MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Corso di Analisi Qualitativa dei Farmaci I

Analisi chimica qualitativa inorganica.
Sostanza capace di provocare nell'organismo modificazioni funzionali attraverso una azione chimica e/o fisica.
Farmaco: inorganici, organometallici, organici. La prima cosa che dobbiamo fare è definire il farmaco. Il farmaco è qualcosa che dall'esterno interagisce con il nostro organismo e trova all'interno del nostro organismo delle modificazioni e se siamo fortunati risolvono le patologie e se non siamo fortunati possono avere enormi problemi di tossicità.
I farmaci vengono definiti in 3 grandi classi:
- inorganici: come componenti abbiamo sali o elementi che appartengono ai metalli alcalino-terrosi, alcalini, metalli di transizione ecc.
- organometallici: composti costituiti da una parte inorganica ed una parte organica.
- organici: hanno come componenti fondamentali carbonio, idrogeno, azoto e ossigeno.

Il nostro corso riguarda l'analisi dei farmaci inorganici o organometalli per quanto riguarda la componente inorganica. Faremo la determinazione quantitativa del farmaco.

Analisi chimica qualitativa inorganica:
-identifica
-distingue
-classifica
-verifica la purezza.

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Dobbiamo fare alcune operazioni che servono per individuare un composto incognito, quindi dobbiamo identificare, distinguere, classificare e verificare la purezza.
Metodi di analisi: chimici o chimico-fisici.
Metodi fisici: non usano reazioni chimiche ma sfruttano le proprietà fisiche degli analiti. Sono in genere metodi strumentali.
Metodi chimici: utilizzano reazioni chimiche che coinvolgono il campione da analizzare. Il reattivo deve essere specifico e la reazione selettiva per l'analita.
I metodi di analisi che abbiamo a disposizione possono essere fisici o chimici. Noi faremo una parte che riguarderà soprattutto la metodologia chimica, ovvero utilizzeremo reazioni chimiche che coinvolgono il campione da analizzare. Il reattivo sarà specifico per una data sostanza. Le reazioni saranno specifiche per esempio per un determinato anione. Se non avessi una risposta selettiva non potrei dare credibilità all'analisi. Le reazioni che usiamo sono specifiche di un determinato analita.
I metodi fisici: HPLC, cromatografia..
Tipologie di analisi basate sulla quantità di campione da analizzare:

Sostanza	*Macroanalisi*	*Semimicroanalisi*	*Microanalisi*
Solida	1,0 g	100 mg	10 mg
Liquida	50 ml	5 ml	0,5 ml

Gli analiti possono essere solidi (quelli inorganici sono solitamente solidi), oppure possono essere liquidi (quelli organici sono solitamente liquidi). Il mercurio è liquido, il bromo è liquido ma non è un farmaco.
L'analisi dipende dalla quantità che abbiamo per eseguire l'analisi: posso avere una quantità grossa di farmaco oppure avere una quantità più piccola. Il problema che l'analista si trova davanti è determinare il metodo che riesce a mettere in evidenza tutte le proprietà del farmaco. La quantità che abbiamo per effettuare l'analisi, la divide in 3 classi:

- Macroanalisi: 1,0 g di sostanza (quantità enorme) e 50 ml di soluzione. L'analista con queste quantità riesce a mettere in evidenza tutte le proprietà del sistema.
- Semimicroanalisi
- Microanalisi: è un'analisi che prevede piccole quantità di sostanza (10 mg per i solidi e 0,5 ml per i liquidi che sono quantità molto piccole), vale a dire che ci dobbiamo avvalere anche di analisi strumentali. Avremo un limite entro il quale o oltre il quale il mio analita non può essere determinato.

Analisi qualitativa sistematica inorganica:
Abbiamo detto che l'analisi qualitativa sistematica inorganica abbiamo diverse vie di analisi:
- via secca: direttamente sulla sostanza allo stato solido. È utile nei saggi preliminari. È utile per la determinazione dei cationi del primo, secondo gruppo e del catione ammonio.
  Saggi ordine fisico: colorazione alla fiamma, fusibilità, volatilità.

