The Japan Society for Analytical Chemistry

報　文

無水酢酸-氷酢酸溶液中における塩基の強酸塩の過塩素酸滴定*

朝日　豊®，田中　正己，美馬　和子**

(1985 年 9 月 30 日受理)

日本薬局方収載の塩化ベタネコール (I)，塩酸ピロカルピン (II)，臭化水素酸スコポラミン (III)，臭化水素酸ホマトロピン (IV)，塩酸キニーネ (V)，塩酸ジブカイン (VI)，塩酸プロカインアミド (VII)，塩酸テトラカイン (VIII) の非水滴定法を検討した．いずれも酢酸第二水銀で前処理しなくても，無水酢酸-氷酢酸 (9:1～7:3) 溶液中 0.1 M 過塩素酸で電位差滴定しうる．第一，第二アミン (VII, VIII) は直ちにアセチル化されるが第三アミン塩酸塩を滴定しうる．V, VI は第三アミン塩に相当する第 2 当量点での電位変化が大きい．指示薬塩化メチルロザニリンより電位差法のほうがよい．

1 緒　言

現行の日本薬局方 (J.P.X) では約 140 件の薬品に非水滴定法が用いられている[1)2)]．特に塩基の塩酸塩，臭化水素酸塩は酢酸第二水銀でハロゲン化水銀と塩基の酢酸塩とに変え氷酢酸中で過塩素酸滴定する方法（水銀塩法）が旧薬局方[3)] (J.P.IX) で採用されていた．しかし水銀塩が環境衛生上よくないので J.P.X では主に無水酢酸-氷酢酸 (7:3) 中過塩素酸による電位差滴定法（直接法）に変更されたが，10 件については検討中[4)] で水銀塩法がまだ残されている．

本報ではそのうち次の 8 件について，非水溶媒の混合比を変えて過塩素酸で滴定し当量点付近での電位飛躍 (ΔE)，半当量点での電位 ($E_{0.5}$)，指示薬の変色などを検討し，直接電位差滴定法が優れていることを明らかにした．塩化ベタネコール (I)，塩酸ピロカルピン (II)，臭化水素酸スコポラミン (III)，臭化水素酸ホマトロピン (IV)，塩酸キニーネ (V)，塩酸ジブカイン (VI)，塩酸プロカインアミド (VII)，塩酸テトラカイン (VIII)．

2 実　験

2・1 試料及び試薬

試料 (I～VIII) は Sigma 製試薬を J. P. X に記載の条件で乾燥して用いた (Table 1)．氷酢酸，無水酢酸，ジオキサン，酢酸第二水銀，塩化メチルロザニリン，塩化リチウム，0.1 M 過塩素酸の氷酢酸溶液などは和光純薬工業製の試薬を用いた．0.1 M 過塩素酸のジオキサン

Table 1 Drugs examined

No.	Drug	Molecular formula	Mol. wt.	Basic group
I	Bethanechol chloride	$C_7H_{17}N_2O_2\cdot Cl$	196.68	$R_4N^+Cl^-$
II	Pilocarpine·HCl	$C_{11}H_{16}N_2O_2\cdot HCl$	244.72	imidazole H^+Cl^-
III	Scopolamine·HBr	$C_{17}H_{21}NO_4\cdot HBr$	384.27	$R_3NH^+Br^-$
IV	Homatropine·HBr	$C_{16}H_{21}NO_3\cdot HBr$	356.26	〃
V	Quinine·HCl	$C_{20}H_{24}N_2O_2\cdot HCl$	396.91	$R_3NH^+Cl^-$, Quinoline
VI	Dibucaine·HCl	$C_{20}H_{29}N_3O_2\cdot HCl$	379.93	〃 , 〃
VII	Procainamide·HCl	$C_{13}H_{21}N_3O\cdot HCl$	271.79	〃 , $PhNH_2$
VIII	Tetracaine·HCl	$C_{15}H_{24}N_2O_2\cdot HCl$	300.83	〃 , PhNHR

* 局方薬品の非水滴定（第 1 報）

** 徳島文理大学薬学部：770　徳島県徳島市山城町西浜傍示 180

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Analytical Chemistry

溶液は J.P.X に記載の方法で調製した.

