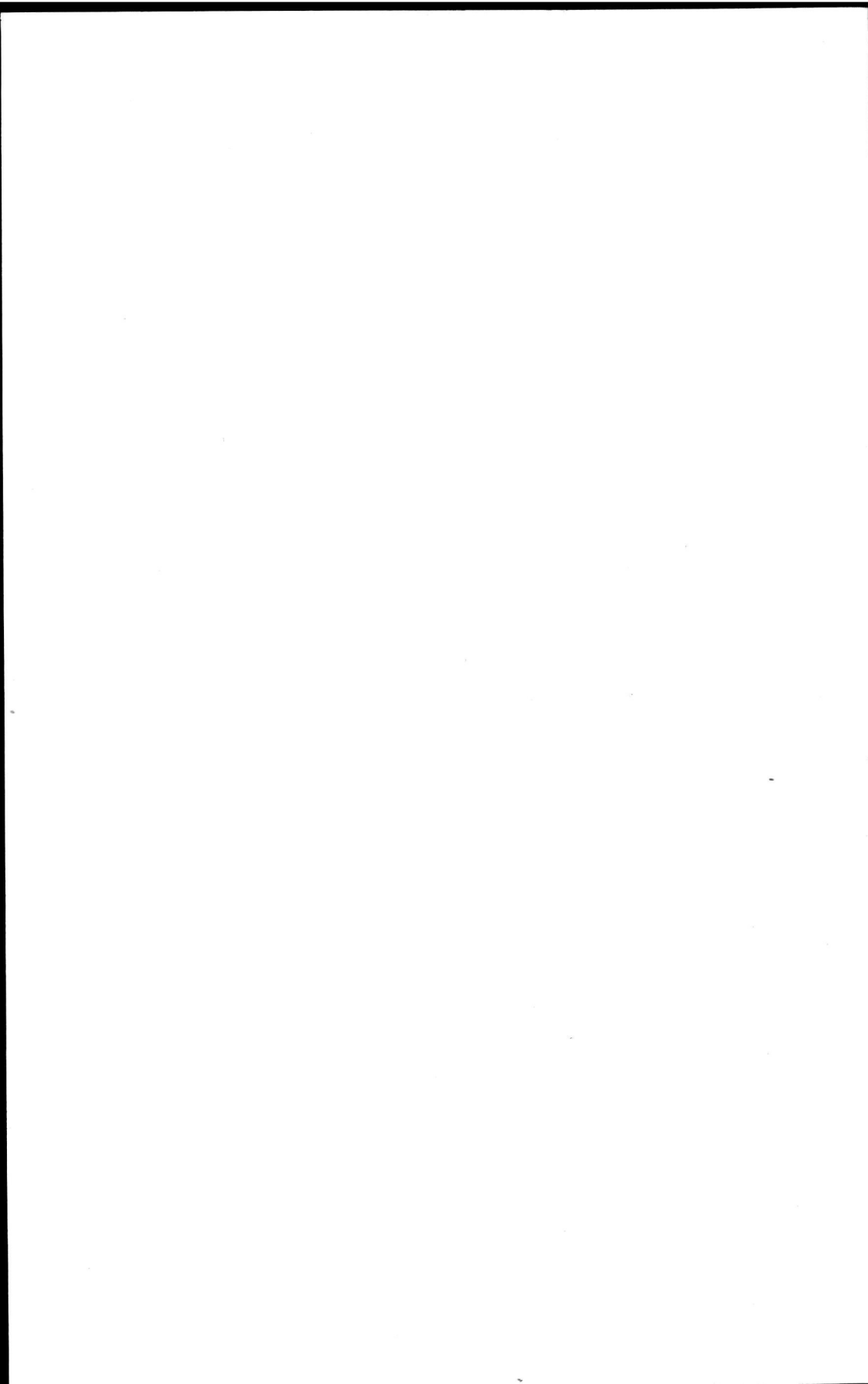


BEREIDING, SMAAK EN ANAESTHETISCHE WERKING
VAN EENIGE ALKOXY-AMINO-NITROBENZENEN



BEREIDING, SMAAK EN ANAESTHETISCHE
WERKING VAN EENIGE
ALKOXY-AMINO-NITROBENZENEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING
VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN
DE TECHNISCHE WETENSCHAP AAN
DE TECHNISCHE HOOGESCHOOL TE
DELFT, KRACHTENS ARTIKEL 2 VAN
HET KONINKLIJK BESLUIT VAN 16
SEPTEMBER 1927, STAATSBLAD Nr. 310
EN OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAG-
NIFICUS DR. IR. H. J. VAN DER MAAS,
HOOGLEERAAR IN DE AFDEELING
DER WERKTUIGBOUWKUNDE,
SCHEEPSBOUWKUNDE EN VLIEG-
TUIGBOUWKUNDE, VOOR EEN COM-
MISSIE UIT DEN SENAAAT TE VER-
DEDIGEN OP 4 APRIL 1946 DES
NAMIDDAGS TE 3.30 UUR

DOOR

CHRISTIAAN PIETER VAN DIJK

GEBOREN TE AMSTERDAM



1012 4035
NAAMLooZE VENNOOTSCHAP W. D. MEINEMA — DELFT

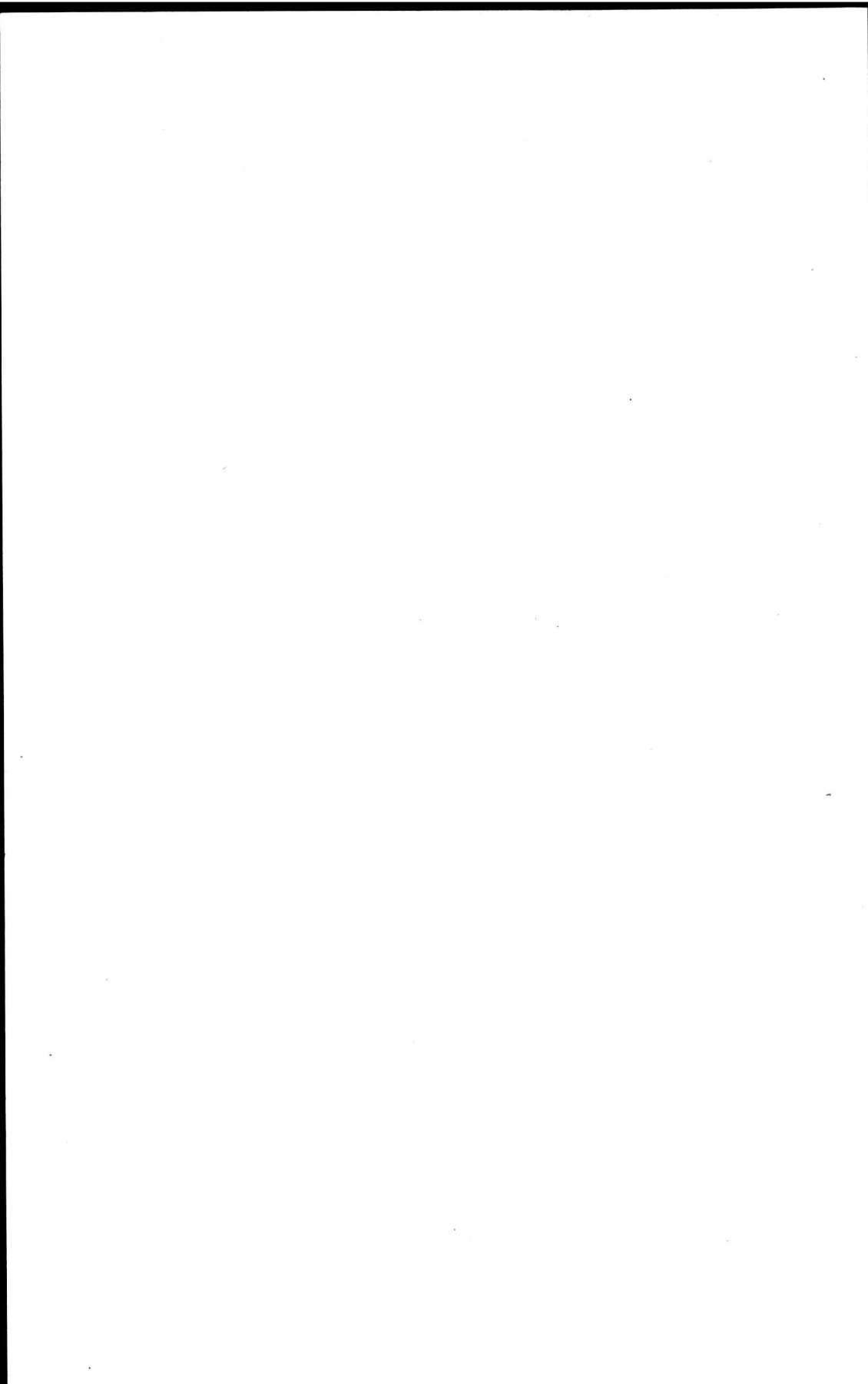
DIT PROEFSCHRIFT IS GOEDGEKEURD
DOOR DEN PROMOTOR PROF. DR. IR. P. E. VERKADE

AAN MIJN OUDERS
AAN MIJN VROUW



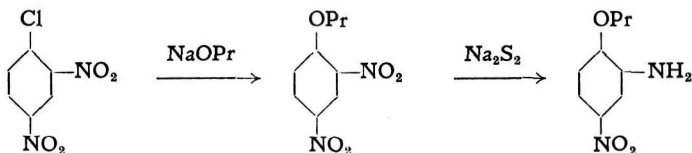
INHOUD.

INLEIDING	Blz. 9
HOOFDSTUK I	
Bereiding van 1-alkoxy-2-amino-4-nitro- en 1-alkoxy-2-nitro-4-aminobenzenen en van de overeenkomstige hydroxyverbindingen	22
HOOFDSTUK II	
Beschouwingen over de partieele reductie van op de 1-plaats gesubstitueerde 2.4-dinitrobenzenen	41
HOOFDSTUK III	
Bepaling van de zoetkracht	53
HOOFDSTUK IV	
Bepaling van de localanaesthetische werkzaamheid door testen op het konijneoog en het kikkerspierzenuwpreparaat	57
HOOFDSTUK V	
Bepaling van de anaesthetische werkzaamheid door testen op den goudvisch	66
SAMENVATTING	87

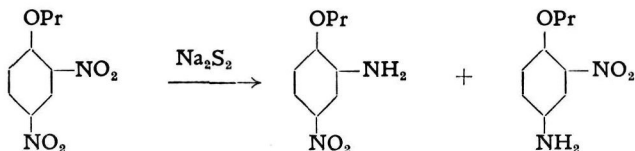


INLEIDING.

In het in 1939 verschenen proefschrift van VAN DER WEYDEN ¹⁾ wordt onder meer de bereiding van verschillende 1-alkoxy-2-amino-4-nitrobenzenen beschreven. De verkregen producten bleken alle een zoeten smaak te bezitten. In heel sterke mate was dit volgens den genoemden onderzoeker het geval bij de 1-*n*.propoxyverbinding, die hij beschrijft als een donkerroode olie ²⁾; bij vergelijking met een éénprocentige saccharose-oplossing bleek hem namelijk, dat de zoetkracht van deze olie ongeveer 3300 maal grooter was dan die van saccharose ³⁾. Deze olie was door VAN DER WEYDEN bereid door 1-chloor-2,4-dinitrobenzenen met natriumpropylaat in *n*.propylalcoholische oplossing om te zetten in 1-*n*.propoxy-2,4-dinitrobenzenen en dit vervolgens partieel te reduceeren met een emulsie van natriumdisulfide in *n*.propylalcohol. Volgens den genoemden onderzoeker zou het reactieschema dus het volgende zijn:



Aangezien de sterke zoetkracht van deze olie zeer belangwekkend was, werd in het Laboratorium voor Organische Chemie der Technische Hoogeschool, in samenwerking met POLAK en SCHWARZ's Essencefabrieken te Zaandam-Hilversum, het door VAN DER WEYDEN verrichte onderzoek opnieuw opgenomen ⁴⁾. Daarbij bleek weldra, dat de donkerroode olie geen enkelvoudige verbinding was, doch een mengsel van twee isomeren, namelijk 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzenen en 1-*n*.propoxy-2-nitro-4-aminobenzenen, in een verhouding van omtrent 1.5 : 1. De scheiding van de beide isomeren kon op tal van wijzen uitgevoerd worden, bijvoorbeeld door gebruik te maken van het verschil in oplosbaarheid hunner zouten (hydrochloride, sulfaat, enz.) in water ⁵⁾.



Beide stoffen zijn goed gekristalliseerde verbindingen; de 2-amino-4-nitroverbinding vormt oranje kristallen van smeltpunt 47.5—48.5°, de

¹⁾ P. W. M. VAN DER WEYDEN, proefschrift Leiden (1939).

²⁾ l.c. pg. 122.

³⁾ l.c. pg. 152.

⁴⁾ P. E. VERKADE, C. P. VAN DIJK en Mej. W. MEERBURG, Proc. Acad. Sci. Amsterdam 45, 630 (1942).

⁵⁾ Ned. Octrooi 52980, t. n. van POLAK en SCHWARZ's Essencefabrieken.

2-nitro-4-aminoverbinding donkerroode kristallen van smeltpunt 28—29°. De wederzijdsche smeltpuntsdepressie en vooral de juist bij mengsels vaak optredende onderkoeling hebben veroorzaakt, dat bij VAN DER WEYDEN geen kristallisatie van de olie is opgetreden. Nadat de kristallijne isomeren eenmaal geïsoleerd waren, begon ook een geheel volgens het voorschrift van VAN DER WEYDEN bereide „donkerroode olie” bij kamertemperatuur spontaan te kristalliseeren; de uitgescheiden kristallen bleken het hoogsmeltende isomeer te zijn.

De 2-amino-4-nitroverbinding is de draagster van de intensieve zoetkracht; bij de 2-nitro-4-aminoverbinding viel in het geheel geen zoete smaak te constateeren. De zoetkracht van de eerstgenoemde verbinding bleek mij omtrent 4000 maal die van rietsuiker te bedragen. Deze factor is iets lager dan die, welke zich uit de door VAN DER WEYDEN opgegeven zoetkracht zijner olie en de verhouding waarin de beide isomeren zich daaruit hebben laten isoleeren, laat berekenen; deze laatste bedraagt immers $\frac{1.5 + 1}{1.5} \times 3300 = 5500$.

Behalve dezen sterk zoeten smaak bezit het 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen nog een physiologische werking van geheel anderen aard. Deze verbinding werkt namelijk duidelijk plaatselijk verdoovend; in verband met de geringe oplosbaarheid van deze verbinding is dit feit niet van praktische beteekenis. Het 1-*n*.propoxy-2-nitro-4-aminobenzeen bleek deze verdoovende werking in veel mindere mate te bezitten.

De laatstvermelde eigenschap van de beide genoemde propoxy-amino-nitrobenzenen was geheel onverwacht. Deze beide verbindingen vormen de eerste voorbeelden van een nieuw type van locaalanaesthetisch werkzame verbindingen.

Als mede verantwoordelijk voor anaesthetische werking zijn bekend de amino- en de alkoxygroep. Het 1-*n*.propoxy-2-aminobenzeen werkt dan ook, naar mij gebleken is, zwak verdoovend. Nitrogroepen komen daarentegen in de tot dusverre beschreven locaalanaesthetica slechts zelden voor. Ik zou hier slechts kunnen noemen een paar door EINHORN⁶⁾ terloops vermelde verbindingen met een zwakke anaesthetische werking; wellicht dienen hier ook 3-nitrophthalylureum en 3-nitro-*N*-*p*.tolylphthalylureum⁷⁾ vermeld te worden, verbindingen, waarvan de werking zoowel met „anaesthetisch” als met „hypnotisch” aangeduid is. Het is dan ook wel merkwaardig, dat door invoering van een nitrogroep in het zwak werkende 1-*n*.propoxy-2-aminobenzeen een sterk locaalanaesthetisch werkende verbinding verkregen wordt.

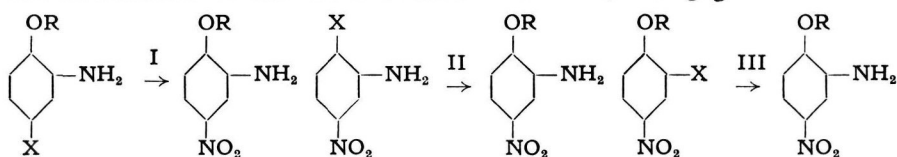
Bij den aanvang van mijn onderzoek leek het mij in verband met de bovengenoemde eigenschappen van het 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen interessant om de geheele groep der 1-alkoxy-2-amino-4-nitro- en die der 1-alkoxy-2-nitro-4-aminoverbindingen aan een onderzoek te onderwerpen. Hierbij wilde ik mij niet tot de alkyloxyverbindingen beperken, maar ook een alkenyloxy-, een aryloxy- en een aralkyloxyverbinding en tevens een kernhomoloog van de *n*.propoxyverbinding in het onderzoek betrekken; de verschillende hier genoemde substituenten op

⁶⁾ A. EINHORN, Ann. 311, 32 (1900).

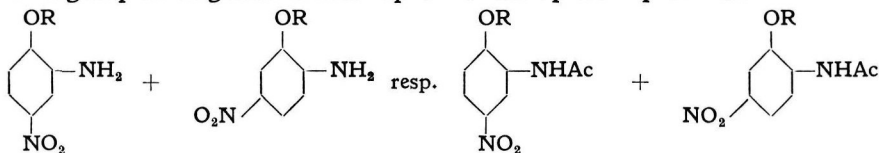
⁷⁾ C. S. SMITH en C. J. CAVALLITO, J. Am. Chem. Soc. 61, 2218 (1939).

de 1-plaats zullen in het volgende met den algemeenen term „alkoxy” aangeduid worden. Verder wilde ik de beide overeenkomstige hydroxy-verbindingen in het onderzoek betrekken. Het was dus mijn bedoeling den invloed van de alkoxygroep op de zoekkracht van de 2-amino-4-nitro-verbindingen na te gaan — van de 2-nitro-4-aminoverbindingen was a priori te verwachten, dat zij niet zoet zouden zijn — en tevens bij beide typen van verbindingen den invloed van de alkoxygroep op de lokaal-anaesthetische werking. Logischerwijze zou zoo tevens nagegaan worden, in hoeverre de verdere mededeelingen van VAN DER WEYDEN over de 1-alkoxy-2-amino-4-nitrobenzenen juist zouden blijken te zijn.

Allereerst dient hier nagegaan te worden, welke wegen openstaan voor de bereiding van de genoemde aethers. Hierbij zij die der 1-alkoxy-2-amino-4-nitrobenzenen voorop gesteld. De practisch mogelijke bereidingswijzen hiervan kunnen in principe door het volgende schema, waarin X een substituent of een waterstofatoom voorstelt, weergegeven worden:



Bij categorie I komt practisch slechts één mogelijkheid in aanmerking en wel diegene, waarbij de rest X een waterstofatoom is. Het gewenschte product wordt dan dus verkregen door nitratie van het corresponderende, al dan niet geacyleerde, 1-alkoxy-2-aminobenzeen⁸⁾. Hierbij treedt de nitrogroep in beginsel zowel op de 4- als op de 5-plaats in:



De scheiding van een mengsel van dergelijke isomeren kan op verschillende manieren vlot uitgevoerd worden; gewezen zij hier slechts op de fraaie scheiding, waarbij gebruik gemaakt wordt van het verschil in omesteringssnelheid van de beide acylaminoverbindingen in alcoholisch milieu onder invloed van alcoholaat als katalysator⁹⁾. Het tevens ontstaan van de 5-nitroverbinding levert dus in preparatief opzicht geenszins bezwaar op. Bovendien is de verhouding waarin de beide isomeren ontstaan, behalve van den aard van de uitgangsverbinding, sterk afhankelijk van de omstandigheden, waaronder de nitratie wordt uitgevoerd⁸⁾. De vorming van de gewenschte 4-nitroverbinding kan zelfs door een bekende kunstgreep, namelijk door nitratie in sterk zwavelzuur, zoo sterk bevorderd worden, dat deze practisch het uitsluitende product is.

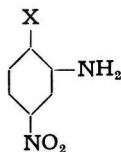
⁸⁾ D. R. P. 98637, ten name van Fabr. de THANN et de MULHOUSE; Frdl. 5, 67; Fr. P. 271908. F. REVERDIN en F. DÜRING, Ber. 32, 164 (1899).

Zie ook Ned. Octrooi aanvraag 107895 (1941) ten name van POLAK en SCHWARZ'S Essencefabrieken.

⁹⁾ P. E. VERKADE en P. H. WITJENS, Rec. trav. chim. 62, 201 (1943).

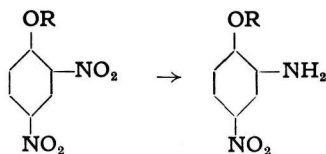
Ondanks de bij den aanvang van mijn onderzoek bestaande verwachting, dat met behulp van deze methode de 1-alkoxy-2-aminoverbindingen behoorlijk in de 1-alkoxy-2-amino-4-nitroverbindingen over te voeren zouden zijn — welke verwachting later bevestigd is —, heb ik deze methode niet gekozen voor de bereiding van de door mij gewenschte verbindingen, daar de voor deze methode benoodigde uitgangsubstanten toen nog niet in alle gevallen vlot toegankelijk waren.

Categorie II omvat de verschillende mogelijkheden voor de invoering van een alkoxygroep op de 1-plaats in benzeenderivaten van de algemeene formule:



Aangewezen is hier wel de alkyleering van 2-amino-4-nitrophenol. Deze bewerking stuit vooral bij hoogere alkylresten vaak op bezwaren. Bovendien moet hierbij de aminogroep afgeschermd worden; in het algemeen is daarvoor acetylering van deze groep niet voldoende.

Tenslotte rest mij dan de bespreking van categorie III. Hier is wel de eenige praktische mogelijkheid, dat de groep X een nitrogroep is, welke door reductie in een aminogroep wordt overgevoerd:



Bij deze partieele reductie van 1-alkoxy-2,4-dinitrobenzenen is vanzelfsprekend tevens reductie van de nitrogroep op de 4-plaats tot 1-alkoxy-2-nitro-4-aminobenzene te verwachten. Hierop zal ik nog uitvoerig moeten ingaan.

Allereerst wil ik een overzicht geven van de reductiemiddelen, die voor een dergelijke partieele reductie in aanmerking komen. Gezien het groote aantal van de in den loop des tijds — meestal met weinig gevolg — voor dit doel voorgestelde reductiemiddelen, moet ik mij daarbij tot de meest gebruikelijke beperken.

Partieele reducties van aromatische verbindingen met twee of meer nitrogroepen zijn al sinds lang bekend. Reeds in 1846 verkregen MUSPRATT en HOFMANN¹⁰⁾ door partieele reductie van *m*-dinitrobenzeen *m*-nitroaniline. Hiertoe gebruikten zij het reductiemiddel, dat ZININ¹¹⁾ enkele jaren tevoren voor de nitrogroep had ingevoerd, namelijk „zwavel-

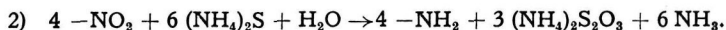
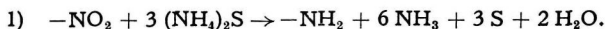
¹⁰⁾ J. S. MUSPRATT en A. W. HOFMANN, Ann. 57, 215 (1846).

¹¹⁾ N. ZININ, Bull. sci. Pétersbourg 10, 18 (1842); Ann. 44, 286 (1842).

ammonium" in alcoholische oplossing. Hier dient te worden opgemerkt, dat in de uitgebreide literatuur over dit reductiemiddel zeer vaak niet duidelijk wordt medegedeeld, of met $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ dan wel met NH_4HS of eventueel zelfs met een mengsel van deze verbindingen werd gereduceerd. Om deze onzekerheid aan te duiden gebruik ik steeds den term „zwavelammonium“.

In 1866 deelde KÉKULÉ in zijn leerboek mee, dat „fertig gebildetes“ tinchloruur in zure oplossing vele nitroverbindingen vlot tot de overeenkomstige aminoverbindingen kan reduceeren¹²⁾. Eenige regels verder schreef hij, dat *m*-dinitrobenzeen vlot partieel gereduceerd kan worden door op deze verbinding in alcoholische oplossing tin en zoutzuurgas te laten inwerken¹³⁾. Hierbij wordt de toe te voegen hoeveelheid tin berekend op vorming van tinchloride. Logischerwijs moet het tinchloruur bij deze reactie tusschenproduct zijn. Wat zou dus meer voor de hand gelegen hebben dan ook eens deze partieele reductie met tinchloruur en zoutzuur uit te voeren? Dit des te meer, omdat bij de reductie met tinchloruur en alcoholisch zoutzuur in homogeen milieu gewerkt wordt. Merkwaardigerwijs heeft het nog tot 1886 geduurd, voordat de partieele reductie van genoemde stof op deze wijze inderdaad beproefd werd. ANSCHÜTZ en HEUSLER¹⁴⁾ vonden toen, dat *m*-dinitrobenzeen in alcoholische oplossing door inwerking van de berekende hoeveelheid van een oplossing van tinchloruur in met zoutzuur verzadigden alcohol vlot in *m*-nitroaniline overgaat. Verder bleek, dat 2.4-dinitrotolueen bij behandeling met hetzelfde reductiemiddel overgaat in 2-amino-4-nitrotolueen. Dit laatste was interessant, omdat bij reductie van deze stof met „zwavelammonium“ het 2-nitro-4-aminotolueen was verkregen¹⁵⁾. Dit is de eerste maal in de literatuur, dat bij reductie van een dinitroverbinding met ongelijkewaardige nitrogroepen verschillende amino-nitroverbindingen werden verkregen bij gebruik van twee verschillende reductiemiddelen. Deze vondst van ANSCHÜTZ en HEUSLER is voor ANSCHÜTZ en zijn leerling HOUBEN en ARMBRUSTMACHER aanleiding geweest tot een onderzoek over partieele reducties van polynitroverbindingen met „zwavelammonium“ eenerzijds en met alcoholisch tinchloruur en zoutzuur anderzijds. Op deze onderzoeken zal ik nog nader terugkomen.

In het algemeen zijn aan „zwavelammonium“ als reductiemiddel voor nitrogroepen verschillende bezwaren verbonden. Ten eerste is het werken met gasvormige zwavelwaterstof, vooral bij grotere hoeveelheden, bezwaarlijk. Verder ontstaat bij reductie volgens onderstaande vergelijking 1) zwavel, die het opwerken van het reactieproduct zeer kan bemoeilijken wegens het vormen van vaak resistente colloïdale oplossingen. Op te merken is vervolgens nog, dat tevens reductie mogelijk is volgens vergelijking 2)¹⁶⁾.



¹²⁾ A. KÉKULÉ, Organische Chemie II, pg. 578 (1866).

¹³⁾ A. KÉKULÉ, l.c. pg. 579.

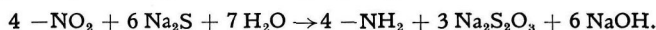
¹⁴⁾ R. ANSCHÜTZ en F. HEUSLER, Ber. 19, 2161 (1886).

¹⁵⁾ F. BEILSTEIN en A. KUHLBERG, Ann. 155, 14 (1870).

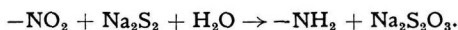
¹⁶⁾ K. BRAND, J. prakt. Chem. (2) 74, 462 (1906).

Het is niet bekend, in welke verhouding beide reacties plaats vinden. Dientengevolge kan niet de hoeveelheid der „zwavelammonium“-oplossing berekend worden, die theoretisch voor partieele reductie noodig is. Dit is vanzelfsprekend een bezwaar in die gevallen, waarbij er geen groot verschil in snelheid van reductie tusschen het dinitroproduct en de daaruit gevormde amino-nitroverbinding(en) bestaat. Meestal echter schijnt dit verschil in snelheid wèl groot te zijn. Immers, het is vaak gebruikelijk de te reduceeren verbinding eenige malen achtereen aan de inwerking van „zwavelammonium“ te onderwerpen. Op zichzelf is dit laatste alweer een bezwaar aan het gebruik van „zwavelammonium“ verbonden.

Deze bezwaren heeft men trachten te ondervangen door de reductie in plaats van met „zwavelammonium“ met natriumsulfide uit te voeren ¹⁷⁾. Bij de reactie gaat dit reductiemiddel over in natriumthiosulfaat en natriumhydroxyde volgens de vergelijking:



Hierbij werd evenwel weer als bezwaar ondervonden, dat het ontstane natriumhydroxyde het uitkristalliseeren van het natriumthiosulfaat bemoeilijkt. Tevens is bij gevoelige verbindingen een nadeelige invloed van het ontstane alkali te vreezen. Om deze bezwaren te vermijden voerde KUNZ ¹⁸⁾ de reductie van nitroverbindingen uit met natriumdisulfide, hetwelk bij de reductie uitsluitend natriumthiosulfaat vormt:



BLANKSMA ¹⁹⁾ paste dit reductiemiddel toe op *m*-dinitrobenzeen en deelde mede daarbij als eenig product *m,m'*-dinitroazoxybenzeen geïsoleerd te hebben. BRAND ²⁰⁾ meende ten onrechte, dat KUNZ *m*-dinitrobenzeen met natriumdisulfide had gereduceerd tot *m*-nitroaniline. Deze in werkelijkheid niet bestaande tegenstrijdigheid — KUNZ had uitsluitend de reductie van nitrobenzeen beschreven — was voor hem aanleiding tot een uitgebreid onderzoek aangaande de werking van verschillende natriumsulfiden op *m*-dinitrobenzeen. Hierbij bleek o.a., dat met natriumdisulfide een fraaie partieele reductie van de stof in kwestie te verwezenlijken was. BLANKSMA's mededeeling berustte, naar hij zelf aan BRAND berichtte ²⁰⁾, op een abus.

Zooals reeds boven gezegd, zijn er behalve de besprokene nog vele andere, minder belangrijke methoden voor partieele reductie in den loop des tijds aanbevolen. Deze zullen hier niet behandeld worden. Een, zij het ook tamelijk willekeurige uitzondering wil ik evenwel maken voor het gebruik van waterstof in tegenwoordigheid van platina als katalysator. VESELY en REIN ²¹⁾ konden hiermede verschillende dinitroverbindingen in amino-nitroverbindingen overvoeren; de opbrengsten waren evenwel vrij slecht.

¹⁷⁾ Zie bv. D. R. P. 143804 ten name van BAYER en Co.; Frdl. 7, 199.

¹⁸⁾ J. KUNZ, D. R. P. 144809; Frdl. 7, 57.

¹⁹⁾ J. J. BLANKSMA, proefschrift Amsterdam (1900); Rec. trav. chim. 20, 141 (1901).

²⁰⁾ K. BRAND, J. prakt. Chem. (2) 74, 451 (1906).

²¹⁾ V. VESELY en E. REIN, Coll. trav. chim. de Tschécoslovaquie 1, 360 (1929).

Thans dient de vraag beantwoord te worden, welke van de bovengenoemde reductiemiddelen bij den aanvang van mijn onderzoek voor het gewenschte doel, de bereiding van 1-alkoxy-2-amino-4-nitrobenzenen uit 1-alkoxy-2,4-dinitrobenzenen, het meest aanbevelenswaardig moesten worden geacht. Hiertoe zij eerst nagegaan, welke voor- en nadeelen aan het gebruik van deze reductiemiddelen voor partieele reducties in het algemeen zijn verbonden.

Wat het „zwavelammonium” betreft, zij verwezen naar de bovenmedegedeelde bezwaren.

Bij de reductie met tinchloruur en alcoholisch zoutzuur is de moeilijkheid het verwijderen van het tin na de reductie. Hiervoor zijn vele wegen in de literatuur aangegeven; op zichzelf is dit al een sterke aanwijzing voor de bestaande moeilijkheid. De twee voornaamste methoden zijn wel het in zure oplossing neerslaan van het tin als sulfide en het in oplossing brengen van het tin met behulp van sterke loog. De eerste methode heeft als bezwaar, dat vaak aanzienlijke hoeveelheden organische stof in het neerslag vastgehouden worden. De tweede, schijnbaar zoo fraaie scheidingsmethode heeft als grootste inconvenient, dat bij het uitschudden van het partieele reductieproduct in vele gevallen zeer bestendige emulsies gevormd worden.

Het natriumdisulfide is in tegenstelling tot de bovengenoemde reductiemiddelen vaak niet, of althans niet noemenswaard, in het reactiemilieu oplosbaar. Dat dit bezwaar slechts van theoretischen aard is, blijkt wel ten duidelijkste uit de vele fraaie partieele reducties, die met dit reductiemiddel zijn uitgevoerd. De verhoudingen liggen hier soms zoo gunstig, dat zelfs een waterige emulsie van *m*-dinitrobenzenen met natriumdisulfide partieel gereduceerd kon worden²²⁾. Het opwerken van het reactieproduct is hier zeer eenvoudig. Bij reducties in alcoholisch milieu wordt het ontstane natriumthiosulfaat kristallijn afgescheiden en afgefiltereerd, waarna door afdestilleeren van den alcohol het ruwe eindproduct verkregen wordt.

Bij partieele reductie met de berekende hoeveelheid waterstof in tegenwoordigheid van platina als katalysator is de opwerking van het reactieproduct al even eenvoudig. Ook hier wordt het ruwe eindproduct verkregen door te filtreeren en daarna den alcohol af te destilleeren.

Thans zij nagegaan, hoe de partieele reducties der 1-alkoxy-2,4-dinitrobenzenen met deze reductiemiddelen volgens de literatuur verlopen.

De belangrijkste beschouwingen in de literatuur over partieele reducties van polynitroverbindingen met ongelijkwaardige nitrogroepen zijn afkomstig van ANSCHÜTZ²³⁾. Deze heeft, voornamelijk steunend op literatuurgegevens, maar daarnaast ook op werk van zijn medewerkers HEUSLER²⁴⁾, HOUBEN²⁵⁾ en ARMBRUSTMACHER²⁶⁾, regels gegeven over het verloop van de partieele reductie van op de 1-plaats gesubstitueerde 2,4-dinitroverbindingen, stoffen dus van het type:

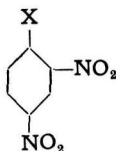
²²⁾ E. A. CALDERON, An. Asoc. quim. argent. 26, 30 (1938); C. 1939, I, 101.