Saggi di ordine chimico: saggio alle perle, fusione mix. Ox., riscaldamento a secco con reattivi particolari.
L'analisi per via secca prevede vari tipi di saggi: saggi di ordine fisico, dove possiamo individuare saggi che prevedono la colorazione della fiamma, saggi che prevedono una determinata fusibilità o saggi che prevedono il riconoscimento della volatilità, ed i saggi di ordine chimico vale a dire la nostra sostanza (così come si trova) viene fatta reagire con un'altra sostanza. Nel saggio alle perle la nostra sostanza viene scaldata con un sale dell'anione meta borato e viene scaldato insieme alla nostra sostanza sul filo nichel-cromo e forma una pallina, una perla, che darà una determinata reazione. Oppure possiamo far interagire la nostra sostanza con una sostanza ossidante. Oppure abbiamo il riscaldamento a secco che prevede reattivi particolari. Questi sono tutti saggi di ordine chimico che vengono fatti sulla sostanza iniziale che chiamiamo analisi per via secca. Questi saggi sono utili nei saggi preliminari, in questo modo all'inizio possiamo verificare i campioni che costituiscono il nostro farmaco.Il nostro corso è diviso in 3 parti: nella prima parte analizzeremo i cationi presenti nel primo e nel secondo gruppo, vale a dire metalli alcalini (sodio, potassio, litio..) e metalli alcalino terrosi (magnesio, bario, berillio...) e abbiamo anche il catione ammonio. In questa prima parte i farmaci che andremo ad analizzare hanno come componente i cationi che appartengono al primo ed al secondo gruppo della tavola periodica ed il catione ammonio. Quindi questo saggio preliminare è un'analisi per via secca ed è utile per la determinazione dei cationi del primo e del secondo gruppo.
L'analisi per via secca prevede l'utilizzo di una fiamma. La fiamma deve avere determinate proprietà. L'analisi per via secca usa una fiamma come fonte di energia termica. La fiamma è fornita da uno strumento (un bruciatore) che è chiamato lampada o becco Bunsen per mezzo del quale si ottiene una reazione di combustione tra metano (CH4) ed ossigeno (O2).

$$CH_4 + 2\ O_2 \leftrightarrow CO_2 + 2H_2O$$

Le proprietà della fiamma però variano a seconda:
-del combustibile usato e dell' ossidante usato
-in base ai rapporti combustibile/ossidante.
Esempi di fiamma utilizzabili in varie tecniche spettroscopiche:

Combustibile	+ Ossidante	→ Temperatura fiamma (°C)
CH_4	+ Aria	→1700-1900
CH_4	+ O_2	→ 2700-2800
Acetilene	+ Aria	→ 2100-2400
Acetilene	+ O_2	→ 3050-3150

Aria : 20% O_2 + altri gas non combustibili.
È una via basata sulla sostanza per come si presenta (sia che sia solida, sia che sia liquida).
La combustione trasforma material organico in anidride carbonica ed acqua. La fiamma è una grande quantità di anidride carbonica che deriva dalla combustione. Questo è quanto succede quando un combustibile (es il metano), a contatto con l'ossigeno provoca una combustione. Tutto quello che viene lasciato si trasforma in anidride carbonica ed acqua. La fiamma ha determinate caratteristiche. La fiamma mi serve come fonte di energia, è fondamentale avere una fiamma con determinate caratteristiche. Se devo fare un'analisi devo essere certa che la fiamma che utilizzo abbia determinate caratteristiche. La fiamma cambia di potere calorico in base alla quantità di ossigeno che presente (comburente). Si può cambiare fiamma anche cambiando il combustibile. Nella tabella vediamo che il metano in presenza di aria dove la quantità di ossigeno presente è il 20%, ha una temperatura intorno ai 1700°C. Se il metano lo facciamo bruciare con una miscela molto ricca di ossigeno, in questo caso cominciamo a vedere delle fiamme che hanno un potere calorico molto elevato con temperature intorno ai 2700°C, è un valore molto più elevato come potere termico. Se cambiamo combustibile ed invece di usare metano utilizziamo acetilene, vediamo che le temperature raggiungono temperature molto più alte.
Quindi in base all'analisi che devo fare posso utilizzare una fiamma che ha un alto potere calorico o utilizzare una fiamma con basso potere calorico.

