il saggio è positivo se si ha decolorazione della soluzione violetta di permanganato, oppure se diventa marroncina.

E' una reazione quasi istantanea, se la decolorazione avviene molto lentamente la reazione è da considerarsi negativa. Il pH acido facilita una decolorazione più evidente in quanto il MnO_4^- si riduce fino ad Mn^{2+} incolore.

E' un saggio poco discriminante, infatti reagiscono positivamente:

Olefine  Glicoli (pH=10) *cis*  Acidi (pH= 3)

Aldeidi  Acidi

Alcoli primari  Aldeidi

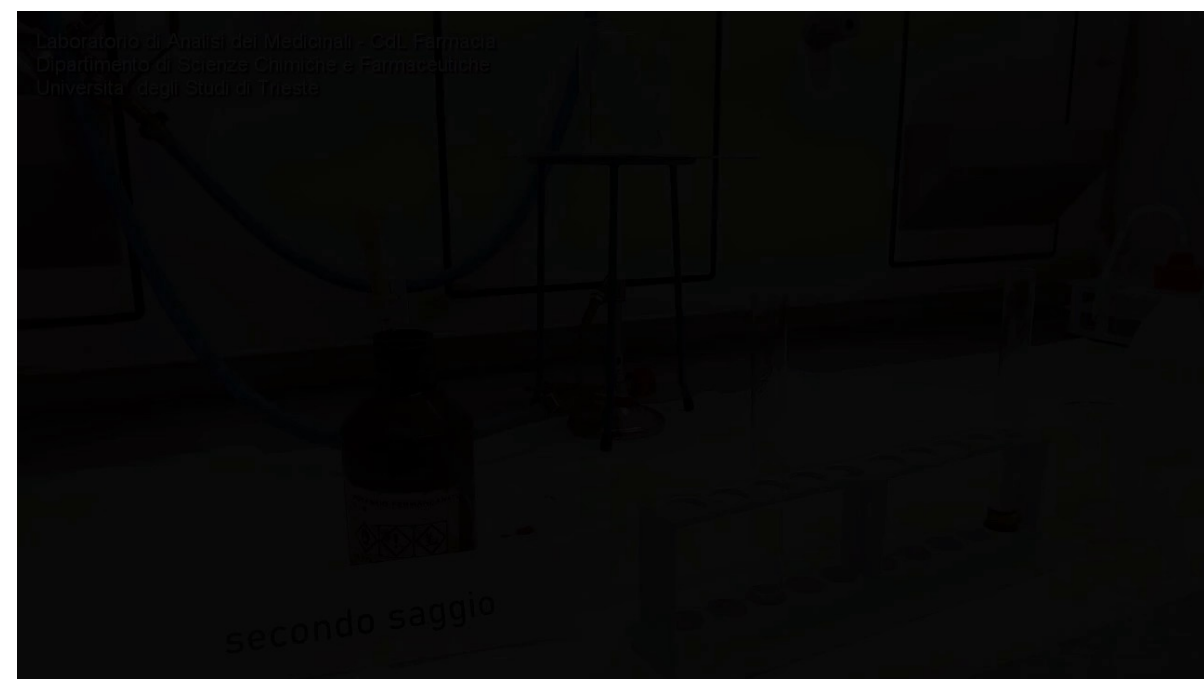
Alcoli secondari  Chetoni

Fenoli  Acidi

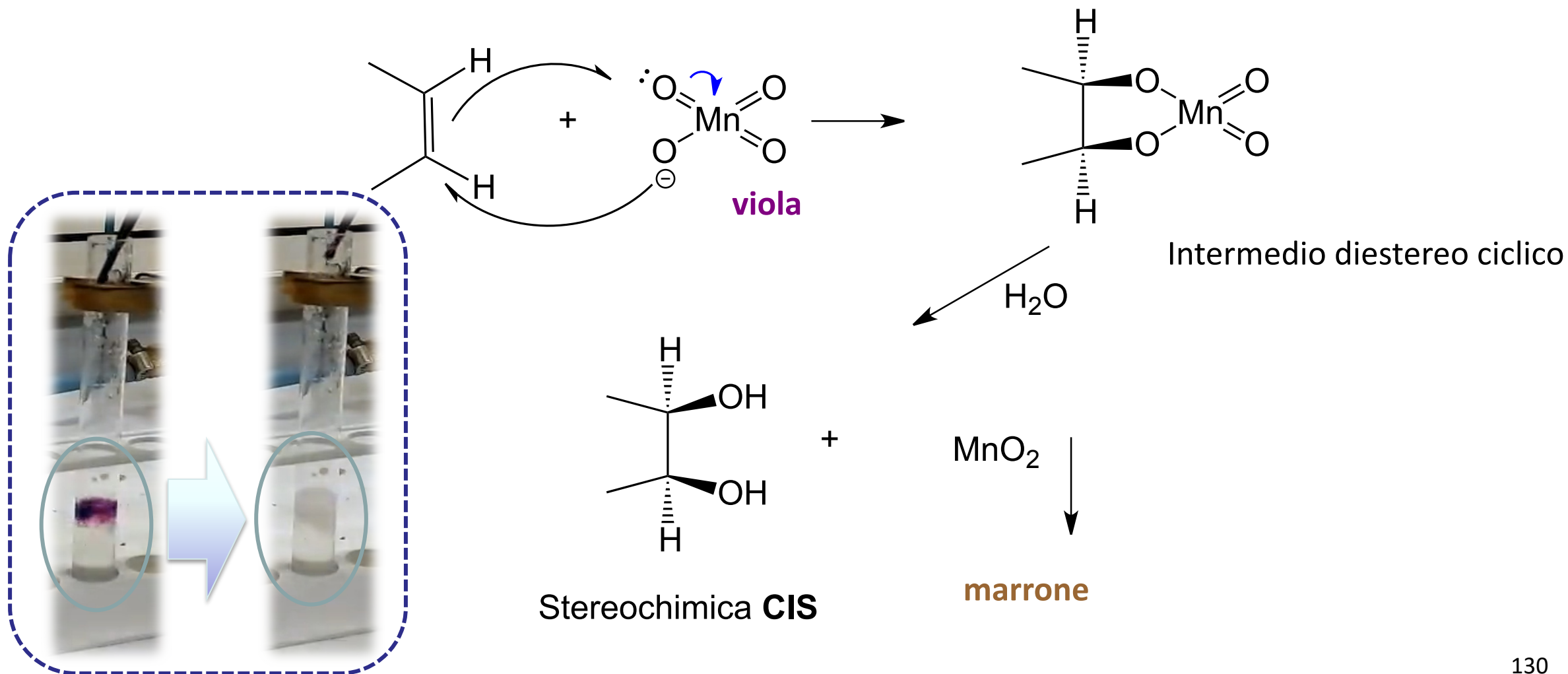
Ammine primarie  Nitroderivati

Ammine sec.rie  Ossime

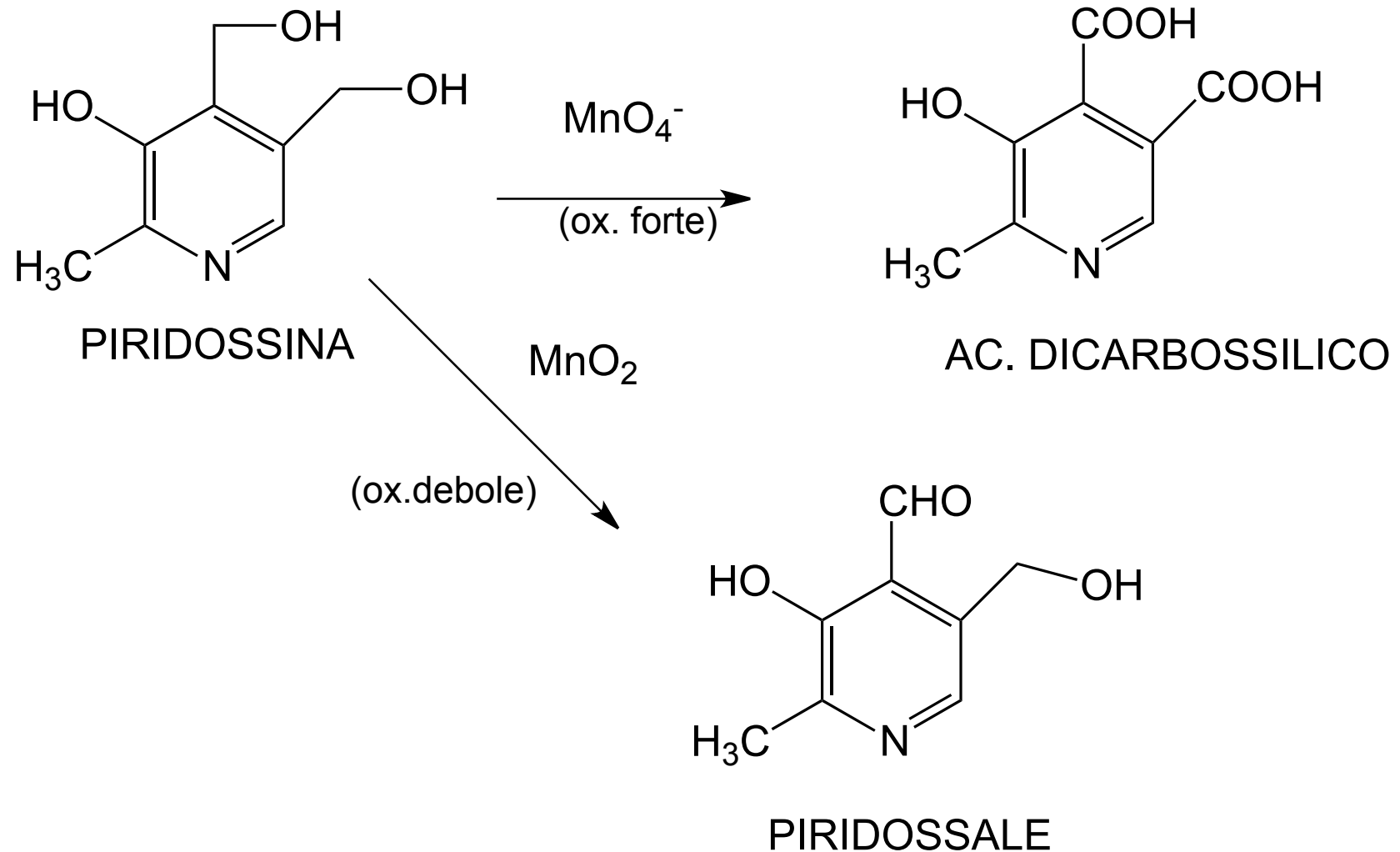
Ildrazine, zuccheri, ecc....



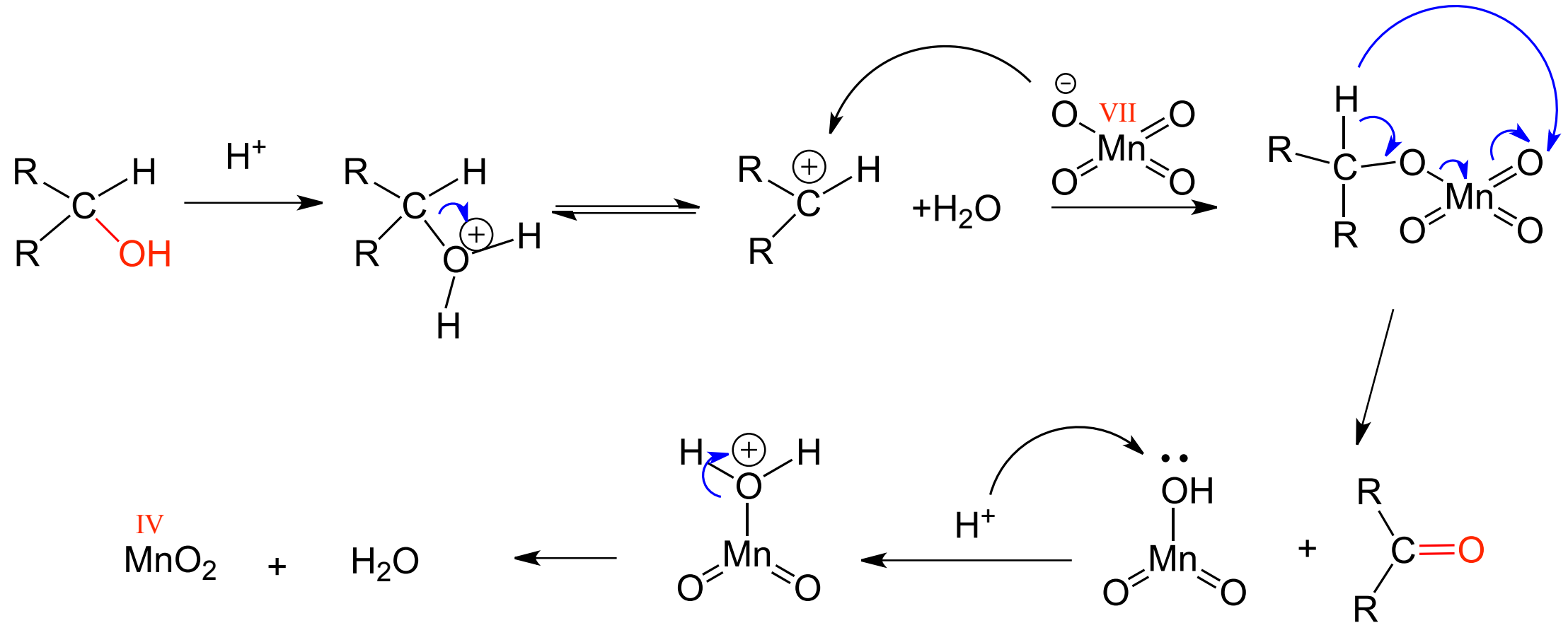
Un *esempio* del saggio di Bayer su un alchene a pH basico (10) si compone del seguente meccanismo, con (eventuale) formazione di un precipitato **marrone di MnO₂** e la decolorazione della soluzione violetta.



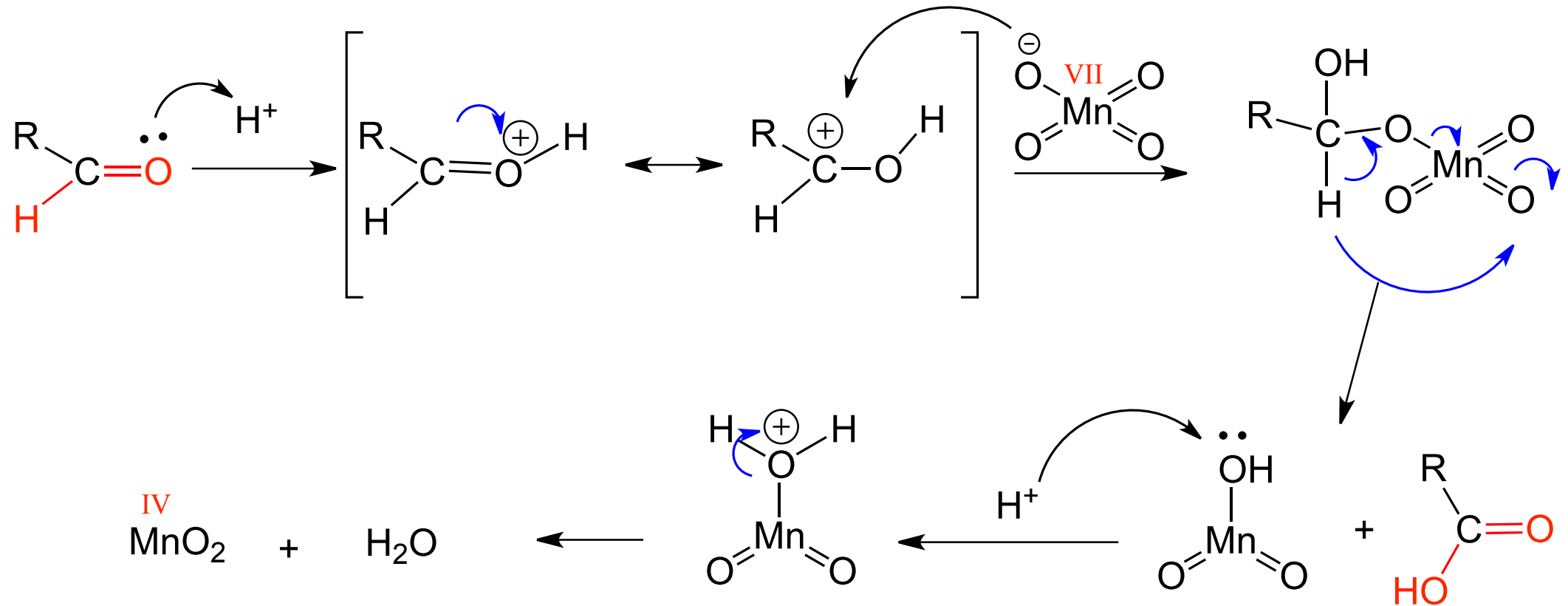
Altro esempio Eu.Ph.. la PIRIDOSSINA (Vit. B6) che ha 2 funzioni ossidriliche ossidabili:



- Meccanismo ossidazione alcoli (in ambiente acido):



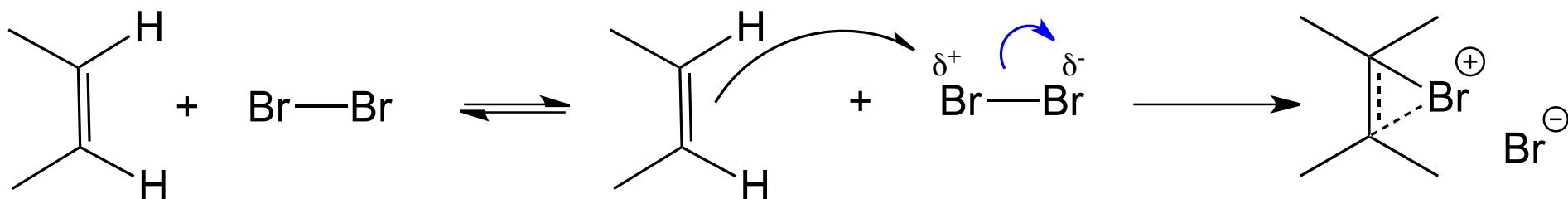
- Meccanismo ossidazione aldeidi (in ambiente acido):



○ Saggio con acqua di bromo ($\text{H}_2\text{O}/\text{Br}_2$): Rodillon

Anche in questo caso l'effetto "visivo" è una decolorazione che da arancio-pallido della soluzione di $\text{H}_2\text{O}/\text{Br}_2$ diventa incolore, appunto.

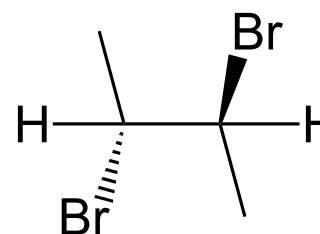
È un saggio di riconoscimento delle insaturazioni; **si tratta di un'addizione del Br_2 sul doppio (o triplo) legame nel caso di composti alifatici e di una sostituzione nel caso di composti aromatici attivati**. Nel primo caso si evidenzia la decolorazione del reattivo, mentre nel secondo caso, oltre alla decolorazione, anche lo sviluppo di HBr evidenziabile alla cartina tornasole.



a) Composti alifatici:

Ione BROMONIO

pH=7



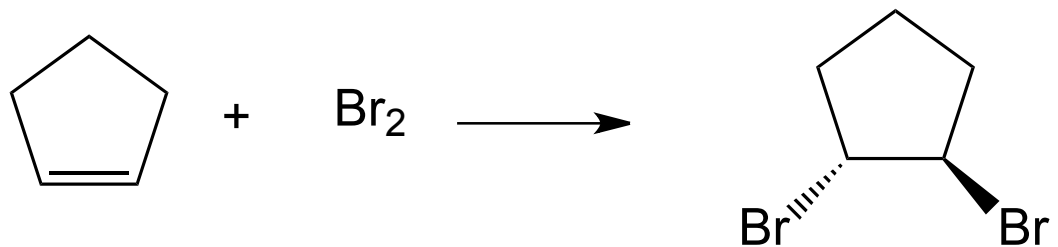
Addizione elettrofila

Stereochimica TRANS

Ricerca dell'insaturazione
olefinica (doppio legame)

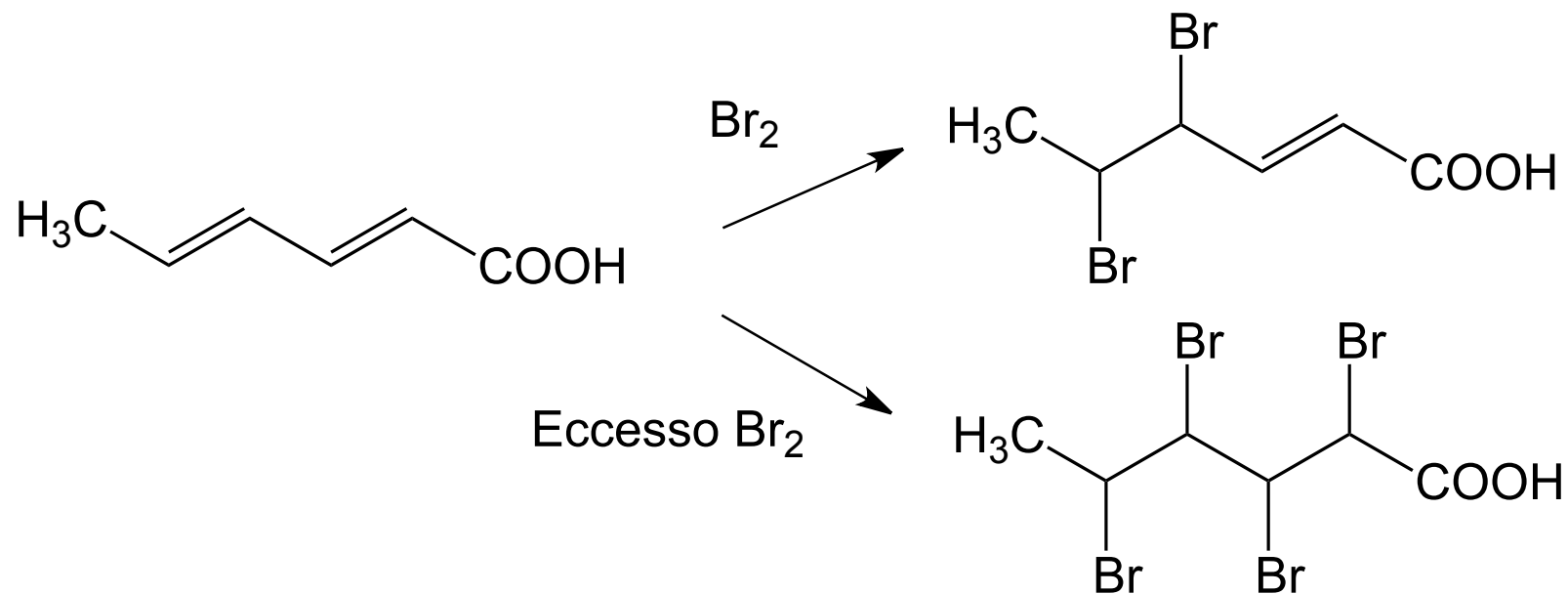


Analogamente per composti ciclici come ad es. il 1,2-ciclopentene:



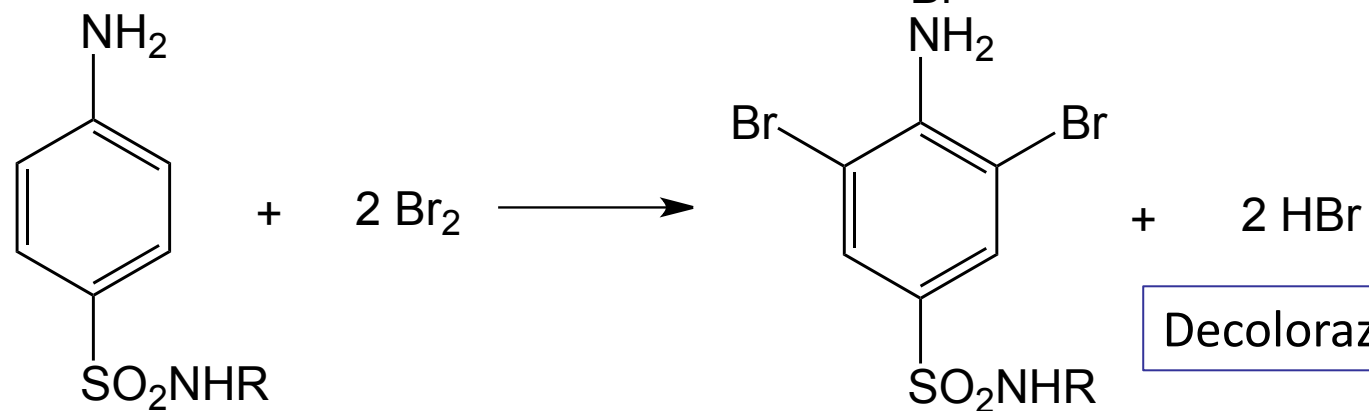
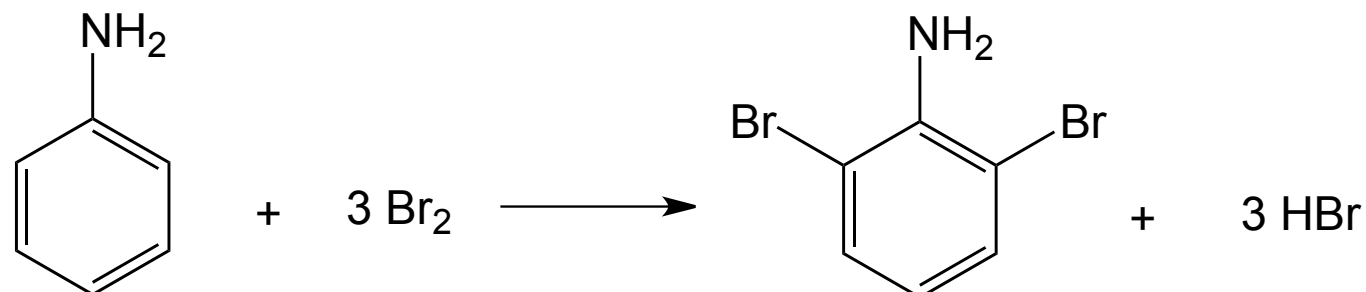
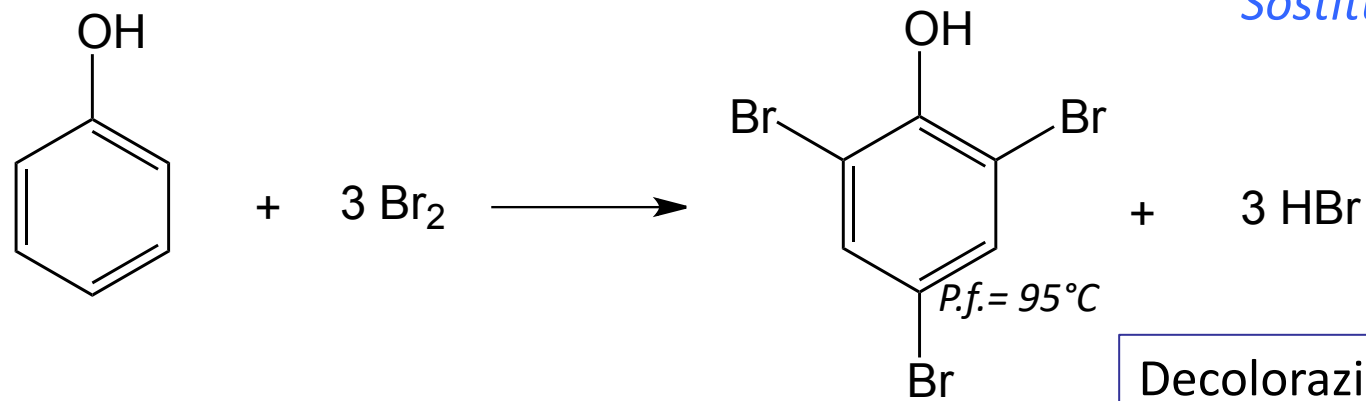
TRANS 1,2-dibromociclopentano

Anche per doppi legami coniugati: es. Ac. Sorbico (sale di K sostanza Eu.Ph..)

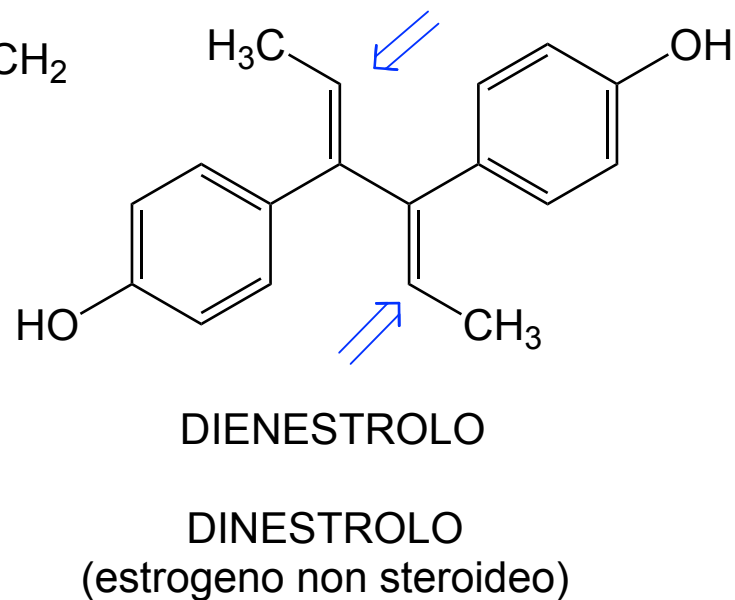
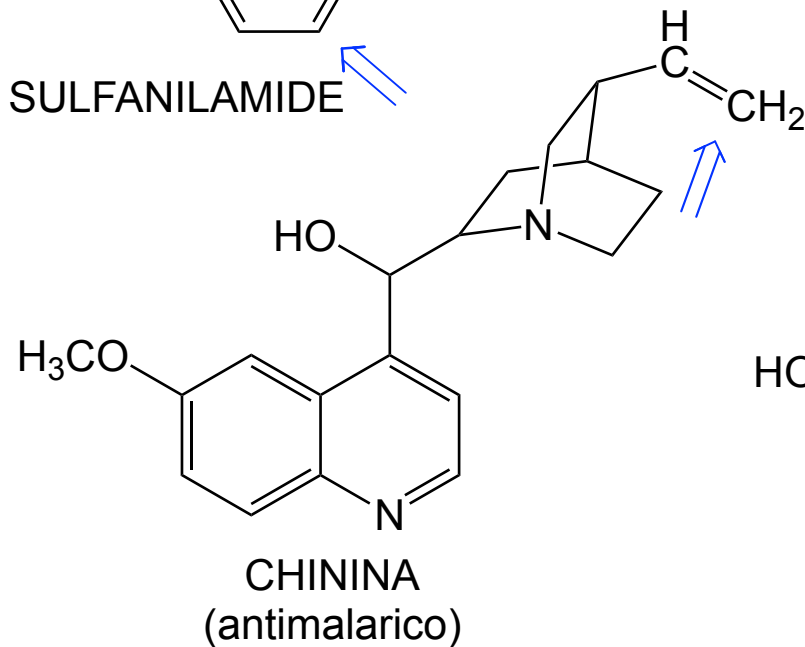
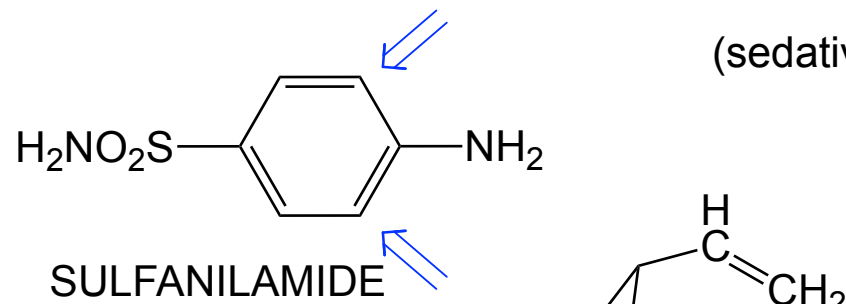
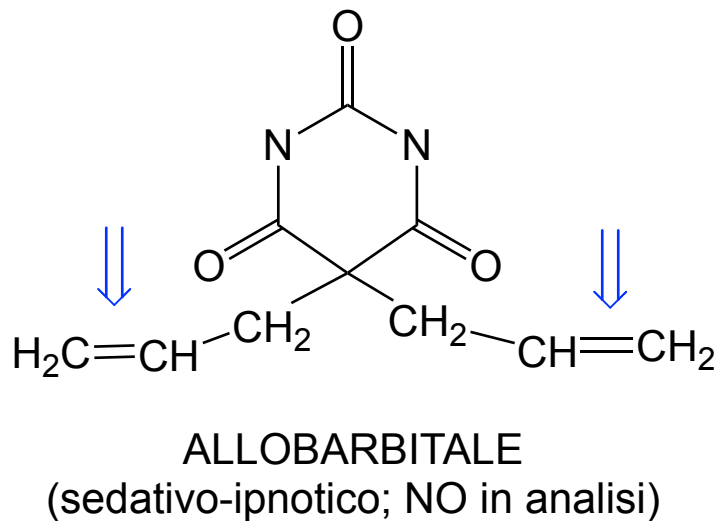
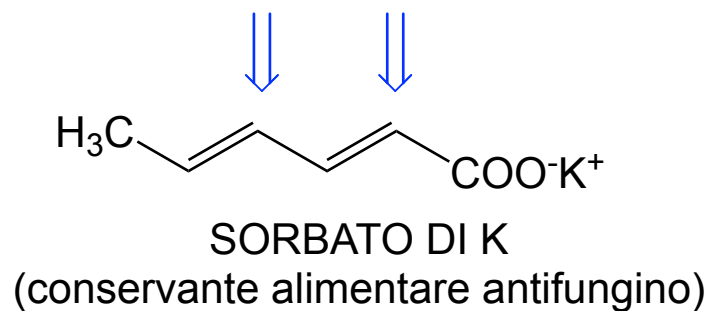


b) Composti aromatici (Fenoli , Ammine e Sulfamidici) attivati in SE aromatica:

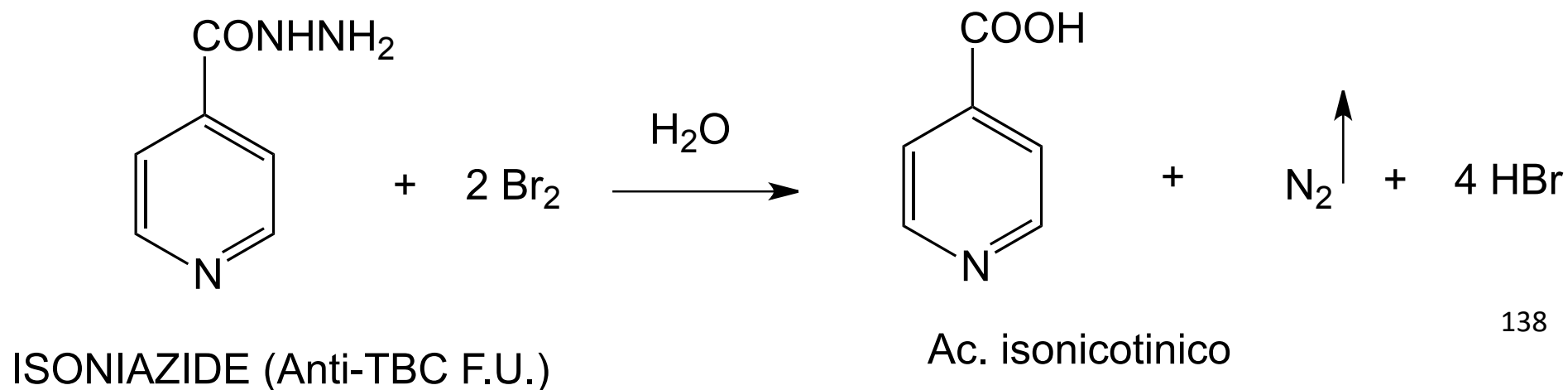
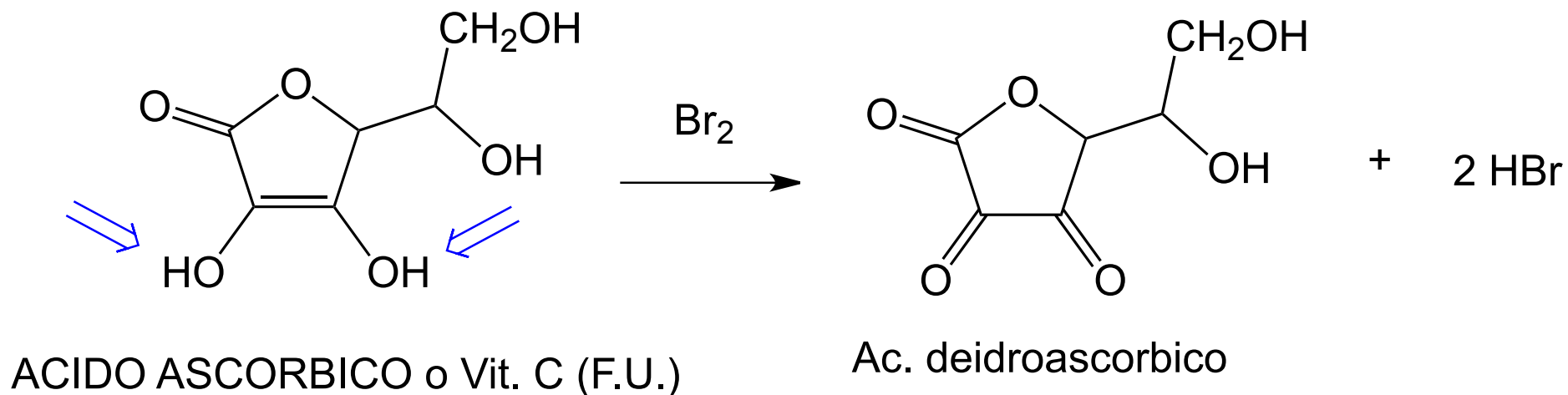
Sostituzione elettrofila



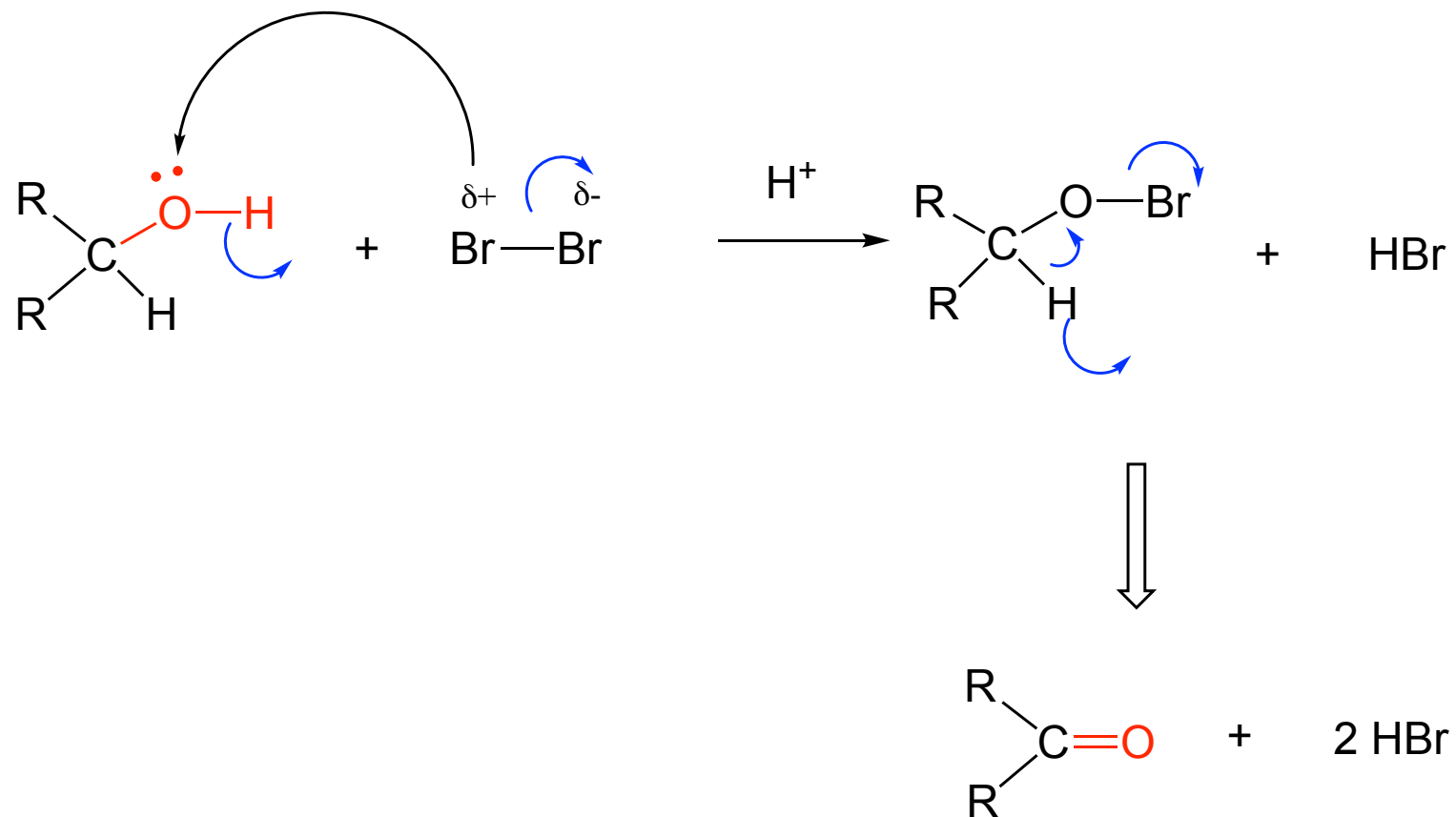
Alcune sostanze Eu.Ph. positive al saggio dell'acqua di bromo:



La decolorazione dell'acqua di Br₂ può avvenire anche per sostanze facilmente ossidabili come ad es.:



- Meccanismo ox. Alcoli con $\text{H}_2\text{O}/\text{Br}_2$:



Contenuti del Corso (e “Roadmap”)



COMPORTAMENTO CHIMICO (saggio di aromaticità, doppi legami, reattivi particolari)

Si utilizzano una serie di test per risalire alle caratteristiche generali della molecola in esame valutando alcuni aspetti chimici che aiutano ad orientarsi verso alcune classi di sostanze escludendo altre.

Tali saggi si suddividono in:

- A. Saggi di aromaticità** che verificano la presenza di sistemi aromatici nella sostanza;
- B. Saggi di ossidabilità** che verificano la capacità riducente della molecola mediante agenti ossidanti a forza variabile
- C. Comportamento verso alcuni reattivi** particolari (es. FeCl_3 , KOH , ecc.).

ELETTROFILI E NUCLEOFILI, ACIDI E BASI DI LEWIS

ELETTROFILO (affine agli elettroni): specie chimica che può essere:

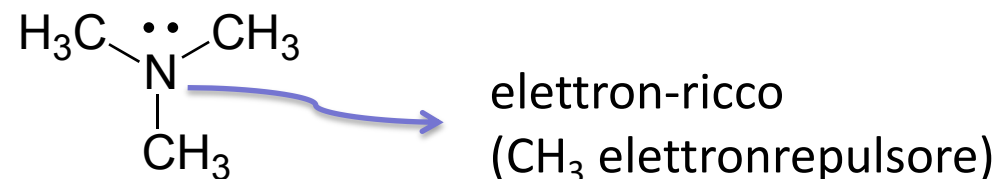
- Inorganica neutra con orbitali vuoti (BH_3);
- cationi (inorganici come NO^+ , oppure organici: carbocationi)
- molecole organiche neutre con atomi di C con carenza elettronica come ad es. i composti carbonilici (aldeidi, chetoni, anidridi, alogenuri alchilici, ecc..)
- Molecole biatomiche non polari come gli alogeni, Br_2 , Cl_2 , etc.. a causa del momento dipolare istantaneo; es. $\text{Br}(\delta^+) \cdots \text{Br}(\delta^-)$

NUCLEOFILO: (affine al nucleo): specie chimica che può essere:

- Molecole organiche neutre con doppietti elettronici non condivisi (ammine, eteri, etc.);
- Molecole inorganiche neutre con doppietti elettronici non condivisi (H_2O , NH_3)
- Anioni inorganici (OH^- , CO_3^{2-} , etc..)
- Carboanioni organici (R-CH_2^-)

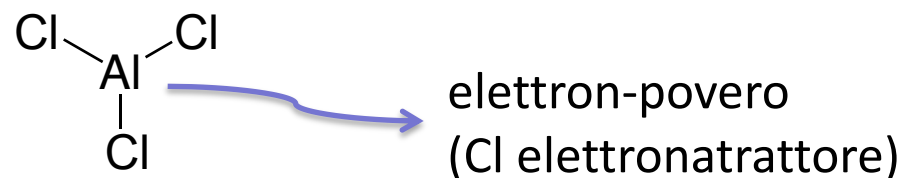
BASE DI LEWIS

Si definiscono **basi di Lewis** le specie chimiche capaci di donare una coppia di elettroni ad un'altra specie chimica, detto acido di Lewis, contenente quest'ultimo un orbitale vuoto, in grado di accettarli. Es:



ACIDO DI LEWIS

Si definiscono **acidi di Lewis** le specie chimiche con orbitali elettronici (una coppia) disponibili ad accettare una coppia di elettroni da un'altra specie chimica, detta base di Lewis. Es:



Gli acidi/basi di Lowry-Bronsted rientrano anche nella categoria di quelli di Lewis. Comunemente, però, la terminologia di Lewis è riservata a quegli acidi/basi che non rientrano nella categoria di Lowry-Bronsted.

ACIDO DI LEWIS = ELETTROFILO

BASE DI LEWIS = NUCLEOFILO



TERMINI CORRELATI MA **NON** SINONIMI !!!!



ACIDO/BASE di LEWIS: Tendenza a reagire all'equilibrio (concetto termodinamico) indipendente dalla velocità!;
ELETTROFILO/NUCLEOFILO: dipende dalla "velocità" con cui reagiscono uno con l'altro (concetto cinetico)!.

- SCALA DI NUCLEOFILICITA'; è proporzionale alla basicità nei seguenti casi:

1. Per due gruppi nucleofili contenenti lo stesso atomo nucleofilo, più forte è la base e più forte risulta il nucleofilo.

- Es. HO^- è più nucleofilo di CH_3COO^-

Infatti tra i due corrispondenti acidi coniugati (H_2O e CH_3COOH) il più acido è l'acido acetico ($\text{pK}_a=4.8$), quindi la sua base coniugata sarà la meno nucleofila dei due.

2. Un nucleofilo carico negativamente è sempre più forte del suo acido coniugato:

- Es. $\text{HO}^- > \text{H}_2\text{O}$ così come $\text{NH}_2^- > \text{NH}_3$ ecc...

3. Spostandosi da sinistra a destra lungo un periodo della tavola periodica, aumenta la nucleofilicità (come la basicità):

- Es. $\text{BH}_2^- > \text{CH}_3^- > \text{NH}_2^- > \text{OH}^- > \text{F}^-$

4. Spostandosi dall'alto verso il basso in un gruppo della tavola periodica, aumenta la nucleofilicità (come la basicità):

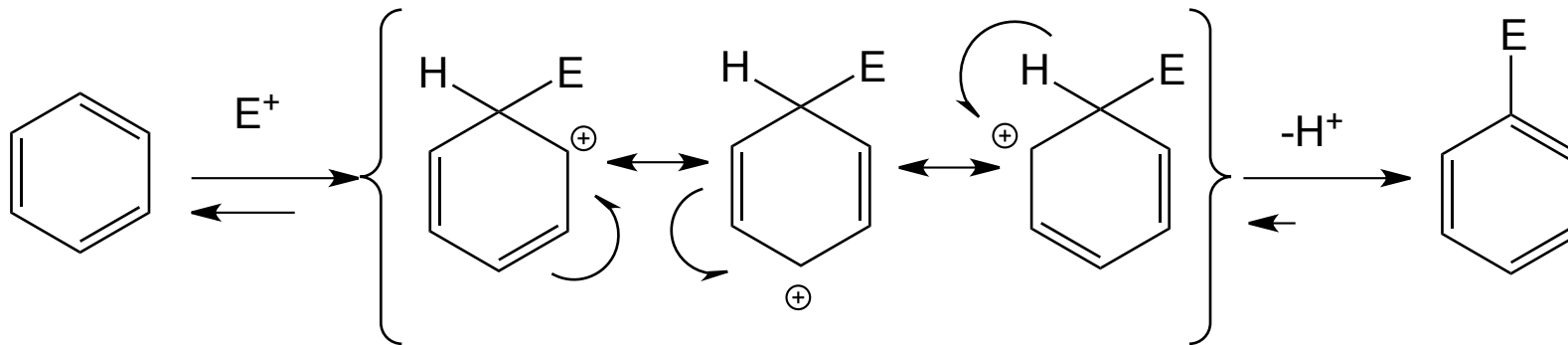
- Es. $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$

Ciò detto vale nel caso di solventi protici (i più comuni), altrimenti le cose per i punti 3 e 4, si invertono.

La spiegazione del punto 4 risiede nel fatto che scendendo lungo il gruppo aumenta il raggio atomico (o dello ione in questo caso) e aumenta anche la polarizzabilità della nube elettronica della sostanza, ovvero la capacità a deformarsi in presenza di una carica elettrica esterna e, quindi, più stabile sarà lo ione negativo e più accentuato il comportamento nucleofilo. Inoltre specie più grandi saranno anche più difficilmente solvate dalle molecole di un solvente (protico) e più libere di reagire!

A. SAGGI DI AROMATICITA' (SOLO ALCUNI IN LABORATORIO!)

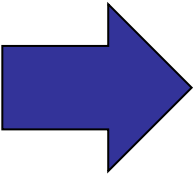
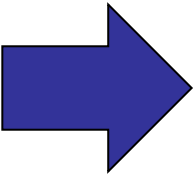
Si consideri la reattività dell'anello benzenico verso gli elettrofili. Più precisamente le **reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (SE)**; genericamente così riassunta:



Le reazioni di SE aromatica più comuni sono:

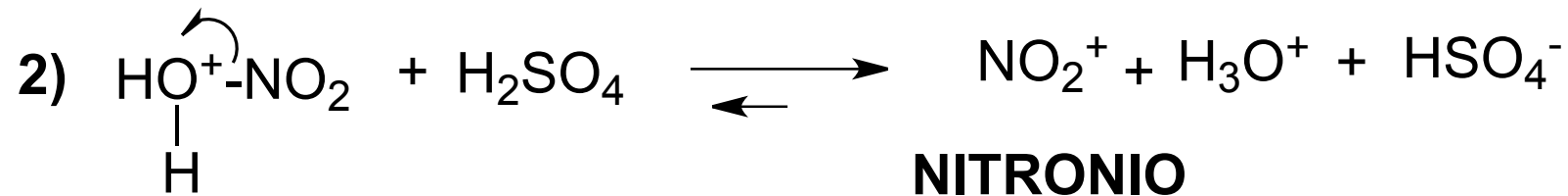
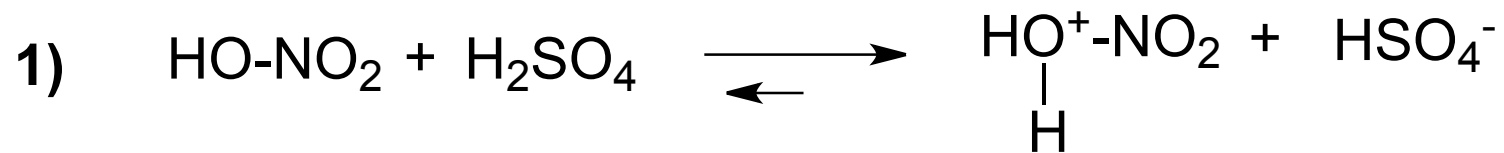
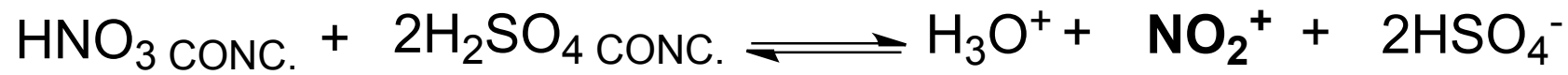
- Nitrazione $[NO_2]^+$ e nitrosazione $[NO]^+$
- Alogenazione $[X]^+$ usando acidi di Lewis come catalizzatori
- Reazione di Friedel-Crafts (alchilazione $[R]^+$ e acilazione $[RCO]^+$)
- Reazione di Le-Rosen
- Saggio delle aurine (per riconoscimento dei fenoli)
- Reazione di diazocopulazione $[ArN_2]^+$ (sali di diazonio).

Sostituenti più comuni e loro effetto attivante sulle SE aromatiche

	Forza	Gruppo	Orientazione
 Attivanti Elettron-donatori (EDG)	Forti	$-\text{O}^-$ $-\text{OH}$ $-\text{NH}_2$ $-\text{NHR}$ $-\text{NR}_2$	orto-para
	Medi	$-\text{OCH}_3$ $-\text{OR}$ $-\text{NHCOCH}_3$ $-\text{NHCOR}$	orto-para
	Deboli	$-\text{CH}_3$ $-\text{C}_2\text{H}_5$ $-\text{R}$ $-\text{C}_6\text{H}_5$ $-\text{CH}=\text{CR}_2$	orto-para
Riferimento	Neutro	$-\text{H}$	
Disattivanti Elettron-attrattori (EWG) 	deboli	$-\text{F}$ $-\text{Cl}$ $-\text{Br}$ $-\text{I}$	orto-para
	Medi	$-\text{COH}$, $-\text{COR}$ $-\text{COOH}$, COOR $-\text{COX}$, $-\text{CONH}_2$ $-\text{SO}_3\text{H}$ $-\text{CN}$	meta
	Forti	$-\text{CF}_3$, CCl_3 ,.. $-\text{NH}_3^+$ $-\text{NR}_3^+$ $-\text{NO}_2$	meta

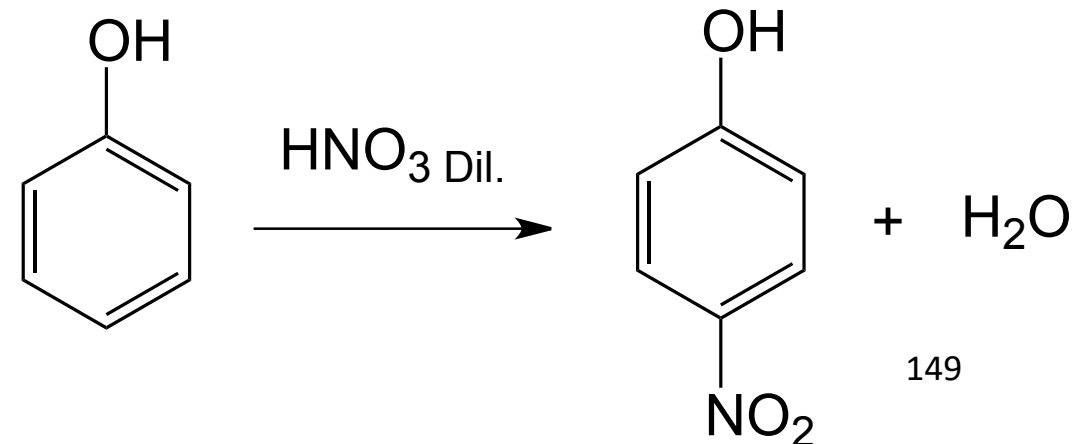
• Nitrazione

E' un processo lento! Viene accelerato utilizzando H_2SO_4 conc. in miscela ad HNO_3 fumante. Si forma il catione NITRONIO (NO_2^+).

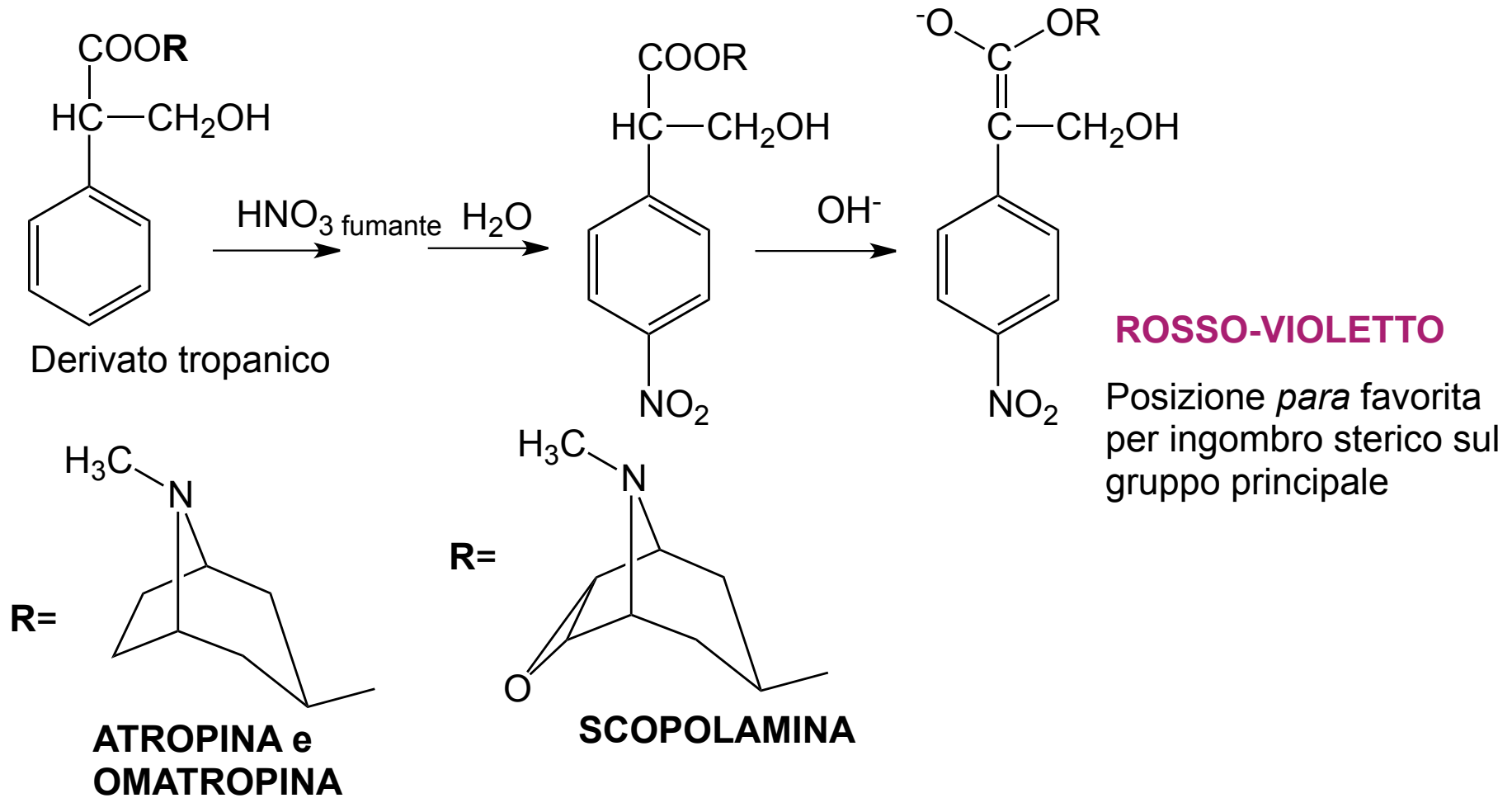


Le nitrazioni danno solitamente origine a composti di colorazione **GIALLO** persistente più o meno intenso a causa dell'aumento di coniugazione e spostamento nel visibile (λ maggiori, E minori).

Essendo il catione nitronio un forte elettrofilo, l'attacco avviene in modo piuttosto indiscriminato su vari sistemi aromatici. Su nuclei attivati, come ad es. il fenolo, la reazione avviene in maniera più blanda:

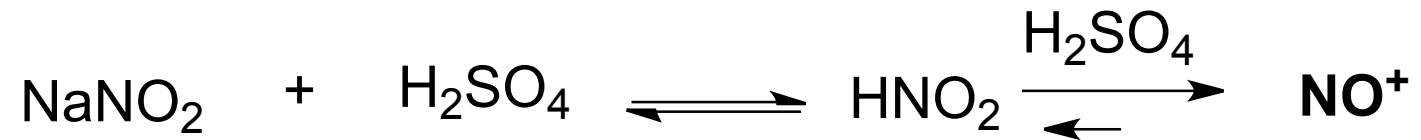


Un es. è il riconoscimento Eu.Ph. dei nuclei tropanici (Atropina, Scopolamina, Omatropina). Reazione di VITALI-MORIN.



- **Nitrosazione**

E' una reazione che porta alla formazione del catione NITROSONIO (NO⁺) che si genera dall'HNO₂ ottenuto dalla reazione di un nitrito alcalino (NaNO₂) in presenza di un acido diluito come HCl, H₂SO₄ e anche HNO₃.



L'acido nitroso è estremamente instabile e tende a decomporre in NO₂ ma se presente l'ambiente fortemente acido originerà il catione nitrosonio *in situ*. Non è isolabile allo stato puro, ma solamente in soluzione acquosa ed è meno forte come elettrofilo del catione nitronio.

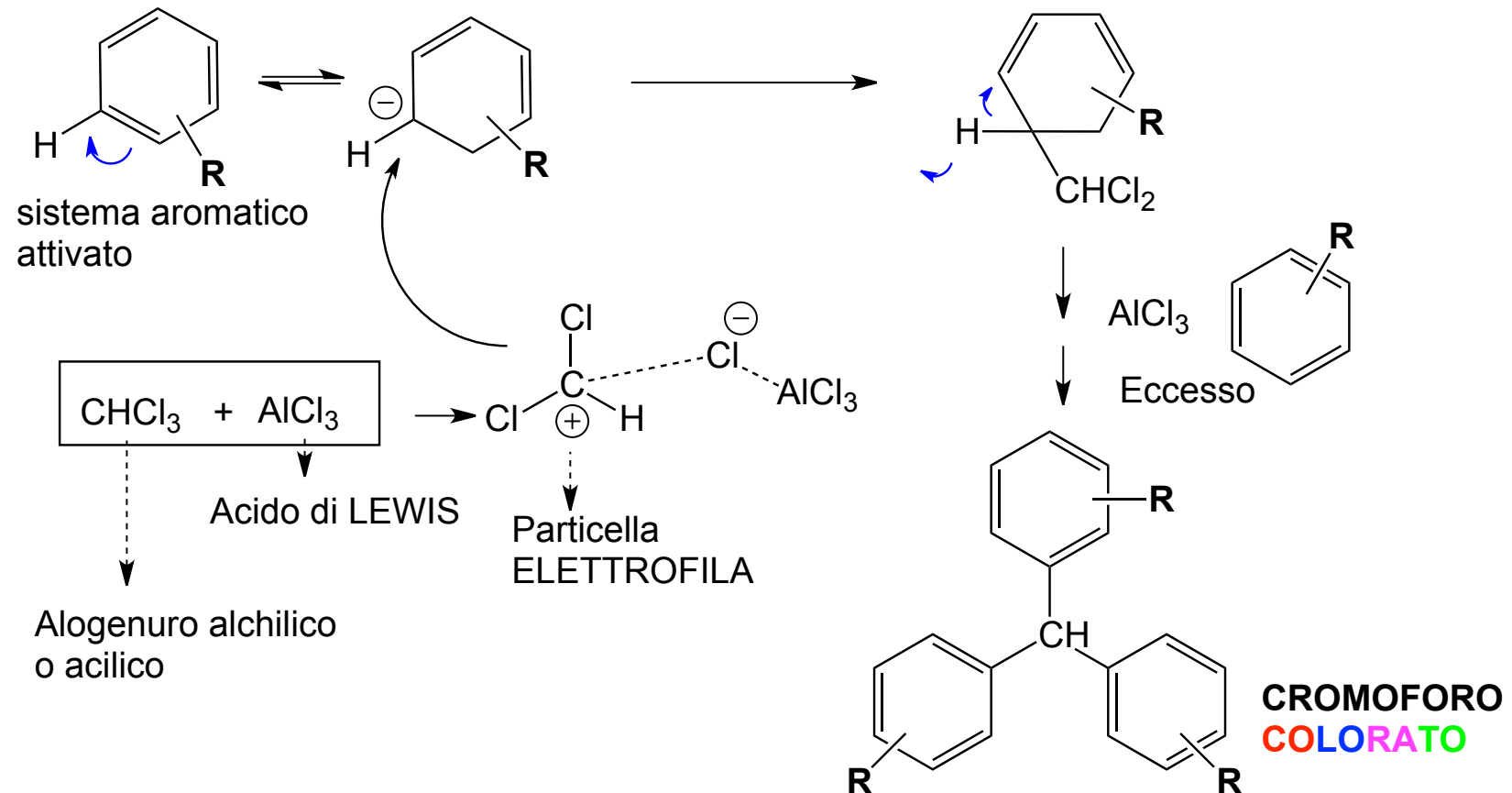
E' utilizzato in alcune reazioni dei fenoli e nella reazione di diazocopolazione (vedremo più avanti).

- **Saggio di FRIEDEL-CRAFTS: (NO IN LAB.)**

E' un saggio molto meno sensibile del precedente.

Si sviluppa una colorazione più o meno intensa (es. giallo, arancio, verde, viola, ecc..). Anche per tale saggio i gruppi elettron-donatori (OH, NH₂, alchilici) attivano la reazione.

Negativo per tutti i composti che, pur essendo aromatici, presentano un sostituito disattivante verso sostituzioni elettrofile (COOH, CN, NO₂).



- **Saggio di LE ROSEN** (saggio di riconoscimento per aldeidi e fenoli)

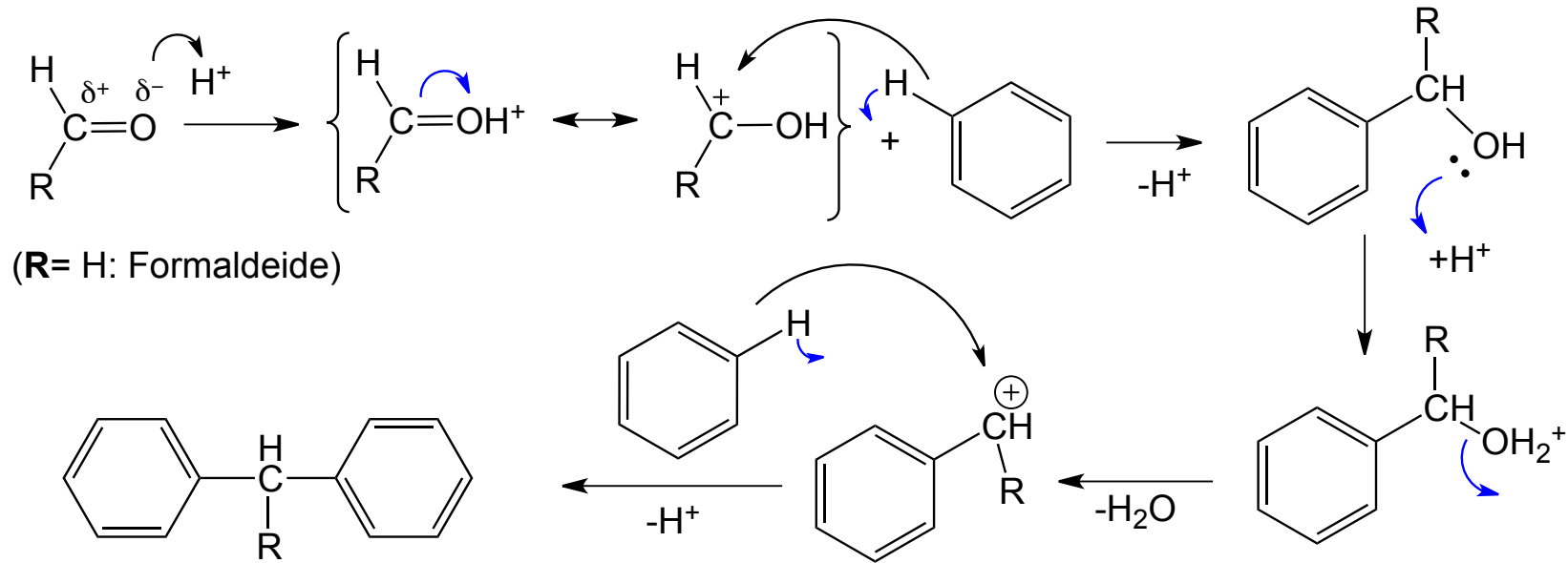
MECCANISMO IMPORTANTE PERCHE' SFRUTTATO DA NUMEROSE REAZIONI CHE VEDREMO IN LABORATORIO!!

I composti che si formano sono derivati del **DIFENILMETANO** e possono anche essere molto complessi (es. i polifenoli) e deve essere presente uno o più gruppi elettron-donatore (R: OH, NH₂, alchili, ecc.) con posizione *orto* o *para* libera! Si usa formaldeide + H₂SO₄; quest'ultimo agisce da catalizzatore acido per formare il carbocatione per disidratazione e come ossidante a formare strutture chinoidi!

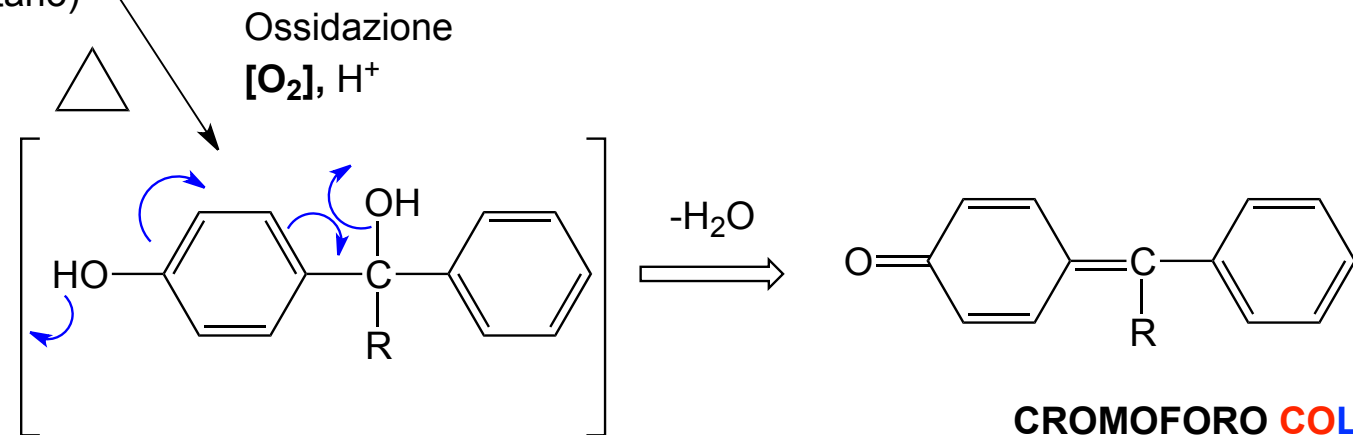
Non è un test "assoluto", nel senso che la sua negatività non può escludere l'aromaticità, infatti il saggio **è negativo** nel caso di:

- Molecole con gruppi elettroattrattori (NO₂, CN, aldeidi, chetoni, ecc.);
- Molecole con posizioni *orto* e *para* sostituite e che quindi non possono legare la formaldeide;
- Molecole aromatiche che vengono demolite dall'ac. Solforico.

- Meccanismo:



(Difenilmetano)



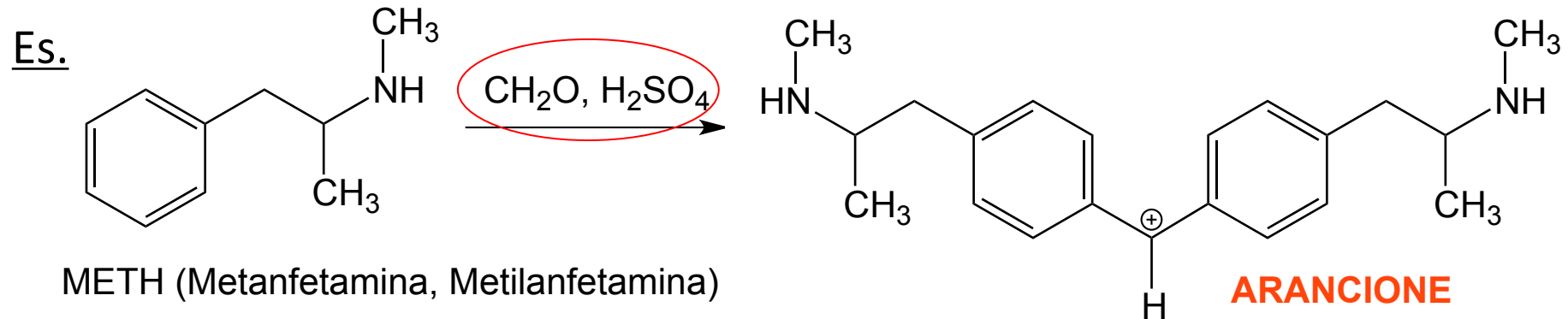
Benzene, toluene, benzaldeide: **ROSSO**

Fenolo, Resorcina: **VIOLA**

Naftaline, fenantrene, carbazolo: **VERDE**

Idrochinone: **NERO**

Tale saggio prende il nome di “test di Marquis” quando viene sfruttato nel riconoscimento di sostanze stupefacenti (ecstasy, METH, oppiacei, ecc..) utilizzando un kit che sfrutta i 2 reagenti di Le Rosen e, in base ai colori che si formano, si risale allo stupefacente corrispondente.



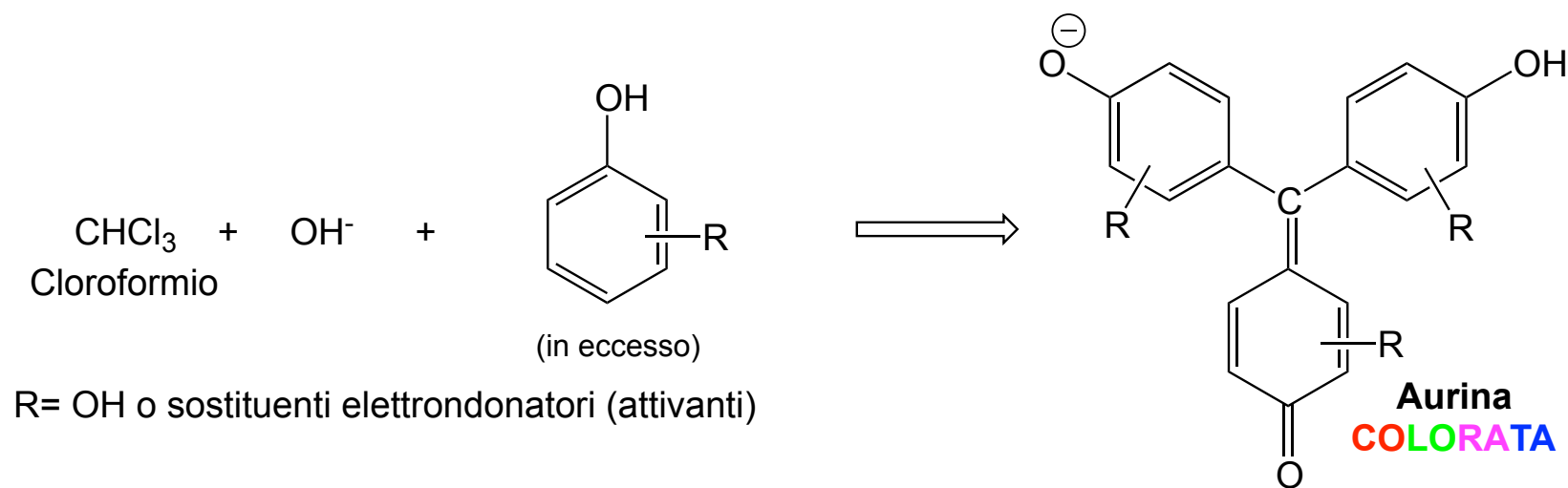
Marquis Reagent

	
ECSTASY (MDMA, MDE, MDA, MBDB)	(METH)AMPHETAMINE
	
2C-B, 2C-C, 2C-I, DOB, DOI	METHYLONE, BUTYLONE, NAPHRONE, MDPV, MDPPP
	
OPIATES	NO COLORISATION - LOOK OUT!

