

藥學學報第3卷第3期抽印本

Reprinted from

Acta Pharmaceutica Sinica Vol. 3, No. 3 pp. 229-234, 1955

幾種含氮有機藥物中氮含量的容量測定法

何雲漢 戴蘭馥 湯騰漢

科學出版社

1955年12月

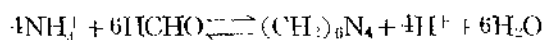
幾種含氮有機藥物中氮含量的 容量測定法*

何雲漢 戴蘭馥 湯騰漢

含氮有機藥物為數甚多，有一部分各國藥典已有了規定測定的方法，還有一部分尚無一定測定的方法。如非那西汀、咖啡因、茶鹼等，方法比較麻煩，結果難得令人滿意；如巴比妥等，英、美、日等藥典都用提取法；核黃素的測定，美國藥典係用螢光法；英、日藥典係用凱氏法測定氮的含量。都不是理想的方法，如提取法不但手續麻煩，而且不易得到準確的結果。

螢光法所用儀器，非普通試驗室所能置備；凱氏法不但蒸餾麻煩費時，同時有的含氮有機物不容易或者不能使全部的氮變為氨。於是我們就中國藥典中含氮藥物尚無一定測定方法者十四種，用凱氏直接滴定法測定其氮含量，其中有幾種所得的結果與理論值相差較大，為了要證明這幾種藥物未能破壞完全，抑是有一部分氮變成揮發性的氮化合物，我們進行了凱氏杜馬氏連接裝置的試驗。

凱氏直接滴定法^[1,2]的基本原理是有機物經破壞後，先將過量的硫酸用氫氧化鈉中和，生成的硫酸銨與甲醛作用，其反應如下：



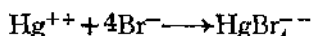
然後再用 0.1N NaOH 溶液來滴定，計算氮的含量，這方法不經過蒸餾，簡便省時，其效果與原凱氏方法相同。但是有許多有機化合物，如亞硝基化合物、偶氮化合物等，必須先經過處理，有的有機化合物不能用凱氏方法測定其氮含量^[3]；凱氏杜馬氏連接裝置^[4]則可以測定任何含氮有機物，生成的硫酸銨照凱氏原方法測定其氮含量，生成之揮發性的氮化合物經紅熱銅絲還原變為氮，測定其體積以計算總的氮含量。茲將試驗經過及結果報告於下。

* 1955年6月27日收到。

試驗和結果

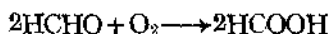
(一) 凱氏直接滴定法的試驗

称取約 0.1 克或相当於 4 毫克当量氮值的样品(已經乾燥者),通过一長頸漏斗進入一 100 毫升的凱氏燒瓶中,加接觸劑 1.00 克(硫酸鉀 1 分和紅色氧化汞 0.03 分的混和粉末),加 5 毫升硫酸,斜置瓶身加熱,至溶液澄清为止(必要時可添加適量硫酸以補不足,但不可超过 15 毫升)。破坏作用完成後,放冷,小心加進 30 毫升水,振搖,使固体完全溶解,移進一 250 毫升的錐形瓶中,再用 50 毫升水分次洗滌凱氏燒瓶,洗液併進錐形瓶中,加進 60% 溴化鈉溶液 1 毫升,其作用为在中和作用中形成一複离子,以防止汞化合物產生沉澱:

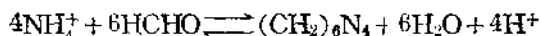


加二滴甲基紅,用 10N 氫氧化鈉溶液中和过量的硫酸至甲基紅剛要轉變成黃色为止,煮沸三分鐘,以驅除 CO_2 ,这是由於氫氧化鈉置於空气中能生成碳酸鈉,待冷,滴進 10N NaOH 到甲基紅剛巧呈黃色,用 1N 硫酸溶液滴進,使回復淡紅色,然後自滴管滴進 0.1N NaOH 到甲基紅的終點为止,以上係中和作用的手續。

