
1. LA CRISTALLIZZAZIONE

1.1. GENERALITÀ

La cristallizzazione è il principale metodo di purificazione dei composti organici solidi a temperatura ambiente contenenti altri composti solidi che agiscono da impurezze. Esso è un metodo di purificazione di tipo fisico, in quanto durante la sua esecuzione non si modificano chimicamente le sostanze coinvolte nel processo, ma si interviene unicamente sulla loro solubilità a caldo e/o a freddo in un determinato solvente, chiamato appunto solvente di cristallizzazione.

Le impurezze che di solito inquinano un composto organico possono essere di tipo:

- ◆ $I_{(+)}$, cioè composti solidi aventi solubilità maggiore rispetto al componente principale A nel solvente di cristallizzazione e che abbassano il punto di fusione iniziale di A e ne aumentano il ΔPF ;
- ◆ $I_{(=)}$, cioè composti solidi aventi circa la stessa solubilità del componente principale A nel solvente di cristallizzazione e che abbassano il punto di fusione iniziale di A e ne aumentano il ΔPF ;
- ◆ $I_{(-)}$, cioè composti solidi aventi solubilità minore rispetto al componente principale A nel solvente di cristallizzazione e che abbassano il punto di fusione iniziale di A e ne aumentano il ΔPF ;
- ◆ $I_{(c)}$, cioè impurezze colorate, composti solidi colorati che impartiscono ai cristalli del componente principale A un colore diverso dal proprio; queste impurezze, di solito, non alterano il punto di fusione iniziale di A, ma lo rendono comunque impuro colorandolo di un diverso colore.

Per valutare l'efficacia di un processo di cristallizzazione nel caso in cui siano presenti i primi tre tipi di impurezze si ricorre alla determinazione del punto di fusione, in quanto queste impurezze alterano il punto di fusione del componente principale.

In generale si può affermare che:

- ◆ il punto di fusione iniziale di un composto impuro è sempre minore del punto di fusione dello stesso composto puro;
- ◆ inoltre l'intervallo di fusione, ovvero la differenza fra il punto di fusione finale e il punto di fusione iniziale, di un composto impuro è sempre maggiore di 3°-4°C.

In questo caso la cristallizzazione risulterà efficace se i cristalli ottenuti al termine del processo contengono una percentuale di impurezze minore rispetto al solido prima della cristallizzazione; risulterà totalmente efficace se i cristalli ottenuti al termine del processo non contengono impurezze.

Quando invece un composto organico è inquinato solo da impurezze colorate, la valutazione dell'efficacia del processo di cristallizzazione eseguito si basa unicamente sull'osservazione macroscopica del colore dei cristalli: la cristallizzazione sarà perciò totalmente efficace se i cristalli ottenuti al termine del processo hanno il colore proprio del composto puro.

1.2. CLASSIFICAZIONE DEI METODI DI CRISTALLIZZAZIONE

1. CRISTALLIZZAZIONE PRINCIPALE MEDIANTE ABBASSAMENTO DI TEMPERATURA

È un metodo di purificazione che può essere eseguito quando:

- ◆ la fase iniziale è solida ed è costituita da un componente principale solido e da uno o più componenti secondari anch'essi solidi;
- ◆ quando la solubilità in un determinato solvente (denominato solvente di cristallizzazione) dei componenti presenti nella fase iniziale diminuisce al diminuire della temperatura e viceversa.

Ovviamente un composto organico può essere inquinato da uno o più tipi di impurezze insieme ed è proprio questo fattore che determina le modalità pratiche di esecuzione del processo di cristallizzazione mediante abbassamento di temperatura.

2. CRISTALLIZZAZIONE SECONDARIA

È una cristallizzazione che viene normalmente eseguita dopo il processo di cristallizzazione mediante abbassamento di temperatura e per questo motivo la cristallizzazione è detta "secondaria".

La fase iniziale di una cristallizzazione secondaria sono le acque madri rimaste dopo aver eseguito la cristallizzazione principale, ovvero una soluzione insatura a freddo contenente una parte del componente principale e da una quantità variabile di impurezze disciolti nel solvente di cristallizzazione.

Lo scopo della cristallizzazione secondaria è quindi quello di ottenere un'ulteriore quantità di cristalli, in aggiunta a quelli già separati con la cristallizzazione principale mediante abbassamento di temperatura.

