

フロー分析法の滴定への応用

田中 秀治¹, 中野 恵文²

¹ 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部: 770-8505 徳島市庄町 1-78-1

² 鳥取大学地域学部: 680-0945 鳥取市湖山町南 4-101

Application of Flow Analysis to Titrimetry

Hideji Tanaka¹ and Shigenori Nakano²

¹ Institute of Health Biosciences, Tokushima University, Shomachi 1-78-1, Tokushima 770-8505, Japan.

² Faculty of Regional Sciences, Tottori University, Koyama-Minami 4-101, Tottori 680-0945, Japan.

Titrimetry is one of the few classical analytical methods that are still used for many applications. In this tutorial review, approaches to automatic titration based on flow analysis are briefly described. These include flow injection titration, sequential injection titration, flow ratiometric titration, gradient flow titration, triangular programmed coulometric titration and monosegmented flow titration.

1. 序論

滴定法(容量分析法)は、その高い精度をはじめ優れた長所のため、現在でも広く用いられている古典的分析法の一つである。Szabadváry の成書[1]によると、その起源は 1729 年の Geoffroy による食酢の酸塩基滴定にまで遡ることができる。彼は食用酢に炭酸カリウムの粉末を添加し、泡の発生がなくなるまでに要した添加量から食酢濃度を求めた。その後、沈殿滴定は 1756 年に Home によって (Ca^{2+} , Mg^{2+} vs. CO_3^{2-})、酸化還元滴定は 18 世紀末に Descroizilles によって (ClO^- vs. インジゴ染料)、また、キレート滴定は 1946 年に Schwarzenbach によってそれぞれ開発された。

滴定法は物質の化学的性質(化学反応性)に基づいて行われるため、微量分析や多成分系内の微量成分の定量にはあまり向いていない。一方、常量分析や主成分の定量には適している。たとえば第 14 改正日本薬局方第一部医薬品[2]では、定量法が規定されている 775 品目のうち、その 58% の医薬品の定量法に滴定が採用されている。滴定法は、試料数がそれほど多くない限り日常分析としての簡便性、迅速性、経済性を十分有している。さらに、目的物質が既知量の滴定剤と化学量論的に正確に反応するならば、標準物質に基づく測定値(検量線)との比較を必要としない絶対分析法である。したがって、検量線の作成を必要とする相対分析法(多くの機器分析法が該当する)に比べて、原理的にはより正確な測定が期待できる。

このように滴定法は有用で汎用性の高い分析法ではあるが、

ビュレットを用いる伝統的な手操作による滴定では、多数の試料を取り扱うことは困難である。さらに、比較的少量の試料と試薬を必要とする上、有害な試料や試薬の取り扱いにも注意を要する。そこで、滴定法を自動化するさまざまな試みがなされてきた。自動ビュレットを用いる自動滴定装置では、当量点に近づき検出信号が急に変化し始めると、自動的に滴定剤(標準液)の滴加速度が遅くなるよう設計されたものもある。しかし、手操作と同様、試料ごとに容器を用いるバッチ法であるため、測定効率の著しい向上はあまり期待できない。

一方、連続流れ方式を用いる滴定(フロー滴定法)では、細管内の流れの中で滴定液と被滴定液(試料溶液)を混合・反応させ、下流に設置した検出器で測定が行われる。このため、試料ごとに滴定用の容器を準備する必要がなく、一連の過程を流れ系内で連続的に行えるため、測定効率の向上や完全自動化が期待できる。本解説では、これまで報告されているフロー滴定法のうち、フローインジェクション(FI)滴定法やシーケンシャルインジェクション(SI)滴定法をはじめ、流量比法に基づく滴定、グラジエントフロー滴定法、三角波プログラム電量滴定法、モノセグメントフロー滴定法の原理について簡潔に解説する。なお、本誌 12 巻第 2 号には緩衝液との反応を利用する FI 滴定法に関して、今任の詳細な総説 [3]が掲載されている。

