

CHEMISCH WEEKBLAD

ORGAAN VAN DE KONINKLIJKE NEDERLANDSE CHEMISCHE VERENIGING

INHOUD

	Bladz.		Bladz.
Symposiumverslagen:	125	Verenigingsnieuws.	173
Prof. Dr. E. Havinga, Inleiding tot het symposium over stereochemie; moleculebouw en fysische eigenschappen.		Mededelingen van het Secretariaat. — Internationaal Congres over Coördinatie Verbindingen. 1955. — Examens voor Analyst. — Secties. — Chemische Kringen. — Commissies.	
Dr. H. Kloosterziel, Sterische invloeden op chemische eigenschappen.		Mededelingen van verwante verenigingen.	175
Dr. E. C. Kooyman, Dynamische stereochemie.		Mededelingen van verschillende aard.	175
Prof. Dr. H. Veldstra, Stereochemie in de levende cel.		Wij ontvingen.	177
Prof. dr. H. J. den Hertog, Nabeschouwing.		Vraag en Aanbod.	177
Boekbesprekingen.	169	Aangeboden betrekkingen	178
Allerlei nieuws op chemisch en aanverwant gebied.	173	Gevraagde betrekkingen.	178
Personalia.	173	Agenda van vergaderingen.	178
Korte economische berichten.	173		

Symposium over Stereochemische problemen

georganiseerd door de Sectie voor Organische Chemie
gehouden op 21 en 22 October 1954 te Amsterdam

Inleiding tot het Symposium over stereochemie; moleculebouw en fysische eigenschappen

door E. Havinga

0.61053 : 539.13 : 541.636

Laboratorium voor Organische Chemie der Rijksuniversiteit, Leiden

In the introduction a short review of the basic principles and features of stereochemistry is given. The recent determinations of absolute configuration are mentioned. The proposal of Cahn and Ingold with regard to the general nomenclature for centres of asymmetry is presented and is somewhat extended to include also pseudo-asymmetric atoms, configurations like cumulenes, spiranes, diphenyls, etc., where the dissymmetry cannot be ascribed to the arrangement around any particular single atom, and molecules like the optically active inositols.

Problems and results of modern stereochemistry (especially with regard to the relation between steric structure and physical properties) are demonstrated, examples being chosen from various classes of compounds. The conformational relationships with cyclohexane derivatives and the influence of steric hindrance of coplanarity in the case of conjugated π -electron systems receive some more detailed discussion. Attention is also paid to the advances recently made in the field of macromolecules of natural origin like starch, proteins, nucleic acids. The importance of the spiral structure as a building principle is pointed out in connection with the possibilities which have been opened by combining this principle with the results of detailed analyses of the sequence of the low-molecular building stones.

Finally, some statements and speculations are made about the fading away of stereochemistry as a separate field and its becoming a basic discipline, penetrating the whole of chemistry.

Hoewel het uiteraard moeilijk is het begin van een tak van wetenschap precies te dateren, kan men toch wel zeggen, dat het door de Organisch-Chemische Sectie georganiseerde Symposium over Stereochemie met het 100-jarige bestaan ervan samenvalt. Weliswaar vindt men reeds bij Biot, die zich als eerste zeer

grondig met de optische activiteit bezig hield, enige opmerkingen, die een notie verraden van het essentiële van de driedimensionale bouw der moleculen. Het zijn echter de experimenten en de ideeën van Pasteur geweest, waarbij omstreeks een eeuw geleden zeer duidelijk de ruimtelijke bouw der kleinste deel-

tjes van een verbinding als basis voor het begrijpen van de optische activiteit op de voorgrond werd gesteld. In een redenering van buitengewone visie en verbeeldingskracht komt *Pasteur* reeds tot de vraag, of in het molecuul van een bepaalde optisch actieve stof de atomen gerangschikt zijn volgens een links of rechts gewonden spiraal, dan wel dat zij wellicht een onregelmatige tetraeder of nog een andere asymmetrische structuur vormen ¹⁾).

Hier ligt inderdaad het begin der stereochemie, van het vak dus, dat zich bezig houdt met het verband tussen de eigenschappen van een stof en de ruimtelijke structuur van de moleculen, waaruit deze stof opgebouwd is.

Het is niet de bedoeling hier de historische ontwikkeling te bespreken van deze wetenschap, waaraan o.a. de namen van *Wislicenus*, van 't *Hoff* en *Le Bel*, *Fischer*, von *Bayer*, *Walden*, *Sachse* en vele anderen verbonden zijn. Wel leek het mij goed bij de aanvang van dit Symposium nog eens de stoutmoedigheid te huldigen van deze grote pioniers, die over de bijzonderheden van de ruimtelijke bouw der moleculen reeds uitspraken deden in een tijd, dat door vele vooraanstaande geleerden zelfs het bestaan dezer moleculen nog ernstig betwijfeld werd.

Hieraan aansluitend kunnen we bij het eeuwfeest der stereochemie ook een bijzonderheid opmerken: Evenzeer als zij een essentiële en leidende rol gespeeld heeft bij het begin van de ontwikkeling der Organische Chemie, zo staat de kennis van de ruimtelijke bouw der moleculen heden ten dage wederom in het brandpunt der belangstelling en is zij, meer dan ooit tevoren, de basis, van waaruit de fysische en chemische eigenschappen der moleculen gediscussieerd worden! Men realiseert zich dit, wanneer men zich even de huidige problemen voor de geest roept, bijvoorbeeld voor de chemie der steroiden, der eiwitten, der nucleïnezuren; enz.

Na met deze opmerkingen het belang van het onderwerp van dit Symposium enigermate te hebben aangeduid, wil ik gaarne met het onderwerp zelf beginnen. De bespreking hiervan zal in deze voordracht als volgt ingedeeld zijn:

- I. Korte samenvatting van de grondslagen der stereochemie.
- II. Aanduiding van de aard der problemen, waarmede de stereochemie zich tegenwoordig vooral bezig houdt.
- III. Nadere toelichting en bespreking van stereochemische problemen en resultaten bij enkele klassen van verbindingen, voornamelijk in verband met hun fysische eigenschappen.
- IV. Stereochemie van macromoleculen (vooral natuurproducten).
- V. Mogelijke verdere ontwikkeling; samenvatting.

I. Korte samenvatting van de grondslagen der stereochemie.

De klassieke stereochemie had vooral tot taak zodanige modelvoorstellingen der moleculen te maken, dat het aantal optredende verbindingen — en in het bijzonder het aantal optredende isomeren — op juiste wijze kon worden overzien en voorspeld. Het grote succes, dat de tetraeder-hypothese van van 't *Hoff* ²⁾ heeft geboekt, en de aantrekkingskracht, die in vergelijking met de voorzichtigere formuleringen van *Le Bel* ³⁾ er van uitging, zijn wellicht voor een niet

gering deel toe te schrijven aan het feit, dat de gerichte valenties als eigenschappen van het desbetreffende atoom werden opgevat. Het werd dus als karakteristiek voor de koolstof beschouwd, dat de vier er van uitgaande banden tetraëdisch gericht zijn; de atomen die aan de koolstof gebonden zitten, spelen daarin slechts een secundaire rol.

Het heeft een tijd er naar uitgezien, of de theorie dit, met de intuïtie der experimentatoren harmoniërende, beeld niet zou aanvaarden. Er zijn tot op de huidige dag onderzoekers, die bijv. de tetraëder-rangschikking primair op de wederzijdse afstoting der substituenten willen terugvoeren, hoewel toch een dergelijke afstoting zeker niet voor de rangschikking der substituenten in aethen-derivaten verantwoordelijk gesteld kan worden.

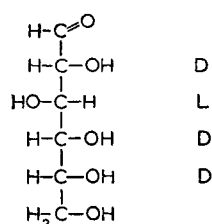
De ontwikkeling van de theorie van de covalente band op de basis der quantummechanische denk- en rekenwijzen heeft echter niet slechts voor het eerst een goede benadering van het wezen der covalente band mogelijk gemaakt; door de berekeningen, die zich baseerden op de hybridisering van baanfuncties van de bindingselectronen werd bereikt, dat deze oude chemische idee van de gerichte valenties op natuurlijke wijze in de beschrijving van de chemische band kan worden ingepast ⁴⁾. Deze rechtvaardiging van de voor de organici zo dierbare voorstellingen der stereochemie is — naast de succesrijke behandeling van de aromatische verbindingen en het opnieuw in ere brengen van de instabiele tussenproducten en overgangstoestanden, die de oude chemici met een even grote liefde als schroom bij de beschrijving van de reacties tussen haakjes pleegden aan te geven — een essentiële karakteristiek van de moderne valentie-leer geweest; die het hart der experimentele organici met hun intuïtieve wantrouwen voor papierchemie gestolen heeft. Dergelijke factoren hebben het succes van de nog jonge, theoretische organische chemie bepaald en de kloof tussen de vroegrijpe, in zichzelf gesloten, chemie der koolstofverbindingen en de physica overbrugd.

Voor de volledigheid zij hier nog herinnerd aan de fraaie, experimentele bevestiging en precisering van de op grond van chemische ervaringen verkregen voorstellingen over de moleculenbouw met behulp van fysische methodes. Spreiding in monomoleculaire lagen deed de dimensies en vorm der moleculen als het ware tastbaar worden. Interpretatie van spectra (vooral infrarood en Ramanspectra) en bepaling van dipoolmomenten gaf nadere aanduiding over de valentiehoeken en de lengte der banden tussen de atomen. Tenslotte werd de röntgen- en electronendiffractie een van de machtigste wapens, waarmede men niet alleen bij reeds bekende structuren de afmetingen zeer precies meten kan, maar waardoor zelfs van nog niet of onvoldoende onderzochte verbindingen de structuur bepaald kan worden.

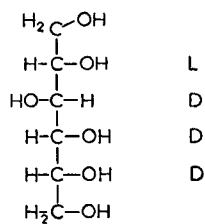
Alvorens tot de bespreking van enige recente ontwikkelingen in dit gebied te komen, is het ter verkrijging van een goed overzicht wellicht nuttig de belangrijkste gegevens, waarop de stereochemie bij de beschrijving der moleculen kan steunen, in de volgende begrippen samen te vatten:

- 1) tetraëdische rangschikking (valentiehoek $\sim 109^\circ$) van substituenten aan de viervoudig gebonden C, N, P, As, B, Si enz.
- 2) pyramidale rangschikking (valentiehoek 90° —

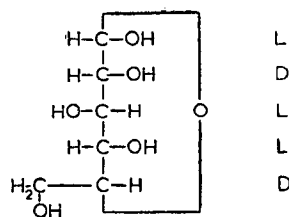
- 120°) aan drievoudig gebonden N, P, As, Sb, O, S, Se, Te (waarbij de configuratie bij de N zeer snel omklapt)
- 3) rangschikking in een plat vlak (valentiehoek ~ 120°) bij
- substituenten aan een dubbele band (met belemmering der „vrije rotatie”) (C=C, C=N, C=O, N=N, N=O)
 - drievoudig gebonden C, B en in enkele gevallen N
- 4) lineaire rangschikking (valentiehoek 180°) bij een drievoudige band en bij gecumuleerde dubbele banden
- 5) valentiehoek 90—130° bij tweevoudig gebonden O, S enz.



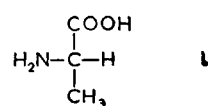
D-glucose (aldehydevorm)



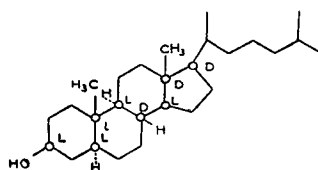
D-sorbitol



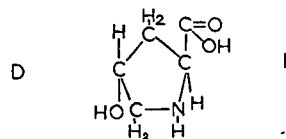
α-D-glucopyranose



L-alanine



β-cholestanol



L-hydroxyproline

Fig. 1. Enige voorbeelden van stereochemische karakterisering van asymmetrische koolstofatomen.

Al deze gegevens zijn met de bijbehorende bandlengten als het ware samengevat in de huidige atoommodellen (volgens *Stuart* en dergelijke), welke, ondanks hun tekortkomingen, voor de moderne chemicus een onmisbaar en vertrouwd hulpmiddel zijn geworden. Het is algemeen bekend, dat men daarmee niet alleen de klassieke isomerie-mogelijkheden goed kan verbeelden, maar evenzeer belangrijke moderne toevoegingen aan de leer der stereochemie, zoals de begrippen conformatie en sterische belemmering. Beter dan te trachten de gegevens en het arsenaal van de stereochemie in woorden te omschrijven kunnen wij kortheidshalve naar dergelijke, weliswaar onvolkomen, maar zeer illustratieve modellen verwijzen en er toe overgaan twee recente ontwikkelingen kort te memoreren.

De eerste is de absolute configuratiebepaling, welke door een zeer fijnzinnig röntgenographisch onderzoek aan natriumrubidiumtartraat door *Bijvoet* en zijn medewerkers geschiedde⁵). Wij mogen ons er over verheugen, dat in Nederland, waar *van 't Hoff* bij de wording der stereochemie zo'n grote rol gespeeld heeft, ook in de jongste geschiedenis een belangrijke sluitsteen voor deze tak van wetenschap in ons land werd

aangebracht. Dit geldt des te meer, aangezien onlangs ook door *Looyenga*, een medewerker van *Oosterhoff* te Leiden, op geheel andere wijze kon worden aangetoond, dat de z.g. Fischer-conventie betreffende de keuze uit de twee spiegelbeeldelijke modellen voor het rechtsdraaiende glycerolaldehyde — en daarmee voor andere dissymmetrische stoffen — juist geweest is⁶).

Een ander punt van grote betekenis is het voorstel, dat *Cahn* en *Ingold* gedaan hebben over de nomenclatuur⁷). Het was reeds lang een sterke behoefte in de koolhydraatchemie, in de steroidchemie, en bij vele andere gebieden, om voor elk asymmetrisch atoom apart te kunnen aangeven, of het L- of D-configuratie had. Genoemde auteurs hebben nu daartoe voorgesteld de substituenten aan een asymmetrisch atoom te nummeren naar afdalend atoom- resp. groepsgewicht volgens een ondubbelzinnig voorschrift. Is dit gebeurd, dan kijkt men in gedachten naar het asymmetrische

atoom, terwijl de lichtste substituent (dikwijls waterstof) van de beschouwer afgewend is. Wanneer dan de volgorde der overige substituenten zo is, dat men, gaande van de lage naar de hoge nummers, met de wijzers van de klok meebeweegt, dan heeft men te maken met de D-configuratie.

Men komt zo tot de volgende benamingen: Opgemerkt moet worden, dat een dergelijke afspraak voor pyramidale structuren (bijv. optisch actieve sulfoniumverbindingen) eveneens bruikbaar is, wanneer men de top van de pyramide (te weten: het asymmetriecentrum) van zich afhoudt en dan verder dezelfde conventie als bij het asymmetrische C-atoom accepteert.

Er is een tweede, moeilijker punt, nl. de benaming van pseudo-asymmetrische C-atomen, waarbij aan twee substituenten volgens de „sequence rule” precies hetzelfde gewicht moet worden toegekend. Hierbij zou men een (secundaire) rangschikking van deze twee, even „zwarte” substituenten kunnen verkrijgen door aan centra van D-asymmetrie prioriteit toe te kennen boven de overigens gelijkwaardige L-centra. De hierop gebaseerde structurele onderscheiding voor

pseudo-asymmetrische atomen zou met δ en λ worden aangeduid. Voorbeelden:

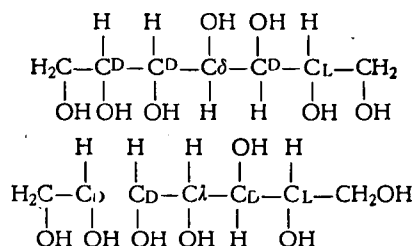


Fig. 2. Voorbeelden van benaming van pseudo-asymmetrische C-atomen.

Bij de optisch actieve cumulenen, spiranen en bij de diphenylisomeren is de benaming uit te voeren door uitbreiding te zoeken van de nomenclatuur aan het asymmetrisch C-atoom. Men denke zich daartoe twee, elkaar loodrecht kruisende pijlen, gaande van het zwaarste naar het lichtste atoom van de beide atoomparen, die aan C_a en C_b gebonden zijn. Wanneer men door een draaiing over 90° van de het meest naar de toeschouwer gekeerde pijl in de richting van de wijzers van de klok de twee pijlen parallel kan brengen, heeft men met de D-configuratie te maken (Fig. 3).

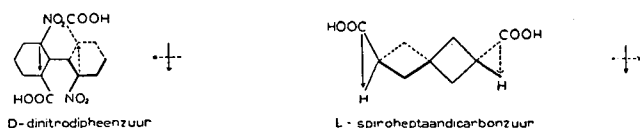


Fig. 3. Dinitrodiphenylacetic acid en spiroheptaandicarboxylic acid.

Bij het optisch actieve inosiet zou men aansluiting kunnen zoeken aan de benaming van de transcyclohexaan-1,2-diolen. Met een dergelijk systeem van aanduiding zal op grond van gegevens van absolute en relatieve configuratiebepalingen voor verreweg de meeste stoffen met asymmetrie centra op den duur de werkelijke stereostructuur der moleculen precies aan te geven zijn.

II. Aanduiding van de aard der problemen, waarmee de stereochemie zich tegenwoordig vooral bezighoudt.

Nadat in het voorafgaande de historisch gegroeide basis van de stereochemie is aangeduid, kunnen we trachten een karakteristiek te geven van de belangrijkste richtingen van onderzoek en van hetgeen men daarin heden ten dage tracht te bereiken.

Dit betreft enerzijds de uitbreiding van de klassieke stereochemie als basis voor de classificatie van verbindingen en van het verloop van reacties, waarbij steeds nieuwe klassen van stoffen in het onderzoek worden betrokken. Maar daarnaast is er een opmerkelijke tendens om in sterkere mate dan voorheen de vorm der moleculen zo goed mogelijk te benaderen, om de onderlinge posities der atomen precies vast te stellen en om wat men noemt de conformatie der moleculen, en het evenwicht tussen de verschillende mogelijke conformaties bij een stof onder bepaalde omstandigheden te bepalen.

Onder een conformatie (constellatie) verstaat men een — bij gegeven bindingstoestand der atomen mogelijke — spanningsvrije ruimtelijke rangschikking van de atomen in een molecule (radicaal, ion)⁸⁾. Met spanningsvrij is hier bedoeld, dat de toestand een relatief minimum van energie vertegenwoordigt ten opzichte van variaties in de valentiehoeken.

Men heeft namelijk een stadium bereikt, waarbij een dergelijke nauwkeurige en gedetailleerde kennis der moleculebouw nodig wordt om daaruit de zo genuanceerde eigenschappen der moleculen, die men experimenteel bestudeert, te kunnen begrijpen. Dit geldt voor wat men wel pleegt te noemen de fysische eigenschappen, als ook voor de chemische reacties in vitro en in vivo.

Het is de bedoeling, dat tijdens dit Symposium in het bijzonder over deze moderne ontwikkeling gesproken zal worden. Men kan de onderwerpen in principe daarbij indelen naar de aard der stoffen, zodat men bijv. voor de eiwitten op grond van de bouw der moleculen tracht te komen tot een consistent beeld van de fysische, chemische en biologische eigenschappen en activiteiten. Hoewel een dergelijke behandeling grote voordelen biedt, is in dit Symposium, althans wat het in de inleidingen behandelde betreft, op grond van praktische overwegingen een andere samenvoeging gekozen. In de eerste voordracht zal het verband tussen moleculebouw en fysische eigenschappen de hoofdschotel vormen, terwijl daarna (2e en 3e inleiding) het mechanisme van chemische reacties op de voorgrond komt te staan en tenslotte in de 4e voordracht speciaal de eigenschappen en reacties in het levend organisme zullen worden besproken. Door een goede „cross linking” tussen de verschillende onderwerpen bij de discussies kan men trachten de bezwaren, die aan deze indeling kleven, op te heffen, zodat voor een bepaalde klasse van verbindingen de gemeenschappelijke basis en het onderlinge verband tussen de verschillende te bespreken aspecten — fysische eigenschappen, chemische reactiviteit, biologische werking — niet te zeer op de achtergrond behoeft te geraken.

III. Nadere toelichting en bespreking van stereochemische problemen en resultaten bij enkele klassen van verbindingen, voornamelijk in verband met hun fysische eigenschappen.

We kunnen de tegenwoordige problematiek en resultaten der stereochemie het beste duidelijk maken aan de hand van enige voorbeelden.

a. Reeds bij de bespreking der eenvoudige aliphatische verbindingen rijzen verschillende vragen. Zo is men benieuwd, hoe de conformatie van een paraffineketen is. In kristallen⁹⁾ en in vele monomoleculaire lagen¹⁰⁾ blijkt op grond van analyse met behulp van röntgen- en electronendiffractie dat deze ketens een gestrekte zig-zag vorm hebben, waarbij de waterstofatomen zo georiënteerd zijn, dat een „staggered configuration” ontstaat. Aangezien men ook op grond van theoretische overwegingen aan een dergelijke conformatie een grotere stabiliteit toekent dan aan andere ruimtelijke rangschikkingen, is het waarschijnlijk, dat ook in de voor de chemicus zo belangrijke vloeibare toestand en in de gastoestand deze gestrekte conformatie de overhand heeft. Teneinde hierin voor gassen nader inzicht te verkrijgen zal vooral ook een uitgebreid onderzoek met behulp van electronenstralen belangrijk zijn. Infrarood analyse¹¹⁾ en dipoolmomentsmetingen aan α - ω gesubstitueerde aliphatische verbindingen (aminozuren¹²⁾), enz. wijzen er op, dat er naast de gestrekte vorm eveneens andere conformaties (rotatie-isomeren, gekrulde toestanden) voorkomen, hetgeen uiteraard ook uit de mogelijkheid van cycliseringsreacties blijkt. Een gedetailleerde

energetisch-statistische behandeling, waartoe reeds enige pogingen gedaan zijn, zou voor het inzicht in deze weinig star gebouwde verbindingen zeer wenselijk zijn; het is nuttig te beseffen, hoe moeilijk het probleem der conformaties juist bij deze ogenschijnlijk eenvoudige moleculen is (verg. ¹³ ¹⁴ ²⁴)).

b. Wanneer we naar de eenvoudige alicyclische verbindingen overgaan, wordt de discussie al veel concreter, omdat althans bij niet te grote ringsystemen het aantal voor de hand liggende, energetisch gunstige, conformaties der moleculen beperkter is. Bij het cyclobutaan is de vlakke structuur nimmer betwijfeld ¹⁵); sommige derivaten, zoals het perfluorocyclobutaan, schijnen echter niet vlak te zijn ¹⁶). Bij de vijftring blijkt zowel uit calorische gegevens en thermodynamische berekeningen ¹⁷), als ook uit de röntgenanalyse (en electronendiffractie), dat de meest voorkomende opstelling dië is, waarbij vier atomen in één vlak liggen en het vijfde een weinig daar buiten valt (penicilline ¹⁸), fructofuranose in rietsuiker ¹⁹), joodcholestenol ²⁰), cytidine ²¹), enz.).

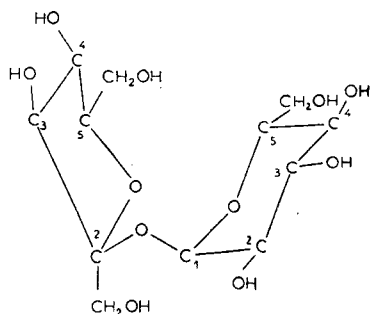


Fig. 4. Rietsuiker.

Uit het feit, dat er nog nooit isomerie van mono- en disubstitutieproducten van cyclopentaan, berustend op verschil in conformatie, gevonden is, moeten we concluderen, dat omklappen van de lichtelijk gebochelde vijftring gemakkelijk mogelijk is.

Trouwens, de schattingen van de energieberg, die daarbij te overwinnen is, voeren tot bedragen van slechts enkele kilocalorieën per molecule. Het terrein is

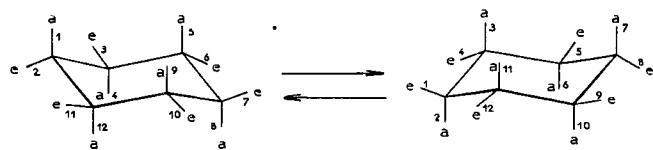


Fig. 5. Twee stoelvormen van cyclohexaan.

hier echter veel minder goed met behulp van fysische metingen onderzocht dan dat der cyclohexaan-derivaten, waarover we in het nu volgende willen spreken.

Verbindingen met een verzadigde zesring structuur bieden theoretisch bijzondere aspecten, doordat zij wat hun beweeglijkheid betreft het midden houden

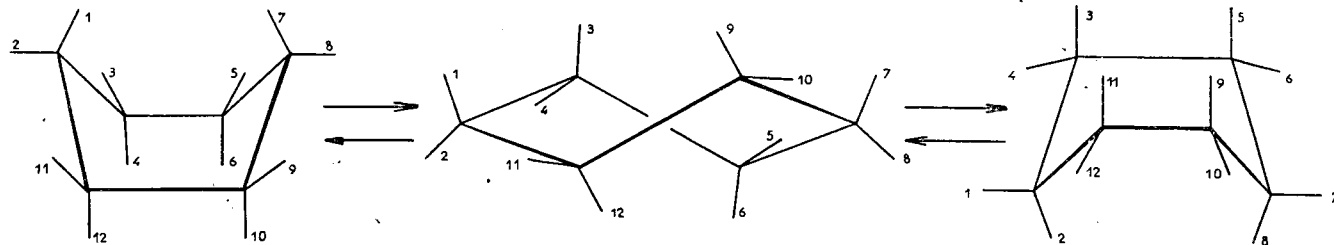


Fig. 6. Twee van de zes bedconformaties en een gestrekte conformatie van de beweeglijke vorm van cyclohexaan.

tussen de beweeglijke aliphatische ketens en de starre aromatische verbindingen. Bovendien bevatten vele van chemisch en biologisch gezichtspunt uit zeer belangrijke stoffen (steroiden, terpenen, koolhydraten, enz.), de verzadigde zesring als structurelement.

Zoals algemeen bekend is, onderstelt men, dat de cyclohexaanmoleculen meestal de z.g. stoelvorm aannemen, welke vorm een trigonale symmetrie-as heeft; zij is bovendien gekarakteriseerd door een zekere starheid. De twaalf valenties van het cyclohexaan in de stoelvorm vallen in twee klassen uiteen: de $2 \times$ drie a valenties, evenwijdig aan de trigonale as, en de $2 \times$ drie e valenties, die bij benadering equatoriaal gericht zijn ²²). Daarnaast kan men een eveneens spanningsvrije, beweeglijke cyclohexaanvorm maken, waarvan de z.g. bedstand een bijzondere, in de literatuur vrijwel altijd afgebeelde, conformatie is. Deze bedstand is echter energetisch ongunstig en is minder waarschijnlijk dan de gestrekte stand van de beweeglijke vorm. Hoewel het gevaarlijk is het mogelijk optreden van de bewegelijke vorm al te zeer uit het oog te verliezen (verg. *Dallinga* ²³), blijkt toch wel uit röntgen- en electronendiffractie, dat de stoelvorm sterke voorkeur geniet. Dit is trouwens ook uit theoretische overwegingen plausibel (*Oosterhoff* ²⁴)). Men mene echter niet, dat daarmee de discussie van de stereochemie van de cyclohexaanderivaten in hoofdzaak afgedaan is. Er zijn nl. steeds twee stoelvormen mogelijk, welke krachtens modelbeschouwingen niet al te moeilijk in elkaar kunnen overgaan; bij deze overgang worden alle a-valenties e-valenties en omgekeerd.

Een monosubstitutieproduct, bijv. het monochloorcyclohexaan, kan in de stoelvorm voorkomen met een conformatie, waarbij het chloor aan een e-valentie zit, of in een conformatie, waarbij de substituent aan een a-valentie gebonden is. Vooral door het onderzoek met electronendiffractie aan gasen van *Hassel* en zijn medewerkers ²⁵) is duidelijk geworden, dat de e-valentie energetisch de voorkeur heeft. Vermoedelijk komt bij substituenten aan a-valenties al spoedig de factor van onderlinge sterische hindering in het spel, waarvan afwijking van de ideale valentiehoeken en daarmee gepaard gaande energieverhoging het gevolg is. Zeer belangwekkend worden nu de verhoudingen bij tweevoudig gesubstitueerde cyclohexanen (en uiteraard ook bij tri-, tetra- en hogere substitutieproducten).

Nadat *Dallinga* te Leiden in deze richting reeds enige, vrij diepgaande onderzoekingen met behulp van electronendiffractie en dipoolmomentsmetingen had verricht, is het gebied der dihalogeniden nader onderzocht door *Kwestroo* (met medewerking van *Meyer* ²⁶)). Een aantal, ten dele nog onbekende verbindingen werd gesynthetiseerd, waarbij het tegenwoordige inzicht in het stereochemische verloop der reacties (zie voordrachten van *Kloosterziel* ²⁷) en *Kooyman* ²⁸)) zijn nut bewees door voorspellingen over

de afloop der reacties wat betreft de gevormde isomeren mogelijk te maken. De tabellen I en II geven een overzicht van de theoretisch te verwachten isomeren en conformaties, wanneer men zich uitsluitend tot stoelvormen beperkt, alsmede van de gesynthetiseerde verbindingen met hun eigenschappen.

Een kritische discussie van de gemeten dipoolmomenten aan de hand van de molecule-modellen doet zien, dat de gemeten waarden in overeenstemming zijn met de onderstelling van een evenwicht tussen de twee stoelvormen, waarbij de beweeglijke vorm niet, — of althans slechts in gering percentage, — in het evenwichtsmengsel aanwezig is. De meest frappante aanwijzing in deze richting is voor mijn gevoel wel, dat het dipoolmoment praktisch onafhankelijk van het

oplosmiddel blijkt te zijn in al die gevallen, waar men voor de twee stoelvormen volgens het model eenzelfde dipoolmoment zou verwachten, terwijl bij de 1,2-transdihalogeniden, waar men voor de *a-a*-conformatie een zeer klein dipoolmoment en voor de *e-e*-isomeer een dipoolmoment van ruim 3 D berekent, de gevonden waarde sterk afhankelijk van het oplosmiddel blijkt te zijn (Fig. 7).

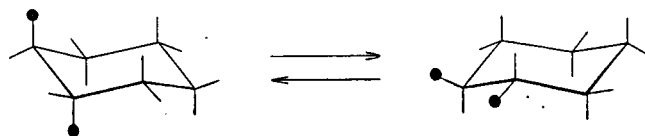


Fig. 7. Twee stoelvormen van trans-1,2-dichloorcyclohexaan.



Fig. 8. Twee stoelvormen van cis-1,2-dichloorcyclohexaan.

Klaarblijkelijk is er een beweeglijk evenwicht, dat verschuift, wanneer men van het ene naar het andere oplosmiddel overgaat²⁹).

Dit is een eerste en tevens zeer sprekend experimenteel gegeven, waarbij de realiteit der verschillende conformaties zich duidelijk manifesteert en waar men direct ervaart, dat grovere voorstellingen ten enenmale falen. Hier ziet men, dat de beschouwingen over de optredende conformaties geen papierchemie meer vertegenwoordigen, maar dat zij regelrecht met de waargenomen verschijnselen gecorreleerd zijn. Uiteraard kan men een en ander nog kwantitatief uitwerken en in de verschillende oplosmiddelen de percentages der beide in evenwicht zijnde conformaties berekenen.

Het is wellicht nodig er op te wijzen, dat — terwijl bij monocyclohexaanderivaten de conformatie met de substituent aan een *e*-valentie stabiel is dan die met

Tabel I.

1,1 derivaten:	1) 1e1a $\rightleftharpoons$ 1a1e 2 identieke conformaties, welke in elkaar overgaan
1,2 derivaten:	2) 1e2e $\rightleftharpoons$ 1a2a (trans-1,2 verbinding) 2 verschillende conformaties, welke in elkaar overgaan 3) spiegelbeeld van deze combinatie 4) 1e2a $\rightleftharpoons$ 1a2e (cis-1,2 verbinding) 2 conformaties, welke elkaars spiegelbeeld vormen en in evenwicht zijn
1,3 derivaten:	5) 1a3e $\rightleftharpoons$ 1e3a (trans-1,3 verbinding) 2 identieke conformaties, die in evenwicht zijn 6) het spiegelbeeld van deze combinatie 7) 1a3a $\rightleftharpoons$ 1e3e (cis-1,3 verbinding) 2 verschillende conformaties, welke in evenwicht zijn
1,4 derivaten:	8) 1a4a $\rightleftharpoons$ 1e4e (trans-1,4 verbinding) 2 verschillende conformaties, welke in evenwicht zijn 9) 1a4e $\rightleftharpoons$ 1e4a (cis-1,4 verbinding) 2 identieke conformaties, welke in evenwicht zijn

De 9 mogelijke dihalogeencyclohexanen met hun 14 conformaties, aannemende dat de 2 halogeenaatomen hetzelfde zijn en dat uitsluitend stoelconformaties voorkomen. Zijn de 2 halogeenaatomen verschillend dan zij er 11 isomeren bestaande uit met 22 verschillende stoelconformaties.

Tabel II.

Cyclohexaan- derivaat:	Kpt. 14 mm	Smpt.	n_D^{25}	d_4^{30}	μ (Halverstadt- Kumler)	
					Benzeen	Tetra
1,1 dichloor-	59		1.47813	1.1432	2.46	2.48
1,1 dibroom-	87		1.53924	1.7349	2.43	2.45
1,1 chloorbroom-	71		1.50811	1.4393	2.47	2.50
1,2 cisdichloor	81		1.49438	1.1911	3.13	3.13
1,2 cisdibroom-	115	10	1.55154	1.7901	3.15	3.13
1,2 cischloorbroom-	97		1.52363	1.5005	3.08	3.08
1,2 transdichloor	70	—6	1.48773	1.1710	2.63	2.27
1,2 transdibroom-	101	—5	1.54964	1.7701	2.16	1.76
1,2 transchloorbroom	82		1.51821	1.4777	2.48	2.04
1,4 cisdichloor-	82	18	1.49241	1.1813	2.89	2.89
1,4 cisdibroom-	115	40 (48)			2.93	2.89
1,4 cisdijood-		68			2.48	2.45
1,4 transdichloor-		101			∞ 0	∞ 0
1,4 transdibroom-		112			∞ 0	∞ 0
1,4 transdijood		143			∞ 0	∞ 0

De gesynthetiseerde dihalogeencyclohexanen met enige fysische constanten en dipoolmomenten.

een *a*-substituent — bij disubstitutieproducten de onderlinge wisselwerking der partiële dipoolmomenten maakt, dat een *e-e*-isomeer niet a priori een lagere energie behoeft te bezitten dan een *a-a*-isomeer. Wanneer men de modellen bekijkt, wordt het begrijpelijk, dat de twee stoelvormen van de trans-1,2-dihalogenocyclohexanen ongeveer gelijke energie (en entropie) kunnen bezitten en dat men ze dus in vergelijkbare hoeveelheden in het evenwichtsmengsel aantreft.

Wanneer we tenslotte nog opmerken, dat de dipoolmomenten van de onderzochte cyclohexaanverbindingen ook in kwantitatief opzicht kloppen met hetgeen men op grond van het stoelmodel zou verwachten, en dat Ramanspectra (en infrarood spectra) op dezelfde conformatieve relaties bij de cyclohexaan-derivaten wijzen, dan is het duidelijk, dat bij deze belangrijke groep van stoffen het stereochemische onderzoek in een belangwekkend stadium verkeert, dat voor de verdere ontwikkeling alle goeds belooft. Dit geldt des te meer, daar dit gebied ook voor theoretische behandeling behoorlijk toegankelijk is gebleken (verg. Oosterhoff²⁴).

c. Het belang van zulk minutieus onderzoek bij de eenvoudige cyclohexaan-derivaten wordt onderstreept door het feit, dat men bij de koolhydraatchemie (pyranosen) en bij de steroiden vergelijkbare verhoudingen aantreft. Dat men bij deze stoffen met tamelijk starre structuren te doen heeft, wordt o.a. duidelijk, wanneer men probeert een verklaring te vinden van een aantal zeer merkwaardige regels over de optische rotatie (isorotatie-regels van Hudson bij de suikers³⁰), werk van Barton en zijn medewerkers³¹) bij de steroiden). Hierbij wordt aan elk asymmetriecentrum een bepaalde specifieke bijdrage toegeschreven en worden berekeningen over de grootte der moleculaire rotatie op grond van additiviteit van zulke bijdragen mogelijk gemaakt.

Een dergelijk principe van additiviteit was reeds door van 't Hoff in 1894 gepostuleerd³²); in zijn algemeenheid bleek het echter niet te handhaven, in het bijzonder niet bij moleculen, waarvan de conformatie niet star, maar variabel is.

Wanneer men beseft, hoezeer de grootte der optische draaiing bij gelijkblijvende bindingstoestand afhangt van de onderlinge ruimtelijke rangschikking der atomen en atoomgroepen, dan wordt uit deze merkwaardige additiviteitsregels duidelijk, dat de moleculen dezer stoffen niet flexibel zijn, maar precies gedefinieerde, starre bouwsels vormen. Inderdaad wijzen alle eigenschappen er op, dat bij de pyranosen en bij de steroiden de starre stoelvorm het normaal voor-

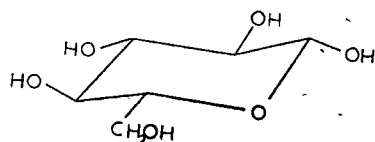


Fig. 9. β -D-glucose.

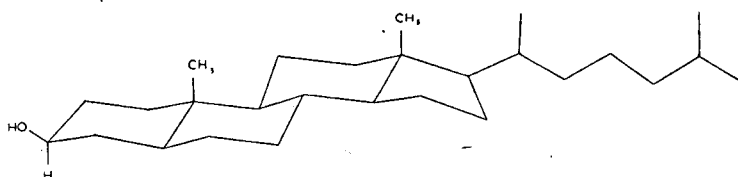


Fig. 10. β -Cholestanol.

komende structuurelement is. Door dit aan te nemen is een opmerkelijke, in detail gaande discussie van fysische, chemische en biologische eigenschappen mogelijk geworden. Bij de koolhydraten betreft dit vooral de hechting van pyranosiden op de specifieke actieve centra van enzymen³³). Bij de steroiden is de discussie van de stabiliteit der verschillende isomeren en van hun reactiviteit een van de indrukwekkende resultaten van het moderne chemische onderzoek⁸)³⁴).

d. Als volgend gebied, waar de relatie tussen de stereochemische structuur en de fysische eigenschappen (en daarmee uiteraard ook weer gepaard gaande de chemische reactiviteit en biologische werking) zeer fraai gedemonstreerd kan worden, moge de bouw der verbindingen met een geconjugeerd systeem van π electronen (aliphatische zowel als aromatische verbindingen) besproken worden.

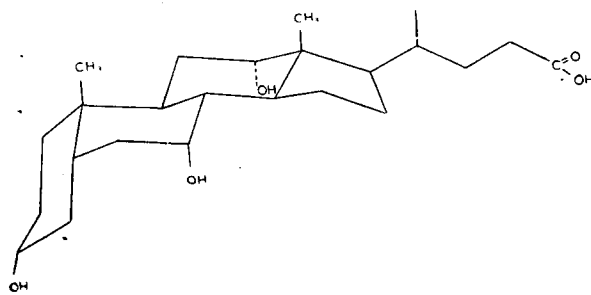


Fig. 11. Cholesterol.

We weten, dat hierbij de mesomerie het sterkst is, wanneer het systeem in een vlak ligt en dat de moleculen dus in het algemeen deze energetisch gunstigste vlakke conformatie aannemen. Kiezen we als eerste voorbeeld de groep der carotenen en der vitamines-A, dan blijkt, dat er behalve de „all-trans” configuratie ook vlakke structuren bestaan, waarbij een of meer dubbele banden de cis-configuratie hebben. Op het eerste gezicht wellicht verrassend is, dat er bepaalde dubbele banden zijn (namelijk die van het type $—C=C—$), waarbij cis-trans isomerie ge-

makkelijk mogelijk is, terwijl bij andere een vlakke cis-configuratie door sterische hindering moeilijk of niet kan bestaan.

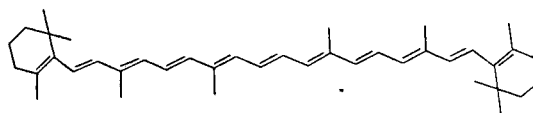


Fig. 12. All-trans β -caroteen.

Frappant is de correlatie tussen het ultraviolette spectrum en de stereochemische bouw. Men kan de trillingsmogelijkheden van het π -electronensysteem op een dergelijke wijze behandelen als de trillingstoestanden in een orgelpijp. Gaat de trilling gepaard met

variatie van het dipoolmoment, dan komt deze overeen met absorptie van elektromagnetische straling. Het absorptiemaximum is des te sterker en langgolfiger, naarmate de corresponderende verandering in het dipoolmoment groter is. Bij all-trans verbindingen ziet men tussen 200 en 600 m μ de grondtoon en de (2e?) boventoon optreden. Komt er een knik in het molecule (bijv. doordat een dubbele band de cis-configuratie aanneemt), dan worden $\lambda_{\max}$ en $\epsilon_{\max}$ van deze absorpties kleiner, maar verschijnt daartussen een nieuwe cis-piek, enz., enz. We moeten naar de literatuur³⁵⁾ verwijzen wat betreft de uitermate fraaie correlatie,

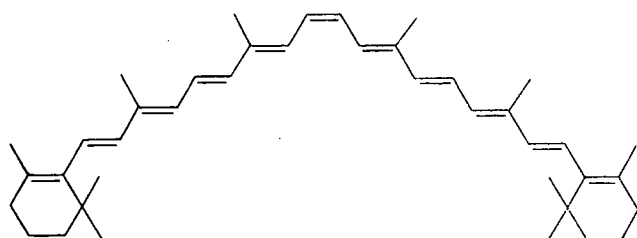


Fig. 13. Cis- β -caroteen.

die er hier tussen het spectrum en de — door de cis-trans isomerie bepaalde — vorm van de isomere moleculen gevonden wordt. Men kan daardoor o.a. precies aantal en plaats der cis-dubbele banden aangeven. Tevens is indrukwekkend te zien, dat men met de tegenwoordige machtige experimentele techniek al de mogelijke isomeren weet te synthetiseren en te zuiveren. Bovendien is er ook aan de biologische kant veel spannends te beleven. Zo is bijv. wat de licht-perceptie in het oog betreft door het onderzoek van Wald gebleken, dat niet het all-trans vitamine-A-

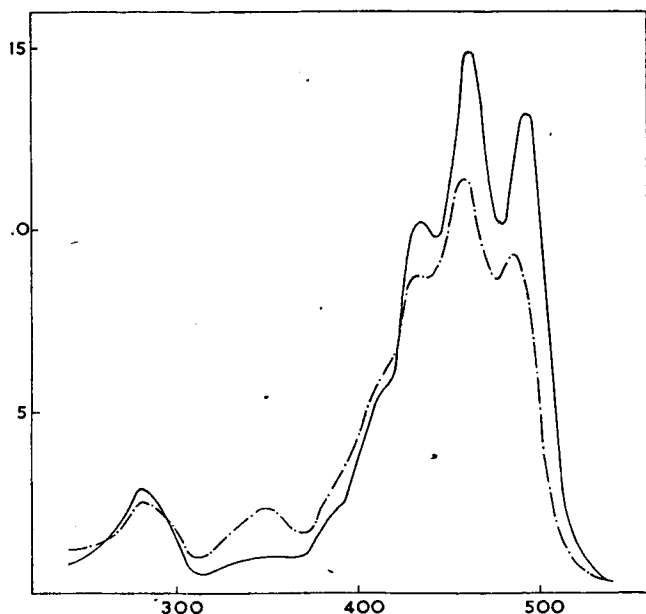


Fig. 14. Absorptiespectra van γ -caroteen: — geheel trans
— — gedeeltelijk cis.

aldehyde (= retineen), maar een cis-isomeer door binding aan het eiwit opsine de lichtgevoelige kleurstof (rhodopsine) in het oog vormt³⁶⁾. De fijne spectraalverschillen tussen isomere retinenen blijven ook, wanneer deze aan het eiwit gebonden zitten, bestaan.

Een pikante bijzonderheid is, dat er niet, zoals de

theorie voorspelt, vier isomeren van vitamine-A gevonden zijn, maar ook nog een vijfde, dat dit een „verboden” cis-isomeer zou zijn, waar bijv. de dubbele band tussen C₁₀ en C₁₁ de cis-configuratie zou bezitten.

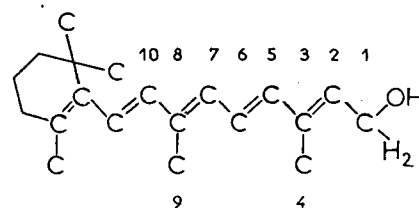


Fig. 15. All-trans vitamine A.

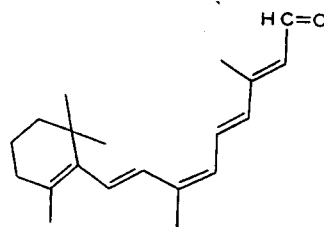


Fig. 16. 4-7,8-Cis-retineen.

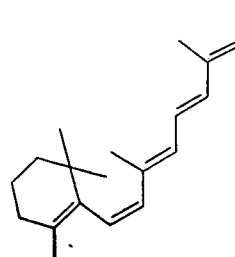


Fig. 17. „Verboden” 4-10,11-cis vitamine A.

Bij de aromatische verbindingen spelen de sterische verhoudingen door hun invloed op het al of niet coplanair kunnen zijn der verbindingen een grote, in de laatste tijd uitvoerig onderzochte, rol. Ook hier ziet men sterische belemmering der coplanariteit duidelijk weerspiegeld in het ultraviolette spectrum en bovendien veelal in het dipoolmoment. Wanneer we de verbindingen van het kaneelzuur-type als voorbeeld nemen, dan blijkt, dat de biologisch (als plantengroei-stof) actieve isomeer steeds een bij kortere golflengte liggend absorptiemaximum vertoont dan de inactieve isomeer, terwijl ook de extinctiecoëfficiënt verlaagd is. Dit alles voert tot een consistent beeld, indien we aannemen, dat dit de cis-isomeren zijn, waarbij de coplanaire structuur sterisch niet mogelijk is³⁷⁾. Een dergelijke verschuiving in het ultraviolette absorptiespectrum neemt men ook bij andere verbindingen waar, wanneer men moleculen, die door sterische hindering niet vlak zijn, vergelijkt met die, waarbij een geheel vlakke structuur — met de daarmee verbonden mesomerie — optreedt. We noemen hier slechts het cis-stilbeen, vergeleken met het trans-stilbeen, de cis-trans isomere azobenzenen, enz. Er valt de laatste tijd een tendens waar te nemen om op dit gebied twee categorieën te onderscheiden: a waarbij het absorptiemaximum slechts in grootte afneemt en b waarbij het maximum lager wordt en bovendien naar kortere golflengte verschuift⁴¹⁾.

Het is hier wellicht de plaats om nog eens tot voorzichtigheid te manen wat betreft het gebruik van geschreven vlakke formules, aangezien deze soms wel

met de werkelijkheid corresponderen en in andere gevallen helemaal niet. Een klassiek voorbeeld van deze moeilijkheid vindt men bijv. in het geval van diaethylstilboestrol, waar men het molecule op zeer verleidelijke wijze in het platte vlak weergaf teneinde de analogie in structuur met oestradiol te suggereren. Het ultraviolette absorptiespectrum toont zeer duidelijk aan, dat het diaethylstilboestrol niet vlak is³⁷). hetgeen trouwens de lezer, die gewend is in ruimte-modellen te denken, direct zal opmerken.

Om uit de zeer vele, dikwijls verrassende gevallen nog een recent voorbeeld te lichten zij gewezen op het 4'-dimethylamino-anthrafuchson (B), dat zeer afwijkende eigenschappen vertoont, wanneer men het vergelijkt met het 4'-dimethyl-amino-fuchson (A)³⁸).

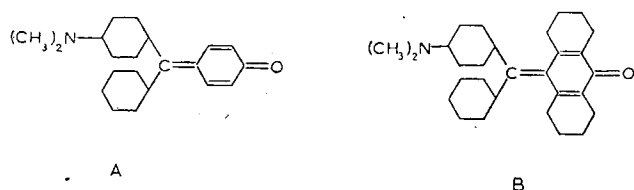


Fig. 18. Dimethylaminofuchson (A) en dimethylaminoanthrafuchson (B).

