

➤ XANTINE

Le Xantine sono tutti i derivati della 2,6-dioxipurina che è un tricyclo in cui si ha la fusione di un anello a 5 che è l'imidazolo di un anello a 6 che è la pirimidina. Esistono in diverse forme tautomeriche di cui la prima è quella più stabile.

Questo nucleo è caratterizzato dalla presenza di molte forme tautomeriche che sono riportate, una in cui l'anello A è completamente aromatico e questa in cui l'anello A è sempre completamente aromatico ma l'imidazolo l'H lo ha nella posizione opposta. Il nucleo, la struttura a cui facciamo riferimento è la prima. Per la numerazione si parte dall'N e si va in senso antiorario fino ad arrivare a questo carbonile qui. Dopo di che si riprende dall'N accanto all'atomo di fusione adiacente al C6 e si arriva al C9.

Importante da sapere su queste molecole: queste molecole sono molto ricche di atomi di N.

Sono sostanze tutte solubili in acqua perché hanno tanti atomi che possono funzionare da accettori di legami a idrogeno e in alcuni casi gli R che vanno a sostituire l'azoto in 1 oppure l'N in 7 addirittura possono avere delle funzioni alcoliche loro stessi.

Poi sono caratterizzati dalla presenza di un atomo di N basico che è questo N9 che come vediamo è un azoto di tipo imminico. Per le Xantine non sostituite l'azoto in posizione 7 rappresenta un centro acido molto leggero, acidità molto leggera. Vedremo che per fare un riconoscimento bisogna usare una base molto forte. Tutte le Xantine in generale sono sostanze solubili e basiche perché sia N1 che N7 sono generalmente sostituiti perciò rimane un centro basico (N9, azoto imminico).

TEOFFILINA, TEOBROMINA: Ci sono poi due sostanze che sono la *teobromilina* e la *teofillina* (isomeri fra loro??) che entrambe molto poco solubili in acqua e dall'aver un carattere anfotero, cioè si sciolgono in acidi e in basi. (Per anfotero devono essere insolubili in acqua).

In acidi si sciolgono per la presenza di N9, caratteristico di tutte le Xantine indipendentemente che siano anfotere o solubili in acqua, mentre la loro capacità di sciogliersi in basi è caratterizzata dal fatto di avere N1 o N7 non sostituito.

Teobromina: l'N1 non è sostituito mentre in posizione 7 c'è un CH₃. Perché questo N1 è un azoto acido? Come vediamo l'azoto si trova tra due gruppi carbonilici che sono elettrone-attrattori quindi fa parte di una soluzione immidica. E come tale sappiamo che può facilmente perdere questo H perché il legame fra l'N e l'H è indebolito dalla presenza di questi due gruppi elettroneattrattori. Inoltre è possibile vedere anche una forma di tipo chetoenolico, posizioni 1,6, questo diventa un OH di tipo enolico, quasi fenolico perché è tutto aromatico, ma immaginiamo che in questa posizione qui rimane un carbonile è chiaro che qui abbiamo la formazione di un OH di tipo enolico comunque è dotato di una certa acidità.

Teofillina: è l'altra sostanza anfotera e poco solubile in acqua, ha questa posizione qui sostituita con un metile mentre in N7 ha un idrogeno. Questo NH è lievemente acido e ora vedremo come fare a capirlo.

Un cosa da tenere presente ai nostri fini è che quando andiamo a ricercare queste molecole possono dare un falso positivo. Questo è dovuto a quello detto prima: sono molecole molto ricche di N, per cui facendo la soluzione alcalina e dopo nella ricerca degli alogeni, dobbiamo prima allontanare HCN e H₂S se abbiamo trovato anche lo zolfo andando ad acidificare con HNO₃, portando a metà volume, e quindi favorendo l'eliminazione degli acidi trovati corrispondenti degli anioni CN⁻ e gli S²⁻, in modo che quando vado poi ad aggiungere AgNO₃ si abbia la precipitazione dell'eventuale alogenuro e non di AgCN che è bianco come il cloruro di argento e quindi mi potrebbe trarre in inganno.

