

Corso di Analisi Chimico Farmaceutica e Tossicologica I (M-Z)

*Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche
Facoltà di Farmacia e Medicina
Anno Accademico 2015/2016*

Dott. Giuseppe La Regina



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

*“Tu, disperato pilota, frangi ora fra gli scogli la mia
barca già stanca e squassata per tante tempeste!
A te accanto, mio amore! Oh schietto farmacista!
Efficace è la tua droga. Con questo bacio io muoio.”
W. Shakespeare. Giulietta e Romeo, Atto 5, Scena 3.*

Acidità e Basicità

Acidi di interesse analitico

Costanti di dissociazione degli acidi

Acido [Formula]	K_A	Acido [Formula]	K_A
Acetico [CH ₃ COOH]	$1,8 \cdot 10^{-5}$	Fosforoso [H ₃ PO ₃]	$K_{A1} 1 \cdot 10^{-2}$
Arsenico [H ₃ AsO ₄]	$K_{A1} 6 \cdot 10^{-3}$		$K_{A2} 2,6 \cdot 10^{-7}$
	$K_{A2} 1,7 \cdot 10^{-7}$	Ipobromoso [HBrO]	$2 \cdot 10^{-9}$
	$K_{A3} 4 \cdot 10^{-12}$	Ipocloroso [HClO]	$3 \cdot 10^{-8}$
Arsenioso [H ₃ AsO ₃]	$6 \cdot 10^{-10}$	Ipofosforoso [H ₃ PO ₂]	$1 \cdot 10^{-2}$
Benzoico [C ₆ H ₅ COOH]	$6,5 \cdot 10^{-5}$	Ipiodoso [HIO]	$2,3 \cdot 10^{-11}$
orto-Borico [H ₃ BO ₃]	$K_{A1} 7,3 \cdot 10^{-10}$	Iodico [HIO ₃]	$1,7 \cdot 10^{-1}$
	$K_{A2} 1,8 \cdot 10^{-13}$	Nitroso [HNO ₂]	$4,5 \cdot 10^{-4}$
	$K_{A3} 1,6 \cdot 10^{-14}$	Ossalico [HOOC-COOH]	$K_{A1} 5,8 \cdot 10^{-2}$
Carbonico [H ₂ CO ₃]	$K_{A1} 4,3 \cdot 10^{-7}$		$K_{A2} 6,5 \cdot 10^{-5}$
	$K_{A2} 5,6 \cdot 10^{-11}$	Pirofosforico [H ₄ P ₂ O ₇]	$K_{A1} 1,4 \cdot 10^{-1}$
Cianico [HOCN]	$1,6 \cdot 10^{-4}$		$K_{A2} 3,2 \cdot 10^{-2}$
Cloroacetico [ClCH ₂ COOH]	$1,4 \cdot 10^{-3}$		$K_{A3} 1,7 \cdot 10^{-6}$
Cromico [H ₂ CrO ₄]	$K_{A1} 1,8 \cdot 10^{-1}$		$K_{A4} 6 \cdot 10^{-9}$
	$K_{A2} 4 \cdot 10^{-7}$	Solfidrico [H ₂ S]	$K_{A1} 1 \cdot 10^{-7}$
Dicloroacetico [Cl ₂ CHCOOH]	$3,3 \cdot 10^{-2}$		$K_{A2} 1 \cdot 10^{-15}$
Fluoridrico [HF]	$7,5 \cdot 10^{-2}$	Solforoso [H ₂ SO ₃]	$K_{A1} 1,7 \cdot 10^{-2}$
Fosforico [H ₃ PO ₄]	$K_{A1} 7,3 \cdot 10^{-3}$		$K_{A2} 1 \cdot 10^{-7}$
	$K_{A2} 6,2 \cdot 10^{-8}$	Tricloroacetico [Cl ₃ CCOOH]	$2 \cdot 10^{-1}$
	$K_{A3} 2,2 \cdot 10^{-13}$		

