

De betekenis van de onderzoeken van J. H. van 't Hoff voor de organische chemie

door J. P. Wibaut.

547:92 van 't Hoff

Bij de herdenking van de 100ste geboortedag van *Jacobus Henricus van 't Hoff* is het mij een voorrecht tot U te mogen spreken over de invloed, die het werk van deze geniale natuuronderzoeker heeft gehad op de organische chemie.

De ontdekking van *van 't Hoff*, welke aan de organische scheikunde een nieuw aspect heeft gegeven en geleid heeft tot onderzoeken, welke ook voor de biochemie en de physiologie van groot belang zijn gebleken, was niet een experimentele vondst, doch bestond in de uitwerking van een hypothese. De theorie over het asymmetrische koolstofatoom werd openbaar gemaakt in een in September 1874 verschenen brochure ¹⁾ getiteld:

Voorstel tot Uitbreiding

der tegenwoordig in de scheikunde gebruikte

Structuur Formules

in de ruimte;

benevens een daarmee samenhangende opmerking

omtrent het verband

tusschen

Optisch Actief Vermogen

en

Chemische Constitutie

van

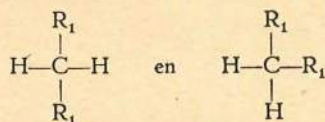
Organische Verbindingen

De naam van de auteur komt niet voor op het titelblad, doch als ondertekening onderaan de laatste bladzijde.

In deze brochure van klein formaat, welke 12 bladzijden druk omvat en één bladzijde met tekeningen, zijn de principes aangegeven, waaruit de stereochemie zich zou ontwikkelen. De auteur geeft het uitgangspunt van zijn theorie in de volgende woorden weer:

„Meer en meer blijkt, dat de tegenwoordige constitutie-formules niet in staat zijn enkele isomeriegevallen te verklaren; wellicht is dit te wijten aan het ontbreken ener meer bepaalde uitspraak omtrent de werkelijke ligging der atomen.”

Indien de vier affiniteiten van een koolstofatoom voorgesteld worden door vier richtingen, welke loodrecht op elkaar in een plat vlak zijn gelegen, zou men van derivaten van methaan van het type $\text{CH}_2(\text{R}_1)_2$ twee isomere vormen kunnen verwachten:



Omdat verbindingen van het type $\text{CH}_2(\text{R}_1)_2$ niet in isomere vormen voorkomen, veronderstelt *van*

't Hoff, dat de affiniteiten van het koolstofatoom naar de hoekpunten van een tetraëder zijn gericht, waarvan het koolstofatoom zelf het middelpunt is. In de tetraëder formule kan een verbinding $\text{CH}_2(\text{R}_1)_2$ niet in twee isomere vormen voorkomen, daarentegen kan men voor een verbinding $\text{C}(\text{HR}_1\text{R}_2\text{R}_3)$ of meer algemeen $\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4)$ twee modellen aangeven, welke zich als niet congruente spiegelbeelden verhouden. In dit geval is de tetraëder onregelmatig en bezit noch een centrum, noch een vlak van symmetrie.

De hier gegeven meetkundige figuren zijn overgenomen uit de verhandeling van *van 't Hoff*.

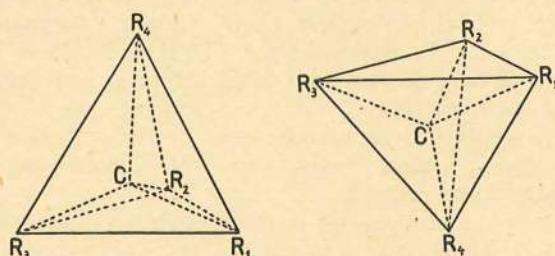


Fig. 1.

Van 't Hoff noemt een koolstofatoom, dat met vier verschillende groepen is gebonden een *asymmetrisch koolstofatoom* en merkt op, dat er een verband bestaat tussen de „asymmetrische koolstof” en het optisch actief vermogen. In 1874 kende men reeds vele organische verbindingen, welke in oplossing of in vloeibare toestand een draaiing van het polarisatievlak van een invallende lichtstraal veroorzaken. Echter was slechts van enkele dezer optisch actieve stoffen een structuurformule bekend, waarin de rangschikking der atomen in een plat vlak werd aangegeven. *Van 't Hoff* merkte op, dat in deze verbindingen een of meer asymmetrische koolstofatomen voorkomen en concludeert: *elke in oplossing draaiend op het polarisatievlak werkende koolstofverbinding bezit een asymmetrisch koolstofatoom.*

In het tweede deel van zijn verhandeling geeft *van 't Hoff* een ruimtelijk model voor verbindingen met een dubbele koolstofbinding van het type $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{CR}_3\text{R}_4$. Hierin hebben de tetraëders der dubbel

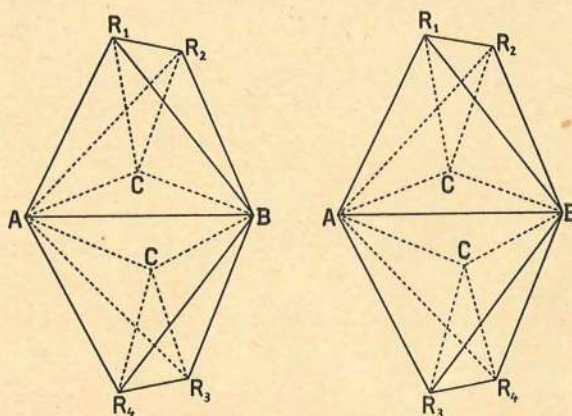


Fig. 2.



Van 't Hoff in de laatste jaren van zijn leven, ca. 1910.

gebonden koolstofatomen een gemeenschappelijke ribbe.

