Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Moleculair-verbindingen van antipyrine en andere pyrazolonderivaten

https://hdl.handle.net/1874/267072

Phys 4 Juli 1918
A 192

MOLECULAIR-VERBINDINGEN VAN ANTIPYRINE EN ANDERE PYRAZOLONDERIVATEN

A. REGENBOGEN

Bibliotheek der Rijksuniversiteit te Utrecht

A. qu.
192

Bibliotheek der
Rijksuniversiteit
te Utrecht.

MOLECULAIR-VERBINDINGEN VAN ANTIPYRINE EN ANDERE PYRAZOLONDERIVATEN

MOLECULAIR-VERBINDINGEN VAN ANTIPYRINE EN ANDERE PYRAZOLONDERIVATEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE ARTSENIJBEREIDKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. P. VAN ROMBURGH, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUUR-KUNDE TE VERDEGIGEN OP DONDERDAG 4 JULI 1918, DES NAMIDDAGS TE 3 UUR DOOR

AALTJE REGENBOGEN

GEBOREN TE SNEEK

A. H. KRUYT — UITGEVER — AMSTERDAM

Bibliotheek der
Rijksuniversiteit
te Utrecht

AAN MIJN GROOTVADER

De voltooiing van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid mijn oprechten dank te betuigen aan U, Hoogleeraren in de Faculteit der Wis- en Natuurkunde, voor het van U genoten onderwijs.

Een afzonderlijk woord van dank wensch ik tot U te richten, Hooggeleerde SCHOORL, Hooggeachte Promotor, voor den bijstand, dien Gij mij bij mijn onderzoek en bij de samenstelling van dit proefschrift verleend hebt.

Zoowel van U, Hooggeleerde VAN ROMBURGH, als van U, Hooggeleerde KRUYT, mocht ik vele nuttige wenken en voorlichtingen ontvangen, waarvoor ik U hier mijne groote erkentelijkheid betuig.

TOELICHTING.

Bij de notatie der verbindingen worden de pyrazolonderivaten steeds in de tweede plaats genoemd, b.v. 1 + 2 bij pyrocatechine-antipyrine beteekent eene verbinding van 1 mol pyrocatechine met 2 mol antipyrine.

De curven zijn uitgedrukt in molecuulprocenten, terwijl de getallen in den text op gewichtsprocenten betrekking hebben.

INLEIDING.

De Nederlandsche Pharmacopee Ed IV beschrijft onder den naam „Antipyrinesalicylaat" eene stof, die zij laat bereiden door samensmelten van aequimoleculaire hoeveelheden antipyrine en salicylzuur.

Is hier sprake van eene verbinding en zoo ja, is dan de benaming „salicylaat" goed gekozen, d.w.z. in hoeverre is het de aanwezigheid der carboxylgroep en niet die der hydroxylgroep in het salicylzuurmolecuul, welke het tot stand komen dier verbinding veroorzaakt?

In verband met de eerste vraag valt op te merken, dat antipyrinesalicylaat een scherp smeltpunt bezit, dit is echter niet voldoende, om het als eene verbinding te beschouwen, want dit zou ook het geval zijn, wanneer men met een eutectisch mengsel te doen had.

Om het bestaan eener verbinding aan te toonen, kan men als volgt te werk gaan. Bepaal van allerlei mengsels, die antipyrine en salicylzuur in verschillende verhoudingen bevatten, de temperatuur, waarbij zij beginnen te stollen. Zet de concentratie aan antipyrine uit op eene horizontale as, de bijbehoorende temperatuur op eene vertikale as en verbindt de zoo verkregen punten tot eene curve. Vertoont deze lijn een maximum bij aequimoleculaire hoeveelheden der componenten, dan is het bewijs, dat er hier eene verbinding aanwezig is, geleverd.

Om de tweede vraag te beantwoorden, ligt het voor de hand om na te gaan, hoe zich stoffen gedragen, verkregen door eenerzijds de carboxylgroep, anderzijds de hydroxylgroep van het salicylzuur te bezetten.

Nu worden er nog vele verbindingen, zooals antipyrinesalicylaat er eene is, in de literatuur opgegeven. Mijne bedoeling was, om te trachten op te sporen, of bij eenige klassen van lichamen eene

regelmaat valt waar te nemen, zoodat men van te voren het wel of niet optreden eener verbinding kan voorspellen. Hiervoor werden gekozen: koolwaterstoffen, alcoholen, phenolen, aldehyden, ketonen, zuren en esters, bovendien nog eenige andere stoffen.

De zeer vele verbindingen van antipyrine met anorganische componenten zijn geheel buiten beschouwinge gebleven.

Ook heb ik mij uitsluitend bepaald tot moleculairverbindingen, terwijl b.v. condensatieproducten, die onder uittreden van water ontstaan (zie pag. 40), niet in aanmerking genomen zijn.

HOOFDSTUK I.

METHODEN VAN WERKEN.

De lijnen der beginstolpunten.

In de meeste gevallen zijn de curven bepaald, door uit te gaan van 1 à $1^1/_2$ gram van eene der componenten, hierbij te voegen afgewogen hoeveelheden van de andere component, totdat ongeveer 50 % van elk aanwezig was en van deze mengsels de beginstolpunten vast te stellen. Zoo ook door met de tweede component te beginnen. Het mengsel werd samengesmolten in een reageerbuisje, 8 c.m. lang en met een inwendigen diameter van ongeveer 0.8 c.m., waarin een zeer dunne thermometer geplaatst was. Na smelting kwam het buisje in eene wijdere buis, die als luchtmantel diende, terwijl de thermometer als roerder gebruikt werd. Ik bepaalde nu, wanneer de eerste kristallen verschenen. Was er veel van eene der componenten of van eene eventueele verbinding aanwezig, dan kon men gedurende korteren of langeren tijd eenen stilstand van den kwikdraad waarnemen. Zooveel mogelijk werd bij het verdere afkoelen op den gang van den thermometer gelet. Bij het bereiken van een eutecticum toch, bleef de temperatuur constant.

In den beginne werkte ik op grootere schaal en begon met minstens 3 gram; om stof te sparen nam ik bovengenoemde hoeveelheden, nadat ik me er van te voren van overtuigd had, dat hiermede dezelfde uitkomst verkregen werd.

Slechts met genoemden luchtmantel vond beschutting tegen uitstraling plaats, allicht niet voldoende, zoodat de afgelezen temperatuur te laag zal zijn geweest. Bovendien werd niet gecorrigeerd voor den uitstekenden kwikdraad. Ik heb me om geen van beide bekommerd, omdat zij op den vorm der curve, waar het toch om te doen was, geen invloed hadden.

In hoofdzaak is dus de methode van KREMANN [1]) gevolgd, deze nam echter veel grootere hoeveelheden stof, voorts gebruikte hij een Beckmann-apparaat met roerder.

Door WINZHEIMER [2]) werd op eene andere wijze het bestaan der verbinding van antipyrine met methylaethylglycolzuur aangetoond. Hij bepaalde de smeltpunten van samengesmolten mengsels van wisselende hoeveelheden der componenten. In het algemeen krijgt men hierbij smelttrajecten, doch bij de verbinding treedt een scherp smeltpunt op.

De isolatie der verbindingen.

Bij de bereiding der verbindingen door omkristallisatie werden meestal de componenten eerst samengesmolten; voorts nam ik de hoeveelheden der beide stoffen in de verhouding, zooals zij voorkwamen in de te verwachten verbinding. Ik overtuigde me er steeds van, door het oorspronkelijk materiaal en de hoeveelheid kristallen, die hieruit werd verkregen, te wegen, dat de opbrengst niet kwantitatief was. Dan zou de samenstelling der kristallen noodzakelijk eene stöchiometrische moeten zijn, immers gelijk aan die, waarvan ik uitging.

Dikwijls werd gebruik gemaakt, van wat ik kortheidshalve als de „chloroform-aether-methode" heb aangeduid. PATEIN en DUFAU [3]) pasten deze toe bij het omkristalliseeren hunner pyrogallol-antipyrineverbinding. Hiertoe werd deze stof opgelost in zoo weinig mogelijk chloroform, bij deze oplossing voegden zij aether, zonder dat de beide vloeistoffen met elkaar mengden. Al naarmate er diffusie plaats vond, verschenen er kristallen.

Het analyseeren der verbindingen.

Voor zoover de tweede component een zuur of chloralhydraat of butylchloralhydraat was, werd deze getitreerd met loog.

---

[1]) R. KREMANN, Uber die Anwendung der thermischen Analyse zum Nachweis chemischer Verbindungen. Stuttgart 1909.

[2]) WINZHEIMER, *Apoth. Ztg.* **24**, 610—11 (1909); *Pharm. Ztg.* **54**, 660—61 (1909) *Pharm. Zentralh.* **50**, 702—4 (1909); *Chem. Centralbl.* 1909 II, 1370.

[3]) PATEIN en DUFAU, *Bull. soc. chim.* [3] **15**, 1049 (1896).

In de verbindingen met phenolen bepaalde ik de antipyrine òf door deze uit alkalische oplossing met chloroform uit te schudden òf door haar neer te slaan met pikrinezuur, het verkregen neerslag uit te centrifugeeren, één keer uit te wasschen, op te lossen in $^1/_{10}$ N. loog en de overmaat loog terug te titreeren met zuur.

In de combinaties van pyramidon met phenolen werd de pyramidon eveneens bepaald, door deze uit alkalische oplossing met chloroform uit te schudden.

Om de benoodigde hoeveelheid chloroform te leeren kennen, werden ± 100 m.gr. antipyrine + $^1/_2$ c.c. 4 N. loog + 2 c.c. water 2 × uitgeschud met 3 c.c. chloroform. De beide porties chloroform verdampte ik afzonderlijk, zij gaven 91.9 en 6.9 m.gr. tot rest. Zoo ook werden van 101.3 m.gr. pyramidon, op dezelfde manier behandeld, 97.4 + 5.0 m.gr. teruggevonden. Tetrachloorkoolstof was bij antipyrine niet bruikbaar, want de oplosbaarheid van deze laatste stof bleek daarin slechts zeer gering te zijn.

HOOFDSTUK II.

KOOLWATERSTOFFEN.

a. Verzadigde koolwaterstoffen.

1. Naphtaline-Antipyrine, zie fig. 1.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	79.2	
10.0	7.4	76	
20.0	14.5	$72^1/_2$	
30.0	22.6	$68^1/_2$	
37.8	29.3	66	62.2
42.0	33.0		62.2
47.3	37.9	66	
54.0	44.4	74	
56.7	47.1	77	
58.0	48.5	78	
59.7	50.2	82	
60.0	50.5	80	
63.5	54.2	82	
70.0	61.4	89	
80.0	73.1	96	
90.0	86.0	103	
100.0	100.0	108	

2. Chryseen-Antipyrine, zie fig. 2.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	247	
20.0	23.3	235	
30.0	34.2	228	
40.0	44.7	217	
45.2	50.0	210	
50.0	54.8	205	
54.5	59.2	200	
60.0	64.5	192	105.0
65.2	69.4	183	
71.4	75.2	173	105.0
80.0	82.9	155	105.1
90.0	91.6	121	105.7

b. Onverzadigde Koolwaterstoffen.

1. Dibiphenyleenaethyleen-Antipyrine, zie fig. 3.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
20.0	30.4	± 172	
25.8	37.8	± 160	
29.8	42.6	± 155	
33.3	46.6	± 142	
37.2	50.4	± 132	90
41.9	55.7	± 129	90
46.7	60.5	± 124	90
50.5	64.0	± 118	94
53.4	66.7	± 115	95.0
59.3	71.8	105	97.0
64.5	76.0	98	97.0
68.5	79.1	99	97.0

De smelt van dibiphenyleenaethyleen was donker van kleur, vandaar, dat de nauwkeurigheid der bepalingen te wenschen overliet. Het smeltpunt van deze koolwaterstof bedroeg 189°.

Uit het verloop der curven blijkt, dat geen dezer koolwaterstoffen eene verbinding heeft opgeleverd.

HOOFDSTUK III.

ALCOHOLEN.

Slechts van eèn alcohol vond ik in de literatuur opgave omtrent zijn gedrag ten opzichte van antipyrine, n.l. van saligenine; waar deze stof tevens eene hydroxylgroep bezit, heb ik haar bij de phenolen behandeld. Bij geen der onderzochte alcoholen kon ik eene verbinding aantoonen.

a. Aliphatische alcoholen.

Genomen werden een eenwaardige en een meerwaardige alcohol.

1. Cetylalcohol-Antipyrine, zie fig. 4.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling
0	0	41.5
10.0	12.5	44
20.0	24.3	58
30.0	35.5	78
40.0	46.2	85
50.0	56.3	90
60.0	65.9	95
70.0	75.0	99.2
80.0	83.7	102.5
90.0	92.1	105.4
100.0	100.0	108.5

2. Manniet-Antipyrine, zie fig. 5.

gew. % Anti-pyrine	mol % Anti-pyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	160.7	
10.0	9.7	158.9	
20.0	19.5	157.8	
30.0	29.3	156.8	
36.5	35.8	154	
40.0	39.2	153.1	
45.5	44.7	150	99
50.0	49.2	152.0	100
55.0	54.2	150	100
60.0	59.2	146	100.0
64.0	63.3	145	
70.0	69.3	138	
80.0	79.5	121	$101^1/_2$
90.0	89.7	103	

b. Terpeenalcoholen.

1. Menthol-Antipyrine, zie fig. 6.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	41.4	
6.2[5]	5.2	37.6	
10.4	8.8	35.9	
14.3	12.2	33.7	32.5
18.9	16.2	35	32.5
23.1	20.0	44	
28.8	25.1	53	32.9
31.6	27.7	56½	32.5
34.9	30.8	59	
39.1	34.8	66	
44.4	39.9	71	
49.7	45.1	78½	
54.7	50.0	85	
56.8	52.2	88	
62.7	58.2	93½	
70.0	65.9	95	
80.0	76.9	103½	
90.0	88.2	105½	

Hierbij valt op te merken, dat de punten met 6.2[5], 10.4 en 14.3 gew. % antipyrine tot den tak behooren, waar menthol uit kristalliseert. De kristalpap ziet er uit als een gelei, echter niet meer bij 18.9 gew. % antipyrine, dit zal dus een punt zijn van de lijn, waar antipyrine uitkristalliseert. Wordt hier het eutecticum bereikt, dan treedt weer wel de geleiachtige troebeling op. In dit geval kan men dus duidelijk zien, op welken tak der curve men zich bevindt.

c. Aromatische alcoholen.

1. Benzylalcohol-Antipyrine, zie fig. 7.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling
40.5	28.1	—15
44.6	31.6	2
50.6	37.0	22
58.5	44.7	$41^1/_2$
66.2	53.0	63
74.6	62.8	77
89.2	81.3	$100^1/_2$

HOOFDSTUK IV.

PHENOLEN.

Deze zijn wel het best onderzocht [1]).

a. Eenwaardige phenolen.

1. Phenol-Antipyrine, zie fig. 8.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	40.5	
10.2	5.4	34.5	
20.4	11.4	19	
30.5	18.0	lager dan 7°	
40.7	25.5	lager dan 3°	
50.0	33.3	27.1	
60.0	42.9	51	
66.7	50.0	57.2	
68.8	52.4	56.7	
71.4	55.5		54.5
74.3	59.1		55
76.7	62.2	64	55
80.0	66.7	74	
90.0	81.8	94.5	
100.0	100.0	108.5	

[1]) ROUX, *Journ. pharm. et chim.* **23**, 282—83 (1891).
BARBEY, *Ibid.* **23**, 371—72, 450—54 (1891).
PATEIN, *Ibid.* **23**, 585—86 (1891).
PATEIN en DUFAU, *Compt. rend.* **121**, 552.
PATEIN en DUFAU, *Bull. soc. chim.* [3] **15**, 172—73, 609—12, 846—50, 1048—50, (1896).

BARBEY (1891) leidde het bestaan eener verbinding af uit het feit, dat bij samenwrijven van gelijke deelen phenol en antipyrine eene olieachtige vloeistof gevormd werd, waaruit zich na 48 uur staan bij 6 à 8 graden kristallen afscheidden. Hij noemde ze phenopyrine. Ze bewogen zich op water zeer lang rond, een verschijnsel, hetwelk ik bij verscheidene dezer verbindingen eveneens waarnam. Omtrent de samenstelling geeft hij niets op.

Uit de stolpuntencurve blijkt, dat er zich eene aequimoleculaire verbinding vormt (1 + 1) [1]). Deze laat zich uitstekend verkrijgen door omkristallisatie uit aether (groote, recht uitdoovende naalden, smpt. 55—56° (gecorr.). De opbrengst is zeer overvloedig. Bij de chloroform-aether-methode verschijnt zij in de grenslaag als lange, heldere kristalletjes, die zich onder den microscoop als recht afgesneden, recht uitdoovende platen voordoen. Omkristallisatie uit alcohol of praecipitatie der alcoholische oplossing met water kan ook worden toegepast.

De verbinding verweert bij liggen aan de lucht door verdamping van phenol.

---

[1]) Bij deze manier van aanduiden der verbindingen wordt steeds de antipyrine achteraan geplaatst.

2. o. Kresol-Antipyrine, zie fig. 9.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	29.8	
6.2	3.7	27.3	
11.8	7.1	24	
18.9	11.8	17	
28.6	18.7	lager dan 13	
34.8	23.5	„ „ 16	
40.0	27.7	„ „ 13	
41.4	28.9	19	
44.4	31.4	28	
45.5	32.4	30	
50.0	36.5	39	
53.6	39.9	46	
56.6	42.8	50	
60.0	46.3	53.8	
63.5	50.0	56.0	
63.5	50.0	± 20	
66.2	52.9	54.8	
66.6	53.4	37	
69.1	56.2	54	54.0
70.0	57.3	55	
72.6	60.3	66	54
73.9	61.9	70	
77.7	66.7	78	
82.0	72.3	85½	
86.7	78.9	93½	
92.0	86.9	99	

PATEIN en DUFAU (1896) smolten aequimoleculaire hoeveelheden antipyrine en o. kresol samen en kristalliseerden het bekoelde product uit alcohol om, waarbij zij kleurlooze kristallen

verkregen, smpt. 60—62°, bijna onoplosbaar in water, zeer weinig in aether, meer in chloroform. Door analyse bleek hun de samenstelling 1 + 1.

Deze verbinding volgt ook uit het verloop der stolpuntenlijn. Zij wordt door omkristallisatie uit water als sterk lichtbrekende recht uitdoovende prisma'tjes verkregen, smpt. 58½° (gecorr.). Toepassing der chloroform-aether-methode geeft antipyrine.

3. m. Kresol-Antipyrine, zie fig. 10.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
60.6	46.9	0
65.0	51.6	29
70.3	58.0	52
77.0	66.0	71½
86.9	79.1	94

PATEIN en DUFAU (1896) smolten ook aequimoleculaire hoeveelheden antipyrine en m. kresol samen en verkregen zoo een mengsel, dat niet wilde uitkristalliseeren, ook niet na zeer langen tijd. Bij samenbrengen van eene waterige antipyrine-oplossing en eene alcoholische oplossing van m. kresol ontstond eene olieachtige vloeistof, die nog geen 60 % antipyrine bevatte, (theoretisch is voor aequimoleculaire hoeveelheden noodig 63.51 %). Werd deze vloeistof gedurende eenigen tijd onder eene klok met zwavelzuur geplaatst, dan verschenen er kristallen, die uit zuivere antipyrine bleken te bestaan. De resteerende vloeistof werd geanalyseerd en bevatte 63.3 en 63.10 % antipyrine, overeenkomend met 1 mol antipyrine + 1 mol m. kresol. Zij beschrijven de verbinding als vloeibaar, bijna reukeloos, gedeeltelijk door water ontleed wordend, oplosbaar in alcohol, mengbaar met aether, die er de antipyrine uit kan neerslaan, wanneer hij in voldoende mate wordt toegevoegd. Voorts is zij weinig stabiel omdat,

wanneer zij naast zwavelzuur wordt gezet, er antipyrine uitkristalliseert, terwijl de kresol dampvormig ontwijkt, de samenstelling der verbinding blijft hierbij steeds constant.

De door PATEIN en DUFAU veronderstelde vloeibare verbinding 1 + 1 is volstrekt niet bewezen. Uit de curve blijkt, dat toevallig juist bij 20° vast antipyrine evenwicht maakt met eene smelt, die de verhouding 1 + 1 heeft en die bij de proef van P. en D. noodzakelijk achter moest blijven.

Ik heb bij het bepalen der curve nog juist aequimoleculaire hoeveelheden gehad. Er vertoont zich geen maximum, wat echter nog niet veel bewijst; immers, evenals bij antipyrine-o.kresol (zie fig. 9) eerst het geval was, kan ik me hier op het onderkoelde deel van den tak, waar antipyrine uitkristalliseert, bevonden hebben. Heeft bovendien de eventueele verbinding een overgangspunt, dan zou dit zich als een knik in de curve voordoen bij minder antipyrine, dan overeenkomt met de aequimoleculaire hoeveelheden en deze samenstelling kan liggen buiten het gebied, dat bepaald is.

Aan het aantoonen eener vloeibare verbinding, heb ik me niet gewaagd.

4. p. Kresol-Antipyrine, zie fig. 11.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
0	0	33.9
62	3.7	30
11.8	7.1	24½
60.0	46.3	lager dan 16
63.5	50.0	± 20
66.6	53.4	42
70.0	57.3	56
73.9	61.9	66
77.7	66.7	77
82.0	72.3	85
86.7	78.9	94
92.0	86.9	100½

PATEIN en DUFAU (1896) geven op, dat ook p. kresol evenals m. kresol een vloeibaar product opleverde, dat niet wilde kristalliseeren. Naast zwavelzuur traden ook hier kristallen van antipyrine op; de resteerende vloeistof bleek bij analyse 63.80, 63.20 % antipyrine te bevatten (theoretisch 63.51 % voor aequimoleculaire hoeveelheden). Eigenschappen als die van de verbinding van m. kresol met antipyrine.

Ook hier blijkt uit de curve, evenals bij m. kresol, dat juist bij 20° de resteerende oplossing de samenstelling 1 + 1 moet hebben.

Omtrent het verloop der curve valt hetzelfde te zeggen, als bij antipyrine-m.kresol is vermeld. Mocht er al eene verbinding zijn, dan is het even goed mogelijk, dat zij eene vloeistof is, als dat haar smeltpunt boven kamertemperatuur ligt. Eenige pogingen om eene vaste verbinding in aequimoleculaire hoeveelheden te isoleeren, hebben tot geen resultaat geleid. Nadat een dergelijk mengsel in kokend water is opgelost, verschijnt bij afkoelen eene olie, die door enten met de aequimoleculaire verbindingen van phenol of o. kresol niet tot kristallisatie te brengen is. De chloroform-aether-methode levert niets op, laat men de vloeistof verdampen, dan blijft er eene stroop achter.

5. o. Nitrophenol-Antipyrine, zie fig. 12.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
0	0	44.0
10.0	7.6	40.0
20.0	15.9	35.3
30.0	24.1	29.2
36.0	29.4	24.2
40.0	33.0	20.0
45.5	38.2	16
50.0	42.5	39
55.4	47.9	$51^1/_2$
57.5	50.0	57
60.0	52.6	62
62.5	55.2	68
65.2	58.1	73
69.6	62.9	79
73.0	66.7	$83^1/_4$
76.0	70.1	87
80.0	74.7	92
90.0	86.9	101

6. m. Nitrophenol-Antipyrine, zie fig. 13.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	93.2	
10.0	7.6	87.5	
20.0	15.9	78	
30.0	24.1	56	
36.0	29.4	± 25	
40.0	33.0	lager dan 30	
45.5	38.2	42	
50.0	42.5	51	
52.6	45.1	53	
55.4	47.9	56	
57.5	50.0	57.5	
60.0	52.6	lager dan 26	
60.0	52.6	56.9	
62.5	55.2	36	
63.0	55.7	55	
65.2	58.1	53	
66.7	59.8	59	53.0
69.6	62.9	68½	
73.0	66.7	77	
76.0	70.1	83	
80.0	74.7	91	
90.0	86.9	104	

Hier blijkt wel eene verbinding aanwezig te zijn en wel eene in aequimoleculaire hoeveelheden.

Bij omkristallisatie uit aether verkrijgt men haar als lichtgele, scheef afgesneden, recht uitdoovende naalden en zuilen. Smpt. 60° (gecorr.).