2. FI 滴定法と SI 滴定法

フローインジェクション滴定法 flow injection titration (FI 滴定法)[4,5]はフローインジェクション分析法(FIA)の創始者である Ruzicka と Hansen のグループによって提案された方法であり、おそらく最もよく知られたフロー滴定法であろう。Fig. 1A に示すように、通常の FIA に比べて大容量(数ミリリットル程度まで)の試料溶液を滴定液であるキャリアー溶液中に注入し、混合室を経由して検出器へと導く。この間、試料帯はその両端でキャリアー中へと分散していき、目的成分の濃度に依存したある分散度において当量点に達する。したがって、Fig. 1C に模式的に示すように、試料帯の前後 2 箇所に当量点に相当するシグナルが観測される。この間のピーク幅(時間間隔)を Δt とすると、 Δt は目的成分濃度 C の対数值、すなわち $\log C$ に比例する。あらかじめ既知濃度の目的成分を含む溶液を用いて $\log C$ と Δt との関係について検量線を作成しておけば、試料溶液の Δt を測定することによってその濃度 C を求めることができる(したがって、本法は相対分析法である)。この滴定法は広い濃度範囲にわたって測定が可能であるが、 $\log C$ から C を求める際に Δt の誤差が大きく伝播するので、高い精度は得られない。通常、1 測定には分単位の時間を要する。

シーケンシャルインジェクション滴定法 sequential injection titration (SI 滴定法)[6]は、ピーク幅の測定に基づく FI 滴定の原理をシーケンシャルインジェクション分析法(SIA)へと応用したものである。Fig. 1B に示すように、基本的には自動切替バルブを用いて滴定液、試料溶液、滴定液の順でキャリアー液(水など)に注入し、保持コイル(HC)中に保持する。一定時間経過後、キャリアー液を逆方向(図では右方向)へと送液することによって試料帯を検出器へと導く。FI 滴定と同様に、試料がその前後に位置する滴定液へと分散していく過程で反応が進行する。滴定液を連続的に送液する FI 滴定に比べて滴定液の節約が可能であり、完全自動化もより容易である。

3. 流量比法に基づく滴定

滴定液と被滴定液をさまざまな流量比 R で合流させ下流で測定することにより、滴定を行うことができる。このような流量比の変化を利用した連続フロー分析法を流量比法 flow ratiometry [7]とよぶことにする。Fig. 2A に示すように、被滴定液の流量を一定に保ちつつ滴定液流量を変化させれば、ピュレットを用いて行う伝統的な手操作によるバッチ滴定に対応するフロー滴定が可能になる。滴定液流量の制御は手動あるいは制御装置(Cont)によって行う。より洗練されたシステムでは、検出信号の情報を送液ポンプへとフィードバックさせ、

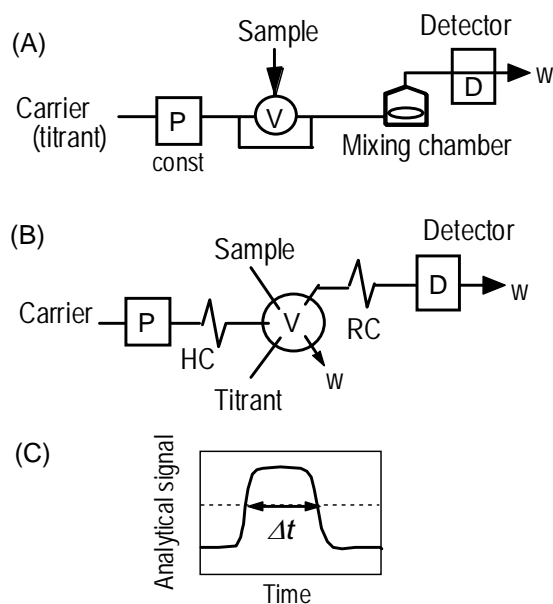


Fig. 1. Flow injection titration (A) and sequential injection titration (B) and their typical analytical signal (C). P, pump. V, injection valve. D, detector. w, waste. HC, holding coil. RC, reaction coil.

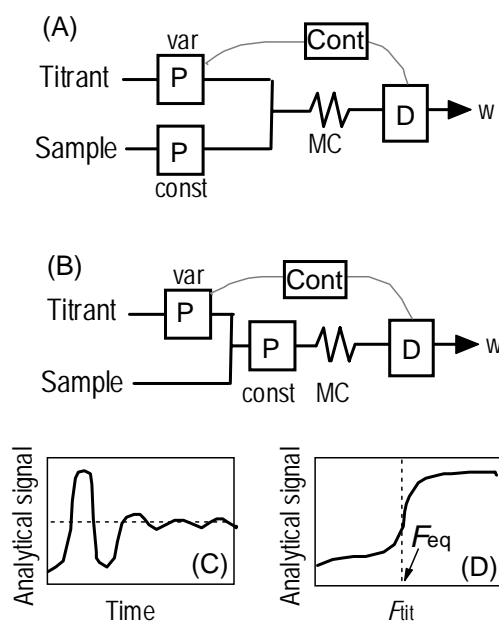


Fig. 2. Titration based on flow rate ratio, where sample flow rate (A) or total flow rate (B) is held constant. (C) and (D): typical analytical signals. MC, mixing coil. Cont, controller. P, pump. D, detector. w, waste.

