

REVIEW ARTICLE

L'ANALYSE POTENTIOMETRIQUE APPLIQUEE AU CONTROLE DES MEDICAMENTS

Par LOUIS DOMANGE

*Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, Directeur du Laboratoire
National de Contrôle des Médicaments*

DANS cet exposé nous ne décrivons pas en détail la théorie de la potentiométrie. Il existe sur ce sujet des ouvrages spécialisés généraux dans lesquels le lecteur trouvera tous les détails désirés. Parmi ceux de langue anglaise, nous citerons ceux de Britton,¹ de Clark² et de Kolthoff.^{3,4} Comme l'indique Morton dans ce Journal⁵ il est indispensable de consulter les exposés annuels faits par Furman dans *Analytical Chemistry*. Nous ne décrivons pas les potentiomètres utilisés qui ont fait l'objet de l'article de Morton. Notons seulement qu'il importe d'opérer avec des instruments tels que la pile, dont on mesure la force électromotrice, ne débite pas de courant.

PRINCIPES DE LA POTENTIOMETRIE

Pour la compréhension de ce qui va suivre nous allons rappeler rapidement les bases de la potentiométrie et décrire brièvement les électrodes utilisées, qu'elles soient indicatrices ou qu'elles soient de référence. Lorsqu'on plonge un métal dans la solution d'un de ses sels, l'expérience montre qu'il existe une différence de potentiel entre le métal et la solution. Cette différence de potentiel est donnée par la formule de Nernst $E = - \frac{RT}{nF} \ln \frac{P}{p}$ dans laquelle R est la constante des gaz, n la valence du métal, F le Faraday, ln le logarithme népérien, P la pression de dissolution du métal, p la pression osmotique de la solution. La pression osmotique étant proportionnelle à la concentration c du sel, on peut aussi écrire :

$$E = Cte + \frac{RT}{nF} \ln c \quad \text{en confondant la concentration avec l'activité.}$$

Le potentiel correspondant à la concentration $c = 1$ de la solution normale s'appelle le potentiel normal du métal, E_0 , par suite :

$$E = E_0 + \frac{RT}{nF} \ln c$$

L'ensemble métal-solution forme une demi-pile ou ce que l'on appelle, improprement d'ailleurs, une "électrode." L'électrode correspondant à la solution normale est "l'électrode normale."

Lorsqu'un barreau d'argent plonge dans une solution renfermant des ions Ag^+ à la concentration $[Ag^+]$ le barreau prend, par rapport à la solution, le potentiel $E = E_0 + \frac{RT}{F} \ln [Ag^+]$.

L'hydrogène se comporte comme un métal. Une lame de platine, baignée par de l'hydrogène gazeux, joue le rôle d'une lame d'hydrogène moléculaire H_2 et prend, par rapport à une solution acide, un potentiel défini par la concentration en ions H^+ de cette solution. Ce potentiel est donné par la formule :

$$(1) E = - \frac{RT}{F} \ln \frac{[H_2]^{\frac{1}{2}}}{[H^+]}$$

$[H_2]$ étant la concentration en hydrogène sur l'électrode et $[H^+]$ la concentration en ions H^+ de la solution.

L'électrode normale à hydrogène est obtenue en faisant arriver l'hydrogène sous la pression atmosphérique dans une solution acide normale, N. E_0 est le potentiel normal.

Par suite:
$$E = E_0 + \frac{RT}{F} \ln [H^+]$$

La formule (1) peut s'écrire :

$$E = \frac{RT}{F} \ln [H^+] - \frac{RT}{F} \ln [H_2]^{\frac{1}{2}}$$

ou en logarithmes décimaux :

$$E = - 2,302 \frac{RT}{F} pH + 2,302 \frac{RT}{2F} r H_2$$

E dépend donc de deux variables $[H^+]$ et $[H_2]$.

(1°) Si $[H_2]$ est constant, la mesure de E permet la détermination de la concentration en ions $[H^+]$ c'est-à-dire du pH.

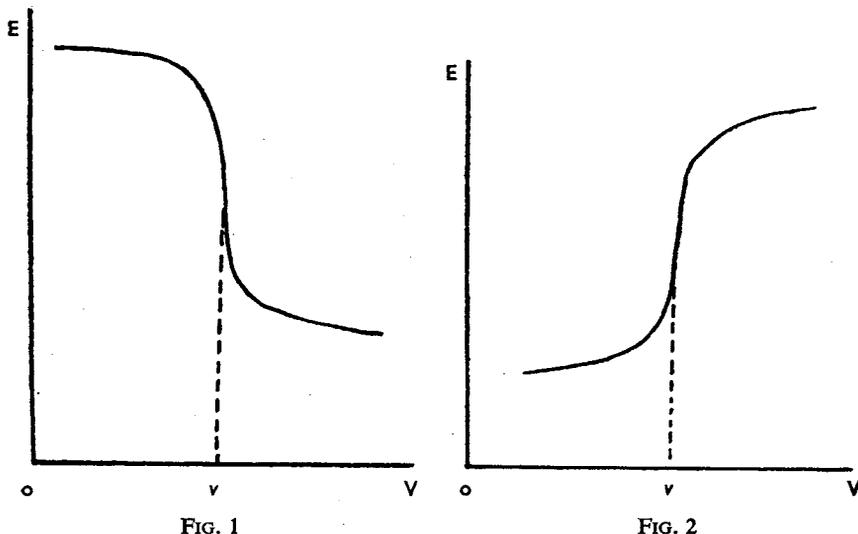
(2°) Pour une certaine acidité $[H^+]$ la mesure de E donnera la valeur de la concentration $[H_2]$ en hydrogène moléculaire, c'est-à-dire le potentiel d'oxydo-réduction.

Apparaissent donc immédiatement deux des utilisations analytiques de ces forces électromotrices, d'une part l'étude de la neutralisation des acides et des bases jointe à celle de tout phénomène mettant en jeu des ions H^+ , d'autre part l'étude des réactions d'oxydation ou de réduction. En ajoutant l'observation du potentiel pris par un barreau d'argent au cours de la précipitation de l'ion argent en argentimétrie, on a l'ensemble de la titrimétrie potentiométrique.

Comment l'étude de ces potentiels peut-elle permettre à l'analyste de déceler la fin d'un titrage? Considérons le potentiel pris par un fil d'argent plongeant dans une solution de nitrate d'argent dans laquelle on verse de l'iodure de potassium. Au fur et à mesure que l'on verse de l'iodure la concentration c en ions argent diminue. Il en est donc de même du potentiel du fil d'argent. Les variations du potentiel, lentes au début, sont extrêmement rapides près de la précipitation totale. La tangente à la courbe est sensiblement perpendiculaire à l'axe des abscisses. Lorsqu'on ajoute un excès d'iodure la concentration des ions Ag^+ diminue encore. En effet le produit de solubilité de l'iodure $[I^-] [Ag^+] = s$ montre que l'addition d'ions I^- diminue la concentration des ions Ag^+ .

L'ANALYSE POTENTIOMETRIQUE

L'ensemble de la courbe présente une inflexion à tangente très relevée au point d'équivalence (Fig. 1). Le potentiel obtenu lors de la précipitation d'un iodure par le nitrate d'argent présente de même une variation brutale à la fin de la précipitation (Fig. 2). L'abscisse de l'inflexion représente le volume v de réactif qui correspond à la fin de la précipitation.



Nous renvoyons le lecteur aux ouvrages spécialisés pour l'exposé des relations qui existent entre la valeur du produit de solubilité et la forme de l'inflexion.

Si l'on envisage la neutralisation d'un acide par une base, on a des variations du même genre au cours de la disparition progressive des ions H^+ , avec point d'inflexion permettant de repérer le volume de base versé à la fin du titrage. Il faut noter que le point d'inflexion est d'autant plus net que la constante d'ionisation k de l'acide est plus grande, et que la concentration est plus élevée. Cela explique la difficulté rencontrée lors du titrage des acides faibles surtout s'ils sont en solution diluée. Dans ce cas l'inflexion est à peine visible et le dosage n'est pas possible. Si le produit $k.c$ de la constante d'ionisation par la concentration c est inférieur à $27.K_w$, K_w étant la constante de l'eau, le point d'inflexion n'est pas visible. Pratiquement⁶ $k.c$ doit être supérieur à 10^{-10} . La même remarque peut être faite pour le titrage des bases par les acides.

Enfin l'observation d'une variation brusque du potentiel d'oxydo-réduction permet, d'une façon analogue, la mise en évidence de la fin d'une réduction ou d'une oxydation. Sans entrer dans des détails techniques, remarquons qu'au lieu de construire toute la courbe, il suffit, ajoutant de petites portions de réactifs Δv , de noter les variations de potentiel ΔE qui en résultent. Le point final de titrage se manifeste par un maximum sur la courbe qui représente $\frac{\Delta E}{\Delta v}$ en fonction de v .