In dit geval zijn twee ruimtelijke modellen mogelijk, die zich niet als spiegelbeelden verhouden, zodat hier geen sprake is van optische activiteit. De isomere verbindingen, welke met deze modellen overeenkomen, worden thans als *cis-trans* isomeren aangeduid. Van 't Hoff merkte op, dat de isomerie van fumaarzuur en maleïnezuur op deze wijze verklaard kan worden en eveneens de isomerie van de beide crotonzuren.

Hiermede legde hij de grondslag voor de stereochemie der *cis-trans* verbindingen, welke van niet minder belang is gebleken dan de leer van het asymmetrische koolstofatoom.

Toen van 't Hoff zijn baanbrekend onderzoek publiceerde was hij 22 jaar oud. Reeds vóór zijn 19e verjaardag had hij het diploma van technoloog aan de Polytechnische School te Delft behaald; daarna had hij te Leiden gestudeerd en het candidaats-examen in de Wis- en Natuurkunde afgelegd. In de herfst van 1872 ging hij naar Bonn om gedurende een jaar te werken in het laboratorium van Kekulé, de schepper van de organisch-chemische structuurtheorie. In die tijd verrichte hij een oriënterend onderzoek over een vormingswijze van propionzuur²⁾. Na terugkeer in het vaderland bereidde hij zich voor op het doctoraalexamen, dat hij December 1873 aflegde aan de Rijksuniversiteit te Utrecht. Spoedig daarop ging hij, een raadgeving van Kekulé volgend, naar Parijs, waar hij tot de zomer van 1874 werkte in het laboratorium van Adolphe Wurtz, de Franse grootmeester der organische chemie. Er heerste daar een opgewekt wetenschappelijk leven, vooral door de discussies, welke Wurtz hield met zijn medewerkers. Van 't Hoff kwam er in aanraking met Henniger en met Le Bel, zonder dat een gedachtenwisseling ontstond tussen de twee onderzoekers, die enige maanden later, onafhankelijk van elkaar, hun stereochemische theorie zouden publiceren.

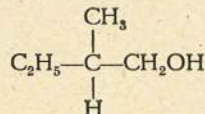
Een zelfstandig experimenteel onderzoek heeft van 't Hoff tijdens zijn verblijf in Wurtz' laboratorium niet verricht. In Utrecht teruggekeerd behaalde hij de 22e December 1874 de graad van Doctor in de Wis- en Natuurkunde, na verdediging van een proefschrift „Bijdrage tot de kennis van het cyaanazijnzuur en het malonzuur”³⁾. Dit proefschrift is onbelangrijk; het experimentele gedeelte heeft voornamelijk betrekking op een verbeterde bereidingswijze van de in de titel genoemde stoffen op grond van reeds in principe bekende methodes. Van een begaving voor experimenteel werk op het gebied der organische synthese blijkt uit dit proefschrift niets; de jonge doctor had echter reeds blijk gegeven, dat hij op andere wijze de organische chemie zou vooruitbrengen.

Het is meermalen voorgekomen in de geschiedenis der natuurwetenschappen, dat door verschillende onderzoekers ongeveer te zelfder tijd een belangrijke ontdekking is gedaan; zo ook bij het onderwerp, dat ons thans bezig houdt.

In November 1874 verscheen een verhandeling van Le Bel, getiteld: „Sur les relations qui existent entre les formules atomiques des corps organiques et le pouvoir rotatoire de leurs dissolutions”⁴⁾. Le Bel, die op dat tijdstip 27 jaar oud was, ging uit van het werk van Pasteur over het verband tussen dissymétrie moléculaire en optisch draaiend vermogen. De wijze, waarop Le Bel dit probleem behandelt, is meer

abstract dan de door van 't Hoff gevolgde redenering. Le Bel merkt op, dat een verbinding van het type $MR_1R_2R_3R_4$, waarin M een atoom of een atoomgroep voorstelt, welke met vier eenwaardige (symmetrische) radicalen (R_1--- — R_4) is verbonden een asymmetrische structuur zal hebben, zodat voor dit molecuul twee niet congruente spiegelbeelden mogelijk zijn. Daar een verbinding van het type $M(A)_2R_1R_2$ bijv. een disubstitutie-product van methaan niet in isomere vormen voorkomt, concludeert Le Bel, dat de groepen A in het molecuul MA_4 in de hoekpunten van een regelmatige tetraëder moeten worden gedacht. Indien om M vier verschillende groepen tetraëdrisch zijn gerangschikt, is het molecuul asymmetrisch, zodat de stof volgens het principe van Pasteur in optisch actieve vormen zal kunnen voorkomen. Als voorbeeld noemt Le Bel in de eerste plaats het melkzuur, aangezien Wislicenus kort geleden uit spiersap een rechtsdraaiend melkzuur had geïsoleerd en bewezen had, dat dit evenals het reeds lang bekende linksdraaiende melkzuur, dat door gisting van melksuiker ontstaat, als een α -hydroxypropionzuur is te beschouwen. Ook van 't Hoff vermeldt, dat de studie der verhandeling van Wislicenus zijn aandacht had gevestigd op het probleem der constitutie van optisch actieve verbindingen⁵⁾. Immers deze onderzoeker had reeds uitgesproken, dat het bestaan van isomere moleculen, welke dezelfde structuurformule bezitten, verklaard zou moeten worden door een verschillende rangschikking der atomen in de ruimte⁶⁾. Tot een precisering van deze hypothesen was Wislicenus echter niet gekomen.

In de genoemde verhandeling behandelt Le Bel verder de asymmetrische structuur van de optisch actieve amylalcohol



en wijst er op, dat het uit deze alcohol te bereiden isopentaaan $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ optisch inactief is, daar het molecuul dezer koolwaterstof een symmetrische structuur heeft; een dergelijke opmerking was ook door van 't Hoff gemaakt.