Acidità e Basicità

Basi di interesse analitico

Costanti di dissociazione delle basi

Base [Formula]	K_B
Ammoniaca [NH ₃]	$1,8 \cdot 10^{-5}$
Calcio idrossido [Ca(OH) ₂]	$K_{B1} 3,7 \cdot 10^{-3}$ $K_{B2} 4 \cdot 10^{-2}$
Esametilentetrammina [C ₆ H ₁₂ N ₄]	$8 \cdot 10^{-10}$
Idrazina [NH ₂ -NH ₂]	$1,7 \cdot 10^{-6}$
Idrossilamina [NH ₂ -OH]	$1 \cdot 10^{-8}$
Piridina [C ₅ H ₅ N]	$2,3 \cdot 10^{-9}$

Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi

- Per quanto concerne la dissociazione degli *acidi alogenidrici*, si può affermare che mentre l'acido fluoridrico è un acido di media forza, gli altri 3 hanno forza crescente nell'ordine: $\text{HCl} < \text{HBr} < \text{HI}$.
- La progressiva acidità andando da HCl a HI è dovuta al fatto che l'anione coniugato risulta progressivamente più stabile ($\text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$) a causa della maggiori dimensioni dell'atomo.
- La carica negativa dello ione ioduro viene, infatti, dispersa su una superficie più grande rispetto agli ioni bromuro e cloruro.

Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi

- L'acido fluoridrico si differenzia dagli altri acidi alogenidrici per 2 motivi principali:
 - l'energia di legame H–F è molto alta;
 - lo ione F^- ha un'energia di idratazione molto alta.
- Il primo fattore ostacola la dissociazione, mentre il secondo la favorisce.

Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi

- La debolezza dell'acido fluoridrico, dovuta alla prevalenza del primo fattore sul secondo, è una diretta conseguenza della forza del legame H–F.
- Soltanto in soluzioni molto concentrate, dove sono presenti molecole H_2F_2 (dissociate in $\text{H}^+ + \text{HF}_2^-$), l'acido fluoridrico appare come un acido abbastanza forte.

Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi

- Riguardo gli ossiacidi di formula generale H_xMO_y , il valore di K_A dipende dalla carica formale che è presente sull'atomo centrale M.
- Quanto più è grande la carica positiva, più facile risulta la perdita dei protoni.
- Per un ossiacido di formula H_xMO_y , la carica formale positiva su M è uguale a $(y-x)$.

Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi

- Risulta allora che, a seconda del valore di $y-x$, le costanti K_A hanno generalmente i seguenti valori:

$$y-x = 0 \quad pK_A \approx 8-10$$

$$y-x = 1 \quad pK_A \approx 2-4$$

$$y-x = 2 \quad pK_A < 0$$

- In sostanza, gli acidi ossigenati che hanno tanti atomi di ossigeno quanti atomi di idrogeno, sono molto deboli; ad esempio:



Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi

- Gli acidi che hanno un atomo di ossigeno in più degli atomi di idrogeno sono di media forza; ad esempio:



- Gli acidi che hanno 2 atomi di ossigeno in più degli atomi di idrogeno sono forti; ad esempio:



Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi

- Gli acidi del tipo HMO_4 , come l'acido perclorico (HClO_4), l'acido permanganico (HMnO_4) sono molto forti; ciò non vale per l'acido periodico (HIO_4), che in soluzione è presente come H_5IO_6 , poco dissociato.
- E' da osservare che l'acido fosforoso (H_3PO_3) è un acido biprotico di struttura $(\text{HO})_2\text{PHO}$; l'acido ipofosforoso (H_3PO_2) è monoprotico con struttura $\text{HOP}(\text{H}_2)\text{O}$.
- Tali acidi, pertanto, fanno parte degli acidi con $y-x = 1$, cioè hanno un atomo di ossigeno in più degli atomi di idrogeno.

Acidità e Basicità

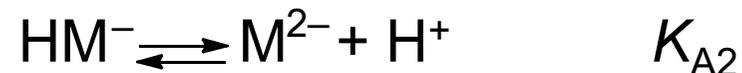
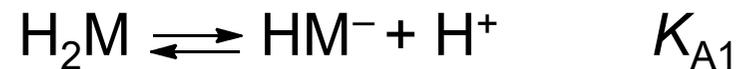
Dissociazione degli acidi

- L'acido carbonico fa eccezione solo in apparenza, in quanto la costante $K_{A1} = 4,3 \cdot 10^{-7}$ non si riferisce esattamente all'equilibrio $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$.
- L'anidride carbonica in soluzione è presente non solo come H_2CO_3 , ma anche come $\text{CO}_2(\text{aq})$ meno idrata.
- In molti casi, la differenza fra pK successivi è 4-5; ad esempio, per l'acido fosforico: $K_{A1} = 7,5 \cdot 10^{-3}$, $K_{A2} = 6,2 \cdot 10^{-8}$, $K_{A3} = 2,2 \cdot 10^{-13}$.

Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi

- I rapporti tra i valori delle costanti di dissociazione di un acido poliprotico si possono spiegare in base a considerazioni elettrostatiche.
- Si consideri un acido biprotico H_2M , che si dissocia secondo gli equilibri:



Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi

- Da un punto di vista statistico, si può dire che, per il primo equilibrio, la dissociazione può avvenire in 2 modi (cioè vi sono 2 protoni, ciascuno dei quali può dissociarsi), ma la ricombinazione può avvenire in un modo solo.
- Al contrario, nel secondo equilibrio la dissociazione può avvenire in un modo, mentre la ricombinazione può avvenire in 2 modi, (cioè il protone può ritornare in 2 punti diversi, e, pertanto, è doppia la probabilità di ricombinazione).

Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi

- Ne consegue che, da un punto di vista puramente statistico, deve essere $K_{A1}/K_{A2} = (2:1)/(1:2) = 4$.
- Nel caso degli acidi bicarbossilici, $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, il rapporto K_{A1}/K_{A2} è sempre maggiore di 4, ma tende ad avvicinarsi a 4 per valori di n abbastanza grandi.
- Infatti, quando i protoni dissociabili sono molto vicini nella molecola, la carica negativa che si origina nel punto in cui si stacca il primo protone, ostacola, per attrazione elettrostatica, la dissociazione del secondo protone.

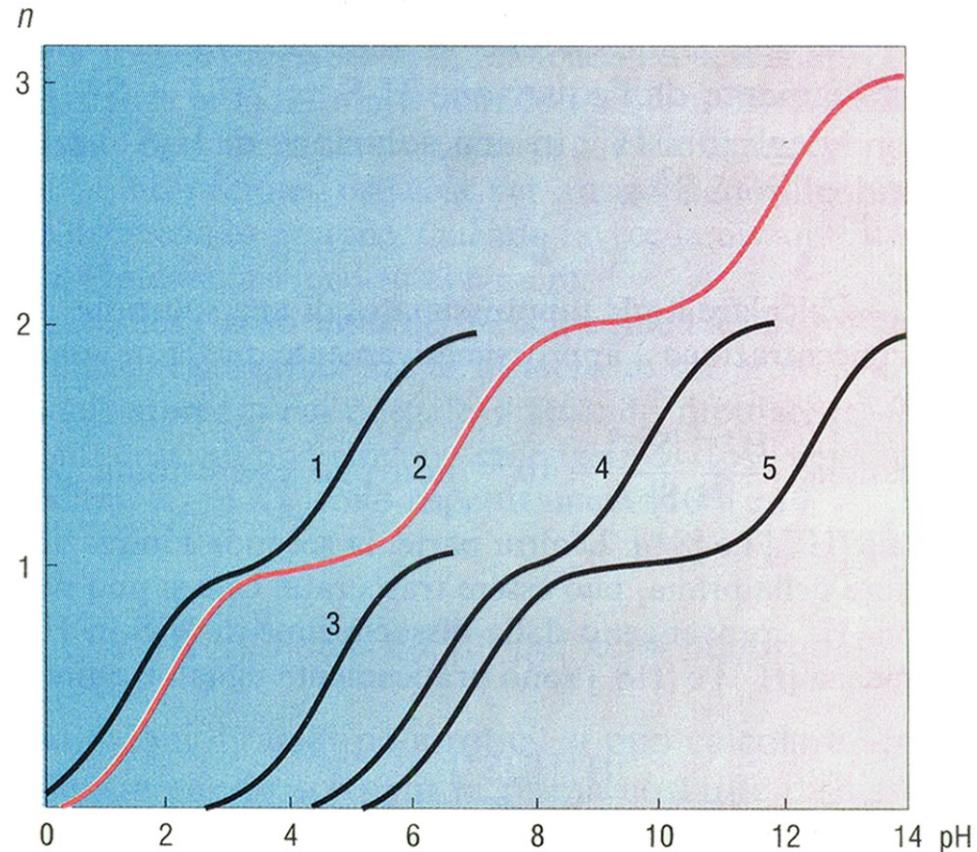
Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi