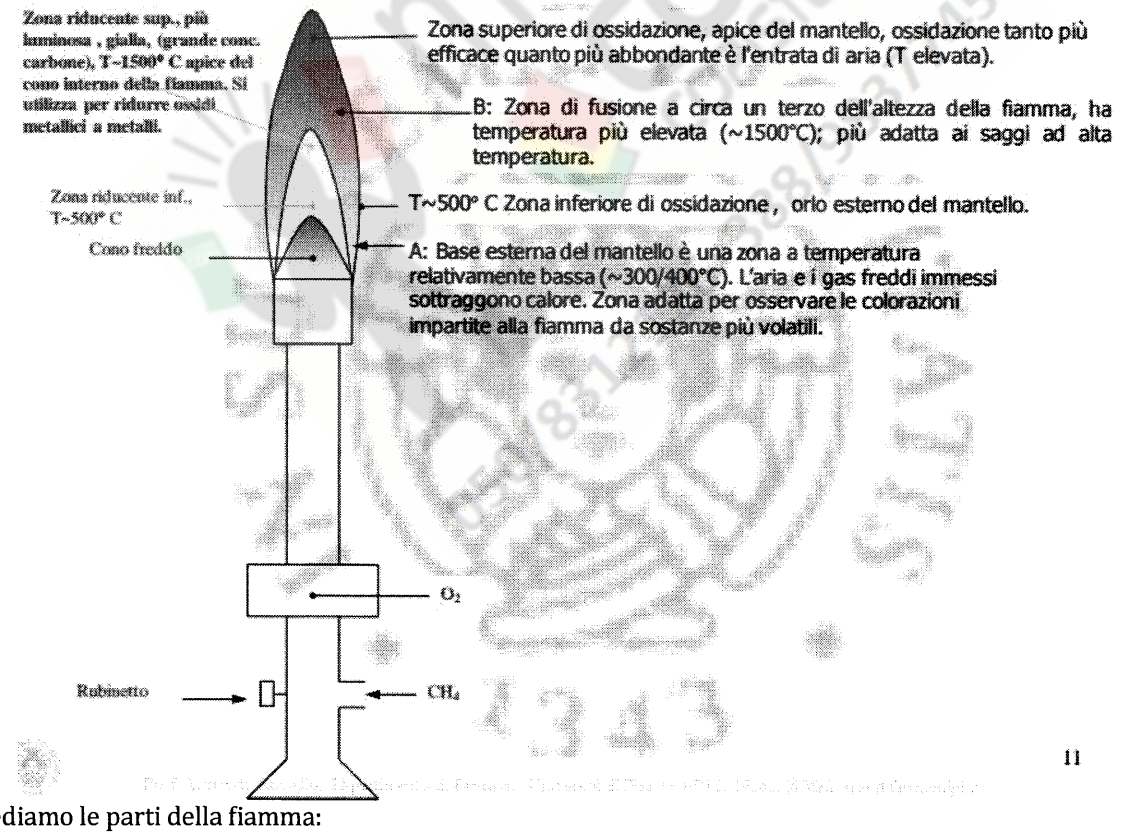
- <u>via umida</u>: soluzioni.

Abbiamo già parlato delle caratteristiche della fiamma ed abbiamo visto che la quantità di ossigeno che viene usata per alimentare la fiamma determina le caratteristiche della fiamma.
La fiamma è contemporaneamente fonte di calore e reagente per via secca.