取 3 毫升 6M 的甲醛溶液,加進一滴 0.03M 酚酞作指示剂,用 0.1N NaOH 滴至微呈淡紅色,中和甲醛的作用是由於甲醛在空气中放置時漸漸產生蟻酸的緣故:



將中性的甲醛液加進錐形瓶中,此時溶液变为紅色,溶液的 pH 值約为 6,並不致引起任何顯著誤差。



放置十分鐘,用 0.1N NaOH 滴定,至呈酚酞的微紅色为止。

作一空白試驗,所消耗 0.1N NaOH 約为 0.05 毫升。

計算:
$$\frac{\text{NaOH } N [\text{NaOH, 毫升} - \text{NaOH, 毫升(空白)} \times 0.0014]}{\text{样品重}} \times 100 = N\%$$

實驗結果見表 1。

說明:

1. 用凱氏直接滴定法進行有机含氮藥品中的氮含量測定,其優點在於時間上較凱氏原法經濟。

2. 在中和作用手續中要特別小心,不能加过多的鹼,否則滴定时氮的含量減少。

表 1. 凱氏直接滴定法與凱氏原法測定氮含量的比較*

藥 品	理 論 N %	凱氏法得 N %	凱氏直接滴定法 N %	凱氏直接滴定法與理論值之差 %
乙 醯 苯 胺	10.36	—	10.34	-0.02
非 那 西 汀	7.81	7.76	7.80	-0.01
安 替 西 林	14.88	10.51	11.77	-3.11
匹 拉 米 洞	18.18	11.88	14.76	-3.42
咖 啡 因	28.84	28.62	28.45	-0.28
茶 鹼	31.11	30.58	30.76	-0.35
鹽 酸 麻 黃 鹼	6.94	—	6.79	-0.15
吡 嗪 寧	7.06	—	6.81	-0.25
巴 比 妥 鈉	15.20	15.11	14.60	-0.60
巴 比 妥 鈉	13.59	13.05	12.96	-0.63
苯 巴 比 妥 鈉	12.09	12.04	11.94	-0.15
苯 巴 比 妥 鈉	11.02	10.54	10.55	-0.47
戊 巴 比 妥 鈉	11.28	11.12	10.88	-0.40
槲 黃 素	14.88	—	14.79	-0.09

* 所測得的各數均為三次實驗之平均值

3. 用甲基紅及酚酞作指示劑，終點有時不明顯，改用甲基紅—溴甲酚綠^[5]混合指示液及酚酞，可得較明顯的終點變化，混合指示劑之配備及用法如下：

0.04 克甲基紅加 0.02 克溴甲酚綠共溶於 100 毫升乙醇中。

样品經破壞作用後，所生成的硫酸銨的酸性溶液，加溴化鈉溶液後，加 5 滴指示劑，以 10 N NaOH 中和，再加稀酸使溶液微呈酸性，煮沸三分鐘後，又用鹼及酸中和，最後用 0.1 N NaOH 滴進使溶液呈橙色，加甲醛開始進行滴定，待溶液滴至綠色為止，加三滴酚酞指示液，繼續滴定至溶液之綠色退却剛呈微紅色，即為終點，作空白試驗。

4. 尚有其他有機含氮藥品，因購買不到，未能進行試驗。

(二) 凱氏杜馬氏連接裝置的試驗

(I) 試藥及其他材料：

1. 大理石——敲成小塊。
2. 鹽酸——80%。
3. 过氧化鉛——製成顆粒狀。
4. 凱氏接觸劑——金屬鉍 40 克，硫酸銅 ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) 15 克，氧化汞 70 克，硫酸鉀 900 克，混合研磨均勻。
5. 氧化銅——長 1 厘米，棒狀製成品。

