

# Réactions et équilibres de complexation en milieu aqueux

## INTÉRÊTS ET APPLICATIONS

Il existe de nombreux agents complexants. Physiologiquement, dans l'organisme, le fer est complexé avec l'hème pour former une molécule d'hémoglobine. L'EDTA (éthylène diamine tétra-acétique) est un des agents complexants parmi les plus utilisés.

En biochimie, l'EDTA est utilisé comme inhibiteur des métalloenzymes. Son utilisation est très fréquente dans la purification des acides nucléiques (ADN ou ARN) et des protéines. En formant des chélates avec les ions magnésium  $Mg^{2+}$ , il bloque l'activité de nombreuses nucléases. L'EDTA est également un inhibiteur des métalloprotéases à zinc limitant ainsi l'hydrolyse des protéines dans les extraits cellulaires. Le dosage sélectif du magnésium plasmatique peut être effectué par formation d'un complexe avec la calmagite après élimination du calcium plasmatique par l'EGTA (acide aminopolycarboxylique ou acide egtazique). Le dosage sélectif du calcium est réalisé par l'EGTA en présence de calcéïne (indicateur) qui forme un complexe fluorescent avec le calcium.

En génie biologique, l'EDTA est utilisé en routine pour stopper l'activité de polymérase, la chélation des cations magnésium  $Mg^{2+}$  modifiant la conformation des enzymes.

En médecine, la déféroxamine, en formant des chélates ferriques (du fer (III)), permet de lutter contre l'hypersidérose. Elle est utilisée aussi dans les intoxications par métaux lourds, le saturnisme notamment.

En chimie analytique, l'EDTA est le plus souvent utilisé sous forme d'édétate disodique comme solution titrante dans le contrôle des matières premières contenant des cations métalliques.

En pharmacotechnie, l'EDTA est employé comme agent conservateur de collyres, en conjonction avec d'autres conservateurs tels que le chlorure de benzalkonium. Il est aussi utilisé comme anticoagulant, notamment dans les tubes de sang, puisqu'il chélate les ions  $Ca^{2+}$  qui sont un facteur important de la coagulation.

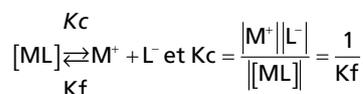
## DÉFINITION D'UN COMPLEXE ET D'UNE CONSTANTE COMPLEXATION

► Un **complexe** est un composé de coordination obtenu par une réaction entre un acide de Lewis (un atome métallique, M) et une base de Lewis (ligand, L, sous forme d'ion ou de molécule). Il sera noté [ML].

► Un **ligand polydentate** est un ligand capable de donner plusieurs doublets électroniques.

► Un **chélate** est un complexe dans lequel le ligand (appelé chélateur) est lié au cation métallique par au moins deux liaisons de coordination (voir [figure 12.4.4 carte mentale de l'EDTA](#)).

Équilibre de complexation :



### Attention

$K_c$  : la constante de complexation correspond à la dissociation du complexe. Elle peut aussi être notée  $K_d$  (constante de dissociation).

$K_f$  est la constante de formation du complexe. Elle est parfois notée  $\beta$ , ou  $K_s$  (constante de stabilité).

### Attention

En complexométrie, les complexes étant notés entre crochets, les concentrations seront symbolisées par des barres |X|.

## STABILITÉ DES COMPLEXES ET COMPLEXES SUCCESSIFS

### ASPECT QUALITATIF

La stabilité d'un complexe augmente :

► lorsque la valence du métal augmente :  $[Fe^{III}Y]^-$  plus stable que  $[Fe^{II}Y]^{2-}$

► lorsque le nombre de ligands diminue :  $[Cd(NH_3)_3]^{2+}$  plus stable que  $[Cd(NH_3)_4]^{2+}$

► lorsque le métal est chélaté :  $[Ni(En)_3]^{2+}$  plus stable que  $[Ni(NH_3)_6]^{2+}$  où En est l'éthylènediamine.