²³⁾ R. ANSCHÜTZ, Z. angew. Chem. 27, I, 352 (1914).

²⁴⁾ R. ANSCHÜTZ en F. HEUSLER, l.c.

²⁵⁾ H. HOUBEN, proefschrift Bonn (1911).

²⁶⁾ A. ARMBRUSTMACHER, proefschrift Bonn (1914).



Vooruitlopend op de uitvoerige bespreking van de opvattingen van ANSCHÜTZ en medewerkers in Hoofdstuk II zij hier opgemerkt, dat uit hun publicaties ten duidelijkste blijkt, dat vrijwel het eenige doel was regels op te stellen voor de vorming van het hoofdproduct der partieele reductie. In de publicatie van ANSCHÜTZ²³⁾ worden de volgende regels gegeven. Doorgaans wordt bij gebruik van tinchloruur de nitrogroep op de 2-plaats en bij gebruik van „zwavelammonium” de nitrogroep op de 4-plaats gereduceerd. De verbindingen met op de 1-plaats een amino-, methylamino-, phenylamino-, α -naphthylamino-, piperidyl- of methoxygroep gaven echter niet alleen bij reductie met tinchloruur, maar ook met „zwavelammonium” hoofdzakelijk de 2-amino-4-nitroverbinding. Het door ANSCHÜTZ bij dezen laatsten regel gebruikte „hauptsächlich” doet vreemd aan. Immers men zou op grond hiervan verwachten, dat bij de „normaal” verloopende partieele reducties beide reductiemiddelen aanleiding geven tot het ontstaan van één der beide mogelijke amino-nitroverbindingen, terwijl bij de „uitzonderingen” met behulp van beide reductiemiddelen een mengsel van deze verbindingen verkregen zou worden. Deze beide conclusies zijn door ANSCHÜTZ niet gewild, hetgeen duidelijk blijkt uit de gegevens in de proefschriften van HOUBEN en ARMBRUST-MACHER. Ook het door dezen zinsbouw gewekte vermoeden, dat steeds naar beide isomeren gezocht is, is onjuist; dit zoeken is vaak in het geheel niet geschied en in de gevallen waarbij dit nog wel heeft plaatsgevonden, is niet steeds met voldoende zorg gewerkt. In Hoofdstuk II wordt hierop nader ingegaan.

De verdere literatuurgegevens over partieele reducties van 1-alkoxy-2.4-dinitrobenzenen betreffen alle bereidingen van de 2-amino-4-nitroverbindingen, waarbij steeds geen vermelding is gemaakt van isoleering van de 2-nitro-4-aminoverbinding als nevenproduct. Dit geldt voor de reducties van 1-methoxy-2.4-dinitrobenzenen met alcoholisch „zwavelammonium”²⁷⁾, met natriumsulfide²⁸⁾ en met natriumdisulfide²⁹⁾¹⁾, voor de reducties van 1-aethoxy-2.4-dinitrobenzenen met „zwavelammonium”²⁷⁾, met natriumdisulfide²⁹⁾¹⁾ en met tinchloruur (?)³⁰⁾, voor de reducties van 1-*n*.propoxy-, 1-isopropoxy- en 1-*n*.butoxy-2.4-dinitrobenzenen met natriumdisulfide¹⁾ en voor de reductie van 1-phenyloxy-2.4-dinitrobenzenen met tinchloruur³¹⁾. Ook bij electrolytische reductie van 1-methoxy-2.4-dinitrobenzenen werd slechts de 2-amino-4-nitroverbinding geïsoleerd³²⁾.

²⁷⁾ A. CAHOURS, *Ann.* 74, 301 (1850).

²⁸⁾ C. NIEMANN, J. F. MEAD en A. A. BENSON, *J. Am. Chem. Soc.* 63, 609 (1941); *C.* 1941, II, 1011.

²⁹⁾ J. J. BLANKSMA, *Rec. trav. chim.* 28, 111 (1909).

³⁰⁾ L. C. RAIFORD en J. C. COLBERT, *J. Am. Chem. Soc.* 48, 2658 (1926).

³¹⁾ R. O. BREWSTER en F. STRAIN, *J. Am. Chem. Soc.* 56, 117 (1934); zie ook M. T. BOGERT en R. L. EVANS, *J. Ind. Eng. Chem.* 18, 299 (1926).

³²⁾ K. BRAND en T. EISENMENGER, *J. prakt. Chem.* (2) 87, 500 (1913).

Bij de reductie van 1-benzyloxy-2.4-dinitrobenzeen met „zwavelammonium” is de situatie schijnbaar hetzelfde. BALABAN ³³⁾ isoleerde uit het reactieproduct van deze partieele reductie een kleine hoeveelheid van een hydrochloride van smeltpunt 220°, dat volgens hem het hydrochloride van de 2-amino-4-nitroverbinding zou zijn ; mij is evenwel gebleken (zie Hoofdstuk I), dat dit juist het hydrochloride van de 2-nitro-4-amino-verbinding is.

Het boven medegedeelde laat zich nu als volgt samenvatten:

1°. Vanuit een preparatief oogpunt, dus voor wat betreft de wijze van uitvoering van de partieele reductie en de isolatie van het reactieproduct, verdienen natriumdisulfide en waterstof in tegenwoordigheid van platina de voorkeur boven „zwavelammonium” en tinchloruur.

2°. Van deze twee te prefereren reductiemiddelen is van het natriumdisulfide op grond van het bovenstaande te verwachten, dat althans een behoorlijke hoeveelheid van de 2-amino-4-nitroverbinding gevormd zal worden; van het verloop van de reductie van dit type verbindingen met waterstof in tegenwoordigheid van platina was niets bekend.

Daarom werd dan ook besloten de gewenschte 1-alkoxy-2-amino-4-nitrobenzenen zooveel mogelijk te synthetiseeren door partieele reductie van de corresponderende 1-alkoxy-2.4-dinitrobenzenen met natriumdisulfide. Begonnen werd met de reductie van de *n*.propoxyverbinding. Daarbij bleek weldra, gelijk hierboven reeds vermeld, dat de 2-amino-4-nitro- en de 2-nitro-4-aminoverbinding beiden in behoorlijke hoeveelheid geïsoleerd konden worden en wel in een verhouding van omtrent 1.5 : 1. Het lag derhalve voor mij voor de hand, om te trachten ook bij de partieele reducties van de overige 2.4-dinitroverbindingen met natriumdisulfide de beide isomere amino-nitroverbindingen te isoleeren; inderdaad gelukte dit in alle gevallen. Zoo kon worden nagegaan, hoe bij reductie met natriumdisulfide de verhouding waarin de beide isomeren ontstaan, met den aard der alkoxygroep varieert. Vanzelfsprekend rees vervolgens de vraag, hoe het verband tusschen deze verhouding en den aard der alkoxygroep is bij gebruik van andere reductiemiddelen. Vandaar, dat ik bij enkele 1-alkoxy-2.4-dinitrobenzenen ook de partieele reductie met enkele andere reductiemiddelen onderzocht heb en wel heb ik naast „zwavelammonium” en tinchloruur — de door ANSCHÜTZ c.s. onderzochte reductiemiddelen — ook de reductie met waterstof in tegenwoordigheid van platina in het onderzoek betrokken. Vanzelfsprekend was als te onderzoeken stof in de eerste plaats 1-methoxy-2.4-dinitrobenzeen, de eenige door ANSCHÜTZ c.s. onderzochte alkoxyverbinding, aangewezen. Teneinde den invloed van vergrooting der alkoxygroep op de verhoudingen waarin de beide isomere amino-nitroproducten ontstaan, goed te kunnen nagaan, werd als tweede verbinding het 1-*n*.propoxy-2.4-dinitrobenzeen gekozen. Opgemerkt zij, dat de reactie van 1-phenyloxy-2.4-dinitrobenzeen met natriumdisulfide een ongewenscht verloop had. Deze verbinding is daarom met tinchloruur gereduceerd, bij welke reductie ook beide amino-nitroverbindingen zijn geïsoleerd.

³³⁾ I. E. BALABAN, J. Chem. Soc. 1931, 2473.

Uit al deze proeven kon de conclusie getrokken worden, dat bij partieele reductie van 1-alkoxy-2.4-dinitrobenzenen steeds de beide amino-nitro-verbindingen gevormd worden en wel in een verhouding, die sterk van den aard van de dinitroverbinding en van het gebruikte reductiemiddel afhangt. Het is dus alleszins waarschijnlijk, dat zulks in het algemeen bij 2.4-dinitroverbindingen het geval zal zijn. Getracht is voor de betreffende verschijnselen een redelijke verklaring te vinden.

Op grond van analoge overwegingen als boven voor de alkoxyverbindingen aangevoerd, werd ook 1-hydroxy-2-amino-4-nitrobenzeen bereid door partieele reductie van het natriumzout van 1-hydroxy-2.4-dinitrobenzeen met natriumdisulfide. Ook hierbij kon de isomere 2-nitro-4-aminoverbinding geïsoleerd worden.

Het heeft geen zin thans, gelijk in het bovenstaande voor de 2-amino-4-nitroverbindingen geschied is, de mogelijke bereidingswijzen van de 2-nitro-4-aminoverbindingen uitvoerig na te gaan. Immers, het is gebleken, dat bij partieele reductie van 1-alkoxy-2.4-dinitrobenzenen de 2-nitro-4-aminoverbindingen in voor mijn onderzoek voldoende hoeveelheden konden worden verkregen.

Wat de bepaling van de zoetkracht betreft, hierover kan ik kort zijn. Uit den aard der zaak staat hiertoe als eenige mogelijkheid slechts open de bepaling langs organoleptischen weg. Hierbij wordt een oplossing van de te testen stof vergeleken met een saccharoseoplossing van bekende sterkte. De concentratie van deze standaardoplossing varieert bij verschillende onderzoekers van 1 tot 10% ³⁴⁾. Om ook zwakker zoetende of minder oplosbare verbindingen te kunnen testen, was het voor mij gewenscht de concentratie van de rietsuikeroplossing zoo laag mogelijk te kiezen. Daarom heb ik als vergelijkingsvloeistof gekozen een éénprocentige rietsuikeroplossing.

Een uitvoerige bespreking van de verschillende mogelijke methoden voor de beoordeeling van de localanaesthetische werking zou mij hier te ver voeren; verwezen zij hiertoe naar de standaardwerken op farmacologisch gebied ³⁵⁾. Als meest gebruikelijke methoden zijn te noemen de bepaling van de geleidingsanaesthesie aan het kikkerspierzenuwpreparaat ³⁶⁾ en de bepaling van de oppervlakteverdooving van het konijnen- of kattenoog ³⁷⁾. Met behulp van deze beide methoden heb ik de localanaesthetische werking van de door mij gesynthetiseerde verbindingen, voorzooverre zulks mogelijk was, onderzocht. De meeste verbindingen bleken echter niet testbaar; de mogelijkheid ligt voor de hand, dat hierbij de geringe oplosbaarheid in water een doorslaggevende factor is. Daar slechts een klein aantal verbindingen, en wel uitsluitend 1-alkoxy-2-amino-4-nitrobenzenen, een positief resultaat gaven, werd aldus geen behoorlijk inzicht in den invloed van de alkoxygroep en in het verschil in werkzaamheid tusschen de 2-amino-4-nitro- en de 2-nitro-4-aminoverbindingen verkregen. Het was dus gewenscht een bepalingsmethode te

³⁴⁾ Int. Crit. Tables I, 357 (1926).

³⁵⁾ Zie bv. ABDERHALDEN, Biol. Arb. Meth. IV, 7, I en IV, 7, V.

³⁶⁾ W. STORM VAN LEEUWEN, Leerboek der Pharmacologie, pg. 217 (1919).

³⁷⁾ ABDERHALDEN, Biol. Arb. Meth. IV, 7, I, 606.

vinden, volgens welke met de vereischte nauwkeurigheid de werkzaamheid van zeer verdunde oplossingen zou kunnen worden vergeleken. Aangegeven hiervan scheen een merkwaardigerwijs weinig bekende methode van R. ADAMS c.s.³⁸⁾, bestaande in de meting van de verdooving van goudvisschen. Deze methode werd door hen gebruikt voor het onderzoek van eenige *p.aminobenzoëzuren* esters.

Het gebruik van visschen voor het testen van verbindingen op hun verdoovende werking is reeds vaak in de literatuur vermeld³⁹⁾. Uitvoerig wordt door WITJENS³⁹⁾ geargumenteed, dat hierbij een werking op het centrale zenuwstelsel gemeten wordt. ADAMS en medewerkers nu geven aan met behulp van deze methode „anaesthetic indices” bepaald te hebben; zij spreken zich niet uit over de eventueele bruikbaarheid van deze indices voor de beoordeeling van de plaatselijk verdoovende werkingen. Hierbij zijn twee gevallen te onderscheiden. Ten eerste bestaat de mogelijkheid — dit is ook de gangbare meening —, dat het bij goudvisschen inderdaad om een totale, niet om een plaatselijke verdooving gaat. Het is dan niet a priori aan te geven, in hoeverre deze totale verdooving bij verschillende verbindingen parallel zal loopen met de plaatselijke verdooving, zooals die aan het konijnen- of kattenoog en het kikkerspierzenuwpreparaat wordt bepaald. Vanzelfsprekend zou het echter ook mogelijk zijn — al acht ik dit met de literatuur om verschillende redenen minder waarschijnlijk —, dat bij de verdooving van visschen, in casu goudvisschen, volgens de methode van ADAMS c.s. wèl een plaatselijk verdoovende werking in het spel is. Ook dan evenwel kan de vraag gesteld worden, in hoeverre een verband bestaat tusschen dat wat dan plaatselijk verdoovende werking op den goudvisch genoemd zou kunnen worden, en dezelfde werking op de gebruikelijke proefobjecten.

ADAMS c.s. hebben deze bezwaren zelfs niet vermeld. Maar zelfs als zij ze zich gerealiseerd hebben of hadden, dan nog zouden zij voor het testen van de door hen bereide verbindingen moeilijk een andere keus hebben kunnen maken. Zooals zoowel uit hun opgaven als uit de verdere literatuur blijkt, zijn visschen bijzonder gevoelig voor de werking van oplossingen van verdoovende middelen. De door ADAMS en medewerkers bereide verbindingen zijn zoo weinig oplosbaar, dat nog wel het testen op den goudvisch mogelijk is, maar zeer waarschijnlijk niet meer voor alle verbindingen het onderzoek met behulp van de gebruikelijke testobjecten. Behalve deze voor ADAMS c.s. uitermate belangrijke gevoeligheid, heeft deze wijze van onderzoek nog eenige andere groote voordeelen. Goudvisschen zijn gemakkelijk in groot aantal in elk laboratorium te houden. Hierdoor en tevens door den korten duur van de proef is het mogelijk voor elke stof zonder opoffering van veel tijd een vrij groot aantal bepalingen te verrichten, waardoor een vrij groote nauwkeurigheid bereikt kan worden. De testmethode eischt weinig apparatuur en niet veel experimenteële vaardigheid. Bovendien is de verdooving van de goudvisschen bijna steeds volkomen reversibel; dientengevolge is elke goudvisch na een korte rustperiode weer opnieuw te gebruiken, waarbij geen hinder ondervonden wordt van gewenning of van superpositie³⁸⁾ ³⁹⁾.

³⁸⁾ R. ADAMS, E. K. RIDEAL, W. B. BURNETT, R. L. JENKINS en E. E. DREGER, J. Am. Chem. Soc. 48, 1758 (1926).

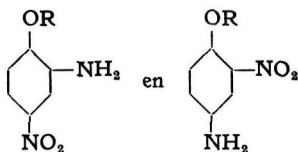
³⁹⁾ Zie bv. Ir. P. H. WITJENS, proefschrift Delft (1946), ter perse.

De voordeelen van de goudvischmethode zijn dus haar gevoeligheid, haar nauwkeurigheid, haar besparing in tijd en proefdieren en tevens haar eenvoudigheid. Anderzijds bestond het bezwaar, dat niet bekend was, in hoeverre haar resultaten vergelijkbaar zijn met de volgens de gebruikelijke methoden verkregene.

Zooals reeds boven medegedeeld werd, bleek het mij, dat slechts een klein gedeelte van de door mij gesynthetiseerde verbindingen volgens de standaardmethoden te testen was. Ter completeering van het inzicht in het verband tusschen de structuur en de verdoovende werking bij deze groep van verbindingen was het dan ook voor mij aangewezen de goudvischmethode te gaan toepassen. Juist in verband met de groote voordeelen aan de goudvischmethode verbonden, leek het mij interessant na te gaan, in hoeverre het boven geopperde bezwaar voor deze verbindingen steekhoudend zou blijken te zijn. Dit zou nu gedaan kunnen worden door de resultaten van de proeven op den goudvisch te vergelijken met die, welke ik bij testen van sommige der verbindingen in kwestie op het konijnenoog en op den kikvorsch verkregen had. Aldus hoopte ik een bijdrage te verschaffen tot het inzicht in de toepasbaarheid van de goudvischmethode.

Tenslotte zij gerecapituleerd, wat ik mij bij den aanvang van het in dit proefschrift beschreven onderzoek in hoofdzaak ten doel had gesteld.

1°. De synthese van verschillende amino-nitroverbindingen van onderstaande algemeene formules, zoo mogelijk door partieele reductie van de overeenkomstige dinitroverbindingen met natriumdisulfide.



Hierbij wilde ik mij beperken tot zoodanige met een hydroxy-, een alkyloxy-, een alkenyloxy-, een aryloxy- of een aralkyloxygroep.

Tevens wilde ik een kernhomoloog van de *n*.propoxyverbindingen be-reiden.

2°. Na te gaan, hoe de verhouding waarin deze amino-nitroverbindingen bij de genoemde partieele reducties ontstaan, met den aard van de alkoxygroep wisselt.

3°. Na te gaan, hoe het verloop is van de partieele reductie van 1-methoxy- en van 1-*n*.propoxy-2,4-dinitrobenzeen bij gebruik van eenige andere reductiemiddelen, namelijk „zwavelammonium”, tinchloruur en waterstof in tegenwoordigheid van platina als katalysator.

4°. Het zoeken van een verklaring voor de bij deze partieele reducties optredende verschijnselen.

5°. Bepaling van de zoetkracht van de gesynthetiseerde verbindingen.

6°. Bepaling van de locaalanaesthetische werking van deze verbindingen met behulp van de daarvoor gebruikelijke methoden.

7°. Bestudeering van de bruikbaarheid van de goudvischmethode van ADAMS c.s. voor de bepaling van de locaalanaesthetische werking van deze stoffen.

HOOFDSTUK I.

BEREIDING VAN 1-ALKOXY-2-AMINO-4-NITRO- EN 1-ALKOXY-2-NITRO-4-AMINOBEZENE EN VAN DE OVER- EENKOMSTIGE HYDROXYVERBINDINGEN.

Zooals reeds in de inleiding is medegedeeld, is het voor de hand liggend de 1-alkoxy-2-amino-4-nitrobenzenen en het 1-hydroxy-2-amino-4-nitrobenzeen te bereiden op één van de twee volgende wijzen:

Reactieweg I: Nitratie van 1-alkoxy-2-aminobenzenen resp. 1-hydroxy-2-aminobenzeen, hetzij als zoodanig, hetzij na voorafgaande acyleering. Hierbij wordt een mengsel van de 4- en de 5-nitroverbinding verkregen met de 5-nitroverbinding als hoofdproduct, behalve indien de nitratie van het amine in een groote overmaat geconcentreerd zwavelzuur uitgevoerd wordt; deze laatste uitvoeringsvorm doet practisch uitsluitend de 4-nitroverbinding ontstaan.

Reactieweg III: Partieele reductie van de overeenkomstige 1-alkoxy- resp. 1-hydroxy-dinitroverbinding.

Door mij is aangetoond (nl. voor de *n*.propoxy- en de *n*.butoxyverbinding en indirect ook voor de methoxy- en de aethoxyverbinding), dat beide reactiewegen tot hetzelfde eindproduct leiden.

Volgens reactieweg I waren reeds de hydroxy-, de methoxy- en de aethoxyverbinding bereid.

1-Hydroxy-2-aminobenzeen is zoowel als „aethenylverbinding” (d.w.z. als desbetreffend oxazoolderivaat⁴⁰⁾ als in den vorm van de N-acetylverbinding in azijnzuuranhydried⁴¹⁾ genitreerd.

1-Methoxy-2-aminobenzeen is in den vorm van de acetylverbinding, zoowel met salpeterzuur alleen als met salpeterzuur en ijsazijn⁴²⁾ genitreerd, benevens in den vorm van het sulfaat in zwavelzure oplossing⁴³⁾.

Ook *1-aethoxy-2-aminobenzeen* is in den vorm van de acetylverbinding op verschillende wijzen genitreerd, namelijk opgelost in een mengsel van zwavelzuur en ijsazijn met behulp van een mengsel van salpeterzuur en zwavelzuur⁴⁴⁾, en opgelost in ijsazijn met behulp van een mengsel van salpeterzuur en azijnzuuranhydried⁴⁵⁾.

Veel vaker zijn verschillende van de genoemde 2-amino-4-nitroverbindingen bereid door partieele reductie van de overeenkomstige 2,4-dinitroverbindingen (reactieweg III).

⁴⁰⁾ L. F. HEWITT en H. KING, J. Chem. Soc. 1926, 817.

⁴¹⁾ H. KING, J. Chem. Soc. 1927, 1049.

⁴²⁾ D. R. P. 98637; Frdl. V, 67.

G. FREYSS, Bull. Soc. Ind. Mühlh. 70, 375 (1901); C 1901, I, 739.

⁴³⁾ A. P. 1998794; C 1935, II, 2126.

⁴⁴⁾ F. REVERDIN en F. DÜRING, Ber. 32, 164 (1899).

⁴⁵⁾ H. FRANZEN en E. ENGEL, J. prakt. Chem. (2) 102, 182 (1921).

Wat *1-hydroxy-2.4-dinitrobenzeen* betreft, dit is op tal van wijzen partieel gereduceerd. De literatuur vermeldt reducties met „zwavelammonium”⁴⁶⁾, met ammoniumtrisulfide⁴⁷⁾, met ferrosulfide⁴⁸⁾, met manganosulfide⁴⁹⁾, met waterstof in tegenwoordigheid van nikkel als katalysator⁵⁰⁾, met natriumhydrosulfiet⁵¹⁾, met zwaveldioxyde en ijzer-spanen⁵²⁾ en electrolytisch met vanadiumzouten als katalysator⁵³⁾. Steeds is hierbij slechts het *1-hydroxy-2-amino-4-nitrobenzeen* geïsoleerd, dan wel, dit in het geval van de reductie met waterstof, aangetoond door diazoteering en koppeling met H-zuur tot chroomgroen.

1-Methoxy-2.4-dinitrobenzeen is met „zwavelammonium”⁵⁴⁾, met tinchloruur⁵⁵⁾, met natriumdisulfide⁵⁶⁾ en met natriumsulfide⁵⁷⁾ partieel gereduceerd en tevens electrolytisch aan een koperkathode⁵⁸⁾. Steeds is slechts de *2-amino-4-nitroverbinding* geïsoleerd. Hetzelfde is het geval bij de reducties van *1-æthoxy-2.4-dinitrobenzeen* met „zwavelammonium”⁵⁹⁾ en met natriumdisulfide⁵⁶⁾ en bij de door RAIFORD en COLBERT waarschijnlijk onder toepassing van tinchloruur als reductiemiddel uitgevoerde reductie⁶⁰⁾ van deze verbinding.

VAN DER WEYDEN⁶¹⁾ verkreeg bij de partieele reducties van *1-n-propoxy-*, *1-n-butoxy-* en *1-isopropoxy-2.4-dinitrobenzeen* met natriumdisulfide uiteindelijk olieachtige reactieproducten, die hij ten onrechte als *2-amino-4-nitroverbindingen* qualificeerde. Dit laatste geschiedde bij de *n-propoxy-*verbinding op grond van een onjuist structuurbewijs, dat later nader zal worden behandeld en bij de andere genoemde verbindingen op grond van het veronderstellen van analogie met de door hem verkregen resultaten bij de *1-methoxy-*, de *1-æthoxy-* en de *1-n-propoxy-*verbinding.

Bij den aanvang van mijn onderzoek waren *1-n.amoxy-* en *1-allyloxy-*

-
- 46) A. LAURENT en C. GERHARDT, Ann. 75, 68 (1850).
J. POST en C. STUCKENBERG, Ann. 205, 72 (1880).
K. AUWERS en H. RÖHRIG, Ber. 30, 995 (1897).
H. LINDEMANN en S. ROMANOFF, J. prakt. Chem. (2) 122, 214 (1929).
- 47) G. I. GERSCHSON, J. Applied Chemistry (U.S.S.R.) 9, 879 (1936); C 1936, II, 3905.
- 48) A. P. 1689014; C 1929, I, 1615.
- 49) A. P. 1765660; C 1930, II, 1442.
- 50) A. FELDMANN, Giorn. di chim. ind. applicata 7, 406 (1925); C 1926, I, 84.
- 51) A. SEYEWETZ en J. BLANC, Chimie et industrie 25, 605 (1931).
- 52) D. R. P. 289454; Frdl. 12, 117.
- 53) H. HOFER en F. JAKOB, Ber. 41, 3196 (1908).
- 54) A. CAHOURS, Ann. 74, 301 (1850).
R. MELDOLA, G. H. WOOLCOTT en E. WRAY, J. Chem. Soc. 69, 1329 (1896).
H. VERMEULEN, Rec. trav. chim. 25, 17 (1906).
H. HOUBEN, proefschrift Bonn (1911).
A. ARMBRUSTMACHER, proefschrift Bonn (1914).
B. M. BOGOSLOWSKI en L. M. ZILMANN, Org. Chem. Ind. (U.S.S.R.) 6, 445 (1939).
- 55) H. HOUBEN, l.c.
A. ARMBRUSTMACHER, l.c.
- 56) J. J. BLANKSMA, Rec. trav. chim. 28, 111 (1909).
P. W. M. VAN DER WEYDEN, proefschrift Leiden (1939).
- 57) Russisch P. 48323; C 1937, II, 140.
C. NIEMANN, J. F. MEAD en A. A. BENSON, J. Am. Chem. Soc. 63, 609 (1941); C 1941, II, 1011.
- 58) K. BRAND en T. EISENMENGER, J. prakt. Chem. (2) 87, 500 (1913).
- 59) A. CAHOURS, l.c. pg. 316 (1850).
- 60) L. C. RAIFORD en J. C. COLBERT, J. Am. Chem. Soc. 48, 2658 (1926).
- 61) P. W. M. VAN DER WEYDEN, proefschrift Leiden (1939).

2.4-dinitrobenzeen en 1-n. propoxy-2.4-dinitro-6-methylbenzeen nog niet partieel gereduceerd.

Wat het 1-phenyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen betreft, dit is slechts bereid door reductie van de overeenkomstige dinitroverbinding met tinchloruur en zoutzuur ⁶²⁾. Ook bij deze reductie werd geen 2-nitro-4-aminoverbinding geïsoleerd.

BALABAN ⁶³⁾ heeft het 1-benzyloxy-2.4-dinitrobenzeen partieel gereduceerd met „zwavelammonium” en verkreeg daarbij een ruw product van smeltpunt 92°. Hiervan uitgaande verkreeg hij door behandelen met 2 n zoutzuur een hydrochloride van smeltpunt 220°, hetwelk hij beschouwde als het zout van de 2-amino-4-nitroverbinding. Mij is evenwel gebleken, dat hier juist het hydrochloride van de 2-nitro-4-aminoverbinding verkregen is. Het hydrochloride van de 2-amino-4-nitroverbinding smelt bij 191° (onder ontleding), terwijl dat van de 2-nitro-4-aminoverbinding smelt bij 217° (onder ontleding).

Voor de 2-nitro-4-aminoverbindingen is de eenige tot dusverre aangegeven bruikbare reactieweg de nitratie van de overeenkomstige, al dan niet geacetylerde, 4-aminoverbinding. Zoo waren evenwel slechts 1-hydroxy-⁶⁴⁾, 1-methoxy-⁶⁵⁾ en 1-aethoxy-2-nitro-4-aminobenzeen ⁶⁵⁾ bereid. De overige door mij te bereiden 2-nitro-4-aminoverbindingen waren tot nu toe niet bekend, behoudens dan het boven reeds vermelde hydrochloride van het 1-benzyloxy-2-nitro-4-aminobenzeen, hetwelk door BALABAN niet als zodanig is herkend.

Zoals reeds in de inleiding werd medegedeeld, werd bij de reductie van 1-n. propoxy-2.4-dinitrobenzeen met natriumdisulfide een olie verkregen, die zoowel de 2-amino-4-nitro- als de 2-nitro-4-aminoverbinding bleek te bevatten in de verhouding van omtrent 1.5 : 1. Hierna zijn 1-hydroxy-, 1-methoxy-, 1-aethoxy-, 1-n. butoxy-, 1-n. amoxy-, 1-isopropoxy-, 1-allyloxy- en 1-benzyloxy-2.4-dinitrobenzeen en 1-n. propoxy-2.4-dinitro-6-methylbenzeen op dezelfde wijze aan partieele reductie onderworpen. Bij 1-phenyloxy-2.4-dinitrobenzeen gaf genoemd reductiemiddel evenwel aanleiding tot harsvorming. Wel gelukte de partieele reductie van deze verbinding met tinchloruur en zoutzuur.

Bij al de bovengenoemde partieele reducties zijn door mij, en wel in vrij sterk wisselende verhoudingen, de beide mogelijke amino-nitroverbindingen geïsoleerd. Aangezien dit, behalve dan met een zeker voorbehoud voor de benzyloxyverbinding, aan de hand van de literatuurgegevens zeker niet te verwachten was, wordt op dit feit in Hoofdstuk II nader ingegaan. De scheiding van de beide amino-nitroverbindingen kon meestal op vlotte wijze geschieden door gebruik te maken van het verschil in oplosbaarheid der hydrochloriden of sulfaten. De beide hydroxy-amino-nitrobenzenen en de beide phenyloxy-amino-nitrobenzenen werden evenwel gescheiden door gebruik te maken van het

⁶²⁾ M. T. BOGERT en R. L. EVANS, J. Ind. Eng. Chem. 18, 299 (1926).
R. Q. BREWSTER en F. STRAIN, J. Am. Chem. Soc. 56, 117 (1934).

⁶³⁾ I. E. BALABAN, J. Chem. Soc. 1931, 2473.

⁶⁴⁾ A. GIRARD, Bull. soc. chim. (4) 35, 772 (1924).

⁶⁵⁾ Zie bv.: D. R. P. 101778; Frdl. V, 69.
P. W. M. VAN DER WEYDEN, l.c.

verschil in basiciteit van de 2-amino-4-nitro- en de 2-nitro-4-aminoverbindingen. De laatste zijn namelijk aanzienlijk sterker basisch.

De vraag dient nu behandeld te worden, hoe beide mogelijke structuurformules over de geïsoleerde partieele reductieproducten moesten worden verdeeld. Voor de structuurtoekenning is het voldoende de structuur van één van de beide geïsoleerde amino-nitroverbindingen te bewijzen; de structuur van het andere partieele reductieproduct is daarmee ook vastgelegd. Wat 1-hydroxy-, 1-methoxy-, 1-aethoxy- en 1-phenyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen betreft, voor deze bij analoge partieele reducties geïsoleerde producten was de structuur reeds bewezen. In twee gevallen, en wel bij het 1-methoxy- en het 1-aethoxy-2-nitro-4-aminobenzeen, is door mij ten overvloede nog bewezen, dat de bij de partieele reductie geïsoleerde producten dezelfde zijn als verkregen bij de nitratie van de overeenkomstige 1-alkoxy-4-acetylaminobenzenen. De toekenning van een structuur aan een alkoxy-amino-nitroverbinding kan op de volgende wijzen geschieden:

Ten eerste kan de betreffende alkoxy-amino-nitroverbinding ook op een andere, zoodanige wijze bereid worden, dat door deze bereiding op zichzelf, dan wel door combinatie van de beide gevolgde bereidingswijzen, de structuur van de verbinding in quaestie vaststaat.

De tweede mogelijkheid voor het leveren van een structuurbewijs bestaat in het overvoeren in een andere verbinding van bekende constitutie, en wel zoodanig gekozen, dat uit het ontstaan van de laatste verbinding, eventueel weer gecombineerd met de bereidingswijze van de verbinding in quaestie, de structuur van de uitgangsstof volgt.

Tenslotte is het mogelijk tot een structuurtoekenning te komen door vergelijking van de eigenschappen van reeds bekende paren 2-amino-4-nitro- en 2-nitro-4-aminoverbindingen met de eigenschappen van het tweetal alkoxy-amino-nitroverbindingen in quaestie.

De eerste mogelijkheid is gebruikt ten aanzien van 1-allyloxy- en van 1-*n*.propoxy-, 1-*n*.butoxy- en 1-benzyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen. Zoo geschiedde de verdeling van de beide mogelijke structuren bij de allyloxy-verbindingen door synthese van het 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen door allyleering van 1-hydroxy-2-acetyl-amino-4-nitrobenzeen en verzeeping van het verkregen product. Dit is een van de zeldzame gevallen, waarbij, ten gevolge van de reactiviteit van het alkenyl-halogenide in quaestie, directe veraethering van het geacyleerde amino-nitrophenol vlot mogelijk is. Verder kon ten aanzien van de *n*.propoxy- en *n*.butoxyverbindingen hetzelfde bereikt worden door bereiding van het corresponderende 1-alkoxy-2-amino-4-nitrobenzeen door nitratie van de overeenkomstige 1-alkoxy-2-aminobenzenen, opgelost in overmaat zwavelzuur. Het 1-benzyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen kon op deze wijze niet bereid worden tengevolge van de hierbij optredende afsplitsing van de benzylgroep. Daarom werd deze verbinding, zij het naast een overmaat van de 5-nitroverbinding, bereid door nitratie van 1-benzyloxy-2-acetylaminobenzeen met salpeterzuur s.g. 1.4. Bij de bereiding van het in de literatuur nog onbekende 1-isopropoxy-2-aminobenzeen werden eenige moeilijkheden ondervonden, die aanleiding gaven tot het zoeken naar een andere wijze van constitutietoekenning aan de isopropoxy-amino-nitrobenzenen. Deze werd gevonden in de dealkyleering van het hoogsmeltende isomeer met aluminiumchloride, waarbij in behoorlijke opbrengst

1-hydroxy-2-amino-4-nitrobenzeen werd verkregen. Deze stof was dus 1-isopropoxy-2-amino-4-nitrobenzeen. Dezelfde weg werd bewandeld voor de *n*-amoxy-amino-nitrobenzenen.

