



Physisch-chemische eigenschappen van cytisine en de zouten

<https://hdl.handle.net/1874/272935>

A. 4^e 192, 1920

PHYSISCH-CHEMISCHE
EIGENSCHAPPEN VAN
CYTISINE EN DE ZOUTEN



DOOR A. RAUWERDA

Diss.
Utrecht

1920

PHYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN
VAN CYTISINE EN DE ZOUTEN

Diss. Utrecht 1920

PHYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN VAN CYTISINE EN DE ZOUTEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE ARTSENIJBEREIDKUNDE AAN
DE UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR MAGNIFICUS DR. H. VISSCHER, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID,
VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVER-
SITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER WIS- EN NATUURKUNDE TE VERDEDIGEN OP
DONDERDAG 8 JULI 1920 DES NAMIDDAGS TE 3 URE,

DOOR

ABRAHAM RAUWERDA

TANDARTS TE UTRECHT,
GEBOREN TE ROODKERK (FR.)



BOEKDRUKKERIJ S. W. MELCHIOR — AMERSFOORT

*AAN MIJNE VROUW EN
AAN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJNE MOEDER.*

Hooggeleerde SCHOORL, ten zeerste waardeer ik het, dat U, hoewel het reeds 20 jaar geleden was, dat ik mijn pharmaceutische loopbaan beeindigde, direct bereid waart als mijn promotor op te treden; dat U van uwen kostbaren tijd hebt willen afstaan om mij met raad en daad bij te staan, stemt mij tot groote dankbaarheid.

U, zeergeleerde KOLTHOFF betuig ik mijn besten dank voor uwe buitengewone belangstelling in mijn arbeid en de hulp daarbij van U ondervonden.

Geachte Mejuffrouw GILTAY, voor uwe bereidwilligheid om mij bij enkele proefnemingen de behulpzame hand te bieden, ben ik U zeer erkentelijk.

Verder dank ik allen, die mij door het toezenden van zaadpeulen van den goudenregen in de gelegenheid hebben gesteld dit proefschrift tot stand te brengen.

Ten slotte acht ik mij verplicht een woord van dank te richten tot hen, die voor een leerling van de Hoogere Burgerschool de gelegenheid hebben geopend om in Nederland te kunnen promoveeren.

INHOUD.

	Blz.
INLEIDING.	1
HOOFDSTUK I. BEREIDING EN ZUIVERING VAN CYTISINE EN HARE ZOUTEN	3
HOOFDSTUK II. ELECTROLYTISCHE DISSOCIATIE VAN CYTISINE EN HARE ZOUTEN	10
HOOFDSTUK III. AEQUIVALENT-ROTATIE VAN CYTISINE- ZOUTEN IN VERBAND MET DEN DISSOCIATIE- GRAAD	29
HOOFDSTUK IV. DICHTHEID, LICHTTREMMEND VERMO- GEN, VISCOSITEIT, OPPERVLAKTESPANNING EN ROTATIE VAN CYTISINE	42
OVERZICHT DER RESULTATEN	57

INLEIDING.

Bij een onderzoek, dat ik destijds aan cytisine verrichtte,¹⁾ was gebleken, dat bij eene bepaalde concentratie in waterige oplossing een maximum optreedt in de specifieke rotatie. In dit proefschrift wordt nu getracht om vast te stellen, door welke oorzaken dit maximum ontstaat. Daarom werden behalve de specifieke rotatie ook andere physische eigenschappen van waterige oplossingen van cytisine bepaald.

Benevens het draaiingsvermogen van de cytisine werd ook dat van de zouten gemeten, om na te gaan, of er een eenvoudig verband bestaat tusschen de aequivalentrotatie en den graad van electrolytische dissociatie. Behalve met cytisinezouten werd dit ook onderzocht met codeinechloride en nitraat, daar het gevaarlijk is, om aan één alkaloïde een belangrijke regel te toetsen.

De zouten werden bereid uit cytisine, het alkaloïde, dat werd verkregen uit de zaden van den *Cytisus Laburnum*. De bereidingswijze vindt men in het eerste hoofdstuk beschreven. De zuiverheid van de cytisine en de zouten werd zorgvuldig onderzocht, de resultaten zijn in ditzelfde hoofdstuk weergegeven. In het bijzonder werd gelet op de stabiliteitsgrenzen van de zouthydraten daar in sommige gevallen afwijkingen werden geconstateerd in het kristalwatergehalte met de opgaven uit de litteratuur.

Ten einde het boven aangegeven doel te bereiken, werd

¹⁾ RAUWERDA. Archiv. d. Pharm. 238, 1900, 477.

van de cytosine, die een zwakke tweewaardige stikstofbase is, de eerste dissociatieconstante op verschillende manieren bepaald, terwijl de orde van de grootte van de tweede, die zeer klein is, ook kon worden vastgesteld.

Het geheel van fysisch-chemische eigenschappen van cytosine en de zouten is in dit proefschrift bijeen gebracht.

HOOFDSTUK I.

BEREIDING EN ZUIVERING VAN CYTISINE EN ENKELE HARER ZOUTEN.

Bereiding van de cytisine.

In de litteratuur worden een aantal methoden voor de bereiding van de cytisine uit de zaden van den CYTISUS LABURNUM vermeld.

Zoo geven HUSEMANN en MARMÉ¹⁾, PARTHEIL²⁾, VAN DE MOER³⁾, MAGALHÄES⁴⁾, RAUWERDA⁵⁾ verschillende voorschriften.

Om op goedkoope manier een zoo groot mogelijke hoeveelheid van het alkaloïde te verkrijgen, volgde ik de methode aangegeven door MAGALHÄES welke aldus luidt: 1 kilo van de fijn gemalen Cytisus-zaden overgiet men met 2 Liter water waaraan 30 ccm. ruw geconcentreerd zoutzuur is toegevoegd, roert tot eene brij aan en laat 24 uur staan.

Daarna wordt aan deze brij nogmaals 2 Liter water toegevoegd en omgeroerd. Nadat men heeft laten bezinken wordt de heldere vloeistof afgegoten. Deze laatste be-

1) Neues Jahrb. für Pharm. 31, 1869, 193.

2) Berl. Ber. 23, 1890, 3201; Archiv. d. Pharm. 230, 1892, 448.

3) Diss. Groningen, 1890.

4) Diss. Göttingen, 1891.

5) Archiv. d. Pharm. 238, 1900. 477.

werking wordt 3 à 4 maal herhaald. De gezamenlijke oplossingen worden gecoleerd en tot op ongeveer $\frac{1}{2}$ Liter vloeistof ingedampt (spec. gew. 1.08). Dit extract wordt gecoleerd of beter nog gefiltreerd, met geconcentreerde kaliloog alkalisch gemaakt en zoo spoedig mogelijk met chloroform uitgeschud.

Na afdestilleeren van den chloroform verkrijgt men de cytisine als eene bij bekoeling snel kristallijn wordende zwak geel gekleurde olie. Door herhaald omkristalliseeren uit absoluten alkohol kan men de base bijna kleurloos verkrijgen.

Bij de toepassing van deze methode heb ik op te merken: dat het alkalisch gemaakte extract bij uitschudden met chloroform eene dikke emulsie vormt waaruit de chloroform, zelfs na dagen lang wachten, zich zeer langzaam afscheidt wat zeer tijdroovend is.

De emulsiëvorming wordt veroorzaakt door slijm- en eiwitstoffen, die door uittrekken der zaden met water mee in oplossing gaan.

Dezelfde ervaring werd door PARTHEIL opgedaan. Deze onderzoeker maakt bovendien melding van een hinderlijk opzwellen van het zaad bij uittrekken met water, welk verschijnsel door mij niet werd waargenomen.

Om de uitschudding met chloroform te kunnen uitvoeren, heb ik het volgens MAGALHÄES bereidde extract gezuiverd met alkohol; op 1 Liter extract gebruikte ik $1\frac{1}{2}$ Liter alkohol van 90 %. Er ontstond een dik volumineus neerslag; na bezinking werd de heldere alkoholische oplossing afgegoten en het restant gefiltreerd.

De alkohol werd afgedestilleerd en het terugblijvende extract alkalisch gemaakt met ammonia in plaats van met

kaliloog, wat dit voordeel heeft, dat de chloroform zich na het schudden sneller afscheidt en minder kleurstoffen opneemt waardoor men ten slotte het alkaloïde minder sterk gekleurd verkrijgt.

Na deze zuivering kon de uitschudding gemakkelijk worden uitgevoerd. De opbrengst aan ruw alkaloïde bedroeg ruim 1 %. MAGALHÄES geeft eene opbrengst op van 3 % maar voegt daaraan toe, dat dit hooge cijfer wellicht niet zoozeer een gevolg is van de door hem gevolgde methode als wel van de herkomst van het zaad.

Volgens de methode MAGALHÄES, gecombineerd met de zuivering met alcohol werden 15 Kilo Cytisuszaad verwerkt.

De door MAGALHÄES zoo zeer aangeprezen methode als zijnde zoo goedkoop, omdat hij in plaats van alcohol, water als extractiemiddel gebruikt meen ik met de door mij opgedane ervaring te moeten ontraden.

De bereidingswijzen van HUSEMANN en MARMÉ en van VAN DE MOER, die ook de zaden met water uittrekken, kan ik als te omslachtig buiten bespreking laten.

PARTHEIL bestrijdt ook de bereidingsmethoden waarbij water als uittrekmiddel wordt aangewend, omdat daardoor groote hoeveelheden eiwit- en slijmstoffen mee in oplossing gaan, welke zeer storend werken op de uitschudding met chloroform.

Hij trekt de grofgepoederde zaden uit met HCl-houdende alcohol, de alcohol wordt afgedestilleerd en het terug blijvende extract in water opgelost. Deze oplossing wordt gefiltreerd door een nat filter om de vette olie terug te houden. Het filtraat wordt om de kleurstoffen te verwijderen geprecipiteerd met loodacetaat; na filtratie wordt alkalisch gemaakt en uitgeschud met amylalkohol. Later heeft hij de

methode gewijzigd en de zaden uitgetrokken met 60 %-igen alkohol aangezuurd met azijnzuur en in plaats van amylo-alkohol chloroform als uitschudmiddel aangewend.

Om de precipitatie met loodacetaat te vermijden heb ik bij een vroeger door mij verricht onderzoek van de cytisine het alkaloïde als volgt bereid:

De droge gepoederde zaden werden in een percolator herhaaldelijk met alkohol van 80 % geëxtrahceerd, de alkohol werd afgedestilleerd en het extract na alkalisch gemaakt te zijn met ammonia, uitgeschud met chloroform. De chloroform-oplossingen werden vervolgens gefiltreerd, met HCl uitgetrokken en de zure oplossing na toevoeging van eene voldoende hoeveelheid ammonia met chloroform herhaaldelijk uitgeschud. Volgens deze methode verliep de bereiding zonder stoornis. De opbrengst bedroeg $1\frac{1}{2}$ % alkaloïde evenals ook PARTHEIL volgens zijn methode vond.

Met PARTHEIL ben ik van meening dat voor de bereiding van de cytisine uittrekken der zaden met alkohol de voorkeur verdient boven de extractie met water.

Zuivering van de ruwe cytisine.

Het ruwe alkaloïde, zooals het na afdestilleeren van den chloroform terugbleef werd in een exsiccator gedroogd en daarna gedestilleerd in vacuo, waarvoor ik weer gebruik maakte van de apparaat beschreven bij het in 1900 door mij verricht onderzoek over cytisine (RAUWERDA l.c.).

In ongeveer anderhalf uur kan men op deze manier 15 tot 20 gram ruwe cytisine overdestilleeren. Het overgehaalde alkaloïde werd weer in absoluten alkohol opgelost waaruit het in kleurlooze doorzichtige zuilen kristalliseerde, die kristalwatervrij zijn.

Het smeltpunt dezer cytisine was 150—151°. Door daarna nogmaals uit aceton om te kristalliseeren (zie blz. 8) werd het nog verhoogd tot 150.8—151.5°.

Getracht is om ook een hydraat van de cytisine te bereiden:

1^o door het naast vervloeiend natrium chloride (d.d. 75%) te plaatsen, waardoor het evenwel wel enkele milligrammen in gewicht toenam onder plaatselijke vorming van druppeltjes, doch niet overging tot een gekristalliseerd hydraat.

