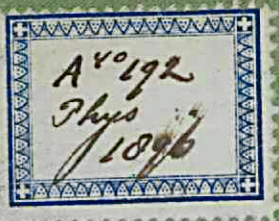




Scheiding van eenige organische verbindingen

<https://hdl.handle.net/1874/222366>



P. I. L. REIJNEN,

SCHEIDING

VAN

EENIGE ORGANISCHE VERBINDINGEN.

qu.
2



A. qu.
192



SCHEIDING
VAN
EENIGE ORGANISCHE VERBINDINGEN.

VEREINIGTE KÖNIGREICH VON GROSSE BRITANNIEN

UND IRELAND

GESETZGEBUNG

UND VERWALTUNG

SCHEIDING
VAN
Eenige Organische Verbindingen.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

DOCTOR IN DE ARTSENIJBEREIDKUNDE

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Dr. M. Th. HOUTSMA,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE,

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE

FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE

TE VERDEDIGEN

op Maandag 30 Maart 1896, des namiddags te 3 uren,

DOOR

PETRUS JOHANNES LUDOVICUS REIJNEN,

geboren te WAALWIJK.



UTRECHT — 1896.

Stoom Boek- en Steendrukkerij „de Industrie”.

J. VAN DRUTEN.



SCHEIDING

Reinige organische Verbindungen

PROEFSCHRIFT

van de wetenschap der Geneeskunde

DOCTOR IN DE AANVAARDING

van de Geneeskunde

door de Heer

DR. M. DE WINTER

af de Faculteit der Geneeskunde

van de Universiteit van Amsterdam

afgeleverd op

1871

aan de

op Monday 20 Maart 1871

aan de Heer

de Heer



aan de

aan de Heer

aan de Heer

AAN MIJN VADER.

ЛАН ИЛИ ЛАД

Bij het eindigen van mijn Akademische loopbaan, maak ik gaarne van deze gelegenheid gebruik om U, HoogGeleerde Heeren, Professoren der Wis- en Natuurkundige faculteit, wier lessen ik heb gevolgd, een woord van dank te brengen.

Voor al reken ik het mij tot een aangenamen plicht U, HoogGeleerde WEFERS BETTINK, hooggeachte Promotor, mijn hartelijken, oprechten dank te mogen betuigen voor hetgeen Gij tot mijne vorming hebt bijgedragen, niet het minst voor de belangstelling, die mij van Uw kant steeds ten deel viel en voor de zeer gewaardeerde hulp, mij bij de samenstelling van dit proefschrift verleend.

Ook aan U, Heer VAN EIJK, assistent aan het Pharmaceutisch Laboratorium, mijn oprechten dank voor Uwe hulpvaardigheid, mij bij het nemen mijner proeven steeds betoond.

THE first object of the present volume is to
show the state of the country in 1776, as it
was at the time of the Revolution, and to
show the progress of the country since that
time.

The second object is to show the state of the
country in 1776, as it was at the time of the
Revolution, and to show the progress of the
country since that time. The third object is to
show the state of the country in 1776, as it
was at the time of the Revolution, and to show
the progress of the country since that time.

The fourth object is to show the state of the
country in 1776, as it was at the time of the
Revolution, and to show the progress of the
country since that time. The fifth object is to
show the state of the country in 1776, as it
was at the time of the Revolution, and to show
the progress of the country since that time.

INLEIDING.

Vroeger nam men algemeen aan, dat de stoffen, waaruit het dierlijk en plantaardig lichaam is opgebouwd, ontstonden onder den invloed van eene in het organisme wonende, geheimzinnige kracht, de zoogenaamde levenskracht. De vele proefnemingen op het gebied der scheikunde, hadden tot voor 1828 geen enkele der stoffen leeren bereiden, die men toen reeds uit het dieren- of plantenrijk afgescheiden had; de synthetische chemie verkeerde nog in hare kindsheid. Nog in 1827 omschreef BERZELIUS de organische chemie als „de chemie der plantaardige of dierlijke stoffen, of lichamen, die onder den invloed der levenskracht gevormd worden.”

In 1828 echter werd deze meening krachtig geschokt, toen het aan WÖHLER gelukte, om uit niets anders dan anorganische bestanddeelen, langs zuiver chemischen weg, dus zonder hulp der zoogenaamde levenskracht, eene stof te bereiden, die in alle eigen-

schappen overeenkwam met *Ureum*, eene stof, die tot dien tijd slechts bekend was als een uitscheidingsproduct van de in het dierlijk organisme plaats hebbende stofwisseling.

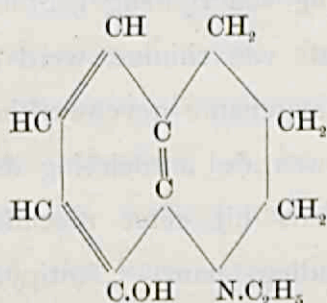
Na deze eerste synthese van eene organische verbinding kon het niet uitblijven, dat men pogingen in het werk stelde, om ook andere stoffen, tot nu toe alleen door het leven van planten of dieren ontstaan, langs synthetischen weg te verkrijgen. Vooral was dit het geval met die stoffen, welke van groote therapeutische of technische beteekenis waren.

Onder deze trok wel in de eerste plaats de aandacht het, door PELLETIER en CAVENTOU ¹⁾ het eerst uit de kinabast geïsoleerde chinine, dat daarna als koortsmiddel bij uitnemendheid is aangeprezen en toegepast. Het heeft dan ook niet aan pogingen ontbroken, om het synthetisch te bereiden. Hoewel deze pogingen niet met gunstigen uitslag bekroond zijn, hebben zij toch geleid tot verrassende resultaten; vooral nadat uit de studie der oxydatie-producten van chinine, door GERHARDT ²⁾, HOOGEWERFF en VAN

¹⁾ PELLETIER en CAVENTOU. *Annal. Chem.* (2) 15, 291, 337.

²⁾ GERHARDT. *Liebig's Annal. der Chem. u. Pharm.* 42, 310; 44, 279.

DORP ¹⁾, SKRAUP ²⁾ en anderen, gebleken was, dat chinine een afgeleide is van chinoline. De aldus gevonden samenhang tusschen chinine en chinoline, gaf aanleiding om chinoline te onderzoeken op zijne werkzaamheid op het organisme. DONAT stelde het eerst daarvan de antiseptische werkzaamheid vast en de zouten van chinoline zijn in werkelijkheid, wegens hunne antiseptische en antipyretische eigenschappen, gebruikt als geneesmiddel in plaats van chinine. O. FISCHER deed een flinken stap verder in de goede richting en voerde een nieuwen plaatsvervanger van chinine in onder den naam van „Käirin,” de zoutzure verbinding van Aethyl-oxytetrahydrochinoline:

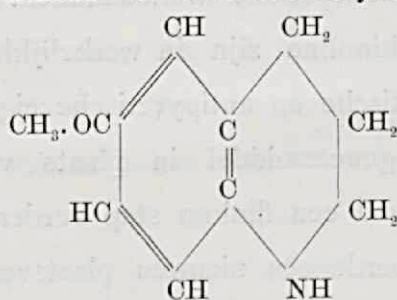


¹⁾ HOOGWERFF en VAN DORP. Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellsch. 10, 1936; 12, 158; 13, 61, 152.

²⁾ SKRAUP. Monatshefte für Chemie. 10, 39; 4, 695; 2, 591.
id. Berichte der Deutsch. Chem. Gesellsch. 12. 1106; 16, 2684.

Het werd in 1883 verkregen door O. FISCHER ¹⁾ door reductie van 0—Oxychinoline met tin en zoutzuur en behandeling van het verkregen product met Cl-, Br- of joodmethyl.

Evenals het in 1885 door SKRAUP ²⁾ ontdekte isomeere „Thalline” of Para-methoxytetrachinoline:



dat ontstaat bij reductie van p—chinanisol en waarvan het sulfaat wegens zijn antipyretische en antiseptische werking een tijdlang gebruikt is als geneesmiddel in plaats van chinine, werd Kaïrine verlaten wegens de onaangename nevenwerkingen. Van veel meer gewicht was de ontdekking door KNORR van een ander, zooals hij eerst meende, van chinoline afgeleide verbinding, nam. „Antipyrine” (zie later). De heilzame werking van antipyrine als antipyreticum was oorzaak, dat het in groote hoeveelheden werd

¹⁾ O. FISCHER. Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellsch. 16, 450, 712; 17, 755.

²⁾ SKRAUP. Monatshefte für Chemie 6, 760.

bereid en de gedachte, dat andere afgeleiden van chinoline in werking antipyrine evenaren, wellicht overtreffen konden, bracht er als van zelf toe in deze richting verder te zoeken. Op den nu eenmaal gebaanden weg volgde en volgt nog steeds, de synthetische bereiding van een groot aantal nieuwe verbindingen, die als geneesmiddelen gebruikt worden; vooral in de laatste jaren heeft zich in de chemische fabrieken in deze richting een koortsachtige ijver ontwikkeld (in 1893 alleen zijn meer dan honderd nieuwe verbindingen als geneesmiddel aanbevolen); en die enorme toevoer van dergelijke nieuwe verbindingen was en is nog, hoewel eenigszins verminderd, zoo groot, dat deze strooming in de chemie het best gekarakteriseerd wordt door de volgende woorden van Professor A. TSCHIRCH ¹⁾. „Die Perspektive, die sich uns aufgethan hat, ist eine glänzende! Wir stehen erst am Anfang, und dieser Anfang ist schon verwirrend. Der kühn voranstürmenden Chemie kann die Medicin nicht folgen. Die wenigsten der „in den Arzneischatz eingeführten“ und (natürlich

¹⁾ A. TSCHIRCH. Redevoering gehouden den 20^{en} April 1894 in de „Berner Apothekerverein“.

besonders warm von Fabrikanten) empfohlenen Mittel sind bisher auch nur oberflächlich geprüft worden. Es wäre gut, wenn dem strome neuerer Arzneimittel, der sich über die Apotheker ergossen hat, einhalt geboten werden könnte, damit man das, was man hat, erst einmal sorgfältig prüfe und das Brauchbare von dem Ballast scheide. In der Hast, immer neue Mittel an den Markt zu werfen, liegt etwas Ungesundes, und die Medicin kann der Chemie nicht mehr dankbar sein. Man fängt an, sich vor ihr zu fürchten."

Met recht mocht TSCHIRCH zeggen, „Man fängt an sich vor der Chemie zu fürchten," want het is een treurig feit, dat er zich onder die nieuwe chemische verbindingen vele bevinden, die minder deugdelijk zijn en dat, voor als goed erkende middelen, gezocht wordt naar plaatsvervangers, die dikwijls niet alleen minder werkzaam zijn, maar zelfs zeer schadelijk voor den zieken kunnen wezen. Grooter gevaar ligt er nog in het feit, dat vele dezer als geneesmiddel gebruikte stoffen, waarvan chemisch dikwijls weinig, physiologisch nog minder bekend is, in handen van leeken kunnen geraken en daar dikwijls bedenkelijke gevolgen kunnen hebben; er zijn dan ook reeds verschillende voorbeelden van bekend, dat het on-

voorzichtig gebruik dezer verbindingen door leeken de oorzaak is geweest van hevige vergiftigingsverschijnselen, waarvan meer dan een met doodelijken afloop. Bovendien is het te voorzien en is het reeds voorgekomen, dat vele dezer stoffen, te gelijkertijd met het nog grootere aantal, waarvoor tot nog toe alle pogingen, om ze als geneesmiddel ingang te doen vinden, mislukt zijn, gebruikt zullen worden tot het bereiden van zoogenaamde „geheimmiddelen”, die bij den leek zoo gemakkelijk ingang vinden en door hem zoo gaarne als geneesmiddel gebruikt worden. Het gevaar voor nadeelige gevolgen wordt daardoor natuurlijk aanmerkelijk vermeerderd.

Met het oog op deze gevaren kan het niet uitblijven, dat deze stoffen aanleiding kunnen geven tot gerechterlijk-chemische onderzoekingen. Het is voor zeer vele dier verbindingen nog niet gelukt kenmerkende reacties te vinden. Houdt men daarbij in het oog, dat omtrent de scheiding dezer stoffen, als ze naast elkaar aanwezig zijn, nagenoeg nog niets bekend is, dan is het duidelijk, dat deze gerechterlijk-chemische onderzoekingen en de chemische analyses dier stoffen in het algemeen groote bezwaren zouden kunnen opleveren. Met het oog op genoemde be-

zwaren, vond ik het niet van belang ontbloot te trachten, een kwalitatieve scheiding van genoemde stoffen te doen. Uit den aard der zaak moest ik mij echter beperken tot slechts enkele dier stoffen en een greep doen uit den grooten overvloed van verbindingen, welke de chemie van den laatsten tijd geleverd heeft. Na eenige overweging besloot ik mij te bepalen tot volgende stoffen:

Acetanilide.

Antipyrine.

Betol.

Exalgine.

Methacetine.

α -Naphtol.

β -Naphtol.

Phenacetine.

Resorcine.

Saccharine.

Salipyrine.

Salol.

Sulfonal.

Tetronal.

Thymol.

Trional.

Deze keuze was echter niet een greep in den blinde. De hier bedoelde verbindingen kunnen tot enkele groote groepen gebracht worden b.v. afgeleiden van amidobenzol, zooals aceetanilide, exalgine enz.; van salicylzuur als betol, salipyrine, salol; phenolen, zooals resorcine, thymol enz.; afgeleiden van methaan, zooals sulfonal, trional, tetronal. Van deze groepen zijn er telkens twee of meer genomen en de bedoeling was, om een goede scheidingsmethode voor deze groepen te zoeken en als deze eenmaal gevonden was, een weg te banen, langs welken ook de leden dier groepen te scheiden zouden zijn. In hoeverre ik in deze pogingen geslaagd ben moge blijken uit de in dit proefschrift medegedeelde resultaten.

Om een gemakkelijk overzicht te verkrijgen, vond ik het beste deze stoffen alphabetisch te rangschikken, waaraan ik mij ook in dit proefschrift wensch te houden.

Voordat ik echter overga tot de uiteenzetting der door mij gevolgde methode, wil ik een overzicht geven van de door mij in bewerking genomen verbindingen.

Beschrijving der stoffen.

ACEETANILIDE.

Antifebrine; acetyl-phenylamin; phenylacetamid.

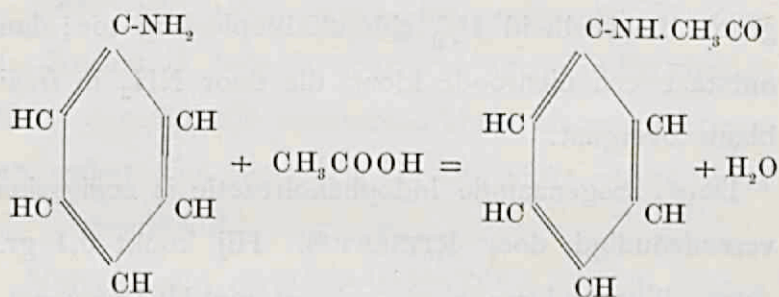
Aceetanilide is het eerst in 1843 bekend geworden als chemisch lichaam door de onderzoeken van GERHARDT, die het verkreeg door de inwerking van acetylchloride op amidobenzol. Van veel meer beteekenis is het echter geworden, nadat in de kliniek van KUSSMAUL te Straatsburg door CAHN en HEPP ¹⁾ toevallig de antipyretische werking er van ontdekt werd, door hen onder den naam van „Antifebrine” als geneesmiddel in gebruik is genomen en sedert dien tijd algemeen als zoodanig ingang heeft gevonden.

