

サルファ剤の非水溶媒中における過塩素酸滴定*

朝日 豊, 田中 正己, 杉本 真弓**

(1991 年 7 月 22 日受理)

サルファ剤 ($\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHR}$) 14 種を氷酢酸, 無水酢酸, アセトニトリル, ジオキサンなど非水溶媒中, 過塩素酸で電位差滴定する方法を検討した. スルファメチゾールなど R の塩基性が弱い場合 (8 件) は氷酢酸 (アセトニトリル) 中で NH_2 を滴定する方法がよかった. スルファモノメトキシなど R の塩基性が強い場合 (6 件) は無水酢酸中で NH_2 をアセチル化し R を滴定する方法がよかった.

1 緒 言

第十一改正日本薬局方 (J.P.XI) では約 140 件の薬品に非水滴定法が用いられている¹⁾⁵⁾. 著者らは既報^{2)~4)}において局方薬品 23 件について, 主に無水酢酸-氷酢酸溶液中, 過塩素酸で電位差滴定する方法を報告した. 本報では前報と同じ方法で Table 1 に示すサルファ剤 14 件について検討した. J.P.XI では, このうち II 及び III の定量法としてアルカリ滴定法, I 及び XII にはジアゾ滴定法が用いられている. 本研究の結果, スルホンアミド部 (SO_2HNR) の置換基 (R) の塩基性が弱い場合 (I~VII, XIV) は氷酢酸又はアセトニトリル溶液中で芳香族アミン (PhNH_2) の 1 モルが 1 当量 (eq) として過塩素酸で滴定され, 精度よく定量された. その他の場合は無水酢酸溶液中で塩基性置換基 (R) の 1 モルが 1 当量として過塩素酸で滴定され, 容易に定量されることが分かった.

2 実 験

2・1 試料及び試薬

試料 (XIII) は第一製薬から恵与された標品, その他のサルファ剤は Sigma 製の試薬を乾燥して用いた. 滴定試薬, 溶媒は和光純薬工業製を用いた.

2・2 装置及び方法

過塩素酸滴定には前報⁴⁾と同じ電位差滴定装置, デー

タ処理装置及び測定方法を用いた. アルカリ滴定には同じ装置を用い, 銀塩化銀電極の内部液を 3 M 塩化リチウムのメタノール溶液に換え, 試料のメタノール溶液を 0.1 M 水酸化ナトリウムで電位差滴定した.

ジアゾ滴定には定電圧分極電流滴定法を用い, J.P.XI に従って行った. すなわち試料を濃塩酸 3 ml に溶かし臭化カリウム溶液 (3→10) 3 ml 及び水 15 ml を加え, 10°C に冷却し 0.1 M 亜硝酸ナトリウム溶液で滴定した. 装置には柳本製作所ボルタンメトリックアナライザー P-1000 を用い, 2 本の白金線電極 ($d=1\text{ mm}$, $l=1\text{ cm}$) に 100 mV かけ分極電流を記録し, その微分曲線の極大を終点とした.

3 結果と考察

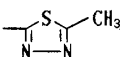
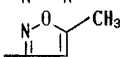
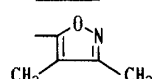
サルファ剤 (I~XIV) を氷酢酸, アセトニトリル, ジオキサン, 無水酢酸など非水溶媒に溶かし, 0.1 M 過塩素酸-氷酢酸溶液中で電位差滴定した. Fig. 1 に無水酢酸中及び氷酢酸中での滴定曲線を示した. Table 2 に示した終点での電位変化 ($\Delta E/\Delta v$, $\Delta^2 E/\Delta v^2$) から終点の明りよう性を評価した. その結果, 置換基 (R) の塩基性が弱い場合 (I~VII, XIV) は溶媒として氷酢酸が最良で, アセトニトリルがこれに次ぎ, ジオキサンはよくなかった. 又 R の塩基性が強い場合 (VIII~XIII) は, 無水酢酸で芳香族アミンをアセチル化した後, 塩基 (R) を過塩素酸で滴定する方法がよかった.

