

PURIFICAZIONE

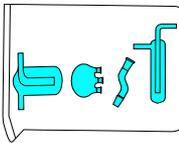
Dopo aver isolato il prodotto di una reazione in forma grezza, è necessario purificarlo.

Il grado di purezza di un composto dipende dall'**uso** che se ne vuole fare: ad esempio un intermedio di reazione può anche non essere perfettamente puro mentre un prodotto da mandare all'analisi elementare e poi alle prove biologiche deve essere puro al 99,6 %.

Le tecniche di purificazione sono molteplici e dipendono dalla natura del prodotto e dal grado di inquinamento.

- A. CRISTALLIZZAZIONE
- B. DISTILLAZIONE
- C. SUBLIMAZIONE
- D. SEPARAZIONE CROMATOGRAFICA

A. CRISTALLIZZAZIONE



Consiste nella dissoluzione della sostanza da purificare in un solvente a caldo e nel successivo raffreddamento lento della soluzione con cristallizzazione (se la crescita del cristallo è lenta) o precipitazione (se la crescita del cristallo è veloce tale da inglobare eventuali impurezze nel cristallo) della sostanza.

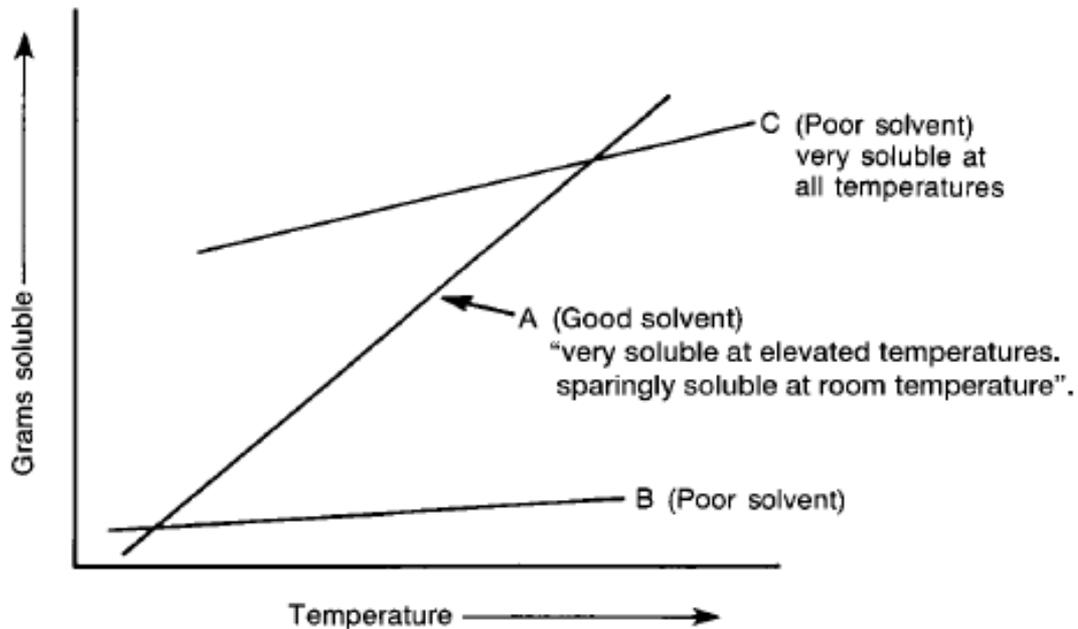


Figure 11.1 Graph of solubility vs. temperature.

Il successo di una cristallizzazione è la grande differenza di solubilità del composto nel solvente a caldo rispetto a quella nel solvente a freddo.

Se le impurezze da eliminare hanno la stessa differenza di solubilità, la purificazione per cristallizzazione non è facile.

In questo caso la sostanza può essere purificata dall'impurezza per cristallizzazione solo se l'impurezza è **inferiore al 5%** del totale.

Caso in cui la solubilità di A e B sia uguale e sia di 1 g su 100 ml a 20 °C e di 10 g su 100 ml a 100 °C:

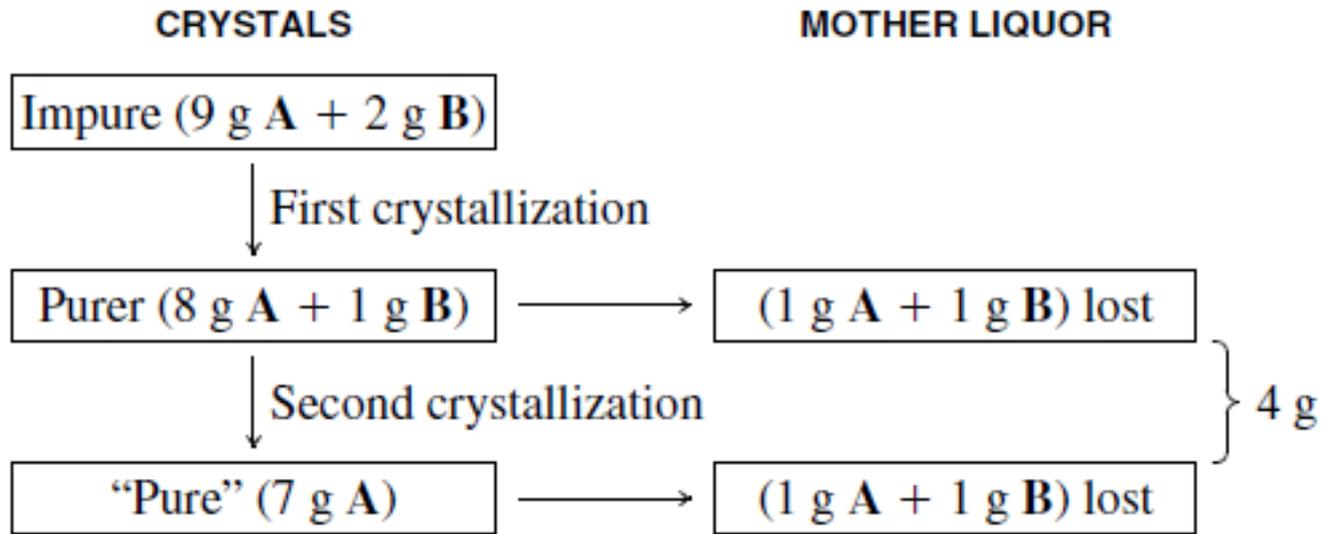
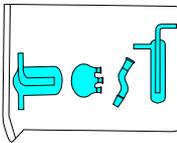
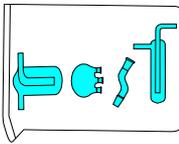


Figure 11.3 Purification of a mixture by crystallization.

Dallo schema risulta evidente che se A fosse impuro del 50 % di B, non si potrebbe purificare per cristallizzazione.

Risulta evidente anche che in ogni caso sono inevitabili perdite di A con la cristallizzazione.



Ecco le cinque tappe di una cristallizzazione:

1. SCELTA DEL SOLVENTE

Un buon solvente deve:

- Avere un alto potere solvente a caldo e basso a freddo per il composto
- Avere un alto potere solvente sia a caldo sia a freddo per le impurezze
- Favorire la formazione di bei cristalli per il prodotto
- Essere facilmente eliminabile dai cristalli (avere un basso B_p)
- Avere un B_p minore del M_p del composto
- Non reagire chimicamente con il composto

A parità di caratteristiche, meglio scegliere il solvente meno tossico, più facilmente manipolabile e di basso costo.

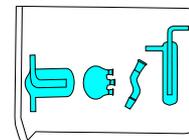


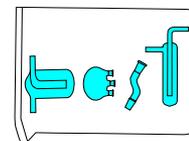
Table 1.9 Common crystallization solvents

Solvent	Boiling point (°C) [†]	Dielectric constant [†]
Diethyl ether	34.5	4.27
Dichloromethane	40	8.93
Acetone	56	21.01
Chloroform	61	4.81
Methanol	64.6	33.0
Tetrahydrofuran	65	7.52
Hexane	68.7	1.89
Ethyl acetate	77.1	6.08
Ethanol	78.2	25.3
Benzene*	80.0	2.28
Acetonitrile	81.6	36.64
Isopropyl alcohol	82.3	20.18
Heptane	98.5	1.92
Water	100	80.10
1,4-Dioxane	101.5	2.22
Toluene	110.6	2.38
Acetic acid	117.9	6.20
Butyl acetate	126.1	5.07
<i>N,N</i> -dimethylformamide	153	38.25

[†]Lide, D. R., Ed. *Handbook of Chemistry and Physics*, 84th ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2003, pp. 8–129.

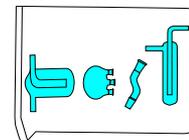
*Toluene is an excellent substitute for benzene.

Solvents Commonly Used for Recrystallisation (solvents listed in approximate order of decreasing polarity)



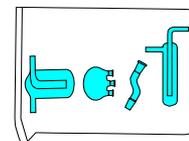
Solvent ^a	Bp (°C) (760 mmHg)	Mp (°C)	Flash Point (°C); Flammability Classification	Good for	Second Solvent for Mixture	Comments ^b
Water	100	0	None	Salts, amides, carboxylic acids	Acetone, ethanol, methanol,	Products dry slowly
Ethanol	78	-117	12; highly flammable	Many compounds	Water, petrol, pentane, hexane, ethyl acetate	
Acetone	56	-94	-17; highly flammable	Many compounds	Water, petrol, pentane, hexane, diethyl ether	Must not be used in combination with chloroform
2-Methoxyethanol	125	-86	43; flammable	Sugars	Water, benzene, diethyl ether	
Pyridine	116	-42	20; flammable	High-melting compounds	Water, methanol, petrol, pentane, hexane	Difficult to remove
Dichloromethane	40	-95	None	Low-melting compounds	Ethanol, methanol, petrol, pentane, hexane	Easily removed
Methyl acetate	56	-98	-9; highly flammable	Many compounds	Water, diethyl ether	
Acetic acid	118	+17	39; flammable	Salts, amides, carboxylic acids	Water	Difficult to remove; pungent odour

Solvents Commonly Used for Recrystallisation (solvents listed in approximate order of decreasing polarity)



Solvent ^a	Bp (°C) (760 mmHg)	Mp (°C)	Flash Point (°C); Flammability Classification	Good for	Second Solvent for Mixture	Comments ^b
Chloroform	61	-63	None	Many compounds	Ethanol, petrol, pentane, hexane	Hepatotoxic and nephrotoxic; must not be used in combination with acetone; traces can affect microanalytical data
Diethyl ether	35	-116	-45; extremely flammable	Low-melting compounds	Acetone, methanol, ethanol, petrol, pentane hexane	
1,4-Dioxane	101	+12	11; highly flammable	Amides	Water, benzene, petrol, pentane,	Peroxidation hazard
Tetrachloromethane (carbon tetrachloride)	77	-21	None	Nonpolar compounds	Diethyl ether, benzene, petrol, pentane, hexane	Reacts with some nitrogen bases; hepatotoxic and nephrotoxic; traces can affect microanalytical data
Toluene	111	-95	4; highly flammable	Aromatics, hydrocarbons	Diethyl ether, ethyl acetate, petrol, pentane, hexane	
Benzene	80	+6	-11; highly flammable	Aromatics, hydrocarbons	Diethyl ether, ethyl acetate, petrol, pentane, hexane	Human carcinogen (IARC Group 1)

Solvents Commonly Used for Recrystallisation (solvents listed in approximate order of decreasing polarity)



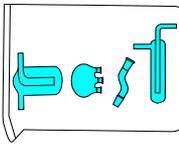
Solvent ^a	Bp (°C) (760 mmHg)	Mp (°C)	Flash Point (°C); Flammability Classification	Good for	Second Solvent for Mixture	Comments ^b
Petrol	— ^c	— ^c	−40; extremely flammable	Hydrocarbons	Most solvents	
Pentane	36	−129	−49; extremely flammable	Hydrocarbons	Most solvents	
Hexane	69	−94	−23; highly flammable	Hydrocarbons	Most solvents	

Source: Based on information in Gordon, A. J., and Ford, R. A., *The Chemist's Companion* (New York: Wiley-Interscience, 1972), pp. 442–443. Reprinted with permission of John Wiley & Sons, Inc.

^a For more data on solvents, see Riddick, J. A., et al., *Organic Solvents: Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed. (Chichester: Wiley, 1936) and Lide, D. R., *Handbook of Organic Solvents* (Boca Raton, FL: CRC Press, 1995).

^b Comments apply to the main solvent.

^c Petrol refers to a mixture of alkanes obtainable in a number of grades based on boiling ranges, e.g., 40–60°C and 60–80°C.



La scelta di un solvente deve tener conto che:

- a) *Similia similibus solvuntur* dal latino un composto polare è più solubile in solventi polari e viceversa
- b) Composti molto solubili in solventi di **media polarità** (CH_2Cl_2) verranno ben cristallizzati da solventi o **molto polari** (acqua) o **molto lipofili** (benzene).
- c) Composti con funzioni capaci di dare **legami H** verranno ben cristallizzati da solventi che danno essi stessi legami ad H (es. gli alcoli).

Sarà pertanto necessario fare **prove su aliquote** di circa 50 mg di composto. Se un composto si dimostra solubile in un solvente ed insolubile in un altro, se questi sono miscibili, sarà possibile usare una **miscela** con rapporti noti dei due solventi quale solvente di cristallizzazione.

Sulla piattaforma moodle è riportato un filmato di una cristallizzazione a caldo.

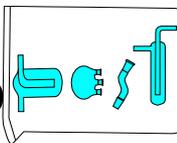
2. DISSOLUZIONE DEL COMPOSTO

Si trasferisce il prodotto da cristallizzare in una beuta e a questo si aggiunge, a piccole porzioni, il solvente **previamente scaldato** all'ebollizione, fino a quando rimane un piccolo **residuo** (che può essere formato da un po' di composto non disciolto che mi garantirà di non aver superato la K_{ps} , ed eventuali altre impurezze insolubili quali sali inorganici, polvere, silice o altro).



Se il solvente usato è **bassobollente** (es: CH_2Cl_2 , etere), converrà inserire sul collo della beuta un **refrigerante** perché le pareti inclinate della beuta non saranno sufficienti come sistema refrigerante.

E' consigliabile **non protrarre** troppo a lungo il riscaldamento (alcuni composti possono essere **termolabili**) e non aggiungere troppo solvente nel tentativo di sciogliere completamente il solido perché se questo non è costituito da prodotto, si rischia di **superare la K_{ps}** con la conseguenza che poi il prodotto a freddo non precipita e bisogna riconcentrare la soluzione evaporando parte del solvente al rotavapor.

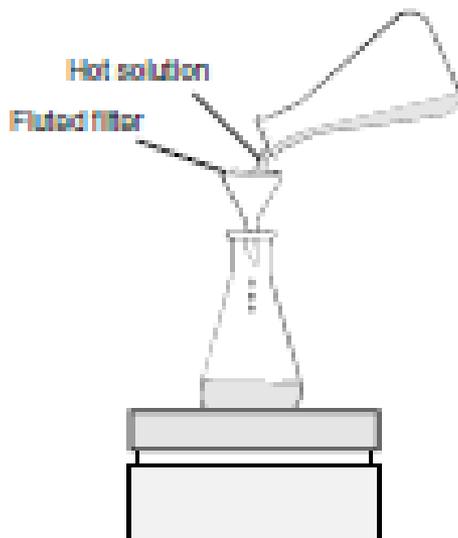


3. FILTRAZIONE DELLA SOLUZIONE A CALDO



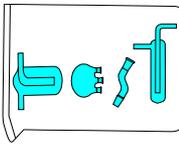
Serve per rimuovere le **impurezze insolubili**.