Ook VAN DER WEYDEN gebruikte bij zijn „structuurbewijs” voor het mengsel van de 2-amino-4-nitro- en de 2-nitro-4-aminoverbinding de overvoering in een andere bekende verbinding. De aminogroep werd eerst door diazoteeren en Sandmeyeren door een chlooratoom vervangen, waarna de hierbij ontstane aether door verhitten met geconcentreerd zoutzuur op 150° gesplitst werd; uitgaande van 1-*n*-propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen ontstaat zoo 2-chloor-4-nitrophenol. Inderdaad kon door VAN DER WEYDEN de vorming van dit chloor-nitrophenol aangetoond worden en wel door overvoering in het 6-broomderivaat. Het is wel heel merkwaardig, dat dit zoo volkomen sluitend schijnend geheel toch gebleken is onjuist te zijn. Zooals boven reeds medegedeeld is, bevatte de donkerroode olie een aanzienlijk percentage van de isomere 2-nitro-4-aminoverbinding. VAN DER WEYDEN moet vanzelfsprekend bij zijn structuurbewijs deze isomere verbinding of de daaruit ontstane verbindingen ergens zijn kwijtgeraakt.

Uit 1-*n*-propoxy-2-nitro-4-aminobenzeen ontstaat bij de bovengenoemde reacties 2-nitro-4-chloorphenol. Dit nu is in water minder oplosbaar en met waterdamp veel meer vluchtig dan de isomere 2-chloor-4-nitroverbinding⁶⁶⁾. De door VAN DER WEYDEN na de verhitting met zoutzuur verkregen olie, die nog de beide genoemde chloor-nitrophenolen bevatte, heeft hij met koud water uitgetrokken, waarbij al een gedeelte van de 2-nitro-4-chloorverbinding achtergebleven zal zijn. De zoo verkregen oplossing heeft VAN DER WEYDEN vervolgens, vermoedelijk in een open schaal, ingedampt, waardoor de rest van deze verbinding met de waterdamp vervluchtigd moet zijn. Inderdaad is bij nader nader gebleken dat het 2-nitro-4-chloorphenol op genoemde wijze verloren kan gaan.

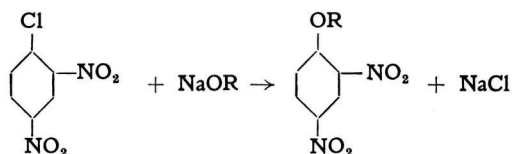
Opgemerkt dient, dat het boven reeds genoemde structuurbewijs van 1-*n*-propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen door de nitratie van het sulfaat van 1-*n*-propoxy-2-aminobenzeen veel fraaier is dan het door VAN DER WEYDEN gekozen.

Het derde bovengenoemde principe om tot structuurtoekenning te komen, is toegepast bij de partieele reductieproducten van 1-*n*-propoxy-2,4-dinitro-6-methylbenzeen. Bij de bereiding van de overige alkoxy-amino-nitrobenzenen was reeds gebleken, dat 1-methoxy-, 1-aethoxy-, 1-*n*-propoxy-, 1-*n*-butoxy-, 1-isopropoxy- en 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen allen een sterk zoeten smaak bezitten, terwijl de overeenkomstige 1-alkoxy-2-nitro-4-aminobenzenen niet merkbaar zoet zijn. Het bij de bovengenoemde reactie verkregen partieele reductieproduct van smeltpunt 59—60° is sterk zoet, terwijl de amino-nitroverbinding van smeltpunt 71—72° niet merkbaar zoet is. Hierop steunend meen ik gerechtigd te zijn om aan te nemen, dat de verbinding van smeltpunt 59—60° het 1-*n*-propoxy-2-amino-4-nitro-6-methylbenzeen is en de verbinding van smeltpunt 71—72° het 1-*n*-propoxy-2-nitro-4-amino-6-methylbenzeen. Hiervoor pleit tevens, dat het hydrochloride van de 2-amino-4-nitrover-

⁶⁶⁾ A. FAUST en H. MÜLLER, Ber. 5, 778 (1872).
A. FAUST en E. SAAME, Ann. Suppl. 7, 191 (1870).

binding beter oplosbaar is dan dat van de 2-nitro-4-aminoverbinding. Aan het feit, dat de onderlinge ligging der smeltpunten dezer verbindingen nu tegengesteld is aan die bij de bekende 1-alkoxy-2-amino-4-nitro- en 1-alkoxy-2-nitro-4-aminoverbindingen, valt natuurlijk wegens de aanwezigheid van den vierden substituent geen waarde te hechten.

De voor de bovenstaande reducties als uitgangspunt benodigde dinitroverbindingen werden alle in principe op dezelfde wijze bereid, namelijk met behulp van de reactie



De uitvoeringsvorm was bij de meeste van deze bereidingen volkomen gelijk, en bestond in het toedruppelen van een oplossing van natriumhydroxyde in den gewenschten alcohol aan een oplossing van 1-chloor-2,4-dinitrobenzeen in denzelfden alcohol. Verwezen zij naar de als voorbeeld gegeven bereiding van 1-*n*-propoxy-2,4-dinitrobenzeen. Bij de isopropoxyverbinding werden bij het volgen van de standaardprocedure moeilijkheden ondervonden; er trad dan namelijk verharsing op. De bereiding verliep echter ook hier vrij vlot bij gebruik van meer verdunde oplossingen en het zoo snel mogelijk mengen van de toegevoegde druppels natriumhydroxyde-oplossing met de oplossing van het chloor-dinitrobenzeen.

Bij de phenyloxyverbinding werd in afwijking van de standaardprocedure niet de overeenkomstige „alcohol”, in casu phenol, doch aceton als oplosmiddel gekozen.

2,4-Dinitrophenol werd bereid door verhitting van 1-chloor-2,4-dinitrobenzeen met natronloog.

1-*n*-Propoxy-2,4-dinitro-6-methylbenzeen werd bereid door den heer A. KAPPELHOFF, cand. scheik. ing., zowel door nitratie van 1-*n*-propoxy-6-methylbenzeen als door propyleering van het zilverzout van 1-hydroxy-2,4-dinitro-6-methylbenzeen met *n*-propylbromide.

Tenslotte zij nog opgemerkt, dat zoowel bij enkele dinitro- als bij een 2-nitro-4-aminoverbinding dimorphie is geconstateerd, waarbij derhalve het smeltpunt, soms ook de kleur van de kristallen verschillend was. Gewezen zij hier op hieronder volgende gegevens aangaande 1-methoxy- en 1-*n*-butoxy-2,4-dinitrobenzeen en 1-methoxy-2-nitro-4-aminobenzeen. Vanzelfsprekend is derhalve de mogelijkheid groot, dat ook bij andere door mij bereide verbindingen dimorphie optreedt en tevens, dat door mij niet steeds de stabiele vorm in handen is gekregen.

A. Bereiding der 1-Alkoxy-2,4-dinitrobenzenen.

1-*n*-Propoxy-2,4-dinitrobenzeen.

Aan een oplossing van 40.5 g (0.20 mol) 1-chloor-2,4-dinitrobenzeen,

bereid volgens HOFFMAN en DAME⁶⁷), in 405 ml *n*.propylalcohol werd bij een temperatuur van 70° in den loop van twee uren 206 ml (3% overmaat) van een 1 *n* oplossing van natriumhydroxyde in *n*.propylalcohol onder roeren toegedruppeld, waarna nog een half uur op dezelfde temperatuur werd nageroerd. Na afkoeling tot kamertemperatuur werd het uitgescheiden keukenzout afgezogen. Van het filtraat werd de propylalcohol in vacuo afgedestilleerd. Aan het residu werd aether en éénprocentige natronloog — dit laatste met het oog op het in kleine hoeveelheid als bijproduct gevormde natriumzout van 1-hydroxy-2.4-dinitrobenzeen — toegevoegd. Na krachtig schudden werden beide lagen gescheiden. Van de aetherische laag werd na wasschen met water en drogen op natriumsulfaat de aether afgedestilleerd. Het residu (43.3 g = 96%) kristalliseerde na koelen in ijs en krassen. Het zoo verkregen vrijwel zuivere 1-*n*.propoxy-2.4-dinitrobenzeen werd opgelost in 110 ml warmen *n*.propylalcohol. Bij afkoelen in ijs scheidde zich de stof aanvankelijk vloeibaar af; door enten en krachtig schudden konden echter 37.9 g (84%) kleine, uiterst zwak gele kristallen verkregen worden van smeltpunt 31.5—32.5°.

$C_9H_{10}O_5N_2$ (226.18) Ber.: C 47.88%, H 4.46%, N 12.39%.

Gev.: C 47.6 %, H 4.4 %, N 12.3 %.

Bij concentratie van de moederloog tot 25 ml werd een tweede fractie van 3.9 g verkregen van smeltpunt 30.5—32°. De totale opbrengst bedroeg dus 93% van de theorie.

VAN DER WEYDEN⁶¹) verkreeg deze stof op analoge wijze, echter met slechts 50% opbrengst; smeltpunt 32°. WESSON⁶⁸) bereidde haar door verhitten van het zilverzout van 2.4-dinitrophenol met *n*.propyljodide; smeltpunt 30.5—31°.

Met betrekking tot het hier gegeven voorschrift dient nog opgemerkt te worden, dat bij bereiding van het 1-*n*.propoxy-2.4-dinitrobenzeen in een meer geconcentreerde oplossing een iets minder fraai product verkregen werd.

Bij de hieronder genoemde 1-alkoxy-2.4-dinitrobenzenen werd op geheel dezelfde wijze te werk gegaan, behoudens de daarbij vermelde kleine wijzigingen. Alle stoffen gaven met de theorie kloppende analysesresultaten.

1-Methoxy-2.4-dinitrobenzeen. Na afloop der reactie werd het ontstane keukenzout afgezogen, voordat het 1-methoxy-2.4-dinitrobenzeen begon uit te kristalliseeren. Verder werd opgewerkt als boven, echter met behulp van warmen benzeen in plaats van met aether. Na omkristalliseeren uit methylalcohol werd in een opbrengst van 88% het 1-methoxy-2.4-dinitrobenzeen verkregen in den vorm van uiterst zwak gele kristallen van smeltpunt 87—88° (VAN ALPHEN⁶⁹): 86.9°, etc.). Door laatstgenoemden onderzoeker en ook reeds door ARMBRUSTMACHER⁷⁰) is een stabiele(re) vorm van smeltpunt 94.55°, respectievelijk 95—96° verkregen. Na enten met een door DR. VAN ALPHEN welwillend afgestaan preparaat ging mijn op 90° verhitte stof in deze modificatie over; smeltpunt 94.5—95.5°.

⁶⁷) E. J. HOFFMAN en P. A. DAME, J. Am. Chem. Soc. 41, 1015 (1919).

⁶⁸) L. G. WESSON, J. Am. Chem. Soc. 62, 3466 (1940).

⁶⁹) J. VAN ALPHEN, Ber. 63, 94 (1930).

⁷⁰) A. ARMBRUSTMACHER, l.c.

1-Aethoxy-2.4-dinitrobenzeen. De bereiding geschiedde op analoge wijze als die van de methoxyverbinding. Na omkristalliseeren uit een mengsel van alcohol en water (2 : 1) werd in een opbrengst van 88% het 1-aethoxy-2.4-dinitrobenzeen verkregen in den vorm van uiterst zwak gele kristallen van smeltpunt 84.5—85.5° (WILLGERODT ⁷¹): 86°; VAN ERP ⁷²): 85°, etc).

1-n.Butoxy-2.4-dinitrobenzeen. Bij de bereiding volgens het voor de *n*.propoxyverbinding gegeven voorschrift werd 96% van een lichtgele olie verkregen, die gezuiverd werd door destillatie in vacuo. Aanvankelijk werd bij sterke afkoeling van de olie een modificatie van smeltpunt 2° verkregen (WESSON ⁶⁸): 1.5—1.8°; later heb ik een modificatie van smeltpunt 13° in handen gehad.

1-n.Amoxy-2.4-dinitrobenzeen. Deze verbinding werd bereid als de *n*.butoxyverbinding. Verkregen werd 86% van een lichtgele olie, die bij sterke afkoeling stolde tot een modificatie van smeltpunt —2 tot —1½° (WESSON ⁶⁸): 0—1°).

1-Allyloxy-2.4-dinitrobenzeen. Uit het op analoge wijze als bij de *n*.propoxyverbinding verkregen ruwproduct werd door omkristalliseeren uit een mengsel van aether en petroleumaether 91% 1-allyloxy-2.4-dinitrobenzeen verkregen in den vorm van uiterst zwak gele kristallen van smeltpunt 43.5—44° (WILLGERODT ⁷¹): 46—47°; FAIRBOURNE en TOMS ⁷³): 46°; RAIFORD en COLBERT ⁶⁰): 46°).

1-Benzylloxy-2.4-dinitrobenzeen. Het 1-benzylloxy-2.4-dinitrobenzeen werd op analoge wijze bereid als de *n*.propoxyverbinding. Na afloop van de reactie werd het uitgescheiden keukenzout afgezogen en de benzylalcohol in vacuo afgedestilleerd. Het zoo verkregen product werd aangewreven met éénprocentige natronloog en na afzuigen gewasschen met water. Na drogen werd door omkristallisatie uit benzeen 89% 1-benzylloxy-2.4-dinitrobenzeen verkregen in den vorm van vrijwel witte naaldjes van smeltpunt 151.5—153° (KUMPF ⁷⁴): 149°; RAIFORD en COLBERT ⁶⁰): 149.5°; BALABAN ⁶³): 154° na voorafgaand sinteren).

1-Isopropoxy-2.4-dinitrobenzeen. Bij de bereiding van deze verbinding bleek het gewenscht de concentratie van de natriumhydroxyde-oplossing slechts op 0.40 *n* te stellen en deze oplossing in den loop van zes uren onder krachtig roeren toe te druppelen. Na opwerken op de gebruikelijke wijze kon tenslotte door omkristalliseeren uit isopropylalcohol 73% 1-isopropoxy-2.4-dinitrobenzeen van smeltpunt 51.5—52.5° verkregen worden (VAN DER WEYDEN ⁶¹): 46°; WESSON ⁶⁸): 53.4—53.6°).

1-Phenylloxy-2.4-dinitrobenzeen. Aan een kokende oplossing van 18.8 g phenol en 40.5 g 1-chloor-2.4-dinitrobenzeen in 405 ml aceton werd in den loop van twee uren onder roeren 34 ml 6*n* natronloog toegedruppeld, waarna nog twee uren onder koken nageroerd werd. Het na opwerken op gebruikelijke wijze verkregen ruwe 1-phenylloxy-2.4-dinitrobenzeen werd gesmolten en na gedeeltelijke afkoeling opgenomen in 150 ml aceton. Hieruit kristalliseerde 44.2 g zuiver product van smeltpunt 71.5—72.5° (BOGERT en EVANS ⁶²): 69—70°; WILLGERODT ⁷¹): 71°, etc.). Door indampen van de moederloog tot 20 ml werd nog 4.3 g van smeltpunt

⁷¹) C. WILLGERODT, Ber. 12, 764 (1879).

⁷²) H. VAN ERP, Ber. 56, 217 (1923).

⁷³) A. FAIRBOURNE en H. TOMS, J. Chem. Soc. 119, 1035 (1921).

⁷⁴) G. KUMPF, Ann. 224, 128 (1884).

71—72.5° verkregen. Het 1-phenyloxy-2.4-dinitrobenzeen werd dus zoo verkregen in een opbrengst van 93%.

1-Hydroxy-2.4-dinitrobenzeen. 40.5 g 1-Chloor-2.4-dinitrobenzeen werd onder roeren twee uren op 50° en vervolgens twee uren op 70° verhit met een oplossing van 30 g kaliumhydroxyde in 120 ml water. Hierna werd nog steeds bij 70° zooveel water toegevoegd, dat juist een heldere oplossing verkregen werd. Hieruit kristalliseerde bij afkoeling tot kamertemperatuur ruw kaliumzout van 1-hydroxy-2.4-dinitrobenzeen uit; bij indampen van de moederloog tot beginnende kristallisatie werd nog een tweede fractie verkregen. Het uit de waterige oplossing van de gezamenlijke kaliumzouten met behulp van zoutzuur verkregen phenol werd uit alcohol omgekristalliseerd. Opbrengst 34.4 g (93%) van smeltpunt 112.5—114° (HÜBNER en SCHNEIDER: 113—114°⁷⁵), etc.).

B. Bereiding der Amino-nitroverbindingen.

1-Methoxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-methoxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

40.5 g Kristalwaterhoudend natriumsulfide (Na₂S. 9aq) en 5.4 g zwavel werden op het waterbad samengesmolten. Bij afkoelen in een exsiccator werd een vaste massa verkregen. Deze werd in den loop van vier uren onder krachtig roeren in kleine porties toegevoegd aan een op 70° verwarmde oplossing van 29.7 g (0.15 mol) 1-methoxy-2.4-dinitrobenzeen in 400 ml methylalcohol, waarna nog vier uren bij dezelfde temperatuur werd nageroerd. De reductie werd dus uitgevoerd met 12½% overmaat aan natriumdisulfide. Vervolgens werd het ontstane natriumthiosulfaat heet afgezogen en van het filtraat de methylalcohol afgedestilleerd, tenslotte in vacuo. Aan het residu werd warme benzeen en warm water toegevoegd; na omzwenken werden beide lagen gescheiden. De benzenische laag werd met warm water gewasschen en daarna tot 70 ml geconcentreerd. Bij afkoeling van deze oplossing in de ijskast kristalliseerde een eerste fractie van 10.8 g 1-methoxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 115—117.5° uit.

Het door afdestilleeren van het oplosmiddel uit de moederloog verkregen residu werd opgekookt met 120 ml 2*n* zwavelzuur. Door afkoelen tot kamertemperatuur scheidde zich een eerste fractie ruw sulfaat van 1-methoxy-2-nitro-4-aminobenzeen af. De moederloog werd alkalisch uitgeaetherd. Het na afdestilleeren van den aether verkregen residu werd uit 9 ml benzeen omgekristalliseerd, waarbij nog 2.1 g 1-methoxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 116—118.5° verkregen werd. Het uit de moederloog van deze fractie door afdestilleeren van het oplosmiddel verkregen residu gaf bij behandelen met 15 ml 2*n* zwavelzuur nog een tweede fractie ruw sulfaat van het 1-methoxy-2-nitro-4-aminobenzeen. De gezamenlijke hoeveelheden geïsoleerde 2-amino-4-nitroverbinding (12.9 g, 51%) werden tenslotte omgekristalliseerd uit 40 ml benzeen, waarbij 11.9 g 1-methoxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 117.5—118.5° verkregen werd (BLANKSMA en VAN DER WEYDEN⁵⁶): 117°, etc.).

C₈H₈O₃N₂ (168.15) Ber.: C 50.00%, H 4.79%, N 16.67%.
Gev.: C 50.0 %, H 4.8 %, N 16.5 %.

⁷⁵) H. HÜBNER en W. SCHNEIDER, Ann. 167, 92 (1873).

De gezamenlijke hoeveelheden ruw sulfaat der 2-nitro-4-aminoverbinding werden omgekristalliseerd uit 90 ml 2*n* zwavelzuur onder tusschentydsche behandeling van de heete oplossing met noriet. Het zoo verkregen gezuiverde zout (4.9 g) werd opgelost in warm, zeer verdund zwavelzuur, waarna met geconcentreerde natronloog alkalisch gemaakt werd. Hierna werd uitgeschud met aether en de aetherische oplossing gedroogd op natriumsulfaat, waarna door afdestilleeren van den aether 3.1 g (12%) 1-methoxy-2-nitro-4-aminobenzeen werd verkregen in den vorm van bruinroode, niet merkbaar zoete kristallen van smeltpunt 56.5—57.5° (HEIDELBERGER en JACOBS⁷⁶) : 57—57.5°; KLEMENC⁷⁷) : 56—57°).

Aanvankelijk verkreeg ik steeds een roode modificatie van smeltpunt 46—47° (BOGOSSLOWSKI en ZILMANN⁷⁸) : 46—47°; VAN DER WEYDEN⁶¹) : 49°).

$C_7H_8O_3N_2$ (168.15) Ber.: C 50.00%, H 4.79%, N 16.67%.
Gev.: C 50.0 %, H 4.8 %, N 16.5 %.

Met inachtneming van de in moederloogen achtergebleven kleine hoeveelheden stof — de bovenstaande gegevens bieden tot een vrij nauwkeurige schatting hiervan de gelegenheid — kon vastgesteld worden, dat 1-methoxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-methoxy-2-nitro-4-aminobenzeen in een verhouding van omtrent 4 : 1 gevormd waren.

1-*n*.Propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-*n*.propoxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

33.9 g (0.15 mol) 1-*n*.Propoxy-2,4-dinitrobenzeen werd op de bovenbeschreven wijze in *n*.propylalcoholische oplossing bij 70° met natriumdisulfide partieel gereduceerd. Bij het opwerken werd evenwel aether in plaats van benzeen gebruikt. Van de aetherische oplossing der partieele reductieproducten werd na drogen op natriumsulfaat het oplosmiddel afgedestilleerd. Het zoo verkregen residu werd opgekookt met 300 ml 2*n* zoutzuur, waarbij een kleine hoeveelheid olie onopgelost bleef. Na afkoelen werd het uitgekristalliseerde, nog ruwe hydrochloride van 1-*n*.propoxy-2-nitro-4-aminobenzeen afgezogen; na drogen werd dit met aether gewasschen ter verwijdering van de olie.

Het filtraat, waarin zich nog een kleine hoeveelheid doorgezogen olie bevond, werd nogmaals, nu door een nat vouwfilter, gefiltreerd en vervolgens alkalisch uitgeetherd. Het na afdestilleeren van den aether verkregen residu (15.2 g) werd omgekristalliseerd uit een mengsel van 23 ml *n*.propylalcohol en 23 ml petroleumaether. Zoo werd 10.8 g 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen verkregen in den vorm van oranje kristallen van smeltpunt 47.5—48.5°.

Het uit de moederloog van deze omkristallisatie verkregen residu werd nu aan een zuursplitsing met 45 ml 2*n* zoutzuur onderworpen, waardoor nog een tweede fractie ruw hydrochloride van de 2-nitro-4-aminoverbinding en ruwe 2-amino-4-nitroverbinding verkregen werden. Deze laatste gaf bij omkristallisatie uit een mengsel van 4 ml *n*.propylalcohol en 4 ml petroleumaether nog 1.8 g ruw 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen van

⁷⁶) M. HEIDELBERGER en W. A. JACOBS, J. Am. Chem. Soc. 41, 1455 (1919).

⁷⁷) A. KLEMENC, Ber. 47, 1411 (1914).

⁷⁸) B. M. BOGOSSLOWSKI en L. M. ZILMANN, l.c.

smeltpunt 46.5—48°. De totale opbrengst bedroeg dus 12.6 g (43%).

$C_9H_{13}O_3N_2$ (196.20) Ber.: C 55.09%, H 6.16%, N 14.28%.

Gev.: C 55.1 %, H 6.1 %, N 14.3 %.

De gezamenlijke hoeveelheden hydrochloride van 1-*n*.propoxy-2-nitro-4-aminobenzeen werden onder tusschentijdsche behandeling met noriet uit 300 ml 2 *n* zoutzuur omgekristalliseerd, waarbij 9.6 g zuiver hydrochloride werd verkregen. Uit de uit de moederloog verkregen base kon met behulp van 10 ml 1 *n* zoutzuur nog 0.7 g zuiver hydrochloride verkregen worden. Op de reeds bij de methoxyverbinding beschreven wijze werd uit het hydrochloride 8.5 g (29%) zuiver 1-*n*.propoxy-2-nitro-4-aminobenzeen in den vorm van roode kristallen van smeltpunt 28—29° verkregen.

$C_9H_{12}O_3N_2$ (196.20) Ber.: C 55.09%, H 6.16%, N 14.28%.

Gev.: C 55.0 %, H 6.1 %, N 14.2 %.

Beide verbindingen waren nog niet in de literatuur beschreven. VAN DER WEYDEN⁶¹⁾ heeft een mengsel der beide aminen in handen gehad.

Met inachtneming van de in moederloogen achtergebleven hoeveelheden stof, kan de verhouding van 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-*n*.propoxy-2-nitro-4-aminobenzeen op omtrent 1.5 : 1 gesteld worden.

Onderstaande amino-nitroverbindingen werden, behoudens de aangegeven wijzigingen, op analoge wijze bereid. Alle stoffen gaven met de theorie kloppende analysesresultaten.

1-Aethoxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-aethoxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

31.8 g (0.15 mol) 1-Aethoxy-2,4-dinitrobenzeen werd op de beschreven wijze partieel gereduceerd en het reactieproduct werd opgewerkt als bij de *n*.propoxyverbindingen aangegeven. Evenwel werd hier de zuurscheiding met 400 ml 2 *n* zwavelzuur uitgevoerd en werd de ruwe 2-amino-4-nitroverbinding omgekristalliseerd uit 30 ml benzeen. Bij verder opwerken op analoge wijze werd in totaal 12.4 g (45%) 1-aethoxy-2-amino-4-nitrobenzeen in den vorm van bruingele kristallen van smeltpunt 97.5—98.5° (ANDREA⁷⁹⁾ : 96—97°; REVERDIN en DÜRING⁴⁴⁾ : 97°; BLANKSMA⁵⁶⁾ : 99°; VAN DER WEYDEN⁶¹⁾ : 96°) en 6.1 g (22%) 1-aethoxy-2-nitro-4-aminobenzeen in den vorm van stroogele kristallen van smeltpunt 40.5—41.5° (REVERDIN⁸⁰⁾ : 40°; VAN DER WEYDEN⁶¹⁾ : 41°) verkregen. Verhouding omtrent 2 : 1.

1-*n*.Butoxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-*n*.butoxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

36.0 g (0.15 mol) 1-*n*.Butoxy-2,4-dinitrobenzeen werd op de beschreven wijze partieel gereduceerd en het reactieproduct werd opgewerkt als bij de *n*.propoxyverbindingen aangegeven. De zuurscheiding werd hier uitgevoerd met 600 ml 2 *n* zoutzuur, waarna de ruwe 2-amino-4-nitroverbinding werd omgekristalliseerd uit een mengsel van 18 ml *n*.butylalcohol en 24 ml petroleumaether.

⁷⁹⁾ H. ANDREA, J. prakt. Chem. (2) 21, 327 (1880).

⁸⁰⁾ F. REVERDIN, Helv. Chim. Acta 10, 3 (1927).

Bij verder opwerken op analoge wijze werd 13.1 g (42%) 1-*n*-butoxy-2-amino-4-nitrobenzeen in den vorm van bruingele kristallen van smeltpunt 54—55° en 9.6 g (30.5%) 1-*n*-butoxy-2-nitro-4-aminobenzeen in den vorm van roode kristallen van smeltpunt 29—30° verkregen. Beide verbindingen waren nog niet in de literatuur beschreven. VAN DER WEYDEN ⁶¹) heeft een mengsel der beide aminen in handen gehad. Verhouding omtrent 1.35 : 1.

1-*n*-Amoxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-*n*-amoxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

38.1 g (0.15 mol) 1-*n*-Amoxy-2.4-dinitrobenzeen werd op de beschreven wijze partieel gereduceerd en het reactieproduct werd opgewerkt als bij de *n*-propoxyverbindingen aangegeven. De zuurscheiding werd uitgevoerd met 1050 ml 2 *n* zoutzuur, waarna de ruwe 2-amino-4-nitroverbinding werd omgekristalliseerd uit 12 ml benzeen en 12 ml petroleumaether onder koelen in de ijskast. Bij verder opwerken op analoge wijze werd verkregen 10.2 g (30%) 1-*n*-amoxy-2-amino-4-nitrobenzeen in den vorm van bruingele kristallen van smeltpunt 68—69° en 7.7 g (23%) 1-*n*-amoxy-2-nitro-4-aminobenzeen in den vorm van oranjerode kristallen van smeltpunt 26.5—27.5°. Beide verbindingen waren nog niet in de literatuur beschreven. Verhouding omtrent 1.3 : 1.

1-Isopropoxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-isopropoxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

33.9 g (0.15 mol) 1-Isopropoxy-2.4-dinitrobenzeen werd op de beschreven wijze partieel gereduceerd en het reactieproduct werd opgewerkt als bij de *n*-propoxyverbindingen aangegeven. De zuurscheiding werd uitgevoerd met 450 ml 2 *n* zwavelzuur, waarna de 2-amino-4-nitroverbinding werd omgekristalliseerd uit 16 ml isopropylalcohol. Verkregen werd 8.4 g (29%) 1-isopropoxy-2-amino-4-nitrobenzeen in den vorm van oranjebruine kristallen van smeltpunt 62.5—63.5° en 9.3 g (32%) 1-isopropoxy-2-nitro-4-aminobenzeen in den vorm van een roode olie, die bij afkoeling stelde tot roode kristallen van smeltpunt 9.5—10.5°. Beide verbindingen waren nog niet in de literatuur beschreven. VAN DER WEYDEN ⁶¹) heeft een mengsel van beide aminen in handen gehad. Verhouding omtrent 0.9 : 1.

1-Allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-allyloxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

33.6 g (0.15 mol) 1-Allyloxy-2.4-dinitrobenzeen werd op de beschreven wijze partieel gereduceerd en het reactieproduct werd opgewerkt als bij de *n*-propoxyverbindingen aangegeven. De zuurscheiding werd uitgevoerd met 450 ml 2 *n* zoutzuur, waarna de ruwe 2-amino-4-nitroverbinding werd omgekristalliseerd uit een mengsel van 82 ml allylalcohol en 82 ml water. Bij verder opwerken op analoge wijze werd verkregen 10.8 g (37%) 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen in den vorm van oranje kristallen van smeltpunt 38—39° en 5.1 g (18%) 1-allyloxy-2-nitro-4-aminobenzeen in den vorm van roode kristallen van smeltpunt 19—20°. Beide verbindingen waren nog niet in de literatuur beschreven. Verhouding omtrent 2 : 1.

1-Phenyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-phenyloxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

Aan een oplossing van 39 g (0.15 mol) 1-phenyloxy-2.4-dinitrobenzeen

in 700 ml aether werd bij een temperatuur van 0—5° onder roeren in den loop van een uur een oplossing van 105 g (3% overmaat) tinchloruur in 210 ml met zoutzuur verzadigden aether toegedruppeld, waarna nog een uur werd nageroerd. Na afdestilleeren van den aether werd in water opgenomen en voorzichtig alkalisch gemaakt, waarna werd uitgeschud met aether. Na gedeeltelijk indampen van de gezamenlijke aetherlagen werd aetherisch zoutzuur toegevoegd. Het zoo verkregen mengsel van hydrochloriden werd overgevoerd in een mengsel van vrije aminen. De aetherische oplossing van dit aminemengsel werd geschud met 75 ml 2 *n* zoutzuur, waarbij een eerste fractie van 1.4 g ruw hydrochloride van 1-phenyloxy-2-nitro-4-aminobenzeen neersloeg. De in den aether achtergebleven base gaf na tweemaal omkristalliseeren uit 24 ml benzeen 10.2 g 1-phenyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen in den vorm van oranje kristallen van smeltpunt 109—110°. (BREWSTER en STRAIN⁸¹) : 107°).

Op de gezamenlijke moederloogen werd eenzelfde procedure toegepast, waardoor nog 1.0 g ruw hydrochloride van de 2-nitro-4-aminoverbinding en 1.7 g zuiver 1-phenyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 108.5—109.5° werd verkregen. De opbrengst aan 1-phenyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen bedroeg dus 11.9 g (34%).

Het uit de beide zoutzure moederloogen verkregen product gaf bij opkoken met 30 ml 2 *n* zoutzuur nog 0.6 g hydrochloride van de 2-nitro-4-aminoverbinding. De gezamenlijke hoeveelheden hydrochloride van de 2-nitro-4-aminoverbinding werden omgekristalliseerd uit 75 ml 2 *n* zoutzuur onder tusschentijdsche ontkleuring met noriet.

Uit het zoo verkregen zuivere hydrochloride werd op bekende wijze 1.9 g (5.5%) 1-phenyloxy-2-nitro-4-aminobenzeen verkregen in den vorm van oranje kristallen van smeltpunt 85.5—87°; na omkristalliseeren uit een mengsel van aether en petroleumaether (2 : 1) was het smeltpunt 86.5—87.5°. Deze verbinding was nog niet in de literatuur beschreven.

De verhouding van de in het reactieproduct aanwezige hoeveelheden van de 2-amino-4-nitro- en de 2-nitro-4-aminoverbinding kan hier op 6 : 1 gesteld worden.

1-Benzoyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-benzyloxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

Op analoge wijze als beschreven voor de *n*.propoxyverbinding, werd 41.1g (0.15 mol) 1-benzyloxy-2,4-dinitrobenzeen partieel gereduceerd met natriumdisulfide.

Het ruwe mengsel van 1-benzyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-benzoyloxy-2-nitro-4-aminobenzeen werd opgelost in 100 ml warmen aethylalcohol. Bij afkoelen tot kamertemperatuur kristalliseerde 8.1 g ruw 1-benzyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen uit. Bij indampen van de moederloog tot 60 ml werd nog een tweede fractie van 1.5 g verkregen. Het gezamenlijke ruwe product gaf bij omkristalliseeren uit 40 ml aethylalcohol 8.7 g vrijwel zuiver 1-benzyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 103.5—104.5°.

Van de vereenigde moederloogen werd het oplosmiddel afgedestilleerd. Het residu werd opgelost in 300 ml aceton, waarna 75 ml water en 75 ml

⁸¹) R. Q. BREWSTER en F. STRAIN, l.c.

sterk zoutzuur werd toegevoegd. Zoo werd 6.1 g vrijwel zuiver hydrochloride van 1-benzyloxy-2-nitro-4-aminobenzeen verkregen. Aan de moederloog werd vervolgens een mengsel van 150 ml sterk zoutzuur en 150 ml water toegevoegd. Uit het hierbij uitkristalliserende zout werd na alkalisch maken en uitaetheren 5.0 g halfvast product verkregen, waarop nog wordt teruggekomen.

