



Onderzoeken over blauwzuur-benzaldehyde oplossingen in verband met laurierkerswater

<https://hdl.handle.net/1874/256942>

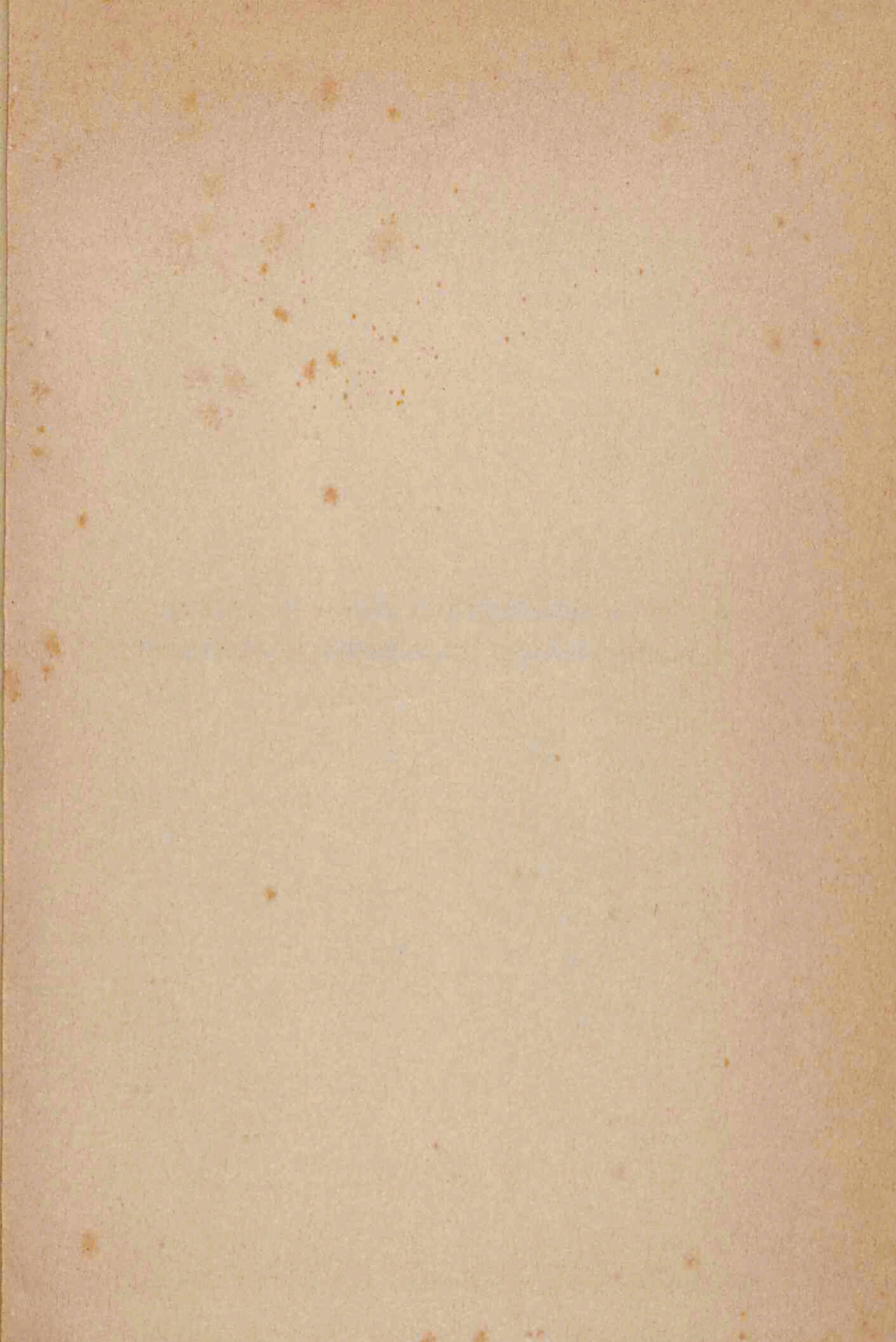
Aⁿ 192

Phys. 4 April 1922

Onderzoekingen over BLAUWZUUR-
:: BENZALDEHYDE oplossingen in ::
verband met LAURIERKERSWATER.



P. H. WIRTH.





ONDERZOEKINGEN OVER BLAUWZUUR-BENZALDEHYDE
OPLOSSINGEN IN VERBAND MET LAURIERKERSWATER.

Diss. Utrecht 1911

ONDERZOEKINGEN OVER BLAUWZUUR=
☐ BENZALDEHYDE OPLOSSINGEN IN ☐
VERBAND MET LAURIERKERSWATER

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE ARTSENIJ-
BEREIDKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT
TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-
MAGNIFICUS Mr. D. SIMONS, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,
VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER
UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN
DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE
TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 4 APRIL 1911
☐ DES NAMIDDAGS TE 4 UUR DOOR ☐

PETER HERMANN WIRTH,

MIL. APOTH. 2^e kl. O. I. LEGER,
GEBOREN TE UTRECHT.

STOOMDRUKKERIJ VONK & Co., ZEIST.
1911.



AAN MIJNE VROUW.



Aan het einde van mijn akademische opleiding gekomen, grijp ik de gelegenheid gaarne aan om U, Hoogleeraren en Lectoren in de Faculteit der Wis- en Natuurkunde mijn dank te brengen voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

Ten zeerste, Hooggeleerde SCHOORL, Hooggeachte promotor, ben ik U erkentelijk voor de krachtige hulp bij de bewerking van dit proefschrift ondervonden. Maar ook ben ik U grooten dank verschuldigd, dat Gij mij in de gelegenheid gesteld hebt dit werk aan te vangen en te voltooien alvorens ik aan mijne bestemming gevolg moest geven.

Ook U, Hooggeleerde WEFERS BETTINK, ben ik veel verplicht. Uwe belangstelling, ook waar het niet direct mijn studie gold, zal ik steeds in dankbare herinnering bewaren.

Hooggeleerde WIJSMANN, ik acht het een voorrecht nog in de gelegenheid geweest te zijn Uw onderwijs bij te wonen.

Dankbaar denk ik, Hooggeleerde MAGNUS, aan de welwillendheid waarmede Gij mij tegemoet gekomen zijt, toen ik Uwe hulp noodig had.

Ten slotte betuig hier gaarne mijnen dank aan de Heeren DR. STRENGERS, Lector in de scheikunde, en VAN HASSELT, Arts, officier van gezondheid 2e klasse O. I. leger, voor de hulp en inlichtingen, die zij mij verstrekt hebben.

INHOUD.

	Bladz.
INLEIDING	1
LITERATUURBESPREKING.	3
Algemeenheden	3
Methodes ter bepaling van blauwzuur	5
" " " " benzaldehyde.	13
Over blauwzuur-benzaldehyde oplossingen	19
EIGEN ONDERZOEK	29
Chemisch gedeelte	29
Evenwicht.	29
Invloed van H. en OH. ionen	34
„ van temperatuur en concentratie op het evenwicht	50
Pharmacodynamisch gedeelte	53
PRACTISCH-PHARMACEUTISCHE OPMERKINGEN	57
RESULTATEN	60
STELLINGEN	62

INLEIDING.

De Pharmacopee verlangt van den apotheker een waardebeplating in haar preparaat „Laurierkerswater”; deze heeft het totaal-blauwzuurgehalte tot grondslag.

Zij stelt door middel van een grensreactie een eisch aan het gehalte van vrij naast gebonden blauwzuur.

De verdienste, de chemische samenstelling van het bitteramandelwater het eerst bestudeerd te hebben komt FELDHAUS ¹⁾ toe.

25 jaar later brachten de onderzoekingen van LINDE ²⁾ verdere opheldering.

Hieraan ontleen ik het volgende:

„Als werkzame bestanddeelen kunnen slechts in aanmerking komen:

Benzaldehyde

Blauwzuur en

Benzaldehydcyaanhydrine.

Het blauwzuur werkt ook in de verdunning 1 : 1000 nog zeer giftig.

Benzaldehyde werkt niet anders dan andere aetherische oliën.

Als het eenig werkzame bestanddeel komt slechts *Benzaldehydcyaanhydrine* in aanmerking”.

¹⁾ Archiv der Pharmacie 1863.

Zeitschrift für Anal. chemie 2 (1864).

²⁾ Pharm. Centralhalle 28 (1887).

~~Pharm. Centralhalle 28, 337, (1894).~~

In ongeveer dezelfde richting uit zich ook Stokvis, doch hierover later (pg. 53).

Dit, in verband met de grensreactie der Pharmacopee rechtvaardigt het vermoeden, als zou een beperking van het gehalte aan vrij blauwzuur het preparaat ten goede komen.

Deze beschouwing leidt de studie in twee richtingen.

1e. Als chemische studie: het nagaan der invloeden welke het gehalte aan vrij en gebonden blauwzuur beheerschen.

2e. Als pharmacodynamisch vraagstuk.

Het spreekt van zelf dat mijne onderzoekingen zich voor het grootste deel op chemisch terrein bevinden; ik hoop echter ook de tweede quaestie ter sprake te brengen, voor zoover mijne proefnemingen in die richting gaan.

LITERATUURBESPREKING.

De literatuur, waarvan ik mij bediend heb, loopt in hoofdzaak over het *Bitteramandelwater*.

Het is dus noodzakelijk de groote overeenkomst, zoo al niet de gelijkheid, van beide preparaten aan te toonen.

Nemen we voorloopig als werkzame en eenige bestanddeelen aan de drie stoffen door LINDE genoemd, dan behoeven we slechts met de beide glucosiden amygdaline en prulaurasine als uitgangsmateriaal rekening te houden.

Het amygdaline, komt o. a. voor in de bittere amandelen en heeft tot formule $C_{20}H_{27}NO_{11}$. Na splitsing komen alleen voor destillatie in aanmerking: blauwzuur, benzaldehyde en benzaldehydecyaanhydrine.

FROMM ¹⁾ heeft bewezen dat laatstgenoemde stof zich bij destillatie geheel splitst in hare componenten.

Het is nu duidelijk, dat het benzaldehydecyaanhydrine in het destillaat gevormd, steeds optisch inactief zijn zal, daar toch de vormingskansen voor beide isomeren gelijk zijn. Dit is dan ook nog door FROMM ten overvloede aangetoond.

Wordt amygdaline met rookend zoutzuur behandeld, zoo ontstaat rechts draaiend phenylglycolzuur. Behalve de suikerrest bevat amygdaline dus een optisch actief cyaanhydrine en dit is ook langs directen weg geconstateerd.

Prulaurasine is door HERRÉSEY ²⁾ uit de bladeren van *Prunus Laurocerasus* afgezonderd. Aan zijn kristallijn product kwam de formule $C_{14}H_{17}NO_6$ toe met $\alpha_D =$

¹⁾ Apotheker Zeitung: 12, 257, (1897).

²⁾ Journal de Pharmacie et de chimie 23 (1906).

Archiv der Pharmacie 245 (1907).

— 52.7°. Prulaurasine levert een inactief phenylglycolzuur en dankt dus zijn optische activiteit aan zijn glucose gehalte.

De beide optisch-actieve isomeren zijn eveneens bekend.

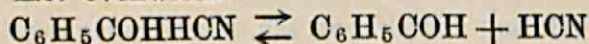
Sambunigrine werd door BOURQUELOT en DANJOU ¹⁾ afgezonderd uit de bladen van Sambucus Nigra, met $\alpha^D = -76.3^\circ$; het levert een rechtsdraaiend phenylglycolzuur op.

Amygdonitrilglycoside door E. FISCHER ²⁾ uit amygdaline bereid en door HERRÉSEY ³⁾ uit de bladen van Cerasus Padus afgezonderd met $\alpha^D = -26.9^\circ$ geeft een linksdraaiend phenylglycolzuur.

In het algemeen laat zich dus zeggen, dat de glucosiden van de formule $[(C_6H_{12}O_6)_x C_6H_5COHHCN] - (H_2O)_x$, na splitsing, een destillaat zullen opleveren van gelijke kwalitatieve samenstelling. De literatuur over het bitteramandelwater is dus ook dienstbaar voor het laurierkerswater.

PROFESSOR DR. N. SCHOORL, aan wien ik dit onderwerp te danken heb, vestigde mijn aandacht op de volgende punten:

1e. Het evenwicht:



in waterige oplossing.

2e. Invloed van concentratie en temperatuur op dit evenwicht.

3e. Katalytische invloeden, (b. v. H^+ en OH^- ion), welke zoowel den eindevenwichtstoestand als de snelheid, waarmede dezen bereikt wordt, zouden kunnen wijzigen. De literatuur over het bitteramandelwater is zeer uit-

¹⁾ Journal de Pharm. et de Chem. 22 (1905).

²⁾ Ber. 28 (1895).

³⁾ Archiv der Pharm. 245 (1907).

gebreed; ik beperk mijne besprekingen alleen tot datgene, wat voor mijn onderwerp van belang kan zijn.

In de eerste plaats was het noodig mij op de hoogte stellen der quantitatieve bepalingen van

blauwzuur (totaal en vrij)

benzaldehyde (" " ")

GLÜCKSMANN ¹⁾ is de eerste die bij wijze van monografie een vergelijkende studie geeft van blauwzuur bepalingen in bitteramandelwater.

Ik zal alleen die methodes noemen, waarvan in latere tijden gebleken is, dat zij voor practische onderzoekingen aangewend werden.

De gewichtsanalytische methode, door het blauwzuur als AgCN tot weging te brengen, kiest GLÜCKSMANN als uitgangspunt.

De bepaling der oplosbaarheid van AgCN in water, verdund salpeterzuur en zilvernitraatopl., zoomede de vergelijking der uitkomsten, gevonden door directe weging, als AgCN , en na verbranding, als Ag ., bewijzen dat deze methode als basis voor de overige methodes gelden mag. Het neerslaan dient bij geringe overmaat zilvernitraatopl. en salpeterzuur bij kamertemperatuur te geschieden.

Dit geldt voor HCN als zoodanig of als zout, maar in verbindingen als met benzaldehyde wordt het aldus niet bepaald. Daartoe moet eerst een alkali toegevoegd worden. Maakt men nu weer zuur en voegt vervolgens terstond AgNO_3 opl. toe, dan bleek het aan GLÜCKSMANN, dat er wel meer HCN gevonden werd, doch lang niet alles. Er heerscht nu tusschen G. en zijn tijdgenoot UTESCHER ¹⁾ een verschil van meening of men na het alkali (in casu ammonia) zilvernitraat opl. zou toevoegen of wel omgekeerd, om ten slotte in beide gevallen met salpeterzuur aan te zuren, en dan tevens het AgCN na schudden te

¹⁾ Pharm. Post 27 (1894).

doen samenballen. Utescher baseert zijn meening op de reeds vermelde onderzoekingen van Feldhaus dat men de inwerking van ammonia zooveel mogelijk bekorten moet en derhalve ammonia na het zilvernitraat moet toegevoegd worden. Glücksmann daarentegen beweert het meeste AgCN te vinden, zoo hij eerst de vloeistof ammoniakaaal maakt; wel geeft G. toe de inwerking van NH_3 zooveel mogelijk te moeten bekorten. Feldhaus wist reeds de ontledende invloed van dit agens.