Queste sostanze essendo molto ricche di azoto, hanno sicuramente molti CN⁻ all'interno della loro soluzione alcalina e come tale quando vado ad acidificare, l'eliminazione del corrispondente acido cianidrico è più lenta, ci vuole più tempo e tante volte possono dare un falso positivo.

Ugualmente possono dare un falso positivo al saggio di Beilstein che abbiamo detto essere quella prova che andrebbe fatta sulla reticella di rame in cui sappiamo che gli alogeni si possono combinare con il rame della reticella (con l'eccezione del fluoruro che non dà sostanze volatili) e poi nella scissione monolitica andiamo

a visualizzare il Cu^{2+} che passa dallo stato eccitato a quello fondamentale riemettendo la radiazione che è verde: quindi gli alogeni si vedono sempre verdi. È relativo al rame questo discorso.

Cosa succede a queste sostanze ricche di azoto? La sostanza stessa a contatto col rame o con l'ossido di rame può formare C_2N_2 ($(\text{CN})_2$) (cianogeno) che da una colorazione verde anche in questo caso.

Riconoscimento:

○ SAGGIO DELLA MURESSIDE

si riconoscono con un saggio generale che va proprio a riconoscere il nucleo xantinico. Non va a riconoscere le varie xantine tra loro ma ci dice che la molecola ha un nucleo xantinico. Poi quelli che sono gli R1 o R7 non lo so. Siccome hanno un punto di fusione abbastanza ben definito e distante poi il punto di fusione è una discriminante fondamentale. Quindi ho scoperto che ho una xantina e con un punto di fusione definito scopro quale essa sia.

C'è una ulteriore reazione per la teofillina che vedremo successivamente, è la reazione di Pauly (quindi per la teofillina facciamo sia il saggio della muresside che è generico e mi dice che nella teofillina c'è un nucleo xantinico sia la sua reazione che può venire anche per altri derivati imidazolici e serve invece per riconoscere la teofillina stessa ed è la reazione di Pauly).

Procedimento: si prende una capsula di porcellana, ci si mette una punta di spatola di sostanza e circa 1mL di HCl dil che avete sul banco, la sostanza si scioglie con la bacchetta (perché è comunque basica perché ha azoto imminico basico), si aggiunge H_2O_2 sol. 30%, si agita e poi si fa evaporare, non si carbonizza mai, se si è lavorato bene si ottiene una patina gialla con dei puntini rossi.

Si lascia raffreddare la capsula, si porta sotto cappa e si aggiunge qualche goccia di ammoniaca diluita e ho la formazione di un composto che si chiama purpurato di ammonio che è un sale molto colorato che è viola fiorentina.

Nella capsula: questa è una generica xantina, ci sono due generici R, uno in posizione 1 e uno in posizione 7, viene trattata con HCl e H_2O_2 , cosa succede? In pratica ho la demolizione del nucleo della xantina, in particolare è una demolizione di tipo ossidativo a livello di questi C che vengono ossidati in due specie diverse, queste posizioni in cui ci sono due carbonili, la stessa specie può avere in questa posizione ugualmente un carbonile e nell'altra un OH. A questo punto la reazione è molto rapida perché si ha formazione di un legame etero ad opera di questo OH e a questo livello ottengo una patina gialla che è un derivato che si chiama alloxantina che è gialla in cui ci può essere anche qualche punto rosso che sono derivati diversi in particolare sono derivati dell'allossana (controlla). Questo è un derivato dell'allossana e questo è un derivato dell'acido dialurico e che vuol dire? Che allossana e acido dialurico sono corrispondenti composti in cui questo R è uguale idrogeno, mentre questo prodotto qui si chiama alloxantina (gialla).

Stechiometricamente si ha la perdita di due molecole di acqua, per aggiunta di ammoniaca, e si ha la formazione di un composto altamente coniugato che in ambiente basico per aggiunta di ammoniaca va a formare anche il sale che si chiama purpurato di ammonio che è rosso-porpora.