滴定液流量の制御が行われる。流量比法は原理的には検量

線作成を必要としない絶対分析法である。しかし、正確な流量比の決定や制御は必ずしも容易ではないので、既知濃度の目的成分を含む溶液を用いて検量線が作成されることもある。

流量比法に基づく滴定の最初の報告は、おそらく Blaedel と Laessig[8,9]によるものであろう。彼らのシステムでは、滴定液流量を変化させつつ電位差検出を行い、検出信号をあらかじめ求めておいた当量点シグナルと比較して、流量可変ポンプの自動制御を行っている。Fig. 2C に模式的に示すように、この方法では約 5 分間のうちに滴定液流量を許容誤差範囲内で当量点レベルにまで収束させることができる。Ce⁴⁺標準液を用いた Fe³⁺の酸化還元滴定[8]、EDTA 標準液を用いた各種金属イオンのキレート滴定[9]へと応用された。

滴定液の流量を連続的に変化させ、それぞれに対応するシグナルを求めれば、Fig. 2D に示したような滴定曲線を作成することも可能である[10]。このような方法で留意しなければならないことは、2 液の合流から検出に至るまでに時間の遅れ t_{ag} があることである。この t_{ag} の存在のために測定シグナルのどの位置から滴定が開始されているのかを正確に判断することが難しい。さらに、Fig. 2A のシステムでは滴定の進行と共に総流量が変化するので、 t_{ag} は一定ではない。Fig. 2B のように総流量一定のもとで滴定液流量を変化させる方式を採用すると、 t_{ag} を一定に保つことができ、検出信号の解析がより容易になる。滴定液の流量を段階的に変化させ、各流量に対応する安定したシグナルを得ることにより滴定曲線を作成することも可能である[11]。この場合には、各段階において流量を一定

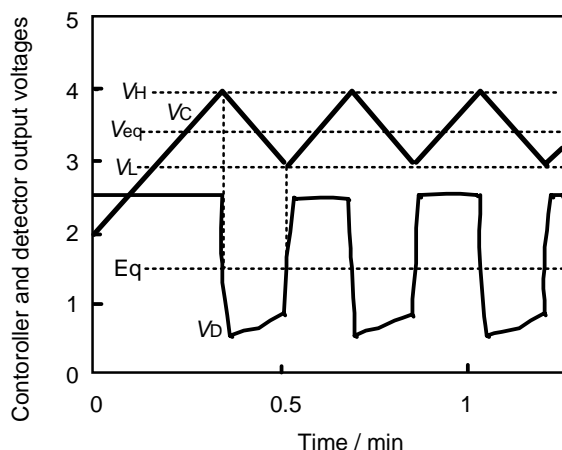


Fig. 3. Principle of feedback-based flow ratiometry.
 V_c : voltage for controlling the flow rate of titant.
 V_d : typical detector output voltage.

時間維持する必要があるので、滴定曲線の作成には 10 分程度の時間が必要になる。

流量比法を用いた繰り返し測定や工程管理などのモニタリングにおいては、まず当量点を判定し、これを含む狭い範囲で

流量比の上昇・下降の連続走査を繰り返すことで効率の高い測定が可能になる[7,12,13]。このうちフィードバック制御に基づく流量比法 feedback-based flow ratiometry [7,13]について説明する。総流量一定(Fig. 2B 参照)のもと、Fig. 3 に示すように、流量可変ポンプの制御電圧 V_c 、すなわち標準液流量を直線的に増加させる。当量点を与える V_c を V_{eq} とすると、下流の検出器では t_{ag} だけ遅れて検出信号 V_d が当量点レベル E_q に達し、この瞬間に V_c の走査方向を下降方向へと変化させる。次に E_q が検出された瞬間に、 V_c を再び上昇方向へと転じさせ、以降これらの過程を繰り返す。隣り合う V_c の極大値および極小値(それぞれ V_H および V_L)を平均することにより、 V_{eq} が求められる。 V_{eq} の逆数が試料濃度の逆数に比例する。この方法を酸塩基反応に応用した研究[7]では、あらかじめ酸塩基指示薬を滴定液(NaOH 溶液)中に添加しておき、その色調の変化を光度検出する方法で、1 滴定あたり 3 秒($2t_{ag}$ に相当)という高い効率を実現している。