- **Saggio delle aurine:**

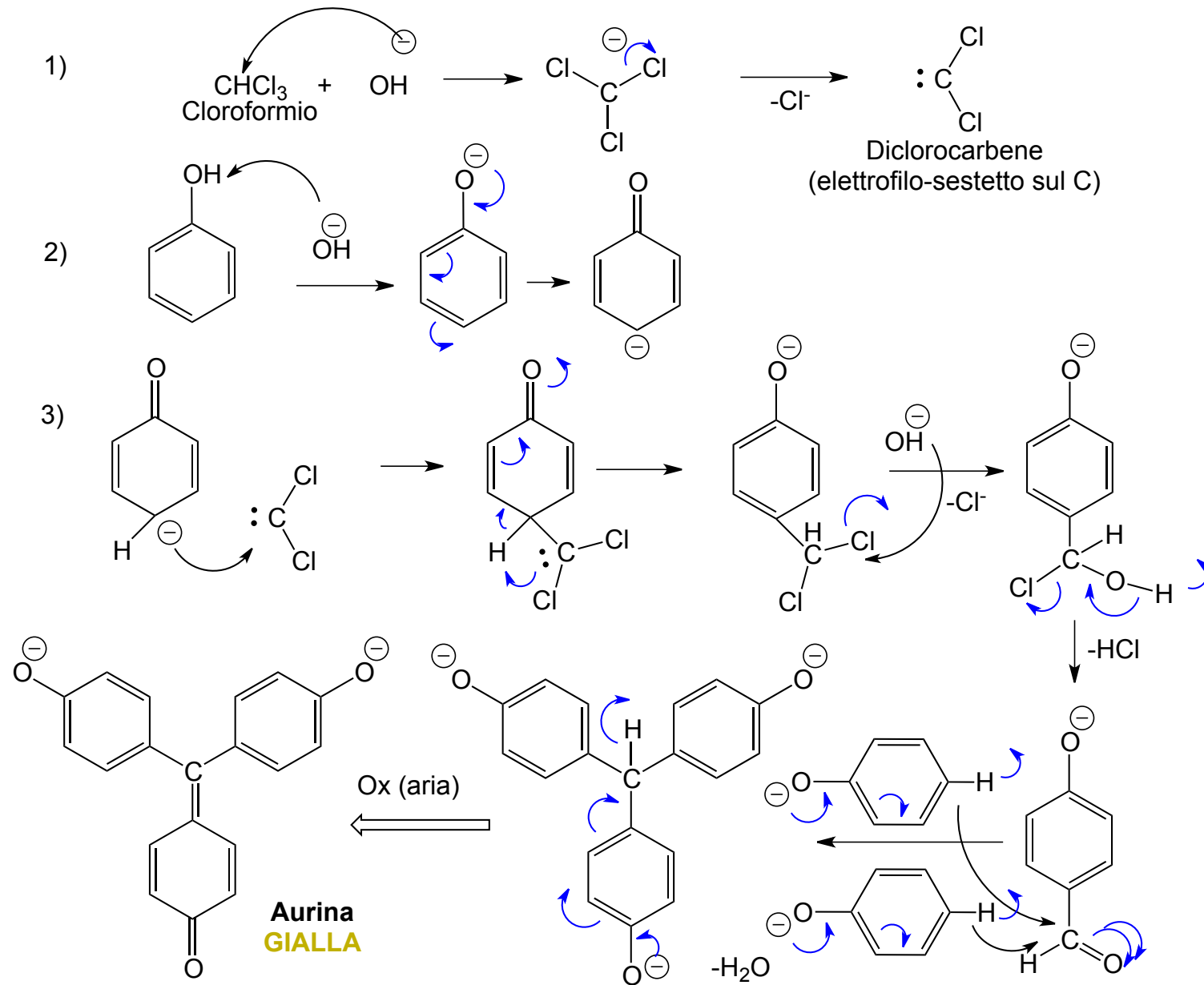
E' l'applicazione della reazione di Reimer-Tiemann impiegata per la sintesi di aldeidi fenoliche. E' un saggio sfruttabile nel riconoscimento dei fenoli (anelli attivati).

Si usa cloroformio (CHCl_3) in ambiente basico e il fenolo in questione. Si sviluppa una colorazione diversa a seconda del fenolo usato. Noi la sfrutteremo per il saggio del Cloralio idrato che in ambiente basico libera cloroformio! E' una SE aromatica da parte di una particella radicalica (diclorocarbene).



FENOLO (SOSTITUITO)	COLORE
Fenolo	Giallo
Resorcina	Rosso
Timolo	Rosso-viola
Guaiacolo	Rosso-viola
Pirocatechina	Azzurro-verde

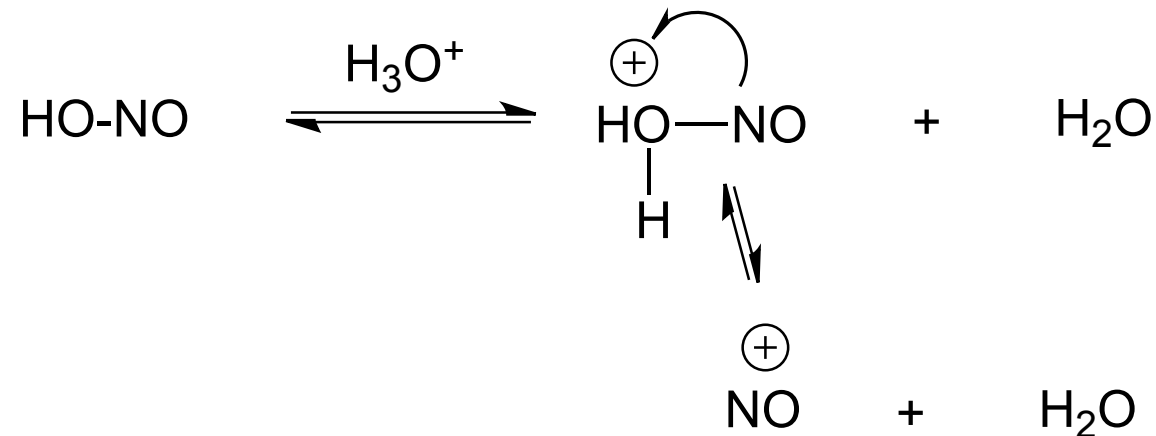
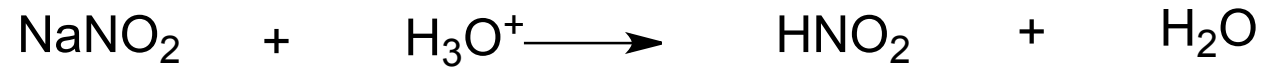
- Meccanismo (es. su fenolo)



- **Reazione di copulazione dei sali di diazonio**

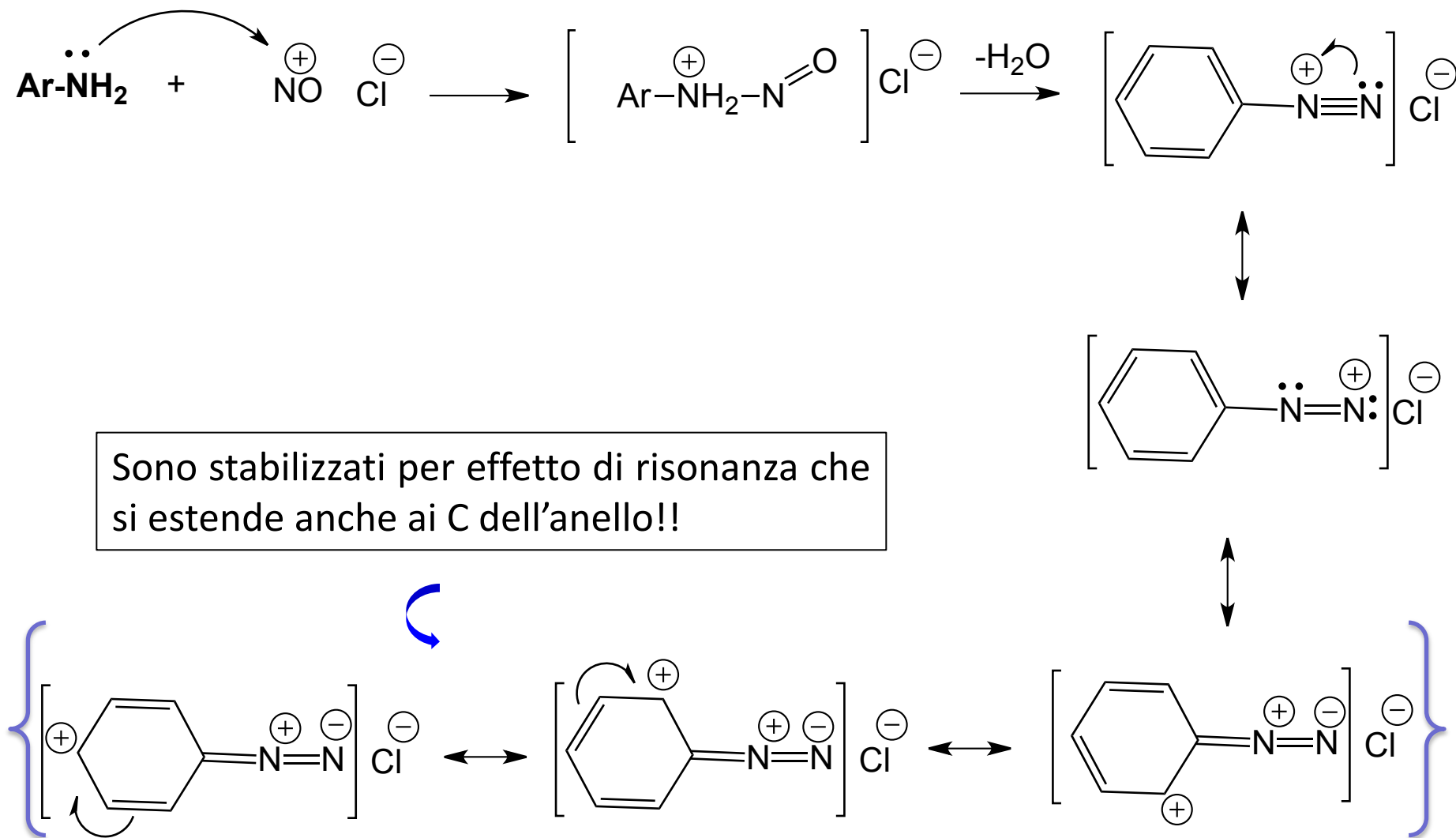
Viene eseguita prevalentemente per il riconoscimento delle ammine aromatiche primarie. Si tratta di formare il sale di diazonio dall'ammina primaria tramite lo ione nitrosonio (debole E^+) e poi di farlo reagire "copulandolo" con un fenolo attivato (β -Naftolo) o un'ammina aromatica attivata (Naftiletildiammina).

1. Formazione del sale di diazonio. Si usa Sodio Nitrito in ambiente acido (HCl).

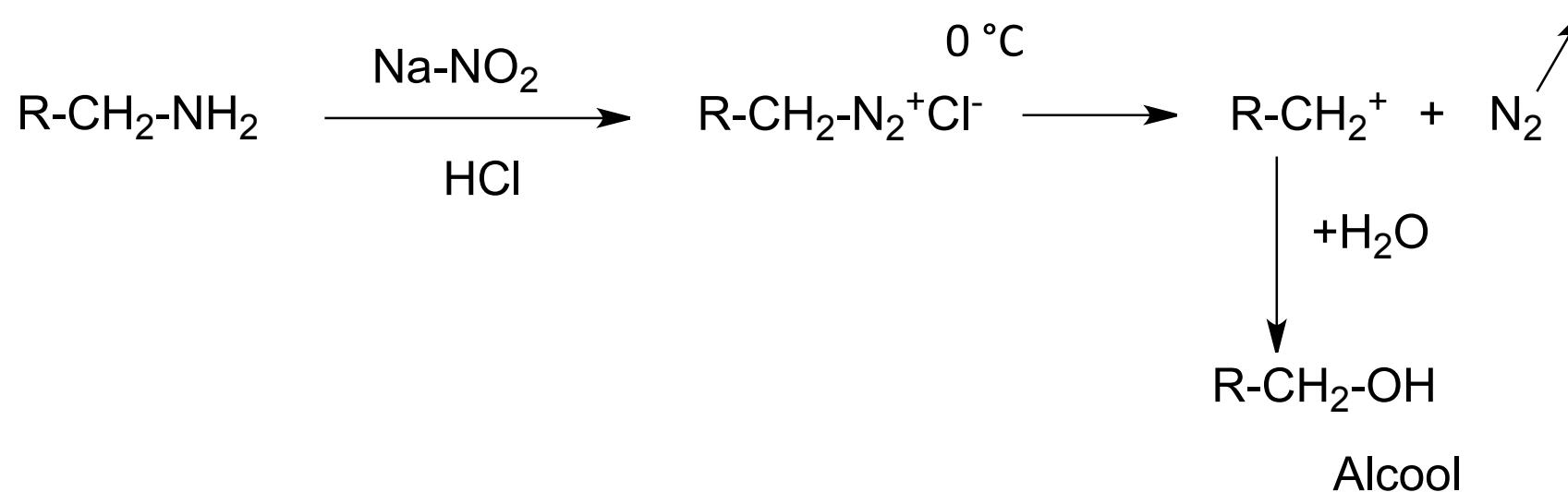


Stabile a 0°C

- Meccanismo:



Se invece si considerano ammine alifatiche primarie, queste sono instabili anche a 0°C e formano alcoli liberando azoto riconoscibile dall'effervescenza prodotta (prova poco discriminante):

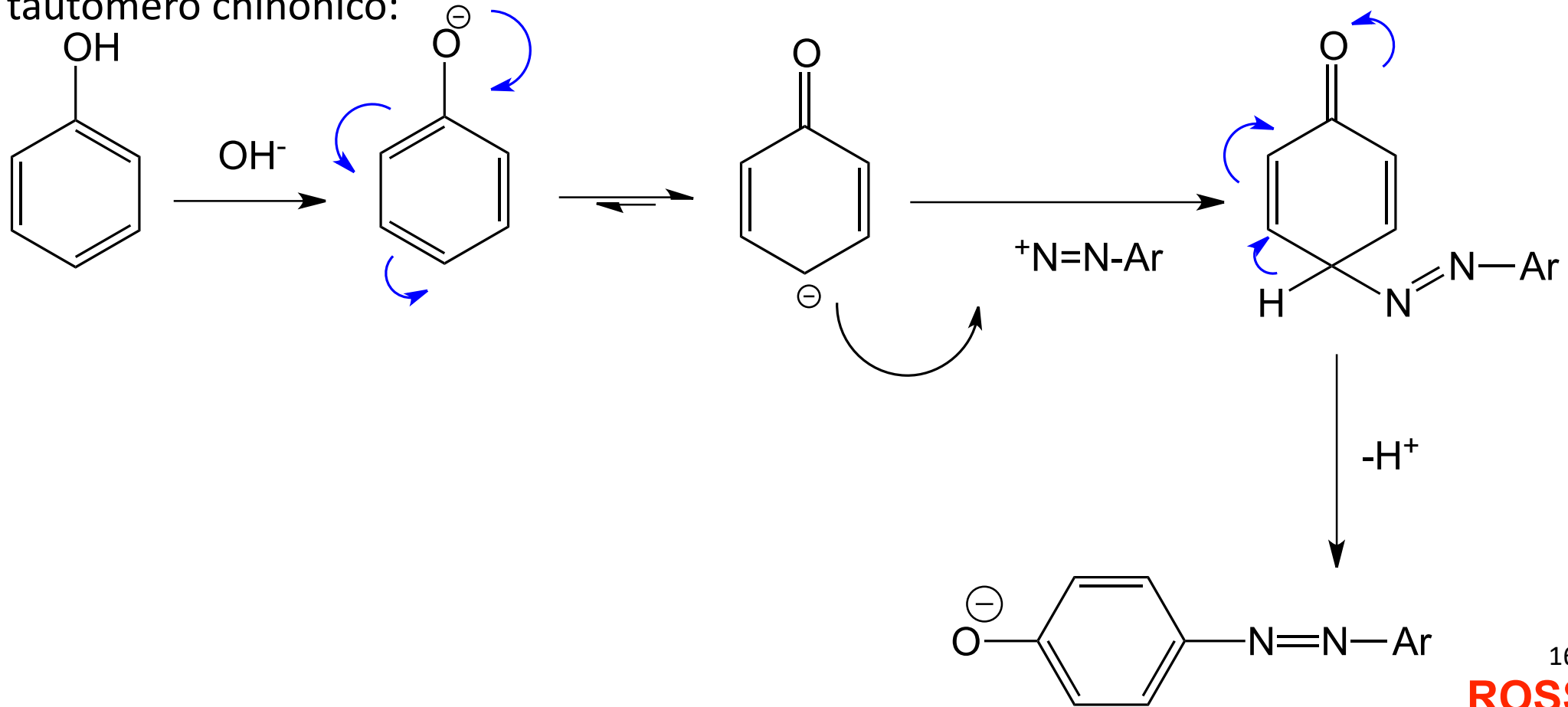


2. Reazione di copulazione.

E' una reazione di sostituzione elettrofila (SE) su sistemi aromatici attivati (fenoli ed ammine). Si ottengono composti colorati di **ROSSO**.

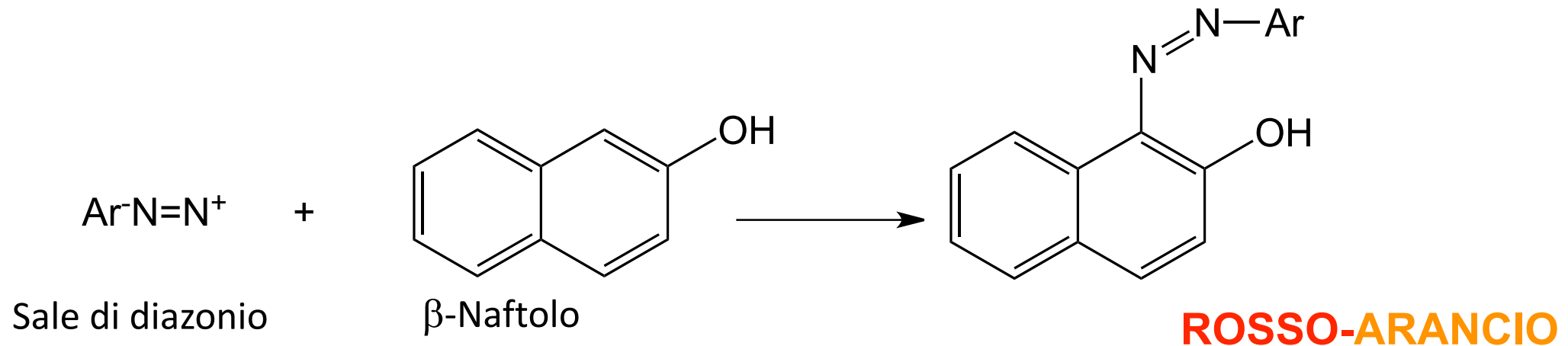
Il rosso è il colore meno "energetico", cioè spostato a λ maggiori (verso gli 800 nm), dovuto proprio per l'elevata coniugazione che si viene a formare durante questa reazione.

La reazione avviene ad un pH leggermente alcalino per permettere la formazione dell'anione fenato, o meglio, del tautomero chinonico:



Si chiamano “derivati azoici” e sono colorati di arancione o rosso. Una volta alcuni venivano anche utilizzati nell’industria alimentare come coloranti, ad es. nel burro (ora eliminati perché tossici).

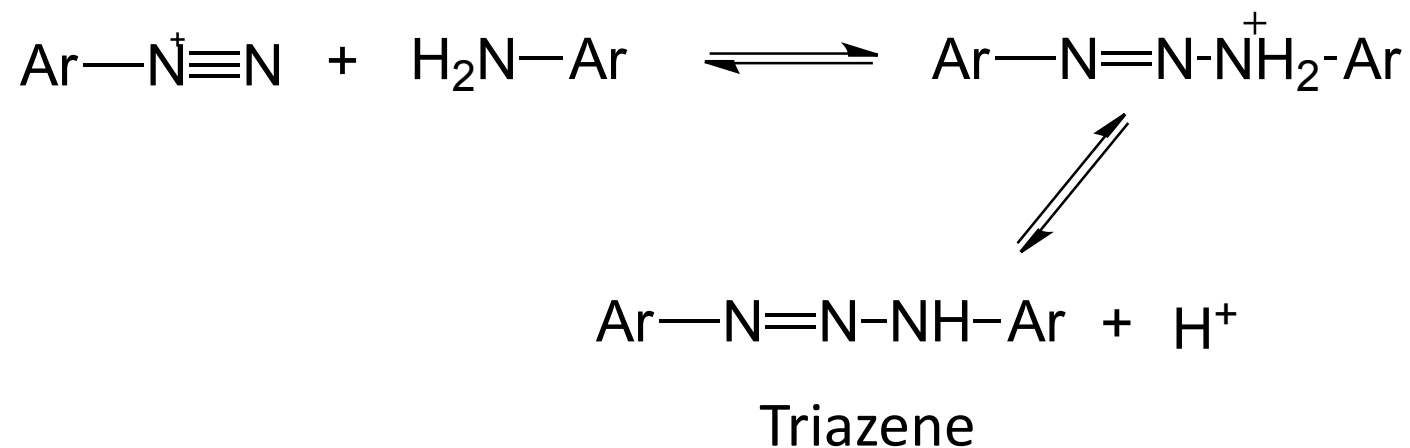
In laboratorio usiamo il β -Naftolo che dà luogo ad un derivato azoico **ROSSO-ARANCIONE**.



Importante il **pH**, in quanto se :

- Troppo basico: si formano diazoidrossidi (Ar-N=N-OH) e quindi inattivazione dei sali di diazonio.
- Troppo acido: protonazione dell’ammina con riduzione dell’elettrofilia.

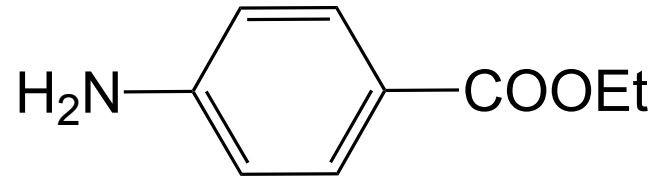
Il pH leggermente acido per formare l'HNO₂ è comunque necessario per evitare la formazione del triazene dalla eventuale reazione crociata tra l'ammina primaria (non totalmente diazotata) e il sale di diazonio formatosi:



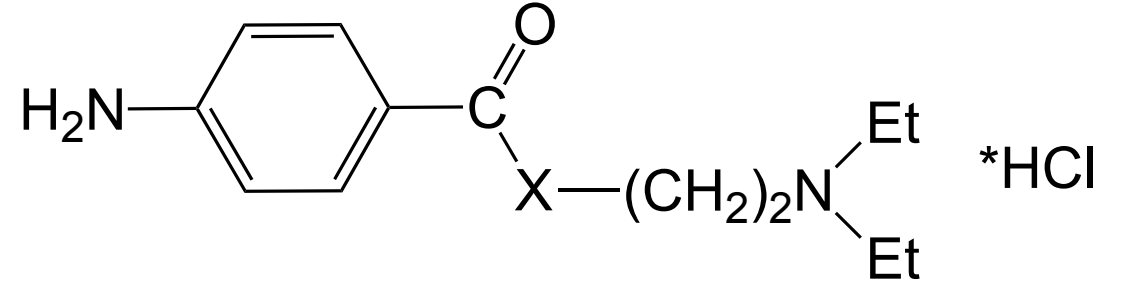
In laboratorio si esegue in questo modo:

1. Si aggiunge un pò della sostanza (ammina aromatica primaria) ad una soluzione (10% p/v) di NaNO₂ acidificando con HCl dil.
2. A parte il β-Naftolo viene trattato con poco NaOH dil. (soluz. già pronta)
3. Si aggiunge questa soluzione a quella del sale di diazonio (punto 1) e si ottiene immediatamente una colorazione **ROSSO-ARANCIONE**.

Alcune sostanze Eu.Ph. positive a questo saggio sono:

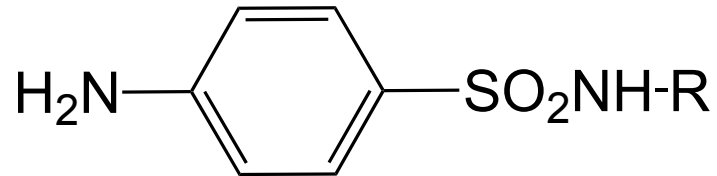


BENZOCAINA

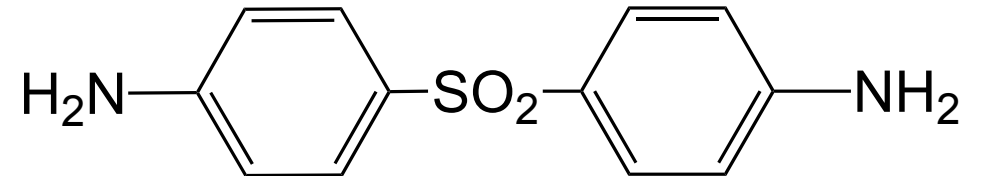


X=O PROCAINA Cloridrato

X=NH PROCAINAMMIDE Cloridrato

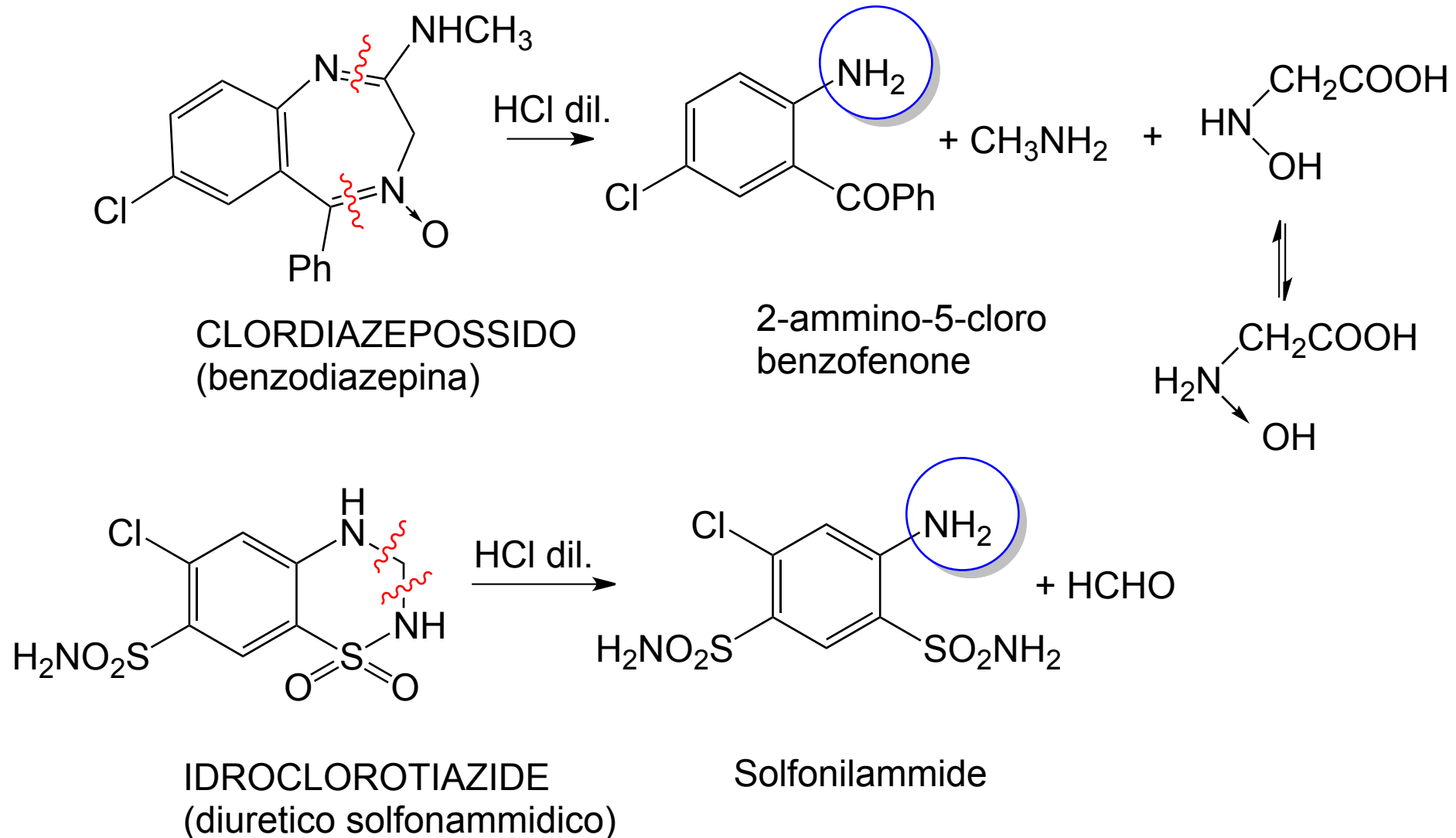


SULFAMIDICI

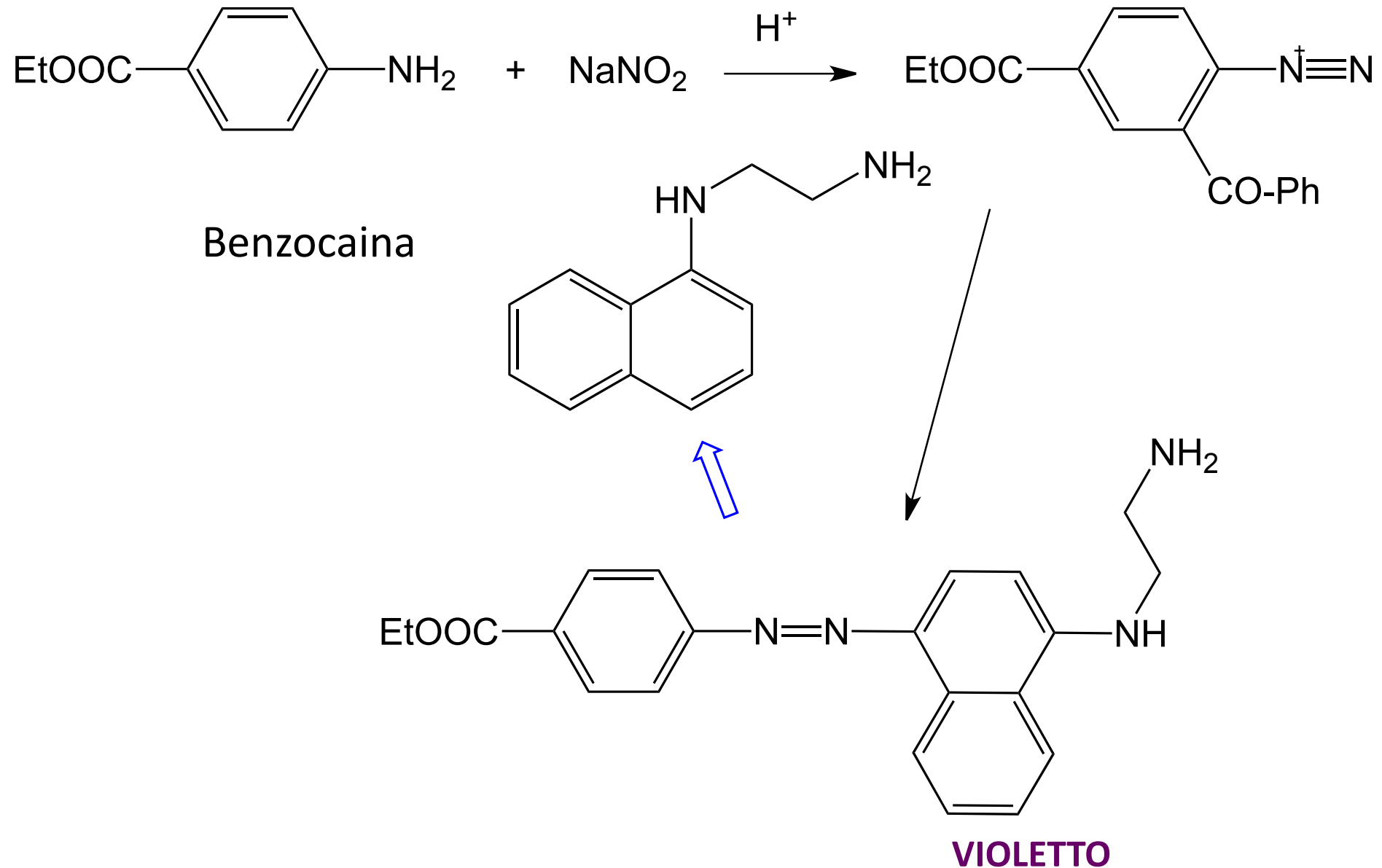


DAPSONE

La reazione di diazo-copulazione avviene anche in sostanze derivate da processi di degradazione di altre come ad es. con derivati delle benzodiazepine e di solfonammidi cicliche:



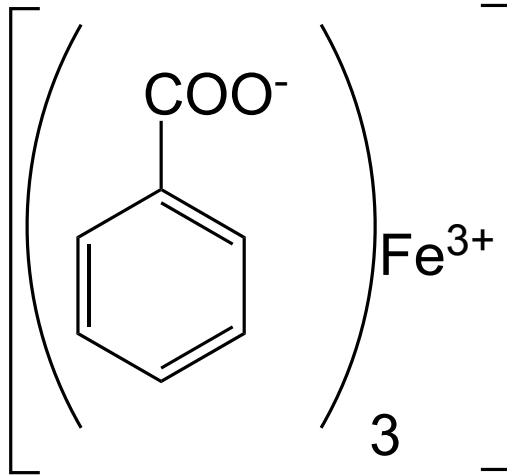
Se fatti reagire con NAFTILETILENDIAMMINA dopo formazione del sale di diazonio, si ottiene un derivato copulato di colore **VIOLETTO**



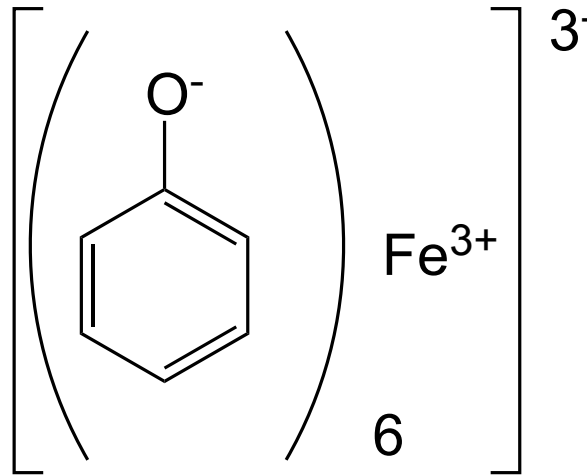
REATTIVI PARTICOLARI

- Il **FeCl₃** è un reattivo complessante usato per verificare la presenza di gruppi idrossilici vari, generando colorazioni diverse.

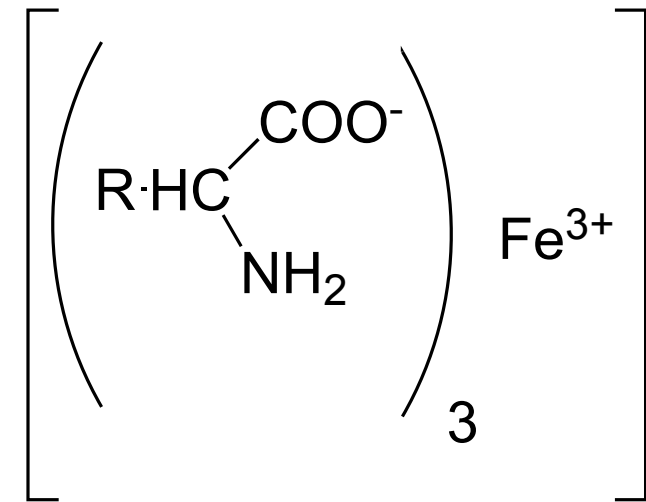
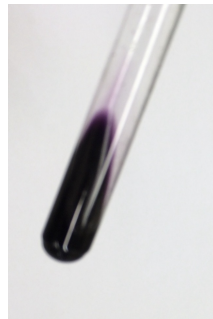
Ad es. fenoli, acidi carbossilici, acidi idrossammici, α-amminoacidi.



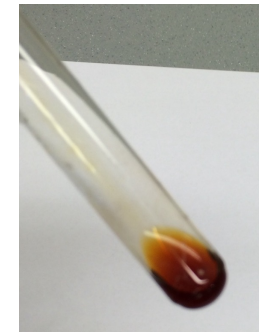
ppt **rosa-arancione**



violetto



rosso scuro



- Il **KOH** viene utilizzato in forma solida facendolo fondere con la sostanza bruciando di seguito i vapori che si formano (NON IN LAB). A seconda del tipo di fumi che si liberano si possono riconoscere varie sostanze, in base all'odore ed al colore della fiamma:

Ammine alifatiche: vapori dall'odore ammoniacale fino a 8-10 atomi di C;

Ammine aromatiche: vapori dall'odore di anilina con fiamma gialla;

Ammidi: odore di ammoniaca se primarie, di pesce se secondarie o terziarie;

Acidi: decarbossilano e formano sublimati.

“

133FA - ANALISI FARMACEUTICA 1

LEZIONE 6 - Saggi Gruppi funzionali

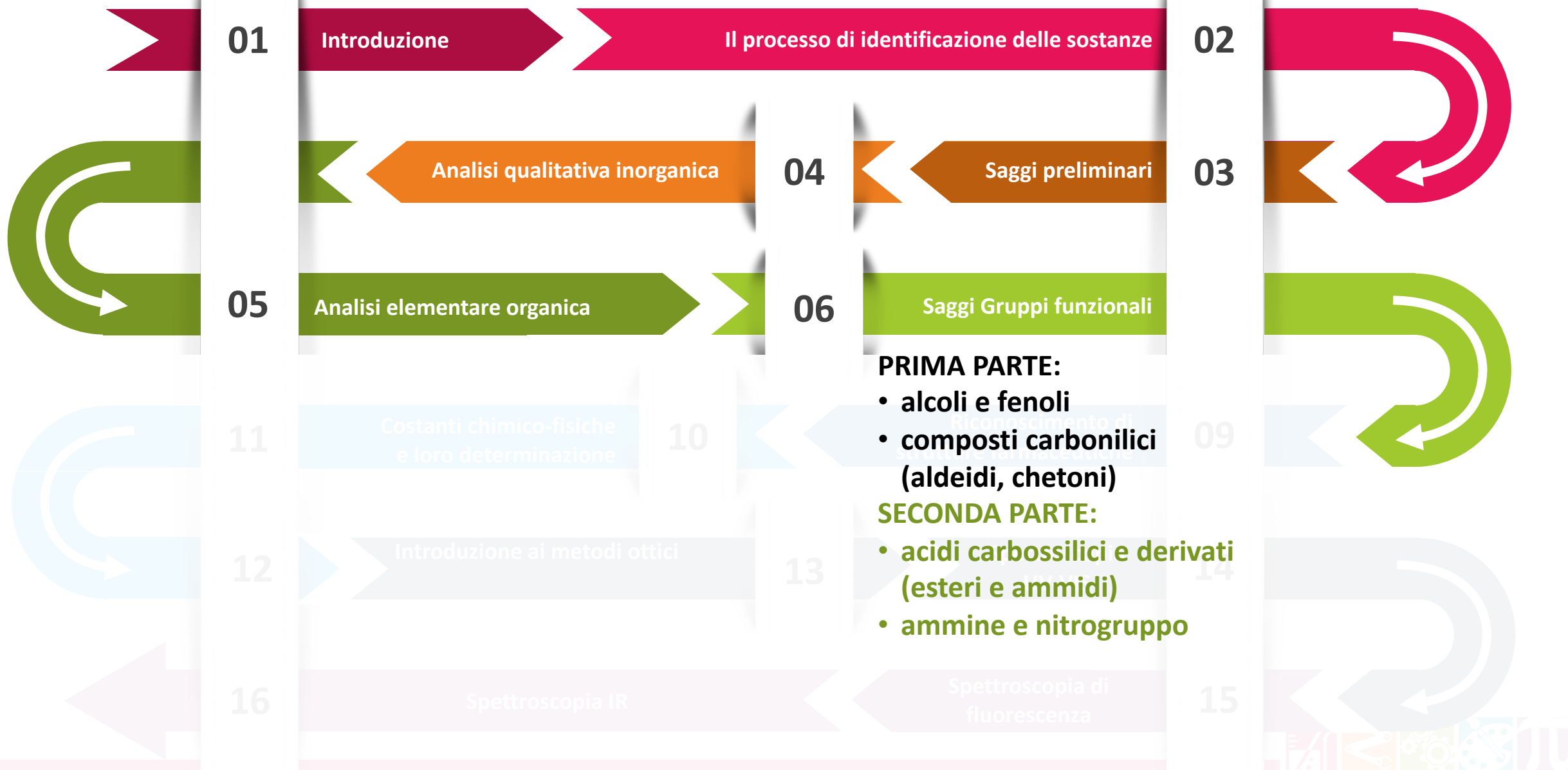
”

Prof. Daniele Zampieri

CdL CTF



Contenuti del Corso (e “Roadmap”)



Gruppi funzionali



A. COMPOSTI OSSIDRILATI

- ALCOLI
- FENOLI

B. COMPOSTI CARBONILICI

- ALDEIDI E CHETONI
- ACIDI CARBOSSILICI
- ESTERI E AMMIDI

C. AMMINE

D. NITROGRUPPI

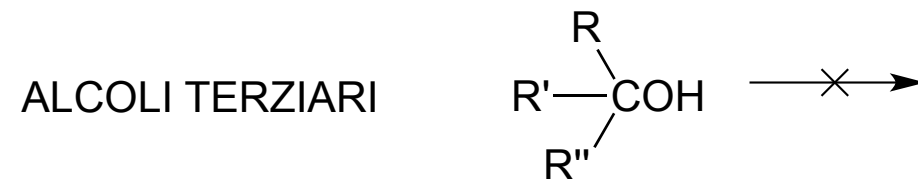
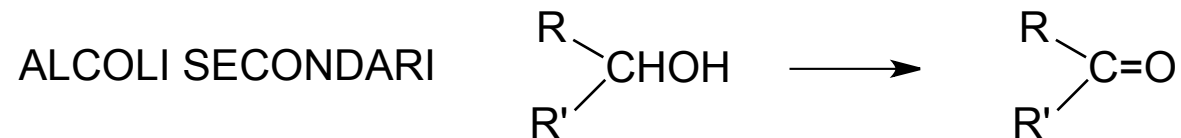
A. COMPOSTI OSSIDRILATI metodi chimici e strumentali (Uv e IR)

- **ALCOLI (e POLIALCOLI)** Metodi chimici e strumentali (UV e IR)

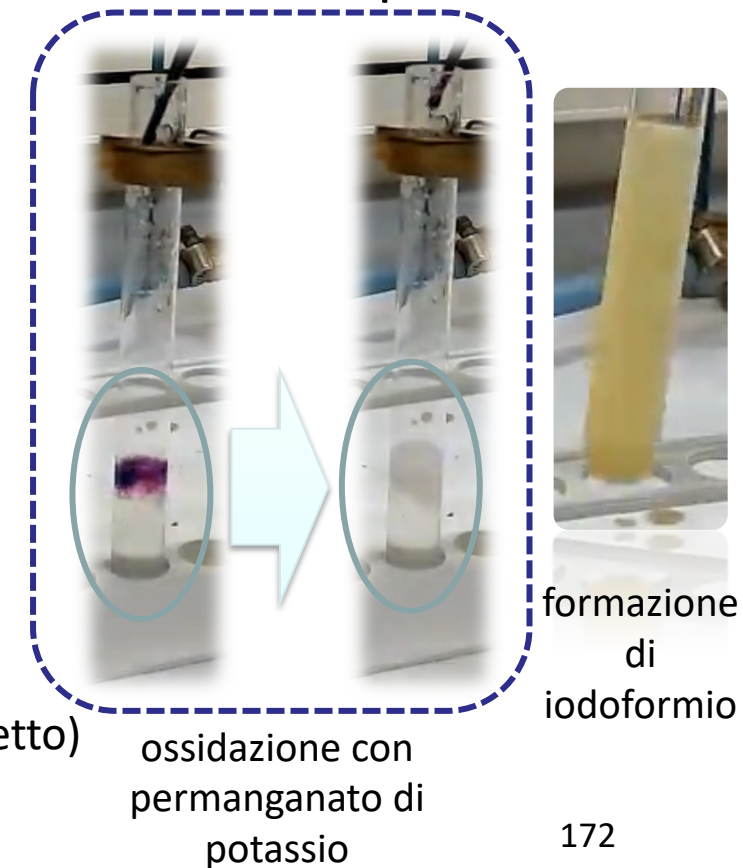
- **PRINCIPALI REAZIONI**

1. Reazioni di ossidazione:

- Si formano aldeidi (poi acidi) o chetoni a seconda che il substrato sia un alcool primario o secondario; gli alcoli 3° NON vengono ossidati!



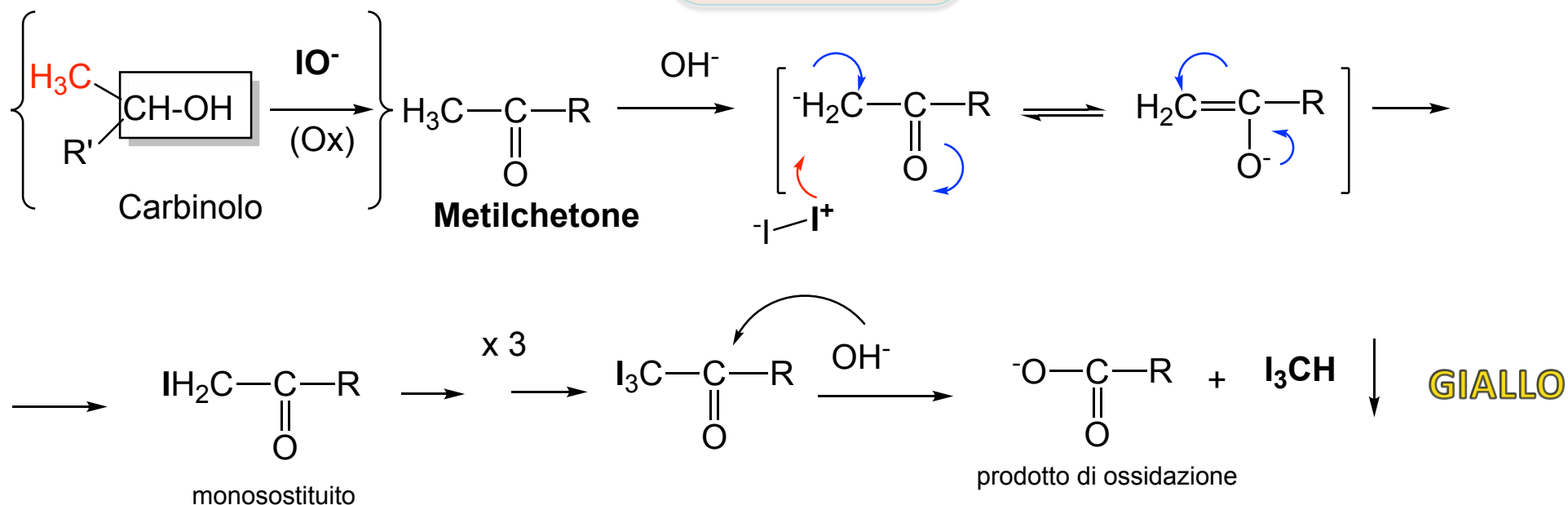
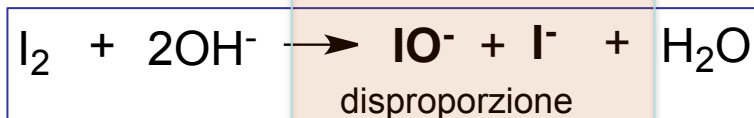
- In ambiente acido con $K_2Cr_2O_7$ (arancione) che si ridurrà a Cr^{3+} (verde) e $KMnO_4$ (violetto) che si ridurrà a Mn^{2+} (incolore): REDOX
- In ambiente alcalino con I_2/OH^- : Reazione IODOFORMICA (o di Lieben)



Meccanismo:

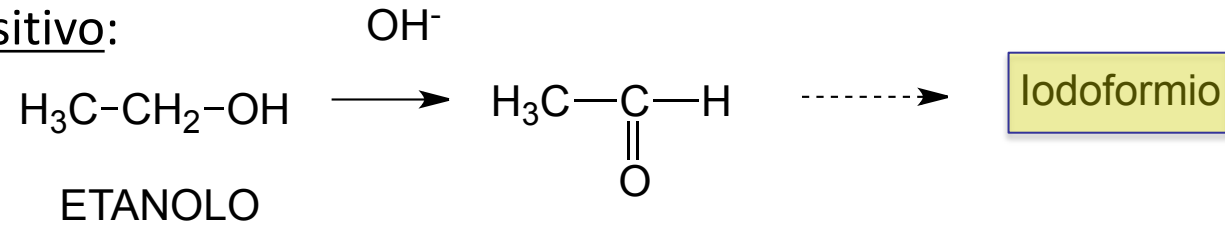
E' così chiamata in quanto si forma iodoformio I_3CH giallo dal caratteristico odore di disinfettante. E' positiva per alcoli alifatici con un gruppo CH_3 in α (anche per l'aldeide acetica e metilchetoni). Si usa una soluzione iodo-iodurata (Bouchardat) in ambiente basico.

Genericamente:

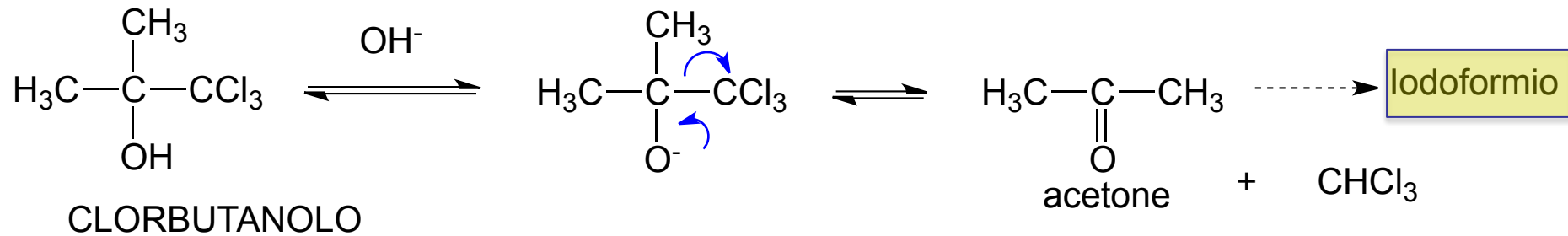


Danno saggio positivo:

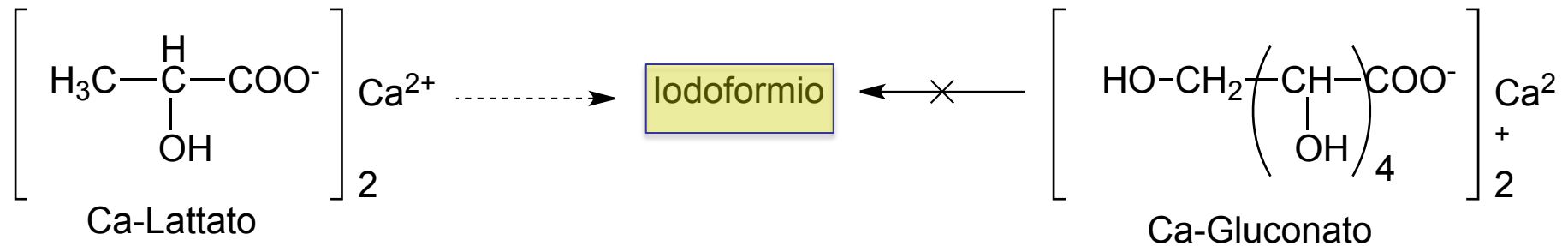
-Etanolo;



-**Clorbutanolo** (Eu.Ph., antisettico);

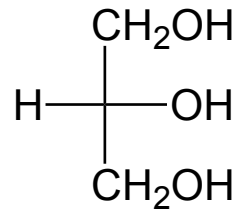


-**Ca-Lattato** (Eu.Ph. per distinguerlo dal Ca-gluconato che non forma metilchetone;

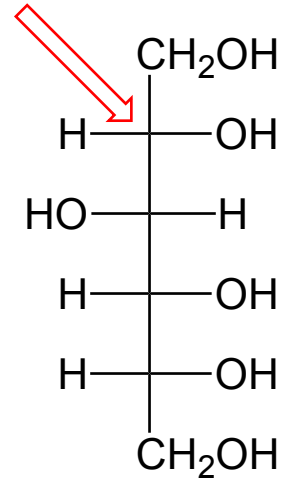


POLIALCOOLI

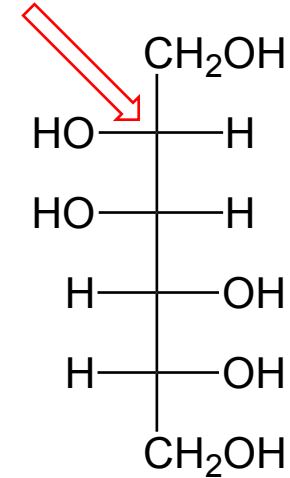
Ad es. **Glicerina** (Eu.Ph.: eccipiente, lassativo), **Sorbitolo** e il **Mannitolo** (Eu.Ph.: dolcificanti, diuretici osmotici)



Glicerolo



D-Sorbitolo



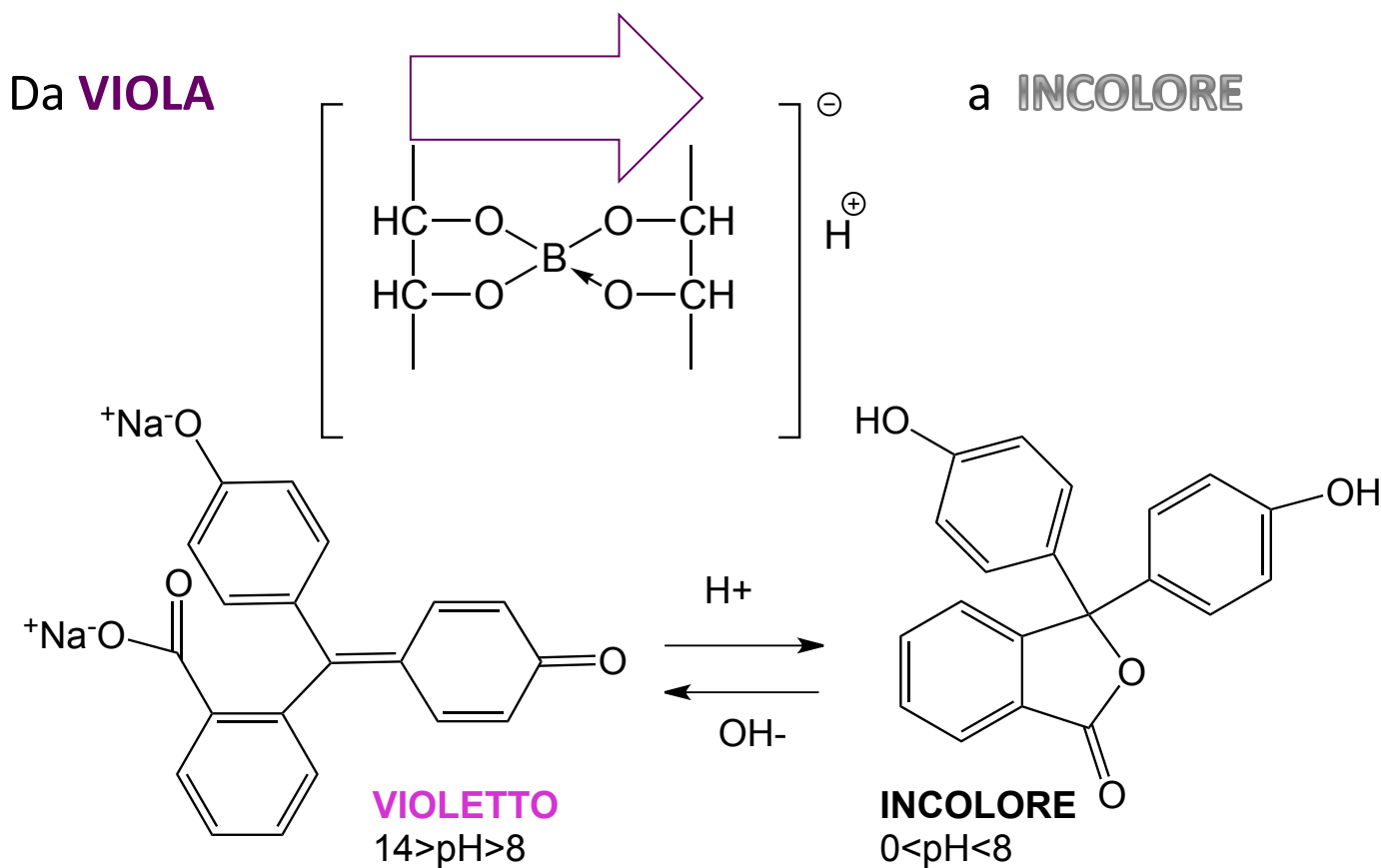
D-Mannitolo

Il Sorbitolo e il Mannitolo sono **EPIMERI**: diastereoisomeri con inversione della configurazione assoluta in C2

- Complessazione con H_3BO_3

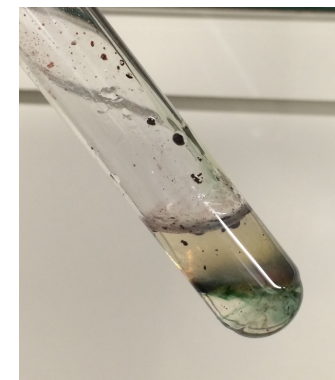
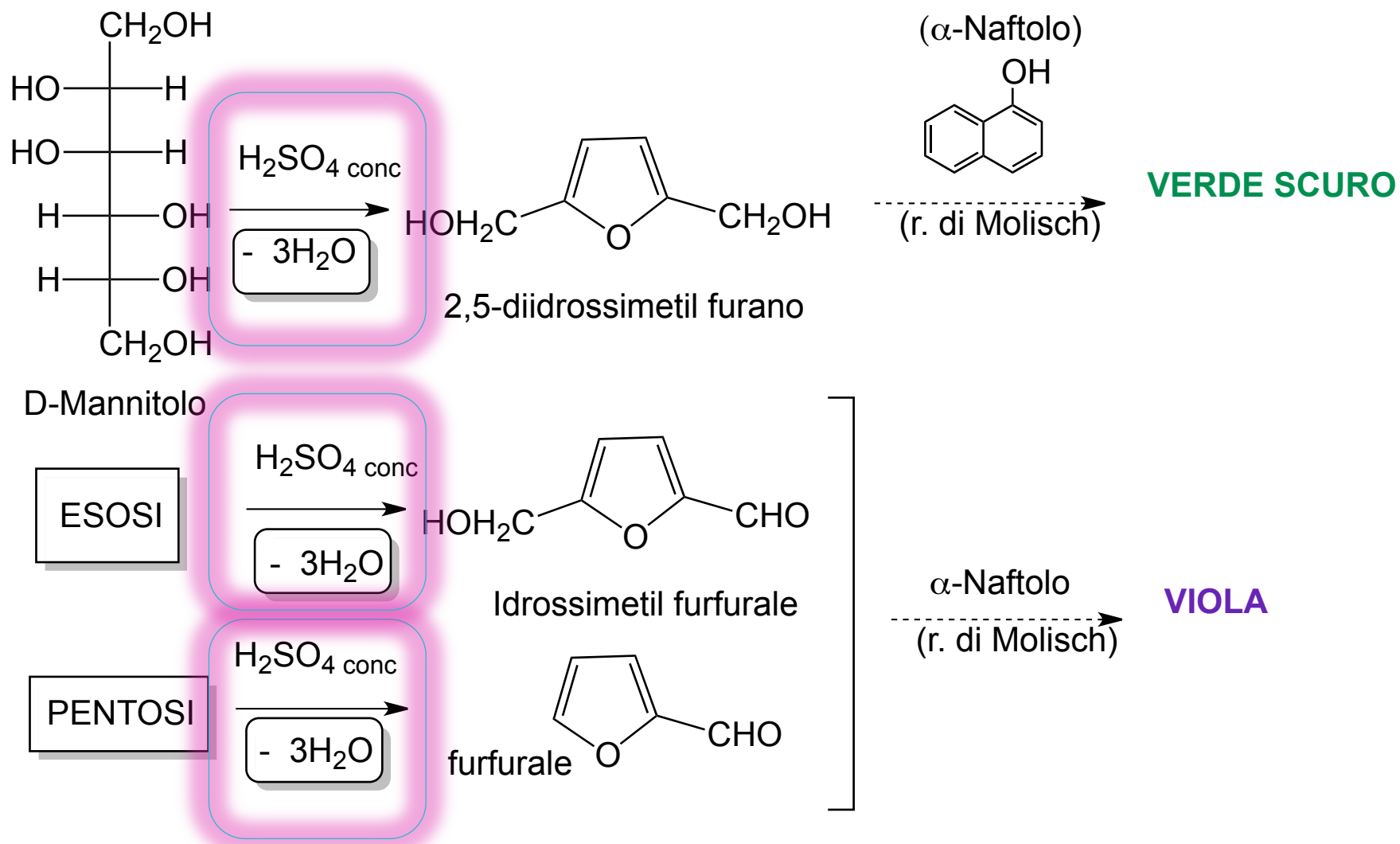
E' la reazione di riconoscimento del Borace ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$).

Una soluzione acquosa del polialcol decolorerà, per complessazione, una soluzione (viola) di fenolftaleina + $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ a causa della formazione di un acido forte (Es. ac. mannitoborico) che abbasserà il pH della soluzione neutra di colorante.



- Reazione di DISIDRATAZIONE: (tipica anche per CARBOIDRATI)

E' una tipica reazione di disidratazione ad opera dell' H_2SO_4 (conc.) che porta alla formazione di un gruppo carbonilico per eliminazione di acqua.



RIASSUMENDO:

- Carattere acido debolissimo; tendono facilmente ad ossidare.
 - Generalmente liquidi i termini inferiori e solidi quelli più ramificati o ad alto P.M.
-
1. Reazione di ossidazione con KMnO_4 (per H^+) o I_2 (per OH^- : r. iodoformica); con HIO_4 i polialcoli;
 2. Complessazione con H_3BO_3 per i polialcoli;
 3. I polialcoli vengono facilmente disidratati da H_2SO_4 (vedi carboidrati più avanti).

- **FENOLI (e POLIFENOLI)**

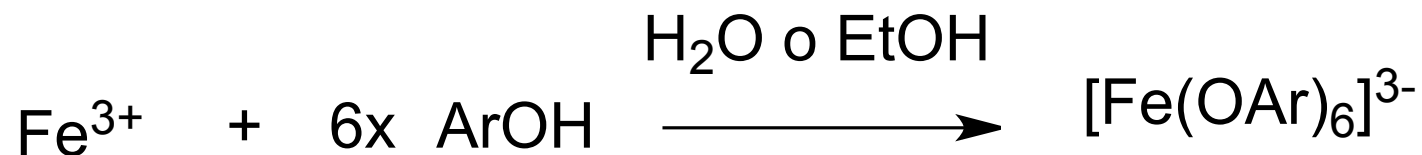
Metodi chimici e strumentali (UV e IR)

1. **Solubilità in ambiente alcalino per NaOH (in NaHCO₃ solo i polifenoli):**

La presenza dell'anello aromatico aumenta notevolmente l'acidità dei fenoli (pKa≈10) rispetto agli alcoli alifatici. Il fenolo non sostituito è abbastanza solubile (leg.H).

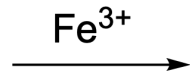
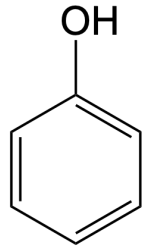
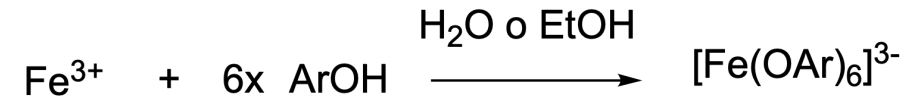
2. **Reazioni cromatiche:**

- Complessazione FeCl₃ (vista nei saggi preliminari):



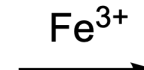
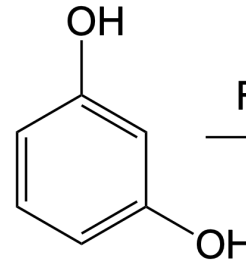
Colorazioni **violette**

Nello specifico:



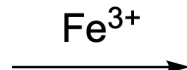
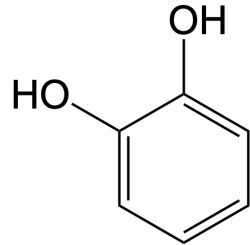
violetto

FENOLO (Eu.Ph.)
(Antisettico, conservante)



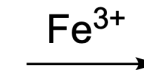
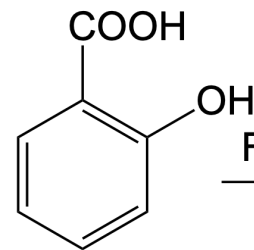
violetto-blu

RESORCINA (Eu.Ph.)
(Antisettico, antiprurito, depigmetizzante)



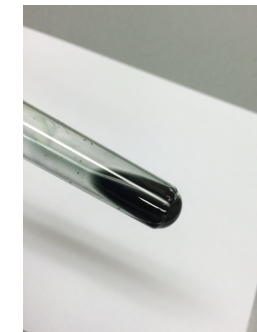
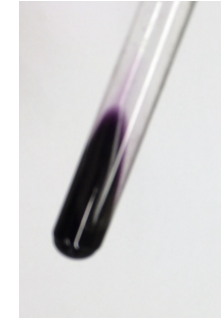
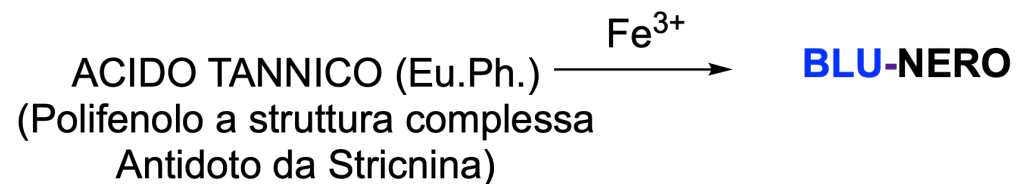
verde

PIROCATECHINA (Eu.Ph.)
(Antiossidante, sviluppo fotografico)



viola intenso

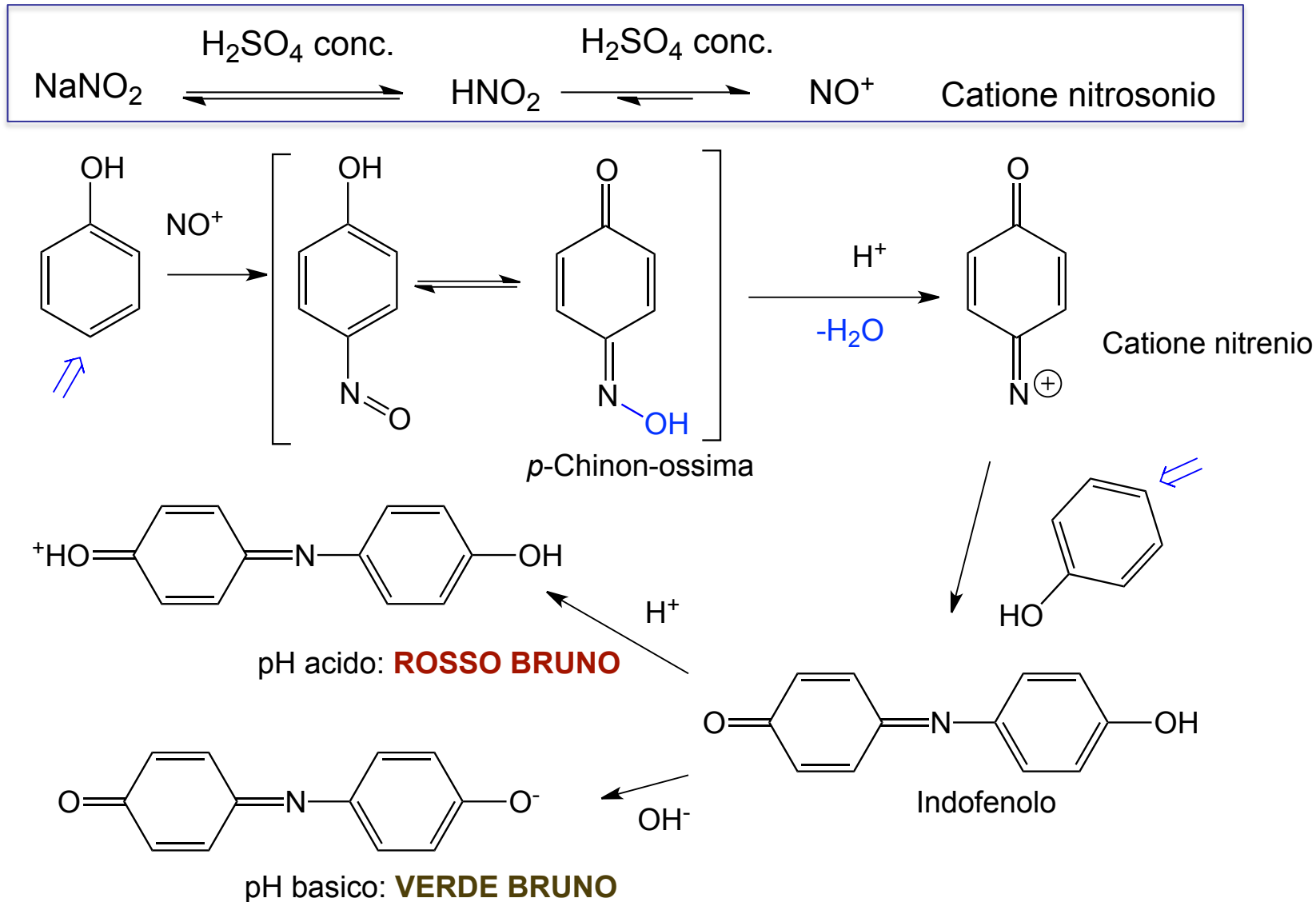
AC. SALICILICO (Eu.Ph.)
(Antiinfiammatorio, cheratolitico)



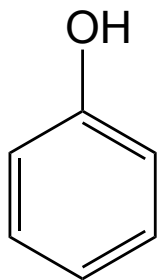
3. Reazioni specifiche:

○ Reazione di LIEBERMANN (o dell'INDOFENOLO). Il fenolo è in eccesso!

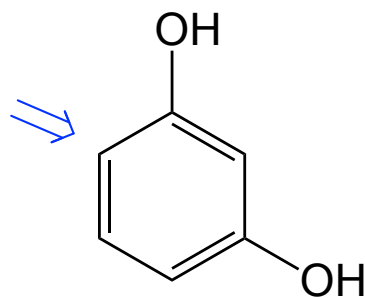
Vale per fenoli con la posizione para libera! E' una SE aromatica.



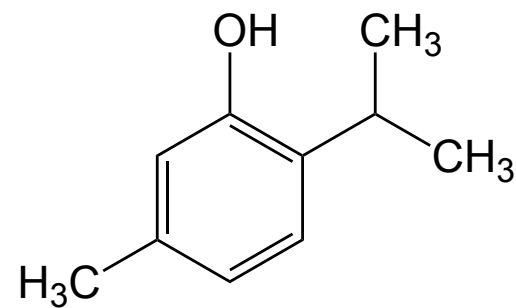
Alcune sostanze Eu.Ph. positive a Liebermann:



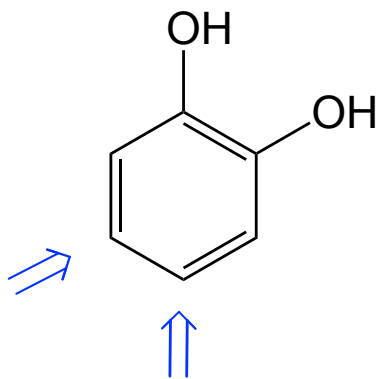
↑↑
FENOLO (Eu.Ph.)
(antisettico)



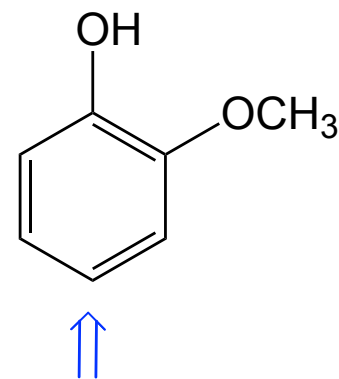
↑↑
RESORCINA (Eu.Ph.)
(antisettico antiprurito depigmetizzante)



↑↑
TIMOLO (Eu.Ph.)
(antisettico antibatterico)



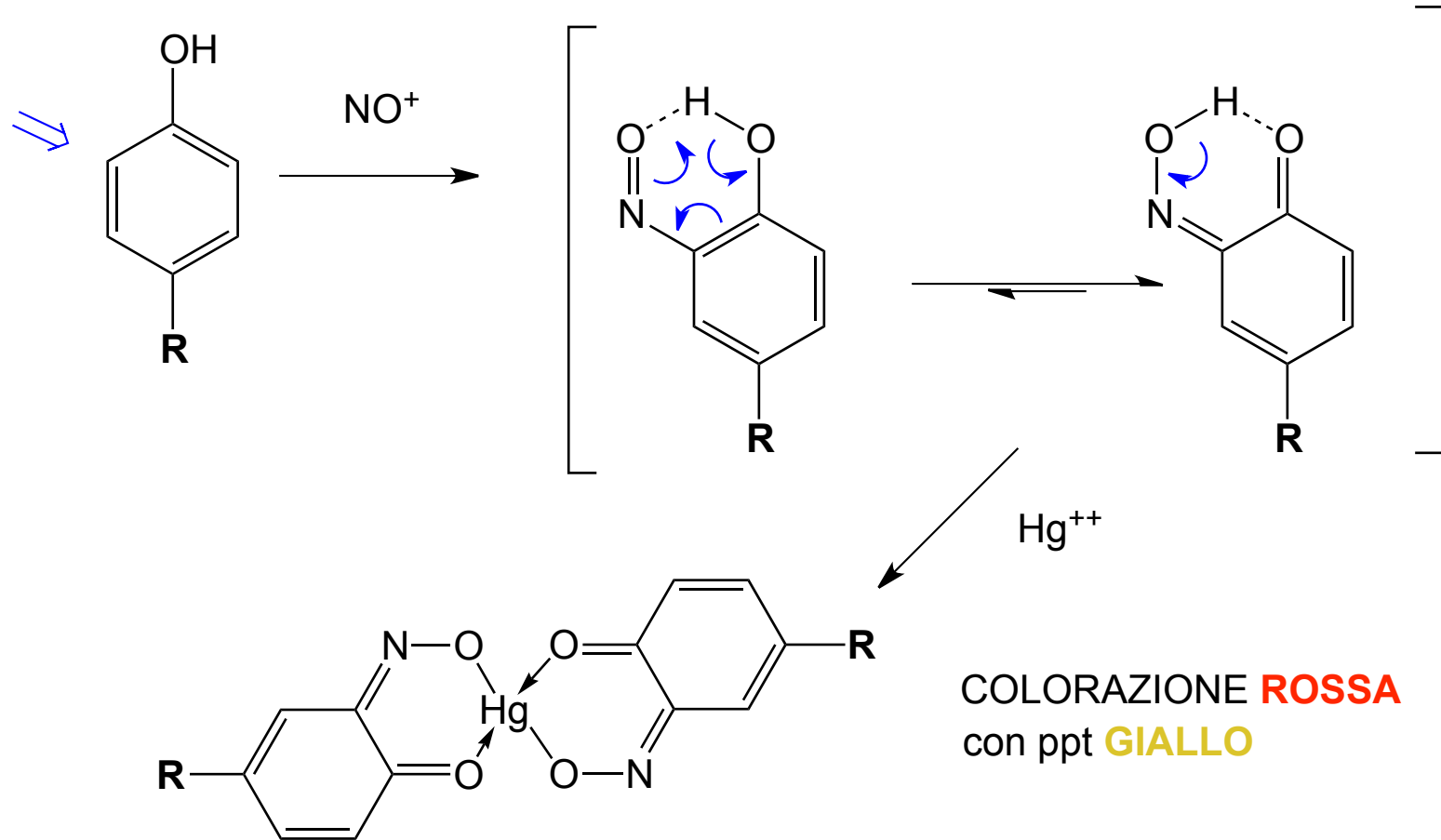
↑↑
PIROCATECHINA (Eu.Ph.)
(antiossidante, in fotografia riduce Ag⁺)



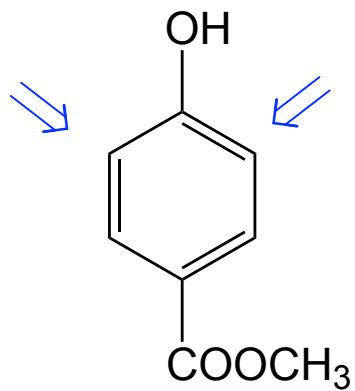
↑↑
GUAIACOLO (Eu.Ph.)
(espettorante balsamico, antisettico)

- Reazione di MILLON : $\text{Hg}^\circ + \text{HNO}_{3\text{conc.}}$ (Hg^+ , Hg^{2+} , **NO^+** , NO_2^+)

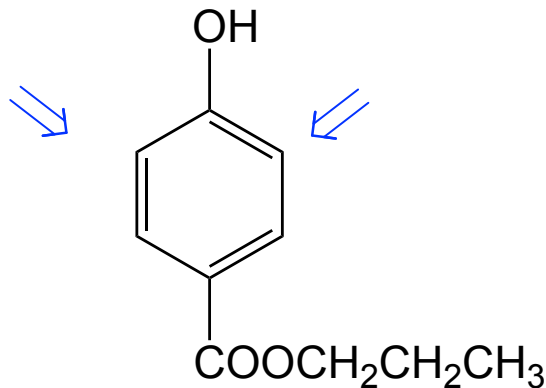
Vale per fenoli con la posizione *para* occupata con almeno una posizione *orto* libera! Reazione di formazione di complesso un chelato del mercurio.