Terwijl A metaalglanzende, zwartrode, kristallen vormt, opgelost in methanol een sterke absorptie bij 550 m μ heeft ($\epsilon_{\max} = 30 \cdot 10^3$), en een duidelijke solvatochromie vertoont, wijkt B van dit voor een kleurstof van dit type normale gedrag sterk af. De kristallen van B zijn slechts zwak bruineel; de oplossing in methanol heeft een kortgolvig, relatief laag, absorptiemaximum ($\epsilon_{\max} = 8 \cdot 10^3$ bij 425 m μ) en ook het verschijnsel der solvatochromie treedt bij deze stof nauwelijks op. Al deze merkwaardigheden worden duidelijk, wanneer men rekening houdt met de sterische beïnvloeding der mesomerie bij het dimethylamino-anthrafuchson, tot welke men in dit geval reeds zonder van modellen gebruik te maken kan concluderen. Een extreem geval van belemmering van mesomerie door sterische factoren vindt men bij het benzo-chinuclidine. Het U.V. spectrum levert een bevestiging voor hetgeen uit de vorm van het molecule kon worden verwacht, nl. dat voor dit aromatische amine de aniline mesomerie practisch geheel verdwenen is^{39a}). (Zie voor de discussie van de basiciteit van deze verbinding de volgende voordracht²⁷)).

Het algemene idee, dat men bij de interpretatie van deze invloed van de belemmering der coplanariteit op de eigenschappen heeft, is, dat daardoor polaire structuren — welke aan een vlakke structuur gebonden zijn — in het mesomere beeld op de achtergrond geraken. Inderdaad vindt men dit voor de grondtoestand telkens weer bevestigd door metingen van het dipoolmoment, een fysische grootte, die zeer direct met de ladingsverdeling samenhangt. Voor de gehinderde verbindingen is het dipoolmoment veelal significant lager dan voor de verbindingen, waarbij de mesomerie ongestoord is (*Birtles-Hampson effect*³⁹)). Het „increment” in het dipoolmoment, karakteristiek voor verbindingen als bijv. het p-nitrodimeethylaniline, vervalt bij p-nitrodimeethylanilinduren e.d.

De veronderstelling, dat in de aangeslagen toestand der moleculen de polaire grensstructuren een grotere bijdrage leveren dan in de grondtoestand, leidt tot een directe verklaring van het feit, dat bij sterische

belemmering van deze grensstructuren in het bijzonder de aangeslagen toestand een hoge energie zal hebben en dat het gebied van lichtabsorptie naar kortere golflengte verschuift. Dat dit in bijzondere gevallen — wanneer de mesomerie zeer sterk is en ook in de grondtoestand polaire structuren zeer op de voorgrond treden — wel eens niet kan opgaan, is gesuggereerd door *Kloosterziel*⁴⁰); een nader onderzoek van de door hem voorspelde effecten is zeker de moeite waard. Men zie voor een recente discussie van dit onderwerp ook het desbetreffende artikel van *Braude* c.s.⁴¹).

Vaak gaat deze belemmering van de vlakke structuur gepaard met het optreden van splitsbaarheid in optische antipoden. Het klassieke voorbeeld hiervan is natuurlijk de diphenylisomerie. Een frappant, onlangs gevonden geval betrof het 9,10-dihydro-3,4-5,6-dibenzophenanthreen, dat temeer opviel omdat het zo'n bijzonder groot specifiek draaiingsvermogen bezit ($[\alpha] \sim 1500^\circ$ in benzeen)⁴²).

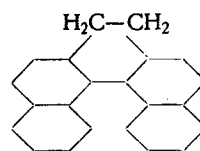


Fig. 19. 9,10-Dihydro-dibenzophenanthreen.

Een van de fraaiste onderzoeken, waarbij het door sterische factoren niet vlak zijn van een diphenyl-derivaat met de optische rotatie en met het ultraviolette spectrum tot een scherpzinnig en artistiek bewijs werd samengebondeld, is te vinden in de afleiding van de thebaïne- (en daarmee van de morphine-) structuur door *Robinson*⁴⁴). Als in een detective-roman worden al deze eigenschappen op het juiste moment naar voren gebracht als bewijs voor de nu algemeen aanvaarde formule.

Voor een uitvoerig overzicht van de gevallen van moleculaire dissymmetrie ten gevolge van de belemmering van de „vrije rotatie” zij verwezen naar het artikel van *Shriner, Adams en Marvel*⁴³).

Een ander geval van de beïnvloeding van eigenschappen door sterische factoren, dat weer eens de variatierijkdom der bij de organische verbindingen optredende verschijnselen demonstreert, wordt aangetroffen bij de nitrosobenzenen. Deze worden op het ogenblik op het laboratorium te Leiden door *Mijs* onderzocht⁴⁵). Een van de steunpunten bij dit onderzoek vormt het feit, dat de (monomere) nitroso-verbindingen groenblauw gekleurd zijn en dat men dus visueel reeds belangrijke aanwijzingen kan verkrijgen. Op het eerste gezicht paradoxaal schijnt het feit, dat de orthogesubstitueerde verbindingen, zoals nitrosomesityleen, een behoorlijke tendens tot de vorming van kleurloze diassociaten vertonen, terwijl de para- of metagesubstitueerde verbindingen, waar men juist zou verwachten, dat aan de associatie in het geheel geen sterische belemmeringen in de weg staan, in oplossing en soms ook in de kristallijne toestand voornamelijk uit de enkelvoudige, groenblauw gekleurde moleculen bestaan. Vermoedelijk ligt de verklaring hierin, dat, wanneer de $-\text{N}=\text{O}$ groep in één vlak met de benzeenring kan liggen, deze vlakke structuur, die niet tot associatie neigt, door de mesomerie prevaleert. Wordt de nitrosogroep uit het vlak gedrongen, dan verdwijnt deze stabiliteitsfactor en

treedt het alternatief, de vorming van diassociaten, op de voorgrond (Fig. 20).

In principe vindt men natuurlijk, behalve bij het dipoolmoment en bij de spectra, de invloed van de

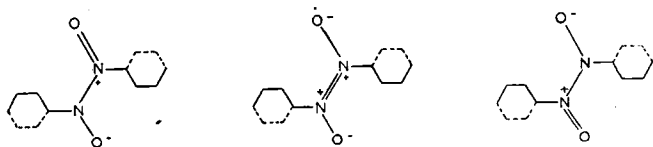


Fig. 20. Dimeer nitrosobenzeen.

bijzonderheden der ruimtelijke structuur ook bij andere fysische eigenschappen meer of minder duidelijk gedemonstreerd. Zeer bekend zijn de wetmatigheden wat betreft de kookpunten der cis-trans isomeren. Ook de smeltpuntsverschillen tussen stereoisomeren blijken vaak voor een kwalitatieve theoretische interpretatie toegankelijk. Een volgende eigenschap, die zeer gevoelig is voor sterische effecten, is het moleculaire oppervlak bij de spreiding in monomoleculaire lagen.

Zo kan men doorgaan; we willen ons er toe beperken nog een van de aardigste voorbeelden te noemen, liggende op het gebied der magnetochemie. Een verbinding als de vlakke koolwaterstof van *Tchitchibabine* (I) is niet paramagnetisch, terwijl bij de niet-vlakke tetrachloorverbinding (II) de conjugatie tussen de twee moleculehelften althans zover is opgeheven, dat er twee ongepaarde elektronen (zonder gekoppelde spin) in de grondtoestand optreden, hetgeen zich in een sterk paramagnetisme manifesteert (zie voor een nader overzicht: Müller⁴⁶), *Havinga*, *Oosterhoff*⁴⁷).

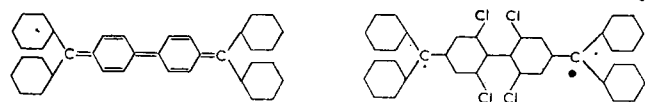


Fig. 21. Koolwaterstof van *Tchitchibabine* (I).
Paramagnetische tetrachloorverbinding (II).

Aan het slot van de bespreking van deze aromatische systemen zij nog verwezen naar de fraaie analogie, die tussen de fysische eigenschappen en de chemische reactiviteit (lezing *Kloosterziel*²⁷) speciaal bij dit type van verbindingen naar voren begint te komen.

IV. Stereochemie van macromoleculen.

Een groep van stoffen, die in deze inleiding zeker moet worden aangestipt, vormen de macromoleculen. Teneinde het hier aan de orde gestelde niet al te zeer te laten uitdijen, willen we uit dit in de laatste jaren intensief bewerkte gebied een keuze maken en ons beperken tot enkele „natuurproducten”.

Hoewel men ook in vroeger jaren zich wel met de vorm van zetmeel en cellulosemoleculen, van eiwitten, enz. heeft bezig gehouden, is de discussie destijds nogal in algemeenheden blijven steken en moest men volstaan met qualificaties als bolvormig, langgerekt en dergelijke. Een preciezere omschrijving van de bouw heeft moeten wachten op de nauwkeurige bestudering van eenvoudiger deeltjes (mono- en disacchariden, peptiden). Het is echter zeer bemoedigend, dat deze vaak zeer tijdrovende onderzoekingen

aangaande de stereochemische details van de micro-moleculaire organische moleculen inderdaad al een basis hebben kunnen vormen voor de vooruitgang, die men de laatste 10 jaren heeft gemaakt ten aanzien van de macromoleculen. Een van de voornaamste factoren is wel, dat men zodanig vertrouwen gekregen heeft in de resultaten der gedetailleerde ruimtelijke beschrijving, dat men in de mogelijkheid om in de toekomst van een macromolecule als bijv. een eiwit een nauwkeurig stereochemisch beeld te maken, is gaan geloven. In enige gevallen zijn reeds opmerkelijke resultaten geboekt.

Het valt op, dat althans bij de uit de natuur afkomstige macromoleculen een spiraalstructuur favoriet schijnt te zijn. Wellicht betracht de natuur hier op hoger niveau een dergelijke specificiteit wat betreft het links en rechts gewonden zijn der spiralen als wat de L- en D-configuratie van de afzonderlijke asymmetrische C-atomen aangaat. Voor het eerst werd deze spiraalbouw duidelijk bij het zetmeel. Men had zich reeds lang afgevraagd, op welke wijze toch de „blauwkleuring” van zetmeel door I_2 plaats vond. In 1937 werd door *Hanes* de hypothese opgesteld, dat de α -glucosidische ketens spiralen kunnen vormen, in de binnenholte waarvan jodiummoleculen en -ionen zodanig passen, dat ze een aaneengesloten rij vormen⁴⁸). Dit idee is door latere onderzoekers uitgewerkt⁴⁹ ⁵⁰ ⁵¹) en wordt thans algemeen aanvaard. (Verg. voor een recent in Nederland verricht onderzoek aan natief zetmeel het werk van *Kreger*⁵²)). Deze aan elkaar aansluitende rij jodiummoleculen geeft tot de karakteristieke lichtabsorptie aanleiding, welke inderdaad voor trillingen in de lengterichting geheel anders is dan in de richting loodrecht daarop. Het is nu ook duidelijk, waarom amylose met zijn lange, onvertakte keten een zoveel sterkere en blauwere kleur geeft dan amylopectine met zijn sterke vertakkingen; het vormt veel gaver en langere spiralen.

Niet alleen jodium kan in de holten der spiralen worden opgeborgen; dit is o.a. ook het geval met vetzuren, welke met amylose zeer goede complexen, gekenmerkt door een sterke stromingsdubbele breking, vormen⁵³ ⁵⁴). We vinden hier een aanknopingspunt aan het in de laatste tijd zo in de belangstelling staande gebied der kooiverbindingen (clathrate compounds⁵⁵), dat ook van stereochemisch standpunt uit beschouwd nog veel beloften voor de toekomst inhoudt. De mogelijkheden van het vormen van dergelijke verbindingen wordt immers mede bepaald door het op elkaar afgestemd zijn van details der ruimtelijke structuur van de componenten. Scheiding van antipoden en stereoisomeren is een van de toepassingen, welke al gerealiseerd zijn⁵⁶).

Op de spiraalstructuur voor het zetmeel volgt als vanzelf een discussie betreffende de structuur — men is geneigd ook hier van conformatie te spreken — der eiwitten. De vondst van de spiraalbouw bij zetmeel heeft als het ware als kiem gediend, zodat de vroegere, schuchtere pogingen om voor de eiwitten spiralen als bouwprincipe voor te stellen⁵⁷), geconsolideerd konden worden tot een in den beginne omstreden, maar in de afgelopen twee jaren algemeen aanvaard model: de z.g. „ α -helix” (*Pauling* en *Corey*⁵⁸)).

Pauling heeft op zijn voordrachten over dit onderwerp⁵⁹) medegedeeld, hoe *Corey* en hij tot dit model, dat ten opzichte van vroegere voorstellingen een aantal nieuwe elementen bevat, gekomen zijn. De basis

van hun succes is geweest, dat zij rigoreus de stereochemische gegevens over de bouw van laag-moleculaire peptiden recht hebben doen wedervaren. Dit betreft de valentiehoeken, de bandafstanden en bovenal het feit, dat de peptideband door de er bij optredende mesomerie bij voorkeur een vlakke structuur vormt. Daartegenover lieten *Corey en Pauling* de eis vallen, dat een winding van de spiraal een geheel aantal aminozuurresten zou bevatten. Zoekt men op basis van deze gegevens naar die conformaties, waarbij stabili-

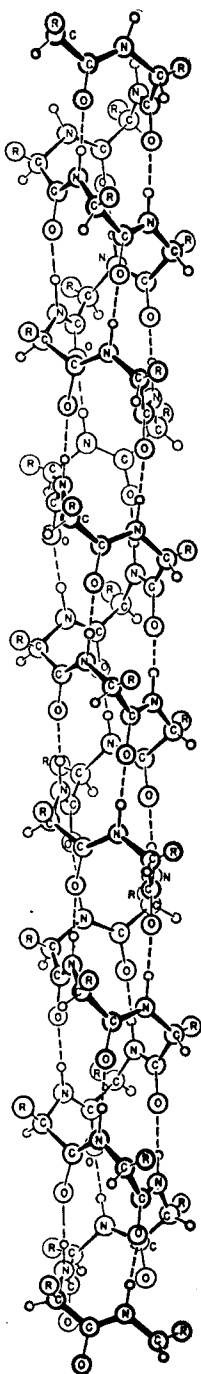


Fig. 22. De „ α -helix” volgens *Pauling en Corey*.

satie door een maximaal aantal $>\text{N}-\text{H} \dots \text{O}=\text{C}<$ waterstofbruggen optreedt, dan blijken daaraan slechts een zeer bepaald aantal structuren te kunnen voldoen. Eén ervan is de reeds genoemde α -helix, welke 3,7 aminozuurresten per winding heeft. De röntgen-analytische gegevens bij vele eiwitten bleken met deze structuur in overeenstemming te zijn evenals andere

kenmerkende fysische en chemische eigenschappen (bijv. infrarood dichroïsme bij karakteristieke golflengten).

Aangezien men in een bepaald geval (insuline) sensationele vorderingen heeft gemaakt met de bepaling van de volgorde, waarin de aminozuurresten in de peptideketen voorkomen, is op het ogenblik het stadium aangebroken, waarin men bezig is een ideaal te benaderen, dat tien jaren geleden nog voor vrijwel onbereikbaar gold: het in detail opstellen en discussiëren van de precieze, ruimtelijke bouw van een eiwit. Men moet de enorme moeilijkheden niet onderschatten en vooral beseffen, dat insuline een voorbeeld is, waarbij de verhoudingen bijzonder gunstig waren. Aan de andere kant geeft het bereikte een grote morele steun om op de ingeslagen weg voort te gaan en zodoende een van de meest fascinerende problemen van de chemie meester te worden: het vaststellen van de conformatie van de reusachtige eiwitmoleculen en het begrijpelijk maken van hun uiterst specifieke katalytische functie (enzymwerking), welke laatste waarschijnlijk in een unieke rangschikking der bouwstenen in een zeer bepaald gebiedje (de actieve plek) grotendeels zijn verklaring vindt.

Bij de eiwitten hebben zich de, biologisch evenzeer belangrijke, nucleïnezuren aangesloten, waar op vergelijkbare wijze na moeizaam voorbereidend werk plotseling in snel tempo vooruitgang is geboekt⁶⁰). De precieze stereochemische kennis der laag-moleculaire nucleotiden heeft hier een goed gedetailleerd beeld mogelijk gemaakt van de spiraalstructuur van het macromolecule, welke op grond van röntgen-analytische gegevens ter discussie werd gesteld. Het probleem ligt in sommige opzichten zelfs iets eenvoudiger dan bij de eiwitten; er zijn minder verschillende bouwstenen. Vooral door het werk van *Todd* en zijn medewerkers is de wijze van koppeling der bouwstenen duidelijk geworden⁶¹). Opmerkelijk is, dat een van de voornaamste stabiliserende factoren hier, evenals bij de eiwitten, bestaat uit de mogelijkheid van het vormen van waterstofbruggen. De bouw komt in grote trekken er op neer, dat twee antiparallel lopende pentose-phosfaat-pentose-phosfaat-ketens een dubbelspiraal vormen. Binnen deze dubbelspiraal worden als in een wenteltrap treden gevormd door purine- en pyrimidine-resten, welke twee aan twee door waterstofbrugvorming tot een vlak geheel zijn gekoppeld. Er bestaat hierin een specificiteit in die zin, dat steeds een purine met een pyrimidine combineert. Bovendien moet de ene partner een $-\text{C}=\text{O}$ en de andere een $-\text{NH}_2$ groep bevatten, teneinde goede waterstofbrugvorming mogelijk te maken. Het is dus te verwachten, dat de treden van de trap gevormd worden door een combinatie van thymine met adenine of van cytosine met guanine. Dit verband wordt ook door de resultaten der quantitative analyse aangeduid. Evenals bij de macromoleculaire koolhydraten en eiwitten schijnt dus nu ook voor de nucleïnezuren het principe van de bouw bekend te zijn en moet de verdere nauwkeurige bestudering volgen om de kennis der structuur te verdiepen.

V. Mogelijke verdere ontwikkeling; samenvatting.

Na aldus in deze voordracht enige punten uit de tegenwoordige ontwikkeling der stereochemie te hebben aangeduid, is het de moeite waard om ook over

de naaste toekomst iets te zeggen. (Een interessant aspect daarvan, nl. de stereochemie van de moleculen in de aangeslagen toestand, werd onlangs door Ingold in zijn voordracht voor de Chemical Society behandeld⁶²). Het kan haast wel niet anders, of de stereochemie zal daarin zijn vooraanstaande plaats blijven behouden. Immers, hoe verder men voortgaat met de studie van de eigenschappen der moleculen, des te meer blijkt, dat deze eigenschappen goeddeels afhangen van de ruimtelijke structuur. Bovendien blijkt, dat we voor een goed begrip deze ruimtelijke structuur tot in details moeten kennen, dat we met andere woorden ons steeds meer moeten bezig houden met het vraagstuk van de conformatie der moleculen. Aldus beschouwd vloeit het gebied der stereochemie samen met vele andere disciplines uit de chemie. De stereochemie en de leer der reactiemechanismen raken voortdurend nauwer verbonden. Dit is op zijn beurt weer een van de redenen, waarom men ter verklaring van biochemische specificiteiten in steeds toenemende mate van de stereochemie gebruik zal maken. Anderzijds is in deze voordracht op beperkte schaal reeds aangeduid, hoe nauw de bestudering der fysische eigenschappen aan de stereochemie gekoppeld is.

Dit alles is ook niet anders te verwachten, want in al deze gebieden zijn het de bindingstoestand der valentie-elektronen en de ruimtelijke structuur, welke in hoofdzaak het gedrag der moleculen bepalen. Wanneer men dan bovendien nog bedenkt, dat bindingstoestand en ruimtelijke rangschikking rechtstreeks aan elkaar gekoppeld zijn, dat variatie van bandlengten en valentiehoecken in de tegenwoordige beschrijving automatisch met zich medebrengt variatie van de hybridisering van de baanfuncties der bindingselectronen, dan neigt men er toe de moderne stereochemie niet te zien als een apart onderdeel van de chemie, maar als iets, dat met andere disciplines samen tot een groot geheel gaat groeien: de kennis der moleculen.

Het wegvallen van scheidingslijnen in onze wetenschap is ongetwijfeld een gunstig teken van gezonde ontwikkeling, hoezeer het ook de eisen verhoogt, die aan de onderzoeker, — vooral wat zijn instelling betreft —, gesteld worden. Voor de toekomst der stereochemie betekent deze vervaging der grenzen wellicht, dat zij hoe langer hoe minder als op zichzelf staand onderdeel geassocieerd zal worden. De grondleggers der stereochemie zouden zich echter kunnen troosten met de gedachte, dat althans de organische chemie, waarvan immers het studie-object in hoofdzaak door moleculen gevormd wordt, steeds meer verfijnd zal worden tot stereochemie in de ruimste zin van het woord.

Discussies:

Prof. Oosterhoff opent de discussie door op te merken, dat het zeer de vraag is, of de huidige theorie het verschijnsel, dat de chemicus aanduidt met de naam gerichte valentie, zou kunnen voorspellen, uitgaande van elementaire grondbeginselen en zonder gebruik te maken van het chemische feitenmateriaal.

Na enige discussie wordt men het er over eens, dat men althans kan zeggen, dat de voorstelling van de gerichte valenties harmonisch past in het raam der op de quantummechanica gebaseerde beschouwingen over de covalente band.

Prof. Wibaut vraagt, of door de golfmechanische theorie een antwoord gegeven wordt op de vraag, of de valenties van het N-atoom in een plat vlak liggen of niet.

Antwoord: Hoewel de pyramidale rangschikking, die bij de meeste driebandige stikstofverbindingen optreedt, ongetwijfeld door de tegenwoordige, op de ideeën der quantummechanica

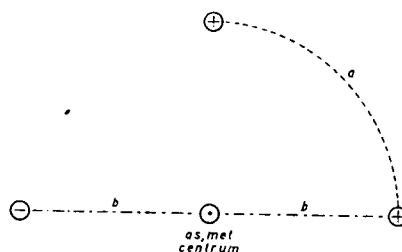
gebaseerde valentie-leer begrijpelijk wordt gemaakt, is het energiever-schil met de vlakke rangschikking betrekkelijk gering, zodat de beschikbare benaderingsmethodes hier (nog) niet een onaanvechtbaar bewijs kunnen leveren. De tetraëdrische rangschikking aan de C en aan de N⁺ is theoretisch iets gemakkelijker te „bewijzen”.

Dr. Kloosterziel merkt in verband met de, bovenstaande discussie tussen Prof. Havinga en Prof. Oosterhoff over de mogelijkheden van de theorie (quantummechanica) inzake bijv. de chemische binding op: Het lijkt mij wenselijk de historische gang van zaken in aanmerking te nemen. De quantummechanica is ontwikkeld door physici, die of spectroscopist waren of van spectroscopie veel wisten. Het ging hen dus in de eerste plaats om energieniveaus of beter, om energieverschillen. Het verband tussen deze resultaten en chemische eigenschappen als bijv. de tetraëdrische omringing van koolstof is gelegd door chemici met behulp van de kunstgreep, genaamd hybridisatie. Het is aanlokkelijk te speculeren over de vraag, wat er gebeurd zou zijn, als genoemde physici geen spectroscopische, doch chemische scholing bezeten hadden. Misschien was dan de tetraëdrische structuur der koolstofvalenties wel het eerste resultaat geweest. En de spectroscopisten hadden moeten „dehybridiseren” om tot energieniveaus te komen.

Dr. Ir. B. M. Wepster deelt mede namens Dr. Ir. P. M. de Wolff het volgende mede:

Stelt men zich de vraag: wanneer is een verbinding optisch actief, resp. principeel splitsbaar, dan kan het antwoord in navolging van Pasteur luiden: wanneer beeld en spiegelbeeld niet tot dekking te brengen zijn. Toepassing van dit criterium vereist een constructie van modellen van beeld en spiegelbeeld en een onderzoek naar de al-dan-niet-identiteit hiervan. Waar dit soms moeilijk en betrekkelijk langdurig is kan men trachten Pasteur's criterium terug te brengen tot de beantwoording van de vraag welke symmetrie-elementen moeten ontbreken aan een molecule (een lichaam) om niet-identiteit van beeld en spiegelbeeld tot gevolg te hebben. De symmetrie-leer heeft reeds lang het antwoord op deze vraag gegeven, doch in een voor de gemiddelde organicus weinig bruikbare vorm. Zo vindt men in F. M. Jaeger's Lectures on the Principle of Symmetry (1917) het algemeen-geldige: indien de stereometrische configuratie van de atomen alleen axiale symmetrie bezit. Het gevolg is geweest, dat de op deze wijze te formuleren eisen sterk verwaterd zijn; in de meeste organische leerboeken vindt men of niets, of als eis: „indien een vlak van symmetrie ontbreekt”, dan wel: „indien een vlak van symmetrie, zowel als een centrum van symmetrie ontbreekt”.

Een betrekkelijk eenvoudige en strenge wijze van formulering is nu die, welke als eis stelt de afwezigheid van enige draaiings-inversie-as. Dit is verder te vereenvoudigen tot „de afwezigheid van enige 2p-tallige draaiings-inversie-as, waarin $p = 0, 1, 2, 3$, enz.”. Het voordeel van deze formuleringwijze is dat een draaiings-inversie-as gemakkelijk te zien is. Dit zij hier geïllustreerd met de 4-tallige draaiings-inversie-as. De operatie hieraan verbonden bestaat uit a) een draaiing over 90° rond de as in kwestie en b) een inversie ten opzichte van een punt op die as, aldus:



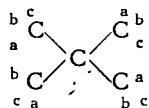
Een punt boven het vlak (+), loodrecht op de as door het inversie-centrum, blijft boven dit vlak bij operatie a), en komt na de inversie beneden dit vlak (—) bij operatie b).

Werken wij nu bovengenoemde eis uit dan dient dus voor splitsbaarheid afwezig te zijn:

- 1) ($p = 0$): 1-tallige draaiings-inversie-as, d.w.z. centrum van symmetrie;
- 2) ($p = 1$): 2-tallige draaiings-inversie-as, d.w.z. vlak van symmetrie;
- 3) ($p = 2$): 4-tallige draaiings-inversie-as;
- 4) ($p = 3$): 8-tallige draaiings-inversie-as, enz.

De eisen 1 en 2 zijn dus vrij bekend, maar niet voldoende. De vraag is of er voorbeelden zijn te vinden, waarin toepassing van alleen deze eisen een onjuist antwoord zou geven. Deze zijn er inderdaad, en binnen de grenzen van het experimenteel toe-

gankelijke. Voorbeelden zijn o.a. te vinden in het genoemde boek van Jaeger; hier zij slechts vermeld



waarin vier asymmetrische koolstofatomen, twee met „D” en twee met „L-configuratie”. Een vlak van symmetrie zowel als een centrum van symmetrie ontbreken, maar de aanwezigheid van een 4-tallige draaiings-inversie-as maakt de verbinding niet-splitsbaar; beeld en spiegelbeeld zijn tot dekking te brengen. Voorbeelden van verbindingen met een 8-tallige draaiings-inversie-as zijn te vinden bij cyclooctaan-derivaten, waarbij elk koolstofatoom bezet is door een asymmetrisch koolstofatoom afwisselend met D- en L-configuratie, en dit afwisselend boven en onder het „vlak” van de achtring.

Ten aanzien van een eventuele experimentele toetsing van het bovenstaande zij opgemerkt, dat deze mogelijk is op basis van het principe van gelijkmaken van (eind)groepen dat zo veelvuldig in de suikerchemie is toegepast. Voorbeelden hiervan zijn niet bekend.

Na deze mededeling stelt Dr. Ir. Wepster de volgende vragen:

1) Dient aan de gegeven definitie van spanningsvrijheid niet toegevoegd te worden: „en/of rotaties rond bindingen”? Immers, bijv. bij cyclohexaan gaat de overgang van de ene stoelvorm in de andere gepaard met het optreden van spanningen, zowel door verandering van valentiehoeken als door afwijkingen van de volledig gespreide (staggered) configuratie bij de koolstof-koolstof-bindingen.

2) Kunt U mogelijk iets zeggen over de betekenis, vroeger en nu, van termen als configuratie, structuur, conformatie, constellatie?

Antwoord: Door de toevoeging van de eis, dat een conformatie ook een energieminimum zou moeten vertegenwoordigen ten opzichte van kleine rotaties om enkelvoudige banden, wordt het begrip conformatie beperkter dan in de voordracht gesteld is. Er valt voor deze verder gaande beperking wel iets te zeggen, omdat men dan de relatieve energieminima ten opzichte van alle mogelijke kleine rangschikingsvariëaties uitkiest. In de praktijk is echter het criterium van een minimum ten opzichte van variatie in de valentiehoeken in vele gevallen redelijk aan modellen te toetsen („spanningsvrij” zijn van moleculemodellen), terwijl het moeilijk is voor het criterium van een energieminimum ten opzichte van de rotaties een praktische handleiding te geven. Zo zou het niet eenvoudig zijn om uit te maken, of de bedvorm van cyclohexaan volgens deze eis een conformatie genoemd mag worden.

Waarschijnlijk houdt dus de in de voordracht gegeven omschrijving de in de huidige stand van zaken meest nuttige definitie in, waarbij men de restrictie maken moet, dat men eigenlijk niet over de moleculen zelf spreekt, maar over bepaalde (voor wijzigingen vatbare) modellen, waarvan het nut en de betrouwbaarheid steeds weer aan het experiment getoetst moet worden.

Hierbij aansluitend zou ik over de 2e vraag slechts enige korte opmerkingen willen maken:

Constellatie is een begrip, dat in het Duitse vakidroom reeds enige tijd geleden ontstaan is en waarvan de betekenis samenvalt met die van het modernere en in de laatste tijd vrij algemeen aanvaarde woord conformatie. Het woord structuur is voor mijn gevoel een zeer ruim begrip, waarin vooral het accent valt op de volgorde waarin en de wijze waarop de atomen in het molecule onderling zijn verbonden, en niet zozeer op de driedimensionale rangschikking. Wanneer men dan meer in het bijzonder naar deze ruimtelijke rangschikking gaat kijken, komt allereerst het woord configuratie naar voren. Men zegt, dat stereoisomeren (geometrische isomeren, optische isomeren) verschillen in configuratie (bijv. cis- en trans-configuratie bij een dubbele band, D- en L-configuratie bij optische isomeren). Tenslotte kan men bij één bepaalde bindingsstructuur en configuratie nog een aantal verschillende conformaties (constellaties) onderscheiden, waarvoor een definitie in de voordracht werd gegeven.

Prof. den Hertog vraagt: Kent U een voorbeeld van het isoleren van twee stoffen, die eenzelfde configuratie bezitten, maar verschillen in conformatie?

Antwoord: Het is niet onmogelijk, dat de twee cyclische dimeren van caprolactam, welke door Hermans (P. H. Hermans, Rec. trav. chim. 72, 798 (1953)) gevonden zijn, als conformatie-isomeren opgevat dienen te worden. De „schoepenisomerie” bij triphenylmethyl en trinaphtylboron is — zo men wil — een

ander mogelijk voorbeeld (H. C. Brown, S. Sujishi, J. Am. Chem. Soc. 70, 2793 (1948)). Sommige voorbeelden van isomerie, berustend op „belemmering van de vrije rotatie” kan men tot de conformatieisomeren rekenen. Vooral door Roger Adams en zijn medewerkers zijn hiervan interessante voorbeelden gepubliceerd. Uit deze voorbeelden blijkt, dat er moeilijk een scherpe scheiding valt te maken tussen geometrische isomeren enerzijds en conformaties anderzijds. De benaming, die men kiest, zal bovendien bij een bepaalde stof dikwijls van de temperatuur afhangen.

Tenslotte wordt de kwestie bij macromoleculen nog ingewikkelder. In zekere zin kan men de verschillende vormen van amylose of de (partiële gedenatureerde) varianten, die men bij eiwitmoleculen aantreft, tot de conformatieisomeren rekenen.

Dr. Hoytink merkt het volgende op: Prof. Havinga heeft in zijn betoog ook aandacht geschonken aan het gebruik van U.V.-absorptiespectra bij het vaststellen van de conformatie, eventueel configuratie van moleculen. Uit de literatuur is mij echter herhaaldelijk gebleken, dat men bij deze beschouwingen niet voldoende aandacht schenkt aan wat er bij deze elektronen-excitatie in het molecule plaats vindt. Prof. Havinga wijst op het onderscheiden van cis- en trans-stilbeen op grond van het U.V.-spectrum, en het zijn o.a. deze verbindingen, waarbij men al te gemakkelijk tot verkeerde conclusies betreffende de coplanariteit kan komen. Uit theoretische beschouwingen blijkt namelijk, dat de integrale absorptie voor de eerste elektronen-overgang bij het trans-stilbeen tweemaal zo groot zal zijn als bij het cis-isomeer, wanneer het laatste molecule coplanair zou kunnen zijn. Uit beschouwingen van Jones blijkt echter, dat men louter op grond van dit verschil in absorptie concludeert tot een niet coplanair zijn van het cis-stilbeen.

Een tweede waarschuwing betreft het niet in rekening brengen van de aangeslagen toestand. Zo blijkt uit de moleculemodellen van 1,1-diphenylaeethen en cis-1,2-diphenylaeethen, dat de hindering tussen de twee phenylgroepen in het cis-stilbeen het grootst is. De violet-verschuiving van de absorptieband is echter groter voor 1,1-diphenylaeethen dan voor het cis-isomeer. Hier komt duidelijk naar voren, dat we de structuur van de aangeslagen toestand niet mogen verwaarlozen. Immers, excitatie gaat gepaard met een verlenging van de aeethenbinding, die in het cis-stilbeen aanleiding geeft tot een grotere resonantie-energie. In 1,1-diphenylaeethen verandert de excitatie niets aan de hindering tussen de beide phenylgroepen. De aanslagenergie zal dus voor het cis-stilbeen lager zijn dan men op grond van de structuur van het molecule in de grondtoestand zou verwachten.

Antwoord: Met het vermaan om voorzichtig te zijn bij de interpretatie van U.V.-absorptiespectra kan ik het geheel eens zijn, vooral waar het betreft het verwaarlozen van de bijzonderheden van de aangeslagen toestand, welke even belangrijk is voor de ligging van de absorptieband als de grondtoestand. Ook wordt de aard van de absorptiebanden, die men in vergelijkende beschouwingen over verschillende verbindingen gebruikt, vaak te weinig precies gediscussieerd.

Dr. Kooyman vraagt: Is de conclusie, dat de stereochemie bezig is de gehele moderne chemie te doordringen, inderdaad naar Uw mening algemeen toepasbaar? Uit de voordracht krijgt men de indruk, dat de nadruk op vrij ingewikkelde gevallen ligt. Bent U met mij van mening, dat Uw conclusie ook op de eenvoudige moleculen en hun eigenschappen is toe te passen?

Antwoord: Inderdaad is het de bedoeling geweest in de voordracht er op te wijzen, dat de penetratie van stereochemische beschouwingen geldt voor de moderne chemie in zijn geheel, dus ook waar het gaat om de discussie van de eigenschappen en reacties van moleculen met een relatief eenvoudige samenstelling.

Dr. Th. J. de Boer stelde de volgende vragen:

1. Bij 1,2-trans-dihaloederivaten van cyclohexaan is het dipoolmoment afhankelijk van het oplosmiddel. Is bij meer polaire substituenten een sterkere afhankelijkheid te verwachten?

Is in dit verband ook het onlangs (Chem. Abstr. 1948, 2984) (uit cyclohexeen en N_2O_4) bereide 1,2-(cis- of trans?)-dinitrocyclohexaan onderzocht?

Antwoord: Een sterke afhankelijkheid van het oplosmiddel voor het berekende dipoolmoment is te verwachten, wanneer de conformatieisomeren 1e) een sterk verschillend moment hebben en 2e) wanneer ze in het evenwicht niet in extreme verhouding voorkomen (m.a.w., wanneer ze ongeveer gelijke vrije enthalpie hebben). De eerste factor alleen is niet beslissend. Het 1,2-dinitrocyclohexaan is, voor zover mij bekend, in dit opzicht nog niet onderzocht.

2. Is het te verwachten, dat de neiging om de stoelvorm aan te nemen zelfs blijft bestaan in speciale gevallen als bijv. 1,4-cis-hydroxynitrocyclohexaan of 1,4-cis-dihydroxycyclohexaan?

Antwoord: Cyclohexaan-derivaten, waarbij de ring de bedstructuur aanneemt, behoeven niet beperkt te zijn tot gevallen, waar de vorm door covalente banden gefixeerd wordt (kampher e.a.). Een aardig voorbeeld van de invloed van een waerstoofbrug, zoals door de vraagsteller gesuggereerd wordt, vindt men bij het nor- ψ -tropinol, waarbij de piperidinering voor een meetbaar percentage in de bedvorm schijnt voor te komen (P. F. Smith, W. H. Hartung, J. Am. Chem. Soc. 75, 3859 (1953), e.a.).

3. Is er iets bekend over de conformaties van piperidine, morpholine e.d.?

Antwoord: Veel is er over de conformaties van deze heterocyclische verzadigde zesring-systemen nog niet onderzocht. Voor zover mij bekend is, is echter bij de tot nu toe bestudeerde verbindingen de stoelconformatie als de meest op de voorgrond tredende vorm gevonden (vergelijk echter het antwoord op vraag 2).

Van Ir. J. Heyboer werd de volgende discussie-opmerking ontvangen: In verband met de gegevens over de conformaties

van cyclohexaanderivaten is het misschien van belang, dat door bepaling van de mechanische demping een moleculaire beweging van de cyclohexylgroep in een amorphe vaste stof aangetoond kan worden. Wij vonden, dat polycyclohexylmethacrylaat een maximum in de demping-vertoont: ligging 200 Hz bij -37° , 2000 Hz bij -16° . De activeringsenergie voor deze beweging bedraagt dus ongeveer 13 kcal. Door systematische variatie van de chemische structuur bleek, dat deze piek typisch is voor de cyclohexylgroep; analoge verbindingen met de phenylgroep hebben geen dempingspiek.

Antwoord: Het door Ir. Heyboer medegedeelde zal bij nadere analyse waarschijnlijk van groot belang blijken te zijn voor onze kennis van de energieën die bij de overgang van de ene in de andere conformatie bij (macro)moleculen optreden. Het is interessant dat hier verkregen gegevens te vergelijken met hetgeen uit de door Karpovich bestudeerde anormale absorptie van ultrasone trillingen bij cyclohexaanderivaten valt af te leiden (J. Chem. Phys. 22, 1767 (1954)).

- 1) Pasteur, L., Recherches sur la dissymétrie moléculaire des produits organiques naturels (1860).
- 2) van 't Hoff, J. H., La chimie dans l'Espace (1874).
- 3) Lebel, J. A., Bull. soc. chim. France (2) 22, 33/ (1874); (3) 3, 788 (1890).
- 4) Voor het eerst gesuggereerd door Pauling, L., Proc. Natl. Ac. Sci. 14, 359 (1928).
- 5) Peerdeman, A. F., van Bommel, A. J., Bijvoet, J. M., Proc. Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap. B, 54, 16 (1951).
- 6) Looyenga, H., diss. Leiden, wordt gepubliceerd.
- 7) Cahn, R. S., Ingold, C. K., J. Chem. Soc. 1951, 612.
- 8) Barton, D. H. R., Experientia 6, 316 (1950); J. Chem. Soc. 1953, 1027.
- 9) Zie voor een overzicht Bijvoet, J. M., Kolkmeijer, N. H., MacGillavry, C. H., Röntgenanalyse van Kristallen.
- 10) Havinga, E., de Wael, J., Rec. trav. chim. 56, 315 (1937); de Wael, J., Havinga, E., ibid. 59, 770 (1940).
- 11) Zie bijv. Brown, J. K., Sheppard, N., Trans. Faraday Soc. 50, 535 (1954).
- 12) Verg. Edsall, T. J. in Cohn, E. J., Edsall, J. T., Proteins, Aminoacids and Peptides (1943).
- 13) Discussions Faraday Soc. 10, (1951).
- 14) Luff, N. W., Trans. Faraday Soc. 49, 118 (1953).
- 15) Wilson, T. P., J. chem. Phys. 11, 361 (1943).
- 16) Lemaire, H. P., Livingstone, R. L., J. Am. Chem. Soc. 74, 5732 (1952).
- 17) Zie bijv. het artikel van Kilpatrick, J. E., Pitzer, K. S., Spitzer, R., J. Am. Chem. Soc. 69, 2483 (1947), waar naar oudere literatuur verwezen wordt.
- 18) Crowfoot, D., Bunn, C. W., Rogers-Low, B. W., Turner-Jones, A., The chemistry of Penicillin, hoofdst. IX.
- 19) Beevers, C. A., Cochran, W., Proc. Roy. Soc. (London) A 190, 257 (1947).
- 20) Carlisle, C. H., Crowfoot, D., Proc. Roy. Soc. (London) A 184, 64 (1945).
- 21) Furberg, S., Act. Cryst. 3, 325 (1950).
- 22) De gebruikte nomenclatuur werd onlangs door Barton, D. H. R., Hassel, O., Pitzer, K. S. en Prelog, V., voorgesteld: Nature 172, 1096 (1953).
- 23) Dallinga, G., Diss. Leiden (1951).
- 24) Oosterhoff, L. J., Diss. Leiden (1949).
- 25) Zie voor een overzicht: Hassel, O., Quart. Revs. 7, 221 (1953).
- 26) Kwestroo, W., Meyer, F., Havinga, E., Rec. trav. chim. 73, 717 (1954); Kwestroo, W., Diss. Leiden (1954).
- 27) Kloosterziel, H., Chem. Weekblad 51, 139 (1955).
- 28) Kooyman, E. C., Chem. Weekblad 51, 148 (1955).
- 29) Geheel onafhankelijk hebben Kozima, K., Yoshino, T., Sakashita, K., Maeda, S. (J. Am. Chem. Soc. 75, 166 (1953); 76, 1965 (1954)) een ten dele gelijksoortig onderzoek verricht, waarvan de resultaten kloppen met die welke te Leiden zijn verkregen.
- 30) Hudson, C. S., J. Am. Chem. Soc. 31, 66 (1909).
- 31) Zie de serie artikelen in J. Chem. Soc., te beginnen met J. Chem. Soc. 1945, 813.

- 32) van 't Hoff, J. H., Die Lagerung der Atome im Raume, 2e Aufl. (1894).
- 33) Verg. bijv. Berger, H., Diss. Leiden; wordt gepubliceerd.
- 34) Fieser, L. F., Experientia 6, 312 (1950).
- 35) Literatuurcitatien vindt men bij het overzicht van Zechmeister, L., Vitamins and Hormones 7, 57 (1949). Bijzonder aardig is het artikel van Zechmeister, L., Le Rose, A. L., Schroeder, W. A., Polgar, A., Pauling, L., J. Am. Chem. Soc. 65, 1940 (1943).
- 36) Wald, G. W., Ann. Rev. Biochem. 22, 497 (1953).
- 37) Havinga, E., Nivard, R. J. F., Rec. trav. chim. 67, 846 (1948); 68, 356 (1949).
- 38) Hünig, S., Schweenberg, H., Schwarz, H., Ann. 587, 132 (1954).
- 39a) Wepster, B. M., Rec. trav. chim. 71, 1159 (1952).
- 39) Birtles, R. H., Hampson, G. C., J. Chem. Soc. 1937, 10.
- 40) Kloosterziel, H., niet gepubliceerd.
- 41) Braude, E. A., Sondheimer, F., Forbes, W. F., Nature 173, 117 (1954).
- 42) Hall, D. M., Turner, E. E., Chemistry and Industry 1953, 1177.
- 43) Shriner, R. L., Adams, R., Marvel, C. S. in Gilman's Organic Chemistry, Vol. I, p. 214.
- 44) Robinson, R., Nature 160, 815 (1947).
- 45) Mijs, W., niet gepubliceerd.
- 46) Müller, E., Fortschr. chem. Forsch. I, 325 (1949).
- 47) Havinga, E., Oosterhoff, L. J., Chem. Weekblad 47, 49 (1951).
- 48) Hanes, Ch. S., New Phytologist 36, 101, 189 (1937).
- 49) Freudenberg, K., Schaaf, E., Dumpert, G., Ploetz, F., Naturwissenschaften 27, 850 (1939).
- 50) Caesar, G. V., Cushing, M. L., J. Phys. Chem. 45, 776 (1941).
- 51) Rundle, R. E., Baldwin, R., J. Am. Chem. Soc. 65, 554 (1943), en volgende publicaties.
- 52) Kreger, D. R., Biochim. Biophys. Acta 6, 406 (1951).
- 53) Schoch, T., Williams, C., J. Am. Chem. Soc. 66, 1232 (1944).
- 54) Mikus, F. F., Hixon, R. M., Rundle, R. E., J. Am. Chem. Soc. 68, 1115 (1946).
- 55) Palin, D. E., Powell, H. M., Nature 156, 334 (1945), J. Chem. Soc. 1947, 208 en volgende.
- 56) Een samenvatting over dit gebied is gegeven door F. Cramer, Einschlussverbindungen (1954, Springer-Verlag).
- 57) Huggins, M. L., Chem. Revs. 32, 195 (1943).
- 58) Pauling, L., Corey, R. B., J. Am. Chem. Soc. 71, 5349 (1950). Pauling, L., Corey, R. B., Branson, H. R., Proc. Nat. Acad. Sci. 37, 205 (1951).
- 59) Verg. de voordracht van L. Pauling op het Solvay congres, verschenen in: Les Protéines, Brussel (1953).
- 60) Watson, J. D., Crick, F. H. C., Nature 171, 737, 964 (1953).
- 61) Verg. Brown, D. M., Todd, A. R., J. Chem. Soc. 52 (1952) en vele andere publicaties van Todd en zijn medewerkers in J. Chem. Soc. der laatste jaren.
- 62) Ingold, C. K., J. Chem. Soc. 1954, 2991.

Sterische invloeden op chemische eigenschappen

door H. Kloosterziel

541.636

(Koninklijke/Shell-Laboratorium, Amsterdam)

The concepts of direct steric effects and of the steric inhibition of resonance are discussed and illustrated with some examples, particularly from the field of benzene chemistry. The paper further deals with the effect of a constant ortho-substituent on the Hammett equation and with the evaluation of polar effects of ortho-substituents.

I. Inleiding.

II. Directe sterische invloed.

- A. De Hammett relatie.
- B. De invloed van een constant-aanwezige ortho-groep op de Hammett-relatie.
- C. Het polaire effect van ortho-substituenten.

III. Sterische belemmering van mesomerie.

IV. Enkele speciale gevallen.

- A. De basiciteit van aromatische aminen.
- B. De racemisatie van optisch-actieve biphenyl-verbindingen.
- C. De verestering van aromatische carbonzuren.
- D. Electrophiele aromatische substitutie.

V. Conclusies.

Litteratuur.

1. Inleiding.

In de historie der chemie zijn de verschijnselen die het onderwerp van deze voordracht vormen, het eerst beschreven onder de term „sterische hindering”, of, juist, „sterische belemmering”. Aan deze vroegste geschiedenis zijn de namen verbonden van *Hoffmann*¹⁾, die vond dat bijv. N-dimethylmesidine niet met methyljodide reageerde; van *Kehrmann*²⁾, die de reactie onderzocht van hydroxylamine met benzo-chinon waarin één of meer waterstofatomen door andere atomen of groepen vervangen zijn en die de verminderde reactiviteit toeschreef aan „Raumerfüllung” en tenslotte van *Victor Meyer*³⁾ met zijn klassiek werk over de door zuren gekatalyzeerde verestering van ortho-gesubstitueerde benzoëzuren. De term „Sterische Hinderung”, die de Nederlandse chemie met een germanisme belast heeft, schijnt het eerst gebruikt te zijn door de Russische chemicus *Kritschenko*⁴⁾.

