

TRABAJOS DE REVISION

DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA
CATEDRA DE ANALISIS QUIMICO, BROMATOLOGIA Y TOXICOLOGIA
Prof. Dr. D. Rafael García Villanova

ALGUNOS ASPECTOS ANALITICOS DE LAS COMPLEXONAS *

Ars Pharm. X, 157 (1969).

Las reacciones de formación de complejos han sido utilizadas desde hace mucho tiempo en análisis químico, pero en estos últimos años han adquirido una importancia tal que llenan, por sí solas, un importante capítulo.

Antes de los trabajos de WERNER en 1893 era conocido el método de Liebig de valoración de cianuros con nitrato de plata:

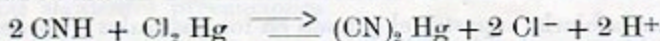


publicado en 1851 y modificado posteriormente por Denigés que empleaba como indicador el yoduro potásico.

Pero a partir de los trabajos de WERNER ya indicados, crecieron día a día los complejos metálicos conocidos. Unos que dan lugar a reacciones coloreadas que se prestan a la determinación espectrofotométrica como el mercurio con la difenilcarbocida o la difenilcarbazona, el cobre con el dietilcarbamato, la ditizona; el oro con la paradimetilamino-benciliden rodamina; el uranio con el dibencil metano o el piridil-azo-naftol, etc.

Otros complejos, poco solubles, han servido para la determinación gravimétrica como los formados con la 8-hidroxiquinoleína y el magnesio, aluminio y otros cationes, los ácidos arsónicos, la alfa-benzoinoxima, las dioximas, tionalida, ácido mandélico, la salicilaldoxima, etc.

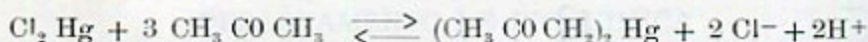
El aumento o disminución de la concentración protónica de una disolución, por reacciones de formación de complejos, han creado métodos volumétricos sencillos y precisos. Por ejemplo, el ácido cianhídrico se valora con Cl_2Hg



y los protones liberados se titulan con disolución alcalina y un indicador ácido-base.

(*) Conferencia pronunciada por el Prof. Dr. D. Rafael García Villanova en la Universidad Laboral de Córdoba con motivo de la IV Asamblea de la Asociación de Antiguos Alumnos de la Facultad de Farmacia de Granada, el 28 de Noviembre de 1964.

De manera similar ocurre con el Mercurio (II), y la acetona



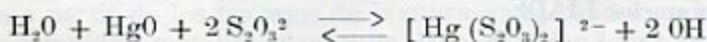
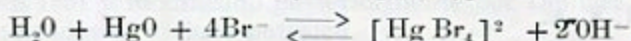
reacción que ha sido propuesta por MONTEQUI y DOADRIO para titular disoluciones alcalinas empleando el cloruro mercúrico como tipo primario publicada en las Actas del Congreso de Lisboa de 1956.

Los complejos del ácido bórico con la glicerina, la manita y en general con los polialcoholes son de todos conocidos. Esos complejos glicerbóricos o manitobóricos exaltan la acidez haciendo posible la valoración acidimétrica.

Basado en este mismo principio está la valoración de un ácido cargado muy débil como es el ión amonio:



Complejos que al formarse disminuyen la concentración protónica dando disoluciones alcalinas son, por ejemplo, las reacciones del Oxido de mercurio con los yoduros, bromuros y tiosulfatos:



alcalinidad que puede ser determinada con disolución de ácido fuerte y un indicador ácido-base cualquiera.

Vemos, por consiguiente, que las reacciones de formación de complejos no son en realidad nada raro, ni nada nuevo.

* * *

Desde cierto punto de vista, todo ión en disolución puede ser considerado como un complejo. Realmente, un ión "desnudo" y aislado no existe. Este hecho es una consecuencia lógica de los elementales principios electrostáticos.

Un ión hidratado está, por decirlo así, formando un complejo con las moléculas del disolvente. Estas moléculas están más o menos firmemente unidas al átomo central o ión.

Una reacción de complejación consistirá en que una o varias moléculas ligadas al ión serán reemplazadas por otros grupos que serán los ligandos. La complejación de un ión metálico, en disolución acuosa, puede expresarse por la siguiente ecuación general:

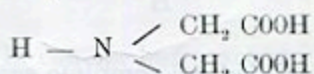


El ligando L puede reemplazar, bien a una molécula o a un ión cargado. El resto de los grupos acuosos del complejo serán reemplazados sucesivamente por otros grupos L hasta formar el complejo ML. El máximo número de ligandos retenidos por el ión metálico es su número de coordinación.

