



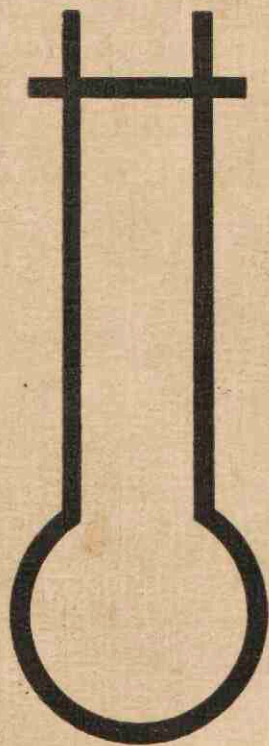
Over muscarine : onderzoek naar de structuur door synthese

<https://hdl.handle.net/1874/321611>



OVER
MUSCARINE

ONDERZOEK NAAR DE STRUCTUUR
DOOR SYNTHESE



H. VELDSTRA

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

A-7m-192-1931

gpc 5

OVER MUSCARINE

ONDERZOEK NAAR DE STRUCTUUR DOOR SYNTHESE

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DE
GRAAD VAN DOCTOR IN DE WIS- EN
NATUURKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT
TE UTRECHT OP GEZAG VAN DE RECTOR
MAGNIFICUS DR. C. W. VOLLGRAFF, HOOG-
LERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN
WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DE
SENAAT DER UNIVERSITEIT TE VERDEDIGEN
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER WIS- EN NATUURKUNDE OP MAANDAG
4 NOVEMBER 1935, DES NAMIDDAGS TE
VIER UUR DOOR

HAAYE VELDSTRA

GEBOREN TE AKKRUM

UITGEVERIJ CONTACT - AMSTERDAM

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN MIJN OUDERS

Bij het afsluiten van mijn studie aan de Utrechtse Universiteit, wil ik U, Hoogleraren en Docenten in de Faculteit der Wis- en Natuurkunde, hartelijk dank zeggen voor hetgeen Gij tot mijn wetenschappelijke vorming hebt bijgedragen.

Hooggeleerde Kögl, Hooggeachte Promotor, U geldt dit wel in de eerste plaats, daar Gij mij door een assistentschap in staat hebt gesteld dit proefschrift onder Uw leiding te bewerken, waarbij Uw ervaring en ideeën-rijkdom mij tot grote steun zijn geweest.

Hooggeleerde Cohen, Hooggeleerde Kruyt, ik zal het als een voorrecht blijven beschouwen, dat juist Gij mijn belangstelling voor de fysische chemie en voor de kolloïd-chemie hebt gewekt.

Hooggeleerde Bijlsma, het is wel een buitengewoon genoegen op Uw laboratorium als gast te vertoeven; dat Gij mij in staat hebt gesteld deze ervaring op te doen, waardeer ik in hoge mate. Daarbij ben ik U, Zeergeleerde Le Heux en Zeergeleerde van Dorssen, erkentelijk voor de wijze waarop Gij mij in de geheimen van een onderdeel der pharmacologische techniek hebt ingewijd.

Tenslotte dank ik mijn collega's, de vlottende bevolking van zaal 16 en het personeel van het Organisch Chemisch en van het Pharmacologisch Laboratorium voor de in velerlei opzicht verleende medewerking.

INHOUD

Hoofdstuk I GESCHIEDENIS VAN HET CHEMISCH ONDERZOEK OVER GIFTEN VAN DE VLIEGENZWAM.

1. Tot het verschijnen van de verhandeling van O. Schmiedeberg en R. Koppe (1869).
2. Van 1869 tot 1931.
3. Het onderzoek van F. Kögl, H. Duisberg en H. Erxleben.

Hoofdstuk II THEORETISCH GEDEELTE.

1. Proeven tot synthese van de quaternaire (trimethyl-)ammoniumbase van α -amino- β -oxy-n-valeeraldehyd.
 - A. De reactie van propionaldehyd met metallisch natrium in absolute aether.
 - B. Omzettingen van α -chloor- β -oxy-valeriaanzuur met aminen.
 - C. Omzettingen met broom-malondialdehyd.
 - D. De structuur van parasorbinezuur.
 - E. Synthese van de quaternaire (trimethyl-)ammoniumbase van α -amino- β -oxy-butylaldehyd.
 - F. Synthese van de quaternaire (trimethyl-)ammoniumbase van α -amino- β -oxy-n-valeeraldehyd.

2. Pharmacologisch onderzoek der synthetische producten uit 1. E en 1. F.
3. Vergelijking van het natuurlijke muscarine en de synthetische producten langs chemische weg.
4. Proeven tot synthese van de quaternaire (trimethyl)-ammoniumbase van α -oxy- β -amino-n-valeeraldehyd.
 - A. Proeven tot synthese van α -oxido-butyraldehyd en α -oxido-valeeraldehyd.
 - B. Synthese van de quaternaire (trimethyl)-ammoniumbase van α -oxy- β -amino-butyraldehyd.
 - C. Synthese van de quaternaire (trimethyl)-ammoniumbase van α -oxy- β -amino-n-valeeraldehyd.
5. Pharmacologisch onderzoek der synthetische producten uit 4. B en 4 C.
6. Overzicht en conclusies.

Hoofdstuk III EXPERIMENTEEL GEDEELTE.

Hoofdstuk IV LITERATUUR.

1. Historisch overzicht.
 2. Experimenteel gedeelte.
-

HOOFDSTUK I

GESCHIEDENIS VAN HET CHEMISCH ONDERZOEK OVER GIFTEN VAN DE VLIEGENZWAM

De belangstelling voor de giftigheid van paddestoelen dateert al van zeer vroege tijden. Deze belangstelling was van tweeërlei aard, enerzijds was zij namelijk het gevolg van het veelvuldig gebruik dat er van de paddestoelen werd gemaakt als lekkernij en als voedingsmiddel, anderzijds was zij van minder onschuldige aard. Aangaande het eerste zegt E. S. FAUST in Heffter's Handbuch der Pharmakologie:

„Die gastronomische und somit auch die toxikologische Geschichte der essbaren und der giftigen Pilze reicht bis in das Altertum zurück. Bereits die Babylonier und nach ihnen die alten Römer bedienten sich der Pilze, nicht nur als Lekkerbissen für den verwöhnten Gaumen der Reichen (Amanita Caesarea verdankt angeblich ihren Beinamen ihrer Beliebtheit bei den römischen Kaisern) sondern auch als Nahrungsmittel der Armen. So war es dann auch sozusagen unvermeidlich, dass sich schon damals Vergiftungen durch Pilze an Menschen ereigneten.“

Wat de vliegenschwam aangaat, schijnt veelvuldig verwisseling juist met die keizerzwam te zijn voorgekomen (ook nu nog wijst de Franse nomenclatuur daarop: Fausse oronge voor vliegenschwam en Oronge vraie voor keizerzwam).

Zowel deze onopzettelijke alsook de opzettelijke vergiftigingsgevallen vindt men al vanaf 500 j. v. Chr. in de literatuur vermeld; ze zijn zeer volledig samengevat in het nog te noemen boek van PAULET en in de aan het einde van dit hoofdstuk aangehaalde werken.

In de oudheid achtte men lange tijd de paddestoelen algemeen gevaarlijk, het latijnse fungus duidt daarop (funus: dood; ago: voeren, drijven). Met betrekking tot de giftwerking heerste vooral de voorstelling, dat die veroorzaakt werd door de nabijheid van „bedorven” plaatsen, zo zouden bv. zeer gevaarlijk zijn de soorten, welke groeiden bij de verblijfplaatsen van giftslangen.

Tot ongeveer 1800 bestonden de studies over de paddestoelen, naast de beschrijving der vergiftigingsgevallen echter bijna uitsluitend in uitbreiding van de botanische kennis dezer planten. Daar een behoorlijke soortbeschrijving en verder gedetailleerde nomenclatuur ook pas van die tijd dateren, is het moeilijk daarvóór met betrekking tot een bepaalde paddestoel, dus voor ons geval de vliegenzwam, specifieke opgaven te vinden.

Een der oudste bekende gegevens is van VALERIUS CORDUS (1540), die van een soort vermelding maakte, welke, naar hij zei, in Duitschland voor een eigenaardig doel gebruikt werd: in melk fijngemaakt, doodde men er vliegen mee, vandaar de naam vliegenzwam (vgl. ook: *Amanita muscaria*, amanita is afgeleid van Amanos, een berg in Cilicië, waarop men veel paddestoelen vond; musca = vlieg). Het muscarine is echter niet het vliegensgift, daar gedroogde vliegenzwammen, welke het muscarine nog bevatten, voor vliegen ongevaarlijk zijn.

Voor het onderzoek van de paddestoelen in het algemeen betekende de verschijning van J. C. PAULET's *Traité des Champignons* in 1793 in zoverre een mijlpaal, dat daarin voor het eerst dierproeven werden beschreven, welke dienden ter bestudering van de giftwerking. Al spoedig daarna werd het onderzoek toen ook van chemische zijde aangevat. Wij zullen alleen de op de vliegenzwam betrekking hebbende publicaties nader beschouwen. De oudste is van SCHRADER (1811), die meende dat het gift de roodgekleurde stof was, welke men met water en waterige alcohol uit de vliegenzwam kon extraheren. Deze stof zou voor vogels dodelijk zijn, terwijl de uitgetrokken en ontkleurde paddestoel in dat opzicht geen werking meer bezat.

VAUQUELIN (1813) vermoedde daarentegen, dat het gift in de vetachtige substantie van de paddestoel te vinden was.

Dieper ging J. B. LETELLIER (1826) in zijn dissertatie op het vraagstuk in. Dit eerste systematische onderzoek voerde hem tot

de conclusie dat de giftige paddestoelen twee giftige bestanddeelen zouden bevatten en wel een „scherp” bestanddeel, hetwelk bij drogen of door koken van de oplossing en eveneens door maceratie in alcohol of verdunde zuren en basen gemakkelijk werd ontleed, en daarnaast het eigenlijke gift, hetwelk in alle bovengenoemde gevallen bestendig bleek te zijn. Het werd door loodacetaat niet neergeslagen, was oplosbaar in water, echter niet in aether en kon niet kristallijn worden verkregen. Daardoor was het ook niet vrij van kleurstoffen en van natrium- en kaliumzouten. Dit gift zou in *Amanita muscaria*, *A. phalloides* en *A. vernus* voorkomen. LETELLIER stelde daarom de naam Amanitine voor. Vele jaren later (1867) zette hij dit werk voort in samenwerking met SPENEUX, speciaal bij de *A. phalloïdes*. Zij kwamen daarbij in hoofdzaak tot een zelfde resultaat; met name legden zij er de nadruk op ook daar naast het „scherpe” bestanddeel een met amanitine identiek gift gevonden te hebben, dat als narkotisch werd aangeduid. Uit de nu uitvoeriger weergegeven methode van opwerken blijkt dat in LETELLIER's ruwe extract van de vliegenzwam het muscarine aanwezig moet zijn geweest. APOIGER (1851) had reeds daarvóór gemeend een „opvallend” giftig zuur in de vliegenzwam gevonden te hebben; uit een later onderzoek van hemzelf (1853) viel af te leiden, dat dit barnsteen-zuur was geweest, waarop door TH. HUSEMANN (1862) en J. A. KAISER (1862) werd gewezen. Verder zou APOIGER naast dat zuur een vluchtige base aangetoond hebben, welke echter niet giftig was. Dit klopt niet met de resultaten van LETELLIER en SPENEUX, noch met de nog te noemen onderzoeken van KAISER en van SCHMIEDEBERG, die geen vluchtige base vonden. SCHMIEDEBERG veronderstelde dat het een ontledingsproduct was geweest, daar voor de bereiding een neerslag met kalk of bariet werd gedestilleerd. Ook KUSSMAUL en BORINTRÄGER (1857) schreven de giftige eigenschappen van de vliegenzwam aan een zuur toe, dat zij door waterdampdestillatie verkregen. J. A. KAISER (1862) schreef een dissertatie over de vliegenzwam; hij vond echter ondanks de, naar hijzelf meedeelde, „ziemlich weitläufige Untersuchung” noch APOIGER's vluchtige base noch enig ander alkaloid. Voor een deel zal dit totaal negatieve resultaat wel te wijten zijn geweest aan het feit, dat KAISER zijn

chemisch onderzoek niet door dierproeven controleerde. Reeds LETELLIER had erop gewezen dat dit bijna nergens zo dringend nodig was als bij onderzoekingen over paddestoelgiften.

E. BOUDIER (1864) hield zich bij zijn uitgebreide studies over paddestoelen eveneens met de vliegenzwam bezig. Zowel hieruit als uit de *A. Phalloïdes* (*A. Bulbosa*) verkreeg hij evenals LETELLIER twee verschillende stoffen, welke hij als alkaloïden opvatte. Een der uit de vliegenzwam gewonnen producten onderscheidde zich van LETELLIER's amanitine slechts door de smaak.

SICARD en SCHORAS (1865) meenden tot een basische natuur van het giftige bestanddeel veler paddestoelen te kunnen besluiten, op grond van de mogelijkheid tot zoutvorming met zuren.

Veel positiefs had tot deze tijd het onderzoek naar giften van de vliegenzwam dus niet opgeleverd. Men kon uit de verkregen resultaten nog niet eens met zekerheid besluiten of een eventueel gift van basische, zure, dan wel neutrale aard was.

Met het verschijnen van de verhandeling:

DAS MUSCARIN

DAS GIFTIGE ALKALOID DES FLIEGENPILZES

(*AGARICUS MUSCARIUS* L.)

SEINE DARSTELLUNG, CHEMISCHEN EIGENSCHAFTEN,
PHYSIOLOGISCHEN WIRKUNGEN, TOXICOLOGISCHE
BEDEUTUNG UND SEIN VERHÄLTNISS ZUR PILZVERGIFTUNG
IM ALLGEMEINEN.

VON

DR. OSWALD SCHMIEDEBERG,

DOCENT FÜR PHARMAKOLOGIE UND DIÄTETIK AN DER UNIVERS. DORPAT

UND

DR. RICHARD KOPPE,

ASSISTENZARZT DER UNIVERSITÄTSPOLIKLINIK ZU DORPAT.

LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1869.

kwam het onderzoek naar het gift eigenlijk pas in een behoorlijk experimenteel stadium. Het gelukte deze onderzoekers, na behandeling van de alcoholische vliegenzwamextracten met basisch loodacetaat, met kalium-kwikjodide of met kalium-bismuthjodide een stof neer te slaan, welke, uit dit neerslag weer vrijgemaakt, een sterke giftwerking vertoonde. Zo veroorzaakte b.v. 0.5 mgr. momentane stilstand van het kikkerhart in diastole, terwijl 0.025 mgr. na een iets langere tijd ook nog in staat bleek stilstand teweeg te brengen. Ten opzichte van alle vroegere onderzoeken betekende dit een belangrijke vooruitgang; het resultaat was alleen daardoor bereikt, dat bij alle fractionneringen een physiologische controle was uitgeoefend, door nl. de extracten, neerslagen enz. op hun werkzaamheid bij katten te testen. De eigenschappen van de verkregen stof werden als volgt beschreven:

„Die freie Base stellt an der Luft eine geruch- und geschmacklose, stark alkalisch reagierende, farblose, syrupartige Masse dar, die in Wasser und absoluten Alkohol in jedem Verhältnis löslich, unlöslich in Aether, sehr wenig löslich in Chloroform ist, und beim Stehen über Schwefelsäure allmählich kristallinisch wird, an die Luft gebracht aber sofort wieder zerfließt.“

Voor het gift, dat niet identiek was met het amanitine van LETELLIER, voerden SCHMIEDEBERG en KOPPE de naam Muscarine in. Het verdere chemische onderzoek bleef hier beperkt tot het uitvoeren van een serie kwalitatieve proeven. Wij willen daarvan slechts vermelden, dat bij verhitten van de stof met zeer geconcentreerde loog een visachtige geur optrad en dat zich volgens hen rijkelijk ammoniak ontwikkelde. Verder trok de vrije base sterk koolzuur aan. Het zwaartepunt van het onderzoek lag in de bestudering van de physiologische eigenschappen van het muscarine, waarbij de werking op het hart wel de meest kenmerkende bleek. Deze werking werd vooral nagegaan aan het kikkerhart. SCHMIEDEBERG's opvatting van het „mechanisme" van deze vergiftiging (het muscarine zou de periphere uiteinden van de hartremmende vagus prikkelen) voerde tot de zo bekend geworden ontdekking van het antagonisme muscarine-atropine. Een zeer geringe hoeveelheid atropine is in staat de werking van

het muscarine op te heffen of niet tot stand te doen komen. Bij de voortzetting van hun proeven deden SCHMIEDEBERG en medewerkers waarnemingen, waaruit bleek, dat het verkregen muscarine nog geen zuivere stof was; verder chemisch onderzoek werd toen noodzakelijk en zo verscheen in 1875 een publicatie van SCHMIEDEBERG's assistent E. HARNACK (1875). Het volgens SCHMIEDEBERG en KOPPE verkregen product was een mengsel, dat naast het muscarine in vrij aanzienlijke hoeveelheid een stof bevatte,

„der in gewissen Eigenschaften und Reaktionen dem Muscarin bis zum Verwecheln ähnlich, pharmakologisch jedoch wirkungslos war“.

HARNACK noemde deze stof Amanitine (niet te verwarren met het amanitine van LETELLIER).

De scheiding van muscarine en amanitine voerde HARNACK uit door gefractioneerde kristallisatie der goud-dubbelzouten; dat van het muscarine was het best oplosbaar. Deze zouten werden volledig geanalyseerd en leverden voor het muscarine een formule $C_5H_{14}NO_2Cl$ (resp. $C_5H_{12}NO_2Cl$) en voor het amanitine voerden ze tot $C_5H_{14}NOCl$.

Met betrekking tot het muscarine kwam HARNACK tot de conclusie:

„Unmittelbar erhalten wir durch die gewonnene Formel den Eindruck, dass das Muscarin ein relativ sehr einfach konstituiertes Alkaloid sein müsse, namentlich können wir annehmen, dass Radikale aus der aromatischen Reihe nicht darin enthalten sind, und werden dadurch die Untersuchungen über die Konstitution und Synthese der Verbindung sehr erleichtert“.

Ook wees hij op de overeenkomst in formule met betaïne. De analysewaarden van het amanitine en de mogelijkheid daaruit trimethylamin af te splitsen deden HARNACK sterk vermoeden, dat het identiek was met choline, of althans zeer nauw daarmee verwant.

Voortbouwende op deze gegevens onderzochten SCHMIEDEBERG

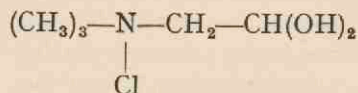
en HARNACK (1875) nu nader het muscarine door het met lood-oxyd en water te verhitten. Daarbij konden zij trimethylamin als goudzout isoleren, waarmee het karakter van quaternaire ammoniumbase voor hen vaststond. Namen zij aan dat de formule $C_5H_{14}NO_2Cl$ de waarschijnlijkste was, dan zou het muscarine van het choline slechts hierin verschillen, dat het één zuurstofatoom méér bevatte; het zou er waarschijnlijk door oxydatie uit kunnen ontstaan. Daarna drong zich tevens de vraag naar het al of niet identiek zijn van amanitine en choline weer naar voren. Daar deze vraag nog niet definitief beantwoord was, trachtten zij eerst het muscarine te verkrijgen door oxydatie van choline uit eieren. Met kaliumpermanganaat en het chroomzuur ontstond alleen betaïne, bij de inwerking van salpeterzuur echter een physiologisch actief product. Zij trokken daaruit de conclusie, dat de vorming van betaïne en muscarine uit isomere choline-basen zou plaats vinden; het muscarine zou uit het amanitine ontstaan.

Toen daarop echter alle bekende „cholinen” en ook het amanitine nauwkeuriger werden onderzocht en hun platinaverbindingen werden vergeleken, bleken deze alle identiek te zijn. (SCHMIEDEBERG, HARNACK 1877). Door de platinadubbelzouten van deze basen met geconcentreerd salpeterzuur te behandelen werd uit alle de platinaverbinding van een stof verkregen, welke in haar physiologische werking veel op het natuurlijke muscarine geleek. Analyse van deze platinaverbindingen leverde waarden, welke behoorlijk klopten op een formule $C_5H_{14}NO_2Cl$ voor het chloride. Het platinazout zou daartoe twee moleculen kristalwater moeten bevatten, welke het bij drogen zeer moeilijk verloor.

Zoveel mogelijk werden nu het natuurlijk en synthetisch materiaal vergeleken:

„Obgleich eine Vergleichung dieses künstlichen Muscarins mit dem aus dem Fliegenschwamm gewonnenen nach allen Richtungen hin aus Mangel an Material bisher nicht möglich war, so unterliegt es doch keinem Zweifel, dass beide Basen nicht bloss isomer, sondern miteinander identisch sind, da sie sowohl in ihren sehr charakteristischen Wirkungen auf den tierischen Organismus als auch in allen anderen Eigenschaften soweit diese untersucht werden konnten, völlig miteinander übereinstimmen.”

SCHMIEDEBERG en HARNACK beschouwden het als waarschijnlijk dat de oxydatie van het choline plaats zou grijpen aan het C-atoom, hetwelk reeds de hydroxyl-groep droeg, en kwamen zodoende tot de volgende formule voor het muscarine:



Het zou dus het hydraat van een aldehyd zijn.

Het gelukte hun niet de hydroxylgroepen aan te tonen door reactie met acetyl- of benzoylchloride; zij achtten dit echter niet van veel betekenis, daar men hierin ook bij chloraalhydraat niet geslaagd was. Het was kritisch beschouwd echter toch geenszins verklaarbaar waarom een aldehydhydraat in dit geval een stabiele structuur zou zijn.

J. BERLINERBLAU (1884) stelde zich deze vraag zonder een bevredigend antwoord te kunnen vinden; om daarover meerdere gegevens te verzamelen synthetiseerde hij het betaïne-aldehyd:

$(\text{CH}_3)_3\text{N}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CHO}$, door monochlooracetaal met trimethylamin te laten reageren, en uit het acetaal met bariet het aldehyd vrij te maken, hetwelk als platinaverbinding werd geïsoleerd. Het vertoonde generlei neiging tot hydraatvorming; vergeleken met de voorgestelde formule van muscarine zou men de stof nu anhydromuscarine kunnen noemen.

Volgens LUCHSINGER bleek de physiologische werking ervan kwalitatief vergelijkbaar met die van het natuurlijke muscarine. Door gebrek aan materiaal werd dit vergelijken echter niet volledig uitgevoerd.

M. H. LOCHERT (1890), die het werk van BERLINERBLAU ^{lijkt}schijnbaar niet gekend heeft, synthetiseerde later eveneens het betaïne-aldehyd, uitgaande van het broomacetaal, zonder er beschouwingen omtrent de structuur van het muscarine aan te verbinden.

De kritiek van chemische zijde was dus voor de juistheid van de opvattingen van SCHMIEDEBERG en HARNACK nog ongevaarlijk gebleken. Van de physiologische kant nam die kritiek echter ernstiger vormen aan.

Allereerst hadden B. LUCHSINGER en PETRI reeds gevonden

(1880—1881) dat het toedienen van een vrij grote hoeveelheid muscarine bij het kikkerhart in plaats van stilstand, een versnelling tengevolge had. Daarmee kwam SCHMIEDEBERG's opvatting van de muscarine-werking in het gedrang; hij kon echter deze afwijking verklaren (1881), doordat hij aantoonde, dat er naast het muscarine ook nog een „atropine-achtige” base in de vliegenschwam kon voorkomen, welke van het muscarine te scheiden was door in alkalische oplossing met aether uit te schudden.

Deze stof werd later muscaridine genoemd. SCHMIEDEBERG sprak verder uit, dat er op grond van de oudere onderzoekingen en van zijn eigen bevindingen geen enkele reden bestond, behoudens het muscaridine naast het muscarine nog een ander gift aan te nemen. De resultaten van de onderzoekingen van R. BOEHM (1885) bleken nu echter niet verklaard te kunnen worden met een behoud van SCHMIEDEBERG's en HARNACK's formuleringen van het natuurlijke en synthetische muscarine. Toen BOEHM nl. de physiologische werkingen van beide basen zeer nauwkeurig vergeleek, bleken er beduidende verschillen te bestaan. Bij grotere doses van de synthetische base traden verlamningsverschijnselen op, welke men van het curare-gift kende, maar welke bij het muscarine niet werden waargenomen. Bovendien bestond bij het synthetisch muscarine geen volledig antagonisme ten opzichte van atropine. BOEHM drukte zijn bevindingen aldus uit:

„Angesichts dieser und ähnlicher Befunde ist wohl die Annahme der Identität des künstlichen und des natürlichen Muscarins nicht mehr aufrecht zu erhalten.”

Blijkens een mondelinge mededeling aan BOEHM scheen SCHMIEDEBERG trouwens zelf ook al overeenkomstige waarnemingen gedaan te hebben, en eveneens S. N. JORDAN (1878). Bovendien werden deze resultaten geheel bevestigd door H. MEYER, die werkte met stoffen van G. NOTHNAGEL (1893—1894). Deze laatste onderzoeker wilde ook het natuurlijke muscarine vergelijken met het synthetische choline-muscarine en eveneens met het betaïne-aldehyd (anhydro-muscarine). Daartoe had hij vliegenschwammen opgewerkt volgens de methode van SCHMIEDEBERG-KOPPE, en na veel moeite 0,5 gr. muscarine-platinachlorid geïsoleerd. Voor dit

laatste vond hij bij analyse de formule $(C_5H_{14}NO_2Cl)_2PtCl_4 \cdot 2H_2O$, volkomen analoog aan HARNACK's resultaat. Het betainealdehyd was volgens BERLINERBLAU verkregen, terwijl voor de synthese van het choline-muscarine uitvoerig de inwerking van salpeterzuur op choline, respectievelijk op de platinaverbinding werd nagegaan. Ook daarbij kwam NOTHNAGEL tot overeenkomstige resultaten als SCHMIEDEBERG en HARNACK, vond echter naast het gewenste product nog de salpeterigzure-ester van het choline. In het vergelijken werd tevens nog betrokken het door E. SCHMIDT (1892) reeds gemaakte „isomuscarine”: $(CH_3)_3N(OH).CHOH.CH_2OH$.

Zoals reeds gezegd, vond H. MEYER ten aanzien van natuurlijk- en choline-muscarine dezelfde verschillen als BOEHM. NOTHNAGEL's gevolgtrekking hieruit was, dat de oorzaak daarvan gelegen kon zijn in stereo-isomerie der beide basen.

Het betainealdehyd vertoonde geen werking bij een dosis van 10 mgr. en het „isomuscarine” bleek wel toxisch, maar in het geheel niet te vergelijken met het natuurlijke gift.

SCHMIDT, die de resultaten van NOTHNAGEL's onderzoekingen kende, daar deze onder zijn leiding voor een dissertatie werden uitgevoerd, en daaruit dus wel tot het niet identiek zijn van het natuurlijke- en het choline-muscarine moest besluiten, aan de andere kant echter de formule van HARNACK bevestigd vond, had waarschijnlijk de synthese van het isomere „isomuscarine” uitgevoerd om te trachten langs deze weg het raadsel op te lossen. Met uitbreiding tot synthese van andere choline-derivaten heeft hij in deze richting zijn onderzoekingen ook later nog voortgezet (E. SCHMIDT 1904). Daarbij werd o.a. nog het „homo-isomuscarine” verkregen: $(CH_3)_3N.CH_2.CHOH.CH_2OH$, dat minder giftig bleek te zijn dan het „isomuscarine”.

Interessant in verband met latere onderzoekingen is nog dat SCHMIDT bij inwerking van geconcentreerd salpeterzuur op het zoutzure zout van choline en bij opwerken als platinadubbelszout, uitsluitend de platinaverbinding van het choline-nitriet verkreeg. Ongeveer in de tijd van NOTHNAGEL's onderzoek had E. FISCHER (1893, 1894) het betainealdehyd gemaakt door het amido-acetaal vol te methyleren en met geconcentreerd zoutzuur het acetaal te splitsen. Ook volgens hem waren de physiologische eigenschappen geheel verschillend van die van het muscarine:

„Die Konstitution des Muscarins ist mithin wieder eine offene Frage.“

Er kwam een stilstand in het chemisch onderzoek, welke tot 1914 duurde. Men scheen zich met NOTHNAGEL's onderstelling van stereochemisch verschil tusschen synthetisch en natuurlijk product tevreden te stellen.

Wel werd er gedurende deze periode belangrijk pharmacologisch werk verricht, vooral door E. HARMSSEN (1903), W. STRAUB (1907), H. FÜHNER (1908) en J. HONDA (1911). De eerste kwam in een zeer uitgebreid onderzoek tot belangrijke conclusies ten aanzien van allerlei vragen, welke bij de toxicologie van de vliegenzwam nog onbeantwoord waren gebleven. Allereerst bleek hem dat testproeven bij kikkers eigenlijk alleen in de wintermaanden tot goed vergelijkbare resultaten voerden, 's zomers was de werking zeer wisselend, feiten waarmee dus bij een waardebepaling van een muscarinepraeparaat ten zeerste rekening zou moeten worden gehouden. Verder vond hij het gehalte aan muscarine van de rode huidjes en het vlees vrijwel gelijk. Met betrekking tot de vraag: „Is de vliegenzwamvergiftiging bij de mens identiek met een muscarinevergiftiging?“, kwam hij in volkomen tegenstelling met SCHMIEDEBERG's opvatting tot een beslist ontkennend antwoord. Voor een dodelijke dosis muscarine zouden nl. veel te veel paddestoelen nodig zijn, ook het vergiftigingsbeeld toonde verschillen, terwijl bovendien atropine niet volledig antagonistisch werkte. Sloot men muscarinewerking met atropine uit, dan traden er toch nog vergiftigingsverschijnselen op van geheel andere aard. HARMSSEN nam op grond hiervan aan dat er naast het muscarine nog een tweede gift, een toxin, in de vliegenzwam voor zou komen, dat tamelijk thermolabiel was. HARMSSEN wees hier ook al op de mogelijkheid, dat dit toxin een rol zou spelen bij de opzettelijke vliegenzwam-intoxicaties, welke vroeger bij de Korjaken en de Kamtschadalen voorkwamen. Deze nuttigden gedroogde vliegenzwammen om in een bepaalde roestoestand te geraken (vgl. BOUDIER-HUSEMANN 1867). Later beschouwde hij (HARMSSEN 1922) het toxin als identiek met het eigenlijke vliegengift.

Van het reeds eerder genoemde muscaridine (Pilz-atropine bij R. KOBERT 1891) en van dit toxin is tot nu toe chemisch niets naders bekend geworden.

De onderzoekingen van W. STRAUB waren belangrijk, omdat daaruit bleek, dat voor de giftwerking van het muscarine niet de eindtoestand bepalend was, doch juist de periode, gedurende welke nog een concentratieverval bestond tussen giftoplossing en de specifieke cel; hiermee zou dan het karakter van „Reizgift” samenhangen.

H. FÜHNER werkte een methode uit om het synthetische muscarine quantitatief te bepalen. Daartoe werd eerst met oplossingen van bekende sterkte de uiterste verdunning bepaald, welke bij het geïsoleerde kikkerhart nog stilstand teweegbracht. Met het aldus geijkte hart kon dan langs dezelfde weg de sterkte van een onbekende oplossing worden bepaald. Ook voor het natuurlijke muscarine was deze methode toe te passen.

Het werk van J. HONDA verdient belangstelling, omdat waarschijnlijk daarmee het eerst behoorlijk zuiver muscarine uit de vliegenschijf werd geïsoleerd; op grond van de physiologische activiteit zijner praeparaten is daartoe met vrij grote zekerheid te besluiten, analyses worden echter niet gegeven. De scheiding van het choline werd grotendeels over de bitartraten uitgevoerd, waarna nog een fractionnering der goudzouten plaats vond. Dit muscarine werd vergeleken met het synthetische choline- of pseudomuscarine, hetwelk betreffende de verschillen tussen beide basen leidde tot een bevestiging van de resultaten van BOEHM, MEYER enz.

De toen spoedig volgende onderzoekingen van A. J. EWINS en H. H. DALE (1914) maakten een einde aan de rond de verklaring van dit verschil nog steeds bestaande onzekerheid; zij konden overtuigend aantonen dat het met geconcentreerd salpeterzuur uit choline verkregen product in hoofdzaak het choline-nitriet was. Op grond van het analyse-materiaal van vroegere onderzoekers was het bovendien zeer aannemelijk te maken, dat ook deze grotendeels het nitriet in handen hadden gehad.

