

化学分析における基礎技術の重要性(5)

Importance of The Basic Technique on Chemical Analysis (5)

—中和滴定の基礎技術—

— Neutralization Titration —

関東化学株式会社 検査部 井上 達也
TATSUYA INOUE

Inspection Dept. Kanto Chemical Co., Inc.

1. はじめに

中和滴定は、試薬の試験において頻繁に使われる手法で、各種の前処理や検出系等と組み合わせると実に多様である。本稿では、試薬の試験に用いられる主要な中和滴定を紹介し、その精度を維持するための留意点について触れることとする。

2. 中和滴定の種類

中和滴定は、酸またはアルカリをアルカリまたは酸で滴定する試験方法で、一見単純に感じられるが、実は裾野が極めて広く、試薬の試験ではとても重要性が高い方法である。

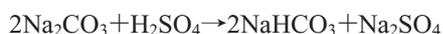
2.1 直接滴定

中和滴定の代表例として、日本薬局方ではWarder法により、試薬のJIS規格ではWinkler法により、水酸化ナトリウムと炭酸ナトリウムを同時に定量し、水酸化ナトリウムの純度を求めるという試験方法がある。

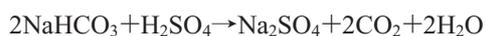
(1) Warder法

フェノールフタレインとメチルオレンジを指示薬として、水酸化ナトリウムを酸で滴定する方法であるが、以下の2段階の反応に基づく。

① フェノールフタレインでの終点(1段目)



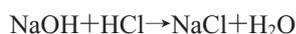
② メチルオレンジでの終点(2段目)



(2) Winkler法

JIS K 8576水酸化ナトリウムでは、塩化バリウムを加え、フェノールフタレインとプロモフェノールブルーを指示薬として、酸で滴定するが、以下の2段階の反応に基づく。

① フェノールフタレインでの終点(1段目)



② プロモフェノールブルーでの終点(2段目)



両者の違いは、Winkler法は塩化バリウムを加えることであらかじめ炭酸塩を炭酸バリウムの形で沈殿させ、1段階目の反応に関与させない点にある。炭酸の存在は、指示薬の鋭敏さを低下させるという弊害があるので、終点の鋭敏さの点から後者がわずかに優っている。

2.2 ホルマリン添加法

試薬には、酢酸アンモニウム、塩化アンモニウムなど多くのアンモニウム塩があり、そのほとんどがホルマリン添加法により純度が試験されている。

JIS K 8116塩化アンモニウムの場合、あらかじめ中和したホルマリン溶液を加え、アンモニウムと中和滴定に関与しないヘキサメチレンテトラミンを形成させ、遊離した酸をアルカリで滴定して純度を求める。



(X: Cl, CH₃COO など)

この方法の特徴は、操作がいたって簡単な点にあるが、ホルマリンは、空气中で酸化され遊離酸を形成するため、前もって中和することが重要である。

2.3 間接滴定法

りん酸の濃度試験の場合、日本薬局方等では直接滴定を行なうが、試薬のJIS規格では塩化ナトリウムを加え間接的な滴定が行われる。間接的という表現は、適切でないかもしれないが、本稿ではこのように区別する。

JIS K 9005りん酸の試験では、塩化ナトリウムを加え、15℃に保ちながらアルカリで滴定するが、次の反応式で表されるように、塩化ナトリウムを加えることでまず塩酸が生成し、この塩酸がアルカリで間接的に中和滴定される。15℃に保つ理由は塩酸の揮散を防ぐためである。この種の滴定は、電離度が低くアルカリとの反応速度が遅い酸に対して、終点が明瞭かつ反応速度が速くなるという利点がある。



電子工業では、数種類の酸を混合した様々な混酸が製造プロセスで頻繁に用いられる。これらの濃度試験においても、硝酸、りん酸、酢酸が混合されていれば、アルカリとの反応速度が速い硝酸が常に滴定されたナトリウムを受けて、電離度の低い酸にそれを受け渡していると考えられる。その結果として、りん酸、酢酸の混合液の滴定においては終点が不明瞭であるが、そこに硝酸が加わると各終点が明瞭になる。終点が明瞭でない場合、こうした方法が利用できることが多い。