7. p. Nitrophenol-Antipyrine, zie fig. 14.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	110.0	
10.0	7.6	102.0	
20.0	15.9	89	68.3
30.0	24.1	70	68.4
36.0	29.4	76.8	
40.0	33.0	78.6	
45.5	38.2	86	
50.0	42.5	92	
52.6	45.1	95.1	
55.4	47.9	98.7	
57.5	50.0	99.2	
60.0	52.6	98.8	
62.5	55.2	96.3	
65.2	58.1	94	
69.6	62.9	88	$79^1/_2$
73.0	66.7		80.0
76.0	70.1		80.0
80.0	74.7	86	80.0
90.0	86.9	$98^1/_2$	

Ook hier blijkt eene verbinding 1 + 1 aanwezig te zijn. Omkristallisatie uit water geeft eene overvloedige opbrengst van zeer lichtgroene kristallen der verbinding 1 + 1, die zich onder den microscoop als zwak geelgroene, recht uitdoovende zuilen en platen voordoen, smpt. 102° (gecorr.).

Terwijl dus bij m. en p. nitrophenol wel een verbinding optreedt, is dit bij o.nitrophenol niet het geval. Dit verschijnsel komt meer voor. KREMANN [1]) vermeldt, dat o.nitrophenol met aniline,

[1]) KREMANN und RODINIS, *Monatsh. f. Chem.* **27**, 125—180 (1906).

ureum, nitrosodimethylaniline geen additieverbindingen geeft, terwijl m. en p.nitrophenol hiermede wel verbindingen opleveren. Nu heeft echter juist o.nitrophenol het meest zure karakter, dan volgt de para- en vervolgens de meta-verbinding. KREMANN veronderstelt nu, dat tengevolge van z.g. sterische belemmering door de orthostandige nitrogroep de o.nitrophenol niet in staat is tot het vormen van verbindingen.

8. Pikrinezuur-Antipyrine, zie fig. 15.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	118.9	
6.2[5]	7.5	116	115.9
11.8	14.0	135	116
17.8	20.9	148	
25.0	28.9	160½	
37.0	41.7	174	
42.4	47.3	177½	
48.1	53.0	180	
51.5	56.4	177	
55.7	60.5	176	
60.2	64.8	165	
65.4	69.7	135	
71.7	75.5	96	75.3
82.2	84.9	83	76.0
88.2	90.1	94	
93.7[5]	94.9	101.8	

Het product van antipyrine en pikrinezuur is door KNORR [1]) beschreven als antipyrinepikraat, het kristalliseert uit water in lange, gele naalden met smpt. 188° (onscherp).

[1]) KNORR, *Lieb. Ann.* **238**, 137—220 (1887).

BARBEY (1891) noemt het picropyrine en laat het bereiden door druppelsgewijze eene antipyrineoplossing in eene waterige, koud verzadigde oplossing van pikrinezuur te gieten. Het is zeer weinig oplosbaar in koud water, beter in kokend water.

De curve wijst eene verbinding 1 + 1 aan. Ik bereidde deze verbinding langs den natten weg en verkreeg gele kristalnaalden met smpt. 189° (gecorr.).

De smelt van antipyrine en pikrinezuur was donkerbruin, de stolpunten, waarbij de temperatuur niet constant bleef, lieten zich moeilijk bepalen.

Pikrinezuur, waarbij de hydroxylgroep vergezeld gaat van twee orthostandige nitrogroepen geeft dus weer wel eene verbinding, doch bij symmetrisch trinitrobenzol, dat zich van pikrinezuur onderscheidt door het ontbreken der hydroxylgroep, kreeg ik aanwijzing, dat ook hier verbindingen optreden, zie pag. 81, dus onafhankelijk van eene hydroxylgroep.

9. Thymol-Antipyrine, zie fig. 16.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
0	0	48.9
6.2[5]	5.0	45.9
11.8	9.6	42.8
16.7	13.8	40½
23.9	20.0	30
30.0	25.5	tusschen 10 en 16
52.2	46.6	„ 10 „ 16
54.5	48.9	31
57.1	51.5	45
60.0	54.5	55
68.2	63.1	75
71.5	66.7	81
75.1	70.6	87
80.0	76.1	92½
90.0	87.8	102

BARBEY (1891) geeft op, dat thymol en antipyrine bij samenwrijven eene vloeistof gaven, waaruit zich geen kristallen lieten verkrijgen, zoodat hij thymopyrine niet nader kon bestudeeren [1]).

Ik heb evenmin eene verbinding verkregen. De stolpuntencurve vertoont er geen, doch deze is niet volledig. Bij samenwrijven van 40 % antipyrine en 60 % thymol ontstaat eene dunne stroop, het is een goed voorbeeld van een zeer snel vervloeiend mengsel.

10. Salicylalcohol-Antipyrine, zie fig. 17.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
0	0	81.1
10.0	6.8	76.9
20.0	14.2	70
30.0	22.0	57
34.6	25.9	51
40.0	30.5	± 40
43.1	33.3	29
46.7	36.6	lager dan 20
63.8	53.8	„ „ 25
70.0	60.6	± 55
75.2	66.7	72
80.0	72.5	83
90.0	85.6	98

PATEIN en DUFAU (1896) hebben hieromtrent onderzoekingen verricht. Zij vermengden warme, waterige oplossingen van 3.5 gram saligenine en 5.6 gram antipyrine (dit zijn ongeveer aequimoleculaire hoeveelheden) en verkregen eene olieachtige vloeistof, die ook na langen tijd staan naast zwavelzuur niet kristalliseerde. Zij bepaalden het antipyrinegehalte en vonden 60.80 % (theoretisch bevatten 1 mol antipyrine + 1 mol saligenine 60.25 %) en trokken hieruit de conclusie, dat saligenine zich met 1 mol

[1]) Dit kwam ik herhaaldelijk tegen, het is echter niet juist, het vervloeien der vaste componenten heeft met de vorming eener verbinding niets te maken.

antipyrine combineert, wat onjuist of althans eene zeer gewaagde veronderstelling is.

Ook hier geeft de curve geen verbinding aan, doch zij is niet volledig, het is zeer wel mogelijk, dat er eene verbinding bestaat. Het aequimoleculaire mengsel vormt eene dunne vloeistof, deze vertoont, opgelost in water of alcohol, na maanden nog geen kristallisatie, evenmin, wanneer zij wordt geënt met een mengsel van ± 40 der antipyrineverbindingen. Ook de chloroform-aether-methode levert niets op.

11. α. Naphtol-Antipyrine, zie fig. 18.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	94.0	
10.0	7.8	89½	
20.0	16.1	76	
30.0	24.7	33	
39.1	33.0	geen kristallisatie	
39.8	33.7	lager dan 30	
45.0	38.5	„ „ 28	
46.2	39.7	37	
50.0	43.4	45	
50.0	43.4	lager dan 30	
53.9	47.2	51	
54.7	48.0	49	
56.3	49.7	53	
59.0	52.4	61	
64.0	57.7	67½	
70.0	64.1	72	
72.3	66.7	73.8	
75.0	69.8	78½	
75.6	70.4	81	72.8
77.4	72.4	85	
80.0	75.4	91	71.0
90.0	87.3	10.4	

PATEIN en DUFAU (1896) geven op, dat werkende, zooals bij β. naphtol is beschreven, zie pag. 27, zij geen kristallijn product verkregen en vragen zich af, of het een verschijnsel van onderkoeling is, of dat de verbinding (in aequimoleculaire hoeveelheden) hier inderdaad vloeibaar is.

Zooals de curve aanwijst, bestaan de verbindingen 1 + 1 en 1 + 2; entmateriaal voor 1 + 1 vormde zich pas, nadat de vloeistof die α. naphtol en antipyrine in deze verhouding met elkaar geven, gedurende langen tijd had gestaan.

De verbinding 1 + 2 werd bij de chloroform-aether-methode kristallijn verkregen, smpt. 76—77° (gecorr.). Zij ontstond ook, toen getracht werd 1 + 1 door omkristallisatie uit aether te isoleeren, fraaie, zeszijdige kristalletjes, smpt. 76—77° (gecorr.).

De lijn is niet volledig, zoodat meerdere verbindingen mogelijk blijven.

12. β. Naphtol-Antipyrine, zie fig. 19.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
0	0	119.8
10.0	7.8	113½
20.0	16.1	97
30.0	24.7	56
39.5	33.4	lager dan 30
45.9	39.4	„ „ 26
53.5	46.8	„ „ 28
56.6	50.0	± 45
56.6	50.0	30
59.8	53.2	51
60.6	54.1	52
64.4	58.1	57
68.8	62.9	66
70.0	64.1	72
72.3	66.7	74
75.0	69.7	78
77.4	72.4	82
79.3	74.7	87
80.0	75.4	90
90.0	87.3	102
100.0	100.0	108.2

BARBEY (1891) verkreeg door samenwrijven van antipyrine en β. naphtol eene visceuse massa. Na verloop van 10 dagen begon de naphtopyrine te kristalliseeren, doch hij verkreeg te weinig materiaal, om ze te bestudeeren.

Gelukkiger was PATEIN (1891), die eene vaste verbinding 1 + 1 isoleerde, door 150 gram β. naphtol op te lossen in alcohol van 90 % en hierbij langzaam eene oplossing van 190 gram anti-

pyrine in zoo weinig mogelijk water te gieten, er vormde zich eerst eene visceuse massa, doch na 5 à 10 minuten werd de vloeistof helder en zetten zich kleine kristalletjes af, de opbrengst was kwantitatief. Grootere kristallen werden verkregen door eene oplossing van het product in warme alcohol van 60 % langzaam te laten bekoelen. Mooie, kleurlooze kristallen, smpt. 82—83°, oplosbaar in alcohol en aether, die met koud water ontleedden onder afscheiding van naphtol, terwijl de antipyrine oploste. Om de formule te leeren kennen, werd het N. gehalte bepaald, dit bedroeg 8.75 %, terwijl theoretisch 1 + 1 8.43 % N. bevat.

QUERCIGH en WAUTRAIN CAVAGNARI [1]) zeggen, dat de eutectische temperatuur van antipyrine en β. naphtol ligt bij 17.5° en de eutectische concentratie bij 61.5 % antipyrine, eene chemische omzetting zou er niet plaats vinden.

Uit het verloop der curve durf ik geen conclusies te trekken. Bij de punten met 68.8, 72.3 en 75.0 % antipyrine bleef de temperatuur constant bij 51.2°, totdat alles vast was geworden, terwijl bij 64.4 % antipyrine de massa bij 40° nog lang niet geheel gestold was. Hiertusschen ligt bij 66.2 % antipyrine de verhouding 2 + 3. Pogingen, om eene aequimoleculaire verbinding te isoleeren op de manier, zooals PATEIN dit aangeeft, hebben tot geen resultaat geleid, er werd slechts eene olie verkregen. Een mengsel 1 + 1 loste in aether sterk op, na verdamping van den aether resteerde er slechts eene olie. Een mengsel 1 + 2 gaf na oplossen in kokend water bij bekoeling eveneens eene olie, terwijl het volgens de chloroform-aether methode behandeld, kristallen van antipyrine opleverde.

---

[1]) QUERCIGH en WAUTRAIN CAVAGNARI. *Boll. chim. farm.* **51**, 705-6 naar *Chem. Centralbl.* 1913. I. 560.

b. Meerwaardige Phenolen.

1. Pyrocatechine-Antipyrine, zie fig. 20.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	103	
10.0	6.1	$100^1/_4$	
20.0	12.8	$91^1/_2$	
30.0	20.0	71	
38.6	26.9	69	
45.2	32.6	74	
46.1	33.3	74.0	
50.7	37.6	$71^1/_2$	
53.6	40.3	69	57.1
55.1	41.8	68	
56.6	43.3	64.3	58.0
58.8	45.5	58	
60.0	46.7	58.0	
61.8	48.6	46	
63.1	50.0	59.0	
63.1	50.0	40	
66.0	53.2	57	56.2
67.6	55.0	lager dan 16	
69.2	56.8	60	57.3
70.4	58.2	22	
73.4	61.8	64	
73.7	62.1	52	
77.4	66.7	69	
77.4	66.7	66.7	
80.0	70.1	76	
81.2	71.6	76	66.7
82.3	73.1	82	
84.5	76.1	88	
85.3	77.3	$88^1/_2$	66.0
88.2	81.4	$95^1/_2$	
90.0	84.0	$98^1/_2$	
93.7[5]	89.8	105	

BARBEY (1891) verkreeg eene verbinding van pyrocatechine en antipyrine door druppelsgewijze eene waterige oplossing van antipyrine te brengen in eene waterige oplossing van pyrocatechine. Er ontstond een overvloedig wit praecipitaat, oplosbaar in kokend water. Na 24 uur verdween het, om plaats te maken voor een olieachtig lichaam, zwaarder dan water, dat onoplosbaar was in de kou. Na verloop van 5 à 6 dagen begon dit lichaam te kristalliseeren. Catechinopyrine, oplosbaar in alcohol en aether, werd ook verkregen door beide stoffen samen te wrijven, dan vormde zich eerst eene dikke pasta, die door zachte verwarming helder werd. De kristallisatie verliep langzaam en moeilijk.

PATEIN en DUFAU (1896) vermelden voorts, dat de verbinding 1 + 2 zich vormde bij mengen van twee waterige oplossingen van antipyrine en pyrocatechine. Ze beschrijven haar als bestaande uit kleurlooze kristallen, weinig oplosbaar in koud water, ruimschoots in alcohol en chloroform, weinig in aether. Smpt. 78—79° na omkristallisatie uit kokenden aether.

De curve wijst de verbindingen 2 + 1, 1 + 1 en 1 + 2 aan. De beide laatste waren bij het vaststellen der curve eerst achterwege gebleven. Entmateriaal verkreeg ik door de componenten in genoemde verhouding in porceleinen schaaltjes samen te wrijven, waarbij eene kleverige massa ontstond, tengevolge eener gedeeltelijke vervloeiing. Vervolgens werd door verwarming op het waterbad alles gesmolten. Men zag toen beide mengsels na eenige bekoeling, terwijl voortdurend flink gekrast werd, in korten tijd geheel vast worden.

De verbinding 2 + 1 kristalliseert uit water in sterk anisotrope, recht uitdoovende naalden en platen, smpt. 73—75° (gecorr.)

De verbinding 1 + 1 werd op analoge wijze bereid; onder den microscoop zag men zuilen met rechte en scheeve uitdooving, smpt. 59° (gecorr.).

Tenslotte verscheen de verbinding 1 + 2 als recht uitdoovende zuilen met smpt. 66½—68° (gecorr.) bij de chloroform-aether-methode. Omkristallisatie uit water gaf hier de verbinding 1 + 1, smpt. 61° (gecorr.), terwijl omkristallisatie uit aether, zooals

PATEIN en DUFAU opgeven, nagenoeg zuivere antipyrine opleverde.

2. Resorcine-Antipyrine, zie fig. 21.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
0	0	108.2
10.0	6.1	103.8
20.0	12.8	93
30.0	20.0	67
47.3	34.4	53
52.6	39.8	70
59.2	45.9	91½
60.0	46.7	88
63.1	50.0	90.3
65.0	52.1	91
67.6	55.0	92
72.0	60.1	83
74.5	63.1	73
76.7	65.8	40
80.0	70.1	62
90.0	84.0	92.5
100	100.0	108.5

BARBEY (1891) geeft op, dat, wanneer waterige oplossingen van antipyrine en resorcine bij elkaar werden gevoegd, er een praecipitaat verscheen, dat langzaam kristalliseerde. Het was onoplosbaar in koud water, oplosbaar in alcohol, in ruime mate oplosbaar in aether. Smpt. 80°.

ROUX (1891) bereidde resopyrine door aequimoleculaire hoeveelheden antipyrine en resorcine in waterige oplossing bijeen te brengen, waardoor eene glasachtige massa ontstond, onoplosbaar in water, weinig in aether, gemakkelijk in alcohol.

PATEIN en DUFAU (1896) beschrijven resorcine-monoantipyrine als kleurlooze naalden, oplosbaar in 50 deelen koud water, zeer oplosbaar in kokend water, alcohol, chloroform, zeer weinig oplosb. in aether, smpt. 103—104°. Het gelukte niet, om eene combinatie 1 + 2 te verkrijgen.

Uit de curve blijkt de verbinding 1 + 1. Getracht is de mogelijke verbindingen 2 + 1 en 1 + 2 op te sporen. Bij samensmelten in deze verhoudingen ontstonden slechts taaie massa's, die ook na langen tijd niet kristalliseerden. Door deze smelten gedurende eenige uren bij zoodanige temperatuur te plaatsen (38, 48 en 66°) dat ze meer en meer dunvloeibaar waren en daardoor grootere kans tot kristallisatie hadden, werd geen verbinding 2 + 1, wel de verbinding 1 + 2 geïsoleerd, die nu ook als entmateriaal bleek te kunnen dienen, om bij gewone temperatuur de taaie smelt van 1 + 2 geheel te doen stollen. Het smeltpunt van de zoo verkregen vaste stof bedroeg 65° (gecorr,). De curve kon er niet mee worden voltooid, daartoe vond de kristallisatie te langzaam plaats.

De verbinding 1 + 1 kristalliseerde uit water in recht uitdoovende, rhombische zuilen, smpt. 102.6° (gecorr.). Eveneens ontstond zij bij omkristallisatie van een mengsel 1 + 2 of 2 + 1 uit verdunden alcohol of 2 + 1 uit aether, smpt. 103° (gecorr.).

De verbinding 1 + 2 verkreeg ik als zeer kleine zuiltjes door omkristallisatie uit aether, smpt. 65° (gecorr.).

3. Hydrochinon-Antipyrine, zie fig. 22.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	167½	
10.0	6.1	165	
20.0	12.8	158	
30.0	20.0	146	
38.1	26.5	130	119
38.6	26.9	127½	
40.0	28.1	124	
41.5	29.3	121	
42.2	29.9	119	119.0
46.4	33.6	121.0	118.2
51.6	38.4	126.8	
53.3	40.0	127.0	
56.6	43.3	125.8	
61.1	47.9	123	116½
66.3	53.5	116½	116½
70.4	58.2	123	
73.7	62.1	127.0	
77.4	66.7	128.0	
80.0	70.1	127.0	
82.3	73.1	124	
88.2	81.4	117	101½
93.7½	89.8	101½	101½

BARBEY (1891) vermeldt, dat hydrochinon en antipyrine eene verbinding gaven, wanneer hij druppelsgewijze de waterige oplossingen dezer lichamen bijeenvoegde. Hydrochinopyrine, zooals hij haar noemde, was weinig oplosbaar in koud water, oplosbaar in kokend water, waaruit bij bekoeling de verbinding in mooie fijne naalden uitkristalliseerde, die oplosbaar waren in aether en alcohol.

PATEIN en DUFAU (1896) beschrijven hydrochinon-diantipyrine als kleurlooze kristalnaalden, smpt. 127—128°, oplosbaar in 50 deelen water, zeer oplosbaar in kokend water en alcohol, heel weinig oplosbaar in aether, onder ontleding oplosbaar in chloroform.

De curve toont de verbindingen 3 + 2 en 1 + 2 aan.

De verbinding 3 + 2 werd verkregen door omkristallisatie uit benzol, smpt. 129° (gecorr.). Omkristallisatie uit water gaf een product, waarvan het antipyrinegehalte enkele procenten te hoog was. Het bestond uit recht uitdoovende naalden, die, zich in de moederloog bevindend, spoedig omsloegen in prismatische kristalklompen. Omkristallisatie uit alcohol leverde evenmin een zuiver praeparaat op, de samenstelling lag dichter bij 1 + 2, dan bij 3 + 2. Chloroform en aether waren niet geschikt om te gebruiken, in beide loste het slechts weinig op.

De verbinding 1 + 2 kristalliseerde uit water in scheef afgesneden, sterk anisotrope, recht uitdoovende naalden, smpt. 127° (gecorr.).

4. Pyrogallol-Antipyrine, zie fig. 23.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	121	
10.0	6.9	116	
20.0	14.4	109	
30.0	22.3	84	
36.0	27.4	50	
40.8	31.6	lager dan 30°	
44.9	35.3	40	
49.9	40.0	60	
56.2	46.2	66	
59.9	50.0	67	
60.0	50.1	67.0	
63.5	53.9	64	
64.0	54.4	64	
67.8	58.5	60	59.1
70.0	61.0	50	
71.2	62.2	64	
74.9	66.7	64.9	
75.0	66.8	40	
79.1	71.7	68	64.0
80.0	72.8	70	
83.7	77.5	84	61.9
84.5	78.5	89	
88.2	83.4	95	
90.0	85.8	96	62
93.7[5]	90.9	106	
100.0	100.0	108.3	

BARBEY (1891) verkreeg pyrogallopyrine door gedurende langen tijd pyrogallol met antipyrine samen te wrijven. Hierdoor ont-

stond eene visceuse massa, onoplosbaar in koud water, weinig oplosbaar in kokend water, oplosbaar in alcohol en aether. Hij verkreeg het product ook door geconcentreerde waterige oplossingen van pyrogallol en antipyrine bijeen te voegen als een wit amorf praecipitaat, dat na eenige dagen kristalliseerde.

PATEIN en DUFAU (1896) vermengden eveneens geconcentreerde waterige oplossingen, die aequimoleculaire hoeveelheden pyrogallol en antipyrine bevatten, hierbij vormde zich eene olieachtige vloeistof, die na verloop van eenigen tijd kristalliseerde. De kristallen waren onzuiver en werden gezuiverd door oplossen in zoo weinig mogelijk chloroform, bij deze oplossing werd aether gebracht, zonder dat beide vloeistoffen met elkaar mengden; na verloop van eenige dagen verschenen er mooie kleurlooze kristallen, waarin de antipyrine bepaald werd, door deze uit alkalische oplossing met chloroform uit te schudden. Het antipyrinegehalte bleek 60.10, 60.15 % te zijn (theor. bij 1 mol. antipyrine + 1 mol. pyrogallol 59.86 %) Pyrogallol-mono-antipyrine, zeer oplosbaar in water en alcohol, ook in chloroform, zeer weinig in aether. Smpt. 77—78°. Met grootere hoeveelheden antipyrine werkend ontstond toch altijd de aequimoleculaire verbinding.

De curve wijst de verbindingen 1 + 1 en 1 + 2 aan. Ent-materiaal voor 1 + 2 werd verkregen door antipyrine en pyrogallol in een porceleinen schaaltje samen te smelten. Na eenig bekoelen, onder voortdurend krassen met een glasstaafje, werd het mengsel 1 + 2 geheel vast. Doch 2 + 1 bleef op deze manier behandeld eene stroop.

Evenals bij resorcine was geschied, werd nu overgegaan tot langdurig verwarmen. Na 4 uur verwarmen bij 38°, en daarna bekoelen was de smelt van 1 + 2 geheel vast geworden, maar ook hier liet de curve zich niet verder bepalen, omdat de kristallisatie in de taaie smelt zeer langzaam plaats vond. Het smpt. bedroeg 45—50°. Dus is er toch eene verbinding of de stolpunten van 40° en 50° (zie curve) zijn vertraagd geweest, maar me dunkt, dan hadden ook antipyrine of 1 + 1 kristallisatie moeten veroorzaken, wat niet het geval was.

De verbinding 1 + 1 werd bij de chloroform-aether-methode in den vorm van recht uitdoovende kristallen verkregen, smpt. $74^1/_2°$. (gecorr.).

Ook 1 + 2 ontstond, wanneer evenzoo te werk werd gegaan, in overvloedige hoeveelheid als heldere recht uitdoovende kristallen, smpt. $68^1/_2$—70°.

Pogingen, om eene verbinding 2 + 1 te isoleeren, hebben tot geen resultaat geleid. Omkristallisatie uit chloroform gaf pyrogallol, omkristallisatie uit aether de verbinding 1 + 1, zeer fraaie kristalletjes in den vorm van rechtuitdoovende veelzijdige platen, waarvan er dikwijls een aantal over elkaar heen waren gegroeid, smpt. 74° (gecorr.). Tenslotte leverde omkristallisatie uit de 3-voudige hoeveelheid water recht uitdoovende staafjes en plaatjes, eveneens van de verbinding 1 + 1, op, smpt. 74° (gecorr.).

5. Phloroglucine-Antipyrine.

PATEIN en DUFAU (1896) hebben eene aequimoleculaire verbinding geïsoleerd, smpt. 182—184°. Wanneer met overmaat antipyrine gewerkt werd, ontstond toch altijd de verbinding 1 + 1.

Ook BARBEY (1891) heeft phloroglucopyrine of phloropyrine, zooals hij het noemde, in kristallijnen vorm verkregen.

6. Orcine-Antipyrine.

BARBEY (1891) beschrijft orcinopyrine of orcopyrine als een wit praecipitaat, dat bij de bereiding langzamerhand weer verdween, om plaats te maken voor eene visceuse vloeistof, welke hij niet kristallijn zag worden.

PATEIN en DUFAU (1896) droogden de olie, welke zij verkregen, naast zwavelzuur; ze vonden, dat zij 59.60, 59.85 % antipyrine bevatte, terwijl voor 1 + 1 theoretisch 60.25 % noodig is en concludeerden hieruit, dat antipyrine zich met 1 mol orcine verbindt.