Na zuivering van deze term tot sterische belemmering hebben we echter nog geen juiste benaming voor wat in deze voordracht behandeld zal worden. Sterische invloed is een ruimer begrip dan sterische belemmering, van welk laatste begrip door *Backer*⁵⁾ een goede definitie gegeven is. Er is evenzeer sprake van sterische versnelling, c.q. bevordering. Voor dit laatste, dat betrekking heeft op een evenwicht, is dit evident, daar het er maar van afhangt aan welke zijde van een evenwicht de beschouwer gaat staan. En wat betreft belemmering vs. versnelling is het niet zo maar aan te nemen dat een om sterische redenen verschoven evenwicht, dynamisch beschouwd, slechts het resultaat zou zijn van een belemmerde heengaande reactie, terwijl de teruggaande niet versneld is. Er zijn voorbeelden van sterische versnelling bekend⁶⁾. Een ander bezwaar, althans voor deze voordracht, aan genoemde definitie verbonden is dat het verschijnsel

bekend onder de naam sterische invloed op mesomerie, uitgesloten wordt.

De litteratuur vermeldt een groot aantal onderzoekingen waarin, al of niet terecht, verondersteld wordt dat sterische factoren een rol spelen. In deze voordracht is bewust niet naar volledigheid gestreefd en de keuze is voor een groot deel door persoonlijke voorkeur bepaald, waardoor de voorbeelden vooral aan de chemie der aromaten ontleend zijn.

V. Meyer vond dat onder omstandigheden (zure katalyse) waarbij benzoëzuur vlot met methylalcohol veresterd wordt, de zuren waarin de ortho-waterstofatomen door $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{Br}$ of $-\text{NO}_2$ vervangen zijn, deze verestering slechts in beperkte mate ondergaan. Substitutie op meta- of para-plaatsen gaf slechts geringe verandering. Dit gecombineerd met de waarneming dat ortho substitutie in phenylazijnzuur, waarin de ortho-plaats verder van de carboxylgroep verwijderd is, niet zulke drastische gevolgen had, leidde tot de invoering van het begrip „sterische belemmering”. Opgemerkt zij dat de invoeging van een methyleen-groep tussen carboxyl- en phenylgroep nog wel andere gevolgen heeft dan een zuiver geometrische verwijdering.

Een groot aantal verschijnselen werd met behulp van deze ruimtelijke factor verklaard. De reactiviteit van formaldehyde, aldehyden en ketonen met verschillende vertakkingsgraden aan de naast de carbonylgroep gelegen C-atomen ten opzichte van de verschillende carbonylgroep-reagentia vormen hiervan voorbeelden.

Een reactie waarin zowel agens als substraat gewijzigd worden, is de additie aan de dubbele band van $\text{R}_2\text{C}=\text{CR}_2$; de resultaten zijn in tabel I gegeven⁷⁾ waarbij + wel en — geen additie betekent).

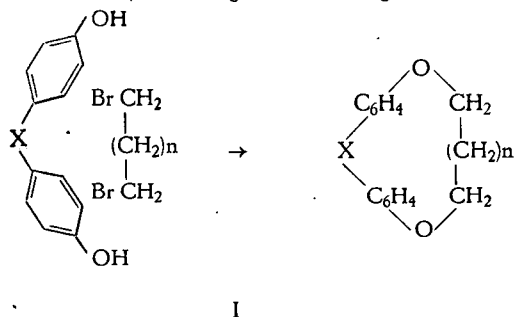
Tabel I.
Additie aan de dubbele band van $\text{R}_2\text{C}=\text{CR}_2$.

R =	agens		
	H_2	Cl_2	Br_2
phenyl	+	+	—
α -naphthyl	+	—	—
9-phenanthryl	—	—	—

Hoewel tegen een zuiver ruimtelijke beschouwing zelfs in zulke eenvoudige gevallen wel wat bezwaren zijn te opperen, bestaan er zeer zeker reacties die uitsluitend door sterische factoren bepaald worden. Men denke aan de invloed van de grootte van n op de inwendige di-aether-vorming, onderzocht door *Lüttringhaus*⁸⁾.

De ruimtelijke beschouwingswijze kwam echter verschillende obstakels op zijn eigen weg tegen. In de

veresteringsproeven bleek de aanwezigheid van een zure katalysator essentieel voor het verkrijgen van fraaie resultaten⁹⁾. Van groter belang waren resul-



taten van von Braun. Deze onderzoeker¹⁰⁾ ging de invloed na van een ortho-substituent in N-dimethylaniline op de vorming van de quaternaire ammoniumverbinding; hij onderzocht tegelijkertijd reacties die plaats vinden aan het (ruimtelijk verwijderde) para-koolstof-atoom (reactie met formaldehyde en benzaldehyde; nitrosering). Hij vond dat niet alleen de reactie aan de stikstof, maar ook die aan het p-C-atoom slechter gingen. Dit laatste resultaat was geheel in strijd met de ruimtelijke opvattingen en klemde des te meer omdat deze alkyleringsreactie min of meer het begin van de geschiedenis van het sterische effect vormde¹⁾.

Met deze vondst werd het deksel van de vergaarbak der sterische verschijnselen nog verder opengeschoven en een groot deel der onbegrepen verschijnselen werd hierin gestopt. Als reactie daarop zien we dat de term sterisch in discrediet raakt en gerenommeerde onderzoekers gaan spreken over ortho-effecten en nabijheidseffecten. Het lijkt echter geen twijfel of de zuiver ruimtelijke beschouwingwijze heeft verdiensten.

De invloed op het para-C-atoom in dimethylaniline heeft later geleerd dat we twee soorten sterische invloed hebben en wel

1. directe sterische invloed, analoog aan de sterische belemmering⁵⁾, mits uitgebreid met versnelling. Ingold¹¹⁾ noemt dit het primaire sterische effect.
2. sterische invloed op mesomerie, door Ingold secundair sterisch effect genoemd.

De onderkenning van beide soorten en een evaluatie van hun effecten werd voornamelijk bevorderd doordat ongeveer tegelijkertijd vorderingen op een drietal andere gebieden werden gemaakt.

In de eerste plaats werd een betere kennis van reactiemechanismen verkregen en met name kwam de veranderlijkheid van mechanisme bij structurele veranderingen naar voren.

In de tweede plaats werden polaire effecten theoretisch-qualitatief begrepen en empirisch-quantitatief beschreven.

En tenslotte het ontwikkelen der theorie van de overgangstoestand (transition state), welke reactiesnelheden op quasi-thermodynamische wijze ging behandelen en een splitsing gaf van de activerings-vrije-energie in een entropie- en een energie-term. Sterische factoren kunnen of de entropieterm (die een maat is voor de waarschijnlijkheid) of de energieterm of beide wijzigen. Voorbeelden van beide uiterste gevallen zijn bekend. De activeringsenergie is het verschil in energie tussen de uitgangs- en de overgangstoestand, en een sterische invloed hierop kan o.a. bestaan uit een compressie-energie (voor berekeningen bij de race-

misatie van biphenylderivaten, zie IV B). In de chemie der aliphaten kent men een aantal reacties waarbij sterische effecten alleen bestaan uit een verandering der activeringsentropie¹²⁾, hetgeen het gevolg is van een kleiner aantal configuraties in de overgangstoestand dan in de uitgangstoestand (ook hierover zijn berekeningen gemaakt¹³⁾).

II. Directe sterische invloed.

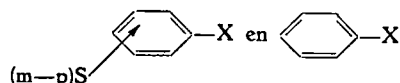
A. De Hammett-relatie.

Uit velerlei onderzoeken is gebleken dat reactiesnelheden en evenwichten ook zeker nog invloed ondervinden van andere factoren dan sterische. Dit komt o.a. naar voren in de invloed van een para- of meta-substituent in een benzeenderivaat op de reactiviteit. Deze veranderingen door polaire effecten zijn gewoonlijk onderling verbonden door een lineaire relatie tussen de vrije energieën van activering van deze reacties, d.w.z. lineair in de logarithmes der snelheids- of evenwichtsconstantes. De meest omvattende van deze betrekkingen in de aromatische reeks is de Hammett-relatie, welke luidt¹⁴⁾:

$$\log k = \log k_0 + \rho\sigma \quad (1)$$

waarbij k (resp. k_0) de reactiesnelheid of evenwichtsconstante is van het p- of m-gesubstitueerde benzeenderivaat (resp. ongesubstitueerde); ρ is de reactieconstante en is onafhankelijk van de substituent en wordt voor één reactie arbitrair gelijk 1 gesteld; σ is de substitutieconstante, onafhankelijk van de bestudeerde reactie, en afhankelijk van aard en plaats van de substituent.

Indien we de reactiviteiten van de groep X in de verbindingen



vergelijken, dan kunnen we met behulp van de gebruikelijke formule voor $\log k$ in de transition-state-theorie schrijven:

$$\log k = \log k_0 + \frac{T(\Delta S - \Delta S_0)}{2.3 RT} - \frac{\Delta H - \Delta H_0}{2.3 RT} \quad (2)$$

en deze uitdrukking moet identiek zijn aan vgl. (1).

Er zijn nu twee mogelijkheden:

- a) Invoering van een substituent op de para- of meta-plaats verandert de entropieterm niet ($\Delta S - \Delta S_0 = 0$).
- b) Er is wel verandering van de entropieterm. Experimenteel is gevonden dat de relatie geldt:

$$T\Delta S = \alpha\Delta H + \beta \quad (3)$$

Eén van de kwalitatieve verklaringen voor deze relatie beschouwt solvatatie als essentieel¹⁵⁾. Een sterke oriëntatie van oplosmiddelmoleculen rondom het overgangscapex verlaagt de activeringsenergie doch vermindert de waarschijnlijkheid (entropie). Uit vergelijkingen (1) en (2) volgt dan voor geval a):

$$\rho = - \frac{\Delta H - \Delta H_0}{2.3 RT\sigma} \quad (4a)$$

en voor geval b):

$$\rho = - \frac{(1 - \alpha)(\Delta H - \Delta H_0)}{2.3 RT\sigma} \quad (4b)$$

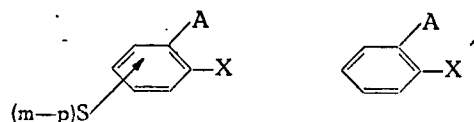
Wij willen nu twee vragen stellen¹⁶⁾.

In de eerste plaats: Wat is het effect van een constante ortho-substituent (naast de functionele groep

waar de reactie plaats vindt)? En in de tweede plaats: Is het mogelijk het polaire effect van een ortho-substituent in een bepaalde σ -waarde uit te drukken? Het stellen van de laatste vraag in het kader van deze voordracht vindt zijn rechtvaardiging in de gedachte dat, gegeven de totale invloed van een ortho-substituent, elke kennis omtrent een niet-sterisch effect welkom is, omdat tenslotte het zuiver sterische effect (in de zin van ruimtelijk) over moet blijven. Wij menen dat, speciale interacties daargelaten (bijv. waterstofbrugvorming), een groot aantal ortho-effecten bestaat uit de som van een polair en een sterisch effect.

B. De invloed van een constant-aanwezige ortho-groep op de Hammett-relatie.

In de boven vergeleken verbindingen brengen we nu een ortho-substituent A aan (in de grootheden aangegeven met een accent) en vergelijken de reactiviteiten van de groep X, welke van de groep A ook een sterische invloed kan ondergaan.



Uit verschillende overwegingen kan men aannemen dat een Hammett-relatie nog geldt:

$$\log k' = \log k'_0 + \rho' \sigma \quad (5)$$

Eveneens is:

$$\log k' = \log k'_0 + \frac{T(\Delta S' - \Delta S'_0)}{2.3 RT} - \frac{(\Delta H' - \Delta H'_0)}{2.3 RT} \quad (6)$$

Er zijn nu weer dezelfde gevallen met betrekking tot de entropie als boven.

Geval a: $\Delta S' = \Delta S'_0$, onafhankelijk of $\Delta S'_0$ gelijk of ongelijk is aan ΔS_0 , d.w.z. onafhankelijk van enige verandering van de activeringsentropie door de ortho-substituent. Uit vergelijkingen (5) en (6) volgt:

$$\rho' = \frac{\Delta H' - \Delta H'_0}{2.3 RT_\sigma} \quad (7a)$$

Vergeleken met ρ (vgl. 4a), betekent dit dat $\rho = \rho'$ als $\Delta H - \Delta H_0 = \Delta H' - \Delta H'_0$,

d.w.z. de substituenten A en S moeten de activerings-energie op additieve wijze veranderen. Deze conditie, nader beschouwd, blijkt zeer redelijk te zijn, waarbij de verandering van de activeringsenergie door A zowel uit een sterisch als een polair deel kan bestaan. Voor dit type van reacties (en ook evenwichten) geldt dus, dat onafhankelijk van de sterische (op entropie en energie) en polaire invloeden van A de reactieconstante ρ niet verandert. Dit geeft een grote uitbreiding aan het door de Hammett-relatie bestreken gebied.

Als voorbeelden van reacties waarbij een constant aanwezige ortho-substituent de reactieconstante niet verandert, zijn te noemen de katalytische effecten¹⁷⁾ in een bepaalde prototropie (maat voor basische eigenschappen) van gesubstitueerde anilines, gesubstitueerde o-toluidines en gesubstitueerde 2,6-xylidines; de snelheid van benzoïlering¹⁸⁾ van gesubstitueerde anilines, o-toluidines en o-anisidines; de snelheid van reactie met diphenyldiazomethaan van gesubstitueerde benzoëzuren¹⁹⁾ en van gesubstitueerde o-methylbenzoëzuren²⁰⁾.

Geval b: $\Delta S' \neq \Delta S'_0$.

Een relatie aannemend als gegeven in vgl. (3), nl.

$$T\Delta S' = \alpha'\Delta H' + \beta' \quad (8)$$

$$\text{levert} \quad \rho' = \frac{(1 - \alpha')(\Delta H' - \Delta H'_0)}{2.3 RT_\sigma} \quad (7b)$$

Vergelijking van deze ρ' (7b) met ρ (4b) leert dat voor gelijkheid van ρ en ρ' niet alleen aan de additiviteit van veranderingen in activeringsenergie moet voldaan zijn, maar dat bovendien $\alpha = \alpha'$ moet zijn. Dit laatste nu is, vooral in het licht van de bovenvermelde solvatatie-interpretatie van relatie (3), niet waarschijnlijk. Immers de ortho-substituent zal de oriëntatie der solvent-moleculen belemmeren. Bovendien is relatie (3) gewoonlijk van dien aard dat de energieën de entropie-veranderingen tegengestelde invloeden hebben op de verandering van reactiviteit (compensatie-effect). Dit betekent dat invoering van een ortho-substituent de absolute waarde van ρ zal doen toenemen. Een voorbeeld hiervan vinden we bij de dissociatie-constanten van benzoëzuur (waarbij m- en p-substitutie de entropie verandert²¹⁾). Invoering van een ortho-methylol groep verandert de ρ weinig²²⁾, doch invoeren van de sterk waterafstotende orthomethyl groep doet ρ sterk toenemen²⁰⁾. Evenzo is de ρ voor gesubstitueerde 2,6-xylolen²³⁾ groter dan voor gesubstitueerde phenolen²⁴⁾.

C. Het polaire effect van ortho-substituenten.

Het belang van een quantitative bepaling van dit effect is boven al uiteengezet. Het polaire effect zal uitgedrukt moeten worden in een σ -ortho-waarde, geheel analoog aan het geval van meta- en para-substituenten. Het succes dat met het gebruik van deze laatste in het correleren van een grote hoeveelheid gegevens verkregen werd is een verdere reden om te trachten σ -ortho-waarden te bepalen.

In een recente reeks artikelen²⁵⁾ heeft Taft, in aansluiting op een vroegere suggestie van Ingold²⁶⁾, ten aanzien van dit probleem als volgt geredeneerd:

Een ortho-gesubstitueerde benzoëzure ester (voor aliphatische esters geldt hetzelfde) kan op twee wijzen gehydrolyseerd worden: met behulp van zuur en met behulp van base. De uitgangstoestanden zijn gelijk en dit geldt ook in hoge mate (afgezien van een enkel proton) voor de overgangstoestanden. Onder overigens gelijke omstandigheden (oplosmiddel, temperatuur) zullen sterische factoren (deformatie- en compressie-energie, entropie) dan in beide gevallen ten naasten bij gelijk zijn. De verhouding van beide reactiviteiten (in de door zuur en de door base gekatalyseerde reacties) wordt dan uitsluitend bepaald door polaire factoren. Door bewerking van literatuur-materiaal heeft Taft op deze wijze σ -ortho-waarden voor een aantal substituenten bepaald. Een nadere analyse van deze methode toont aan dat het succes van deze methode het gevolg is van de veel grotere gevoeligheid van door de base gekatalyseerde hydrolyse ($[\rho \text{ base}] \gg [\rho \text{ zuur}]$) en van het feit dat de alkalische hydrolyse behoort tot het bovengeschetste type a²⁷⁾ (activeringsentropie verandert niet bij m- of p-substitutie). De zure hydrolyse²⁸⁾ behoort tot klasse b en dit ongunstige effect heeft geringe invloed op de hier geschetste methode doordat ρ zuur klein is. Het is interessant op te merken dat dit laatste feit ook de oorzaak is van het succes van V. Meyer's oorspronkelijk werk over sterische belemmering.

Verder kan men aantonen dat een andere methode om σ -ortho-waarden te bepalen, gelegen is in een reactie die vrij is van sterische effecten, mits deze reactie van type a is. Een tweetal reacties, te weten de alkalische hydrolyse van kaneelzure esters onderzocht door *Kindler*²⁹⁾ en de chlorering van benzylphenylaethers onderzocht door *Jones*³⁰⁾ (waarbij de substituent in de benzylgroep zit, terwijl de phenylgroep gechloreerd wordt) benaderen dit ideaal. Tabel II geeft de verkregen σ -ortho-waarden.

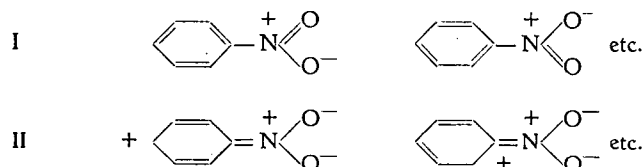
Tabel II.
 σ -ortho-waarden.

Bron	OCH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃	H	F	Cl	Br	I	NO ₂
Taft	—0.30	—0.21	(—0.06)	(0)		+0.31	+0.32	+0.32	+0.89
Jones			—0.07	(0)	+0.33	+0.37			+0.78
Kindler	—0.30			(0)	+0.27	+0.22	+0.37	+0.31	+0.73

De op drie verschillende wijzen verkregen σ -ortho-waarden stemmen vrij redelijk overeen en vormen een min of meer hechte basis om ortho-effecten opnieuw onder de loupe te nemen. Een ortho-fluoratoom vertoont vaak geen sterisch effect³¹⁾. Op grond hiervan is het mogelijk uit een aantal andere gegevens de σ -ortho-waarde voor F te berekenen; uit de snelheid van alkalische hydrolyse van o-fluoraethylbenzoaat²⁹⁾ vindt men de waarde +0.29.

III. Sterische belemmering van mesomerie.

Volgens de mesomerie- of resonantie-theorie kan een nitrobenzeen-molecuul beschreven worden als zijnde opgebouwd uit een aantal structuren, waaronder de klassieke (I) en verder een aantal polaire formules (II) (Zie voordracht Prof. *Havinga*).



sp^2 hybridisatie aan het stikstofatoom leidt tot 3 valenties in één vlak. Maximale overlap tussen de overgebleven π -baan van het N-atoom met het π -systeem van de benzeenring treedt op wanneer het gehele molecuul in één vlak ligt. Indien dit bijv. door aanwezigheid van grote ortho-groepen onmogelijk wordt gemaakt, treedt dit verschijnsel in mindere mate op. Daar de chemische en fysische eigenschappen van nitrobenzeen in sterke mate beheerst worden door deze vlakke structuren II, zullen deze een invloed ondergaan. Dit verschijnsel is het eerst onderkend door *Hampson*³²⁾ met betrekking tot dipool-momenten, en zijn belang voor de chemische reactiviteit in het bijzonder door *Baddeley*³³⁾. Sindsdien is er een vrij omvangrijk aantal onderzoeken aan dit verschijnsel gewijd, waarvan met name het werk van *Verkade* en *Wepster* en medewerkers genoemd mag worden. Van hun resultaten noemen wij de alkalische methylalcohololyse van gesubstitueerde acetanilides³⁴⁾. Deze reactie wordt sterk versneld door een paranitrogroep waarvan het negatieve mesomeer effect de oorzaak is. Indien men echter naast deze para-NO₂-groep hetzij één of twee methylgroepen of een tertiaire 4-nitro-3,5-dimethyl-1-broombenzeen 35 maal zo

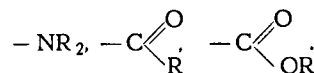
butylgroep invoert, wordt de deacetyleringssnelheid resp. 3.5, 125 en 75 maal verkleind. Dit is niet het gevolg van enige directe invloed van deze groepen, doch van de sterische belemmering der coplanariteit van de NO₂-groep met de ring. Dat één tertiaire butylgroep een invloed heeft vergelijkbaar met die van twee methylgroepen is ook uit andere gegevens gebleken³⁵⁾. (U.V. spectrum). De 3,5-dimethyl-4-nitro-groepering is vaker onderzocht. Zo vond *Wheland*³⁶⁾ dat de nucleophile reactie tussen piperidine en

langzaam gaat als de overeenkomstige reactie met p-nitrobroombenzeen. Ook de invloed op evenwichten is bekend. Tabel III geeft voor enkele gesubstitueerde phenolen de dissociatie-constanten en de daaruit berekende σ -waarden²³⁾ 37). Deze worden vergeleken met de som der σ -waarden van de verschillende substituenten. Voor de 4-nitro-3,5-dimethyl groepering zien we een duidelijke afwijking van de additiviteit. Dezelfde σ -waarde wordt gevonden uit de dissociatie-constante van 4-nitro-3,5-xylylidine³⁸⁾.

Tabel III.
Dissociatie-constanten en daaruit berekende σ -waarden.

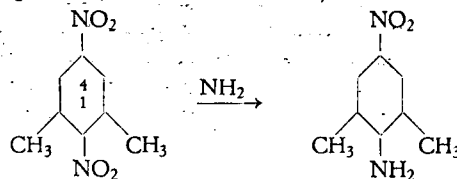
Phenol	pK _a	σ (waargenomen)	σ (berekend)
3,5-di-CH ₃	10.17	—0.15	
4-CN	7.95	0.92	
4-CN-3,5-di-CH ₃	8.21	0.79	0.77
4-NO ₂	7.16	1.29	
4-NO ₂ -3,5-di-CH ₃	8.25	0.77	1.14
4-CH ₃ SO ₂	7.83	0.98	
4-CH ₃ SO ₂ -3,5-di-CH ₃	8.13	0.83	0.83

De hier besproken verschijnselen vindt men terug bij verschillende groepen die coplanair moeten zijn, bijv.



Het verschijnsel treedt niet op bij $\text{—C}\equiv\text{N}$, omdat deze groep lineair is. De aan de aromatische kern verbonden atomen stammen uit de eerste rij van het periodiek systeem en zij hebben sp^2 hybridisatie. Dit effect treedt niet op bij de methylsulfonyl-groep, ondanks zijn mesomeer effect, omdat de valentieschil van zwavel s, p en d banen ter beschikking heeft, waardoor niet-vlakke hybridisaties mogelijk zijn³⁷⁾. (De deelneming van 4s schijnt ook niet uitgesloten te zijn.)

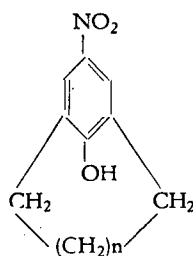
Een merkwaardige reactie is de inwerking van ammoniak op 1,4-dinitro-2,6-xyleen die 4-nitro-2,6-xylylidine geeft³⁹⁾.



De gegeven verklaring ³⁶⁾ hiervan is als volgt: Elk van de beide nitro-groepen activeert de andere, doch de activering door de 1-NO₂ groep van de 4-plaats is verminderd doordat de coplanariteit van de 1-NO₂ groep met de ring belemmerd wordt. Ondanks de aanwezigheid van twee ortho-methyl-groepen die een primair sterisch effect kunnen uitoefenen, wordt toch de belemmerde —NO₂ groep vervangen. Dit voorbeeld heeft in zoverre zijn waarde omdat men de laatste tijd stemmen hoort opgaan die zeggen: De chemie heeft eigenlijk de laatste tijden te veel werk gedaan aan polaire effecten en de sterische verwaarloosd, hoewel de laatste veelal van een belangrijker orde van grootte zijn. Hier hebben we dus een voorbeeld waarbij het primaire sterische effect minder belangrijk is dan de verzwakking van het polaire effect ten gevolge van sterische belemmering van resonantie.

Vermelding verdient nog dat sterische belemmering van resonantie ook versnelling van reactie kan veroorzaken. De dinitratie van mesityleen ³⁸⁾ gaat beter dan van benzeen, omdat de desactiverende werking van de eerste nitro-groep in electrophiele aromatische substituties in nitro-mesityleen gedeeltelijk wordt opgeheven. De diacetylering van mesityleen gelukt eveneens veel gemakkelijker dan bij benzeen ⁴⁰⁾.

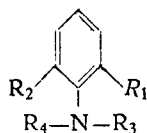
De hier besproken veranderingen in resonantie-energieën zijn maximaal van de orde van grootte van enkele kcal en vallen in het niet bij de grote stabiliteit van de benzeenring. Van synthetisch oogpunt uit in de benzeenchemie bekeken, gebeurt het dan ook zelden dat zulke sterische verschijnselen het gehele aromatische karakter wijzigen. Een uitzondering moet gemaakt worden voor *Prelog's* werk ⁴¹⁾ over de verbindingen van het type



Anders wordt het echter in de aliphatische chemie, waar zulk een éézijdige bevoordeling niet bestaat. We denken hier aan de moeilijkheden ondervonden bij verschillende Vitamine-A-synthesen ⁴²⁾. Het lijkt vrijwel zeker dat het gehele geconjugeerde systeem niet coplanair is. Dit betekent een verlies aan stabiliteit ten opzichte van die structuren waarin dat geconjugeerde systeem zijn resonantie-energie vollediger kan uitbuiten. Indien de gevolgde synthetische weg de mogelijkheid van een dubbele-binding isomerisatie tot zulk een stabielere structuur toelaat, kan dit aanleiding geven tot een kleine opbrengst.

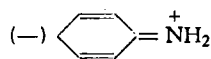
IV. Enkele speciale gevallen.

A. De basiciteit van aromatische aminen van de algemene structuur



De basiciteit wordt uitgedrukt in pK_a . Een hoge waarde voor pK_a betekent een sterke base.

De grote basiciteit van aliphatische aminen vergeleken met die van aniline (een verschil van ca. 6 pK_a eenheden) is aanvankelijk verklaard door het negatieve inductieve effect van de phenylgroep en door het optreden van resonantie. Door resonantie wordt het molecuul sterker gestabiliseerd dan het ion, waarvoor structuren van het type

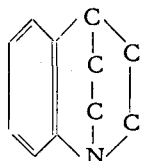


niet mogelijk zijn. Er was echter geen algemene opinie over de relatieve bijdrage van beide effecten. Methylering van aniline geeft vreemde effecten. Terwijl p-toluidine ($pK_a = 5.10$) en m-toluidine (4.68) sterker zijn dan aniline (4.58), is ortho-toluidine (waar enig polair effect in dezelfde richting zou moeten werken) zwakker (4.40). Methyl-substitutie aan het stikstofatoom vergroot de dissociatieconstante in water, doch niet in die mate die men eigenlijk vergeleken met m- en p-substitutie zou verwachten (N-methylaniline = 4.85 en N-dimethylaniline = 5.06).

Ten einde de bijdrage van resonantie-effecten aan het verschil van 6 pK_a eenheden tussen aliphatische en aromatische aminen te evalueren, kan men de basiciteit meten van een aniline-derivaat, waarin deze resonantie door belemmering der coplanariteit geheel of gedeeltelijk uitgesloten is. *Thomson* ⁴³⁾ mat daarom de basiciteiten van N-dimethylaniline, N-dimethylo-toluidine en N-dimethyl-2,6-xylidine. Uit tal van andere waarnemingen is bekend, dat door ortho-substitutie in N-dimethylaniline de resonantie afneemt. Deze onderzoeken omvatten: spectra ⁴⁴⁾, dipolen ³²⁾, moleculaire refractie ⁴⁵⁾ en ook chemische reactiviteit: o-substitutie verlaagt de reactiviteit van de paraplaats voor electrophiele substitutie: reactie met formaldehyde ¹⁰⁾, diazo-koppeling ⁴⁶⁾, nitrosering ¹⁰⁾ en (zure) deuterium-uitwisseling ⁴⁷⁾. De basiciteiten van de genoemde 3 verbindingen vertoonden echter een verrassend beeld ⁴⁸⁾. De invoering van de eerste o-CH₃-groep in N-dimethylaniline verhoogt, geheel in overeenstemming met de verwachting dat resonantie een belangrijke factor is, de basiciteit met 0.8 pK_a eenheden (5.06 → 5.86). Echter de invoering van een tweede ortho-methylgroep verlaagt vervolgens de basiciteit weer (5.86 → 5.3).

Thomson concludeerde dan ook, dat resonantie geen belangrijke rol speelde in het probleem van de basiciteit van aromatische aminen, hetgeen echter met andere waarnemingen moeilijk te rijmen is. *Brown* en *Cahn* ⁴⁹⁾ voerden een andere factor in, te weten „steric strain”. Het voornaamste argument was, dat de additie van een proton aan een —NR₂-groep de omvang van deze groep vergroot en dat deze volume-vergroting belemmerd wordt door ortho-substituenten. Samen met het resonantie-effect, geeft dit twee tegen-gestelde invloeden, waarmee dan elke verandering verklaard kan worden. Als bezwaar hiertegen kan men aanvoeren, dat in N-dimethylaniline de dimethyl-aminogroep de neiging heeft in het vlak van de ring te gaan zitten, terwijl de geprotoneerde —N⁺Me₂H-groep elke gewenste rotatie-stand in kan nemen. A priori zal men dus meer spanning moeten verwachten in het molecuul. Het is inmiddels gebleken, dat solvatatie de voornaamste factor is ¹⁷⁾ ⁵⁰⁾. Opgemerkt zij eerst nog, dat *Wepster* ⁵¹⁾ er inmiddels in geslaagd

is inductieve en mesomere effecten te scheiden door de basiciteit te meten van benzochinuclidine: een aromatisch amine waar mesomerie tussen kern en aminogroep uitgesloten is en waarin elke spanning of belemmering van solvatatie van te verwaarlozen betekenis is. Het bleek, dat het verschil in basiciteit



tussen aromatische en aliphatische aminen voor ongeveer gelijke bedragen (ca. 3 pK_a eenheden) toegeschreven moet worden aan het inductieve en het mesomere effect.

Dat solvatatie een rol speelt bij de dissociatieconstante van aminen in water is uit verschillende onderzoeken gebleken⁵²). Vooral solvatatie van het geladen ion is van belang en zij is in sterke mate afhankelijk van het aantal H-atomen aan de stikstof. Berekend is⁵³), dat betrokken op primaire amines, de solvatatieverschillen voor secundaire en tertiaire amines resp. 0.83 en 1.50 pK_a eenheden bedragen. In feite moeten we dus bij vergelijking van aniline, N-methylaniline en N-dimethylaniline hun basiciteiten weergeven met de waarden 4.58; 4.85 + 0.83 en 5.06 + 1.50 en de zo gevonden invloed van de methylgroep lijkt redelijk vergeleken bij de invloed op de para en meta plaatsen.

Dat de pK_a van o-toluidine in water daarentegen kleiner is dan van aniline, komt doordat de ortho- CH_3 -groep de solvatatie aan de $-NH_3^+$ -groep belemmert. In niet solvaterende media (chloorbenzeen⁵⁴), n-hexaan⁵⁰) is o-toluidine sterker dan aniline. Eveneens verlaagt de invoering van twee orthomethylgroepen of een ortho-tert.-butylgroep de basiciteit in water veel sterker dan in n-hexaan⁵⁰).

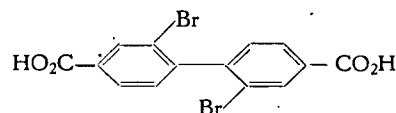
Dat volgens Thomson's werk de invoering van één orthomethylgroep in N-dimethylaniline de basiciteit verhoogt, in overeenstemming met belangrijkheid van resonantie, komt doordat sterische belemmering van solvatatie hier geen rol behoeft te spelen, daar in het ion de ortho- CH_3 ingebed kan worden tussen de beide methylgroepen der aminogroep, terwijl het voor de solvatatie belangrijke amino-waterstofatoom niet in de nabijheid der ortho- CH_3 is. Bij invoering van een tweede ortho- CH_3 -groep is zulk een beeld niet meer te schetsen en sterische belemmering van solvatatie treedt op, met als resultaat, dat de basiciteit in water daalt, ondanks de versterkte belemmering der resonantie. Vergelijkt men echter de N-dimethylaniline met N-dimethyl-2,6-xylidine in een inert solvent (n-hexaan) dan is het laatste vele malen sterker¹⁷)⁵⁰). Opgemerkt zij nog, dat genoemde basiciteiten gewoonlijk slechts bij één temperatuur zijn gemeten en dus de discussie betrekking heeft op vrije energieën, hoe wenselijk kennis omtrent energie- en entropie-effecten ook moge zijn.

B. De racemisatie van optisch-actieve biphenylverbindingen.

Door invoering van goed gekozen ortho-substituenten in biphenyl ontstaan verbindingen, die zich in optisch actieve isomeren laten splitsen, tengevolge van belemmerde rotatie om de centrale C—C-binding. De invoering van één ortho-trimethylarsonium-groep

maakt dit reeds mogelijk, doch splitsing van de overeenkomstige ammoniumverbinding is niet gelukt⁵⁵). Vele onderzoekers, waarvan R. Adams en medewerkers genoemd moeten worden, hebben biphenyl met 2 of meer substituenten gesynthetiseerd, in optisch actieve isomeren gesplitst en de racemisatiesnelheid gemeten. Deze monomoleculaire racemisatie is interessant, omdat geen chemische bindingen verbroken worden en er bovendien theoretische berekeningen over gemaakt zijn, terwijl de experimenten de aanwezigheid van het zogenaamde „buttering effect” vertoonden.

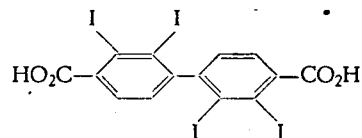
Westheimer⁵⁶) berekende de activeringsenergie voor 2,2'-dibroom-4,4'-dicarboxylbiphenyl. In de transition state liggen beide phenylgroepen in één



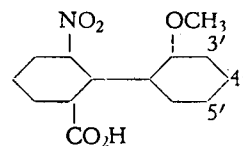
vlak en Westheimer berekende die verdere vorm hiervan, welke gepaard gaat met de kleinste energieverandering, waarbij van der Waals-afstotingen en buigings- en strekkingsenergieën der verschillende valenties als variabelen worden genomen. De energieën, die met de laatste gepaard gaan, zijn uit krachtconstanten bekend. De aldus berekende activeringsenergie bedraagt 18 kcal, welke voor het grootste deel (7 kcal) komt van de verbuiging der beide C—Br banden, terwijl van der Waals-afstotingen slechts 6 kcal bedragen en de resterende 5 kcal samenhangt met alle andere valentiebuigingen en -strekkingsen. Deze 18 kcal komt zeer waarschijnlijk goed overeen met de experimentele waarde.

Soortgelijke berekeningen⁵⁶), uitgevoerd bij de overeenkomstige di-joodverbinding, leverde een activeringsenergie van 21—23 kcal, terwijl de experimentele waarde 21.6 kcal is.

Een interessant resultaat⁵⁶) werd verkregen met de verbinding, die nog twee J-atomen meer, nl. op de 3- en 3'-plaatsen, bevat, waarbij voor de activeringsenergie berekend werd 29—33 kcal en gevonden 28.0 kcal. Deze toeneming is het gevolg van de be-



perkte uitwijkmogelijkheid van de ortho-J-atomen, en wordt schooreffect (buttering effect, buttress = steunbeer) genoemd. Dat dit niet het gevolg is van een polaire, additieve invloed van de 3 en 3' J-atomen, is onder meer evident uit de volgende waarnemingen van Adams en medewerkers⁵⁷) over de racemisatiesnelheid van gesubstitueerde 2-nitro-6-carboxy-2'-methoxybiphenylen:



waarvan de halveringstijden in minuten zijn gegeven in tabel IV.

Uit tabel IV blijkt de veel grotere invloed van een substituent in de 3'- dan in de 5'-positie. De meest voor de hand liggende verklaring is een aanzienlijke bijdrage van het schooreffect de 3'-positie. De in-

vloed van de 3'-positie wordt veel meer beheerst door de grootte van de substituent dan in de 5'-positie.

Tabel IV.
Halveringstijden in minuten.

Positie substituent	NO ₂	Br	Cl	CH ₃	CH ₃ O	H
(in alcohol) 3'	1905	827	711	331	98	9.4
(in aceton) 4'	115	25	12	2.6	3.6	
(in alcohol) 5'	35	32	31	11.5	10.8	9.4

Dit schooreffect is niet altijd experimenteel te vinden. Generaliserend kunnen we zeggen, dat fysische grootheden min of meer lineair afhankelijk zijn van energieën (sterische effecten) bijv. spectrum, dipoolmoment. In een reactiesnelheid of een evenwicht zit deze energie echter in een e-macht. Toch is ook in dit gebied het aantal voorbeelden niet groot⁵⁸). In de zo uitermate stereospecifieke biochemische processen vindt men dit effect vaak duidelijk (zie voordracht Prof. Veldstra).

C. De verestering van aromatische carbonzuren.

Het werk van V. Meyer over de vertragende werking van ortho-substituenten, zowel op de door zuren gekatalyseerde verestering als op de zuurhydrolyse, hebben wij reeds genoemd. Het succes van zijn methode voor de studie van sterische effecten ligt in de betrekkelijke ongevoeligheid van deze reacties voor polaire effecten van substituenten. Dit is niet het geval bij de alkalische verzeping der esters. Daar ligt de verhouding tussen polaire en sterische effecten heel anders. Door wijziging van reactieomstandigheden kan een sterisch effect meer of minder duidelijk naar voren komen. Evenzo kan de verestering van mesityleencarbonzuur op elegante wijze uitgevoerd worden, juist dank zij de ortho-methylgroepen⁵⁹).

Indien men benzoëzuur in geconcentreerd zwavelzuur oplost, wordt een proton opgenomen⁶⁰). Het ontstane product is vermoedelijk gestabiliseerd door een extra-resonantie-energie vergeleken met benzoëzuur, omdat in het geprotoneerde zuur slechts een positieve lading verplaatst hoeft te worden, terwijl in benzoëzuur bij mesomerie ladingen gescheiden moeten worden. Bij dit oplossen ontstaat uit één benzoëzuurmolecuul, één geprotoneerd zuur en één hydro-

sulfaat-ion; er is een dubbele moleculaire vriespuntsdaling.

Indien we hetzelfde doen met mesityleencarbonzuur, dan is door sterische belemmering der coplanariteit in het geprotoneerde zuur deze extra-resonantie-energie verdwenen. Door echter een molecuul H₂O af te splitsen (dat zelf geprotoneerd wordt), ontstaat een carboniumion, dat wel mesomerie kan vertonen, omdat de —C=O-groep lineair is.

Er treedt, zoals uit de vergelijking volgt, een viervoudige vriespuntsdaling op⁶¹). Gieten we nu de zo verkregen zwavelzure oplossing van carboniumionen uit in een alcohol, dan vormt zich direct de ester. Verzeping van deze ester kan op dezelfde wijze gebeuren.

D. Electrophiele aromatische substitutie.

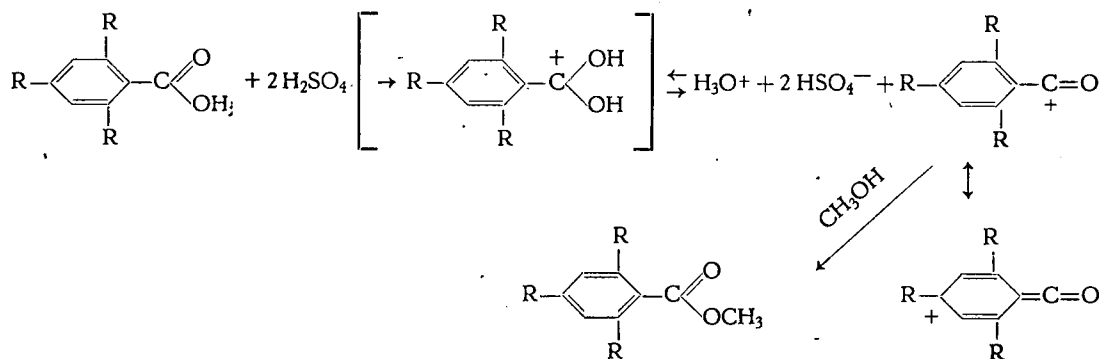
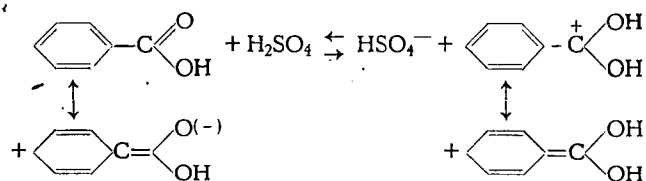
Deze belangrijke groep van reacties wordt ook door Dr. E. C. Kooyman in zijn beschouwingen betrokken. Wij volstaan hier met het geven van enkele experimentele resultaten.

Holleman⁶²) vond dat bij substitutie van een benzeenderivaat, onafhankelijk van de groep die reeds aanwezig is, de opbrengst aan ortho-product steeds daalde in de volgorde van introductie van Cl, NO₂, Br en SO₃H, en hij verklaarde dit op grond van de toenemende grootte van de intredende substituent. Een polaire interpretatie is moeilijk te geven. Nog duidelijker komt een sterisch effect naar voren in recente alkylatie-onderzoekingen: Alkylatie (methyl, aethyl, i-propyl, t-butyl) van toluen levert in deze volgorde steeds minder ortho-product⁶³).

De vraag of bij electrophiele aromatische substitutie van alkylbenzenen inductieve dan wel hyperconjugatieve effecten de voornaamste rol spelen is een onderwerp van discussie geweest⁶⁴). Aanvankelijk leek voor nitratie het laatste het geval te zijn, daar toluen sneller genitreerd wordt dan t-butylbenzen. Een nader onderzoek heeft echter geleerd dat dit verschil berust op de geringe ortho-nitratie van tert.-butylbenzen. De snelheid van para-nitratie is voor t-butylbenzen groter dan voor toluen.

V. Conclusies.

Het hierboven gebodene is slechts een klein gedeelte van het over dit onderwerp bestaande materiaal. Ondanks deze constatering blijkt er toch vaak op vele punten een gebrek te bestaan aan kwantitatieve gegevens. Zelfs op het terrein van de electrophiele aromatische substitutie, waarin Holleman reeds wees op het belang van sterische effecten voor de opbrengst aan ortho-producten, blijkt het onderzoek omtrent het bestaan van een overwegend hyperconjugatief effect tot voor kort vertroebeld te zijn geweest door onvol-



doende onderkenning van sterische effecten. Gelukkig wordt op dit punt de situatie thans duidelijker.

De onderkenning van de invloed van een constant sterisch effect op alom gebruikte relaties in de benzeenchemie, geeft een uitbreiding aan deze relaties.

De bepaling van de polaire invloed van ortho-substituenten is een grote stap op de weg, die leidt tot de reductie van „het” ortho-effect tot zijn sterische proporties. Wat men hieronder moet verstaan, is een vraag, die slechts door combinatie van veler resultaten kan worden beantwoord. Bij de behandeling van de basiciteit van aromatische aminen kwam duidelijk het samenspel van verschillende invloeden naar voren.

De bestudering van sterische effecten op de reactiviteit is daarom zo lastig, omdat daarin een toestand (overgangstoestand) betrokken is, die op andere wijze niet toegankelijk is. De kennis, dat van der Waals-repulsies zo sterk toenemen met verkleining der afstand, is echter een belangrijk uitgangspunt. Zij stelt spoedig een grens aan het mogelijke. De grote verdienste van berekeningen als die voor de racemisatie van biphenylderivaten, is dan ook niet, dat zij tot op ca. 10% overeenstemmen, maar dat zij aantonen, dat door een passende combinatie van deformaties in het molecuul een waarde voor de activeringsenergie verkregen wordt, die een orde van grootte kleiner is dan die voor een mechanisme uitsluitend inhoudend een rotatie om de centrale binding. Tevens houdt dit echter in dat een sterisch effect, bestaand uit een compressie, welke in de ruimte uitgedrukt gering is, een sterke invloed heeft op de activeringsenergie en aanleiding kan geven tot een veranderd reactiemechanisme. Voor concurrerende reacties kan een verandering van het verschil tussen hun activeringsenergieën welke van de orde van grootte is van de gebruikelijke experimentele onnauwkeurigheid van activeringsenergie-bepalingen, een bepaalde reactie voor synthetische doeleinden ongeschikt maken.

Discussie:

Prof. Dr. E. Havinga vraagt:

Hoe is de gevonden additiviteit van de σ -constante bij de aanwezigheid van meer substituenten te rijmen met het schooreffect? Dat dit laatste een tamelijk ingrijpende invloed op de structuur schijnt te kunnen uitoefenen wordt o.a. gesuggereerd door de uitgesproken niet-vlakke bouw van het octa-methylnaphtaleen. Zijn spreker ook (niet-triviale) afwijkingen bekend van de additiviteit van de σ -constante van Hammett?

Antwoord:

De additiviteit van de σ -constante voor substituenten in de 3, 4 en 5-posities gaat in een aantal triviale gevallen zoals: sterische belemmering van mesomerie, waterstof-brugvorming en mesomere interactie tussen de substituenten, niet op. Daarnaast moet men bij een aantal substituenten van dezelfde soort rekening houden met het bereiken van een „verzadigingswaarde”. Voorbeelden hiervan zijn mij niet bekend. Een uitgesproken schooreffect zou ik onder triviale afwijkingen van niet-additiviteit willen rangschikken. Immers de substituent heeft in zo'n geval ten opzichte van de ring een andere positie dan wanneer hij alleen aanwezig is.

Een niet triviale afwijking van de additiviteit vindt men voor de 3,4,5-trimethyl-groepering. De pK_a van 3,4,5-trimethylaniline in water (25° C) is 5.09 (a), waaruit $\Sigma\sigma$ volgt $= -0.19$. Uit de σ -waarden voor meta-methyl $= -0.07$ en voor para-methyl $= -0.17$ (in water) volgt $\Sigma\sigma = -0.31$. In tegenstelling tot octa-methylnaphtaleen kent men aan hexa-methylbenzeen een vlakke structuur toe. Ik ben dan ook niet geneigd het schooreffect als oorzaak van de niet-additiviteit te zien. Het lijkt mij waarschijnlijk dat de reden gelegen is in een sterische belemmering van solvatatie van de para-methylgroep door de beide meta-methylgroepen. De σ -waarde van de para-methylgroep is afhankelijk van het solvent, hetgeen toegeschreven is aan solvatatie (b). In niet-solvaterende media vindt men σ -para-methyl $= -0.08$. Op grond van deze waarde vindt men voor de niet-gesolvateerde

3,4,5-trimethylgroepering $\Sigma\sigma = -0.22$, hetgeen wonderwel klopt met bovengenoemde, in water gevonden waarde.

Dr. Ir. B. M. Wepster merkt op:

In aansluiting op het hierboven vermelde over de basiciteit van aromatische aminen moge de aandacht gevestigd worden op enkele te Delft verkregen pK_a waarden in 50% alcohol bij 25° C. Aniline 4.26; 2-methylaniline 4.09; 2,6-dimethylaniline 3.49; 2-tert.-butylaniline 3.38; 2-methyl-4,6-di-tert.butylaniline 3.35; 2,4,6-tri-tert.butylaniline 2.20; 2-methyl-4,6-di-tert.butylidimethylaniline 2.77. Bij toeneming van de omvang van de ortho-standige substituenten komen dus de in de voordracht voor o.a. 2-methylaniline en 2,6-dimethylaniline gesignaleerde merkwaardigheden in steeds sterkere mate naar voren. De pK_a van het laatstgenoemde derivaat van N-dimethylaniline zou op grond van de inductieve effecten der alkyl-substituenten en de vrijwel volledige opheffing van de mesomerie, 5 tot 6 pK_a eenheden hoger verwacht worden; de experimenteel gevonden waarde wijst dus op een „spanning” van niet minder dan 7 tot 8 kcal/mol.

