**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**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 (*К*т)илиих показателей (р*К*т)*.* Эти величиныпозволяют прогнозировать не только возможность, но и точность титрования. Чем меньше величина *К*т или больше величина р*К*т, тем выше вероятность оптимизации условий титрования. Константа титрования определяется как частное от деления ионного произведения растворителя (*К*i) на константу диссоциации растворенного вещества (*К*А – для кислот, *К*В – для оснований).

При титровании кислот:

*K*T = *K*i ∙ *K*A-1, т. е. p*K*T = p*K*i − p*K*A.

При титровании оснований:

*K*T = *K*A = *K*i ∙ *K*B-1, т. е. p*K*T = p*K*A = p*K*i − p*K*B.

При дифференцированном титровании смесей двух кислот или двух оснований:

$K\_{T}= K\_{AII} ∙ K\_{AI}^{-1}$ или $K\_{T}= K\_{AI} ∙ K\_{AII}^{-1}$ ,

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 р*К*А 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 раздельного титрования смесей кислот или оснований используют дифференцирующие растворители, т. е. растворители с величиной р*K*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 (*К*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** |
| КислыеУксусная, пропионовая, муравьиная кислоты, уксусный ангидрид и их смеси с другими растворителями | Кристаллический фиолетовый, судан III, тропеолин ОО, 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 калияхлорида 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 этилендиамине 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 pKi различных растворителей (pKi = −lg Ki) при температуре от 20 до 25 °С

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№ п/п** | Растворитель | **p*K*i** |
|  | Серная кислота  | 3,62 |
|  | Муравьиная кислота  | 6,1 |
|  | Уксусная кислота  | 14,4 |
|  | Уксусный ангидрид  | 14,5 |
|  | Этилендиамин  | 15,3 |
|  | Этиленгликоль  | 15,6 |
|  | Формамид  | 16,7 |
|  | Метанол  | 16,7 |
|  | Пропиленгликоль  | 16,8 |
|  | Диэтиленгликоль  | 17,5 |
|  | Этанол  | 19,1 |
|  | *н*-Бутанол  | 20,1 |
|  | Метилцеллозольв  | 20,7 |
|  | Изопропанол  | 22,0 |
|  | Диметилацетамид  | 23,9 |
|  | Нитрометан  | 24,0 |
|  | *N*-Метилпирролидон  | 24,2 |
|  | Пиридин  | 24,2 |
|  | Диметилформамид  | 25,3 |
|  | Метилбутилкетон  | 25,3 |
|  | Метилэтилкетон  | 25,7 |
|  | Ацетон | 25,9 |
|  | Ацетонитрил  | 32,2 |
|  | Диметилсульфоксид  | 33,3 |

Табл. 2 – Величины р*К*А кислот в различных растворителях (p*К*А = − lg *К*А)

|  |  |
| --- | --- |
| **Кислота** | Растворитель |
| Вода | Метанол  | Спирт 95 %  | Бутанол | Изопропанол  | Этиленгликоль  | Пропиленгликоль  | Метилцеллозольв  | 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 |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 |  |  |  |  |  |  |  |
| *п*-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 |  |  |  |
| *п*-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 |  |  |  |
| *п*-Толуолсульфоновая  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 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 |

 *Продолжение табл. 2*

Табл. 3 – Величины р*К*А оснований в различных растворителях (p*К*А = p*К*i − p*К*В = p*К*Т)

| Основание | Растворитель |
| --- | --- |
| Вода | Метанол  | Спирт 95% | Этиленгликоль | Пропиленгликоль | Метилцеллозольв | 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 |  |  |  |  |  |  |  |  |