Caratteristiche della fiamma:

Aumento di % O_2 → aumento temperatura →minore luminosità →fiamma ossidante
Diminuzione % O_2 →minore temperatura →maggiore luminosità → fiamma riducente
Fiamma ottimale con alta % di ossigeno: $CH_4 + 2\ O_2 \leftrightarrow CO_2 + 2\ H_2O$
Fiamma non ottimale con bassa % di ossigeno: $CH_4 + O_2 \leftrightarrow C + 2\ H_2O$
Bunsen a 1400-1500°C $= 2CH_4 + 3\ O_2 \leftrightarrow CO_2 + C + 4\ H_2O$

Innanzitutto un aumento dell'ossigeno porta un aumento della temperatura della fiamma. La fiamma ha caratteristiche particolari quando ha un'alta percentuale di ossigeno e si vede che ha minore luminosità: ciò significa che la fiamma che vedo è la fiamma **trasparente**: non si vede ad occhio nudo. Infatti può essere molto pericoloso avvicinarvisi perché si può pensare che il Bunsen sia spento ma in realtà è acceso. La fiamma che ha queste caratteristiche, ovvero ha bassa luminosità e un'alta concentrazione di ossigeno è una **fiamma ossidante**. Si ha una combustione totale ed abbiamo produzione di CO_2 e acqua dal metano (in questo caso) e dall'ossigeno che utilizziamo come comburente.
Invece la fiamma che contiene una passa percentuale di ossigeno è la fiamma che ha una maggiore luminosità: riesco a vedere la fiamma (la vediamo di colorazione gialla). La combustione al suo interno avviene in maniera non completa, all'interno di questa fiamma oltre alla CO_2 e l'acqua che sono i prodotti finali della combustione, ho anche particelle di carbone. Questa fiamma ha caratteristiche riducenti: **fiamma riducente**. Le caratteristiche riducenti sono dovute alla presenza di particelle di carbone che sono dovute ad una incompleta combustione.
NB: una fiamma meno luminosa è una fiamma ossidante. Una fiamma più luminosa è una fiamma riducente.
Esistono alcune analisi che facciamo su un composto che sfruttano le caratteristiche ossidanti e riducenti della fiamma.



Vediamo le parti della fiamma:
La parte azzurra è la parte ossidante della fiamma, minore luminosità, è colorata di azzurro ma in realtà è trasparente. Esiste una parte chiamata **cono** dove la temperatura al suo apice è maggiore, nelle altre parti della fiamma la temperatura è minore. All'interno del cono, abbiamo il **cono riducente** nel quale avviene la combustione totale (giallo). In questo caso la temperatura è inferiore perché la combustione non avviene in

modo totale, è una fiamma dove la percentuale di ossigeno è inferiore a quella ossidante e quindi il cono riducente ha, appunto, caratteristiche riducenti.
All'interno della fiamma, a seconda di dove posizioniamo la nostra sostanza, avremo un'ossidazione o una riduzione.

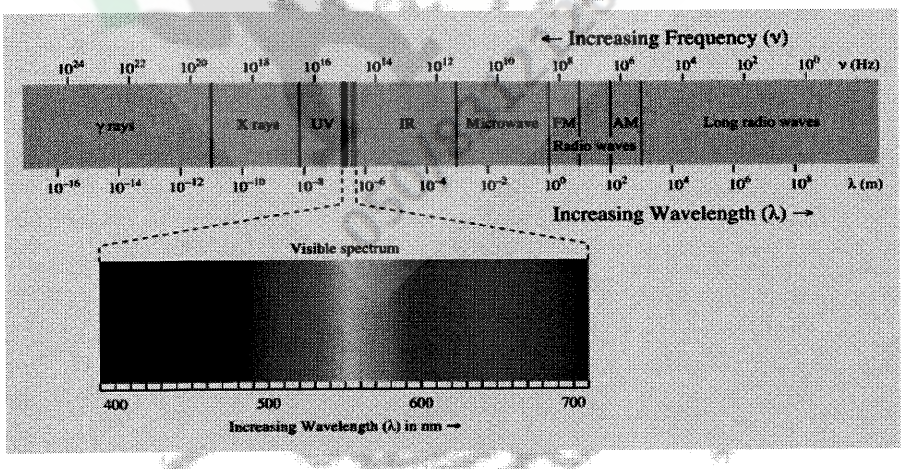
Esposizione di un elemento atomico ad una fiamma.