6. 氧化銅絲捲——取銅絲網 70—100 孔/厘米² 捲成所需要大小, 在煤氣燈上燒紅放冷備用。

7. 還原銅絲捲——取銅絲網 70—100 孔/厘米² 捲成所需要大小, 在噴燈上燒紅, 投入含有微量甲醇之試管中, 即還原成美麗的還原銅絲捲, 放冷備用。

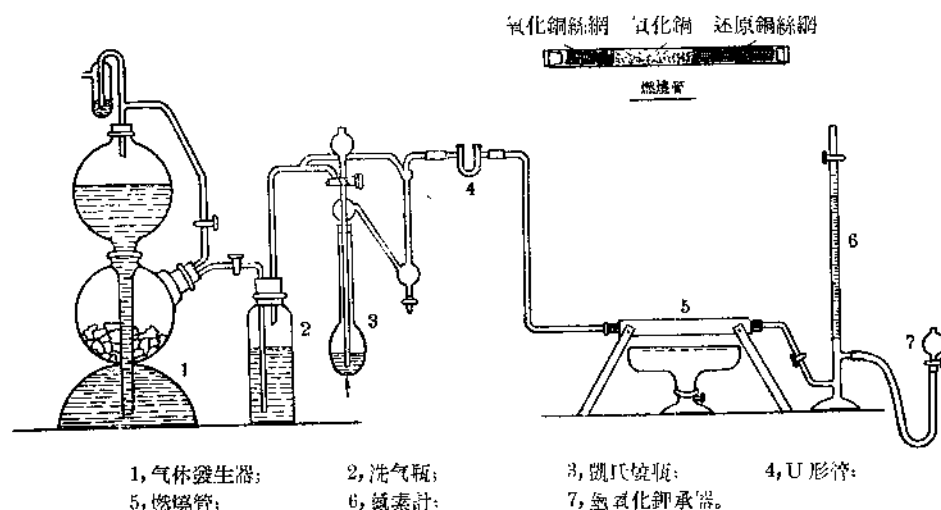
8. 氫氧化鉀溶液——40—50% 溶液加 1—2 滴異戊醇。

9. 汞。

10. 硫酸 36*N*。

11. 硫酸銅液——10% 溶液。

(II) 裝置及方法:



方法:

1. 將處理過之大理石裝入氣體發生器中, 加入 80% 磷酸, 使發生之 CO_2 由活塞中放出幾次, 排出內部空氣, 可接氮素計試驗之。

2. 洗瓶中裝入硫酸銅液, U 形管裝入過氧化鉛, 燃燒管中前半部裝氧化銅絲捲及氧化銅(氧化銅裝在二節銅絲捲之間)。

3. 在氮素計中裝入汞, 其量適能使入氣管封閉, 由 KOH 承器中加入 KOH 液, 升高承器使 KOH 液流入氮素計中。

4. 精密稱取樣品 0.1—0.15 克及凱氏接觸劑 0.5 克, 共同放入凱氏燒瓶中, 按上圖將各部連接, 並檢查各部分活塞是否緊密。

5. 開氣體發生器活塞, 通 CO_2 , 其速度適使瓶中發生氣泡每分鐘為 40—60 個。

六小時後，接上氮素計，檢查氮素計中發生的氣泡在 10 分鐘內如超過 0.1 毫升，應繼續再通 CO_2 。

6. 拔開燃燒管右端活塞，裝入已製備的還原銅絲捲，塞緊後，再通 CO_2 一小時，接氮素計再檢查一次。

7. 停止通 CO_2 ，由凱氏瓶上部分液漏斗中加入濃硫酸 5 毫升，微溫加熱，十分鐘後，逐漸升高溫度加熱至瓶中內容物澄清後，即行停止。

8. 通 CO_2 ，速度每分鐘 40—60 個氣泡，最後氮素計中在十分鐘內所收集氣體體積的增加不超過 0.1 毫升，停止通 CO_2 。

9. 關閉氮素計下部活塞，在其上部加入蒸餾水，並開啓上部活塞使水往下流，並不斷由上部加入蒸餾水，使氮素計內部氫氧化鉀液全部被洗去，關閉上部活塞，靜置半小時。

10. 提高氫氧化鉀承器，使其水面與氮素計內水面相等，讀出上面的刻度即為氮的體積。

11. 讀出當時室溫與氣壓，並查出室溫時水蒸氣壓力，按下式計算氮含量：

$$N\% = \frac{V \times \frac{B-P}{760} \times \frac{273}{273+t} \times 0.00125}{\text{樣品重}}$$