Het wordt, zooals bekend is, bereid door amidobenzol eenige dagen te koken met acetum glaciale in een kolf met een verdichtingsbuis, zoolang totdat geen reactie op amidobenzol (met chloorkalk) meer

¹⁾ CAHN en HEPP. Centralblatt für klinische Medizin, 1886 N^o. 33.

te verkrijgen is; dan gefractioneerd, gedestilleerd en omgekristalliseerd uit alcohol.

De reactie verloopt volgens:



Het is dus amidobenzol, waarin een waterstofatoom van 't amide (NH_2) door de groep acetyl (CH_3CO) vervangen wordt.

Het vormt kleurlooze, reukelooze, glanzende kristallen, die (volgens de nauwkeurige onderzoeken van E. RITSERT ¹⁾) smelten bij 114° ²⁾) en bij 295° geheel vervluchtigen. 't Is oplosbaar in 200 dl. koud- en 18 dl. kokend water, verder gemakkelijk oplosbaar in alcohol, aether, chloroform en benzol, moeilijk in petroleumaether. Zie verder voor de oplosbaarheid van deze en de overige stoffen bl. 75.

De voornaamste reacties zijn de volgende:

¹⁾ E. RITSERT. Pharm. Zeit. 1890 bl. 306.

²⁾ De Pharm. Neerl. Ed. III geeft als smeltpunt 120° .

— Reactie van VULPIUS ¹⁾. Hij kookt wat aceetanilide gedurende enkele minuten met HCl, voegt dan enkele cM³. eener waterige phenoloplossing en een half zoo groote hoeveelheid 1% chloorkalkoplossing toe; dan ontstaat een uienroode kleur, die door NH₃ in fraai blauw overgaat.

Deze zoogenaamde indophenolreactie is eenigszins vereenvoudigd door RITSERT ²⁾. Hij kookt 0,1 gr. aceetanilide gedurende één minuut met HCl en voegt, nadat het mengsel een weinig bekoeld is, dadelijk voorzichtig een oplossing van chloorkalk toe, zoodat de vloeistoffen zich niet mengen; dan ontstaat aan de aanrakingsplaats der beide vloeistoffen een roze-roode, dadelijk in indigoblaauw overgaande kleur.

Reactie van FLÜCKIGER ³⁾: Verwarmt men aceetanilide met natronloog en chloroform, dan komt een sterken reuk naar isonitrile.

Reactie van RITSERT ⁴⁾. Smelt men aceetanilide met zinkchloride, dan vormt zich een gele kleurstof (Flavaniline) met sterke groene fluorescentie.

¹⁾ VULPIUS. Apotheker Zeit 1887 bl. 153.

²⁾ RITSERT. Pharm. Zeit. 1888 bl. 341.

³⁾ FLÜCKIGER. Apotheker Zeit. 1887 bl. 410.

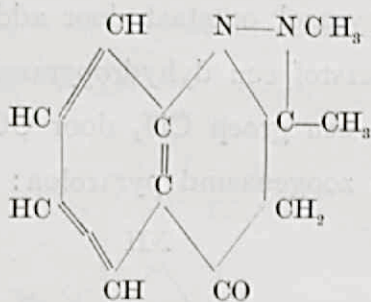
⁴⁾ RITSERT. Pharm. Zeit. 1888 bl. 341.

ANTIPYRINE.

Phenyl — dimethyl — isopyrazolon.

Deze verbinding werd het eerst bereid door L. KNORR, ¹⁾ door de onderzoeken van FILEHNE ²⁾ bleek spoedig zijn voortreffelijkheid als antipyreticum en sedert dien tijd heeft het een vaste plaats onder de geneesmiddelen ingenomen.

Volgens zijn eerste berichten ¹⁾ beschouwde KNORR antipyrine als een chinoline derivaat; en wel als oxydimethylchinizine dus als



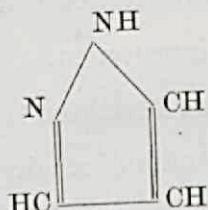
Bij deze mededeeling maakte KNORR echter de opmerking, dat dit nog slechts een hypothetische formule was en volstrekt nog niet als een definitief vastgestelde constitutie formule beschouwd moest

¹⁾ L. KNORR. Berichte d. deutsch. Chem. Gesellsch. 17 bl. 546.

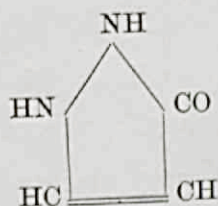
²⁾ FILEHNE. Zeitschr. für klin. Med. 7. heft 6.

worden. In 1887 gaf KNORR³⁾ dan ook een voorstelling over de structuurformule van antipyrine, die geheel afwijkt van de vorige.

Volgens deze voorstelling neemt hij als hypothetische kern in antipyrine aan een basische verbinding „Pyrazol”, waaraan hij de volgende constitutie geeft:



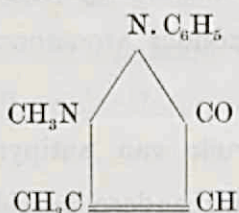
Uit dit pyrazol ontstaat door addeeren van twee atomen waterstof een dyhydropyrazol of pyrazoline; wordt hierin een groep CH_2 door CO verplaatst dan ontstaat een zoogenaamd pyrazolon:



Antipyrine is nu volgens KNORR, welke meening ook algemeen gedeeld wordt, een pyrazolon, waarin een imidewaterstof vervangen is door phenyl en de

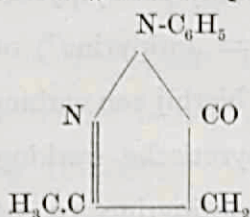
³⁾ L. KNORR. Liebig's Annalen Bd. 238 bl. 137.

andere door methyl, terwijl nog een derde waterstofatoom vervangen is door methyl en hij geeft voor antipyrine deze constitutiefomule aan:

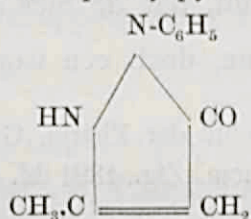


KNORR bereidt het door condensatie van phenylhydrazine met aceetazijnaether, dan ontstaat methylphenylpyrazolon, dat door verhitting met CH_3I , onder afscheiding van HI, antipyrine geeft.

Het hierbij als tusschenproduct ontstane pyrazolon beschouwt KNORR als „*stabile*” phenylpyrazolon



waaruit door additie van CH_3I en daarop volgende afscheiding van HI door atoomomzetting ontstaat antipyrine, dat hij beschouwt als een afgeleide van een door hem „*labiel*” phenylpyrazolon genoemde stof,



Volgens Dr. H. THOMS ¹⁾ ontstaat als tusschen-product direct het „*labile*” phenylmethylpyrazolon, waaruit na additie van CH_3I en daarop volgende afsplitsing van HI zonder atoomomzetting antipyrine ontstaat.

Het groote gebruik van antipyrine bracht er als van zelf toe, om naar andere bereidingswijzen er van te zoeken.

Een der methoden, die wel het meeste opgang gemaakt heeft, is de volgende. Het door condensatie van β halogeenboterzuur, resp. de ester ervan, verkregene methylphenylpyrazine wordt door zwakke oxydantia in dihydromethylphenylpyrazine (= dimethylphenylpyrazoline? = antipyrine?) omgezet. In werkelijkheid ontstaat hierbij een verbinding, die in eigenschappen en antipyretische werking groote overeenkomst heeft met antipyrine en ook een smeltpunt heeft van 113° . Langen tijd meende men dan ook, dat volgens deze methode antipyrine ontstond.

L. LEDERER ²⁾ komt door zijn onderzoekingen echter tot het besluit, dat de hier gevormde verbinding geen antipyrine, doch een isomeer ervan is.

¹⁾ H. THOMS. Berichte der Pharm. Gesellsch. 1892 bl. 55.

²⁾ L. LEDERER. Chem. Ztg. 1891 bl. 1831.

Antipyrine vormt kleine, bittere, kleurlooze en reuklooze kristallen, die bij 113° smelten, bij sterkere hitte ontleed worden en geheel brandbaar zijn.

Het lost op in één dl. koud water, ongeveer 1 dl. alcohol en 1 dl. chloroform, doch eerst in 50 dl. aether.

De voornaamste reacties van antipyrine zijn :

Door *salpeterigzuur* ontstaat in de verdunde oplossing een blauwgroene kleur, in geconcentreerde oplossingen een afscheiding van groene kristallen. De reactie steunt op de vorming van isonitrosoantipyrine. Zij werd het eerst waargenomen door ECCLES en KENNEDY. ¹⁾

Met F_2Cl_6 oplossing geeft het een bloedroode verkleuring; deze reactie is nog gevoelig bij een verdunning van 1 op 100.000.

Reactie van YACoubian ²⁾. Als een oplossing van antipyrine in spiritus met eenige druppels HNO_3 en H_2SO_4 wordt vermengd, dan ontstaat er een levendige werking en de vloeistof wordt rood. Voegt men nu terstond eenige druppels water toe, dan vormt zich

¹⁾ Therapeutische Gazette 1886, bl. 23.

²⁾ YACoubian. Arch. d. Pharm. 1888, bl. 512.

een groen, in water onoplosbaar, praecipitaat. In een oplossing van antipyrine in aether houdenden spiritus ontstaat de reactie eerst, nadat de aether verdampt is.

Een dergelijke reactie is de volgende van L. VAN ITALLIE ¹⁾. Wanneer men antipyrine eenige oogenblikken kookt met verdund HNO_3 , dan ontstaat een kersroode verkleuring, die na toevoeging van NH_3 in geel overgaat. De intensiteit der kleuring is afhankelijk van de hoeveelheid der aanwezige antipyrine, terwijl zij bij een te groote verdunning van het salpeterzuur niet ontstaat.

Verder geeft antipyrine nog praecipitaten met verschillende alcaloïd-reactieven, als met tannine, pikrinezuur H_6Cl_2 , Mayersche opl. na toevoegen van wat H_2SO_4 , Cl, Br. en I.

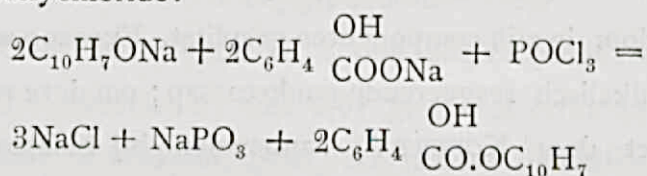
BETOL

Naphtalol, Naphtosalol, Salinaphtol, Salicylsure- β -naphtylaether.

Het is een afgeleide van salicylzuur, waarin één waterstofatoom vervangen is door de rest Naphtyl C_{10}H_7 .

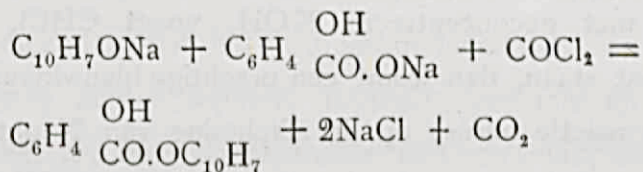
¹⁾ Nederlandsch Tijdschrift v. Pharm., Chem. en Tox. 1892 bl. 7.

Het is het eerst verkregen door NENCKI in 1886 en wordt bereid door salicylas natricus en naphtolnatrium gedurende geruimen te verhitten met phosphoroxychloride:



Het gevormde betol wordt door uitloogen van natriummetaphosphaat en NaCl bevrijd en ten slotte uit alcohol omgekristalliseerd.

Een andere bereidingswijze is de volgende van ECKENROTH ¹⁾. Een mengsel van salicylas natricus en naphtolnatrium wordt in een kolf onder verwarming met phosgengas behandeld, het reactieproduct met water uitgetrokken en het terugblijvende betol door omkristalliseeren uit alcohol gezuiverd.



Betol vormt zuiver witte, glanzende, reuklooze en smaaklooze kristallen, die bij 95° smelten. In koud en warm water is het nagenoeg onoplosbaar; moeilijk

¹⁾ ECKENROTH. Archiv Pharm. 1886 bl. 928.

oplosbaar in kouden alcohol, gemakkelijk in kokenden alcohol, aether en benzol.

Bij gewone temperatuur wordt het noch door zuren, noch door alkaliën ontleed, bij verwarming wordt het daardoor in zijn componenten gesplitst. Evenzoo werkt het alkalisch reageerende pankreassap; om deze reden is het door KOBERT ¹⁾ aanbevolen bij blaascatarh en darmziekten.

Betol geeft volgende reacties:

Doet men bij een zeer verdunde spiritueuse oplossing van betol eenige druppels $\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$, dan ontstaat een violette verkleuring, omgekeerd wordt, door eenige druppels alcoholische betol oplossing in zeer verdund $\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$ te gieten, geen violetkleuring maar een melkachtige troebeling te weeg gebracht.

Reactie van *Grenaudet*. Kookt men betol eenigen tijd met geconcentreerd KOH, voegt CHCl_3 toe en laat staan, dan komt een prachtige blauwkleuring. Deze reactie berust op de afsplitsing van Naphtol.

Een andere reactie is de volgende ²⁾. Worden eenige cgr. betol met geconcentreerd zuiver H_2SO_4

¹⁾ KOBERT. Therapeut. Monatshefte 1887 Mei en Juni 1888 bl. 220.

²⁾ Dr. B. FISCHER. Die neueren Arzneimittel 1893 bl. 197.

overgoten, dan nemen ze een zuiver citroengele kleur aan; na eenige seconden komt een evenzoo gekleurde oplossing; voegt men nu daarbij een spoor HNO_3 dan vormt zich een olijfgroenbruine kleur.

FLÜCKIGER ¹⁾ geeft o. a. ook nog volgende reactie. 2 cM.³ Zwavelzuur, met 0,01 gr. betol verhit tot aan de kooktemperatuur, geeft een blauwe oplossing, die met water zonder troebeling een geelgroene kleur aanneemt.

EXALGINE.

Methylaceetanilide.

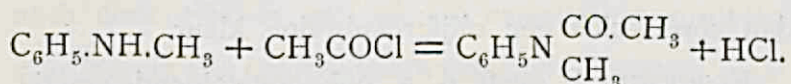
Deze verbinding werd het eerst in 1874 door HOFFMANN beschreven en is in 1889 door BARDET en DUJARDIN-BEAUMETZ als geneesmiddel aanbevolen. Zij meenden, dat het orthomethylaceettoluidine was. Later ²⁾ echter herstelt BARDET deze fout en zegt dat het is: methylaceetanilide met een smeltpunt van 101° , waarvan geen ortho-verbinding bestaat en tot formule heeft $\text{C}_6\text{H}_5\text{N} \begin{cases} \text{CO. CH}_3 \\ \text{CH}_3. \end{cases}$

¹⁾ FLÜCKIGER reactionen 1892 bl. 21.

²⁾ BARDET. Nouvelles remèdes 1889 bl. 197.

Het wordt bereid door methylamidobenzol en acetylchloride onder verwarming op elkaar te laten werken

De reactie verloopt volgens :



Exalgine vormt kleurlooze kristalnaalden, die in koud water moeilijk oplosbaar zijn, doch gemakkelijk in verdunnen en geconcentreerden alcohol. Het smelt bij 100° en kookt tusschen 240° en 250° zonder ontleding, en kristalliseert dan in groote bladvormige kristallen.