Fornendo ad un atomo una opportuna quantità di energia, si può avere la transizione di uno o più elettroni esterni in un orbitale ad energia superiore (stato energetico eccitato).

$$A + h\nu \leftrightarrow A^*$$

Lo stato A* è termo dinamicamente instabile, l'elettrone tende a ritornare allo stato fondamentale emettendo l'energia assorbita sotto forma di radiazioni elettromagnetiche.
Ad ogni diversa transizione elettronica corrisponde una emissione di una particolare frequenza di energia radiante.
$E2-E1 = \Delta E = h\nu$
ΔE = differenza di E fra i due orbitali;
h = costante di Planck
Ad ogni salto energetico ΔE corrisponde una radiazione con una determinata lunghezza d'onda λ :
maggiore E→ maggiore v→minore λ
minore E→minore v→ maggiore λ
λ = lunghezza d'onda dell'energia radiante.
$E2-E1=\Delta E= h\nu$
Ad ogni transizione elettronica corrisponde una ΔE di alcuni eV (1 eV = 1,6x10-19 J).
Per la relazione di Planck le frequenze delle radiazioni ottenute sono nel visibile (λ=380-800nm) o UV (λ=100- 300nm).
Quando esponiamo un elemento alla fiamma forniamo all'elemento una data energia sottoforma di calore.
Possiamo avere un passaggio energetico quindi un salto di energia dei vari stati energetici delle sostanze.
Il passaggio dallo stato fondamentale (indicato con A) + una determinata energia (hv) mi darà un equilibrio con uno stato eccitato (indicato con A*). Questo stato particolare non è uno stato permanente ma in realtà succede che in maniera molto veloce si ritorna allo stato fondamentale energetico. L'energia che è stata assorbita viene riceduta. L'emissione che abbiamo può essere quantificata.
Questa analisi ci serve perché possiamo valutare la differenza di energia da un punto di vista matematico: questa energia che ci viene fornita avrà una certa lunghezza d'onda e una certa frequenza. È possibile che la frequenza alla quale corrisponde l'energia di emissione mi cada in un particolare range delle onde elettromagnetiche.

Spettro delle radiazioni elettromagnetiche

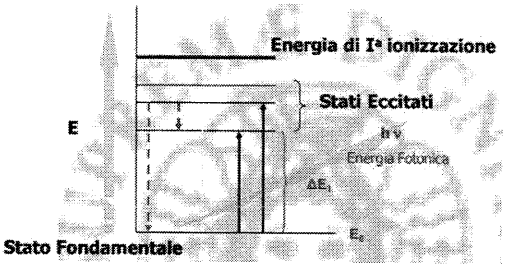


Radiazione	lunghezza d'onda λ
Infrarosso (IR)	da 9×10^{-2} a 8×10^{-5} cm
Visibile (Vis)	da 8×10^{-5} a 4×10^{-5} cm
Ultravioletto (UV)	da 4×10^{-5} a 2×10^{-6} cm

16

L'energia che io ottengo dal salto energetico che porta un atomo dallo stato fondamentale allo stato eccitato e l'emissione che ho passando dallo stato eccitato di un atomo allo stato fondamentale se mi cade nel range del visibile (tra 400 e 700 nm) io posso vederla come un colore particolare.

Se l'energia che viene fornita ha un range che non rientra nel visibile dovrò utilizzare IR o UV (metodi strumentali).
Ci sono dei cationi che possono essere messi in evidenza con il colore della loro radiazione di emissione dopo esser stati sottoposti ad una fonte di energia.
Ogni atomo ha una sua particolare struttura di livelli elettronici, diversa dagli altri e del tutto caratteristica.
Anche i ΔE fra i vari livelli energetici interessati alle transizioni sono specifici e corrispondono, in fase di emissione, a fotoni di diversa energia, perciò di diversa lunghezza d'onda.
Alcune di queste radiazioni cadono nel campo della luce visibile e, fra di esse, la più intensa, cioè la più probabile, conferisce il colore dominante e specifico della fiamma.



