

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Кислотно-основное титрование

ОФС.1.2.3.0014.15

в неводных средах

Взамен ст. ГФ XI, вып.1

Метод кислотно-основного титрования в неводных растворителях применяется для количественного определения веществ, титрование которых в воде затруднено или невозможно из-за их слабовыраженных в этой среде кислотно-основных свойств, малой растворимости, наличия в объектах анализа компонентов или примесей, полностью блокирующих возможность или нарушающих селективность титрования в водной среде.

В неводных средах кислотно-основные свойства различных веществ в сравнении с наблюдаемыми в воде могут сильно изменяться, причем эти изменения для различных классов веществ индивидуальны, что позволяет путем адекватного выбора среды обеспечивать не только самую возможность титрования, но и контролировать его селективность. Выбор среды позволяет регулировать кислотно-основные свойства веществ в растворах с целью создания оптимальных условий титрования.

Выбор растворителя при наличии необходимых литературных данных может осуществляться на основании величин констант титрования (K_T) или их показателей (pK_T). Эти величины позволяют прогнозировать не только возможность, но и точность титрования. Чем меньше величина K_T или больше величина pK_T , тем выше вероятность оптимизации условий титрования. Константа титрования определяется как частное от деления ионного произведения растворителя (K_i) на константу диссоциации растворенного вещества (K_A – для кислот, K_B – для оснований).

При титровании кислот:

$$K_T = K_i \cdot K_A^{-1}, \text{ т. е. } pK_T = pK_i - pK_A.$$

При титровании оснований:

$$K_T = K_A = K_i \cdot K_B^{-1}, \text{ т. е. } pK_T = pK_A = pK_i - pK_B.$$

При дифференцированном титровании смесей двух кислот или двух оснований:

$$K_T = K_{AII} \cdot K_{AI}^{-1} \text{ или } K_T = K_{AI} \cdot K_{AII}^{-1},$$

где индексы I и II обозначают последовательность нейтрализации.

Значения величин ионных произведений для ряда растворителей и константы диссоциации некоторых кислот и оснований в воде и в различных растворителях приведены в приложении (табл. 1, 2 и 3).

Для соединений, принадлежащих к одному классу, часто имеет место линейная зависимость между значениями pK_A в воде и неводном растворителе. Если эта зависимость изучена, ее можно использовать для предварительной оценки условий титрования в данном растворителе.

Оптимальные условия титрования для слабых кислот достигаются в основных растворителях, таких как пиридин, диметилформамид; а для слабых оснований – в кислых растворителях, таких как уксусная кислота, пропионовая кислота и уксусный ангидрид и, иногда, в нитрометане.

Соли некоторых органических и минеральных кислот могут быть оттитрованы как основания в кислых растворителях и, реже, как кислоты в основных растворителях.

Для отдельного титрования смесей кислот или оснований используют дифференцирующие растворители, т. е. растворители с величиной pK_i , обычно превышающей 15, не обладающие выраженными кислотно-основными свойствами, такие как кетоны, нитрилы, нитрометан.

В ряде случаев для титрования применяют смеси неводных растворителей, один из которых является апротонным (бензол, хлороформ и

др.). Присутствие апротонного растворителя уменьшает ионное произведение среды (K_i), что иногда способствует улучшению условий титрования.

При предварительном выборе условий кислотно-основного титрования конкретных веществ в неводных средах полезно руководствоваться таблицей.

Таблица – Растворители, индикаторы и титранты, рекомендуемые при кислотно-основном титровании в неводных средах

Растворители	Индикаторы	Титранты
Кислые Уксусная, пропионовая, муравьиная кислоты, уксусный ангидрид и их смеси с другими растворителями	Кристаллический фиолетовый, судан III, тропеолин OO, метиловый фиолетовый, нейтральный красный, малахитовый зеленый, диметиловый желтый	Раствор хлорной кислоты в уксусной кислоте или нитрометане
Основные Диметилформамид, пиридин, этилендиамин	Тимоловый синий, бромтимоловый синий, нафтолбензеин, нитроанилин	Растворы гидроксидов натрия и калия, натрия метилата, лития метилата, гидроксиды тетраэтил- и тетрабутиламмония в спирте метиловом или в его смеси с бензолом или толуолом
Дифференцирующие Ацетон, диоксан, нитрометан, метилэтилкетон, метанол, 2-пропанол, 2-метил-2-пропанол, диметилсульфоксид	Метиловый оранжевый, тимоловый синий, нейтральный красный, метиловый красный, бромтимоловый синий	Растворы хлористоводородной кислоты в спирте метиловом или в гликолевых смесях; растворы хлорной кислоты в нитрометане, метаноле или в гликолевых смесях; растворы, применяемые при титровании в основных растворителях

Как кислоты можно титровать: фенолы, барбитураты, сульфамиды,

аминокислоты, соли и другие соединения, способные к количественному депротонированию в основных растворителях.

Как основания можно титровать: амины, азотсодержащие гетероциклические соединения, амиды, соли и другие соединения, способные к протонированию в кислых растворителях.