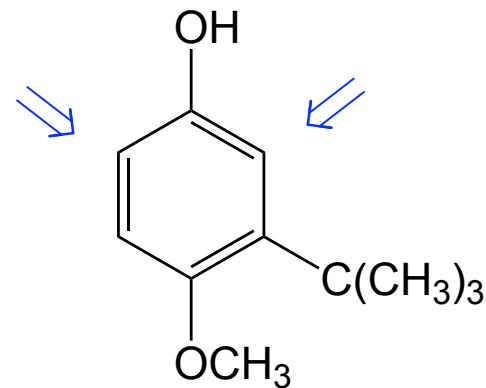
Alcune sostanze Eu.Ph. positive a Millon:



METIL-*p*-IDROSSIBENZOATO
(Eu.Ph.)
(conservante, antimicotico)

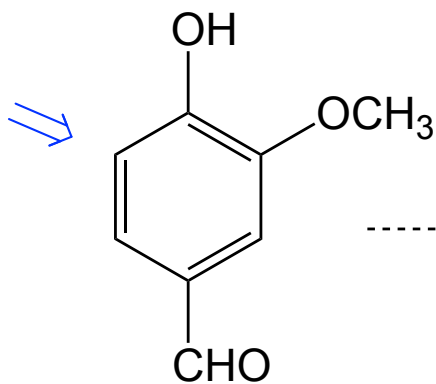


PROPIL-*p*-IDROSSIBENZOATO (Eu.Ph.)
(conservante, antimicotico)



BUTILIDROSSIANISOLO (Eu.Ph.)
(antiossidante alimentare)

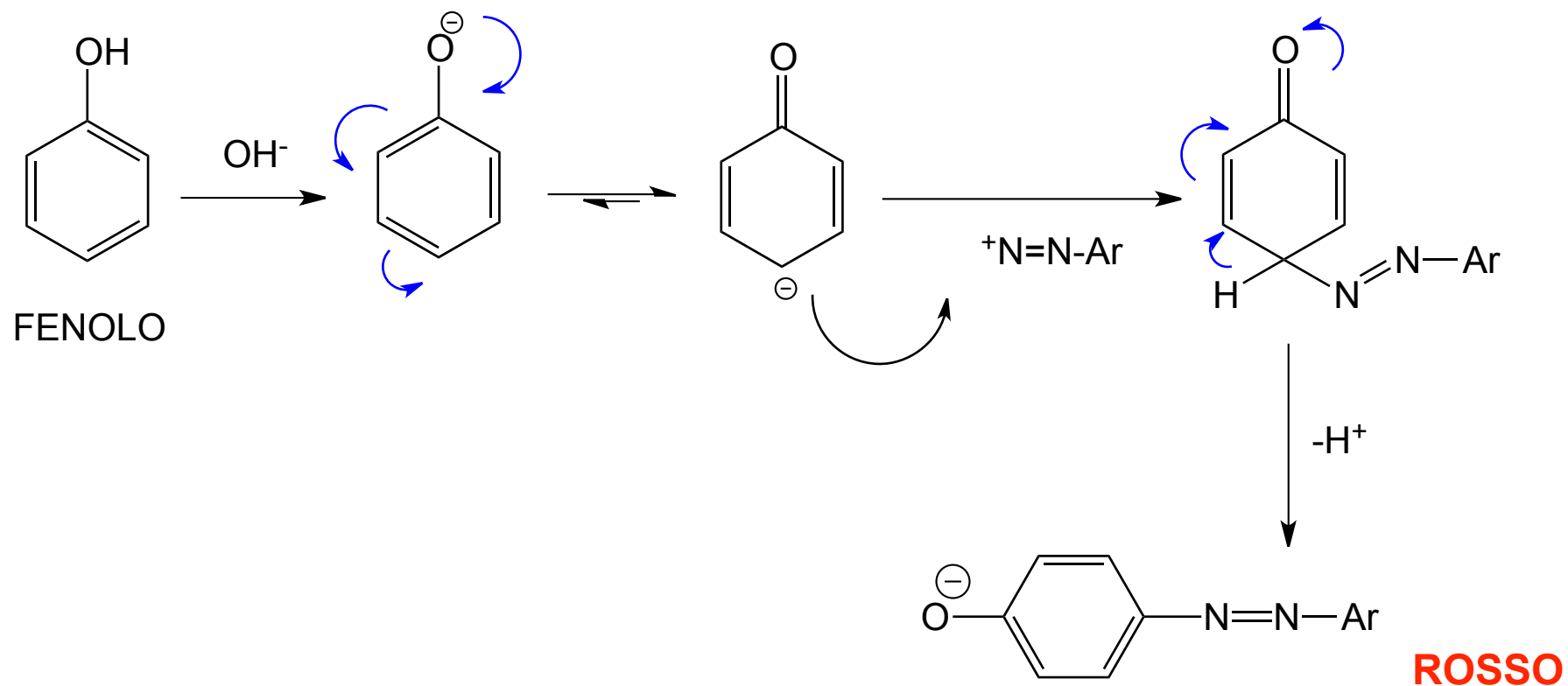
Differenziabili dal $\neq$ *p.f.* (*danno le stesse reazioni di riconoscimento*)



VANILLINA (Eu.Ph.)
(aromatizzante, reagente)

Avendo solo 1 posizione orto libera darà una reazione più lenta e la formazione del chelato avviene più lentamente!

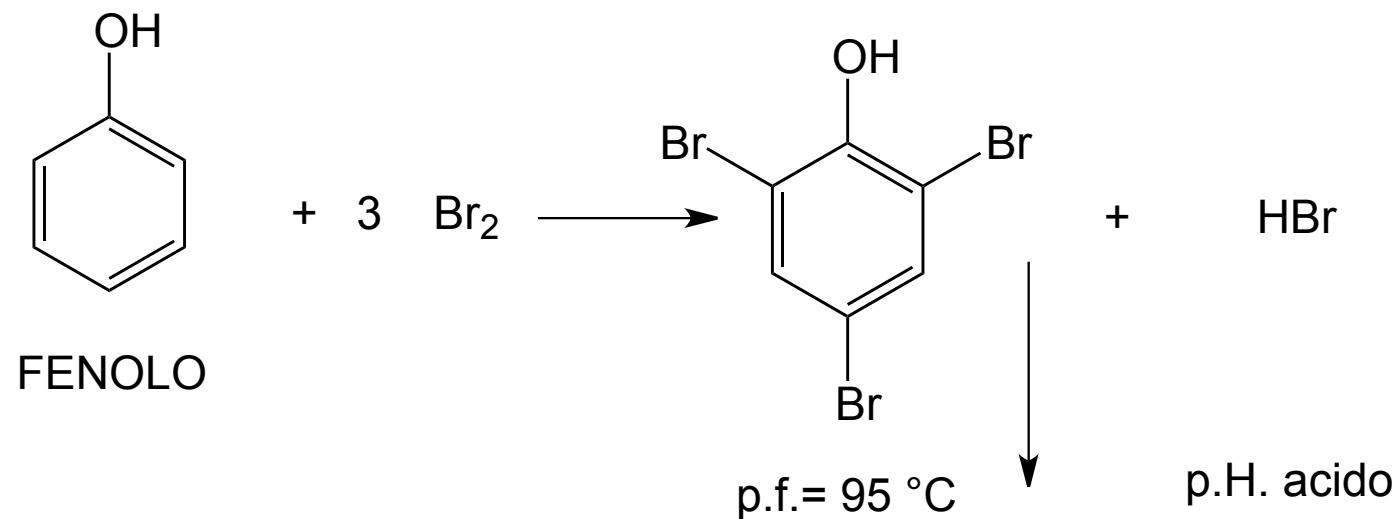
- Reazione di COPULAZIONE con sali di diazonio (reagente) in ambiente alcalino. Avevamo già visto nell'analisi organica i meccanismi vari.



3. Reazioni di ossidabilità:

- Positivo con KMnO_4 e all'acqua di Br_2 . DECOLORAZIONE (e ppt bianco-giallino)

Es.



RIASSUMENDO:

- Carattere acido, solubili in basi (NaOH o NaHCO₃);
 - Generalmente solidi con p.f. netto;
-
1. Reazione di complessazione con ioni Fe³⁺ a dare colorazioni generalmente **VIOLA**;
 2. Reazione di Liebermann dell'indofenolo per fenoli con la posizione *para* libera: colorazioni **ROSSE** (H⁺) e **VERDE** (OH⁻);
 3. Reazione di Millon per fenoli con la posizione *para* occupata (e almeno una *orto* libera): colorazione **ROSSA** e ppt **GIALLO**;
 4. Reazione di copulazione con sali di diazonio: colorazioni **ARANCIO-ROSSE**;
 5. Reazione di ossidazione con H₂O/Br₂ sull'anello.

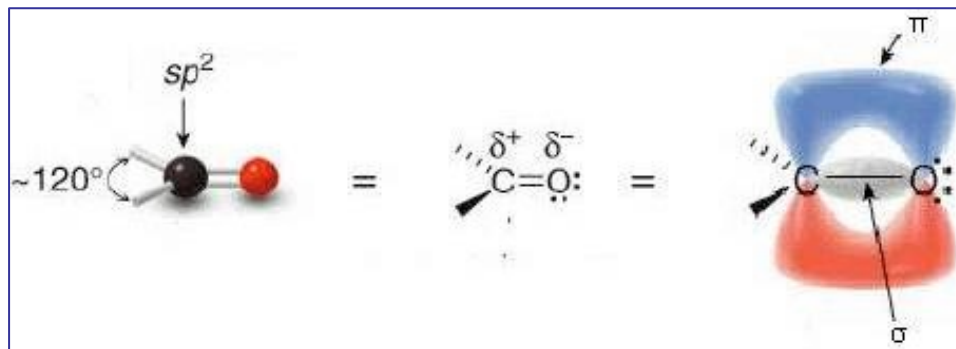
B. COMPOSTI CARBONILICI metodi chimici e strumentali (Uv e IR)

ALDEIDI e CHETONI	ACIDI CARBOSSILICI e DERIVATI
<i>Pochi composti in Eu.Ph.</i>	<i>Molti composti in Eu.Ph.</i>
Hanno solo atomi di C o H legati al carbonile	Hanno atomi elettronegativi legati al carbonile
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$ Aldeidi $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$ Chetoni	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$ Acidi $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \end{array}$ Esteri $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{NRR}' \end{array}$ Ammidi $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{Cl} \end{array}$ Cloruri acilici $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$ Anidridi $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}^-\text{Na}^+ \end{array}$ Sali degli acidi

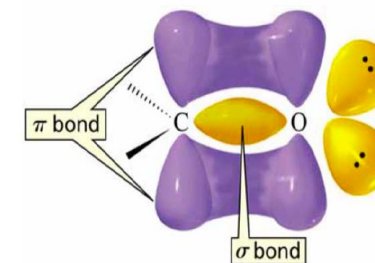
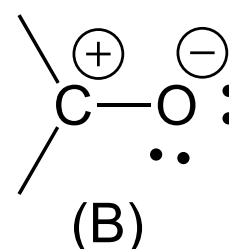
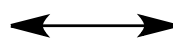
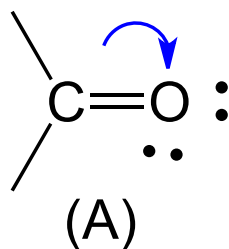
- **ALDEIDI E CHETONI** Metodi chimici e strumentali (UV e IR)

Il gruppo C=O è funzione presente in aldeidi, chetoni, esteri, acidi carbossilici, ecc. L'atomo di C carbonilico è ibridato sp^2 ed è costituito da un legame σ ed uno π .

L'atomo di O ha un'elettronegatività (3.5 eV) molto più elevata del C (2.5 eV) di conseguenza la nuvola elettronica è fortemente spostata verso l'ossigeno.

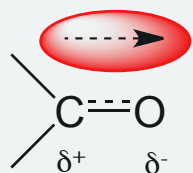


Per questo motivo esiste una risonanza che può essere schematizzata da 2 forme limite delle quali la prima (A) è la più stabile.

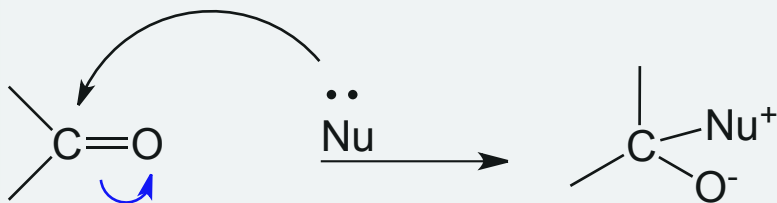


Di conseguenza le caratteristiche fondamentali del gruppo C=O sono due:

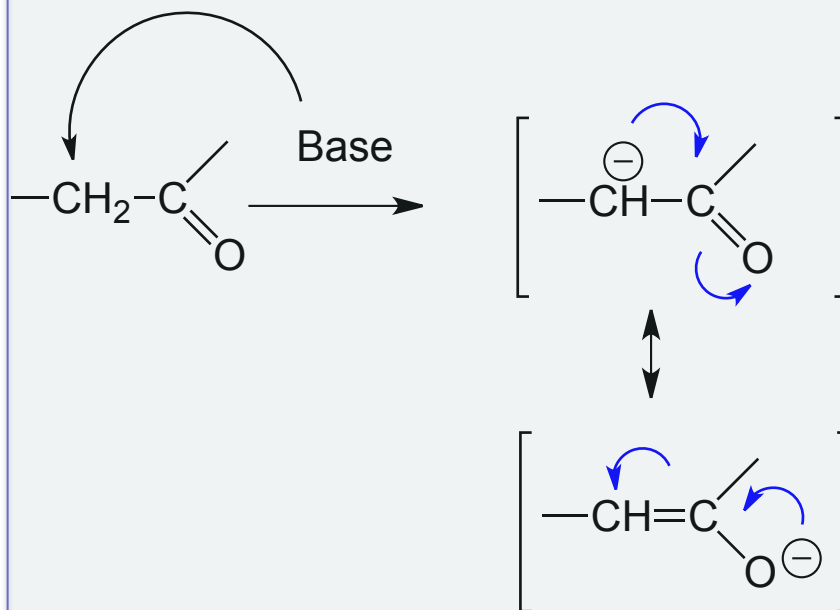
- Polarizzazione del legame dovuta agli elettroni π .



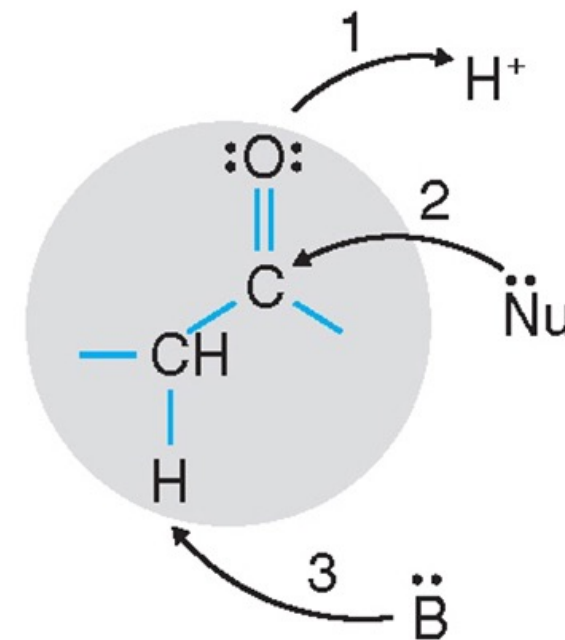
Es. reattività verso l'addizione
NUCLEOFILA



- Acidità dei H in α al carbonile.

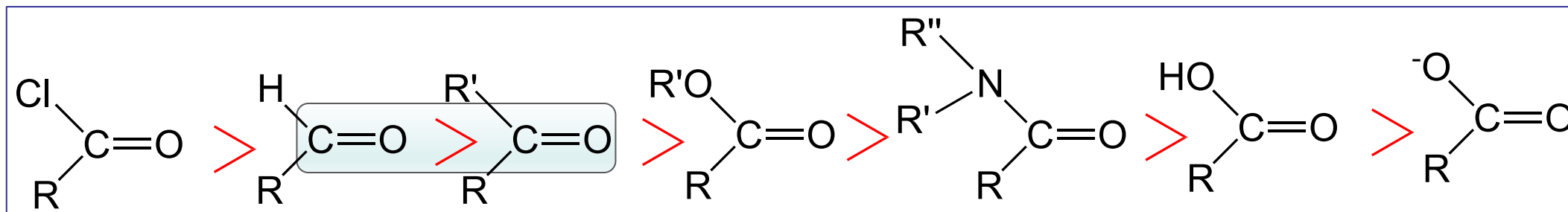


Es. reattività: CONDENSAZIONE
ALDOLICA



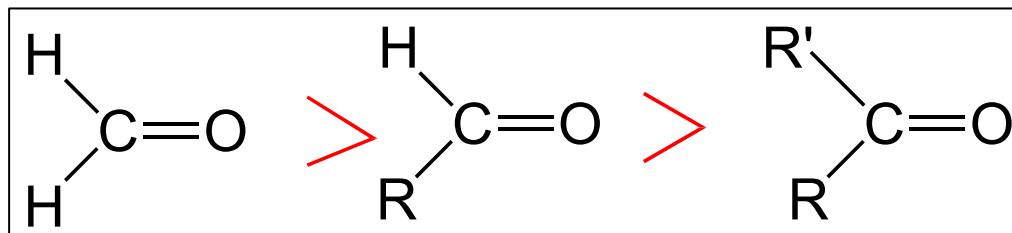
A. REATTIVITA' VERSO NUCLEOFILI

Il C del carbonile ha caratteristiche elettrofile (quindi reattivo verso nucleofili) che aumenta nell'ordine:



Questo perché i cloruri degli acidi hanno l'atomo di alogeno che essendo altamente elettronegativo polarizza maggiormente il $\text{C}=\text{O}$ rendendo l'atomo di C più elettrofilo. Viceversa i carbossilati stabilizzano molto il C per effetto induttivo forzando la carica elettrica dell'ossigeno verso il carbonio. I carbossilati sono praticamente inerti verso nucleofili.

I chetoni sono meno reattivi delle corrispondenti aldeidi sia per effetto induttivo (+I) aumentato per la presenza del secondo gruppo elettronrepulsore (CH_3 ad es.), sia per l'aumentato ingombro sterico che sfavorisce l'attacco sopra/sotto il piano del $\text{C}=\text{O}$.

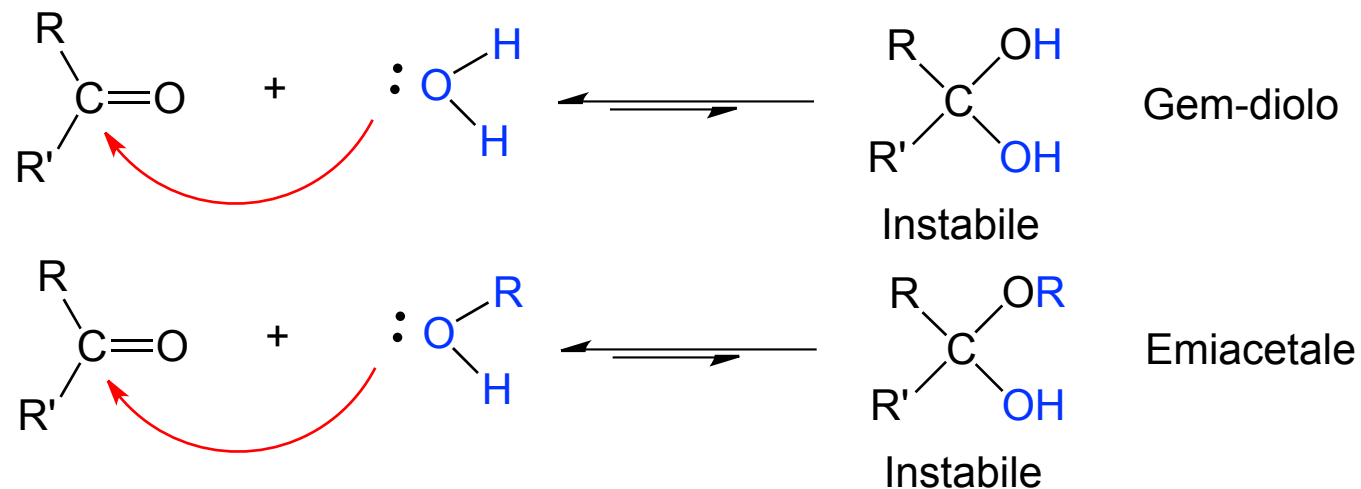


L'idrosolubilità è maggiore per i termini inferiori e la formaldeide (cancerogena !!!) è molto usata in sintesi organica data la sua buona reattività verso nucleofili.

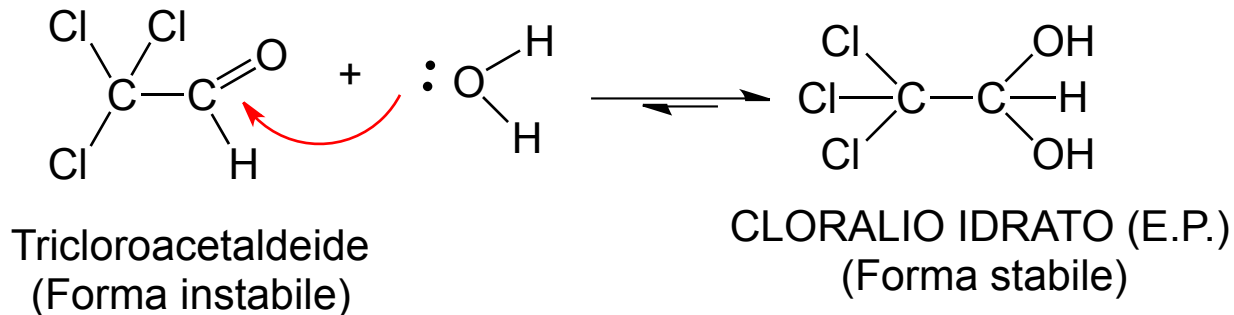
○ REAZIONE DI ADDIZIONE NUCLEOFILA

Riguarda l'addizione di nucleofili come H_2O , HCN , ROH , Reattivi di Grignard.

E' acido o base catalizzata e porta alla formazione di un C sp^3 ; si formano addotti instabili per cui l'equilibrio è spostato fortemente a sinistra.



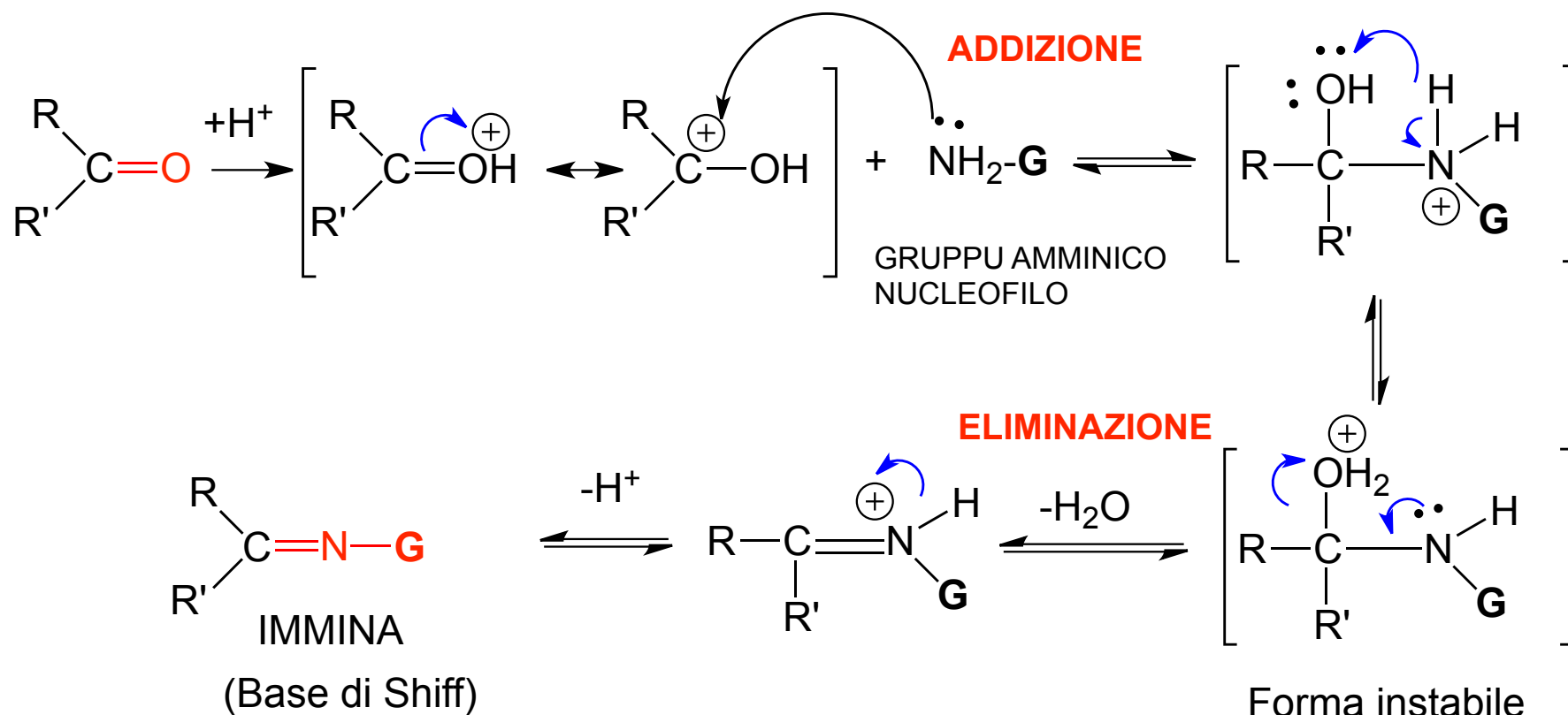
Un'eccezione è il **Cloralio Idrato** (Eu.Ph., ipnotico-sedativo in disuso) che risulta più stabile nella sua forma idrata per effetto elettronattrattore dei 3 alogeni (destabilizzano il carbonile).



○ REAZIONE DI CONDENSAZIONE (addizione + eliminazione): IMMINE o **Base di Schiff**

Si formano derivati solidi con p.f. ben definiti. Sono di solito catalizzate da ACIDI in modo da protonare l'O carbonilico e rendere il C più elettrofilo. L'ossigeno viene sostituito, ad es., da un atomo di azoto di una funzione amminica primaria formando così: ossime, (fenil)idrazoni, semicarbazoni, tiosemicarbazoni, ecc.

MECCANISMO:



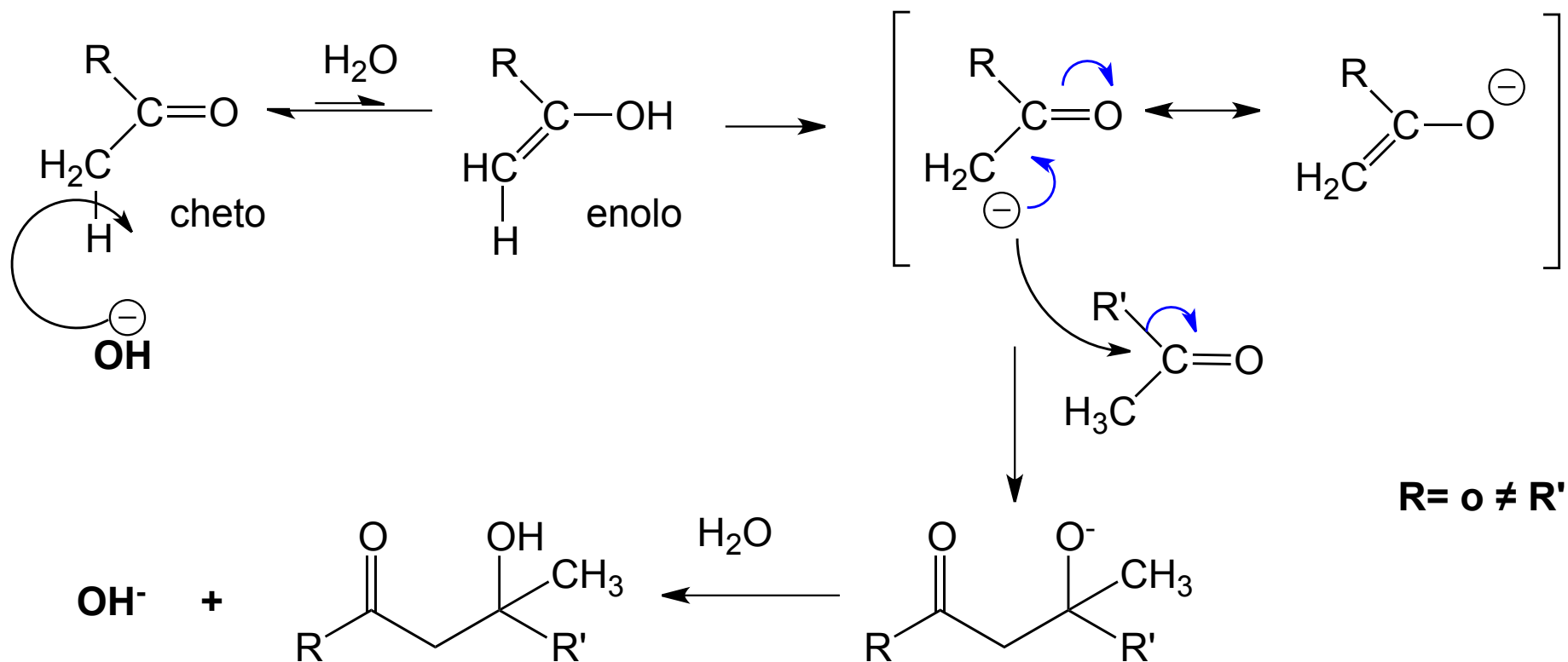
A seconda del nucleofilo utilizzato si otterranno:

Reazioni di condensazione		
$G-NH_2$	Prodotto della condensazione	
$G=H$	Immina alifatica	$RR'C=N-H$
$G=R$	Immina alifatica	$RR'C=N-R$
$G=Ar$	Immina aromatica	$RR'C=N-Ar$
$G=OH$	Ossima	$RR'C=N-OH$
$G=NH_2$	Idrazone	$RR'C=N-NH_2$
$G=NH-Ph$	Fenilidrazone	$RR'C=N-NH-Ph$

B. REATTIVITA' DEI PROTONI IN α ACIDI

I protoni in α , se presenti, al C del carbonile sono acidi e, quindi, suscettibili di essere eliminati con formazione di un nuovo legame C-C. In questo caso esiste una tautomeria cheto-enolica presente in condizioni acide (enolo) o basiche (enolato).

Un es. è la condensazione aldolica per formazione di una β -idrossialdeide ($R=H$) o β -idrossichetone ($R \neq H$):



- **PRINCIPALI REAZIONI**

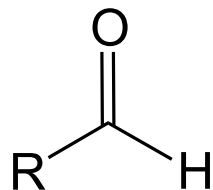
- 1. Reazioni Redox (ottimi riducenti):**

- REATTIVO DI **FEHLING**

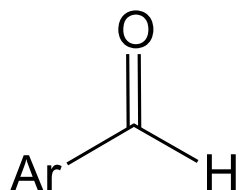
- 2. Reazioni Cromatiche:**

- BASI di SCHIFF
- ACIDO CROMOTROPICO/ H_2SO_4
- FENOLI/ H_2SO_4
- Ox. LATTATI (Eu.Ph.) con Resorcina/ H_2SO_4
- LEGAL per i chetoni

B. COMPOSTI CARBONILICI – **ALDEIDI**



ALDEIDI ALIFATICHE		IDROSOLUBILITA'
C ₁ E C ₂	GAS	buona fino a C ₄
Da C ₃ a C ₁₀	LIQUIDE	



ALDEIDI AROMATICHE		IDROSOLUBILITA'
P.M. BASSO	LIQUIDE	Nulla a meno di eventuali sostituenti idrofili sull'anello
P.M. ALTO	SOLIDE	

✓ PRINCIPALI REAZIONI

- **Reazioni Redox** (ottimi riducenti):

☐ REATTIVO DI **FEHLING**

- **Reazioni Cromatiche:**

☐ BASI di SCHIFF

☐ ACIDO CROMOTROPICO/H₂SO₄

☐ FENOLI/ H₂SO₄

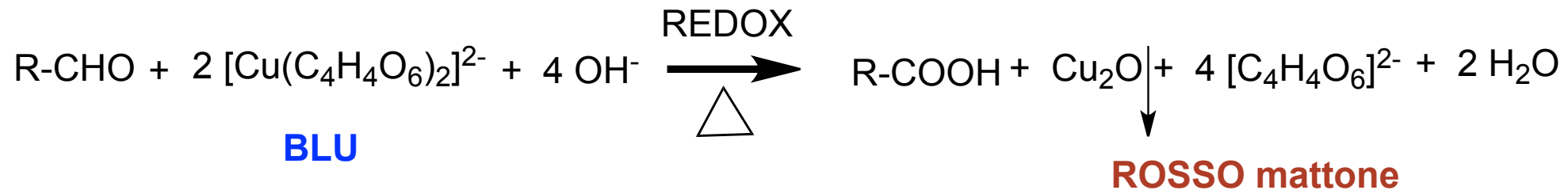
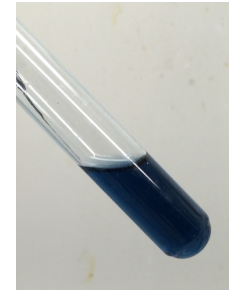
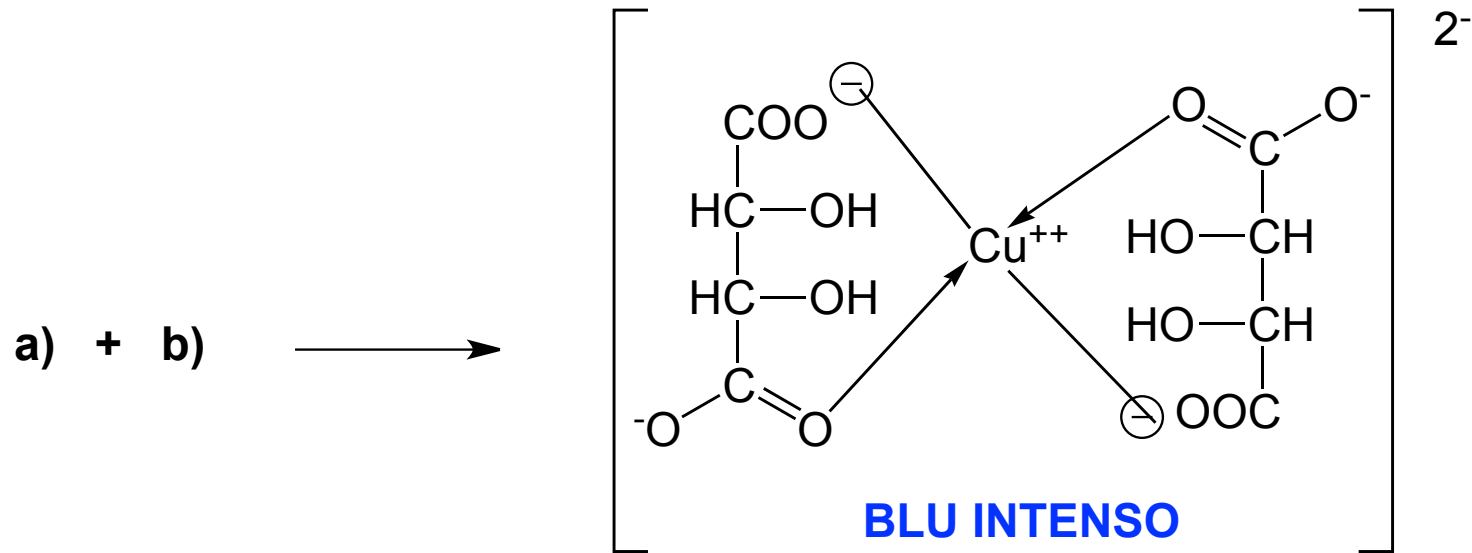
☐ Ox. LATTATI (Eu.Ph.) con Resorcina/H₂SO₄

☐ LEGAL per i chetoni

1. REAZIONI REDOX:

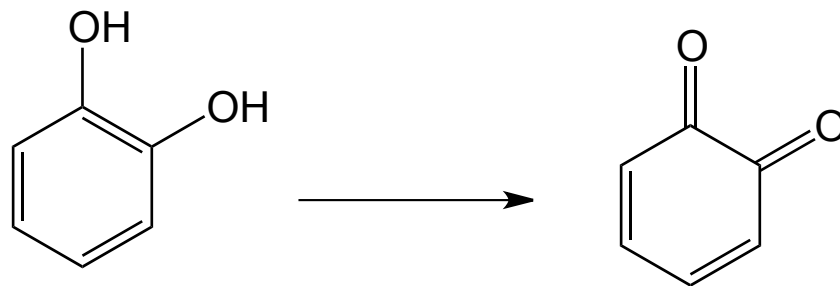
○ Fehling

E' costituito da due soluzioni acquose: CuSO_4 (**a**) e Tartrato di Na e K (**b**) che vengono mescolate al momento dell'uso formando un complesso colorato di blu, e successivamente fatte reagire con l'aldeide che dà una redox formando Cu_2O che precipita ROSSO-mattone.

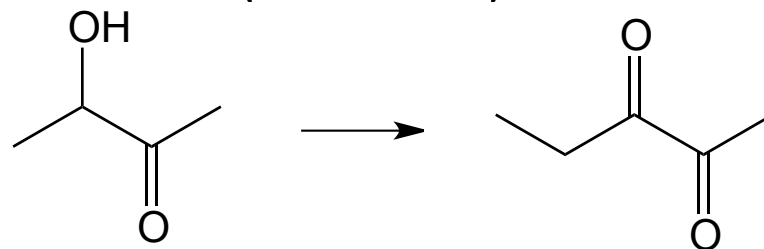


Possono subire ossidazione da tali reattivi anche altri gruppi facilmente ossidabili quali:

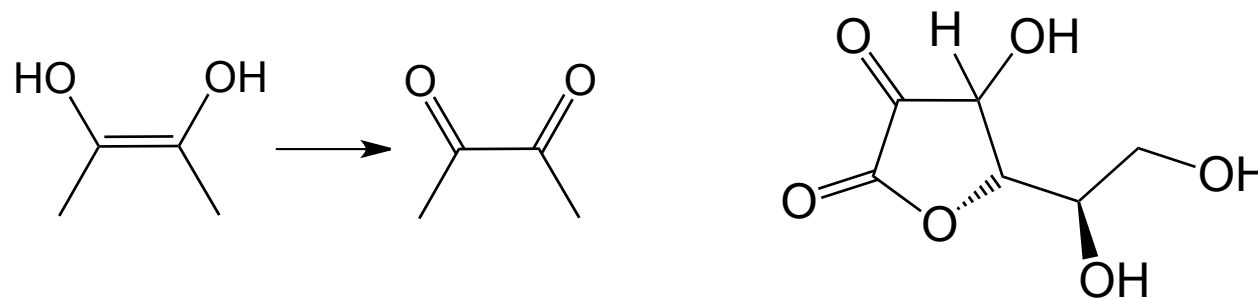
- POLIFENOLI (e AMMINOFENOLI)



- α -IDROSSICARBONILICI (Es. Steroli)



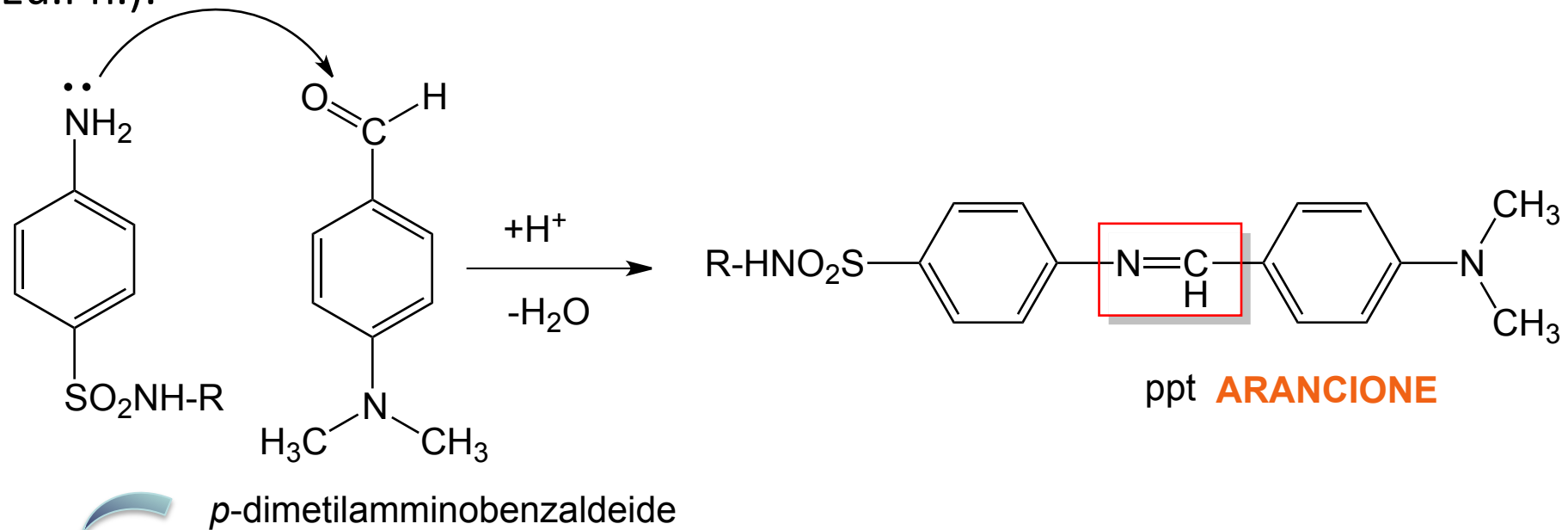
- ENEDIOLI (Es. ACIDO ASCORBICO Eu.Ph.)



2. REAZIONI CROMATICHE:

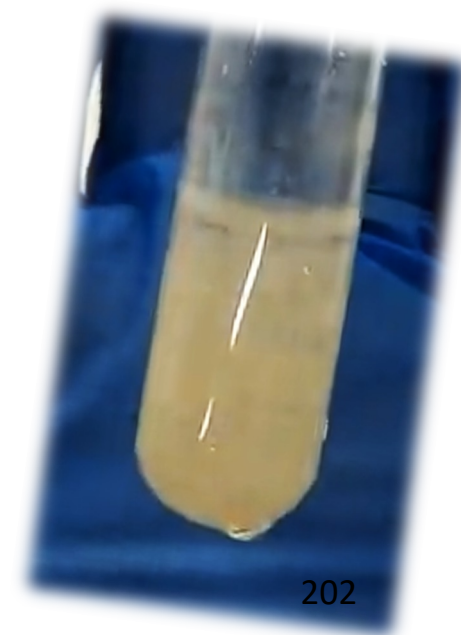
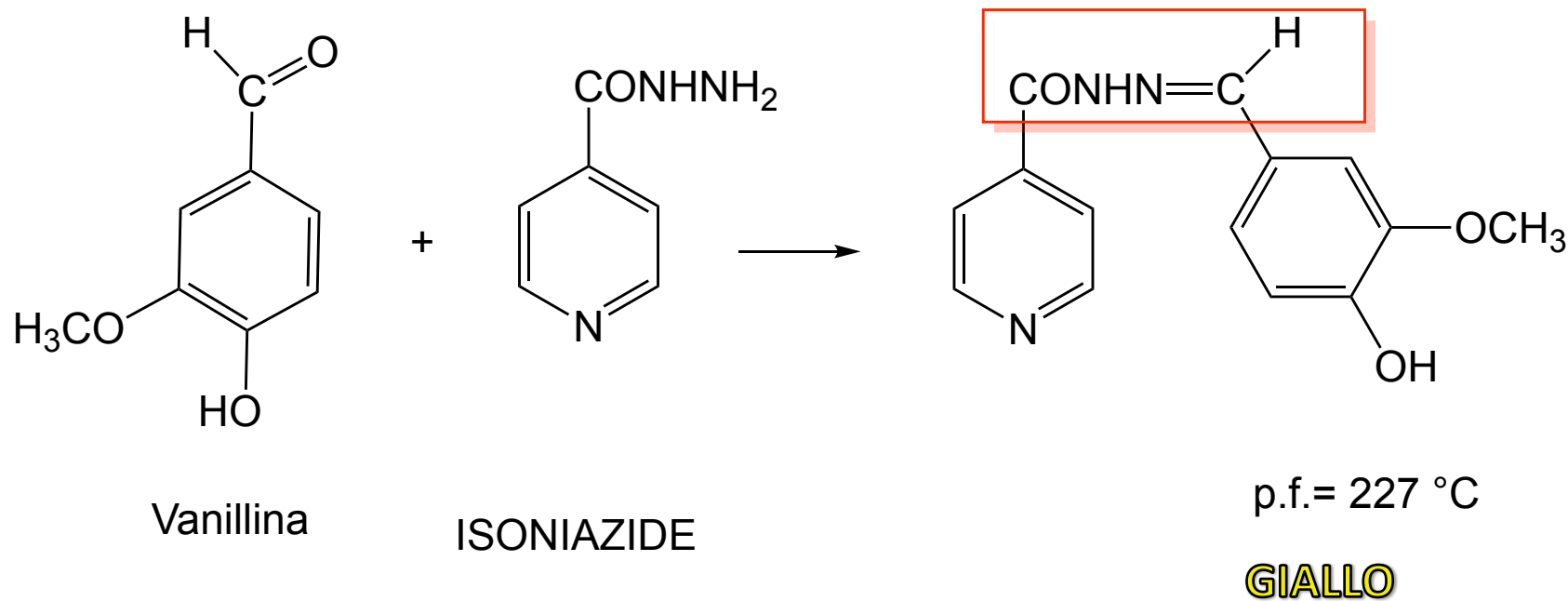
○ Reazione di formazione delle basi di Schiff

Il meccanismo è quello già visto in precedenza per la reazione di condensazione del gruppo carbonilico. Un tipica reazione è quella che avviene tra il reattivo *p*-dimetilamminobenzaldeide e la funzione amminica primaria caratteristica della maggior parte dei sulfamidici (Eu.Ph.):



Molto usata per l'identificazione di varie ammine aromatiche in quanto le basi di Schiff che si formano risultano molto stabili!

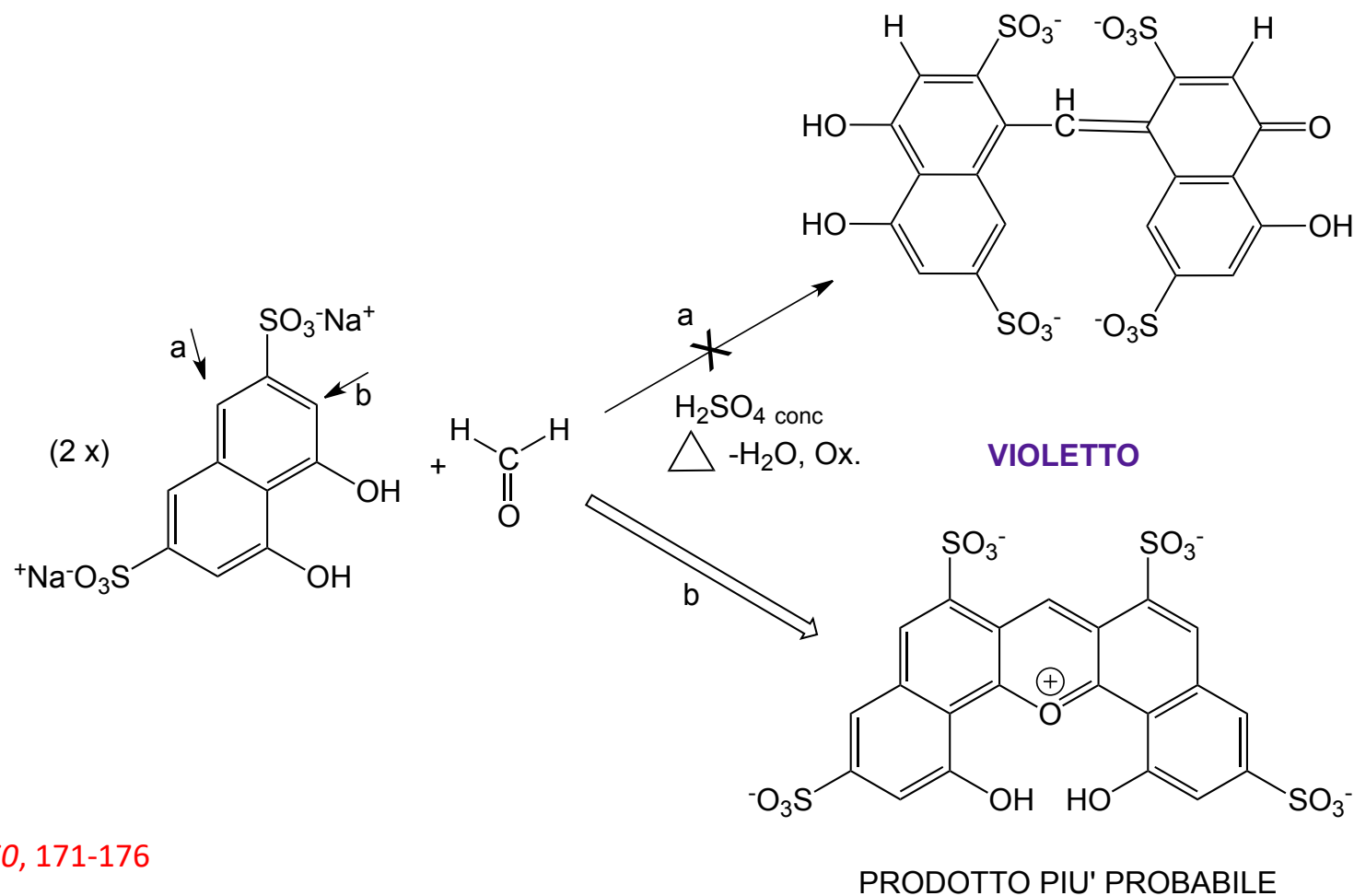
Un'altra reazione che sfrutta la condensazione del gruppo aldeidico è quella di riconoscimento dell'**Isoniazide** (Eu.Ph.) con la Vanillina per dare un derivato solido a p.f. definito.



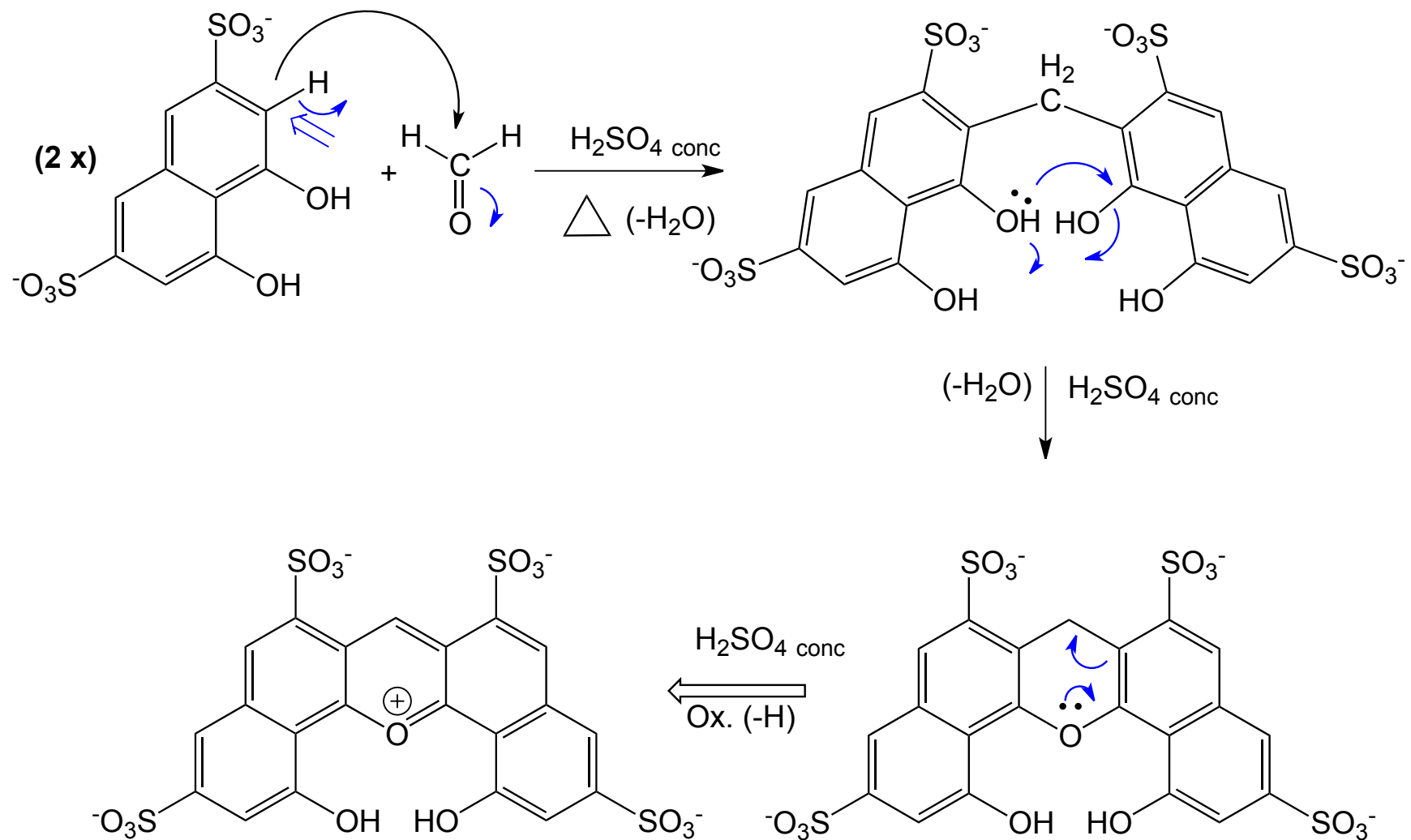
○ Reazione dell'Acido Cromotropico/ H_2SO_4 conc.

L'aldeide formica $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ è un gas a T°.a. (p.eb. -21°C) ed è solubile in H_2O fino al 37%. E' iscritta nella Eu.Ph. come formalina o formolo (cancerogena !!).

Viene liberata da molte reazioni chimiche (degradazioni...) di composti Eu.Ph. e può venir riconosciuta, risalendo così alla sostanza di origine, dalla seguente reazione.



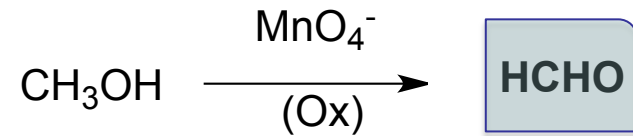
Meccanismo:



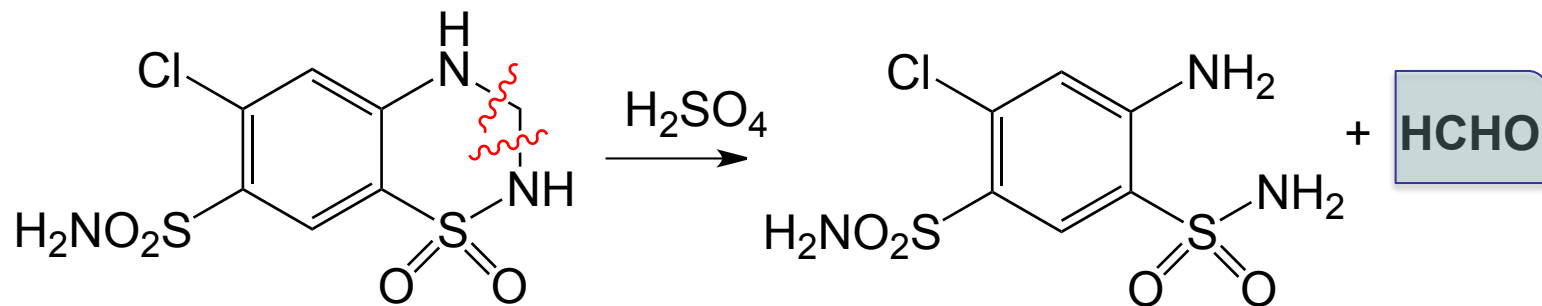
VIOLETTO

Danno reazione positiva tutti i derivati che liberano formaldeide.

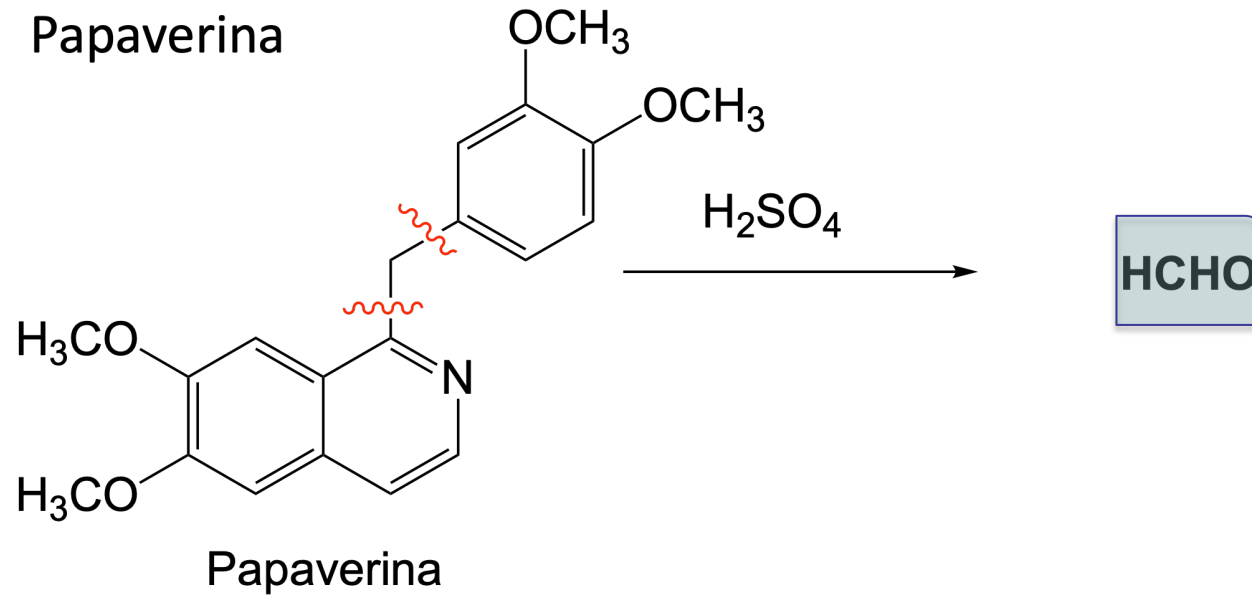
1) Metanolo



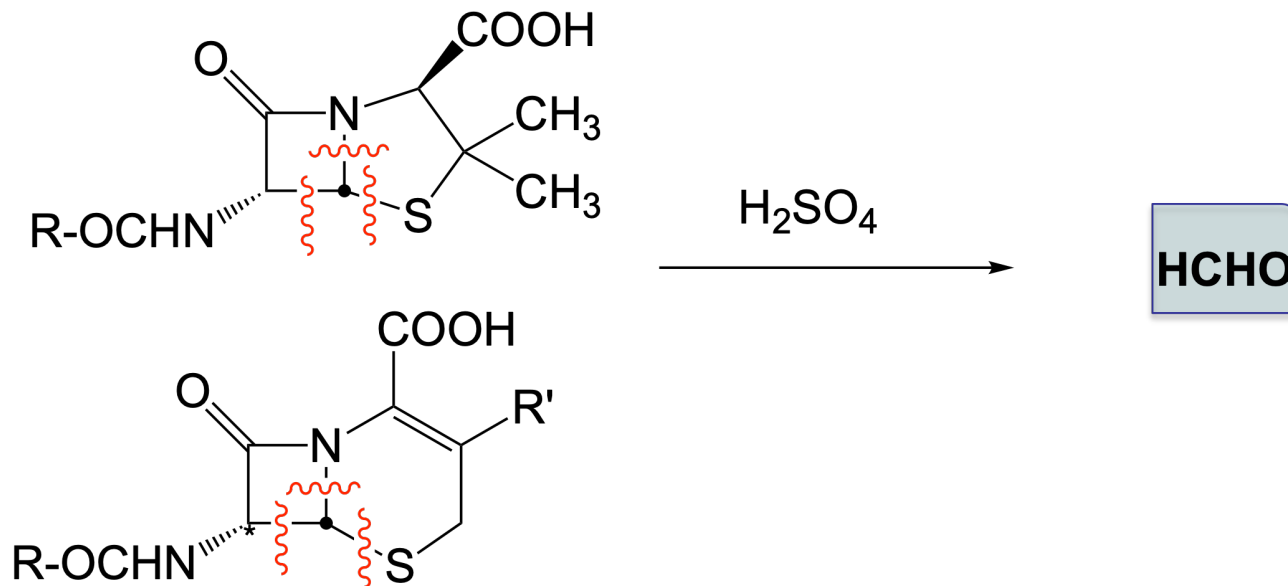
2) Diuretici solfonamidici (Idroclorotiazide e Clorotiazide):



3) Papaverina

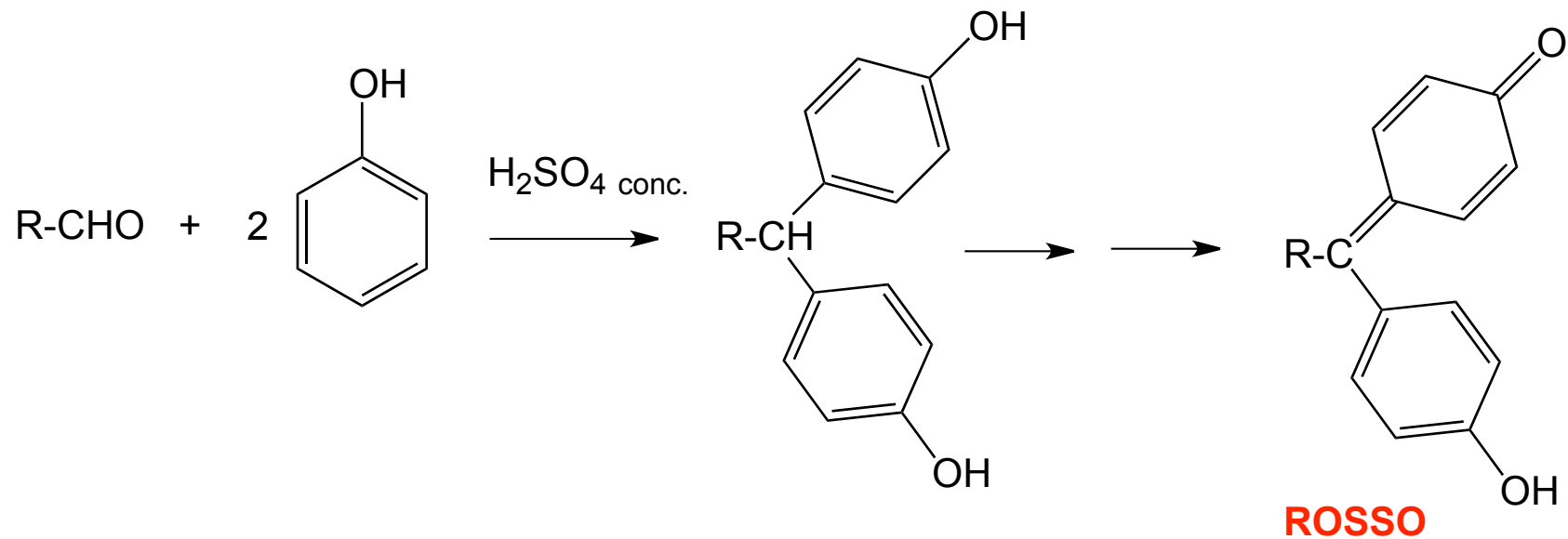


4) Penicilline e cefalosporine:



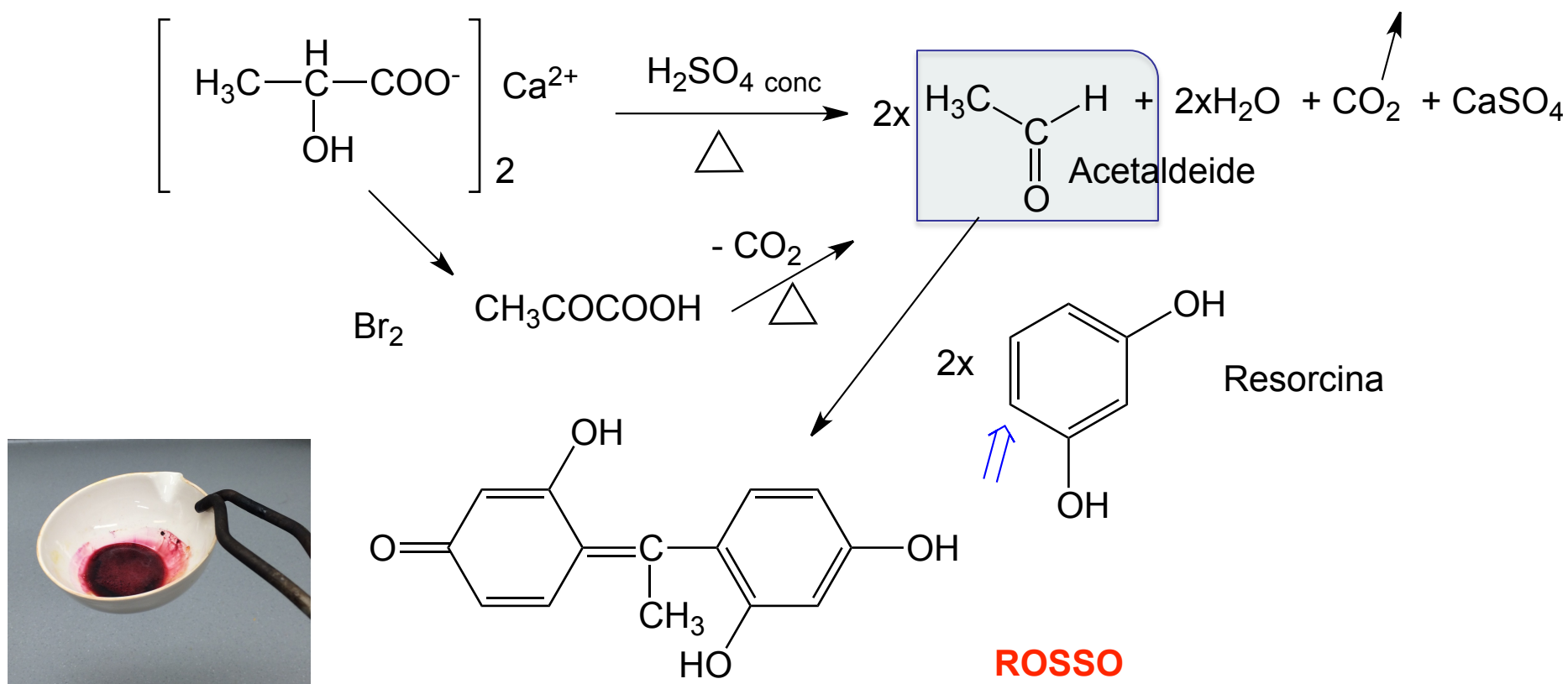
○ **Reazione con Fenoli e H_2SO_4 conc. (Le Rosen)**

Per il meccanismo si veda il cap.2. Positiva anche per i (poli)fenoli. Reazione dei difenilmetani.



○ **Ossidazione dei LATTATI con H_2SO_4 conc. o con $\text{H}_2\text{O}/\text{Br}_2$ (R. di Mohler).**

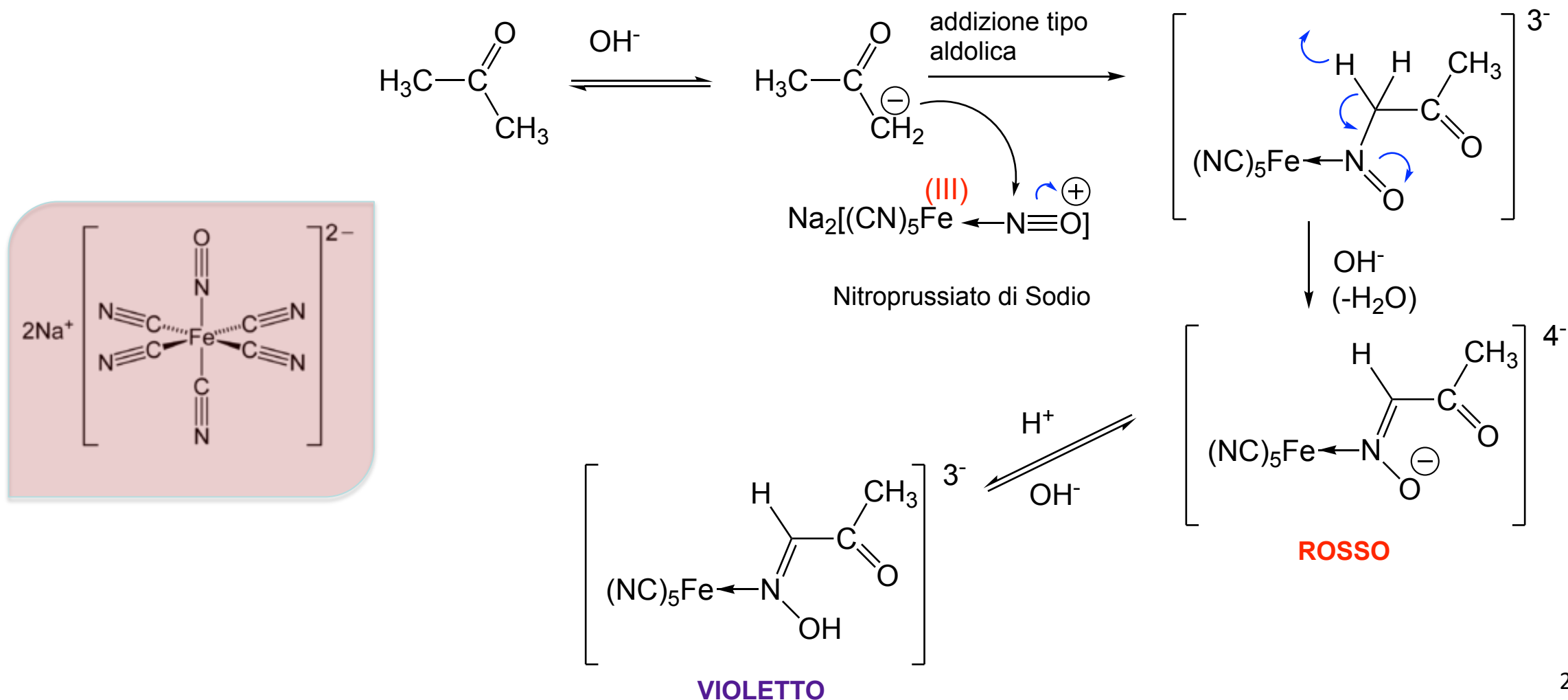
Si sfrutta anche in questo caso l' H_2SO_4 conc. (si può usare anche l'acqua di Br_2) che ossida la funzione alcolica del **Ca-Lattato** e **Mg-Lattato** (Eu.Ph.) ad acetaldeide, la quale poi reagirà positivamente con Resorcina dando una colorazione rossa tipica dei derivati del difenilmetano.