7. Styphninezuur-Antipyrine.

AGOSTINELLI [1]) beschrijft een additieproduct van antipyrine met

[1]) AGOSTINELLI *Gazz. chim. ital.* **43**, 1. 124—28; naar *Chem. Centralbl.* 1913. I 1596.

styphninezuur (= dioxytrinitrobenzol) als zijnde kanariegele plaatjes uit alcohol. Formule C_{11} H_{12} N_2 O. C_6 H_3 O_8 N_3, dus aequimoleculaire hoeveelheden. Smpt. 204°.

C. Phenolen, waarvan een of meer hydroxylgroepen veraetherd zijn.

1. Guajacol-Antipyrine, zie fig. 24.

Gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
0	0	27.3
6.25	4.2	24.7
11.8	8.1	21.3
21.1	15.0	15½
28.6	20.9	3
40.0	30.5	lager dan —5
45.5	35.5	„ „ —2
50.0	39.7	„ „ 0
55.6	45.2	± 30
60.0	49.7	48
62.5	52.4	57
65.2	55.3	62
70.0	60.6	73½
75.2	66.7	83
81.7	74.7	91½
90.0	85.6	100½

PATEIN en DUFAU (1896) geven op, dat guajacol zich met 1 mol antipyrine verbindt, nadat men ze 15 uur op 100° heeft gehouden.

De curve vertoont geen verbinding, doch zij is niet volledig.

Bij eene herhaling der proef van PATEIN en DUFAU werd eene vloeistof verkregen, die ook na weken staan niet kristalliseerde.

2. Veratrol-Antipyrine.

Volgens PATEIN en DUFAU (1896) verbindt deze dimethylaether van pyrocatechine zich niet met antipyrine.

3. Eugenol-Antipyrine, zie fig. 25.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling
39.2	36.0	lager dan 4
44.5	41.2	31
50.0	46.6	44
55.3	51.9	62
62.0	58.7	$73^1/_2$
70.0	67.1	$85^1/_2$
80.8	78.6	$98^1/_2$
91.4	90.3	$106^1/_2$

Ook hier geen verbinding.

HOOFDSTUK V.

ALDEHYDEN EN KETONEN.

Het is bekend, dat 1 mol aldehyde zich onder uittreding van 1 mol water met 2 mol antipyrine condenseert [1]).

Waar ik mij echter uitsluitend met moleculairverbindingen heb beziggehouden, worden deze condensatieproducten hier niet behandeld.

a. Aldehyden.

1. Benzaldehyde-Antipyrine, zie fig. 26.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
20.4	12.6	lager dan 20
30.1	19.5	24
37.7	25.4	40
40.7	27.9	45
43.8	30.5	50
45.3	31.8	51
50.3	36.3	60
58.1	43.9	69
66.0	52.3	76
74.1	61.7	83
81.9	71.8	92
90.9	84.9	102
100.0	100.0	108.8

[1]) o.a. Diss. W. KREY. Jena. 1892.

2. o. Nitrobenzaldehyde-Antipyrine, zie fig. 27.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	36.0	
0	0	36.0	
3.2	2.6	35.2	
6.25	5.1	36.2	
6.25	5.1	36.0	
11.8	9.7	34.1	
16.7	13.9	32.0	
21.1	18.1	30.0	30.0
25.0	21.1	30.0	30.0
30.2	25.8	33.2	
34.8	30.0	43	
40.0	34.9	49	
45.5	40.1	58	
50.0	44.5	63½	
53.6	48.1	69	
57.7	52.3	75	
61.1	55.8	78½	30.0
64.4	59.2	81	
68.1	63.2	84½	
71.3	66.6	88	
74.0	69.6	90	
77.5	73.5	92	
81.3	77.7	95	
90.0	87.9	101.3	

3. p. Nitrobenzaldehyde-Antipyrine, zie fig. 28.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	102.1	
4.8	3.9	100.2	
9.0	7.4	98.3	
16.7	13.9	94.3	
25.0	21.1	89.3	
30.2	25.8	86	69.0
34.8	30.0	83	69.9
40.0	34.9	78.0	69.8
45.5	40.1	74	70.0
50.0	44.5	71	71.0
53.6	48.1	70	70.9
57.7	52.3	73½	70.9
61.1	55.8	77	
64.4	59.2	80	70.9
68.1	63.2	85½	70.8
71.3	66.6	88½	71.0
74.0	69.6	90	70½
77.5	73.5	94	70.2
81.3	77.7	96	
90.0	87.9	104	

4. Kaneelaldehyde-Antipyrine, zie fig. 29.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
10.3	7.5	lager dan 20
18.7	13.9	„ „ 12
25.0	19.0	16½
30.0	23.1	31
36.1	28.4	46
39.8	31.7	50
44.2	35.7	58
50.0	41.2	64
57.1	48.3	74
66.1	57.8	83½
66.8	58.5	85
74.6	67.3	92½
83.9	78.5	98½
93.3	90.7	106½

Geen dezer aldehyden geeft dus eene verbinding. Anders is het gesteld met de volgende, welke gehalogeneerd zijn.

5. Chloralhydraat-Antipyrine, zie fig. 30.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
0	0	49.0
10.0	8.9	38.4
15.7	14.1	27
19.1	17.2	26
21.7	19.6	36.3
27.2	24.7	52.0
34.0	31.2	60.5
36.2	33.3	61.8
38.9	35.9	60.9
44.4	41.3	57.3
47.0	43.8	57.2
50.0	46.8	60.0
53.2	50.0	62.7
55.0	51.8	61.2
59.5	56.4	55.0
63.5	60.5	49.0
70.2	67.5	58
72.0	69.4	66
80.0	77.9	88
90.0	88.8	101
100.0	100.0	109.0

In de geneeskunde wordt reeds sinds langen tijd, „hypnal" gebruikt, zijnde de moleculairverbinding van antipyrine met chloralhydraat.

Volgens BÉHAL en CHOAY [1]) bestaan er twee verbindingen en wel 2 + 1 en 1 + 1. Beide werden als olie verkregen, door

[1]) BÉHAL en CHOAY. *Journ. pharm. et chim.* **21.** 539 (1890). IBID. *Ann. chim. phys.* [6] **27.** 330 (1892).

geconcentreerde waterige oplossingen der componenten te vermengen. De olie van 1 + 1 werd langzaam kristallijn, sneller bij enten, kleurlooze kristallen, smpt. 67—68°, die in droge lucht water verloren, vlugger bij verwarming even boven het smeltpunt. Er vormde zich hierbij eene verbinding, die 1 mol water minder bevatte, zij was uiterst weinig oplosbaar in water, smpt. 186—187°. Door opnemen van water liet zich de oorspronkelijke verbinding niet terugkrijgen. De olie van 2 + 1 kristalliseerde snel tot naaldvormige prisma's, meer oplosbaar in water dan 1 + 1, smpt. eveneens 67—68°; bij omkristallisatie uit water trad eerst monochloralantipyrine op.

KREY [1]) betwijfelt het bestaan der verbinding 2 + 1 en meent, dat het wel 1 + 1 zal zijn geweest.

Zoo ook PATEIN [2]), die echter naar mij dunkt van meening was, dat BÉHAL en CHOAY eene verbinding 1 + 2 hadden geïsoleerd.

De stolpuntenlijn wijst hier wel degelijk de beide verbindingen aan, die door BÉHAL en CHOAY worden opgegeven.

Beide combinaties, n.l. 1 + 1 en 1 + 2 werden omgekristalliseerd uit water, de kristallen groeiden uiterst langzaam. Zij bleken in beide gevallen uit de verbinding 1 + 1 te bestaan, groote recht uitdoovende ruiten, die glashelder waren, zoolang ze zich in de moederloog bevonden, doch bij staan aan de lucht dof werden. Bij drogen in een exsiccator naast zwavelzuur, werden ze kleverig. Smpt. 63° (gecorr.).

Terwijl 1 + 1 bij behandeling volgens de chloroform-aether methode geen kristallen gaf, ontstonden uit een mengsel 1 + 2 op deze wijze fraaie kristallen (rechte uitdooving), die echter ook weer de samenstelling 1 + 1 hadden. Smpt. 63° (gecorr.).

Ook de anhydrische verbinding werd gemaakt en wel door verhitting van antipyrine en chloralhydraat op 100° in de verhouding 1 + 1. Hierbij vervluchtigde ook chloralhydraat zelf, dit werd aangevuld. Het verkregen product kristalliseerde uit alcohol, in groote, recht uitdoovende lenzen, smpt. 180° (gecorr.). Het week

[1]) W. KREY. Diss. Jena 1892.

[2]) PATEIN. *Bull. soc. chim.* [3] **17.** 1022. (1897).

in zooverre van de andere besproken verbindingen af, dat het niet meer de gewone reacties gaf, zooals roodkleuring met ferrichloride. Omdat het anhydrische praeparaat zoo weinig oploste in water, werd in alcoholische oplossing gewerkt. Voorts loste het ook bij koken niet op in $^1/_{10}$ N. Na OH (geen reuk naar chloroform), wel onder verwarming in verdund zoutzuur.

Ook werd nog getracht, op eene andere wijze anhydrische verbindingen te verkrijgen en wel door antipyrine te laten inwerken op chloraal, dat versch bereid was, door chloralhydraat met sterk zwavelzuur te schudden. De verhoudingen 2 + 1 en 1 + 1 werden genomen; onder warmte-ontwikkeling werd de chloraal gebonden, er ontstond eene witte massa, die eerst eenigszins taai was, doch zich spoedig tot een droog poeder uiteen liet wrijven. De verkregen producten deden meer denken aan de waterhoudende, dan aan anhydrische combinaties. Dat uit 1 + 1 loste wel op in $^1/_{10}$ N. loog, waarbij de reuk naar chloroform te constateeren viel; reductie van FEHLING, roodkleuring met ferrichloride en isonitrosoreactie waren positief. Omkristallisatie uit alcohol gaf mooie, kleine, onregelmatige zeshoeken, die recht uitdoofden. Het oorspronkelijk smeltpunt was laag, n.l. 55—68°, evenzoo dat van 2 + 1, dat 59—62° bedroeg.

6. Butylchloralhydraat-Antipyrine, zie fig. 31.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling
0	0	68.8
10.0	10.3	58.5
20.0	20.5	lager dan 36
27.7	28.3	„ „ 33
28.8	29.4	± 45
30.0	30.6	50
30.6	31.2	48 à 54
31.0	31.6	52
32.7	33.3	56
32.7	33.3	53
35.0	35.7	58
35.2	35.9	50
35.6	36.3	53.2
35.8	36.5	58
37.0	37.7	54.9
38.9	39.6	57.8
39.1	39.8	61
41.1	41.8	60
42.6	43.3	$62^1/_2$
43.5	44.2	62.1
46.2	46.9	64.0
49.3	50.0	63.8
52.9	53.6	$62^1/_2$
56.8	57.5	58.0
65.2	65.8	59.0
70.0	70.6	74
80.0	80.5	94
90.0	90.3	102

CALDERATO [1]) bereidde butylhypnal door aequimoleculaire hoeveelheden der componenten samen te wrijven, totdat zich eene deegachtige massa had gevormd; hierbij werd eene gelijke hoeveelheid water gevoegd en eenige druppels geconcentreerd zoutzuur en verwarmd, totdat alles was opgelost. Omkristallisatie uit water gaf geelachtige kristallen, smpt. 70—71°, sublimeerbaar tot eene witte massa, die hetzelfde smeltpunt had. Witte kristallen van dezelfde samenstelling, smpt. 68—69° en eveneens triklinholoëdrisch (Billows) als de juist beschreven gele kristallen, scheidden zich uit waterige oplossing, wanneer men deze liet staan, af.

Bij het vaststellen der curve, verscheen slechts de verbinding 1 + 1; eene combinatie 2 + 1, analoog als bij chloralhydraat, kon niet worden opgespoord.

Eene eventueele verbinding 2 + 1 bevat 32.7 % antipyrine, de mengsels hier in de buurt lieten zich moeilijk bepalen, men verkreeg eene visceuse vloeistof, waaruit zich slechts langzaam kristallen afzetten. Het gedeelte der curve tusschen 30 en 40 % antipyrine werd wel drie maal bepaald en hierbij werden wisselende uitkomsten verkregen. De mogelijkheid is dan ook volstrekt niet uitgesloten, dat er eene verbinding 2 + 1 bestaat. De smelt met 32.7 % antipyrine werd bij staan bij 10° geheel vast, doch het kan wel een mengsel van 1 + 1 en butylchloralhydraat zelve zijn geweest, enten der smelt met dit mengsel gaf geen andere cijfers. Omkristallisatie van dit mengsel uit water leverde de verbinding 1 + 1 op, doch dit was bij chloralhydraat ook het geval. Ook door omkristallisatie van een dergelijk mengsel 1 + 1 ontstond deze verbinding; zij groeide veel sneller dan die van chloralhydraat en vertoonde zich als groote ruiten, die onder den microscoop dikwijls onregelmatige zeshoeken bleken te zijn.

Het smeltpunt bedroeg in beide gevallen 69° (gecorr.).

---

[1]) CALDERATO *Boll. chim. Farm.* **41**, 669—71, naar *Chem. Centralbl.* 1902 II 1387.

b. Ketonen.

1. Kamfer-Antipyrine, zie fig. 32.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	174	
10.0	8.2	156	
20.0	16.8	136	
30.0	25.7	115	
37.3	32.5	100	
44.3	39.1	86	
50	44.7	81	81.7
55.3	50.0	82.3	81.7
60.0	54.8	86.0	82.0
63.8	58.8	87.9	81
68.0	63.2	89.8	81
71.2	66.7	91.3	
75.3	71.0	93.8	
81.5	78.1	96.3	
90.0	87.9	101.7	
100.0	100.0	108.0	

2. Acetophenon-Antipyrine, zie fig. 33.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	18½	
17.0	11.6	20	
22.0	15.3	31	
27.0	19.1	39	11
33.3	24.2	48	
42.9	32.4	61½	
50.0	39.0	70	
55.6	44.4	75	
60.0	48.9	79	
64.0	53.2	82	
71.4	61.4	89	
77.2	68.4	92½	
82.8	75.5	99	
91.2	86.9	104	

3. Anthrachinon-Antipyrine, zie fig. 34.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	277.2	
20.0	21.7	268	
30.0	32.2	258	
36.0	38.4	254	
40.0	42.4	249	
48.4	50.9	245	
52.6	55.1	238	
57.7	60.1	235	
61.8	64.2	227	
64.9	67.2	222	
74.6	76.5	206	107.0
85.2	86.4	178	
94.9	95.4	135	107.0

4. Chinon-Antipyrine, zie fig. 35.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	110.2	
10.0	6.0	106½	
20.0	12.6	102½	
30.0	19.8	97.0	73½
36.7	25.0	92½	73½
42.2	29.5	88½	
46.5	33.3	85.4	74.2
53.6	39.9	80.0	74.2
56.6	42.8	76½	74.6
60.0	46.3		74.8
63.5	50.0	74	74.7
66.6	53.4	78.0	74.9
70.0	57.3	80.0	74.7
73.9	61.9	84.8	74½
77.7	66.7	88.0	74½
80.3	70.1	89.2	74½
84.9	76.4	95	
90.0	83.8	101	

Het verloop der curve (in verband met het feit, dat bij de mengsels met 80.3 en 77.7 % antipyrine de temperatuur geruimen tijd constant blijft in de buurt van 89°) doet denken aan eene verbinding 1 + 2. Een dergelijk mengsel gaf bij de chloroform-aether-methode slechts kristallen van antipyrine.

Salacetol, dat ook eene ketongroep bevat, doch later bij de esters behandeld is, geeft geen verbinding.

HOOFDSTUK VI.

ZUREN EN ESTERS.

a. Aliphatische zuren.

1. Palmitinezuur-Antipyrine, zie fig. 36.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	63	
10.0	13.1	59	
20.0	25.4	53	
30.0	36.9	$48^1/_2$	
38.2	45.7	56	45.8
42.3	50.0	$64^1/_2$	46.0
45.9	53.6	74	46.0
53.2	60.8	86	46.2
59.7	66.9	$93^1/_2$	46.3
70.0	76.1	108	
80.0	84.5	108	
90.0	92.5	108	

2. Barnsteenzuur-Antipyrine, zie fig. 37.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
0	0	177.1
10.0	6.5	174.3
20.0	13.6	169.6
30.0	21.2	164½
36.1	26.1	160
40.9	30.3	153
46.0	34.9	147
51.2	39.7	137
57.6	46.0	118
61.4	50.0	100
65.8	54.7	80
67.4	56.5	71
72.3	62.0	lager dan 40
80.0	71.5	64
90.0	85.0	93
100.0	100.0	108.2

De curve is niet volledig. Dit kan het gevolg daarvan zijn, dat het eutecticum beneden kamertemperatuur ligt of wel, dat er eigenlijk eene verbinding had moeten uitkristalliseeren. Pogingen, om eene verbinding te isoleeren, hebben tot geen resultaat geleid. Mengsels, samengesmolten in de verhouding 1 + 1 en 1 + 2, blijven na bekoeling vloeibaar en scheiden pas na eenige dagen weinig kristallen af, doch groeien hierop niet verder. De stroop, onder verwarming opgelost in een mengsel van gelijke volumina alcohol en water, geeft in geen van beide gevallen na bekoeling en evenmin na verdamping van het oplosmiddel kristallen.

Wordt de stroop van 1 + 2 met chloroform geschud, dan verkrijgt men kristallen van barnsteenzuur zelf.

Wrijft men 72 % antipyrine en 28 % barnsteenzuur gedurende eenigen tijd samen, dan vervloeien ze geheel. Dit is nog geen bewijs, dat het werkelijke eutecticum beneden kamertemperatuur ligt en er dus, naar de figuur te oordeelen, geen verbinding is. Het komt n.l. wel voor, dat ook, wanneer de geheele stabiele lijn boven kamertemperatuur ligt, de componenten toch vochtig met elkaar worden. Zoo b.v. bij antipyrine en pyrocatechine. Bij samenwrijven van deze beide laatste in de verhouding 1 + 1 en 1 + 2 (ook weer moleculen) werd het poedermengsel kleverig, wat allicht een gevolg zal zijn geweest van het feit, dat de beide onderkoelde takken in de buurt van 65 en 70 % antipyrine, zie fig. 20, zoo gemakkelijk te verwezenlijken zijn.

Eene verbinding van barnsteenzuur met antipyrine is dus niet uitgesloten.

3. Kamferzuur-Antipyrine, zie fig. 38.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	185	
10.0	10.6	171	
20.0	21.0	153	
25.9	27.1	142	
31.0	32.3	125	
36.8	38.3	110	
42.9	44.4	80	
45.5	47.0	lager dan 50	
48.5	50.0	?	
48.5	50.0	lager dan 50	
51.3	52.8	?	
52.0	53.5	lager dan 55	
54.5	56.0	71	
57.6	59.1	lager dan 70	
60.0	61.5	83.2	
65.3	66.7	lager dan 60	
65.3	66.7	89	
67.3	69.1	88.8	
70.0	71.3	lager dan 50	
71.3	72.6	83.2	
72.3	73.5	62	
75.4	76.6		82
78.4	79.5	85	81
80.0	81.0	86	
90.0	90.5	101	

EBERT en REUTER [1]) vermelden het volgende: „door met of zonder toevoeging van een oplosmiddel de goed gedroogde com-

[1]) EBERT en REUTER, *Chem. Ztg.* 25, 43 (1901).

ponenten zacht te verwarmen en na oplossing onder afsluiting van het licht te laten bekoelen, met aether te wrijven, af te zuigen en in vacuo te drogen, werden in bijna witten toestand verkregen" en dan volgen eenige verbindingen o.a. neutrale kamferzure antipyrine smpt. 98—100°, zure kamferzure antipyrine smpt. 95—98°.

De verbinding 1 + 2 volgt uit de curve; eene verbinding 1 + 1 liet zich niet aantoonen, noch isoleeren, gesmolten mengsels met 40—60 % antipyrine worden bij afkoeling bij omstreeks 70° onhandelbaar taai. Langdurig verwarmen, (38°, 48° en 66°), zooals bij resorcine is toegepast, levert ook niets op. Evenmin heeft enten van de opgewarmde smelt met een mengsel van ± 40 der antipyrineverbindingen resultaat.

Ook 1 + 2 vormt zich niet direct bij de stolpuntsbepalingen, doch er ontstaat eene stroop, die niet kristalliseert. Entmateriaal kan worden verkregen door deze vloeistof op te lossen in water of alcohol en deze te laten verdampen. Na eenige dagen verschijnen er kristallen.

De chloroform-aether-methode levert bij een mengsel 1 + 1 niets op, evenmin omkristallisatie uit alcohol in meerdere of mindere mate verdund met water, terwijl bij omkristallisatie uit aether 1 + 2 wordt verkregen, smpt. 95° (gecorr.) en uit water kamferzuur.

De verbinding 1 + 2 geeft bij omkristallisatie uit water eene olie, die langzaam kristallijn wordt, smpt. 95° (gecorr.).

4. d. Kamfersulfonzuur-Antipyrine.

Volgens REICHLER [1]) geven aequimoleculaire hoeveelheden antipyrine en d. kamfersulfonzuur, onder verwarming opgelost in benzol, bij afkoelen kristallen, die blijken te bestaan uit 1 mol antipyrine + 1 mol d. kamfersulfonzuur, zij worden het best omgekristalliseerd uit een mengsel van 4 volumina aceton en 1 volume absoluten alcohol: prisma's, smpt. 166° zeer gemakkelijk oplosbaar in water.

---

[1]) REICHLER, *Bull. soc. chim.* [3] **27**, 614 (1902).

5. Trichloorazijnzuur-Antipyrine.

Deze combinatie is onderzocht door STOLLÉ [1]), hij vermeldt, dat trichloorazijnzure antipyrine bereid wordt uit aequimoleculaire hoeveelheden der componenten in waterige oplossing. Glanzende blaadjes uit aether, smpt. 75°, die bij staan langzaam ontleden.

Het is niet mogelijk, hier de lijn der beginstolpunten vast te stellen, omdat de stoffen bij samensmelten op elkaar inwerken onder vorming van chloroform. Bij het vermengen van geconcentreerde waterige oplossingen van de aequimoleculaire hoeveelheden wordt eene olie verkregen, die bij overgieten met aether in eene kristallijne massa verandert. Door deze uit aether om te kristalliseeren, ontstaan heel mooie kristalschubbetjes der verbinding 1 + 1 (onder het microscoop rechthoeken met rechte uitdooving), smpt. 62—66° (gecorr.) onder ontleding. Pogingen, om op analoge wijze eene verbinding 2 + 1 te isoleeren, hebben slechts de verbindingen 1 + 1 opgeleverd.

---

[1]) STOLLÉ. *Ber. d. deutsch. chem. Ges.* **20**, 371—72 (1887).

6. Monochloorazijnzuur-Antipyrine, zie fig. 39.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Euctecticum
0	0	60.8	
7.4	3.9	58.0	
16.7	9.2	50.8	
24.2	13.9	40	
29.6	17.6	28.0	
32.4	19.6	21.0	
40.5	25.7	lager dan 24	
51.7	35.0	32	
55.4	38.4	40	
59.2	42.2	45	
62.9	46.0	48.5	
66.5	49.9	50.4	
66.5	49.9	lager dan 22	
68.3	52.0	50.0	
70.0	54.0	48.2	45.7
70.2	54.4	42	
75.1	60.5	60	
79.9	66.9	75	
85.3	74.7	$87^1/_2$	
92.6	86.4	$101^1/_2$	

De curve wijst eene aequimoleculaire verbinding aan. Zij verschijnt niet direct. Pas nadat het vloeibare aequimoleculaire mengsel ruim een maand gestaan had, was het kristallijn geworden.

De verbinding 1 + 1 kristalliseert uit water in recht uitdoovende zuilen, smpt. $51^1/_2°$ (gecorr.).

7. Glycolzuren-Antipyrine.

Eene dezer combinaties is uitvoerig onderzocht door WINZ-

HEIMER [1]), n.l. die van antipyrine met methylaethylglycolzuur. De verbinding draagt den naam astroline en wordt verkregen door vereeniging van moleculaire hoeveelheden der componenten. Smpt. 64—65.5°. Dat het inderdaad eene verbinding is, bewijst hij door de smeltpunten van wisselende samengesmolten hoeveelheden te bepalen, dit geeft in het algemeen smeltpuntstrajecten, doch bij de verbinding treedt een scherp smeltpunt op.

Een aantal dezer lichamen vindt men door RIEDEL [2]) beschreven, n.l.:

dimethylglycolzure antipyrine, smpt. 71—72.5°;
diaethylglycolzure antipyrine, smpt. 77.5—78.5°;
methylaethylglycolzure antipyrine, smpt. 64—65.5°;
methylisopropylglycolzure antipyrine, smpt. 78.5—79.5°;
monoisopropylglycolzure antipyrine, smpt. 62—63°.