○ TEST DI PAULY

L'unico farmaco che andiamo a riconoscere con una reazione specifica e non soltanto il gruppo xantinico è la teofillina, si usa per la teofillina ma anche per i derivati imidazolici tra cui istidina e istamina. Questa è la teofillina, è una sostanza poco solubile in acqua e anfotera (N_1 è basico, N_7 è debolmente acido). Procedimento: utilizziamo tre provette: vediamo come si procede e poi cosa succede.

- 1) Nella prima provetta si mette: 1 punta di spatola di teofillina, si mette in 2 mL di una soluzione di soda concentrata che ci siamo fatti separatamente in un'altra provetta, sciogliendo una pasticca di soda in 1-2mL di acqua. Rovescio la soluzione concentrata e metto a bagnomaria bollente per 10 minuti. Questo mi dà il tempo di preparare le altre due provette.
- 2) Nella seconda provetta metto: prendo 1 punta di spatola di acido solfanilico o acido p-aminobenzenosolfonico (acido solfanilico) e lo sciolgo in acido HCl, non è molto solubile in HCl anche se ha un gruppo amminico. Quindi devo riscaldare un pochino e non devo lasciare raffreddare troppo.

3) Nella terza provetta metto: 1 punta di spatola di nitrato di sodio in 1 mL di acqua.

In realtà la reazione di Pauly è una diazocopolazione. Vediamo di ritrovare le provette descritte per la diazocopolazione classica in questo test di Pauly. (Non in ghiaccio in questo caso).

- ✓ La provetta 1 ammina aromatica primaria sciolta in HCl
- ✓ NaNO₂ in acqua
- ✓ Beta-naftolo in soda

Quale provetta assomiglia a quale della diazocopolazione classica.

- 1) Teofillina in soda: somiglia alla 3 della diazocopolazione, beta-naftolo in soda.
- 2) La seconda provetta assomiglia alla 1 della diazocopolazione, l'ammina primaria sciolta in H+.
- 3) La terza provetta assomiglia alla 2 della diazocopolazione nitrito di sodio in acqua.

Vediamo cosa succede all'interno di ogni provetta: nella prima provetta che ho lasciato a bagnomaria bollente per 10 minuti.

Uso una base molto forte perché N7 è debole, quindi avrà bisogno per essere strappato di una base forte, effettivamente ottengo l'anione corrispondente (N-) perché l'H+ è stato strappato, ma contemporaneamente questo ambiente così alcalino determina anche la rottura di questi legami ammidici qui: abbiamo parlato di un legame imminido per spiegare l'acidità di questo azoto quando non è sostituito ma se io li prendo a due a due sono gruppo ammidici. In ambiente fortemente alcalino questi gruppi ammidici vengono idrolizzati, la rottura a questo livello mi determina la formazione di NH—CH₃ e il secondo .. ho formazione di CH₃—NH—CO. Quindi durante questo trattamento in ambiente fortemente basico io ho una reazione accessoria che non mi da fastidio quindi la posso tollerare di apertura del nucleo piridimico ionico???????????

Una cosa importante: la struttura aperta è risonante con la struttura in cui questo N può essere su questo C e questo C si può prendere il suo H.

Nella provetta due si ha un banale discioglimento di una sostanza che ha un gruppo amminico aromatico primario in H+, per cui si ottiene NH₃⁺ Cl⁻, il cloridrato. È uno dei casi, un po' rari, in cui il cloridrato è poco solubile.

Invece nella provetta 3 si ha una idrolisi neutra del nitrito di sodio in acqua quindi viene fuori Na⁺ e NO₂⁻. A questo punto come lavoriamo? Se unisco 2 a 3 creo l'ambiente per formare l'acido nitroso che sappiamo essere instabile, il quale da origine allo ione nitrosonio che è responsabile di formare un diazzo. Quindi questo acido solfamidico protonato diventa un N₂⁺ questo livello. Questo nitrito è responsabile del secondo azoto del diazzo su questo composto.

