



Over lupeol: eene bijdrage tot de kennis der cholesterolineachtige lichamen

<https://hdl.handle.net/1874/255297>

A. 4^o 192

J. Heys 19 Oct 19

□□□□□ OVER LUPEOL □□□□□
EENE BIJDRAGE TOT DE KENNIS DER
CHOLESTERINEACHTIGE LICHAMEN

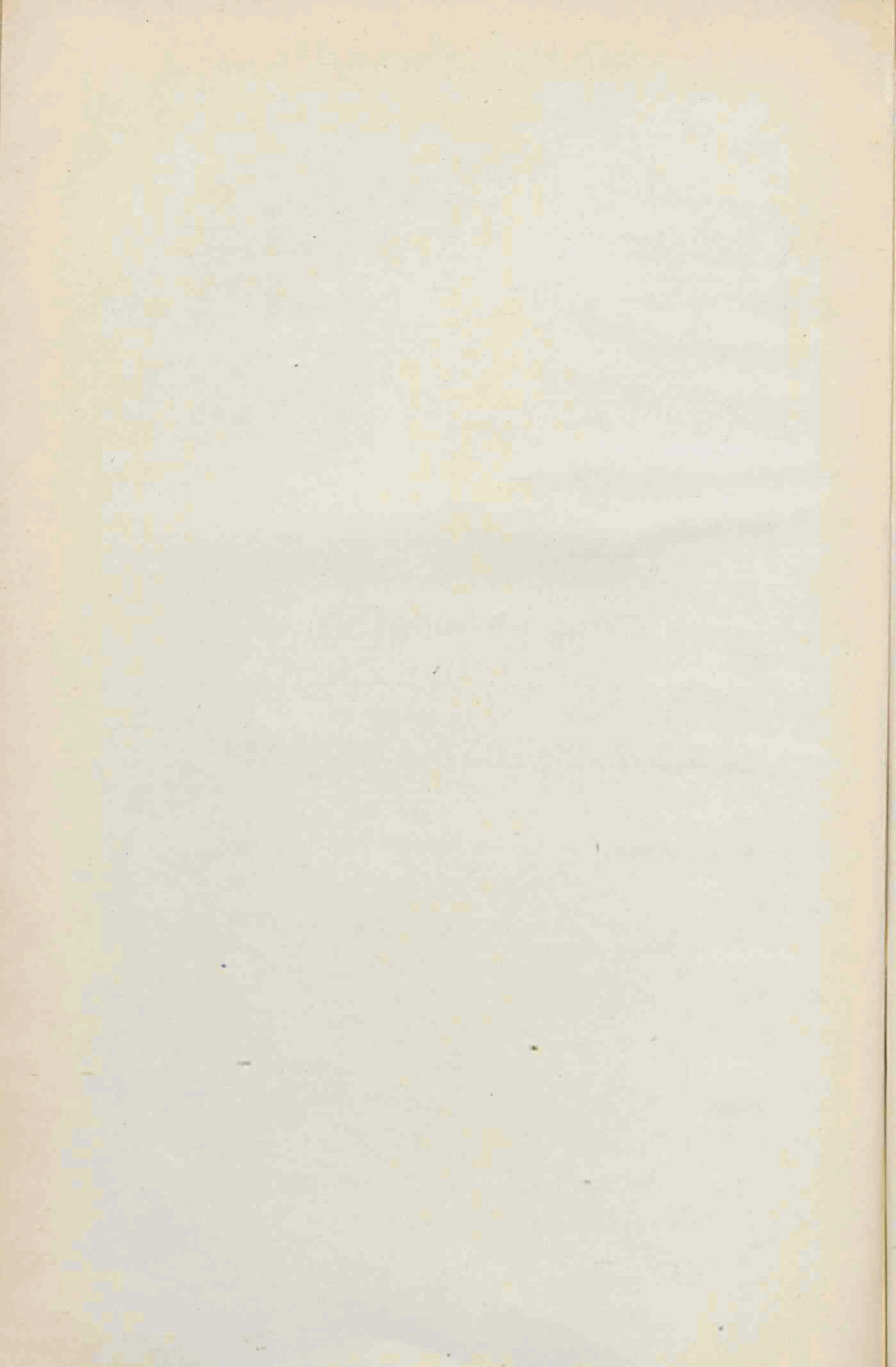
N. H. COHEN

S.
cht

□ □ □ **OVER LUPEOL** □ □ □

EENE BIJDRAGE TOT DE KENNIS DER

CHOLESTERINEACHTIGE LICHAMEN



Diss. Utrecht 1906

□ □ □ □ □ **OVER LUPEOL** □ □ □ □ □
EENE BIJDRAGE TOT DE KENNIS DER
CHOLESTERINEACHTIGE LICHAMEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE SCHEIKUNDE

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Dr. S. D. VAN VEEN

HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE
TE VERDEDIGEN

op Vrijdag 19 October 1906 des namiddags te 4 uur

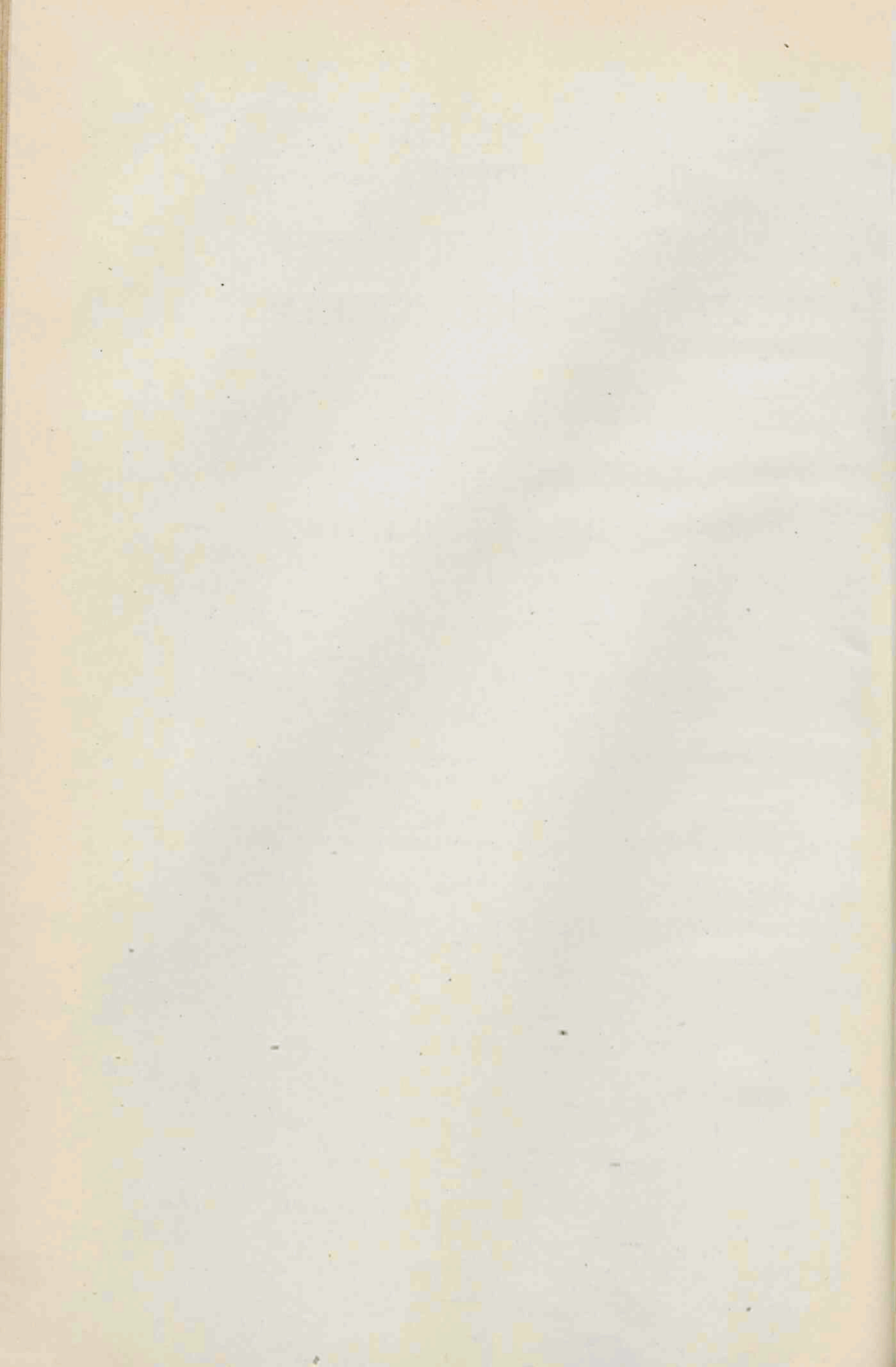
DOOR

NARDUS HENRI COHEN

GEBOREN TE DORDRECHT



UTRECHT
L. MASSELINK
1906



Aan mijne Ouders.

Bij het eindigen van mijn academischen studietijd, is het mij een aangename taak een woord van dank te wijden aan allen, die tot mijn wetenschappelijke vorming hebben bijgedragen, vóóral aan U, Hoogleraren en Docenten in de Faculteit der Wis- en Natuurkunde te Amsterdam, wier onderwijs ik genoten heb.

Met weemoed herdenk ik mijn hooggeëerden leermeester LOBRY DE BRUIN. De herinnering aan zijn persoon en zijn lessen zal steeds bij mij levendig blijven.

Een bijzonder voorrecht acht ik het mij, Hooggeleerde BAKHUIS ROOZEBOOM, dat ik Uwe lessen heb mogen volgen. Ook Uw vriendelijke omgang en hulpvaardigheid zullen mij in dankbare herinnering blijven.

Vóóral U, Hooggeleerde VAN ROMBURG, hooggeschatte Promotor, moet ik hier dank zeggen, daar Gij mij gastvrij in Uw laboratorium hebt opgenomen en mij op de meest aangename en vriendschappelijke wijze gedurende den tijd, dat ik aan dit proefschrift werkte, hebt geraden en gesteund.

INHOUD.

	Bladz.
INLEIDING	1
AFDEELING I. HISTORISCH OVERZICHT.	
HOOFDSTUK I. Cholesterinen	7
HOOFDSTUK II. Phytosterinen	25
AFDEELING II. EIGEN ONDERZOEK.	
HOOFDSTUK III. Onderzoek der Bresk	36
HOOFDSTUK IV. Amyrinen	52
HOOFDSTUK V. Lupeol.	58
HOOFDSTUK VI. Oxydatieproeven.	67
1. Oxydatie van lupeol met het mengsel van Kiliani.	67
2. Oxydatie van lupeolbenzooat met het mengsel van Kiliani	74
3. Oxydatie van lupeon bij hooger temperatuur.	74
4. Oxydatie van lupeon met kaliumpermanganaat en zwavelzuur.	74
5. Oxydatie van lupeon en lupeolbenzooat met kaliumpermanganaat en zwavelzuur	77
6. Oxydatie van lupeol met kaliumpermanganaat in alkalische oplossing	77
7. Oxydatie van lupeolacetaat met chroomzuuranhydride in ijszijn	78
HOOFDSTUK VII. Onderzoek naar een dubbele binding in het lupeol	86
HOOFDSTUK VIII. Samenstelling van het lupeol.	90
HOOFDSTUK IX. Overzicht der resultaten , ,	92

Inleiding.

Hoewel het cholesterine en het phytosterine reeds langen tijd wegens hunne groote physiologische beteekenis de aandacht, zoowel van physiologen, als van chemici hebben getrokken en in den laatsten tijd ook het phytosterine, bij het boteronderzoek, een niet onbelangrijke rol belooft te gaan vervullen, is toch de chemische kennis van deze lichamen nog zeer gering.

In het volgende overzicht der litteratuur der cholesterineachtige lichamen, heb ik deze slechts van uit een chemisch standpunt beschouwd.

De eerste vraag is dan wel, wat zijn cholesterineachtige lichamen?

Door talrijke chemici zijn deze lichamen bestudeerd, maar noch de chemische constitutie van het cholesterine, of een der zoogenaamd analoge lichamen, noch hunne kenmerkende eigenschappen, waardoor deze klasse zou bepaald worden, zijn door deze onderzoekingen opgehelderd.

Dit laatste wil zeggen, dat er nog geen bijzondere groep of groepeerings bij de cholesterineachtige lichamen is gevonden, die het gedrag in bijzondere reacties, aan allen gemeen, verklaart, welke groep of groepeerings, evenals bijv. de benzolkern voor de aromatische, de dubbele binding voor de onverzadigde lichamen, de :NOH groep voor de oximen, de :COH.Ĉ:O voor de aldosen en ketosen, enz. ondubbelzinnig een lichaam tot de klasse der cholesterinen zou doen behooren.

Om een beeld te krijgen, van wat we dan tot de cholesterineachtige lichamen zouden kunnen rekenen is het goed eens eenige grepen te doen in de hierover bekende litteratuur.

Tot nu toe kent men geen in het laboratorium gemaakte stoffen, die tot de cholesterineachtige lichamen kunnen gerekend worden; deze zijn allen in het dieren- of plantenrijk gevonden.

Dit geeft direct aanleiding tot een natuurlijke verdeling in cholesterinen en phytosterinen.

Cholesterinen dus uit het dierenrijk, daar het cholesterine het eerst in galsteen werd gevonden; phytosterinen analoge lichamen uit het plantenrijk. Al deze stoffen bevatten koolstof, waterstof en zuurstof, terwijl de zuurstof als hydroxylgroep aanwezig is en wel op eenige uitzonderingen na één hydroxylgroep in één molecule.

Ze hebben een hoog koolstofgehalte en bijna altijd meer dan 80%.

Wat nu hun empirische samenstelling betreft, daarover is, meen ik, in de meeste gevallen slechts onder voorbehoud te spreken.

Deze stoffen behooren n.l. tot diegenen, bij welke de elementairanalyse bijzondere moeilijkheden aanbiedt.

Door verschillende onderzoekers ¹⁾ wordt er op gewezen, dat zij met koperoxyde geen goede resultaten kregen, ook prof. van Romburgh ²⁾ had dit ondervonden bij het onderzoek van verschillende tot deze groep behorende stoffen, waaronder zooals bleek, zich het lupeol bevond, uit *Palaquium calophyllum*; daarom heb ik dan ook al mijn analyses met loodchromaat in bajonetbuis gedaan, en inderdaad werd het koolstofgehalte van lupeol, in overeenstemming met genoemd onderzoek van van Romburgh, ook hooger bevonden dan Likiernik ³⁾ en Sack ⁴⁾ opgeven.

Behalve, dat deze stoffen moeilijk verbranden en de analyses

1) Diels en Abderhalden. Ber. 36. 3178 (1903).

Mauthner en Suida. Monatsh. für Chem. 17. 49, 586 (1896).

Windaus. Ber. 36. 3752 (1903).

2) Ber. 37. 3443 (1903).

3) Ztschr. für physiol. Chem. 15. 415 (1891).

4) Sack. Diss. Göttingen 1901.

dus met veel zorg moeten geschieden, zijn er nog verschillende redenen, die maken dat we de empirische formules onder voorbehoud moeten aannemen,

1^e kan men uit de analyses alléén niet opmaken of een dergelijke stof één of zelfs meer CH_2 's meer of minder moet bevatten,

2^e mag niet te weinig stof voor de analyse gebruikt worden, en vindt men in de litteratuur herhaaldelijk analyses van ± 100 m.G. stof en nog minder opgegeven,

3^e om eenige zekerheid aangaande de formule te hebben, moeten meerdere derivaten en vooral halogeenderivaten geanalyseerd zijn, en vele stoffen zijn er, onder een bepaalden naam, met een formule beschreven, waarvan slechts één of twee analyses zijn gemaakt.

Van al deze lichamen is het cholesterine zelf wel het meest onderzocht. Vroeger gaf men het de formule $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}$, Reinitzer ¹⁾ analyseerde het broomadditieproduct en toonde aan, dat $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$ beter was, van Oordt ²⁾, die in zijn dissertatie de samenstelling kritisch bespreekt, toont daar aan, dat de bewijzen van Lindenmeyer ³⁾ ten gunste van deze formule, evenals die van Obermüller ⁴⁾ ten gunste van $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}$ van geen waarde zijn. Mauthner en Suida nemen in hun eerste verhandeling ⁵⁾ ook de formule $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$ aan, echter komen zij later ⁶⁾ tot het aannemen van $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}$. Ook van Oordt e. a. verklaren zich voor deze formule.

De naam phytosterine is ingevoerd door Hesse ⁷⁾ voor een stof, die hij uit calabarboonen kreeg. Deze heeft wel dezelfde samenstelling als cholesterine, echter een ander smeltpunt en draaiend vermogen.

1) Monatsh. für Chem. 9. 425 (1888).

2) v. Oordt. Diss. Heidelberg 1901.

3) J. f. pr. Chem. 90. 328 (1863).

4) Ztschr. für physiol. Chem. 15. 37 (1891).

5) Monatsh. für Chem. 15. 94 (1894).

6) Monatsh. für Chem. 15. 362 (1894).

7) Liebigs Annalen. 192. 175 (1878).

In de litteratuur vinden we deze stof dan ook phytosterine geheeten, terwijl de andere phytosterinen genoemd zijn naar de grondstof, waaruit ze zijn verkregen.

Deze stof komt eveneens zeer verspreid voor; is echter volstrekt niet zoo goed onderzocht als het cholesterine. Veelal wordt als formule $C_{26}H_{44}O$, in den lateren tijd, in overeenstemming met het cholesterine, $C_{27}H_{44}O$ opgegeven.

Verschillende stoffen zijn er beschreven, wier samenstelling op een formule $C_{20}H_{34}O$ wijst, zooals cupreol, cinchol e.a.

Ook wordt het type $C_{30}H_{50}O$ gevonden en verder stoffen met formules, die ongeveer C_nH_{2n} van de genoemde verschillen. Bij cholesterine is één dubbele binding door broom-additie aan te toonen, evenals bij enkele andere phytosterinen, de overige lichamen zijn niet voldoende onderzocht om deze te ontkennen; meer dan één dubbele binding is echter nooit gevonden. Dit, in verband met de verhouding, waarin het aantal koolstof- en waterstofatomen staan, doet besluiten, dat in deze lichamen dus ringen moeten voorkomen.

Voor het cholesterine berekent men uit $C_{27}H_{44}O$ vijf gehydrateerde kernen of één gehydrateerde kern en één benzol-kern. Tot nu toe is er door oxydatie geen benzol-kern in gevonden; wel vond Senkowski ¹⁾ bij oxydatie van cholzuur met kaliumpermanganaat phtaalzuur, echter uit Windaus ²⁾ de meening, dat het gedrag van rookend salpeterzuur tegenover cholesterine spreekt teger het aanwezig zijn van een benzol-kern, bovendien is het in den laatsten tijd door Stein ³⁾ plausibel gemaakt dat cholesterine of beter gezegd cholestaandion, zooals uit nog latere onderzoekingen van Windaus volgt, twee gehydrateerde kernen moet bevatten. Het is dus waarschijnlijk dat cholesterine, evenals de daarmede analoge lichamen, slechts uit gehydrateerde kernen bestaat. ⁴⁾

1) Monatsh. für Chem. 17. 1 (1896).

2) Habilitationsschrift. 1903. Freiburg in Br. S. 37.

3) Diss. 1905, Freiburg in Br.

4) Het lupeol heb ik door oxydatieproeven ook op benzolkernen onderzocht, echter ben ik niet op aromatische zuren gestuit.

De cholesterineachtige lichamen zijn allen vast, en de meesten gekrystalliseerd; het schijnt mij het beste om voorloopig de niet gekrystalliseerde lichamen ter zijde te stellen, ik zou bijna zeggen te schrappen, als we in aanmerking nemen hoe moeilijk in deze klasse zelfs goed krystalliseerende stoffen zuiver zijn te krijgen, ja zelfs schijnbaar zuivere stoffen mengsels bleken te zijn. Ik heb dan ook bij de behandeling van de litteratuur en bij mijn eigen onderzoek zoo goed als geen aandacht gewijd aan niet gekrystalliseerde producten.

Niet alle cholesterineachtige lichamen zijn op hun draaiend vermogen onderzocht, maar voor zoover ze onderzocht zijn bleken ze, op enkele uitzonderingen na ¹⁾, actief te zijn en zoowel rechts als links draaiend.

Kleurreacties spelen in de chemie der cholesterineachtige lichamen een groote rol. Is van een zuiver chemisch standpunt aan kleurreacties in 't algemeen weinig waarde te hechten, vooral geldt dit, als zij, zooals in casu, tot kenmerk moeten dienen tot het identificeeren van een klasse van verbindingen, waarvan men nog zoo goed als niets van de constitutie weet.

Bovendien is een kleurreactie een reactie op een groep of groepeerings, die echter nog niet kenmerkend voor die klasse van lichamen behoeft te zijn, en de kleurreactie trekt dan een aantal stoffen onder één klasse van lichamen, die niet bij elkaar hooren of omgekeerd, doet een afwijkend gedrag bij de kleurreacties onderverdeelingen ontstaan, die misschien chemisch geen reden van bestaan hebben.

Wanneer nu die kleurreacties der cholesterineachtige lichamen absoluut opgingen, dan zou het nog wat anders zijn, echter vindt men er stoffen onder, die deels dezelfde, deels verschillende kleurreacties hebben, of kleurreacties in verschillende intensiteit.

Zoo geven b.v. lupeol, amyryne e.a. enkele kleurreacties verschillend van die van cholesterine, terwijl deze overeenkomen

1) Rümpler, Ber. 36, 975 (1903).

Tschirch, in verschillende stoffen, beschreven in het Archiv der Pharmacie.

met die van urson 1), vitine 2), abiëtinezuur e.a.; echter is voor urson gevonden de formule $C_{30}H_{48}O_3 \cdot 2H_2O$, waarbij één zuurstofatoom als hydroxylgroep, terwijl de twee andere noch aldehyde-, noch ketonzuurstof zijn. Evenzoo is van de twee zuurstofatomen van vitine er slechts één als hydroxylgroep aanwezig; bovendien is vitine evenals abiëtinezuur, een zuur, terwijl toch cholesterine, lupeol en andere cholesterineachtige lichamen slechts één zuurstofatoom in het molecule en wel als hydroxylgroep hebben en geen zuren zijn.

Zoo geeft b.v. isocholesterine niet de reactie van Hesse, geven cholesterine, lupeol, amyryne e.a. deze wel, zoo geven de cholesterine-achtige lichamen uit de lagere planten andere kleurreacties dan die uit de hoogere, en wil Gérard ze op grond hiervan tot een afzonderlijke klasse rekenen 3).

Het is dus wel mogelijk, dat wanneer de cholesterinen eens chemisch goed gedefinieerd zullen zijn, het zal blijken, dat de bekende kleurreactie's inderdaad die van de cholesterinen zijn, maar voor het chemisch inzicht in de structuur dezer lichamen hebben we er thans al heel weinig aan 4).

Het is dus duidelijk, dat het juiste antwoord op de vraag, aan 't begin van dit hoofdstuk gesteld, vooralsnog niet te geven is.

Verschillende schrijvers wijzen op een verband tusschen de cholesterinen en de terpenen; waarschijnlijk is het dat het cholesterine uit vijf gehydrerde kernen bestaat en zullen dus alle cholesterine-achtige lichamen wel uit gehydrerde kernen bestaan.

Met een ruwe definitie zou ik dus de cholesterinen voorloopig willen kenmerken, als hoog-moleculaire, gekrystalliseerde lichamen, gevonden in de natuur, bestaande uit koolstof, waterstof en zuurstof, met een hoog koolstofgehalte, bestaande uit gehydrerde kernen, met één (of meerdere) hydroxylgroep(en).

1) Monatsh. für Chem. 14. 255 (1893).

2) Monatsh. für Chem. 14. 719 (1893).

3) Comptes rendus. 114. 1544 (1892). Hij nam ook een mindere bestendigheid waar.

4) Misschien zijn ook vaak kleurreacties beschreven, die niet met volkomen zuivere stoffen zijn gedaan.

Afdeeling I.

HISTORISCH OVERZICHT.

HOOFDSTUK I.

Cholesterinen.

In het dierenrijk zijn slechts weinig verschillende cholesterine-achtige stoffen gevonden.

- 1^e het cholesterine.
- 2^e „ isocholesterine.
- 3^e „ koprosterine.

Cholesterine.

Over het cholesterine bestaat een uitgebreide litteratuur; het zuiver chemische onderzoek dateert echter eerst van den lateren tijd.

Het cholesterine is reeds lang bekend en is het eerst door Conradi ¹⁾ en daarna door Gren ¹⁾ in galsteen gevonden; later bleek, dat het zeer verspreid in het dierlijk organisme voorkomt. Uit de alcoholische oplossing krystalliseert het in mooie blaadjes, die één molecule krystalwater bevatten, evenals vele andere cholesterine-achtige lichamen; anderen, waaronder ook lupeol en de amyrynen krystalliseeren watervrij.

Door de verschillende esters, die van het cholesterine gemaakt zijn, is bewezen, dat het één hydroxylgroep bevat; door het optreden van een dibroomadditie-product ²⁾ werd ten minste

1) Diss. 1775. Halle,
Diss. 1788. Halle, (zie Diss. Stein).

2) Wislicenus en Moldenhauer. Liebigs Annalen. 146. 175 (1868). Door reductie met natriumamalgaan kregen zij er weer cholesterine uit terug.

één dubbele binding aangetoond. Door de analyse van dit bromide kon voor de empirische samenstelling van cholesterine $C_{27}H_{44}O$ waarschijnlijk gemaakt worden (blz. 3).

De hydroxylgroep van het cholesterine is vervangbaar door chloor ¹⁾, hetzij door inwerking van phosphorpentachloride op cholesterine of zooals Diels en Abderhalden het gemakkelijker deden door middel van thionylchloride.

Door wateronttrekkende middelen kan water uit het cholesterine afgesplitst worden ²⁾ en ontstaan meerdere cholesterilenen; wel is een nauwkeurig onderzoek noodig om uit te maken, welke cholesterilenen zuivere stoffen zijn en welke niet; inderdaad schijnen er meerdere te bestaan.

Om tot de kennis der structuur van het cholesterine te komen, moest men verder in het molecule ingrijpen, bijv. door droge distillatie of oxydatie; het best hiërvoor geschikt is wel een geleidelijke afbreking door oxydatie.

Door droge distillatie ³⁾ schijnt het cholesterine of cholesterylchloride eerst water, respectievelijk zoutzuur af te splitsen en daarna uiteen te vallen in koolwaterstoffen; de gegevens wijzen er echter niet op dat deze koolwaterstoffen, vloeibare stoffen, reeds in zuiveren toestand afgescheiden zijn, en voor de kennis

- 1) Planer. Liebigs Annalen. **118**. 25 (1861).
 Lindemeyer. J. f. pr. Chem. **90**. 328 (1863).
 Raymann. Bull. Soc. Chim. [2] **47**. 898 (1887).
 Diels en Abderhalden. Ber. **37**. 3092 (1904).
 Loebisch. Ber. **5**. 510 (1872). Hij kreeg uit het chloride met ammoniak een amine smp. 104°. D. en A. l. c. konden uit cholesterylchloride met methyl- en aethyl-alcoholisch ammoniak geen amine krijgen.
 Mauthner en Suida. Monatsh. für Chem. **15**. 86 (1894) kregen door reductie van cholesterylchloride, cholesteen $C_{27}H_{46}$ (of $C_{27}H_{44}$), smp 89 — 90°, naalden.
- 2) Zwenger. Liebigs Annalen. **66**. 5 (1848); **69**. 347 (1849).
 Heintz. Liebigs Annalen. **76**. 366 (1850).
 Walitzky. J. der Russ. Ges. **8**. 27; Ber. **9**. 1310 (1876); **14**. 537 (1881);
 Comptes rendus. **92**. 195 (1876).
 Mauthner en Suida. Monatsh. für Chem. **17**. 29 (1896); **24**. 648 (1903).
- 3) Mauthner en Suida. Monatsh. für Chem. **17**. 29 (1896); **24**. 648 (1903).
 Heintz. Liebigs Annalen. **76**. 366 (1850).
 Windaus. Ber. **37**. 2028 (1904).

van het molecule heeft de droge distillatie tot nu toe weinig opgeleverd.