- Quando, invece, la distanza fra i 2 punti aumenta, l'interazione tende a diminuire.
- Nel caso degli acidi biprotici binari, es. H_2S , in cui la carica negativa dovuta al distacco di un protone è concentrata proprio sull'atomo a cui è legato il secondo protone, la differenza nei valori delle costanti può risultare anche molto grande.
- Per l'acido solfidrico le costanti K_{A1} e K_{A2} sono pari a $1 \cdot 10^{-7}$ e $1 \cdot 10^{-15}$, rispettivamente.

Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi in funzione del pH



Il numero medio di protoni liberi (n) in funzione del pH per alcuni acidi.

- | | |
|----------------|--------------|
| 1) $C_2O_4H_2$ | 4) H_2CO_3 |
| 2) H_3PO_4 | 5) H_2S |
| 3) CH_3COOH | |

Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi in funzione del pH

- L'acido fosforico libera il primo protone a $\text{pH} = 4$; tra $\text{pH} = 4$ e $\text{pH} = 5$ predomina lo ione H_2PO_4^- ; tra $\text{pH} = 6$ e $\text{pH} = 8$ esistono simultaneamente H_2PO_4^- e HPO_4^{2-} .
- Il successivo gradino della curva è intorno a $\text{pH} = 9$ per $n = 2$ con predominanza di ioni HPO_4^{2-} ; gli ioni PO_4^{3-} predominano solo verso $\text{pH} = 14$.
- La curva di un acido poliprotico presenta gradini ben netti e orizzontali solo se il rapporto tra le costanti di equilibrio successive è abbastanza grande, es. H_3PO_4 , H_2CO_3 , H_2S .

Acidità e Basicità

Dissociazione degli acidi in funzione del pH

- Se, invece, i valori delle costanti successive sono poco differenti, il tratto orizzontale è meno evidente, es. acido ossalico.

Acidità e Basicità

Influenza del pH sulla dissociazione di H₂S

- L'acido solfidrico ha una costante di dissociazione globale:

$$K_A = \frac{[H^+]^2 [S^{2-}]}{[H_2S]} = 1 \cdot 10^{-22}$$

- Poiché una soluzione acquosa satura di acido solfidrico (pH \approx 4) corrisponde in pratica ad una concentrazione di H₂S = 0,1 M, si ha:

$$[H^+]^2 [S^{2-}] = (1 \cdot 10^{-22}) \cdot (1 \cdot 10^{-1}) = 1 \cdot 10^{-23}$$

Acidità e Basicità

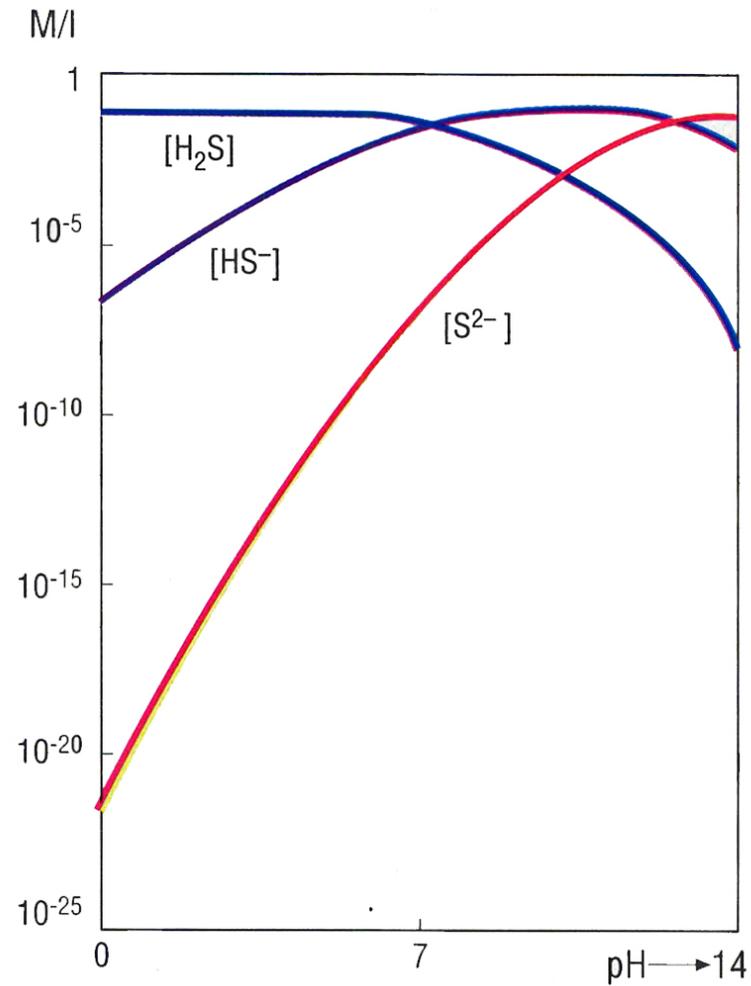
Influenza del pH sulla dissociazione di H₂S