Se invece dalla cristallizzazione principale mediante abbassamento di temperatura non si sono ottenuti cristalli, la cristallizzazione secondaria resta l'unico metodo, anche se non molto efficace, per ottenere il composto principale purificato. La cristallizzazione secondaria può essere eseguita secondo i due seguenti metodi:

2.a. MEDIANTE AGGIUNTA DI UN SECONDO SOLVENTE

Si può utilizzare questo metodo su una soluzione contenente disciolti il composto principale A e le sue impurezze quando:

- ◆ esiste un solvente, diverso da quello già presente nelle acque madri derivanti dalla cristallizzazione principale, in cui il componente principale A sia meno solubile a freddo rispetto al solvente iniziale (dati tabulati sul Merck Index o altro manuale di Laboratorio);
- ◆ i due solventi devono essere miscibili fra loro (Vademecum di chimica - Tabella L-20).

2.b. CRISTALLIZZAZIONE SECONDARIA MEDIANTE EVAPORAZIONE DI UN SOLVENTE

Questo metodo di cristallizzazione secondaria può sempre essere eseguito, indipendentemente dal tipo di solvente presente nella soluzione di partenza, cioè nelle acque madri provenienti dalla cristallizzazione principale.

1.3. FASI OPERATIVE DI UNA CRISTALLIZZAZIONE PER ABBASSAMENTO DI TEMPERATURA

Caratteristiche del solvente di cristallizzazione

Per effettuare questo tipo di cristallizzazione occorre utilizzare un solvente avente le seguenti caratteristiche:

1. Reattività del solvente

Il solvente di cristallizzazione non deve reagire chimicamente né con il componente principale, né con le impurezze contenute nel miscuglio iniziale da sottoporre a cristallizzazione.

Questo perché, essendo la cristallizzazione un metodo di purificazione di tipo fisico, durante la sua esecuzione le sostanze non devono essere chimicamente alterate.

2. Solubilità del componente principale A

Il componente principale A contenuto nella fase iniziale solida che deve essere sottoposta al processo di cristallizzazione deve essere molto solubile a caldo e poco solubile a freddo nel solvente di cristallizzazione, ovvero deve esistere un'elevata differenza di solubilità all'aumentare della temperatura.

Questo permette di ottenere un'elevata quantità di cristalli al termine del processo.

3. Punto di ebollizione del solvente

Il solvente di cristallizzazione non deve essere né troppo, né troppo poco volatile, cioè la sua temperatura di ebollizione ideale deve essere compresa fra 50° e 100°C all'incirca.

Non minore di 50°C, altrimenti il solvente evapora troppo rapidamente ed eccessivamente durante la fase iniziale di dissoluzione a caldo del miscuglio impuro.

Non maggiore di 100°C, altrimenti il solvente impiega troppo tempo ad evaporare durante la fase finale di essiccamento dei cristalli.

4. Punto di solidificazione del solvente

Il solvente di cristallizzazione deve solidificare ad una temperatura inferiore a 0°C (*il punto di solidificazione coincide numericamente con il punto di fusione*).

Questo perché, durante la fase di raffreddamento delle acque madri con un bagno di acqua e ghiaccio, si deve ottenere la cristallizzazione del componente principale A, ma non la solidificazione del solvente; in questo caso risulterebbe difficoltoso separare A solido dal solvente anch'esso solido.

5. Tossicità ed infiammabilità del solvente

Il solvente di cristallizzazione deve essere il meno tossico e il meno infiammabile possibile, ciò per limitare potenziali danni nel suo utilizzo.

Dato che questo requisito non sempre è possibile rispettarlo per le caratteristiche insite di molti solventi organici, si dovranno mettere in atto tutte le misure di sicurezza opportune: le sostanze tossiche o nocive devono essere riscaldate sotto cappa aspirante; le sostanze infiammabili devono essere riscaldate elettricamente e non con fiamma libera.

Controlli analitici iniziali

Si devono determinare sperimentalmente il punto di fusione medio del miscuglio solido assegnato e la sua massa, cioè la massa di solido che sarà sottoposto a cristallizzazione.

Se sono presenti impurezze che alterano il punto di fusione del composto principale, il punto di fusione medio del solido iniziale avrà le seguenti caratteristiche:

- ✓ \overline{PF} iniziale misurato del miscuglio iniziale < \overline{PF} iniziale tabulato o misurato del componente principale
- ✓ $\overline{\Delta PF}$ misurato del miscuglio iniziale > 3°C (*limite di accettabilità*)

Se invece sono presenti solo impurezze colorate, il punto di fusione medio del solido iniziale non viene di solito alterato e l'unico indice di impurezza è il colore del solido diverso da quello del componente principale puro.