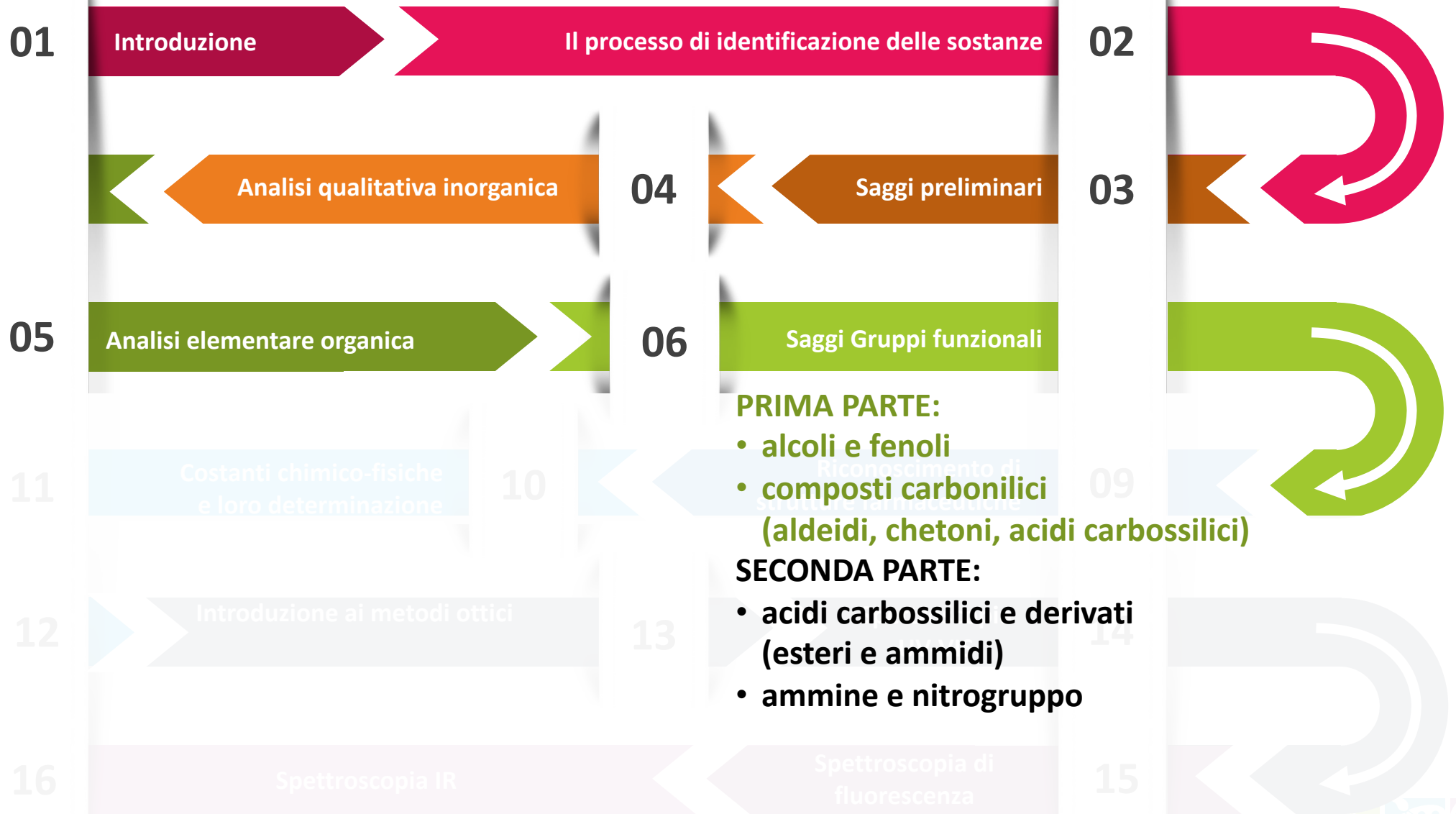


N.B.: Acido Tartarico/Tartrati danno la stessa reazione

○ Saggio di Legal per i chetoni

E' positivo per tutti i chetoni , ma anche aldeidi con un CH_3 o un CH_2 in α al $\text{C}=\text{O}$ (e sostanze che per ossidazione lo diventano, es. Acido citrico).





Gruppi funzionali



A. COMPOSTI OSSIDRILATI

- ALCOLI
- FENOLI

B. COMPOSTI CARBONILICI

- ALDEIDI E CHETONI
- **ACIDI CARBOSSILICI**
- **ESTERI E AMMIDI**

C. AMMINE

D. NITROGRUPPI

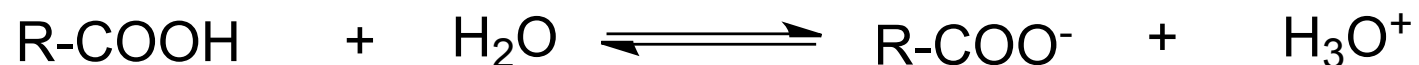
- **ACIDI CARBOSSILICI E DERIVATI (sali)**

Metodi chimici e strumentali (p.f., UV e IR)

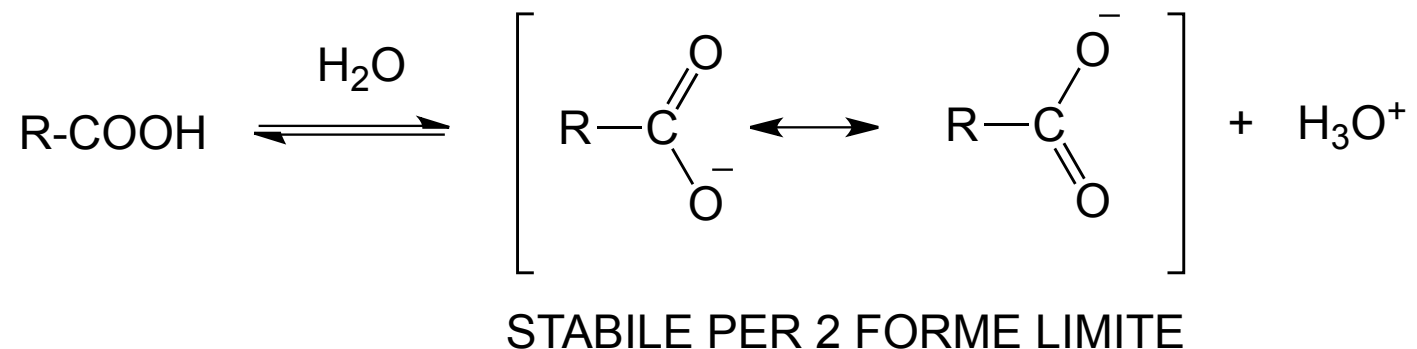
Si suddividono in:

- ALIFATICI: R-CO-Y (Y= OH, O⁻Na⁺)
- AROMATICI: Ar-CO-Y (Y= OH, O⁻Na⁺)

Caratteristica principale è l'acidità, che è superiore ad ogni altra classe di composti organici. In soluzione acquosa sono in equilibrio la forma indissociata (acido) e quella dissociata (carbossilato):

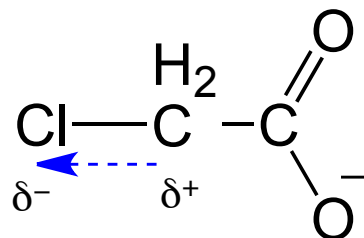


$$K_a = \frac{[\text{R-COO}^-] [\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{R-COOH}]}$$



Lo spostamento dell'equilibrio è funzione del tipo di R presente nell'acido:

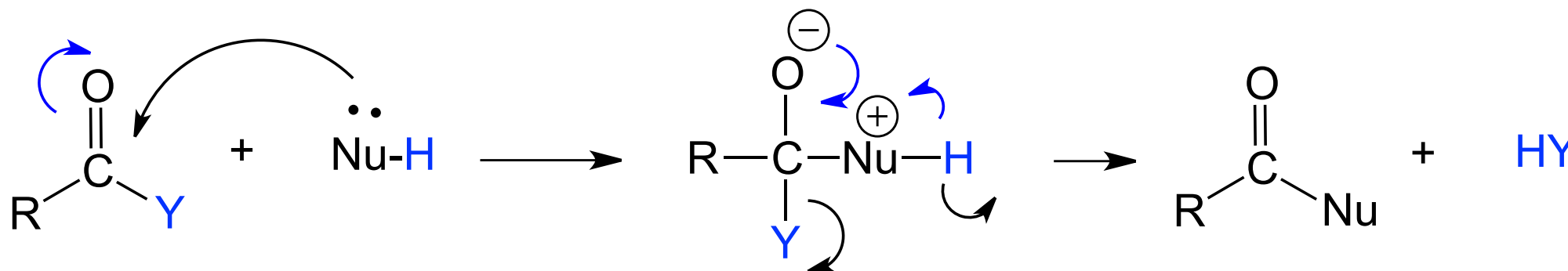
- ✧ Gruppi elettronattrattori (es. alogeni) aumentano l'acidità (diminuisce il pKa) in quanto attraendo su di sé la nuvola elettronica rendono più facile il distacco del protone;



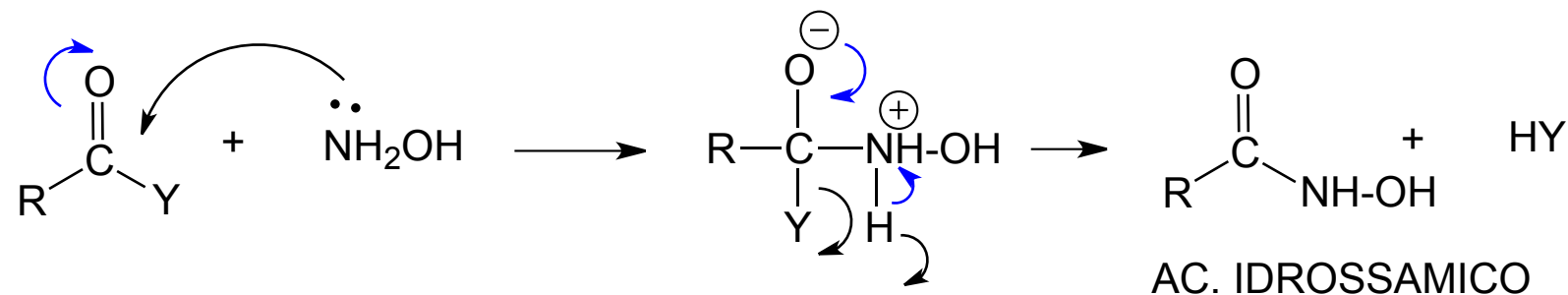
- ✧ Gruppi elettrondonatori/repulsori (es. gruppi alchilici) diminuiscono l'acidità (aumenterà la basicità della base coniugata)

Ad es. l'acido acetico $\text{pK}_a = 4.76$ è meno acido di quello formico $\text{pK}_a = 3.77$.

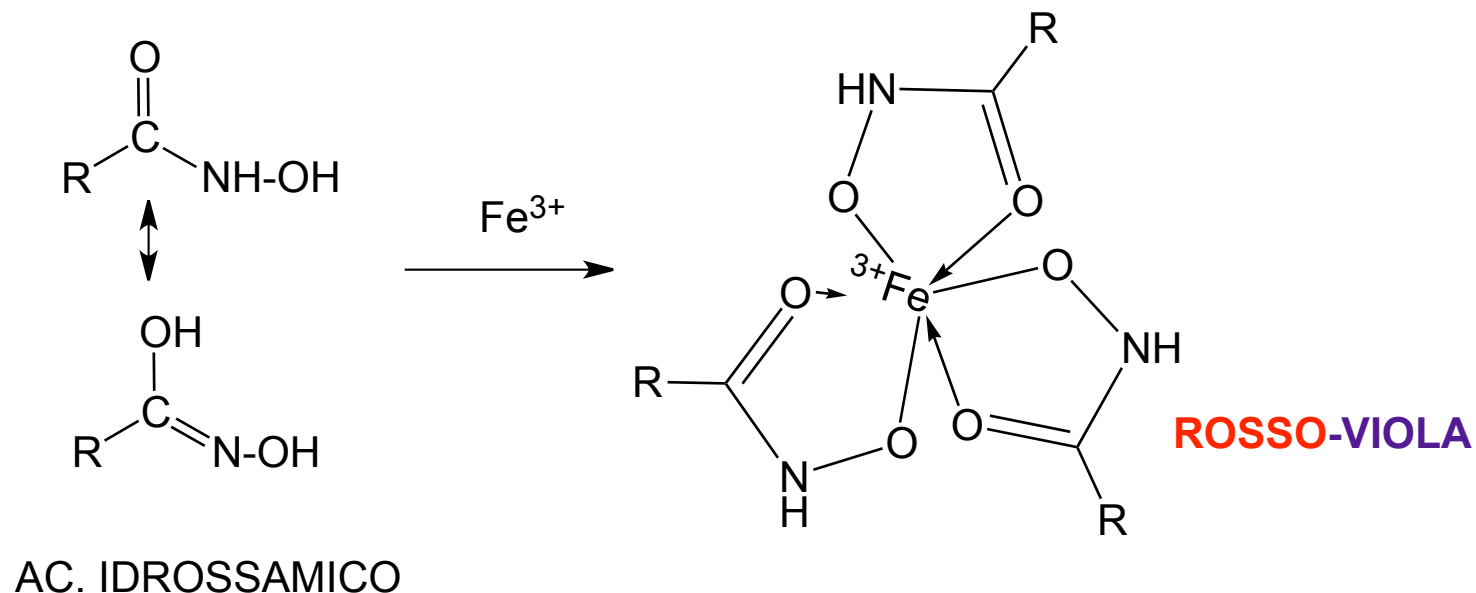
Abbiamo già visto la reattività del carbonile. Per gli acidi carbossilici e derivati parleremo solo di **SOSTITUZIONE NUCLEOFILA** e non di addizione nucleofila (tipica di aldeidi e chetoni). Quindi, si tratta di un'addizione seguita da un'eliminazione del gruppo uscente (non dell'ossigeno come nelle condensazioni !)



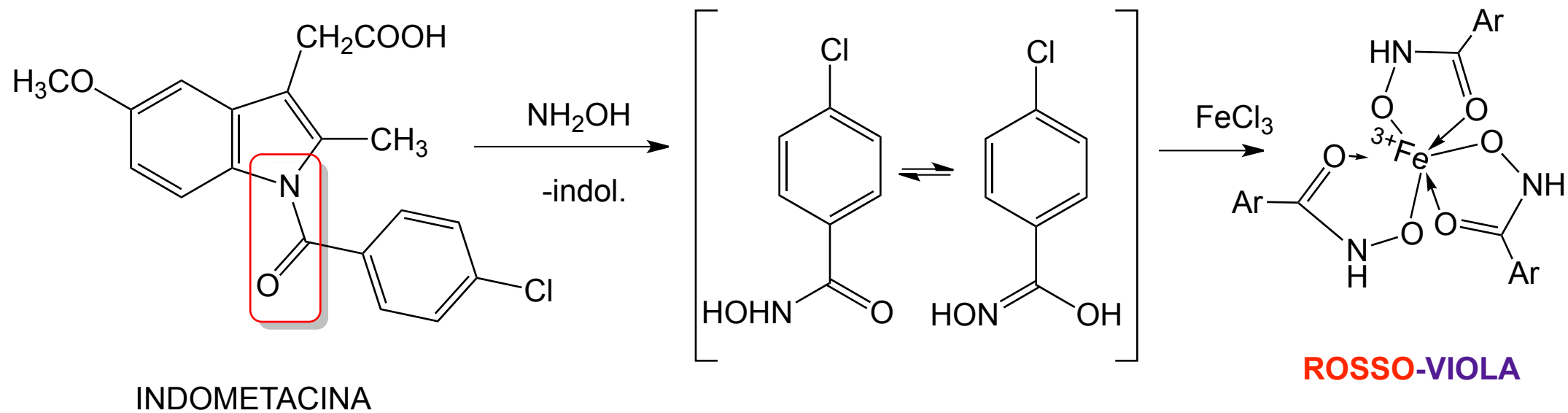
Un tipico esempio è la sostituzione con IDROSSILAMMINA:



Per aggiunta di una soluzione di Fe^{3+} si ottiene una colorazione rosso-violacea di un complesso (3:1) utile ai fini del riconoscimento degli acidi idrossamici:



Un esempio: INDOMETACINA



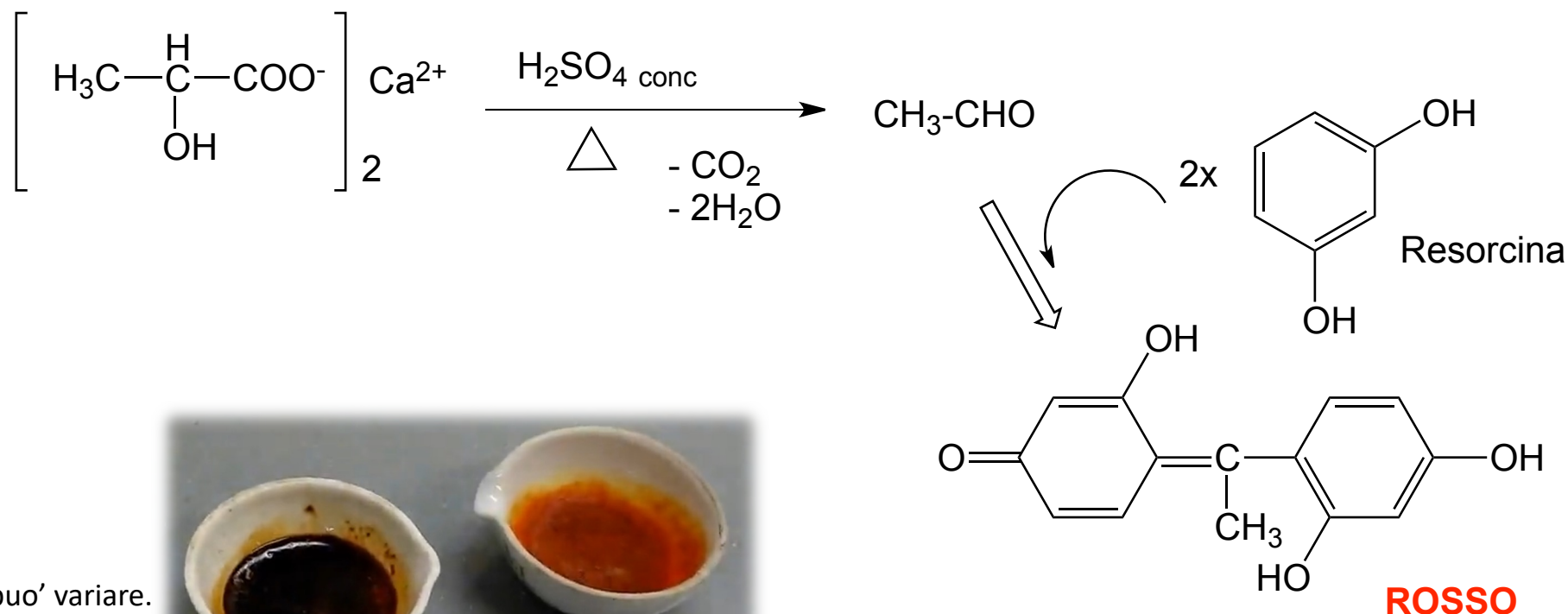
○ **ACIDI CARBOSSILICI ALIFATICI: R-COOH**

La funzione carbossilica è libera o salificata (sali di Na prevalentemente).

- I termini inferiori sono idrosolubili (CH_3COOH).
- Acidi bicarbossilici = 2 funzioni carbossiliche: $\text{R}(\text{COOH})_2$
- I termini ad alto P.M. sono solubili in NaHCO_3 (a differenza dei fenoli) ed in NaOH .
- Sono acidi abbastanza forti (es. ac. Tartarico: $\text{pK}_{\text{a}1} = 2.95$ e $\text{pK}_{\text{a}2} = 3.97$).

1. **LATTATI (Eu.Ph.: Acido Lattico, Ca-Lattato) e TARTRATI (Eu.Ph.: Ac. tartarico, K-Tartrato e Na-Tartrato; antiossidanti, correttori di acidità, stabilizzanti e lievitanti) : Ox. con H₂SO₄ conc. o H₂O/Br₂ a seguire SE aromatica con resorcina (R. di Mohler).**

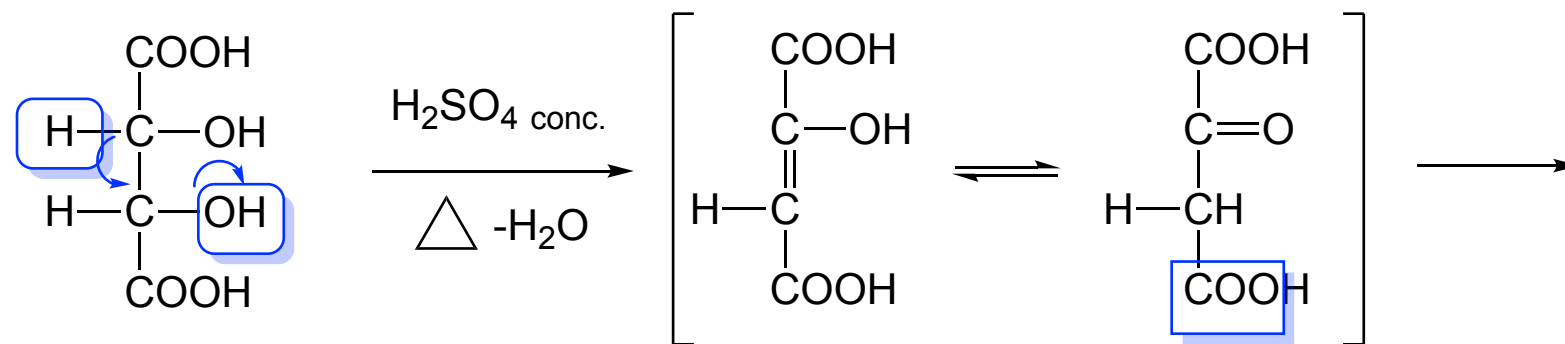
Già vista per le reazioni delle aldeidi. Si forma acetaldeide per ossidazione dando, per reazione con resorcina, una colorazione rosso-ciliegia tipica dei derivati del difenilmetano.



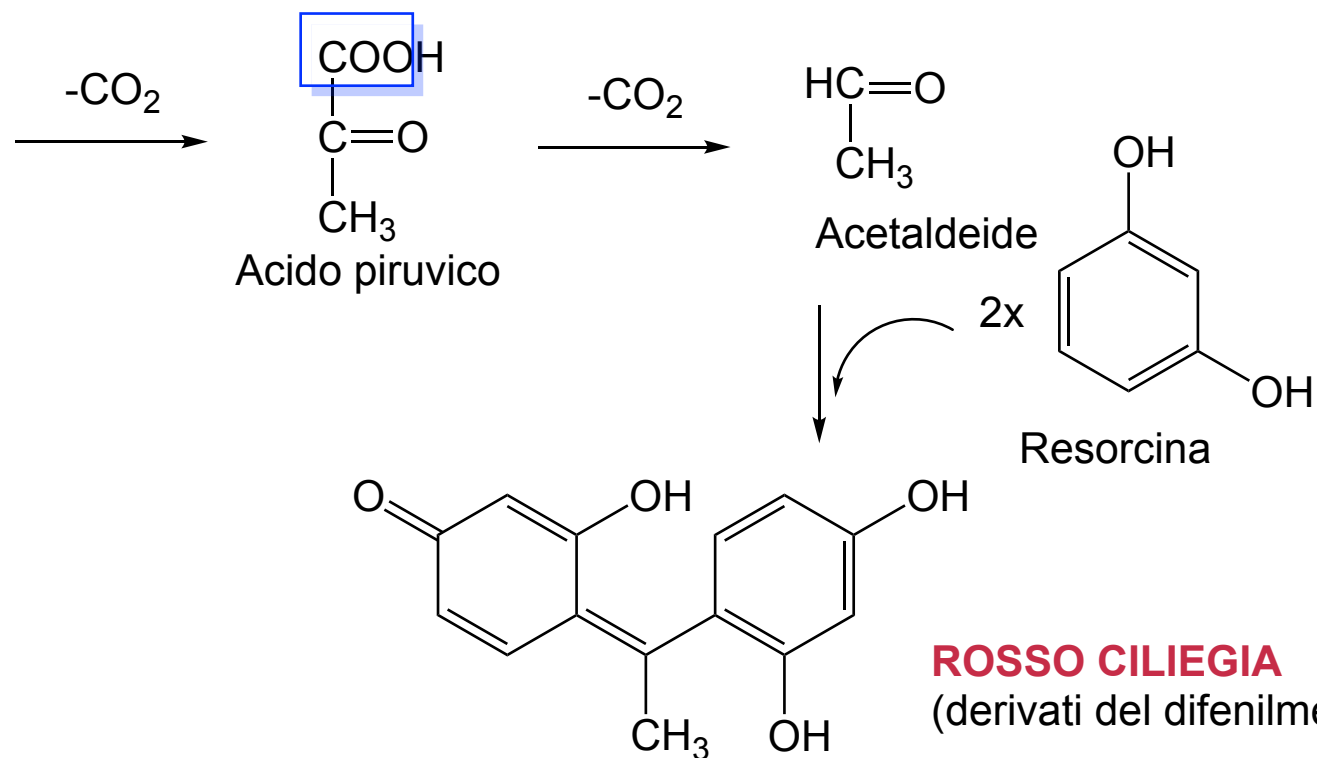
L'intensita' del colore puo' variare.
Questi sono entrambi saggi
positivi!



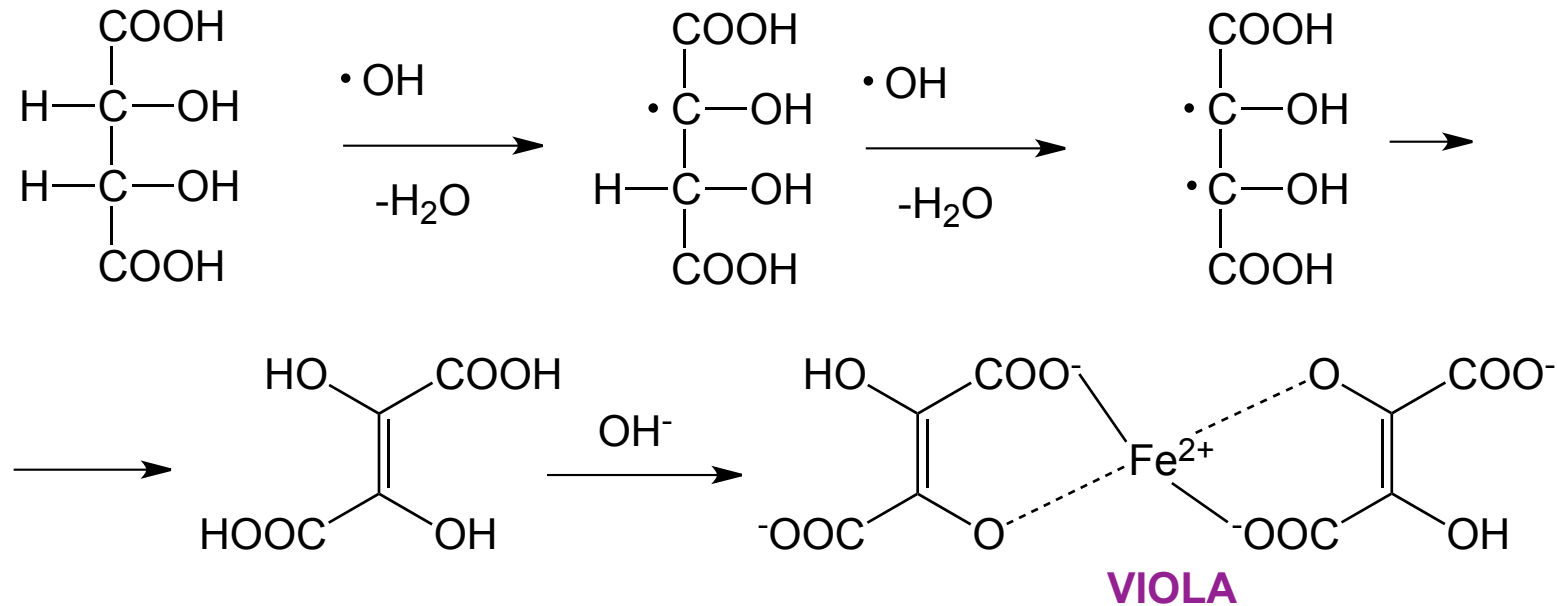
Per i tartrati avviene la stessa reazione perché si forma sempre acetaldeide per disidratazione/decarbossilazione.



Acido Tartarico (E.P.)



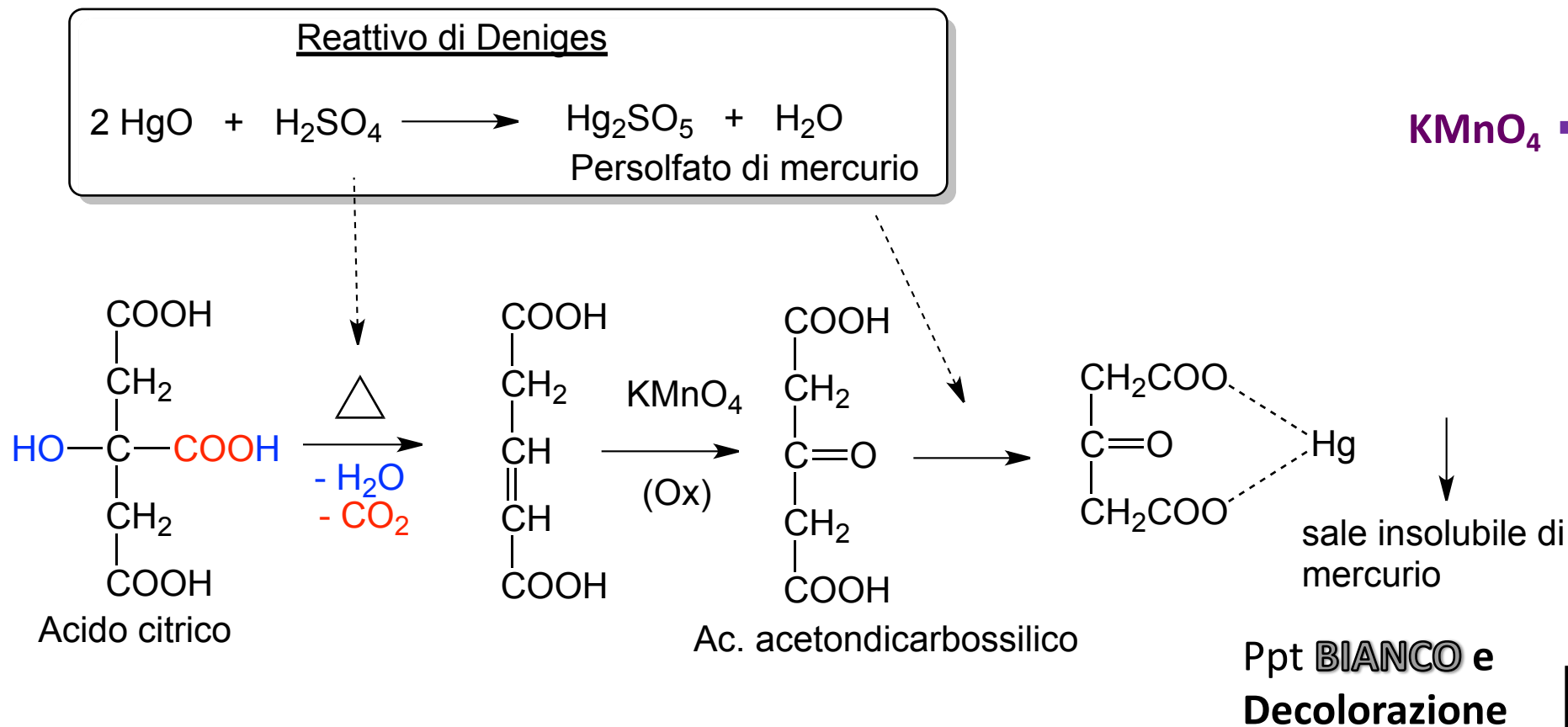
- **reazione di Fenton solo per tartrati (Eu.Ph.):** H_2O_2 in difetto/ $\text{FeSO}_4/\text{NaOH}$.



N.B.: Si opera in eccesso di Fe^{2+} in modo da assicurare la complessazione.

2. CITRATI (Eu.Ph.: Ac. citrico e Citrati di Li, Na, K; anticoagulante e usi alimentari-cosmetici vari)

- **reazione di Deniges** (H_2SO_4 conc./ Hg^{2+} poi KMnO_4) positiva solo per alcoli terziari (es. anche Clorbutanolo); NO Eu.Ph.



N.B.: Il saggio è negativo se avviene solo decolorazione!



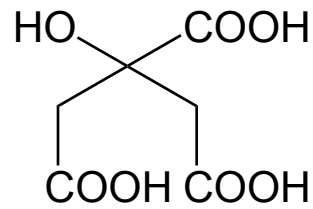
- **reazione con urea:** fusione a caldo e poi aggiunta di acqua: fluorescenza blu a $\lambda = 365\text{nm}$. (NO Eu.Ph.)



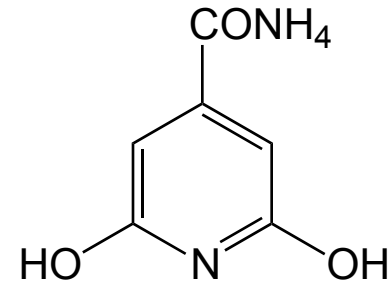
La fusione a caldo si effettua in capsula sul Busen!



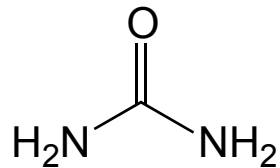
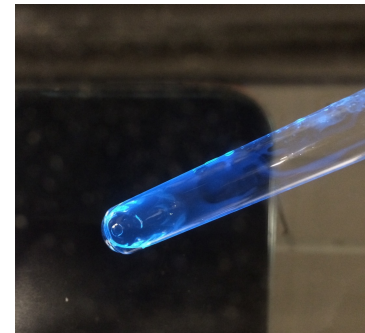
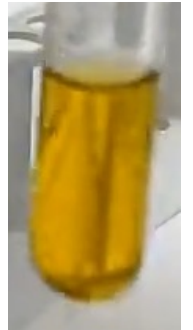
+



Ac. Citrico



Fluorescenza **BLU**
 $\lambda = (365), 435$



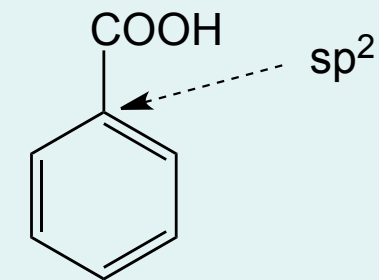
Urea

- **reazione di Legal:** Viene decarbossilato e ox. fino ad acetone e poi con Nitroprussiato sodico da colorazione rossa (Eu.Ph. $\rightarrow$ viene male e non facciamo in lab).

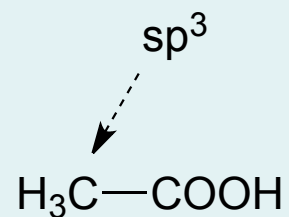
○ ACIDI CARBOSSILICI AROMATICI: Ar-COOH

L'acidità degli acidi carbossilici aromatici è leggermente superiore a quella dei derivati alifatici:

ad es. Ac. Benzoico e Ac. Acetico:



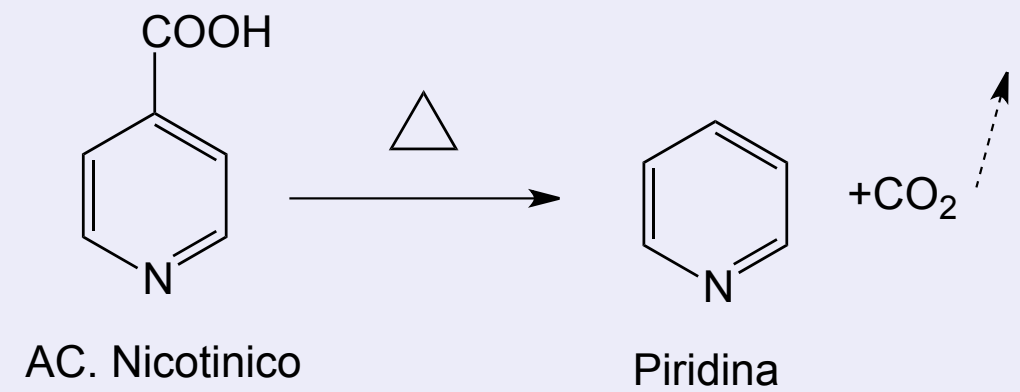
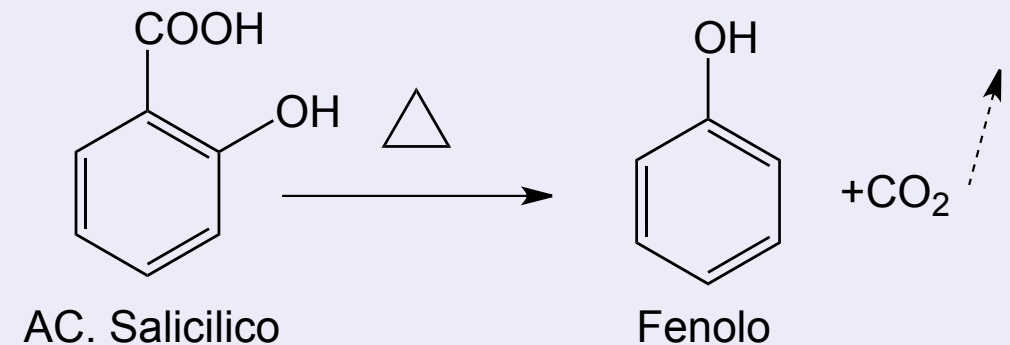
pKa= 4.17



pKa= 4.76

Ciò è dovuto alla maggiore elettronegatività del C dell'anello (in α al carbossile) in quanto ibridato sp^2 anziché sp^3 . In particolare anche in questo caso i sostituenti influenzano l'acidità con le stesse considerazioni fatte per i derivati alifatici.

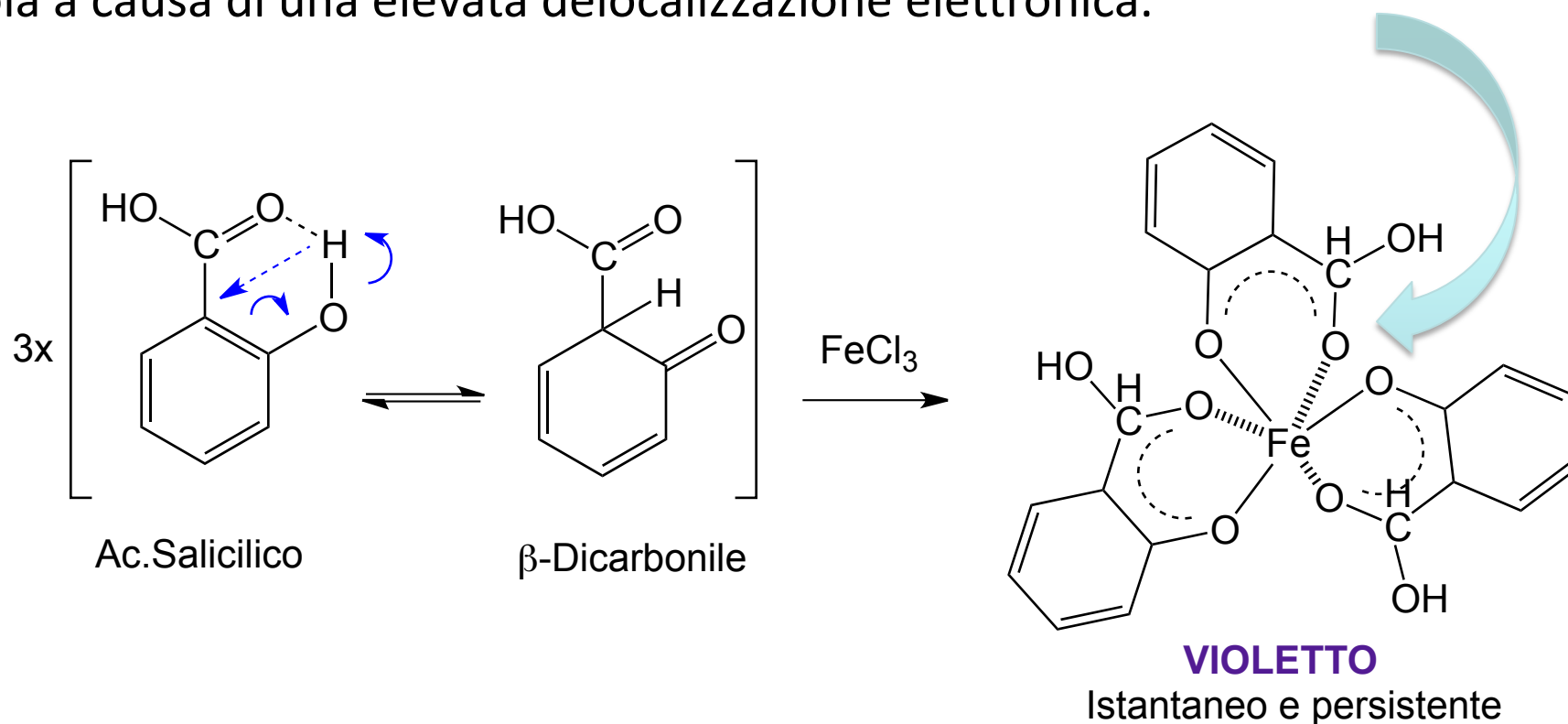
Tendono facilmente a decarbossilare per riscaldamento liberando anidride carbonica:

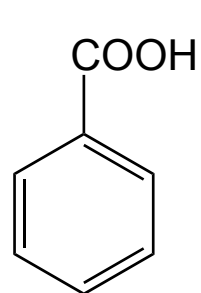


- **Saggio con FeCl_3 (visto nella lezione precedente)**

E' un saggio molto significativo per gli acidi aromatici (e loro sali) che formano complessi violetti persistente (rosa per il Benzoato di sodio) spesso insolubili, ma è positivo anche per i primi 4 termini dei derivati alifatici i quali danno colorazioni rosse.

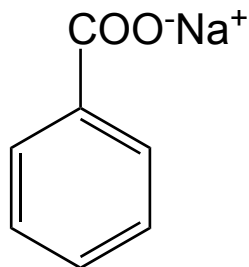
Gli acidi orto-sostituiti sono i più reattivi per formazione di un complesso con il Fe^{3+} fortemente colorato di viola a causa di una elevata delocalizzazione elettronica.





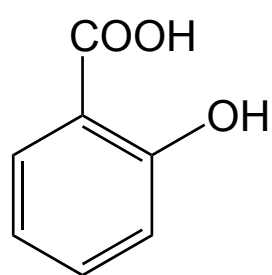
A. Benzoico

**ROSSO
RUGGINE**



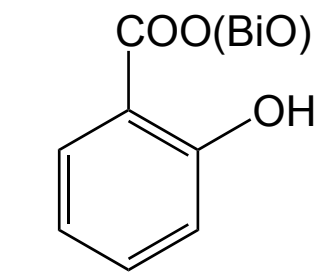
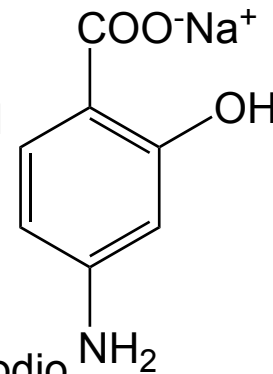
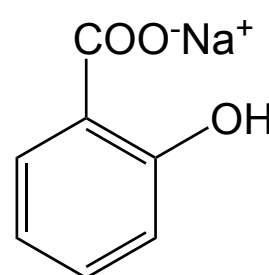
Benzoato di Sodio

ROSA CARNE



Ac. Salicilico, Salicilato di sodio
e p-Amminosalicilato di Sodio

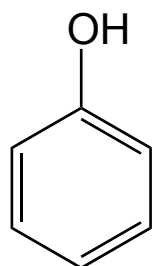
VIOLETTO
(in soluzione)



Bismuto Salicilato

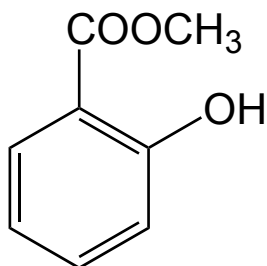
VIOLETTO
(insolubile)

Danno saggio positivo anche FENOLI ed ESTERI:



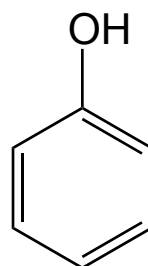
Fenolo

VIOLETTO
(in soluzione)



Metile Salicilato

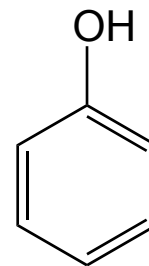
VIOLETTO
(in soluzione)



Metile p-OH Benzoato

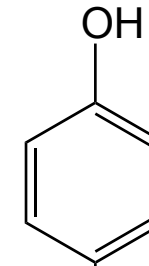
BRUNO

(in soluzione a caldo)



Propile p-OH Benzoato

ROSSO



Paracetamolo

GRIGIOAZZURRO
(poco solubile)

- **ESTERI e AMMIDI** Metodi chimici e strumentali (UV e IR)

In Eu.Ph. sono la maggior parte dei composti presenti !!

- **PRINCIPALI REAZIONI**

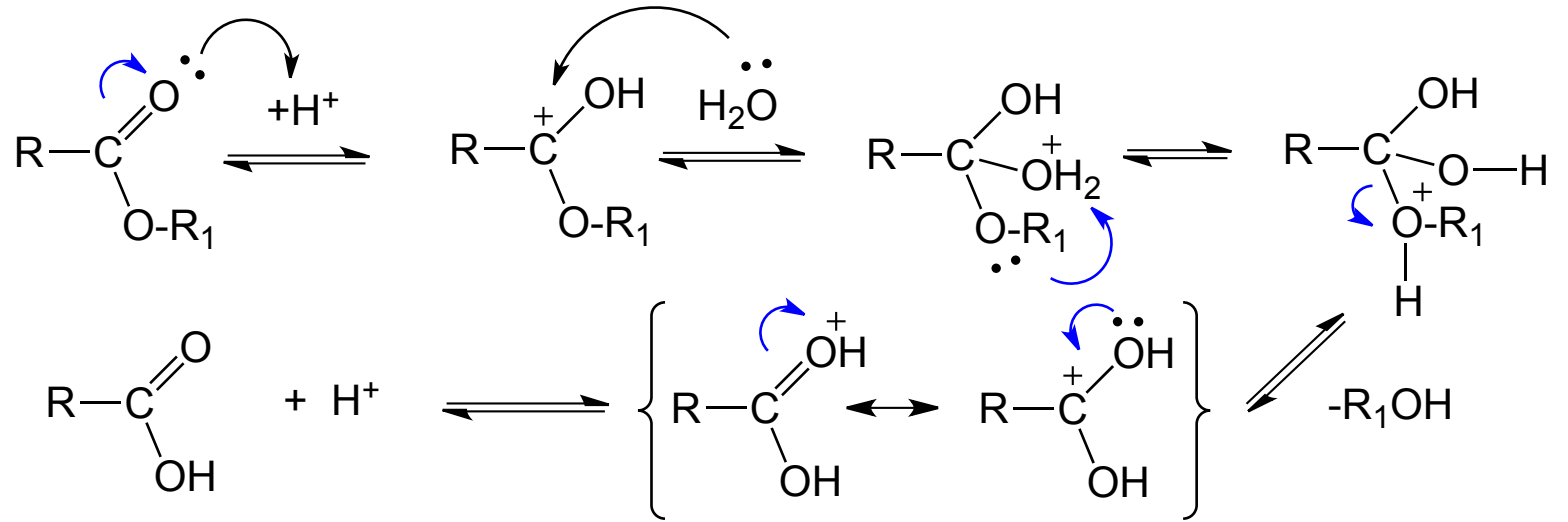
1. **Reazioni di Idrolisi (acida o basica):**
2. **Reazioni degli acidi idrossamici (Angeli e Rimini)**
3. **Fusione con KOH (NO in LAB. Già vista nei saggi preliminari)**

1. Reazioni di Idrolisi (acida o basica):

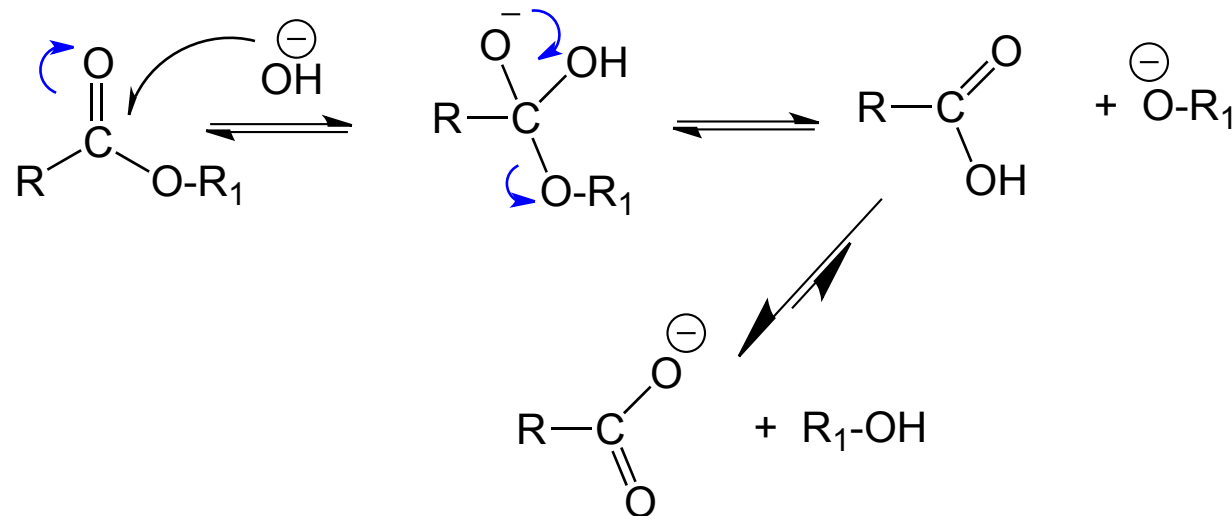
L'idrolisi è una reazione di equilibrio. In presenza di un eccesso di acqua, soprattutto a caldo, la reazione si sposta verso destra e l'estere lentamente si idrolizza in acido e alcol. La reazione è molto lenta in ambiente neutro e viene notevolmente accelerata in presenza di acidi e basi.

L'idrolisi basica (saponificazione) è più efficace di quella acida per la stabilità in basi dell'anione carbossilato.

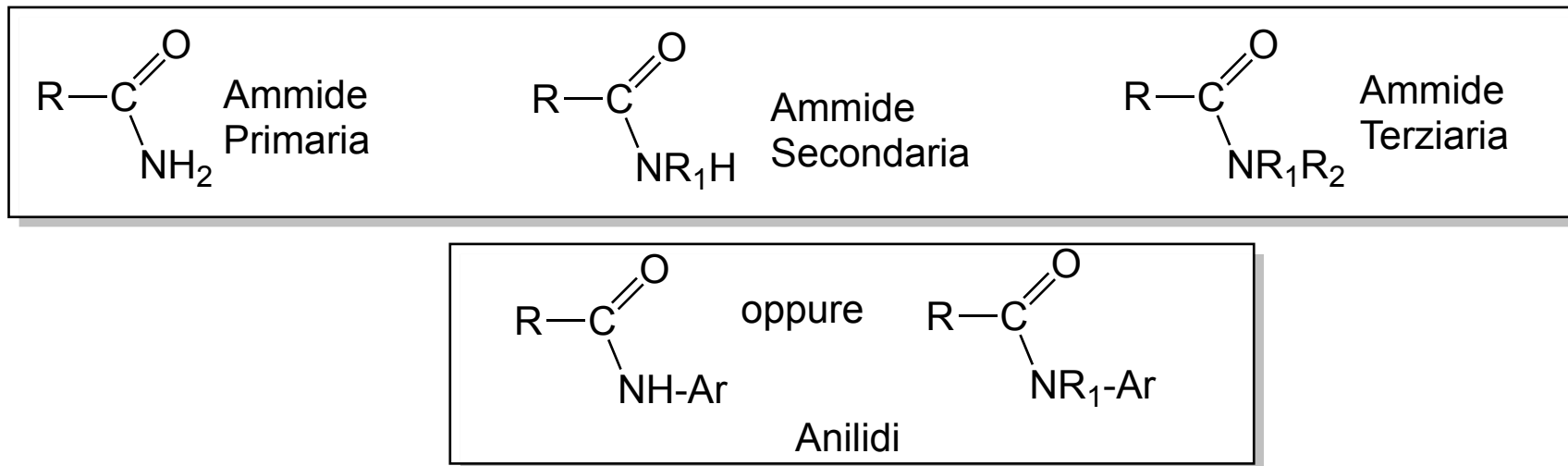
Idrolisi ACIDA:



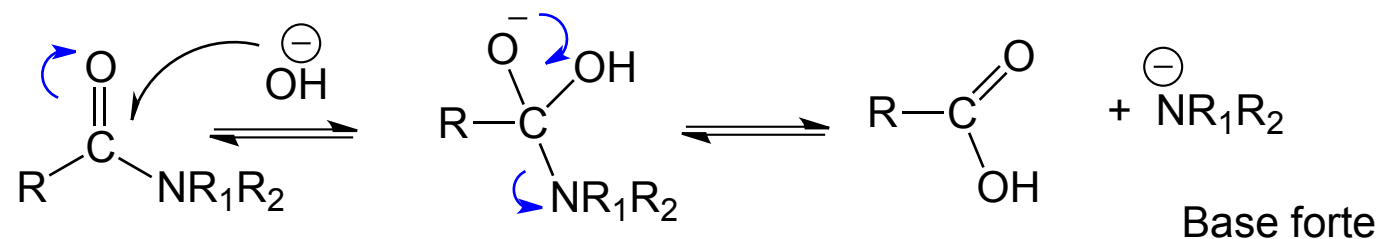
Idrolisi BASICA (SAPONIFICAZIONE):



Le AMMIDI possono essere primarie, secondarie o terziarie a seconda della sostituzione dell'azoto ammidico. Se il gruppo amminico è aromatico vengono comunemente chiamate anilidi.

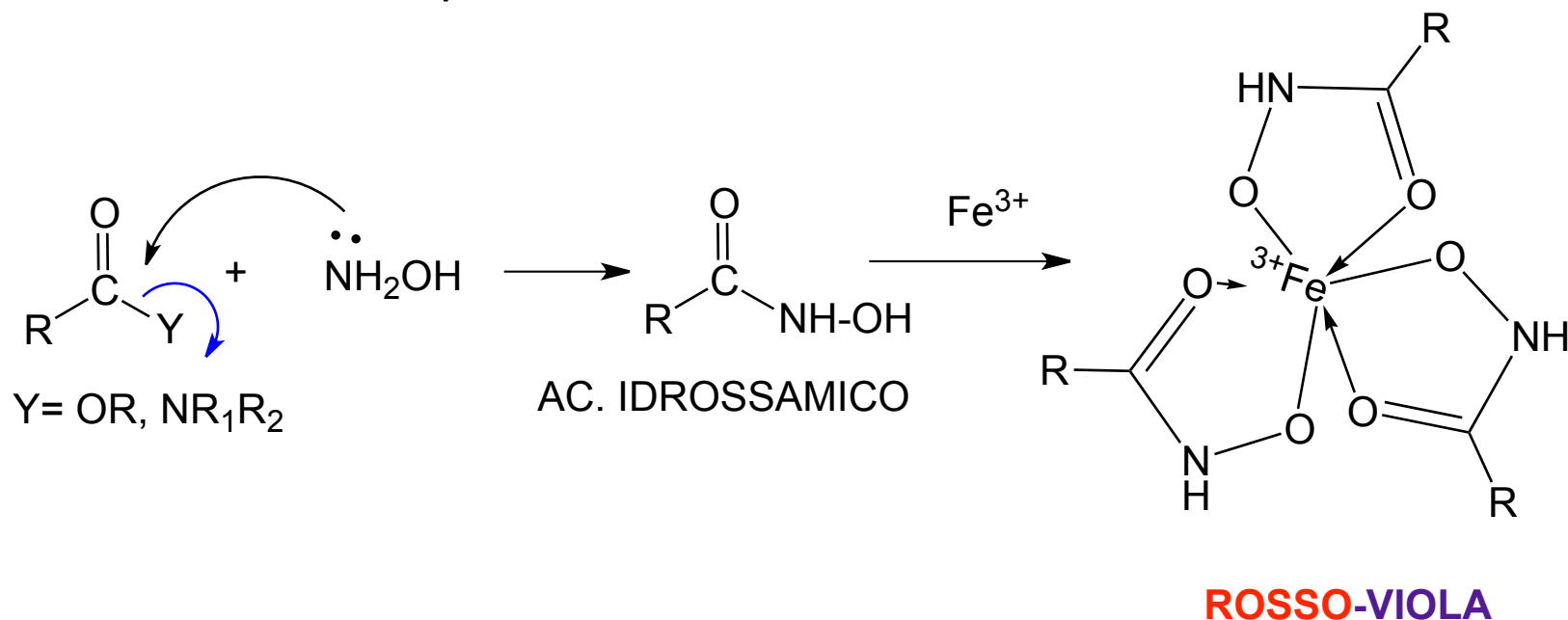


Sono meno reattive degli esteri e anch'esse idrolizzano meglio in ambiente basico con meccanismo analogo agli esteri (più lentamente!!), ma liberando le corrispondenti ammine dall'odore caratteristico, oppure se aromatiche (dalle anilidi) facilmente riconoscibili dalle reazioni caratteristiche (vedi più avanti).



2. Reazioni degli ACIDI IDROSSAMICI (saggio Eu.Ph. per esteri) o di Angeli e Rimini

Gli acidi idrossamici sono delle N-Idrossi-Ammidi che si ottengono per SN da esteri o ammidi (anche acidi, anidridi e acil derivati) + NH_2OH (idrossilammina) e complessano il Fe^{3+} dando colorazioni rosso-viola intense in funzione del pH .

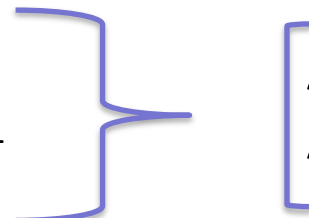


La reazione si applica anche agli acidi carbossilici (previa esterificazione) e alle aldeidi (previo trattamento con ac. benzensolfonidrossamico).

Danno reazione positiva anche sostanze che reagiscono con FeCl_3 come gli acidi carbossilici aromatici e i fenoli (complessi colorati visti in precedenza).

C. AMMINE metodi chimici e strumentali (Uv e IR)

Si suddividono in:

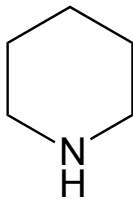
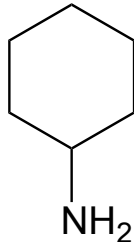
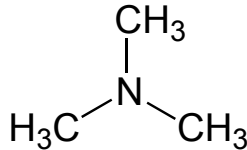
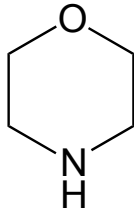
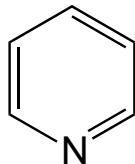
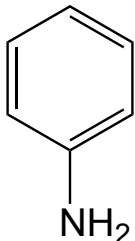
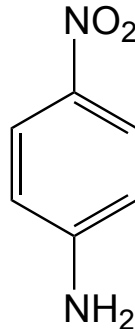
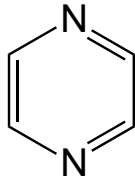
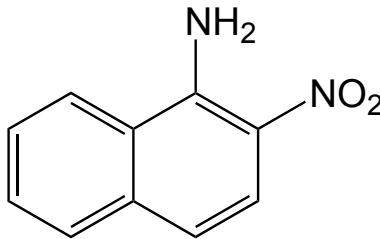
- Primarie: $R-NH_2$,
 - Secondarie: $R-NHR_1$
 - terziarie: $R-NR_1R_2$
- 
- Alifatiche: $R-NH_2$
 - Aromatiche: $Ar-NH_2$

• Solubilità:

- ✧ I termini inferiori sono idrosolubili (controllare il pH) come pure derivati con gruppi capaci di formare leg.-H con l' H_2O (Efedrina, Piridossina).
- ✧ I termini superiori delle alifatiche e le ammine aromatiche sono solubili in acidi minerali diluiti.
- ✧ I sali delle ammine sono idrosolubili e sono formati o da acidi minerali (solfati, cloridrati, nitrati) o da acidi organici (tartrati, citrati, ecc.). Per il loro riconoscimento si tratta la sol. acquosa con OH^- per i sali di acidi minerali, e con H^+ per i sali di acidi organici.

- **Basicità delle ammine**

Caratteristica importante è la basicità delle ammine. Le ammine alifatiche sono generalmente più basiche di quelle aromatiche (Vedi cap.2).

AMMINA alifatica			NH_2CH_3		NH_3	
	pK_a:	11.0	10.7	10.6	9.8	9.2
AMMINA aromatica						
	pK_a:	5.2	4.6	1.0	0.3	-1.6

$$\text{pK}_a + \text{pK}_b = 14$$

Più alto è il pK_a
(o più basso il pK_b)
e più forte è la
base!!

- **Formazione di sali:**

Le ammine possono essere trasformate in derivati salini caratterizzati da **p.f.** definiti ed elevati (molti delle ammine III riportati in Eu.Ph.) data la loro elevata basicità!!

- **PRINCIPALI REAZIONI**

- 1. Reazioni cromatiche**

- Con 2,4-dinitrofluoro(o cloro)benzene: SN Arom.
 - Reazione con HNO_2
 - Reazione con acido citrico/anidride acetica → Solo ammine III°

- 2. Formazione delle basi di Schiff → Solo ammine I°**

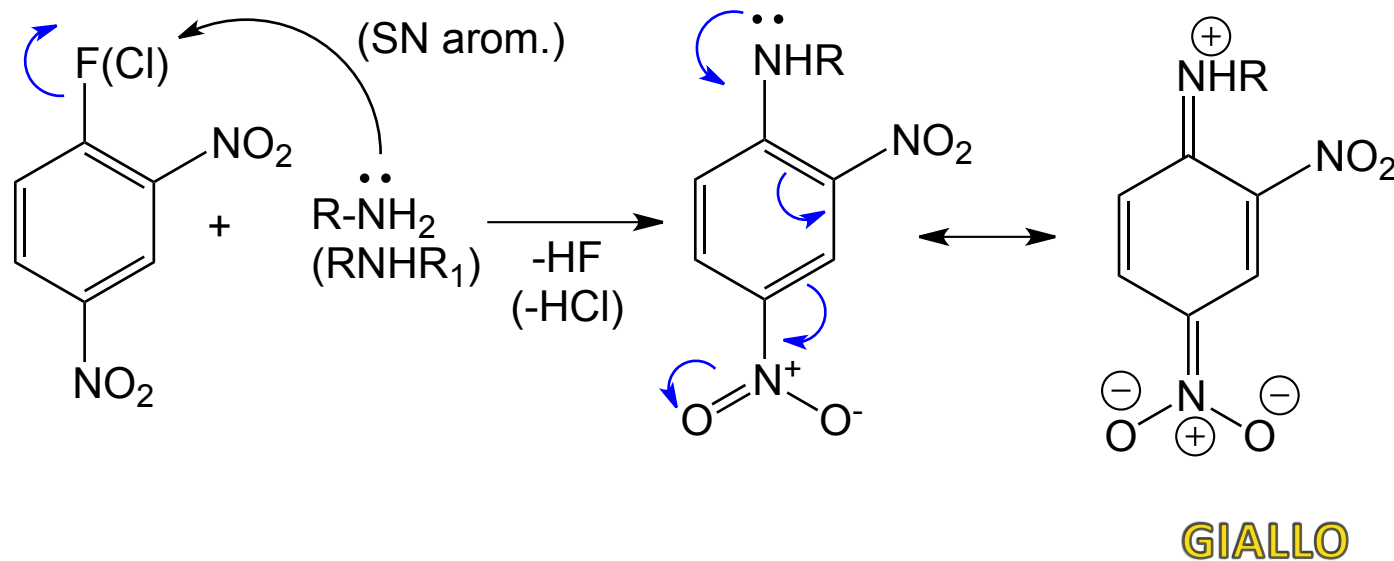
- 3. Formazione di sali (ammine III°)**

- Reattivo di Bouchardat ($\text{KI} \cdot \text{I}_2$ sol. Iodo-iodurata)
 - Reattivo di Mayer (K_2HgI_4 Ioduro mercurico potassico)
 - Reattivo di Dragendorff (KBiI_4 Iodo bismutato potassico)

1. Reazioni cromatiche

- Con 2,4-dinitrofluoro(o cloro)benzene (saggio riconoscimento derivati piridinici)

Ammine I e II

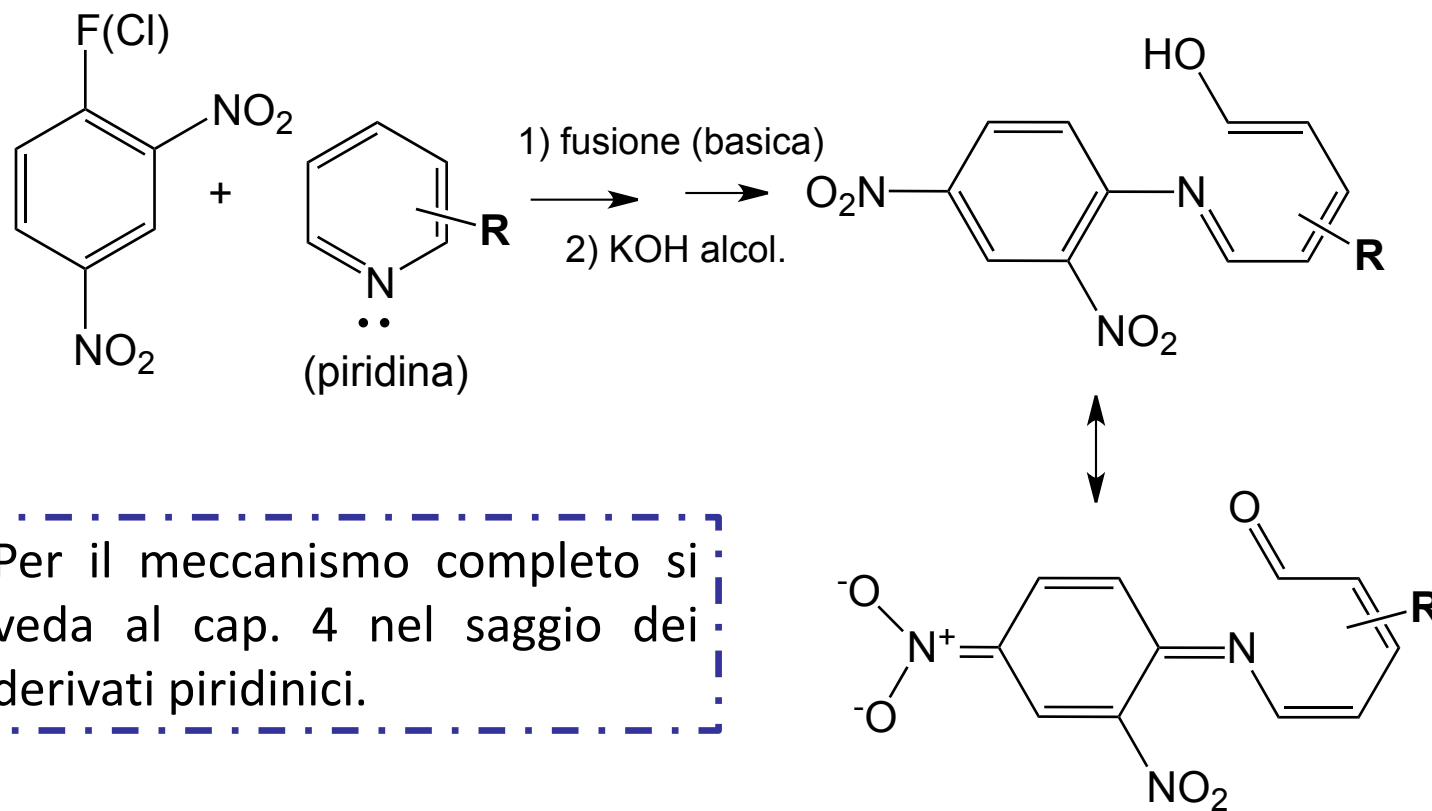


Aumenta la delocalizzazione elettronica favorendo l'assorbimento nel visibile con colorazioni gialle, tipiche dei Nitro-derivati aromatici (vedi picrati).

Le ammine III° alifatiche non reagiscono.

Ammine III° eterocicliche aromatiche:

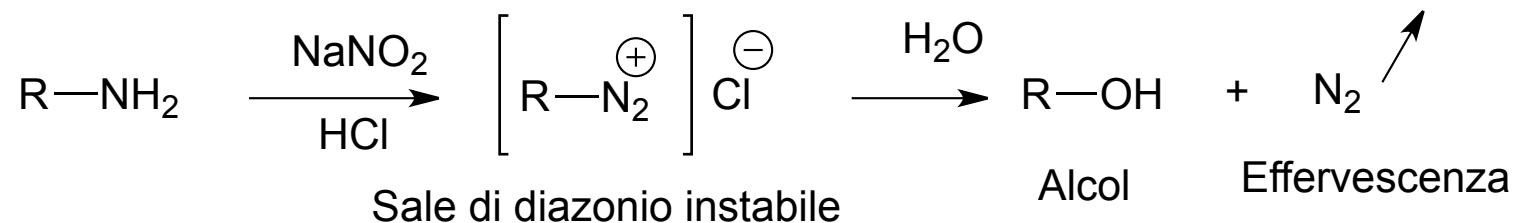
(saggio di riconoscimento derivati piridinici con posizionale *orto* libera):



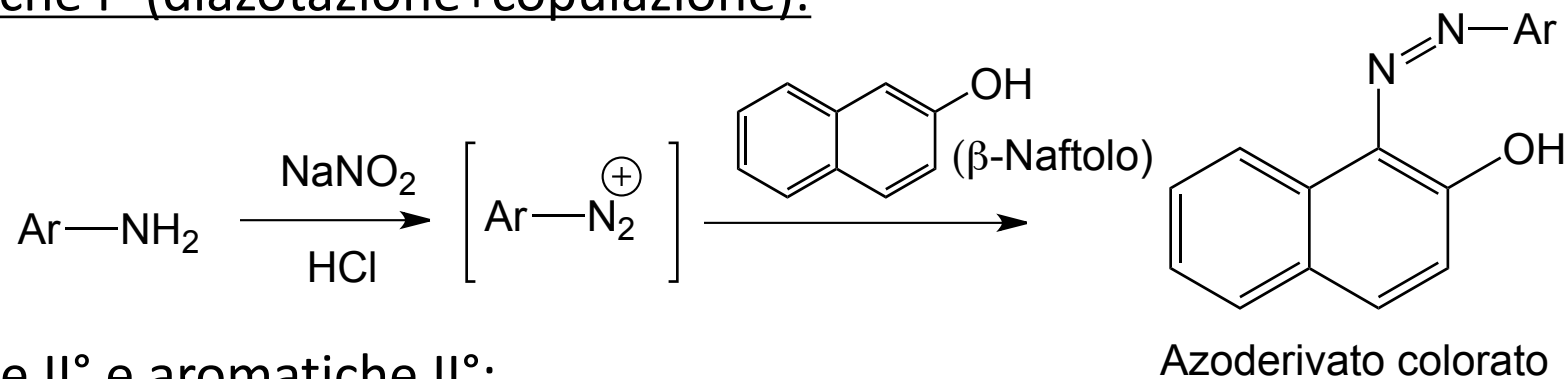
Per il meccanismo completo si veda al cap. 4 nel saggio dei derivati piridinici.

- Con HNO_2 (catione nitrosonio: NO^+)

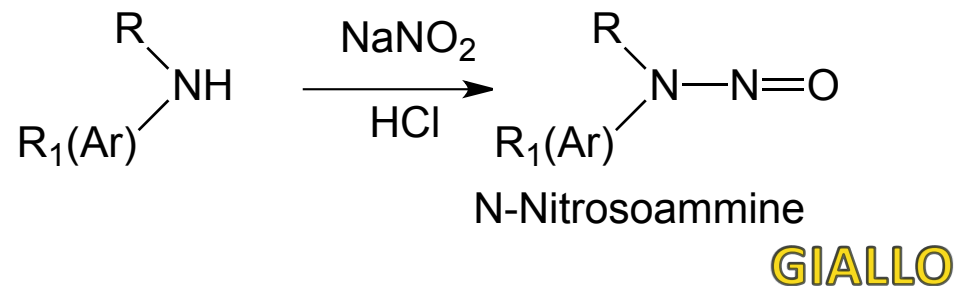
Ammine alifatiche I° (diazotazione e decomposizione):



Ammine aromatiche I° (diazotazione+copulazione):

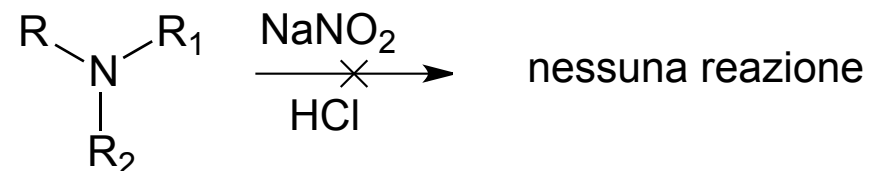


Ammine alifatiche II° e aromatiche II°:

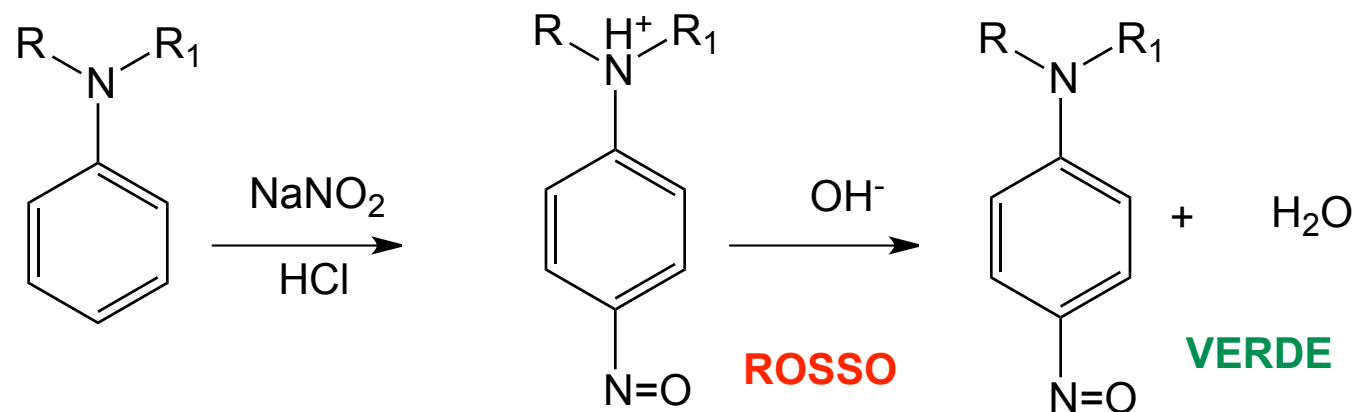


ROSSO-ARANCIO

Ammine alifatiche III°:



Ammine aromatiche III° (solo se posizione *para* libera → NO sulfamidici):

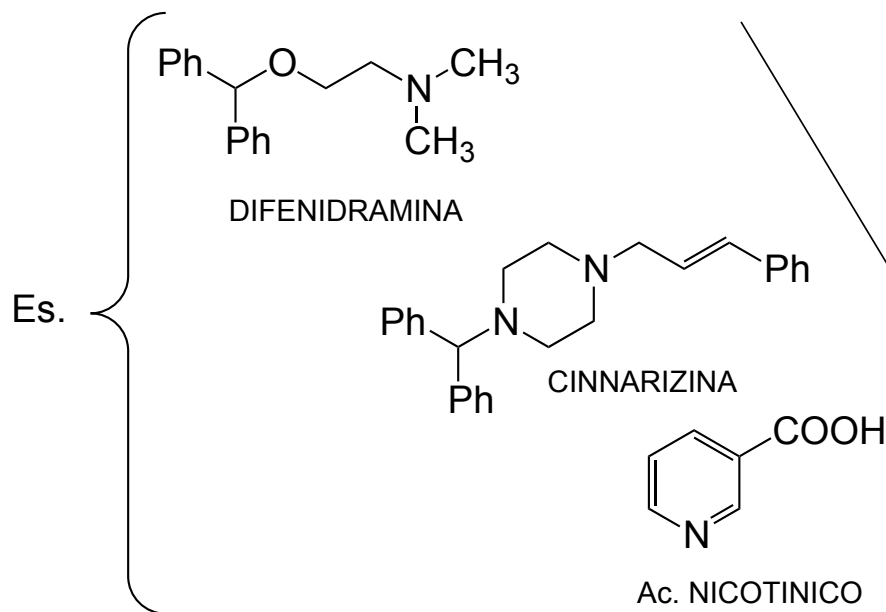
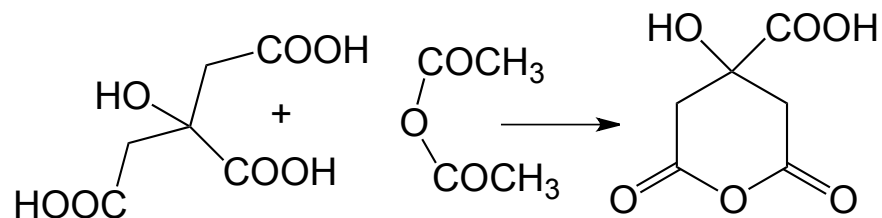


Nitroso-derivato colorato in funzione del pH

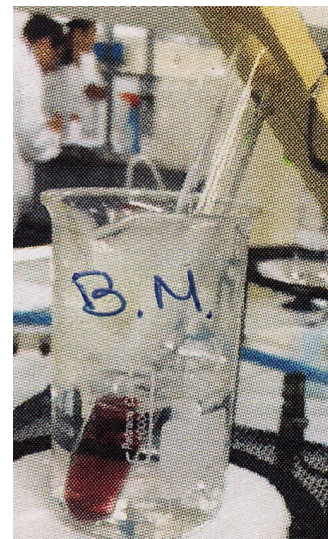
- Con acido citrico in anidride acetica

Ammine III° (alifatiche, aromatiche ed eterocicliche):

E' un saggio tipico per le ammine III° nel quale non interferiscono le I° e le II°. Si sviluppa colorazione porpora per formazione di vari addotti radicalici.