De nu resterende moederloog werd tenslotte zwak alkalisch gemaakt en uitgeschud met aether. Het zoo verkregen product gaf bij omkristalliseeren uit 40 ml aethylalcohol onder ontkleuring met noriet nog 2.9 g ruw 1-benzyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen, waaruit door omkristalliseeren uit 10 ml aethylalcohol nog 1.5 g vrijwel zuiver 1-benzyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 103.5—104.5° verkregen werd. De totale opbrengst aan deze verbinding bedroeg dus 10.2 g (28%). Na nogmaals kristalliseeren uit 40 ml aethylalcohol onder koeling in ijs werd 9.7 g 1-benzyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen in den vorm van gele, niet merkbaar zoete kristallen van smeltpunt 104.5—105.5° verkregen.

Door oplossen van de base in aether en toevoegen van aetherisch zoutzuur werd zij overgevoerd in een hydrochloride van smeltpunt 191° (onder ontleding).

Het uit het hydrochloride van 1-benzyloxy-2-nitro-4-aminobenzeen op bekende wijze vrijgemaakte amine werd op analoge wijze als boven via het hydrochloride gezuiverd met behulp van 106 ml aceton, 26.5 ml water en 26.5 ml sterk zoutzuur, waardoor tenslotte 4.3 g amine van smeltpunt 62.5—64° verkregen werd.

De bij de eerste behandeling met aceton geïsoleerde tusschenfractie van 5.0 g werd opgelost in 20 ml aethylalcohol. Bij afkoelen scheidde zich eerst olie af en daarna 0.2 g van een product van smeltpunt 155—157°, hetwelk niet verder onderzocht werd. Op deze olie, tezamen met het uit deze moederloog en uit de moederloog van de omkristallisatie van de 2-nitro-4-aminoverbinding verkregen basenmengsel werd eenige malen een behandeling met aceton, water en zoutzuur toegepast. Zoo werd nog 1.2 g 1-benzyloxy-2-nitro-4-aminobenzeen verkregen van smeltpunt 62.5—64°.

De totale opbrengst aan deze verbinding bedroeg dus 5.5 g (15%). Bij omkristallisatie uit een mengsel van aether en petroleumaether in een verhouding van 2 : 1 werd het 1-benzyloxy-2-nitro-4-aminobenzeen verkregen in den vorm van oranjerode kristallen van smeltpunt 63—64°. Door oplossen van de base in aether en toevoegen van aetherisch zoutzuur werd zij overgevoerd in een hydrochloride van smeltpunt 217° (onder ontleding) (BALABAN⁶³): 220°).

Deze beide benzyloxy-amino-nitrobenzenen waren nog niet in de literatuur beschreven. De verhouding van de in het reactieproduct aanwezige hoeveelheden van de 2-amino-4-nitro- en de 2-nitro-4-amino-verbinding kan hier op 2 : 1 gesteld worden.

1-n.Propoxy-2-amino-4-nitro-6-methylbenzeen en 1-n.propoxy-2-nitro-4-amino-6-methylbenzeen.

Op dezelfde wijze als beschreven voor het 1-n.propoxy-2.4-dinitrobenzeen werd 36.0 g (0.15 mol) 1-n.propoxy-2.4-dinitro-6-methylbenzeen (smeltpunt 34—34.5°) partieel gereduceerd met natriumdisulfide. Na op-

werken op de gebruikelijke wijze werd het ruwe mengsel der beide aminonitroverbindingen eerst behandeld met 360 ml 2 *n* zoutzuur. Zoo liet zich een eerste fractie hydrochloride van de 2-nitro-4-aminoverbinding isoleren. Het uit de moederloog geïsoleerde aminemengsel werd weer met 2 *n* zoutzuur behandeld, en wel nu met 180 ml, waarbij een tweede fractie hydrochloride van de 2-nitro-4-aminoverbinding geïsoleerd werd. De uit de moederloog geïsoleerde ruwe 2-amino-4-nitroverbinding werd omgekristalliseerd uit een mengsel van 12 ml *n*.propylalcohol en 16 ml petroleumaether, waardoor 4.3 g 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitro-6-methylbenzeen verkregen werd van smeltpunt 58.5—60°. Bij opwerken van de moederloog van deze omkristallisatie werd nog een derde fractie hydrochloride van de 2-nitro-4-aminoverbinding en nog 0.7 g 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitro-6-methylbenzeen van smeltpunt 59—60° verkregen.

De opbrengst aan 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitro-6-methylbenzeen bedroeg dus 5.0 g (16%). Bij herhaalde omkristallisatie uit een mengsel van *n*.propylalcohol en petroleumaether werd deze verbinding verkregen in den vorm van gele kristallen van smeltpunt 59—60°.

De gezamenlijke hoeveelheden ruw hydrochloride van de 2-nitro-4-aminoverbinding werden uit 430 ml 2 *n* zoutzuur omgekristalliseerd, waarbij 11.9 g zuiver hydrochloride werd verkregen. Op bekende wijze werd hieruit 9.4 g (30%) practisch zuiver 1-*n*.propoxy-2-nitro-4-amino-6-methylbenzeen van smeltpunt 70—71° bereid, dat na herhaalde omkristallisatie uit een mengsel van *n*.propylalcohol en petroleumaether verkregen werd in den vorm van gele kristallen van smeltpunt 71—72°.

Beide verbindingen, die nog niet in de literatuur beschreven waren, ontstonden in een verhouding van ongeveer 0.5 : 1.

1-Hydroxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-hydroxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

27.6 g (0.15 mol) 1-Hydroxy-2,4-dinitrobenzeen werd in een mengsel van 300 ml 96%-igen aethylalcohol en 150 ml 1.00 *n* natronloog opgelost en vervolgens op de boven beschreven wijze bij 70° met natriumdisulfide partieel gereduceerd. Na afdestilleeren van den alcohol werd de achterblijvende vloeistof met 150 ml 1.00 *n* zoutzuur bedeed en vervolgens met aether uitgeschud; na toevoeging van nog 90 ml 1.00 *n* zoutzuur aan de waterige phase werd het uitschudden hiervan met aether herhaald. Het na vereenigen van de aetherische extracten en afdestilleeren van den aether verkregen residu werd met 300 ml 2.00 *n* zoutzuur gekookt. De na afkoeling van de verkregen oplossing tot kamertemperatuur uitgekristalliseerde stof, voornamelijk onveranderd 1-hydroxy-2,4-dinitrobenzeen in een hoeveelheid van omtrent 20% van het uitgangsmateriaal, werd afgezogen. Bij het filtraat werd de met het zoutzuur aequivalente hoeveelheid natronloog gevoegd, waarna met aether uitgeschud werd. De gezamenlijke aetherische extracten leverden na afdestilleeren van den aether 16.4 g residu.

De scheiding der beide hydroxy-amino-nitrobenzenen geschiedde voornamelijk door gebruik te maken van hun verschil in basiciteit.

Het zoeven genoemde residu werd in 60 ml 2.00 *n* zoutzuur opgenomen. Toevoeging van 48 ml 2.00 *n* natronloog aan deze oplossing leverde 11.9 g precipitaat van smeltpunt 140—143° (fractie 1), toevoeging van nog

6 ml dezer loog aan het filtraat 1.8 g precipitaat van smeltpunt 125—135° (fractie 2); de moederloog werd wederom met 6 ml dezer loog bedeed en vervolgens met aether uitgetrokken, waarbij nog 2.6 g stof van smeltpunt 100—115° verkregen werd (fractie 3).

Fractie 1 gaf bij omkristalliseeren uit 300 ml water 11.0 g zuiver 1-hydroxy-2-amino-4-nitrobenzeen. Na concentreeren van de moederloog tot 60 ml werd 0.6 g stof van smeltpunt 139—142° verkregen (fractie 1b), waarna uit de hierbij resulterende moederloog door extractie met aether nog 0.3 g stof gewonnen werd (fractie 1c).

Fractie 3 werd opgelost in 13 ml warmen 96%-igen aethylalcohol. Bij afkoelen van deze oplossing tot 0° scheidde zich 1.3 g zuiver 1-hydroxy-2-nitro-4-aminobenzeen af. De moederloog werd in vacuo drooggedampt en leverde daarbij 1.3 g residu van smeltpunt 90—130° (fractie 3b).

De fracties 2, 1c en 3b werden tezamen (3.4 g) in 12 ml 2.00 *n* zoutzuur opgenomen. Toevoeging van 10 ml 2.00 *n* natronloog leverde 2.4 g precipitaat van smeltpunt 138—142° (fractie 4). Bedeeling van de moederloog met nog 2 ml dezer loog en daaropvolgende extractie met aether gaf 1.0 g stof, waaruit zich door omkristalliseeren uit 4 ml 96%-igen aethylalcohol onder koeling tot 0° nog 0.5 g zuiver 1-hydroxy-2-nitro-4-aminobenzeen liet isoleren.

De fracties 1b en 4 werden tezamen (3.0 g) uit 75 ml water omgekristalliseerd, hetgeen 2.5 g zuiver 1-hydroxy-2-amino-4-nitrobenzeen opleverde.

In totaal werd dus verkregen 13.5 g (58%) zuiver 1-hydroxy-2-amino-4-nitrobenzeen, doffe bruingele kristallen van smeltpunt 143—144° (bv. POST en STUCKENBERG⁸²): 142—143°; GERSCHSON⁴⁷): 142°; VAN DER WEYDEN⁶¹): 143°) en 1.8 g (8%) zuiver 1-hydroxy-2-nitro-4-aminobenzeen, glanzende donkerroode kristallen van smeltpunt 127—128° (bv. FORSTER en FIERZ⁸³): 131°; BART⁸⁴): 127°).

Verhouding omtrent 7 : 1.

C. Structuurbewijzen en identificaties.

1-Methoxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

16.5 g 1-Methoxy-4-acetylaminobenzeen (0.1 mol) werd onder koelen met ijs en onder roeren opgelost in 42.5 ml geconcentreerd zwavelzuur. Hieraan werd bij een temperatuur van 0—5° C in den loop van anderhalf uur een mengsel toegedruppeld van 9.0 ml salpeterzuur (s.g. 1.33) en 6.6 ml geconcentreerd zwavelzuur, waarna nog een kwartier werd nage-roerd. Door uitgieten op ijs werd 1-methoxy-2-nitro-4-acetylaminobenzeen neergeslagen. Door deze ruwe acetylverbinding gedurende twee uren met 140 ml 2 *n* zwavelzuur te verhitten werd het sulfaat van het vrije amine verkregen.

Uit dit sulfaat werd op de gewone wijze het vrije amine geïsoleerd. Dit amine werd in vacuo gedestilleerd. Zoo werd verkregen 11.1 g (66%) 1-methoxy-2-nitro-4-aminobenzeen; kpt.: 173° (± 4 mm); smpt. 56—57°. Dit gaf geen depressie met het door partieele reductie verkregen product.

⁸²) J. POST en C. STUCKENBERG, Ann. 205, 72 (1880).

⁸³) M. O. FORSTER en H. E. FIERZ, J. Chem. Soc. 91, 865 (1907).

⁸⁴) H. BART, Ann. 429, 99 (1922).

1-Aethoxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

Op dezelfde wijze als voor de methoxyverbinding beschreven, werd 17.9 g 1-aethoxy-4-acetylaminobenzeen (0.1 mol) overgevoerd, in 10.9 g (60%) 1-aethoxy-2-nitro-4-aminobenzeen; kpt.: 184° (\pm 4 mm); smpt. 40—41°. Dit gaf geen depressie met het door partieele reductie verkregen product.

1-n.Propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen.

Aan een afgekoeld mengsel van 13 ml sterk zwavelzuur en 6 ml ijsazijn werd onder koelen in ijs en roeren in kleine gedeelten 3.02 g (0.02 mol) 1-n.propoxy-2-aminobenzeen toegevoegd. Aan de oplossing werd vervolgens bij een temperatuur tusschen —10° en —5° onder krachtig roeren in den loop van een uur een mengsel van 1.43 ml salpeterzuur s.g. 1.40 en 1.43 ml sterk zwavelzuur toegedruppeld.

Na uitgieten op ijs werd alkalisch gemaakt en uitgeschud met aether. Het na afdestilleeren van den aether verkregen residu werd omgekristalliseerd uit een mengsel van 5.6 ml *n*.propylalcohol en 7.1 ml petroleum-aether onder koelen in ijs, waarbij 2.33 g (59%) 1-n.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 47—48° werd verkregen. Dit gaf geen depressie met het door partieele reductie verkregen product.

1-n.Butoxy-2-amino-4-nitrobenzeen.

3.30 g (0.02 mol) 1-n.Butoxy-2-aminobenzeen werd op de bij de *n*.propoxyverbinding beschreven wijze genitreerd, waarna het verkregen product uit 5.1 ml *n*.butylalcohol en 6.8 ml petroleumaether werd omgekristalliseerd. Verkregen werd 2.22 g (53%) practisch zuiver 1-n.butoxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 52.5—54.5°. Dit gaf geen depressie met het door partieele reductie verkregen product.

1-n.Amoxy-2-amino-4-nitrobenzeen.

Aan een oplossing van 1.12 g (0.005 mol) 1-n.amoxy-2-amino-4-nitrobenzeen in 11 ml benzeen werd onder omroeren in kleine porties 1.7 g aluminiumchloride toegevoegd. Daarna werd nog een half uur met een roerstaaf doorgekneed. Vervolgens werd eerst 10 ml water en dan 20 ml 2*n* zoutzuur toegevoegd, waarna verwarmd werd tot twee heldere lagen verkregen waren. Na afkoelen werd gescheiden. De waterige laag werd eerst als zoodanig, dus zuur, en daarna alkalisch met aether doorgeschud. Vervolgens werd zij weer zwak zuur gemaakt en met aether uitgeschud. Van dit laatste aetherische extract werd na drogen op natriumsulfaat de aether afgedestilleerd, tenslotte in vacuo; 0.34 g (44%) 2-amino-4-nitrophenol van smeltpunt en mengsmeltpunt 142.5—144° bleef hierbij achter.

1-Isopropoxy-2-amino-4-nitrobenzeen.

0.98 g (0.005 mol) 1-Isopropoxy-2-amino-4-nitrobenzeen werd, op dezelfde wijze als voor de *n*.amoxyverbinding beschreven, met aluminiumchloride behandeld met deze wijziging, dat na toevoeging van het alumi-

niumchloride nog anderhalf uur aan een terugvloeiakoeler werd verhit. Zoo werd 0.59 g (77%) 2-amino-4-nitrophenol van smeltpunt en mengsmeltpunt 142.5—143.5° verkregen.

1-Allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen.

23.1 g (0.15 mol) 1-Hydroxy-2-amino-4-nitrobenzeen werd volgens het door HELLER⁸⁵⁾ gegeven voorschrift door behandeling met azijnzuuranhydried in ijsazijn-oplossing geacetyleerd. Het ruwe 1-hydroxy-2-acetylamino-4-nitrobenzeen werd uit ijsazijn omgekristalliseerd. Opbrengst aan zuiver product 24.7 g (84%); smpt. 278—279° (HELLER⁸⁵⁾: 267°; HEWITT en KING⁸⁶⁾: 279—280°; INGOLD en INGOLD⁸⁷⁾: 278° onder ontleding).

Deze stof werd in 2500 ml warmen *n*.propylalcohol opgelost, waarna 130 ml (iets meer dan de berekende hoeveelheid) *n* natriumpropylaat-oplossing toegevoegd werd. Na afdestilleeren van 1750 ml van het oplosmiddel begon het natriumzout van 1-hydroxy-2-acetylamino-4-nitrobenzeen uit te kristalliseeren. Na afkoeling tot kamertemperatuur werd de uitscheiding van deze stof vervolledigd door toevoeging van een gelijk volume aether, waarna zij afgezogen werd. Opbrengst 25.9 g (94%).

Dit natriumzout werd gedurende twee uren met 17.8 g (25% overmaat) allylbromide en 125 ml allylalcohol aan een terugvloeiakoeler gekookt. Vervolgens werd de allylalcohol in vacuo afgedestilleerd en aan het residu water toegevoegd. Het onopgelost blijvende reactieproduct werd afgezogen en eerst met verdunde loog en dan met water gewasschen. Verkregen werd 23.3 g (83%) 1-allyloxy-2-acetylamino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 114—115°. Bij omkristalliseeren uit een mengsel van chloroform en aether (1 : 2) bleef het smeltpunt onveranderd.

Deze acetylverbinding werd verzeept door haar gedurende een uur te koken aan een terugvloeiakoeler met 500 ml 2 *n* zoutzuur. Na afkoelen werd de oplossing alkalisch gemaakt. Het uitgescheiden 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen werd weldra kristallijn, waarna het werd afgezogen en met water gewasschen. Opbrengst 18.8 g (97%); smpt. 37.5—38.5°. Bij omkristalliseeren uit een mengsel van gelijke volumina allylalcohol en water steeg het smeltpunt tot 38—39°. Deze stof gaf geen smeltpuntsdepressie met het door partieele reductie verkregen product.

Berekend op het in bewerking genomen 1-hydroxy-2-amino-4-nitrobenzeen bedroeg de opbrengst dus 65%.

1-Benzyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen.

4.82 g (0.02 mol) 1-Benzyloxy-2-acetylamino-4-nitrobenzeen werd onder roeren bij 0° in vasten vorm in den loop van een uur bij kleine gedeelten toegevoegd aan 40 ml salpeterzuur s.g. 1.4. De zich hierbij afscheidende olie werd na krassen vast. Na een uur naroeren werd op ijs uitgegoten. Het zoo verkregen mengsel van de 1-benzyloxy-2-acetylamino-4-nitro- en de 1-benzyloxy-2-acetylamino-5-nitroverbinding werd opgelost in 55 ml van een 0.02 *n* oplossing van natriumaethylaat in absoluten aethylalcohol,

⁸⁵⁾ G. HELLER, J. prakt. Chem. (2) 129, 243 (1931).

⁸⁶⁾ L. F. HEWITT en H. KING, J. Chem. Soc. 1926, 823.

⁸⁷⁾ C. K. INGOLD en E. H. INGOLD, J. Chem. Soc. 1926, 1322.

waarna gedurende drie uren aan een terugvloeiakoeler werd verhit. Hierbij wordt 1-benzyloxy-2-acetylamino-5-nitrobenzeen totaal verzeept, terwijl de acetylverbinding van de 2-amino-4-nitroverbinding praktisch onaangetast blijft. Na afkoelen werd uitgegoten in 550 ml 4 *n* zoutzuur en het ontstane neerslag afgezogen en gedroogd. Vervolgens werd bij kamertemperatuur met benzeen geëxtraheerd. Hierbij bleef het hydrochloride van het 1-benzyloxy-2-amino-5-nitrobenzeen achter. Het hieruit verkregen amine werd door omkristallisatie uit alcohol gezuiverd. Verkregen werd 2.98 g (61%) 1-benzyloxy-2-amino-5-nitrobenzeen in den vorm van bruingele kristallen van smeltpunt 150.5—151.5°.

Uit het benzenische extract werd 1.10 g (19%) 1-benzyloxy-2-acetylamino-4-nitrobenzeen verkregen. Bij de verzeeping van deze verbinding wordt steeds de benzylgroep gedeeltelijk afgesplitst; de verzeeping gelukte nog het beste door verhitting gedurende vier uren op 100° met 20 volumina van een 0.2 *n* oplossing van natrium in benzylalcohol. Zoo werd 0.58 g (12%) 1-benzyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen verkregen van smeltpunt 101—103°. Dit gaf geen depressie met het door partieele reductie verkregen product.

Hierbij wil ik mijn oprechten dank betuigen aan allen, die aan de bewerking van het experimenteele gedeelte van dit Hoofdstuk hebben meegewerkt, en wel in het bijzonder aan Mej. W. MEERBURG voor de belangrijke hulp, verleend bij de bovengenoemde bereidingen, en aan den heer M. VAN LEEUWEN voor de door hem uitgevoerde analyses.

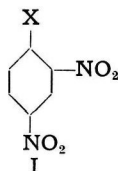
HOOFDSTUK II.

BESCHOUWINGEN OVER DE PARTIEELE REDUCTIE VAN OP DE 1-PLAATS GESUBSTITUEERDE 2.4-DINITROBENZENEN.

Bij partieele reductie van aromatische polynitroverbindingen met ongelijkwaardige nitrogroepen kunnen vanzelfsprekend verschillende monoamino-nitroverbindingen ontstaan. Reeds sinds langen tijd zijn vele dergelijke reacties in de literatuur bekend.

Beschouwingen over den invloed van de constitutie van de uitgangsstof op den aard van het reactieproduct bij toepassing van één bepaald reductiemiddel zijn het eerst door NÖLTING en THESMAR⁸⁸⁾ geleverd. Aan de hand van de resultaten van de partieele reductie van enkele di- en trinitroxylenen en een dinitroxylidine met „zwavelammonium” is door hen een regel opgesteld, welke luidt, dat steeds die nitrogroep het eerst aangegrepen wordt, die het kleinste aantal orthostandige groepen naast zich heeft; anders gezegd, die in de benzeenkern de meest vrije plaats inneemt.

Om in de inleiding uiteengezette redenen interesseeren mij vooral de partieele reducties van op de 1-plaats gesubstitueerde 2.4-dinitrobenzenen, verbindingen dus van het type I. Ik zal mij daarom verder tot de behandeling hiervan beperken.



Toepassing van den regel van NÖLTING en THESMAR op deze verbindingen leidt tot de verwachting, dat bij partieele reductie met „zwavelammonium” *) de 2-nitro-4-aminoverbinding ontstaat. Zulks blijkt echter niet steeds het geval te zijn; al sinds langen tijd zijn vele gevallen in de literatuur bekend, waarin bij reductie met „zwavelammonium” alleen of voornamelijk de isomere 2-amino-4-nitroverbinding geïsoleerd werd. Dit is stellig opvallend, aangezien het betreffende feitenmateriaal althans gedeeltelijk aan NÖLTING en THESMAR bekend kan zijn geweest. Het lijkt waarschijnlijk, dat zij de door hen opgestelden regel slechts voor hooger gesubstitueerde benzeenderivaten bedoeld hebben. Hoe dan ook, voor benzeenderivaten van het type I is deze regel niet van belang.

Bij het in de inleiding reeds genoemde onderzoek van ANSCHÜTZ en HEUSLER⁸⁹⁾ bleek, dat bij reductie van 2.4-dinitrotolueen met alcoholisch tinchloruur en zoutzuur 2-amino-4-nitrotolueen gevormd werd, terwijl reeds vroeger bij reductie met „zwavelammonium” de 2-nitro-4-amino-

⁸⁸⁾ E. NÖLTING en G. THESMAR, Ber. 35, 628 (1902).

*) Zie de opmerking hierover op pg. 13.

⁸⁹⁾ R. ANSCHÜTZ en F. HEUSLER, Ber. 19, 2161 (1886).

verbinding geïsoleerd was ⁹⁰⁾. Voor het eerst was hiermede dus aange-
toond, dat ook de aard van het reductiemiddel van grooten invloed kan
zijn. Later van andere zijden bij andere verbindingen van genoemd type
uitgevoerde onderzoeken wezen in dezelfde richting. Tenslotte deed
ANSCHÜTZ ⁹¹⁾ met zijn medewerkers HOUBEN ⁹²⁾ en ARMBRUSTMACHER ⁹³⁾
een poging om het gezamenlijke feitenmateriaal aangaande partieele
reducties met tinchloruur en zoutzuur en met „zwavelammonium”, het-
welk zij zelf nog wat aanvulden, onder algemeene gezichtspunten samen
te vatten. De meening van ANSCHÜTZ c.s. is mijns inziens het beste als
volgt weer te geven. In het algemeen reduceert „zwavelammonium”
hoofdzakelijk de nitrogroep op de 4-plaats en tinchloruur hoofd-
zakelijk de nitrogroep op de 2-plaats. Ten bewijze hiervan voerde
ANSCHÜTZ het gedrag van de verbindingen met $X = CH_3, C_2H_5, COOH$
en $CH = CH \cdot C_6H_5$ aan. In overeenstemming met dezen regel waren
verder in het geval $X = Cl$ bij partieele reductie met tinchloruur vooral
de 2-amino-4-nitroverbinding en in de gevallen $X = SO_3H, CH = NOH$
en CH_2COOH bij partieele reductie met „zwavelammonium” vooral de
2-nitro-4-aminoverbindingen geïsoleerd. Uitzonderingen op dezen regel
vormen volgens ANSCHÜTZ c.s. die 2.4-dinitroverbindingen, welke op de 1-
plaats basische groepen of de methoxygroep bevatten; deze verbindingen
zouden namelijk volgens hem zoowel bij reductie met tinchloruur en zout-
zuur als bij behandeling met „zwavelammonium” hoofdzakelijk de 2-ami-
no-4-nitroverbinding geven.

De hierboven gegeven interpretatie van de regels van ANSCHÜTZ — in
zooverre hier van regels kan worden gesproken — is formeel niet in over-
eenstemming met den tekst van de eenige verhandeling van genoemden
onderzoeker, waarin zij behandeld zijn ⁹¹⁾. Uit dezen tekst toch zou men
strikt genomen tot de conclusie moeten komen, dat in het algemeen
„zwavelammonium” uitsluitend de nitrogroep op de 4-plaats en tin-
chloruur uitsluitend de nitrogroep op de 2-plaats reduceert. Dat ANSCHÜTZ
niet dit extreme standpunt ingenomen kan hebben, dat het hier slechts
gaat om een te beknopte formuleering, blijkt evenwel direct uit de ge-
gevens in de proefschriften van HOUBEN en ARMBRUSTMACHER.

Zonder de verdienste van de regels van ANSCHÜTZ te willen miskennen,
heb ik toch ernstige critiek. Vrijwel geen aandacht heeft hij geschonken
aan het ontstaan van de isomere amino-nitroverbinding naast de als
hoofdproduct van de reactie geïsoleerde stof. ANSCHÜTZ c.s. zijn — het
blijkt uit de proefschriften van HOUBEN en ARMBRUSTMACHER — van
meening geweest, dat dit van weinig belang zou zijn, aangezien het bij-
product hoogstens in kleine hoeveelheden („in geringer Menge” ⁹⁴⁾) zou
ontstaan. Zij zijn hierbij zelfs zoo ver gegaan, dat zij in de enkele gevallen,
waarbij door een anderen onderzoeker vorming van het bijproduct „in
nicht unerheblicher Menge” geconstateerd was, het belang van de vorm-
ing hiervan verkleinden door in hun overzicht van de resultaten der be-

⁹⁰⁾ F. BEILSTEIN en A. KUHLEBERG, *Ann.* 155, 14 (1870).

⁹¹⁾ R. ANSCHÜTZ, *Z. Ang. Chem.* 27, I, 352 (1914).

⁹²⁾ H. HOUBEN, *Proefschrift Bonn* (1911).

⁹³⁾ A. ARMBRUSTMACHER, *Proefschrift Bonn* (1914).

⁹⁴⁾ H. HOUBEN, *l.c.* pg. 9; A. ARMBRUSTMACHER, *l.c.* pg. 10.

kende partieele reducties ook hier den term „in geringer Menge” te gebruiken. Het betreft hier de reducties van 2,4-dinitroaniline en 2,4-dinitromethylaniline met „zwavelammonium”, waarbij het KEHRMANN⁹⁵⁾ gelukt was naast de als hoofdproduct ontstane 2-amino-4-nitroverbinding de 2-nitro-4-aminoverbinding in noemenswaardige hoeveelheid te isoleeren.

Niet van belang ontbloomt is de vraag, hoe ANSCHÜTZ tot de boven behandelde schematisering is gekomen. De meeste hem bekende literatuurresultaten spreken inderdaad slechts over een uitsluitend of bijna uitsluitend ontstaan van één der beide mogelijke amino-nitroverbindingen. ANSCHÜTZ heeft nu niet beseft, dat bij veel van deze literatuurplaatsen slechts de bereiding van de als hoofdproduct geïsoleerde verbinding het doel was; vanzelfsprekend werd dan niet naar bijproducten gezocht, zoodat de kans op geheel of gedeeltelijk verlies daarvan groot was. Uit deze fout vloeit zijn te groot vertrouwen op de literatuurgegevens voort, een vertrouwen, dat zoo groot was, dat door zijn leerlingen slechts vier gevallen van het type I onderzocht zijn, nl. die waarbij $X = \text{CH}_3$, C_2H_5 , COOH en OCH_3 . Naar mijn meening is bovendien dit onderzoek niet of niet steeds met voldoende zorg verricht. Door mij werd bij de in dit Hoofdstuk beschreven partieele reductie van 1-methoxy-2,4-dinitrobenzeen met „zwavelammonium”, in tegenstelling tot de resultaten van HOUBEN en van ARMBRUSTMACHER, naast 1-methoxy-2-amino-4-nitrobenzeen een niet onbelangrijke hoeveelheid van de isomere 2-nitro-4-aminoverbinding geïsoleerd. In elk geval is dus het resultaat van het onderzoek door ANSCHÜTZ c.s. van één der vier bovengenoemde verbindingen onjuist geweest en de mogelijkheid ligt voor de hand en is stellig groot, dat eenzelfde niet voldoende nauwkeurig opwerken ook bij de andere verbindingen parten heeft gespeeld.

Op deze wijze is ANSCHÜTZ dus tot een te simplistische opvatting gekomen. Hij onderscheidde bij de partieele reductie slechts twee mogelijkheden, nl. hoofdzakelijk reductie van de nitrogroep op de 2-plaats of van die op de 4-plaats. Geen ruimte werd dus gelaten voor de mogelijkheid van het bestaan van tusschengevallen; gevallen dus, waarbij beide reactieproducten in aanmerkelijke hoeveelheden ontstaan. Het is vanzelfsprekend, dat factoren, die de verhouding tusschen de hoeveelheden van hoofd- en bijproduct wijzigen zonder evenwel het bijproduct tot hoofdproduct te maken, dientengevolge niet tot hun recht konden komen. Zoo wordt het begrijpelijk, dat ANSCHÜTZ slechts die factoren blijkt te kennen, die een ingrijpende verandering in het reductietype kunnen teweegbrengen, namelijk den aard van de groep X en van het reductiemiddel, en andere, met name de reactieomstandigheden (temperatuur, oplosmiddel e.d.), buiten beschouwing heeft gelaten, zulks naar mijn meening stellig ten onrechte. Vooral heb ik hier het oog op den op enkele plaatsen in de literatuur gesignaleerden invloed van de temperatuur. Bij partieele reductie van het 1-(1'-piperidyl)-2,4-dinitrobenzeen met „zwavelammonium” vonden SPIEGEL en UTERMANN⁹⁶⁾, dat in de koude slechts de 2-amino-4-nitroverbinding isoleerbaar was, terwijl bij hoogere temperatuur tevens de 2-nitro-4-aminoverbinding geïsoleerd kon worden. Bij het 2,4-dini-

⁹⁵⁾ F. KEHRMANN, Ber. 28, 1707 (1895).

⁹⁶⁾ L. SPIEGEL en A. UTERMANN, Ber. 39, 2631 (1906).

trotolueen werd een soortgelijk geval aangetroffen; hier was het bij reductie bij hogere temperatuur isoleerbare bijproduct de 2-amino-4-nitroverbinding ⁹⁷⁾.

Tenslotte zij er hier op gewezen, dat in de literatuur ⁹⁸⁾ nog simplistische regels omtrent het verloop der partieele reductie in kwestie worden gegeven, welke mogelijk voortkomen uit de wijze van formulering van de zienswijze van ANSCHÜTZ in het „Zeitschrift für angewandte Chemie”; volgens deze regels zou de partieele reductie in het algemeen zonder meer eenzijdig verlopen: tinchloruur zou uitsluitend de nitrogroep op de 2-plaats, „zwavelammonium” uitsluitend die op de 4-plaats reduceeren. In de allereerste plaats zij opgemerkt, dat hierbij in het geheel niet meer gesproken wordt over de uitzonderingsgevallen van ANSCHÜTZ. Verder behoeft het wel geen betoog, dat zulk een uitsluitend ontstaan van één amino-nitroverbinding wel principieel onmogelijk geacht moet worden; steeds zullen bij reductie van een polynitroverbinding met ongelijkwaardige nitrogroepen de mogelijke amino-nitroverbindingen naast elkaar ontstaan.

Zoals uit het hierboven medegedeelde blijkt, was reeds in de literatuur bekend, dat bij partieele reductie van verbindingen van het hier beschouwde type het reactieverloop afhankelijk is van den aard van de uitgangsstof, van den aard van het gebruikte reductiemiddel en van de reactieomstandigheden. Steeds zullen hierbij volgens mij beide mogelijke reactieproducten ontstaan en wel in een verhouding, die in afhankelijkheid van de drie genoemde factoren in principe alle mogelijke waarden kan doorlopen. Tot steun van deze opvatting waren echter bij den aanvang van mijn onderzoek in de literatuur geen experimentele gegevens van eenige beteekenis beschikbaar. Deze steun heb ik nu verkregen in de resultaten van de partieele reducties van eenige 1-alkoxy-2.4-dinitrobenzenen met verschillende reductiemiddelen. Ten deele is dit onderzoek reeds in Hoofdstuk I beschreven; bovendien is nog de partieele reductie van 1-methoxy- en 1-*n*.propoxy-2.4-dinitrobenzenen met „zwavelammonium”, met tinchloruur en met waterstof in tegenwoordigheid van platina als katalysator onderzocht.

Deze keuze van de nader te onderzoeken verbindingen werd ten eerste bepaald door het verschillend resultaat, hetwelk hun partieele reductie met natriumdisulfide gegeven had; ten tweede door den wensch de beweringen van ANSCHÜTZ c.s. betreffende de partieele reductie van de methoxyverbinding te toetsen; ten derde door de behoefte de bereidingsmogelijkheden van het 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzenen, de zoetste van de door mij gesynthetiseerde verbindingen (zie Hoofdstuk III), nader te onderzoeken. De keuze van de reductiemiddelen behoeft in verband met het werk van ANSCHÜTZ c.s. en het in de inleiding gezegde wel niet nader toegelicht te worden.

Zoals uit de gegevens over deze reducties in het experimentele gedeelte

⁹⁷⁾ H. LIMPRICHT, Ber. 18, 1400 (1885).