Titrimetrische methode Volhard.

Oorspronkelijk gegeven voor vrij blauwzuur en later door Gregor ¹⁾ ook voor totaal blauwzuur bruikbaar gemaakt.

Eerst wordt HNO_3 toegevoegd, daarna een bekende overmaat AgNO_3 opl., aangevuld tot bekend volume, gefiltreerd en in een bekend deel van het filtraat de overmaat AgNO_3 opl. door een rhodaan opl. van bekend titer bepaald met ijzeraluin als indicator. Glücksmann vindt noch een nadeel in het filtreren, noch in de scherpte van kleuroptreding.

Uitgaande van blauwzuuroplossingen volgt de nauwkeurigheid uit:

Gewichtsanal. — Volhard.			
I	‰	1.095	1.080
II	"	0.945	0.948
III	"	0.938	0.945
IV	"	0.957	0.958

Derhalve beveelt Glücksmann deze methode met warmte aan; zwijgt echter over de bruikbaarheid als methode ter vrij-blauwzuurbepaling in bitteramandelwater.

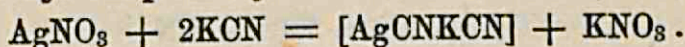
Gregor maakt eerst alkalisch, voegt AgNO_3 opl. toe en zuurt daarna aan met HNO_3 en bepaalt vervolgens het totaal blauwzuur langs titrimetrischen weg.

¹⁾ Pharm. Post 27, 217, (1894).

Hieruit blijkt reeds de groote invloed, die alkali en zuur uitoefenen.

Titrimetrische methode LIEBIG en hare modificaties.

In zijn oorspronkelijken vorm aldus :



Het toegevoegde NaCl zal, zoodra de vorming van het oplosbare dubbelzout quantitatief is, een troebeling van AgCl te voorschijn roepen.

Deze troebeling zou sneller optreden en beter zichtbaar zijn dan die van $[\text{AgCNKCN}] + \text{AgNO}_3 = 2 \text{AgCN} + \text{KNO}_3$.

Onze Pharmacopee gebruikt deze methode ter totaal HCN bepaling met dit verschil, dat de kaliloog door natronloog vervangen is.

FELDHAUS en GLÜCKSMANN oordeelen de toevoeging van NaCl overbodig; ja de troebeling van AgCN zou vaak zelfs beter te zien zijn, vooral bij NH_3 houdende wateren. Het bezwaar der methode-LIEBIG voor troebel laurierkerswater kan verholpen worden door spiritus-toevoeging. LIEBIG beveelt aan in sterk alkalische oplossing te titreeren.

Dit is volgens G. verkeerd daar aldehyde een alkalische zilveroplossing reduceert. G. heeft dit bewezen bij titraties van bittere amandelolie en laurierkersolie. FELDHAUS vond reeds dat de methode 2 % te hoog aangeeft. VOLHARD betoogt het nut van titervloeistoffen van meer aan het bitteramandelwater gelijke normaliteit. GLÜCKSMANN daarentegen gebruikt liever $\frac{1}{10}$ N. opl., daar hij met $\frac{1}{100}$ N. niet veel nauwkeuriger dan tot op $\pm 0,5 \text{ cM}^3$. titreeren kan.

DÉNIGÈS omzeilt al deze klippen. Voor alkali neemt hij ammonia en in plaats van NaCl gebruikt hij KI. Hij is nu onafhankelijk van een eventueel ammoniakgehalte. GREGOR raadt aan onmiddellijk na ammoniatoevoeging te titreeren, daar reeds spoedig een witte troebeling van benzamide

optreedt. Dit kan vaak voorkomen worden door geen overmaat NH_3 aan te wenden.

Deze methode beveelt GLÜCKSMANN ten zeerste aan.

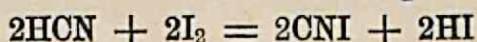
De jodometrische methode van FORDOS en GÉLIS:



wordt door G. onbruikbaar geacht, daar jodium op $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$ zou inwerken.

GUÉRIN ¹⁾ wijzigd de methode FORDOS-GÉLIS. Hij voegt boraxoplossing toe.

De reacties zouden aldus verlopen:



Hij titreert met een oplossing van jodium in joodkalium.

De eerste druppel overmaat is scherp waar te nemen. GUÉRIN heeft door proeven bewezen dat jodium onder deze omstandigheden niet op $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$ inwerkt. VAN DER WIELEN ²⁾ kon dit alles proefondervindelijk bevestigen; het bleek hem voorts dat het gebruik van stijfselepl. te ontraden is, daar deze door de gevormde reactieproducten licht violet gekleurd wordt; ook werd de gevoeligheid der titratie niet verhoogd door met $\frac{1}{100}$ N. titervloeistoffen te werken.

GUÉRIN zelf gebruikte empirische titervloeistoffen, $1 \text{ cM}^3. = 1 \text{ mgr. HCN}.$

H. RUNNE ³⁾ heeft een uitvoerig vergelijkend onderzoek omtrent de waarde van verschillende methodes ter titrimetrische bepaling van HCN gepubliceerd.

R. voert in de eerste plaats nog eenige nieuwe bezwaren aan tegen de waardebepaling der Pharmacopee.

Het is volgens hem verkeerd om van $10 \text{ cM}^3.$ uit te

¹⁾ Journal de Pharm. et de Chem. 22 (1905).

²⁾ Pharm. Weekbl. 43, 595, (1906).

³⁾ Apotheker Zeitung 24, nrs. 32—39, (1909).

gaan, en dit met $\frac{1}{100}$ AgNO_3 opl. te titreeren; voorts is het beter om KOH te gebruiken omdat de oplosbare dubbelverbinding beter met KCN dan met NaCN tot stand komt. Het toevoegen van NaCl is overbodig, daar de troebeling van AgCN met grootere scherpte is waar te nemen dan die van AgCl .

Men moet op een gelijkmatige troebeling door de geheele vloeistof letten. Op het eind der reactie zal de concentratie van KCN zóó gering zijn, dat vlokken AgCN niet meer in oplossing zullen gaan.

Het bleek mij, dat het optreden van vlokken juist bij het gebruik van $\frac{1}{100}$ N. AgNO_3 opl. niet plaats grijpt, alleen is bij het gebruik hiervan eenige meerdere oefening noodig voor het waarnemen van het eindpunt der reactie.

Zeër storend is echter bij de titratie van LIEBIG het voorkomen van NH_3 .

Zelfs 0,001 Gr. ammonia bleek op het eindpunt der titratie een merkbaren invloed te hebben.

R. toetst ook de gewichtsanalytische methode nog eens op hare nauwkeurigheid. Hij verkrijgt gelijke uitkomsten, zoo hij het blauwzuurgehalte berekent uit het gewogen AgCN of Ag (na verbranding). Deze methode noemt hij zeer exact. Volgens R. is het onverschillig of men eerst ammonia dan wel AgNO_3 opl. toevoegt. Wel zou men een fout maken door van onverdund laurierkerswater uit te gaan.

Men vindt dan te veel HCN door reductie van de ammoniakale zilveroplossing door $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$.

Ook R. acht deze methode een maatstaf voor andere methodes. Ook is zij bruikbaar voor vrij- HCN bepalingen mits men vooraf eenige druppels HNO_3 toevoegt.

De groote nauwkeurigheid der methode LIEBIG-DÉNIGÈS is ook volgens R. bewezen, doordat de resultaten nauwkeurig overeenstemmen met die der gewichts-analytische methode.

Het voorschrift door DÉNIGÈS ¹⁾ gegeven, luidt aldus:

25 cM³. bitter-amandelwater wordt met 100 cM³. water verdund, ongeveer 0.2 gr. KI en 1—2 cM³. 10 % ammonia toegevoegd en terstond onder voortdurend omroeren met $\frac{1}{10}$ N. AgNO₃ opl. getitreerd.

De methode van FORDOS-GÉLIS, zegt R. was aanvankelijk bestemd voor KCN opl. Als zoodanig werd zij ook door FRESSENIUS aanbevolen. Later zijn door anderen pogingen gedaan deze methode bruikbaar te maken voor totaal HCN bepaling in bitter-amandelwater; door toevoeging van bikarbonaat, versch geprecipiteerd magnesiumhydroxyde en tenslotte borax. RUNNE beschouwt deze methode als onbetrouwbaar op grond van eigen onderzoekingen; wel is waar verkreeg hij ook een scherp kleuromslag, maar zijne uitkomsten toonen aan, dat de methode onbruikbaar is.

Wat de methode VOLHARD betreft, oordeelt RUNNE, dat zij voor vrij HCN zeer bruikbaar is. Wat de totaal HCN bepaling betreft volgens deze methode, geldt ook hetzelfde wat R. schreef bij de gewichtsanalytische methode over verdunning.

Hiermede eindig ik de literatuurbespreking over methodes ter HCN-bepaling, bruikbaar voor laurierkerswater.

De keuze is niet twijfelachtig; vooral waar het seriewerk betreffen zal.

Immers beide onderzoekers GLÜCKSMANN en RUNNE bewezen, dat voor vrij HCN:

de methode VOLHARD,

voor totaal HCN:

die van DÉNIGÈS de beste is.

Beide methodes zijn gecontroleerd op de gewichtsanalytische methode, wier nauwkeurigheid vastgesteld is.

Ik verwonder mij er over dat MANSON AULD ²⁾ bij zijn

¹⁾ Comptes Rendus 117, 1078, (1894).

²⁾ Journal of Chem. Society 93^{II} (1908).

fraaie studiën over amygdaline aan de methode van FORDOS-GÉLIS den voorkeur gaf.

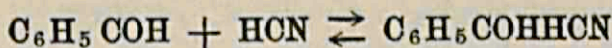
Zooals ik reeds schreef is de methode VOLHARD wel nauwkeurig, maar onderzoekingen over hare bruikbaarheid ter vrij-HCN bepaling vond ik niet overbodig; te meer daar deze methode dienst zou doen een inzicht te geven in de reactiesnelheid.

Waar ULTÉE in zijne dissertatie „Bijdragen tot de kennis der cyaanhydrinen” spreekt over het bepalen van het evenwicht, wordt door hem de gewichts-analytische methode gevolgd. Deze heeft toch met de methode VOLHARD het beginsel gemeen dat het cyaanhydrine in de salpeterzure vloeistof naast de overmaat zilvernitraat-opl. als zoodanig zal blijven bestaan.

ULTÉE zegt dan ook op pg. 29 „verdere dissociatie van het onveranderde cyaanhydrine is niet te vreezen”.

LAPWORTH ¹⁾ daarentegen meent dat er geen methode is, waarbij geen dissociatie zou plaats grijpen. Ter beoordeeling der reactiesnelheid neemt hij zijn toevlucht tot het waarnemen van kleurverandering; hiertoe leende zich het kamferchinon dat zelfs in groote verdunning een helder gele kleur bezit, terwijl het cyaanhydrine nagenoeg kleurloos is.

Is in een waterige blauwzuur-benzaldehydeoplossing de reactie



eenmaal ingetreden, zoo is het eigenlijk onverschillig op welk tijdstip men ingrijpt ter contrôle der methode; m. a. w. steeds dient het gevormde cyaanhydrine ongedissocieerd in de salpeterzure vloeistof te blijven; althans binnen den tijd der bepaling.

I, II en III zijn maatkolfjes van 100 cM³. waarin

¹⁾ Journal of Chem. Society 83, 995, (1903).

25 cM³. eener AgNO₃ opl. = 24.5 cM³. $\frac{1}{10}$ N. AgNO₃
 en 5 cM³. verdund Salpeterzuur = 4 N.

In elk dier kolfjes werden resp. 25 cM³. eener oplossing
 gepipeteerd, die

35.70 milli-Mol C₆H₅COH en

35.95 " HCN per Liter bevatten,

en daarna aangevuld tot 100 cM³.

I werd terstond afgefiltreerd door een droog ploofilter
 in een droog kolfje; het eerste filtraat werd verwijderd.
 Eerst werden 25 cM³. filtraat met rhodaan-oplossing en
 ijzeraluin als indicator getitreerd, daarna werden nog eens
 25 cM³. toegevoegd en weer getitreerd en het gemiddelde
 der beide titercijfers genomen. Het verschil liep tot 0.3 %
 bij mijne titraties.

Aldus werden steeds de bepalingen van het vrij HCN
 verricht en steeds door een zelfde model en grootte van
 ploofilter gefiltreerd.

genomen	24.5 cM ³ .	$\frac{1}{10}$ N. AgNO ₃ ;
gebruikt werden	22.31 "	$\frac{1}{10}$ N. NH ₄ CNS;
gebonden " dus	2.19 "	$\frac{1}{10}$ N. AgNO ₃ ;
aangetoond " "	8.8 milli M.	vrij HCN per Liter.

II werd na 24 uur afgefiltreerd.

Aangetoond werden 8.8 milli M. vrij HCN per Liter.

III terstond afgefiltreerd en het filtraat liet ik 24 uur
 staan; het was volkomen helder gebleven.

Aangetoond werden 8.8 milli M. vrij HCN p. Liter.
 Nu werd van AgCNS afgefiltreerd. Het filtraat was zwak
 roze getint en was na 24 uur kleurloos.

Deze vloeistof werd in tweeën gedeeld a en b.

a gaf met 0.1 cM³. AgNO₃ opl. nauwelijks een opa-
 lescentie;

b. gaf met 0.05 cM³. rhodaan opl. een roode kleur.

Hieruit volgt dat de gebruikte zuur-concentratie van
 0.2 N. practisch voldoende is om de dissociatie van het

cyaanhydrine voor 24 uur bij kamertemperatuur te belletten; en dat de bewering van LAPWORTH, althans voor concentraties zooals ik die gebruikt heb, onjuist is.

Wat nu de methode van DÉNIGÈS aangaat, kwam ik ook tot het resultaat geen overmaat ammonia aan te moeten wenden, en terstond te titreeren; in een enkel geval trad de witte troebeling op van benzamide, die ik door spiritustoevoeging weer deed verdwijnen, en ook dan was het mogelijk scherp de grens te bepalen door een blauw-groene opalescentie. Overigens paste ik deze methode steeds volgens het voorschrift toe.

Methodes ter benzaldehyde-bepaling:

Waar het hier seriewerk betrof, was het van belang een vlugge titrimetrische methode te hebben die voor mijn doel bruikbaar was.