2^o door aan de cytisine een hoeveelheid water toe te voegen, overeenkomende met 5 moleculen (zie blz. 55) en dat mengsel te laten staan. Hierbij werd een stroop verkregen, die niet kristalliseerde.

Titratie van cytisine.

Voor de titratie werd gebruik gemaakt van cytisine welke na 3 maal omgekristalliseerd te zijn uit absoluten alcohol nog 2 maal uit aceton werd omgekristalliseerd.

Uit de dissociatieconstante van cytisine en uit de bepaalde hydrolysegraad van cytisinechloride oplossingen (zie hoofdstuk II) is af te leiden, dat men cytisine als éénzurige base kan titreeren met dimethylgeel als indicator. Daar cytisinechloride oplossingen reeds zeer zwak zuur reageeren op dimethylgeel moet men bij de titratie een buffermengsel ter vergelijking nemen dat dezelfde P_H heeft als de cytisinechlorideoplossing.

Beter nog kan men als vergelijkingsoplossing een zoodanige nemen die evenveel cytisinechloride en indicator bevat als de te titreeren vloeistof aan het einde der titratie. Op deze wijze zijn dan ook de titraties uitgevoerd.

190 mgr. cytisine werden opgelost in 50 ccm. water waaraan 1 druppel dimethylgeel was toegevoegd.

Van $\frac{1}{10}$ N HCl waren ter titratie noodig 9.99 ccm.

Berekend voor $C_{11}H_{14}N_2O$ 10.00 „

Duplo bepalingen gaven dezelfde uitkomst.

Verder bleek uit verschillende titraties, dat cytisine welke alleen driemaal uit absoluten alkohol was omgekristalliseerd nog 1 à 2 % verontreinigingen bevatte van een vetachtige, niet in water oplosbare stof, die bij verder omkristalliseeren niet was te verwijderen.

De uit aceton omgekristalliseerde cytisine is volkomen zuiver en heeft de molecuulformule $C_{11}H_{14}N_2O$.

Bereiding en eigenschappen van enkele cytisinezouten.

Het *cytisinechloride* $C_{11}H_{14}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ werd bereid door bij een waterige oplossing van cytisine een aequivalente hoeveelheid HCl te voegen en de oplossing te laten verdampen. Het gedroogde zout werd driemaal uit alkohol van 90 % omgekristalliseerd en vervolgens aan de lucht gedroogd.

Een chloorbepaling maatanalytisch uitgevoerd, gaf het volgend resultaat:

afgewogen: aantal gebruikte ccm. $\frac{1}{10}$ N Ag NO_3 : berekend:

250 mgr.	10.25	10.22.
----------	-------	--------

Gewichtsanalytisch als AgCl:

afgewogen:	gevonden:	berekend:
400 mgr.	14.47 % Cl	14.52 % Cl.

Een H_2O -bepaling gaf de volgende uitkomst:

430 mgr. verliezen bij 102° gedroogd 31.5 mgr.

gevonden 7.3 % H_2O berekend 7.3 % H_2O .

Een voortgezet drogen in vacuo naast P_2O_5 bij 100° gaf geen verder gewichtsverlies.

Het *cytisinenitraat* $C_{11}H_{14}N_2O \cdot HNO_3 \cdot H_2O$ werd bereid

door bij een waterige oplossing van cytisine een aequivalente hoeveelheid HNO_3 te voegen en de oplossing te laten verdampen. Het gedroogde zout werd driemaal uit alcohol van 90 % omgekristalliseerd en daarna aan de lucht gedroogd.

Een H_2O -bepaling had het volgend resultaat:

611 mgr. verliezen bij 102° gedroogd 40.5 mgr.

Gevonden 6.6 % H_2O . Berekend 6.6 % H_2O .

Het *cytisinesulfaat* $(\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O})_2\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 8\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ werd bereid door bij een waterige oplossing van cytisine een aequivalente hoeveelheid H_2SO_4 te voegen en tot droog in te dampen. Het droge zout werd driemaal uit alcohol van 70 % omgekristalliseerd en daarna naast vervloeïend chloor natrium (d.d. 75 %) tot constant gewicht gebracht.

De waterbepaling gaf de volgende uitkomst:

526 mgr. verliezen in vacuo bij 100° naast P_2O_5 gedroogd 12.8 mgr. = 24.3 % H_2O overeenkomende met $8\frac{1}{2}$ aq.

3 sulfaat-bepalingen gaven de onderstaande resultaten:

204 mgr. gaven 76 mgr. $\text{BaSO}_4 \rightarrow 15.3\%$ SO_4

268 " " 98.3 " " $\rightarrow 15.1\%$ "

377.7 " " 138.8 " " $\rightarrow 15.1\%$ "

Berekend 15.2 % SO_4 .

PARTHEIL ¹⁾ beschrijft het cytisinesulfaat als hygroscopisch en voorzien van 1 molecule kristalwater. Dit is niet in strijd met mijne waarnemingen, hoewel een zout met een zoodanig kristalwater gehalte uit de lucht verder water opneemt, totdat het constant wordt bij een watergehalte van $8\frac{1}{2}$ molecule.

¹⁾ Archiv. d. Pharm. 230, 1892, 467.

HOOFDSTUK II.

ELECTROLYTISCHE DISSOCIATIE VAN CYTISINE EN HARE ZOUTEN.

Dissociatieconstante van cytisine.

Volgens de opgaven in de litteratuur is cytisine eene tweezurige base. Zij is in staat twee reeksen van zouten te vormen n.l. normale en basische. Wel is waar reageeren de basische zouten zuur door hydrolyse, maar toch is eene oplossing van het zwak zuur reageerende zout in staat nog een equivalent van een zuur te binden.

De oplossingen van de normale zouten reageeren zeer sterk zuur van wege de sterke hydrolyse. Ze zijn in oplossing bijna volledig in het basische zout en de equivalente hoeveelheid zuur gesplitst zooals hieronder nog zal blijken.

Qualitatief is dit gedrag van de cytisine het best te vergelijken met dat van hydrazine, dat ook eene tweezurige base is; de basische zouten van hydrazine reageeren zwak zuur door hydrolyse, de normale zouten zijn bijna volledig gesplitst in de basische zouten en de equivalente hoeveelheid zuur. De eerste dissociatieconstante van hydrazine is ongeveer van dezelfde grootte als die van ammoniak; de tweede is te vergelijken met die van Ureum.

In de eerste plaats werd de eerste dissociatieconstante van de cytisine bepaald.

Dit geschiedde op verschillende manieren en wel werd ze afgeleid:

- a. Uit de H-ionen-concentratie van waterige cytisine oplossingen.
- b. Uit de H-ionen-concentratie van mengsels van cytisine en cytisinechloride oplossingen.
- c. Uit de H-ionen-concentratie van oplossingen van het cytisine chloride.
- d. Uit het geleidingsvermogen van cytisineoplossingen.

De bepaling van de H-ionen-concentratie werd colorimetrisch volgens de indicatorenmethode uitgevoerd.

Daar de relatieve fout bij deze metingen tamelijk groot is, zijn de verkregen waarden slechts als benaderd te beschouwen.

De waarde van de H-ionen-concentratie afgeleid uit het elektrische geleidingsvermogen geeft de meest nauwkeurige uitkomst. Ofschoon met de H-electrode gewoonlijk nauwkeurige waarden worden gevonden voor de H-ionen concentratie, werd deze methode om twee redenen hier niet toegepast:

1e. omdat het geleidingsvermogen van cytisineoplossingen zeer klein is, zoodat de meting met de H-electrode onscherp wordt;

2e. vonden RINGER en KOLTHOFF ¹⁾ dat de organische stikstofbasen in de H-electrode door de H gereduceerd worden. Dit bleek bovendien ook uit enkele proeven met de cytisine genomen.

De uitvoering der colorimetrische bepalingen geschiedde als volgt:

In reageerbuizen van KÖLN-EHRENFELD glas werd 10 cc.

¹⁾ Chem. Weekblad 15, 1918, 394.

van de te onderzoeken vloeistof gepipeteerd, eene nauwkeurig afgemeten hoeveelheid van de indicatoroplossing toegevoegd en de kleur na het mengen vergeleken met die van bufferoplossingen, waarbij de kleur tegen een witten achtergrond werd beoordeeld.

a. Bepaling der H-ionen-concentratie van cytisineoplossingen.

Er werd een 0.2 mol. oplossing (dus $190 \times 0.2 = 38$ gram per Liter) van cytisine bereid in zuiver water dat CO_2 vrij was en bij 18° een geleidingsvermogen had van 1×10^{-6} . Van deze oplossing werd door nauwkeurig verdunnen eene oplossing van 0.1 mol. en van 0.01 mol. met hetzelfde water bereid. Direct na de bereiding werd de H-ionen-concentratie bepaald.

Als buffervloeistoffen werden mengsels van $\frac{1}{20}$ mol. borax en 0.1 mol. natronloog genomen waarvan de P_H nauwkeurig door SÖRENSEN ¹⁾ is vastgesteld; als indicator werd eene 0.1 %ige spiritueuse oplossing van thymolphthaleine gebruikt.

Bij 10 cc. der vloeistof werd 0.2 cc. der indicatoroplossing gevoegd. De proeven werden bij 18° uitgevoerd.

De gevonden waarden voor den H-exponent zijn in de volgende tabel aangegeven:

Bepaling der H-ionen-concentratie van cytisine oplossingen bij 18° .

Gebruikte oplossing	P_H	P_{OH}	C_{OH}	P_{K_1}	K_1
I 0.2 mol. cytisine	9.65	4.45	3.6×10^{-5}	8.20	6.2×10^{-9}
II 0.1 " "	9.55	4.55	2.8×10^{-5}	8.10	8×10^{-8}
III 0.01 " "	9.45	4.65	2.2×10^{-5}	7.3	5×10^{-8}

¹⁾ Biochem. Zeitschr. 21, 1909, 131; Bioch. Zeitschr. 22, 1909, 352.

Uit P_H is P_{OH} afgeleid door $P_{OH} = P_{H_2O} - P_H$.

P_{H_2O} stelt voor de negatieve logarithme van de dissociatieconstante van water welke bij 18° 14.1 is. Verder stelt P_{K_1} in de tabel de negatieve logarithme voor van de eerste dissociatieconstante van de cytosine, terwijl K_1 de waarde zelf is.

Zooals te verwachten is wijken de waarden onderling nog al vrij sterk af, te bedenken is, dat kleine sporen CO_2 grooten invloed hebben op de OH -ionen-concentratie van oplossingen van cytosine in water.

b. Bepaling van de H -ionen-concentratie van mengsels van cytosine en cytosinechloride oplossingen.

Uit de H -ionen-concentratie van mengsels van cytosine en cytosinechloride kan men de dissociatieconstante van de base berekenen, immers

$$\frac{[\text{cytosine } \text{<H}^+ \text{>HOH}] [\text{OH}^-]}{[\text{cytosine (HOH)}_2]} = K_1.$$

In deze vergelijking stelt cytosine $\text{<H}^+ \text{>HOH}$ de cytosine-ionen-concentratie voor van het cytosinechloride en cytosine- $(\text{HOH})_2$ de concentratie van de ongesplitste base.

Er werden mengsels gemaakt van 0.05 mol. cytosine en 0.005 mol. cytosinechloride.

Als indicator werd bij de metingen of neutraalrood of phenolphthaleine gebruikt.

Als buffer vloeistoffen werden gebruikt mengsels van $\frac{1}{5}$ mol. boorzuur en $\frac{1}{20}$ mol. borax waarvan de P_H zijn bepaald door PALITZSCH ¹⁾.

Bij de berekeningen is aangenomen dat het cytosine

¹⁾ Biochem. Zeitschr. 21, 1909, (175—202).

" " 70, 1914, 333.

chloride volledig gesplitst is en dat de cytosine in het geheel niet gesplitst is.