En argentimétrie on peut encore opérer par titrage à *potentiel repéré* ou *potentiel défini*. Dans une opération préliminaire effectuée dans les mêmes conditions que le dosage final, on détermine le potentiel de fin de précipitation. Lors du dosage final il suffit de verser du nitrate d'argent jusqu'à ce que le potentiomètre indique la valeur précédemment repérée. Cette technique excellente tient compte de l'influence des autres ions présents dans la solution. Elle est, de plus, extrêmement rapide.^{7,8,9,10} Elle convient particulièrement bien au dosage des halogènes après destruction de la matière organique par le peroxyde de sodium dans une microbombe.

Le métal et la solution ne constituent qu'une demi-pile. Pour effectuer une mesure du potentiel il est nécessaire d'adjoindre une autre demi-pile, de potentiel *constant*, appelée "électrode de référence." L'ensemble donne la force électromotrice que l'on mesure au potentiomètre. En général on prend l'électrode classique au calomel saturée, parfois l'électrode de verre. Dans les mémoires cités plus loin les auteurs décrivent les électrodes utilisées. Les électrodes telles que le fil d'argent, l'électrode à hydrogène sont dites "électrodes indicatrices." En acidimétrie et alcalimétrie, on emploie peu l'électrode à hydrogène délicate à réaliser, on se sert quelquefois d'un barreau d'antimoine, de l'électrode à quinhydrone, mais surtout de l'électrode de verre maintenant universellement connue. Pour les dosages oxydimétriques on emploie presque uniquement le platine.

Enfin nous ne terminerons pas ces généralités sans décrire sommairement la méthode si rapide du "dead stop end point"¹¹ utilisée pour déceler la présence d'un réactif oxydant.¹² En voici le principe. Dans la solution à titrer plongent deux fils de platine. Une faible force électromotrice est appliquée entre ces deux électrodes. Celles-ci se polarisent et la force contre électromotrice de polarisation équilibre la force électromotrice appliquée. Lorsqu'on ajoute un excès de réactif, les électrodes se depolarisent et le courant passe, provoquant, dans les appareils actuellement en service, la fermeture d'un oeil cathodique. Cette méthode est utilisable avec l'iode et spécialement avec le réactif de Fischer pour le dosage de l'eau.

AVANTAGES DE LA POTENTIOMETRIE

La potentiométrie est peut-être moins rapide que l'observation directe d'un changement de coloration, car elle demande un assez grand nombre de mesures, sauf cependant si l'on opère à *potentiel repéré*, mais par contre elle élimine le facteur personnel d'appréciation de fin de réaction. Ce fait à lui seul suffit à justifier la méthode. Tout analyste connaît en effet les difficultés d'observation du changement de teinte d'un réactif coloré et l'impossibilité de déceler ce changement de coloration dans un milieu trouble ou très fortement coloré lui-même. D'autre part les méthodes habituelles deviennent souvent inutilisables dans des solutions très diluées. La potentiométrie permet au contraire d'opérer avec facilité. C'est ainsi que l'argentimétrie en solution 0,01 N ou 0,005 N s'effectue aisément. Enfin il est possible de réaliser des dosages automatiques¹³ fort utiles dans les laboratoires où doivent se faire des

L'ANALYSE POTENTIOMETRIQUE

dosages en série. Très souvent enfin la potentiométrie évite les extractions ou les séparations. On réalise ainsi des gains de temps appréciables.

Signalons de plus que la potentiométrie se prête bien à l'analyse semi-micro et microchimique.¹⁴ La précision est fort acceptable. On peut l'estimer à 0,5 pour cent. dans des conditions normales et à 5 pour cent. si l'inflexion de la courbe de potentiel est molle.

Milieux Non Aqueux. La réalisation des titrages dans les milieux non aqueux prend chaque jour de plus en plus d'importance et spécialement, semble-t-il, en potentiométrie.^{15,16}

Il convient de signaler particulièrement une étude très utile sur un grand nombre de produits pharmaceutiques, alcaloïdes, vitamines, etc.¹⁷ Dans ces milieux en effet l'ionisation est différente de celle produite dans l'eau. Certains acides, aux courbes de potentiel inutilisables dans l'eau, donnent au contraire dans ces milieux des inflexions bien marquées. Le lecteur rencontrera de nombreux exemples de dosages ainsi réalisés. Les mélanges d'eau et d'alcool sont fort employés. Les courbes que nous reproduisons (Fig. 3) montrent particulièrement bien l'action favorable de l'alcool lors du dosage des sels d'alcaloïdes par de la soude.¹⁸

De la même façon a été étudié¹⁷ le titrage de sels de bases organiques dans des mélanges d'acide acétique glacial et d'eau.

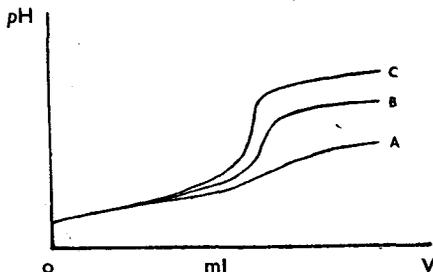


FIG. 3. Chlorhydrate de cocaïne titré avec de l'hydroxyde de sodium 0,01N.

- A. Eau
- B. Ethanol 50 pour cent.
- C. Ethanol 75 pour cent.

APPLICATIONS AUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Les dosages que nous allons décrire maintenant sont relatifs d'une part à des produits spécifiquement médicamenteux et d'autre part à des éléments, corps composés ou groupements, souvent rencontrés au cours de l'analyse des médicaments. Nous nous sommes parfois permis de signaler des dosages de produits non pharmaceutiques afin de faire connaître des méthodes vraisemblablement utilisables pour l'analyse des médicaments.

I. DOSAGES D'INTERET GENERAL

Groupements Fonctionnels

L'étude des groupements fonctionnels par potentiométrie a été effectuée en 1950 dans une revue de Lykken¹⁹; nous en retiendrons les faits essentiels suivants:—

Acides Carboxyliques. Le choix du solvant²⁰ est d'une importance considérable. Le mélange alcool isopropylique-benzène¹⁶ est utilisé pour les acides forts et faibles, l'éthylènediamine²¹ pour les acides faibles.

Diacides et Hydroxyacides. On peut utiliser l'oxydation par les composés cériques suivie d'un dosage en retour à l'aide d'un réducteur.²²

Phénols. Le titrage se fait dans l'éthylènediamine avec l'aminéthylate de sodium comme réactif titrant.²³ La méthode permet le dosage des phénols en présence des acides carboxyliques. On peut titrer, à l'aide du mélange bromure-bromate, les phénols et les crésols par la méthode du "dead stop."¹⁹

Amines et Bases Azotées. On opère en milieu aqueux ou alcoolique pour les amines et les bases plus fortes que l'aniline. Avec les bases plus faibles on opère dans l'acide acétique anhydre en titrant par l'acide perchlorique.^{24,25,26} Il est possible de différencier les amines primaires, secondaires et tertiaires.²⁷

Aldéhydes. Par mesure du pH atteint après addition de bisulfite on peut effectuer le dosage des aldéhydes.²⁸

Cétones. Une méthode analogue à la précédente permettrait le dosage de l'acétone par mesure de l'acidité libérée après addition de chlorhydrate d'hydroxylamine.^{29,30}

Les *Quinones* peuvent être titrées avec le thiosulfate.³¹

Alcools. La méthode de Fischer est plus facile si l'on observe le point final par la méthode du "dead stop."³²

Peroxydes. Les peroxydes organiques peuvent se titrer en suivant leur réduction potentiométriquement.

Utilisation de l'hydrure Li Al H₄. Un excès d'une solution de cet hydrure dans le tétrahydrofurane³³ ajouté au corps à doser, mis lui-même dans le tétrahydrofurane, permet de titrer les groupements fonctionnels suivants: — OH, — NH₂, R₂CO, RCHO, RCO₂R'. L'excès d'hydrure est déterminé potentiométriquement par une solution titrée d'alcool éthylique ou propylique dans le benzène³⁴ anhydre. Le tout doit être fait à l'abri de l'air et de l'humidité.³⁵

Indice de Non-Saturation

Cet indice se mesurant par l'action d'un oxydant, iode ou brome, la potentiométrie est toute indiquée pour son évaluation. Pour la bromuration on emploie, soit du brome en solution dans le tétrachlorure de carbone,³⁶ soit une solution stable de bromure-bromate.³⁷ Le dosage est conduit en présence de chlorure mercurique comme catalyseur. La fin du dosage est déterminée par la méthode du "dead stop."