Dissoluzione a caldo di un sistema $[A + I_{(+)} \text{ e/o } I_{(-)}]_{(\text{solido})}$

Si deve sciogliere tutto il miscuglio solido iniziale utilizzando la minima quantità possibile di solvente di cristallizzazione caldo.

Lo scopo di questa operazione è quello di ottenere una soluzione quasi satura a caldo del componente principale e ha come diretta conseguenza quella di sciogliere anche le impurezze, perché esse sono presenti in minor quantità ed inoltre perché esse sono più solubili o ugualmente solubili rispetto al componente principale nel solvente di cristallizzazione.

Il sistema ottenuto dopo dissoluzione completa del solido prende il nome di *acque madri* ed è soluzione quasi satura a caldo rispetto al componente principale e insatura a caldo rispetto alle impurezze.

Dissoluzione a caldo di un sistema $[A + I_{(-)} \text{ e/o } I_{(c)}]_{(\text{solido})}$

Si deve sciogliere la maggior parte del miscuglio solido iniziale utilizzando la minima quantità possibile di solvente di cristallizzazione caldo.

Lo scopo di questa operazione è quello di ottenere una soluzione quasi satura a caldo del componente principale e ha come diretta conseguenza quella di non sciogliere le impurezze $I_{(-)}$ perché esse sono meno solubili rispetto al componente principale nel solvente di cristallizzazione.

Le impurezze $I_{(c)}$, di solito presenti in piccolissima quantità, si sciolgono nel solvente impartendo alla soluzione il loro colore caratteristico.

Il sistema ottenuto dopo dissoluzione parziale del solido è un miscuglio eterogeneo costituito da un solido (cristalli delle impurezze) e da una soluzione colorata (*acque madri*) costituita dal componente principale A e dalle impurezze $I_{(c)}$ disciolti nel solvente di cristallizzazione caldo.

Decolorazione con carbone attivo

Il carbone attivo è un solido che possiede un elevato potere adsorbente, ovvero un elevato potere di formare legami secondari di natura elettrostatica sulla superficie dei suoi cristalli senza però sciogliersi nel solvente di cristallizzazione.

Esso viene immerso all'interno delle acque madri calde ed agisce adsorbendo sulla sua superficie le impurezze colorate.

Filtrazione e lavaggi a caldo

Lo scopo di questa filtrazione a caldo è quello di separare le impurezze insolubili a caldo e il carbone attivo con le impurezze colorate adsorbite dalla soluzione calda (*acque madri*) contenenti il componente principale A disciolto nel solvente di cristallizzazione.

La filtrazione deve essere eseguita a caldo, cioè sia il miscuglio da filtrare che l'imbuto devono essere caldi; in caso contrario, l'abbassamento della temperatura provocherebbe la diminuzione della solubilità del componente principale A che cristallizzerebbe di nuovo insieme alle impurezze, rendendo perciò impossibile la separazione delle impurezze dal componente principale A.

Le acque madri (soluzione quasi satura a caldo del componente principale A) devono essere conservate per la successiva fase di raffreddamento.

Il solido rimasto sul filtro è bagnato dalle acque madri contenenti A, quindi deve essere lavato con piccole porzioni per volta di solvente di cristallizzazione caldo per togliere tutto il componente A e lasciarlo bagnato solo del solvente. Dopo il lavaggio questo solido, costituito dalle impurezze $I_{(-)}$ e dal carbone con le impurezze $I_{(c)}$ può essere smaltito.

Raffreddamento delle acque madri

Si devono far raffreddare le acque madri fino a temperatura ambiente e successivamente anche con un bagno di acqua e ghiaccio.

Lo scopo di questa operazione è quello di abbassare la solubilità dei soluti disciolti (componente principale A e impurezze I), in modo tale che il sistema possa diventare sovrassaturo rispetto al componente principale A, che perciò "ricomparirà" sotto forma di cristalli, ma non rispetto alle impurezze I, che perciò rimarranno disciolte completamente o per la maggior parte nelle acque madri anche a freddo.

Il sistema ottenuto dopo il raffreddamento delle acque madri è un miscuglio eterogeneo costituito da un solido (cristalli del componente principale A) e da una soluzione costituita da tutte o la maggior parte delle impurezze e una minima parte del componente principale disciolti nel solvente di cristallizzazione.