Wij deelden trouwens reeds mede dat NOTHNAGEL en SCHMIDT deze ester isoleerden; blijkbaar hebben zij met deze stof echter geen physiologische proeven gedaan, daar anders toch de overeenkomst met het overige reactieproduct opgevallen moest zijn. Het waren trouwens wel zeer toevallige omstandigheden geweest, welke tot de bepaalde structuuropvatting hadden gevoerd. SCHMIE-

DEBERG toch had grotendeels nog choline in handen gehad naast weinig muscarine; wij kunnen dit wel uit het gevonden goudgehalte afleiden, en de dus toevallige formule, welke uit de analysewaarden van dat mengsel afgeleid werd, deed SCHMIEDEBERG en HARNACK vermoeden dat de stof een oxydatieproduct van choline („amanitine”) was. Daarop was de oxydatie van het choline onderzocht en met salpeterzuur het vermeende synthetische muscarine verkregen; deze stof vertoonde physiologisch nl. gelijkenis — al bleek die dan later ook niet geheel op te gaan — en bovendien klopten de waarden der analyse van de platina-verbinding met die van SCHMIEDEBERG's natuurlijk product; het stikstofgehalte werd echter niet bepaald, daar dit moeilijkheden opleverde. Dat was eveneens een toevallige omstandigheid, want juist dit stikstofpercentage van choline-nitriet en het $C_5H_{14}NO_2Cl$ toont in hun platinaverbindingen beduidend verschil, terwijl daar de overige percentage's zeer vergelijkbaar zijn. Het was nu meteen duidelijk waarom het platinadubbelsout van het synthetische muscarine, dat dan twee moleculen kristalwater zou bevatten, deze bij drogen zo moeilijk afstond: de stof bevatte nl. dit kristalwater in het geheel niet. Het gewichtsverlies dat optrad is klaarblijkelijk aan ontleding toe te schrijven.

A. B. WEINHAGEN (1919—1920) kwam, na aanvankelijk nog aan de juistheid van EWIN's en DALE's bevindingen getwijfeld te hebben, tot een geheel overeenkomstig resultaat. Gevolg van dit alles was natuurlijk dat men nu ook chemisch het onderzoek weer aanvatte.

EWIN en DALE, die op grond van de alkali-stabiliteit van het natuurlijke muscarine een opvatting van dit gift als een choline-ester uitsloten, onderzochten verschillende choline-aethers, geen daarvan bleek echter met het muscarine identiek.

V. BRABANT (1920, vgl. 1913) synthetiseerde het „trimethyl- β -homomuscarine”: $(CH_3)_3N.CH_2.CH_2.CHO$ en ook het overeenkomstige tri-aethylproduct, door β -chloor-propionaldehyd-acetaal met de vereiste aminen om te zetten en het acetaal te verzepen. Verder ontstond uit monochloor-aceton en trimethylamin het zgn. aceton-muscarine. Bij testen van deze basen aan het kikkerhart, bleek de laatste geheel onwerkzaam, het „tri-aethylhomomuscarine” was te vergelijken met het anhydromuscarine van BER-

LINERBLAU, terwijl het „trimethylhomomuscarine” ongeveer een vierde van hun werkzaamheid bezat. Er bestond geen antagonisme tussen atropine en de homomuscarinen, terwijl dit ten opzichte van het anhydromuscarine wel aanwezig was.

Uitgaande van de vliegenzwam werd het probleem opnieuw aangevat door H. KING (1922) en wel — met betrekking tot de isolatie van het muscarine — met succes. Hij verkreeg dit vrijwel zuiver (goed Au-percentages) door, na behandeling van het alcoholische paddestoelen-extract met basisch loodacetaat, het muscarine met sublumaat neer te slaan. De scheiding van het choline vond plaats over de bitartraten en de goudzouten. Elke bewerking werd fysiologisch gecontroleerd. Voor de werkzaamheid van zijn praeparaat vond hij dezelfde waarde als HONDA. Chemisch bracht KING echter het vraagstuk niet verder:

„Muscarine is not of the same order of simplicity as choline; there is no evidence for the accepted formula with one oxygenatom more than choline; it must be classed with alkaloidal bases of greater complexity, and there is no evidence that it is a quaternary base.”

De activiteit veranderde niet bij koken met 0,1 N zuur of loog, op grond van dit laatste achtte KING het uitgesloten dat muscarine een choline-ester zou zijn.

In hetzelfde jaar onderzocht S. SCALBA (1922) geconcentreerde vliegenzwam-extracten op aanwezigheid van een aldehydgroep met de reactie van ANGELI-RIMINI; deze viel echter negatief uit.

Ook het onderzoek van B. GUTH (1925) bracht geen oplossing. Hij herhaalde de synthese van het betaïne-aldehyd en trachtte uit vliegenzwammen het muscarine te isoleren volgens SCHMIEDEBERG-KOPPE. Blijkbaar heeft hij de publicatie van KING niet gekend. GUTH vond echter bijna uitsluitend choline en kwam zo tot de conclusie:

„dass die Basen des Fliegenpilzes im wesentlichen nur aus Cholin bestehen und dass eine Stoff von der Zusammensetzung des Muskarins nicht zu finden ist.”

en tenslotte na nog nadere chemische overwegingen:

„Im Ganzen drängen also die rein chemischen Beobachtungen zu dem Schlusse, dass die typische Muskarinwirkung der Pharmakologen gar nicht mit Trimethylammoniumbasen zusammenhängt.“

Ook vroeger waren J. ZELLNER (1904—1906), A. KÜNG (1914) en A. B. WEINHAGEN (1919) er niet in geslaagd muscarine uit de vliegenzwam te isoleren.

Het betaïne-aldehyd had zijn rol nog niet uitgespeeld, want in 1929 onderzocht R. VOET opnieuw de synthese hiervan, daar naar zijn mening, en niet geheel ten onrechte, bij de vroegere bewerkingen de eindproducten nooit voldoende zuiver waren geweest en toen bovendien de pharmacologische techniek nog niet zover ontwikkeld was. Inderdaad heeft VOET de synthese, langs de bekende weg uit chlooracetaal en trimethylamin, beter nagegaan en zuivere producten verkregen. Naast het monomere, in alcohol oplosbare aldehyd, vond hij ook een trimere vorm, welke in alcohol onoplosbaar was. De physiologische eigenschappen van het monomere aldehyd waren echter geheel verschillend van die van het natuurlijke muscarine.

Terecht konden F. KÖGL, H. DUISBERG en H. ERXLEBEN (1931) dan ook, bij de aanvang van hun poging tot ontwarring van het „muscarine-raadsel“, constateren dat, na al die onderzoekingen, welke zich over ruim 70 jaar uitstrekten en waarbij pharmacologisch belangrijke resultaten waren bereikt, chemisch gesproken slechts vaststond, dat het synthetische pseudomuscarine choline-nitriet was en dat het muscarine zeker ook met het betaïne-aldehyd niets te maken had. Deze onderzoekers slaagden erin analytisch zuiver muscarine te isoleren. In hoofdzaak zijn twee factoren van beslissende invloed geweest voor het verkrijgen van dit resultaat. Allereerst werd bij de testmethode, welke hier bestond in het nagaan van de physiologische werkzaamheid bij het geïsoleerde kikkerhart volgens FÜHNER (1908), een éénheid ingevoerd. De gevonden activiteiten konden op vergelijkbare waarden worden omgerekend, door met een standaard-oplossing de gevoeligheid van ieder kikkerhart te bepalen.

Ten tweede werd in het reinecke-zout (het ammoniumzout van 4-

rodanato-2-amin-chromizuur ($(\text{CNS})_4\text{Cr}(\text{NH}_3)_2\text{NH}_4$) een stof gevonden, waarmee het muscarine reineekaten gaf, welke door omkristalliseren uit aceton-water zuiver konden worden verkregen; geen enkel ander zout bleek daartoe in die mate geschikt. Verder betekende ook het invoeren van een permutiet-filtratie een grote vooruitgang, daar hiermee bijna alle choline was te verwijderen, hetgeen tot nu toe slechts zeer moeilijk gelukt was door fractioneren der goud- of platinadubbelsalzen of wel der bitartraten. Het eindproduct van een opwerkings-serie behield bij meerdere malen omkristalliseren een zelfde activiteit. Uit de reineekaten kon het chloride van de base worden gemaakt volgens J. KAPFHAMMER en C. BISCHOFF (1930), door met een zilver-sulfaatoplossing van bekende sterkte zilverreineekaatsneer te slaan en na filtratie met een equivalent bariumpchloride-oplossing de zilver-sulfaationen te verwijderen.

Een volledig microchemisch uitgevoerd onderzoek stelde KÖGL, DUISBERG en ERXLEBEN in staat om, ondanks de geringe hoeveelheid beschikbaar materiaal, toch tot het opstellen van een zeer waarschijnlijke formule voor het muscarine te komen. Daartoe dienden ten eerste analyses van het reineekaatsneer, welke voor het chloride tot de volgende eenvoudigste samenstelling voerden: $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NCl}$. Analyses van het chloorauraatsneer klopten hiermee. Verder werd vastgesteld dat de base optisch actief was — zij het zeer zwak ($[\alpha]_D^{20} = +1,57$) — en in basisch milieu minder zuurstofgevoelig was dan in zure oplossing.

Zoals wij reeds eerder vermeldden, hadden de onderzoekers, die zich het laatst met het muscarinevraagstuk bezig hielden, zich losgemaakt van de oude opvatting, welke het gift als een quaternaire ammoniumbase zag. Om dit te controleren werd het muscarinechloride met zilveroxyd behandeld en daarna gedestilleerd, dus een afbraak volgens HOFMANN toegepast. Daarbij werd met zekerheid trimethylamin als goudzout geïsoleerd, waarmee een quaternaire ammoniumgroep was aangetoond. Naast het trimethylamin werd als afbraakproduct nog een dioxyzuur verkregen, dat bij nader onderzoek als $\alpha\beta$ -dioxy-valeriaanzuur kon worden geïdentificeerd. Dit laatste werd het fundament, waarop het verdere werk kwam te rusten.

Om na te gaan, hoe een dergelijk dioxyzuur uit het muscarine

zou kunnen ontstaan, was het noodzakelijk het karakter der zuurstofatomen in het muscarine vast te stellen.

Door benzylering en analyse van het platinadubbelzout van het reactieproduct bleek, dat één der zuurstofatomen tot een hydroxylgroep behoorde. De carboxylgroep van het dioxyzuur kon dus niet reeds in het muscarine aanwezig zijn geweest.

Toen daarop met fuchsine-zwaveligzuur en met het reagens van ANGELI-RIMINI een aldehydgroep werd aangetoond, was de ontstaanswijze van die carboxylgroep echter met vrij grote zekerheid aan te geven, deze zou zeer goed door oxydatie van de aldehydgroep met het zilveroxyde gevormd kunnen zijn.

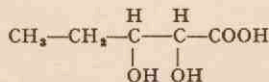
Een analogon voor deze reactie was de reeds door E. FISCHER (1894) met behulp van zilveroxyde uitgevoerde oxydatie van betaïne-aldehyd tot betaïne.

Van de twee hydroxylgroepen van het dioxyzuur was er één reeds in het muscarine aanwezig, de andere moest men nu wel ontstaan denken uit de quaternaire ammoniumgroep. Ook daarvoor was een voorbeeld gegeven in de door A. WURTZ (1864) beschreven vorming van glykol uit choline.

Op grond van deze gegevens kon men zich een voorstelling vormen van de bouw van het gift en de afbraak tot het dioxy-zuur.



of



Zonder nader onderzoek was tussen formuleringen I en II echter niet met zekerheid een keuze te maken.

Wij citeren uit de publicatie:

„Wir hoffen zwischen diesen beiden Möglichkeiten durch die

Synthese bald entscheiden zu können, halten aber zur Zeit die „Serin-Stellung“ der Substituenten für wahrscheinlicher.”

Dit laatste dan vooral op grond van FISCHER's waarneming (1894) dat het betaïne-aldehyd enige tijd met loog aan de lucht kon worden verwarmd, zonder veranderingen te ondergaan. Ook het muscarine bezat deze voor aldehyden zeer ongewone stabiliteit in alkalisch milieu, terwijl het daarentegen in verdund zure oplossing aan de lucht verwarmd spoedig in activiteit afnam.

Het nu volgende onderzoek had tot doel aan de hierboven geciteerde wens te voldoen. Inderdaad geleek ook ons, bij het overzien van de beschikbare gegevens, een α -amino- β -oxy-structuur het meest waarschijnlijk, reden waarom wij begonnen met proeven tot synthese van de quaternaire (trimethyl-)ammonium-base van het α -amino- β -oxy-n-valeeraldehyd.

Voor het samenstellen van dit overzicht hebben wij zoveel mogelijk de oorspronkelijke literatuur geraadpleegd. In de gevallen, waarin deze voor ons niet toegankelijk was, werd gebruik gemaakt van gegevens uit de volgende werken:

A. SARTORY, L. MAIRE: Les Champignons vénéneux. Paris 1921.

A. HEFFTER: Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd I en II* Berlin 1923—1924.

R. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE: Le poison des Amanites mortelles. Paris 1933.

HOOFDSTUK II

THEORETISCH GEDEELTE

1. Proeven tot synthese van de quaternaire (trimethyl-) ammoniumbase van α -amino- β -oxy-n-valeeraldehyd

In dit deel zullen achtereenvolgens de verschillende methoden besproken worden, volgens welke wij getracht hebben het muscarine te synthetiseren, uitgaande van de veronderstelling, dat het een derivaat was van het α -amino- β -oxy-n-valeeraldehyd.

Daar het muscarine twee asymmetrische koolstofatomen bezit en uitgaande van optisch inactief materiaal dus twee racematen waren te verwachten, leek het vooraf gezien zeer wenselijk zoo spoedig mogelijk bij tussenproducten in de gang van de synthese splitsing in optische isomeren uit te voeren. Het bleek ons echter weldra dat dit en door de aard van de stoffen en door de vaak geringe opbrengsten bij verschillende reacties toch niet de gunstigste werkwijze was. Wij moesten er de voorkeur aan geven eerst met inactief materiaal de methode uit te werken. Meerdere pogingen hebben niet tot het doel gevoerd ; wij hebben ze weergegeven, omdat de ervaringen daarbij opgedaan voor het uitwerken van de latere proeven zeer veel nut hebben opgeleverd en ook daar een enkele op zichzelf van belang kan zijn voor ander synthetisch werk.

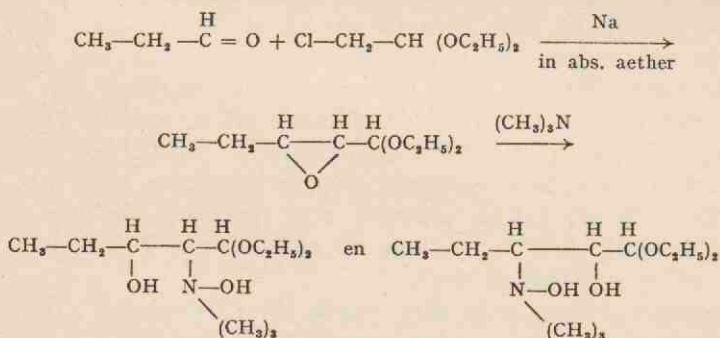
De gegeven volgorde is niet steeds de „historische”, daar het geheel op deze wijze minder overzichtelijk zou zijn.

A. De reactie van propionaldehyd met metallisch natrium in absolute aether

Uitgangspunt voor de eerste poging was een publicatie van B. N. RUTOWSKI en N. A. DAJEW (1931), die de oude methoden van L. CLAISEN (1905) en G. DARZENS (1904) tot het verkrijgen van glycidzuren door condensatie van aldehyden of ketonen met halogeenvetzure-esters onder invloed van natriumamid opnieuw uitwerkten, voornamelijk door de koppeling in absolute aether met behulp van fijn verdeeld Na uit te voeren.

Wij wilden nu trachten om, de halogeenvetzure-esters vervangende door halogeenacetalen, tot oxido-acetalen te komen, welke bij inwerken van aminen theoretisch de beide isomere amino-oxy-acetalen zouden kunnen leveren.

Het reactieschema zou het volgende zijn:



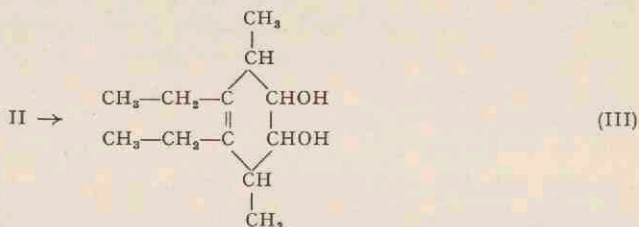
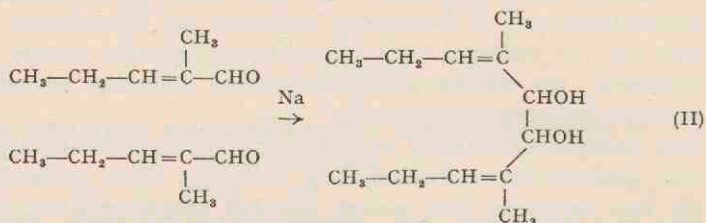
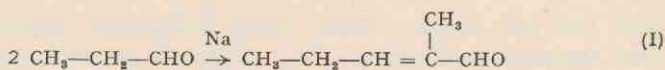
Wij onderzochten daartoe, volgens voorschrift van RUTOWSKI en DAJEW de reactie tussen mono-chlooracetaal en propionaldehyd in absolute aether onder invloed van metallisch natrium. Bij het opwerken van het reactiemengsel wonnen wij nu steeds een groot

deel van het chloor-acetaal terug. Daarnaast ontstond een product, hetwelk na destillatie kristalliseerde en door omkristalliseren uit benzol werd gezuiverd. De stof bleek geen chloor en geen aethoxylgroepen te bevatten, waardoor het vermoeden gewettigd was dat het chlooracetaal eigenlijk niet aan de reactie had deelgenomen; dit klopte althans met het feit dat zoveel van het acetaal teruggevonden werd.

Een analyse voerde tot een empirische formule $(C_6H_{11}O)_n$; daar een moleculairgewichtsbepaling volgens RAST waarden leverde van ongeveer 200, moest aan het reactieproduct de formule $C_{12}H_{22}O_2$ worden toegekend (M.G. 198). Toen bij een proef met uitsluitend propionaldehyd hetzelfde product ontstond, werd het vermoeden, dat het acetaal geen rol speelde, bevestigd en daarmee had deze reactie voor ons onderzoek geen direct belang meer. Wij hebben evenwel getracht nog iets naders omtrent de structuur van de verkregen stof te weten te komen. Uit een acetylering en analyse van het acetylproduct bleek, dat twee hydroxylgroepen aanwezig waren. Verder kon door een broomtitratie één dubbele binding per molecuul worden aangetoond, welk resultaat door een hydrering werd bevestigd. De hydreringssnelheid was zeer gering.

De stof moest dus een ringstructuur bezitten. In verband met hetgeen over de inwerking van natrium en andere metalen op aldehyden en ketonen uit onderzoekingen van anderen bekend is, (P. SCHORIGIN, 1933; W. E. BACHMANN, 1933; A. E. FAWORSKI, 1933) was het zeer waarschijnlijk dat het reactieproduct een pinakon zou zijn. Dat wij inderdaad met een 1,2-diol te doen hadden bleek uit de reactie met aceton volgens J. BOESEKEN (1921), welke een acetonverbinding opleverde. SCHORIGIN had gevonden dat bij de inwerking van Mg op alifatische aldehyden steeds eerst een aldol gevormd werd, hetwelk daarna water afsplitste; verder viel uit het werk van FAWORSKI af te leiden dat bij inwerking van Na op aldehyden, waarbij aan het α -C-atoom geen waterstofatomen gebonden waren, vorming van pinakonen optrad, met als tussenproduct metaalketylen.

De overweging, dat de stof nog een ringsysteem moest bevatten, voerde dan met boven weergegeven aanwijzingen tot de volgende opvatting van het reactieverloop:



De bij de vorming van I te verwachten waterstofontwikkeling werd steeds in sterke mate waargenomen. Het diol II is waarschijnlijk hetzelfde als hetgeen A. VON LENZ (1904) verkreeg uit methyl-aethyl-acroleïne met alcoholische kali. Formulering III is in staat alle bekende feiten op bevredigende wijze te verklaren, met name ook de moeilijke hydrering.

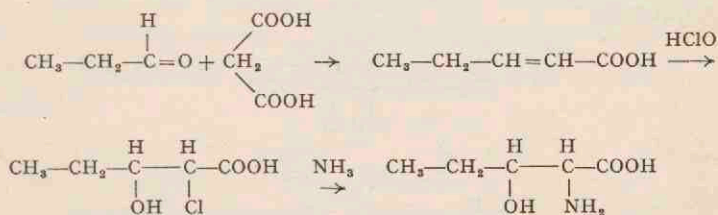
Tot nadere steun van deze opvatting hebben wij nog getracht het ringsysteem door wateronttrekking met kaliumbisulfaat of met phosphorpentoxyd te aromatiseren. Daarbij werd echter nog geen volkomen zuiver reactieproduct geïsoleerd, met kaliumbisulfaat gelukte het onttrekken van water maar zeer ten dele, met het phosphorpentoxyde werd een stof verkregen met ongeveer de goede samenstelling.

Volkomen bewezen is de gegeven formulering zodoende nog niet, wij stellen ons voor door enkele aanvullende reacties die bewijsovervoering volledig te maken.

B. Omzettingen van α -chloor- β -oxy-valeriaanzuur met aminen.

Er zijn in de literatuur slechts twee methodes beschreven voor de bereiding van α -amino-aldehyden, nl. de reductie van de esters der α -amino-zuren met natriumamalgaam volgens C. NEUBERG (1908) en E. FISCHER (1908—1909) en de omzetting van α -halo-geenacetalen met ammoniak respectievelijk met aminen (J. BERLINERBLAU 1884; R. VOET, 1929). Het lag voor de hand ook schema's uit te werken, welke op deze reacties zouden berusten. Wat de eerste methode aangaat, zouden wij moeten beschikken over de ester van een α -amino- β -oxy-zuur, welke wij dachten te verkrijgen door inwerking van ammoniak op een α -chloor- β -oxy-zuur of op de ester daarvan.

Het reactieschema werd:



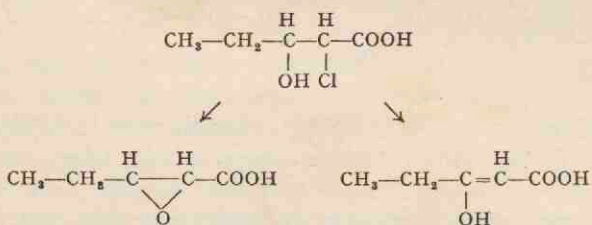
De ester van amino-oxy-valeriaanzuur zou met natriumamalgaam tot het aldehyd gereduceerd moeten worden, waarna ten slotte nog het volmethyleren aan de stikstof het verlangde eindproduct zou leveren. Eventueel was ook te proberen de omzetting direct met dimethylamin of trimethylamin uit te voeren en de aldus verkregen producten te onderzoeken op hun reduceerbaarheid met natriumamalgaam.

De bereiding van het benodigde α - β -penteenzuur uit propionaldehyd en malonzuur in pyridine was reeds uitvoerig door K.

VON AUWERS (1923) beschreven. Deze trap leverde geen enkele moeilijkheid op. Bij de additie van onderchlorigzuur aan het onverzadigde zuur zouden theoretisch twee chloor-oxy-zuren kunnen ontstaan; ten aanzien van de additie aan dubbele bindingen, welke naast een carbonylgroep staan, was echter bekend dat deze in hoofdzaak α -chloor- β -oxy-derivaten leverde, bij de zuren zelfs practisch uitsluitend de α -chloor- β -oxy-zuren. (B. PRENTICE 1896; G. F. BLOOMFIELD, E. H. FARMER 1932, 1933). Het α -chloor- β -oxy-valeriaanzuur verkregen wij als kristallijn product met een smeltpunt van 65°—66°C.

Allereerst werd daarna onderzocht de reactie van dit zuur en van de ester met trimethylamin, daar deze eventueel direct het meest gewenste product zou opleveren en daar bij de reactie met de ester geen amiden konden ontstaan, zoals bij gebruik van ammoniak en dimethylamin waargenomen was. (E. FOURNEAU 1907).

Bij geen dezer omzettingen is het ons echter gelukt een zuiver amino-oxy-zuur te isoleren; in alle gevallen ontstond vrij veel zoutzuur-trimethylamin, hetwelk men bij een volgens het schema verlopende reactie niet zou verwachten. Blijkbaar werd er uit het chloor-oxy-zuur zoutzuur afgesplitst. Hiervoor waren twee mogelijkheden:



waarvan de eerste het meest waarschijnlijk was. Zowel dit aethylglycidzuur of anders het β -keto-valeriaanzuur zouden echter bij de reactievoorwaarden kunnen ontleden, waarmee het mislukken verklaard zou zijn.

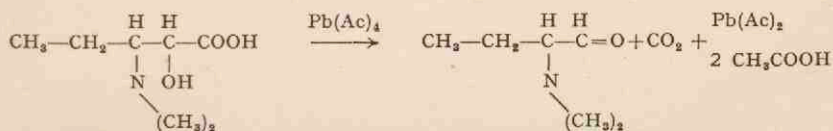
Mocht het glycidzuur zich wel met het amin omzetten, dan was het de vraag in welke verhouding de theoretisch te verwachten α -amino- β -oxy- en α -oxy- β -aminozuren zouden ontstaan.

In de literatuur was hierover reeds bekend dat, indien naast de oxido-ring een carboxylgroep stond, deze ring bij opensplitsen door aminen α -oxy- β -aminoderivaten leverde. Dit was reeds door E. ERLÉNMEYER (1880) en E. ERLÉNMEYER Jun. (1892) waargenomen en ook later voor de omzettingenproducten van α -chloro- β -oxy- β -phenylpropion-zuur met aminen door F. KNOOP (1919) en M. OESTERLIN (1929) bewezen. Ook aan de door E. FOURNEAU (1907) uit α -chloro- β -oxy-zuren verkregen amino-oxy-zuren, welke hij als α -aminozuren opvatte, moest na het onderzoek van OESTERLIN een α -oxy- β -aminostructuur worden toegekend.

In dit verband is het interessant dat A. WOHL en H. SCHWEITZER (1907) uit het α -chloro- β -oxy-propionaldehydacetaal met ammoniak bijna uitsluitend het β -amino-derivaat verkregen en dat P. A. LEVENE en G. M. MEYER (1923) voor het omzettingenproduct van triacetyl-methylglucosid-2-broomhydrine (E. FISCHER 1920) met ammoniak konden aantonen, dat de NH_2 -groep zich aan koolstofatoom 3 bevond. Bij al deze reacties is als tussenproduct een oxidoverbinding aan te nemen.

Bij de omzetting van α -chloro- β -oxy-valeriaanzuur met dimethylamin konden wij inderdaad bewijzen dat het geïsoleerde reactieproduct het α -oxy- β -dimethylamino-valeriaanzuur was.

Door oxydatie met loodtetra-acetaat (vgl. R. CRIEGEE 1930, 1931 en H. OËDA 1934) ontstond nl. α -dimethylamino-butyraldehyd onder koolzuurontwikkeling; dit reactieverloop is alleen mogelijk bij een α -oxyzuur:



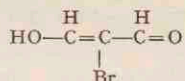
Een verdere bevestiging verkregen wij door uit het chloor-oxy-valeriaanzuur met Na-aethylaat het aethylglycidzuurnatrium te bereiden en dit vervolgens met een oplossing van dimethylamin in water te laten reageren. Het daarbij gevormde dimethylamino-oxy-valeriaanzuur was identiek met het uit het chloor-oxy-zuur verkregen product. Het mengsmeltpunt vertoonde geen depressie. Wij hebben nog getracht tot een α -amino- β -oxy-zuur te komen

door in het chloor-oxy-valeriaanzuur de hydroxylgroep te acetyleren om daarmee de bovenbeschreven vorming van glycidzuur te voorkomen. De aminen splitsten echter de acetylgroep af en steeds ontstonden weer vrij grote hoeveelheden van de zoutzure-aminen. Er bleken nog enige voorbeelden van dergelijke afsplitsingen bekend te zijn (F. KNOOP 1919; E. FOURNEAU, 1930).

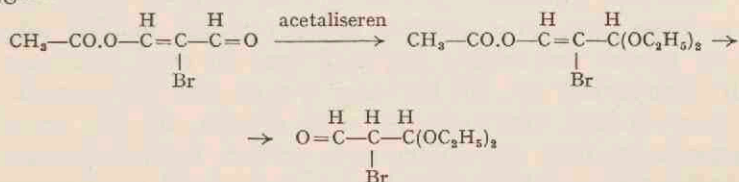
Ook het laten reageren van de chloor-oxy-zuren met natriumazide volgens M. O. FORSTER en K. A. N. RAO (1926) en de daarop volgende reductie tot het aminozuur bood geen vooruitzichten, daar M. OESTERLIN (1929) eveneens voor deze omzettingen had aangetoond, dat daarbij de β -aminozuren ontstonden. De bewerking volgens dit schema werd daarop niet voortgezet.

C. Omzettingen met broom-malondialdehyd.

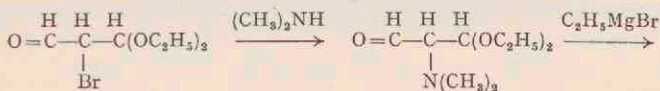
Parallel met de onder *E.* beschreven proeven-reeks, waar het invoeren van de aminogroep berustte op de reactiviteit van α -broom-aldehyden, trachtten wij ook, langs een met betrekking tot deze reactie-phase principieel gelijke weg, tot het beoogde doel te geraken door uit te gaan van broom-malondialdehyd. Uit het werk van M. GRARD (1930) was nl. bekend dat dit dialdehyd in vaste vorm geheel en in oplossing grotendeels geëmoliseerd was:

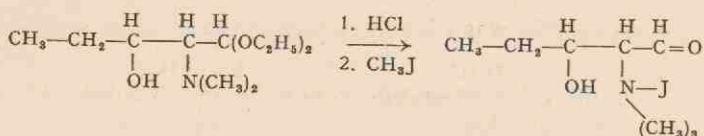


Nu was het misschien mogelijk, door eerst de enolische hydroxylgroep te acetyleren, het mono-acetaal van dit dialdehyd te verkrijgen:



Met dimethylamin zou dit een α -dimethylamino-aldehyd leveren, hetwelk door een reactie volgens GRIGNARD met aethylmagnesiumbromide zou voeren tot het α -dimethylamino- β -oxy-valeer-aldehydacetaal. Daarna moest nog plaatsvinden een verzeping van het acetaal en een volmethylering aan de stikstof:





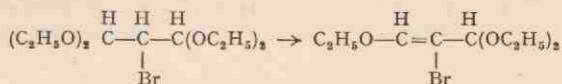
Voor de bereiding van het broom-malondialdehyd werd eerst volgens H. SIMONIS (1899) uit furfurol met broom het mucobroomzuur gemaakt. Met aniline ontstond hieruit het anil-anilide van het gewenste dialdehyd, hetwelk vervolgens door behandeling met kokend water overging in het anilide. Dit product leverde tenslotte met loog het broom-malondialdehyd. Deze omzettingen zijn voor het betreffende chloor-derivaat uitvoerig beschreven door W. DIECKMANN en L. PLATZ (1905), en voor het broomaldehyd aldaar kort aangeduid.

Wij hebben in hoofdzaak die voorschriften gevolgd, echter bij de reactie met aniline en bij de alkalisplitsing aan het slot wijzigingen ingevoerd. De zuivering van het reactieproduct geschiedde door sublimatie in vacuüm volgens M. GRARD (1930).

Allereerst werd de acetylering van de enolische hydroxylgroep onderzocht. Zowel het natrium-enolaat als het vrije dialdehyd gaven met overmaat acetylchloride het geacetyeerde aldehyd, dat na destillatie in gekristalliseerde toestand verkregen werd. Het bleek zeer gevoelig tegenover sporen water of zuren; terwijl het in droge toestand in absolute aether opgelost met ferrichloride niet de minste verkleuring gaf, trad deze na even staan aan de lucht onmiddellijk op. Dit karakter van de stof was oorzaak dat het mono-acetaal niet verkregen kon worden, bij alle acetaliseringsmethodes toch zijn sporen zuur vereist; het gevolg was dat de acetylgroep werd afgesplitst en het diacetaal werd gevormd. Reacties van het natrium-enolaat met methyl- of aethyljodide, teneinde het gealkyleerde aldehyd te verkrijgen, verliepen in zo geringe mate, dat ook langs die weg geen gunstige vooruitzichten werden geboden.

Tenslotte trachtten wij uit het diacetaal alcohol af te splitsen door destillatie onder gewone druk, dit op grond van een waarneming van L. CLAISEN (1907) bij het acetaal van de acetylazijn-ester.

De volgende reactie was nl. niet uitgesloten:



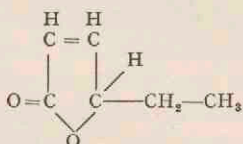
Een behandeling met verdund zuur zou dan het gewenste monoacetaal opleveren. Het diacetaal ging bij destillatie onder gewone druk echter grotendeels ontleed over. Daarmee bleek ook dit schema niet tot het doel te voeren.

