無水酢酸-氷酢酸溶液中における塩基及びその塩の 過塩素酸滴定*

朝日 豊[®], 田中 正己**

(1988 年 1 月 21 日受理)

日本薬局方収載の安息香酸ナトリウム (Ib), カフェイン (Ia), 塩酸イミプラミン (II), タンニン酸ジフェンヒドラミン (III), パモ酸ヒドロキシジン (IV), フェナセチン (V) の非水滴定法を検討した。いずれも溶媒抽出, 加水分解などの前処理をしなくても無水酢酸-氷酢酸 (10:0~7:3 v/v) 溶液中 0.1 M 過塩素酸-氷酢酸液で電位差滴定し得る。データ処理で数値の平滑化, 一次微分, 二次微分を行うと好結果が得られる。Ib と Ia との混合物は 2 段の滴定曲線から分別定量し得る。II は 2 段のうち第一当量点, IV は 2 段のうち第二当量点が定量に適している。弱酸塩 (III) は明りょうな当量点を示し, 微弱塩基 (V) の当量点は微分曲線で認められる。

1 緒 言

第十及び第十一改正日本薬局方 (J.P.X-XI) では約 140 件の薬品に非水滴定法が用いられている¹⁾³⁾⁴⁾。前報²⁾で有機塩基の強酸塩 8 件について, 有害な水銀塩を用いず無水酢酸-氷酢酸溶液中, 過塩素酸で電位差滴定する直接法を報告し, J.P.XI⁴⁾では本法に変更された。更に安息香酸ナトリウムカフェイン (I) は J.P.X³⁾ではカフェイン (Ia) をアルカリ性クロロホルムで抽出し乾固し無水酢酸-ベンゼン溶液中, 過塩素酸で滴定し, 安息香酸ナトリウム (Ib) をエーテルと振り混ぜながら塩酸で滴定していた。J.P.XI で I の定量法は過塩素酸-ジオキサン液による直接滴定法に変更されたが, Ib 単独の定量法は J.P.X の旧法のままである。又, 塩酸イミプラミン (II), タンニン酸ジフェンヒドラミン (III), パモ酸ヒドロキシジン (IV) はそのまま, フェナセチン (V) はフェネチジンに加水分解後, これらの塩基をアルカリ性で溶媒抽出し過塩素酸で滴定されている。

本報では I~V の定量法における繁雑で誤差の要因となる前処理を省き, 無水酢酸-氷酢酸溶液中, 過塩素酸-氷酢酸溶液で直接電位差滴定する方法を検討した。更にコンピューターでデータ処理を行うことにより, 終点で

の電位変化が小さい場合でも正確に定量することができた。

2 実 験

2.1 試料及び試薬

試料 (I) は等量の Ia と Ib とを混合して調製した。試料 (III) は既知量の塩酸ジフェンヒドラミン (IIIa) をアルカリ性でベンゼンで抽出し乾固して塩基 (IIIb) を得, その 2.8 倍量のタンニン酸 (IIIc) のエタノール溶液を加えて乾固し調製した。試料 (Ia, Ib, II, IIIa, IIIc, IV, V) は Sigma 製の試薬を J.P.XI 記載の条件で乾燥して用いた。試薬, 溶媒は和光純薬工業製を用いた。

2.2 装 置

滴定装置は前報²⁾と同様に東亜電波工業製の自動滴定装置 TSB-10A を用い, 銀-塩化銀電極の内部液を飽和塩化リチウム-氷酢酸溶液に交換した。データ処理には NEC の PC-9801E に Contec の AD12-16S を付加したものをを用いた。

2.3 方 法

約 0.05 M 又は 0.025 M 試料の無水酢酸-氷酢酸溶液 10 ml をジャケット付き滴定セルに入れ 25 °C で十分かき混ぜながら 0.1 M 過塩素酸-氷酢酸溶液を $6.45 \mu\text{l s}^{-1}$ の一定速度で注入し, 指示薬, 塩化メチルロザニリンの色調を記録した。同時に電位差を 1 s ごとにデータ処理装置にデジタル値として入力し, 隣接する 3 点の数値の平均値をその中心値とする方法で数値の平滑化 smooth-

* 局方薬品の非水滴定 (第 2 報)。前報は朝日 豊, 田中正己, 美馬和子: 分析化学, **35**, 147 (1985)