Exalgine ¹⁾ geeft volgende reacties :

Verhit men 0,1 gr. Exalgine met 1 cM³ HCl tot de kooktemperatuur, voegt evenveel eener verzadigde, waterige phenoloplossing toe, dan verkrijgt men een troebele geelachtig roode vloeistof, die door NH₃ vuil violet wordt.

b. 0,10 gr. exalgine met 2 cM³ H₂SO₄ verhit geeft, al naar de voorafgegane verhitting, een gele tot bruine vloeistof, waarin door Br.-water een sterke troebeling komt; na een poos scheiden zich langzaam onduidelijk kristallijne vlokken af.

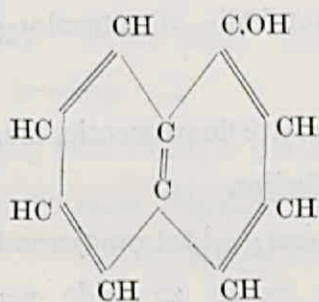
¹⁾ Zie FLÜCKIGER reactionen. 1892 bl. 68.

Deze meest kenmerkende reacties voor exalgine kunnen niet als typisch beschouwd worden, daar zij groote overeenkomst vertoonen met aceetanilide. Een eigenlijk kenmerkende reactie voor exalgine is dan ook nog niet bekend.

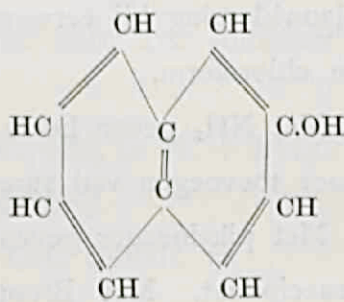
α -NAPHTOL en β -NAPHTOL.

Wegens hunne groote overeenkomst in bereiding en eigenschappen, wil ik deze beide stoffen te gelijkertijd behandelen.

Beide zijn afgeleiden van Naphtaline; zij kunnen beschouwd worden, als Naphtaline, waarin één waterstof atoom vervangen is door een hydroxyl ($-\text{OH}$) groep en zij hebben volgende constitutie



α -Naphtol.



β -Naphtol.

Beide worden bereid uit Naphtaline. Daartoe wordt naphtaline met rood rookend zwavelzuur behandeld,

waardoor het wordt omgezet in het sulfozuur; dit wordt vermengd met kalkmelk, waardoor het calciumzout ontstaat, dat door Na_2CO_3 omgezet wordt in het natriumzout. Dit wordt met natoonloog samengesmolten, opgelost in water en door zoutzuur ontleed.

Laat men zwavelzuur gedurende korten tijd bij 80° — 90° op naphtaline inwerken dan ontstaat de α —verbinding. Verhit men echter gedurende geruimen tijd bij 200° dan ontstaat de β —verbinding.

Beide vormen kleurlooze kristallen, die bij staan gekleurd worden en een phenolachtigen reuk hebben.

In water zijn ze moeilijk oplosbaar, in alcohol en aether gemakkelijk, evenals in alkaliën.

Beide geven ze de Uffemann'sche reactie, n.l. blauwkleuring bij verwarmen met kali- of natronloog en chloroform.

Met NH_3 geven beide een violette fluorescentie, die, door toevoegen van zuren, verdwijnt.

Met pikrinezuur geven beide een geel tot oranje-rood praecipitaat. Met Broomwater geven ze beide een praecipitaat.

α —naphtol smelt echter bij 95° , kookt hij 280° en kristalliseert uit warm water in naaldjes.

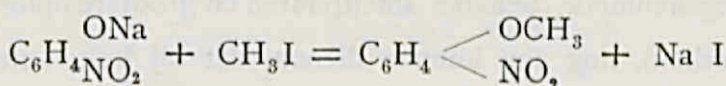
β -naphtol smelt hij 123° , kookt hij 286° — 292° en kristalliseert uit warm water in schubjes.

METHACETINE.

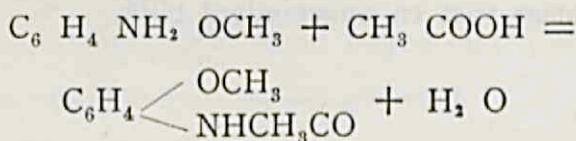
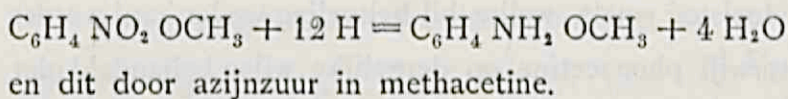
Para-acetanisidine, p-oxymethylacetanilid.

Deze, aan phenacetine na verwante verbinding, werd in 1889 door MAHNERT als geneesmiddel aanbevolen in plaats van phenacetine.

Het wordt op analoge wijze bereid als phenacetine (zie daar), doch in plaats van met joodaethyl, wordt het natriumzout van para-nitrophenol behandeld met joodmethyl, waardoor nitroanisol ontstaat.



Dit wordt door waterstof in statu nasc. omgezet in anisidin.



Methacetine kristalliseert in glinsterend witte blaadjes, die reukloos zijn en nauwelijks eenigen smaak be-

zitten. Zij smelten bij 127° en sublimeeren bij hogere temperatuur zonder ontleed te worden. Methacetine lost op in 500 dl. koud en 12 dl. kokend water. In alcohol en aceton is het zeer gemakkelijk oplosbaar, evenals in chloroform. In aether en zwavelkoolstof echter mocilijk,

In chemische reacties stemt het volkomen overeen met phenacetine; alleen komen bij methacetine de reacties wat sneller en intenser, doordat het meer in water oplost. Voor de reacties zie bij phenacetine.

Een typische reactie voor methacetine ter onderscheiding van phenacetine is nog niet gevonden.

Dr. A. WELLER geeft ¹⁾ aan, dat als onderscheidingskenmerk, behalve smeltpunten en grootere oplosbaarheid, nog zou kunnen dienen, dat bij koken met een tot volkomen oplosbaarheid ontoereikende hoeveelheid water, het methacetine tot een olieachtige vloeistof smelt, welke bij bekoeling weder hard wordt; terwijl phenacetine op dergelijke wijze behandeld niet smelt, maar vast en onveranderd blijft.

¹⁾ WELLER. Pharm. Zeit. 1889 bl. 419.

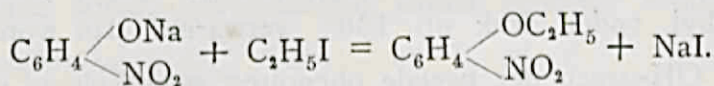
PHENACETINE.

Acetphenetidine, Acet-p-phenetidine. Oxyaethylacetanilide.

Deze verbinding werd het eerst bereid door Dr. O. HINSBERG en in het jaar 1887 door A. KAST ¹⁾ als geneesmiddel aanbevolen.

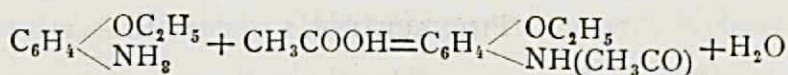
Het wordt bereid volgens twee methoden.

I. Hierbij gaat men uit van phenol, dat door salpeterzuur omgezet wordt in nitrophenol, waarbij de ortho- en paraverbinding ontstaan. Het ortho-nitrophenol is met waterdamp vluchtig. Het paranitrophenol wordt in het natriumzout omgezet en dit door inwerking van joodaethyl in den aethylaether van paranitrophenol of para-nitrophenetol veranderd.

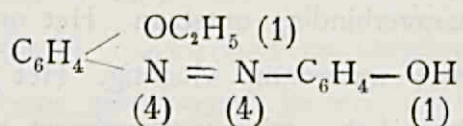


Door inwerking van waterstof in statu nasc. wordt dit lichaam omgezet in de amidoverbinding, het paraamidophenetol of para phenetidine $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NH}_2 \end{array}$ en hieruit door aanhoudend koken met ijsazijn het acetyl derivaat of phenacetine gevormd.

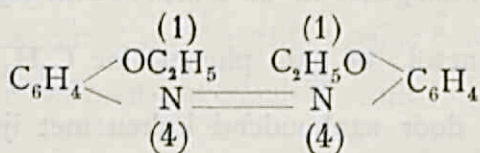
¹⁾ KAST en HINSBERG. Centralblatt f. d. Med. Wissensch. 1887, No. 9.



II. Bij de tweede methode van J. RIEDEL gaat men uit van para-amidophenetol $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{OC}_2\text{H}_5 \text{ (1)} \\ \text{NH}_2 \text{ (4)} \end{array}$; dit wordt door inwerken van NaNO_2 en HCl omgezet in p-aethoxydiazobenzolchloride $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{N} = \text{NCl} \end{array}$ en de oplossing daarvan met phenol en natriumcarbonaat behandeld, geeft aethyl-dipara-dioxyazobenzol.



Dit lichaam wordt na reiniging onder toevoeging van NaOH in alcohol opgelost en met Broomaethyl onder druk op 150° verwarmd, dan wordt de OH-groep der tweede phenolrest geaethyleerd en er ontstaat diparadiaethoxyazobenzol.



Deze verbinding wordt door waterstof in statu nasc. gesplitst in twee moleculen p-amidophenetol, waarvan de ééne helft door acetyleren (zie boven) omgezet

wordt in phenacetine, terwijl de andere helft weer verbruikt wordt.

Phenacetine vormt witte glanzende kristalblaadjes of een wit kristallijn poeder, zonder reuk en bijna zonder smaak. Het smelt bij 135° en verbrandt zonder rest achter te laten. Het lost op in 1500 dl. koud en 80 dl. kokend water, vrij goed in alcohol, minder in aether en in chloroform.

De voornaamste reacties zijn de volgende:

Reactie van RITSERT. Men kookt 0,1 gr. Phenacetine met 1 cm^3 geconc. zoutzuur een minuut lang, verdunt dan de oplossing met 10 cm^3 water en filtreert na bekoeling; bij toevoeging van drie druppels chroomzuuroplossing komt langzamerhand een robijnroode kleur, (Methacetine wordt terstond roodgekleurd).

Met geconcentreerd salpeterzuur wordt het geelrood gekleurd: dit doet ook methacetine.

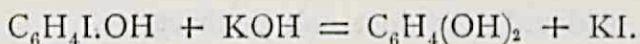
Phenacetine geeft ook, evenals methacetine, de indophenol en isonitrilreactie (verg. acetanilide).

RESORCINE.

Metadioxybenzol.

Resorcine werd in 1864 het eerst verkregen door HLASIWETZ en BARTH, als ontledingsproduct van verschillende harsen en gomharsen, vooral van Umbelliferae afkomstig, bij samensmelten daarvan met kaliumhydroxyd. E. KOPP verkreeg het in 1873, door droge destillatie van het extract van roodhout, *Caesalpinia echinata*.

Resorcine is een dihydrooxybenzol of diphenol. Het is de metaverbinding, isomeer met brandig catechine (ortho) en hydrochinon (para). Steunende hierop trachtte men nu resorcine uit benzol en zijn substitutieproducten te vormen. In 1866 reeds toonde KÖRNER aan, dat het uit dinitrobenzol verkregene joodphenol door smelten met KOH in resorcine meta omgezet werd.



Later werd door C. WÜRSTER en E. NOELTING broomphenol uit broomnitrobenzol verkregen eveneens in resorcine omgezet.

Uit deze vormingswijzen hebben zich eenige bereidingsmethoden ontwikkeld. De beste is die uit benzoldisulfonzuur.

Bij 't smelten van 't natriumzout van dit zuur met natronloog vormen zich groote hoeveelheden resorcine.

$$\text{C}_6\text{H}_4(\text{SO}_2\text{ONa}) + 2\text{NaOH} = \text{C}_6\text{H}_4(\text{OH}_2) + 2\text{Na}_2\text{SO}_3$$

Resorcine vormt kleurlooze kristalnaalden, die aan licht en lucht blootgesteld roodachtig worden; het heeft een zwak aromatischen reuk en een zoeten smaak met onaangename nasmaak. Het smelt in zuiveren watervrijen toestand bij 118° ¹⁾ en kookt bij 276° .

In water, alcohol en aether is het gemakkelijk, in kouden benzol en chloroform moeilijk oplosbaar.

De voornaamste reacties zijn de volgende:

Een kleine hoeveelheid resorcine samengesmolten met phtalzuur geeft, nadat het alkalisch gemaakt is, een prachtig groene fluorescentie.

Het reduceert AgNO_3 in ammoniacale oplossing.

Ferrichloride geeft in waterige resorcine oplossingen een donker violette tot blauwe verkleuring.

Resorcine overgoten met natronloog, geeft een rozeroode oplossing bij zachte verwarming onder toevoegen van chloroform of chloralhydraat. (LUSTGARTEN) ²⁾

¹⁾ De Pharm. Neerl. Ed. III geeft als smeltpunt 110° -- 115° .

²⁾ LUSTGARTEN. Fresenius Zeitsch. für anal. chem. 22, 97 en 467.

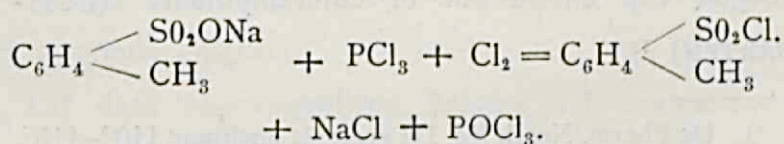
Reactie van Mohler. 0,050 gr. resorcine met 0,100 gr. acidum tartaricum en 10 cM³ sterk zwavelzuur verhit, geeft een carmozijn roode kleur.

SACCHARINE.

Benzoëzure-sulfinide.

Het hier behandelde Saccharine¹⁾ is het reeds in 1879 door WITTING bereide, doch eerst in 1885 door FAHLBERG in den handel gebrachte saccharine, dat wegens zijn intens zoeten smaak gebruikt wordt als verzoetingsmiddel.

Het wordt bereid als volgt: Toluol wordt door geconc. zwavelzuur omgezet in toluolsulfozuur, daarbij ontstaan de ortho- en paraverbinding; deze worden omgezet in de Ca-verbinding en deze door Na₂CO₃ in de natriumverbinding. Het droge Natriumzout met PCl₃ gemengd en een droge chloorstroom erover geleid, terwijl het mengsel voortdurend omgeroerd wordt; daarbij krijgt men volgende reactie:



¹⁾ Niet te verwisselen met het saccharine van PÉLIGOT.

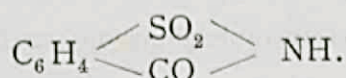
Het mengsel der gevormde ortho- en para toluol-sulfochloriden wordt na zuivering sterk afgekoeld, dan scheidt zich de paraverbinding uit, terwijl de orthoverbinding in oplossing blijft. Deze wordt aan de inwerking van NH_3 blootgesteld; dan ontstaat

orthotoluolsulfamid $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \diagup \text{SO}_2\text{NH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$. Dit wordt door

een zeer verdunde oplossing van KMnO_4 geoxydeerd, waarbij door het te gelijktijd gevormde KOH

orthosulfaminebenzoëzurekalium $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \diagup \text{SO}_2\text{NH}_2 \\ \diagdown \text{COOH} \end{smallmatrix}$

ontstaat; dit kaliumzout wordt ontleed door zoutzuur en dan ontstaat orthosulfaminbenzoëzuuranhydride = saccharine:



Saccharine is een wit kristallijn poeder met buitengewoon zoeten smaak, het smelt bij 220° ; sterker verhit wordt het bruin en geeft den reuk naar bittere amandelen.

