
Metodologie sintetiche ed analitiche
in chimica farmaceutica

Tecniche di lavorazione/separazione
in laboratorio chimico

CRISTALLIZZAZIONE
FILTRAZIONE

CRISTALLIZZAZIONE

In un tipico processo di sintesi un prodotto solido isolato da un crudo di reazione è solitamente accompagnato da impurezze

La cristallizzazione è una tecnica che permette di purificare un composto solido eliminando delle impurezze

Esistono due tecniche per la purificazione di un solido mediante cristallizzazione (ricristallizzazione):

- **Caldo/freddo**
- **Tecnica dei due solventi**

N.B:

- ✓ Il processo viene definito **CRISTALLIZZAZIONE** se la crescita del cristallo è **lenta e selettiva** o **PRECIPITAZIONE** se il fenomeno avviene in **maniera rapida**.
- ✓ E' efficace solo se le impurezze hanno diversa solubilità rispetto al composto di interesse. **In caso contrario può non essere la tecnica più giusta da adottare.**
- ✓ Condizione indispensabile per una buona cristallizzazione è che il prodotto sia in notevole eccesso rispetto alle impurezze o che queste ultime presentino differente solubilità rispetto alla sostanza da purificare.



CRISTALLIZZAZIONE

Il metodo si basa sulla solubilizzazione “a caldo” della sostanza in un solvente (o in una miscela di solventi) e successiva cristallizzazione “a freddo” (o, più genericamente, a temperatura più bassa) della stessa sostanza.

Il solvente adatto alla cristallizzazione deve rispondere a determinati requisiti:

- Deve essere facilmente allontanabile e inerte nei confronti del prodotto da isolare.
- E' sconsigliato impiegare solventi il cui punto di ebollizione superi quello di fusione della sostanza da cristallizzare.
- Il solvente ottimale è quello in cui la sostanza da isolare è poco solubile a temperatura ambiente e molto (sufficientemente) solubile a caldo.

La scelta del solvente da utilizzare è fondamentale per ottenere una corretta purificazione perché l'allontanamento delle **impurezze** è possibile se queste sono:

- **Insolubili “a caldo”**: in questo caso la loro separazione avviene per filtrazione prima della cristallizzazione del composto;
- **Completamente solubili anche “a freddo”**: in questo caso le impurezze restano in soluzione e si separano dopo la cristallizzazione del composto organico.

N.B: Suggerimento per la scelta del solvente per la cristallizzazione: bisogna seguire la regola del «il simile scioglie il simile».

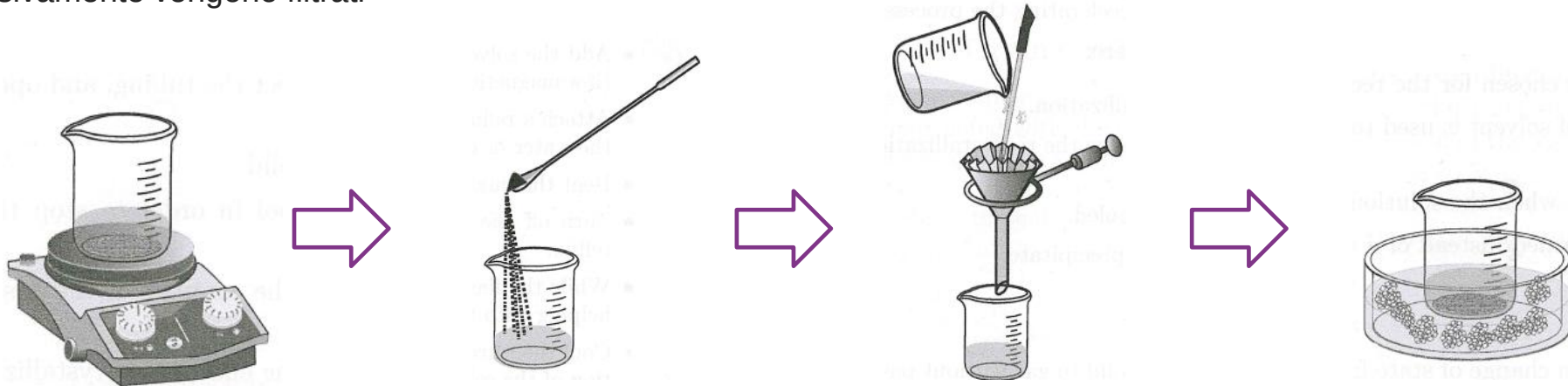
Pertanto, avendo delle informazioni sul prodotto da cristallizzare, si inizieranno a provare dei solventi con caratteristiche chimico-fisiche simili al prodotto; ad esempio, se questo è un **solido di natura idrocarburica** si comincerà a provare un **solvente non polare** come esano o etere di petrolio, se il prodotto è un **acido carbossilico** si proveranno dei **solventi polari** come metanolo o acqua