### ASPECT QUANTITATIF

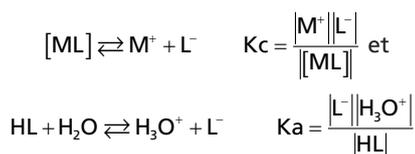
Plus  $pK_c$  est grand, plus le complexe est stable.

Pour un complexe [ML], on considérera qu'il est **stable** lorsque  $pK_c > 5$ .

## INFLUENCE DU pH ET CONSTANTE CONDITIONNELLE DE COMPLEXATION

En solution, plusieurs équilibres sont souvent mis en jeu en même temps (complexation, acide-base, précipitation), on calculera alors une **constante conditionnelle de complexation** ( $K'_c$ ) qui tient compte de l'ensemble des équilibres.

► Soit un ligand L pouvant exister en solution sous différentes formes en raison de son caractère acido-basique,



Alors  $[ML] + H_3O^+ \rightleftharpoons HL + M^+ + H_2O$  donc  $K'_c = \frac{|HL||M^+|}{|[ML]||H_3O^+|} = \frac{K_c}{K_a}$

► Lorsque le ligand est une polybase, il faudra calculer  $K'_c$  en tenant compte de l'ensemble des équilibres acido-basiques. Pour cela, on utilise le coefficient de Schwarzenbach  $\alpha_{L^i}$  afin de simplifier les calculs (voir [carte mentale EDTA](#) et [exercice 2](#)).

**Attention**

$K_c$  est une constante thermodynamique, mesurée dans des conditions standard, elle est invariable dans ces conditions.

$K'_c$  est une constante conditionnelle (apparente) qui est fonction des conditions de la réaction, notamment le pH mais aussi de la présence d'ions ou d'autres ligands.

**TITRAGE COMPLEXOMÉTRIQUE**

Par analogie au pH ( $\text{pH} = -\log [\text{H}_3\text{O}^+]$ ), on peut définir  $\text{pM} = -\log [\text{M}^+]$  avec  $[\text{M}^+] =$  concentration du métal.

pM permet de suivre la concentration en métal non complexé.

► Cas d'un complexe impliquant un cation métallique et un

ligand (de type [ML]) :



On note  $c$  la concentration du complexe [ML]. Lorsque le complexe se dissocie  $[\text{M}^+] = [\text{L}^-]$ . Alors :

$$\bullet K_c = \frac{[\text{M}^+][\text{L}^-]}{[\text{ML}]} = \frac{[\text{M}^+]^2}{c}$$

$$\bullet [\text{M}^+] = \sqrt{K_c \times c}$$

$$\bullet \log M = \frac{1}{2} \log K_c + \frac{1}{2} \log c$$

$$\bullet \text{pM} = \frac{1}{2} \text{pKc} - \frac{1}{2} \log c$$

► De manière générale, lorsque l'on considère l'équilibre de complexation entre un cation métallique  $\text{M}^{n+}$  et  $n$  ligands  $\text{L}^-$  :



Alors :

$$\bullet \log K_c = \log [\text{M}^{n+}] + n \log [\text{L}^-] - \log [\text{ML}_n]$$

$$\bullet -\log [\text{M}^{n+}] = -\log K_c + n \log [\text{L}^-] - \log [\text{ML}_n]$$

$$\bullet \text{pM} = \text{pKc} - \log [\text{ML}_n] - n \text{pL}$$

**Attention**

Il est possible de définir le pL  $= -\log [\text{L}^-]$  avec  $[\text{L}^-] =$  concentration en ligand. Il permet de suivre la concentration en ligand non complexé.

Par analogie avec pM, on obtient (pour un complexe de type [ML]) :  $\text{pL} = \frac{1}{2} \text{pKc} - \frac{1}{2} \log c$ .