Se aggiungiamo la 1, l'N₂⁺ che si è formato da un attacco elettrofilo su questo C che darà un doppietto e si ha la formazione di questa specie che è in equilibrio con questa specie qui, che è ancora più coniugata ed è responsabile di una bella colorazione rosso-arancio che è molto diversa da quella della diazocopolazione che facciamo sulla ammina aromatica primaria. Bisogna sempre effettuare una prova del bianco che si fa prendendo 1 mL di soda e tutto il resto normale. Nel nostro caso il prodotto è nella provetta 1, quindi basta aggiungerci la soda senza la sostanza. Non va fatta a freddo perché lui abbiamo detto essere poco solubile e inoltre il bianco deve essere fatto perché la colorazione che viene fuori da questo composto è diversa dalla colorazione della diazocopolazione classica, per il motivo che noi abbiamo fatto una vera e propria demolizione, e come tale ci portiamo dietro una impurezza che va a inquinare la reazione stessa.

➤ DERIVATI PIRAZOLONICI

I derivati pirazolonici sono sostanze anti-infiammatorie, possono avere due tipi di struttura: la struttura A in cui il nucleo a 5 (N N vicinali è un pirazolo (controlla), si chiama *pirazolinonico* (onico perché ha un carbonile e *pirazolin* perché non è completamente aromatico, ha entrambi gli N che sono sostituiti); e la struttura B che si chiama *pirazolidindionico*, "din" perché è completamente idrogenato e "dionico" perché ha due CO. Io posso considerare quello gruppo NCO come un gruppo ammidico. Mentre questo lo devo considerare NN come un gruppo idrazinico. Su queste sostanze c'è da dire molto poco. Non facciamo nemmeno i meccanismi.

- A. Pirazolinonico
- B. Pirazolidindionico (solubili in alcali)

Tutte queste sostanze hanno punto di fusione simili e si distinguono fundamentalmente in base alla loro solubilità e alle reazioni colorate.

Quelle afferenti al nucleo A si chiamano **propifenazone, aminofenazone, fenazone**. Sono tutte sostanze che sono abbastanza solubili in acqua con l'eccezione del propifenazone che è meno solubile.

Questo ci può tornare?

-Il fenazone è quello non sostituito (R4 è uguale a H controlla) è abbastanza solubile in acqua, ci torna? Insomma. Queste sono sostanze che fanno un po' per conto loro da un punto di vista di solubilità perché infondo io ho un metile, un metile e un fenile e un nucleo a 5 termini si con carbonile ammidico e N ma poi non ho niente altro quindi di fatto non ho dei grossi gruppi idrofili, ho dei gruppi che possono funzionare da accettori di legami a H.

Gli atomi di azoto hanno un doppietto ma di fatto non sono molecole che hanno gruppi idrofili ma comunque si sciolgono bene in acqua.

-Nel propifenazone R4 è uguale all'isopropile, inizia a tornarmi di più. Quindi inizia ad essere più chiaro perché è insolubile in acqua, perché inserisco un gruppo isopropilico un ulteriore elemento di lipofilia che è il gruppo isopropilico quindi lui è abbastanza poco solubile in acqua.

-Per quanto riguarda l'aminofenazone in cui R4 è uguale ad una ammina alifatica terziaria, è una sostanza solubile ma anche basica, questo vi torna? Perché l'ammina in acqua forma un equilibrio acido-base lieve in cui parte dell'azoto è protonata, per cui degli ioni OH⁻ che vengono liberati danno una certa alcalinità alla nostra soluzione.

Quindi riepilogando:

Tutte e tre hanno la stessa composizione, fondono tutte e tre fra 102°C e 113°C, sono sostanze che si possono confondere, ma se ne analizziamo bene solubilità e pH non si confondono perché il fenazone ha un pH grosso modo neutro, l'aminofenazone ha un pH basico (intorno a 7,5-8) mentre il propifenazone è una sostanza poco solubile.

Passiamo agli altri, che si chiamano pirazolidindioni i quali sono poco solubili in acqua perché l'aggiunta di un ulteriore anello aromatico finalmente fa vincere la lipofilia e li rende poco solubili. Anche se in un caso (oxifenbutazone) ho un OH di tipo fenolico, però sono tutte sostanze poco solubili.

