

TITOLAZIONI ACIDO-BASE

TEORIA DI BRÖNSTED-LOWRY

Non esistono acidi o basi “isolati” ma coppie coniugate di acidi e basi. Una reazione acido-base coinvolge due coppie coniugate



ACIDO: ogni specie chimica in grado di donare protoni (HA) trasformandosi nella sua base coniugata (A^-)

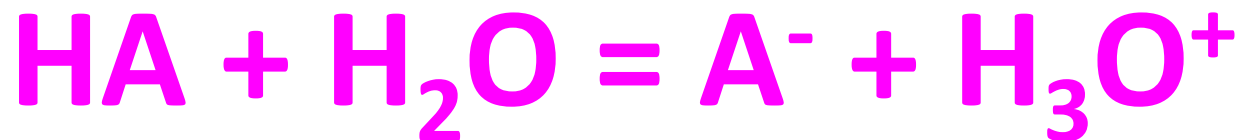
BASE: ogni specie chimica in grado di accettare protoni (B) trasformandosi nel suo acido coniugato (BH^+)

TEORIA DI BRÖNSTED-LOWRY

Non è possibile predire a priori il carattere acido o basico di una specie chimica ma lo stesso dipende dalla reazione a cui essa partecipa e dalla coppia acido/base con cui reagisce. Ne è un esempio l'acqua che si comporta da acido o da base di B.L. a seconda della specie chimica che in essa viene a disciogliersi. Una sostanza che esibisce tale comportamento viene detta

ANFOTERA

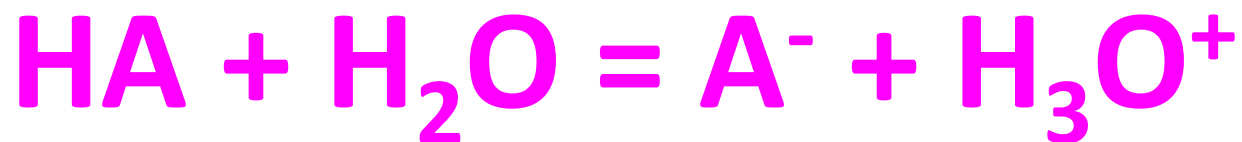
TEORIA DI BRÖNSTED-LOWRY



L'acqua si comporta da base accettando il protone
dall'acido HA

A questo equilibrio chimico compete una costante K_a
il cui valore permette di classificare gli acidi in forti e
deboli

TEORIA DI BRÖNSTED-LOWRY

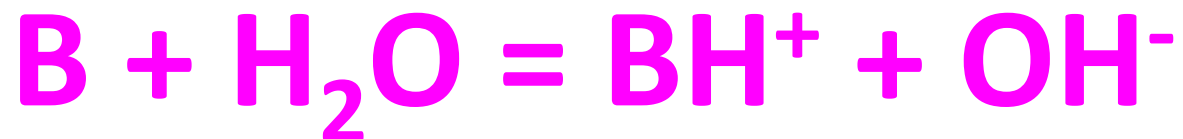


$$K_{\text{eq}} = [\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]/[\text{HA}][\text{H}_2\text{O}]$$

$$K_{\text{a}} = [\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]/[\text{HA}]$$

(> K_{a} > forza dell'acido > la tendenza a rilasciare il protone ovvero a dissociarsi)

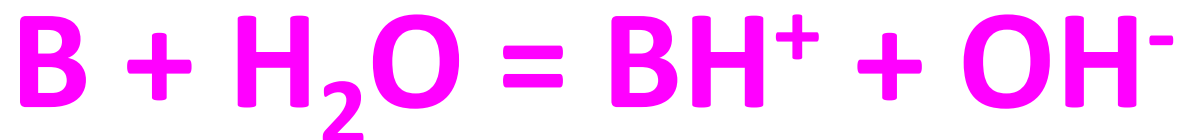
TEORIA DI BRÖNSTED-LOWRY



L'acqua si comporta da acido cedendo il protone alla base B

A questo equilibrio chimico compete una costante K_b il cui valore permette di classificare le basi in forti e deboli

TEORIA DI BRÖNSTED-LOWRY



$$K_{\text{eq}} = [\text{BH}^+][\text{OH}^-]/[\text{B}][\text{H}_2\text{O}]$$

$$K_b = [\text{BH}^+][\text{OH}^-]/[\text{B}]$$

(> K_b > forza della base ovvero la sua tendenza a strappare il protone)

TEORIA DI BRÖNSTED-LOWRY

Tanto più forte è un acido tanto più debole sarà
la sua base coniugata

Tanto più forte è una base tanto più debole è la
base coniugata

Per gli acidi aventi $K_a > 1$, le base coniugate (es.
 Cl^-) sono talmente deboli da non instaurare un
equilibrio acido-base con l'acqua

Per le basi aventi $K_b > 1$, gli acidi coniugati (es.
 Na^+) sono talmente deboli da non instaurare un
equilibrio acido-base con l'acqua

TEORIA DI BRÖNSTED-LOWRY

HCl = acido forte

Cl⁻ = base debole

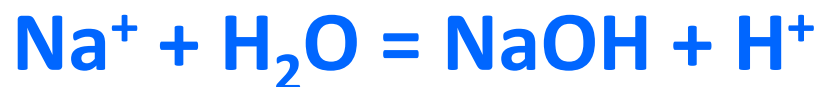


L'EQUILIBRIO È TOTALMENTE SPOSTATO VERSO
SINISTRA

TEORIA DI BRÖNSTED-LOWRY

NaOH = base forte

Na⁺ = acido debole



**L'EQUILIBRIO È TOTALMENTE SPOSTATO VERSO
SINISTRA**

TEORIA DI BRÖNSTED-LOWRY



L'acqua si comporta da sostanza anfotera

Questo equilibrio è detto **EQUILIBRIO DI
AUTOPROTOLISI DELL' ACQUA**

La costante che compete a questo equilibrio chimico
viene detta **COSTANTE DI AUTOPROTOLISI (K_w)** ed a
25 °C ha il valore di 10^{-14}

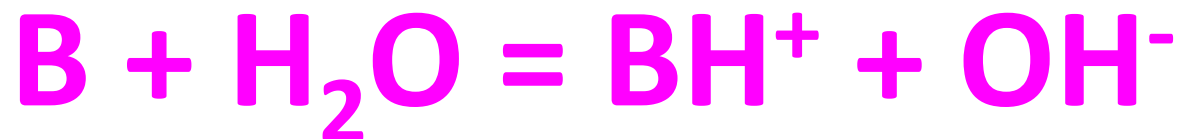
TEORIA DI BRÖNSTED-LOWRY



$$K_a \times K_b = K_w = 10^{-14}$$

Nell'ambito di ogni coppia coniugata acido-base il prodotto delle costanti acida K_a della forma acida HA e K_b basica della sua base coniugata A^- è pari a K_w

TEORIA DI BRÖNSTED-LOWRY



K_b

K_a

$$K_a \times K_b = K_w = 10^{-14}$$

Nell'ambito di ogni coppia coniugata acido-base il prodotto delle costanti basica K_b della forma basica B e K_a acida del suo acido coniugato BH^+ è pari a K_w



**Nella teoria di Bronsted
Lowry un acido reagisce con
una base e**

REAZIONI DI NEUTRALIZZAZIONE

I **metodi analitici di neutralizzazione** sono quelli in cui una sostanza a carattere acido si combina con una sostanza a carattere basico. Individuato il punto di equivalenza e nota la concentrazione di una delle due sostanze è possibile risalire alla quantità dell'altra sostanza reagente



Nel corso di una reazione di neutralizzazione nella soluzione che si titola possono essere presenti:

A) Un acido forte ed una base forte

B) Un acido debole ed una base debole

C) Un sale

D) Un acido debole (o una base debole) insieme con un suo sale (soluzione tampone)

CALCOLO DEL pH

pH = cologaritmo (inverso del logaritmo) della concentrazione idrogenionica di una soluzione.

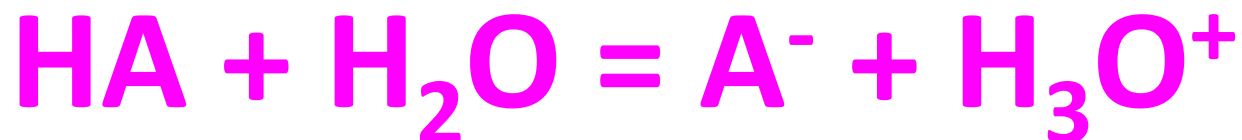
“p” è l’operatore matematico cologaritmo

A seconda dei casi visti in precedenza si usano equazione matematiche diverse

CALCOLO DEL pH

Soluzione di acido forte

Per definizione un acido forte si dissocia completamente in H_2O , per cui l'equilibrio



è totalmente spostato a destra. In questo caso il pH è uguale alla concentrazione analitica (ovvero iniziale) C_a dell'acido

$$pH = -\log C_a$$

CALCOLO DEL pH

Sono acidi **FORTI** tutti quelli che hanno un valore di
 $K_a \gg 1$

ACIDO CLORIDRICO HCl

ACIDO BROMIDRICO HBr

ACIDO IODIDRICO HI

ACIDO NITRICO HNO_3

ACIDO SOLFORICO H_2SO_4

ACIDO PERCLORICO HClO_4

CLASSE	DENOMINAZIONE	PK _A	STATO NEI VINI
ACIDI MINERALI FORTI	Cloridrico	< 1	Sali totalmente dissociati Bisolfito Fosfato acido
	Solforico 1	≈ 1	
	Solforico 2	1.6	
	Solforoso	1.77	
	Fosforico	1.96	
ACIDI ORGANICI FORTI	Tartarico 1	2.97	Funzioni acide parzialmente neutralizzate e parzialmente libere (poco dissociati) : <div> <div> <div>T⁻</div> <div>HT⁻</div> <div>H₂T libero </div> <div>} K⁺</div> </div> </div>
	Citrico 1	3.01	
	Salicilico	3.09	
	Malico	3.46	
	Formico	3.69	
	Lattico	3.81	
	Tartarico 2	4.05	
ACIDI ORGANICI DEBOLI	Benzoico	4.16	Funzioni acide libere (molto poco dissociati) <div> <div>>HA</div> <div>< A⁻ (poco)</div> </div>
	Succinico	4.16	
	Citrico 2	4.39	
	Acetico	4.73	
	Butirrico	4.82	
	Propionico	4.85	
	Malico 2	5.05	
	Succinico 2	5.23	
	Citrico 3	5.74	
ACIDI MINERALI DEBOLI	Fosforico 2	6.70	Funzioni acide libere (praticamente non dissociati) Tutto HA
	Carbonico 1	6.52	
	Solforoso 2	7.00	
	Solfidrico 1	7.24	
	Carbonico 2	10.22	
	Fosforico 3	12.44	
FENOLI	Polifenoli (tannini e coloranti)	7 a 10	Liberi – NON dissociati

CALCOLO DEL pH

Soluzione di acido forte

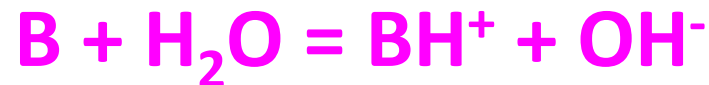
Si calcoli il pH di una soluzione 0.1 M di HCl

$$\text{pH} = -\log 0.1 = 1$$

CALCOLO DEL pH

Soluzione di base forte

Per definizione una base forte si dissocia completamente in H_2O , per cui l'equilibrio



è totalmente spostato a destra. In questo caso il pOH (cologaritmo della concentrazione di ioni OH^-) è uguale alla concentrazione analitica (ovvero iniziale)

C_b della base

$$pOH = -\log C_b$$

COME SI OTTIENE IL pH NOTO il pOH?

$$K_a \times K_b = K_w$$

Inserendo l'operatore matematico "p" l'equazione diventa

$$pK_a + pK_b = pK_w = 14$$

Per l'equilibrio di autoprotolisi dell'acqua $K_a = [H^+]$
e $K_b = [OH^-]$ per cui

$$pH + pOH = 14 \text{ da cui}$$

$$pH = 14 - pOH$$

CALCOLO DEL pH

Soluzione di acido debole

$$\text{pH} = -\log \sqrt{K_a \times C_a}$$

CALCOLO DEL pH

Si calcoli il pH di una soluzione 0.1 M di
 CH_3COOH ($K_a = 1.8 \times 10^{-5}$)

$$\text{pH} = -\log \sqrt{1.8 \times 10^{-5} \times 0.1} = 2.88$$

CALCOLO DEL pH

Soluzione di base debole

$$\text{pOH} = -\log \sqrt{K_b \times C_b}$$

CALCOLO DEL pH

Si calcoli il pH di una soluzione 0.1 M di NH_3 ($K_b = 1.8 \times 10^{-5}$)

$$\text{pOH} = -\log \sqrt{1.8 \times 10^{-5} \times 0.1} = 2.88$$

$$\text{pH} = 14 - 2.88 = 12.12$$

CALCOLO DEL pH

**Soluzione di un sale di acido forte e base forte
(es. NaCl)**

$$\text{pH} = 7$$

CALCOLO DEL pH

**Soluzione di un sale di acido forte e base debole
(es. NH_4Cl)**

Lo ione ammonio NH_4^+ è l'acido coniugato della base debole ammoniaca, pertanto esso stesso un acido debole. In maniera simile a quanto visto per il calcolo del pH di acidi deboli si applicherà

$$\text{pH} = -\log \sqrt{K_a \times C_s}$$

Dove C_s è la concentrazione analitica del sale

CALCOLO DEL pH

Si calcoli il pH di una soluzione 0.1 M di NH_4Cl
($K_{\text{bNH}_3} = 1.8 \times 10^{-5}$)

Ricordando che $K_{\text{a}} \times K_{\text{b}} = K_{\text{w}} = 10^{-14}$

$$K_{\text{aNH}_4} = 10^{-14} / 1.8 \times 10^{-5} = 0.55 \times 10^{-10}$$

$$\text{pH} = -\log \sqrt{0.55 \times 10^{-10} \times 0.1} = 5.12$$

CALCOLO DEL pH

Soluzione di un sale di acido debole e base forte (es. CH_3COONa)

Lo ione acetato CH_3COO^- è la base coniugata dell'acido debole CH_3COOH , pertanto esso stesso una base debole. In maniera simile a quanto visto per il calcolo del pH di basi deboli si applicherà

$$\text{pOH} = -\log \sqrt{K_b \times C_s}$$

Dove C_s è la concentrazione analitica del sale

CALCOLO DEL pH

Si calcoli il pH di una soluzione 0.1 M di CH_3COONa ($K_{a\text{CH}_3\text{COOH}} = 1.8 \times 10^{-5}$)

Ricordando che $K_a \times K_b = K_w = 10^{-14}$

$$K_{b\text{CH}_3\text{COO}^-} = 10^{-14} / 1.8 \times 10^{-5} = 0.55 \times 10^{-10}$$

$$\text{pOH} = -\log \sqrt{0.55 \times 10^{-10} \times 0.1} = 5.12$$

$$\text{pH} = 14 - 5.12 = 8.88$$

CALCOLO DEL pH

Soluzione tampone

Viene definita tale una soluzione di acido debole contenente un suo sale **in concentrazioni paragonabili** capace di mantenere pressochè inalterato il valore del pH della stessa soluzione per **piccole** aggiunte di acido o base forte

CALCOLO DEL pH

Soluzione tampone

Tampone acido (acido debole + un suo sale)

$$\text{pH} = -\log[K_a \times C_a / C_s]$$

Dove C_a è la concentrazione analitica dell'acido e
 C_s è la concentrazione analitica del suo sale

CALCOLO DEL pH

Soluzione tampone

Tampone basico (base debole + un suo sale)

$$\text{pOH} = -\log[K_b \times C_b / C_s]$$

Dove C_b è la concentrazione analitica della base e
 C_s è la concentrazione analitica del suo sale

CALCOLO DEL pH

Si calcoli il pH di una soluzione contenente
 CH_3COOH 0.1 M ($K_a \text{CH}_3\text{COOH} = 1.8 \times 10^{-5}$) e
 CH_3COONa 0.05 M

$$\text{pH} = -\log[(1.8 \times 10^{-5}) \times 0.1/0.05] = 4.45$$



**Quale delle seguenti non è
una soluzione tampone?**

① The Slido app must be installed on every computer you're presenting from

15 MINUTI DI TEMPO

RISPOSTA ESATTA

+ 1 punto prova parziale #1

(si può rispondere UNA sola volta)



INDICATORI DI NEUTRALIZZAZIONE

Sostanze organiche colorate (acidi o basi deboli) che hanno la caratteristica di assumere colorazioni diverse a seconda del pH. Sono usati per indicare il punto finale di una titolazione in corrispondenza del quale si ha la variazione di colore detta “viraggio”.