2.4 マクロケルダール法

有機試料の窒素分を分解してアンモニウムにし、図1の蒸留装置でアンモニアとして取り出し、酸で滴定するマクロケルダール法も重要な試験方法である。

JIS K 8731尿素の純度試験の場合、試料を硫酸で加熱分解して硫酸アンモニウムを生成させ、蒸留装置内で水酸化ナトリウム溶液を加えてアルカリ性とし、加熱してアンモニアガスを蒸留する。硫酸を入れた受器にガスを吸収させ、受器内の過剰な硫酸を水酸化ナトリウム溶液で滴定する方法が採用されている。

ここで重要なポイントは蒸留にある。蒸留といえば蒸気が移動するイメージが強いと思うが、この蒸留の場合、実は最初の1滴が受器に落ちる頃には、アンモニアガスの80~90%はすでに受器に到達している。もちろん加熱の仕方やアンモニアガスを発生させるために加えるアル



図1 アンモニア蒸留装置

カリの量にもよるが、アンモニアガスの回収率は、ある程度加熱された時点から受器内に導入されて出てくるアンモニアを効率よく捕集するため、その気泡の大きさの調節の仕方に大きく左右される。試験の精度を上げるならば、受器の硫酸に流出ガスが吸収されやすいように、なるべく小さな気泡がゆっくり発生するように工夫すべきである。もともとアンモニアガスは、熱を加えない状態でも簡単に追い出すことができる。アンモニア水及び塩酸について、それぞれエアードポンプで空気を送り、エアレーションにより追い出されるガスの濃度の時間変化を追跡した結果を図2に示す。アンモニア水は、塩酸と異なり完全に揮散して残留濃度がゼロになることがわかる。

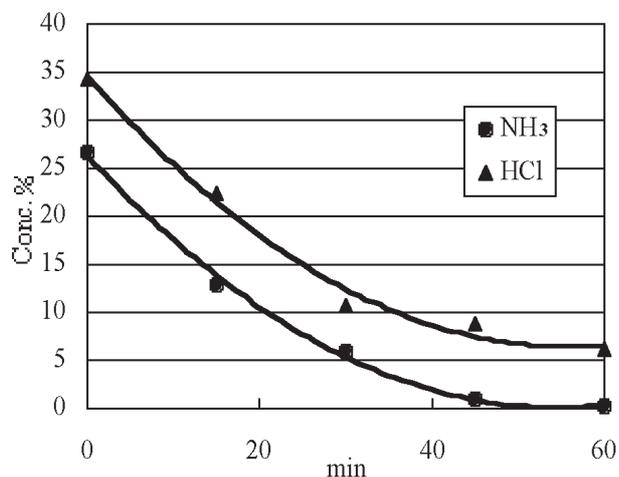


図2 エアレーションによる濃度変化

2.5 イオン交換滴定法

硫酸ナトリウムなどの中性の塩類の純度試験では、イオン交換滴定法が用いられている。JIS K 8987硫酸ナトリウムの純度試験では、試料溶液を強酸性陽イオン交換樹脂 (H形) カラムに通し、溶出する硫酸を水酸化ナトリウム溶液で滴定する方法が採用されている。この試験のポイントは、強酸性陽イオン交換樹脂 (H形) の洗浄において、酸で十分洗浄し、次に水で酸が残存しないように十分洗うことである。カラムの材質については、一般的にガラス製が使いやすいが、ふっ素化合物の試験に用いる場合には、ふっ素化合物がガラスを腐食するため樹脂製のカラムを使用する。

2.6 非水滴定法

中和滴定による試薬の試験で、重要な位置を占めている方法の一つに非水滴定 (非水溶媒滴定) があり、主にアミノ酸や弱酸塩類の純度試験に用いられる。JIS K 8372酢酸ナトリウムの純度試験では、試料を酢酸に溶解し、過塩素酸 (酢酸溶媒) で電位差滴定を行なう方法が用いられている。日本薬局方ではクリスタルバイオレット (塩化メチルロザニリン) などの指示薬が用いられる。クリスタルバイオレットを用いる場合、終点の色は必ずしも紫から緑になるとは限らず、試料によって終点の色が異なる。日本薬局方のカフェインのように、黄色が終点になることもある。本来、酢酸ナトリウムはpH値7.5~9.0のほぼ中性の塩であるが、酢酸溶媒中では酢酸とナトリウムの電離度の差から、まるで強アルカリのように中和滴定が可能となる。この分野は奥が深いため、興味のある方は是非専門書に目を通していただきたい。