Drs. C. Jouviersma vraagt:

U geeft de bijdrage van het polaire effect van ortho-substituenten in de vorm van σ -ortho-waarden, zoals deze o.a. door Taft zijn bepaald en U merkt op dat door eliminering van dit polaire effect het zuiver sterische effect overblijft. Gaarne zou ik vernemen of de grootte van deze sterische effecten — waarvoor in de voordracht geen waarden worden gegeven — redelijk zijn, d.w.z. te correleren met bijv. de van-der-Waals-stralen der substituenten.

Antwoord:

Taft heeft inderdaad de invloed van een structurele verandering op de vrije energie van activering gesplitst in een polair en een sterisch deel. In de voordracht heb ik alleen de methode en niet de resultaten behandeld. Wat deze laatste betreft, is het zo dat voor de verzeping van esters van aliphatische zuren (waarop, zoals gezegd, de Ingold-Taft-methode ook toegepast kan worden) er een correlatie bestaat tussen de grootte der „substituent” en zijn sterisch effect (c.f. ref. 25b). Dit omvat alleen alkylgroepen en enkele gehalogeneerde alkylgroepen. Voor ortho-substituenten in benzoaten wordt als volgorde van toenemend sterisch effect op de hydrolysesnelheid gevonden $OCH_3 < CH_3 < \text{halogenen} < NO_2 < C_6H_5$. Ook deze volgorde lijkt alleszins redelijk, als we bedenken dat sommige van deze groepen, op grond van maximale stabilisatie door mesomerie, in het vlak der ring willen zijn en dat de asymmetrische OCH_3 -groep dan een voordelige stand in kan nemen.

Dit heeft betrekking op het totale sterische effect op de vrije energie van activering ($\log k$). Gelijk in deze en de volgende voordracht opgemerkt wordt, kan men zich een sterisch effect zowel op de activeringsenergie als op de entropie van activering indenken. Met enkele vereenvoudigende veronderstellingen heeft Taft deze bijdragen berekend voor de verzepingssnelheden van esters van verschillende aliphatische zuren (ref. 25d). Het blijkt dan dat bij toenemende grootte der acylrest eerst alleen de entropie-term verandert, en dat daarna „spanning” (repulsie) in de energie-term tot uiting komt, terwijl de entropie-invloed dan gelijk blijft.

Dr. J. de Jonge vraagt:

1) Komt men tot de relatie $T\Delta S = \alpha\Delta H + \beta$ (3) omdat deze wel moet bestaan wil men de experimenteel gevonden Hammett-relaties enigszins begrijpen, of zijn hiervoor afzonderlijke aanwijzingen?

2) Mag men van een reactie, waarbij een ortho-substituent de ρ niet blijkt te veranderen, aannemen dat dan door de substituent S (meta of para) de activeringsentropie niet wordt beïnvloed?

Antwoord:

1) In het gebied der aromaten heeft vgl. (3) herhaaldelijk een experimentele bevestiging gevonden, doch zij is van algemener aard. Ze is het eerst gevonden buiten het gebied der aromaten en wel voordat Hammett zijn relatie introduceerde, en zeker voor dat bovengegeven analyse uitgevoerd werd. Ze geldt bijv. voor enthalpieën en entropieën van condensatie van dampen zowel tot zuivere vloeistoffen als tot oplossingen (c). En bijv. voor enthalpieën en entropieën van adsorptie, zowel van verschillende gassen op één katalysator als van één gas op verschillende katalysatoren (d). Het is dus zeker niet zo dat deze relatie ten behoeve van de Hammett-vergelijking is ingevoerd.

Verder kan nog opgemerkt worden dat zorgvuldige onderzoeken aangetoond hebben dat relatie (3) niet het gevolg is van experimentele onnauwkeurigheden. Het is nl. zo, dat indien men de temperatuurscoëfficiënt van een reactie niet met voldoende nauwkeurigheid bepaalt, de resulterende toevallige afwijking in de activeringsenergie vergezeld zal gaan van een correspon-

derende verandering in de activeringsentropie. Anderzijds is het wel zo dat er een grove correlatie moet bestaan tussen alle ons bekende activeringsenergieën en entropieën. Immers een reactie met een hetzij zeer hoge, hetzij zeer lage activeringsenergie moet vergezeld gaan van een corresponderende activeringsentropie, daar anders de reactie niet voor metingen toegankelijk is, omdat ze hetzij te langzaam, hetzij te snel verloopt. Van daar ook het belang van de recente vorderingen in het gebied van de zeer snelle reacties.

2) Als gevonden wordt dat een ortho-substituent de reactieconstante ρ niet verandert, en we nemen aan dat de activeringsenergie additief beïnvloed wordt, dan volgt hieruit dat $\alpha = \alpha'$ (terminologie van deel II der voordracht). Het is dan het meest waarschijnlijk dat $\alpha = \alpha' = 0$, d.w.z. invoering van een meta- of para-substituent verandert de activeringsentropie niet. Het lijkt

mij echt niet uitgesloten dat in bepaalde gevallen geldt $\alpha = \alpha' \neq 0$. De solvatatie-interpretatie van (3) aanvaardend, betekent dit dat door de introductie van een ortho-substituent het verschil in solvatatie van de functionele groep tussen begin- en overgangstoestand, niet verandert. Dit zou bijv. voor vervanging van H door F wel eens het geval kunnen zijn.

Indien echter vgl. (3) een andere verklaring behoeft, dan is het antwoord op Uw vraag niet direct te geven.

- ¹⁾ Hoffmann, A. W., Ber. 5, 704 (1872).
- ²⁾ Kehrman, F., Ber. 21, 3315 (1888).
- ³⁾ Meyer, V. e.a., Ber. 27, 510 (1894) en latere publicaties. Voor een overzicht zie de biografie Ber. 41, 4694 (1908).
- ⁴⁾ Petrenko-Kritschenko, P., Ber. 23, 3203 (1895).
- ⁵⁾ Baker, H. J., Chem. Weekblad 31, 275 (1934).
- ⁶⁾ Bijv. Thomson, T. en Stevens, T. S., J. Chem. Soc. 1932, 55.
- ⁷⁾ Finkelstein, H., Ber. 43, 1533 (1910); Zartman, W. H. en Adkins, H., J. Am. Chem. Soc. 54, 1668 (1932); Pauling, L. en Sherman, J., J. Chem. Phys. 1, 679 (1933); Bergmann, F. en Israelashvili, S., J. Am. Chem. Soc. 67, 1951 (1945).
- ⁸⁾ Lüttringhaus, A. e.a., Ber. 72, 887 (1939) en volgende artikelen.
- ⁹⁾ Michael, A. en Oechlin, K. J., Ber. 47, 317 (1909).
- ¹⁰⁾ Braun, J. von e.a., Ber. 49, 1101 (1916); 51, 282 (1918).
- ¹¹⁾ Ingold, C. K., Structure and Mechanism in Organic Chemistry, G. Bell and Sons Ltd., London 1953.
- ¹²⁾ Ivanoff, N. en Magat, M., J. chim. phys. 47, 914 (1950).
- ¹³⁾ Bauer, E. en Magat, M., ibid. 47, 922 (1950).
- ¹⁴⁾ Hammett, L. P., Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York-London 1940.
- ¹⁵⁾ Bell, R. P. in Handbuch der Katalyse II, Julius Springer, Wien 1940, pag. 336.
- ¹⁶⁾ Het hier behandelde vormt een onderdeel van een nog niet gepubliceerd onderzoek.
- ¹⁷⁾ Kloosterziel, H., dissertatie Groningen 1952.
- ¹⁸⁾ Stubbs, F. J. en Hinshelwood, C. N., J. Chem. Soc. 1949, S 71.
- ¹⁹⁾ Roberts, J. D., McElhill, E. A. en Armstrong, R., J. Am. Chem. Soc. 71, 2923 (1949).
- ²⁰⁾ Roberts, J. D. en Yancey, J. A., J. Am. Chem. Soc. 73, 1011 (1951).
- ²¹⁾ Everett, D. H. en Wynne-Jones, W. F. K., Trans. Faraday Soc. 35, 1380 (1939).
- ²²⁾ Tirouflet, J., Compt. rend. 236, 1426 (1953).
- ²³⁾ Wheland, G. W., Brownell, R. M. en Mayo, E. C., J. Am. Chem. Soc. 70, 2492 (1948).
- ²⁴⁾ Bordwell, F. G. en Cooper, G. D., J. Am. Chem. Soc. 74, 1058 (1952).
- ²⁵⁾ Taft, R. W., J. Am. Chem. Soc. 74, 2729, 3120 (1952); 75, 4231, 4534, 4538 (1953).
- ²⁶⁾ Ingold, C. K., J. Chem. Soc. 1930, 1032.
- ²⁷⁾ Ingold, C. K. en Nathan, W. S., J. Chem. Soc. 1936, 222; Evans, D. P., Gordon, J. J. en Watson, H. B., ibid. 1937, 1430.
- ²⁸⁾ Timm, E. W. en Hinshelwood, C. N., J. Chem. Soc. 1938, 862.
- ²⁹⁾ Kindler, K., Ann. Chem., Justus Liebig's 452, 90 (1927); 464, 278 (1928).
- ³⁰⁾ Jones, B., J. Chem. Soc. 1935, 1835.
- ³¹⁾ Watson, H. B., Modern Theories of Organic Chemistry, 2nd ed., Oxford 1941, pag. 250.
- ³²⁾ Birtless, R. H. en Hampson, G. C., J. Chem. Soc. 1937, 10.
- ³³⁾ Gillois, M., Rumpf, P., Bull. soc. chim. France 1954, 112.
- ³⁴⁾ Kloosterziel, H., Backer, H. J., J. Am. Chem. Soc. 74, 5806 (1952).
- ³⁵⁾ Bijv. Barclay, J. M., Butler, J. A. V., Trans. Faraday Soc. 34, 1445 (1938).
- ³⁶⁾ Everett, D. H., Trans. Faraday Soc. 46, 957 (1950).
- ³⁷⁾ Ingham, C. E. en Hampson, G. C., 1939, 981.
- ³⁸⁾ Baddeley, G., Nature 144, 444 (1939); 150, 178 (1942).
- ³⁹⁾ Wepster, B. M., Verkade, P. E. e.a., Rec. trav. chim. 67, 411 (1948); 69, 1393 (1950); 71, 1245 (1952); en andere publicaties.
- ⁴⁰⁾ Brown, W. G. en Reagan, H., J. Am. Chem. Soc. 69, 1032 (1947).
- ⁴¹⁾ Spitzer, W. C. en Wheland, G. W., J. Am. Chem. Soc. 62, 2995 (1940).
- ⁴²⁾ Kloosterziel, H. en Backer, H. J., Rec. trav. chim. 72, 185 (1953).
- ⁴³⁾ Rumpf, P. en Gillois, M., Bull. soc. chim. France 1954, 112.
- ⁴⁴⁾ Ibbotson, K. en Kenner, J., J. Chem. Soc. 123, 1260 (1923).
- ⁴⁵⁾ Meyer, V. e.a., Ber. 28, 3212 (1895); 29, 2564 (1896). Zie ook de biografie Ber. 41, 4701 (1908).
- ⁴⁶⁾ Prelog, V., Wiesner, K., Ingold, W. en Häfliger, O., Helv. Chim. Acta 31, 1325 (1948).
- ⁴⁷⁾ Met dank vermelden wij de verhelderende discussies over dit punt, die wij met Dr. H. O. Huisman, Philips-Roxane, Weesp, mochten hebben.
- ⁴⁸⁾ Thomson, G., J. Chem. Soc. 1946, 1113.
- ⁴⁹⁾ Remington, W. R., J. Am. Chem. Soc. 67, 1838 (1945).
- ⁵⁰⁾ Thomson, G., J. Chem. Soc. 1944, 408.
- ⁵¹⁾ Nenitzescu, C. D. en Vântu, V., Ber. 77, 705 (1944).
- ⁵²⁾ Brown, W. G., Widiger, A. H. en Letang, N. J., J. Am. Chem. Soc. 61, 2597 (1939).
- ⁵³⁾ De hier gegeven pK_a -waarden zijn niet Thomson's waarden (ref. 43) in verdunde alcohol doch in water (ref. 17).
- ⁵⁴⁾ Brown, H. C. en Cahn, A., J. Am. Chem. Soc. 72, 2939 (1950).
- ⁵⁵⁾ Ongepubliceerd onderzoek.
- ⁵⁶⁾ Wepster, B. M., Chem. Weekblad 46, 586 (1950); Rec. trav. chim. 71, 1159, 1171 (1952).
- ⁵⁷⁾ Bell, R. P. en Trotman-Dickenson, A. F., J. Chem. Soc. 1949, 1288.
- ⁵⁸⁾ Trotman-Dickenson, A. F., J. Chem. Soc. 1949, 1293.
- ⁵⁹⁾ Bell, R. P. en Bayles, J. W., J. Chem. Soc. 1952, 1518.
- ⁶⁰⁾ Lesslie, M. S. en Turner, E. E., J. Chem. Soc. 1933, 1588.
- ⁶¹⁾ Westheimer, F. H. en Mayer, J. E., J. Chem. Phys. 14, 733 (1946); Westheimer, F. H., ibid. 15, 252 (1947); Reiger, M. en Westheimer, F. H., J. Am. Chem. Soc. 72, 19 (1950).
- ⁶²⁾ Adams, R. e.a., J. Am. Chem. Soc. 54, 2966, 4434 (1932); 56, 1787 (1934); 57, 1592 (1935).
- ⁶³⁾ Bijv. Tirouflet, J., Bull. soc. chim. France 1954, 170.
- ⁶⁴⁾ Newman, M. S., J. Am. Chem. Soc. 63, 2431 (1941).
- ⁶⁵⁾ Treffers, H. P. en Hammett, L. P., J. Am. Chem. Soc. 59, 1708 (1937).
- ⁶⁶⁾ Newman, M. S., Kuivila, H. G. en Garrett, A. B., J. Am. Chem. Soc. 67, 704 (1945).
- ⁶⁷⁾ Holleman, A. F., Chem. Rev. 1, 187 (1925).
- ⁶⁸⁾ Le Roi Nelson, K. en Brown, H. C., Symp. Am. Chem. Soc., Kansas City, Maart 1954.
- ⁶⁹⁾ Voor een overzicht, zie Baker, J. W., Hyperconjugation, Oxford 1952, pag. 46 e.v.

Dynamische stereochemie

door E. C. Kooyman

541.63 : 541.124/.128

(Koninklijke/Shell-Laboratorium, Amsterdam).

Some aspects of dynamic stereochemistry are discussed, special attention being paid to modern views on the geometry of the transition state. The examples given refer both to heterolytic and to homolytic processes.

Inhoud.

I. Inleiding.

II. A. Algemene beschouwingen.

- A 1. Repulsiekrachten.
- A 2. Sterische effecten vs. sterische hinderings. De activeringsentropie.
- A 3. Spanningstheorie.
 - (i) F-spanning.
 - (ii) B-spanning.
 - (iii) I-spanning.
 - (iv) Regelmaticheden bij cyclopentaan en cyclohexaanderivaten.

II. B. Voorbeelden.

- B 1. Unimoleculaire homolyse.
- B 2. Homolytische abstractiereacties (metathesen).
- B 3. Nucleophile substituties bij aliphatische verbindingen.
- B 4. Additie van halogenen aan de dubbele binding.
- B 5. Electrophiele substitutie bij aromaten.
- B 6. Addities van atomen of radicalen aan de dubbele binding.
- B 7. Diels-Alder-addities.
- B 8. Reacties van grote ringen.
- B 9. Conformatie en reactiviteit bij vetzuren.

III. Slotopmerkingen.

IV. Litteratuur.

I. Inleiding.

In deze voordracht zullen de problemen ter sprake komen welke zich voordoen bij de bestudering van het ruimtelijk verloop van chemische reacties. Het lijkt aantrekkelijk voor dit grote gebied van onderzoek de benaming „Dynamische Stereochemie” te bezigen. Deze werd op voorstel van *Prelog* gekozen voor een onlangs door de Chemical Society te Manchester georganiseerd symposium¹⁾.

Door Prof. *Havinga* is reeds gewezen op het belang van kennis omtrent structuur, configuratie en conformatie van het vrije — d.w.z. niet-reagerende — molecule voor een beter inzicht in chemische reacties. Dikwijls zullen deze gegevens uit de „Statische Stereochemie” echter niet toereikend zijn. Immers tijdens de reactie — d.w.z. bij de overgang van de begintoestand naar de „overgangstoestand” — zullen in de regel belangrijke veranderingen optreden in de structuurparameters van de reactiepartners.

De uitdrukking „tijdens de reactie” zal hier slechts in deze zin worden gebezigd. Het in de Engelse en Amerikaanse literatuur gebruikte „initial state”, „transition state” en „final state” ver-

talen we met resp. begintoestand, overgangstoestand en eindtoestand.

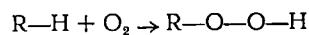
De ons vertrouwde regels en gegevens over inter-atomaire afstanden en valentiehoeken gaan dan niet langer op.

Uit de door *Eyring* en anderen opgebouwde theorie van de overgangstoestand²⁾ weet men echter dat de reactiesnelheid beheerst wordt door het entropie- en energie(enthalpie)verschil van begintoestand en overgangstoestand.

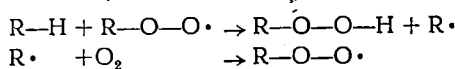
$$k \sim e^{\Delta S/R} \cdot e^{-\Delta H/RT}$$

We dienen dus informatie te hebben over de structuur van de overgangstoestand; bij onze beschouwingen is informatie omtrent de begintoestand alleen niet voldoende. De zaak ligt wat eenvoudiger bij de studie van evenwichten, daar we hier slechts naar begin- en eindtoestand behoeven te zien; dit zijn dikwijls beide verbindingen welke, in tegenstelling tot de overgangstoestand, voor fysische meetmethodes goed toegankelijk zijn.

Door zich te wijden aan beschouwingen omtrent de structuur van de overgangstoestand vat men het begrip reactiemechanisme veel ambitieuzer op dan tot voor kort het geval was — of kon zijn. Nog niet lang geleden formuleerde men bijvoorbeeld de vorming van hydroperoxyden uit koolwaterstoffen als:



Het inzicht dat men hier te maken heeft met een kettingreactie volgens vrije radicalen dateert eerst van enige tientallen jaren geleden:



In de dynamische stereochemie gaat men nog een stap verder en vraagt zich af, welke structuurveranderingen tijdens deze reacties zullen optreden. Hoe moet men zich bijv. de abstractie van het H-atoom door het alkylperoxyradicaal ($R-O-O\cdot$) ruimtelijk voorstellen?

Op het gebied van de dynamische stereochemie zijn vooral in de laatste vijftien jaar belangrijke vorderingen gemaakt. Het is de bedoeling van deze voordracht hiervan een beeld te geven. Aan de oudere opvattingen kon slechts weinig plaats worden ingeruimd; de hieraan steeds verbonden bezwaren worden ten dele ondervangen door het feit dat de moderne inzichten hier veelal de oudere begrippen als bijzondere gevallen omvatten.

De tegenwoordige onderzoekingen gaan uit van het zoëven genoemde verschil tussen begin- en overgangstoestand. Zij worden dikwijls gekenmerkt door de nauwkeurige studie van reactieverloop en reactiesnelheid als functie van kleine structuurveranderingen, waarbij er naar wordt gestreefd door een geschikte keuze van deze structuurvariabelen tot een scheiding

te komen van de vele factoren welke in het algemeen chemische reacties beïnvloeden. De interpretaties bevatten dikwijls speculatieve elementen, het natuurlijke gevolg van het feit dat de overgangstoestand niet toegankelijk is voor fysieke meetmethodes. Uiteraard wordt zoveel mogelijk aansluiting gezocht bij gegevens over de structuur van begin- en eindtoestand.

Vergeleken bij de voorafgaande voordracht zal hier dus de nadruk meer vallen op de microgeometrie der reacties. De reacties der aromaten zullen weinig ter sprake komen; hiervoor zij verwezen naar de voordracht van Dr. Kloosterziel. De meeste onderzoekers op het gebied der dynamische stereochemie hebben zich bezig gehouden met heterolytische processen; het is mede de bedoeling van deze voordracht de aandacht te vestigen op het belang van ruimtelijke factoren bij homolytische reacties, waarbij wordt aangeknoopt aan eigen onderzoekingen.

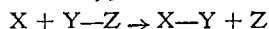
In deel II A worden een aantal algemene opmerkingen gemaakt, welke in hoofdzaak betrekking hebben op de verschillen tussen dynamische en statische stereochemie. In deel II B worden enige reactietypes behandeld; de keuze dezer voorbeelden werd voornamelijk bepaald door recente vorderingen op dit gebied.

II. A. Algemene beschouwingen.

A 1. Repulsiekrachten.

De ruimtelijke uitgebreidheid der atomen als mogelijke factor bij reactiesnelheden werd het eerst naar voren gebracht door *Kehrmann* (1888) en wel in het kader van zijn onderzoekingen over oximvorming uit chinonen³). Zijn onderstellingen komen neer op het aannemen van een afscherming van de reagerende groep door naburige groepen. Enige jaren later werden deze suggesties — zonder bronvermelding overigens — door *Victor Meyer* overgenomen bij zijn interpretatie van de moeilijke veresterbaarheid van 2,6-gesubstitueerde benzoëzuren⁴).

Tegenwoordig weten we, op grond van quantenmechanische berekeningen, dat de ruimtelijke uitgebreidheid der atomen een belangrijke rol speelt bij de bepaling van de energetisch-gunstige reactieweg. Berekeningen omtrent de geometrie van de overgangstoestand voor de reactie $H\cdot + H_2 \rightarrow H_2 + H\cdot$ en verwante eenvoudige reacties leren dat deze lineair is; bij een andere nadering van het attaquerende H-atoom treden repulsiekrachten op welke door de beide H-atomen van het H_2 worden veroorzaakt⁵). Dikwijls wordt dit resultaat als algemeen geldig aangenomen voor reacties van het type:



De oorzaak dat repulsiekrachten tussen niet-gebonden atomen van zoveel betekenis zijn bij de bepaling van de geometrie van de reactie is voornamelijk hun zeer sterke toeneming bij kleiner wordende afstand; de potentiaalbergen aan weerszijden van de gunstige weg zijn daardoor steil. Hierom zijn gegevens omtrent de schijnbare afmetingen der atomen voor ons onderwerp van veel belang. Behalve gas-kinetische gegevens is tegenwoordig zeer veel informatie beschikbaar welke afkomstig is van kristalstructuurbepalingen met behulp van röntgenstralen. Deze is gewoonlijk belangrijk nauwkeuriger. Hierbij dient echter te worden bedacht dat de z.g. van der Waals-stralen

betrekking hebben op de evenwichtsafstanden in het kristalrooster. Hierbij treedt een netto-attractie op (zie fig. 1). Deze netto-attractie is pas gelijk nul bij een afstand r_0 , die we de effectieve straal zullen noemen. Bij nog kleinere waarden van r treedt dan een steil oplopende repulsie op. Bij gebruik van de bekende potentiaalfunctie van *Lennard-Jones*

$$V_r = -a/r^6 + b/r^{12}$$

waarin de eerste term de attractie-energie, de tweede de repulsie aangeeft, vindt men $r \approx 1.1 r_0$; voor $r = 0.8 r_0$ is $V_r \approx 7 V_0$. Daar V_0 van de orde van enkele honderden cal is, treedt reeds bij een waarde voor r van 80 % van de van der Waals-straal een flinke repulsie op⁶). Het gebruik van de effectieve straal (r_0) biedt het voordeel, dat men een bepaalde sterische repulsie kan vergelijken met een repulsie gelijk nul. Bevinden zich twee groepen in de overgangstoestand juist op de afstand r_0 , dan zal stabilisatie van de overgangstoestand — d.i. verlaging van de activeringsenergie — optreden (verg. ref. 18).

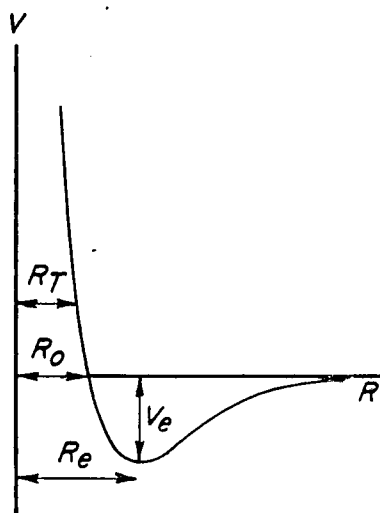


Fig. 1. Van der Waals-aantrekking en -afstoting.

Een tweede punt is hierbij de afwijking van de bolvorm van de atomen of atoomgroepen, waarmee we te maken krijgen bij de beschouwing van sterische interacties binnen een molecule. Zo zouden bijv. neopentaaan ($C(CH_3)_4$) en CCl_4 niet kunnen bestaan indien we de methylgroepen resp. chlooratomen als bollen met stralen gelijk aan de van der Waals-straal moeten opvatten. Reeds door *Stuart* (1931) werd dan ook naar voren gebracht dat een peervorm (met as in de richting van de valentie) moet worden aangenomen⁷). Onder hoeken kleiner dan 35° wordt de straal ca. $\frac{1}{2}$ Å kleiner⁸).

Tenslotte dient men te bedenken dat verbuiging van valentiehoeken dikwijls energetisch voordeliger zal zijn dan het „toelaten” van zeer sterke repulsies. In gevallen van een ernstig „ruimtetekort” voor bepaalde groepen in het molecule zal zowel verbuiging als oprekking van valenties plaats vinden; gewoonlijk is verbuiging energetisch voordeliger. Daar zowel de compressie- als verbuigings- en oprekkingsenergie zeer sterk toenemen bij toeneming van de deformatie zal in het algemeen de neiging bestaan het ruimtetekort over deze drie mogelijkheden te verdelen. (Verg. de bespreking van *Westheimer's* berekeningen over racemisatie bij diphenylderivaten in de voorafgaande voordracht.)

A 2. Sterische effecten vs. sterische hindering. De activeringsentropie.

Zoals reeds gezegd hebben we bij reactiesnelheden te maken met een entropie- en energieverval tussen begintoestand en overgangstoestand. Sterische invloeden zullen dus zowel vertragend als versnellend kunnen werken.

De activeringsenergie zal worden beïnvloed door een verschil in repulsie-energie tijdens de reactie. Ook de activeringsentropie kan door ruimtelijke factoren in twee richtingen worden veranderd, bijv. doordat sommige standen van groepen in het molecuul tijdens de reactie al of niet mogelijk worden.

Een voorbeeld hiervan treft men aan bij vergelijking van de semicarbazonvorming uit aceton en die uit methylacetylketon. In het laatstgenoemde geval blijkt de methylgroep van de C_2H_5 voor de reactie verschillende standen te kunnen innemen, die in de overgangstoestand door het naderende reagens onmogelijk worden gemaakt. De reactie met aceton zal dus een hogere activeringsentropie moeten vertonen, hetgeen inderdaad is aangetoond⁹⁾.

Dikwijls zal de vorming van de overgangstoestand gepaard gaan met het „bevriezen” van bepaalde vrijheidsgraden van beweging der atomen en groepen in de nabijheid van de reagerende groep. Is het molecuul in de begintoestand reeds enigszins star, dan zal het entropieverlies tijdens de reactie minder zijn dan voor het geval van een beweeglijk molecuul. Op deze wijze verklaren Price en Hammett¹⁰⁾ de hoge entropiefactoren bij semicarbazonvorming van cyclische ketonen, vergeleken met die bij de reacties der ketonen met open keten. Het feit dat bij de reactie van methylradicalen met de cyclanen hogere entropiefactoren worden gevonden dan bij die met de alkanen¹⁶⁾ kan wellicht op analoge wijze worden verklaard. Het lijkt mogelijk dat dit „starheidseffect” meer algemeen voorkomt dan tot dusverre wordt aangenomen.

Voorts moet rekening worden gehouden met sterische invloeden op de solvatatie; wordt deze in de begintoestand door ruimtelijke factoren meer of minder belemmerd dan in de overgangstoestand dan treedt een versnelling resp. vertraging van de reactie op.

Al de bovengenoemde sterische factoren zullen worden aangeduid als een „direct sterisch effect”.

In de voorafgaande voordracht is reeds ter sprake gekomen hoe ruimtelijke factoren ook op grote afstand van het reactiecentrum hun werking kunnen doen gevoelen, namelijk door hun invloed op conjugatie-effecten. Deze factor, de sterische invloed op resonantie, zal hier niet worden besproken.

In de volgende paragraaf zal worden nagegaan hoe de vele verschijningsvormen van het directe sterische effect kunnen worden gerubriceerd. Hierbij wordt vrijwel uitsluitend gelet op die factoren welke veranderingen teweeg zouden moeten brengen in de activeringsenergie. Opgemerkt zij dat in sommige gevallen geen gegevens over activeringsenergieën zijn gepubliceerd; men dient zich dan tevreden te stellen met het vergelijken van reactiesnelheden bij een temperatuur, waaraan uiteraard risico's verbonden zijn.

A 3. Spanningstheorie.

De klassieke spanningstheorie van Baeyer¹¹⁾ is in de laatste jaren, vooral door de onderzoeken van Aston, Pitzer, Prelog en Brown belangrijk uit-

gebreid en gemoderniseerd. Aston¹²⁾ en Pitzer¹³⁾ hebben vooral de thermodynamische aspecten van verzadigde vijf- en zesringen onderzocht. Prelog heeft het terrein van de isocyclische ringsystemen belangrijk uitgebreid door fraaie synthetische onderzoeken over ringen met acht en meer C-atomen; voor de hierbij optredende eigenaardigheden zie B 8.

De onderzoeken en denkbeelden van Brown^{14, 15)} zijn van uitzonderlijke betekenis geweest voor de ontwikkeling van de dynamische stereochemie. In zekere zin zijn deze op te vatten als een verbreding en verdieping van de door sommige oudere auteurs voor beperkte gebieden gegeven semi-empirische regels, zoals die van Sachse, Blanc en Kon-Linstead, waarop hier niet nader wordt ingegaan. In samenwerking met een groot aantal leerlingen is Brown er in geslaagd sterische effecten, structuur en reactiviteit op een overzichtelijke wijze te correleren. De door hem ingevoerde rubriceringen van sterische effecten zullen thans nader worden beschreven.

(i) „F-spanning” (= Frontal strain). Dit type wordt gedefinieerd als de toeneming van de sterische repulsies welke het gevolg zijn van interacties tussen de groepen gebonden aan de atomen welke een binding gaan vormen. Uit het zeer uitgebreide en overtuigende experimentele materiaal wordt slechts een enkel voorbeeld genoemd.

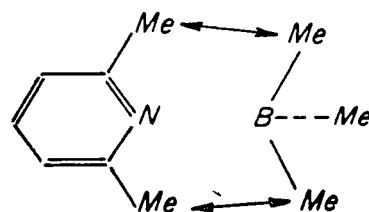


Fig. 2. Afstoting tussen methylgroepen bij nadering van 2,6-lutidine en trimethylbor (F-spanning).

Ten opzichte van water (25° C) is 2,6-dimethylpyridine (2,6-lutidine) een sterkere base dan pyridine; ook de reactiewarmte bij reactie met methaansulfonzuur is groter. 2,6-Lutidine blijkt echter ten opzichte van trimethylbor veel minder basisch te zijn dan pyridine. (Fig. 2). Ten opzichte van „BH₃” is dit effect nog vrijwel niet aanwezig.

Basiciteit van 2,6-lutidine t.o.v. pyridine en 3-picoline.

Base	pKa (H ₂ O, 25° C)	Reactiewarmte in kcal/mol bij 25° C bij additie van		
		CH ₃ SO ₂ OH	B(CH ₃) ₃	1/2 (BH ₃) ₂
Pyridine	5.17	17.1	15.3	17.9
2,6-Lutidine	6.75	19.5	0 *)	16.3
3-Picoline	5.68	17.8	15.6	18.2

*) Geen additieproduct gevormd.

Soortgelijke verschillen treden op bij bimoleculaire substituties, bijv. bij de reacties van aminen met alkylhalogeniden.

(ii) „B-spanning” (= Back strain). Deze wordt door Brown c.s. gedefinieerd als de toeneming in afstoting tussen de groepen aan een der reagerende atomen. Dit effect hangt dus slechts af van één der reagerende moleculen. De meeste voorbeelden hebben ook hier betrekking op de basesterkte van aminen. Dikwijls treedt zowel F- als B-spanning op; door het kiezen van geschikte combinaties van voorbeelden kunnen deze worden gescheiden. Het feit

dat zowel (i) als (ii) vooral door middel van onderzoeken over basiciteit konden worden geïllustreerd moet overigens niet worden opgevat als een indicatie dat men alleen bij deze reactie de genoemde effecten aantreft; de oorzaak is slechts dat men hierbij de vele optredende variabelen beter kan scheiden.

(iii) „I-spanning” (= Internal strain). Hieronder wordt verstaan de toeneming in ringspanning welke tijdens de reactie optreedt, of welke bij de vorming van het eindproduct optreedt. Men kan hier dus slechts bepaalde uitspraken doen indien de structuur van begin- en overgangstoestand c.q. eindtoestand bekend is. Ook hier is *Brown* de eerste geweest die een goed gefundeerde poging gedaan heeft de verschijnselen te rubriceren. Ter vergemakkelijking van het overzicht maakte hij daartoe gebruik van de z.g. coördinatiegetallen; deze hebben betrekking op de geometrie van begin- en eindtoestand en geven de omringing aan van het reagerende C-atoom. Deze getallen hebben uiteraard geen exacte betekenis en dienen slechts om bepaalde veranderingen aan te kunnen geven.

Coördinatiegetallen bij verschillende reactietypes.

Reactie	Coördinatiegetal		
	Begin-toestand	Overgangs-toestand	Eind-toestand
SN1	4	$3 \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^+ \\ \diagdown \end{array} \text{X}-$	3
$\text{X} + \text{Y}-\text{Z} \rightarrow \text{X}-\text{Y} + \text{Z}$	4	$3 \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \cdots \text{Y} \cdots \text{X} \\ \diagdown \end{array}$	3
SN2	4	$5 \begin{array}{c} \text{X} \rightarrow \text{C} \rightarrow \text{Y} \\ \\ \text{I} \end{array}$	4
Additie van ion of radicaal aan dubbele binding	3	$4 \begin{array}{c} \text{X} \\ \searrow \\ \text{C} \\ \diagup \end{array}$	4

Brown ging nu uit van de onderstelling dat bij ieder coördinatiegetal bepaalde „voorkeurshoeken” behoren t.a.v. de overblijvende valenties. We volstaan met de bespreking van een paar voorbeelden, ontleend aan het zeer uitvoerige en overtuigende door *Brown* verzamelde materiaal:

In cyclobutaan, dat waarschijnlijk een vlakke structuur zal bezitten, zijn de hoeken tussen de C—C valenties 90° ; de voorkeurshoek is $109\frac{1}{2}^\circ$. Verwijdering van een H-atoom door een methylradicaal geeft een cyclobutylradicaal; hierin is de voorkeurshoek 120° . Het coördinatiegetal daalt dus van 4 tot 3; de ringspanning neemt toe tijdens de reactie (I-spanning), waardoor de reactie zal worden vertraagd. Omgekeerd zal het cyclobutylradicaal gemakkelijker een H-atoom uit andere moleculen kunnen verwijderen dan bijv. een sec. alkylradicaal, daar nu de ringspanning tijdens de reactie daalt. Bij cyclopropanen zullen de genoemde invloeden nog sterker zijn. De activeringsenergie voor de reactie met methylradicalen bedraagt voor cyclopropan 10.3, voor cyclobutaan 9.3, voor butaan 8.3 kcal¹⁶). De moeilijke hydrolyseerbaarheid van cyclobutyl- en cyclopropylchloride laten zich op analoge wijze verklaren. Omgekeerd moet bijv. cyclobutanon gemakkelijk een ion kunnen adderen, daar hierbij het coördinatiegetal drie overgaat in vier, waarbij dus de ringspanning afneemt (negatieve I-spanning). Dit is inderdaad het geval.

Bij ringen met meer dan vier koolstofatomen is van

tevorens weinig met zekerheid te zeggen over de ringspanning. Het blijkt evenwel dat hier de classificatie volgens coördinatiegetallen tot een duidelijke correlatie leidt. Zorgvuldige experimentele onderzoeken, gecombineerd met vele reeds bekende gegevens, leidden tot het volgende algemene resultaat:

Coördinatiegetallen en reactiviteit bij reacties van ringverbindingen.

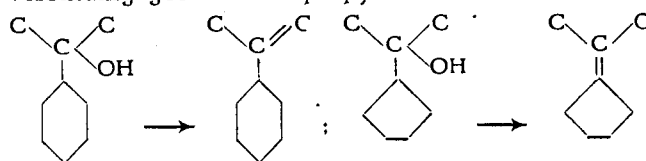
Aantal atomen per ring	Verandering in coördinatiegetal	Reactiviteit (t.o.v. reactie met verbinding met open keten)
3 of 4	van 4 naar 3 of 5	sterke verlaging
5	van 3 naar 4	sterke verhoging
6	van 4 naar 3 of 5	verhoging
7	van 3 naar 4	verhoging
8	van 4 naar 3 of 5	verhoging
13 en meer	als bij 5-ring, doch iets minder geprononceerde invloed idem	verlaging
	alle reactietypes vrij langzaam	

Het bekendste voorbeeld uit deze serie is wellicht de geringe reactiviteit van cyclohexylchloride bij hydrolyse, vergeleken met de zeer grote reactiviteit van cyclopentylchloride; anderzijds is cyclopentanon t.o.v. ketonreagentia zoals hydroxylamine-soda veel minder reactief dan cyclohexanon. Wellicht dat bij niet-verzadigde ringen soortgelijke regelmatigheden zullen worden gevonden; zo bleek α -indanon sneller te reageren met semicarbazide dan α -tetralon¹⁷), terwijl tetraline aan trichloormethylradicalen sneller een H-atoom afstaat dan indaan¹⁸). In het ene geval gaat het coördinatiegetal van drie naar vier, in het andere van vier naar drie.

Vooral t.a.v. de verzadigde vijf- en zesringen is veel experimenteel materiaal beschikbaar, dat thans overzichtelijk kan worden gerubriceerd:

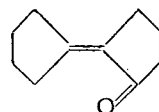
(iv) Regelmatigheden bij cyclopentaan- en cyclohexaanderivaten. Uit de zoëven genoemde voorbeelden voor de reacties der cyclische ketonen blijkt dat de overgang van coördinatiegetal drie naar coördinatiegetal vier bij de verzadigde vijfkring veel moeilijker gaat dan bij de zesring. De volgende voorbeelden zijn ontleend aan een recent overzicht van *Brown* c.s.¹⁹); de gevonden regelmatigheden bleken in volledige overeenstemming met thermochemische gegevens. Voor een interpretatie van de oorzaak van de verschillen wordt verwezen naar *Brown's* publicaties.

Dehydratering van cyclohexyldimethylcarbinol geeft in hoofdzaak het isopropenyl derivaat; de cyclopentylverbinding geeft het isopropylideenderivaat.

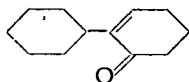


De geringe stabiliteit van zesringen met exostandige dubbele binding is van belang in de chemie der terpenen.

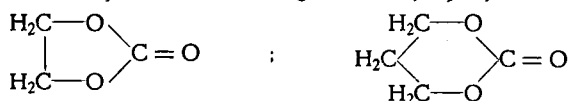
Alkalische condensatie van cyclopentanon geeft



terwijl cyclohexanon cyclohexyl-cyclohexanon levert:



Aethyleencarbonaat is een stabiele verbinding, terwijl trimethyleencarbonaat gemakkelijk polymeriseert:



De invloed van de ketenlengte op ringsluitingsreacties uit zich bijv. bij lactonvorming bij suikerderivaten. De δ -lactonen (zering met carbonylgroep) blijken veel minder stabiel dan de γ -lactonen (vijfing met carbonylgroep).

B. Voorbeelden.

B 1. Unimoleculaire homolyse: $A-B \rightarrow A\cdot + B\cdot$

Bij deze eenvoudige reactie ontstaan atomen of radicalen. Naar vrij algemeen wordt aangenomen, bezitten deze laatste, indien het C-radicalen betreft, een vlakke trigonale structuur waardoor conjugatie-effecten het best tot hun recht komen. Het lijkt aannemelijk te onderstellen dat de vierde valentie zal breken volgens een lijn welke in het verlengde ervan ligt; de drie overblijvende valenties zullen tijdens de reactie een hoek maken tussen $109\frac{1}{2}^\circ$ en 120° , terwijl de hoek die zij maken met het vlak loodrecht op de vierde valentie van $19\frac{1}{2}^\circ$ ($= 109\frac{1}{2}^\circ - 90^\circ$) tot nul afneemt. Deze beschrijving lijkt aantrekkelijk omdat aldus de drie overblijvende valenties voortdurend zoveel mogelijk coplanair zijn, waardoor waarschijnlijk de stabiliteit wordt verhoogd.

Indien de activeringsenergie voor recombinatie nul is (zoals in sommige gevallen is aangetoond), zal de activeringsenergie voor de dissociatie gelijk zijn aan de dissociatieenergie. Dit vormde het uitgangspunt voor de onderzoeken van *Szwarc* die in vele gevallen de sterkte van bindingen kon bepalen door meting van de pyrolysesnelheid van verschillende types aromaten en alifaten²⁰). Soms vereist de recombinatie echter wel activeringsenergie, bijv. bij triphenylmethyl²¹); hier moeten klaarblijkelijk de grote phenylgroepen eerst wat „opzij worden geduwd” alvorens de C—C afstand kan worden bereikt die met de overgangstoestand overeenkomt. Zoals bekend is het vrije triphenylmethyl niet volkomen vlak²²), evenmin vermoedelijk het diphenylmethyl, daar de orthowaterstofatomen in twee verschillende phenylkernen elkander te dicht zouden moeten naderen⁶).

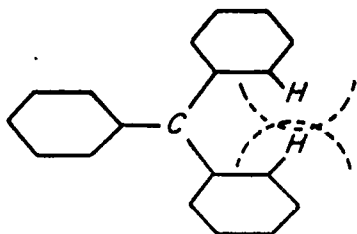


Fig. 3. Belemmering van coplanariteit in het triphenylmethyl radicaal.

B 2. Homolytische abstractiereacties (metathesen): $X\cdot + Y-Z \rightarrow X-Y + Z\cdot$

Bij deze reacties is Y gewoonlijk een waterstof- of halogeenatoom gebonden aan een C-atoom. Het coördinatiegetal gaat van 4 naar 3. De geometrie is dus

vermoedelijk vergelijkbaar met die bij dissociatie. Ook hier kan men weer onderstellen dat de drie overblijvende valenties steeds zoveel mogelijk in een vlak willen komen. Hiervoor zijn duidelijke experimentele aanwijzingen gevonden.

Uitvoerige onderzoeken⁶) ¹⁸) ²³) over de reactiviteit van alpha-methylenische groepen t.o.v. radicalen toonden aan dat bij hindering van de vlakke structuur inderdaad daling van reactiviteit optreedt; de reactiviteit van de α -waterstofatomen in m- en p-cymeen is bijv. veel groter dan in o-cymeen. In deze laatste verbinding wordt een vlakke configuratie van de $C(CH_3)_2$ groep door de o- CH_3 groep sterk gestoord.

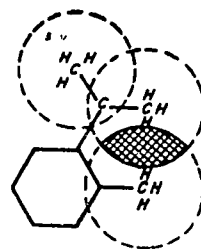


Fig. 4. Belemmering van coplanariteit in het dimethyl-(2-methylbenzyl)-radicaal.

Geometrische berekening op basis van bepaalde vereenvoudigende onderstellingen leidde tot de conclusie dat de genoemde hindering zowel in de eindtoestand (het gesubstitueerde benzylradicaal) als in de overgangstoestand moet optreden; in de begin-toestand is de hindering gering: B-spanning.

In het additieproduct van maleïnezuuranhydride aan anthraceen blijken de H-atomen op de 9- en 10-plaats zeer weinig reactief t.o.v. CCl_3 -radicalen, vergeleken bijv. met die in 9,10-dimethyl-9,10-dihydroanthraceen⁶) ¹⁸). De aanwezigheid van de brug is hier oorzaak dat de drie overblijvende valenties steeds een flinke hoek moeten maken met het vlak loodrecht op de C—H binding, waardoor de resonantiestabilisatie gering blijft. Om dezelfde reden is het apocamphyldradicaal veel reactiever dan het t-butylradicaal²⁴).

Ook bij het werkingsmechanisme van phenolische antioxydanten²⁵) zijn geometrische factoren van veel belang. Bij het bekende 2,6-di-t-butyl-p-cresol bijv. zal het phenolische H-atoom stellig niet in het aromatische vlak kunnen liggen t.g.v. de hindering door de grote t-butyl-groepen. Resonantiestabilisatie t.g.v. bijdragen van structuren waarbij een dubbele binding tussen de O en de ring aanwezig is, zal niet kunnen optreden. Verwijdering van dit H-atoom zal hierdoor gemakkelijker gaan, daar in het phenoxyradicaal dit type stabilisatie wel mogelijk wordt. We hebben hier dus een bijzonder geval van negatieve B-spanning. Het phenoxyradicaal zal mede door de afscherming van het O-atoom weinig reactief zijn, zodat de oxydatieketting wordt verbroken.

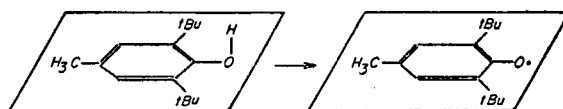


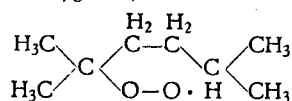
Fig. 5. H-abstractie van 2,6-di-t-butyl-p-cresol.

Voorts werden aanwijzingen gevonden van de door *Brown* voorgestelde I-spanning. Het α -waterstof-

atoom in cyclohexylbenzeen is veel minder reactief dan dat in cyclopentylbenzeen¹⁸⁾. (Zie voorts A 3 (iii)).

Van belang is verder het door Criegee gevonden verschil in reactiviteit t.o.v. alkylperoxy ($R-O-O\cdot$) radicalen bij *cis*- en *trans*-dekalin²³⁾. De verbrandingswarmte van deze isomeren verschilt plm. $2\frac{1}{2}$ kcal, waarbij de *trans*-verbinding de stabielste is. Verwijdt men echter het H-atoom op de 9-plaats, dan zijn de uit beide isomeren gevormde radicalen identiek. Zodoende zal de C—H binding in het geval van de *cis*-verbinding $2\frac{1}{2}$ kcal losser zijn dan in de *trans*-verbinding. In overeenstemming hiermee is *cis*-dekalin veel gemakkelijker autoxydabel dan het *trans*-isomeer. Het uit *cis*-dekalin gevormde hydroperoxyde heeft de — stabielere — *trans*-structuur; men mag hier echter niet van een „Waldense omkering” spreken.

Tenslotte zij de intramoleculaire oxydatie van 2,5-dimethylhexaan vermeld. Het ontstaande 2-alkylperoxy-radicaal reageert bij voorkeur met de gunstig gelegen 5-plaats, waardoor men in hoofdzaak het dihydroperoxyde en slechts weinig van het monohydroperoxyde verkrijgt:²⁷⁾

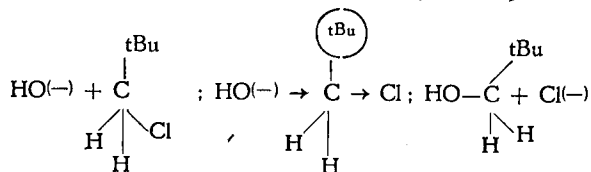


B 3. Nucleophile substituties bij aliphatische verbindingen:²⁸⁾ $X: + Y-Z \rightarrow X-Y + Z:$

Deze reacties kwamen reeds uitvoerig ter sprake in de voordracht van Dr Wepster op het carbonium-ionen symposium in 1952²⁹⁾. Daarom hier slechts een paar opmerkingen.

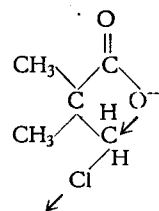
De geometrie van deze reacties zal behalve door electrostatistische factoren ook door ruimtelijke factoren worden bepaald. Deze leiden dikwijls tot complicaties. Daar zowel bij S_N1 als bij S_N2 de drie valenties welke niet direct betrokken zijn bij de reactie bij voorkeur hoeken van ca. 120° zullen maken (coördinatiegetal resp. 3 en 5) zullen de geometrische factoren analoog zijn aan die bij de homolytische metathesen.