Ogni indicatore ha uno specifico intervallo di viraggio. Il viraggio non è mai netto ma avviene una variazione graduale di colore in un intervallo di circa 2 unità di pH

INDICATORI DI NEUTRALIZZAZIONE



HIn = colore A

I^- = colore B

$$K_{ind} = [H^+][In^-]/[HIn]$$

$$[H^+] = K_{ind} \times [HIn]/[I^-]$$

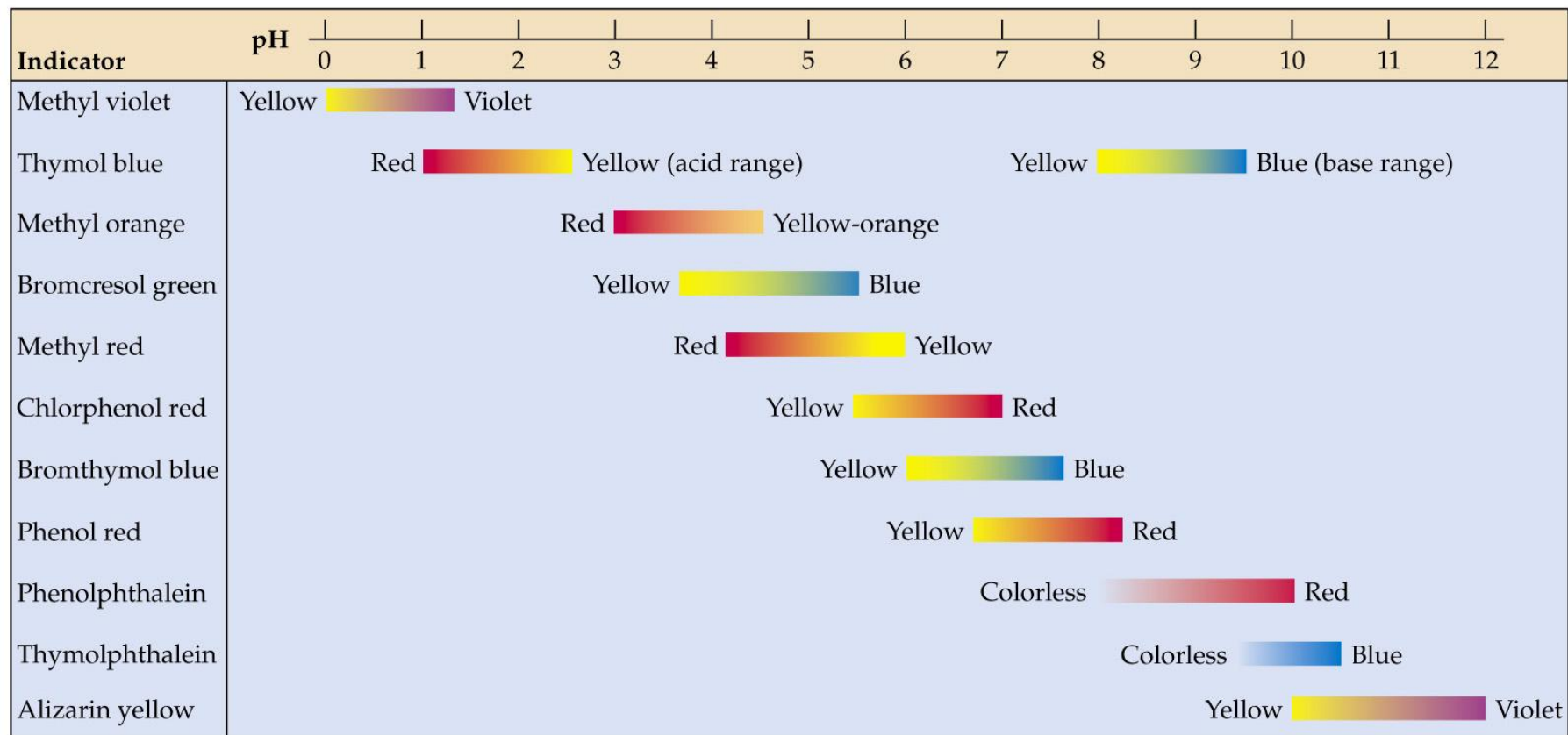
$$-\log[H^+] = \log [In^-]/[HIn] - \log K_{ind}$$

$$pH = pK_{ind} + \log [In^-]/[HIn]$$

a pH acido $[HIn] \gg [In^-]$ COLORE A

A pH basico $[In^-] \gg [Hin]$ COLORE B

Al punto di equivalenza $[HIn] = [In^-]$ COLORE A – COLORE B



INDICATORI DI NEUTRALIZZAZIONE

La sensibilità dell'occhio umano è tale per cui si è in grado di vedere soltanto il colore della sostanza più abbondante solo quando il rapporto tra la concentrazione delle due sostanze è uguale o superiore a 10. In tali condizioni il colore della sostanza presente in misura meno abbondante non è più visibile

INDICATORI DI NEUTRALIZZAZIONE

COLORE A

$$[\text{In}^-]/[\text{HIn}] \leq 1$$

COLORE B

$$[\text{In}^-]/[\text{HIn}] \geq 10$$

$$\text{pH} = \text{pK}_{\text{ind}} + \log 0.1 = \text{pK}_{\text{ind}} - 1$$

$$\text{pH} = \text{pK}_{\text{ind}} + \log 10 = \text{pK}_{\text{ind}} + 1$$

Variazione da colore A a colore B in 2 unità di pH

INDICATORI DI NEUTRALIZZAZIONE

Variazione da colore A a colore B in 2 unità di pH

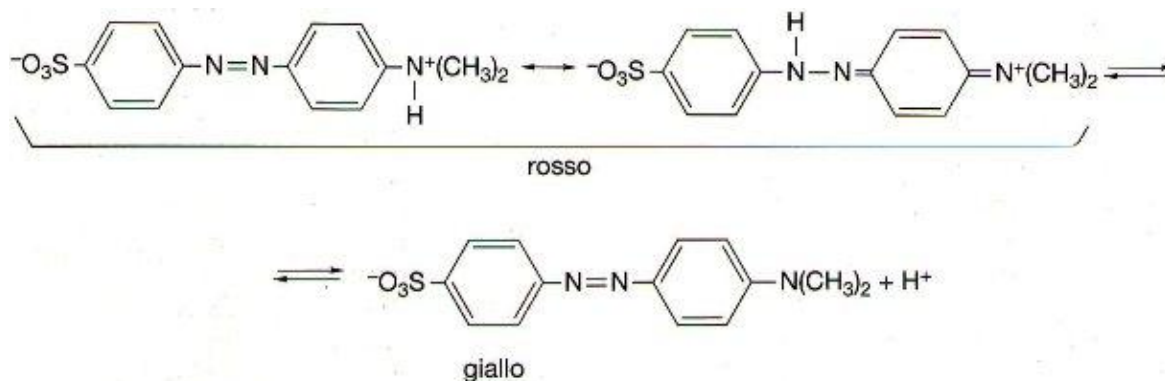
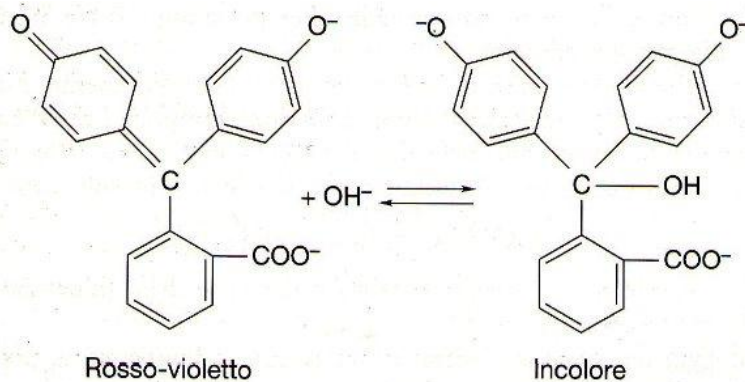
$$[\text{In}^-]/[\text{HIn}] = 1$$

$$\text{pH} = \text{pK}_{\text{ind}}$$

INDICATORI DI NEUTRALIZZAZIONE

- a) L'Indicatore deve virare in corrispondenza del punto di equivalenza**
- b) L'indicatore va impiegato in minime quantità (2 gtt di una soluzione 0.1 % p/v)**
- c) L'indicatore deve virare per l'aggiunta di 1-2 gtt di soluzione del titolante**

INDICATORI DI NEUTRALIZZAZIONE



CURVE DI TITOLAZIONE ACIDO-BASE

Diagramma bidimensionale avente in **ordinata il pH**
ed in **ascissa il volume di titolante espresso in ml**

**Mostra la variazione del valore del pH in funzione del
volume di titolante aggiunto e permette di
estrapolare graficamente il punto finale di una
titolazione**

CURVE DI TITOLAZIONE

ACIDO FORTE + BASE FORTE

100 mL di HCl 0.1 N + NaOH 0.1 M (N)



**Prima dell'inizio della titolazione la soluzione
contiene solo HCl per cui**

$$[\text{H}^+] = 0.1$$

$$\text{pH} = 1$$

CURVE DI TITOLAZIONE

Dopo l'aggiunta di 50 ml di NaOH 0.1 M (N)



Iniziale	0.01	0.005		
Finale	0.005	--	0.005	0.005

Volume finale dopo aggiunta di NaOH = 150 ml
(soluzione di acido forte)

$$[\text{H}^+] = 0.005 / 0.15 = 0.0333 \text{ M}$$

$$\text{pH} = 1.5$$

CURVE DI TITOLAZIONE

Dopo l'aggiunta di 90 ml di NaOH pH = 2.3

Dopo l'aggiunta di 98 ml di NaOH pH = 3.0

Dopo l'aggiunta di 99 ml di NaOH pH = 3.3

Dopo l'aggiunta di 99.8 ml di NaOH pH = 4

Dopo l'aggiunta di 99.9 ml di NaOH pH = 4.3

CURVE DI TITOLAZIONE

PUNTO EQUIVALENTE

Aggiunta di 100 ml di NaOH 0.1 M (N)



Iniziale

0.01

0.01

Finale

--

--

0.01

0.01

Volume finale = 200 ml



$$\text{pH} = 7$$

CURVE DI TITOLAZIONE

Dopo l'aggiunta di 100.1 ml di NaOH 0.1 M (N)



Iniziale	0.01	0.01001		
Finale	--	0.0001	0.001	0.001

Volume finale dopo aggiunta di NaOH = 200.1 ml
(soluzione di base forte)

$$[\text{OH}^-] = 0.0001/0.2001 = 0.0000495 \text{ M}$$

$$\text{pOH} = 4.3$$

$$\text{pH} = 9.7$$

CURVE DI TITOLAZIONE

Dopo l'aggiunta di 100.2 ml di NaOH pH = 10

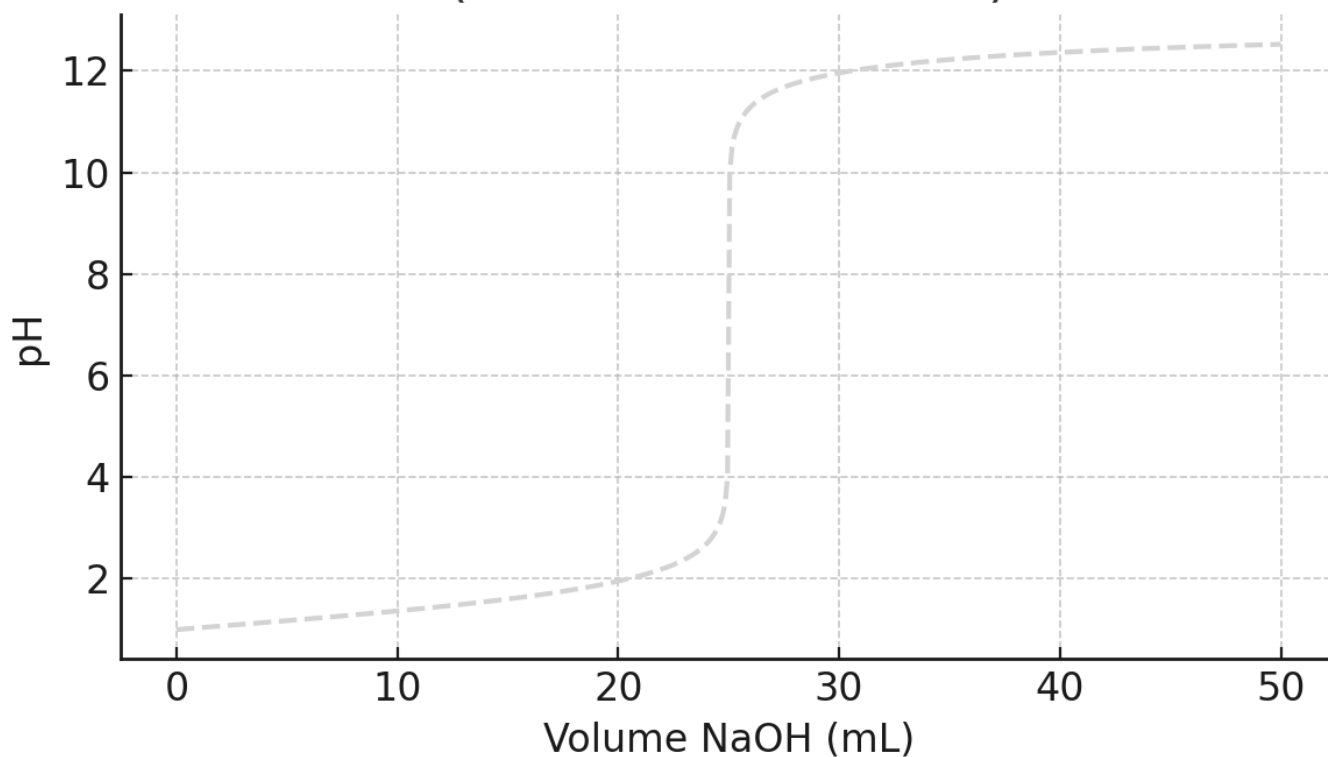
...