D. De structuur van parasorbinezuur.

Met de oxydatie van α -oxy- β -dimethylamino-*n*-valeriaanzuur tot het α -dimethylamino-butyraldehyd door middel van loodtetraacetaat was in principe een nieuwe methode gegeven voor de bereiding van α -amino-aldehyden. (vgl. onder B).

Voor het verkrijgen van een α -amino- β -oxy-aldehyd zouden wij in ons geval uit moeten gaan van α - γ -dioxo- β -dimethylaminocapronzuur, dat op dezelfde wijze als het amino-oxyzuur uit reeks B. te verkrijgen zou zijn uit γ -oxy- $\alpha\beta$ -hexeenzuur door additie van onderchlorigzuur en navolgende reactie met dimethylamin. Het bedoelde oxy-hexeenzuur bleek nu beschreven te zijn (in de vorm van het lakton) als parasorbinezuur, verkregen uit lijsterbessen (A. W. HOFMANN 1859, O. DOEBNER 1894).

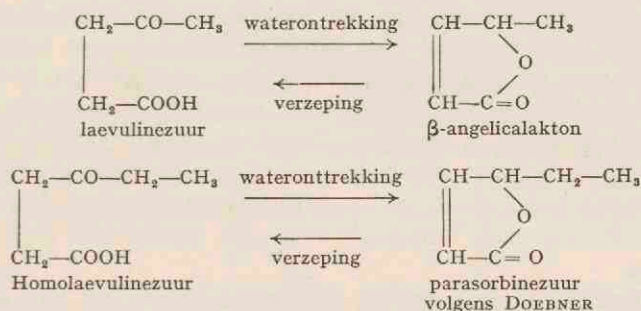
DOEBNER kende op grond van enkele proeven aan het parasorbinezuur de volgende structuur toe:



De mogelijkheid, dat de stof een δ -lakton zou zijn, werd niet geheel buitengesloten, maar niet waarschijnlijk geacht in verband met de zeer geringe hydrolyse-snelheid. De eigenschappen, waarop de formulering verder steunde, waren: de stof is een optisch actief lakton, bevat één dubbele binding en gaat bij behandeling met sterke loog of bij verestering en navolgende verzeping over in sorbinezuur: $\text{HOOC} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH}_3$.

Nu wees R. LUKEŠ (1929) erop dat een stof van de voor parasorbinezuur aangegeven structuur op dezelfde wijze in verband

zou moeten staan met homo-laevulinezuur als β -angelicalakton met laevulinezuur, op grond waarvan men zou verwachten dat uit parasorbinezuur met alkali het homo-laevulinezuur zou worden gevormd:



Uit parasorbinezuur ontstond echter door verzeeping niet homo-laevulinezuur doch, zoals reeds medegedeeld werd, het sorbinezuur. LUKEŠ verkreeg uit homo-laevulinezuur volgens de methode, welke voor de bereiding van β -angelicalakton uit laevulinezuur door J. THIELE, R. TISCHBEIN en E. LOSSOW (1901) is beschreven, een stof, welke zeker de aan het parasorbinezuur toegeschreven structuur bezat. LUKEŠ kon deze stof echter nog niet met het natuurlijke parasorbinezuur vergelijken.

Daar het voor ons van veel belang was toch met zekerheid te weten of parasorbinezuur inderdaad volgens DOEBNER te formuleren was, hebben wij het lakton uit lijsterbessen geïsoleerd en de structuur ervan vastgesteld. Het belang voor onze voorgenomen synthese bestond hierin, dat indien het parasorbinezuur een γ -lakton bleek te zijn, wij een optisch actief uitgangproduct zouden bezitten, waardoor als eindproduct één racemaat zou ontstaan in plaats van twee, zoals anders het geval kon zijn.

Het parasorbinezuur, hetwelk uit de lijsterbessen verkregen werd, was een heldere vloeistof, welke alle door DOEBNER aangegeven eigenschappen bezat.

Wij vergeleken het parasorbinezuur met het lakton, hetwelk volgens LUKEŠ uit homo-laevulinezuur verkregen was en als 2-aethyl-5-oxo-2,5-dihydro-furaan kon worden aangeduid, door beide te veresteren en daarna te verzeepen. Inderdaad leverde het

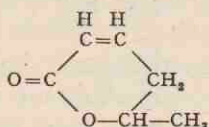
natuurlijke product daarbij het sorbinezuur, terwijl uit het furaan-derivaat homo-laevulinezuur werd teruggewonnen. Hiermee stond al reeds vrij zeker vast, dat de door DOEBNER als meest waarschijnlijk aangegeven structuur toch niet de juiste was.

In deze overtuiging werden wij nog versterkt, toen de stoffen op de door THIELE (1901) voor onverzadigde laktonen beschreven eigenschappen werden onderzocht. Dezen onderzoeker bleek dat alle onverzadigde γ -laktonen bij zeer verschillende reacties steeds weer een ketonzuur opleverden. Zowel de $\alpha\beta$ - als $\beta\gamma$ -onverzadigde γ -laktonen gaven met alcoholische kali geelkleuring en reduceerden ammoniakale, alcoholische zilvernitraatoplossing; bevond de dubbele binding zich buiten de ring dan verdwenen deze eigenschappen.

Wij vergeleken in hun gedrag bij deze reacties het parasorbinezuur, het β -angelicalakton en het 2-aethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuraan. Met alcoholische kali kleurde het parasorbinezuur slechts heel zwak, de beide andere stoffen donker geel, het furaanderivaat bijna oranje.

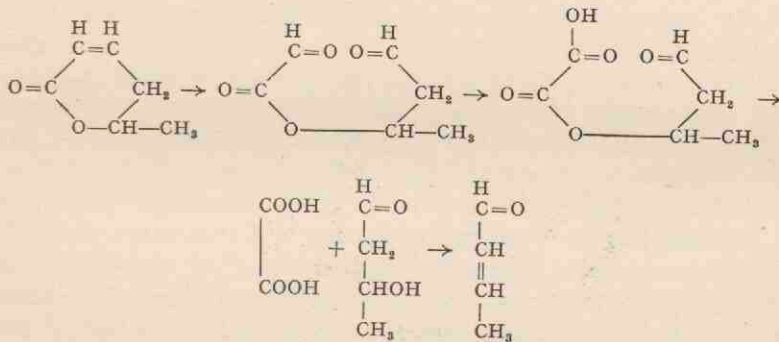
Met de zilvernitraatoplossing ontstond bij het parasorbinezuur een zilversol, hetwelk nog doorzichtig was; bij de andere stoffen vormde zich ogenblikkelijk een neerslag van metallisch zilver. Nadat bij het parasorbinezuur het zilver uitgevlokt was, bleek de bovenstaande vloeistof practisch kleurloos te zijn, terwijl deze in de andere gevallen geel gekleurd was. Hieruit trokken wij de conclusie, dat het parasorbinezuur geen γ -lakton kon zijn, tenzij de dubbele binding zich in de zijketen bevond. Die opvatting moest eveneens worden verlaten, toen bij ozonisatie uit de reactieproducten oxaalzuur kon worden geïsoleerd, want daarmee stond vast, dat de dubbele binding zich in $\alpha\beta$ -stand ten opzichte van de carboxylgroep bevond.

Er bleef daarna slechts de mogelijkheid over het parasorbinezuur als een $\alpha\beta$ -onverzadigd δ -lakton te formuleren:



Het structuurbewijs werd door ozonisatie geleverd. Na ver-

warmen van het reactiemengsel met een oplossing van calcium-acetaat, teneinde het gevormde oxaalzuur neer te slaan, trad in sterke mate de geur van crotonaldehyd op. Het aldehyd werd als dinitrophenylhydrazon geïsoleerd en het mengsmeltpunt met een uit crotonaldehyd verkregen praeparaat vertoonde geen depressie. Het onverzadigde aldehyd was blijkbaar door waterafsplitsing uit acetaldol ontstaan. Bij ozonisatie van het lakton met een hierboven geformuleerde structuur, moest eerst nl. de glyoxylzure-ester van dit aldol gevormd worden, welke door verdere oxydatie zou overgaan in de oxaalzure-ester. Bij de opwerking van het reactieproduct werd deze ester verzeept:



Hiermee stond vast, dat het parasorbinezuur als δ -oxy- $\alpha\beta$ -hexeenzuurlakton moest worden opgevat. Als uitgangproduct voor de gedachte synthese kon het daardoor niet dienen. Daarvoor kwam echter in aanmerking het uit homo-laevulinezuur verkregen oxo-furaanderivaat. Van dit materiaal stond slechts een geringe hoeveelheid ter beschikking; om deze reden hebben wij de additie van het onderchlorigzuur eerst onderzocht bij het structureel verwante β -angelicalakton. Het verkregen additieproduct had blijkens een analyse de juiste samenstelling, de opbrengst was echter zeer gering. Het was trouwens bekend dat addities aan de $\alpha\beta$ -onverzadigde laktonen veel slechter verlopen dan aan de $\beta\gamma$ -onverzadigde. Bij enige proeven met het goede uitgangproduct was de opbrengst nog geringer. Nu zouden wij de structuur van de additieproducten nader hebben moeten

vaststellen, want bij deze onverzadigde laktonen treden gemakkelijk verschuivingen op. Daar de hoeveelheid stof voor dit doel niet toereikend was en wij bovendien in de onder *E* en *F* te beschrijven proeven een weg vonden welke tot het gestelde doel bleek te voeren, hebben wij deze addities niet verder onderzocht.

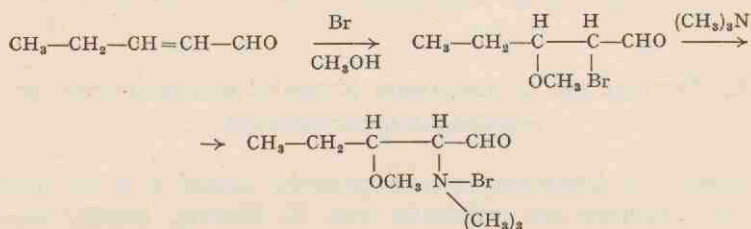
E. Synthese van de quaternaire (trimethyl-)ammoniumbase van α -amino- β -oxy-butyraldehyd.

Gedurende de bewerking van de proeven, onder *A* en *B* weergegeven, verscheen een publicatie van K. MEINEL (1932), waarin werd beschreven de additie van broom aan stoffen met een dubbele binding, welke waren opgelost in methylalkohol. Afwijkend van het bekende verloop der additie in chloroform, waar twee atomen broom per dubbele binding worden opgenomen, bleek dat in methylalkohol, afhankelijk van de substituenten aan de dubbele binding, op kon treden additie van twee atomen broom, van twee methoxygroepen of van onderbromigzure-methylester. Werd de verbruikte hoeveelheid broom jodometrisch bepaald, dan bleek dat per dubbele binding wel steeds twee atomen broom werden omgezet. Deze werden echter slechts ten dele geaddeerd; het andere deel ging ionogeen in oplossing, terwijl een methoxylgroep aan de dubbele binding trad.

De hoeveelheid geaddeerd broom kon argentometrisch worden bepaald, daardoor was een dubbele binding door een zgn. „broombindingsgetal” te karakteriseren. MEINEL verstond hieronder de verhouding van de honderdvoudige hoeveelheid geaddeerd broom tot de totaal verbruikte hoeveelheid. Een waarde 50 voor dit getal betekende dus dat uitsluitend CH_2OBr werd geaddeerd. Crotonaldehyd bleek nagenoeg dit gedrag te vertonen (vgl. voor soortgelijke addities van alkylhypochlorieten E. L. JACKSON en mw. 1924, 1926, 1927).

Indien wij nu zouden kunnen aantonen dat $\alpha\beta$ -pentenal zich vergelijkbaar gedraagt en bovendien zouden kunnen bewijzen, dat bij de additie het broom op de α -plaats komt, dan zou in verband met het bekende grote reactievermogen van α -broomaldehyden ten opzichte van aminen (A. KIRRMANN 1929) dit een

methode kunnen zijn, welke van alle tot nu toe onderzochte wel de meeste uitzichten bood; door de aanwezigheid van een methoxylgroep op de β -plaats zou het ontstaan van β -aminoderivaten nl. uitgesloten zijn. Het reactieschema werd dan als volgt:



Een ontmethylering zou dan tot de gewenste base voeren. Nu bleek echter al spoedig, dat er voor de bereiding van $\alpha\beta$ -pental slechts een enkele, zeer bewerkelijke methode beschreven was, welke bovendien een betrekkelijk slechte opbrengst gaf. Om aan dit aldehyd de reeds genoemde reacties te kunnen bestuderen, zou men evenwel steeds over een vrij grote voorraad moeten beschikken, daar de noodzakelijkheid tot het doen van vele proeven van te voren wel vast stond. Wij besloten dan ook om de methode uit te werken aan het crotonaldehyd, nadat ons bij een voorproef met $\alpha\beta$ -pental was gebleken, dat de broomadditie in methylalkohol ook daar voor een groot deel een broom-methoxy-aldehyd opleverde. Dit was af te leiden uit de vorming van een aanzienlijke hoeveelheid broomwaterstof.

Wij zullen in het volgende het onderzoek aan crotonaldehyd bespreken, om daarna onder *F* de overeenkomstige resultaten bij het $\alpha\beta$ -pental samen te vatten, met een overzicht over de wijzen waarop wij dit aldehyd hebben verkregen.

De additie van broom aan crotonaldehyd in methylalkohol werd eerst uitgevoerd door met behulp van een stikstofstroom broomdamp te leiden in een absolute-methylalkoholische oplossing van het aldehyd. De reactieproducten werden door gefractioneerde destillatie gescheiden en alle fracties door broom- en methoxybepalingen onderzocht.

Na een kleine sterk reducerende voorloop verkregen wij een

hoofdfractie, welke na enige malen destilleren een constant kookpunt bezat en volgens analyse bestond uit het broom-methoxybutyraldehyd-acetaal. In zuivere toestand reduceerde het FEHLING's oplossing niet. Teneinde de opbrengst aan het gewenste aldehyd te verhogen, voerden wij vervolgens de broom-additie uit in een mengsel van methylalkohol en water. Het gevormde broomwaterstof verzeepet in dat milieu het acetaal of voorkomt het ontstaan van deze stof. Door een serie proeven te doen, waarbij het watergehalte van de methylalkohol varieerde, kon dit zodanig worden gekozen, dat een optimale opbrengst aan aldehyd werd verkregen.

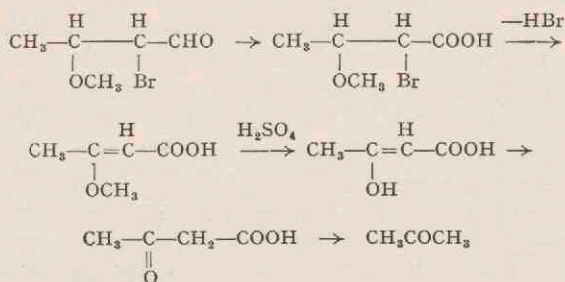
Het broom-methoxy-aldehyd vormde de middenfractie; de voorloop bestond grotendeels uit mono-broom-crotonaldehyd, hetwelk door ontleding van dibroom-crotonaldehyd was ontstaan, terwijl de hoogst kokende fractie het broom-methoxy-acetaal was.

Naarmate de additie sneller verliep en het reactiemengsel vlugger werd opgewerkt, kostte het minder moeite het gewenste aldehyd te isoleren. Dit verklaart waarschijnlijk ook het feit, dat bij het verwerken van vrij grote hoeveelheden crotonaldehyd ongunstiger resultaten werden verkregen, er ontstond dan veel meer stof met een te hoog broomgehalte. Het broom-methoxybutyraldehyd reduceerde zeer sterk FEHLING's oplossing en was traanverwekkend. In een voorproefje bleek het met dimethylamin en met trimethylamin zeer snel te reageren, wat er al op wees dat het inderdaad een α -broom-aldehyd was.

Deze structuur diende echter nader bewezen te worden. Hiertoe stonden enkele wegen open, wij zouden b.v. volgens A. KIRRMANN (1929) het broomaldehyd met de oxyden van zware metalen kunnen omzetten tot het β -methoxy-boterzuur en dit kunnen vergelijken met een synthetisch product. Bij geen dezer oxydaties met PbO , Ag_2O of volgens M. DÉLÉPINE en P. Bonnet (1909) met zilvernitraat en alkali, hebben wij echter dit zuur kunnen isoleren.

Een andere mogelijkheid was het aldehyd tot het overeenkomstige zuur te oxyderen; dit zou bij HBr-afplitsing een methoxycrotonzuur leveren, uit welk methoxy-crotonzuur een ketozuur moest ontstaan bij behandeling met minerale zuren. Dit zou het β -keto-boterzuur zijn, ingeval het aldehyd een α -broom- β -

methoxy-butylaldehyd was. Het β -ketoboterzuur zou tenslotte bij verhitten aceton moeten geven:



Deze methode was bij halogeenmethoxyzuren uit de aromatische reeks toegepast door E. L. JACKSON en L. PASIUT (1928). De oxydatie van het aldehyd met chroomzuur en beter die met een oplossing van kaliumpermanganaat in water gaf inderdaad een broom-methoxy-boterzuur. Het HBr werd afgesplitst met alcoholische kali. Het gevormde methoxy-crotonzuur had een smeltpunt van 128,5°C. Van het bekende β -methoxy-crotonzuur stond ook dit smeltpunt opgegeven. Wij hebben evenwel ons zuur niet nader met een eventueel te synthetiseren methoxy-crotonzuur vergeleken, doch hebben door inwerking van zwavelzuur en daarop volgens destillatie aceton verkregen, hetwelk als dinitrophenylhydrazon werd geïdentificeerd.

Hiermee was de structuur van het aldehyd als α -broom- β -methoxy-butylaldehyd bewezen.

Tot het volkomen afwezig zijn van een spoor α -methoxy- β -broomaldehyd was op grond hiervan nog niet te besluiten, daar de opbrengsten bij de toegepaste omzettingen niet kwantitatief waren. Uit het gehele gedrag van de stof viel echter wel af te leiden, dat niet meer dan sporen van het isomere product aanwezig konden zijn, welke bovendien bij de nu volgende omzettingen met aminen niet zouden storen, daar een β -broomaldehyd daarmee veel minder snel reageert.

Vervolgens werd bestudeerd de inwerking van trimethylamin op het α -broomaldehyd. Wij volgden daarbij de voorschriften van A.

KIRRMANN (1929) door bij kamertemperatuur een aetherische oplossing van het aldehyd met een 33% aetherische aminoplossing samen te brengen. Er ontstond spoedig een neerslag, hetwelk bij staan vermeerderde en van aanvankelijk wit later steeds meer geel tot geelbruin van kleur werd. De vaste stof bleek te bestaan uit een in alcohol moeilijk en een daarin goed oplosbaar deel. Het eerste was het trimethylaminbroomhydraat, hetwelk na enige zuiveringen steeds wit kon worden verkregen.

Het andere product, hetwelk uit de alcoholische oplossing met absolute aether was neer te slaan, maar ook na herhaalde reiniging steeds geel van kleur bleef, zou waarschijnlijk het gewenste reactieproduct bevatten. Wij trachtten dit te zuiveren door het uit alcohol om te kristalliseren of wel door het in alcohol op te lossen en met aether gefractionneerd te praecipiteren; tevens werd getracht door gefractionneerde kristallisatie der reïne katen het doel te bereiken. Geen dezer pogingen heeft echter tot een zuiver eindproduct gevoerd. Het sterk hygroscopische karakter van de stof was hiervan mede oorzaak.

Het ontstaan van trimethylaminbroomhydraat bleek te verklaren te zijn, toen uit de aetherische filtraten van de vaste stof, behalve een geringe hoeveelheid uitgangproduct, een stof kon worden geïsoleerd, welke door afsplitsing van broomwaterstof uit het aldol van α -broom- β -methoxy-butylaldehyd gevormd moest zijn.

Wij gingen er daarna toe over aetherische dimethylaminoplossing op het α -broom- β -methoxy-butylaldehyd te laten inwerken. De tertiaire base moest dan achteraf nog gemethyleerd worden, maar deze had tegenover het quaternair zout het voordeel nog in aether oplosbaar te zijn, waardoor scheiding van andere stoffen zou worden vergemakkelijkt en bovendien was het waarschijnlijk nog destilleerbaar. De reactie met het dimethylamin verliep zo heftig, dat het noodzakelijk bleek bij het samenvoegen der oplossingen sterk te koelen en daarna de temperatuur slechts langzaam op te laten lopen.

Vrij spoedig ontstond een goed kristallijn neerslag van het dimethylaminbroomhydraat, hetwelk bij langer staan echter ging vervloeien. De oplossingen werden lichtgeel van kleur. Na verwijderen van het broomhydraat dampten wij de aetherische op-

lossing bij kamertemperatuur in onder verminderde druk. De achterblijvende bruine olie namen wij in zoutzuur op onder koeling met ijs en zout, waarna het onomgezette broom-aldehyd met aether werd uitgeschud. Door vast kaliumcarbonaat toe te voegen — eveneens onder koeling — konden de basische producten met aether worden uitgetrokken. Uit de aetherische oplossing werd na drogen en vacuumdestillatie inderdaad het α -dimethylamino- β -methoxy-butyraldehyd verkregen, zij het ook in slechte opbrengst en nog iets verontreinigd met broomhoudende stoffen. De base kon echter zuiver worden gewonnen door nogmaals met zoutzuur en kaliumcarbonaat te behandelen. Het amino-aldehyd reduceerde FEHLING's oplossing zeer sterk en had eenzelfde bedwelmende geur als het vroeger bereide α -dimethylamino-butyraldehyd. Aan de lucht bewaard ging het spoedig over in een donkergekleurde taai massa, waarschijnlijk door polymerisatie.

De nu volgende bewerking bestond in additie van methyljodide. Deze bleek zeer vlot te verlopen, wanneer wij aan een geconcentreerde methylalkoholische oplossing van het amino-aldehyd een overmaat methyljodide toevoegden. In vele gevallen kristalliseerde het quaternaire jodid uit, met absolute aether werd het volledig neergeslagen. Reiniging vond plaats door omkristalliseren uit alcohol en ook door behandelen der alcoholische oplossingen met aether. Was het dimethylamino-aldehyd tweemaal gedestilleerd en dus zuiver, dan verkregen wij door enkele malen omkristalliseren reeds een constant smeltend jodide. In sommige gevallen hebben wij echter de additie van het methyljodide aan het éénmaal gedestilleerde onzuivere aldehyd uitgevoerd. Er ontstond daardoor een grotere hoeveelheid vaste stof, welke nu meerdere malen omgekristalliseerd moest worden. Toch was de opbrengst bij deze methode iets beter. Het quaternair ammoniumjodid van het α -amino- β -methoxy-butyraldehyd was een witte stof, welke bij 160° — 161° C. onder ontleding smolt, in de warmte FEHLING's oplossing reduceerde, en zeer goed houdbaar bleek te zijn.

Met betrekking tot de nu nog uit te voeren ontmethylering moesten wij de overweging laten gelden, dat, indien daartoe joodwaterstof werd aangewend, teneinde het reactieverloop volgens ZEISEL quan-

titatief te kunnen nagaan, er gevaar bestond voor gedeeltelijke reductie van de aldehydgroep. Een andere mogelijkheid was, de ontmethylering reeds bij het dimethylamino-aldehyd uit te voeren en daarna pas methyljodide te adderen.

Dit laatste is het eerst geprobeerd door te ontmethyleren met 48% HBr of volgens C. DREYFUS (1908) met aluminiumchloride, welke methode vooral voor gevoelige oxyaldehyden uit de aromatische reeks goede resultaten had gegeven. Het gelukte echter langs deze weg niet een α -amino- β -oxy-aldehyd te verkrijgen; evenmin gaven de ruwe reactieproducten met methyljodid behandeld een quaternair derivaat.

Sterk deed zich ook het gemis aan contrôle op de graad van ontmethylering gevoelen, reden waarom wij besloten deze toch met joodwaterstof uit te voeren en wel bij het quaternaire ammoniumjodid. De reactie werd uitgevoerd in een micro-Zeisel-apparaat, gedurende een zo kort mogelijke tijd en bij een zo laag mogelijke temperatuur, teneinde reductie van de aldehydgroep tegen te gaan. Het reactiemengsel werd met water verdund en vervolgens reineckezoutoplossing toegevoegd. Er vormde zich een goed kristallijn neerslag, hetwelk wij snel afzogen en met water uitwasten. Het was te zuiveren door het om te kristalliseren uit aceton-water. Bij langzame kristallisatie uit een acetonrijke oplossing ontstonden ruitjes, bij snelle kristallisatie uit een waterrijk milieu uitsluitend naalden. Een analyse gaf waarden, welke uitstekend op het gewenste reineckaats zout klopten.

Ter nadere contrôle werd uit het reineckaats zout volgens J. KAPFHAMMER en C. BISCHOFF (1930) het chloride gemaakt. Dit bleek FEHLING's oplossing in de warmte snel te reduceren, terwijl ook in de koude reeds reductie plaats vond en een hieruit verkregen chlooraaraat gaf bij analyse het juiste goudgehalte. Daarmee was dus het quaternair (trimethyl-) ammoniumchloride van α -amino- β -oxybutyraldehyd verkregen.

F. Synthese van de quaternaire (trimethyl-)ammoniumbase van
 α -amino- β -oxy-n-valeeraldehyd.

Voorafgaande aan de bespreking van de broomadditie aan $\alpha\beta$ -pental, willen wij eerst de synthese van dit uitgangsmateriaal nader beschouwen.

Toen wij met de bewerking begonnen, was voor deze synthese nog slechts één methode beschreven. Daarbij werd met aethylmagnesiumbromide uit acroleïne het vinylaethylcarbinol verkregen, welke alcohol met phosphortribromide — door een „Allylumlagerung” — het broom(1)-penteen (2.3) leverde. (M. BOUIS 1928; CH. PRÉVOST 1928). Oxydatie van de daaruit verkregen alcohol bij lage temperatuur met geconcentreerd kaliumbichromaat-zwavelzuur verschafte dan het $\alpha\beta$ -pental. (R. DELABY en S. ALLEGRE 1931, 1933). Ook wij hebben volgens deze methode het aldehyd verkregen, de opbrengst was echter slecht, doordat de Grignardreactie met het acroleïne geen goede resultaten leverde. Zowel BOUIS als PRÉVOST hebben de voorwaarden voor een gunstig verloop nauwkeurig bestudeerd, doch zelfs bij het precies in acht nemen van hun wenken voldeden de resultaten geenszins. De opbrengst aan het carbinol bedroeg zelden meer dan 20%.

Nu was het zeer wel mogelijk, dat door het omschudden of roeren tijdens het toedruppelen van de acroleïne, waarbij tevens volgens het voorschrift zeer sterk moest worden gekoeld, een groot deel van de Grignardoplossing door de luchtzuurstof zou worden geoxydeerd (vgl. M. T. GOEBEL en C. S. MARVEL 1933). Op grond van deze overweging en mede in verband met door anderen op ons laboratorium met deze reactie opgedane ervaringen, werd deze tenslotte als volgt uitgevoerd: de oplossing van het acroleïne lieten wij zo snel onder omschudden bij een sterk gekoelde Grignardoplossing lopen, dat de temperatuur ongeveer 0° C bleef. Het reactiemengsel werd on-

middellijk opgewerkt. Hierdoor verkregen wij steeds een opbrengst van ongeveer 40% aan vinyl-aethylcarbinol, dit is weliswaar iets minder dan PRÉVOST voor zijn beste gevallen aangeeft, maar deze methode verloopt vlotter.

Bij de volgende omzettingen met het carbinol deden zich geen speciale moeilijkheden voor. De oxydatie aan het slot gaf een slechte opbrengst, zoals volgens de opgaven van de literatuur te verwachten was. Daar deze bereiding van het $\alpha\beta$ -pentalen weinig voordelig was, hebben wij naar andere methodes omgezien.

F. G. FISCHER en K. LÖWENBERG (1931, 1933) hadden enkele $\alpha\beta$ -onverzadigde aldehyden verkregen door met kaliumhydroxyde uit α -broomacetalen broomwaterstof af te splitsen en de gevormde onverzadigde acetalen met wijnsteenzuur in de aldehyden om te zetten. Deze methode hebben wij toegepast, uitgaande van het normale valeeraldehyd. De opbrengst aan $\alpha\beta$ -pentalen was beter dan bij de vorige werkwijze, maar wij kwamen er toch niet veel verder mee, daar in wezen de moeilijkheid slechts verschoven was; hier is nl. het normale valeeraldehyd zeer moeilijk toegankelijk. Ten slotte hoopten wij een oplossing te vinden door toepassing van de inmiddels door J. VON BRAUN gepubliceerde methode, welke bestond in de reductie van gesubstitueerde imidchloriden van $\alpha\beta$ -onverzadigde zuren met chromo-chloride (J. VON BRAUN 1934).

Het daarvoor benodigde $\alpha\beta$ -penteenzuur was langs de reeds eerder aangegeven weg zeer goed te verkrijgen. Uit het zuurchloride hiervan ontstond met o-toluïdine vlot het toluïdid en daaruit met phosphorpenta-chloride het overeenkomstige imidchloride. Dit moest in ruwe toestand verder worden verwerkt, daar het bij destilleren ontleedde. De reductie met chromochloride leverde tot nu toe echter zo weinig van het onverzadigde aldehyd, dat het niet vrij van aether kon worden verkregen, het destilleerde hiermee geheel over.

Wij hadden uit de publicatie van VON BRAUN de indruk gekregen, dat deze methode bij voldoende routine zeer wel bruikbare resultaten kon leveren, in verband met de beschikbare tijd hebben wij dit evenwel niet nader kunnen onderzoeken. Het $\alpha\beta$ -pentalen werd verder langs de eerstgenoemde weg bereid.

De broomadditie in waterige methylalkohol verliep bij dit aldehyd geheel overeenkomstig als bij crotonaldehyd is beschreven. Ook

hier leverde de middenfractie het verlangde α -broom- β -methoxyvaleeraldehyd. Daar wij in verhouding over weinig uitgangsmateriaal beschikten hebben wij ervan afgezien deze structuur exact te bewijzen, zoals bij het broom-methoxy-butylaldehyd is aangegeven. Dit is verantwoord te achten, daar door de traanverwekkende eigenschappen en het snel reageren met dimethylamin het karakter van α -broom-aldehyd nu wel voldoende vast staat.

Het met dimethylamin in absolute aether gevormde α -dimethylamino- β -methoxyvaleeraldehyd werd steeds slechts éénmaal met zoutzuur en kaliumcarbonaat behandeld en gedestilleerd, daar wij vreesden bij deze kleinere hoeveelheden relatief een te groot verlies te krijgen bij verdere reiniging op deze wijze. Dit nog niet zuivere amino-aldehyd werd met methyljodide in reactie gebracht en het gevormde quaternaire jodid dan door omkristalliseren gezuiverd. Het verkregen quaternaire ammoniumjodid van α -amino- β -oxy-nvaleeraldehyd had dezelfde habitus als het product uit crotonaldehyd, het smolt onder ontleding bij 187°C en reduceerde FEHLING'S oplossing in de warmte.

De ontmethylering werd op de reeds beschreven wijze uitgevoerd en uit het reactiemengsel verkregen wij weer een reineekaat, hetwelk na omkristalliseren de voor het verlangde product berekende analysewaarden gaf. De kristallisatie was eveneens zo te leiden dat of ruitjes of naalden werden gevormd. Het chloride van de base bezat een goed reducerend vermogen en het chloorauraat gaf bij analyse het juiste percentage goud.

De synthetische producten werden nu met het natuurlijke muscarine vergeleken, door hun werkzaamheid aan het geïsoleerde kikkerhart te onderzoeken. Deze proeven worden onder 2 beschreven.

2. Pharmacologisch onderzoek der synthetische producten uit 1.E en 1.F.

De quaternaire zouten der amino-oxy-aldehyden en ook hun methoxyderivaten werden op hun physiologische werkzaamheid onderzocht aan het geïsoleerde kikkerhart volgens H. FÜHNER (1911), met dezelfde wijzigingen, welke F. KÖGL, H. DUISBERG en H. ERXLEBEN (1931) aanbrachten. De belangrijkste verandering daarbij was, dat niet tot stilstand werd vergiftigd, maar de stof steeds zodanig werd gedoseerd, dat de uitslag 25% afnam. Bij deze werkwijze zijn de resultaten beter reproduceerbaar en bovendien kunnen aan eenzelfde hart meerdere bepalingen worden gedaan.

De gehele werkmethode staat uitvoerig in de publicatie van F. KÖGL en mw. weergegeven op pag. 172—176.