Salpeterzuur geeft bij lage temperatuur met cholesterine en zijn derivaten goed gekrystalliseerde stikstof- en zuurstofhoudende lichamen; bij hogere temperatuur treedt er oxydatie op.

De vorming van nitrolichamen is bestudeerd door verschillende onderzoekers ¹⁾, vooral door Mauthner en Suida en Windaus.

Laatstgenoemde ²⁾ liet salpeterzuur met ijszijn op cholesterine inwerken en kreeg een product, dat een nitraat bleek te zijn van nitrocholesterine; door reductie kreeg hij hieruit cholestanon-ol, dus een lichaam met een hydroxylgroep en wel de hydroxylgroep, die oorspronkelijk in het cholesterine aanwezig was en met een carbonylgroep.

Deze vorming van een carbonylgroep verklaart hij, door, evenals Mauthner en Suida ³⁾, aan te nemen, dat hij met geen echte nitrolichamen te doen heeft, en er stikstofperoxyde aan de dubbele binding is gekomen; de reductie verloopt dan analoog aan de vorming van het keton uit het nitrosiet bij phellandreen; dus geformuleerd volgens Wallach:

1) Latschinoff. Ber. II. 1941 (1878), beschrijft een lichaam als een trinitriet van trioxycholesterine, dit is later echter niet meer teruggevonden, evenmin als het dinitrocholesterine van Preis en Raymann, Ber. 12. 225 (1879); evenwel vond Windaus dit jaar Ber. 39. 520 een stof $C_{27}H_{41}N_3O_9$ uit cholesterine en uit cholestenon, die waarschijnlijk met het trinitriet van Latschinoff identiek is.

Van Oordt. Diss. Freiburg in Br. 1901.

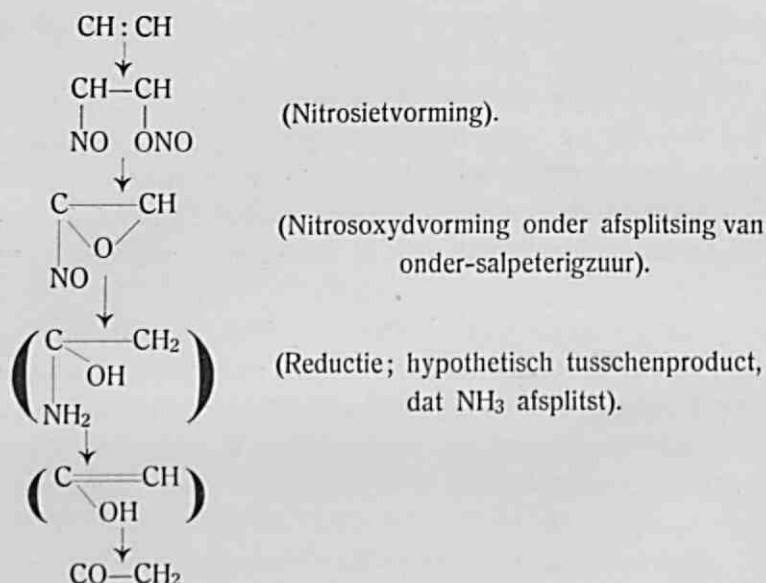
Mauthner en Suida. Monatsh. für Chem. 15. 110 (1894).

2) Windaus. Habilitationsschrift. S. 9.

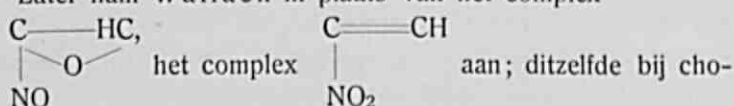
Windaus. Ber. 36. 3752 (1904).

3) Mauthner en Suida. Monatsh. für Chem. 15. 110 (1894); 24. 651 (1903). Zij lieten HNO_2 op cholesterine inwerken en kregen een lichaam $C_{27}H_{43}NO_5$; dus eerst additie van HNO_2 en daarna afsplitsing van H_2O .

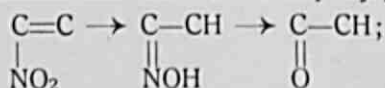
Eveneens vonden zij door inwerking van HNO_2 op cholesterineacetaat een product, dat waarschijnlijk identisch is met het nitrocholesterine-acetaat door Windaus (Habilitationsschrift) verkregen door inwerking van HNO_3 op cholesterineacetaat.



Later nam Wallach in plaats van het complex



lesterine aannemende zou dan het verloop zijn,



dat de dubbele binding dan niet aan te toonen is, wordt verklaard door de nabijheid van een sterk zure groep ¹⁾.

Stein zegt ²⁾ „uit de vorming van de nitrolichamen, zoowel als uit hunne reductie tot ketonen, kan voor de chemie van het cholesterine slechts de conclusie getrokken worden, dat minstens één van de beide koolstofatomen, waartusschen zich de dubbele binding van het cholesterine bevindt, een waterstofatoom bindt”.

We zien hier dus een analoog gedrag met de terpenen; door verschillende onderzoekers wordt op een verband met de

1) Bauer. Ber. 37. 3317 (1904).

2) Stein. Diss. S. 21.

terpenen geweest, echter niet op streng chemischen grond, door er b.v. een terpeen uit af te zonderen.

Wel kreeg Wallach ¹⁾ door droge distillatie van elimihars, die hoofdzakelijk uit amyrienen, welke stoffen tot de phytosterinen, dus tot de cholesterineachtige lichamen zijn te rekenen, rechtsphellandreen. Men moet echter wel in aanmerking nemen, dat hij de hars en geen bepaalde chemische verbinding distilleerde.

Daar men in het algemeen in het cholesterine-molecule een terpeenachtige structuur aanneemt, zijn er ook proeven gedaan om door perbromeeren en gelijktijdig broomwaterstof afsplitsen en daaropvolgende reductie, volgens Bayer en Villiger, ²⁾ tot de kennis van de structuur te komen, echter zonder bepaald resultaat ³⁾.

Door verhitten met salpeterzuur kreeg Windaus uit het cholesterine het dinitroisopropaan, ⁴⁾ waardoor hij dus de groepeerings $>C(CH_3)_2$ in het cholesterine bewees ⁵⁾.

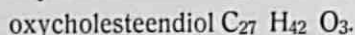
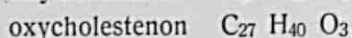
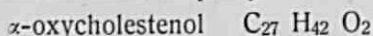
Stein kreeg door inwerking van salpeterzuur een gekrystalliseerd zuur (blz. 13).

Door oxydatie met andere agentia ⁶⁾ werden, behalve

-
- 1) Liebigs Annalen. 271. 310 (1892).
 2) Bayer en Villiger. Ber. 31. 1401, 2067, 2076, (1898); 32. 2429 (1899).
 Bayer en Seuffert. Ber. 34. 46 (1901).
 3) Schrötter. Monatsh. für Chem. 24. 220 (1903).
 Mauthner en Suida. Monatsh. für Chem. 24. 656 (1903).
 4) Windaus. Habilitationsschrift. S. 25.
 5) Pellentier en Caventou, Liebigs Annalen. 6. 26 (1833), verhitten reeds cholesterine met HNO_3 .
 Later Redtenbacher. Liebigs Annalen. 57. 108 (1846).
 Latschinoff. Ber. 11. 1943 (1878).
 Preis en Raymann. Ber. 12. 225 (1879).
 Reinitzer. Monatsh. für Chem. 9. 425 (1888).
 Van Oordt. Diss. S. 38 (1901).
 Mauthner en Suida. Monatsh. für Chem. 24. 175 (1903).
 Al deze chemici kregen zuren als eindproducten, echter niet kristallijn, zoodat de resultaten niet van veel belang zijn.
 Mauthner en Suida hebben zeer uitvoerige onderzoekingen gedaan met groote hoeveelheden cholesterine; zij vonden in water oplosbare zuren en wel vierbasische carboxylderivaten van $C_{27}H_{48}O_2$ met 11, 12, 13 en 14 koolstofatomen. Zij zelf verklaren, dat deze resultaten gering en niet in overeenstemming met den daaraan besteden arbeid waren.
 6) Loebisch. Ber. 8. 510 (1872).
 Latschinoff. Ber. 10. 83 (1877); 11. 1943 (1878).
 Van Oordt. Diss. S. 25.

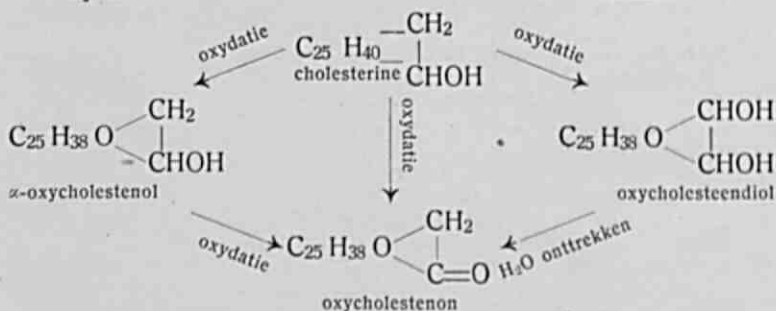
amorphe stoffen, ook neutrale gekrystalliseerde producten en gekrystalliseerde zuren verkregen.

Gekrystalliseerde neutrale producten kregen Mauthner en Suida ¹⁾ door oxydatie van cholesterine en zijn derivaten met chroomzuur in ijsazijn en wel uit cholesterine,



Het α -oxycholestenol (door oxydatie van het cholesterine-acetaat kregen zij na verzeepen een isomeer lichaam, β -oxycholestenon) heeft één hydroxylgroep, de functie van het 2^e zuurstofatoom konden zij niet vaststellen. Door oxydatie gaat het over in oxycholestenon, waarin zij één carbonylgroep aantoonen, ook hierin werd de functie van het 2^e zuurstofatoom niet uitgemakt; het oxycholesteendiol zou twee hydroxylgroepen hebben aan twee naast elkaar gelegen koolstof-atomen; zij konden er echter geen diacetaat van maken, evenmin konden zij er een carbonylgroep in aantoonen; door wateronttrekkende middelen ontstaat uit oxycholesteendiol het oxycholestenon.

Zij formuleeren deze stoffen in hun verband aldus:



Stein, die in zijn dissertatie deze stoffen bespreekt, zegt daar (blz. 23), dat de identiteit van de alcoholgroep in oxycholestenol en die van het cholesterine beslist twijfelachtig is; deze uitspraak, zoowel als de formuleering, die hij voor deze

1) Monatsh. für Chem. 17, 579 (1896).

stoffen geeft (blz. 45), bleken door een later onderzoek van Windaus¹⁾ niet juist te zijn. Deze vond n.l., dat het tweede zuurstofatoom, waarmede Mauthner en Suida geen weg wisten, een ketonzuurstof-atoom is, en dat in het oxycholestenon, hetwelk een onverzadigd diketon is, een der carbonylgroepen in den enolvorm kan reageeren, waardoor dan de vorming van den aethylaether²⁾ van oxycholestenon e. a. reacties worden verklaard.

Het cholestanon-ol (blz. 9), dat de hydroxylgroep van het cholesterine nog bevat, oxydeerde Windaus met chroomzuur tot een diketon, het cholestaandion, $C_{27}H_{42}O_2$ ³⁾.

Diels en Abderhalden oxydeerden het cholesterine met koper-oxyde⁴⁾ tot een keton, het cholestenon, $C_{27}H_{42}O$, later⁵⁾ kreeg Windaus ditzelfde product, door oxydatie van cholesterinedibromide en daarop volgende reductie.

Hierdoor is dus de groep $C(OH).H$ in het cholesterine direct bewezen.

Windaus, Diels en Abderhalden en Stein kregen in de laatste jaren door oxydatie van het cholesterine voor het eerst gekrystalliseerde zuren en wel Diels en Abderhalden door inwerking van alkalische broomloog op cholesterine, Windaus door oxydatie van cholestaandion met ammoniumpersulfaat en met chroomzuur, en later door oxydatie van cholestenon en van cholesterine resp. met kaliumpermanganaat en met het chroomzuurmengsel van Kiliani; en Stein door oxydatie van het chloorcholestanon⁶⁾ met salpeterzuur; chloorcholestanon is dus cholestanon-ol, waarin de hydroxylgroep door chloor vervangen is.

1) Ber. 39. 2249 (1906).

2) Van Oordt. Diss.
Windaus. Habilitationsschrift.

3) Ber. 36. 3755 (1904).

4) Ber. 37. 3099 (1905).

5) Ber. 39. 518 (1906).

6) Diss. S. 48. Hij kreeg dit uit cholestanon-ol met phosphorpentachloride, *mp.* 180-181°. Hij noemde dit β -chloorcholestanon, omdat het isomeer is met het α -chloorcholestanon van Mauthner en Suida, verkregen door reductie van nitrochloorcholesterine, *mp.* 128,5-129°. *Monatsh. für Chem.* 24. 656 (1903).

Windaus kreeg door oxydatie van cholestaandion een monoketodicarbonzuur, $C_{27}H_{42}O_5$ 1); er heeft dus openspringen van een kern bij een van de twee carbonylgroepen plaats gehad; dat dit in een gehydrerde kern gebeurde, dus dat er plaats had $-C:O.CH_2-$ \longrightarrow $-COOH HOOC-$ bewees hij, doordat hij door inwerking van ammoniumpersulfaat 2), dat volgens Bayer en Villiger 3) cyclische ketonen in oxyzuren, resp. lactonen doet overgaan, op het cholestaandion, een oxyketocarbonsuur, $C_{27}H_{44}O_4$ kreeg, dat door verdere oxydatie met chroomzuur, in het genoemde keto-di-zuur overging 4).

Windaus neemt aan, dat de splitsing bij de carbonylgroep, verkregen uit de $CH(OH)$ groep van het cholesterine, is opgetreden; de resultaten die Stein verkreeg bij de oxydatie van het chloorcholestanon 5) pleiten voor deze opvatting.

In deze stof toch is de hydroxylgroep van het cholesterine vastgelegd. Door oxydatie met rookend salpeterzuur kreeg hij er een chloorhoudend dicarbonzuur uit, dat met kaliloog gekookt in een oxyzuur, $C_{27}H_{44}O_5$, overging, en dit weer door oxydatie

1) Ber. 36. 3756 (1903).

2) Ber. 37. 2027 (1904).

3) Ber. 32. 3625 (1899); 33. 124. 858 (1900).

4) Het di-zuur geeft een anhydride; op grond daarvan neemt Windaus aan, dat de carboxylgroepen op de 1.4 of 1.5 plaats staan en daar het oxyketocarbonsuur bij gewone temperatuur geen lacton geeft, en dit dus geen γ -oxyzuur kan zijn, sluit hij voor de carboxylgroepen de 1-4 plaats uit en meent hij dat dus een pentamethyleenring is opengegaan.

Stein, Diss. S. 31, merkt op dat Voegman, Diss. Groningen 1903 aantoonde, dat ook hogere twee-basische zuren, dan glutaarzuur nog anhydriden kunnen geven; dit in aanmerking nemende kan de openspringen ing dus een penta- of een hexamethyleenring zijn geweest.

In Ber. 37. 4753 beschrijft Windaus oxyzuren, verkregen uit een monobroomsubstitutieproduct van zijn diketocarbonsuur, waarvan hij naar analogie bij het bromeren van ketozuren aanneemt, dat het broom op de orthoplats ten opzichte van de carbonylgroep zit; door ijszuren met zoutzuur splitst het gebromeerde ketodicarbonzuur, $C_{27}H_{41}O_3Br$, gemakkelijk broomwaterstof af en er ontstaat een lactonzuur van een oxyketocarbonsuur, $C_{27}H_{43}O_4$; afgescheiden uit zijn natriumzout gaat dit weer in zijn lacton over; door verhitten met kaliloog gaat dit lactonzuur in een isomeer oxyzuur over, dat geen lacton geeft; ditzelfde zuur ontstaat direct uit het broomproduct als hij dit met kaliloog verhit.

Daar uit het broomketodicarbonzuur een lactonzuur ontstaat zit het broom ten opzichte van één van de carboxylgroepen op de γ - of δ -plaats.

5) Diss. S. 52.

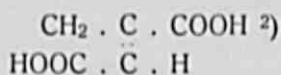
met chroomzuur in ijszijn in een ketodicarbonzuur, $C_{27}H_{42}O_5$, dat isomeer is met het ketodicarbonzuur van Windaus.

Er heeft dus in dit geval ringsplitsing plaats gehad, aan die carbonylgroep, welke ontstaan is uit de dubbele binding, door reductie van het nitrocholesterylnitraat.

Dit ketodicarbonzuur ging door verdere oxydatie over in een cholestaantetracarbonzuur, $C_{27}H_{42}O_8$. Dit is dus ontstaan door opening van een tweeden ring en wel van dien, waarin zich de hydroxylgroep van het cholesterine bevindt.

Diels en Abderhalden oxydeerden het cholesterine met alkalische broomloog ¹⁾ en verkregen een gekrystalliseerd zuur en wel een dicarbonzuur, $C_{27}H_{42}O_4$. Zij nemen aan, dat de ring bij de $CH(OH)$ groep van het cholesterine geopend werd, daar derivaten, waarin de hydroxyl-groep door acyleeren beschut is, door alkalische broomloog niet werden aangetast.

De dubbele binding, die in dit zuur dus nog zou moeten aanwezig zijn, konden zij, zooals ze zelf zeggen „niet einwandfrei feststellen”. Dat ze echter toch aanwezig kan zijn, houden zij vol, wijzende op volgende voorbeelden; cholesterine geeft een bestendig dibromide, cholestenon-dibromide is zeer onbestendig, bij genoemd zuur is de carbonylgroep overgegaan in de carboxyl-groep en is de dubbele binding niet meer aan te toonen, dus of door sterische hindernis of door de negativiteit van de carboxylgroep. Nemen we de mogelijkheid van samenhang tusschen het niet kunnen aantoonen van de dubbele binding en de carboxylgroep aan, dan wordt deze samenhang vooral plausibel, wanneer de dubbele binding α - β ten opzichte van de carboxylgroep zou staan; deze onderstelling doet nog meer naar voren treden de analogie, tusschen genoemd zuur en het mesaconzuur,



1) Ber. 36. 3177 (1903). 37. 3062 (1904).

2) Anschütz. Ber. 30. 2651 (1897). Hij toonde ook aan dat bij het veresteren eerst de secundaire carboxylgroep wordt aangegrepen.

dat evenals hun zuur, ook eerst een zuren ester geeft; tevens wijzen zij er op, dat Brühl¹⁾ vond, dat bij het campherzuur de tertiair gebonden carboxylgroep hardnekkig weerstand biedt aan het veresteren; de di-ester, evenals bij hun dicarbonzuur, slechts uit het zilverzout van den monoester met alkyljodide kan verkregen worden.

Staat de dubbele binding α - β ten opzichte van de carboxylgroep, dan is het ook mogelijk, dat ze α - β ten opzichte van de hydroxylgroep in het cholesterine zelf staat. Diels en Abderhalden vonden behalve het gewone oxim van cholestenon, nog een tweede niet geheel zuiver product, dat een additieproduct scheen te zijn van hydroxylamine aan de dubbele binding. De vorming van dergelijke additie-producten is een karakteristiek verschijnsel bij α - β -onverzadigde cyclische ketonen.

Op bladz. 43 van zijn dissertatie bespreekt Stein de plaats van de dubbele binding ten opzichte van de hydroxylgroep.

Den α - β -stand acht hij niet waarschijnlijk, daar cholesterine met Hübl's jodiumoplossing kan getitreerd worden, wat bij andere α - β -onverzadigde alcoholen en zuren²⁾ niet het geval is. Verder merkt hij op, dat het zuur van Diels en Abderhalden zes uur met kaliloog is geschud, waardoor β - γ onverzadigde zuren grootendeels in α - β onverzadigde zuren overgaan en ook, dat het hydroxyl-amineadditieproduct niet zuiver werd geïsoleerd. Uit het feit, dat Windaus (zie noot bladz. 14) uit zijn ketodicarbonzuur een monobroomsuïstitutieproduct kreeg, hetwelk broom op de orthoplaats ten opzichte van de carbonylgroep en op de γ - of misschien δ -plaats ten opzichte van een der carboxylgroepen heeft; dat verder de carbonylgroep, waarnaast het broomatoom zou staan, uit de dubbele binding is ontstaan en de twee carbonylgroepen, door splitsing van een ring op de plaats, waar zich de secundaire hydroxylgroep van het cholesterine bevond, zijn gekomen, besluit hij: „Es wird sich also

1) Ber. 25. 1796 (1892).

2) Gomberg. Ber. 35. 1840 (1902).

Fulda. Monatsh. für Chem. 20. 711 (1899).

beim Cholesterin, wenn man alle Möglichkeiten in Betracht zieht, um einen γ - δ , δ - ε oder ε - ζ ungesättigten Alkohol handeln".

Behalve, dat deze bewijsvoering niet heel streng is, wijzen de laatste verhandelingen van Windaus¹⁾ er op, dat de verklaring der gevonden feiten bij het cholesterine nog veel ingewikkelder is, dan ze reeds scheen te zijn. In een aanmerking op bladz. 38 van zijn dissertatie zegt Stein „Die hier gezogenen Schlussfolgerungen müssten eingeschränkt werden, falls es sich herausstellte, dass beim Übergang des Cholesterins in Chlorcholestanon eine intramolekulare Umlagerung oder intermediär eine Verschiebung der Doppelbindung stattfindet".

Inderdaad schijnt er iets van dien aard bij het cholesterine op te treden.

Om de quaestie van den relatieven stand van de dubbele binding uit te maken, hebben Windaus²⁾ en Diels en Abderhalden³⁾ in den laatsten tijd reductieproeven met cholesterine en cholestenon gedaan. Terwijl de resultaten van Windaus tegen den α - β -stand pleitten, spraken de uitkomsten van Diels en Abderhalden juist er voor.

Daarom wilde Windaus dit vraagstuk langs een anderen weg oplossen n.l. door oxydatie en wel moest hij omstandigheden kiezen, waaronder een intramoleculaire omzetting als uitgesloten kon beschouwd worden; volgens Tiemann en Semmler⁴⁾ is een neutrale kaliumpermanganaatoplossing zulk een reagens.

Hij behandelde nu cholestenon met dit oxydatiemiddel⁵⁾ en kreeg behalve een geringe hoeveelheid van een monocarbonzuur, $C_{27}H_{44}O_4$, als hoofdproduct een verzadigd ketomonocarbonzuur, $C_{26}H_{42}O_3$, dat door verdere oxydatie in een tricarbonzuur, $C_{26}H_{42}O_6$, kan veranderd worden. Dit laatste

1) Ber. 39. 2008, 2249 (1906).

2) Ber. 39. 518 (1906).

3) Ber. 39. 884 (1906).

4) Ber. 28. 1345 (1895).

5) Ber. 39. 2008 (1906).

proces is eenvoudig door openspringen van een ring met de carbonylgroep te verklaren. Het feit, dat er een verzadigd monocarbonzuur met één koolstofatoom minder dan cholesterine ontstond, is alléén te verklaren, als men aanneemt, dat het cholestenon als eindstandige groep heeft $\text{CH}=\text{CH}_2$, die dan bij de oxydatie met kaliumpermanganaat onder koolzuurafsplitsing in carboxyl veranderd wordt. Hij zegt zelf, dat, op grond van het hooge moleculairgewicht en de moeilijkheid der elementairanalyses van cholesterine-derivaten, deze beschouwingen, hoewel vrij waarschijnlijk, toch niet geheel zeker zijn.

Is dus deze interpretatie goed, dan moet zich de dubbele binding van cholestenon in een open keten bevinden, terwijl de carbonylgroep van het cholestanon-ol, die uit de dubbele binding ontstaat, cyclisch gebonden is.

Dus of bij de vorming van cholestenon of bij die van cholestanon-ol schijnt een omzetting of bindingsverschuiving op te treden.

Reeds vroeger werd vermeld, dat Windaus vond, dat oxycholestenon als een diketon moet opgevat worden.

Bij de oxydatie¹⁾ van cholesterine met het mengsel van Kiliani ontstaat o. m. deze stof. Uit de zure oxydatieproducten kon hij een gekrystalliseerd zuur krijgen, dat identiek bleek te zijn met het tetracarbonzuur, door Diels en Abderhalden uit cholesterine met alkalische broomloog verkregen.

Door reductie van het oxycholestenon met zinkstof op 180° kreeg hij er een stof uit, die cholestaandion bleek te zijn. Deze reductie ging glad met azijnzuur en zinkstof. Daar de dubbelbinding zoo gemakkelijk gereduceerd wordt, is het niet twijfelachtig, dat ze minstens ten opzichte van één der beide ketogroepen op de α - β -plaats staat. Het is namelijk opmerkelijk, dat juist α - β -onverzadigde ketonen van de aromatische en hydroaromatische reeks zeer gemakkelijk waterstof aan de dubbele

1) Ber. 39. 2249 (1906).

binding opnemen, en de carbonylgroep daarentegen moeilijk gereduceerd wordt ¹⁾.

Een α - β -onverzadigd keton is op te vatten, als een geconjugeerd systeem, en ook deze worden gemakkelijk gereduceerd.

Het oxycholestenon geeft met broom een dibroomadditieproduct, dat dezelfde stof bleek te zijn als het dibroomsubstitutieproduct, verkregen uit cholestaandion ²⁾.

Deze twee broomatomen, die aan een dubbelbinding gedeeld zijn, zitten aan twee naast elkaar staande koolstofatomen, anderzijds staat elk waarschijnlijk op de orthoplaats ten opzichte van één ketogroep; hieraan kan voor het dibromide slechts een formuleering met de groep .CO . CH Br . CH Br . CO . voldoen; dus zou het oxycholestenon een onverzadigd 1.4 diketon, met de groep .CO.CH:CH.CO. zijn.