CRISTALLIZZAZIONE

- **Caldo/freddo** (Due tipi di ricristallizzazione caldo/freddo: in **acqua** e in **solventi organici**)
- **Tecnica dei due solventi**

Ricristallizzazione da **acqua**

1. Si sospende il composto, dopo averlo pestato finemente (ad esempio, in mortaio), nella minima quantità di solvente
2. Si porta **ad ebollizione** assicurandosi che tutto il solido da ricristallizzare venga solubilizzato (utilizzare agitazione magnetica)
3. Filtrare "a caldo" e per gravità la soluzione per rimuovere impurezze non solubili
4. Si lascia raffreddare lentamente la soluzione ottenuta e gradualmente si avrà la formazione dei cristalli del prodotto che successivamente vengono filtrati

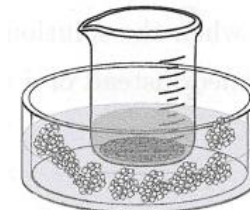
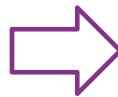
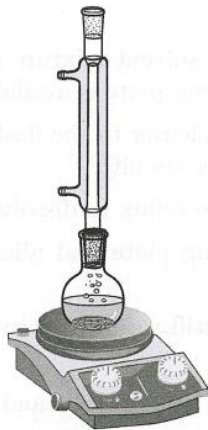


CRISTALLIZZAZIONE

- **Caldo/freddo** (Due tipi di ricristallizzazione caldo/freddo: in **acqua** e in **solventi organici**)
- **Tecnica dei due solventi**

Ricristallizzazione da **solventi organici**

1. Si sospende il composto, dopo averlo pestato finemente (ad esempio, in mortaio), nella minima quantità di solvente
2. Si porta **ad ebollizione** assicurandosi che tutto il solido da ricristallizzare venga solubilizzato (utilizzare agitazione magnetica)
3. Filtrare "a caldo" e per gravità la soluzione per rimuovere impurezze non solubili
4. Si lascia raffreddare lentamente la soluzione ottenuta e gradualmente si avrà la formazione dei cristalli del prodotto che successivamente vengono filtrati

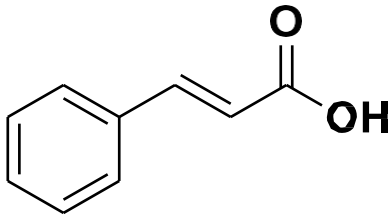


CRISTALLIZZAZIONE

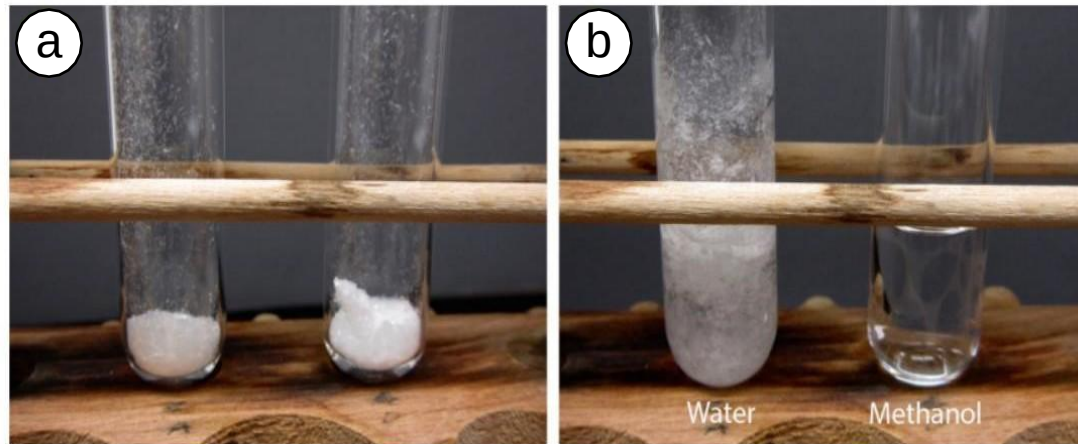
La cristallizzazione è una tecnica che si basa sull'ottenimento di una **soluzione sovrassatura** di prodotto. Esistono due tecniche per la purificazione di un solido mediante cristallizzazione:

- Caldo/freddo
- **Tecnica dei due solventi**

ESEMPIO:



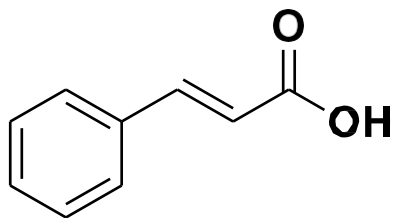
Acido cinnamico è **insolubile in acqua** e **solubile in metanolo** (acqua e metanolo sono miscibili)



CRISTALLIZZAZIONE

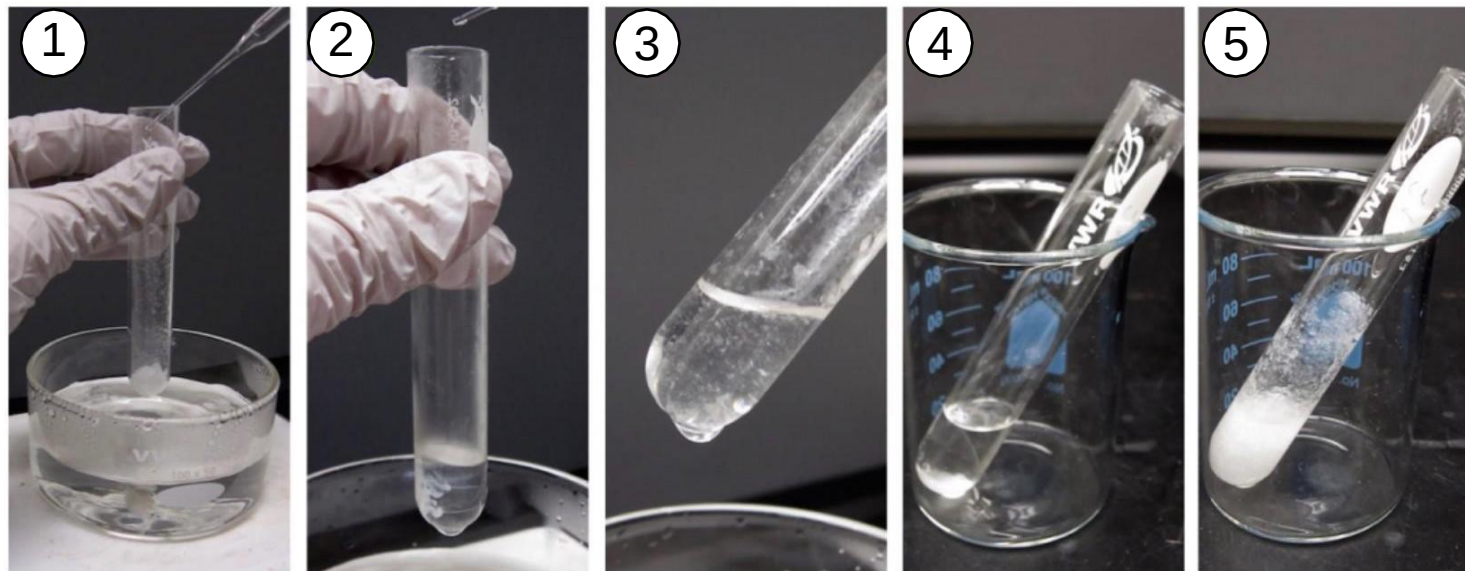
- Caldo/freddo
- **Tecnica dei due solventi**