► Lors d'un titrage complexométrique, par analogie aux titrages acido-basiques, il est possible de déterminer le point équivalent de deux manières :

■ l'utilisation d'une **électrode sélective** du cation métallique permet de suivre la variation du pM en fonction du volume de solution titrante versé (figure 12.4.1);

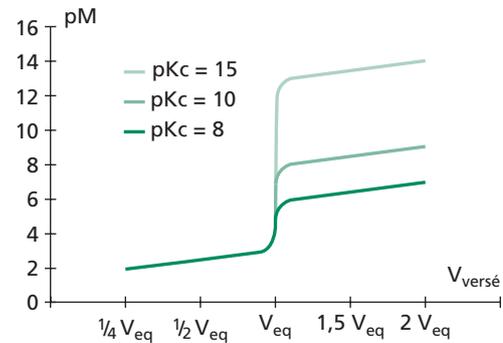


Figure 12.4.1 Courbe de titrage de  $\text{Mn}^+$  par une solution d'EDTA de concentration environ 0,100 M

■ l'utilisation d'un **indicateur métallochrome** permet de déterminer le point d'équivalence. Il s'agit d'une molécule qui a le pouvoir de complexer divers ions métalliques et dont les 2 formes (libre et complexée) ont des couleurs différentes. L'indicateur métallochrome est toujours en compétition avec le ligand des ions métalliques. La réaction qui se produit entre l'indicateur et le métal est appelée réaction indicatrice.

Le **noir ériochrome T (NET)** est un triacide azoïque, noté  $\text{H}_3\text{E}$ , dont le diagramme de prédominance des espèces est présenté ci-dessous (figure 12.4.2). Il s'agit d'un indicateur non sélectif qui peut être utilisé pour doser  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ , par exemple.

Lorsqu'il est sous forme complexé avec le magnésium ( $[\text{MgE}]$ ), le NET a une couleur rouge-rose alors que sous forme libre sa couleur varie en fonction du pH.