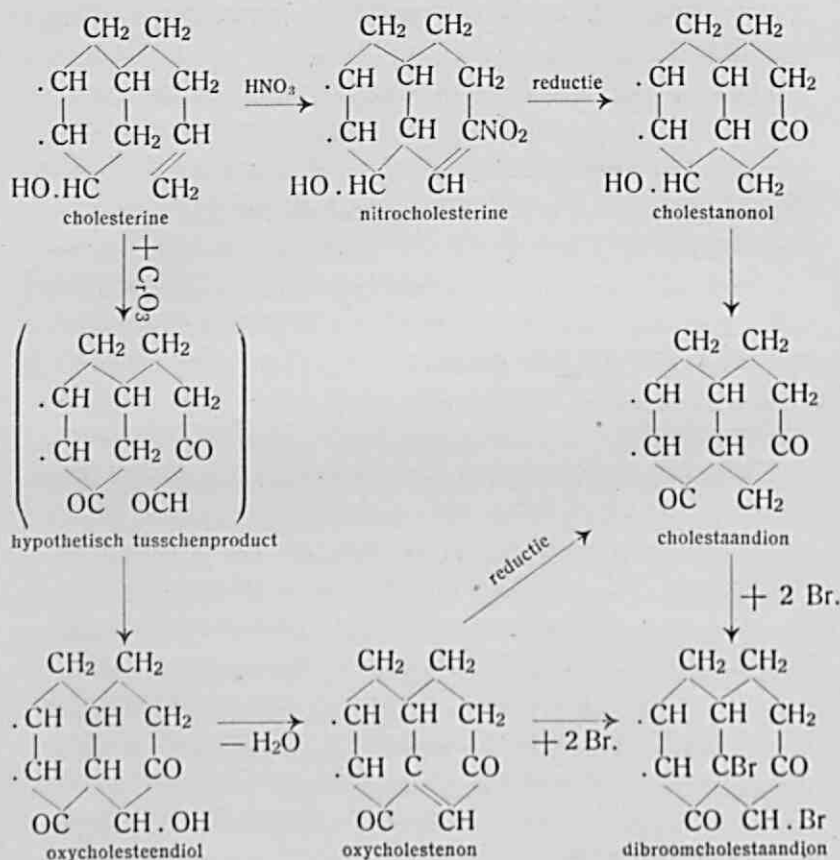
In een noot merkt hij op, dat men ook tot dezelfde voorstelling van den onderlingen stand van de ketogroepen komt, als men voor de enolvorm van het oxycholestenon de formuleering CH:C(OH).CH:CH aanneemt, waardoor een geconjugeerd systeem is ontstaan en men dan een broomadditie op de 1.4 plaats voor mogelijk houdt. Voor het dibromide ontstaat dan echter een formuleering, die in strijd is met den eisch, dat de broomatomen aan twee naast elkaar staande koolstofatomen zouden moeten staan.

Ook het β -oxycholestanol-acetaat bleek een carbonylgroep te bevatten.

Tenslotte bespreekt Windaus hoe de overgang van cholesterine in oxycholestenon moet voorgesteld worden en geeft hij hiervan de volgende schematische voorstelling, waarbij hij zeer terecht opmerkt, dat een bewijs, dat cholestenon en cholesterine, hetzelfde koolstofskelet bevatten, zeer gewenscht is.

1) Harries. Liebigs Annalen. 330. 212 (1904).

2) Ber. 37. 2031 (1904).



Het vraagstuk van de structuur van het cholesterine is dus, ondanks de vele en fraaie onderzoekingen, nog verre van opgehelderd.

Isocholesterine.

Deze stof werd door Schulze¹⁾ naast cholesterine in het wolvet gevonden; door benzoyleren van het ruw-product en omkrystalliseeren der benzoaten uit aceton, kreeg hij het iso-

1) J. t. pr. Chem. 7. 163 (1873); [3] 25. 458 (1882).

Ber. 5. 1075 (1872); 6. 251 (1873); 7. 570 (1874); 31. 1200 (1898).

cholesterinebenzooat, als fijne naalden, naast de blaadjes van cholesterinebenzooat. Door slibben scheidde hij ze van elkaar en na omkrystalliseeren, smolt het isocholesterinebenzooat bij 194-195°; door verzeepen kreeg hij hieruit het isocholesterine smp. 138-138°,5.

Verder werd er ook nog het stearaat, smp. 72°, van gemaakt; het acetaat kon hij niet krystallijn krijgen.

Het isocholesterine is rechtsdraaiend, $[\alpha]_D = +60^\circ$, terwijl cholesterine links draait.

Schulze trachtte er, analoog met het cholesterylchloride, het isocholesterylchloride uit te maken; hij kreeg echter een harsachtig product.

Darmstaedter en Lifschütz¹⁾ onderzochten ook wolvet en vonden hierin een product, gedeeltelijk overeenkomend met isocholesterine; het geheel geeft den indruk, nog wel eens geverifieerd te mogen worden.

Later vond Ruppel²⁾ isocholesterine in het zalfachtige secreet op de huid van het foetus in den uterus, naast cholesterine. Hij scheidde ze ook volgens de methode van Schulze, over de benzoaten. Op grond van de analyses van het isocholesterine en zijn benzooat geeft Schulze het de formule $C_{26}H_{44}O$.

Koprosterine.

Bondzynsky³⁾ vond in de faeces van den mensch een stof, smp. 95-96°, verschillend van het cholesterine, die hij koprosterine noemde. Later onderzocht hij deze stof nader in gemeenschap met Humnicki⁴⁾.

Zij maakten er verschillende esters van; koprosterineacetaat, -propionaat, -benzooat, -cinnamaat, -broomacetaat en bovendien lieten zij aan het koprosterinecinnamaat nog twee atomen broom

1) Ber. 31. 98, 1122 (1896).

2) Ztschr. f. physiol. Chem. 21. 122 (1896).

3) Ber. 29. 476 (1896).

4) Ztschr. f. physiol. Chem. 22. 396 (1896).

addeeren en kregen zij aldus het koprosterinecinnamaatdibromide. Al deze stoffen werden geanalyseerd en op grond van de analyses gaven zij het koprosterine de formule $C_{27}H_{48}O$, aannemende, dat cholesterine de formule $C_{27}H_{46}O$ heeft.

Het koprosterine addeert geen broom, noch neemt het met de Hüblsche oplossing jodium op, terwijl cholesterine glad twee atomen broom addeert en met de Hüblsche oplossing te titreeren is.

Zij nemen aan, dat het koprosterine in den darm ontstaat door reductie van cholesterine, door rotting. Om dit te bewijzen werd een normalen man cholesterine met botervet gemengd dagelijks ingegeven; zij constateerden verbruik van het cholesterine en toeneming van de hoeveelheid koprosterine.

Bij honden gaat het cholesterine onveranderd door het lichaam. Bij een plantenetend dier, in casu een paard, vonden zij een ander lichaam, dat echter niet zoo nauwkeurig is onderzocht, als het koprosterine; zij noemden dit hippokoprosterine, smp. 74-75°. Uit slechts één analyse besluiten zij tot een formule $C_{27}H_{54}O$ of $C_{27}H_{56}O$; waaruit dus nog een verdere reductie van het cholesterine zou volgen. Dit is echter niet goed te rijmen met de laatste onderzoekingen over het cholesterine, daar deze er op wijzen, dat cholesterine één dubbele binding heeft en verder uit gehydrerde ringen schijnt te bestaan, die dan geen verdere reductie toelaten.

Het koprosterine draait rechts, $[\alpha]_D = +24^\circ$. Het hippokoprosterine heeft een zwakke rechtsdraaiing.

Door Müller¹⁾ werd de theorie, dat het koprosterine door de reduceerende werking van de darmrotting uit cholesterine ontstaat, nog nader bevestigd, daar hij bij melkdieet, waarbij een minimum van darmrotting plaats heeft, cholesterine en geen koprosterine in de faeces vond; daarentegen bij gemengd en vleeschdieet alléén koprosterine.

1) Ztschr. f. physiol. Chem. 29, 129 (1900).

Flint¹⁾ betwist den naam koprosterine, daar hij reeds in 1862 publicaties gedaan heeft over een stof, gevonden in de faeces, die hij stercorine noemde en die overeenkomt met het door B. en H. beschreven koprosterine.

In den laatsten tijd hebben Diels en Abderhalden²⁾ het cholesterine en het cholestenon met natrium en amyralcohol gereduceerd en daaruit twee isomeere gereduceerde cholesterinen gekregen en wel uit cholesterine het α -, uit cholestenon het β -cholestanol.

Het α -cholestanol begint bij 117-118° te sinteren, valt bij 124° samen en is eerst bij 126-127° geheel gesmolten; het α -cholestanolbenzooat sintert bij 126°, en smelt bij 128-129° daarentegen smelt het β -cholestanol scherp bij 142-143°. Zij meenen dat de alcohol, door reductie uit cholesterine verkregen, geheel verschillend is van koprosterine; in tegenstelling met Neuberger en Rauchwenger, die in het Salkowski-Festschrift S.279 (1904), een korte mededeeling deden over de reductie van cholesterine met natrium en amyralcohol, en een verbinding kregen, die zij met koprosterine identisch vermoedden.

Neuberger gaf daarna een nadere beschrijving van deze proeven³⁾ en het bleek, dat dit product α -cholestanol was; echter houdt hij toch een identiteit met koprosterine vol, daar hij bevond, dat zijn α -cholestanol rechts draaide en wel $[\alpha]_D = + 18,35$ en B. en H. voor koprosterine $[\alpha]_D = + 24^\circ$ vonden; bovendien kon hij een koprosterinepraeparaat, smeltend van 93-96°, door tweemaal omkrystalliseeren uit alcohol op 99-101° brengen.

D. en A. ontkennen hierop toch de identiteit van α -cholestanol met koprosterine, altijd als de opgaven van B. en H. goed zijn, daar deze onderzoekers toch een uitvoerig en nauw-

1) Ztschr. f. physiol. Chem. 23. 363 (1897). B. en H. beantwoordden dit stuk, Ztschr. f. physiol. Chem. 24. 305.

2) Ber. 39. 884 (1906).

3) Ber. 39. 1155 (1906).

keurig onderzoek van deze stof publiceerden en het verschil tusschen koprosterine en α -cholestanol te groot is.

Koprosterine smelt, zooals gezegd, bij 95-96°, zijn benzoaat smelt bij 114-115°, $[\alpha]_D$ bedraagt + 24°, terwijl het reeds door kouden absoluten alcohol wordt opgenomen.

α -Cholestanol smelt van 117° tot 127°, zijn benzoaat van 126° tot 129°, $[\alpha]_D$ bedraagt + 18°,35, terwijl het in de koude zeer weinig in absoluten alcohol oplosbaar is en in de hitte nog niet bijzonder gemakkelijk wordt opgelost.

We staan hier dus weer voor een geval, waarin bij oprakelen van vroegere onderzoekingen verwarring ontstaat.

Neuberg en Rauchwenger, en Diels en Abderhalden vinden langs chemischen weg uit cholesterine een vrijwel identisch lichaam (het onscherpe smeltpunt doet de vraag opkomen, is deze stof wel een zuiver chemisch individu?); B. en H. vinden een lichaam in de natuur, dat zij uiterst nauwgezet beschreven hebben, alle analyses stemmen bijzonder goed overeen en er zijn geen aanwijzingen, dat hun koprosterine een onzuivere stof zou zijn.

Te recht zeggen dus D. en A.: het α -cholestanol is *niet* identisch met het door B. en H. beschreven koprosterine.

Neen, zeggen Neuberg en Rauchwenger: het α -cholestanol en koprosterine zijn *wel* identisch, want het draaiend vermogen verschilt weinig en is voor beiden rechts, terwijl cholesterine links draait en door slechts tweemaal omkrystalliseeren konden wij het koprosterinesmeltpunt 5° verhoogen, dus is dit verontreinigd α -cholestanol.

Wat is nu waar? Dat koprosterine een onzuivere stof is? Een nauwkeurig nader onderzoek zal dit moeten uitmaken.

1) Ber. 39. 1371 (1906).

HOOFDSTUK II.

Phytosterinen.

Tot deze groep moeten dus alle cholesterineachtige lichamen, in het plantenrijk gevonden, gerekend worden.

Beneke ¹⁾ vond in erwten een stof, die hij voor cholesterine hield. Hesse ²⁾ wees er op, dat het cholesterine, gevonden in planten, in casu in calabarboonen, niet identisch is met cholesterine. Hij gaf deze stof den naam van phytosterine.

Ook dit lichaam komt zeer verspreid voor, echter vindt men veelal verschillende smeltpunten en $[\alpha]_D$'s voor deze stof, uit verschillende planten verkregen, opgegeven; ook zijn er enkele stoffen onder verschillende namen, b.v. sitosterine en hydrocarotine beschreven, die hoogstwaarschijnlijk niets anders zijn dan phytosterine.

Het phytosterine geeft bij analyse dezelfde uitkomsten, als het cholesterine, echter verschilt het in smeltpunt en draaiend vermogen en ook in zijn esters van het cholesterine. Terwijl bij de meeste cholesterine-esters vloeibare krystallen zijn gevonden, geeft volgens dr. Jaeger, Koninkl. Akad. v. Wet. 1906, blz. 11 slechts phytosteryl-norm-valeraat vloeibare krystallen.

Heel veel chemisch is er over het phytosterine niet gewerkt. Men heeft zich veelal vergenoegd met het afscheiden van deze stof uit de planten en soms nog een of meer esters beschreven.

Burian heeft het sitosterine ³⁾, verkregen uit het vet van tarwe en gerst, nauwkeuriger bestudeerd.

Hij vond, dat het in zwavelkoolstof ongeveer twee moleculen

1) Liebigs Annalen, **122**, 249 (1862).

2) Liebigs Annalen, **192**, 175 (1878).

3) Burian, Monatsh. f. Chem. **18**, 551 (1897).

Ritter, Ztschr. f. physiol. Chem. **34**, 461 (1901).

broom verbruikt. Van het acetaat vond hij een dibroomadditieproduct en met phosphor-pentachloride kreeg hij sitosterylchloride, dat met natrium en amylalcohol sitosteen gaf, waarvan hij een dibromide kreeg.

Dus hier evenals bij cholesterine, behalve dezelfde empirische samenstelling en analoog gedrag, ook een dubbele binding geconstateerd. Hierop wijst ook Reinitzer, die uit hydrocarotine ¹⁾ met broom een weinig dibromide kreeg.

Behalve het typische phytosterine, zijn er nog legio analoge stoffen in onderaardsche of bovenaardsche deelen van planten, in zaden of zaadchillen en in secreten van boomen of planten gevonden, die hetzij zuiver of onzuiver, in alle gevallen geheel van het phytosterine verschillen, in empirische samenstelling, in smeltpunt en in draaiend vermogen, dat zoowel rechts als links gevonden wordt.

Zoo vonden b.v. Schulze en Barbieri ²⁾ in zaden en cotyledonen van gele lupinen het gewone phytosterine, smp. 136—137°; $[\alpha]_D = -36^{\circ},4$; in de wortels en het hypocotyle lid der kiemen, een stof, die zij caulosterine noemden, smp. 158—159°; $[\alpha]_D = -49^{\circ},6$.

Tanret ³⁾ vond in moederkoorn een stof, met dezelfde empirische samenstelling als phytosterine, die hij ergosterine noemde, welke, evenals phytosterine in blaadjes met kristalwater krystalliseerde, echter bij 154° smolt, terwijl $[\alpha]_D = -114^{\circ}$ bedroeg. Bij staan aan de lucht, sneller op 100°, wordt het ergosterine geel, dus is het eenigszins onbestendig. Het geeft ook kleurreacties verschillend van die van cholesterine en phytosterine.

Gérard ⁴⁾ zegt, dat de phytosterinen uit de phanerogamen en de cryptogamen tot twee groepen behooren en wel:

- 1) Reinitzer, *Monatsh. f. Chem.* 7. 597 (1886).
Husemann. *Liebigs Annalen.* 117. 200 (1861).
Arnaud. *Comptes Rendus.* 102. 1319 (1886).
- 2) *J. f. pr. Chem.* [2] 25. 159. (1882).
- 3) *J. pharm. chem.* [5] 19. 225 (1889).
Comptes rendus. 108. 98 (1889).
Annales de chim. et phys. [6] 20. 289 (1890).
- 4) *Comptes rendus.* 114. 1544 (1892).

1^e die van het phytosterine van Hesse,

2^e die van het ergosterine van Tanret.

Zoo vond hij in de biergist een stof, smp. 135-136°, echter met $[\alpha]_D = -105^\circ$ en in andere lagere planten ¹⁾ kleinere hoeveelheden van dergelijke stoffen. Deze lichamen geven de kleurreacties van het ergosterine en zijn ook onbestendig aan de lucht. ²⁾ Tot deze groep rekt hij ook het paracholesterine van Reinke en Rodewald ³⁾ uit protoplasma van *Aethalium septicum*. Het smeltpunt is 134-134,5 en $[\alpha]_D = -28^\circ$. Terwijl deze gegevens, als ook de empirische samenstelling nog al overeenkomen met die van het phytosterine, verschilt het smeltpunt van het benzoaat, 127-128°, aanmerkelijk met dat van phytosterine-benzoaat, 145°. Ook Hesse ⁴⁾ meent, op grond van kleurreacties, dat het paracholesterine niet identiek is met phytosterine. Eveneens zouden dan tot deze groep de gistcholesterinen van Hinsberg en Roos ⁵⁾ moeten behooren.

Door Hesse werden een aantal stoffen, zooals quebrachol in bast van de witte quebracho ⁶⁾, cupreol en cinchol in chinabast ⁷⁾ gevonden, die hij de formule $C_{20}H_{34}O$ geeft; afgezien van het feit, dat deze formule, alléén steunend op de analyses van deze stoffen en eenige esters, volstrekt niet zeker is, schijnt ook de individualiteit van elk dezer stoffen zoo zeker niet; er wordt niet vermeld of de smeltpunten van hunne mengsels bepaald zijn, terwijl ze in alle opzichten slechts weinig onderling en van phytosterine verschillen. Eveneens vond Liebermann ⁸⁾

1) *J. pharm. chim.* [6] 1. 601 (1895); [5] 21. 408 (1890).

Comptes rendus. 121. 723 (1896).

2) De onbestendigheid dezer stoffen is slechts relatief, daar Schulze en Winterstein *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 43. 316 vonden, dat zonlicht cholesterine geel kleurt en het smeltpunt verlaagt.

3) *Liebigs Annalen.* 207. 229 (1881).

4) *Liebigs Annalen.* 211. 282 (1882).

5) *Ztschr. f. physiol. Chem.* 38. 12 (1903).

Nishimura. *Arch. f. Hyg.* 18. 330, zocht ook naar cholesterine in gist; hij kon het slechts met de Liebermann'sche reactie aantoonen.

6) *Liebigs Annalen.* 211. 272 (1882).

7) *Liebigs Annalen.* 228. 288 (1885).

8) *Ber.* 17. 869 (1884); 18. 1803 (1885).

in chinovinhars een stof, die hij cholestol noemde en die volgens Hesse identisch is met cinchol. Ook de analyses van cholestol doen Liebermann aan $C_{20}H_{34}O$ denken, terwijl hij zegt, dat het benzoaat door zijn uiterlijk en analyses, veel op cholesterinebenzoaat (phytosterine-benzoaat?) gelijkjt.

Neemt men nu in aanmerking, dat ook Likiernik en Sack een te laag koolstofgehalte voor lupeol vonden (blz. 2), echter hun analyses van lupeolbenzoaat een te hoog koolstofgehalte gaven, berekend op de door hen aangenomen formule, dan zou men hieruit wel kunnen besluiten, dat het vooral de alcoholen zijn van de cholesterinegroep, die moeilijk te analyseren zijn; en dan is het dus niet onmogelijk, dat bij nader onderzoek deze stoffen allen identisch met phytosterine zijn ¹⁾.

Zeer verspreid komen ook de amyrienen voor. Door Vesterberg ²⁾ werd aangetoond, dat het amyrine, hetwelk door vroegere ³⁾ onderzoekers als een enkelvoudige stof was beschreven, uit twee verschillende stoffen, het α -amyrine, smp. 183°, en het β -amyrine, smp. 195°, bestaat. Daarna zijn deze stoffen ook door anderen gevonden.

Tschirch ⁴⁾ vond in gemeenschap met anderen α - en β -amyrine in de hars uit Protium carana en verschillende andere elimisoorten, Hesse ⁵⁾ vond palmityl- β -amyrine in cocabladeren, v. Romburgh ⁶⁾ vond β -amyrineacetaat in de guttapercha van Payena Leerjii. Deze laatste stof werd door mij in een bresk, waarin ook het α -amyrine voorkomt, gevonden, terwijl ik aantoonde, dat de stof, beschreven door Tschirch ⁷⁾ als β -balalabaan, gevonden in balata, ook β -amyrineacetaat was.

Vesterberg heeft het α - en β -amyrine nauwgezet onder-

1) Jowett, Central-Blatt 1905. I. 383 beschrijft een stof, die hij rhamnol noemt, $C_{20}H_{34}O$, die volgens hem misschien identisch is met quebrachol.

2) Ber. 20. 1242, 3201 (1887); 23. 3186 (1890); 24. 3834, 3836 (1891).

3) Vesterberg geeft Ber. 20. 1242 (1887), de oudere litteratuur op.

4) Arch. der Pharm. 241. 149 (1903); 240. 305 (1902); 242. 117, 348, 352 (1904).

5) Liebigs Annalen. 271. 214 (1892).

6) Ber. 37. 3443 (1904); Koninkl. Akad. v. Wet. 1905. 495.

7) Arch. der Pharm. 243. 358 (1905).

zocht. Uit α - en β -amyrine, $C_{30}H_{50}O$, met petroleumaether en één molecule PCl_5 kreeg hij gekrystalliseerde koolwaterstoffen $C_{30}H_{48}$; deze zijn, evenals de amyrienen zelf, rechtsdraaiend; met P_2O_5 kreeg hij uit α -amyrine een linksdraaiende koolwaterstof, $C_{30}H_{48}$.

Uit α - en β -amyrineacetaat kreeg hij bij inwerking van broom onder broomwaterstofontwikkeling, monobroomsuubstitutieproducten, die verzeept, monobroom- α -en- β -amyrine gaven. (Het broom- β -amyrine kon hij niet gekrystalliseerd krijgen).

Hij geeft op, dat broom- β -amyrineacetaat in warme ligroïne tamelijk oplosbaar, broom- α -amyrine bijna onoplosbaar is en ze aldus te scheiden zijn.

Tschirch en Cremer¹⁾ vonden, dat ze beide ongeveer gelijk oplosbaar waren in ligroïne (ligroïne is een mengsel, dus is deze tegenspraak zeer goed mogelijk), eveneens geven zij op, dat ze niet, evenals Vesterberg, het α - en β -amyrine over de acetaten konden scheiden, en tot zuiver α - en β -amyrine zijn gekomen, door omkrystalliseeren der benzoëten.

Vesterberg oxydeerde het α - en β -amyrine met chroom-zuur in ijsazijn en kreeg aldus α - en β -amyron, $C_{30}H_{48}O$.

Door oxydatie van het α -amyrineacetaat kreeg hij een oxy- α -amyrineacetaat, dat weer verzeept, oxy- α -amyrine gaf. Uit β -amyrineacetaat kon hij op deze manier geen product vrij van uitgangsmateriaal krijgen.

Het oxy- α -amyrineacetaat liet zich niet acetyleeren, dus was er geen hydroxylgroep in aan te toonen, evenmin een carbonylgroep; daarom neemt hij een aetherbinding aan.

Tschirch en Saa1²⁾ oxydeerden amyrine in ijsazijn met kaliumpermanganaat en verkregen een inactief lichaam, dat er uitzag als amyrine en bij 126-127° smolt, dit was een gekrystalliseerd zuur, $C_{29}H_{47}COOH$, dat zij amyrinezuur noemden;

1) Arch. der Pharm. 240. 305 (1902).

2) Arch. der Pharm. 242. 352 (1904).

volgens hen is dit zuur dus ontstaan, door oxydatie van de eindstandige groep CH_2OH van het amyryne tot COOH .

Vreemd is het, dat zij het mengsel van α - en β -amyryne schijnen geoxydeerd te hebben, daar zij onderscheiden α - en β -amyryne, en amyryne, het ongescheiden mengsel. Door inwerking van sterk salpeterzuur op amyryne kregen zij oxaalzuur en pikrinezuur.

J. Marek ¹⁾ beschrijft een stof uit het melksap van *Asclepias syriaca*, die volgens de gegevens niets anders dan β -amyryne-acetaat kan zijn. Hij vond n.l. na herhaald omkrystalliseeren een stof, die smolt bij $239\text{--}240^\circ$, door verzeepen kreeg hij hieruit azijnzuur en een bij $192\text{--}193^\circ$ smeltenden alcohol, $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$, waarvan het benzoaat bij $229\text{--}230^\circ$ smolt, terwijl Vesterberg voor het smeltpunt van β -amyryne, β -amyryneacetaat en -benzoaat opgeeft resp., $193\text{--}194^\circ$, 235° en 230° .

Ongetwijfeld is deze stof, die door Marek nauwkeurig beschreven is, en die hij voorloopig geen definitieven naam wilde geven β -amyryneacetaat geweest.

Onder meer kreeg hij een stof, met een smeltpunt $215\text{--}216^\circ$, $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_2$, die het butyraat van een alcohol $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}$ bleek te zijn; het smeltpunt van dezen alcohol was $180\text{--}181^\circ$, dit stemt, evenals de samenstelling, met het α -amyryne overeen; Vesterberg geeft als smeltpunt voor α -amyryne 183° op. Wat betreft het verschil in formule $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}$ en $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$; dit is van geen beteekenis, daar een verschil van een of meerdere CH_2 's weinig verschil in het koolstof- en waterstof-gehalte eischt, b.v.

ber. $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$	ber. $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$	ber. $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}$
C. 84,43	C. 84,38	C. 84,35
H. 11,82	H. 11,73	H. 11,64

Geacetyleerd gaf deze stof een acetaat met een smeltpunt, $201\text{--}202^\circ$, dat als het butyraat krystalliseerde; dit waren witte bloemkoolachtige aggregaten, wat wel wijst op een nog niet

1) J. f. pr. Chem. 68. 449 (1903).

zuiver zijn van de stof, terwijl het smeltpunt overeenkomt met het smeltpunt, dat Vesterberg vond, als hij het amyryne, dus een mengsel van α - en β -amyryne, acetylerde n.l. 200°. Mogelijk is deze stof dus verontreinigd α -amyryne.

Gegeven dus het feit, dat α - en β -amyryne verspreid voorkomen en mengsels gemakkelijk tot vergissing aanleiding kunnen geven, is het niet onwaarschijnlijk, dat er stoffen als chemische individuen zijn beschreven, die in de buurt van 175° smelten en wier analysecijfers ook op een samenstelling als van amyryne wijzen, die nog wel eens op α - en β -amyryne mogen onderzocht worden.

Zoo beschrijven Stenhouse en Groves ¹⁾ een stof icacine uit de hars van *Icaca heptaphylla* Aubl. met een smeltpunt 175° en een formule C₄₆H₇₆O; volgens Tschirch is deze hars wel amyrynehoudend, echter is deze stof „allerdings” niet identisch met amyryne; dit is echter mijns inziens nog zoo zeker niet, daar die formule C₄₆H₇₆O steunt op één analyse.

Warden ²⁾ vond in wortels van *Hygrophylla spinosa* b.v. een alcohol, die zacht werd bij 175° en bij 184° smolt, en dien hij volgens analyse de formule C₂₆H₄₄O gaf.

Baup ³⁾ vond in hars van *Arbol-a-brea* een stof breïne, smeltpunt 187°, die in rhombische prisma's krystalliseerde. Kan deze stof geen β -amyryne zijn?

Andrew More ⁴⁾ beschrijft een alcohol, uit de hars van *Dacryodes hexandra*, met een smeltpunt 166—167° als witte naalden en een formule C₂₅H₄₄O. Door acetyleren kreeg hij een product, dat in blaadjes krystalliseerde en bij 200° smolt, terwijl Vesterberg opgeeft, dat het mengsel van α - en β -amyryne, waarvoor Baup een smeltpunt van 174° vond, Buri 177°, geacetyleerd, in dunne blaadjes krystalliseerde en bij 200° smolt.