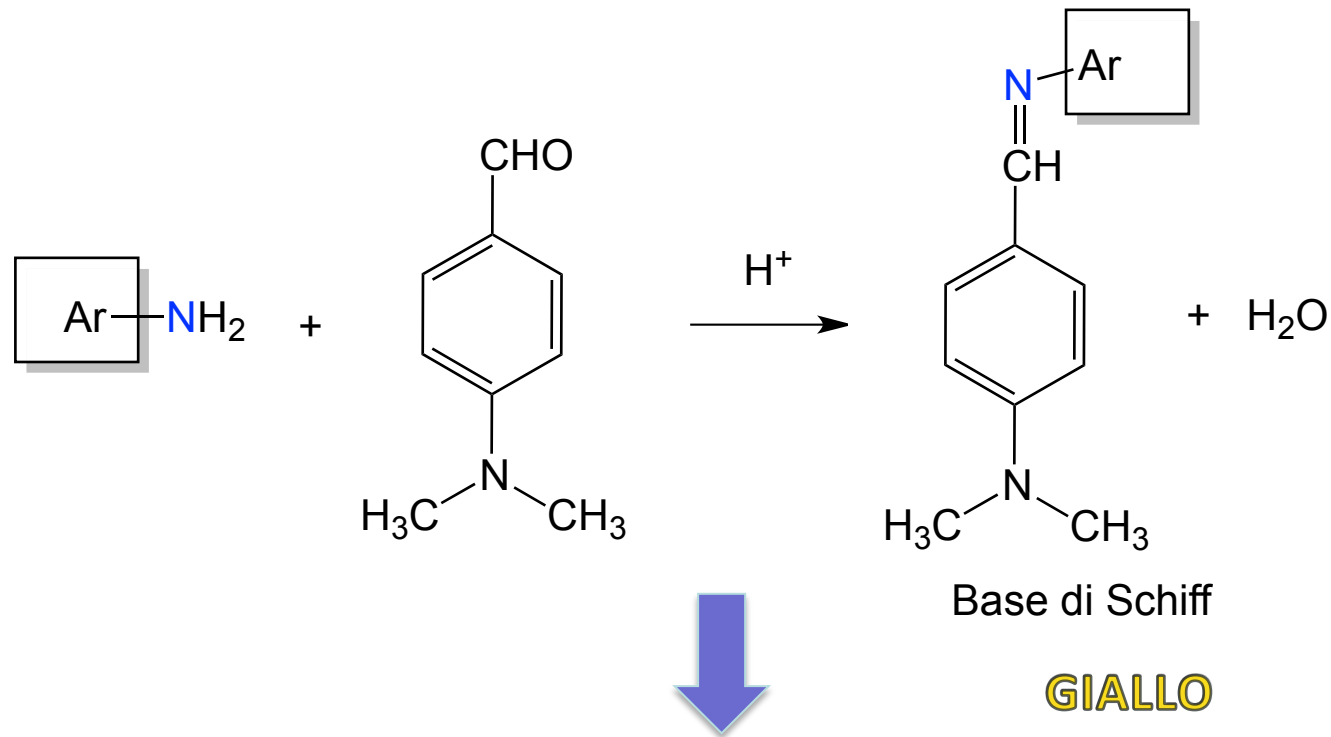


Formazione di vari radicali
che danno colore **PORPORA**



2. Formazione delle basi di Schiff

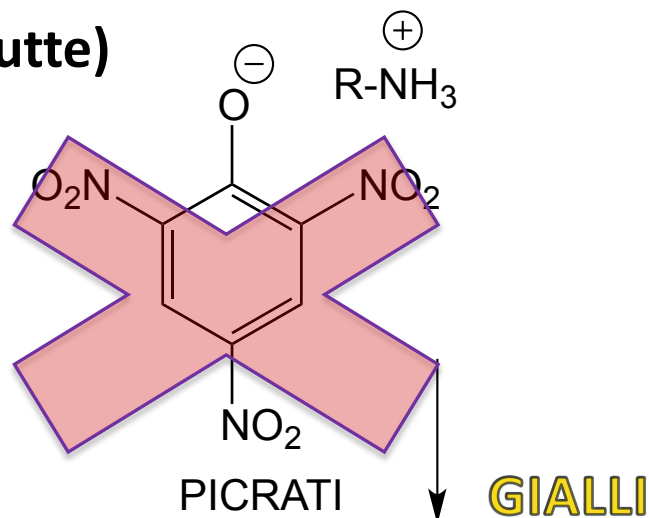
Specifico solo per le ammine 1° aromatiche. Si usano benzaldeidi, in particolare la *p*-dimetilammino benzaldeide (anche Vanillina) per la stabilità dei prodotti che forma per condensazione con un'ammina aromatica dando soluzioni giallo-arancio.



N.B.: Reazione sfruttata per la funzione amminica 1° dei sulfamidici e anestetici locali

3. Formazione di sali (ammine III°, tutte)

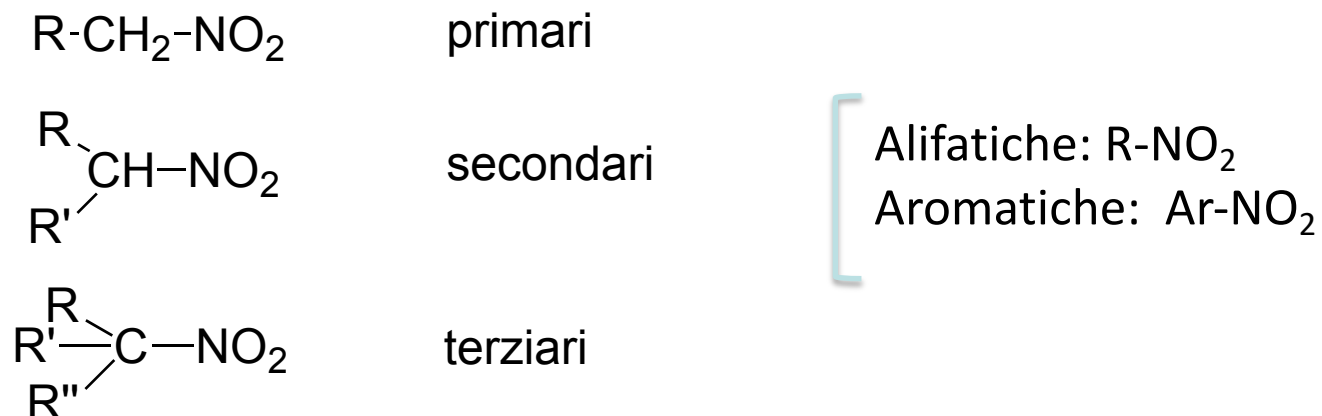
- Picrati (**NO in LAB.**)



- Dragendorff (KBil_4 Iodo bismutato potassico): $\text{R}_3\text{-N}^+\text{HBil}_4^- \downarrow$ **ROSSO-ARANCIO**
- Mayer (K_2HgI_4 Ioduro mercurico potassico): $(\text{R}_3\text{-N}^+\text{H})_2\text{HgI}_4^{2-} \downarrow$ **BIANCO**
- Bouchardat (KI^*I_2 sol. Iodo-iodurata): $\text{R}_3\text{-N}^+\text{HI}^- \downarrow$ **BRUNO**



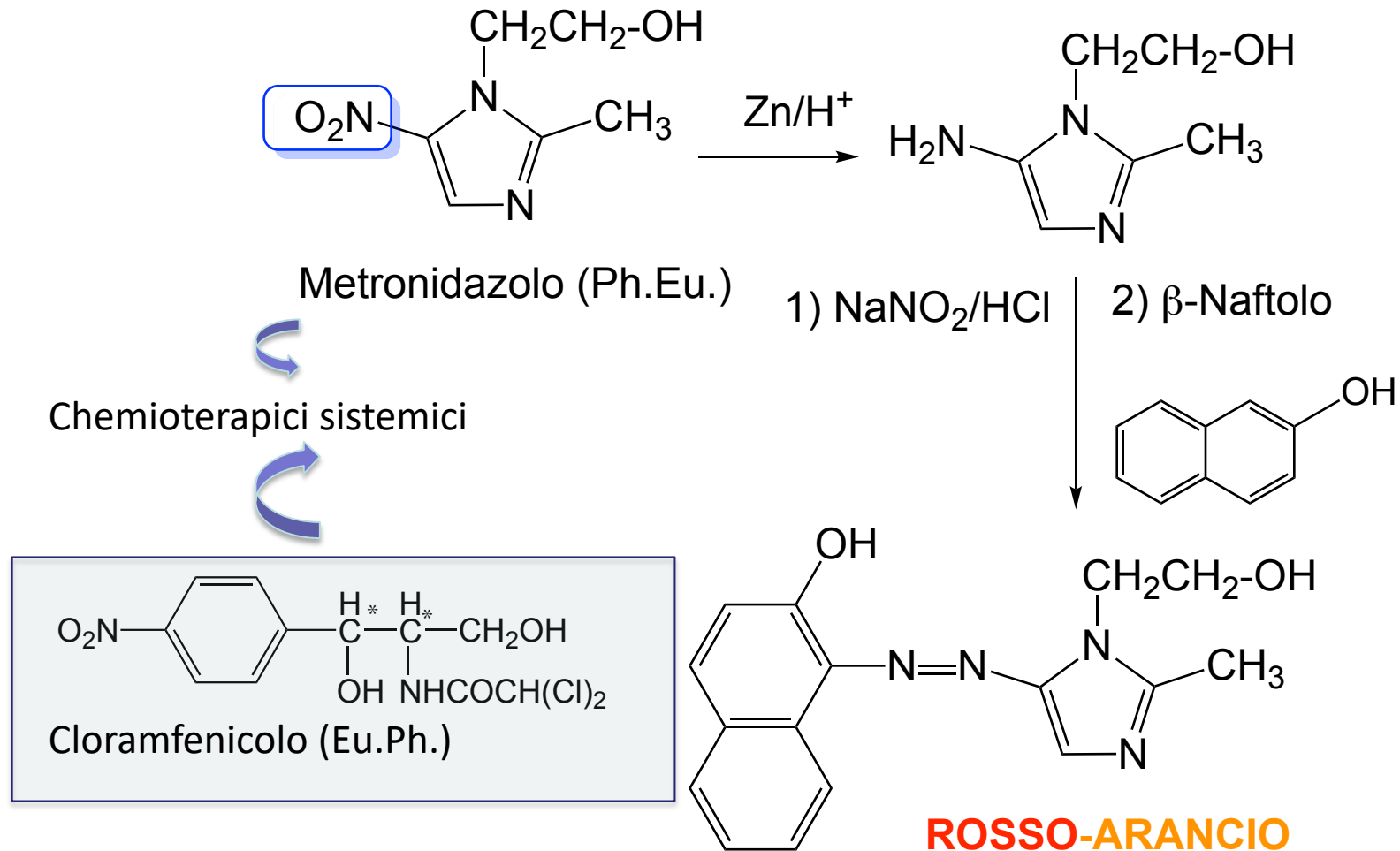
D. NITROGRUPPI metodi chimici e strumentali (Uv e IR)



- **Solubilità:**

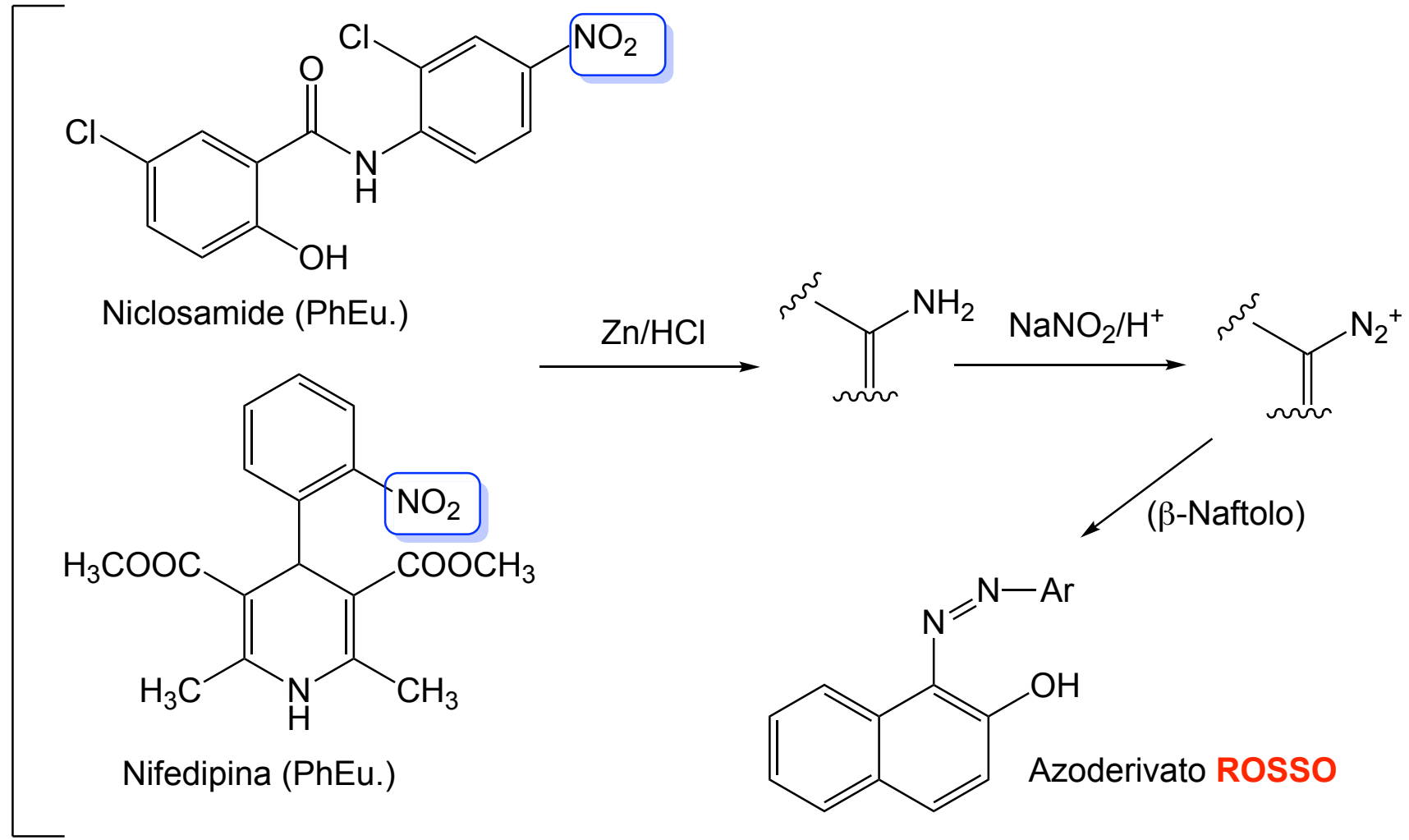
- ✧ I derivati alifatici primari e secondari sono solubili in NaOH a causa dell'acidità del protone in α , mentre i terziari sono insolubili.
- ✧ I derivati aromatici (mono-, di- tri-, poli-nitro) sono generalmente solidi cristallini di colore giallo o aranciati. Hanno p.f. definiti e sono tutti insolubili in H_2O . Il gruppo NO_2 è elettronattrattore, disattivante ed orientante in *meta* nelle SE aromatiche. Sono tra i più interessanti a livello di Farmacopea (es. Cloramfenicolo, Metronidazolo, Niclosamide, Nifedipina, etc..).

- Reazione tipica **di riduzione NO₂ ad ammina e diazocopulazione** a seguire. Si usa Zn metallico in HCl dil. e successivamente si procede a diazocopulazione con β-Naftolo. Es. **Metronidazolo** (Eu.Ph. antiprotozoario).

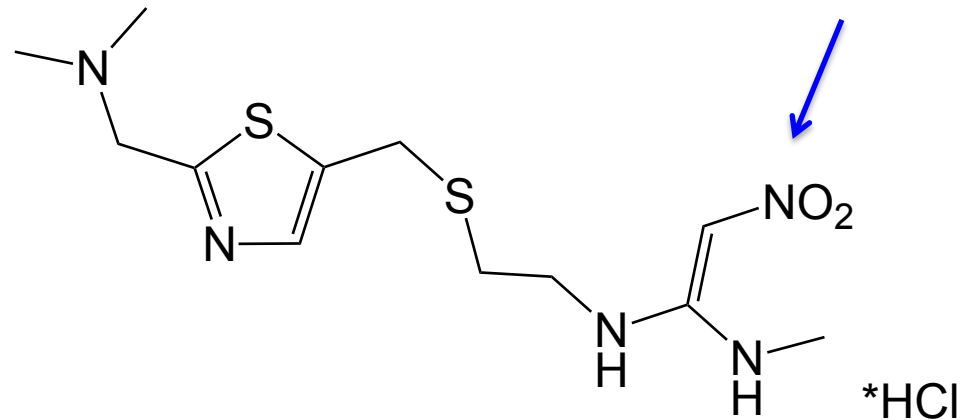


Analogamente per la **Niclosamide** (Eu.Ph. antielmintico tenicida) e **Nifedipina** (Eu.Ph. antiipertensivo Ca-antag.)

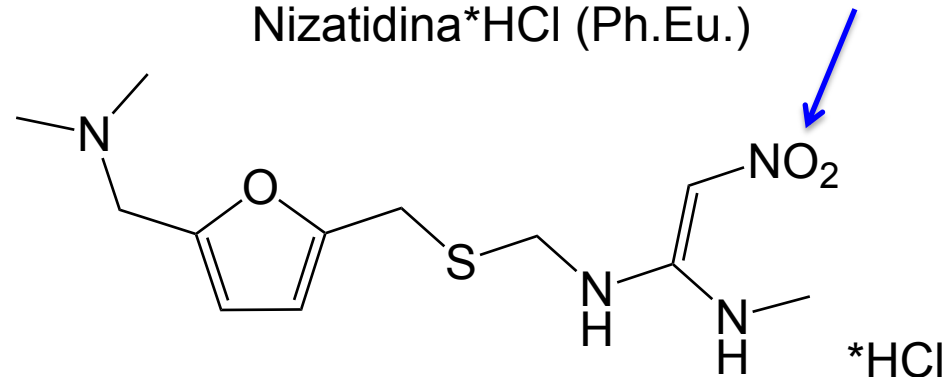
N.B.: La Niclosamide darà positivo anche il saggio degli acidi idrossammici (è un'amide)



Es. di farmaco con nitrogruppo alifatico: **Nizatidina Cloridrato** e **Ranitidina Cloridrato** (Eu.Ph. antiulcera: antagonisti recettore H2: antiacido)



Nizatidina*HCl (Ph.Eu.)



Ranitidina*HCl (Ph.Eu.)



<https://www.intopic.it/salute/ulcera/>

“

133FA - ANALISI FARMACEUTICA 1

**LEZIONE 7 – Riconoscimento di strutture
farmaceutiche**

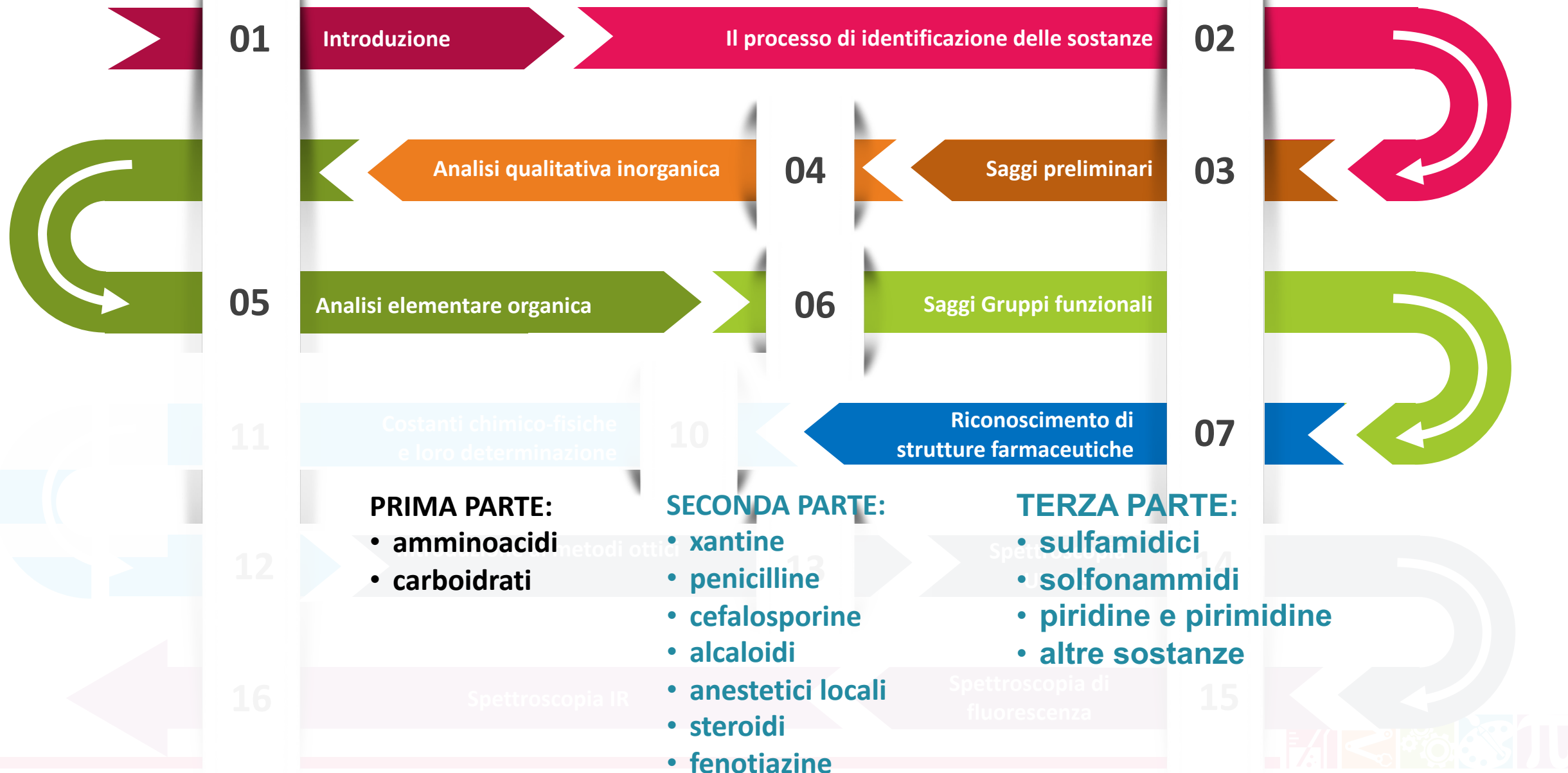
”

Prof. Daniele Zampieri

CdL CTF



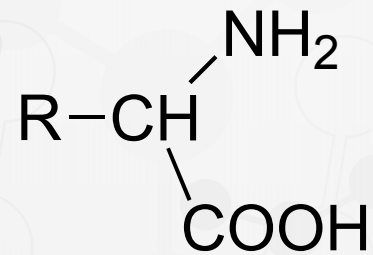
Contenuti del Corso (e “Roadmap”)



1. AMMINOACIDI

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

In Eu.Ph. sono iscritti sia i sali (sodici, potassici) che gli a.a. liberi.



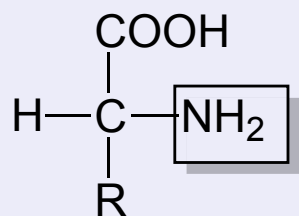
- ✧ Sono composti formati da una funzione acida (carbossilica) ed una basica (amminica).
- ✧ Quasi sempre si tratta di α -amminoacidi, cioè quelli con il gruppo amminico e carbossilico legati sullo stesso C.
- ✧ Solidi cristallini ad alto p.f.;
- ✧ Buona idrosolubilità; praticamente insolubili in solventi organici;
- ✧ In natura sono presenti nelle proteine quasi esclusivamente gli L-a.a.

CHIRALITA' degli AMMINOACIDI:

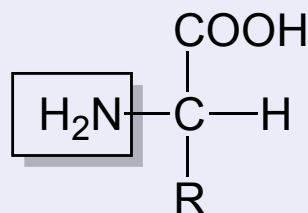
Gli a.a. possono essere identificati come enantiomeri D e L secondo le regole di Fisher, oppure con le regole di priorità di Chan Ingold e Prelog con l'attribuzione R e S.

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 di Fischer generica



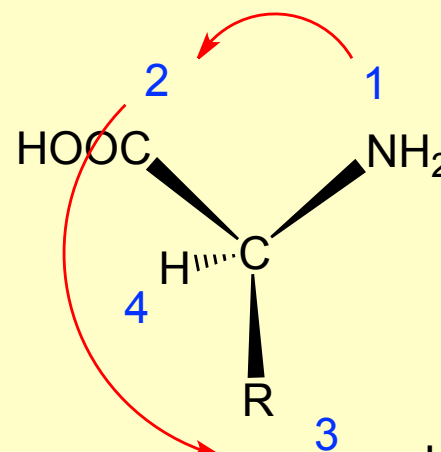
D-amminoacido



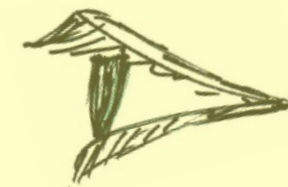
L-amminoacido

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.



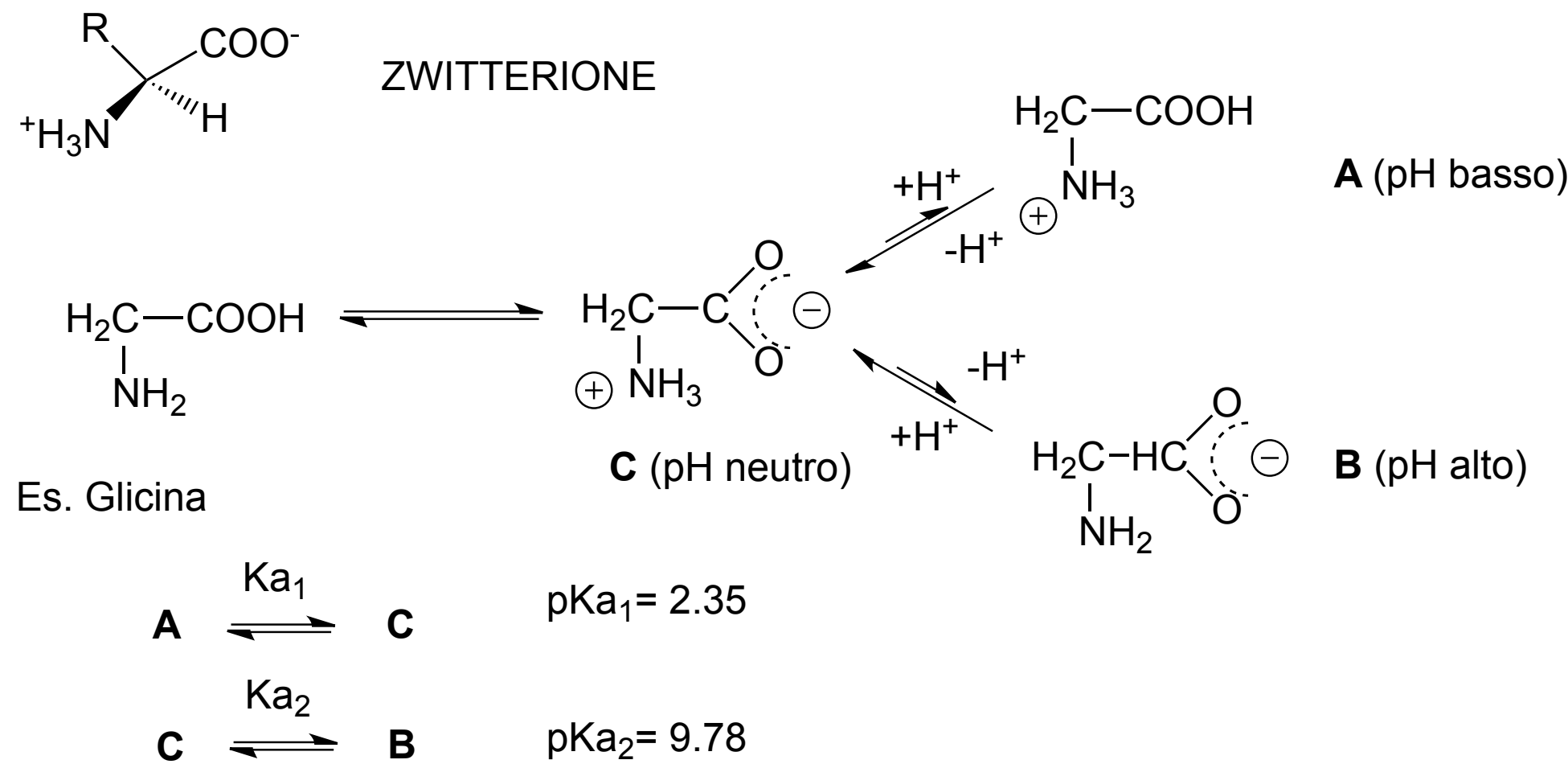
L(S)- α -amminoacido



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 $\text{pH} \approx$ 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 NH_2 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).

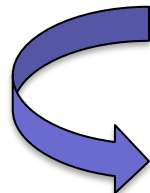
Caratteristica principale, che spiega vari comportamenti degli a.a., è il carattere di “zwitterioni” (ioni ibridi):



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!!

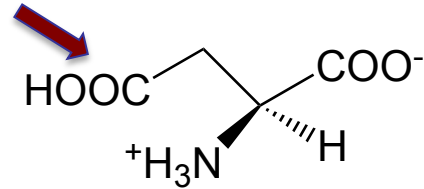


p.i.= media ottenuta dai valori di pK_{a1} e pK_{a2}

Esistono amminoacidi:

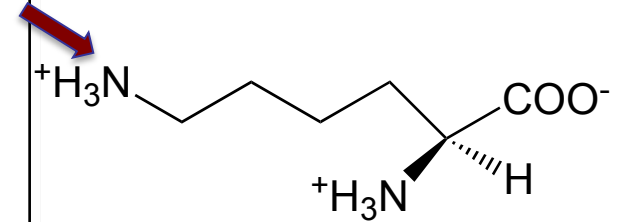
- neutri: **Glicina** (Gly), **L-alanina** (L-ala)
- acidi: **acido L-glutammico** (L-Glu), **acido L-Aspartico** (L-Asp)
- basici: **L-Lisina** (L-Lys), **L-Arginina** (L-Arg).

Amminoacidi ACIDI



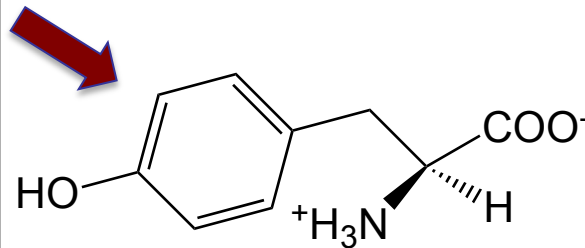
Ac. ASPARTICO (Asp)

Amminoacidi BASICI



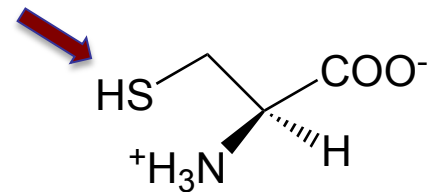
LISINA (Lys)

Amminoacidi AROMATICI



Tirosina (Tyr)

Amminoacidi SOLFORATI



CISTEINA (Cys)

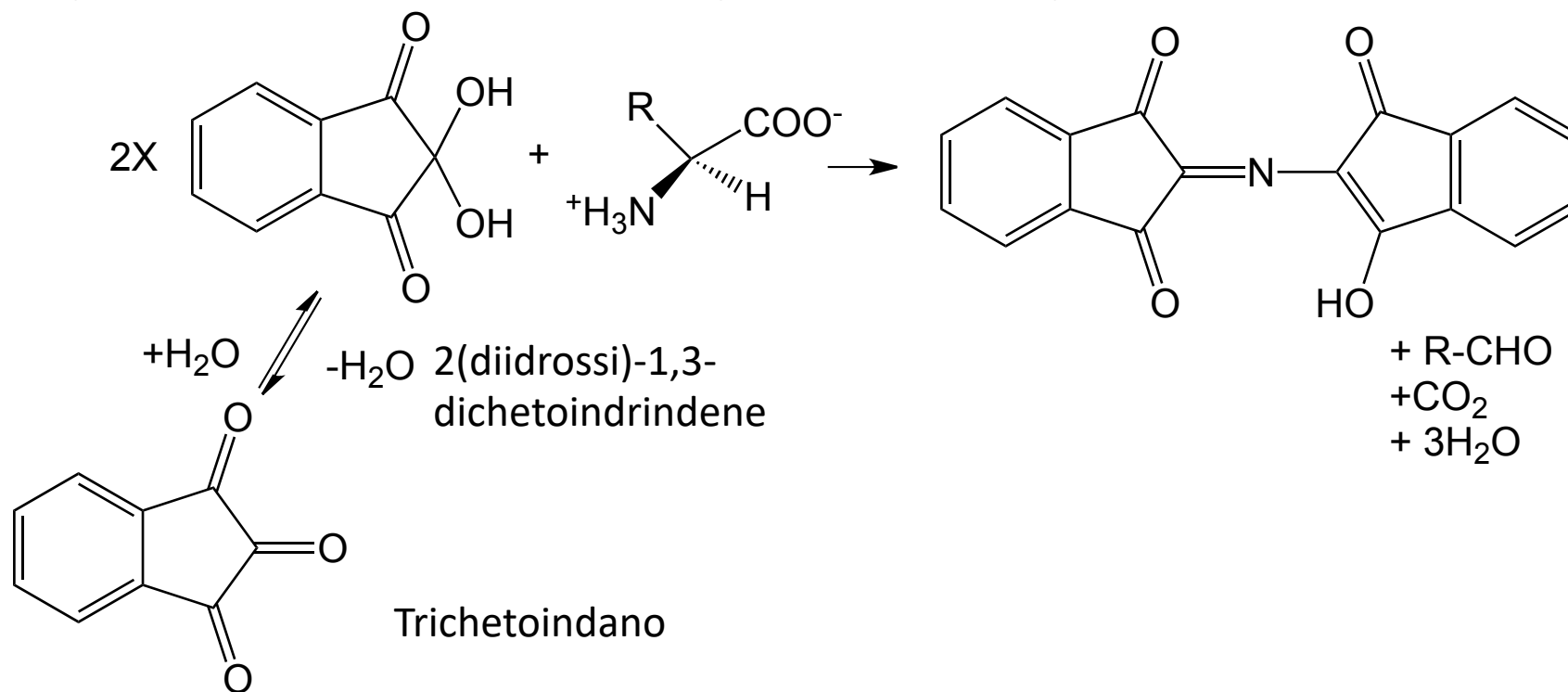
- **PRINCIPALI REAZIONI**

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**

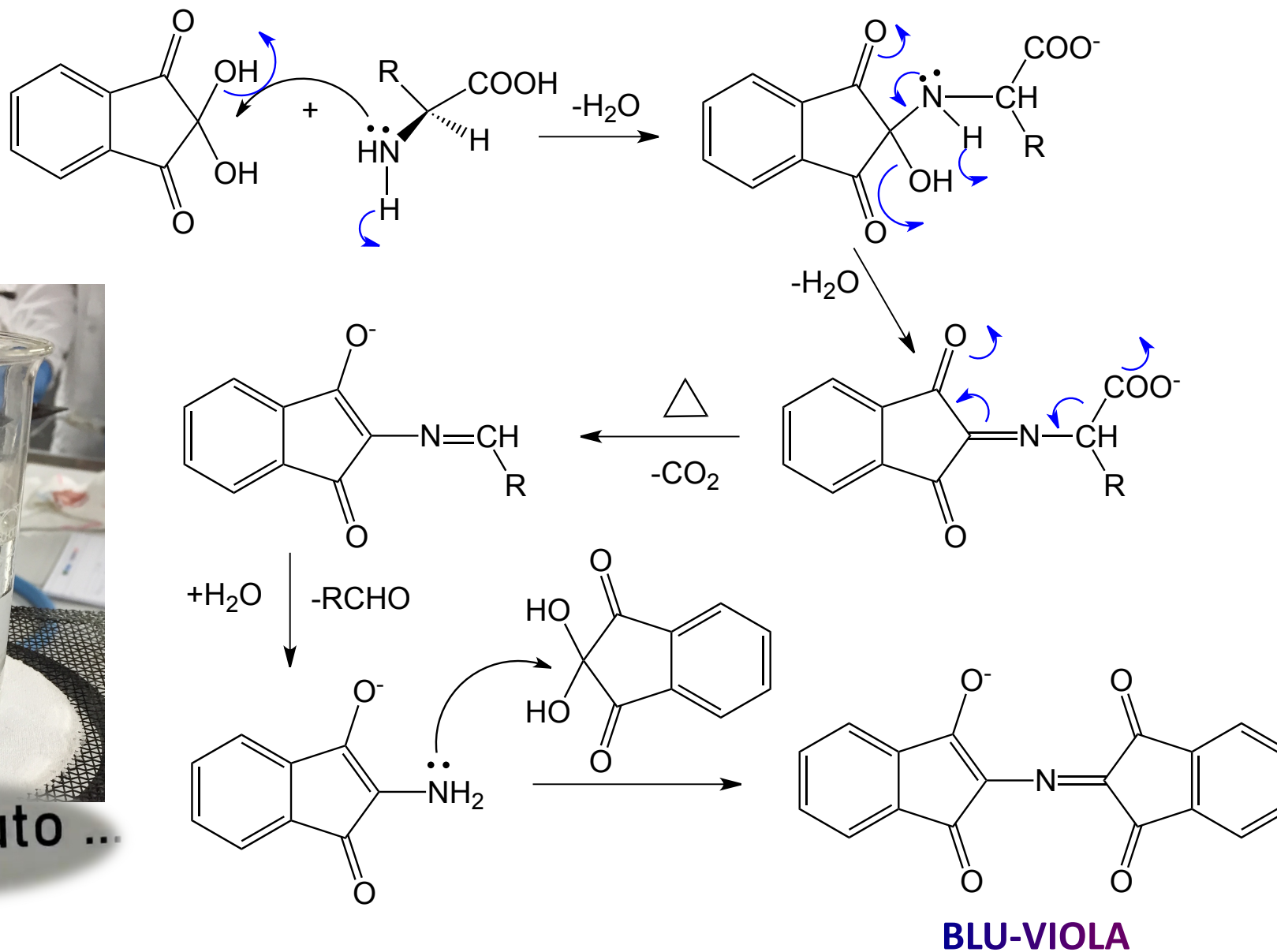
1. Reazione specifica a.a. con NINIDRINA (*anche quantitativa per il dosaggio delle proteine*):
decomposizione di Streker.

E' la reazione specifica di riconoscimento degli α -amminoacidi (negativa per quelli con entrambi i gruppi legati direttamente all'anello aromatico). Danno TUTTI colorazione blu-viola (**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:

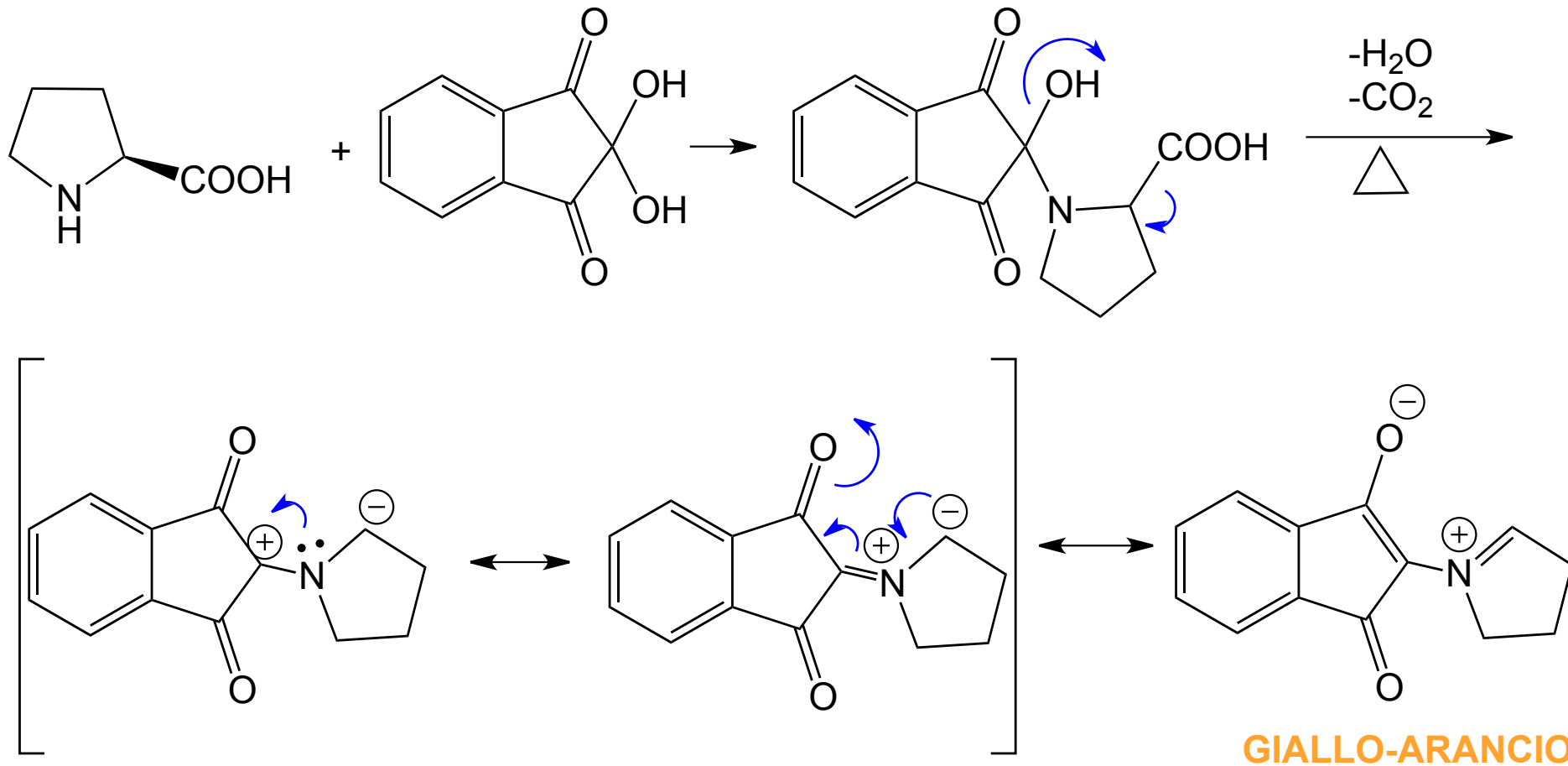


MECCANISMO: Prevede la distruzione dell'a.a. (per riscaldamento).



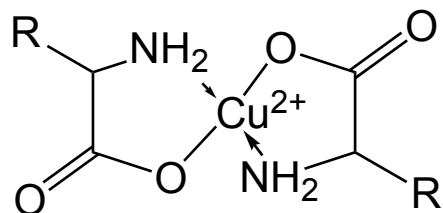
... un minuto ...

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:



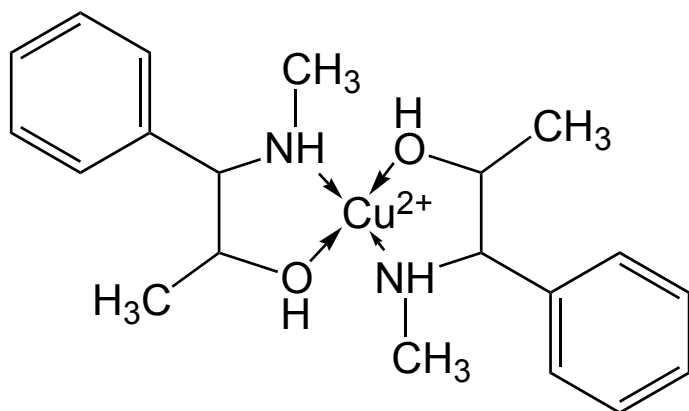
2. Reazione con CuSO_4 (Saggio del Biureto)

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**

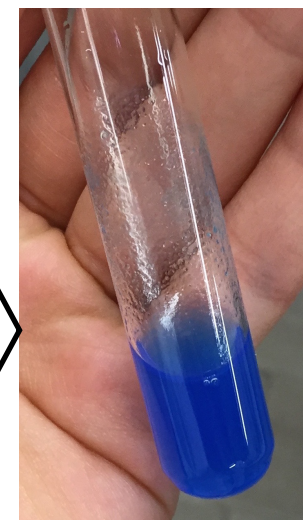
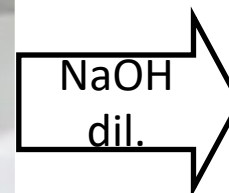
Una complesso simile lo fa anche l'**Efedrina** (Eu.Ph.).



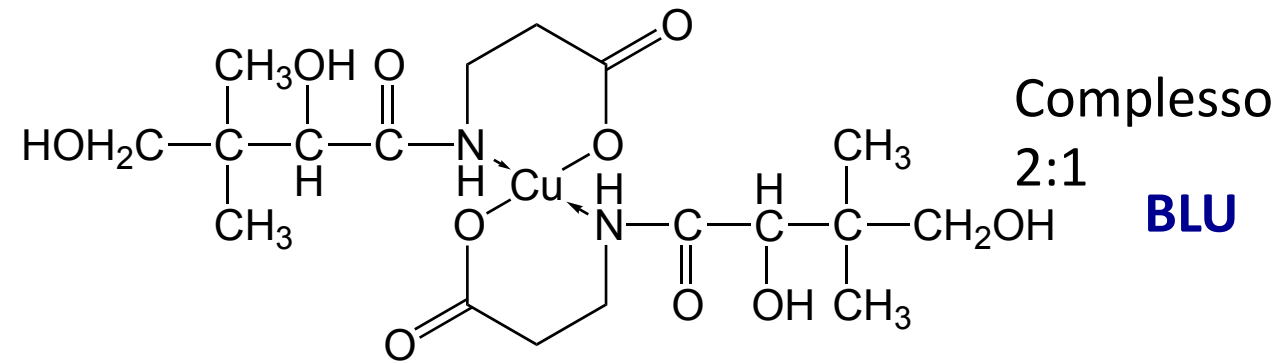
Efedrina

Reazione "tipo Biureto"

Complesso
2:1 **BLU**

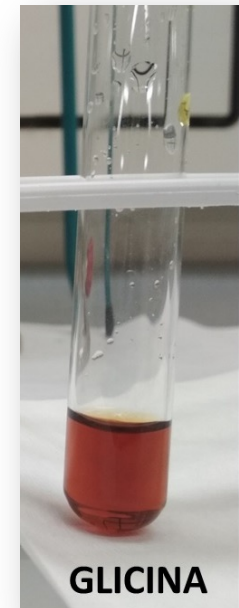
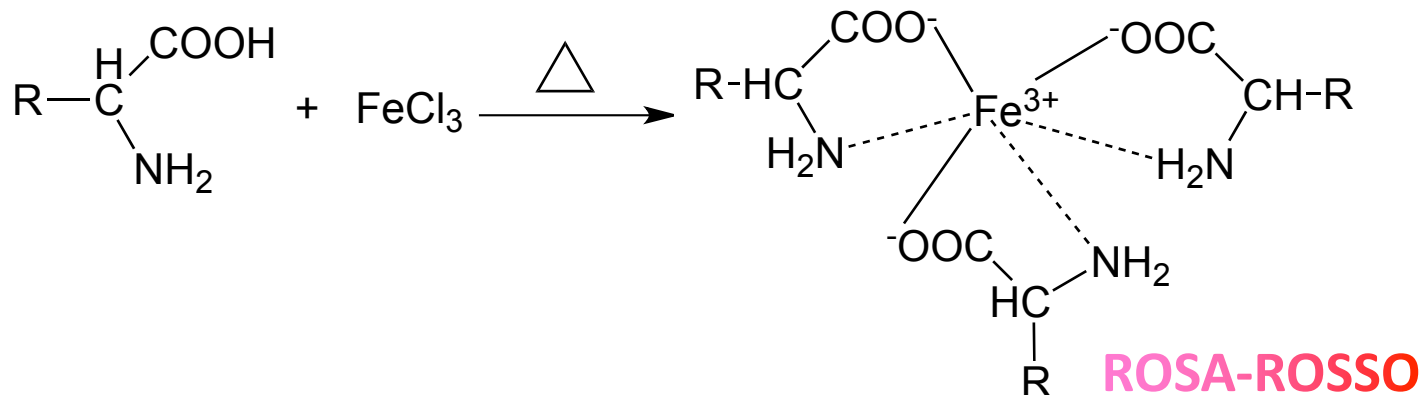


Reagisce positivamente anche il β -amminoacido **Ca-Pantotenato (Vit. B5)** che dà negativo il saggio con ninidrina.



3. Reazione con FeCl_3

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



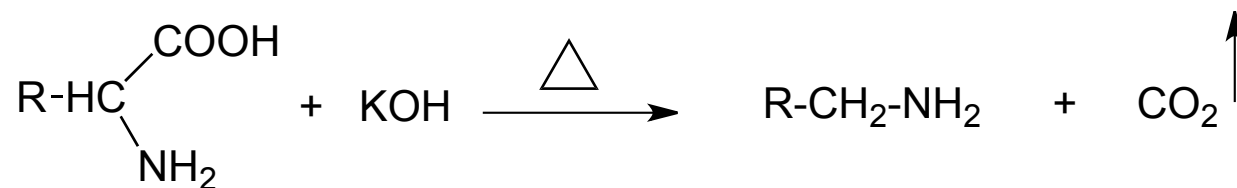
GLICINA

4. Reazione con HNO_2

Gli a.a. alifatici danno sali di diazonio instabili e decompongono liberando N_2 (é); 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. CARBOIDRATI

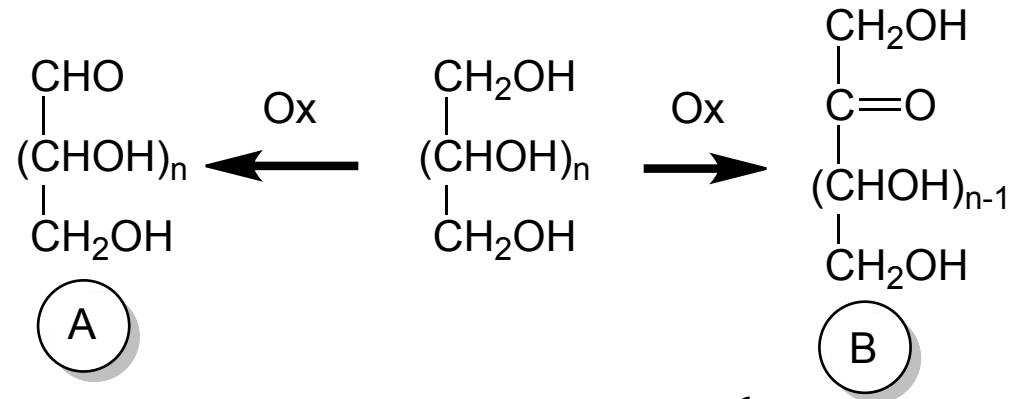
metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR e Polarimetria)

**Anche detti:
glucidi, zuccheri o saccaridi**

- Integratori alimentari.
 - **Al coccio «caramellano»**
- ✧ Punto di fusione spesso poco utile perché decompongono caramellando (dipende dallo stato cristallino).
 - ✧ 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.



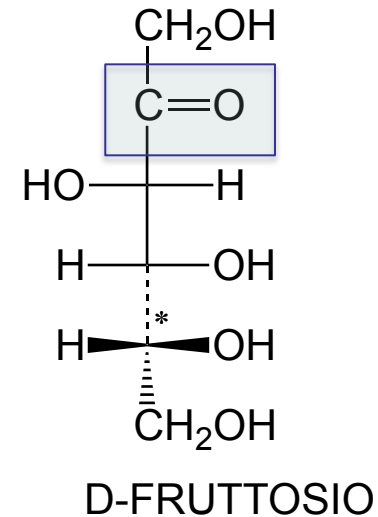
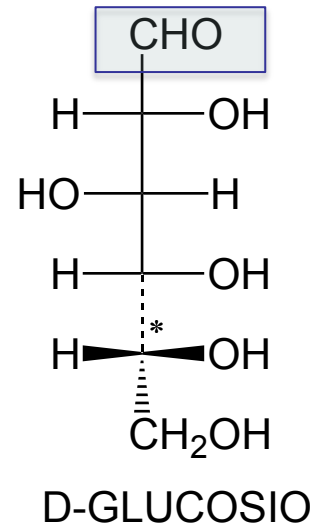
- **Monosaccaridi** (zuccheri semplici; composti poliossidrilati)



$n=3$ {
 A= Aldopentoso (ribosio)
 B= Chetopentoso (ribulosio)

$n=4$ {
 A= Aldoesoso (glucosio)
 B= Chetoesoso (fruttosio)

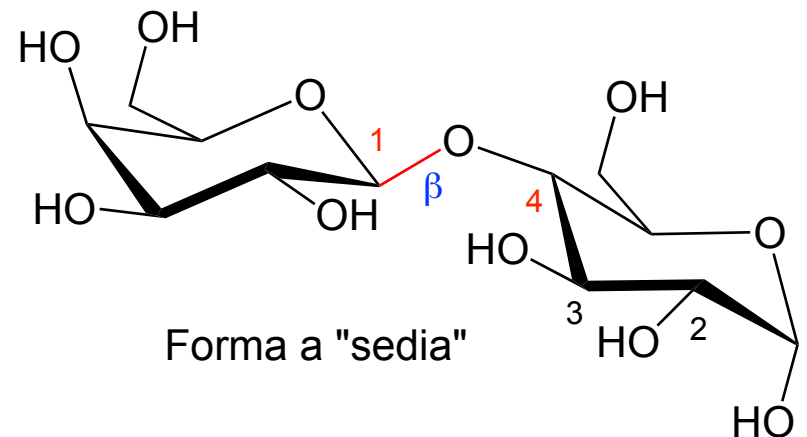
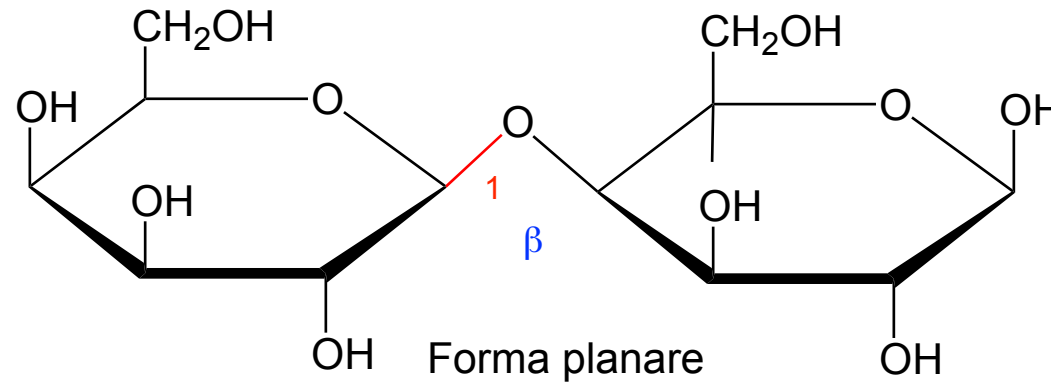
Iscritti in Eu.Ph.:



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

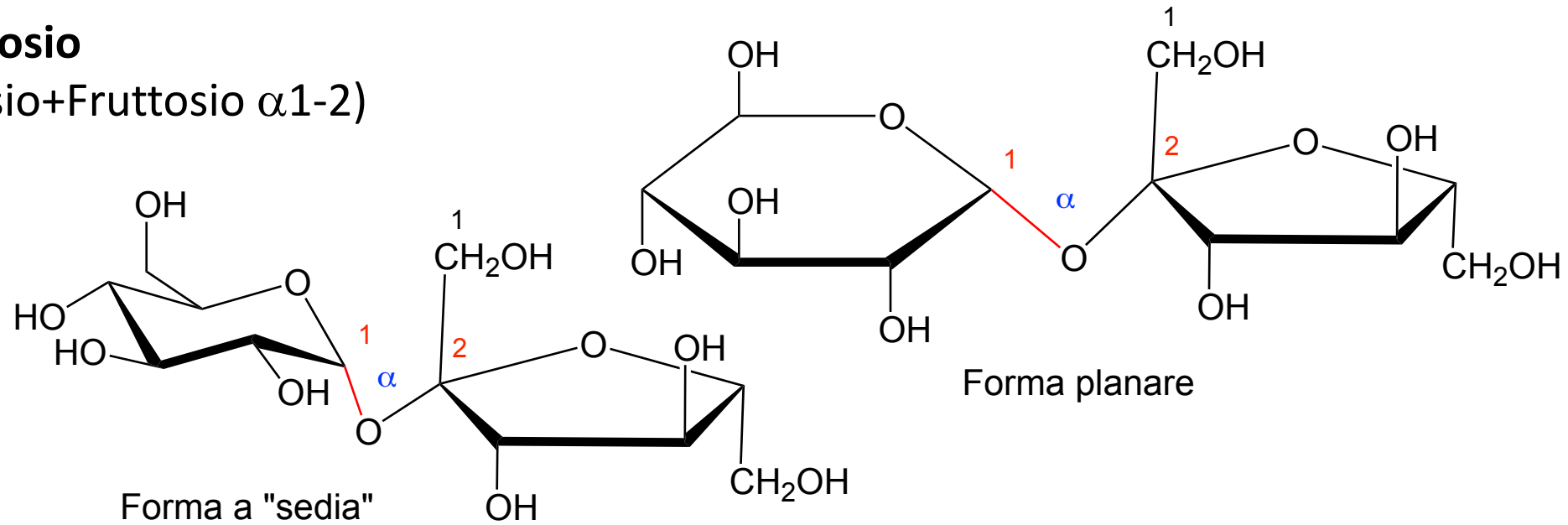
Iscritti in Eu.Ph. sono i disaccaridi: **Lattosio, Saccarosio e Sucralosio.**

Lattosio
(Galattosio+Glucosio β 1-4)



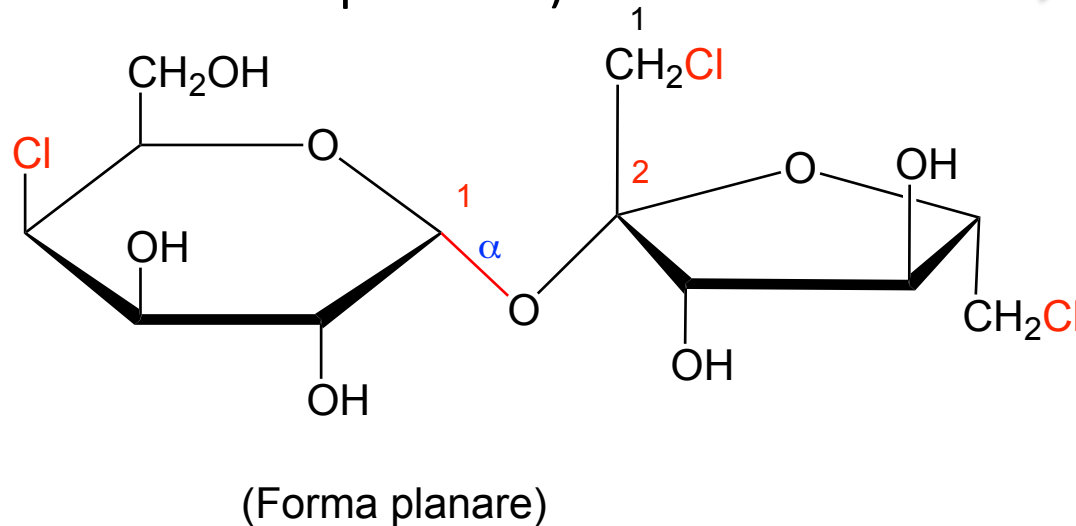
Saccarosio

(Glucosio+Fruttosio α 1-2)



Sucralosio

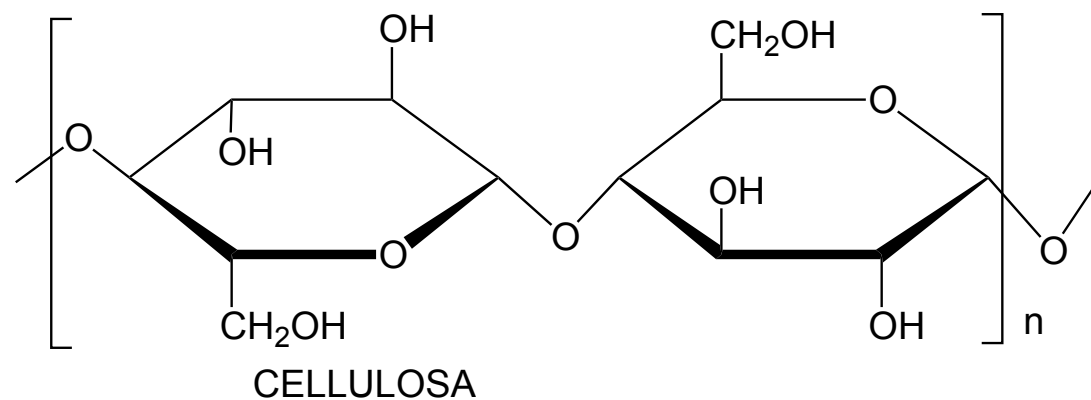
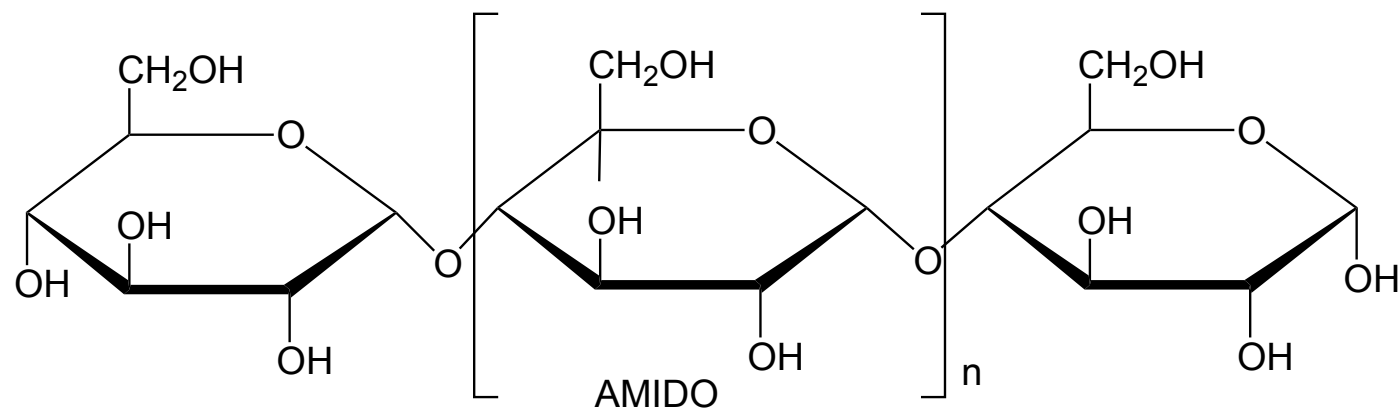
(Saccarosio clorurato in 3 posizioni)



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!

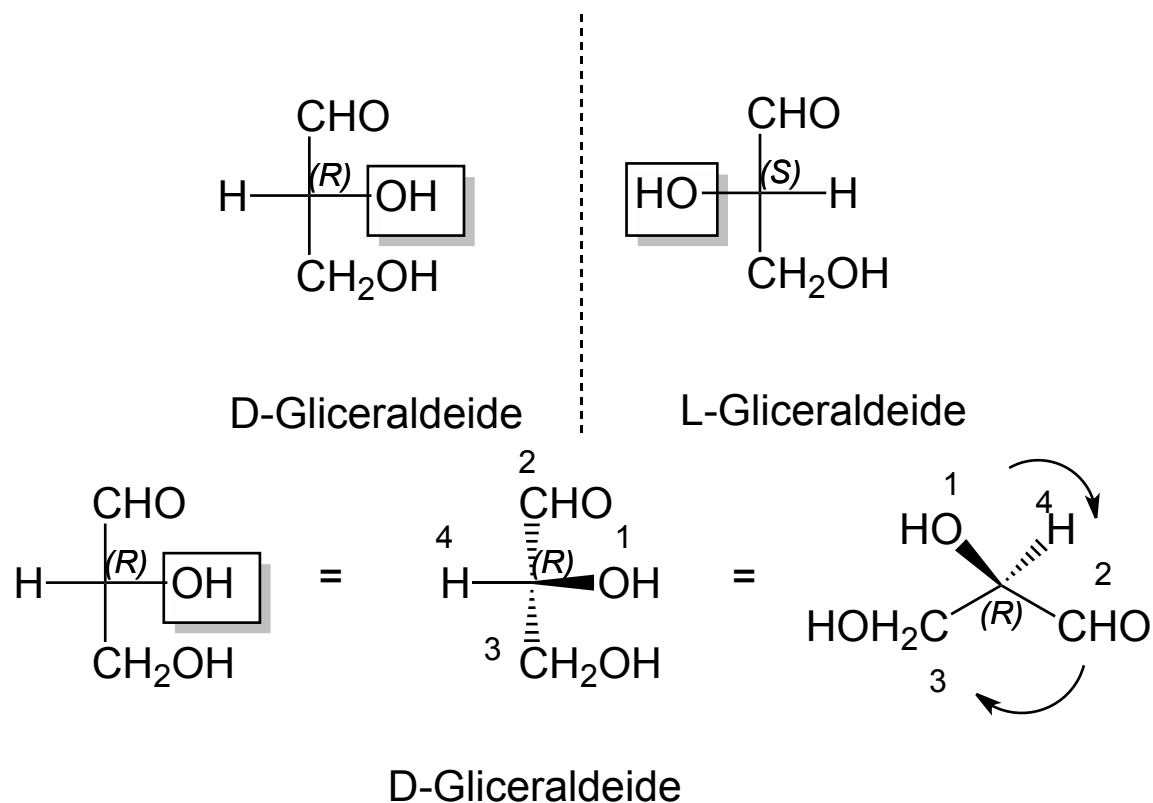
- **Polisaccaridi:** formati da più di 15 unità monosaccaridiche

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

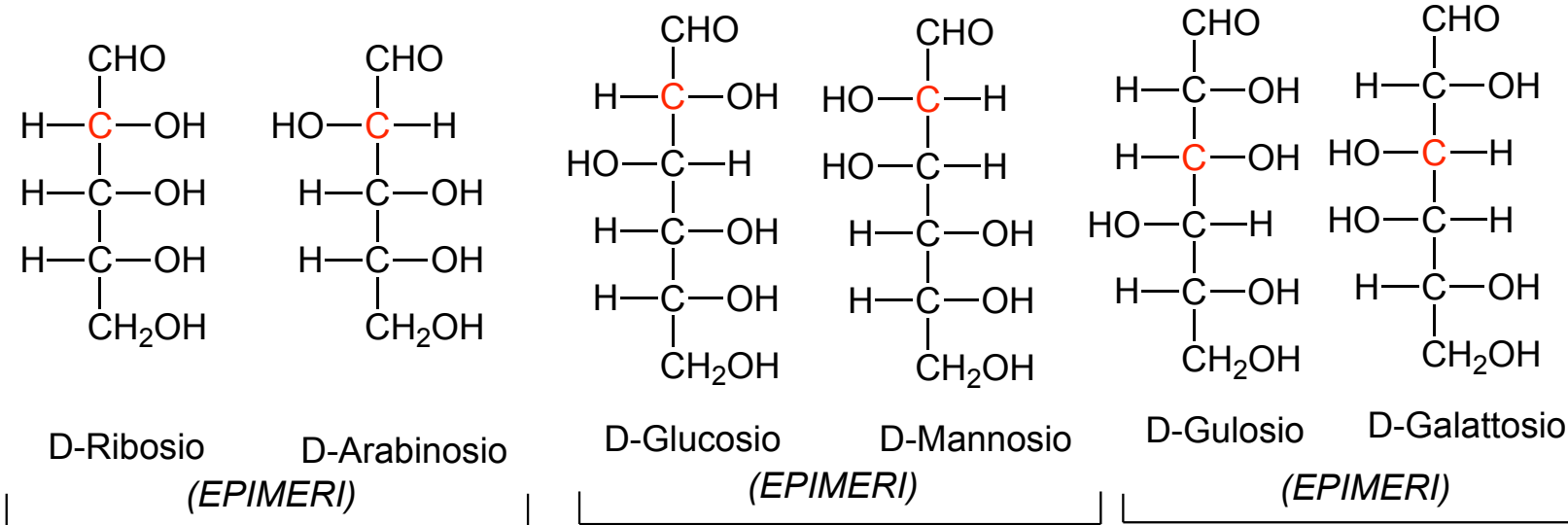


CHIRALITA':

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.

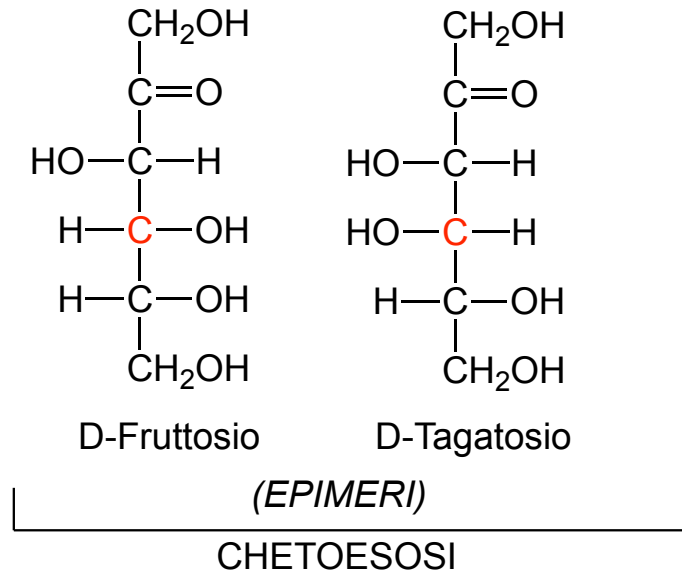


Tra i più importanti monosaccaridi:



ALDOPENTOSI

ALDOESOSI

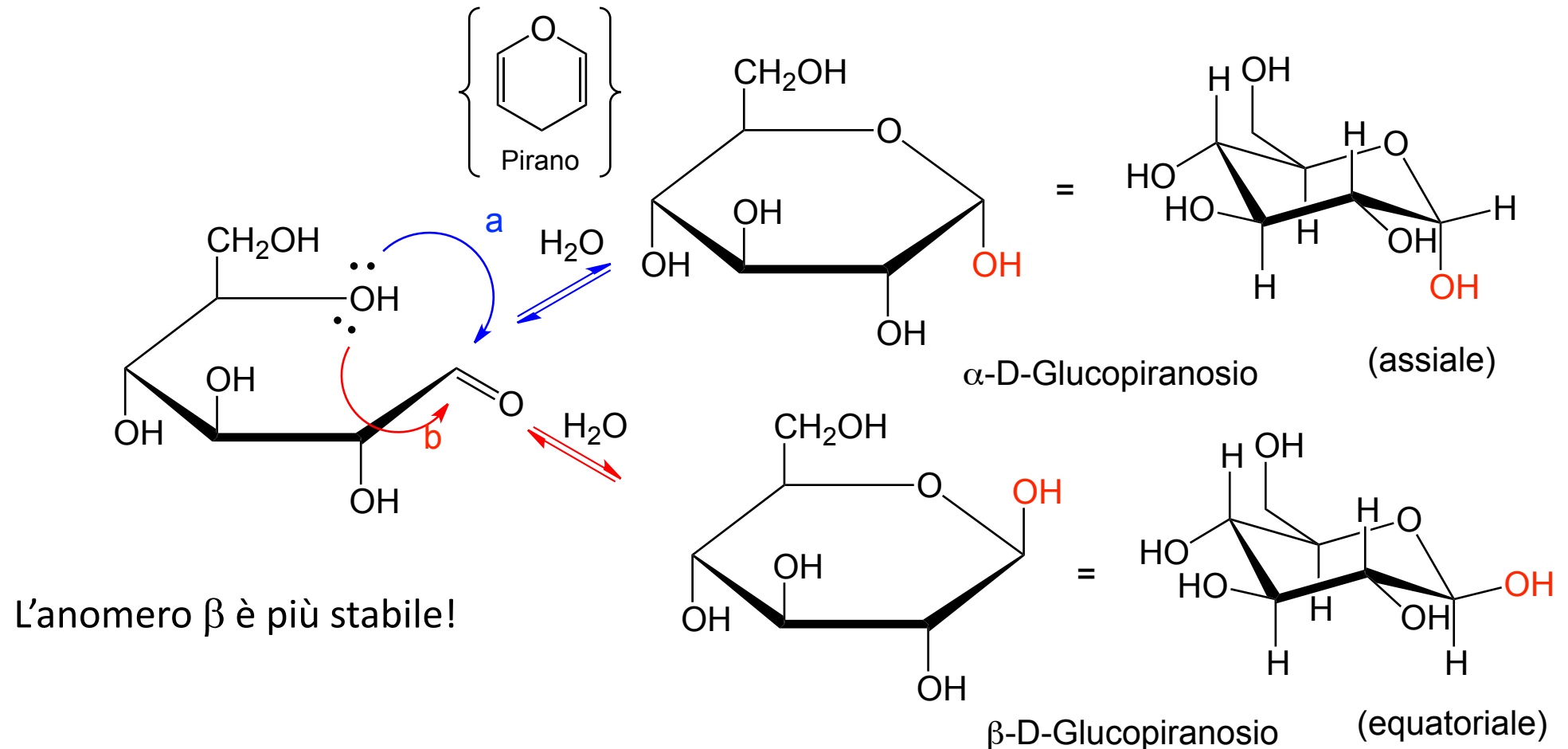


Epimeri: diastereoisomeri che differiscono per 1 solo centro chirale.