Bij de S_N2 -reacties wordt de nadering aan de achterzijde van de C—Hal. binding soms bemoeilijkt door grote alkylgroepen. Daardoor verlopen deze reacties bij de neopentylhalogeniden zeer moeilijk (F-spanning):



De zeer langzame hydrolyse welke optreedt, vindt in hoofdzaak volgens het unimoleculaire mechanisme (S_N1) plaats. Dostrovsky, Hughes en Ingold³⁰⁾ hebben de S_N2 reacties der neopentylhalogeniden theoretisch onderzocht; geometrische berekeningen toonden aan dat inderdaad een sprongsgewijze daling in reactiviteit moet optreden bij de overgang van isobutylchloride naar neopentylchloride. De gemakkelijke alkalische hydrolyse van verbindingen van het neopentyl-type zoals 2-chloorpivaloylchloride en 2-chloorpivalonitril kan worden toegeschreven aan de primaire verzeping van de COCl resp. CN groep, waardoor een COO—groep ontstaat die versnellend zal

werken (inductief effect) op de S_N1 hydrolyse³¹⁾. Ook een intramoleculaire S_N2 reactie lijkt mogelijk, waarbij de COO— de C—Cl binding aan de achterzijde nadert:



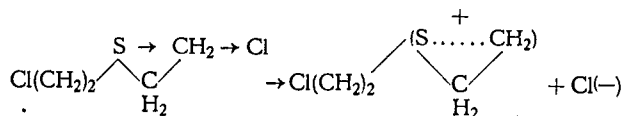
Toeneming van de (S_N1)-hydrolysesnelheid zal moeten optreden indien de repulsie tussen de drie groepen aan het reagerende O-atoom door de grotere voorkeurshoek tijdens de reactie kleiner wordt (negatieve B-spanning). Inderdaad blijkt dit het geval te zijn¹⁴⁾, hoewel het effect het sterkst is indien de neopentyl-configuratie voorkomt; hier kan men dus ook het afscherm-effect als verklaring aannemen. Dikwijls zal behalve B-spanning tevens F-spanning optreden. De reacties van verbindingen van het type $\text{Si}(\text{R})_3\text{Cl}$ met aminen en alkoxy-ionen blijken zeer moeilijk te verlopen indien de groepen R groot zijn, bijv. *t*-butoxygroepen³²⁾. Neemt men aan dat de reactie van het type S_N1 zal zijn, dan zou versnelling moeten worden verwacht door het optreden van negatieve B-spanning (minder repulsie in overgangstoestand). Blijkbaar treedt F-spanning (moeilijker nadering van het reagens) hier op de voorgrond.

Behalve B-spanning is ook I-spanning aangetoond; hydrolyse van 1-methyl-1-chloorcyclohexaan verloopt veel langzamer dan die van het cyclopentaanderivaat¹⁵⁾.

Bekend is voorts het geval van de zeer moeilijke hydrolyseerbaarheid van verbindingen met een brugstructuur zoals broomtriptyteen en apocamphylchloride.

Interessant zijn de invloeden welke naburige groepen kunnen hebben op bepaalde S_N1 -reacties. Hierover zijn fraaie onderzoeken verricht door Winstein en medewerkers³³⁾. Het bleek dat dikwijls behoud van configuratie optreedt, hetgeen wordt toegeschreven aan het deelnemen van de naburige groep aan de reactie. Ook bij S_N2 -reacties is in sommige gevallen behoud van configuratie aangetoond. We volstaan hier met te vermelden dat de verklaring der verschijnselen in de regel berust op de aanname van z.g. niet-klassieke ionen welke een 3-ring bevatten, zoals het bromoniumion (Zie B 4).

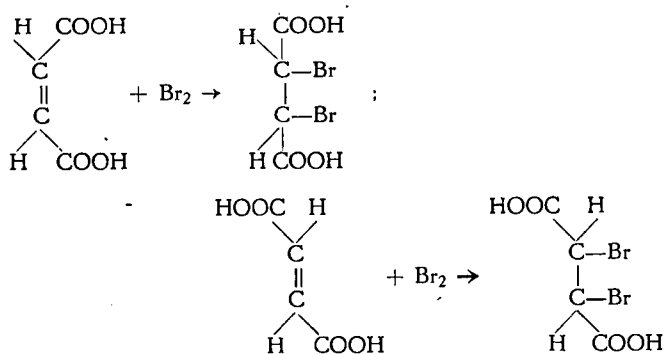
Een schijnbaar S_N1 -proces, dat in werkelijkheid een intramoleculaire S_N2 -reactie is, vindt men bij de nucleophile substitutiereacties van mosterdgas³⁴⁾. Hoewel primaire chloriden in de regel zeer moeilijk solvolyseerbaar zijn, vindt men in dit geval een snelle reactie, waarbij de snelheid weinig van het reagens afhangt en die unimoleculair verloopt. In dit geval is de zwavel het nucleophile agens:



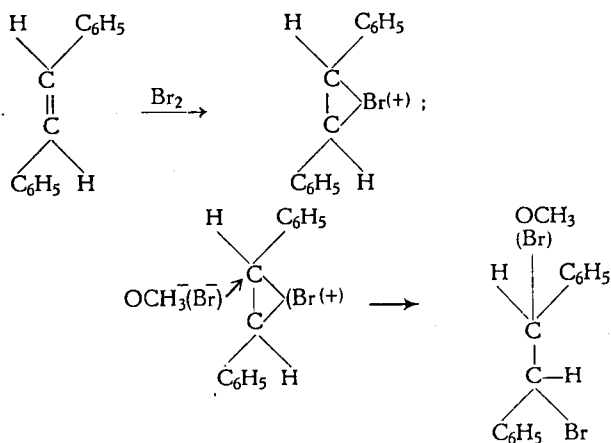
B 4. Additie van halogenen aan de dubbele binding³⁵⁾.

Op het eerste gezicht zou men veronderstellen dat deze reacties steeds zullen verlopen via *cis*-additie

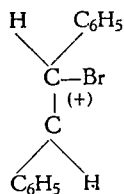
aan de dubbele binding. Broom en maleïnezuur zouden dus slechts meso-dibroombarnsteenzuur geven, terwijl uit fumaarzuur slechts rac. dibroombarnsteenzuur moest ontstaan:



Men verkrijgt echter juist overwegend resp. racemisch en meso-di-broombarnsteenzuur! Meer inzicht in dit type reacties werd verkregen toen bleek dat dikwijls fragmenten van het oplosmiddel in de additieproducten aanwezig waren. Zo geeft *trans*-stilbeen met broom in methanol in hoofdzaak het methoxybromide; de hoeveelheid dibromide neemt toe bij toevoeging van broomionen. Men neemt aan dat primair additie van een broomkation optreedt, waarbij een bromoniumion³³⁾ ontstaat dat dan met Br^- of OCH_3^- reageert:



Aldus vindt *trans*-additie plaats. Opgemerkt dient dat een ion met structuur



niet goed kan worden aangenomen, daar anders beide zuren hetzelfde carboniumion zouden moeten leveren draaiing om centrale C—C-binding) en dus ook hetzelfde eindproduct. De onderstelling van het bromoniumion brengt hier dus tot uiting dat geen draaibaarheid mogelijk is. Uitzonderingen treden soms op als gevolg van een atomaire additie van halogeen; bijv. bij chlooradditie aan stilbeen, waarbij ongeveer gelijke hoeveelheden van beide dichloorverbindingen worden gevormd³⁶⁾. Het in dit geval optredende radicaal is blijkbaar wel draaibaar om de C—C as; een „chloroniumradicaal” hoeft niet te worden aangenomen.

B 5. Electrophiele substitutie bij aromaten.

Voor de verschillende fenomenologische aspecten bij dit type reacties kan worden verwezen naar de voorafgaande voordracht. Hier slechts een paar opmerkingen over de geometrie van de reacties.

Een extreem geval doet zich voor bij de nitring van de halogeenbenzenen waar de o/p-verhouding stijgt in de volgorde fluorbenzeen, chloorbenzeen, broombenzeen, joodbenzeen (0.13, 0.43, 0.61, 0.70), hoewel men bij toenemende grootte van de substituent meer hindering zou verwachten³⁷⁾. De verhouding wordt hier door polaire en conjugatie-effecten vrijwel volledig beheerst. Het is duidelijk dat nadering in het ringvlak in belangrijke mate door ortho-substituenten zal worden gestoord. Ook in de substitutieproducten zelf zal vermoedelijk een sterke hindering optreden. Szwarz vond bijv. bij zijn pyrolyseëxperimenten met gesubstitueerde broombenzenen een merkbare verlaging van de C—Br dissociatieënergie bij aanwezigheid van ortho-substituenten^{20b)}. Het lijkt dus waarschijnlijk dat bij deze substituties wederom de overgangstoestand de doorslag geeft; thermodynamisch zou ortho-substitutie veel ongunstiger zijn.

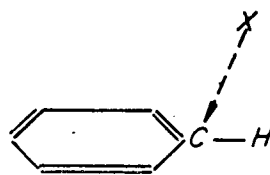
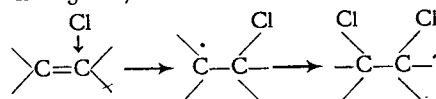


Fig. 6. Nadering van electrophiel agens X bij aromatische substitutie.

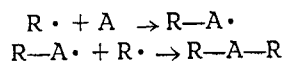
B 6. Addities van atomen of radicalen aan de dubbele binding.

Het lijkt hier plausibel dat het radicaal een C-atoom bij voorkeur zal naderen volgens een loodlijn op het vlak van de dubbele (of aromatische) binding; het gevormde nieuwe radicaal zal met een volgend radicaal reageren. (Bij de additie van halogenen: met een molecule halogeen):



Systematische onderzoeken over de geometrie van dit type reacties zijn nog nauwelijks verricht. Een geval waarbij de geometrische beschouwing tot een duidelijke uitspraak leidde t.a.v. de configuratie der producten was het volgende:

Bij de additie van 2-cyaan-2-propylradicalen ($\text{R}\cdot$) aan anthraceen (A) ontstaat primair een radicaal $\text{R}-\text{A}\cdot$, waarbij de groep R addeert op een der meso-plaatsen. Vervolgens combineert dit radicaal $\text{R}-\text{A}\cdot$ met $\text{R}\cdot$, waarbij twee isomere 9,10-gesubstitueerde dihydroanthracenen ($\text{R}-\text{A}-\text{R}$) ontstaan³⁸⁾:



Dezelfde reactie leidde³⁹⁾ bij 9-methoxyanthraceen en 9-chlooranthraceen tot slechts één product $\text{R}-\text{A}-\text{R}$. Solvolysen van het laatstgenoemde product met methylalcohol gaf een methoxyverbinding welke niet identiek bleek met die, welke direct uit 9-methoxyanthraceen was ontstaan. Men ziet uit de figuur (Fig. 7) dat bij de combinatie van $\text{R}-\text{A}\cdot$ en $\text{R}\cdot$ *cis*-nadering van $\text{R}\cdot$ tot C-9 ruimtelijk sterk zal worden

gehinderd, zodat de vorming van R—A—R bij voorkeur de *trans*-vorm (t.o.v. de groepen R) zal geven.

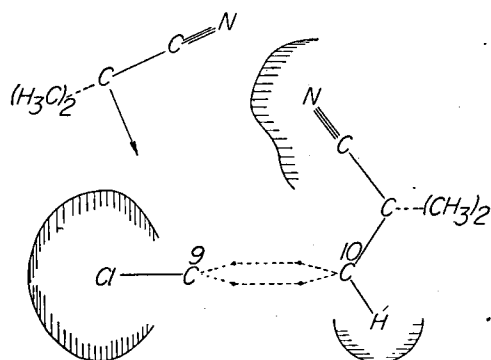
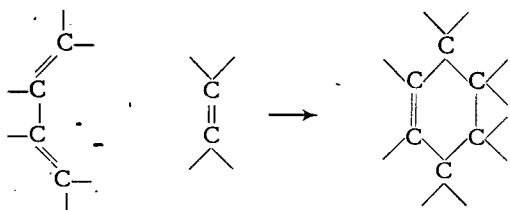


Fig. 7. *Cis*-nadering van R• tot C-9.

Bij solvolyse van het R—A—R-product uit 9-chlooranthraceen ontstaat een carboniumion dat wat de structuur betreft gelijk is op het radicaal R—A•; reactie met methanol of CH_3O^- zal bij voorkeur aan de *trans*-zijde t.o.v. de groep R op C-10 plaats vinden en het resultaat is een *cis*-verbinding t.o.v. de groepen R. Deze toekenning van *cis*- en *trans*-configuraties bleek in overeenstemming met de U.V.-spectra van *cis*- en *trans*-dimethyldihydroanthraceen. We hebben hier dus een duidelijk voorbeeld van kinetische oorzaken voor het ontstaan van *cis*- en *trans*-vormen.

B 7. Diels-Alder addities ⁴⁰⁾.

Onderzoekingen van Alder, Diels en hun medewerkers alsook theoretische beschouwingen ⁴¹⁾ leidden tot de conclusie dat de overgangstoestand bij deze reacties een vrijwel vlakke configuratie vertoont. Het diën reageert volgens de *cis*-vorm:

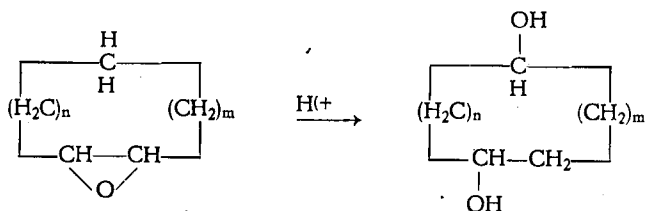


Is deze ruimtelijk ongunstig, zoals in het 2,3-di-*t*-butylbutadiën, dan treedt geen condensatie op ⁴²⁾, zelfs niet met de actiefste diënophielen.

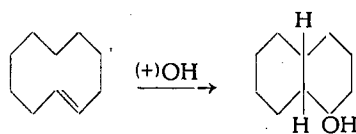
B 8. Reacties van grote ringen.

Prelog en medewerkers vonden dat ringen met meer dan acht koolstofatomen dikwijls abnormale reacties vertonen. Deze werden door hen aangeduid als „transannulaire” reacties ⁴³⁾; hierbij vinden omzettingen plaats waarbij niet het C-atoom naast dat met de functionele groep reageert, doch een dat zich vier of vijf plaatsen verder langs de keten bevindt. Prelog c.s. onderscheiden (voorlopig) drie types:

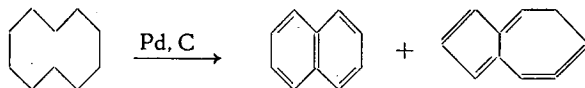
a) Transannulaire reacties, bijv.:



b) Transannulaire ringsluitingen:



c) Transannulaire dehydrogenering en ringsluiting ⁴⁴⁾:



Deze laatste omzetting blijkt zelfs de beste tot nu toe bekende azuleensynthese op te leveren. Opmerkelijk is hierbij, dat meer azuleen dan naftaleen ontstaat, hoewel dit laatste thermisch zeker stabiel is.

Met deze onderzoekingen is door Prelog een nieuw gebied geopend waarvan nog veel te verwachten is t.a.v. ons inzicht in de samenhang tussen de gedaante van het molecuul (conformatie) en zijn chemisch gedrag. Zoals door Prof. Veldstra zal worden uiteengezet, is deze samenhang van essentieel belang bij de studie van biochemische processen.

B 9. Conformatie en reactiviteit bij vetzuren.

De atomaire chlorering van vetzuren verloopt volgens Bruylants c.s. bij voorkeur onder aantasting van de beta-plaatsen ⁴⁵⁾. De Belgische auteurs onderstellen dat dit het gevolg kan zijn van het feit dat de beta-methyleen groep verder van de COOH-groep verwijderd is dan de andere CH_2 -groepen, zodat het veldeffect de reactie op de beta-plaats het minst tegenwerkt.

Het lijkt aantrekkelijk deze interpretatie over te brengen op de bekende beta-oxydatie der vetzuren bij biochemische processen.

III. Slotopmerkingen.

Uit het voorafgaande zal zijn gebleken dat geometrische factoren verloop en snelheid van chemische omzettingen steeds in belangrijke mate beïnvloeden. De structuur van de producten in begin- en eindtoestand laat dikwijls geen conclusies toe over te verwachten sterische effecten. Men dient zich bij zijn interpretaties steeds een beeld te vormen van de overgangstoestand. Hoewel dit beeld gewoonlijk nog speculatief moet zijn, blijken niettemin door geschikte rubricering belangrijke vorderingen mogelijk.

De uitdrukking „sterische effecten” blijkt op den duur in zoverre misleidend te zijn, dat men bij iedere reactie hiermee te maken heeft; de opvatting van sterische effecten als een bijzonder verschijnsel is op historische gronden verklaarbaar, daar men zich aanvankelijk tevreden moest stellen met de beschouwing van molecuulstructuren op basis van door valentie-streepjes verbonden massapunten.

Naarmate het inzicht in ruimtelijke factoren toeneemt, wordt het steeds lastiger deze op een eenvoudige wijze te classificeren. Moet men bijv. *l*-spanning als een direct of als een indirect effect beschouwen? Voorlopig is wellicht het eenvoudigste, alle sterische factoren met uitzondering van die op conjugatie-effecten in één groep onder te brengen. Hierbij dient opgemerkt, dat sterische beïnvloeding van hyperconjugatie tot nu toe niet duidelijk is aangetoond.

In de biochemie heeft men te maken met zeer vele simultane en fijn op elkaar afgestemde reacties; gewoonlijk met lage activeringsenergieën. De entropie-termen zijn hier van zeer groot belang; de uitwendige vorm van het molecule is dikwijls van beslissende invloed op zijn chemisch gedrag. Andere krachten dan valentiekrachten spelen hier meestal een rol, bijv. van der Waals-London-krachten en waterstofbruggen. Door adsorptie van het molecule in een gunstige stand kunnen de activeringsentropieën soms zeer hoog worden; in bepaalde gevallen vindt men dit reeds bij oriëntatie in monomoleculaire lagen. Jammer genoeg is nog zeer weinig informatie beschikbaar over het ruimtelijk verloop van de in de biochemie zo belangrijke „electron-transfer” reacties. Het lijkt bijv. plausibel te onderstellen dat bij complex gebonden metaal-ionen de liganden niet slechts de oxydatiepotentiaal zullen beïnvloeden, maar ook door hun gedaante de snelheid van de reactie kunnen veranderen.

De betekenis van de uitwendige gedaante van het molecule en van de invloed van van der Waals-London-krachten komt wellicht het duidelijkste tot uiting in de immunologie. Hier vindt men soms gelijke serologische specificiteit van antistoffen gevormd onder invloed van antigenen van verschillende samenstelling doch met dezelfde uitwendige vorm. Verscheidene voorbeelden van dit in de biochemie zo belangrijke „slot en sleutel”-principe zullen door Prof. Veldstra worden behandeld.

Amsterdam, Juni 1954.

Discussie:

Professor Wibaut opent de discussie door zich van harte aan te sluiten bij sprekers slotopmerking t.a.v. de verdienste van Prof. J. D. van der Waals Sr. voor de moderne organische chemie. Hierbij brengt hij — uit eigen ervaring sprekende — hulde aan het werk en het onderwijs van van der Waals.

Drs. C. Jouwersma merkt op: Wanneer we vasthouden aan al of niet gehybridiseerde s en p functies, moeten we dan aannemen dat bij een molecule-met-spanning het hybridisatietype hetzelfde blijft? „Aanpassing” van het hybridisatietype zou verandering in de niet-gehinderde bindingen tengevolge hebben, die voor een molecule als bijv. cyclobutaan in principe experimenteel verifieerbaar zou moeten zijn. Is hierover iets bekend? En hoe is het bij cyclopropan, waar de aanpassing van het hybridisatietype — althans wanneer we alleen de s en p functies benutten — niet meer mogelijk is?

Spreker antwoordt:

Bij betrekkelijk geringe „spanning” zal de neiging bestaan, dat het gehele molecule a.h.w. meegeeft (zie in de voordracht van Dr. Kloosterziel de opmerking over Westheimer's berekeningen t.a.v. racemisatie van optisch actieve diphenylderivaten).

De geometrie van sommige moleculen, zoals het door U genoemde cyclopropan, is inderdaad zo, dat hybridisatie niet mogelijk is op een zodanige wijze dat de hybriden in de richting wijzen van de atomen die gebonden worden. Men krijgt dan a.h.w. „gebogen” bindingen („banana bonds”). Hiervoor kan worden verwezen naar een artikel van Coulson en Moffitt (Phil. Mag. 40, 1 (1949)).

Dr. Sixma vraagt: In de coördinatiegetallen-tabel is voor de overgangstoestand voor de radicaal-abstractie-reactie een coördinatiegetal 4 aangegeven. Nu is de omringing van het koolstof-atoom bij beide transition states hetzelfde; is a priori te begrijpen waarom deze coördinatiegetallen verschillend zullen zijn of is hier uitsluitend sprake van een zodanige keuze, dat de theorie tot een kloppend resultaat leidt?

Spreker erkent dat de waarde van het coördinatiegetal moet worden beschouwd als een maat voor de verandering in de omringing. Hij sluit zich dan ook aan bij Prof. Havinga, die er de voorkeur aan zou geven, in beide door Dr. Sixma genoemde gevallen het coördinatiegetal $3\frac{1}{2}$ toe te kennen. Trouwens, ook in andere gevallen, zoals bij de solvolysen van halogeenvverbindingen (overgang van 4 naar 3 omringing) is het wellicht juist $3\frac{1}{2}$ als coördinatiegetal te nemen.

Dr. Sixma merkt voorts op: In § B4 merkt U op, dat een „chloronium radicaal” niet aangenomen behoeft te worden. Ik wil hier

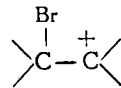
direct bij aantekenen, dat zo'n radicaal (met cyclische structuur) ook op theoretische gronden zeer onwaarschijnlijk is. Nu menen H. L. Goering, P. I. Abell en B. F. Aycock (J. Am. Chem. Soc. 74, 3588 (1952)) bewezen te hebben dat bij radicaal-additie aan een aantal cyclohexeen-derivaten specifieke trans-additie optreedt. Indien wij een cyclisch tussenproduct verwerpen, welke andere verklaring moet hiervoor dan worden gegeven?

Dr. Kooyman antwoordt: De door U genoemde publicatie lijkt mij geen bewijs voor uitsluitende trans-additie te bevatten. Er kan echter heel goed sprake zijn van een voorkeur voor trans-additie, en wel om sterische redenen. Het argument komt hierbij op hetzelfde neer als in het door mij behandelde geval van de radicaal-additie aan 9-gesubstitueerde anthracenen (Engelsma, Farenhorst en Kooyman, Rec. trav. chim. 73, 878 (1954)). Bij de radicaal-additie van HBr aan 1-gesubstitueerde cyclohexenen is een moeilijkheid, dat men niet over informatie beschikt omtrent de conformatie van het ontstane broomcyclohexyl radicaal, al is het m.i. redelijk te onderstellen dat deze zodanig zal zijn, dat nadering aan de trans-zijde t.o.v. het broomatoom ruimtelijk gunstiger is. Overigens zij verwezen naar de recente dissertatie van Kwestroo (Leiden, 1954) en naar het artikel van Fawcett (Chem. Revs. 47, 235 (1950)).

Prof. Havinga vraagt: In de literatuur vindt men enkele aanwijzingen dat jodonium en bromoniumionen gemakkelijker gevormd worden (minder instabiel zijn) dan chloroniumionen. Heeft spreker hierover nadere gegevens of kan hij van theoretisch gezichtspunt uit hier een uitspraak doen?

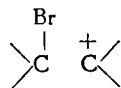
Spreker stelt vast, dat over de vorming van chloroniumionen relatief minder literatuur bekend is. Z.i. moet echter a priori een geringere stabiliteit worden verwacht t.o.v. bromonium of jodoniumionen i.v.m. de grotere electronegativiteit van Cl vergeleken met Br en J. Het is z.i. echter de vraag, of dit argument geldig blijft indien het halogeen gebonden is aan een aromaatkern; de structuurbijdragen met positief halogeen worden in dit geval juist belangrijker in de richting J, Br, Cl, F-benzenen.

Dr. Houtink merkt op, dat bij de additie van een broomcation aan de dubbele binding inplaats van het door spreker genoemde cyclische bromoniumion ook een ion



kan ontstaan. In dat geval zou wellicht de reactie met het negatieve ion (bij broomadditie Br^-) zo snel kunnen verlopen dat het positieve ion nog onvoldoende tijd gehad heeft voor draaiing. Z.i. zou het hier dus gaan om de verhouding van deze twee snelheden.

Dr. Brackman stelt zich voor dat in carboniumionen van het type



de draaiing om de C-C binding zal worden belemmerd door de optredende charge-transfer wisselwerking tussen Br^- en C^+ . Ook hij is dus van mening dat men niet een symmetrisch bromoniumion behoeft aan te nemen om de beperking van vrije draaibaarheid te verklaren.

Spreker meent dat de onderstelling van het cyclische bromoniumion vooral moet worden gezien als verklaring voor de beperkte vrije draaibaarheid; hij sluit zich gaarne aan bij de opmerking van Dr. Brackman.

Is een extra-energiebarrière tegen draaibaarheid niet aanwezig, dan zou draaiing vermoedelijk veel sneller moeten geschieden dan een volgreactie met het negatieve ion. Bij de isomerisatie van maleïnezuur tot fumaarzuur, die onder invloed van atomair broom geschiedt, is de korte levensduur van het adduct van atomair broom aan het maleïnezuur al voldoende om draaiing toe te laten.

N.a.v. dit zelfde punt vraagt Dr. J. de Jonge: Bij reactie van HBr met dimethylcyclohexeen heeft trans-additie plaats. Bij een mechanisme in twee stappen wordt eerst H^+ aangelegd, waarna de intermediair stereospecifiek met Br^- reageert. Lijkt het in verband hiermee niet wat voorbarig om voor de trans-additie van Br_2 aan een dubbele binding intermediair een bromoniumion aan te nemen?

Spreker antwoordt: Inderdaad komt men bij reacties waarbij protonadditie de eerste stap is, voor soortgelijke problemen te staan als boven besproken. (Zie bijv. de recente dissertatie van Dr. Hendriks, Amsterdam 1954).

Dr. Strating vraagt: De afwijkende reactiviteit van cyclohexaan derivaten wordt toegeschreven aan de I-spanning veroorzaakt door repulsie tussen de H-atomen in de overgangstoestand. Wanneer echter een van de CH_2 -groepen door een O-atoom is

vervangen, waardoor bovengenoemde repulsie zou moeten worden opgeheven, dan is toch in talrijke gevallen een afwijkende reactiviteit waargenomen. Moet in deze gevallen niet een belangrijk aandeel aan andere factoren dan de I-spanning worden toegeschreven?

Dr. Kooyman antwoordt: Het door Brown ingevoerde principe van de I-spanning heeft vooral als verdienste, dat men aldus tot een classificatie komt, waarbij we dus moeten letten op het verschil tussen begin- en overgangstoestand. Het feit dat ook bij vervangen van een CH_3 -groep door bijv. een O-atoom de „regels” van de I-spanning nog aardig opgaan schijnt erop te wijzen, dat de conformatie door deze vervanging niet belangrijk veranderd wordt. Tot dusverre bezitten wij over conformaties van dergelijke systemen weinig definitieve gegevens.

Dr. Th. J. de Boer vraagt of spreker met zijn opmerking over

sterische belemmering van hyperconjugatie bedoelt, dat de numerieke verschillen in reactiesnelheden, die door sommige onderzoekers als bewijsgrond naar voren zijn gebracht, onvoldoende zijn.

Dr. Kooyman beantwoordt deze vraag bevestigend en geeft een korte uiteenzetting over het werk van Baddeley c.s. (vgl. J. Chem. Soc. 1952, 2190) t.a.v. solvolysen van benzhydryl verbindingen. Ook wijst hij op enige zeer recente resultaten met betrekking tot additiesnelheden van radicalen aan 9-gesubstitueerde anthracenen (Farenhorst & Kooyman, Nature 1955). Hier versnelt de 9-methyl substituent met een factor 2.1, de 9-aethyl groep slechts met 1.5. Coplanariteit van de aethylgroep en de aromaatringen zou sterisch bemoeilijkt moeten worden; mag men het numerieke verschil nu groot genoeg achten om hier een bewijs in te zien voor deze belemmering?

- 1) Symposium over Dynamische Stereochemie, Manchester, 31 Maart 1954.
 - 2) Bijv. Glasstone, S., Laidler, K. J. en Eyring, H., „The Theory of Rate Processes”, McGraw-Hill, N.Y., 1941.
 - 3) Kehrman, F., Ber. 21, 3315 (1888).
 - 4) Meyer, V., Ber. 27, 510 (1894).
 - 5) Eyring, H. en Polanyi, M., Z. physik. Chem. B 12, 279 (1931); Vergl. Eyring, H., Chem. Revs. 10, 103 (1932).
 - 6) Verg. Kooyman, E. C. en Strang, A., Rec. trav. chim. 72, 329 (1953).
 - 7) Stuart, H. A., Phys. Revs. 38, 1372 (1931); Briegleb, G., Fortschr. chem. Forsch. 1, 642 (1950).
 - 8) Pauling, L., „The Nature of the Chemical Bond”, Cornell Univ. Press, Ithaca, N.Y. 1945, pg. 187.
 - 9) Ivanoff, N. en Magat, M., J. chim. phys. 47, 914 (1950); Bauer, E. en Magat, M., ibid. 47, 922 (1950).
 - 10) Price, F. P. en Hammett, L. P., J. Am. Chem. Soc. 63, 2387 (1941); Hammett, L. P., e.a., ibid. 65, 1824 (1943).
 - 11) Baeyer, A., Ber. 18, 2269 (1885).
 - 12) Aston, J. G. e.a., J. Am. Chem. Soc. 65, 341 (1943).
 - 13) Pitzer, K. S., Science 101, 672 (1945); Kilpatrick, J. E., Pitzer, K. S. en Spitzer, R., J. Am. Chem. Soc. 69, 2483 (1947).
 - 14) Brown, H. C., Record Chem. Progr. 14, 83 (1953).
 - 15) Brown, H. C., e.a., J. Am. Chem. Soc. 73, 212 (1951).
 - 16) Trotman-Dickenson, A. F., Quart. Revs. (London) 7, 210 (1953).
 - 17) Kadesch, R. G., J. Am. Chem. Soc. 66, 1207 (1944).
 - 18) Kooyman, E. C. en Strang, A., Rec. trav. chim. 72, 342 (1953).
 - 19) Brown, H. C. e.a., J. Am. Chem. Soc. 76, 467 (1954).
 - 20) a) Swarc, M., J. Phys. Chem. 56, 368 (1952); b) Discussions Faraday Soc. 14, 248 (1953); c) Chem. Revs. 47, 75 (1950).
 - 21) Ziegler, K., e.a., Ann. 504, 131 (1933).
 - 22) Verg. de discussie in Discussions Faraday Soc. 2, 70 (1947).
 - 23) Kooyman, E. C., Discussions Faraday Soc. 10, 163 (1951).
 - 24) Kharasch, M. S., e.a., J. Am. Chem. Soc. 64, 1621 (1942); 65, 2428 (1943).
 - 25) Bickel, A. F. en Kooyman, E. C., J. Chem. Soc. 1953, 3211.
 - 26) Criegee, R., Ber. 77, 22 (1944).
 - 27) Wibaut, J. P. en Strang, A., Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap., Proc. Ser. B 54, 229 (1951).
 - 28) Ingold, C. K., „Structure and Mechanism in Org. Chemistry”, Cornell Univ. Press, Ithaca, N.Y. 1953, Hfdst. 7.
 - 29) Wepster, B. M., Chem. Weekblad 48, 857 (1952).
 - 30) Dostrovsky, I., Hughes, E. D. en Ingold, C. K., J. Chem. Soc. 1946, 173.
 - 31) Helden, R. van en Kooyman, E. C., Rec. trav. chim. 73, 269 (1954).
 - 32) Zie bijv. Breederveld, H. en Waterman, H. I., Rec. trav. chim. 72, 166 (1953); 73, ter perse.
 - 33) Overzicht: Winstein, S., Bull. soc. chim. France 18, 55 (1951).
 - 34) Mohler, H. en Hartnagel, J., Helv. Chim. Acta 24, 564 (1941).
 - 35) Ingold, C. K., op. cit. Hfdst. 12.
 - 36) Winstein, S. en Seymour, D., J. Am. Chem. Soc. 68, 119 (1948).
 - 37) Ingold, C. K., op. cit. Hfdst. 6.
 - 38) Bickel, A. F. en Kooyman, E. C., Rec. trav. chim. 71, 1137 (1952).
 - 39) Engelsma, J. W., e.a., Rec. trav. chim. 73, ter perse.
 - 40) Overzicht: Alder, K. in „Neuere Methoden der praeparativen organischen Chemie”, Verlag Chemie, Berlin 1943, p. 251.
 - 41) Glasstone, S., Laidler, K. J. en Eyring, H., „The Theory of Rate Processes”, McGraw-Hill, N.Y., 1941, pg. 264—267.
 - 42) Backer, H. J. en Strating, J., Rec. trav. chim. 58, 643 (1939).
 - 43) Prelog, V. en Schenker, K., Helv. Chim. Acta 35, 1598 (1952); Ibid. 36, 896 (1953).
 - 44) Prelog, V. en Schenker, K., ibid. 36, 1181 (1953).
 - 45) Bruylants, A., e.a., Bull. soc. chim. Belges 58, 310 (1949); ibid 61, 366, 492 (1952).
- Algemene overzichten:
- Branch, G. E. K. en Calvin, M., „The Theory of Organic Chemistry”, Prentice-Hall, N.Y. 1945. Hfdst. IV, VII, VIII, IX.
- Hammett, L. P., „Physical Organic Chemistry”, McGraw-Hill, N.Y. 1940, Hfdst. IV, VI.
- Laidler, K. J., „Chemical Kinetics”, McGraw-Hill, N.Y. 1950, Hfdst. 3, 13.
- Gilman, H., „Organic Chemistry”, Wiley, N.Y. 1953 dl. III, Hfdst. 1 (Bartlett, P. D., „The Study of Organic Reaction Mechanisms”).
- Wheland, G. W., „The Theory of Resonance”, Wiley, N.Y. 1949, Hfdst. 4, 8 (nadruk op resonantieffecten).
- Ingold, C. K., „Structure and Mechanism in Organic Chemistry”, Cornell Univ. Press, Ithaca, N.Y. 1953, Hfdst. II e.v. (alleen over polaire mechanismen).
- Wheland, G. W., „Advanced Organic Chemistry”, Wiley, N.Y. 1949, Hfdst. 7, 8, 9.

Stereochemie in de levende cel

door H. Veldstra

541.63 : 576.36

Biochemisch Laboratorium der Rijksuniversiteit, Leiden.

The stereo-specific character of cell-reactions (interactions at macromolecular surfaces) is illustrated for a number of agents, substrates and ergons by the fact, that for acting upon the cell, being acted upon by the cell or functioning in the cell, special requirements as to their three-dimensional structure (= form) have to be met.

For the macromolecular partner far less information is available in this respect. In a few cases indications can be obtained for a definite spatial arrangement at the protein (enzyme) surface as a prerequisite for an interaction.

The possible importance of a spatial multi-point contact for the mechanism of certain enzyme-actions is discussed.

The high specificity of reactions in the cell, essential to its organization, depends on such contacts, all of many connections by weak forces being required.

Our limited knowledge of the structure of functioning macromolecules (proteins, nucleic acids) and of the spatial relations at their surfaces, is considered to be one of the main limiting factors for the further development of biochemistry.

In 1858 stelde *Pasteur*¹⁾ vast dat de schimmel *Penicillium glaucum* met druivenzuur (*Acidum racemicum*) kieskeurig te werk gaat. Van dit racemaat bleek namelijk in eerste instantie slechts de rechtsdraaiende component te worden gebruikt. Nu wij met *van 't Hoff's* asymmetrische koolstofatoom de door *Pasteur* aangeduide moleculaire asymmetrie structuur-chemisch kunnen interpreteren, wordt *Pasteur's* waarneming gezien als eerste van een reeks, waaruit het onderscheidend vermogen van de levende cel ten aanzien van ruimtelijk verschillende structuren blijkt.

Deze stereo-specificiteit geldt evenwel niet slechts voor afbraakreacties. De biosynthese is blijkbaar evenzeer ruimtelijk gericht, zoals voor het eerst duidelijk werd toen door *Emil Fischer's* baanbrekend onderzoek van de configuratie der eenvoudige suikers kon worden vastgesteld, dat de natuurlijke suikers overwegend tot de D-reeks behoren. Een dergelijke analyse van de eiwit-bouwstenen, de aminozuren, deed een relatief nog sterkere beperking tot de L-configuratie kennen. Reeds *Fischer*²⁾ betrok deze verschijnselen op de cel-enzymen en sindsdien zijn wij vertrouwd geraakt met het idee, dat het asymmetrische enzym (eiwit)-oppervlak — waaraan opbouw en afbraak in de cel verlopen — de ruimtelijk richtende en selectieve factor is, welke in onze normale *in vitro* reacties ontbreekt.

Tegen deze achtergrond zien wij dan bijvoorbeeld het onvermogen van gistcellen om L-glucose te verwerken, het niet als vitamine-C werkzaam zijn van D-ascorbinezuur, de onwerkzaamheid van een penicilline-analoog met in plaats van de bouwsteen D-cysteïne de L-vorm daarvan, of wel het feit, dat van de isomere 1-(p-nitrophenyl)-2-dichlooraceetamido-propaandiolen slechts de D-threo vorm (chloramphenicol) als antibioticum actief is.

Wanneer het er om te doen is dit ruimtelijk specifieke element in de cel-activiteit naar wezen en functie nader te analyseren, dan interesseren ons in structurele zin enerzijds de ruimtelijke bouw van substraat of agens (van doorgaans relatief laag molecuulgewicht), anderszijds die van de macromoleculaire tegenspeler: het enzymatische actieve eiwit-onderzoek. Indien beide voldoende bekend zijn lijkt het mogelijk hun „passende” interactie te doorzien.

Nu is de feitelijke situatie zo, dat ten aanzien van actieve configuraties (conformaties: voor een flexibel

molecuul mogelijke, niet tot dekking te brengen, ruimtelijke vormen³⁾) der substraten enz., reeds veel bekend is geworden, doch dat een directe analyse van de ruimtelijke verhoudingen aan het eiwit-oppervlak pas in het allereerste beginstadium is gekomen. De meeste informaties zijn hier tot nu toe langs indirecte weg verkregen, indien men er in slaagde in series verwante substraten of agentia een actief ruimtelijk patroon te onderkennen. „Dat kan dan soms enige voorstelling geven van de situatie „aan de overkant”.

Leidraad bij de voor ons overzicht noodzakelijke keuze uit een zeer omvangrijk materiaal was daarom ook, speciaal die serie-gegevens te verwerken, welke niet slechts demonstratief geacht kunnen worden voor het feit dat de cel stereospecifiek werkt, doch tevens enigermate kunnen inlichten over het hoe, bijvoorbeeld over voor de interactie bijzonder belangrijke details. (Vergelijk voor een soortgelijke, algemener gehouden beschouwing, *Veldstra*³⁾.)

Als uitgangspunt bijzonder geschikt materiaal vinden wij dan bij verschillende van cyclohexaan afgeleide verbindingen, welke met toepassing van de resultaten van het zuiver stereochemisch onderzoek in deze klasse (*Hassel*⁴⁾, *Barton*⁵⁾ *Orloff*^{5a)} vgl. ook de voordracht van *Havinga*⁶⁾) een bijzonder verfijnde analyse van de relatie conformatie/werking toelaten.

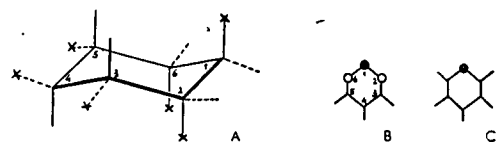


Fig. 1. Stereochemie van cyclohexaan-derivaten (in stabiele stoelvorm).

| a = axiale bindingen, evenwijdig aan de drietallige symmetrie-as *).

— e = aequatoriale bindingen, radiaal gericht onder een hoek van ongeveer 109° met de as.

De in A voorgestelde ruimtelijke structuur, met substituenten X, is volledig gekarakteriseerd met de aanduiding aaeeaa en wordt vereenvoudigd in projectie als B weergegeven.

(• = axiaal naar boven; o = axiaal naar beneden; — = aequatoriaal).

*) Tot voor kort ook als polaire bindingen (p) aangeduid. Zie echter nomenclatuur-afspraken⁷⁾.

Van de acht isomere hexahydroxy-cyclohexanen (cyclitolen) is het natuurlijke meso (myo-) inositol

als groeifactor voor de gistcellen bekend. De zeven andere isomeren zijn als zodanig onwerkzaam. Door chemisch onderzoek van *Posternak*⁸⁾ en *Dangschat*⁹⁾ is de ruimtelijke bouw van meso-inositol opgehelderd en nu in de zin van fig. 1 voor te stellen als azeeee (fig. 1 C).

Een dergelijke typerende ruimtelijke keuze blijkt, wat de cyclitolen betreft ook aan andere micro-organismen eigen. *Chargaff* en mw.¹⁰⁾ hebben nagegaan welke cyclitolen (en enkele hunner desoxyderivaten) door *Acetobacter suboxydans* worden geoxydeerd. Zij vonden in de eerste plaats dat slechts axiale —OH-groepen tot een keto-groep worden omgezet, waarbij dan bovendien nog een tweede voorwaarde vervuld moet zijn. Indien nl. de axiale OH aan bijv. C₁ naar boven gericht is (•) dan dient zich aan C₅ een aequatoriale OH te bevinden, is de C₁ substituent naar beneden gericht, (o), dan geldt hetzelfde voor C₃.

Anderson en mw.¹¹⁾ konden met hetzelfde micro-organisme en een tiental andere cyclitolen of derivaten daarvan, *Chargaff's* sterische minimum-voorwaarden voor cyclitol-oxydatie bevestigen.

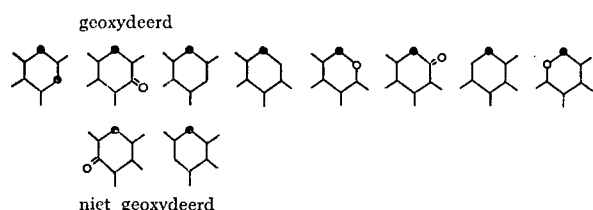


Fig. 2. Cyclitol-oxydatie door *Acetobacter suboxydans*.

Aldus wordt men ingelicht omtrent twee essentiële contact-punten tussen enzym en substraat. Het is mogelijk dat ook een aequatoriale OH aan C₄ als zodanig functionneert; hiervoor zal echter nog een uitgebreider materiaal moeten worden onderzocht.

Terwijl *Acetobacter suboxydans* de cyclitolen niet verder oxydeert dan tot mono- of diketonen, zijn bepaalde stammen van *Aerobacter aerogenes* in staat tot verdere afbraak, inhoudende ringsplitsing. *Magasanik*¹²⁾ trachtte het mechanisme van deze afbraak op te helderen en vond dat van een dertien-tal cyclitolen en derivaten, als in fig. 3 weer-

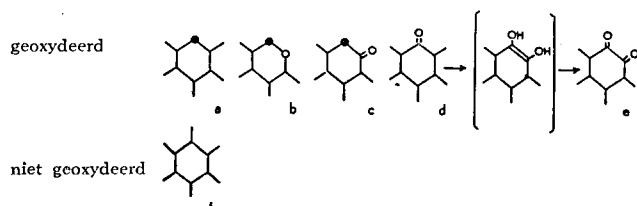


Fig. 3. Cyclitol-oxydatie door *Aerobacter aerogenes*.

gegeven, meso-inositol (a), D-inositol (b), twee monoketo- (c, d) en een diketo-derivaat (e) van meso-inositol konden worden omgezet, waarbij zeer waarschijnlijk d en e als tussenproducten bij de oxydatie van a-c optreden. Ook hier worden in eerste instantie weer axiale —OH-groepen in de reactie betrokken; de enzymen zijn bij dit micro-organisme echter blijkbaar in staat ook mono-ketonen, die overigens slechts aequatoriale —OH-groepen bezitten, verder om te zetten (waarschijnlijk via een gevormd di-enol). Een volledig aequatoriaal OH-veld als in

scyllitol (fig. 3, f) kan evenwel niet als substraat dienen; deze stof bezit daarentegen antagonistische eigenschappen (belemmert oxydatie van oxydeerbare cyclitolen).

Een volledig radiaal gesubstitueerde ring wordt dus blijkbaar niet in een omzetting betrokken.

Een interessante parallel hiervan biedt het polarographische onderzoek van een aantal hexachloorcyclohexanen (α - ζ) door *Nakazima* en mw.¹³⁾ (vgl. fig. 4).

Gerangschikt naar de sterkte van hun reductie-golf verkreeg men de volgorde $\gamma > \alpha > \delta$, met respectievelijk 3, 2 en 1 axiale Cl, terwijl de β -vorm met uitsluitend aequatoriale Cl niet werd gereduceerd. Blijkbaar komt ook in de opstelling aan het grensvlak kwik/oplossing het verschil in axiale en aequatoriale substituenten tot uitdrukking!

Van de isomere hexachloor-cyclohexanen zijn momenteel zes vormen bekend, waarvan slechts het γ -isomeer (gammexaan) een sterke insecticide werking bezit. Door röntgenanalytisch onderzoek van *Bijvoet* en mw.¹⁵⁾ en met behulp van de electronendiffractie in handen van *Hassel* en mw.¹⁶⁾ zijn de configuraties der verschillende vormen opgehelderd (fig. 4) en de

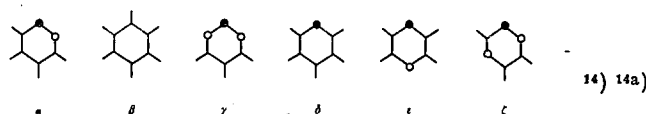


Fig. 4. Configuraties der bekende vormen van hexachloorcyclohexaan.

insecticide werking is dan blijkbaar gebonden aan de ruimtelijke bouw azeeee. De gammexaan-werking heeft men wel willen verklaren als die van een meso-inositol antagonist. Afgezien van andere argumenten tegen deze zienswijze kan deze nu ook niet meer op een isomorphie van gammexaan en meso-inositol worden gebaseerd.

Bij polycyclische verbindingen met cyclohexaan als „bouwsteen”, zoals bijv. bij de steroidhormonen—digitalis-glucosiden, treden in principe dezelfde variaties in ruimtelijke bouw op. Behalve axiale of aequatoriale plaatsing der substituenten, speelt nu echter ook de hoofdvorm van het molecuul bepalende *cis*- of *trans*-koppeling der ringen een rol. Maximum activiteit van een bepaald type blijkt dan eigen te zijn aan een karakteristieke molecuul-vorm. (Vgl. *Shoppee*¹⁷⁾, *Reichstein*¹⁸⁾).

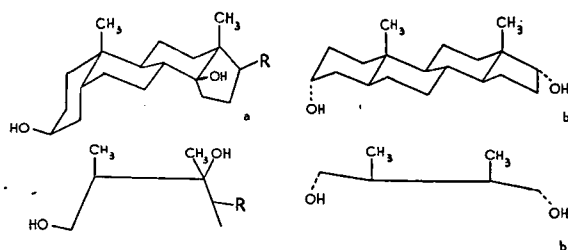


Fig. 5. a. Digitoxigenine R = b. Androstaan-3 α :17 α -diol. a' molecuair profiel van a. b' molecuair profiel van b.

Bij op het hart werkzame glucosiden is voor een sterke werking *cis*-A/B en *cis*-C/D ring-koppeling

essentieel en voorts een aequatoriale —OH-groep aan C₁₄. De —OH aan C₃ is in het algemeen axiaal, doch kan ook aequatoriaal gebonden zijn (Fig. 5a). Het molecuulprofiel is zodoende een sterk gebogen zig-zag lijn (Fig. 5a').

Voor oestrogene en androgene steroïden is deze van meer gestrekte vorm (Fig. 5b'), als gevolg van veel vlakke bouw door volledige *trans*-verbinding der verschillende ringen. Voor sterke androgene activiteit is wederom de OH-groep aan C₃ bij voorkeur axiaal gebonden.