Van eene dezer combinaties is door mij de stolpuntscurve bepaald, en wel van de verbinding met oxyisoboterzuur (= dimethylglycolzuur), zie fig. 40.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	77.0	
10.0	5.8	74	
20.0	12.2	67½	
30.0	19.2	57½	
36.3	24.0	50	38½
41.5	28.2	42	38½
47.6	33.4	44	
51.4	36.9	50	38.0
57.2	42.5	57½	
60.7	46.1	59.0	
64.4	50.0	60.4	
67.7	53.7	59.2	
72.6	59.4	58½	56.8
78.3	66.6	74	57.0
83.5	73.7	86	57.0
90.0	83.3	99	

[1]) WINZHEIMER, *Apoth. Ztg.* **24**. 610—11 (1909); *Pharm. Ztg.* **54**. 660—61 (1909); *Pharm. Zentr.hall.* **50**. 702—4 (1909); *Chem. Centralbl.* 1909 II 1370

[2]) RIEDEL, *Chem. Centralbl.* 1910. I. 781. Kl. 12 p. N, 218478.

De verbinding 1 + 1, welke hier te voorschijn treedt, lost zeer gemakkelijk op in water. Ik paste er de chloroform-aether-methode op toe, waarbij groote kristallen worden gevormd, die zich onder het microscoop als recht afgesneden, recht uitdoovende zuilen vertoonen; het product is echter niet volkomen zuiver, de titratie klopt niet geheel op 1 + 1 en het smelpunt bedraagt 67—71° (gecorr.) terwijl wordt opgegeven 71—71½°.

8. Dioxystearinezuur-Antipyrine, zie fig. 41.

gew. % Anti-pyrine	mol % Anti-pyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	121	
10.0	15.7	116½	
17.2	25.9	112½	
22.9	33.3	109.0	
28.3	39.9	105.3	
33.5	45.9	101	
37.3	50.0	98.0	78.2
41.0	53.9	94	
45.0	57.9	90.9	81
49.2	61.9	90.0	82
52.6	65.1	85.3	82.0
61.2	72.6	86	82½
66.7	77.1	89	82.3
72.3	81.4	94	82.8
80.0	87.1	98	81.2
90.0	93.8	104	

Hier valt dus geen verbinding te constateeren.

b. aromatische zuren en esters.

1. Benzoëzuur-Antipyrine, zie fig. 42.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	120	
10.0	6.7	115	
20.0	14.0	109.8	
30.0	21.8	99.5	
40.0	30.2	84	47
50.0	39.4		49½
55.0	44.2	51.9	
60.0	49.3	56	
65.0	54.7	52.9	
67.5	57.4	51.5	
70.0	60.2		52
80.0	72.2	82½	
90.0	85.4	98	

Antipyrinebenzoaat wordt volgens CRESSATI [1]) verkregen door antipyrine te voegen bij eene kokende oplossing van benzoëzuur in water. Op den bodem komt eene geelachtige vloeistof, die bij bekoeling kristallijn wordt. Omkristallisatie uit alcohol geeft kleine kristalletjes, die gemakkelijk smelten. Zeer oplosbaar in alcohol en aether, weinig in water.

Volgens M. SCHUYTEN [2]) zou antipyrine zich niet met benzoëzuur combineeren. Hij kon door omkristallisatie uit water, alcohol of chloroform geen verbinding isoleeren.

De curve wijst er wel eene aan, n.l. in aequimoleculaire verhouding. Inderdaad kristalliseert uit de oplossing van een der-

[1]) CRESSATI in *L'Orosi* naar *Pharm. Z.H.* **33**, 244 (1892).
[2]) M. SCHUYTEN, *Bull. Acad. roy. Belg.* [3] **37**, 126.

gelijk mengsel in water slechts benzoëzuur zelf uit. Met de chloroform-aether-methode zijn echter fraaie kristallen van 1 + 1 verkregen (recht uitdoovende zeshoeken en zuilen met zich openend assenkruis), smpt 67—69° (gecorr.).

2. o. Nitrobenzoëzuur-Antipyrine, zie fig. 43.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	141.8	
10.0	9.0	134.0	
20.0	18.2	119	
25.9	23.7	103	69.0
31.6	29.1	86½	71.0
36.0	33.3	± 80	72.7
40.0	37.2	84	
46.4	43.5	97.0	
50.0	47.0	102.3	
53.0	50.0	103.7	
56.0	53.1	101½	
60.0	57.1	97	
64.7	62.0	93	
69.2	66.6	90	83.2
74.1	71.8	84	83.2
80.0	78.0	91	82½
90.0	88.9	100	

De verbinding 1 + 1, die uit de curve blijkt, wordt bij omkristallisatie uit water in overvloedige hoeveelheid verkregen als scherp begrensde, uiterst dunne, groote zeshoeken en voorts dikkere kristallen, meest zeshoekig. Rechte uitdooving. Smpt. 107° (gecorr.).

3. m. Nitrobenzoëzuur-Antipyrine, zie fig. 44.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	137.5	
10.0	9.0	129	
20.0	18.2	116	67
25.9	23.7	103½	
31.6	29.1	91	64
36.0	33.3	74	65
40.0	37.2	80	
46.4	43.5	90	
50.0	47.0	92.3	
53.0	50.0	95.0	
56.0	53.1	94	
60.0	57.1	92	
64.7	62.0	86½	79.8
69.2	66.6	80	80.0
74.1	71.8	86½	80.0
80.0	78.0	92½	79½
90.0	88.9	101	

Ook hier blijkt eene verbinding in aequimoleculaire hoeveelheden der componenten op te treden. Omkristallisatie uit water geeft geen zuiver product, doch een mengsel van het zuur zelf en de verbinding 1 + 1.

De chloroform-aether-methode levert mooie ruitvormige kristallen der verbinding 1 + 1 op, smpt. 96—97° (gecorr.).

4. p. Nitrobenzoëzuur-Antipyrine, zie fig. 45.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	231	
10.0	9.0	224	
20.0	18.2	216	
25.9	23.7	205	
31.6	29.1	195	
36.0	33.3	180	
40.0	37.2	166	$108^1/_2$
46.4	43.5	146	109.2
50.0	47.0	110.3	
53.0	50.0	111.0	
56.0	53.1	109.6	
60.0	57.1	106	
64.7	62.0	102	
69.2	66.6	98	87.0
74.1	71.8	90	$87^1/_2$
80.0	78.0	90	87.8
84.7	83.1	94	87.2
90.0	88.9	100.0	
94.2	93.5	103.7	

Er kon niet direct een vloeistof gevonden worden, om de verbinding, die de curve aangeeft, uit om te kristalliseeren; water, alcohol en chloroform leverden slechts het zuur zelf op. Met aether gelukt het, om haar te isoleeren, al naarmate de aether verdampt, verschijnen er kristallen, deze werden gescheiden van de resteerende vloeistof; het zijn deels onregelmatige kristallen, deels ruiten en zeszijdige plaatjes, die recht uitdooven. Smpt. 112—113° (gecorr.).

5. Salicylzuur-Antipyrine, zie fig. 46.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	154.9	
10.0	7.5	151.5	
20.0	15.5	143	
30.0	23.9	133	75
40.0	32.9	102	75.9
50.0	42.3	85	
60.0	52.4	88.8	
65.0	57.7	86	
67.5	60.4	81	
70.0	63.1	80	75.8
80.0	74.6	88	
90.0	86.9	99.3	
100.0	100.0	108.5	

De verbinding in aequimoleculaire verhoudingen, die de curve hier aanwijst, is de bekende salipyrine. De firma G. en R. FRITZ-PETZOLD & Süsz. Akt. Ges. in Wien brengt onder den naam „ansal" een antipyrinum salicylicum in den handel.

Salipyrine kristalliseert uit water, in zeer fraaie kristallen: zuilen, onregelmatige zeshoeken, parallelogrammen, die tusschen gekruiste nicols in sterke mate kleuren en rechte uitdooving vertoonen. Smpt. 91° (gecorr.). De Nederlandsche Pharmacopee past omkristallisatie uit alcohol toe.

PATEIN en DUFAU [1]) hebben pogingen gedaan, om eene verbinding 1 + 2 te isoleeren, wat echter niet gelukte, steeds kwamen er mengsels van antipyrine en salipyrine.

---

[1]) PATEIN en DUFAU, *Bull. soc. chim.* [3] **15**, 847. (1896.).

6. m. Oxybenzoëzuur-Antipyrine, zie fig. 47.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
0	0	196.0
10.0	7.5	190.8
20.0	15.5	181
30.0	23.9	166
36.0	29.4	156
40.0	32.9	141
44.4	36.9	127
48.3	40.7	106
51.6	43.9	lager dan 65
70.0	63.1	„ „ 50
72.5	66.0	„ „ 50
76.0	69.9	„ „ 50
80.0	74.6	75
90.0	86.9	95.0
100.0	100.0	108.0

PATEIN en DUFAU [1]) vermelden het bestaan eener verbinding in aequimoleculaire verhouding, die als eene olie werd verkregen bij mengen van eene alcoholische oplossing van m. oxybenzoëzuur met eene oplossing van antipyrine in water. Na drogen naast zwavelzuur, titreerden zij haar en vonden de samenstelling 1 + 1. Werd met eene overmaat antipyrine gewerkt, dan bleef deze grootendeels in het water opgelost en ook de verbinding hield een weinig antipyrine in oplossing.

Door middel van thermische analyse is het mij niet gelukt, eene verbinding aan te toonen, doch evenmin om het bestaan van eene zoodanige buiten te sluiten. De mengsels, welke 50 tot 80 % antipyrine bevatten, zijn bij omstreeks 70° nog onhan-

[1]) PATEIN en DUFAU, *Bull Soc. Chim.* [3] 15, 847 (1896).

delbaar taai, het aequimoleculaire mengsel vormt bij gewone temperatuur eene harde massa, men kan hier moeilijk van eene vloeibare verbinding spreken. Pogingen, om langs den natten weg verbindingen te isoleeren, hebben niets opgeleverd, evenmin langdurig verwarmen van eene smelt 1 + 1 (38°, 48°, 66°), of enten van de opgewarmde smelt met een mengsel van ± 40 der antipyrineverbindingen.

7. p. Oxybenzoëzuur-Antipyrine, zie fig. 48.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	205.3 [1])	
33.3	26.8	168	
40.0	32.9	155	
44.8	37.3	132	
47.6	40.0	110	
50.0	42.3	83	
60.0	52.4	± 75	
63.2	55.8	87	
66.7	59.5	93½	
70.0	63.1	100.0	
73.2	66.7	102.7	
75.9	69.8	100.0	
80.0	74.6	93	88.0
90.0	86.9	95.0	

PATEIN en DUFAU [2]) verkregen eene verbinding in aequimoleculaire hoeveelheden door eene geconcentreerde alcoholische oplossing van p. oxybenzoëzuur met eene waterige oplossing van antipyrine te vermengen. Hierbij ontstond eene olieachtige

[1]) Onder ontleding.

[2]) PATEIN en DUFAU, *Bull. Soc. chim.* [3] 15, 847 (1896).

vloeistof, die na verloop van eenigen tijd kristalliseerde; de kristallen werden gezuiverd door omkristallisatie uit kokend water, of beter kokenden alcohol van 50 %. Smpt. 78—82°.

De curve wees de verbinding 1 + 2 aan. Mengsels met 50 en 60 % antipyrine gaven eene smelt, die zeer taai was, wanneer zij begon te kristalliseeren en het aequimoleculaire mengsel met 57.7 % antipyrine kristalliseerde in het geheel niet meer, doch vormde bij kamertemperatuur eene glasachtige massa.

Getracht werd, 1 + 1 op te sporen, doch langdurig verwarmen, enten met het mengsel der antipyrineverbindingen, noch krassen in een schaaltje had resultaat. Evenmin enten met eene verbinding 1 + 1, verkregen door omkristallisatie uit verdunden alcohol (smpt. 71—73°, doch reeds beneden 71° was de stof eenigszins week). Het kan zijn, dat de kristallen, die in de smelt zouden moeten verschijnen, niet isomorf zijn, met die welke uit alcoholische oplossing uitkristalliseerden. Ook is het mogelijk, dat zulk eene taaie smelt niet kristalliseert, ook niet na enten met de juiste kristallen, enkel door al te groote viscositeit.

De verbinding 1 + 2 werd bij de chloroform-aether-methode als glasheldere kristallen in den vorm van dikke, onregelmatige, recht uitdoovende zeshoeken verkregen, smpt. 105—106° (gecorr.), terwijl omkristallisatie van 1 + 2 uit water de verbinding 1 + 1 gaf (lange, scheef afgesneden, sterk anisotrope, recht uitdoovende naalden, dikwijls met een punt), het smpt. was hetzelfde als van het product uit alcohol.

8. Resorcylzuur-Antipyrine.

β. Resalgine [1]) scheidt zich als eene langzaam stijf wordende olie af bij samenbrengen van geconcentreerde, waterige oplossingen van 2 mol antipyrine en 1 mol β. resorcylzuur. Na omkristallisatie uit alcohol of aethylacetaat vormt het kleurlooze, zuur reageerende, bij 115° smeltende naalden, (PÉTIT, FÈVRE).

9. Galluszuur-Antipyrine.

PATEIN en DUFAU [2]) concludeeren, dat antipyrine en galluszuur

) SCHMIDT, *Lehrbuch Pharm. Chem.* Org. II 1521 (1911).

[2]) PATEIN en DUFAU, *Bull. soc. chim.* [3] **15**, 1050. (1896).

geen verbinding met elkaar geven, op grond daarvan, dat, wanneer kokende oplossingen, die eene gelijke hoeveelheid van deze beide stoffen bevatten, bijeen worden gevoegd, er bij afkoelen enkel galluszuur uitkristalliseert.

Nu deed zich bij mij herhaaldelijk het verschijnsel voor, dat eene der componenten van eene combinatie afzonderlijk uitkristalliseerde, zoodat het me volstrekt niet uitgesloten lijkt, dat er hier eene verbinding bestaat.

10. Tannine-Antipyrine.

Antipyrinum tannicum [1]) vormt zich als een kaasachtig neerslag, wanneer waterige oplossingen, die aequimoleculaire hoeveelheden antipyrine en tannine bevatten, bijeen worden gevoegd. Geelachtig in water onoplosbaar poeder. Samenstelling volgens SZTÁNKAY C_{11} H_{12} N_2 O. C_{14} H_{10} O_9.

11. Acetylsalicylzuur-Antipyrine, zie fig. 49.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
30.0	29.1	95
38.6	37.6	± 45
43.5	42.4	± 52
45.2	44.1	± 22
47.4	46.3	61
53.2	52.1	± 30
51.1	50.0	65
54.8	53.7	± 23
55.5	54.4	60
59.2	58.1	55
61.4	60.4	± 55
70.0	69.1	81
80.0	79.3	94
90.0	89.6	$104^1/_2$

[1]) *Chem. Centralbl.* 1898 II 826.

Acetylsalicylzure antipyrine is door EBERT en REUTER bereid en als acetopyrine beschreven.[1]) Het vormt een wit kristallijn poeder, smpt. 64—65°, gemakkelijk oplosbaar in alcohol en chloroform, moeilijk oplosbaar in aether, oplosb. in 30 deelen warm en 400 deelen koud water. Volgens LAMI[2]) laat het zich door omkristallisatie uit water als zijdeglanzende kristallen verkrijgen.

De curve wees de verbinding 1 + 1 aan, die pas ontstond bij enten met acetopyrine uit den handel. Hierbij bleef de temperatuur niet constant, zooals anders bijna steeds het geval was, doch daalde, waarschijnlijk door de te langzame kristallisatie in de ook nu nog visceuse stroop.

Omkristallisatie uit water, wat LAMI vermeldt, gaf aspirine. De chloroform-aether-methode leverde zeer mooie kristallen op, veelhoeken en ruiten met scheeve uitdooving, smpt $66^1/_2$—$67^1/_2$° (gecorr.). Ook bij omkristallisatie uit alcohol werd de verbinding 1 + 1 verkregen, smpt. 67° (gecorr.).

De acetopyrine uit den handel is dunkt me een samengesmolten mengsel van antipyrine en aspirine, het ziet er n.l. onder den microscoop precies eender uit, als een dergelijk mengsel, wat ik zelf bereidde.

12. Salicylazijnzuur-Antipyrine.

Eene verbinding dezer beide componenten in aequimoleculaire verhouding komt voor onder den naam pyrosal. Zij vormt kleurlooze, bij 149—150° smeltende naalden of plaatjes, die in water weinig oplosbaar zijn.

---

[1]) *Wiener-klin. Wochenschr.* 1900 Nr. 37, pag. 873.

[2]) LAMI *Boll. chim. Farm.* **46**, 825—33 (1907) naar *Chem. Centralbl.* 1908 I. 305.

13. Anijszuur-Antipyrine, zie fig. 50.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	177.8	
10.0	8.2	174.0	
20.0	16.8	168.0	
30.0	25.7	161	
34.4	29.8	155	
38.2	33.3	151	
41.8	36.7	143½	
49.0	43.7	130	64.1
52.4	47.1	121	65
55.3	50.0	111	65.1
58.0	52.8	102	65.7
61.4	56.3	91	
65.4	60.4	70	66.0
70.0	65.4	74	65.8
75.2	70.9	84	65.7
81.3	77.9	92	65.3
88.2	85.8	99½	
93.7	92.4	103½	

PATEIN en DUFAU [1]) losten antipyrine en anijszuur in aequimoleculaire verhouding op in kokend water en verkregen bij afkoeling kristallen van anijszuur, waaruit zij besloten, dat antipyrine en anijszuur zich niet met elkander verbinden. Ook de lijn der beginstolpunten wijst geen verbinding aan.

14. Methylsalicylaat-Antipyrine.

Het waren weer PATEIN en DUFAU [1]), die onderzoekingen hieromtrent verrichtten. Zij vonden, dat geen verbinding optrad,

[1]) PATEIN en DUFAU, *Bull. soc. chim.* [3] **15**, 849 (1896).

want, wanneer zij het vloeibare mengsel, verkregen door aequimoleculaire hoeveelheden methylsalicylaat en antipyrine gedurende 12 uur op 150° te houden, uitwaschten met aether, werd het methylsalicylaat door den aether meegenomen, terwijl er kristallen van zuivere antipyrine achterbleven. Dit sluit echter nog niet het bestaan eener verbinding uit.

15. Salol-Antipyrine, zie fig. 51.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling
0	0	41.0
4.8	5.4	38.0
9.1	10.2	35.4
10.0	11.2	35.0
13.0	14.5	33.3
16.7	18.6	34.3
20.0	22.2	42
30.0	32.8	58
38.6	41.7	71
43.0	46.2	$72^1/_2$
45.3	48.5	77
46.8	50.0	77
50.1	53.3	$80^1/_2$
54.5	57.7	$81^1/_2$
58.0	61.1	87
62.3	65.3	$88^1/_2$
80.8	82.7	100
90.5	91.6	$107^1/_2$

[1]) PATEIN en DUFAU, *Bull. Soc. Chim.* [3] **15**, 849 (1896).

In de literatuur werd hier en daar vermeld, dat antipyrine en salol eene verbinding gaven. Van verschillende kanten is dit tegengesproken. [1]) De stolpuntencurve wijst geen verbinding aan.

16. Betol-Antipyrine, zie fig. 52.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	91.0	
9.1	12.7	84.3	
16.7	22.6	79.0	
25.0	32.7	74	
31.8	40.4		70.0
36.7	45.8	71	70.0
40.7	50.0	74½	70.0
45.1	54.5	77½	
48.5	57.9	79½	68.8
52.7	61.9	82½	
57.8	66.6	87	
62.6	70.9	90	66
70.0	77.3	95	
80.0	85.4	102	
90.0	92.9	106	

Hier blijkt evenmin als bij de twee volgende esters eene verbinding op te treden.

---

[1]) GIACOMO TELLERA, *Boll. chim. pharm.* 44, 517—19; naar *Chem. Centralbl.* 1905 II. 1116.

QUERCEIGH en WAUTRAIN CAVAGNARI, *Boll. chim. pharm.* 51, 705—6, naar *Chem. Centralbl.* 1913 I. 560.

17. Salacetol-Antipyrine, zie fig. 53.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	68.3	
10.0	10.3	63½	
20.0	20.5	58	
26.8	27.4	54	52.3
32.6	33.3		53
39.4	40.1	62	
46.2	47.0	69	
49.2	50.0	71½	53.0
51.7	52.5	76	
55.6	56.4	79½	
61.9	62.6	82½	
66.0	66.7	87½	52.7
70.0	70.7	91½	52.9
80.0	80.5	99	
90.0	90.3	104	

18. p. Oxybenzoëzureaethylester-Antipyrine, zie fig. 54.

gew. % Antipyrine.	mol % Antipyrine	Stolling
0	0	112.0
10.0	9.0	108½
20.0	18.2	98
30.0	27.6	80
36.2	33.5	68
41.8	39.0	54
46.4	43.5	± 25
53.1	50.0	lager dan 18
59.4	56.5	42
64.9	62.2	63
69.4	66.8	76
74.6	72.3	85
81.9	79.9	95
90.9	89.8	103

De ester is bereid door zoutzuurgas te leiden in de alcoholische oplossing van p. oxybenzoëzuur. Smpt. 115—116° (gecorr.). Het aequimoleculaire mengsel vormt bij kamertemperatuur eene dunne stroop, die ook bij lang staan niet kristalliseert, evenmin na enten met een mengsel van ± 40 der antipyrine-verbindingen.

19. Orthoform en Orthoform neu-Antipyrine.

EINHORN en RUPPERT [1]) verkregen antipyrine-orthoform door aequimoleculaire hoeveelheden antipyrine en orthoform op te lossen in aethylacetaat, waarbij na eenigen tijd afscheiding van eene dubbelverbinding plaats vond, die zich onderscheidde

[1]) EINHORN en RUPPERT, *Ann. de Chim.* **325**, 305—339 (1902).

door een buitengewoon kristallisatievermogen, smpt. 82°.

Antipyrine-orthoform-neu, bereiding als voren, smpt. 93°.

Zij beschrijven ook verbindingen, die bovendien nog salicylzuur bevatten, salipyrine-orthoform, geelachtige kristallen, smpt. 76° en salipyrine-orthoform neu, uit toluol in prismatische naalden kristalliseerend, smpt. 75—77°, ook weer bereid door samensmelten der componenten, gevolgd door omkristallisatie van het reactieproduct uit toluol.

HOOFDSTUK VII.

REST.

1. Acetanilide-Antipyrine, zie fig. 55.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	111.7	
10.0	7.4	108	
20.0	15.2	101	
30.0	23.5	91	
38.6	31.1	80	
50.0	41.8	57	
55.4	47.1	49	48
58.2	50.0	55	49.6
60.6	52.5	60	$48^1/_2$
61.4	53.3	62	
65.6	57.8	69	$48^1/_2$
70.0	62.6	77	
71.5	64.3	80	
80.0	74.2	92	
90.0	86.6	103	

Anilipyrine [1]) wordt verkregen door samensmelten van 1 mol acetanilide met 1 resp. 2 mol antipyrine, kristallijn, in water tamelijk goed oplosbaar poeder.

---

[1] SCHMIDT, *Lehrbuch Pharm. Chem. Org. II* 1517 (1911).

GILBERT en YVON [2]) hebben de verbindingen nader onderzocht en onderscheiden α en β anilipyrine, d.w.z. met één en met 2 mol antipyrine. De α verbinding wordt bereid door samensmelten van aequivalente hoeveelheden der componenten op het waterbad en is bij 75° geheel gesmolten, doch begint reeds te smelten bij 50—55°. Het smeltpunt der β verbinding ligt bij 105°, nadat het bij 75—80° deegachtig is geworden.

EZIO COMANDUCCI [3]) zegt, dat α anilipyrine (smpt 75°) en β anilipyrine (smpt 105°) geen van beide chemische verbindingen of mengkristallen zijn, doch eenvoudig mengsels van antipyrine en acetanilide. In eene tabel worden de kristallisatiepunten en eutectica van 12 verschillende mengsels opgegeven. Bij 45 mol % antipyrine en 55 mol % acetanilide vallen kristallisatiepunt en eutecticum bij 45° samen.

Dit zelfde punt blijkt uit de lijn der beginstolpunten, die ik bepaalde.

Deze wijst geen verbinding aan, voorts levert een samengesmolten mengsel van aequimoleculaire hoeveelheden der componenten bij omkristallisatie uit water acetanilide zelf op, terwijl bij toepassing der chloroform-aether-methode ook bij zeer lang staan geen kristallen verschijnen.