** 徳島文理大学薬学部: 770 徳島県徳島市山町西浜 180

ing を行った。更に電位差滴定曲線、その一次及び二次微分曲線を求めプリンターで作図した。電位変化 ($\Delta E/\Delta v$) の極大を終点とし、その電位 (E_1) と液量 (v_1) を求めた。別から試験を行い終点電位 (E_1) での液量 (v_0) を求め、 $v_1 - v_0$ から定量した。又終点での電位変化 ($\Delta E/\Delta v$) で終点の明りょう性を評価し、半当量点 ($E_{0.5}$) から試料の塩基度を見積もった。更に二次微分 ($\Delta^2 E/\Delta v^2$) が 0 になる点を終点とし、その電位 (E_1')、液量 (v_1') 及び電位変化 ($\Delta^2 E/\Delta v^2$) を求めた。これらの液量 (v_1 , v_1') は 0.01 ml の位で一致した。これらのプログラミングは著者らが行った。

3 結果と考察

無水酢酸-氷酢酸の容量混合比を 0:10~10:0 に変え一定量の試料 (I~V) を 0.1 M 過塩素酸-氷酢酸溶液で電位差滴定した。無水酢酸-氷酢酸 (9:1) 溶液中での滴定曲線を Fig. 1, 一次微分曲線を Fig. 2 に例示する。一般に後者のほうが明りょうな終点を与えた。Table 1 には最適条件で 5 回繰り返したときの純度の平均値とその標準偏差, Table 2 には終点での電位変化 ($\Delta E/\Delta v$, $\Delta^2 E/\Delta v^2$) 及び半当量点でのガラス電極電位 ($E_{0.5}$) を示した。

その結果, J.P.X-XI のような複雑な前処理をしなくても, 試料 (I~V) を直接電位差滴定法で定量することができた。無水酢酸の混合比が大きいほど $E_{0.5}$ が低く, 終点以後のガラス電極電位 (E_f) が高く, 終点での電位変化が大きく, 終点が明りょうであった。しかし試料が無水酢酸に難溶の場合には, 溶媒混合比 9:1~7:3 が適当である。無水酢酸中での半当量点の電位 ($E_{0.5}$) からみた塩基強度はアルキルアミン (R_3N : II, III, IV) > カルボン酸ナトリウム (CO_2Na : Ib) > アル

Fig. 1 Potentiometric titration curves of drugs (I~V) in acetic anhydride-glacial acetic acid (9:1)

Fig. 2 First derivative curves of drugs (I~V)

Table 1 Molecular formula (M.F.), molecular weight (M.W.), basic group of drugs examined, and average content ($\bar{x}$, %) and relative standard deviation (R.S.D., %) in 5 runs of potentiometric titration in acetic anhydride for II~V or acetic anhydride-glacial acetic acid (9:1) for I (mixture of Ia and Ib)

Sample No.	Drug	M. F.	M. W.	Basic group	$\bar{x}$, %	R. S. D., %
Ia	caffeine	$C_8H_{10}N_2O_2$	194.19	=N-	99.88	0.16
Ib	Na benzoate	$C_7H_5NaO_2$	144.11	-CO ₂ Na	99.75	0.18
II	imipramine HCl	$C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$	316.87	R_3NHCl , Ph_2NR	100.39	0.34
III	diphenhydramine tannate	$C_{17}H_{21}NO(HA)$	255.36	$R_3N(HA)$	99.43	0.32
IIIa	diphenhydramine HCl	$C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$	291.82	$R_3N HCl$	101.11	0.47
IV	hydroxyzine pamoate	$C_{21}H_{27}ClN_2O_2$	763.29	$Ph_2CHN \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} NR$	100.53	0.28
		$C_{28}H_{16}O_6$		$(HA)_2$		
V	phenacetin	$C_{10}H_{13}NO_2$	179.22	$PhNHCOR$	102.20	0.82

Table 2 Potential difference at equivalent point ($\Delta E/\Delta v$ and $\Delta^2 E/\Delta v^2$: mV/ml) and potential at half equivalent point ($E_{0.5}$: mV vs. Ag/AgCl) in non-aqueous titration with 0.1 M perchloric acid in the mixture of acetic anhydride (Ac_2O) and glacial acetic acid (AcOH) at 25 °C