Anomero: epimero ciclico

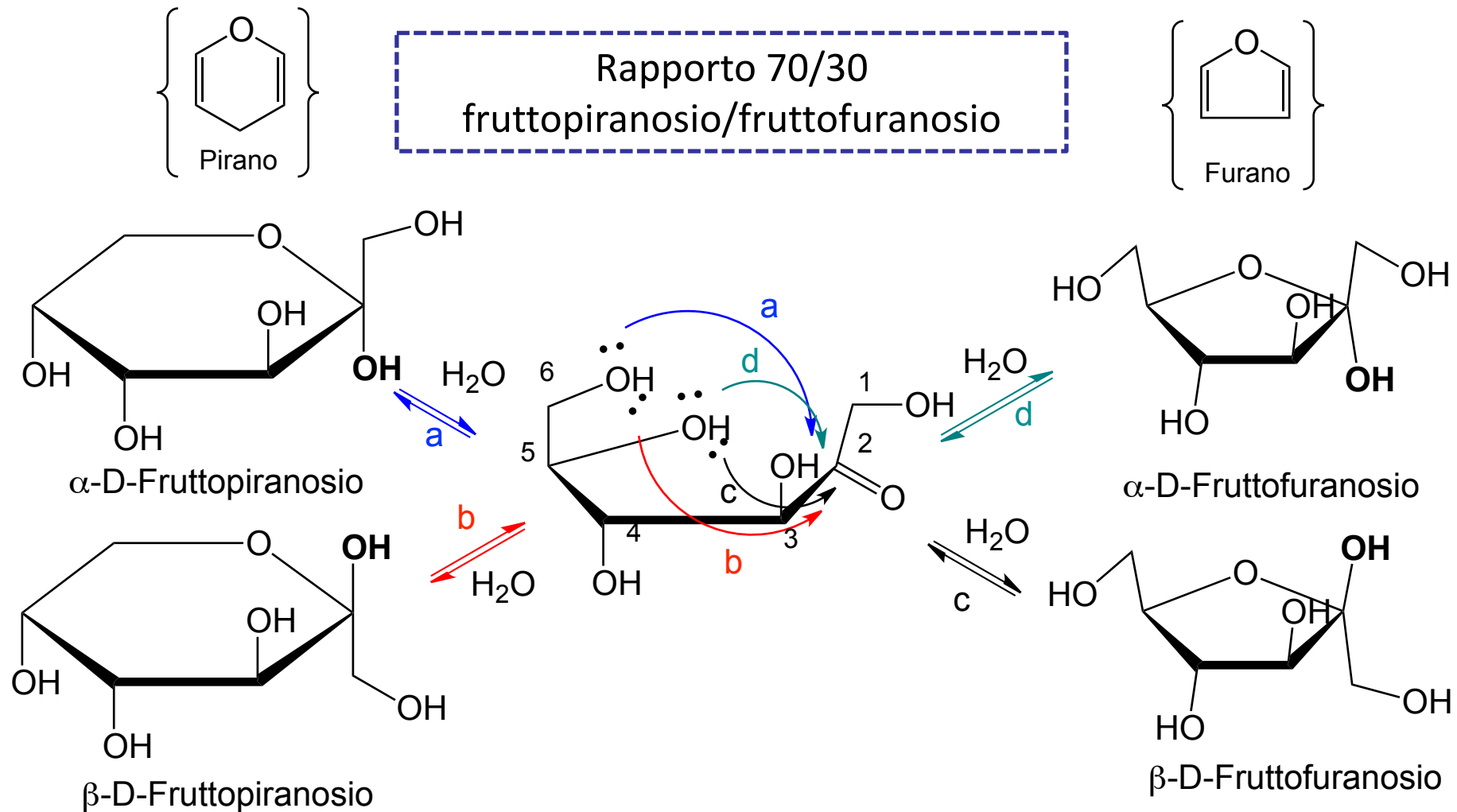
✓ **Forma ciclizzata o emiacetalica: l'esempio del glucosio**

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 nelle conformazione a sedia) o α (attacco sopra il piano= assiale nella conformazione a sedia) formando così due "anomeri".



✓ **Forma ciclizzata o emiacetalica: l'esempio del fruttosio**

Stesso discorso per il fruttosio (chetoesoso), 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.

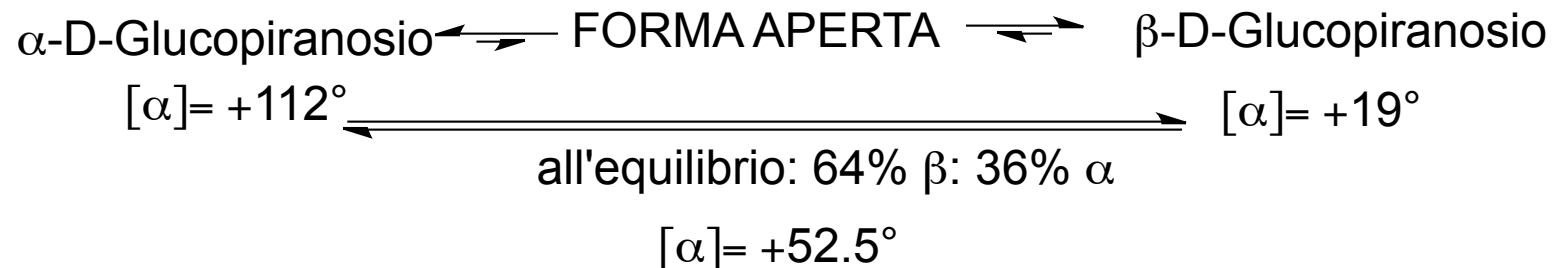


MUTAROTAZIONE:

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.

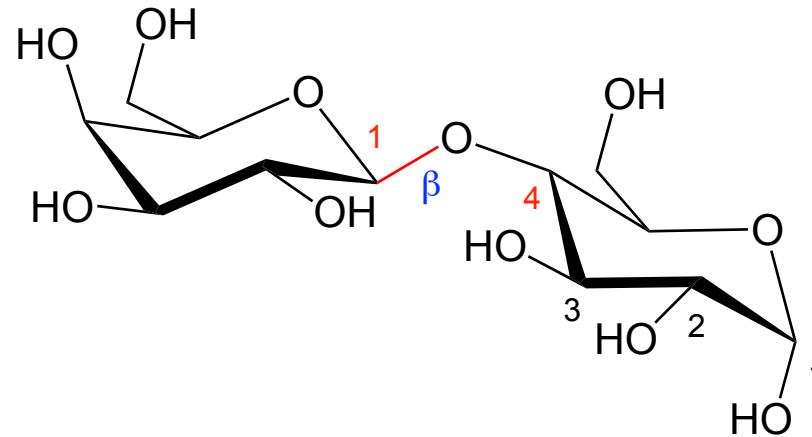


REATTIVITA' GENERALE:

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) .
2. 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.
3. Danno reazione di ossidazione tipica dei polialcoli ed accentuata dalla presenza del gruppo aldeidico della forma libera!

1. Reazione di glicosilazione (formazione di acetali):

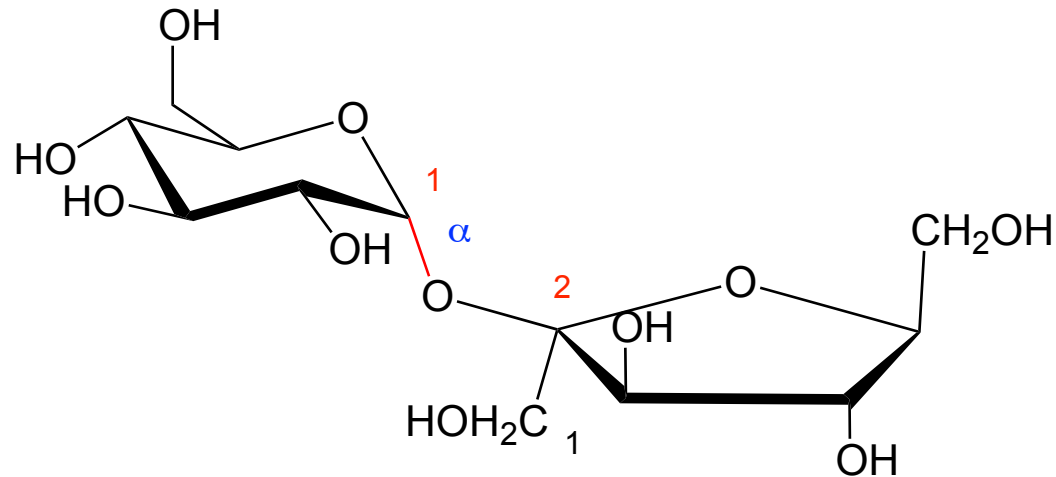
Es. legame β 1-4 glucosidico: **Lattosio**



LATTOSIO
(Galattosio+Glucosio)

Acetale sul C1 del
glucosio

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



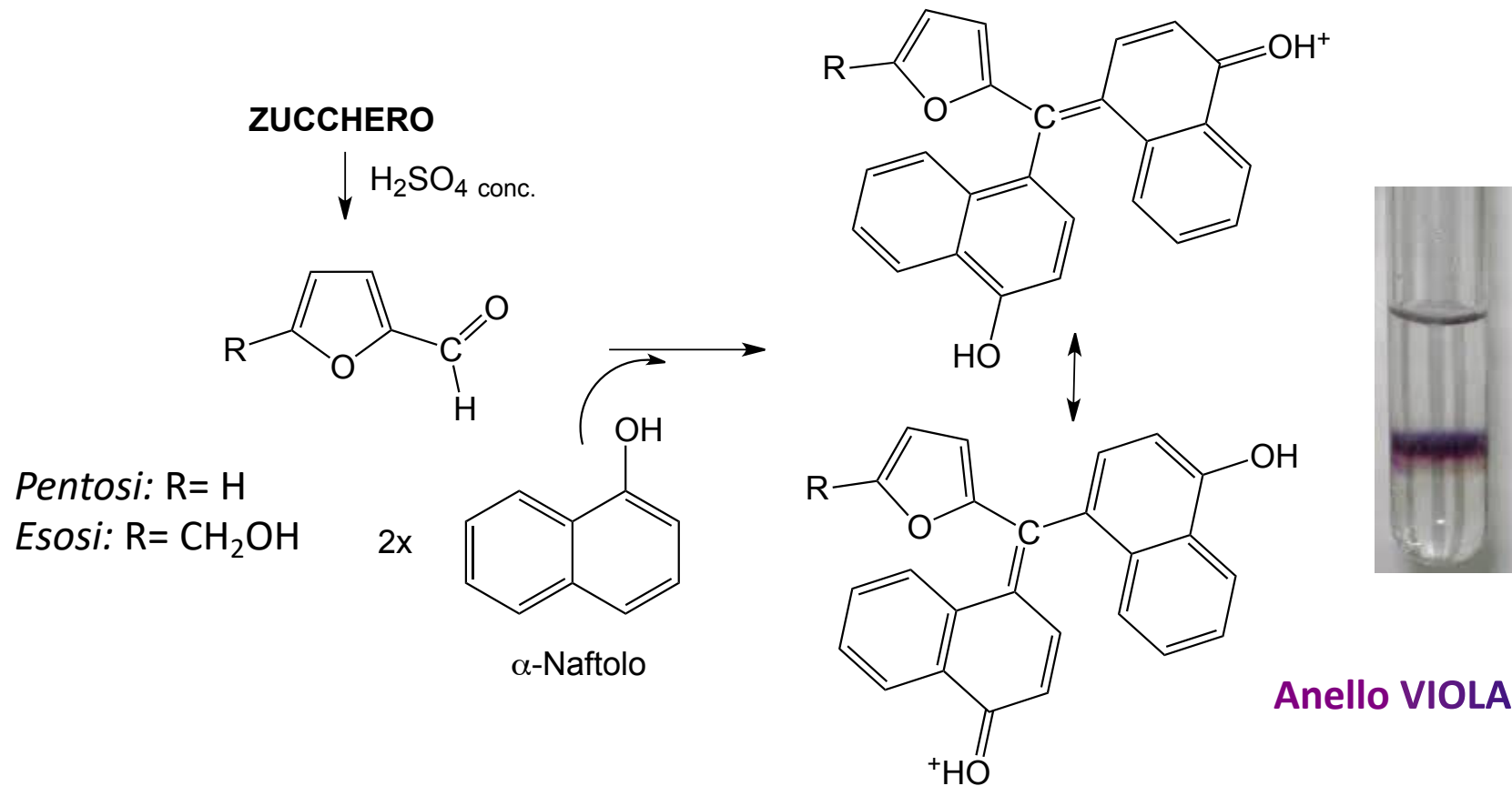
SACCAROSIO
(Glucosio+Fruttosio)

Acetale sul C1
del glucosio

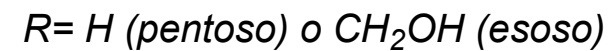
2. Reazione di disidratazione (e successiva condensazione):

Sono le più interessanti a livello analitico:

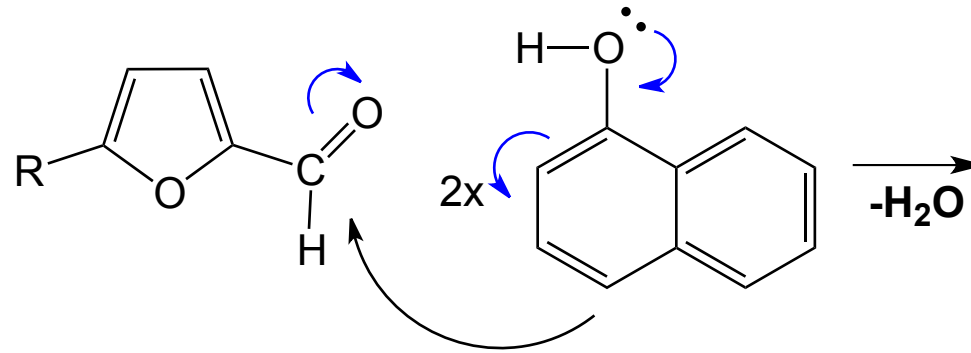
- Reazione di MOLISCH (riconoscimento generale per gli zuccheri: monosaccaridi e disaccaridi); si disidratano con H_2SO_4 (già visto per gli alcoli) poi condensano con α -Naftolo (vale per mono e disaccaridi sia aldosi che chetosi, pentosi ed esosi) per dare un anello viola all'interfaccia:



Step 1 - disidratazione



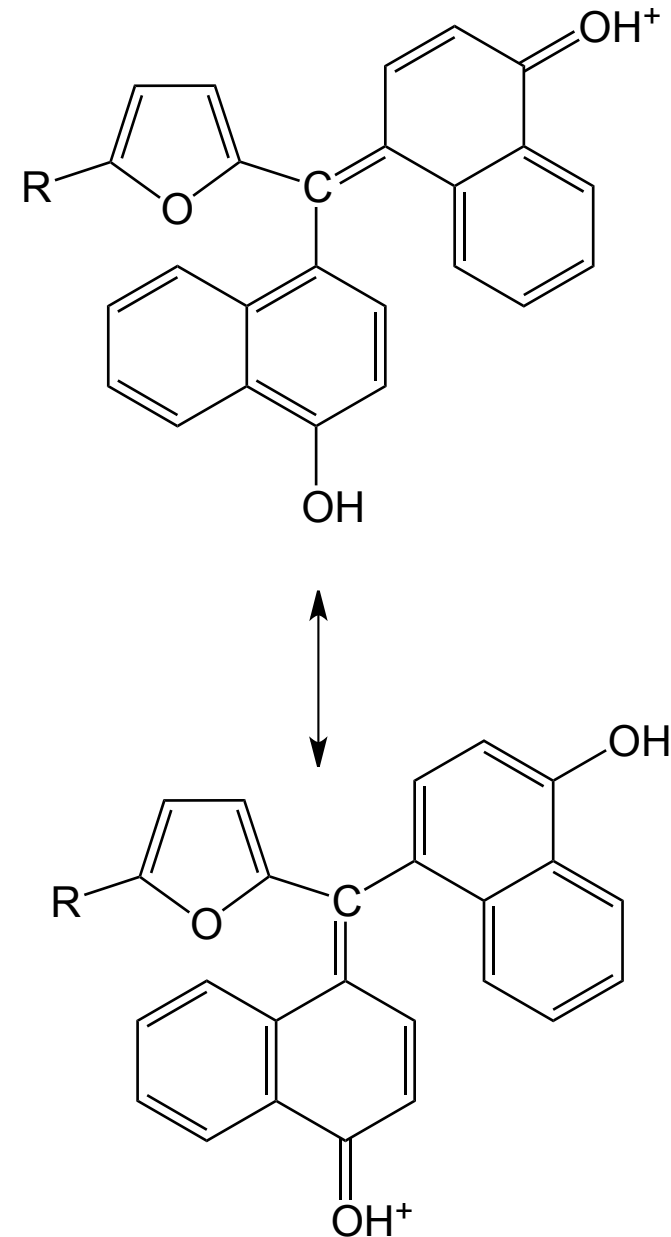
Meccanismo:
Step 2 – formazione adotto



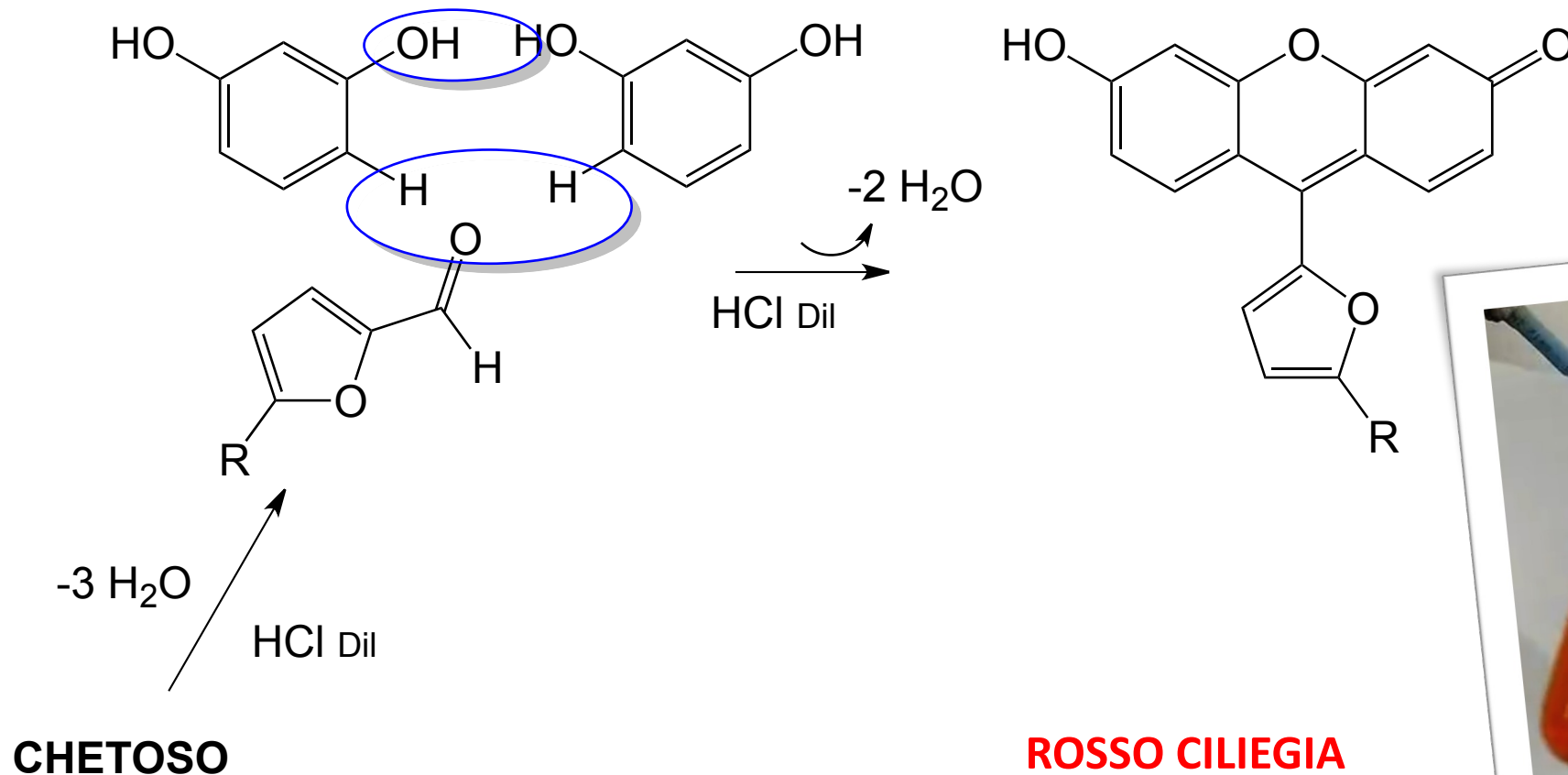
R= H (pentoso) o CH₂OH (esoso)

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

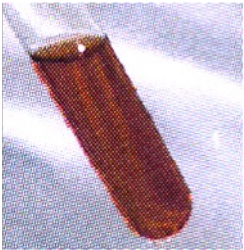
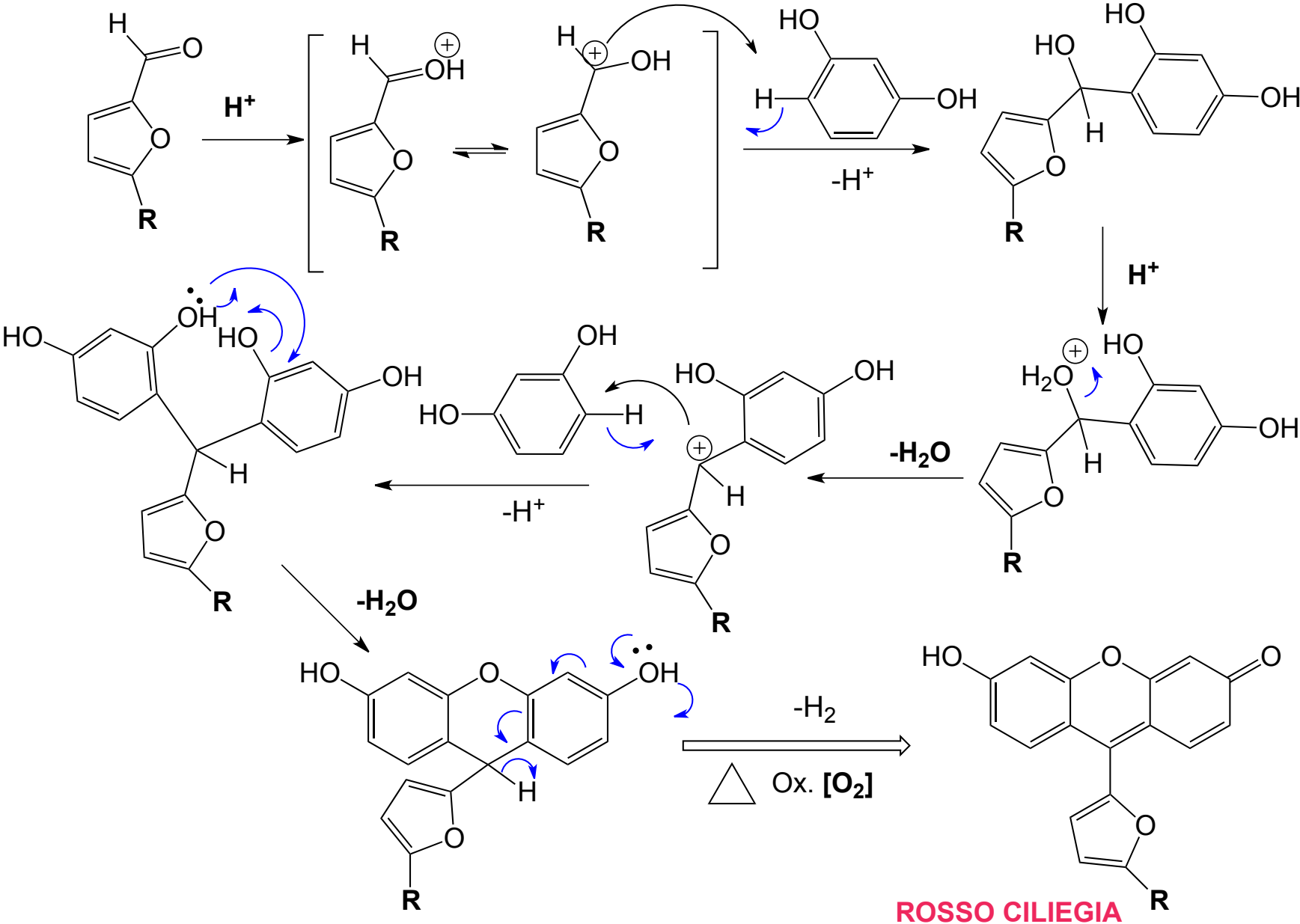
NB: Polialcoli come **Mannitolo** e **Sorbitolo** interferiscono dando un anello **VERDE**.



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

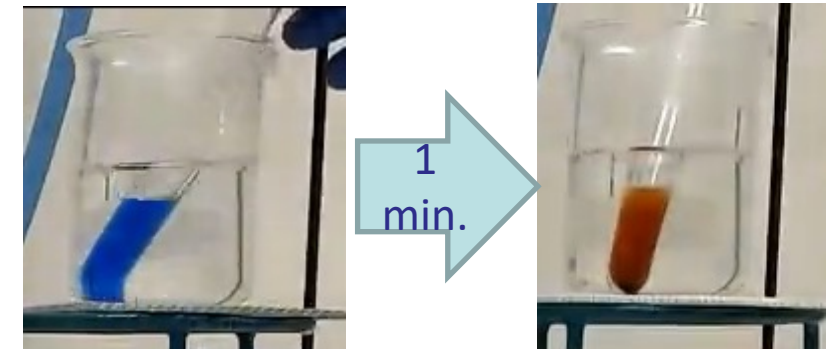
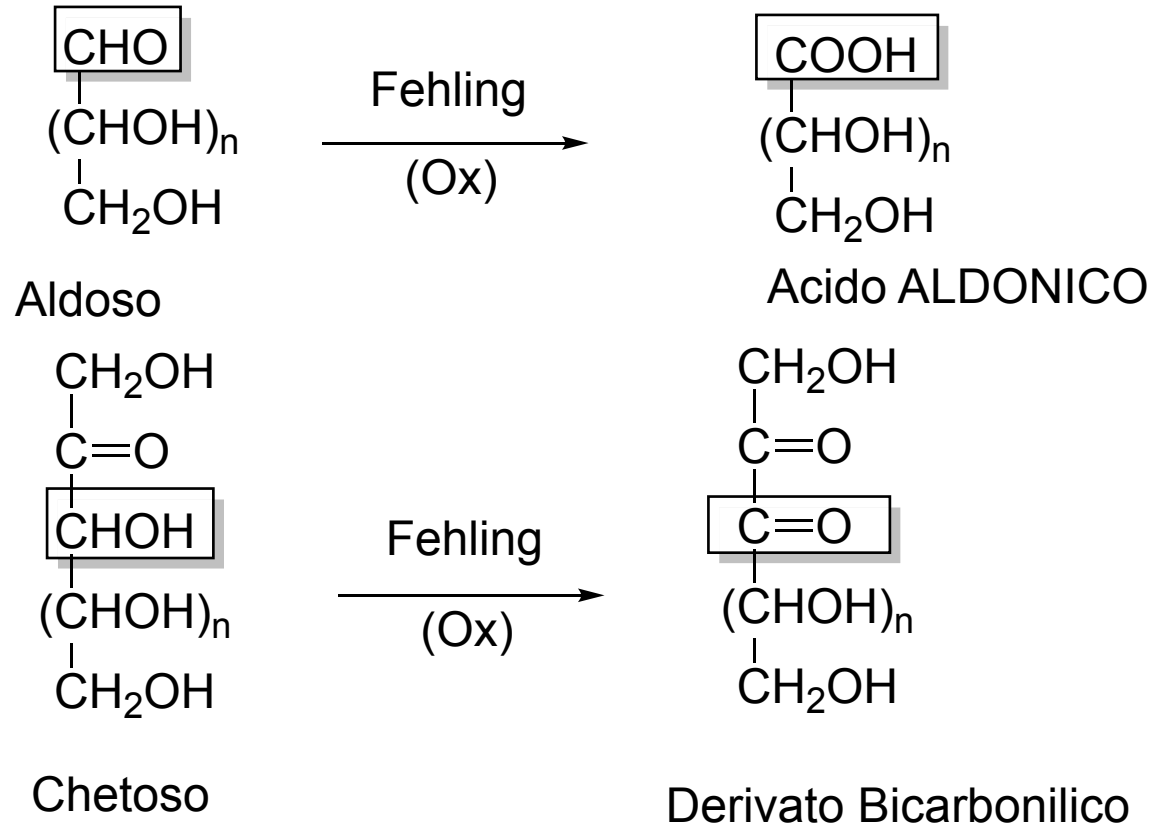


Meccanismo:



3. Reazione di ossidazione

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



FEHLING

ATTENZIONE!

Positivo sia per aldosi che per i chetosi = **poco specifico!** IL SACCAROSIO DEVE VENIR PRIMA IDROLIZZATO (HCl dil a caldo, poi neutralizzare).

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

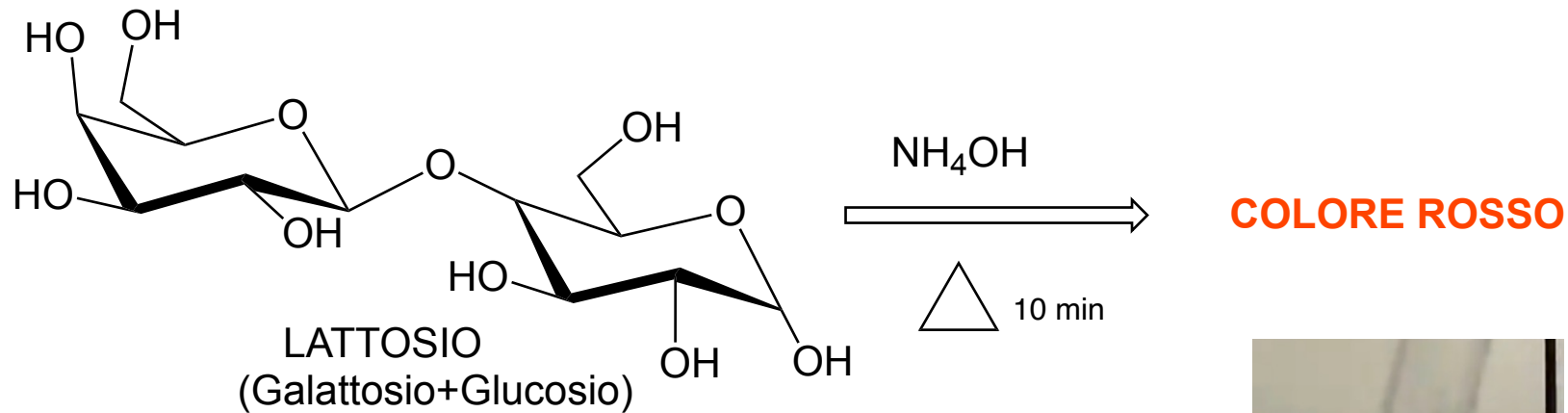
*Fehling positivo solo dopo idrolisi acida o basica!

** p.f. poco definiti NON in Eu.Ph.!!

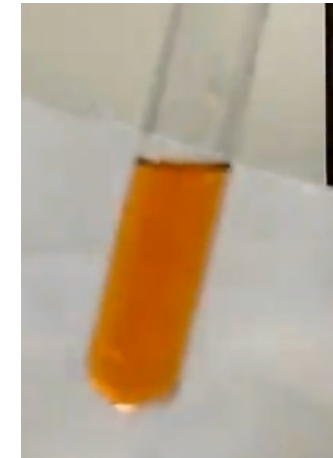
[§]Anche derivati ridotti di cheto-aldosi quali **Mannitolo** e **Sorbitolo** (derivanti dalla riduzione del glucosio) con anello verde; Fehling positivo solo dopo ossidazione con H₂O₂.

4. Reazione di riconoscimento del lattosio e maltosio (r. di Wöhlk)

- Si fa reagire il lattosio con ammoniacca a b.m. e si sviluppa una colorazione **ROSSO chiaro**. E' un test rilevante in quanto permette molto facilmente di determinare la presenza del lattosio negli alimenti per le persone intolleranti.



Nonostante molti tentativi il meccanismo è tuttora sconosciuto



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**).
4. Reazione specifica del lattosio con ammoniaca: colore **ROSSO chiaro**.

Contenuti del Corso (e “Roadmap”)



3.

XANTINE

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

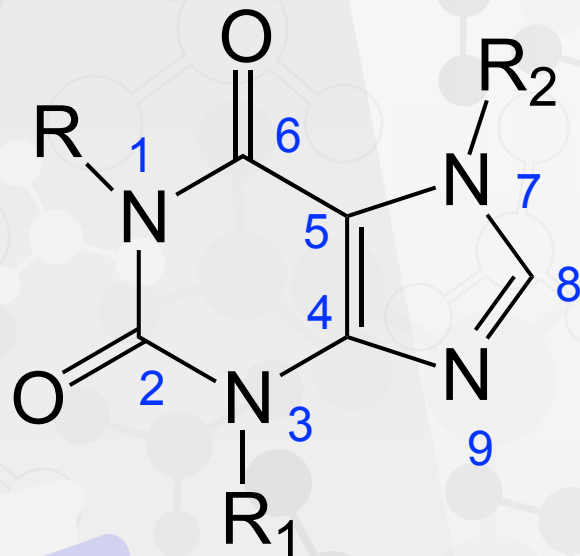
Anche dette:
Basi puriniche

In Eu.Ph. 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 vasodilatatori;
broncodilatatori.
- **Al coccio «sublimano»**

✧ p.f. netti con tendenza a sublimare: (235°C Caffeina; 270°C teofillina e amminofillina; 375°C teobromina);

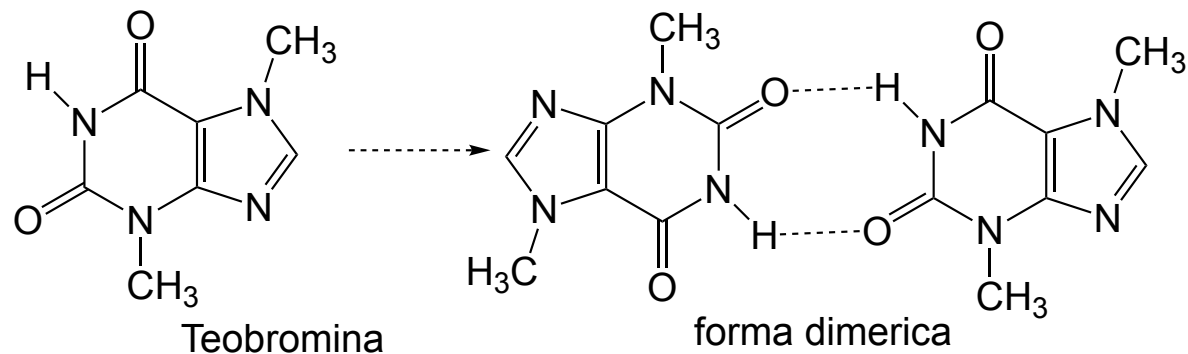
✧ Solubilità bassa in H_2O limitata solo all'amminofillina (è un sale !!) e alla caffeina (minor leg. H intermolecolare perché tutti e 3 gli N sono metilati e $\rightarrow$ maggior possibilità di leg. H con l' H_2O).



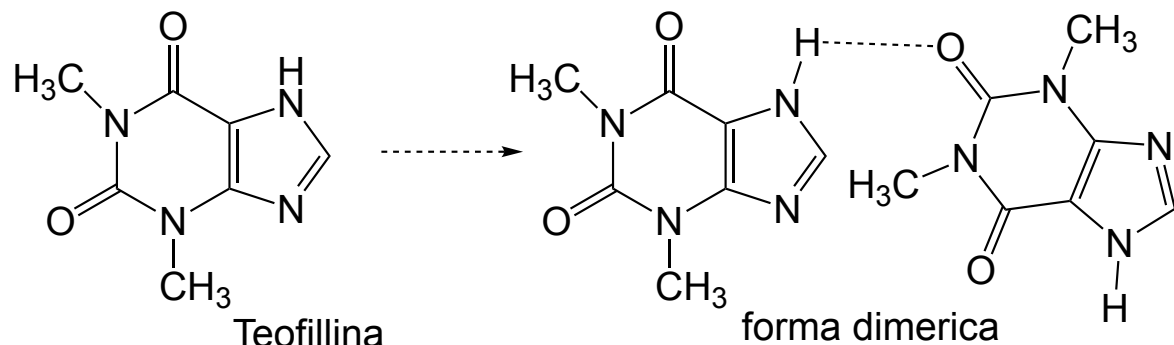
Anello pirimidindionico fuso con
uno imidazolico

SOLUBILITA':

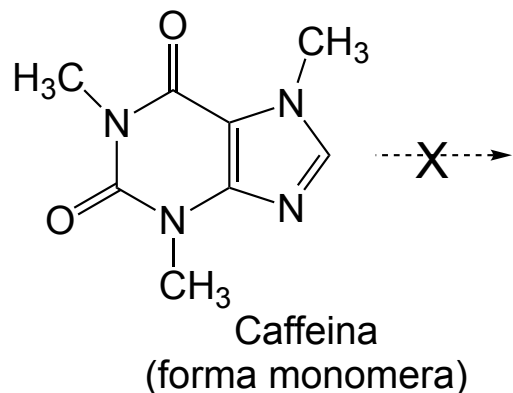
Tendono a formare dimeri per leg.H intermolecolare e ciò spiega la bassa solubilità e l'alto p.f.; la caffeina, non avendo possibilità di formare leg.H intermolecolare, sarà solvatata più facilmente e, quindi, risulterà più idrosolubile.



2 leg-H intermolecolari: ↓↓solubilità, ↑↑p.f.



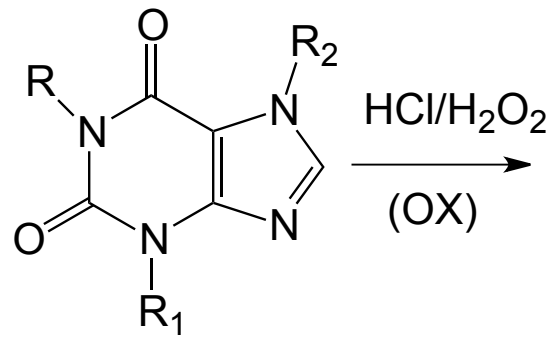
1 leg-H intermolecolari: ↓solubilità, ↑p.f.



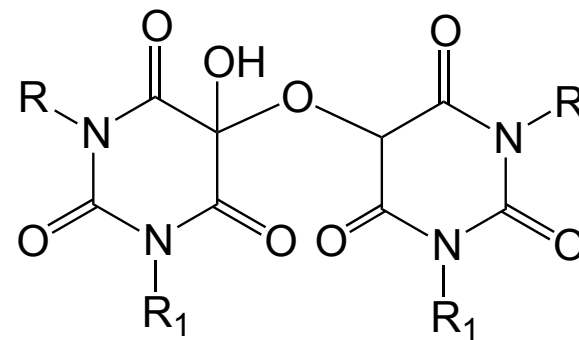
NESSUN leg-H intermolecolari: ↑solubilità, ↓p.f.

1. Reazione generale della MURESSIDE (Ox + Condensazione)

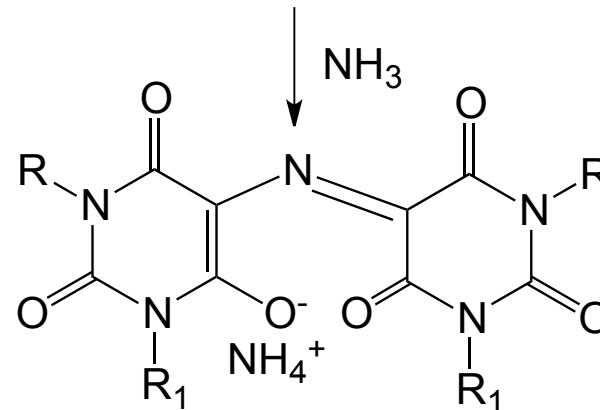
La muresside è il sale ammonico dell'acido purpurico (utilizzato come indicatore). Si forma per distruzione dell'anello imidazolico (ox. con HCl 2N/H₂O₂ 3:1) dando origine all'alloxantina (gialla) che, in presenza di ammoniaca vira al ROSSO porpora per formazione del purpurato d'ammonio (indicatore usato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



Metilxantine; R= H, CH₃



ALLOXANTINA (GIALLO)

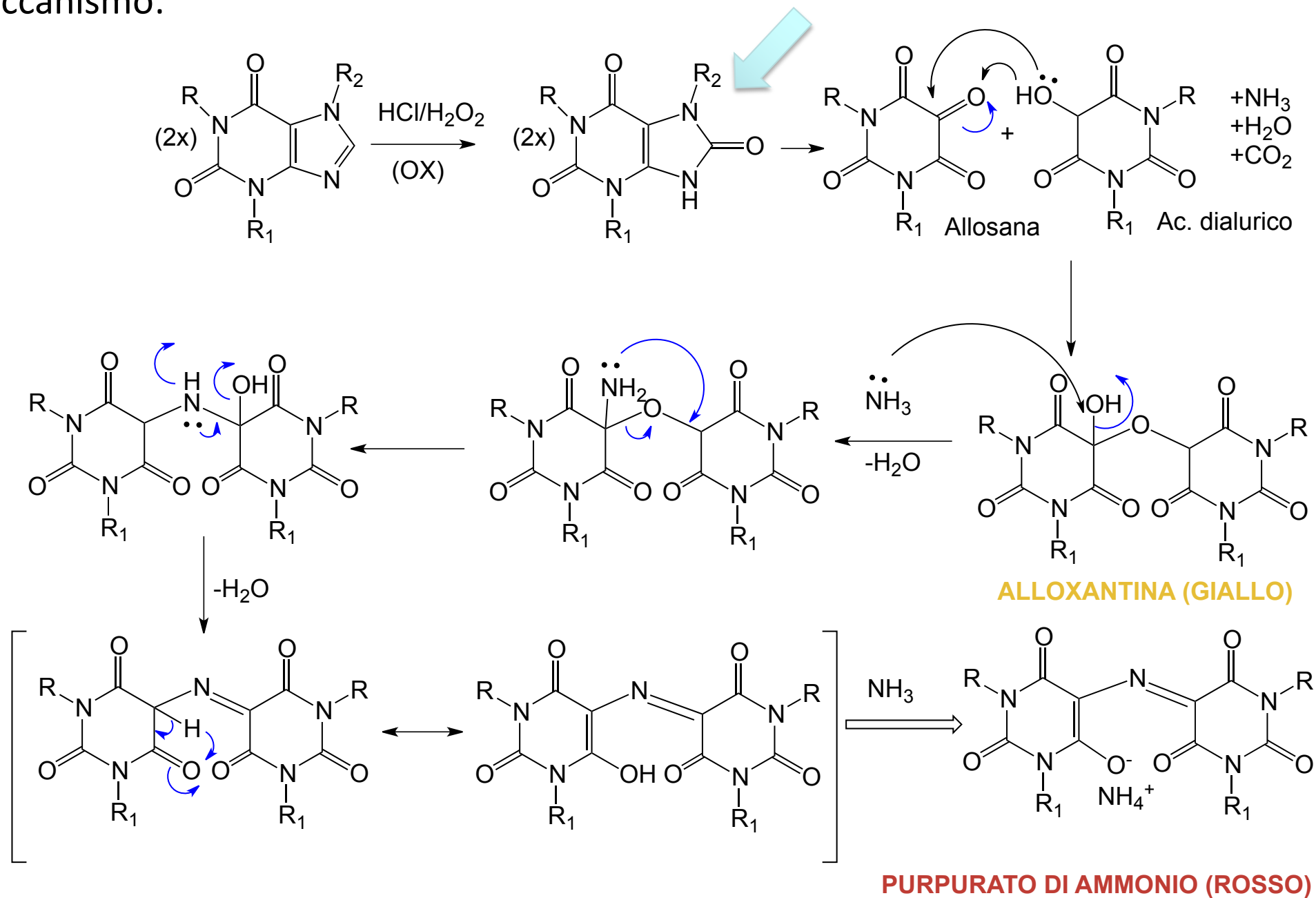


PURPURATO DI AMMONIO (ROSSO)



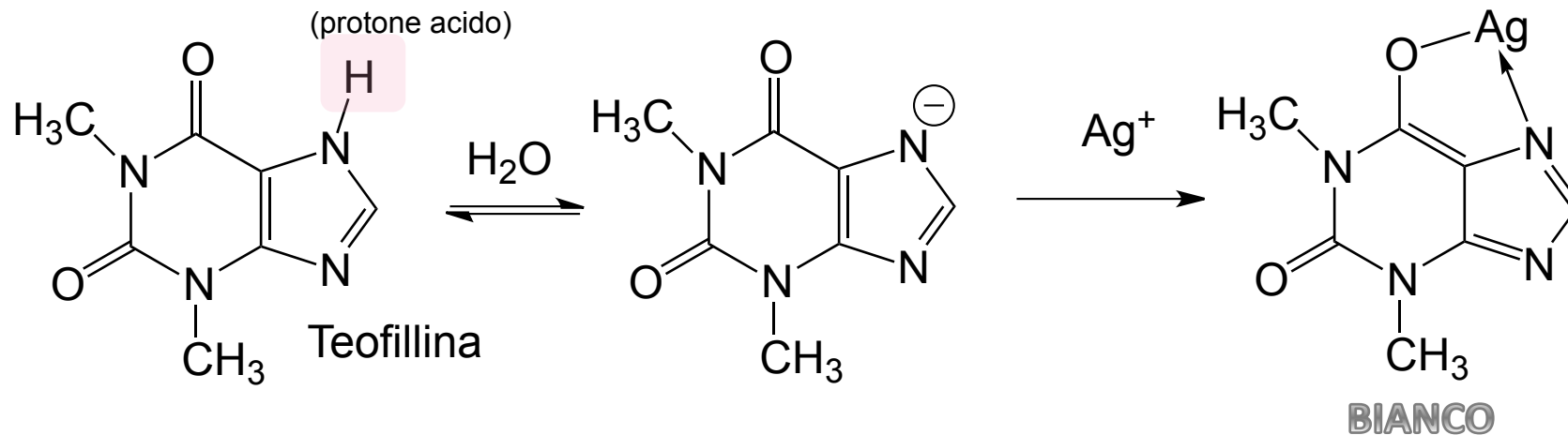
In capsula di porcellana direttamente sulla fiamma del bunsen (sotto cappa e con occhiali di protezione!)

Meccanismo:



2. Teofillina e Teobromina: reazione con sali di argento

Si usa AgNO_3 e si formano sali bianchi di Ag-teofillinato e Ag-teobrominato:



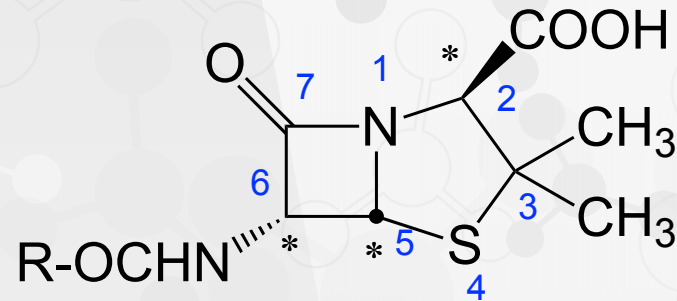
RIASSUMENDO:

- 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

4. PENICILLINE e CEFALOSPORINE

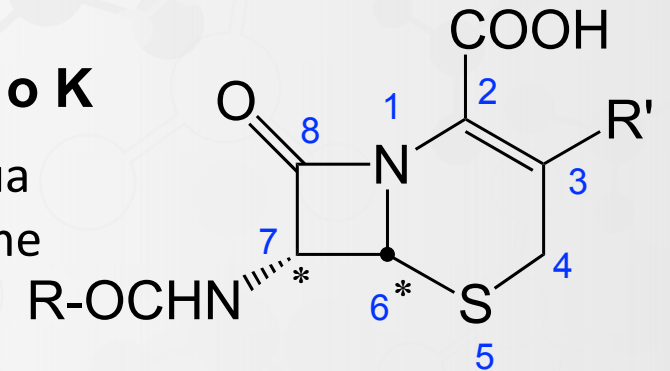
metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR, Polarimetria, TLC e HPLC)



(2, 5, 6 centri chirali*)

Sali di Na o K

Solubili in acqua
come sali o come
idrati.



(6, 7 centri chirali*)

- Sono antibiotici β -lattamici, inibiscono irreversibilmente le transpeptidasi delle membrane batteriche (G⁺ e G⁻);

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= C₆H₅-CH₂-

Benzilpenicillina;

➤ R= C₆H₅-C^{*}H(NH₂)-

Ampicillina (C^{*} chirale);

➤ R= (p)OH-C₆H₅-C^{*}H(NH₂)-

Amoxicillina (C^{*} chirale)

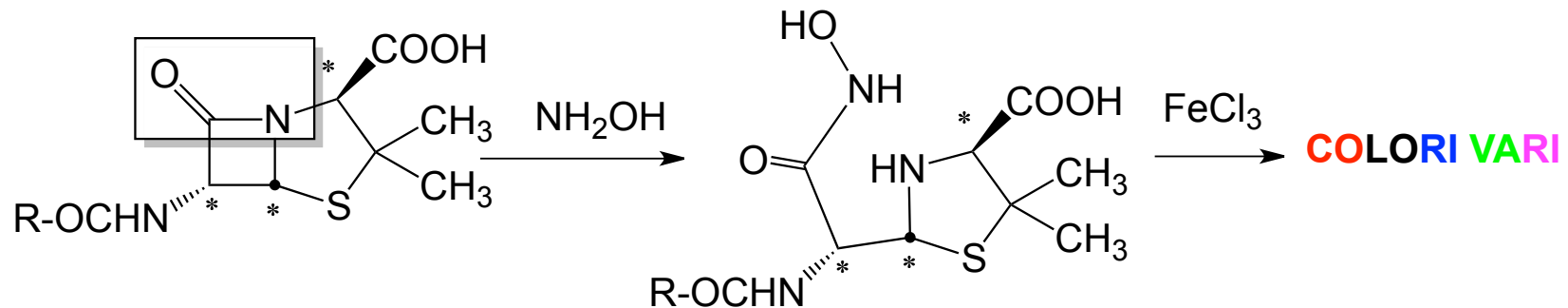
1. Reazione con Acido cromotropico e H_2SO_4 conc. a caldo

Si formano colorazioni varie, in seguito a degradazione e liberazione di $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$.

- Benzilpenicillina: **GIALLO-ARANCIO** poi **MARRONE SCURO**
- Femossimetilpenicillina: **ROSSO-VIOLETTA**
- Ampicillina: **MARRONE 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**!

5. ALCALOIDI

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

✧ Sostanze che agiscono sul sistema nervoso centrale (SNC) e sistema nervoso autonomo (SNA) con struttura a nuclei differenti.

✧ Danno reazioni generali di riconoscimento suddivise in:

- ☐ **Reazioni di precipitazione**
- ☐ **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**

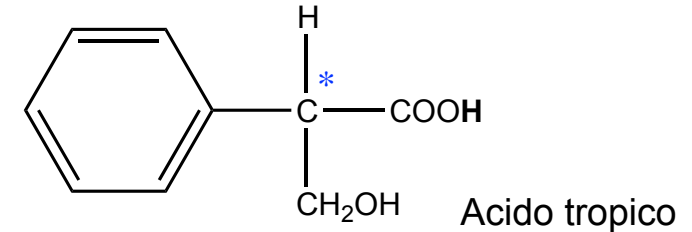
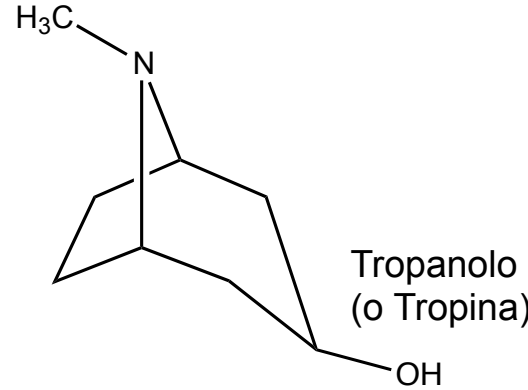


2. Saggi generali con reattivi cromogenici degli alcaloidi (NO in LAB.)

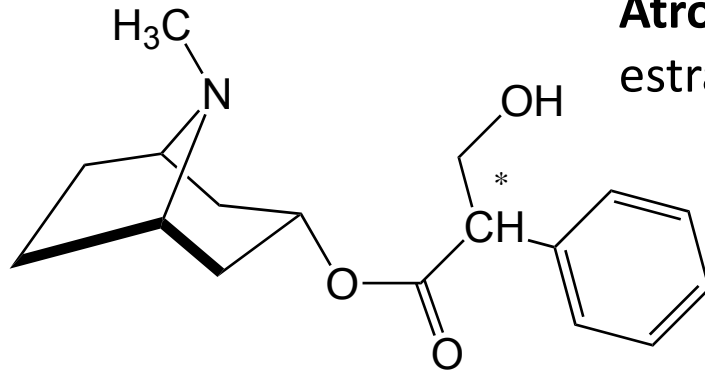
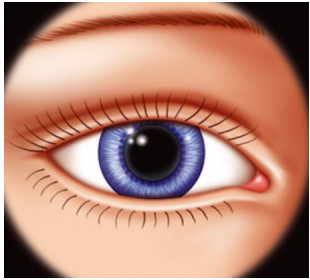
- Reattivo di Marquis ($H_2SO_4/HCHO$): es. Papaverina (colore **blu**)
- Reattivo di Froehde ($(NH_4)_2MoO_4/H_2SO_4$): es. Morfina (colore **violetto**)

TUTTI QUESTI SAGGI GENERALI SONO POCO DISCRIMINANTI!!

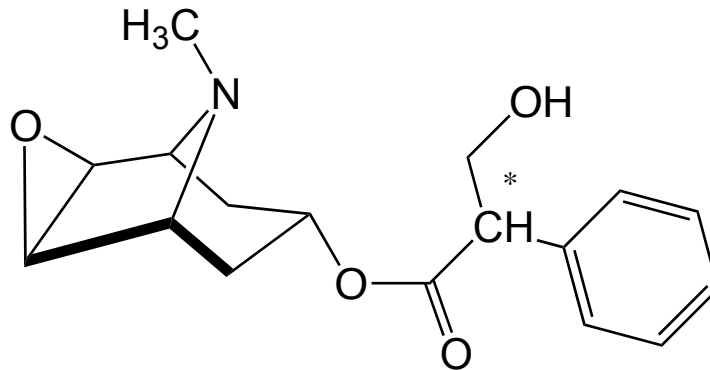
a. ALCALOIDI A NUCLEO TROPANICO metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR, Polarimetria, TLC)



- Antagonisti dell'acetilcolina: spasmolitici 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 azabicclico chiamata **tropanolo**. Hanno un C^{*} chirale.
- ✧ Le più comuni, iscritte in Eu.Ph. generalmente come sali (solfati, bromidati) idrosolubili, sono:
 - Atropina e Iosciamina
 - Scopolamina
 - Omatropina

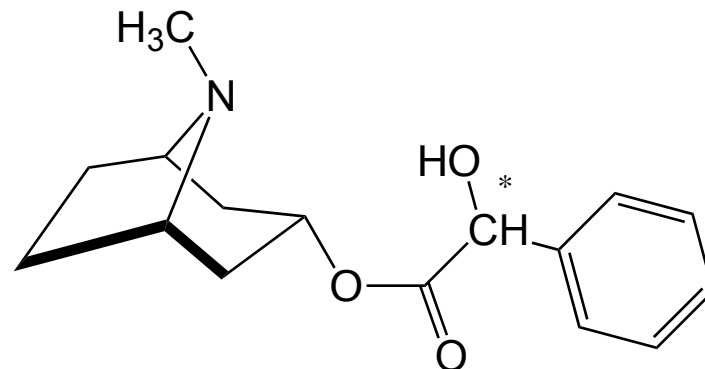


Atropina (racemo DL della losciamina);
estratto da foglie di Atropa Belladonna.



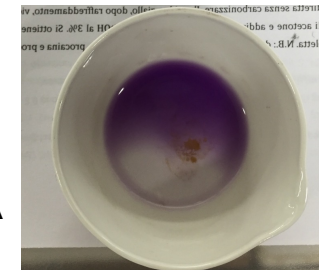
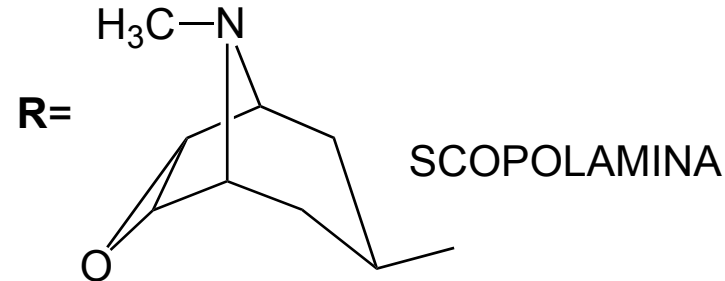
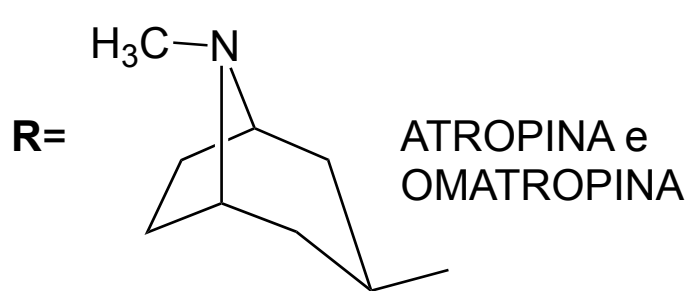
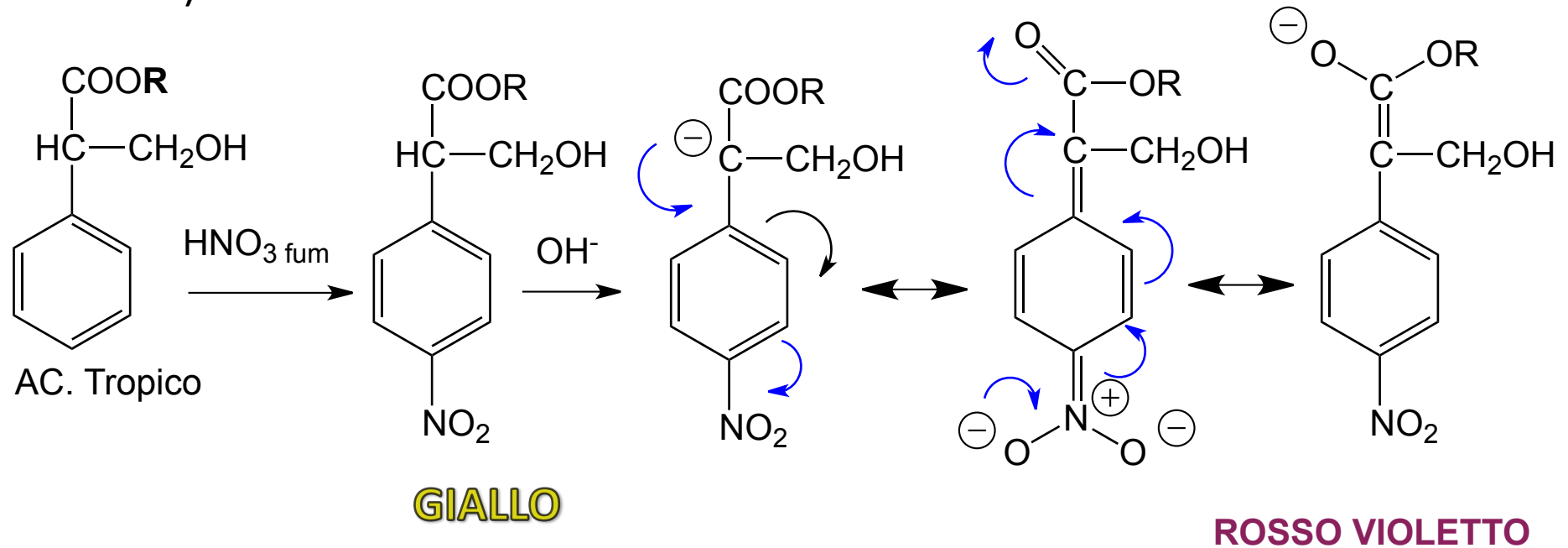
Scopolamina
(o loscina)

<http://www.portaledisinfestazione.org/specie/atropa-belladonna/>



Omatropina (sintetica)

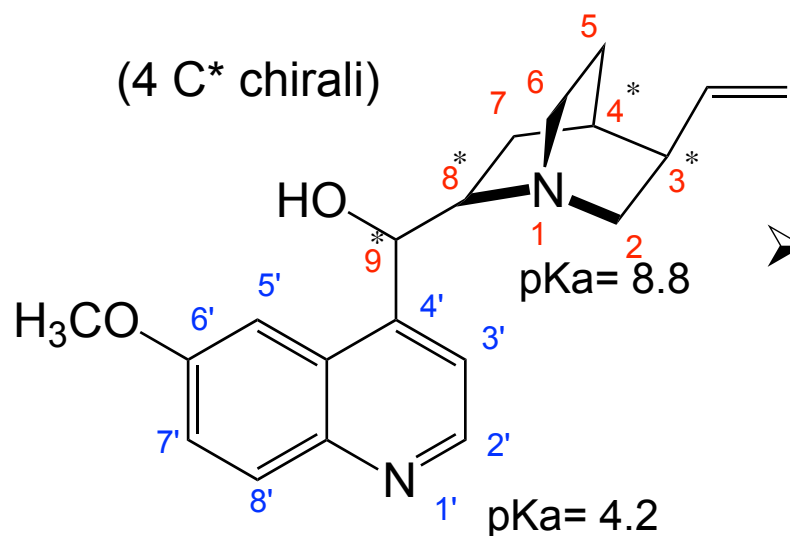
1. **Reazione generale di Vitali-Morin** (Nitrazione con HNO_3 fumante poi alcalinizzazione e sviluppo di colore violetto).



2. **Reazione con Dragendorff, Mayer, Bouchardat:** **ROSSO-ARANCIO**, **BIANCO**, **ROSSO-BRUNO** per formazione dei sali corrispondenti.
3. **Reazioni positive per SO_4^{2-} (atropina) o NO_3^- (omatropina).**

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

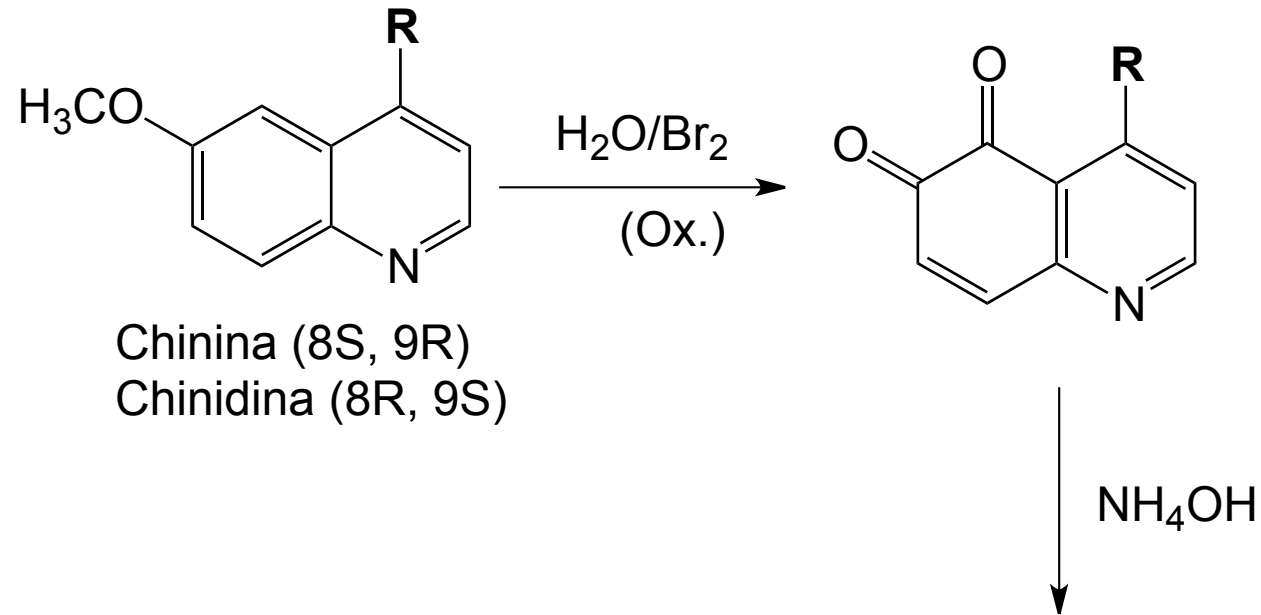


Chinina (8S, 9R)
Chinidina (8R, 9S)

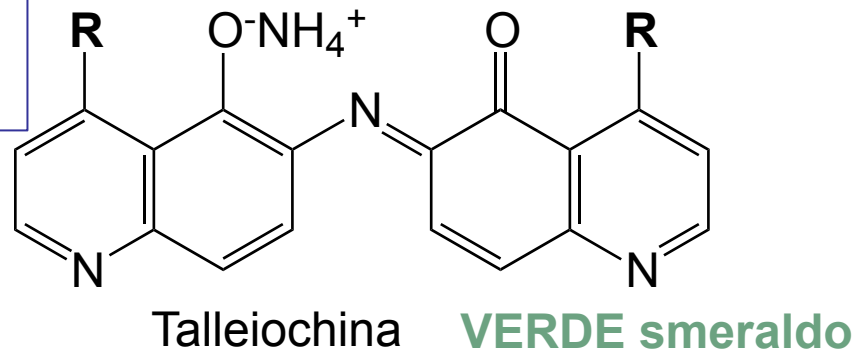
➤ La **Clorochina** e la **Chinina** sono alcaloidi usati nella malaria, la **Chinidina** (stereoisomero della chinina) nelle aritmie. Sono estratti dalla *Cinchona Officinalis* e in Eu.Ph. sono presenti come sali (cloridrati, solfati).

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

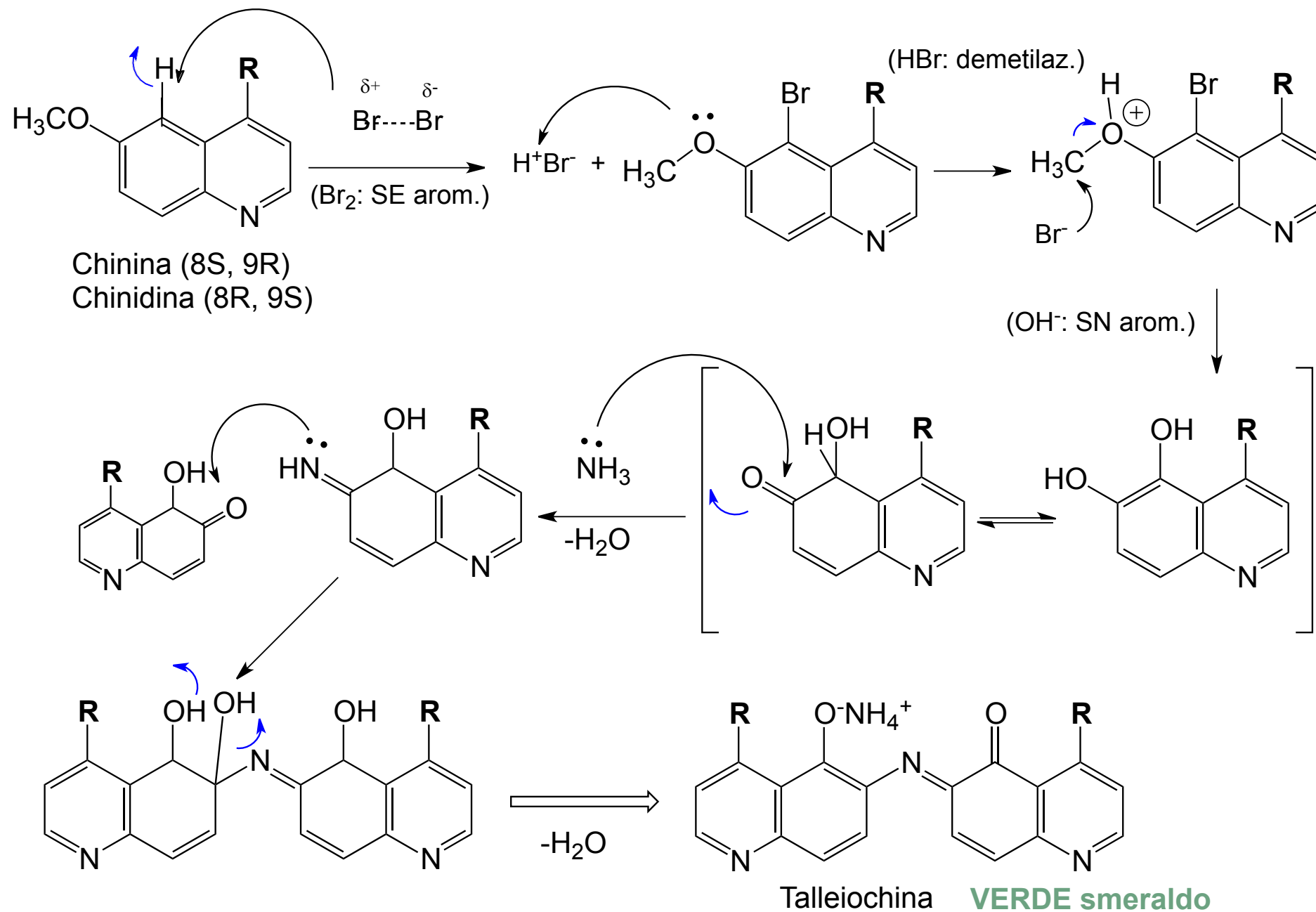
1. **Reazione della Talleiochina (specifica per il nucleo chinolinico con atomo di ossigeno in 6):** Si usa acqua di bromo e ammoniaca diluita.



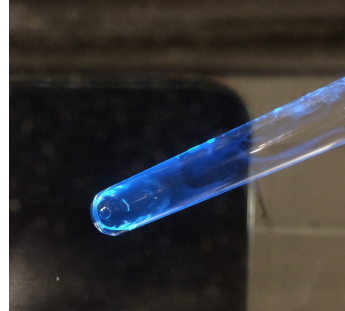
Negativo per la CLOROCHINA
(manca l'ossigeno in 6)



Meccanismo:



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



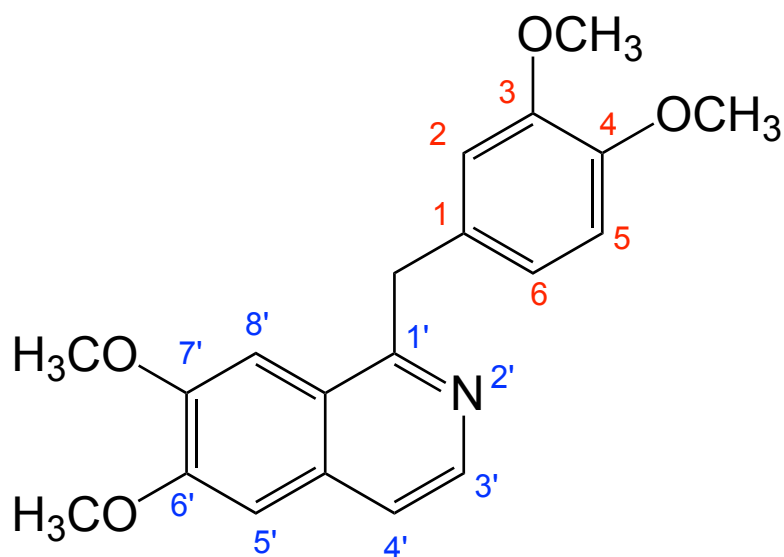
3. **Reazione positiva con H_2SO_4 conc. e Acido cromotropico** (colorazione **VIOLETTA**) per liberazione di formaldeide (CH_2O);

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.

