

L'**ANALISI CHIMICA** si occupa di:

- separazione di miscele nei loro componenti originali;
- identificazione e dosamento dei singoli componenti.

Le miscele possono essere costituite da liquidi, solidi o gas e si dividono in:

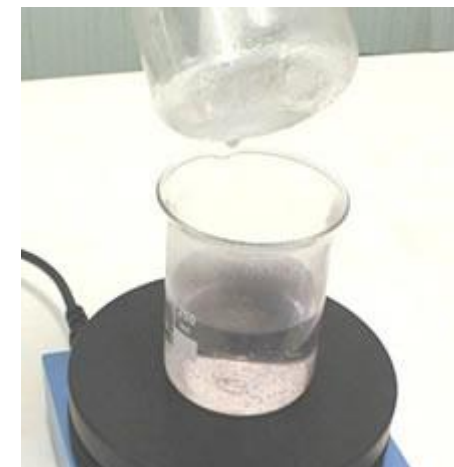
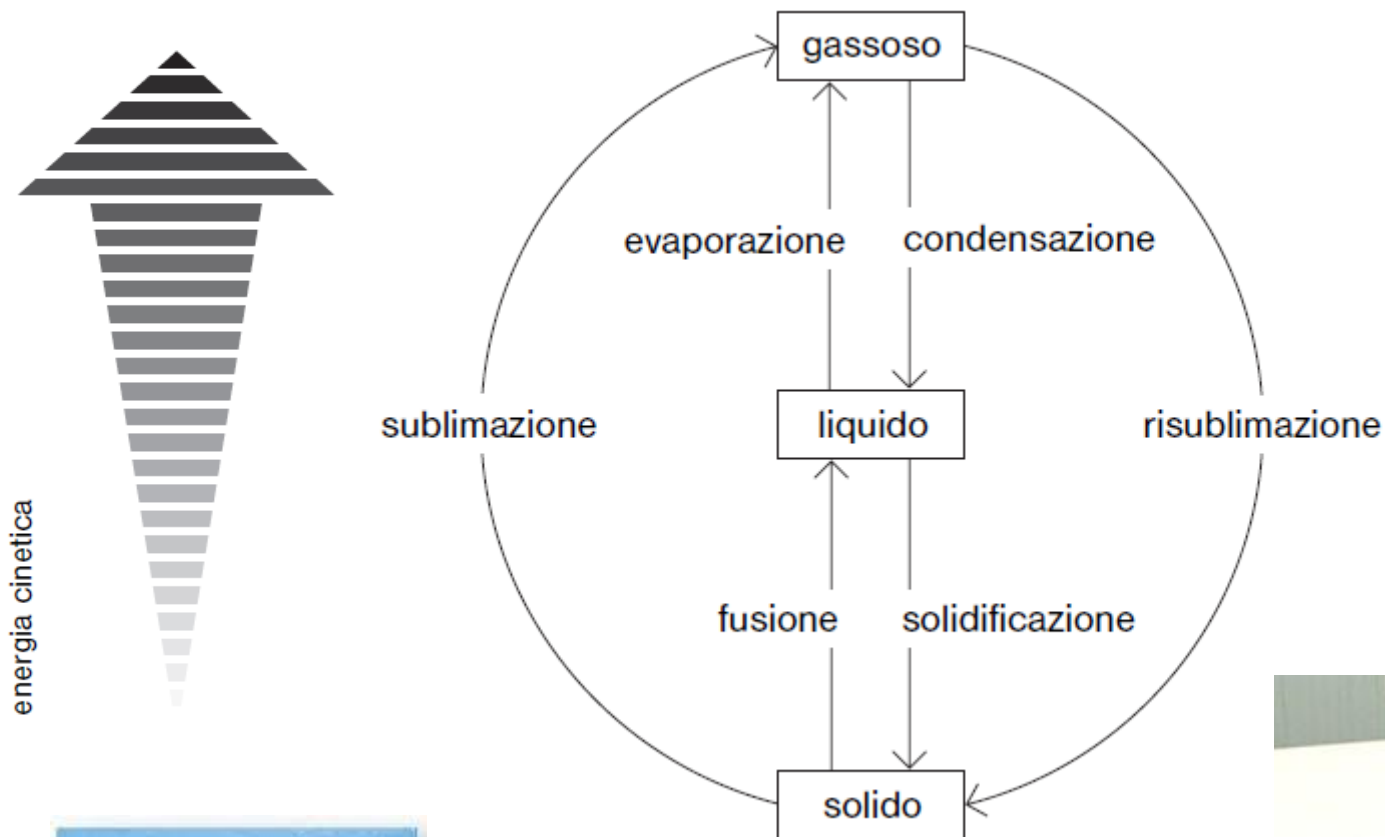
- **miscele omogenee**: sono quei sistemi nei quali i singoli componenti non sono più distinguibili tra di loro e si presentano in un'unica fase.
- **miscele eterogenee**: sono quei sistemi nei quali i componenti differiscono per proprietà fisiche e/o stato della materia. Una miscela eterogenea è costituita da due o più componenti facilmente distinguibili.

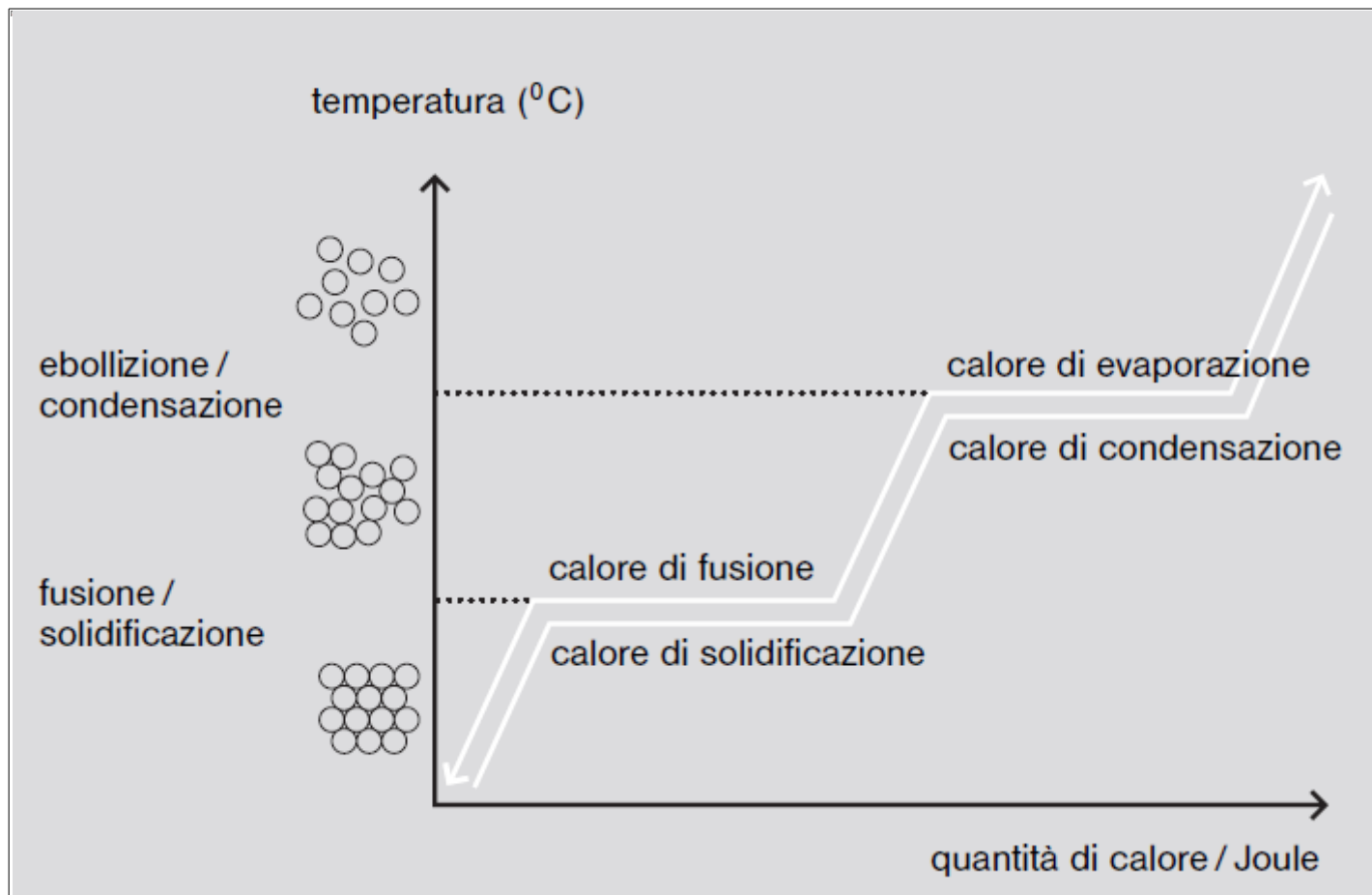
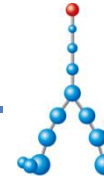
Per le miscele omogenee le tecniche di separazione più comuni sono:

- estrazione con solvente;
- cristallizzazione;
- distillazione;
- cromatografia.

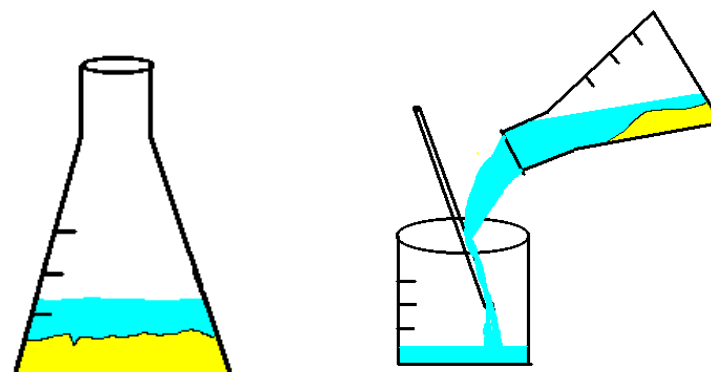
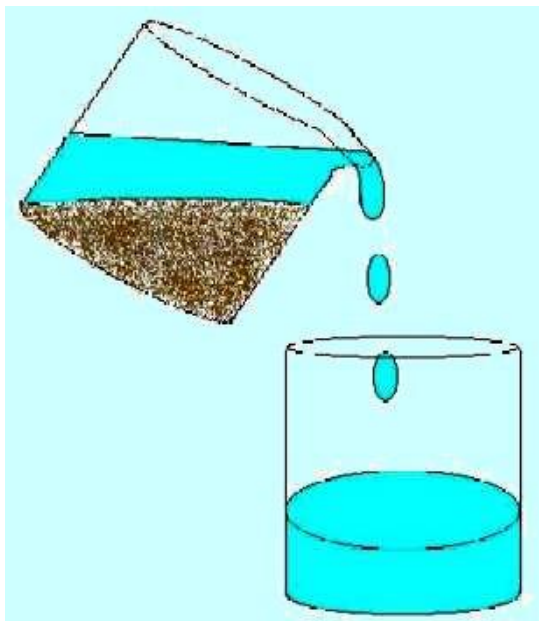
Per le miscele eterogenee le tecniche di separazione più comuni sono:

- evaporazione;
- filtrazione;
- centrifugazione.





Consiste nell'eliminazione del liquido sovrastante il solido (insolubile) per semplice travaso in un altro recipiente



### Difetti:

- è difficile da effettuare bene
- il solido rimane impregnato di liquido
- parte del solido può essere travasata con il solvente



Le tecniche di separazione per centrifugazione si basano sul comportamento delle particelle quando vengono sottoposte ad un campo centrifugo. Particelle in sospensione, se lasciate in stato di quiete, tenderanno a sedimentare per effetto della gravità.

La **SEDIMENTAZIONE** consiste nella separazione di materiale solido dal liquido in cui si trova in sospensione.

È ottenuta per caduta spontanea delle particelle solide per azione della gravità.

La velocità di sedimentazione dipenda da:

- densità del liquido e del solido;
- dimensione delle particelle solide;
- viscosità del liquido.

È un processo lento e molte volte incompleto.

Nella **centrifugazione** la velocità di sedimentazione di ogni particella è proporzionale alla forza centrifuga applicata. Le particelle sedimentano a velocità diverse a seconda della loro forma, densità, dimensioni e possono così essere separate.

La centrifuga è costituita da un rotore, con alloggiamenti per le provette, posizionato centralmente sull'albero motore. Alle particelle viene applicato un campo gravitazionale artificiale (campo centrifugo) ottenuto attraverso la rotazione ad alta velocità del rotore. E' fondamentale ricordarsi di bilanciare le provette, se i campioni non sono in numero pari si possono utilizzare tubi da centrifuga contenenti acqua distillata

Il campo centrifugo è funzione della velocità angolare del rotore ( $w$ ) e della distanza dall'asse di rotazione ( $r$ ). La velocità può essere espressa in radianti al secondo, ma più comunemente è espressa in RPM (rotations per minute)



Una particella solida  $m$ , sospesa nel tubo da centrifuga a una distanza  $r$  dall'asse di rotazione del rotore che gira con velocità angolare  $\omega$  è soggetta ad una forza centrifuga pari a :

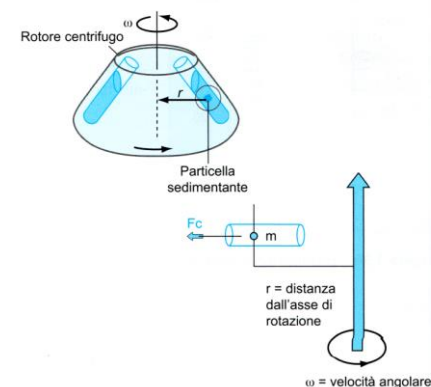
$$F = m \omega^2 r$$

Un criterio convenzionale di classificazione delle centrifughe si basa sulla forza centrifuga relativa (RCF = relative centrifugal force) da cui deriva il parametro  $RCF \times g$ , un numero che rappresenta un multiplo dell'accelerazione di gravità terrestre.

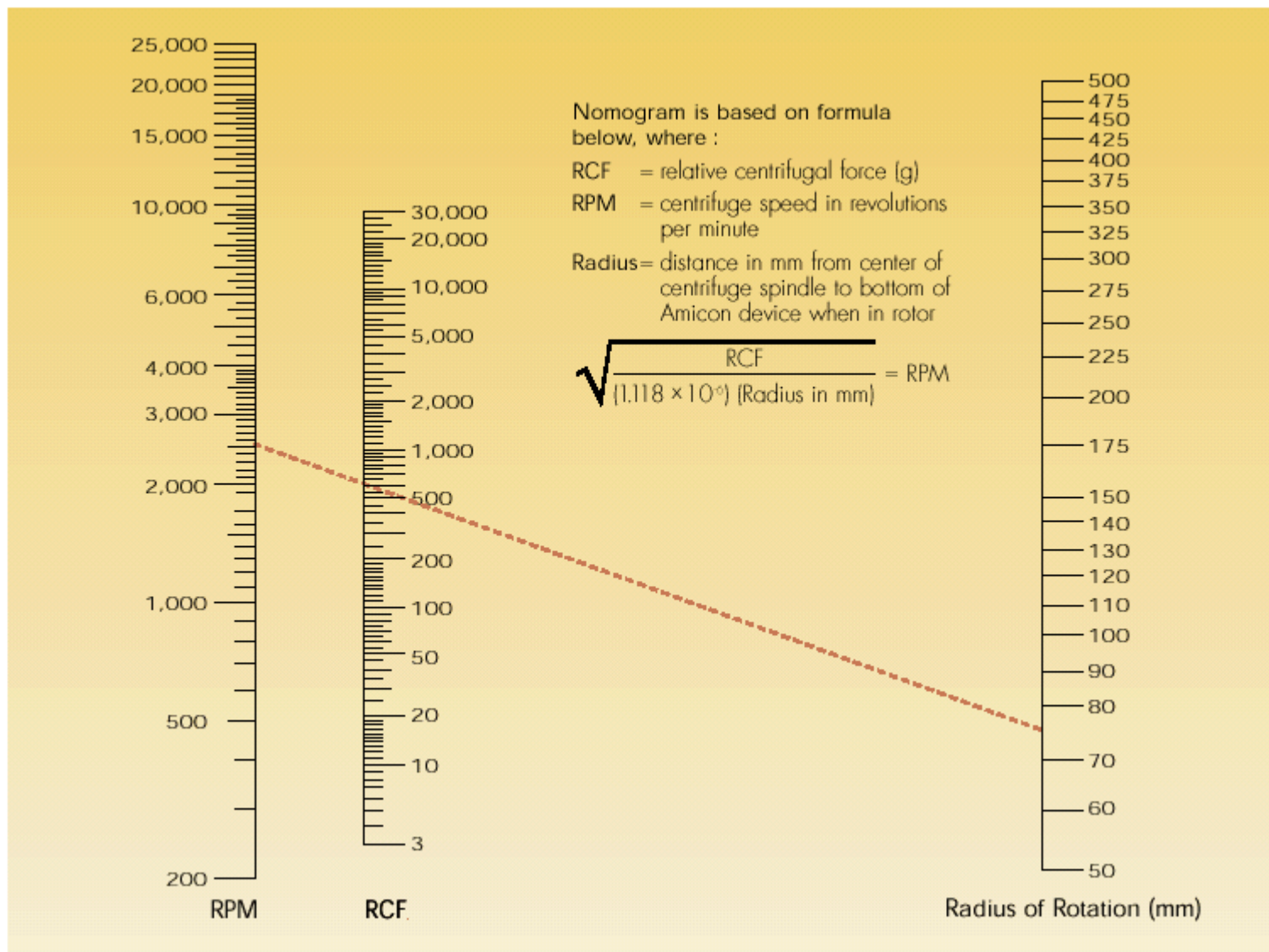
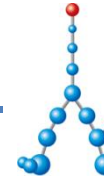
$$RCF = F/g = 1.118 \times 10^{-5} \text{ RPM}^2 r(\text{cm})$$

Le centrifughe sono suddivise in centrifughe a bassa, media, alta velocità ed ultracentrifughe.