- Tale espressione permette di calcolare la concentrazione dello ione S²⁻ nelle soluzioni sature di H₂S, in funzione della concentrazione degli ioni H⁺, cioè in funzione del pH.
- Ad esempio, la concentrazione degli ioni S²⁻ in una soluzione di acido cloridrico 0,3 N, cioè a pH ≈ 0,5, è:

$$[\text{S}^{2-}] = \frac{10^{-23}}{0,3^2} = \sim 1 \cdot 10^{-22}$$

Acidità e Basicità

Influenza del pH sulla dissociazione di H₂S

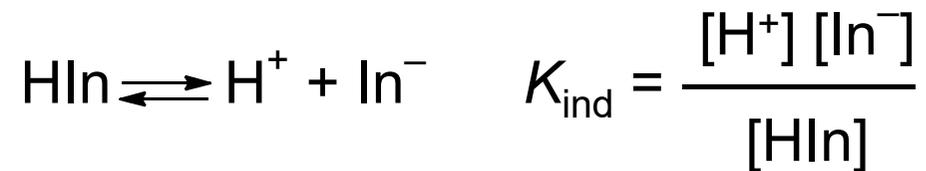


La dissociazione di H₂S in funzione del pH

Acidità e Basicità

Indicatori di pH

- Per conoscere l'acidità di una soluzione possono essere usati gli *indicatori di pH*.
- Essi sono sostanze organiche, basiche o più spesso acidi debolissimi, che hanno colore variabile a seconda del pH della soluzione.
- Un generico indicatore acido (HIn) si dissocia secondo l'equazione:



Acidità e Basicità

Indicatori di pH

- In eccesso di ioni H^+ , l'equilibrio di dissociazione si sposta verso sinistra e, pertanto, prevale il colore della molecola indissociata HIn .
- Al contrario, in difetto di ioni H^+ , l'equilibrio si sposta verso destra e prevale il colore dello ione In^- .
- Quando nella soluzione vi è il 50% di molecole HIn e di ioni In^- si ha un colore intermedio, detto *colore di viraggio*.
- A questo punto, essendo $[In^-]/[H_{in}] = 1$, si ricava $K_{ind} = [H^+]$, e quindi $pK_{ind} = pH$.

Acidità e Basicità

Indicatori di pH

- L'indicatore, pertanto, assume il colore di viraggio quando il pH della soluzione è numericamente uguale al pK_{ind} .
- Naturalmente, il cambiamento di colore dell'indicatore non è improvviso, ma avviene gradualmente entro un certo intervallo di pH, generalmente di 2 unità, detto *zona di viraggio*.
- Usando, ad esempio, come indicatore il metilarancio ($pK_{\text{ind}} = 4$), se la soluzione ha $\text{pH} < 3$ si ha il colore dell'indicatore indissociato (rosso); se la soluzione ha $\text{pH} > 5$ si ha il colore dell'anione (giallo); a valori di pH intermedi la soluzione è più o meno aranciata.

Acidità e Basicità

Indicatori di pH

- Un indicatore molto usato nella pratica analitica è il tornasole, che dà una colorazione rossa per soluzioni acide ($\text{pH} < 7$) e una colorazione azzurra per soluzioni basiche ($\text{pH} > 7$); per soluzioni neutre si ha una colorazione violacea.
- Il tornasole è un colorante di origine vegetale generalmente ottenuto per estrazione con alcali dai licheni del genere *Rocella*.
- Chimicamente esso è costituito da una miscela di sostanze, di cui la principale è il 7-idrossi-2-fenazinone.