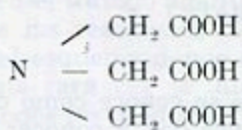
Cuando un ligando multidentado, ligado al átomo central mediante dos o más enlaces, de tal forma, que en cierto sentido tenga una estructura anillada, el complejo se denomina *quelato* y el reactivo multidentado *agente quelante*. Los quelatos se caracterizan por su extraordinaria estabilidad comparada con los complejos formados por reactivos unidentados. Estos agentes quelantes, polidentados, pueden ser comparados, como dice RINGBOM a un pulpo que retiene firmemente a una pieza entre sus brazos: esta pieza es el ión metálico.

En 1945, SCHWARZENBACH de la Universidad de Zurich, tuvo la idea de utilizar como agentes complejantes unos compuestos, ya conocidos en la industria después de 1936 con el nombre de "trilons" en Alemania y "celons" en Francia y generalizados hoy con la denominación de COMPLEXONAS

Son, como veremos, cuerpos orgánicos, poliamino-policarboxílicos que presentan en su molécula, por lo menos, dos restos de ácido acético ligados a un átomo de nitrógeno. Se les puede considerar como derivados del ácido amino diacético:



El trilon A es la sal trisódica del ácido nitrilo triacético y el ácido se le denomina *complejón I*:



La sal tetrasódica del ácido etilendiamino tetracético es conocida por *trilon B*. El ácido es el *complejón II* y la más conocida y empleada de todas las complexonas es el dihidrato de la sal disódica del ácido etilendiamino tetracético o complexona III, titriplex, versenato, idranal, etc.

A título de ejemplo, citamos entre otras muchas conocidas las siguientes:

Acido dietileno triamino pentacético	(A D T P)
Acido diamino ciclohexano tetracético	(A D C T)
Acido uramil diacético	(A U D)
Acido etilenglicol diamino tetracético	(A G E D T)

y otras más que se sintetizan actualmente con fines de investigación.

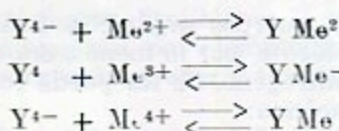
Todas ellas tienen la virtud de formar con muchos cationes metálicos quelatos solubles, haciéndoles perder a aquellos sus propiedades por quedar secuestrados por el agente quelante. Así, por ejemplo una disolución de sal de cinc, en presencia de la complexona, no precipitará por el ión carbonato o fosfato por estar los iones cinc enmascarados por el agente complejante.

Ello ha dado lugar a que estas sustancias sean denominadas, con gran fortuna "agentes secuestrantes". Se ejerce sobre los cationes metálicos un verdadero secuestro.

Para facilitar la formulación de estos compuestos se acostumbra a representarlos por el símbolo Y^4- para el anión de la complexona III y X^2- para el anión del ácido nitrilotriacético.

La relación de complejación es casi siempre de 1:1 a excepción del uranilo que es de 1:2.

Estas relaciones son independientes de las valencias, como vemos:



La constante de estabilidad del complejo será por tanto, tomando la última ecuación:

$$K = \frac{[YMe]}{[Y^{4-}][M_{e^{4+}}]} \quad \text{y} \quad K' = \frac{[Y^4][M_{e^{4+}}]}{[YMe]}$$

y su valor inverso es lo que se conoce como constante de inestabilidad. Los valores de una u otra nos dan a conocer cuantitativamente el desplazamiento del equilibrio.

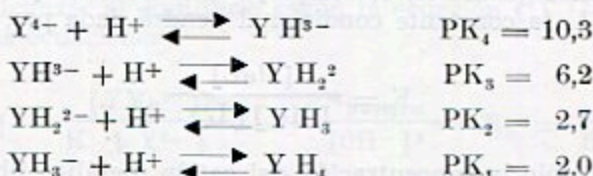
A medida que aumente el valor de la constante de estabilidad disminuye el error de valoración.

El salto en la concentración del ión metálico es mayor y el viraje del indicador será neto.

El efecto del pH en las valoraciones complexométricas es notorio y afecta considerablemente a la estabilidad del complejo.