Il sedimento ottenuto per centrifugazione (PELLET) è molto più compatto di quello ottenuto per sedimentazione naturale. Questo permette di separare facilmente il pellet dal SURNATANTE (la fase liquida sopra il pellet) per semplice decantazione. Per ottenere una buona separazione è necessario risospingere il pellet nel solvente , agitare bene e ricentrifugare. Dopo avere ripetuto il lavaggio per 3 o 4 volte il pellet sarà bagnato solo di solvente.









La filtrazione serve per allontanare una sostanza insolubile in un mezzo liquido disperdente sia che occorra recuperare il solido, sia che occorra recuperare il liquido o entrambe.

Le tecniche di filtrazione si suddividono in:

- filtrazione per gravità (con carta fa filtro);
- filtrazione in depressione (sotto vuoto, con filtro di Büchner);
- filtrazione selettiva per membrane filtranti.





Si esegue con filtro a pieghe o a cono su imbuti di vetro.

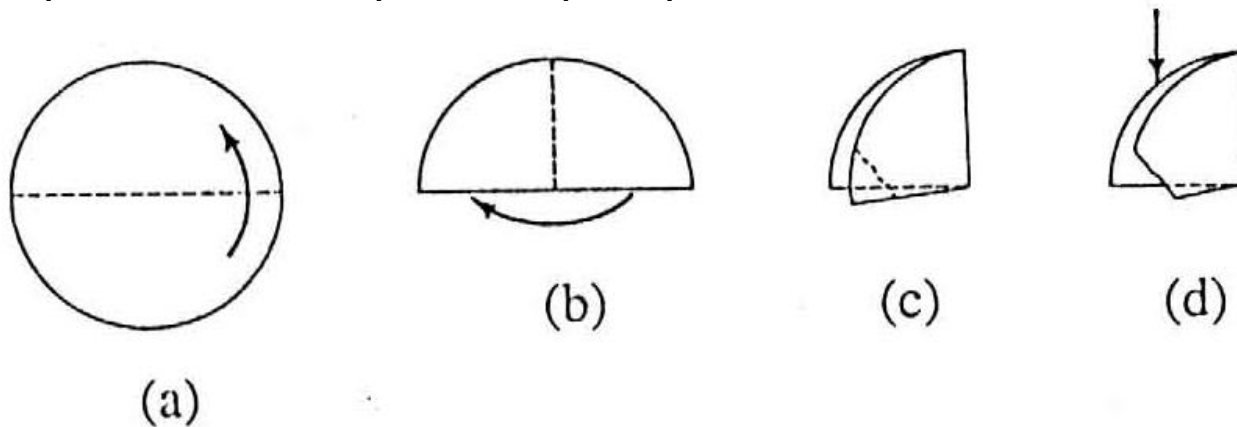
Si usano filtri di cellulosa (carta) a diversa porosità, in funzione della dimensione dei pori variano:

- la velocità di filtrazione;
- la dimensione delle particelle trattenute dal filtro.

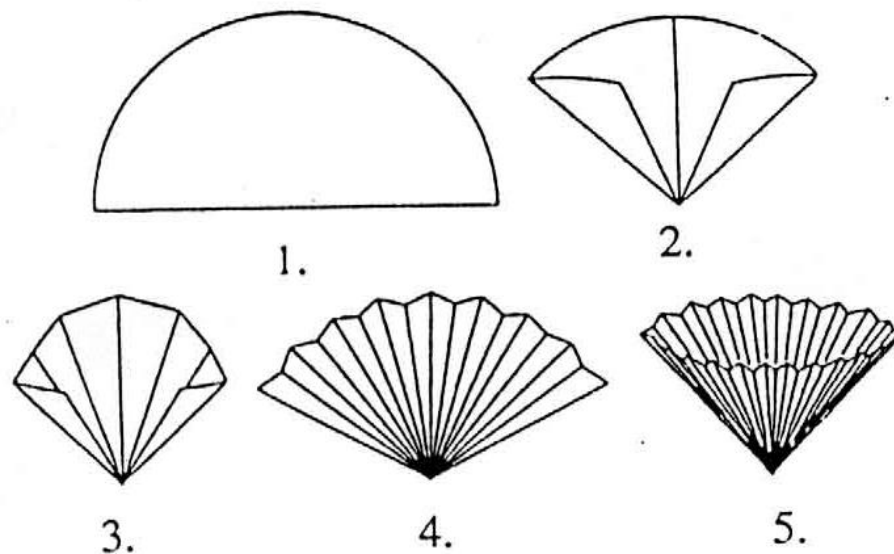
### Tipi di carta da filtro (un esempio di classificazione)

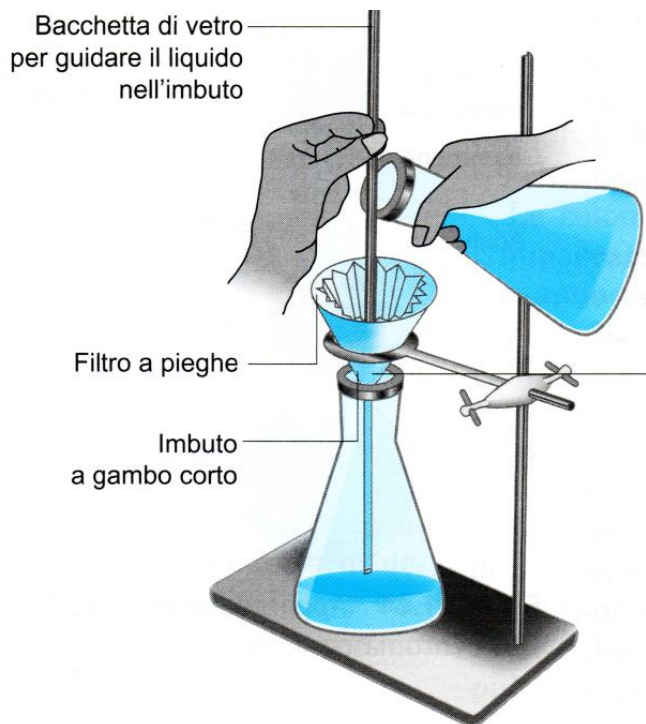
Rapida L	resistente a lavaggi ripetuti
Rapida A	adatta per precipitati fini
Extra rapida	adatta per precipitati non troppo fini

Il filtro liscio permette il recupero del precipitato.



Il filtro a pieghe non permette il recupero del precipitato.





**Figura 1.46** La filtrazione su imbuto per gravità viene eseguita utilizzando un filtro di carta possibilmente “a pieghe” in modo da aumentare la superficie filtrante. Il soluto solido rimarrà sul filtro, mentre il solvente passerà nella beuta inferiore.

Il modo corretto per filtrare per gravità è:

- si bagna il filtro con una piccola quantità di solvente di cui è costituita la fase liquida della miscela da filtrare per far aderire il filtro alle pareti dell'imbuto e per saturare i pori del filtro
- si tiene il filtro fermo con una bacchetta di vetro
- si decanta la maggior parte del surnatante lungo la bacchetta poi si trasferisce il solido aiutandosi con la bacchetta
- si lava il residuo solido per 3 o 4 volte con il solvente

È usata quando bisogna conservare il solido filtrato e/o il liquido, per effettuarla occorre una vetreria apposita:

- 1) Pompa da vuoto
- 2) Beuta codata o provetta codata
- 3) Imbuti di vetro o porcellana (Büchner)
- 4) Cono in gomma (coni Güko)



La filtrazione sotto vuoto permette di aumentare la velocità di filtrazione, soprattutto quando si devono filtrare sistemi finemente dispersi. Il vuoto serve per creare un gradiente pressorio ai due lati del filtro in modo che la pressione atmosferica esterna spinga il solvente attraverso il filtro aumentando la velocità di filtrazione



- ritagliare e posizionare il filtro di cellulosa all'interno dell'imbuto prescelto;
- inumidire il filtro con il solvente;
- azionare il vuoto;
- versare la miscela mantenendola sotto costante agitazione;
- lavare il precipitato raccolto con un po' di solvente o con le acque di filtrazione;
- lasciare il precipitato sotto azione del vuoto per farlo asciugare;
- spegnere il vuoto (mai prima di aver ventilato l'apparecchiatura)
- trasferire il solido dal filtro ad un apposito contenitore con una spatolina.

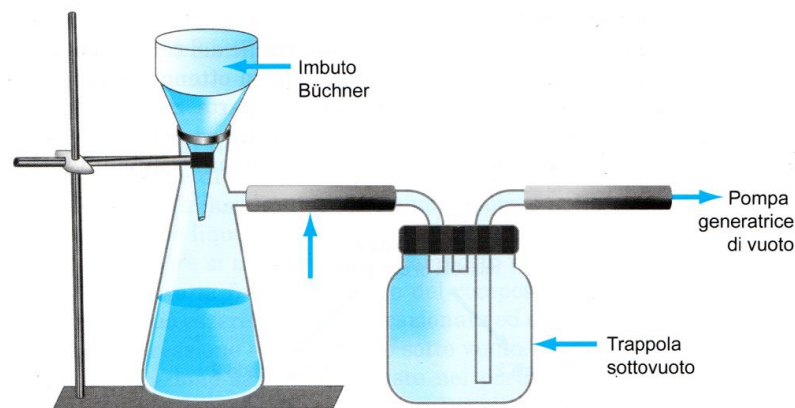
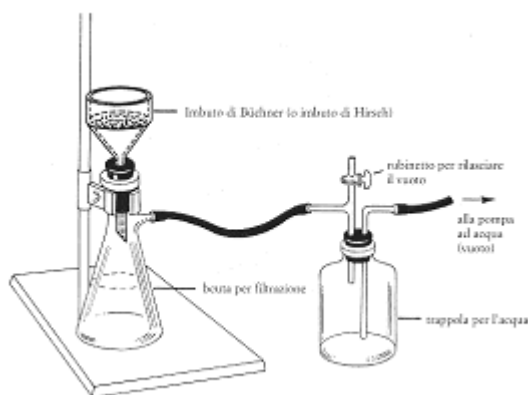
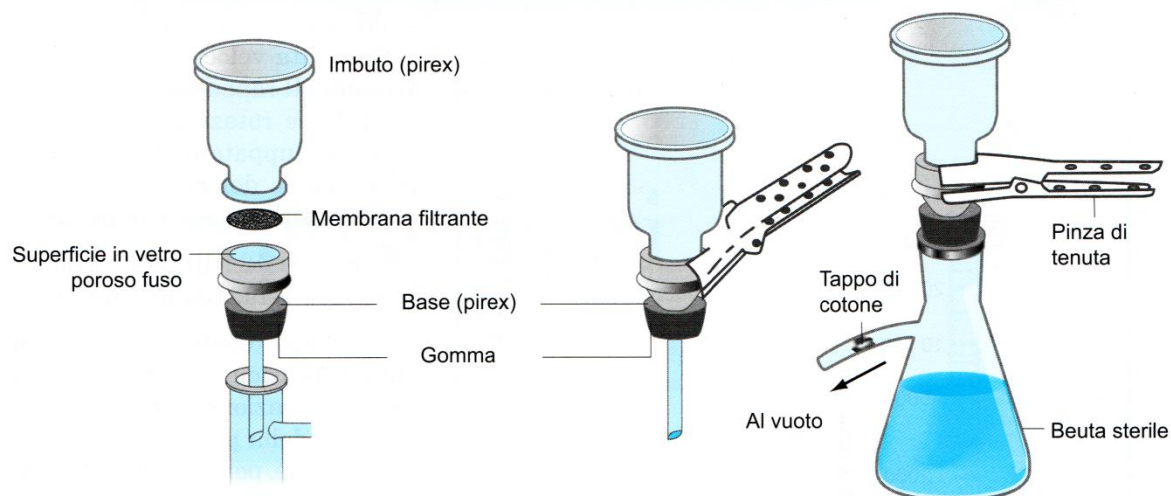


Figura 1.7 Filtrazione dei cristalli sotto vuoto.



## Filtrazione selettiva per membrane filtranti

Viene effettuata sotto vuoto o esercitando una pressione sopra il filtro costituito da membrane di materiale plastico a porosità variabile. È molto usata in campo biologico ed immunologico.



**Figura 1.48** Filtrazione selettiva su membrane filtranti. Questa tecnica è molto simile alla precedente, ma consente un'elevata filtrazione ed è utile per separare particelle molto piccole o per purificare solventi utili per tecniche più sensibili.







La **crystallizzazione** è una tecnica di purificazione di miscele omogenee di solidi. Ci consente di ottenere una sostanza solida, allo stato cristallino, separandola da una soluzione in cui restano disciolte le impurezze.

Le impurezze possono derivare da decomposizione della sostanza o essere contaminanti derivanti dal processo di estrazione o di sintesi.

La cristallizzazione sfrutta la variazione di solubilità in funzione della temperatura. Normalmente la solubilità aumenta con l'aumentare della temperatura, quindi se si scioglie una sostanza portando all'ebollizione un piccolo volume di solvente nel quale essa è poco solubile a temperatura ambiente, per raffreddamento si assisterà alla precipitazione della sostanza sotto forma di solido cristallino.

Una sostanza solida può essere purificata mediante:

- **crystallizzazione semplice**: se le impurezze costituiscono al massimo il 5-10 %;
- **crystallizzazione frazionata**: se le impurezze sono presenti in percentuale maggiore.

Dopo aver sciolto una sostanza a caldo portando all'ebollizione la minor quantità di solvente possibile si ha una **soluzione sovrassatura**, ossia una soluzione in cui la quantità di soluto disciolto è superiore a quella che il solvente è in grado di solvatare a freddo. La cristallizzazione ha inizio quando durante il processo di raffreddamento si raggiungerà la temperatura alla quale la sostanza non è più solubile nel solvente scelto.