La filtrazione verrà fatta a caldo o su filtro a pieghe se il solvente è bassobollente, o su bukner in depressione. In entrambe i casi sarà necessario operare **velocemente** con apparecchiatura calda onde **evitare il raffreddamento della soluzione** con conseguente cristallizzazione sul filtro con perdita di prodotto e intasamento del filtro e interruzione della filtrazione!!



Per mantenere l'apparecchiatura calda è possibile:

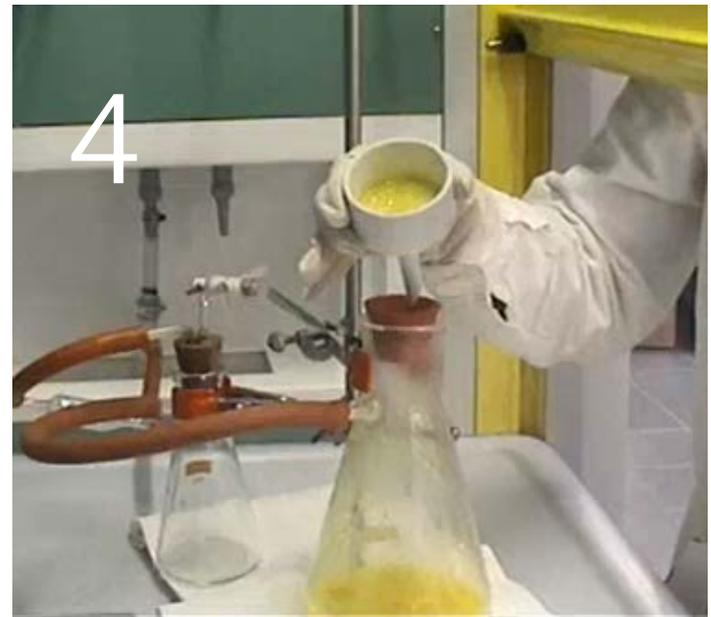
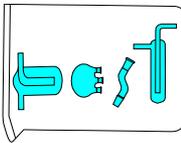
- filtrare **piccole porzioni** di soluzione su un imbuto a gambo corto posto su una beuta riscaldata su una piastra in modo che il filtrato continui a bollire e i suoi vapori riscaldino continuamente l'imbuto.



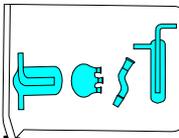
- b) Usare un **imbuto riscaldato** o con un mantello apposito, o dotato di camicia in cui si può far circolare una soluzione calda proveniente da un rubinetto di acqua calda o da un termostato.



FILTRAZIONE DELLA SOLUZIONE A CALDO DAL RESIDUO INSOLUBILE:



Decolorazione con carbone decolorante



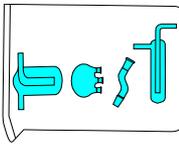
Se il composto è incolore e la soluzione è colorata per la presenza di tracce di impurezze colorate, spesso polari che dal controllo su TLC diretta non si muovono dal punto di deposizione, è possibile eliminarle per adsorbimento su carbone.

Attenzione a non aggiungerne troppo (basta una punta di spatola) perché comunque adsorbe tutto quel che c'è di polare, in modo non selettivo, trattenendo anche parte del composto, e poi perché è difficilmente eliminabile.

Inoltre attenzione a non aggiungerlo ad una soluzione calda perché innesca una ebollizione violenta con rischio di fuoriuscita della soluzione e perdita di composto.

La **filtrazione** a caldo di una soluzione decolorata con carbone decolorante può essere **problematica** in quanto il carbone tende a passare attraverso il filtro di carta. Meglio usare due filtri a pieghe, riscaldando l'imbutto. Altra soluzione può essere usare il **lettino di celite** ma a questo punto con una soluzione molto diluita e non satura, che verrà poi concentrata a fine filtrazione.

Ricordarsi che tracce di carbone altereranno l'analisi elementare alterando la % del carbonio!!!



Cristallizzazione per depressione

Se un composto si dimostra solubile in un solvente ed insolubile in un altro, se questi sono **miscibili**, sarà possibile usare una miscela con rapporti noti dei due solventi quale solvente di cristallizzazione.

Usando la miscela già preparata in rapporti noti, si procederà come per una normale cristallizzazione.

Altrimenti si può portare in soluzione a caldo il composto usando la minima quantità del solvente in cui è solubile e, sempre a caldo, aggiungere l'altro solvente a piccole porzioni fino a quando la soluzione incomincia a diventare **torbida**. A questo punto non si aggiunge più altro solvente in cui il composto è insolubile ma una goccia di quello in cui è solubile per portare la soluzione ad essere trasparente e poi si la si lascia raffreddare tappata in modo che i rapporti tra i due solventi non cambino.

Un classico esempio è la coppia di soventi **metanolo/acetone** o **metanolo/etere** usata per i cloridrati, o acetato/esano.

Questo metodo può essere usato per purificare composti che su TLC hanno impurezze con R_f maggiore del prodotto di cui si vuole deprimere la solubilità, non viceversa.

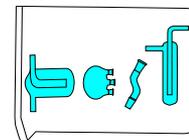
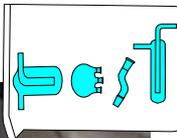


Table 1.10 Miscible solvents

Diethyl ether	Acetone, ethyl acetate, ethanol, methanol, acetonitrile, hexanes
Dichloromethane	Acetic acid, acetone, toluene, ethyl acetate, methanol, isopropyl alcohol
Acetone	Toluene, dichloromethane, ethanol, ethyl acetate, acetonitrile, chloroform, hexanes, water
Chloroform	Acetic acid, acetone, toluene, ethanol, ethyl acetate, hexanes, methanol
Methanol	Dichloromethane, chloroform, ethyl ether, water
Hexanes	Toluene, dichloromethane, chloroform, ethanol
Ethyl acetate	Acetic acid, methanol, acetone, chloroform, dichloromethane
Ethanol	Acetic acid, acetone, chloroform, dichloromethane, diethyl ether, hexanes, toluene, water
Toluene	Acetone, diethyl ether, chloroform, dichloromethane, ethanol, acetonitrile
Water	Acetic acid, acetone, ethanol, methanol, acetonitrile

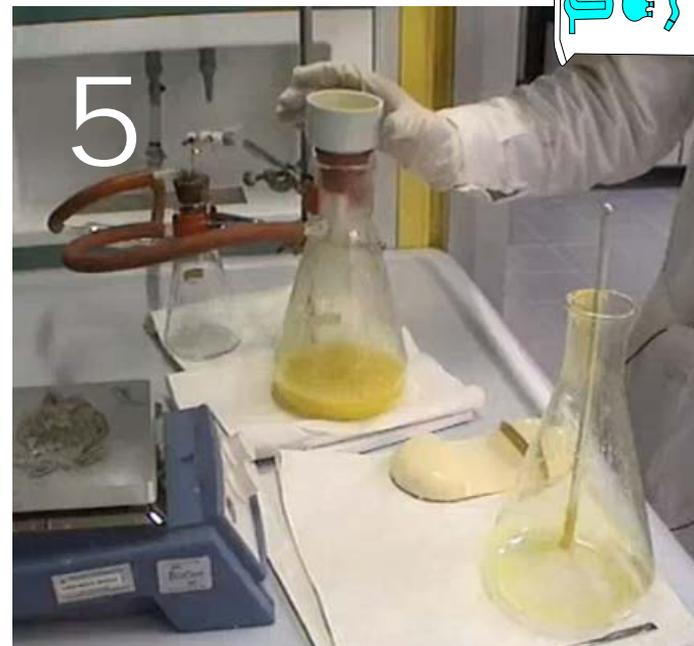
Adapted from Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996, p.35.

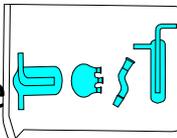


4. RAFFREDDAMENTO DELLA SOLUZIONE CON FORMAZIONE DI CRISTALLI

Alla fine della filtrazione a caldo, se nella beuta il filtrato presenta già cristalli, conviene riportarli in soluzione riscaldando il filtrato: infatti è conveniente che i cristalli si formino molto **lentamente** perché così saranno molto puri perché non ingloberanno impurezze nel cristallo.

In questo modo si formeranno cristalli molto grossi. Esistono **trucchi per rallentare il raffreddamento** della soluzione al fine di favorire la crescita di grossi cristalli: isolare dalle dispersioni di calore la beuta o appoggiandola su una base isolata (sughero o polistirolo), o inserirla in un vaso dewar contenente acqua alla temperatura di poco inferiore della temperatura di ebollizione del solvente di cristallizzazione.





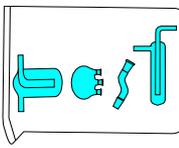
Se invece si desiderano **crystalli molto piccoli**, si può raffreddare la soluzione in ghiaccio sotto energica agitazione.

Per ottenere cristalli piccoli molto puri, è conveniente una prima cristallizzazione lenta e poi una seconda veloce.

A volte, se il composto è molto impuro o se ha un basso punto di fusione, si separa dalla soluzione come **olio**: in questo caso conviene riportarlo in soluzione e poi favorire la formazione di cristalli usando trucchi particolari.

Come favorire la formazione di cristalli:

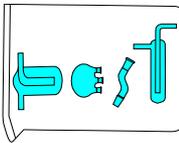
- a) Grattare le pareti con una **bacchetta di vetro**: si creano microfessure rugose nel vetro sulle quali possono crescere i cristalli.
- b) Inserire un cristallo preformato nella soluzione (**germe cristallino**). Se non si dispone di un germe cristallino si può ottenere per evaporazione di un po' di soluzione su un vetrino da orologio.
- c) **Raffreddare** la soluzione in ghiaccio o ghiaccio e sale, o porla in frigo.
- d) Aspettare con **pazienza** lasciando evaporare lentamente il solvente in modo che da concentrare la soluzione: in chimica spesso la pazienza porta a ottimi risultati!!



5. FILTRAZIONE ED ESSICCAMENTO DEI CRISTALLI

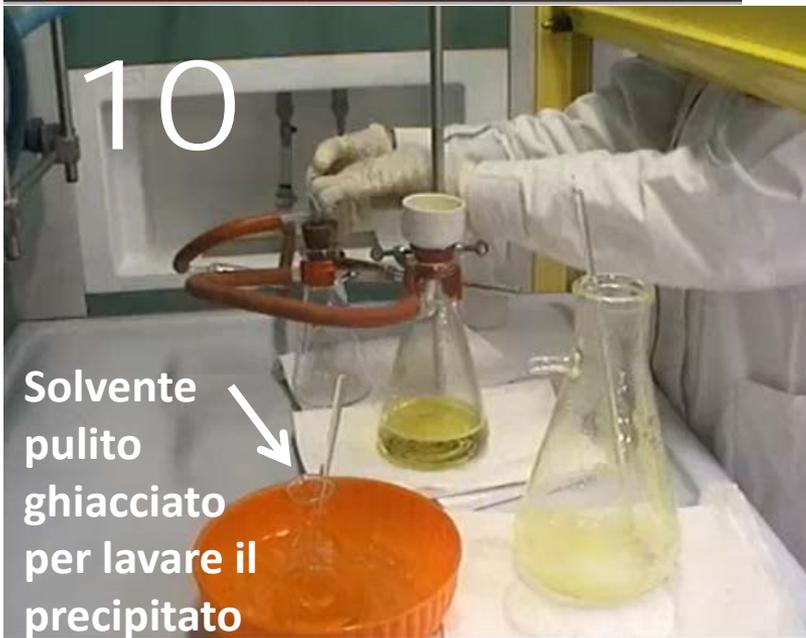
Terminata la formazione dei cristalli, questi si filtreranno su un imbuto buchner o hirsh (a seconda della quantità) in depressione, previo raffreddamento in ghiaccio.



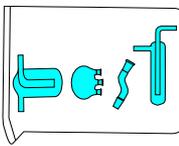


Una volta filtrati, si riprenderà il precipitato rimasto nella beuta con un po' di acqua di filtrazione.

Da ultimo si laverà il solido raccolto sul buchner con poco solvente puro ghiacciato, avendo prima tolto la depressione.



In questo modo i cristalli rimarranno “bagnati” di solvente puro e non di soluzione che potrebbe contenere impurezze che rimarrebbero sul cristallo in seguito a l'allontanamento del solvente in essiccatore.



Il precipitato filtrato verrà trasferito dal filtro in un cristallizzatore e messo ad essiccare sotto vuoto con un essiccante in un essiccatore per almeno una notte.

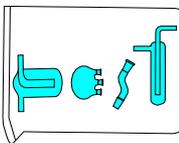
Il tempo e le condizioni di essiccamento dipendono dal P_{eb} del solvente di cristallizzazione che si deve eliminare.

- Acqua, metanolo ed etanolo: richiedono cloruro di calcio granulare, gel di silice, P_2O_5
- Etere, cloroformio, toluene, petroliere acetato: scaglie di paraffina solida
- Ac. Acetico, ac. Cloridrico: KOH



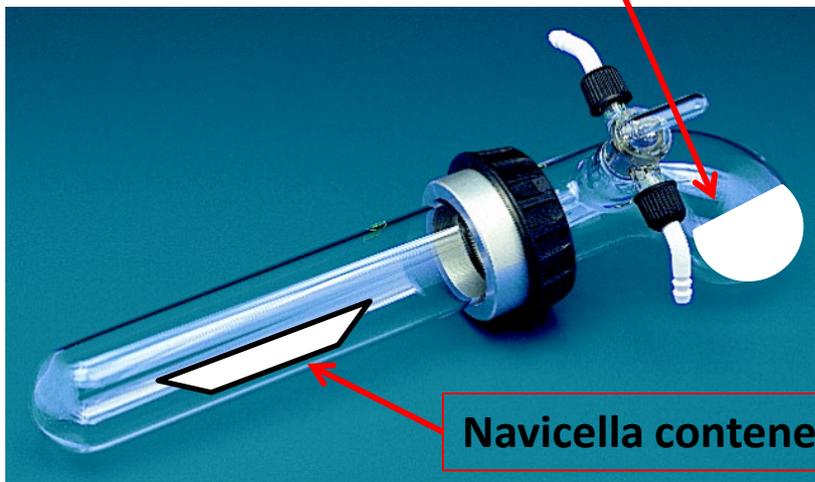
Attenzione che spesso in essiccatore possono avvenire reazioni tra i vapori: non essiccare un sale cloridrato su KOH, il cloridrato di un'ammina insieme ad un altro composto basico.





Se a T ambiente non si riesce ad eliminare il solvente di cristallizzazione (se ne rilevano le tracce per esempio ad un controllo $^1\text{H-NMR}$), allora si può provare ad aumentare la T di essiccamento sfruttando **fornetti termostatabili** in cui si inseriscono pistole in vetro in cui si può fare il vuoto e contemporaneamente inserire un essiccante, es. P_2O_5 .
In alternativa, per grosse quantità, si usano speciali **stufe** in grado di tenere basse pressioni.

Essiccante P_2O_5



Navicella contenente il composto da essiccare

Oppure apparecchi in vetro chiamati **Aberhalden** in cui il riscaldamento è mantenuto costante dal punto di ebollizione di un dato solvente scelto e scaldato a ricadere.