Tabella 6.2 Titolazione di 100 mL di HCl di diverse normalità con NaOH di pari concentrazione

mL NaOH aggiunti	pH		
	HCl 1 N	HCl 0,1 N	HCl 0,01 N
0	0	1,0	2,0
50	0,5	1,5	2,5
90	1,3	2,3	3,3
98	2,0	3,0	4,0
99	2,3	3,3	4,3
99,8	3,0	4,0	5,0
99,9	3,3	4,3	5,3
100	7	7	7
100,1	10,7	9,7	8,7
100,2	11,0	10,0	9,0
101	11,7	10,7	9,7
102	12,0	11,0	10,0
110	12,7	11,7	10,7

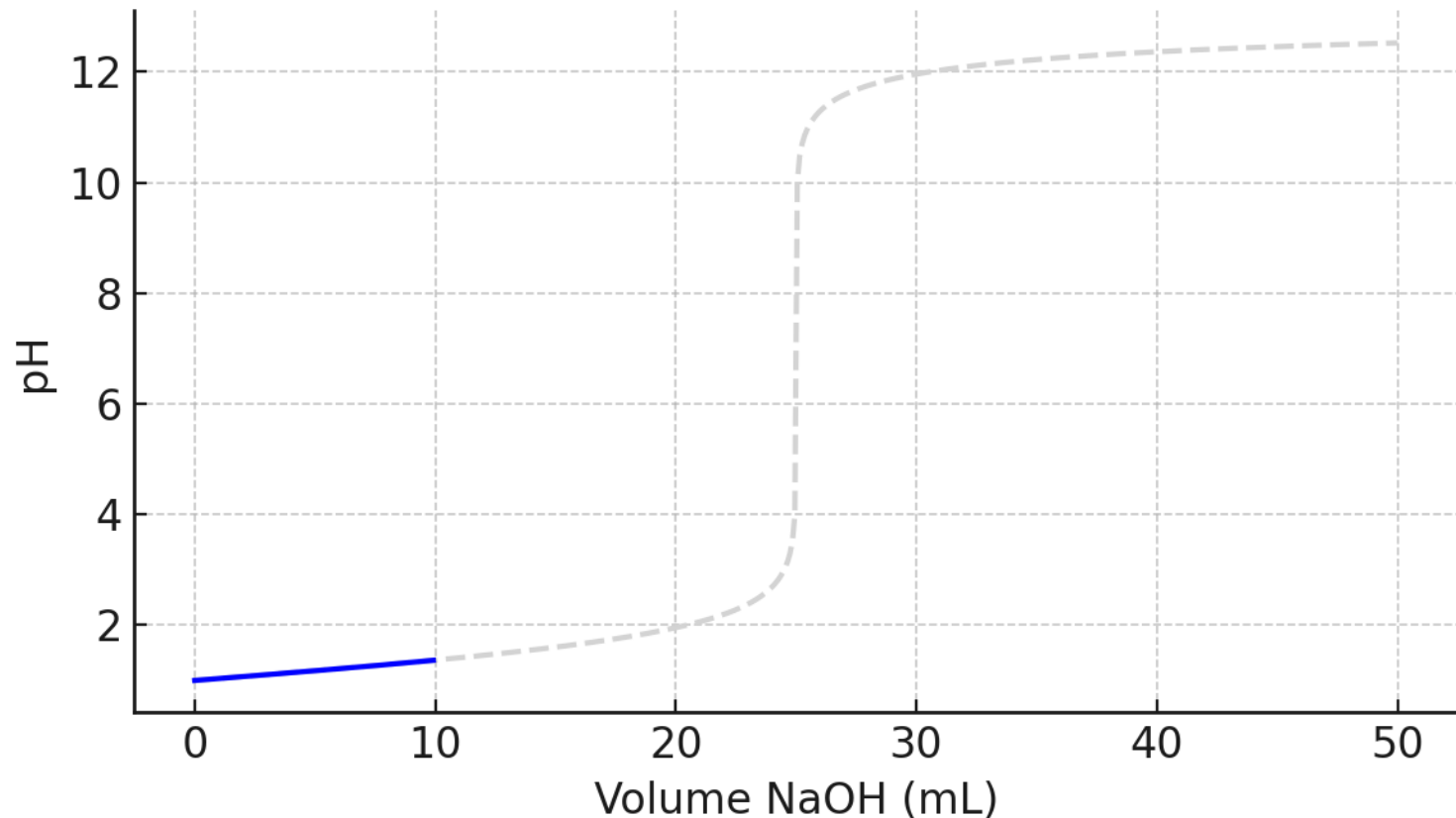
Fase 1 – Inizio titolazione: solo acido presente, pH molto basso

Costruzione progressiva della curva di titolazione
(fino a 0 mL di NaOH)



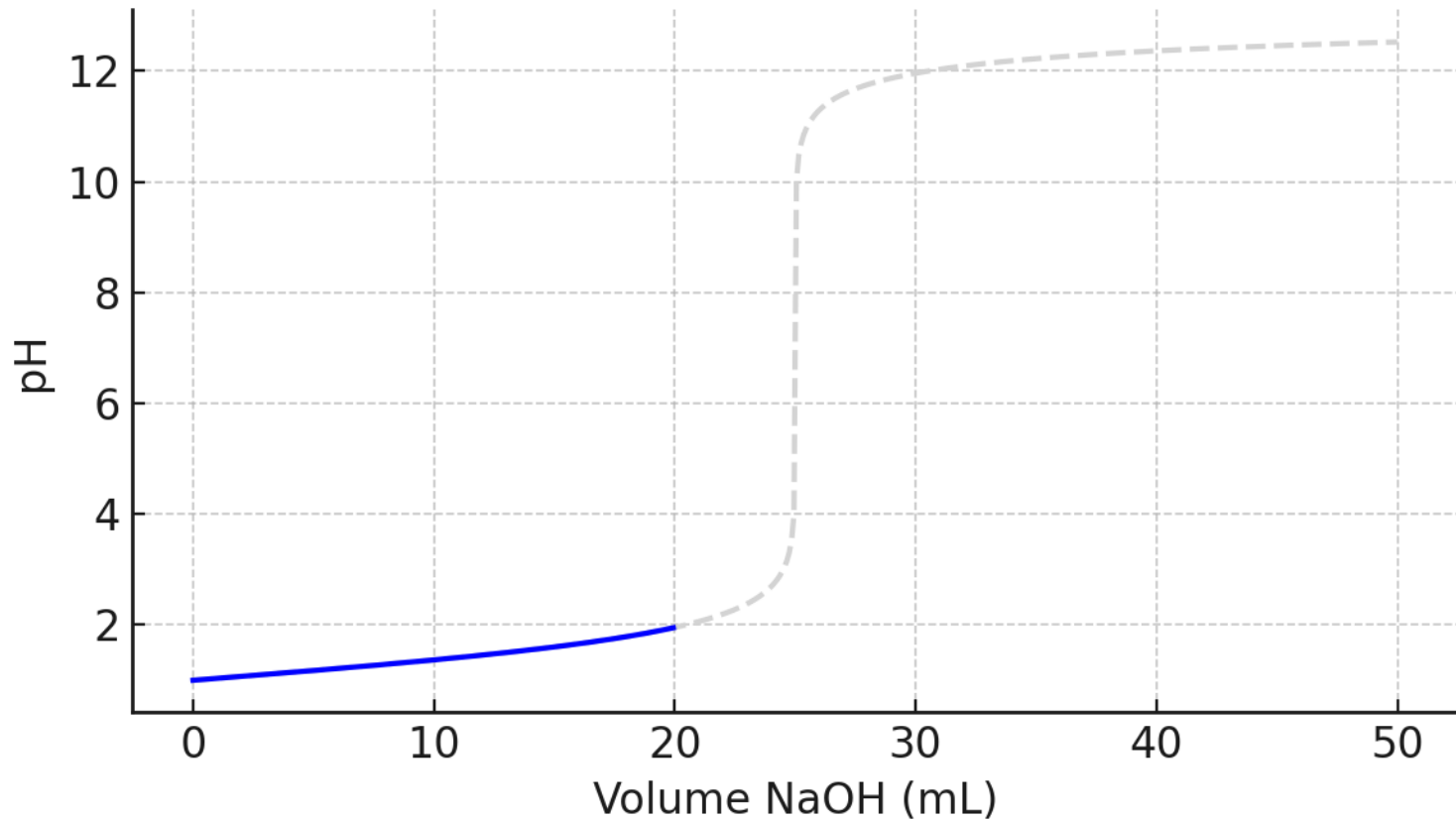
Fase 2 – Aggiunta parziale di base: il pH aumenta lentamente

Costruzione progressiva della curva di titolazione
(fino a 10 mL di NaOH)



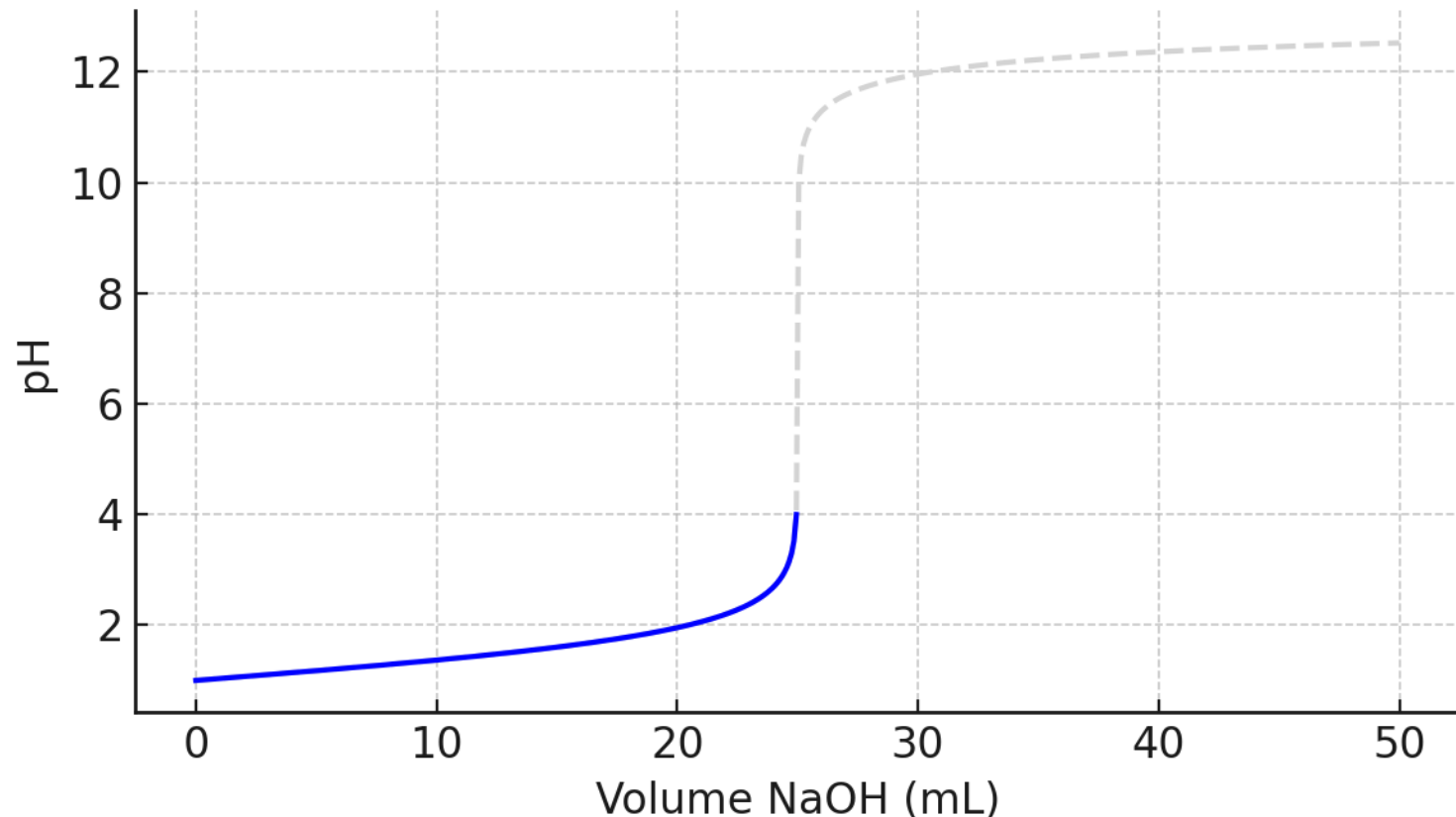
Fase 3 – Avvicinamento al punto di equivalenza: crescita più rapida del pH

Costruzione progressiva della curva di titolazione
(fino a 20 mL di NaOH)



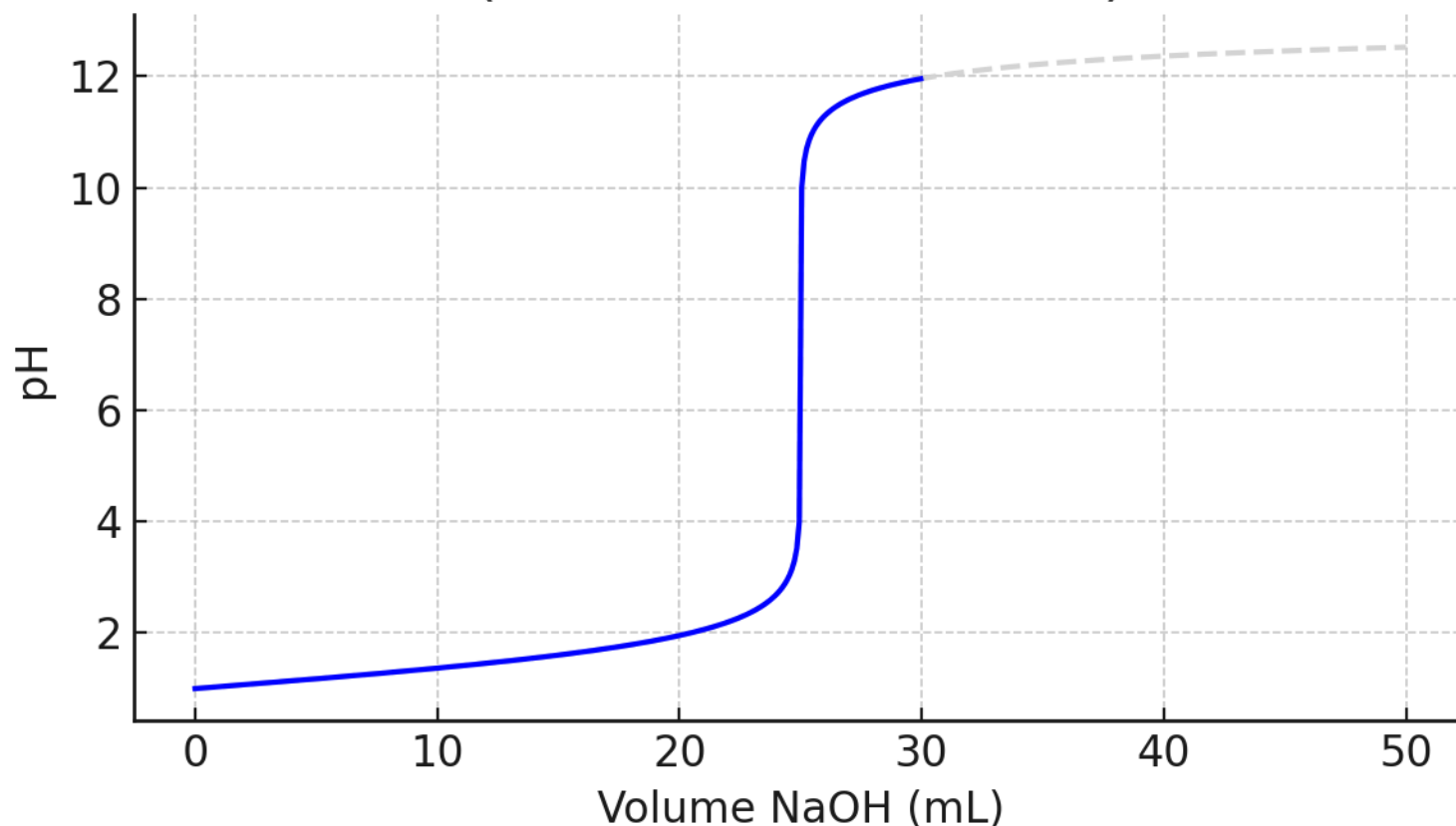
Fase 4 – Punto di equivalenza: quantità stechiometriche, $\text{pH} = 7$