⁹⁸⁾ LASSAR-COHN, Arbeitsmethoden Spez. Teil, pg. 915 (1923).

Houben-Weil, deel II, pg. 379 en 383 (1925).

C. WEYGAND, Organisch-chemische Experimentierkunst, pg. 338 (1938).

van dit Hoofdstuk blijkt, zijn de verschillende reducties niet steeds onder dezelfde omstandigheden uitgevoerd. Begrijpelijkerwijze ware dit te prefereren geweest, maar het bleek mij niet mogelijk om dit te verwezenlijken. Wat de temperatuur betreft, bij lagere temperatuur verliep de reductie met natriumdisulfide niet, terwijl bij hogere temperatuur de andere reductiemiddelen te veel bijproducten gaven. De invloed van het oplosmiddel kon niet uitgeschakeld worden, daar bij reductie van een 1-alkoxy-2,4-dinitroverbinding in een niet overeenkomstigen alcohol het gevaar van omaetheren bestaat. Zooals uit de verkregen resultaten bij de reducties van 1-*n*.propoxy-2,4-dinitrobenzenen met natriumdisulfide in *n*.propylalcohol bij 70° en in water bij 100° blijkt, is bij deze verbindingen zeer waarschijnlijk de invloed van de temperatuur en van het oplosmiddel niet groot. Deze kan in eerste benadering verwaarloosd worden.

In Tabel I zijn de verhoudingen van de bij de reducties gevormde hoeveelheden der 2-amino-4-nitro- en der 2-nitro-4-aminoverbindingen vereenigd; hierbij zijn tevens de resultaten der in Hoofdstuk I beschreven reducties vermeld.

TABEL I.

X	Natriumdisulfide	Tinchloruur en zoutzuur	„Zwavelammonium”	Waterstof
OH	7 : 1			
OCH ₃	4 : 1	∞ : 1	4 : 1	2.7 : 1
OC ₂ H ₅	2 : 1			
O- <i>n</i> .C ₃ H ₇	1.5 : 1	> 10 : 1	0.6 : 1	0.5 : 1
O- <i>n</i> .C ₄ H ₉	1.35 : 1			
O- <i>n</i> .C ₅ H ₁₁	1.3 : 1			
O- <i>i</i> .C ₃ H ₇	1 : 1.1			
Allyloxy	2 : 1			
Phenyloxy		6 : 1		
Benzyloxy	2 : 1			

In de eerste plaats zij opgemerkt, dat bij stijging in de homologe reeks der 1-*n*.alkyloxy-2,4-dinitrobenzenen duidelijk een gestadige gang te constateeren valt in de verhouding, waarin bij reductie met natriumdisulfide de beide amino-nitroverbindingen worden verkregen; de 2-nitro-4-aminoverbinding komt hierbij steeds meer naar voren.

Zeer markant zijn de verschillen in de resultaten welke bij de reductie van de methoxy- en de *n*.propoxyverbinding met „zwavelammonium” en met waterstof werden verkregen. Hier treedt, om zoo te zeggen, een verandering van reductietype op, en wel in zeer geprononceerde mate; bij de methoxyverbinding bestaat een overduidelijke voorkeur voor de reductie van de nitrogroep op de 2-plaats, terwijl bij de *n*.propoxyverbinding daarentegen voornamelijk de 2-nitro-4-aminoverbinding gevormd wordt.

Uit Tabel I volgt, dat voor de groep der 1-alkyloxy-2,4-dinitrobenzenen reeds alleen door wijziging van den aard der alkyloxygroep de verhouding der beide partieele reductieproducten zeer uiteenlopende waarden door-

loopt. In de door ANSCHÜTZ c.s. klaarblijkelijk ⁹⁹⁾ nagestreefde indeeling naar het type van den substituent op de 1-plaats is dus voor de alkyloxy-groep geen plaats aan te geven; de *n*.propoxyverbinding valt onder de verbindingen van de hoofdgroep, terwijl de methoxyverbinding tot de uitzonderingsgevallen hoort. Hiermede is dus de grondslag van de boven gegeven critiek op de opvattingen van ANSCHÜTZ gerechtvaardigd.

Tegengeworpen zou kunnen worden, dat mijn opvatting theoretisch juist moge zijn, maar tot dusverre practisch slechts voor de 1-alkyloxy-2.4-dinitrobenzenen van belang gebleken is. Ik moet toegeven, dat bij geen van de in de literatuur beschreven partieele reducties zulke merkwaardige resultaten, als bij de door mij onderzochte verbindingen aangetroffen, zijn verkregen. Daartegenover dient evenwel opgemerkt te worden, dat tot dusverre de partieele reductie van geen enkel ander geval van het type I breed en zorgvuldig genoeg is onderzocht. Er is dan ook geen enkele reden voor de veronderstelling, dat de door mij gevonden feiten geheel op zich zelf zullen blijken te staan. Ik meen integendeel te mogen verwachten, dat analoge verschijnselen ook elders aangetroffen zullen worden.

Zeer belangwekkend is nu de vraag, hoe de sterk varierende resultaten van partieele reducties van verbindingen van type I verklaard kunnen worden. De hierbij geconstateerde tegenstellingen moeten ontstaan zijn door de verschillen in vormingssnelheden der beide amino-nitroverbindingen en in de snelheden der verdergaande reducties. De eerstgenoemde factor is vrij sterk overwegend en bovendien werken beide factoren vermoedelijk in dezelfde richting, doordat de neiging tot reductie van de twee nitrogroepen in de beide amino-nitroverbindingen wel eenzelfde beeld zal vertoonen als die van de nitrogroepen van de uitgangsverbinding.

Directe vergelijking van de resultaten van de reductie van een bepaalde dinitroverbinding, uitgevoerd met een bepaald reductiemiddel, met die van de reductie van een andere dinitroverbinding, uitgevoerd met een ander reductiemiddel, vormt een te gecompliceerd vraagstuk. Wel zijn volgens mij de factoren aan te geven, die de verschillen teweegbrengen bij de reducties van een bepaalde verbinding van type I met verschillende reductiemiddelen en tevens die, welke de verschillen veroorzaken bij reductie van verschillende verbindingen van type I met hetzelfde reductiemiddel.

Allereerst wijs ik daartoe op de in de bovengegeven Tabel vermelde resultaten van de partieele reductie van de termen van de homologe reeks der 1-*n*.alkyloxy-2.4-dinitrobenzenen met natriumdisulfide. Hierbij dringt zich de conclusie op, dat de nitrogroep op de 2-plaats bij het grooter worden der alkoxygroep moeilijker gereduceerd wordt. Voor de hand ligt nu de aanname, dat hier sterische hindering optreedt en wel in dezen zin, dat het naderen van de reageerende moleculen of deelen van moleculen tot binnen den afstand, waarbij reactie mogelijk is, wordt bemoeilijkt. Als hier sterische hindering in het spel is, is te verwachten, dat ook bij andere partieele reducties de sterische hindering een belangrijke rol zal kunnen spelen. Deze aanname wordt wel ten zeerste gesteund door de resultaten van de in Hoofdstuk I vermelde reductie van 1-*n*.propoxy-2.4-dinitro-6-methylbenzenen,

⁹⁹⁾ H. HOUBEN, l.c. pg. 11; A. ARMBRUSTMACHER, l.c. pg. 12.

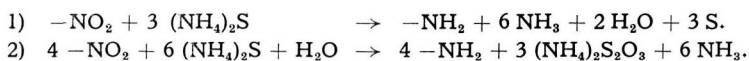
waarbij de verhouding van de 2-amino-4-nitro- en de 2-nitro-4-amino-verbinding 0.5 : 1 was. De ten opzichte van beide nitrogroepen symmetrisch geplaatste methylgroep kan slechts door sterische invloeden ongelijk werken op deze beide groepen. De *n*.propoxygroep zal tengevolge van de aanwezigheid van de methylgroep meer in de richting van de nitrogroep op de 2-plaats gedrongen worden en deze dus meer storen dan in 1-*n*.propoxy-2.4-dinitrobenzeen. Een soortgelijk geval doet zich voor bij de in de literatuur vermelde partieele reductie van 1-aethoxy-2.4-dinitro-3-methyl-6-isopropylbenzeen met tinchloruur¹⁰⁰). Hierbij werd immers de 2-nitro-4-aminoverbinding geïsoleerd. Vergelijking van dit resultaat met het resultaat van de reductie van 1-aethoxy-2.4-dinitrobenzeen met tinchloruur (hierbij werd immers, zooals reeds in Hoofdstuk I opgemerkt, de 2-amino-4-nitroverbinding geïsoleerd) leidt weer direct tot de conclusie van het optreden van sterische hindering. De isopropyl- en de methylgroep immers staan hier beiden symmetrisch ten opzichte van de beide nitrogroepen. Een andere verklaring van deze verschijnselen moet m.i. onmogelijk of in elk geval zeer onwaarschijnlijk geacht worden.

De mogelijkheid van het bestaan van sterische hindering eenmaal aanvaard zijnde, is het vanzelfsprekend, dat het optreden hiervan niet alleen afhankelijk is van de grootte der verschillende substituenten in de te reduceeren dinitroverbinding, maar tevens van de grootte van het in werkelijkheid reduceerende complex, hetwelk niet identiek met het toegevoegde reductiemiddel behoeft te zijn. Het is dus noodzakelijk speculaties te maken over deze reactiecomponenten.

Wat het tinchloruur betreft, hierbij lijkt het mij zeer waarschijnlijk, dat het Sn^{++} hierbij als ion, of, wat waarschijnlijker is als krypto-ion een belangrijke rol speelt. Voor de grootte van dit ion heb ik geen opgaven kunnen vinden, maar de straal hiervan zal moeten liggen tusschen die voor Sn (1.40 Å) en Sn^{++++} (0.74 Å)¹⁰¹).

Bij de reactie met natriumdisulfide is het S_2 -ion waarschijnlijk wel de reactiecomponent. Hiervoor heb ik eveneens geen opgaven kunnen vinden, maar het nauw verwante S'' -ion heeft als straal 1.74 Å; het S_2 -ion zal nog wel aanmerkelijk grooter zijn.

Bij de reductie met „zwavelammonium” lijkt mij een molecuul ($(\text{NH}_4)_2\text{S}$, NH_4SH of H_2S) de voornaamste reactiecomponent. De reductie met „zwavelammonium” verloopt namelijk niet eenvoudig. In de inleiding is al vermeld, dat volgens BRAND¹⁰²) reactie optreedt volgens de twee hieronder gegeven vergelijkingen:



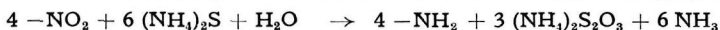
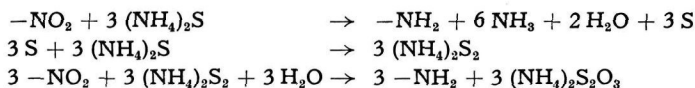
Deze laatste schijnbaar zeer vreemde wijze van reageeren, die bij het natriumsulfide ook voorkomt en daar tot practisch uitsluitende reactie is geworden, moet volgens mij verklaard worden door aan te nemen, dat een gedeelte van de volgens 1) ontstane zwavel oplost tot ammoniumdisulfide,

¹⁰⁰) G. O. GAEBEL, Ber. 35, 2793 (1902).

¹⁰¹) A. GOLDSCHMIDT (1926), volgens Landolt-Börnstein, Erg. b. II, 1e deel, pg. 69.

¹⁰²) K. BRAND, J. prakt. Chem. (2) 74, 451 (1906).

dat dan vervolgens geheel analoog aan natriumdisulfide reageert:



Voor zoover het „zwavelammonium” volgens 2) reageert, reageert de helft hiervan dan analoog aan natriumdisulfide, dus via het (krypto)ion S_2'' .

De moleculen $(\text{NH}_4)_2\text{S}$, NH_4SH en H_2S hebben geen bolvorm; stralen hiervan zijn dus niet op te geven; stellig zijn deze moleculen echter grooter dan het S_2 -ion. Dat deze moleculen bij de reactie nog meer hinder zullen ondervinden van de groep op de 1-plaats dan het S_2 -ion, ligt dus voor de hand.

Vanzelfsprekend neemt een katalytische reductie, zoals met waterstof in tegenwoordigheid van platina, een uitzonderingspositie in. Daar de reacties hierbij in monomoleculaire laag verlopen, is vergelijking met de normale homogene reductie eigenlijk onmogelijk. In het algemeen is wel te verwachten, dat hierbij de reductie van de nitrogroep op de 2-plaats bemoeilijkt wordt.

Wel vanzelfsprekend wordt het resultaat van de reductie niet alleen beheerscht door den sterischen bouw van de reageerende moleculen, maar tevens, onder wegdenken van den sterischen invloed, door de door de constitutie van de dinitroverbinding bepaalde reactiviteitsverhouding der nitrogroepen op de 2- en op de 4-plaats.

Met deze twee veronderstellingen nu, nl. *het bestaan van sterischen invloed en het bestaan van verschillen in de reactiviteitsverhouding der nitrogroepen op de 2- en op de 4-plaats* kunnen alle tot nu toe bekende reductie-resultaten kwalitatief verklaard worden.

Wat de verschillen in de resultaten van de partieele reducties van een bepaalde dinitroverbinding met verschillende reductiemiddelen betreft, hiervoor kunnen slechts de sterische factoren verantwoordelijk zijn.

Bij grooter reduceerend agens zal meer van de 4-aminoverbinding ontstaan. „Zwavelammonium” geeft dus relatief steeds meer van de 2-nitro-4-aminoverbinding dan tinchloruur. Hiermede is de door ANSCHÜTZ gevonden tegenstelling tusschen tinchloruur en „zwavelammonium” op ongedwongen wijze verklaard.

De boven gesignaleerde tegenstelling tusschen natriumdisulfide en „zwavelammonium” rust tot nu toe op zeer weinig experimenteel feiten-materiaal. Slechts de partieele reductie van 1-*n*.propoxy-2.4-dinitrobenzeen met deze beide reductiemiddelen is hiervoor aan te voeren. Bij 1-methoxy-2.4-dinitrobenzeen is klaarblijkelijk ten gevolge van de kleinere alkoxy-groep het verschil niet merkbaar meer. Het zal zeker interessant zijn, de inwerking van deze beide reductiemiddelen op andere daartoe geëigende dinitroverbindingen na te gaan.

Voor de verklaring van de verschillen in de resultaten van de partieele reducties van verschillende dinitroverbindingen met hetzelfde reductiemiddel hebben wij soms de beide boven ingevoerde veronderstellingen noodig.

Dat dit niet altijd het geval behoeft te zijn, blijkt bijvoorbeeld uit de resultaten van de partieele reductie van de verschillende 1-*n*-alkyloxy-2,4-dinitrobenzenen met natriumdisulfide. Al is het mogelijk, dat de verschillen in de resultaten het gevolg zouden zijn van de verschillen in den aard der onderzochte 1-*n*-alkyloxy-2,4-dinitrobenzenen, veel waarschijnlijker is het, zooals boven reeds uiteengezet, dat hierbij sterische factoren een beslissende rol spelen. Het ligt eenigszins voor de hand om ook bij de partieele reductie van de 1-phenyloxyverbinding met tinchloruur uitsluitend de sterische factor een rol te laten spelen, en al is dit niet juist, inderdaad zal deze factor hier waarschijnlijk wel vrij belangrijk zijn. Bij het overgaan naar een ander type moet ook terdege rekening gehouden worden met de beïnvloeding van de reactiviteiten onder wegdenken van den sterischen invloed. Dit blijkt wel uit het resultaat der partieele reductie van de benzyloxyverbinding met natriumdisulfide en nog beter uit de verschillen tusschen de hoofdgroep van ANSCHÜTZ en de uitzonderingen bij de partieele reductie met „zwavelammonium”.

Tenslotte zij hier nog de opmerking gemaakt, dat alle onderzochte partieele reducties van verbindingen van type I met tinchloruur voornamelijk de 2-amino-4-nitroverbinding deden ontstaan. Sterische hindering kan hoogstens ten gunste van de 2-nitro-4-aminoverbinding werken. Hieruit volgt dus, dat door een willekeurige substitutie op de 1-plaats de reactiviteit van de nitrogroep op de 2-plaats grooter wordt dan die van de nitrogroep op de 4-plaats; dit is bij de groepen $-NR_1R_2$, $-OR$ e.d. in sterkere mate het geval. Deze merkwaardige verschijnselen moeten ongetwijfeld hun parallel hebben bij andere reacties. Een verklaring van deze interessante feiten kan door mij niet gegeven worden. Mogelijkerwijs wordt door de symmetrieverstoring ten gevolge van de substitutie op de 1-plaats een storingsfunctie op de resonantie van het benzeen gesuperponeerd, die op de nabijgelegen nitrogroep op de 2-plaats een grooter effect heeft dan op de verderaf gelegen nitrogroep op de 4-plaats. Het is ten slotte zeer verleidelijk voor de groepen $-NR_1R_2$, $-OR$ e.d. aan te nemen, dat het vrije electronendoublet van de stikstof- resp. zuurstofatomen verantwoordelijk is voor dit grootere effect. In verband hiermede wordt een onderzoek van de partieele reductie van de 1-halogen-2,4-dinitrobenzenen zeer interessant.

PARTIEELE REDUCTIE VAN 1-METHOXY-2,4-DINITROBENZEEN MET „ZWA- VELAMMONIUM”

In een mengsel van 50 ml methylalcohol en 23 ml ammonia s.g. 0.91 (0.15 mol) werd onder koelen zwavelwaterstof ingeleid, totdat de gewichtstoename 5.1 g (0.15 mol) bedroeg.

Aan een mengsel van 9.9 g (0.05 mol) 1-methoxy-2,4-dinitrobenzenen en 100 ml methylalcohol werd onder roeren het zoo bereide „zwavelammonium” (= ammoniumhydrosulfide, althans bij den aanvang der reactie) in den loop van vier uren bij een temperatuur van 30° toegedruppeld. Tijdens deze bewerking loste het methoxy-dinitrobenzeen op. Daarna werd nog twee uren nageroerd. Na afdestilleeren van den methylalcohol werd met verdund zwavelzuur opgekookt, waarbij zwavel achterbleef. Door alkalisch maken van de zwavelzure oplossing en uitaetheren werd het ruwe mengsel der beide isomeren verkregen. Het opwerken ge-

schiedde principieel op dezelfde wijze als beschreven voor de partieele reductie van deze dinitroverbinding met natriumdisulfide. Zoo werd verkregen 4.4 g (52% van de theorie) 1-methoxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 116—118° en 0.9 g (11% van de theorie) 1-methoxy-2-nitro-4-aminobenzeen van smeltpunt 56—57°.

De verhouding van de in het reactieproduct aanwezige hoeveelheden van de 2-amino-4-nitro- en de 2-nitro-4-aminoverbinding kan op 4 : 1 gesteld worden.

PARTIEELE REDUCTIE VAN 1-*n*.PROPOXY-2.4-DINITROBENZEEN MET „ZWAVELAMMONIUM”.

De partieele reductie van 11.3 g (0.05 mol) 1-*n*.propoxy-2.4-dinitrobenzeen met propylalcoholisch „zwavelammonium” werd op dezelfde wijze uitgevoerd als boven beschreven voor de overeenkomstige methoxyverbinding.

Na afdestilleeren van den propylalcohol werd het residu uitgetrokken met kouden aether, waarbij het grootste gedeelte van de bij de reactie gevormde zwavel achterbleef. Het door afdestilleeren van den aether verkregen ruwe mengsel der beide isomere amino-nitroverbindingen werd op dezelfde wijze opgewerkt als beschreven voor de partieele reductie van deze dinitroverbinding met natriumdisulfide. Zoo werd verkregen 2.3 g (23% van de theorie) 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 47—48.5° en 4.3 g (44% van de theorie) 1-*n*.propoxy-2-nitro-4-aminobenzeen van smeltpunt 28—29°.

De verhouding van de in het reactieproduct aanwezige hoeveelheden van de 2-amino-4-nitro- en de 2-nitro-4-aminoverbinding kan op 0.6 : 1 gesteld worden.

PARTIEELE REDUCTIE VAN 1-METHOXY-2.4-DINITROBENZEEN MET TINCHLORUUR EN ZOUTZUUR.

Aan een mengsel van 9.9 g (0.05 mol) 1-methoxy-2.4-dinitrobenzeen en 50 ml methylalcohol werd bij een temperatuur van 30° in den loop van twee uren onder roeren toegevoegd een oplossing van 33.8 g (0.15 mol) tinchloruur in 100 ml met zoutzuur verzadigden methylalcohol. Daarna werd nog één uur nageroerd. Het door afdestilleeren van den alcohol verkregen residu werd in weinig heet water opgenomen, waarna met geconcentreerde kaliumhydroxyde-oplossing alkalisch gemaakt werd. Daarna werd met benzeen uitgeschud. Het door afdestilleeren van den benzeen verkregen residu werd op bekende wijze opgewerkt. Zoo werd verkregen 5.0 g (60% van de theorie) practisch zuiver 1-methoxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltraject 115.5—117.5°, terwijl van de isomere 2-nitro-4-aminoverbinding hoogstens slechts een zeer kleine hoeveelheid gevormd zal zijn geweest. Bij de zuurscheiding sloeg namelijk een spoor vaste stof neer, hetwelk wellicht het nog onzuivere sulfaat van de 2-nitro-4-aminoverbinding is geweest.

De verhouding van de hoeveelheden van de 2-amino-4-nitro- en de 2-nitro-4-aminoverbinding wordt hier gesteld op ∞ : 1.

PARTIEELE REDUCTIE VAN 1-*n*.PROPOXY-2,4-DINITROBENZEEEN MET TIN-
CHLORUUR EN ZOUTZUUR.

De partieele reductie van 11.3 g (0.05 mol) 1-*n*.propoxy-2,4-dinitrobenzeen met tinchloruur en propylalcoholisch zoutzuur werd op dezelfde wijze uitgevoerd als boven voor de overeenkomstige methoxyverbinding beschreven. Bij het opwerken op de bekende wijze werd 3.6 g (37% van de theorie) 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 47—48.5° en 0.2 g (2% van de theorie) 1-*n*.propoxy-2-nitro-4-aminobenzeen van smeltpunt 26.5—28.5° verkregen.

De verhouding van de in het reactieproduct aanwezige hoeveelheden van de 2-amino-4-nitro- en de 2-nitro-4-aminoverbinding wordt hier gesteld op >10 : 1.

PARTIEELE REDUCTIE VAN 1-METHOXY-2,4-DINITROBENZEEEN MET WATER-
STOF.

In een schudeend werd 9.9 g (0.05 mol) 1-methoxy-2,4-dinitrobenzeen, opgelost in 50 ml methylalcohol, bij een temperatuur van 50° in tegenwoordigheid van 300 mg platinaoxyde volgens ADAMS als katalysator in een waterstofatmosfeer geschud, totdat de voor partieele reductie berekende hoeveelheid waterstof was opgenomen. Het na filtreren en afdampen van den methylalcohol verkregen residu werd direct aan een zuurscheiding onderworpen, en wel met 130 ml 2 *n* zwavelzuur. Hierbij sloeg een eerste fractie ruw sulfaat van de 2-nitro-4-aminoverbinding neer. Het door alkalisch uitschudden van het filtraat met benzeen verkregen product werd uit 28 ml benzeen omgekristalliseerd. Op het uit de moederloog verkregen residu werd een tweede zuurscheiding toegepast, nu met 40 ml 2 *n* zwavelzuur. Op de reeds vroeger beschreven wijze verder opwerkend werd 4.3 g (51% van de theorie) 1-methoxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 115.5—118° en 1.6 g (19% van de theorie) 1-methoxy-2-nitro-4-aminobenzeen van smeltpunt 55.5—57° geïsoleerd.

De verhouding van de in het reactieproduct aanwezige hoeveelheden van de 2-amino-4-nitro- en van de 2-nitro-4-aminoverbinding is hier op 2.7 : 1 gesteld.

PARTIEELE REDUCTIE VAN 1-*n*.PROPOXY-2,4-DINITROBENZEEEN MET WATER-
STOF.

Op de boven voor de methoxyverbinding beschreven wijze werd 11.3 g (0.05 mol) 1-*n*.propoxy-2,4-dinitrobenzeen met waterstof partieel gereduceerd. Het bij afdampen van den propylalcohol verkregen residu werd opgekookt met 150 ml 2 *n* zwavelzuur. Uit het bij afkoelen uitgekristalliseerde ruwe sulfaat werd bij opwerken op bekende wijze 4.2 g (43% van de theorie) 1-*n*.propoxy-2-nitro-4-aminobenzeen van smeltpunt 27.5—28.5° verkregen. Na afzuigen van het sulfaat werd de zwavelzure oplossing alkalisch uitgeaetherd. Het zoo verkregen product werd bij afkoelen op kamertemperatuur niet geheel vast en kon daarom niet direct omgekristalliseerd worden. Het product werd opgenomen in een mengsel van 6.8 ml water en 3.4 ml sterk zoutzuur. Daarna werd door toevoegen van 3.4 ml

sterk zoutzuur en afkoelen in ijs het hydrochloride van 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen neergeslagen. Het hieruit verkregen amine werd omgekristalliseerd uit 3.5 ml *n*.propylalcohol en 3.5 ml petroleumaether kpt. 40—60°. Zoo werd verkregen 1.8 g (18% van de theorie) 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen van smeltpunt 46—47.5°.

De verhouding van de in het reactieproduct aanwezige hoeveelheden van de 2-amino-4-nitro- en van de 2-nitro-4-aminoverbinding is hier op 0.5 : 1 gesteld.

PARTIEELE REDUCTIE VAN 1-*n*.PROPOXY-2,4-DINITROBENZEEN MET N-TRIUMDISULFIDE.

Bij uitvoering van deze partieele reductie op de in Hoofdstuk I beschreven wijze, met deze verandering echter, dat de reductie uitgevoerd werd bij omtrent 100° in plaats van bij 70°, werd 45% 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 29% 1-*n*.propoxy-2-nitro-4-aminobenzeen verkregen. De verhouding dezer isomeren bedroeg 1.55 : 1.

Bij uitvoering dezer reductie in kokende waterige suspensie werden beide isomeren in de verhouding van omtrent 1.7 : 1 verkregen.

HOOFDSTUK III.

BEPALING VAN DE ZOETKRACHT.

Bij het proeven van oplossingen van de in het eerste hoofdstuk beschreven amino-nitroverbindingen bleek, dat hiervan de volgende 2-amino-4-nitroverbindingen een sterk zoeten smaak bezitten: 1-hydroxy-, 1-methoxy-, 1-aethoxy-, 1-*n*.propoxy-, 1-*n*.butoxy-, 1-isopropoxy- en 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitro-6-methylbenzeen; deze verbindingen zijn in de in dit hoofdstuk voorkomende tabellen achtereenvolgens door OH, OMe, OEt, OnPr, OnBu, OiPr, OAlI en 6-Me aangegeven. De overeenkomstige *n*.amoxy-, benzyloxy- en phenyloxyverbinding smaken zelfs in verzadigde oplossing niet zoet. Ook bleek geen enkele der door mij bereide 2-nitro-4-aminoverbindingen een merkbaar zoeten smaak te bezitten. Niet onmogelijk is het — vooral voor het met de zoetsmakende verbindingen nauw verwante 1-*n*.amoxy-2-amino-4-nitrobenzeen lijkt mij deze veronderstelling plausibel —, dat de niet zoetsmakende verbindingen wél zoetend zijn, maar dat de oplosbaarheid niet groot genoeg is om deze eigenschap te kunnen constateeren.

Van de zoete verbindingen diende nu de zoetkracht bepaald te worden. Hieronder wordt verstaan de verhouding van de gewichtsconcentraties van een suikeroplossing en van een even sterk zoet smakende oplossing van de verbinding in quaestie. Zonder meer is het begrip zoetkracht hiermede niet vastgelegd, daar de sterkte van de suikeroplossing nog gevarieerd kan worden. Dat deze opmerking niet van belang ontbloomt is, blijkt uit de onderzoeken van PAUL¹⁰³⁾ en van MAGIDSON en GORBATSCHOW¹⁰⁴⁾. Hierbij bleek, dat zoowel voor saccharine-natrium (kristallose) als voor dulcine de zoetkracht een functie van de concentratie is. De zoetkracht van kristallose, vergeleken met saccharoseoplossingen van 1.65 tot 15%, varieert volgens PAUL van 675 tot 192¹⁰³⁾. Het is dus noodzakelijk bij de bepaling van de zoetkracht tevens de concentratie van de gebruikte suikeroplossing vast te leggen. Door verschillende auteurs worden voor deze standaardoplossing concentraties gekozen variërend van 1 tot 10%¹⁰⁵⁾. Aangezien ik ook minder sterk zoetende en vooral minder goed oplosbare verbindingen wenschte te kunnen testen, heb ik de concentratie van de standaard-suikeroplossing zoo laag mogelijk gekozen en wel steeds de oplossingen van de verschillende zoetstoffen vergeleken met een één-procentige suikeroplossing.

De bepaling van de zoetkracht werd nu als volgt uitgevoerd. Van de te testen verbinding werden twee oplossingen bereid, waarvan de concentraties onderling slechts weinig verschilden. Deze concentraties waren

¹⁰³⁾ T. PAUL, Z. Untersuch. Nahr. u. Genussm. 43, 137.

¹⁰⁴⁾ O. J. MAGIDSON en S. W. GORBATSCHOW, Ber. 56, 1810 (1923).

¹⁰⁵⁾ Int. Crit. Tables I, 357 (1926).

aan de hand van voorloopige proeven zoo gekozen, dat verwacht mocht worden, dat door het meerendeel der proefpersonen de meest geconcentreerde oplossing zoeter en de meest verdunde oplossing minder zoet dan de standaard-suikeroplossing zou worden bevonden. Daarna werden deze oplossingen door zes proefpersonen met de standaard-suikeroplossing vergeleken. De resultaten hiervan zijn in de volgende tabel verenigd. Hierbij dient opgemerkt te worden, dat, om beïnvloeding van de proefpersonen te voorkomen, aan hen niet werd medegedeeld, welke van de te proeven oplossingen de meest geconcentreerde en welke de minder geconcentreerde was. Viermaal werd de concentratievolgorde dan ook verkeerd beoordeeld.

TABEL II.

Conc. in mg/l	OH		OMe		OEt		OnPr		OnBu		OiPr		OAll		6-Me	
	80	90	40	50	10	12	2	2.5	8	10	16	20	4.5	5.5	27.5	32.5
proef- persoon																
A	-2	+2	-2	0	-2	-1	-3	-2	-2	+2	0	+2	-2	0	0	0
B	-2	+2	0	+1	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0
C	-2	+2	+1	+1	-1	+3	0	+2	0	-2	+3	+2	+2	+3	-2	-2
D	-1	-2	-2	0	0	+1	-2	-1	-2	-1	-2	+2	-2	+2	-1	+1
E	-2	0	-1	+1	+1	+3	0	+2	-2	0	-2	+1	-2	+1	-2	+2
F	-2	+2	+1	0	+1	+1	0	0	+1	+2	-2	0	0	0	-2	0

+3 veel zoeter

+2 duidelijk zoeter

+1 iets zoeter

0 even zoet

-3 veel minder zoet

-2 duidelijk minder zoet

-1 iets minder zoet

Vrij willekeurig kende ik aan de onder de tabel genoemde termen voor zoeter en minder zoet statistische gewichten toe, gelijk aan het teken, dat voor deze termen in de bovenstaande tabel gebruikt is. Daarna kon op eenvoudige wijze de zoetkracht van elke geteste verbinding berekend worden. Uit de boven gesignaleerde verkeerde beoordeelingen van de concentratievolgorde blijkt wel duidelijk, dat aan de zoo verkregen cijfers een niet te groote waarde moet worden toegekend. Tenslotte leek het mij nog interessant en voor het verband tusschen structuur en werkzaamheid theoretisch juister van de geteste verbindingen de relatieve zoetkracht per grammolecule te berekenen; dan immers geeft de verkregen waarde direct de verhouding van de aantallen moleculen, die eenzelfde smaakgevoel teweegbrengen. Als eenheid werd hierbij gekozen de zoetkracht van 1-n.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen.

TABEL III.

	OH	OMe	OEt	OnPr	OnBu	OiPr	OAll	6-Me
Zoetkracht	120	220	950	4100	1000	600	2000	310
Rel.mol. zoetkracht	0.023	0.046	0.22	1.000	0.26	0.15	0.48	0.081

De door VAN DER WEYDEN aangegeven waarden voor de zoetkrachten van 1-hydroxy-, 1-methoxy-, 1-aethoxy- en 1-n.propoxy-2-amino-4-nitro-

benzeen bedragen respectievelijk 200, 330, 1400 en 3300. Bij het laatste cijfer dient opgemerkt, dat hierbij de zoetkracht bepaald is van de door VAN DER WEYDEN bereide olie, die gebleken is een mengsel van de 2-amino-4-nitro- en de 2-nitro-4-aminoverbinding te zijn, waarin deze beide verbindingen voorkomen in een verhouding van omtrent 1.5 : 1. Zoals boven al medegedeeld, is het 1-*n*.propoxy-2-nitro-4-aminobenzeen smaakloos, zoodat uit de door VAN DER WEYDEN gevonden waarde voor de zoetkracht van het 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen een waarde volgt van $\frac{1.5 + 1}{1.5} \times 3300 = 5500$. Zoals uit de medegedeelde cijfers blijkt,

vindt VAN DER WEYDEN merkwaardigerwijs over de heele linie hogere waarden dan door mij medegedeeld.

In gedeeltelijke overeenstemming met de conclusie van VAN DER WEYDEN dienaangaande, wordt bij overvoering van het phenol in quaestie in alkyloxyverbindingen bij niet te groote alkoxygroep de zoetkracht sterk vergroot. De zoetkracht is sterk afhankelijk van de aard der alkoxygroep. Bij overgang van de methoxy- naar de aethoxyverbinding en van de aethoxy- naar de *n*.propoxyverbinding wordt de zoete smaak ruim viermaal versterkt. De overgang naar den volgenden term der homologe reeks, de *n*.butoxyverbinding, veroorzaakt integendeel een ongeveer even groote verzwakking van de zoetkracht. Een zelfde verschijnsel treedt vermoedelijk op bij de overgang van de *n*.butoxy- naar de *n*.amoxyverbinding. De oplosbaarheid van het 1-*n*.amoxy-2-amino-4-nitrobenzeen is evenwel niet groot genoeg — zij bedraagt ongeveer 3.5 mg/l — om de maximaal mogelijke zoetkracht van de *n*.amoxyverbinding voldoende te kunnen inperken. De zoete smaak doorloopt in de homologe reeks bij het grooter worden van het termnummer dus een maximum, hetwelk ligt bij de *n*.propoxyverbinding.