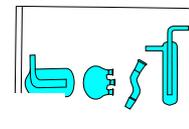
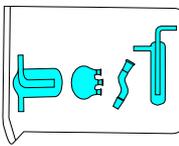


Table 1.11 ^1H NMR data of the most common laboratory solvents as trace impurities in CDCl_3 (in ppm)

Solvent	Pattern, chemical shift (δ)	Pattern, chemical shift (δ)	Pattern, chemical shift (δ)
Chloroform	s, 7.26	—	—
Acetic acid	s, 2.10	—	—
Acetone	s, 2.10	—	—
<i>t</i> -Butyl methyl ether	s, 1.19	s, 3.22	—
Dichloromethane	s, 5.30	—	—
Diethyl ether	t, 1.21	q, 3.48	—
Dimethylformaldehyde	s, 8.02	s, 2.96	s, 2.88
Dimethylsulfoxide	s, 2.62	—	—
ethyl acetate	q, 4.12	s, 2.05	t, 1.26
Grease	br s, 1.26	m, 0.86	—
<i>n</i> -Hexane	m, 1.26	t, 0.88	—
Methanol	s, 3.49	s, 1.09	—
Pyridine	m, 8.63	m, 7.68	m, 7.29
Silicon grease	s, 0.07	—	—
Tetrahydrofuran	m, 3.76	m, 1.85	—
Toluene	s, 7.19	s, 2.34	—
Triethylamine	t, 2.53	t, 1.03	—
Water	s, 1.60	—	—

Reference: Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.



CRISTALLIZZAZIONE DI COMPOSTI SENSIBILI ALL'ARIA

In genere si applicano speciali apparecchiature per composti deliquescenti all'aria perché particolarmente igroscopici.

Così tutti i passaggi della cristallizzazione devono essere effettuati in atmosfera inerte.

Le apparecchiature disponibili possono essere diverse, in quella della figura il solido viene separato dalle acque di cristallizzazione perché spinto nel pallone a destra per l'applicazione di una pressione positiva e costretto a passare attraverso una cannula che presenta un setto sinterizzato che trattiene il solido stesso.

In alternativa si può usare l'apparecchiatura nota come shlenk, ovvero vetreria dotata di rubinetti per essere collegata alla linea dell'azoto.

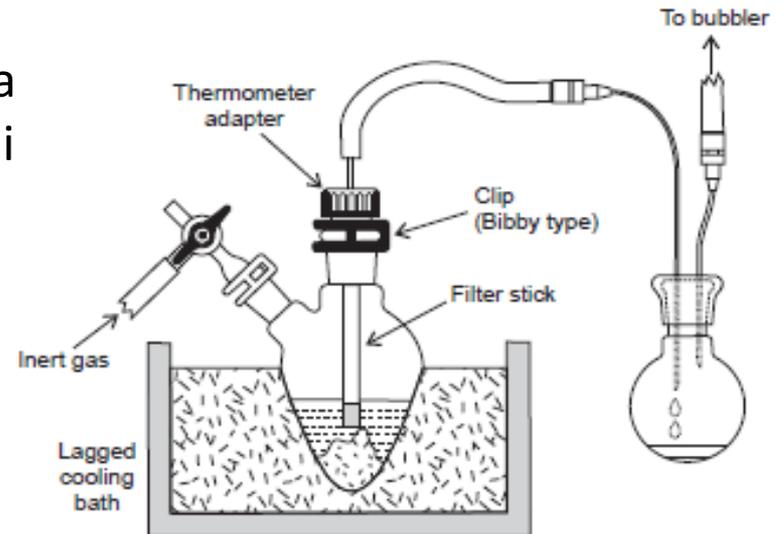
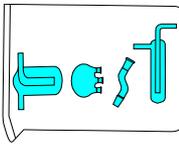


Fig. 3.14. Apparatus for crystallization at low temperature.

B. DISTILLAZIONE

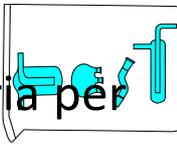


La distillazione è il processo di evaporazione di un liquido, condensazione dei suoi vapori e **raccolta in un altro recipiente**. Questa tecnica è molto usata per separare una miscela di liquidi quando i componenti hanno diversi punti di ebollizione (Boiling Point) B_p o quando un componente non distillerà. E' uno dei principali metodi di purificazione di un liquido. Un chimico ha a disposizione ben 4 metodi di distillazione diversi:

- a. Distillazione semplice a pressione atmosferica
- b. Distillazione frazionata
- c. Distillazione azeotropica
- d. Distillazione sotto vuoto
- e. Distillazione in corrente di vapore

Quando si scalda un liquido, la sua tensione di vapore aumenta fino ad eguagliare la pressione esterna (P_{atm}), a questo punto si osserva che il liquido comincia a bollire.

Applicando una P più bassa, diminuisce anche la tensione di vapore necessaria per bollire ed il liquido bolle a T inferiori.



Applicando una P più bassa, diminuisce anche la tensione di vapore necessaria per bollire ed il liquido bolle a T inferiori.

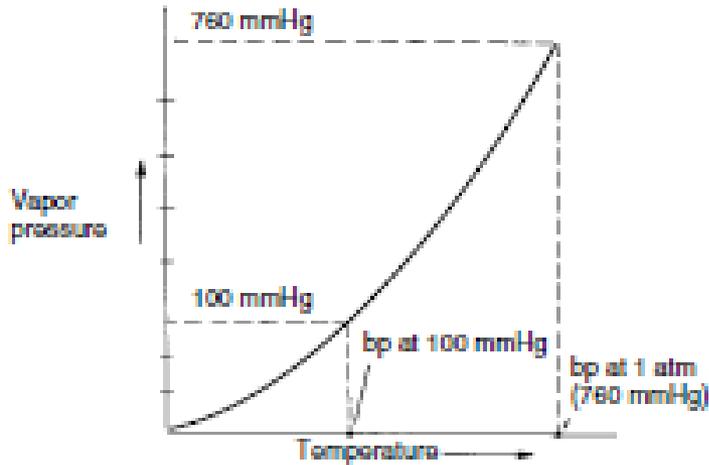
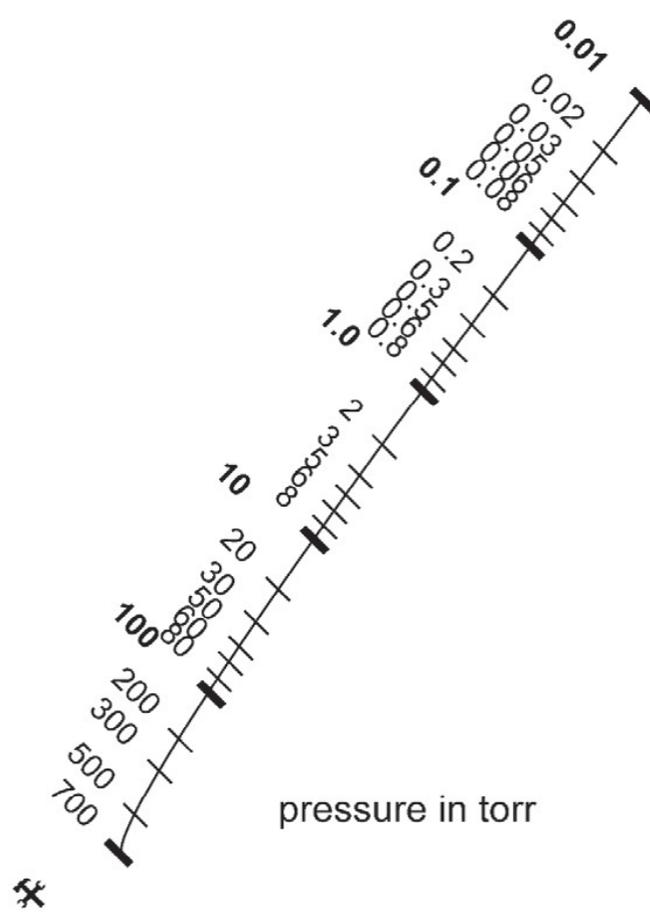
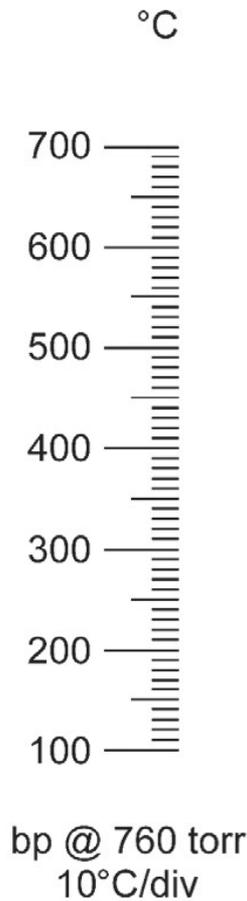
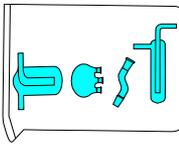


Figure 13.1 The vapor pressure–temperature curve for a typical liquid.

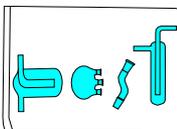
Una regola empirica stabilisce che il B_p di molti liquidi diminuisce di 0.5°C ogni diminuzione di 10 mm di Hg della P intorno a 760 mm Hg.

A pressioni inferiori si osserva una diminuzione di 10°C nel B_p per ogni dimezzamento della P.

Per esempio un liquido che bolle a 150°C a 10 mm Hg bollirà a 140°C a 5 mm Hg.



Una stima più precisa della variazione del B_p con il variare della P può venire effettuata usando un [nomogramma](#) che permette di ricavare il B_p corretto a qualsiasi valore di pressione basandosi su valori di T_{eb} e P_{eb} noti.
Si consulti anche il [nomogramma](#) on line.



The interactive Pressure-Temperature Nomograph simplifies calculations. - Internet Explorer fornito da Dell

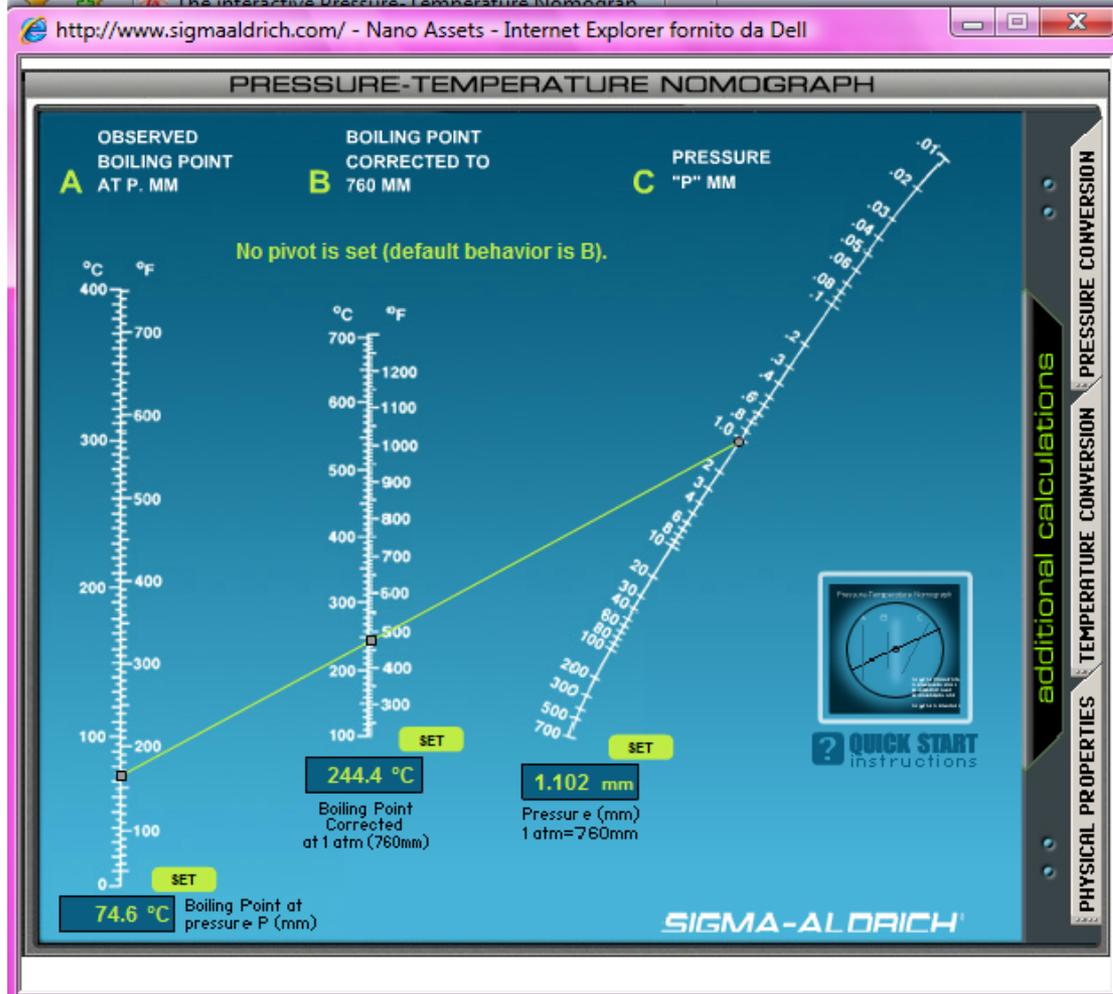
http://www.sigmaaldrich.com/chemistry/solvents/learning-center/nomograph.html

Google Effettua la ricerca Altro >> Entra Collegamenti

powered by YAHOO! SEARCH Search PDFCreator Options

Cerca AVIRA WebGuard è attivo Aggiorna Avira Opzioni

Pagina Strumenti



Non in inglese? Traduci Disattiva traduzione inglese

LOGIN REGISTER CHANGE COUNTRY

24/7 SUPPORT Search

ORDER CENTER ADVANCED SEARCH

Pressure Nomograph

Solvents

Step 1 :: Enter a known boiling point (or simply slide the bar) and click the SET Button.

Step 2 :: Now enter the pressure you are working at (Torr or mmHg) and click the SET Button.