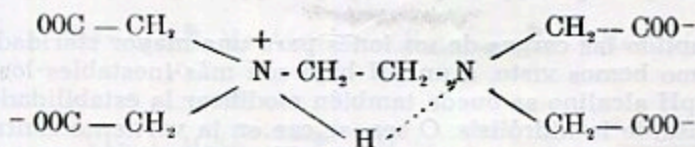
Siendo las complexonas ácidos débiles, de acuerdo con Brönsted, sus aniones serán bases fuertes que tenderán a retener a los protones del medio para dar el ácido no disociado.

En las siguientes ecuaciones se ofrece un esquema de la disociación gradual del ácido etilendiamino tetracético:



En medios fuertemente ácidos, el anión activo de la complexona no existe disminuyendo por tanto, considerablemente, su capacidad para formar complejos.

Vemos con relación al ácido etilendiamino tetracético que la 1.^a y 2.^a constantes de disociación están próximas, pero la diferencia entre la 3.^a y la 4.^a es considerable. En resumen, el 4.^o protón se ioniza con dificultad. Esto ha sido explicado por SCHWARZENBACH considerando un puente de hidrógeno en el anión monoácido de la complexona:



A medida que se alarga la cadena hidrocarbonada disminuyen estas diferencias en los valores de las constantes, cosa razonable, ya que se hace imposible la formación de tales puentes.

Las dificultades que se encuentran en la aplicación de la teoría del equilibrio de los complejos en el trabajo analítico se debe principalmente al hecho de que al lado de las reacciones fundamentales se producen compuestos no incluidos en el esquema donde se basa el proceso analítico. Por otro lado el analista rara vez se interesa por conocer exactamente la concentración de todos los productos presentes en la disolución. A pesar de todo interesa conocer el grado de complejación de la reacción general.

Si por ejemplo titulamos el cinc con el EDTA en disolución amoniacal de una parte, el cinc dará con el EDTA el complejo EDTA-Zn. También el cinc forma con el amoníaco varios complejos y finalmente, el EDTA da también varios aniones según el pH del medio, como ya hemos visto. Hasta qué punto el cinc escapa a la complejación con el agente quelante es asunto importante y puede saberse si se conoce la constante de equilibrio. Esto ha dado lugar, y en orden a la simplificación de las ecuaciones, a que KOLTHOFF introduzca el concepto de *constante condicional* que viene a reemplazar al término de "constante aparente" usado por SCHWARZENBACH, RINGBON, CHARLOT y otros, así como SCHMID emplea el término de "constante efectiva" con el mismo propósito.

En términos generales, el complejo MeL formado por el metal Me y el ligando L, la constante condicional vendrá dada por

$$K = \frac{[MeL]}{[Me'] [L']}$$

siendo Me no sólo la concentración del catión metálico libre sino la de todo el metal en la disolución que no ha reaccionado con el agente complejante.

Por tanto, el empleo del término *condicional* implica que no se trata de una verdadera constante sino que está relacionada con las condiciones experimentales. Así, en disolución amoniacal la concentración de Me en presencia de EDTA se puede representar por

$$[Me'] = [Me] + [Me(NH_3)] + [Me(NH_3)_2] \dots\dots\dots$$

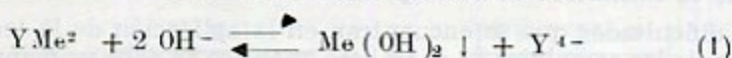
y la de Y' por

$$[Y'] = [YH_4] + [YH_3] + [YH_2] + [YH] + [Y]$$

Se han suplido las cargas de los iones para una mayor claridad.

Si como hemos visto, a un pH bajo son más inestables los complejos, a un pH alcalino se puede también modificar la estabilidad del quelato a causa de la hidrólisis. O sea, se cae en la vertiente contraria.

Por una parte, con el aumento de pH se eleva la concentración del ión activo de la complexona y por otra se puede ocasionar la precipitación del catión metálico si éste origina hidróxidos poco solubles; para un catión divalente se tendrá el siguiente equilibrio:

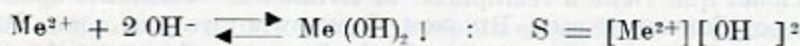
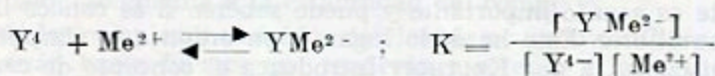


y al alcanzar el equilibrio se tendrá:

$$K_s = \frac{[Y^{4-}]}{[YMe^2][OH^-]^2}$$

habiéndose suprimido la concentración de $Me(OH)_2 \downarrow$ por ser constante la masa activa.