Filtrazione e lavaggi a freddo

Lo scopo di questa filtrazione a freddo è quello di separare i cristalli ottenuti dalla cristallizzazione principale dalle loro acque madri contenenti le impurezze.

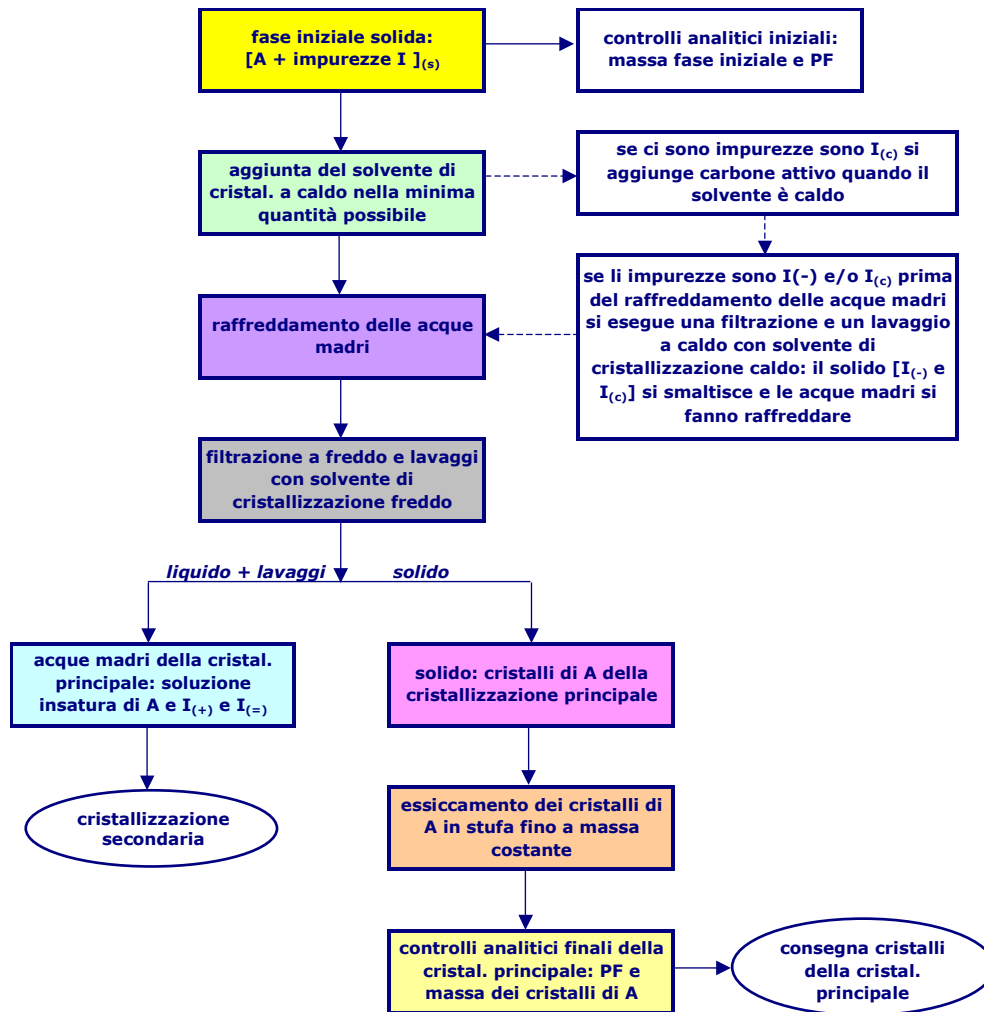
Le acque madri (soluzione insatura a freddo di A e molto insatura a freddo di I) contengono disciolte la maggior parte delle impurezze ed anche una parte del componente principale, perciò devono essere conservate per la cristallizzazione secondaria.

I cristalli appena filtrati (componente principale A) sono bagnati dalle acque madri, perciò impuri, quindi devono essere lavati con piccole porzioni di solvente di cristallizzazione freddo (in caso contrario si ridisciolgono) per purificarli e lasciarli bagnati solo del solvente.

Controlli analitici finali

Si devono essiccare i cristalli ottenuti fino a massa costante per eliminare il solvente di cui sono bagnati, quindi si determinano la massa e il punto di fusione dei cristalli ottenuti. Questi dati sperimentali serviranno poi per valutare l'efficacia del processo di cristallizzazione principale (*vedi § 13.6.*) e calcolare la sua Resa % m/m (*vedi 13.7.*).