Interessant is verder de invloed van de isomerie. Een zeer sterken invloed heeft hierbij vertakking van de alkyloxygroep blijkens de sterke daling, en wel met een factor 7, van de zoetkracht van de isopropoxy- ten opzichte van de *n*.propoxyverbinding. Deze daling is zoo sterk, dat de isopropoxyverbinding zelfs een nog kleinere zoetkracht bezit dan de aethoxyverbinding.

Ook kernsubstitutie heeft een ongunstigen invloed, zooals blijkt uit de vergelijking van 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitro-6-methylbenzeen met 1-*n*.butoxy-2-amino-4-nitrobenzeen. Door de verplaatsing van een methylgroep van de alkyloxygroep naar de kern wordt de zoetkracht ruim driemaal kleiner.

Invoering van een dubbele binding in de alkyloxygroep geeft eveneens een belangrijke verlaging van de zoetkracht; de allyloxyverbinding is ongeveer tweemaal zwakker zoetend dan de *n*.propoxyverbinding.

In verband met de practische bruikbaarheid van de onderzochte 1-alkyloxy-2-amino-4-nitrobenzenen als zoetstoffen — de hydroxyverbinding is als phenol ongeschikt als zoetstof — is het van belang na te gaan, hoe sterk zoetend verzadigde oplossingen van de genoemde stoffen werken. Hiertoe zijn de oplosbaarheden van de verbindingen in quaestie bepaald. Deze oplosbaarheidsbepalingen geschieden in den regel op de twee volgende wijzen:

ten eerste (methode I) door te bepalen, hoeveel stof kristalliseerde uit

een warme oplossing van geëigende, bekende concentratie bij afkoelen tot 20° en bewaren gedurende eenige dagen op dezen temperatuur;

ten tweede (methode II) door bepaling van de hoeveelheid stof, die zich uit een bepaalde hoeveelheid van een op deze wijze bereide verzadigde oplossing met aether liet extraheeren.

Hierbij dient te worden opgemerkt, dat methode II minder foutenbronnen bezit dan methode I; tevens is volgens methode II een vlottere bepaling mogelijk. Tusschen de bepalingen volgens beide methoden bestaat, zooals blijkt, een behoorlijke overeenstemming. In de laatste kolom van onderstaande tabel zijn uit de zoo gevonden oplosbaarheden de factoren F berekend, die aangeven hoeveel maal zoeter de verzadigde oplossingen van deze stoffen zijn dan een éénprocentige suikeroplossing.

TABEL IV.

Oplosbaarheden in mg/l

	I	II	gemiddeld	F
OMe	198	217	208	5
OEt	111	123	117	11
OnPr	135	136	136	56
OnBu	30	31.5	31	3
OiPr	159	163	161	9
OAll	296	310	303	61
6-Me	93	90	92	3

Voor de *n*.amoxyverbinding is ook de oplosbaarheid bepaald, teneinde tot een begrenzing van de mogelijke zoekkracht te komen. Een bepaling op één van de bovenbeschreven wijzen zou in verband met de zeer kleine oplosbaarheid van deze verbinding te groote relatieve fouten met zich mee brengen. Daarom is hierbij van een op de bovenbeschreven wijze bereide verzadigde oplossing colorimetrisch het gehalte bepaald; dit bedroeg 3.5 mg/l.

Opgemerkt zij, dat bij genoemde oplosbaarheidsbepalingen het evenwicht slechts van één zijde af benaderd is, en wel door de oververzadigde oplossing te laten uitkristalliseeren. Benadering van het evenwicht van de andere zijde af, dus door schudden van de vaste stof met water bij een temperatuur van 20°, stuit bij deze verbindingen vermoedelijk op zwaren tengevolge van de kleine oplosnelheid van deze stoffen bij deze temperatuur.

HOOFDSTUK IV.

BEPALING VAN DE LOCAALANAESTHETISCHE WERKZAAMHEID DOOR TESTEN OP HET KONIJNENOOG EN HET KIKKERSPIERZENUWPREPARAAT.

De in Hoofdstuk I beschreven alkoxy-amino-nitroverbindingen zijn door mij op hun verdoovende werking op het konijnenoog en op het kikker-spierzenuwpreparaat onderzocht.

Bij het onderzoek naar de verdoovende werking op het konijnenoog is het gebruikelijk ¹⁰⁶⁾ twee druppels van een oplossing van bekende sterkte van de te testen verbinding in de oogbindvlieszak te brengen en vervolgens na te gaan, of de gevoeligheid van het oogvlies zich tengevolge hiervan wijzigt. Hiertoe wordt met een prikkelhaar volgens VON FREY zoo hard op het oog gedrukt, dat de haar juist gaat doorbuigen. Door middel van de eventueele reflex van het ooglid kan dan geconstateerd worden, of deze druk als prikkel ondervonden wordt. In dezen vorm is deze methode ook door mij toegepast. Als criterium voor verdooving nam ik het niet meer reageeren op een druk van $2\frac{1}{4}$ g; dit was de hoogste druk, die met behulp van de mij ter beschikking staande prikkelharen kon worden uitgeoefend.

Van de in Hoofdstuk I beschreven verbindingen bleken slechts 1-*n*.propoxy- en 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen in staat op deze wijze het konijnenoog te verdooven; alleen deze beide stoffen konden dus volgens deze methode op hun oppervlakte-anaesthetische werkzaamheid vergeleken worden.

Verder is door mij het cocainehydrochloride in het onderzoek betrokken. Deze verbinding is immers nog steeds het vrijwel uitsluitend gebruikte verdoovingsmiddel voor het oogslimvlies, zoodat het zeker interessant was een beeld te krijgen van de werkzaamheid van de door mij gesynthetiseerde verbindingen in vergelijking met die van genoemd locaalanaestheticum.

Met behulp van de aan het eind van dit hoofdstuk afgedrukte gegevens werden grafische voorstellingen gemaakt van den verdoovingsduur in afhankelijkheid van de concentratie; hierbij werden steeds de gemiddelden uitgezet van twee afzonderlijke bepalingen. De aldus verkregen grafische voorstellingen zijn in de figuren 1, 2 en 3 weergegeven. Daar zoowel voor 1-*n*.propoxy- als voor 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen de gemeten verdooftijden tusschen ongeveer twee en tien minuten liggen, is

het gewenscht de bij een verdooftijd van $\frac{2 + 10}{2} = 6$ minuten behoo-

rende concentraties als vergelijkingsconcentraties aan te nemen. Uit deze vergelijkingsconcentraties volgt dan direct de verhouding van de werkzaamheid der geteste verbindingen. Zooals uit onderstaande tabel blijkt,

¹⁰⁶⁾ Abd. Biol. Arb. Meth. IV, 7, I, 606.

is bij vergelijking van gewichtshoeveelheden 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen ongeveer $2 \times$ zoo sterk werkzaam als 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen en ongeveer $6 \times$ zoo sterk als cocainehydrochloride. Bij vergelijking van molaire hoeveelheden worden deze cijfers respectievelijk ongeveer 2 en ongeveer 3.5. Deze laatste wijze van vergelijken verdient, zooals reeds in Hoofdstuk III uiteengezet werd, de voorkeur, indien het gaat om het verkrijgen van een inzicht in de werkzaamheid van de moleculen in afhankelijkheid van haar constitutie.

In verband met de in Hoofdstuk III genoemde oplosbaarheden van de *n*.propoxy- en de allyloxyverbinding van respectievelijk 136 en 303 mg/l zijn de verzadigde oplossingen van deze verbindingen even sterk werkzaam als 0.08 respectievelijk 0.09% cocainehydrochloride-oplossingen, terwijl deze laatste stof in concentraties van 2% en hooger toegepast wordt. De genoemde 1-alkyloxy-2-amino-4-nitrobenzenen kunnen dus zeker niet het cocainehydrochloride als oppervlakteaestheticum vervangen.

TABEL V.

	Vergelijkings-concentratie in mmol/l	Relatieve werkzaamheid	
		molaire	naar gewicht
1- <i>n</i> .Propoxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	0.74	3.5	6.1
1-Allyloxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	1.52	1.7	3.0
Cocainehydrochloride	2.62	1.00	1.00

Vervolgens heb ik getracht met behulp van een andere, gevoeliger wijze van testen meer alkoxy-amino-nitroverbindingen in het onderzoek te betrekken. Dit gelukte niet door deze verbindingen op te lossen in een mengsel van 5 deelen glycerol en 95 deelen water en evenmin door een suspensie van deze stoffen te maken in arabische gom. Wel ben ik hierin geslaagd door gebruik te maken van een van KOCHMANN¹⁰⁷⁾ afkomstigen en door mij iets gewijzigden uitvoeringsvorm van het testen op het konij-nenoog, berustend op de volgende overwegingen. Bij het indruppelen van de oplossing op de gebruikelijke wijze wordt deze al direct eenigszins verdund door het aanwezige oogvocht. Tijdens de proef loopt de concentratie van de te testen stof nog verder terug tengevolge van de secretie van de traanklier; juist bij prikkelen van het oog, zooals dit met de prikkelharen van VON FREY, zij het dan ook in lichte mate, geschiedt, wordt deze secretie aanzienlijk versterkt. De concentratie van het verdoovingsmiddel in het oogvocht zal aldus in meerdere of mindere mate beneden die van de ingedruppelde oplossing komen te liggen. KOCHMANN heeft nu opgemerkt, dat het daarom gewenscht is door regelmatig indruppelen de concentratie van het verdoovingsmiddel gedurende eenigen tijd zooveel mogelijk constant te houden. Het is dan tevens mogelijk om verdoovingsmid-delen te onderzoeken in aanmerkelijk geringere concentraties dan de bij de standaardprocedure benoedigde, en dientengevolge om stoffen in het onderzoek te betrekken, die met behulp van deze laatste procedure niet

¹⁰⁷⁾ M. KOCHMANN, Arch. exp. Path. Pharmacol. 151, 100 (1930).

kunnen worden getest. Tevens bestaat volgens mij bij volgen van de door KOCHMANN voorgestelde methodiek het voordeel, dat de invloed van toevallige verschillen in de grootte van de oogvochtsecretie aanmerkelijk geringer zal zijn. Opgemerkt dient te worden, dat ik het voorschrift van KOCHMANN om gedurende 10 minuten elke minuut één druppel te appliceren, heb veranderd in indruppelen gedurende twintig minuten van twee druppels per minuut, daar ik den indruk kreeg, dat de door KOCHMANN voorgeschreven doseering voor de door mij geteste verbindingen aan den lagen kant was.

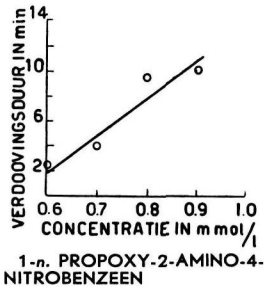


Fig. 1

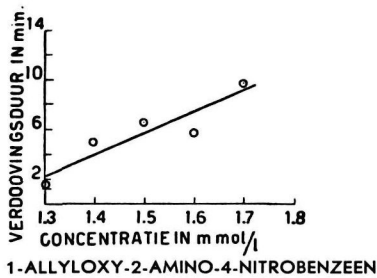


Fig. 2

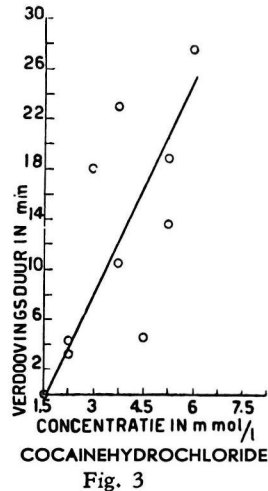


Fig. 3

Met behulp van de zoeven beschreven methodiek bleek behalve de reeds met de standaardprocedure geteste verbindingen ook 1-*n*-butoxy-2-amino-4-nitrobenzene getest te kunnen worden. Van de verschillende verbindingen werd de concentratie (grensconcentratie) bepaald, die nodig was om na toepassing van de beschreven procedure nog juist even een verdooving teweeg te brengen. Uit de aldus gevonden concentraties kon dan weer de verhouding van de werkzaamheden der geteste verbindingen worden afgeleid.

Zoals uit onderstaande tabel blijkt, wordt bij stijging in de homologe reeks van het *n*-propoxy- tot het *n*-butoxyderivaat de verdoovende werking ongeveer tweemaal zoo sterk. Duidelijk blijkt verder bij een globale extrapolatie tot op den tijd $t = 0$ van het cijfermateriaal verkregen bij volgen van de standaardmethodiek, dat bij de techniek volgens KOCHMANN metterdaad een aanmerkelijk kleinere concentratie van de testoplossing nodig is om denzelfden verdoovingsduur te geven dan bij de standaardmethode.

TABEL VI.

	Grens-concentratie in mmol/l	Relatieve werkzaamheid	
		molair	naar gewicht
1- <i>n</i> .Propoxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	0.16	3.0	5.2
1- <i>n</i> .Butoxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	0.075	6.4	10.3
1-Allyloxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	0.375	1.3	2.43
Cocainehydrochloride	0.48	1.00	1.00

Bovendien zijn enkele alkoxy-amino-nitroverbindingen op hun werking op het kikkerspierzenuwpreparaat onderzocht. Voor dezen test is de volgende procedure gebruikelijk ¹⁰⁸⁾:

Van het spierzenuwpreparaat (voor de beschrijving van de preparering hiervan zij naar de literatuur verwezen) wordt het middengedeelte van de zenuw in een klein bakje gelegd, hetwelk een oplossing van bekende concentratie van de te testen verbinding in Ringer's oplossing bevat. Om uitdrogen van de zenuw te voorkomen wordt het geheel afgedekt met een kristalliseerschaltje, waaronder zich tevens een met Ringer's oplossing gedrenkte wattenprop bevindt. Nu wordt, meestal gedurende een uur, met regelmatige tusschenpoozen met behulp van een inductorium nagegaan, hoe groot de prikkels op de zenuw aan weerszijden van het zich in de verdoovende oplossing bevindende gedeelte hiervan moeten zijn om een reactie van de spier teweeg te brengen. Het verschil tusschen de grootte van deze beide elektrische prikkels is dan een maat voor het meer of minder verdoofd zijn van de zenuw. Voorwaarde is evenwel, dat de vermindering van de gevoeligheid van de zenuw reversibel is. Daarom wordt bij een positief resultaat het spierzenuwpreparaat na afloop van de proef in Ringer's oplossing gebracht en nagegaan, of het reactievermogen weer practisch normaal wordt, geheel terugkeert dus.

Het bleek mij, dat aan de zoeven aangeduide procedure het ernstige bezwaar verbonden is, dat bij prikkelen van de verdoofde zenuw aan de centrale zijde de mogelijkheid bestaat voor zuiver elektrische geleiding van de prikkel langs de zenuw tot voorbij de verdoofde plek. De hierdoor naar voren komende eisch om de zenuw zoo droog mogelijk te maken, kan in verband met het gevaar voor uitdrogen bij de bovengenoemde procedure niet vervuld worden. Een ander bezwaar is, dat bij herhaald prikkelen van de zenuw de gevoeligheid ter plaatse vermindert en wel soms zoo sterk, dat het al vrij spoedig noodzakelijk is de zenuw iets te verschuiven. Dit is evenwel in verband met de beschikbare lengte van de zenuw slechts een gering aantal malen mogelijk.

Teneinde de boven gesignaleerde bezwaren te vermijden is door mij gebruik gemaakt van de volgende op voorstel van Drs. R. E. STRUBE door mij uitgewerkte, iets afwijkende procedure.

De zenuw van het kikkerspierzenuwpreparaat wordt, nadat van dit

¹⁰⁸⁾ W. STORM VAN LEEUWEN, *Leerb. Pharm.* pg. 217 (1919).

preparaat het reactievermogen bepaald is, over haar geheele lengte gebracht in een physiologische zoutoplossing volgens Ringer, die de te testen verbinding in bekende concentratie bevat. Na een bepaalden inwerkingsduur van het verdoovingsmiddel, wordt de zenuw uit de oplossing genomen en voorzichtig afgedroogd. Daarna wordt met behulp van een inductorium nagegaan, hoe groot in het midden (M), aan het centrale (C) en aan het periphere uiteinde (P) van de zenuw de prikkels, gemeten in Kronecker eenheden, moeten zijn om een reactie van de spier teweeg te brengen. Van het van één kikker afkomstige tweetal spierzenuwpreparaten wordt het eene voor het onderzoek van een oplossing van de te testen verbinding van bekende concentratie gebruikt, terwijl het andere dient voor het onderzoek van de werking eener oplossing van novocainehydrochloride. Steeds wordt bij een positief resultaat nagegaan, of het reactievermogen van het spierzenuwpreparaat na overbrengen in een physiologische zoutoplossing weer praktisch hetzelfde wordt als vóór de verdoovingsproef. Indien dit niet het geval is, wordt de proef verworpen.

Bij het toepassen van deze methode voor het testen van de door mij gesynthetiseerde alkoxy-amino-nitroverbindingen heb ik, teneinde een zoo groot mogelijke gevoeligheid te verkrijgen, ten eerste den inwerkingsduur van het verdoovingsmiddel gesteld op de voor proeven van dezen aard in de literatuur als maximum genomen tijd van een uur en verder de concentraties van de te testen stoffen, zulks aan de hand van voorloopige proeven, zoo weinig als in verband met overwegingen van practischen aard mogelijk was boven de minimale verdoovende concentraties gekozen.

Een bezwaar van de gevolgde wijze van testen is, dat soms beide spierzenuwpreparaten totaal of in het geheel niet verdoofd worden tengevolge van naar de ééne of naar de andere zijde afwijkende gevoeligheid. Ook dan dient de proef verworpen te worden. Dit bezwaar wordt evenwel ten volle gecompenseerd door het feit, dat tengevolge van de eenvoudigere meettechniek in denzelfden tijd een aanmerkelijk grooter aantal spierzenuwpreparaten getest kan worden.

Bij mijn proeven werd een oplossing van bepaalde concentratie van de te testen verbinding zoowel vergeleken met een wat zwakker werkende als met een wat sterker werkende oplossing van novocainehydrochloride; deze concentraties werden gekozen aan de hand van voorloopige proeven. Door interpolatie werd vervolgens bepaald, welke concentratie aan novocainehydrochloride noodzakelijk is om een ongeveer even sterke werking te verkrijgen als met de onderhavige oplossing van de alkoxy-amino-nitroverbinding.

Met behulp van de boven gegeven methode heb ik 1-aethoxy-, 1-*n*.propoxy-, 1-*n*.butoxy- en 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen kunnen testen; de andere in Hoofdstuk I beschreven amino-nitroverbindingen bleken in verzadigde oplossing onder de genoemde omstandigheden geen verdooving teweeg te kunnen brengen.

Zoals uit onderstaande tabel blijkt, is 1-*n*.butoxy-2-amino-4-nitrobenzeen de sterkste van de door mij geteste verbindingen; bij vergelijking van gewichtshoeveelheden is zij rond 25 maal en bij vergelijking van molaire hoeveelheden rond 20 maal sterker dan novocainehydrochloride. Verder blijkt de *n*.propoxyverbinding rond driemaal sterker te zijn

dan de aethoxyverbinding, terwijl, zooals ook bij het testen op het konijne-oog gevonden is, het eerstvolgende hogere homolog slechts tweemaal sterker is dan de *n*.propoxyverbinding. De *n*.propoxyverbinding is volgens deze resultaten anderhalf maal zoo sterk als de allyloxyverbinding; deze verhouding is bij het konijne-oog op ongeveer twee bepaald.

De voor geleidingsanaesthesie in de practijk gebezigde concentraties van novocainehydrochloride liggen bij 0.5% en hooger. Zooals uit de bovenstaande cijfers in combinatie met de in Hoofdstuk III genoemde oplosbaarheden blijkt, zijn even werkzame oplossingen van de alkoxy-amino-nitrobenzenen geenszins te bereiden.

TABEL VII.

	Relatieve werkzaamheid	
	molair	naar gewicht
1-Aethoxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	3.3	4.9
1- <i>n</i> .Propoxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	9.7	13
1- <i>n</i> .Butoxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	19	25
1-Allyloxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	6.1	8.6
Novocainehydrochloride.	1.00	1.00

Konijne-oog.

1 × 2 druppels

	Concentratie in mmol/l	Verdoovingsduur	
		in min.	gemidd.
1- <i>n</i> .Propoxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	0.6	4 en 1	2.5
	0.7	5 en 3	4
	0.8	14 en 5	9.5
	0.9	9 en 11	10
1-Allyloxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	1.3	0 en 3	1.5
	1.4	5 en 5	5
	1.5	6 en 7	6.5
	1.6	6.5 en 5	5.75
	1.7	11 en 8.5	9.75

	Concentratie in mmol/l	Verdoovingsduur	
		in min.	gemidd.
Cocainehydrochloride	1.5	0 en 0	0
	2.25	0.5 en 6	3.25
		0 en 8.5	4.25
	3	19 en 17	18
	3.75	27 en 19	23
		6 en 15	10.5
	4.5	5 en 4.5	4.75
	5.25	19.5 en 8	13.75
19 en 19		19	
6	17.5 en 38	27.75	

20 × 2 druppels

	Concentratie in mmol/l	Verdoovingsduur in sec.	
1- <i>n</i> .Propoxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	0.14	0 en 5 (?)	
	0.15	0 en 5 (?)	
	0.16	135 en 30	
1- <i>n</i> .Butoxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	0.08	30 en 5	
	0.075	5 en 5	
	0.070	0 en 0	
1-Allyloxy-2-NH ₂ -4-NO ₂	0.375	90 en 45	
	0.35	30 (?) en 5 (?)	
Cocainehydrochloride	0.51	180 en 180	
	0.48	60 en 60	
	0.45	5 (?) en 5 (?)	

Kikkerspierzenuwpreparaat

1-Aethoxy-2-NH ₂ -4-NO ₂ 0.8 millimolair			Novocainehydrochloride 2.2 millimolair		
C	M	P	C	M	P
10	<10	<10	12	<10	<10
2500	<10	<10	2250	2000	<10
2250	2250	<10	30	<10	<10
>5500	600	<10	>5500	2250	24
>5500	1000	50	2500	90	<10
2000	400	40	900	300	<10

0.8 millimolair			2.6 millimolair		
C	M	P	C	M	P
2500	2500	<10	2750	2250	35
2250	800	20	2750	2000	80
2750	30	30	3500	2500	60
>5500	30	<10	>5500	50	<10
>5500	20	<10	>5500	80	<10
>5500	2250	<10	>5500	>5500	<10

Omtrent gelijkwaardig zijn 0.8 millimolair 1-aethoxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 2.6 millimolair novocainehydrochloride.

1-n.Propoxy-2-NH ₂ -4-NO ₂ 0.3 millimolair			Novocainehydrochloride 2.6 millimolair		
C	M	P	C	M	P
3000	2500	28	3500	700	100
3000	30	<10	2000	50	<10
2500	900	15	2500	150	<10
2250	1500	<10	>5500	<10	<10
>5500	3000	<10	>5500	<10	<10
3250	2750	<10	3750	<10	<10

0.3 millimolair			2.9 millimolair		
C	M	P	C	M	P
2000	300	40	2000	900	80
1250	40	<10	1900	50	<10
1750	1750	80	1750	900	80
2000	1000	30	2500	70	<10
2750	1500	24	2750	1000	90
2500	450	30	2000	150	90

Omtrent gelijkwaardig zijn 0.3 millimolair 1-n.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 2.9 millimolair novocainehydrochloride.

1-n.Butoxy-2-NH ₂ -4-NO ₂ 0.16 millimolair			Novocainehydrochloride 2.9 millimolair		
C	M	P	C	M	P
1500	800	40	1750	35	<10
2000	1500	60	2500	2250	40
3500	1750	40	2000	900	40
>5500	>5500	2750	>5500	>5500	<10
>5500	>5500	4000	>5500	>5500	2750
>5500	>5500	>5500	>5500	2500	22

0.14 millimolair			2.9 millimolair		
C	M	P	C	M	P
>5500	30	<10	>5500	5500	30
>5500	>5500	<10	>5500	5500	<10
2500	<10	<10	<10	<10	<10
>5500	3250	50	5500	5000	<10
2250	<10	<10	>5500	<10	<10
2250	2250	<10	>5500	2500	20

Omtrent gelijkwaardig zijn 0.15 millimolair 1-*n*.butoxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 2.9 millimolair novocainehydrochloride.

1-Allyloxy-2-NH ₂ -4-NO ₂ 0.425 millimolair			Novocainehydrochloride 2.2 millimolair		
C	M	P	C	M	P
>5500	1250	35	1500	<10	<10
3000	19	18	20	<10	<10
3250	90	28	2750	28	<10
2500	100	90	900	<10	<10
300	24	<10	<10	<10	<10
3500	700	<10	3000	90	90

0.425 millimolair			2.6 millimolair		
C	M	P	C	M	P
2500	2750	25	2250	2000	20
2250	24	<10	3500	900	50
1750	1500	<10	2750	2500	<10
3500	70	60	1250	1750	80
>5500	700	28	1750	28	<10
2500	20	12	2000	<10	<10

Omtrent gelijkwaardig zijn 0.425 millimolair 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen en 2.6 millimolair novocainehydrochloride.

De in dit hoofdstuk beschreven proefnemingen zijn gedeeltelijk uitgevoerd in het Pharmacologisch Laboratorium der Rijksuniversiteit te Utrecht. Hierbij zij aan Dr. LE HEUX, conservator aan genoemd laboratorium, mijn hartelijken dank betuigd voor de genoten gastvrijheid en voor de aanwijzingen in verband met deze proefnemingen gegeven.

HOOFDSTUK V.

BEPALING VAN DE ANAESTHETISCHE WERKZAAMHEID DOOR TESTEN OP DEN GOUDVISCH.

Zooals reeds in het vorige hoofdstuk vermeld werd, kon op de gebruikelijke wijzen slechts van enkele der door mij bereide 2-amino-4-nitro-verbindingen de sterkte van de locaalanaesthetische werking bepaald worden. Deze verbindingen zijn vervolgens ook met de van ADAMS c.s.¹⁰⁹⁾ afkomstige goudvischmethode getest, teneinde na te gaan of met behulp van deze methode vergelijkbare resultaten verkregen konden worden. Mijn aandacht viel op deze methode, doordat zij in handen van genoemde onderzoekers bij een andere reeks van zeer weinig in water oplosbare, locaalanaesthetisch werkende stoffen interessante resultaten had opgeleverd. Ik kreeg aldus de gelegenheid deze methode goed te leeren kennen en haar in verschillende, hieronder te vermelden opzichten te verbeteren. Toen deze verbeterde methode geschikt bleek om de onderlinge verhouding van de locaalanaesthetische werkzaamheid bij dit type van verbindingen te bepalen — door het door ADAMS c.s. verrichte werk was zulks geenszins komen vast te staan, gelijk reeds in de inleiding is uiteengezet —, werden ook de overige door mij gesynthetiseerde alkoxy-amino-nitro-verbindingen volgens deze methode onderzocht.

De genoemde onderzoekers gebruikten goudvisschen als proefdieren voor een vergelijking van de anaesthetische werkzaamheid van verschillende *p*-aminobenzoëzure esters. Hiertoe werden de visschen gebracht in oplossingen van bekende concentratie (*c*₁) van de te testen verbindingen in water, hetwelk tweemaal met behulp van glazen apparaten was gedestilleerd; dit laatste op grond van een mededeeling van POWERS¹¹⁰⁾, dat „gewoon” — dat wil zeggen: in metaal (koper, tin) gecondenseerd — gedestilleerd water giftig is voor goudvisschen, maar dat zulks niet het geval is voor in glazen apparatuur gedestilleerd water.

Het verdoovingsproces bij den goudvisch doorliep verschillende stadia. Aanvankelijk werd een verhooging waargenomen van de snelheid, waarmede de kieuwen bewogen. Vervolgens begon storing van het evenwichtsorgaan op te treden; de visch ging dan op de zijde of op den rug zwemmen. Daarna begonnen de bewegingen te verlangzamen en tenslotte lag de visch stil op den bodem. Dan begon de experimentator telkens met een glasstaaf op de staart- en de rugvin te drukken. Pas als de visch niet meer reageerde op den allersterksten aan te brengen prikkel („... no amount of pressure would cause the fish to move”) werd geacht, dat de visch volledig verdoofd was. De tijdsduur vanaf het brengen van den visch in

¹⁰⁹⁾ R. ADAMS, E. K. RIDEAL, W. B. BURNETT, R. L. JENKINS en E. E. DREGER, J. Am. Chem. Soc. 48, 1758 (1926).

¹¹⁰⁾ E. B. POWERS, Illinois Biol. Monographs IV, No. 2 (1917).

de oplossing tot het tijdstip van volledige verdooving wordt in dit proefschrift kortweg „verdooftijd” (t) genoemd *). Na verdoofd te zijn, werd de visch in schoon water gebracht, waarna hij bijna steeds na zekeren tijd weer begon te zwemmen. Ook dit tijdstip werd waargenomen. Voor den aldus bepaalde tijd, verlopen sinds het brengen van den visch in schoon water, gebruik ik in het volgende den term „verdoovingsduur”**). De visch werd gedurende minstens een week niet voor een nieuw experiment gebruikt. Zoowel tijdens de proefnemingen als tijdens de rustperiodes werden de visschen op een temperatuur van 20° gehouden. Voor dit constant houden der temperatuur wordt door ADAMS c.s. als reden opgegeven, dat POWERS¹¹⁰⁾ bij de bepaling van de giftigheid van verscheidene stoffen voor goudvisschen gevonden had, dat de weerstand van deze visschen duidelijk veranderde bij kleine veranderingen der temperatuur. Zonder meer mag evenwel vanzelfsprekend een bij vergiftigingsverschijnselen verkregen resultaat niet op verdoovingsverschijnselen overgebracht worden. Dat deze temperatuurafhankelijkheid ook ten aanzien van de verdooving bestaat, is in het Laboratorium voor Organische Chemie der Technische Hoogeschool door P. H. WITJENS¹¹¹⁾ aangetoond.

Elke stof werd in verschillende geëigende concentraties getest. De gemiddelden (t_0) van telkens drie met verschillende visschen bij dezelfde concentratie bepaalde verdooftijden werden tegen de molaire concentraties uitgezet. Door de zoo verkregen punten konden, naar ADAMS c.s. mededeelden, vrij zuivere hyperbolen getrokken worden, hetgeen volgens hen duidelijk bleek bij uitzetting van de reciproke waarden der gemiddelde

verdooftijden ($R = \frac{1}{t_0}$) tegen de concentraties. Dan immers groepeerden

de punten zich vrij duidelijk om rechten, mits verdooftijden gebruikt werden tusschen omtrent 5 en 40 minuten. Een dusdanige rechte en wel voor *p*-aminobenzoëzure aethylester (anaesthesine) is in figuur 6 (pag. 75) gereproduceerd. Op deze figuur zal nog nader worden ingegaan. Voor de vergelijking van de anaesthetische werkzaamheid der onderzochte verbindingen werden uit de laatstbedoelde grafieken — deze zijn vanzelfsprekend verreweg het handigst in het gebruik — de molaire concentraties afgelezen, die een gemiddelden verdooftijd van 12.5 minuut gaven. Deze concentraties zal ik in het volgende steeds als vergelijkingconcentraties aanduiden. Volgens ADAMS c.s. is hierbij zeer belangwekkend, dat de sterkteverhouding, afgeleid uit op het oog getrokken rechten, praktisch overeenstemt met diegene, voortvloeiend uit rechten, welke op een andere wijze verkregen zijn. Deze laatste rechten werden getrokken door twee speciale punten. Het eene punt werd verkregen door het gemiddelde van alle gevonden reciproke verdooftijden (R_0) tegen het gemiddelde van de

*) Deze term lijkt mij juister dan verdoovingstijd; immers bij „verdoovingstijd” staat het niet vast, of „verdooving” actief of passief gebruikt is, m.a.w. of dit het verdooven of het verdoofd zijn betreft. Daar bij de goudvischproeven zoowel de voor het verdooven benodigde tijd als de duur van de verdooving bepaald wordt, is het gewenscht door gebruik van den door mij gekozen term verwarring te voorkomen.

**) In verband met bovenstaande opmerking is natuurlijk ook hier weer „verdoovingstijd” niet gewenscht.

¹¹¹⁾ Ir. P. H. WITJENS, Proefschrift Delft (1946), ter perse.

daarbij behorende concentraties (c_v) uit te zetten. Het andere punt vonden de genoemde onderzoekers door de „hypothetische drempelconcentratie” te bepalen, d.w.z. die concentratie, waarbij, indien extrapolatie van het rechte gedeelte der grafiek toegestaan zou zijn, verdooving na een oneindig langen tijd zou optreden. Voor het verkrijgen van de meest waarschijnlijke waarde dezer „hypothetische drempelconcentratie” hebben ADAMS c.s. een berekening volgens ÖTTINGEN ¹¹²⁾ toegepast. Het duidelijkste kan deze wijze van berekening op de navolgende wijze weergegeven worden. Alle punten der grafiek worden naar volgorde der bijbehorende concentraties met een punt van de concentratie-as verbonden. Daarna worden de verschillen bepaald van de cotangenten van de hellingshoeken der op elkaar volgende lijnen. De „hypothetische drempelconcentratie” zou dan aangegeven worden door dat punt van de concentratie-as, waarvoor de som van de absolute waarden dezer verschillen minimaal wordt:

$$\sum_1^{n-1} | \cotg \alpha_{i+1} - \cotg \alpha | = \min.$$

In de buurt van het minimum bleken vaak bij de door ADAMS c.s. uitgevoerde berekeningen van dezen aard lijnen, afkomstig van punten dicht bij de uiteinden der grafiek, sterk afwijkende cotangenswaarden te hebben; deze, afkomstig dus van sterk afwijkende punten, werden dan niet voor de berekening gebruikt.