Over verbindingen van het type $\text{RCH}=\text{CHR}$ (fumaarzuur en maleïnezuur) merkt Le Bel op, dat er twee isomeren mogelijk zijn, welke geen optische activiteit vertonen. De waterstofatomen en de groepen R liggen in een plat vlak. Een nadere omschrijving van deze isomerie, met name modellen van een *cis*- en een *trans*-structuur, wordt door hem niet gegeven.

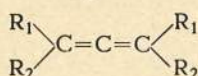
De verhandeling van Le Bel bevat geen enkele geometrische figuur; zijn betoog is moeilijker te volgen dan de heldere redenering en aanschouwelijke voorstellingswijze van van 't Hoff.

Nadat door bemiddeling van Buys Ballot een Franse vertaling van van 't Hoff's verhandeling was opgenomen in de Archives Néerlandaises⁷⁾ onder de titel: „Sur les formules de structure dans l'espace”, werd door bemiddeling van Henniger deze verhandeling in iets verkorte vorm opgenomen in het Bulletin de la Société Chimique de Paris⁸⁾. Ten gevolge hiervan ontstond spoedig een wetenschappelijk contact tussen van 't Hoff en Le Bel.

Reeds het volgend jaar verscheen een nieuwe publicatie van van 't Hoff, waarin zijn theorie belangrijk werd uitgebreid⁹⁾. Hij toont aan, dat het aantal mogelijke isomeren van een verbinding, welke n

ongelijkwaardige asymmetrische koolstofatomen bevat 2^n bedraagt en leidt af op welke wijze het aantal isomeren vermindert voor het geval dat een of meer der asymmetrische koolstofatomen gelijkwaardig zijn. *Van 't Hoff* gebruikt niet het woord stereoisomeer en evenmin stereochemie. Deze benamingen zijn later door *Victor Meyer* ingevoerd.

Verder behandelt *van 't Hoff* de stereochemische structuur van moleculen, waarin twee of meer dubbele koolstofbindingen voorkomen. Uit de tetraëdrische voorstelling der dubbele binding wordt het ruimte-model van het alleen $\text{CH}_2 = \text{C} = \text{CH}_2$ afgeleid. *Van 't Hoff* merkt op, dat het ruimte-model van een alleen-derivaat van het type



in twee niet congruente spiegelbeelden zal kunnen voorkomen.

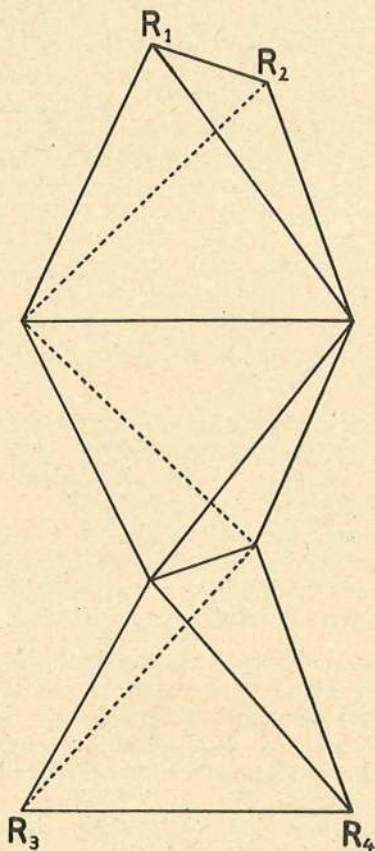
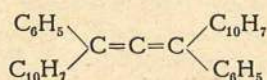
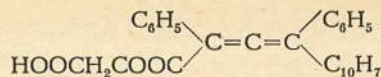


Fig. 3.

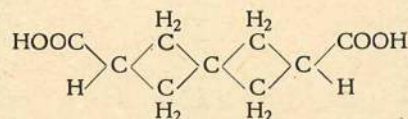
Het molecule bevat noch een centrum van symmetrie, noch een vlak van symmetrie. Men heeft hier een asymmetrisch molecule, zonder dat een „asymmetrisch koolstofatoom” is aan te wijzen. Voor deze zeer scherpzinnige voorspelling van *van 't Hoff* is 60 jaar later de experimentele bevestiging gevonden door *Maitland* en *Mills*¹⁰⁾, die de *d*- en *l*-vorm hebben bereid van het α, γ -diphenyl- α, γ -dinaphtyl-alleen:



Ongeveer gelijktijdig hebben *Kohler*¹¹⁾, *Walker* en *Tischen* een analoog gebouwd alleen — derivaat in de *d*- en *l*-vorm gesplitst:



Een hiermede verwant geval is onderzocht door *Backer* en *Schurink*¹²⁾, die van het spiroheptaandicarbonzuur een optisch actieve vorm hebben verkregen.



spiroheptaan-dicarbonzuur

Naar aanleiding van de in die tijd door *Ladenburg* voorgestelde formule van benzeen, de zogenaamde prisma-formule, merkte *van 't Hoff* op, dat disubstitutieproducten van benzeen, $\text{C}_6\text{H}_4\text{X}_2$, volgens de formule van *Ladenburg* in niet congruente spiegelbeeldvormen zouden moeten voorkomen, waardoor het aantal isomeren groter zou worden dan is waargenomen. Deze opmerking lokte een schoolmeesterachtige terechtwijzing uit van de zijde van *Ladenburg*, waarmede echter de principiële bedenking tegen de prisma-formule niet werd weerlegd.

Reeds voor *van 't Hoff* en *Le Bel* waren bij verschillende onderzoekers denkbeelden ontstaan over de ruimtelijke structuur der moleculen.