Costruzione progressiva della curva di titolazione
(fino a 25 mL di NaOH)



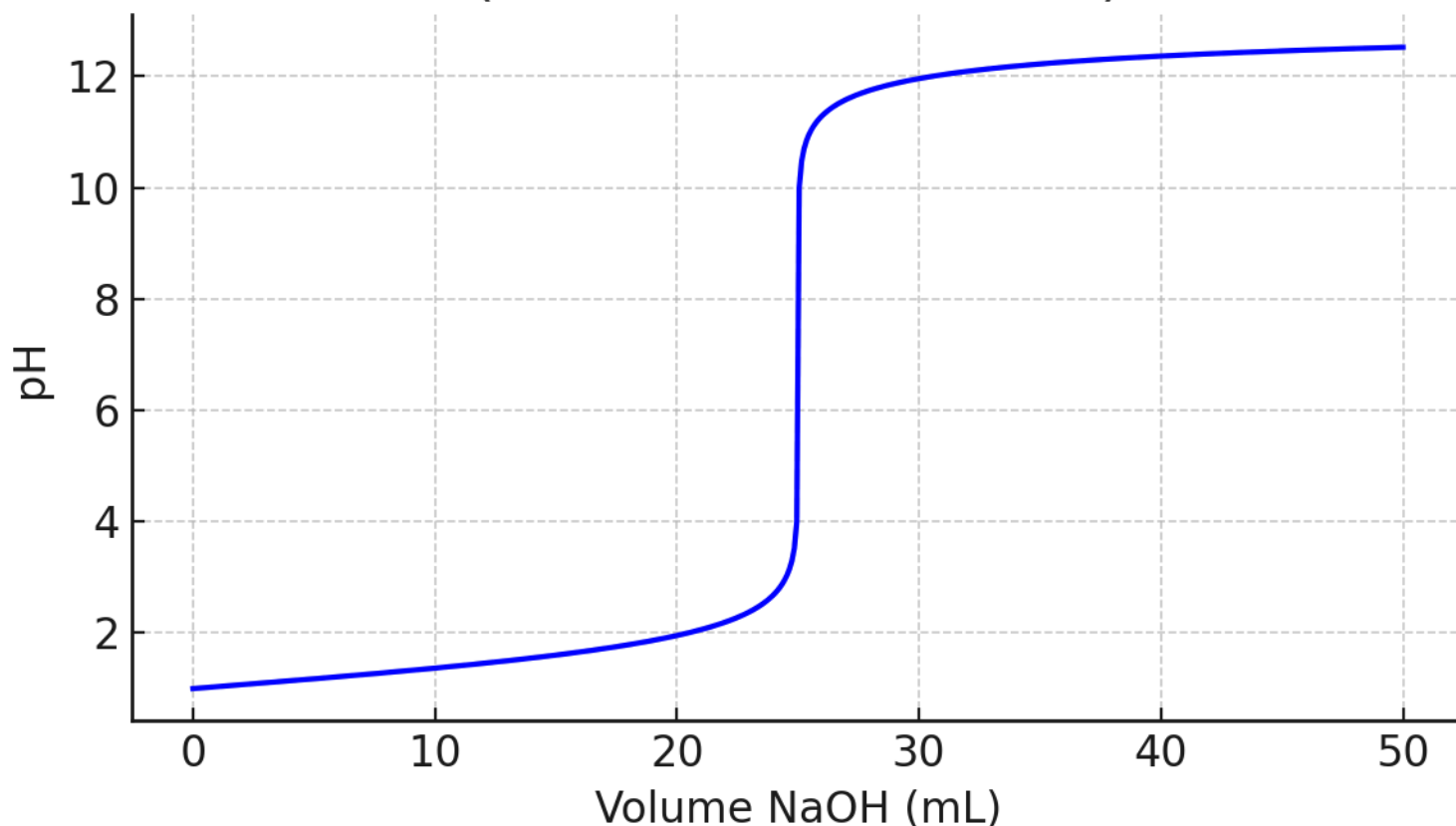
Fase 5 – Dopo l'equivalenza: l'eccesso di base fa salire il pH

Costruzione progressiva della curva di titolazione
(fino a 30 mL di NaOH)



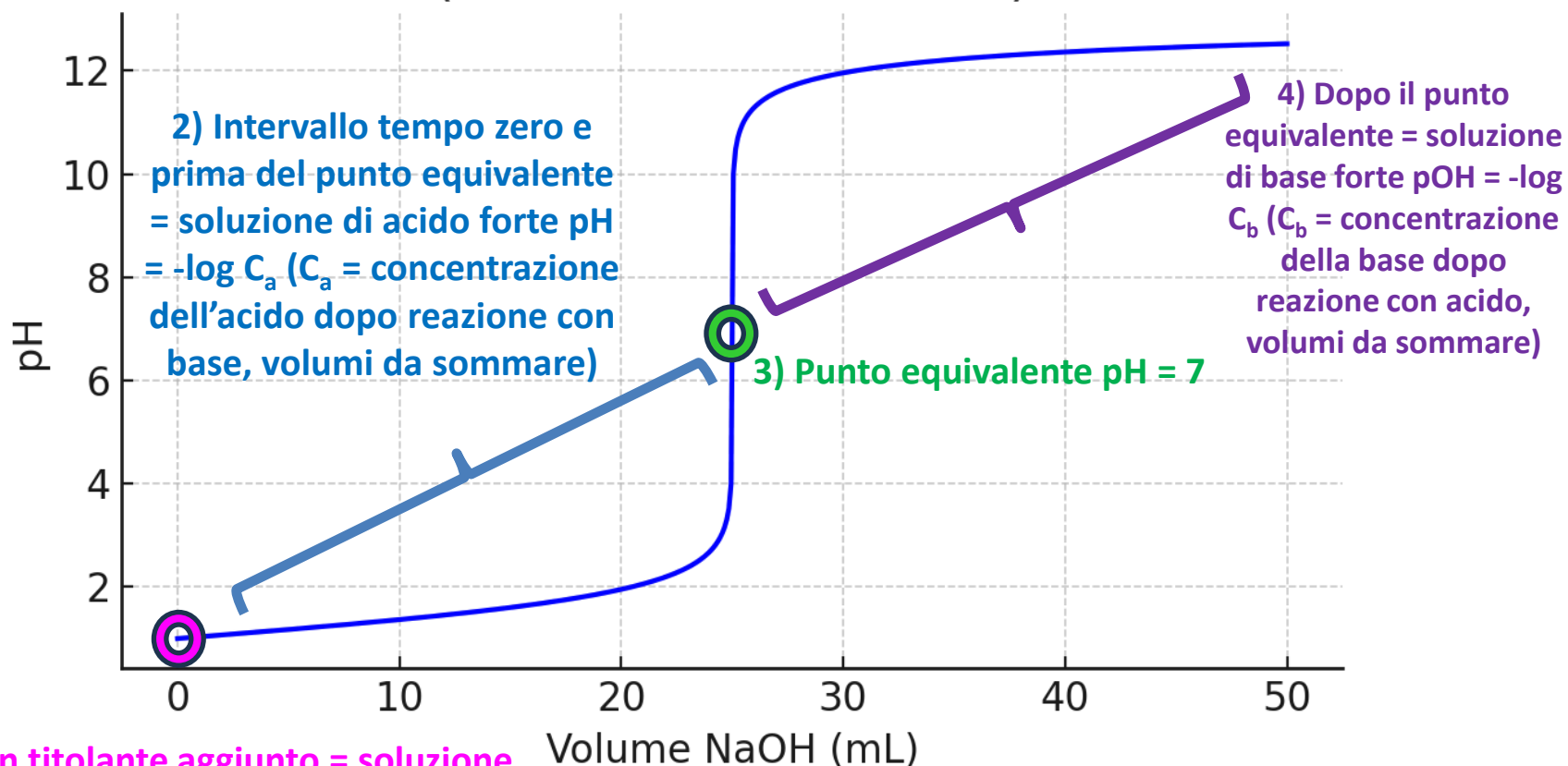
Fase 6 – Curva completa di titolazione: profilo sigmoide tipico

Costruzione progressiva della curva di titolazione
(fino a 50 mL di NaOH)



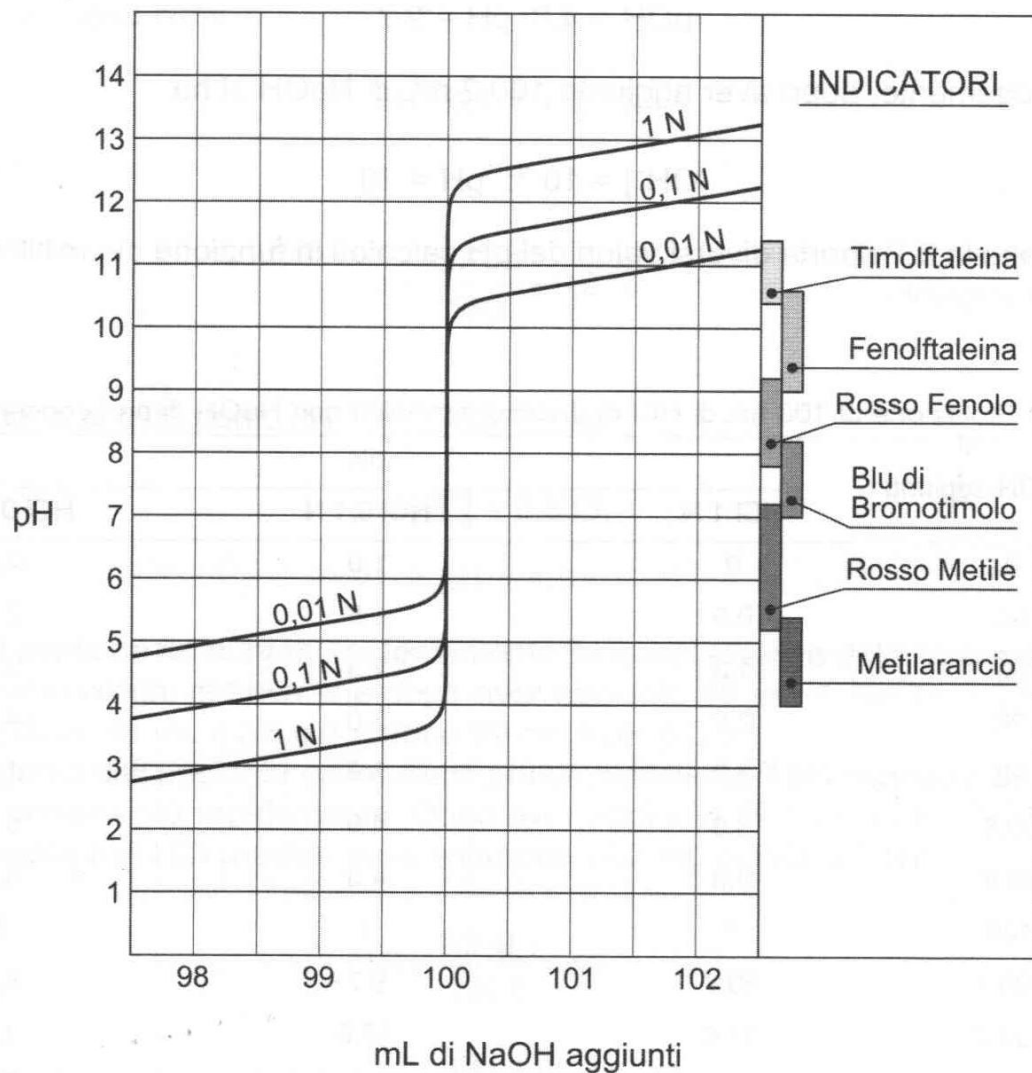
Le «regioni» di una curva di titolazione acido forte – base forte

Costruzione progressiva della curva di titolazione
(fino a 50 mL di NaOH)



1) Nessun titolante aggiunto = soluzione di acido forte $\text{pH} = -\log C_a$ (C_a = concentrazione iniziale dell'acido)

CURVE DI TITOLAZIONE



CURVE DI TITOLAZIONE

ACIDO DEBOLE + BASE FORTE

100 mL di CH_3COOH 0.1 M (N) + NaOH 0.1 M (N)

$$K_a = 1.8 \times 10^{-5}$$



CURVE DI TITOLAZIONE



Prima di iniziare la titolazione la soluzione contiene solo un acido debole

$$\text{pH} = \log \sqrt{K_a \times C_a}$$

$$\text{pH} = \sqrt{1.8 \times 10^{-5} \times 0.1} = 2.87$$

CURVE DI TITOLAZIONE



Nel corso della titolazione la soluzione contiene l'acido non ancora neutralizzato insieme con il sale formatosi in seguito all'aggiunta del titolante