Step 3 :: View your results, or click the tool tabs along the right.

additional calculations

PHYSICAL PROPERTIES TEMPERATURE CONVERSION PRESSURE CONVERSION

QUICK START instructions

Quick-Start Instructions

a) Distillazione semplice a pressione atmosferica

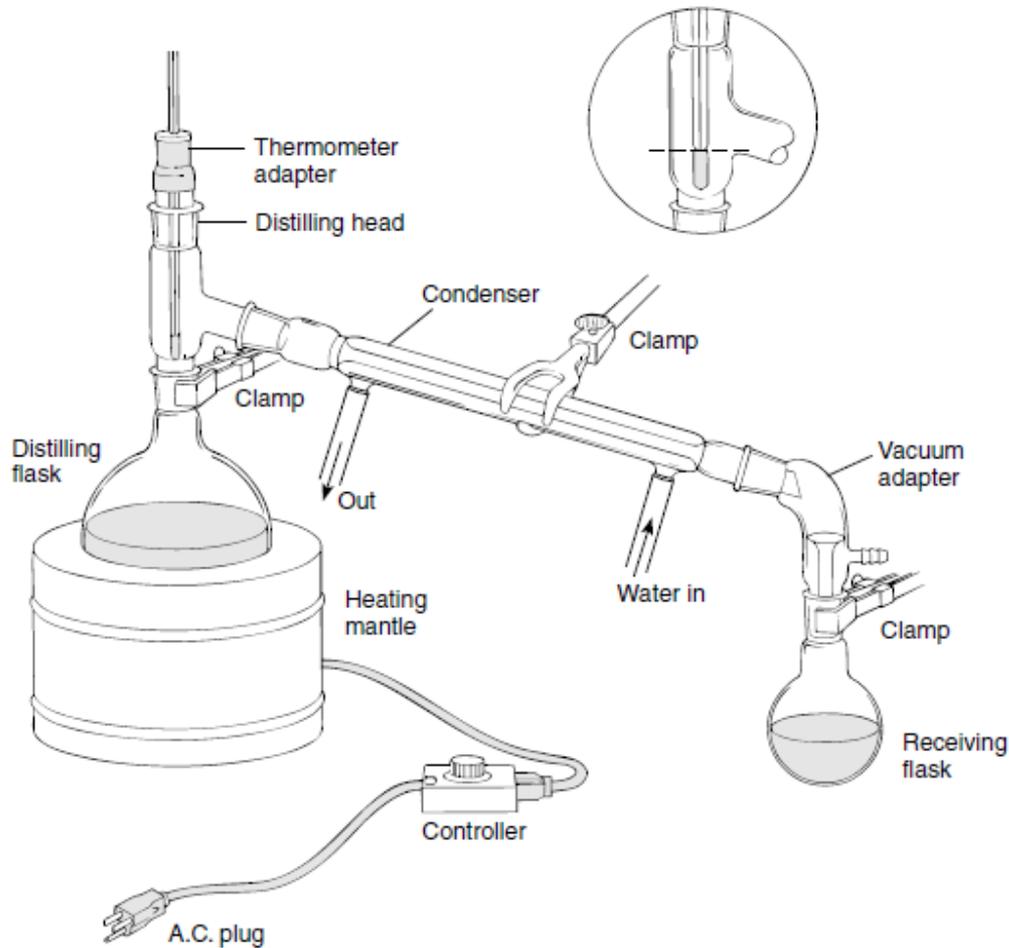
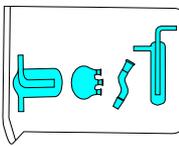


Figure 14.1 Distillation with the standard macroscale lab kit.

Nel pallone viene posto il liquido da distillare, sormontato da un raccordo a T connesso con termometro ed un refrigerante di Liebig orizzontale, un raccordo a collo d'oca collegato ad un pallone di raccolta delle frazioni.

Il liquido verrà scaldato a ricadere insieme ad un ebollitore, i vapori (di cui si misura la temperatura) vengono convogliati nel refrigerante posto orizzontalmente, condensati e raccolti nel secondo pallone.

Con gli anni c'è stata una notevole evoluzione dell'apparecchiatura:

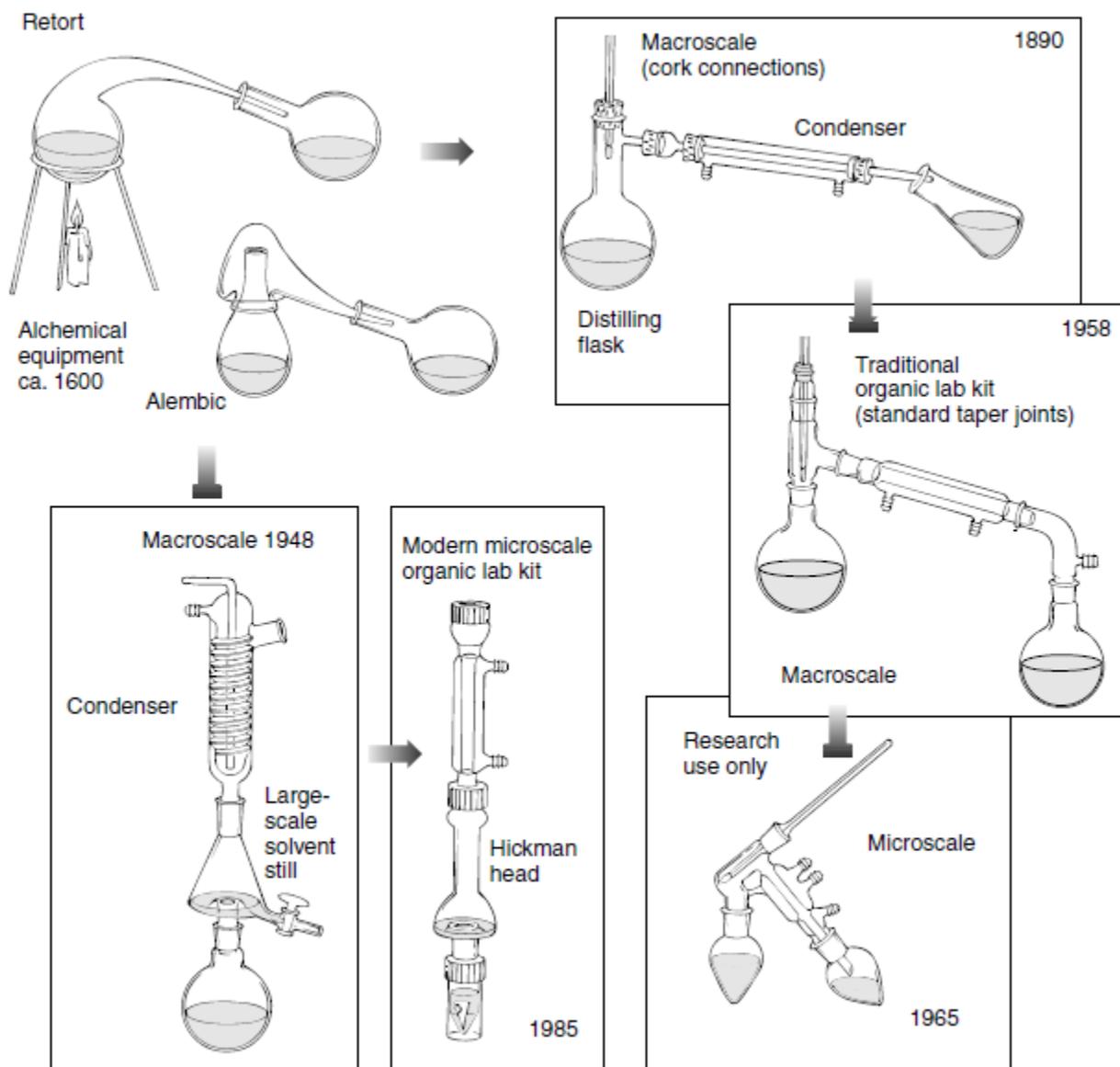
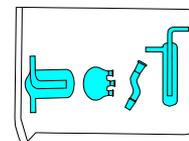
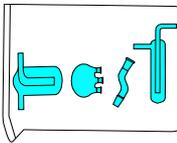


Figure 14.2 Some stages in the evolution of distillation equipment from alchemical equipment (dates represent approximate time of use).



La temperatura osservata durante la distillazione di un liquido puro rimane costante fino a che sono presenti i vapori ed il liquido.

Quando si distilla una miscela, spesso la temperatura non rimane costante ma aumenta durante tutta la distillazione. La ragione di ciò è che la composizione dei vapori che stanno distillando varia continuamente durante la distillazione.

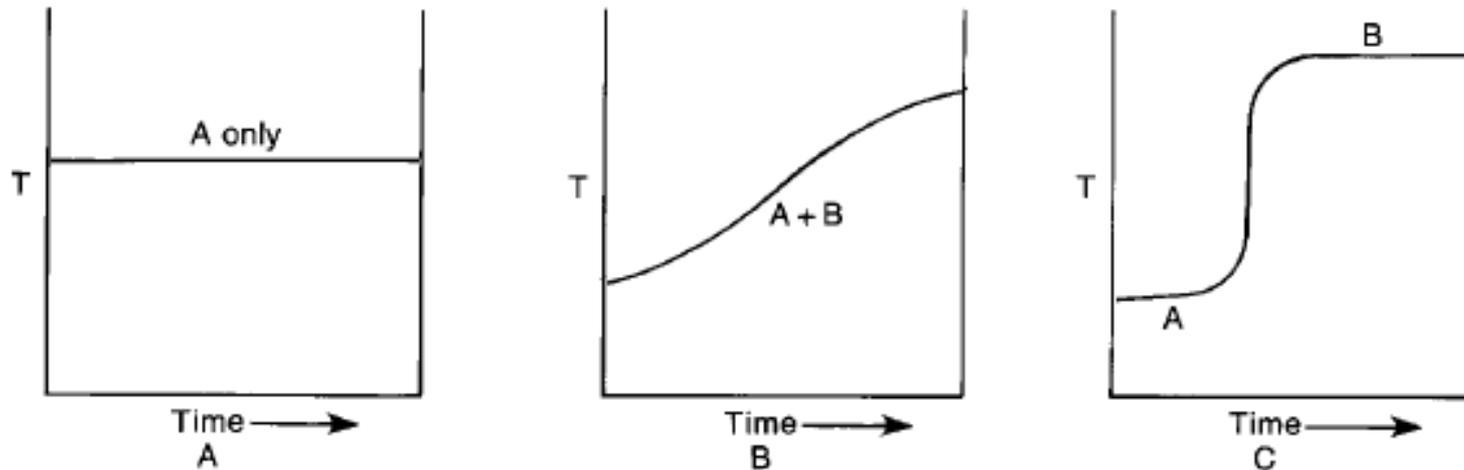
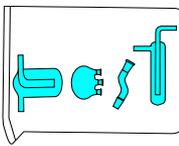
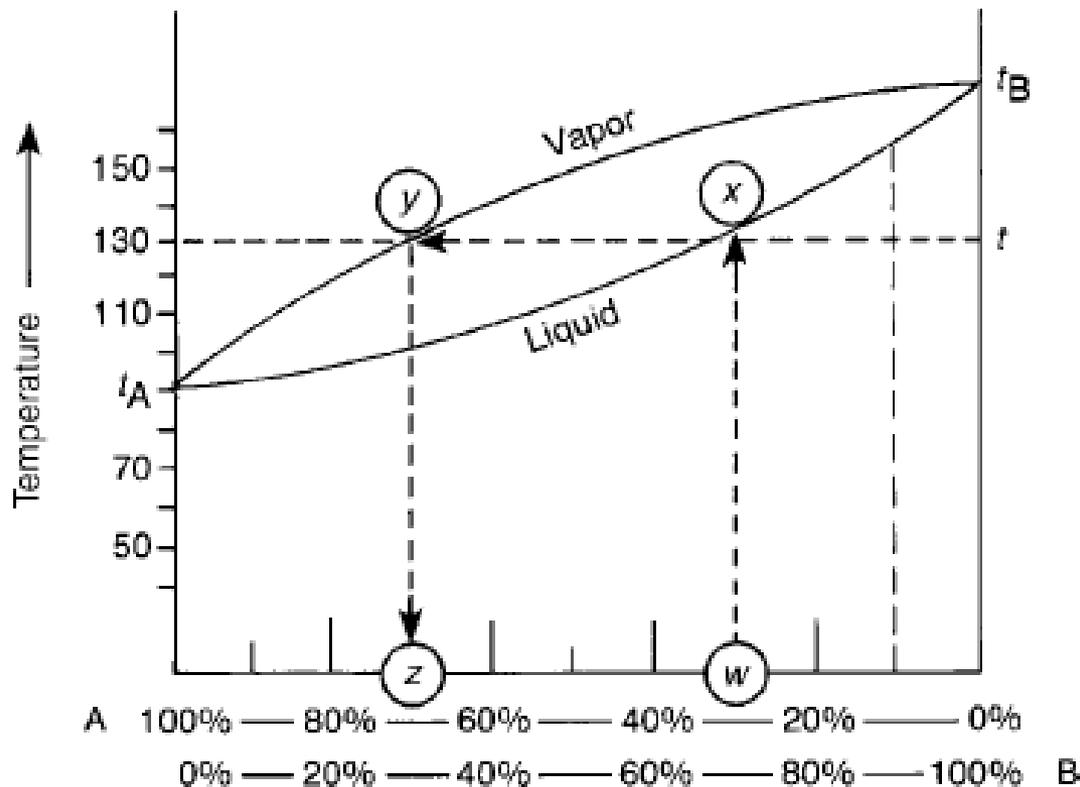


Figure 14.3 Three types of temperature behavior during a simple distillation. (A) A single pure component. (B) Two components of similar boiling points. (C) Two components with widely differing boiling points. Good separations are achieved in A and C.

Per una miscela di liquidi, la composizione dei vapori in equilibrio con la soluzione riscaldata è diversa dalla composizione del liquido stesso.

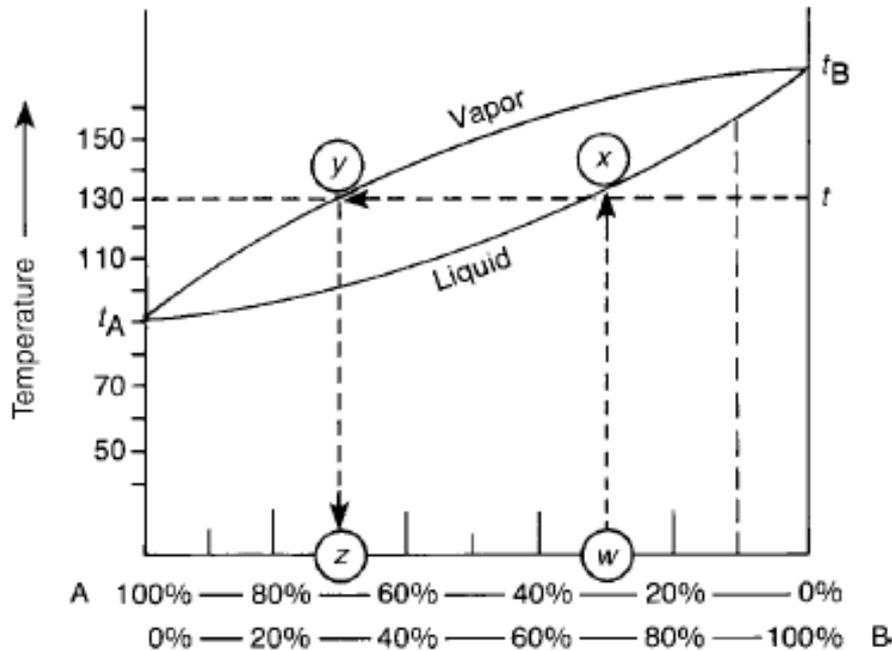
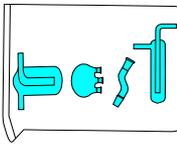


Nella figura è riportato il **diagramma di fase** di una tipica relazione tra un liquido ed il suo vapore per una miscela a due componenti A+B. La curva superiore rappresenta la composizione dei **vapori** mentre la curva in basso rappresenta la composizione del **liquido**.



Per ogni linea orizzontale indicante una temperatura costante quale ad esempio la temperatura t , l'intersezione con le curve darà la composizione del liquido w o del vapore z che sono in **equilibrio** tra di loro.

Il liquido puro A che bolle alla t_A è rappresentato a sinistra, l'altro a destra. Quando questi due liquidi puri bollono, la composizione del liquido è identica a quella dei vapori.