In de loop van zijn beroemde onderzoekingen over de wijnsteenzuren had *Pasteur* in 1850 rechtsdraaiend en linksdraaiend wijnsteenzuur in handen gekregen. Deze stoffen vormen hemiëdrische kristallen, welke zich verhouden als niet congruente spiegelbeelden. *Pasteur* vond nu, dat een oplossing van de ene vorm rechtsdraaiing vertoonde en een oplossing der andere vorm linksdraaiing en concludeerde hieruit, dat de moleculen van deze verbindingen een asymmetrische structuur zouden bezitten (dissymétrie moléculaire). Zijn de atomen van het rechtsdraaiende wijnsteenzuur in de vorm van een rechtsdraaiende spiraal gerangschikt, of bevinden zij zich in de hoekpunten van een onregelmatige tetraëder? Deze vraag, aldus *Pasteur*, kan niet beantwoord worden, doch wij weten zeker, dat de atomen van het linksdraaiende zuur in tegengestelde zin zijn gerangschikt¹³⁾.

In 1850 was de organische structuurtheorie nog niet ontwikkeld, zodat het niet mogelijk was de de asymmetrie van het molecule met de chemische structuur in verband te brengen.

De veronderstelling van een tetraëdrische rangschikking der koolstofvalenties is reeds in 1869 uitgesproken door *Paternò*¹⁴⁾. Op grond van later onjuist gebleken waarnemingen meende hij, dat dibroomaethaan in drie isomere vormen zou voorkomen; in twee van deze isomeren zouden de broomatomen aan verschillende koolstofatomen, zijn gebonden. *Paternò* nam ter verklaring van deze vermeende isomerie aan, dat de valenties der koolstofatomen tetraëdrisch gericht zouden zijn volgens de onderstaande ruimtelijke formules, waarin de gearceerde bolletjes broomatomen voorstellen (zie fig. 4).

In formule I bevinden zich de broomatomen boven elkaar, in formule II zijn deze atomen diagonaalsgewijze geplaatst; hierbij werd ondersteld, dat de koolstofatomen niet draaibaar ten opzichte van elkaar zouden zijn. Daar later bleek, dat 1,2-dibroomaethaan slechts in één vorm voorkomt, heeft de opmerking van *Paternò* geen invloed gehad op de ontwikkeling der stereochemie.

Van 't Hoff zelf heeft aan de experimentele toetsing van zijn theorie slechts een gering aandeel gehad.

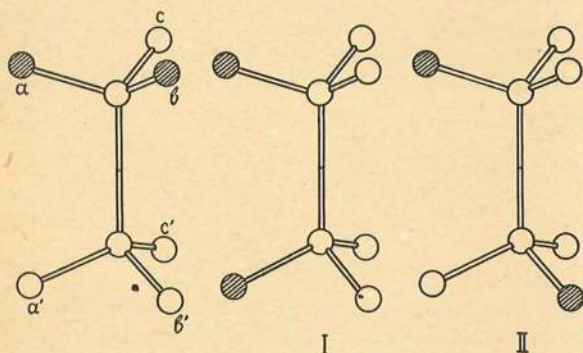


Fig. 4.

In 1887 verscheen een tweede uitgave van „La chimie dans l'espace" onder de titel van „Dix années dans l'histoire d'une théorie" ¹⁵⁾. In dit werk, dat opgedragen is aan J. A. Le Bel, behandelt van 't Hoff een aantal gevallen, waarin de theorie van het asymmetrische koolstofatoom is bevestigd en verder enige experimentele bevestigingen van de theorie der cis-trans isomerie. Deze experimentele bevestigingen zijn grotendeels afkomstig van andere onderzoekers. Als uitbreiding der theorie geeft van 't Hoff enige beschouwingen over de vorming van cyclische moleculen uit moleculen met een open atoomketen, naar aanleiding van de ongeveer ter zelfder tijd door A. Baeyer gepubliceerde „spanningstheorie".

Wie de meestelijke onderzoeken bestudeert van Emil Fischer ¹⁶⁾ over de bepaling van de stereochemische configuraties der enkelvoudige suikers, is vervuld van bewondering voor de onovertroffen experimentele methodiek en voor de scherpzinnige wijze, waarop uit de verkregen experimentele gegevens, met van 't Hoff's theorie als leidraad, de ruimtelijke structuur wordt afgeleid van de pentosen, zoals ribose, arabinose, xylose en op grond daarvan van de hexosen, als glucose, fructose, mannose, galactose enz. In de aldehydeformule van een hexose komen 4 asymmetrische koolstofatomen voor, zodat volgens de door van 't Hoff in 1875 gegeven berekening 16 stereo-isomere suikers van het aldohexose type mogelijk zijn. Deze suikers, waarvan sommige niet in de natuur voorkomen, zijn thans alle bekend; elk van deze 16 isomere suikers kan nog in twee tautomere vormen voorkomen (α - en β -vormen). Ook dit is uit de theorie van van 't Hoff te begrijpen.

In onze eeuw is ook de structuur en de stereochemische configuratie der disacchariden, zoals riet-suiker, moutsuiker, melksuiker vastgesteld. Het inzicht in de ruimtelijke structuur van maltose en van cellobiose is van groot belang gebleken voor de vaststelling der structuur van polysacchariden als zetmeel en cellulose.

In deze groep van verbindingen bleek opnieuw de zo belangrijke samenhang tussen ruimtelijke structuur, en biochemisch gedrag, waarop Pasteur reeds de aandacht had gevestigd.

Fischer bereidde de linksdraaiende glucose, d.w.z. de spiegelbeeldvorm van de in de levende natuur voorkomende *d*-glucose; hij vond, dat de *l*-glucose niet door gist wordt aangetast.