SOLUZIONE TAMPONE

$$\text{pH} = -\log[\text{K}_a \times \text{Ca}/\text{C}_s]$$

CURVE DI TITOLAZIONE



Iniziale

0.01

0.005

Finale

0.005

--

0.005

SOLUZIONE TAMPONE $\text{CH}_3\text{COOH} / \text{CH}_3\text{COO}^-$

Volume finale = 150 ml

$$[\text{CH}_3\text{COOH}] = 0.005/0.15 = 0.033 \text{ M}$$

$$[\text{CH}_3\text{COO}^-] = 0.005/0.15 = 0.033 \text{ M}$$

$$\text{pH} = -\log 1.8 \times 10^{-5} \times 0.033/0.033 = 4.74$$

CURVE DI TITOLAZIONE



Al punto equivalente (aggiunta di 100 ml di NaOH 0.1 M) la soluzione contiene solo CH_3COO^-

$$\text{pOH} = -\log \sqrt{K_b \times C_s}$$

CURVE DI TITOLAZIONE



Iniziale
Finale

0.01

0.01

--

--

0.01

Volume finale = 200 ml

$$[\text{CH}_3\text{COO}^-] = 0.01/0.2 = 0.05 \text{ M}$$

$$\text{pOH} = -\log \sqrt{0.5 \times 10^{-9} \times 0.05} = 8.71$$

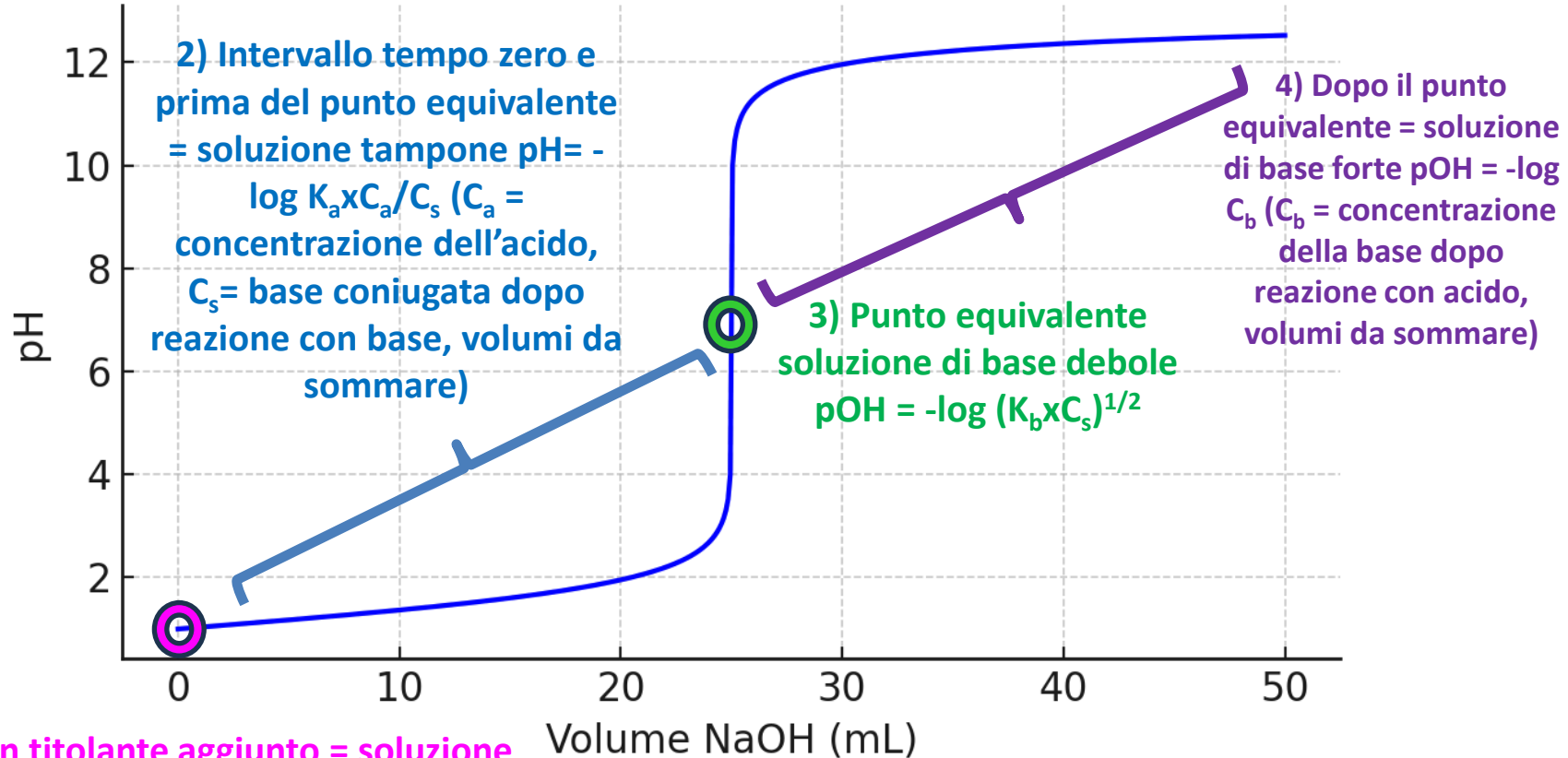
CURVE DI TITOLAZIONE



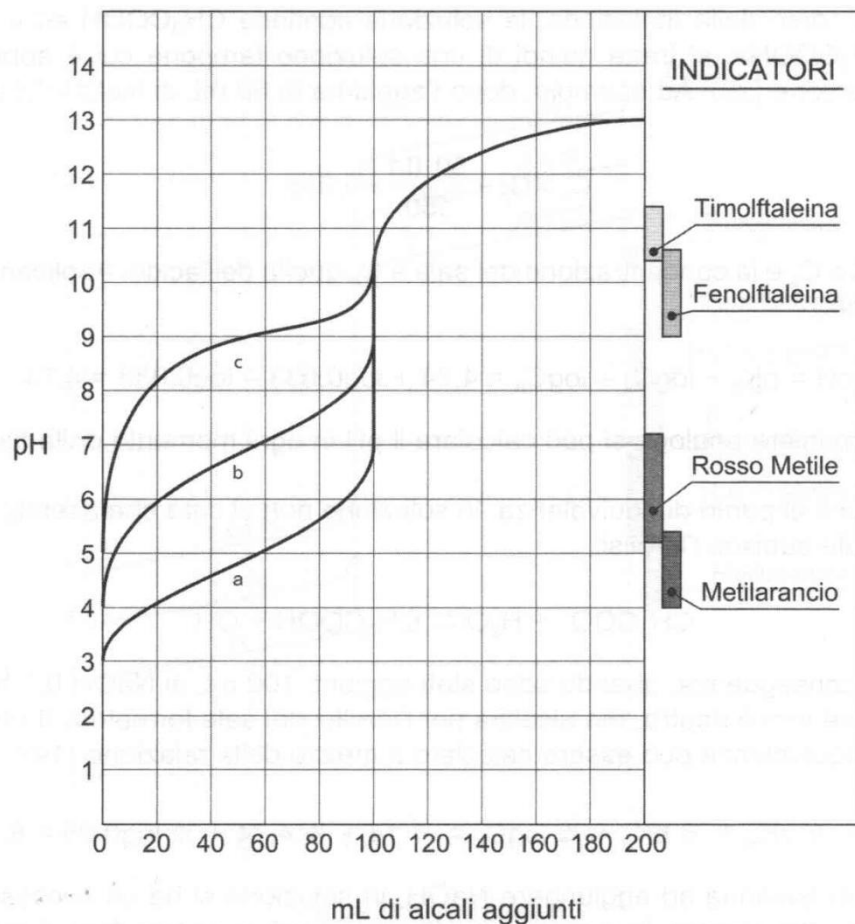
Dopo il punto equivalente in soluzione si ha un eccesso di base forte che reprime il processo di idrolisi per cui il pH dipende solo dalla concentrazione di NaOH

$$\text{pOH} = -\log[\text{OH}^-]$$

Le «regioni» di una curva di titolazione acido debole – base forte



CURVE DI TITOLAZIONE



$$a = K_a 10^{-5}$$

$$b = K_a 10^{-7}$$

$$c = K_a 10^{-9}$$

REQUISITI PER LA
TITOLABILITA' IN
SOLVENTE ACQUOSO

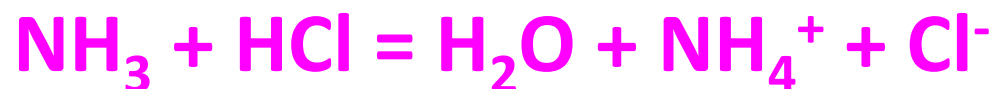
$$K_a > 10^{-6}$$

CURVE DI TITOLAZIONE

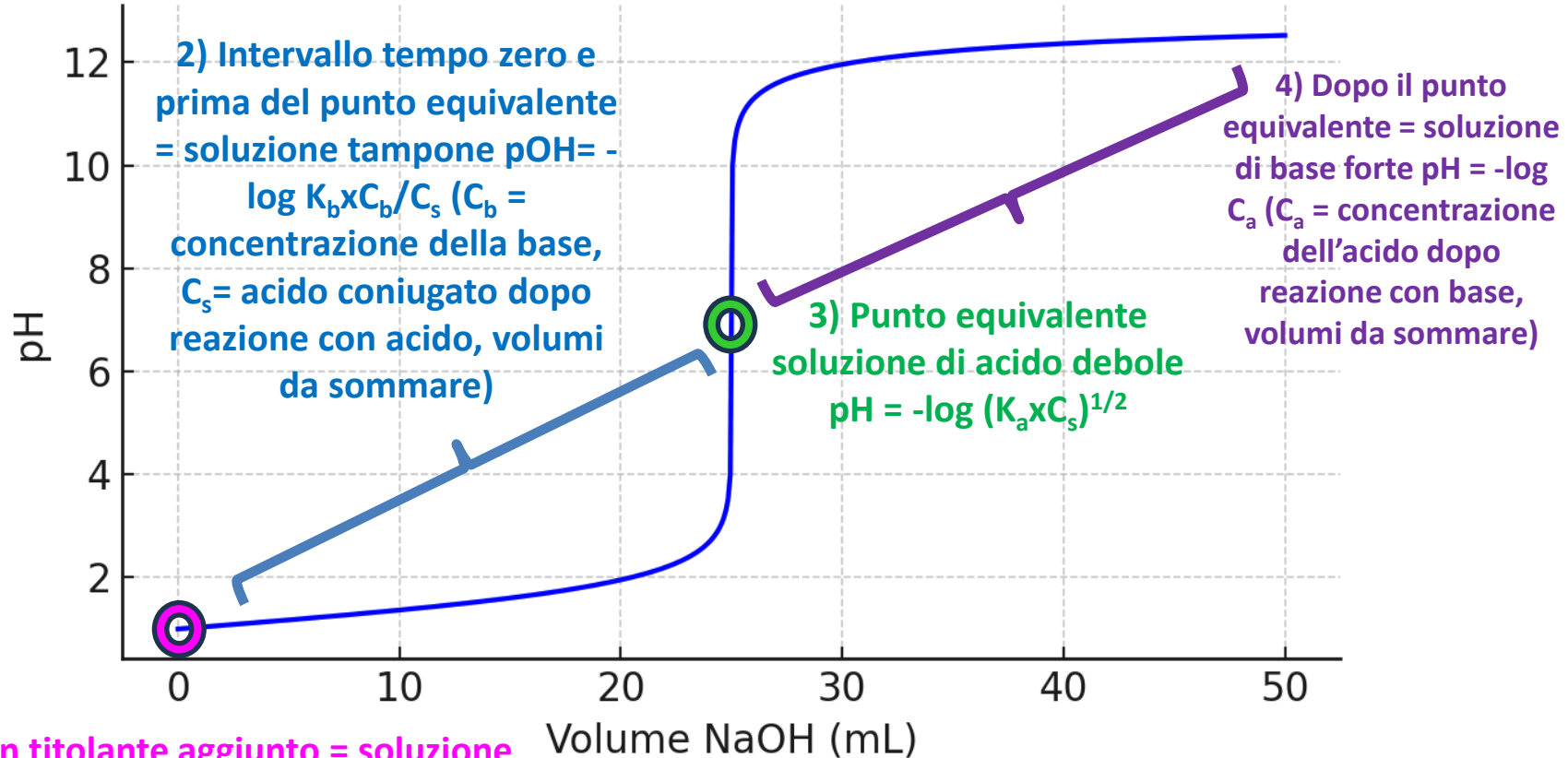
BASE DEBOLE + ACIDO FORTE

100 mL di NH_3 0.1 M (N) + HCl 0.1 M (N)

$$K_b = 1.8 \times 10^{-5}$$

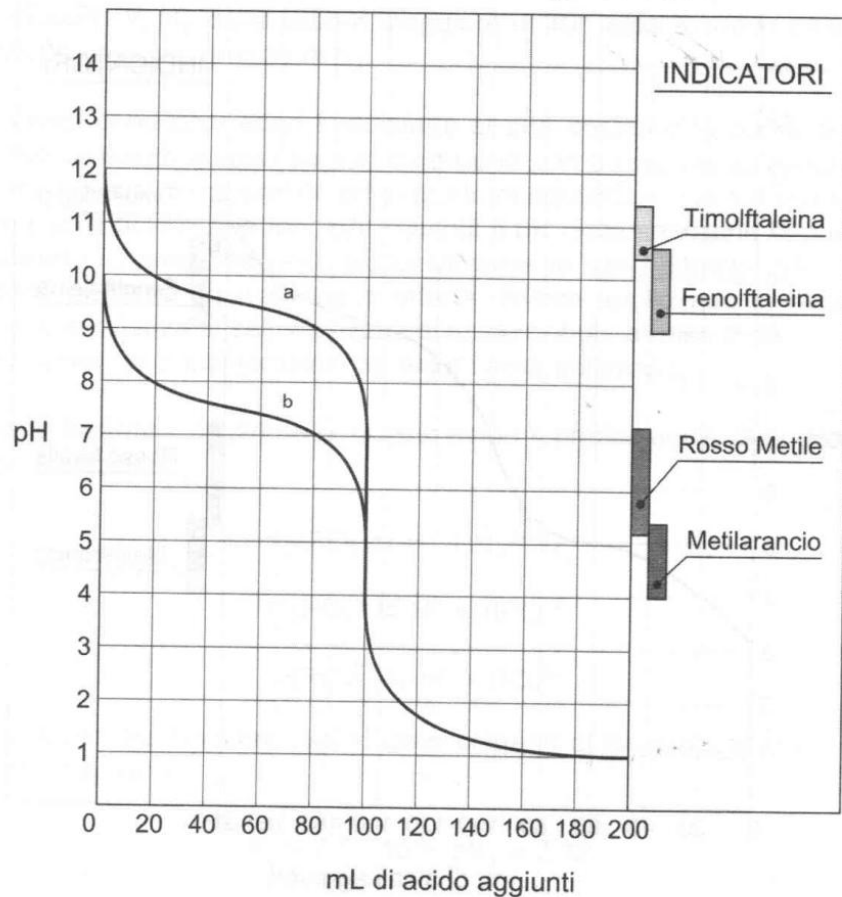


Le «regioni» di una curva di titolazione base debole – acido forte



CURVE DI TITOLAZIONE

BASE DEBOLE + ACIDO FORTE



REQUISITI PER LA
TITOLABILITA' IN
SOLVENTE ACQUOSO

$$K_b > 10^{-6}$$

CURVE DI TITOLAZIONE

ACIDO POLIPROTICO + BASE FORTE



$$K_{a1} = [\text{H}^+][\text{HA}^-]/[\text{H}_2\text{A}]$$

$$K_{a2} = [\text{H}^+][\text{A}^{2-}]/[\text{HA}^-]$$

CURVE DI TITOLAZIONE

ACIDO POLIPROTICO + BASE FORTE

REQUISITI DI TITOLABILITA' IN SOLVENTE ACQUOSO

- A) K_{a1} e K_{a2} sufficientemente grandi per cui il loro prodotto per la concentrazione dell'acido non sia minore di 10^{-8}**
- B) Il rapporto K_{a1}/K_{a2} deve essere maggiore di 10^4**