De smelttrajecten, die GILBERT en YVON vermelden, doen er ook aan denken, dat men hier niet met verbindingen te doen heeft.

---

[1]) GILBERT en YVON, *Les nouv. Remèd.* 1898, 121 naar *Jahrber. Pharm.* **33**. 390 (1898).

[2]) EZIO COMANDUCCI, *Boll. chim. Farm.* **51**, 741—43; naar *Chem. Centralbl.* 1913 I 837.

2. Formanilide-Antipyrine, zie fig. 56.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling
0	0	46.5
6.2	4.1	43.0
11.8	7.9	39.3
16.7	11.4	35.1
23.1	16.2	28
28.6	20.5	19.0
34.8	25.6	± — 5
43.7	33.3	± — 10
50.0	39.2	22
55.3	43.8	43
60.8	50.0	56
64.0	53.4	64
68.0	57.8	73
72.1	62.5	81
75.7	66.7	86
78.9	70.6	90
83.3	76.2	95
88.2	82.8	100
93.7	90.6	105

De curve wijst geen verbinding aan. Wrijft men 1 mol antipyrine + 2 mol formanilide samen, dan wordt het mengsel zeer vochtig, door verwarming op het waterbad ontstaat eene dunne stroop, die ook na lang staan geen kristallen afzet, evenmin, wanneer zij geënt wordt met een mengsel van ± 40 der antipyrineverbindingen.

3. Saccharine-Antipyrine, zie fig. 57.

gew. % Antipyrine	mol. % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
30.0	29.4	175	
34.6	34.0	165	140
40.2	39.6	146	141.2
44.9	44.2	145.0	
49.3	48.6	147.0	
50.7	50.0	146.3	
52.7	52.0	146	
54.9	54.2	144.8	
61.1	60.5	143	
67.3	66.7	140	
74.1	73.6	126	95
83.3	82.9	103	96.1
90.9	90.7	101	
100.0	100.0	108.8	

A. en L. LUMIÈRE [1]) lossen aequimoleculaire hoeveelheden antipyrine en saccharine op in zoo weinig mogelijk heet water en brengen de oplossing door af te koelen tot kristallisatie. Prismatische kristallen. Smpt. 145—150°.

Uit het verloop der curve blijkt eveneens het bestaan dezer aequimoleculaire verbinding. Zij laat zich uitstekend omkristalliseeren uit alcohol. Ruiten en onregelmatige kristallen, smpt. 154—155° (gecorr.).

4. o. en p. Toluolsulfamide-Antipyrine.

VOSWINKEL [1]) bereidt de verbinding van antipyrine met o. toluolsulfamide uit aequimoleculaire hoeveelheden der compo-

[1]) A. en L. LUMIÈRE, *Chem. Centralbl.* 1902 I, 1287, kl. p. Nr. 131741 en 22/12 99.

[2]) VOSWINKEL, *Chem. Centralbl.* 1911 I. 360 kl. 12 p. 229—814.

nenten, zij kristallisseert uit aceton-aether in prisma's, smpt. 102°. Evenzoo de verbinding van p. toluolsulfamide, deze kristalliseert uit toluol in kleine prismatische kristallen, smpt. 95°.

5. Trinitrobenzol-Antipyrine, zie fig. 58.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	120	
10.0	11.2	111	
20.0	22.1	100	
25.9	28.4	92	
30.6	33.3	83	
35.1	38.0	67	
40.0	43.0	53.0	
43.9	47.0	52.0	
46.9	50.0	52	
49.6	52.7		42.3
50.0	53.1	52½	
52.4	55.5	51.8	
53.6	56.7		42.3
55.6	58.7	50	
58.2	61.2	46.4	
58.3	61.3	48	
63.8	66.6	61	
70.0	72.6	73.0	
80.0	81.9	87	
90.0	91.1	98½	

Bij de mengsels met 25.9 en 30.6 % antipyrine bleef de temperatuur een tijdlang constant bij 57°, bij dat met 35.1 % antipyrine bij 55.3°.

Terwijl trinitrobenzol eene lichtgele stof vormt, is het mengsel

met 90 % antipyrine reeds zeer donker van kleur. Het kwam dan ook zeer van pas, dat juist bij deze mengsels in de meeste gevallen de temperatuur bij het beginstolpunt een poosje constant bleef, zoodat dit als criterium kon worden genomen, want het was onmogelijk om in de donkere massa kristallen te zien.

De chloroform-aether-methode, toegepast op een mengsel 1 + 2, geeft trinitrobenzol zelf. Dit ontstaat ook bij omkristallisatie van de mengsels 1 + 1 en 2 + 1 uit alcohol, of 2 + 1 uit water.

Veronal-Antipyrine, zie fig. 59.

gew. % Antipyrine	mol % Antipyrine	Stolling	Eutecticum
0	0	183.9	
10.0	9.8	180	
20.0	19.7	175	
30.0	29.6	165	
37.0	36.5	155½	
42.1	41.6	146½	
47.3	46.8	139	
50.5	50.0	130	
54.1	53.6	118	
59.4	58.9	107	78
65.9	65.4		78.8
72.3	71.9		78.8
80.0	79.7	90	79.2
90.0	89.8	100.3	

Dus geen verbinding.

HOOFDSTUK VIII.

VERBINDINGEN VAN PYRAMIDON.

Ook van pyramidon (4-dimethylamidoantipyrine) worden dergelijke verbindingen als van antipyrine beschreven.

Acetylsalicylzure pyramidon [1]), smpt. 66—70°.

Pyramidon-Butylchloralhydraat [2]), smpt. 83—85°.

Citroenzure pyramidon [3]), smpt. 85° uit 2 mol pyramidon en 1 mol citroenzuur.

Neutrale kamferzure pyramidon [1]), smpt. 81—82°.

Zure kamferzure pyramidon [1]), smpt. 94°.

Pyramidon-Orthoform [4]), smpt. 76°.

Pyramidon-Orthoform-neu [4]), smpt. 65—66°.

Salicylzure pyramidon [1]), smpt 69—70°.

Salicylzure pyramidon [6]), $C_{13} H_{17} N_3 O. C_7 H_6 O_3$, smpt. 79—80°.

Styphninezure pyramidon[5]), smpt. 191°, kanariegele naalden.

Van enkele combinaties van pyramidon met phenolen en zuren bepaalde ik de lijnen der beginstolpunten, ook hier traden vele verbindingen op, soms meer dan bij antipyrine; zij kristalliseerden gemakkelijker, want onderkoeling trad minder op.

---

[1]) EBERT en REUTER, *Chem. Ztg.* 25, 43 (1901).

[2]) SCHMIDT, *Lehrb. Pharm. Chem. Org. II.* p. 1517 (1911).

[3]) RUDOLF OTTO. *Chem. Centralbl.* 1911 I. 1768. kl. 12 p. N. 234631.

[4]) EINHORN en RUPPERT *Lieb. Ann.* 325, 305—339 (1902).

[5]) AGOSTINELLI, *Gazz. chim. ital.* 43, 1. 124—128 naar *Chem. Centralbl.* 1913 I. 1596.

[6]) SCHMIDT, *Lehrb. Pharm. Chem. Org. II,* 1523.

1. Pyrocatechine-Pyramidon, zie fig. 60.

gew. % Pyramidon	mol % Pyramidon	Stolling	Eutecticum
0	0	103.3	
10.0	6.2	99.6	
20.0	10.6	92.0	
30.0	16.9	78	55.2
36.0	21.1	65½	55.2
41.2	25.0		53.2
44.2	27.4	56.2	
47.7	30.3	62.0	
51.7	33.8	64.5	
54.8	36.6	63.9	
58.3	40.0	70.0	63.0
61.0	42.7	73.4	
64.1	45.9	76.1	
67.7	50.0	77.9	
71.4	54.3	76.3	
75.9	60.0	71.3	67.8
80.0	65.6	68.4	
84.5	72.2	76.3	
88.2	78.1	85.6	
93.7	87.6	95.2	

De curve wijst 2 verbindingen aan.

De verbinding 1 + 1 [1]) kristalliseert uit water in onregelmatige, recht uitdoovende zeshoeken en ruiten, smpt. 76—78° (gecorr.). Eveneens ontstaat zij, wanneer 2 + 1 uit water of alcohol wordt omgekristalliseerd of als hierop de chloroform-aether-methode wordt toegepast. De smeltpunten zijn resp. 77½—78½, 76—77 en 78° (gecorr.).

[1]) Hier en in de volgende gaat steeds pyramidon achteraan.

2. Hydrochinon-Pyramidon, zie fig. 61.

gew. % Pyramidon	mol. % Pyramidon	Stolling	Eutecticum
0	0	167.4	
10.0	6.2	164.0	
20.0	10.6	158.9	
30.0	16.9	149	
36.0	21.1	140	
44.2	27.4	131½	
47.7	30.3	123	
51.7	33.8	110	
54.8	36.6		
58.3	40.0	95.0	92.2
61.0	42.7	94	
63.4	45.2	95.5	
67.7	50.0	97.9	
71.4	54.3	95.5	92
75.9	60.0	93.9	
80.0	65.6	96.8	
84.5	72.2	94.0	
88.2	78.1	83	73.0
93.7	87.6	93.5	
100.0	100.0	102.8	

Bij de mengsels met 47.7, 51.7 en 54.8 % pyramidon bleef de temperatuur bij 100° constant, totdat alles nagenoeg vast was. De curve toont de verbindingen 1 + 1, 1 + 2 en misschien eene verbinding 2 + 1 met overgangspunt bij 100° aan.

De verbinding 1 + 1 kristalliseert uit water in zeszijdige, recht uitdoovende prisma's, smpt. 97—100° (gecorr.). Omkristallisatie uit alcohol geeft haar eveneens.

De verbinding 1 + 2 kristalliseert uit water in lange, prisma-

tische, scheef uitdoovende kristallen, smpt. 97½—99½° (gecorr.).

Omkristallisatie van een mengsel 2 + 1 uit water, alcohol of aether geeft de verbinding 1 + 1, smpt. 97½—100° (gecorr.) (ruiten en zuilen uit alcohol, zware, recht uitdoovende zuilen uit aether). Het lost slecht op in chloroform, zoodat de chloroform-aether-methode niet is toegepast.

Bij de verbinding 1 + 1 doet zich het verschijnsel voor, dat de kristallen, die zich in eene smelt gevormd hebben, na eenig bekoelen tot een fijn poeder uiteenvallen of liever gezegd uiteenspringen. Dit onder den microscoop vervolgend, ziet men de scheef uitdoovende naaldjes, die eerst uit de smelt uitkristalliseeren, omslaan in een conglomeraat van anisotrope kristalletjes.

3. Benzoëzuur-Pyramidon, zie fig. 62.

gew. % Pyramidon	mol % Pyramidon	Stolling
0	0	119.7
10.0	5.5	115.0
20.0	11.7	108½
30.0	18.5	98½
40.0	26.0	84
43.5	28.9	75
46.9	31.8	62
50.0	34.6	51.7
53.6	37.9	51.7
56.6	40.8	50.0
60.0	44.2	53.8
62.7	47.0	56.5
65.4	50.5	58.0
67.6	52.4	57.7
70.0	55.2	56
75.1	61.5	68
79.1	66.7	76½
83.3	72.5	83
88.2	79.8	88½
93.7	88.8	95.7
100.0	100.0	102.0

Bij het mengsel met 46.9 % pyramidon bleef de temperatuur bij 51.0° eenigen tijd constant.

De curve wijst eene verbinding 1 + 1 en vermoedelijk eene verbinding 1 + 2 en dan met een overgangspunt bij 52° aan.

De verbinding 1 + 1 kristalliseert uit aether in hooggeel gekleurde kristallen, smpt. 57—60° (gecorr.), terwijl omkristallisatie uit water benzoëzuur geeft.

Omkristallisatie uit verdunden alcohol van een mengsel 1 + 2 levert in hoofdzaak benzoëzuur op.

4. Salicylzuur-Pyramidon, zie fig. 63.

gew. % Pyramidon	mol % Pyramidon	Stolling
0	0	154.7
10.0	6.2	149.2
20.0	13.0	141½
30.0	20.4	115
36.4	25.6	90
40.0	28.3	?
41.0	29.3	lager dan 50°
45.6	33.4	?
52.2	39.5	lager dan 40°
58.7	45.9	46
62.5	49.9	53
62.6	50.0	55
65.9	53.6	61.2
67.1	54.9	63.8
72.3	60.9	71.3
80.0	70.5	80
87.0	80.0	90
93.7	90.0	96.8
100.0	100.0	103.0

Salicylzure pyramidon [1]) zou bereid worden door moleculaire hoeveelheden salicylzuur en pyramidon samen te verhitten en een wit kristallijn lichaam vormen, dat gemakkelijk in alcohol en water oplost, moeilijk in aether. Smpt. 75—81°. (Amer. Pat. 680 278 van 13 Augustus 1901. B. REUTER. Overgedragen op de Farbwerken vorm. MEISTER LUCIUS en BRÜNING HÖCHST a.M.). Ook SCHMIDT geeft eene aequimoleculaire verbinding op, het is mij echter niet gelukt deze aan te toonen of te isoleeren.

De curve toont de verbinding 2 + 3 aan, zij is echter niet volledig. De mengsels met 40—70 % pyramidon kristalliseeren niet of traag. Een samengesmolten mengsel van 1 mol pyramidon + 2 mol salicylzuur wordt bij staan grootendeels kristallijn. Hiermede heb ik bij de bepalingen met 36.4, 40.0 en 45.6 % pyramidon geënt, hetgeen slechts tot resultaat heeft gehad, dat bij de bepaling met 36.4 % pyramidon de temperatuur bij 42° constant blijft, totdat alles vast is geworden, wat o.a. op een eutecticum kan wijzen. Trekt men den tak, waarop het punt 36.4 ligt door tot 42°, dan nadert de samenstelling tot die eener verbinding 2 + 1, Ik vermoed, dat deze inderdaad bestaat, ook in verband met het feit, dat door omkristallisatie uit water of alcohol kristallen van de samenstelling 2 + 1 worden verkregen.

Omkristallisatie van een mengsel 1 + 1 uit water, geeft de verbinding 2 + 1, in zware, scheef afgesneden zuilen met rechte uitdooving. Zij wordt ook verkregen, door een mengsel 2 + 1 uit water om te kristalliseeren, smpt. 40—45°. terwijl ze uit alcohol gewonnen een smeltpunt 42½—47° vertoont.

Wordt het mengsel 1 + 1 uit aether omgekristalliseerd, dan verschijnt er bij bekoeling eene overvloedige hoeveelheid kristallen van de verbinding 2 + 3, smpt. 76—78° (gecorr.)

---

[1]) *Chem. Ztg.* **25**, 750 (1901).

5. Anijszuur-Pyramidon. Zie fig. 64.

gew. % Pyramidon	mol % Pyramidon	Stolling	Eutecticum
0	0	177.8	
40.0	30.5	153	
43.2	33.4	150	
46.7	36.6	142	
51.8	41.4	132	
57.1	46.7	122	75
60.0	49.7	115	
64.8	54.8	102½	77.0
69.2	59.7	90	
72.7	63.7	81	78.8
75.0	66.4		78.8
80.6	73.2	87	
86.2	80.4	89	
92.6	89.2	97	79.5

Alzoo geen verbinding.

HOOFDSTUK IX.

VERBINDINGEN VAN 1-PHENYL-3-METHYL-5-PYRAZOLON.

Hiervan vond ik slechts eene verbinding opgegeven en wel met trinitrobenzol in aequimoleculaire verhouding, robijnroode prisma's uit alcohol, smpt. 92° (gecorr.) (SUDBOROUGH en BEARD [1])).

PATEIN [2]) heeft naar verbindingen met phenolen gezocht, hij nam β naphtol, resorcine, hydrochinon en salicylzuur en vermeldt, dat deze in waterige of aetherische oplossing wel eene oplossende werking op phenylmethylpyrazolon uitoefenen, doch hij slaagde er niet in verbindingen te isoleeren.

---

[1]) SUDBOROUGH en BEARD, *Journ. Chem. Soc.* **97**, 773—98 (1910); *Chem. Centralbl.* 1910 I. 2080.

[2]) PATEIN, *Bull. soc. chim.* [3] **17**, 314 (1897).

1. Pyrocatechine-Phenylmethylpyrazolon, zie fig. 65.

gew. % Phen. meth. pyrazolon	mol % Phen. meth. pyrazolon	Stolling	Eutecticum
0	0	102.0	
10.0	6.6	98.0	
20.0	13.6	91.0	
30.0	21.3	83	68.5
38.5	28.4	70	68.5
42.0	31.4	68.8	
44.2	33.4	68.9	
50.0	38.7	65.9	
55.2	43.8	61.0	
57.7	46.3	58.0	
60.0	48.7	53.8	
60.0	48.7	55.0	
60.2	48.9	54.1	
61.3	50.0	53.0	
62.5	51.3	± 50	
63.9	52.8	± 49	
65.5	54.6	± 60	
67.7	57.0	68	
72.3	62.3	86	
76.0	66.7	92½	
80.0	71.7	98	
88.2	82.5	104½	
93.7	90.4	114½	
100.0	100.0	121.0	

De phenylmethylpyrazolon is bereid door condensatie van acetylazijnester met phenylhydrazine en omkristallisatie uit water smpt. 128° (gecorr.).

Het optreden eener verbinding 2 + 1 [1]) blijkt duidelijk. De curve is niet geheel voltooid. Dit zou kunnen komen, doordat eene verbinding 1 + 1 niet uitkristalliseert. Zij ligt bij 61.3 % phenylmethylpyrazolon. Bij de punten met 44.2—61.3 % phenylmethylpyrazolon vindt eene overvloedige kristallisatie der verbinding 2 + 1 plaats, zoodat de temperatuur bij al deze punten een tijdlang constant blijft. Bij meer phenylmethylpyrazolon (62.5 en 63.9 %) is het opeens geheel anders gesteld. Het beginstolpunt laat zich niet meer nauwkeurig bepalen, er kristalliseert slechts weinig uit, wat doet denken aan eene onderkoelde smelt; deze overgang is eenige keeren geconstateerd. Met zekerheid valt echter niets te zeggen.

Een samengesmolten mengsel 2 + 1 geeft bij de chloroform-aether-methode mooie kristalletjes, het blijkt echter phenylmethylpyrazolon zelf te zijn.

Een dergelijk mengsel 1 + 1 geeft bij omkristallisatie uit aether eveneens fraaie kristallen, doch ook hier bestaan ze uit phenylmethylpyrazolon.

---

[1]) In deze en in de volgende is phenylmethylpyrazolon achteraan geplaatst.

2. Hydrochinon-Phenylmethylpyrazolon, zie fig. 66.

gew. % Phen. meth. pyrazolon	mol % Phen. meth. pyrazolon	Stolling	Eutecticum
0	0	168.0	
10.0	6.6	164.0	
20.0	13.6	157.0	
30.0	21.3	149	
38.6	28.5	137	
42.9	32.3	132	
46.2	35.4	125	
50.0	38.7	118	91½
54.5	43.1	108	93.0
56.6	45.2	105	95.0
59.3	48.0	96	94.0
60.0	48.7		94.5
61.1	49.8		95.0
61.2	49.9	96.5	
63.1	52.0	96	
65.1	54.2	95	
65.9	55.0	95½	
67.3	56.6	93.0	
69.6	58.8	90.0	
72.1	62.1	87.8	
72.3	62.3	89.8	
76.0	66.7	85.8	
76.0	66.7	87.1	
80.0	71.7	84.8	
88.2	82.5	101.3	85
93.7	90.4	112.0	
100.0	100.0	121.0	

De curve wijst de verbindingen 1 + 1 en 2 + 1 aan.

3. Salicylzuur-Phenylmethylpyrazolon, zie fig. 67.

gew. % Phen. meth. pyrazolon	mol % Phen. meth. pyrazolon	Stolling
0	0	155.0
10.0	8.1	150.0
20.0	16.5	144.0
28.6	24.1	138.0
33.7	28.7	135
40.0	34.6	128½
44.8	39.2	120
50.0	44.2	109
52.3	46.5	105
55.8	50.0	93
59.8	54.1	81
61.4	55.8	58
70.0	64.9	70
80.0	76.0	102
90.0	87.7	111.2
100.0	100.0	121.0

Ook hier is eene verbinding niet uitgesloten, aangezien de curve niet volledig is.

Het aequimoleculaire mengsel zet bij 93° kristallen af, wordt dan bij verder afkoelen hoe langer hoe taaier en is eerst na eenige dagen geheel vast. De kans bestond, dat zich hierbij entmateriaal had gevormd, er werd opgewarmd en weer afgekoeld, echter zonder resultaat, doch het blijft mogelijk, dat de smelt wegens hare groote viscositeit niet kristalliseert, al zijn de juiste kristallen aanwezig. Het smeltpunt van het later weer vastgeworden mengsel bedraagt 70—90°, dus een traject, hetgeen niet op eene verbinding wijst.

HOOFDSTUK X.

EIGENSCHAPPEN.

De verbindingen geven in het algemeen de reacties der componenten. Sommige combinaties met zuren vertoonen reeds met natriumnitriet de isonitrosoreactie van antipyrine; toevoeging van azijnzuur is dan overbodig.

Eene uitzondering schijnt de reactie van resorcine met basisch loodacetaat te vormen, er ontstaat bij de antipyrineverbinding (resopyrine) volgens ROUX [1]) geen praecipitaat. Er bleek mij, dat zulks inderdaad het geval is. Ik ging nu ook het gedrag der overeenkomstige verbindingen van pyrocatechine en pyrogallol na en dan blijkt, dat pyrocatechine en de antipyrineverbinding er van, beide een dik wit neerslag geven met basisch loodacetaat, voorts, dat pyrogallol een lichtbruin, doch de antipyrineverbinding een wit neerslag geeft.

De binding is niet van zeer stevigen aard. Dit volgt reeds uit het feit, dat combinaties als van antipyrine met benzoëzuur en de nitrobenzoëzuren zich als eenbasische zuren laten titreeren.

Omtrent de mate van dissociatie in waterige oplossing, geeft dit geen inzicht.

Colorimetrische proeven met indicatoren toonen aan, dat de dissociatie niet volledig is.

Aan eene salicylzuuroplossing werden eenige druppels tropeoline, (omslaginterval bij een H. ionen exponent 1.4—2.6) toegevoegd, zij vertoonde de tusschentint van den indicator. Bij de eene helft van de oplossing werd wat vast antipyrine gevoegd, de kleur bleek hierdoor naar den alkalischen kant te verschuiven. Evenzoo bij proeven met hydrochinon op methylrood (omslaginterval bij eenen H. ionen exponent 4.2—6.3).

[1]) ROUX, *Journ. pharm. chim.* 23, 282 (1891).

Voorts werd het geleidingsvermogen eener salicylzuuroplossing bepaald en ook na toevoeging van antipyrine.

De salicylzuuroplossing was 0.01 N, de antipyrine werd in den vorm van een zeer sterke oplossing toegevoegd, de volumeverandering, die hiervan een gevolg was, werd bij de berekening verwaarloosd.

De hoeveelheid antipyrine werd uitgedrukt als aantal moleculen per 1 molecuul salicylzuur. De temperatuur was $18^1/_2°$.

Mol antipyrine	Weerstand in Ohm.	Aequivalent geleidingsvermogen salicylzuur zie fig. 68
0	350	91.4
$^1/_8$	352.5	90.8
$^1/_4$	357	89.6
$^1/_2$	368.5	86.8
$^3/_4$	379	84.4
1	388	82.5
$1^1/_2$	404.5	79.1
2	420	76.2
3	451.5	70.9
4	476	67.2

Evenzoo werd gehandeld bij monochloorazijnzuur, de oplossing van dit zuur was 0.04 N.

Mol antipyrine	Weerstand in Ohm.	Aequivalent geleidingsvermogen monochloorazijnzuur zie fig. 60.
0	125.4	63.8
1/8	131.3	60.9
1/4	136.6	58.6
1/2	145.6	54.9
3/4	154.6	51.7
1	162.4	49.2
1 1/4	169.3	47.2
1 1/2	175.7	45.5
2	187.5	42.7
2 1/2	197	40.6
3	207	38.6
4	223	35.9

Antipyrine-oplossing zelf (± 1 %) geleidde practisch niet.

Uit deze cijfers blijkt dus, beter dan uit de proeven met indicatoren, dat in waterige oplossing uit salicylzuur, resp. monochloorazijnzuur met antipyrine eene verbinding ontstaat, doch zoo onvolkomen of m. a. w. zoo sterk hydrolytisch gesplitst, dat in de waterige oplossing voor het allergrootste gedeelte de vrije componenten nog aanwezig zijn.

Het eerste feit blijkt uit de daling van de curve, die het aequivalent-geleidingsvermogen voorstelt: ontstond er geen verbinding in de waterige oplossing dan zou deze curve horizontaal loopen.