De splitsbaarheid van disacchariden door enzymen hangt nauw samen met de stereochemische structuur; men kent enzymen die een α -glucosidische binding splitsen, zoals in maltose voorkomt en andere, die de

hydrolyse bewerkstelligen van een β -glucosidische suiker als melksuiker.

De ontwikkeling van de chemie der enzymen en der vitamines, die in de eerste helft onzer eeuw tot zo uiterst belangrijke resultaten heeft geleid, zou ondenkbaar zijn zonder de kennis van stereochemische wetten en methodes.

Het vitamine B₂ of riboflavine, dat het organisme beschermt tegen pellagra en bovendien de groei bevordert, bevat in het molecule een ribitylgroep, welke atoomgroepering ook voorkomt in de *d*-ribose, een in de natuur voorkomende suiker. Het is gebleken, dat de fysiologische werkzaamheid van riboflavine nauw samenhangt met de stereochemische configuratie van de ribitylgroep. Een synthetisch stereoisomeer van riboflavine, dat in plaats van de *d*-ribitylgroep de spiegelbeeldvorm hiervan bevat (*l*-ribitylgroep) is fysiologisch onwerkzaam. Bedenkt men, dat een fosforzure ester van het riboflavine deel uitmaakt van het gele ademhalingsferment, dan blijkt hieruit het overwegende belang van de kennis der stereochemische configuratie voor de biochemie.

Het vitamine C, dat van groot belang is voor de menselijke voeding, wordt thans op industriële schaal bereid. De uitgangsstof is *d*-glucose, waaruit over een aantal tussenproducten het *l*-ascorbinezuur wordt verkregen, dat dezelfde stereochemische configuratie bezit als het natuurlijke vitamine C. De configuratie is van essentieel belang; de spiegelbeeldvorm, het *d*-ascorbinezuur, dat door Reichstein synthetisch is bereid, is fysiologisch onwerkzaam.

De technische synthese van vitamine C berust in haar grondslagen op de stereochemische theorie van van 't Hoff en Le Bel.

Men zou vele andere voorbeelden kunnen aanhalen van optisch actieve natuurproducten uit de groep der terpenen en kamfers, of der alkaloiden, waarvan de sterische configuratie is opgehelderd.

Het molecule van chinine bevat 4 asymmetrische koolstofatomen; de sterische configuratie van deze gecompliceerde verbinding is vastgesteld door fraaie onderzoeken van Rabe en van Prelog.

Van de samenhang van fysiologische of farmacologische werking met de sterische configuratie vindt men ook merkwaardige voorbeelden in de groep der tropa-alkaloiden. Al deze moeilijke onderzoeken over sterische configuratie zijn gebaseerd op de beginselen der theorie van van 't Hoff.

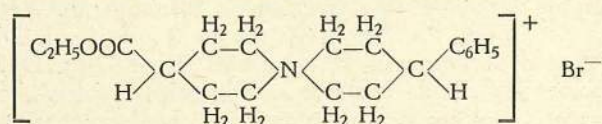
De bouwstenen der eiwitstoffen, de aminozuren, zijn op één na (het glycine) alle optisch actief; voor een aantal van deze natuurlijke aminozuren is bewezen, dat zij samenhangen met het natuurlijke *l*-serine en dus tot dezelfde sterische groep behoren.

Door synthese verkregen polypeptiden worden door proteolytische enzymen gesplitst, mits deze polypeptiden zijn opgebouwd uit aminozuurresten, welke de „natuurlijke" configuratie bezitten.

Van 't Hoff heeft zich in zijn theorie beperkt tot de sterische configuratie van het koolstofatoom. Le Bel deelde in 1891 mede, dat hij een quaternair ammoniumzout van het type (NR₁R₂R₃R₄)Cl in een optisch actieve vorm had verkregen ¹⁷⁾. Deze waarneming kon door Marckwald niet worden gereproduceerd, doch later hebben Pope en Peachy en andere onderzoekers verschillende quaternaire ammoniumzouten van dit type in optisch actieve vormen bereid. Men neemt aan, dat in het kation [NR₁R₂R₃R₄]⁺ de vier alkylgroepen tetraëdrisch zijn gerangschikt

om het stikstofatoom, zodat een asymmetrische configuratie ontstaat.

Later hebben Mills en Warren¹⁸⁾ het 4-phenyl-4'-carbaethoxy-spiro-bis-piperidiniumbromide



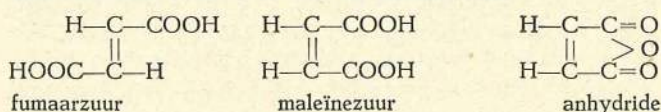
in optisch actieve vorm verkregen. De valenties van het stikstofatoom zijn tetraëdrisch gerangschikt; de beide piperidine ringen liggen in vlakken, welke loodrecht op elkaar staan. De ruimtelijke structuur is analoog aan die van een spirocyclische koolstofring; het ruimtemodel kan in twee niet congruente spiegelbeelden voorkomen.

Men kent optisch actieve verbindingen, waarin als „asymmetrisch atoom” een phosphor-, arseen-, zwavel- of boriumatoom voorkomt en ook een aantal verbindingen, waarin het asymmetrische atoom een metaalatoom is, bijv. rhodium, iridium, cobalt, nikkel, ijzer. Sommige van deze optisch actieve metaalverbindingen vertonen een zeer hoge waarde van het optische draaiingsvermogen.

Uit deze korte aanduidingen moge blijken, dat de door van 't Hoff en Le Bel ontdekte samenhang tussen optische activiteit en stereochemische configuratie niet beperkt is tot de configuratie om een asymmetrisch koolstofatoom, doch de uitdrukking is van een algemeen geldige wetmatigheid.