De benodigde standaardoplossing verkregen wij als volgt: van 15 kg vliegenschimmelen werden de rode huidjes verwijderd en de rest fijn gesneden en in alcohol gebracht. Na doorleiden van stikstof zetten wij het geheel gedurende 10 dagen in het donker weg. Na affiltreren werd de alcoholische oplossing onder verminderde druk ingedampt bij 40°—50° C tot een taaie bruine stroop ontstaan was. Deze smolten wij grotendeels onder stikstof in. Een klein deel bewaarden wij onder stikstof in de frigidaire; door 1 gr hiervan in water op te lossen tot 100 cc verkregen wij de standaardoplossing, welke na filtreren eveneens onder stikstof werd bewaard. Voor elke dag waarop wij testproeven deden, werd opnieuw een dergelijke oplossing gemaakt. Bij het testen brachten wij 1 cc standaardoplossing op zodanig volume, dat 1 cc der verkregen oplossing de uitslaghoogte met 25% verlaagde. Moesten wij daartoe bv. op 200 cc verdunnen, dan bevatte 1 cc der standaardoplossing 200 MWE (Muscarine-werkings-eenheden), deze eenheid is door F. KÖGL en mw. nl. gedefinieerd als: de hoeveelheid muscarine, welke in 1 cc

opgelost (in de maanden November-Februari) 25% reductie van de uitslaghoogte tengevolge heeft.

Al onze bepalingen werden op de standaardwaarde 200 omgerekend (vgl. publicatie KÖGL p. 175).

Van de derivaten van amino-oxy-butyraldehyd werd behalve het quaternaire jodid van het amino-methoxy-aldehyd ook getest het overeenkomstige chloride om na te gaan of het jodium invloed had. Wij verkregen het chloride door het jodide in alcoholische oplossing met zilverchloride te schudden. Wij hebben eveneens zoutzuur-glucosamin op de physiologische werkzaamheid onderzocht, daar dit het enige natuurlijke product is, waarvan de structuur vergeleken kan worden met die van de synthetisch verkregen stoffen.

Voor de werkzaamheden vonden wij de volgende waarden:

$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{OCH}_3 \quad \text{N}-\text{Cl} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad (\text{CH}_3)_3 \end{array}$	5200 M.W.E. per gram.
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{OCH}_3 \quad \text{N}-\text{J} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad (\text{CH}_3)_3 \end{array}$	3800 " " "
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{N}-\text{Cl} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad (\text{CH}_3)_3 \end{array}$	8600 " " "
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{OCH}_3 \quad \text{N}-\text{J} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad (\text{CH}_3)_3 \end{array}$	onwerkzaam
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{N}-\text{Cl} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad (\text{CH}_3)_3 \end{array}$	4300 M.W.E. per gram.
zoutzuur-glucosamin	200 " " "

Uit het analytische onderzoek van F. KÖGL en mw. was nog een muscarinechloride-oplossing ingesmolten bewaard gebleven. Voor de werkzaamheid hiervan vonden wij een waarde van 160.000.000 M.W.E./gr., dit is slechts weinig lager dan de door KÖGL opgegeven waarde van 175.000.000 M.W.E./gr.

Vergeleken met de werkzaamheid van het muscarine kunnen wij onze synthetische producten practisch alle onwerkzaam noemen. Bij het testen van de chloriden der ammoniumbasen, welke uit de reineekaten waren verkregen, namen wij in geconcentreerde oplossing dikwijls vergroting van de uitslag waar. Eerst meenden wij dit toe te moeten schrijven aan het nog aanwezig zijn van sporen bariumzouten; het effect bleef echter bestaan toen wij door een aansluitende behandeling met alcohol eventueel anorganisch materiaal verwijderden en eveneens toen wij in enkele proeven minder dan de theoretisch benodigde hoeveelheid bariumchloride-oplossing gebruikten. Het is ook mogelijk, dat dit een nicotine-werking is geweest, welke alle quaternaire ammoniumbasen gemeen hebben (vgl. H. H. DALE, A. J. EWINS 1914).

3. Vergelijking van het natuurlijke muscarine en de synthetische producten langs chemische weg

Uit het pharmacologische onderzoek bleek dus, dat het verschil tussen het synthetische quaternaire ammoniumchloride van α -amino- β -oxy-n-valeeraldehyd en het optische actieve natuurlijke muscarine niet uitsluitend verklaard kon worden door het feit, dat het eerste het overeenkomstige racemaat was; dan toch zouden wij voor de werkzaamheid minimaal de helft van die van het muscarine moeten hebben gevonden.

Het gedrag van het synthetisch product wees er op, dat het uit slechts één racemaat bestond, dus één der twee theoretisch te verwachten diastereomeren was. Indien wij voor het muscarine een α -amino- β -oxy-structuur wilden handhaven, zouden wij het verschil met de synthetisch verkregen stof slechts kunnen verklaren door aan te nemen, dat het muscarine de andere diastereomere vorm was, welke dan bij de synthese bijna of in het geheel niet ontstaan moest zijn. Dit laatste was op grond van de uitgangsreactie: additie aan een dubbele binding, niet uit te sluiten. Bovendien zijn er gevallen bekend, waarbij stereo-isomerie van twee stoffen uitsluitend het grote verschil hunner physiologische werkzaamheid bepaalt; b.v. ascorbinezuur en overeenkomstige laktonen, welke van andere suikers dan 1-gulose zijn afgeleid.

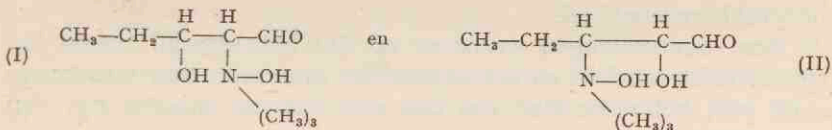
Aan de andere kant kon het verschil ook van structurele aard zijn, als nl. het muscarine een derivaat zou blijken van α -oxy- β -amino-n-valeeraldehyd; er moesten dan echter ook chemische verschillen bestaan. Een reeds waargenomen onderscheid tussen het muscarine en de synthetisch verkregen stof bestond in de verschillende kristalvormen der reïneekaten. Het muscarine-reïneekaat kristalliseerde in rechthoekige plaatjes, ook wanneer het snel uitkristalliseerde, terwijl het reïneekaat van het amino-oxy-valeeraldehyd-derivaat bij

langzaam kristalliseren ruitjes vormde; daarentegen bij snel geleide kristallisatie uitsluitend uit naalden bestond.

Om de stoffen ook in chemisch opzicht te kunnen vergelijken pasten wij bij het synthetisch product de afbraak volgens HOFMANN toe. Uit het natuurlijk muscarine hadden F. KÖGL en mw. langs deze weg het $\alpha\beta$ -dioxy-valeriaanzuur verkregen.

Was onze stof een diastereomeer van het muscarine, dan moest een dioxy-valeriaanzuur van een ander smeltpunt ontstaan, terwijl bij een structureel verschillend product het verloop van de reactie niet van te voren vaststond. Wij voerden de afbraak eveneens uit bij de van butyraldehyd afgeleide base. In beide gevallen werden de uit de reïneekaten verkregen chloriden met zilveroxyd geschud en de filtraten gedestilleerd. Bij het schudden trad de ook bij muscarine waargenomen geur van trimethylamin op; wij konden dat amin uit de destillaten als chloorauraat isoleren. Het gelukte echter in geen der gevallen een kristallijn dioxy-boterzuur of dioxy-valeriaanzuur te verkrijgen, hoewel de oorspronkelijk neutraal reagerende oplossingen der basechloriden na het schudden met zilveroxyd en zeker na de destillatie een zure reactie vertoonden. Dat oxydatie plaats vond bleek ook wel uit het zwart worden van het oorspronkelijk bruine zilveroxyd; in sommige gevallen ontstond zelfs in zekere mate een zilverspiegel. Bij de destillatie namen wij geen geelkleuring waar zoals bij de overeenkomstige behandeling van het muscarine, terwijl de residu's steeds nog trimethylamin bleken te bevatten. Daar het dioxyzuur bij de afbraak van het muscarine werd geïsoleerd zonder speciale voorzorgen en het al gedeeltelijk kristalliseerde, was het waargenomen reactieverloop wel duidelijk afwijkend.

Nu liet het analytisch onderzoek van F. KÖGL en mw. geen andere keuze voor de formulering van het muscarine toe dan de twee ter discussie gestelde structuren:



De stabiliteit van het muscarine in alkalisch milieu pleitte ontegenzeggelijk voor formulering I, tenminste als men aannam dat de ge-

voeligheid van α -oxy-aldehyden tegenover alkaliën ook bij α -oxy- β -amino-aldehyden onverminderd aanwezig zou zijn.

Aan de andere kant bleek dat de vorming van het dioxy-valeriaanzuur evengoed zou kunnen plaats vinden uit II als uit I, daar wij bij behandeling van een oplossing van α -oxy-butylaldehyd met zilveroxyd vlot het zilverzout van α -oxyboterzuur verkregen. Deze reactie was aanloog aan de oxydatie van een product II met zilveroxyd, evenals bij de overeenkomstige reactie van product I de overgang van betaine-aldehyd tot betaine als voorbeeld was genomen.

Nu gaf het synthetische product van structuur I met fuchsinezwaveligzuur of in het geheel geen reactie, of wel de verkleuring trad eerst na lange tijd staan op. Het zelfde namen wij waar bij de van butylaldehyd afgeleide base en bij beider methoxy-derivaten. Daarentegen hadden F. KÖGL en mw. juist mede op grond van de snelle en sterk positieve reactie van het muscarine met dit reagens tot de aanwezigheid van een aldehydgroep besloten. Om na te gaan of het negatief uitvallen der reactie samenhang met het aanwezig zijn van een quaternaire ammoniumgroep naast de aldehydgroep en of aan de andere kant een α -oxy-aldehyd een positieve reactie zou geven, hebben wij in dit opzicht vergeleken het quaternaire ammoniumjodide van α -amino-butylaldehyd en het α -oxy-butylaldehyd.

Het eerste verkregen wij door additie van methyljodide aan het reeds eerder gesynthetiseerde α -dimethylamino-butylaldehyd, terwijl het oxy-aldehyd werd bereid uit diaethoxy-azijnzuur-piperidide en aethylmagnesiumbromide, gevolgd door reductie van het gevormde keton, op een wijze analoog aan de synthese van melkzuuraldehyd (A. WOHL, M. LANGE 1909).

Het quaternaire amino-aldehyd vertoonde met fuchsinezwaveligzuur niet de minste reactie; deze was daarentegen bij het oxy-butylaldehyd positief.

Al deze waarnemingen wezen er op dat het verschil tussen het synthetische produkt en het natuurlijke muscarine van structurele aard was, het muscarine zou dan een derivaat moeten zijn van α -oxy- β -amino-n-valeeraldehyd.

4. Proeven tot synthese van de quaternaire (trimethyl-) ammoniumbase van α -oxy- β -amino-n-valeeraldehyd

Op grond van de onder 3 beschreven waarnemingen moesten wij nu een α -oxy- β -amino-structuur voor het muscarine het meest waarschijnlijk achten. Zekerheid daaromtrent was uiteraard alleen te verkrijgen door synthese.

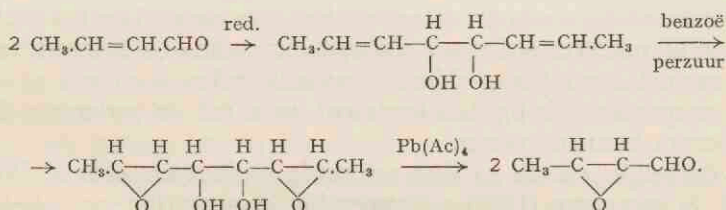
Voor de daartoe uit te voeren proeven konden wij gebruik maken van de ervaringen bij de eerste reeks opgedaan; de daar aangetoonde en toen ongewenste vorming van α -oxy- β -amino-verbindingen bij omzettingen van α -chloor- β -oxyzuren of alkylglycidzuren met aminen zou nu bij α -chloor- β -oxy-aldehyden of α -oxido-aldehyden (respectievelijk bij hun acetalen) juist tot de verlangde eindproducten kunnen voeren.

Een dergelijke reactie hebben wij reeds eerder vermeld: A. WOHL en H. SCHWEITZER (1907) verkregen bij de omzetting van α -chloor- β -oxy-propionaldehyd-diaethylacetaal met ammoniak in hoofdzaak het α -oxy- β -amino-propionaldehyd-acetaal. Ons leek echter het richtend vermogen van de vrije aldehydgroep groter te zijn dan van het acetaal en wij hebben daarom eerst getracht het α -oxido-valeeraldehyd te synthetiseren, met de bedoeling het daarna met aminen te laten reageren.

Wij besloten in verband met beschikbaar uitgangsmateriaal ook hier weer de methode uit te werken in de C_4 -reeks.

A. Proeven tot synthese van α -oxido-butylaldehyd en α -oxido-valeeraldehyd.

Uit crotonaldehyd had E. CHARON (1899) door reductie met verkoperd zink en azijnzuur het dipropenylglykol verkregen. Wij stelden ons voor daaruit met benzoëperzuur een di-oxido-butylglykol te maken en dit vervolgens met loodtetra-acetaat tot het oxido-butylaldehyd te oxyderen:



Uit $\alpha\beta$ -pentenal zou dan met een zelfde reactieverloop het oxido-valeeraldehyd moeten ontstaan.

De reductie van het crotonaldehyd volgens CHARON leverde vlot het dipropenylglykol; wij gebruikten een iets grotere hoeveelheid ijsazijn om de reactie te bespoedigen. De oxydatie met een kleine overmaat benzoëperzuur werd uitgevoerd in chloroform, het benodigde perzuur was verkregen uit benzoyl-peroxyde volgens G. BRAUN (1933). De verwijdering van het bij de reactie gevormde benzoëzuur leverde nogal enige moeilijkheid op, daar het di-oxido-glykol zeer sterk oplosbaar bleek te zijn in water en slechts weinig in aether. Bij pogingen het benzoëzuur met bicarbonaatoplossing of met verdunde loog uit te schudden bleef het glykol in de waterlaag achter en kon daaruit niet met organische oplosmiddelen geïsoleerd worden. Bovendien moest bij iedere opwerkingsmethode

sterk rekening worden gehouden met de gevoeligheid van de oxido-groepen ten opzichte van allerlei reagentia.

De isolatie gelukte door de chloroformoplossing van het reactiemengsel in vacuum bij lage temperatuur in te dampen en het uit vast benzoëzuur en olieachtig di-oxido-glykol bestaande residu met koud water te schudden. Het benzoëzuur loste daarin bijna niet op, terwijl het glykol goed werd opgenomen.

Na filtratie werd het water in vacuum bij ongeveer 40° C afgedestilleerd, waarbij het laatste restje benzoëzuur mee overging en het reactieproduct als een taaie olie achterbleef.

Bij staan in vacuum boven phosphorpentoxyde trad meestal na een dag kristallisatie op. Het kristallijne product bleek inderdaad het gewenste di-oxido-propyl-glykol te zijn, zowel uit analyse als uit de reactie met zoutzuur, welke een dichloor-tetra-oxy-octaan leverde.

In enkele gevallen verkregen wij bovendien nog een andere kristallijne stof, welke volgens analyse een tetra-oxy-oxido-octaan was, blijkbaar ontstaan door het opensplitsen van één der oxido-ringen met water.

De voor oxydaties met lood-tetra-acetaat gebruikelijke oplosmiddelen benzol of ijsazijn konden wij in ons geval niet benutten, daar de oplosbaarheid in benzol te gering bleek te zijn en bij oxydatie in ijsazijn het gevaar van opensplitsen der oxido-ringen te groot was. Wij werkten daarom in chloroform.

Bij de reactie werd wel een oxido-aldehyd gevormd, daar de oplossingen na de oxydatie FEHLING's oplossing reduceerden en met een oplossing van kaliumjodide in ijsazijn jodiumafscheiding gaven. Deze reactie is specifiek voor oxido-verbindingen, waarbij zich naast de oxido-groep een carboxyl- of carbonylgroep bevindt. (Sv. BODFORSS 1920).

Het gelukte ons echter niet het oxido-aldehyd zuiver te verkrijgen; steeds bevatten de destillaten nog chloroform. Ook omzettingen van het ruwe product met dimethylamin voerden nog niet tot het gewenste resultaat.

Het is niet onmogelijk dat dit niet gelukken mede te wijten is aan het feit, dat wij de reacties met slechts kleine hoeveelheden stof konden uitvoeren. Bij een éénmaal uitgewerkte methode behoeft dit generlei moeilijkheden te geven, doch bij het zoeken van een

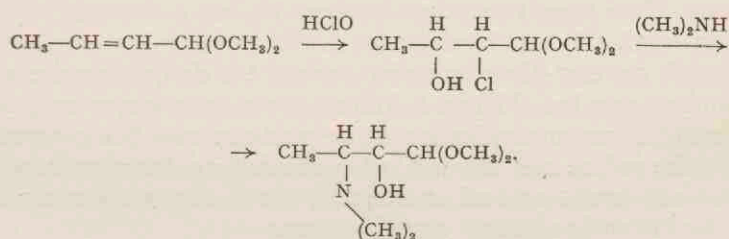
gunstige werkwijze kan het bezwaren opleveren, doordat in verhouding de hoeveelheid oplosmiddel enz. vaak te groot moet worden genomen. Wij hebben althans de indruk dat deze methode principieel zeer wel goede resultaten kan geven, wij zullen de omzettingen herhalen zodra meer uitgangproduct ter beschikking staat, daar het interessant is de eigenschappen van de tot nu toe onbekende vrije oxido-aldehyden te leren kennen.

Daar voor de synthese van het oxido-valeeraldehyd het eerstbenodigde $\alpha\beta$ -pentalal moeilijk verkrijgbaar was, zoals wij reeds eerder meedeelden, hebben wij in deze serie nog slechts bestudeerd de reductie van dit aldehyd tot dibutenylglykol en de daaropvolgende oxydatie tot di-oxidobutyl-glykol, ook al omdat de in het begin genoemde methode van WOHL en SCHWEITZER, toegepast op crotonaldehyd-acetaal en pentalal-acetaal, tot de gewenste oxyaminoaldehyden voerde.

Deze werkwijze wordt onder *B* en *C* beschreven.

B. Synthese van de quaternaire (trimethyl-)ammoniumbase van α -oxy- β -amino-butyaldehyd.

Toen de besproken pogingen tot het verkrijgen van oxido-aldehyden dus niet snel genoeg tot het doel voerden, kwamen wij weer terug op de mogelijkheid α -chloor- β -oxy-acetalen om te zetten met aminen. Indien daarbij inderdaad in hoofdzaak derivaten van α -oxy- β -amino-aldehyden zouden worden gevormd, dan moest dit blijken uit het niet identiek zijn der eindproducten met de reeds eerder verkregen verbindingen, welke afgeleid waren van de α -amino- β -oxy-aldehyden. Tot dit structureel niet identiek zijn zouden wij natuurlijk alleen kunnen besluiten, als de stoffen zich chemisch verschillend gedroegen; smeltpuntsafwijkingen bv. zouden ook door diastereomerie verklaard kunnen worden. Wederom bestudeerden wij de werkwijze eerst in de C_4 -reeks, waarna deze ook in de C_5 -reeks werd toegepast. Het eerste deel van het gewenste reactieverloop zou er voor C_4 -reeks als volgt uitzien:



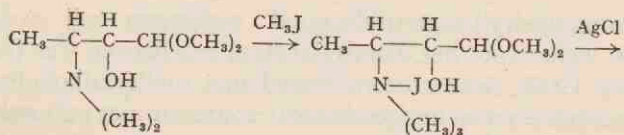
Het crotonaldehyd-dimethylacetaal verkregen wij volgens de methode, welke voor het diaethylacetaal beschreven was (A. WOHL, F. FRANK 1902), door crotonaldehyd met methylalkoholisch zoutzuur te acetaliseren en het geaddeerde zoutzuur met kaliumhydroxyde weer af te splitsen.

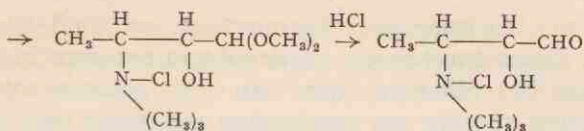
De additie van het onderchlorigzuur verliep snel bij het onder ijskoeling samenbrengen van een oplossing van het zuur in water en een suspensie van het aldehyd in water. Het chloor-oxy-butyr-aldehyd-dimethylacetaal was een kleurloze vloeistof met een kp. 78° bij 0,6 mm.

Dit acetaal werd met een overmaat 33% methylalkoholische dimethylamin-oplossing onder toevoegen van natriumjodide (vgl. A. WOHL 1906, 1907) in Cariusbuizen ingesmolten en gedurende twee dagen in een waterbad op 100° C verhit. Het chloor-oxy-acetaal was dan volledig omgezet en als reactieproduct ontstond uitsluitend een stof, welke een kookpunt bezat van 80° C bij 0,5 mm en bij afkoelen in ijs vast werd (smeltpunt ongeveer 30° C). Zij bevatte geen chloor meer en was blijkens analyse een dimethylamino-oxy-butyr-aldehyd-dimethylacetaal, de plaats van oxy- en dimethylaminogroep stond nog niet met zekerheid vast. Daar de reactie blijkbaar uitgesproken in één richting verliep, was echter eenzelfde resultaat als bij de door WOHL beschreven omzetting waarschijnlijk.

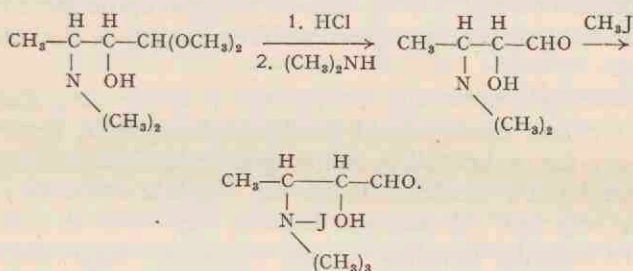
Om hiervoor het bewijs te leveren, hebben wij een geringe hoeveelheid van het acetaal met geconcentreerd zoutzuur in het aldehyd omgezet en dit vervolgens met broomwater tot het overeenkomstige zuur geoxydeerd. Het zuur werd niet gezuiverd en tot kristallisatie gebracht, maar, opgelost in ijsazijn, direct met lood-tetra-acetaat behandeld. Daarbij werd gasontwikkeling waargenomen, terwijl na afloop van de oxydatie het reactiemengsel FEHLING's oplossing reduceerde. Deze gang van zaken is alleen bij een α -oxyzuur te verwachten. (vgl. dit hoofdstuk onder 1. B.).

Om vanuit dit oxy-dimethylamino-acetaal tot de quaternaire ammoniumbase van het aldehyd te komen waren twee wegen mogelijk. Door additie van methyljodide en behandelen van het gevormde quaternaire jodide met zilverchloride zou het quaternaire chloride van het oxy-amino-acetaal ontstaan, hetwelk met geconcentreerd zoutzuur het vrije aldehyd moest leveren:





of wel het oxy-dimethylamino-acetaal kon direct met zoutzuur tot het zoutzure-zout van het oxy-dimethylamino-aldehyd worden omgezet; met alcoholische dimethylaminoplossing was daaruit het vrije oxy-dimethylamino-aldehyd te verkrijgen, waaruit tenslotte met methyljodide het gewenste quaternaire jodide zou ontstaan:



Bij het volgen van de eerst aangegeven methode verkregen wij door inwerking van een overmaat methyljodide op een methyl-alcoholische oplossing van het acetaal in bijna quantitative opbrengst het quaternaire zout. Het werd uit het reactiemengsel met absolute aether als een lichtgele olie neergeslagen, welke niet tot kristallisatie te brengen was. Door schudden der alcoholische oplossing met zilverchloride ging het jodide in het chloride over; dit was een bijna kleurloze olie, welke evenmin kristallijn werd.

Met goudchloride-oplossing ontstonden eerst olieachtige chloorauraten, welke echter spoedig vast werden. Het smeltpunt van het ruwe goudzout was 90° C, dit veranderde bij omkristalliseren niet. Het gevonden Au-percentage klopte met het berekende. Het quaternaire chloride van het acetaal werd in het aldehyd omgezet, door de stof enige uren met geconcentreerd zoutzuur te laten staan en na eventueel met kool te hebben ontkleurd, in vacuum boven zwavelzuur te laten indampen. Het residu was een lichtgeel gekleurde stroop, welke FEHLING's oplossing reeds in de koude reduceerde.

De reactie met fuchsine-zwaveligzuur was wel duidelijk anders dan bij het eerder beschreven quaternaire ammoniumchloride van α -amino- β -oxy-butylaldehyd, daar een vrij geconcentreerde oplossing tamelijk spoedig een verkleuring gaf, maar deze was toch niet zoo intensief als wij op grond van de ervaringen bij het α -oxy-butylaldehyd zouden verwachten.

Ook bij de reductie van de FEHLING's oplossing waren verschillen op te merken; terwijl wij nl. bij alle eerder verkregen tertiaire en quaternaire derivaten van α -amino-aldehyden waarnamen dat de kleur van diep blauw naar bruin omsloeg en het gevormde cupro-oxyde donkerrood was, verliep hier de reductie op de meer normale wijze daar de kleur eerst geelgroen werd en het oxyde een oranjegele kleur had.

Uit een verdunde oplossing van de stof in water sloeg met goudchloride een zeer fijn verdeeld gouddubbelzout neer, hetwelk ook bij pogingen tot omkristalliseren niet goed kristallijn verkregen kon worden. Met het reineckaat deden wij dezelfde ervaring op. Het smeltpunt van het chloorauraat bedroeg $195-196^{\circ}$ C. (onder ontleding). In sommige gevallen vonden wij dit iets lager, doch steeds gaven de stoffen bij analyse het juiste goudpercentage. In één der gevallen werd een volledige analyse uitgevoerd, de gevonden waarden klopten uitstekend met de berekende.

Dezelfde methode werd nu in de C_5 -reeks toegepast op het acetaal van $\alpha\beta$ -pental.

C. Synthese van de quaternaire (trimethyl-)ammoniumbase van α -oxy- β -amino-n-valeeraldehyd

Deze synthese voerden wij uit met n-valeeraldehyd als uitgangproduct en langs een zelfde weg als wij onder *B* voor crotonaldehyd hebben beschreven. De bereiding van het diaethyl-acetaal van $\alpha\beta$ -pentenal uit valeeraldehyd hebben wij reeds eerder medegedeeld, het werd verkregen door afsplitsing van broomwaterstof uit het α -broomvaleeraldehyd-acetaal.

De additie van onderchlorigzuur aan dit acetaal verliep uiterst langzaam, waarschijnlijk door de geringe oplosbaarheid in water. De opbrengst aan chloor-oxy-acetaal was daardoor gering, want een deel van het onderchlorigzuur ontleedde; dit laatste was bovendien oorzaak, dat het reactieproduct dikwijls een te hoog chloorgehalte had. Wij hebben om deze reden verder gewerkt met het dimethylacetaal. Hoewel de additiesnelheid daarbij beduidend groter was dan bij het di-aethyl-acetaal, verliep de reactie toch ook hier veel langzamer dan in het geval van croton-aldehyd-dimethylacetaal.

Uit de chloor-oxy-acetalen ontstonden door verhitting met alcoholische dimethylamin-oplossing op 100 °C in toegesmolten buizen de overeenkomstige oxy-dimethylamino-acetalen.

Het was te verwachten, dat deze omzettingen in dezelfde zin zouden verlopen, als wij hadden waargenomen in de C_4 -reeks. De bevestiging hiervan werd weer verkregen door een geringe hoeveelheid van het oxy-dimethylamino-acetaal met geconcentreerd zoutzuur te splitsen, het aldehyd met broomwater te oxyderen en het daarbij gevormde zuur met lood-tetra-acetaat te behandelen.

Ook in dit geval trad gasontwikkeling op en bezat het reactiemengsel na afloop van de oxydatie reductievermogen ten opzichte van FEHLING's oplossing.

Aan de acetalen addeerden wij wederom methyljodide; de daarbij gevormde quaternaire jodiden gaven door schudden met zilverchloride in alcoholische oplossing de quaternaire chloriden. Hieruit konden chloorauraten worden verkregen, welke zich eerst olie-vormig afscheidten, echter bij staan in de frigidaire spoedig kristalliseerden, geheel vergelijkbaar aan hetgeen bij de van butyraldehyd afgeleide basen was waargenomen. Bij analyse vonden wij het berekende goudgehalte.

De gewenste aldehyden werden gevormd door splitsing van deze acetalen met geconcentreerd zoutzuur bij kamertemperatuur. Het zoutzuur werd verwijderd door het reactiemengsel in vacuum boven zwavelzuur en vast natriumhydroxyd te laten indampen. Het quaternaire ammoniumchloride van α -oxy- β -amino-n-valeeraldehyd bleef daarbij als een lichtgeel gekleurde stroop achter. Het reduceerde Fehling's oplossing in de koude en met fuchsine-zwaveligzuur gaf het ook vrij spoedig een verkleuring, deze was echter slechts intensief als wij geconcentreerde oplossingen gebruikten.

Met goudchloride gaf ook deze base een tamelijk amorf gouddubbels-zout, terwijl de gevonden smeltpunten nogal wisselden, maar steeds vonden wij bij analyse waarden, welke goed met de berekende klopten. Het reïneekaat werd eveneens micro-kristallijn verkregen. Bij omkristalliseren uit aceton-water ontstonden onvolledig gevormde ruitjes. De Hofmannse afbraak van het uit het reïneekaat bereide chloride leverde trimethylamin en een zuur reactieproduct, hetwelk niet kristalliseerde, waardoor wederom een zuiver vergelijken met de reactie bij het muscarine onmogelijk was.

5. Pharmacologisch onderzoek der synthetische producten uit 4.B en 4.C

De methodiek voor de bepaling van de physiologische werkzaamheid der verkregen quaternaire ammoniumchloriden van α -oxy- β -amino-butylaldehyd en α -oxy- β -amino-valeeraldehyd was geheel dezelfde als die, welke wij reeds bij het eerder uitgevoerde pharmacologische onderzoek aanwendden. (vgl. dit hoofdstuk onder 2).

Mede bepaalden wij de activiteit van het onder 3 beschreven quaternaire ammoniumjodide van α -amino-butylaldehyd.

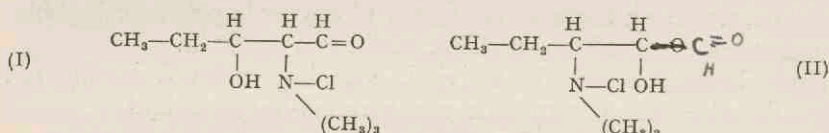
Gevonden werden de volgende waarden:

$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{N}-\text{J} \\ \\ (\text{CH}_3)_3 \end{array}$	75000 M.W.E. per gram
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{N}-\text{Cl} \quad \text{OH} \\ \\ (\text{CH}_3)_3 \end{array}$	6000 " " "
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{N}-\text{Cl} \quad \text{OH} \\ \\ (\text{CH}_3)_3 \end{array}$	1400 " " "

Tegen de verwachting in bleken dus ook de laatste twee basen practisch inactief te zijn, vergeleken met de werkzaamheid van het natuurlijke muscarine.

6. Overzicht en conclusies

Het doel van ons onderzoek was, door synthese uit te maken welke van de twee door F. KÖGL, H. DUISBERG en H. ERXLEBEN (1931) voor het muscarine ter discussie gestelde structuren:



aan dit gift moest worden toegekend.

Wij synthetiseerden daartoe de quaternaire (trimethyl-) ammoniumchloriden van α -amino- β -oxy-n-valeeraldehyd en van α -oxy- β -amino-n-valeeraldehyd, nadat wij de methode hadden uitgewerkt aan de quaternaire ammoniumchloriden van basen met een overeenkomstige structuur, welke waren afgeleid van butyraldehyd. De uitgangsp producten waren optisch inactief, theoretisch waren dus in elk der gevallen twee diastereomere racematen te verwachten, daar de eindproducten twee asymmetrische C-atomen bezaten. Wij verkregen echter steeds slechts één racemaat; daar in beide gevallen een additie aan een dubbele binding plaats vond, behoeft dit geen verwondering te wekken. Omtrent de configuratie der synthetische basen is niets met zekerheid te zeggen. De physiologische werkzaamheid, welke werd bepaald aan het geïsoleerde kikkerhart, bleek voor alle synthetische producten zeer gering te zijn, vergeleken met die van het muscarine (verhouding gemiddeld 1 : 50.000). Dit is niet te verklaren door het feit, dat wij optisch inactief materiaal gebruikten, daar wij dan in één der gevallen voor de werkzaamheid een waarde moesten hebben gevonden, gelijk aan de helft van die van het natuurlijke gift. De verklaring kan langs twee andere wegen gezocht

worden. Ten eerste kunnen wij onderstellen dat de inactiviteit veroorzaakt is door polymerisatie der eindproducten; deze zou dan echter bijna volledig moeten hebben plaats gevonden, daar het verschil in werkzaamheid zo buitengewoon groot is. Op grond van de beschreven eigenschappen der synthetische producten achten wij dit al zeer onwaarschijnlijk.