1^e E. VON MEYER ¹⁾ geeft een jodometrische methode aan, waarvan ik een toepassing vond door FROMM ²⁾. Phenylhydrazine en Jodium opl. zouden bij groote verdunning aldus op elkaar inwerken:

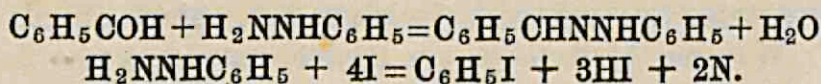


De methode wordt aldus ten uitvoer gebracht. In een maatkolfje van 100 cM³. worden bekende hoeveelheden laurierkerswater en phenylhydrazineacetaatoplossing een half uur op het waterbad verwarmd. Daarna wordt snel afgekoeld en met water aangevuld tot 100 cM³. Daarna wordt gefiltreerd. Een bekend deel van het filtraat wordt met een gelijk deel water verdund en met een bekende hoeveelheid $\frac{1}{10}$ N. Jodium opl. een kwartier ter zijde gezet. Daarna wordt met $\frac{1}{10}$ N. Thiosulfaat opl. getitreerd en ten slotte stijfseleopl. als indicator toegevoegd. Onder dezelfde omstandigheden wordt een blanco proef

¹⁾ Journal für praktische Chemie 36, 115, (1887).

²⁾ Apotheker Zeitung 31, 156, (1897).

verricht. Het reactie verloop kan door de volgende vergelijkingen voorgesteld worden :



DENNER ¹⁾ heeft het eerst deze methode voor laurierkerswater aan de hand gedaan, doch geeft geen nauwkeurige omschrijving, noch vermeldt hij eenig cijfer. Volgens hem moet men het verschil in cm^3 . $\frac{1}{10}$ N. opl. van proef en blanco proef met 0.00265 vermenigvuldigen. Men verkrijgt dan de hoeveelheid benzaldehyde van het gebruikte deel van het filtraat. Deze factor is theoretisch uit bovenstaande formule afgeleid.

Hoe FROMM ook werkt en welke hoeveelheden $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$ hij ook aanwendt, steeds vindt hij $\frac{4}{5}$ van hetgeen hij nam. Zonder zich verder rekenschap te geven van den nieuwen factor door hem ingevoerd n.l. $\times 1.25$ neemt F aldus deze methode in gebruik.

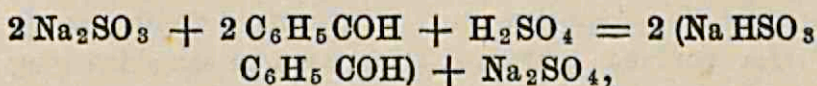
F. vermeldt niets over de zuiverheid van zijn benzaldehyde.

In de handelswaar komt steeds benzoëzuur voor. In een monster „KAHLBAUM”, een zeer duur preparaat, bepaalde ik direct bij aankomst van het monster aan den Groothandel het gehalte aan benzoëzuur en vond 2 %. Nochtans was het $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$ in een bruine geheel gevulde flesch met geparaffineerde kurk. Het is nu moeilijk denkbaar dat in het monster van FROMM 20 % benzoëzuur zou voorkomen. Wil men de fout in de methode zoeken, dan luidt de vraag ; hoe komt er te veel phenylhydrazine in het filtraat ? Maar ook afgezien daarvan vermeldt STRACHE ²⁾, dat de methode voor phenylhydrazine-acetaat onbruikbaar is.

¹⁾ Pharm. Centralh. 28 (1887).

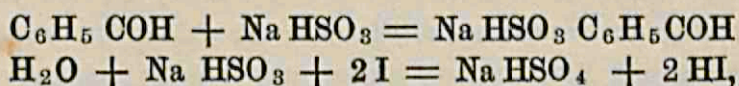
²⁾ Monatsheften für chemie 12, 526, (1891).

2e De methode der Amerikaansche Pharmacopee vond ik in het handboek van MEYER ¹⁾ onder den naam van VAN TIEMAN ²⁾ beschreven. Zij kan door de volgende reactie voorgesteld worden :



welke als een titratie met phenolphthalëine ten uitvoer gebracht wordt. De kritische literatuur over deze methode is zeer uitgebreid. Het lukte mij niet volgens het voorschrift der Americana werkend een kleuromslag waar te nemen.

3e Een jodometrische methode vond ik in het handboek van MEYER onder den naam van RIPPER ³⁾ beschreven. Het reactieverloop is aldus :



terwijl dezelfde methode met betrekking tot aceton onder den naam van JOLLES ⁴⁾ bekend is. Een benzaldehyde opl. wordt met een bisulfietopl. eenigen tijd ter zijde gezet, volgens RIPPER in het algemeen $\frac{1}{4}$ uur, volgens JOLLES voor aceton 30 uur. Daarna wordt met $\frac{1}{10}$ N. Jodium opl. terug getitreerd en ten slotte stijfseleopl. toegevoegd. Voor benzaldehyde verkreeg ik volgens deze methode wel bruikbare cijfers, maar voor laurierkerswater is zij ten eenenmale onbruikbaar. In de eerste plaats werkt men in een zuur medium, waardoor de reactie $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH} + \text{HCN} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{COH} + \text{HCN}$ zeer langzaam zal verlopen.

Thans resten nog de gravimetrische methodes.

¹⁾ Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen. H. MEIJER, pg. 685 en 885 (1909).

²⁾ Ber. 31, 3313, (1898).

³⁾ Monatshefte für chemie 22, 1079, (1900).

⁴⁾ Ber. 39, 1306, (1906).

1°. METHODE DENNER ¹⁾. Het beginsel is reeds besproken; alleen wordt nu slechts het hydrazon verzameld, gedroogd en gewogen. De oplossing van phenylhydrazineacetaat verkreeg ik gemakkelijk door het vervloeide phenylhydrazine te druppelen in een getarreerd kolfje waarin warm verdund zoutzuur. Door even te schudden ging alles in oplossing en daarna werd overmaat natrimacetaat toegevoegd, aangevuld tot 1% oplossing en daarna gefiltreerd. Pipeteert men nu bij 25 cM³. dezer heldere oplossing 25 cM³. laurierskerswater, dan treedt terstond een troebeling op. Nu moet nog een half uur op het waterbad verwarmd worden en den nacht over goed laten bekoelen onder afsluiting der lucht. Dat men zich aan dit voorschrift dient te houden, bleek mij dat bij kortere verwarming de resultaten steeds zeer uiteenlopend waren. Immers ook hier kunnen we een zuur medium aantreffen, de temperatuurverhooging evenwelsplitst het cyaanhydrine. Ik verkreeg steeds zeer bruikbare resultaten met deze methode en wanneer FROMM ²⁾ beweert met deze methode geen goede resultaten verkregen te hebben, dan ligt de oorzaak bij FROMM en niet in de methode.

De fouten door FROMM gemaakt zijn:

- 1e Niet een half uur verwarmd, waardoor niet al het benzaldehyde aan het cyaanhydrine als hydrazon onttrokken werd.
- 2e Concentraties van 25 % alcohol, wel later verdund tot 5 %, waarin hydrazon oplosbaar is.

Deze beide fouten zijn eveneens bij de gravimetrische methode van invloed.

Dit alles saamgenomen met het feit dat het monster benzaldehyde in elk geval benzoëzuur bevat heeft; (zooals

¹⁾ Pharm. Centralh. 28 (1887). Zeitschrift f. Anal. Chem. 29, 228, (1890) en 36, 403, (1897).

²⁾ Apotheker Zeitung 31, 256, (1897).

ik later bewijzen zal) motiveert een wantrouwen in deze resultaten van FROMM. Daarom is het zeker dat zijn factor $\times 1,25$ van onwaarde is.

Gewichts-analytische methode van ALBERDA VAN EKENSTEIN en BLANKSMA ¹⁾ met nitro-phenylhydrazine. De uitvoering is dezelfde als bij de methode van DENNER, doch is deze methode oorspronkelijk uitsluitend voor benzaldehyde gegeven. Zij moet zeer nauwkeurig wezen, want A. v. E. en B. vinden van 60 mgr. genomen benzaldehyde ook 60 mgr. terug. De methode is nog niet onderzocht op hare bruikbaarheid voor laurierkerswater. Het nitrophenylhydrazine is een zeer kostbare stof. Voor mijne onderzoekingen was zij overbodig.

Ten slotte verrichtte ik nog de volgende proeven ter controleering der gegeven methodes.

Benzaldehyde uit den handel werd met weinig natriumbikarbonaat en veel calciumcarbonaat gedestilleerd.

Na 14 dagen reageerde het destillaat weer duidelijk zuur, in het donker bewaard in een bijna gevulde flesch.

5.419 gr. werden daarop in geneutraliseerden spiritus opgelost en met loog = 0,1063 N. getitreerd; gevonden $8.5 \text{ cM}^3. = 2\%$ benzoëzuur.

1.989 gr. benzaldehyde werden in $500 \text{ cM}^3.$ uitgekookt water van 25^0 opgelost, na even geschud te hebben was alles opgelost. Voor elke bepaling werden $25 \text{ cM}^3.$ gebruikt.

Voorts zal bij de methode RIPPER-JOLLES de inwerkingstijd voor het benzaldehyde op het bisulfiet bepaald worden:

I	{	10 $\text{cM}^3.$ bisulfietopl.	}	na 17 uur.
		25 $\text{cM}^3.$ benzaldehyde opl.		21.7 $\text{cM}^3.$ J. opl. terug.
II		dito		na 20 uur.
				20.3 $\text{cM}^3.$ J. opl. terug.

¹⁾ Recueil Trav. Chim. 22, 434, (1903) en 24, 33, (1905).

III	{	10 cM ³ . bisulfietopl.	na 23 uur.
		25 cM ³ . benzaldehyde opl.	19.8 cM ³ . J. opl. terug.
IV		dito	{ na 24 uur.
			{ 19.9 cM ³ . J. opl. terug.
V		dito	{ 19.6 cM ³ . opl. terug.
VI	{	blanco	na 24 uur.
		10 cM ³ . bisulfietopl.	40.5 cM ³ . J. opl.

titer J. opl. = 0.08785 N.

Methode DENNER: I 180.5 mgr. hydrazon

II 182.0 " "

Genomen			97.4 mgr. benzaldehyde
Gevonden	(RIPPER-JOLLES)	III	96.5 " "
"	" "	IV	96.0 " "
"	" "	V	97.4 " "
"	(DENNER)	I	98.5 " "
"	"	II	97.7 " "

Wat de methode JOLLES aangaat, is dus gebleken dat men minstens 24 uur na het inzetten der bepaling kan titreeren.

De methode DENNER geeft nauwkeurige uitkomsten. Wellicht is de titrimetrische methode MEYER-DENNER, zoo hij goed toegepast wordt, ook bruikbaar, maar de gewichtsanalytische methode DENNER behoeft wat eenvoud en nauwkeurigheid betreft er zeker niet voor onder te doen.

Ga ik de methodes van andere onderzoekers na, dan vond ik dat HERRÉSEY ¹⁾ bij zijn studie over blauwzuur-glucosiden, de methode DENNER aanwende om de splitsing er quantitatief mee te vervolgen. ULTÉE documenteerde de zuiverheid van zijn cyanhydrinen door de brekingsindex te bepalen.

¹⁾ Jahresber. der Pharm. 41, 2360, (1906).

SAMUEL MANSON AULD werkt slechts met Amygdaline en behoeft alleen HCN bepalingen te verrichten, evenzoo ROSENTHALER en FEIST.

Ik acht de gewichtsanalytische methode van DENNER nauwkeurig en bruikbaar. Wanneer ik eens alcohol gebruikte om het benzaldehyde in oplossing te brengen, dan verwarmde ik steeds op het waterbad tot ik geen alcoholreuk meer kon waarnemen en bereikte op deze wijze ook bij mijne contrôle-proeven bevredigende resultaten.

Thans wil ik tot de bespreking overgaan van de literatuur die van meer direct belang is voor het onderzoek dat ik mij tot doel gesteld had.

De onderzoekingen over bitteramandel- en laurierkerswater loopen nagenoeg geheel over de reeds besproken quantitatieve bepalingen, bereidingswijzen en ontledingen; hier en daar wordt de invloed van alkali besproken, maar dan met het oog op een totaal blauwzuurbepaling.

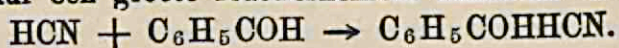
Ten slotte worden door latere onderzoekers de vraag eener kunstmatige bereiding besproken en naar aanleiding hiervan eenige proeven verricht.

Voegt men aan bitter-amandelwater alkali toe, zegt UTESCHER ¹⁾ zoo wordt het cyaanhydrine in zijne componenten gesplitst; zuurt men nu weder aan, dan treedt zeer snel weer een gedeeltelijke vereeniging op. Voegt men nu AgNO_3 opl. toe dan wordt slechts een deel van het blauwzuur geprecipiteerd. Hoe langer men met het toevoegen van zilvernitraat wacht, des te minder blauwzuur zal men vinden. Voorts beweert UTESCHER, dat de bepaling van vrij blauwzuur volgens VOLHARD niet direct na destillatie kan geschieden. Hoe inconsequent U. in deze laatste bewering is, blijkt reeds dadelijk hieruit, dat hij wel na 15 en na 40 uur het vrije blauwzuur bepaalt volgens VOLHARD en dan opgeeft:

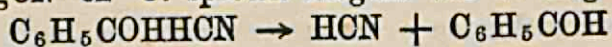
¹⁾ Pharm. Post 27, 321, (1894).

na 15 uur in 100 cM³. . . . 0.026 mgr. vrij HCN
 na 40 " " " . . . 0,0175 " " "

Immers men zou toch meenen dat hij de bereiking van het evenwicht zou afwachten. Maar afgezien daarvan past hij de methode VOLHARD geheel verkeerdt toe; het blijkt immers dat U., aan zuur of in tegenwoordigheid van zuur een groote reactiesnelheid aanneemt als



Pipiteerde hij nu het bitteramandelwater bij een oplossing van salpeterzuur en zilvernitraat, zoo viel er niets te vreezen, want al het vrije HCN verdwijnt onmiddellijk als AgCN en U. spreekt nergens van de mogelijkheid



in de salpeterzure vloeistof.

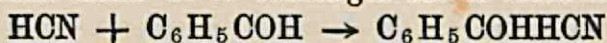
Als het eigenlijke agens ter totaal HCN bep. zegt U., komt alleen zilverhydroxyde in aanmerking.

Het begrip dissociatie was aan U. niet vreemd; hij zegt dat hij van chloralcyaanhydrine bewezen heeft, dat het zich in waterige oplossing voor een deel dissocieert en verder, dat zoo men benzaldehyde aan laurierkerswater toevoegt, het gehalte aan vrij blauwzuur afneemt.