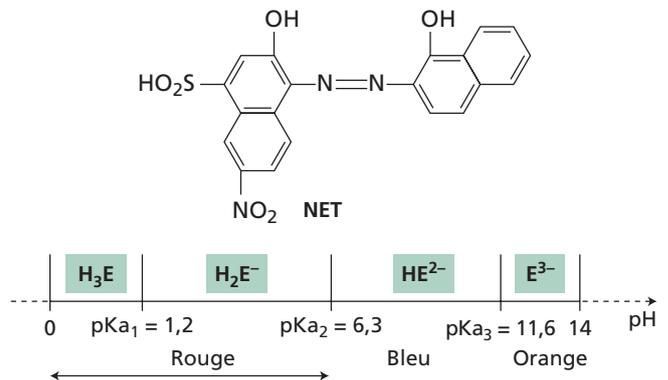


Figure 12.4.2 Diagramme de prédominance des espèces du NET

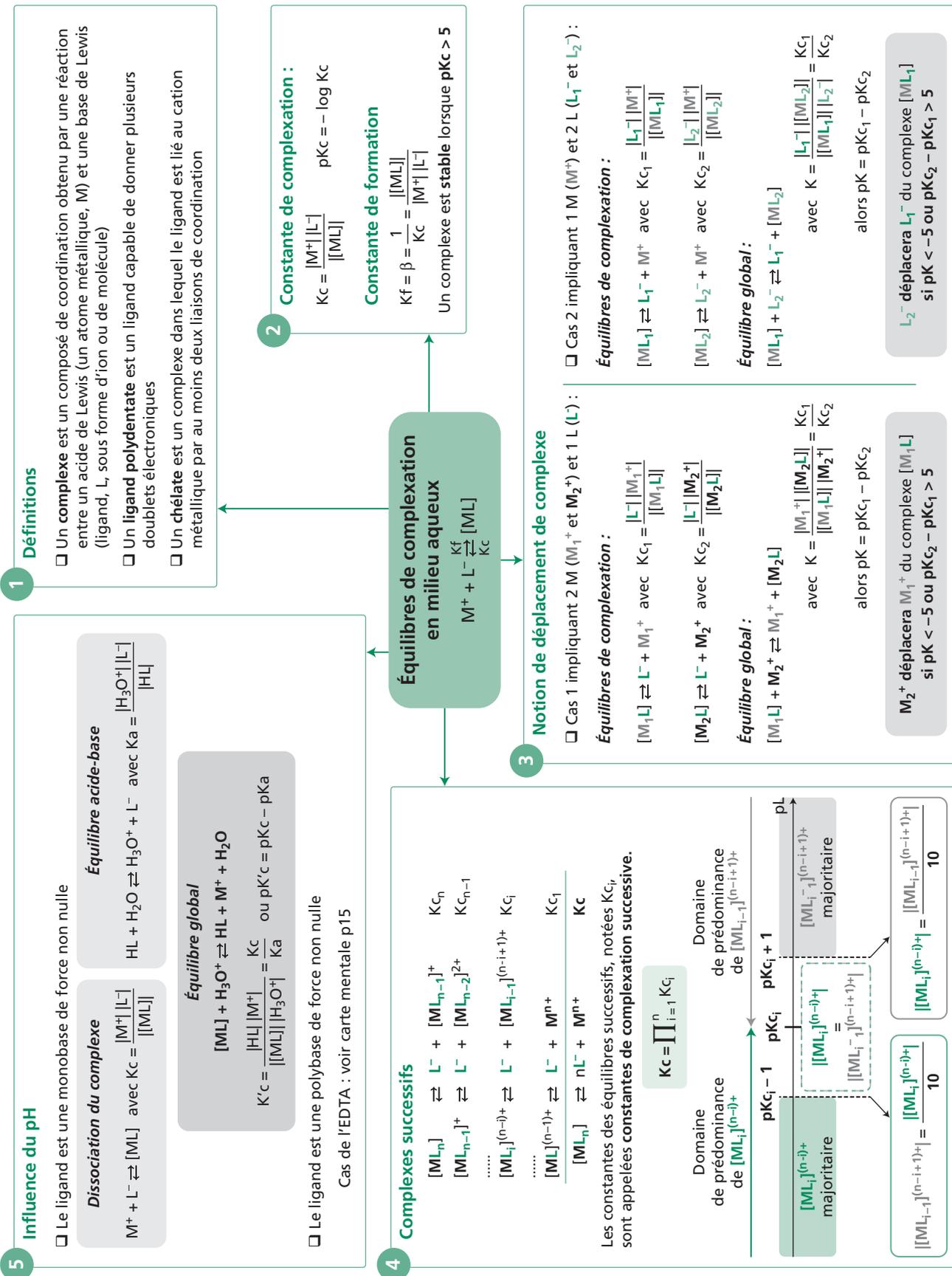


Figure 12.4.3 Carte mentale

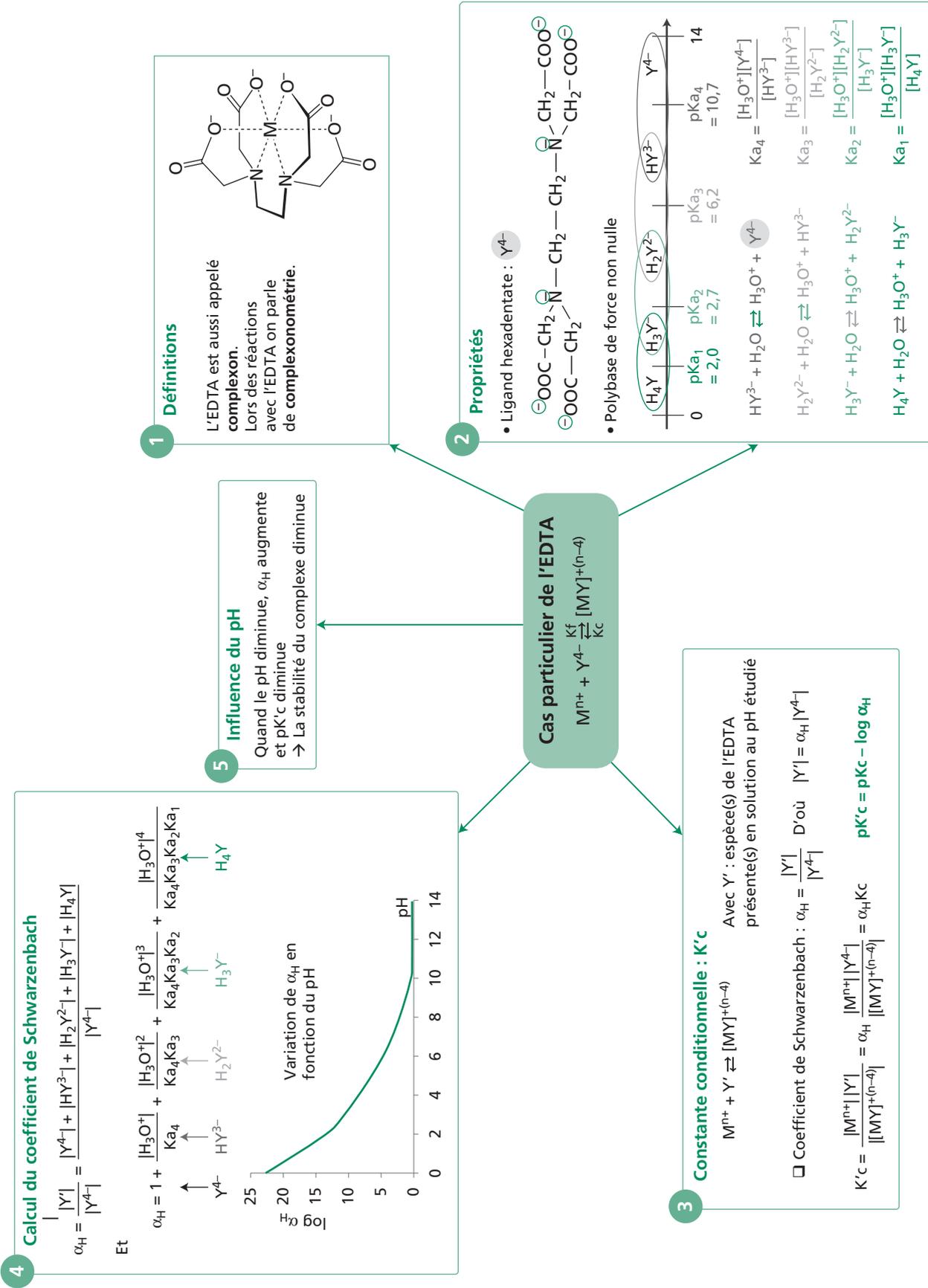


Figure 12.4.4 Carte mentale EDTA

## QCM

## QCM 1

Parmi les propositions suivantes, indiquer la (les) proposition(s) exacte(s).

L'EDTA :

- A Est également appelé complexon
- B Forme des complexes dont la stabilité augmente lorsque le pH diminue
- C Complexé les gaz rares avec une grande affinité
- D Possède quatre fonctions amines
- E Possède quatre fonctions acides carboxyliques

## QCM 2

Parmi les propositions suivantes concernant les complexes, indiquer la (les) proposition(s) exacte(s).

- A La charge globale d'un complexe peut être influencée par le pH
- B Un complexe est toujours formé par une liaison de coordination entre un anion et un cation
- C Un chélate met toujours en jeu un ligand polydentate
- D Un complexe de  $pK_c$  élevé peut déplacer les complexes de  $pK_c$  plus faibles
- E L'EDTA est le seul agent complexant utilisé en thérapeutique

## QCM 3

Parmi les propositions suivantes, indiquer la (les) proposition(s) exacte(s).

L'EDTA :

- A Est trop toxique pour être utilisé en thérapeutique
- B Possède un  $K_c$  très élevé pour la plupart des métaux
- C Ne peut complexer que les anions métalliques
- D Forme généralement des complexes sous forme d'édétate ( $Y^{4-}$ )
- E C'est un ligand hexadentate

## QCM 4

Parmi les propositions suivantes, indiquer la (les) proposition(s) exacte(s).