CURVE DI TITOLAZIONE

ACIDO POLIPROTICO + BASE FORTE

Durante la prima fase di titolazione H_2A si può considerare come monoprotico ed al punto di equivalenza in soluzione sarà presente il sale acido HA^- da cui si può applicare l'equazione

$$pH = pK_{a1} + pK_{a2} / 2$$

CURVE DI TITOLAZIONE

ACIDO POLIPROTICO + BASE FORTE

Durante la seconda fase viene titolato solo HA^- ed il pH al secondo punto di equivalenza si otterrà invece applicando l'equazione del calcolo del pH di un sale di acido debole ovvero

$$\text{pOH} = -\log \sqrt{K_{b2} \times C_s}$$

CURVE DI TITOLAZIONE

ACIDO POLIPROTICO + BASE FORTE



$$\left. \begin{array}{l} K_{a1} = 7.5 \times 10^{-3} \\ K_{a2} = 6.2 \times 10^{-8} \\ K_{a3} = 10^{-12} \end{array} \right\} \begin{array}{l} 10^5 \\ 10^4 \end{array}$$

CURVE DI TITOLAZIONE

ACIDO POLIPROTICO + BASE FORTE



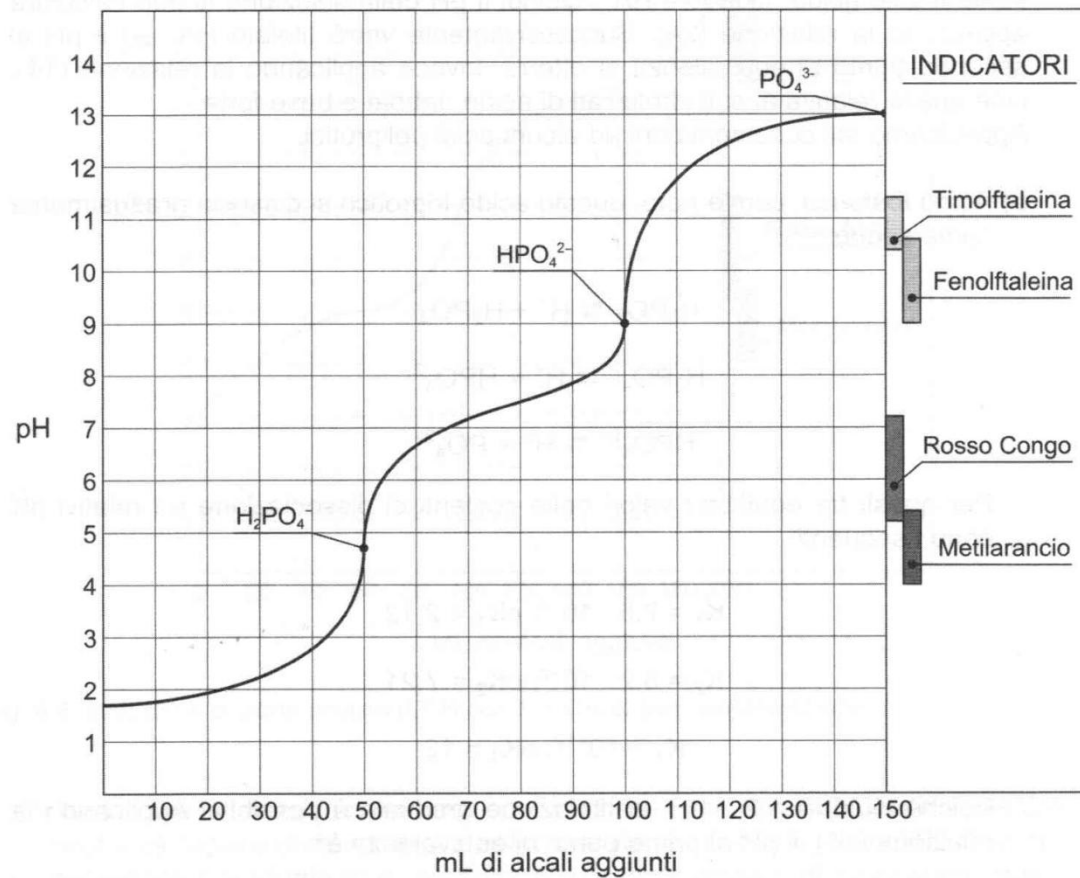
$$\text{pH}_1 = \sqrt{-\log 7.5 \times 10^{-3} + -\log 6.2 \times 10^{-8}} = 4.66$$



$$\text{pH}_2 = -\log 6.2 \times 10^{-8} + -\log 10^{-12} / 2 = 9.6$$

CURVE DI TITOLAZIONE

H_3PO_4 + BASE FORTE



CURVE DI TITOLAZIONE

$\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{BASE FORTE}$



$$K_{a1} = 4.2 \times 10^{-7}$$

$$K_{a2} = 4.8 \times 10^{-11} \leftarrow$$

Protone non titolabile

$$\text{pH}_1 = -\log 4.2 \times 10^{-7} + -\log 4.8 \times 10^{-11} / 2 = 8.35$$



Una curva di titolazione è un diagramma che rappresenta

① The Slido app must be installed on every computer you're presenting from

slido

ACIDIMETRIA

Tutti i metodi in cui il contenuto di alcali viene determinato mediante titolazione con acidi

- 1) DOSAGGIO DI IDROSSIDI E CARBONATI**
- 2) DOSAGGIO DI CARBONATI E BICARBONATI**

DOSAGGIO DI IDROSSIDI E CARBONATI

Metodo di Winkler

Titolazione 1: HCl a concentrazione nota in presenza di metilarancio come indicatore

DOSAGGIO DELL'ALCALINITÀ TOTALE

Titolazione 2: aggiunta di una soluzione di BaCl₂



HCl a concentrazione nota in presenza di fenolftaleina come indicatore

DOSAGGIO DELL'IDROSSIDO

Per differenza delle titolazioni 1 e 2 si ricava il dosaggio dei carbonati

DOSAGGIO DI IDROSSIDI E CARBONATI (BICARBONATI E CARBONATI)

Metodo di Warder

Titolazione 1: HCl a concentrazione nota in presenza di fenolftaleina come indicatore

DOSAGGIO DELL'ALCALINITÀ DI IDROSSIDI E BICARBONATI



Titolazione 2: HCl a concentrazione nota in presenza di rosso metile come indicatore

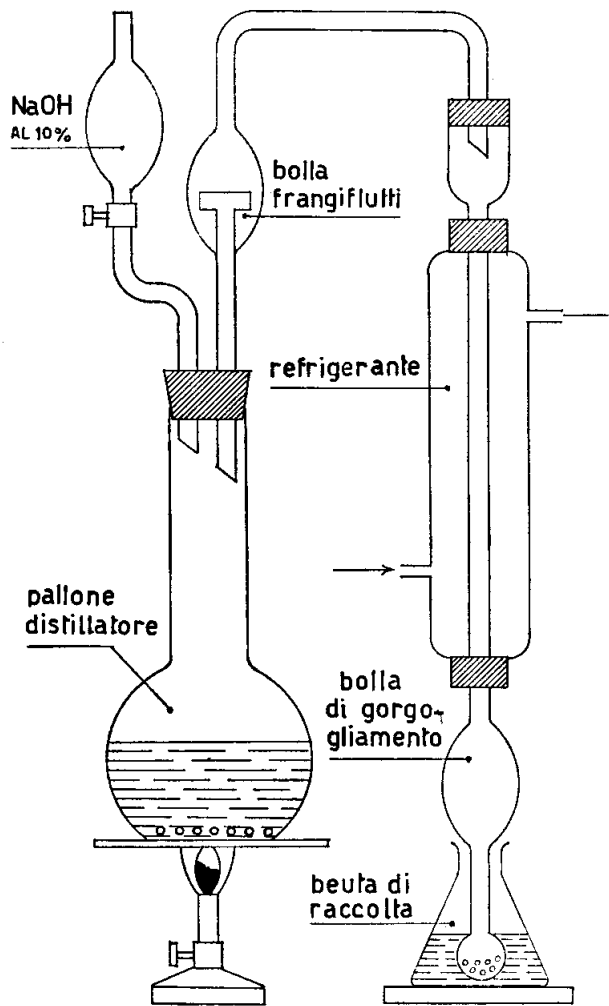


DETERMINAZIONE DELL'AZOTO AMMONIACALE

Spostamento di NH_3 da un suo sale. Distillazione e raccolta dell' NH_3 prodotta su una soluzione acida (H_2SO_4) a concentrazione nota. Il titolo in ammoniaca si ricava titolando con NaOH l'eccesso non reagito di acido

DETERMINAZIONE DELL'AZOTO AMMONIACALE

Metodo di Kjeldahl (FU)



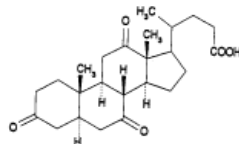
Prevede le medesime operazioni precedute da distruzione dell'azoto organico (disorganicazione) mediante aggiunta di H_2SO_4 concentrato e riscaldamento oppure aggiunta di leghe di metalli riducenti

LE MONOGRAFIE DELLA FARMACOPEA ITALIANA

- 1) Effettuare il download della Farmacopea Italiana XII ed. al link
<https://www.file-pdf.it/2015/04/27/133201093-farmacopea-12/133201093-farmacopea-12.pdf>**
- 2) Selezionare le pagine da 943 a 1325 (Principi attivi come materie prime o facenti parte di preparazioni farmaceutiche)**
- 3) Per ogni monografia selezionare il paragrafo “DETERMINAZIONE QUANTITATIVA”**

ACIDO DEIDROCOLICO

Acidum dehydrocholicum



$C_{24}H_{34}O_5$

M_r 402,5

DEFINIZIONE

L'acido deidrocolico contiene non meno del 99,0 per cento e non più dell'equivalente del 101,0 per cento di acido 3,7,12-tri-ossio-5 β -colan-24-oico, calcolato con riferimento alla sostanza essiccata.

CARATTERI

Polvere soffice, bianca, praticamente insolubile in acqua, solubile in acido acetico glaciale, in alcool con lieve opalescenza e in cloroformio, moderatamente solubile in etere. Si scioglie nelle soluzioni di idrossidi e carbonati alcalini.

Fonde tra 233 °C e 242 °C o tra 237 °C e 242 °C se impiegato per preparazioni parenterali. L'intervallo tra l'inizio e il termine della fusione non deve essere comunque superiore a 3 °C.

IDENTIFICAZIONE

Prima identificazione: A.

Seconda identificazione: B, C.

- Esaminare mediante spettrofotometria di assorbimento infrarosso (2.2.24), in confronto con lo spettro ottenuto con acido deidrocolico SCR.
- Disciogliere 5 mg circa in una miscela di 1 ml di acido solforico R e una goccia di formaldeide R e lasciare a riposo per 5 min. Aggiungere cautamente 5 ml di acqua R: la soluzione presenta una colorazione gialla e una fluorescenza blu-verdastria.
- Disciogliere 20 mg circa in 1 ml di alcool R. Aggiungere 5 gocce di una soluzione di dinitrobenzene R all'1 per cento *m/V* in alcool R e 10 gocce di sodio idrossido soluzione diluita R: la soluzione sviluppa, entro 1 min, una colorazione da violetta a rosso-violetta.

SAGGI

Aspetto della soluzione. Disciogliere 0,500 g in una miscela di 3,5 ml di acqua R e 1,5 ml di sodio idrossido soluzione diluita R: la soluzione è limpida (2.2.1) e non più intensamente colorata della soluzione di riferimento G₁ (Metodo I, 2.2.2).

Acidità e alcalinità. A 0,500 g aggiungere 50 ml di acqua R, agitare per 5 min e filtrare. A 10 ml del filtrato aggiungere una goccia di blu bromofenolo soluzione R. Il liquido assume una colorazione blu-violetta e vira al giallo-verde o al giallo per aggiunta di 0,5 ml di acido cloridrico 0,01 M.

Potere rotatorio specifico (2.2.7). Preparare una soluzione al 2 per cento *m/V* della sostanza in esame in diossano R. Il potere rotatorio specifico è compreso tra +79,0° e +32,5°.

Bario. Bollire 2,0 g della sostanza in esame con 100 ml di acqua R per 2 min, aggiungere 2 ml di acido cloridrico R e bollire ancora per 2 min. Raffreddare, filtrare e lavare il filtro con acqua R fino ad ottenere 100 ml di filtrato. A 10 ml del filtrato aggiungere 1 ml di acido solforico diluito R: non si produce torbidità.

Cloruri (2.3.1). A 5,0 g aggiungere 50 ml di acqua R. Agitare per 5 min e filtrare. 15 ml del filtrato soddisfano al saggio limite per i cloruri (100 ppm).

Solfati (2.4.13). A 2,0 g aggiungere 100 ml di acqua R, agitare per 5 min e filtrare. A 25 ml della soluzione aggiungere 1 ml di acido cloridrico diluito R, scaldare a b.m. per 5 min, raffreddare e filtrare. Lavare il residuo con 10 ml di acqua R, riunire le acque di lavaggio al filtrato limpido e diluire la soluzione a 50 ml con acqua R. La soluzione soddisfa al saggio limite per i solfati (0,045 per cento). Preparare la soluzione di riferimento utilizzando 0,50 ml di acido solforico 0,005 M.

Metalli pesanti (2.4.8). Calcinare 1 g della sostanza in esame e riprendere il residuo con 1 ml di acido nitrico diluito R. Evaporare a secco, aggiungere al residuo 1 ml di acido cloridrico diluito R e 19 ml di acqua R ed eventualmente filtrare. 12 ml della soluzione soddisfano al saggio limite B per i metalli pesanti. Preparare la soluzione di riferimento utilizzando la soluzione standard di piombo (Pb 1 ppm) R.

Perdita all'essiccamento (2.2.32). Non superiore all'1,0 per cento determinata su 1,0 g per essiccamento in stufa a 100-105 °C per 2 h.

Ceneri solforiche (2.4.14). Non superiori allo 0,2 per cento, determinate su 1,0 g.

Acqua altamente depurata

DETERMINAZIONE QUANTITATIVA

Disciogliere 0,500 g in una miscela di 40 ml di alcool R, neutralizzato alla fenolftaleina R, e 20 ml di acqua R. Aggiungere ancora una goccia di fenolftaleina soluzione R e titolare con sodio idrossido 0,1 M.

1 ml di sodio idrossido 0,1 M equivale a 40,25 mg di $C_{24}H_{34}O_5$.

CONSERVAZIONE

Conservare in un recipiente ben chiuso, protetto dalla luce.

1927

ACQUA ALTAMENTE DEPURATA

Aqua valde purificata

H_2O

M_r 18,02

DEFINIZIONE

L'acqua altamente depurata è destinata alla preparazione di medicinali per i quali è necessaria acqua di alta qualità biologica, eccetto quelli per cui deve essere impiegata Acqua per preparazioni iniettabili (0169).

PRODUZIONE

L'acqua altamente depurata si prepara a partire da acqua conforme alla normativa prevista dall'autorità competente per l'acqua destinata al consumo umano. I metodi di produzione attuali prevedono per esempio una doppia osmosi inversa associata ad altre tecniche appropriate come l'ultrafiltrazione e la deionizzazione. La corretta gestione e manutenzione del sistema sono di fondamentale importanza.