Indice de Saponification

Il a été décrit une méthode dans laquelle l'essai à blanc devient inutile, en déterminant la quantité d'acide utilisée entre deux inflexions de la courbe potentiométrique après saponification.³⁸

Signalons une étude critique des méthodes potentiométriques.³⁹ La saponification a été faite en suivant les techniques officielles. Divers milieux hydro-alcooliques ont été étudiés.

Une mesure à l'échelle semi-micrométrique permet des dosages sur 50 mg d'échantillon^{14,40} à l'aide d'acide chlorhydrique 0,02 N.

Dérivés Nitro. Dérivés Nitroso. On réduit par un excès d'une solution de sel titané et on dose en retour avec de l'alun ferrique.⁴¹

II. DOSAGES D'ELEMENTS OU COMPOSES MINERAUX

Les éléments ou composés minéraux dont nous allons nous occuper maintenant interviennent soit comme des médicaments d'origine minérale, soit dans des médicaments organo-métalliques ou arsénicaux, soit comme sels minéraux organiques. Nous suivrons dans cet exposé la classification périodique. Un certain nombre des méthodes que nous allons décrire ont été proposées pour des études métallurgiques. Il nous a paru cependant intéressant de les signaler ici étant donné la variété de dosages que l'on doit effectuer dans l'analyse des médicaments.

Cuivre. En mettant en jeu des phénomènes d'oxydo-réduction utilisant comme réactif le sulfate cérique on peut doser le cuivre, amené à l'état cuivreux, par le chlorure chromeux.⁴² Un dosage est possible à l'aide d'une solution titrée d'iode de potassium.⁴³ On peut également doser le cuivre en ajoutant une solution titrée d'argent⁴⁴ avant de doser le cuivre par le cyanure de potassium en milieu ammoniacal. Ce procédé a été proposé pour des alliages. Le titrage par un cyanure peut être réalisé.⁴⁵ Il convient de signaler l'influence de la gélatine lors du dosage du cuivre par un cyanure.⁴⁶ De bons résultats ont été obtenus en complexant le cuivre avec des sels de l'acide nitrilotriacétique et dosant les ions hydrogènes libérés.⁴⁷

Argent. Comme nous l'avons exposé dans les généralités, le dosage de l'argent se fait remarquablement bien à l'aide d'une électrode d'argent et d'une solution titrée d'halogénure. Le titrage peut également être fait à l'aide d'un cyanure.⁴⁸ Une méthode indirecte a été proposée.⁴⁹ Elle est utilisable à l'échelle micro ou semi-micro. On ajoute un excès d'iode pour effectuer la réaction $2\text{Ag} + \text{I}_2 = 2\text{IAg}$. L'excès d'iode est titré par de l'arsénite en utilisant le "dead stop." Le protargol et le collargol sont titrables en milieu ammoniacal, soit à l'aide d'une solution connue de thiocyanate, soit avec une solution connue d'iode.⁵⁰ Comme pour le cuivre l'influence de la gélatine a été étudiée.⁴⁶ En solution extrêmement diluée 0,002 N, l'argent peut être titré avec une précision de 0,5 pour cent. avec du 1-nitroso-2-naphtol à pH 8.⁵¹

Calcium. Les dosages de calcium interviennent fréquemment lors de l'analyse des médicaments et l'emploi des méthodes potentiométriques peut rendre des services.

On peut doser le calcium⁵² potentiométriquement en utilisant une réaction indiquée par Treadwell. Les ions ferriques, mais non les ions ferreux, donnent avec les ions fluor un complexe. Si une solution de chlorure de calcium contenant un sel ferreux et un peu de sel ferrique est titrée par du fluorure de potassium, ce dernier précipite d'abord le calcium. L'excès de fluorure ajouté ensuite complexe des ions ferriques en produisant une brusque variation du potentiel d'oxydo-réduction ferreux/ferrique. On opère en solution alcoolique à 50 pour cent. saturée de chlorure de sodium. Il faut noter que la méthode permet d'obtenir la somme calcium + magnésium lorsque ces métaux sont présents tous deux, ce qui arrive très fréquemment.

Le calcium peut être titré en présence du magnésium par précipitation

à l'aide d'une solution d'oxalate, filtration et détermination de l'excès d'oxalate par du nitrate d'argent.⁵³ Avec une électrode d'antimoine on peut déceler la fin de la précipitation du calcium par une solution titrée de palmitate de sodium.⁵⁴

Baryum. La méthode au palmitate décrite précédemment est utilisable pour le baryum.

Zinc. Une méthode indiquée pour les alliages peut nous être utile. On précipite le zinc par le ferrocyanure en suivant le dosage avec une électrode de platine.⁵⁵ Il est intéressant de signaler que le magnésium, le manganèse et l'aluminium ne gênent pas. Si le fer est présent on doit le complexer à l'aide d'un oxalate. La méthode de formation de complexe indiquée pour le cuivre permet, en mesurant l'acidité libérée par les sels de l'acide nitrilotriacétique, de déterminer le zinc.⁴⁷

Mercure. Le mercure peut être dosé à l'aide d'un iodure. L'influence de la gélatine a été examinée.⁴⁶ L'utilisation des "complexants" conduit, par mesure de l'acidité libérée, à de bons résultats.⁴⁷

Acide Borique. Complexé avec du mannitol, l'acide borique peut être titré directement.⁵⁶ L'utilisation des milieux non aqueux glycol + alcool divers permet le dosage de l'acide borique et du borax.^{57,58} Il serait d'autre part possible de doser l'acide borique dans l'éthylène-diamine.⁵⁹

Aluminium. Les métallurgistes ont indiqué un dosage de l'aluminium en mesurant les variations de potentiel du système ferreux/ferrique lorsqu'on ajoute un excès de liqueur titrée de fluorure.^{60,61,62,63} Ces études sont intéressantes car elles tiennent compte des autres métaux qui peuvent être présents en même temps que l'aluminium.

Carbonate. On a dosé l'anhydride carbonique, CO_2 , par de la baryte dans de l'eau distillée.⁶⁴

Cyanure. Outre l'argentimétrie,⁶⁵ un cyanure libre peut être titré par le chlorure de zinc.⁶⁶

Étain. L'étain à l'état de chlorure stannique peut être titré potentiométriquement par une base telle que la quinoléine, l'isoquinoléine ou la pyridine dans l'oxychlorure de sélénium anhydre.⁶⁷

Plomb. On utilise une méthode voisine de celle indiquée pour le calcium et l'aluminium faisant intervenir les variations du potentiel ferreux/ferrique lorsqu'on complexé les ions ferriques avec un fluorure. Le plomb est déterminé à l'aide d'une solution titrée de fluorure alcalin en présence d'un chlorure ou bromure alcalin. Il se précipite un fluochlorure ou fluobromure de plomb et l'excès de fluorure produit une brusque variation du potentiel ferreux/ferrique.⁶⁸ On peut effectuer un dosage indirect. Pour cela on ajoute de l'iodate de potassium dont l'excès est titré par du nitrate d'argent.⁶⁹ Il est possible de titrer le plomb avec du ferrocyanure; l'influence de divers facteurs a été mise en évidence,^{46,70} en particulier celle de la gélatine. Enfin en complexant⁴⁷ avec les sels de l'acide nitrilotriacétique, l'acidité libérée peut conduire à une mesure du plomb.

Titane. On rencontre parfois le titane dans les médicaments. Amené à la valence IV, il peut être titré par l'ion chromeux avec une

L'ANALYSE POTENTIOMETRIQUE

électrode de mercure. Le dosage peut être conduit automatiquement.⁷¹ Le permanganate a été employé après réduction par du zinc. On peut opérer en présence de fer^{72,73} Il est également possible de déterminer le titane à l'aide du système ferreux/ferrique.⁷⁴

Nitrites. On effectue un dosage potentiométrique par l'eau oxygénée en suivant le potentiel d'oxydo-réduction à l'aide d'une électrode de platine.⁷⁵

Ammoniaque. Le dosage de l'ammoniaque serait facilité en opérant en milieu non aqueux et en utilisant une électrode de verre.⁵⁸

Phosphate. Le dosage se fait par argentimétrie. On précipite par un excès de nitrate dans un tampon boraté à pH 9. On ajuste ensuite à pH 7 ou 8. On filtre et on titre l'excès d'argent avec une solution connue de bromure de potassium.⁷⁶

Arsenic. L'arsenic trivalent est titrable par le bromate de potassium avec des électrodes polarisées.⁷⁷

L'arsenic trivalent et l'antimoine trivalent sont titrés l'un en présence de l'autre^{78,79} à l'aide du sulfate cérique. Après titrage de l'antimoine dans des conditions convenables, on ajoute du monochlorure d'iode et on dose l'arsenic.