JIS K 9101 L-アラニンも酢酸ナトリウムと同様の方法で純度が試験されるが、滴定に当っては注意を要する。重要なポイントは使用する過塩素酸 (酢酸溶媒) そのものにある。通常過塩素酸 (酢酸溶媒) は、過塩素酸 (70%) に無水酢酸を加え、過塩素酸に含まれる水を酢酸に変えてから、さらに酢酸を加えて濃度を調整する。この際、非水滴定と称するにも関わらず、わずかながら過剰の水分を残す必要がある。即ち、無水酢酸が存在すると滴定の際滴定対象であるL-アラニンのアミノ基をアセチル化し、過塩素酸との反応を阻止するため、実際よりも低い純度となってしまうのでこのような工夫が必要となる。

また、酢酸に溶けにくい試料の場合、ぎ酸を代りに用い

ることがあるが、ここで注意すべきは、ぎ酸の濃度である。JIS K 8264ぎ酸には2種類の濃度が規定されているが、非水滴定では98.0 %以上のぎ酸を使用されたい。くれぐれも88.0~92.0%のぎ酸を用いないよう留意いただきたい。

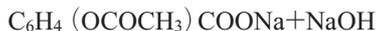
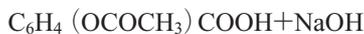
他の事例として、ハロゲン化水素の妨害を受けやすい過塩素酸 (酢酸溶媒) 滴定の場合、アミンのハロゲン化水素塩の純度試験では、かつてはハロゲン化水素をマスキングする目的で水銀化合物を加えていたが、環境問題を回避して逆滴定法が徐々に導入されるようになった。JIS K 9050 L-ヒスチジン塩酸塩一水和物の場合、試料をぎ酸で溶解後、過塩素酸 (酢酸溶媒) を加え、沸騰水浴上で加熱し、酢酸ナトリウム (酢酸溶媒) で過剰の過塩素酸 (酢酸溶媒) を逆滴定している。

2.7 逆滴定

試薬の中には水に溶けにくく、アルカリ塩にすれば溶解するものもある。このような試薬の純度試験には、一般的に逆滴定が用いられる。

JIS K 8887無水フタル酸の純度試験では、試料に1 mol/L水酸化ナトリウム溶液を加えて、フタル酸イオンとして溶解し、0.5 mol/L硫酸で過剰の水酸化ナトリウムを滴定する方法が用いられている。特に困難を伴う試験方法ではないが、アルカリに溶解する際、時間が掛かると二酸化炭素の吸収の影響を受けるため、この影響の補正を含め空試験の必要がある。

JISのほか、日本薬局方アスピリンの純度試験でも、アスピリンに過剰のアルカリを加え、中和を通り越して更にエステル結合もけん化し、次いで過剰のアルカリを硫酸で滴定するという興味ある方法を採用している。



多数ある中和滴定のなかでも、逆滴定を巧みに組み合わせ利用している珍しい事例といえる。

2.8 質量ビュレットを用いた滴定

一般試薬とは一線を画しているが、JIS K 8005容量分析用標準物質では、その純度試験として、電位差滴定による中和滴定が採用されている。この試験の特徴は、反応ではなく使用する器具にあり、図3のような質量ビュレツ

トが使われ、滴定量も質量(g)に変わる。質量ビュレットによれば、温度変動の影響は受けず、さらに有効数字も容量分析では4桁(例えば25.34 mL)であるのに対し、6桁(例えば25.1234g等)まで得られ、精度を必要とする標準物質の純度試験には不可欠な器具といえる。

JIS K 8005容量分析用標準物質の純度試験では、より上位の標準物質と値付けする試料を同時に滴定するため、滴定溶液のファクターを考慮する必要がない。

他にも中和熱を測定し終点を決定する熱量滴定等、中和滴定にはユニークな方法がある。



図3 質量ビュレット(質量測定中の写真)

2.9 その他の中和滴定

JIS規格収載品でやや変わった中和滴定を適用している事例がある。JIS K 8866四ほう酸ナトリウム十水和物では2種類の純度試験が適用され、両者の試験結果が規格に適合して合格となる。