Deze variaties in configuraties zijn bij bepaalde steroïden ook aan hun geur te herkennen (Růžicka en mw.¹⁹), vgl. Nerdel, Spaeth²⁰)).

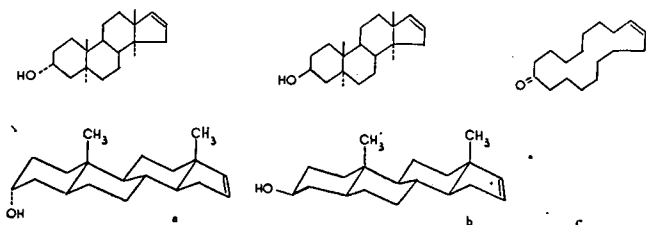


Fig. 6. a. Androst-16-en-3 α -ol.
b. Androst-16-en-3 β -ol.
c. Cibeton.

Beide androst-16-en-3-olen (Fig. 6a en b) bezitten een muskus-geur, doch bij axiale binding van —OH aan C₃ (fig. 6a) is de geur veel sterker dan bij aequatoriale binding (fig. 6b). (Vergelijk Veldstra²¹)).

De 5-iso-androstenolen (met *cis*-A/B verbinding, zijn reukloos.

Het is dus onmiskenbaar dat bij verschillende effecten van steroïde verbindingen, de totale vorm van het molecuul bepalend is voor een maximale activiteit (verg. ook de verhoudingen bij de doisylnoluren, Miescher²²)).

In een serie onderzoeken over de relatie tussen structuur en werking bij plantengroeistoffen zijn argumenten aangevoerd voor de zienswijze, dat ook hier een van de voorwaarden voor maximale activiteit een zeer bepaalde ruimtelijke bouw is (Veldstra en mw., vgl. voor een overzicht²³)). Bij de verschillende types groeistoffen kan deze op verschillende wijze worden gerealiseerd, doch is o.i. in wezen steeds vergelijkbaar. De actieve vorm kan door de groeistof worden aangenomen in een „vrij spel” tussen deze en de receptor in de cel, zoals bij de azijnzuur-derivaten, dan wel tevoren in het groeistof-molecuul min of meer gefixeerd zijn door sterische hindering van verschillende aard (*cis*-kaneelzuur, *cis*-phenylcyclopropaan-carbonzuur, di-ortho-gesubstitueerde benzoëzuren) of door een bepaalde bindingswijze van de —COOH-groep, als in partieel gehydrateerde naphthoëzuren en indaan-, resp. indeen-carbonzuren (zie figuur 7).

De overgang van het als groeistof geheel onwerkzame, door mesomerie vlakke (vgl. ²⁴)) benzoëzuur-molecuul in een actieve niet vlakke verbinding door di-ortho substitutie (met —Cl of —CH₃) is wel zeer demonstratief voor het essentiële karakter van de vorm van het molecuul. Wordt deze verkregen door substitutie met —Br dan blijkt niettemin de verbinding onwerkzaam. Waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt door een maskering van de —COOH-groep, die daarvoor — hoewel in goede stand — niet in de primaire interactie kan worden betrokken. Wordt de substitutie evenwel met een in dit opzicht te omvangrijke sub-

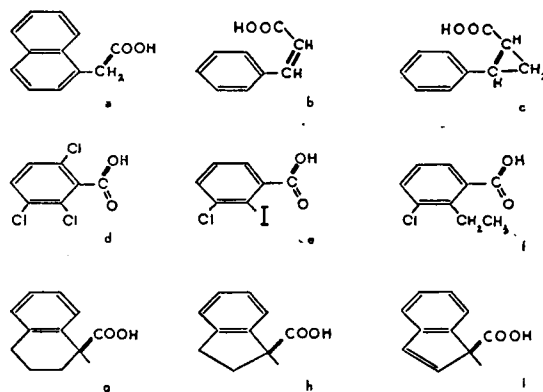
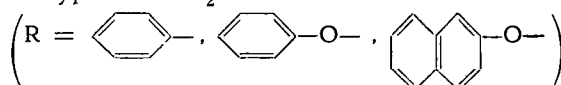


Fig. 7. Als groeistof actieve carbonzuren.

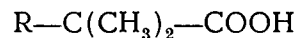
- naphthalen-1-azijnzuur.
- cis*-kaneelzuur.
- cis*-1-phenylcyclopropaan-2-carbonzuur.
- 2,3,6-trichloorbenzoëzuur.
- 2-jood-3-chloorbenzoëzuur.
- 2-ethyl-3-chloorbenzoëzuur.
- 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-carbonzuur.
- indaan-1-carbonzuur.
- indeen-1-carbonzuur.

stituent eenzijdig uitgevoerd, dan verkrijgt men wederom een actief type (fig. 7, e, f.), vooral indien het sterische effect van deze groep door substitutie op de meta-plaats wordt versterkt (vergelijk o-xyleen-effect²⁵)).

Bij de groeistoffen is het voorts mogelijk door vormbeïnvloedende structurele variaties bij een bepaald type na te gaan hoe subtiel de activiteit hierop reageert (vergelijk²³) en Veldstra, Åberg²⁶). Mono- α -substitutie met —CH₃, —C₂H₅, n-C₃H₇ of —CH=CH₂ in het type R—CH₂COOH



levert in het algemeen actieve racematen op. Bij splitsing in antipoden blijkt dan dat de bijdrage tot de werking van de + en — vorm zeer verschillend is. Beide kunnen actief zijn, doch dan is meestal een der antipoden de sterkst werkzame en soms vrijwel uitsluitend voor de activiteit verantwoordelijk, waarbij de andere vorm zich „neutraal” gedraagt. Speciaal door de onderzoeken van Matell²⁷) is komen vast te staan, dat de sterkst actieve vormen van verschillende verbindingen uit deze groep tot dezelfde sterische reeks behoren. Dit moet men ook verwachten indien een zeer bepaalde ruimtelijke vorm vereist is. In enkele gevallen bleek de divergentie nog groter, nl. een der antipoden groeistof en de andere groeistof-antagonist te zijn. Het is in dit verband interessant dat de door di- α -substitutie verkregen iso-boterzuur-derivaten



algemeen groeistof-antagonisten blijken te zijn.

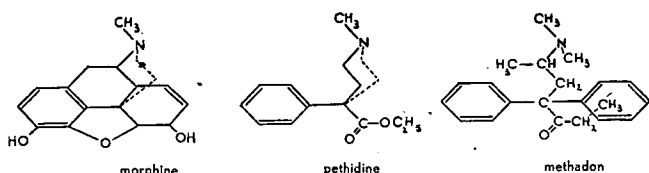
Ter verklaring van het verschillende gedrag der antipoden is om begrijpelijke redenen een driepunts-contact tussen groeistof en receptor als bepalend voor de werking beschouwd (vergelijk Wain²⁸)).

Wij menen echter dat er alle aanleiding is het verschil in werking terug te voeren op een in verschillende mate door de α -substitutie veroorzaakte sterische hindering van het tot stand komen der vereiste actieve vorm van het molecuul, waarbij het ringsysteem en de carboxyl-groep als de het contact bepalende elementen worden beschouwd. Het gaat dus o.i. in dit

geval niet om de aanwezigheid van een derde „hechtende” groep, doch om de afwezigheid van een hindernis voor de gewenste ruimtelijke functionering van twee groepen. Hierop wijst o.i. in sterke mate het feit, dat in de nu besproken groep groeistof-antagonisten kunnen worden verkregen door mono- α -substitutie, indien de substituent door gedrongen bouw of door omvang in alle posities hindert, zoals bij α -isopropyl-phenylazijnzuur en bovendien hier bij splitsing in antipoden blijkt, dat beide in dezelfde mate antagonistisch werken. Ongetwijfeld zal voor een definitieve beantwoording van hier gerezen vragen nog verder onderzoek nodig zijn, doch het materiaal is kennelijk illustratief voor de beslissende betekenis van ruimtelijke verhoudingen voor het tot stand komen van een fysiologisch effect.

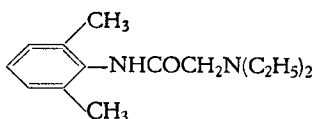
Dat dit niet slechts geldt voor stoffen met een functie in de cel, bleek reeds bij de bespreking van de cyclitol-oxydatie, de insecticide werking van gammexaan en van de cardiotonische glucosiden. Er zijn daarnaast nog tal van gevallen bekend, dat een maximaal farmacologisch effect van een bepaald type mede afhangt van de configuratie van het pharmacoon.

Dit geldt vooral ook voor verschillende types alkaloiden en hun analoga, waar de bestudering van de relatie vorm/werking, bijv. in de ephedrine-serie al tamelijk lang geleden aanving. Met betrekking tot ons onderwerp is de ontwikkeling in de groep van de analgetica, met morphine als uitgangspunt, wellicht het meest interessant geweest. Hier heeft men zich bij de synthese van morphine vervangmiddelen (vgl. ²⁹) vrijwel geheel door structurele overwegingen laten leiden. Pas toen een aantal sterk actieve verbindingen als bijv. dolantine (pethidine, mepiridine) en amidon (methadon) waren verkregen, is het ruimtelijke element in de discussie opgenomen, met andere woorden de vraag gesteld in hoeverre de benadering van de ruimtelijke bouw van morphine in deze analoga voorwaarde is voor sterke werking.



(voor absolute configuratie vgl. ³⁰) (vgl. echter ^{30a})).

Bergel en Morrison ³¹ hebben het eerst op deze mogelijke samenhang gewezen, welke overigens ook wel weer is betwijfeld. Doch bij beschouwing van molecuul-modellen is het onmiskenbaar dat bijv. de verwantschap tussen morphine en methadon ruimtelijk veel groter is dan een zuiver structureel bekeken getekende formule zou doen vermoeden (vgl. Gero ³²). Onze indruk is dat algemeen met het analyseren van de pharmacoon-structuur in drie dimensies winst kan worden geboekt, daar zodoende bij de bestudering van structuur/werking-verhoudingen minder kans bestaat dat essentiële details over het hoofd worden gezien.



Zo lijkt het o.i. bijv. mogelijk dat voor specifieke lokaal-anaesthetica ³³) van het type xylocaïne ³⁴): verhoudingen zouden kunnen gelden als voor groeistoffen werden besproken bij di-ortho-gesubstitueerde benzoëzuren. Voor een hint in deze richting van ruimtelijke analyse van het totale molecuul bij het onderzoek van synthetica met curare-werking vergelijkbare men Loewe en Harvey ³⁵).

Al dit materiaal licht ons echter in feite slechts in over de laag-moleculaire interactie-partner, d.w.z. over de helft van het probleem. De macromoleculaire tegenspeler in de cel, waarvan wij generaliserend vermoeden dat het een enzym(eiwit-)oppervlak is, bleef meestal nog volledig onbekend.

Bij enzymatische omzettingen, als bij de cyclitol-oxydatie, waar de cel „wat met de stof doet” is het zeker mogelijk te achten de beschouwde interactie en het effect daarvan volledig *in vitro*, geïsoleerd van het desbetreffende enzym te bestuderen. In alle gevallen waarbij de stof in de cel (orgaan, totaal organisme) functioneert of wel deze tot een bepaalde reactie brengt, zal in het algemeen de gecompliceerdheid van de *in vivo* proef, waarin de werking wordt beoordeeld, een dergelijke directe analyse uitsluiten. Het onderzoek zal er nu op gericht moeten zijn de werking in de cel te localiseren, teneinde het mechanisme te leren kennen. Zou blijken dat het effect, bijv. op een orgaan, in wezen bepaald wordt door beïnvloeding van een enkel enzym, dan is op dit punt directe studie mogelijk. Men ziet dan in dit geïsoleerde systeem echter uiteraard niet „het antwoord” van de cel, etc.

Afgezien van deze moeilijkheden van benadering van het probleem, is ook de wens om interacties aan een eiwit-oppervlak geheel te doorzien in onze tijd eigenlijk nog een te ongeduldige nieuwsgierigheid. Bij de huidige stand van het structuur-onderzoek der eiwitten (aminozuur-volgorde) en gezien het feit dat nog maar juist een begin is gemaakt met voorstellingen omtrent de ruimtelijke bouw, is het immers duidelijk dat een dergelijk onderzoek over de wisselwerkingen aan het oppervlak nog slechts tastend kan zijn en niet direct op het doel af kan gaan.

Doch daarom ook is elke informatie betreffende aan eiwit-oppervlakken verloopende reacties belangrijk, daar zij in zekere zin model kunnen zijn voor het onderzochte probleem. Wij zullen om deze reden enkele voor ons doel belangrijke onderzoeken van dit type, waarbij ook het macromolecuul waargenomen wordt, in onze beschouwingen betrekken.

Neurath en mw. ³⁶) hebben nagegaan aan welke structurele voorwaarden een specifieke remstof van de enzymen carboxypeptidase, resp. α -chymotrypsine moet voldoen. (Vergelijk ook Niemann en mw. ³⁷)). Het fraaie van deze onderzoeken is, dat men hierbij beschikt over een functionnerend macromolecuul, waarvan men de werking kan meten en kinetisch kan volgen en gegevens verkrijgt over de dissociatie-constanten enzym/substraat en enzym-remstof. Zo bleek bij de splitsing van acetyl-L-tyrosinamide door carboxypeptidase L-phenylalanine niet met deze omzetting te interfereren, doch de D-vorm remmend te werken. β -Phenylpropionzuur was echter een vele malen sterkere remstof, terwijl β -indol-3-propionzuur deze werking nog weer overtrof. Daar laatstgenoemde remstoffen (qua structuur) ook in het plantengroeistof onderzoek een rol spelen, leek het interessant met andere stoffen uit deze reeks na te gaan in hoeverre

dit enzym-oppervlak (als model) reageert op verschillen in ruimtelijke bouw, welke bij de groeistofwerking van beslissende betekenis zijn. Op ons voorstel werden ter orientatie een vijftal paren verbindingen uit de groeistofreeksen in *Neurath's* onderzoekingen betrokken, en wel steeds een als groeistof werkzame verbinding naast een inactief of veel zwakker werkzaam plaats- of stereoisomeer. De verkregen resultaten zijn samengevat in tabel I.

Tabel I.

Enzym-/remstof dissociatieconstanten (K_i) voor α -chymotrypsine met N-acetyl-L-tyrosine aethylester als substraat. (Michaelis constante $K_m = 9.1 \times 10^{-3}$ M).

Remstof	K_i	Werking als groeistof
naphtha'een-1 azijnzuur	8.9×10^{-3} M	sterk
naphthaleen-2 azijnzuur	5.1	zwak
β -(naphtha'een-1) propionzuur	8.7	zeer zwak
β -(naphthaleen-2) propionzuur	6.5	zwak
naphthoxy-1 azijnzuur	9.4	zeer zwak
naphthoxy-2 azijnzuur	3.7	sterk
cis 1-phenylcyclopropaan-2 carbonzuur	9.9	sterk
trans 1-phenylcyclopropaan-2 carbonzuur	11.3	onwerkzaam
2,3,6-trichloorbenzoëzuur	10.6	sterk
2,4,6-trichloorbenzoëzuur	8.5	onwerkzaam

De door *H. Neurath*, *Y. Hafeti* verkregen resultaten worden uitvoerig elders gepubliceerd. Wij zijn Prof. *Neurath* bijzondere dank verschuldigd voor het voldoen aan ons verzoek, hetgeen veel werk impliceerde en voor de zo vlot verleende toestemming hier van de verkregen resultaten reeds melding te mogen maken.

De op de 2-plaats gesubstitueerde naphthaleen-derivaten blijken steeds sterker remstof-werking te bezitten dan de 1-isomeren. Dit effect is het meest uitgesproken bij de naphthoxy-azijnzuren, hetgeen er

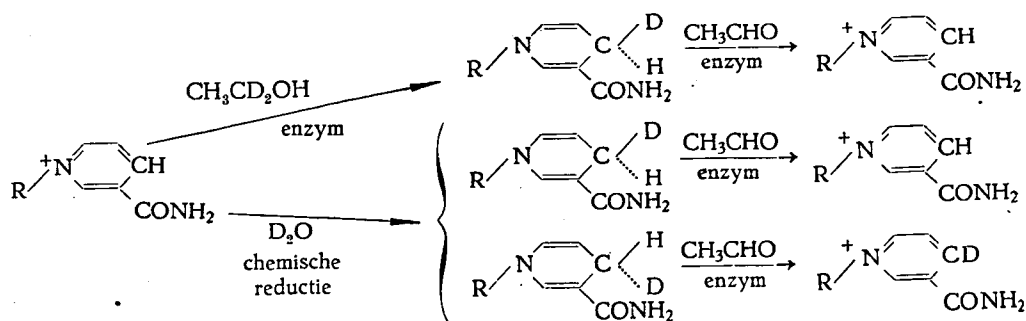
hadden wij enige samenhang in uitkomsten, bijv. in die zin dat sterke groeistoffen hier steeds de zwakste rem-werking zouden vertonen, niet onmogelijk geacht. Doch blijkbaar spreekt dit enzym-oppervlak op voor groeistof-werking essentiële verschillen in bouw niet aan. Een eind-oordeel zal evenwel pas mogelijk zijn indien nog vele andere verbindingen uit de groeistoffen-series, o.a. ook die met sterker gefixeerde ruimtelijke bouw, in het onderzoek met dit „werkende” model zullen zijn betrokken.

Directe aanwijzingen voor een ruimtelijk bepaalde opstelling van prosthetische groep en substraat aan het enzym-oppervlak verkregen *Westheimer* en mw.³⁸⁾ bij hun onderzoek over de oxydatie van alcohol met behulp van gist-alcoholdehydrogenase-DPN.

(DPN = diphosphoridine-nucleotide, de prosthetische groep van het enzym. Oxydatie-reductie vindt plaats aan de kern van het daarin voorkomende nicotinezuuramide, waarschijnlijk op de 4-plaats. (Vergelijk *Pullman* en mw.³⁹⁾, *Rafter*, *Colowick*^{39a)}).

Door $\text{CH}_3\text{CD}_2\text{OH}$ als substraat te gebruiken kon de directe overdracht van D uit alcohol op DPN worden aangetoond. Bij enzymatische heroxydatie van dit gedeuteerde DPN met overmaat acetaldehyde, wordt alle deuterium weer verwijderd en geen waterstof overgedragen.

Indien deze heroxydatie wordt uitgevoerd aan gedeuteerd DPN, dat door chemische reductie in D_2O is verkregen, dan wordt slechts een deel van het deuterium verwijderd. De logische conclusie is dat bij enzymatische invoering het D slechts in een bepaalde configuratie wordt opgenomen en bij de chemische reactie in beide mogelijke vormen. In het laatste geval wordt dan bij heroxydatie slechts D verwijderd uit die $\text{H}-\text{C}-\text{D}$ configuratie, welke met de enzymatisch gevormde overeenkomt:



— mede in verband met waarnemingen in het groeistofonderzoek — op kan wijzen dat de aether-zuurstof een rol speelt in de „hechting”.

Opvallend is dat het verschil tussen de azijn- en de propionzuren veel geringer is dan eerder bij phenyl-azijnzuur en phenylpropionzuur werd gevonden (loc. cit.³⁶⁾). Blijkbaar gaat hier de invloed van het ring-systeem die van de zijketen overdekken.

Enige correlatie met de verhoudingen in de groeistofreeksen valt niet te ontdekken, ook niet bij de sterisch uitgesproken verschillende phenylcyclopropaan-carbonzuren of de plaats-isomere trichloorbenzoëzuren, welker effect van dezelfde grootte-orde is.

Zonder uiteraard te onderstellen dat α -chymotrypsine iets met de groeistof-werking heeft uit te staan,

Dit voert tot de plausibele onderstelling dat prosthetische groep en substraat aan het eiwit-oppervlak dicht bij elkaar in sterisch gedefinieerde posities zijn opgesteld.

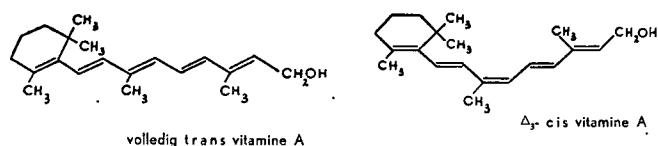
In eenzelfde type onderzoek met melkzuurdehydrogenase-DPN uit de hartspier kon wat betreft de reversibele oxydatie van melkzuur tot pyrodruivenzuur eveneens een ruimtelijk bepaalde opstelling worden aangetoond.

Uit het feit dat een gedeuteerd DPN, verkregen met alcoholdehydrogenase + $\text{CH}_3\text{CD}_2\text{OH}$, het deuterium via melkzuurdehydrogenase volledig op pyrodruivenzuur kan overdragen, moet de interessante conclusie worden getrokken dat invoering of verwijdering van deuterium (of van waterstof, in de

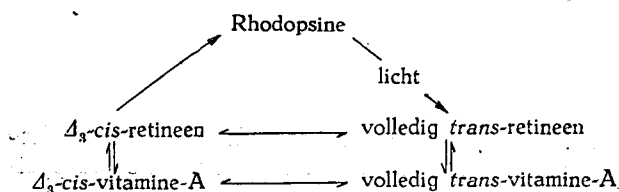
normale gevallen) bij beide enzymatische reacties aan dezelfde kant van de nicotinezuuramide-ring plaats vindt. Voorts kan aan deze opstelling blijkbaar slechts L-melkzuur voldoen, daar het D-zuur aan melkzuur-dehydrogenase niet wordt omgezet.

Een ander fraai voorbeeld van het sterisch specifieke karakter van interacties aan eiwit-oppervlakken, verbonden met een bepaalde functie, is gelegen in de onderzoeken van Wald en mw.⁴⁰⁾ over de biochemie van het zien.

Aan de prikkeling van de in het netvlies gelegen staafjes en kegeltjes (voor het zien in schemer, resp. bij vol licht) ligt een door licht veroorzaakte verbleking van de chromoproteïden rhodopsine en iodopsine ten grondslag. Deze rode, resp. violette, pigmenten zijn opgebouwd uit onderling verschillende eiwitten en een chromophoor, retineen (= vitamine-A-aldehyde) genaamd, dat bij enzymatische oxydatie van vitamine-A door lever alcohol-dehydrogenase-DPN ontstaat. Wald reproduceerde de processen verbonden met het zien *in vitro* door aan te tonen dat in een systeem gevormd door opsine (eiwit-deel van rhodopsine), vitamine-A (in de vorm van een levertraan-concentraat) en lever alcoholdehydrogenase-DPN, in het donker rhodopsine ontstaat, bij belichting verblekend onder vorming van retineen, dat weer in vitamine-A kan overgaan. Werd in deze proef in plaats van het levertraan-concentraat, waarin verschillende vitamine-A isomeren voorkomen (verschillend in *cis*- of *trans*-configuratie aan de dubbele bindingen), synthetisch vitamine-A gebruikt, dan werd geen rhodopsine verkregen. Het door volledige *trans*-configuratie gestrekte molecuul van synthetisch vitamine-A speelt blijkbaar geen directe rol in het zien. Deze komt toe aan een der isomeren, waarschijnlijk die met *cis*-configuratie aan de middelste dubbele binding.



Daar alcoholdehydrogenase-DPN in staat is alle vitamine-A isomeren te oxyderen, is de ruimtelijke selectiviteit blijkbaar aan het opsine-eiwit eigen. Het retineen of vitamine-A isomeer, dat bij belichting van rhodopsine ontstaat kon niet voor de *in vitro* synthese van rhodopsine dienen. Wald maakte waarschijnlijk dat het volledige *trans*-configuratie bezit. Ons zien is



zodoende afhankelijk van een (stereo)-isomeriseringscyclus, waarbij een chromoproteïde gevormd door een specifiek eiwit en daarmee in V-vorm geassocieerd *cis*-retineen bij het doorgeven van de lichtimpuls een gestrekt *trans*-retineen loslaat. Dit wordt na isomeri-

satie over *trans*-vitamine-A en *cis*-vitamine-A, welke klaarblijkelijk in het lichaam plaats vindt, opnieuw in het zien betrokken:

Dat het eiwit-oppervlak door zijn bijzondere bouw en localisatie van katalytisch actieve plekken ruimtelijk dirigerend werkt, is ook bijzonder duidelijk aan de dag getreden bij de interpretatie van stofwisselings-experimenten, waarbij de tracer-techniek werd toegepast.

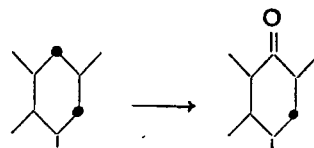
Sommige onderzoekers concludeerden nl. dat de door hen vastgestelde asymmetrische verdeling van een isotoop in een bepaald enzymatisch product, structuur-chemisch symmetrisch gebouwde verbindingen (bijv. citroenzuur of amino-malonzuur) als tussenproducten uitsluit.

Ogston⁴¹⁾ voerde hiertegen aan, dat een asymmetrisch gebouwd enzym-oppervlak zeer wel onderscheid zou kunnen maken tussen chemisch identieke groepen van een symmetrische verbinding, indien nl. een driepunt-contact tussen symmetrisch substraat en enzym essentieel is en de plaatsen op het enzym-oppervlak, welke met de identieke groepen in een interactie betrokken zijn, een verschillende katalytische potentie bezitten.

De juistheid van deze onderstelling werd spoedig daarna aangetoond door onderzoeken van Potter en Heidelberger⁴²⁾ en van Lorber en mw.⁴³⁾ over de biosynthese van citroenzuur.

Dat ook bijv. glycerol aan enzymen „biologisch asymmetrisch” in omzettingen wordt betrokken, wordt gesuggereerd door het feit, dat men uitsluitend L-γ-glycerophosfaat en niet de D-vorm als tussenproduct in de glycerol-stofwisseling aantreft en ook slechts enzymen bekend zijn, die de L-vorm als substraat kunnen gebruiken. In recente onderzoeken van Schambue, Wood en Popjak⁴⁴⁾, resp. van Swick en Nakao⁴⁵⁾ is dit komen vast te staan. Zo blijkt bijv. chemisch synthetisch verkregen, in de α-positie met C¹⁴ gemerkt, glycerol (glycerol-1-(3)-C¹⁴), in stofwisselingsprocessen bij de rat glucose-1-3-4-6-C¹⁴ of melkzuur-1-3-C¹⁴ op te leveren. Gebruikt men op dezelfde wijze biosynthetisch glycerol-1-C¹⁴, uit glucose-3-4-C¹⁴ met behulp van gist verkregen, dan ontstaan practisch alleen glucose-3-4-C¹⁴ (rat) en melkzuur-1-C¹⁴ (*Lactobacillus casei*).

Zeër duidelijk komt een dergelijk effect van een enzym ook tot uiting in de oxydatie



(zie pag. 159) loc. cit.¹⁰⁾) waarbij uit het symmetrische cyclitol een optisch actief keton wordt gevormd.

Het staat aldus vast, dat bij aan enzym (eiwit)-oppervlakken plaatsvindende interacties, opstellingen in een gedefinieerde ruimtelijke zin tot een keuze leiden, waardoor die interactie gericht verloopt.

Hoewel onze kennis van de bouw van het macromolecuul in drie dimensies nog absoluut onvoldoende is om de verhoudingen „ter plaatse” te doorzien, heeft men zich voorstellingen trachten te vormen van de betekenis van deze intracellulaire stereochemie.

Daarbij is gedacht aan de mogelijkheid dat een zeer bepaalde opstelling het substraat berooft van stabiliserende factoren en dit daardoor labieler en toegankelijk voor reactie maakt. Zo zou het bij de werking van proteasen en peptidasen, waarbij peptide-bindingen worden verbroken, mogelijk kunnen zijn dat de localisatie van de groepen aan het enzymoppervlak, welke in de interactie met het substraat zijn betrokken, een sterische hindering van de amide-resonantie ten gevolge heeft. De daardoor verzwakte peptide-binding kan dan in een hydrolyse worden betrokken (Brackman, Havinga en Holley⁴⁶). Het principe laat zich het duidelijkst illustreren aan de zeer specifieke urease/ureum interactie.

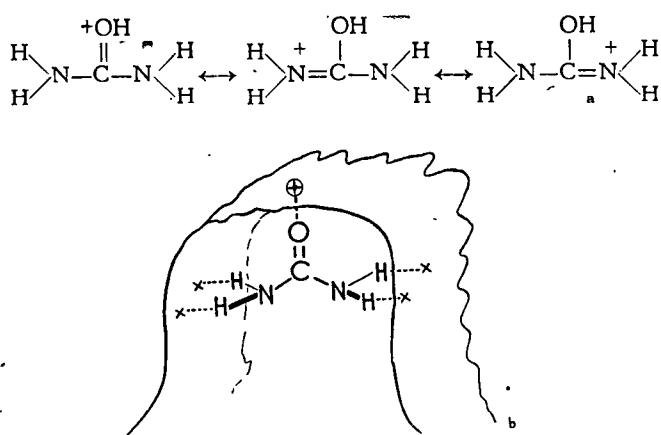


Fig. 8. Ureum (ion) als resonantie hybride, vlakke (stabiele) vorm.
b. Door waterstofbrugvorming met groepen op het urease oppervlak ontstaat een niet vlakke, meer labiele vorm.

Het door resonantie vlakke ureum molecuul zou aan het ureaseoppervlak in een meer labiele „pyramidale” vorm overgaan, door de bijzondere plaatsing van de groepen, welke met het ureummolecuul waterstofbruggen kunnen vormen.

In Koshland's⁴⁷) beschouwingen over stereochemie en het mechanisme van enzymatische reacties spelen soortgelijke overwegingen een rol. Daarbij wordt speciaal aandacht besteed aan factoren, die tot behoud respectievelijk inversie van de configuratie van een optisch actief substraat voeren.

Men zou zich dan omgekeerd ook kunnen voorstellen dat in het algemeen slechts een sterisch intact enzym actief zal zijn en alle vormveranderende invloeden (als bijv. denaturering van het eiwit) inactivering tengevolge kunnen hebben.

Willen deze concepties evenwel voor het onderzoek vruchten afwerpen, dan zullen zij moeten uitlopen in experimenten die toetsing mogelijk maken. En dan blijkt dit bij de huidige stand van onze kennis omtrent de structuur der eiwitten in drie dimensies nog een uiterst moeilijke opgave. Dit komt ook duidelijk naar voren in het zeer volledige en kritisch ingestelde overzicht van Porter⁴⁸) over de relatie tussen bouw en biologische werking der eiwitten.

Leach en Lindley⁴⁹) hebben een eerste verkenning verricht ter differentiatie tussen enzymatisch actieve en niet als zodanig werkzame eiwitten, uitgaande van de onderstelling dat een bijzondere volgorde van aminozuren en zijketens, welke tot waterstofbrugvorming in staat zijn, voor enzymen karakteristiek zou kunnen zijn. Door vergelijking van aminozuursamenstellingen werden enige aanwijzingen in deze richting verkregen;

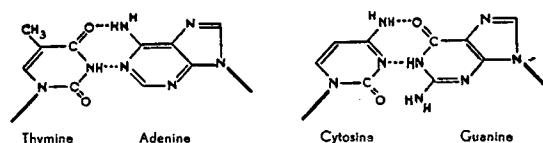
die het nuttig doen schijnen om dit type vergelijkende analyse naar verschillende kanten voort te zetten.

Mogelijk zal ook het bestuderen van aan enzymfragmenten nog eigen activiteit belangrijke informatie over de wisselwerking aan het eiwitoppervlak kunnen verschaffen, daar het probleem dan op iets kleinere schaal wordt overgebracht. Perlmann⁵⁰) verkreeg dialyseerbare fragmenten van het pepsinemolecuul, welke nog in staat bleken een synthetisch peptide (acetyl-1-phenylalanyl-1-dijoodtyrosine) te splitsen. De proteolytische werking, bijv. ten aanzien van haemoglobine, is dan vrijwel verloren gegaan. Dit soort proeven lijkt uitermate belangrijk voor het onderzoek naar aard en plaatsing van voor de enzym/substraat complexvorming belangrijke groepen.

Naast deze mogelijke rol van opstellingen aan het macromolecuul met betrekking tot het reactiemechanisme, is hun betekenis in de cel er ook één van organisatorische aard. Het normale celhuishouden, dat in wezen een uiterst samengesteld dynamisch systeem is, waarvan de onderdelen naar plaats, tijd en type op elkaar ingesteld verlopen, is zonder een grote mate van specificiteit in details niet voorstelbaar.

Het specifieke karakter van wisselwerkingen wordt nu bepaald door aard en aantal van voor een effect noodzakelijke bindingen. Sterke chemische (covalente) bindingen zullen in het algemeen niet tot een specifieke reactie voeren. Elke verbinding met dezelfde chemische reactiviteit kan nl. in principe aan een dergelijke reactie deelnemen. Voorts sluiten zij voor celreacties kenmerkende reversibiliteit en herhaling aan eenzelfde oppervlak vrijwel uit. Zwakke bindingstypen als waterstofbruggen, van der Waal's krachten of dipool-dipool interacties, welke alle aan het eiwitoppervlak realiseerbaar zijn, hebben daarom een veel grotere betekenis. (vgl. Pauling⁵¹)). Het valt ook gemakkelijk in te zien, dat, naarmate het aantal in de wisselwerking betrokken bindingen groter is, het specifieke karakter daarvan toeneemt. Maximale specificiteit wordt dan wel bereikt indien vele zeer zwakke bindingen alle nodig zijn (vgl. Crane⁵²)) en deze bovendien in een ruimtelijk patroon gelocaliseerd voorkomen. In deze zin heeft de voor de cel essentiële specificiteit mede een stereochemische basis.

En dat niet slechts voor enzym-substraat complexen, doch evenzeer bij interacties tussen macromoleculen als bijv. optreden tussen antigenen en antilichamen (vgl. voor een overzicht Campbell, Bulman⁵³)) dan wel ten grondslag liggen aan het vormen van desoxyribonucleïnezuur bi-spiralen (Watson, Crick⁵⁴). Aan het laatste geval zijn (stereo)-chemische voorstellingen te verbinden, daar de associatie van twee



polynucleotideketens wordt gedacht tot stand te komen via waterstofbruggen tussen de purine- en pyrimidinebasen.

Rekening houden met de regelmaat in de ... fosfaat-suiker-fosfaat-suiker ... spiralen, met afstanden en met onder physiologische omstandigheden optredende tautomere vormen, blijkt dit slechts tussen bepaalde partners (thymine-adenine, resp. cytosine-

guanine) op geschikte wijze te kunnen plaatsvinden. In de voorgestelde bispiraal zijn dan dientengevolge de ketens complementair in interactie betrokken.

Met betrekking tot de rol van de desoxyribonucleïne-zuren in erfactoren is zelfs gesuggereerd, dat de volgorde der purine- en pyrimidine-kernen in een keten een genetische code zou kunnen inhouden.

Voorlopig zijn dit alle nog meer de verbeelding sterk prikkelende concepties, dan bewezen stellingen. Zij stimuleren het onderzoek in deze sector echter in hoge mate en zullen zeker bijdragen tot opheldering van de talloze raadsels, welke het oppervlak en de

ruimtelijke bouw van in de cel functionerende macromoleculen (eiwitten, nucleïne-zuren) en de daaraan verlopende reacties momenteel nog voor ons inhouden.

Hier ligt misschien wel de belangrijkste opdracht van het moderne biochemische onderzoek, daar het het wezen van de cel-activiteit betreft. Vorderingen op dit terrein — slechts te verwachten als resultaat van velerlei type van onderzoek — zijn ook voorwaarden voor de verdere afwerking van de in onze discussie betrokken, probleemstelling, waarbij slechts een ruimtelijk facet dezer basale wisselwerkingen werd belicht.

Discussie.

Dr. H. C. Beyerman:

Volgens de onderzoeken van Chargaff en mw. verloopt de oxydatie van cyclitolen door Acetobacteriën zeer stereospecifiek, waarbij in eerste instantie slechts oxydatie van axiale —OH groepen plaats vindt.

Deze stereospecifieke oxydatie is in de „gewone” organische chemie voor verwante verbindingen reeds bekend en verklaard (Barton): de axiale —OH groepen zijn sterisch het meest gehinderd en bij oxydaties met middelen als CrO_3 (verlopende via radicaal-reacties) wordt primair de C—H binding aangetast. Deze bevindt zich dus bij axiale —OH in de sterisch minst gehinderde equatoriale stand. (oxydatie volgens andere mechanismen, als bijv. bij de Oppenauer-reactie, worden hier buiten beschouwing gelaten).

Ligt hierin geen aanwijzing dat de biologische oxydatie door Acetobacter ook via radicalen verloopt?

Antwoord:

De uitdrukking „slechts axiale —OH groepen worden geoxydeerd” kan misverstand wekken ten aanzien van het mechanisme van de enzymatische reactie. In feite tonen de besproken proefresultaten aan dat slechts —CHOH groepen met axiale —OH, mits nog aan andere voorwaarden is voldaan, overgaan in $\text{C}=\text{O}$.

Hierdoor staat evenwel over het mechanisme nog niets vast en het is ook nog geheel onbekend of het overeenkomt met dat van de oxydatie door CrO_3 . Radicaal-mechanismen zijn voor reacties in de cel wel eens overwogen, doch een bewijsvoering is nooit geleverd, althans niet voor het beschouwde type oxydatie. De resultaten van het onderzoek over de specificiteit van de enzymatische oxydatie laten m.i. geen conclusie in deze zin toe.

Prof. E. Havinga:

Naar aanleiding van de zeer interessante regelmatigheden bij de oxydatie van cyclitolen door bepaalde micro-organismen wordt gewezen op een nog nader te bestuderen onzekerheid in de ruimtelijke voorstelling, aangezien van polygesubstitueerde cyclohexaanderivaten nog niet te zeggen valt in welke van de 2 mogelijke stoelvormen het molecuul reageert. In de toekomst zou daarom ook getracht moeten worden met derivaten te experimenteren waarvan de conformatie — bijvoorbeeld door brugvorming — gefixeerd is.

Antwoord:

Voor zover de ervaringen, opgedaan bij de 1,2-digesubstitueerde cyclohexaan-derivaten ook directe geldigheid zouden bezitten voor de inositol groep en de hexachloor-cyclohexanen, kan men niet met zekerheid zeggen, welke vorm in het contact met het enzym wordt „gefixeerd”.

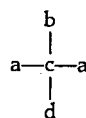
Bij nader inzien lijkt mij evenwel een iets meer besliste uitspraak wel verantwoord. Het volledig aequatoriaal gesubstitueerde β hexachloor-cyclohexaan, dat polarographisch niet wordt gereduceerd, zou bij omklappen een volledig axiale substitutie opleveren. Deze vorm is niet bekend en zeer waarschijnlijk „verboden”, daar er voor 3 Cl atomen aan één kant van de ring in axiale stand geen plaats is. Hierdoor zal de tendens tot omklappen waarschijnlijk uiterst gering zijn. Voorts zou men ook moeten verwachten dat, zo dergelijke overgangen hier optreden, in elk geval enige reductie zou plaats vinden.

Voor de inositol groep gelden deze overwegingen in iets zwakkere mate, daar 3-axiale —OH groepen eenzijdig mogelijk zijn. Sterisch zal dit ook hier echter geen voorkeur-positie zijn. Het feit dat het volledig aequatoriaal gesubstitueerde scyllitol niet aan een omzetting aan het enzymoppervlak onderhevig is, doch wel remmend werkt op de oxydatie van andere cyclitolen, doet het mij dan in deze samenhang vrij waarschijnlijk achten dat voor de

volledig gesubstitueerde cyclohexanen de gevonden regels gelden in de gegeven vorm en niet in de „omgeklapte”.

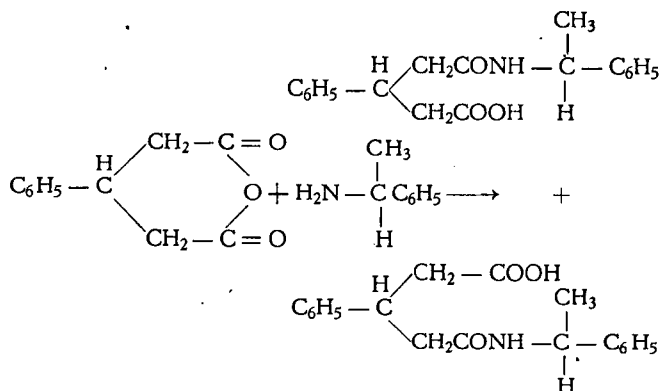
Prof. W. Berends:

Gaarne zou ik de aandacht willen vestigen op het recente werk van H. E. Carter c.s. (Proc. Natl. Acad. Sciences 1954, Juni-afl. 499), waarin wordt aangetoond dat het principe van het „Ogston-concept” ook in homogene oplossing opgaat. Indien we namelijk een molecuul beschouwen met twee gelijke groepen:



dan bezit dit een vlak van symmetrie, doch niettemin zijn de groepen a niet geheel gelijkwaardig. Indien we namelijk vanuit de ene groep a naar de andere drie kijken, dan zien we een bepaalde volgorde bijv. met de wijzers van de klok mee, doch deze volgorde is juist omgekeerd wanneer we de situatie van de andere groep a af beschouwen. Het is dan ook te verwachten, dat er tussen de groepen a een verschil in reactiesnelheid te constateren zal zijn, indien de reactiepartner optisch actief is. Deze beschouwing werd experimenteel getoetst en juist bevonden bij de reactie van β -phenyl-glutaarzuur-anhydride met 1- α -phenyl-ethylamine:

Van het ene diastereomeer werd meer gevormd dan van het



andere (ca. 60 tegen 40 %).

De analogie met de onsymmetrische aantasting van citroenzuur in de citroenzuurcyclus, welke heeft geleid tot het opstellen van het „Ogston-concept” is duidelijk. Naar mijn mening is het bovenstaande een uitbreiding van het idee van Ogston.

Antwoord:

Deze publicatie was mij niet bekend. Het is inderdaad een bijzonder sprekende illustratie van „Ogston in oplossing”, waarbij overigens naar mijn gevoel het α -phenyl-ethylamine in zekere zin de zelfde rol speelt als het driepunts-gebied op het enzymoppervlak dat asymmetrisch is door verschillende capaciteit van de tegenspellers der identieke groepen in het symmetrische substraat.

Prof. Havinga merkt naar aanleiding hiervan nog op dat men z.i. bij de discussie over het „Ogston-effect” de voorstelling omtrent het reactie-verloop veelal te speciaal heeft gemaakt. In het algemeen kan men zeggen dat, wanneer een optisch actief molecuul a (+) zodanig met een symmetrisch molecuul b reageert tot product p, dat daarbij tijdelijk hetzij a (+) — b (+), hetzij het diastereomeer a(+) — b(–) gevormd wordt, er bij deze 2 mogelijkheden overgangstoestanden met verschillende vrije enthalpie gepasseerd zullen worden. De snelheid van

de vorming van p (+) en p (—) zal dus verschillen. De voorspelling van het driepuntscontact tussen symmetrisch substraat en enzym is een speciaal geval van mogelijke realisering van dit algemene principe, dat noch tot een driepuntscontact noch tot een enzymatische reactie beperkt is.

Dr. P. van Duyn.

De bekende verklaring van het optreden van antagonisten tegen ergonen, namelijk dat het stoffen zijn die zich wel aan de actieve plaatsen hechten, er echter niet kunnen functioneren, sielt vragensteller bij veel klassen van ergonen, o.a. bij de groeistoffen, voor moeilijkheden.

Een aparte functionele groep die reactief meedoet, is bij dit soort stoffen moeilijk aan te wijzen.

Men komt er derhalve toe om de, op grond van bovengenoemde verklaring van het werkingsmechanisme van antagonisten aangenomen, functionele groep eveneens een uitsluitend sterische functie toe te kennen. Aangezien er dan geen reden meer overblijft om de onderscheiding tussen hechtende en functionele groep te handhaven, zou spreker er de voorkeur aan geven deze onderscheiding te laten vallen. Dit te meer daar het verschijnsel van het antagonisme niet noodzakelijk het postuleren van een aparte functionele groep eist, aangezien men antagonisten ook kan beschouwen als stoffen die *verkeerd* hechten, door bijvoorbeeld slechts één of twee van de actieve raakpunten tussen ergon en macromolecuul in beslag te nemen.

In dit soort beschouwingen is de primaire werking van ergon zowel als van antagonist uitsluitend een fysisch chemische.

Gaarne zou spreker de mening van Prof. Veldstra vernemen over beide beschouwingswijzen.

Antwoord:

Bij vele ergonen heeft men in de discussie voor de werking een zeker onderscheid trachten te maken tussen hechtende en functionele delen van het molecuule, waarbij aan de hechtende groep een meer kwantitatieve en aan de functionele groep een meer kwalitatieve taak wordt toebedeeld. Beide elementen zijn onontbeerlijk voor het functioneren van het totale molecuule, dwz. het tot stand komen van de bijzondere werking. Deze scheiding kan nooit volledig zijn, daar bijv. in de interactie de functionele groep zeker ook een bijdrage tot de hechting levert.

Bij de groeistoffen hebben wij daarom bij voorkeur over lyophile en hydrophiele delen van het molecuule gesproken en vastgesteld dat activiteit gebonden is aan een bepaalde mate van lipophilie „in balans” met een hydrofiel deel, in de vorm van een negatief geladen groep, welke chemisch een zeer verschillend karakter kan bezitten. Dit alles dan nog in een bepaalde ruimtelijke groepering. Een stof, in bouw analoog aan die van het ergon, kan deze in zijn werking hinderen (antagonistisch werken) als de verbinding, bij een hecht-capaciteit van dezelfde orde van grootte, niet in staat is het specifieke effect teweeg te brengen. Dit onvermogen kan veroorzaakt worden doordat het kwalitatieve element is aangetast in zijn aard of in zijn opstelling, waardoor in het laatste geval de hechting ook „verkeerd” te noemen zou zijn. Zoals Dr. van Duyn aanduidde, kan een dusdanig verkeerde hechting ook het karakter bezitten van een onvolledig benutten van de actieve raakpunten door één molecuule.

Deze vorm van interactie kan eventueel ook een verklaring opleveren voor remming door een overdosering van het ergon. Bonner en mw. staan deze zienswijze voor met betrekking tot de remming veroorzaakt door een overmaat groeistof (vgl. ook

Havinga, Veldstra, Rec. trav. chim. 66, 297—298 (1947)).

Ik zie met de gestelde vraag niet zozeer een wezenlijk probleem aangeduid, als wel dat daardoor wordt gewezen op de betrekkelijke waarde van onderscheidingen, welke in het begin van de analyse van een bepaald type werking nuttig kunnen zijn.

Dr. G. C. van Wessem:

Met de beschikbare atoom-modellen was het mij niet mogelijk een model van het morphine-molecuul op te bouwen, waarbij speciaal moeilijkheden werden ondervonden met de zuurstofbrug. Hoe zijn deze moeilijkheden in het geprojecteerde model overwonnen?

Antwoord:

De nieuwste collectie Leybold atoom-modellen volgens Stuart-Brigleb bevat C-modellen voor verzadigde en onverzadigde vierringen. Door gebruik daarvan is de moeilijkheid met betrekking tot de zuurstofbrug opgelost. Er blijft nog slechts een kleine onvolkomenheid doordat de brug tussen de N-methyl-piperidine-ring en de benzeenkern met de gewone aliphatische C-modellen juist iets te kort uitvalt. Men zou daarvoor aparte „morphine” C-atomen moeten maken. Deze tekortkoming is overigens voor de gegeven vergelijking van de morphine- en methadon-modellen van geen bekenis.

Prof. E. Havinga:

Bij de vorming van iso-citroenzuur uit cis-aconietzuur zou in principe uit te maken moeten zijn of bij deze enzymatische reactie cis- of trans-additie aan de dubbele band optreedt en zou men nadere gegevens over het mogelijke reactiemechanisme kunnen krijgen. Is aan de spreker bekend of in deze richting reeds een stereochemische analyse gedaan is?

Antwoord:

Een dusdanig onderzoek is mij uit de literatuur voor dit geval niet bekend. Koshland's analyses (loc. cit.⁴⁷) zouden als een inleiding op dit type onderzoek kunnen worden beschouwd. (Men vergelijkte verder het onderzoek over de enzymatische omzetting van catechol via cis-cis-muconzuur en γ -carboxymethyl- Δ^2 -butenolide tot β -ketoadipinezuur, Siström, W. R., Stanier, R. Y., Nature 174, 513 (1954)).

Drs. Koningsberger:

Als men twee spiralen maakt van het nucleïnezuurmodel volgens Watson en Crick, blijkt het onmogelijk deze zonder ze te strekken of los te winden uit elkaar te krijgen. Dit lijkt mij een bezwaar tegen de suggestie van Watson en Crick aangaande duplicatie en reduplicatie van de nucleïnezuuren.