ESEMPIO:



Acido cinnamico è **insolubile in acqua** e **solubile in metanolo**
(acqua e metanolo sono miscibili)

- 1) Si dissolve acido cinnamico in metanolo a caldo
- 2) Si aggiunge gradualmente acqua fino alla comparsa nella soluzione di piccoli fiocchi
- 3) Si aggiunge qualche goccia di metanolo per risolubilizzare i fiocchi di composto
- 4) Si lascia raffreddare lentamente la soluzione prima a temperatura ambiente e successivamente a 0°C



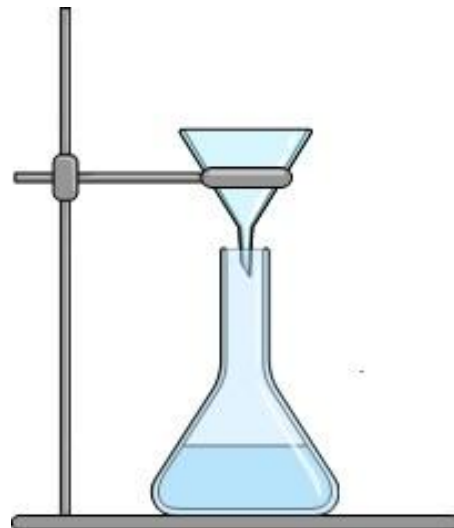
- Una volta individuato il solvente, o la coppia di solventi, nonché la quantità da utilizzare, la soluzione satura a caldo viene preparata introducendo tutto il campione in un recipiente opportuno: **si usano beute** anziché beaker (minore evaporazione solvente)
- Se il solvente adoperato è tossico, infiammabile o volatile bisogna munire il recipiente di un **refrigerante a ricadere** e **operare sotto cappa**.
- Se il prodotto non cristallizza si può provocare la rapida formazione di cristalli con interventi esterni come lo scuotimento, lo sfregamento delle pareti interne del recipiente con una bacchetta di vetro, introduzione di cristalli della medesima sostanza.
- Se la cristallizzazione non avviene è probabile che sia stata utilizzata una quantità elevata di solvente; pertanto la soluzione dovrà essere concentrata fino al punto di saturazione (leggero intorbidimento).
- È un processo che comporta una caratteristica perdita di prodotto = diminuzione della resa di reazione
- Per recuperare i cristalli dalle acque madri si adopera la filtrazione sotto vuoto/in depressione.

FILTRAZIONE

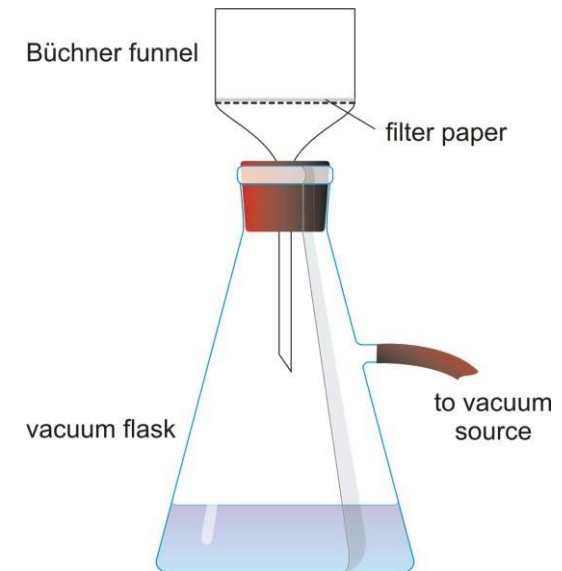
La filtrazione è una tecnica adatta ad eliminare impurezze solide da una miscela o separare il prodotto di interesse solido da una sospensione in cui era precipitato

FILTRAZIONE
= separazione di solidi da liquidi

FILTRAZIONE PER GRAVITÀ
(se interessa recuperare il liquido)