We krijgen dus dat

$$K_1 = \frac{[\text{cytosinechloride}]}{[\text{cytosine}]} [\text{OH}'].$$

Bepalingen van de H-ionen-concentratie van mengsels van cytosine en cytosinechloride bij 16°

Verhouding cytosinechloride tot cytosine		P _H	P _{OH}	K ₁
I	20	6.8	7.3	10 × 10 ⁻⁷
II	10	7.3	6.8	16 × 10 ⁻⁷
III	1	8.1	6.0	10 × 10 ⁻⁷
IV	0.1	8.65	5.45	3.5 × 10 ⁻⁷
V	0.05	8.9	5.2	3.2 × 10 ⁻⁷
				gemiddeld 8.5 × 10 ⁻⁷

c. Hydrolyse van cytosinechloride oplossingen:

Ook uit den hydrolysegraad van het cytosinechloride kan men de dissociatieconstante van de base berekenen:

Daar de 2^{de} dissociatieconstante van cytosine zooals later blijken zal, zeer klein is, is de invloed die ze heeft op de H-ionen-concentratie van de cytosinechloride oplossingen te verwaarloozen. Dan is eenvoudig af te leiden dat:

$$K_1 = \frac{K_{\text{H}_2\text{O}}}{[\text{H}']^2} \times C.$$

C stelt hier de concentratie van de cytosine-ionen voor, die gelijk is gesteld aan de concentratie van het zout.

De H-ionen-concentratie werd hier colorimetrisch bepaald

met behulp van dimethylgeel, methylooranje en methylrood als indicatoren. Als buffervloeistoffen werden mengsels van 0.1 mol. biphthalaat met 0.1 mol. natronloog genomen waarvan de P_H is gemeten door LUBS en CLARK ¹⁾.

Hydrolyse van cytisinechloride oplossingen bij 18°.

Gebruikte oplossing	P_H	K_1
I 0.1 mol. cytisinechloride	4.25	2.5×10^{-7}
II 0.05 " " "	4.35	2.0×10^{-7}
III 0.01 " " "	4.8	3.2×10^{-7}
IV 0.005 " " "	5.0	4.0×10^{-7}
		gemiddeld 3×10^{-7}

d. Geleidingsvermogen van cytisineoplossingen.

Wanneer men de beweeglijkheid van het cytisine-ion kent, kan men met behulp van de bekende beweeglijkheid van het OH-ion uit het geleidingsvermogen van cytisine oplossingen de dissociatieconstante berekenen. Wanneer men deze kent kan men de dissociatieconstante eenvoudig uit de verdunningswet van Ostwald afleiden:

$$\frac{(\alpha)^2}{(1-\alpha)V} = K_1.$$

Hierin is α de dissociatiegraad die was af te leiden. Het was dus in de eerste plaats noodig om de beweeglijkheid van het cytisine-ion te bepalen.

Voor dat doel is het geleidingsvermogen bepaald van

¹⁾ Journ. of Biol. Chem. 25, 1916, (479—509).

verschillend geconcentreerde oplossingen van het cytisinechloride.

Het water, dat gebruikt werd om de oplossingen te bereiden had een geleidingsvermogen van 1×10^{-6} welke waarde als correctie in rekening werd gebracht.

Tot concentraties van 0.005 mol. werden de metingen uitgevoerd in een vat van ARRHENIUS dat eene capaciteit had van 0.298 bij 18° .

De verder in de tabel genoemde oplossingen in een eenigszins gewijzigd vat volgens WASHBURN¹⁾.

De inhoud is ongeveer 20 ccm, de afstand van de elektroden ± 2 mM., de capaciteit bedraagt 0.02025 bij 18° (bepaald met 0.001 mol. KCl).

Geleidingsvermogen cytisinechloride.

Gebruikte oplossing	aequivalent geleidingsvermogen
1 mol. cytisine chloride	36.34
0.5 " " "	49.72
0.25 " " "	59.64
0.1 " " "	69.20
0.025 " " "	78.78
0.01 " " "	82.34
0.005 " " "	85.44
0.002 " " "	92.71
0.001 " " "	95.07
0.005 " " "	100.65

Om geen storing te hebben van de hydrolyse van het cytisinechloride werden de metingen herhaald, maar nu

¹⁾ Journ. of the Americ. Chem. Soc. 38, 1916, 2431.

met toevoeging van 10 % cytisine. De H-ionen-concentratie werd hierdoor zoo klein, dat ze geen invloed meer had op het geleidingsvermogen. Dit bleek uit de meting van de H-ionen-concentratie van mengsels van cytisine en cytisinechloride. Zoo was de H-ionen-concentratie in oplossing I uit de volgende tabel 10^{-6} .

Geleidingsvermogen van cytisinechlorideoplossingen
+ 10 % cytisine.

Gebruikte oplossingen	Aequivalent geleidingsvermogen	Dissociatie graad
I 0.1 mol. cytisinechloride + 10 % cytisine	69.20	0.69
II 0.025 " " " "	78.78	0.78
III 0.01 " " " "	82.34	0.82
IV 0.005 " " " "	85.44	0.85
V 0.002 " " " "	90.69	0.90
VI 0.001 " " " "	93.31	0.93
VII 0.0005 " " " "	98.20	0.98

In de verdunde oplossingen schijnt de hydrolyse een rol te spelen.

Uit deze waarden zijn de in de tabel aangegeven dissociatiegraden van cytisine afgeleid. Uit de bepaalde waarden van het geleidingsvermogen is door graphische extrapolatie het aequivalentgeleidingsvermogen bij oneindige verdunning afgeleid. Gevonden werd eene waarde van zeer nabij 100.

De dissociatiegraad is op de gewone manier afgeleid

$$\alpha = \frac{\Lambda_v}{\Lambda_\infty}.$$

Daar de beweeglijkheid van het chloor-ion bij 18° 65.5 bedraagt vinden wij hieruit de beweeglijkheid van het cytisine-ion is $100 - 65.5 = 34.5$ bij 18° .

In verband met de proeven welke in hoofdstuk III zijn beschreven, werden nog van het cytisinenitraat en het cytisinesulfaat het geleidingsvermogen bepaald en hieruit de dissociatiegraden berekend.

Geleidingsvermogen van cytisinenitraat oplossingen
+ 10 % cytisine.

Gebruikte oplossing						Aequivalent geleidingsvermogen	Dissociatie graad
0.1	mol.	cytisinenitraat	+	10 %	cytisine	63.02	0.66
0.025	"	"	"	"	"	71.72	0.75
0.01	"	"	"	"	"	79.46	0.83
0.005	"	"	"	"	"	83.16	0.87
0.002	"	"	"	"	"	86.75	0.90
0.001	"	"	"	"	"	91.34	0.95
0.0005	"	"	"	"	"	96.54	1.00

Tellen wij bij de gevonden beweeglijkheid van het cytisine-ion (34.5) die van het nitraat-ion bij $18^\circ = 61.7$ op, dan vinden we voor het aequivalent geleidingsvermogen bij oneindige verdunning 96.2; een waarde die goed in overeenstemming is met bovengenoemde waarnemingen.

Geleidingsvermogen van cytisinesulfaat oplossingen.

Gebruikte oplossing						Aequivalent geleidingsvermogen	Dissociatie graad
$\frac{1}{10}$	mol.	cytisinesulfaat				55.32	0.53
$\frac{1}{20}$	"	"	"			61.54	0.60
$\frac{1}{40}$	"	"	"			67.07	0.65
$\frac{1}{80}$	"	"	"			71.16	0.69
$\frac{1}{160}$	"	"	"			77.29	0.75
$\frac{1}{320}$	"	"	"			80.50	0.78
$\frac{1}{1280}$	"	"	"			88.40	0.86

Het berekend geleidingsvermogen bij oneindige verdunning bedraagt, daar de beweeglijkheid van het $\frac{1}{2}$ SO_4 -ion bij $18^\circ = 68.5$ is, $68.5 + 34.5 = 103$.

Met behulp van de gevonden waarde van de beweeglijkheid van het cytisine-ion is de dissociatiegraad van cytisineoplossingen berekend.

Daar de beweeglijkheid van het hydroxyl-ion bij $18^\circ = 174$ bedraagt is het aequivalent geleidingsvermogen van cytisinehydroxyde (de base zelf) bij oneindige verdunning $174. + 34.5 = 208.5$.

De cytisine die voor het bepalen van het geleidingsvermogen werd gebruikt, was na destillatie in vacuo drie-maal uit absoluten alcohol omgekristalliseerd en daarna in een vacuum-exsiccator watervrij gemaakt. Ter contrôle op de zuiverheid werd het preparaat nog eens omgekristalliseerd, en ook van oplossingen van dit preparaat werd het geleidingsvermogen bepaald.

Het water, dat diende om de cytisine op te lossen had een geleidingsvermogen van 1×10^{-6} bij 18° .

De bepalingen werden uitgevoerd in het gewijzigde vat volgens WASHBURN.

Opgemerkt dient te worden, dat het geleidingsvermogen direct na bereiding der oplossingen werd bepaald. Het bleek n.l. dat cytisineoplossingen bij staan door ontleding veel sterker alkalisch worden waardoor het geleidingsvermogen sterk toeneemt.

Geleidingsvermogen van cytisineoplossingen.

Gebruikte oplossingen			Geleidingsvermogen direct bepaald	Geleidingsvermogen bepaald na een week
I	0.2	mol cytisine	0.3053	0.3487
II	0.1	" "	0.4702	0.5502
III	0.05	" "	0.7860	0.9914
IV	0.025	" "	1.1004	1.7369

In de onderstaande tabel vindt men het aequivalent geleidingsvermogen (Λ) van drie- en viermaal omgekristalliseerd cytisine aangegeven. In de vierde kolom de gemiddelde waarde hiervan, in de vijfde kolom de dissociatiegraad α berekend en in de laatste uit de verschillende waarden de dissociatieconstante afgeleid.

Geleidingsvermogen van drie- en viermaal omgekrist. cytisine.

Gebruikte oplossingen	Λ 3x omgekrist. cytisine	Λ 4x omgekrist. cytisine	Λ gemiddeld	α	$[K_1 \times 10^7]$
I 0.2 mol. cytisine	0.3053	0.3067	0.3060	0.0015	4.5
II 0.1 " "	0.4702	0.4679	0.4690	0.00225	5.06
III 0.05 " "	0.7860	0.7860	0.7860	0.00385	7.41
IV 0.025 " "	1.1004	1.0920	1.0962	0.00537	7.2
V 0.01 " "	2.1076	2.1937	2.1506	0.01054	11.10
VI 0.005 " "	3.004	3.004	3.004	0.01472	10.83
					gemiddeld $K_1 = 7.7 \times 10^{-7}$

Resumeerende blijkt, dat betrekkelijk overeenstemmende waarden voor de dissociatieconstante van cytisine zijn gevonden bij de volgende methoden:

leidingsvermogen iets kleiner dan het berekende, zoodat slechts weinig zoutzuur door het cytisinechloride kan zijn gebonden.

Het geleidingsvermogen der cytisinechloride-oplossingen alléén vindt men op p. 17 vermeld.

Geleidingsvermogen van mengsels van cytisinechloride en zoutzuur en van enkel zoutzuur.

Gebruikte oplossing	Bepaald K_{18}	Berekend K_{18}
I 25 cm ³ . 0.1 mol. cytisinechloride + 5 cm ³ . $\frac{1}{10}$ N. zoutzuur } tot 50 cm ³ .	7.23×10^{-3}	7.43×10^{-3}
II 25 cm ³ . 0.1 mol. cytisinechloride + 10 cm ³ . $\frac{1}{10}$ N. zoutzuur } tot 50 cm ³ .	1.05×10^{-3}	1.074×10^{-3}
III 5 cm ³ . $\pm \frac{1}{10}$ N. zoutzuur tot 50 cm ³ .	3.77×10^{-3}	
IV 10 cm ³ . $\pm \frac{1}{10}$ N. zoutzuur tot 50 cm ³ .	7.08×10^{-3}	

Om nu een indruk te krijgen van de orde van de grootte van de tweede dissociatieconstante van cytisine werd het geleidingsvermogen gemeten van mengsels van geconcentreerde oplossingen met zoutzuur.

Wanneer men nu aanneemt, dat de gemengde electrolyten chemisch niet met elkaar reageeren, dan kan men het geleidingsvermogen van het mengsel weer benaderd berekenen, door aan te nemen, dat de dissociatiegraad van elk electrolyt gelijk is aan diegene welke behoort bij de

totale electrolytconcentratie ¹⁾). Daar KOLTHOFF steeds met verdunde electrolytoplossingen had gewerkt, werd nagegaan of de regel ook bij mengsels van geconcentreerder oplossingen van toepassing was.