Antwoord:

Het genoemde bezwaar is van verschillende kanten, o.a. ook in Cambridge, naar voren gebracht, maar een oplossing is bij mijn weten nog niet gevonden. Watson en Crick hebben dit trouwens zelf ook wel degelijk gezien (vgl. loc. cit.⁵⁴)).

Deze moeilijkheid doet zich voor bij twee in gelijke zin gewonden spiralen. Wij hebben ons daarom wel eens de vraag gesteld of een interactie tussen een rechts- en een linksgewonden spiraal, waarbij de ontkoppeling geen „technische” bezwaren oplevert, niet in de discussie moet worden betrokken.

Los van dit bezwaar is ook niet in te zien waarom twee via waterstofbruggen gekoppelde spiralen uiteen zouden gaan, hetgeen uiteraard voor een reduplicatie nodig is. Onderzoek naar specifieke factoren, welke deze ontkoppeling zouden kunnen bewerkstelligen, is in gang.

- 1) Pasteur, L., Compt. rend. 46, 615 (1858); 51, 298 (1860).
- 2) Fischer, E., „Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie. Z. physiol. Chem. 26, 60 (1898).
- 3) Veldstra, H., „Vorm en werking op moleculair niveau”. Oratie Leiden 20 November 1953.
- 4) Hassel, O., Research 3, 504 (1952); Quart. Revs. 7, 221 (1953).
- 5) Barton, D. H. R., J. Chem. Soc. 1953, 1027.
- 6a) Orloff, H. D., Chem. Revs. 54, 347 (1954).
- 7) Havinga, E. Chem. Weekblad 50, ... (1953).
- 8) Barton, D. H. R., Hassel, O., Pitzer, K. S., Prelog, V., Nature 172, 1096 (1953).
- 9) Posternak, Th., Helv. Chim. Acta 25, 746 (1942).
- 10) Dangschat, G., Naturwiss. 30, 146 (1942).
- 11) Magasanik, B., Franzl, R. E., Chargaff, E., J. Am. Chem. Soc. 74, 2618 (1952).
- 12) Baeyer, A., Ber. 18, 2269 (1885).
- 13) Chem. 204, 769 (1953).
- 14) Magasanik, B., J. Biol. Chem. 205, 1007, 1019 (1953).
- 15) Naka-ima, M., Katamura, Y., Okubo, T., Shornik Me-inarod Polarog, Sjezd Praz, 1st Congr. 1951 Pt I, 173 Gerefereerd door St. Wawzonek, Anal. Chem. 26, 65 (1954).

- 14) Riemschneider, R., Spat, M., Rausch, W., Monatshefte 84, 1068 (1953).
- 15a) Kolka, A. J., Orloff, H. D., Griffing, M. E., J. Am. Chem. Soc. 76, 3940 (1954).
- 16) Bijvoet, J. M., Rec. trav. chim. 67, 777 (1948).
- 17) Bastiansen, O., Ellefsen, Ø., Hassel, O., Acta Chem. Scand. 3, 918 (1949).
- 18) Shoppee, C. W., Symposium sur la biochimie des stéroïdes. IIe Congr. Int. de Biochimie. Paris 1952, p. 5.
- 19) Reichstein, T., Angew. Chem. 63, 412 (1951).
- 20) Prelog, V., Ruzicka, L., Meister, P., Wieland, P., Helv. Chim. Acta 27, 66 (1944); 28, 618, 1651 (1945); 30, 867 (1947).
- 21) Nerdel, F., Spaeth, I., Angew. Chem. 63, 545 (1951).
- 22) Veldstra, H., Biochim. Biophys. Acta 1, 364 (1947).
- 23) Miescher, K., Experientia 5, 1 (1949).
- 24) Veldstra, H., Ann. Rev. Plant Physiol. 4, 151 (1953).
- 25) Veldstra, H., Rec. trav. chim. 71, 15 (1952).
- 26) Helden, R. van, Verkade, P. E., Wepster, B. M., Rec. trav. chim. 73, 39 (1954).
- 27) Veldstra, H., Åberg, B., Biochim. Biophys. Acta 12, 593 (1953).
- 28) Matell, M., Arkiv Kemi 4, 473 (1952); 5, 187 (1952); 5,

- 341, 379 (1953); 6, 251, 355, 365, 375 (1953). Stereochemical studies on plant growth substances, Diss. Uppsala 1953.
- 28) Wain, R. L., Roy. Inst. of Chemistry Lectures, Monographs and Reports No. 2, 1953.
- 29) Eddy, J., J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 39, 245 (1950); Beckett, A. H., J. Pharm. Pharmacol. 4, 425 (1952).
- 30) Bick, I. R. C., Nature 169, 755 (1952).
- 30a) Becket, A. H., Casy, A. F., Nature 173, 1231 (1954).
- 31) Bergel, F., Morrison, A. L., Quart. Revs. 2, 349 (1948).
- 32) Gero, A., Science 119, 112 (1954).
- 33) Wiedling, S., Acta Pharmacol. Toxicol. 9, 75 (1953).
- 34) Löfgren, N., Arkiv Kemi Mineral. Geol. 22A, No. 18 (1946); Svensk Kem. Tidskr. 58, 206 (1946).
- 35) Loewe, S., Harvey, S. C., Arch. exptl. Pathol. Pharmacol. 214, 214 (1952).
- 36) Elkins-Kaufman, E., Neurath, H., J. Biol. Chem. 178, 645 (1949); Kaufman, S., Neurath, H., J. Biol. Chem. 181, 623 (1949); Neurath, H., Gladner, J. A., J. Biol. Chem. 188, 407 (1951).
- 37) Niemann, C., Huang, H. T., J. Am. Chem. Soc. 73, 1555 (1951); 74, 101 (1952).
- 38) Westheimer, F. H., Fischer, H. F., Conn, E. E., Vennesland, B., J. Am. Chem. Soc. 73, 2403 (1951); Fischer, H. F., Conn, E. E., Vennesland, B., Westheimer, F. H., J. Biol. Chem. 202, 687 (1953); Loewus, F. A., Ofner, P., Fischer, H. F., Westheimer, F. H., Vennesland, B., J. Biol. Chem. 202, 699 (1953); vgl. Baxendale, J. H., Evans, M. G., Leach, S. J., Biochim. Biophys. Acta 11, 597 (1953).
- 39) Pullmann, M., San Pietro, A., Colowick, S. P., J. Biol. Chem. 206, 129 (1954).
- 39a) Rafter, G. W., Colewick, S. P., J. Biol. Chem. 209, 773 (1954).
- 40) Wald, G., Ann. Rev. Biochem. 22, 497 (1953); vgl. Zechmeister, L., Experientia 10, 1 (1954).
- 41) Ogston, A. G., Nature 162, 4129 (1948).
- 42) Potter, R., Heidelberger, Ch., Nature 164, 180 (1949).
- 43) Lorber, V., Utter, M. F., Rudney, H., Cook, M., J. Biol. Chem. 185, 689 (1950).
- 44) Schambye, P., Wood, H. G., Popjak, G., J. Biol. Chem. 206, 875 (1954).
- 45) Swick, R. W., Nakao, A., J. Biol. Chem. 206, 883 (1954).
- 46) Brackman, W., Havinga, E., Chem. Weekblad 47, 948, 954 (1951); Holley, R. W., Science 117, 23 (1953).
- 47) Koshland, D. E., Biol. Revs. 28, 416 (1953).
- 48) Porter, R. R., The proteins. Ed. H. Neurath, K. Bailey, Acad. Press. New York 1953 Vol. I B, pag. 973.
- 49) Leach, S. J., Lindley, H., Nature 169, 360 (1952).
- 50) Perlmann, G. E., Nature 173, 406 (1954).
- 51) Pauling, L., Chem. Eng. News 24, 1788 (1946); Nature 161, 707 (1948).
- 52) Crane, H. R., Sci. Monthly 70, 376 (1950).
- 53) Campbell, D. H., Bulman, N., Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe 9, 443 (1952).
- 54) Watson, J. D., Crick, F. H., Nature 171, 737, 964 (1953). Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 18, 123 (1953).

Nabeschouwing

door H. J. den Hertog

Laboratorium voor Organische Chemie van de Landbouwhogeschool, Wageningen.

Dames en Heren,

Dit symposium heeft ons meer gegeven dan de titel: „Stereochemische problemen” beloofde. Onze vier sprekers hebben ons een voortreffelijk overzicht geschonken zowel van de historische ontwikkeling van de stereochemie als van de huidige stand van het onderzoek op dit terrein. Wij hebben de uiteenzettingen van onze gidsen in de pas ontgonnen gebieden te meer gewaardeerd, daar zij ze niet alleen goed kennen, maar er door eigen werk geheel thuis zijn.

Wanneer ik nu wil trachten het licht te doen vallen op de belangrijkste resultaten van het recente onderzoek, welke in de afgelopen dagen naar voren zijn gekomen, lijkt het mij aantrekkelijk de stereochemie van de klassieke organische chemie als achtergrond te kiezen.

Deze stereochemie was in de eerste instantie een beschrijving van de koolstofverbindingen met ruimtelijke structuurformules, die het mogelijk maakte daarmee alle waargenomen isomeren te onderscheiden. Zij had een aparte plaats in de organische chemie en men bediende zich slechts dan van de ruimtemodellen, wanneer de aanwezigheid van een asymmetrisch koolstofatoom, een meervoudige binding of een ringstructuur in het molecuul op de noodzaak daartoe wees.

Deze klassieke stereochemie, gebaseerd op de rangschikking der bindingen om het koolstofatoom volgens het tetraëder-principe, was de wetenschap van de *relatieve configuratie-bepaling* (door synthese of afbraak, met de polarimeter als hulpinstrument om door het vaststellen van het al of niet optisch actief zijn der verkregen reactieproducten conclusies te trekken) en van de *Fischer-conventie* (als uitgangspunt voor het systeem der ruimtelijke structuurformules).

Tijdens het symposium is omtrent deze stereochemie nog het een en ander naar voren gekomen, dat ik hier moge memoreren:

1e. De tetraëder-hypothese van *van 't Hoff* is niet een zo duidelijk intuïtieve vondst als wel eens wordt beweerd. Toen uit chemische gegevens was gebleken, dat de vier aan een koolstofatoom gebonden groepen niet in één vlak konden liggen, kwam als structuur in de eerste plaats de tetraëder-rangschikking in aanmerking. Ik wil er in dit verband nog op wijzen, dat *van 't Hoff* in de tweede druk van zijn „Lagerung der Atome im Raume” van 1894 de namen noemt van *Gaudin*, *Paterno* en *Rosenstiehl* als onderzoekers, die onafhankelijk van elkaar verscheidene jaren eerder dan *van 't Hoff* en *Le Bel*, op grond van hun proeven tot het uitspreken van de tetraëder-hypothese zijn gekomen. Verder lijkt het mij van belang, wat Prof. *Oosterhoff* betreffende de theorie der tetraëder-rangschikking en meer algemeen over de theorie van de gerichte valentie onder onze aandacht heeft gebracht, nl. dat ook nu nog voor het bewijs van deze theorie de chemische feiten naast de fysische beschouwingen niet gemist kunnen worden.

2e. Het bewijs van de juistheid der *Fischer-conventie* door Prof. *Bijvoet* en zijn medewerkers *Peerdeman* en *van Bommel* (1951). Met belangstelling vernamen wij van een bevestiging daarvan door recent werk van *Looyenga*, in het laboratorium van Prof. *Oosterhoff*, over het verband tussen configuratie en de hoek van de optische rotatie.

3e. Van veel betekenis is de ondubbelzinnige beschrijving van de configuraties, waarvoor *Cahn* en *Ingold* in 1951 een systeem hebben gepubliceerd. Naast deze precisering op het gebied van de nomen-

clatuur, die, naar wij mogen verwachten, in de toekomst goede diensten zal bewijzen, kunnen wij met vreugde constateren, dat de willekeur in de wijze van projecteren der ruimtelijke formules, welke in de loop der jaren dikwijls verwarring heeft gesticht, nu tot het verleden behoort.

4e. Nuttig was de uiteenzetting van Dr. Wepster over de vraag, welke symmetrie-elementen in de moleculen van een stof moeten ontbreken, opdat deze stof optisch actief zal zijn; moge de door hem gegeven scherpe formulering van de asymmetrie-voorwaarden spoedig de vage uiteenzettingen in vele leerboeken vervangen.

Na de vermelding van deze onderzoeken en beschouwingen, welke de klassieke stereochemie consolideren, kom ik tot belangrijke begrippen en resultaten van de stereochemie uit later tijd.

In de eerste plaats en in hoofdzaak: het begrip *conformatie*, waaronder men verstaat: een der spanningsvrije vormen van een zekere stabiliteit, welke een molecuul met behoud van zijn configuratie kan aannemen. Dit begrip past dus als derde in de reeks structuur-configuratie-conformatie, welke de bouw van een molecuul steeds nauwkeuriger beschrijft. In het bijzonder de voordracht van Prof. *Havinga* heeft ons duidelijk gemaakt, hoe de moderne organische chemie met haar fysische methodes er in geslaagd is de conformatie van de moleculen van tal van stoffen — met name in de groepen der cyclanen en steroiden — te bepalen, met als indrukwekkende climax het vaststellen van de bouw van proteïnen als α -keratine door *Pauling* en *Corey*.

Ik vestig er hier de aandacht op, dat de intuïtie van de onderzoeker nog steeds een belangrijke rol in de stereochemie speelt, juist zoals dat het geval was ten tijde van de geboorte van deze wetenschap. Men leze daarop na de belangwekkende voordracht, die *Pauling* in 1953 tijdens het Congres van de Union de Chimie te Stockholm heeft gehouden ¹⁾. Hij vertelt daarin, hoe hij in Maart 1948 te Oxford, bezig te herstellen van een verkoudheid, plotseling op het denkbeeld van de spiraalstructuur voor bovengenoemde eiwitstoffen kwam, nadat hij, tezamen met zijn collega *Corey*, meer dan tien jaar ijverig quantitative gegevens over de ruimtelijke vorm der peptide-bouwstenen had verzameld. „Within an hour”, zegt hij, „with the aid of a pencil and a piece of paper, I had discovered a satisfactory helical structure”. Deze structuur kon echter niet de details van het röntgendiagram van haar en andere keratine-eiwitstoffen verklaren, maar was wel in overeenstemming met dat van synthetische polypeptiden. Het probleem van de bouw van bovengenoemde proteïnen werd enige jaren later gelijktijdig door *Crick* en door *Pauling* en *Corey* opgelost op grond van de onderstelling, dat de keratinen niet uit één, maar uit een aantal in elkaar gedraaide spiralen bestaan.

Uit alle voordrachten is ons duidelijk geworden, van hoeveel belang het is voor ons inzicht in de reactiviteit der moleculen (vooral in de biochemie), dat onze kennis van hun conformatie spoedig in aanzienlijke mate wordt uitgebreid. Tenslotte verbaast het ons niet, dat nog weinig of geen duidelijke voorbeelden bekend zijn van het afscheiden van „conformatie-isomeren”.

„De stereochemie gaat ten onder!” heeft Prof. *Havinga* gezegd en tegen deze uiting werd protest

aangetekend. Ten onrechte, naar ik meen, daar hij bedoelde te zeggen: „Le roi est mort; vive le roi!” De oude stereochemie gaat dood, maar in de plaats daarvan komt de stereochemie van de moderne organische scheikunde. Als men voor deze troonwisseling een jaartal zou willen noemen, dan moet dat, dunkt mij, 1934 zijn, toen de *Stuart*-modellen hun intrede in de chemie deden, als symbool van onze tegenwoordige, ook quantitatief bepaalde kennis der ruimtelijke vormen. Ik behoef hier nauwelijks nog eens te onderstrepen, wat in een der discussies terecht naar voren is gekomen, nl. dat deze moderne stereochemie (in tegenstelling tot de stereochemie uit de tijd van de klassieke organische scheikunde, die een geïsoleerde positie innam) met de overige koolstofchemie niet meer een „heterogeen systeem” vormt, maar daarin in sterke mate is gediffundeerd. Immers, ook voor het begrip van de fysische en chemische eigenschappen van de meest eenvoudige stoffen, dus in gevallen, waarin men er vroeger niet over gedacht zou hebben om de stereochemie van stal te halen, is de exacte kennis van de ruimtelijke vormen hunner moleculen (valentiehoeken, afstand der atoomkernen) noodzakelijk.

Had men in 1904 een symposium over stereochemie gehouden ter herdenking van de 50e verjaardag van het fundamentele werk van *Pasteur*, dan zou een groot aantal van de toen reeds bekende stoffen, die nu in de voordrachten van Dr. *Kloosterziel*, Dr. *Kooyman* en Prof. *Veldstra* herhaaldelijk voorkwamen, zeker niet zijn genoemd. Dr. *Kloosterziel* heeft ons verteld, wat men toen onder „Sterische hindering” verstond en hoeveel uitgebreider het gebied is, waar wij nu met de „Sterische belemmering” moeten rekening houden. Over „Dynamische stereochemie”, het onderwerp van Dr. *Kooyman*, zou men toen nog in het geheel niet gesproken hebben, hoewel over de inversie van *Walden*, die binnen dit gebied ligt, ongetwijfeld uitvoerig, hoewel vruchteloos, zou zijn gediscussieerd. Het is opmerkelijk, dat tijdens dit symposium niemand ook maar éénmaal de inversie van *Walden*, die zo lange jaren in het middelpunt van de belangstelling van de stereochemici heeft gestaan, heeft genoemd. Dit feit verbaast ons echter niet wanneer wij overwegen, dat deze inversie niet meer de fascinerende, onbegrepen reactie van vroeger is, maar een van de vele eenvoudige voorbeelden, die in de Dynamische stereochemie thuis horen.

Dames en heren, daar ik mij aan mijn belofte dien te houden, die ik U bij de inleiding van dit Symposium heb gedaan, om te trachten onze bijeenkomst op tijd te doen eindigen, moet ik mij, wat betreft de vele belangwekkende resultaten van de moderne onderzoeken over problemen van de dynamische stereochemie, die de heren *Kloosterziel*, *Kooyman* en *Veldstra* voor ons hebben samengebracht, tot mijn spijt tot een enkele opmerking bepalen.

Het meest essentiële begrip in de dynamische stereochemie is de ruimtelijke structuur van de overgangstoestand. Het spreekt vanzelf, dat men, ook al zijn de structuren of zelfs de conformaties van de stoffen in begin- en eindtoestand bekend, over het verloop van een reactie nog weinig kan zeggen. Men moet daartoe ook over gegevens beschikken over de onderlinge ligging van de moleculen der reactiecomponenten en hun eventuele vervorming in de overgangstoestand. U bent er ongetwijfeld van onder de indruk

gekomen, voor hoe grote moeilijkheden wij staan met al onze exacte kennis van de structuur van de moleculen „in ruste”, wanneer wij ons een quantitatief beeld van plaats en gedrag der moleculen in de overgangstoestand trachten te vormen. Ik vestig in dit verband de aandacht op een punt, dat hier zeker van belang is en dat tijdens het Congres nauwelijks ter sprake is gekomen. Ik bedoel de stereochemie van de aangeslagen toestand. Deze jongste loot aan de stam van de stereochemie is nog nauwelijks ontloken. Men vindt een belangwekkend overzicht van het onderzoek, dat op dit gebied aan de gang is, in de voordracht, die *Ingold* als voorzitter van de Chemical Society in de jaarvergadering van dit jaar onder de titel: „Signs of a new pathway in reaction mechanism and stereochemistry” heeft gehouden. Als resultaat van de interpretatie van de ultraviolet-absorptiespectra van acetyleen en didéuteroacetyleen hebben *Ingold* en *King* gevonden, dat in het aangeslagen acetyleen-molecuul de atoomkernen niet op een rechte lijn liggen, maar dat het deeltje de vorm heeft van een aetheen-molecuul, waarin 2 waterstofatomen op trans-plaatsen zijn weggenomen. Uit een beschouwing van de elektronenverdeling in deze aangeslagen toestand volgt, dat een acetyleen-molecuul, wanneer het door de nadering van een electrophiel reagens geactiveerd wordt, neiging tot trans-additie zal be-

zitten. Gezien de uitkomst van de additie bij de synthese volgens *Diels* en *Alder* kan men nu verwachten, dat het acetyleen-molecuul ook een cis-vorm kan aannemen. Deze onderstelling wordt inderdaad door de absorptiespectra bevestigd.

Qualitatieve en gedeeltelijk nog niet volttooide onderzoeken wijzen er op, dat ook de valentiehoeken van zwavelkoolstof en blauwzuur in de aangeslagen toestand afwijken van 180° , terwijl formaldehyde een pyramidale structuur zou bezitten.

De plaats van deze onderzoeken in de stereochemie en hun betekenis voor deze wetenschap meen ik niet beter te kunnen aangeven dan door de fraaie vergelijking te citeren, waarmee *Ingold* zijn rede heeft beëindigd en waarmee ik dit Symposium zou willen besluiten:

„(We may) take these various observations and conclusions to be straws showing the way the wind blows — to be portents of what will one day be a large new field of stereochemistry, that of excited states, and a field which will bear an important part of the foundations of a better theory than we have now, of the steric and electronic mechanism of organic reactions.”

¹⁾ *Pauling, L.*, The stochastic method and the structure of of proteins.

Boekbesprekingen

661.183.2

Aktive Kohle und ihre industrielle Verwendung, von Dr. G. Bailleul, Dr. K. Bratzler, Dr. W. Herbert, Obering. W. Vollmer. Dritte, umgearbeitete und erweiterte Auflage, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1953, 16 × 24 cm, 143 pp., 56 fig., 17 tab., prijs DM. 18,—, geb. DM. 19,60.

De tweede druk van dit boek verscheen in 1937 en was sinds 1943 uitverkocht, zodat deze derde geheel herziene en aangevulde druk in een behoefte voorziet. De auteurs zijn alle verbonden aan Lurgi te Frankfurt am Main, wat de deskundigheid waarborgt. Het boek is verdeeld in 8 hoofdstukken over resp.: vervaardiging en werkwijze van actieve kool, toepassing in het algemeen, gaszuivering, winning en terugwinning van dampen, scheiding van gasmengsels, adsorptie uit vloeistoffen nl. voor ontkleuring en waterzuivering, toepassing in luchtzuurstofbatterijen en beproevingsmethodes.

De scheiding van gasmengstels is iets van de laatste jaren en belooft goede resultaten af te werpen bijv. voor de afscheiding van aethyleen uit cokesovengas. Men gebruikt hiervoor de z.g. rektisorbon kool.

Het boek is uitstekend uitgegeven.

J. P. Dommisie.

543.9

Methods of Biochemical Analysis. Volume I. Edited by David Glick, Professor of Physiological Chemistry, University of Minnesota. Interscience Publishers Inc., New York, 1954, 23,5 × 16 cm, 521 bldz., geb. \$ 9,50.

Dit boek is het eerste van een serie, waarvan jaarlijks een deel zal verschijnen. In elk deel zullen een aantal bepalingsmethodes in biologisch materiaal worden behandeld door competente medewerkers. De verschillende bepalingen zowel als van de methodes zullen zeer uiteen-

lopend van aard zijn. Dit blijkt ook al direct in het eerste deel, waarin o.a. de volgende hoofdstukken voorkomen:

Chemische bepaling van sulfhydrylgroepen, phenolen, 17-keto-steroiden; zoneelectrophorese; chromatografie van suikers en bijniersteroiden; microbiologische bepaling van antibiotica en vitamine B₁₂; analyse van serumlipoproteïnen met behulp van de ultracentrifuge; bepaling van hyaluronidase in vitro.

Elk hoofdstuk begint met een kritische bespreking van reeds bestaande methodes, gevolgd door een of meer analysevoorschriften en besluit met een uitgebreide literatuurlijst. Gezien dit veelbelovende begin, kan het vervolg van deze serie met veel belangstelling tegemoet worden gezien.

J. K. Bottema.

621.643.22 : 621.643.23 : 620.193

Mededeling No. 27, Rapport van Corrosie Commissie II voor de bestudering van buisaantasting door bodeminvloeden. Onderwerp: Veldproeven over de aantasting van onbeschermde stalen en gietijzeren buizen in verschillende grondsoorten, bewerkt door Ir. J. F. Bogtstra, Corrosie-Instituut T.N.O., Delft, 1954, 110 pp., 55 tab., 15 fig., 15 × 21 cm, f 5,—.

In deze mededeling worden de resultaten vermeld van veldproeven op een 5-tal plaatsen in ons land. Bepaald werden het gewichtsverlies der buizen, de putvorming, de pH, de redoxpotentiaal en de samenstelling van de corrosieproducten en de omhullende grond. Het doel van deze proeven, die zich over een tijdvak van 15 jaar uitstrekken, is geweest een inzicht te verkrijgen over de aard van het bodemcorrosieproces. Het leerzame rapport is onontbeerlijk voor elke belanghebbende.

A. Slooff.

Dr. Phil. *Felix Machatschki*, o. Professor an der Universität Wien, *Spezielle Mineralogie auf geochemischer Grundlage, mit einem Anhang: Ein kristallchemisches Mineralsystem*. Springer Verlag, Wien, 1953. VII + 378 pp., 229 fig., 17 × 25 cm, geb. \$ 8.60, (DM. 36,—).

- De rangschikking bij de behandeling der mineralen wordt in dit boek bepaald door het voorkomen in de natuur, met daarbij de geochemie als leidraad. De paragenese der mineralen komt zodoende goed tot zijn recht; de systematiek naar kristalchemische gezichtspunten moet daardoor in een aanhangsel gegeven worden, hetgeen in een mineralogisch geïntereerd werk zeker is te verdienen.

In grote trekken krijgt men daarmee als volgorde van bespreking: 1. de magmatische mineralen met hun kwantitatief weinig belangrijke nasleep van pneumatolytische en hydrothermale vormen, welke echter in theoretisch mineralogisch en in economisch opzicht een des te grotere rol spelen; 2. verweringsmineralen en afzettingsgesteenten; 3. de mineralen van de metamorfe gesteenten en 4. afzonderlijk de ertsmineralen.

Essentieel is dit de volgorde van de klassieke petrografie; de auteur houdt zich voor dit systematische overzicht wijselijk aan het beproefde schema, al vermeldt hij het hernieuwd oplaaien van de oude strijd tussen neptunisten en plutonisten. Ook de afzonderlijke behandeling van de ertsen is klassiek en begrijpelijk, zij het ook niet consequent.

De bespreking der individuele mineralen is terecht geheel op kristalchemische leest geschoeid, gelijk ook te verwachten is van een schrijver die zelf veel heeft bijgedragen tot het röntgen-onderzoek van mineralen en vooral ook tot de interpretatie der daarmee verkregen resultaten.

Een grote massa feiten moest hiervoor geschift worden; Machatschki heeft dit weten te doen op een wijze die de niet slechts voor mineralogisch geschoolden, doch ook de in algemeen natuurwetenschappelijk opzicht, belangwekkende gegevens deed overblijven. Tenslotte heeft hij dit alles overzichtelijk gegroepeerd. Aan het voorstellingsvermogen wordt, behalve met de bekende parallel-perspectivische figuren, tegemoet gekomen door het geven van een aantal diagrammen van roosterstructuren, alsmede van bolstapelingen.

Nu enerzijds steeds meer ook de zeldzame grondstoffen in gebruik worden genomen, terwijl anderzijds soms verbindingen gesynthetiseerd worden, waarvan het prototype reeds onder de mineralen wordt gevonden (bijv. ferrocube e.d.m. versus natuurlijke spinellen) is een gemoderiseerd overzicht van de systematische mineralogie ook van belang voor anorganische chemici in den wijdesten zin des woords. Het hiermede besproken werk van Machatschki kan als zodanig warm worden aanbevolen.

W. van Tongeren.

547.745-313.2-126

Prof. Dr. phil., Dr. phil. nat. h.c., Dr.-Ing. e.h. *Walter Reppe*, *Polyvinylpyrrolidon. Monographien zu „Angewandte Chemie“ und „Chemie-Ingenieur-Technik“*. Verlag Chemie G.m.b.H., 1954, 72 pp., 12 fig., 24 × 16 cm, DM 9.80.

De ontwikkeling van de synthese van het polyvinylpyrrolidon is te danken aan de auteur en zijn medewerkers in de laboratoria van de Badische Anilin und Soda-Fabrik A.G. De belangrijkste toepassing is als plasma-vervangmiddel, zoals door Weese in zijn uitvoerige onderzoekingen werd aangetoond. Aan deze medicus is dit boekje dan ook opgedragen. Het geeft een vrij summier overzicht van de technische bereiding van dit product. De fysische en chemische eigenschappen, alsmede de

bepalingsmethodes worden daarna behandeld. De pharmacologie en de klinische toepassing blijken verreweg het grootste deel van de litteratuur over dit product te hebben opgeleverd. Een register van 283 publicaties besluit het werk. De plaats welke het polyvinylpyrrolidon in vergelijking met plasma, dextran en eiwithydrolysaten inneemt, wordt niet bepaald. Het tijdstip daartoe is inderdaad nog niet aangebroken. Intussen is dit werk een belangrijk hulpmiddel om de eigenschappen van dit praeparaat in kort bestek te leren kennen.

J. Lens.

6.001.5(43)

H. Eickemeyer, *Abschlussbericht des deutschen Forschungsrates*, mit einem Vorwort von W. Heisenberg. Verlag R. Oldenburg, München, 1953, 16½ × 24 cm, 264 blz., DM 15,—.

De „Deutsche Forschungsrat“ ontstond in Maart 1949 uit een initiatief van enige Duitse geleerden, voornamelijk Max Planck, Adolf Windaus, Otto Hahn en Werner Heisenberg, die van oordeel waren dat in een land met democratische traditie de wetenschap een deel van de verantwoordelijkheid in het maatschappelijk leven behoort te dragen. Deze Forschungsrat, welke uit een twintigtal Westduitse hoogleraren bestond, had slechts een kortstondig bestaan. Heisenberg wijst in het openhartig voorwoord van het „Abschlussbericht“ op de moeilijkheden, die de arbeid van de Forschungsrat belemmeren; „Bei uns gibt es noch keine alte demokratische Tradition, und wir Deutschen sind im allgemeinen dankbar, wenn wir die Verantwortung für das öffentliche Leben unserer vorgesetzten Behörde überlassen können“. In Augustus 1951 smolt de Forschungsrat samen met de „Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft“ tot een nieuw instituut, de „Deutsche Forschungsgemeinschaft“, waarin naast vertegenwoordigers uit de wetenschappelijke wereld ook ambtelijke instanties vertegenwoordigd zijn.

Het Abschlussbericht bevat een volledig verslag van de stichting, de opbouw en de werkzaamheden van de Forschungsrat (Maart 1949 — Augustus 1951), zomede van de activiteiten in de periode van overgang (tot Augustus 1952) in de Deutsche Forschungsgemeinschaft. Het rapport is van betekenis voor degenen, die belangstellen in de wisselwerking in Duitsland tussen de wetenschap en de organisatie van het maatschappelijk leven. Het valt op, dat de Forschungsrat in haar vele commissies zeer uiteenlopende onderwerpen in studie had: het gebruik van kleurstoffen, conserveermiddelen en bleekmiddelen in de levensmiddelen, de productie van wetenschappelijke tijdschriften, de drinkwatervoorziening, kernphysica, verantwoordelijkheid van de wetenschap en bescherming burgerbevolking. De bijlagen bevatten de samenstelling en de agenda's der commissies en vele voordrachten van algemeen karakter, die in vergaderingen gehouden werden. De resoluties van de commissie betreffende de toevoeging van kleurstoffen aan levensmiddelen zijn volledig opgenomen.

J. F. Reith.

675.024 : 667.2 : 541

The Physical Chemistry of Dyeing and Tanning, a general Discussion of The Faraday Society (1954). The Aberdeen University Press Ltd., Aberdeen. Geb., 256 blz., 16 × 25 cm, Sh. 35/—.

In September 1953 is in de Leeds University een congres gehouden over bovengenoemde onderwerpen. De daar gehouden voordrachten met discussies worden in dit keurig verzorgde werkje aangeboden.

T. W. A. Borgesius.

Dr. Friedrich Sierp, Essen-Stadtwald. *Gewerbliche und industrielle Abwässer. Entstehung, Schädlichkeit, Verwertung, Reinigung und Beseitigung. Ein Handbuch für gewerbliche und industrielle Unternehmer, Abwasserfachleute, Chemiker, Ingenieure, Hygieniker, Bakteriologen, Biologen, Fischerei-interessenten, Gewerbeaufsichts-, Wasserbau-, Flussaufsichts- und Medizinalbeamte.* Springer Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg, 1953. XII + 555 bl., 174 afb., DM 49,50.

De schrijver beschouwt dit uitvoerig gedocumenteerde en geïllustreerde werk als een voortzetting en uitbreiding van zijn vroegere bijdrage tot het Handbuch der Lebensmittelchemie Bd. VIII, 1. van 1939. In de verlopen 15 jaar zijn dan ook vele methodes verbeterd of vernieuwd, het onderzoek is in vele richtingen uitgebreid en er is dan ook alle reden tot een hernieuwde uitgave.

De inhoud is weliswaar grotendeels een afspiegeling van Duitse noden en wensen, maar in de literatuercitaten is op ruime schaal met de wereldliteratuur rekening gehouden, zodat de bruikbaarheid voor niet-duitse landen niet wordt geschaad. Met grote uitvoerigheid en volledigheid worden de eigenschappen en moeilijkheden der verschillende industriële afvalwatersoorten besproken en verder wordt rekening gehouden met de invloed, die zij op stedelijke rioleringen en het lozingswater uitoefenen. Afzonderlijk bespreekt Sierp de afvalwatersoorten met hoofdzakelijk organische en met anorganische vervuiling. In de 41 hoofdstukken zal men vrijwel alles vinden wat tot deze beide hoofdgroepen behoort. Dat men bij een doorgewinterd vakman als Dr. Sierp zelden tevergeefs om raad aanklopt is de ingewijde wel bekend.

De literatuurlijst van minder dan 1 blz. schijnt of overbodig of veel te kort, maar het grootste deel der literatuercitaten is in de voetnoten verwerkt.

Met een register sluit dit goed gedrukte en uitgevoerde werk, waaraan ook hier te lande een toenemende behoefte bestaat. De prijs is, waarschijnlijk door de vele illustraties, vrij hoog. Jan Smit.

541.128

Catalysis, volume 1, fundamental principles (part 1), edited by P. H. Emmett, Gulf Research and Development Company's Multiple fellowship, Mellon Institute, Pittsburgh, Pennsylvania. Contributing authors H. E. Ries Jr., K. J. Laidler, W. B. Innes, F. G. Ciapetta, C. J. Plank, P. W. Selwood. Book division Reinhold Publishing Corporation, New York, 1954, VI + 394 pp., 51 fig., 49 tab., 15 × 23 cm, geb. \$ 10,—.

Katalyse is voor verscheidene industrieën van zeer grote betekenis. Het is daarom goed op dit enorm uitgebreide gebied alle tegenwoordig bekende feiten, gedachten en theorieën eens samen te vatten. Zodoende is dit handboek van de bekende Amerikaanse onderzoeker Paul H. Emmett geboren. Hij heeft een aantal van zijn eveneens bekende landgenoten bereid gevonden afzonderlijke hoofdstukken te schrijven over de fysische chemie van de katalyse en wat daarmee in verband gebracht kan worden. Het handboek zal vermoedelijk uit een 6-tal delen gaan bestaan. De eerste 2 delen behandelen algemene zaken en begrippen van de homogene en heterogene katalyse, en de overige delen de verschillende toepassingen.

Het nu verschenen deel 1 bevat de fundamentele aspecten van de theorieën, benevens hoofdstukken over het gebruik van verschillende stoffen bij en de bereiding van katalysatoren. De redacteur heeft gezorgd voor een goede indeling en heeft het aantal herhalingen in de achter-eenvolgende hoofdstukken tot een minimum weten te beperken. De inhoud bestaat uit:

1. H. E. Ries Jr., fysische adsorptie (30 pp.).
2. P. H. Emmett, meten van de oppervlakte van vaste

stoffen (44 pp.).

3. K. J. Laidler, chemisorptie (44 pp.).
4. K. J. Laidler, kinetische wetten van oppervlakte katalyse (76 pp.).
5. K. J. Laidler, snelheden van reacties op oppervlakken (50 pp.).
6. W. B. Innes, dragers, promotors, versnellers, vergiften en remmers (70 pp.).
7. F. G. Ciapetta en C. J. Plank, bereiding van katalysatoren (38 pp.).
8. P. W. Selwood, magnetisme en katalyse (28 pp.).

Uitvoerige registers met namen van schrijvers en onderwerpen besluiten het boek.

Wij zijn van mening, dat de poging goed geslaagd is om ook de vele nieuwe verklaringen van het werkingsmechanisme van katalysatoren en de tegenwoordig levende ideeën op het gebied van de katalyse in beknopte vorm bijeen te brengen. Door de veelheid van auteurs is het niet te vermijden, dat de inhoud wat heterogeen van samenstelling is. Bovendien vraagt men zich in de eerste 2 hoofdstukken en het laatste wel eens af, of er niet onnodig veel wordt bijgehaald. Soms onttaardt het in een opsomming die door een zucht naar volledigheid dan minder prettig te lezen is. Het gehele boek bevat meer dan 900 verwijzingen naar de literatuur! Na de systematische en moeilijke theoretische hoofdstukken van Laidler wordt door Innes meer aangesloten op het boek „Catalysis” van S. Berkman, J. C. Morrell en G. Egloff (1940). Dit hoofdstuk wordt jammer genoeg door enige kleine slordigheden ontsierd.

Het boek kunnen wij aanbevelen aan elke physico-chemicus, die met katalytische reacties te maken heeft en het verdient zeker een plaats in elke technische bibliotheek.

J. J. A. Blekkingh.

* * *

616-006

E. Leupold, *Die Bedeutung des Blutchemismus besonders in Beziehung zu Tumorbildung und Tumoraufbau. II. Teil von Der Zell- und Gewebstoffwechsel als innere Krankheitsbedingung.* George Thieme Verlag, Stuttgart 1954, 18 × 26 cm, IV + 207 pp., 102 Abb., 116 Tabellen, geb. DM 48,—.

De schrijver geeft in dit boek, aan de hand van door hem verrichte proeven bij konijnen, een verhandeling over het chemisme van het bloed, in het bijzonder het systeem cholesterol-bloedsuiker-phosphatiden, met betrekking tot de tumorvorming en de tumorafbraak, welk systeem hierbij een bepalende factor zou zijn.

Dat bij tumorvorming het „milieu intérieur” aan veranderingen onderhevig is, is duidelijk. Echter zal naast het zo juist genoemde systeem ten minste evenveel, zo niet meer aandacht geschonken dienen te worden aan de stikstofstofwisseling. Hierbij blijkt nl. dat zelfs bij aanwezigheid van een negatieve stikstofbalans de tumor in grootte blijft toenemen. Bij de tumorafbraak is het waarschijnlijk dat de vrijgekomen stikstof weer gebruikt wordt voor het herstel van de uitgeputte eiwitvoorraden.

Met deze opmerking wil recensent slechts zeggen dat, afgezien van een willekeurige keuze van onderling correlerende bloedbestanddelen uit een zeer groot aantal combinatie-mogelijkheden, met het systeem cholesterol-bloedsuiker-phosphatiden niet het enige of het belangrijkste systeem genoemd is dat bij de tumorvorming en tumorafbraak aan veranderingen onderhevig is. Hierbij laat ik de kwestie van oorzaak en gevolg nog buiten beschouwing.

Voor ieder, die belang stelt in het onderwerp der carcinogenese en der tumorafbraak zal dit boek belangstelling kunnen wekken voor het interessante probleem van de verstoring van het evenwicht der bloedbestanddelen.

De druk en de uitvoering van dit boek zijn voortreffelijk. P. Schlemper.

Chemical Engineering in Practice. Edited by James S. Harper, Assistant Director Research and Development Department Sun Oil Company, Philadelphia, Pa. A collection of papers originally presented in Philadelphia, Pa., May 12, 1953, under the auspices of the Philadelphia-Wilmington Section of the American Institute of Chemical Engineers and the Department of Chemical Engineering, University of Pennsylvania. Reinhold Publishing Corp., New York, 1954, VIII + 140 blz., 49 figuren, 13 × 20 cm. Prijs geb. \$ 3,00.

Het komt niet vaak voor dat een recensent een ter bespreking ontvangen wetenschappelijk boek achter elkaar in één ruk uitleest; er zijn daarvoor te veel factoren nodig, die zelden tegelijk verwzenlijkt worden. Doch in dit geval is het gebeurd en met recht. Want ondanks de enigszins afschrikwekkende lange titel is dit boekje onze aandacht meer dan waard. Om het kort te zeggen: in acht lezingen geven autoriteiten ieder op zijn gebied een inzicht in de verschillende stadia, die een chemisch proces doorloopt om van het laboratorium over te gaan in een functionnerende fabriek en over de rol van de scheikundige ingenieur daarbij. Natuurlijk is over ieder onderdeel veel meer te zeggen, doch wat hier staat is kort en duidelijk, het geeft inzicht en meer wordt niet verlangd. De nadruk wordt met opzet sterk gelegd op de economische kant van de werkzaamheden, het procédé moet ten slotte geld in het laadje brengen en ieder, die aan de ontwikkeling ervan meewerkt mag dit punt nooit uit het oog verliezen. De lezingen zijn de volgende:

1. Process Research door G. A. Mills, Houdry Process Corp. Het eerste stadium van overgang van zuiver wetenschappelijk laboratorium-onderzoek over een interessante reactie naar technisch wetenschappelijk onderzoek over een procédé, dat misschien geld kan opleveren, besproken aan de hand van „houdriforming” een technisch procédé tot katalytische omzetting van petroleum naphta's in aromatische verbindingen en in benzine met een hoog octaangehalte.
2. Process Development door J. J. Hur, Atlantic Refining Co. In het tweede stadium komt men terecht in de proeffabriek, de „pilotplant”, die de verborgen kwalen van het procédé moet tevoorschijn brengen en verbeteringen aangeven.
3. Process Engineering door A. S. West, Rohm and Haas Co. Het stadium van ernstige overwegingen over de onkosten, de nodige materialen, de geschikte plaats van bouw van de fabriek en van de opbrengst van het product, maar ook van het nagaan of men bepaalde grondstoffen niet economischer zelf kan maken en in dit geval volgens welk procédé.
4. Economic Analysis door Edwin M. Ott, Pennsylvania Salt Mfg. Co. Uit de verschillende procédé's, die een firma ontwikkeld heeft moet men een keuze doen. Door onderzoek van de noodzakelijke investeringen en de te verwachten opbrengsten (aan de hand van een voorlopig marktonderzoek) kan men het meest economische kiezen.
5. Project Engineering door W. F. Cooke, E. I. du Pont de Nemours and Co., Inc. Dit is de overgang naar het fabrieksstadium. Het ontwerp van de toekomstige installaties wordt gemaakt en berekend.
6. Construction Engineering door G. L. Eaton, United Engineers and Constructors, Inc. De bouw van de fabriek gebeurt tegenwoordig al vaak door de scheikundige ingenieurs zelf, die van deze zijde van het werk genoeg moeten weten om naast de zuiver*bouwtechnische kant ook het aantal arbeidsuren en gewenste data van aflevering der verschillende onderdelen te kunnen beoordeelen.
7. Operational Engineering door W. C. Huffman, Sun Oil Co. De nieuwe fabriek gaat werken en moet door

haar kinderziekten heen geholpen worden. Later vergt de fabriek ook nog voortdurende zorg.

8. Market research Engineering door R. E. Chaddock, Hercules Powder Co. Door uitgebreid en voortdurend onderzoek blijft men op de hoogte van het werk van concurrerende firma's, van de bevindingen van de gebruikers van het artikel, van de behoefte eraan en aan nieuwe artikelen, enz. enz.

Iedere lezing is voorzien van een inleiding door de uitgever. In artikel 7 zijn figuur 1 en 4 verwisseld. Dit is de enige critische opmerking, die recensent kan maken over dit goed geschreven en goed uitgegeven boekje.

E. S. Levison.

* * *

539.1(021)

B. Rossi, High - Energy Particles
London, Constable and Company Ltd., 1952, 16 × 24 cm, XII + 569 pp., ill., geb. 65 s.

Dit boek, geschreven door B. Rossi, die zeer vele en baanbrekende onderzoeken in het bijzonder op het gebied van de cosmische straling heeft verricht en nog verricht, behandelt in 8 hoofdstukken het uiterst belangrijke en fascinerende gebied van de wisselwerking tussen verschillende soorten van deeltjes van zeer hoge energie (ontleend aan de cosmische straling of verkregen met behulp van de moderne versnellingsmachines als synchrotrons etc.) en de materie. Uitvoerig wordt daarbij nagegaan op welke wijze en met behulp van welke methodes men er toe is gekomen, om naast de klassieke deeltjes (negatieve en positieve electronen, protonen, neutronen en γ -fotonen) nog andere deeltjes nl. positieve, negatieve en neutrale pi- resp. mu-mesonen en het neutrino aan te nemen. Eveneens hoe men de massa van de mesonen (276 maal de massa van het electron voor de pi-deeltjes en 209 maal die van het electron voor de mu-deeltjes) heeft kunnen bepalen en hoe groot hun levensduur en hun spin is.

Na een kort inleidend hoofdstuk (9 pagina's), volgt in hoofdstuk 2 (80 pag.) de behandeling van de theorie der electromagnetische wisselwerkingen. Hoofdstuk 3 (55 pag.) bespreekt de experimentele methodieken, terwijl in hoofdstuk 4 (167 pag.) de eigenschappen van de elementaire deeltjes worden weergegeven. Hoofdstuk 5 (185 pag.) behandelt het ontstaan en de eigenschappen van de z.g. cascades.

Belangrijk zijn ook: hoofdstuk 6 (experimentele resultaten over de electromagnetische wisselwerkingen van deeltjes van hoge energie met de materie, in 43 pag.); hoofdstuk 7 (45 pag.) waarin de wisselwerking met de kern wordt besproken voor kunstmatig opgewekte deeltjes en tenslotte hoofdstuk 8 (137 pag.), waarin de wisselwerking van de cosmische straling met de atoomkernen uitvoerig wordt geanalyseerd. In hoofdstuk 8 treft men een groot aantal fraaie foto's aan van verschillende soorten van deeltjes betrokken bij allerlei kernontledingen. Deze laatste bestudeerd hetzij met speciale fotografische platen, hetzij met de Wilson camera.

Het boek voorziet zeer zeker in een belangrijke behoefte, omdat veel, wat slechts in de oorspronkelijke literatuur verspreid te vinden is, hier op overzichtelijke en critische wijze is gerangschikt.

De literatuur tot en met 1951 is in het boek, dat in het bijzonder voor kernfysische laboratoria van grote betekenis is, verwerkt. Weinig aandacht is ook daarom besteed aan de v-deeltjes. Het is natuurlijk onvermijdelijk, dat een boek, dat betrekking heeft op een gebied als het onderhavige, waarop zoveel, en met steeds machtiger hulpmiddelen, wordt gewerkt, niet up to date is. Hetgeen in het boek besproken is behoort in zekere zin echter tot de klassiek geworden stof en het boek behoudt ook daarom zijn betekenis en waarde.

Voor de chemicus zijn in het bijzonder van belang de hoofdstukken 1, 3, 4, 7 en 8, die ook voor de niet-insider behoorlijk te volgen zijn. Druk en papier zijn uitstekend.

H. Gerding.

H. E. Swanson, R. K. Fayat en G. M. Ugrinic, *Standard X-ray Diffraction Powder Patterns*. Nat. Bureau of Standards, Circ 539, volume III. U.S. Government Printing Office, Washington 25 DC, 1954, 73 blz., 20 × 27 cm, \$ 0,45.

Het derde deel van deze serie (zie Chem. Weekblad 50, 458 (1954)) bevat gegevens over de poederdiagrammen (Debye-Scherrer) van 32 anorganische stoffen. In hoofdzaak zijn het stoffen, die reeds eerder in de ASTM-verzameling werden opgenomen. Hoe voorzichtig men moet zijn met de relatieve intensiteiten blijkt uit het geval van α -kwarts, waar acht auteurs zes verschillende groepen reflecties hebben aangegeven als de drie sterkste lijnen in successie.

J. A. A. Ketelaar.

* * *

631.8
Fertilisers, Production Consumption and Trade in European Countries 1951—54. O.E.E.C., Parijs, 1954, 64 blz., 15 × 24 cm, 250 frs.