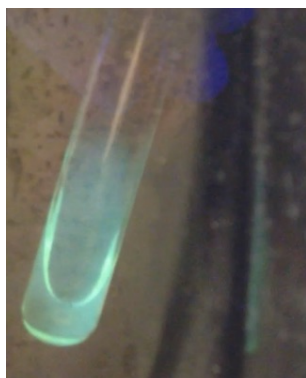
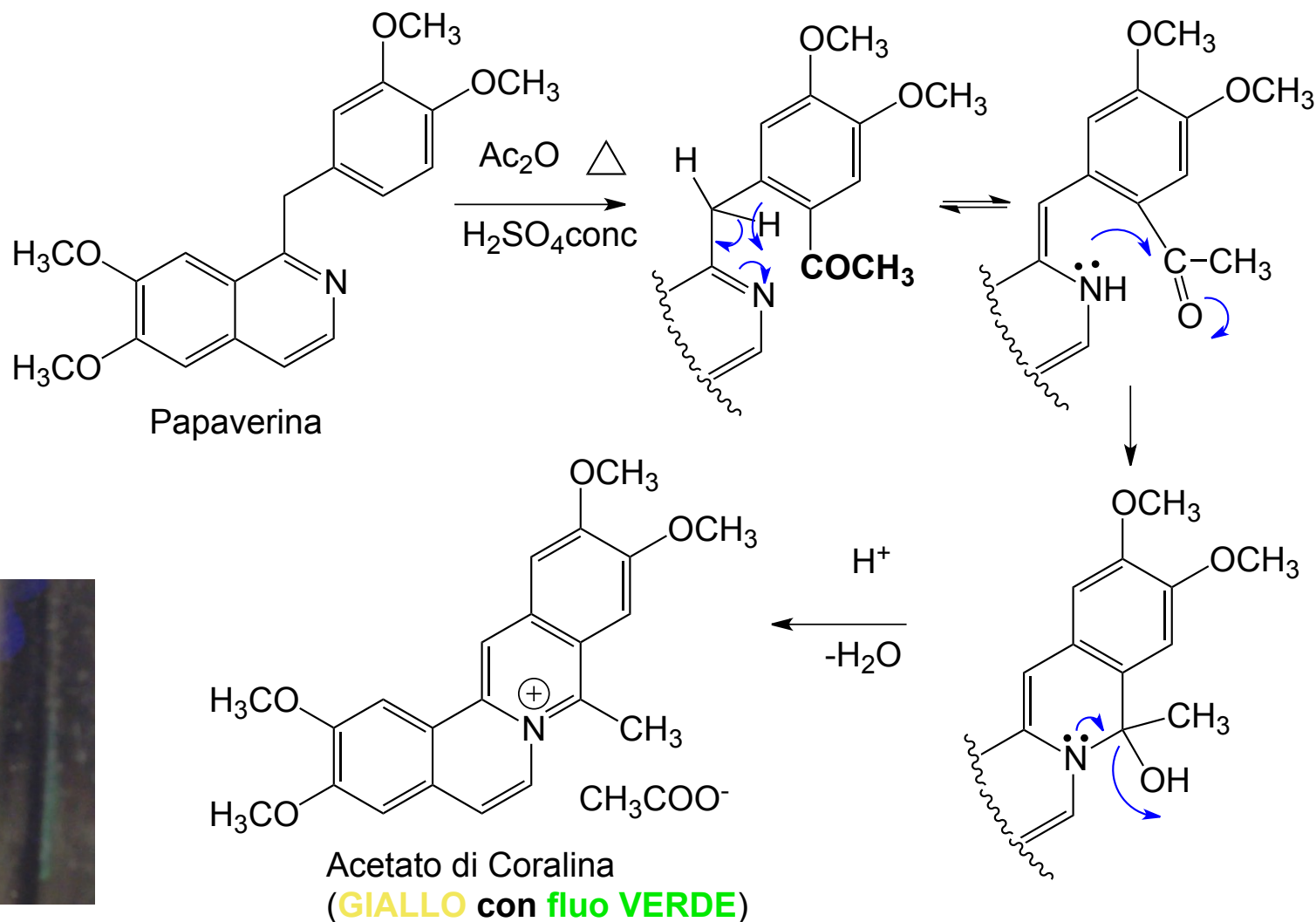


Papaverina (HCl)

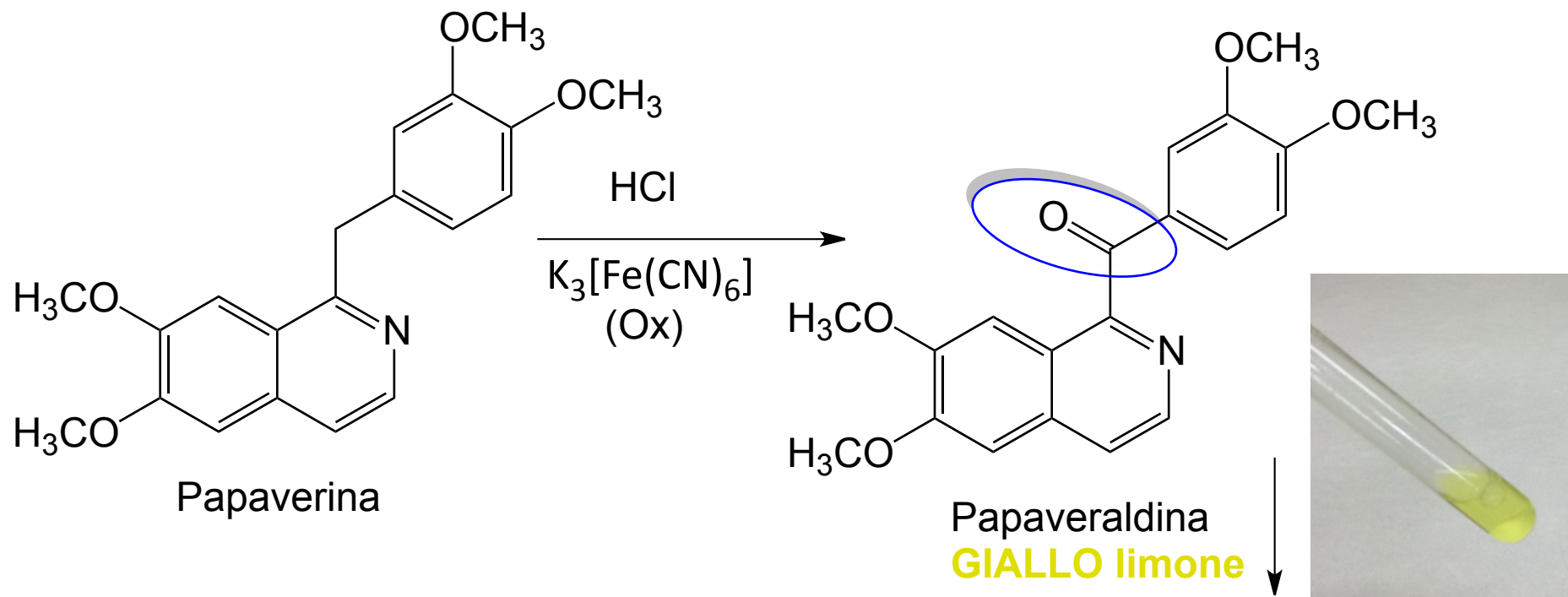
1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline



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



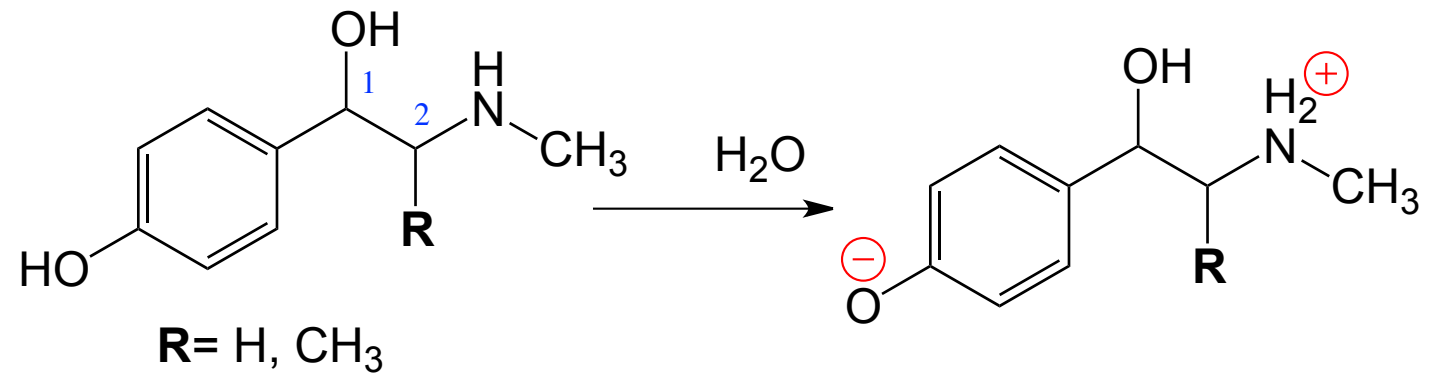
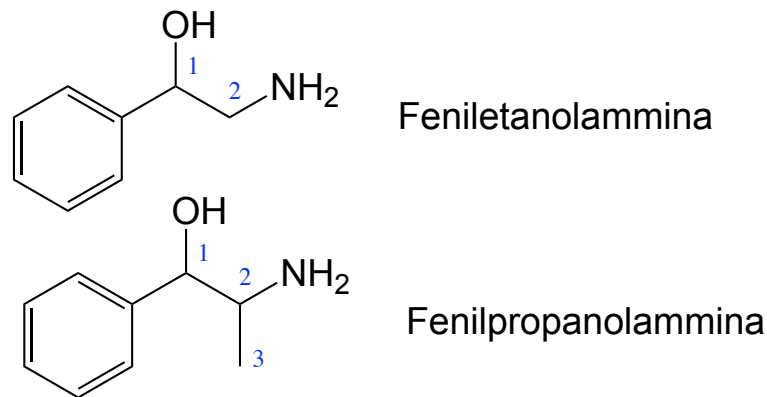
2. **Reazione positiva con H_2SO_4 conc. e Acido cromotropico** per liberazione della formaldeide (colorazione **VIOLETTA**);
3. **Reazione con Ferricianuro di Potassio ($\text{K}_3[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$) in ambiente acido per HCl .** Si forma un ppt **GIALLO** limone per ox. del C metilenico.



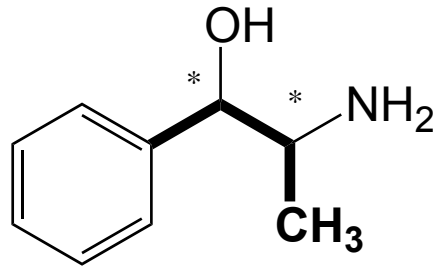
4. **Reazione con Dragendorff, Mayer, Bouchardat:** **ARANCIO-ROSSO**, **BIANCO**, **ROSSO-BRUNO** per formazione dei sali corrispondenti.
5. **Reazioni positive per i Cl^- (è come cloridrato)**

d. ALCALOIDI A NUCLEO FENILALCHILAMMINICO (OSSIDRILICO IN C1 AMMINICO IN C2) metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, Fluorimetria, IR, Polarimetria)

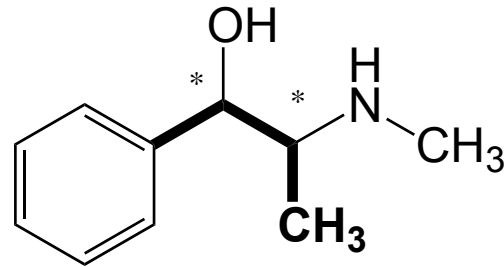
- Agonisti adrenalina: simpaticomimetici; stimolanti centrali, decongestionanti, anoressizzanti.
- Hanno struttura base di AMMINOALCOLI e sono derivati della FENILETANOLAMMINA o della FENILPROPANOLAMMINA recante 1 o 2 OH fenolici. Il gruppo amminico ha carattere di “zwitterione”, per cui la sua basicità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



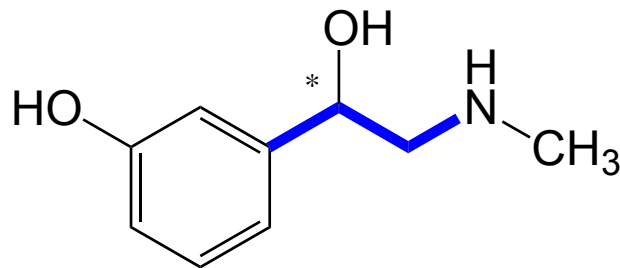
I derivati più comuni (Eu.Ph.) sono la **Fenilpropanolammina** e l'**Efedrina** come FENILPROPANOLAMMINICI, mentre la **Fenilefrina** (decongestionanti nasali e oculari) e l'**Adrenalina** quali derivati FENILETANOLAMMINICI ossidrilati sull'anello (stimolanti cardiaci e della pressione arteriosa; broncodilatatori).



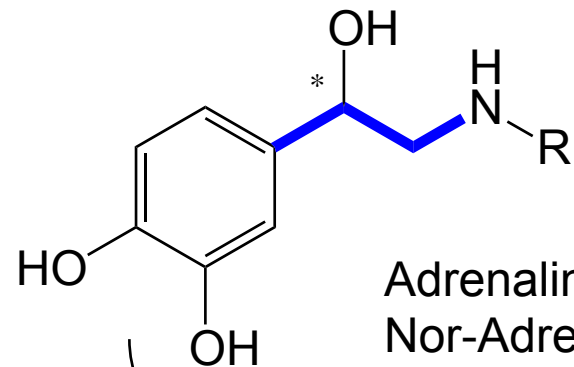
Fenilpropanolammina



Efedrina

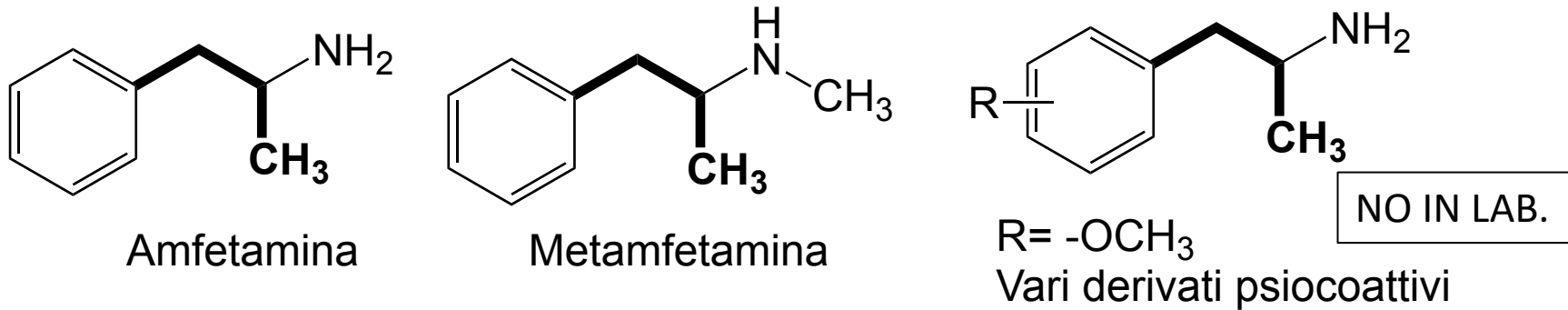


Fenilefrina

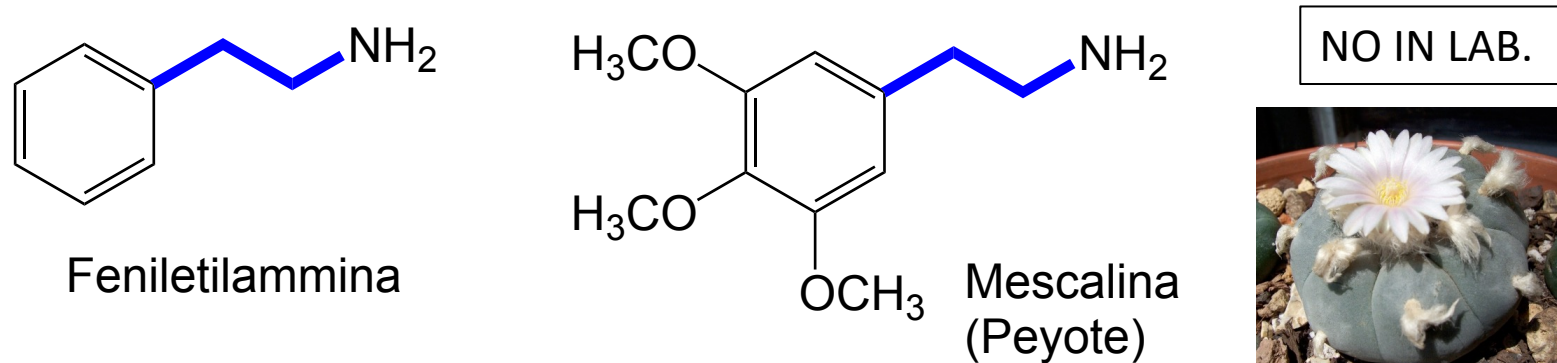


(gruppo catecolico=diidrossifenil)

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.

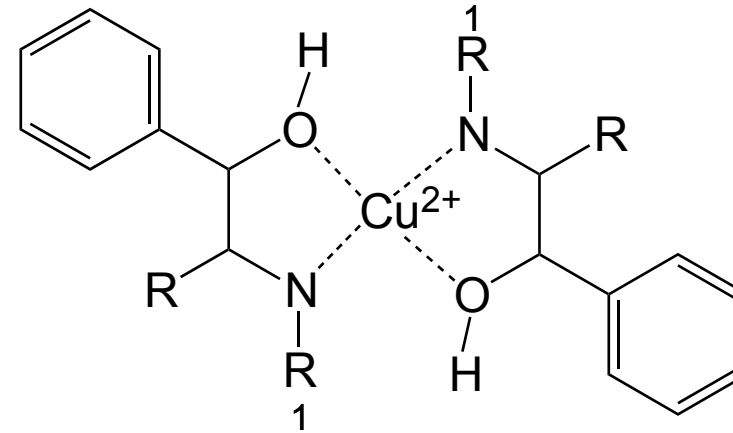


Infine i derivati FENILETILAMMINICI (attività allucinogena) nei quali la catena isopropilamminica è ridotta a 2 atomi di C e, anche in questo caso, l'OH fenilico è assente o rimpiazzato da altri sostituenti, in particolare gruppi metossilici. Es.



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.).

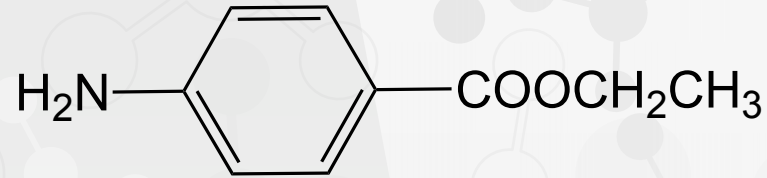
Reazione Eu.Ph. dell'Efedrina
($\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$)



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.
4. **Reazioni positive per i Cl^- (sono come cloridrati)**

6. ANESTETICI LOCALI

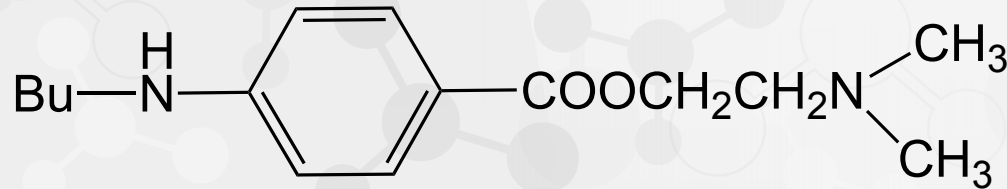
metodi chimici e strumentali (p.f., Uv e IR)



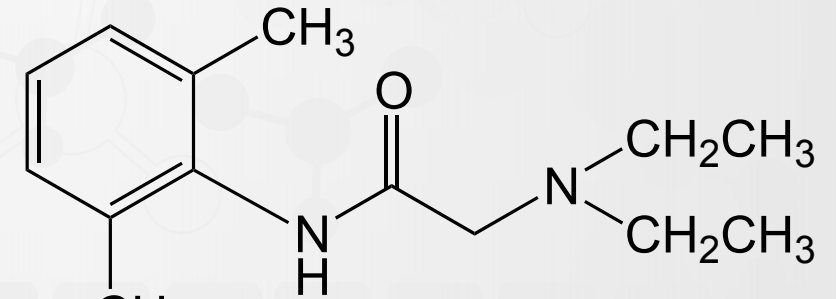
BENZOCAINA



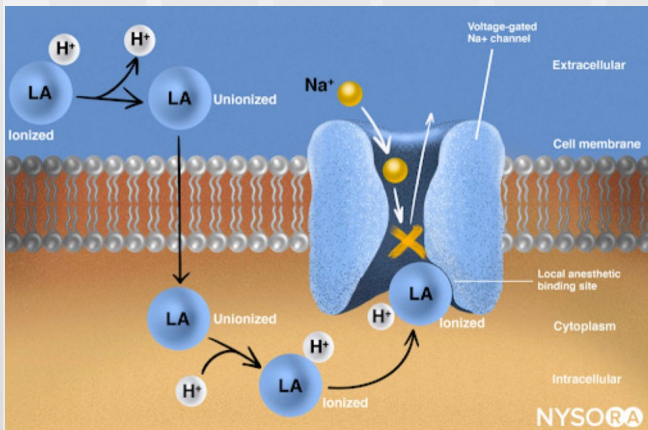
PROCAINA (HCl)



TETRACAINA (HCl)



LIDOCAINA (HCl)

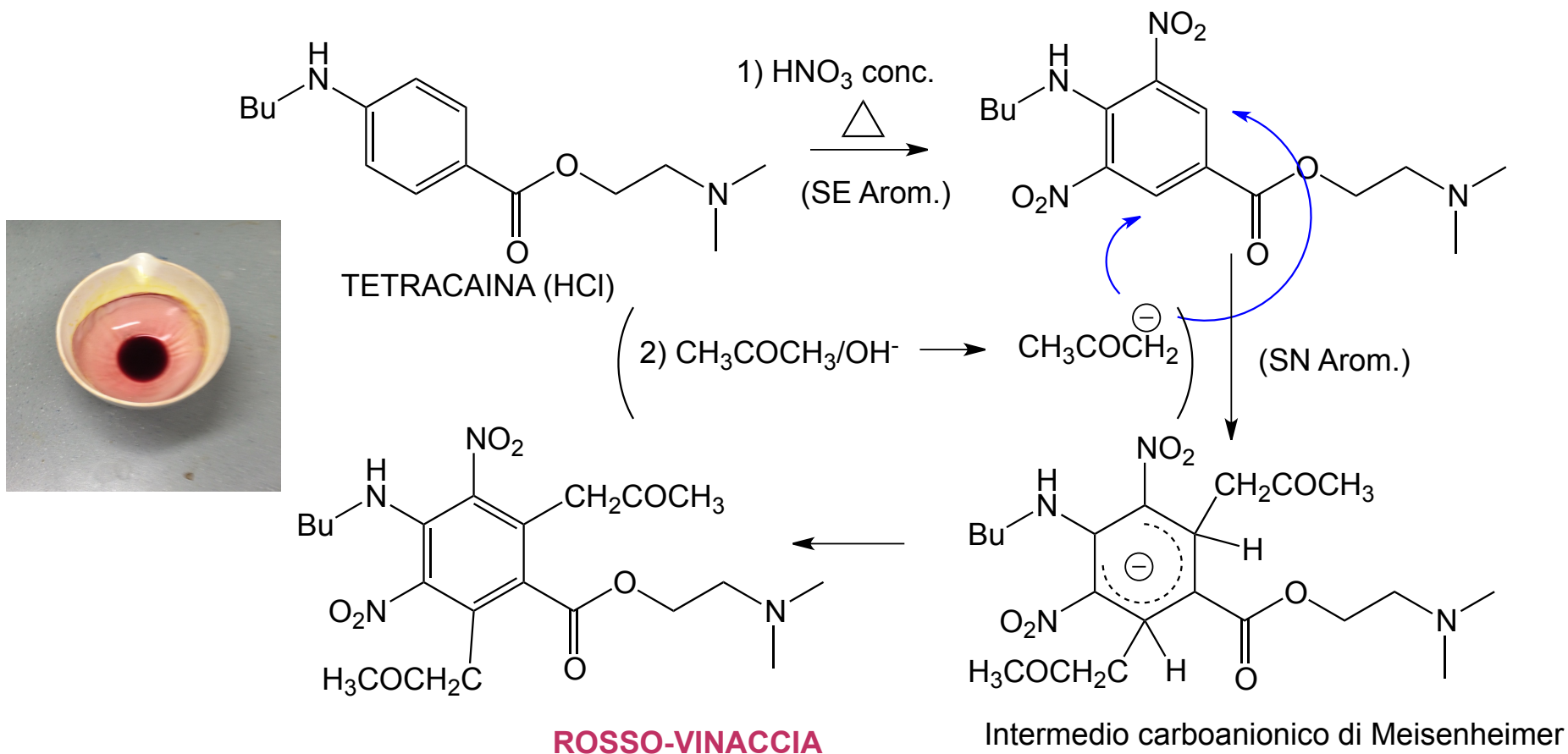


- Usati come coadiuvanti in terapia ad uso topico (spray, lozioni, iniezioni,...)
- ✧ Esteri (**Benzocaina, Procaina, Tetracaina**) o ammidi (**Lidocaina**);
- ✧ Generalmente come cloridrati; p.f. netti;
- ✧ Solubili in H₂O i cloridrati.

<https://www.nysora.com/it/Argomenti/farmacologia/farmacologia-clinica-anestetici-locali/>

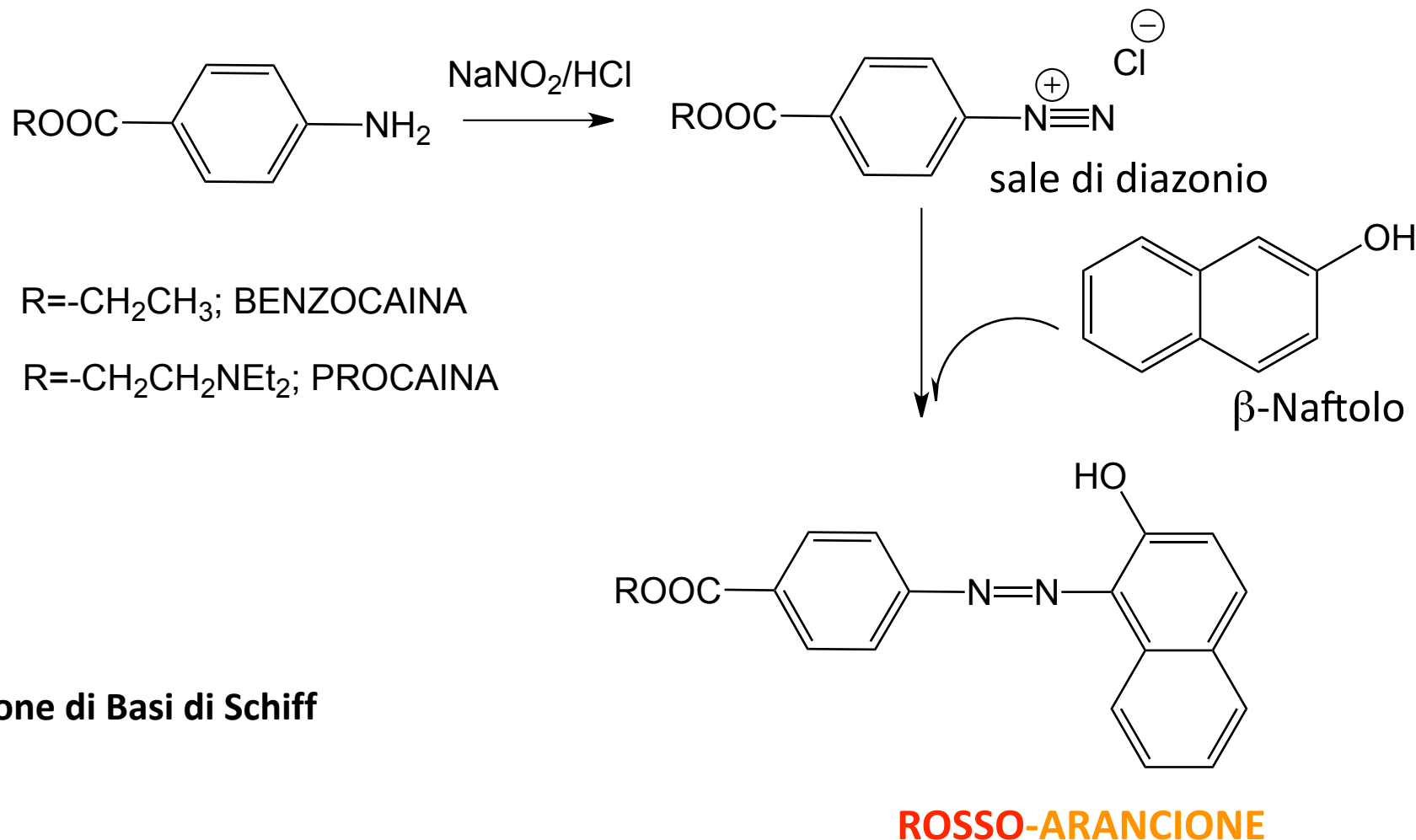
1. Reazione di Vitali-Morin (modificata)

- 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**):



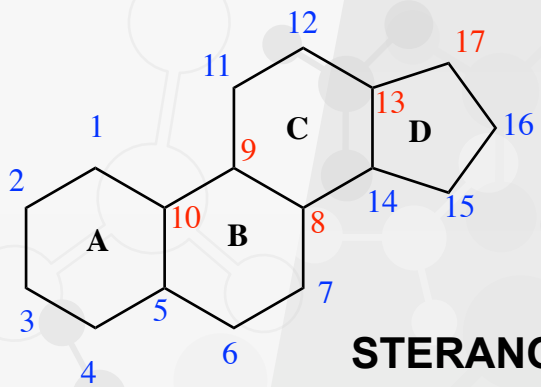
2. Reazione di diazocopulazione per ammine I° (solo Benzocaina e Procaina)

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



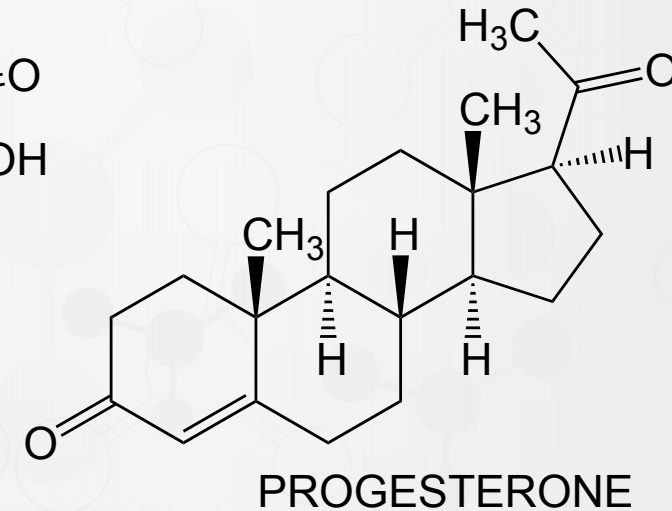
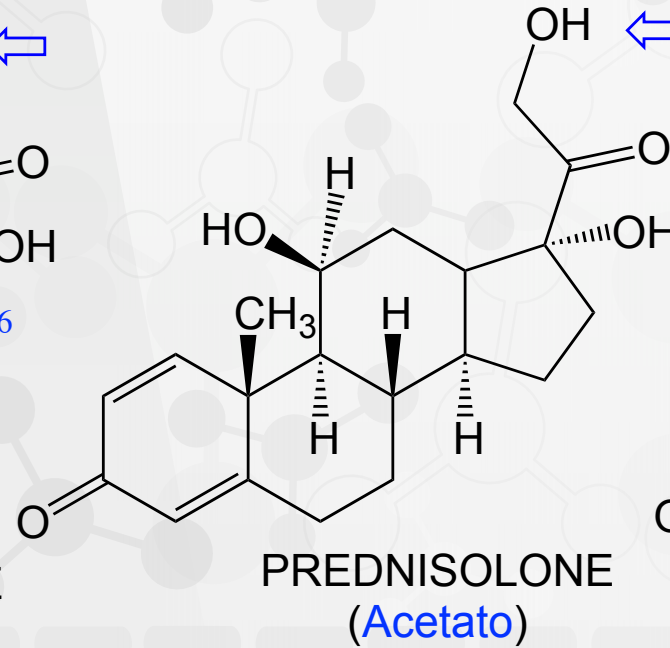
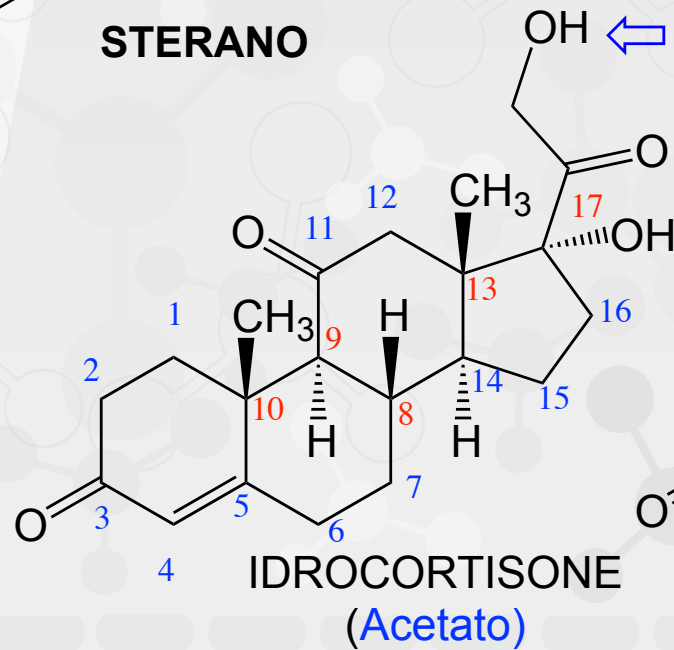
Anche formazione di Basi di Schiff

3. Reazioni positive per i Cl^- (per i cloridrati)



7. STEROIDI

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



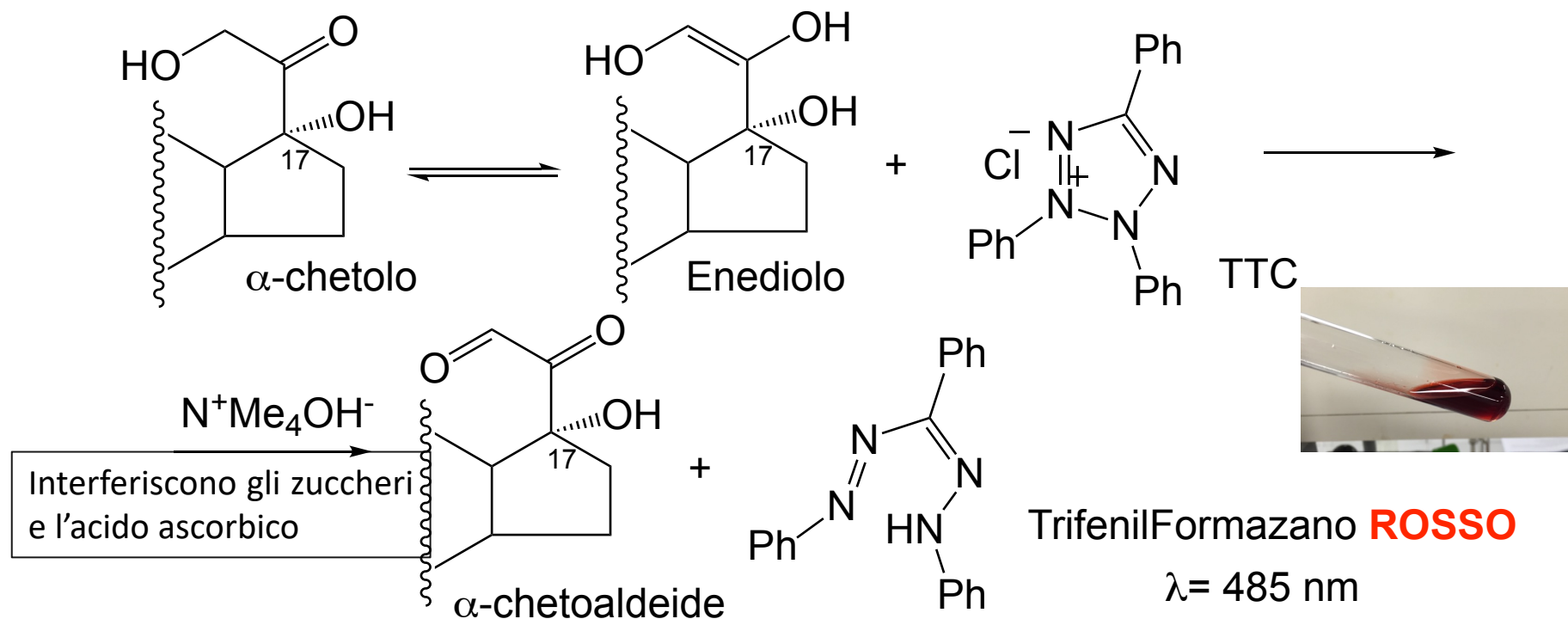
- Usati in terapia come antiinfiammatori, anticoncezionali, ecc.
- ✧ p.f. netti; Insolubili in H_2O e solubili in NaHCO_3 quelli a natura acida; solubili in solventi organici.
- ✧ Per reazione con acidi minerali forti (H_2SO_4 o H_3PO_4) danno composti colorati (ALOCROMIA) e fluorescenti (ALOFLUORIA: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

1. ALOCROMIA e ALOFLUORIA con H_2SO_4 conc:

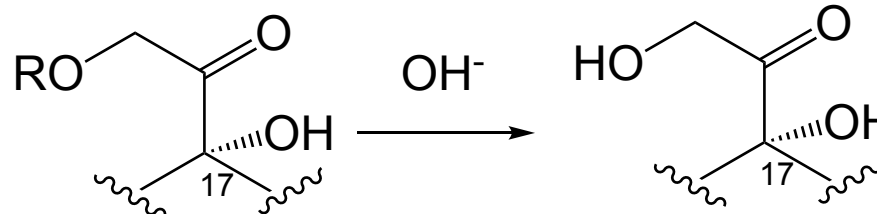
Alocromia e Alofluoria			
STEROIDE	2 ml di H_2SO_4 conc	+1 ml H_2O	+4 ml H_2O
Progesterone	incolore	Giallo-oro	Giallino + lieve fluo
Prednisone	Giallo-verde	Rosso-bruno	Ppt verde
Cortisone acetato	Giallo-verde	Rosso-bruno	decolorazione
Idrocortisone (e l'acetato)	Giallo-arancio + lieve fluo	Rosso-bruno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

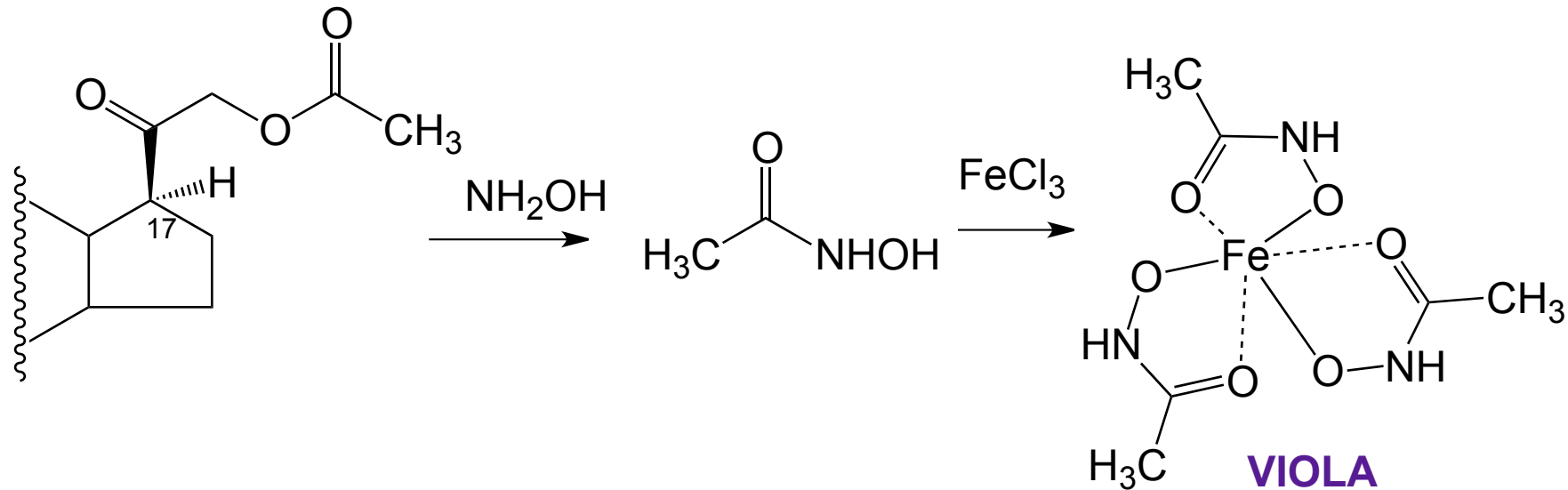


Reagiscono anche gli esteri corrispondenti:



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 .

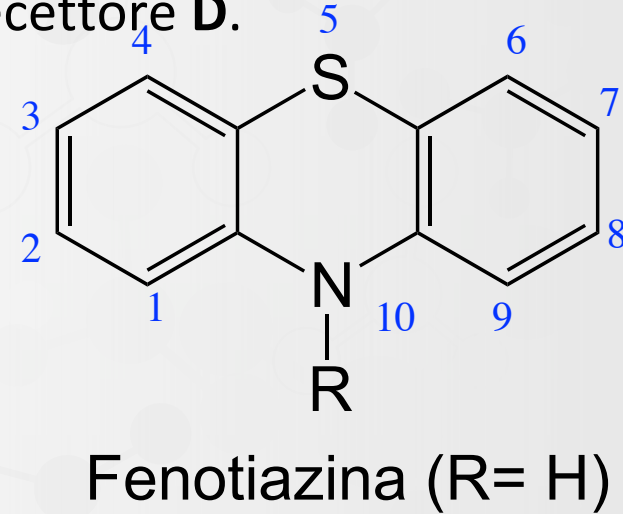
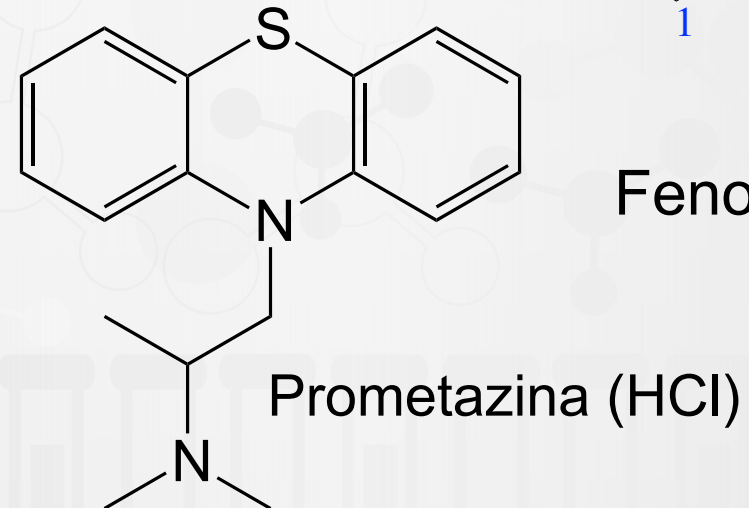
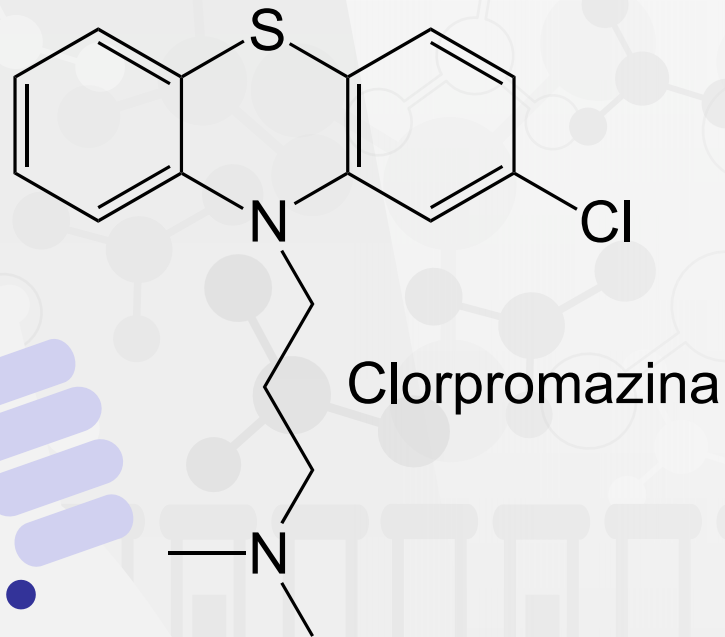


ES. Prednisolone acetato, Idrocortisone acetato e Cortisone acetato

8. FENOTIAZINE

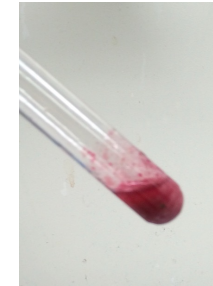
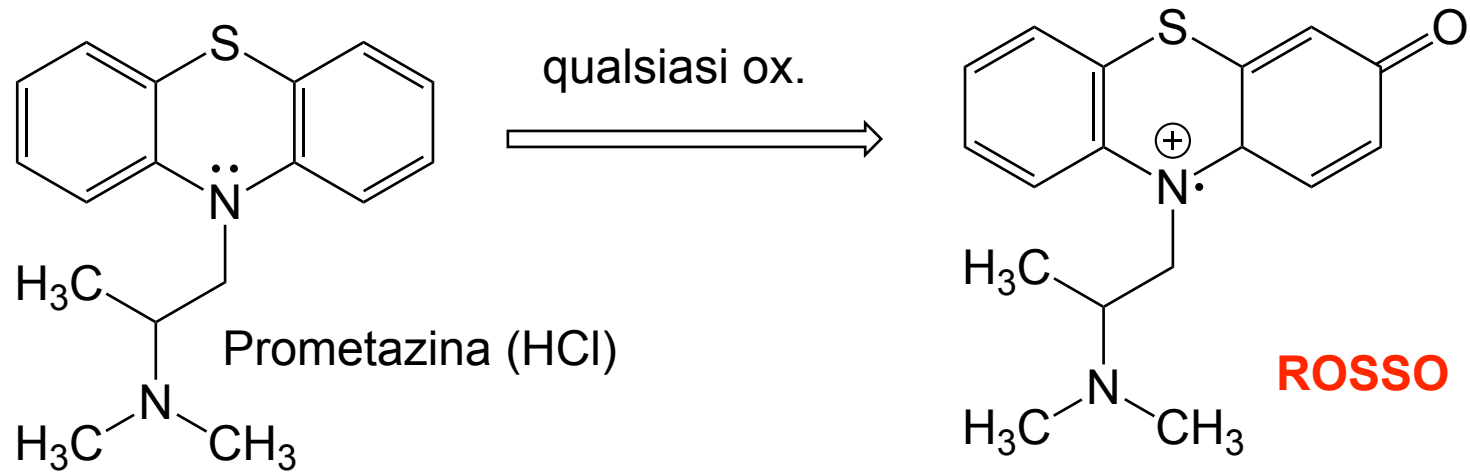
metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR, TLC)

Sono derivati N-alchilati, della **Fenotiazina**: bloccanti recettore **D**.

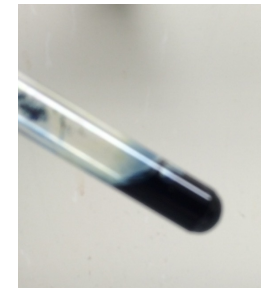
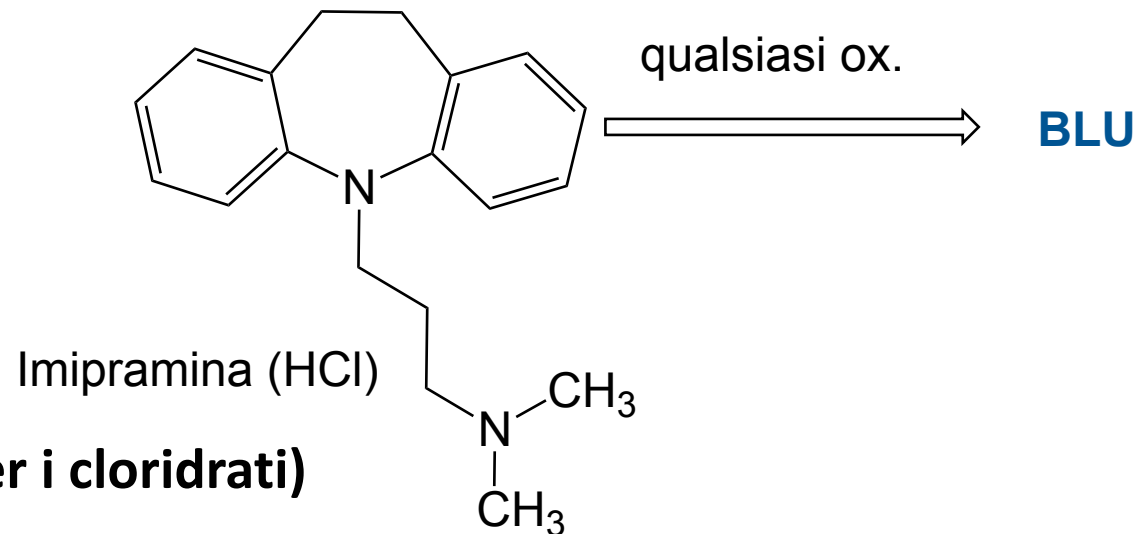


- Neurolettici assieme ai TIOXANTENI E I BUTIRROFENONI, usati in terapia contro psicosi maniacali, schizofrenia e altre patologie mentali.
- ✧ In Eu.Ph. sono presenti generalmente come sali Cloridrati con p.f. definiti.

1. **Reazione specifica con Cloramina T o Acqua di Br₂ o con HNO₃ (Eu.Ph.), per dare una colorazione rossa (e ppt), per ossidazione radicalica sull'atomo di N.**

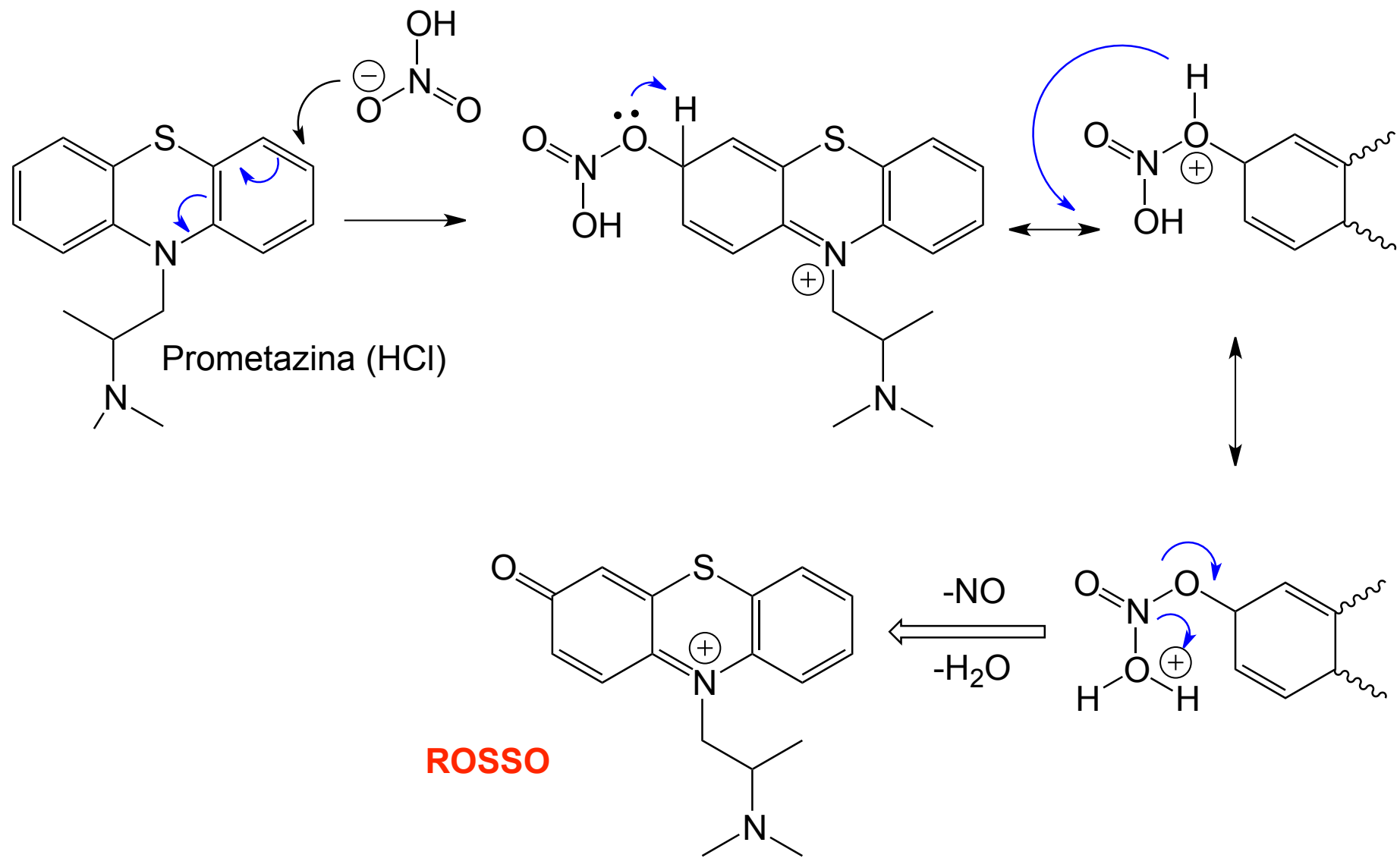


Analogamente danno reazione positiva anche le dibenzoazepine antidepressive (blocco non selettivo della ricaptazione dei neurotrasmettitori), Es. **Imipramina** (Eu.Ph.) con sviluppo di una colorazione **BLU**.



2. **Reazioni positive per i Cl⁻ (per i cloridrati)**

Meccanismo:



“

133FA - ANALISI FARMACEUTICA 1

**LEZIONE 11 – Riconoscimento di strutture
farmaceutiche 3**

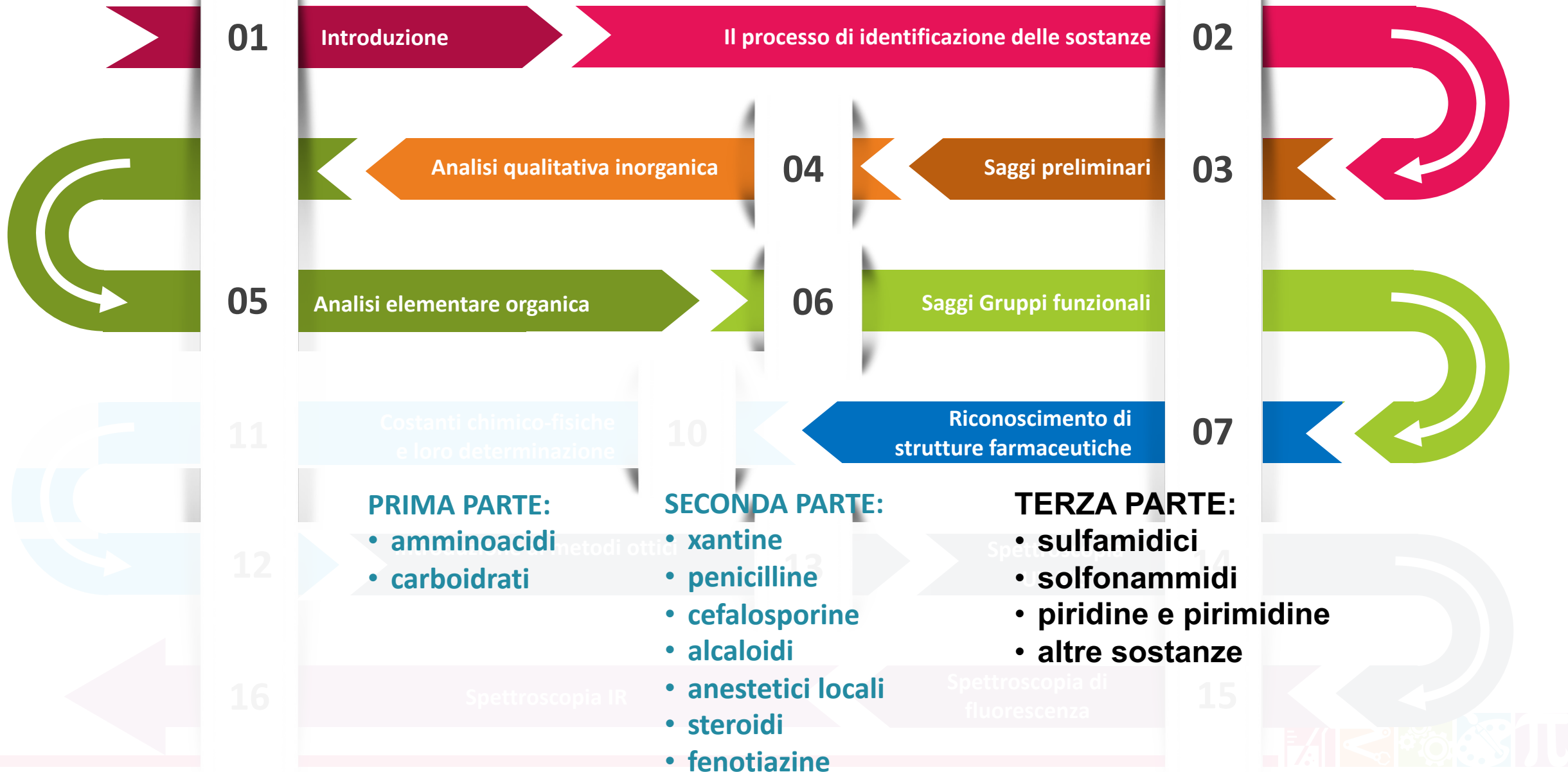
”

Prof. Daniele Zampieri

CdL CTF



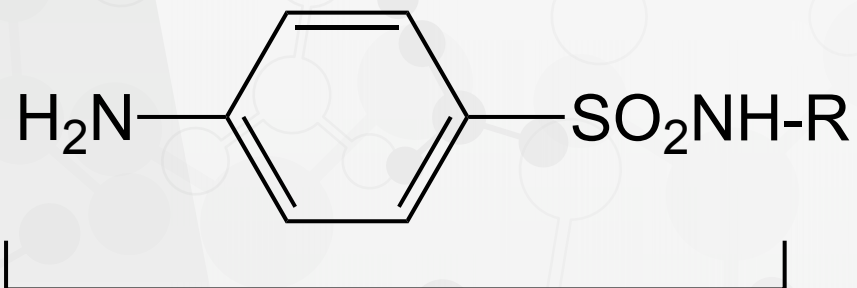
Contenuti del Corso (e “Roadmap”)



9. S U L F A M I D I C I

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

Derivati della SULFANILAMMIDIE (R= H)

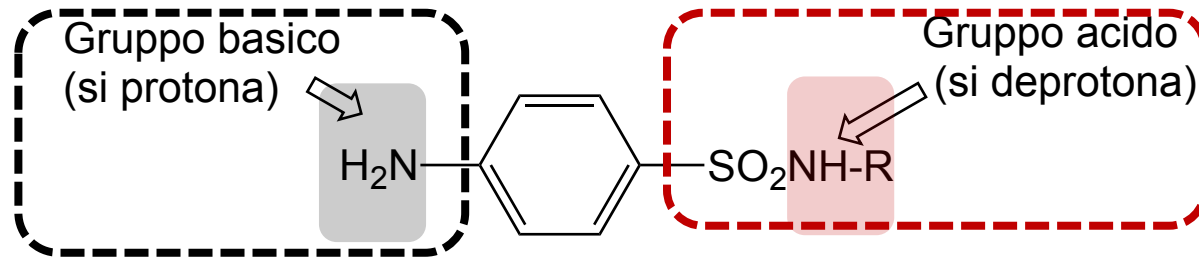


- Usati come antibatterici
- Al coccio «rigonfiano»

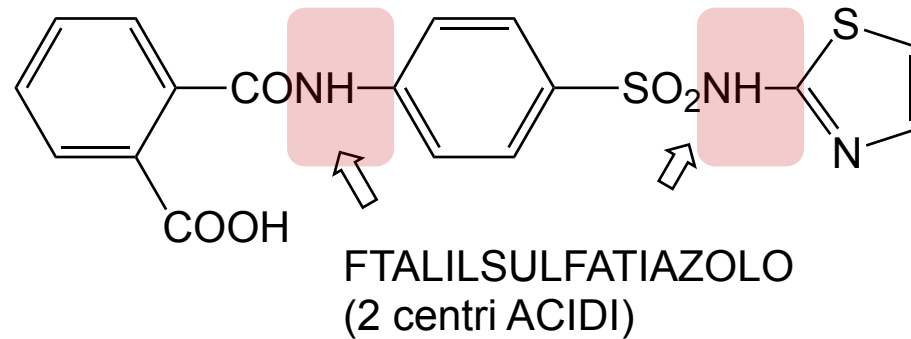
- ✧ Solidi cristallini; **p.f. variabile** (*generalmente decompongono*)
- ✧ Carattere anfotero per la presenza sia di un centro acido che di uno basico (tranne sulfaguanidina e ftalilsulfatiazolo);
- ✧ Bruciano liberando SO_2 (rigonfiano) e odore di ammoniaca o anilina e/o ammina;
- ✧ Danno le reazioni delle ammine aromatiche primarie: reazione generale.
- ✧ TLC discrimina i diversi derivati della classe.

Solubilità:

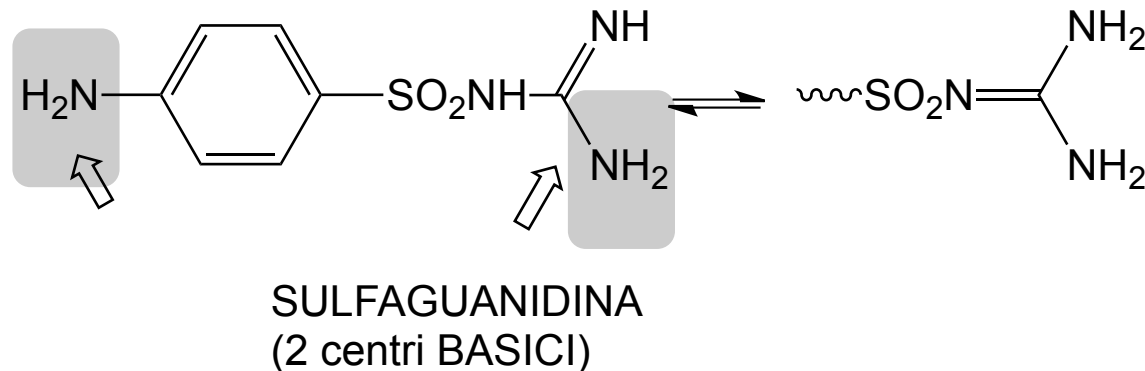
Sono anfoteri per la presenza simultanea di un centro acido e di uno basico:



➤ Fa eccezione il Ftalilsulfatiazolo che ha 2 centri acidi per cui è solubile solo il basi!

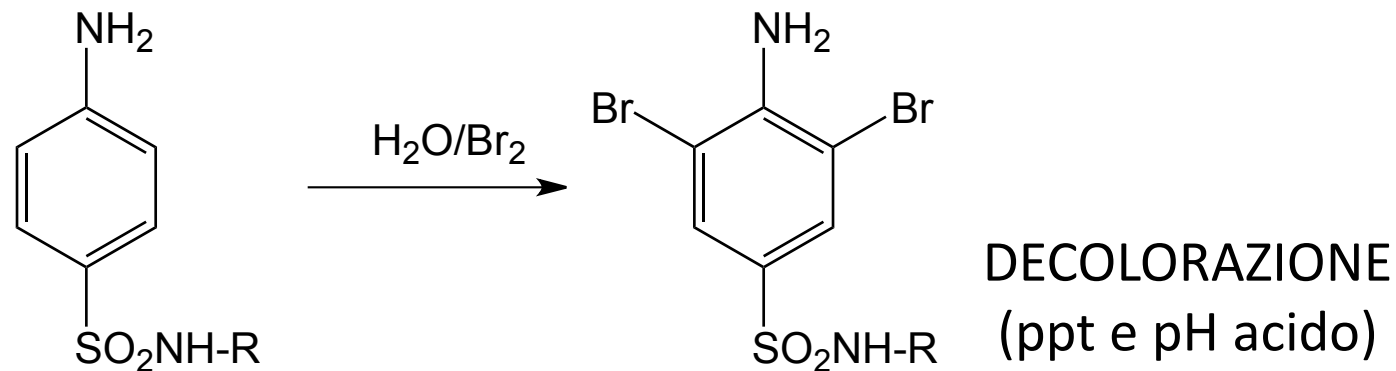


➤ La Sulfaguanidina che, invece, ha 2 centri basici per cui è solubile solo in acidi!

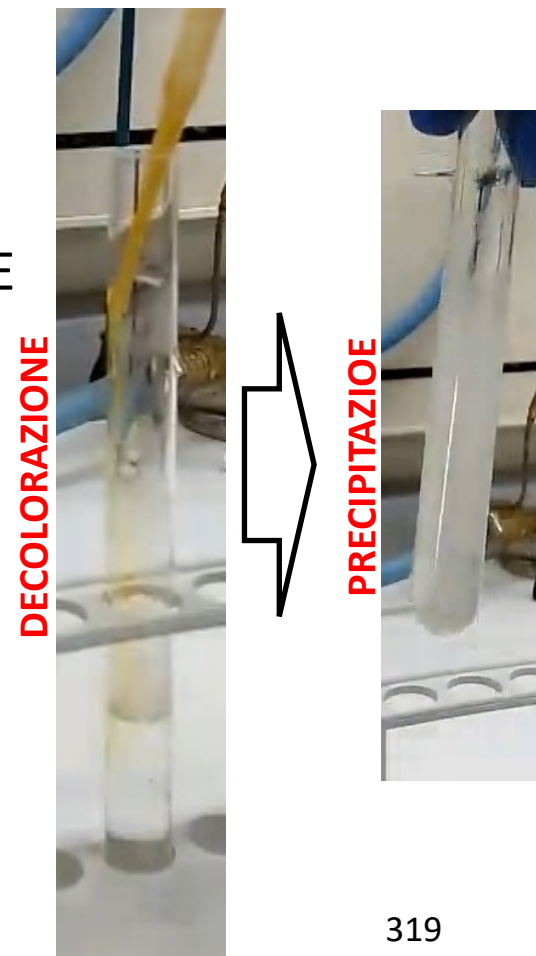
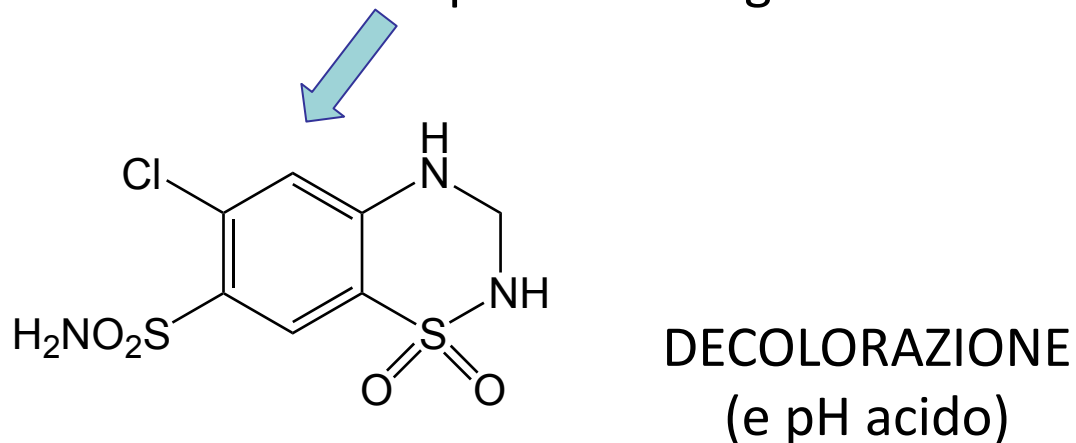


1. Reazione generale con H₂O/Br₂: RODILLON

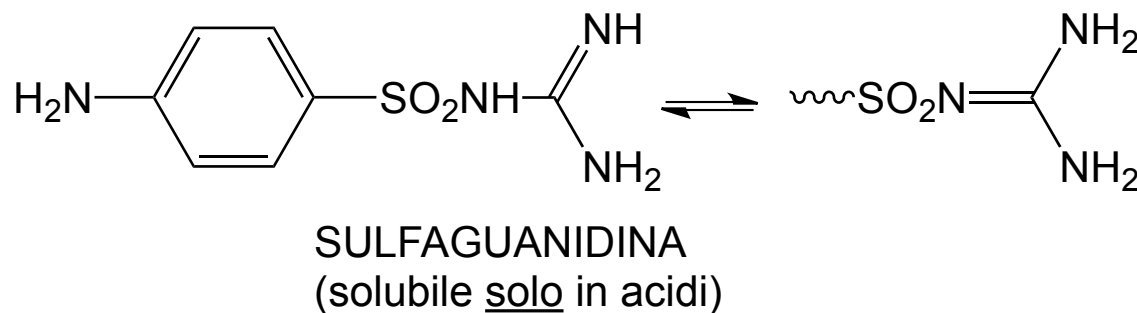
Il gruppo amminico primario facilita la sostituzione elettrofila aromatica in *orto* (non reagiscono il **Ftalilsulfatiazolo** e il **Succinilsulfatiazolo** (no Eu.Ph.) che sono ammidi poco reattive). Si decolora l'acqua di bromo:



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 gruppi funzionali 2):

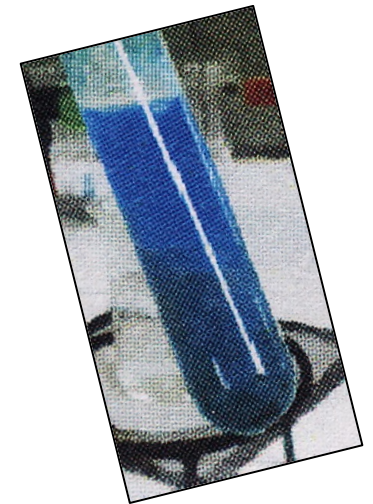
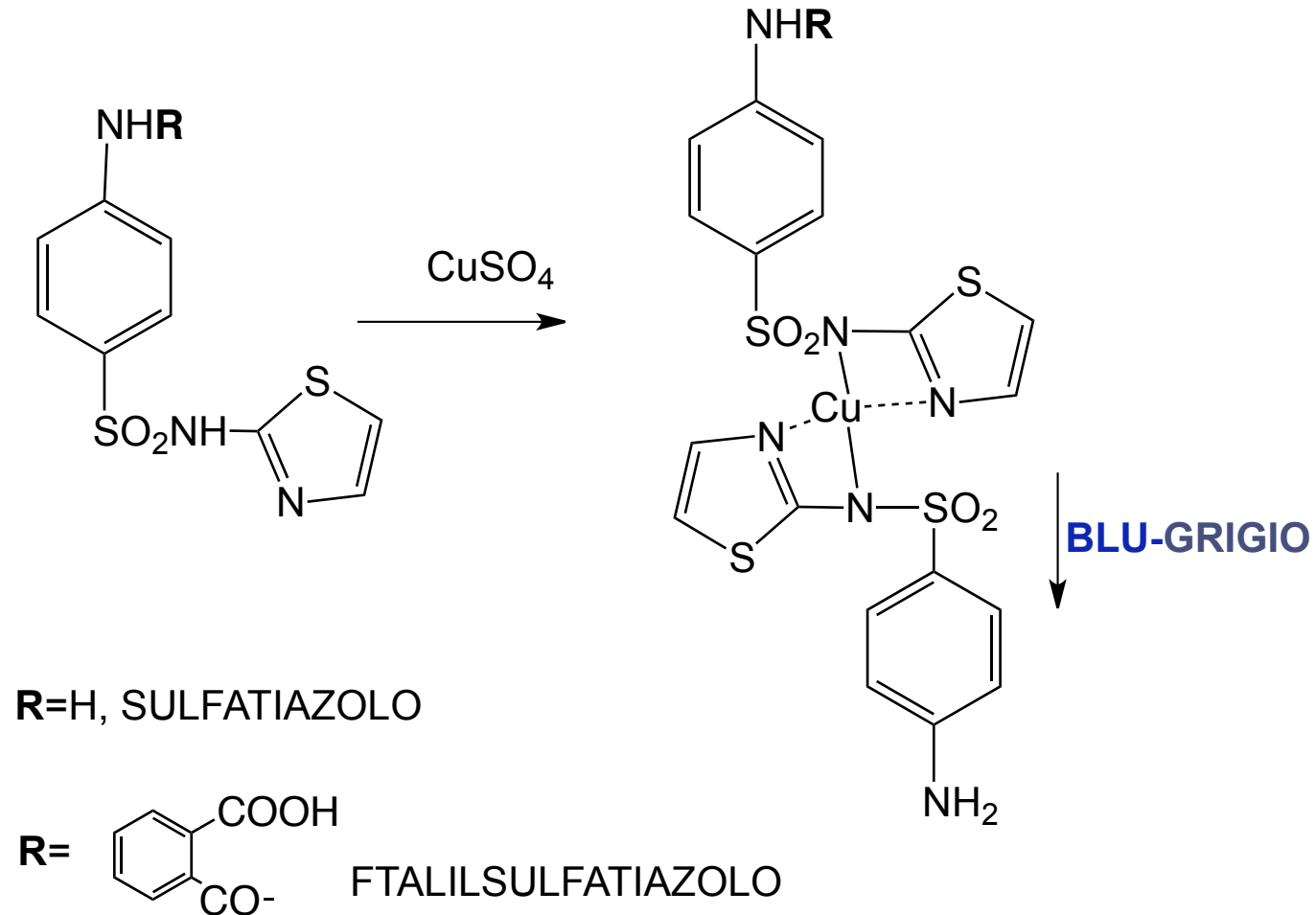
- Sali di diazonio e copulazione con β -Naftolo;
- Formazione delle basi di Schiff con 4-dimetilamminobenzaldeide (vedi ammine, cap. 3c).



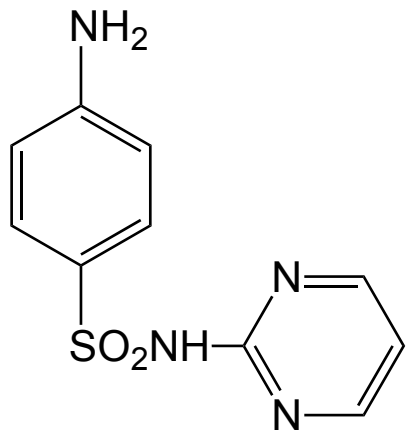
Sulfasalazina e Ftalilsulfatiazolo, avendo il gruppo amminico secondario (ammidi), danno saggio negativo. Eventualmente vengono prima idrolizzati!

3. Reazione specifica per il Sulfatiazolo e Ftalilsulfatiazolo :

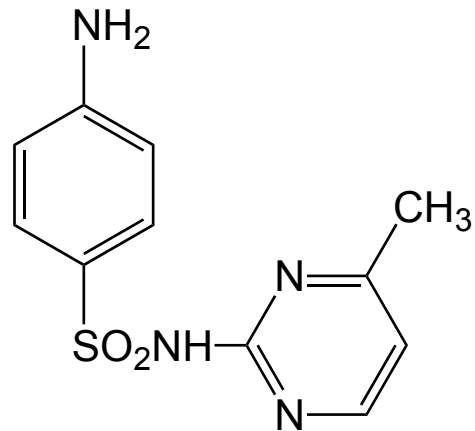
- Reazione cromatica di complessazione con sali di Cu^{2+} . Precipita blu-grigio.