CRISTALLIZZAZIONE PRINCIPALE MEDIANTE ABBASSAMENTO DI TEMPERATURA



1.4. FASI OPERATIVE DI UNA CRISTALLIZZAZIONE SECONDARIA MEDIANTE AGGIUNTA DI UN SECONDO SOLVENTE

Aggiunta del secondo solvente

Si deve raddoppiare o triplicare il volume di acque madri rimaste dalla cristallizzazione principale con il secondo solvente, in modo tale che esso diventi il solvente principale del sistema. Così facendo il componente principale A si trova a contatto con un solvente in cui è meno solubile del precedente e perciò cristallizza; le impurezze presenti nella soluzione di tipo $I_{(+)}$ o $I_{(=)}$ restano invece per la maggior parte disciolte anche in questo secondo solvente, mentre le impurezze di tipo $i_{(-)}$ cristallizzano anch'esse, ma in minima parte.

Il sistema che si ottiene è un miscuglio eterogeneo costituito da un solido (cristalli del componente principale più una parte di impurezze) e da una soluzione contenente una minima parte del componente principale e la maggior parte delle impurezze disciolte nei due solventi di cristallizzazione utilizzati.

1.5. FASI OPERATIVE DI UNA CRISTALLIZZAZIONE SECONDARIA MEDIANTE EVAPORAZIONE DEL PRIMO SOLVENTE

Evaporazione del primo solvente

Si deve far bollire la soluzione iniziale fino a ridurre il suo volume. Così facendo il solvente evapora perciò la concentrazione del soluto in essa disciolto (componente principale A e impurezze I) aumenta.

Il sistema che si ottiene al termine dell'evaporazione è una soluzione insatura a caldo, ma più concentrata di quella precedente, del componente principale e delle impurezze in un determinato solvente.

Raffreddamento delle acque madri

Si devono far raffreddare le acque madri fino a temperatura ambiente e successivamente anche con un bagno di acqua e ghiaccio.

Lo scopo di questa operazione è quello di abbassare la solubilità del componente principale A, in modo tale che il sistema possa diventare sovrassaturo rispetto al componente principale, che perciò "ricomparirà" sotto forma di cristalli; le impurezze presenti nella soluzione di tipo $I_{(+)}$ o $I_{(=)}$ restano invece per la maggior parte disciolte anche a freddo, mentre le impurezze di tipo $i_{(-)}$ cristallizzano anch'esse, ma in minima parte.

Filtrazione e lavaggi a freddo

Lo scopo di questa filtrazione a freddo è quello di separare i cristalli ottenuti dalla cristallizzazione secondaria dalle loro acque madri.

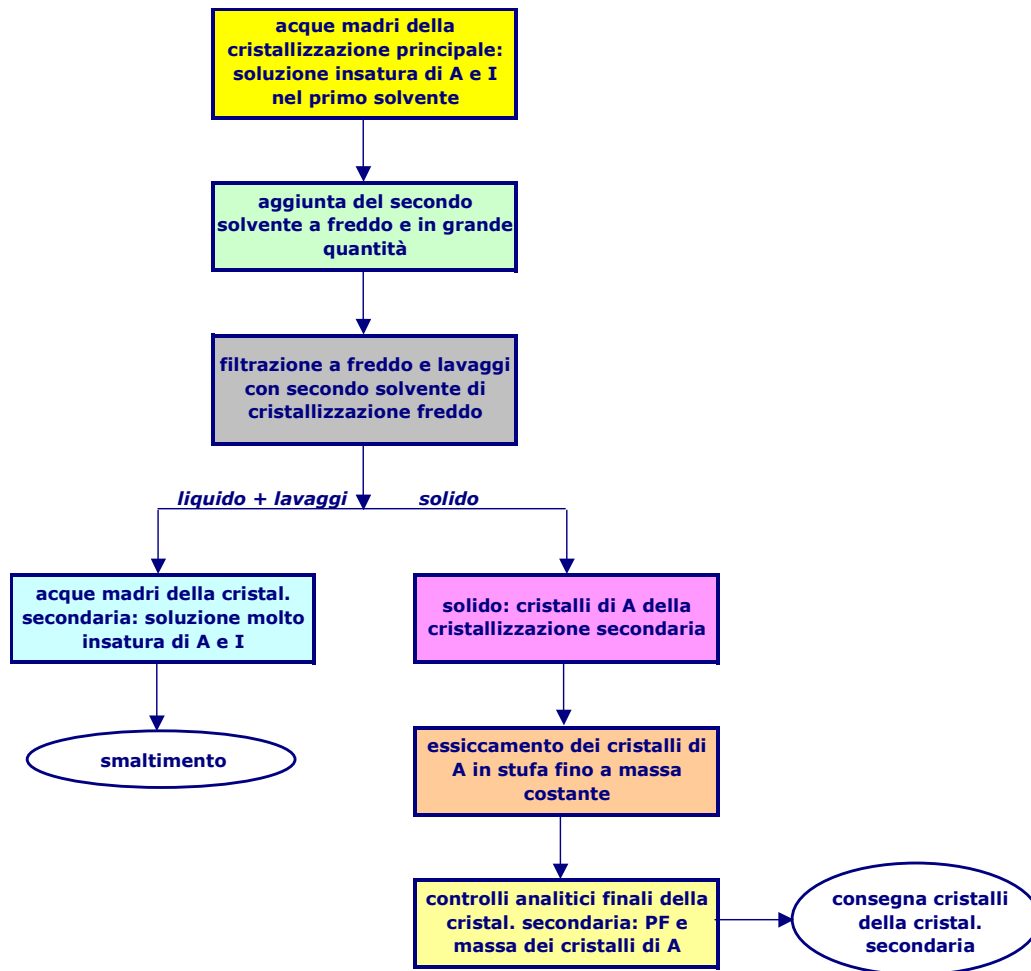
Le acque madri (soluzione molto insatura a freddo di A e I) possono, a questo punto essere smaltite.