Geeft statistische gegevens over de productie, import en export van kunstmeststoffen voor de landen van de O.E.E.C.

J. A. A. Ketelaar.

Handbuch der chemischen Untersuchung der Textilfaserstoffe von H. M. Ulrich. Erster Band: Vorarbeiten und allgemeine Methoden; Feuchtigkeitsbestimmung; Qualitative und quantitative Faseranalyse; Röntgenographische Faseruntersuchung. Wien, Springer Verlag 1954, geb., 330 blz., 17 × 25 cm. Intekenprijs f 10,25.

Ieder die met chemische onderzoeken op textielgebied te maken heeft weet, dat er voordurend meer en ingewikkelder methodes bekend worden, en ook dat ze overal in de literatuur verspreid staan. Een boek als het boven aangekondigde, dat zo mogelijk alle bekende onderzoeksmethodes op dit gebied bijeen brengt — de schrijver heeft een jarenlange praktijk in het laboratorium — en tevens uitvoerige verwijzingen geeft naar de desbetreffende literatuur, is dan ook als een aanwinst te beschouwen. Alle momenteel gebruikte kunstmatige vezels en draden zijn ook besproken. Bij een aantal steekproeven heeft ref. de indruk gekregen dat naar volledigheid gestreefd is. Druk en uitvoering zijn uitstekend; de prijs is voor het gebodene niet hoog te noemen.

T. W. A. Borgesius.

Allerlei nieuws

op chemisch en aanverwant gebied

Voorontwerp-zandstraalbesluit.

De Staatssecretaris van Sociale Zaken heeft het oordeel van de Sociaal-Economische Raad gevraagd over een voorontwerp-zandstraalbesluit.

Het betreft hier een verbod van het zandstralen van voorwerpen.

Het bewerken van voorwerpen met de zandstraal gaat gepaard met een sterke ontwikkeling van kwartshoudend stof. Aangezien de tot nu toe genomen maatregelen tegen het inademen van dit stof slechts zeer ten dele tot bescherming van de arbeiders hebben kunnen leiden en van verdere vervolmaking van beschermingsmiddelen geen afdoend resultaat is te verwachten, wordt een algemeen verbod uit hoofde van arbeidersbescherming — met name ter voorkoming en bestrijding van silicose — noodzakelijk geacht.

Nagegaan is of zodanig algemeen verbod de industrie voor grote moeilijkheden zou plaatsen. Deze vraag wordt in de bij het voorontwerp gevoegde nota van toelichting ontkennend beantwoord.

Gebleken is, dat vervanging van zand door staalgruis in de meeste gevallen in de praktijk goed voldoet en dat in sommige gevallen ook een geheel andere werkmethode kan worden toegepast, waarmede dezelfde resultaten kunnen worden bereikt.

Het voorontwerp met toelichting is gepubliceerd in het Mededelingenblad-Bedrijfsorganisatie van 12 Februari 1955. Uit deze publicatie blijkt tevens, dat belanghebbenden in de gelegenheid worden gesteld hun opmerkingen betreffende het voorgestelde besluit voor 1 April a.s. bij de Sociaal-Economische Raad in te dienen.

N.V. Chemische Fabriek „Naarden” 50 jaar.

Op 17 Maart a.s. zal het 50 jaar geleden zijn, dat de N.V. Chemische Fabriek „Naarden” werd opgericht. Ter gelegenheid daarvan zal de Directie op Vrijdag 18 Maart a.s., recipiëren in het ontvangstgebouw te Naarden, Huizerstraatweg 28.

Korte economische berichten

Verlenging handelsaccord Nederland-Noorwegen.

Na schriftelijk overleg is besloten het tussen Nederland en Noorwegen bestaande handelsaccord, dat op 1 Januari j.l. afliep, voor de periode van één jaar ongewijzigd te verlengen.

Over 1954 bedroeg de uitvoer van Nederland naar Noor-

wegen f 209 miljoen (1953 f 140 miljoen) tegenover een invoer uit Noorwegen van f 82 miljoen (1953 f 69 miljoen). De invoer uit Noorwegen omvatte voornamelijk papier, papierwaren alsmede verschillende houtsoorten en ertsen. Tot de voornaamste Nederlandse uitvoerproducten behoorden: aardolieproducten, werken van gietijzer en staal, machines en toestellen, textielwaren, alsmede enkele landbouwproducten.

P.E.Z.

Personalia

Aan de Universiteit van Amsterdam zijn geslaagd voor het doctoraalexamen wis- en natuurkunde, hoofdvak scheikunde, de heren W. J. Wösten en F. van Zeggeren.

Verenigingsnieuws

Mededelingen van het Secretariaat

(’s-Gravenhage, Lange Voorhout 5, tel. 110744, postrekening 7680).

Nieuwe leden.

De in het Chemisch Weekblad van 25 December 1954 onder 125 t/m 135 genoemde candidaat-leden zijn thans aangenomen als gewone of buitengewone leden der Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging.

Candidaat-leden.

176. Logeman (R.), tech. stud., Delft, Oude Delft 149; voorgesteld door Ir. J. R. A. Baas en Drs. H. F. W. Kleijn, beiden te Delft.
177. Davis (Dr. W. C.), Leeds, 8, Westcombe Avenue 18;
178. Librarian University of London W.C. 1, England, Gower Street;
179. MacGowan (Dr. J. C.), Hartford, Cheshire, 45 Beech Road;
180. Williams (Dr. D.), Eaglescliffe, Stockton-on-Tees, Durham, England, Urray Nook, c.o. Eaglescliffe Chemical Co. Ltd; allen leden van de Faraday Society.
181. Fiers (W.), chem. stud., Ieper, W.VI., Grote Markt 27, student lid van de Vlaamse Chemische Vereniging.

Adreswijzigingen, enz. aan te brengen in Personalia 1954:

- Blz. 28: Aloserij (Drs. H.), Zeist, Prins Hendriklaan 36.
 „ 60: Gerritsma (Dr. K. W.), Potchefstroom, Z. Afr., Dept. Farmacie, Potchefstroomse Universiteit vir C.H.O.
 „ 77: Janssen (M. W. J.), Geleen, Kummenaedestraat 94.
 „ 81: Klaassen (Ir. W. A.), Valkenswaard, Willhelminapark 13.

- .. 116: Ruiter (Ir. L. H.), Bristol, England, Dept. of Physical and Inorganic Chemistry, The University.
 .. 132: Triet (Ir. A. J.), de Bilt (U.), Utrechtseweg 41 g.
 .. 147: Witter (A.), chem. cand., Groningen, Oosterhaven ZZ 2 a.

Internationaal Congres over Coördinatieve Verbindingen — 1955.

Onder auspiciën van de „Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging” — Amsterdam, 28 April—3 Mei.

Congrescommissie:

Prof. Dr. A. E. van Arkel.
 Prof. Dr. E. H. Wiebenga.
 Prof. Dr. J. H. de Boer.
 Prof. Dr. H. Gerding.
 Prof. Dr. J. A. A. Ketelaar.
 Dr. J. H. van Santen.
 Dr. J. H. van der Waals.
 Dr. Ir. E. L. Mackor.
 Drs. C. L. van Panthaleon van Eck, secretaris-penningmeester, P.O. box 3031, Amsterdam.
 Mej. A. C. Schippers, secretaresse van ontvangst.
 Bankier: Pierson and Co., Herengracht 206-214, Amsterdam-C., P.O. box 243.
 Postgironummer 635500.

De chemie van de coördinatieve verbindingen is in vijf onderwerpen verdeeld, die in afzonderlijke secties zullen worden behandeld. De volgende sprekers zullen deze onderwerpen inleiden met een algemene voordracht van ongeveer één uur:

Sectie 1 - Anorganische complexen:

Dr. A. Sharpe (algemene inleiding).

Prof. Dr. W. Hieber (carbonyl-, nitrosyl- en aanverwante complexen).

Sectie 2 - Complexe ionen in oplossing.

Prof. Dr. G. Schwarzenbach.

Sectie 3 - Zuur-base wisselwerking (complexen van het H^+ -ion):

Prof. Dr. H. C. Longuet-Higgins.

Sectie 4 - Moleculaire verbindingen:

Prof. Dr. R. S. Mulliken.

Dr. S. I. Weissman.

Sectie 5 - Kooiverbindingen (clathraten):

Dr. H. M. Powell.

Na elke lezing zal er gelegenheid zijn tot discussie. Deze discussie zal worden gevolgd door bijdragen van congresdeelnemers, waarvoor ten hoogste 20 minuten spreektijd beschikbaar kan worden gesteld.

De voordrachten zullen in de Engelse, Franse of Duitse taal worden gehouden. Tengevolge van het grote aantal bijdragen dat werd ontvangen zullen parallele zittingen moeten worden gehouden.

Van de bijdragen zullen korte samenvattingen worden gedrukt, die voor de aanvang van het congres aan de deelnemers worden toegezonden.

Alle zittingen van het congres zullen plaats vinden in het Laboratorium voor Anorganische Chemie, Nieuwe Prinsengracht 126, Amsterdam-C.

Inschrijvingskosten:

Voor volledig lidmaatschap f 30.— (voor studenten f 10.—).

Leden der K.N.C.V. hebben vrije toegang tot de op Donderdagochtend 28 April te houden voordrachten, wanneer zij zich daartoe voor 1 April a.s. schriftelijk opgeven bij de secretaris-penningmeester van het congres: Drs. C. L. van Panthaleon van Eck, Postbus 3031, Amsterdam. Familieleden van de deelnemers kunnen voor f 10.— gebruik maken van alle faciliteiten, die de congresorganisatie biedt.

Betaling kan geschieden op postgiro nr. 635500, of bij Pierson en Co., bankiers, Herengracht 206—214, P.O. box 243, Amsterdam, ten gunste van de secretaris-penningmeester van het Internationale Congres over Coördinatieve Verbindingen.

Event. gewenste aanvullende inlichtingen worden gaarne verstrekt door de Secretaris-Penningmeester van het Congres.

Voorlopig programma:

Woensdag 27 April.

14.00—17.00 u. Congresbureau geopend.

20.00—22.00 u. Informele bijeenkomst in het „Trippenhuis”.

Donderdag 28 April.

11.00 u. Officiële opening van het congres door Prof. Dr. A. E. van Arkel.

11.45 u. Algemene voordracht door Prof. G. Schwarzenbach.

15.00 u. Algemene voordracht door Prof. Dr. H. C. Longuet-Higgins.

16.45—17.45 u. Sectievergaderingen.

Vrijdag 29 April.

9.00 u. Algemene voordracht door Prof. Dr. R. S. Mulliken: Some problems in the field of Molecular Complexes.

10.30—12.00 u. Sectievergaderingen.

14.00 u. Algemene voordracht door Prof. Dr. S. I. Weissman: Optical and paramagnetic resonance spectra of coordination compounds.

15.30—17.00 u. Sectievergaderingen.

21.00 u. Ontvangst door de Gemeente Amsterdam.

Zaterdag 30 April.

9.00 u. Algemene voordracht door Prof. Dr. W. Hieber: Entwicklungen der Chemie der Metallcarbonyle und verwandter Gebiete.

10.30—13.00 u. Sectie-vergaderingen.

Zondag 1 Mei.

Excursies naar de Zuiderzeewerken en het Nationale Park „De Hoge Veluwe”.

Maandag 2 Mei.

9.00 u. Algemene voordracht door Dr. A. Sharpe: Recent Trends in the Study of Complex Compounds.

10.30—12.00 u. Sectievergaderingen.

14.00 u. Algemene voordracht door Dr. H. M. Powell.

15.30—17.30 u. Sectievergaderingen.

Dinsdag 3 Mei.

9.00—12.30 u. Sectie-vergaderingen.

14.00 u. Vertrek excursie naar de bollenvelden en de „Keukenhof”.

19.00 u. Diner en sluiting van het congres.

Het programma is zo samengesteld, dat alle voordrachten in de secties 3 en 4 voor Zondag 1 Mei zullen worden gehouden, terwijl alle lezingen in sectie 5 na die dag zullen plaats vinden. Voordrachten in de secties 1 en 2 zijn over de gehele congresperiode verspreid.

Examens voor Analyst

Mondeling en practisch gedeelte van het examen voor leerling-analyst (chemische richting).

Met het oog op het in April van dit jaar te houden examen wordt het volgende speciaal onder de aandacht van de kandidaten en hun opleiders gebracht.

Warenkennis.

Ofschoon het aantal stoffen voor het vak *Warenkennis*, vergeleken met vorige jaren, tot de helft is gereduceerd betekent dit niet, dat hierdoor dit onderdeel van het examen van minder belang zou zijn geworden. Er wordt dus aangeraden behoorlijk aandacht aan de voorbereiding te besteden. De bepalingen van het examenreglement laten geen onvoldoende cijfer voor warenkennis meer toe.

Practisch gedeelte.

Bij de in 1954 en vorige jaren gehouden examens zijn o.a. herhaaldelijk de volgende fouten geconstateerd.

- De kandidaten gunnen zich niet voldoende tijd om de verstrekte voorschriften rustig te bestuderen en aan de hand hiervan een plan de campagne op te stellen.
- Er wordt onnodig eigenmachtig van het verstrekte voorschrift afgeweken. (Dit kan als een zware fout worden aangerekend).
- Het uitrekenen van de analyses gaat aarzelend en omslachtig. Thans staat de eis: „Vaardigheid in het rekenen met logaritmementafel en/of rekenliniaal” in het programma!
- De kandidaten hebben te weinig ervaring in het hanteren van tabellen.

Aan de voorzitters van de examencommissies is verzocht bij het afnemen van het examen met het bovenstaande rekening te houden.

De Centrale Commissie voor het Analystexamen.

Secties

Sectie voor Chemische Technologie en Bedrijfschemie.

Kort verslag van de lezing van Prof. Neal R. Amundson over het onderwerp „Chemical Reactors”.

De spreker, Prof. Neal R. Amundson, Head of the Chemical Engineering Department of the University of Minnesota, Minneapolis, is gedurende het academische jaar 1954—1955 gast-hoogleraar in Cambridge. Op initiatief van Prof. H. Kramers bracht Prof. Amundson een kort bezoek aan Nederland, waarbij hij zich bereid verklaarde op 4 Februari te Delft een lezing te houden. Deze lezing werd in samenwerking met de Afdeling voor Chemische Techniek van het Koninklijk Instituut van Ingenieurs georganiseerd, mede met steun van het Delftse Hogeschoolfonds.

Prof. Amundson benadert het probleem van de werking van chemische reactoren van de zuiver mathematische kant. Uitgaande van in wezen zeer eenvoudige stof- en warmtebalansen, kan men door een nauwkeurige studie van de resulterende niet-lineaire differentiaalvergelijkingen komen tot zeer ver-reikende conclusies. Deze conclusies betreffende stabiliteit van een reactor t.o.v. grote of kleine storingen in de concentratie of temperatuur.

Als tweede onderwerp behandelt de spreker de optimale temperatuur van een isotherme reactor en de optimale temperatuurverdeling van een niet-isotherme reactor — de laatste kan uiteraard nog hogere opbrengsten hebben.

De ruim 70 aanwezigen zagen met stijgende bewondering hoe de spreker zijn uitgebreide wiskundige arsenaal gebruikte bij de discussie van dit soort problemen, zowel voor het reactor-type bestaande uit een goed-geroerd vat als voor de buisreactor.

Na de lezing werden nog enkele opmerkingen gemaakt door Dr. A. Klinkenberg en Ir. O. Rademaker.

De voorzitter van de Afdeling, Dr. D. J. Gerritsen, dankte de spreker voor zijn boeiende en interessante voordracht, en deelde mede, dat Prof. Amundson voornemens is zijn lezing samen te vatten in een artikel, dat te zijner tijd in „De Ingenieur” zal worden gepubliceerd.

De Secretaris,
Dr. Ir. G. S. van der Vlies.

Chemische Kringen

Apeldoornse Chemische Kring. Voordracht door Dr. J. N. Elgersma, over „Verdiens het aanbeveling uitvindingen op chemisch gebied te octrooieren?”, op Maandag 28 Februari in Huize Haytink, Loolaan 25, Apeldoorn. Aanvang 20 uur.

Bosscbe Chemische Kring. Vergadering op Vrijdag 4 Maart 1955 in Café-Restaurant Noord-Brabant, Markt 45 te 's-Hertogenbosch. Aanvang circa 20.— uur.

De heer A. H. Witte, apotheker van het Gerechtelijk Laboratorium van het Ministerie van Justitie, zal spreken over *Gerechtelijk onderzoek*.

Gooische Chemische Kring. Jaarvergadering op 10 Maart 1955 in het Hof van Holland, Kerkbrink, Hilversum. Aanvang 8 uur 's avonds, waarbij een spreker namens de Centrale Commissie voor het Analystexamen een bespreking inleidt over de opleidingsmogelijkheden voor het analystexamen.

Mededelingen van verwante verenigingen

The Faraday Society.

General Discussion on microwave and radio-frequency spectroscopy.

4 t/m 6 April 1955, Cambridge.

Bovengenoemde Discussion zal in de Zoölogische afdeling van de Universiteit te Cambridge (Engeland) worden gehouden. Op het programma, waarvan een exemplaar op het Redactie bureau ter inzage ligt, staat o.a.

- | | |
|----------------------------------|-----------------|
| I. Microwave Spectroscopy. | 5 voordrachten. |
| IIa. Microwave Absorption. | 2 voordrachten. |
| IIb. Paramagnetische Resonance. | 7 voordrachten. |
| III. Nuclear Magnetic Resonance. | 8 voordrachten. |
| IV. Quadrupole Spectroscopy. | 1 voordracht. |

Bond voor Materialenkennis.

Voorlopige mededeling.

Op 22 April a.s. zal door de Bond voor Materialenkennis wederom een Bondsdag georganiseerd worden, waarop de Statistische aspecten van het materiaalonderzoek behandeld zullen worden.

Nadere gegevens met opgave van de namen der sprekers en de definitieve titels hunner voordrachten volgen zo spoedig mogelijk.

Nederlandse Vereniging voor Microbiologie.

Vergadering 2 April 1955 te Brussel.

Voorlopige mededeling.

Op 2 April a.s. zal de Nederlandse Vereniging voor Microbiologie te Brussel een vergadering houden. Het programma zal nadat de agenda definitief zal zijn vastgesteld zo spoedig mogelijk worden bekend gemaakt.

Dr. M. F. Polak, secretaris
Mauritskade 57, Amsterdam-O.

Mededelingen van verschillende aard

Commissie voor het Opstellen van Analysevoorschriften voor Ketelwater (B.N.C. 32).

Enkele jaren geleden heeft een Commissie, ingesteld door het toenmalige C.I.M.O., een bundeltje voorschriften opgesteld getiteld: Analyse-voorschriften voor het Onderzoek van Water in het Ketelbedrijf (1946).

Daar deze bundel thans uitverkocht is en de vraag naar de voorschriften nog steeds belangrijk is, is besloten een nieuwe, gemoderniseerde uitgave als Normblad het licht te doen zien.

Overwogen wordt daarnaast een aantal eenvoudige voorschriften die in het ketelhuis met eenvoudige hulpmiddelen kunnen worden toegepast het licht te doen zien.

De huidige commissie onder voorzitterschap van de heer R. A. Dengg bestaat uit de heren Cramer, Deinum, van Dongen, Torman, Hartog, Hissink, Hollenberg, Schmidt en Woutman.

De Secretaris,
G. J. van Kolmeschate,
Analytisch Instituut T.N.O.
Postbus 49, Delft.

Hoofdkommissie voor de Normalisatie in Nederland.

De Hoofdkommissie voor de Normalisatie in Nederland (HCNN) deelt mede dat van 1 December 1954 tot 5 Februari 1955 o.a. de volgende normen zijn verschenen:

- N betekent: definitieve norm.
V betekent: ontwerp, waarop critiek wordt verwacht.
O *Alg. aanwijzingen van boekwerken, geschriften, enz.*
N 5013 Brandstoffen en ketels. Woordenlijst.
N 5025 Weg- en waterbouwkunde. Woordenlijst.
N 5026 (Electrische) Verbindingstechniek. Woordenlijst.

677 Textielindustrie.

- N 1664 Konische kruisspoelhuizen. Helling 3°30'.
N 1665 Konische kruisspoelhuizen. Helling 5°57'.
N 1666 Konische kruisspoelhuizen. Helling 9°15'.

678 Plastieken.

- V 2172 Plastieken. Richtlijnen voor het conditionneren van proefstukken voor het mechanisch onderzoek.
V 2173 Plastieken. Bepaling van de wateropneming.

Deze normen zijn verkrijgbaar bij de boekhandel of rechtstreeks bij de Uitgeverij Waltman, Hippolytusbuurt 4 te Delft.

Association des Industriels de Belgique.

Conférence Internationale des Méthodes non-destructives.
23—28 Mei 1955 te Brussel.

Van 23—28 Mei 1955 zal te Brussel onder auspiciën van de Vereniging van Belgische industriëlen een Internationale conferentie worden gehouden over niet-destructieve methodes van onderzoek.

Het doel van deze bijeenkomst is om de tegenwoordige stand van het niet-destructieve materiaalonderzoek zowel van het standpunt van wetenschappelijke research, industriële toepassing als

onderwijs te bespreken. Ook zullen de aspecten van internationale samenwerking over het uitwisselen van gegevens onder het oog worden gezien en getracht worden bij te dragen aan grotere economie, ontwerpen, toepassing en veiligheid van het niet-destructieve onderzoek.

Het voorlopige programma, dat op het Redactie-bureau ter inzage ligt vermeldt o.a.:

Maandag 23 Mei.

Bijeenkomst van de afgevaardigden van nationale organisaties.

Dinsdag 24 Mei.

Algemene vraagstukken en internationale samenwerking. Radiography (x-stralen en gammastralen).

Woensdag 25 Mei.

Ultrasonische verschijnselen.

Magnetisch onderzoek van deeltjes en elektrische methodes van onderzoek.

Donderdag 26 Mei.

Standaardisatie, literatuur, onderwijs en veiligheid.

Resolutie over internationale samenwerking.

Vrijdag 27 Mei.

Bezoeken aan technische- en research-laboratoria en instellingen van onderwijs, te Brussel, Bergen en Charleroi.

Zaterdag 28 Mei.

Excursie naar Gent en Brugge.

De openingszitting zal op 24 Mei in het Palais des Académies, 1 rue Ducale te Brussel worden gehouden, de overige bijeenkomsten in l'Université libre de Bruxelles, 50, Avenue Franklin-Roosevelt.

Voor Nederland heeft de Röntgen-technische Dienst, Oostsiedelinge 217, Overschie/Rotterdam zitting in het organisatiecomité.

Het adres van de Secretaris van het Organisatie-Comité is: Ir. G. de Rees, A.I.B., 29, Avenue André-Drouart, Auderghem, Brussel, tel.: 488180 en 488185 t/m 488189.

European Brewery Convention.

5th International Congress

22—27 Mei 1955, Baden-Baden.

Het programma van bovengenoemd congres, waarvan een exemplaar op het Redactie-bureau ter inzage ligt, vermeldt o.a. de volgende wetenschappelijke voordrachten:

Maandag 23 Mei.

ca. 10.— h.

J. Blom (Denmark), Über die Konstitution der Stärke.

R. Djurtoft (Denmark), Determination of molecular weight of barley gum fractions.

G. Harris (Great Britain), The carbohydrates of malt and wort.

P. Gjertsen (Denmark), Quantitative chromatography of wort and beer carbohydrates.

R. H. Hopkins (Great Britain), Amylase systems in brewery yeasts.

A. A. Eddy (Great Britain), Some new observations on yeast: a) Flocculence, b) Mutation.

14.30 h.

S. Windisch (Germany), Das Verhalten von Hefen gegen organische Säuren.

W. Rokita (Austria), Heferasse und Bierqualität.

J. Rondelet (Belgium), Essai de nouvelles méthodes d'extraction et de fractionnement des protéines de l'orge.

E. Sandegren (Sweden), On the composition of chill haze.

Dinsdag 24 Mei.

9.— h.

B. Trolle (Denmark), Utilization of Hop during the Brewing Process.

A. R. Tatchell (Great Britain), New aspects of the chemistry of hop resins.

S. David (France), Recherches sur les constituants du houblon et leur transformation par cuisson.

S. Brohult (Sweden), On the bitter substances during the brewing process.

K. Lienert (Switzerland), Einfluss verschiedener Alkohole und Ester auf den Schaum.

J. A. Soerensen (Denmark), On foam stability.

P. Kolbach (Germany), Die alkalische Vorbehandlung des Hopfens.

W. Goedkoop (Netherlands), Some aspects of hop storage.

Woensdag 25 Mei.

9.— h.

G. van Roey (Belgium), Activité cytotique, sucres libres et comportement au maltage de quelques variétés d'orge.

L. Masart (Belgium), Observations sur les embryons d'orge isolés.

L. Chapon (France), La dormance des orges.

J. R. A. Pollock (Great Britain), Some new observations on dormancy in barley.

P. Bergal (France), L'influence variétale des orges sur la stabilité des bières.

H. Beck (France), Appréciation des malts au scléromètre.

A. v. Szilvinyi (Austria), Gerstensorte und Bierqualität.

14.30 h.

K. Schuster and G. Krauss (Germany), Die brautechnische Bedeutung der Gerstenspelzen.

L. R. Bishop (Great Britain), Report on the work of the Analysis Committee of the E.B.C.

H. van Veldhuizen (Netherlands), Report of the Barley Committee of the E.B.C.

F. R. Horne (Great Britain), Improvement of the quality of seed of malting barleys.

Donderdag 26 Mei.

9.— h.

W. Kleber (Germany), Versuche zur Bilanzierung der Schwefelverbindungen von der Würze bis zum Bier.

W. D. McFarlane (Canada), Studies on the tannins in brewing.

F. Just (Germany), Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die Bekömmlichkeit von Bier und verdünnten Alkohollösungen.

H. Kringstad (Norway), Über die proteolytische Aktivität von Malz und die Hitzestabilität der proteolytischen Malz-enzyme.

A. Jonsson (Norway), Erfahrungen mit dem Abfüllen und der nachfolgenden Stabilität des plattenpasteurisierten Bieres.

H. J. Bunker (Great Britain), The survival of pathogenic bacteria in beer.

Het adres voor aanmeldingen en informatie is Centraal Brouwerij Kantoor, Herengracht 282, Amsterdam-C.

University College, Dublin and Institute of Chemistry of Ireland.

Symposium on Recent Advances in the Chemistry of Naturally Occurring Pyrones and Related Compounds.

12—14 Juli 1955, Dublin.

Bovengenoemd symposium zal van 12—14 Juli 1955 in de chemische afdeling van het University College te Dublin worden gehouden. De volgende heren hebben de uitnodiging om aan dit symposium deel te nemen aangenomen:

Prof. J. Algar (Dublin); Dr. R. G. R. Bacon (Belfast); Prof. W. Baker, F.R.S. (Bristol); Dr. E. C. Bate-Smith (Cambridge); Prof. H. Erdtman (Stockholm); Prof. K. Freudenberg (Heidelberg); Prof. S. Hattori (Tokyo); Prof. F. E. King, F.R.S. (Nottingham); Dr. W. D. Ollis (Bristol); Prof. H. Schmid (Zürich); Prof. T. R. Seshadri (Delhi); Dr. T. H. Simpson (Aberdeen); Prof. K. Venkataraman (Bombay); Dr. W. B. Whalley (Liverpool); Prof. T. S. Wheeler (Dublin); Dr. G. Woker (Berne).

Degenen die dit Symposium wensen bij te wonen wordt verzocht zich in verbinding te stellen met Dr. Eva M. Philbin, Department of Chemistry, University College, Dublin. De kosten zijn vastgesteld op 10/—. Een programma zal aan de ingeschreven deelnemers worden toegezonden.

Rijksnijverheidsdienst, Afdeling D.L.I.

Ontvangen antwoorden in het kader van de „Mail Inquiry Service“.

Lijst no. 34 — Februari 1955.

Fotocopies van deze antwoorden kunnen worden besteld bij de Rijksnijverheidsdienst, Afdeling D.L.I., Willem Witsenplein 6, Den Haag. De kosten hiervan bedragen f 0.60 per pagina. Men wordt verzocht bij eventuele bestellingen duidelijk het nummer van het gewenste rapport te vermelden.

Onderstaande nummers zijn TDR/IR nummers.

331.2 *Loon, Salaris.*

13.744 *Werkclassificatie in de ijzer- en staalindustrie.* 2 pag.

381.5 Handel.

13.593 Systemen voor het leveren op credit in grote warenhuizen. 3 pag.

536 Warmtewerking.

6876 „Diepvriezen" van beitels. 3 pag.

615 Pharmacie.

13.780 Propaganda voor alleen door artsen voor te schrijven spécialité's. 9 pag.

620.1 Materialenkennis, Corrosie.

13.738 Constateren van fouten in metalen delen met behulp van kleurstoffen. 2 pag.

6.112 Verwijderen van roest van machines en dakspanten. 3 pag.

13.451 Bescherming van betonnen buizen tegen zure vloeistoffen. 3 pag.

12.674 Corrosie-inhibitoren in de petroleumindustrie. 2 pag.

13.826 Voorkomen en verwijderen van roest van machines. 3 pag.

13.467 Suppl. Voorkomen van aanslaan van zilveren voorwerpen. 2 pag.

621.3 Electrotechniek.

13.683 Propaganda en Verkoopsstimulering voor gas- en elektriciteitsbedrijven. 6 pag.

621.7 Werkplaatstechniek.

13.789 Gebruik van gips voor gietvormen voor non-ferrometalen. 3 pag.

13.661 Gieten van staal met behulp van exotherm materiaal om het metaal-gebruik beter uit te buiten. 2 pag.

621.798 Verpakking.

13.526 Schuimplastic voor verpakkingsdoeleinden. 3 pag.

13.509 Verpakking van aether. 2 pag.

13.427 Verkoopbevorderende verpakking van sokken. 6 pag.

621.86/.87 Intern Transport.

13.515 Suppl. Automatische belading van laadborden. 2 pag.

621.9 Gereedschapswerktuigen.

8.163 + Supl. Litteratuur en verdere gegevens over de gereedschappen die tot de productiviteit in de Ver. Staten hebben bijgedragen. 2 + 7 pag.

13.003 Machines voor het stansen van plaatmetaal in verschillende vormen met behulp van een revolverkop voor de matrijzen. 2 pag.

625 Spoor- en tramwegen.

13.581 Tangen voor het transport van spoorwegwielbanden. 1 pag.

629.1 Techniek der Verkeersmiddelen.

13.187 Suppl. Fabricage van gesmeed ijzeren wielen voor locomotieven en spoorwagens. 2 pag.

637 Producten der huisdieren.

13.559 Verdoven van varkens vóór het slachten. 1 pag.

643.3 Keukens, keukenbenodigdheden.

13.438 Keukengerei bestaande uit roestvrij staal gecombineerd met andere metalen. 2 pag.

645 Huisraad, stoffering.

13.698 Fabricage van gerimpelde gordijnen. 3 pag.

655.1/.3 Boekdrukkunst.

13.777 Nieuwe werkwijzen voor het maken van cliché's. 3 pag.

658.5 Interne Organisatie.

10.443 De „California"-werkmethode bij de schoenenfabricage. 9 pag.

658.8 Verkoop.

13.521 Credit informatiebureaux. 3 pag.

659.24 Technische Voorlichting.

13.011 Suppl. Adressen van de technische voorlichtingsdiensten in de Ver. Staten van Amerika. 7 pag.

661.5 Stikstofindustrie.

13.675 Synthese van ammoniak uit aardgas. 3 pag.

663.9 Chocolade, Cacao, Koffie, Thee, Tabak.

13.693 Litteratuur over het branden van koffie. 3 pag.

665.3 Plantaardige oliën.

13.480 Bleken van ruwe lijnolie. 2 pag.

668.3 Kleefstoffen.

RND/GB-15 Koudhardende kit voor het lijmen van geanodiseerde aluminium platen. 3 pag. folio.

669 Metallurgie.

13.741 „Kovar" en nikkellegeringen. 2 pag.

674 Houtindustrie.

13.512 + 9.732 Buigen van triplex in de meubelfabricage. (Litteratuur). 2 + 4 pag.

677 Textielindustrie.

13.441 Gebruikelijke methodes voor het spoelen van weefcops. 1 pag.

13.330 Bezwaren bij het verwerken van nylon naaigaren. 4 pag.

Vereniging voor Statistiek.

Examen Statistisch Analyst 1955.

De Vereniging voor Statistiek zal in 1955 wederom het examen voor Statistisch Analyst afnemen.

Het examen bestaat uit twee delen. In het eerste deel wordt de algemene statistische theorie geëxamineerd; het tweede deel omvat een aantal onderwerpen, die in het bijzonder van belang zijn voor het industriële toepassingsgebied. Men kan examen doen alleen voor het eerste gedeelte of voor het eerste en het tweede gedeelte tezamen.

Het schriftelijke examen zal worden afgenomen op Maandag 4 en Dinsdag 5 April 1955. Het mondelinge examen volgt ongeveer 1½ maand later. Nadere bijzonderheden worden gaarne verstrekt door het secretariaat van de Examencommissie, Bankplein 1 A te 's-Gravenhage, alwaar ook aanmeldingsformulieren verkrijgbaar zijn.

Europese samenkomsten voor Chemische Techniek.

14—22 Mei 1955, Frankfurt a.M.

In bovengenoemd tijdvak zullen de volgende evenementen plaats vinden:

Kongress der Europäischen Föderation für Chemie-Ingenieurwesen 1955, 14-21 Mei.

Achema XI-Ausstellungs-Tagung für chemisches Apparatewesen, 14—22 Mei.

XXX. Dechema-Jahrestagung, 16—21 Mei.

Gesellschaft Deutscher Chemiker, Festsitzung und Vortragstagung, 15 Mei.

Verband Deutscher Elektrotechniker, Sondertagung, 16 en 17 Mei.

De plenaire voordrachten, welke op het eerstgenoemde congres gehouden zullen worden vormen tevens de voordrachten voor de Jaarvergadering van de Dechema. De op het congres toegelaten talen, zijn Duits, Engels, Frans, Italiaans en Spaans. Van de plenaire voordrachten zullen manuscripten beschikbaar zijn in twee andere talen dan waarin de voordrachten gehouden wordt.

De voordrachten met discussies van het eerste genoemde congres vormen tegelijkertijd de voordrachten voor de Achema XI-tentoonstellingsbijeenkomst.

Beide series voordrachten worden gehouden in het Congresgebouw van de Achema XI-Kongress-Stadt.

Het programma, dat op het Redactie-bureau ter inzage ligt vermeldt o.a. de volgende voordrachten van landgenoten:

W. R. van Wijk (Wageningen), Wärmeübertragung in siedenden Zweistoffgemischen.

J. R. J. van Dongen ('s-Gravenhage), Einfluss neuerer Apparateentwicklungen auf den Entwurf von Erdöl- und petrochemischen Anlagen.

D. J. Gerritsen (Boekelo), Das Amalgam-verfahren für die Herstellung von Hydrosulfit, eine Anregung für die Verfahrenstechnik.

G. W. Tiemann (Amsterdam), Hygiene und Desinfektionsmittel.

Wij ontvingen:

(18) Van het Landbouwkundig Bureau voor Thomasslakkenmeel, het voorlichtingsorgaan „Het Thomasmeel", no. 9, Januari 1955, dat op aanvraag gratis ter beschikking wordt gesteld door bovengenoemd Bureau, Hamelakkerlaan 14, te Wageningen.

(19) Het uitgebreide (89 blz., 20 × 28½ cm) Verslag der Werkzaamheden 1952/1953 van het Rijkinstituut voor Zuivering van Afvalwater.

Vraag en Aanbod

Plaatsing geschiedt alleen voor leden der Kon. Ned. Chem. Vereniging.

Ter overneming gevraagd:

1e plaatsing.

* Hesper & H. Schönfelt, Verarbeitung und Anwendung der

Fette. (Band II v. Chemie u. Technologie d. Fette u. Fettprodukte).

2e plaatsing.

* Handbook ed. 1948 of latr.

* Conserva jr. 1, nr. 12; jr. 2, nrs. 1, 3 en 4.

Ter overneming aangeboden:

1e plaatsing.

* Ruim 200 stopflessen met chemicaliën, ongebruikt.

2e plaatsing.

* ca. 20 g wolframmetaal-poeder.

* Rutgers, Phys. scheikunde I en II (1947 en 1948).

* Pauling & Wilson, Introduc. to quantum mechanics 10 dr. 1935.

de Haas, Thermodynamica, 3e dr. 1946.

* H. J. Deuel Jr. The lipids, vol. I, 1951.

J. M. Bijvoet, N. H. Kolkmeijer, Röntgen-analyse van kristallen 1928.

A. E. van Arkel, Moleculen en kristallen.

A. J. Rutgers, Phys. scheikunde 1939.

* Ketelaar, Chemische Binding 1947.

v. Dranen, Contribution to the theory of quantum mechanical methods in chemistry 1951.

ter Horst, Naphtodioxane, enige derivaten en azokleurstoffen, 1953.

Cohen, Onderz. over de emulsiocalibrator voor de quantitative spectrochemie 1950.

de Flines, Bereiding en biochemische eigenschappen van enkele optische actieve α,α' -iminozuren 1952.

Becking, Fluctuatatieverschijnselen bij bolometers 1952.

* Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, dl. 1 t/m 13.

* 1 electr. centrifuge v. 4 buizen van ca. 15 ml.

2 koperen gasstoofjes.

3 kleine gasmoffelovontjes.

De enige van een inzender afkomstige opgave of de eerste van een serie van eenzelfde inzender afkomstige opgaven is met een ster gemerkt.

Reflectanten kunnen daardoor volstaan met insluiting van eenmaal porto voor doorzending van brieven welke betrekking hebben op van eenzelfde inzender afkomstige opgaven.

Aangeboden betrekkingen

Zie de advertenties in no. 8.

N.V. Philips' Phonographische Industrie Baarn vraagt voor haar chemisch laboratorium een scheikundige (Ir., Dr. of Drs.).

De Koninklijke Nederlandse Hoogovens en Staalfabrieken N.V. en aangesloten bedrijven te IJmuiden vragen voor haar Kwaliteitsafdeling een ervaren academicus of ingenieur.

Gevraagde betrekkingen

821: Chem. Dra., hoofdvak organische chemie, bijvakken microbiologie en fysiologische chemie, met ruim 3 jaar ervaring in literatuurstudie en research, goede talenkennis, beschikend over type- en stencilmachine, wonend in Amsterdam, zoekt thuiswerk, eventueel ook op ander gebied.

845: Scheikundig ingenieur, researchervaring water en bodemonderzoek, visserij-technologie, conservering e.d., met tropenervaring, zoekt werkzaamheden.

849: Dr. in de scheikunde, in het Zuiden van het land, wenst zijn vrije tijd (enige middagen en avonden en vacaties) productief te maken.

860: Chemisch doctorandus zou gaarne zijn vrije tijd productief maken, liefst in het Westen van het land.

870: Scheikundig ingenieur met jarenlange ervaring op levensmiddelengebied, meer speciaal oliën en vetten, ook werkzaam geweest op ander gebied, zoekt werkkring.

871: Chemisch doctorandus met laboratorium- en onderwijservaring zoekt plaatsing, ook in het buitenland.

876: Dr. Scheikunde, met veelzijdige twintigjarige ervaring, heeft nog een dag per week beschikbaar voor een adviserende functie.

878. Scheikundig ingenieur met grondige ervaring verleent adviezen over kleurcarbolineum; papier, carton en de verwerking daarvan; plastictoepassingen; insecticiden, bouwmaterialen, turf, vloerbedekkingen. Belangrijke recepturen kunnen verstrekt worden.

879. Chem. Dra. met zeer lange en grondige ervaring in het vertalen van technische artikelen, octrooien, enz. voornamelijk uit het Ned., Engels en Duits in het Frans, zoekt thuiswerk.

881. Chem. Drs., gerepatriëerd na veeljarig verblijf in Indonesië (suikerindustrie) zoekt een betrekking, bij voorkeur management, organisatie of advies, event. gedeeltelijke werkkring.

884. Drs. (analytisch chemicus), wonende te Amsterdam zoekt werkzaamheden in de avonden als leraar (ervaring), literatuurstudie of anderszins.

885: Chem. doctorandus met enige jaren ervaring op gebied van de diazotypie zoekt werkkring.

882: Scheikundig ingenieur met ervaring op chemisch-technisch gebied en in het ontwerpen en berekenen van apparaten en fabrieksinstallaties, zoekt opdrachten.

Agenda van vergaderingen

22 Febr.: Rubber-Stichting Delft en Ned. Rheologische Vereniging (Delft). Dr. W. Späth, Mechanisches Werkstoffverhalten, insbesondere von Vulkanisaten im Lichte der Thixotropie. Zie Chem. Weekblad pg. 75.

22 Febr.: Amsterdams-Chemisch Dispuut (Amsterdam): Dr. J. Halberstadt, Radioactiviteit, een reeds onmisbaar hulpmiddel op velerlei gebied. Zie Chem. Weekblad pg. 123.

22-23 Febr.: Bond voor Materialenkennis (Hilversum). Papier-technische dagen 1955. Zie Chem. Weekblad pg. 63.

23 Febr.: Nijmeegse Chemische Kring (Nijmegen): Dr. Ir. G. S. van der Vlies, Ionenuitwisselaars en hun toepassing bij de zuivering van water. Zie Chem. Weekblad pg. 122.

24 Febr.: Haarlemse Chemische Kring (Haarlem): Drs. C. van de Westeringh, Rauwolfia alkaloiden. Zie Chem. Weekblad pg. 107.

25 Febr.: Bond voor Materialenkennis (Kring Slijtage) (Utrecht). 4e Slijtagedag. Zie het programma in Chem. Weekblad pg. 74.

25 Febr.: Amsterdamse Chemische Kring (Amsterdam). Dr. J. H. Ligterink, Over het mechanisme van de verhoorning in de huid. Zie Chem. Weekblad pg. 92.

28 Febr.: Apeldoornse Chemische Kring (Apeldoorn): Dr. J. N. Elgersma, Verdient het aanbeveling uitvindingen op chemisch gebied te octrooieren? Zie Chem. Weekblad pg. 175.

4 Maart: Bossche Chemische Kring ('s-Hertogenbosch), A. H. Witte, ap., Gerechtelijk onderzoek. Zie Chem. Weekblad pg. 175.

4 Maart: Bond voor Materialenkennis (Kring Verf enz.) (Utrecht). Men zie het programma in Chem. Weekblad pg. 122.

8 Maart: Haagse Chemische Kring ('s-Gravenhage): Discussieavond over De verstoring van het biologische evenwicht in de natuur door toepassing van phytopharmaceutische middelen. Zie het programma in Chemisch Weekblad pg. 122.

10 Maart: Gooise Chemische Kring (Hilversum): Inleiding over de opleidingsmogelijkheden voor het analyst-examen. Zie Chem. Weekblad pg. 175.

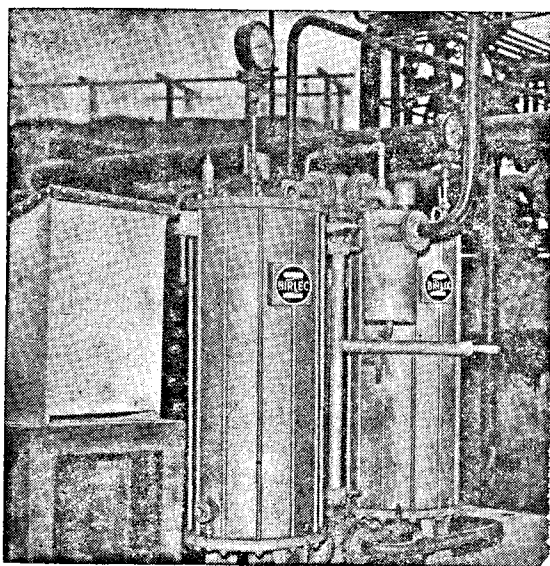
11 Maart: Zwolse Chemische Kring (Zwolle): A. H. Witte, ap., Gerechtelijk onderzoek.

21. Maart: Haarlemse Chemisch Kring (Overveen): A. H. Ruys over Parfums. Zie Chem. Weekblad pg. 122.

Voor de agenda van later in 1955 vallende, in het Chemisch Weekblad aangekondigde, bijeenkomsten, zie pag. 94.

Voor agenda's van belangrijke internationale bijeenkomsten zie blz. 94-96.

BIRLEC LECTRODRYERS



Lectrodryers dienen talloze industrieën in het voorkomen van condensatie, corrosie, roest- en ijsvorming, zweten, aankoeking, schimmelvorming, oxydatie, hydratatie en andere schadelijke gevolgen van ongecontroleerde vochtvorming.

Vertegenwoordigers:

VAILLANT & SLUYTERMAN

Technisch Bureau

NOORDEINDE 18a

DEN HAAG

MARIUS-UTRECHT INSTRUMENTEN

MEMBRAN - FILTERGESELLSCHAFT

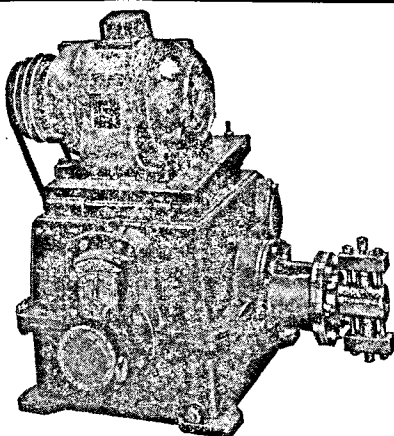
*Ideaal filtermateriaal voor
suspensies en bacteriologische
doeleinden*

Nadere inlichtingen worden op aanvraag verstrekt.

**LABORATORIUM-
BENODIGDHEDEN**

ROTTERDAM Mathenesserdijk 414a - Tel. 32197 - (A'dam 82416)

THE CANDY FILTER CO LTD.
LONDEN



GP-1
doseringspomp
stoomketelbedrijf

„MINOR“

**injectiepompen voor dosering
van practisch elke chemische
oplossing**

- Tegendrukken tot 200 atm.
- Capaciteit tot 450 L/h
- Wijd regelbereik
- Fijne instelling

Catalogus C.L. 610/1 op aanvraag

BERG & BURG
INGENIEURS

BERG & BURG
INGENIEURS - AMSTERDAM
DE RUYTERKADE 141-142 - TELEFOON: 32082

International Equipment Company

*

LABORATORY CENTRIFUGES

*

Sole Representative for the Netherlands:

Alg. Im- en Exporthandel **K. BABAJEFF**
Smidswater 27 - The Hague

Vervoer Gevaarlijke Goederen

Gevaar-Etiketten

Uit voorraad leverbaar:

5 cent per stuk bij afname van	50 st.
4 " " " " " "	500 "
3 " " " " " "	1000 "

N.V. Drukkerij v/h C. DE BOER JR.
POSTBUS 1 DEN HELDER

Werkspoor Stoomstraalapparaten

Voor de Chemische industrie

3 toepassingen:

A stoomstraal-luchtpompen (2 of 3 trappen) voor condensatie-inrichtingen van verdampinstallaties, vacuümdrogers e.d.

B stoomstraal-dampcompressors voor het verdichten van waterdamp, waarmede o.a. het stoomverbruik van verdampinstallaties te verlagen is.

C stoomstraal-koelapparaten voor het koelen van water, melk, ingedikte melk e.d. door zelfverdamping.

Deze apparaten onderscheiden zich door:

- laag stoomverbruik
- grote bedrijfszekerheid
- eenvoudige bediening



WERKSPoor N.V. - AMSTERDAM

MASCHINENFABRIK SÜRTH



- koelinstallaties
- airconditioning-installaties
- luchtcompressoren (lage- en hogedruk)
- compressoren voor alle industriële gassen
- condensatie-installaties voor alle gassen
- installaties voor koolzuurontwikkeling en droogijsbereiding
- ventielen voor gas- en zuurstofcilinders
- pneumatische gereedschappen

Wij maken onze geachte clientèle er op attent dat wij exposeren op de Voorjaarsbeurs te Utrecht met een uitgebreide stand in de Bernhard-hal Nrs. 5077 t/m 5089.

Op schriftelijk verzoek zenden wij U gaarne gratis toegangsbewijs.

N.V. Technische
Handelmaatschappij

**ALLEENVERTEGENWOORDIGERS
HENNEMAN & CO**



HERENGRACHT 528, AMSTERDAM-C, TEL. 35051-31969