In den grond van de zaak wordt het bovenstaande begrip „hypothetische drempelconcentratie” gefundeerd op het feit, dat zoo vaak de reciproken der verdooftijden een lineair verband met de concentratie vertoonen; terloops zij hier vermeld, dat een soortgelijk verband ook geconstateerd is bij proeven op het kikkerspierzenuwpreparaat en bij het meten van de oppervlakteverdooving van de kikkerpoot ¹¹³⁾. Immers, indien bij verschillende proefobjecten een lineair verband tusschen de reciproken der verdooftijden en de concentraties geconstateerd is, wordt het verleidelijk om aan te nemen, dat een dusdanig verband niet toevallig is, maar fundamenteel; eventueel afwijkingen van deze rechte, zooals ADAMS c.s., naar zij terloops vermeldden, bij sommige proevenseries geconstateerd hebben, zouden dan aan nevenomstandigheden (bv. ontgiftiging, eventueel gewenning) geweten moeten worden. Dan wordt dus een extrapolatie, zooals hier in de richting van kleinere concentraties geschied is, een toelaatbare handeling. Bij het realiseeren van dezen gedachten-gang wordt het dus gewenscht een speculatie te maken over de wijze van tot stand komen van een practisch lineair verband in het gemeten gebied; aldus immers kan wellicht een oordeel over de juistheid van de bovengemaakte extrapolatie verkregen worden.

Algemeen wordt aangenomen, dat bij een verdooving met een bepaald anaestheticum de verdooving intreedt, indien op bepaalde plaatsen in de te verdooven zenuw een bepaalde critische concentratie (c_v) aan dat anaes-

¹¹²⁾ ÖTTINGEN, Phänologie der Dorpater Lignosen, Dorpat (1879), volgens citaat Adams c.s. pg. 1763.

¹¹³⁾ K. HAYASHI, J. Keyo Med. Soc. 8, 365 (1928); Chem. Abstr. 23, 2214.

theticum bereikt is. Als experimenteele steun hiervoor diene, dat TIFFENEAU en BROUN¹¹⁴) na ingetreden verdooving van het stekelbaarsje met oplossingen van *n*.propylbromide van verschillende concentraties c_t een constant gehalte aan anaestheticum in de hersenen vonden.

Het behoeft wel geen betoog, dat bij een visch door de groote doorspoeling van de kieuwen de instelling van het verdeelings-evenwicht tusschen het bloed en het water met groote snelheid geschiedt. Den tijd, die voor deze evenwichtsinstelling noodig is, meen ik zonder overwegend bezwaar te kunnen verwaarloozen ten opzichte van den tijd, noodig voor het binnendringen van voldoende anaestheticum vanuit het bloed tot op de vereischte plaatsen in den zenuw. Op den tijd $t = 0$ wordt dus overall in het bloed geacht de evenwichtsconcentratie te heerschen. De instelling van het evenwicht tusschen het bloed en een oneindig dun oppervlaktelaagje van de zenuw zal vrijwel oogenblikkelijk geschied zijn, zoodat in dat laagje een gedurende de verdooving constante concentratie aan anaestheticum (c_b) bestaat, die evenredig is met de concentratie in het bloed en dus ook met de concentratie van de testoplossing (c_t).

$$c_b = ac_t.$$

Aangaande het transport van het anaestheticum door het zenuwweefsel veronderstel ik, dat de snelheid hiervan evenredig is met het concentratieverval in dat weefsel. De snelheid van stijging der concentratie (c_t) op de te verdooven plaats is dan weer te geven door de onderstaande betrekking:

$$\frac{dc_t}{dt} = k(c_b - c_t)$$

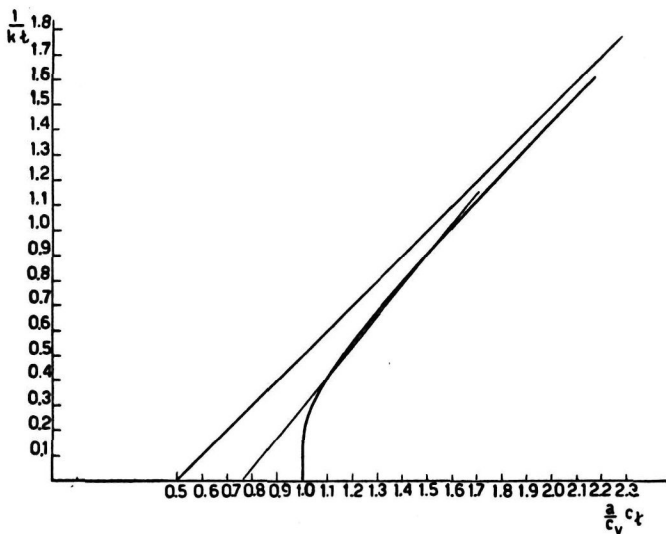


Fig. 4

¹¹⁴) M. TIFFENEAU en D. BROUN, Compt. rend. soc. biol. 119, 1382 (1935).

waaruit door integratie en eenige herleiding volgt:

$$\frac{a}{c_t} c_t = \frac{1}{1 - e^{-kt}}$$

Op het oogenblik van verdooving is $c_t = c_v$ en geldt dus:

$$\frac{a}{c_v} c_t = \frac{1}{1 - e^{-kt}} \quad (1)$$

De grafische voorstelling van de verkregen betrekking tusschen $\frac{1}{kt}$ en $\frac{a}{c_v} c_t$ is in figuur 4 weergegeven.

De zoo verkregen curve is merkwaardig genoeg om nader besproken te worden. Het is zonder meer duidelijk, dat voor

$$c_t = \frac{c_v}{a}, t = \infty$$

wordt. Deze waarde van c_t is dus de ware hypothetische drempelconcentratie.

Voor een nadere algebraïsche beschouwing van de bovengegeven relatie (1) is het aangewezen de e -macht in een reeks te ontwikkelen volgens

$$e^{-kt} = 1 - kt + \frac{(kt)^2}{2!} - \frac{(kt)^3}{3!} + \dots$$

Door substitutie van deze betrekking in (1) wordt verkregen

$$\frac{a}{c_v} c_t = \frac{1}{kt} + \frac{1}{2} + \frac{1}{12} kt - \frac{1}{720} (kt)^3 + \dots \quad (2)$$

Onder verwaarloozing van de termen met eerste en hoogere machten van kt gaat deze betrekking over in

$$\frac{a}{c_v} c_t = \frac{1}{kt} + \frac{1}{2} \quad (3)$$

Deze betrekking stelt in de grafiek van $\frac{1}{kt}$ naar $\frac{a}{c_v} c_t$ een rechte voor (zie figuur 4), die de X -as snijdt in het punt $0.5 \frac{a}{c_v} c_t$. Uit deze rechte volgt dus een schijnbare hypothetische drempelconcentratie, die de helft is van de boven berekende ware hypothetische drempelconcentratie. De afwijkingen tusschen de curve en deze rechte worden veroorzaakt door de bij de afleiding van de betrekking (3) verwaarloosde machten van kt . Deze verwaarloozingen gaan pas een rol spelen bij vrij groote waarden van kt (dus vrij kleine waarden van $\frac{1}{kt}$) ten gevolge van de kleine factoren van deze machten; ook hiervoor zij naar figuur 4 verwezen.

In allereerste instantie bestaat nu de neiging de bij de goudvischproeven verkregen rechten in de grafiek van $\frac{1}{t}$ naar c overeenkomstig te achten met de uit de betrekking (3) verkregen rechte in figuur 4. Dit behoeft evenwel a priori niet het geval te zijn; ik acht het integendeel zelfs minder waarschijnlijk, zooals zal blijken.

Bij de goudvischproeven worden slechts metingen uitgevoerd over een concentratiegebied, welks uitersten zich maximaal tot elkaar verhouden

als 2 : 1; meestal is deze verhouding ongeveer 1.5 : 1. Zoals nu uit de in figuur 4 geteekende curve blijkt, is het tot betrekkelijk lage waarden van $\frac{a}{c_v} c_t$ mogelijk, tengevolge van de kleine coëfficiënten van de eerste en hogere machten van kt , voor een zoodanig betrekkelijk klein concentratiegebied door de daarbij behorende gedeelten van de curve rechten te trekken, die slechts zeer weinig van deze gedeelten van de curve afwijken. Dit is zelfs nog uitvoerbaar, indien de ondergrens van bedoeld concentratiegebied bij omtrent $c_t = 1.1 \frac{c_v}{a}$ ligt. Dit wil dus zeggen, dat onder de genoemde omstandigheden bij metingen tot concentraties, die slechts 10% boven de hypothetische drempelconcentratie liggen, nog behoorlijke rechten verkregen worden. De uit de zoo getrokken rechten af te leiden schijnbare hypothetische drempelconcentraties worden eenzijdig begrensd door de waarde $0.5 \frac{c_v}{a}$, verkregen uit betrekking (3), en anderzijds begrensd door de waarde $0.75 \text{ à } 0.80 \frac{c_v}{a}$, die volgt uit de rechte te trekken voor het gebied van de curve, behorende bij $c_t = 1.1$ tot $c_t = 1.65 \frac{c_v}{a}$.

Uit figuur 4 volgt direct, dat de grootte van de coëfficiënt van $\frac{c_v}{a}$ afhankelijk is van het gedeelte van de curve, waardoor de betreffende rechte getrokken wordt. Wel vanzelfsprekend is het nu gewenscht de vraag te beantwoorden of, en zoo ja hoe, uit een bepaalde proevenserie de ware hypothetische drempelconcentratie afgeleid kan worden.

Daar $\frac{a}{c_v}$ voor een bepaalde verbinding onder de gebruikte proefomstandigheden een constante is, is de verhouding van twee X -waarden in figuur 4 gelijk aan die der bijbehorende concentraties. Door probeeren kan op eenvoudige en snelle wijze een gedeelte van de curve gevonden worden, hetwelk voldoet aan de volgende eischen:

1°. dat de verhouding van de X -waarden, behorende bij het hoogste en het laagste punt, gelijk is aan die van de grootste en kleinste geteste concentraties.

2°. dat de verhouding van de X -waarden, behorende bij het laagste punt en bij de schijnbare hypothetische drempelconcentratie, resulterend uit de door het gedeelte van de curve in kwestie te trekken rechte, gelijk is aan de verhouding van de laagst geteste concentratie en de schijnbare hypothetische drempelconcentratie, verkregen door extrapolatie van de door de testresultaten getrokken rechte in de grafiek van $\frac{1}{t}$ naar c_t .

Uit figuur 4 is dan direct af te lezen met welke factor de schijnbare hypothetische drempelconcentratie, afgeleid uit de testresultaten, vermenigvuldigd moet worden om de ware hypothetische drempelconcentratie te verkrijgen.

Door vergelijking van de waarden van $\frac{1}{t}$ en van $\frac{1}{kt}$ voor overeenkomstige punten der grafiek, bijvoorbeeld behorende bij de laagste geteste concentratie, wordt de grootte van k gevonden.

Tenslotte dient nog opgemerkt te worden, dat de mogelijkheid niet uitgesloten mag heeten, dat de merkwaardige functie (1), die op zoo eenvoudige wijze verkregen kan worden, ook bij andere schijnbaar lineaire functies een rol speelt; het is dan ook gewenscht bij een zoodanig verband tusschen twee grootheden hiermede rekening te houden.

Terugkomende op het trekken van de meest waarschijnlijke rechte door de punten der grafiek, hiervoor leert de waarschijnlijkheidsrekening, dat — mits de middelbare fout in den reciproken verdooftijd onafhankelijk is van de concentratie — de som van de kwadraten der verschillen tusschen de gemeten en de uit de rechte afgelezen reciproke verdooftijden minimaal moet zijn. Wanneer we de te trekken rechte voorstellen door $R' = p + qc$, kan de bovengenoemde voorwaarde voorgesteld worden door de betrekking

$$\sum_i \{R_i - (p + qc_i)\}^2 = \text{minimaal.}$$

Hieruit volgt door differentieeren naar p , dat de genoemde rechte metterdaad door het eerste der door ADAMS c.s. aangegeven punten moet gaan. De berekening van het tweede door hen gebruikte punt is evenwel niet juist; door differentieeren van de bovengegeven betrekking naar q wordt de betrekking

$$\sum_i (R_i - R'_i) c_i = 0$$

verkregen, welke voorwaarde niet valt over te voeren in de door ÖTTINGEN gestelde. Hierop wordt nog nader teruggekomen. Bij de door ADAMS c.s. gemaakte toepassing heeft deze laatste voorwaarde nog het bezwaar, dat een te groot statistisch gewicht wordt toegekend aan de punten van lagere concentratie. Hierbij is op te merken, dat, zooals reeds hierboven vermeld werd, ADAMS c.s. die molaire concentraties vergeleken, welke volgens de getrokken rechten een verdooftijd van 12.5 minuut gaven. Deze tijd is zoo gekozen, dat de reciproke daarvan in het algemeen niet ver van het midden der grafiek zal zijn gelegen; dat wil dus zeggen vrij dicht bij het eerste punt van ADAMS c.s. Begrijpelijkerwijs wordt dan de invloed op de vergelijkingsconcentratie van een zekere fout in het tweede, hiervan ver verwijderde punt slechts zeer gering. (Zie figuur 5).

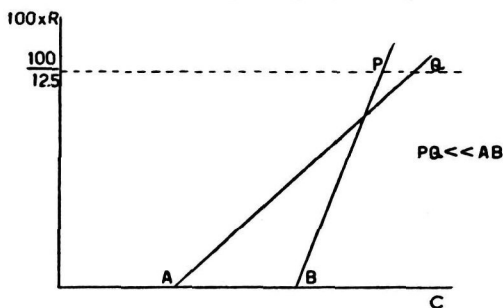


Fig. 5

Indien, zooals dit bij de verdooving van den goudvisch het geval is, punten zich vrij duidelijk om een rechte groepeeren, zal vanzelfsprekend de op de gebruikelijke wijze zonder eenige kansrekening door deze punten getrokken rechte niet veel van de meest waarschijnlijke afwijken. Het mag dan ook bevreemding wekken, dat ADAMS c.s. de door hen verkregen

overeenstemming tusschen de op het oog getrokken en de „berekende” rechte als iets zeer belangwekkends beschouwen.

Om het bovenstaande te illustreeren heb ik in één geval — en wel voor het 1-aethoxy-2-amino-4-nitrobenzeen — de op het oog getrokken rechte met de volgens ADAMS c.s. en volgens de methode der kleinste kwadraten berekenden vergeleken. Bij de bespreking van de resultaten van de door mij uitgevoerde proeven met goudvisschen zal hierop nader worden ingegaan.

Herhaald zij intusschen, dat de toepasbaarheid van de methode der kleinste kwadraten afhankelijk is van het constant zijn der middelbare fouten. Immers, zijn deze niet constant, dan moet aan elk kwadraat een langs experimenteelen weg te bepalen statistisch gewicht worden toegekend. Bij beschouwing van al mijn grafieken is mij gebleken, dat de middelbare afwijkingen der waargenomen punten van de getrokken rechten voor kleine concentraties grooter zijn dan voor grootere concentraties. Hieruit mag mijns inziens wel de voorloopige conclusie getrokken worden, dat inderdaad de middelbare fout niet constant is. Dit dient evenwel door een nader onderzoek met een veel grooter aantal, daartoe geëigende proeven bevestigd te worden; dan pas ook zal een bepaling van de verschillende statistische gewichten en een daarop gebaseerde berekening mogelijk worden. Het is mijns inziens dan ook voorshands aangewezen de lijnen zonder berekening, dus op het oog, te trekken.

Door mij zijn eenige wijzigingen in de methode van ADAMS c.s. aangebracht, die weliswaar niet van zeer ingrijpenden aard zijn, maar toch volgens mij als verbeteringen zijn te beschouwen.

De belangrijkste wijziging is wel die in de begrenzing van de gebruikte verdooftijden. ADAMS c.s. werkten met verdooftijden vanaf vijf minuten. Deze ondergrens is naar mijn meening pertinent te laag. Aangezien het, teneinde zoowel superpositie van prikkels als afstompingsverschijnselen bij den visch te voorkomen, gewenscht is om met niet te korte intervallen op de vinnen te drukken, moet met de mogelijkheid van een waarnemingsfout van een halve minuut in de richting van te groote verdooftijden ernstig rekening worden gehouden. De zoo ontstaande systematische fout is in verband met de nauwkeurigheid der methode bij een verdooftijd van vijf minuten te groot. Ik heb daarom als onderste grens voor den gemiddelden verdooftijd ongeveer tien minuten gekozen. De zoeven genoemde systematische fout heeft natuurlijk bij alle verdoovingen gemiddeld dezelfde absolute waarde, maar de relatieve grootte hiervan is bij een verdooftijd van tien minuten niet meer ernstig storend. De bovengrens voor den gemiddelden verdooftijd heb ik in navolging van ADAMS c.s. bij 40 minuten genomen.

Tengevolge van de verhooging van den ondergrens van den gebruikten gemiddelden verdooftijd was het gewenscht, als vergelijkingstijd een grooteren verdooftijd te nemen dan den door ADAMS c.s. gekozene, welke 12.5 minuut bedroeg. In verband met de door mij gekozen grenzen van 10 en 40 minuten, overeenkomende met de waarden van 10 en 2.5 in de grafiek der reciproke verdooftijden, heb ik als vergelijkingstijd genomen een verdooftijd van 16 minuten, overeenkomende met een waarde van $(10 + 2.5) : 2 = 6.25$ in de grafiek der reciproke verdooftijden.

Als gevolg van deze verandering van den vergelijkingstijd komt direct

de vraag op, in hoeverre deze invloed uitoefent op de te verkrijgen resultaten. ADAMS c.s. beweren, dat zulks vrijwel niet het geval zou zijn, aangezien de rechten in de grafiek der reciproke verdooftijden practisch parallel loopen. Deze bewering is natuurlijk niet juist. De resultaten zijn, zooals een eenvoudige meetkundige beschouwing kan leeren, onafhankelijk van den te kiezen vergelijkingstijd, indien alle rechten bij verlenging de Y-as in hetzelfde punt snijden, hetgeen niet het geval was. Intusschen blijkt toch wel uit de door ADAMS c.s. gegeven grafieken, dat verandering van den vergelijkingstijd bij hun proeven geen sterken invloed zou hebben gehad. Teneinde na te kunnen gaan, hoe groot deze invloed bij mijn goudvischproeven, dus bij de door mij onderzochte alkoxy-amino-nitrobenzenen, was, heb ik als tweeden vergelijkingstijd gekozen 20 minuten, overeenkomende met een waarde van 5 in de grafiek der reciproke verdooftijden.

Een groot voordeel van de verhooging van de ondergrens der gebruikte verdooftijden was, dat nu vrij gemakkelijk meerdere visschen tegelijk konden worden verdoofd. Het achtereenvolgens vangen, wegen en in de oplossing brengen van de in een proevenserie te betrekken visschen kon dan afgelopen zijn vóór de eerste visch verdoofd begon te geraken. Natuurlijk moesten de visschen dan in oplossingen van afnemende concentratie gebracht worden, opdat de eindstadia der verdoovingen zoo weinig mogelijk over elkaar zouden vallen.

Verder is door mij eenvoudigheidshalve als oplosmiddel der te testen stoffen niet gekozen tweemaal in glazen apparatuur gedestilleerd water, maar gekookt en gefiltreerd leidingwater, hetwelk in glas werd bewaard. Het koken was noodzakelijk, omdat ik de te onderzoeken verbindingen slechts door vrij langdurig koken in oplossing kon brengen; bij gebruik van niet tevoren gekookt leidingwater zou daarbij een neerslag zijn ontstaan, wat mogelijkerwijs kieuwstoringen en daardoor beïnvloeding van de resultaten zou hebben veroorzaakt. In verband met het bovenstaande was het noodzakelijk de te testen oplossingen te aereeren. Behalve eenvoudiger in het gebruik zijn volgens mij de door mij gekozen media, nl. leidingwater tijdens de rustperioden en gekookt, gefiltreerd en geaereerd leidingwater als oplosmiddel voor de te testen verbindingen principieel juister dan de overeenkomstige combinatie leidingwater, respectievelijk tweemaal gedestilleerd water, zooals door ADAMS c.s. aangegeven.

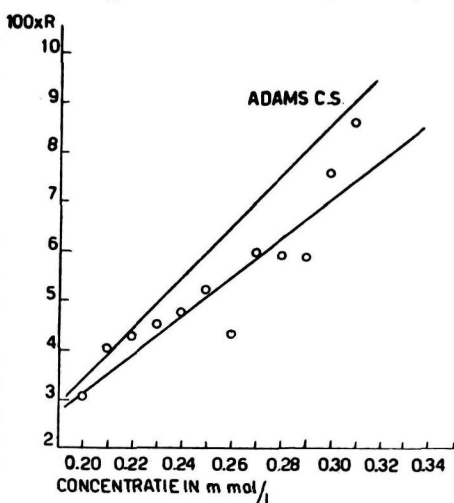
Wat het gewicht der goudvisschen betreft, ADAMS c.s. beweren in het algemeen visschen van 1.2 tot 4.5 gram gebruikt te hebben. Uit het zeer spaarzame gepubliceerde cijfermateriaal dienaangaande blijkt intusschen, dat voor een waarschijnlijk niet gering percentage ook zwaardere visschen, en wel tot een gewicht van omtrent 10 gram, zijn gebruikt. Het gewicht van de goudvisschen speelt evenwel stellig geen belangrijke rol; immers, ADAMS c.s. hebben geen enkel verband kunnen constateeren tusschen het gewicht van den visch en den verdooftijd. Ook bij mijn profresultaten met alkoxy-amino-nitrobenzenen viel van een dusdanig verband niets te bespeuren.

In verband met het bovenstaande heb ik, toen ik door de oorlogsomstandigheden slechts gemiddeld tamelijk zware goudvisschen (± 1.5 tot ± 10 gram) geleverd kon krijgen, gemeend met deze visschen zonder bezwaar mijn verbindingen te kunnen testen.

In het bovenstaande zijn mijn wijzigingen van de methode van ADAMS c.s. voldoende toegelicht. Hier volge dan nu ten overvloede nog een beschrijving van de wijze, waarop thans in het Laboratorium voor Organische Chemie der Technische Hoogeschool de bepalingen worden uitgevoerd.

Een goudvisch (gewicht ± 1.5 tot ± 10 gram) wordt ontnomen aan een op 20° verwarmd aquarium en, na gewogen te zijn (gewicht = G gram), gebracht in een bekersglas van 800 ml, hetwelk 200 ml van een geaereerde oplossing van bekende concentratie (c_i) van de te testen verbinding in gekookt en gefiltreerd leidingwater bevat. Deze oplossing is tevoren in een thermostaat op 20° verwarmd en blijft gedurende de test daarin staan. Bepaald wordt vervolgens de tijd (t), verlopen tusschen het brengen van den visch in de oplossing en het oogenblik, waarop hij niet meer op den aangebrachten prikkel reageert; deze prikkel bestaat in het met tusschenpoozen van een halve minuut met een glasstaaf zóó krachtig drukken eerst op de staartvin en in het laatste stadium van het verdoovingsproces op de rugvin, dat nog juist geen blijvende beschadiging van deze vinnen optreedt. Na verdoofd te zijn, wordt de visch gebracht in schoon leidingwater. Het tijdsverloop (V) wordt bepaald, totdat de visch weer gaat rondzwemmen. De aan de test onderworpen visch wordt pas na verloop van minstens een week — bij mijn proeven was deze termijn vaak aanzienlijk langer — weer voor een soortgelijke proef gebruikt. Door ADAMS c.s. is voor verbindingen van het anaesthesine-type bewezen, dat zoo geen gevaar voor gewenning bestaat, m.a.w. dat dan de verdoovingsverschijnselen onafhankelijk zijn van een eventueel vroeger plaats gevonden hebbende verdooving. Dit geldt blijkens onderzoekingen van P. H. WITJENS¹¹¹) ook voor verbindingen van de door mij onderzochte typen; hiervoor zij naar diens proefschrift verwezen.

A priori was het niet uitgesloten, dat in Nederland gekochte goudvisschen bij mijn wijze van testen andere verdooftijden zouden geven dan Californische goudvisschen bij het werk van ADAMS c.s.; in de eerste plaats, omdat goudvisschen als kruisingsproduct biologisch slecht gedefinieerd zijn, en verder, omdat de op de vinnen uit te oefenen druk niet in exacte maat is aan te geven. Daarom heb ik ook nog de verdooving nagegaan, die oplossingen van de reeds door ADAMS c.s. geteste *p*-aminobenzoëzure aethylester bij mijn goudvisschen teweeg brachten. De resultaten hiervan zijn in fig. 6 in



p-AMINOBEÑOËZURE AETHYLESTER

Fig. 6

den vorm van een grafische voorstelling van den reciproken verdooftijd tegen de concentratie weergegeven; de figuur bevat ook de graphische voorstelling van het betreffende werk van ADAMS c.s. Duidelijk blijkt hieruit de goede overeenstemming, die er tusschen de resultaten van

ADAMS c.s. en van mij bestaat; de respectieve vergelijkingsconcentraties voor een verdooftijd van 16 minuten bedragen 0.256 en 0.280 mmol/l. Steunende op dit resultaat durf ik de door mij voorgestelde vereenvoudigingen warm aan te bevelen.

Op de hierboven beschreven wijze werden door mij in de eerste plaats die verbindingen onderzocht, waarvoor de verhouding van de sterkte der localanaesthetische werking reeds door mij met behulp van de in Hoofdstuk IV genoemde methoden was bepaald; dit betreft 1-aethoxy-, 1-*n*.propoxy-, 1-*n*.butoxy- en 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen. Voor het bij deze stoffen verkregen cijfermateriaal zij naar de aan het einde van dit hoofdstuk afgedrukte tabellen verwezen. In de navolgende tabel zijn de volgens de drie verschillende methoden bepaalde verhoudingen verenigd.

TABEL VIII.

	Relatieve anaesthetische werkzaamheid		
	konijnenoog	kikker	goudvisch
1-Aethoxy-2-amino-4-nitrobenzeen	—	0.34	0.20
1- <i>n</i> .Propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen	1.00	1.00	1.00
1- <i>n</i> .Butoxy-2-amino-4-nitrobenzeen	2.1	2.0	1.9
1-Allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen	0.43	0.63	0.47

Uit deze tabel valt te concluderen, dat voor de genoemde verbindingen testen volgens de goudvischmethode een juist inzicht geeft in de verhouding van de sterkte der localanaesthetische werking.

De vraag rijst, hoe deze merkwaardige overeenstemming in de verhouding der anaesthetische werkzaamheden, verkregen bij drie principieel verschillende proefobjecten, verklaard moet worden. Indien, in navolging van de bovengegeven afleiding voor het verband tusschen den verdoovingstijd en de concentratie, het verdoovingsproces in twee gedeelten gesplitst gedacht wordt, namelijk in het doordringen van het verdoovingsmiddel tot op de te verdooven plaatsen van het zenuwweefsel en de eigenlijke verdooving zelf, dan lijkt het mij plausibel aan te nemen, dat de eigenlijke verdooving bij zenuwweefsels van verschillende herkomst nauw verwant zal zijn. Hier vloeit de veronderstelling uit voort, dat de verhouding van de concentraties c_v , die voor verdoovingen van verschillende zenuwweefsels met een bepaald anaestheticum noodzakelijk zijn, onafhankelijk, althans praktisch onafhankelijk is van den aard van dit anaestheticum. Verschillen, zooals vaak geconstateerd, in de verhouding van de werkzaamheden, verkregen bij de verschillende typen van verdooving (terminale, geleidings- en totale anaesthesie), zijn dan dus ontstaan door verschillen in de verhouding van de snelheden, waarmede de verdoovingsmiddelen naar de te verdooven plek doordringen. Het is nu inderdaad niet onaannemelijk, dat deze laatste verhoudingen bij de verschillende 1-alkyloxy-2-amino-4-nitrobenzenen zoo weinig zullen verschillen, dat de resultaten er niet in belangrijke mate door zullen worden beïnvloed.

Analoge overwegingen voeren voor de 1-alkoxy-2-nitro-4-aminobenzenen tot het resultaat, dat de volgens de goudvischmethode te bepalen onderlinge verhouding van de algemeene (centrale) anaesthetische werkzaamheid dezer verbindingen een juist beeld zal geven van de verhouding harer localanaesthetische werking. De vraag kan intusschen gesteld worden, of de met de goudvischmethode te bepalen verhouding van de werkzaamheden van een 1-alkoxy-2-amino-4-nitrobenzeen en het isomere 1-alkoxy-2-nitro-4-aminobenzeen overeen zal komen met de verhouding in localanaesthetische werking. Daar geen enkele der laatstgenoemde verbindingen op de voor localanaesthetica gebruikelijke wijzen testbaar bleek, is deze vraag niet afdoende, d.w.z. langs experimenteelen weg, te beantwoorden. Gezien de vrij groote overeenkomst, die er tusschen de genoemde typen van verbindingen bestaat, lijkt het mij waarschijnlijk, dat een althans globaal inzicht in de verhouding van de plaatselijk verdoovende werkingen verkregen kan worden.

Op grond van bovenstaande overwegingen zijn dan ook alle door mij in Hoofdstuk I beschreven alkoxy-amino-nitroverbindingen op hun werking op goudvisschen onderzocht.

Bij de *n.amoxy*-, benzyloxy- en phenyloxyverbindingen kon geen verdoovende werking geconstateerd worden. Althans voor de *n.amoxy*verbindingen dient het vermoeden uitgesproken te worden, dat in dit verband de geringe verzadigingsconcentratie een belangrijke rol speelt. Opgemerkt zij, dat bij pogingen tot verdooving met hooger geconcentreerde oplossingen de *n.amoxy*-2-amino-4-nitroverbinding en de benzyl- en phenyloxy-2-nitro-4-aminoverbindingen den dood der gebruikte proefdieren tengevolge hadden. Een nader onderzoek zal moeten uitmaken of hier van giftige verbindingen gesproken kan worden, dan wel dat de dood der proefdieren veroorzaakt is door uitkristalliseeren van de betreffende verbinding.

Bij enkele 2-nitro-4-aminoverbindingen, vooral bij de methoxyverbinding, vertoonde het verdoovingsproces een iets afwijkend beeld. Tijdens het verdoofd raken van den visch werd deze dan in meerdere of mindere mate overgevoelig voor schokken. Bij stooten tegen den wand van het bekerglas gaf de visch één enkelen krachtigen slag met den staart, waardoor hij vanaf den bodem opsprong, vaak tot boven het wateroppervlak. Direct na het terugvallen lag de visch weer volkomen zonder beweging op den bodem. Het wegvallen van de vinreflex werd dan vaak moeilijker waarneembaar, daar bij het drukken op de vinnen schokken niet steeds te vermijden zijn. De vraag rijst vanzelfsprekend, of in dergelijke gevallen niet beter het wegvallen van de schokreflex als criterium voor de verdooving genomen kan worden. Het bleek evenwel bij de zoeven genoemde methoxyverbinding, dat de visch in de meeste gevallen niet meer bijkwam, indien gewacht werd tot het wegvallen van de schokreflex. Dan kan dus niet meer van verdooving gesproken worden. Trouwens al zou dit wel het geval geweest zijn, dan nog zou mijns inziens ook hier het wegvallen van de vinreflex beslissend geacht moeten worden; immers het vergelijken van de te testen verbindingen dient toch wel steeds op zooveel mogelijke gelijke wijze te geschieden.

Verder dient nog opgemerkt te worden, dat ADAMS c.s. geen enkel verband hebben kunnen constateeren tusschen den verdoovingsduur en de

concentratie. Ook bij mijn proeven was dit niet het geval. Bepaling van den verdoovingsduur is dus hoogstens gewenscht om een indruk te krijgen van de snelheid van ontgiftig.

In de aan het einde van dit hoofdstuk afgedrukte tabellen zijn de resultaten van de door mij genomen proeven weergegeven. Terwijl dit volledig geschiedde voor anaesthesine en voor 1-aethoxy-, 1-*n*.propoxy-, 1-*n*.butoxy- en 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen, zulks in verband met het boven besproken belang, dat deze stoffen voor de beoordeeling van de waarde van de goudvischmethode bezitten, leek het mij voldoende voor de andere verbindingen te volstaan met de vermelding van de reciproke waarden der gemiddelde verdooftijden (R); als voorbeeld echter voor de resultaten, verkregen bij de 1-alkoxy-2-nitro-4-aminobenzenen, heb ik ook de resultaten van 1-aethoxy-2-nitro-4-aminobenzeen volledig vermeld.

In de figuren 6, 7, 8, 9, 10 en 11 zijn voor anaesthesine, voor 1-aethoxy-, 1-*n*.propoxy-, 1-*n*.butoxy- en 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen en voor 1-aethoxy-2-nitro-4-aminobenzeen de reciproke waarden der gemiddelde verdooftijden tegen de concentraties uitgezet. In navolging van ADAMS c.s. zijn deze reciproke waarden met honderd vermenigvuldigd ter vermindering van getallen kleiner dan één en tevens om het vergelijken van mijn gegevens met die van ADAMS c.s. te vergemakkelijken. Bij elke verbinding kon door de aldus verkregen punten ongedwongen een rechte getrokken worden. Uit de gegevens voor het 1-aethoxy-2-amino-4-nitrobenzeen (de verbinding waarvoor toevalligerwijs de meeste gegevens ter beschikking stonden) zijn tevens de rechten berekend volgens de methode van ADAMS c.s. en volgens die der kleinste kwadraten. Duidelijk bleek, hoe weinig verschil tusschen deze rechten bestaat. De uit de rechte „op het oog”, uit diegene volgens ADAMS c.s. en uit diegene volgens de methode der kleinste kwadraten afgelezen concentraties, behorende bij een verdooftijd van 16 minuten, bedragen namelijk resp. 0.1771, 0.1783 en 0.1775 mmol/l. Op grond van deze resultaten heb ik verder volstaan met het aflezen der vergelijkingsconcentraties uit de op het oog getrokken rechten.