I cristalli appena filtrati (componente principale A) sono bagnati delle acque madri, perciò impuri, quindi devono essere lavati con piccole porzioni del solvente di cristallizzazione in uso freddo (in caso contrario si ridisciolgono) per purificarli e lasciarli bagnati solo del solvente.

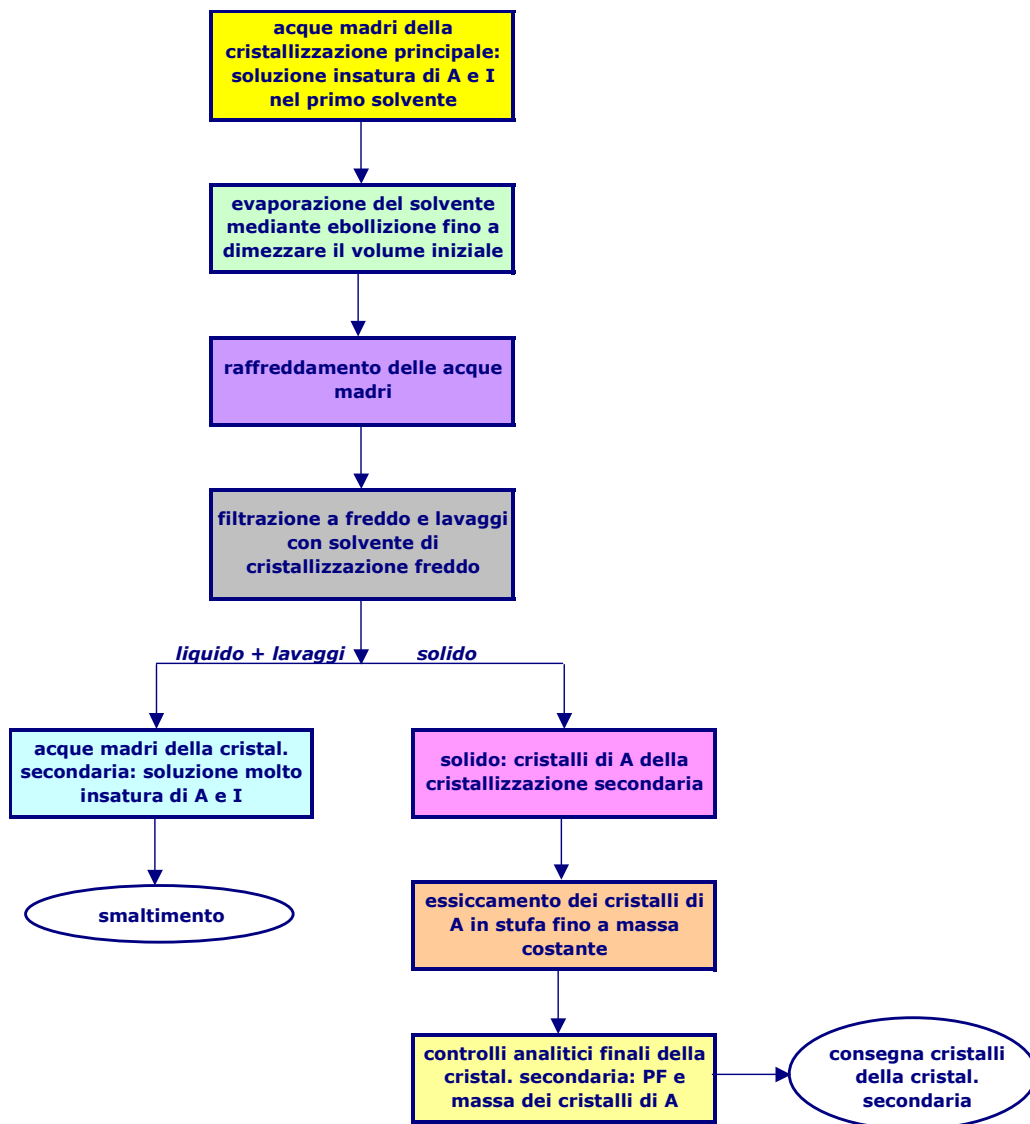
Controlli analitici finali della cristallizzazione secondaria