(a) 試料2 g(0.1 mgの桁まではかる)を二酸化炭素を含まない水100 mLに溶解し、0.5 mol/L塩酸でpH4.0まで滴定(B液) [(b)の試験に用いる]。反応式を次に示す。



(b) (a)のB液にマンニトール20 gを加え、1 mol/L水酸化ナトリウム溶液で滴定(指示薬:フェノールフタレイン溶液)。別に空試験を行い、滴定量を補正する。反応式を次に示す。



(a)の中和反応により生じたオルトほう酸を(b)で中和滴定し、メタほう酸ナトリウムに変えるものである。(b)の操作で、マンニトールのほかに、グリセリン、あるいは糖類のような多価アルコール化合物を用いてもオルトほう酸が強い塩基酸として働くので中和滴定が可能である。このように2種類の滴定を組み合わせ、確認試験を兼ねた純度試験が実用されている。

3. 試薬の純度規格と試験結果

試薬を使うお客様から、なぜ純度が100%を超える場合があるのかと質問されることがある。他の公定書では、例えば上限100.5%のように記載されていることが多いが、JISの試薬では若干ルールが異なる。通常、ラベルには純度99%以上のように表記されているため、上限があることがあまり認識されていない。その上限についての規定は、JIS K 8001試薬試験方法通則の規格値の項で述べられており、「純度試験項目において、規格値として適合下限だけを規定している場合は、その適合上限は101%又は $[100 + (100 - \text{規格値})]\%$ のいずれか小さいほうとする」と規定している。純度が100%を越す原因は様々であるが、主なものを次に例示する。

結晶水に起因する例として、加熱乾燥の工程で加熱し過ぎたり、その物質が風解性のため結晶水を失ってしまったような場合、結晶水の付いた分子量から純度を計算するため、100%を超えてしまうことがある。

不純物に起因する例として、分子量の大きなナトリウム塩をナトリウムから純度試験する場合、合成原料起因の分子量の小さなナトリウム塩が不純物として含まれていれば、少量であっても計算上化合物の分子量が異なるため、100%を超えることがある。

また、使用する指示薬が中間色を持たない場合、滴定量がわずかに過剰になることがある。このように計算値として表わされる純度は、100%を超える可能性が常に存在する。

4. 中和滴定の精度

ビュレットを用いる最も基本的な中和滴定の精度を以下に述べる。表1に示すデータは、QS9000の要求事項で試験の精度を確認した時の試験結果である。試料は試薬の酒石酸で、 $n=30$ の併行精度と日間再現精度のデータを求めた。試験方法は、試料を量りとして水に溶解し、指示薬を加えて水酸化ナトリウム溶液で滴定する最も基本的な操作である。1回の滴定に要した時間は約6分(秤量3分+滴定3分)ほどであり、10回毎に休憩することで有効なデータを得ることができた。

当初、3時間半連続で $n=30$ の試験を実施したところ $n=20$ 付近から徐々に精度の低下が認められ、精神的疲れの影響と判断できたので、 $n=10$ ごとに15分程度休憩し、表1のデータを得た。

表2に本試験の基本統計量を示す。

表1 酒石酸の純度試験の併行精度

n	純度%	n	純度%
1	100.08	16	100.07
2	100.10	17	100.08
3	100.08	18	100.09
4	100.07	19	100.08
5	100.11	20	100.08
6	100.11	21	100.07
7	100.09	22	100.09
8	100.11	23	100.10
9	100.07	24	100.09
10	100.06	25	100.07
11	100.08	26	100.08
12	100.08	27	100.10
13	100.09	28	100.09
14	100.10	29	100.10
15	100.08	30	100.09

表2 酒石酸の純度試験の基本統計量

サンプル数	30
合計	3002.59
平均値	100.0863
標本標準偏差	0.0133
不偏分散	0.0002
標準偏差	0.0130
分散	0.0002
範囲	0.05
最小値	100.06
最大値	100.11
中央値	100.085
尖度	-0.6344
歪度	0.1672
標準誤差	0.0024
変動係数	0.0001
母平均の区間推定	信頼度95%
下限値	100.0814
上限値	100.0913
母標準偏差の区間推定	信頼度95%
下限値	0.0106
上限値	0.0177