Per assicurare la qualità appropriata dell'acqua, si devono utilizzare procedure convalidate e si effettuano il monitoraggio in-linea della conduttività elettrica e un regolare monitoraggio della crescita microbica.

L'acqua altamente depurata è conservata e distribuita in condizioni designate a prevenire la crescita di microrganismi e ad evitare ogni altro tipo di contaminazione. **Monitoraggio microbiologico.** Durante la produzione e la successiva conservazione debbono essere prese appropriate misure per garantire che la conta microbiologica sia adeguatamente controllata e monitorata. Appropriati livelli di allerta e di intervento vengono stabiliti per individuare evoluzioni indesiderabili. In condizioni normali un appropriato livello di intervento è quello di una conta microbiologica di 100 UFC/ml, determinata mediante filtrazione su una membrana la cui dimensione nominale

dei pori non è più grande di 0,45 μ m, utilizzando agar R2A e almeno 200 ml di acqua altamente purificata e incubando a 30-35 °C per non meno di 5 giorni.

Agar R2A

Estatto di lievito	0,5 g
Peptone proteoso	0,5 g
Idrolizzato di caseina	0,5 g
Glucosio	0,5 g
Amido	0,5 g
Potassio fosfato dibasico	0,3 g
Magnesio solfato amido	0,024 g
Sodio piruvato	0,3 g
Geloso	15,0 g
Acqua depurata q.b.a.	1000 ml

Aggiustare il pH in modo tale che, dopo la sterilizzazione, esso sia $7,2 \pm 0,2$. Sterilizzare riscaldando in autoclave a 121 °C per 15 min.

Fertilità dell'agar R2A

Preparazione dei ceppi di riferimento. Utilizzare delle sospensioni standardizzate stabili di ceppi di riferimento o preparare delle sospensioni come indicato in Tabella 1927.-1.

Le culture vengono effettuate secondo un sistema di lotto di semenza tale che i microrganismi vitali utilizzati per l'inoculazione non abbiano subito più di 5 passaggi a partire dal lotto di semenza primario d'origine. Far crescere separatamente ciascuno dei ceppi batterici come indicato nella Tabella 1927.-1. Per preparare le sospensioni di riferimento usare sodio cloruro-peptone soluzione tamponata a pH 7,2 oppure tampone fosfato soluzione a pH 7,2. Utilizzare le sospensioni entro 2 h o entro 24 h se conservate a 2 - 8 °C. Come alternative alla preparazione e successiva diluizione di una sospensione fresca di cellule vegetative di *Bacillus subtilis*, si può preparare una sospensione stabile di spore e quindi se ne utilizza un volume appropriato per l'inoculazione. La sospensione di spore stabile può essere mantenuta a 2 - 8 °C per un periodo di tempo convalidato.

Saggio di fertilità (Promozione della crescita). Effettuare il saggio su ciascun lotto del terreno di coltura pronto all'uso e su ciascun lotto del terreno, preparato sia da un terreno disidratato che da ingredienti descritti. Inoculare separatamente piastre di agar R2A con un piccolo numero (non più di 100 UFC) di microrganismi indicati nella Tabella 1927.-1.

Incubare nelle condizioni specificate nella stessa tabella. La crescita ottenuta non deve differire per più di un fattore 2 del valore calcolato per un inoculo standardizzato.

Per un inoculo preparato di recente la crescita dei microrganismi deve essere comparabile a quella osservata con un lotto di un terreno precedentemente controllato e approvato.

LE MONOGRAFIE DELLA FARMACOPEA ITALIANA

4) Esaminare il paragrafo “DETERMINAZIONE QUANTITATIVA” di ciascuna monografia e selezionare quelle in cui la metodica rientra nel programma del corso (= titolazioni acido-base, titolazioni redox, titolazioni complessometriche, titolazioni con formazioni di precipitato, titolazioni potenziometriche)

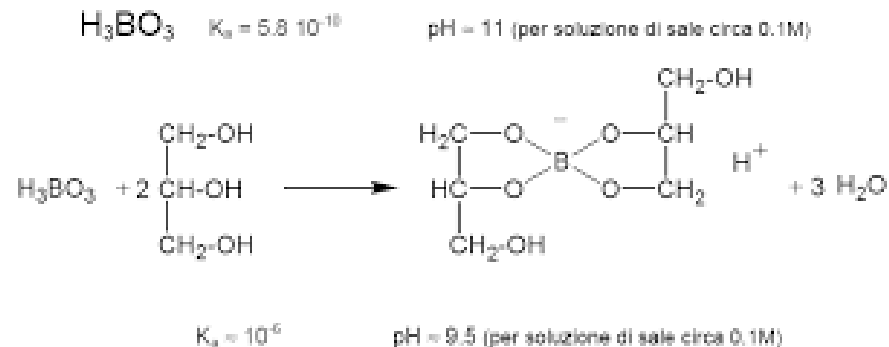
5) Non considerare le monografie relative a matrici complesse (es. estratti vegetali o formulazioni complesse con più principi attivi) e le monografie la cui determinazione quantitativa viene effettuata mediante tecniche spettrofotometriche, cromatografiche (gas-cromatografia, HPLC) o con dosaggi immunologici

APPLICAZIONI PRATICHE

Determinazione di H_3BO_3

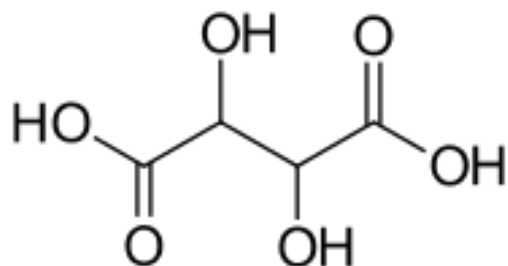
A 100 ml di preparazione in esame aggiungere 15 g di mannitolo R. Titolare con sodio idrossido 1 M usando come indicatore fenolftaleina soluzione R

$K_a = 6 \times 10^{-10}$ **NON TITOLABILE!**



APPLICAZIONI PRATICHE

Determinazione dell'acido tartarico



$$K_{a1} = 1.04 \times 10^{-3}$$

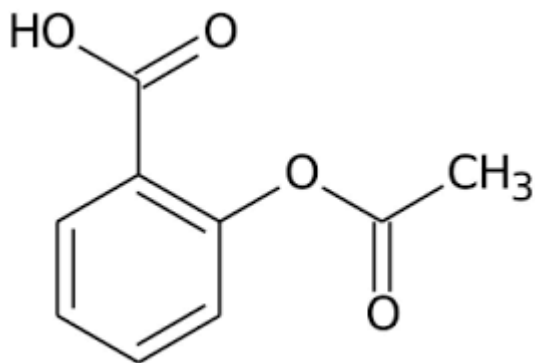
$$K_{a2} = 4.55 \times 10^{-4}$$

$$K_{a1}/K_{a2} < 10^4$$

Titolazione con NaOH di
entrambe i protoni $PE = PM/2$

APPLICAZIONI PRATICHE

Determinazione dell'acido acetilsalicilico (comprese)



Polverizzare finemente non meno di 20 compresse. Ad una quantità di polvere, esattamente pesata e corrispondente a circa 500 mg di acido acetilsalicilico, aggiungere 30 ml di sodio idrossido 0.5 M; far bollire per 10 min. e titolare l'eccesso di alcali con acido cloridrico 0.5 M usando come indicatore rosso fenolo soluzione R

APPLICAZIONI PRATICHE

Determinazione dell'acido acetilsalicilico (comprese)

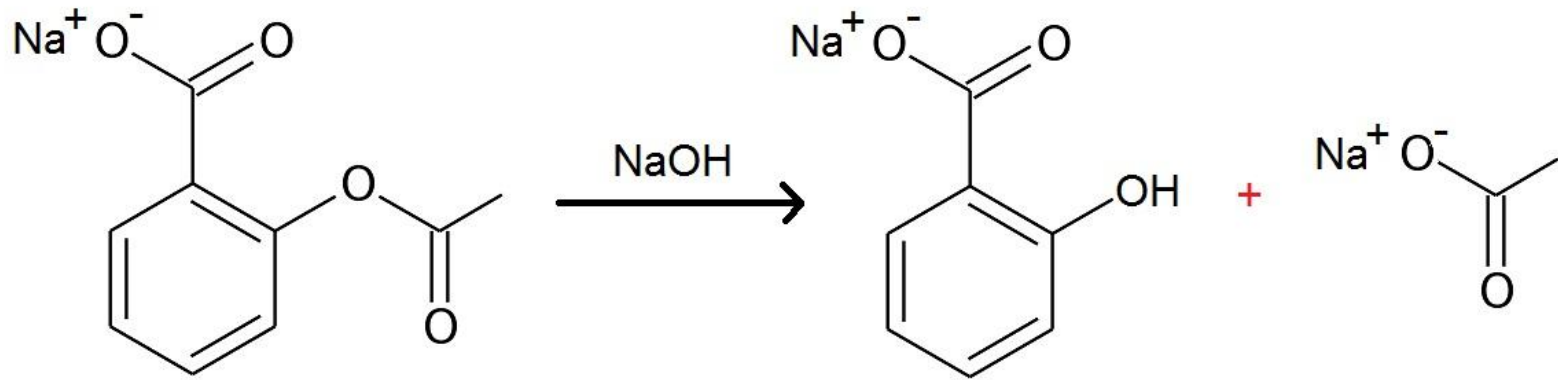
“..,aggiungere 30 ml di sodio idrossido 0,5 M; far bollire per 10 min.”

PERCHE'?

Anzitutto si tratta di una retrotitolazione il che risulta evidente dall'aggiunta di una quantità nota di alcali. L'aggiunta di NaOH e l'ebollizione servono ad idrolizzare l'estere metilico oltre che a salificare la funzione COOH. La completa idrolisi dell'estere si rende necessaria per minimizzare l'errore dovuto al consumo di NaOH per parziale idrolisi dello stesso acetato

APPLICAZIONI PRATICHE

Determinazione dell'acido acetilsalicilico (comprese)



$$\text{PE} = \text{PM}/2$$

APPLICAZIONI PRATICHE

Determinazione del metile salicilato (unguento)

Pesare esattamente circa 5 g di unguento ed introdurli in un pallone da 250 ml. Aggiungere 50 ml di alcool R, precedentemente neutralizzato con sodio idrossido 0.1 M in presenza di 0.05 ml di rosso fenolo soluzione R. Aggiungere 50.0 ml di sodio idrossido 0.1 M alla soluzione neutralizzata e scaldare a bagno maria, a ricadere, per 30 min. Raffreddare e titolare con acido cloridrico 0.1 M.

APPLICAZIONI PRATICHE

Determinazione del metile salicilato (unguento)

“...Aggiungere 50 ml di alcool R, precedentemente neutralizzato con sodio idrossido 0.1 M in presenza di 0.05 ml di rosso fenolo soluzione R...”

PERCHE'?

Il composto non è completamente solubile in acqua per cui la titolazione viene effettuata in un solvente idroalcoolico.

L'etanolo va neutralizzato per eliminare tracce di acido acetico formatosi per ossidazione che porterebbero ad eventuale errore sperimentale



APPLICAZIONI PRATICHE

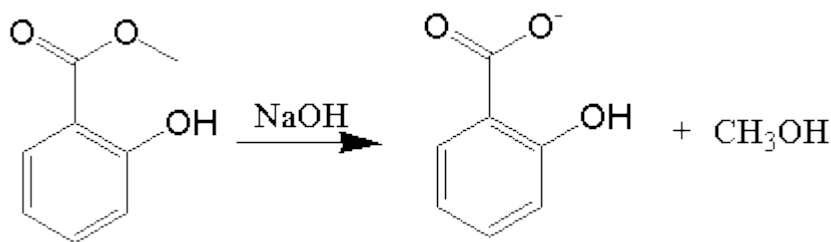
Determinazione del metile salicilato (unguento)

“...Aggiungere 50.0 ml di sodio idrossido 0.1 M alla soluzione neutralizzata e scaldare a bagno maria, a ricadere, per 30 min...”

PERCHE' ?

Si tratta di una retrotitolazione il che risulta evidente dall'aggiunta di una quantità nota di alcali. L'aggiunta di NaOH e l'ebollizione servono ad idrolizzare l'estere metilico

PE = PM



TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

- A) La maggioranza dei principi attivi iscritti in FU sono composti organici non solubili in acqua**
- B) Effetto livellante del solvente acqua sulla forza basica e acida**

TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

L'effetto livellante



$$K_b = [BH^+][A^-]/[B]$$

Quando un acido debole o un acido forte vengono sciolti in un solvente che ha spiccata tendenza ad accettare protoni (fortemente basico) si comportano ambedue da elettroliti forti ($[A^-] \gg [HA]$)

TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

L'acqua grazie alla sua elevata costante dielettrica è capace di assistere la dissociazione di molti acidi quali HClO_4 (10^{10}), HCl (10^7), HI (10^{10}), H_2SO_4 (10^3), HNO_3 (10^2) che risultano tutti di eguale forza con elevati valori di K_a . Ma cosa succede usando un solvente con costante dielettrica inferiore?

TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

L'acido acetico ha una costante dielettrica circa 11 volte inferiore rispetto all'acqua

6.13 vs 78.5

In questo solvente il grado di dissociazione di elettroliti normalmente definiti forti quando disciolti in acqua è minore = la forza di acidi e di basi è inferiore e può essere discriminata in quanto a valori di K_a e K_b

TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

Acido	pK_a	pK_a	pK_a	pK_a	pK_a	pK_a	pK_a
	H_2O	CH_3COOH	$EtOH$	Etilen- diammina	Aceto- nitrile	Dimetil- formammide	Dimetil- solfossido
Formico	3,75	—	9,15	—	—	—	—
Acetico	4,77	—	10,3	—	22,3	13,6	12,6
Solforico	—	8,47	—	—	7,25*	3,0* 17,0**	—
Perclorico	—	4,85	—	—	—	—	—
Cianacetico	2,5	—	7,5	—	—	—	—
Benzoico	4,2	—	10,2	—	20,7	12,3	11,1
Salicilico	3,0	—	8,7	—	16,8	8,2	6,9
Picrico	0,8	—	3,9	—	8,9	1,6	—1
Bromidrico	—	—	—	3,6	5,5	—	—
Cloridrico	—	8,6	—	3,99	8,9	3,4	—
Fenolo	10,0	—	—	—	27,2	—	16,4
Ione anilinio	4,6	—	5,70	—	10,6	4,4	3,7
Ione ammonio	9,26	—	—	—	16,5	9,4	10,5
Ione o-toluidinio	4,47	—	5,56	—	—	—	—
Ione m-toluidinio	4,78	—	5,79	—	—	—	—
Ione p-toluidinio	5,10	—	6,25	—	—	—	—
Ione N-metilanilinio	4,85	—	4,87	—	—	—	—

TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

<i>Costanti di equilibrio globale in acido acetico a 25 °C</i>			
<i>Composto</i>	<i>pK</i>	<i>Composto</i>	<i>pK</i>
HCl	8,56	Piridina	6,10
H ₂ SO ₄	7,25	Tribenzilammina	5,45
HClO ₄	4,88	NH ₃	6,41
Ac. p-Toluensolfonico	8,45	Dietilanilina	6,78
NaClO ₄	5,48	Urea	10,25
KCl	6,9	2,5-Dicloroanilina	9,49
Urea · HCl	6,97	AcOK	6,15
LiCl	7,1	AcONa	6,69
Dietilanilina · HClO ₄	5,76	AcOLi	6,79

**In acido acetico HClO₄ risulta essere
l'acido più forte**

TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

CLASSIFICAZIONE DEI SOLVENTI

- 1) Aprotici: a bassa costante dielettrica, non reagiscono né con acidi né con basi. Sono semplici veicoli che si limitano a sciogliere acidi o basi senza influenzarne il comportamento (benzene, toluene, cloroformio, diossano)
- 2) Anfiprotici: sostanza poco dissociate che possono comportarsi sia da acidi che da basi



TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

CLASSIFICAZIONE DEI SOLVENTI

3) Protofili: sostanze basiche che hanno elevata tendenza ad accettare protoni. Tutti gli acidi sciolti in un solvente protofilo si comportano da acidi forti (effetto livellante). Permettono la titolazione di acidi che in soluzione acquosa sono troppo deboli per essere titolati (piridina, butilammina, dimetilformammide)

4) Protopeni: sostanze a carattere spiccatamente acido. Effetto livellante sulle basi. Acido acetico e acido formico

TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

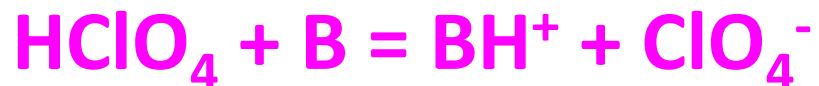
CRITERI DI SCELTA DEL SOLVENTE

- A) Deve essere in grado di sciogliere molte sostanze diverse**
- B) Non reagisce chimicamente con la sostanza da titolare**
- C) È in grado di sciogliere anche i prodotti delle reazioni di titolazione**
- D) Deve consentire di individuare agevolmente il punto finale**

TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

La titolazione di una base debole può essere effettuata in un adatto solvente protogeno, il quale eserciterà su di essa il suo effetto esaltandone la basicità. Il solvente più usato è l'acido acetico glaciale e come titolante una soluzione di HClO_4 in acido acetico glaciale

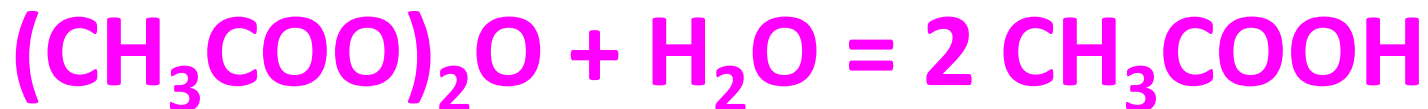
TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI



TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

In molte determinazioni FU oltre all'acido acetico glaciale è previsto l'utilizzo di anidride acetica.

Questo è un agente disidratante in grado di decomporre l'acqua eventualmente presente nel mezzo di reazione trasformandosi in acido acetico. La presenza anche di tracce di acqua provocherebbe un errore % non trascurabile



TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

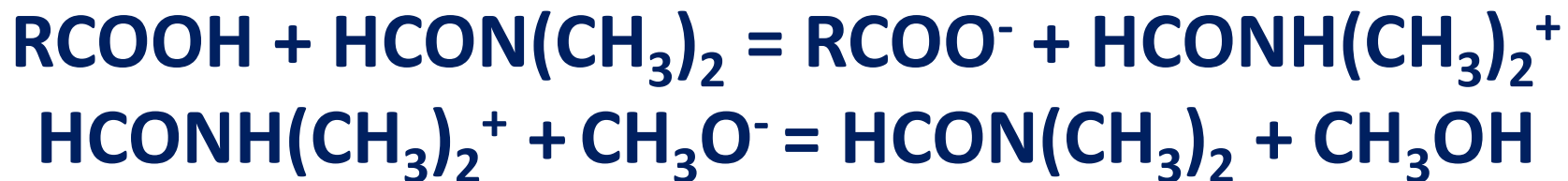
Tabella 8.1 Sostanze basiche che possono essere titolate in mezzo non acquoso

Farmaco	Solvente	Indicatore
Adrenalina (FU XI)	ac.acetico	cristal violetto
Adrenalina tartrato acido	ac.acetico	cristal violetto
Aminofenazone (FU XI)	benzene	giallo metile
Chinina cloridrato (FU XI)	ac.acetico + an.acetica	cristal violetto
Clomifene citrato	ac.acetico	cristal violetto
Clonazepam	anidride acetica	blu Nilo A
Cocaina	diossano	cristal violetto
Codeina	ac.acetico + diossano	cristal violetto
Codeina fosfato	ac.acetico + diossano	cristal violetto
Diazepam	anidride acetica	blu Nilo A
Etambutolo (FU XI)	ac.acetico	cristal violetto
Folcodina	ac.acetico	cristal violetto
Guanetidina monosolfato	ac.acetico + an.acetica	verde malachite
Isoprenalina solfato	ac.acetico	cristal violetto
Levodopa	ac.formico + ac.acetico + diossano	cristal violetto
Lidocaina	ac.acetico	cristal violetto
Metildopa	ac.formico + ac.acetico + diossano	cristal violetto
Metiscopolamina nitrato	ac.acetico	cristal violetto
Metronidazolo (FU XI)	ac.acetico + an.acetica	cristal violetto
Nicotinamide	ac.acetico + an.acetica	cristal violetto
Nitrazepam	anidride acetica	blu Nilo A
Noradrenalina tartrato acido	ac.acetico	cristal violetto
Noscapina	ac.acetico	cristal violetto
Pentazocina	ac.acetico	cristal violetto
Salbutamolo	ac.acetico	cristal violetto
Sinefrina tartrato	ac.acetico	cristal violetto
Spiramicina	ac.acetico + 1,2-dicloroetano	naftolbenzeina
Tetracaina cloridrato (FU XI)	ac.acetico	rosso metile
Tiabendazolo	ac.acetico	cristal violetto

TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

La titolazione di un **acido debole** può essere effettuata in un adatto **solvente protofilo**, il quale eserciterà su di essa il suo effetto esaltandone l'acidità. I solventi più usati sono dimetilformammide (DMF) e piridina e come titolante una soluzione di $\text{CH}_3\text{O}^-\text{Na}^+$ nei medesimi solventi

TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI



TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

Tabella 8.2 Sostanze acide che possono essere titolate in mezzo non acquoso

Farmaco	Solvente	Titolante	Indicatore
Acido nalidissico	DMF	TBA idrossido 0,1 M	timolftaleina
Allopurinolo	DMF	CH ₃ ONa 0,1 M	blu timolo
Aspartame	DMF	CH ₃ OLi 0,1 M	blu timolo
Fenobarbitale (FU XI)	DMF	CH ₃ ONa 0,1 M	blu timolo
Fenitoina sodica (FU XI)	piridina	TBA idrossido 0,1 M	blu timolo
Fluorouracile	DMF	TBA idrossido 0,1 M	blu timolo
Metiltiouracile	DMF	CH ₃ ONa 0,1 M	blu timolo
Sulfafurazolo	acetone	TBA idrossido 0,1 M	blu timolo
Sulfametossazolo	acetone	TBA idrossido 0,1 M	blu timolo
Tiopentale (FU XI)	DMF	CH ₃ OLi 0,1 M	blu timolo
Tolbutamide (FU XI)	DMF	CH ₃ ONa 0,1 M	blu timolo

TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

In solvente non acquoso è possibile titolare sali che in acqua non si idrolizzano come alogenuri, solfati, clorati e nitrati e molti altri. Come titolante si usa HClO_4 in acido acetico glaciale. Quando lo ione è una base troppo debole, come il cloruro, si aggiunge acetato di mercurio prima della titolazione con acido perclorico

TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI



Il cloruro mercurico che si forma risulta essere totalmente indissociato ed il cloruro viene titolato **indirettamente** titolando lo ione acetato liberato dalla prima reazione. Questa tecnica può essere utilizzata per la titolazione di molti cloridrati di basi organiche

TITOLAZIONI IN SOLVENTI NON ACQUOSI

Tabella 8.4 Determinazione in ambiente non acquoso di sali alogenati di basi organiche

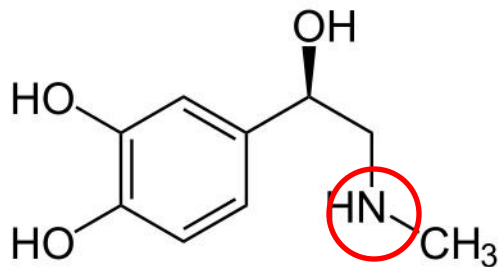
Farmaco	Solvente	Indicatore
Bupivacaina cloridrato	ac.acetico	cristal violetto
Carbacolo	ac.acetico	cristal violetto
Clorciclizina cloridrato	ac.acetico	cristal violetto
Clordiazepossido cloridrato	ac.acetico	cristal violetto
Clorpromazina cloridrato	acetone	metilarancio
Cocaina cloridrato	ac.acetico	cristal violetto
Decametonio ioduro	ac.acetico	cristal violetto
Desipramina cloridrato	cloroformio	giallo metanile
Destrometorfano bromidrato	ac.acetico	cristal violetto
Difenidramina cloridrato	ac.acetico	cristal violetto
Efedrina cloridrato (FU XI)	acetone	metilarancio
Emetina cloridrato	ac.acetico	cristal violetto
Etambutolo cloridrato	ac.acetico	cristal violetto
Imipramina cloridrato	cloroformio	giallo metanile
Isoprenalina cloridrato	ac.acetico	cristal violetto
Lidocaina cloridrato (FU XI)	ac.acetico	cristal violetto
Mepacrina cloridrato	cloroformio	cristal violetto
Metacolina cloruro	ac.acetico + diossano	cristal violetto
Metadone cloridrato	ac.acetico	cristal violetto
Morfina cloridrato	ac.acetico	cristal violetto
Naloxone cloridrato	ac.acetico + an.acetica	cristal violetto
Noscapina cloridrato	ac.acetico + diossano	cristal violetto
Papaverina cloridrato (FU XI)	ac.acetico	cristal violetto
Pentazocina cloridrato	ac.acetico	cristal violetto
Petidina cloridrato	ac.acetico	cristal violetto
Piridossina cloridrato (vit.B6)	ac.acetico	cristal violetto
Prometazina cloridrato	acetone	metilarancio
Succinilcolina cloruro	ac.acetico	cristal violetto
Tetracaina cloridrato	ac.acetico + an.acetica	cristal violetto
Tioridazina cloridrato	acetone	metilarancio

APPLICAZIONI PRATICHE

Determinazione dell'adrenalina

Disciogliere, scaldando leggermente, 0.300 g in 50 ml di acido acetico anidro R. Titolare con acido perclorico 0.1 M, usando 0.1 ml di cristal violetto soluzione R come indicatore fino a che il colore vira al verde bluaastro

L'adrenalina è un'ammina non completamente solubile in acqua e dalla debole basicità



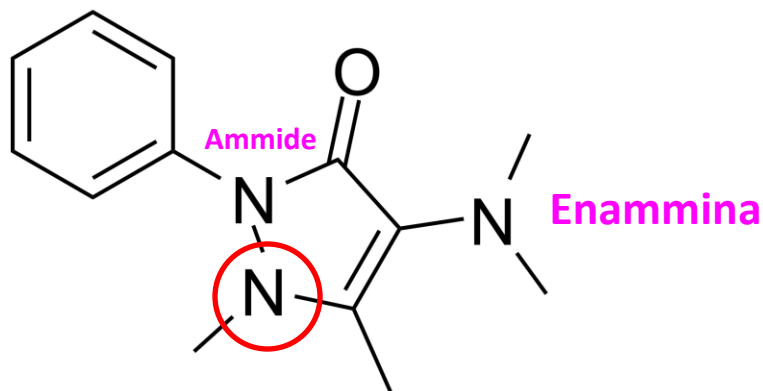
APPLICAZIONI PRATICHE

Determinazione dell'aminofenazone

Disciogliere 0.200 g in 25 ml di acido acetico anidro R.

Titolare con acido perclorico 0.1 M, usando come indicatore
0.5 ml di cristal violetto soluzione R

L'aminofenazone è un'ammina non completamente solubile
in acqua e dalla debole basicità



APPLICAZIONI PRATICHE

Determinazione del fenobarbital sodico compresse

Acidificare una quantità di preparazione, esattamente misurata e corrispondente esattamente a 250 mg circa di fenobarbital sodico, con 10 ml di acido cloridrico diluito R ed estrarre con 4 porzioni ciascuna da 20 ml di etere R. Lavare gli estratti eteri riuniti con 10 ml di acqua R ed estrarre la fase acquosa con altri 20 ml di etere R, che si riuniscono ai precedenti estratti.

Disidratare i liquidi eteri riuniti su sodio solfato anidro R; filtrare ed evaporare a b.m. Seccare il residuo per qualche minuto a 105 °C, riprendere con 50 ml di dimetilformammide R e titolare con sodio metossido 0.1 M, usando come indicatore una soluzione 10 g/l di azzurro timolo R in dimetilformammide

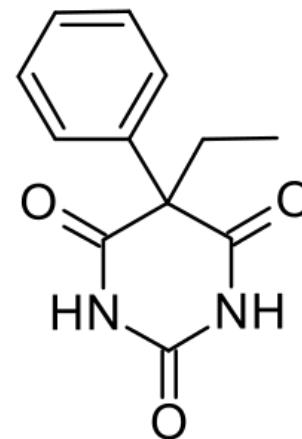
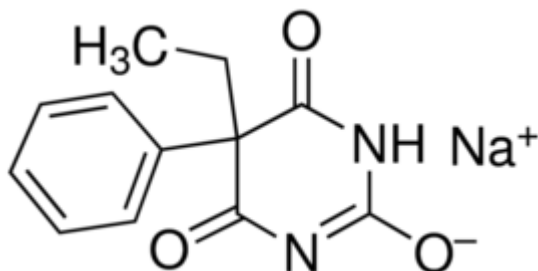
APPLICAZIONI PRATICHE

Determinazione del fenobarbital sodico compresse

“Acidificare una quantità di preparazione, esattamente misurata e corrispondente esattamente a 250 mg circa di fenobarbital sodico, con 10 ml di acido cloridrico diluito R ed estrarre con 4 porzioni ciascuna da 20 ml di etere R...”

PERCHE'?

L'acidificazione porta alla protonazione della molecola che, come fenobarbital, non è più solubile in acqua e deve essere estratta con etere etilico



APPLICAZIONI PRATICHE

Determinazione del fenobarbital sodico compresse

“...Lavare gli estratti eteri riuniti con 10 ml di acqua R ed estrarre la fase acquosa con altri 20 ml di etere R, che si riuniscono ai precedenti estratti. Disidratare i liquidi eteri riuniti su sodio solfato anidro R; filtrare ed evaporare a b.m. Seccare il residuo per qualche minuto a 105 °C, riprendere con 50 ml di dimetilformammide R e titolare con sodio metossido 0.1 M...”

Trattamento con Na_2SO_4 anidro ed una temperatura leggermente superiore a 100 °C assicurano l'allontanamento completo dell'acqua che provocherebbe un errore significativo di titolazione. Segue titolazione per via alcalimetrica