Sono invece solubili in alcali, perché possono dare una tautomeria a questo livello chetoenolica, il doppio legame può entrare nel ciclo e qui viene un OH, questo OH enolico è un OH acido e quindi i può sciogliere in basi come la soda.

Si tratta di: fenilbutazone, oxifenbutazone, sulfipirazone.

Loro hanno sicuramente da un punto di vista di composizione, la stessa ma ci si allarga nel range del punto di fusione (di circa 20°C), inoltre hanno anche una composizione diversa, nel terzo composto c'è anche un atomo di S, il sulfipirazone.

Riconoscimento:

○ **CON FeCl**

Si riconoscono con il tricloruroferrico, quindi questa è un'eccezione (il tricloruro ferrico lo abbiamo visto per i fenoli e polifenoli e abbiamo visto l'eccezione dell'acido benzoico), questa è una ulteriore eccezione. Serve per riconoscere anche i derivati pirazolonici.

Non entriamo in specifiche, comunque si prende la sostanza se ne fa la soluzione acquosa, si aggiunge il tricloruroferrico. Ovviamente non occorre che lo dica, ma laddove si va a lavorare con quelli blu (poco solubili), dobbiamo portare in soluzione la sostanza scaldando a bagnomaria, poi riportare a T ambiente e aggiungere il reattivo. In tabella ci sono i colori che osserverete. Il fenilbutazone non da colorazione.

○ **NITROSAZIONE**

Questa è l'altra reazione che serve per distinguere il fenazone dall'aminofenazone, quindi si prende la soluzione (F e A sono entrambi solubili), punta di spatola e 1 mL di acqua e 3 gocce di acido solforico diluito e poi si fa una soluzione di nitrito di sodio e se ne mette qualche goccia.

Faccio una nitrosazione sugli anelli aromatici: si sviluppa una colorazione blu-violetta che nel caso dell'aminofenazone è molto instabile e fugace e si vede sparire velocemente, mentre sarà verde nel caso del fenazone.

○ **APERTURA DEL NUCLEO PIRAZOLICO**

Questo lo facciamo soltanto in teoria, perché quando ho la possibilità di liberare andare il gruppo amminico aromatico primario, anche in questo caso qui è possibile. Per fenilbutazone, oxifenbutazone, sulfipirazone. Faccio l'idrolisi (acida o alcalina) del gruppo ammidico, lo possiamo assimilare ad un gruppo ammidico anche se questo N qui è legato a un altro N. Quindi se io faccio un'idrolisi acida o alcalina di questo derivato, io ho la rottura a due livelli e la formazione del diazzo.... difenil-idrazina (controlla) o azzabenzene. Poi abbiamo il solito riarrangiamento a benzidina, e la benzidina ha dei gruppi amminici aromatici primari su cui posso fare la diazocopolazione e si ottengono questi derivati colorati.

Nel caso in cui R=OH ho anche la rottura a questo livello qui, non solo del gruppo ammidico ma anche il legame N—N si rompe e ho la formazione della p-idrossianilina e della anilina. Anche loro sono diazocopolabili con la solita reazione che abbiamo già visto.

➤ BENZODIAZEPINE

Riguardo alle benzodiazepine parleremo soltanto in teoria, sono dei farmaci che vengono usati in quantità enorme, sono gli ansiolitici e anticomulsivanti per eccellenza, sono derivati azotati biciclici ottenuti dalla condensazione di un gruppo benzenico con un nucleo 1,4-diazepinico. Ci sono due N.

In generale sono poco solubili in acqua, se ne possono fare forme saline quando ci sono degli N basici. Anche qui c'è il solito legame C—N che è un legame di tipo imminico in cui questo N qui è ovviamente protonabile, quindi anche queste molecole hanno delle caratteristiche debolmente basiche. Hanno caratteristiche debolmente basiche per l'N in posizione 4, a meno che non ci siano altri centri basici (clordiazepossido e flurazepam che infatti sono presenti in FUI come cloridrati). L'H in posizione 3 invece è debolmente acido perché adiacente a una funzione ammidica e imminica.