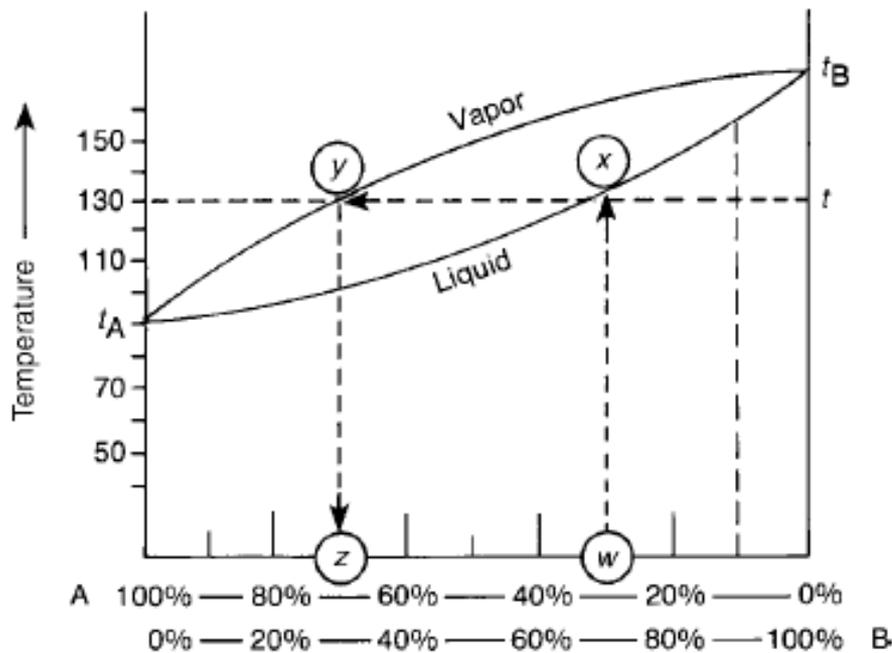
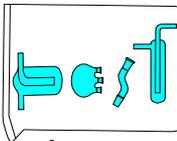
In altre parole il primo vapore ottenuto distillando una miscela di A e B non consiste di A puro. E' più ricco in A rispetto alla miscela originale ma contiene una significativa quantità del componente più altobollente B anche all'inizio della distillazione.

.4 Phase diagram for a typical liquid mixture of two components.

Infatti è impossibile separare completamente una miscela con una semplice distillazione. Solo in due casi è possibile ottenere un'accettabile separazione nei componenti puri:

- quando i due B_p differiscono per più di 100°C
- quando A è inquinato per meno del 10% di B.

Negli altri casi è necessario condurre una distillazione frazionata.



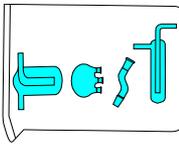
.4 Phase diagram for a typical liquid mixture of two components.

E' interessante notare che il vapore che distilla dalla miscela di composizione w è più ricco in A rispetto alla soluzione da cui proviene.

Conseguentemente la composizione del liquido da distillare si arricchisce di B. Ci si sposta verso destra nel grafico rispetto a w , e la **temperatura** del liquido nel pallone di distillazione **aumenta** durante la distillazione e la **composizione** del distillato **cambia**.

Nel caso in cui i due componenti abbiano una grande differenza nei B_p , la temperatura rimane costante fino a quando il primo componente distilla. Se la temperatura rimane costante, il liquido distillato è relativamente puro.

Dopo che la prima sostanza è distillata, la temperatura dei vapori si alza e il secondo componente distilla di nuovo a temperatura costante.



b) Distillazione frazionata

Immaginiamo di voler distillare due composti con B_p vicini (es. benzene con B_p 80 e toluene con B_p 110) in miscela 50%. Inizialmente la miscela avrà B_p di 91°C , e i vapori a quella temperatura saranno composti per un 74% di benzene.

La composizione del liquido che rimane in caldaia pertanto si arricchisce di toluene per bollire con un B_p superiore e i vapori progressivamente saranno costituiti da sempre meno benzene.

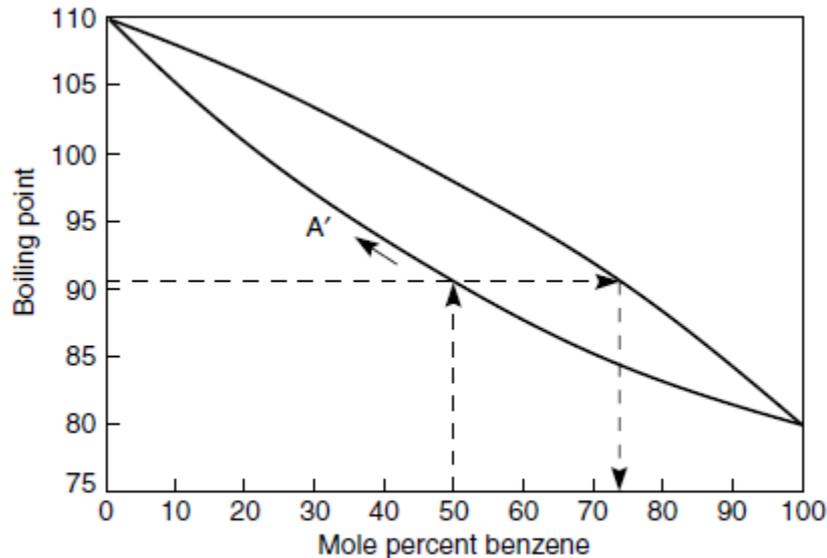
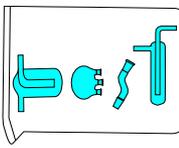


Figure 15.1 The vapor-liquid composition curve for mixtures of benzene and toluene.

Immaginando di raccogliere il primo distillato, che conteneva il 74% in benzene, e di ridistillarlo, otterremmo una composizione di vapori arricchita di benzene. Proseguendo all'infinito, potremmo pensare di arrivare a condensare benzene puro.



La distillazione frazionata si basa proprio su questo concetto di ripetere un numero infinito di volte i cicli di vaporizzazione e condensazione con delle **microdistillazioni** in modo da arricchire il condensato del componente più bassobollente fino ad ottenerlo puro.

Operativamente questo si ottiene frapponendo tra la caldaia e il raccordo a T una colonna, detta di frazionamento, in cui i vapori trovano degli ostacoli freddi e lì ricondensano.

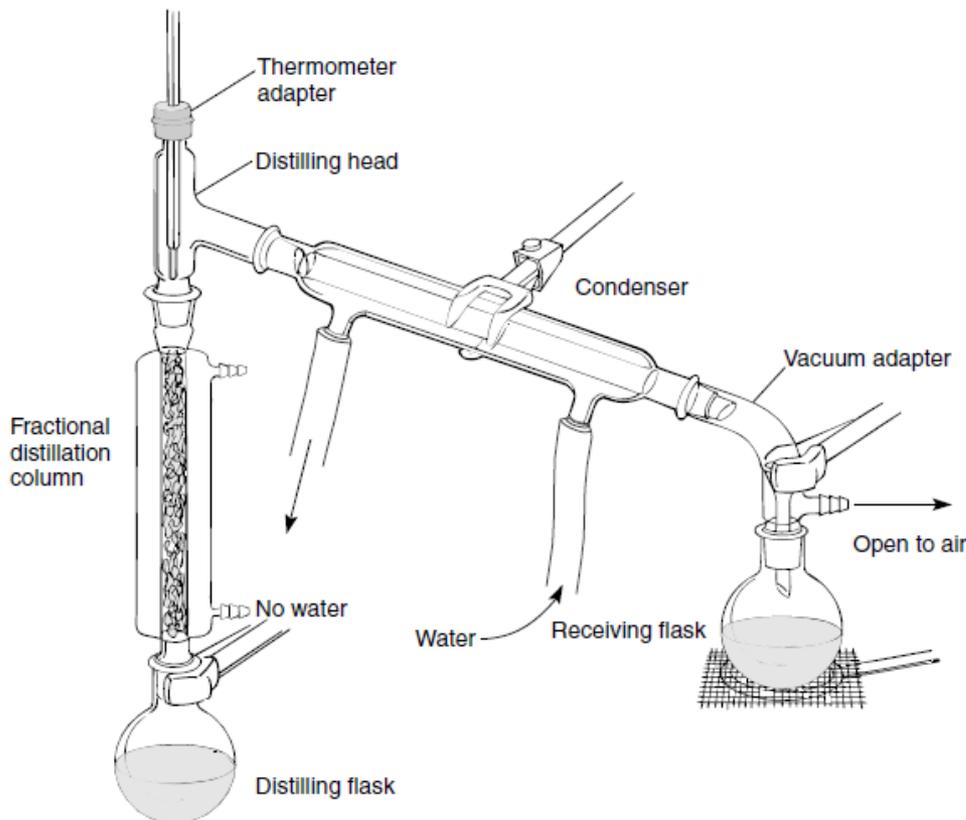
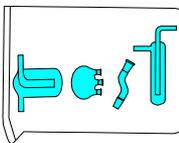


Figure 15.2 Fractional distillation apparatus.

Poi altri vapori arrivano e scaldano l'ostacolo in modo da far rievaporare il condensato in vapori che hanno una composizione arricchita del composto più bassobollente. Questi vapori verranno nuovamente condensati da un nuovo ostacolo più freddo e così fino alla fine della colonna di frazionamento.

Su moodle troverete una dettagliata spiegazione sul funzionamento di una distillazione frazionata.



Gli ostacoli possono essere di svariate forme, ad esempio palline di vetro, piccoli tubicini di vetro o colonne Vigreux.

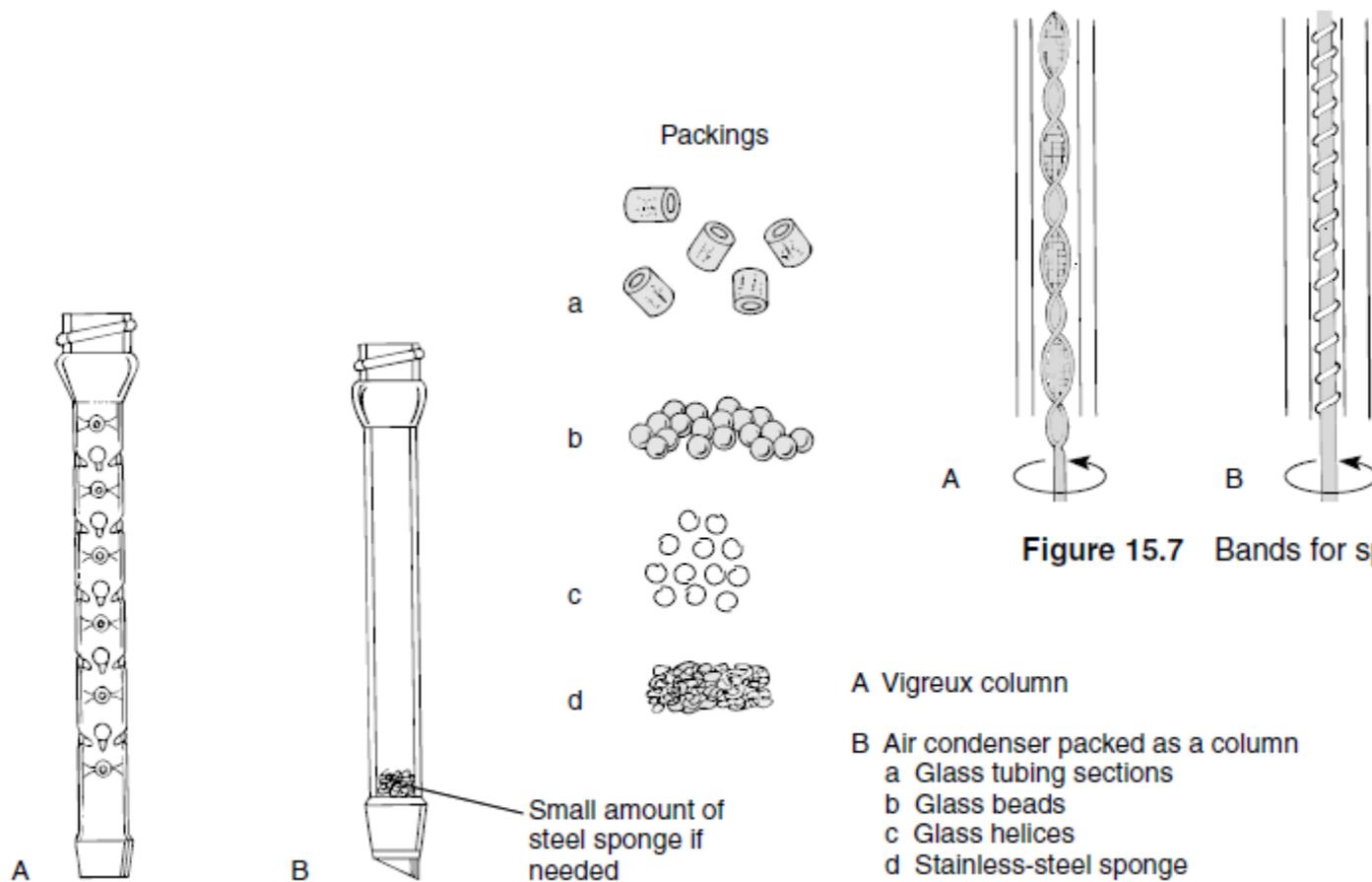


Figure 15.6 Columns for fractional distillation.

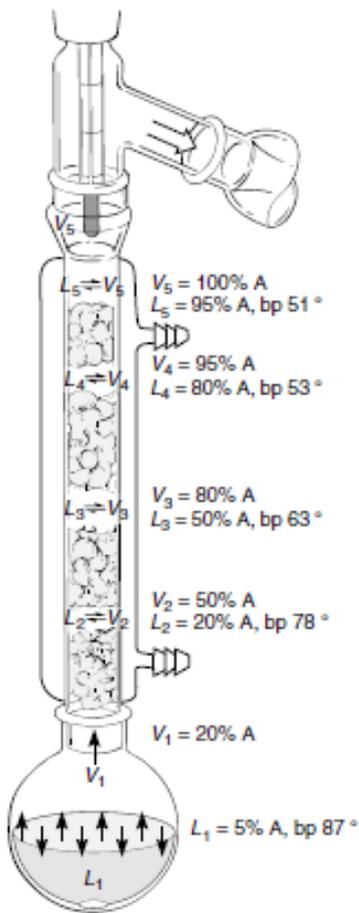


Figure 15.4 Vaporization–condensation in a fractionation column.

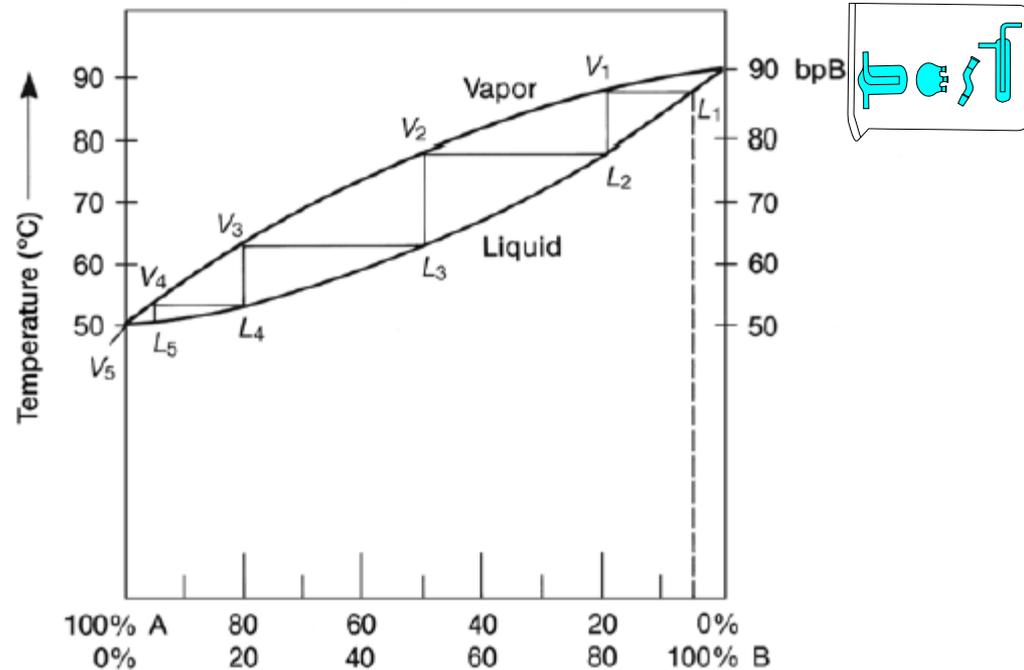
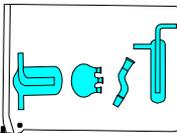


Figure 15.3 Phase diagram for a fractional distillation of an ideal two-component system.