Antimoine. Après réduction par le chlorure chromeux on peut faire un dosage potentiométrique avec le sulfate cérique.⁴² Un dosage identique à celui de l'arsenic peut être effectué avec du bromate de potassium.⁷⁷ Comme indiqué précédemment on peut titrer l'arsenic et l'antimoine l'un en présence de l'autre.

Eau. La détermination de l'eau s'effectue très souvent par la méthode de Fischer en observant la fin du dosage par la technique du "dead stop." Dans le cas de médicaments tels que des extraits ou des poudres végétales pour lesquels cette méthode n'est pas encore devenue officielle, il convient d'être prudent et de comparer les résultats donnés par le Fischer avec ceux suivis habituellement par chauffage au bain-marie ou à l'étuve. La durée de contact avec le réactif doit également faire l'objet d'études particulières. Si très souvent les résultats sont identiques à ceux donnés par le chauffage on ne peut généraliser cette observation. Des remarques intéressantes ont été faites.^{6,12,80,81,82,83} Il est, de plus, indispensable de consulter l'ouvrage de Mitchell et Smith intitulé "Aquametry" (Interscience Publishers) qui renferme un grand nombre de renseignements tant pratiques que théoriques. Dans les huiles et les graisses il est recommandé⁸⁴ d'entraîner l'eau avec de la pyridine sèche. Cette pyridine, recueillie à l'abri de l'air, est titrée au Fischer. Le benzène sec a été utilisé pour d'autres produits. Une autre méthode pour doser l'eau dans des liquides organiques consiste⁸⁵ à extraire l'eau par de l'éthylène glycol. Disons pour terminer que certaines substances qui réagissent avec l'iode ne peuvent être titrées par le réactif de Fischer.

Sulfates. Une méthode potentiométrique de dosage des sulfates a été proposée récemment.⁸⁶ On ajoute du méthanol, du persulfate d'ammonium, puis du chlorure de baryum.

Fluorures. Les fluorures ayant été introduits dans un certain nombre de dentifrices, on peut être amené à effectuer leur dosage. La technique

déjà signalée de formation de complexe avec les ions ferriques, entraînant une variation du potentiel ferreux/ferrique, peut être employée pour déterminer les fluorures par précipitation à l'état de fluochlorure de plomb insoluble.¹⁶²

Halogènes. Le dosage des halogènes, chlorure, bromure et iodure est extrêmement fréquent. On opère par argentimétrie. La potentiométrie est certainement la méthode de choix pour permettre d'apprécier le point d'équivalence. L'électrode d'argent est, comme nous l'avons vu, une électrode simple qui fonctionne parfaitement. Le dosage des halogènes peut être assez facilement effectué à l'échelle micrométrique, après combustion d'un produit organique,^{8,87} à l'aide d'une solution de nitrate d'argent 0,01 N en milieu nitrique. Les ions halogènes peuvent être titrés simultanément s'ils sont en quantités sensiblement égales comme l'indique la courbe ci-jointe.⁸⁸ (Fig. 4).

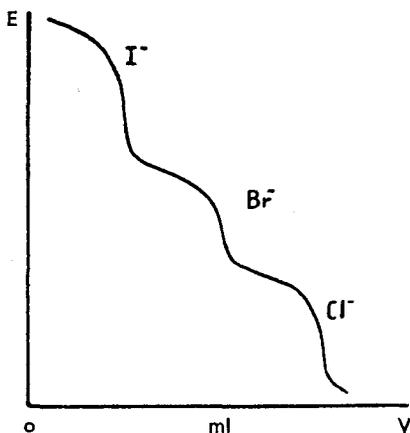


FIG. 4. Halogénures titrés avec le nitrate d'argent 0,01N

On a également proposé le titrage des trois halogènes⁸⁹ en présence les uns des autres en milieu ammoniacal. Trois cassures sont visibles: iodure, bromure, complexe chlorure d'argent. Signalons le dosage de Cl^- dans l'eau.⁹⁰ La courbe d'étalonnage est une droite de 1 à 10.000 parties par 1,000,000. D'autres auteurs^{91,92,93,94,95,96} ont également étudié le dosage des chlorures en solution très diluée. Comme nous l'avons dit dans les généralités on a conseillé le titrage à potentiel défini.^{8,97} Cette méthode a été utilisée en présence de cuivre ainsi que pour évaluer des traces de

chlore dans l'eau potable.⁷ Il est possible de titrer de petites quantités de bromure de l'ordre de 0,1 mg. dans un volume de moins de 1ml.⁹⁸ On a pu évaluer les chlorures en présence de l'anhydride sulfureux⁹⁹ et doser à la fois un oxalate et un chlorure en présence l'un de l'autre.¹⁰⁰ Signalons pour l'iode une détermination catalytique indirecte,¹⁰¹ mettant en jeu des réactions d'oxydo-réduction du système As trivalent/Ce tétravalent. Il semble important de signaler la possibilité du dosage simultané des bromures et des thiocyanates (SCN^-)¹⁰² à l'aide d'une électrode d'argent en milieu eau-acétone à 80 pour cent. La technique du "bottled end point" a été utilisée entre autres pour le titrage de l'ion Cl^- ¹⁰³ Certains auteurs¹⁰⁴ proposent une méthode rapide de dosage des chlorures utilisant deux électrodes métalliques, l'une de cuivre, l'autre d'argent, immergées dans la solution du chlorure à titrer dans laquelle on a ajouté du sulfate de cuivre. Enfin abandonnant l'argentimétrie certains chimistes ont repris potentiométriquement le titrage des chlorures par le nitrate mercurique.¹⁰⁵

L'ANALYSE POTENTIOMETRIQUE

Chlorites. La réduction des chlorites en milieu légèrement alcalin par une solution connue de sulfate ferreux peut conduire à un titrage potentiométrique.¹⁰⁶

Manganèse. En raison de son aptitude à changer de valence, le manganèse peut se prêter au dosage potentiométrique. Les sels manganoux peuvent être oxydés en pyrophosphate de manganèse trivalent par le permanganate de potassium à pH sensiblement neutre 6 à 7. Un grand nombre de métaux ne gênent pas. Le titrage inverse de pyrophosphate de manganèse en sel manganoux peut être réalisé à l'aide d'un sel ferreux.¹⁰⁷ On peut également se servir du passage de Mn divalent à Mn trivalent à l'aide du permanganate en milieu acide en présence de fluorure.^{108,109} Il est possible d'utiliser du ferricyanure comme réactif en opérant sous benzène à l'abri de l'air.¹¹⁰

Fer. Le facile passage de l'état ferreux à l'état ferrique et inversement a conduit à la réalisation de dosages potentiométriques. C'est ainsi que l'on peut réduire le fer par les ions chromeux.⁷¹ Après réduction à l'état ferreux par un réactif à base d'argent, on peut titrer, en microméthode, par un composé cérique.¹¹¹ En milieu non aqueux (oxychlorure de sélénium anhydre) le chlorure ferrique peut être dosé.⁶⁷ Une méthode a été indiquée pour titrer les sels ferreux et ferriques les uns en présence des autres. Le sel ferrique est évalué par addition d'un excès de thio-sulfate suivi d'un dosage en retour avec une solution connue de chlorure ferrique. Quant au sel ferreux il est déterminé par titration au bromate et la somme totale ferreux + ferrique est donnée par potentiométrie.¹¹²

Cobalt. Par suite de sa présence dans la vitamine B₁₂, il peut être utile de connaître des dosages potentiométriques du cobalt. Le réactif utilisé en excès est le ferricyanure. On titre en retour par une solution connue de cobalt^{113,114,115,116}. Il convient de citer un dosage en présence de "Versene" avec du sulfate cérique.¹¹⁷

III. PRODUITS ORGANIQUES

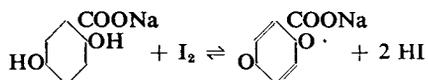
Acides. Etant donné que les acides organiques sont le plus souvent des acides faibles, les variations de pH ou de potentiel au point final de la réaction sont faibles et peu utilisables. Pour cette raison on opère très fréquemment en milieu non aqueux, soit pour les acides eux-mêmes, soit pour leurs sels. C'est ainsi par exemple que l'on peut titrer dans l'éthylènediamine des acides carboxyliques par le sel de sodium de l'éthanolamine.¹¹⁸ Ce milieu permet de différencier les acides carboxyliques des phénols. Des acides gras sont déterminés en solution dans le butanol,¹¹⁹ dans des mélanges glycol, butanol, alcool isopropylique, etc.¹²⁰ L'acide acétique glacial est fréquemment employé pour titrer les sels d'acides faibles à l'aide d'acide perchlorique en milieu acétique.¹²¹ Deux acides faibles en mélange seraient titrables en milieu non aqueux.¹²² Il faut noter l'utilisation de la coulométrie en acidimétrie. Ce procédé consiste à produire électrolytiquement le réactif titrant, oxydant ou alcali. Ce procédé paraît avantageux dans certains cas. La potentiométrie intervient pour fixer la fin du titrage. On peut citer les travaux suivants^{123,124,125}. Cette technique se prête bien à l'analyse automatique.