2・2 滴定装置及び方法

東亜電波工業製の TSC-10A 自動滴定装置, TSB-10A 自動ビュレット, EPR-200A 記録計, 作用電極としてガラス電極 HGS-4005, 参照電極として主にセラミック隔膜付き銀/塩化銀電極 HS-205C, その内部液として飽和塩化リチウムの氷酢酸溶液を用いた. 電池の構成は次のとおりである.

$$\begin{aligned}&Ag\cdot AgCl|sat.\ LiCl/AcOH\|\\&|sample/Ac_2O\cdot AcOH|\\&Glass|KCl|AgCl\cdot Ag\end{aligned}$$

この参照電極は内部液の漏出が少なく, その組成が検液に近いので電位が極めて安定である. なお内部液を 3 M 塩化リチウムの氷酢酸-無水酢酸 (1:1) 溶液に変えたときの電位変化は −7 mV であった. 参照電極の内部液として常用の飽和塩化カリウム水溶液, 塩化リチウムのエタノール溶液は好ましくなく, スリーブ型液絡付き銀-塩化銀電極は内部液の漏出が著しいのでよくない. 約 0.05 M 試料溶液約 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 過塩素酸を 0.387 ml/min の一定速度で滴下し, 電位差-時間 (容量) 曲線及びその微分曲線を記録した. 滴定曲線に 3 本の接線を引きその交点間の電位差を当量点付近での電位飛躍 (ΔE) とした. 同時に指示薬, 塩化メチルロザニリンの変色を観察した.

3 結果と考察

無水酢酸-氷酢酸の混合比を 0:10～9:1 に変え一定量の試料 (I～VIII) を 0.1 M 過塩素酸-氷酢酸溶液で電位差滴定した. Fig. 1 に無水酢酸-氷酢酸 (9:1) 溶液中での滴定曲線を示し, Table 2 にはその条件で 5 回繰り返したときの純度の平均値, その標準偏差, 当量点付近での電位飛躍 (ΔE) 及び半当量点でのガラス電極電位 ($E_{0.5}$) を示した.

この結果, J.P.X のように水銀塩を加えなくても明りょうな当量点が認められた. 無水酢酸の混合比は大きいほど良いが, 試料の溶解度の点から 9:1～7:3 が最適であった. 本法の標準偏差は 0.3% ($n=5$) であった.

$E_{0.5}$ から無水酢酸-氷酢酸中での酸強度は過塩素酸＞臭化水素酸＞塩酸の順であり, 臭化水素酸塩 (III, IV) は塩酸塩 (I, II, V～VIII) よりも電位飛躍が小さい. 又塩基強度は第四アミン (I)＞第三アミン (III～VIII), キノリン (V, VI)＞芳香族アミン (VII, VIII)＞芳香族アミド (VII, VIII) の順であった.

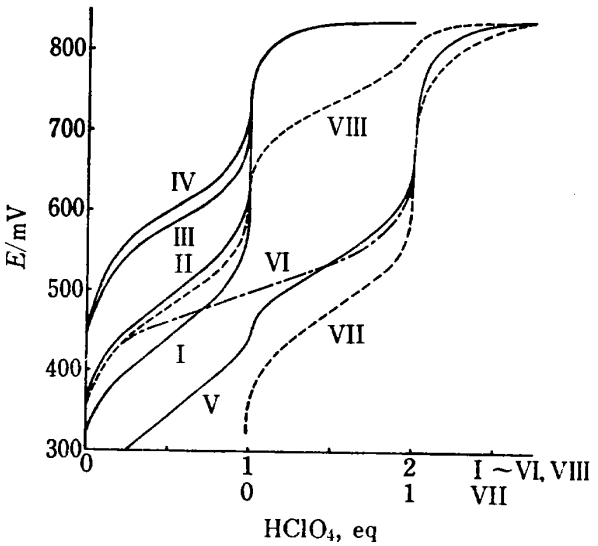


Fig. 1 Potentiometric titration curves of drugs (I～VIII) shown in Table 1 in acetic anhydride-acetic acid (9:1)

塩化メチルロザニリンの色は氷酢酸中酸性度及びガラス電極電位の上昇につれて紫 (450 mV)—青 (550 mV)—緑 (600 mV)—黄 (＞700 mV) と変化し, ΔE が 100 mV 以上あれば指示薬でも当量点を明りょうに認めうるが, 電位差法より劣った.

以下各医薬品について述べる.

3・1 塩化ベタネコール (I)

I は氷酢酸のみでは当量点付近での電位飛躍 ($\Delta E=50$ mV) が小さく, 指示薬の変色 (緑黄→黄) も不明りょうであり, 定量には用いられない. 無水酢酸の混合比を 1:9～9:1 に増やすほど電位飛躍 ($\Delta E=173$～284 mV) が増し, 半当量点の電位 ($E_{0.5}=521$～431 mV) が低下し, 指示薬の変色が明りょうになった. 水銀塩法 (J.P.X) では電位飛躍 ($\Delta E=302$ mV) が大きく, 半当量点の電位 ($E_{0.5}=300$ mV) が低く, 明りょうな終点が得られた.