Un agent complexant peut être utilisé pour :

- A Déterminer la teneur d'une matière première
- B Permettre une réponse sélective en potentiométrie
- C Supprimer des composés interférents en spectroscopie d'émission atomique couplée à une torche à plasma
- D Déterminer le  $pK_a$  d'un acide faible en milieu non aqueux
- E Inhiber les métalloprotéines

## QCM 5

Parmi les propositions suivantes, indiquer la (les) proposition(s) exacte(s).

Un indicateur métallochrome :

- A Possède généralement des propriétés acido-basiques
- B N'est pas un chélateur
- C Doit former un complexe instable avec l'ion dosé
- D Peut avoir des couleurs différentes en fonction du pH du milieu
- E À un pH donné, il a des couleurs différentes en fonction de sa forme libre ou complexée

## Exercices

## Exercice 1.

La détermination de la teneur d'un lot de matières premières de gluconate de calcium monohydraté pour solution injectable est réalisée selon la *Pharmacopée européenne* par dosage complexométrique du calcium par l'EDTA.

Dissolvez 360 mg de gluconate de calcium monohydraté pour solution injectable dans 20 mL d'eau chaude. Laissez refroidir et complétez à 300 mL avec de l'eau.

Introduisez la solution ainsi dans une fiole jaugée conique de 500 mL. Ajoutez 6,0 mL de solution concentrée d'hydroxyde de sodium (2,0 M) et environ 200 mg de mélange composé au calcéone-acide carboxylique (indicateur métallochrome). Titrez par de l'EDTA 0,1 M jusqu'au virage du violet au bleu franc.

Le virage de l'indicateur est observé pour un volume versé d'EDTA (0,1100 M) de 7,10 mL.

1. Écrire l'équation générale de la réaction mise en œuvre lors de ce dosage.
2. Justifier l'ajout d'une solution d'hydroxyde de sodium concentrée pour la réalisation de ce dosage.
3. Selon la *Pharmacopée européenne* en vigueur, la teneur en gluconate de calcium monohydraté doit être comprise entre 98,5 et 102,0 %. La teneur de l'échantillon est-elle conforme aux spécifications de la *Pharmacopée*? Expliquer.

Données :  $MM(Ca^{2+}) = 40,1$  g/mol et  $MM$  gluconate de calcium monohydraté = 448,1 g/mol.

L'EDTA sera noté  $Y^{4-}$  et on donne :  $pK_{a_1} = 2,0$ ;  $pK_{a_2} = 2,7$ ;  $pK_{a_3} = 6,2$ ;  $pK_{a_4} = 10,3$ .

$pK_c([CaY]^{2-}) = 10,7$  et  $pK_c([Ca(C_6H_{11}O_7)_2]) = 2,0$ .

## Exercice 2.

L'EDTA est noté  $Y^{4-}$  et vous avez les  $pK_{a_{1,2,3,4}}$  dans l'exercice 1.

1. Préciser la (les) espèce(s) prédominante(s) aux pH suivants :  $pH_1 = 3,2$ ;  $pH_2 = 5,7$ ;  $pH_3 = 9,0$  et  $pH_4 = 10,8$ .
2. Calculer le coefficient  $\alpha_n$  aux pH suivants :  $pH_1 = 3,2$ ;  $pH_2 = 5,7$ ;  $pH_3 = 9,0$  et  $pH_4 = 10,8$ .
3. Connaissant les valeurs des constantes de complexation du strontium et du magnésium avec l'EDTA ( $[SrY]^{2-}$  :  $pK_{c_1} = 8,6$ ;  $[MgY]^{2-}$  :  $pK_{c_2} = 13,8$ ), calculer les constantes conditionnelles ( $pK'_{c_1}$  et  $pK'_{c_2}$ ) de ces deux complexes aux pH de la question précédente.
4. Pensez-vous qu'il existe un pH pour lequel on puisse doser sélectivement un des cations métalliques par l'EDTA sans doser l'autre cation? Expliquer.