Daarvoor werd het geleidingsvermogen gemeten van mengsels van NaCl + HCl; bij 18°.

Dit geschiedde in een vat volgens SCHLESINGER en REED ²⁾), waarvan eerst de capaciteit = 2.77 was bepaald met oplossingen van N — 0.5 N en 0.1 N NaCl en N . — 0.5 N en 0.2 N HCl.

De dissociatie graden van de mengsels werden berekend uit gegevens van KOHLRAUSCH en HOLBORN.

1) KOLTHOFF, Chem. Weekblad, 15, 1918, 1160.

2) Journ. of the Americ. Chem. Soc. 41, 1919, 1730.

Geleidingsvermogen mengsels van NaCl en HCl.

Samenstelling mengsel	K_{18} bepaald	K_{18} berekend	Vershil $\frac{\text{gev.}}{\text{ber.}}$ in %
10 N NaCl 90 N HCl	2.803×10^{-1}	2.804×10^{-1}	0.0
20 N NaCl 80 N HCl	2.567×10^{-1}	2.582×10^{-1}	+ 0.6 %
40 N NaCl 60 N HCl	2.093×10^{-1}	2.140×10^{-1}	+ 2.3 %
60 N NaCl 40 N HCl	1.636×10^{-1}	1.670×10^{-1}	+ 2.1 %
80 N NaCl 20 N HCl	1.187×10^{-1}	1.208×10^{-1}	+ 1.7 %
90 N NaCl 10 N HCl	0.9541×10^{-1}	0.9696×10^{-1}	+ 1.4 %
10 cc. 0.5 N NaCl } tot 50 cc. 10 cc. N HCl }	0.07683×10^{-1}	0.07574×10^{-1}	- 1.4 %
10 cc. 0.5 N NaCl } tot 50 cc. 25 cc. N HCl }	0.1696×10^{-1}	0.01689×10^{-1}	- 0.4 %
10 cc. N NaCl } tot 50 cc. 10 cc. $\frac{1}{2}$ N HCl }	0.5000×10^{-1}	0.5068×10^{-1}	+ 1.4 %
25 cc. N NaCl } tot 50 cc. 10 cc. $\frac{1}{2}$ HCl }	0.7052×10^{-1}	0.720×10^{-1}	+ 2.1 %

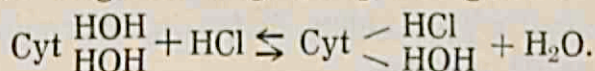
Vervolgens werd nagegaan of ook het geleidingsvermogen van mengsels van NaCl en cytisinechloride volgens de genoemde regel te benaderen was. Dit bleek het geval.

Geleidingsvermogen van N cytisinechloride-oplossing
gemengd met N NaCl.

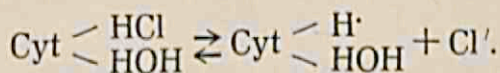
Gebruikte oplossing.		K_{18} bepaald	K_{18} berekend	verschil
5 cc. N. Cytisinechloride 25 cc. N. NaCl	} tot 50 cc.	0.440×10^{-1}	0.444×10^{-1}	$+ 1\%$
5 cc. N. Cytisinechloride 45 cc. N. NaCl		0.7018×10^{-1}	0.705×10^{-1}	$- 0.45\%$

Wanneer nu HCl en cytisinechloride niet met elkaar reageerden was te verwachten, dat ook hier het geleidingsvermogen benaderd additief te berekenen was. Dit bleek niet het geval te zijn, daar het op deze manier berekende geleidingsvermogen steeds kleiner was dan het gevonden. Het verschil wordt natuurlijk hierdoor verklaard, dat cytisinechloride H-ionen wegneemt door de vorming van de tweewaardige-ionen.

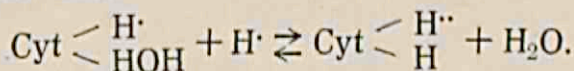
Wanneer we aannemen, dat het cytisine in waterige oplossing is gehydrateerd (dat doen we bij ammonia ook, waarvan men aanneemt, dat alles als NH_4OH in oplossing aanwezig is) dan kunnen we het gedrag van cytisine als base door de volgende vergelijking weergeven:



Het cytisinechloride is in waterige oplossing ook gedissocieerd



Het cytisinechloride gedraagt zich nu ook nog als een zeer zwakke base:



Het verschil tusschen het berekende en gevonden geleidingsvermogen wijst nu aan, hoeveel H-ionen er weggenomen zijn door de vorming van de cyt. Wanneer we nu de vereenvoudiging invoeren, dat deze dezelfde beweeglijkheid hebben als de eenwaardige en hunne zouten denzelfden dissociatiegraad hebben, dan kunnen we uit het verschil tusschen het berekend en gevonden geleidingsvermogen direct afleiden hoe groot de hoeveelheid H-ionen is, die weggenomen is en dus ook hoeveel tweewaardige cyt.-ionen zijn gevormd.

Daar de oorspronkelijke concentratie van Cyt $\begin{smallmatrix} \text{HCl} \\ \text{HOH} \end{smallmatrix}$ bekend was kunnen we nu eenvoudig nagaan hoeveel cyt. HOH.HCl er is overgebleven. Daar ook de $[H^+]$ bekend is kunnen we de hydrolyseconstante van de 2 zurige base

$$\frac{[H^+] \times \left[\text{cyt.} \begin{smallmatrix} \text{H}^+ \\ \text{HOH} \end{smallmatrix} \right]}{\left[\text{cyt.} \begin{smallmatrix} \text{H}^+ \\ \text{H} \end{smallmatrix} \right]} = K_{\text{hydrolyse}} = \frac{K_{\text{H}_2\text{O}}}{K_2} \text{ berekenen.}$$

Daar we noch de dissociatiegraad van cyt. $(\text{HCl})_2$ noch de ionenbeweeglijkheid van cyt. kennen, kunnen de concentraties slechts benaderd worden berekend.

Bovendien hebben kleine fouten in de bepalingen groote invloed op de uitkomst.

Geleidingsvermogen van N cytisinechloride-oplossingen
gemengd met N HCl.

Gebruikte oplossingen		K_{18} bepaald	K_{18} berekend	Vershil berekend en gevonden
I 5 cc. N cyt. chloride } 5 cc. N HCl	tot 50 cc.	0.3778×10^{-1}	0.403×10^{-1}	6.6%
II 5 cc. N cyt. chloride } 10 cc. N HCl	tot 50 cc.	0.6824×10^{-1}	0.729×10^{-1}	6.8%
III 5 cc. N cyt. chloride } 15 cc. N HCl	tot 50 cc.	0.9757×10^{-1}	1.046×10^{-1}	7.2%
IV 5 cc. N cyt. chloride } 20 cc. N HCl	tot 50 cc.	0.1259×10^{-1}	1.358×10^{-1}	7.8%
V 5 cc. N cyt. chloride } 25 cc. N HCl	tot 50 cc.	1.534×10^{-1}	1.657×10^{-1}	8.0%
VI 5 cc. N cyt. chloride } 35 cc. N HCl	tot 50 cc.	2.060×10^{-1}	2.225×10^{-1}	8.0%
VII 5 cc. N cyt. chloride } 45 cc. N HCl	tot 50 cc.	2.567×10^{-1}	2.745×10^{-1}	6.9%
$\frac{1}{10}$ N cyt. chloride opl.		0.0699×10^{-1}		

Gel. vermo- gen wegge- nomen $[H^+]$	Concentratie wegge- nomen $[H^+] = [cyt.^+]$	Totaal $[cyt.bichl.]$	Totaal $[cytisine\ mono.\ chl.]$	$[cyt.^+]$	$K_{Hydr.}$
I 0.0025	$\frac{2.5}{3.15} \times 0.01 N = 0.00794$	0.0158	0.084	0.051	0.64
II 0.0047	$\frac{4.7}{3.15} \times 0.01 N = 0.0149$	0.027	0.073	0.042	0.56
III 0.0070	$\frac{7}{3.15} \times 0.01 N = 0.022$	0.041	0.059	0.0321	0.44
IV 0.0090	$\frac{9.9}{3.15} \times 0.01 N = 0.031$	0.062	0.038	0.020	0.27

Daar de berekening het meest nauwkeurig is toe te passen in de eerste twee mengsels en een fout in de bepaling van het geleidingsvermogen hier de geringste invloed heeft, is als $K_{\text{Hydr.}}$ genomen het gemiddelde uit I en II dus 0.60. Daar de metingen bij 18° zijn geschied, is

$$K_2 = \frac{10^{-14.2}}{0.60} = 1.05 \times 10^{-14}.$$

Het was niet te verwachten, dat de hydrolyseconstante uit de verschillende waarnemingen berekend, een constante zou opleveren. In de eerste plaats heeft een kleine fout in de bepalingen een enormen invloed op de uitkomst der berekening en verder is een kleine fout in de toegepaste benaderingsregels ook van zeer grooten invloed op de uitkomst.

In elk geval is uit de beschreven metingen de orde van de grootte van de constante af te leiden, welke $\pm$ gelijk is aan het ionen produkt van water, en is het basisch karakter van de tweezurige cytosinebase nog kleiner dan dat van ureum.

Toch zal naderhand blijken, in verband met de rotatie van cytosinezouten ook in verdunde zuren, dat de tweede constante dan wel degelijk groote beteekenis heeft in verband met de physische eigenschappen van mengsels van cytosinechloride en HCl.

HOOFDSTUK III.

AEQUIVALENT-ROTATIE VAN CYTISINEZOUTEN IN VERBAND MET DEN DISSOCIATIEGRAAD.

OUDEMANS¹⁾ heeft de stelling uitgesproken, dat verschillende zouten van een optisch actieve base met inactieve zuren bij gelijke concentratie dezelfde molecuulair-rotatie bezitten, evenals dit omgekeerd zou gelden voor een optisch actief zuur met verschillende inactieve basen.

HÄDRICH²⁾ heeft getracht aan de hand van een groot aantal experimenten de bewering van OUDEMANS te staven. Hij onderzocht de rotatie van de chloriden, nitraten, sulfaten en soms van trichlooracetaten en amygdalaten van morphine, chinine, conchicine (kinidine), cinchonidine, brucine en strychnine.

De proeven werden bij verschillende concentraties uitgevoerd en wel gewoonlijk bij verdunningen van V_{10} tot V_{80} .

Uit zijne proeven is af te leiden, dat de molecuulair-rotatie of equivalent-rotatie (dit is de rotatie welke 1 mol. resp. 1 aeq. der stof in grammen, opgelost tot 1000 ccm. bij eene buislengte van 1 dM. heeft of zou hebben, want de waarde wordt meestal afgeleid door berekening uit de waarneming bij andere concentratie) van een alkaloïde-zout

¹⁾ Lieb. Ann. 209, 1881, 38.

Rec. Trav. Chim. Pays Bas 4, 1885, 166.

²⁾ Zeitsch. f. Phys. Chem. 12, 1893, (476—498).

bij eene bepaalde verdunning onafhankelijk is van het ion waaraan het gebonden is; in zooverre is dus de regel van OUDEMANS bevestigd.

Evenwel vond hij, dat de aequivalent-rotatie veranderde bij verandering der concentratie.

Deze verandering nu is toe te schrijven aan het feit, dat de alkaloïde-ionen een andere rotatie hebben, dan de ongesplitste alkaloïde-zouten, zoodat tegelijk, met den dissociatiegraad ook de aequivalent-rotatie verandert.

Nu vond HÄDRICH, dat bij verdunningen van V_{20} — V_{40} de aequivalent-rotatie niet meer veranderde, waaruit hij concludeerde, dat de dissociatie van het zout dan volledig zou zijn, wat toch door andere metingen nl. die van het electrisch geleidingsvermogen niet is bevestigd.

Bij nauwkeurige contrôle bleek het SHINN¹⁾ dan ook, dat de laatste gevolgtrekking uit de proeven van HÄDRICH niet juist is. Zoo vond SHINN b.v. dat een alkaloïdesulfaat bij eene zelfde verdunning als een chloride of nitraat een aequivalent rotatie heeft, die overeenkomt met een kleinere dissociatiegraad dan van de genoemde zouten.

Verder heeft hij de metingen voortgezet tot de verdunning $V = 740$. Ondanks de zeer lange buizen van 11 dM. is de nauwkeurigheid der waarnemingen niet bijzonder groot geweest, doordat het beeld, zooals hij zelf zegt, moeilijk waarneembaar wordt bij deze zeer groote buislengte.