Als enige verklaringwijze blijft dan nog over, aan te nemen dat één der verkregen stoffen een stereo-isomeer van het muscarine is; bv. zouden de synthetische basen „trans”-vormen kunnen zijn, terwijl aan het muscarine de „cis”-vorm toekomt of omgekeerd (vgl. het onder 3 genoemde voorbeeld van ascorbinezuur). Toen wij een keuze tussen formuleringen I en II dus niet meer konden baseren op physiologische gegevens, hebben wij getracht deze vraag te beantwoorden door de chemische eigenschappen van het muscarine te vergelijken met die van de synthetische basen. Allereerst werd nagegaan hoe de laatste zich gedroegen bij een afbraak volgens HOFMANN, welke bij het muscarine een dioxy-valeriaanzuur had gegeven. Deze reactie verliep echter bij beide synthetische stoffen zeer vergelijkbaar, zij het ook voor een deel in het negatieve, daar weliswaar in beide gevallen trimethylamin werd afgesplitst en daarnaast zuur reagerende reactieproducten ontstonden, maar uit deze laatste geen kristallijne dioxy-valeriaanzuren konden worden verkregen.

Wel bestond een uitgesproken verschil tussen de twee synthetische basen bij de reactie met fuchsine-zwaveligzuur. Het derivaat van het α -amino- β -oxy-valeeraldehyd vertoonde deze bijna niet, slechts in enkele gevallen trad de verkleuring in geringe mate op na lange tijd staan, terwijl de base afgeleid van α -oxy- β -amino-valeeraldehyd een positieve reactie gaf, zij het ook dat de verkleuring slechts intensief was bij gebruik van geconcentreerde oplossingen. Daar F. KÖGL en mw. hadden gevonden dat de reactie bij het muscarine sterk positief was, zou het gevonden verschil kunnen wijzen naar een formulering II, temeer daar wij bij geen der derivaten van α -amino-aldehyden een verkleuring waarnamen. Doorslaggevend kan dit argument echter niet zijn daar andere eigenschappen van het muscarine weer voor formulering I pleiten, bv. de stabiliteit in alkalisch milieu. Het aantal dezer chemische gegevens is niet voldoende en bovendien wijzen zij te weinig in één richting om een keuze te rechtvaardigen.

Ons stond voor het vergelijken in chemisch opzicht bovendien praktisch geen natuurlijk materiaal meer ter beschikking, hetgeen voor een nauwkeurig vergelijken zeer wenselijk zou zijn geweest. Bij de zeer specifieke en sterke werking van het muscarine zullen trouwens tenslotte de physiologische eigenschappen de keuze bepalen, tenminste als men tracht het probleem langs de synthetische weg op te lossen.

Daar het al een uitgebreid onderzoek zal vergen, van de synthetische basen de configuratie vast te stellen en na het beantwoorden van die vraag nog generlei wegen zijn aan te geven hoe dan het diastereomeer zou moeten worden verkregen, is onze eindconclusie, dat voorlopig door synthese de vraag niet zal zijn te beantwoorden. Wel dient bij de verkregen stoffen de Hofmannse afbraak nauwkeuriger bestudeerd te worden en kan eventueel nog van beide basen het gedrag in alkalisch milieu worden nagegaan, teneinde meer systeem te brengen in het chemische vergelijkings-materiaal, doch de aangewezen weg om het probleem op te lossen zal zijn, opnieuw uit de vliegenschwam volgens de methode van F. KÖGL en mw. (1931) het muscarine te isoleren en met bepaalde reacties aan dit natuurlijke materiaal na te gaan of het is afgeleid van een α -amino- β -oxyaldehyd, dan wel van een α -oxy- β -amino-aldehyd.

In het laatste geval zijn wel enige reacties aan te geven welke voor een structuurbewijs zullen kunnen dienen. Met phenylhydrazine zou op grond van het karakter van α -oxy-aldehyd een osazon kunnen worden gevormd, terwijl bij behandeling van het met het muscarine overeenkomende zuur met lood-tetra-acetaat als reactieproduct het quaternaire ammoniumchloride van α -amino-butyr-aldehyd moet zijn aan te tonen (vergelijk overeenkomstige oxydaties onder 1.B).

Het muscarine dwingt dus nogmaals een onderzoek naar de structuur te beëindigen met een wens, nl. dat het volgende het laatste zal zijn.

HOOFDSTUK III

EXPERIMENTEEL GEDEELTE

Zonder de medewerking van anderen gering te achten, wil ik toch in het bijzonder mijn dank betuigen aan de heren: J. BAKKER, J. K. BOTTEMA, J. H. VAN DER GRIENT, F. KAISER, E. C. H. KOLVOORT, P. J. VAN DER LAAN, H. L. RÖDER en J. SPARENBURG, voor hun aandeel in het experimentele werk.

De in het volgende weergegeven smeltpunten zijn alle ongecorrigeerd.

De micro-analysen van de eindproducten werden grotendeels uitgevoerd door Dr. A. SCHOELLER, Berlijn; een enkele door de Heer P. J. HUBERS, Amsterdam.

1.A.

REACTIE VAN PROPIONALDEHYD MET NATRIUM IN ABSOLUTE AETHER

40 gr. propionaldehyd werd gedruppeld bij 5 gr. fijn verdeeld natrium, hetwelk zich in een 250 cc rondbodem onder 80 cc absolute aether bevond. Gedurende het toevoegen werd omschud en met ijs en zout gekoeld.

Het natrium was in fijn verdeelde toestand gebracht door het onder absolute xylol te smelten en daarna krachtig om te schudden; na decanteren van de xylol werd met aether gewassen.

De temperatuur in het reactiemengsel mocht niet boven 0° C. komen daar de reactie anders te heftig verliep. Er werd een sterke waterstofontwikkeling waargenomen onder vorming van een vlokking neerslag. Nadat het aldehyd was toegevoegd, was het natrium nog niet geheel verbruikt. De reactie werd voortgezet door de temperatuur langzaam tot kamertemperatuur op te laten lopen en na toevoegen van 30 cc aether, onder omschudden, nog enige tijd op het waterbad te verwarmen. De inhoud van de kolf was daarna

geheel vast geworden, terwijl nog een weinig natrium was achtergebleven. Het reactiemengsel werd onder koeling met water behandeld en de aetherlaag afgescheiden. De waterlaag werd daarna nog een paar maal met aether uitgetrokken en de verzamelde aetherische oplossingen op natriumsulfaat gedroogd. Het na afdestillieren van de aether verkregen product werd bij 0,1 mm druk gedestilleerd. Kp. 125° C.

De stof kristalliseerde na krassen of enten, in sommige gevallen vond dit al onmiddellijk na het verwijderen van de aether plaats. Door weinig absolute aether toe te voegen kon het kristallijne materiaal afgezogen worden; na omkristalliseren uit benzol werd het smeltpunt constant bij 118° C. De opbrengst was gering, zij bedroeg steeds slechts enige grammen.

ANALYSE

4,661 mgr. stof: 12,445 mgr. CO₂, 4,570 mgr. H₂O.
 Berekend voor C₆H₁₁O: C 72,73; H 11,11.
 Gevonden : C 72,82; H 10,89.

MOLECULAIRGEWICHTSBEPALING (RAST)

0,0247 gr. stof,	0,2638 gr. kamfer:	depressie 19°C,	MG. 197.
0,0211 " "	0,2098 " "	: " 19,5°C,	MG. 207.
0,0189 " "	0,2148 " "	: " 17°C,	MG. 206.
			Berekend voor C ₁₂ H ₂₂ O ₂ : MG. 198.

BROOMTITRATIE (in chloroform bij 0°)

0,0834 gr. stof	verbruikten	71,68 mgr. broom.	Per mol. 170 gr.
0,1279 " "	" "	107,78 " "	167 "

ACETYLERING VAN DE STOF C₁₂H₂₂O₂

1 gr. stof werd in 5 gr. azijnzuuranhydride met 1 gr. natriumacetaat in een oliebad 6 uur gekookt. Na afkoelen werd de vastgeworden massa in water opgenomen, waarbij zich een bruine olie afscheidde. Het mengsel werd met natriumcarbonaat geneutraliseerd en daarna met aether uitgetrokken. Na drogen op CaCl₂ volgde destillatie. Kp. 118° C. bij 0,2 mm.; kleurloze vloeistof.

ANALYSE

5,237 mgr. stof: 12,985 mgr. CO₂; 4,380 mgr. H₂O.
 Berekend voor diacetaat C₁₆H₂₆O₄: C 68,08; H 9,22.
 Gevonden : C 67,66; H 9,36.

KATALYTISCHE HYDRERING VAN DE STOF $C_{12}H_{22}O_2$

1 gr. stof werd in 10 cc absolute alkohol opgelost en na toevoegen van 25 mgr. platinaoxyd-katalysator (volgens R. ADAMS (1922)) in waterstof-milieu geschud. Na 24 uur was 80 cc waterstof opgenomen, langer schudden had geen effect meer. Na filtreren en afdampen van de alkohol in vacuüm verkregen wij een residu, hetwelk kristallen bevatte; deze waren blijkens smeltpunt en mengsmeltpunt uitgangspunct. Uit de filtraten van dit kristallisaat werd na indampen een stof gewonnen, welke na zuivering met petroleumaether, waaruit het in lange naalden kristalliseerde, bij $82^\circ C.$ smolt. Bij een hydrering, waarbij door omstandigheden de oplossing drie weken in waterstofatmosfeer bleef staan, werd uitsluitend dit product verkregen.

ANALYSE

4,672 mgr. stof: 12,355 mgr. CO_2 ; 4,900 mgr. H_2O ; 0,010 mgr. Rst.
 Berekend voor $C_{12}H_{24}O_2$: C 72,00; H 12,00.
 Gevonden : C 72,28; H 11,68.

WATERAFSPLOTSING UIT DE STOF $C_{12}H_{22}O_2$ MET $KHSO_4$

1 gr. stof werd met 100 mgr. $KHSO_4$ gemengd en een half uur in een oliebad op $160^\circ C$ verhit. Na afkoeling werd met aether uitgetrokken en deze oplossing op Na_2SO_4 gedroogd. Destillatie gaf een heldere, sterk naar kamfer ruikende vloeistof van een kp. $89^\circ C.$ bij 15 mm. Herhaling leverde een zelfde resultaat.

ANALYSE

4,890 mgr. stof: 14,660 mgr. CO_2 ; 4,840 mgr. H_2O .
 5,101 " " : 15,290 " " ; 4,970 " " .
 Berekend voor $C_{12}H_{18}$: C 88,89; H 11,11. " " .
 " " $C_{12}H_{20}O$: C 80,00; H 11,11.
 Gevonden: C 81,76; H 11,07.
 81,75; 10,83.

Blijkbaar was in hoofdzaak nog slechts 1 mol. water afgesplitst. De stof zou dan een mono-oxy-product, of wel een oxido-verbinding kunnen zijn. Voor dit laatste pleitte, dat bij destillatie over Na onveranderd product ontstond. Kp. 99° bij 25 mm.

ANALYSE

4,589 mgr. stof: 13,730 mgr. CO_2 ; 4,660 mgr. H_2O .
 Gevonden: C 81,60; H 11,28.

WATERAFSPLOTSING UIT DE STOF $C_{12}H_{22}O_2$ MET P_2O_5

Om het afsplitsen van water vollediger te doen plaats vinden, hebben wij deze vervolgens uitgevoerd met P_2O_5 .

1 gr. stof werd met 2 gr. P_2O_5 goed gemengd en in een oliebad langzaam opgewarmd. Bij ongeveer $70^\circ C$ trad een heftige reactie op. De temperatuur werd daarna nog 15 minuten op $120^\circ C$ gehouden. Opwerking als voren.

Kookpunt $84^\circ C$ bij 15 mm.

Het werd nogmaals over P_2O_5 gedestilleerd: kp. $82^\circ C$. bij 15 mm.

ANALYSE

4,942 mgr. stof: 15,780 mgr. CO_2 ; 5,030 mgr. H_2O .

Berekend voor $C_{12}H_{18}$: C 88,89; H 11,11.

Gevonden. : C 87,08; H 11,31.

ACETONVERBINDING VAN DE STOF $C_{12}H_{22}O_2$

1 gr. stof werd opgelost in 10 gr. watervrije aceton. Hieraan voegden wij toe 20 mgr. geconcentreerd zwavelzuur en 1 gr. watervrij natriumsulfaat. Na 48 uur staan bij kamertemperatuur werd een overmaat uitgegloeide kalk toegevoegd en na filtratie de aceton afgedampt. Het residu gaf bij destillatie een over een traject kokende vloeistof en een kristallijne rest, welke uitgangproduct bleek te zijn. Na fractionneren leverde de vloeistof een product van kp. $120^\circ C$ bij 15 mm.

ANALYSE

4,554 mgr. stof: 12,545 mgr. CO_2 ; 4,450 mgr. H_2O .

Berekend voor $C_{15}H_{26}O_2$: C 75,63; H 10,92.

Gevonden. : C 75,13; H 10,85.

B.

$\alpha\beta$ -PENTEENZUUR

Wij werkten volgens voorschrift van K. VON AUWERS (1923), echter met enige wijzigingen, o.a. bestaande in iets andere verhoudingen der te reageren stoffen, nl.:

110 gr. malonzuur, 110 gr. pyridine en 80 gr. propionaldehyd; terwijl voorts steeds op een spaarvlammetje werd verwarmd, waardoor de reactie sneller afliep (in ongeveer 20 uur). Tegen het einde der reactie werd even hoger verhit.

Het opwerken geschiedde door met geconcentreerd zoutzuur, onder koelen, sterk zuur te maken en daarna met aether uit te schudden. De opbrengst bedroeg gemiddeld na tweemaal destilleren 70—80 gr. van het onverzadigde zuur van kp. 198° — 200° C. Wij hebben niet getracht eventueel aanwezig $\beta\gamma$ -penteenzuur af te scheiden, daar wij uit het kookpunt de indruk kregen dat dit zuur practisch niet ontstaan was en omdat er bij de verdere bewerking toch voldoende scheidingen werden uitgevoerd.

α -CHLOOR- β -OXY-VALERIAANZUUR

10 gr. $\alpha\beta$ -penteenzuur werd opgelost in 500 cc water en onder roeren en ijskoeling werd daarna een kleine overmaat onderchlorigzuuroplossing bijgedruppeld. De additiesnelheid was te controleren met een joodkalipapiertje. Het onderchlorigzuur was gemaakt volgens A. WOHL (1907) door chloor te leiden in een natriumbicarbonaatoplossing. Een eventuele overmaat chloor werd door een stikstofstroom verwijderd; de sterkte bepaalden wij door titratie volgens F. P. TREADWELL (1923).

Na het toevoegen van het onderchlorigzuur lieten wij het reactiemengsel 12 uur staan en dampten daarna op het waterbad tot een klein volume in. Deze rest werd 4 tot 5 maal met aether uitgetrokken, de oplossing op Na_2SO_4 gedroogd enz.

De additie liet zich ook zonder bezwaar met grotere hoeveelheden uitvoeren.

Gemiddeld werd uit 100 gr. penteenzuur, na 1 à 2 maal destilleren in vacuum, 80—90 gr. chloor-oxy-valeriaanzuur verkregen van kp. 139° C. bij 3 mm. Het was een zeer visceuze vloeistof, welke na staan kristalliseerde. De vaste stof was uit benzol goed om te kristalliseren. Smp. 66° C.

ANALYSE

4,730 mgr. stof: 6,770 mgr. CO₂; 2,420 mgr. H₂O.

Berekend voor C₈H₉O₃Cl: C 39,34; H 5,90.

Gevonden : C 39,03; H 5,73.

α-CHLOOR-β-OXY-VALERIAANZURE-AETHYLESTER

20 gr. van het chlooroxyzuur werd in 100 cc absolute aethylalkohol opgelost en na toevoegen van 8 gr. geconcentreerd H₂SO₄ werd de oplossing gedurende 5 uur op een waterbad gekookt.

De alcohol werd snel tot het halve volume afgedestilleerd en de rest in de 6-voudige hoeveelheid water opgenomen, waarna wij enige malen met aether uittrokken.

De aetherische oplossing werd achtereenvolgens met verdunde natriumcarbonaat-oplossing en met water gewassen, en tenslotte op Na₂SO₄ gedroogd. Na 2 destillaties in vacuum resulteerden 20 gr. ester, kp. 92° C bij 2 mm.

ANALYSE

0,1684 gr. stof: 0,1368 gr. AgCl.

0,1235 gr. stof: 0,1003 gr. AgCl.

Berekend voor C₇H₁₃O₃Cl: Cl 19,67.

Gevonden : Cl 20,10; 20,09.

ACETYLERING VAN HET CHLOOR-OXY-VALERIAANZUUR OF VAN DE ESTER

7 gr. zuur en 12 gr. azijnzuuranhydride werden met 5 druppels geconcentreerd zwavelzuur een paar minuten op een gaasje verwarmd. Na afkoelen werd in water uitgegoten en de afgescheiden olie in aether opgenomen. Na afdestilleren van de aether kristalliseerde het residu. Omkristallisatie uit alcohol en ontkleuren met kool gaf een witte stof van smp. 99° C.

ANALYSE

4,774 mgr. stof: 7,610 mgr. CO₂; 2,530 mgr. H₂O.

3,284 " " : 0,602 " Cl.

Berekend voor C₇H₁₁O₄Cl: C 43,19; H 5,66; Cl 18,25.

Gevonden : C 43,48; H 5,89; Cl 18,34.

Op dezelfde wijze werd uit de ester (4,5 gr.) met 6 gr. azijnzuuranhydrid en 1 druppel geconcentreerd H_2SO_4 een acetyl derivaat gemaakt, dat na tweemaal destilleren een kp. had van $92^\circ-93^\circ C$ bij 2,2 mm.

ANALYSE

0,1420 gr. stof: 0,0955 gr. AgCl.

0,2112 gr. stof: 0,1419 gr. AgCl.

Berekend voor $C_9H_{15}O_4Cl$: Cl 15,96.

Gevonden : Cl 16,64; 16,62.

OMZETTINGEN VAN CHLOOR-OXY-VALERIAANZUUR OF VAN DE ESTER, RESPECTIEVELIJK VAN HUN ACETYLDERIVATEN, MET TRIMETHYLAMIN

Wij zullen deze bewerkingen niet uitvoerig weergeven, daar wij ze niet systematisch hebben onderzocht en in geen der gevallen het gewenste aminozuur in zuivere toestand kon worden verkregen. De reacties werden uitgevoerd door de stoffen met overmaat benzolische of alcoholische oplossingen van het amin in Carius-buizen in te smelten en deze hetzij in een waterbad op $100^\circ C$ of in een elektrische oven op $100^\circ-150^\circ C$ te verhitten. Uit de reactiemengsels werden door toevoeging van absolute aether verschillende fracties gewonnen, welke in de vorm van hun gouddubbelzouten werden geanalyseerd. Eerst sloeg het zoutzure zout van trimethylamin neer, daarop volgden olies, welke onzuivere aminozuren bevatten. In de gevallen waar wij uitgingen van de acetyl-derivaten bleek na de reactie, uit analyse van gouddubbelzouten, dat de acetylgroep was verwijderd.

AETHYLGLYCIDZUUR-NATRIUM

15 gr. natrium werd opgelost in 200 cc alcohol en 20 cc water. Deze oplossing werd gevoegd bij een oplossing van 25 gr. chloor-oxy-valeriaanzuur in 100 cc alcohol.

Onder geelkleuring ontstond een neerslag. Na 12 uur staan centrifugeerden wij het neerslag af. Daarbij bestond de vaste stof uit 2 lagen. De bovenste daarvan was zeer fijn verdeeld en bleek in hoofdzaak keukenzout te zijn. Deze bovenste laag werd verwijderd en de overblijvende vaste stof uit alcohol-water (100 cc alcohol — 1,5 cc water) omgekristalliseerd, tot het product chloorvrij was.

ANALYSE

De stof werd met zwavelzuur afgerookt in een micro-moffel volgens PREGL en het gevormde Na_2SO_4 gewogen.

3,849 mgr. stof: 2,020 mgr. Na_2SO_4 .
6,732 " " : 3,467 " "
Berekend voor $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3\text{Na}$: Na 16,67.
Gevonden : Na 16,99; 16,68.

α -OXY- β -DIMETHYLAMINO-VALERIAANZUUR

a. uit α -chlor- β -oxyvaleriaanzuur

10 gr. chlor-oxy-valeriaanzuur werd met 40 gr. 33 proc. benzolische dimethylaminoplossing in een Cariusbuis ingesmolten en 12 uur in een waterbad verhit. Na afkoeling bestond het reactiemengsel uit een gele oplossing met veel witte kristalbladen. De laatste waren zoutzuur-dimethylamin; ze werden afgezogen en de benzolische oplossing in vacuum ingedampt. De resterende bruine stroop begon na krassen te kristalliseren en werd vrijwel geheel vast. Wij behandelden tweemaal met weinig aceton en filtreerden, dit om nog aanwezig zoutzuur-dimethylamin te verwijderen. De overblijvende vaste stof was daarna bijna wit. Deze werd enige keren uit 96 proc. alcohol omgekristalliseerd. Smp. 200°C onder ontleding. Opbrengst 2,3 gr. Bij langzaam uitkristalliseren vormden zich prachtige ruitjes. Bij een herhaling werd ongeveer $1\frac{1}{2}$ dag verhit. De opbrengst was in dit geval tweemaal zoo groot.

ANALYSE

5,348 mgr. stof: 10,240 mgr. CO_2 ; 4,530 mgr. H_2O .
3,653 " " : 0,273 cc N_2 (21°C , 759 mm).
Berekend voor $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$: C 52,17; H 9,32; N 8,69.
Gevonden : C 51,80; H 9,35; N 8,57.

b. Uit aethylglycidzuurnatrium

3 gr. aethylglycidzuurnatrium werd opgelost in 15 gr. 33 proc. oplossing van dimethylamin in water en in een Cariusbuis ingesmolten. In een waterbad werd 20 uur verhit, de verkregen heldere oplossing dampten wij op een waterbad in om de overmaat amin te verwijderen. Daartoe mengden wij het nog tweemaal met water aan en dampten opnieuw in.

Na toevoegen van 5 cc 40 proc. azijnzuur werd hiermee doorgestaan tot een heldere stroop verkregen was.

Door toevoegen van een overmaat verdund zoutzuur en behandelen met alcohol, waardoor het keukenzout neersloeg, verkregen wij na filtratie een oplossing van het zoutzure zout van een aminozuur. Om het vrije aminozuur te winnen, namen wij de door opnieuw indampen verkregen stroop op in 5 cc alcohol en voegden 15 cc 33 proc. alcoholische dimethylaminoplossing toe. Ingesmolten in een Cariusbuis werd dit weer in een waterbad verhit.

Na afdampen van de alcohol in vacuüm werd het residu met een gelijk volume aceton behandeld. Na krassen en vooral na enten met het eerder verkregen aminozuur, trad kristallisatie op. De vaste stof werd afgezogen en uit alcohol omgekristalliseerd. Smp. 199°—200° C.

Het mengsmeltpunt met het amino-oxyzuur, uit het chloor-oxyvaleriaanzuur verkregen, was eveneens 199°—200° C.

α -DIMETHYLAMINO-BUTYRALDEHYD

5 gr. α -oxy- β -dimethylamino-valeriaanzuur werd opgelost in 25 cc ijsazijn en op een waterbad onder uitsluiten van vocht zacht verwarmd. In de loop van een half uur werd 13,75 gr. loodtetra-acetaat in kleine porties toegevoegd, onder doorleiden van CO₂.

Bij elke toevoeging trad een sterke CO₂ ontwikkeling op. Daarna werd sterk gekoeld en met 2 N. NaOH basisch gemaakt. Het eerst neergeslagen Pb (OH)₂ loste in overmaat loog weer op. Wij trokken snel met aether uit (3—4 maal) en droogden de oplossing op Na₂SO₄.

Destillatie gaf 1 gr. heldere kleurloze vloeistof van een zeer bedwelmende geur. Kp. 44°—45° C. bij 18 mm. De stof reduceerde Fehling's oplossing zeer sterk.

ANALYSE

4,993 mgr. stof: 11,335 mgr. CO₂; 4,980 mgr. H₂O.

2,591 " " : 0,277 cc N₂ (24°,5C, 755 mm).

2,495 " " : 0,270 cc N₂ (25°,5C, 755 mm).

Berekend voor C₆H₁₃NO : C 62,61; H 11,30; N 12,17.

Gevonden : C 61,91; H 11,08; N 12,18; 12,29.

C.

MUCOBROOMZUUR

Het mucobroomzuur werd geheel volgens H. SIMONIS (1899) uit furfurol met broom verkregen. Het was een witte stof van smp. 122° C.

De omzetting van mucobroomzuur in het broommalondialdehyd werd in hoofdzaak uitgevoerd volgens de voorschriften van W. DIECKMANN en L. PLATZ (1905). Wij zullen alleen de aangebrachte wijzigingen vermelden.

BROOMHYDRAAT VAN HET ANILANILIDE VAN BROOM-MALONDIALDEHYD

Het werken met overmaat aniline bleek de opbrengst beduidend te verhogen. De beste resultaten kregen wij bij de volgende verhoudingen:

20 gr. mucobroomzuur in 50 cc alcohol,

21 gr. aniline eveneens in 50 cc alcohol (dwz. 1 mol. zuur op 3 mol. aniline). Na het samenvoegen scheidde zich al vrij snel 21 gr. reactieproduct af. Bij de filtraten werd nu iets van dit gekristalliseerde product gevoegd en daarna ongeveer om het kwartier een weinig water. Zodoende kon het neerslaan van olieachtige producten worden vermeden. Totaal opbrengst bedroeg 28 gr. (theoretisch 30 gr.). Na éénmaal omkristalliseren uit alcohol was het smp. 195° — 200° C.

ANILIDE VAN HET BROOM-MALONDIALDEHYD

Dit werd verkregen door de vorige stof portie-gewijs in veel kokend water te brengen. Wij namen steeds 5 gr. stof per 400 cc water. Na afkoeling kristalliseerde het anilide uit.

Na omkristalliseren uit alcohol waren het lichtgele naalden. Smp. 165° C (DIECKMANN en PLATZ geven aan 184° C.)

ANALYSE

4,776 mgr. stof: 8,395 mgr. CO₂; 1,530 mgr. H₂O; 0,012 mgr. Rst.
2,795 " " : 0,148 cc N₂ (22°, 5 C, 751 mm).
3,495 " " : 1,204 mgr. Br.
Berekend voor C₉H₈ONBr: C 47,76; H 3,54; N 6,19; Br 35,40.
Gevonden : C 48,06; H 3,57; N 6,04; Br 34,66.

BROOM-MALONDIALDEHYD

De omzetting van het anilide met loog werd zeer gewijzigd, reden waarom wij deze uitvoerig weergeven.

10 gr. anilide lieten wij met 100 cc 10% KOH 2½ dag staan. Het aniline had zich als een olie afgescheiden en werd verwijderd door het in aether op te nemen. Nu werd zwak zuur gemaakt met zwavelzuur en daarna met soda weer alkalisch. Er ontstond daarbij geen neerslag, alle anilide was dus omgezet. De alkalische oplossing werd snel tot op ongeveer 1/3 van zijn volume ingedampt, na koelen met 6 N. zwavelzuur aangezuurd en daarna met aether uitgetrokken. De aether gaf na afdampen 4,48 gr. (= 67%) lichtgeel ruw broom-malondialdehyd van smp. 140° C.

Bij opwerken van grotere hoeveelheden anilide moest het indampen van de alkalische oplossing in porties plaats vinden, of in vacuum bij lagere temperatuur worden uitgevoerd, daar anders ontleding optrad en de opbrengst zeer gering werd.

De zuivering van de ruwe stof voerden wij uit door sublimatie in vacuum, geheel volgens voorschrift van M. GRARD (1930). Uit 2 gr. ruw product werd dan gemiddeld 1,6 gr. zuiver dialdehyd verkregen, hetwelk smolt bij 146°—147° C.

ACETYLDERIVAAT VAN HET BROOM-MALONDIALDEHYD

a. Uit het Na-enolaat

Het benodigde enolaat werd gemaakt door 1 gr. dialdehyd in 8 cc alkohol op te lossen en 0,265 gr. NaOH, opgelost in 8 cc alkohol, toe te voegen. De oplossing bleef zo nog juist zuur. Met absolute aether sloeg het Na-enolaat quantitatief neer, het was na affiltreren zuiver. 100 mgr. hiervan werden met 5 cc acetylchloride 20 minuten op een waterbad verwarmd. De overmaat acetylchloride verwijderden wij door destillatie in vacuum. Het residu werd in aether opgenomen en van het keukenzout afgeschonken.

De olie, welke na afdampen van de aether achterbleef, werd in vacuum gedestilleerd. Bij een badtemp. van 130° C en bij 1 mm

druk ging de stof helder over en werd in de ontvanger vast (het kookpunt kon door te geringe hoeveelheid stof niet scherp worden vastgesteld). De vaste stof smolt bij 70° C, na drogen in hoogvacuum bij 75° C. In absolute aether opgelost, gaf het met ferrichloride geen verkleuring, dit gebeurde echter zeer snel als de stof maar even aan de lucht werd bewaard. Klaarblijkelijk werd door vocht de acetyl-groep afgesplitst, wij namen dan ook de geur van azijnzuur waar.

ANALYSE

4,712 mgr. stof: 5,305 mgr. CO₂; 1,170 mgr. H₂O.
 3,293 " " : 1,369 mgr. Br.
 Berekend voor C₃H₅O₃Br: C 31,09; H 2,59; Br 41,45.
 Gevonden : C 30,70; H 2,75; Br 41,59.

b. Uit het vrije broom-malondialdehyd

i gr. dialdehyd en 6 gr. acetylchloride werden 1 uur op het waterbad gekookt. Er ontweek HCl, terwijl de stof geheel in oplossing ging. De overmaat acetylchloride werd weer in vacuum verwijderd. Destillatie van de rest gaf 0,975 gr. acetylproduct van kp. 125° C bij 0,6 mm. Smp. (na drogen in hoogvacuum) 75° C.

DIACETAAL VAN HET BROOMMALONDIALDEHYD

0,5 gr. dialdehyd in 1 gr. alcohol werd met 1 gr. orthomierenzure-aethylester en een spoor geconcentreerd HCl een half uur op het waterbad verwarmd. Wij destilleerden de alcohol in vacuum af en na toevoeging van water werd het residu met aether uitgeschud. De aetherische oplossing werd met loog behandeld en op potas gedroogd. Bij destillatie verkregen wij 0,554 gr. heldere vloeistof van kp. 90° C bij 0,6 mm (Analyse a).

Dezelfde stof ontstond bij acetalisering van het acetyl derivaat, onder boven beschreven omstandigheden (Analyse b) en eveneens als wij het diacetaal bij gewone druk destilleerden (Analyse c).

ANALYSE

a. 5,240 mgr. stof; 8,440 mgr. CO₂; 3,510 mgr. H₂O.
 b. 5,293 " " : 8,600 " " ; 3,640 " "
 c. 4,830 " " : 7,710 " " ; 3,180 " "
 a. 3,039 " " : 0,828 mgr. Br.
 b. 2,765 " " : 0,716 " "
 c. 2,922 " " : 0,758 " "
 Berekend voor C₁₁H₂₂O₄Br: C 44,15; H 7,69; Br 26,76.
 Gevonden: a. : C 43,93; H 7,44; Br 27,25.
 b. : C 44,31; H 7,64; Br 25,90.
 c. : C 43,54; H 7,32; Br 25,94.

D.

PARASORBINEZUUR

Uit 185 KG. lijsterbessen werd met een handpers 65 L. perssap verkregen. De opwerking tot het parasorbinezuur geschiedde geheel volgens het voorschrift van O. DOEBNER (1894). Om de voor neutralisatie benodigde hoeveelheid kalkmelk te kennen, titreerden wij een proefje van het perssap met NaOH of soda-oplossing. Het viel ons op dat in beide gevallen, bij titreren bij kamertemperatuur of wel na voorafgaand opkoken, dezelfde hoeveelheid base benodigd was. Hieruit is de conclusie te trekken dat het parasorbinezuur als zodanig, dus als lakton, niet in de bes aanwezig kan zijn. Het wordt blijkbaar pas bij het opwerken gevormd.

De opbrengst bedroeg 43 gr. lichtgele olie, kp. 109°—112° C bij 16 mm. of 93°—94° C bij 2 mm.

Daarnaast isoleerden wij azijnzuur en sorbinezuur. Het laatste werd verwijderd door de stof met gesmolten potas te schudden en daarna in aether op te nemen.