GLÜCKSMANN ¹⁾ antwoordt hierop UTESCHER dat FELDHAUS reeds in 1863 heeft aangetoond dat zelfs toevoeging van hoeveelheden alkali equivalent aan al het aanwezige blauwzuur het cyaanhydrine niet geheel vermag te splitsen. Want daarna voegde FELDHAUS salpeterzuur en zilvernitraatopl. toe en verkreeg aldus wel een groot deel van het gebonden blauwzuur vrij maar op verre na niet alles. G. verwijt UTESCHER dat aan zijn bewering over de methode VOLHARD elk experiment ontbreekt en herhaalt nog eens dat zij nauwkeurig op de gewichts-analytische methode gecontroleerd is. G. blijft echter zelf in gebreke, haar bruikbaarheid aan U. te bewijzen.

¹⁾ Pharm. Post 27 (1894).

G. tracht thans U. te overtuigen dat de reactiesnelheid



niet zoo groot is als U. wel denkt. Twee kolfjes met gelijke hoeveelheden bitteramandelwater worden alkalisch gemaakt en weer aangezuurd.

De eerste wordt na 5, de tweede na 15 min. getitreerd volgens VOLHARD; G. verkrijgt gelijke uitkomsten. Hiertegen, zegt G., zou nog ingebracht kunnen worden, dat de reactiesnelheid zoo groot is dat het evenwicht bij de proef na 5 min. reeds tot stand gekomen is alvorens de zilvernitraat-oplossing toegevoegd werd.

G. maakt nu oplossingen van benzaldehyde en blauwzuur die hij na bekende inwerkingstijd titreert volgens VOLHARD.

Proef		tijd	cM ³ . $\frac{1}{10}$ N. rhodaan	‰ vrij HCN
I	HCNopl.	—	2.65	0.992
	(blanco)	—	2.65	
II	C ₆ H ₅ COH $\frac{1}{4}$ uur		2.7	0.985
	HCN		2.7	
III	dito	$\frac{1}{2}$ uur	2.7	0.982
			2.75	

Hieruit blijkt dat G. de invloed van zuur geheel uitschakelt; anders zou hij bij de laatste serie ook vooraf bij elk der oplossingen salpeterzuur toegevoegd hebben.

UTESCHER erkent de weerleggingen van GLÜCKSMANN ten deele; toch zegt U., er blijft nog een mogelijkheid over. U. beschouwt namelijk de beide proeven van G. niet gelijkwaardig, want bij de proef waar men van een alkalische tot een zure reactie overgaat zou juist de groote reactiesnelheid kunnen liggen in het feit dat er HCN „in statu nascendi” ontstaat.

G. neemt deze opmerking ter harte en moet UTESCHER toegeven dat „boven alle verwachting” de reactiesnelheid

van het blauwzuur „in statu nascendi” zeer groot is. GLÜCKSMANN meent dit als volgt bewezen te hebben. Van een KCN oplossing bepaalde hij de alkaliniteit en het blauwzuurgehalte.

Aan een deel van die KCNopl. voegde hij een C_6H_5COH opl. toe en daarna de berekende hoeveelheid zuur. De bepaling van het vrije blauwzuur voor en na de toevoeging van zuur, bewees een snelle additie van blauwzuur aan benzaldehyde. In zijn laatste publicatie geeft GLÜCKSMANN nog een serie proeven waarbij hij een meer dan aequivalente hoeveelheid alkali ten opzichte van het blauwzuur toevoegt, na verschillende tijdruimten aanzuurt en daarna zilvernitraat toevoegt. Hij komt dan tot de conclusie dat hoe langer het alkali inwerkt, hoe meer vrij blauwzuur hij vindt. Op een zeker tijdstip blijft het gehalte bij het eene monster vrijwel constant, bij het andere stijgt het nog meer. G. schijnt niet aan een ontledende werking te denken.

Het zal later blijken, dat de onderzoekingen van GLÜCKSMANN en UTESCHER vrijwel geheel waardeloos zijn; en zoo ook hunne gevolgtrekkingen. Dit alles wordt terloops bij de vergelijkende studies van G. behandeld.

UTESCHER stelt nu aan GLÜCKSMANN nog 4 vragen, waarvan voor mijne onderzoekingen de volgende van belang zullen zijn.

I. Is benzaldehydycyaanhydrine onontleed met waterdamp vluchtig?

II. In welke verhouding staat het vrije blauwzuur tot benzaldehyde?

GLÜCKSMANN belooft in extra publicaties het antwoord, maar, daar hij na twee jaar nog niets van zich hooren laat, doet FROMM ¹⁾, UTESCHERS opvolger dit.

FROMM begint zich zelf de vraag te stellen: Is het

¹⁾ Apotheker Zeitung 12, 257, (1897).

langs kunstmatigen weg bereide bitteramandelwater verschillend van het door destillatie uit het natuurproduct verkregen preparaat?

Wat het benzaldehydcyaanhydrine en zijne componenten aangaat, daarvan heb ik reeds vermeld dat zij niet verschillen van de langs chemischen weg bereide stoffen.

Glucose levert bij destillatie geen vluchtig product op.

FROMM neemt een poeder van bittere amandelen, extraheert de vette olie met aether en het amygdaline met alcohol en droogt vervolgens bij lage temperatuur. Na zorgvuldige aanmenging met water destilleert hij.

Het destillaat reageerde niet met lakmoes, gaf ook geen HCN reacties. TOLLENS reagens en FEHLINGS proefvocht werden niet veranderd. Een eigenaardige destillatiereuk was waar te nemen. Eenige druppels KMnO_4 werden ontleurd en NESSLER's reagens gaf een reactie. FROMM zegt, dat in het destillaat waarschijnlijk stoffen van amidischen aard waren, over hunne identiteit kon hij niets naders vaststellen. Hetzelfde resultaat verkreeg hij door zoete amandelen, na persen van olie bevrijd, aan destillatie te onderwerpen. Het onderscheid ligt dus in onbekende destillatieproducten. Op vraag I kan het volgende onderzoek antwoord geven. Bitteramandelpoeder werd na maceratie gedestilleerd en onder flinke afkoeling opgevangen in twee kolfjes, achter elkaar verbonden met den koeler en in ijs gezet. Beide kolfjes waren voorzien van salpeterzuur en zilvernitraat-oplossing. Na afloop der destillatie werd van AgCN afgefiltreerd; het filtraat alkalisch gemaakt met ammonia en weer aangezuurd met salpeterzuur. Er vertoonde zich niet de minste troebeling.

Hieruit blijkt, dat het benzaldehydcyaanhydrine bij destillatie geheel gesplitst overgaat.

De onderzoekingen van FROMM met het oog op vraag

II zijn alleen van belang voor zoover deze het kunstmatige water aangaan.

Proef I.

0,5 gr. C_6H_5COH + 0,129 gr. HCN + 25 gr. alcohol + 75 gr. water:

tijd	vrij HCN	—	%	—	gebonden %
na 10 minuten	0,129	—	100	—	—
" 30 "	0,129	—	100	—	—
" 2 uur	0,108	—	83.70	—	16.30
" 5 "	0,0918	—	71.16	—	28.84
" 24 "	0,0486	—	37.67	—	62.33
" 3 dagen	0,03224	—	25.11	—	74.89
" 10 "	0,0324	—	25.11	—	74.80

Proef II.

0,5 gr. C_6H_5COH + 0,129 gr. HCN + 50 gr. alcohol + 50 gr. water.

tijd	vrij HCN	—	%	—	gebonden %
na 30 minuten	0.108	—	83.70	—	16.30
" 24 uur	0,0324	—	25.11	—	74.89
" 3 dagen	0,027	—	20.93	—	79.57
" 10 "	0,0297	—	23.02	—	76.98

Proef III.

1 gr. C_6H_5COH + 0,129 gr. HCN + 50 gr. alcohol + 50 gr. water.

tijd	vrij HCN	—	%	—	gebonden %
na 30 minuten	0,108	—	83.70	—	16.30
" 24 uur	0,0108	—	8.37	—	91.63
" 2 dagen	0,0108	—	8.37	—	91.63
" 3 "	0,0054	—	4.19	—	95.81
" 10 "	0,0054	—	4.19	—	95.81

Proef IV.

1 ‰ HCN — 20 ‰ alkohol.

Aan 100 cM³ van dit mengsel werden achtereenvolgens toegevoegd:

gr. C₆H₅COH. Na 1 week bepaald vrij HCN.

0.4	16.62 ‰ van het totaal.
0.45	11.8 „
0.5	8.31 „
0.55	5.34 „
0.6	5.34 „
0.7	2.77 „
0.8	2.77 „
0.9	2.77 „
1.0	2.77 „

FROMM vermeld niet bij welke temperatuur deze proeven genomen werden.

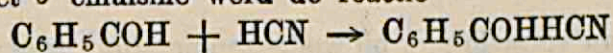
Het zal later blijken dat de proeven I, II en III ter bepaling der reactiesnelheid waardeloos zijn.

In proef IV zijn de laatste 4 cijfers zeer onwaarschijnlijk; bovendien zegt FROMM zelf, dat, daar het hem bij de proeven I, II en III gebleken is, dat steeds binnen 7 dagen het evenwicht is ingetreden, dit ook bij zijn andere proeven het geval zijn zal. Het is vrij zeker, dat dit bij Proef IV niet het geval is.

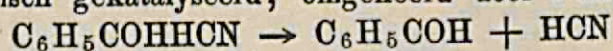
In 1906 verscheen het reeds genoemde proefschrift van ULTÉE, wiens onderzoekingen en resultaten van het grootste belang voor mijn werk zouden zijn. ULTÉE maakt melding van het door Prof. van ROMBURGH waargenomen verschijnsel dat een mengsel van aequimoleculaire hoeveelheden van aceton en absoluut blauwzuur door een spoor vast kaliumcarbonaat zich onder levendig opkoken verbonden tot acetoncyanhydrine. Deze katalytische werking van alkali leidde niet bij alle cyanhydrinen

even snel tot een evenwicht. Wel is waar heeft dit alles betrekking op de zuivere cyaanhydrinen bereid uit nagenoeg watervrije mengsels en ULTÉE zegt dan ook naar aanleiding van de katalytische werking van alkali, dat het zeer de vraag is of hier aan cyaanionen een groote rol mag worden toebedeeld. ULTÉE meent daarom voorloopig het veiligst te handelen om bij dit katalytische proces, zooals bij zoovele, met het constateeren van de feiten te volstaan: dat dus de additie van blauwzuur aan aldehyden en ketonen door stoffen, wier waterige oplossingen hydroxylionen bevatten, wordt versneld.

Tenslotte moet ik nog een onderzoek van ROSENTHALER ¹⁾ vermelden over katalyserende emulsinebestanddeelen. Hij vond dat emulsine een mengsel van enzymen was; door het σ emulsine werd de reactie



synthetisch gekatalyseerd; omgekeerd door σ emulsine:



katalytisch gesplitst.

Vernietigde hij door verhitting der emulsineoplossing tot 80° de enzymen, zoo behield de oplossing een synthetische katalytische werking. Bij nader onderzoek bleek het hem dat behalve enzymen, de oplossing van emulsine ook zouten van kalium, magnesium en calcium bevatte, gebonden aan zwakke zuren (azijnzuur).

Het ligt nu voor de hand dat R. deze stoffen op hun katalytische werking onderzoekt. Zijne proeven vind ik in de volgende tabel vereenigd.

¹⁾ Biochemische Zeitschrift 19, 186, (1909).

1 uur bij 25°.			
Samenstelling	absoluut		% geb. HCN
	vrij HCN	geb. HCN	
a. 0.135 gr. HCN + 0,53 gr. C ₆ H ₅ COH + 30 cM ³ . spir. tot 100 cM ³ .	0,0632	0,0718	53,18
b. als a incl. 0,0554 Mg (C ₂ H ₃ O ₂) ₂ + 4H ₂ O	0,0200	0,1150	85,19
c. als a incl. 0,0254 KC ₂ H ₃ O ₂	0,0416	0,0934	69,19
d. als a incl. 0,2 cM ³ . N. KOH	0,0173	0,1177	87,18
e. als a incl. 5 cM ³ . N. KOH	0,0464	0,0886	65,63
f. als a incl. 10 cM ³ . N. KOH	0,0548	0,0802	59,41
g. als a incl. 10 cM ³ . N. H ₂ SO ₄	0,0680	0,0670	49,63

Hieruit blijkt, zegt ROSENTHALER dat alkali een groote reactiesnelheid teweeg brengt en zwavelzuur vertragend werkt. Hij beredeneert dit aldus; daar de toevoeging van zuur de dissociatie van blauwzuur terugdringt en de reactie vertraagd wordt, komt de additie van blauwzuur niet in den vorm van hare ongedissocieerde verbinding tot stand maar als ion; een gevolgtrekking die reeds vroeger LAPWORTH ¹⁾ gemaakt heeft. Voorts zegt R, dat dus al die stoffen de additie van blauwzuur zullen versnellen, die de CNionen concentratie zullen verhoogen, zonder de concentratie der voor de reactie noodzakelijke H ionen al te zeer te verminderen.

Deze beschouwing van ROSENTHALER lijkt mij zeer plausibel. Wat zijne proeven aangaat valt op te merken, dat hij niet vermeldt of hij stoffen toevoegt bij het reeds

¹⁾ Journ. of Chem. Society 83, 995, (1905).

gereedmaakte reactiemengsel hetgeen allicht uit zijn tabel zou volgen. Het zal later blijken dat dit vaak lang niet onverschillig is. Zoo is het resultaat der proef met H_2SO_4 waarbij na 1 uur 49.63% van het blauwzuur gebonden zou zijn, beslist foutief.

Uit de proeven van ROSENTHALER blijkt dus alleen het evenwicht na 1 uur bij 25° bereikt, en dit nog met zekere reserve.

RUNNE ¹⁾ behandelt ook nog de quaestie of de door KOH veroorzaakte splitsing van het benzaldehydcyaanhydrine een evenwichtsreactie zou zijn, die pas door toevoeging van AgNO_3 zoodanig verschoven wordt dat volledige splitsing plaats vindt. Volgens UTESCHER zegt R, moet als ontledend agens het zilveroxyde beschouwd worden. Deze opvatting meent RUNNE te kunnen weerleggen door het door hem geconstateerde feit, dat ook onmiddellijk na de toevoeging van KOH, door middel van benzol geen benzaldehydcyaanhydrine aan de vloeistof onttrokken kon worden. R. merkt daarbij op dat benzaldehydcyaanhydrine toch gemakkelijk in benzol oplosbaar is.

Terecht merkt SCHOORL ²⁾ op:

1e dat men rekening moet houden met den deelingscoëfficiënt voor dit lichaam in benzol en water; en deze kon nog wel ongunstig zijn.

2e dat door het uitschudden van het benzaldehyde met benzol het evenwicht op een dergelijke manier wordt verplaatst dat steeds onder den invloed van het alkali HCN aan de reactie onttrokken wordt; waardoor de splitsing ten einde gevoerd wordt.

R. had zich door een eenvoudige proef hiervan kunnen overtuigen; het zal later blijken dat zijn bewering onjuist is.

1) Apotheker Zeitung 24, nrs. 32-39, (1909).