以上の結果から無水酢酸-氷酢酸＝9:1 の溶液中 I を過塩素酸で電位差滴定する方法は当量点での電位飛躍が水銀塩法に匹敵し, 環境衛生上の問題が少なく優れている. I は強塩基である 4 級アンモニウムの強酸塩であり, 氷酢酸中では水平化効果のため過塩素酸と塩酸との酸強度差が小さいので, 塩化物イオンの過塩素酸による追い出しが困難である. しかし半プトロン性溶媒である無水酢酸を加えると塩酸の酸強度が低下するため半当量点の電位が低下し, 過塩素酸の酸強度との差が大きくなり, 当量点での電位飛躍が大きくなると理解される.

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Analytical Chemistry

Table 2 Potential jump near equivalent point (ΔE : mV) and potential at half equivalent point ($E_{0.5}$: mV *vs.* Ag/AgCl) in nonaqueous titration with 0.1 M perchloric acid in the mixture of glacial acetic acid (AcOH) and acetic anhydride (Ac_2O) with or without mercuric acetate (Hg) at 25°C

Medium/ml			I (98.3±0.2)[a]		II (99.2±0.1)[a]		III (100.1±0.3)[a]		IV (99.9±0.3)[a]	
AcOH	Ac_2O	Hg	ΔE	$E_{0.5}$	ΔE	$E_{0.5}$	ΔE	$E_{0.5}$	ΔE	$E_{0.5}$
10	0		50	611	40	680	not detected		not detected	
9	1		173	521	157	588	56	683	63	680
8	2		199	501	182	566	92	660	86	655
7	3		214	481	194	551	110	635	100	640
6	4		223	470	202	541	116	622	106	630
5	5		226	464	222	530	128	613	113	625
4	6		243	452	239	519	134	601	120	624
3	7		264	442	248	510	147	590	131	613
2	8		272	433	259	497	167	587	140	602
1	9		284	431	269	488	174	580	150	599
0	10		insoluble		280	466	insoluble		insoluble	
10	0	3.5	302	300	257	358	263	343	290	338

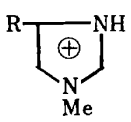
Medium/ml			V (99.2±0.1)[a]				VI (99.6±0.3)[a]				VII (99.0±0.3)[a]		VIII (99.8±0.3)[a]			
AcOH	Ac_2O	Hg	ΔE[b]	ΔE[c]	$E_{0.5}$	$E_{0.5}$[d]	ΔE[b]	ΔE[c]	$E_{0.5}$	$E_{0.5}$[b,d]	ΔE	$E_{0.5}$	ΔE[b]	ΔE[c]	$E_{0.5}$	$E_{0.5}$[d]
10	0		230		423		144		425		153	472	142		540	
9	1		135	120	440	659	44	115	510	617[d]	87	596	70		595	
8	2		123	142	436	640		157		598[b]	123	573	92	50	572	730
7	3		120	162	426	621		175		579[b]	145	557	110	60	556	730
6	4		118	177	418	608		185		566[b]	153	547	120	70	540	730
5	5		102	178	402	592		199		550[b]	177	532	127	70	535	730
4	6		93	179	382	577		207		535[b]	183	526	133	70	520	730
3	7		85	195	380	574		216		532[b]	195	515	135	70	510	730
2	8		80	205	371	562		228		520[b]	205	496	137	70	500	730
1	9		80	215	364	559		246		517[b]	222	482	140	70	481	730
0	10		80	233	331	541		259		500[b]	insoluble		153	70	470	730
10	0	2		220		370[b]		213		330[b]	73[b] / 160[c]	340 / 449[d]	86	113	350	459
10	20	2.5		253		342[b]										

a) purity, % : mean±standard deviation; b) 1 equivalent (eq) point; c) 2 eq point; d) 1.5 eq point

$$R_4N^+Cl^- + HClO_4 \longrightarrow R_4N^+ClO_4^- + HCl$$

3・2 塩酸ピロカルピン (II)

II は I と同様に無水酢酸-氷酢酸の混合比が大きいほど当量点での電位飛躍が大きく，9:1 では水銀塩法と同程度に明りょうな滴定終点が得られた．II は弱塩基イミダゾールの塩酸塩であり，mesomeric ion 型をとると考えられ，無水酢酸中で 1 当量の過塩素酸が塩酸と交換する．



3・3 臭化水素酸スコポラミン (III)，臭化水素酸ホマトロピン (IV)

第三アミンの臭化水素酸塩 (III, IV) は氷酢酸中で当量点での電位飛躍が認められない．無水酢酸-氷酢酸 (9:1) 中では塩酸塩 (I, II) や，水銀塩法よりは低いが明りょうな電位飛躍が認められ，定量法として十分用いられうる．又半当量点の電位は塩酸塩 (II) より約 100 mV 高い．これは臭化水素酸の酸強度が塩酸より強く過塩素酸より弱いが，その差が少ないので過塩素酸と臭化水素酸とが置換し難いためと考えられる．

3・4 塩酸キニーネ (V)，塩酸ジブカイン (VI)