FILTRAZIONE IN DEPRESSIONE
(tecnica di filtrazione che si usa principalmente quando si vuole recuperare il solido)

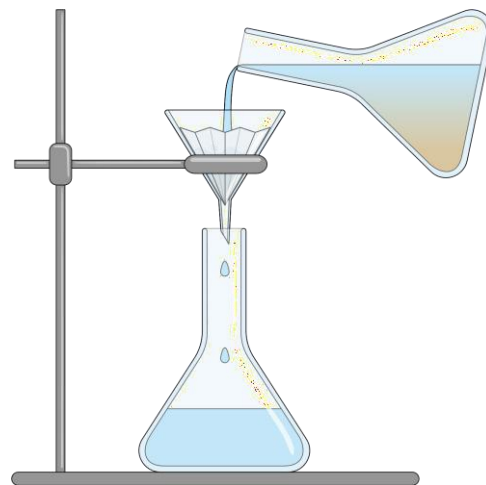
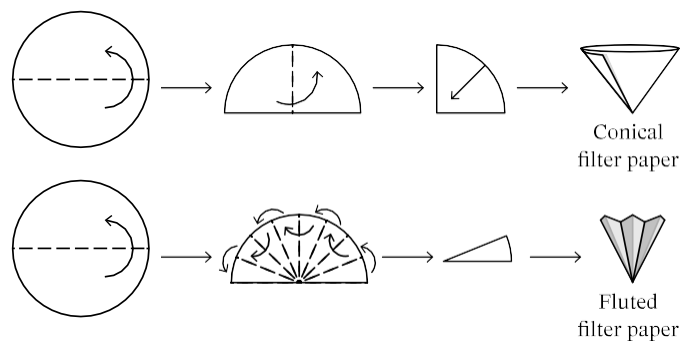


FILTRAZIONE

La filtrazione è una tecnica adatta ad eliminare impurezze solide da una miscela o separare il prodotto di interesse solido da una soluzione in cui era precipitato

FILTRAZIONE
= separazione di solidi da liquidi

FILTRAZIONE PER GRAVITÀ
(se interessa recuperare il liquido)



FILTRAZIONE IN DEPRESSIONE

(tecnica di filtrazione che si usa principalmente quando si vuole recuperare il solido)

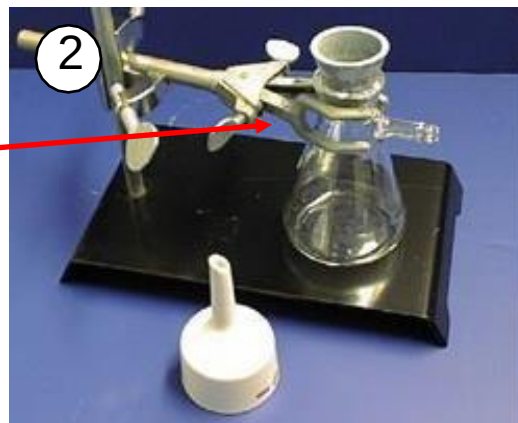
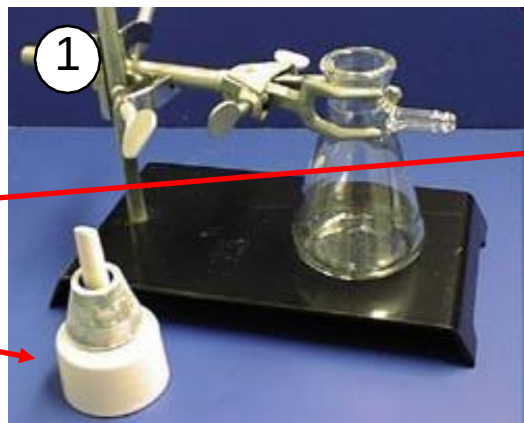