2) Pharm. Weekblad 46, 1342, (1909).

EIGEN ONDERZOEK.

HET EVENWICHT.

Volgens de leer van het chemisch evenwicht wordt steeds een zelfde toestand verkregen, onverschillig van welken kant dit bereikt wordt. Om dit voor het geval van benzaldehydcyaanhydrine te verifieeren was het noodzakelijk om deze stof te bereiden.

De groote verdienste om cyaanhydrinen volgens een eenvoudige methode zuiver te bereiden komt Ulf¹ toe.

Ik volgde derhalve zijn voorschrift op, daar onder de door hem bereide cyaanhydrinen ook het bezaldehydcyaanhydrine was. In den zomer 1910 maakte ik voor het eerst deze stof.

Na afloop der reactie resulteerde er een donker rood-bruine olieachtige vloeistof. Door een mengsel van sneeuw en ijs was deze niet tot kristallisatie te krijgen. Wel door vast koolzuur. Weldra veranderde de al dikker wordende vloeistof in een kristallijne massa. Toen ik na geringe opsmelting, om de kristalkoek uit het kolfje te halen, wilde afzuigen, smolt de massa nog verder, verstopte de filterporiën en door het vacuum in mijn zuigflesch begon de moederloog te koken.

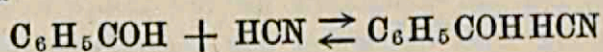
Ik gaf dus al spoedig deze zuiveringsmethode op en bracht de moederloog andermaal door vast koolzuur tot kristallisatie, hierna werd afgecentrifugeerd. Ik bediende mij hiervoor van een wijden glazen dikwandigen buis, die op een derde van zijn lengte een flinke vernauwing had. Ik stopte nu op het kortste eind een kurk en goot de kristalbrij in het lange eind; daarna werd ook dit eind

met een kurk afgesloten en gecentrifugeerd. De moederloog was in het korte eind en aan den anderen kant zat de bijna kleurlooze kristalmassa. Door wederom op te smelten kon ik thans kristallisatie verkrijgen door sneeuw met zout als koelmiddel te gebruiken. Deze bewerking herhaalde ik nog een maal en smolt wederom op en liet dit product een dag in de ijskast staan.

Er hadden zich lange naalden afgezet. Ik centrifugeerde wederom af. Van mijn geringe opbrengst kwam de eene helft in een glazen buis, die ik dichtsmolt en bepaalde van de andere helft 't smeltpunt; ik vond 20° . Ultée had $21.5-22^{\circ}$ gevonden. Hoewel ik in deze laatste opgave meer vertrouwen heb dan in de mijne, waagde ik niet nog verder te gaan met zuiveren, uit vrees niets over te zullen houden.

In Januari 1911 bereidde ik andermaal het cyaanhydrine; geholpen door mijn opgedane ervaring en de winterkoude verkreeg ik thans een veel betere opbrengst. Ook gebruikte ik zeer weinig kaliumcarbonaat. Na afloop der bewerking, die wel iets langer duurde dan de vorige keer, verkreeg ik een slechts licht geel gekleurde vloeistof. Deze werd op de reeds besproken wijze verder verwerkt.

Proeven: In de eerste plaats was het doen om de reacties



in waterige oplossing na te gaan.

Ik koos voorloopig de concentratie van blauwzuur en benzaldehyde zooals die in laurierkerswater behoort te zijn, ruim 37 millimol. Om overzicht en vergelijkingen te vergemakkelijken rekende ik al mijn uitkomsten om in millimolen per Liter. Voorloopig werden de proeven bij 25° genomen.

In een thermostaat met roerinrichting werd een maatkolf met uitgekookt gedestilleerd water gehangen benevens

een fleschje waaruit ik de HCN oplossing zou pipeteeren. Steeds kon ik het benodigde benzaldehyde zonder spiritus bij 25° en genoemde concentratie in het water oplossen.

Een zestal maatkolffjes van 100 cM³. stonden gereed met 25 cM³. AgNO₃ opl. en 5 cM³. verdund HNO₃.

Na verblijf van 1 uur in den thermostaat werden de vloeistoffen vereenigd; op den chronoscoop gedrukt, aangevuld tot bekend volume en geschud.

Hierna werd zoo spoedig mogelijk een pipet van 25 cM³. met het mengsel omgespoeld en direct daarna 25 cM³. in een der maatkolffjes gepipeteerd. Voor alle bepalingen gebruikte ik steeds 25 cM³.

In volgende tabellen beteekent milliM. millimolen.

Proef I.

T = 25°. Uitgegaan van HCN en C₆H₅COH.

Bepaling vrij HCN

tijd	cM ³ . genomen 1/10 N. AgNO ₃	cM ³ . gebruikt 1/10 N. rhodaan.	cM ³ . aan HCN. geb. 1/10 N. AgNO ₃	milli M. per Liter
175 sec.	24.5	19.88	4.62	18.5
325 "	"	21.50	3.00	12.0
625 "	"	22.21	2.29	9.2
1350 "	"	22.26	2.24	9.0
2415 "	"	22.31	2.19	8.8
80 min.	"	22.31	2.19	8.8

Bepaling totaal HCN

I 4.47
II 4.50

35.8

" " C₆H₅COH

I 176 mgr. hydrazon

35.6

II 174 " "

Na 40 minuten 75.6 % gebonden HCN. ¹⁾

¹⁾ Deze uitdrukkingswijze beteekent dat de verhouding van gebonden tot totaal HCN is als 75.6:100; dus die van vrij tot gebonden HCN als 24.4:75.6. Op gelijke wijze is bij de overige proeven de uitkomst uitgedrukt.

Proef II.

$T = 25^{\circ}$. Uitgegaan van HCN en C_6H_5COH .

Bepaling vrij HCN.

tijd na	cM ³ . genomen $\frac{1}{10}$ N. AgNO ₃	cM ³ . gebruikt $\frac{1}{10}$ N. rhodaan.	cM ³ . aan HCN. geb. $\frac{1}{10}$ N. AgNO ₃	milli M. per Liter.
75 sec.	19.8	14.10	5.70	22.8
125 "	"	15.40	4.40	17.6
260 "	"	16.70	3.10	12.4
560 "	"	17.53	2.27	10.1
1300 "	"	17.50	2.30	9.2
2255 "	"	17.57	2.23	8.9
20 uur	"	17.70	2.10	8.4

Bepaling totaal HCN

I 4.35 | 34.8
II 4.35 |

" " C_6H_5COH 38.5
75.9 % gebonden HCN na 20 uur.

In het laurierskerswater is een geringe overmaat benzaldehyde¹⁾. Het blauwzuur komt dus tot een gehalte van ten minste 75 % gebonden daarin voor.

De proeven I en II zijn genomen met een C_6H_5COH dat aanvankelijk 2 % benzoëzuur bevatte, maar dat reeds geruimen tijd boven natriumbicarbonaat stond. Reactie op lakmoes neutraal, 1 % Benzoëzuur bevattend benzaldehyde reageerde nog duidelijk zuur op lakmoes + water.

Het in Januari gemaakte benzaldehydecyaanhydrine werd als volgt op zijne zuiverheid onderzocht:

Aan 1.5665 gr. werd 25 cM³ $\frac{1}{10}$ N. H_2SO_4 toe gevoegd van $25^{\circ}C$. en vervolgens overgespoeld in een maatkolf van 250 cM³. en aangevuld met water van 25° .

bij uitstorting in $AgNO_3 + HNO_3$

ontstond niet de geringste troebeling. Eerst na een verblijf van 3 dagen in den thermostaat bij 25° verkreeg

¹⁾ Zie FROMM: Apotheker Zeitung 12, 256, (1897).

ik een duidelijk zichtbare troebeling.

Concentratie van $\text{H}_2\text{SO}_4 = 10$ millim. per Liter.

Met phenylhydrazine opl. ontstond geen troebeling.

Vrij HCN en $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$ waren dus niet aanwezig.

Bepaling totaal HCN per 25 cM^3 .

gevonden I 31.5 mgr. II 31.7 mgr.

theor. 31.8 mgr.

Bepaling $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$

gewogen I 230 mgr. II 231 mgr. hydrazon

gevonden I 124.4 mgr. II 124.9 mgr. benzaldehyde

theor. 124.8 mgr.

Voor het smeltpunt werd gevonden $21.4^0 - 22^0 \text{ C}$.

Het preparaat voldoet derhalve aan zijn theoretische samenstelling en is zuiver. Terloops zij hier vermeld, dat FEIST ¹⁾ bij zijne onderzoekingen over optisch-actief benzaldehydcyaanhydrine, de synthetische verbinding bij SCHUCHARDT bestelde, welke 80.8 % zuiver cyaanhydrine bevatte (berekend uit een totaal HCN bepaling).

Proef III.

$T = 25_0$.

Uitgegaan van $\text{C}_6\text{H}_5\text{COHHCN}$

Bepaling vrij HCN .

tijd na	cM^3 . $\frac{1}{10} \text{ N.}$ genomen AgNO_3	cM^3 . $\frac{1}{10} \text{ N.}$ gebruikt rhodaan	cM^3 . aan HCN geb. $\frac{1}{10} \text{ N. AgNO}_3$	millim. per Liter.
68 sec.	24.52	23.29	1.23	4.9
143 "	"	22.53	1.99	8.0
303 "	"	22.13	2.39	9.6
585 "	"	22.02	2.5	10.0
1072 "	"	22.02	2.5	10.0
24 uur	"	22.02	2.5	10.0
Bep. totaal HCN			I 4.97 II 5.0	40.0

dus 75 % gebonden HCN

¹⁾ Archiv der Pharm. 247, 227, (1909).

INVLOED VAN H. EN OH. IONEN.

Proef IV.

$T = 25^{\circ}$. Uitgegaan van HCN en C_6H_5COH .

Bepaling vrij HCN.

tijd na	cM ³ . $\frac{1}{10}$ N. genomen $AgNO_3$	cM ³ . $\frac{1}{10}$ N. gebruikt rodään.	cM ³ . $\frac{1}{10}$ N. $AgNO_3$ aan HCN gebonden	milliM. per Liter
1 min.	24.5	15.1	9.4	37.5
10 min.	"	15.2	9.3	37.2
2 dagen	"	20.18	4.32	17.3
4 dagen	"	21.5	3.0	12.0
6 dagen	"	22.0	2.5	10.0

Bepaling totaal HCN.

I 4.7	}	
II 4.7		37.6
C_6H_5COH		37.7
C_6H_5COOH		1.5

73.4 % gebonden HCN na 6 dagen.

Voor ik deze proef had ik een ander monster benzaldehyde gebruikt.

Ik loste 2.708 gr. C_6H_5COH op, in op phenolphthaleïne geneutraliseerden spiritus en titteerde 8.4 cM³. 0.1063 N dat nagenoeg 4 % Benzoëzuur aanduidt.

In mijn laatste proef waren dus aanwezig 1.5 milliM. benzoëzuur, thans nam ik een proef met opzettelijk toegevoegd zuur.

Proef V.

T = 25°. Uitgegaan van HCN en C₆H₅COH.

Bepaling vrij HCN.

tijd na	cM ³ . genomen 1/10 N.AgNO ₃	cM ³ . 1/10 N. ge- bruikt rhodaan	cM ³ . 1/10 AgNO ₃ aan HCN gebonden	milliM. per Liter
10 min	24.5	15.22	9.28	37.1
4½ uur	"	16.13	8.37	33.5
1 dag	"	18.25	6.25	25.0
2 dag	"	19.47	5.03	20.1
4 dagen	"	20.90	3.60	14.4
6 dagen	"	21.30	3.20	12.8
8 dagen	"	21.60	2.90	11.6

Bep. totaal HCN.

I 4.7

37.6

II 4.7

C₆H₅COH

37.7

H₂SO₄

0.4

69.2% gebonden HCN na 8 dagen

Evenwicht niet bereikt na 8 dagen.

De volgorde, waarin voor deze proef de bestanddeelen elkander toegevoegd werden, is aldus: In een maatkolf werd een benzaldehydeoplossing met het zwavelzuur vereenigd en daarna de HCN oplossing toegevoegd.

Voor deze proef werd het boven bicarbonaat bewaarde preparaat gebruikt.

Thans valt reeds op te merken, dat de proeven van FROMM nl. I en II (zie pagina 24) geen waarde hebben wat de reactiesnelheid betreft, immers het is FROMM geheel ontgaan zijn benzaldehyde op benzoëzuur te onderzoeken; maar ook afgezien daarvan schijnt FROMM ook geen vermoeden gehad te hebben dat ook zeer geringe H ionen concentraties de reactiesnelheid aanzienlijk konden vertragen.

Bovendien wil ik thans aantonen dat ROSENTHALER's proef over de inwerking van zuur onjuist is. (zie pag. 27)

In zijn blanco proef vond hij na 1 uur 53.18 % gebonden HCN en 49.63 % na 1 uur onder den invloed van 100 millimol H_2SO_4 per Liter, terwijl ik met slechts 0.4 millimol H_2SO_4 per Liter na 4½ uur 9.8 % gebonden HCN vind.

Hoe abnormaal dit cijfer van ROSENTHALER is, blijkt bovendien daaruit, ik bij een concentratie van 10 millimol H_2SO_4 per Liter, 3 dagen lang geen dissociatie kon waarnemen. Hij heeft dus zeer waarschijnlijk eerst het blauwzuur met het benzaldehyde vereenigd en daarna H_2SO_4 toegevoegd.

Proef VI.

$T = 25^\circ$. Uitgegaan van HCN en $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$.

Bepaling vrij HCN.

tijd na	cM^3 .	$\frac{1}{10}$ N. gen. AgNO_3 cM^3 .	$\frac{1}{10}$ N. gebr. rhodaan	cM^3 . $\frac{1}{10}$ N. aan HCN geb. AgNO_3	milli M. per Liter.
5 min.		24.5	15.2	9.3	37.2
4 uur		"	15.4	9.1	36.3
24 "		"	16.6	7.9	31.6

Bepaling totaal HCN

I 4.65
II 4.65

" $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$

37.7

H_2SO_4

2.0

Ik heb deze proef niet verder voortgezet.

Proef VII.

$T =$ gemiddeld 12° . Uitgegaan van HCN en $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$.

Bepaling vrij HCN.

tijd na	cM^3 .	$\frac{1}{10}$ N AgNO_3 genomen	cM^3 . $\frac{1}{10}$ N gebr. rhodaan	cM^3 . $\frac{1}{10}$ N AgNO_3 aan HCN gebonden	milli M. per Liter.
1 dag		24.5	20.9	3.6	36.0
2 dagen		"	21.0	3.5	35.0
4 "		"	21.15	3.35	33.5

Deze proeven werden met 10 cM^3 . van het mengsel verricht.