Beschouwen wij thans de ontwikkeling van de stereochemie der aetheenderivaten. De door van 't Hoff voorgestelde stereochemische structuur van deze verbindingen omvat de veronderstelling, dat dubbel gebonden koolstofatomen niet draaibaar zijn ten opzichte van elkaar. Het tetraëdrische model, waarin beide tetraëders een ribbe gemeen hebben, is zeer bruikbaar gebleven voor stereochemische afleidingen, al heeft de moderne theorie der valentie, welke gebaseerd is op de methodes der golfmechanica, tot een andere voorstelling der dubbele koolstofbinding geleid.

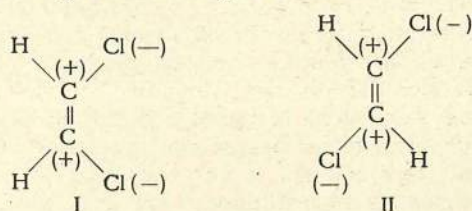
Van 't Hoff heeft reeds in 1875 aangegeven, dat aan maleïne-zuur de cis-configuratie toegekend moet worden, omdat uit dit zuur gemakkelijk een anhydride verkregen kan worden, terwijl een anhydride van fumaarzuur niet bekend is¹⁹⁾. Uit het ruimtemodel of uit de door van 't Hoff gebruikte projectieformules volgt, dat de afstand der beide carboxylgroepen in maleïnezuur kleiner is dan in fumaarzuur



Dit eenvoudige criterium is echter slechts in enkele gevallen toe te passen, zodat de bepaling van de configuratie van cis-trans isomeren in vele gevallen nog niet met zekerheid is gelukt; voor een zo belangrijke stof als het oliezuur bestaat nog verschil van mening of hieraan de cis- of de trans-structuur toekomt.

Bij eenvoudig gebouwde moleculen kan soms de meting van het dipoolmoment een beslissing geven. Errera vond voor het bij 59° C kokende dichlooraethaan voor het dipoolmoment de waarde $1,89 \times 10^{-18}$; aan deze stof komt dus de cis-configuratie (I) toe. Het bij 48° C kokende isomeer vertoont geen dipoolmoment. Deze verbinding bezit dus een trans-

configuratie (II), waarin de zwaartepunten der positieve en negatieve ladingen samenvallen:



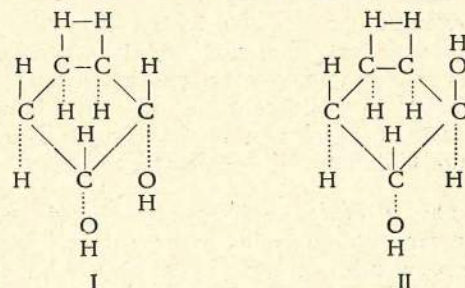
Het verband tussen fumaarzuur, resp. maleïnezuur en de wijnsteenzuren, welke uit deze zuren ontstaan door hydroxylering, is in overeenstemming met de ruimtelijke formules van van 't Hoff. In sommige gevallen echter, doen zich „abnormale” omzettingen voor, welke tot zeer veel onderzoek aanleiding hebben gegeven. De studie van de hiermede verwante omzettingen van optisch actieve verbindingen, welke onder de naam van omkering van Walden bekend staan, heeft veel bijgedragen tot ons inzicht in het mechanisme van substitutiereacties.

In 1874 waren er nog slechts weinig gevallen van cis-trans isomerie bekend; sedert dien tijd heeft men vele voorbeelden hiervan gevonden. Ook is gebleken, dat zulke isomeren in elkaar kunnen overgaan, bijv. door bestraling met ultra-violet licht. Onder deze omstandigheden wordt de belemmering in draaibaarheid der dubbel gebonden koolstofatomen opgeheven. Dit is in overeenstemming met de moderne theorie van de chemische binding, waaruit volgt, dat de omzetting van cis-trans isomeren in elkaar een hoge activerings-energie vereist.

De in het planten- en dierenrijk zeer verspreide kleurstoffen van de groep der carotenoiden bevatten een groot aantal dubbele bindingen in het molecule. Het β -caroteen, de kleurstof uit de gele wortel (*daucus carota*) bevat 11 dubbele bindingen en wel in doorlopende conjugatie. Hier zijn theoretisch een groot aantal cis-trans isomeren mogelijk. Het schijnt echter, dat in de natuur slechts weinige van deze mogelijke isomeren worden gevormd. Het vitamine A, dat biochemisch uit β -caroteen kan ontstaan, bevat 5 dubbele bindingen. Volgens een recent röntgenographisch onderzoek van Mac Gillavry is de configuratie van vitamine A geheel trans²⁰⁾.

Over de ruimtelijke configuratie van alicyclische verbindingen is belangrijk werk verricht door Böeseken en zijn leerlingen.

Het molecule van het cis-cyclopentandiol I bezit een vlak van symmetrie en kan dus niet in spiegelbeeldvormen voorkomen. Dit is wel het geval voor de trans-verbinding II, waarin de hydroxylgroepen aan verschillende kanten van het ringvlak staan. Deze stereo-isomere diolen gedragen zich verschillend tegenover boorzuur. Hierop heeft Böeseken een



methode gebaseerd om de stereochemische configuratie te bepalen der α - en β -vormen van glucose; deze

α -, resp. β -configuratie, vindt men terug in maltose en zetmeel resp. in cellobiose en cellulose.