Het lost op in 400 dl. koud en 28 dl. kokend water; het is goed oplosbaar in alcohol en ook oplosbaar in aether.

Het is gemakkelijk oplosbaar in alkaliën en ammonia.

De voornaamste reactie op saccharine is die van

IRA REMSEN ¹⁾. Bij verhitten met resorcine en H_2SO_4 geeft saccharine, na uitgieten in KOH of NaOH oplossing, een prachtig groene fluorescentie.

SALIPYRINE.

Antipyrinesalicylaat.

Deze verbinding van antipyrine met salicylzuur, werd ongeveer tegelijkertijd beschreven in 1890 door PIETRO SPICA en door L. SCHOLVEEN als een zout van antipyrine met de formule $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$.

SPICA ²⁾ verkreeg het door bij een waterige oplossing van antipyrine een waterige oplossing van salicylas natricus in moleculaire hoeveelheid te voegen. Bij gebruik van veel water wordt de vloeistof eerst melkachtig troebel en scheidt dan kristallen uit; bij weinig water zet zich een gele olie op den bodem af, die bij bekoelen in een vaste kristallijne massa overgaat.

L. SCHOLVIEN ³⁾ geeft verschillende methoden van

¹⁾ Americ. Chem. Journ. 1887 bl. 372.

²⁾ SPICA. Pharm. Zeitsch. f. Russl. 1890 N^o. 17.

³⁾ L. SCHOLVIEN. Pharm. Zeit. 1890 N^o. 51.

bereiding aan: de eenvoudigste is, salicylzuur en antipyrine in moleculaire hoeveelheden met weinig water op een waterbad te verwarmen. De gesmolten massa kristalliseert bij bekoeling en kan uit spiritus worden omgekristalliseerd.

Salipyrine is een grof kristallijn, reukloos poeder van wrangzoeten smaak, dat in alcohol, chloroform en benzol gemakkelijk, in aether moeilijk en in water zeer moeilijk oplosbaar is. Het smelt bij 92° .

Uit de steeds gelijke samenstelling en het constante smeltpunt van het uit verschillende oplosmiddelen omgekristalliseerde salipyrine, zou men moeten afleiden, dat het een lichaam van vaste chemische constitutie is; dit schijnt echter niet het geval te zijn, wat blijkt uit volgende mededeeling van C. ESCHERICH ¹⁾. Salipyrine lost moeilijk op in aether en ook in water, terwijl het, met weinig aether en water te gelijk in aanraking gebracht, geheel oplost. Er vormen zich dan twee lagen, waarvan de onderste (waterige) de reacties van antipyrine, de bovenste (aetherische) die van salicylzuur vertoont. Salipyrine

¹⁾ ESCHERICH. Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1895 bl. 462.

schijnt dus in zijn bestanddeelen gesplitst te worden.

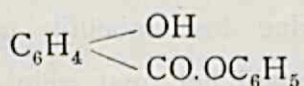
Met Fe_2Cl_6 -oplossing geeft salipyrine de violette verkleuring van salicylzuur.

Om salipyrine aan te toonen, verzeept men het en reageert men op antipyrine en salicylzuur.

SALOL.

Salicylzure-phenylaether, phenylsalicylaat.

Salol werd het eerst in 1886 door NENCKY bereid en door SAHLI het eerst als geneesmiddel aanbevolen. Het wordt bereid evenals betol (zie daar); in plaats van naphtholnatrium gebruikt men echter phenolnatrium: dan ontstaat salicylzure-phenylaether = salol.



P. ERNEST ¹⁾ geeft nog volgende bereidingswijze. Hij heeft waargenomen, dat het salicylzuur bij verhitting tot 160° à 200° zich in salol omzet onder afscheiding van water en kooldioxyde, wanneer tijdens de verhitting het ontstane water afgevoerd en de

¹⁾ P. ERNEST. *Sudd. Apotheker Ztg.* 1892, 18.

toetreding van de lucht zooveel mogelijk verhinderd wordt; de daarop steunende bereiding is de volgende.

Zuiver salicylzuur wordt ongeveer 4 uur in een bad op 220° à 230° verhit. Het vat, hetwelk het zuur bevat, is van een ontvanger voorzien, welke het afgescheiden water en kooldioxyde wegvoert. Om de lucht af te sluiten, vult men het vat voor het verhitten met een indifferent gas b.v. kooldioxyde, en voert tijdens het verhitten een zwakken stroom van dit gas door den ontvanger in de richting naar de afvoerbuis. Het ontstane salol wordt met water en, zoo noodig, met sodaoplossing gewasschen en uit alcohol omgekristalliseerd.

Salol is een wit kristallijn poeder met zwak aromatischen reuk en nagenoeg smakeloos, doordat het in water bijna onoplosbaar is. Het smelt bij 42° — 43° .

In koud en warm water is het zeer weinig oplosbaar, gemakkelijk in alcohol, aether en chloroform.

Broomwater geeft in de alcoholische oplossing van salol terstond een wit praecipitaat.

Met natronloog verwarmd, lost salol op, terwijl het ontleed wordt in phenolnatrium en salicylzuurnatrium.

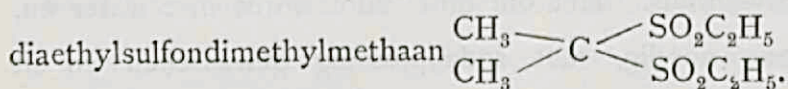
Fe_2Cl_6 -oplossing veroorzaakt in een alcoholische saloloplossing een violette verkleuring. Een alcoho-

lische oplossing van salol veroorzaakt echter in een waterige oplossing van ferrichloride een troebeling, doch geen verkleuring.

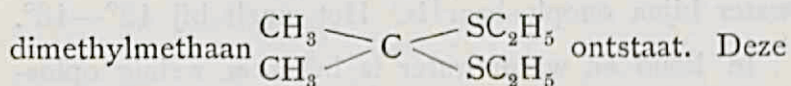
SULFONAL.

Diaethylsulfondimethylmethaan.

Deze verbinding werd het eerst in 1885 door E. BAUMANN bereid en door A. KAST¹⁾ als slaapmiddel aanbevolen. Het is een afgeleide van methaan en wel



't Wordt bereid ²⁾ doordat in een mengsel van 2 dl. mercaptan ($\text{C}_2\text{H}_5\text{SH}$) en 1 dl. aceton $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ droog zoutzuurgas geleid wordt, waarbij dithioaethyl-



verbinding wordt, na zuivering met een 5 % tische kaliumpermanganaat oplossing, onder toevoeging van wat azijn- of zwavelzuur, geoxydeerd, daarbij ontstaat diaethylsulfon-dimethylmethaan of sulfonal.

¹⁾ A. KAST. Berl. Klin. Wochenschr. 1888 N°. 16.

²⁾ Pharm. Zeit. 1888 N°. 32.

Een andere bereidingswijze is de volgende. Door inwerking van chloor- of broomaethyl op natriumthiosulfaat vormt zich aethylthiozwavelzuurnatrium, dat door inwerking van zoutzuur, onder opname der elementen van water, in zuur zwavelzuurnatrium en aethylmercaptan gesplitst wordt. Het ontstaande mercaptan wordt door middel van zoutzuur en aanwezig aceton gecondenseerd tot mercaptol, dat minder vluchtig is en minder onaangenaam riekt dan mercaptan. Het mercaptol wordt door KMnO_4 tot sulfonal geoxydeerd.

Sulfonal vormt kleurloze, prismatische kristallen, die volgens de onderzoeken van L. SCHOLVIEN¹⁾ bij $125,5^\circ$ smelten. Het lost op in ongeveer 580 dl. koud en 18 à 20 dl. kokend water; moeilijk in aether, beter in alcohol van gewone temp. en gemakkelijk in kokenden alcohol.

Sulfonal bezit een groot weerstandsvermogen tegen chemische invloeden, noch door zuren, noch door alkaliën, noch door oxydatiemiddelen, hetzij bij gewone temperatuur, hetzij bij verwarmen wordt het aangetast. Aan deze buitengewone standvastigheid

¹⁾ L. SCHOLVIEN. Pharm. Zeit. 33, 320.

is het toe te schrijven, dat eigenlijke identiteitsreacties voor deze verbinding totaal ontbreken.

De reacties kunnen alle teruggebracht worden tot de aanwezigheid van zwavel, die bij reductie als mercaptan, of na overgieten met verdund zuur als H_2S uittreedt. Zij zijn de volgende:

Reactie van VULPIUS ¹⁾. Wrijft men wat sulfonal met een ongeveer gelijke hoeveelheid cyaankalium fijn en verhit men het mengsel in een droog reageerbuisje, dan vult zich dit spoedig met een dikken nevel onder ontwikkeling van een zeer sterken mercaptanreuk.

E. RITSERT ²⁾ beveelt aan voor deze reactie, in plaats van het vergiftige KCN, als reductie-middelen natrium-amalgaam, pyrogalluszuur of galluszuur te gebruiken, waarmede dezelfde uitkomsten verkregen worden.

Reactie van C. SCHWARZ ³⁾. Brengt men een spoor sulfonal met wat koolpoeder vermengd in een reageerbuisje, waarvan de opening met een vochtig stukje blauw lakmoespapier bedekt is, en verhit men,

¹⁾ G. VULPIUS. Apotheker. Zeit. 3, 247.

²⁾ E. RITSERT. Pharm. Zeit. 33, 312.

³⁾ C. SCHWARZ. Pharm. Zeit. 33, 405.

dan ontstaat een dichte nevel, die den reuk van mercaptan verspreidt, terwijl tevens zure dampen worden ontwikkeld, die het reageerpapier sterk rood kleuren.

Een andere reactie van SCHWARZ ¹⁾ is de volgende. Men verhit wat sulfonal met NaOH en wat koolpoeder gedurende geruimen tijd op de vrije vlam. Het samensmelt sel bevat dan Na_2S , dat, met nitroprussidnatrium en bij overgieten met zuur, de bekende reacties geeft. Deze reactie kan men ook met kleine hoeveelheden sulfonal aan den platinadraad uitvoeren, doch lang gloeien is noodzakelijk.

Reactie van H. WEFERS BETTINK. ²⁾ Als men sulfonal vermengt met wat ferrum pulveratum en in een klein reageerbuisje sterk verwarmt, neemt men een knoflookachtigen reuk waar; tevens wordt er ferrosulfide gevormd. Als men na bekoeling, den inhoud van het buisje overgiet met verdund zoutzuur, ontwikkelt zich zwavelwaterstof, dat een papiertje, met een druppel van eene acetabismutici-oplossing bevochtigd, terstond bruinzwart kleurt.

¹⁾ C. SCHWARZ. Pharm. Zeit. 1888, 479.

²⁾ H. WEFERS BETTINK. Nederl. tijdsch. voor Pharm. Chem. en Tox. 1889 bl. 285.

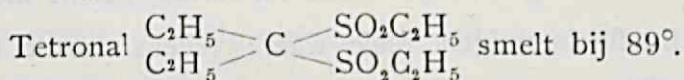
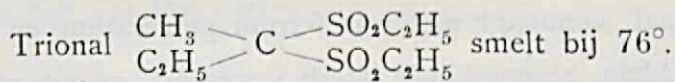
TRIONAL en TETRONAL.

Diaethylsulfonmethylaethylmethaan en Diaethylsulfon-diaethylmethaan.

Deze beide, zeer na aan elkaar en aan sulfonal verwante, verbindingen zijn als slaapmiddel aanbevolen.

Zij worden bereid, doordat men Aethylmercaptan met methyl-aethylketon, resp. met diaethylketon, condenseert en het gevormde mercaptol met kaliumpermanganaat oxydeert.

Beide vormen kleurlooze, glanzende, reuklooze kristallen, die moeilijk in koud, beter in warm water, gemakkelijk in alcohol en aether oplosbaar zijn. De waterige oplossing van beiden smaakt min of meer bitter.



Wat hun chemische eigenschappen en reacties aangaat komen ze geheel en al overeen met sulfonal.

THYMOL.

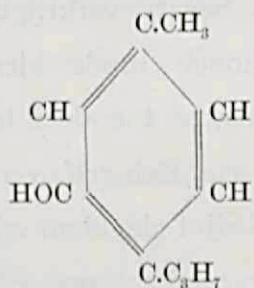
Thymylalcohol, thymolkamfer, thymiaanzuur, methyl-normaalpropylphenol.

Reeds in 1719 werd door NEUMANN waargenomen,

dat zich uit thymolie kristallen uitscheidten, hij hield ze voor identisch met kamfer; eerst in 1853 werd deze verbinding door LALLEMAND nader onderzocht en thymol genaamd.

Het komt voor in de aetherische olie van verschillende labiaten, waaruit het aldus bereid wordt. Door schudden met NaOH ontstaat natriumthymolaat, het mengsel wordt met warm water behandeld, dan blijft natriumthymolaat opgelost, terwijl de lichtere koolwaterstoffen aan de oppervlakte komen; na verwijdering hiervan, ontleedt men natriumthymolaat met zoutzuur en laat op een koele plaats uitkristalliseeren.

Thymol is een afgeleide van phenol en wel methylpropylphenol en heeft tot constitutieformule:



Het vormt kleurlooze, eigenaardige riekende kristallen, die zwaarder zijn dan water, doch bij verwarming met water boven 50° smelt thymol en komt als zoodanig boven op het water drijven. Thymol

smelt bij 50° — 51° en kookt bij 230° ; doch op een waterbad verhit vervluchtigt het reeds geheel. Het lost moeilijk op in koud water, gemakkelijk in alcohol, aether, chloroform, benzol en verdunde alkaliën.

De voornaamste reacties zijn de volgende:

Reactie VAN HAMMARSTEN en ROBBERTS.¹⁾ Mengt men een thymolhoudende vloeistof met haar halve volumen ijsazijn en dan met minstens een gelijk volumen H_2SO_4 dan komt bij verwarmen een prachtig violette kleur.

Reactie van L. VAN ITALLIE.²⁾ Wanneer men bij een thymolhoudende vloeistof eenige druppels kaliloog en zooveel LIK oplossing voegt, dat de vloeistof even geel-bruin gekleurd is en zodoende weinig* vrij jodium bevat, verkrijgt men bij zacht verwarmen een schoone roode kleur. Deze neemt langzamerhand in sterkte toe, doch is niet standvastig. Wordt de vloeistof aan zich zelf overgelaten of sterker verwarmd, dan verdwijnt de kleur vrij spoedig, terwijl tegelijkertijd een praecipitaat optreedt.

¹⁾ Americ. Journ. of Pharm. 1881 bl. 573.

²⁾ L. v. ITALLIE. Nederl. Tijdschr. v. Pharm. Chem. en Toxic. 1889 bl. 55.

Reeds bekend geworden proeven tot scheiding.

Zeer weinige pogingen zijn tot nog toe gedaan, om deze stoffen geheel of ook slechts gedeeltelijk van elkaar te scheiden en de onderzoeken daaromtrent bekend geworden, hebben, behoudens een enkele uitzondering, betrekking op stoffen, die in één groep behooren.