El sentido de esta ecuación se puede predecir si se conocen los valores de la constante de estabilidad del quelato y el producto de solubilidad del hidróxido; de los dos equilibrios, se tiene

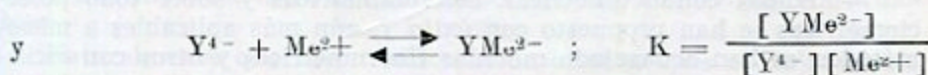
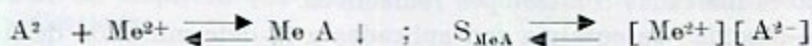
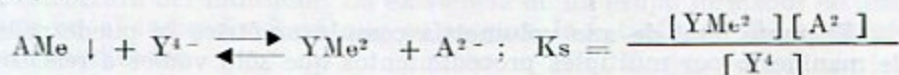


y como al alcanzar el equilibrio según la ecuación (1), $[Me^{2+}]$ será común a ambas ecuaciones:

$$[Me^{2+}] = \frac{[YMe^{2-}]}{K [Y^{4-}]} = \frac{S_{Me(OH)_2}}{[OH^-]^2}; K_h = \frac{1}{K \cdot S_{Me(OH)_2}}$$

y el valor de K dependerá del valor de K y de $S_{Me(OH)_2}$. Si el producto de solubilidad es pequeño, el equilibrio se desplaza a la derecha y el desplazamiento a la izquierda se originará cuando el valor de K sea muy grande y el valor de S no demasiado pequeño.

Unas consideraciones similares se pueden hacer cuando suspensiones de sales poco solubles se tratan con agentes complejantes o a la inversa:



entonces

$$[Me^{2+}] = \frac{S_{MeA}}{[A^{2-}]} = \frac{[YMe^{2-}]}{K [Y^{4-}]}; K_s = S_{MeA} K$$

estando esta constante igualmente relacionada con el producto de solubilidad y la constante de estabilidad del quelato y el desplazamiento del equilibrio dependerá de ambos valores.

Naturalmente que la naturaleza del anión precipitante influirá considerablemente. El efecto del pH en el caso del ión oxalato o fluoruro será menor que en el caso del carbonato, fosfato o cianuro. Los primeros, salvo en disoluciones fuertemente ácidas están completamente disociados y les afectará poco el pH mientras que a estos últimos, siendo aniones de ácidos débiles, habrá que tener en consideración las constantes de disociación en el caso de no operar en disoluciones fuertemente alcalinas.

El orden de quelación de diferentes cationes en disolución estará regido por los valores del sus constantes de estabilidad, formándose en primer lugar los complejos más estables. Ahora bien, la presencia de aniones extraños en el medio y los valores del pH puede alterar el orden de quelación.

En cuanto a la velocidad de formación de los quelatos, por lo general, se alcanza el equilibrio con rapidez. No obstante, los iones Cromo (III), Cobalto (III) y otros del grupo del platino originan quelatos muy robustos pero el equilibrio tarda algunos días en alcanzarse.

La posición del metal en el sistema periódico y el grado de su valencia afecta notoriamente a la estabilidad de los quelatos. En líneas generales se puede concluir:

a) Los cationes monovalentes dan complejos más débiles que los divalentes y éstos más que los trivalentes. b) Cuando un metal da quelatos con distintas valencias del mismo, el complejo más estable es el de valencia más alta y c) Para un mismo grado de valencia, a medida que aumenta el peso atómico disminuye generalmente la robustez del complejo.

El punto final de una volumetría complexométrica se puede poner de manifiesto por múltiples procedimientos que sólo vamos a reseñar:

—Medidas de radiactividad de las disoluciones empleando sales poco solubles marcadas con isótopos radiactivos.

—Medidas de entalpía son aplicadas a la determinación de los calores de secuestación en disolución acuosa.

—Medidas conductimétricas, coulombimétricas y sobre todo potenciométricas se han propuesto con éxito y, aún más aplicables a micro-métodos, se han aconsejado métodos fluorométricos y otros con oscilaciones de alta frecuencia.

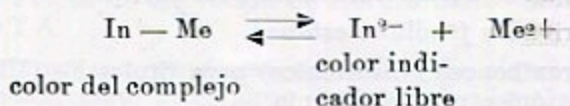
—Notable amplitud han tenido últimamente los métodos amperométricos con la enorme ventaja de que los métodos polarográficos permiten determinaciones sucesivas de numerosos cationes en una disolución, como se han propuesto recientemente por REILLEY, SCRIBNER y TEMPLE para disoluciones conteniendo Bismuto-Plomo y Calcio; Hierro y Manganeso (II) y otros.