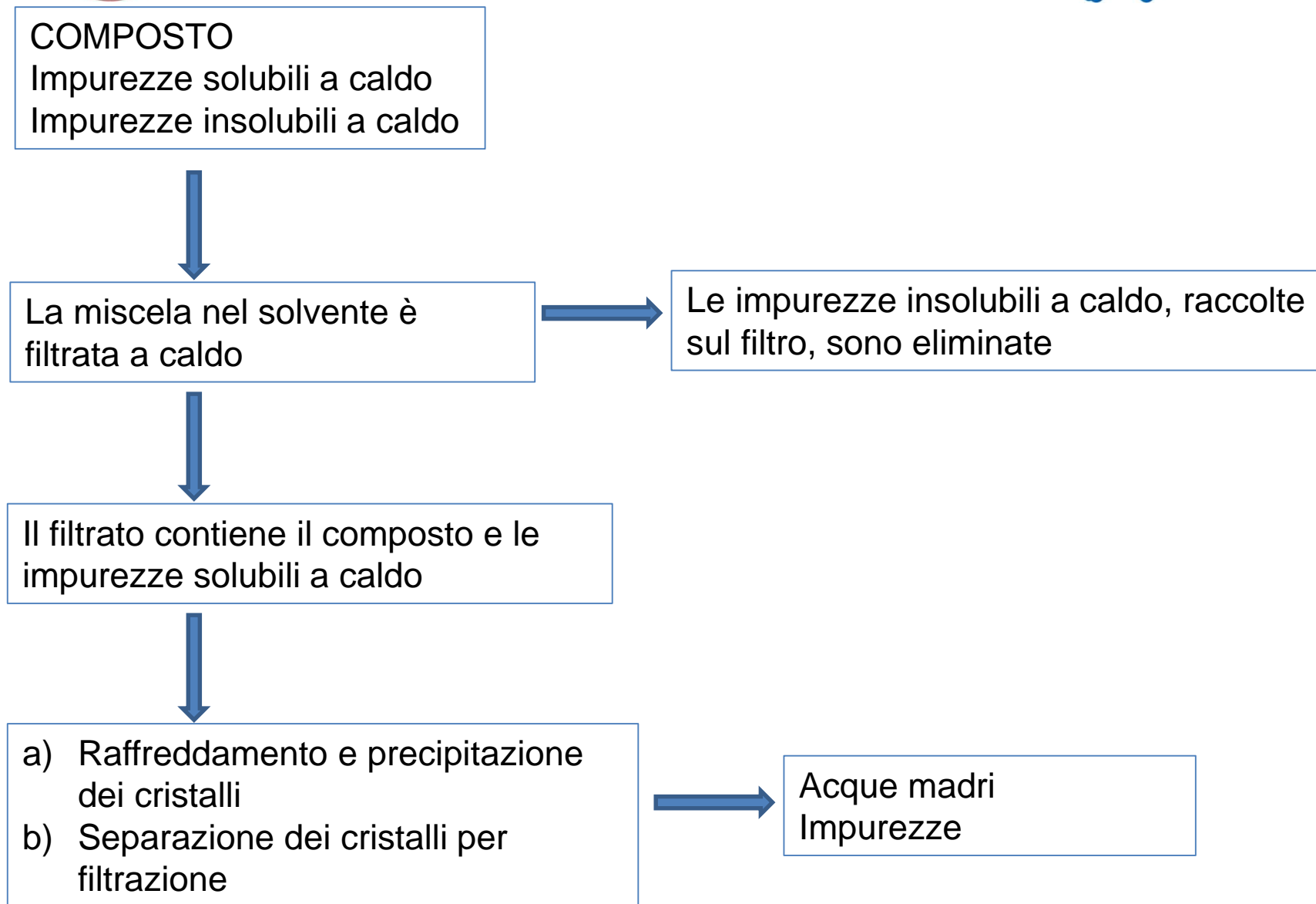


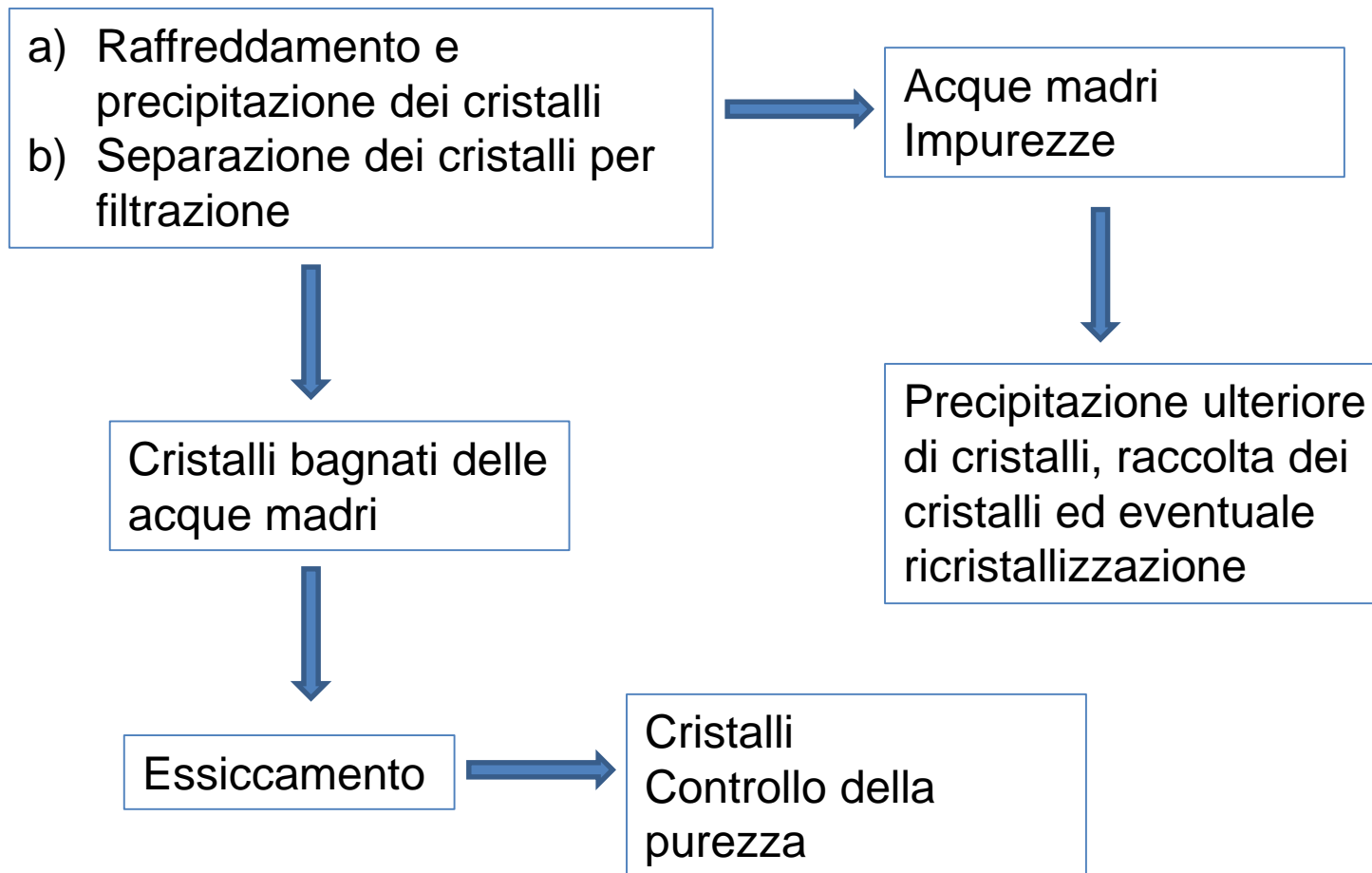
La cristallizzazione ha due fasi distinte:

- **nucleazione**: si formano aggregati microscopici di atomi o ioni che mostrano già la struttura regolare del cristallo;
- **accrescimento**: i nuclei più grandi si accrescono formando i cristalli veri e propri, quelli più piccoli spesso si ridisciolgono.

Per la cristallizzazione di un composto da un solvente sono necessarie le seguenti condizioni:

- il composto da cristallizzare deve essere più solubile nel solvente a caldo che a temperatura ambiente;
- il composto da purificare non deve reagire con il solvente;
- le impurezze solubili nel solvente a caldo lo devono essere anche a freddo;
- le impurezze insolubili anche a caldo nel solvente devono essere eliminate per filtrazione;
- la volatilità del solvente non deve essere eccessiva per evitare che cristallizzino anche le impurezze per evaporazione rapida del solvente;
- il composto deve precipitare allo stato cristallino.





La cristallizzazione viene effettuata secondo una sequenza di passaggi:

- scelta del solvente;
- solubilizzazione a caldo, seguita da filtrazione e da decolorazione con carbone attivo, se necessario;
- raffreddamento della soluzione;
- filtrazione dei cristalli formatisi;
- essiccamento dei cristalli;
- controllo della purezza dei cristalli ottenuti.



**Figura 1.5** Filtrazione a caldo su filtro a pieghe.

Il solvente di cristallizzazione ideale deve:

- essere inerte nei confronti della sostanza da cristallizzare;
- essere caratterizzato da volatilità intermedia;
- possedere elevato potere solvente a caldo e basso a freddo;
- essere poco tossico.





Solvente	T ebollizione (°C)	Solvente	T ebollizione (°C)
Acetato di etile	78	Esano	68
Acetone	56	Etanolo	78
Acetonitrile	82	Etere di petrolio	40-60
Acido acetico	118	Etere etilico	35
Acqua	100	Etilmetilchetone	80
Cicloesano	80	Metanolo	65
Cloroformio	61	Tetracloruro di carbonio	77
Diclorometano	41	Piridina	115
Diossano	101	Tetraidrofurano	66

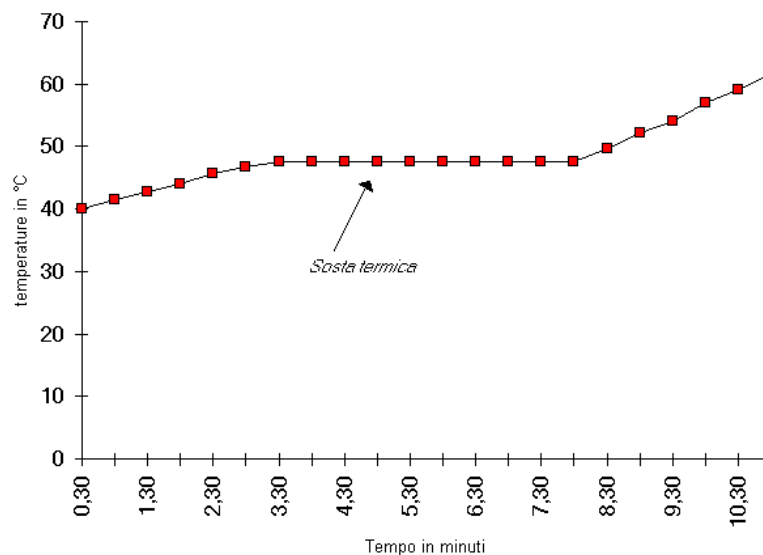


Per migliorare la cristallizzazione evitando la formazione di olii e la non riprecipitazione del solido si possono eseguire alcuni accorgimenti:

- si può aggiungere alla soluzione sovrasatura fredda un cristallo di composto puro;
- la cristallizzazione può iniziare grazie ad un sito di cristallizzazione, quale una bacchetta di vetro con una superficie irregolare;
- si può indurre la cristallizzazione sfregando il campione oleoso con una bacchetta di vetro;
- si può abbassare la temperatura della soluzione per diminuire la solubilità del campione;
- si può provare a concentrare a caldo la soluzione e successivamente raffreddare lentamente.



**La fusione** di un solido consiste nella distruzione della sua struttura cristallina quindi nella sua trasformazione in un liquido. La temperatura alla quale avviene tale passaggio è il punto di fusione.



Questa temperatura è caratteristica di una sostanza e può costituire un **elemento di identificazione** perché è praticamente indipendente dalla pressione esterna, mentre varia in presenza di sostanze estranee e per questo può costituire un **criterio di purezza**.

Le sostanze pure hanno un punto di fusione netto esattamente definito: il cambiamento di temperatura da solido a liquido avviene in 0.5-1 °C.



Le sostanze **solide amorfe** non hanno un punto di fusione netto, fondono in un intervallo di temperatura più ampio, il corpo amorfo prima diventa molle e poi un liquido.

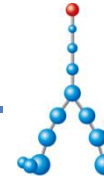
Nelle **sostanze impure** l'intervallo di fusione può essere anche di alcuni gradi centigradi. Di regola un intervallo di fusione ampio indica che la sostanza è impura, ma può anche indicare che la sostanza si decompone durante la fusione.

Nel punto di fusione la tensione di vapore del solido e del liquido si uguagliano, se ci sono delle impurezze la tensione di vapore si abbassa e così farà anche il punto di fusione.

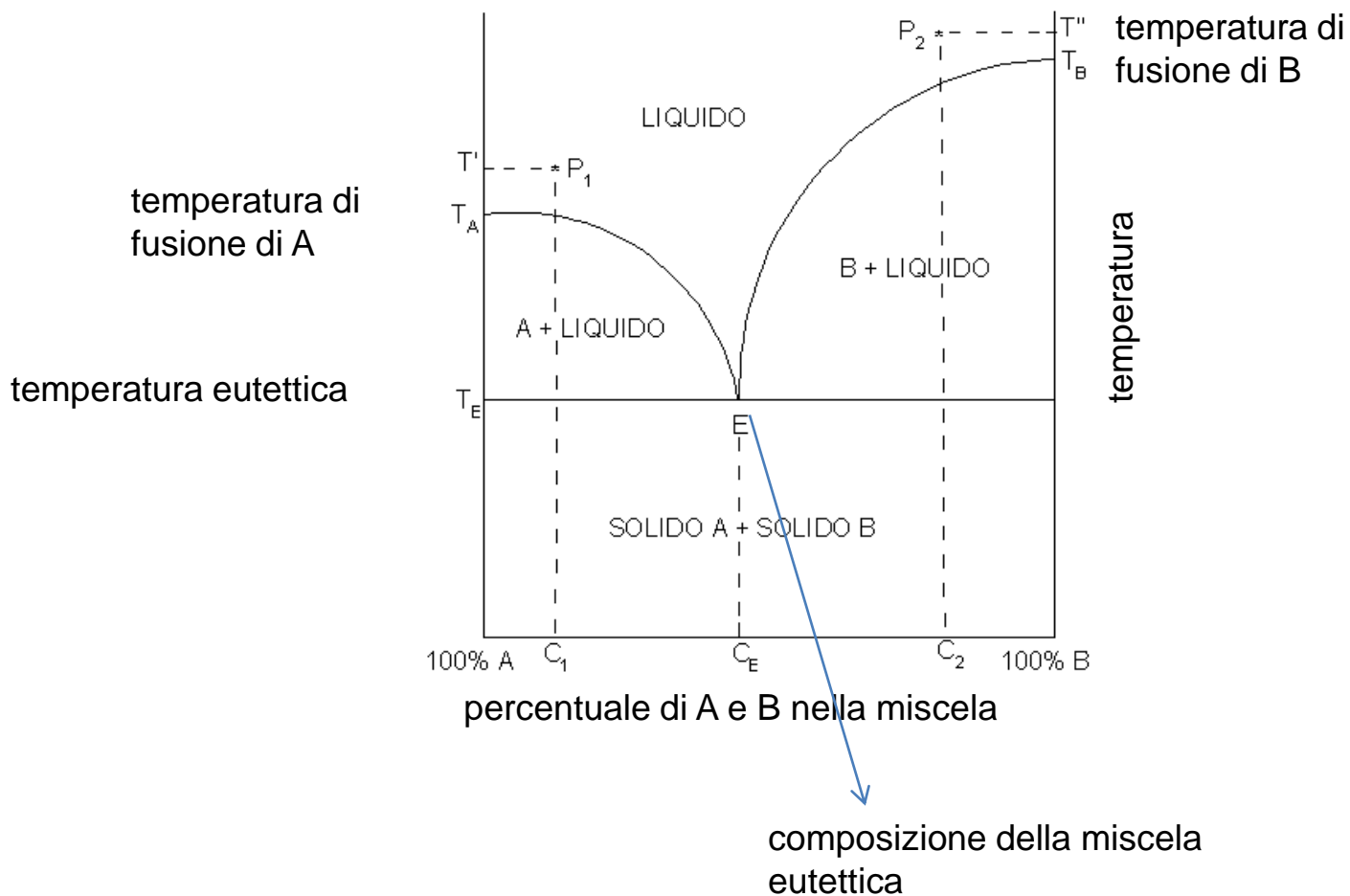
Nel caso di un **sistema binario** (miscela di due composti) al variare della composizione della miscela varia il valore del punto di fusione di entrambi i composti e la miscela fonderà in un intervallo più o meno ampio di temperatura.

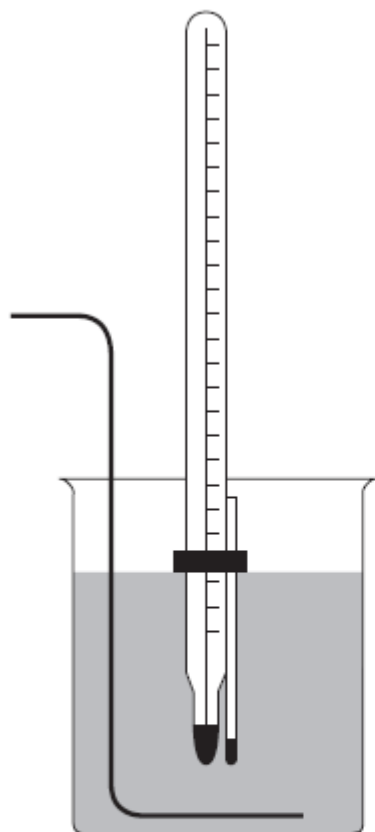
In alcuni casi particolari, in corrispondenza di un definito valore della composizione della miscela, esiste un minimo della temp. di fusione detto **Temperatura eutettica**.