De resultaten van die onderzoeken kunnen over het algemeen meer dienen tot onderscheiding, dan tot scheiding dier stoffen. De uitvoerigste onderzoeken zijn gedaan voor de vier aniliden:

aceetanilide

exalgine

methacetine

phenacetine

en van deze vooral voor aceetanilide en phenacetine, die trouwens ook het meest als geneesmiddel gebruikt worden.

Zoo laat E. HIRSCHSOHN ¹⁾, ter onderscheiding van aceetanilide en phenacetine, aceetanilide met water van gewone temperatuur schudden en bij het filtraat Br-water voegen; dan treedt ontkleuring in en er scheiden zich kristallen van het bij 165° smeltende Br-paraaceetanilide af. Phenacetine geeft onder gelijke omstandigheden noch ontkleuring, noch afscheiding van kristallen; 5% aceetanilide is in phenacetine nog goed aan te toonen.

Deze mededeeling van HIRSCHSOHN vond ik door mijn proeven bevestigd. Zij steunt op de geringe oplosbaarheid van phenacetine in water, want bij oplossing van phenacetine in spiritus dilutus, kwam, zooals mij bleek, door toevoeging van Br-water een duidelijk praecipitaat van een Br-verbinding van phenacetine.

M. J. SCHRÖDER ²⁾ geeft volgende reactie om aceetanilide in phenacetine aan te toonen. Men kookt in een reageerbuisje 0,5 gr. phenacetine met 5—8 c.M³. water, laat bekoelen (waarbij de phena-

¹⁾ Pharm. Zeitschr. f. Russland 1888 bl. 794.

Réf. Pharm. Centralhalle 1889 bl. 241.

²⁾ Nederl. Tijdschr. v. Pharm. Chem. en Tox 1889 bl. 11.

cetine weer uitkristalliseert) en filtreert. Het filtraat kookt men met wat KNO_3 en verdund HNO_3 , voegt een paar druppels van Plugge's reagens toe en kookt weer. Ontstaat er geen roode kleur, dan is aceetanilide afwezig, of bedraagt minder dan 2%. Volgens SCHRÖDER zou nam. op deze wijze nog 2% aceetanilide in phenacetine aan te toonen zijn.

Ter onderscheiding van exalgine van aceetanilide en phenacetine, geeft HIRSCHSOHN ¹⁾ de volgende methode. Men overgiet 1 gr. der te onderzoeken stof met 2 c.M³. chloroform — heeft men met exalgine te doen dan komt volkomen oplossing (ik vond, dat voor volkomen oplossing 10 gr. chloroform noodig was), terwijl aceetanilide en phenacetine voor het grootste gedeelte onopgelost blijven. Voegt men bij de heldere oplossing 20 cM³. petroleum-aether, dan komt bij aanwezigheid van 20% aceetanilide of van 10% phenacetine na korten tijd een kristallijne afscheiding. Deze proeven van HIRSCHSOHN vonden bij onderzoek bevestiging.

¹⁾ Pharm. Zeitschr. f. Russland 1890 N^o. 2.

Jahresberichte der Pharm. etc. van BECKURTS 1892 (25) bl. 325.

Volgens HIRSCHSOHN zou de aanwezigheid van aceetanilide ook aangetoond kunnen worden naast exalgine en phenacetine door toevoeging van Br-water bij de waterige oplossing; dit is echter niet het geval, daar exalgine in waterige oplossing ook direct met Br-water een praecipitaat geeft.

Voor de onderscheiding der vier aniliden zijn de eerste onderzoeken gedaan door ED. RITSERT; hij geeft ¹⁾ tot een goed overzicht dier reacties volgende tabel.

¹⁾ Pharm. Zeit. 1889 bl. 754.

	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
	0,1 gr. der stof met 1 c.M ³ . gec. koud zoutzuur.	Bij oploss. I 1 druppel geconcentr. HNO ₃ .	Oplossing I gekookt, be- koeld en ver- dund, met 3 drupp. 3% chroomzuur opl. behandeld.	0,1 gr. stof met 5—6 c.M ³ . koud ge- concentreerd HCl en 1 c.M ³ . 3% chroomz. opl. behandeld.	0,1 gr. stof met 1 c.M ³ . kaliloog ge- kookt, bekoeld met 5—8 dr. KMnO ₄ behandeld.	SMELTPUNT
EXALGINE . .	oplosbaar.	blijft kleurloos.	geel.	blijft geel.	donkergroen zonder carbylaminreuk	100°.
METHACETINE	oplosbaar.	wordt langzamerhand roodbruin.	bloedrood.	direct groen.	spoedig bruin- geel.	127°.
PHENACETINE	onoplosbaar.	langzamerhand geel.	bloedrood.	geel na eenige minuten groen.	donkergroen.	135°.
ACEETANILIDE	oplosbaar, wordt echter terstond weder uitgescheiden.	blijft kleurloos.	geel.	geel pas na enkele uren groen.	donkergroen daarbij carbyl- aminreuk.	115°—120°. ?

Als eenvoudigste middel ter onderscheiding van exalgine, van aceetanilide, phenacetine en methacetine kan men dus volgens deze tabel gebruik maken van de oplosbaarheid in geconcentreerd zoutzuur en de verhouding bij toevoeging van geconcentreerd salpeterzuur. Terwijl een bijmenging van aceetanilide bij een der andere stoffen zou kunnen blijken uit het ontstaan van den carbylaminreuk bij koken met kaliloog en later toevoeging van kaliumpermanganaat.

Volgens KOTTMAYER ¹⁾ geven echter alle vier praeparaten de carbylaminreactie, als men er proefjes van in alcoholische kaliloog onder zacht koken oplost, in plaats van slechts matig te verwarmen. Na het bekoelen wordt de isonitrilereactie het sterkst bij aceetanilide en exalgine.

KOTTMAYER heeft een andere methode ter onderscheiding gegeven; daarvoor verdeelt hij de aniliden in twee groepen nam.:

aceetanilide—exalgine.

methacetine—phenacetine.

Hij heeft zich tot opgave gesteld beide groepen,

¹⁾ Pharm. Post 1890 bl. 517.

evenals beide leden van iedere groep scherp van elkaar te scheiden.

Tot oplossing kookt hij een proef van ieder der vier stoffen met ongeveer een 50 voudige hoeveelheid zwavelzuur gedurende 30 seconden. De voldoende verdunde, zure oplossingen onderwerpt hij aan de werking van verschillende reagentia. Het resultaat daarvan geeft hij in volgende tabel:

	REAGENS.	ACEETANILIDE	EXALGINE.	METHACETINE	PHENACE- TINE.
1.	Karbolwater + natronloog in overmaat.	Geen kleurverandering. De indophenolreactie treedt eerst op na toevoeging van natriumhypochlorietopl.		Intense blauwkleuring. (De indophenolreactie treedt dus op zonder toevoeging van oxydatiemiddelen.	
2. <i>a.</i>	versch Cl. water.	terstond rood- violette kleur, die in violet met sterk blauwen tint overgaat,	wat vertraagde, door schudden bespoedigde, violetkleuring,	langzaam optredende violet- kleuring.	
2. <i>β.</i>	later natron- loog in over- maat.	dan ten slotte vuil geelbruin wordt.	bijna terstond vuilbruin.	diep donkerbruine, heldere oplossing.	
3.	NaOH in ge- ringe overmaat en NaClO- oplossing.	violet.	langzaam (bij schudden sneller) optre- dend vuil blauwgroen.	donkerbruin.	
4.	KNO ₃ en NaOH in over- maat en <i>α</i> -naphtol.	vorming van een geelroode azokleurstof.	geen azokleur- stof (behalve als met H ₂ SO ₄ te lang en te sterk gekookt werd, waardoor p-toluidine ontstaat,	Azokleurstof.	
5.	Kalium- bismuthjodide.	geen praecip- taat.	overvloedig geelrood praec- ipitaat.	geen praecipitaat.	

De tabel geeft voldoende onderscheid tusschen de beide groepen en tusschen aceetanilide en exalgine.

In de Pharm. Rückschau zegt G. VULPIUS¹⁾: „De reacties ter onderscheiding van aceetanilide en phenacetine hebben, behalve de phenacetine toekomende zoogenaamde indo-phenetidine-reactie, weinig practische waarde, daar in mengsels van beide stoffen de kleuren zich wederzijds bedekken en het, bij het doen der reacties zoozeer op de *modus faciendi*, op nauwkeurige toepassing van alle uitwendige voorwaarden aankomt, dat verwarringen niet uitgesloten kunnen blijven. Daarentegen kan de zoogenaamde isonitrilereactie als een zeer goed bruikbaar middel aangegeven worden, wijl daardoor zelfs geringe hoeveelheden aceetanilide in phenacetine kunnen aangetoond worden.”

Aceetanilide geeft echter de indophenetidine reactie ook, terwijl phenacetine, bij langer koken met KOH²⁾ en CHCl₃ ook de isonitrile reactie geeft, zoodat bij boven aangegeven uitspraak van VULPIUS beide genoemde reacties ook niet uitgesloten behoeven te

¹⁾ Pharm. Centralh. 1889 bl. 17.

²⁾ Dr. B. FISCHER „Die neueren Arzneimittel” fünfte Auflage bl. 155.

worden; bovendien kan deze uitspraak ook uitgestrekt worden tot exalgine en methacetine. De tot nu toe aangegeven onderscheidings-reacties voor de vier aniliden hebben over het algemeen dan ook practisch weinig waarde, als het er op aankomt in mengsels twee of meer aniliden naast elkaar aan te toonen; beter kan hiervoor dienen de volgende methode door G. KOTTMAYER ¹⁾ gegeven, waarbij hij gebruik maakt van waterige oplossingen. De oplossingen maakt men door eene overmaat der stof te verhitten met gedestilleerd water. Men laat wat afkoelen, filtreert en gebruikt terstond een gedeelte dezer oplossing (α) voor de toe te passen reacties. De rest dezer oplossing laat men ongeveer een uur, onder herhaald schudden, staan tot, na volkomen bekoeling, al het meer dan bij gewone temperatuur oplosbare uitgekristalliseerd is. Men filtreert weder en gebruikt ook deze oplossing (β) voor reacties, die in volgende tabel gegeven zijn:

¹⁾ BECKURTS Jahresberichte 1892 (25) bl. 328.

	REAGENS.	ACEETANILIDE	EXALGINE.	METHACETINE.	PHENACE-TINE.
1.	Kalium bis-muthjodide en zuur maken met verdund H_2SO_4 .	Oplossing β . Geen praec. blijft helder.	Oplossing β . Oranjerood praecipitaat.	Oplossing β . Geen praecipitaat.	Oplossing β . Geen praecipitaat.
2.	Kalium kwik jodide en zuur maken.	Oplossing β . Geen praecipit. blijft helder.	Overvloedig praecipitaat.	Oplossing β . Geen praecipitaat.	Oplossing β . Geen praecipitaat.
3.	Broomwater.	Kristallijn vlokkelig praec., dat bij toevoe- ging der 5—6 voudige hoe- veelheid water nog niet oplost.	Bij $1\frac{1}{2}$ —2% oplossing een praec., dat bij toevoeging van water gemak- kelijk oplost. Verdunde op- lossingen geven geen praec.	Oplossing β . Geen praecipit.	Oplossing β . Geen praec.
4.	Phosphor-molybdeen-zuur natrium en zuur maken.	Geen praecipitaat.	Overvloedig geelwit kaas- achtig praec.	Oplossing β . Geen praecipitaat.	Oplossing β . Geen praecipitaat.
5.	Jood-iodkali en zuur maken (het best ge- bruikt men een normale joodoplossing.	Bruin praeci- pitaat uit druppels be- staande.	Bruin kristal- lijn praeci- pitaat.	Nauwelijks een zwakke troe- beling door af- gescheiden druppels.	Na eenigen tijd een kris- tallijn geel bruin praecipitaat.
				Oplossing α (tamelijk heet.)	
				na bekoelen gering praeci- pitaat van bruine druppels.	na bekoelen een overvloe- dig kristal- lijn praeci- pitaat.

Bij nader onderzoek kreeg ik uitkomsten, die aan deze onderzoeken van KOTTMAYER beantwoordden; doch

bij behandeling van oplossing β met een verdunde oplossing van jood-joodkalium kwam noch bij aceetanilide, noch bij methacetine, noch bij phenacetine een praecipitaat, en ook geen afscheiding van bruine druppels, evenmin als de oplossing zuur gemaakt was, terwijl exalgine, als de vloeistof zuur gemaakt was, een overvloedig praecipitaat gaf, dat in overmaat van water niet oploste. Was de vloeistof niet zuur gemaakt, dan kwam bij exalgine ook geen praecipitaat, doch werd de geheele vloeistof donker bijna zwart gekleurd. Deed ik bij oplossing β een geconcentreerde oplossing van jood-joodkali dan kwam, als de vloeistof zuur gemaakt was, bij alle vier een praecipitaat; deze praecipitaten losten echter alle, behalve dat van exalgine, bij verdunning met water, op.

Behalve voor de aniliden zijn ook nog verschillende reacties gegeven ter onderscheiding van α - en β -naphтол. Voor deze reacties geldt echter nog veel meer, dan dit bij de aniliden het geval was, dat zij slechts daar dienst kunnen doen, waar beide stoffen afzonderlijk zijn.

Zoo gebruikt N. YVON¹⁾ ter onderscheiding der beide naphтоlen de volgende reagentia:

¹⁾ Journ. de Pharm. Chim. XXI bl. 377.

I. 2 cM³. spiritus, 2 cM³. HNO₃, 10 dr. kwik-nitraat oplossing.

II. 2 cM³. spiritus, 3 drupp. van een geconcentreerde oplossing van KNO₃ en 10 dr. H₂SO₄.

Met deze reagentia ontstaan kleurreacties en wel:

REAGENS I.		REAGENS II.	
α -NAPHTOL.	β -NAPHTOL.	α -NAPHTOL.	β -NAPHTOL.
1. De gele kleur van het mengsel wordt doorkoken niet veranderd.	De intens geel oranje kleur gaat direct in rood-oranje over en verandert niet door koken.	De bruin roode kleur van 't mengsel wordt door koken in bruin veranderd.	Er komt een intens violette kleur, die bij koken niet verandert.
2. CHCl ₃ kleurt er zich geel mede, aether geelgroen.	't Mengsel kleurt CHCl ₃ robijnrood en aether geel.	CHCl ₃ kleurt er zich bruingroen mede; aether groengeel en de vloeistof wordt wijnrood.	CHCl ₃ wordt er groengeel door en aether geel.
3. schietkatoen wordt geel.	schietkatoen wordt rozerood.	schietkatoen wordt vuilgeel.	schietkatoen wordt wijnrood.
4. Door toevoeging van zwaveligzuur wordt het mengsel direct troebel onder afscheiding van een rood praecipitaat.	Zwaveligzuur kleurt het mengsel rosa. Deze kleur verdwijnt langzamerhand, terwijl zich een geel tot zwart praecipitaat vormt.	Zwaveligzuur kleurt 't mengsel vuilgroen zonder een praecipitaat te geven.	De roode kleur verdwijnt direct door zwaveligzuur zonder een praecipitaat te geven.

Deze reacties voldoen RICHARDSON niet en in Chem. News 1891 bl. 8¹⁾ raadt hij aan deze beide naphtolen te onderscheiden door 50 mgr. sulfanilzuur ($C_6H_4SO_2OHNH_2$) met behulp van een weinig soda op te lossen in enkele druppels water; daarbij te voegen 5 cm³. normaal zwavelzuur (4,9%) en 20 mgr. natriumnitriet, in enkele druppels water opgelost.