一般に半当量点の pH は $\text{p}K_a$ に等しいので, 非水溶媒中でも半当量点でのガラス電極電位 ($E_{0.5}$) が低いほど塩基性が高いと考えられる. そこで Table 2 に示すように, ピリミジン (VII) にメチル基を導入すると, VIII, IX, X のようにメチル基の電子供与効果によって

* 局方薬品の非水滴定 (第 4 報). 前報は朝日 豊, 田中正己, 杉本真弓: 分析化学, **40**, 557 (1991).

** 徳島文理大学薬学部: 770 徳島県徳島市山城町西浜 傍 180

Table 1 Molecular formula (M.F.), molecular weight (M.W.), average content ($\bar{x}$, %) and relative standard deviation (RSD) in 5 runs of potentiometric titration in glacial acetic acid (AcOH) for I~VII and XIV or in acetic anhydride (Ac₂O) for VIII~XIII

Sample No.	-R	Sulfa drug	M.F.	M.W.	$\bar{x}$, %	R.S.D. %	$E_{0.5}$ mV
I		Sulfamethizole	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂	270.32	100.19	0.20	555
II		Sulfamethoxazole	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	253.28	99.78	0.26	593
III		Sulfisoxazole	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	267.30	99.51	0.25	581
IV	-COCH ₃	Sulfacetamide	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	214.24	98.75	0.20	581
V	-CO- 	Sulfabenzamide	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	276.31	98.42	0.26	574
VI		Sulfathiazole	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	255.31	100.94	0.20	544
VII		Sulfadiazine (R ₁ , R ₂ =-H)	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	250.27	99.61	0.18	565
VIII		Sulfamerazine (R ₁ =-H, R ₂ =-CH ₃)	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	264.30	96.90	0.23	643
IX		Sulfamethazine (R ₁ , R ₂ =-CH ₃)	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	278.33	98.58	0.27	610
X		Sulfisomidine (R ₁ , R ₂ =-CH ₃)	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	278.33	99.87 ^{a)}	0.20 ^{a)}	416 ^{a)}
XI		Sulfadimethoxine (R ₁ , R ₂ =-OCH ₃)	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	310.33	97.12	0.12	646
XII		Sulfamonomethoxine (R ₁ =H, R ₂ =-OCH ₃)	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	280.31	99.89	0.18	622
XIII		Sulfamethoxypyridazine (R ₁ =-OCH ₃)	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	280.31	100.32	0.22	692
XIV		Sulfachloropyridazine (R ₁ =-Cl)	C ₁₀ H ₉ N ₄ O ₂ ClS	284.72	94.00	0.29	592

a) Ac₂O/AcOH=1/9

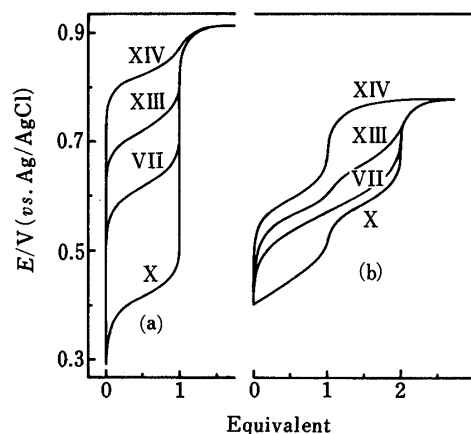


Fig. 1 Typical potentiometric titration curves of sulfa drugs in acetic anhydride (a) and in glacial acetic acid (b)

I~VI are close to XIV; VIII, XI and XII to VII, and IX to XIII (b).