ANALYSE

5,022 mgr. stof: 11,760 mgr. CO₂; 3,270 mgr. H₂O.

Berekend voor C₈H₈O₂: C 64,29; H 7,14.

Gevonden : C 63,86; H 7,23.

DRAAIING (bepaald in een 5 cm microbuis)

D-lijn (589,3): $\alpha = 63^{\circ},89$ $t = 17,5^{\circ}$ C $d = 1,0658$ $[\alpha]_{D}^{17,5} : 119^{\circ},9$.

Hg-lijn (546,3): $\alpha = 36^{\circ},18$ $t = 17,5^{\circ}$ C $d = 1,0658$ $[\alpha]_{Hg}^{17,5} : 67^{\circ},9$.

(de dichtheden zijn berekend uit de gegevens van DOEBNER).

OZONISATIE VAN HET PARASORBINEZUUR

3 gr. parasorbinezuur werd in 20 cc ijsazijn gedurende 7 uur geözoni-seerd. Het reactiemengsel werd in ijswater uitgegoten, waardoor een melkwitte troebeling optrad. Na 12 uur was een heldere oplos-

sing ontstaan. Na toevoegen van 4,5 gr. calciumacetaat verwarmden wij gedurende 1 uur op het waterbad, de oplossing kleurde zich daarbij iets geel terwijl een neerslag ontstond. Dit werd door centrifugeren verwijderd, gedroogd en met een aequivalente hoeveelheid verdund zwavelzuur behandeld. Na indampen van de door filtratie verkregen oplossing ontstond een kristallijn zuur, hetwelk in weinig alcohol werd opgenomen en door toevoegen van benzol en heel weinig aether uit die oplossing goed kristalliseerde.

Het smp. was 101° C. (Analyse a).

Na drogen in hoogvacuum bij 50° C werd dit 185° C (Analyse b).

Voor waterhoudend oxaalzuur stond opgegeven een smp. van $101^{\circ},5$ C, voor het waterrijke zuur 189° C.

ANALYSE

a.	3,811 mgr. stof:	3,675 mgr. CO_2 ;	0,750 mgr. H_2O ;	0,004 mgr. Rst.
b.	5,100 " "	3,670 " "	2,260 " "	0,005 mgr. Rst.
	Berekend voor $(\text{COOH})_2$	2aq.:	C 26,06; H 2,22.	
	Gevonden		C 26,33; H 2,19.	
	Berekend voor $(\text{COOH})_2$		C 19,05; H 4,76.	
	Gevonden		C 19,64; H 4,92.	

De na het afcentrifugeren van het Ca-oxalaat verkregen heldere gele oplossing rook sterk naar crotonaldehyd. Wij trokken met aether uit en schudden de aetherische oplossing zolang met natriumbicarbonaat-oplossing, tot het azijnzuur verwijderd was; daarna werd op Na_2SO_4 gedroogd.

Bij het afdestilleren van de aether ging ook al aldehyd mee over, het scherpe kookpunt van crotonaldehyd werd niet bereikt. Wat het laatst overdestilleerde ontkleurde een broomoplossing ogenblikkelijk en gaf met dinitrophenylhydrazine een prachtig kristallijn hydrazon, hetwelk na éénmaal omkristalliseren uit alcohol-water bij 189° — 190° C smolt.

Het smeltpunt van het dinitrophenylhydrazon van crotonaldehyd was 190° C. Mengsmeltpunt 189° — 190° C.

E.

α -BROOM- β -METHOXY-BUTYRALDEHYD

25 gr. crotonaldehyd werd opgelost in 150 cc methylalkohol en 50 cc gedestilleerd water en daarna gebracht in een 250 cc puntkolf, welke voorzien was van een koeler en door middel van een zijbuis verbonden was met een met broom gevuld wasflesje. Alle verbindingsstukken waren van schiffen voorzien. Met ijs en een weinig keukenzout werd op -2° — 0° C gekoeld en broomdamp ingeleid met behulp van een stikstofstroom, welke door het wasflesje gevoerd werd met een zodanige snelheid, dat het reactiemengsel lichtgeel van kleur bleef. Dit zetten wij voort tot de kleur flink geel was geworden en ook bij even staan niet verdween. Dit gebeurde gemiddeld na verloop van een uur. De kleine overmaat broom werd met een paar druppels crotonaldehyd weggenomen. Na uitgieten in 1 L. verzadigde keukenzoutoplossing, waarbij zich een zware heldere olie afscheidde, schudden wij 4 maal met 100 cc aether uit. De aetherische oplossing werd met een bicarbonaatoplossing geschud en op Na_2SO_4 gedroogd.

In 2 dagen konden op deze wijze 8 dergelijke broomaddities worden opgewerkt. Gemiddeld werd per keer 57 gr. broom opgenomen. De aetherische oplossingen van 2 addities voegden wij bij elkaar en dampten de aether af bij een bad van 80° C. De residu's werden in de frigidaire bewaard. Het gewicht van het totale ruwe reactieproduct bedroeg ruim 400 gr.

De snelheid van bewerking bepaalde in hoofdzaak de kwaliteit van het eindproduct. Duurde de additie van het broom langer dan een uur of werd met het opwerken gewacht, dan ontstonden bij destillatie meer stoffen met een te hoog broomgehalte en waren dienovereenkomstig meer fractionneringen nodig om het gewenste aldehyd zuiver in handen te krijgen.

De duur van de additie was binnen de grenzen van het opnemend

vermogen der oplossing te regelen door de hoeveelheid broom in het wasflesje te veranderen. Bij een lage buitentemperatuur verdiende het aanbeveling de wasfles in water van 20°—25° C te plaatsen.

Toen wij met de te bespreken fractioneringsmethode nog niet voldoende ervaring hadden opgedaan, hebben wij steeds de verschillende fracties op hun broom- en methoxylgehalte onderzocht en konden zodoende nagaan in welke daarvan zich het broommethoxyaldehyd bevond. De fractioneringen voerden bij alle series tot zeer vergelijkbare resultaten; na het uitwerken van een te noemen „standaard”-methode werden toen alleen nog de eindproducten gecontroleerd. De laagst kokende fracties hadden steeds het hoogste broomgehalte, de hoogst kokende bestonden in hoofdzaak uit het acetaal van het broommethoxybutyraldehyd.

Wij geven hieronder een der „destillatie-series” weer. De eerste twee fractioneringen werden steeds uitgevoerd in een gewone vacuumpunktkolf, de volgende in een dergelijke kolf waarvan de hals was verlengd. In die hals werd een op zes plaatsen ingesnoerd cilindertje van glas gebracht, hetwelk daardoor het aanzien had van zeven aan elkaar gesmolten bolletjes. De lengte bedroeg 10 cm. Het opvangen van de fracties 2 werd steeds gestaakt als sterk „schlieren”-vorming begon op te treden.

a. DESTILLATIE VAN 400 GR. RUW PRODUCT

1. voorloop kp. tot 50° 0,35 mm, bad 80° C, gewicht 25 gr.
 2. fractie kp. 50°—60° „ „ „ 80° C, „ 230 „
 3. fractie kp. 70°—72° „ „ „ 100° C, „ 125 „
- In de kolf bleef een taai donkere rest achter.

b. DESTILLATIE VAN a. 2

1. voorloop kp. tot 47° 0,9 mm, bad 80° C.
2. fractie kp. 47°—52° „ „ „ 80° C, gewicht 150 gr.
3. rest niet gedestilleerd.

c. DESTILLATIE VAN b. 2

1. voorloop kp. tot 56° 1,8 mm, bad 90—100° C.
2. fractie kp. 56°—57° „ „ „ „ gewicht 100 gr.
3. rest niet gedestilleerd.

d. DESTILLATIE VAN c. 2

1. voorloop kp. tot 56° 1,8 mm, bad 100°.
2. fractie kp. 56°.5 „ „ „ 100°. gewicht 60 gr.
3. rest niet gedestilleerd.

Deze fractie d.2. reduceerde Fehling's oplossing zeer sterk en was traanverwekkend. Bij analyse gaf het product de goede waarden. Bij verder doorgevoerde fractionnering der nu niet gedestilleerde fracties 3 zou nog wel meer aldehyd te winnen zijn. De bewerking moest echter vlot uit te voeren zijn en waar ons voldoende crotonaldehyd ter beschikking stond, hebben wij ons gemiddeld tot 4 destillaties beperkt.

ANALYSEN (van verschillende series)

a.	4,962 mgr. stof:	5,985 mgr. CO ₂ :	2,250 mgr. H ₂ O.
b.	4,775 " "	5,740 " "	2,120 " "
c.	4,757 " "	5,705 " "	2,170 " "
a.	3,228 " "	1,430 mgr. Br.	
b.	3,296 " "	1,455 " "	
c.	13,106 " "	13,870 " AgBr.	
a.	3,476 " "	4,160 " AgJ.	
b.	4,281 " "	5,320 " "	
c.	3,178 " "	3,840 " "	

Berekend voor C ₈ H ₉ O ₂ Br:	C 33,15; H 4,97; Br 44,20; OCH ₃ 17,13.
Gevonden a.	: C 32,90; H 5,04; Br 44,31; OCH ₃ 15,78.
b.	: C 32,78; H 4,93; Br 44,14; OCH ₃ 16,39.
c.	: C 32,71; H 5,07; Br 45,05; OCH ₃ 15,94.

Bij de methoxybepalingen werden steeds iets te lage waarden gevonden, waarschijnlijk werd dit veroorzaakt door de vluchtigheid van de stof, waardoor geen volledige ontleding met het HJ plaats vond. Wij hebben bij de vele door ons uitgevoerde bepalingen (eveneens bij de door SCHOELLER uitgevoerde analyses) de lage waarden alleen bij gemakkelijk vluchtige vloeistoffen waargenomen; waar met hoog kokende vloeistoffen of met vaste stoffen werd gewerkt, verkregen wij de juiste waarden.

DIMETHYLACETAAL VAN α -BROOM- β -METHOXY-BUTYRALDEHYD

In een oplossing van 25 gr. crotonaldehyd in 180 cc methylalkohol werd bij — 2° C broomdamp geleid tot de geelkleuring bleef. Er werd 54 gr. broom opgenomen. Na uitgieten in verzadigde keukenzoutoplossing, uitschudden met aether, wassen der aetherische oplossing met een bicarbonaatoplossing en drogen op Na SO₄ verkregen wij na destillatie 55 gr. stof van kp. 73°—78° C bij 1,2 mm. De stof, welke nog een zwak reduceerend vermogen bezat, werd

met een overmaat Fehling's oplossing bij 50° C geschud, daarna weer in aether opgenomen enz.

Na destillatie verkregen wij toen een product van kp. 72° C. bij 1,1 mm; hetwelk niet meer reduceerde.

ANALYSE

4,768 mgr. stof: 13,834 mgr. AgJ.

4,877 " " : 14,440 " "

5,338 " " : 15,542 " "

2 microbroombepalingen leverden voor het broomgehalte waarden van 36,69 en 36,77%.

Berekend voor $C_7H_{16}O_3Br$: Br 35,24; OCH_3 40,97.

Gevonden : Br 36,69; OCH_3 38,27.

" 36,77; " 39,06

" 38,41

De stof was dus blijkbaar nog niet geheel zuiver.

Waar hier echter voldoende mee aangetoond was, dat in alcoholische oplossing practisch alleen het acetaal ontstond, hebben wij het product niet verder gezuiverd.

STRUCTUURBEWIJS VAN HET BROOM-METHOXY-BUTYRALDEHYD

α -BROOM- β -METHOXY-BOTERZUUR

a. Bij 5 gr. broom-methoxy-butyraldehyd werd gevoegd een oplossing van 2,7 gr. $K_2Cr_2O_7$ en 2,5 cc 98% H_2SO_4 in 25 cc water.

Na een paar minuten warmde het mengsel zich sterk op, wij kookten daarna nog gedurende 15 min. Na afkoelen werd met aether uitgetrokken, de aetherische oplossing met water gewassen en op Na_2SO_4 gedroogd enz.

Bij destillatie ging eerst 1,3 gr. onveranderd aldehyd over, daarna 0,9 gr. product van kp. 115°—120° C bij 1,4 mm.

De stof kristalliseerde in de ontvanger. Met petroleumaether werden olie-resten verwijderd en de achterblijvende vaste stof werd daarna tweemaal uit weinig benzol omgekristalliseerd.

Smp. 60° C.

ANALYSE

4,949 mgr. stof: 5,510 mgr. CO_2 ; 2,060 mgr. H_2O .

3,161 " " : 1,289 " Br, 0,010 mgr. Rst.

Berekend voor $C_5H_8O_2Br$: C 30,46; H 4,56; Br 40,61.

Gevonden : C 30,36; H 4,62; Br 40,92.

b. De opbrengst in *a* was slecht, waarschijnlijk door te sterke oxydatie. Deze werd daarom nu uitgevoerd met een oplossing van KMnO_4 in water. Daartoe werd de theoretische benodigde 2,91 gr. KMnO_4 opgelost in 5 cc water en deze oplossing gedruppeld bij 5 gr. broom-methoxy-aldehyd in 40 cc water. Een druppel permanganaatoplossing meer gaf blijvende roodkleuring.

Het bruinsteen werd afgefiltreerd en na toevoegen van 10 cc 2 N. HCl schudden wij met aether uit. Na drogen en afdestilleren bleven 3 gr. heldere olie achter, welke spoedig kristalliseerden. Na behandeling met petroleumaether en omkristalliseren uit benzol werd weer het zuur van smp. 60°C verkregen.

β -METHOXY-CROTONZUUR

1 gr. broom-methoxy-boterzuur werd gevoegd bij een oplossing van 2 gr. KOH in 12 cc absolute aethylalkohol en gedurende 6 uur op 110°C verhit. Spoedig ontstond een wit neerslag van KBr . De alkohol destilleerden wij in vacuum af en namen de vaste rest in 25 cc water op. De lichtgele oplossing werd met kool ontkleurd en na koelen in ijs en zout met eveneens gekoelde 12 cc 4N. H_2SO_4 aangezuurd. Er sloeg een vaste stof neer, welke wij onmiddellijk in aether opnamen. De aetherische oplossing werd eenmaal met water gewassen en op Na_2SO_4 gedroogd. Na afdestilleren van de aether in vacuum, bleef 272 mgr. vaste witte stof achter, welke het in de literatuur voor β -methoxy-crotonzuur opgegeven smeltpunt van $128,5^\circ \text{C}$ bezat.

ACETON UIT β -METHOXY-CROTONZUUR

220 mgr. β -methoxy-crotonzuur werd met 10 cc 2N. H_2SO_4 in een klein destillatie-puntkolfje gebracht en in een oliebad op 100°C verwarmd. De ontvanger werd met ijs en zout gekoeld. De vaste stof verdween onder CO_2 ontwikkeling, zonder dat er nog iets overdestilleerde. Wij brachten het bad na beëindigen van de gasontwikkeling op 140°C , tussen 60 — 90°C destilleerde toen ongeveer 1 cc vloeistof over.

De eerste 4 druppels werden apart opgevangen en met 5 cc alcoholische dinitrophenylhydrazin op de gebruikelijke wijze behandeld. Er ontstond een kristallijn hydrazon, hetwelk na eenmaal omkristalliseren bij 124 — 125°C smolt. Een uit aceton verkregen hydrazon had een smp. van 124°C . Mengsmeltpunt 124 — 125°C .

OMZETTINGEN VAN α -BROOM- β -METHOXY-BUTYRALDEHYD MET TRIMETHYL-AMIN

Wij deden meerdere proeven waarbij 12 gr. van het aldehyd in Jena-erlenmeyers van 100 cc werden samengebracht met 25 gr. 33 proc. aetherische trimethylamin-oplossing. De erlenmeyers werden met geparaffineerde kurken afgesloten en 3 dagen in het donker weggezet. Er ontstond spoedig een wit neerslag, hetwelk bij langer staan geel werd. Na 3 dagen staan was de bovenste laag van de vaste stof steeds een harde bruine korst. Na affiltreren en wassen met aether woog de vaste stof 11 gr.

Deze werd bij -15° met 40 cc alcohol geschud en gecentrifugeerd. Het onopgeloste deel (3,5 gr.) was vrij wit, reduceerde in het geheel niet en was blijkens broomanalysen nog niet geheel zuiver trimethylaminbroomhydraat. De alcoholische oplossing gaf met absolute aether een aan de wanden klevend neerslag, hetwelk na decanteren van de alcohol-aether, in 15 cc methylalkohol werd opgenomen en met kool werd behandeld. Na afdampen van de alcohol in vacuum bleef na verder drogen in hoogvacuum 5 gr. geelbruine stof achter, welke zeer hygroscopisch was. De stof had wel reductievermogen en bevatte blijkens broombepalingen en analyses van ruwe goudzouten ook wel het gewenste product. Het gelukte ons echter, noch door verdere alcohol-aetherbehandeling, noch door een aansluitende fractionnering der reineckaten tot een zuiver eindproduct te komen. Van een aantal dezer proeven voegden wij de eerst verkregen aetherische filtraten samen en schudden deze met verdund zoutzuur. De aetherische laag werd met water gewassen, op Na_2SO_4 gedroogd en daarna gedestilleerd.

Bij een druk van 1,8 mm werd eerst een fractie opgevangen van kp. 50° — 60° C. Dit was verontreinigd uitgangproduct. Vervolgens een tweede fractie van kp 125° — 130° C bij 1,8 mm. Na enige malen destilleren verkregen wij hieruit een deel van kp. 107° — 108° C bij 0,4 mm.

ANALYSE

4,415 mgr. stof: 6,900 mgr. CO_2 ; 2,420 mgr. H_2O .

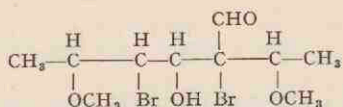
9,612 " " : 6,370 " AgBr.

4,028 " " : 6,890 " AgJ.

Berekend voor $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{Br}$: C 42,70; H 6,05; Br 28,47; OCH_3 22,04.

Gevonden : C 42,62; H 6,09; Br 28,20; OCH_3 22,56.

Blijkbaar is de stof ontstaan door afsplitsing van HBr uit het aldol:



Hiermee was het ontstaan van het trimethylaminbroomhydraat verklaard.

α -DIMETHYLAMINO- β -METHOXY-BUTYRALDEHYD

30 gr. 33 proc. aetherische dimethylaminoplossing werd in een Jena-erlenmeyer van 100 cc gebracht en in ijs en zout op -15°C gekoeld. De erlenmeyer was afgesloten met een dubbeldoorboorde kurk, welke een druppeltrechter en een chloorcalciumbuisje doorliet. Een oplossing van 15 gr. broom-methoxy-butylaldehyd in 15 cc aether werd langzaam bijgedruppeld. Toen alles toegevoegd was, ontstond spoedig een wit neerslag van dimethylamin-broomhydraat. De temperatuur lieten wij langzaam tot 0°C oplopen, waarna wij de erlenmeyer met een gearaffineerde kurk afsloten en 2—3 dagen in de frigidaire bewaarden.

De vaste stof was daarna iets vervloeid; de lichtgele oplossing werd ervan afgeschonken, de vaste stof nog eens met aether gewassen en van de aetherische oplossing de aether in vacuum verwijderd.

De achterblijvende geelbruine olie werd met 6 N.HCl onder koeling zuur gemaakt en 5 maal met aether uitgetrokken om andere dan basische stoffen te verwijderen. Daarna voegden wij, eveneens onder koeling, vast kaliumcarbonaat toe tot de oplossing weer basisch reageerde en schudden opnieuw 5 maal met aether uit.

Deze oplossing gaf na drogen op Na_2SO_4 en destillatie 5,4 gr. gele vloeistof van kp. $33^\circ\text{—}38^\circ \text{C}$ bij 0,5 mm.

De stof vertoonde nog een zwakke Beilstein-reactie. Na eenmaal herhaalde behandeling met zoutzuur en kaliumcarbonaat werd het product broomvrij en bezat nu een kp. van $34\text{—}35^\circ \text{C}$ bij 0,6 mm. Het reduceerde sterk en had een bedwelmende geur.

ANALYSE

4,776 mgr. stof:	10,090 mgr. CO_2 ;	4,400 mgr. H_2O .
3,565 " "	: 0,303 cc N_2 ($21^\circ,5 \text{ C}$, 761 mm).	
2,820 " "	: 0,244 cc N_2 ($22^\circ,5 \text{ C}$, 761 m).	
3,927 " "	: 5,195 mgr. AgJ.	

Berekend voor $C_7H_{15}O_2N$: C 57, 93; H 10,34; N 9,66; OCH_3 21,38.
Gevonden : C 57, 62; H 10,24; N 9,86; OCH_3 17,45.
10.00

Ook hier dus weer een te lage waarde voor het methoxylgehalte.

QUATERNAIR (TRIMETHYL-) AMMONIUMJODIDE VAN α -AMINO- β -METHOXY-BUTYRALDEHYD

0,5 gr. α -dimethylamino- β -methoxybutyraldehyd losten wij op in 2 cc absolute methylalkohol en voegden daarna 5 cc methyljodid. toe.

Nadat de oplossing uit zichzelf iets warmer was geworden, werd op het waterbad nog even opgekookt en met aether 0.844 gr. vaste witte stof neergeslagen. Het product smolt bij $160^\circ C$ onder ontleding. Na omkristalliseren uit alkohol (prisma's) bleef dit smp. 160° — $161^\circ C$.

De stof reduceerde Fehling's oplossing, gaf echter met fuchsine-zwaveligzuur of in het geheel geen of pas na lange tijd enige verkleuring.

ANALYSE

5,400 mgr. stof: 6,600 mgr. CO_2 , 3,000 mgr. H_2O , 0,008 mgr. Rst.
3,128 " " : 0,125 cc N_2 ($22^\circ C$, 765 mm).
11,302 " " : 9,275 mgr. AgJ.
Berekend voor $C_8H_{18}O_2NJ$: C 33,45; H 6,27; N 4,88; J 44,36.
Gevonden : C 33,38; H 6,18; N 4,88; J 44,25.

In het bovengenoemde geval gingen wij uit van zuiver amino-aldehyd, hetwelk tweemaal de bewerking met zoutzuur-kaliumcarbonaat had ondergaan en broomvrij was. In sommige gevallen voerden wij die zuivering slechts eenmaal uit en lieten het nog niet geheel broomvrije aldehyd direct met methyljodide reageren. Er ontstond dan wel meer quaternair jodid, hetwelk echter minder zuiver was, zodat meerdere malen omgekristalliseerd moest worden. De opbrengst was langs deze weg over het geheel genomen iets groter. Een dergelijke bewerking wordt bij het valeeraldehydderivaat uitvoerig weergegeven.

REINECKAAT VAN DE QUATERNAIRE (TRIMETHYL-) AMMONIUMBASE VAN α -AMINO- β -OXYBUTYRALDEHYD

100 mgr. quaternair ammoniumjodid van α -amino- β -methoxybutyraldehyd werd in een micro-Zeisel-apparaat gebracht en 1,5

cc HJ (d. 1,7) toegevoegd. Dit HJ moet van zeer goede kwaliteit zijn (b.v. het praeparaat van MERCK voor methoxylbepaling). Het oliebadje, waarin wij verhitten, werd langzaam opgewarmd tot 120° C. Toen begon de troebeling in de alcoholische zilvernitraat-oplossing op te treden. Wij lieten de temperatuur 15 min. op 125° C, daarna was de vloeistof boven het neergeslagen AgJ.AgNO₃ juist weer helder geworden. Het AgJ woog 75 mgr. (theoretisch: 82 mgr., de omzetting was dus al voor ruim 90% verlopen.) De HJ-oplossing, welke iets donkerder was geworden, maar volkomen helder was gebleven, werd gekoeld en met 5 cc gedestilleerd water verdund. De ontstane base sloegen wij daarna met een kleine overmaat reinecke-zoutoplossing neer. Het benodigde reinecke-zout was verkregen volgens S. SMORODINZEW (1930) en wij losten daarvan steeds 1,5 gr. in 50 cc water op.

Het reineekaat was goed kristallijn en woog na drogen 160 mgr. (theoretisch: 162 mgr.) Het werd omgekristalliseerd door het in weinig aceton op te lossen en water toe te voegen tot juist kristallisatie begon op te treden. Bij toevoegen van veel water kristalliseerde het snel in lange naalden, werd daarvan minder toegevoegd, dan verliep de kristallisatie veel langzamer en ontstonden ruitjes.

ANALYSEN (van meerdere opwerkingen)

1.	5,076 mgr. stof:	5,200 mgr. CO ₂ ;	2,190 mgr. H ₂ O;	0,841 mgr. Rst (Cr ₂ O ₃)	
2.	5,002 " "	: 5,100 " "	; 2,090 " "	; 0,848 mgr. Rst. (Cr ₂ O ₃)	
3.	5,389 " "	: 5,480 " "	; 2,220 " "	" "	
1.	3,025 " "	: 0,547 cc N ₂	(25° C, 757 mm).		
2.	2,973 " "	: 0,519 " "	(22° C, 765 mm).		
3.	2,923 " "	: 0,517 " "	(24,5° C, 765 mm).		
Berekend voor C ₁₁ H ₂₂ O ₂ N ₂ S ₄ Cr:					
		C 28,45;	H 4,74;	N 21,12;	Cr 11,21.
Gevonden	1: C 27,94;	H 4,97;	N 20,63;	Cr 11,33.
		2: C 27,87;	H 4,64;	N 20,33;	Cr 11,60.
		3: C 27,73;	H 4,58;	N 20,43;	—

CHLOORAURAAT VAN DE QUATERNAIRE (TRIMETHYL-) AMMONIUMBASE VAN α-AMINO-β-OXYBUTYRALDEHYD

Om dit te verkrijgen werd eerst het reineekaat in het chloride omgezet volgens J. KAPFFHAMMER en C. BISCHOFF (1930). 300 mgr. reineekaat losten wij op in 20 cc acetonwater (1 : 1). Hierbij werd gevoegd 20 cc Ag₂SO₄ oplossing (6 gr./L.) en het neergeslagen zilver-reineekaat door een asbestfilter afgefiltreerd en met water gewassen. Bij het filtraat brachten wij 8,98 cc BaCl₂-oplossing (2,5626 gr.

BaCl₂. 2 aq/250 cc.) en filtreerden het BaSO₄ eveneens door een asbestfilter af. De heldere oplossing werd in vacuum bij 40—45° C ingedampt. Het residu namen wij op in alcohol, filtreerden iets onopgeloste stof af en verwijderden de alcohol in vacuum bij 45° C. Het residu was een helder stroopje, hetwelk Fehling's oplossing goed reduceerde, maar met fuchsine-zwaveligzuur eveneens geen verkleuring gaf. Na een paar dagen staan begon deze soms wel op te treden, maar het gedrag was dus toch geheel afwijkend van een normale positieve reactie.

Na een nacht staan in de frigidaire kristalliseerde het chloride ten dele uit; de vaste stof had een sterk hygroscopisch karakter.

20 mgr. van deze stof werd in 0,5 cc water opgelost en een 30 proc. AuCl₃-oplossing toegevoegd. Het goudzout kristalliseerde in blaadjes, welke geen scherp begrensde vorm bezaten. Het had een voor een goudzout zeer laag smeltpunt van 116° C (onder ontleding).

ANALYSE

2,155 mgr. stof: 0,884 mgr. Au.

3,105 " " : 1,286 " Au.

Berekend voor C₇H₁₄O₂N₂AuCl₄: Au 40,62.

Gevonden. : Au 41,02, 41,01.

F.

$\alpha\beta$ -PENTENAL

a. Uit acroleïne

VINYLAETHYLCARBINOL

In hoofdzaak werkten wij volgens CH. PRÉVOST (1928), de reactie werd echter in een sneller tempo als volgt uitgevoerd:

In een 3 L. rondbodern, voorzien van terugvloeikoeler, druppel-trechter en thermometer, werd bij 25 gr. magnesiumspanen, welke zich onder 80 cc absolute aether bevonden, een oplossing van 130 gr. aethylbromide (1,2 mol) in 350 cc aether gedruppeld. Daarna lieten wij het reactiemengsel nog 1 uur op een waterbad koken. Vervolgens werd de kolf in ijs en zout gekoeld en 50 gr. acroleïne (gestabiliseerd met een weinig hydrochinon) in 500 cc. aether zo snel, onder nu en dan omschudden, toegevoegd, dat de temperatuur tussen -2° en 0° C bleef. Het reactiemengsel moet steeds vloeibaar zijn. Wij behandelden vervolgens voorzichtig met water en voegden een salmiak-oplossing toe om het $Mg(OH)_2$ op te lossen. De aetherische laag werd afgescheiden, de waterlaag nog tweemaal met aether uitgetrokken en de aetherische oplossing op potas gedroogd.

De aether werd met een Widmer-opzet afgedestilleerd en het residu overgehaald, aanvankelijk bij een druk van 30—40 mm. Na het overdestilleren van een voorloop steeg de kooktemperatuur vrij snel. De fractie, welke daarna overging, werd opgevangen en gedurende de destillatie de druk langzaam verminderd tot het waterstraalpomppvacuum van ongeveer 12 mm. De destillatie werd afgebroken als de temperatuur tot 80° C gestegen was.

Wij destilleerden het product nogmaals bij gewone druk, en vingen de fractie van 110° — 114° C op.

Bij een aantal van dergelijke reacties werd gemiddeld uit 50 gr. acroleïne 31 gr. vinylaethylcarbinol verkregen. (40%).

$\alpha\beta$ -PENTENOL

De omzettingen van het vinyl-aethyl-carbinol, over het bromide en acetaal van $\alpha\beta$ -pentenol in deze alcohol zelf, werden bijna geheel volgens Prévost uitgevoerd. De bromering vond plaats in „schliff”-kolven. Het na destillatie uit het reactiemengsel verkregen ruwe bromide werd in aether opgenomen en met bicarbonaatoplossing geschud, teneinde HBr te verwijderen. Wij verwerkten het acetaat in ruwe toestand verder. Alle destillaties der aetherische oplossingen voerden wij met een Widmer-opzet in langzaam tempo uit, daar anders teveel van het gewenste product met de aether overging.

$\alpha\beta$ -PENTENAL

De oxydatie van het $\alpha\beta$ -pentenol tot het aldehyd geschiedde volgens het voorschrift van R. DELABY en S. G. ALLÈGRE (1931, 1933).

b. Uit n-valeeraldehyd

α -BROOMVALEERALDEHYDACETAAL

Wij volgden de methode, welke F. G. FISCHER en K. LÖWENBERG (1931, 1933) hadden aangewend voor de synthese van 2-methylbuteen (2)-al (4) en van mucondialdehyd.

Het n-valeeraldehyd (praeparaat v. FRAENKEL en LANDAU) destilleerden wij bij gewone druk en vingen de fractie van 102°—104° C. op. 64 gr. daarvan werd opgelost in 270 cc chloroform en die oplossing gebracht in een wijdmondse stopfles, welke voorzien was van een kwikroeder, druppeltrechter, alcoholthermometer en een chloorcalciumbuisje. Deze stopfles werd geplaatst in een bekersglas met een 3 cm groter middellijn. In het bekersglas brachten wij aether en door portiegewijs toevoegen van vast koolzuur kon de temperatuur in het reactievat op — 15° C gehouden worden. Het geheel werd voor een betere isolatie nog weer in een iets wijder bekersglas gebracht. De vrijblijvende opening van het laatste kon goed met een gummislang worden afgesloten. Onder voortdurend roeren voegden wij in de loop van een uur door de druppeltrechter een oplossing van 123 gr. broom in 150 cc chloroform toe. De kleur van het reactiemengsel werd spoedig donkerrood. Na toevoegen van het broom lieten wij onder voortgezet roeren de temperatuur langzaam tot kamertemperatuur oplopen, waardoor een steeds sterker wordende HBr-ontwikkeling optrad en tenslotte de oorspronkelijk rode

oplossing geheel ontkleurde. Wij koelden daarna opnieuw tot 0° af en voegden door de druppeltrechter 400 cc absolute aethylalkohol toe.

Het reactiemengsel werd overgebracht in een 1 L rondbodern en met 20 gr. calciumchloride gedurende 2 dagen bij kamertemperatuur weggezet. Daarna brachten wij onder roeren vast natriumbicarbonaat in het mengsel en voegden na afkoelen tot 5° C ijswater toe. Het eerst ten dele neutraliseren en daarna uitgieten gaf beter resultaat dan het werken in omgekeerde volgorde. (vgl. H. ADKINS 1922, 1925, 1927). Er werd tenslotte goed doorgeschud, tot de chloroformoplossing op lakmoes neutraal reageerde. De chloroformlaag werd afgescheiden, met water gewassen, op Na₂SO₄ gedroogd enz.

Bij destillatie vingen wij een fractie op van kp. 85°—105° C bij 17 mm. Ze bevatte nog een weinig aldehyd, hetwelk werd verwijderd door met een warme Fehling's oplossing te schudden, weer in aether op te nemen enz.