14 dagen	24.5	16.5	8.0	32.0
----------	------	------	-----	------

Bep. totaal HCN	I 4.7	milliM. per Liter 37.5
	II 4.6 $\frac{3}{4}$	
Bep. C_6H_5COH		37.57
H_2SO_4		6.7

Deze proef werd bij kamertemperatuur genomen in een niet verwarmd vertrek.

Vervolgens werd het reactiemengsel in den thermostaat bij 50° gehangen.

T = 50°.

Bepaling vrij HCN.

tijd na	cM ³ . $\frac{1}{10}$ N. AgNO ₃ genomen	cM ³ . $\frac{1}{10}$ N. rhodaan gebruikt	cM ³ . $\frac{1}{10}$ N. AgNO ₃ aan HCN geb.	milli M. per Liter.
1 uur	24.5	16.68	7.82	31.3
20 "	"	19.27	5.23	20.9
2 dagen	"	20.08	4.42	17.7
3 "	"	20.49	4.01	16.0
5 "	"	20.79	3.71	14.8

Tevens bepaalde ik bij den laatsten proef het gehalte aan totaal blauwzuur. Hierdoor vermeed ik elke correctie, met het oog op een vergelijking met het vrije blauwzuur.

Bep. totaal HCN	I 4.4	35.3
	II 4.41	

Na 5 dagen 58.1 % gebonden HCN.

Proef VIII met benzaldehyd-cyaanhydrine.

T = 25°.

Bepaling vrij HCN.

tijd	cM ³ . $\frac{1}{10}$ N. AgNO ₃ genomen	cM ³ . $\frac{1}{10}$ N. rho- daan gebruikt	cM ³ . $\frac{1}{10}$ N. AgNO ₃ aan HCN gebonden	milli M. per Liter
1 dag	24.5	24.13	0.37	1.48
2 dagen	"	24.13	0.37	1.48
13 dagen	"	24.13	0.37	1.48
Bep. totaal HCN			I 4.65	37.2
			II 4.65	

H_2SO_4

6.7

Vervolgens werd het reageerend mengsel in den thermostaat bij 50° gehangen.

T = 50°. Bepaling vrij HCN.				
tijd na	cM ³ . $\frac{1}{10}$ N.AgNO ₃ genomen	cM ³ . $\frac{1}{10}$ N.rhodaan gebruikt	cM ³ . $\frac{1}{10}$ N.AgNO ₃ aan HCN gebonden	milli M. per Liter.
1 uur	24.5	24.03	0.47	1.88
20 uur	24.5	22.3	2.2	8.8
2 dagen	24.5	22.0	2.5	10.0
3 dagen	24.5	21.6	2.9	11.6
5 dagen	24.5	21.55	2.95	11.8

Om dezelfde reden als in Proef VIII

het totaal HCN bepaald	I 4.4	} 35.3
	II 4.4	

na 5 dagen 66.6 % gebonden HCN.

Uit de proeven IV en V is nog niet voldoende gebleken dat ondanks een zwakke concentratie aan H ionen hetzelfde evenwicht toch bereikt wordt.

Ik maakte derhalve een benzaldehyde-oplossing die met loog op phenolphaleïne geneutraliseerd werd, voegde 5 cM³. $\frac{1}{10}$ N.H₂SO₄ toe, dat is 2 milli-M. per Liter, daarna blauwzuur oplossing en vulde nu aan tot 250 cM³.

Proef IX

T = 25°. Uitgegaan van HCN en C₆H₅COH.

Bepaling vrij HCN.

tijd	cM ³ . genomen $\frac{1}{10}$ N.AgNO ₃ opl.	cM ³ . gebruikt $\frac{1}{10}$ N.rhodaan opl.	cM ³ . gebonden $\frac{1}{10}$ N.AgNO ₃ opl.	milli-M. per Liter
1 min.	24.52	14.24	10.28	41.1
2 uur.	"	15.77	8.75	34.0
2 dagen	"	21.72	2.80	11.2
a 4 dagen	"	23.46	1.06	4.2

Vervolgens werden twee druppels NaOH opl. toegevoegd, waardoor de vloeistof even licht roze getint werd en terstond getitreerd.

b 4 dagen	24.52	23.51	1.01	4.0
-----------	-------	-------	------	-----

Bepaling totaal HCN	I 5.2	millim. per Liter.
	II 5.15	41.4
" C_6H_5COH	I 36.3 mgr. hydrazon	74.0
	II 36.35 " "	
het benzaldehyd bevatte 3.6 % benzoëzuur d. i.		2.68
gebonden HCN bij a = 90.0 %		
" " " b = 90.4 %		

Vergeleken bij Proef III met 1.5 milli-Mol benzoëzuur zal het opvallen dat de reactie snelheid hier met 2 milli-Mol benzoëzuur zoo veel grooter is. De oorzaak vind zijn verklaring in het feit dat de H ionen-concentratie van zekere hoeveelheden benzoëzuur naast natriumbenzoaat kleiner is dan een hoeveelheid alleen voorkomend benzoëzuur tot zekeren grens grooter dan de eerste. De vergelijking van den invloed van millimolen zuur is ook dan alleen juist zoo men deze tot H ionenconcentraties omrekent.

Thans volgen proeven om den invloed van OH ionen na te gaan.

Deze en volgende proeven bij 25°.

Proef X

Bepaling vrij HCN.

tijd na	cm ³ . $\frac{1}{10}$ N. Ag NO ₃ genomen	cm ³ . $\frac{1}{10}$ N. rho- daan gebruikt	cm ³ . $\frac{1}{10}$ N. AgNO ₃ aan HCN gebonden	millim. HCN p. Liter
45 sec.	24.5	22.3	2.2	8.8
105 "	24.5	22.3	2.2	8.8
210 "	24.5	22.3	2.2	8.8
Bep. totaal HCN			I 4.63	36.9
			II 4.60	
C_6H_5COH				37.3
KOH				2.0
76.2 % gebonden HCN.				

Uit Proef X blijkt dat OH ionen onmeetbaar snel tot het evenwicht voeren.

Volgende proeven werden allen genomen met oplossingen die vereenigd bevatten:

milli-Mol HCN per Liter 35.3

" C₆H₅COH " " 37.4

Bovendien 1.5 milli-Mol C₆H₅COOH per L.

T = 25°. Proef XI

	milliM. per Liter.
a met 0.8 milli-M. KOH per Liter	
vrij HCN na 1 uur (24.5 — 22.3) = 2.2	8.8
" " " 23 " (24.5 — 22.5) = 2.	8.0
gebonden HCN = 77.3 %	
b met 1.6 milli-M. KOH per Liter	
vrij HCN na 1 uur (24.5 — 22.4) = 2.1	8.4
" " " 24 " (24.5 — 22.5) = 2.	8.0
gebonden HCN = 77.3 %	
c met 2.4 milli-M. KOH per Liter	
vrij HCN na 1 uur (24.5 — 22.4) = 2.1	8.4
" " " 24 " (24.5 — 22.5) = 2.	8.0
gebonden HCN = 77.3 %	
d met 3.2 milli-M. KOH per Liter	
vrij HCN na 1 uur (24.5 — 22.3) = 2.2	8.8
" " " 24 " (24.5 — 22.3) = 2.2	8.8
gebonden HCN = 75.0 %	
e met 4.0 milli-M. KOH per Liter	
vrij HCN na 1 uur (24.5 — 22.3) = 2.2	8.8
" " " 24 " (24.5 — 22.3) = 2.2	8.8
gebonden HCN = 75.0 %	
f met 7.2 milli-M. KOH per Liter	
vrij HCN na 1 uur (24.5 — 21.6) = 2.9	11.6
gebonden HCN = 67.1 %	

	milli-M. per Liter
g met 17.9 milli-M. KOH	
vrij HCN na 1 uur $(24.5 - 19.6) = 4.9$	19.5
gebonden HCN = 44.5 %	
h blanco : zonder KOH	
vrij HCN na 9 dagen $(24.5 - 22.5) = 2$	8.0
gebonden HCN = 77.3 %	
i Een C_6H_5COH oplossing van bekend C_6H_5COH gehalte werd in een maatkolf geneutraliseerd met $\frac{1}{10}$ N. loog tot zwak rose op phenolphtaleïne. Van een HCN opl. werd nauwkeurig het gehalte bepaald.	
Na aanvulling tot bekend volume waren aanwezig	
C_6H_5COH	37.15
HCN	37.1
Koolzuurvrije NaOH	37.1
Vrij HCN na 5 min $(24.52 - 18.12) = 6.4$	25.6
gebonden HCN = 31.0 %	
j. Oplossing bevattend C_6H_5COH	37.3
" " HCN	37.0
" " KOH	60.6
Vrij HCN na 1 uur $(24.5 - 17.23) = 6.27$	25.0
19.9 % gebonden HCN	

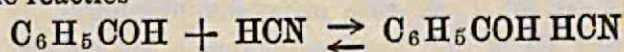
Uit deze proeven blijkt de katalytische werking van OH ionen.

Tevens, dat de bewering van RUNNE onjuist is (zie pag 28), daar zelfs bij groote overmaat alkali ten opzichte van HCN, nog een aanmerkelijke hoeveelheid blauwzuur gebonden blijft.

Vergelijk ik nu de invloed tusschen H en OH ionen dan merk ik op uit mijne proeven, dat zeer geringe concentraties een zeer grooten invloed op de reactiesnelheid

uitoefenen. Wat het evenwicht aangaat, schijnt praktisch geen onderscheid waar te nemen. Toch moet bij een geringe H ionen-concentratie het evenwicht meer naar de zijde van het benzaldehydecyaanhydrine verschoven worden dan bij aanwezigheid van geringe OH ionen concentraties, daar het dan aanwezige alkali steeds een zeker bedrag HCN aan zich zal binden.

Een verhooging van H ionen-concentratie heeft een zekere daarmee verband houdende vertraging der reactiesnelheid ten gevolge, tot men een grens bereikt waarbij men de reacties

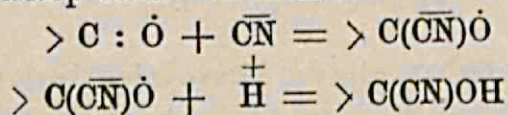


niet meer kan waarnemen.

Wat het alkali betreft, is het wel mogelijk waar te nemen welken invloed een verhooging van concentratie uitoefent op het evenwicht, daar de groote snelheid waarmede in dit geval het evenwicht zich instelt, de waarneming van het eindpunt gemakkelijk maakt; het is gebleken dat toenemende concentratie vermindering van gebonden blauwzuur veroorzaakt. Het evenwicht wordt dus steeds verschoven.

Thans wil ik het nog wagen iets over het mechanisme der reactie te vermelden.

ULTÉE deelde reeds mede dat LAPWORTH¹⁾, verschillende mogelijkheden besprekende, zich ten slotte het reactieverloop aldus voorstelde:



LAPWORTH beschouwt dus de additie als een ionen-reactie in 2 stadia, waarbij de laatste reactie zooveel sneller verloopt dan de eerste, dat bij de meting der reactiesnelheden alleen de eerste in aanmerking komt.

¹⁾ Journal of Chemical Society 83, 1000, (1903).

Volgens BREDIG ¹⁾ heeft bij de benzoïnevorming uit benzaldehyde en cyaankalium de additie van het CN ion aan het benzaldehyde onmeetbaar snel plaats.

ROSENTHALER ²⁾ zegt, zooals ik reeds ten deele vermeldde, dat al die stoffen de additie van HCN aan C_6H_5COH zouden versnellen, die een vermeerdering van CN ionen zouden veroorzaken, zonder de concentratie der voor de reactie onmisbare H ionen al te zeer te vermindern. Dit laatste lijkt mij onwaarschijnlijk, want steeds vond ik, dat welke concentraties aan alkali ik ook bezigde, de reactiesnelheid onmeetbaar groot was. Dat dit de bedoeling van ROSENTHALER's bewering was, blijkt daaruit, dat hij als geschikte stoffen noemt verbindingen van alkali en aardalkaliën met zwakke zuren of bijtende alkaliën in geringe concentratie.

Over het reactieverloop uit ROSENTHALER zich verder aldus: Steeds zal zich een molecuul cyaanhydrine vormen wanneer een H en een CN ion gelijktijdig in de attractiespheer komen voor een benzaldehyde molecuul. Dit zal zooveel te meer gebeuren als er meer H_2 ionen voorhanden zijn, daarbij mogen, zooals door toevoeging van KOH gebeuren moet, gelijktijdig H ionen tot zekeren graad uit de vloeistof verdwijnen, zonder dat de reactie vertraagd wordt; immers de nu geringere concentratie aan H ionen heeft geen beteekenis, daar hare diffusiesnelheid aanzienlijk grooter dan dien der CN ionen is.

Alvorens ik hier verder op inga, keer ik even terug op het begrip HCN in status nascendi door USTESCHER ³⁾ en GLÜCKMANN ingevoerd. U. en G. hebben waargenomen dat zoo men een alkalische blauwzuur-benzaldehyde op-

¹⁾ Altes und neues von der Katalyse Vortrag 1907. Handl. Congres Leiden, 1907, blz. 112—114.

²⁾ Biochemische Zeitschrift 19, 189, (1909).

³⁾ Zie pagina 32.

lossing aanzuurt, het blauwzuur zich met onmeetbare snelheid aan benzaldehyde addeert.

Men moet zich dit aldus voorstellen:

Door een overmaat alkali aan een blauwzuur-benzaldehyde oplossing in evenwicht toe te voegen, zal er een ander evenwicht ontstaan. Dit evenwicht zal, daar de oplossing oorspronkelijk in evenwicht was, naar de zijde der componenten verschoven worden. Zuurt men thans aan, dan zal de alkali-concentratie wel verminderen, maar tevens zeer snel een nieuw evenwicht bewerken; op het oogenblik dat het laatste spoor alkali geneutraliseerd is, zal tevens het bij de bestaande temperatuur en concentratie behoorende evenwicht tot stand gekomen zijn. Het is dus volkomen onnoodig het begrip „HCN in statu nascendi” te handhaven als een verklaring van de snelle additie die er plaats grijpt wanneer men van sterk alkalische op zure reactie komt.

Wat de besproken theoriën aangaat, wil ik opmerken dat zij allen de additie als een ionen-reactie tot stand laten komen. Het feit, dat men bij vrij hoge zuur concentratie van een tevens sterk electrolytisch gedissocieerd zuur (H_2SO_4) toch additie verkrijgt, staat deze opvatting niet in den weg. De vertragende invloed van H ionen berust hierop, dat deze de dissociatie van het blauwzuur terugdringen. Ik stel mij dan ook de katalytische werking van OH ionen voor als cyaanionen-vormers en de snelle additie van HCN aan $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$ onder den invloed van OH ionen als een cyaanionen additie.

Ten slotte wilde ik nog trachten de grens te bepalen der concentraties van H en OH ionen, die op de reactiesnelheid invloed uitoefenen.