В ряде случаев титрование возможно только в результате взаимодействия титруемого соединения со вспомогательным реактивом перед титрованием или в процессе титрования. В частности, при титровании как оснований солей галогеноводородных кислот (титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты), в титруемый раствор прибавляют в избытке ртути(II) ацетат, что приводит к образованию недиссоциирующих комплексных галогенидов ртути и эквивалентного количества легко и количественно протонирующихся ацетат-ионов. В среде уксусного ангидрида титруют как основания тем же титрантом соли хлористоводородной кислоты без использования ртути(II) ацетата, поскольку в этой среде в отсутствие воды количественно протонируются непосредственно хлорид-ионы, что в обычных растворителях неосуществимо.

Возможно титрование как оснований соединений, содержащих в молекуле азиридиновые или оксирановые циклы. Для его реализации необходимо присутствие в титруемом растворе избытка нуклеофилов – бромид- или йодид-анионов. Тогда при титровании в среде кислых растворителей или нитрометана (титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты) количественно и быстро происходит раскрытие азиридиновых или оксирановых циклов с присоединением протона и аниона-нуклеофила. Таким образом, соединения, содержащие эти циклы, титруются как основания, но процесс практически необратим, поскольку не приводит к образованию катионов определяемых соединений.

Титрование в неводных средах может быть проведено как с индикаторами, так и потенциометрически с использованием в качестве индикаторного стеклянного или любого другого электрода, обратимого по

отношению к протону. В качестве электрода сравнения обычно применяют либо хлорсеребряный, либо каломельный электрод. При проведении потенциометрического титрования целесообразно использовать электролитический мост, заполненный насыщенным раствором калия хлорида или лития перхлората в метаноле. Это предотвращает попадание воды в титруемый раствор и возрастание электрического сопротивления моста в процессе титрования. Использование лития перхлората, как контактного электролита, необходимо, если титрование оснований проводят в протогенной среде в присутствии ртути(II) ацетата или уксусного ангидрида, то есть когда попадание в титруемый раствор даже следов калия хлорида недопустимо.

При титровании в основных растворителях следует принимать меры для защиты титруемого раствора и особенно титранта от углекислого газа, содержащегося в воздухе. Титрование в этилендиаминах и пиридине лучше проводить в атмосфере инертного газа (азота или аргона).

Оптимальный объем титруемого раствора составляет от 30 до 50 мл, целесообразная величина расхода титранта в пределах от 5 до 9 мл.

В ряде случаев, особенно при меняющемся в процессе титрования составе среды и при инструментальной индикации точки эквивалентности, проведение контрольного опыта обычным путем неосуществимо. В таком случае проводят титрование двух разных навесок определяемого вещества. Величина разности расходов титранта на эти навески не должна быть меньше 5 мл. Расчет результата определения ведется по величине этой разности, отнесенной к разности навесок, что исключает ошибку, связанную с нецелевым расходом титранта, практически одинаковую при титровании каждой из навесок.

Приложение

Табл. 1 – Величины pK_i различных растворителей ($pK_i = -\lg K_i$) при температуре от 20 до 25 °С

№ п/п	Растворитель	pK_i
1	Серная кислота	3,62
2	Муравьиная кислота	6,1
3	Уксусная кислота	14,4
4	Уксусный ангидрид	14,5
5	Этилендиамин	15,3
6	Этиленгликоль	15,6
7	Формаид	16,7
8	Метанол	16,7
9	Пропиленгликоль	16,8
10	Диэтиленгликоль	17,5
11	Этанол	19,1
12	<i>n</i> -Бутанол	20,1
13	Метилцеллозольв	20,7
14	Изопропанол	22,0
15	Диметилацетамид	23,9
16	Нитрометан	24,0
17	<i>N</i> -Метилпирролидон	24,2
18	Пиридин	24,2
19	Диметилформаид	25,3
20	Метилбутилкетон	25,3
21	Метилэтилкетон	25,7
22	Ацетон	25,9
23	Ацетонитрил	32,2
24	Диметилсульфоксид	33,3

Табл. 2 – Величины pK_A кислот в различных растворителях ($pK_A = -\lg K_A$)

Кислота	Растворитель																				
	Вода	Метанол	Спирт 95 %	Бутанол	Изопропанол	Этиленгликоль	Пропиленгликоль	Метицеллозоль	Ацетон	Метилизобутилкетон	Метилэтилкетон	Формамид	Диметилформамид	Диметилсульфоксид	Ацетонитрил	Нитрометан	N-метилпирролидон	Пиридин	Уксусная кислота	Муравьиная кислота	Уксусный ангидрид
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Азотная	0,2	3,17	3,75								4,66					8,80		4,30	5,10		8,20
Ацетилсалициловая	3,50										16,30		11,30								
Барбитуровая	4,01																	6,67			
Бензойная	4,20	9,52	10,13	10,24		8,16	8,83	10,70	11,95		16,6	6,36	12,20	11,10	20,70	19,60	12,30	9,80			
Винная	3,03	7,40											8,90								
Дихлоруксусная	1,31	6,30	7,14	7,30	7,80	4,50			10,20		10,26				15,80	14,10	8,30				
Лимонная	3,10										10,1		10,60								
Монохлоруксусная	2,86	7,80	8,51	8,50	9,23	6,05		9,10	11,20		15,4	4,50	10,10	8,90	18,80	17,0	10,90				
Муравьиная	3,75		9,15					9,70			16,70	5,74	11,55				12,0	8,84			