塩基性が強くなった。一方クロルピリダジン(XIV),
チアジアゾール(I), イソオキサゾール(II, III), チア

ゾール(VI)などはN, O, S, Clなどの電子吸引性によって塩基性が極めて弱く, アミド(IV, V)はほとんど塩基性がないことが分かる。芳香族アミンをアセチル化すると氷酢酸中, 第1段の滴定曲線が消失したので, 芳香族アミンは含窒素環より塩基性が強いことが分かった。

塩化メチルロザニリンの色は, 無氷酢酸中でガラス電極電位及び酸性度の上昇につれて紫(550 mV)~青(650 mV)~緑(730 mV)~黄(780 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数値の平滑化を行うと, 終点での電位変化が30 mV ml⁻¹でも終点を確認することができた。

最適の非水溶媒(氷酢酸, 無氷酢酸又はその混液)中, サルファ剤をそれぞれ5回繰り返し過塩素酸で電位差滴定し, 平均含量(%)及び相対標準偏差(RSD%)をTable 1に示した。

本報は純品についての結果であるが, 共存物質の塩基

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 nonaqueous titration with 0.1 M perchloric acid in the mixture of acetic anhydride (Ac_2O), glacial acetic acid (AcOH), acetonitrile (CH_3CN) and dioxane at 25°C

Medium/ml		I			II			III		
AcOH	Dioxane	$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$	$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$	$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$
10	0	231	0.96	555	149	0.62	593	167	0.69	581
5	5	173	0.72	591	93	0.39	635	56	0.23	619

Medium		IV			V			VI		
		$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$	$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$	$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$
AcOH		209	0.67	581	217	0.70	574	333	1.07	544
CH_3CN		156	0.50	574	151	0.49	601	358	1.15	540
Dioxane		78	0.25	724						

Medium/ml		VII			VIII			IX		
AcOH	Ac_2O	$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$	$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$	$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$
10	0	562	1.80	565	191	0.61	502	(1st) 40 (2nd) 147	0.13 0.47	545 593
9	1	129	0.41	679	176	0.56	642	186	0.60	627
8	2	132	0.42	678	233	0.75	639	273	0.88	621
7	3	136	0.44	678	251	0.80	637	320	1.03	621
6	4	148	0.47	675	263	0.84	633	357	1.14	618
5	5	160	0.51	674	278	0.89	631	380	1.22	616
4	6	175	0.56	672	298	0.96	630	413	1.32	613
3	7	207	0.66	672	323	1.04	629	453	1.45	614
2	8	281	0.90	661	346	1.11	627	508	1.63	613
1	9	392	1.26	660	368	1.18	625	573	1.84	611
0	10	420	1.35	656	388	1.24	622	639	2.05	610

Medium/ml		X			XI			XII		
AcOH	Ac_2O	$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$	$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$	$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$
10	0	(1st) 108 (2nd) 234	0.35 0.75	444 583	77	0.25	609	37	0.12	613
9	1	684	2.19	455	159	0.51	660	244	0.78	654
8	2	822	2.64	443	195	0.63	649	247	0.79	648
7	3	942	3.02	434	223	0.71	648	252	0.81	646
6	4	1101	3.53	431	225	0.72	648	262	0.84	643
5	5	1242	3.98	430	234	0.75	646	271	0.87	641
4	6	1310	4.20	430	272	0.87	646	296	0.95	639
3	7	1361	4.36	421	302	0.97	644	333	1.07	636
2	8	1552	4.98	417	338	1.08	643	360	1.15	633
1	9	1639	5.25	416	392	1.26	641	430	1.38	629
0	10	insoluble			445	1.43	641	468	1.50	622

Medium/ml		XII			Medium/ml		XIV		
AcOH	Ac_2O	$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$	AcOH	Ac_2O	$\Delta E/\Delta v$	$\Delta^2 E/\Delta v^2$	$E_{0.5}$
10	0	(1st) 49 (2nd) 60	0.15 0.24	560 655	10	0	161	0.52	592
9	1	110	0.35	657	1	9	33	0.11	808
5	5	156	0.50	689	0	10	36	0.12	822
1	9	215	0.69	690					
0	10	250	0.80	692					

性が主薬のそれと明らかに異なる場合は、原則的に分別定量が可能である。

本報では 0.1 M 過塩素酸を用いているが、例えば氷酢酸中、試料(IV)の量及び過塩素酸の濃度を 1/5 にした場合、終点における電位変化 ($\Delta E/\Delta v$) は 120 mV ml⁻¹ に低下したが、明りような終点が認められた。