Acidità e Basicità

Indicatori di pH

- Il tornasole non fornisce nessuna misura di pH per valori lontani dalla neutralità, così come, in generale, qualsiasi indicatore non dà alcuna misura di pH per valori lontani dalla zona di viraggio.
- Per conoscere il pH di una soluzione può essere usato l'indicatore universale, che è una miscela di vari indicatori, opportunamente preparata e assorbita su una striscia di carta che presenta colori diversi ai differenti pH.

Acidità e Basicità

Indicatori di pH

- La composizione di un indicatore universale comunemente usato nella pratica è la seguente:

0,1 g di blu timolo ($pK_{\text{ind}} = 2$), 0,06 g di giallo metile ($pK_{\text{ind}} = 3,5$), 0,04 g di rosso metile ($pK_{\text{ind}} = 5$), 0,08 g di blu bromotimolo ($pK_{\text{ind}} = 7$), 0,02 g di fenolftaleina ($pK_{\text{ind}} = 9$) in 100 ml di alcol etilico vengono trattati con NaOH sino al color giallo-bruno corrispondente alla neutralità.

Acidità e Basicità

Indicatori di pH

- Un altro indicatore molto utile nell'analisi e utilizzabile nell'intervallo tra $\text{pH} = 0$ e $\text{pH} = 7$ è il violetto di metile.
- Esso può essere usato su cartine, che si trovano in commercio, o in soluzione acquosa allo 0,1%.
- Per saggiare il pH di una soluzione con una cartina indicatrice non si deve immergere la cartina nella soluzione.
- Si deve immergere nella soluzione l'estremità di una bacchetta di vetro e con questa poi si tocca la cartina.

Acidità e Basicità

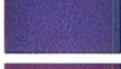
Indicatori di pH

- Se l'indicatore è in soluzione, se ne versa qualche goccia su un pezzo di carta da filtro, e si aggiunge qualche goccia della soluzione in esame o si saggia alla tocca.

Acidità e Basicità

Indicatori di pH

Indicatore universale

porpora		pH = 1	acidi forti acidi forti diluiti
ciclamino		2	
rosso		3	acidi deboli
arancione		4	
giallo		5	tampone $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{COONa}$
bruno		6	
terra		7	soluzione neutra
verde		8	
azzurro		9	tampone $\text{NH}_4\text{OH} + \text{NH}_4\text{Cl}$
blu		10	basi deboli
viola		11	basi forti diluite

Tornasole

rosso		pH < 7	soluzione acida
violetto		~ 7	soluzione neutra
azzurro		> 7	soluzione basica

Violetto di metile

violetto		pH ≥ 7	soluzione basica o neutra
azzurro		= 1	HCl 0,1 N
verde		~ 0,5	HCl 0,3 N
giallo		~ 0,3	HCl 0,5 N

Acidità e Basicità

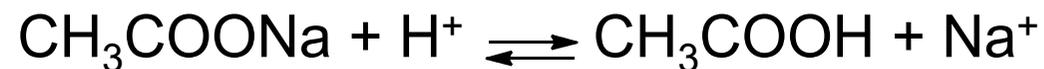
Soluzioni tampone

- Le soluzioni contenenti *un acido debole e un sale dell'acido con una base forte*, oppure *una base debole e un sale della base con un acido forte*, hanno la capacità di mantenere il pH costante a seguito dell'aggiunta di quantità moderate di acidi o di basi.
- Tali soluzioni vengono definite *soluzioni tampone*.
- Si consideri una soluzione formata da volumi eguali di acido acetico *N* e acetato sodico *N*.
- Questa soluzione, come si può constatare con una cartina all'indicatore universale, ha un $\text{pH} \approx 5$.

Acidità e Basicità

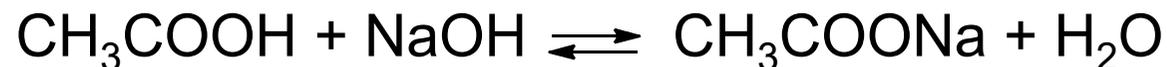
Soluzioni tampone

- L'aggiunta di un acido forte, in quantità moderata, a questa soluzione provoca la reazione:



cioè fa aumentare di poco la concentrazione dell'acido debole C_A , e diminuire la concentrazione del sale C_S .