Nous allons maintenant passer en revue quelques acides particuliers. *Acide formique, acide acétique.* La potentiométrie permet de titrer en mélange des acides de force différente comme l'acide acétique et l'acide chlorhydrique.⁶ Pour les acétates de sodium et de potassium on obtient de meilleurs résultats en milieu alcoolique que dans l'eau.¹²⁶

Acide benzoïque. L'acide benzoïque peut être déterminé en milieu aqueux mais dans l'éthylènediamine cet acide devenant acide fort il est possible alors de le différencier du phénol.⁵⁹

Acide glutarique. La titration s'effectue dans des mélanges aqueux de dioxane et d'eau à 50—65 pour cent. de dioxane.¹²⁷

Acide gentisique. Le dosage par l'iode est impossible à effectuer visuellement par suite de la teinte du milieu. Au contraire ce dosage se conduit facilement par potentiométrie¹²⁸ avec une électrode de platine, par de l'iode 0,1 N.



L'acide iodhydrique est fixé par du bicarbonate de sodium. Les courbes potentiométriques sont parfaites.

Acide malonique, acide oxalique, acide succinique. On peut effectuer un titrage de ces acides dans un milieu formé de dioxane (50 à 65 pour cent.) et d'eau.¹²⁷ L'argentimétrie permet d'autre part de doser successivement un oxalate et un chlorure l'un en présence de l'autre.¹⁰⁰

Acide salicylique. L'acide salicylique donne une courbe très convenable dans l'éthylènediamine anhydre comme solvant.⁵⁹ La fonction phénol et la fonction acide sont toutes deux bien marquées comme avec les mélanges de phénol et d'acide benzoïque dans ce même milieu.

Les acides gras suivants: acide laurique, myristique, palmitique et stéarique sont titrables avec du nitrate d'argent à des concentrations allant de 0,1 à 0,02 N.¹²⁹

Il convient en terminant de signaler les perturbations apportées par la présence de charbon adsorbant. Etant donné qu'un certain nombre de médicaments spécialisés renferment du charbon, il est utile de noter son action.

Il a été démontré¹³⁰ que les courbes de titrage des acides forts ont, en présence de charbon adsorbant, les caractères des courbes d'acides faibles. Les dosages sont donc beaucoup plus difficiles. L'étude a été faite pour l'acide picrique, l'acide maléique, l'acide phosphorique, etc. Nous reproduisons quelques courbes. (Figs. 5 and 6.)

Il faut noter d'autre part que, lorsqu'un sel est en solution en présence de charbon, l'expérience montre que la partie acide est plus adsorbée que la partie basique.¹³¹

Bases. Des faits analogues à ceux rencontrés chez les acides se produisent chez les bases et l'utilisation de solvants non aqueux est fréquente. C'est ainsi que les sels de bases organiques,¹²¹ ou les bases elles-mêmes se titrent bien dans l'acide acétique glacial à l'aide de l'acide perchlorique.¹³² L'étude du titrage des sels halogénés de bases organiques dans l'acide

L'ANALYSE POTENTIOMETRIQUE

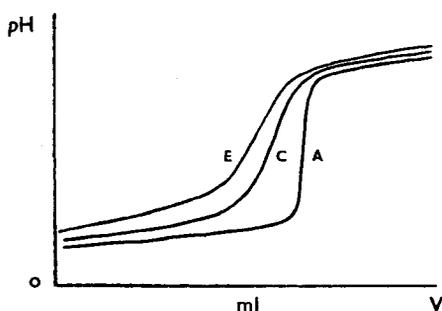


FIG. 5. Acide picrique 0,0078 N titré avec de l'hydroxyde de sodium 0,252 N.

A. Noir Norit 0
 C. " 500 mg.
 E. " 1000 mg.

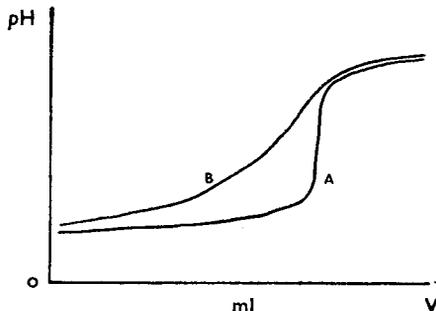


FIG. 6. Acide salicylique 0,008 N titré avec de l'hydroxyde de sodium 0,2535 N.

A sans charbon
 B avec charbon

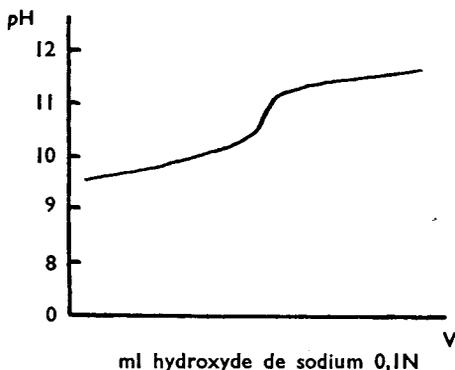


FIG. 7. Sulfate d'éphédrine.

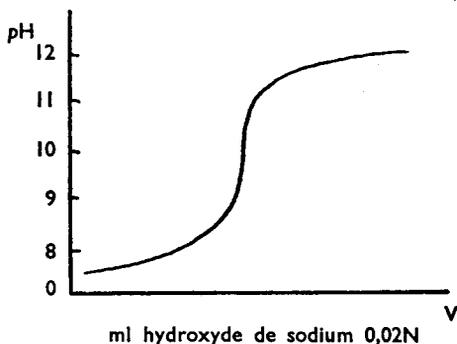


FIG. 8. Sulfate de codéine.

acétique glacial a été faite à l'aide de l'acide perchlorique dissous dans du dioxane en présence d'acétate mercurique et à l'aide d'une électrode de verre.¹³³ Les auteurs font remarquer que les solvants habituels des préparations pharmaceutiques, alcool éthylique, alcool isopropylique, glycérol, propylèneglycol, carbowax n'interfèrent pas. Signalons en dehors de l'acidimétrie et de l'alcalimétrie une méthode d'oxydation des amines aromatiques par l'iodate de potassium.¹³⁴

Aniline. Un dosage acidimétrique a été proposé en milieu non aqueux, glycol + butanol, etc.,¹²⁰ à l'aide d'une électrode de verre.

Alcaloïdes. Un grand nombre d'alcaloïdes ou leurs sels peuvent être titrés par potentiométrie.^{135,136,137} Une étude très importante des sels d'alcaloïdes a été exécutée sur une vingtaine d'entre eux¹⁸ en milieu hydro-alcoolique à l'aide d'une solution de soude 0,01 N avec une électrode de verre. Il faut de même attirer l'attention sur toute une série de dosages réalisés dans l'acide acétique anhydre.¹³⁸ Nous reproduisons ci-dessous quelques courbes publiées dans un article de Herd¹³⁵. (Figs. 7, 8.)

LOUIS DOMANGE

Nous allons donner les références relatives à un certain nombre de sels de bases organiques. Nous les énumérerons par ordre alphabétique.