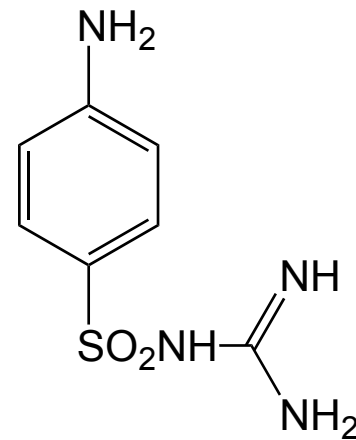
Alcuni Sulfamidici iscritti in Eu.Ph.:



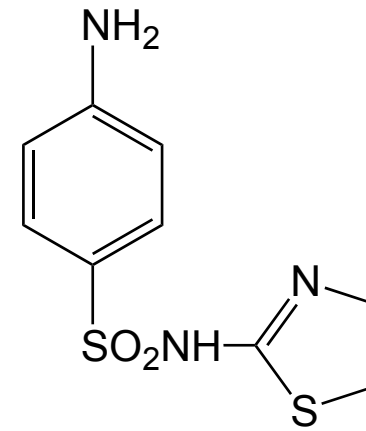
SULFADIAZINA



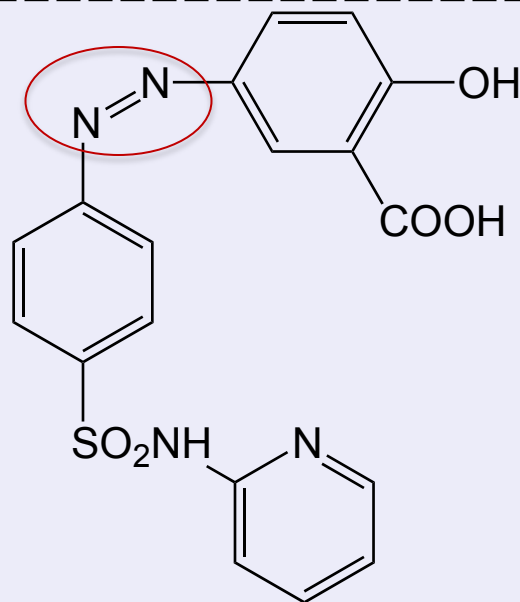
SULFAMERAZINA



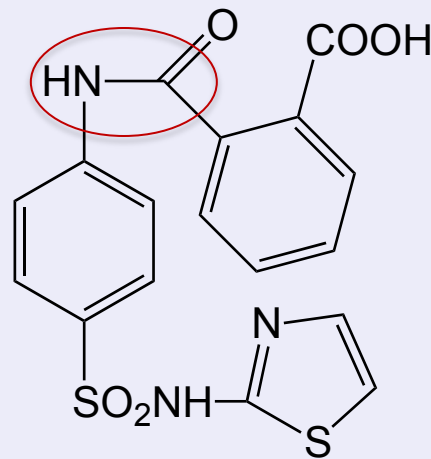
SULFAGUANIDINA
(solubile solo in acidi)



SULFATIAZOLO



SULFASALAZINA
(negativo Rodillon)



FTALILSULFATIAZOLO
(negativo Rodillon e solubile solo in basi)

Entrambi non hanno la funzione amminica libera e danno i saggi delle ammine primarie (diazocopulazione e basi di Schiff) negativi

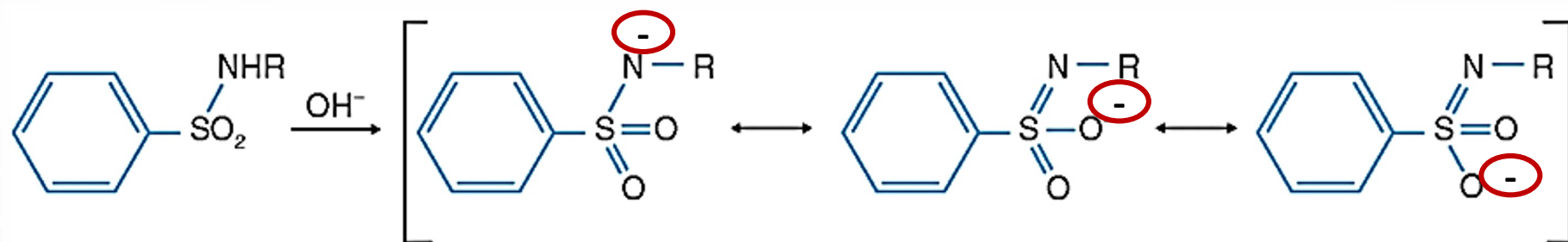
RIASSUMENDO:

- 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 Eu.Ph. 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 deveo essere idrolizzato prima; Sulfasalazina dà saggi negativi); reazione di formazione delle basi di Schiff con 4-dimetilaminobenzaldeide a formare adotti **GIALLO-ARANCIO**
 3. Reazione di complessazione “tipo”BIURETO con CuSO_4 per i derivati del tiazolo: colorazione **BLU-GRIGIO**;

10. SOLFONAMMIDI

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

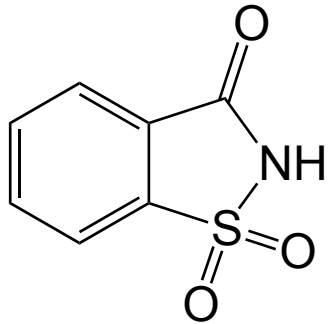
- ✧ Contengono il gruppo solfonammidico $-S(=O)_2-NR_2R_3$
- ✧ Sono composti dal carattere fortemente acido, a causa dell'effetto indotto dallo zolfo che rende più acido il protone sull'azoto (carica negativa stabilizzata per risonanza):



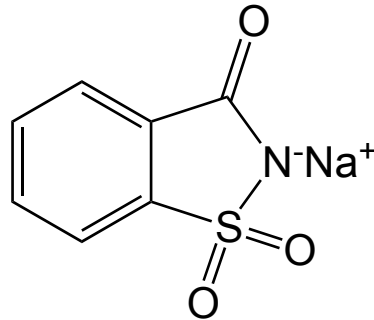
- ✧ Al coccio spesso rigonfiano carbonizzando, per combustione liberano SO_2 e NH_3 (o RNH_2)
- ✧ Tipicamente insolubili in acqua, sono solubili in ambiente alcalino
- ✧ Possono essere alifatiche o aromatiche (ma i derivati di interesse farmaceutico sono prevalentemente aromatici)

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

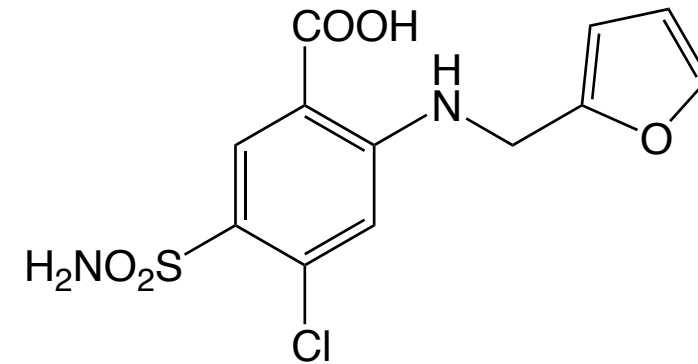
Saccarina (dolcificante)



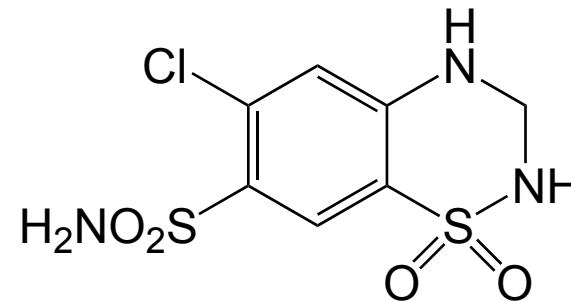
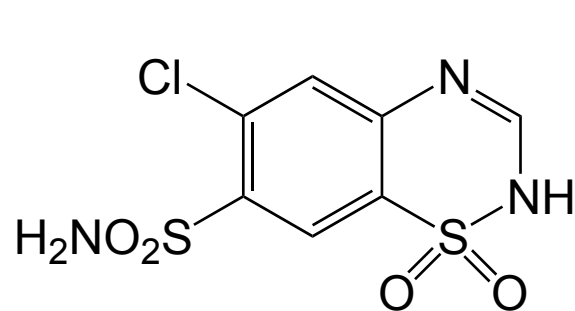
Saccarina sodica



Furosemide (diuretico)

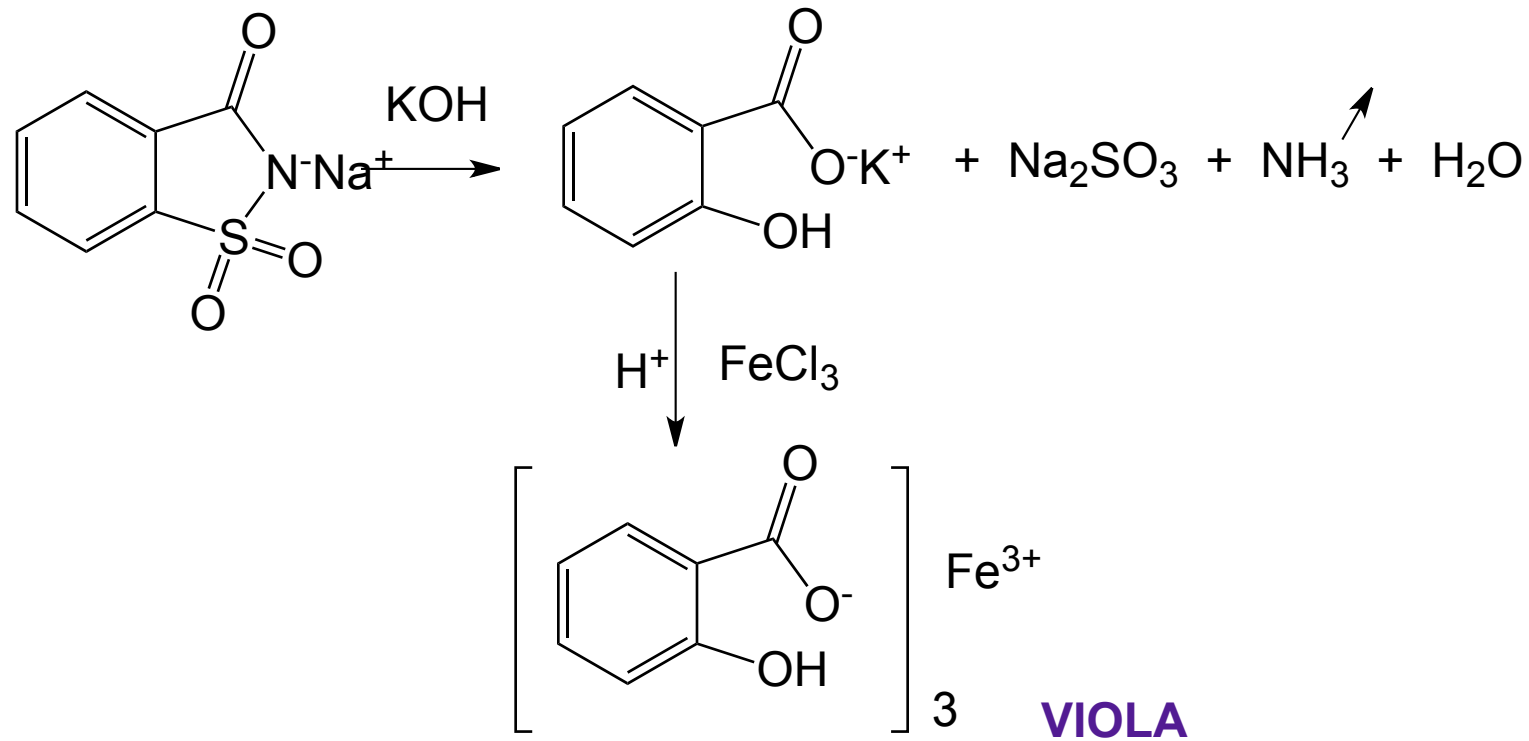


Clorotiazide e Idroclorotiazide (diuretici antiipertensivi)

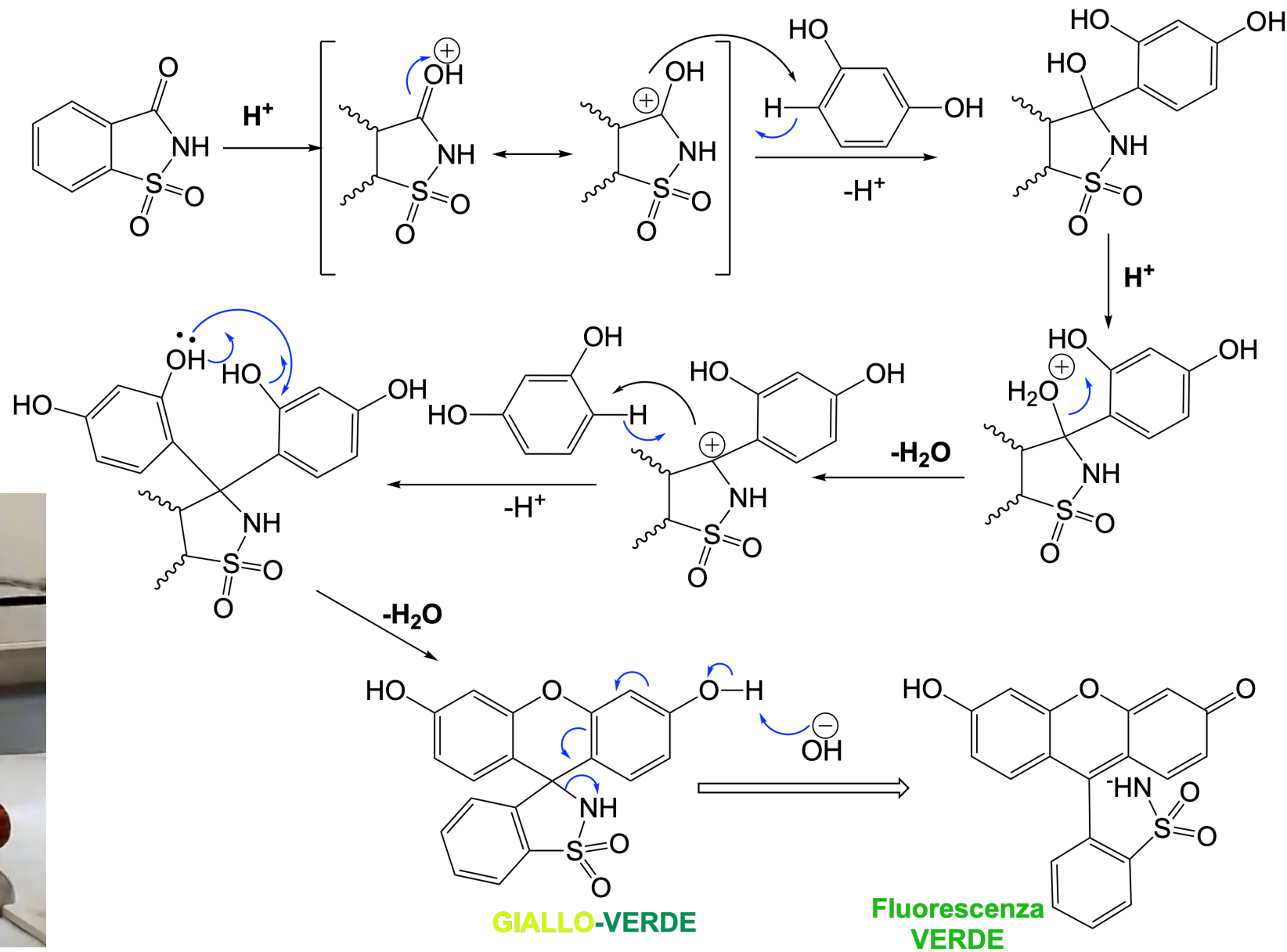


- La **Saccarina** è presente in Eu.Ph. (anche come sale sodico) con p.f. definito (p.f.= 226-230°C). E' insolubile in acqua per questo si preferisce utilizzare il suo sale sodico.

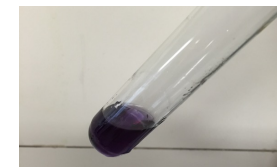
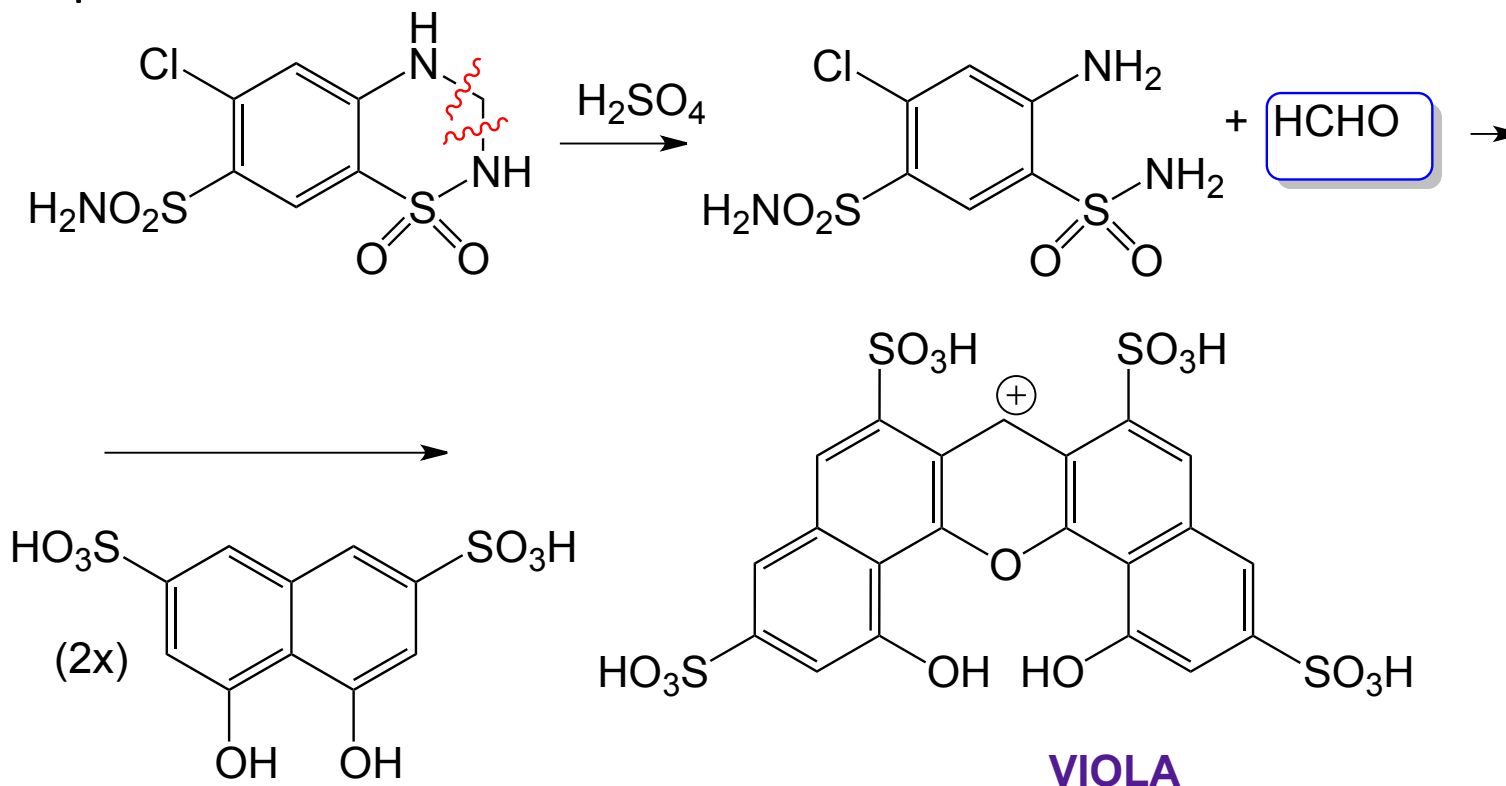
1. Reazione con FeCl₃ dopo fusione basica (viola per formazione del complesso salicilato di ferro)



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 Eu.Ph. con p.f. definito (273-275°C) anche la **Clorotiazide** (p.f. = >300°C).
1. **Reazione con H₂SO₄/Acido Cromotropico.** Si libera HCHO che reagisce con l'ac. cromotropico per dare una colorazione viola.



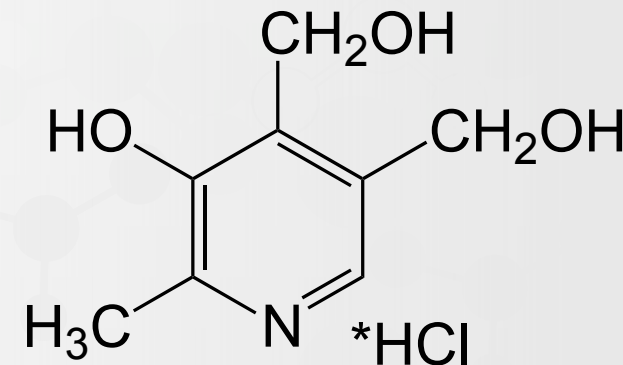
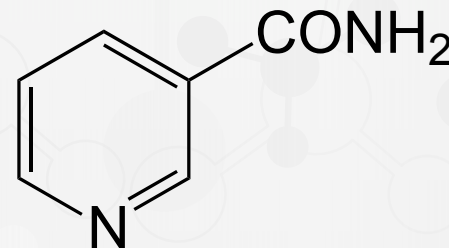
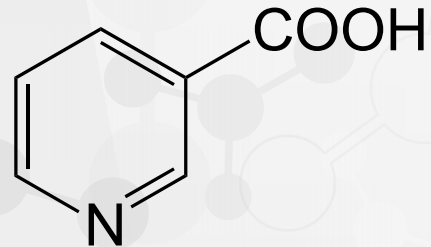
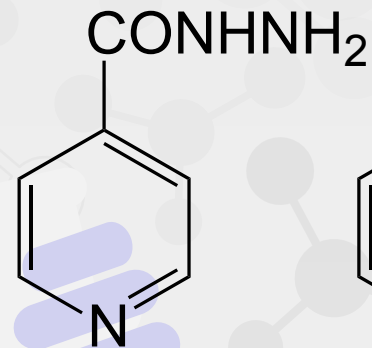
N.B.: Il gruppo amminico 1° formatosi dall'idrolisi acida dà la reazione di diazocopulazione tipica delle ammine 1°

11. PIRIDINE E PIRIMIDINE

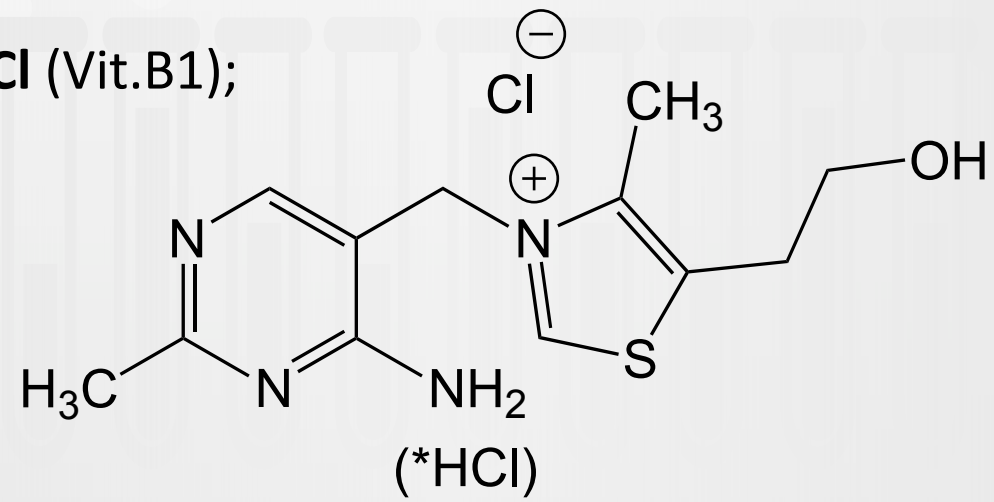
metodi chimici e strumentali (p.f., Uv, IR e Polarimetria)

Considereremo solo:

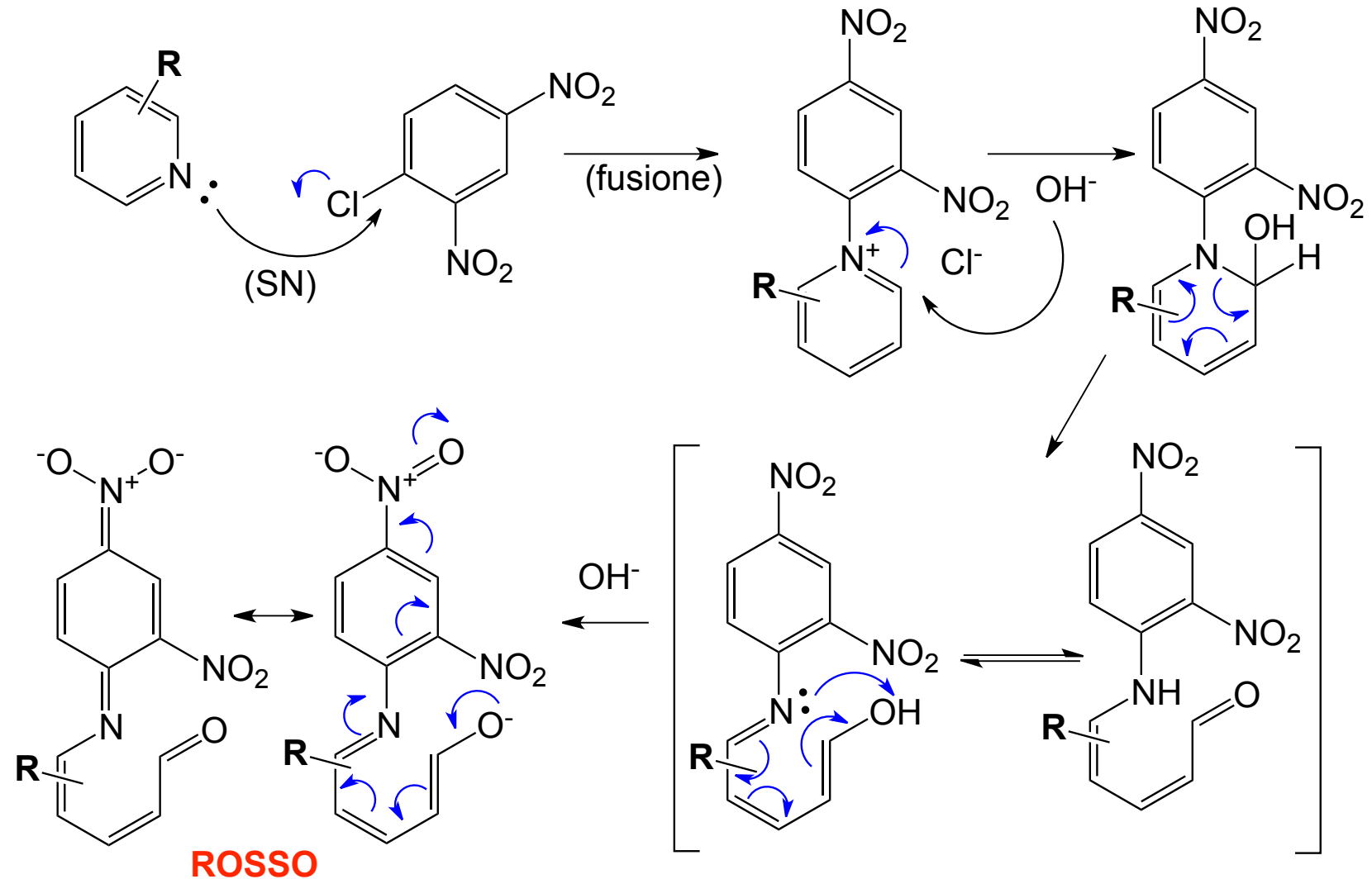
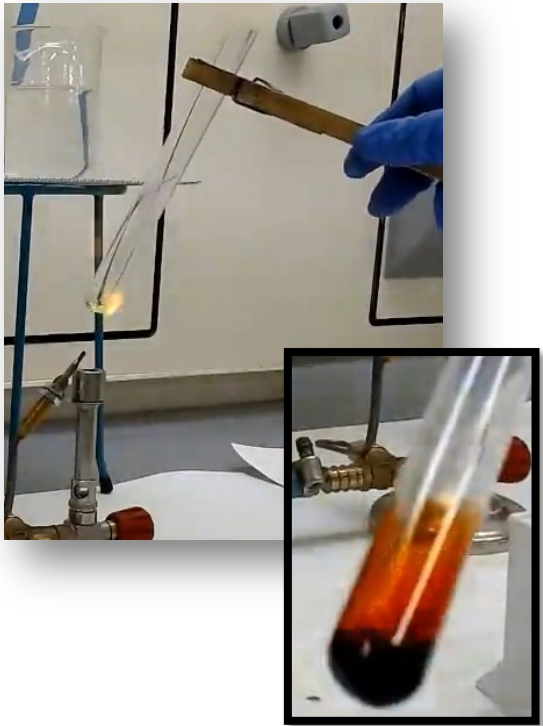
➤ PIRIDINICI: **Isoniazide**, **Acido Nicotinico** (Niacina), **Nicotinammide** (Vit. B3 o PP) e **Piridossina HCl** (Vit. B6);



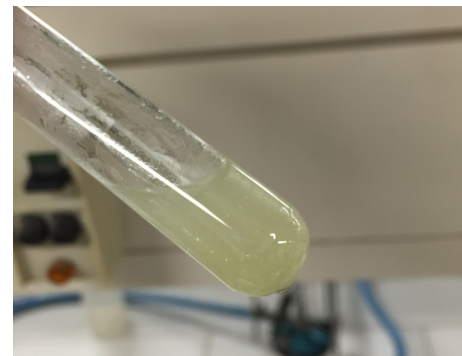
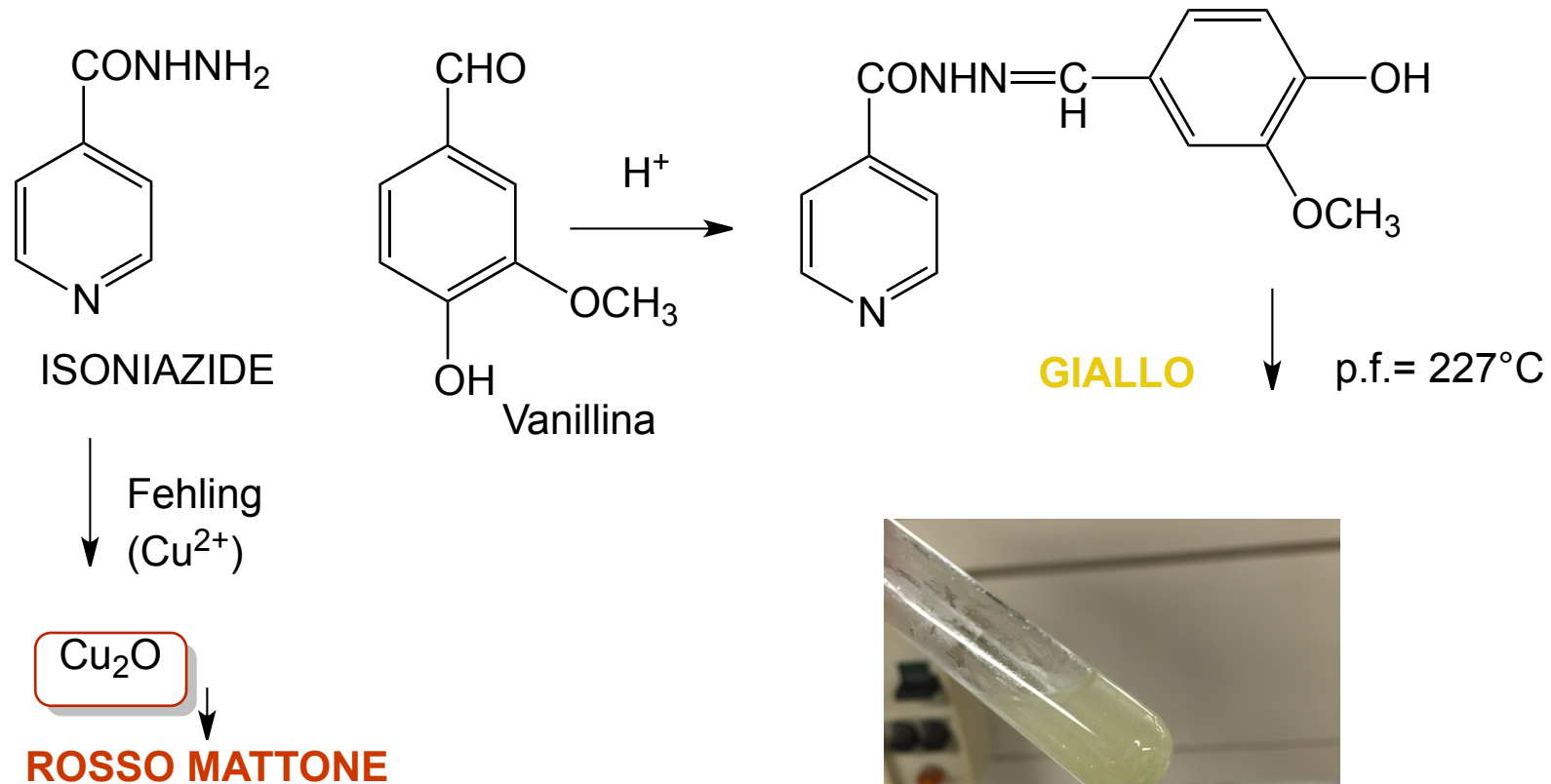
➤ PIRIMIDINICI: **Tiamina HCl** (Vit. B1);



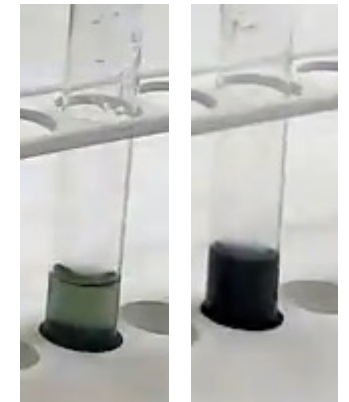
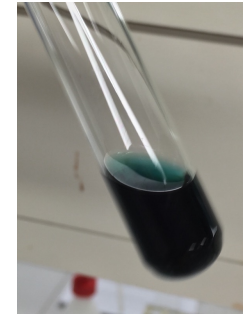
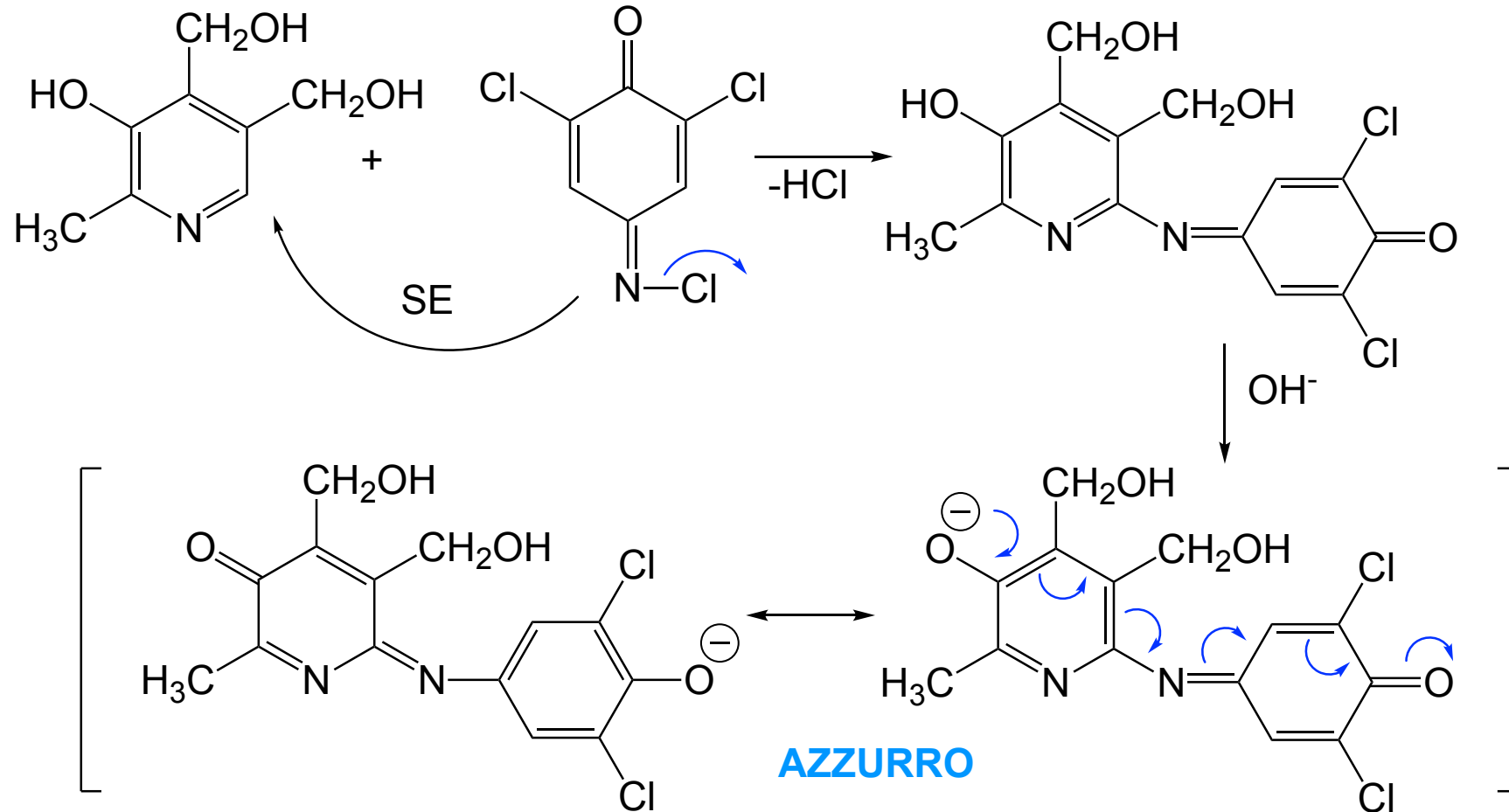
- **Reazione generale di riconoscimento (Eu.Ph.) per i derivati piridinici: Isoniazide, Acido nicotnico, Nicotinammide con 2,4-dinitroclorobenzene/ OH^- (reaz. di Zinke-König) si ha colorazione **rossa**.**



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

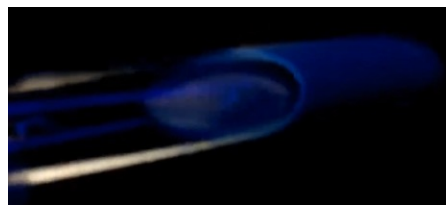
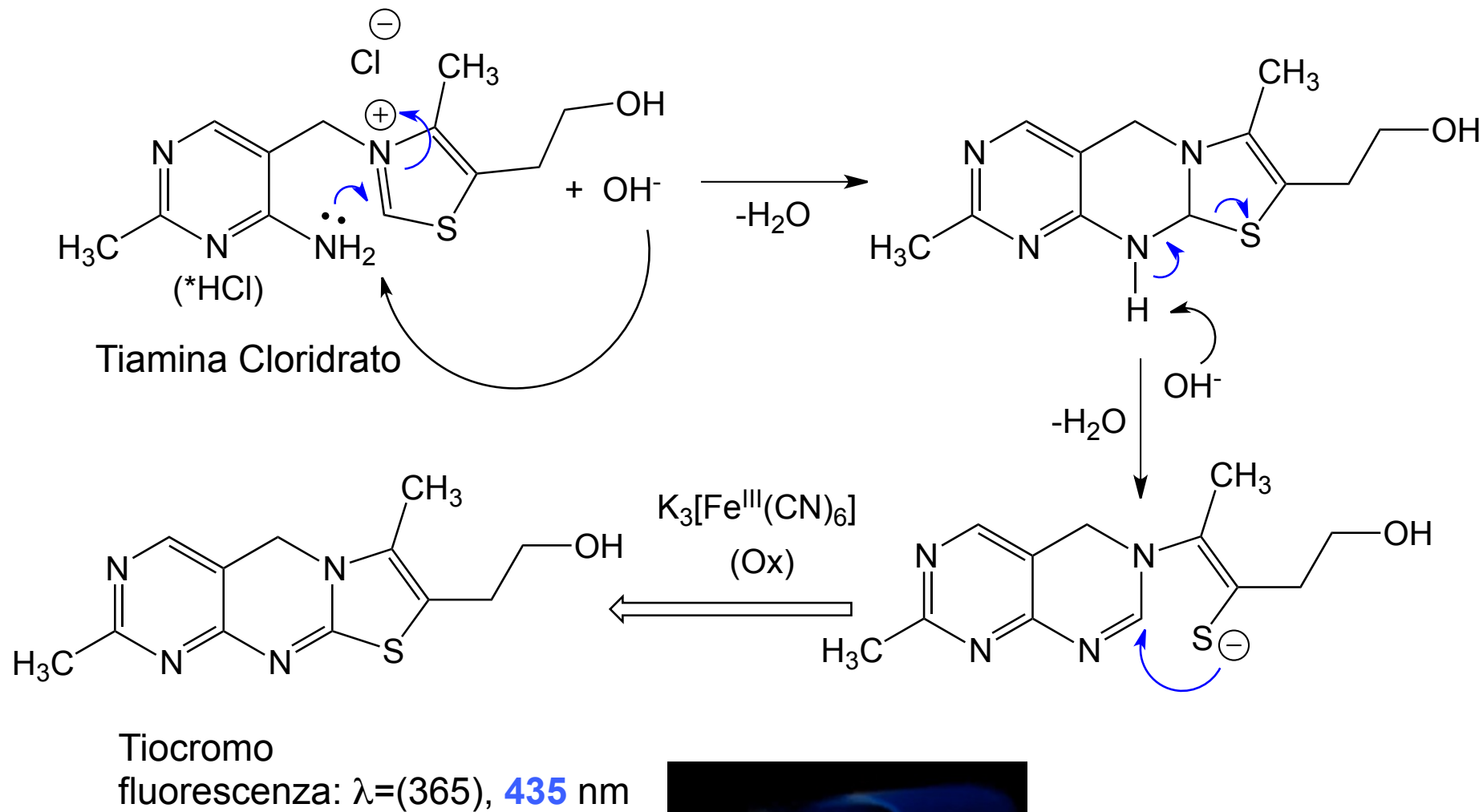


- **Reazione di riconoscimento (Eu.Ph.) per Piridossina** con reattivo di GIBBS (2,6-diclorochinonclorimina in EtOH e OH⁻) si ha colorazione **azzurra**.



la colorazione
si intensifica
nel tempo³³²

- Reazione di riconoscimento (Eu.Ph.) per la Tiamina (o vitamina B1) del TIOCROMO (è un'ossidazione in ambiente basico a $\text{pH} > 12$):



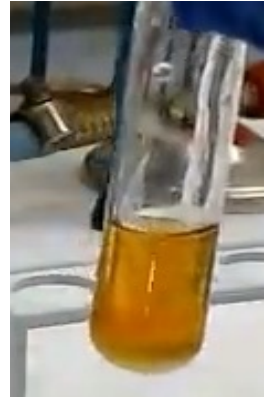
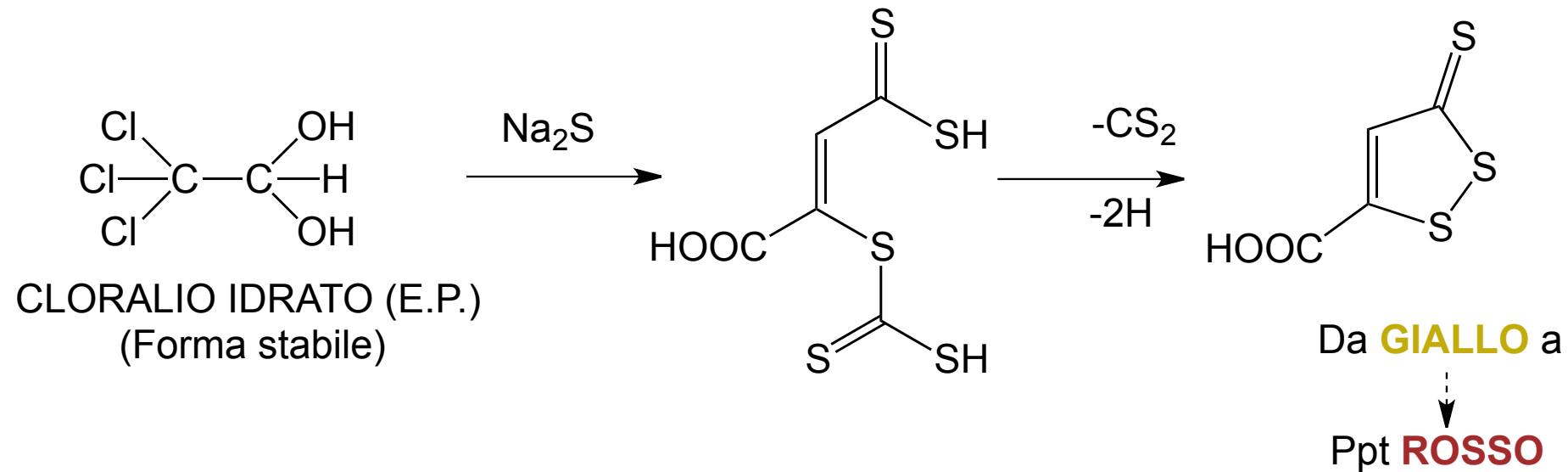
12. ALTRE SOSTANZE

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

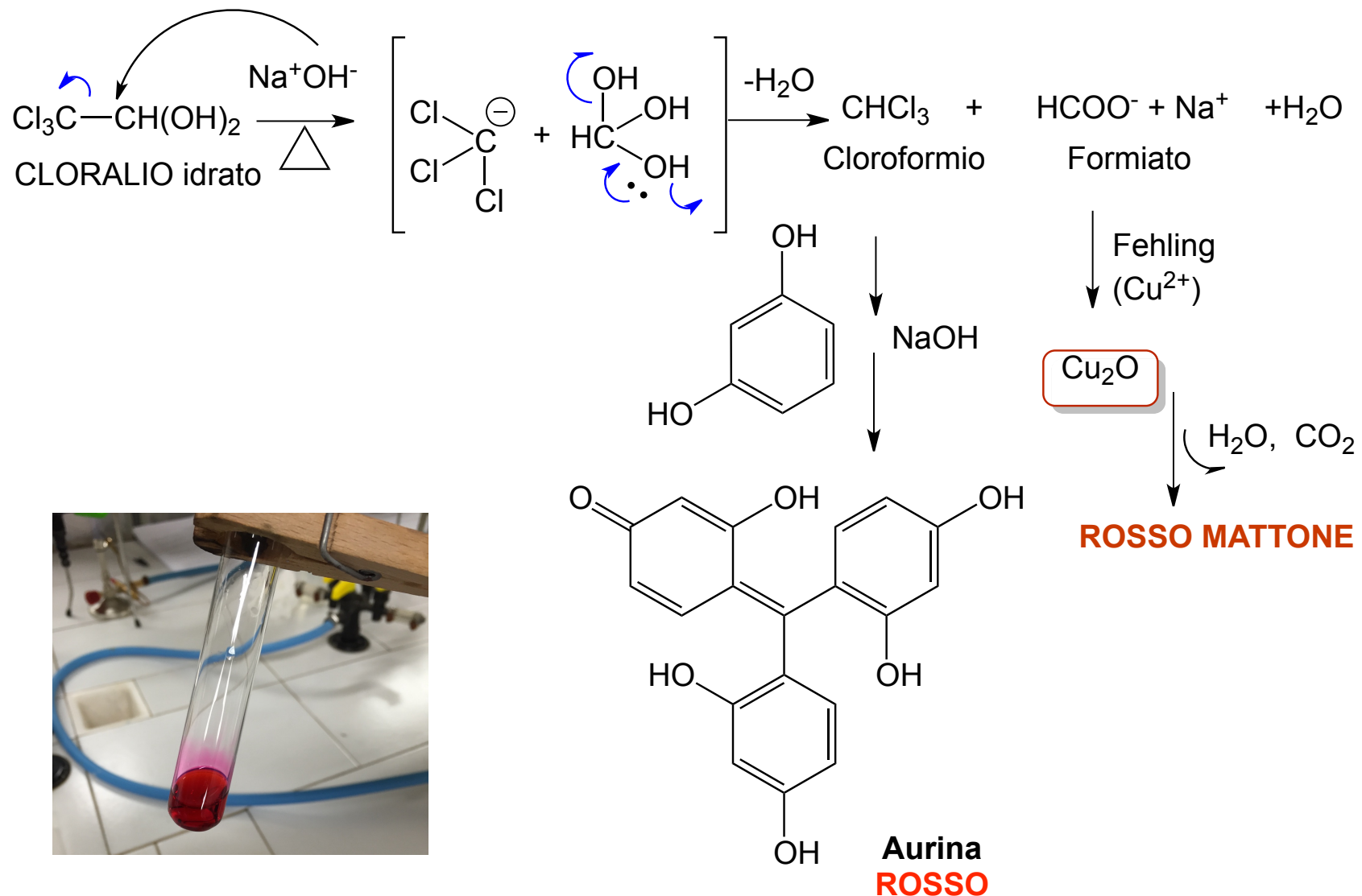
- Vediamo alcune sostanze di interesse farmaceutico (Eu.Ph.), quali:
 - **Cloralio Idrato** (sedativo, ipnotico)
 - **Clorbutanolo** (antisettico, anestetico blando)
 - **Acido ascorbico** (vit. C; antiscorbutico)
 - **Menadione** (vit. K3; coagulante)
 - **Fenazone e Propifenazone** (FANS)



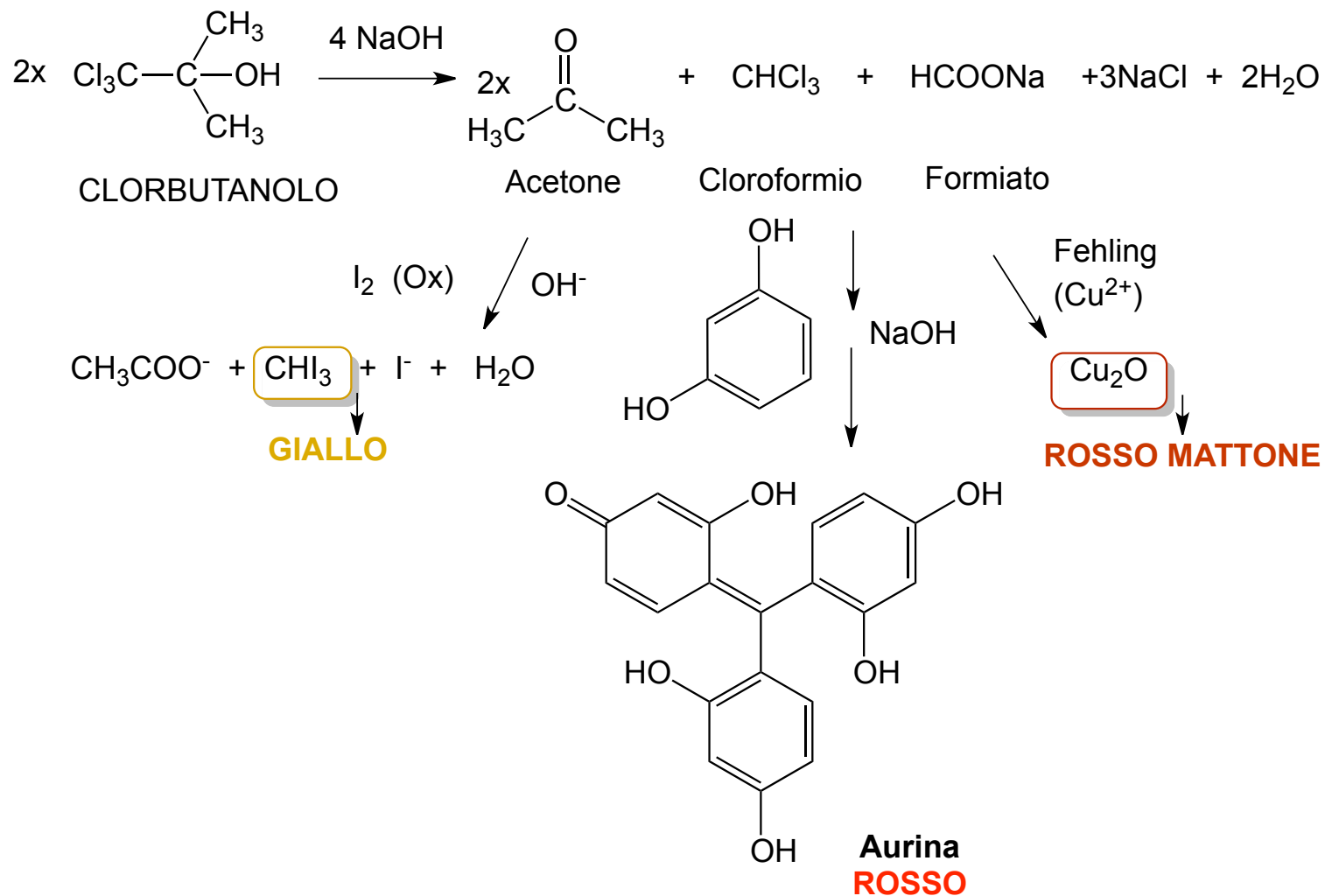
- **Cloralio idrato** (p.f.= 58°C): solido bassofondente che in ambiente basico libera cloroformio dal tipico odore con separazione di fase.
- Reazione di Ogston: con Na_2S per dare una colorazione gialla, che muta in rosso per dare poi anche un ppt rosso.



- (NO Eu.Ph.): Reazione con Resorcina/NaOH per riscaldamento, a dare colorazione rossa. Inoltre riduce FEHLING.



- **Clorbutanolo** (p.f.= 97°C): può essere confuso con il Cloralio.
 - reazione dello IODOFORMIO (reattivo di Bouchardat), reazione delle aurine e riduzione di FEHLING.

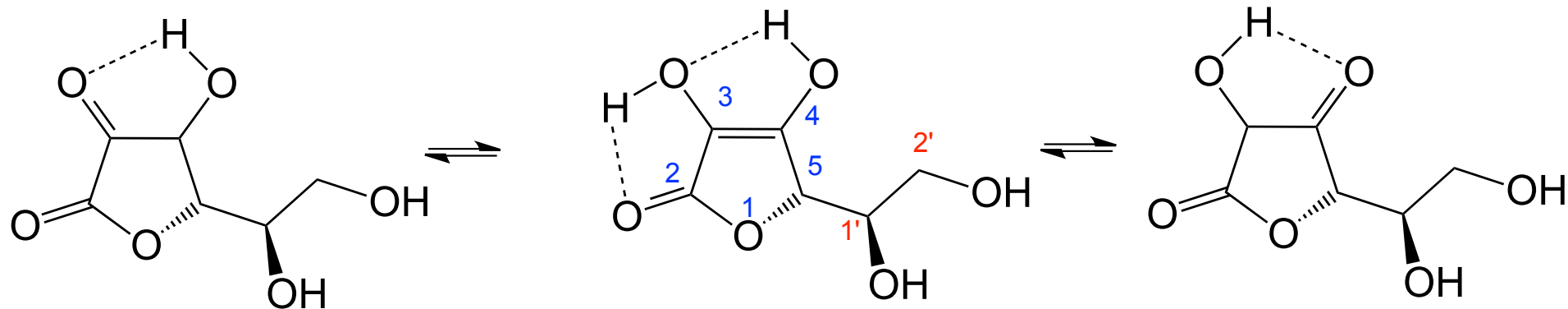
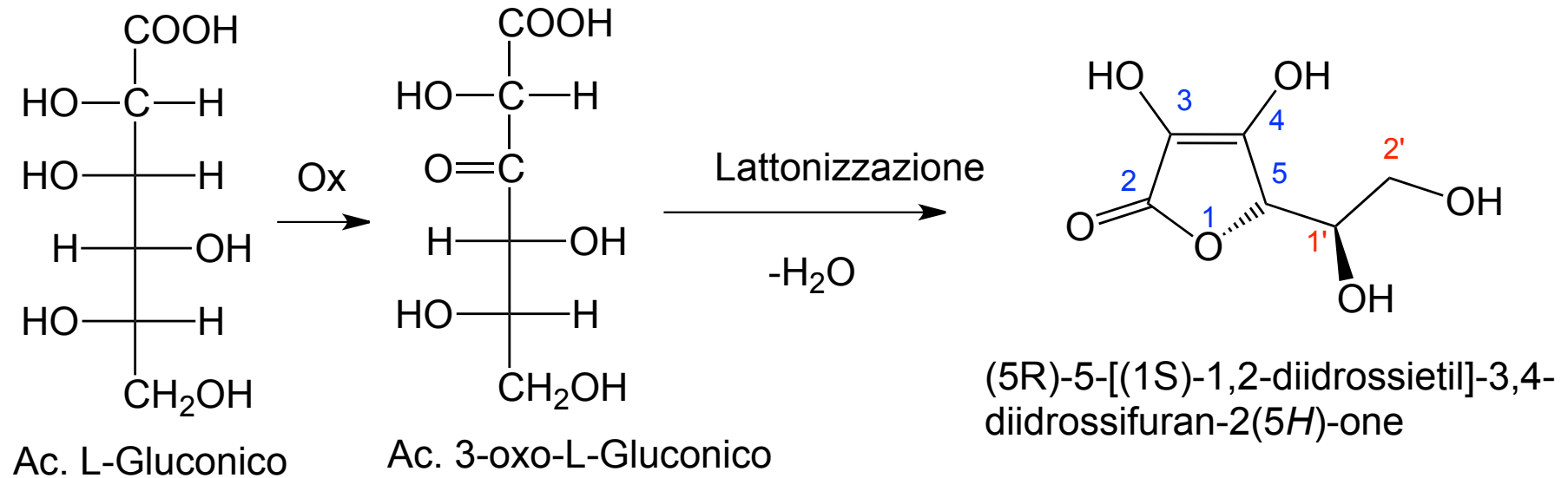


- Reazione di Deniges positiva essendo un alcol terziario (vedi Ac. Citrico).



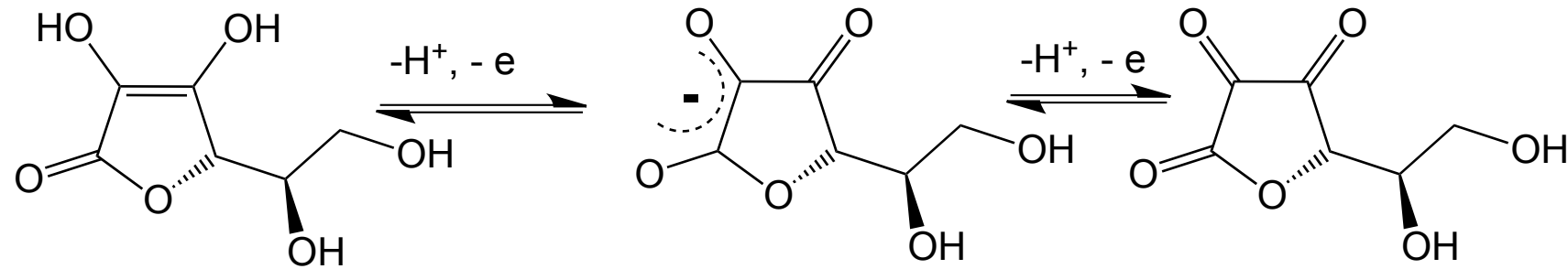
- **Acido Ascorbico o vitamina C** (p.f. $\approx 190^\circ\text{C}$ dec.):

- 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...



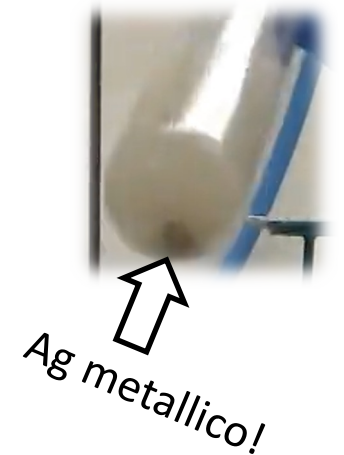
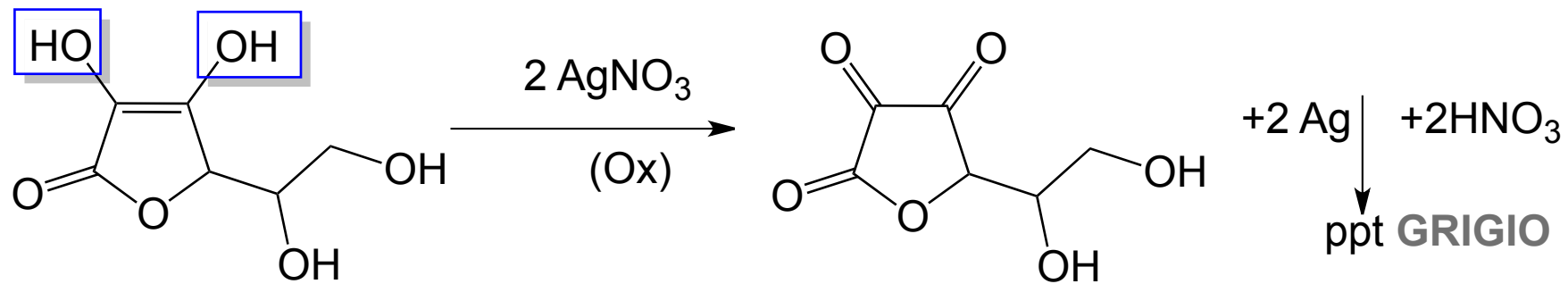
Tautomero più stabile (enediolo) 2 leg. H e
coniugazione doppio
legame con carbonile

ELEVATO POTERE RIDUCENTE:

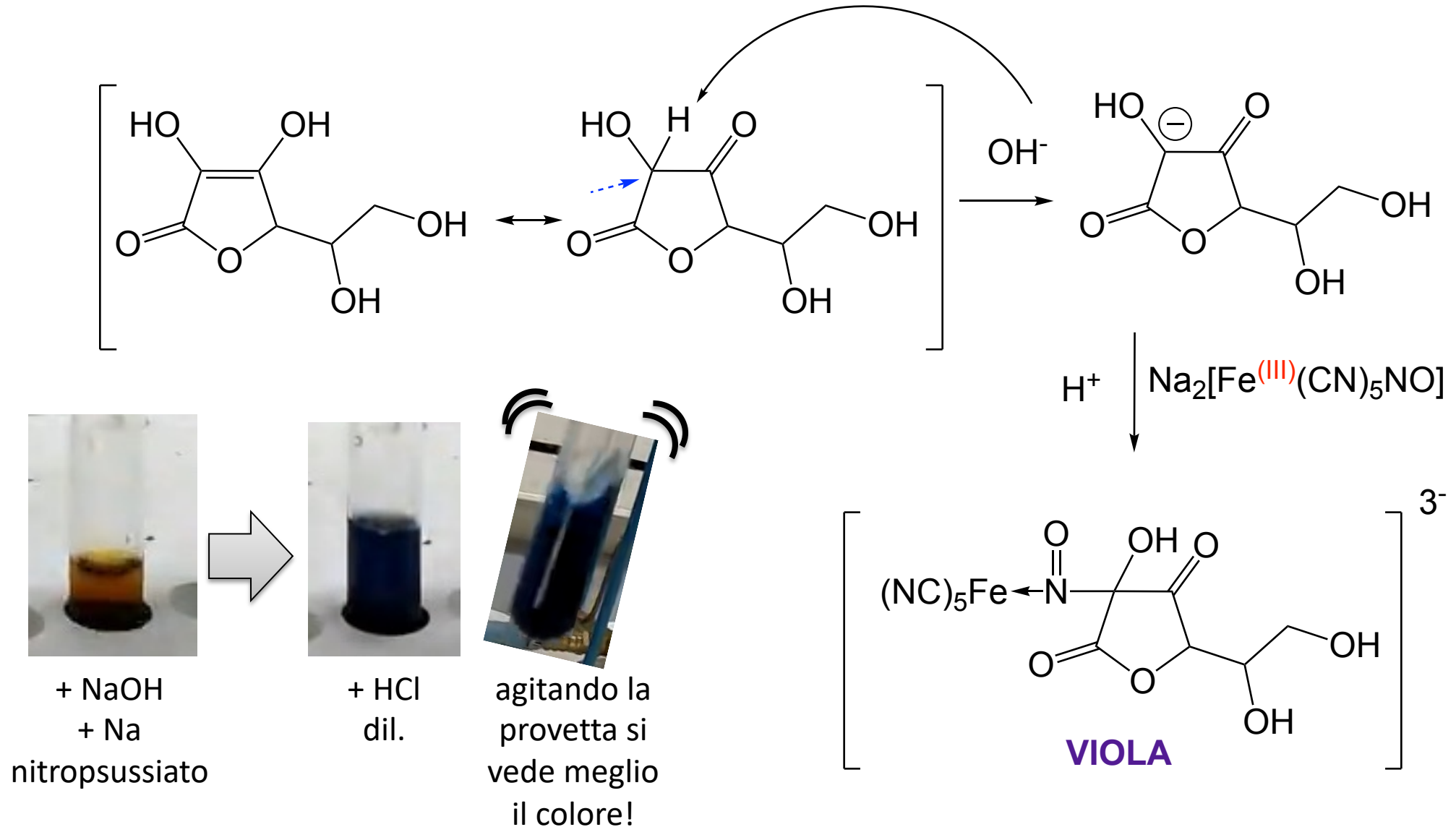


ACIDO ASCORBICO

Reazione Eu.Ph.: ossidazione con sali di argento:

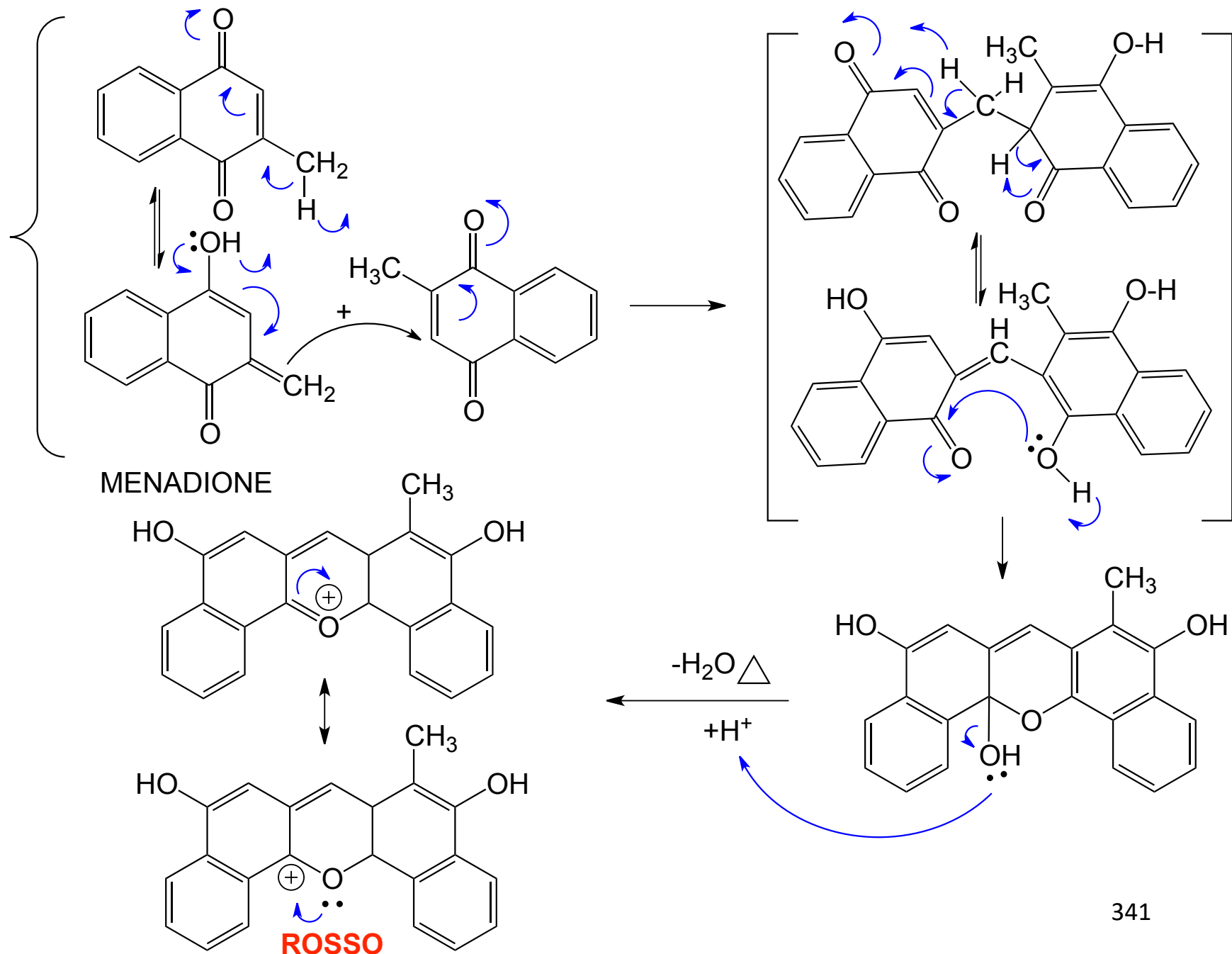
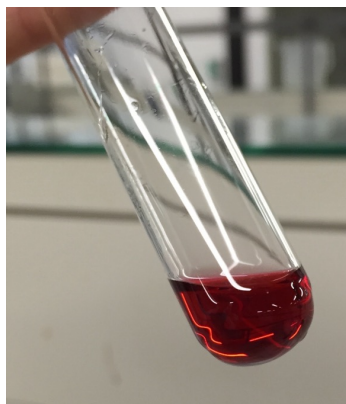


- Positivi anche i saggi con FeCl_3 (colorazione viola) e il saggio di Legal (vedi chetoni) con Nitroprussiato sodico (colorazione da gialla al **blu-VIOLA**). Saggi fuori Eu.Ph. per questa sostanza!



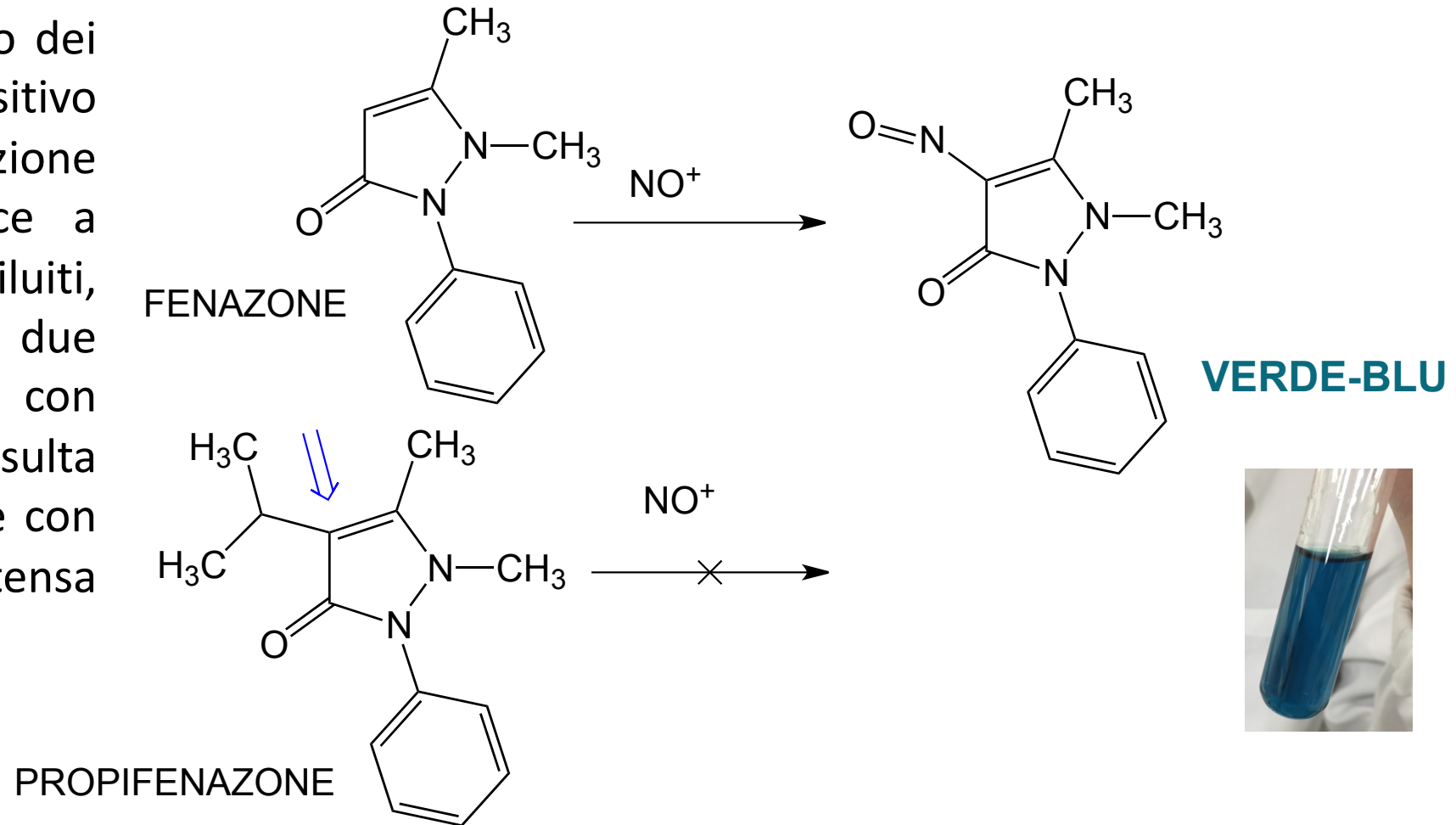
- **Menadione o vitamina K3**
(p.f.= 105-108°C)

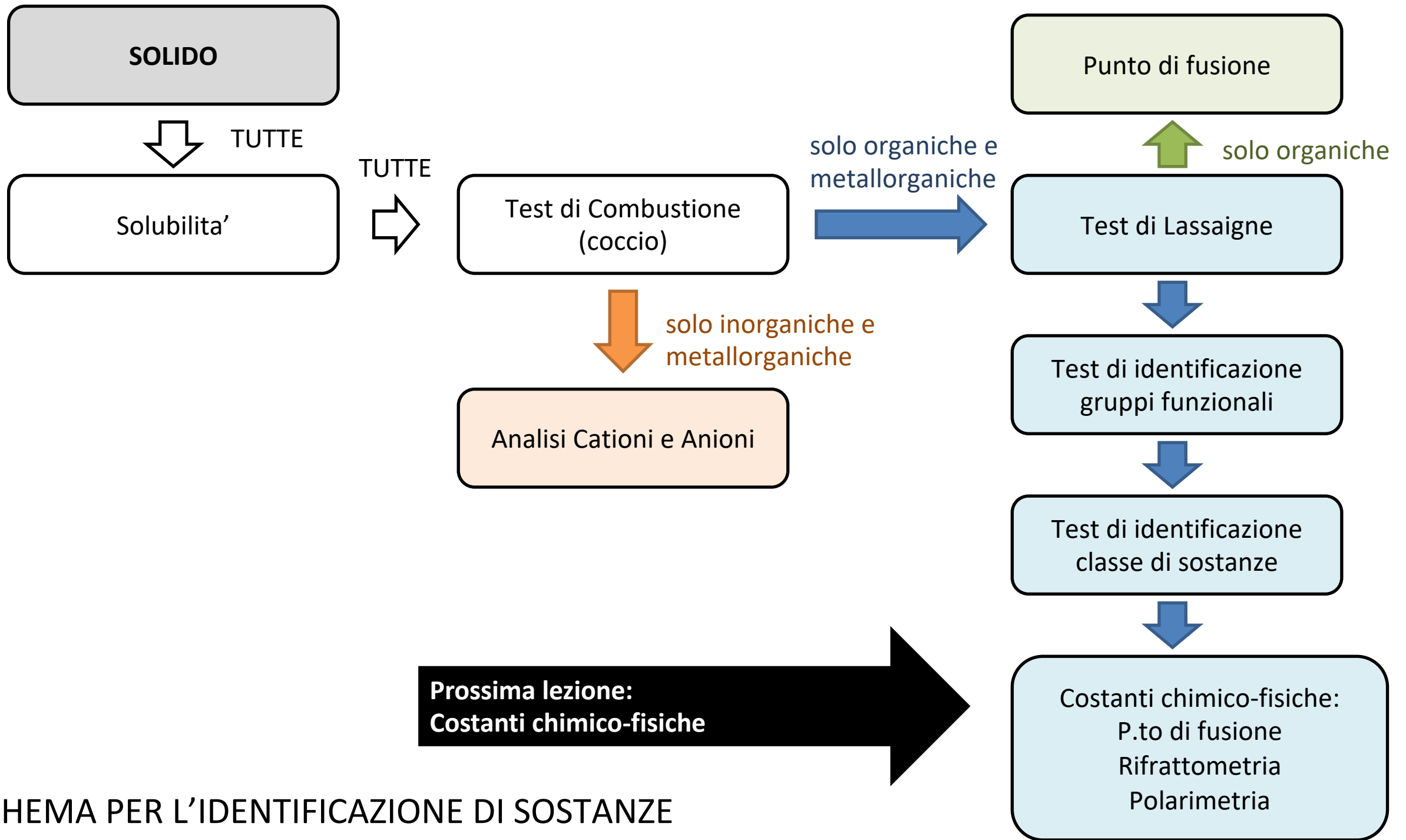
- La reazione Eu.Ph. di riconoscimento consiste nella formazione di un addotto altamente coniugato di colore rosso per semplice acidificazione di una soluzione etanolica con HCl conc. a b.m.



- **Fenazone o Antipirina** (Eu.Ph. p.f.≈112-113°C) e **Propifenazone** (Eu.Ph.; 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**.





SCHEMA PER L'IDENTIFICAZIONE DI SOSTANZE