1) Liebigs Annalen. 180. 253, (1876).

2) Pharm. J. Tr. [3]. 22. 1070 (1892).

3) Jahresb. 1851. 528.

4) J. chem. Soc. 75. 719 (1892).

Marino Zuco¹⁾ vond in insectenpoeder een stof, die hij als een homoloog van cholesterine beschrijft. Ruw smolt deze bij 170—176°, geacetyleerd, kreeg hij hieruit een stof, die in blaadjes krystalliseerde, smp. 223°; door verzeepen kreeg hij hieruit een alcohol, C₂₈H₄₈O, met een smelpunt 183°. Dit alles doet sterk aan α -amyrine denken. Door benzoyleren echter van het ruwe product, dat dus een onzuiver praeparaat was, kreeg hij een benzoaat, dat in kleine naalden krystalliseerde, met een satijnglans en bij 246° onder ontleding smolt. Dit stemt niet overeen met het α -amyrinebenzoaat, dat bij 192° smelt. Echter zou het kunnen zijn, dat evenals ik naast α - en β -amyrine lupeol vond, en wel door benzoyleren van het mengsel en herhaald omkrystalliseeren het lupeolbenzoaat overhield, Zuco hier in hetzelfde geval verkeerde en hij dan onzuiver lupeolbenzoaat in handen had, vooral daar ik ook bij praeparaten, die bij ongeveer 240 à 250° smolten een satijnglans waarnam, terwijl het zeer opmerkelijk is, dat Zuco schrijft, dat de alcohol uit het acetaat verkregen 0,5 à 0,4% koolstof minder gaf dan die uit het benzoaat, en ik ook voor lupeol 0,3 à 0,4% hooger koolstofgehalte vond, dan voor α -amyrine.

Kiliarishars²⁾ kreeg uit antiarishars lange, zijdeglanzende naalden, smeltpunt 173°,5, bij analyse vond hij 84,75% C en 10,57% H, terwijl voor C₃₀H₅₀O, de formule voor amyrine, berekend wordt 84,51% C en 11,74% H. Ludwig en de Vrij vonden voor deze stof echter gemiddeld 83,86% C en 11,83% H. De vraag, was dit soms onzuiver α -amyrine of een mengsel van α - en β -amyrine, is dus niet ongerechtigd?

Hetzelfde kan gezegd worden van den alcohol van Personne³⁾ uit vogellijm verkregen, die volgens analyse 83,36% C en 12,20% H bevatte en bij 175° smolt, terwijl het acetaat bij 204—206° smolt.

1) Gazz. Chim. 19. 208 (1889).

2) Arch. der Pharm. 234. 438 (1896).

3) Comptes rendus. 98. 1586 (1884).

Divers en Kawakita ¹⁾ vonden in Japansche vogellijm o. m. een alcohol, smeltend bij 172°, die, geanalyseerd, gaf 83,05% C en 11,92% H.

Ook het chironol van Tschirch en Bauer ²⁾, verkregen uit oppoponax schijnt me toe nog wel eens nauwkeurig hierop te mogen worden onderzocht. Het krystalliseert in lange, zijdeglanzende naalden en smelt bij 176°, terwijl het bij 173° week wordt. Zij geven het de formule $C_{28}H_{48}O$. Het acetaat smelt bij 196°; dit krystalliseert in naalden, terwijl het mengsel van α - en β -amyrine, geacetyleerd, in blaadjes krystalliseert; het benzoaat smelt bij 188° en krystalliseert in blaadjes, terwijl het α -amyrinebenzoaat, dat bij 192° smelt, in naalden krystalliseert.

Wat betreft het niet overeenkomen in uiterlijken krystalvorm, daaraan moet niet te veel waarde worden gehecht, zoolang de krystallen niet krystallographisch zijn onderzocht, daar door meerdere zuivering, de uiterlijke krystalvorm nog al kan veranderen. Tevens mag er wel eens op gewezen worden, dat, evenals Tschirch doet bij zijn onderzoek naar stoffen uit harsen en secreten, omkrystalliseeren tot de krystallen onder het microscoop een „*einheitliches Bild*” geven, volstrekt nog geen zekerheid geeft, dat men dan met één zuivere stof te doen heeft. Bij mijn onderzoek kreeg ik meermalen mooie, „*einheitliche*” krystallen, die mengsels bleken te zijn, wat, als we de mogelijkheid van mengkrystallen bij verwante stoffen uit natuurproducten in aanmerking nemen, verklaarbaar is.

Het amyrine komt in kleurreacties niet geheel overeen met het cholesterine, wel met andere lichamen, waaronder lupeol. Hesse meent, dat deze stoffen daarom niet tot de cholesterineachtige lichamen behooren en hij slaat een groep van amyrienen voor. Zooals ik reeds gezegd heb, kan slechts een nader onderzoek naar de structuur van al deze lichamen licht verschaffen.

1) J. chem. Soc. 53. 274 (1888).

2) Arch. der Pharm. 233. 233 (1895).

Evenals het amyryne, schijnt ook het *lupeol* zeer verspreid voor te komen.

Het is het eerst gevonden door Likiernik ¹⁾ in de schillen van lupinezaden, vandaar de naam *lupeol*, later door Sack ²⁾ in den bast van *Roucheria Griffithiana* en door v. Romburgh ³⁾ in de hars van verschillende getahpertja-soorten, waarin het als cinnamaat voorkomt; deze vermoedde, dat het krystalalbaar van Tschirch ⁴⁾ ook *lupeolcinnamaat* was, wat bij vergelijking dezer stoffen waar bleek te zijn, waardoor dus de geheele speculatieve krystalalbaarformuletheorie verviel.

Als derde stof in de bresk, waarin het misschien als acetaat voorkomt, vond ik ook *lupeol*.

Ten slotte nog enkele woorden over eenige stoffen, die meerdere zuurstofatomen in het molecule hebben, hetzij als hydroxylgroepen, hetzij als aetherzuurstof.

Deze stoffen vertoonen ook de eigenaardige kleurreacties van cholesterine en amyryne en worden op grond hiervan onder deze groepen ondergebracht. Er is evenveel voor, als tegen te zeggen, eenvoudig, omdat we er nog te weinig van af weten. Zeker is er echter geen reden om b.v. een stof als onocol ⁵⁾, waarvoor Thoms de formule $C_{26}H_{42}(OH)_2$ geeft en dat zich, voor zoover het onderzocht is, gedraagt als de andere cholesterineachtige lichamen, er niet toe te rekenen. Door oxydatie kreeg hij er het onoketon uit. Sterkere oxydatie gaf hem zure producten, evenals Hemmelmayr ⁶⁾. Deze zuren werden echter niet krystallijn verkregen.

Een dergelijke stof is waarschijnlijk α -lactuceryl ⁷⁾, dat vol-

1) Ztschr. f. physiol. Chem. 15. 415 (1891); Schulze Ztschr. f. physiol. Chem. 41. 474 (1904).

2) Sack. Diss. Göttingen. 1901.

3) Ber. 37. 3440 (1904). Versl. Kon. Akad. v. Wet. 1905. 120.

4) Arch. der Pharm. 241. 633 (1903).

5) Ber. 29. 2985 (1896).

6) Monatsh. f. Chem. 27. 181 (1906).

7) Hesse. Liebigs Annalen. 234. 243 (1886); 244. 268 (1888).

Kassner. Liebigs Annalen. 238. 220 (1887).

gens Hesse ook twee hydroxylgroepen heeft en waaraan hij de formule $C_{35}H_{58}(OH)_2$ toekent, en het arnidiol dat volgens Klöbb¹⁾ de formule $C_{28}H_{44}(OH)_2$ heeft.

Ook urson en vitine worden steeds bij de phytosterinen genoemd.

Urson, door Gintl²⁾ gevonden in de blaren van den *Arbutus uva ursi*, smelt bij 165° en heeft de empirische samenstelling $C_{30}H_{48}O_3 \cdot 2H_2O$; hierbij is één zuurstofatoom als hydroxylgroep aanwezig, terwijl Gintl voor de twee anderen een aetherachtige binding aanneemt.

Evenzoo vond Seifert³⁾ voor vitine, uit het waslaagje van de wijndruif, een formule $C_{30}H_{32}O_2$, waarin ook één hydroxylgroep. Deze stof geeft zouten van metalen en wel zure zouten, evenals Mach⁴⁾ vond voor abiëtzinezuur, dat ook cholesterine-kleurreacties geeft.

Behalve al deze genoemde stoffen en vele andere dergelijke, die ik niet vermeld heb, behooren misschien nog geheele groepen chemische individuen, uit natuurlijke producten afgescheiden, tot één groote klasse van lichamen. In één opzicht komen ze zeker overeen; ze zijn nog maar heel weinig onderzocht en gewis zou het voor de wetenschap voordeeliger zijn, als diegenen, die hun studie er van maken natuurproducten chemisch te onderzoeken, ophielden steeds maar naar nieuwe chemische individuen, in alle mogelijke planten en secreten te zoeken en hun tijd en moeite gingen besteden om de duisternis, waarin de chemische kennis aangaande deze stoffen zich bevindt, wat op te klaren.

1) Comptes rendus. 138. 763 (1904); 140. 1700 (1905).

Bull. de la Soc. Chim. [3] 33. 1075 (1905).

2) Monatsh. f. Chem. 14. 255 (1893).

3) Monatsh. f. Chem. 14. 719 (1893).

4) Monatsh. f. Chem. 15. 627 (1894).

Afdeeling II.

EIGEN ONDERZOEK.

HOOFDSTUK III.

Onderzoek der Bresk.

Daar dus de kennis van het cholesterine-molecule betrekkelijk nog zoo gering is, en in den laatsten tijd het onderzoek daarvan door verschillende chemici reeds met succes wordt voortgezet, was het wel de moeite waard ook eens één der phytosterinen aan een dergelijk chemisch onderzoek te onderwerpen. Daar het cholesterine gemakkelijk in betrekkelijk groote hoeveelheden kan verkregen worden en voor een chemisch onderzoek van een stof een voldoende hoeveelheid materiaal aanwezig moet zijn, lag het voor de hand, dat dus voor het genoemde doel een phytosterine moest gekozen worden, dat op gemakkelijke wijze in voldoende hoeveelheid kon verkregen worden.

Toen prof. van Romburgh mij als onderwerp voor een dissertatie het onderzoek van een phytosterine voorstelde, had hij dan ook de door Sack ¹⁾ uit bresk verkregen alstol op het oog. Sack had in zijn dissertatie o. m. bresk onderzocht en daaruit drie nieuwe cholesterine-achtige lichamen, die hij alstol, alstonine en isoalstonine noemde, geïsoleerd.

Volgens genoemde dissertatie scheen het alstol, dat het hoofdproduct was, op eenvoudige wijze in groote hoeveelheid te verkrijgen te zijn. Bovendien is de bresk een grondstof, die gemakkelijk kilo'sgewijze kon verkregen worden.

1) Sack. Diss. 1901. Göttingen.

De in Europa „bresk” of „dead Borneo” genaamde stof, die in Ned.-Indië en ook op Malaka „djeloetoeng” heet, wordt van Borneo, vooral van Pontianak, in reusachtige hoeveelheden uitgevoerd. Van Romburgh deelt daarover in zijn in 1903 verschenen werk, „Les Plantes à Caoutchouc et à Gutta-percha cultivées aux Indes Néerlandaises” op blz. 152 het volgende mede:

„Dans la partie occidentale de Bornéo, on ne se contente pas de saigner les arbres de la famille des Sapotacées, mais encore les indigènes exploitent certaines essences, dont le produit n'a les propriétés, ni de la gutta, ni du caoutchouc. Une de ces essences est le „djeloetoeng”, qui porte du reste dans le commerce ce même nom indigène (julutung de Singapour). De l'habitus de cet arbre, il est facile à voir, que l'on a affaire à un *Alstonia* (famille des Apocynées).

J'ai vu ce même arbre dans le bassin du Barito où les indigènes le nomment „pantoeng”. Cependant il est bon de signaler, que le même nom est appliqué dans la région à un autre arbre, qui lui ressemble beaucoup, sans cependant lui être identique.

Dans le catalogue des plantes cultivées au Jardin Botanique de Buitenzorg, catalogue publié en 1866, un arbre provenant de Banka, où il est appelé „djeloetoeng”, est classé sous le nom *Alstonia eximia* Miq. D'après le Dr. Burck la gutta appelée à Sumatra „balam laboeai” proviendrait d'un *Alstonia spec.?*

Le même catalogue donne comme détermination scientifique du „malaboeai” *Alstonia grandiflora* Miq.

M. Jumelle soutient, que la gutta *laboeai* serait produite par *Alstonia costulata* et prétend, à tort, que les produits des *Dyera costulata* Hooker de Pérak et *D. laxiflora* de Malacca serviraient à falsifier la „gutta jelutung”.

Dans le Jardin Botanique de Singapour, j'ai vu un

bel exemplaire de „djeloetoeng”. Par ses feuilles, ses fleurs et ses fruits, il me semblait en tout point identique aux „djeloetoeng” et „pantoeng”, que j’avais rencontrés pendant mon voyage. Cet arbre portait le nom de *Dyera costulata* Hook.

Après un examen minutieux de l’herbier provenant de la partie occidentale de Bornéo, M. le Dr. Boerlage conclut, que le „djeloetoeng” de Bornéo provient du *Dyera Lowii* Hooker fils. Un pantoeng récolté dans les parties S. et E. de Bornéo avait des caractères botaniques parfaitement identiques à ce dernier, tandis qu’un autre arbre portant le même nom était classé comme *Alstonia scholaris* R. Br.”

Om het product van den boom te winnen ¹⁾, kapt men hem niet om, maar snijdt eenvoudig een laag van den bast af ter breedte van 8 — 10 c.M. Het melksap treedt overvloedig naar buiten, maar ’t meeste blijft op de wondvlakte kleven, van welke het, na een uur ongeveer, met een stukje hout wordt afgeschraapt, waarna ’t in een blikje of ander vat gebracht wordt. De inhoud van meerdere dezer blikjes wordt in een petroleum-blik uitgegoten.

Thuis of in zijne, in ’t bosch opgeslagen, tijdelijke woonplaats gekomen, brengt de inzamelaar het in een ton (of een uit boom-schors gemaakte trog), welks wanden met klei besmeerd zijn en waarin zich beneden een met een prop gesloten opening bevindt. Het melksap wordt nu met een evengroot volume water vermengd, waarna men er onder omroeren petroleum aan toevoegt, ongeveer 300 c.M.³ (een Apollinaris-water flesch voor $\frac{3}{4}$ gevuld) op den inhoud van een petroleum-blik (18 L.).

Sommigen vermengen het op verzoek van Chineezen — naar zij zeggen — met een soort van witte pijpaaide om op die wijze het gewicht te vergrooten. Kenners van het

1) Teysmannia. 10. 581 (1899).

product ontdekken echter deze vervalsching gemakkelijk.

Het met petroleum vermengde product is den volgenden morgen gestold; men laat dan het water wegloopen, wast den verkregen koek, om de aanhangende klei (die het kleven aan den wand van 't vat moest beletten) weg te spoelen en kneedt hem onder heen en weer rollen, om een deel van het water, dat er ingesloten is, te verwijderen. Het product moet echter, om zijn handelswaarde te behouden, vrij nat blijven; als 't droog is valt 't tot poeder uiteen.

Sack onderzocht de bresk als volgt ¹⁾; hij kookte het in stukken gesneden materiaal uit met 70 procentigen alcohol, hierbij ging 75 pct. in oplossing en bleef een taaie kautschoukachtige massa achter. Uit de alcoholextracten zette zich tegen de wanden eerst een gel af, waarvan afgegoten werd en daarop krystallen, die van tijd tot tijd afgefiltreerd werden; het smeltpunt steeg steeds, tot 150—158°; om eventuele vetten te verzeepen werd met alcoholische kali gekookt, de alcohol afgedistilleerd, het residu in aether opgenomen en na verwijdering van den aether uit alcohol omgekrystalliseerd. Hierdoor kreeg hij een stof, die geen ester kon zijn en die bij 158° (gecorr. 162°) smolt, die hij alstol noemde.

Door uittrekken van de bresk, welke de firma Weise & Co. te Rotterdam zoo vriendelijk was aan prof. van Romburgh te verschaffen, met alcohol kreeg ik inderdaad een groote massa wit krystallijn product, dat ik herhaaldelijk omkrystalliseerde; echter kon ik hieruit geen zuivere stof met een smeltpunt 158° isoleeren.

De stoffen begonnen reeds bij 150° à 154° te sinteren en smolten dan tot een melkachtige troebele smelt, als van vloeibare krystallen, samen bij $\pm 158^\circ$, die, nadat ik de stof herhaaldelijk omgekrystalliseerd had, langzamerhand eerst veel hooger dan

1) Daar waarschijnlijk ook andere producten, verwant met de djeloetoeng, onder den naam Bresk voorkomen, heeft een onderzoek naar de bestanddeelen alleen dan waarde, als men zeker is van den oorsprong.

158° geheel tot een heldere vloeistof wegsmolt, b.v. bij $\pm 180^\circ$.

Daar Sack de onscherp smeltende krystallen eerst nog eens met alcoholische kali behandelde, deed ik dit ook en na omkrystalliseeren uit alcohol kreeg ik er eveneens een stof uit, die bij ongeveer 158° smolt. Volgens de beschrijving, die Sack geeft, neemt hij in de oorspronkelijke massa, smeltende van 150° tot 158°, een verontreinigde stof, van een smeltpunt 158° aan. Dit is echter niet het geval; de oorspronkelijke kristallen, met een smeltpunt van ongeveer 158°, zijn esters. Het verzeepde product, dat na omkrystalliseeren, bij ongeveer 155° smolt, gemengd met het onverzeepde product, smolt reeds bij ongeveer 135°. De waterige, alkalische oplossing, die na het verzeepen de zuren moest bevatten, gaf bij aanzuren met zwavelzuur geen neerslag van een onoplosbaar zuur, b.v. kaneelzuur, zooals van Romburgh ¹⁾ in verschillende melksappen vond.

Om te zien of ze vluchtige zuren bevatte, werd een gedeelte afgedistilleerd; dit met zilvercarbonaat geschud, afgefiltreerd en in vacuo ingedampt, hierbij zetten zich de karakteristieke krystallen van zilveracetaat af.

0,2203 gram gaven 0,1487 gram zilver.

Gev. 64,57%, berekend CH_3COOAg , 64,67% Ag.

Ik meende toen dus het alstol in handen te hebben.

Sack geeft dit de formule $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}$, dus met een moleculairgewicht 342; terwijl hij in benzol ebullioscopisch 317, kryoscopisch 291 en 345 vond.

Van het onverzeepde product, dat zooals blijken zal een mixtum compositum was, deed ik, daar ik met verzeepingsproeven abnormale waarden had gevonden, moleculairgewichtsbepalingen, en wel kryoskopisch in benzol.

In aanmerking nemende, dat dit de azijnzure ester van alstol moest zijn waren deze waarden toch aanmerkelijk verschillend van die, welke Sack had gevonden voor alstol.

1) Ber. 37. 3440 (1904).

Gewicht benzol.	Gewicht stof.	Δ	Ge- vonden M.G.	Gem.	Sack voor alstol Gem.
25.16 gram	0,1417 gram	0°,059	468		
	0,2649 „	0°,102	505	505	318
	0,3580 „	0°,136	542		

Voor het M.G. van alstolacetaat 358 aannemende, verschilt dit met de door mij gevonden waarde ongeveer 147.

Om verder uit te maken of het verzepte product alstol was, werd het benzoaat er van gemaakt.

Sack beschrijft het aldus; 1 gram alstol met 2 gram benzoëzuuranhydride 2 uur op 190—200° in toegesmolten buis verhit, de massa met verdunnen alcohol uitgekookt en daarna de rest in de hitte in alcohol opgelost. Bij bekoelen krystalliseerden blaadjes uit, die bij 254° smolten.

Hetzelfde met mijn alcohol van 155° smeltpunt gedaan, gaf echter een geheel ander verloop.

Na uittrekken met verd. alc. en omkrystalliseeren uit alcohol, begon de stof bij 214° reeds te smelten, na een 2^e omkrystallisatie, begon het smelten bij 222° en was bij 230° alles weggesmolten; daarna uit aethylacetaat omgekrystalliseerd, begin-smelten bij 236°, bij 243° nog tamelijk vast en bij 248° helder; een 2^e maal uit aethylacetaat omgekrystalliseerd, was het begin-smeltpunt 240°, bij 248° was alles nog tamelijk vast en bij 252° was de smelt helder.

Door herhaaldelijk oplossen in overmaat kokenden alcohol of aceton en water toevoegen tot er een troebeling ontstond en weder door verwarmen in oplossing brengen van de stof van 156° smeltpunt, en dan laten uitkrystalliseeren, kon ik geen aanmerkelijk hooger smeltende stof verkrijgen. Op het eerste gezicht zou men dan ook tot een enkelvoudige stof besloten hebben, echter èn het gedrag van het gebenzoyleerde product, èn het feit, dat uit de moederloogen van de verschillende krys-

tallisaties, wier smeltpunt niet aanmerkelijk veranderden, zich bij verder verdunnen met water, lager smeltende krystallen afzetten, deden besluiten, dat het bij $\pm 156'$ smeltend product, toch geen „einheitliche” stof was.

Dat ik inderdaad met een mengsel te doen had, leerde de volgende proef; 15 gram esters van een smeltpunt $\pm 156^\circ$ werden met $\frac{1}{2}$ L. alcohol en 20 gram natriumhydroxyde vier uur gekookt; daarna voegde ik een weinig water toe en zoog na bekoelen de krystallen af.

A = filtraat, B bleef op het filter.

A gaf bij verdunnen met water een praecipitaat, dat bij $\pm 146^\circ$ smolt.

B werd met alcohol van 70% uitgekookt en heet van het onopgeloste afgefiltereerd.

I bleef op filter terug, II zette zich uit het filtraat na bekoelen af, smeltpunt $\pm 144^\circ$.

I opgelost in alcohol, water toegevoegd en door verwarmen het ontstane neerslag weer opgelost, gaf, na bekoelen, krystallen die bij 171—172° smolten.

Het filtraat van I en II vereenigd en gedeeltelijk afgedistilleerd, gaf na bekoelen krystallen, die bij $\pm 149^\circ$ smolten. Het filtraat hiervan, nog verder afgedistilleerd, gaf krystallen, die smolten van 120—140°.

Ik loste de krystallen van 171—172° daarna in een beker-glas in aethylacetaat op en liet dit aan de lucht verdampen; hierbij kruipen de krystallen gedeeltelijk in korsten tegen de wanden op, in het midden lagen echter mooie lange naalden die bij 178—179°,5 smolten.

Dat het verzepte product, met een tamelijk constant smeltpunt van 156° geen enkelvoudige stof was, is nu duidelijk; maar dan moest het onverzepte product met een smeltpunt $\pm 156'$ ook een mengsel zijn. Inderdaad zetten zich uit een acetenoplossing hiervan, bij verdampen aan de lucht, tweërlei krystalsoorten af, bundeltjes fijne naalden en kooltjes, echter waren deze

niet gemakkelijk te scheiden, daar ze bijna even gemakkelijk ¹⁾ in aether en andere oplosmiddelen oplosten, al waren de kooltjes ook het minst oplosbaar.

Daar mijn doel echter geen onderzoek der bresk was, maar ik het alstol in groote hoeveelheid zocht te verkrijgen, wendde ik me weer tot het benzoyleeren, om evenals Schulze met het isocholesterine deed, het alstol over zijn benzoaat heen te trachten te zuiveren.

Gemakkelijk ging dit benzoyleeren door oplossen van de alcoholen in een weinig benzol, toevoegen van 2 moleculen benzoylchloride en 2 mol. pyridine en een half uur op het waterbad verwarmen. Daarna werd het mengsel in een schaal uitgegoten en eenige uren op het waterbad verwarmd en na bekoelen met verdund zwavelzuur opgewreven, afgefiltreerd en met verd. alcohol eenige malen uitgetrokken en dan herhaaldelijk uit aceton omgekristalliseerd. Na veel omkristalliseeren kreeg ik eindelijk blaadjes, die bij 253—256° smolten (later kon ik het smeltpunt door omkristalliseeren nog verhoogen), dus het zoogenaamde alstolbenzoaat, smeltpunt 254°.

Groot was echter mijn verwondering, toen ik na verzeepen met alcoholische kali en eenige malen omkristalliseeren uit alcohol, hieruit niet het verwachte alstol, maar een bij 210° smeltenden alcohol kreeg, welke alcohol lupeol bleek te zijn. Gemengd met een lupeolpraeparaat van prof. v. Romburgh gaf het n.l. geen smeltpuntsverlaging.

Het was nu de vraag bevat de bresk, naast alstol, en de andere twee door Sack gevonden stoffen, nog lupeol, of is het alstol van Sack geen chemisch individu.

Om dit op te lossen was prof. v. Romburgh zoo vriendelijk aan prof. Tollens in Göttingen, in wiens laboratorium Sack vóór zijn promotie gewerkt had en aan dr. Greshoff, directeur-schei-

1) Dit kwam waarschijnlijk, doordat ze nog niet zuiver waren; ik merkte later op, dat de oplosbaarheid bij de verschillende stoffen uit de bresk zéér sterk van hare zuiverheid afhing.

kundige van het koloniaal museum te Haarlem, te verzoeken hem praeparaten van de stoffen, door Sack uit de bresk gehaald, te willen sturen.

Beide heeren waren zoo vriendelijk aan dit verzoek te voldoen. Prof. Tollens stuurde één praeparaat, zijnde alstol, het smeltpunt daarvan vond ik op 153—154°.

Dr. Greshoff zond de praeparaten, zooals zij in de verzameling van het koloniaal museum aanwezig waren, zijnde een buisje met alstol, een buisje met eenige milligrammen alstolbenzooat en een buisje met nog minder alstonine.

Het alstolbenzooat, waarvoor Sack opgeeft, smeltpunt 254°, begon reeds bij 236° te sinteren en smolt bij 248—249°.

Gemengd met lupeolbenzooat, smeltpunt 253—256°, begon het bij 238° te sinteren en smolt het bij 251—252°. Hiermede was dus tamelijk zeker uitgemaakt, dat het praeparaat, dat alstolbenzooat moest voorstellen, nog niet geheel zuiver lupeolbenzooat was, en dus alstol wel geen zuivere stof zou zijn.

Het alstol van Sack, smeltende bij 153—154°, gemengd met een praeparaat van mij, smeltende bij 154—158°, smolt bij 153—155°, ook dit pleit tegen het bestaan van alstol, als individu, daar ik door herhaald oplossen in aethylacetaat, laten verdampen en verwijderen van de randen, ten slotte het smeltpunt tot 176—178° kon opvoeren. Met het alstol van Sack kon ik dit niet gedaan krijgen; ik had hiervan echter slechts enkele decigrammen tot mijn beschikking.

Evenwel toonde ik het direct aan, door het te benzoyleren en daarna te verzeepen.