Ciò significa che esiste un rapporto di miscelazione di queste due sostanze che durante la fusione si comportano come una sostanza pura e che hanno quindi un punto di fusione definito con precisione. Se il rapporto di miscelazione delle sostanze non è quello della miscela eutettica, la miscela inizia a fondere alla temperatura eutettica in una quantità corrispondente al rapporto eutettico. Successivamente la fusione eutettica residua ed i cristalli di uno dei due composti puri fondono all'interno di un intervallo di fusione.

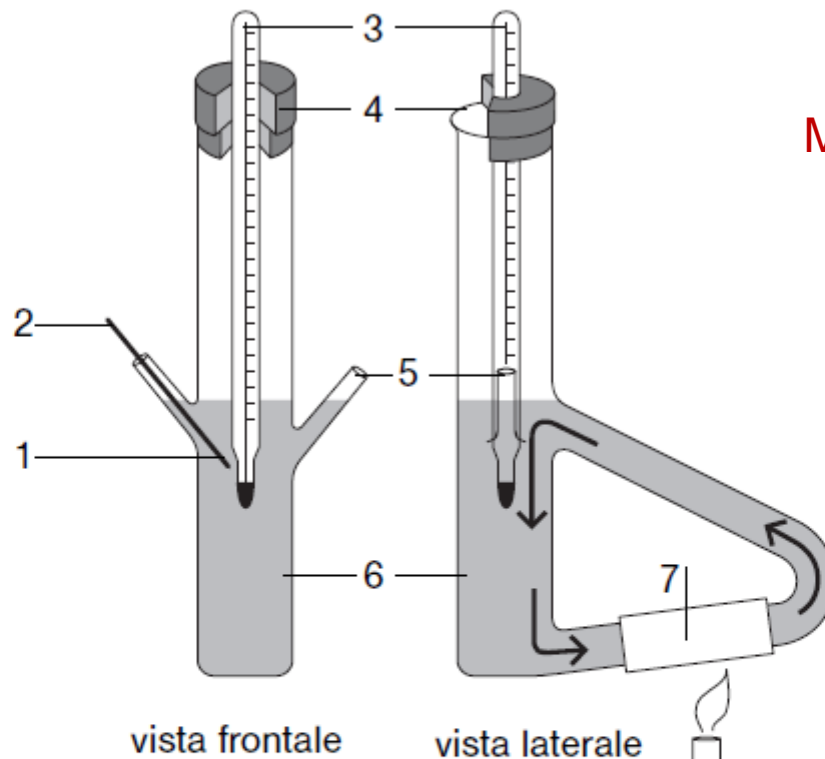


### Diagramma di stato di una miscela binaria di A e B con punto eutettico





punto di fusione  
in bicchiere

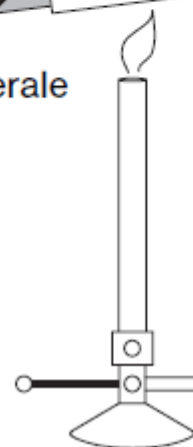


vista frontale

vista laterale

## Metodi obsoleti

1. sostanza
2. tubo capillare
3. termometro
4. tappo in gomma con tacca
5. apertura per l'inserimento dei tubi capillari
6. liquido del bagno
7. rivestimento protettivo in lamiera





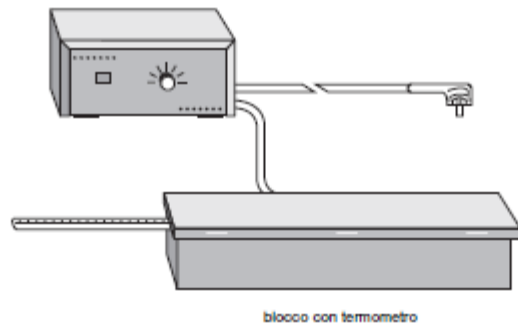
Ci sono sostanze che durante il processo di fusione si decompongono o che hanno la tendenza ad effettuare modificazioni polimorfe. Per queste sostanze la farmacopea prevede il metodo del punto di fusione immediato. Con questo metodo non si ha alcun effetto della temperatura sulla sostanza prima del raggiungimento del punto di fusione.

Il metodo si basa sul principio di un blocco di metallo riscaldabile che viene riscaldato in modo uniforme. Alcuni cristalli della sostanza da analizzare vengono sparsi su questo blocco ad intervalli regolari. La prima temperatura alla quale la sostanza fonde viene letta come  $t_1$ . Il riscaldamento viene disinserito e durante il raffreddamento si continuano a spargere piccoli campioni della sostanza sul blocco ad intervalli regolari.  $t_2$  è la temperatura alla quale la sostanza smette di fondere immediatamente quando tocca il metallo.

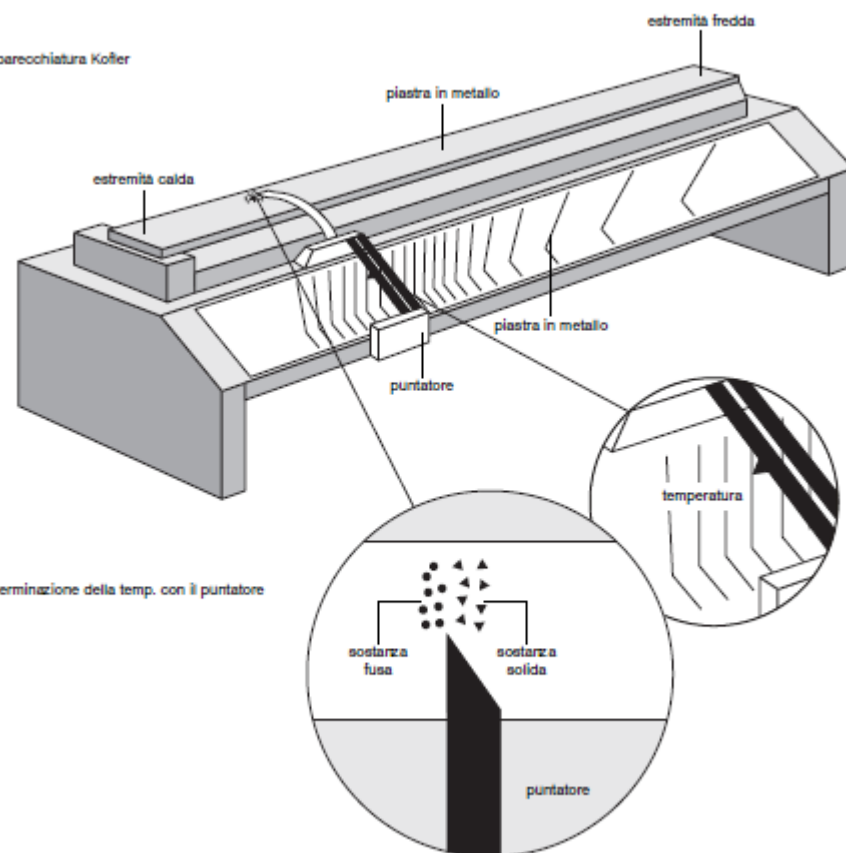
Il punto di fusione immediato risulta quindi dalla formula:

$$\frac{t_1 + t_2}{2}$$

a) Bloc Maquenne



b) apparecchiatura Kofler





Poiché il punto di fusione dipende dal metodo di determinazione (punto iniziale, velocità di riscaldamento, metodo di misurazione della temperatura) la Farmacopea ha previsto un metodo standard che prevede l'utilizzo dell'apparecchio per il punto di fusione dotato di fornello elettrico, alloggiamento per tre capillari aperti e un oculare per osservare la fusione

**Metodo di farmacopea:** inserire il campione a temperatura inferiore del p.f. di 10 °C, velocità di riscaldamento 1 °C / min

Sostanze chimicamente molto diverse possono avere punti di fusione molto simili.

**Il punto di fusione diviene un sicuro mezzo di identificazione di un composto incognito solo se si ha a disposizione un campione autentico come confronto con cui effettuare il punto di fusione in miscela inserendo in un capillare il campione incognito, in uno lo standard e nel terzo la miscela e misurando in contemporanea il punto di fusione dei tre campioni**





Sostanza	Punto di fusione (°C)
Metano	-182.5
Acqua	0
D(+)-Glucosio	150-152
Aldeide cinnamica	-7.5
Eugenolo	-12 - -10
Vanillina	80-81
Caffeina	227-228
Cloruro di sodio (sale da tavola)	801

È il passaggio di una sostanza direttamente dallo stato solido a quello gassoso.

È applicabile solo a sostanze termostabili e dotate di tensione di vapore sufficientemente elevata a temperatura inferiore a quella di fusione.

I solidi, come i liquidi possiedono una tensione di vapore i cui valori risultano generalmente piccoli essendo le energie di legame maggiori nei solidi che nei liquidi.

Esistono tuttavia sostanze solide caratterizzate da alte tensioni di vapore.

Essenzialmente tale apparecchio è costituito da un tubo chiuso e munito di connessione per praticare il vuoto. Nel suo interno è inserito un condensatore raffreddato ad acqua. L'esterno del tubo è riscaldato nella parte terminale dove si trova la sostanza da sublimare.

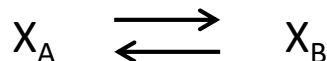




Proprietà chimico-fisiche come solubilità, idrofobicità (lipofilia) e dissociazione acido-base sono determinanti per il passaggio del soluto tra fasi liquide fra loro immiscibili. Bisogna inoltre tenere presente la reattività del soluto nel mezzo estraente.

Il processo di estrazione di un soluto dalla matrice, in cui si trova disperso, comporta solitamente un processo di solubilizzazione selettivo che consente il passaggio del soluto nella fase estraente scelta con l'esclusione delle sostanze interferenti.

La maggior parte dei soluti di interesse farmaceutico è costituita da composti organici dispersi in matrici liquide e solide. L'estrazione di un soluto X da una fase A viene effettuata mettendo a stretto contatto la fase A con una seconda fase B immiscibile con A. In queste condizioni si avrà una distribuzione del soluto X tra le due fasi che, ad una definita temperatura, raggiungerà, in tempi più o meno rapidi, un equilibrio (*Legge di distribuzione di Nerst*)





La costante di equilibrio (*costante di distribuzione*) è data da:

$$K = \frac{[X]_B}{[X]_A}$$

dove:

$[X]_B$  = concentrazione del soluto estratto (fase B)

$[X]_A$  = concentrazione del soluto rimasto nella fase di partenza (fase A)

L'equilibrio dovrebbe essere spostato a destra in modo da avere un alto valore di K, e quindi essere in grado di estrarre X dalla fase A alla fase B.

Quando le due fasi A e B fra le quali si distribuisce il soluto X sono due liquidi fra loro non miscibili (acqua/solvente organico) si usa il termine *ripartizione* di X tra le due fasi e si definisce il **coefficiente di ripartizione P**:

$$K = \frac{[X]_B}{[X]_A} = \frac{[X]_O}{[X]_A} = P$$



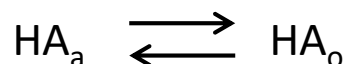


Il coefficiente di ripartizione  $P$  è una misura dell'idrofobicità del soluto. Alti valori di  $P$  esprimono alta idrofobicità o lipofilia del soluto, infatti un soluto apolare è incapace di formare legami idrogeno con l'acqua, che a sua volta tenderà a respingere il soluto.  $P$  è un parametro importante per descrivere il passaggio di soluti fra acqua e fasi biologiche idrofobiche e tra acqua e solventi organici idrofobici.

Il coefficiente di ripartizione si riferisce alla situazione in cui il soluto si trova nella stessa forma molecolare nelle due fasi.

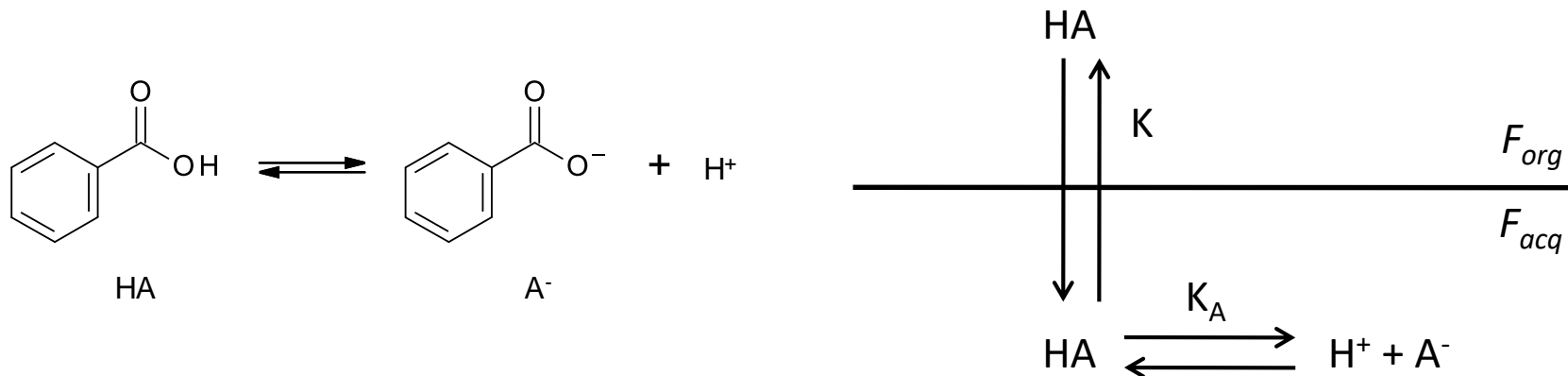
La maggior parte dei soluti di interesse farmaceutico è costituita da acidi o basi deboli che in fase acquosa possono essere ionizzati a seconda del pH del mezzo.

Consideriamo la ripartizione dell'acido benzoico (HA) tra etere (solvente organico estraente) ed acqua acida (fase acquosa). In questo caso avremo la stessa specie molecolare HA nelle due fasi, perché l'acido benzoico non è ionizzato, e quindi:



$$K = P = \frac{[\text{HA}]_o}{[\text{HA}]_a}$$

Se invece la fase acquosa non è acidificata l'acido benzoico sarà in parte dissociato:



In questo caso si considerano tutte le specie molecolari presenti e si determina il **rapporto di distribuzione D**:

$$D = \frac{[\text{HA}]_o}{[\text{HA}]_a + [\text{A}^-]_a}$$



Se l'obiettivo dell'estrazione è quello di trasferire un soluto da una fase acquosa ad una fase organica allora occorre aggiustare gli equilibri acido-base in ambiente acquoso, regolando il pH del mezzo, in modo da avere il soluto nella forma idrofobica più solubile nel solvente organico. Diversamente, se ai fini dell'analisi è più conveniente avere il soluto in fase acquosa, allora occorre aggiustare il pH del mezzo perché il soluto sia nella forma ionizzata più solubile in acqua.

$$P = \frac{[HA]_o}{[HA]_a} \quad K_A = \frac{[H^+]_a [A^-]_a}{[HA]_a}$$

$$D = \frac{[HA]_o}{[HA]_a + [A^-]_a} = \frac{[HA]_o}{[HA]_a + \frac{K_A [HA]_a}{[H^+]}} = \frac{[HA]_o}{[HA]_a \left( \frac{K_A}{[H^+]} + 1 \right)}$$

$$D = P \frac{[H^+]}{[H^+] + K_A}$$



$$D = P \frac{[H^+]}{[H^+] + K_A}$$

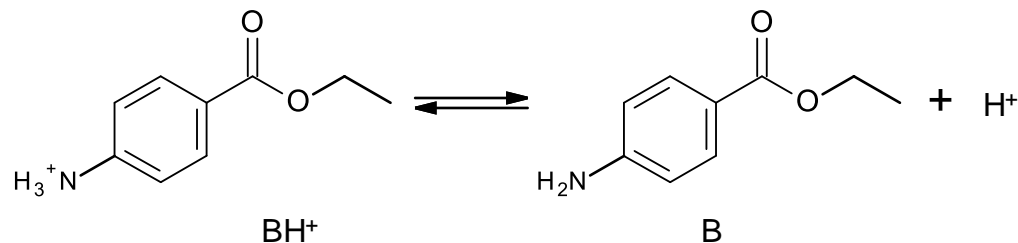
Se  $[H^+] \gg K_A$  l'ambiente acquoso è molto acido e  $D = P$ .

In ambiente acido il soluto HA non si dissocia e si comporta come una specie neutra quindi si ripartirà secondo il proprio coefficiente P.