FILTRAZIONE

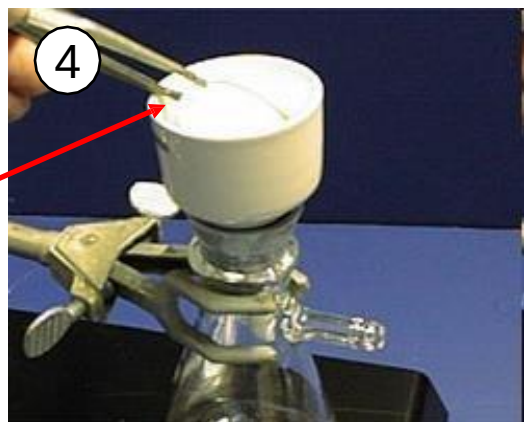
La filtrazione in depressione è una tecnica adatta per separare il prodotto di interesse solido da una soluzione in cui era precipitato

FILTRAZIONE IN DEPRESSIONE: PASSAGGI

Büchner con
guarnizione
conica o guko



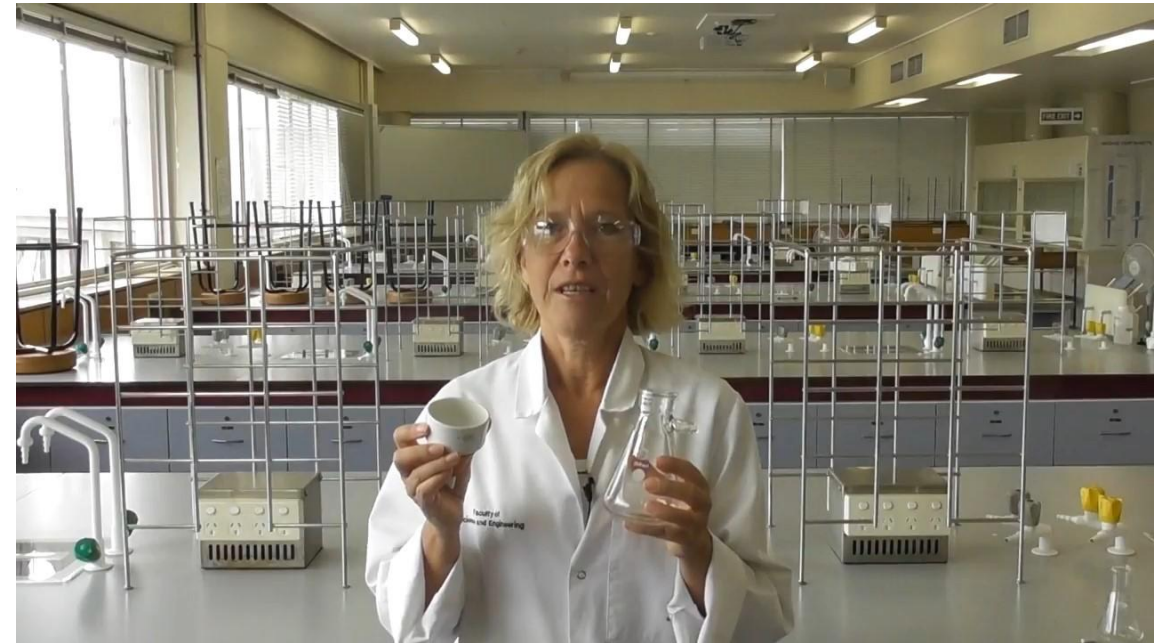
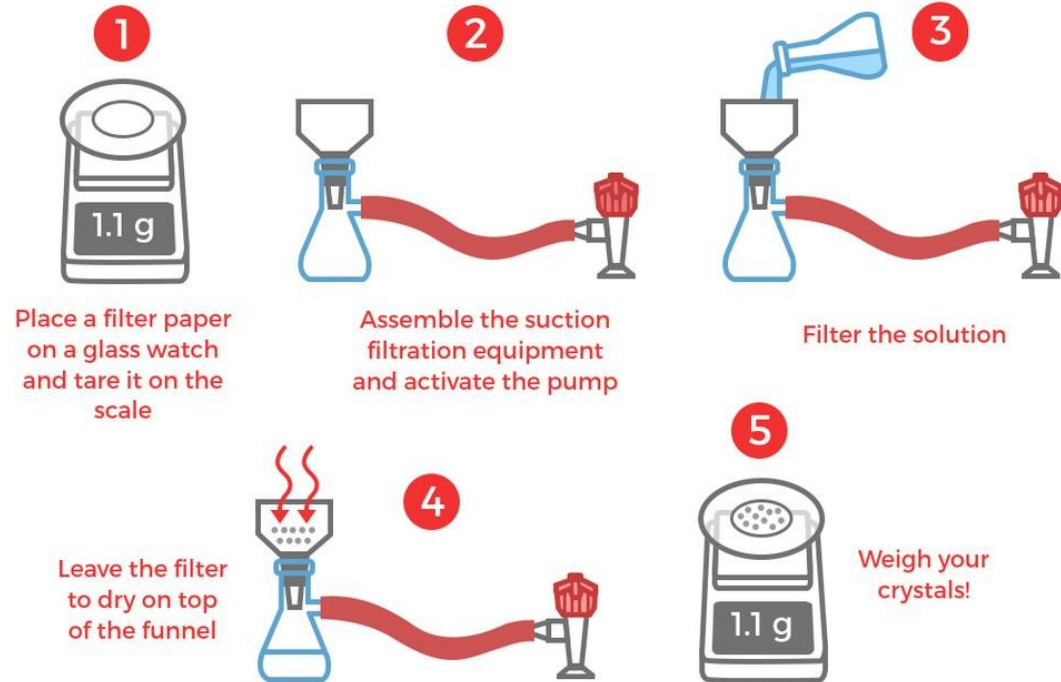
Si deve
appoggiare sul
fondo dell'imbuto
un dischetto di
carta da filtro