ISO 17025を取得している筆者らの試験所では、滴定用塩酸及び水酸化ナトリウム溶液を標定する際、 $n=3$ のばらつきの幅が0.0003~0.0007であることから、本試験でも同等の精度が得られた。

またこの結果も、試薬の純度が100%を超える事例があるが、表2のデータから、100%を超える理由は、偏りに起因するものであり、ばらつきに起因するものではないことが十分理解していただけよう。

次に日間再現精度のデータを表3に示す。

条件として、2人の試験者が、2つの試料(別ロット)を3日間にわたりそれぞれ $n=3$ で試験した。最大のばらつきを

表3 酒石酸純度試験の日間再現精度

試験者	日付	力価	ビュレット	試料	純度%
A	8.16	1.006	41	1	100.08
					100.06
					100.08
				2	100.10
					100.08
					100.08
	8.17	1.005	41	1	100.06
					100.08
					100.10
				2	100.09
					100.12
					100.07
	8.18	1.005	29	1	100.10
					100.06
					100.07
2	100.07				
	100.10				
	100.12				

観測するため、試験日ごとにビュレット及び滴定溶液のロットを変えて試験を実施した。紙面の都合上1人分のデータのみを記載するが、2つの試料の各平均値で比較すると2人の差は、最大0.04%であった。

この結果から、管理が一定水準に達すれば試験の頑健性(堅牢性)が強化され、信頼性のある結果が得られるようになることがお分かりいただければ。

次にロット内の均質性を確認するため、小分けした同一ロット品5試料について各n=5で純度試験を実施したが、結果は表4に示すように高い均質性を示した。

また、酒石酸の純度試験の不確かさの要因を図4のと

表4 酒石酸の均質性確認

試料n	1	2	3	4	5	平均値%	RSD%
1	100.08	100.05	100.09	100.07	100.08	100.07	0.015
2	100.07	100.11	100.06	100.09	100.08	100.08	0.019
3	100.06	100.06	100.10	100.11	100.09	100.08	0.023
4	100.08	100.09	100.10	100.08	100.07	100.08	0.011
5	100.07	100.07	100.09	100.08	100.11	100.08	0.017