In 1885 publiceerde Baeyer²¹⁾ zijn beschouwingen over het verband tussen de eigenschappen van ring-systemen en het aantal koolstofatomen in de ring. Deze theorie, die als spanningstheorie van Baeyer bekend is geworden, is gebaseerd op de door van 't Hoff gegeven tetraëdrische configuraties van koolstofketens. Het zou mij te ver voeren in te gaan op de experimentele bevestigingen van deze theorie, die in onze dagen zijn gevonden, doordat de grootte van de hoeken tussen de koolstofvalenties in eenvoudige gevallen uit fysische metingen kan worden afgeleid. Met de spanningstheorie hangen samen de onderzoeken over de stereochemische configuratie van het dekahydronaphtaleen, waarin de beide ringen in cis- of in trans-stand verbonden kunnen zijn, zoals uit de fraaie onderzoeken van W. Hüchel is gebleken.

Het molecule van cholesterol bevat een systeem van vier gecondenseerde koolstofringen in gehydreerde toestand; dit zelfde ringsysteem vindt men in verschillende andere verbindingen van de groep der steroiden. Vele verbindingen van deze groep zijn van grote betekenis voor de physiologie en biochemie, zodat het van groot belang moet worden geacht een zo volledig mogelijk inzicht te verkrijgen in de sterische configuratie der sterolen. Dit moeilijke onderzoek verkeert nog in het begin-stadium.

In het bovenstaande heb ik getracht U een inzicht te geven in de betekenis van de door van 't Hoff voorgestelde „structuurformules in de ruimte” voor het gehele gebied der organische chemie. Deze in haar opzet zo eenvoudige theorie heeft geleid tot talrijke voorspellingen, welke door het experiment zijn bevestigd en heeft het inzicht in de grondslagen van de chemische wetenschap verdiept.

Hetzelfde kan niet worden gezegd van een andere theoretische studie op organisch-chemisch gebied, welke van 't Hoff in de jaren 1878—1881 publiceerde onder de titel „Ansichten über die organische Chemie”²²⁾. Dit werk, dat in totaal ruim 550 bladzijden omvat, bestaat uit een opsomming van gegevens uit de litteratuur over fysische en kristallographische eigenschappen van eenvoudige organische verbindingen en over chemische omzettingen. Men vindt er beschouwingen over reactiemechanismen, echter ook de berekening, waarin wordt aangetoond, dat de experimentele resultaten van Berthelot en Péan de St. Gilles over vorming en ontleding van esters in overeenstemming zijn met de wetten van het chemische evenwicht²³⁾. Als geheel maakt het werk de indruk geschreven te zijn als een voorstudie voor een nog niet scherp omlijnd werkprogramma; het is waarschijnlijk voor de schrijver van groter belang geweest dan voor de lezers.

De publicatie van de Ansichten über die Organische Chemie heeft dan ook weinig weerklank gevonden in de organisch-chemische litteratuur. Het is merkwaardig, dat drie jaar na de verschijning van dit boek van 't Hoff zijn baanbrekende Etudes de Dynamique Chimique²⁴⁾ het licht deed zien.

Toen van 't Hoff in 1874 zijn theorie opstelde „Over de structuurformules in de ruimte” kende hij daardoor aan de moleculen een fysische realiteit toe. Hij gaf hiermede een blijk van grote verbeeldingskracht; in die tijd werd de moleculaire voorstelling door de meeste chemici beschouwd als een werk-

hypothese en niet als de uitdrukking van een natuurkundige werkelijkheid.

Het is merkwaardig, dat een jaar tevoren een andere Nederlandse natuuronderzoeker het werkelijk bestaan der moleculen aannam als uitgangspunt voor een uitbreiding der kinetische gastheorie, welke leidde tot het opstellen van de toestandsvergelijking. Deze theorie, waarin de onderlinge aantrekkingskracht en het eigen volume der moleculen in rekening werd gebracht, was gepubliceerd in de in 1873 verschenen dissertatie van J. D. van der Waals Sr. In een in 1911 gehouden rede²⁵⁾, waarin hij het ontstaan schetste van zijn theorie, liet van der Waals zich als volgt uit: „Het zal wel duidelijk zijn, dat ik bij al mijn onderzoeken van de realiteit van het bestaan der moleculen volkomen overtuigd was”.

Van 't Hoff zond in 1875 een exemplaar van zijn „La Chimie dans l'espace” aan J. Wislicenus, professor in de scheikunde te Würzburg; deze antwoordde met grote waardering voor van 't Hoff's werkhypothese, welke naar zijn mening een bevruchtende invloed op het organisch-chemisch onderzoek zou uitoefenen. Spoedig daarop verscheen een Duitse vertaling van Chimie dans l'espace van de hand van F. Hermann²⁶⁾, een medewerker van Wislicenus. De verschijning hiervan was aanleiding tot een critiek van H. Kolbe, die door zijn voortreffelijke experimentele onderzoeken een belangrijk aandeel heeft gehad in de ontwikkeling der organische chemie, doch die afwijzend stond tegenover de nieuwere theorieën van zijn tijd. In een door hem geredigeerd tijdschrift gaf Kolbe²⁷⁾ onder de titel „Zeichen der Zeit” zijn misnoegen te kennen in de volgende woorden:

„Ein Dr. J. H. van 't Hoff, an der Tierarzneischule zu Utrecht angestellt, findet, wie es scheint, an exakter chemischen Forschung keinen Geschmack. Er hat es bequemer erachtet den Pegasus zu besteigen (offenbar der Tierarzneischule entlehnt) und in seiner „la Chimie dans l'espace” zu verkünden, wie ihm auf dem durch kühnen Flug erklommen chemischen Parnass die Atome in Weltenraume gelagert erschienen sind.”

Van 't Hoff antwoordde hierop een jaar later, toen hij de 11de October 1878 zijn ambt van hoogleraar aan de Universiteit van Amsterdam aanvaardde met een rede over „De verbeeldingskracht in de wetenschap”.