150 m.G. alstol van Sack werden gebenzoyleerd en het verkregen product eerst met verd. alcohol en daarna met sterken alcohol uitgekookt; de krystallen, die zich uit de laatste oplossing bij bekoelen afzetten, werden vereenigd met de rest, uit aceton omgekrystalliseerd. Hieruit kreeg ik 40 m.G. benzooat smeltende van 235—249°. Dit verzeept met alcoholische kali en uit verdunden alcohol omgekrystalliseerd, gaf een product dat bij 180°

smeltverschijnelen vertoonde, samensmolt bij 187—190° en bij 200° geheel helder was.

Dus is *alstol* een *mengsel*, waarin lupeol aanwezig is.

Opmerkelijk is het, dat Sack, die in dezelfde dissertatie het lupeol beschrijft, verkregen uit de bast van *Roucheria Griffithiana*, en er het benzoaat van heeft gemaakt, dit in het zoogenaamde *alstolbenzoaat* niet heeft herkend.

Wat betreft het acetaat van het *alstol*, dat uit alcohol in blaadjes uitkrystalliseert, die bij 200° graden smelten, is het mogelijk, dat dit het onzuivere acetaat van α -amyrine was, daar ik verder nog in de bresk α - en β -amyrine vond.

Ook het spec. draaiend vermogen $+ 56^{\circ},41$ door Sack voor *alstol* gevonden, ligt tusschen dat van lupeol, α - en β -amyrine in; resp., $+ 27^{\circ},2$, $+ 82^{\circ},6$ en $+ 88^{\circ}$.

Daar dus het *alstol* niet bestaat en het lupeol door middel van zijn benzoaat met niet al te veel moeite uit de bresk zuiver kan verkregen worden, stelde prof. van Romburgh mij voor, deze stof nu ter verder onderzoek onder handen te nemen, waarvoor ik hem mijn dank betuig, daar hij toch, gemeenschappelijk met den heer van der Linden, reeds met het onderzoek van het lupeol was begonnen. ¹⁾

Om het lupeol zuiver te krijgen, werd de bresk eerst ge-poederd of in kleine stukjes gesneden, herhaaldelijk met alcohol uitgetrokken en heet gefiltreerd. Uit de filtraten zetten zich krystallen af, die ik zonder verder omkrystalliseeren, met alcoholische kali, (ongeveer 5% kali), eenige uren kookte. De alcohol werd op een weinig na afgedistilleerd en het residu dan in veel water onder roeren uitgegoten, waarbij zich het verzepte product afzette; na filtreeren, uitwasschen en drogen benzoyleerde ik dit dan met benzoylchloride en pyridine. Het gebenzoyleerde product werd in een groote kolf met aceton tot even koken van de aceton verhit en dan snel gefiltreerd, en

1) Ber. 37. 3440 (1904).

dit herhaald tot alles in oplossing was gegaan. Uit de verschillende filtraten zetten zich dan krystallen af; slechts de laatsten bevatten zuiver lupeolbenzoaat, smeltpunt ongeveer 256° , de andere krystallen smolten van af de eerste krystallisatie, die bij $\pm 180^{\circ}$ smolt, steeds hoger; de krystallen, die boven $\pm 220^{\circ}$ smolten, werden verder op lupeolbenzoaat verwerkt, door alle krystallisaties afzonderlijk op te lossen in aceton en te laten uitkrystalliseeren. Daardoor kreeg ik dan een serie kolven, waarvan zich in de eerste de hoogstsmeltende, in de laatste de laagstsmeltende fractie bevond. De moederloogen werden nu van de krystallen afgeschonken en deze opnieuw omgekrystalliseerd, en wel, de krystallen van de 2^e kolf, uit de moederloog van de eerste kolf, die van de 3^e kolf uit de moederloog van de tweede kolf en zoo vervolgens, terwijl de krystallen uit de eerste kolf uit versche aceton werden omgekrystalliseerd. Dit werd zoolang herhaald tot de opbrengst aan zuiver lupeolbenzoaat niet meer loonend was.

Een andere methode, die echter niet zoo snel tot het doel voert, echter met minder verlies aan aceton gepaard gaat is, dat men het mengsel van benzoaten, na opkoken met aceton, niet heet affiltreert, maar voorzichtig laat bekoelen, en dan afschenkt, en dit herhaalt tot het residu een smeltpunt van $\pm 245^{\circ}$ heeft, en dan op de gewone wijze uit aceton omkrystalliseert.

Daar het lupeolbenzoaat juist zuiver kan verkregen worden, doordat het het moeilijkst oplosbaar is in aceton, wilde ik beproeven of er door herhaald omkrystalliseeren van de esters uit de bresk, niet een massa zou te krijgen zijn, die in hoofdzaak uit lupeol(acetaat?) zou bestaan. Hiertoe werden 850 gram bresk met alcohol uitgetrokken. De alcoholische extracten zetten bij bekoelen krystallen af, gezamenlijk 570 gram, de andere 280 gram bestonden uit het in alcohol onoplosbare gedeelte, 175 gram en dat, wat in de alcoholmoederloog bleef.

Deze 570 gram, werden herhaaldelijk uit 3 à 4 L aceton omgekrystalliseerd, tot ik ten slotte 120 gram overhield. Bij

smelten vertoonde deze massa een groot traject; bij 160° begin van smeltverschijnselen, deze namen toe tot bij 175° alles er als stijfsel uitzag, dit begon dan te sinteren en smolt tusschen 190 en 200° tot een heldere smelt weg; dus zeker nog een mengsel.

Deze massa werd nu verzeept en 25 gram van het verzepte product gebenzoyleerd, echter loste het reactieproduct in zijn geheel tamelijk gemakkelijk in kokende aceton op en kreeg ik er slechts zeer weinig, een halven gram, lupeolbenzooat uit. Gewoonlijk was de opbrengst in gewicht ongeveer 20% van het gewicht van het verzepte product. Een groote portie smolt echter in de buurt van 190°. Deze massa werd weer verzeept, en uit aceton omgekristalliseerd, waarbij zich lange, zachte naalden afzetten, die bij 180—181° smolten.

Deze krystallen werden met alcohol van 70 % uitgetrokken, tot alles opgelost was en deze fracties zetten bij bekoelen lange, dunne naalden af, waarvan de smeltpunten onderling niet veel verschilden;

smeltpunt van de krystallen uit de 1 ^e extractie	179—182°
" " " " " " 2 ^e "	182—184°
" " " " " " 3 ^e "	182—184°
" " " " " " 4 ^e "	182—184°

De krystallen uit de 3^e en 4^e fractie vereenigd, en nogmaals uit verd. alc. omgekristalliseerd, smolten bij 184—185°.

Deze werden in kokende aceton opgelost, het smeltpunt van de eerste zich afscheidende, afgezonderde naalden was 184—185°; de rest werd een brei van krystallen, na afzuigen was het smeltpunt 183—184°.

Deze weer uit aethylacetaat omgekristalliseerd gaven naalden, die bij 183—184° smolten.

Dit scheen dus een enkelvoudige stof te zijn en wel een nieuwe, daar Sack, behalve alstol, dat dus niet bestaat, nog alstonine, smp. 191—192°, en isoalstonine, smp. 163°, in de bresk meent gevonden te hebben. Bij een nader onderzoek bleek

deze stof het α -amyryne te zijn. Dus bestond die 120 gram stof van blz. 46 in hoofdzaak uit α -amyryne.

Het lupeol moest dus voor het meerendeel in de acetonmoederloogen zitten; bij gedeeltelijk afdistilleeren hiervan, zette zich bij bekoelen een harde korst van krystallen tegen den wand van den kolf af. Door nu op het waterbad even tot koken te verhitten, de vloeistof snel af te gieten en dan het residu enkele malen met een weinig aceton op te koken en deze weer snel af te gieten, kreeg ik een massa, die hoe langer hoe moeilijker in aceton oploste. Door herhaald omkrystalliseeren uit ditzelfde oplosmiddel kreeg ik eindelijk prachtige, lange, prismatische krystallen, die bij 235° smolten, en β -amyryneacetaat bleken te zijn, daar ze bij verzeeping azijnzuur gaven, dat in zijn zilverzout werd omgezet

0,2187 gr. zilveracetaat gaven 0,1404 gr. zilver.

Gev. 64,20 % Ag. Ber. voor CH_3COOAg 64,67 % Ag.

Bovendien kreeg ik een stof, die in mooie, lange, harde prismatische naalden uit alcohol krystalliseerde, bij 195° smolt, en die bij nader onderzoek β -amyryne bleek te zijn.

Op deze wijze kreeg ik ongeveer 3 gram β -amyryneacetaat.

Ook deze stof was niet in door Sack onderzochte bresk gevonden; wel is het smeltpunt van alstonine $191-192^{\circ}$, echter geeft hij op $[\alpha]_D = +49^{\circ},02$ in chloroform, terwijl ik voor β -amyryne, $[\alpha]_D = 88^{\circ},11$ vond.

Wat betreft het alstonine en het isoalstonine, nooit heb ik deze gedurende mijn onderzoek teruggevonden.

Weliswaar is de bresk een natuurproduct en kan zelfs een zelfde zending afkomstig zijn van verschillende boomsoorten, echter vond ik steeds dezelfde resultaten, hoewel de stukken zeer veel onderling verschilden. Soms vond ik 25% residu na uittrekken met alcohol, terwijl andere stukken zo goed als geheel in oplossing gingen.

Van het alstol, dat het best onderzocht is, bewees ik, dat het geen enkelvoudige stof is en men behoeft slechts de dissertatie

van Sack nauwkeurig door te lezen, om over de individualiteit van alstonine en isoalstonine al heel sceptisch te denken.

Sack kreeg ze door de bresk, na ze met verdunnen alcohol te hebben uitgetrokken, met sterken alcohol te behandelen; uit den heeten alcohol zetten zich bij bekoelen lange, fijne naalden af, die hij alstonine noemde, welke stof bij 191—192° smolt, terwijl hij verder niet meer spreekt van omkrystalliseeren.

Bij de vermelding van het onderzoek van het alstol, schrijft hij, dat hij van een gel afgoot. Deze gel, zegt hij in zijn dissertatie op bladz. 22, kan men in grooter hoeveelheid krijgen, als men de moederloog van het alstonine indamp. Uit een geconcentreerde oplossing zet zich de gel af, bij langzame verdamping uit verdunnen alcohol krystalliseeren echter blaadjes. Dit is dan het isoalstonine. Ook hier spreekt hij niet van omkrystalliseeren, altijd in den zin, dien men daaraan geeft, n.l. oplossen, laten uitkrystalliseeren, affiltreeren en dit herhalen tot het smeltpunt niet meer verandert.

Deze gel heb ik ook opgemerkt, echter was het smeltpunt niet anders dan dat van de andere krystallen, d. w. z. onscherp en in de buurt van 150° à 158°.

Bovendien schijnt hij van deze stoffen slechts een geringe hoeveelheid in handen te hebben gehad. In de verzameling van het koloniaal museum te Haarlem was alléén van isoalstonine een spoortje voorhanden, terwijl prof. Tollens aan het verzoek van prof. v. Romburgh ze toe te zenden niet voldeed en ze dus blijkbaar niet aanwezig waren.

Zoo onderzocht hij het alstonine met 220 m. G. op krystalwater; met 200 m. G. bepaalde hij de spec. draaiing, van $125 + 73 = \pm 200$ m. G. stookte hij 2 analyses, waarbij hij gemiddeld vond, koolstof 81,24%, waterstof 10,79%. Hij gaf het de formule $C_{14}H_{22}O$. Verder deed hij, behalve kleurreacties, er niets meer mede. Deze stof, evenals isoalstonine, was dus niet met alcoholische kali behandeld, en kan daarom waarschijnlijk een ester geweest zijn; de formule zou dan in dit

geval verdubbeld moeten worden. Inderdaad stemmen de waarden voor koolstof en waterstof, berekend uit de formules voor α -amyrine-, β -amyrine- en lupeolacetaat, tamelijk met de voor alstonine gevonden waarden overeen, evenals met die van isoalstonine, waarvoor hij opgeeft, C 81,46%, H 10,97% en een formule $C_{14}H_{22}O$ of $C_{15}H_{24}O$, daar hij bij een moleculairgewichtbepaling door kookpuntsverhoging in benzol als moleculairgewicht 188 vond. Daar ook deze stof waarschijnlijk een mengsel van esters is geweest en dus de formule verdubbeld zou moeten worden, schijnt deze uitkomst eenigermate bevreemdend. Ook van het isoalstonine geeft hij, behalve 2 elementair-analyses, bepalingen van $[\alpha]_D$ en het M. G. en kleurreacties, niets verder op.

In allen gevalle is een nadere bevestiging van het bestaan van alstonine en isoalstonine wél noodig, eer ze als chemische individuen, in de rij der plantenstoffen worden opgenomen ¹⁾.

Het lupeol scheen dus in hoofdzaak in de makkelijker oplosbare gedeelten aanwezig. Om eenig denkbeeld van de hoeveelheden te hebben, werden 200 gram bresk met $2\frac{1}{2}$ L. alcohol uitgetrokken; de heet afgefilterde vloeistof gaf bij bekoelen de 1^e krystallisatie, die verzeept werd: de bresk werd nu met de moederloog uitgetrokken en deze heet afgefilterd, welk filtraat na bekoelen de 2^e krystallisatie gaf, die ook verzeept werd. De bresk werd nu voor de derde maal met de moederloog uitgetrokken, het residu van de bresk woog toen 30 gram; de

1) Na het afdrukken der eerste drie vellen van dit proefschrift, kreeg ik de dissertatie van Maurenbrecher, Göttingen 1906, in handen. Hierin wijdt hij een hoofdstuk aan het onderzoek der bresk, als controle en voortzetting van het door Sack en Tollens, Ber. 37. 4110 (1904), gepubliceerde onderzoek dier stof. Hij kon echter geen der drie door Sack gevonden lichamen terugvinden. In overeenstemming met mijn bevinding, kreeg hij door omkrystalliseeren stoffen, die bij de smeltpuntsbepaling groote smelttrajecten vertoonden.

Behalve azijnzuur kreeg hij er geen chemisch individu uit. Dat ik azijnzuur in de bresk had gevonden, heeft Prof. v. Romburgh reeds vroeger, Versl. Koninkl. Acad. v. Wet. 1905, blz. 137, medegedeeld.

alcohol werd gedeeltelijk afgedistilleerd en kali toegevoegd en aldus alles verzeept:

de eerste krystallisatie gaf	40 gr.	verzeept product,
„ tweede „ „	30 gr.	„ „ „
„ rest „ „	60 gr.	„ „ „

Uit de 40 gram kreeg ik 7,0 gr. lupeolbenzoaat.

„ „ 30 „ „ „	8,2 gr.	„
--------------	---------	---

„ „ 60 „ „ „	11,2 gr.	„
--------------	----------	---

Dus berekend op het gewicht aan verzeept product,

uit de 1 ^e krystallisatie	17,5%
--------------------------------------	-------

„ de 2 ^e „	27,3%
-----------------------	-------

„ de rest	18,7%
-----------	-------

Dus in 't geheel uit 130 gr. verzeept product 26,4 gr. lupeolbenzoaat, d. i. ongeveer 20%.

Echter zal het percentage aan lupeol wel veel hooger zijn, daar het niet gemakkelijk is na te gaan, hoeveel lupeolbenzoaat in de lager smeltende benzoatenmengsels aanwezig is.

Van 850 gram bresk was 675 gram oplosbaar, hiervan bestonden de 120 gram van blz. 46 hoofdzakelijk uit α -amyryne-(acetaat?), dus α -amyryne ook voor ongeveer 18% gevonden; dat het percentage hiervan echter veel grooter moet zijn, volgt uit de wijze, waarop het verkregen werd, daar het toch duidelijk is, dat er heel veel in de acetone moet zijn achtergebleven.

Wat het β -amyryneacetaat betreft, hiervan heb ik slechts 3 gram uit de 675 gram hars zuiver in handen kunnen krijgen, echter zal het percentage hiervan ook wel tamelijk hoog zijn; het is n.l. opmerkelijk, dat zoo moeilijk het oplosbaar is in zuiveren toestand, zoo gemakkelijk lost het op in onzuiveren staat.

In het algemeen heb ik dan ook den indruk gekregen, dat lupeol, α - en β -amyryne wel de hoofdbestanddeelen zijn van de in alcohol oplosbare hars der door mij bewerkte bresk.

HOOFDSTUK IV.

Amyrinen.

Vesterberg geeft beiden de empirische formule $C_{30}H_{50}O$; ook verschillende derivaten, waaronder monobroom-substitutieproducten, kloppen op deze formule.

Daar het hoofdoel van deze dissertatie was, het onderzoek van het lupeol, heb ik, behalve, dat ik de cinnamaten van α - en β -amyrine maakte, mij met deze stoffen niet meer ingelaten, dan noodig was om ze te identificeeren. De cinnamaten heb ik gemaakt om hun smeltpunt te kennen, daar de kennis ervan behulpzaam kan zijn bij het herkennen van stoffen uit melksappen, die, zooals v. Romburgh vond ¹⁾, dikwijls kaneelzure esters bevatten.

Maurenbrecher, Diss. S. 36, vond in Getah kenari, α -amyrine; daar zijn analyses van α -amyrine, -acetaat, en -benzoesaat niet met die van Vesterberg overeenkomen, maar beter op $C_{26}H_{43}OH$ kloppen, slaat hij deze formule voor. Daar mijn analyses volkomen met die van Vesterberg overeenkomen, meen ik dan ook, dat $C_{30}H_{50}O$ op het oogenblik nog de beste formule voor de amyriden is. Het is waarschijnlijk, dat hij een te laag koolstofgehalte vond, doordat hij, naar eene mondelinge mededeeling, met koperoxyde analyseerde.

α -Amyrine.

Door herhaald omkrystalliseeren van het α -amyrine vond ik voor het smeltpunt 185° , gecorr. 186° . Uit alcohol krystalliseert het in lange, dunne naalden. Vesterberg geeft als smeltpunt op $181-181,5$. Evenals alle volgende, werden de

1) Ber. 37. 3440 (1904).

elementairanalyses met loodchromaat in bajonetbuis uitgevoerd.

De stoffen werden in vacuo boven zwavelzuur gedroogd.

I. 0,2251 gr. gaven 0,6952 gr. CO₂ en 0,2396 gr. H₂O.

II. 0,2238 " " 0,6918 " " " 0,2404 " "

Gev. I II ber. voor C₃₀H₅₀O.

C 84,22 84,30 84,43

H 11,91 12,02 11,82

Het α -amyrine is rechtsdraaiend.

Alle volgende bepalingen van het draaiend vermogen werden bij kamertemperatuur gedaan.

	I	II	III
Oplosmiddel	chloroform	chloroform	benzol
Op 100 c.c. oplossing	2,3900 gr.	2,1876 gr.	2,1984 gr.
Buislengte	2 d.M.	2 d.M.	2 d.M.
α	+ 3°58'	+ 3°36'	+ 3°53'
$[\alpha]_D$	+ 82°,8	+ 82°,3	+ 88°,2

$[\alpha]_D = + 82°,6$ in chloroform.

$[\alpha]_D = + 88°,2$ in benzol.

Vesterberg vond in benzol $[\alpha]_D = + 91°,6$.

α -Amyrineacetaat.

Dit werd gemaakt door twee uur verhitten van 1 deel α -amyrine met 1 deel natriumacetaat en 10 deelen azijnzuuranhydride, uitgieten in water en omkrystalliseren uit alcohol.

Het krystalliseerde in naaldvormige blaadjes, smeltpunt 220—221°, gecorr. 224—225°. Vesterberg geeft op, smeltpunt 221°.

I. 0,2195 gr. gaven 0,6588 gr. CO₂ en 0,2225 gr. H₂O.

II. 0,2224 " " 0,6710 " " " 0,2266 " "

III. 0,2026 " " 0,6076 " " " 0,2052 " "

Gev. I II III ber. voor C₃₂H₅₂O₂.

C 81,85 82,27 81,79 81,98

H 11,34 11,40 11,33 11,19

Het α -amyrineacetaat draait rechts.

	I	II
Opgelost tot 100 c.c. in chloroform	3,3624 gr.	3,3200 gr.
Buislengte	2 d.M.	2 d.M.
α	+ 5°5'	+ 5°3'
$[\alpha]_D$	+ 75°,6	+ 76°,0
$[\alpha]_D = + 75°,8$ in chloroform.		
Vesterberg vond $[\alpha]_D = + 77°$ in benzol.		

α -Amyrinebenzoaat.

Dit werd gemaakt met benzoylchloride en pyridine. Omgekristalliseerd uit aceton, vormde het lange prismatische naalden, smeltpunt 192°, gecorr. 194°. Vesterberg geeft op, smeltpunt 192°.

α -Amyrinecinnamaat.

De bereiding geschiedde, mutatis mutandis, als die van het benzoaat. Het werd eerst eenige malen uit alcohol en daarna evenzoo uit aceton omgekristalliseerd; harde naalden, smeltpunt 176,5—177°, gecorr. 178°.

β -Amyrine.

Na herhaald omkristalliseeren uit alcohol was het smeltpunt 195°, gecorr. 197—197°,5; lange, harde, prismatische naalden.

Vesterberg vond lange, zijdeglanzende, buigzame naalden, smeltpunt 193—194°.

Ook prof. v. Romburgh had een praeparaat, dat uit lange, dunne, buigzame naalden bestond, echter niet zijdeglanzend.

Wel vond ik zachte, dunne, zijdeglanzende naalden, als het smeltpunt van het praeparaat wat lager was. Door oplossen in een kolfje in weinig aether en toevoegen van evenveel alcohol, kreeg ik na langzaam laten verdampen zelfs groote, dikke krystallen.

I.	0,1822 gr.	gaven	0,5630 gr.	CO ₂	en	0,1964 gr.	H ₂ O.
II.	0,1704	"	"	0,5256	"	"	0,1837 " "
III.	0,1766	"	"	0,5460	"	"	0,1907 " "

Gev. I II III ber. voor $C_{30}H_{50}O$.

C 84,26 84,11 84,31 84,43

H 12,06 12,07 12,08 11,82

Het β -amyrine draait rechts.

	I	II	III	IV	V
Oplosmiddel	chlorof.	chlorof.	chlorof.	chlorof.	benzol.
Op 100 c.c. oplossing	2,0732 gr.	2,1508 gr.	1,7928 gr.	2,1312 gr.	1,8444 gr.
Buislengte	2 d.M.	2 d.M.	2 d.M.	2 d.M.	2 d.M.
α	+ 3°40'	+ 3°47'	+ 3°9'	+ 3°45'	+ 3°36'
$[\alpha]_D$	+ 88°,43	+ 87°,97	+ 87°,85	+ 98°,87	+ 98°,1

$[\alpha]_D = + 88°,03$ in chloroform.

$[\alpha]_D = + 98°,1$ in benzol.

Vesterberg vond in benzol $[\alpha]_D = + 99°,8$.

β -Amyrineacetaat.

Het β -amyrine werd uit de bresk als acetaat afgezonderd, zie blz. 48.

Na herhaaldelijk omkrystalliseeren uit acetone, deed het zich voor in fraaie, lange, harde naalden, smeltpunt 235°, gecorr. 240—241°. Vesterberg geeft op, smeltpunt 236°.

I. 0,2114 gr. gaven 0,6353 gr. CO_2 en 0,2139 gr. H_2O .

II. 0,1941 " " 0,5842 " " " 0,1970 " "

III. 0,1805 " " 0,5445 " " " 0,1846 " "

Gev. I II III ber. voor $C_{32}H_{52}O_2$.

C 81,95 82,07 82,26 81,98

H 11,32 11,35 11,44 11,19

β -amyrineacetaat draait rechts.

	I	II
Opgelost tot 100 c.c. in chloroform	2,1608 gr.	2,056 gr.
Buislengte	2 d.M.	2 d.M.
α	+ 3°31'	+ 3°20'
$[\alpha]_D$	+ 81°,36	+ 81°,07

$[\alpha]_D = + 81°,2$ in chloroform.

Vesterberg vond in benzol + 78°,6.

β-Amyrinebenzoaat.

Gemaakt als *α*-amyrinebenzoaat; uit aceton krystalliseert het in mooie rechthoekige blaadjes, die bij 230° smelten, gecorr. 234-235°.

Vesterberg geeft op, smeltpunt 230°.

β-Amyrinescinnamaat.

Gemaakt als *α*-amyrinescinnamaat, herhaaldelijk uit aceton omgekrystalliseerd, vormt het kleine naaldjes, smeltpunt 236°,5, gecorr. 241°.

Het is opmerkelijk, dat het draaiend vermogen van de amyrienen en hun acetaten in benzol en in chloroform zoo zeer verschillen. Dat voor *α*- en *β*-amyrine in benzol een weinig andere waarden werden gevonden, dan Vesterberg opgeeft, mag veilig aan waarnemingsfouten worden toegeschreven, die bij het werken met verdunde oplossingen de uitkomsten altijd wat onzeker maken.

Opmerkelijk is ook de meerdere regelmaat van het draaiend vermogen van deze stoffen in chloroform, vergeleken bij dat in benzol, zooals het volgende verduidelijkt.

$$\begin{array}{r}
 \Delta = 5^{\circ},4 \\
 \hline
 \left. \begin{array}{l} \alpha\text{-am.} + 82^{\circ},6 \\ \alpha\text{-am. ac.} + 75^{\circ},8 \end{array} \right\} \Delta = 6^{\circ},8 \quad \left. \begin{array}{l} \beta\text{-am.} + 88^{\circ} \\ \beta\text{-am. ac.} + 81^{\circ},2 \end{array} \right\} \Delta = 6^{\circ},8 \text{ in} \\
 \hline
 \Delta = 5^{\circ},4 \\
 \Delta = 8^{\circ},2 \\
 \hline
 \left. \begin{array}{l} \alpha\text{-am.} + 91^{\circ},6 \\ \alpha\text{-am. ac.} + 77^{\circ} \end{array} \right\} \Delta = 14^{\circ},6 \quad \left. \begin{array}{l} \beta\text{-am.} + 99^{\circ},8 \\ \beta\text{-am. ac.} + 78^{\circ},6 \end{array} \right\} \Delta = 21^{\circ},2 \text{ in} \\
 \hline
 \Delta = 1^{\circ},2
 \end{array}$$

Ter loops zij hier vermeld een

Onderzoek van balata op β -amyryneacetaat.

Verleden jaar deelde Tschirch ¹⁾ de resultaten mede van een onderzoek naar de bestanddeelen van balata. O. m. werd daaruit afgezonderd een in naalden krystalliseerende stof, door hem α -balalbaan genoemd, die bij 230—231° smolt en welker analyse tot de formule $C_{27} H_{42} O_2$ voerde.

Gev. ber. voor $C_{27} H_{42} O_2$.

C 81,19 81,32

H 10,38 10,64

Zuren vond hij bij verzeepen niet, daar hij alleen maar naar gekrystalliseerde zuren zocht ²⁾. Dit bracht mij op het denkbeeld, dat wellicht ook in de balata azijnzure esters aanwezig konden zijn en dat het zoogenaamde α -balalbaan identisch kon wezen met β -amyryneacetaat.

Het was niet moeilijk, volgens de door Tschirch opgegeven methode, het bij 231° smeltende product af te zonderen.

Door herhaald omkrystalliseeren uit aceton, steeg het smeltpunt tot 235°. Bij verzeeping werd azijnzuur verkregen, benevens een bij 195° smeltende alcohol. Ester en alcohol gemengd met resp. β -amyryneacetaat en β -amyryne gaven geen smeltpuntsverlaging, zoodat het α -balalbaan niets anders dan β -amyryneacetaat is en de naam α -balalbaan geschrapt kan worden.

