251. 山岸正治, 横尾 亮: アゾトメトリーの応用 (第6報)

芳香族アミンの定量 その1 スルファミンの定量

Masaharu Yamagishi and Makoto Yokoo: Application of Azotometry. VI.
Determination of Aromatic Amines. (1). Determination of Sulfanilamides.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

芳香族アミンの定量には普通亜硝酸カリウムによるジアゾ滴定が行われる。このジアゾ滴定法はあらゆる角度から研究されて既に一応完成した形になつてゐるが、その微量定量法は未だ殆んど報告されていない。ジアゾ滴定は沃化亜鉛澱粉を指示薬とするかあるいは電気滴定によつて行われるが、検体が微量の場合には終末点が不明瞭でジアゾ滴定の微量化はあまり望めない。

一方アゾトメトリーによるアミノ N_2 のガス測容微量定量法としては $NaOBr-AZM^{1)}$ (アゾトメトリーの略), $nitrite-AZM^{2)}$ 等があるが、今回著者らはジアゾ反応をアゾトメトリーに導入して芳香族アミンの微量定量に成功した。芳香族アミンの亜硝酸カリウムとの反応は一定でなく、反応速度その他に相当の個性を示すが、実験の結果スルファミン類については一定の操作法で定量できることが判つた。

最初に試みた方法は亜硝酸の定量による方法である。即ち芳香族アミンに若干過剰の亜硝酸を反応させ、反応前後の亜硝酸の量をアゾトメトリーで測定してその差から亜硝酸の消費量を知り、この値から芳香族アミンの量を算出しようとした。しかしこの方法には種々の欠点がある。ジアゾ反応は酸性溶液中で行われるが、酸性溶液中では亜硝酸の揮散を完全に防止することが不可能である。従つて反応後の亜硝酸の測定値は過少となるを免れない。またジアゾウム塩は酸性溶液中充分に冷却しておけば暫時の間は分解しないが、アルカリ性では直ちに分解し始める。アゾトメトリーでは CO_2 導入の後 CO_2 吸収のため必ず濃アルカリを加えなければならないので、この際ジアゾウム塩が分解して N_2 を発生し、測値の変動が重複してくる。この障害を避けるためにアルカリを反応させる前に反応液をアゾトメーターから除去する方法、その他を試みたが満足な結果が得られなかつた。

以上の理由から次には亜硝酸を定量する方法をとらずにジアゾウム塩を分解して発生する N_2 を測容する方法をとつた。ジアゾウム塩は酸性でナトリウムアチドと次のように反応して N_2 を発生する³⁾。

ジアゾウム塩はこれを定量的に生成させ得るので、もし上記反応によつて N_2 を定量的に発生することができれば、この N_2 の測容によつて芳香族アミンを定量し得るわけである。実際に種々のスルファミンについて測定した結果 N_2 発生量の定量的であることが判つた。

検体はみな水溶液としてとり水に不溶のものは塩酸塩として溶解して使用し、ジアゾ反応をアゾトメーター外で行う。ジアゾウム塩は温度が上昇すると分解し易いから操作はすべて冷却下 $0\sim 3^\circ$ で行うことが望ましい。このために検体、亜硝酸カリウム溶液、スルファミン酸試薬、洗液等は全てあらかじめ氷冷して $0\sim 3^\circ$ にしておく。ジアゾ反応を塩酸酸性で行うから揮散する亜硝酸も考慮に入れ、計算量よりもかなり過剰の亜硝酸を加えて行う。反応が終ればスルファミン酸試薬を加えて過剰の亜硝酸を分解し、 N_2 として追出す。その後検液をアゾトメーターにとり CO_2 を通じて空気を追出し、 NaN_3 試薬を加えアゾトメーター内で N_2 発生反応を行う。 CO_2 導入の際反応液は外気に接触するが、スルファミンのジアゾウム塩は比較的安定で気温 20° まででは普通の方法で CO_2 を通じても氷冷 CO_2 導入装置で冷却下に CO_2 を通じた場合の測定値との差がなく、ジアゾウム塩の分解は見られなかつた。もちろん気温 20° 以上の場合にジアゾウム塩の分解が認められれば、氷冷 CO_2 導入装置を使用して冷却下に CO_2 を通じなければならぬ。

本法によるスルファミンの好適測定量域は $4\cdot 10^{-6}\sim 5\cdot 10^{-10} M$ である。

定量法 I. 試薬 1) 20% HCl 溶液. 2) KNO_3 水溶液: KNO_3 約 42 mg を水に溶解して 100 cc としたもの. 3) スルファミン酸試薬: スルファミン酸アンモニウム 1 g を 20 cc の水に溶解し、氷酢酸 5 cc

1) 岩崎: 十全会雑誌 42, 2140, 2829 (1937).