Ci sono però delle molecole che queste caratteristiche basiche le hanno estremamente importanti, perché presentano al loro interno dei gruppi che hanno caratteristiche basiche come nel caso del flurazepam (R1 è una catena CH₂-CH₂-N-dietile) quindi è un'ammina alifatica terziaria, quindi fortemente basica su cui è possibile fare il cloridrato tanto è vero che viene venduto come cloridrato e il cloridrato viene fatto proprio su questo N qui).

Un altro può essere il prodotto C che è il clordiazepossido in cui in posizione 2 non c'è il CO come visto prima nella struttura generale ma c'è una catena NHCH₂, quindi è una ammina secondaria, gruppo amminico secondario e ha la sua basicità di tutto rispetto e anche questo viene usato sotto forma di cloridrato.

Riconoscimento:

○ IDROLISI E DIAZCOPULAZIONE

Possono essere riconosciuti con reazioni di idrolisi e di analisi dei prodotti di reazione. L'idrolisi acida conduce a derivati 2-amminobenzofenonici che subiscono diazocopolazione conducendo a derivati colorati. Si fa una idrolisi a livello del gruppo ammidico, si ha una rottura e poi un'altra a un altro livello e si ottengono dei derivati aromatici primari che possono essere sottoposti a diazocopolazione e quindi riconosciuti attraverso la formazione di composti colorati.

➤ ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI

Anche questi non li abbiamo in lab, io vi dico le caratteristiche chimiche e la reattività principalmente. Questi sono antibiotici, intanto antibiotico significa antibatterico di origine naturale sono detti beta-lattamici perché hanno un anello beta-lattamico. Vediamo anello a 4 e a 5 nel caso delle penicilline (azoz...) e a 6 nel caso delle cefalosporine. Quindi sono tutti derivati dell'acido 6-ammino-penicillanico e 7-amminocefalosporanico. Dobbiamo sapere le due strutture generali. Per quanto riguarda le solubilità: gli acidi liberi non sono solubili in acqua (quando R è uguale ad H quindi) ma sono solubili in soda e bicarbonato ovviamente, se se ne fanno i sali ovviamente sono solubili in acqua. Possono essere solubili anche in acidi. Su questo R1 ci possono essere in questa posizione dei residui di tipo basico che sono quelli che renderanno questi prodotti solubili in acidi. Sono in generale instabili in ambiente acido a causa di questo anello (azzeppi—onico) che subisce apertura in tre diversi punti: si forma un prodotto detto penicillamina che viene usata come detossificante per metalli pesanti anche se raramente. Questo lo si capisce perché ha gruppi SH, NH₂, COOH con cui i metalli si possono legare e coordinare.

Per quanto riguarda invece la sua rottura: se prendo questo come C1, il suo corrispondente nel prodotto è sempre il C1, ritrovo questo corrispondente carbonio di là. Io ho la rottura a questo livello, quindi prendo questo C e mi rimane attaccato due metili e questo SH. Questo è il C2 a cui è attaccato un COOH, poi l'azoto che diventa NH₂ e un H che deriva dal riarrangiamento.

Quindi le penicillamine sono instabili in ambiente acido e basico per la presenza dell'anello che ha delle funzioni notevoli al suo interno che si apre con formazione di penicillamina usate per scopo terapeutico e anche di altri prodotti.

Solubilità:

Gli acidi liberi non sono solubili in acqua ma in soda e bicarbonato.

I Sali sono solubili in acqua.

Sono solubili in acidi quando su R1 o R2 sono presenti azoti basici (esempio ampicillina cefalessina).

Le penicilline sono instabili in ambiente acido e basico a causa dell'anello azetidionico che si apre con formazione di penicillamina e altri prodotti. Le cefalosporine sono meno labili in ambiente acido ma ugualmente instabili in ambiente basico.