Se  $[H^+] \ll K_A$  il suo valore al denominatore diventa trascurabile e  $D \ll P$ .

Il soluto è fortemente ionizzato (ambiente basico) e quindi la quantità di HA estratta dal solvente organico è molto bassa.

Le stesse considerazioni possono essere fatte per soluti basici tenendo presente che la forma molecolare estraibile dal solvente organico sarà la base libera non protonata.





Utilizzando l'equazione di Henderson-Hasselbach possiamo ricavare la percentuale delle specie ionizzate e non ionizzate a seconda del pH dell'ambiente acquoso.

$$\text{pH} = \text{pK}_A + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

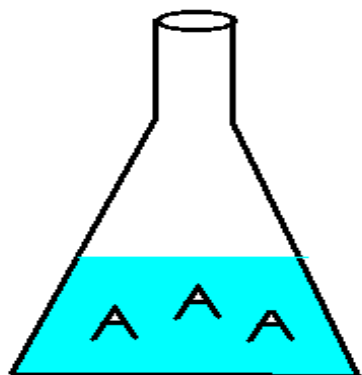
Specie	pH = pK <sub>A</sub> -2	pH = pK <sub>A</sub> -1	pH = pK <sub>A</sub>	pH = pK <sub>A</sub> +1	pH = pK <sub>A</sub> +2
HA BH <sup>+</sup>	99	91	50	9	1
A <sup>-</sup> B	1	9	50	91	99

Ai valori di pH corrispondenti a  $\text{pH} = \text{pK}_A \pm 2$  si ottiene il 99 % di una specie ionizzata o non ionizzata.

**ESTRAZIONE**: è una tecnica semplice e rapida.

Si sfrutta l'immiscibilità di due liquidi allo scopo di isolare o separare una o più sostanze con caratteristiche chimico-fisiche differenti.

L'estrazione consiste nel trasferire selettivamente un soluto da un solvente ad un secondo solvente (immiscibile) per il quale il soluto abbia maggiore affinità.

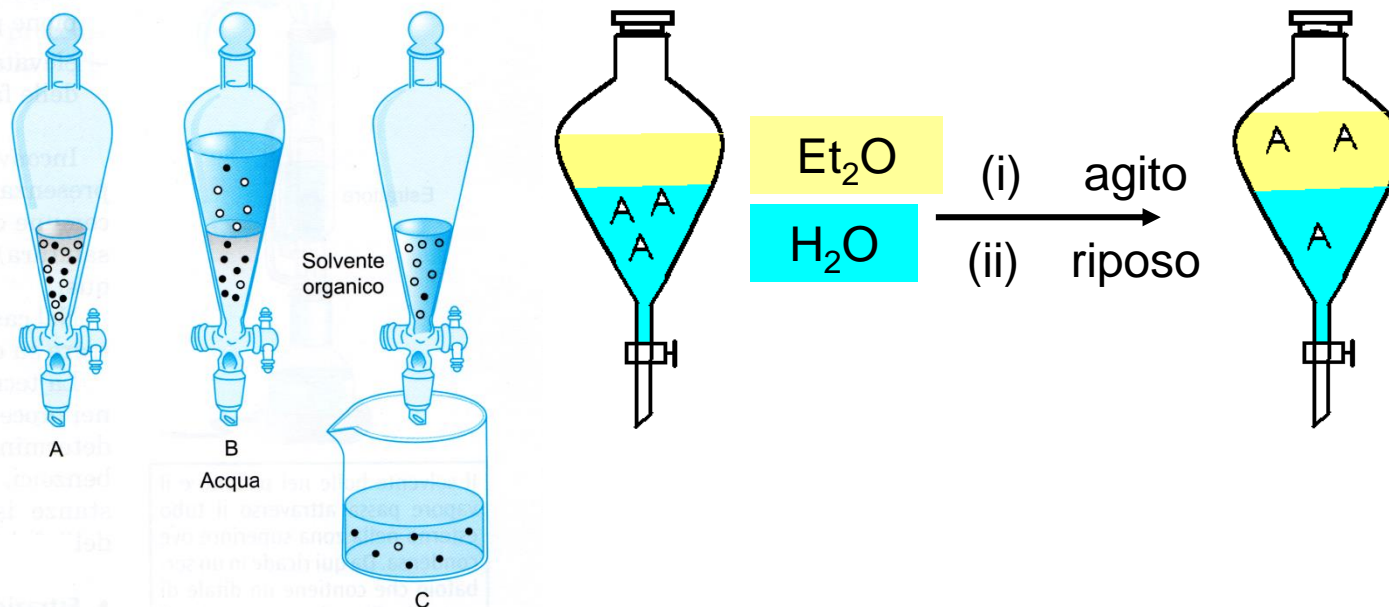


Non è possibile isolare A per filtrazione

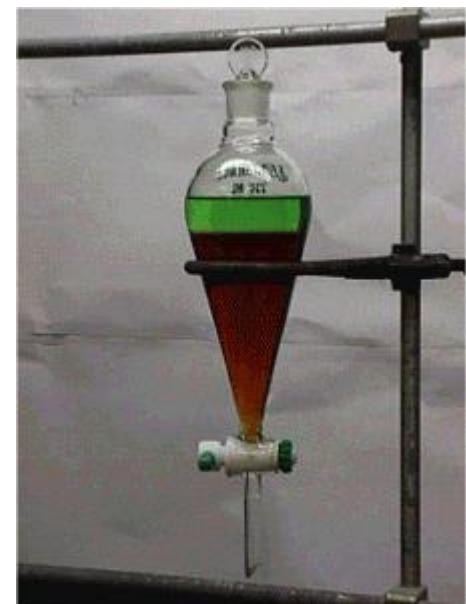
Si usa un solvente capace di sciogliere A meglio dell'H<sub>2</sub>O, non miscibile con H<sub>2</sub>O (es: Et<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub> etc..)

## Scelta del solvente per l'estrazione:

- a) non miscibile con  $H_2O$ ;
- b) potere solvente per il prodotto da estrarre più grande dell' $H_2O$ ;
- c) non deve reagire con la sostanza da estrarre.



La sostanza A è più solubile in etere che in  $H_2O$ , si ripartisce così in etere.



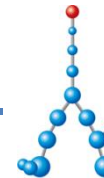


Quando si usa l'estrazione?

- A. Separazione di un composto organico da un sale inorganico
- B. In presenza di soluzioni acquose di sali di acidi organici e/o sali di basi organiche
- C. Dopo una distillazione in corrente di vapore per separare il distillato dall' $H_2O$

Il rendimento dell'estrazione dipende dal rapporto di solubilità della sostanza da estrarre nelle due fasi, tale rapporto prende il nome di coefficiente di ripartizione ( $K_D$ ).

Coefficiente di ripartizione ( $K_D$ ): indica in quale rapporto una sostanza si distribuisce tra due solventi immiscibili capaci entrambe di scioglierla.



$$K_D = \frac{C_a}{C_b}$$

$C_a$  = concentrazione della sostanza nella fase a.

$C_b$  = concentrazione della sostanza nella fase b.

$K_D$  dipende dalla sostanza e dalla temperatura.

### Regole generali:

- i composti organici apolari sono più solubili in solventi organici apolari che in  $H_2O$ ;
- i sali inorganici sono più solubili in  $H_2O$  che in solventi organici apolari;
- i sali dei composti organici sono più solubili in solventi polari ( $H_2O$ ) che in solventi organici apolari;
- le sostanze organiche polari sono le più difficili da estrarre perché sono solubili in solventi polari ( $H_2O$ , alcoli) e poco in solventi apolari;
- $K$  può essere influenzato dal pH o dalla presenza di elettroliti (effetto "salting out").



Più  $K_{(acq/org)}$  è elevato più solvente organico bisogna adoperare, in realtà conviene operare un maggior numero di estrazioni a parità di quantità di solvente.

### Calcolo della quantità di soluto che resta in fase acquosa dopo n estrazioni.

$p$  = quantità di sostanza sciolta in  $V_s$  mL di fase acquosa

$p_1$  = quantità di sostanza che passa in fase organica ( $V_e$ )

$p - p_1$  = quantità di sostanza che rimane in acqua

Dopo 1 estrazione si avrà:

$$K = \frac{p_1 / V_e}{p - p_1 / V_s}$$

Da cui: 
$$p_1 = p \frac{K \cdot V_e}{V_s + K \cdot V_e}$$

Dopo n estrazioni si avrà:

$$p_n = p \left[ \frac{K \cdot V_e}{V_s + K \cdot V_e} \right]^n$$





1 grammo di sostanza viene sciolto in 50 mL di solvente  $V_s$  ed estratta con 200 mL di solvente  $V_e$ ,  $K = 1$ .

Facendo una sola estrazione si ottiene:

$$p_n = 1 \left[ \frac{1 \cdot 200}{50 + 1 \cdot 200} \right] = 1 \cdot \frac{200}{250} = 0.8g$$

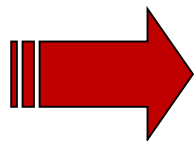
Facendo 4 estrazioni da 50 mL si ottiene:

$$p_1 = 1 \left[ \frac{1 \cdot 50}{50 + 1 \cdot 50} \right] = 1 \cdot \frac{50}{100} = 0.5g$$

$$p_2 = 1 \left[ \frac{1 \cdot 50}{50 + 1 \cdot 50} \right]^2 = 1 \cdot \left[ \frac{50}{100} \right]^2 = 0.25g$$

$$p_3 = 1 \left[ \frac{1 \cdot 50}{50 + 1 \cdot 50} \right]^3 = 1 \cdot \left[ \frac{50}{100} \right]^3 = 0.125g$$

$$p_4 = 1 \left[ \frac{1 \cdot 50}{50 + 1 \cdot 50} \right]^4 = 1 \cdot \left[ \frac{50}{100} \right]^4 = 0.062g$$



$$p_n = 0.5 + 0.25 + 0.125 + 0.062 = 0.938g$$

La separazione di due liquidi immiscibili si può effettuare mediante:

- 1) sedimentazione in centrifuga;
- 2) sedimentazione in imbuto separatore.

Modo di operare in imbuto separatore:

- montare l'imbuto separatore, chiudere il rubinetto, porre sotto l'imbuto una beuta;
- introdurre dalla bocca dell'imbuto separatore la soluzione da estrarre, versarvi il solvente di estrazione e tappare l'imbuto;
- agitare dolcemente l'imbuto, sfiatando i vapori, ripetere questa operazione più volte;
- riposizionare l'imbuto sull'anello, lasciare sedimentare, quindi far scendere lentamente la fase inferiore nella beuta;
- travasare la fase superiore (se necessario) facendola passare dalla bocca dell'imbuto separatore.



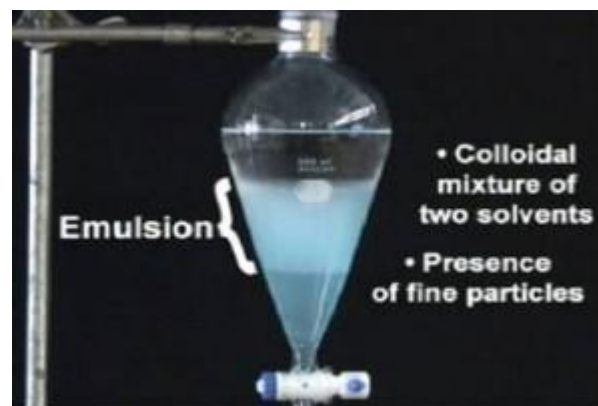
## Inconvenienti riscontrabili durante l'estrazione:

### A. Errata scelta del solvente d'estrazione

- Solventi che non estraggono la sostanza desiderata
- Solventi incompatibili con l'ambiente di estrazione

### B. Formazione di emulsioni

- Le emulsioni si formano in presenza di agenti emulsionanti
- Gli emulsionanti sono sostanze in grado di ridurre la tensione superficiale dell'acqua





## Come si elimina un'emulsione?

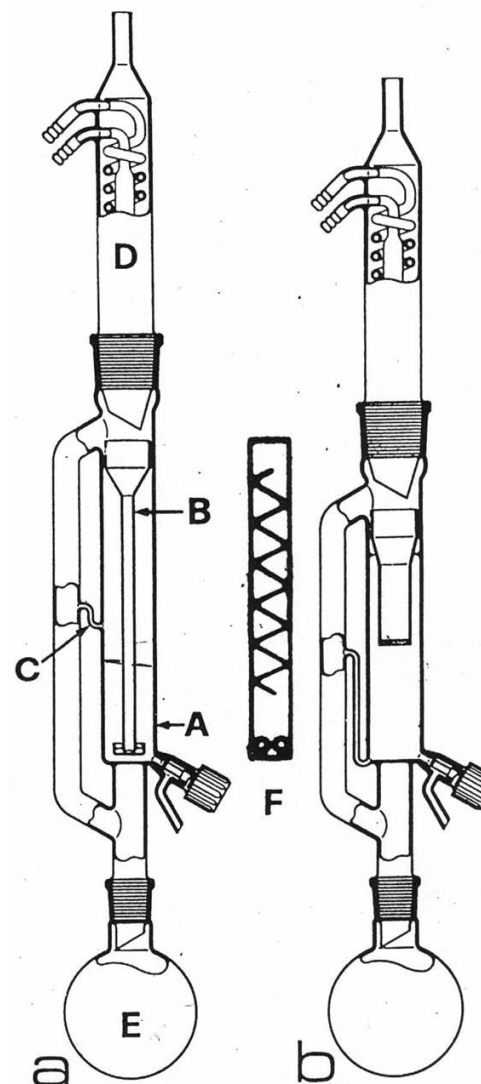
- 1) Non agitare troppo violentemente (previene l'instaurarsi di un'emulsione)
- 2) Lasciare riposare a lungo (lento e poco efficace)
- 3) Aggiungere elettroliti (sali) alla fase acquosa
- 4) Aggiunta di alcoli (pochi mL) alla fase acquosa

N.B. L'aggiunta di sali alla fase acquosa diminuisce anche la solubilità in acqua delle sostanze organiche favorendone così l'estrazione (salting out o salatura)

## ESTRATTORI IN CONTINUO

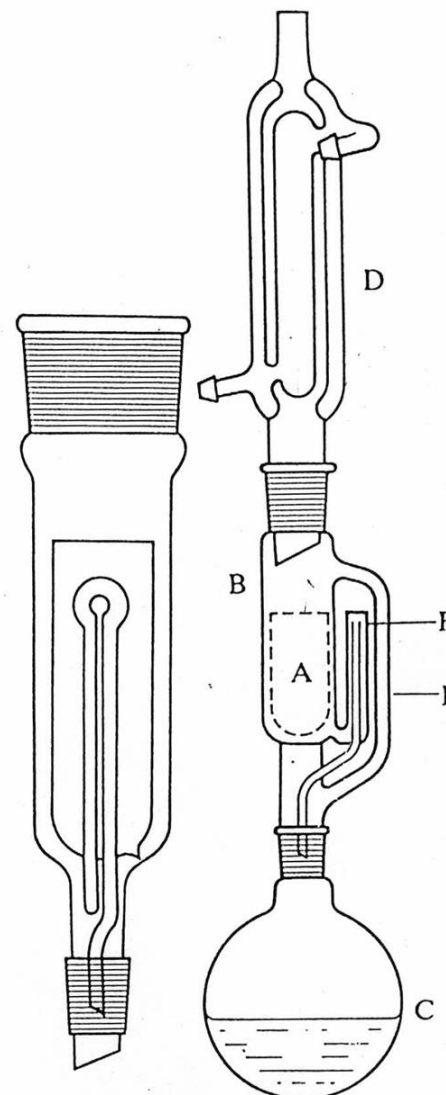
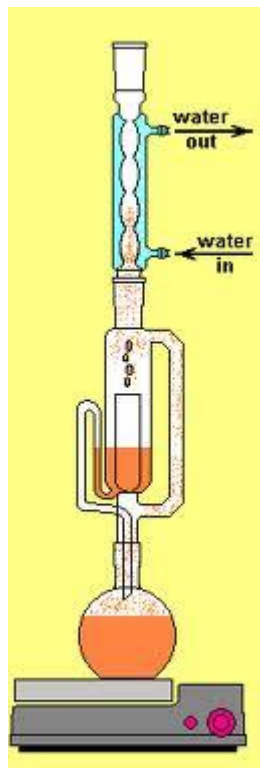
- A. Matraccio dell'estrattore
- B. Imbuto pescante
- C. Tubo di scarico
- D. Refrigerante
- E. Pallone

- a) Da usare con solventi meno densi dell' $H_2O$
- b) Da usare con solventi più densi dell' $H_2O$