—Medidas espectrofotométricas se emplean no sólo en la región del visible sino también en el ultravioleta empleando concentraciones del orden de 10^{-6} molar en mezclas de Bismuto y Plomo, Magnesio-Calcio-Cinc y Cadmio y Circonio, Hierro, Níquel y Cobalto, Cobre y Torio, etc.

—Pero sin duda donde se ha alcanzado un notable desarrollo ha sido con los indicadores de metales por ofrecer un cambio de color en el punto de equivalencia cuando cambia bruscamente la concentración del catión que se titula. Generalmente, son colorantes orgánicos que forman con los cationes metálicos complejos menos estables que los formados por esos mismos cationes con los agentes complejantes.

La eficacia en la aplicación práctica de estos indicadores está más que comprobada, pero el conocimiento del mecanismo del cambio de color nada aún en aguas de la teoría, que la investigación va resolviendo paulatinamente. Un hecho evidente es que los indicadores de metales son a la vez indicadores de pH. El cambio de color con la concentración del metal depende también de la concentración protónica.

La teoría de OSWALD para los indicadores ácido-base, cuyo cambio de color se debe a la ionización, es también aplicable a los indicadores de metales:



$$\frac{[\text{In}^{2-}][\text{Me}^{2+}]}{[\text{In-Me}]} = K; \quad [\text{Me}^{2+}] = \frac{[\text{In-Me}] \cdot K}{[\text{In}^{2-}]}; \quad p\text{Me} = pK \pm 1$$

Pero el cambio de color hay que imputarlo aún más a un cambio en la estructura del indicador. La existencia de un grupo formador de quelatos en el indicador hará que se asegure la estabilidad del complejo catión-indicador.

Ahora bien, la molécula de éste ha de contener un sistema de resonancia de tal amplitud que asegure un cambio de color ostensible en la forma disociada.

Por otro lado, un efecto profundo sobre las propiedades metalocrómicas del indicador lo tendrá su comportamiento como indicador ácido-base.

Naturalmente que la introducción de otros grupos en la molécula orgánica, modifica la solubilidad, los puntos de transición ácido-base, el tono de color, etc., que mejoran notablemente las condiciones de estas sustancias, como dice con acierto el Prof. BERMEJO en su excelente tratado sobre las Aplicaciones analíticas del EDTA y similares:

El número de las conocidas es extraordinario. A título de ejemplo están:

En el grupo *dihidroxiazó*:

El Negro azul de eriocromo B, para titular el Calcio y Magnesio; Negro azul de eriocromo R (Negro azul de solocromo BS), para Magnesio, Cinc, Bario y Estroncio; Negro de Eriocromo T (el más conocido), para Bario, Estroncio, Cinc, Cadmio, Plomo, Mercurio y Tierras raras; Negro de eriocromo A (Negro de solocromo AS) usado en los cationes Cinc, Cobre, Plomo, Cadmio, Manganeso y Níquel; Rojo de eriocromo B, para el Calcio, Cinc y Plomo, SPANDS, en el Circonio y Torio.

Entre los compuestos *hidroxi-azo* están:

Zincon, indicador del Cinc, Cobre, Cobalto y Níquel; P A N (piridazolo naftol) del Mercurio, Galio, Indio, Talio.

Al grupo de las *Ftaleínas y sulfoftaleínas* pertenecen:

Timolftaleíncomplexona, empleado en la titulación del Bario, Estroncio y otros; Naranja de xilenol en el Bismuto, Torio, Lantano, Cadmio, Magnesio, etc.

A los colorantes del *trifenilmetano* pertenecen:

Violeta de Pirocatequina, utilizado en la titulación del Bismuto, Circonio y Torio; Eriocromocianina R, en el Aluminio, Circonio y Berilio; Aluminón (ácido auriltricarboxílico, sal amónica) en el Aluminio.

Entre los derivados *fenólicos* están:

Tiron (dihidroxibenceno disulfónico) para titular Fe (III) y Ti (IV) y el ácido cromotrópico para el Titanio.

Más conocidas y muy empleadas son la Murexida, Ditizona, Tiourea, Gallocianina, varias Azoximas, etc, etc.