Le linee verticali ed orizzontali rappresentano i **processi** che avvengono durante una distillazione frazionata.

Le linee **orizzontali** rappresentano sia la tappa di **evaporazione** del liquido nei suoi cicli di evaporazione/condensazione, sia la diversa **composizione** ad una data temperatura del liquido e del vapore con cui è all'equilibrio.

Le linee **verticali** rappresentano la condensazione del vapore nel liquido e in questo caso la **composizione non cambia**, mentre c'è una caduta di temperatura.



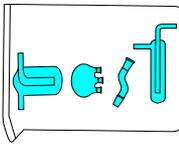
L'efficienza di una colonna di frazionamento si misura con il numero di piatti teorici che sono equivalenti al numero di equilibri liquido/vapore che si vengono a creare quando il vapore la attraversa.

Tener presente che nelle colonne il processo non è discreto ma è continuo.

TABLE 15.2 Theoretical Plates Required to Separate Mixtures, Based on Boiling-Point Differences of Components

Boiling-Point Difference	Number of Theoretical Plates
108	1
72	2
54	3
43	4
36	5
20	10
10	20
7	30
4	50
2	100

Ovviamente più i B_p dei componenti la miscela sono vicini, più piatti teorici saranno necessari per separarli.



c) Distillazione azeotropica

Alcune miscele di liquidi, a causa di forze di repulsione o attrazione, non si comportano come liquidi ideali, non seguono la legge di Raoult.

Ci sono due tipi di diagrammi liquido-vapore che risultano da questo comportamento non ideale: **diagramma ad un punto di minimo** e **diagramma ad un punto di massimo**. I

Il punto di minimo o di massimo in questi diagrammi corrisponde a una miscela a punto di ebollizione costante chiamata *azeotropo*.

Un **azeotropo** è una miscela con una **composizione fissa** che non può essere alterata da una distillazione sia semplice che frazionata. Un azeotropo si comporta come un liquido puro e distilla dall'inizio alla fine ad una temperatura costante dando un distillato di costante composizione.

Il vapore in equilibrio con il liquido azeotropico ha la stessa composizione del liquido, e per questo nel diagramma viene rappresentato come un punto.

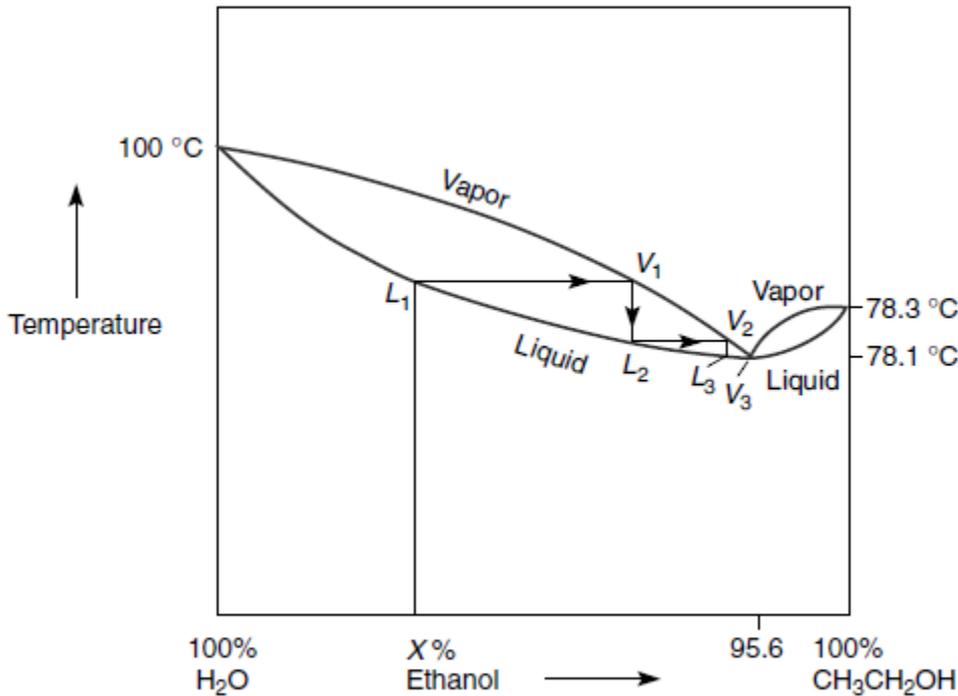
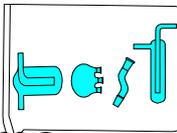


Figure 15.10 Ethanol–water minimum-boiling-point phase diagram.

Un azeotropo con punto di minimo risulta da una leggera incompatibilità (**repulsione**) tra i liquidi miscelati.

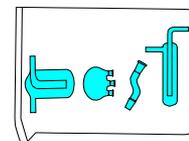
La più comune miscela di solventi con punto di minimo è la miscela acqua/etanolo.

L'azeotropo di questa miscela ha una composizione di 96% etanolo e 4% di acqua con un punto di ebollizione di 78.1°C.

E' pertanto impossibile ottenere etanolo puro da una miscela che contiene più del 4% di acqua. Il restante 4% può essere rimosso per aggiunta di benzene e distillando un diverso **azeotropo ternario** (benzene/acqua/etanolo con B_p 65°C).

Una volta eliminata tutta l'acqua, l'eccesso di benzene viene rimosso come un azeotropo etanolo benzene a B_p 68.

L'etanolo così ottenuto è privo di acqua ed è detto etanolo *assoluto*.

**TABLE 15.3** Common Minimum-Boiling-Point Azeotropes

Azeotrope	Composition (Weight Percentage)	Boiling Point (°C)
Ethanol–water	95.6% C ₂ H ₅ OH, 4.4% H ₂ O	78.17
Benzene–water	91.1% C ₆ H ₆ , 8.9% H ₂ O	69.4
Benzene–water–ethanol	74.1% C ₆ H ₆ , 7.4% H ₂ O, 18.5% C ₂ H ₅ OH	64.9
Methanol–carbon tetrachloride	20.6% CH ₃ OH, 79.4% CCl ₄	55.7
Ethanol–benzene	32.4% C ₂ H ₅ OH, 67.6% C ₆ H ₆	67.8
Methanol–toluene	72.4% CH ₃ OH, 27.6% C ₆ H ₅ CH ₃	63.7
Methanol–benzene	39.5% CH ₃ OH, 60.5% C ₆ H ₆	58.3
Cyclohexane–ethanol	69.5% C ₆ H ₁₂ , 30.5% C ₂ H ₅ OH	64.9
2-Propanol–water	87.8% (CH ₃) ₂ CHOH, 12.2% H ₂ O	80.4
Butyl acetate–water	72.9% CH ₃ COOC ₄ H ₉ , 27.1% H ₂ O	90.7
Phenol–water	9.2% C ₆ H ₅ OH, 90.8% H ₂ O	99.5

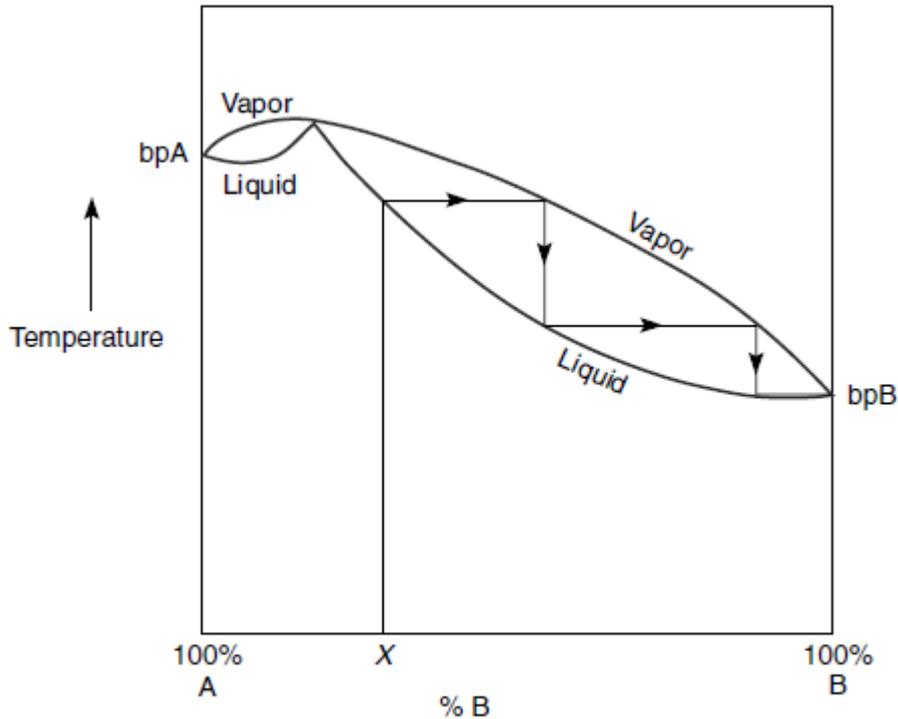
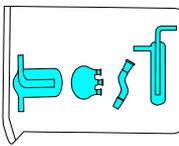
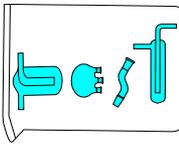


Figure 15.11 A maximum-boiling-point phase diagram.

Un azeotropo con punto di massimo risulta da una leggera **attrazione** tra i liquidi miscelati. Poiché l'azeotropo a punto di massimo ha un B_p più alta rispetto ad entrambe i componenti, verrà concentrato nel pallone di distillazione fin tanto che B puro viene rimosso. Quando poi il liquido avrà raggiunto la composizione dell'azeotropo, la temperatura aumenterà e l'azeotropo distillerà invariato fino alla fine, non consentendo di recuperare A puro.

TABLE 15.4 Maximum-Boiling-Point Azeotropes

Azeotrope	Composition (Weight Percentage)	Boiling Point (°C)
Acetone–chloroform	20.0% CH_3COCH_3 , 80.0% CHCl_3	64.7
Chloroform–methyl ethyl ketone	17.0% CHCl_3 , 83.0% $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_3$	79.9
Hydrochloric acid	20.2% HCl , 79.8% H_2O	108.6
Acetic acid–dioxane	77.0% CH_3COCH_3 , 23.0% $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$	119.5
Benzaldehyde–phenol	49.0% $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$, 51.0% $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	185.6



d) Distillazione sotto vuoto

Si utilizza quando i composti hanno un B_p molto alto ($> 200^\circ\text{C}$) e/o si decompongono alle temperature richieste per la P_{atm} .

Come abbiamo visto infatti la T_{eb} viene ridotta sensibilmente riducendo la P .

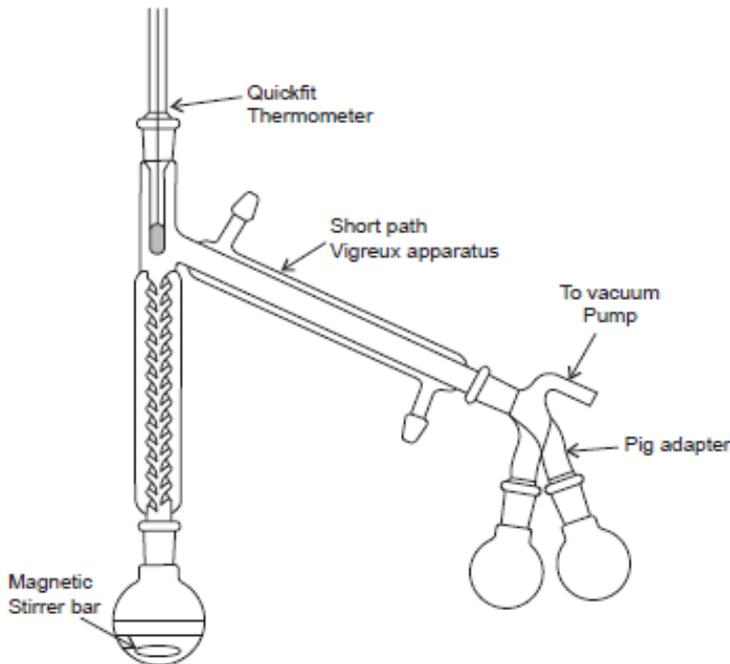
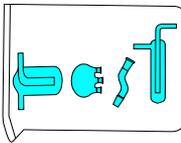
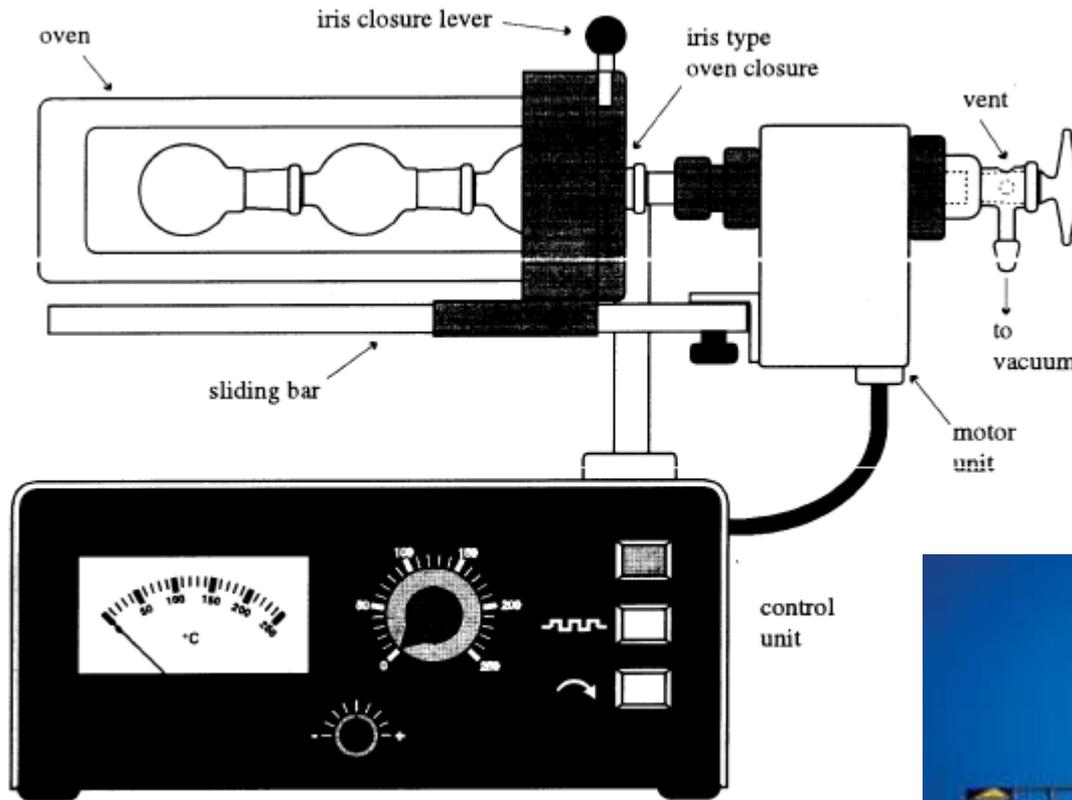
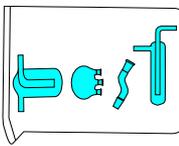


Fig. 3.15. Assembly for distillation under reduced pressure

L'apparecchiatura è la stessa, occorre solo un sistema per cambiare il raccogliatore di frazioni senza togliere il vuoto, ed occorre una pompa per applicare il vuoto ed un vacuometro per misurarlo.