- Amphétamine sulfate.¹³⁸
- Arécoline bromhydrate.¹³⁸
- Astérol, 2-diméthylamino-6-(β -diéthylamino éthoxy)-benzothiazol bichlorhydrate.¹³⁸
- Atropine nitrate.¹³⁸
- Atropine sulfate.¹⁸
- Homatropine bromhydrate.¹⁸
- Brucine.¹³⁸
- Caféine: Il a été proposé une méthode de dosage en période à l'aide d'iodate de potassium.¹³⁹ Par acidimétrie le dosage est possible également.¹³⁸
- Cocaïne chlorhydrate.¹⁸
- Dromoran, *dl*-3-hydroxy-N-méthyl morphinan bromhydrate.¹³⁸
- Emétine chlorhydrate.¹⁸
- Désoxyéphédrine chlorhydrate.¹³⁸
- Ephédrine chlorhydrate. Pseudo-éphédrine chlorhydrate.¹⁸
- Ephédrine sulfate.¹³⁵ Le dosage s'effectue en milieu hydro-alcoolique. 100 ml. d'alcool à 95° sont ajoutés à 50 ml. d'une solution de sulfate d'éphédrine à 1 pour cent. On dose avec de la soude 0,1 N. On peut opérer en milieu acétique.¹³⁸
- Guanidine chlorhydrate.¹³⁸
- Phénylbiguanidine.¹³⁸
- Hyoscine bromhydrate.¹⁸
- Nisentil, *dl*- α -1,3-diméthyl-4-phényl-4-propionoxy-pipéridine chlorhydrate.¹³⁸
- Opium, alcaloïdes et dérivés:
 - Codéine phosphate.^{18,138}
 - Codéine sulfate.^{135,138}
 - Morphine sulfate, chlorhydrate.^{18,138,140}
 - Apomorphine chlorhydrate.¹⁸
 - Diamorphine chlorhydrate.¹⁸
 - Papavérine chlorhydrate.^{18,138}
- Pavatrine, β -diéthylaminoéthylfluorène-9-carboxylate chlorhydrate.¹³⁸
- Pilocarpine nitrate.¹⁸
- Quinacrine chlorhydrate (Atébrine).¹³⁸
- Quinine chlorhydrate.¹⁸
- Quinine sulfate.^{18,140}
- Quinidine sulfate.¹⁸
- Roniacol, 3-pyridylcarbinol tartrate.¹³⁸
- Strychnine chlorhydrate.^{18,140}
- Syntropan, tropic acid-2,2-diméthyl-3-diéthylaminopropanol phosphate.¹³⁸
- Théophylline. Aminophylline. Le dosage potentiométrique se fait par de la soude 0,1 N en milieu aqueux. Le dosage est possible en

L'ANALYSE POTENTIOMETRIQUE

presence de phénobarbital. On observe nettement deux points d'inflexion distincts.^{141,142}

Thephorin, 2-méthyl-9-phényl-2, 3, 4, 9-tétrahydro-1-pyridindène tartrate.¹³⁸

Enfin signalons les dosages en milieu acétique de bromure de néostigmine, du chlorhydrate, du citrate et du tartrate de choline.¹³⁸ Plusieurs des produits précédents ont été dosés dans des formes médicamenteuses telles que des tablettes.¹³⁸

Amino-acides. Etant des acides faibles, les amino-acides peuvent se doser en milieu non aqueux dans l'éthylènediamine anhydre⁵⁹ à l'aide du sel de sodium de l'éthanolamine.

Dans l'acide acétique glacial on peut titrer l'histamine et l'histidine sous forme de sels par une solution 0,1 N d'acide perchlorique dans le dioxane en présence d'acétate mercurique.¹³⁸ Les sels de ces acides sont difficilement solubles dans l'acide acétique, il est nécessaire de chauffer et de prolonger l'agitation. On opère à l'aide d'une électrode de verre.

Amino-alcools. Il a été décrit un dosage de la *procaïne*¹⁴³ par bromométrie par le mélange bromure-bromate avec une solution à 0,001 N de bromate de potassium. La *larocaïne* se titre en milieu alcoolique.¹³⁸

Hydrazine. Il convient de signaler une étude potentiométrique systématique de l'oxydation quantitative de l'hydrazine par l'iodate de potassium. Il s'agissait de tenter un dosage de l'azote hydrazinique.¹⁴⁴ D'après les auteurs la méthode qui est excellente pour le sulfate d'hydrazine pourrait, peut-être, être généralisée pour des dérivés de l'hydrazine. Il faut choisir convenablement le mode opératoire, c'est-à-dire le point final de réduction de l'iodate qui est le chlorure d'iode, l'iode ou l'iodure selon que l'on opère en milieu chlorhydrique, sulfurique ou alcalin. La phénylhydrazine a enfin été titrée à l'aide d'un réactif cuprique.¹⁴⁵

Alcools. Nous ne reviendrons pas sur la méthode de Fischer dont nous avons parlé au chapitre des groupements fonctionnels. La méthode à l'hydrure d'aluminium et de lithium, déjà signalée, permet le dosage de l'alcool.^{33,146} Le *glycérol* se dose à l'aide de bichromate de potassium.¹⁴⁷

Esters. Après saponification il est possible en titrant l'acide salifié d'utiliser les techniques décrites pour les acides et pour leurs sels.¹⁴⁸

Sucres. Certains sucres peuvent être titrés potentiométriquement à l'aide de ferricyanure alcalin.¹⁴⁹

Phénols. Comme nous l'avons dit le solvant est l'éthylènediamine.^{19,59,118}

La bromuration du phénol a pu être suivie par le couple d'électrodes platine-noir de platine.¹⁵⁰ Le phénol, le thymol sont oxydés par un excès d'hypobromite et titrés ensuite en retour potentiométriquement.¹⁵¹

Amides. L'acétanilide et l'acétamide ont été titrés dans le nitrobenzène avec une électrode à quinhydrone.¹⁵²

Vitamines

Acide ascorbique. Par ses propriétés réductrices l'acide ascorbique

se prête bien à un dosage potentiométrique. Il a été décrit un titrage par l'iode.¹⁵³ L'iodate a été également utilisé.¹⁵⁴

La réaction classique avec le 2,6-dichlorophénolindophénol peut être utilisée en milieu coloré. Ce dosage est très pratique surtout si l'on utilise la technique du "dead stop."¹⁵⁵

Un dosage tout différent a été proposé. On opère en présence de sel de Mohr, de bromure et on utilise une solution titrée de bromate 0,1 N. La méthode a été employée avec succès pour des tablettes médicamenteuses.¹⁵⁶

La *thiamine* (B₁) la *pyridoxine* (B₆) ainsi que l'*acide nicotinique* et l'*amide nicotinique* sont titrables, dans l'acide acétique anhydre, par une solution d'acide perchlorique dans le dioxane.¹³⁸ (Fig. 9.)

Barbituriques

On titre le phénobarbital dans l'alcool à 95° et on verse de la soude 0,1 N.¹³⁵ Le dosage est possible avec des tablettes colorées. (Figs. 10, 11.)

Le *pentobarbital sodique* donne dans l'alcool éthylique d'excellentes courbes de titration avec l'acide sulfurique 0·1N. Les dosages sont suivis avec une électrode de verre.

Des dosages convenables ont pu être réalisés dans des mélanges complexes, tels que phénobarbital, sous-nitrate de bismuth, oxalate de cérium, colorant, ou encore barbiturique, éphédrine.¹³⁵

Rappelons pour mémoire l'analyse des mélanges aminophylline-phénobarbital¹⁴¹ par la soude 0,1 N en milieu aqueux.

A signaler encore un dosage des barbituriques.¹³⁷

Sulfamides

La réaction au nitrite de sodium se prête bien à un dosage potentiométrique. La courbe des potentiels possède une forme excellente.^{157,158}

Les composés suivants ont été titrés avec succès: sulfanilamide, sulfathiazol, sulfaguandine, sulfadiazine, sulfasuxidine, sulfamérazine sodé, sulfadiazine sodé, sulfathiazol sodé. Les essais effectués sur des tablettes sont satisfaisants.

En milieu non aqueux on peut également titrer les sulfamides dans l'anhydride acétique.¹⁵⁹

Chloramine

L'action de la chloramine sur une solution titrée d'iodure de potassium peut être utilisée pour réaliser un dosage potentiométrique.¹⁶⁰

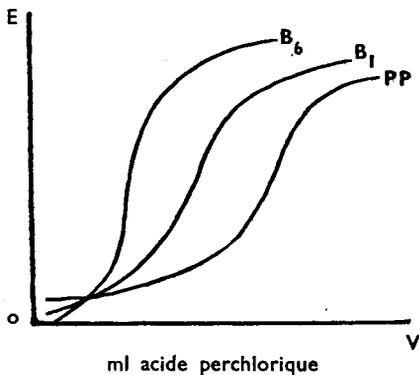


FIG. 9. Vitamines titrés par l'acide perchlorique.

B₁ thiamine •
B₆ pyridoxine
PP amide nicotinique

L'ANALYSE POTENTIOMETRIQUE

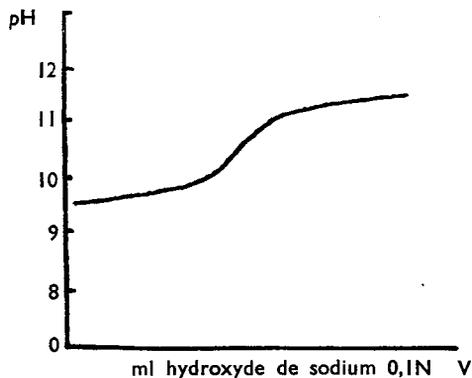


FIG. 10. Phénobarbital.