Riconoscimento:

○ **REAZIONE ACIDO SOLFORICO E FORMALDEIDE**

Siccome sono instabili in ambiente acido e basico, si vanno a degradare usando dell'acido forte. Quindi si mette la soluzione o sospensione nella maggior parte dei casi, si aggiunge H₂SO₄ che degrada le sostanze e si aggiunge formaldeide, è il reattivo per eccellenza perché ha quel gruppo carbonile e tutte le varie sostanze che si possono formare in cui ci sono dei gruppi nucleofili (perché chiaramente sono gruppi SH, NH₂, OH) possono formare dei composti e quindi per agitazione si forma questa colorazione, e portando a scaldare vira verso un altro tipo di nuance. Dobbiamo solo sapere le cose generali. Potete impararvi le strutture generali e due o tre di queste che sono storicamente quelle più importanti (le prime tre nella tabella). Che variano solo del residuo R1.

La colorazione che si ottiene varia scaldando a bagnomaria per 1 minuto. Quindi varia a seconda della diversa T.

➤ **TETRACICLINE**

Anche queste sono antibiotici di origine naturale, antibatterici di origine naturale, sono generalmente gialli, polveri gialle. Sono formati da 4 cicli, qui sono riportati i più importanti: tetraciclina, ossitetraciclina, clortetraciclina che variano per R1 e R4.

Sono anfotere in quanto presentano almeno 2 OH acidi, un OH fenolico acido e un gruppo amminico basico.

Sono instabili in ambiente acido e basico perché subiscono disidratazione. Formano chelato con i metalli.

Caratteristiche chimico-fisiche e di reattività: Sono sostanze anfotere, quindi insolubili in acqua che si sciolgono in H⁺ e in OH⁻. Gruppi acidi e basici: il gruppo basico è ben evidente, è l'ammina terziaria alifatica. I gruppi acidi sono due gruppi OH acidi e un gruppo fenolico (in alto a sinistra). (Gruppo fenolico, gruppo chiamiamolo enolico e altro gruppo enolico: quindi abbiamo 3 gruppi acidi, tre OH acidi.) All'interno di questi tre gruppi acidi dobbiamo fare una distinzione perché OH fenolico e OH enolico del terzo anello vengono inseriti nel cosiddetto sistema **fenolo-enone** in cui può esserci una delocalizzazione di carica che presenta nel suo complesso una pKa intorno a 7,7. Viceversa l'altro quadrato si chiama sistema trionico: qui abbiamo il secondo OH enolico. Questo sistema trionico, questo OH enolico ha una pKa estremamente acida, è estremamente acido perché entra a far parte di questo sistema. Ovvero è un vinilico del gruppo COOH. Vinilologia: è un termine introdotto da Claisen che diceva che era possibile trasmettere gli effetti elettronici attraverso un sistema coniugato. Quindi è la trasmissione degli effetti elettronici attraverso un sistema coniugato e qui vediamo bene che di coniugazione ce n'è molta. Infatti questo OH ha una pKa 3,1. Queste molecole sono instabili in ambiente acido e basico perché subiscono disidratazione e formano chelati con i metalli: si organizzano a sandwich con il metallo nel mezzo, questo porta a inattività delle tetracicline stesse. Infatti non vedono essere assunte dopo un pasto a base di latticini, formaggi in generale perché chelano il Calcio e si disattivano.

Riconoscimento:

○ **ACIDO SOLFORICO : formazione di composti colorati**

Siccome anche loro si disidratano, se ci metto H₂SO₄ ho lo sviluppo di una colorazione che è relativa alla formazione di coniugazioni nuove che danno colorazione diversa. Quindi la tetraciclina con H₂SO₄ diventa rossa, se aggiungo acqua vira al giallo. Lo stesso per la ossitetraciclina. blu verde e poi diventa bruna.

➤ STEROIDI

Gli steroidi contengono il nucleo del ciclopentano peridrofenantrene o gonano che è un idrocarburo fortemente lipofilo ha 17 atomi di C con 6 centri di asimmetria. Poi i farmaci ne hanno anche di più perché la posizione 17 è sempre sostituita.