Het tweede feit blijkt uit het ontbreken van een knik in deze curve, welke anders bij 1 mol antipyrine op 1 mol salicylzuur te verwachten ware. Door de toevoeging van 1 mol antipyrine daalt trouwens het aeq. geleidingsvermogen van salicylzuur slechts tot ongeveer 3/4, zoodat aangenomen mag worden, dat in deze oplossing slechts ongeveer 1/4 van de verbinding gevormd en 3/4 gedissocieerd aanwezig is.

HOOFDSTUK XI.

Regelmaat en Constitutie.

Uit het voorafgaande blijkt, dat geen additievermogen ten opzichte van antipyrine is geconstateerd bij twee aromatische koolwaterstoffen (naphtaline en chryseen) en eene onverzadigde koolwaterstof (dibiphenyleenaethyleen).

Evenmin bij een eenwaardigen aliphatischen alcohol (cetylalcohol) een meerwaardigen alipatischen alcohol (manniet), een terpeenalcohol (menthol) en een aromatischen alcohol (benzylalcohol).

Wel treedt het op bij phenolen. Phenol zelf, voorts o. kresol, m. en p. nitrophenol en pikrinezuur geven ééne verbinding en wel in aequimoleculaire verhouding; o. nitrophenol geeft er geen, waarschijnlijk tengevolge van de orthostandige nitrogroep. Bij α. naphtol, pyrocatechine, resorcine, hydrochinon en pyrogallol treft men meerdere verbindingen aan. Wat m. en p. kresol, thymol, saligenine, β. naphtol, guajacol en eugenol opleveren, is niet uitgemaakt. De beide laatste bezitten eene phenolgroep, die veraetherd is. Nu geeft benzoëzuur wel eene verbinding, eveneens p. oxybenzoëzuur, vervangt men hierin echter de phenolgroep door OCH_3 dan ontstaat anijszuur, waarin dus nog eene vrije carboxylgroep voorkomt, dit geeft echter geen verbinding. In overeenstemming hiermee zou men bij guajacol en eugenol evenmin verbindingen verwachten.

Wat de aldehyden betreft, noch bij benzaldehyde en kaneelaldehyde, noch bij o. en p. nitrobenzaldehyde kon eene moleculairverbinding met antipyrine worden aangetoond. Anders is het gesteld, wanneer halogeen in het aldehyde treedt, zooals bij chloralhydraat en butylchloralhydraat het geval is, deze geven wel

verbindingen. Beide bevatten 3 chlooratomen, of minder al voldoende zijn, zou nog uitgemaakt kunnen worden.

Van de ketonen geeft kamfer geen moleculairverbinding, evenmin de aromatische stoffen acetophenon en anthrachinon, deze vertoonen echter meer een aliphatisch dan een aromatisch ketonkarakter. Of chinon, dat meer een aromatisch keton is, eene verbinding geeft, is twijfelachtig.

Bij de aliphatische zuren palmitinezuur en barnsteenzuur (tweebasisch zuur) is geen verbinding opgetreden. In overeenstemming met wat de aldehyden vertoonden, geeft trichloorazijnzuur er wel eene, zoo ook monochloorazijnzuur. Ook is invoering van de OH-groep bij de aliphatische zuren van invloed, bij oxyisoboterzuur is eene verbinding geconstateerd, vele andere glycolzuren zouden volgens opgave in de literatuur eveneens verbindingen geven. Dioxystearinezuur vertoont er geen, hier zijn de beide hydroxylgroepen op eenen grooten afstand van de carboxylgroep verwijderd, wat misschien de reden is van dit afwijkend gedrag.

Voorts geeft kamferzuur eene, misschien ook meerdere verbindingen.

Verbindingen in aequimoleculaire verhouding treden op bij de aromatische zuren, benzoëzuur, o. m. en p. nitrobenzoëzuur, eveneens bij salicylzuur en p. oxybenzoëzuur, deze beide laatste bezitten bovendien eene phenolgroep. P. oxybenzoëzuur geeft ook nog eene verbinding, bestaande uit 2 mol antipyrine en 1 mol p. oxybenzoëzuur.

Ook tegenover aspirine vertoont antipyrine addeerend vermogen, hoewel het eene veraetherde phenolgroep draagt. De esters salol, betol, salacetol en p. oxybenzoëzure-aethylester, die alle eene vrije phenolgroep bezitten, geven geen verbinding, evenmin anijszuur, dat eene vrije carboxylgroep, doch eene veraetherde phenolgroep draagt.

Tenslotte geven formanilide, acetanilide en veronal geen verbinding, trinitrobenzol en saccharine wel. Alzoo blijkt, dat diegene der onderzochte stoffen verbindingen opleveren, welke:

1. phenolen zijn;

2. aldehydgroep gecombineerd met 3 chlooratomen bezitten;
3. aliphatische carboxylgroep met 1 chlooratoom of naburige hydroxylgroep bevatten, voorts kamferzuur;
4. aromatische zuren zijn.

Eene uitzondering op 1) vormen de phenolen met een veresterde carboxylgroep en op 4) de zuren met eene veraetherde phenolgroep.

Breidt men het aantal stoffen uit, allicht dat men dan nog weer tot andere conclusies komt. Zoo onderzochten EINHORN en RUPPERT [1]) bij de esters ook amidoverbindingen. Zij geven op, dat volgens PATEIN en DUFAU, [2]) antipyrine zich niet met salicylzure esters verbindt en volgens hunne eigen onderzoekingen ook niet met m. en p. oxybenzoëzure esters, echter wel met bepaalde amidooxybenzoëzure esters, zooals p. amido m. oxybenzoëzuremethylester (= orthoform) en m. amido p. oxybenzoëzuremethylester (= orthoform-neu), terwijl bij de amidobenzoëzure esters (ze namen die van anthranilzuur en van p. amidobenzoëzuur) evenals bij de p. amidosalicylzure esters deze eigenschap ontbreekt.

Speciaal de aliphatische zuren zouden nog nader onderzocht dienen te worden. Het ontbreken van eene barnsteenzuurverbinding is niet geheel zeker, wel dat van eene palmitinezuurverbinding. Dit laatste zou echter misschien toegeschreven kunnen worden aan het groote molecule dezer stof, om welke reden dioxystearinezuur dan ook geen verbinding zou geven. De redeneering over naburige of verafstaande OH-groep bij de oxyzuren, zie pag. 99, zou dan vervallen.

Het feit, dat salicylzuur met antipyrine eene verbinding vormt, wordt uitsluitend toegeschreven aan het voorhanden zijn van de phenolgroep in dit lichaam, terwijl de carboxylgroep van geen invloed zou wezen. Volgens EINHORN en RUPPERT [1]) houden PATEIN en DUFAU [3]), SCHUYTEN [4]) en BOURGEOIS [5]) dit voor waarschijnlijk.

---

[1]) EINHORN en RUPPERT, *Lieb. Ann.* **325**, 305—339 (1902).
[2]) PATEIN en DUFAU. *Bull. soc. chim.* [3] **15**, 609, 807 (1896); *Compt. rend.* **121**, 532.
[3]) PATEIN en DUFAU, *Bull. soc. chim.* [3] **15**, 847 (1896).
[4]) SCHUYTEN, *Bull. Acad. roy. Belg.* **36**, 172 (1898), **37**, 126 (1899).
[5]) BOURGEOIS, *Rec. trav. chim.* **18**, 451.

Op grond waarvan komen ze tot deze conclusie?

Volgens PATEIN en DUFAU geven alle drie de oxybenzoëzuren slechts ééne verbinding met antipyrine en wel in aequimoleculaire verhouding. Zij zagen voorts natriumsalicylaat (dus OHgroep vrij) en antipyrine bij samenvrijven met elkaar vervloeien, waaruit zij besloten, dat deze twee stoffen eene verbinding geven, die weinig stabiel is, omdat chloroform haar reeds in hare componenten scheidt. Het feit, dat twee vaste stoffen een vloeibaar mengsel geven, wijst er echter alleen op, dat zij elkaars smelpunt, of dat eener eventueele verbinding zoodanig verlagen, dat dit beneden kamertemperatuur komt te liggen, het is dus een zuiver physisch verschijnsel en het geeft geen recht om aan een chemisme te denken.

Bij anijszuur, waar de OH-groep bezet is, doch dat eene vrije carboxylgroep draagt, vonden ze geen verbinding, terwijl saligenine, dat zich van salicylzuur onderscheidt, doordat naast de OH-groep zich niet eene COOH-, doch eene CH_2 OH-groep bevindt, wel eene verbinding zou opleveren, zie echter pag. 25.

Dat methylsalicylaat, dat toch eene vrije phenolgroep draagt, er weer niet eene geeft, zooals zij zelf hebben gevonden, negeeren ze.

De onderzoekingen van SCHUYTEN toonen aan, dat antipyrine zich niet met benzoëzuur verbindt, noch met benzoaten, echter wel met een groot aantal salicylzure zouten.

BOURGEOIS beroept zich op hetgeen PATEIN en DUFAU en SCHUYTEN hebben gevonden.

Wat blijkt nu echter uit de stolpuntslijnen?

Dat p. oxybenzoëzuur ook eene verbinding met 2 mol antipyrine geeft en aangezien bij éénwaardige phenolen en éénbasische zuren tot nu toe slechts aequimoleculaire verbindingen zijn geconstateerd, (α naphtol vormt eene uitzondering, dat geeft ook eene verbinding met 2 mol antipyrine) ligt het voor de hand, om zich voor te stellen, dat èn OH-groep èn COOH-groep hierbij in het spel zijn, ook in verband met het feit, dat benzoëzuur met enkel eene COOH-groep wel degelijk eene verbinding blijkt te geven.

Bij salicylzuur toont de stolpuntenlijn er slechts eene aan, de aequimoleculaire.

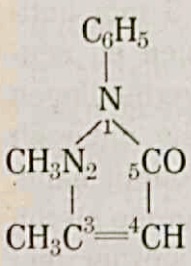
Acetylsalicylzuur (= aspirine), dus salicylzuur, waarvan de OH-groep bezet is, doch de carboxylgroep vrij, geeft eveneens eene verbinding, waaruit men zou kunnen afleiden, dat het juist het aanwezig zijn der carboxylgroep van het salicylzuur is, ten gevolge waarvan de verbinding tot stand komt. Als reden, dat dit laatste juist is, zou men ook kunnen aanvoeren, dat de salicylzure esters, salol, betol en salacetol met vrije OH-groep geen verbindingen opleveren, echter dient men te bedenken, dat esters in het algemeen geen verbindingen geven, zoodat dit argument vervalt. Afgezien nog van het feit, dat het ontbreken van een maximum in de lijn feitelijk niet voldoende is, om te bewijzen, dat de componenten geen verbinding vormen, omdat er bij eene temperatuur lager dan die der stolpunten wel eene zou kunnen bestaan. Waar bij deze organische stoffen het temperatuurtraject, waar zulks mogelijk is, echter slechts klein is, werd hiermede in geen der gevallen rekening gehouden.

De feiten wijzen er dus op, dat antipyrinesalicylaat zeker wel eene verbinding is en dat er tegen den naam geen bezwaar bestaat.

Men kan zich nu verder afvragen, hoe of die verbindingen met antipyrine eigenlijk wel in elkaar zitten.

Men doet misschien het best met ze eenvoudig te vergelijken met zouthydraten, waarbij de eene component in dikwijls zoo vele en schijnbaar willekeurige verhoudingen het neutrale lichaam water addeert.

Niemand stelt hiervoor structuurformules op.



Antipyrine of 1 phenyl 2. 3. dimethylpyrazolon is eene neutrale stof, waarin 2 tertiair gebonden stikstof-atomen voorkomen, wanneer men er de door KNORR opgestelde, nevenstaande formule aan geeft.

BÉHAL en CHOAY [1]) nemen aan, dat bij de verbinding van 1 mol antipyrine + 1 mol chloral-

---

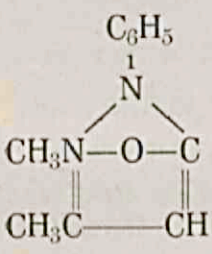
1) BÉHAL en CHOAY, *Ann. chim. phys.* [6] **27**, 330 (1892).

hydraat, dit laatste zich aan het stikstofatoom 2 van de antipyrine vasthecht, dat hierbij van 3-waardig 5-waardig wordt.

PATEIN [1]) neemt hetzelfde aan voor de verbindingen met phenolen, waarbij de phenol zich zou splitsen in waterstof, afkomstig van OH en de rest van het molecuul. Want het stikstofatoom 2 is het meest electropositief, daar het eene methylgroep draagt en verder van de ketongroep verwijderd is, dan het stikstofatoom 1.

Hij heeft dit ook experimenteel trachten aan te toonen, door te onderzoeken, hoe of 1. phenyl. 3. methylpyrazolon, waarin N 1 identiek is met dat van antipyrine, doch het N. atoom 2 anders gebonden is als in antipyrine, zich ten opzichte van phenolen gedraagt.

Hij verkreeg tot resultaat, dat met β naphtol, resorcine, hydrochinon en salicylzuur geen verbindingen ontstaan en besluit hieruit, dat het N. atoom 2 der antipyrine de verbinding tot stand brengt en voorts, dat het bestaan dezer verbindingen niet in overeenstemming is met eene voorstelling van E. VAN MEYER [2]), volgens welke antipyrine zou kunnen worden beschouwd als eene betaïne van de constitutie:



Dit laatste zou, dunkt me, toch wel mogelijk zijn, wanneer men de betaïne vorm en die van KNORR als desmotroop beschouwt.

Wat de verbinding van 1 mol antipyrine met 2 mol chloralhydraat betreft, meenen BÉHAL en CHOAY, dat ook het N. atoom 1 in het spel treedt.

Ook SCHUYTEN [3]) heeft, hoewel hij zegt, dat vereeniging met het gephenyleerde N. atoom onwaarschijnlijk is, toch bij Cu $(C_6H_4\,OHCO_2)_2$ $C_{11}H_{12}N_2O$ en de overeenkomstige loodverbinding, die op 1 mol antipyrine 2 salicylzuurresten bevatten, het voorbeeld van BÉHAL en CHOAY gevolgd.

BOURGEOIS [4]) is tegen deze opvatting van SCHUYTEN te velde

---

[1]) PATEIN. *Bull. soc. chim.* [3] **17**, 314 (1897); *Compt. rend.* **124**, 233—35.
[2]) E. VAN MEYER, Journ. f. prakt. Chem. **54**, 177.
[3]) SCHUYTEN, *Bull. Acad. roy. Belg.* [3] **37**, 126 (1899).
[4]) BOURGEOIS, *Rec. trav. chim.* **18**, 451 (1899).

getrokken en meent, dat bij deze zouten de aanhechting van één molocuul antipyrine oorzaak is, dat het combineerend vermogen der tweede phenolgroep zoodanig is verzwakt of opgeheven, dat het geen additieverbindingen meer vermag te vormen.

Noch PATEIN, noch BOURGEOIS gewagen van het feit, dat antipyrine zich met 2 mol chloralhydraat verbindt.

De stolpuntenlijnen hebben ook bij pyrocatechine eene dergelijke verbinding aangetoond, voorts bij hydrochinon een lichaam bestaande uit 2 mol antipyrine + 3 mol hydrochinon.

Verder is gebleken, dat 1. phenyl. 3. methylpyrazolon met pyrocatechine en hydrochinon verbindingen vormt, wat de redeneering van PATEIN geheel te niet doet. Echter laat ik het aan een meer bevoegden geest over, om hieruit verdere conclusies te trekken.

INHOUD.

	Opgegeven in de literatuur	Gevonden	Figuur	Bladz.
INLEIDING.				1
HOOFDSTUK I.				
METHODEN VAN WERKEN.				3
VERBINDINGEN VAN ANTIPYRINE [1]).				
HOOFDSTUK II.				
KOOLWATERSTOFFEN.				6
a. Verzadigde koolwaterstoffen				6
1. *Naphtaline*		geen	1	6
2. *Chryseen*		geen	2	7
b. Onverzadigde koolwaterstoffen				7
1. *Dibiphenyleenaethyleen*		geen	3	7
HOOFDSTUK III.				
ALCOHOLEN.				9
a. Aliphatische alcoholen				9
1. *Cetylalcohol*		geen	4	9
2. *Manniet*		geen	5	10
b. Terpeenalcoholen				11
1. *Menthol*		geen	6	11
c. Aromatische alcoholen				12
1. *Benzylalcohol*		geen	7	12
HOOFDSTUK IV.				
PHENOLEN.				13
a. Eenwaardige phenolen				13

[1]) Bij de notatie der verbindingen in de 2e en 3de kolom, staat steeds antipyrine, pyramidon of phenylmethylpyrazolon achteraan.

	Opgegeven in de literatuur	Gevonden	Figuur	Biadz.
1. *Phenol.*	verbinding	1 + 1	8	13
2. *o. Kresol*	1 + 1	1 + 1	9	15
3. *m. Kresol*	1 + 1	geen, maar mogelijk	10	16
4. *p. Kresol*	1 + 1	geen, maar mogelijk	11	17
5. *o. Nitrophenol*		geen	12	19
6. *m. Nitrophenol*		1 + 1	13	20
7. *p. Nitrophenol*		1 + 1	14	21
8. *Pikrinezuur*	1 + 1	1 + 1	15	22
9. *Thymol*		geen	16	23
10. *Salicylalcohol*	1 + 1	geen, maar mogelijk	17	24
11. *α. Napthol*		1 + 1, 1 + 2	18	25
12. *β. Napthol*	1 + 1	geen, maar mogelijk	19	27
b. Meerwaardige phenolen				29
1. *Pyrocatechine*	1 + 2	2 + 1, 1 + 1, 1 + 2	20	29
2. *Resorcine*	1 + 1	1 + 1, 1 + 2	21	31
3. *Hydrochinon*	1 + 2	3 + 2, 1 + 2	22	33
4. *Pyrogallol*	1 + 1	1 + 1, 1 + 2	23	35
5. *Phloroglucine*	1 + 1			37
6. *Orcine*	1 + 1			37
7. *Styphninezuur*	1 + 1			37
c. Phenolen met veraetherde hydroxylgroepen.				38
1. *Guajacol*	1 + 1	geen, maar mogelijk	24	38
2. *Veratrol*	geen			39
3. *Eugenol*		geen	25	39
HOOFDSTUK V.				
ALDEHYDEN EN KETONEN.				40
a. Aldehyden				40
1. *Benzaldehyde*		geen	26	40
2. *o. Nitrobenzaldehyde*		geen	27	41
3. *p. Nitrobenzaldehyde*		geen	28	42
4. *Kaneelaldehyde*		geen	29	43
5. *Chloralhydraat*	2 + 1, 1 + 1	2 + 1, 1 + 1	30	44
6. *Butylchloralhydraat*		mogelijk 2 + 1, zeker 1 + 1	31	47
b. Ketonen				49
1. *Kamfer*		geen	32	49
2. *Acetophenon*		geen	33	50

	Opgegeven in de literatuur	Gevonden	Figuur	Bladz.
3. *Anthrachinon*		geen	34	50
4. *Chinon*		geen, maar mogelijk	35	51
HOOFDSTUK VI.				
ZUREN EN ESTERS.				52
a. Aliphatische zuren				52
1. *Palmitinezuur*		geen	36	52
2. *Barnsteenzuur*		geen	37	53
3. *Kamferzuur*	1 + 1, 1 + 2	mogelijk 1 + 1, zeker 1 + 2	38	55
4. *d. Kamfersulfonzuur*	1 + 1			56
5. *Trichloorazijnzuur*	1 + 1	1 + 1		57
6. *Monochloorazijnzuur*		1 + 1	39	58
7. *Glycolzuren*				58
Dimethylglycolzuur	1 + 1	1 + 1	40	59
Diaethylglycolzuur	verbinding			59
Methylaethylglycolzuur	verbinding			59
Methylisopropylglycolzuur	verbinding			59
Monoisopropylglycolzuur	verbinding			59
8. *Dioxystearinezuur*		geen	41	60
b. Aromatische zuren en esters				61
1. *Benzoëzuur*	geen, wel verb.	1 + 1	42	61
2. *o. Nitrobenzoëzuur*		1 + 1	43	62
3. *m. Nitrobenzoëzuur*		1 + 1	44	63
4. *p. Nitrobenzoëzuur*		1 + 1	45	64
5. *Salicylzuur*	1 + 1	1 + 1	46	65
6. *m. Oxybenzoëzuur*	1 + 1	mogelijke verbindingen	47	66
7. *p. Oxybenzoëzuur*	1 + 1	2 + 1, mogelijk 1 + 1	48	67
8. *Resorcylzuur*	1 + 2			68
9. *Galluszuur*	geen			68
10. *Tannine*	1 + 1			69
11. *Acetylsalicylzuur*	1 + 1	1 + 1	49	70
12. *Salicylazijnzuur*	1 + 1			70
13. *Anijszuur*	geen	geen	50	71
14. *Methylsalicylaat*	geen			71
15. *Salol*	geen, wel. verb.	geen	51	72
16. *Betol*		geen	52	73
17. *Salacetol*		geen	53	74

	Opgegeven in de literatuur	Gevonden	Figuur	Bladz.
18. *p. Oxybenzozure-aethyl-ester*		geen	54	75
				75
19. *Orthoform*	1 + 1			75
Orthoform neu	1 + 1			76
Orthoform + salicylzuur	verbinding			
Orthoform neu + salicyl-zuur	verbinding			76
HOOFDSTUK VII.				
REST.				77
1. *Acetanilide*	1 + 2, 1 + 1, geen	geen	55	77
2. *Formanilide*		geen	56	79
3. *Saccharine*	1 + 1	1 + 1	57	80
4. *o. en p. Toluolsulfamide*	1 + 1			80
5. *Trinitrobenzol*		1 + 1, 1 + 2	58	81
6. *Veronal*		geen	59	82
HOOFDSTUK VIII.				
VERBINDINGEN VAN PYRAMIDON.				83
Pyrocatechine		2 + 1, 1 + 1	60	84
Hydrochinon		2 + 1? 1 + 1, 1 + 2	61	85
Styphninezuur	verbinding			83
Butylchloralhydraat	verbinding			83
Citroenzuur	1 + 2			83
Kamferzuur	2 verbindingen			83
Benzoëzuur		2 + 1? 1 + 1	62	86
Salicylzuur	1 + 1	2 + 1, 2 + 3	63	83, 87
Acetylsalicylzuur	verbinding			83
Anijszuur		geen	64	89
Orthoform	verbinding			83
Orthoform neu	verbinding			83
HOOFDSTUK IX.				
VERBINDINGEN VAN 1-PHENYL-3-METHYL-5-PYRAZOLON.				90
β Napthol	geen			90

	Opgegeven in de literatuur	Gevonden	Figuur	Bladz.
Pyrocatechine		2 + 1	65	90
Resorcine	geen			90
Hydrochinon	geen	1 + 1, 1 + 2	66	90, 93
Salicylzuur	geen		67	90, 94
Trinitrobenzol	1 + 1			90
HOOFDSTUK X.				95
EIGENSCHAPPEN.				
HOOFDSTUK XI.				98
REGELMAAT EN CONSTITUTIE.				105
Inhoud				

STELLINGEN

I

De gevonden waarden voor de oplosbaarheid van antipyrine in o. en m. kresol maken de proeven van PATEIN en DUFAU, op grond waarvan zij aequimoleculaire verbindingen van antipyrine met deze beide phenolen trachten aan te toonen, waardeloos.

II

De eigenschappen van cyclo-octatetraeen spreken niet voor eene benzolformule met alterneerende enkel- en dubbelbinding.
R. WILSTÄTTER en E. WASER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 44, 3423 (1911).

III

Uitdrukkingen als „aromatische", „scherpe", „bijtende", „brandende", „verwarmende", „verkoelende", „samentrekkende", „slijmerige" smaak, zijn onjuist.

IV

Het is niet geoorloofd, aan het overgangspunt van een zouthydraat, den naam „smeltpunt" te geven.

V

Ten onrechte trekken TRÖNDLE en LEPESCHKIN uit hunne bepalingen van de isotonische coëfficiënten, conclusies omtrent de permeabiliteit van het protoplasma.

VI

Hoewel ST. MEYER en E. v. SCHWEIDLER meenden, dat de nog onbekende moederstof van actinium wel niet in de 5de groep van elementen van het periodieke systeem gezocht zou moeten worden, hebben HAHN en MEITNER deze stof, welke zij protactinium noemen, toch in deze groep gevonden.

HAHN en MEITNER, Physik. Zeitschr. **19**, 208 (1918).

VII

Dat glycerine-aldehyde en dioxyaceton tusschenproducten zijn bij de vorming van melkzuur uit koolhydraat in het dierlijk organisme, zooals EMBDEN en zijne leerlingen veronderstellen, is niet bewezen.