Medium		Ib ^{a)}			Ib in Ia ^{a)}			Ia in Ia ^{a)}		
$\text{Ac}_2\text{O}/\text{ml}$	AcOH/ml	$\Delta E/\Delta v$ mV/ml	$\Delta^2 E/\Delta v^2$ mV/ml	$E_{0.5}/\text{mV}$	$\Delta E/\Delta v$ mV/ml	$\Delta^2 E/\Delta v^2$ mV/ml	$E_{0.5}/\text{mV}$	$\Delta E/\Delta v$ mV/ml	$\Delta^2 E/\Delta v^2$ mV/ml	$E_{0.5}/\text{mV}$
0	10	568	17.2	531	145	0.46	535	102	0.24	704
1	9	859	30.5	522	154	0.69	523	290	2.79	694
2	8	927	32.4	513	159	0.78	513	295	3.15	691
3	7	969	33.9	504	176	1.16	503	311	3.99	687
4	6	980	34.3	496	190	1.31	485	327	4.31	680
5	5	1025	35.9	489	207	2.17	478	346	6.83	675
6	4	1070	37.4	478	228	2.60	467	362	7.27	675
7	3	1117	39.3	470	247	3.23	452	399	9.57	674
8	2	1150	39.5	456	284	4.12	428	429	9.95	664
9	1	1221	42.7	437	320	5.12	403	461	11.91	661

Medium		1st step in II ^{b)}			2nd step in II ^{b)}			III ^{a)}		
$\text{Ac}_2\text{O}/\text{ml}$	AcOH/ml	$\Delta E/\Delta v$ mV/ml	$\Delta^2 E/\Delta v^2$ mV/ml	$E_{0.5}/\text{mV}$	$\Delta E/\Delta v$ mV/ml	$\Delta^2 E/\Delta v^2$ mV/ml	$E_{0.5}/\text{mV}$	$\Delta E/\Delta v$ mV/ml	$\Delta^2 E/\Delta v^2$ mV/ml	$E_{0.5}/\text{mV}$
0	10	~0	~0		~0	~0		597	17.4	487
1	9	46	0.07	678	94	0.37	783	710	22.0	479
2	8	60	0.08	661	80	0.33	784	1102	38.4	472
3	7	79	0.19	649	77	0.20	788	1126	40.2	465
4	6	104	0.37	635	77	0.20	795	1170	40.8	457
5	5	125	0.52	627	77	0.20	796	1186	42.2	450
6	4	159	0.99	616	73	0.12	801	1237	48.7	441
7	3	186	1.60	607	73	0.13	807	1288	50.0	428
8	2	225	2.30	597	74	0.14	812	1337	51.6	418
9	1	280	4.24	581	79	0.31	814	1384	54.0	407
10	0	360	6.33	558	85	0.35	820	1519	62.8	371

Medium		1st step in IV ^{b)}			2nd step in IV ^{b)}			V ^{a)}		
$\text{Ac}_2\text{O}/\text{ml}$	AcOH/ml	$\Delta E/\Delta v$ mV/ml	$\Delta^2 E/\Delta v^2$ mV/ml	$E_{0.5}/\text{mV}$	$\Delta E/\Delta v$ mV/ml	$\Delta^2 E/\Delta v^2$ mV/ml	$E_{0.5}/\text{mV}$	$\Delta E/\Delta v$ mV/ml	$\Delta^2 E/\Delta v^2$ $\mu\text{V}/\text{ml}$	$E_{0.5}/\text{mV}$
0	10	insoluble						~0	~0	
1	9	38	0.02	496	582	8.7	584	25.9	3.2	812
2	8	39	0.02	487	631	9.2	574	26.3	6.2	813
3	7	45	0.03	476	639	9.5	573	27.7	6.8	814
4	6	49	0.04	465	691	11.0	572	28.4	8.1	814
5	5	56	0.05	456	709	11.4	569	29.9	9.2	813
6	4	71	0.08	445	713	12.4	569	31.5	13.0	813
7	3	90	0.24	431	714	12.5	568	33.1	13.4	813
8	2	118	0.35	415	745	14.8	568	37.5	16.3	812
9	1	146	0.56	391	774	15.5	567	39.3	21.0	812
10	0	213	1.49	376	816	17.0	564	42.0	23.9	812

a) 0.05 M, b) 0.025 M

キルアミン塩酸塩 (R_3NHCl : II, IIIa) > ジアリルメチルアミン (Ar_2CHNR_2 : IV) > プリン (=N-: Ia) > アミド (ArCONHR : V) > アリルアミン (Ar_2NR : II) の順であった。