FILTRAZIONE

La filtrazione in depressione è una tecnica adatta per separare il prodotto di interesse solido da una soluzione in cui era precipitato

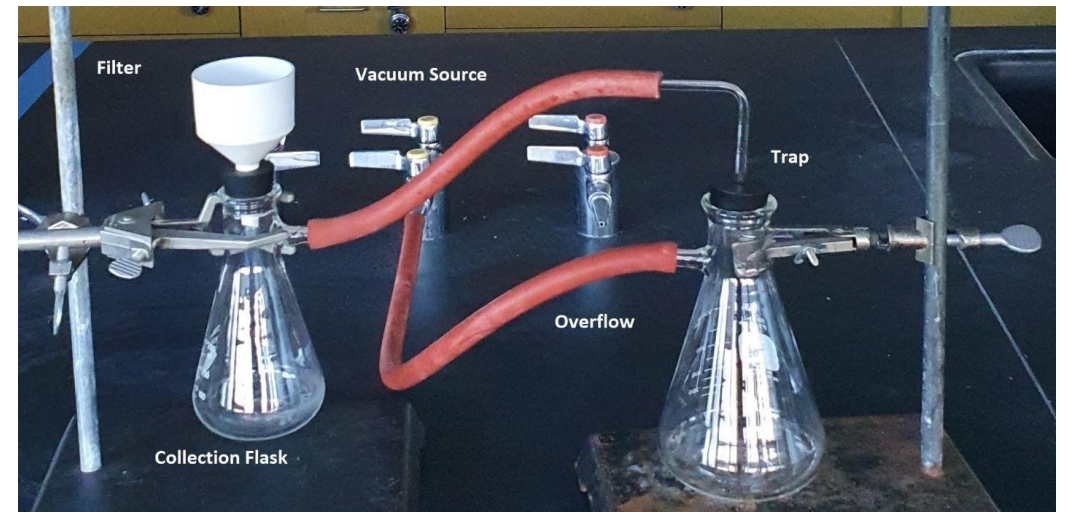
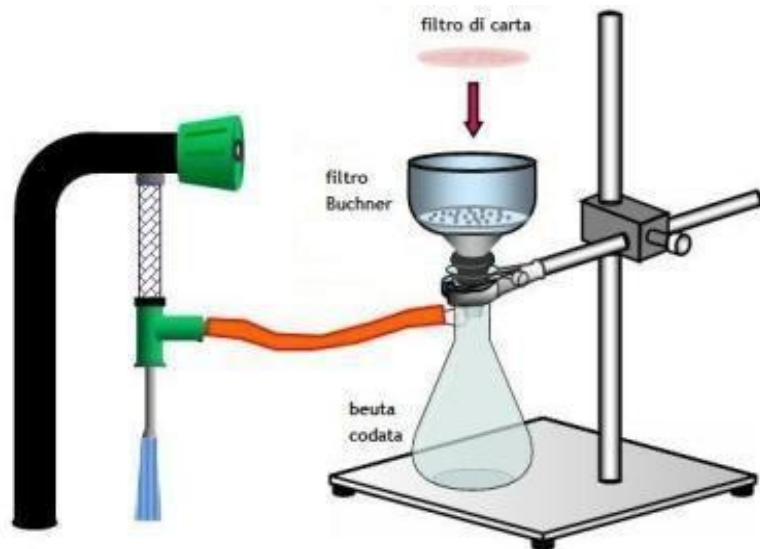
Filtrazione in depressione (passaggi):