1) Arch. der Pharm. 243. 358. (1905).

2) Dat er gutta-percha's zijn, welke bij behandeling met alcoholische kall geen kaneelzuur geven, wat Tschirch meende te moeten vaststellen, is door v. Romburgh, Ber. 37. 3434 (1904) vroeger reeds aangetoond.

HOOFDSTUK V.

Lupeol.

Door uittrekken van de zaadschillen van eenige centenaars lupinezaden met aether verkreeg Likiernik ¹⁾ 200 gram extract, waaruit hij een stof afzonderde, door hem lupeol genoemd.

Het aetherextract werd met alcoholische kali behandeld en driemaal uit aceton omgekristalliseerd, het smeltpunt was 195°. Om deze stof beter te kunnen zuiveren werd ze gebenzoyleerd en het benzoaat weer verzeept. Het smeltpunt van het verzepte product was nu 204°.

Op grond van zijn analyses geeft hij het lupeol de samenstelling $C_{26} H_{42} O$. Voor $[\alpha]_D$ vond hij + 27°,06.

Het benzoaat, waarvan de kristalvorm werd nagegaan, smolt bij 250°.

Door behandelen met azijnzuuranhydride en natriumacetaat verkreeg Likiernik een product, dat hij beschrijft als veder-vormige naalden, die bij 223° smolten.

Door inwerking van broom in chloroform op een oplossing van lupeol in hetzelfde oplosmiddel, kreeg hij een product met een smeltpunt 165°, waaraan hij de formule $C_{26} H_{41} Br O$ gaf.

Schulze ²⁾ vond lupeol in zaadschillen van *Lupinus albus* (Likiernik onderzocht die van *Lupinus luteus*).

Als smeltpunt geeft hij op voor lupeol 211—212°, voor het benzoaat 265—266°, terwijl hij voor het acetaat, door Likiernik gemaakt, welk praeparaat in zijn bezit was en waarvoor Likiernik als smeltpunt 223° opgeeft, vond, dat dit bij 143° smolt; dit kan dus niet zuiver zijn geweest.

Sack ³⁾, die het lupeol in den bast van de *Roucheria Griffi-*

1) Ztschr. für physiol. Chem. 15. 415 (1891).

2) Ztschr. für physiol. Chem. 41. 474 (1904).

3) Diss. Göttingen. 1901.

thiana vond, geeft ook aan het lupeol de formule $C_{26}H_{42}O$. Als smeltpunt geeft hij op 210° , (gecorr. 213°), smeltpunt van lupeolbenzoaat 262° , terwijl hij $[\alpha]_D = +27^\circ,19$ vond.

Wat betreft het broomproduct, vond hij andere resultaten, en wel kreeg hij niet, zooals Likiernik opgeeft, broomwaterstofontwikkeling, terwijl kleurlooze plaatjes ontstonden, die bij 154° smolten en volgens zijn analyse uit een dibromide bestonden.

Hij zegt geen acetaat te hebben gevonden.

Verder trachtte hij nog een phenylcarbamaat te maken. Hij kreeg daarbij een product, dat scherp bij 226° smolt. Zijn analyses klopten niet met de waarden, berekend voor lupeol = $C_{26}H_{42}O$.

Gev.		ber. voor $C_{33}H_{47}NO_2$.	$C_{38}H_{55}NO_2$.
C	81,84 81,94	80,90	81,80
H	10,43 10,75	9,96	9,95
N	3,99 4,29	2,86	2,52

Daar zooals later zal blijken de formule voor lupeol niet $C_{26}H_{42}O$, maar waarschijnlijk $C_{31}H_{50}O$ is, is het gevonden koolstof- en waterstofgehalte wel juist, echter niet het stikstofgehalte.

Dit te hoog vinden van het stikstofgehalte is wel te verklaren, daar men, zooals ik vond, dergelijke stikstofhoudende, cholesterineachtige stoffen zeer voorzichtig en liefst met loodchromaat moet verbranden, daar anders een te hoog stikstofgehalte wordt gevonden.

Van Romburgh en van der Linden ¹⁾ vonden in hars van *Palaquium calophyllum*, lupeolcinnamaat, smeltpunt $237^\circ,5$, dat, verzeept, lupeol gaf, smeltpunt 210° ; hieruit maakten zij het benzoaat en het acetaat, smeltende resp. bij 262° en 212° .

Lupeol.

Het lupeol, dat ik dus op de beschreven wijze uit bresk verkreeg, na verzeepen van het benzoaat, werd herhaaldelijk

1) Ber. 37. 3440 (1904).

uit aceton of alcohol omgekristalliseerd. Het waren mooie, lange naalden, smeltpunt 211° , gecorr. 215° .

Behalve de gewone methode, heb ik ook nog voor lupeol en het daaruit door oxydatie verkregen lupeon, de methode van analyseeren van Dennstedt beproefd, echter vond ik steeds een te laag koolstofgehalte. Met loodchromaat verbrand gaf het de volgende resultaten.

I.	0,2475 gr.	gaven		0,7680 gr.	CO ₂	en	0,2600 gr.	H ₂ O.
II.	0,2040	"	"	0,6332	"	"	0,2175	" "
III.	0,1992	"	"	0,6126	"	"	0,2105	" "
IV.	0,2053	"	"	0,6361	"	"	0,2206	" "
Gev.	I	II	III	IV	ber. voor C ₃₁ H ₅₀ O.			
C	84,62	84,65	84,40	84,50	84,85			
H	11,78	11,93	11,82	12,02	11,49			

Voor het spec. draaiend vermogen vond ik een waarde, die overeenstemt met die van Likiernik en Sack:

Oplosmiddel	chloroform
Op 100 c.c. oplossing	4,832 gram
Buislengte	2 d.M.
α	+ 2°,63
$[\alpha]_D$	= + 27°,2.

Lupeolbenzoaat.

Gemaakt op de reeds vroeger beschreven wijze.

Herhaaldelijk uit aceton omgekristalliseerd, waren het mooie, platte naalden, die bij $265-266^{\circ}$ smolten, gecorr. $273-276^{\circ}$.

I.	0,2457 gr.	gaven		0,7544 gr.	CO ₂	en	0,2287 gr.	H ₂ O.
II.	0,2202	"	"	0,6767	"	"	0,2039	" "
Gev.	I	II	ber. voor C ₃₁ H ₄₉ O ₂ C ₇ H ₅ .					
C	83,73	83,81	84,07					
H	10,41	10,36	10,03					

	I	II
Opgelost tot 100 cc. in chloroform	2,4624 gr.	3,1200 gr.
Buislengte	2 d.M.	2 d.M.
α	+ 2°,97	+ 3°,82
$[\alpha]_D$	+ 60°,03	+ 61°,2
$[\alpha]_D = + 60°,75.$		

Lupeolacetaat.

Ik heb dit gemaakt, omdat ik het voor een oxydatieproef noodig had, door één deel lupeol 3 uur met 1 deel natriumacetaat en 10 deelen azijnzuuranhydride te koken. Het reactiemengsel werd dan in water uitgegoten, gefiltreerd, uitgewasschen en uit aceton omgekristalliseerd.

Mooie naalden, die bij 214°, gecorr. 218° smolten. Daar Sack het acetaat op dezelfde wijze trachtte te maken, zal hij het ook wel in handen gehad hebben, maar daar het ongeveer hetzelfde smeltpunt als lupeol heeft en er uiterlijk nog al op gelijk, heeft hij het er identisch mee verklaard, terwijl een smeltpuntsbepaling van een mengsel van lupeol en zijn reactieproduct waarschijnlijk onmiddellijk tot het resultaat gevoerd zou hebben, dat hij niet met onveranderd lupeol te doen had. Dat hij na behandelen met alcoholische kali weer lupeol kreeg spreekt van zelve.

Lupeolcinnamaat.

Tschirch verklaart de stof, beschreven als kristalalbaan, welke later ¹⁾ bleek lupeolcinnamaat te zijn, als inactief ²⁾.

Ik bereidde mij deze stof dan ook slechts, om ze op het draaiend vermogen te onderzoeken.

Ze werd gemaakt op de wijze, reeds beschreven voor andere cinnamaten. Uit aceton omgekristalliseerd, waren het mooie blaadjes, die bij 243,5-244°, gecorr 249-250° smolten.

Deze stof bleek actief en wel rechtsdraaiend te zijn.

1) Ber. 37. 3440 (1904).

2) Arch. der Pharm. 241. 653 (1903).

Opgelost tot 100 c. c. in chloroform 3,6604 gram
 Buislengte 2 d.M.
 α + 3°,33
 $[\alpha]_D = + 45^{\circ},5$

Dit is dus wel opmerkelijk, vooral daar Tschirch ook van α - en β -amyrine gevonden in de hars van Protium Carana zegt, dat ze inactief zijn ¹⁾, echter verder in alle opzichten met het α - en β -amyrine van Vesterberg overeenkomen. Vesterberg, Hesse, noch ik vonden inactieve amyrinepreparaten. Slechts op enkele uitzonderingen na, vindt men ook in de geheele litteratuur over de cholesterine-achtige lichamen, voor zoover ze daarop onderzocht zijn, niet anders dan opgaven over actieve lichamen. Een nader onderzoek blijft dus wel gewenscht.

Broomlupeol.

Terwijl Likiernik een bromide beschrijft met een smeltpunt 165° en een broomgehalte van 17,45%, Sack een lichaam vond met een smeltpunt 154° en een broomgehalte van 28,91%, en laatstgenoemde, in tegenstelling met eerstgenoemde, zegt, dat broomwaterstofontwikkeling bij het bromeren niet te zien was, kreeg ik geheel andere resultaten.

Bij lupeol, opgelost in zwavelkoolstof, werden onder afkoelen uit een buret iets meer dan twee atomen broom, opgelost in zwavelkoolstof, toegevoegd; er ontwikkelde zich dan broomwaterstof.

De zwavelkoolstof werd op het waterbad afgedistilleerd en de rest herhaaldelijk uit methylalcohol omgekristalliseerd. Er kristalliseerden dan mooie naalden van een monobromide uit, met één molecule krystalalmethylalcohol. Bij staan aan de lucht verliezen ze dezen krystalalcohol, sneller bij 100°.

Het smeltpunt was, na drogen op 100°, 184°, gecorr. 185°.

1,0263 gram namen bij staan aan de lucht geleidelijk in gewicht af; na 217 uur was het gewichtsverlies 0,0411 gram, dus 4,4%.

Daar ik aanwijzingen had, dat dit gewichtsverlies niet door

¹⁾ Evenzoo onderzocht Tschirch, Arch. der Pharm. 243. 281 (1905), het euphorbon dat door anderen als actief wordt verklaard en vond, dat dit inactief was.

krystalwater, maar door krystalmethylalcohol veroorzaakt werd, smolt ik een gram luchtdroge stof in het ééne been van een dichtgesmolten, omgebogen buisje en verhitte dit op de wijze van een buis van Faraday op 100°; er condenseerde zich een druppel in het korte, afgekoelde been. Dit werd afgesneden en door oxydatie, door middel van een stukje gloeiend kopergaas, kon door den duidelijk waarneembaren reuk van formaldehyde de methylalcohol aangetoond worden. De stof werd geanalyseerd, na op 100° te zijn verhit tot constant gewicht.

I.	0,2337 gr.	gaven		0,6182 gr.	CO ₂	en	0,2143 gr.	H ₂ O.
II.	0,2190	"	"	0,5798	"	"	0,1971	"
III.	0,3028	"	"	0,1031	"	AgBr	volgens Carius.	
IV.	0,3150	"	"	0,1073	"	"	"	"
V.	0,3513	"	"	0,1250	"	"	"	Liebig.
VI.	0,3262	"	"	0,1155	"	"	"	"
VII.	0,3150	"	"	0,1085	"	"	"	"
Gev.	I	II	III	IV	V	VI	VII	ber. voor C ₃₁ H ₄₉ OBr
C	72,14	72,20						71,90
H	10,26	10,07						9,55
Br			14,48	14,50	15,14	15,07	14,67	15,45

De krystalmethylalcoholbepaling gaf de volgende uitkomsten.

I.	1,0487 gr.	gaven op 100° in de droogstof		0,0525 gr.	CH ₃ OH af.
II.	0,5471	"	"	"	0,030
Gev.	I	II	ber. voor C ₃₁ H ₄₉ OBr. CH ₃ OH.		
CH ₃ OH	5,00	5,48		5,83	

Daar Sack in chloroform bromeerde, heb ik het lupeol geheel volgens zijn voorschrift gebromeerd, ik kreeg echter hetzelfde product van 185° en zeer duidelijk kon ik broomwaterstofontwikkeling waarnemen.

Het broomlupeol draait zwak rechts.

Opgelost tot 100 c. c. in chloroform 3,1468 gram.

Buislengte 2 d.M.

α + 0°,24.

$[\alpha]_D = + 3°,8.$

Broomlupeolbenzoaat.

Lupeolbenzoaat werd in een mengsel van zwavelkoolstof en ijszijn opgelost; hierbij druppelde ik, onder afkoelen, een oplossing van broom in ijszijn uit een buret toe. Ruim 2 atomen broom werden toegevoegd. Bij staan aan de lucht krystalliseerden, na het verdampen van de zwavelkoolstof, mooie blaadjes uit, welke echter een mengsel bleken te zijn.

Deze blaadjes smolten bij 221—222°, éénmaal uit aceton omgekrystalliseerd, was het smeltpunt 222—223°.

I. 0,3256 gr. gaven 0,098 gr. AgBr volgens Carius.

II. 0,3275 „ „ 0,0978 „ „ „ „

Gev. I II ber. voor $C_{31}H_{48}BrO_2C_7H_5$.

Br 12,81 12,72 12,87

Door uittrekken met kokende aceton, hield ik een moeilijker oplosbare stof over, die herhaaldelijk uit aethylacetaat en andere oplosmiddelen omgekrystalliseerd, mooie, dikke krystallen gaf. Daar bij deze stof, in de buurt van haar smeltpunt, reeds ontleding optreedt, is het smeltpunt afhankelijk van de wijze van verhitten.

Bij 240° in het bad geplaatst, was het smeltpunt 243°.

Ook deze stof is een monobromide.

I. 0,1922 gr. gaven 0,5118 gr. CO_2 en 0,1512 gr. H_2O .

II. 0,2192 „ „ 0,5859 „ „ „ 0,1740 „ „

III. 0,2178 „ „ 0,5796 „ „ „ 0,1699 „ „

IV. 0,2360 „ „ 0,6270 „ „ „ 0,1918 „ „

V. 0,2400 „ „ 0,6388 „ „ „ 0,1897 „ „

VI. 0,2924 „ „ 0,0903 „ AgBr volgens Carius.

VII. 0,3053 „ „ 0,0936 „ „ „ „

VIII. 0,3069 „ „ 0,0933 „ „ „ „

IX. 0,3130 „ „ 0,0996 „ „ „ Liebig.

X. 0,2838 „ „ 0,0868 „ „ „ „

Gev.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
C	72,62	72,90	72,58	72,46	72,59					
H	8,85	8,88	8,72	9,09	8,84					
Br						13,14	13,04	12,97	13,40	13,01
Ber. voor $C_{31}H_{48}BrO_2$										
C_7H_5										
C										73,38
H										8,61
Br										12,87

Het broomlupeolbenzoaat draait rechts.

Opgelost tot 100 c.c. in chloroform 2,4942 gram

Buislengte 2 d.M.

α + 2°,24

$[\alpha]_D = + 44°,9$.

Het broom is in de lupeolkern ingetreden en niet in de benzoëzuurrest. Door verzeepen met alcoholische kali kreeg ik uit het broomlupeolbenzoaat benzoëzuur, dat door zijn smeltpunt herkend werd, en een broomhoudenden alcohol, die na omkrystalliseeren, bij 165° smolt. Dat dit een ander broomlupeol is, dan het op blz. 62 beschrevene, zou ik niet durven zeggen, daar toch broomlupeol, smp. 184°, met alcoholische kali gekookt en dan omgekrystalliseerd, bij 159° smolt en het dus mogelijk is, dat er door de alcoholische kali een gedeeltelijke ontleding optreedt en dan de ontledingsproducten moeilijk van het broomlupeol zijn te scheiden.

Ook het gemakkelijker oplosbare product, dat in mooie blaadjes uit aceton uitkrystalliseert, is, zooals de broombepalingen van het mengsel reeds uitmaken, een monobromide. Niettegenstaande de meeste moeite, is het mij niet gelukt het met zekerheid als een bepaald individu te karakteriseeren.

Van twee bereidingen had ik twee porties, die er op het oog gelijk uitzagen, niet veel in smeltpunt verschilden en beide in warme aceton veel gemakkelijker oplosbaar waren, dan bovengenoemd isomeer product.

De eerste portie smolt bij 223—225°, na vijfmaal omkrystalliseeren uit aceton, was het smeltpunt 226—227°.

Uit de tweede portie hield ik, na uitkoken met aceton, een weinig over, dat omgekrystalliseerd uit aceton, bij 235° smolt; in oplosbaarheid en uiterlijk verschilde dit van het hooger smeltende isomeer en gaf, er mede gemengd, een kleine maar toch duidelijk waarneembare smeltpuntsverlaging; de rest smolt, na herhaaldelijk omkrystalliseeren uit aceton, bij 229—230°.

Met elkaar, twee aan twee gemengd, gaven de krystallen smeltende bij 226—227°, 235°, en 229—230° geen smeltpuntsverlagingen, maar smolten tusschen de twee componenten in.

Van de krystallen, die bij 229—230° smolten, werd een broombepaling gemaakt.

0,295 gram stof, gaven 0,0840 gr. Ag Br volgens Liebig. Gev. 12,12% Br; ber. voor $C_{31}H_{48}BrO_2C_7H_5$. 12,85% Br.

HOOFDSTUK VI.

Oxydatieproeven.

Een voor de hand liggende methode tot opheldering van de structuur van een stof, is wel het afbreken van het molecule door geleidelijke oxydatie. Zooals uit het historisch overzicht blijkt, is, trots de vele en fraaie onderzoekingen van verscheidene chemici, de structuur van het cholesterine nog verre van opgehelderd. Ik heb dan ook volstrekt nooit de meening gekoesterd, dat door dit onderzoek de structuur van het lupeol zou verklaard worden. Het zou reeds een stap in de goede richting zijn, als het verband tusschen lupeol en het cholesterine nog meer aan het licht werd gebracht. De volgende onderzoekingen dragen daartoe, naar ik vertrouw, eenigszins bij.

Ten eerste was het de vraag: is, evenals het cholestenol (= cholesterine) tot cholestenon is te oxydeeren, ook het lupeol tot het corresponderende keton, het lupeon, te maken?

I. Oxydatie van lupeol met het mengsel van Kiliani ¹⁾).

Lupeol werd opgelost in benzol en deze oplossing met een afgewogen hoeveelheid oxydatievloeistof, zes atomen zuurstof berekend op één molecule lupeol, zes uur geschud. Het chroomzuur was ten deele verbruikt, terwijl titraties met kaliumjodide en thiosulphaat uitmaakten, dat de reactie afgelopen was, daar na 28 uur schudden het chroomzuur niet meer verminderde. Ongeveer 1 atoom zuurstof was verbruikt.

1 gram oxydatievloeistof	= 31,23 c.c. thiosulphaatopl.
1 " " na 6 uur schudden	= 26,03 c.c. "
1 " " " 28 " "	= 26,30 c.c. "

1) Ber. 34. 3564 (1901); 270 gram H₂O, 80 gram H₂SO₄, 60 gram Na₂Cr₂O₇.

De benzolische oplossing werd eerst met water en daarna met een verdunde sodaoplossing, waarin een geringe hoeveelheid zure producten overging, geschud.

De benzol distilleerde ik nu op het waterbad af en nam de rest in alcohol op. Bij bekoelen zetten zich hieruit mooie, lange, dikke naalden van een stof af, die een carbonylgroep bleek te bevatten en die ik dus lupeon zal noemen, daar :C(OH)H van lupeol tot :C=O is geoxydeerd.

Lupeon.

Deze stof smelt bij 169°, gecorr. 170°.

I.	0,1914	gr.				0,1992	gr.	H ₂ O.
II.	0,1907	"	0,5940	gr.	CO ₂	en	0,2013	" "
III.	0,2096	"	0,6526	"	"	"	0,2177	" "
IV.	0,2086	"	0,6507	"	"	"	0,2166	" "
V.	0,2094	"	0,6508	"	"	"	0,2170	" "
Gev.	I	II	III	IV	V	ber. voor C ₃₁ H ₄₈ O.		
	C	84,95	84,91	85,07	84,76	85,24		
	H	11,64	11,81	11,62	11,61	11,59	11,09	

Het lupeon is actief en wel rechtsdraaiend.

Opgelost tot 100 c.c. in chloroform 3,2696 gram

Buislengte 2 d.M.

α + 4°,13

$[\alpha]_D = + 63°,1$.

Het moleculairgewicht werd ebullioscopisch in chloroform bepaald.

1,0195 gram lupeon gaven in 24,48 gram chloroform een verhooging van 0°,389.

De constante voor chloroform is 36°,6.

Gevonden M.G. = 401. Ber. voor C₃₁ H₄₈ O, M. G. = 436.

Aan Dr. Jaeger, te Zaandam, wien ik hiervoor mijn dank betuig, ben ik de volgende krystallographische mededeelingen over het lupeon verschuldigd.

„Uit heete aceton kristalliseert de verbinding bij afkoeling in prachtig gevormde, kleurlooze, kleine, doch zeer glanzende kristalletjes. Meestal zijn zij alzijdig evenzeer uitgegroeid, soms echter kortprismatisch naar ééne der kristallografische assen.

Zij behooren tot de *rhombisch-bipyramidale* klasse.

Assenverhouding: $a : b : c = 0,8071 : 1 : 1,2248$.

Spec. Gewicht der kristallen bij 18°C : $d_{18} = 1,115$.

Topische parameters: $\chi : \psi : \omega = 5,5338 : 6,8563 : 8,3976$.

Waargenomen vormen: $m = \{110\}$; $o = \{112\}$; $q = \{011\}$; $c = \{001\}$, en $\omega = \{221\}$. De laatste vorm ontbreekt meestal, en werd enkel aan uit alcohol verkregen naalden waargenomen.

Enkele belangrijke hoekwaarden:

$$m : m = (110) : (\bar{1}\bar{1}0) = 77^{\circ} 49'$$

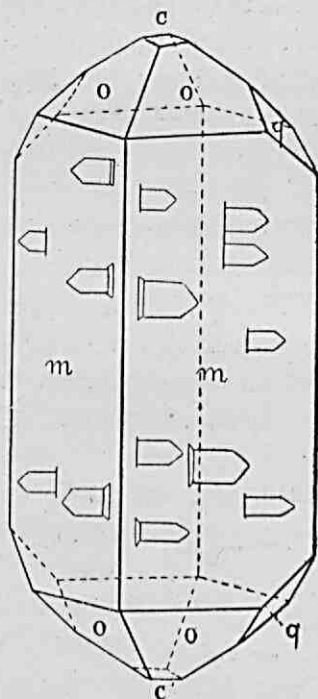
$$c : q = (001) : (011) = 50^{\circ} 46\frac{1}{4}'$$

$$m : o = (110) : (112) = 45^{\circ} 43\frac{1}{2}'$$

$$o : o = (112) : (\bar{1}\bar{1}2) = 52^{\circ} 2'$$

$$m : \omega = (110) : (221) = 75^{\circ} 37'$$

$$m : q = (110) : (011) = 81^{\circ} 32'$$



Lupeon, $\text{C}_{31} \text{H}_{43} \text{O}$.
Kristallen uit heeten aceton.

Gemakkelijk slijtbaar parallel $\{011\}$; deze vlakken zijn tevens glijdingsvlakken; onvolkomen slijtbaar parallel $\{110\}$.

't Optisch assenvlak is: $b = \{010\}$; 1^e optische bissectrix is de c -as; zij heeft $+$ karakter. De assenhoek is zeer klein; buitengewoon sterke dispersie, van rhombische symmetrie en met $\rho > \nu$ om de 1^e bissectrix.

Vollediger beschrijving dezer verbinding zal later worden gepubliceerd. Opgemerkt zij hier echter, dat etsfiguurtjes, op de vlakken van m waargenomen (zie figuur), geen twijfel laten aan

de bipyramidale („holoëdrische”, volgens Naumann) symmetrie van de kristalfase. Dit feit is van beteekenis, omdat het keton in oplossing *optisch-actief* is, en men volgens de wetten van Pasteur en Van 't Hoff dus een kristalvorm moest verwachten, welke geen symmetrie-centrum bezit (de „hémiedrie non superposable” van Pasteur). De goed gekonstateerde uitzonderingen op Pasteur's wet zijn uiterst zeldzaam, hier blijkt er echter zeker een aanwezig te zijn!”

Lupeonoxim.

Twee gram keton werden met 0,700 gram hydroxylamine en 1 gram kaliumhydroxyde in 100 c.c. alcohol twee uur op het waterbad aan opstaanden koeler verhit. Er zette zich hierbij een korst van naaldjes in de kolf af, welke na bekoelen werden afgezogen en herhaaldelijk uit aethylacetaat omgekristalliseerd.

Hieruit zetten zich witte, zachte, lichte naalden af, die onder ontleding smelten.

Bij 260°	in het bad	gebracht was	het smeltpunt	267°
” 267°	” ” ”	” ” ”	” ” ”	270°,5
” 271°	” ” ”	” ” ”	” ” ”	273°
” 274°	” ” ”	” ” ”	” ” ”	276°
” 278°	” ” ”	” ” ”	” ” ”	278°,5

I. 0,2210 gram gaven 0,6643 gram CO₂ en 0,2260 gram H₂O.

II. 0,2627 ” ” bij 769,5 m.M. druk 6,9 c.c. N, temp. = 17°,7

Ook bij de stikstofbepaling werd chroomzuurlood gebruikt.

Gev. I II ber. voor C₃₁ H₄₈ NOH

C 81,98 82,41

H 11,44 10,94

N 3,08 3,11

Het oxim draait rechts.

Opgelost tot 100 c.c. in chloroform 2,8048 gram

Buislengte 2 d.M.

α + 1°,15

$[\alpha]_D = + 20°,5$.

Dibroomlupeon.

Bij een oplossing van lupeon in ijszijn werd onder afkoeling broom, eveneens in azijnzuur opgelost, uit een buret gedruppeld. Eerst verdween de kleur van het broom onmiddellijk; nadat 2 à 3 atomen broom waren toegevoegd ging dit verdwijnen langzamer, vooral als er ongeveer 4 atomen broom bij waren. Wanneer omstreeks 3 atomen broom waren toegevoegd begon het bromide zich reeds af te zetten.

Het praecipitaat werd dan afgezogen; hierbij was vooral het gevormde broomwaterstof duidelijk zichtbaar; de krystallen werden in een weinig benzol opgelost onder toevoeging van warme ijszijn; bij staan aan de lucht zette het bromide zich dan in den vorm van mooie naalden af, die afgezogen en met alcohol uitgewasschen werden. Deze wijze van omkrystalliseeren herhaalde ik eenige malen.

Daar het product in de buurt van zijn smeltpunt reeds ontleedt, is dus het smeltpunt afhankelijk van de wijze van verhitten.

Bij 240° in het bad gebracht, was het smeltpunt 248°.

” 248° ” ” ” ” ” ” ” 251°.