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Никотиновая	4,73								16,60		15,0		10,80	9,60							
<i>n</i> -Аминобензойная	4,92																				
Пикриновая	0,80	4,80	3,93	4,50	3,70				3,17	11,0	3,70	1,33	3,65	1,0	11,0	10,50		3,65			
<i>n</i> -Нитробензойная	3,40	8,40	8,87	9,10	9,60				10,59			5,88	10,60	9,0	18,70	17,60	10,50	7,94			
<i>n</i> -Толуолсульфовая													1,55		5,30			2,68		0,34	
Салициловая	2,89	7,90	8,60	7,73				8,90	9,53		13,0	4,73	8,30	6,80	16,70						
Серная		1,44		3,42							5,48		3,10		4,60	5,10			4,25	0,58	4,90
Сульфадимезин	7,51								19,60		18,70		13,0								
Сульфадиметоксин	5,90																				
Трихлоруксусная	0,70	4,90	5,70	6,30				5,90	8,20		8,86	1,46	10,60								
Уксусная	4,75	9,70	10,41	10,35	11,35	8,32	9,10	11,10	12,55		16,6	6,91	13,50	12,60	22,30	20,50	13,30	11,44			
Фенилуксусная	4,31					8,06	8,78					6,57	12,90	11,60		20,10					
Фенобарбитал	7,21								19,20		13,30		13,40	10,98							
Хлористоводородная	0,8	1,05	1,95		3,10				8,90		8,30				6,20	8,10	4,08	5,40	5,30	0,89	8,30
Хлорная									2,90		2,20				1,90	2,23		3,23	2,70	0,28	0,90

Табл. 3 – Величины pK_A оснований в различных растворителях ($pK_A = pK_i - pK_B = pK_T$)

Основание	Растворитель																	
	Вода	Метанол	Спирт 95%	Этиленгликоль	Пропиленгликоль	Метицеллозольв	N-метилпирролидон	Муравьиная кислота	Уксусная кислота	Уксусный ангидрид	Ацетон	Метилэтилкетон	Метилизобутилкетон	Формамид	Диметилформамид	Диметилсульфоксид	Нитрометан	Ацетонитрил
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Аденин	9,90					13,70												
Аммиак	9,30					11,70			10,10						9,45	10,50	15,70	16,46
Анилин	4,58	6,10	5,70	6,12	6,12			5,49	8,60		5,92		9,63	4,10	4,36	3,60	9,07	10,56
Ацетамид	0,48								6,75	8,60					9,50			
Ацетанилид	0,40								6,80	7,30								
Бензиламин	9,62					11,30												
Гидразин	8,11					11,10												
Гуанозин	12,40					15,0												

Продолжение табл. 3

Дибазол	4,20								9,00					6,40				
Димедрол	8,20													7,70				
Диметиламин	10,60							10,0						10,40		17,96	18,73	
Диметиланилин	5,10	4,50	4,40					9,93		4,91	6,20				2,51	11,04		
Дифениламин	0,90	3,18						7,45		3,87						5,24		
Диэтиламин	10,90					12,20	9,20	5,19	10,10			13,44		10,10	10,50	17,95	18,70	
Диэтиланилин	6,52							10,20	10,60	6,26	7,20							
Кодеин	8,00	8,60	11,40	9,38				5,11		10,80	9,62	11,18			8,30			
Кофеин	0,60							5,17		6,30								
Мочевина	0,20							4,67	7,65	9,36								
α-Нафтиламин	3,92	5,66	5,10					5,05	9,60		5,42	6,38						
Новокаин	8,80									11,30					8,60			
Папаверин	5,90	6,92		7,25						10,80	8,03				6,60			
Пилокарпин	6,80									10,90								
Пиперидин	11,20	11,0	12,51	12,52	11,71		10,40		10,1		12,24	13,48		11,08	10,40		18,22	18,92
Пиридин	5,15	5,54	4,30	5,92	5,69			5,50	10,0	9,90	5,77	6,94		4,43	3,30	3,40	12,16	19,33
Промедол	8,40									11,30		14,40			8,20			

Продолжение табл. 3

Теобромин	0,10							5,26		6,10								
Теофиллин	2,60									6,60								
Трибутиламин	9,85								10,10								17,77	18,10
Триэтиламин	10,70			11,15	10,87		8,70		10,20	11,50	11,62	12,40		9,99	9,25	9,0	18,35	18,46
Цитидин	9,80					13,20												
Эфедрин	9,70			11,29						8,90								