Si devono essiccare i cristalli ottenuti fino a massa costante per eliminare il solvente di cui sono bagnati, quindi si determinano la massa e il punto di fusione dei cristalli ottenuti. Questi dati sperimentali serviranno poi per valutare l'efficacia del processo di cristallizzazione secondaria (*vedi § 13.6.*) e calcolare la sua Resa % m/m (*vedi § 13.7.*).

CRISTALLIZZAZIONE SECONDARIA MEDIANTE AGGIUNTA DI UN SECONDO SOLVENTE



CRISTALLIZZAZIONE SECONDARIA MEDIANTE EVAPORAZIONE DEL PRIMO SOLVENTE



1.6. COME SI VALUTA L'EFFICACIA DI UN PROCESSO DI CRISTALLIZZAZIONE

Essendo la cristallizzazione un metodo di purificazione di tipo fisico in cui sono coinvolti dei composti solidi a temperatura ambiente, la sua efficacia viene valutata confrontando i vari valori di punto di fusione misurati.

Efficacia della cristallizzazione principale

Si deve innanzitutto stabilire se il procedimento è stato o meno efficace:

Efficace se	1° requisito	\overline{PF} iniziale misurato dei cristalli ottenuti > \overline{PF} iniziale del miscuglio sottoposto a cristallizzazione
	e	
	2° requisito	$\overline{\Delta PF}$ misurato dei cristalli ottenuti < $\overline{\Delta PF}$ misurato del miscuglio sottoposto a cristallizzazione
Non efficace se	1° requisito	\overline{PF} iniziale misurato dei cristalli ottenuti \leq \overline{PF} iniziale del miscuglio sottoposto a cristallizzazione
	e	
	2° requisito	$\overline{\Delta PF}$ misurato dei cristalli ottenuti \geq $\overline{\Delta PF}$ misurato del miscuglio sottoposto a cristallizzazione

tenendo sempre presente che il 1° requisito è quello più importante.

Si deve poi stabilire il grado di efficacia del procedimento:

Efficacia del 100% se	1° requisito	\overline{PF} iniziale misurato dei cristalli ottenuti \equiv \overline{PF} iniziale tabulato o misurato del componente principale
	e	
	2° requisito	$\overline{\Delta PF}$ misurato dei cristalli ottenuti $\leq 3^\circ\text{C}$ (<i>limite di accettabilità</i>)
Efficacia < del 100% se	1° requisito	\overline{PF} iniziale misurato dei cristalli ottenuti \neq \overline{PF} iniziale tabulato o misurato del componente principale
	e	
	2° requisito	$\overline{\Delta PF}$ misurato dei cristalli ottenuti $> 3^\circ\text{C}$ (<i>limite di accettabilità</i>)

tenendo sempre presente che il 1° requisito è quello più importante.

Efficacia della cristallizzazione secondaria

Si deve innanzitutto stabilire se il procedimento è stato o meno efficace:

Efficace se	1° requisito	\overline{PF} iniziale misurato dei cristalli ottenuti > \overline{PF} iniziale del miscuglio sottoposto a cristallizzazione
	e	
	2° requisito	$\overline{\Delta PF}$ misurato dei cristalli ottenuti < $\overline{\Delta PF}$ misurato del miscuglio sottoposto a cristallizzazione
Non efficace se	1° requisito	\overline{PF} iniziale misurato dei cristalli ottenuti \leq \overline{PF} iniziale del miscuglio sottoposto a cristallizzazione
	e	
	2° requisito	$\overline{\Delta PF}$ misurato dei cristalli ottenuti \geq $\overline{\Delta PF}$ misurato del miscuglio sottoposto a cristallizzazione

tenendo sempre presente che il 1° requisito è quello più importante.