In vele gevallen vond hij bij groote verdunningen onregelmatigheden, die toe te schrijven zijn aan proeffouten, waardoor uit zijne cijfers quantitatief het verband tusschen aequi-

1) Journ. Phys. Chem. 11, 1907, (201—225).

valent-rotatie en dissociatiegraad niet meer is af te leiden.

In elk geval blijkt evenwel uit zijne proeven, dat bij eene verdunning $V = 40$ de aequivalent-rotatie nog niet haar constante waarde verkregen heeft. Het leek nu in de eerste plaats van belang om bij eene oplossing van cytisine, waarvan de dissociatiegraad nauwkeurig was bepaald, het verband tusschen aequivalent-rotatie en den dissociatiegraad op te sporen.

Om niet van toevalligheden afhankelijk te zijn, werd eerst een ander alkaloïde genomen en werd getracht het verband te vinden tusschen de aequivalent-rotatie en den dissociatiegraad van codeïne en codeïnechloride.

In de eerste plaats werd van codeïnechloride de dissociatiegraad bepaald:

a. door meting van het electrisch geleidingsvermogen bij verschillende verdunningen.

De bepalingen werden verricht bij eene temperatuur van 25° . Voor het water werd eene correctie aangebracht van 2×10^{-6} . De oplossingen van $\frac{1}{10}$ N tot en met $\frac{1}{160}$ N werden gemeten in een vat volgens ARRHENIUS met een capaciteit van 0.298, de overige verdunningen in een vat volgens WASHBURN met een capaciteit van 0.02025. Duplo bepalingen gaven voldoende overeenstemming.

Geleidingsvermogen van codeinechloride.

Gebruikte oplossingen		Geleidingsvermogen K_{25}	Aequivalent geleidingsvermogen	Dissociatie graad berekend
concentratie	verdunning V			
$1/10$ N	10	7.514×10^{-3}	75.1	68 %
$1/20$ N	20	4.166×10^{-3}	83.3	74 "
$1/40$ N	40	2.193×10^{-3}	87.7	80 "
$1/80$ N	80	1.158×10^{-3}	92.6	84 "
$1/160$ N	160	6.002×10^{-4}	96.03	87 "
$1/320$ N	320	3.121×10^{-4}	99.87	90 "
$1/640$ N	640	1.616×10^{-4}	103.42	94 "
$1/1280$ N	1280	8.372×10^{-5}	107.16	97 "
$1/2560$ N	2560	4.203×10^{-5}	107.59	97 "

Uit de laatste reeks waarnemingen blijkt, dat het aequivalent geleidingsvermogen bij $V = \infty$ ongeveer 110 bedraagt. Met deze laatste waarde zijn de dissociatiegraden berekend, die in de tabel zijn ingevuld.

b. Door bepaling van enkele vriespuntsdepressies.

Er werd gebruik gemaakt van een thermometer in 0.01° verdeeld. De oplossingen werden met behulp van een heete luchtmotor regelmatig en langzaam geroerd.

Bepaling van de vriespuntsdepressies van codeinechloride.

Gebruikte oplossing		Dissociatie graad	Vriespunts depressie berekend	Vriespunts depressie gevonden
concentratie	verdunning V			
$1/10$ N	10	68 %	0.312	0.318
$1/20$ N	20	74 "	0.162	0.173
$1/40$ N	40	80 "	0.084	0.090
$1/80$ N	80	84 "	0.043	0.044

Wanneer men uit de in de vorige tabel gevonden dissociatiegraden de te verwachten vriespuntsdepressies berekent en vergelijkt met de gevondene, dan blijken de laatste iets te laag te zijn wat in verband met de nauwkeurigheid der bepalingen aan een proeffout is toe te schrijven.

Verder werd de rotatie bepaald van codeinechloride, waaruit de aequivalent rotatie werd berekend,

De metingen werden uitgevoerd bij een temperatuur van 25° met een toestel van SCHMIDT en HAENSCH welke nauwkeurig meet tot op 0.01° . De lengte der buis bedroeg 1 dM.

In verband nu met den dissociatiegraad uit het geleidingsvermogen gevonden werd de aequivalent rotatie van codeinechloride en het codeine-ion berekend uit de waarnemingen voor $V = 10$ en $V = 80$. Gevonden werd:

Aequivalent { voor ongesplitst codeinechloride = -67°
 rotatie { voor het codeine-ion = -84°

Wij krijgen dan het volgende lijstje:

Verdunning V	Dissociatie- graad	Rotatie waarge- nomen	Aeq. rotatie waarge- nomen	Aeq. rotatie berekend met -67° en -84°
10	68 %	-7.88°	-78.8°	-78.8°
20	74 "	-3.99°	-79.8°	-80.2°
40	80 "	-2.03°	-81.2°	-80.9°
80	84 "	-1.02°	-81.6°	-81.6°

De dissociatiegraad van N codeinechloride werd graphisch gevonden = 0.60.

Dan is de aequivalent rotatie van $\frac{1}{20}$ N codeinechloride in NHCl of NaCl:

$$0.6 \times 84 + 0.4 \times 67 = 77.2.$$

$$\text{Gevonden in NHCl} = 77.8.$$

$$\text{N NaCl.} = 77.6.$$

In de 2de plaats werd van codeinenitraat de dissociatiegraad bepaald door meting van het electrisch geleidingsvermogen bij verschillende verdunningen.

De bepalingen werden verricht als voor codeinechloride is opgegeven met dit verschil, dat de temperatuur 18° bedroeg en voor het gebruikte water een correctie werd aangebracht van 1.6×10^{-6} .

Geleidingsvermogen van codeinenitraat.

Gebruikte oplossing		Geleidingsvermogen K_{18}	Aequivalent geleidingsvermogen	Dissociatiegraad berekend
concentratie	verdunn. V			
$1/10$ N	10	5.905×10^{-3}	59.0	67 %
$1/20$ N	20	3.28×10^{-3}	65.6	74 "
$1/40$ N	40	1.75×10^{-3}	70.0	79 "
$1/80$ N	80	9.19×10^{-4}	73.5	83 "
$1/320$ N	320	2.54×10^{-4}	81.2	92 "
$1/640$ N	640	1.30×10^{-4}	83.2	94 "
$1/1280$ N	1280	6.65×10^{-5}	85.1	97 "
$1/2560$ N	2560	(3.42×10^{-5})	(87.5)	99 "

Voor het aequivalent geleidingsvermogen bij $V = \infty$ werd 88 gerekend; daar de beweeglijkheid van het NO_3 -ion bij $18^\circ = 61.7$ is de beweeglijkheid van het codeine-ion = 26.3.

De dissociatiegraden zijn berekend met de waarde $\Lambda_\infty = 88$.

Evenals voor codeinechloride werd voor codeinenitraat

de rotatie bepaald waaruit de aequivalentrotatie werd berekend. De metingen geschieden bij 17° in buizen van 2 dM. lengte.

De aequivalent rotatie van codeinenitraat en van het codeine-ion werden weer berekend uit de waarnemingen bij $V = 10$. $V = 80$.

Gevonden werd:

Aequivalent { voor ongesplitst codeinenitraat = -68°
rotatie { voor het codeine-ion = -85°

De overeenstemming met de waarde gevonden voor het codeine-ion bij codeinechloride is dus uitstekend.

Wij krijgen dan weer het volgende lijstje:

Verdunning V	Dissociatie- graad	Rotatie waarge- nomen	Aeq. rotatie waarge- nomen	Aeq. rotatie berekend met -68° en -85°
10	67 %	-7.94°	-79.4°	-79.3°
20	74 "	-4.00°	-80.0°	-80.7°
40	79 "	-2.02°	-80.8°	-81.5°
80	83 "	-1.025°	-82.0°	-82.2°

Vervolgens werden het chloride, nitraat en sulfaat van cytosine onderzocht. De invloed van de electrolytische dissociatiegraad op de aequivalent rotatie is hier, vooral in verdunde oplossingen zeer gering, zooals uit de volgende tabellen blijkt. Voor de metingen van de rotatie werden gebruikt de zouten beschreven in hoofdstuk I, de bepalingen van den dissociatiegraad zijn vermeld in hoofdstuk II.

Rotatie van cytisinechloride.

Gebruikte oplossing		Tem- peratuur	Lengte buis in d.M.	Rotatie	Aequi- valent rotatie
concentratie	verdunn. V				
N	1	18°	0.5	— 13.58°	— 27.2°
N	1	58°	0.5	— 13.18°	— 26.3°
$\frac{1}{2}$ N	2	18°	1	— 12.57°	— 25.2°
$\frac{1}{4}$ N	4	18°	1	— 5.94°	— 23.8°
$\frac{1}{10}$ N	10	18°	2	— 4.52°	— 22.6°
$\frac{1}{20}$ N	20	18°	2	— 2.23°	— 22.3°
$\frac{1}{40}$ N	40	18°	2	— 1.10°	— 22.0°
$\frac{1}{80}$ N	80	18°	2	— 0.55°	— 22.0°

Uit de proeven genomen met de N oplossing bij 18° en 58° blijkt, dat de temperatuurcoëfficiënt hier practisch gelijk 0 is.

Daar de invloed van den dissociatiegraad zoo gering is, zijn van cytisinechloride ook geconcentreerde oplossingen onderzocht tot eene concentratie van 1N.

De bepalingen van de rotatie van cytisinenitraat en cytisinesulfaat geschiedde bij eene temperatuur van 18°, de lengte der buizen bedroeg 2 d.M.

Rotatie cytisinenitraat.

Gebruikte oplossing		Rotatie	Aequivalent rotatie
concentratie	verdunning V		
$\frac{1}{10}$ N	10	— 4.70°	— 23.5°
$\frac{1}{20}$ N	20	— 2.25°	— 22.5°
$\frac{1}{40}$ N	40	— 1.12°	— 22.4°
$\frac{1}{80}$ N	80	— 0.53°	— 21.2°

Rotatie cytisinesulfaat.

Gebruikte oplossing.		Rotatie	Aequivalent rotatie
Concentratie	Verdunning V		
$\frac{1}{10}$ N	10	— 4.37°	— 21.85°
$\frac{1}{20}$ N	20	— 2.11°	— 21.1°
$\frac{1}{40}$ N	40	— 1.0°	— 20.0°
$\frac{1}{80}$ N	80	— 0.48°	— 19.2°

Bij verdunning neemt de aequivalent rotatie bij alle 3 zouten wel is waar af, zoodat hieruit te concludeeren is, dat de aequivalent-rotatie van het ongesplitste molecule grooter is dan van het ion, maar het verschil is zoo klein, dat in verband met de waarnemingsfout in de metingen het niet mogelijk is om met nauwkeurigheid de aequivalent-rotatie van het ion en het ongesplitste molecule te berekenen.

Daarom is alleen uit de waarnemingen verricht aan de cytisinechlorideoplossingen de aequivalent-rotatie van het cytisine-ion en het ongesplitste cytisinechloride berekend.

Het is niet geoorloofd, om in de geconcentreerde oplossingen den dissociatiegraad te berekenen volgens de vergelijking $\alpha = \frac{\Lambda_v}{\Lambda_\infty}$, daar de viscositeit der oplossingen een groote rol speelt. Getracht werd te corrigeeren voor de

viscositeit door $\frac{\Lambda_v}{\Lambda_\infty}$ met de viscositeit te vermenigvuldigen.

Men krijgt dan zeer abnormale waarden. Toen werd geprobeerd de dissociatiegraad te extrapoleeren met de empirische formule van KOHLRAUSCH: $\Lambda_v = \Lambda_\infty - \alpha \sqrt[3]{\eta}$

α is een constante en η is de concentratie.

Deze vergelijking voldeed niet. Daarom werd gezocht naar een ander verband tusschen Λ_v en η ; het bleek, dat de volgende vergelijking bij cytisinechloride voldeed:

$$\Lambda_v = \Lambda_\infty - \alpha \sqrt{\eta}$$

met behulp van deze vergelijking zijn de dissociatiegraden berekend voor de geconcentreerde oplossingen.

Gevonden werd:

Aequivalent { voor ongesplitst cytisinechloride — 33.9°
rotatie { voor het cytisine-ion — 17.7°.