Biochem. Zeitschr. **45**, 1—206 (1912).

VIII

Het feit, dat Arabische gom de chemische werking van zouten op elkaar belet, kan worden verklaard door de vorming van complexe ionen.

IX

In de plantenphysiologie wordt bij de photosynthese de energie, noodig voor de vorming der nieuwe stof, geleverd door het licht, terwijl bij prikkelwerkingen die door het licht veroorzaakt worden, deze energie reeds voorhanden is.

X

De opvatting van TSCHIRCH, dat de synthese van hars in de membraan der secerneerende cel zelf plaats vindt, is onjuist.

XI

De vier wijzen, op grond van welke, naar KNORR aanneemt, antipyrine volgens de door hem aangegeven formule kan reageeren, verklaren nog niet alle reacties van antipyrine.

KNORR, Lieb. ann. **293**, 1—70 (1896).

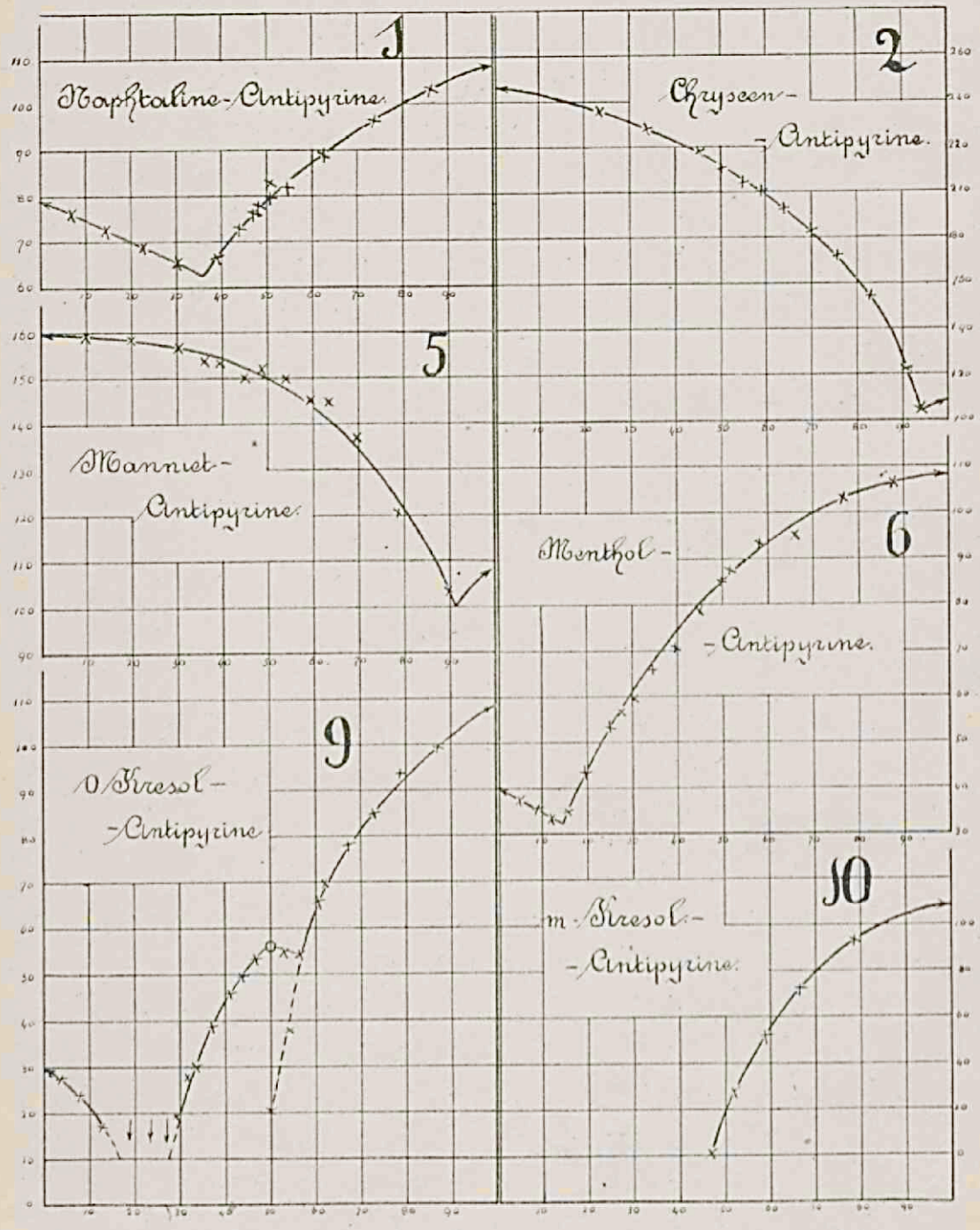
XII

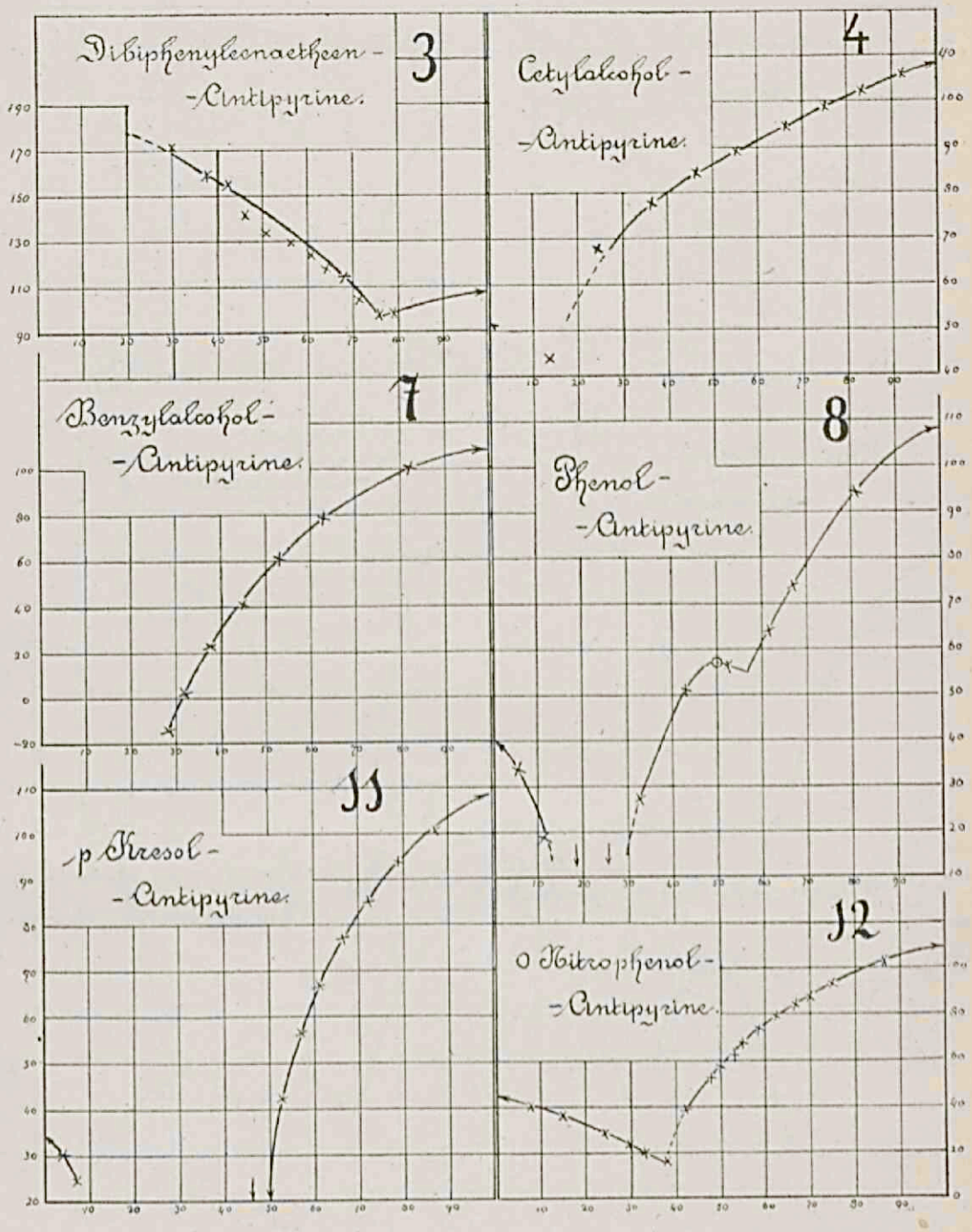
De autoreductie van rietsuiker bestaat niet.

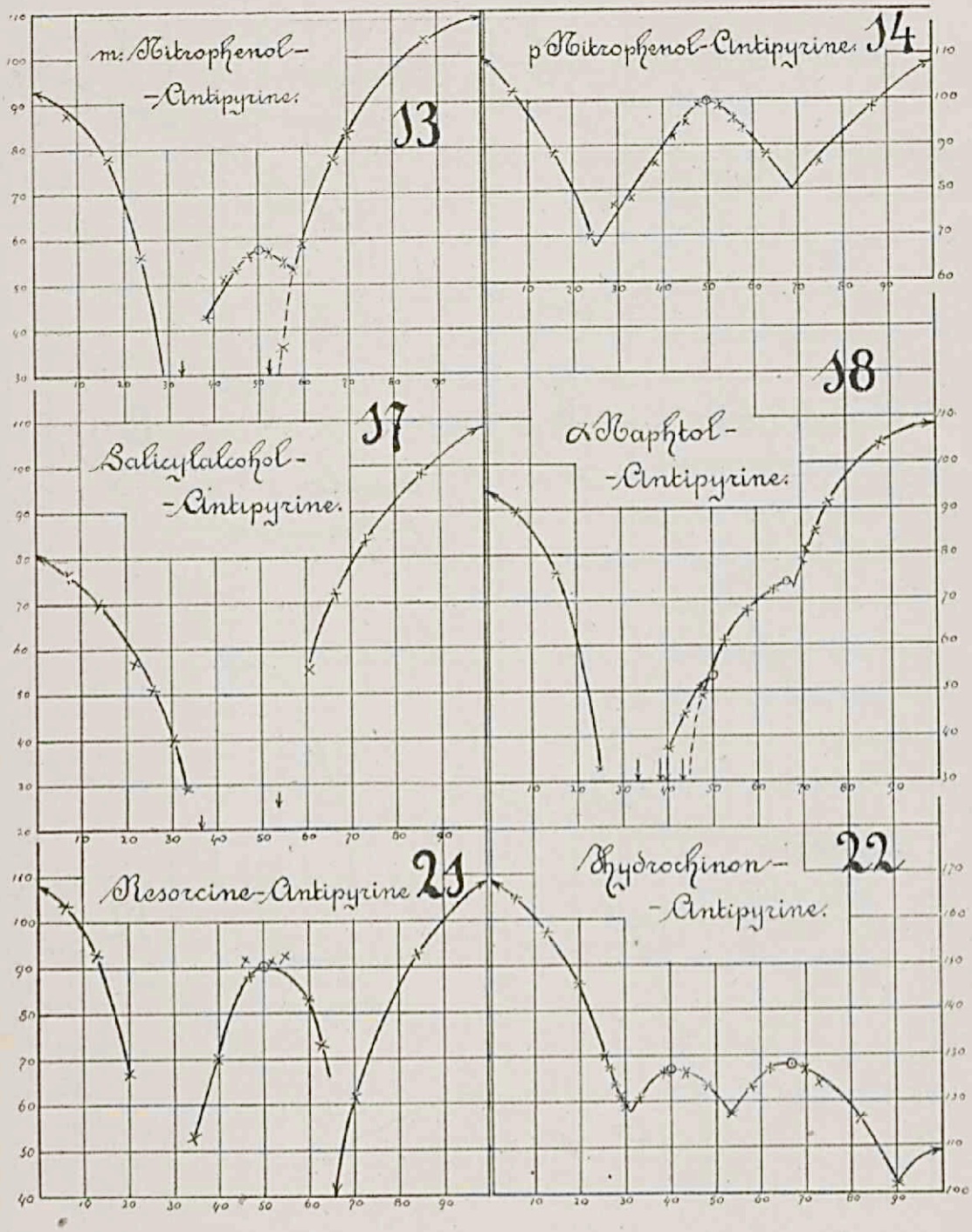
BRUHNS, Zeitschr. f. anal. Chem. **38**, 73—96 (1899).

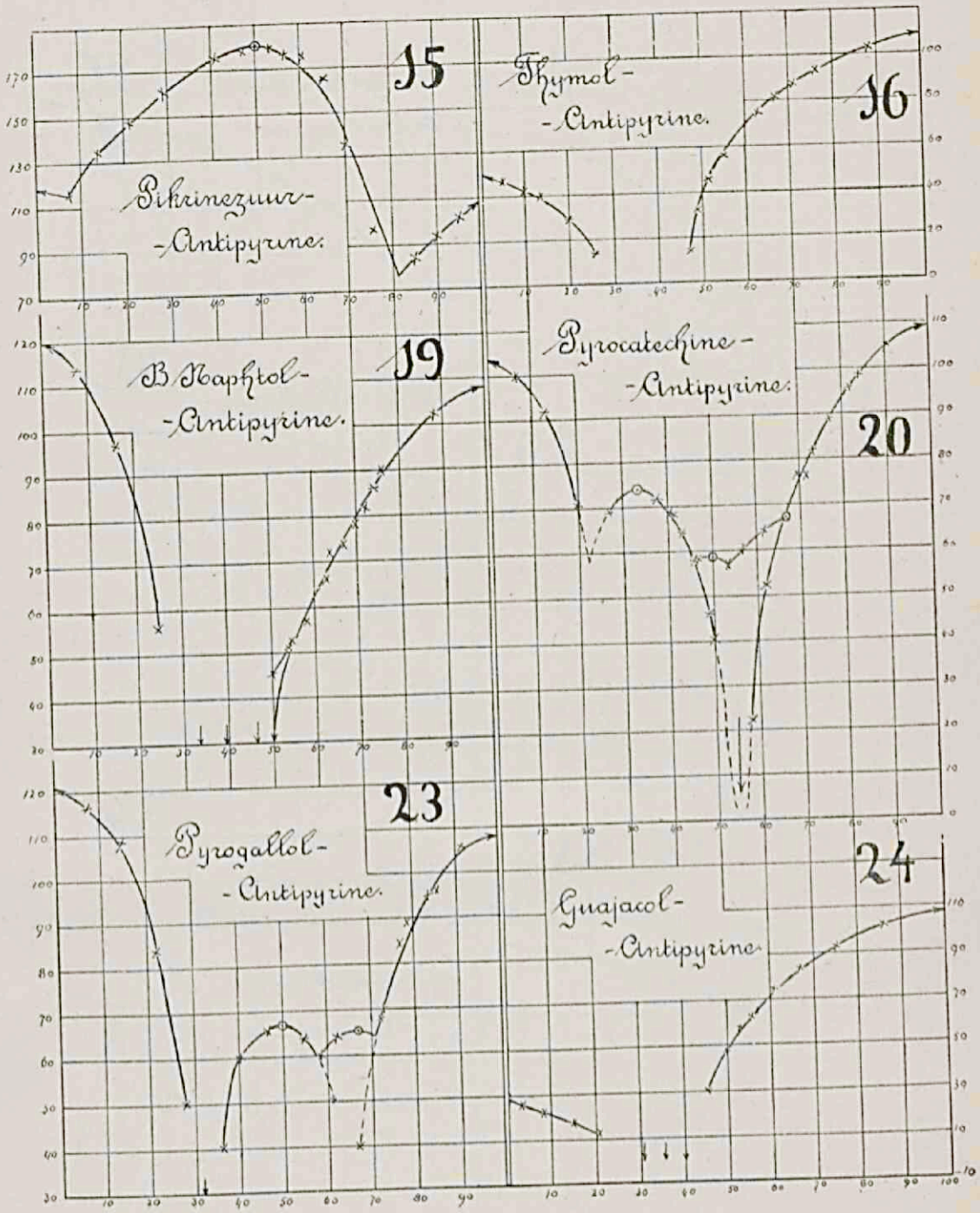
SCHOORL, Chem. Weekbl. **9**, 678—694 (1912).

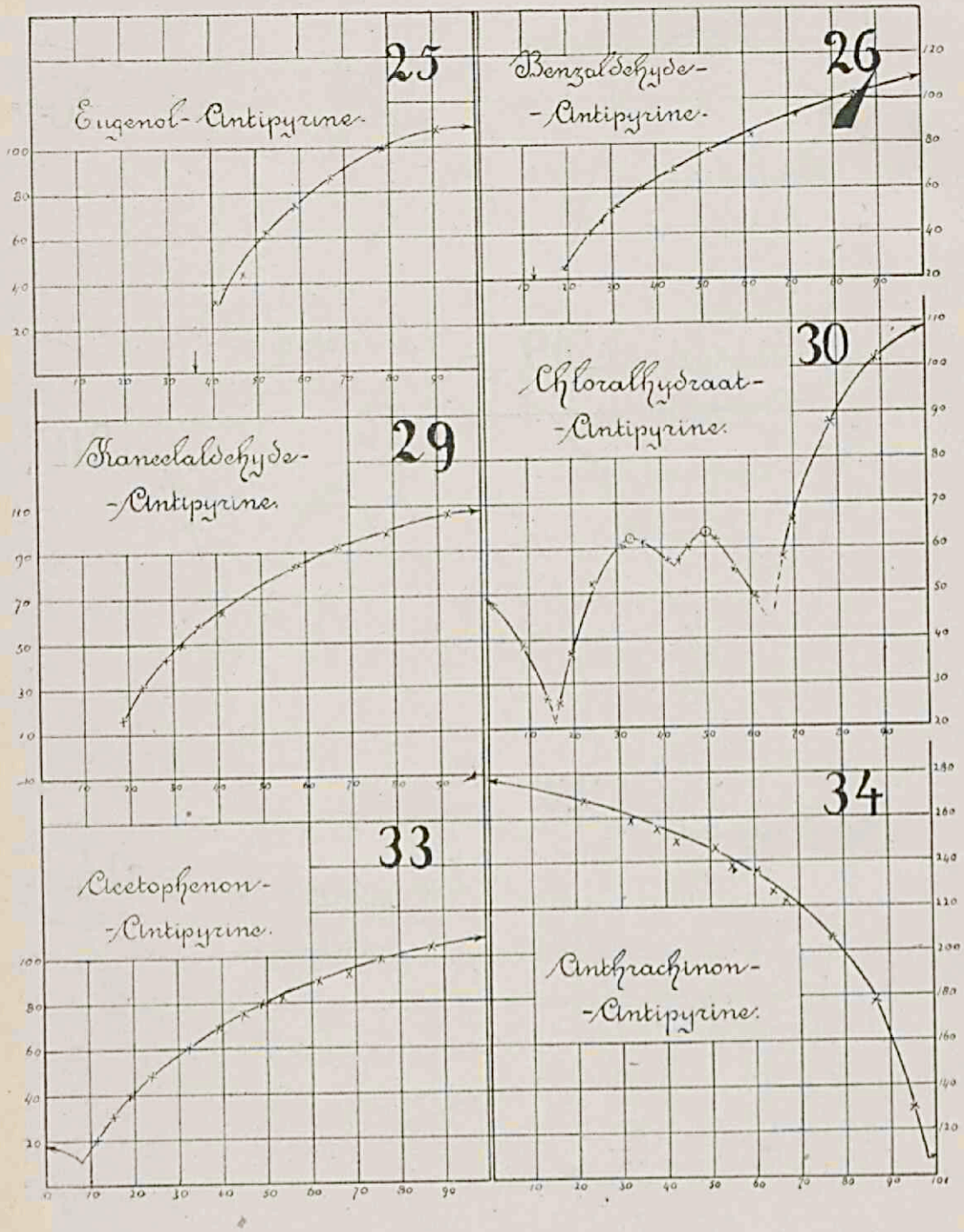
PLATEN

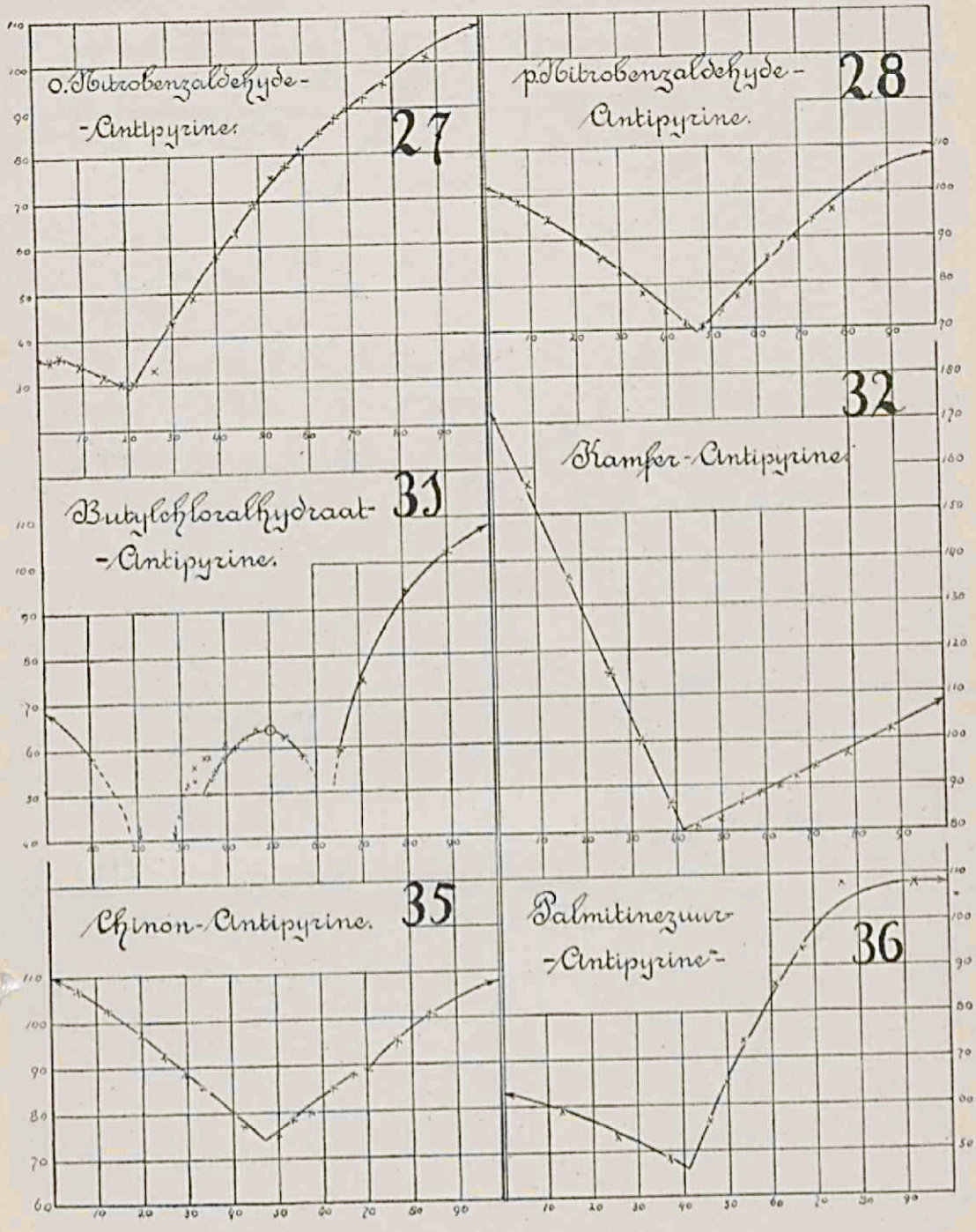

1
Naphtaline-Antipyrine
2
Chrysoen-
-Antipyrine
5
Mannit-
Antipyrine
6
Menthol-
-Antipyrine
9
o-Kresol-
-Antipyrine
10
m-Kresol-
-Antipyrine