Van de te onderzoeken naphtolen wordt $\pm$ 40 mgr. in een paar druppels oplossing van natriumcarbonaat opgenomen, en bij het boven beschreven reactief, waarin diazo-sulfanilzuur ontstaan is, gevoegd. Bij aanwezigheid van α -naphtol vormt zich een donkerroode neerslag, die door verdund zwavelzuur donkerbruin wordt, terwijl β -naphtol slechts roodachtig geel wordt gekleurd, welke kleur door verdund zwavelzuur niet wordt veranderd.

Hierbij merkt de referant aan: Hoewel de reactie verloopt, zooals RICHARDSON aangeeft, vinden wij evenwel niet, dat hij boven die met ferrichloride (waarmede α -naphtol violet, β -naphtol groen wordt)

¹⁾ Réf. in Nederl. Tijdschr. v. Pharm. Chem. en Toxicol. 1892 bl. 126.

of met chloorkalk (waarmede α -naphthol violet, β -naphthol zwartgeel wordt) de voorkeur verdient.

Als onderscheidingsreacties voor α -en β -naphthol vond L. REUTER ¹⁾ dat 2,5 gr. gesmolten chloralhydraat 0,1 gr. α -naphthol intens robijnrood, doorzichtig, niet fluoresceerend en 0,1 gr. β -naphthol zuiver blauw, doorzichtig, niet fluoresceerend oplost.

2,5 gr. chloralhydraat en 5 dr. zoutzuur lossen 0,1 gr. α -Naphthol intens donkergroenblauw ondoorzichtig en 0,1 gr. β -naphthol intens geel doorzichtig op. Brengt men een stukje metallisch zink in het chloralhydraat-zoutzuur mengsel dan gaat het bij aanwezigheid van α -Naphthol in donkerblauw tot violet over; water bewerkt afscheiding van violette vlokken; de oplossing in alcohol is roodviolet.

De aanwezigheid van β -naphthol veroorzaakt in het laatste geval een kleurovergang in diep donkerbruin, water de afscheiding van een wankleurig lichaam; de oplossing in alcohol is geel met blauwe fluorescentie.

De Pharmacopee der Vereenigde Staten geeft volgende reactie ter onderscheiding van α -en β -naphthol.

0,1 gr. wordt in een reageerbuisje met 1 dr. witten

¹⁾ Pharm. Zeit. 1891 bl. 291.

stroop ¹⁾ en 5 cM³. water gemengd en in het schuin gehouden buisje 3 cM³. geconcentreerd zwavelzuur zoo toegevoegd, dat de vloeistoffen gescheiden lagen vormen; bij β -naphthol ontstaat een geelachtig bruine ring, die bij staan donkerder wordt; bij α -naphthol komt direct een carmozijnroode kleur, die bij staan in 't bovenste gedeelte van den ring donkerblauw wordt.

AYMONIER ²⁾ geeft nog volgende reagens. 1 dl. kaliumbichromaat, 10 dl. water, 1 dl. geconcentreerd salpeterzuur. α -Naphthol geeft met enkele druppels dezer oplossing direct een zwart praecipitaat, terwijl β -naphthol niet veranderd wordt. Bij het nagaan dezer reactie bleek mij, dat β -naphthol met dit reagens in werkelijkheid niets gaf, terwijl bij α -naphthol in een waterige oplossing een zwarte troebeling kwam.

Na het affiltreeren der troebeling was de doorge-loopen vloeistof, zelfs na herhaald filtreeren, nog zwart gekleurd, zoodat dit reagens ook slechts kan dienen ter onderscheiding van α - en β -naphthol; hoogstens, om de aanwezigheid van α -naphthol in β -naphthol aan te toonen.

¹⁾ Een oplossing van saccharose in water.

²⁾ AYMONTIER. Répertoire de Pharm. 1893 bl. 444.

Na dit overzicht der pogingen en reacties gedaan ter onderscheiding van de door mij in bewerking genomen stoffen, wil ik nog wijzen op een welgeslaagde poging, om drie van die stoffen van elkaar te scheiden.

W. VAN DEN DRIESSEN MAREEUW ¹⁾ geeft nam. volgende scheidingsmethode voor aceetanilide, phenacetine en antipyrine. 400 mgr. dezer drie stoffen worden met 3 cM³. water, zonder verwarming, gedurende eenige uren in aanraking gelaten, terwijl het mengsel nu en dan omgeschud wordt. De oplossing van antipyrine, die weinig aceetanilide en geringe sporen van phenacetine bevatte, werd afgefiltreerd. De terugblijvende rest werd met 3 cM³. water afgewasschen en 't afloopende vocht bij het eerste filtraat (A) gevoegd.

Uit filtraat A werd de antipyrine door overmaat van een tannine oplossing neergeslagen. Dit werd afgefiltreerd en, nadat het praecipitaat van antipyrine-tannaat met water afgewasschen was, werd dit in NaOH van 8% opgelost. Deze alkalische oplossing

¹⁾ Nederlandsch Tijdschr. voor Pharm., Chem., Tox. 1894. bl. 344.

werd met chloroform uitgeschud. De chloroform liet na verdamping een witte kristallijne rest, die antipyrine bleek te zijn.

Het tannine houdende filtraat, dat sporen aceetanilide en een te verwaarloozen hoeveelheid phenacetine in oplossing had, werd eveneens met NaOH van 8% alkalisch gemaakt en toen met chloroform uitgeschud. De chloroform werd verdampt en liet een witte kristallijne rest na, die aceetanilide bleek te zijn.

Het mengsel van aceetanilide en phenacetine, dat op het filter van filtraat (A) achtergebleven was, werd met 80 cM³. water vermengd en nu en dan omgeschud, waardoor de aceetanilide in oplossing ging, terwijl de phenacetine, behoudens sporen, onopgelost bleef en op het filter, na affiltreeren van bovenstaande vloeistof achterbleef, en zuivere phenacetine bleek te zijn.

Eigen onderzoekingen.

Na deze uiteenzettingen, wil ik overgaan tot de mededeeling der pogingen, door mij in het werk gesteld, om tot een scheiding van gemelde stoffen te geraken.

Het oorspronkelijk plan, dat ik bij dezen arbeid wilde volgen, was om een goede scheidingsmethode te vinden voor de verschillende groepen en nadat deze gevonden was, eenen weg te openen, waarlangs ook een scheiding van de leden dier groepen bereikbaar zoude zijn. Ik moest echter spoedig dit plan laten varen, doordat mij bleek, dat het door de afwijkende eigenschappen van een of meer leden eener groep, niet mogelijk was de groepen zoo scherp te scheiden, als verlangd wordt bij een scheikundige analyse.

Om nu toch tot een scheiding van de door mij in bewerking genomen stoffen te geraken, ben ik den volgende weg ingeslagen.

Met het oog op de groote verscheidenheid in oplosmiddelen, die na verdamping de opgeloste stof onveranderd teruglaten, wat een groot voordeel oplevert bij de analyse, ben ik begonnen met de bepaling van de oplosbaarheid van de door mij in bewerking genomen stoffen, in verschillende oplosmiddelen, die voor een analyse van organische stoffen in aanmerking kunnen komen. Voor deze bepalingen maakte ik gebruik van volgende methode:

a. In een goed droog reageerbuisje deed ik een willekeurige hoeveelheid van het oplosmiddel en voegde daarbij zooveel van de te onderzoeken stof, die vooraf goed fijn gewreven was, tot er na herhaald omschudden bij gewone temperatuur, nog een gedeelte onopgelost bleef. Nu liet ik alles 24 uur staan, terwijl van tijd tot tijd nog eens omgeschud werd. Bleek dan, dat de geheele hoeveelheid der toegevoegde stof opgelost was, dan voegde ik nog een nieuwe hoeveelheid toe, en liet weer 24 uur staan, nu en dan omschuddende, zoolang tot er een onopgeloste rest bleef.

b. Was er nog een gedeelte der stof onopgelost gebleven, dus de oplossing verzadigd, dan woog ik het gesloten reageerbuisje met de oplossing. Nu goot ik zooveel mogelijk de bovenstaande heldere

vloeistof af in een getarreerd kristalliseerbakje, en woog het reageerbuisje andermaal; hieruit bleek hoeveel ik afgegoten had.

c. Het afgegoten gedeelte liet ik bij gewone temperatuur verdampen, de rest werd bij 50° à 60° gedroogd, een dag in den exsiccator geplaatst en gewogen.

d. De hoeveelheid der afgegoten oplossing (zie b) verminderde ik met het onder c gevonden gewicht der terugblijvende stof; vond zoo, hoeveel van het oplosmiddel nodig was, om de gevonden hoeveelheid stof op te lossen en berekende hieruit, hoeveel gewichtsdeelen van een bepaald oplosmiddel nodig waren, om één gewichtsdeel van een bepaalde stof op te lossen.

In die gevallen, waarin ik de bovenstaande vloeistof niet helder kon afgieten, zooals b.v. bij de bepaling der oplosbaarheid in CHCl_3 , CCl_4 of CS_2 , waarin de stof bleef drijven, filtreerde ik de verzadigde oplossing door een filter (dat vooraf met het gebruikte oplosmiddel was uitgetrokken) in een goed droog reageerbuisje en behandelde het filtraat, zooals onder b, c en d is aangegeven.

Ik vond het niet van belang ontbloot deze oplos-

baarheidscoëfficiënten te bepalen, daar in geen enkel boek volledige opgaven worden gedaan en de oplosbaarheid meestal slechts wordt aangegeven door uitdrukkingen als: gemakkelijk of moeilijk oplosbaar.

De uitkomsten dezer onderzoekingen heb ik in volgende tabel vereenigd.

Oplosmiddel.	Spir. dil. (70%)	Spir. fort. (90%)	Alcoh. absol.	Petr. aeth. met kookp. v. 50°—60°.
Aceetanilide	5,5	3,5	3,04	3022
Antipyrine	0,7	1	1	1137
Betol	316	131	144	113
Exalgine	2	2	2	81
Methacetine.	12	9,5	10	0
α -Naphtol.	1,15	0,7	0,6	182
β -Naphtol.	2,24	1,17	1,06	232
Phenacetine.	21	16	16	0
Resorcine.	0,59	1	1	0
Saccharine	21	30	24	0
Salipyrine.	5	3,5	3,5	0
Salol	57	10	9	3,4
Sulfonal.	87	65	83	1621
Tetronal	21	14	11	135
Thymol.	2	1	0,22	3,17
Trional	18	17	12	155

Oplosmiddel.	Aether	Aceton.	Aeth. acet.	Methyl- alcohol.	Benzol.
Acetanilide. .	26	2,5	4,5	3	171
Antipyrine. . .	50	1	6	0,75	15
Betol	9	36	7	58	3,5
Exalgine. . . .	6	1,3	3	1,3	3
Methacetine. .	103	5,7	21	8	270
α -Naphtol . . .	0,61	0,19	0,6	0,38	5
β -Naphtol . . .	0,97	0,74	1,07	0,88	30
Phenacetine. .	95	9	19	14	232
Resorcine . . .	1	1,28	1	0,56	268
Saccharine. . .	100	12	15	11	600
Salipyrine. . .	22	15	5	2	11
Salol.	0,5	vervloeit terstond	vervloeit terstond	4,48	0,35
Sulfonal	133	6	11	38	12
Tetronal. . . .	7	1,03	2	7	1,3
Thymol	0,26	0,24	0,3	0,18	0,8
Trional	12	1,2	2	6	1

Oplosmiddel.	Amylalco- hol.	Chloro- form.	Tetra- chloor koolstof.	Zwavel- koolstof.
Acetanilide	10,65	7	820	2027
Antipyrine	3,25	1	98	96
Betol	88	2,5	12	7
Exalgine	4	1,42	10	12,5
Methacetine.	25	17	908	1428
α -Naphtol.	1,13	7	70	15
β -Naphtol.	2,27	19	333	90
Phenacetine.	25	25	1068	288
Resorcine.	1,3	150	4541	0
Saccharine	90	sporen	1635	0
Salipyrine.	10	1,5	238	137
Salol	7	vervloeit terstond.	0,5	vervloeit terstond.
Sulfonal.	167	4,5	103	443
Tetronal	55	1	7,6	30
Thymol.	vervloeit terstond.	0,84	1,7	0,7
Trional	48	1	7,5	33

Na deze oplosbaarheids-bepalingen, ben ik overgegaan om te zien, hoe de verschillende in bewerking genomen stoffen zich verhielden tegenover verschillende praecipitatiemiddelen om deze, zoo mogelijk, ook toe te passen bij de scheiding, die ik mij voorstelde. Om dit na te gaan heb ik, behoudens een enkele uitzondering, waar ik spiritus dilutus gebruikt heb, een waterige oplossing der stof genomen, daar, zooals bekend is, de neerslagen van organische stoffen met verschillende praecipitatiemiddelen verkregen, dikwijls gemakkelijk oplossen in verschillende oplosmiddelen.

Voor de bereiding dezer waterige oplossingen, heb ik de verschillende stoffen met gedestilleerd water opgekookt, toen onder herhaald schudden laten afkoelen en van tijd tot tijd omschuddende nog een dag laten staan, zoodat ik een bij gewone temperatuur verzadigde oplossing had.

De resultaten door deze bewerking verkregen, heb ik tot een gemakkelijk overzicht in volgende tabellen gerangschikt. Waar ik niet nader gezegd heb, welk oplosmiddel voor de stof gebruikt was, heb ik overal gebruik gemaakt van de koud verzadigde oplossing in water.

	Br. als zoodanig.	Br.—water.	Opl. in spir. dil. met Br. als zoodanig.	Opl. in spir. dil. met Br.-water.
Acetanilide . . .	praec.	praec.	praec. bij ver- dunnen met water.	praec.
Antipyrine	praec.	praec.	praec. bij ver- dunnen met water.	praec.
Betol	niets.	niets.	direct. praec.	direct praec.; bij toevoegen van evenveel water als toegev. Br. water bij een opl. in spir. dil. scheiden zich na eenigen tijd kristallen af.
Exalgine	praec.	praec.	praec. bij verd. met water.	praec.
Methacetine . . .	praec.	niets.	praec. bij verd. met water.	praec.
α -naphtol.	afscheiding van bruine olie- achtige drup- pels, die door alkalisch ma- ken vast wor- den.	troebeling.	evenals bij Br. in waterige opl.	praec.
β -naphtol.	afscheiding van dikvloei- bare massa, die door alkalisch maken vast wordt.	troebeling.	evenals bij waterige oplos- sing met Br.	praec.
Phenacetine . . .	niets.	niets.	praec. bij ver- dunnen met water.	direct praec.; bij toevoegen van evenveel water bij een opl. van Phen. in spir. dil., na eenigen tijd afscheiding van kristallen.

	Br. als zoodanig.	Br.-water.	Opl. in spir. dil. met Br. als zoodanig.	Opl. in spir. dil. met Br.-water.
Resorcine.	praec.	direct. praec., dat in overmaat resorcine op- lost.	praec. bij ver- dunnen met water.	praec.
Saccharine	niets.	niets.	niets.	niets.
Salipyrine	praec.	praec.	praec.	praec.
Salol	niets.	niets.	direct praec.	praec.
Sulfonal	niets.	niets.	niets.	niets.
Tetronal	niets.	niets.	niets.	niets.
Thymol	praec.	praec.	als bij α -naphtol.	praec.
Trional	niets.	niets.	niets.	niets.