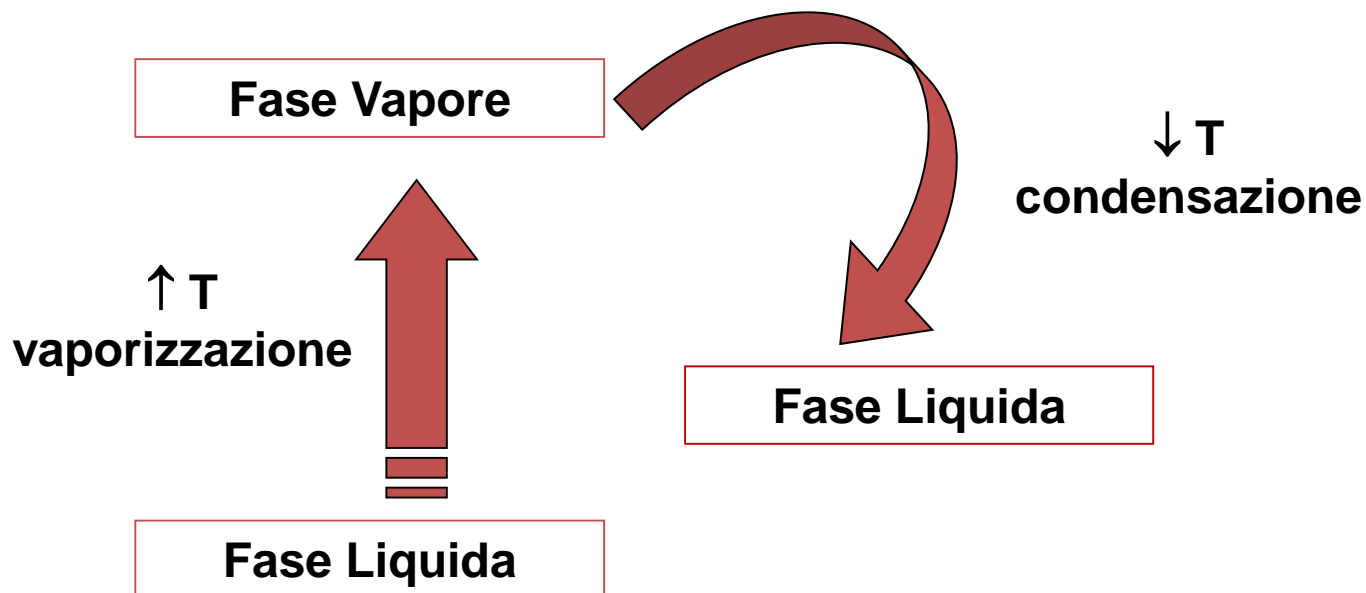


## ESTRATTORE DI SOXHELET

- A. Filtro contenente il solido da estrarre
- B. Matraccio
- C. Pallone
- D. Refrigerante
- E. Tubo passaggio vapori
- F. Sifone



La distillazione è una tecnica che consente la separazione di due (o più) liquidi miscibili dotati di diversa volatilità (diversa tensione di vapore).



Per poter utilizzare la distillazione le sostanze da distillare devono essere stabili alla T richiesta per la vaporizzazione.

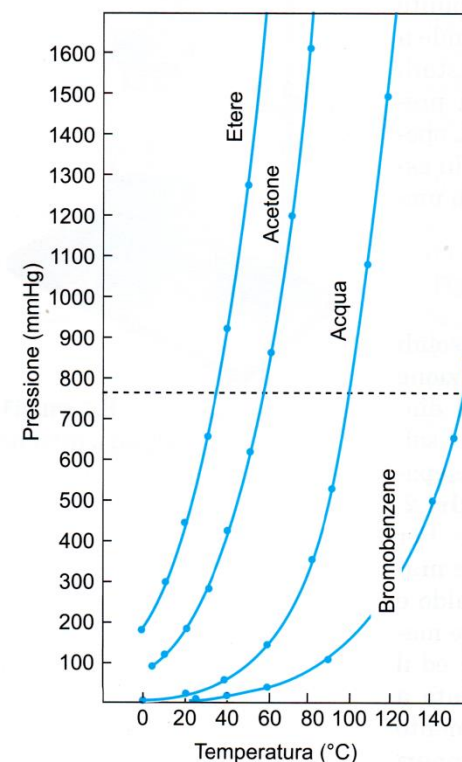


Il passaggio delle molecole dalla fase liquida a quella vapore avviene quando le molecole del liquido raggiungono un livello di energia cinetica sufficiente a superare le forze di attrazione intermolecolari che le trattengono nella fase liquida.

Un liquido posto in un recipiente chiuso in cui sia stato fatto il vuoto, evapora fino a che la pressione del vapore sovrastante il liquido non raggiunge un valore di equilibrio, che dipende dalla natura del liquido e dalla temperatura. La pressione che il vapore esercita quando si trova in equilibrio dinamico con il liquido da cui è originato si definisce **tensione di vapore**.

la temperatura alla quale la tensione di vapore eguaglia la pressione esterna si definisce **temperatura di ebollizione**.

Se la  $P$  è  $>$  o  $<$  di quella dell'equilibrio il liquido puro condensa o evapora per riportarsi allo stato di equilibrio.



**Figura 1.9** Tensione di vapore di alcuni liquidi in funzione della temperatura.



- Le miscele di due liquidi hanno un comportamento diverso da quello di un liquido puro
- la **miscela** di due liquidi (A e B) è definita **ideale** quando i due liquidi sono perfettamente miscibili e la loro miscelazione non comporta variazioni di volume;
- in una miscela ideale le interazioni A-B sono identiche a quelle A-A e B-B.

Il comportamento di una miscela ideale è regolato dalle leggi di DALTON e di RAOULT:

DALTON: la P di una mix ideale è uguale alla somma delle P parziali dei suoi componenti

$$P_{\text{tot}} = P_A + P_B$$

RAOULT: la P di un componente di una mix ideale è uguale alla P del liquido puro ( $P^\circ$ ) moltiplicata per la sua frazione molare

$$P_A = P_A^\circ X_A \quad X_A = \text{moli A} / \text{moli tot}$$

Da cui: la P di una mix di due liquidi dipende dalla volatilità dei suoi componenti A e B e dal loro rapporto molare nella miscela

$$P_{\text{tot}} = P_A^\circ X_A + P_B^\circ X_B$$



$P_A$  = pressione parziale del componente A in fase vapore

$X_A^V$  = fraz. molare del componente A in fase vapore

$P_{\text{tot}}$  = pressione totale

$$P_A = X_A^V \cdot P_{\text{tot}} = X_A^V \cdot (P_A + P_B)$$

$$P_B = X_B^V \cdot P_{\text{tot}} = X_B^V \cdot (P_A + P_B)$$

$$X_A^V = \frac{P_A}{P_A + P_B} \quad X_B^V = \frac{P_B}{P_A + P_B}$$

Quindi: 
$$\frac{X_B^V}{X_B} = \frac{P_B}{P_A + P_B} \cdot \frac{P_B^0}{P_B} = \frac{P_B^0}{P_{\text{tot}}}$$

Per

$$P_B^0 = P_A^0 \longrightarrow X_B^V = X_B$$

$$P_B^0 > P_A^0 \longrightarrow X_B^V > X_B$$

$$P_B^0 < P_A^0 \longrightarrow X_B^V < X_B$$



Ad esempio per una miscela di due componenti A e B in cui

$$X_A = 0.25 \text{ e } P^\circ_A = 96 \text{ mmHg}$$

$$X_B = 0.75 \text{ e } P^\circ_B = 44 \text{ mmHg}$$

Avremo:

$$P_A = X_A P^\circ_A = 0.25 \cdot 96 = 24 \text{ mmHg}$$

$$P_B = X_B P^\circ_B = 0.75 \cdot 44 = 33 \text{ mmHg}$$

$$P_{\text{tot}} = P_A + P_B = 24 + 33 = 57 \text{ mmHg}$$

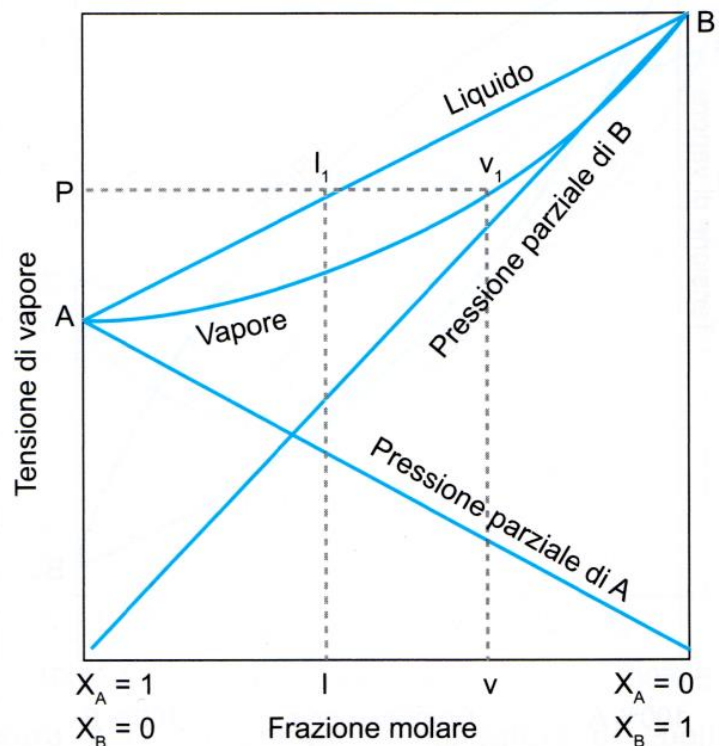
$$Y_A = P_A / P_{\text{tot}} = 24 / 57 = 0.42$$

$$Y_B = P_B / P_{\text{tot}} = 33 / 57 = 0.58$$

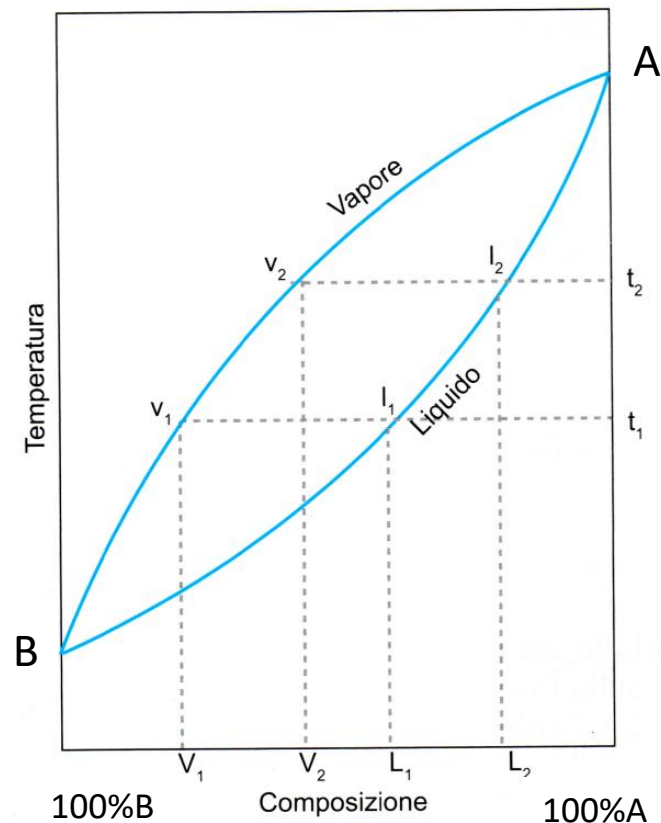
$$Y_A > X_A$$

$$Y_B < X_B$$

Il vapore si è arricchito del componente più volatile



**Figura 1.13** Diagramma tensione di vapore-composizione per una miscela di due liquidi ideali A e B.

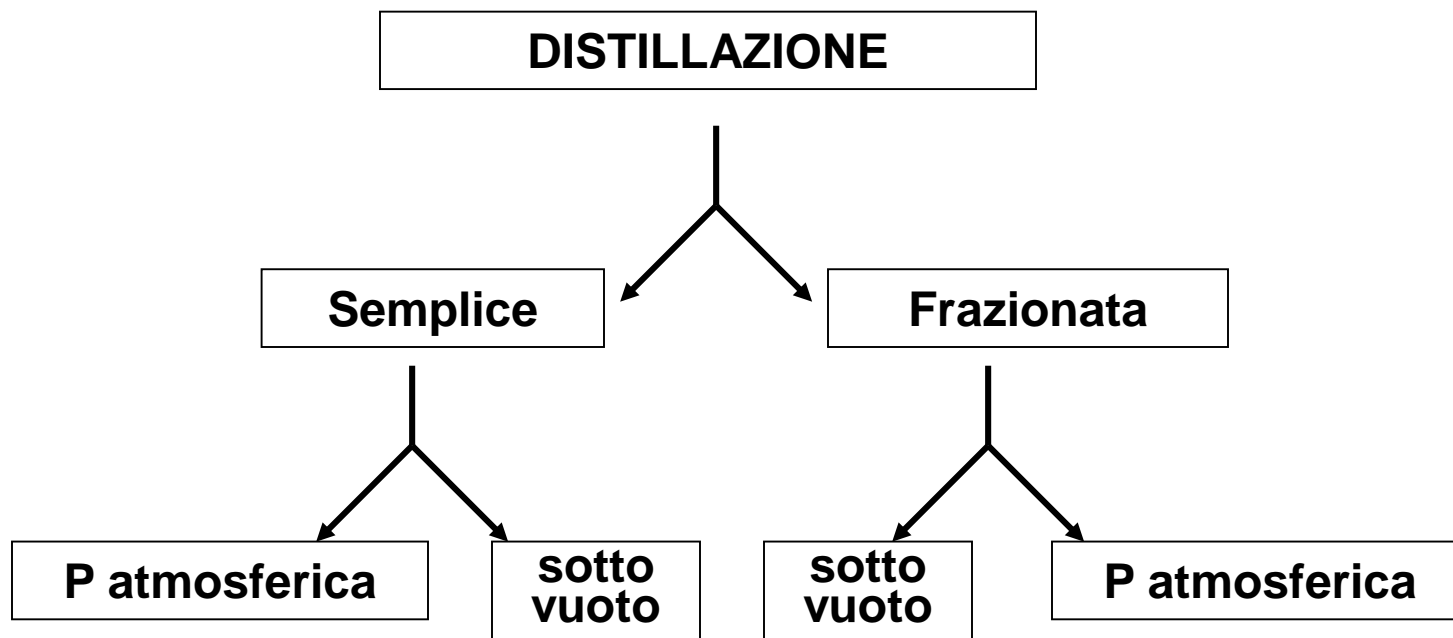


**Figura 1.14** Diagramma punto di ebollizione-composizione della fase liquida e della fase vapore a pressione costante.



- La composizione del vapore è diversa da quella del liquido in equilibrio con esso;
- durante la distillazione il liquido si arricchisce del componente più altobollente ed il vapore del componente più bassobollente;
- l'arricchimento del liquido nel composto meno volatile (più altobollente) porta ad un progressivo aumento della  $T_{eb}$  della mix;

Per ottenere A puro bisogna ripetere la distillazione n volte (distillazione frazionata).