Het kookpunt werd 94°—98° C bij 15 mm. (100 gr.). Een broom-analyse volgens CARIUS gaf de nog iets te hoge waarde van 34,24% (voor C₉H₁₉O₂Br nl. berekend: Br 33,47).

Voor de volgende bewerking was de stof echter voldoende zuiver.

αβ-PENTENAL-DIAETHYLACETAAL

In een pyrex rondbodern voorzien van kwikroerder, gasinleidbuis, koeler en chloorcalciumbuisje werd 125 gr. zeer fijn gepoederd KOH gebracht. Dit poederen moet met zorg geschieden, daar anders niet voldoende van het bij 150° C. smeltend hydraat wordt gevormd. 100 gr. α-broom-valeeraldehyd-acetaal werden vervolgens toegevoegd en het mengsel door verwarmen op 150° C gesmolten. Wij stelden daarna de roerder in werking en leidden met geconcentreerd zwavelzuur gedroogde stikstof door. Na 4 uur werd het reactiemengsel afgekoeld, de bijna geheel vaste massa met 100 cc water in oplossing gebracht en deze oplossing driemaal met aether uitgetrokken. De aetherische oplossing droogden wij op calciumchloride. Na destilleren verkregen wij 40 gr. acetaal, kp. 61° C bij 16 mm.

αβ-PENTENAL

40 gr. van het acetaal werd met 25 cc verzadigde wijnsteenzuurop-

lossing gedurende 15 min. krachtig geschud. Daarna voegden wij verzadigde CaCl_2 -oplossing toe en schudden nog enige tijd. Het reactieproduct werd in aether opgenomen en deze oplossing op CaCl_2 gedroogd. Na afdampen van de aether kookte de rest bij 60°C onder 60 mm. De verkregen stof werd onder gewone druk gedestilleerd, en de fractie van kp. $126^\circ\text{—}132^\circ \text{C}$ opgevangen. Na nogmaals destilleren leverde de fractie van kp. 125°C opgevangen (van $123^\circ\text{—}127^\circ$) een product dat voor de volgende reacties voldoende zuiver was. De vrij grote naloop bestond, uit het kookpunt op te maken, grotendeels uit onveranderd acetaal. Door langer met wijnsteen zuur te schudden was die naloop wel te verminderen.

c. Uit $\alpha\beta$ -penteenzuur

Wij probeerden ook nog het $\alpha\beta$ -pental te bereiden door een gesubstitueerd imidchloride van $\alpha\beta$ -penteenzuur met chromo-acetaat te reduceren volgens J. VON BRAUN (1934). Daartoe werd eerst het zuurchloride gemaakt volgens H. WOHLGEMUTH (1914) door het zuur in toluol met SOCl_2 te laten reageren. Wij gebruikten van het zuurchloride de fractie welke een kp. had van $40^\circ\text{—}46^\circ \text{C}$ bij 18 mm. Hieruit ontstond met o-toluïdine in aether het o-toluïdide van smp. 108°C (vgl. E. E. BLAISE 1919).

Met PCl_5 leverde dit laatste product het gewenste imidchloride. Dit was een olie, welke niet ontleed gedestilleerd kon worden en daarom ruw werd gebruikt voor de reductie. Het benodigde chromo-acetaat werd verkregen volgens voorschrift van L. VANINO (1921). De reductie had plaats zoals von BRAUN die voor andere gevallen uitvoerig heeft beschreven. De door ons verkregen opbrengst aan $\alpha\beta$ -pental was echter zo gering, dat de methode zich voor ons doel niet bleek te lenen, ofschoon de mogelijkheid bestaat, dat bij herhaalde bewerking de resultaten beter zouden kunnen zijn.

α -BROOM- β -METHOXY-N-VALEERALDEHYD

20 gr. $\alpha\beta$ -pental werd opgelost in 70 cc methylalkohol en 30 cc water. De oplossing werd op -2°C gekoeld en in 15 min. 26 gr. broomdamp ingeleid, in de apparatuur als bij het butyraldehyd-derivaat is beschreven. Na uitgieten in verzadigde keukenzoutoplossing werd driemaal met aether uitgetrokken, de oplossing met bicarbonaat geschud en op Na_2SO_4 gedroogd.

FRACTIONNERING:

a. DESTILLATIE VAN HET RUWPRODUCT

1. voorloop kp. tot 70° 1,5 mm, bad 110°.
2. fractie kp. 70°—75° " " 19,4 gr.
3. in de kolf donkere rest.

Fractie 2. werd bij even staan vrij snel blauw van kleur. Wij hebben dit bij alle opwerkingen waargenomen bij deze eerste destillatie. Bij verder fractionneren nam die blauwkleuring af, om bij het zuivere product geheel te verdwijnen.

b. DESTILLATIE VAN a. 2

1. voorloop kp. tot 65° 1,2 mm. bd. 90°.
2. fractie kp. 65°—68° " " 10,4 gr.

c. DESTILLATIE VAN b. 2

1. voorloop kp. tot 58° 1,8 mm, bd. 80°.
2. fractie kp. 58°—60° " " 7 gr.

d. DESTILLATIE VAN c. 2

1. voorloop kp. tot 58° 0,85 mm, bad 80°.
2. fractie kp. 58°—60° " " 5 gr.

Fractie d. 2 bleef ook na langer staan geheel ongekleurd en gaf bij analyse de goede waarden.

ANALYSEN (van verschillende series)

1. 4,972 mgr. stof: 6,650 mgr. CO₂; 2,480 mgr. H₂O.
2. 4,690 " " : 6,310 " " ; 2,300 " "

1. 18,491 mgr. stof: 18,095 mgr. AgBr.

2. 10,764 " " : 10,320 " "

1. 2,949 " " : 3,115 " AgJ.

Berekend voor C₆H₁₁O₂Br: C 36,92; H 5,64; Br 41,03; OCH₃ 15,94.

Gevonden: 1. C 36,48; H 5,54; Br 41,64; OCH₃ 13,93.

2. C 36,69; H 5,45; Br 40,80; —

α-DIMETHYLAMINO-β-METHOXY-N-VALEERALDEHYD

Op de wijze, als voor het butyraldehydderivaat beschreven, werd 5 gr. broom-methoxy-valeeraldehyd, opgelost in 5 cc aether, gedruppeld bij 15 gr. 33 proc. aetherische dimethylaminoplossing. Koeling in ijs was hier voldoende. Er ontstond weer spoedig een wit neerslag. Na 24 uur staan in de frigidaire werd de aether gede-canteerd, de gedeeltelijk vervloeide vaste stof met aether nage-wassen en van de aetherische oplossing de aether in vacuum afge-dampt. De rest werd onder koeling in zoutzuur opgenomen, met aether uitgeschud; weer basisch gemaakt met K₂CO₃ en opnieuw

met aether uitgetrokken, geheel als eerder beschreven. Na drogen der aetherische oplossing en destillatie verkregen wij 0,9 gr. base van kp. 40—42° C bij 0,4 mm. Dit product was in geen der gevallen, geheel broomvrij. Wij hebben echter de bewerking met zoutzuur en potas niet herhaald, daar dit te veel verlies tengevolge zou hebben. Wij lieten het product in deze vorm reeds met methyljodide reageren en hebben door omkristallisatie van het reactieproduct de zuivering uitgevoerd.

QUATERNAIR (TRIMETHYL-)AMMONIUMJODIDE VAN α -AMINO- β -METHOXY-N-VALEERALDEHYD

0,9 gr. van het dimethylamino-aldehyd werd opgelost in 2 cc methylalkohol en daarna 3 cc methyljodide toegevoegd. Nadat het mengsel uit zich zelf iets warmer was geworden werd op het waterbad nog even opgekookt en na afkoelen het reactieproduct met absolute aether neergeslagen.

Na drogen verkregen wij 0,9 gr. gele stof van smp. 115° C. Dit onzuivere product reinigden wij langs de volgende weg: de 0,9 gr. stof werd met 3 cc absolute aethylalkohol bij 0° C geschud. Bij filtratie bleef 0,620 gr. witte stof van smp. 160°—165° C achter, de geelgekleurde verontreiniging was in de alkohol overgegaan. Deze alkoholische oplossing gaf met aether slechts olie-achtige neerslagen.

De 0,620 gr. van smp. 160—165° C werd met 4 cc absolute alkohol op het waterbad verwarmd en een klein deel onopgeloste vaste stof door filtratie verwijderd. Uit de oplossing kristalliseerde 300 mgr. witte stof.

Door nu nog 2 à 3 maal uit alkohol om te kristalliseren werd 120—130 mgr. quaternair jodid verkregen met een smp. 186°—187° C (onder ontleding). Bij langzaam kristalliseren ontstonden goed gevormde ruitjes. Fehling's oplossing werd gereduceerd, fuchsine-zwaveligzuur gaf geen behoorlijke reactie.

ANALYSE

1. 4,798 mgr. stof: 6,305 mgr. CO₂; 2,850 mgr. H₂O.

1. 3,618 " " : 0,138 cc N₂ (25° C, 760 mm).

2. 3,385 " " : 0,128 " " (23° C, 762 mm).

1. 7,687 " " : 5,955 mgr. AgJ.

2. 8,710 " " : 6,880 " "

Berekend voor C₈H₂₀O₂NJ: C 35,88; H 6,64; N 4,65; J 42,18.

Gevonden: 1. C 35,84; H 6,60; N 4,37; J 41,87.

2. C — ; H — ; N 4,37; J 42,70.

Uit de alcoholische filtraten werd door toevoegen van absolute aether de nog onopgeloste stof gewonnen en ook deze door herhaalde kristallisaties uit alcohol gefractionneerd. In één der gevallen verkregen wij na een 6-tal kristallisaties daaruit een stof, welke bij 130° — 131° C smolt, echter in zeer kleine hoeveelheid. De nevenfracties leverden weer het quaternair jodide van smp. 186° C. Nu was het niet uitgesloten, dat de lager smeltende stof, welke wij als naalden uit alcohol verkregen, een diastereomeer jodide zou zijn. Door de kleine hoeveelheid stof konden wij slechts het jodgehalte bepalen.

4,161 mgr. stof: 3,500 mgr. AgJ J: 45,47.
Berekend voor het quat. jodide J: 42,18.

Indien het al een quaternair jodide was, dan was het dus in geen geval nog zuiver. De stof gaf met Fehling's oplossing wel enige reductie, de reactie met fuchsine-zwaveligzuur was geheel negatief. Het kan trouwens ook een geheel andere stof zijn geweest, welks ontstaan veroorzaakt werd door het opwerken van het ruwe dimethylaminoaldehyd, want in het geval dat wij bij het butyraldehydderivaat van het zuivere dimethylaminoaldehyd uitgingen, werd met CH_3J in bijna quantitative opbrengst direct het zuivere quaternaire jodid verkregen. Daar was dus zeker geen diastereomere vorm aanwezig.

REINECKAAT VAN DE QUATERNAIRE (TRIMETHYL-)AMMONIUMBASE VAN α -AMINO- β -OXY-VALEERALDEHYD

50 mgr. quaternair jodide van α -amino- β -methoxy-valeeraldehyd werd in een micro-Zeisel-apparaat 15 min. met 1,5 cc HJ (d. 1,7) op 125° C verwarmd. Het gevormde AgJ woog 33 mgr. (theoretisch: 39 mgr.; omzetting voor 84% verlopen).

Het reactiemengsel werd met water verdund en met overmaat reinecke-zoutoplossing het reineckaat neergeslagen.

Na affiltreren en drogen woog dit 68 mgr. (theoretisch 80 mgr.). Het neerslag bestond uit prisma's en onvolledig gevormde ruitjes. De stof werd uit aceton-water omgekristalliseerd. Met veel water ontstonden weer naalden, bij meer aceton en langzamer kristallisatie uitsluitend ruitjes.

ANALYSE

1. 4,071 mgr. stof: 4,555 mgr. CO₂; 1,880 mgr. H₂O; 0,643 mgr. Rst(Cr₂O₃).
 2. 5,185 " " : 5,750 " " ; 2,420 " " ; 0,836 " " "
 1. 2,953 " " : 0,499 cc N₂ (21° C, 770 mm).
 2. 3,242 " " : 0,562 " " (25° C, 763 mm).
 Berekend voor C₁₂H₂₄O₂N₇S₄Cr: C 30,13; H 5,02; N 20,50; Cr 10,88.
 Gevonden: 1. C 30,52; H 5,13; N 19,88; Cr 10,81.
 2. C 30,24; H 5,18; N 19,93; Cr 11,03.

CHLOORAURAAT VAN DE QUATERNAIRE (TRIMETHYL-) AMMONIUMBASE VAN α -AMINO- β -OXY-N-VALEERALDEHYD

22 mgr. reïneekaat werd in 2 cc aceton-water (1 : 1) opgelost en 1,3 cc Ag₂SO₄-oplossing toegevoegd. Na filtratie van het neergeslagen zilverreïneekaat werd met 0,58 cc BaCl₂-oplossing behandeld en het BaSO₄ afgefiltreerd. Het affiltreren der neerslagen had ook hier weer plaats door asbestfilters. Het laatste filtraat werd in vacuüm bij 40° C drooggedampt en de rest in 1 cc water opgenomen. Na langzaam toevoegen van een 30 proc. AuCl₃-oplossing kristalliseerde spoedig het goudzout in glanzende blaadjes uit. Na 12 uur staan in frigidare werd afgezogen. Na drogen smolt de stof bij 148° C (onder ontleding).

ANALYSE

2,288 mgr. stof: 0,918 mgr. Au.
 2,293 " " : 0,919 " "
 Berekend voor C₈H₁₈O₂N₄AuCl₄: Au 39,50.
 Gevonden Au 40,12, 40,08.

2.

QUATERNAIR (TRIMETHYL-)AMMONIUMCHLORIDE VAN α -AMINO- β -METHOXY-BUTYRALDEHYD

200 mgr. van het quaternaire jodide werd opgelost in 5 cc absolute alkohol en deze oplossing gedurende 2 uur op een schudmachine geschud met 100 mgr. AgCl. Het zilverchloride was met zoutzuur uit een oplossing van 120 mgr. AgNO₃ neergeslagen en na filtratie met water en alkohol gewassen. Na afloop van het schudden was het neerslag geel van kleur geworden en woog na filtreren en drogen 169 mgr.

Het alkoholische filtraat werd in vacuum tot een klein volume ingedampt, waarna wij ruim 50 cc absolute aether toevoegden. Na 12 uur staan in de frigidaire was een goed kristallijn neerslag ontstaan (naalden). De stof was vrij sterk hygroscopisch. Smp. 130° C (bij 125° C al sinteren).

In water met goudchloride-oplossing behandeld gaf het een goud-dubbelzout, dat zich eerst als een olie afscheidde, maar spoedig vast werd. Na eenmaal omkristalliseren uit water was het smp. 79—80° C.

ANALYSE

1,208 mgr. stof: 0,483 mgr. Au.

3,022 " " : 1,195 " "

Berekend voor C₈H₁₈O₂N₂AuCl₄: Au 39,50.

Gevonden: Au 39,98, 39,54.

was het het chloorauraat van trimethylamin. Door de aceton in vacuum af te dampen bleef een lichtgele vrij dun-vloeibare olie achter, welke wij in geen der gevallen tot kristallisatie hebben kunnen brengen, evenmin gelukte het met p-phenylphenacylbromide kristallijne phenacylesters te verkrijgen.

QUATERNAIR (TRIMETHYL)-AMMONIUMJODIDE VAN α -AMINO-BUTYRALDEHYD

0,280 gr. α -dimethylamino-butylaldehyd werd opgelost in 2 cc methylalkohol en daarna 1 cc CH_3J toegevoegd. Na een paar minuten werd het mengsel warm, waarna wij op een waterbad nog even opkookten. Na afkoelen sloegen wij het reactieproduct met absolute aether neer. Na filtreren en drogen leverde dit 0,552 gr. witte stof, welke bij 184°C smolt (onder ontleding).

Het was zeer goed uit absolute alkohol om te kristalliseren, het loste daarin veel minder goed op dan de jodiden der amino-methoxyaldehyden. Het smp. werd 185° — 186°C .

Het reduceerde een Fehling's oplossing slechts zwak, alleen bij verwarmen was de reductie goed waar te nemen.

Met fuchsine-zwaveligzuur was de reactie geheel negatief. Ook na 2 dagen staan trad nog niet de minste verkleuring op, terwijl een controle met een zeer verdunde formaldehyd-oplossing sterk positief was.

ANALYSE

4,032 mgr. stof: 4,850 mgr. CO_2 ; 2,290 mgr. H_2O .

3,704 " " : 0,178 cc N_2 (25°C , 761 mm).

4,089 " " : 3,790 mgr. AgJ.

Berekend voor $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ONJ}$: C 32,68; H 6,22; N 5,45; J 49,42.

Gevonden: C 32,81; H 6,35; N 5,51; J 50,10.

α -OXY-BUTYRALDEHYD

De synthese van dit aldehyd werd zowel uitgevoerd volgens E. DWORZAK en J. PIERRI (1929) door verzeping van α -broom-butylaldehyd-acetaal, als door toepassen van de methode van A. WOHL en M. LANGE (1909), welke bestaat in een reactie van alkylmagnesiumbromiden met diaethoxy-azijnzuur-piperidid. Daar deze methode voor het α -oxy-butylaldehyd nog niet eerder is toegepast zullen wij de synthese langs deze weg even kort weergeven:

ACETAAL VAN AETHYLGLYOXAAL

Als door WOHL aangegeven voor het methylglyoxaal-acetaal werd uit een oplossing van C_2H_5MgJ (15 gr. Mg, 137 gr. C_2H_5J , in 200 cc aether) en 54 gr. diaethoxy-azijnzuurpiperidide 24 gr. van het gewenste acetaal verkregen. kp. $77^\circ-78^\circ C$ bij 20 mm.

α -OXY-BUTYRALDEHYD-ACETAAL

Dit werd door reductie van het keton met Na en alcohol verkregen. 16 gr. keton was in 100 cc absolute alcohol opgelost en deze oplossing werd gedruppeld op 18,5 gr. Na.

Opwerking had plaats als door WOHL aangegeven.

Opbrengst 11,2 gr. acetaal, kp. $91^\circ-93^\circ C$ bij 21 mm.

α -OXY-BUTYRALDEHYD

De verzeping van het acetaal werd uitgevoerd met kokend 0,1 n H_2SO_4 . 8 gr. acetaal kookten wij daartoe met 50 cc 0,1 NH_2SO_4 4 minuten op, de oorspronkelijk bovendrijvende olie was dan verdwenen. De warme oplossing werd met Na_2SO_4 verzadigd; bij koelen scheidde zich een olie af, welke wij in aether opnamen, terwijl de zuurlaag nog 10 uur in een extractietoestel met aether werd uitgetrokken. De samengevoegde aetherische oplossingen droogden wij op Na_2SO_4 .

Bij destillatie werd opgevangen de fractie van $70-80^\circ C$ bij 15 mm. (1 gr.). Na lange tijd staan ging de stof kristalliseren; de kristallen werden van de olie afgefiltreerd en door omkristalliseren uit benzol gezuiverd. Smp. $100^\circ-101^\circ C$ (dit is het dimere aldehyd). De stof reduceerde in sterke mate Fehling's oplossing en ook met fuchsine-zwaveligzuur ontstond snel de violetrode kleur.

ANALYSE

3,698 mgr. stof: 7,450 mgr. CO_2 : 3,000 mgr. H_2O .

Berekend voor $C_4H_8O_2$: C 54,55; H 9,09.

Gevonden: C 54,94; H 9,08.

OXYDATIE VAN α -OXY-BUTYRALDEHYD MET Ag_2O

30 mgr. α -oxy-butyraldehyd (smp. $100-101^\circ C$) losten wij onder verwarmen op in 2 cc water. De oplossing werd ongeveer 10 minuten met 150 mgr. Ag_2O geschud. Het zilveroxyd werd zwart van kleur. Na filtratie reageerde de oplossing nog neutraal. Met HCl ontstond

veel neerslag van AgCl. Bij aan de lucht indampen op een object-glaasje vormden zich stervormig gegroepeerde prismatische kristalletjes, zoals door W. MARKOWNIKOFF (1870) voor het zilverzout van α -oxy-boterzuur beschreven is.

Bij indampen op het waterbad ontstond een zilverspiegel. Een deel hebben wij in een vacuumexicator boven zwavelzuur droog laten dampen. Het residu was lichtbruin van kleur. Wij bepaalden het zilveragehalte door in een mikro-moffel met zwavelzuur af te roken en het gevormde zilversulfaat te wegen.

ANALYSE

3,285 mgr. stof: 2,502 mgr. Ag_2SO_4 .
Berekend voor $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3\text{Ag}$: Ag 51,18.
Gevonden: Ag 52,72.

De gevonden waarde was dus te hoog, maar het ontstaan van het α -oxy-boterzuur was in dit geval toch voldoende bewezen.

4.A.

DIPROPENYLGLYKOL

120 gr. zinkkrullen werd in 3 L. 3—4 proc. kopersulfaatoplossing gebracht en gedurende enkele minuten daarin gelaten. De vloeistof werd daarna afgegoten en het verkoperde zink tien tot vijftien maal met water nagewassen. Vervolgens voegden wij 120 gr. crotonaldehyd (als 10 proc. oplossing in water) en 150 cc ijszijn toe. Nog tweemaal werd om de dag 100 cc ijszijn bijgevoegd, na 3 à 4 dagen was dan het zink vrijwel opgelost en de geur van het crotonaldehyd verdwenen. Na filtreren verzadigden wij de heldere oplossing met keukenzout en schudden vijfmaal met aether uit. Het mede opgenomen azijnzuur werd verwijderd door met loog te schudden.

Na drogen op Na_2SO_4 en afdestilleren van de aether, verkregen wij bij fractionneren 45 gr. dipropenylglykol.

kp. 122—125° C bij 11 mm of 94—96° C. bij 0,6 mm.

ANALYSE

4,594 mgr. stof: 11,255 mgr. CO_2 ; 4,070 mgr. H_2O .

Berekend voor $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$: C 67,60; H 9,86.

Gevonden: C 66,82; H 9,84.

DI-OXIDOPROPYL-GLYKOL

Het voor de oxydatie benodigde benzoëperzuur werd in chloroformoplossing verkregen volgens G. BRAUN (1933). De sterkte werd jodometrisch bepaald. Wij gingen steeds uit van 100 gr. benzoylperoxyd, de opbrengst aan perzuur bedroeg gemiddeld 33 gr. (in 600 cc chloroform).

Hiermee werden nu 15 gr. glykol geoxydeerd door dit onder koelen aan de perzuuroplossing toe te voegen en enige uren in de frigidaire te laten staan. De chloroform werd in vacuum bij 15° C afgedampt. Deze lage temperatuur was noodzakelijk, daar anders gevaar bestond dat gebenzoyleerde producten zouden worden ge-

vormd. Het residu bestond uit vast benzoëzuur en een olieachtige stof; na toevoegen van 100 cc water werd krachtig geschud tot de olie in oplossing was gegaan en daarna het benzoëzuur afgefiltreerd. De oplossing werd driemaal met aether uitgetrokken en het water in vacuum verwijderd bij 40—50° C.

De resterende taaie kleurloze (soms lichtgele)stroop brachten wij in een vacuumexicator boven P_2O_5 . Na een dag trad dan meestal kristallisatie op. Na 5 dagen werd het kristallijne materiaal van de nog aanwezige stroop gescheiden door ongeveer 50 cc petroleum-aether (kp. 40—60° C) toe te voegen en onder omschudden zo lang aceton bij te druppelen tot de stroop juist opgelost was. Wij filtreerden de vaste stof af, het smeltpunt was ongeveer 130° C. De opbrengst aan ruw product bedroeg 0,3—0,9 gr. Blijkbaar ging veel door ontleding met water verloren. De stof was om te kristalliseren uit aceton met zeer weinig alcohol. Het smp. werd 140° C.

ANALYSE

5,323 mgr. stof: 10,805 mgr. CO_2 ; 3,900 mgr. H_2O ; 0,015 mgr. Rst.
Berekend voor $C_8H_{14}O_4$: C 55,18; H 8,05.
Gevonden: C 55,51; H 8,16.

(2.3.4.5)-TETRA-OXY-(6,7)-OXIDO-OCTAAN

Uit de van een aantal opwerkingen van de bovenstaande stof verzamelde petroleum-aether-aceton-filtraten ontstond na enige dagen staan een vaste stof, welke bij 175—178° C smolt. Na omkristalliseren uit aceton en weinig alcohol (rechthoekige blaadjes) werd het smeltpunt scherp 178° C.

ANALYSE

3,175 mgr. stof: 5,850 mgr. CO_2 ; 2,360 mgr. H_2O .
Berekend voor $C_8H_{14}O_6$: C 50,00; H 8,33.
Gevonden: C 50,25; H 8,32.

De stof is uit di-oxidopropyl-glykol ontstaan door opensplitsing van één der oxido-ringen met water.

DICHLOOR-TETRA-OXY-OCTAAN

Bij toevoegen van geconcentreerd zoutzuur aan een eveneens geconcentreerde oplossing van het di-oxidopropyl-glykol in water werd het mengsel warm en scheidde zich na afkoelen een vaste stof

af, welke omgekristalliseerd kan worden uit alcohol. Smp. ongeveer 210° C.

ANALYSE

4,634 mgr. stof: 6,600 mgr. CO₂; 2,680 H₂O; 0,040 Rst.
11,007 " " : 12,530 " AgCl.
Berekend voor C₈H₁₆O₄Cl₂: " C 38,86; H 6,48; Cl 28,74.
Gevonden: C 39,18; H 6,48; Cl 28,14.

OXYDATIE VAN DI-OXIDOPROPYL-GLYKOL MET LOOD-TETRA-ACETAAT

0,5 gr. di-oxidopropyl-glykol werd opgelost in 10 cc watervrije chloroform. In kleine porties voegden wij daarna 1,27 gr. Pb(ac)₄ toe onder uitsluiten van vocht. Bij elke toevoeging trad steeds even een geelkleuring op, welke bij omschudden verdween. Nadat alle tetra-acetaat bijgevoegd was, ontstond spoedig een aan de wanden hechtend kleverig neerslag, hetwelk na ongeveer 2 uur kristallijn werd. Wij lieten 12 uur bij 0° C staan, het tetra-acetaat bleek dan geheel omgezet te zijn (bij tüpfelen op een vochtig papier ontstond geen bruinkleuring meer). Met absolute aether sloegen wij nog enige vaste stof neer. Na filtratie werd de oplossing met een bicarbonaat-oplossing geschud om het gevormde azijnzuur te verwijderen en daarna op Na₂SO₄ gedroogd.

Bij destillatie bleken alle fracties nog chloroform te bevatten. Zuiver product werd niet geïsoleerd. Het hoogst kokende deel (kp. ongeveer 100° C) reduceerde Fehling's oplossing in de koude en gaf met een oplossing van kaliumjodide in ijsazijn jodiumafscheiding.

DIBUTENYLGLYKOL

αβ-pentalen werd met verkoperd zink in ijsazijn gereduceerd, op dezelfde wijze als voor de reductie van het crotonaldehyd reeds is beschreven. Bij 20 gr. verkoperde zinkkrullen brachten wij 20 gr. αβ-pentalen in 500 cc water en 55 cc ijsazijn. De hoeveelheid water moest hier in verhouding zoveel groter worden genomen door de veel geringere oplosbaarheid van het aldehyd. Om de dag werd nog tweemaal 30 cc ijsazijn toegevoegd. Na drie dagen was het zink bijna geheel opgelost. Met een oplossing van 80 gr. NaOH in weinig water werd het reactiemengsel onder koelen geneutraliseerd en vervolgens vier maal met aether uitgetrokken. De aetherische oplossing droogden wij op Na₂SO₄.

Na verwijderen van de aether destilleerden wij het residu tweemaal in vacuum. Opgevangen werd de fractie, welke kookte van 103—105° C bij 0,25 mm (4,7 gr.).

De kleurloze olie werd na koelen geheel vast, bij kamertemperatuur smolt de stof echter weer.

ANALYSE

4,585 mgr. stof: 11,845 mgr. CO₂; 4,410 mgr. H₂O.

Berekend voor C₁₀H₁₈O₂: C 70,59; H 10,59.

Gevonden: C 70,46; H 10,69.

DI-OXIDOBUTYL-GLYKOL

4 gr. dibutenylglykol werd geoxydeerd met een oplossing van 8 gr. benzoëperzuur in 175 cc chloroform. Na 12 uur staan in de frigidaire werkten wij het reactiemengsel op volgens de methode, welke reeds bij het di-oxidopropyl-glykol is beschreven. Na afdestilleren van het water in vacuum, kristalliseerde het residu meteen. De vaste stof werd zuiver verkregen door behandeling met petroleum-aether-aceton en omkristalliseren uit alcohol, waaraan enige druppels aceton waren toevoegd. Smp. 115° C.

ANALYSE

4,797 mgr. stof: 10,335 mgr. CO₂; 3,810 mgr. H₂O; 0,021 mgr. Rst.

Berekend voor C₁₀H₁₈O₄: C 59,40; H 8,91.

Gevonden: C 58,76; H 8,86.

B.

CROTONALDEHYD-DIMETHYLACETAAL

Wij volgden het door A. WOHL en F. FRANK (1902) gegeven voorschrift voor het diaethylacetaal, nu met gebruikmaking van methylalkohol. Het bij acetaliseren met methylalkoholisch zoutzuur gevormde chloor-butylaldehyd-acetaal had een kp. 61—63° C bij 24 mm.

Na het afsplitsen van HCl met gepoederd KOH verkregen wij een reactieproduct, dat over een vrij groot traject kookte. Na enige malen fractionneren werd een fractie opgevangen van kp. 116—119° (hoofdzakelijk 118° C).

Uit 100 gr. crotonaldehyd ontstond 20 gr. van het acetaal.

α -CHLOOR- β -OXY-BUTYRALDEHYD-DIMETHYLACETAAL

20 gr. crotonaldehyd-dimethylacetaal werd in 30 cc water gesuspenseerd en onder koelen met ijs een kleine overmaat onderchlorigzuuroplossing toegevoegd. Het onderchlorigzuur was weer uit natriumbicarbonaat met chloor verkregen en de sterkte door titratie vastgesteld. De additie verliep zeer snel.

De geringe overmaat HClO namen wij met een bisulfietoplossing weg; het reactiemengsel werd vervolgens met potas verzadigd, waarbij het zich geel kleurde. Het additieproduct schudden wij met aether uit en droogden de kleurloze aetherische oplossing op Na_2SO_4 . Na twee maal destilleren werd 15 gr. kleurloze olie opgevangen van kp. 78° C bij 0,6 mm.

ANALYSE

5,133 mgr. stof: 7,920 mgr. CO_2 ; 3,450 mgr. H_2O .
17,726 " " : 15,530 " AgCl.
Berekend voor $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}$: C 42,73; H 7,72; Cl 21,07.
Gevonden: C 42,08; H 7,47; Cl 21,67.

α -OXY- β -DIMETHYLAMINO-BUTYRALDEHYD-DIMETHYLACETAAL

Het chloor-oxy-butylaldehyd-acetaal werd in porties van 5 gr. met 5 gr. NaJ en 40 cc 33 proc. methylalkoholische dimethylamin-oplossing in cariusbuizen ingesmolten en twee dagen in een waterbad op 100° C verhit. De gevormde vaste stof werd afgefiltreerd en van de bruingeleurde oplossing de methylalkohol en de overmaat amin in vacuum bij 50° C afgedampt. De achterblijvende bruine olie werd met 5—6 N HCl onder koeling nauwkeurig geneutraliseerd en daarna met aether geschud om andere dan basische produkten te verwijderen. Daarna maakten wij met geconcentreerde loog basisch en verzadigden met potas, zodat twee lagen ontstonden. De bovenste donkerbruine laag werd in aether opgenomen en deze oplossing op Na₂SO₄ gedroogd. Bij destillatie ging een kleurloze olie over, welke een constant kp. bezat van 80° C bij 0,5 mm. (uit een portie 3 gr.).

Na koelen kristalliseerde de stof. Het smeltpunt was ongeveer 30° C.

ANALYSE

5,398 mgr. stof: 10,585 mgr. CO₂; 5,180 mgr. H₂O.

3,652 " " : 0,263 cc N₂ (22° C, 762 mm).

Berekend voor C₈H₁₁O₃N: C 54,24; H 10,73; N 7,91.

Gevonden: C 53,48; H 10,67; N 8,36.