塩化メチルロザニリンの色は、無水酢酸-氷酢酸 (9:1) 溶液中で酸性度及びガラス電極電位の上昇につれて紫 (550 mV) ~ 青 (650 mV) ~ 緑 (730 mV) ~ 黄 (>800

mV) と変化する。終点での電位変化 ($\Delta E/\Delta v$) が 400 mV ml⁻¹ 以上あれば指示薬の色によって終点を確認し得るが、300 mV ml⁻¹ 以下では終点の確認が困難である。

しかし、電位差法ではデータ処理をしなくても、終点での電位変化が 150 mV ml⁻¹ 以上あれば終点を容易に確認し得る。更に数値の平滑化を行うと信号雑音比 (S/

N) が改善されるので、終点での電位差が 30 mV ml^{-1} でも終点を確認することができた。

以下、各薬品について述べる。

3.1 安息香酸ナトリウムカフェイン (I)

I はカフェイン (Ia) と安息香酸ナトリウム (Ib) との等量混合物である。I の無水酢酸-氷酢酸溶液 (9:1~0:10) 中、過塩素酸の氷酢酸溶液で電位差滴定すると2段の滴定曲線が得られる。同一条件で Ia 又は Ib を個別に測定した結果、第一段が Ib のカルボン酸ナトリウム塩、第二段が Ia のプリン弱塩基に相当することが分かった。終点での電位変化 ($\Delta E/\Delta v$) は無水酢酸が多いほど大きい、I が無水酢酸のみには溶けないので、無水酢酸-氷酢酸 (9:1) が最適である。この条件で同じ試料を5回繰り返し定量した結果、平均回収率は Ia: 99.88, Ib: 99.75%, 相対標準偏差 (R.S.D.) は Ia: 0.16, Ib: 0.18% であった。

J.P.XI では I の定量に無水酢酸 (6:1) 溶液中、0.1 M 過塩素酸-ジオキサン液による電位差滴定法が用いられ、Ia には同溶媒、0.1 M 過塩素酸-氷酢酸液、指示薬法が用いられている。又 Ib の定量には J.P.X, XI 共に、エーテル-水と振り混ぜながら塩酸で滴定する方法が用いられている。しかし I, Ia, Ib の定量法としては本報の電位差滴定法に統一するほうが良いと思われる。

3.2 塩酸イミプラミン (II)

II は強塩基の塩酸塩 ($R_3\text{NHCl}$) と微弱塩基 (Ph_2NR) とを含み、無水酢酸-氷酢酸溶液中、過塩素酸で電位差滴定すると2段の滴定曲線が得られる。終点の電位変化 ($\Delta E/\Delta v$) は無水酢酸中で最大であり、 $R_3\text{NHCl}$ による第一段のほうが大きく (360 mV ml^{-1})、定量に最適である。氷酢酸が多くなると終点を確認し難くなった。第一当量点での指示薬の変色 (青緑色から緑色) は明りようでなかった。

II の遊離塩基 (IIa) をクロロホルムで抽出し乾固し過塩素酸で滴定すると、氷酢酸中では $R_3\text{N}$ による1段の滴定曲線 ($\Delta E/\Delta v = 448 \text{ mV ml}^{-1}$)、無水酢酸中では2段の滴定曲線が得られ、第1当量点での指示薬の変色 (青色から緑色) も明りようであった。IIa の第一段の半当量点電位 ($E_{0.5}$) は II のそれよりずっと低いので $R_3\text{N}$ に帰属し、II 及び IIa の第二段のそれは一致するので Ph_2NR に帰属する。

J.P.X-XI では IIa のクロロホルム抽出液をそのまま過塩素酸、指示薬: メタニルイエローで滴定している。

この方法でも明りような第一当量点が認められるが、上述の II の直接滴定法のほうが簡便であり、終点での電位飛躍も十分である。

3.3 タンニン酸ジフェンヒドラミン (III)

III はジフェンヒドラミン塩基 ($R_3\text{N}$, IIIb) とタンニン酸 (HA, IIIc) との塩であり、その組成は一定でなく、J.P.XI では IIIb の含量 25.0~35.0% と規定されている。タンニン酸塩 (III) 及び塩基 (IIIb) は正確な含量が分からないので、純度を確かめた既知量の塩酸塩 (IIIa) から III を定量的に調製した。III は水に難溶であるが無水酢酸-氷酢酸に溶け、過塩素酸で滴定すると1段の明りような滴定曲線を得る。その $E_{0.5}$ は IIIb のそれに近似するので、III はこの溶液中で IIIb の酢酸塩として存在することが分かる。終点での電位変化はこの場合も無水酢酸が多いほど大きく、終点での指示薬の変色 (青色から緑色) も明りようであった。