La scelta del tipo di distillazione dipende:

- dalla natura del liquido/i da purificare
- dalle impurezze da rimuovere





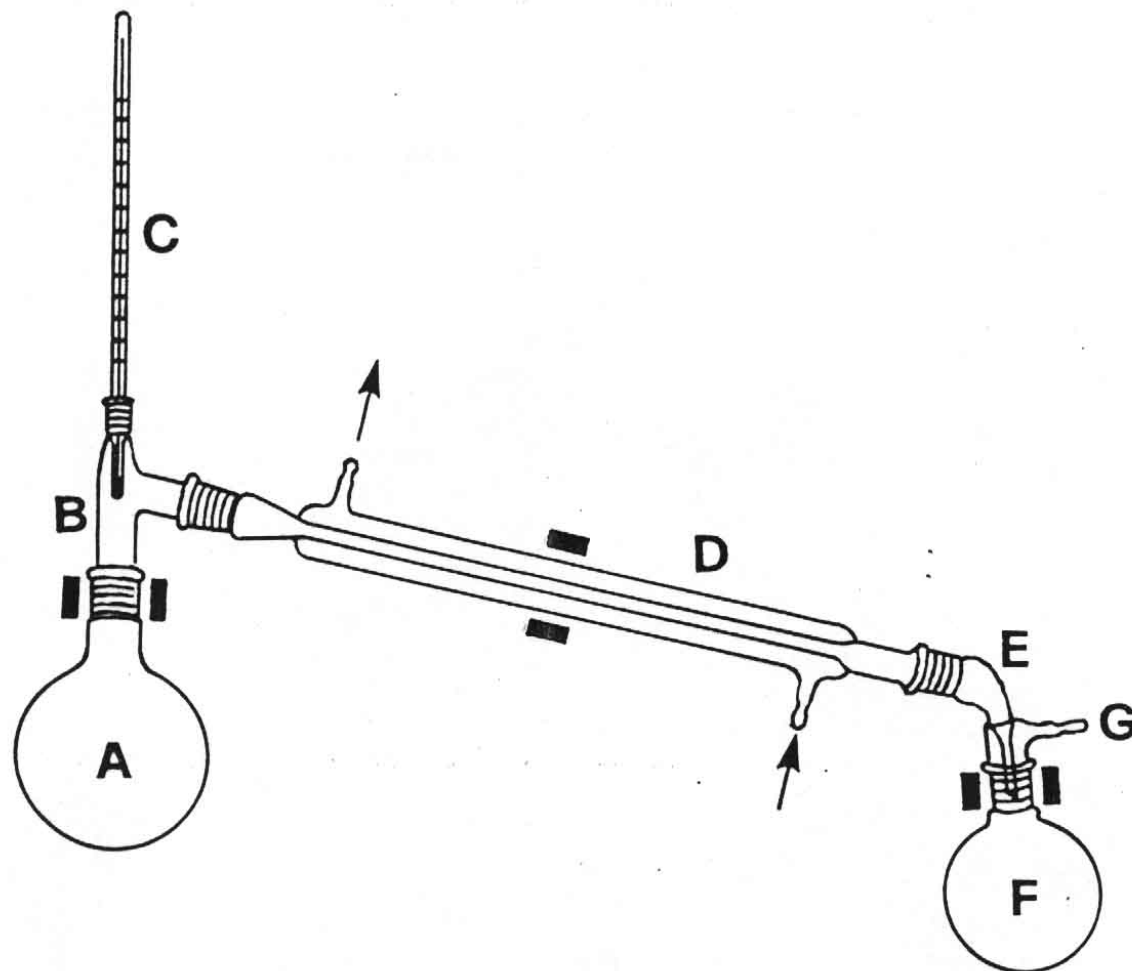
**DISTILLAZIONE SEMPLICE**: il distillato è ottenuto con una singola sequenza di vaporizzazione-condensazione. durante la distillazione la temperatura rimane costante

Ha un basso potere separatore

Usata per:

- separare composti con differenza di  $T_{eb}$  elevata ( $>80$  °C);
- purificare liquidi da impurezze non volatili;
- concentrare soluzioni con rimozione totale o parziale del solvente;
- purificazione e anidrifcazione dei solventi organici (uso di distillatori verticali).

*Apparecchio per distillazione semplice*



- A. Pallone (caldaia) di distillazione
- B. Raccordo di Liebig
- C. Termometro
- D. Refrigerante
- E. Raccordo angolare
- F. Pallone di raccolta
- G. Tubo di sfiato



## DISTILLAZIONE SOTTO VUOTO:

è la tecnica di distillazione più usata per composti con  $T_{eb} > 200^{\circ}\text{C}$ .

L'applicazione del vuoto permette infatti di diminuire la  $T_{eb}$ .

Si ricordi che una sostanza (A) bolle quando  $P_A \geq P_{ext}$  se si diminuisce in qualche modo la  $P_{ext}$  la sostanza A bolle ad una T più bassa.

Per valutare la diminuzione della  $T_{eb}$  si possono usare dei nomogrammi.



## Sorgente di vuoto

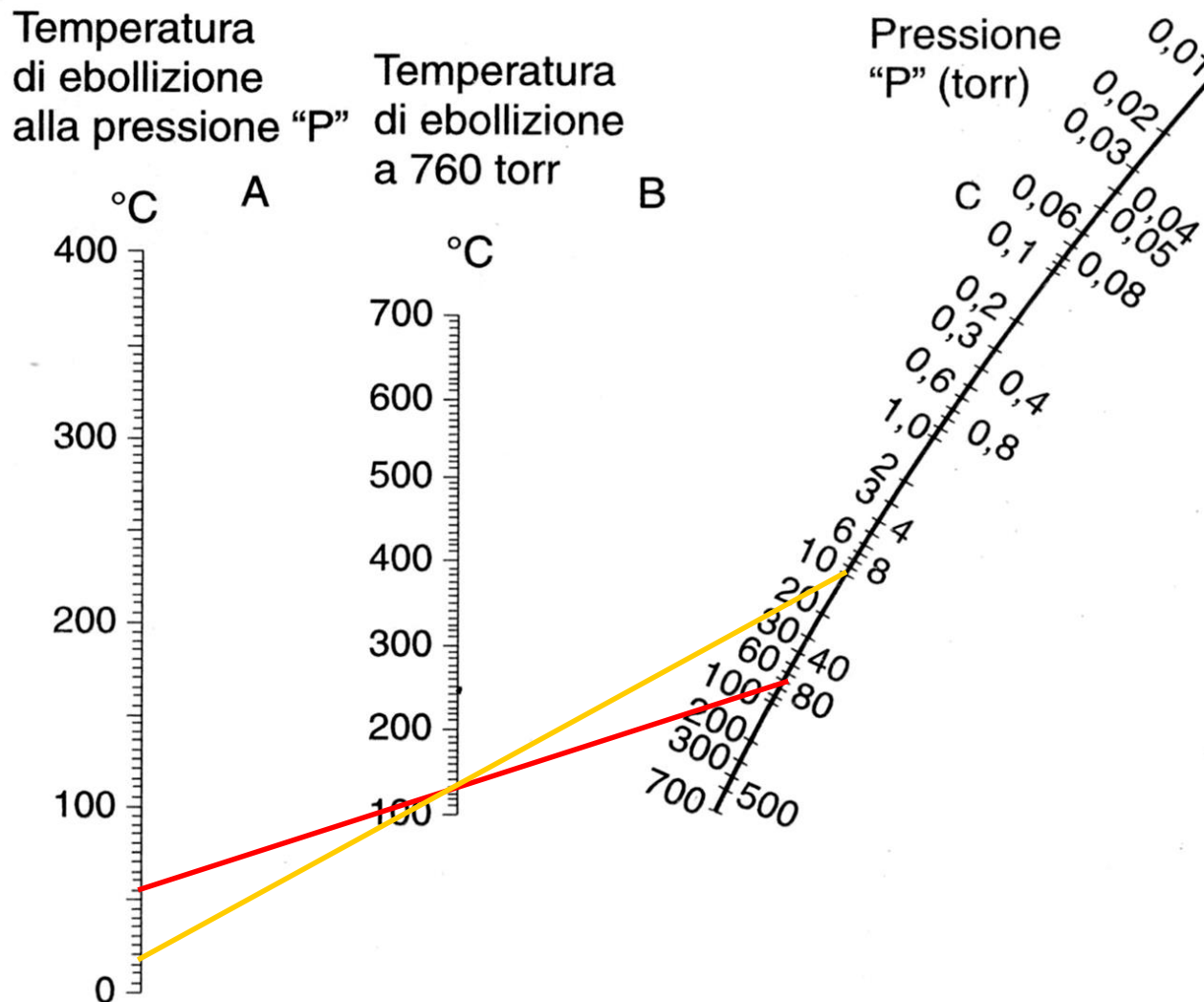
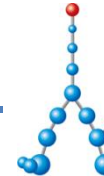
Pompa ad acqua:	vuoto max 15-20 mmHg
Pompa a membrana:	vuoto max 8-20 mmHg
Pompa rotativa:	vuoto max 0.01 mmHg
Pompa diffusiva:	vuoto max circa $10^{-5}$ mmHg

## Ebollitori

Aria o N<sub>2</sub>

Ancoretta magnetica

N.B. una bolla d'aria che a 760 mmHg occupa un volume di 0.25 mL a 20 mmHg occupa un volume di 10 mL !!!



A = pallone di distillazione

B = raccordo di Claisen con Vigreux

C = capillare

D = termometro

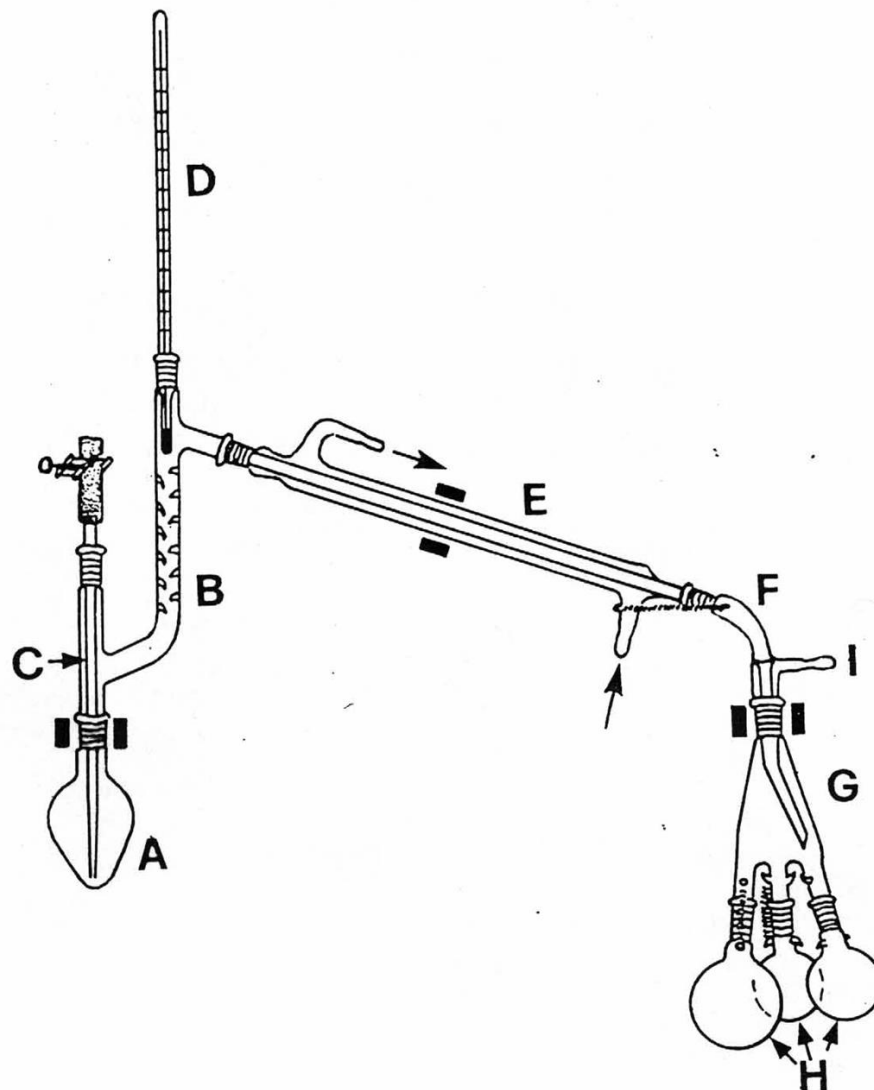
E = refrigerante

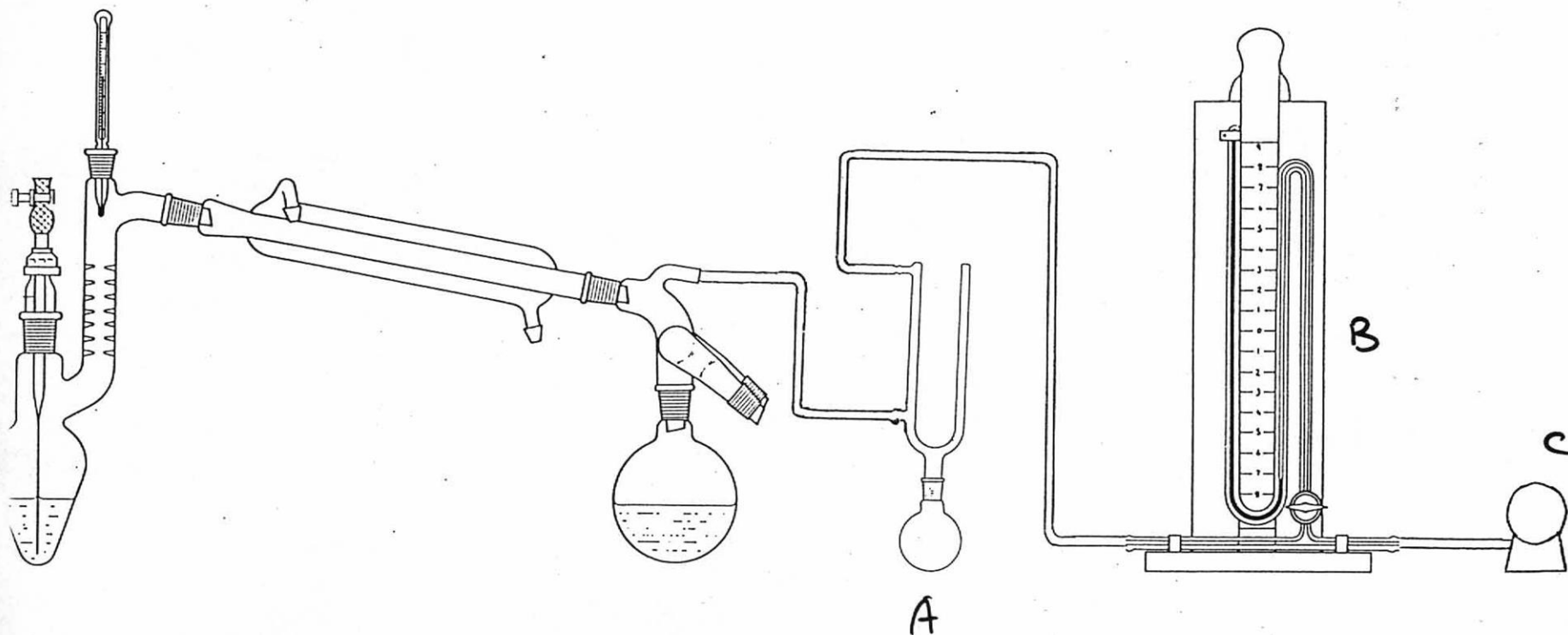
F = raccordo angolare

G = mammella

H = palloni di raccolta

I = raccordo per l'applicazione del vuoto



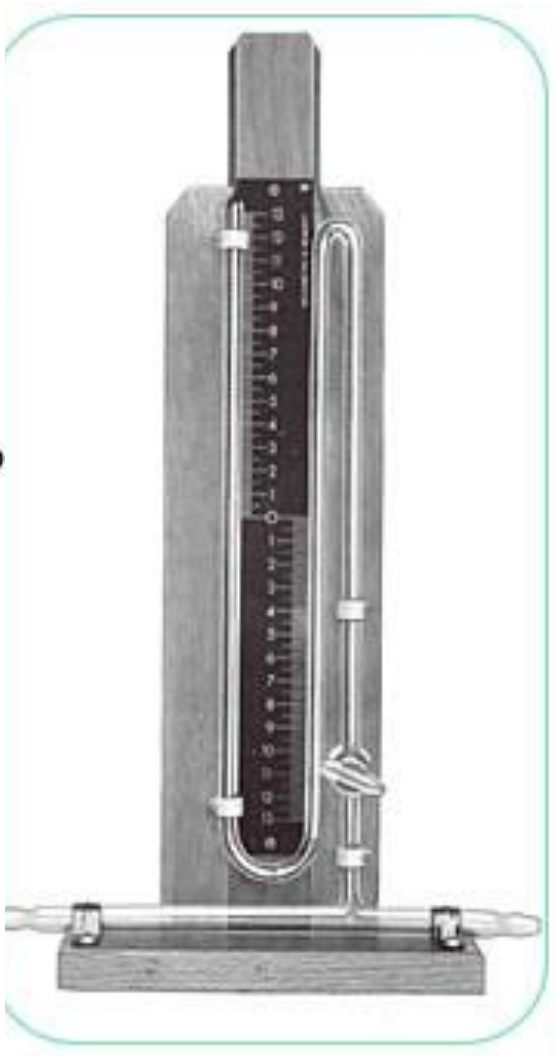
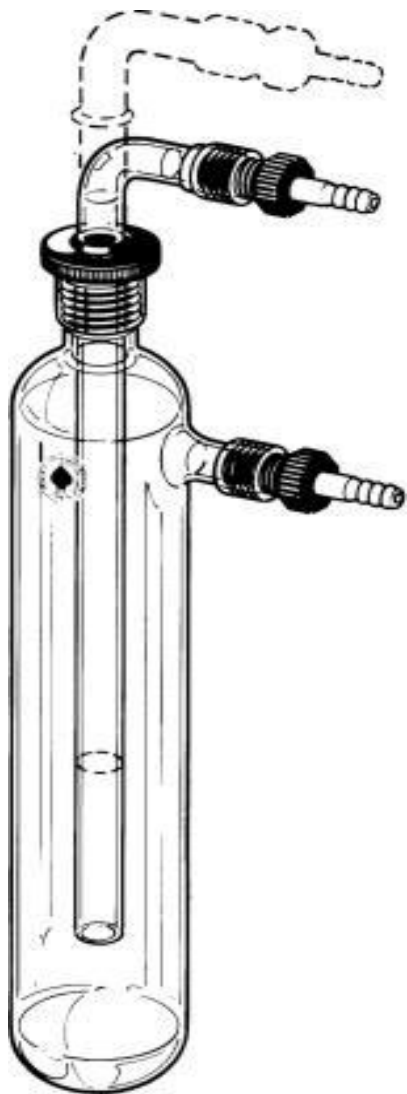


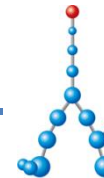
A = trappola

B = vacuometro di Bennert

C = pompa da vuoto







## DEVIAZIONI DAL COMPORTAMENTO IDEALE

Le interazioni tra molecole diverse possono in realtà essere più deboli o più forti di quelle tra molecole uguali.