スルファニルアミド (-SO₂NH-) を弱酸としてメタノール溶液中、水酸化ナトリウムで電位差滴定した。IV 及び X について 5 回ずつ繰り返し測定した結果、平均含量及び相対標準偏差は過塩素酸滴定のそれらにほぼ一致した。しかしアルカリ規定液は二酸化炭素を吸収しやすいので注意する必要がある。

又サルファ剤の定量法としてジアゾ滴定法がある。サルファ剤の塩酸酸性溶液を 10°C で亜硝酸ナトリウム規定液で滴定し、定電圧分極電流滴定法で終点を求めた。平均含量は酸又はアルカリ滴定法のそれらに近似した。しかし終点の明りよう性は上述の電位差滴定法より悪く、相対標準偏差 (0.3~0.4%) も劣った。又ジアゾ滴定法は分解を防ぐため低温で行う必要があり、作業性に難点がある。

以下、各薬品について述べる。

3・1 5 員環化合物(I, II, III, VI)

チアジアゾール(I)、イソオキサゾール(II, III) 及びチアゾール(VI) は塩基性が弱く、これらの置換基を含むサルファ剤は氷酢酸中で芳香族アミン 1 モルが 1 当量の過塩素酸を消費し 1 段の滴定曲線を示し、定量することができた。しかし無水酢酸中では芳香族アミンがアセチル化されるので、滴定の終点が全く認められなかった。

3・2 アミド誘導体(IV, V)

スルファセトアミド(IV)、スルファベンズアミド(V) のアミド部はほとんど塩基性がなく過塩素酸滴定にかからなかった。しかし芳香族アミン部は氷酢酸、アセトニトリル溶液中、1 当量の過塩素酸によって 1 段の滴定曲線を示し、定量に用いることができた。なおジオキサン溶液中では半当量点におけるガラス電極電位 ($E_{0.5}$) が高く、当量点における電位変化 ($\Delta E/\Delta v$) が小さく、定量に適さない。

3・3 ピリミジン誘導体(VII~XII)

スルファジアジン(VII) は芳香族アミンとピリミジンとを含み氷酢酸中、2 当量の過塩素酸によって 1 段の明りような滴定曲線を示し、この条件が定量に最適であ

った。又 VII は氷酢酸-アセトニトリル (19:1) 溶液中 1 当量ずつ 2 段の滴定曲線を示すが、終点における電位変化が小さく、滴定に適さない。更に VII は無水酢酸中では芳香族アミンがアセチル化され、ピリミジン部が 1 当量 1 段の滴定曲線を与えるが、終点における電位変化は氷酢酸中より小さかった。

スルファメラジン(VIII) は VII と同様の性質を示すが、氷酢酸中 2 当量 1 段の終点よりも無水酢酸中 1 当量 1 段の終点のほうが明りようであり、定量に適している。

スルファメタジン(IX) は氷酢酸中 1 当量ずつ 2 段の滴定曲線を示すが、第 1 当量点よりも第 2 当量点のほうが明りようであった。その帰属を決めるため IX のアセチル体(IXa) を氷酢酸中で滴定したところ、1 当量 1 段の滴定曲線が得られ、その半当量点の電位 ($E_{0.5}$) は IX の第 2 段のそれに一致した。従って IX の第 2 段がピリミジン、第 1 段が芳香族アミンに帰属する。氷酢酸/無水酢酸の混合比を変えた場合、無水酢酸が多くなるほど $E_{0.5}$ が低くなり終点での電位変化が大きくなった。結局 IX の定量には無水酢酸が最適の溶媒である。

スルフィソミジン(X) は氷酢酸又はアセトニトリル中で 1 当量ずつ 2 段の滴定曲線を示すが、氷酢酸中では第 2 当量点、アセトニトリル中では第 1 当量点のほうが明りようであった。X とそのアセチル体(Xa) とを比較した結果、IX と同様に X の第 2 段がピリミジン塩基によることが分かった。氷酢酸/無水酢酸中で X は 1 当量 1 段の滴定曲線を示し、無水酢酸が多いほうが終点で明りようであるが、X は無水酢酸のみには溶けにくいので氷酢酸-無水酢酸 (1:9) が最適の溶媒であった。