OXYDATIE VAN α -OXY- β -DIMETHYLAMINO-BUTYRALDEHYD- MET BROOM-WATER EN NAVOLGENDE BEHANDELING MET- LOOD-TETRAACETAAT

500 mgr. α -oxy- β -dimethylamino-butylaldehyd-acetaal verwarmden wij 2 minuten met 2 cc geconcentreerd zoutzuur op een waterbad. Na verdunning met water tot 7 cc voegden wij 0,16 cc broom toe en lieten het mengsel na schudden 4 dagen afgesloten staan. Daarna werd de overmaat broom op vrije vlam verwijderd, de oplossing achtereenvolgens met PbCO₃ en Ag₂O geschud en na filtreren H₂S ingeleid. De neergeslagen sulfiden filtreerden wij af; na ontkleuren met kool werd het filtraat op een waterbad drooggedampt. Het olieachtige residu losten wij in alkohol op, ontkleurden nogmaals met kool en verwijderden de alkohol in vacuum. De lichtgeel gekleurde taaie olie losten wij op in 1 cc ijsazijn. De oplossing werd op een waterbad verwarmd, daarna voegden wij kleine hoeveelheden Pb(Ac)₄ toe, waardoor gasontwikkeling optrad. Na afloop

van de oxydatie vertoonde het reactiemengsel reductievermogen ten opzichte van Fehling's oplossing. Deze gang van zaken is alleen bij een α -oxy-zuur te verwachten.

QUATERNAIR (TRIMETHYL-) AMMONIUMJODIDE (-CHLORIDE) VAN α -OXY- β -AMINO-BUTYRALDEHYD-DIMETHYLACETAAL

1 gr. oxy-dimethylamin-acetaal werd in 2 cc CH_3OH opgelost en daarna 4 cc CH_3J toegevoegd. Nadat het mengsel uit zichzelf warm geworden was, kookten wij op een waterbad nog gedurende 15—20 minuten op. Het reactieproduct werd met absolute aether als een olie neergeslagen; deze was niet tot kristallisatie te brengen. Na wassen met aether en drogen in hoogvacuum bleef ze als een taaie gele stroop achter.

Het jodide werd in het chloride omgezet door het in 25 cc CH_3OH op te lossen en 2 uur met uit 2 gr. AgNO_3 verkregen AgCl te schudden. Na filtratie en afdampen van de methylalkohol in vacuum bleef het quaternaire chloride als een bijna kleurloze stroop achter. Opgelost in water gaf het met goudchloride een chloorauraat, hetwelk eerst als een olie neersloeg, bij staan in de frigidaire echter spoedig vast werd. Smp. 90°C . Dit veranderde bij omkristalliseren niet.

Van dit gouddubbelzout werd door afroken met H_2SO_4 het goudgehalte bepaald.

ANALYSE

3,210 mgr. stof: 1,193 mgr. Au.

2,816 " " : 1,046 " "

Berekend voor $\text{C}_5\text{H}_{22}\text{O}_8\text{N}_3\text{AuCl}_4$: Au 37,10.

Gevonden: Au 37,17; 37,15.

QUATERNAIR (TRIMETHYL-) AMMONIUMCHLORIDE VAN α -OXY- β -AMINO-BUTYRALDEHYD

500 mgr. van het quaternaire ammoniumchloride van het acetaal werd met 5 cc gekoeld geconcentreerd HCl overgoten en na oplossen 2—3 uur weggezet. De oplossing was geelbruin van kleur geworden. Na verdunnen met water werd met kool ontkleurd, en na filtreren de nog lichtgele oplossing in vacuum boven H_2SO_4 ingedampt. Het residu was een lichtgeel stroopje, hetwelk Fehling's oplossing reduceerde en in vrij geconcentreerde oplossing met fuch-

sine-zwaveligzuur tamelijk spoedig een verkleuring gaf. De violette kleur was echter niet intensief.

CHLOORAURAAT VAN DE QUATERNAIRE (TRIMETHYL-)AMMONIUMBASE VAN α -OXY- β -AMINO-BUTYRALDEHYD

Een oplossing van het chloride in water gaf met AuCl_3 een zeer fijn verdeeld gouddubbelzout. De oplosbaarheid was vrij gering en het zout liet zich niet goed omkristalliseren. Smp. $195-196^\circ \text{C}$.

ANALYSE

2,510 mgr. stof: 1,142 mgr. Au.

2,735 " " : 1,117 " "

3,302 " " : 1,348 " "

3,042 " " : 1,238 " "

Berekend voor $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}\text{AuCl}_4$: Au 40,62.

Gevonden: Au 40,55; 40,84; 40,82; 40,69.

4,716 mgr. stof: 3,020 mgr. CO_2 ; 1,440 mgr. H_2O ; 1,904 mgr. Au.

2,913 " " : 0,077 cc N_2 (22°C , 757 mm.)

Berekend voor $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}\text{AuCl}_4$: C 17,32; H 3,30; N 2,89; Au 40,62.

Gevonden: C 17,46; H 3,39; N 3,05; Au 40,37.

C.

$\alpha\beta$ -PENTENAL-DIMETHYLACETAAL (-DIAETHYLACETAAL)

Beide acetalen verkregen wij volgens de methode, welke reeds eerder voor het di-aethylacetaal is beschreven, door afsplitsing van broomwaterstof uit de overeenkomstige α -broom-valeeraldehyd-acetalen. De kookpunten waren:

α -broom-valeeraldehyd-dimethylacetaal	94° C bij 30 mm.
α -broom-valeeraldehyd-di-aethylacetaal	97° " " 23 "
$\alpha\beta$ -pentenal-dimethylacetaal	68° " " 45 "
$\alpha\beta$ -pentenal-di-aethylacetaal	62° " " 16 "

α -CHLOOR- β -OXY-N-VALEERALDEHYD-DIMETHYLACETAAL (-DIAETHYL-ACETAAL)

De additie van onderchlorigzuur aan de acetalen van $\alpha\beta$ -pentenal verliep veel minder snel dan bij het acetaal van crotonaldehyd, waarschijnlijk doordat de oplosbaarheid in water veel geringer was. De reactie met het dimethylacetaal gaf betere resultaten dan met het di-aethylacetaal.

Na toevoegen van een kleine overmaat onderchlorigzuur-oplossing aan een emulsie van het acetaal in water, lieten wij het mengsel 2 uur staan, terwijl nu en dan werd omgeschud en steeds met ijs werd gekoeld. Wij werkten zoveel mogelijk in het donker, daar anders het onderchlorigzuur in vrij sterke mate ontleedt. De overmaat van dit zuur namen wij met een bisulfiet-oplossing weg en trokken het additieproduct, na verzadigen van het reactiemengsel met kaliumcarbonaat, met aether uit. De aetherische oplossing werd op Na_2SO_4 gedroogd. Na destillatie verkregen wij het chloor-oxy-acetaal als een kleurloze vloeistof.

Kp. dimethylacetaal	71° C bij 0,3 mm.
Kp. di-aethylacetaal	88° " " 0,3 "

ANALYSE (VAN DIMETHYLACETAAL)

4,928 mgr. stof: 8,195 mgr. CO₂; 3,430 mgr. H₂O.
 13,750 " " : 11,200 " AgCl.
 Berekend voor C₇H₁₅O₂Cl: C 46,03; H 8,22; Cl 19,45.
 Gevonden: C 45,35; H 7,74; Cl 20,15.

De minder juiste waarden zijn waarschijnlijk het gevolg van een gedeeltelijke ontleding van het onderchlorigzuur, waardoor producten kunnen zijn ontstaan, met een te hoog chloorgehalte.

α -OXY- β -DIMETHYLAMINO-N-VALEERALDEHYD-DIMETHYLACETAAL (DI-ACETAAL)

2,2 gr. chloor-oxy-valeeraldehyd-dimethylacetaal, 2,2 gr. NaJ en 20 cc 33 proc. methylalkoholische dimethylamin-oplossing, resp. 1,7 gr. chloor-oxy-valeeraldehyd-di-aethylacetaal, 1,7 gr. NaJ en 15 cc 33 proc. methylalkoholische dimethylamin-oplossing werden in toegesmolten buizen gedurende 2 dagen in een waterbad op 100° C verwarmd. De opwerking vond geheel plaats volgens de methode, welke wij voor de overeenkomstige butyraldehyd-derivaten reeds hebben beschreven.

Kp. dimethylacetaal 77° C bij 0,3 mm.

Kp. di-aethylacetaal 86° " " 0,3 "

ANALYSE (VAN DIMETHYLACETAAL).

5,102 mgr. stof: 10,520 mgr. CO₂; 4,910 mgr. H₂O.
 2,992 " " : 0,201 cc N₂ (22°,5 C, 752 mm).
 Berekend voor C₉H₂₁O₃N: C 56,54; H 10,99; N 7,33.
 Gevonden: C 56,23; H 10,69; N 7,67.

OXYDATIE VAN α -OXY- β -DIMETHYLAMINO-N-VALEERALDEHYD MET BROOMWATER EN NAVOLGENDE BEHANDELING MET LOOD-TETRAACETAAT

Om nader aan te tonen, dat ook in deze C₅-reeks de omzettingen in dezelfde zin waren verlopen als in het geval, hetwelk door WOHL was beschreven, werd 0,3 gr. van het oxy-dimethylamino-acetaal met 1,5 cc geconcentreerd zoutzuur verzeept, door de oplossing 2 minuten in een waterbad te verwarmen. De oxydatie met broomwater en de opwerking van het reactieproduct is reeds in de C₄-reeks beschreven. Bij verdere oxydatie van de verkregen taaie lichtgele stroop met lood-tetra-acetaat namen wij weer gasontwikkeling waar en eveneens reduceerde het reactiemengsel na afloop van de oxydatie Fehling's oplossing.

QUATERNAIR (TRIMETHYL-) AMMONIUMJODIDE (-CHLORIDE) VAN α -OXY- β -AMINO-N-VALEERALDEHYD-DIMETHYLACETAAL (DI-AETHYLACETAAL)

0,5 gr. oxy-dimethylamino-valeeraldehyd-dimethylacetaal opgelost in 1,5 cc CH_3OH en 2 cc CH_3J , respectievelijk

0,3 gr. oxy-dimethylamino-valeeraldehyd-di-aethylacetaal opgelost in 1 cc CH_3OH en 1 cc CH_3J werden 30 minuten op een waterbad verwarmd.

Na afkoeling sloegen wij de quaternaire jodiden met absolute aether neer. Bij het dimethylacetaal bleef dit een olie, terwijl het product uit het di-aethylacetaal kristallijn werd. Smp. 125°C .

De jodiden konden weer in de chloriden worden omgezet, door de alcoholische oplossingen met een overmaat zilverchloride te schudsen. De quaternaire chloriden waren in beide gevallen taaie lichtgele stroopjes, welke wij niet tot kristallisatie hebben kunnen brengen. De oplossingen der chloriden in water gaven met AuCl_3 -oplossing olie-achtige goud-dubbeltzouten, welke spoedig kristallijn werden. Het smeltpunt was in beide gevallen onscherp bij ongeveer 90°C . Deze goudzouten werden geanalyseerd.

ANALYSE

2,700 mgr. stof: 0,970 mgr. Au.

Berekend voor $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NAuCl}_4$: Au 36,15.

Gevonden: Au 35,95.

3,177 mgr. stof: 1,105 mgr. Au.

Berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{NAuCl}_4$: Au 34,38.

Gevonden: Au 34,78.

QUATERNAIR (TRIMETHYL-) AMMONIUMCHLORIDE VAN α -OXY- β -AMINO-N-VALEERALDEHYD

500 mgr. van het quaternaire chloride van één der acetalen werd gedurende 2—3 uur met 3 cc geconcentreerd zoutzuur weggezet. Daarna verdunnen wij met water, ontkleurden met kool en lieten het filtraat in vacuum boven sterk zwavelzuur en vast natriumhydroxyd indampen. Het lichtgeel gekleurde stroperige residu reduceerde Fehling's oplossing en gaf met fuchsine-zwaveligzuur vrij spoedig een verkleuring. Deze was slechts intensief indien een geconcentreerde oplossing van het chloride werd gebruikt. Het chloride werd grotendeels in water opgelost en een reinecke-zoutoplossing toegevoegd. Het reineckaat sloeg micro-kristallijn neer. Na omkristalliseren waren het onvolledig gevormde ruitjes.

HOFMANNSE AFBRAAK VAN BOVENGENOEMDE AMMONIUMBASE

110 mgr. van het reïneekaat werd opgelost in 10 cc aceton-water (1 : 1) en met 6,2 cc zilversulfaat-oplossing (6 gr./L) zilverreïneekaat neergeslagen. Na filtreren door een asbestfilter voegden wij 2,6 cc bariumchloride-oplossing (2,5626 gr. $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{aq}/250$ cc) toe. Wederom filtreerden wij door een asbestfilter en dampten het filtraat in vacuum bij 50°C droog. Het lichtgele olie-achtige residu werd in 2 cc water opgelost en met 300 mgr. Ag_2O geschud. De kleur werd niet zo zwart als wij bij de overeenkomstige reactie der van α -amino- β -oxy-aldehyden afgeleide basen hadden waargenomen. Ook de geur van trimethylamin trad in geringere mate op.

Na filtreren destilleerden wij in stikstofatmosfeer en vingen het destillaat in verdund zoutzuur op. Bij de aanvang namen wij even een geelkleuring waar, welke echter weer verdween, terwijl een weinig zwarte vaste stof uitvlokte. De destillatie werd voortgezet tot het volume ongeveer 0,5 cc bedroeg. Wij verwijderden de vaste stof door filtratie en dampten het zuur reagerende filtraat in vacuum droog. Het residu werd in aceton opgenomen, de oplossing gefiltreerd en de aceton weer in vacuum afgedestilleerd. Er bleef 4—5 mgr. van een lichtgeel gekleurde olie achter. Ook in dit geval gelukte het niet de stof kristallijn te verkrijgen, evenmin voerde verestering met p-phenyl-phenacylbromide tot het gewenste resultaat. Het in verdund zoutzuur opgevangen destillaat dampten wij droog, namen het residu in weinig water op en voegden een AuCl_3 -oplossing toe. Na staan in de frigidiaire kristalliseerde een chloorauraat uit, hetwelk werd geanalyseerd. Smp. 237°C (onder ontleding).

ANALYSE

3,660 mgr. stof: 1,790 mgr. Au.

Berekend voor $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NAuCl}_4$: Au 49,37.

Gevonden: Au 48,90.

Blijkbaar is de stof dus het chloorauraat van trimethylamin.

CHLOORAURAAT VAN DE QUATERNAIRE (TRIMETHYL-) AMMONIUMBASE VAN α -OXY- β -AMINO-N-VALEERALDEHYD

Een oplossing van het quaternaire chloride in water gaf met een AuCl_3 -oplossing een neerslag van het goud-dubbelzout. Na éénmaal omkristalliseren werd het smeltpunt 175°C . Wij hadden eigenlijk een hoger smeltpunt verwacht, daar het overeenkomstige product

uit de C₄-reeks bij 195° C smolt. Wij kregen de indruk dat de goudzouten van deze basen over het algemeen niet erg stabiel waren, aan het licht trad spoedig verkleuring op en de smeltpunten wisselden nogal bij verschillende opwerkingen. Bij analyse werden echter steeds de juiste waarden gevonden.

ANALYSE

3,055 mgr. stof; 1,203 mgr. Au.

1,825 " " : 0,730 " "

1,740 " " : 0,700 " "

Berekend voor C₈H₁₈O₂NAuCl₄: Au 39,48.

Gevonden: Au 39,38; 40,00; 40,23.

4,576 mgr. stof: 3,315 mgr. CO₂; 1,520 mgr. H₂O; 1,791 mgr. Au.

3,303 " " : 0,074 cc N₂ (22°,5 C, 757 mm).

Berekend voor C₈H₁₈O₂NAuCl₄: C 19,24; H 3,61; N 2,81; Au 39,48.

Gevonden: C 19,75; H 3,69; N 2,58; Au 39,14.

LITERATUUR

1. Historisch overzicht

SCHRADER	Mededeling in	Hermbstädt, Bulletin des Neuesten und Wissenswertesten aus der Naturwissenschaft Bd IX, p. 340	1811
VAUQUELIN	Analyse de la Fausse Oronge.	Ann. d. Ch. 85, 25	1813
LETELLIER, J. B.,	Recherches sur les propriétés alimentaires, médicales et vénéneuses des Champignons qui croissent aux environs de Paris.	Thèse inaug. Paris Gerefereerd in: Frorieps Notizen Bd. 14, 222 en Buchners Repert. der Pharm. 24, 408	1826
APOIGER	Versuche zur Gewinnung der giftigen Substanz der Fliegenchwammes (Amanita Muscaria Pers.).	Buchners Repert. d. Pharm. (3), 7, 289	1851
APOIGER	Analyse des Fliegenchwammes (Agaricus Muscarius), besonders in Bezug auf Gewinnung seiner giftigen Substanz.	Wittsteins Vierteljahrschr. f. d. Pharm. 2, 381	1853
KUSSMAUL, BORNTRÄGER,	Über einige Bestandtheile des Fliegenchwammes.	Canstatt's Jahresbericht 5, 111	1857
HUSEMANN, Th.	Handbuch der Toxicologie.	Berlin p. 397	1862

KAISER, J. A.	Chemische Untersuchungen des Agaricus Muscarius L., nebst Versuchen über einige Produkte des trockenen destillation Des Zuckers.	Inaug. Diss. Göttingen	1862
BODIER, E.	Des champignons au point de vue de leurs caractères usuelles, chimiques et toxicologiques (Duitsche vertaling van Th. Husemann).	Paris Berlin	1864 1867
SICARD, SCHORAS	Mémoire sur les champignons vénéneux.	C. r. 60, 847	1865
LETELLIER, J. B. SPENÉUX	Expériences nouvelles sur les Champignons vénéreux, leurs poisons, et leurs contre-poisons.	Paris	1866
LETELLIER, J. B.	Recherches sur les principes toxiques des champignons.	Ann. d'Hyg. publ. et de Méd. lég. 27, 71	1867
SCHMIEDEBERG, O. KOPPE, R.	Das Muscarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes (Agaricus Muscarius L), seine Darstellung, chemischen Eigenschaften, physiologischen Wirkungen, toxicokologische Bedeutung und sein Verhältnis zur Pilzvergiftung im allgemeinen.	Leipzig	1869
HARNACK, E.	Untersuchungen über Fliegenpilz-Alkaloide	A. Pth. 4, 168	1875
SCHMIEDEBERG, O. HARNACK, E.	Über Konstitution und Darstellung des Muscarins.	Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 36, 598	1875
SCHMIEDEBERG, O. HARNACK, E.	Über die Synthese des Muscarins und über muscarinartig wirkende Ammoniumbasen.	A. Pth. 6, 101	1877

JORDAN, S. N.	Beiträge zur Kenntnis der pharmakologischen Gruppe des Muscarins.	A. Pth. 8, 21	1878
PETRI	Beiträge zur Lehre von den Hemmungsapparaten des Herzens.	Diss. Bern	1880
LUCHSINGER, B.	Eine toxicologische Versuchsreihe.	A. Pth. 14, 370	1881
SCHMIEDEBERG, O.	Bemerkungen über die Muscarinwirkung.	A. Pth. 14, 376	1881
BERLINERBLAU, J.	Über Muscarin.	B. 17, 1139	1884
BOEHM, R.	Über das Vorkommen und die Wirkungen des Cholins und die Wirkungen der künstlichen Muscarine.	A. Pth. 19, 87	1885
LOCHERT, M. H.	La Muscarine et ses homologues supérieurs.	Bl. (3) 3, 858	1890
KOBERT, R.	Mededeling in	St. Petersb. Med. Wochenschr. 51, 463	1891
SCHMIDT, E. BODE, J.	Über Cholin, Neurin und verwandte Verbindungen. I.	A. 267, 249, 291	1892
NOTHNAGEL, G.	Über das Muscarin.	B. 26, 801 Diss. Marburg	1893
FISCHER, E.	Über den Amidoacetaldehyd. II.	B. 26, 464	1893
FISCHER, E.	Über den Amidocetaldehyd III.	B. 27, 165	1894
NOTHNAGEL, G.	Über Cholin und verwandte Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung des Muscarins.	Arch. d. Pharm. 232, 261	1894
HARMSSEN, E.	Zur Toxikologie des Fliegenschwammes.	A. Pth. 50, 361	1903
SCHMIDT, E.	Über Cholin, Neurin und verwandte Verbindungen. II.	A. 337, 37	1904

HEINISCH, W. ZELLNER, J.	Zur Chemie des Fliegenpilzes I. (<i>Amanita Muscaria</i> L.).	M. 25 , 537	1904
ZELLNER, J.	Zur Chemie des Fliegenpilzes II.	M. 26 , 727	1905
ZELLNER, J.	Zur Chemie des Fliegenpilzes III.	M. 27 , 281	1906
STRAUB, W.	Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin-Atropin.	Pflügers Arch. 119 , 127	1907
FÜHNER, H.	Die quantitative Bestimmung des synthetischen Muskarins auf physiologischem Wege.	A. Pth. 59 , 179	1908
HONDA, J.	Über Fliegenpilzalkaloide und das „künstliche“ Muscarin.	A. Pth. 65 , 454	1911
ZELLNER, J.	Zur Chemie des Fliegenpilzes IV.	M. 32 , 133	1911
BRABANT, V.	Über das Homologe des Muscarins in der C ₃ Reihe.	H. S. 86 , 206	1913
KÜNG, A.	Über einige basische Extraktivstoffe des Fliegenpilzes.	H. S. 91 , 241	1914
DALE, H. H. EWINS, A. J.	Choline-esters and Muscarine.	Journ. of Physiol. 48 , XXIV	1914
EWINS, A.	The constitution of pseudomuscarine („Synthetic muscarine“).	Bioch. J. 8 , 209	1914
DALE, H. H.	The action of certain esters and ethers of Choline and their relation to Muscarine.	J. Pharm. exp. Ther. 6 , 147	1914
WEINHAGEN, A. B.	Beiträge zur Muscarin-Frage I.	H. S. 105 , 249	1919

WEINHAGEN, A. B.	Pseudo-Muscarine (synthetic Muscarine).	J. Am. Chem. Soc. 42 , 1670 Vgl. H. S. 112 , 13 (1921)	1920
BRABANT, V.	Etude chimique et physiologique de la Muscarine et de quelques uns de ses dérivés.	Arch. int. Pharm. Thér. 25 , 295 vgl. Ber. Ges. Physiol. 6 , 585 (1921)	1920
HARMSSEN, E.	Über Pilzvergiftungen.	Zeitschr. f. Ärztl. Fortbild. 19 , 296	1922
KING, H.	The Isolation of Muscarine, the potent Principle of Amanita Muscaria.	J. Chem. Soc. 122 , 1743	1922
SCELBA, S.	Tentativo per chiarire la costituzione della muscarina naturale.	Atti R. Acc. Naz. d. Lincei 31 , 518	1922
GUTH, B.	Zur Chemie der höheren Pilze (XVIII) Studien zur Muskarinfrage.	M. 45 , 631	1925
VOET, R.	Synthèse de l'aldéhyde bétaine. (muscarine synthétique?).	Bl. (4) 45 , 1016 vgl. Arch. int. Pharm. Thér. 36 , 205 (1929)	1929
KÖGL, F. DUISBERG, H. ERXLEBEN, H.	Untersuchungen über Pilzgifte I. Über das Muscarin. I.	A. 489 , 156	1931

2. Experimenteel gedeelte

- ADAMS, R., VOORHEES, V., J. Am. Chem. Soc. **44**, 1402 (1922).
 AUWERS, K. VON, A. **432**, 63 (1923).
 ADKINS, H., NISSEN, B. H., J. Am. Chem. Soc. **44**, 2749 (1922).
 ibid **47**, 1368 (1925).
 ibid **49**, 2517 (1927).
- BACKMANN, W. E., J. Am. Chem. Soc. **55**, 1179, 2827
 (1933).
 BERLINERBLAU, J., B. **17**, 1139 (1884).
 BLAISE, E. E., LUTTRINGER, A., Bl. (3) **33**, 764 (1919).
 BLOOMFIELD, G. F., FARMER, E. H., J. Chem. Soc. L. **1932**, 2062.
 BLOOMFIELD, G. F., FARMER, E. H., ibid **1933**, 962.
 BODFORSS, Sv., Die Aethylenoxyde. Stuttgart 1920.
 p. 56.
 BOESEKEN, J., Rec. **40**, 519 (1921).
 BOUIS, M., Ann. d. Ch. (10) **9**, 407 (1928).
 BRAUN, G., Organic Syntheses **13** p. 86 (1933).
 BRAUN, J. VON, B. **67**, 269, 1736, 1762 (1934).
- CHARON, E., Ann. d. Ch. (7) **17**, 217 (1899).
 CLAISEN, L., B. **38**, 699 (1905).
 CLAISEN, L., B. **40**, 3905 (1907).
 CRIEGEE, R., A. **481**, 263 (1930).
 CRIEGEE, R., B. **64**, 260 (1931).
- DARZENS, G., C. r. **139**, 1214 (1904).
 DELABY, R., ALLÈGRE, S. G., C. r. **192**, 1467 (1931).
 DELABY, R., ALLÈGRE, S. G., Bl. (4) **53**, 301 (1933).
 DÉLÉPINE, M., BONNET, P., C. r. **149**, 39 (1909).
 DIECKMANN, W., PLATZ, L., B. **37**, 4638 (1905).
 DOEBNER, O., B. **27**, 344 (1894).
 DREYFUS, C., D. R. P. 193958. Frdl. **9**, 161 (1908).
 DWORZAK, R., PIERRI, J., M. **52**, 141 (1929).
- ERLENMEYER, E., B. **13**, 1077 (1880).
 ERLENMEYER JUN. E., A. **271**, 156, 177 (1892).
- FAWORSKI, A. E., NASAROW, J. J., Bull. Acad. Sci. U. R. S. S. (7) 1309
 (1933) C. B. 1935, I, 222.
 FISCHER, E., B. **27**, 167 (1894).

- FISCHER, E., B. 41, 1019 (1908).
 FISCHER, E., A. 365, 7 (1909).
 FISCHER, E., BERGMANN,
 SCHOTTE, H., B. 53, 516, 539 (1920).
 FISCHER, F. G., ERTEL, L.,
 LÖWENBERG, K., B. 64, 30 (1931).
 FISCHER, F. G., LÖWENBERG, K., B. 66, 665 (1933).
 FORSTER, M. O., RAO, K. A. N., J. Chem. Soc. L. 1926, 1943.
 FOURNEAU, E., Bl. (4) 1, 553 (1907).
 FOURNEAU, E., BENOIT, G.,
 FIRMIENICH, R., Bl. (4) 47, 876 (1930).
 FÜHNER, H., Nachweis und Bestimmung von Gif-
 ten auf biologischem Wege. Berlin
 1911, p. 137.
- GOEBEL, M. T., MARVEL, C. S., J. Am. Chem. Soc. 55, 1693 (1933).
 GRARD, M., Ann. d. Ch. (10) 13, 336 (1930).
- HOFMANN, A. W., A. 110, 129 (1859).
- JACKSON, E. L., CONANT, J. B., J. Am. Chem. Soc. 46, 1727 (1924).
 JACKSON, E. L., ibid 48, 2166 (1926).
 JACKSON, E. L., PASIUT, L., ibid 49, 2071 (1927).
 JACKSON, E. L., PASIUT, L., ibid 50, 2256 (1928).
- KAPFFHAMMER, J., BISCHOFF, C., H. S. 191, 182 (1930).
 KIRRMANN, A., Ann. d. Ch. (10) 11, 223 (1929).
 KNOOP, F., B. 52, 2266 (1919).
 KÖGL, F., DUISBERG, H.,
 ERXLEBEN, H., A. 489, 156 (1931).
- LENZ, A. VON, M. 24, 156 (1904).
 LEVENE, P. A., MEYER, G. M., J. Biol. Chem. 55, 221 (1923).
 LUKEŠ, R., Coll. Trav. chim. Tchéc. (1) 8, 461
 (1929). C. B. 1929 II, 2459.
- MARKOWNIKOFF, W., A. 253, 245 (1870).
 MEINEL, K., Naturw. 21, 364 (1932).
 MEINEL, K., vgl. A. 510, 129 (1934).
 MEINEL, K., A. 516, 231 (1935).
- NEUBERG, C., B. 41, 956 (1908).
- OESTERLIN, M., Metallbörse 19, 1237 (1929). C. B.
 1929 II, 1398.
 OÛDA, H., Bull. Chem. Soc. Jap. 9, 8 (1934).
- PRENTICE, B., A. 292, 272 (1896).
 PRÉVOST, CH., Ann. d. Ch. (10), 10, 147 (1928).
- RUTOWSKI, B. N., DAJEW, N. A., B 64, 693 (1931).

- SIMONIS, H., B. **32**, 2084 (1899).
 SMORODINZEW, A., H. S. **189**, 8 (1930).
 SCHOROGIN, P., ISSAGULJANZ, W.,
 GUSSEWA, A., B. **66**, 1431 (1933).
- THIELE, J., TISCHBEIN, R.,
 LOSSOW, E., A **319**, 144, 184 (1901).
 TREADWELL, F. P., Kurzes Lehrbuch der analytischen
 Chemie II p. 559. Leipzig 1923.
- VANINO, L., Präparative Chemie. Stuttgart 1921,
 P. 686.
 VOET, R., Bl. (4) **45**, 1016 (1929).
- WOHL, A., FRANK, F., B. **35**, 1906 (1902).
 WOHL, A., B. **39**, 1951 (1906).
 WOHL, A., SCHWEITZER, H., B. **40**, 92 (1907).
 WOHL, A., LANGE, M., B. **41**, 3612 (1909).
 WOHLGEMUTH, H., Ann. d. Ch. (9) **2**, 329 (1914).
 WURTZ, A., C. r. **66**, 772 (1868). A. Suppl. **VI**
 197 (1868).

STELLINGEN

I

De methode tot afbraak van een koolstofketen volgens H. O. L. FISCHER en P. KARRER kan worden vereenvoudigd door de oxydatie met loodtetra-acetaat reeds bij het α -oxy-zuur uit te voeren.

H. O. L. FISCHER, B. **65**, 1009 (1932).

P. KARRER, Helv. **15**, 1399 (1932).

Vgl. H. OËDA, Bull. Chem. Soc. Jap. **9**, 8 (1934).

II

De door F. MICHEEL en F. JUNG waargenomen vorming van pyrodruivenzuur uit het lakton van $\alpha\beta$ -diketo-boterzuur is een steun voor de opvatting van R. PUMMERER en mw. over het ontstaan van laevulinezuur uit hexosen.

F. MICHEEL, F. JUNG, B. **67**, 1660 (1934).

R. PUMMERER en mw., B. **56**, 999 (1923).

B. **68**, 480 (1935).

III

In vivo verloopt de overgang van een hexose in één zijner isomeren over intermediair gevormde polysacchariden of disacchariden.

K. M. DAÛUD, W. TADROS, Bioch. J. **29**, 225 (1934).

IV

Het parasorbinezuur uit de lijsterbes (*Sorbus aucuparia*) is het lakton van δ -oxy- $\alpha\beta$ -hexeenzuur.

Dissertatie pag. 33.

V

Indien op grond van moleculairgewichtsbepalingen kleine verschillen tussen nauwverwante stoffen moeten worden vastgesteld (b.v. bij de dehydreringsproducten der sterinen), levert alleen de berekening van het moleculairgewicht uit de dichtheid en de röntgenographisch bepaalde afmetingen van de elementair-cel voldoende nauwkeurige resultaten.

J. D. BERNAL, D. CROWFOOT, J. Chem. Soc. L. **1935**, 93.

VI

Het optreden van thixotropie is mede afhankelijk van het aanwezig zijn van een gerichte water (solvaat-)mantel om het kolloïde deeltje.

Vgl. E. A. HAUSER, Kolloïd Z. **48**, 57 (1929).

VII

De eerste phase van de kristallisatie der eiwitten is de vorming van een gericht coacervaat. Vele „kristallijne” eiwitten verkeren nog in dit stadium en moeten diensgevolge als pseudo-kristallijn worden beschouwd.

Vgl. H. G. BUNGENBERG DE JONG, Proc. Akad. Wetensch. A'dam. **38**, 426 (1935).

VIII

Er bestaat een nagenoeg lineair verband tussen het kookpunt van een stof en het product van associatie-factor en moleculair-volume van de vloeistof.

K. BILLIG, B. **68**, 591 (1935).

IX

Een glas kan niet uitsluitend als een onderkoelde vloeistof worden beschouwd.

G. S. PARKS en mw., J. Phys. Chem. **31**, 1842 (1927).

X

De oscillatie van physische grootheden in homologe reeksen is te verklaren op grond van de kristal-structuur der betreffende stoffen.

T. MALKIN, J. Chem. Soc. L. 1931, 2796.
Trans. Far. Soc. 29, 977 (1933).

XI

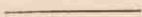
Voor de berekening der roosterconstanten van kristallen dient men gebruik te maken van aan een buigingsrooster bepaalde golflengten der röntgenstralen.

Vgl. E. BÄCKLIN, Z. f. Physik. 93, 450 (1935).

XII

„Research workers cannot be a class apart in this modern world; they must mount the platform and advertise their wares.”

Nature, 136, 85 (1935).





Rijksasyls voor Psychopaten
te Avereest.



die