Ik meende hierin te kunnen slagen door indicatoren. Ik koos phenolphthaleïne voor zuurgevoelige indicator.

Met rosolzuur kon ik geen omslag waarnemen. Voor alkaligevoelige indicator werd methyl-oranje gebruikt.

Proef XII.

Een benzaldehyde oplossing werd met $\frac{1}{10}$ N.NaOH ge-neutraliseerd tot rood op phenolphtaleïne en met zeer verdund zwavelzuur weer juist ontkleurd.

Aan een HCN opl. werd methyl-oranje toegevoegd, de kleur bleef de oorspronkelijke. Na vereeniging van beide oplossingen die op zich zelf reeds een nacht over in den thermostaat van $\pm 0^0$ gestaan hadden, had het mengsel de oorspronkelijke kleur van methyloranje.

Bij de vereeniging was de temperatuur 0.4^0 .

Proef XII.

$T = 0.4^0$. Uitgegaan van HCN en C_6H_5COH

Bepaling vrij HCN.

tijd na	cM3. $\frac{1}{10}$ N.Ag- NO ₃ genomen	cM3. $\frac{1}{10}$ N. rho- daan gebruikt	cM3. $\frac{1}{10}$ NAgNO ₃ aan HCN gebond.	milliM. HCN per Liter
a 103 sec.	24.52	15.31	9.21	36.8
343 "	"	15.42	9.1	36.4
653 "	"	15.57	8.95	35.8
1433 "	"	15.78	8.74	35.0
3630 "	"	16.08	8.44	33.8
2uur30min.	"	16.49	8.03	32.1
4uur20min.	"	17.21	7.31	29.2
b 4 uur 21 "	"	22.95	1.57	6.3
24 uur	"	22.95	1.57	6.3

Toen Proef XII 4 uur 20 min. in gang geweest was voegde ik eenige druppels loog opl. tot de roode kleur van phenolphtaleïne te voorschijn kwam. Zooals men ziet stelde zich terstond het evenwicht in

Bep. totaal HCN	milliM. p. L.
dus 83 % gebonden HCN	37.08
Bep. C_6H_5COH I 193 mgr. hydrazon	39.53
II 195 " "	

Toen ik bij deze benzaldehydebepaling het ijskoude mengsel bij de eveneens koude phenylhydrazine opl. pipeteerde, nam ik waar, dat er zich slechts zeer weinig hydrazon afscheidde in verhouding tot hetgeen na verwarming te voorschijn komt. De mogelijkheid bestond dat zich wellicht alleen het vrije benzaldehyde aldus liet bepalen. Om dit te onderzoeken werden twee kolfjes met phenylhydrazine oplossing eveneens in den thermostaat gehangen.

Vervolgens werden hierin dezelfde hoeveelheden in gepipeteerd en terstond na omschudden, buiten in de koude afgefiltreerd en uitgewasschen.

I 43.5 mgr. hydrazon	} 8.96 milli-M. per Liter.
II 44.5 " "	

Zoo nu werkelijk het vrije benzaldehyde bepaald is dan moeten een gelijk aantal milli-molen gebonden HCN en C_6H_5COH verkregen worden.

	HCN	C_6H_5COH .
milli-mol per L. totaal	37.08	39.53
" " " vrij	6.28	8.96
	<u>30.80</u>	<u>30.57</u>

Hieruit blijkt,

dat men aldus ook het vrije benzaldehyde kan bepalen.

Ik kon nog waarnemen dat het filtraat van de vrijbenzaldehyde bepaling, in een verwarmd vertrek gebracht na eenigen tijd troebel was, door gevormd hydrazon.

Proef XIII.

Aan een oplossing van benzaldehydcyaanhydrine in abs. alcohol werd zuur toegevoegd van bekende sterkte, en vervolgens met een berekende hoeveelheid alkali, tot ongeveer gelijke concentratie verdund, geneutraliseerd.

De vloeistof was kleurloos op phenolphthaleïne maar had op methyloorange de kleur met water.

Bovengenoemde alcoholische oplossing was bij $\pm 0^\circ$ bereid, en gaf na uitstorting in salpeterzuur en zilvernitraat opl. geen bepaalbare hoeveelheid vrij blauwzuur.

Proef XIII.

$T = 25^\circ$. Uitgegaan van $C_6H_5COHHCN$.

Bepaling vrij HCN.

tijd na	$cm^3. \frac{1}{10} N. Ag-NO_3$ genomen	$cm^3. \frac{1}{10} N. rho-$ daan gebruikt	$cm^3. \frac{1}{10} N. AgNO_3$ aan HCN gebonden	millim. p. L.
94 sec.	24.52	22.58	1.92	7.7
162 "	"	22.6		
268 "	"	22.62		
486 "	"	22.6		
1234 "	"	22.6		

Bepaling totaal HCN

I 3.62

29.

II 3.64

dus 73.4 % gebonden HCN

Uit deze proef blijkt dus dat het evenwicht met onmeetbare snelheid bereikt is.

Proef XIV bij 50° .

Een benzaldehyde-oplossing van bekende sterkte werd geneutraliseerd met $\frac{1}{10} N. NaOH$ tot geel nabij zalmkleurig op methyl-oranje.

Een HCN oplossing veranderde niet de oorspronkelijke kleur van het methyl-oranje.

Proef XIV.

$T = 50^\circ$. Uitgegaan van HCN en C_6H_5COH .

tijd na	$cm^3. \frac{1}{10} N. Ag-NO_3$ genomen	$cm^3. \frac{1}{10} N. rho-$ daan gebruikt	$cm^3. \frac{1}{10} N. AgNO_3$ aan HCN gebonden	millim. HCN per Liter
a 103 sec.	24.52	15.34	9.18	36.4
195 "	"	15.47	9.05	36.2
405 "	"	15.62	8.90	35.6
813 "	"	16.03	8.49	34.0
1657 "	"	16.80	7.72	30.9
4740 "	"	18.44	6.08	24.30
b 4800 "	"	21.07	3.45	13.80

Bep. totaal HCN	I 4.61	36.88
	II 4.61	
Bep. C_6H_5COH		37.15

Na 4740 sec. was de rest van het reageerend mengsel zoo gering, dat ik besloot het evenwicht te doen instellen. Ik voegde dus eenige droppels loog toe.

62.6 % gebonden HCN

Uit de proeven XII, XIII en XIV blijkt, dat:

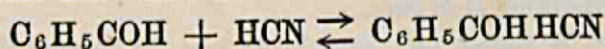
1e zoo het evenwicht bereikt wordt onder den katalytischen invloed van OH ionen, de reactiesnelheid zoo groot is dat die in geen geval meetbaar is.

2e De concentraties binnen welke H. en OH. ionen reeds een zeer grooten invloed doen gelden op de reactiesnelheid, liggen binnen de grenzen welke door de beide overgangstinten van phenolphtalëine en methyl-oranje worden aangegeven, te weten:

voor H ionen $< 10^{-4}$ Aeq. per L.

„ OH ionen $< 10^{-5}$ Aeq. per L.

Het gevolg hiervan is dat de bepaling der snelheid waarmede het evenwicht



bereikt wordt ook een methode kan zijn om geringe concentraties van H. of OH. ionen waar te nemen en onderling te vergelijken.

De methode zou men b.v. aldus kunnen ten uitvoer brengen:

van een benzaldehyde-oplossing van ongeveer bekend gehalte pipeteert men gelijke volumina, en voegt aan een deel de te onderzoek stof in oplossing toe. Van een blauwzuur oplossing die men in voorraad kan houden voegt men daarna een bekend deel toe en noteert tegelijk den tijd, vult daarna snel aan tot bekend volume en schudt om.

Daarna verricht men de beschreven serie-proeven ter vrij HCN bepaling. Evenzoo handelt men met de blanco-proef, die dus alleen dezelfde hoeveelheden benzaldehyde en blauwzuur oplossingen bevat tot hetzelfde volume aangevuld. Brengt men nu beide proeven in grafische voorstelling ten opzichte van vrij HCN en tijd, zoo heeft men een duidelijk overzicht aangaande de reactiesnelheid. De benzaldehyde-oplossing behoeft niet absoluut zuur vrij te zijn; onder omstandigheden is het zelfs wenschelijk dat zij benzoëzuur bevat, nl. zoo men met OH ionen concentraties te doen heeft. In dit geval zou bij een neutrale oplossing de reactiesnelheid immers onmeetbaar worden.

INVLOED VAN TEMPERATUUR EN CONCENTRATIE OP HET EVENWICHT.

Wat den invloed der temperatuur aangaat kan ik volstaan met te verwijzen naar de proeven I, XII, III en XIV van het vorige hoofdstuk.

Proef	Uitgegaan van	T	Concentratie in milli-M. p. L.	gebonden HCN
I	$\text{HCN} + \text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$	25^0	± 35	75.6 %
XII	$\text{HCN} + \text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$	0.4^0	± 37	83 %
III	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COHHCN}$	25^0	40	75 %
XIV	$\text{HCN} + \text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$	50^0	37	62 %

Het teeken $\pm$ in bovenstaand overzicht wil zeggen, dat de hoeveelheden HCN en $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$ ten naaste bij aequivalent waren.

Uit deze proeven blijkt reeds een stijging der dissociatie bij temperatuurverhooging, zooals van een exotherme ¹⁾ verbinding te verwachten was.

De volgende proeven zijn genomen om den invloed der concentratie na te gaan.

¹⁾ Zie pg. 25.

Proef XV met 25 % spiritus.

T = 25°. Uitgegaan van HCN + C₆H₅COH.Bepaling vrij HCN. (titratie per 10 cM³.)

tijd na	c.M ³ . 1/10 N. Ag-NO ₃ genomen	cM ³ . 1/10 N. rho- daan gebruikt	cM ³ . 1/10 N. AgNO ₃ aan HCN gebonden	milliM. per Liter
2 min	49.00	31.35	17.65	176.5
5 min	"	32.16	16.84	168.4
11 min	"	33.16	15.84	158.4
23 min	"	33.87	15.13	151.3
24 uur	"	41.38	7.62	76.2
48 uur	24.5	22.6	1.9	19.0
3 dagen	"	22.7	1.8	18.0
5 dagen	"	23.0	1.5	15.0
7 dagen	"	23.1	1.4	14.0
Bep. totaal HCN			I 9.12	182.8
			II 9.16	
"	C ₆ H ₅ COH			191.0
"	C ₆ H ₅ COOH			3.8
92.9 % gebonden HCN na 7 dagen				

Proef XVI.

T = 25°. Uitgegaan van C₆H₅COH + HCN.

Bepaling vrij HCN.

tijd na	cM ³ . 1/100 N. Ag-NO ₃ genomen	cM ³ . 1/100 N. rho- daan gebruikt	cM ³ . 1/100 N. AgNO ₃ aan HCN gebonden	milliM. per Liter
65 sec.	97.97	78.1	19.87	7.95
135 sec.	"	79.9	18.07	7.23
300 sec.	"	81.9	16.07	6.43
10 min	"	84.79	13.18	5.27
20 min	"	87.62	10.35	4.14
42 min	"	87.62	10.35	4.14
19 uur	"	90.06	7.91	3.16
Bepaling totaal HCN			I 12.	9.55
			II 11.89	
"	C ₆ H ₅ COH			9.2
"	C ₆ H ₅ COOH			0.18
66.9 % gebonden HCN na 19 uur				

Proef XVII.

T = 25°.

Uitgegaan van HCN en C₆H₅COH.

Bepaling vrij HCN.

tijd na	cM ³ . 1/100 N. Ag-NO ₃ genomen	cM ³ . 1/100 N. rho- daan gebruikt	cM ³ . 1/100 N. AgNO ₃ aan HCN gebonden	milliM. per Liter
45 sec.	24.5	15.8	8.7	3.48
90 "	"	16.1	8.4	3.36
180 "	"	16.3	8.2	3.28
360 "	"	16.5	8.0	3.20
12 min	"	16.9	7.6	3.04
24 "	"	17.85	6.65	2.66
3 uur	"	19.3	5.2	2.08
30 uur	"	19.7	4.8	1.92

Totaal HCN bep.

I 4.8

3.84

II 4.8

Bep. C₆H₅COH

3.68

50 % gebonden HCN na 30 uur

Proef XVIII.

Dezelfde concentratie van HCN en C₆H₅COH maar met 25 % spir. na 30 uur 50 % gebonden HCN.

Uit de proeven XVII en XVIII blijkt dat men bij een spiritus-concentratie beneden 25 % geen invloed op het evenwicht kan waarnemen.

T = 25°. Proef	Uitgegaan van	milli-M. per L.	gebonden HCN
XV	HCN + C ₆ H ₅ COH	± 182	92.9 %
XVI	"	± 9	66.9 %
XVII	"	± 3.7	50 %
XVIII	C ₆ H ₅ COHHCN	40	75 %
XIX	"	75.8	81.1 %
XX	"	126.5	85.4 %

Uit dit overzicht valt op te merken, dat bij verhooging van concentratie een vermindering in dissociatie plaats grijpt; zooals verwacht werd.

PHARMACODYNAMISCHE ONDER- ZOEKINGEN.

Zoo als ik reeds op pagina 2 vermeldde, beschouwt LINDE benzaldehydcyaanhydrine als het eenig gewenscht en werkzaam bestanddeel van laurierkerswater.

Deze meening heerscht algemeen onder de tijdgenooten van LINDE. In KOBERT'S Lehrbuch der Intoxicationen, wordt van het benzaldehydcyaanhydrine gezegd, dat zijn giftigheid evenredig is aan zijn blauwzuurgehalte.

Dit dateert van 1906 en in dat jaar is deze verbinding door ULTÉE voor het eerst zuiver kristallijn bereid.¹⁾

In de „Voordrachten over geneesmiddelleer” van STOKVIS-ZEEHUIZEN, 1902, vind ik het volgende vermeld:

„In laurierskerswater komt naast vrij blauwzuur en benzaldehyde het benzaldehydcyaanhydrine voor, dat minder giftig werkt dan vrij blauwzuur. HEYMANS en zijne leerlingen hebben gevonden dat nitrilen in het bloed zich zeer langzaam splitsen. De physische chemie zal ook hier weten te bepalen hoeveel vrij blauwzuur en benzaldehyde naast het cyaanhydrine voorkomt.

De therapeutische aanwending van blauwzuur mag zich niet verder dan tot het gebruik van laurierkers- of bitteramandelwater uitstrekken. Het is een voortreffelijk sedans respiratorium.”

In de uitgave 1909 is de eerste alinea weggelaten zonder eenige nadere vermelding waarom.

¹⁾ De Chem. kalender 1909 gaf nog aan over benzaldehydcyaanhydrine — vloeibare olie — Stolpunt — 10° C.

Het ligt niet in mijne bedoeling een literatuuroverzicht te geven.

Daar het mij nu door mijn onderzoekingen mogelijk was gebleken een blauwzuurvrij kunstmatig Laurierkerswater te maken, kwam het mij niet overbodig voor om hiermee nog eens proefnemingen te doen.