スルファジメトキシ(XI) は氷酢酸中で 2 当量 1 段、アセトニトリル中で 1 当量ずつ 2 段の滴定曲線を示すが、終点での電位変化が小さく、定量に適さない。XI の定量条件としては無水酢酸が最良であった。

スルファモノメトキシ(XII) は氷酢酸-ジオキサン中で 2 当量 1 段、氷酢酸-無水酢酸中で 1 当量 1 段の滴定曲線を示したが、無水酢酸が最適の溶媒であった。

3・4 ピリダジン誘導体(XIII, XIV)

スルファメトキシピリダジン(XIII) は氷酢酸中で 1 当量ずつ 2 段の滴定曲線を示すが、定量には適さない。XIII とそのアセチル体(XIIIa) との比較から第 1 段が芳香族アミン、第 2 段がピリダジン塩基によることが分かった。

氷酢酸-無水酢酸系で XIII は 1 当量 1 段の滴定曲線を示し, 無水酢酸が最適の溶媒であった。

スルファクロロピリダジン(XIV) は氷酢酸中で 1 当量 1 段の滴定曲線を示すが, そのアセチル体(XIVa) はこれを示さないで, このピリダジン部は塩基性が弱く, 芳香族アミンのみが滴定されることが分かる。無水酢酸中で XIV 及び XIVa はピリダジン部に相当する 1 当量 1 段の滴定曲線を示すが, 定量には適さない。

実験に協力された特別実習生諸君に感謝する。

(1988 年 10 月, 日本薬学会中国四国支部大会及び
1989 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”, 改訂第 2 版, 田中善正, 大倉洋甫編, p. 272 (1987), (南江堂).
- 2) 朝日 豊, 田中正己, 美馬和子: 分析化学, **35**, 147 (1986).
- 3) 朝日 豊, 田中正己: 分析化学, **37**, 339 (1988).
- 4) 朝日 豊, 田中正己, 杉本真弓: 分析化学, **40**, 557 (1991).
- 5) 日本公定書協会編: “第十一改正日本薬局方解説書”, pp. B-264, B-658 (1986), (廣川書店).



Titration of sulfa drugs with perchloric acid in nonaqueous solution. Yutaka ASAH, Masami TANAKA and Mayumi SUGIMOTO (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University, 180, Nishihambouji, Yamashiro-cho Tokushima-shi, Tokushima 770)

Sulfa drugs were usually determined by alkaline titration or diazotization titration in Japanese Pharmacopoeia. Aim of this study was to confirm advantage of nonaqueous titration of sulfa drugs. Fourteen sulfa drugs were determined by potentiometric titration with perchloric acid in glacial acetic acid, acetonitrile and acetic anhydride. Sulfanilamides with very weak basic substituents such as sulfamethizole(I), sulfamethoxazole(II), sulfisoxazole(III), sulfacetamide(IV), sulfabenzamide(V), sulfathiazole(VI), sulfadiazine(VII) and sulfachloropyridazine(XIV) were titrated with 1 eq. perchloric acid per 1 mol bases in glacial acetic acid. Basic substituents such as pyrimidines and pyridazines in sulfamerazine(VIII), sulfamethazine(IX), sulfisomidine(X), sulfadimethoxine(XI), sulfamonomethoxine(XII) and sulfamethoxypyridazine(XIII) were titrated with 1 eq. perchloric acid per 1 mol bases in acetic anhydride immediately after the primary amino groups were acetylated. Standard deviation of this method was *ca.* 0.2%. It was estimated from the potential of glass electrode at the half equivalent point that the order of basic strength was sulfanilamide, dimethylpyrimidine(X, IX), methylpyrimidine(VIII), pyrimidine(VII) and chloropyridazine(XIV).

(Received July 22, 1991)

Keyword phrases

sulfa drugs; nonaqueous titration; potentiometry; weak base; glacial acetic acid solution; acetic anhydride solution.