4. 滴定液の濃度勾配に基づく連続フロー滴定

滴定液、試料溶液それぞれの流量は一定であっても(流量比も一定)、滴定液の濃度を変化させることによって滴定が行える。たとえば Fleet と Ho[14]は、滴定剤($Hg(NO_3)_2$)原液を純水の入った容器へと連続的に送液し、攪拌しつつこの容器からの液を滴定液として供給し、S²⁻の滴定を行っている。彼らはこの方法を gradient titration とよんでいる。Dakashev と Dimitrova[15]は矩形パルス電解によって種々濃度の滴定剤(OH^- , Br_2)を発生させる方法を報告している(“pulse coulometric titration”).

三角波プログラム電量滴定法 triangle programmed coulometric titration は、Nagy や Pungor[16,17]、さらには Spohn[18]らによって数多くの報告がなされている。この方法は、Fig. 4A に示すように、フロー系に流通型電解セル(EC)を組み入れ、電解発生させた滴定剤(Br_2 , Ce^{4+} , OH^- など)を用いて酸化還元滴定や酸塩基滴定を行うものである。電位差検出の場合には、電解電位が検出信号に影響を与えないよう、滴定セル(TC)を導入して電氣的絶縁がはかられている。Fig. 4B に電解電流と検出信号を模式的に示す。電流効率 100%のもとで電解電流 I_E が三角波制御される。下流では試料濃度に依存した幅をもつ検出信号が得られる。試料濃度が高いほど当量点に達するためにはより高い滴定剤濃度、すなわち、より高い電解電流が必要となる。このため当量点レベルにおけるピーク幅は試料濃度とともに直線的に減少する。測定効率は電流の走査速度に依存し、1 滴定あたり通常 1~2 分の測定時間を要する。

5. モノセグメントフロー分析法による滴定

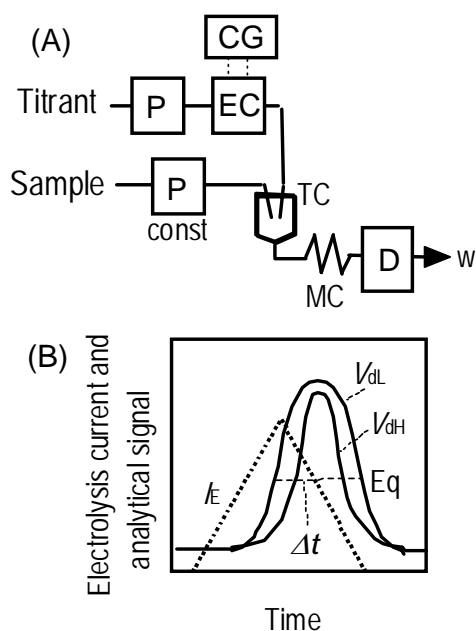


Fig. 4. Triangle programmed coulometric titration. (A) Flow system (B) Electrolysis current and typical detector signal. P, pump. EC, electrolysis cell. CG, current generator. TC, titration cell. MC, mixing coil. D, detector. w, waste. I_E , electrolysis current. V_{dH} and V_{dL} : typical detector signals for high and low analyte concentration, respectively. Eq, equivalence level.

Martelli ら [19] は、モノセグメントフロー分析法 monosegmented flow analysis に基づき、食酢や清涼飲料水中の酸の定量を行った。マニフォールドおよび流れの中の各ゾーンの配列をそれぞれ Fig. 5A および B に模式的に示す。ここでは、滴定液(NaOH 溶液)と試料溶液が 2 つのアルゴン分節の間にはさまれるように導入され、下流において水素イオン選択性電極を用いて測定される。分節によってキャリア中への試料の分散の防止、試薬の節約が可能である。彼らは当量点の判定に二分探索法 binary search を用いた。すなわち、ある滴定剤体積 V_1 のもとで測定を行い、あらかじめ求めた当量点信号と比較して滴定液が過剰であれば、滴定剤体積を $V_2 = V_1 - 0.5 V_1$ (不足のときは $V_2 = V_1 + 0.5 V_1$) として 2 回目の滴定を行う。このような操作を検出信号が当量点信号と許容範囲内で一致するまで繰り返す。1 回あたり 30 秒の滴定を 5 ~ 8 段階行うことにより、当量点に収束させることができる。