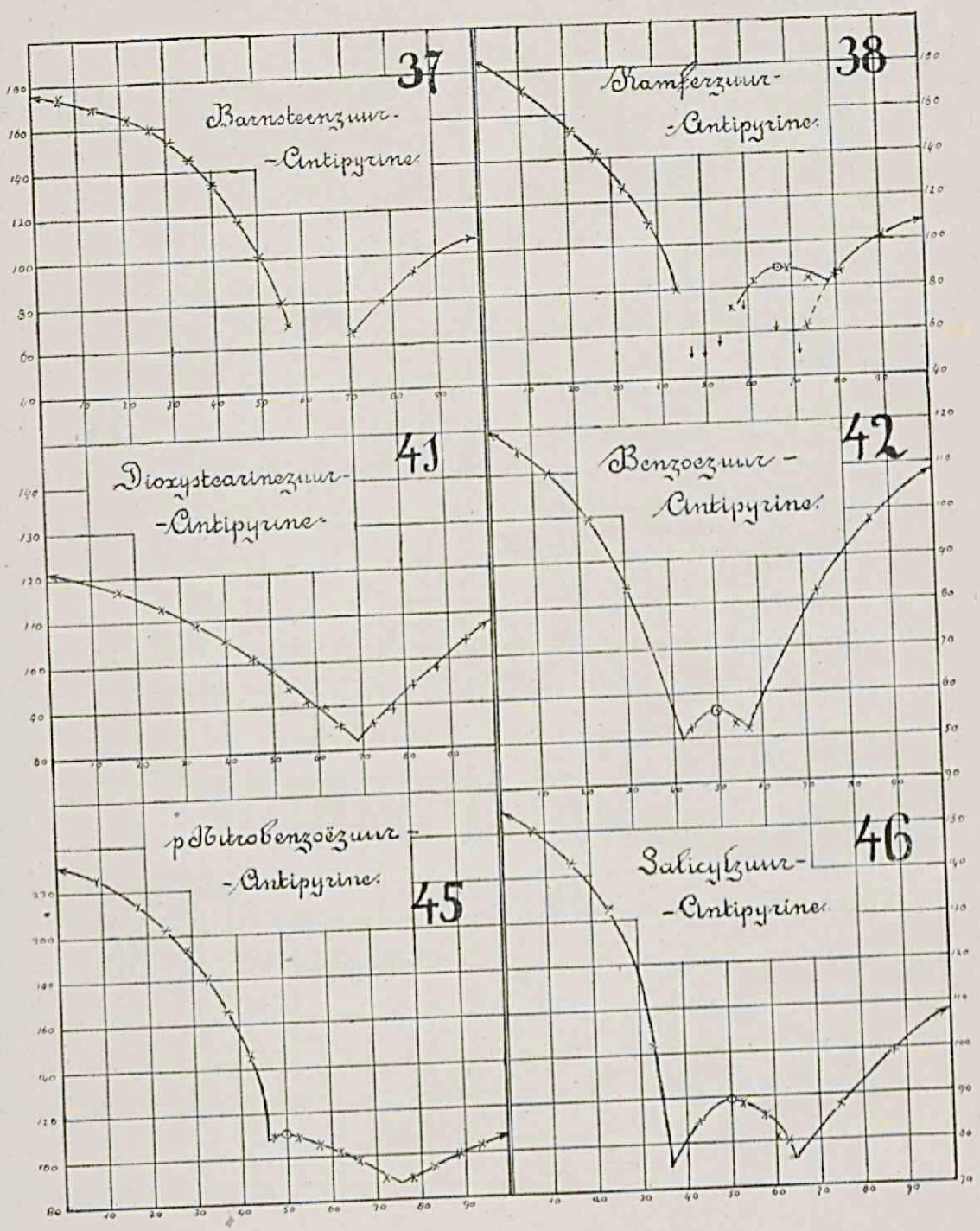

Dibiphenylaethan-
-Antipyrine
3
Cetylalkohol-
-Antipyrine
4
Benzylalkohol-
-Antipyrine
7
Phenol-
-Antipyrine
8
p Kresol-
-Antipyrine
11
o Nitrophenol-
-Antipyrine
12

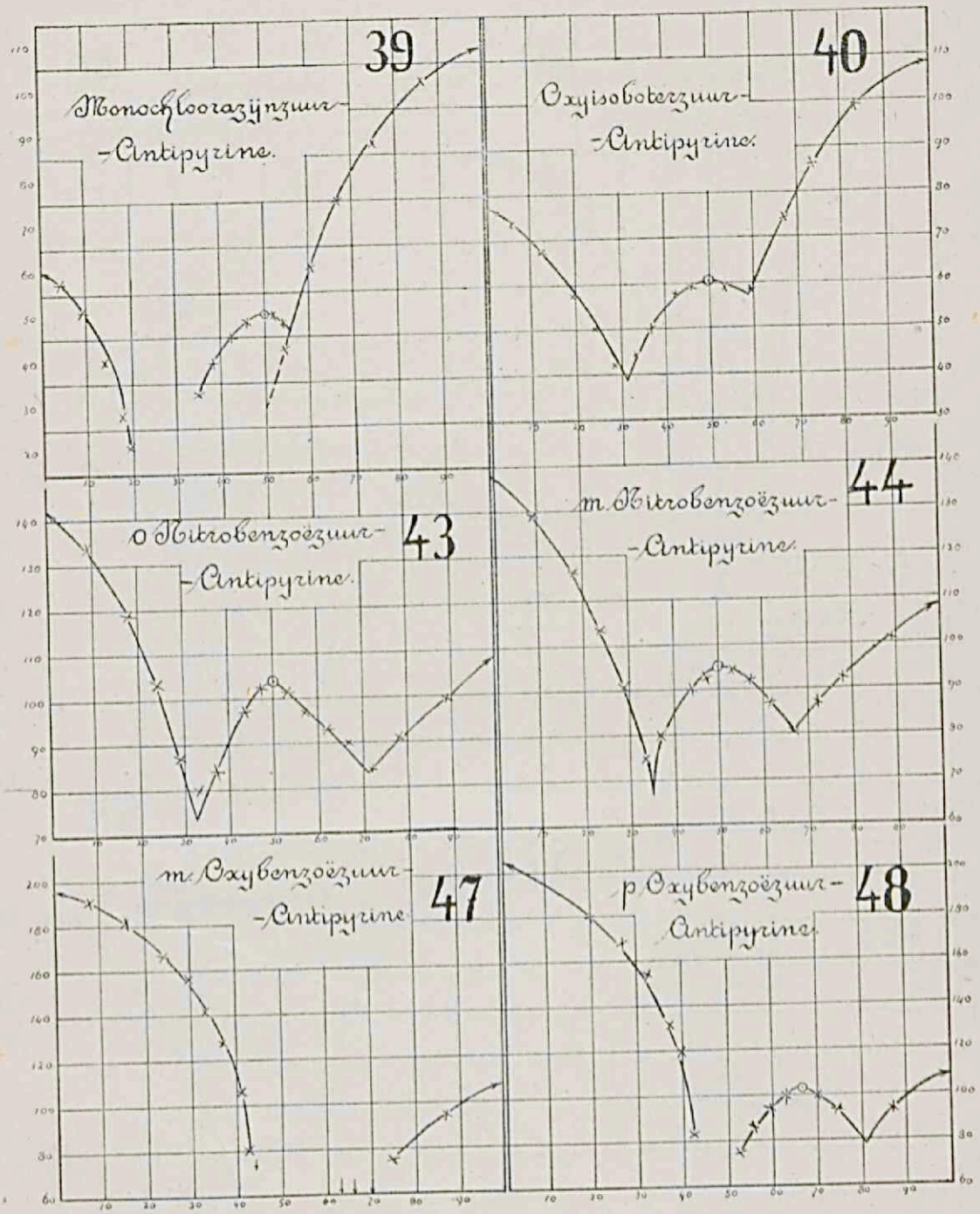

m. Nitrophenol-
-Antipyrine.
13
p Nitrophenol-Antipyrine.
14
Salicylalcohol-
-Antipyrine.
17
α Naphtol-
-Antipyrine.
18
Resorcine-Antipyrine
21
Hydrochinon-
-Antipyrine.
22

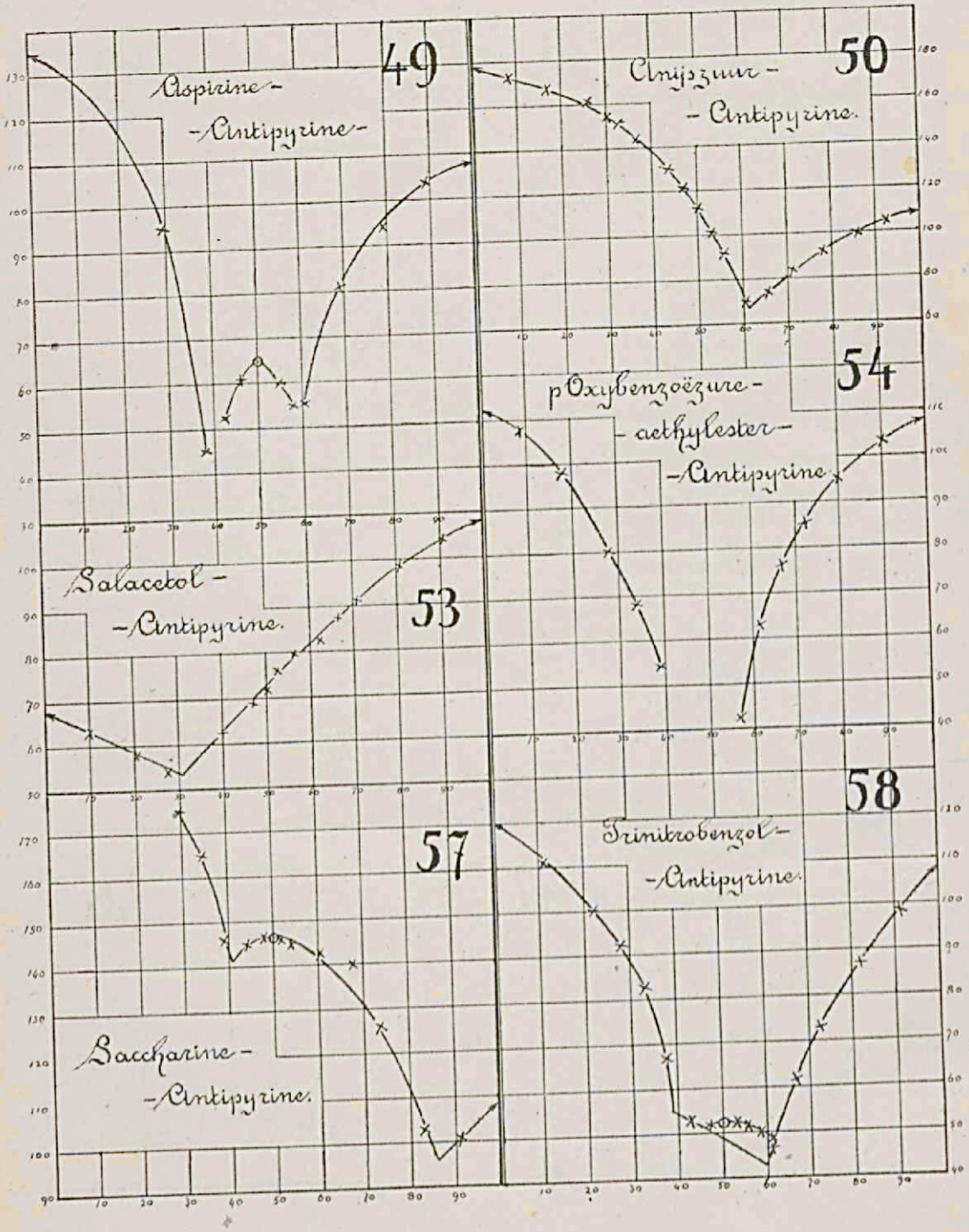

15
Pikrinezuur-
-Antipyrine.
16
Thymol-
-Antipyrine.
19
B Naphtol-
-Antipyrine.
20
Pyrocatechine-
-Antipyrine.
23
Pyrogallol-
-Antipyrine.
24
Guajacol-
-Antipyrine.

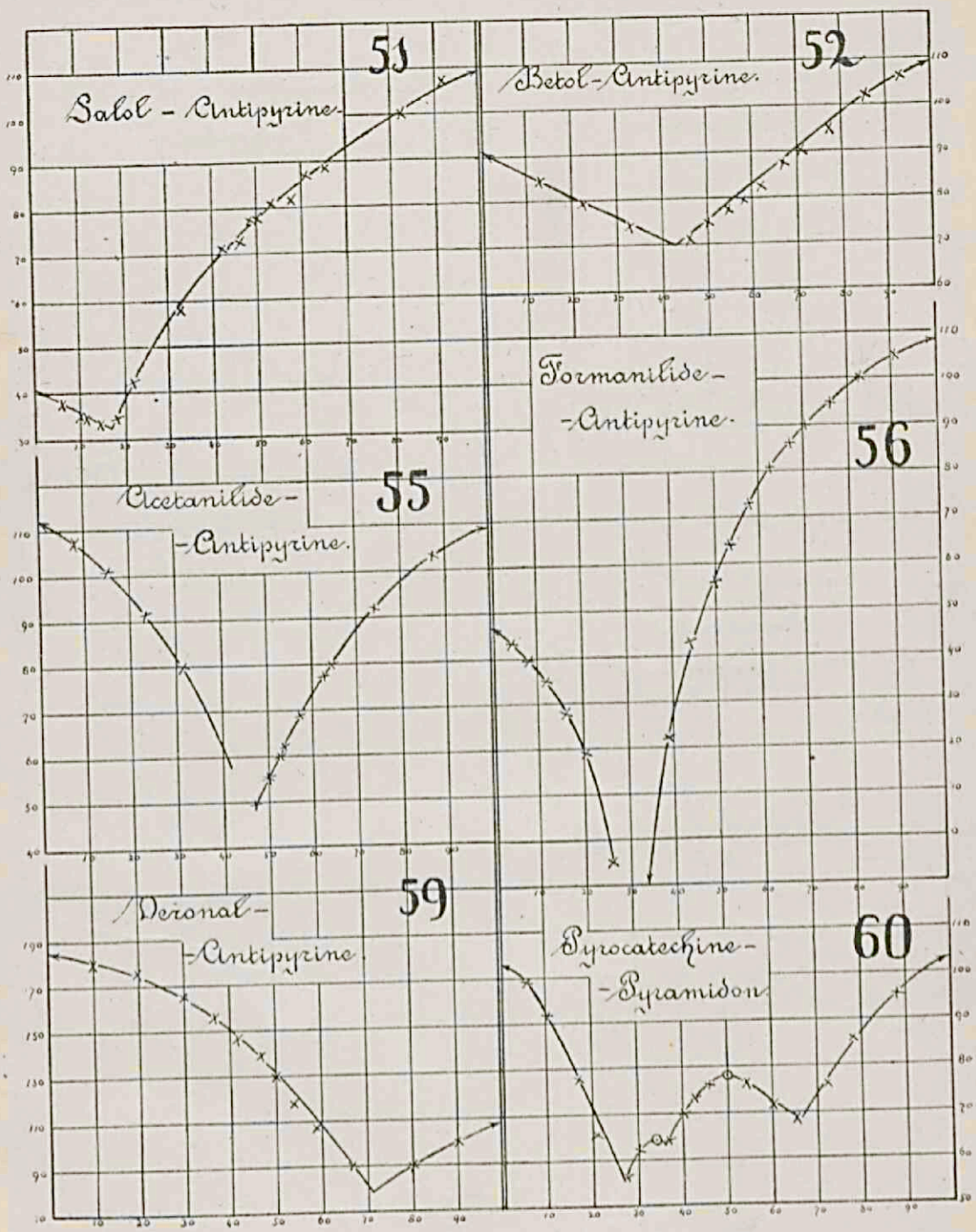

25
Eugenol-Antipyrine.
26
Benzaldehyde-
-Antipyrine.
29
Kaneelaldehyde-
-Antipyrine.
30
Chloralhydraat-
-Antipyrine.
33
Acetophenon-
-Antipyrine.
34
Anthrachinon-
-Antipyrine.

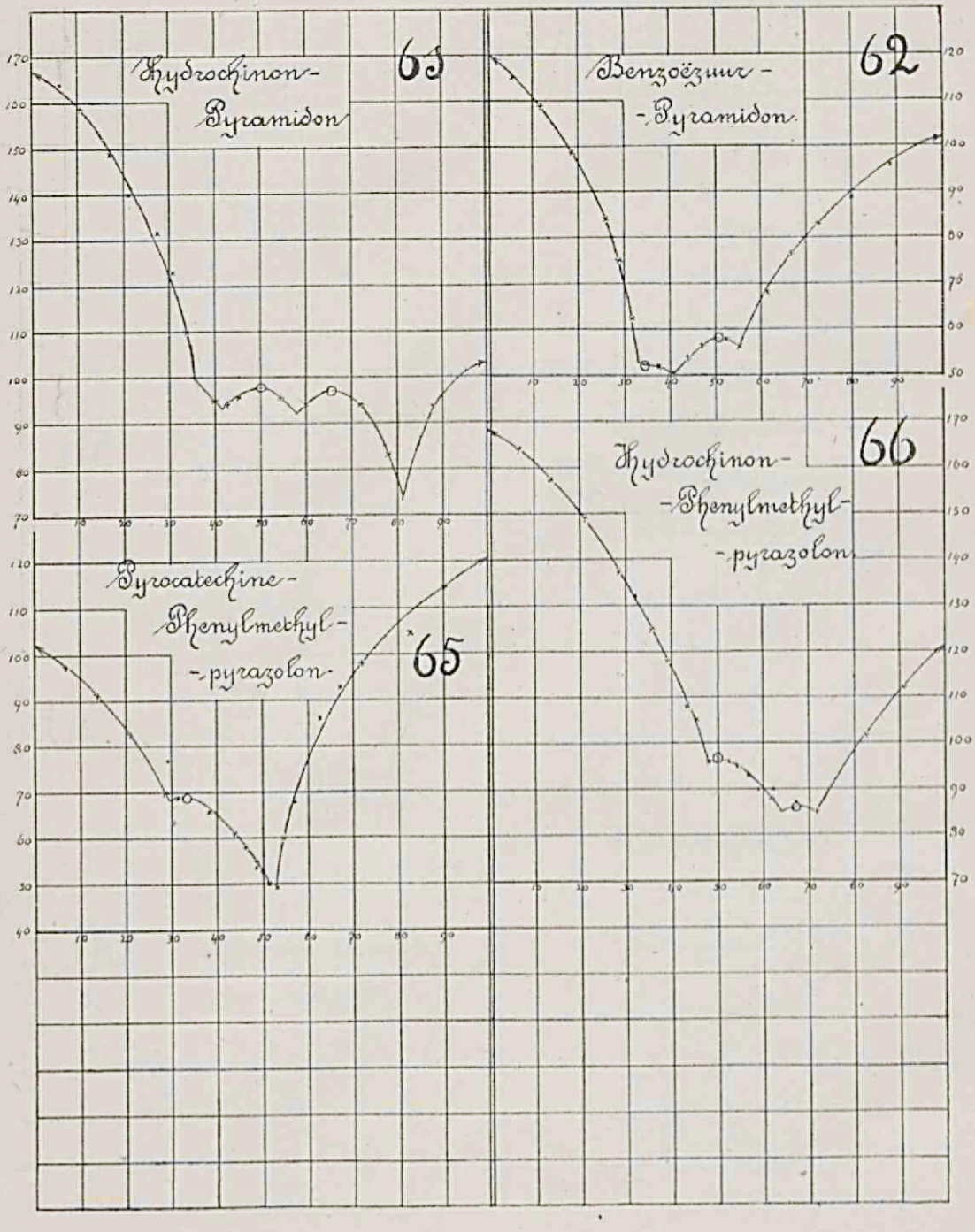

o.Nitrobenzaldehyde-
-Antipyrine.
27
p.Nitrobenzaldehyde-
Antipyrine.
28
Butylchloralhydraat-
-Antipyrine.
31
Kamfer-Antipyrine.
32
Chinon-Antipyrine.
35
Palmitinezuur-
-Antipyrine.
36

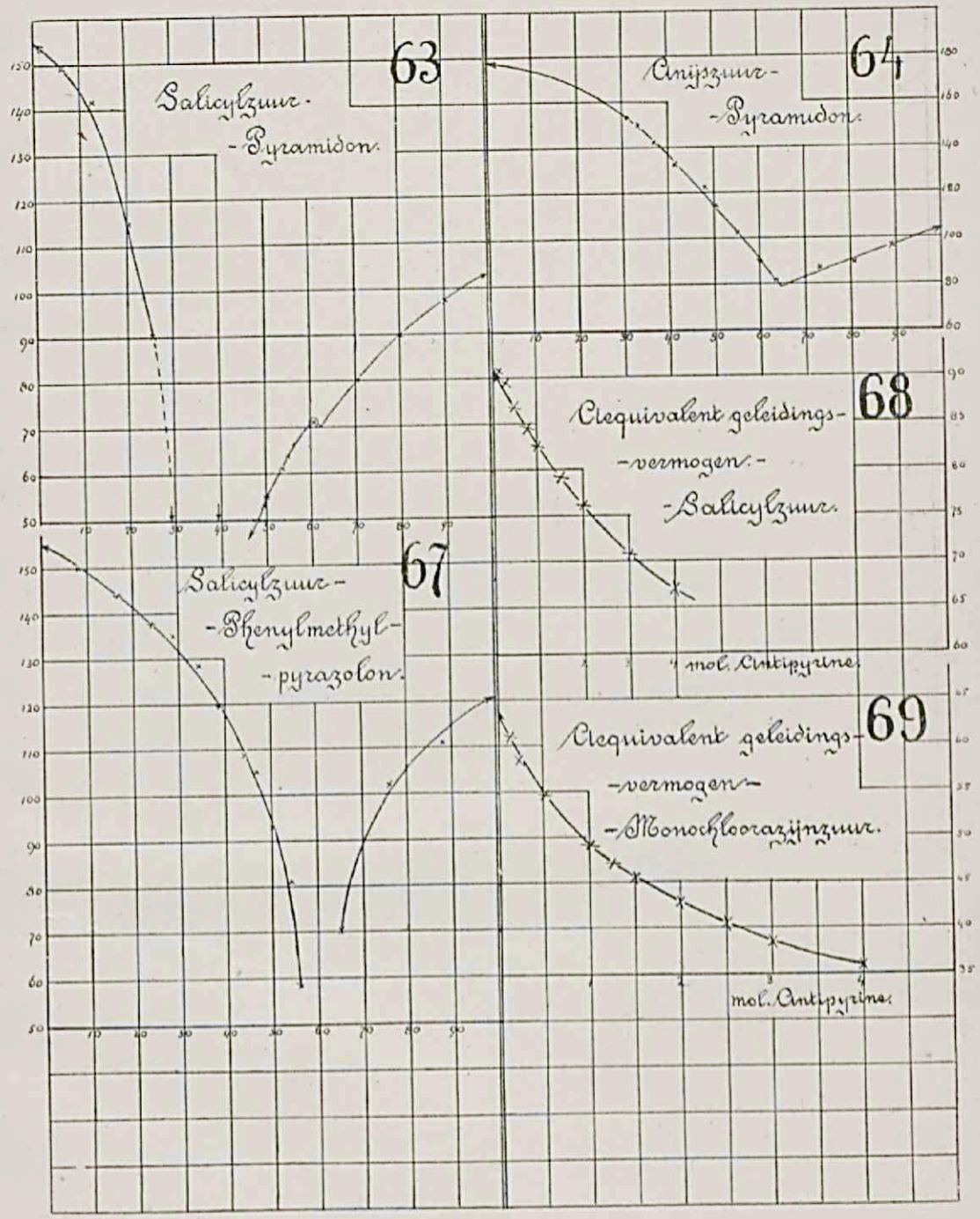

37
Barnsteenzuur-
-Antipyrine
38
Kamferzuur-
-Antipyrine
41
Dioxystearinezuur-
-Antipyrine
42
Benzoëzuur-
Antipyrine
45
p Nitrobenzoëzuur-
-Antipyrine
46
Salicylzuur-
-Antipyrine


39
Monochlooraziynzuur-
-Antipyrine.
40
Oxyisoboterzuur-
-Antipyrine.
43
o Nitrobenzoëzuur-
-Antipyrine.
44
m. Nitrobenzoëzuur-
-Antipyrine.
47
m. Oxybenzoëzuur-
-Antipyrine
48
p Oxybenzoëzuur-
Antipyrine.


49
Aspirine-
-Antipyrine-
50
Antipyrine-
-Antipyrine.
54
p Oxybenzoëzäure-
-aethylester-
-Antipyrine.
53
Salacetol-
-Antipyrine.
58
Trinitrobenzol-
-Antipyrine.
57
Saccharine-
-Antipyrine.


51
Salol - Antipyrine.
52
Betol - Antipyrine.
55
Acetanilide - Antipyrine.
56
Formanilide - Antipyrine.
59
Veronal - Antipyrine.
60
Pyrocatechine - Pyramidon.


Hydrochinon-
-Pyramidon
63
Benzoëzuur-
-Pyramidon
62
Hydrochinon-
-Phenylmethyl-
-pyrazolon
66
Pyrocatechine-
-Phenylmethyl-
-pyrazolon
65


63
Salicylzuur-
-Pyramidon.
64
Anijszuur-
-Pyramidon.
68
Clequivalent geleidings-
-vermogen.-
-Salicylzuur.
mol. Antipyrine.
67
Salicylzuur-
-Phenylmethyl-
-pyrazolon.
69
Clequivalent geleidings-
-vermogen-
-Monochlooracijnzuur.
mol. Antipyrine.