- A sua volta, l'aggiunta di una base forte, es. NaOH, in quantità moderata, provoca la reazione:



Acidità e Basicità

Soluzioni tampone

cioè fa aumentare di poco la concentrazione del sale C_S e diminuire di altrettanto quella dell'acido debole C_A .

Acidità e Basicità

Soluzioni tampone di interesse analitico

- In analisi, le soluzioni tampone più usate e più importanti sono quelle costituite da $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COONa}$ ($\text{pH} \approx 5$) e quelle costituite da $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ ($\text{pH} \approx 9$).
- Nello svolgimento dell'analisi, quando si vuole ottenere una determinata concentrazione di ioni H^+ , si deve tener conto della possibilità che nella soluzione, a causa della presenza di certi sali (es., acetati, sali ammoniacali, ecc.), si possono formare tamponi non desiderati.

Acidità e Basicità

Soluzioni tampone di interesse analitico

Soluzioni tampone di uso comune

	Composizione	pH
	HCl 1N	0
	HCl 0,5N	0,3
	HCl 0,3N	0,5
10 ml	HCl 1N + 5 ml CH ₃ COONa 1N	0,5
	HCl 0,1N	1
48,5 ml	HCl 0,2N + 25 ml KCl; diluire a 100 ml	1
	H ₃ PO ₄ 1M	1,5
5,3 ml	HCl 0,2N + 25 ml KCl 0,2N; diluire a 100 ml	2
	CH ₃ COOH 1N	2,5
48,5 ml	HCl 1M + 50 ml CH ₃ COONa 1M; diluire a 250 ml	3
	CH ₃ COOH 0,1N	3
8 ml	CH ₃ COOH 0,2M + 2 ml CH ₃ COONa 0,2M	4
	CH ₃ COOH 1M + CH ₃ COONa 1M; volume uguali	~5
3 ml	CH ₃ COOH 0,2M + 7 ml CH ₃ COONa 0,2M	5
0,5 ml	CH ₃ COOH 0,2M + 9,5 ml CH ₃ COONa 0,2M	6
29,6 ml	NaOH 0,1M + 50 ml KH ₂ PO ₄ 0,1M; diluire a 100 ml	7
46,8 ml	NaOH 0,1M + 50 ml KH ₂ PO ₄ 0,1M; diluire a 100 ml	8
21,3 ml	NaOH 0,1M + 50 ml H ₃ BO ₃ 0,1M; diluire a 100 ml	8
	NH ₄ OH 1M + NH ₄ Cl 1M; volumi uguali	9
	NaHCO ₃ saturo + Na ₂ CO ₃ 1M	9,5
44 ml	NaOH 0,1M + 50 ml H ₃ BO ₃ 0,1M; diluire a 100 ml	10
	CH ₃ COONa 0,1M	10
	Na ₂ CO ₃ 0,1M	11,5
	NaOH 0,1N	13