Wij krijgen dan het volgend lijstje:

Verdunning V	Dissociatie- graad	Aequivalent rotatie waargenomen	Aequivalent rotatie berekend met — 33.9° en — 17.7°
1	45 %	— 27.2°	— 26.6°
2	54 „	— 25.2°	— 25.2°
4	61 „	— 23.8°	— 24.2°
10	69 „	— 22.6°	— 22.7°
20	72 „	— 22.3°	— 21.26°
40	78 „	— 22.0°	— 21.25°
80	80 „	— 22.0°	— 20.94°

In tegenstelling met NaCl heeft HCl grooten invloed op de rotatie van het cytisinechloride.

Zooals in een vorig hoofdstuk reeds is besproken gedraagt cytisine zich als een tweezurige base. Wel is waar is K_2 zeer klein $\pm 1 \times 10^{-14}$, maar wanneer men voldoende HCl toevoegt zal men wel volledigé vorming van het bizout kunnen krijgen. Nu blijkt uit de te beschrijven proeven, dat de aequivalent rotatie van het bi-ion veel kleiner is dan die van het mono-ion.

De verdere toevoeging van NaCl aan de HCl oplossing heeft hier vrij grooten invloed op de aequivalent rotatie, zoodat er verschil moet bestaan tusschen de aequivalent rotatie van de cytisine bi-ionen en het ongesplitste bi-chloride.

Rotatie van cytisinechloride + verschillende hoeveelheden HCl.

Concentratie cytisinechloride	Concentratie HCl	Tem- peratuur	Rotatie	Aequivalent rotatie
$\frac{1}{20}$ N	0 N	18°	— 2.23°	— 22.3°
$\frac{1}{20}$ N	0.05 N	"	— 2.15°	— 21.5°
$\frac{1}{20}$ N	0.1 N	"	— 2.13°	— 21.3°
$\frac{1}{20}$ N	0.25 N	"	— 2.03°	— 20.3°
$\frac{1}{20}$ N	0.4 N	"	— 1.82°	— 18.2°
$\frac{1}{20}$ N	0.5 N	"	— 1.72°	— 17.2°
$\frac{1}{20}$ N	0.6 N	"	— 1.65°	— 16.5°
$\frac{1}{20}$ N	1 N	"	— 1.35°	— 13.5°
$\frac{1}{20}$ N	2 N	"	— 1.08°	— 10.8°
$\frac{1}{20}$ N	4 N	"	— 1.02°	— 10.2°
$\frac{1}{20}$ N	6 N	"	— 1.04°	— 10.4°

Uit deze cijfers krijgt men den indruk, dat zelfs in 4 N HCl de hydrolyse nog niet volledig is teruggedrongen. Dit is niet juist, want door de toevoeging van HCl wordt behalve de hydrolyse ook de dissociatiegraad van het bi-chloride sterk verminderd. Om nu te weten bij welke HCl concentratie de hydrolyse volledig is teruggedrongen werd de rotatie van het cytisinechloride gemeten in mengsels van HCl en NaCl van verschillende verhouding.

Bij de volgende proeven is bij het HCl zooveel NaCl

gevoegd, dat het mengsel ongeveer dezelfde chloor-ionen concentratie heeft als 4 N HCl. De bijbehorende chloor-ionen concentraties van NaCl zijn afgeleid uit de tabellen van KOHLRAUSCH EN HOLBORN.

Rotatie van cytisinechloride in mengsels van HCl en NaCl.

Concentratie cytisine- chloride	Concen- tratie HCl	Concentratie NaCl	Temp.	Rotatie	Aequivalent rotatie
$\frac{1}{20}$ N	0.25 N	4.75 N	18°	— 1.30°	— 13°
$\frac{1}{20}$ N	0.5 N	4.5 N	"	— 1.15°	— 11.5°
$\frac{1}{20}$ N	0.6 N	4.4 N	"	— 1.06°	— 10.6°
$\frac{1}{20}$ N	0.75 N	4.25 N	"	— 1.02°	— 10.2°
$\frac{1}{20}$ N	1 N	4 N	"	— 0.98°	— 9.8°
$\frac{1}{20}$ N	4 N	0 N	"	— 1.02°	— 10.2°

Uit de cijfers blijkt bovendien dat:

10. De hydrolyse duidelijk merkbaar is als de HCl concentratie kleiner is dan 0.75 N en mogen wij uit deze proeven concludeeren, dat in 0.75 N HCl de hydrolyse practisch volledig is teruggedrongen. In overeenstemming hiermee is, dat eene oplossing van cytisinechloride in een mengsel van 0.75 N HCl en 4.25 N NaCl dezelfde aequivalent-rotatie heeft als eene oplossing van het zout in 4 N HCl.

Verder zijn nog proeven genomen waarbij de rotatie van $\frac{1}{20}$ N cytisinechloride is gemeten in mengsels van 0.75 N HCl met verschillende NaCl concentraties en één met 1 N HCl en NaCl.

Concentratie cytisinechl.	Concen- tratie HCl	Concen- tratie NaCl	Corres- pondeer- end met	Temperat.	Rotatie	Aequi- valent rotatie	Aequival. rotatie in corresp. hoeveelh. HCl
$\frac{1}{20}$ N	0.75 N	0.3 N	1 NHCl	18°	— 1.47°	— 14.7°	— 13.5°
$\frac{1}{20}$ N	0.75 N	1.6 N	2 NHCl	"	— 1.40°	— 14.0°	— 10.8°
$\frac{1}{20}$ N	0.75 N	2.9 N	3 NHCl	"	— 1.15°	— 11.5°	— 10.5°
$\frac{1}{20}$ N	0.75 N	4.25 N	1 NHCl	"	— 1.02°	— 10.2°	— 10.2°
$\frac{1}{20}$ N	1 N	1.3 N	2 NHCl	"	— 1.19°	— 11.9°	— 10.8°

In verband met de onzekerheid van de tweede dissociatie-constante van cytisine en de onbekendheid met den dissociatiegraad van cytisinebichloride kunnen wij uit bovenstaande cijfers niet met zekerheid de equivalent-rotatie van de cytisine bi-ionen en het ongesplitste bichloride berekenen. Wel kan men hier weer benaderingsregels toepassen, maar dan worden de afwijkingen tusschen de gevonden en berekende waarden zoo groot, dat de uitkomst geen bewijs meer is voor de juistheid van de veronderstelling, dat de equivalent-rotatie alleen afhankelijk is van den dissociatiegraad. In elk geval is het gedrag van de verschillende oplossingen ten opzichte van gepolariseerd licht kwalitatief gereedelijk te verklaren.

HOOFDSTUK IV.

Bij mijn onderzoek in 1900¹⁾ was een zeer opvallende eigenschap van cytisine gebleken bij de bepaling van zijn optische activiteit in verschillende oplosmiddelen en bij verschillende concentraties. Terwijl in methylalcohol, aethylalcohol en chloroform bij stijgende concentratie de specifieke rotatie geleidelijk afneemt, vertoonen de oplossingen in water een maximum in de absolute waarde der specifieke rotatie, dat gelegen is bij een concentratie²⁾ $c = 20$. Dit verschijnsel is thans opnieuw onderzocht en bevestigd geworden (zie hierna).

Daar een dergelijk verschijnsel bij oplossingen van nicotine in water, waar n.l. volgens PRIBRAM en GLÜCKSMANN³⁾ zich een knik voordoet in de curve der specifieke rotaties, door hen verklaard is door eene verbinding van nicotine met water ($\text{Nic. } 4 \text{ H}_2\text{O}$) aan te nemen, is bij cytisine ook nagegaan of het optreden eener verbinding hier waarschijnlijk gemaakt kan worden en dan leiden kan tot eene verklaring van bovengenoemd maximum.

Hiertoe zijn in de eerste plaats eenige physische eigen-

1) Arch. d. Pharm. 238, 477—486; Tijds. Ph. Ch. Tox. 12, 161—173.

2) De concentratie uitgedrukt als c beteekent die in gr. opgelost tot 100 ccm. Voor gr. op 100 gr. wordt de letter p gebruikt en voor ccm. op 100 ccm. de letter v .

3) PRIBRAM en GLÜCKSMANN, 1897, *Monatshefte f. Chem.*, 18, 303—327 en 510—526. Zie ook JAPHCOTT, 1919, *J. Chem. Soc.* 115, 104—108.

schappen van mengsels van cytosine en water aan den deviatieregel ¹⁾ getoetst.

1. DE DICHTHEID.

De verzadigde oplossing bij 16° van cytosine in water (zie RAUWERDA l.c.) 1:1.28 bevat bijna 50 gr. cytosine per 100 ccm. Bij 20° bleek eene oplossing van nauwkeurig 50 gr. cytosine tot 100 ccm. nog niet geheel verzadigd en kon dus van deze oplossing uitgaande als hoogste concentratie en afdalende tot lagere concentraties het soortelijk gewicht vastgesteld worden. Van de sterkere oplossingen, n.l. vanaf $c = 50$ tot 10 geschiedde dit met voldoende nauwkeurigheid met de pipet van EYKMAN ²⁾; deze vereischt slechts weinig materiaal. Van de verdunderde oplossingen vanaf $c = 1$ en lager, waarvan het noodig was het soortgewicht tot op de 5e decimaal nauwkeurig te kennen, geschiedde de bepaling met een picnometer naar JOHNSTON-ADAMS ³⁾ van ongeveer 90 ccm.

Uit de gevonden s. g. en dat van het oplosmiddel bij dezelfde temperatuur, is het soort. vol. resp. het soort. gew. van de opgeloste cytosine berekend.

¹⁾ Zie hierover een opstel van SCHOORL, dat binnenkort in het Recueil verschijnt.

²⁾ *Rec. Trav. chim.*, 13, 1894, 24.

³⁾ *J. Amer. Chem. Soc.*, 34, 1912, 563—584.

De uitkomsten zijn in de volgende tabel vereenigd.

c %	d $\frac{20}{4}$	s. vol $\frac{20}{4}$ cytisine in de oplossing	s. gew. $\frac{20}{4}$ cytisine in de oplossing
50	1.1117	0.774	1.29
37.5	1.0829	0.774	1.29
25	1.0547	0.775	1.29
10	1.0209	0.774	1.29
1	1.00035	0.789	1.27
0.5	0.99933	0.781	1.28
0.25	0.99873	0.801	1.25
0.125	0.99850	0.785	1.27
0.062 ⁵	0.99836	0.793	1.26
0.031 ²	0.99829	0.809	1.24
0 (water)	0.99823		

Bij grafische voorstelling blijkt, dat het soort. gewicht der oplossing, betrokken op procenten c een vrij wel rechte curve vormt, zooals het geval van normale menging vereischt, zoodat van eene contractie bij een vorming van een eventueele verbinding weinig spraken kan zijn. Dit blijkt op andere wijze uit het soort. volume, resp. het soort. gewicht, dat de cytisine in de oplossing inneemt.

Berekend voor verschillende concentraties, blijkt dit vrij wel gelijk behoudens eene weinig uitgesproken daling van het soort. gew. voor zeer kleine concentraties, die evenwel te gering is om tot contractie door de vorming eener verbinding te besluiten. Bovendien moet de daling bij de beide laatste concentraties onzeker geacht worden, door een fout

in het soort. gew. der oplossing in den 5de decimaal daar reeds aanzienlijke invloed verkrijgt.

Als gemiddeld soort. vol. van cytosine in oplossing in water mag 0.78 en als soort. gew. 1.28 aangenomen worden.

Dit is niet geheel gelijk aan de uitkomsten die men in andere oplosmiddelen verkrijgt.

In isobutylalkohol werd gevonden:

c	$d_{\frac{20}{4}}$	s. vol. $\frac{20}{4}$ der cytosine in opl.	s. gew. $\frac{20}{4}$ der cytosine in opl.
9.368	0.8456	0.7716	1.2960
0	0.8105		

In chloroform (alkoholhoudend) werd gevonden:

9.711	1.4665	0.7560	1.3227.
0	1.4779		

2. HET LICHTREMMEND VERMOGEN ¹⁾).

Van de oplossingen in water in afdalende concentraties vanaf $c = 50$, is de brekingsindex voor natriumlicht bij 20° gemeten met een refractometer volgens Pulfrich (Zeiss Neukonstruktion) terwijl deze meting vanaf 0.25 % tot zeer kleine concentraties voortgezet kon worden met den interferometer.