	Cl-water.	verdunde oploss. van I-IK.	Geconcentr. oploss. van I-IK.	Opl. zuur gemaakt met H_2SO_4 en I-IK.	Oplossing alkal. gem., met I-IK.
Acetanilide .	niets.	niets.	bij zuur ma- ken praec., dat in overmaat water oplost.	niets.	niets.
Antipyrine . .	geen praec.	door zeer veel I-IK praec.	praec.	praec. door veel I-IK.	praec. door veel I-IK.
Betol	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.
Exalgine . . .	niets.	afscheiding van een don- kerbruin gekl. vloeistof.	praec., dat in overmaat wa- ter niet oplost.	praec.	praec.
Methacetine	niets.	niets.	bij zuur ma- ken praec., dat in overmaat water oplost.	niets.	niets.
α -Naphtol . .	witte troe- beling.	direct praec.	praec.	direct praec.	eerst purper- verkleuring dan praec.
β -Naphtol . .	gele troebe- ling.	langzame af- scheiding van kristal- naaldjes.	praec.	langzame afscheiding van kristal- naaldjes.	direct praec.
Phenacetine .	niets.	niets.	bij zuur ma- ken praec., dat in overmaat water oplost.	niets.	niets.
Resorcine . . .	niets.	niets.	niets.	niets.	praec. door veel I-IK.
Saccharine . .	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.
Salipyrine . .	geen praec.	praec.	praec.	praec.	praec.
Salol	zwakke opa- lescentie.	niets.	niets.	niets.	niets.
Sulfonal . . .	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.
Tetronal . . .	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.
Thymol	witte troebe- ling.	gering praec.	gering praec.	niets.	rood praec.
Trional	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.

	Geconc. tannine oplossing.	Zwak zuur gemaakt dan tannine opl.	Zuur gemaakt dan geconc. pikrine opl.	Zwak zuur gemaakt dan opl. van HgCl ₂ .
Acetanilide . . .	niets.	niets.	niets.	niets.
Antipyrine	praec.	praec.	praec.	praec.
Betol	niets.	niets.	niets.	niets.
Exalgine	praec.	praec.	niets.	niets.
Methacetine . . .	niets.	niets.	niets.	niets.
α -Naphтол	niets.	niets.	direct. praec.	niets.
β -Naphтол	niets.	niets.	langzame afscheiding van kristal- naaldjes.	niets.
Phenacetine . . .	niets.	niets.	niets.	niets.
Resorcine	niets.	niets.	niets.	niets.
Saccharine	niets.	niets.	niets.	niets.
Salipyrine	praec.	praec.	praec.	praec.
Salol	niets.	niets.	niets.	niets.
Sulfonal	niets.	niets.	niets.	niets.
Tetronal	niets.	niets.	niets.	niets.
Thymol	niets.	niets.	niets.	niets.
Trional	niets.	niets.	niets.	niets.

	Molybdenas amm. + HNO_3 .	Zuur ge- maakt dan Mayersche oplossing.	Zuur ge- maakt dan KI-CdI_2 .	Zuur ge- maakt dan kal.-Bismuth- jod.	Acetas plumbicus basicus.
Acetanilide . . .	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.
Antipyrine . . .	praec., dat in overmaat van 't reactief oplost.	praec.	kaasachtig praec.	praec.	niets.
Betol	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.
Exalgine	gele ver- kleuring.	praec.	niets.	troebeling.	niets.
Methacetine . . .	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.
α -Naphtol	niets.	niets.	niets.	niets.	praec.
β -Naphtol	niets.	niets.	niets.	niets.	praec.
Phenacetine . . .	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.
Resorcine	gele verkleu- ring, die door staan don- kerder wordt.	niets.	niets.	niets.	praec.
Saccharine	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.
Salipyrine	praec., dat in overmaat reactief opl.	praec.	kaasachtig praec.	praec.	door spoor ac. pl. bas. praec., dat door meer ac. pl. bas. ver- dwijnt.
Salol	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.
Sulfonal	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.
Tetronal	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.
Thymol	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.
Trional	niets.	niets.	niets.	niets.	niets.

Ook heb ik nog nagegaan de verhouding dezer verschillende stoffen tegenover acetab. plumbic. neuter; dit gaf echter met geen dier stoffen een praecipitaat.

Uit deze tabellen meende ik in Br. een geschikt middel gevonden te hebben, om de in bewerking genomen stoffen in twee groepen te kunnen verdeelen, nam. een groep, die door Br. gepraecipiteerd werd, terwijl dit met de andere groep niet het geval was. Deze gedachte moest ik echter laten varen, daar het mij bleek, dat de scheiding der stoffen, die met Br. gepraecipiteerd waren, te groote bezwaren opleverde, daar er enkele van, zooals salipyrine en salol ontleed werden, toen ik wilde trachten uit de Br.-praec., de oorspronkelijke stoffen weer terug te krijgen, wat noodig was, om tot een scheiding van de door Broom gepraecipiteerde stoffen te komen.

Eindelijk heb ik nog gebruik gemaakt van de bekende eigenschap, dat organische stoffen, wat hun oplosbaarheid betreft, zich dikwijls geheel anders gedragen, tegenover een combinatie van twee oplosmiddelen, dan tegenover ieder der oplosmiddelen afzonderlijk.

Om dit na te gaan heb ik van de verschillende

stoffen een verzadigde, en bij die stoffen, die zeer gemakkelijk oplossen een geconcentreerde oplossing gemaakt in aether en bij deze oplossing voegde ik achtereenvolgens gelijke en dubbele hoeveelheden en eindelijk een overmaat van de verschillende oplosmiddelen. De resultaten van dit onderzoek heb ik in volgende tabellen saamgebracht.

Om de tabellen echter niet te groot te maken, waardoor het overzicht moeilijker wordt, heb ik alleen die oplosmiddelen er in gebracht, waarmede een reactie kwam, terwijl met de overige oplosmiddelen niets bijzonders werd waargenomen.

	PETROLEUM AETHER.		
	Gelijke hoeveelheid.	Dubbele hoeveelheid.	Overmaat.
Acetanilide. . . .	afscheiding van kristallen, doch groot ged. blijft opgelost.	afscheiding, doch niet geheel.	afscheiding doch niet geheel.
Antipyrine	troebeling, die bij staan vermindert.	troebeling, die bij staan vermindert.	troebeling, die bij staan vermindert.
Betol.	geen afscheiding.	geen afscheiding.	bij staan geringe afscheiding van kristalletjes.
Exalgine	geen afscheiding.	niets.	niets.
Methacetine. . . .	afscheiding, doch groot ged. blijft opgelost.	afscheiding, doch niet geheel.	praec., doch er blijft nog wat opgelost.
α -Naphtol.	niets.	niets.	niets.
β -Naphtol.	niets.	niets.	niets.
Phenacetine. . . .	afscheiding, doch groot ged. blijft opgelost.	afscheiding, doch niet geheel.	praec., doch sporen blijven in opl.
Resorcine	niets.	niets.	geringe afscheid. door zeer groote overmaat.
Saccharine	afscheiding, doch groot ged. blijft opgel.	afscheiding, doch niet geheel.	afscheiding, doch niet geheel.
Salipyrine.	troebeling, die bij staan vermindert.	troebeling.	afscheiding kristalnaaldjes; groot deel blijft opgelost.
Salol.	niets.	niets.	niets.
Sulfonal.	niets.	niets.	niets.
Tetronal.	afscheiding, groot deel blijft opgelost.	afscheiding, doch niet geheel.	afscheiding, doch niet geheel.
Thymol	niets.	niets.	niets.
Trional	afscheiding, doch groot ged. blijft opgelost.	afscheiding, doch niet geheel.	afscheiding, doch niet geheel.

	TETRACHLOORKOOLSTOF.		
	Gelijke hoeveelheid.	Dubbele hoeveelheid.	Overmaat.
Acetanilide . . .	niets.	niets.	niets.
Antipyrine	niets.	niets.	opalescentie, die bij staan vermindert.
Betol	niets.	niets.	niets.
Exalgine	niets.	niets.	niets.
Methacetine . . .	niets.	niets.	niets.
α -Naphtol	niets.	niets.	niets.
β -Naphtol	niets.	niets.	niets.
Phenacetine . . .	niets.	niets.	niets.
Resorcine	niets.	niets.	niets.
Saccharine	niets.	niets.	niets.
Salipyrine	niets.	opalescentie, die bij staan verzwakt.	opalescentie.
Salol	niets.	niets.	niets.
Sulfonal	niets.	zwakke opalescentie	opalescentie, die door meer CCl_4 sterker wordt doch er komt geen praec.
Tetronal	niets.	niets.	niets.
Thymol	niets.	niets.	niets.
Trional	niets.	niets.	opalescentie.

	ZWAVELKOOLSTOF.		
	Gelijke hoeveelheid.	Dubbele hoeveelheid.	Overmaat.
Acetanilide . . .	niets.	niets.	opalescentie.
Antipyrine	niets.	niets.	opalescentie, die bij staan opheldert.
Betol	niets.	niets.	niets.
Exalgine	niets.	niets.	niets.
Methacetine . . .	niets.	niets.	opalescentie.
α -Naphtol	niets.	niets.	niets.
β -Naphtol	niets.	niets.	niets.
Phenacetine . . .	niets.	niets.	niets.
Resorcine	niets.	niets.	niets.
Saccharine	niets.	troebeling.	Praecipitaat, doch groot gedeelte blijft opgelost.
Salipyrine	geringe troebeling.	geringe troebeling.	geringe troebeling.
Salol	niets.	niets.	niets.
Sulfonal	opalescentie.	opalescentie.	opalescentie.
Tetronal	niets.	niets.	opalescentie.
Thymol	niets.	niets.	niets.
Trional	niets.	niets.	opalescentie.

Verder heb ik nog oplossingen van de verschillende stoffen in absoluten alcohol gemaakt en deze op dezelfde wijze met de overige oplosmiddelen behandeld, doch hierbij kreeg ik volstrekt geen bruikbaar resultaat. Het resultaat, dat ik met de oplossing in aether kreeg, is zooals uit het overzicht duidelijk blijkt, ook niet geschikt, om te kunnen dienen voor een scheiding. Ik meende dan ook, niet verder in deze richting te moeten zoeken en heb de door mij in bewerking genomen stoffen verdeeld in drie groepen volgens hun oplosbaarheid in petroleum aether, nam. die, welke gemakkelijk, die, welke minder gemakkelijk en eindelijk die, welke in meer dan duizend deelen of in het geheel niet in petroleum aether oplossen.

Om nu na te gaan in hoeverre deze verdeeling voor de drie groepen opging, heb ik een combinatie genomen van vier stoffen en wel voor de twee eerste groepen ieder één en voor de derde groep twee stoffen.

Voor deze combinatie werden genomen ongeveer gelijke deelen thymol, exalgine, antipyrine en phenacetine.

Reeds direct bleek, zooals bekend is, dat thymol met antipyrine vervloeit en een verbinding vormt, die niet gemakkelijk in petroleum-aether oplost.

Daar antipyrine ook met salol een verbinding vormt heb ik in plaats van antipyrine sulfonal genomen, om te zien of de door mij voorgenomen scheiding voldeed zonder storende invloeden. Ik kreeg dus deze combinatie: *Thymol*, *Exalgine*, *Sulfonal* en *Phenacetine*.

Van ieder dezer stoffen deed ik ongeveer 0,100 gr. bij elkaar en schudde dit uit met kleine hoeveelheden petroleum-aether, tot de bij verdamping van den laatsten druppel teruggebleven rest, geen reactie meer gaf met Cl-water, waarmede van de gebruikte stoffen alleen thymol een reactie geeft.

Hierin ging over de thymol geheel, exalgine gedeeltelijk en te verwaarloozen sporen van sulfonal. De petroleum-aether werd verdampt en de terugblijvende rest A nader onderzocht.

Ondertusschen werd het overige gedeelte met meer petroleum-aether uitgeschud, tot met I-IK oplossing geen reactie meer verkregen werd in de bij-verdamping van een druppel petroleum-aether teruggebleven rest; waaruit bleek, dat alle exalgine opgelost was. In deze hoeveelheid petroleum-aether was de rest van exalgine en een gedeelte sulfonal; de petroleum-aether werd verdampt en de rest B nader onderzocht.

In de uitschudbuis waren teruggebleven al de phe-

nacetine, die niet in petroleum-aether oplost en de grootste hoeveelheid sulfonal C.

Onderzoek rest A.

Nadat de petroleum-aether verdampt was, werd de rest gedurende een paar uur onder herhaald schudden met 5 c.M³. water in aanraking gelaten; daarin gingen de exalgine en de sporen sulfonal over, terwijl thymol, behoudens geringe sporen, terugbleef. Deze oplossing werd afgefiltreerd en het op het filter terugblijvende met 3 c.M³. water nagewasschen. De rest, die terugbleef op het filter, bleek bij nader onderzoek alleen te bestaan uit *Thymol*.

Onderzoek rest B, waarbij gevoegd was de verdampingsrest van filtraat onder A. Deze rest werd met 10 cM³. water opgekookt en toen gedurende enkele uren onder herhaald schudden ter zijde gesteld; nu was de exalgine in oplossing gebleven, terwijl een klein gedeelte sulfonal zich weer afgescheiden had; dit werd afgefiltreerd en bleek bij onderzoek alléén *Sulfonal* te zijn. Bij het filtraat, waarin naast exalgine ook nog sulfonal was, werd, nadat het met verdund H₂SO₄ zwak zuur gemaakt was, een geconcentreerde oplossing van tannine gevoegd. Daardoor kwam een praecipitaat, dit werd afgefiltreerd, met

wat water afgewasschen en behandeld met NaOH. Daardoor werd tannine gebonden en exalgine vrij, deze werd uitgeschud met CHCl_3 en nader geïdentificeerd als *Exalgine*.

Het filtraat, waarin naast tannine nog sulfonal was, werd ook alkalisch gemaakt met NaOH en uitgeschud met CHCl_3 ; deze liet na verdamping een geringe hoeveelheid van een witte kristallijne stof na, die bij samensmelten met Fe-poeder en daarna overgieten met verdund HCl ontwikkeling van H_2S gaf: wat wijst op *Sulfonal*.

Onderzoek C.

Deze rest bestond alleen uit sulfonal en phenacetine. Nadat de petroleum aether, door verwarmen in een waterbad geheel verwijderd was, werd in de uitschudbuis na afkoeling wat benzol gebracht en hiermede geschud. Daarin ging sulfonal, dat reeds in 12 dl. benzol oplost, over, terwijl de grootste hoeveelheid phenacetine terugbleef. Nadat het mengsel van sulfonal met phenacetine gedurende een paar uur met benzol in aanraking gelaten was, werd dit afgefilterd en de op het filter terugblijvende rest met een paar cm^3 . benzol nagewasschen, gedroogd en nader onderzocht; dit bleek alléén *Phenacetine* te zijn.

De benzol van het filtraat werd verdampt; de verdampingsrest overgoten met 3 cM³. water en gekookt, waarbij de geheele rest oploste; bij de nog warme oplossing werd wat Br-water gevoegd, daardoor kwam een gering praec., dat vóór 't bekoelen werd afgefiltreerd. Bij het filtraat werd, om de overmaat van Br. te binden, wat NH₃ gevoegd, (daarbij kwam een bruinroode verkleuring) en uitgeschud met CHCl₃; de verdampingsrest van CHCl₃ werd nader onderzocht en bleek te zijn *Sulfonal*.