V, VI は第三アミン塩酸塩及び弱塩基（キノリン）をもちよく似た滴定曲線を与えた．V は J.P.X 法では 2 当量 1 段の滴定曲線が得られ，無水酢酸-氷酢酸 (20 : 5) 中では第三アミンとキノリンとが同程度の塩基性をもち 2 当量の過塩素酸を消費した．しかし水銀塩を加えず氷酢酸中で滴定すると 1 当量 1 段の明りょうな滴定曲線が得られた．同条件で塩酸キヌクリジンは過塩素酸を消費せず，キノリンは 1 当量の過塩素酸を消費するので，氷酢酸中では V のキノリン部分が滴定されることが

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Analytical Chemistry

分かる．又水銀塩を加えず無水酢酸中で滴定すると2段のそれぞれ1当量ずつの滴定曲線を与えた．塩酸キヌクリジンとキノリンとの混合比を変えて滴定した結果，第1段がキノリン塩基，第2段が塩酸キヌクリジン部分に相当することが確認された．第2当量点での電位変化はJ.P.X法に匹敵し，水銀塩を用いなくても無水酢酸中で滴定することができる．

VIは無水酢酸-氷酢酸 (9:1) 中で2当量1段の滴定曲線を示し，水銀塩法より電位飛躍が大きく定量法として最適であった．

3.5 塩酸プロカインアミド (VII)，塩酸テトラカイン (VIII)

VII，VIIIは第三アミン塩酸塩と芳香族アミンを含み類似の挙動を示した．水銀塩法では2段のそれぞれ1当量ずつの滴定曲線を示した．その第1段は強塩基の第三アミン，第2段は弱塩基の芳香族アミンによると考えられる．水銀塩を加えず氷酢酸中で滴定すると1当量1段の滴定曲線を示した．その半当量点の電位は上述の第2段に近似するので，この滴定曲線は芳香族アミンによることが分かる．

VIIは芳香族1級アミン，VIIIは芳香族2級アミンであり，無水酢酸-氷酢酸中室温で直ちにアセチル化される．そこでアセチル化が起こらないジオキサン-氷酢酸溶液中で滴定を試みたが，半プロトン溶媒であるジオキサンは無水酢酸より試料の溶解度も悪く，又第1当量点での電位飛躍は改善されなかった．次に無水酢酸-氷酢酸の混合比を変えてアセチル化完了後に過塩素酸滴定した結果，第三アミン塩酸塩の過塩素酸による置換に相当する1当量1段の滴定曲線が得られた．当量点での電位飛躍は無水酢酸の混合比が大きいほど著明であり，水銀塩法より優れている．同条件でVII及びVIIIの第2段はそれぞれアセトアニリド及び*N*-ブチルアセトアニリドに近似しアミドによる．

実験に協力された特別実習生諸君に感謝する．

(1984年11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) 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)．
3) 日本公定書協会編："第九改正日本薬局方解説書"，p. B-472 (1976)，(廣川書店)．
4) 勝井五一郎編："有害試薬を用いる医薬品試験法の改良に関する研究"，(厚生科学研究報告)，p. 51 (1982)．

☆

Titration of bases of strong acid salts with perchloric acid in acetic anhydride and glacial acetic acid. Yutaka ASAHI, Masami TANAKA and Kazuko MIMA (Faculty of Pharmaceutical Science, Tokushima University of Arts and Science, 180, Nishi-hamaboji, Yamashiro-cho, Tokushima-shi, Tokushima 770)

Ten base halides in Japanese Pharmacopoeia were determined by nonaqueous titration after treating with mercuric acetate. Aim of this study was to omit the poisonous reagent. Bethanechol chloride (I), pilocarpine hydrochloride (II), scopolamine hydrobromide (III) and homatropine hydrobromide (IV) could be determined by potentiometric titration with 1 eq. perchloric acid in acetic anhydride-acetic acid (9:1～7:3). Quinine hydrochloride (V) and dibucaine hydrochloride (VI) were similarly titrated with 2 eq. perchloric acid. Procainamide hydrochloride (VII) and tetracaine hydrochloride (VIII) were also titrated with 1 eq. perchloric acid after acetylation of the aromatic amine. A silver–silver chloride electrode with ceramic junction containing acetic acid saturated with lithium chloride and a requlr glass electrode were preferred as the electrodes. Standard deviation of this method was 0.3 %. The potentiometry was more exact than indicator method using methylrosanilinium chloride. It was estimated from the potential of glass electrode at the half equivalent point that the order of acid strength was perchloric acid, hydrobromic acid and hydrochloric acid and that of base strength was quaternary amine (I), tertiary amines (III, VIII), quinolines (V, VI), aromatic amines (VII, VIII) and aromatic amides (VII, VIII).

(Received September 30, 1985)

Keyword phrases

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

NII-Electronic Library Service