De uitkomsten zijn in de volgende tabel vereenigd:

¹⁾ Zie SCHOORL, Julinumner van Rec. trav. chim. 1920.

c %	v %	n_D^{20}	$n_D^{20} - 1$ voor opgel. cytisine	$n_D^{20} - 1$ graf. glad- geschaafd
50	39	1.44978	0.632	0.632
37.5	29.2	1.42012	0.631	0.631
25	19.5	1.39080	0.629	0.629
10	7.8	1.35580	0.625	0.625
5	3.9	1.34443	0.626	0.620
2	1.56	1.33756	0.625	0.615
1	0.78	1.33528	0.625	0.612
0.5	0.39	1.33408	0.610	0.610
0.25	0.195	1.333524	0.601	0.601
0.125	0.097 ⁵	255	0.594	0.594
0.0625	0.049	1225	0.583	0.583
0.0312	0.024	558	0.565	0.565
0.0156	0.012	281	0.567	
0.0078	0.006	146	0.577	
0.0039	0.003	80	0.601	
0 (water)		1.33309		

De concentraties in procenten c zijn met behulp van het gemiddeld soort. volume 0.78 voor cytisine omgerekend op procenten v. Vervolgens zijn uit deze gegevens en de soort. gewichten der oplossingen de waarden voor het lichtremmend vermogen $n - 1$ voor de opgeloste (vloeibare) cytisine berekend met de formule van BIOT en ARAGO.

Daar de uitkomsten der berekening bij kleine concentraties zeer gevoelig worden voor een kleine fout in de brekingsindex der oplossing en deze tot 0.5 % gemeten is met den Pulfrich-refractometer en dus slechts betrouwbaar is tot op enkele eenheden van den 5den decimaal, zijn de

verkregen uitkomsten voor de $n - 1$ van de cytisine in een grafiek geteekend en tot een vloeiende curve gebracht.

Evenzeer geldt dit voor de interferometrische waarnemingen, waar bij zeer geringe concentraties een onzekerheid in den zevenden decimaal invloed heeft op de uitkomst.

Het lichttremmend vermogen vertoont dus in het algemeen een duidelijke daling voor kleinere concentraties van de oplossing. Het abnormale beloop aan het einde der reeks, waar bij concentraties beneden $c = 0.03$, d.i. $1\frac{1}{2}$ millimolair, de $n - 1$ voor cytisine weer stijgt, doet sterk denken aan een dergelijke abnormaliteit in het spec. volumen der opgeloste stof bij zeer kleine concentraties (nl. vanaf $\pm \frac{1}{2}$ molair) waargenomen door KOHLRAUSCH en HALLWACHS (1893—1895)¹⁾. Een dergelijke abnormale daling van het spec. volume zou de oorzaak kunnen zijn van de hier waargenomen abnormale stijging van $n - 1$.

Om uit het beloop van het lichttremmend vermogen betrokken op procenten v , de betreffende deviatiecurve te kunnen afleiden, waaruit de samenstelling van een eventueel hydraat ware op te maken, moest ook voor $v = 100$, d.i. voor vloeibare cytisine van 20° de brekingsindex bekend zijn.

Daar deze niet rechtstreeks kan bepaald worden hebben wij deze trachten af te leiden uit die van oplossingen van cytisine in vermoedelijk indifferente oplosmiddelen, waarvoor isobutylalkohol en chloroform zijn gekozen. Dezelfde oplossingen als die waarvan het soort. gewicht is bepaald (zie bl. 45) zijn hiervoor gebruikt.

¹⁾ *Wied. Ann.* 50, 118—126; 53, 14—42; 56, 185—200.

	c %	v %	n_D^{20}	$n_D^{20} - 1$ voor opgeloste cytisine	$\frac{n_D^{20} - 1}{d}$ v. opgeloste cytisine
In isobutylalkohol	9.368	7.23	1.41317	0.6453	0.498
	0	0	1.39508		
In chloroform	9.711	7.342	1.46105	0.6682	0.505
	0	0	1.44464		
In water	50	39	1.44978	0.632	0.489
	0	0	1.33300		

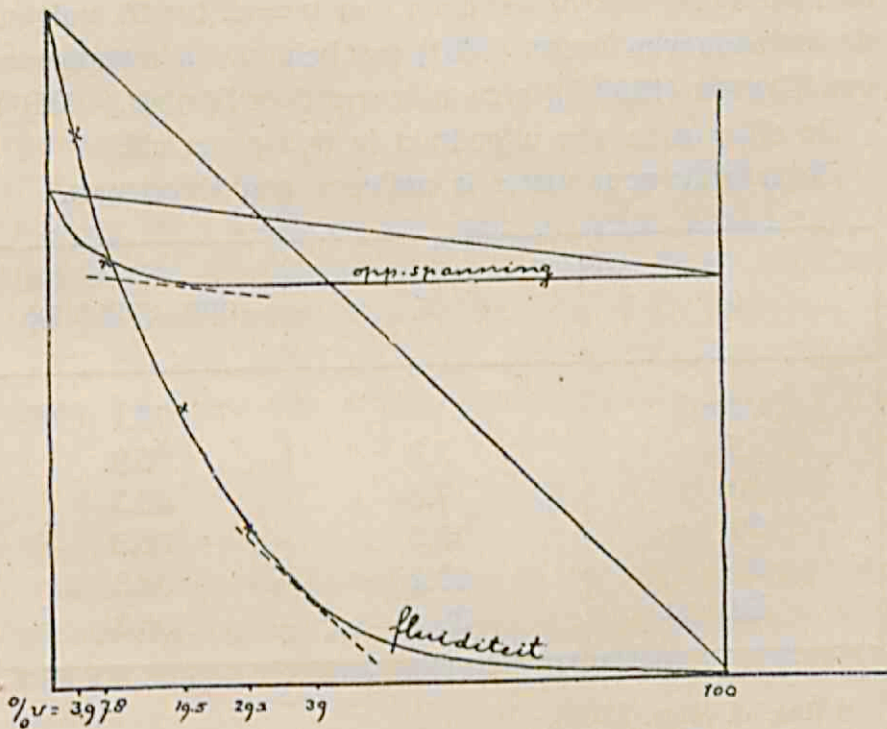
Blijkbaar is er dus geen overeenstemming in uitkomsten voor cytisine in deze beide oplosmiddelen, zoodat vermoedelijk ook hier verbindingen van cytisine met het oplosmiddel in het spel zijn.

Aangezien dus niet is uit te maken welke $n - 1$ voor de vloeibare cytisine bij $v = 100$ in rekening moet worden gebracht, is de diviatiecurve voor het lichttremmend vermogen niet met zekerheid op te maken, zoodat enkel uit het verloop met de concentratie kan worden besloten dat een hydraat in de oplossing aanwezig is, maar de samenstelling daarvan niet kan worden aangegeven.

3. DE VISCOSITEIT.

Met behulp van den Ostwald'schen viscosimeter is van een reeks oplossingen in water van concentraties tusschen $c = 5$ en 50, de relatieve viscositeit ten opzichte van water gemeten bij 20° . Deze is omgerekend op de reciproke waarde of fluiditeit en aangenomen dat deze voor de oplossing van $v = 100$ (vloeibaar cytisine) tot nul nadert.

c	v	Viscositeit	Fluiditeit	Deviatie der fluiditeit van de normale mengcurve
0	0	1	1	
5	3.9	1.238	0.807	0.154
10	7.8	1.610	0.621	0.301
25	19.5	2.468	0.404	0.400
37.5	29.2	4.42	0.226	0.482
50	39.0	8.66	0.115	0.495
	(45.0)			0.975
	(100)		(0)	



Wanneer men dan de deviaties van de normale meng-curve berekent en die voor hogere concentraties dan $v = 39$ uit de curve door extrapolatie bepaalt, dan blijkt het maximum van deviatie vrijwel te liggen bij $v = 40$, d.i. bij eene verhouding van $40 \times 1.28 = 51.2$ g. cytosine op 60 g. water of eene moleculaire verhouding van 1 cytosine: 8 H_2O . Het bestaan van dit hydraat in de oplossing in water wordt dus door de fluiditeitscurve waarschijnlijk gemaakt.

4. DE OPPERVLAKTE-SPANNING.

Deze werd bij een temperatuur van 16° gemeten aan dezelfde serie van oplossingen aan $v = 5$ tot 50 volgens de methode van SIMON (1851) met behulp van het apparaat van CANTOR (1902)¹⁾, gemodificeerd door FEVSTEL (1905)²⁾.

De uitkomsten zijn uitgedrukt in dynes per cm.

De waarde voor water is ontleend aan VOLCKMAN.

c	v	opp. spanning
(water)		73.1
5	3.9	65.9
10	7.8	63.3
25	19.5	58.3
$37\frac{1}{2}$	29.2	58.3
50	39	58.2

¹⁾ *Ann. d. Phys.* 7, 698.

²⁾ *Ann. d. Phys.* 16, 61—92.

Wanneer men op dezelfde wijze als bij de fluiditeit de deviatie van de normale mengcurve hier zou afleiden, dan zou men tot een geheel ander hydraat, n.l. ongeveer gelegen bij een concentratie van $v = 19.5$ moeten besluiten (zie de grafiek).

Dat zulks vermoedelijk niet geoorloofd is, blijkt uit het feit dat de oppervlakte-spanning boven de concentratie van $c = 25$ practisch constant blijft. In het kader van de voorstelling van W. OSTWALD ¹⁾ zou dit er dan op wijzen dat bij deze concentratie de ophooping van cytisine-moleculen in het oppervlak zijne grenswaarde bereikt heeft.

Uit bovengenoemde physische eigenschappen van oplossingen van cytisine in water, wordt enkel door het lichtremmend vermogen en door de viscositeit het bestaan van een of meer hydraten in die oplossingen waarschijnlijk gemaakt.

Ten einde empirisch na te gaan of mogelijk zulk een hydraat tot kristallisatie is te brengen werd 190 mg. zuivere (uit aceton omgekristalliseerde) cytisine naast eene verzadigde keukenzout-oplossing (rel. d.d. 0.75) geplaatst.

Bij het ter perse gaan van dit proefschrift waren nog geen kristallen van een hydraat gevormd (zie ook bl. 7).

5. DE ROTATIE.

Komen wij thans terug op de optische activiteit van cytisine-oplossingen ten opzichte van gepolariseerd licht, dan zal blijken dat eene mogelijke verklaring der beschreven

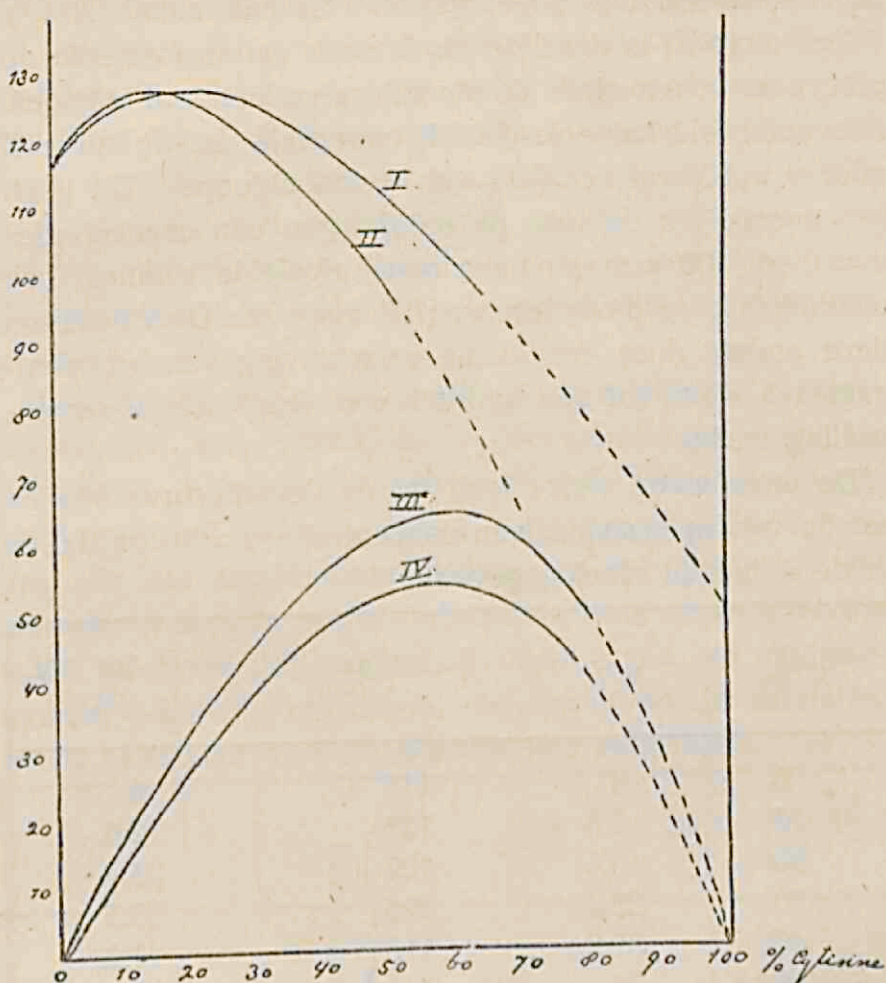
¹⁾ W. OSTWALD, Grundriss, 1009, bl. 552—553.

bijzonderheid (zie bl. 42) gezocht kan worden in het bestaan van een hydraat in de oplossingen in water.