De bij de berekening volgens ADAMS c.s. benodigde bepaling van de schijnbare hypothetische drempelconcentratie kon niet volgens de methode van ÖTTINGEN geschieden, daar de betreffende cotangensfunctie *geen* minimum vertoonde. Daarom is hier het minimum bepaald voor de som van de absolute verschillen van de eerste en de zevende, de tweede en de achtste cotangens, etc. Zoo werd een waarde $c = 0.0995$ mmol/l verkregen, die voor de bovengenoemde berekening is gebruikt. Indien echter de overeenkomstige som voor de verschillen van de eerste en de zesde cotangens, etc. werd bepaald, werd een waarde van 0.1095 mmol/l verkregen. Het voorkomen van deze drie sterk verschillende uitkomsten (geen minimum, minimum bij $c = 0.0995$ en minimum bij $c = 0.1095$ mmol/l) vormt wel een zeer sterke critiek op de methode van ÖTTINGEN.

De uit de rechten afgelezen vergelijkingsconcentraties (C_{16}) bij een verdooftijd van 16 minuten en de daaruit direct af te leiden (molaire) sterkteverhouding der geteste verbindingen, berekend op anaesthesine (An_{16}) en 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen ($Prop_{16}$), zijn, tezamen met de overeenkomstige grootheden voor een verdooftijd van 20 minuten, in Tabel IX vereenigd.

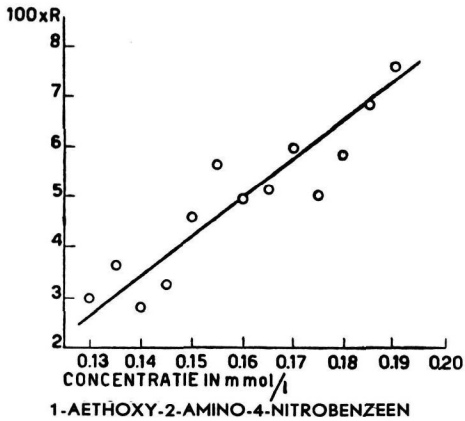


Fig. 7

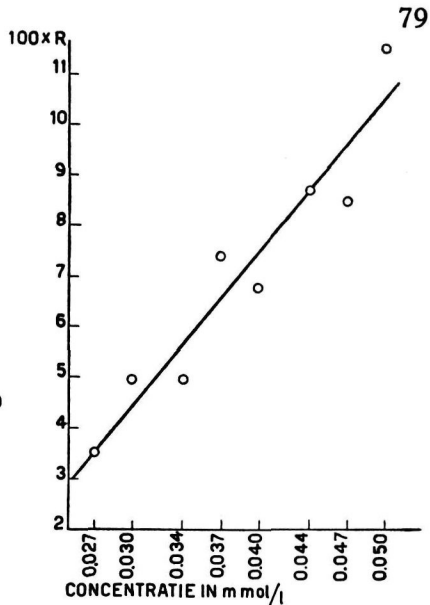


Fig. 8

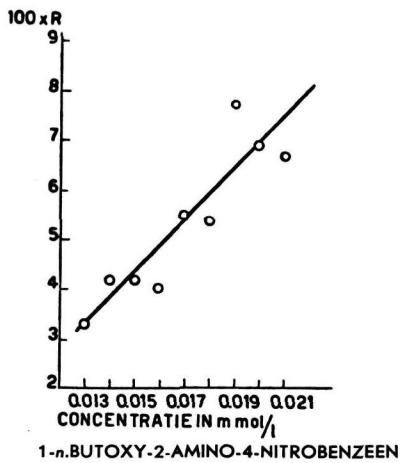


Fig. 9

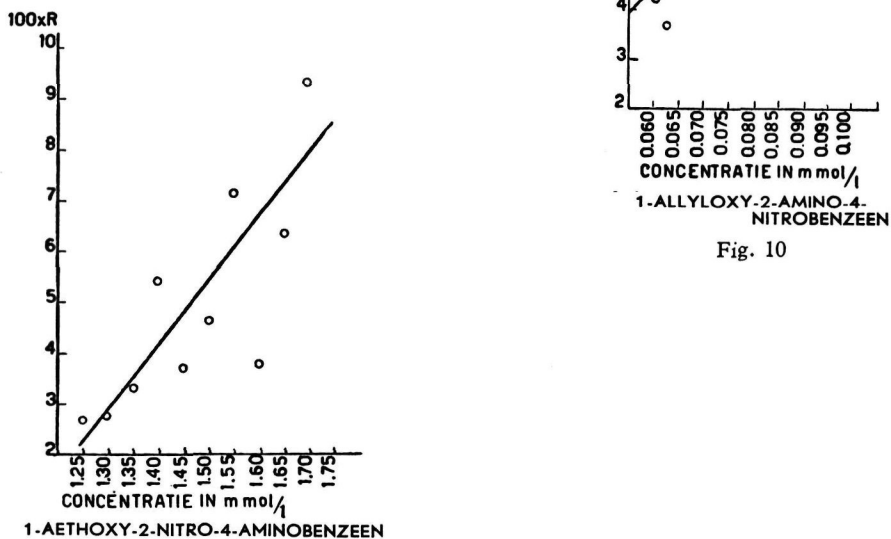


Fig. 11

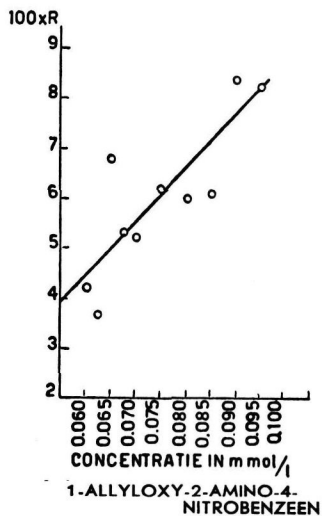


Fig. 10

TABEL IX.

		C ₁₆	C ₂₀	An ₁₆	An ₂₀	Prop ₁₆	Prop ₂₀
	Anaesthesine	0.280	0.248	1.00	1.00	0.13	0.13
2-Amino- 4-nitro- benzenen	1-Methoxy	0.88	0.81	0.32	0.31	0.041	0.039
	1-Aethoxy	0.177	0.161	1.6	1.5	0.20	0.20
	1- <i>n</i> .Propoxy	0.0360	0.0319	7.8	7.8	1.00	1.00
	1- <i>n</i> .Butoxy	0.0186	0.0163	15	15	1.9	2.0
	1-Isopropoxy	0.418	0.383	0.67	0.65	0.086	0.083
	1-Allyloxy	0.077	0.065	3.6	3.8	0.47	0.49
	1- <i>n</i> .Propoxy- 6-methyl	0.114	0.104	2.5	2.4	0.32	0.31
2-Nitro- 4-amino- benzenen	1-Methoxy	2.44	2.09	0.11	0.12	0.015	0.015
	1-Aethoxy	1.57	1.47	0.18	0.17	0.023	0.022
	1- <i>n</i> .Propoxy	0.56	0.52	0.50	0.48	0.064	0.061
	1- <i>n</i> .Butoxy	0.362	0.316	0.77	0.78	0.099	0.101
	1-Isopropoxy	0.77	0.69	0.36	0.36	0.047	0.046
	1-Allyloxy	0.94	0.83	0.30	0.30	0.038	0.038
	1- <i>n</i> .Propoxy- 6-methyl	0.386	0.317	0.73	0.78	0.093	0.101

Zoals uit de bovenstaande tabel duidelijk blijkt, zijn de verschillen in de werkzaamheden, berekend uit de verdooftijden van 16 en van 20 minuten, bij de bereikte nauwkeurigheid van weinig belang. De resultaten zijn dus practisch onafhankelijk van den gekozen vergelijkingstijd.

De door mij onderzochte verbindingen zijn ten deele aanzienlijk sterker dan anaesthesine; de sterkste verbinding, het 1-*n*.butoxy-2-amino-4-nitrobenzenen, is ongeveer vijftien maal sterker dan genoemde vergelijkingstof.

Bij de 1-*n*.alkyloxyverbindingen van beide reeksen treedt bij stijging in de homologe reeks, dus bij grooter worden van het termnummer, een sterke verhooging van de werkzaamheid op. Deze stijging verschilt evenwel bij beide reeksen aanzienlijk. Bij de 1-alkyloxy-2-amino-4-nitrobenzenen is de verhouding der werkzaamheden van de methoxy- en de aethoxy-, zoowel als van de aethoxy- en de *n*.propoxyverbinding rond 1 : 5; de *n*.butoxyverbinding is evenwel slechts 2 × sterker dan de *n*.propoxyverbinding. Bij de 1-alkyloxy-2-nitro-4-aminobenzenen is het verloop minder regelmatig. Ik acht de mogelijkheid niet uitgesloten, dat de bovengenoemde bij het testen van de methoxyverbinding optredende complicaties geleid hebben tot een onjuiste en wel een te hooge waarde voor deze verbinding. Hoe het zij, volgens de resultaten van de bovenstaande tabel is de werkzaamheid van de aethoxyverbinding van deze reeks ongeveer 1.5 × grooter dan die van de methoxyverbinding, terwijl de volgende overeenkomstige verhoudingen in de betreffende homologe reeks ongeveer 3 en 1.5 bedragen.

Vervolgens dient de invloed van de isomerie in de koolstofskeletten binnen beide genoemde reeksen behandeld te worden. In de reeks der 2-amino-4-nitroverbindingen heeft vertakking van de alkyloxygroep een sterk negatieven invloed, zooals blijkt uit het feit, dat de isopropoxy-

verbinding een ongeveer $12 \times$ kleinere werkzaamheid bezit dan de *n*.propoxyverbinding. De overeenkomstige verandering in de reeks der 1-alkoxy-2-nitro-4-aminobenzenen heeft een veel geringer effect; de isopropoxyverbinding van dit type is slechts $1.5 \times$ zwakker dan de overeenkomstige *n*.propoxyverbinding. Nog sprekender is het verschil in effect van de verandering van het koolstofskelet, ontstaande bij invoering van een methylgroep in de kern. In de reeks der 2-amino-4-nitroverbindingen is de 1-*n*.propoxy-6-methylverbinding ongeveer $6 \times$ zwakker dan de *n*.butoxyverbinding, terwijl in de reeks der 2-nitro-4-aminoverbindingen de overeenkomstige verbindingen ongeveer even sterk zijn.

Veel geringer zijn de verschillen, die zich voordoen bij de invoering van de dubbele binding in de alkoxygroep, welke verandering eveneens een ongunstigen invloed heeft op de werkzaamheid. Invoering hiervan op de β, γ -plaats in de *n*.propoxyverbinding doet in de reeks der 2-amino-4-nitroverbindingen de werkzaamheid rond $2 \times$ en in die der 2-nitro-4-aminoverbindingen ruim $1.5 \times$ kleiner worden.

Interessant is ook de invloed van de door verwisseling van de amino- en de nitro-groep tot stand komende isomerie. Steeds zijn de 1-alkyloxy-2-amino-4-nitrobenzenen sterker werkzaam dan de isomere 1-alkyloxy-2-nitro-4-aminobenzenen. Evenwel is de verhouding van de werkzaamheden van corresponderende isomeren sterk afhankelijk van den aard der alkyloxy-groep. In de homologe reeks der *n*.alkyloxy-amino-nitrobenzenen wordt deze verhouding bij het grooter worden van het termnummer steeds grooter. Terwijl zij voor de methoxyverbindingen ruim 2.5 is, is zij voor de *n*.butoxyverbinding rond 20. Vertakking van de alkyloxygroep doet dit verhoudingscijfer sterk dalen. Terwijl dit cijfer bij de *n*.propoxyverbinding 16 bedraagt, is de werkzaamheid van 1-isopropoxy-2-amino-4-nitrobenzenen slechts bijna $2 \times$ grooter dan van de isomere 2-nitro-4-aminoverbinding. Door substitutie in de kern wordt genoemd verhoudingscijfer nog veel sterker beïnvloed. Terwijl dit voor de *n*.butoxyverbindingen rond 20 bedraagt, is het isomere 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitro-6-methylbenzenen slechts ongeveer $3 \times$ sterker dan het overeenkomstige 2-nitro-4-aminoderivaat. De invloed van de dubbele binding is veel kleiner, zooals blijkt uit de vergelijking van de verhoudingscijfers voor de allyloxyverbindingen (12) en de *n*.propoxyverbindingen (16).

Aan de hand van de in Hoofdstuk III gegeven oplosbaarheden laat zich berekenen, dat 1-*n*.propoxy- en 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzenen in verzadigde oplossing beiden ruim $1.1 \times$ sterker werken dan een verzadigde anaesthesineoplossing (oplosbaarheid anaesthesine = 0.079%¹¹⁵). Alleen hierop afgaande, zou de mogelijkheid bestaan deze verbindingen voor soortgelijke doeleinden als anaesthesine, dus bijvoorbeeld als strooi-poeder, te bezigen.

Zooals boven uitvoerig is uiteengezet, is het mogelijk, uitgaande van de juistheid van de boven gegeven afleiding voor de betrekking tusschen $1/t$ en de testconcentratie c_t , uit de door extrapolatie verkregen schijnbare hypothetische drempelconcentratie en de concentraties waarbij getest is, aan de hand van figuur 4 globaal de waarde te bepalen van de ware

¹¹⁵) D. R. P. 218389; Frdl. 9, 973.

hypothetische drempelconcentratie. Tevens is dan een schatting mogelijk van de grootte van de constante k ; de snelheid van transport van het anaestheticum door het zenuwstelsel is recht evenredig met deze constante (zie pg. 69).

De uit mijn gegevens op deze wijze verkregen waarden zijn in onderstaande tabel vereenigd. Zooals reeds boven opgemerkt, zijn de verkregen waarden slechts zeer globaal. Een nauwkeuriger bepaling van de schijnbare hypothetische drempelconcentratie is uiteraard pas mogelijk bij een zeer veel grooter aantal proefnemingen; de afgeleide grootheden worden dan eveneens nauwkeuriger.

Opgemerkt dient nog te worden, dat bij het 1-methoxy-2-amino-4-nitrobenzeen, het 1-*n*.propoxy-2-amino-4-nitro-6-methylbenzeen en het 1-aethoxy-2-nitro-4-aminobenzeen een kleinere verhouding van de schijnbare tot de ware hypothetische drempelconcentratie gekozen is dan overeenkomt met de op bovenvermelde wijze geschatte; de hypothetische drempelconcentratie moet immers beneden de laagste concentratie liggen, waarbij nog testen mogelijk is.

TABEL X.

		Schijnbare hypothetische drempel- concentratie	Ware hypothetische drempel- concentratie	k in min. ⁻¹
	Anaesthesine	0.12	0.17	0.06
2-Amino- 4-nitro- benzenen	1-Methoxy	0.52	0.60	0.05
	1-Aethoxy	0.096	0.12	0.06
	1- <i>n</i> .Propoxy	0.015	0.022	0.06
	1- <i>n</i> .Butoxy	0.0066	0.010	0.05
	1-Isopropoxy	0.24	0.30	0.07
	1-Allyloxy	0.019	0.033	0.03
	1- <i>n</i> .Propoxy-6-methyl	0.063	0.075	0.07
2-Nitro- 4-amino- benzenen	1-Methoxy	0.66	1.1	0.04
	1-Aethoxy	1.07	1.2	0.10
	1- <i>n</i> .Propoxy	0.35	0.45	0.11
	1- <i>n</i> .Butoxy	0.13	0.19	0.05
	1-Isopropoxy	0.35	0.45	0.06
	1-Allyloxy	0.39	0.59	0.06
	1- <i>n</i> .Propoxy-6-methyl	0.04	0.08	0.015

Bij deze tabel is op te merken, dat er, zooals te verwachten was, groote verschillen optreden in de grootte der ware hypothetische drempelconcentraties. De gevonden k -waarden verschillen onderling slechts weinig. Hierbij speelt wellicht een groote overeenkomst in physische eigenschappen van de betreffende stoffen een rol. Aan den anderen kant kan hier weer een argument uit geput worden voor de vergelijkbaarheid van de resultaten der 1-alkyloxy-2-nitro-4-aminobenzenen met die van de 1-alkyloxy-2-amino-4-nitrobenzenen.

p-Aminobenzoëzure Aethylester

c_t	t	t_g	100 R	V	G
0.20	31.5' 34.5' 32'	32.7'	3.06	4' 3' 4'	4.5 5.5 7
0.21	25.5' 16' 33'	24.8'	4.03	7' 2' 4'	8 3 8
0.22	35.5' 16' 19'	23.5'	4.26	2' 5' 5'	12 2.5 7
0.23	23' 22.5' 22'	22.5'	4.49	3' 5' 11'	6 6.5 3
0.24	30' 17.5' 16'	21.2'	4.72	4' 5' 4'	10.5 2 3.5
0.25	18' 20' 20'	19.3'	5.18	3' 9' 7'	4.5 3 3.5
0.26	24.5' 18.5' 27'	23.3'	4.29	3' 6' 5'	13.5 2.5 8
0.27	16' 17.5' 17'	16.8'	5.95	4' 7' 10'	8.5 2.5 4
0.28	20.5' 17' 13.5'	17.0'	5.88	4' 4' 4'	5 6.5 5.5
0.29	19.5' 15' 17'	17.2'	5.81	10' 7' 3'	3.5 5.5 7.5
0.30	12.5' 16' 11.5'	13.3'	7.52	5' 3' 4'	7.5 7 5.5
0.31	13' 12.5' 9.5'	11.7'	8.55	19' 7' 1'	4 4 7.5

1-Aethoxy-2-amino-4-nitrobenzeen.

c_t	t	t_g	100 R	V	G
0.130	33' 36' 31.5'	33.5'	2.99	3' 4' 6'	5.5 9.5 7.5
0.135	20' 31.5' 31'	27.5'	3.64	7' 2' 5'	4 6 3
0.140	29.5' 36.5' 40.5'	35.5'	2.82	10' 0.5' 7'	2.5 5.5 5.5
0.145	36' 28.5' 28'	30.8'	3.25	5' 3' 6'	3.5 2.5 2
0.150	20' 22' 23.5'	21.8'	4.59	11' 3' 2'	6.5 10 10.5
0.155	21' 12.5' 20'	17.8'	5.62	7' 7' 5'	2 2 6.5
0.160	17' 19' 24.5'	20.2'	4.95	5' 3' 6'	3.5 2.5 4
0.165	17.5' 21' 20'	19.5'	5.13	5' 4' 6'	5 3 3.5
0.170	15.5' 16' 19'	16.8'	5.95	6' 6' 7'	7.5 8.5 3
0.175	26.5' 14' 19.5'	20.0'	5.00	29' 5' 3'	3.5 9.5 8
0.180	18.5' 16.5' 16'	17.0'	5.88	3' 13' 120'	9.5 3 7
0.185	16' 13' 15'	14.7'	6.80	2' 8' 5'	6.5 2.5 5.5
0.190	10' 14.5' 15'	13.2'	7.58	5' 3' 6'	5.5 6.5 3.5

1-n.Propoxy-2-amino-4-nitrobenzeen.

c_t	t	t_g	100 R	V	G
0.027	18' 28.5' 38.5'	28.3'	3.53	3' 13' 3'	8 3 7.5
0.030	16.5' 28' 16'	20.2'	4.95	3' 4' 6'	3 4 3
0.034	17.5' 21.5' 21.5'	20.2'	4.95	6' >60' 16'	3.5 2.5 2
0.037	14' 13' 13.5'	13.5'	7.41	18' 6' 4'	5 4.5 7.5
0.040	14' 14' 16.5'	14.8'	6.76	20' 2' 9'	3 6.5 2
0.044	12' 13.5' 9'	11.5'	8.70	7' 35' 38'	5 5.5 3.5
0.047	12' 11' 12.5'	11.8'	8.47	5' 5' 4'	3 3.5 5.5
0.050	8' 9' 9'	8.67'	11.5	60' 34' 13'	4.5 5 4.5

1-n.Butoxy-2-amino-4-nitrobenzeen.

c_t	t	t_g	100 R	V	G
0.013	41' 26' 24'	30.3'	3.30	4' 6' 8'	4.5 3 4.5
0.014	22' 21.5' 28.5'	24.0'	4.17	11' 10' 8'	4 7 3
0.015	24' 21' 27'	24.0'	4.17	11' 4' 6'	2.5 5 4
0.016	31' 24.5' 19'	24.8'	4.03	11' 23' 16'	8 4.5 3
0.017	16' 18.5' 20.5'	18.3'	5.46	6' 2' 4'	7.5 9.5 3
0.018	22.5' 14.5' 19'	18.7'	5.35	6' 6' 5'	2 2.5 5.5
0.019	13' 12.5' 13.5'	13.0'	7.69	5' 4' 18'	4.5 4.5 3.5
0.020	13.5' 14' 16'	14.5'	6.90	8' 5' 11'	6 5.5 5.5
0.021	14.5' 15' 15.5'	15.0'	6.67	4' 8' 9'	3.5 5 3.5

1-Allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen.

c_t	t	t_g	100 R	V	G
0.060	15' 31.5' 24.5'	23.7'	4.22	3' 3' 4'	5.5 7 5.5
0.0625*)	41.5' 20.5' 19.5'	27.2'	3.68	3' 3' 4'	12.5 3 4.5
0.065	11' 16.5' 17'	14.8'	6.76	2' 4' 4'	3.5 7 7.5
0.0675*)	22.5' 20.5' 13.5'	18.8'	5.32	6' 8' 2'	7 3.5 8.5
0.070	17.5' 21.5' 18.5'	19.2'	5.21	3' 6' 6'	6 3.5 6.5
0.075	17.5' 16' 15'	16.2'	6.17	11' 4' 4'	3 7 5.5
0.080	17.5' 18' 15'	16.8'	5.95	4' 5' 6'	9 6 4
0.085	18.5' 13' 18'	16.5'	6.06	5' 5' 10'	8 9 4
0.090	12.5' 13' 10.5'	12.0'	8.33	10' 3' 3'	3 8 7.5
0.095	13' 11' 12.5'	12.2'	8.20	40' 6' 4'	6.5 3 5

1-Aethoxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

c_t	t	t_g	100 R	V	G
1.25	25' 26.5' 60'	37.2'	2.69	26' 6' 8'	2 5 7
1.30	36.5' 34' 38'	36.2'	2.76	11' 20' 30'	4.5 3 2
1.35	34' 28.5' 28'	30.2'	3.31	14' 12' 12'	4 2 6.5
1.40	8' 14' 33.5'	18.5'	5.41	6' 10' 13'	4 6.5 9
1.45	22.5' 22.5' 36'	27.0'	3.70	14' 15' 16'	3 3 6
1.50	26.5' 20.5' 18'	21.7'	4.61	9' 20.5' 16'	9 7.5 2
1.55	15.5' 12.5' 14'	14.0'	7.14	14' 44' 27'	3.5 3 5
1.60	15' 30.5' 34'	26.5'	3.77	13' 6' 21'	3.5 4.5 5.5
1.65	6' 30' 11.5'	15.8'	6.33	5' 11' 7'	3.5 7.5 4
1.70	10.5' 13.5' 8'	10.7'	9.35	7' 3.5' 14.5'	6 3.5 4.5

*) Bepaald in verband met de toevallig sterk afwijkende waarde gevonden bij de concentratie 0.065 millimol/liter.

1-Methoxy-2-amino-4-nitrobenzeen.

c_t	t_g	100 R
0.65	44.5'	2.25
0.70	31.5'	3.17
0.75	24.0'	4.17
0.80	29.3'	3.41
	21.0'	4.76
0.85	12.8'	7.81
	19.5'	5.13
0.90	11.2'	8.93
	16.8'	5.95
0.95	16.2'	6.17
	15.2'	6.58
1.00	12.0'	8.33

1-Isopropoxy-2-amino-4-nitrobenzeen.

c_t	t_g	100 R
0.325	29.7'	3.37
0.350	23.0'	4.35
0.375	20.3'	4.93
0.400	22.2'	4.50
0.425	16.8'	5.95
0.450	12.7'	7.87
0.475	10.5'	9.52
0.500	12.5'	8.00

1-n.Propoxy-2-amino-4-nitro-6-methylbenzeen.

c_t	t_g	100 R
0.080	33.5'	2.99
0.085	30.5'	3.28
0.090	37.3'	2.68
0.095	22.0'	4.55
0.100	28.7'	3.48
0.105	26.5'	3.77
0.110	14.0'	7.14
0.115	15.8'	6.33
0.120	14.7'	6.80
0.125	9.7'	10.31
0.130	10.7'	9.35
0.135	12.8'	7.81

1-n.Propoxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

c_t	t_g	100 R
0.475	28.5'	3.51
0.500	22.0'	4.55
0.525	17.3'	5.78
0.550	39.7'	2.52
	16.2'	6.17
0.575	9.0'	11.11
	12.8'	7.81
0.600	17.3'	5.78
0.625	14.0'	7.14
0.650	11.2'	8.93

1-Methoxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

c_t	t_g	100 R
1.75	27.8'	3.60
2.00	20.3'	4.93
2.25	18.8'	5.32
2.50	15.0'	6.67
2.75	12.8'	7.81
3.00	12.8'	7.81

1-*n*-Butoxy-2-nitro-4-aminobenzeen

c_t	t_g	100 R
0.250	25.5'	3.92
0.275	29.2'	3.42
0.300	20.0'	5.00
0.325	27.8'	3.60
0.350	17.0'	5.88
0.375	15.8'	6.33

1-Isopropoxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

c_t	t_g	100 R
0.54	25.5'	3.92
0.57	27.5'	3.64
0.60	21.8'	4.59
0.63	34.7'	2.88
0.66	24.5'	4.08
0.69	24.5'	4.08
0.72	20.5'	4.88
0.75	15.8'	6.33
0.78	14.5'	6.90
0.81	12.8'	7.81
0.84	15.8'	6.33

1-Allyloxy-2-nitro-4-aminobenzeen.

c_t	t_g	100 R
0.75	24.5'	4.08
0.80	22.3'	4.48
0.85	23.7'	4.22
0.90	12.0'	8.33
0.95	16.3'	6.13
1.00	14.5'	6.90

1-*n*-Propoxy-2-nitro-4-amino-6-methylbenzeen.

c_t	t_g	100 R
0.30	24.2'	4.13
0.35	15.0'	6.67
0.40	14.3'	6.99
0.45	15.7'	6.37
0.50	11.7'	8.55
0.55	11.2'	8.93

SAMENVATTING.

1. Bereid werden eenige 1-alkoxy-2-amino-4-nitro- en 1-alkoxy-2-nitro-4-aminobenzenen, benevens de hydroxyverbindingen van beide typen, door partieele reductie van de overeenkomstige op de 1-plaats gesubstitueerde 2,4-dinitrobenzenen. Behalve eenige termen van de homologe reeksen der *n*-alkoxyverbindingen, te weten de methoxy- tot en met de *n*-amoxyverbindingen, werden tevens de isopropoxy-, de allyloxy-, de phenyloxy- en de benzyloxyverbindingen en de overeenkomstige 1-*n*-propoxy-6-methylverbindingen gesynthetiseerd. De reducties werden steeds met natriumdisulfide uitgevoerd, behalve bij de phenyloxyverbinding, die met tinchloruur en alcoholisch zoutzuur werd gereduceerd. Bij deze partieele reducties werden steeds de beide mogelijke amino-nitroverbindingen naast elkaar, en wel in afhankelijkheid van den aard der alkoxygroep in vrij sterk wisselende verhouding, geïsoleerd.

2. 1-Methoxy- en 1-*n*-propoxy-2,4-dinitrobenzeen werden tevens met „zwavelammonium”, met tinchloruur en zoutzuur en met waterstof in tegenwoordigheid van platina als katalysator gereduceerd.

3. Aan de hand van de verkregen resultaten en van de in de literatuur aanwezige gegevens over andere partieele reducties van op de 1-plaats gesubstitueerde 2,4-dinitrobenzenen werd de opvatting van ANSCHÜTZ c.s. over het verloop van dergelijke partieele reducties besproken. Verder is getracht een verklaring op te stellen voor het verloop van partieele reducties van verbindingen van genoemd type.

4. Van de bereide verbindingen hadden de 1-alkyloxy-2-amino-4-nitrobenzenen, behoudens de *n*-amoxyverbinding, benevens het overeenkomstige 1-*n*-propoxy-6-methyl derivaat een sterk zoeten smaak; van deze verbindingen is de zoetkracht bepaald door vergelijking met een éénprocentige saccharoseoplossing. Nagegaan is de invloed van den aard der alkoxygroep op de zoetkracht. De zoetkracht doorloopt in de homologe reeks der 1-*n*-alkyloxy-2-amino-4-nitrobenzenen bij het grooter worden van het termnummer een zeer steil maximum, hetwelk ligt bij de *n*-propoxyverbinding; deze verbinding is rond $4000 \times$ zoeter dan rietsuiker. Vertakking van de alkyloxygroep en invoering van een dubbele binding doen de zoetkracht dalen. Eveneens is dit het geval bij verschuiving van een methylgroep van de alkyloxygroep naar de 6-plaats van de benzeenkern.

5. Van de onderzochte verbindingen konden 1-*n*-butoxy-, 1-*n*-propoxy- en 1-allyloxy-2-amino-4-nitrobenzeen zoowel op het konijnenoog als op het kikkerspierzenuwpreparaat op hun anaesthetische werking worden onderzocht; 1-aethoxy-2-amino-4-nitrobenzeen kon alleen op de laatstgenoemde wijze getest worden. De genoemde verbindingen zijn vervolgens ook getest op goudvisschen volgens de methode van ADAMS c.s. Het bleek, dat bij deze verbindingen de verhoudingen van de werkzaamheden volgens de drie genoemde onderzoekingsmethoden niet noemenswaard uiteen-

liepen. De goudvischtest is dus bruikbaar voor de vergelijking van de localanaesthetische werkzaamheid van verbindingen van genoemd type.

Vervolgens zijn daarom alle bereide verbindingen met behulp van de goudvischtest op hun anaesthetische werkzaamheid onderzocht. Behoudens de beide *n*.amoxyverbindingen konden alle bovengenoemde alkyloxyverbindingen met behulp van deze methode getest worden. De anaesthetische werkzaamheid stijgt in de homologe reeks bij het grooter worden van het termnummer. Zoowel vertakking als invoering van een dubbele binding heeft een ongunstigen invloed op de anaesthetische werkzaamheid. Ook verplaatsing van een methylgroep van de alkoxygroep naar de 6-plaats in de kern heeft verlaging van de werkzaamheid ten gevolge. Steeds zijn de 2-amino-4-nitroverbindingen sterker werkzaam dan de overeenkomstige 2-nitro-4-aminoverbindingen. De verhouding in de werkzaamheden van de overeenkomstige alkyloxyverbindingen van beide typen is sterk afhankelijk van den aard der alkyloxygroep; zij is het grootst bij de *n*.butoxyverbindingen (rond 20) en het kleinst bij de isopropoxyverbindingen (bijna 2).

6. Tenslotte is getracht het ontstaan te verklaren van het lineair verband tusschen den reciproken verdooftijd en de concentratie, zooals dat o.a. bij de goudvischmethode gevonden wordt.

STELLINGEN.

1.

De door SAUTER geleverde critiek op de door REDLICH en ROSENFELD afgeleide betrekking voor het soortelijk gewicht van verdunde waterige oplossingen van sterke electrolyten is onjuist.

O. REDLICH en P. ROSENFELD, Z. physik. Chem. (A) 155, 65 (1931).

F. SAUTER, Z. physik. Chem. (A) 188, 229 (1941).

2.

Het is gewenscht bij het pipetteeren gebruik te maken van de zuigkracht, die teweegebracht kan worden door bewegingen van de tong.

3.

De in de techniek vaak voorkomende gewoonte om de mate van aantasting van materialen slechts op te geven in zgn. analytische eenheden, is aan ernstige bedenkingen onderhevig.

F. A. HENGLEIN, Grundriss der Chemischen Technik (1941).

4.

De door THIMANN gegeven verklaring van de werking der local-anaesthetica is onjuist.

K. V. THIMANN, Arch. Biochemistry II, no. 1 (1943).

5.

De door ÖTTINGEN aangegeven wijze van berekening van hypothetische drempelconcentraties is onjuist.

ÖTTINGEN, Phänologie der Dorpater Lignosen (1879), volgens citaat

R. ADAMS c.s., J. Am. Chem. Soc. 48, 1763 (1926).

6.

Het begrip mesomerie leidt bij den gemiddelden chemicus tot andere gedachtenassociaties dan bij den gemiddelden physicus.

F. ARNDT, Ber. 63, 2963 (1930).

F. MÜLLER, Neuere Anschauungen, pg. 91 (1940).

L. PAULING en E. B. WILSON, Introduction to Quantum Mechanics (1935).

7.

De proeven van KNORR c.s. vormen een fraaie verklaring van de mogelijkheid van katalytische partieele reductie van aethyn tot aetheen.

M. FISCHER en C. A. KNORR, Z. Elektrochem. 43, 608 (1937).

E. CREMER, C. A. KNORR en H. PLIENINGER, Z. Elektrochem. 47, 737 (1941).

8.

Tusschen de door DUFRAISSE opgestelde structuurformules voor pseudo-5, 6, 11, 12-tetraphenylnaphthacenen is wellicht een definitieve keuze te maken door de mogelijkheid van splitsing in optische antipoden na te gaan bij daartoe geeigende derivaten.

C. DUFRAISSE, *Bull. soc. chim.* (5), 3, 1855 (1936).

9.

De door BAUR geleverde critiek op de geldigheid van de tweede hoofdwet der thermodynamica is een gevolg van het vasthouden aan onjuiste praemissen.

E. BAUR, *Helv. Chim. Acta* 24, 787 (1941).

10.

Het door SPACU en VANCEA aangevoerde feitenmateriaal dwingt niet tot aanvaarding van het optreden van benzidinemoleculen met KAUFLEER-structuur.

G. SPACU en M. VANCEA, *Bull. sect. sci. acad. roumaine*, 25, nr. 3 (1942); C 43, I, 1761.

11.

Aanvaardende de door STANLEY en ADAMS gemaakte veronderstellingen, welke op zichzelf reeds aan ernstige bedenkingen onderhevig zijn, is het door hen gegeven criterium voor de mate van verhindering van vrije draaibaarheid van biphenylderivaten onjuist.

W. M. STANLEY en R. ADAMS, *J. Am. Chem. Soc.* 52, 1200 (1930).

12.

De door SCHMID beschreven methode voor het wasschen of extraheeren van een vloeistof op technische schaal heeft vele voordeelen.

K. SCHMID, *Chem. Ztg.* 66, 340 (1942).

13.

De oprichting van een centraal instituut voor zuiver researchwerk op chemisch gebied is ten zeerste gewenscht.