Su moodle troverete una dettagliata spiegazione sul funzionamento di una distillazione sotto vuoto.

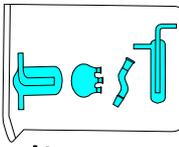




Apparecchiatura di Kugelrohr per distillazioni sotto vuoto su piccola scala

Figure 11.14





e) Distillazione in corrente di vapore

Se i liquidi non sono reciprocamente solubili, sono cioè **immiscibili**, ciascuno di essi esercita la sua tensione di vapore, indipendentemente uno dall'altro. Il termine relativo alla frazione molare previsto dalla legge di Raoult per liquidi miscibili che si comportano come una soluzione ideale, non comparirà più.

$$\text{Liquidi miscibili } P_{\text{totale}} = P_A^\circ N_A + P_B^\circ N_B$$

$$\text{Liquidi immiscibili } P_{\text{totale}} = P_A^\circ + P_B^\circ$$

Si possono ugualmente distillare e la miscela bollerà ad una T inferiore a quella delle T_{eb} di ciascun componente puro.

Se uno dei componenti è **acqua**, si parlerà di distillazione in corrente di vapore.

Il vantaggio di questa tecnica è che il secondo componente bollerà a $T < 100^\circ\text{C}$, evitando così eventuali decomposizioni.

Dato che tutti i gas sono miscibili tra loro, le due sostanze si mescoleranno nel vapore e **codistilleranno**, quando poi si condensa il distillato, il componente desiderato, non essendo miscibile, si separerà dall'acqua.

Questa distillazione è molto usata per estrarre liquidi e solidi da fonti naturali.

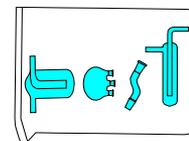


TABLE 18.1 Boiling Points and Compositions of Steam Distillates

Mixture	Boiling Point of Pure Substance (°C)	Boiling Point of Mixture (°C)	Composition (% water)
Benzene–water	80.1	69.4	8.9%
Toluene–water	110.6	85.0	20.2%
Hexane–water	69.0	61.6	5.6%
Heptane–water	98.4	79.2	12.9%
Octane–water	125.7	89.6	25.5%
Nonane–water	150.8	95.0	39.8%
1-Octanol–water	195.0	99.4	90.0%

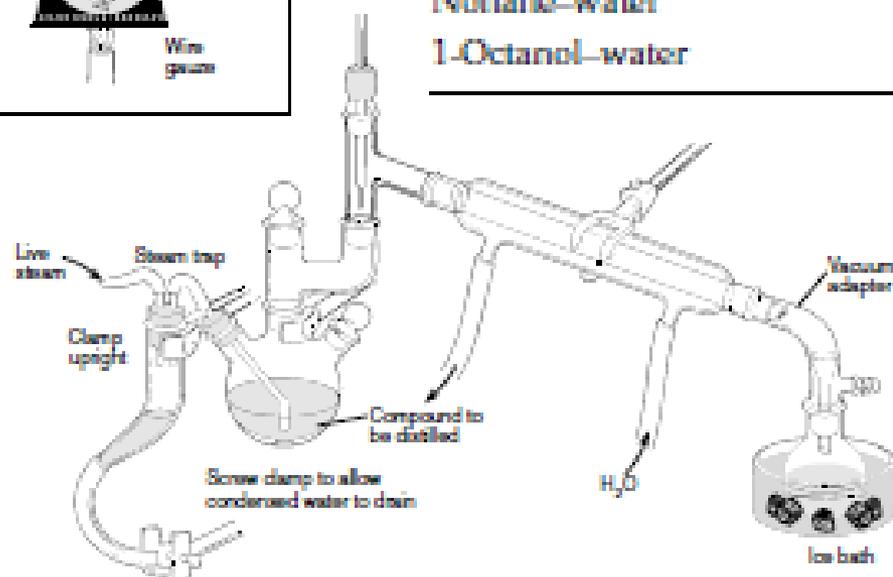
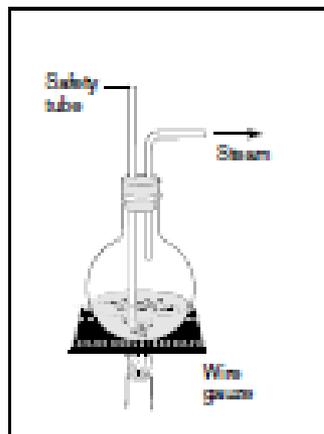
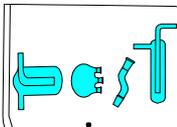


Figure 18.3 A macroscale steam distillation using live steam.

C. SUBLIMAZIONE



Come la tensione di vapore di un liquido varia con il variare della T , anche la tensione di vapore di un solido varia con il variare della T . ed in virtù di questa caratteristica certi solidi possono passare facilmente e direttamente nella fase di vapore senza passare per una fase liquida.

Questo processo prende il nome di sublimazione. Il vapore può essere solidificato, così il ciclo completo di vaporizzazione-solidificazione può essere usato come tecnica di purificazione.

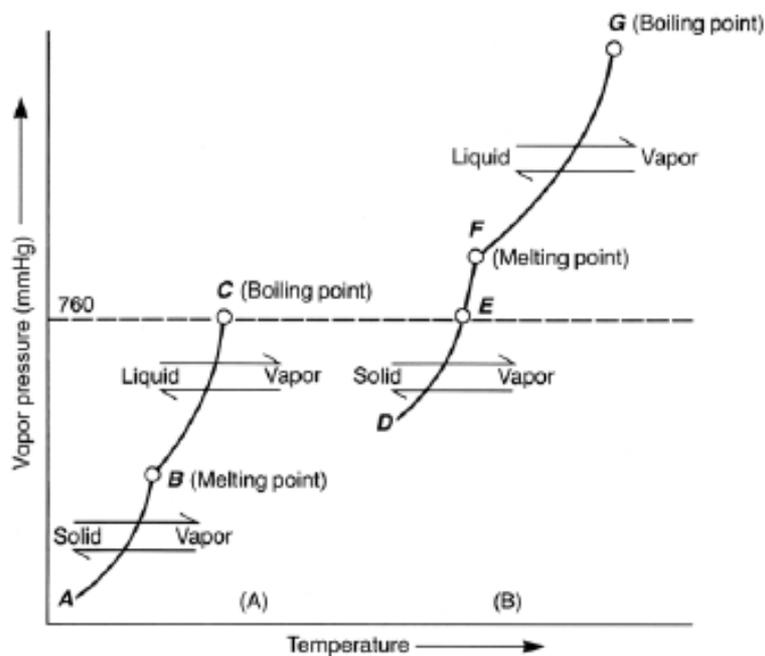
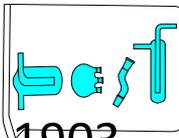


Figure 17.1 Vapor pressure curves for solids and liquids. (A) This substance shows normal solid-to-liquid-to-gas transitions at 760 mmHg pressure. (B) This substance shows a solid-to-gas transition at 760 mmHg pressure.

Nel primo caso (A) la sostanza mostra un normale comportamento di cambiamento di stato in seguito a riscaldamento e passa da solido a liquido a vapore.

Nel secondo caso la sostanza sviluppa una tensione di vapore sufficiente perché essa vaporizzi completamente ad una temperatura al di sotto del suo punto di fusione. Scaldando la sostanza, questa raggiunge una tensione di vapore uguale alla P_{atm} al di sotto del p. f. e così sublima.

D. CROMATOGRAFIA



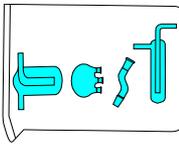
La cromatografia fu inventata da un botanico russo, **Mikhail Tswett**, che nel 1903 separò alcuni pigmenti vegetali facendo passare soluzioni di questi composti attraverso colonne di vetro riempite con carbonato di calcio finemente suddiviso.



Le specie separate comparirono come fasce colorate da qui il nome *chroma* = colore e *graphein* = scrivere

Affronteremo questa tecnica dal punto di vista **applicativo**, ovvero vedremo come viene sfruttata per separare il prodotto da composti secondari o impurezze indesiderate.

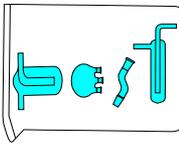
I principi cromatografici che permettono la separazione sono gli stessi già visti per la TLC o che vedrete per l'HPLC.



Le peculiarità della cromatografia ai fini preparativi dipendono dall'enorme quantità di composto da separare rispetto alla TLC e all'HPLC (tecniche analitiche), quantità che comportano di conseguenza grosse quantità di fase stazionaria e di fase mobile ed apparecchiature appropriate.

Sempre in funzione della quantità di composto da purificare e della più o meno difficile separazione dagli inquinanti (e non da ultimo dalla disponibilità economica del laboratorio), si sceglierà tra le seguenti tecniche cromatografiche a fini preparativi:

1. Cromatografia su colonna gravimetrica
2. Flash cromatografia
3. TLC preparativa
4. MPLC (cromatografia liquida a medie pressioni)
5. HPLC preparativa



1. Cromatografia su colonna gravimetrica e Flash cromatografia

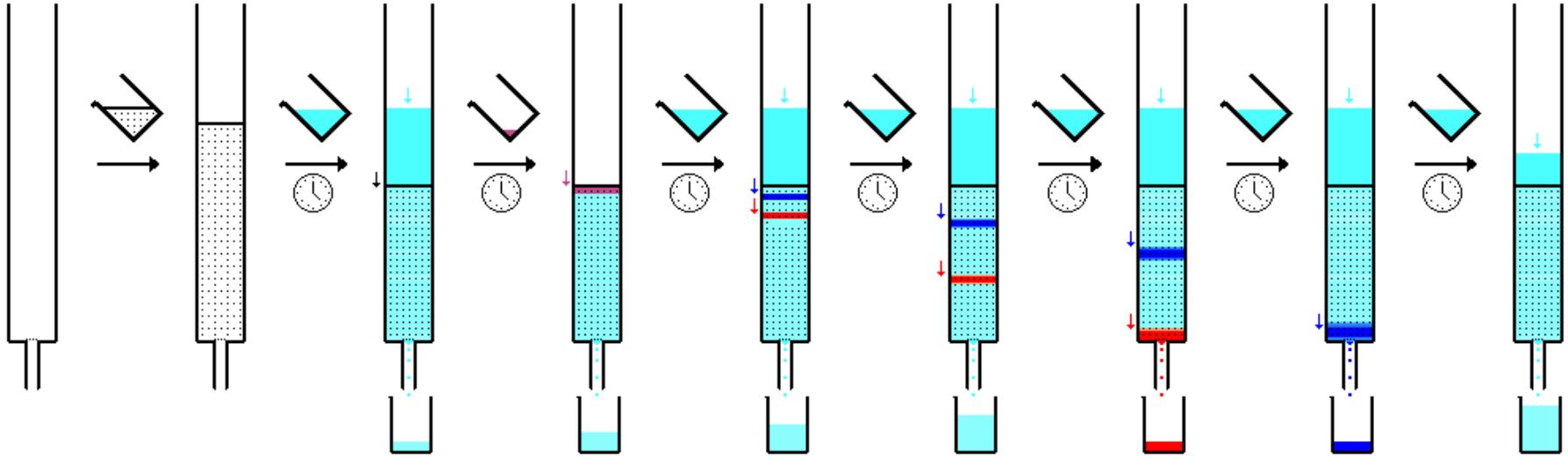
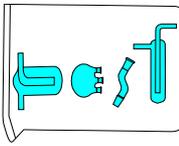
Fase stazionaria: gel di silice (fase diretta, molto più diffusa nei normali laboratori di sintesi di composti organici mediamente polari), allumina, gel di silice derivatizzata con catene apolari (fase inversa).

Differiscono per la pressione con la quale la fase mobile viene spinta attraverso la fase stazionaria che riempie la colonna: nella gravimetrica sarà solo la gravità, nella flash sarà una pressione di circa 2 atm, fornita da un flusso di gas (aria o azoto).

Come conseguenza ne deriva che per la gravimetrica sarà necessario usare una fase stazionaria composta da particelle non così fini (70-230 mesh) come quelle che possono essere usate nella flash (260-400 mesh).

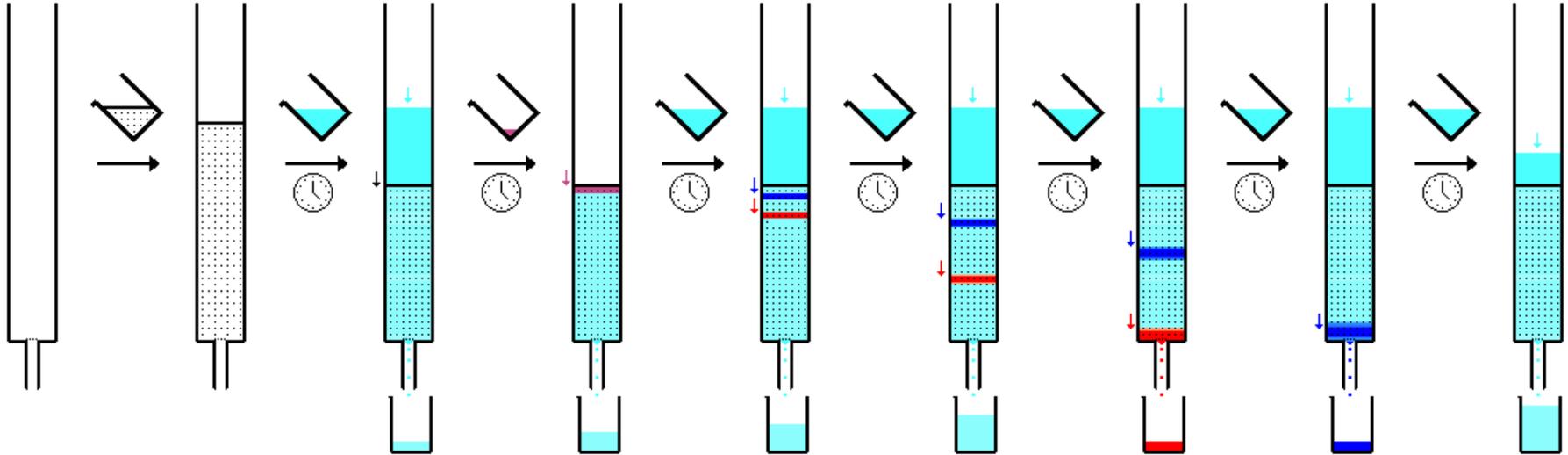
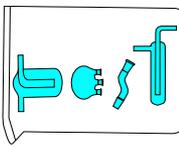
La differenza sarà nei tempi (più lunghi per la gravimetrica) e nell'efficienza della separazione (migliore nella flash).

In entrambe la scelta dell'eluente verrà fatta con l'ausilio della TLC.



La miscela dei composti da separare viene messa in cima ad una colonna cilindrica di vetro riempita (impaccata) con la fase stazionaria che viene continuamente dilavata da un flusso di solvente (fase mobile) che scende lungo la colonna.