V ——氮的體積 t° ——室溫
 B ——氣壓數 P ——室溫時水蒸氣壓力

12. 凱氏瓶中生成物按照一般凱氏蒸餾法將氨氣蒸出，並且用標準鹼液滴定，每 0.1N 1 毫升酸液相當 0.0014 克氮。

13. 將兩部氮量相加，即可算出化合物中含氮量。

14. 試驗結果見表 2。

表 2. 凱氏杜馬氏連接裝置測定含氮化物中氮之含量*

樣 品	實 驗 平 均 N%		實驗總 N%	理 論 N%	差 值 %
	凱氏瓶測得 N%	氮素計測得 N%			
苦 味 酸	15.22	3.04	18.26	18.32	-0.06
西 拉 米 洞	12.44	5.68	18.12	18.18	-0.06
安 替 西 林	7.45	7.41	14.86	14.88	-0.02
巴 比 妥 鈉	13.24	0.32	13.56	13.59	-0.03
戊 巴 比 妥 鈉	10.02	1.14	11.16	11.28	-0.12
異 菸 胂	10.03	20.76	30.79	30.64	+0.15

* 所測得的各數據均為三次實驗的平均值。

結 論

(一) 十四種含氮藥物用凱氏直接滴定法測定氮含量, 其中八種是合於理論氮含量, 用凱氏原方法比較, 所得結果一致。

(二) 有四种藥物: (1) 安替匹林, (2) 匹拉米洞, (3) 巴比妥鈉, (4) 戊巴比妥鈉用凱氏法所得之結果, 氮含量較理論含量低。用凱氏杜馬氏連接裝置測定總氮量相等於理論含量, 這說明經過破壞時產生一部分揮發性的氮化合物。

(三) 凱氏杜馬氏連接裝置可應用於測定一般含氮有機藥物, 所用之燃燒管只需加熱至 400°C, 可以用普通硬質玻璃代替杜馬氏方法所用耐高溫之燃燒管。

(四) 非那西汀、咖啡因、茶鹼及伏奎寧藥典上尚無規定測定的方法, 根據以上試驗結果, 凱氏直接滴定法可作為測定的方法。

參 考 文 獻

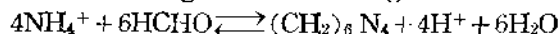
- [1] Marcali & Rieman, *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, 1946, **18**, 709; 1948, **20**, 381.
- [2] Riemann Neuss & Naiman, *Quantitative Analysis*, 3rd Ed., 1951, p. 165-168.
- [3] Marzadro, *Mikrochemica Acta*, 1953, **40**, 359-366.
- [4] Zinneke, *Angew. Chem.*, 1952, **8**, 220-222.
- [5] Llacer, *Mikrochemica Acta*, 1952, **40**, 173-178. (自 C. A., 1953, **47**, 2932f)

VOLUMETRIC DETERMINATION OF NITROGEN CONTENTS IN CERTAIN ORGANIC MEDICAMENTS

HO YUN-HAN, TAI LAN-FOOK AND TANG TENG-HAN

ABSTRACT

Volumetric Determination of nitrogen content in 14 drugs, most of which are official in Chinese Pharmacopoeia 1953, by means of modified Kjeldahl method without distillation were described. Ammonium sulfate formed during Kjeldahl digestion combined itself with formaldehyde after the solution was neutralized carefully. The free acid liberated according to the following reaction was then titrated.



It was found that Antipyrin, pyramidon, sodium barbital and pentobarbital sodium were giving low results. Volatile nitrogenous compounds evolved in the process of Kjeldahl digestion were subjected to combustion at a relatively low temperature, about 400°C, through a combined Kjeldahl-Dumas apparatus, wherein they were further degraded to nitrogen. The total amount of nitrogen thus obtained showed close agreement with the theoretical value.