” 251° ” ” ” ” ” ” ” 253°.

” 253° ” ” ” ” ” ” ” 254°.

I. 0,1876 gr. gaven 0,4286 gr. CO₂ en 0,1364 gr. H₂ O.

II. 0,1934 ” ” 0,4447 ” ” ” 0,1428 ” ”

III. 0,1786 ” ” 0,4080 ” ” ” 0,1285 ” ”

IV. 0,2043 ” ” 0,4682 ” ” ” 0,1472 ” ”

V. 0,3077 ” ” 0,1944 ” AgBr volgens Carius.

VI. 0,3106 ” ” 0,1964 ” ” ” ” ”

VII. 0,2734 ” ” 0,1740 ” ” ” ” Liebig.

VIII. 0,2713 ” ” 0,1711 ” ” ” ” ”

IX. 0,2969 ” ” 0,1908 ” ” ” ” ”

X. 0,2603 ” ” 0,1666 ” ” ” ” ”

verbonden was met een waschfleschje met kali, onder doorvoeren van een luchtstroom te verhitten tot 240° en dan het gevormde cyaankalium met zilvernitraat te titreeren.

Een stikstofbepaling met koperoxyde, die zonder bijzondere voorzorgen was gedaan, gaf een veel te hoog stikstofgehalte, zelfs de zeer zorgvuldig gestookte stikstofbepalingen, III en IV, gaven met koperoxyde nog te hooge waarden, een beter resultaat gaf No. V, die met loodchromaat werd gestookt.

I.	0,2117	gram	gaven		0,6414	gram	CO_2	en	0,2130	gram	H_2O .
II.	0,2055	"	"		0,6236	"	"	"	0,2067	"	"
III.	0,2632	"	"		8,8	c.c.	N;	bar.	755,8	m.M.,	temp. $13^{\circ},8$.
IV.	0,2400	"	"		8,0	c.c.	N;	bar.	748,5	m.M.,	temp. $9^{\circ},5$.
V.	0,1939	"	"		5,5	c.c.	N;	bar.	748,5	m.M.,	temp. $14^{\circ},0$.
VI.	0,3040	"	verbruikten 3,24 c.c. $\frac{1}{10}$ N. AgNO_3 .								
VII.	0,2142	"	"		2,23	c.c.	$\frac{1}{10}$ N. AgNO_3 .				
Gev.	I	II	III	IV	V	VI	VII	ber. voor $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{ON}$.			
C	82,63	82,76						82,86			
H	11,25	11,26						10,66			
N			3,92	3,94	3,30	2,87	2,70	3,03			

Door oplossen van het cyaanhydrine in chloroform, toevoegen van 1 molecule alcohol en daarna 1 molecule zoutzuur, trachtte ik den aethylester van het corresponderende zuur te krijgen.

Nadat het afgesloten buisje geruimen tijd had gestaan, liet ik den chloroform verdampen en krystalliseerde het residu uit alcohol om, waaruit het in zachte naalden krystalliseerde, die onder ontleding smolten.

Bij 230° in het bad gebracht, was het smeltpunt 235° .

Deze stof was stikstofvrij, de analyse beantwoordde echter niet aan de verwachte stof.

0,1556 gram gaven 0,1572 gram H_2O en 0,4752 gram CO_2 .

Gev. ber. voor $\text{C}_{31}\text{H}_{48}(\text{OH})\text{COOC}_2\text{H}_5$.

C 83,23 79,93

H 11,34 10,66

Deze stof is echter niet verder onderzocht.

II. Oxydatie van lupeolbenzoaat met het mengsel van Kiliani.

Op dezelfde wijze als lupeol behandeld, bleek lupeolbenzoaat, na 48 uur schudden, op een weinig gevormde zure producten na, onaangetast te zijn gebleven.

III. Oxydatie van lupeon bij hooger temperatuur.

a. Eén gram lupeon, opgelost in benzol, werd gedurende vier uur met het mengsel van Kiliani in een cylinder, staande in een bad van 40°, geroerd.

Het lupeon was onaangetast gebleven.

b. Eén gram lupeon in benzol opgelost, hierbij 1,2 gram chroomzuuranhydride, opgelost in azijnzuur en op het waterbad tot groenkleuring verhit onder goed schudden.

De oplossing werd eerst met water geschud, om het azijnzuur daarna met sodaoplossing, om de zure producten te verwijderen. Nadat ik de benzol had afgedistilleerd en de rest uit alcohol omgekrystalliseerd, hield ik 0,8 gram onveranderd lupeon over.

c. 0,8 gram lupeon, op dezelfde wijze met 2,5 gram chroomzuuranhydride behandeld, gaf als neutraal product bijna uitsluitend onveranderd lupeon en verder nog zure producten.

d. 2,5 gram lupeon, op dezelfde wijze met 11 gram chroomzuuranhydride behandeld; op zeer weinig onveranderd lupeon na, was alles tot zuren geoxydeerd.

Deze werden uit de sodaoplossing door verdund zwavelzuur gepraecipiteerd; gedroogd in vacuo vormden ze een amorph poeder, dat niet tot krystalliseeren was te brengen.

IV. Oxydatie van lupeon met kaliumpermanganaat en zwavelzuur.

Het lupeon werd in benzolische oplossing met een twee-procentige zwavelzuur- en een vijfprocentige kaliumpermanga-

naatoplossing bij gewone temperatuur geschud tot ontkleuring; telkens werd geoxydeerd met ongeveer 3 atomen zuurstof; na ongeveer 24 uur schudden was de reactie afgelopen.

Aldus werden 5 gram lupeol behandeld en daarna het reactiemengsel in een scheidtrechter met oxaalzuur en zwavelzuur geschud, de benzolische oplossing van de waterige gescheiden, deze met verdunde soda geschud en daarna de benzol afgedistilleerd.

Uit de sodaoplossing praecipiteerde zwavelzuur amorphe zuren, die ik niet krystallijn kon krijgen.

De neutrale producten werden nu in verdunden alcohol opgelost en hieruit krystalliseerden mooie, dikke naalden, smeltpunt 177—183°.

Voor de 2^e maal uit verd. alc. omgekryst., smeltp 182-185°.

Voor de 3^e maal, smeltp. 187—190°.

„ „ 4^e „ „ 189—191°.

„ „ 5^e „ „ 189—192°.

„ „ 6^e „ „ 188—192°.

Schijnbaar had ik dus hier een nieuwe stof in handen.

Door 5 maal uit aceton om te krystalliseeren, ging echter het smeltpunt geleidelijk omhoog tot 196—198° toe; de laatste portie was echter te gering om verder om te krystalliseeren.

Hierop werd nog tevergeefs beproefd of aether-alcohol betere resultaten zou geven.

Nog tweemaal 5 gram lupeol werden op dezelfde wijze geoxydeerd. Uit 15 gram, kreeg ik op deze manier, na éénmaal omkrystalliseeren uit verd. alc., 8 gram.

Deze massa werd viermaal uit sterken alcohol omkrystalliseerd.

Smeltpunt na éénmaal omkrystalliseeren, 178—180°.

„ „ tweemaal „ 183—185°.

„ „ driemaal „ 182—184°.

„ „ viermaal „ 183—185°.

Ook sterke alcohol gaf dus geen scheiding van de massa,

die blijkbaar een mengsel was, want door omkrystalliseeren uit aceton ging het smeltpunt weer geregeld omhoog.

Na één keer omkrystalliseeren,	smeltpunt	185—188°.
„ twee „ „ „ „		186—191°.
„ drie „ „ „ „		186—193°.

Alles werd nu verzameld en uit methylalcohol omgekrystalliseerd. Uit de heete oplossing zetten zich, bij bekoelen, dikke, harde naalden af, waarboven kooltjes van zachte, witte naalden. De oplossing werd afgegoten en de zachte krystallen werden zooveel mogelijk verwijderd.

Smeltpunt van de harde naalden	167—174°.
„ „ „ zachte „	180—182°.

De oplossing gaf, bij gedeeltelijk verder afdistilleeren en bekoelen, krystallen, die bij 178—184° smolten.

De zachte krystallen, uit methylalcohol omgekrystalliseerd, smolten bij 174—178°; deze werden in aethylacetaat opgelost, uit welke oplossing zich bij gedeeltelijk verdampen aan de lucht, krystallen afzetten, die bij 179—185° smolten; de rest smolt, na verdampen van het aethylacetaat, bij 184—187°.

De eerste krystallisatie uit aethylacetaat, dus de krystallen, die bij 179—185° smolten, werden nogmaals uit aethylacetaat omgekrystalliseerd en smolten daarna bij 183—190°.

Dit alles wees dus niet op een zuivere stof.

De dikke, harde naalden, werden nu met methylalcohol opgekookt, waardoor de zachte krystallen in oplossing gingen; de oplossing werd afgegoten en de rest uit methylalcohol omgekrystalliseerd; de krystallen bleken het reeds bekende lupeon, smeltp. 169°, te zijn.

Nadat een gedeelte van deze stof zuiver uit het mengsel verkregen was, kon ik met methylalcohol, door omkrystalliseeren, geen zuivere stof uit de rest meer afscheiden. Evenmin kon ik dit gedaan krijgen met andere oplosmiddelen als aether-alcohol, alcohol, petroleumaether, aethylacetaat en aceton; steeds kreeg ik krystallisaties, die er op het oog als enkelvoudige stoffen

uitzagen, echter met de meest uiteenlopende smeltpunten, die soms groote trajecten vertoonden, als b.v. uit aceton van 168° tot 189° en die door omkrystalliseeren steeds veranderden.

V. Oxydatie van lupeon en lupeolbenzoaat met kaliumpermanganaat en zwavelzuur.

Deze stoffen werden op dezelfde wijze als lupeol behandeld.

Het lupeon werd, bijna quantitatief, onveranderd teruggevonden.

Het lupeolbenzoaat gaf gedeeltelijk zure producten, die ik niet krystallijn kon krijgen, terwijl het neutrale product uit onveranderd lupeolbenzoaat bestond.

VI. Oxydatie van lupeol met kaliumpermanganaat in alkalische oplossing.

Senkowsky ¹⁾ kreeg uit cholzuur, door verhitten van 25 gram, in kaliloog opgelost, met kaliumpermanganaat, tot een proefje der van het mangaanperoxyde afgefilterde vloeistof, bij aanzuren geen neerslag meer gaf, phtaalzuur. Hij gebruikte hiervoor ongeveer 180 gram kaliumpermanganaat. Om te zien of er in lupeol op deze wijze een benzolkern is aan te toonen, heb ik een dergelijke proef gedaan.

23 gram lupeol werden gesuspendeerd in water, hierbij 10 gram kaliumhydroxyde gevoegd en onder verwarmen een kaliumpermanganaatoplossing in kleine hoeveelheden bijgegoten.

Nadat 100 gram kaliumpermanganaat waren toegevoegd, werd gefiltreerd, het mangaanperoxyde herhaaldelijk met kokend water uitgeloozd; daarna de waterige oplossing ingedampt, aangezuurd en met aether geextraheerd.

Na afdistilleeren van den aether bleven slechts zeer weinig zure producten achter; deze waren oplosbaar in warm water; bij bekoelen zette zich uit de oplossing een vliesje af.

1) Monatsh. für Chem. 17. 1 (1896).

Het mangaanperoxyde werd met aether uitgetrokken en het bleek, dat het grootste deel van het lupeol, 16 gram, nog onveranderd was gebleven.

Deze 16 gram lupeol werden in kokende ijszijn opgelost, en daarop 40 gram chroomzuuranhydride toegevoegd. De oplossing werd in water uitgegoten en dit uitgeaetherd; de aetherische oplossing, herhaaldelijk met water, om het azijnzuur te verwijderen en daarna met verdunde loog geschud.

De aetherische oplossing liet, na afdistilleeren, slechts weinig neutrale stoffen achter.

De alkalische oplossing werd nu zoolang weer met kaliumpermanganaat behandeld, totdat een afgefiltreerd proefje na aanzuren geen bij koken onoplosbare stoffen meer bevatte. Hiervoor werden ongeveer 85 gram kaliumpermanganaat verbruikt.

Na affiltreeren en herhaaldelijk uitloogen van het mangaanperoxyde met kokend water, werden de filtraten ingedampt, aangezuurd en met aether uitgetrokken, de aether afgedistilleerd en het residu in kokend water opgelost. Na afkoelen krystalliseerde echter weer niets uit, er zelden zich wat slijmerige draden en een vliesje af.

Deze proeven pleiten dus *niet* voor de aanwezigheid van een benzolkern in het *lupeol*.

VII. Oxydatie van lupeolacetaat met chroomzuuranhydride in ijszijn.

Vesterberg kreeg door oxydatie van α -amyrineacetaat, een oxy- α -amyrineacetaat; hij kookte 20 gram α -amyrineacetaat met 250 c.c. ijszijn en 8 à 9 gram CrO_3 , tot alles was opgelost. Bij bekoelen kreeg hij hieruit blaadjes, die bij 278° smolten.

Ditzelfde met lupeolacetaat gedaan, gaf na bekoelen van het reactiemengsel eveneens blaadjes. Dit was echter geen „einheitliche” stof, daar het smeltpunt van ongeveer 245° , door omkry-

talliseeren omhoog ging tot 270°, terwijl de blaadjes overgingen in een krystallijn poeder. Betere resultaten kreeg ik, door meer chroomzuuranhydride te gebruiken en wel 1 gram op 1 gram lupeolacetaat.

Dit laatste werd eerst in kokende ijsazijn opgelost, dan koelde ik onder schudden de oplossing af, waarbij zich het lupeolacetaat fijn verdeeld afzette, daarop deed ik het noodige chroomzuuranhydride er in eens bij, verwarmde eerst op het waterbad onder schudden en kookte vervolgens op de vrije vlam.

Bij bekoelen zette zich dan een krystallijn poeder af, dat onder het microscoop gezien uit naalden bestond, en bij ongeveer 280° onder geelkleuring en sinteren smolt; opbrengst \pm 85 %.

Het smeltpunt was, door eenige malen uit ijsazijn en daarna uit aceton om te krystalliseeren, nog te verhoogen. Bij 285° in het bad geplaatst, begon het bij 287° te sinteren en werd het meer en meer geel, tot het bij 295° tot een donkerbruine massa smolt.

Als het chroomzuuranhydride bij porties in de kokende oplossing van lupeolacetaat wordt gebracht, is het oxydatieproduct wel direct zuiverder, echter is de opbrengst veel geringer.

Deze stof kleurde in alcoholische oplossing blauw lakmoes niet rood, ook niet bij verdunnen met water; toch liet ze zich zeer gemakkelijk met alcoholische kali titreeren, met phenolphthaleïne als indicator.

0,5613 gr. verbruikten 12,25 c.c. 0,088 n. KOH.

0,5582 „ „ 12,10 „ 0,088 „ „

Aannemende, dat één molecule, één molecule KOH verbruikt, is dus het moleculairgewicht, berekend uit deze titraties 521 en 524.

Het is niet waarschijnlijk, dat deze stof een carboxyl-groep bevat.

I. 0,2487 gr. (smp. 280°) gaven 0,7076 gr. CO₂ en 0,2390 gr. H₂O.

II. 0,2228 gr. (smp. 295°) „ 0,6309 gr. „ „ 0,2090 gr. „

III. 0,2178 gr. „ „ 0,6138 gr. „ „ 0,2160 gr. „

IV. 0,2191 gr. „ „ 0,6205 gr. „ „ 0,2114 gr. „

Gev.	I	II	III	IV	Ber. voor $C_{33} H_{52} O_4$	$C_{32} H_{50} O_4$
C	77,59	77,23	76,87	77,24	77,28	77,04
H	10,75	10,49	11,09	10,79	10,23	10,10
M. G.	521	524			512,5	49,85

Het oxydatieproduct werd nu door koken met alcoholische kali verzeept en daarna in water uitgegoten, waarin de kaliumverbinding zich als stijfsel afzette, na aanzuren met zwavelzuur werd met aether uitgeschud. Na gedeeltelijk afdistilleeren van den aether zetten zich naalden af.

Bij 260° in het bad gebracht, smolten ze bij 263-265°, uit benzol omgekristalliseerd, evenzoo.

Door herhaald omkristalliseeren uit aceton ging het smeltpunt omhoog tot 280°.

Door verzeepen met kaliumhydroxyde in absoluten alcohol, en affiltreeren van de gevormde kaliumverbinding, gedeeltelijk afdistilleeren van den alcohol en nogmaals affiltreeren van de neergeslagen verbinding, kreeg ik, door aanzuren van deze 2 hoeveelheden en het laatste filtraat, 3 fracties, die ik elk afzonderlijk in aether opnam. De 3 aetherische oplossingen gaven allen, na gedeeltelijk afdistilleeren van den aether, krystallen, die, als ze bij 275° in het bad werden geplaatst, onder sinteren bij ongeveer 280-282° smolten.

Door het product, smeltende bij 263-265°, eenige uren met absoluten alcohol en kaliumhydroxyde te koken en als boven te behandelen, zette ten slotte de aetherische oplossing, na langzaam verdampen van den aether dikke, harde krystallen en dunne naalden af.

De harde, dikke krystallen, bij 275° in het bad geplaatst, smolten, na sinteren, bij 280-284°, terwijl de dunne naalden bij 260° in het bad geplaatst, bij 263-270° smolten. Toch meen ik, dat deze onregelmatigheid eerder aan een nog niet verklaarde complicatie, dan aan een onzuivere stof moet geweten worden.

Ook deze stof reageerde zoowel in sterken als verdunden alcohol

neutraal ten opzichte van lakmoes, was echter *wel* met alcoholische kali te titreeren met phenolphthaleïne als indicator.

0,5272 gr. verbruikten 13,26 c.c. 0,088 n. KOH.

0,5174 „ „ 12,75 „ 0,088 „ „

Voor het M.G. wordt hieruit berekend, 452 en 461. Ook deze stof bevat dus waarschijnlijk *geen* carboxylgroep.

De analyses van het verzepte product (smp. 263—265°) gaven de volgende uitkomsten.

I. 0,2325 gram gaven 0,6686 gram CO₂ en 0,230 gram H₂ O.

II. 0,2082 „ „ 0,6001 „ „ „ 0,2056 „ „

Gev. I II Ber. C₃₁ H₅₀ O₃ C₃₀ H₄₈ O₃

C 78,42 78,61 79,08 78,88

H 11,07 11,05 10,71 10,60

M.G. 452 461 470,5 456,5

De kaliumverbinding van deze stof is, zooals op blz. 80 reeds bleek, in alcohol moeilijk oplosbaar en kon hieruit omgekristalliseerd worden. Ze krystalliseert hieruit in naalden.

Daar de 2 beschreven stoffen, het oxydatieproduct en het verzepte product zich als zuren ten opzichte van alcoholische kali gedroegen, dacht ik in de eerste plaats aan lactonen en beproefde ik of door acetyleren, behalve in de oorspronkelijke hydroxylgroep van het lupeol, er nog een tweede acetylgroep zou zijn in te voeren. Te verwachten was dan, dat uit beide lichamen hetzelfde di-geacetylerde lichaam zou ontstaan. Tot zoover ik deze stoffen heb onderzocht, meen ik inderdaad, dat dit gebeurt, echter kunnen ze, zooals uit volgende redeneering blijkt, toch geen lactonen geweest zijn.

Zowel het verzepte als onverzepte product werd met azijnzuuranhydride en natriumacetaat drie uur aan opstaanden koeler verhit, de inhoud der kolfjes in water uitgegoten, de krystallen afgezogen, in vacuo gedroogd en éénmaal uit petroleumather omgekristalliseerd, waaruit zich de stof op het oog niet krystallijn afzette; bij laten verdampen van een verdunde oplossing bleken het naalden te zijn. Deze stoffen smolten, bij

195° in het bad gebracht, na sinteren, bij 198°, werden echter bij hogere temperatuur vast en smolten dan weer veel hoger, boven 260°. Bij lagere temperatuur, b.v. 180° in het bad gebracht, had het smelten bij 198° niet plaats; de stof sinterde meer en meer samen, om eerst veel hoger te smelten.

Dat de nieuwe verbinding zich gemakkelijk ontleedt, vond ik ook bij het omkrystalliseeren, daar ze uit verdund azijnzuur omgekrystalliseerd, het oorspronkelijke oxydatieproduct teruggaf. Anders gedroeg zich verdunde alcohol, daar de stof, die hieruit was omgekrystalliseerd, bij 180° in het bad geplaatst, meer en meer sinterde en wegsmolt tot 270° toe, echter boven \pm 240° in het bad geplaatst, plotseling wegsmolt.

Een dergelijk verschijnsel vertoonden producten, die ik kreeg toen ik beproefde de methylverbinding van het verzepte product te maken uit het kalium„zout” met dimethylsulphaat en met methyljodide, alsook uit het zilver„zout” met methyljodide. Ook hierbij was \pm 240° een grens. Werd de stof beneden 240° in het bad geplaatst, dan sinterde ze tot ze bij veel hoger temperatuur geheel gesmolten was, werd ze boven 240° er in geplaatst, dan smolt ze direct weg. Deze verbinding heb ik echter nog niet verder onderzocht.

De elementair analyses van het di-geacetyleerde product gaven geen mooie uitkomsten, echter wijst de op de volgende blz. beschreven verzeepingsproef duidelijk op 2 acetylgroepen in het molecule.

No. I was een mengsel van de stoffen, verkregen uit onverzeept en verzeept product; III en IV waren van een portie uit verzeept product gemaakt, echter was de azijnzuuranhydride-oplossing niet heet in water uitgegoten, maar eerst na bekoelen met water behandeld; V was uit onverzepte stof en als III en IV behandeld.

Deze verschillende producten vertoonden ongeveer hetzelfde gedrag bij het smelten.

I.	0,1872	gram	gaven		0,5175	gram	CO ₂	en	0,1697	gram	H ₂ O.
II.	0,1830	"	"	"	0,5013	"	"	"	0,1663	"	"
III.	0,1751	"	"	"	0,4857	"	"	"	0,1645	"	"
IV.	0,1866	"	"	"	0,5129	"	"	"	0,1708	"	"
V.	0,1604	"	"	"	0,4380	"	"	"			
Gev.	I	II	III	IV	V	ber. voor C ₃₄ H ₅₂ O ₅ .			C ₃₅ H ₅₆ O ₆ .		
C	75,39	74,71	75,65	74,96	74,47.		75,49		73,36		
H	10,12	10,16	10,51	10,24			9,69		9,85		

Terwijl het oorspronkelijke oxydatieproduct en het verzepte product, met een weinig alcohol overgoten, bij behandeling met alcoholische kali direct een kaliumverbinding geven en het niet opgeloste gedeelte daarbij zeer gemakkelijk in oplossing gaat, ging bij het diacetyl derivaat de kleur van het phenolphthaleïne telkens eerst na langeren tijd weg en deed de overmaat kali de onopgeloste stof niet merkbaar in oplossing gaan.

Het verbruik van de kali kon dus niet aan een direct neutraliseeren van een zuur worden toegeschreven, maar het had veeleer den schijn, alsof de alcoholische kali langzaam verzeepend werkte.

0,5280 gram werden nu met overmaat alcoholische kali gekookt (39,97, c.c., 0,142 n.) en daarna de oplossing met alcoholisch zwavelzuur teruggetitreerd (20,90 c.c., 0,1206 n.). Verbruikt werden dus 28,87 c.c. $\frac{1}{10}$ n. KOH, waaruit voor het M.G. berekend wordt 549, als men aanneemt, dat één molecule bij verzeepen 2 moleculen azijnzuur afsplitst, dus 3 moleculen kali verbruikt.

Door deze verzeepingsproef is dus aangetoond, dat er wel twee acetyl groepen in het molecule aanwezig zijn, maar tevens wijst het gedrag van de stof bij titreeren in de koude er op, dat ze geen zuur is.

Zoals uit het volgende hoofdstuk blijkt, bevat lupeol hoogstwaarschijnlijk een dubbele binding, terwijl dit oxydatieproduct, deze dubbele binding mist.

De dubbele binding bevindt zich of in een open keten of in een ring. De laatste onderzoeken van Windaus wijzen

er op, dat het cholesterine de dubbele binding in een zijketen zou hebben en daarbij zou dan de eindstandige groep $\text{CH} : \text{CH}_2$ geoxydeerd zijn tot COOH .

Aannemende, dat ook lupeol de eindstandige groep $\text{CH} : \text{CH}_2$ heeft, is als oxydatieproduct van lupeolacetaat $\text{C}_{30} \text{H}_{49} \text{O}_2$ $\text{CH} : \text{CH}_2$ slechts $\text{C}_{30} \text{H}_{49} \text{O}_2 \cdot \text{COOH}$ te verwachten. Hiermede is echter in strijd, dat het oxydatieproduct en het verzepte product neutraal reageren, hoewel de analyses en de titraties vrijwel daarop uitkomen. Evenmin zou met deze opvatting in overeenstemming zijn het gedrag van het di-geacetylerde lichaam bij het titreren, daar deze stof in dit geval een gemengd anhydride zou moeten zijn.

Wanneer door de oxydatie een ring bij de dubbele binding was verbroken, zou men een dicarboonzuur of ketomonocarboonzuur verwachten.

Behalve, dat dus in dit geval het oxydatieproduct en het verzepte product echte zuren moesten zijn, eischt deze opvatting minstens 5 zuurstofatomen in het molecule van het oxydatieproduct en 4 zuurstofatomen in het molecule van het verzepte product, wat volstrekt niet met de uitkomsten van mijn analyses in overeenstemming is, daar deze slechts op 4, resp. 3 atomen zuurstof wijzen.

De eenige mogelijkheid, die dus overblijft is, dat de zuurstof zoodanig aan de in een ring staande dubbele binding is gekomen, dat een lichaam is ontstaan, dat ten opzichte van alcoholische kali als een uiterst zwak zuur reageert, hetzij door verspringing een pseudozuur vormend, hetzij dat er een zwak zuur reagerende groepeerings is ontstaan. Hierbij zou ik kunnen verwijzen naar het oxycholestenon, waarvoor Windaus vond, dat 10 procentige of verdundere kaliloog niet, 20 procentige kaliloog wel op een aetherische oplossing inwerkt, onder vorming van een intensief geel gekleurd kaliumzout, dat zich als onoplosbaar afscheidt (de door mij gevonden kaliumverbinding is wit).

Door water wordt deze verbinding weer in kaliumhydroxyde en oxycholestenon gesplit; in drogen toestand, in vacuo, gaat het in den loop van eenige dagen in een oplosbaar kaliumzout van een organisch zuur over.

Voor het ontstaan van deze, voor de kennis van het lupeol zoo belangrijke oxydatieproducten, zou ik dus voorloopig nog geen verklaring durven geven. Misschien zal een verder onderzoek, waarmede ik me nog hoop bezig te houden, licht hieromtrent verschaffen. In de eerste plaats, zou dan te beproeven zijn een broomderivaat te maken, waardoor wellicht zou kunnen uitgemaakt worden of het aantal koolstofatomen nog intact is, dan wel of er één of meer zijn weggeoxydeerd.

HOOFDSTUK VII.

Onderzoek naar een dubbele binding in het lupeol.