Toen ik mij met mijne argumenten wendde tot Prof. Dr. MAGNUS, was deze terstond welwillend bereid mij daartoe in de gelegenheid te stellen.

Op aanwijzing van Prof. MAGNUS, nam diens assistent de Heer VAN HASSELT met mij de proeven, die dank zijne bekwame hanteering, zeer vlot van stapel liepen.

Gebruikt werd een benzaldehydecyaanhydrine-oplossing die 2.1 ‰ totaal blauwzuur bevatte, maar waarin practisch geen vrij blauwzuur voorkwam en met die bedoeling 20 milliM. H_2SO_4 bevatte.

Bij tamme konijnen werden van een oor de haren zoo veel mogelijk afgeknipt en vervolgens met aether bevochtigt; hierdoor zwollen de oorvenen zichtbaar op. Daarna werd een injectienaald ingebracht en de gewenschte dosis ingespoten.

De verdunningen die ik bereidde werden steeds op $\frac{1}{100}$ N. H_2SO_4 gehouden. De symptomen waren als die bij blauwzuurvergiftiging: ademhalingversnelling, evenwichtstoornissen, krampen en daarna ademstilstand met stikking. Was de ademstilstand ingetreden, dan bracht kunstmatige respiratie — mits het hart nog werkte — de dieren tot het leven terug. Als letale dosis werd een hoeveelheid cyaanhydrine gevonden die met een blauwzuurhoeveelheid van 0.65 mgr. per kilo konijn overeen kwam.

Door een contrôle-proef was gebleken dat $\frac{1}{100}$ N. H_2SO_4 onwerkzaam was.

Ten behoeve van het overzicht zijn de doses in volgende tabel naar de grootte gerangschikt. De verdunningen werden

steeds zoo gekozen, dat de ingespoten hoeveelheden vloeistof onderling weinig verschilden.

No. Proef	Ingespoten mgr. HCN berekend uit het cyaanhydrine; per Kilo konijn	Symptomen
1	1.68 mgr.	Onmiddellijke respiratieverlamming. Letaal.
2	0.81 "	Bijna onmiddellijke respiratieverlamming. Letaal.
3	0.67 "	Spoedige respiratieverlamming. Letaal.
4	0.65 "	Binnen 1 minuut respiratieverlamming, door kunstmatige ademhaling in het leven gehouden.
5	0.65 mgr.	Onmiddellijke respiratieverlamming. Letaal.
6	0.60 "	Binnen 1 minuut evenwichtstoornissen; dyspnoe, krampen binnen 10 minuten hersteld.
7	0.60 "	Binnen 1 minuut evenwichtstoornissen; dyspnoe, geen krampen; binnen 10 minuten hersteld.
8	0.60 "	Als 7
9	0.57 "	Sterke dyspnoe. Binnen 5 min. hersteld.
10	0.40 "	Versnelde respiratie. Overigens goed.
11	0.40 "	als 10

De dosis letalis voor benzaldehydecyaanhydridine kunnen we dus vaststellen op 2.6 mgr. B. CN dat is 0.65 mgr. HCN per KG. konijn.

Controle-proeven met oplossingen van HCN, ook deze waren $\frac{1}{100}$ N.H₂ SO₄.

	Ingespoten HCN per Kilo konijn.	Symptomen
1	0.4 mgr.	Versnelde respiratie.
2	0.6 „	Binnen 1 minuut evenwicht- stoornissen, dyspnoe, krampen. Herstelt langzaam.
3	0.6 „	Binnen $\frac{1}{2}$ minuut evenwicht- stoornissen, dyspnoe, binnen 10 minuten hersteld.
4	0.6 „	Als 3.
5	0.65 „	Onmiddellijke respiratie-verlam- ming. Letaal.

De dosis letalis ligt dus ook hier bij 0,65 mgr. HCN per kilo konijn.

Hieruit blijkt dus de juistheid van KOBERT's bewering dat het benzaldehydecyaanhydrine vergiftig is evenredig aan zijn HCN gehalte.

Volgens GEPPERT ¹⁾ ligt de letale dosis voor HCN per kilo konijn bij 0,39 mgr.

Volgens DRESER ²⁾ tusschen 0,276 en 0,966 mgr. KCN per kilo konijn; tusschen deze beide opgaven ligt onze uitkomst.

Dat het cyaandrine zich in het bloed geheel splitsen zou was chemisch wel te verwachten, daar het bloed zwak alkalisch schijnt te reageeren, de temperatuur verhoogd en de oplossing verdund wordt.

¹⁾ Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung. pg. 32. Berlin 1889.

²⁾ Schmiedebergs Archiv 26, (1890).

PRACTISCH-PHARMACEUTISCHE OP- MERKINGEN.

Door FROMM¹⁾ is bewezen, dat zoowel bij de bereiding van het laurierskerswater door destillatie, als bij vereeniging van blauwzuur en benzaldehyde-oplossingen het gehalte aan vrij blauwzuur langzamerhand afneemt. De tijd noodig tot het bereiken van het evenwicht bedroeg volgens hem in beide gevallen ongeveer 7 dagen.

Door mijne onderzoekingen is het gebleken, dat de reactiesnelheid in hooge mate afhankelijk is van de aanwezigheid van H of OH ionen, en dat bij oplossingen van zuiver blauwzuur en benzaldehyde de tijd noodig ter bereiking van het evenwicht op ongeveer 15 minuten kan gesteld worden.

Het is dus duidelijk, dat in het destillaat der laurierkersbladen zuur kan voorkomen en wel waarschijnlijk benzoëzuur. Door het zuur in het destillaat af te stompen door middel van een alkali kan men onmiddellijk tot het hoogst bereikbare gehalte aan benzaldehydcyaanhydrine geraken en behoeft men dan ook niet met de contrôle van dit gehalte volgens de Pharmacopee te wachten tot 7 dagen verlopen zijn.

Door vele onderzoekers is reeds op de „ontledende” werking van alkali gewezen. FROMM heeft aangetoond dat werkelijk ook wel eens NH_3 gevormd werd bij de bereiding van laurierkerswater.

¹⁾ Apotheker Zeitung 31, 256, (1897).

VAN ITALLIE ¹⁾, die een studie over deze ontledingsproducten maakte, heeft er verscheidene van geïdentificeerd.

Het toevoegen van zuur als bederfwerend middel is reeds vaak voorgesteld.

De werking van alkali beperkt zich niet alleen tot de vorming van benzaldehydecyaanhydrine uit blauwzuur en benzaldehyde, maar doet zich ook gelden ten opzichte van de vorming van andere producten, hetgeen men meestal als „ontleding” heeft opgevat. Deze „secundaire” werking van alkali heb ik ook kunnen constateeren.

De verklaring nu van den bederfwerenden invloed van zuur, vindt zijne verklaring in het feit dat een zekere zuurconcentratie :

1e de aanwezigheid van OH-ionen uitsluit.

2e de dissociatie van het gevormde cyaanhydrine bij verdunning of temperatuur-verhooging tegengaat.

Ten slotte knoop ik nog eenige voorbeelden uit de receptuur hieraan, die ik irrationeel zou willen noemen.

Vaak maakte ik de volgende recepten gereed.

- 1) R/ Spir. Ammoniae Anis. —
Codeïni —
Aquae Laurocerasi —

De minstens 2-voudige verdunning en het hooge alkali-gehalte veroorzaken een nagenoeg quantitative splitsing.

- 2) R/ Aq. Laur. 2.
Spirit. Am. Anis. 2
Infus. rad. Ipecac. 250

enz.

In deze voorschriften komt het Aqua Laurocerasi niet in dien toestand voor, zooals de Pharmacopee het verlangt en zooals ook STOKVIS zich uit, dat de meest geschikte is.

¹⁾ Tijdschrift voor Pharm., Chem. en Tox. 1899 blz. 189.

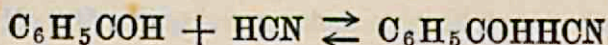
Het voorstel om een kunstmatig laurierkerswater voor het uit het natuurproduct door destillatie gewonnene in de plaats te stellen is niet nieuw, maar heeft door mijne onderzoekingen nieuwen steun gekregen.

Het zou b.v. zeer eenvoudig als een geconcentreerde opl. in voorraad gehouden kunnen worden.

Men lost 20 gr. Benzaldehyde op in 250 cM³. spiritus fortior en voegt hieraan onder omschudden 500 cM³. eener 1 % HCN opl. toe; druppelt men nu verdunde loog bij tot een proefje phenolphthaleïne-oplossing rood kleurt, dan is het evenwicht bereikt,; nu voegt men terstond 50 cM³. N.H₂SO₄ bij en vult aan tot 1 L. Door van deze oplossing 1 deel met 4 deelen gedestilleerd water te mengen, verkrijgt men een kunstmatig laurierkerswater, dat een veel gelijkmatiger en houdbaarder preparaat oplevert dan dat der Pharmacopee, maar dat $\frac{1}{100}$ N.zuur bevat.

RESULTATEN.

Geverifieerd werd de evenwichtsreactie:



in waterige oplossing.

Het bleek dat bij gelijke concentratie en temperatuur hetzelfde evenwicht bereikt werd of men uitgaat van de verbinding of van de beide componenten.

De dissociatie van het benzaldehydecyaanhydrine bleek bij grotere verdunning sterker te worden, daarentegen bij hogere concentratie van de oplossing weder terug te loopen. Dit was te verwachten, daar de monomoleculaire reactie der splitsing in hare snelheid minder van de concentratie afhankelijk is dan de bimoleculaire reactie der vorming van het cyaanhydrine.

De dissociatie bleek bij gelijkblijvende concentratie toe te nemen met temperatuursverhoging, in overeenstemming met het feit dat het cyaanhydrine eene exotherme verbinding is.

Voorts bleek de aanwezigheid van betrekkelijk kleine hoeveelheden van alkaliën en zuren van grooten invloed te zijn op de evenwichtsreactie in dien zin dat OH-ion, de snelheid, waarmede het evenwicht bereikt wordt, van beide kanten vergroot, daarentegen H-ion de beide reacties zeer sterk vertraagt.

Bovendien wordt de evenwichtstoestand, welke ten slotte bereikt wordt, onder den invloed van alkali verschoven in de richting van eene meerdere splitsing van het cyaanhydrine. Toch hebben zelfs tamelijke hooge concen-

traties aan alkali nog geen volledige splitsing van het cyaanhydrine ten gevolge. Wel maken deze het systeem zoo bewegelijk, dat onder veranderde omstandigheden van concentratie of temperatuur zich onmiddellijk de nieuwe evenwichtstoestand instelt. Zoo wordt bijv. uit eene alkalische oplossing door zilvernitraat onmiddellijk het totaal aan HCN neergeslagen, omdat na de precipitatie van de aanvankelijk vrij aanwezige fractie van het blauwzuur, de dissociatie van het cyaanhydrine onmiddellijk weer voort gaat. Wanneer slechts ten slotte die sporen alkali, welke enkel de snelheid van instelling van het evenwicht en niet den eindtoestand merkbaar influenceeren aanwezig zijn, wordt dit resultaat bereikt.

Daarentegen hebben eenigszins groote concentraties aan zuur het gevolg de evenwichtsreactie zeer weinig bewegelijk te maken en toestanden practisch geheel te kunnen fixeeren, welke feitelijk bij de gegeven omstandigheden van concentratie en temperatuur geen stabiele evenwichten zijn.

Bij de bereiding van laurierkerswater en van bitteramandelwater door destillatie gaat het uit het glucoside gevormde benzaldehydcyaanhydrine niet als zoodanig maar in gesplitsten toestand over en bestaat het destillaat aanvankelijk uit eene oplossing van vrij blauwzuur en benzaldehyde. De evenwichtstoestand welke voor pharmaceutisch gebruik in het preparaat gewenscht wordt (liggende bij 0,1 % totaal HCN en gewone temperatuur zeer nabij $\frac{3}{4}$ gebonden en $\frac{1}{4}$ vrij HCN) stelt zich sneller of langzamer in al naarmate het destillaat min of meer zure reactie vertoont.

STELLINGEN.

I.

F. EMICH, het begrip gevoeligheid eener reactie besprekend, onderscheidt theoretische en praktische gevoeligheid.

Ber. 43, 11, (1910).

Voor microchemische reacties is dit onderscheid althans zeker niet te aanvaarden.

II.

De naam kwiksalicylaat in de geneeskunde als een verbinding van kwik met salicylzuur is onjuist.

Ber. 35, 2872, (1902).

Chem. Zeitung 32, 577, (1908).

III.

Aan de chromophoren-indicatoren-theorie komt hoogstens een ondergeschikte plaats ten opzichte der ionen-indicatoren-theorie toe.

IV.

Ten onrechte noemt WEDEKIND santonine een N.vrij alkaloid.

Ber. 38, 421, (1905).

V.

Ten onrechte beweert LAPWORTH, dat de dissociatie van cyaanhydrinen in oplossing niet door zilvernitraat en salpeterzuur te bepalen is.

Journal of Chem. Soc. 83, 995, (1903).

VI.

Het chemisch-analytisch bodemonderzoek heeft dan alleen waarde, zoo dit geschiedt in aansluiting met de wordings-geschiedenis van den bodem.

Als methode in deze richting moet die van VAN BEMMELEN genoemd worden.

VII.

Voor de bepalingen van vrij en totaal blauwzuur in oplossingen van gedissocieerde cyaanhydrinen verdient de methode ANDREWS-ROSENTHALER niet de voorkeur boven die van VOLHARD en DÉNIGÈS.

Archiv. der Pharm. 248, 534, (1910).

VIII.

De proeven die ROSENTHALER aanleiding gaven tot het aannemen van het bestaan van een enzym *s. d.* oxynitrilase hebben geen bewijskracht.

Archiv. der Pharm. 248, 534, (1910).

IX.

Het ware gewenscht dat de methode LIEBIG, in de Pharmacopee aangewend ter totaal HCN bepaling van laurierkerswater vervangen werd door de methode DÉNIGÈS.

X.

Het ware wenschelijk, dat het voorschrift ter bereiding van laurierkerswater in de Pharmacopee werd vervangen door een bereidingswijze, vermeld op blz. 59 van dit proefschrift.

XI.

Ten onrechte laat de Pharmacopee van Radix Ipecacuanhae alleen de bast gebruiken.

XII.

Percolatie verdient de voorkeur boven maceratie bij de bereiding der tincturen.

XIII.

Naast de photosynthetische werking van chlorophyl ten opzichte der assimilatie, blijkt uit de proeven van HAUSMANN, dat aan chlorophyl ook een andere photodynamische werking kan toegeschreven worden.

Jahrb. für Wissenschaft. Bot. 1909 blz. 623.

XIV.

In het natuurlijke systeem past Hydrastis beter bij de Berberidaceae dan bij de Ranunculaceae.