Il metile in posizione 10 è sempre in beta, la fusione degli I anelli A,B,C,D è sempre in trans per gli ormoni sessuali ed i farmaci antiinfiammatori. Sono di origine naturale, sei sintetica e sintetica. Si ritrovano in: Ormoni sessuali, ormoni corticosurrenali, antiinfiammatori steroidei, acidi biliari... sono sostanze insolubili in acqua ad eccezione di quelle molecole che presentano gruppi ionizzabili che possono essere salificati. Gli estrogeni sono derivati fenolici e quindi si solubilizzano in soda.

Si trovano negli ormoni naturali e in tutti i farmaci a cui questi ormoni naturali si riferiscono sia quelli che funzionano da agonisti per esempio per le terapie sostitutive (controlla) sia quelli che funzionano da antagonisti per esempio come antitumorali.

La cosa importante del nucleo del ciclopentanoperidrofenantrene è che la fusione dei vari anelli che vengono denominati A, B, C, D deve essere di tipo TRANS, ovvero i sostituenti che sono legati agli atomi di fusione 10,5 (non facciamo numerazione ma se vuoi controlla) devono essere sempre in trans fra loro. Cuneo sta a significare posizione beta o sopra il piano che può anche essere rappresentato da una linea continua e non come Cuneo, quello tratteggiato sta in alfa ovvero sotto al piano. Il fatto che stiano uno sopra e l'altro sotto al piano determina un allungamento di questi anelli idrogenati e quindi un allungamento della molecola stessa.

Si chiama ciclopentano peridrofenantrene perché vedete che ABC è un fenantrene completamente idrogenato (se fosse aromatico sarebbe fenantrene infatti peridro vuol dire che è completamente idrogenato) ciclopentano significa che l'ultimo anello C è stato condensato con il ciclopentano.

È chiaro che non essendoci elementi di rigidità ci può essere la possibilità di essere presi in cis o in trans. Per quanto riguarda i farmaci anti infiammatori e tutti gli ormoni sessuali a cui questa struttura fa riferimento, hanno tutti fusioni di tipo trans. Sono necessarie queste fusioni affinché avvenga la giusta interazione con i recettori di questi ormoni e farmaci. Esempio: estradiolo (estrogeno per eccellenza) sia ormone naturale che farmaco e il betametassone è un glucocorticoide che si trova nel bentelan(controlla).

Riconoscimento:

○ ACIDI MINERALI FORTI

Saggio per derivati che presentano il ciclo A aromatico, un sistema 1,4-dienico, oppure un delta-4,5-chetosteroidi.

Si usa l'acido solforico (in generale si usano acidi minerali forti) che disidrata si formano doppi legami, riarrangiamenti e così via... e la colorazione che si osserva è diversa quando si aggiunge acqua alla soluzione acida. Basta sapere che si fanno delle disidratazioni di questi nuclei e si osservano delle colorazioni. Si fanno con acidi minerali forti in particolare con acido solforico.

○ REATTIVO DI FEHLING E REATTIVO DI TOLLENS (per corticosteroidi che hanno in posizione 17-alfa il gruppo CO-CH₂OH)

Viceversa i gruppi glucocorticoidi che sono dei derivati che in posizione 17 hanno sempre questo raggruppamento COCH₂OH quindi sono alfa-cheto-alcoli. Quando mi trovo di fronte a sostanze di questo genere posso andare a riconoscere il gruppo carbonilico con il reattivo di Fehling e Tollens.

○ COPULAZIONE CON L'ACIDO SOLFANILICO DIAZOTATO (per gli estrogeni)

Viceversa Se vado a riconoscere un estrogeno che sono caratterizzati (tutti estrogeni non solo estradiolo) dal fatto che il primo anello, l'anello A è aromatico questo OH è quindi un OH di tipo fenolico che è diverso dall'OH in cima che è un OH di tipo alcolico.

Quando mi trovo di fronte ad un OH fenolico come nel caso dell'estradiolo, posso fare una diazocopolazione: si libera acido solfanilico (controlla) che abbiamo usato per il test di Pauly. Questo è il diazzo dell'acido solfanilico per aggiunta di nitrito in ambiente acido e quindi questo è un OH fenolico che attiva la sostituzione di tipo elettrofilo, sia la posizione questa qui che questa.