De tetraëdrische verdeling der koolstofvalenties, die in 1874 door van 't Hoff en Le Bel uit chemische overwegingen is afgeleid, is in onze eeuw door fysische metingen bevestigd. Uit de röntgenografische structuurbepaling van diamant is gebleken, dat hierin elk koolstofatoom tetraëdrisch door vier andere koolstofatomen is omringd. De zigzag-structuur van de koolstofketen van verzadigde koolwaterstoffen, welke uit het tetraëdrische model volgt, is in overeenstemming met de röntgenanalyse van gekristalliseerde paraffine-koolwaterstoffen en van hogere vetzuren. Uit de röntgenanalyse van kristallen en uit metingen over de buiging van electronenstralen door gasvormige moleculen van eenvoudige structuur kan men de afstand der koolstof-atoomkernen in organische verbindingen afleiden en ook de grootte der hoeken tussen de valentierichtingen. Voor de valentiehoeken der koolstofbindingen in verzadigde verbindingen wordt een waarde van 109° gevonden, in overeenstemming met het tetraëdrische model. Ook voor alicyclische en voor aromatische ringsystemen hebben deze methodes de modellen der organische structuur-

theorie volkomen bevestigd; de fysische metingen hebben de maten van het molecule leren kennen.

Het is verheugend deze voordracht te kunnen besluiten met de vermelding van een onderzoek van *Bijvoet* en medewerkers, die er in zijn geslaagd door een verfijnde röntgenanalytische methode de absolute

configuratie van rechtsdraaiend wijnsteenzuur te bepalen²⁸). Door dit fraaie onderzoek wordt de door *van 't Hoff* in 1874 opgestelde „structuurformule in de ruimte” voor ogen gedemonstreerd.

Amsterdam, Juli 1952.

- ¹) Uitgegeven bij J. Greven, Utrecht, 1874.
- ²) Ber. 6, 1107 (1873).
- ³) Zie ook Ber. 7, 1382, 1571 (1874).
- ⁴) *Le Bel*, J. A., Bull. soc. chim. [2], 22, 337 (1874).
- ⁵) Vergelijk J. H. van 't Hoff, Dix années dans l'histoire d'une théorie, bldz. 24.
- ⁶) *Wislicenus*, J., Ann. 166, 3 (1873); 167, 302, 346 (1873).
- ⁷) Arch. néerland. sci. 9, 445 (1874).
- ⁸) *van 't Hoff*, J. H., Bull. soc. chim. [2] 23, 295 (1875).
- ⁹) La Chimie dans l'Espace, par J. H. van 't Hoff, Uitgegeven bij P. M. Bazendijk, Rotterdam 1875.
- ¹⁰) *Maitland*, P. and *Mills*, W. H., Nature 135, 994 (1935); J. Chem. Soc. 1936, 987.
- ¹¹) *Kohler*, E. P., *Walker*, J. T. en *Tischen*, M., J. Am. Chem. 57, 1743 (1935).
- ¹²) *Backer*, H. J. en *Schurink*, H. B. J., Rec. trav. chim 50, 920 (1931).
- ¹³) Vergelijk *L. Pasteur*, Recherches sur la dissymétrie moléculaire des produits organiques naturels. Paris 1860; Librairie Hachette.
- ¹⁴) *Paternò*, E., Giornale di scienze naturali et economiche (Palermo), V. 117 (1869). Herdrukt in Gazz. chim. ital. 49 II, 337 (1919).
- ¹⁵) Uitgegeven bij P. M. Bazendijk, Rotterdam 1887. In 1892 verscheen „Stereochemie” nach J. H. van 't Hoff's „Dix années dans l'histoire d'une théorie”, unter Mitwirkung des Verfassers neu bearbeitet von W. Meyerhoffer. Uitgegeven bij Franz Deuticke, Leipzig en Wenen.
- ¹⁶) *Fischer*, E., Synthesen in der Zuckergruppe, Ber. 23, 2114 (1890); 27, 3189 (1894).
- ¹⁷) *Le Bel*, J. A., Compt. rend. 112, 724 (1891).
- ¹⁸) *Mills*, W. H. en *Warren*, E. H., J. Chem. Soc. 127, 2507 (1925).
- ¹⁹) In een brief aan *Buys Ballot*. Zie „*Jacobus Henricus van 't Hoff*. Sein Leben und Werken”, door Ernst Cohen, bl. 113.
- ²⁰) *Mac Gillavry*, C. H., Versl. Koninkl. Nederland. Akad. Wetenschap. 61, 19 (1952).
- ²¹) *Baeyer*, A., Ber. 18, 2277 (1885).
- ²²) *van 't Hoff*, J. H., „Ansichten über die organische Chemie”, erster Teil 1878; zweiter Teil 1881, bij Friedrich Vieweg und Sohn, Braunschweig.
- ²³) Ansichten über die Organische Chemie, Dritte Lieferung, blz. 123 (1881); reeds eerder gepubliceerd in Ber. 10, 669 (1877).
- ²⁴) Uitgegeven bij Frederik Muller en Co., Amsterdam 1884.
- ²⁵) *van der Waals*, J. D., Over de moeilijkheden welke waren te overwinnen bij de opstelling van de toestandsvergelijking, Chem. Weekblad 8, 69 (1911).
- ²⁶) Die Lagerung der Atome in Raume von F. Hermann, mit einem Vorwort von *Johannes Wislicenus*, Braunschweig, Vieweg und Sohn 1877.
- ²⁷) *Kolbe*, H., J. prakt. Chem. N.F. 15, 474 (1887).
- ²⁸) *Peerdeman*, A. F., *van Bommel*, A. J. en *Bijvoet*, J. M., Proc. Koninkl. Nederland. Akad. Wetenschap. 54 B, 16 (1951); *Bijvoet*, J. M., Versl. Koninkl. Nederland. Akad. Wetenschap. 60, 34 (1951).