### Interazioni più deboli

Es: EtOH/H<sub>2</sub>O, EtOH/Benzene etc...

*I composti puri passano allo stato vapore più difficilmente della loro miscela*

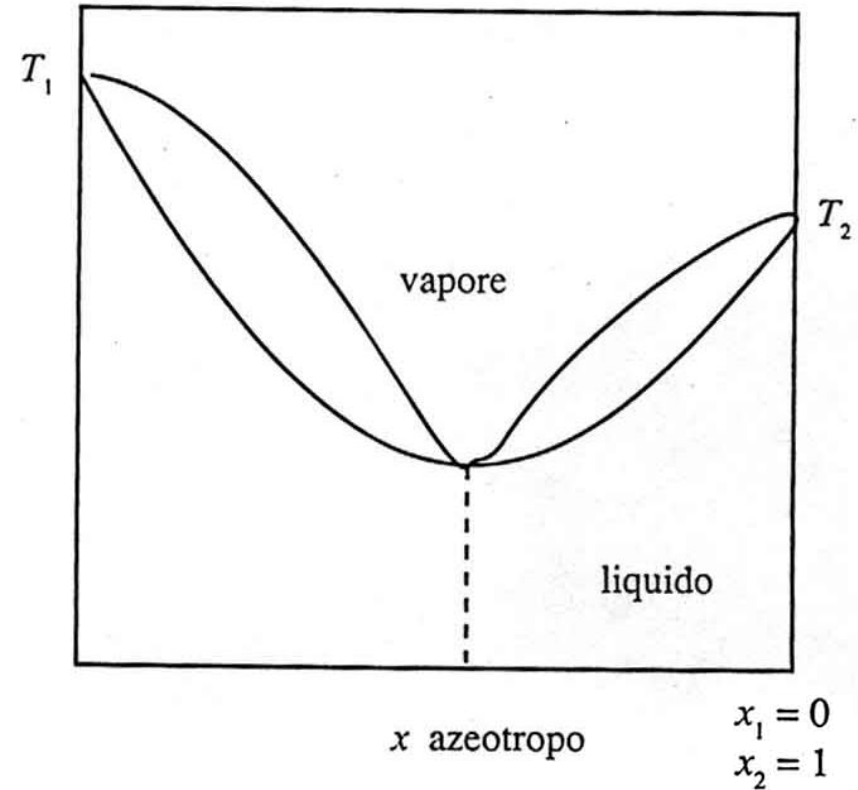
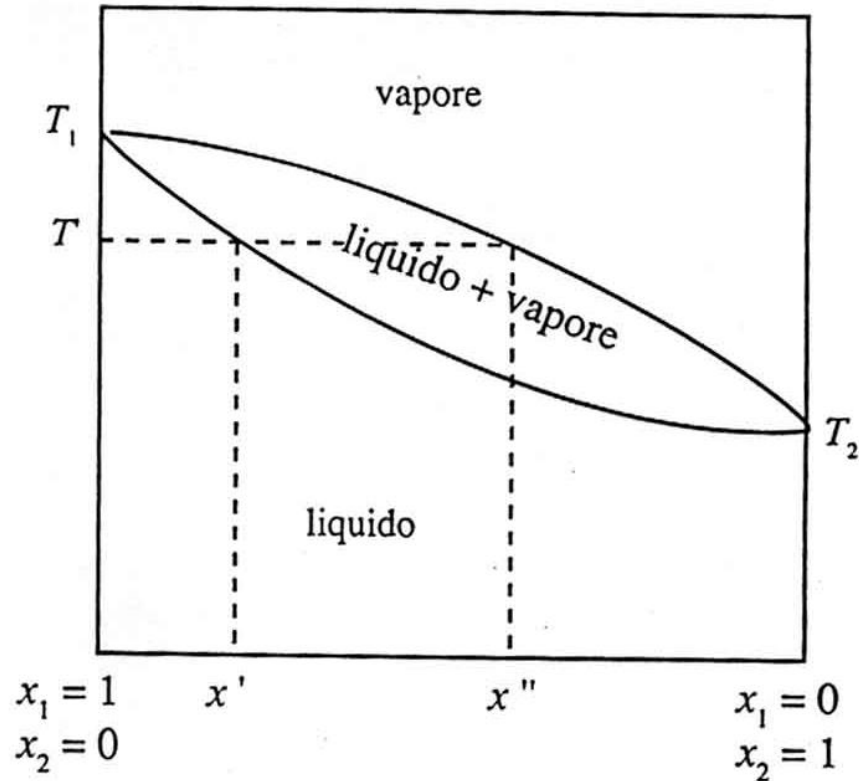
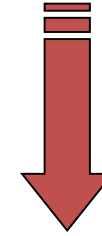


### AZEOTROPO A MINIMO

AZEOTROPO (o miscela azeotropica):

è una miscela che si comporta come un composto puro dato che bolle a T costante e produce un vapore che ha la stessa composizione del liquido.

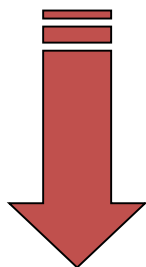
Diagramma di distillazione isobaro per una miscela di due composti in grado di fornire un azeotropo a minimo



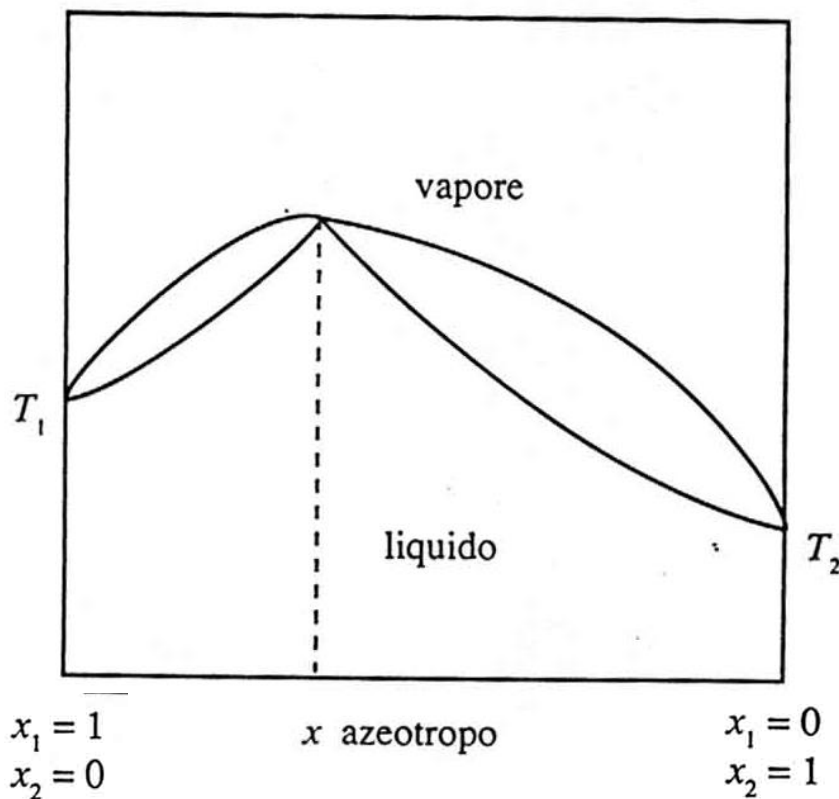
## Interazioni più forti

Es:  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  etc...

*I composti puri passano allo stato vapore più facilmente della loro miscela*



**AZEOTROPO A  
MASSIMO**



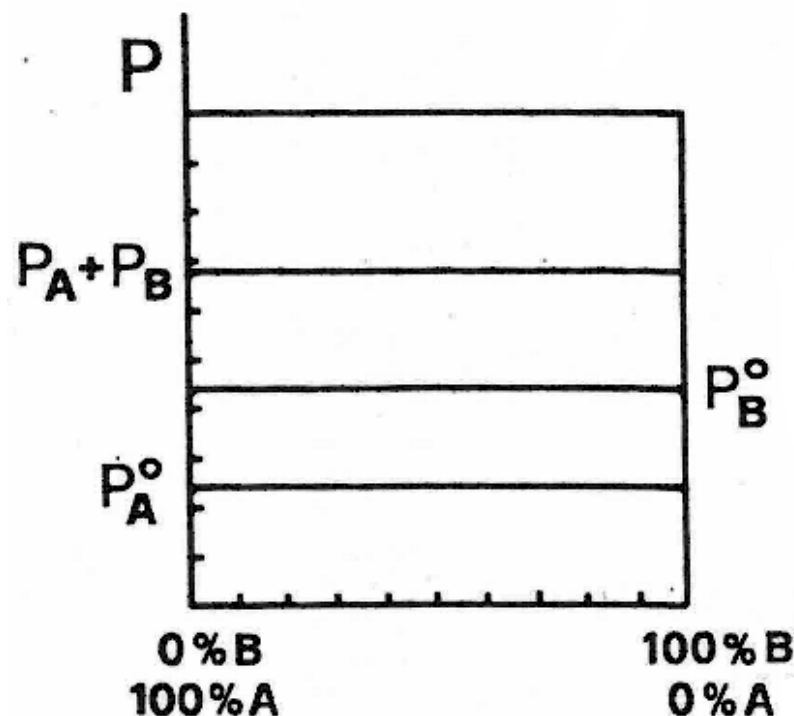


**DISTILLAZIONE IN CORRENTE DI VAPORE**: è una distillazione eteroazeotropica cioè di due liquidi immiscibili in grado di fornire una miscela azeotropica.

I due liquidi possono essere considerati come separati cioè due liquidi puri:

$$P_{\text{tot}} = P^{\circ}_A + P^{\circ}_B$$

N.B. la miscela bollirà sempre ad una T inferiore a quella del liquido più basso bollente





Nella distillazione in corrente di vapore l'ebollizione avviene sempre sotto i 100 °C anche se la  $T_{eb}$  della sostanza da distillare con il vapore è molto elevata (si possono così distillare anche sostanze termolabili)

Esempio:  $H_2O$   $T_{eb} = 100$  °C  $P^{\circ}_{H_2O} = 760$  mmHg

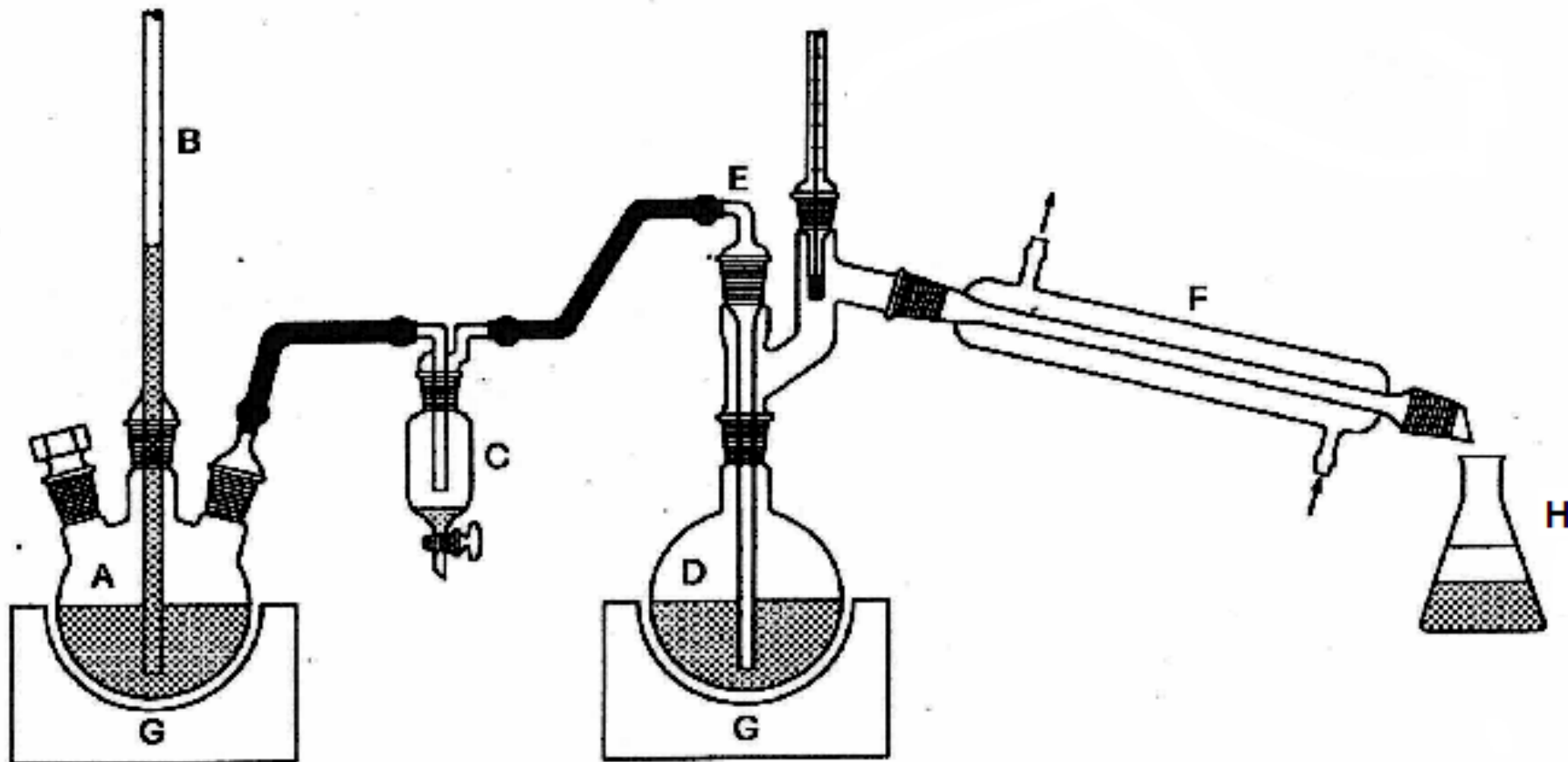
Bromobenzene (BB)  $T_{eb} = 155$ °C  $P^{\circ}_{NB} = 760$  mmHg

A 95 °C  $P^{\circ}_{H_2O} = 639$  mmHg ;  $P^{\circ}_{BB} = 121$  mmHg e quindi:

$P^{\circ}_{H_2O} + P^{\circ}_{NB} = 760$  mmHg  $\Rightarrow$  La mix bolle a 95 °C

Si può usare la distillazione in corrente di vapore se il composto:

- è immiscibile con  $H_2O$  anche a T prossime ai 100 °C;
- è stabile termicamente ed idroliticamente a 100 °C;
- ha P significativa a 100 °C (>10 mmHg)



A: caldaia  
B: tubo di sicurezza  
C: dispositivo per l'eliminazione  
dell'acqua di condensa  
D: pallone di distillazione

E: tubo gorgogliatore  
F: refrigerante  
G: mantello riscaldante  
H: beuta di raccolta



Se è possibile recuperare una sostanza contenuta in una soluzione evaporando il solvente, si usa il rotavapor.

### Modo di operare:

- impostare la T del bagno termostatico
- collegare il pallone con il liquido da evaporare ed assicurarlo con l'apposita pinza
- immergere il pallone nel bagno
- iniziare lentamente la rotazione
- azionare il vuoto
- azionare il refrigerante