Entre las aplicaciones prácticas, solamente indicaremos algunas de las posibilidades de la volumetría complexométrica. La considerable sencillez, unido a su eficacia, explica sobradamente el desarrollo que tiene en la actualidad.

En la *volumetría directa* se usa como disolución valorada una de EDTA en agua a concentraciones que oscilan entre 0,1 y 0,01 molar incluso menor. La regulación del pH se consigue con disoluciones amortiguadoras según el catión a determinar. El empleo de un indicador de metales adecuado servirá para poner de manifiesto el punto final.

Por este medio se pueden titular en disolución alcalina los alcalinotérreos. El Magnesio, regulando a pH 10 y negro de Eriocromo como indicador.

En medio ácido (pH 1,5 a 2) se valora el Bismuto y el Thorio con violeta de pirocatequina que dá un viraje neto del azul al amarillo. A pH 2-4, regulando con glicocola, se titula el Hierro en presencia de ácido salicílico, tirón y otros indicadores.

El Cobalto (II), Níquel (II) y Cobre (II) empleando murexida, y el Cinc y el Cadmio con negro de eriocromo T, y así muchos más cationes.

La dureza en las aguas se conoce valorando en bloque el Calcio y el Magnesio empleando disolución reguladora que impida la precipitación del Magnesio al estado de hidróxido. Incluso es posible la determinación de uno y otro titulado en bloque y a pH 10 los dos cationes y titulando en otra muestra del problema el calcio, con murexida y a pH alto para precipitar el Magnesio e impedir la interferencia.

Las tierras raras se titulan para conocer su contenido en lantánidos enmascarando los iones que interfieren (Al, Fe, Bi, Pb, Co, Ni, etc.) precipitando a unos como hidróxidos, complejando a otros con cianuro que dan complejos cianurados muy estables o precipitando otros al estado de sulfuros. Se titula entonces directamente con EDTA para conocer la riqueza en Lantano, Cerio, Praseodimio, etc.

Por volumetría indirecta es posible la determinación del Sodio, precipitándolo como acetato de uranilo, cinc y sodio, disolviendo en ácido clorhídrico, complejando con carbonato amónico el uranio y valorando el cinc libre con complexona.

Los fosfatos se pueden precipitar como fosfato amónico magnésico, disolviendo, tratando con complexona en exceso y determinando el exceso con disolución de sulfato magnésico titulada y los sulfatos se precipitan con un exceso de disolución de cloruro bórico determinando el exceso de EDTA.

Los cianuros, con un exceso de sulfato de níquel dará el complejo tetracianoniquelato titulándose el exceso de níquel con la complexona. Incluso el ión plata o bien el precipitado de cualquier sal poco soluble de la misma, tratada con el complejo tetracianoniquelato dará el complejo argentocianuro, más estable, liberándose cuantitativamente el níquel. Basado en este mismo principio esta valoración del Paladio debido a que el complejo tetracianopaladio es más estable que el correspondiente al del Níquel, el cual se libera cuantitativamente.

Los alcaloides como la quinina, atropina, cocaína, etilmorfina, efedrina y metilescopolamina encuentran un medio original de valoración haciéndoles pasar su disoluciones por una columna de resina cambiadora saturada de Magnesio, como la "Dowex 50" (divinil benceno), fijándose los alcaloides a la resina y liberando cuantitativamente el magnesio para ser titulado por la complexona III.

Otros alcaloides como la narcotina, papaverina, codeína, estricnina y brucina se pueden precipitar con una disolución de EDTA-Bi-IK. El EDTA liberado se titula con disolución de sulfato de cinc.

Bases orgánicas como la teofilina, teobromina, antistina, etc. se pueden precipitar con yodobismutato potásico y determinando con EDTA el exceso de bismutato.

Medicamentos como el piramidón, la urotropina y la isoniacida dan complejos con el tiocinato de cadmio. Titulando el cadmio que no reaccionó con el medicamento se puede conocer por diferencia la riqueza del mismo.

Nosotros venimos ensayando la complexometría indirecta de ácidos grasos de alto peso molecular que son motivo, de momento de tres tesis doctorales. Los resultados encontrados hasta ahora nos hacen abrigar esperanzas de conseguir un método volumétrico de determinación de sustancias grasas.

Igualmente hemos realizado algunos ensayos para conocer por técnicas complexométricas las constantes de equilibrio de algunas reacciones de complejación clásica y el comportamiento de ciertos complejos, como el de Nessler frente a estas sustancias.

Como puede verse, el campo de la complexometría es prácticamente inagotable.