FILTRAZIONE

APPARECCHIATURA FILTRAZIONE IN DEPRESSIONE:

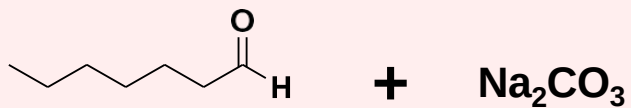
- Beuta da vuoto
- Imbuto filtrante di Büchner o di Hirsch
- Carta filtro
- Guarnizione conica o guko
- Pompa aspirante ad acqua (se prodotti non tossici) o meccanica con filtri



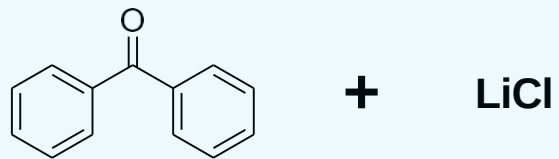
FILTRAZIONE

ESERCIZIO

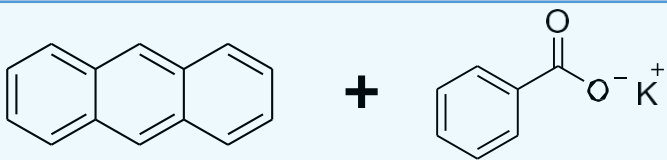
dietil etere



acqua



acqua



dietil etere



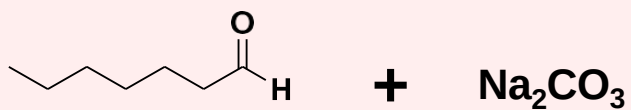
cloruro di tris(etilendiammina)cobalto(III)

FILTRATO

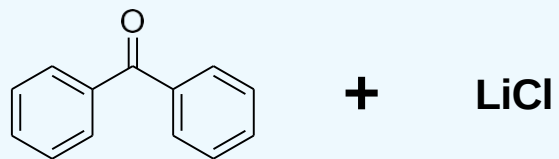
SOLIDO IN FILTRO

FILTRAZIONE

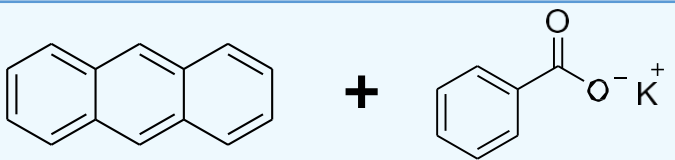
dietil etere



acqua



acqua

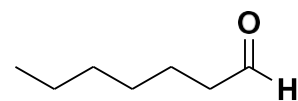


dietil etere

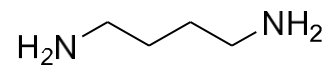
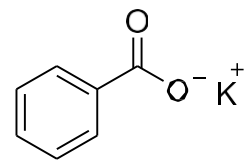


ESERCIZIO

FILTRATO

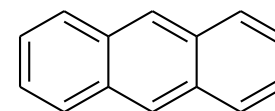
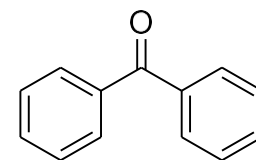


LiCl



SOLIDO IN FILTRO

Na_2CO_3



$[\text{Co}(\text{en})_3]\text{Cl}_3$