5. 結語

これまで報告されているフロー滴定法を、主に 4 種類に分類してそれぞれの原理を概説した。同系統の滴定法については、初出と思われる文献をより優先して引用した。紙面の制約もあり、応用に関しては多くを記述することはできなかった。詳細は各文献を参照していただきたい。本稿で紹介した滴定法以外にも、たとえば NaOH 溶液で膨潤させたアガロースビー

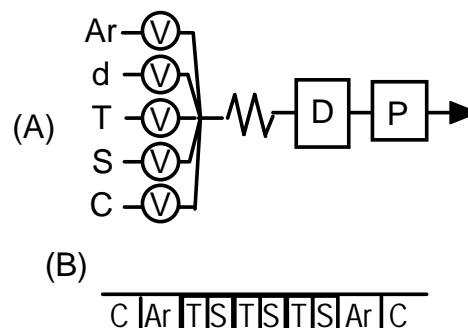


Fig. 5. Monosegmented flow titration. (A) Flow system. (B) Sampling pattern. Ar, argon. d, diluent. T, titrant. S, sample. C, carrier. V, valve. D, detector. P, pump.

ズ(中に酸塩基指示薬を化学修飾で固定)を用いて酸を滴定する[20]といったユニークな方法も報告されている。本解説がこれからフロー滴定法を行おうとしている研究者、技術者、学生の皆様にとって指針となれば誠に幸いである。

本稿の執筆の機会を賜りました酒井忠雄 前編集委員長、今任稔彦 編集委員長に感謝いたします。

文献

- [1] F. Szabadváry, 分析化学の歴史, 第 8 章, 内田老鶴圃, 東京, 1988.
- [2] 日本薬局方解説書編集委員会 編, 第十四改正日本薬局方解説書, 第 2 巻, 第 3 巻, 廣川書店, 東京, 2001.
- [3] 今任稔彦, *J. Flow Inject. Anal.*, **12**, 145 (1995).
- [4] A.U. Ramsing, J. Ruzicka, E.H. Hansen, *Anal. Chim. Acta*, **129**, 1 (1981).
- [5] J. Ruzicka, E.H. Hnasen, フローインジェクション分析法, 化学同人, 京都, 1983, pp. 95-101.
- [6] J.F. van Staden, H. du Plessis, *Anal. Commun.*, **34**, 147 (1977).
- [7] H. Tanaka, P.K. Dasgupta, J. Huang, *Anal. Chem.*, **72**, 4713 (2000).
- [8] W.J. Blaedel, R.H. Laessig, *Anal. Chem.* **36**, 1617 (1964).
- [9] W.J. Blaedel, R.H. Laessig, *Anal. Chem.* **37**, 332 (1965).
- [10] J. Marcos, A. Ríos, M. Valcárcel, *Anal. Chim. Acta.*, **261**, 489 and 495 (1992).
- [11] H. Katsumata, N. Teshima, M. Kurihara, T. Kawashima, *Talanta*, **48**, 135 (1999).
- [12] 小西明伸, 高柳俊夫, 大島光子, 本水昌二, 分析化学, **53**, 1 (2004).
- [13] P.K. Dasgupta, H. Tanaka, K.D. Jo, *Anal. Chim. Acta*, **435**, 289 (2001).
- [14] B. Fleet, A.Y.W. Ho, *Anal. Chem.*, **46**, 9 (1974).

- [15] A.D. Dakashev, V.T. Dimitrova, *Analyst*, **119**, 1835 (1994).
- [16] G. Nagy, K. Tóth, E. Pungor, *Anal. Chem.*, **47**, 1460 (1975).
- [17] G. Nagy, Z.S. Fehér, K. Tóth, E. Pungor, *Anal. Chim. Acta.*, **91**, 87 and 97 (1977).
- [18] U. Spohn, G. Nagy, E. Pongor, *Anal. Sci.*, **2**, 423 and 431 (1986).
- [19] P.B. Martelli, B.F. Reis, M. Korn, J.L.F. Costa Lima, *Anal. Chim. Acta.*, **387**, 165 (1999).
- [20] D.A. Holman, G.D. Christian, J. Ruzicka, *Anal. Chem.*, **69**, 1763 (1997).

Hideii Tanaka

QuickTimey C²
ÉÉÉÉÉg - JPEG @LÉÉVÉçÉOÉaÉÄ
Ç™Ç±ÇAEsENÉ EEÇ%â@ÇÉÇ...ÇÖIKovÇ-Ç ÄB



Shigenori Nakano