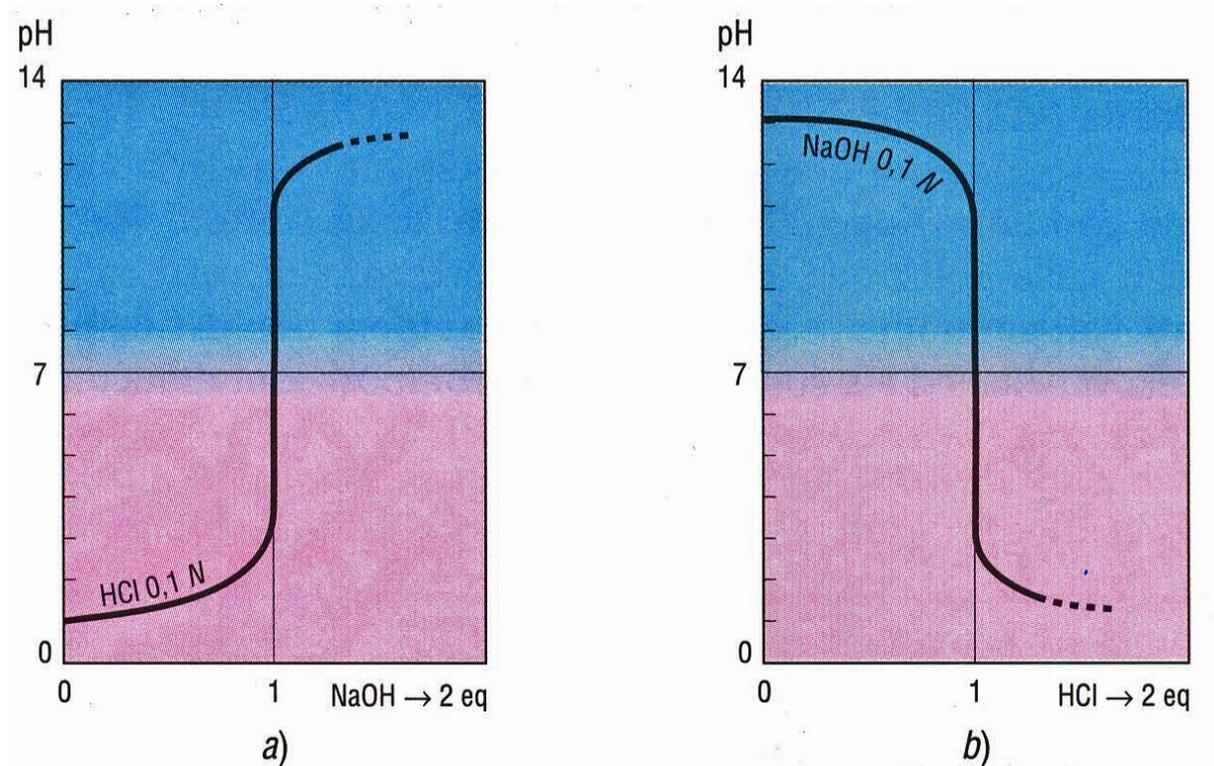
Acidità e Basicità

Soluzioni tampone di interesse analitico

- Gli acidi e le basi forti, sufficientemente concentrati, si comportano come soluzioni tampone, fino a quando non sono quasi completamente neutralizzati.
- Ciò appare chiaro dalle curve di neutralizzazione, in cui si nota un tratto iniziale quasi orizzontale.
- E' da notare, tuttavia, che al minimo eccesso di base o di acido oltre il punto di equivalenza stechiometrica, il pH varia bruscamente.

Acidità e Basicità

Soluzioni tampone di interesse analitico

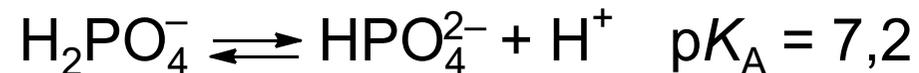
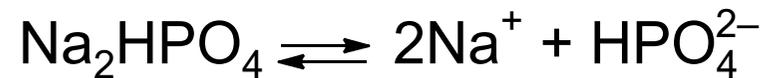


a) Curva di neutralizzazione dell'HCl 0,1 N con NaOH;
b) Curva di neutralizzazione dell'NaOH 0,1 N con HCl.

Acidità e Basicità

Soluzioni tampone di interesse analitico

- Due sali del medesimo acido poliprotico, corrispondenti a 2 diversi gradi di sostituzione, costituiscono una miscela tampone.
- Ad esempio, per la miscela $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ si ha:



$$\text{pH} = 7,2 + \log \frac{[\text{Na}_2\text{HPO}_4]}{[\text{NaH}_2\text{PO}_4]}$$

Acidità e Basicità

Soluzioni tampone di interesse analitico

- Per rendere neutra una soluzione acida, si può usare il bicarbonato di sodio.
- L'acido forte presente nella soluzione reagisce con il bicarbonato secondo la reazione:



- Se il bicarbonato è aggiunto in eccesso, in soluzione si forma la miscela tampone $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$, per cui si ha:

Acidità e Basicità

Soluzioni tampone di interesse analitico

$$\text{pH} = 6,8 = \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

- In pratica, $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ non supera mai $1 \cdot 10^{-2}$; se il bicarbonato è aggiunto in eccesso tale che alla fine la sua concentrazione sia compresa tra $1 \cdot 10^{-2}$ e $1 \cdot 10^{-1}$ M, il pH della soluzione sarà compreso tra 6,8 e 7,8.