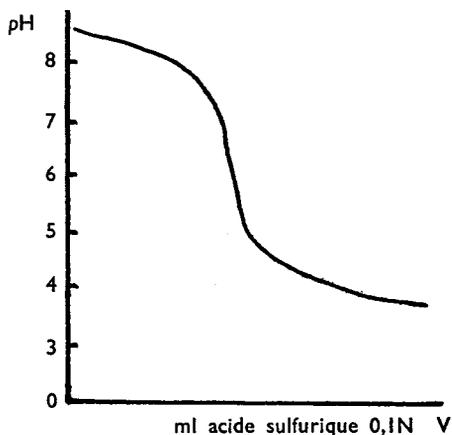


FIG. 11. Pentobarbital sodé.

Sulfure de Carbone

On transforme le sulfure de carbone en xanthate par la soude et l'alcool. On titre ensuite à l'iode soit en traçant la courbe potentiométrique, soit par la technique du "dead stop."¹⁶¹

CONCLUSIONS

Il n'était pas possible, dans une revue comme celle-ci, de donner au lecteur des renseignements suffisamment détaillés pour permettre la réalisation d'un dosage. Notre ambition a été uniquement de rassembler les indications bibliographiques indispensables pour conduire à la lecture des mémoires originaux.

Le nombre des publications citées montre que la potentiométrie a rendu de grands services dans l'analyse des médicaments. Elle en rendra certainement beaucoup de nouveaux, spécialement dans les milieux non aqueux, en permettant de s'affranchir de la sujétion des indicateurs colorés. Il semble enfin que, par l'utilisation des "complexants," s'ouvre un champ nouveau de recherche à l'analyste qui voit ainsi s'accroître de jour en jour les moyens mis à sa disposition.

BIBLIOGRAPHIE

1. Britton, *Hydrogen Ions*, Chapman and Hall, London, 1942.
2. Clark, *The Determination of Hydrogen Ions*, Baillière, Tindall and Cox.
3. Kolthoff and Laitinen, *pH and Electrotitration*, John Wiley and Sons, N.Y., 1941.
4. Kolthoff and Furman, *Potentiometric Titrations*, John Wiley and Sons, N.Y.
5. Morton, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1952, **4**, 281.
6. Carter, *Analyst*, 1947, **72**, 94.
7. Kolthoff and Kuroda, *Anal. Chem.*, 1951, **23**, 1304.
8. Lévy, *1st Intern. Mikrochem. Congress*, 1950 and *C.R. Acad. Sci., Paris*, 1950, **230**, 1958.
9. Lingane, *Anal. Chem.*, 1948, **20**, 285.
10. Penner and Rolfsen, *Industr. Engng. Chem. (Anal. Ed.)*, 1943, **15**, 337.
11. Foulk and Bawden, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1926, **48**, 2045.
12. Wernimont and Hopkinson, *Industr. Engng. Chem. (Anal. Ed.)*, 1943, **15**, 272.

LOUIS DOMANGE

13. Lingane, *Anal. Chem.*, 1948, **20**, 285.
14. Parks and Lykken, *ibid.*, 1950, **22**, 1444.
15. Wolf, *Anal. Chim. Acta.*, 1947, **1**, 90.
16. Lykken, Porter, Ruliffson and Tuemmler, *Industr. Engng. Chem. (Anal. Ed.)*, 1944, **16**, 219.
17. Pifer and Wollish, *Anal. Chem.*, 1952, **24**, 300.
18. Saunders, Srivastava, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1951, **3**, 78.
19. Lykken, *Anal. Chem.*, 1950, **22**, 396.
20. Wolf, *Anal. Chim. Acta.*, 1947, **1**, 90.
21. Whitnack and Moshier, *Industr. Engng. Chem. (Anal. Ed.)*, 1944, **16**, 496.
22. Willard and Young, *J. Amer. chem. Soc.*, 1930, **52**, 132.
23. Moss, Elliot and Hall, *Anal. Chem.*, 1948, **20**, 784.
24. Hall, *J. Amer. chem. Soc.*, 1930, **52**, 5115.
25. Nadeau and Branchen, *ibid.*, 1935, **57**, 1363.
26. Whittmann, *Angew. Chem.*, 1948, **A 60**, 330.
27. Wagner, Brown and Peters, *J. Amer. chem. Soc.*, 1947, **69**, 2609, *ibid.*, 2611.
28. Siggia and Maxey, *Anal. Chem.*, 1947, **19**, 1023.
29. Huckabay, Newton and Metler, *ibid.*, 1947, **19**, 838.
30. Byrne, Jr., *ibid.*, 1948, **20**, 1245.
31. Rzymkowski, *Z. Elektrochem.*, 1925, **31**, 371.
32. Mitchell and Smith, *Aquametry*, Interscience Publishers, N.Y. 1946.
33. Nystrom and Brown, *J. Amer. chem. Soc.*, 1947, **69**, 1697.
34. Higuchi, Lintner and Schleif, *Science*, 1950, **111**, 63.
35. Higuchi, *Anal. Chem.*, 1950, **22**, 955.
36. Braae, *ibid.*, 1949, **21**, 1461.
37. Dubois and Skoog, *ibid.*, 1948, **20**, 624.
38. Rieman, *Industr. Engng. Chem. (Anal. Ed.)*, 1943, **15**, 325.
39. Englis and Reinschreiber, *Anal. Chem.*, 1949, **21**, 602.
40. *Am. Soc. Test. Materials (A.S.T.M.)*, Standards on Petrol Products and Lubricants D 939—47 T, 1949, 1091.
41. Kolthoff and Robinson, *Rec. Trav. Chim., Pays-Bas*, 1926, **45**, 169.
42. Pribil and Chebosky, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.*, 1947, **12**, 485.
43. Hahn and Adler, *Proc. Am. Sci. Congr.*, 8th Congress, 7, Physical and Chem. Sciences, 1942, 169.
44. Usatenko and Datsenko, *Zavodskaya Lab.*, 1947, **13**, 1009.
45. Chirkov, *ibid.*, 1947, **13**, 1158.
46. Achiwa, *J. electrochem. Soc., Japan*, 1949, **17**, 267.
47. Schwarzenbach and Biedermann, *Helv. Chim. Acta*, 1948, **31**, 331 and 456.
48. Gregory and Hughan, *Industr. Engng. Chem. (Anal. Ed.)*, 1945, **17**, 109.
49. Lambert and Walker, *ibid.*, 1941, **13**, 846.
50. Shchigol, *Zavodskaya Lab.*, 1949, **15**, 1420.
51. Wenger, Monnier and Jaccard, *Helv. Chim. Acta*, 1950, **33**, 1154.
52. Uri, *Anal. Chem.*, 1947, **19**, 192.
53. Birnbaum and Shchigol, *Zavodskaya Lab.*, 1949, **15**, 402.
54. Gunz, *Proc. Intern. Cong. Pure and Apply Chemistry* (London), 1947, **11**, 135.
55. Pollak and Shemyakin, *Zavodskaya Lab.*, 1950, **16**, 24.
56. Ruehle and Schock, *Industr. Engng. Chem. (Anal. Ed.)*, 1945, **17**, 453. Deutsch and Osoling, *J. Amer. chem. Soc.*, 1949, **71**, 1637.
57. Furman, *Anal. Chem.*, 1950, **22**, 33.
58. Palit, *Industr. Engng. Chem. (Anal. Ed.)*, 1946, **18**, 246.
59. Moss, Elliot and Hall, *Anal. Chem.*, 1948, **20**, 784.
60. Stefanovskii and Svirenko, *Zavodskaya Lab.*, 1940, **9**, 1151.
61. Mannchen, *Aluminium*, 1943, **26**, 250.
62. Pollak, *Zavodskaya Lab.*, 1946, **12**, 268.
63. Ivanov and Bexyaiko, *ibid.*, 1949, **15**, 511.
64. Schwabe, *Naturforsch.*, 1948, **3**, 217.
65. Gaguin, *J. Chim. Phys.*, 1945, **42**, 28.
66. Weiner, *Z. Anal. Chem.*, 1942, **123**, 385.
67. Peterson, Heimerzheim and Smith, *J. Amer. chem. Soc.*, 1943, **65**, 2403.
68. Farkas and Uri, *Anal. Chem.*, 1948, **20**, 236.
69. Dragulescu and Latiu, *Z. Anal. Chem.*, 1943, **126**, 67.
70. Achiwa, *J. electrochem. Soc., Japan*, 1949, **17**, 276.
71. Lingane, *Anal. Chem.*, 1948, **20**, 297.
72. Shippy, *ibid.*, 1949, **21**, 698.
73. Kolthoff and Furman, *Potentiometric Titration*, John Wiley and Sons, N.Y., 1931, 271.