Na aldus nagegaan te hebben, hoe de stoffen zich onder gewone omstandigheden verhielden tegenover petroleum aether, beschouwde ik het als een gewichtig onderzoek, om te zien, hoe te handelen, als er stoffen in het mengsel waren, die zich met elkaar verbonden. Ik heb daarom de eerst gekozen combinatie: thymol, exalgine, antipyrine, sulfonal nogmaals genomen. Voordat ik echter tot de scheiding dezer vier stoffen overging, heb ik een methode gezocht om de verbinding van thymol met antipyrine te splitsen. Deed ik antipyrine, thymol en pikrinezuur droog bij elkaar, dan ontstond gemelde verbinding, wat ook het geval was, als ik in plaats van pikrinezuur, tannine nam. Werd bij de verbinding van thymol met antipyrine

echter wat verdund H_2SO_4 gedaan, vervolgens een geconcentreerde oplossing van pikrinezuur in water en flink omgeschud, dan kwam een verbinding van antipyrine met pikrinezuur. Nu werd afgefiltreerd, wat op het filter terugbleef bij 50° — 60° gedroogd, in een uitschudbuis gebracht en uitgeschud met petroleum-aether. Ik heb eerst getracht thymol direct uit te schudden uit het mengsel, dit ging echter niet, daar er een emulsie gevormd werd, waaruit petroleum aether zich niet goed afscheidde. In de petroleum-aether ging thymol over, terwijl het pikraat van antipyrine, dat, zooals nagegaan werd, in petroleum aether niet oplost, terugbleef. Het terugblijvende pikraat werd met NaOH behandeld, waardoor antipyrine vrij werd en met CHCl_3 uitgeschud kon worden.

Toen dit eenmaal vastgesteld was, werd van ieder der vier stoffen 100 mgr. bij elkaar gedaan, dit mengsel overgoten met wat verdund zwavelzuur, een geconcentreerde oplossing van pikrinezuur toegevoegd en flink omgeschud. Het nu verkregen mengsel werd afgefiltreerd; het op het filter terugblijvende gedroogd bij 50° — 60° in een uitschudbuis gedaan en uitgeschud met kleine hoeveelheden petroleum aether. Hierin gingen over *Thymol* geheel en kleine hoeveelheden exalgine.

Deze werden gescheiden op de methode, zooals reeds is aangegeven. Het terugblijvende werd met meer petroleum aether uitgeschud: daarin ging de rest van *Exalgine* over. Het nu nog terugblijvende mengsel van antipyrinepikraat en phenacetine werd overgoten met NaOH oplossing en hiermede een poos in aanraking gelaten, daardoor werd antipyrine vrij. Nu werd afgefiltreerd, het op het filter terugblijvende werd met een kleine hoeveelheid water nagewasschen. Dit bleek alleen *Phenacetine* te zijn. In het filtraat bevonden zich natriumpikraat en *Antipyrine*; dit laatste werd met CHCl_3 uitgeschud.

In het eerste filtraat bevond zich ook wat exalgine, dat, nadat met NaOH alkalisch gemaakt was, met CHCl_3 uitgeschud kon worden.

Nadat ik aldus nagegaan had, dat ik, langs den door mij gekozen weg, tot een scheiding in drie groepen kon komen, heb ik de door mij in bewerking genomen stoffen volgens hun oplosbaarheid in petroleum-aether, met een kookpunt van 50° — 60° , verdeeld in drie groepen, namelijk:

Groep I gemakkelijk oplosbaar . .	{	Thymol.
		Salol.
Groep II minder goed oplosbaar . .	{	Betol.
		Exalgine.
		α -Naphtol.
		β -Naphtol.
		Tetronal.
Groep III eerst in meer dan duizend deelen of niet oplosbaar.	{	Trional.
		Acetanilide.
		Antipyrine.
		Methacetine.
		Phenacetine.
		Resorcine.
		Saccharine.
	{	Salipyrine.
		Sulfonal.

Voor het onderzoek werd van ieder der stoffen 100 mgr. genomen.

Om niet in herhaling te vallen is bij het aantoonen der verschillende stoffen niet nader gemeld, *hoe* zij aangetoond werden, daar bij de beschrijving der stoffen de eigenschappen en reacties reeds aangegeven zijn.

Scheiding groep I.

Hiervoor heb ik nagegaan, hoe salol zich bij gewone temp. verhield tegenover verdunde natronloog; het bleek daarin niet op te lossen, terwijl thymol er bij schudden na een korten tijd gemakkelijk in oplost. Om nu deze twee stoffen te scheiden, werd het mengsel van beide overgoten met wat verdunde NaOH-opl. en hiermede, onder herhaald schudden, gedurende ongeveer een uur in aanraking gelaten. Nu werd afgefiltreerd, het op het filter terugblijvende gedeelte werd met een weinig water nagewasschen en nader onderzocht. Het achterblijvende was *Salol*.

Het filtraat, waarbij de eerste hoeveelheid waschwater gevoegd was, werd met verdund zwavelzuur zwak zuur gemaakt; daarbij kwam afscheiding van een wit kristallijn poeder, dat werd uitgeschud met petroleum aether; bij verdamping liet deze *Thymol* achter.

Scheiding groep II.

Om tot een scheiding dezer groep te komen, ben ik begonnen om betol, dat in alcohol slecht oplost, af te zonderen. Daarvoor werd eerst nagegaan, hoe zich een alcoholische oplossing dezer stoffen verhield bij toevoegen van water. Ik maakte een geconcen-

treerde oplossing in spiritus van 90% en voegde langzamerhand water toe, daarbij bleek mij dat exalgine, α - en β -naphtol zich eerst begonnen af te scheiden, als anderhalve hoeveelheid water werd toegevoegd; trional en tetronal scheidden zich reeds af bij toevoegen van een gelijke hoeveelheid water, terwijl betol er slechts weinig oplosbaar in was.

Voor de scheiding overgoot ik nu het mengsel der zes stoffen dezer groep met ongeveer drie cM³ spir. van 90% en liet het hiermede onder herhaald schudden een paar uur in aanraking. Na dien tijd was nog een gedeelte onopgelost gebleven, dit werd afgefiltreerd, nagewasschen met wat spiritus van 90% en nader onderzocht, het bleek te zijn *Betol*.

Het filtraat werd verdund met een gelijke hoeveelheid water; daarbij kwam afscheiding van een kristallijne stof A, deze werd afgefiltreerd, met een mengsel van gelijke deelen spiritus van 90% en water nagewasschen en nader onderzocht evenals het filtraat.

A bevatte vermoedelijk betol, trional en tetronal. Om dit te onderzoeken werd A met wat water opgekookt, nog warm gefiltreerd en het onopgelost gebleven gedeelte met wat warm water nagewasschen. Dit bleek bij onderzoek te zijn *Betol*. Het hierbij

verkregen filtraat werd uitgedampt; de verdampingsrest gaf in werkelijkheid de reacties van *Trional* en *Tetronal*. Ik heb echter geen middel kunnen vinden om deze stoffen te scheiden.

Het bij A verkregen filtraat werd uitgedampt; de verdampingsrest overgoten met een kleine hoeveelheid natronloog; daarbij loste een gedeelte op. Dit werd afgefiltreerd en het filtraat zwak zuur gemaakt met verdund zwavelzuur; daarbij kwam afscheiding van een kristallijne stof; deze werd uitgeschud met aether en de aether verdampt B.

Het op het filter terugblijvende gedeelte werd met wat water nagewasschen. Dit was vermoedelijk exalgine naast sporen trional en tetronal. Om dit te onderzoeken, werd dit gedeelte gedroogd en na afkoeling overgoten met één cM³ sterk zoutzuur, waarin exalgine geheel oplost, wat met geen der andere stoffen dezer groep het geval is. Nu bleek mij echter dat een gedeelte niet oploste; dit werd afgefiltreerd, afgewasschen met eene kleine hoeveelheid water en nader onderzocht; het gaf de reacties, eigen aan *Tetronal* en *Trional*. Het filtraat, dat door het toegevoegde afwaschwater verdund was, werd genutraliseerd met Na_2CO_3 en uitgeschud met aether;

de aether werd verdampt, de daarbij terugblijvende rest was *Exalgine*.

De bij B verkregen rest werd nader onderzocht en gaf de reacties der naphtolen. Het is mij niet mogen gelukken, deze twee van elkaar te scheiden, wel gelukte het mij o. a. door de reactie van Aymonier om α -Naphtol aan te toonen; doch de storende invloed van α -Naphtol was zóó groot, dat ik β -naphtol daarnaast niet kon aantonen.

Scheiding groep III.

Voor deze scheiding heb ik het mengsel van de stoffen, die hiertoe behoorden, uitgeschud met kleine hoeveelheden benzol, waarin A antipyrine, salipyrine en sulfonal gemakkelijk oplossen, doch B de overige stoffen moeilijk. De verdampingsrest van benzol werd met weinig water uitgetrokken, om antipyrine van de twee andere stoffen te scheiden; ik kreeg echter slechts zeer weinig antipyrine. Dit schreef ik toe aan de vorming van resopyrine, daar in deze groep naast antipyrine ook resorcine voorkwam. Bij nader onderzoek bleek dit ook werkelijk het geval te zijn.

Om nu de verdampingsrest van benzol te onderzoeken werd zij gedroogd en overgoten met 2 cM³.

absoluten alcohol, daarmede onder herhaald schudden een uur in aanraking gelaten en afgefiltreerd. De terugblijvende rest werd met twee cM³ alcohol afgewasschen, gedroogd en nader onderzocht. Zij bestond alleen uit *Sulfonal*.

Om nu antipyrine, salipyrine en resorcine te scheiden, kon geen gebruik gemaakt worden van de gewone oplosmiddelen, daar resopyrine en salipyrine, wat hun oplosbaarheid betreft, groote overeenkomst vertoonen.

Bij gebruik van praecipitatie middelen werd resopyrine wel ontleed; dit was echter ook het geval met salipyrine, evenals dit het geval was bij behandeling met verdunde NaOH-oplossing, ook bij gewone temp.; daarin losten beide op, terwijl zij ontleed werden. Ik was dan ook niet in staat om salipyrine, als zoodanig, af te scheiden.

Voor het onderzoek van dit mengsel werd volgenden weg gekozen. Ik heb het overgoten met een overmaat van NaOH oplossing en daarmede onder herhaald schudden een paar uur in aanraking gelaten; daarbij loste alles op. Nu wordt uitgeschud met CHCl₃. Deze liet bij verdamping achter: *Antipyrine*.

De terugblijvende vloeistof werd zwak zuur gemaakt met verdund H₂SO₄. Er kwam afscheiding

van een witte kristallijne stof, deze werd afgefiltreerd, gedroogd en onderzocht, zij bleek te bestaan uit *Salicylzuur*. Het filtraat werd uitgeschud met aether, de verdampingsrest hiervan gaf alle reacties van *Resorcine*.

Het bij uitschudden met benzol niet opgeloste gedeelte B werd zacht verwarmd, om de nog aanhangende benzol te verwijderen, toen uitgetrokken met een weinig water; dit water liet bij verdamping een geringe rest na, die duidelijk reacties gaf van *Resorcine*.

Ook kon in deze rest bij koken met KOH en CHCl_3 een zwakke isonitrilereuk worden waargenomen, wat wijst op de aanwezigheid van een of meer aniliden.

De nu nog teruggebleven rest werd gedroogd en uitgeschud met chloroform, waarin de aniliden goed, doch saccharine slechts sporadisch oplost.

Bij uitschudding met chloroform bleef een witte zeer zoet smakende rest terug; zij bestond alleen uit *Saccharine*.

De verdampingsrest van CHCl_3 werd overgoten met geconcentreerd zoutzuur, dit werd afgefiltreerd, het filtraat werd verdund met water, daarbij kwam

afscheiding van een witte kristallijne stof; deze werd afgefiltreerd, gedroogd, eerst bij 100° en toen een paar dagen boven sterk zwavelzuur; bij het onderzoek bleek zij te bestaan uit *Methacetine* en uit het smelt-punt bleek, dat het alléén *Methacetine* was.

De bij behandeling met HCl teruggebleven stof, was zeer waarschijnlijk een mengsel van *Phenacetine* en *Acetanilide* wat bij onderzoek (volgens bl. 70) ook werkelijk het geval bleek te zijn.

STELLINGEN.

STELLINGMA

STELLINGEN.

I.

Men kan de organische verbindingen volgens hun afkomst niet verdeelen in groepen, die kunnen dienen voor eene analyse.

II.

Trional en tetronal zijn tot nog toe langs eenvoudig chemischen weg niet naast elkaar aan te toonen.

III.

Eene nieuwe chemische verbinding mag niet in de therapie ingevoerd worden, voordat hare chemische eigenschappen en physiologische werking goed onderzocht zijn.

IV.

Het groote verschil in oplosbaarheid, dat men voor de organische verbindingen vindt opgegeven, moet toegeschreven worden aan de niet volkomen zuiverheid van het oplosmiddel.

V.

Het gebruik van NaF als conservatie-middel is af te keuren.

VI.

Het voorschrift voor de bereiding van Tinctura Acetatis ferrici aetherea der Pharm. Nederl. Ed. III eischt dringend verbetering.

VII.

Het ware wenschelijk, voor het aangeven van chemische kleurreacties, vooral voor alcaloïden, tabellen vast te stellen, volgens welke de kleuren bepaald worden.

VIII.

De kritiek van SCHWENDENER (Stz. ber. d. Akad. d. Wissensch. zu Berlin Bd. 44 bl. 911) vermindert de waarde der bewijzen niet, welke E. STRASBURGER geeft tot staving zijner meening over het opstijgen van het sap bij planten.

IX.

De voorstelling van GEUTHER voor de formule van acetazijnaether nam. als $\text{CH}_3\text{—COH=CH—COOC}_2\text{H}_5$ verdient de voorkeur boven die van FRANKLAND en DUPPA, welke het beschouwen als $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—COOC}_2\text{H}_5$.

X.

De reactie van IRA REMSEN op saccharine is niet toe te passen bij het onderzoek op saccharine in bier.

XI.

De handelsaanduiding „Saccharine 500 maal zoeter dan suiker” is geen goede maatstaf, om de waarde

van het verzoetend vermogen van saccharine uit te drukken.

XII.

Rudimenten, in den zin van physiologisch niet meer functioneerende organen, bestaan niet.

XIII.

Antipyrine is een reagens op vrije zuren.

XIV.

De formule van calomel moet geschreven worden Hg_2Cl_2 .

XV.

N_2O_3 kan in gasvorm niet bestaan.

XVI.

Bij het reageeren op suiker in urine met NIJLANDER'S proefvocht, mag men uit de zwartkleuring niet besluiten tot de aanwezigheid van suiker.

XVII.

De X-, beter Röntgen'sche stralen, zijn niet te beschouwen als kathodenstralen.

XVIII.

Waar de Pharm. Nederl. Ed. III spreekt van zwak zuur of zwak alkalisch, moet eene verandering komen.

XIX.

Tabel V der Pharm. Nederl. Ed. III heeft geen reden van bestaan, zoolang er geen permanente Pharmacopee-commissie is, welke deze tabel aanvult.

XX.

De inspectie der Apotheken, zooals zij hier te lande geschiedt, beantwoordt niet aan haar doel.