2) 山岸, 横尾: 本誌 24, 278 (1954).

3) E. Noelting, O. Michel: Ber. 26, 86 (1893).

を加えたもの。4) 洗液, 補給液, 遮断液: 飽和食塩水。5) NaN_3 試薬: NaN_3 0.5 g を 25 cc の水に溶解し NaNO_3 を飽和させ CO_2 を通じておく。6) 40% NaOH 溶液。

II. 操作 スルファミン $4 \cdot 10^{-6} \sim 5 \cdot 10^{-7} M$ の溶液 1 cc を検体として 10 cc の小ビーカーにとり, 20% HCl 0.3 cc を加え外部から $0 \sim 3^\circ$ に氷冷。別に $0 \sim 3^\circ$ に氷冷した KNO_3 溶液 1 cc を加えてよく混合し, 完全に反応させるために 2 分間放置。その後 $0 \sim 3^\circ$ に氷冷したスルファミン酸試薬 0.5 cc を加えて過剰の亜硝酸を分解し N_2 として追出す。あらかじめ $0 \sim 3^\circ$ に氷冷せる洗液と一緒にこの検体をアゾトメーターにとり CO_2 を導入する。この際ジアゾニウム塩が熱に不安定なものであれば氷冷 CO_2 導入装置を使用する(氷冷 CO_2 導入装置は普通の CO_2 導入装置の周囲を氷を入れた魔法瓶で囲つてある)。アゾトメーターに CO_2 を通じて空気を追出せば, アスピレーターで上部から吸引して陰圧をつくり, この陰圧を利用して NaN_3 試薬を 0.5 cc アゾトメーター内にとる。2 分間ふりまぜると盛んに発泡して反応し N_2 を発生する。アゾトメーター内のガスは N_2 と CO_2 であるから残つた陰圧を利用して NaOH 溶液 1.5 cc をとり CO_2 を吸収させる。計内には N_2 だけが残るから常法でこの N_2 容積をよみとる。スルファミン 1 分子は N_2 22.4 L を発生するから, この関係からスルファミンの量を知る。

本研究に当り終始御指導御鞭撻を賜つた研究所長桑田 智博士に厚く御礼申し上げる。

実 験 の 部

I. 元素分析によつて確認されたスルファチアゾール, ジアゾ滴定で純度を確認されたエルコシンについて測定した (Table I).

	検 体 量 (γ)	$\text{N}_2 - \text{V}_0$ 実 測 値 (mm^3)					$\text{N}_2 - \text{V}_0$ 理 論 値	発 生 率 %
		1	2	3	4	平 均		
スルファチアゾール	510	45.2	44.3	44.0	44.6	44.5	44.8	99.3
エルコシン	556	44.9	45.6	45.1	44.6	45.1	44.8	100.6

II. スルファニルアミド, スルファメラジン, スルファダイアジン, スルファメサジン, スルファグアニジンについて測定した結果をジアゾ滴定のそれと比較した (Table II).

	検 体 量 (γ)	$\text{N}_2 - \text{V}_0$ 実 測 値 (mm^3)					発 生 率 %	ジアゾ滴定 による純度 %
		1	2	3	4	平 均		
スルファニルアミド	344	44.5	44.6	44.2	43.7	44.3	98.9	99.8
スルファメラジン	264	21.8	22.0	21.9	21.7	21.9	97.8	98.2
スルファダイアジン	500	43.9	44.3	44.3	43.9	44.1	98.4	99.1
スルファメサジン	556	44.5	44.8	44.7	44.5	44.6	99.6	99.9
スルファグアニジン	214	22.0	22.0	21.9	21.8	21.9	97.8	99.0

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Microdetermination of sulfanilamides was established by measuring by azotometric method the nitrogen gas generated from the reaction of the diazonium salt of sulfanilamide with sodium azide in an acid medium. The results of determination of several sulfanilamides agreed well with the results of diazo titration. Optimal determination range: $4 \times 10^{-6} \sim 5 \times 10^{-7} M$.

(Received May 24, 1954)