L'ANALYSE POTENTIOMETRIQUE

74. Lannet, *Rev. Met.*, 1947, **44**, 286.
75. Foz, *An. Fis. Quim.*, Madrid, 1940, **36**, 300.
76. Flatt and Brunischolz, *Anal. Chim. Acta*, 1946, **1**, 124.
77. Smith, *J. Amer. Ceram. Soc.*, 1946, **29**, 143.
78. Furman, J., *Amer. chem. Soc.*, 1932, **54**, 4235.
79. Pribil, *Chem. Listy*, 1943, **37**, 205, 227.
80. Fischer, *Z. Angew. Chem.*, 1934, **48**, 394.
81. Smith, Bryant and Mitchell, *J. Amer. chem. Soc.*, 1939, **61**, 2407, etc.
82. Almy, Griffin and Wilcox, *Industr. Engng. Chem. (Anal. Ed.)*, 1940, **12**, 392.
83. MacKinney and Hall, *ibid.*, 1943, **15**, 460.
84. Roberta and Levin, *Anal. Chem.*, 1949, **21**, 1553.
85. Hanna and Johnson, *ibid.*, 1950, **22**, 555.
86. Takagi, Shimizu and Nishino, *J. electrochem. Assoc.*, Japan, 1950, **18**, 123.
87. Parks and Lykken, *Petroleum Refiner*, 1950, **29**, 85.
88. Lykken and Tuemmler, *J. Phys. Chem.*, 1942, **14**, 67.
89. Shchigol, *Zavodskaya Lab.*, 1949, **15**, 523.
90. Scott, *J. Soc. chem. Ind.*, 1948, **67**, 1.
91. Mitoff and Schaaf, *Z. Anal. Chem.*, 1944, **127**, 139.
92. Gilbert, *Discussions Faraday Soc.*, 1947, **1**, 320.
93. Riedel, *Rev. Sci. Brasil Quim.*, 1944, **13**, 77.
94. Dean and Hawley, *Pacifi Sci.*, 1947, **1**, 108.
95. Northrop, *J. Gen. Physiol.*, 1948, **31**, 213.
96. Rocha, *Rev. Brasil Quim.*, 1943, **16**, 259.
97. Yao, *Trans. electrochem. Soc.*, 1944, **85**, 213.
98. Wade, *Analyst*, 1951, **76**, 606.
99. Berkovich and Luzina, *Zavodskaya Lab.*, 1949, **15**, 534.
100. Shchigol and Birnbaum, *ibid.*, 1948, **14**, 523.
101. Hahn, *Anales Asoc., Quim.*, Argentina, 1942, **30**, 85.
102. Léon, *C. R. Acad. Sci., Paris*, 1951, **233**, 170.
103. Haslam and Sweeng, *Analyst*, 1945, **70**, 413.
104. Dean and Hawley, *Anal. Chem.*, 1947, **19**, 841.
105. Viakhirev and Guglina, *Zavodskaya Lab.*, 1949, **15**, 1426.
106. Weiner, *Z. Electrochem.*, 1948, **52**, 234.
107. Lingane and Karplus, *Anal. Chem.*, 1946, **18**, 191. Waters and Kolthoff, *J. Amer. chem. Soc.*, 1948, **70**, 2455.
108. Zvenigorodskaya and Gotsdiner, *Zavodskaya Lab.*, 1946, **12**, 142.
109. Gladushko, *ibid.*, 1947, **13**, 1014.
110. Tomicek, Sandl and Simon, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, 1944, **14**, 20.
111. Wells, *Anal. Chem.*, 1951, **23**, 511.
112. Neumann and Meyer, *Z. Anal. Chem.*, 1949, **129**, 229.
113. Furman, *Anal. Chem.*, 1950, **22**, 38.
114. Yardley, *Analyst*, 1950, **75**, 156.
115. Chepik, *Zavodskaya Lab.*, 1949, **15**, 1470.
116. Gladuschko, *ibid.*, 1947, **13**, 1014.
117. Pribil and Malicky, *Collection Czechoslova Chem. Commun.*, 1949, **14**, 413.
118. Moss, Elliott and Hall, *Anal. Chem.*, 1948, **20**, 784.
119. Virasoro, *Anales Inst. Invent. Cicut Y Tecnol. (Univ. Litoral Santa Fe, 14/15)*, 1946, **23**, 65.
120. Palit, *Industr. Engng. Chem. (Anal. Ed.)*, 1946, **18**, 246.
121. Markunas and Riddick, *Anal. Chem.*, 1951, **23**, 337.
122. Leonis and Nechel, *Bul. Soc. chim. Belg.*, 1948, **58**, 266.
123. Epstein, Sober and Silver, *Anal. Chem.*, 1947, **19**, 675.
124. Oelsen and Göbbels, *Stahl und Eisen*, 1949, **69**, 33.
125. Schaffer, Briglio and Brockman, *Anal. Chem.*, 1948, **20**, 1008.
126. Ismailov and Tartyiio, *Formatsiya*, 1939, **9**, 1.
127. Gale and Lynch, *J. Amer. chem. Soc.*, 1942, **64**, 1143.
128. Anastasi, Mecarelli and Novacic, *Boll. chim.-farm*, 1950, **89**, 475.
129. Ekwall and Juup, *The Svedberg (Mem. vol.)*, 1944, 104.
130. Tendeloo, Mans and Hoogh, *Rec. Trav., chim.*, Pays-Bas, 1948, **67**, 397.
131. Kolthoff, *Rec. Trav. chim., Pays-Bas*, 1927, **46**, 549.
132. *Anal. Chem.*, 1952, **24**, 300. Réf. (20.)
133. Higuchi and Concha, *J. Amer. pharm. Ass. Sci.*, Ed. 1951, **40**, 173. *Science*, 1951, **113**, 210.
134. Singh and Rehmman, *J. Indian chem. Soc.*, 1942, **19**, 349.
135. Herd, *J. Amer. pharm. Ass.*, 1942, **31**, 9.

LOUIS DOMANGE

136. Kenneth and Kenneth, *J. Amer. pharm. Ass. Sci., Ed.*, 1949, **38**, 14.
137. Waters, Berg and Lachman, *ibid.*, 1949, **38**, 14.
138. Pifer and Wollish, *Anal. Chem.*, 1952, **24**, 300.
139. Spacu and Spacu, *Acad. Roum. Bull. Sect. Sci.*, 1947, **39**, 654.
140. Padilla-Vicioso, *Galenica Acta*, 1950, **11**, 61.
141. Bartilucci and Discher, *J. Amer. pharm. Ass. Sci., Ed.*, 1950, **39**, 641.
142. Bartilucci and Discher, *ibid.*, 1951, **40**, 245.
143. Srinivasan, *Analyst*, 1950, **70**, 76.
144. MacBride, Henry and Skolnik, *Anal. Chem.*, 1951, **23**, 890.
145. Britton and Clissold, *J. Amer. chem. Soc.*, 1942, **64**, 328.
146. Lintner, Schleif and Higuchi, *Anal. Chem.*, 1950, **22**, 534.
147. Procter and Gamble, *Industr. Engng. Chem. (Anal. Ed.)*, 1937, **9**, 514.
148. *Am. Soc. Test Material. Committee D 2, Standards on Petrol Prod. and Lubricants*, p. 482, D 939.
149. Podlubnaya and Bukharov, *Anal. Khim.*, 1948, **3**, 131.
150. Bielenberg and Kühn, *Z. Anal. Chem.*, 1943, **126**, 88, *Elektrochem*, 1943, **49**, 171.
151. Zethelius, *Rev. Columbiana Quim.*, 1949, **3**, 1.
152. Rumpf, *C. R. Acad. Sci., Paris*, 1949, **228**, 926.
153. Adams, Acker and Frediani, *J. Amer. pharm. Ass. Sci., Ed.* 1947, **36**, 170.
154. Spacu and Spacu, *Z. Anal. Chem.*, 1948, **128**, 233.
155. Bogdanuva, *Gigiene I Sanit.*, 1948, **13**, n^o10, 31. Liebman and Ayres, *Analyst*, 1945, **70**, 411.
156. Brancheid, *Z. Ges. Inn. Med. Grenzgeb. Dtsch.*, 1948, **3**, 11-12, 369.
157. Nicholas, *Australasian J. Pharm.*, 1947, **28**, 868-873.
158. La Rocca and Waters, *J. Amer. pharm. Ass. Sci., Ed.* 1950, **39**, 521.
159. Tomicek, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, 1948, **13**, 116.
160. Afanasev, *J. Phys. Chem. (U.S.S.R.)*, 1948, **22**, 449.
161. Bishop and Wallace, *Industr. Engng. Chem. (Anal. Ed.)*, 1945, **17**, 563.
162. Crapper, *Analyst*, 1951, **76**, 37C.