Inizialmente i componenti della miscela vengono adsorbiti dalle particelle di fase stazionaria, il flusso continuo dell'eluente estrae i soluti dalla fase stazionaria e li trascina verso la parte inferiore della colonna.



Composti diversi scenderanno lungo la colonna con velocità diverse in dipendenza dalla loro affinità relativa per la fase stazionaria da un lato e la fase mobile dall'altro.

A mano a mano che i componenti della miscela si separano iniziano a formarsi bande che si spostano verso il basso. Se la colonna è abbastanza lunga e tutti gli altri parametri (diametro, quantità di fase stazionaria, polarità del solvente, flusso) sono stati scelti correttamente, le bande si separano completamente l'una dall'altra e tra di esse si forma un intervallo nel quale il solvente è puro.

Ogni banda alla fine esce dal fondo della colonna e può essere raccolta completamente prima che arrivi la banda successiva.

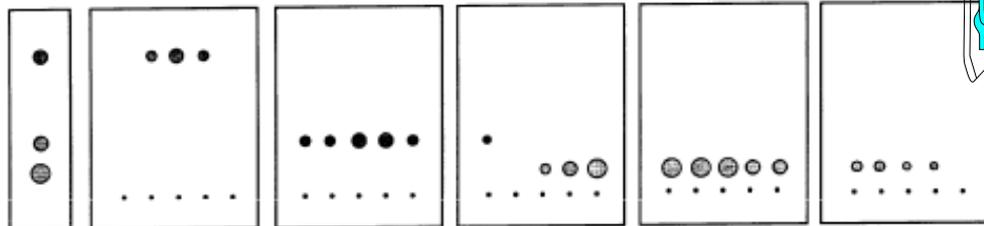
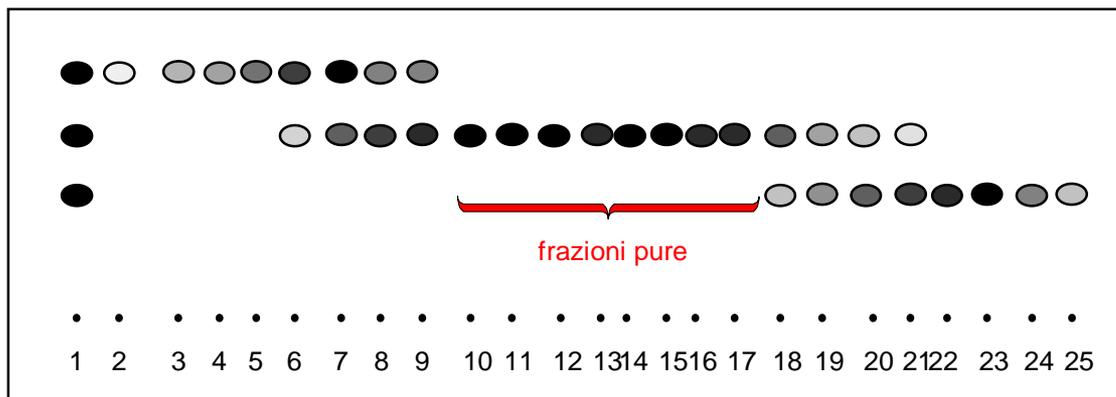


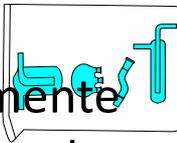
Figure 11.20 Ideal set of TLCs for a successful column



Se invece i parametri sono stati scelti male, può succedere che le varie zone si sovrappongano del tutto o in parte, in questo caso si ottiene una separazione scadente o nulla.

In entrambe le cromatografie su colonna (gravimetrica o flash) la scelta dell'eluente, della quantità di fase stazionaria (e conseguentemente del diametro della colonna) verranno fatte con l'ausilio della TLC.

Saranno pertanto tutti parametri che verranno scelti con l'ausilio dell'esperienza propria o di colleghi che hanno già sulle spalle molte colonne!!!



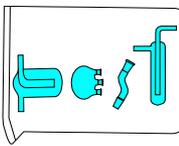
La **colonna gravimetrica** richiede l'utilizzo di fase solida non così finemente suddivisa come per la flash, quindi non opporrà alta resistenza all'eluente che dovrà attraversarla ma nel contempo ha una minor superficie di contatto e minor efficienza di separazione.

Come eluente si userà l'eluente che dal controllo su TLC separerà il prodotto dalle altre impurezze, con un R_f della prima macchia di 0.2 circa.

Il rapporto tra il peso della miscela da separare e la quantità di silice della fase stazionaria dovrà essere di 1:25.

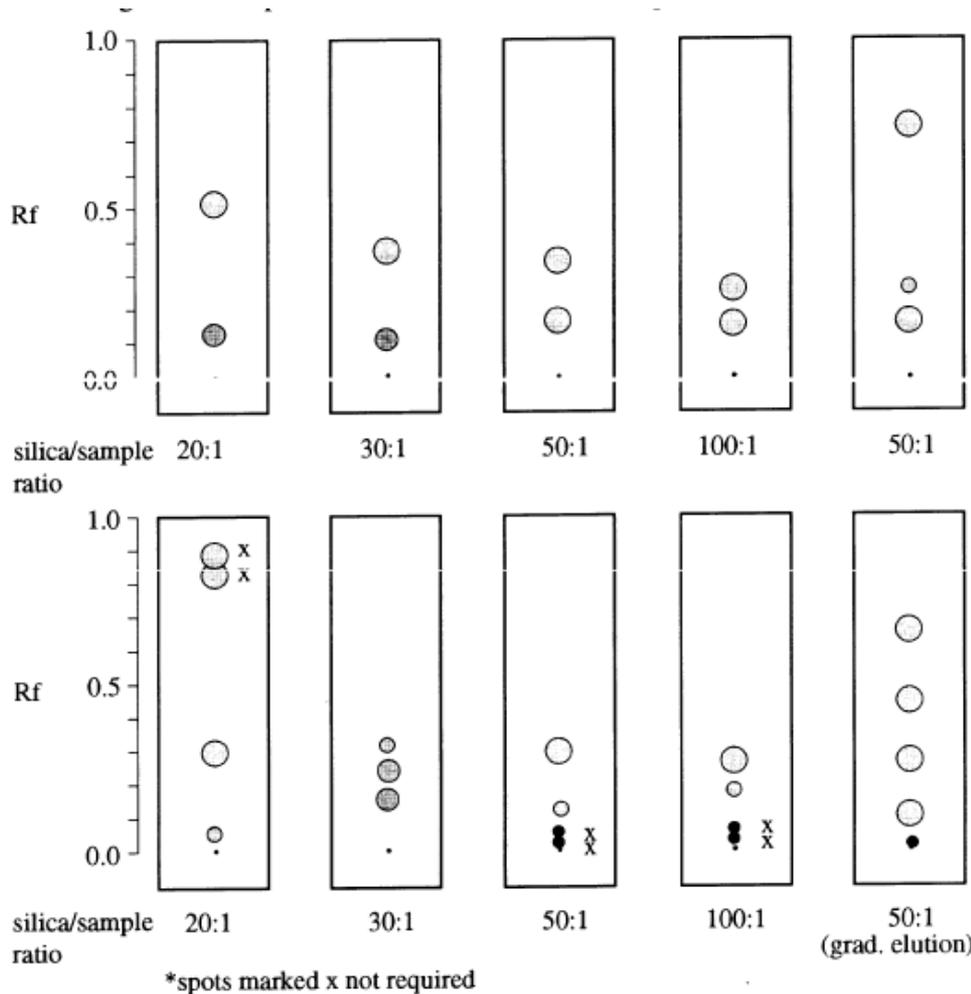
Il diametro della colonna verrà scelto in modo che il letto di silice abbia un'altezza di circa **20 cm**. Si calcolerà in base al volume occupato dalla silice, considerando che la sua densità è di circa 0.5 g/mL.

$$h = \frac{V}{\pi r^2} = 25$$



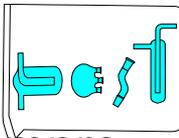
Per la **flash cromatografia** invece il valore di Rf può essere leggermente più elevato, fino a circa 0.3.

E' possibile poi rifarsi ai seguenti casi di TLC di controllo per scegliere la quantità di silice da usare rispetto al peso della miscela da separare:



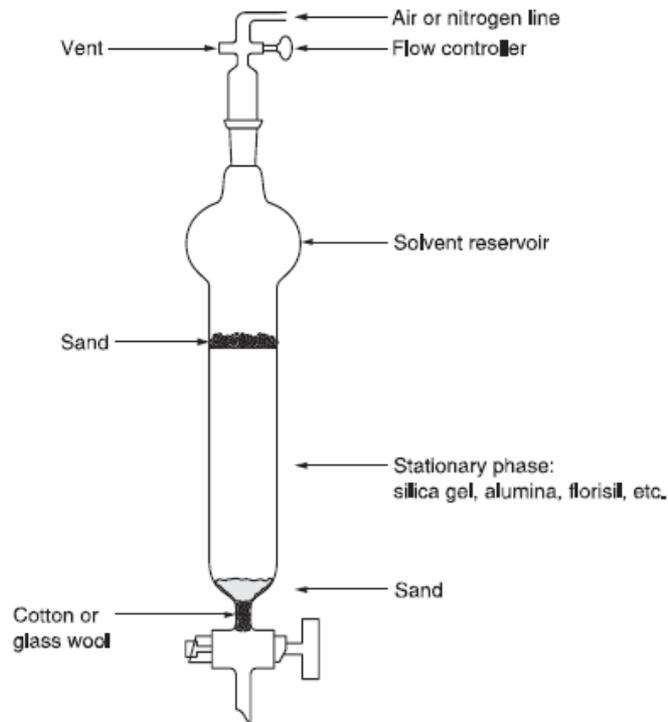
Quando il prodotto è ben separato dagli altri, un rapporto di circa 20/1 silice/miscela è sufficiente.

Se invece la separazione è più difficile, si può arrivare a 100/1.



Si userà sempre la stessa relazione per ricavare il raggio della colonna di vetro da scegliere. Bisogna mantenere questa volta l'altezza della colonna sempre di **15 cm** perché altezze maggiori non permetterebbero all'eluente di avere la stessa pressione dall'inizio alla fine della colonna.

$$h = \frac{V}{\pi r^2} = 15$$



Apparecchiatura richiesta per la flash cromatografia:

- Colonna di vetro con rubinetto di teflon e raccordo sferico femmina.
- Serbatoio per l'eluente.
- Giunto sferico maschio con rubinetto portagomme per il collegamento con la fonte di gas compresso.
- Provette raccoglifrazioni.
- Fonte di gas compresso (bombola o compressore).
- Set TLC di controllo eluato.

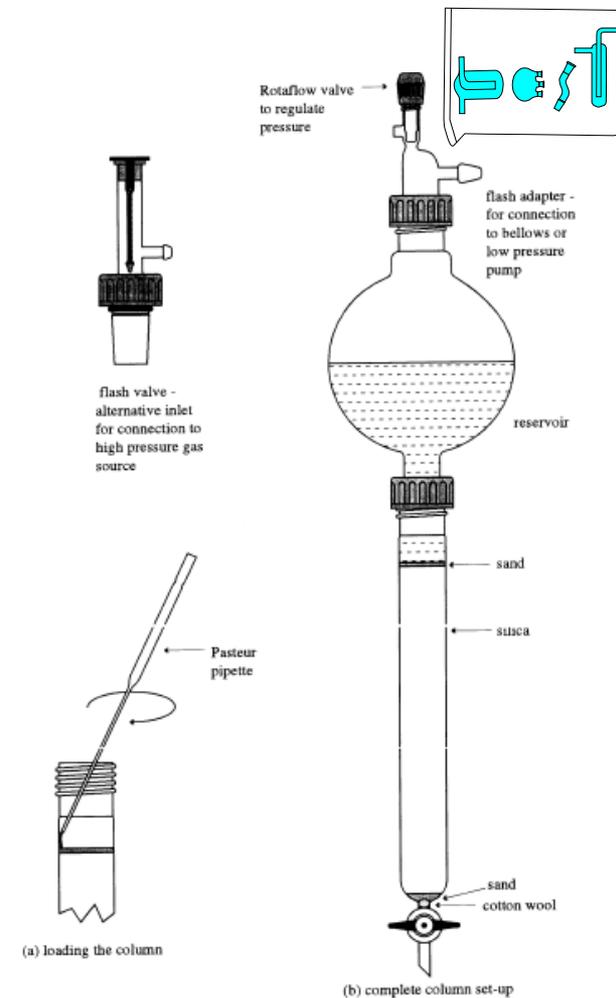
Figure 1.5 Typical flash chromatography setup.

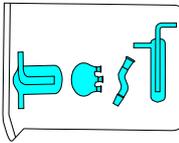
Deposizione del campione:

- Se è liquido: far scendere con cautela fino al livello della sabbia con una pipetta, poi aggiungere un batuffolo di cotone ed aggiungere l'eluente: mai il flusso dell'eluente dovrà fermarsi, altrimenti si verifica una diffusione delle bande. Solo il breve tempo necessario per riempire il serbatoio quando è vuoto. Mai si dovrà far andare a secco la colonna!!!

- Se è solido ed è solubile nell'eluente, lo si scioglierà nella minima quantità di eluente e poi si procederà come sopra.

- Se è solido ma insolubile nell'eluente, si dovrà depositarlo adsorbito in una piccola quantità di silice: lo si scioglie in un solvente bassobollente in cui è solubile, poi si aggiunge la silice in rapporto di peso 1/1,5, quindi si evapora il solvente, lo si "strippa" con eluente un paio di volte e poi si depone il polverino ottenuto alla base della colonna.



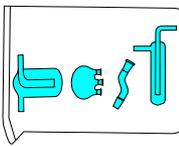


2. TLC preparativa

Utile per separare piccole quantità di composti con simile polarità. Simile alla TLC analitica, con l'unica differenza che lo strato di silice è più spesso e non dovrebbe contenere, se possibile, l'indicatore di fluorescenza.

Il campione viene deposto in strisciole continue, fatto eluire e poi prelevato insieme alla silice, per raschiamento. Con lavaggi con metanolo il composto verrà ripreso dalla silice, la soluzione metanolica filtrata e portata a secco.

3. MPLC



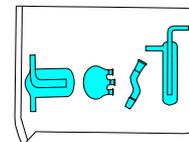
In questa cromatografia l'eluente è spinto per mezzo dell'utilizzo di una pompa. L'efficienza della separazione è leggermente maggiore che nella flash.

L'apparecchiatura è analoga all'HPLC:

- Pompa (una o due) che opera a 100 psi con una velocità di flusso controllabile > 100 ml/min.
- Colonna di vetro riempibili oppure di plastica usa e getta.
- Valvola di controllo della pressione.
- Tubi di connessione di teflon.
- Ghiera di connessione di plastica.
- Iniettore.
- Collettore di frazioni.
- Detector UV.



4. HPLC preparativo



L'apparecchiatura è analoga all'HPLC analitico ad eccezione di alcuni componenti che sono più grandi per permettere di iniettare e separare maggiori quantità di composto.

- Pompe che operano con flussi maggiori.
- Colonne più grandi.
- Iniettori più capienti.

Accorgimenti:

È necessario iniettare miscele che hanno già subito una purificazione cromatografica e sono prive di composti che non corrono su TLC che rovinerebbero la colonna, molto preziosa per questo tipo di apparecchiatura.

Colonna ed eluente si scelgono in base non più ad un controllo con TLC ma piuttosto con HPLC analitico.

Si vendono set di colonne gemelle, una adatta per un HPLC analitico, l'altra per un preparativo.