Si deve poi stabilire il grado di efficacia del procedimento:

Efficacia del 100% se	1° requisito	\overline{PF} iniziale misurato dei cristalli ottenuti \equiv \overline{PF} iniziale tabulato o misurato del componente principale
	e	
	2° requisito	$\overline{\Delta PF}$ misurato dei cristalli ottenuti $\leq 3^\circ\text{C}$ (<i>limite di accettabilità</i>)
Efficacia < del 100% se	1° requisito	\overline{PF} iniziale misurato dei cristalli ottenuti \neq \overline{PF} iniziale tabulato o misurato del componente principale
	e	
	2° requisito	$\overline{\Delta PF}$ misurato dei cristalli ottenuti $> 3^\circ\text{C}$ (<i>limite di accettabilità</i>)

tenendo sempre presente che il 1° requisito è quello più importante.

Confronto fra la cristallizzazione principale e la cristallizzazione secondaria

Si deve stabilire se i cristalli ottenuti dalla cristallizzazione principale hanno lo stesso grado di purezza di quelli ottenuti dalla cristallizzazione secondaria:

Uguale grado di purezza se

1° requisito $\overline{PF}_{\text{iniziale misurato cristallizzazione principale}} \equiv \overline{PF}_{\text{iniziale misurato cristallizzazione secondaria}}$
e

2° requisito $\overline{\Delta PF}_{\text{misurato cristallizzazione principale}} \equiv \overline{\Delta PF}_{\text{misurato cristallizzazione secondaria}}$

tenendo sempre presente che il 1° requisito è quello più importante.

Diverso grado di purezza se

1° requisito $\overline{PF}_{\text{iniziale misurato cristallizzazione principale}} \neq \overline{PF}_{\text{iniziale misurato crist. secondaria}}$
e

2° requisito $\overline{\Delta PF}_{\text{misurato cristallizzazione principale}} \neq \overline{\Delta PF}_{\text{misurato cristallizzazione secondaria}}$

tenendo sempre presente che il 1° requisito è quello più importante.

Esempi

1.7. COME SI CALCOLA LA RESA DI UN PROCESSO DI CRISTALLIZZAZIONE

Cristalli con ugual grado di purezza

Se i cristalli ottenuti dai due procedimenti di cristallizzazione (principale e secondaria) hanno lo stesso grado di purezza, significa che, entro i limiti degli errori strumentali, sono lo stesso composto, perciò è possibile calcolare un unico valore di Resa% m/m dell'intero procedimento di cristallizzazione, ovvero:

$$\text{Resa\%m/m totale} = \frac{\text{massa cristalli principale} + \text{massa cristalli secondaria}}{\text{massa miscuglio solido sottoposto a cristallizzazione}} \times 100$$

Questa Resa è sempre minore del 100% in quanto, se i processi sono stati efficaci, le impurezze inizialmente presenti nel miscuglio solido iniziale sono state eliminate ed inoltre è inevitabile che una parte del componente principale A presente nel miscuglio solido iniziale resti disciolto nelle acque madri e perciò non possa essere recuperato.

Cristalli con diverso grado di purezza

Se invece i cristalli ottenuti dai due procedimenti di cristallizzazione hanno diverso grado di purezza, significa che, entro i limiti degli errori strumentali, non sono lo stesso composto, perciò non è possibile calcolare un unico valore di Resa% m/m, ma:

$$\text{Resa\%m/m della cristallizzazione principale} = \frac{\text{massa cristalli principale}}{\text{massa miscuglio solido sottoposto a cristallizzazione}} \times 100$$

$$\text{Resa\%m/m della cristallizzazione secondaria} = \frac{\text{massa cristalli secondaria}}{\text{massa miscuglio solido sottoposto a cristallizzazione}} \times 100$$

La somma di queste due Rese è sempre minore del 100% in quanto, se i processi sono stati efficaci, le impurezze inizialmente presenti nel miscuglio solido iniziale sono state eliminate ed inoltre è inevitabile che una parte del componente principale A presente nel miscuglio solido iniziale resti disciolto nelle acque madri e perciò non possa essere recuperato.

Esempi