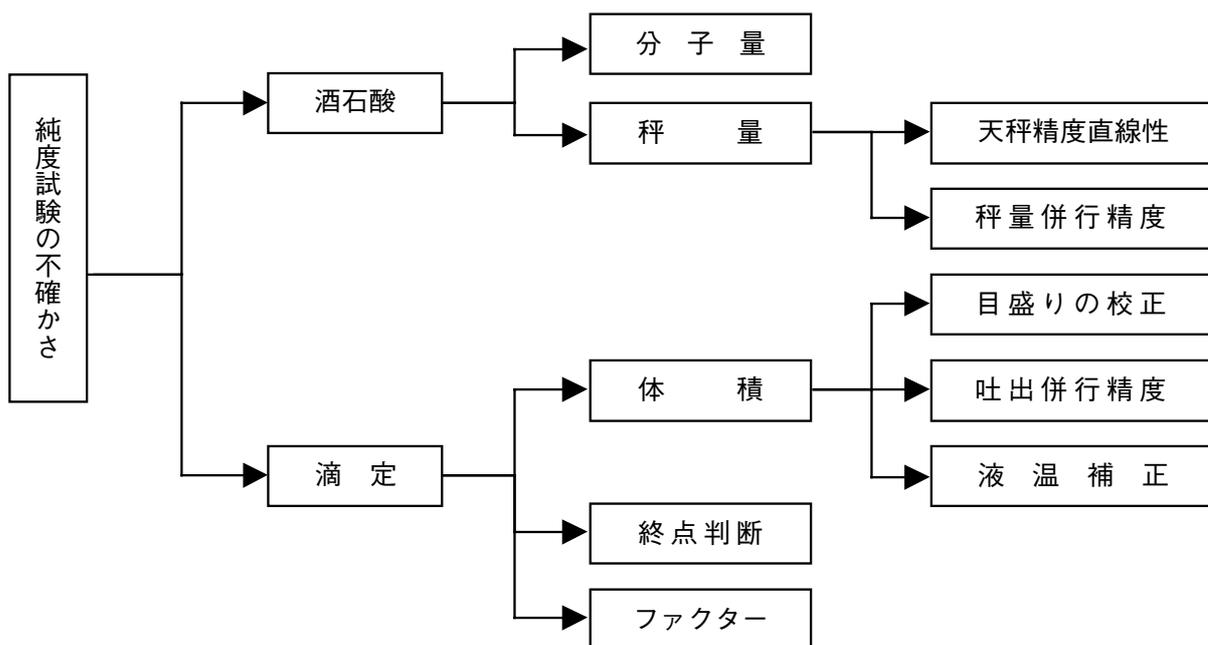


図4 酒石酸の純度試験の不確かさの要因

おり解析し、各要因について不確かさの見積りを行なってみた。その結果を表5に示す。

酒石酸の純度試験における不確かさは次のようになった。(100.08±0.17) % ($k=2$)

以上のように中和滴定は、基礎技術を高め、適切な管理を実施すれば、高い精度を出すことができる。不確

かさの要因として挙げなかったが、水の炭酸吸収対策、秤量時の静電気対策、室温変動対策等を適切に管理することで上記の結果が得られている。決して、滴定操作だけで精度が保てるわけではない。

5. おわりに

神の手を持つといわれる日本人脳外科医のドキュメンタリーを見て、技術者とは何かを再認識させられた。やはり、深い知識と経験、そしてそれを具現化するテクニックが備わることが望ましい。さらに、患者の症状は多種多様であり、この脳外科医の解析力と決断力はすばらしいものであった。試験精度を向上させることもこれに似ていると感じる。やはり、解析力が大きなウェイトを占めるだろう。データを解析し、重要ポイントを見つけだし、適切な管理に結び付けられるかが分かれ目となる。不確かさの推定が徐々に一般化してゆく状況ともなれば、ますます基礎技術が重要となるだろう。

表5 酒石酸の純度試験の不確かさの見積り

項目	単位	値	u as SD	u as RSD
秤量	g	2	0.000128	0.0000640
NaOHファクター	—	1.000	0.000465	0.0004650
分子量	g/mol	150.0864	0.00212	0.0000141
滴定量	mL	24.88	0.019	0.0007637

THE CHEMICAL TIMES 200号発刊にあたって

「THE CHEMICAL TIMES」は昭和25年(1950年)3月の創刊以来、学術誌として半世紀以上の永きにわたり関東化学と共に歩んできました。この間多くの読者の皆様のご愛顧を賜り、お蔭さまをもちまして、今号をもって200号の発刊を迎えるに到りました。

今後さらに読者の皆様に親しまれ、記憶に残る「THE CHEMICAL TIMES」をめざし、化学、医薬、物理、生物その他幅広い分野でご活躍の諸先生方をご紹介できますよう、編集委員一同努力していく所存です。

今後とも本誌をご愛顧下さいますようお願い申し上げます。

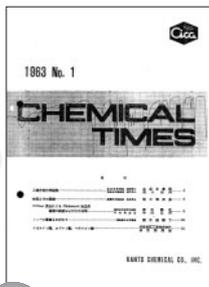
【創刊号からの誌面サイズと表紙の変遷】

創刊以来のB5版誌面を、平成15年、2003-No.1(通巻187号)をもってA4版に変更いたしました。

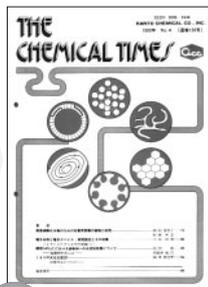
また同時に5回目の表紙変更を行い、従来のイメージを一新し、高山植物のシリーズで毎号表紙写真を差し替え致しております。ご覧になってひと時のなごみをお楽しみ下さい。



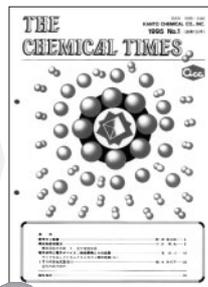
初代 1号~26号
S25(1950)3月
~S37(1962)10月



第2代 27号~100号
S38(1963)1月
~S56(1981)4月



第3代 101号~154号
S56(1981)7月
~H6(1994)10月



第4代 155号~186号
H7(1995)1月
~H14(2002)10月



第5代 187号~