Bij geen enkele van de stoffen, die ik op hun broomadditievermogen onderzocht, vond ik broomopneming, zonder dat er broomwaterstof optrad. Sack zegt in zijn dissertatie een dibromide van lupeol te hebben verkregen, zonder optreding van broomwaterstof; zooals uit het voorgaande blijkt, heb ik bij herhaling van zijn proeven, dit niet kunnen bevestigen. Echter heb ik uit het lupeon een dibroomderivaat verkregen; dit is echter zeker geen additieproduct. Wel merkte ik bij het bromeeren van lupeol en lupeolbenzooat steeds op, dat het broom snel werd opgenomen, zoolang nog niet twee atomen broom waren toegevoegd, daarna de opneming van meer broom niet meer snel ging. Bij het lupeon was niet een zoo bepaalde grens te vinden, echter na toevoegen van vier atomen had het broom aanmerkelijken tijd noodig om verder opgenomen te worden. Ik meen dan ook, al zijn de bromeringsproeven geen streng bewijs voor een dubbele binding in het lupeol, ze er toch wel op wijzen.

Reductie van lupeon met natrium en aethylalcohol.

0,5 gram lupeon werd met 10 c.c. absoluten alcohol aan opstaanden koeler gekookt en hier 1,5 gram natrium, in porties, bij gedaan; nadat het natrium was opgelost, werd in water uitgegoten, afgefiltreerd en het praecipitaat uit verdunden alcohol omgekristalliseerd. Bij bekoelen krystalliseerden naalden uit, die bij 211° smolten, gemengd met lupeol, smeltpunt 209°.

was het smeltpunt 210—211°. Dus was bij reductie met natrium in alcohol, de carbonylgroep weer tot :C H (O H) gereduceerd.

Daar Neuberger¹⁾ en Diels en Abderhalden²⁾ het cholesterine met natrium en amylalcohol tot een cholestanol konden reduceeren, beproefde ik ditzelfde met lupeol.

Reductie van lupeol met natrium en amylalcohol.

Twee gram lupeol, werden aan opstaanden koeler met 75 c.c. amylalcohol gekookt en aan de kokende oplossing 16 gram natrium, in stukjes, toegevoegd. Nadat het natrium was opgelost en alles was afgekoeld, werd voorzichtig verdund zwavelzuur toegevoegd, daarna in een scheidtrechter met water gewasschen en de amylalcohol overgestoomd. Het product, dat zich hierbij afzette, werd uit aceton omgekrystalliseerd en bleek onveranderd lupeol te zijn.

Deze reductieproeven wijzen er dus op, dat, zoo lupeol al een dubbelbinding heeft, deze wel niet α - β ten opzichte van de carbonylgroep zal staan.

Oxydatieproeven met kaliumpermanganaat in aceton.

Wanneer men stoffen, met een dubbele binding, met een oplossing van permanganaat in aceton behandelt, ontstaan dikwijls, zelfs in de koude, lichamen met twee hydroxylgroepen op de plaats van de dubbele binding.

Noch lupeol, noch lupeolacetaat werden, zelfs bij langdurig koken, door dit oxydatiemiddel aangegrepen. Het uitgangsmateriaal werd quantitatief teruggevonden.

Terwijl dus deze negatieve oxydatieproeven eer tegen, dan voor een dubbelbinding in het lupeol pleiten, gaven echter de volgende titraties met Hübl's jodiumoplossing vrijwel het bewijs, dat lupeol een dubbele binding in het molecule heeft.

1) Ber. 39. 1155 (1906).

2) Ber. 39. 886 (1906).

Titraties met HÜBL's jodiumoplossing ¹⁾.

Het gedrag van lupeol, lupeon, broomlupeol, broomlupeolbenzooat en het oxydatieproduct van lupeolacetaat van blz. 79, werd ten opzichte van deze oplossing nagegaan.

Wanneer toch lupeol een dubbelbinding heeft, zou deze met de oplossing van Hübl moeten kunnen worden aange-toond, evenals die van het lupeon, daar dit waarschijnlijk alléén in zooverre van lupeol verschilt, dat $:CH(OH)$ van lupeol veranderd is in $:C=O$ van lupeon.

Anders is dit met het genoemde oxydatieproduct. Bevat n.l. lupeol een dubbele binding, dan is het plausibel, dat de oxydatie *daaraan* heeft ingegrepen en mag dan Hübl's oplossing in dit lichaam *géén* dubbele binding aantonen. Het gedrag van lupeol en lupeolbenzooat bij het bromeren is dan aldus te verklaren; oorspronkelijk worden aan de dubbele binding 2 atomen broom geaddeerd, deze lichamen zijn echter zeer onbestendig en splitsen gemakkelijk broomwaterstof af. Hierbij is het dus mogelijk, dat weer een nieuwe dubbele binding ontstaat, of dat er ringvorming optreedt. In het eerste geval zal de oplossing van Hübl wél, in het tweede geval niet een dubbele binding aantonen.

De volgende tabel geeft een overzicht van de resultaten. De tweede kolom bevat het aantal milligramatomen jodium, dat telkens verbruikt werd. De 3e kolom bevat het berekende aantal milligramatomen jodium, aannemende, dat de stoffen één dubbele binding hebben en lupeol de formule $C_{31}H_{50}O$ heeft. De 4e kolom geeft aan welk percentage de gevonden waarde is van de berekende.

1) Dingl. pol. J. 253. 281 (1884).

		Verbruikt aantal m.G. atomen J.	Berekend aantal m.G. atomen J.	
Lupeol	0,3831 gr.	1,659	1,759	94,3 %
Lupeol	0,3824 „	1,643	1,643	94,9 %
Lupeon	0,3663 „	1,699	1,675	101,1 %
Oxyd. prod. van bladz. 79	0,2938 „	0,016	1,180	1,3 %
Broomlupeol	0,1273 „	0,082	0,491	16,7 %
Broomlupeolbenzoaat .	0,138 „	0,027	0,435	6,1 %

Daar deze proeven gedaan werden om een kwalitatief overzicht te krijgen en ze niet met die voorzorgen en volledigheid verricht zijn, om uit kleine afwijkingen conclusies te mogen trekken, zal ik het geringe tekort voor het lupeol, evenals de kleine bedragen, die door broomlupeol en broomlupeolbenzoaat verbruikt werden, thans onbesproken laten.

Duidelijk is echter, dat lupeol volgens deze proeven een dubbelbinding hebben moet.

En hoewel niet alle proeven er ondubbelzinnig op wijzen, meen ik toch, *dat het aannemen van één dubbele binding in het lupeol niet ongerechtigd is.*

HOOFDSTUK VIII.

Samenstelling van het lupeol.

Meerdere malen wees ik er reeds op hoe moeilijk het is de empirische formule voor cholesterineachtige lichamen vast te stellen, wegens het hoge koolstofgehalte, in verband met het groot aantal koolstofatomen in het molecule. Langen tijd is men in onzekerheid geweest over het aantal koolstofatomen in het molecule van het cholesterine (over het aantal waterstofatomen, 44 of 46 is men het nog niet eens); nog moeilijker is het dus, dit aantal bij het lupeol vast te stellen, daar het molecule hier nog grooter is. Terwijl cholesterine quantitatief een bestendig dibroomadditieproduct geeft, kreeg ik van lupeol en zijn benzoaat slechts monobrooms substitutieproducten en van het lupeon een dibrooms substitutieproduct.

Zoals uit de volgende, in een tabel verzamelde analyses en broombepalingen volgt, kan de formule, $C_{26} H_{42} O$, die Likiernik en Sack voor lupeol geven niet goed zijn.

Terwijl voor de meeste verbindingen, de gevonden waarden te weinig verschillen met die, welke berekend worden uit formules met één of meer koolstofatomen meer, is dit niet het geval met dibroomlupeon; zoowel het koolstof- als het broomgehalte, wijzen hier op de aanwezigheid van 31 koolstofatomen in het molecule.

Vergelijken we de gevonden waarden voor het waterstofgehalte met die, welke berekend worden voor de verschillende stoffen met $C_{31} H_{50} O$ voor lupeol als basis, in aanmerking nemende, dat in bajonetbuis geanalyseerd werd en een te hoog van 0,2 à 0,3% voor waterstof wel het minimum zal zijn, dan

schijnt mij het aannemen van 50 atomen waterstof in het lupeolmolecule wel het beste.

Met deze formule stemmen dan de gevonden waarden voor lupeol, lupeon, lupeolbenzoaat, dibroomlupeon, lupeoncyanhydriene, en lupeonoxim voldoende overeen.

Van het broomlupeolbenzoaat stemt wel het broomgehalte met het berekende overeen, niet het koolstofgehalte, het is echter mogelijk, dat deze stof nog moeilijker te analyseeren is en te lage waarden voor koolstof geeft. Slecht stemmen de analysecijfers van het broomlupeol, vooral van het broomgehalte, met $C_{31} H_{49} OBr$ overeen. Waarschijnlijk is het echter, dat ook hier de afwijking niet bij de formule $C_{31} H_{50} O$, maar bij het broomlupeol moet gezocht worden, als men in aanmerking neemt, dat de onderzoekingen van Likiernik, Sack en mij voor dit product steeds andere uitkomsten hebben gegeven. Op grond van al mijne elementair-analyses en broombepalingen, vooral van die van het dibroomketon, meen ik dus, dat *de meest waarschijnlijke formule voor lupeol is, $C_{31} H_{50} O$.*

HOOFDSTUK IX.

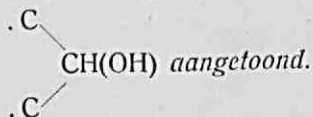
Overzicht der resultaten.

In de door mij onderzochte bresk werden gevonden: *lupeol*, α -*amyrine*, β -*amyrine*, en *azijnzuur*. Het β -*amyrine* werd als acetaat afgezonderd; α -*amyrine* en *lupeol* werden na behandeling met alcoholische kali verkregen, het is dus niet uitgemaakt of zij als acetaten aanwezig zijn. Van deze stoffen werden *verschillende derivaten gemaakt*.

Van *alstol* werd bewezen, dat het *geen chemisch individu is*. α -*Balalbaan* werd *identisch* met β -*amyrineacetaat* bevonden. Aan *lupeol* komt waarschijnlijk de formule $C_{31}H_{50}O$ toe.

Lupeol heeft zeer waarschijnlijk één *dubbele binding*, die, op grond van de reductieproef van *lupeon*, waarschijnlijk wel *niet* op de α - β plaats ten opzichte van het koolstofatoom met de hydroxylgroep staat.

Door de vorming van *lupeon* en de relatieve bestendigheid van dit lichaam, is *in lupeol de groep*,



Het gelukte mij niet *een benzolkern in het lupeol* aan te toonen.

Door oxydatie van *lupeolacetaat* met chroomzuuranhydride in *azijnzuur* ontstaat door opnemen van zuurstof, *onder opheffing*

van de dubbele binding, een product, dat met alcoholische kali een kaliumverbinding geeft.

Voor zoover dus dit onderzoek gaat, vertoont het lupeol een gedrag, dat in overeenstemming is met de opvatting, dat het een lichaam is, nauw verwant aan cholesterine.

TABEL van verschillende cholesterine-achtige lichamen, ¹⁾ hun formules, $[\alpha]_D$'s, smeltpunten en smeltpunten van verschillende hunner esters.

	FORMULE	$[\alpha]_D$ IN CHLOROFORM	SMELTPUNT	ACETAAT	BENZOAT	CINNAMAAT	FORMIAAT	PROPIONAAT	BUTYRAAT	PALMITAAT	STEARAAT	OLEAAT
Cholesterine ²⁾ , blz. 7.	C ₂₇ H ₄₃ OH.H ₂ O	-37°	145°	113°	146° en 178° ⁵⁾	149°	96°	96° en 111°	96° en 108°	77°	van 65° tot 82°	42°
Isocholesterine, blz. 20.	C ₂₆ H ₄₃ OH	+ 60° (aether)	138—138° ⁵⁾		194—195°						72°	
Koprosterine, blz. 21.	C ₂₇ H ₄₇ OH	+ 24° (aether)	95—96°	85°	114—115°	169°		92°				
Hippokoprosterine, blz. 22.	C ₂₇ H ₅₃ OH	+	74—75°									
Phytosterine ³⁾ , blz. 25.	C ₂₇ H ₄₃ OH.H ₂ O	van -29° tot -38°	van 131° tot 140°	van 117° tot 135°	van 144° tot 149°		van 103° tot 113°	van 104° tot 116°	van 85° tot 91°	van 82° tot 90°	89—90°	35° ⁵⁾
Parasitosterine ⁴⁾ .	C ₂₇ H ₄₃ OH.H ₂ O	-20° ⁷⁾ (aether)	132° ⁵⁾	115—120°								
Paraphytosterine ⁵⁾ .	C ₂₆ H ₄₃ OH.H ₂ O	-44° ¹⁾	149—150°		142—143°							
Paracholesterine, blz. 27.	C ₂₆ H ₄₃ OH.H ₂ O	-28° ⁶⁾	134°		127—128°							
Caulosterine, blz. 26.	C ₂₆ H ₄₃ OH.H ₂ O	-49° ⁶⁾	158—159°									
Ergosterine, blz. 26.	C ₂₆ H ₃₉ OH.H ₂ O	-114°	154°	169°	154°				95°			
Cholesterine uit biergist, blz. 27.		-105°	135—136°									
Gistcholesterine, blz. 27.	C ₂₆ H ₄₃ OH	-	159°									
Cholestol, blz. 27.	C ₂₆ H ₃₇ OH.H ₂ O	-39° ²⁾	137—138°	124—126°	144°							
Cinchol, blz. 27.	C ₂₀ H ₃₃ OH.H ₂ O	-34° ⁵⁾	139°	124°				110°				
Cupreol, blz. 27.	C ₂₀ H ₃₃ OH.H ₂ O	-37° ⁵⁾	140°	126°				111°				
Quebrachol, blz. 27.	C ₂₀ H ₃₃ OH.H ₂ O	-29° ³⁾	125°	115°								
Rhamnol, blz. 28.	C ₂₀ H ₃₃ OH	-31°	135—136°	117°								
Angelicine ⁶⁾ .	C ₁₈ H ₂₉ OH		126° ⁵⁾									
Lupeol, blz. 34, 58.	C ₃₁ H ₄₉ OH	+ 27° ²⁾	211°	214°	265—266°	243,5—234°						
Phasol ⁷⁾ .	C ₁₅ H ₂₃ OH	+ 30° ⁶⁾	189—190°									
Alcornol ⁸⁾ .	C ₂₂ H ₃₃ OH	+ 33° ⁸⁾	205°	192°								
Anthesterine ⁹⁾ .	C ₂₃ H ₄₇ OH	+ 48° ³⁾ (aethyleen-bromide)	222—223°		284—286°							
α -Amyrine, blz. 28, 52.	C ₃₀ H ₄₉ OH	+ 82° ⁶⁾	185°	220—221°	192°	178°						
β -Amyrine, blz. 28, 52.	C ₃₀ H ₄₉ OH	+ 88° ⁶⁾	195°	235°	230°	236° ⁵⁾				75°		
Product uit <i>Asclepias Syriaca</i> L. blz. 30.	C ₂₈ H ₄₅ OH		181—182°	201—202°	195—196°				215—216°			
Chironol, blz. 33.	C ₂₈ H ₄₇ OH		176°	196°	188°							
Phytosterine uit insectenpoeder, blz. 32.	C ₂₈ H ₄₇ OH		183°	223°	246°							
Cholesterol uit de wortel van <i>Hydrastis spinoza</i> , blz. 31.	C ₂₆ H ₄₃ OH		184°									
Mochyl-alcohol ¹⁰⁾ .	C ₂₅ H ₄₅ OH		234°									
Illicyl-alcohol ¹⁰⁾ .	C ₂₂ H ₃₇ OH		172°									
Alcohol uit <i>Dacryodes hexandra</i> , blz. 31.	C ₂₅ H ₄₃ OH		166—167°	200°								
Alcohol uit vogellijm, blz. 32.	C ₂₅ H ₄₃ OH		175°	204—206°								
Sycoceryl-alcohol ¹¹⁾ .	C ₁₈ H ₂₉ OH											
Euphorbon, blz. 62.	C ₂₇ H ₄₃ OH	+ 15° ⁹⁾	114—116°	100—102°								
Gurjuresinol ¹²⁾ .	C ₁₅ H ₂₅ OH	inactief		96°	106—107°							
Onocerol, blz. 34.	C ₂₆ H ₄₂ (OH) ₂		232°	224°	175—190°							
α -Lactucol, blz. 34.	C ₃₆ H ₅₈ (OH) ₂	+ 76° ²⁾	varieerend v. 160° t. 181°	di-ester 196—210° mono-ester 202—207°	di-ester 156°							
β -Lactucol, blz. 34.	C ₃₆ H ₅₈ (OH) ₂	+ 38° ²⁾	gel	230°								
Arnidiol, blz. 35 ¹³⁾ .	C ₂₈ H ₄₄ (OH) ₂	+ 62° ⁸⁾ (aceton)	249—250°	α 181—183° β 100—110°	223—225°							
Phytosterine ¹⁴⁾ .	C ₂₈ H ₄₈ (OH) ₂		162°									
Masopine ¹⁵⁾ .	C ₂₂ H ₁₈ O		155°									
Stof uit antiarishars, blz. 32.	C ₂₄ H ₄₅ O		173° ⁵⁾									
Icacine, blz. 31.	C ₄₆ H ₇₆ O		175°									
Breïne, blz. 31.			187°									
Casimirool ¹⁶⁾ .	C ₂₇ H ₄₈ O ₂		207°									
Paltreubine ¹⁷⁾ .	C ₃₀ H ₅₀ O	inactief	250°									
Echicerine ¹⁸⁾ .	C ₃₃ H ₄₈ O ₂	+ 65° ⁷⁾	157°									
Echitine ¹⁸⁾ .	C ₃₂ H ₅₂ O ₂	+ 75° ²⁾	170°									
Echiteïne ¹⁸⁾ .	C ₄₂ H ₇₀ O ₂	+ 85° ⁴⁾	195°									
Vitine, blz. 35.	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	+ 59° ⁸⁾	250—255°	239°								
Urson, blz. 35.	C ₃₀ H ₄₈ O ₃ .2H ₂ O		265°	264°	214°							

¹⁾ Niet zijn in deze tabel opgenomen de verschillende, gekristalliseerde lichamen, als kristalbanen enz., verkregen uit verschillende melksoorten, welke Tschirch en zijn leerlingen beschrijven in de laatste banden van het Arch. der Pharm.
²⁾ Jaeger, Verh. Koninkl. Acad. v. Wet. 1906, 10, maakte nog het l-butylaat, n-valeraat, l-valeraat, capronaat, caprylaat en caprylaat.
³⁾ Jaeger, Verh. Koninkl. Acad. v. Wet. 1906, 10, maakte nog het l-butylaat, n-valeraat en l-valeraat.
⁴⁾ v. Ritthausen, J. f. pr. Chem. 83, 212 (1892), 88, 145 (1892), 102, 321 (1897) in gerstentrukkleem.
⁵⁾ Lerner, Dingl. Pol. J. 179, 71 (1856), in gerstentrukkleem.
⁶⁾ v. Lippmann, Ber. 20, 320 (1887), in beetwortelen.
⁷⁾ Salkowsky, Ztschr. f. anal. Chem. 26, 557 (1887).
⁸⁾ Paschke, Ztschr. f. phys. Chem. 8, 350 (1884), in colchicumzaden.
⁹⁾ Jacobson, Ztschr. f. phys. Chem. 13, 32 (1890), in wikken, erwten en lupinen.
¹⁰⁾ Schulze, Ztschr. f. phys. Chem. 14, 491 (1890), in gekiemde en ongekiemde zaden.
¹¹⁾ Schmidt en Kersting, Arch. der Pharm. 228, 72 (1890), in hydrastiswortel.
¹²⁾ Likiernik, Ztschr. f. Phys. Chem. 15, 420 (1891), in zaadchillen van *Pisum sativum*.
¹³⁾ Hesse, Arch. der Pharm. 233, 683 (1895), als palmifant in de wortel van *Aristolochia argentea*.
¹⁴⁾ Villavecchia en Fabris, Chem. Centralbl. 1897, 1, 773, in sesamololie.
¹⁵⁾ Bömer en Winter, Ztschr. f. Natur. u. Gemussm. 1898, 21, 81, 532; 1901, 805, in verschillende oliën.
¹⁶⁾ Grätner, Arch. der Pharm. 236, 278 (1898), in bast van *Hamamelis Virginia* L.
¹⁷⁾ Juchaczek en Hilger, Arch. d. Pharm. 236, 367 (1898).
¹⁸⁾ Virchow, Ztschr. f. Natur. u. Gemussm. 1899, 599.

v. Lippmann, Ber. 32, 1210 (1899), vond in beetwortelen een stof, die identisch met cholesterine zou zijn.
¹⁹⁾ Horst, Chem. Zeitung, 25, 1035 (1901), als oleaat in *Polygonum persicarium*.
²⁰⁾ Sani, Chem. Centralbl. 1903, I, 93, in olijvenolie.
²¹⁾ Power en Lees, Pharm. J. Tr. 1903, 183, in Kó-samzaad.
²²⁾ Gillen en Tuffits, J. Am. Chem. Soc. 25, 249, 502 (1903), in maïsolie.
²³⁾ Canzoneri en Perciabosco, Chem. Centralbl. 1904, I, 45, in sesamololie.
²⁴⁾ Farup, Arch. der Pharm. 242, 17 (1904), in olie uit *Aspidium spinulosum*.
²⁵⁾ Sani, Chem. Centralbl. 1905, I, 386, ampelosterine; het benzoaat hiervan zou van cholesterine-benzoaat verschillen; het is n. l. trimetrisch.
²⁶⁾ Maurenbrecher, Diss. S. B. (1905), Göttingen, in cacaoboten.
²⁷⁾ Van Dongen, Pharm. Weekblad, 40, 313, in Bijdje lakoe Hadji.
²⁸⁾ Bräntigam, Pharm. Zeit. 1898, 940, vond in linderschors na verzeppen een stof, smeltend bij 240°.
²⁹⁾ Forti, Jahresb. 1900, 2302, vond een phytosterine in meloenzaad, smp. 160°.
³⁰⁾ Burian, Monatsh. f. Chem. 18, 551 (1889), Hij kreeg deze stof uit moederloog van het stioesterine. Ook Ritter meent aanduidingen voor deze stof te hebben.
³¹⁾ Salkowsky, Ztschr. f. phys. Chem. 15, 426 (1891), uit zaadchillen van *Phaseolus luteus*.
³²⁾ Brinner, Liebigs Annalen, 180, 269 (1876), uit angelicawortel; hij meent dat het identisch is met het hydrocarotone van Reinitzer; dit is echter onzuiver phytosterine; waarschijnlijk is angelicine dus eveneens onzuiver phytosterine.
³³⁾ Likiernik, Ztschr. f. phys. Chem. 15, 426 (1891), uit *Phaseolus vulgaris*; zelf zegt hij dat het niet zuiver is.

³⁴⁾ Dännenberger, Arch. der Pharm. 238, 341 (1900), uit alcornocobast.
³⁵⁾ Klobb, Bull. de la Soc. Chim. [3] 27, 1223 (1902), uit *anthemis nobilis*.
³⁶⁾ Divers en Kawakita, J. Chem. Soc. 53, 274 (1883), uit Japansche vogellijm.
³⁷⁾ Warrendela Rue en Müller, Liebigs Annalen, 116, 255 (1869), uit hars van *Ficus rubiginosa*. Zij oxydeerden de alcohol met chromzuur en kregen een gekristalliseerde stof, welke zij voor een aldehyde van de alcohol aanzagen.
³⁸⁾ Tschirch, Arch. der Pharm. 241, 385 (1901).
³⁹⁾ Klobb, Bull. de la Soc. Chim. [3], 35, 741 (1905), Hij maakte uit arnidiol een diphenylurethaan, dat bij verhitten een koolwaterstof C₂₈H₄₂ gaf.
⁴⁰⁾ Lendrick, Arch. der Pharm. 230, 52 (1892), uit *Mesocanthus trifoliata*.
⁴¹⁾ Genth, Liebigs Annalen, 46, 125 (1844), uit het sap van een Mexicaansche boom.
⁴²⁾ Bickern, Arch. der Pharm. 241, 166 (1901), uit zaden van *Ratacea casimiroa edulis*.
⁴³⁾ Jungfleisch en Leroox, Comptes rendus, 142, 1218 (1906), uit blaren van *Palaquiu Treubi*. Met azijnzuuranhydride kregen zij 2 acetaten, die door verzeppen 2 alcoholen gaven; α -acetaat smelt bij 235°, β -acetaat bij 190°, β -alcohol bij 195°, α -alcohol bij 195°; toch is paltreubine geen mengsel.
⁴⁴⁾ Hesse, Liebigs Annalen, 178, 49 (1875), uit ditschors. Verder bewees Hesse, dat het cynanchol van Buttleroff, Liebigs Annalen, 180, 340, een mengsel was, volgens Hesse bestaande uit 2 stoffen, die hij cynanchocetine, naalden, smp. 145—146° en cynanchine, blaadjes, smp. 148—149° noemde.

STELLINGEN.

I.

Alstol bestaat niet; het bestaan van alstonine en isoalstonine is twijfelachtig.

II.

De theorie der pseudozuren en pseudobasen van Hantzsch geeft een goede verklaring der verschijnselen bij deze stoffen.

III.

Door Brühl, Ber. 38. 1868 (1905), is aangetoond, dat de acetylazijnesters, de camphocarboonzure esters en hunne C-alkyl-derivaten, in homogenen toestand, als ook opgelost in neutrale media, slechts in den keto-vorm voorkomen.

IV.

Meetbaar verloopende substitutiereacties, zoals Euler, Ber. 39. 2726 (1906), behandelde, waarbij halogenen, die zich in een alkylrest bevinden, gesubstitueerd worden en waarbij één van de aan de reactie deelnemende radicalen overwegend in ionen-toestand aanwezig is, zijn geen ionenreacties in den gewonen zin.

V.

Sluiter, Rec. 24. 372 (1905), geeft een goede verklaring van de Beckmann'sche omzetting van acetophenonoxim tot acetanilide in zwavelzuur.

VI.

Voor het sulfazilaat van Fremy is de formule van Haga, J. chem. Soc. 85. 78 (1904), $(\text{SO}_3 \text{K})_2 \text{NO-ON}(\text{SO}_3 \text{K})_2$, te verkiezen boven die van Hantzsch, Ber. 28. 2744 (1895).

VII.

De theorie van Colson, Comptes rendus. 139. 199 en 857 (1904), over de constitutie van opgeloste zouten is onjuist, omdat zijn proeven,

- 1^e experimenteel onvoldoende,
- 2^e verkeerd uitgelegd zijn.

VIII.

Gasreacties, als de ontleding van SbH_3 , hebben plaats in een gashuidje aan het oppervlak van den katalysator.

IX.

Een splitsing in twee vloeistoffen bij zwavel bestaat niet.

X.

Engler geeft een goede verklaring van het verband tusschen de optische activiteit en het ontstaan van den petroleum.

XI.

Uit het waarnemen van een „ganz reines mikroskopisches Bild” na omkrystalliseeren, mag niet, zooals Tschirch, Arch. der Pharm. 243. 115 (1905), doet, besloten worden, dat men een „einheitliche” stof in handen heeft.

XII.

De theorie van Lockyer is aannemelijk.

XIII.

Dat van een doctorandus, gestudeerd hebbende aan de gemeentelijke universiteit te Amsterdam, voor het bezoeken van inrichtingen der rijksuniversiteiten gelden geëischt worden, is in strijd met art. 99 der wet op het hooger-onderwijs.