In particolare questo grafico fa vedere che posso andare a misurare e vedere l'emissione di fotoni di energia che sono contraddistinti dalla piccola freccia rossa in figura: la differenza tra lo stato fondamentale e lo stato eccitato. Questa è una vera e propria impronta digitale per le varie sostanze. Ogni sostanza emetterà una data lunghezza d'onda perché ha una sua particolare disposizione elettronica. Solo gli atomi possono essere eccitati e sono di solito gli atomi più esterni. Le radiazioni che otteniamo per l'irradiazione di un determinato composto, se l'emissione cade nel visibile, posso vedere un determinato colore tipico di quella sostanza. È un metodo per identificare alcuni cationi che mi permettono di vedere l'emissione che cade nel range del visibile ad una determinata lunghezza d'onda.

Esempi di assorbimento/emissione di un elemento in fiamma

Elemento	Transizione	Colore	Lunghezza d'onda λ (nm) Emissione
$Li \rightleftarrows Li^*$	$2s^1 \rightleftarrows 2p^1$	rosso carminio	671
$Na \rightleftarrows Na^*$	$3s^1 \rightleftarrows 3p^1$	giallo	589
$K \rightleftarrows K^*$	$4s^1 \rightleftarrows 4p^1$	violetto	768, 694, 404
$Ca \rightleftarrows Ca^*$	$4s^1 \rightleftarrows 4p^1$	arancio-rosso	629
$Sr \rightleftarrows Sr^*$	$5s^1 \rightleftarrows 5p^1$	rossastro	673, 606
$Ba \rightleftarrows Ba^*$	$6s^1 \rightleftarrows 6p^1$	verde	593, 533
$B \rightleftarrows B^*$	$2s^1 \rightleftarrows 3p^1$	verde	550
$Cu \rightleftarrows Cu^*$	$4s^1 \rightleftarrows 4p^1$	verde	541

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Il fenomeno di assorbimento/emissione da parte dell'atomo è un fenomeno di risonanza continuo perciò l'emissione di radiazione è continua e persistente. Il fenomeno è visibile finché tutta la sostanza evapora e si disperde nella fiamma.
Ci sono cationi che mi danno colorazione verde: bario, boro, rame. Questo tipo di analisi che facciamo per via secca non è selettiva per questi 3 composti perché tutti danno una fiamma verde. In realtà saranno verde scuro e verde chiaro ma l'occhio non è in grado di vederne le sfumature, quindi il metodo non è perfetto per questi 3 composti. Per bario, boro e rame l'analisi alla fiamma non può essere fatta ma ci sono altri metodi per il loro riconoscimento.
L'analisi alla fiamma può essere fatta per i cationi dei metalli alcalini: litio, sodio, potassio che hanno una diversa lunghezza di emissione. Questo corrisponde ad un colore nettamente diverso: ad una lunghezza d'onda di 671nm ho il colore rosso carminio (nel visibile) ed è tipico del catione litio. Quel colore e quella lunghezza d'onda è tipico solo del litio.
Problema: identificazione del colore rosso carminio. La visione dei colori è data da un'insieme dei coni e dei bastoncelli, ognuno di noi ha un suo patrimonio genetico di coni e bastoncelli quindi il colore può essere visto diversamente da diverse persone. Risoluzione: **confronto con un sale noto**. Se non riesco a vedere il rosso carminio (vedo un altro colore, per esempio giallo) però so che il catione litio a quella lunghezza d'onda emette un'energia di emissione che ha quel determinato colore ma non riesco a vederlo. Dovrò fare un confronto con un sale noto di litio. In laboratorio avremo a disposizione tutti i sali e faremo un'analisi alla fiamma di tutti i sali memorizzando il colore che ha ogni singolo sale: il litio se la maggior parte delle persone lo vede rosso carminio ma io lo vedo giallo, per me quel giallo è il colore del litio ma devo dire che è