Aan verschillende oplossingen, uiteenlopende in concentratie van $c = 1$ tot 50, is thans bij verschillende temperaturen de rotatie nagegaan en gevonden.

c	t	buis- lengte in cm.	Rotatie	$-\alpha_D^t$	$-\alpha_D^{12}$	Temp. coeff. van α_D
1	18°	20	— 2.34	117	117	0.31
	25°	20	— 2.34	117		
5	16°	10	— 6.12	122.4	122	
	21°	10	— 6.12	122.4		
20	8.5°	10	— 25.65	128.2	127	0.32
	27.5°	10	— 24.30	121.5		
25	9.5°	10	— 32.00	128.0	127	0.47
	33°	10	— 30.10	120.4		
37.5	9.5°	5	— 22.85	121.9	120.8	
	28.5°	5	— 21.20	113.1		
50	10°	5	— 28.02	112.1	111.2	0.48
	24°	5	— 36.35	105.4		

De invloed der temperatuur op de rotatie neemt dus bij stijgende concentratie aanmerkelijk toe. De thans gevonden waarden voor α_D^{12} liggen met de vroeger (1900, RAUWERDA l. c.) gevondene op een en dezelfde vloeiende curve (I, fig. bl. 53). Wanneer deze geëxtrapoleerd wordt naar hogere concentraties van cytisine zou die bij $c = 100$ op een α_D^{12} van ongeveer 50 uitlopende en daar met de vroeger (1900) van oplossingen in methylalkohol, aethylalkohol en in chlo-roform gevonden waarden, ongeveer in hetzelfde punt



In deze figuur is I de curve der spec. rotaties van cytosine in waterige oplossingen bij 12° voor $\% c$ van 0 tot 100; II is dezelfde voor $\% v = 0$ tot 78. De curve III is het beloop der rotaties bij 12° voor waterige oplossingen van cytosine van $\% v = 0$ tot 100; tevens is zij de deviatiecurve. De curve IV is hetzelfde voor oplossingen bij 20° in eene chloorcalciumoplossing van 40 $\%$.

samenkomen, hetgeen zeggen wil, dat bij uitschakeling aan den invloed van het oplosmiddel cytosine dezelfde rotatie

zou hebben en wel ongeveer 50° bij een dichtheid 1¹⁾.

De curve II is dezelfde als I, maar getransformeerd op procenten v , ten einde de deviatiecurve hieruit af te leiden. Eenvoudigheidshalve is daarbij ondersteld dat de curve II voor $v=100$ op een $[\alpha]_D^{12}$ van 0 zou uitloopen. Dit geeft het gemak dat de voor de oplossingen van concentraties $v=0$ tot 100 waargenomen resp. afgeleide rotaties, ook onmiddellijk de deviatiecurve (III) aangeven. Overigens zou deze anders door een kleine verschuiving van het maximum ten slotte tot een hydraat van iets andere samenstelling leiden.

De omrekening welke leidt tot de deviatiecurve van de rotatie van oplossingen van concentratie $v=0$ tot 100, is in de volgende tabel gegeven:

$c\%$	$v\%$	$-\alpha_D^{12}$	$-\alpha^{12}$ der opl. in dM.
0	0	116	0
10	7.8	125	12.5
20	15.6	127	25.4
30	23.4	125	37.5
40	31.2	118	47.2
50	39	111	55.5
60	46.8	101	60.6
70	54.6	91	63.7
80	62.4	80	64.0
90	70.2	66	59.4
100	78	50	50.0

Men komt dan tot een deviatiecurve voor de rotatie

1) Zie LANDOLT, Optisches Drehungsvermögen 1898 (169—171).

betrokken op volumprocenten, welke een duidelijk maximum bij ongeveer 60 % vertoont, welke samenstelling met een hydraat van 1 mol. cytosine met 5 of 6 moleculen water zou overeenkomen. Enkel door aan te nemen, dat zulk een hydraat bestaat en dat dit een hogere specifieke rotatie bezit dan de niet gehydrateerde cytosine, komt men dan tot een deviatiecurve als III en dus tot een beloop van de specifieke rotatie als II en I, waarin zich een maximum vertoont.

Ter controle van deze opvatting is de rotatie van cytosine-oplossingen van verschillende concentratie in eene 40-procentige oplossing van calciumchloride gemeten. Aangezien door het calciumchloride water wordt gebonden en dus een der dissociatieproducten van het cytosinehydraat aan het evenwicht wordt onttrokken, is te verwachten dat is de calciumchloride-oplossing minder van het cytosinehydraat aanwezig zal zijn en dat dus de rotatie zal dalen. Dit is inderdaad door de waarneming bevestigd.

c	v	$-\alpha_D^{20}$	$-\alpha^{20}$ der opl. 1 d.M.
0	0		0
5	3.9	105	5.25
10	7.8	107.7	10.77
20	15.6	107.5	21.50
30	23.4	105.6	31.70
40	31.2	101.2	40.48
50	39	95	42.50
60	46.8	86	51.60
70	54.6	77	53.80
80	62.4	66	52.80
90	70.2	54	48.60
100	78	42	42.—

waargenomen

geextrapoleerd

De waargenomen $[\alpha]_D^{20}$ is voor concentraties boven $c = 40$ geëxtrapoleerd naar de evenals boven bij de oplossingen in water aangenomen $[\alpha]_D^{20} = 0$ voor $v = 100$. Men komt dan tot een maximum in de curve der rotaties van 54° bij ongeveer $v = 58$ terwijl die voor dezelfde temperatuur (20°) in water zou zijn 62° bij $v = 60$, zooals in curve IV (vergelijk curve III) is voorgesteld.

Evenzoo is kunnen aangetoond worden dat de toevoeging van glycerine aan waterige oplossingen van cytisine de rotatie doet dalen, hetgeen aan dezelfde oorzaak (wateronttrekking) moet worden toegeschreven. Zoo werd gevonden.

c	Concentratie der glycerine	$- [\alpha]_D^{18}$	$- [\alpha]_D$ in water bij dezelfde temperatuur
30	90 %	97	124
15	45 "	117	126
7.5	45 "	113	125
3.75	45 "	111	122
1.875	45 "	111	119

Ten slotte is het plausibel dat ook de vermindering der rotatie door temperatuursverhooging op rekening gesteld moet worden van de verder gaande dissociatie van het hydraat. Dienovereenkomstig is de temperatuurcoëfficiënt ook het grootst bij de sterkere oplossingen van $c = 37.5$ en 50 en veel kleiner bij verdundere oplossingen (zie tabel bl. 52), omdat in de eerstgenoemde het hydraat meer op den voorgrond treedt.

OVERZICHT DER RESULTATEN.

1. De cytisine was na destillatie in vacuo en daaropvolgende omkristallisatie uit absoluten alkohol en aceton volkomen zuiver te verkrijgen.
2. Cytisine kan als éénzुरige base getitreerd worden met dimethylgeel als indicator.
3. Het cytisinesulfaat kristalliseert met $8\frac{1}{2}$ moleculen kristalwater en is stabiel naast vervloeiend Na Cl.
4. De grootte van de eerste dissociatieconstante van cytisine is 6.4×10^{-7} , ze werd gevonden als gemiddelde uit:
 - 1°. de hydrolyse van het cytisinechloride.
 - 2°. de H-ionen-concentratie van cytisine + cytisinechloride.
 - 3°. het geleidingsvermogen van cytisineoplossingen.
5. De orde van de grootte van K_2 is 10^{-14} .
6. Voor de aequivalent-rotatie van het codeine-ion werd gevonden:

de waarde van -84° uit metingen met codeinechloride.
„ „ „ -85° „ „ „ codeinenitraat.
voor de aequivalent-rotatie van:
het ongesplitste codeinechloride -67° .
„ „ „ codeinenitraat -68° .
7. De aequivalent-rotatie bedraagt:

van het cytisine-ion -17.7° .
van het ongesplitste cytisinechloride -33.9° .

8. De aequivalent-rotatie van het cytosinebichloride is grooter dan die van het cytosinemonochloride.
Quantitatief kon die van het cytosine-bi-ion en van het ongesplitste cytosinebichloride niet met zekerheid worden vastgesteld.
9. Het maximum in de specifieke rotatie van waterige oplossingen van cytosine afgeleid uit de deviatiecurve, komt overeen met een hydraat van de samenstelling 1 mol. cytosine met 5 of 6 mol. H_2O .
Ook het maximum in de fluiditeitscurve wijst op een hydraat.
Daarentegen kon tot hydraatvorming niet worden besloten uit het beloop van de curve voor het soort. volume en het lichttrekkend vermogen.

STELLINGEN

I

Het bereiden van cytisine uit de zaden van den *Cytisus Laburnum*, dient te geschieden door uittrekken met alcohol en niet met water.

II

De regel van OUDEMANS, die zegt, dat verschillende zouten van een optisch actieve base met inactieve zuren bij gelijke concentratie dezelfde molecuulair-rotatie bezitten, evenals dit omgekeerd zou gelden voor een actief zuur met verschillende inactieve basen, is niet juist.

Lieb. Ann. 209, 1881, 38.

Rec. Trav. Chim. Pays Bas. 4, 1885, 166.

III

Cytisine is in waterige oplossing gehydrateerd.

IV

De Pharmacopee Ed. IV diende eene bepaling op te nemen betreffende het methylalkoholgehalte van Solutio Formaldehydi.

V

In de plaats van de door de Pharmacopee Ed IV opgenomen permanganaatproef bij Bolus alba ware het beter, dit preparaat te beoordeelen door een adsorptie- en plasticiteitsproef.

VI

De bewering van PARTHEIL, dat het cytisinesulfaat slechts één molecule kristalwater bevat is onjuist.

Archiv. d. Pharm. 230, 1892, 467,

VII

De portretteerende beschrijving der simplicia aangegeven door MOLL, is in de Pharmacopee zeer op haar plaats.

Pharm. Weekbl. 42, 1916, 1401.

VIII

De bewering, dat Aqua Laurocerasi onvereinigbaar is met Solutio Ammoniae Spirituosa anisata blijkt in de practijk niet juist te zijn.

Pharmacotherapeutisch Vademecum, 1913, 58.

Formularium Medicamentorum Nederlandicum, pag. 14.

IX

Het zwavelzuur, door de Pharmacopee Ed IV aangegeven voor de reactie op strophantine in zaad en tinctuur, dient te worden vervangen door zwavelzuur van 75 %.

Diss. J. Blomberg, 1918.

X

Het getal BIALON—DROOP RICHMOND geeft geen zekerheid voor de deugdelijkheid van samenstelling der melk.

Diss. A. C. Pliester, 1919.

Schoorl, Pharm. Weekbl. 51, 1918, 1661.

XI

Het zou van groot belang zijn, dat de Pharmacopee de bereiding door percolatie van sterk werkende tincturen niet verplicht stelde.

v. d. Wielen, Pharm. Weekbl. 15, 1906, 394.

Ber. d. D. Pharm. Gesellsch. 3, 1920, 210.

XII

De bewering van BRUHNS, dat een oplossing van $\frac{1}{10}$ N-kaliumpermanganaat alleen gedurende de eerste dagen na de bereiding verandert, is onjuist.