J.P.X-XI では III を希塩酸に溶かしアルカリ性でイソオクタン 25 ml で抽出し、その 20 ml に氷酢酸 80 ml を加え過塩素酸で電位差滴定する。水層の分離が良くないとタンニン酸ナトリウムが試料 (IIIb) に混入し正の誤差を与える。しかし実際の試料 (III) はナトリウム塩をほとんど含まない。

3.4 パモ酸ヒドロキシジン (IV)

IV は二酸性塩基のヒドロキシジン (IVa) と二塩基性弱酸のパモ酸 (IVb) との塩である。無水酢酸-氷酢酸中で IV 及び IVa は同様の2段の滴定曲線を示した。第一段はフェニル基から遠いほうの三級アミン、第二段は近いほうのそれによると考えられる。終点での電位変化は第二段のほうが大きく、無水酢酸中で最も大きく (816 mV ml^{-1})、指示薬の変色 (青色から緑色) によっても終点を認め得る。

J.P.X-XI では IV をアルカリ性でクロロホルムで6回抽出した後、濃縮し氷酢酸を加え過塩素酸で滴定 (指示薬法) している。電位差滴定法では2当量1段の滴定曲線が得られたが、電位変化 (541 mV ml^{-1}) は上述の直接法より小さく、抽出操作が煩雑であった。

3.5 フェナセチン (V)

芳香族アミド (V) は塩基性が極めて弱く、氷酢酸中での過塩素酸滴定では終点が認められず、無水酢酸中でも通常の滴定曲線では終点が明らかでないが、平滑化後の微分曲線では明らかに認められた。5回繰り返し測定した場合の R.S.D. 0.82%, 平均値 102.20% は I~

IV の場合より大きかった。この結果は本法の実用性の限界を示すと思われる。

J.P.X-XI ではVを塩酸で加水分解してフェネチジン(Va)とし、アルカリ性でクロロホルム 30 ml ずつで3回抽出し、過塩素酸で滴定している。塩化メチルロザニリンの終点での変色(青色から緑色)は明りょうであり、電位変化も大きい。しかし前処理が煩雑で約1.5時間かかるのが欠点である。

実験に協力された特別実習生諸君に感謝する。

(1986年10月, 日本薬学会中国
四国支部大会において一部発表)

文 献

- 1) 朝日 豊: “分析化学 I”, 田中善正, 大倉洋甫編, p. 197 (1982), (南江堂).
- 2) 朝日 豊, 田中正己, 美馬和子: 分析化学, **35**, 147 (1986).
- 3) 日本公定書協会編: “第十改正日本薬局方解説書”, p. B-522 (1981), (廣川書店).
- 4) 日本公定書協会編: “第十一改正日本薬局方解説書”, p. B-264, B-658 (1986), (廣川書店).

☆

Titration of bases and their salts with perchloric acid in acetic anhydride and glacial acetic acid. Yutaka ASAHI and Masami TANAKA (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University, 180, Nishihamabouji, Yamashiro-cho, Tokushima-shi,

Tokushima 770)

Weak bases and their salts listed in Japanese Pharmacopoeia were determined by nonaqueous titration after extraction or hydrolysis. Aim of this study was to omit the troublesome pretreatments. The drugs were determined directly by potentiometric titration with perchloric acid in acetic anhydride-glacial acetic acid (10:0~7:3). The titration curves, the first and second derivative curves after smoothing, were recorded on an automatic titrator assisted by a microcomputer. Sodium benzoate (Ib) and caffeine (Ia) of their mixture (I) were determined by two steps of titration curves, respectively. Imipramine hydrochloride (II) and hydroxyzine pamoate (IV) were determined by the first and second steps, respectively. Diphenhydramine tannate (III) gave a clear end point. Phenacetin (V) showed a small potential jump at the end point only on the derivative curve. Standard deviation of this method was *ca.* 0.3% for I~IV and 0.8% for V. It was estimated from the potential of glass electrode at the half equivalent point that the order of base strength was alkylamines (II, III, IV), sodium carboxylate (Ib), amine hydrochlorides (II, IIIa), diarylmethylamine (IV), purine (Ia), amide (V) and diarylamine (II).

(Received January 21, 1988)

Keyword phrases

official drug; nonaqueous titration; potentiometry; weak base; acetic anhydride solution.