

VB MAG

NV02963, 700

STADIA DER EXPERIMENTELE ORGANISCHE CHEMIE

REDE

UITGESPROKEN BIJ DE AANVAARDING
VAN HET AMBT VAN HOOGLEERAAR IN DE
ORGANISCHE SCHEIKUNDE AAN DE LAND-
BOUWHOGESCHOOL TE WAGENINGEN
OP DINSDAG 16 MEI 1950

DOOR

Dr. H. J. DEN HERTOOG

BIJ J. B. WOLTERS' UITGEVERSMAATSCHAPPIJ N.V.
GRONINGEN — DJAKARTA — 1950

1773572

*Mijne Heren Curatoren, Dames en Heren Hoogleraren,
Lectoren, Docenten, Wetenschappelijke medewerkers,
Assistenten, Studenten en Gij allen, die door Uw tegen-
woordigheid Uw belangstelling toont,*

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Wie een reeks beschouwingen over de organische chemie van meer algemene aard naast elkaar legt, zal, hoe verschillend de titels ook mogen luiden, het merendeel daarvan herkennen als composities in de vorm van variaties over steeds dezelfde twee thema's: de *structuur* der koolstofverbindingen en hun *synthese*. Het zijn immers deze twee thema's, die als „leidmotieven” in de symphonie der natuurwetenschappen weerklinken, telkens wanneer daarin de beoefenaar der organische chemie ten tonele wordt gevoerd, met welke onderzoekingen — hetzij in de richting van de biologie, hetzij in die van de physica — hij zich ook moge bezighouden. Wanneer U in dit uur een variatie zult willen aanhoren, getiteld: „Stadia der experimentele organische chemie”, dan zal het U geen moeite kosten beide thema's daarin te herkennen, daar ik ze — en hier sluit ik mijn vergelijking met de muziek af — eerder als „cactus firmus” heb behandeld dan dat ik ze achter ingewikkelde harmonieën of overheersende tegenstemmen heb doen schuilgaan.

Het zij mij vergund, Uw aandacht te vragen voor enige aspecten van het onderzoek naar structuur en synthese der koolstofverbindingen, zoals dat werd uitgevoerd omstreeks 1850 en omstreeks 1900 — mijlpalen in de 150 jaren lange geschiedenis der organische chemie — en zoals dat nu wordt gedaan. Het is niet mijn bedoeling U te slepen voor de tropheënkast der organische chemie en te proberen U te imponeren door U de collectie modellen te tonen, die men heeft weten samen te stellen ook van de meest ingewikkelde moleculen, of, — een meer delicate opgave in een kring als deze — Uw bewondering te wekken voor de successen van de organische synthese. Veeleer wil ik trachten meer het *waarom* en het *hoe* te belichten en tevens enige aandacht schenken aan de verhouding

van de organische chemie ten opzichte van de scheikunde van plant en dier.

Ik verzoek U nu mij te volgen naar de eerste mijlpaal in de ontwikkelingsgeschiedenis der organische chemie, die ik heb opgesteld: het jaar 1856.

De organische chemie is dan bijna 50 jaar oud, immers de naam *organische chemie* voor de scheikunde van plant en dier te zamen werd in 1808 voor het eerst door Berzelius gebruikt. Uit de aan deze tak der scheikunde gewijde delen van het grote leerboek van Berzelius krijgen wij een indruk van de stand van kennis aan het begin van de 18e eeuw. Wij vinden daarin uiteraard nog niets over synthese en structuur. 1800 is het geboortjaar van Wöhler, die de eerste plantaardige en dierlijke stoffen zou synthetiseren. Evenmin behoeven wij in het leerboek van Berzelius te zoeken naar beschouwingen over structuur der koolstofverbindingen, daar elke grondslag, met name de analytische, daartoe nog ontbreekt. Wat wij dan wél over de organische chemie vinden, is een beschrijving van het leven der planten en van tal van uit de planten gewonnen chemicaliën als teer, zeep, alcoholen, plantenkleurstoffen. Verder wordt uitvoerig de materie behandeld, die men uit de organen van het dierlijk lichaam wist af te scheiden — zoals bloed, lymfhe, gal, maagsap — en de functie der betrokken organen.

Hieruit spreekt de onbegrensde nieuwsgierigheid van een jeugdige wetenschap, die zich met alles tegelijk bezighoudt; die nog niet de voordelen der beperking kent en met overmoed problemen aansnijdt, die ver boven haar vermogen liggen. Nog duidelijker blijkt dit, wanneer men kennis neemt van de merkwaardige dierproeven, waarmee men zich bezig hield. Zo onderzocht de Franse scheikundige Vauquelin, of de excrementen van de nachtegaal verandering ondergingen, wanneer hij deze vogel ossenlever als voedsel gaf! Uit dit en andere experimenten mag men bovendien wel besluiten, dat de traditie der alchemie nog niet verdwenen was.

Hoe stond het nu in het midden van de vorige eeuw met de organische chemie? Typerend is de volgende gebeurtenis, die zich in 1856 te Londen afspeelde, in het laboratorium van von Hofmann in Oxfordstreet. Daar werkten toen verscheidene van Hofmann's leerlingen over chinine, welk alkaloid in 1820 door Pelletier en Caventou uit de kinabast was afgescheiden. De jongste van hen, de 18-jarige Perkin, hield zich bezig met proeven, die de synthese

van kinine tot doel hadden. Hij oxydeerde daartoe zouten van een allylderivaat van aniline, en later ook zouten van aniline zelf, met kaliumbichromaat. Er ontstond echter geen chinine, maar Perkin verkreeg een purperkleurige stof, die bruikbaar bleek voor het verven van zijde. Deze kleurstof werd onder de naam anilinepurper of mauveïne gepatenteerd en met zijn vader, die een kleine chemische fabriek had, stichtte Perkin de „Mauvein Factory Perkin and Co”: de eerste kleurstoffenfabriek, het begin van de organisch chemische industrie.

Perkin's ontdekking is om verschillende redenen karakteristiek voor deze phase van de organische chemie. Om te beginnen: hier werd een poging gedaan om een plantaardige stof *in vitro* te bereiden. De aan het begin der 18e eeuw algemeen aanvaarde opvatting, dat de synthese van plantaardige en dierlijke stoffen slechts mogelijk zou zijn onder invloed van een alleen in het levende orgaan voorkomende kracht, werd nog slechts door weinigen gehuldigd. Immers, van tal van stoffen uit de levende natuur was de synthese in de reageerbuis gelukt. Men kon dus een poging doen om, uitgaande van een bestanddeel van de steenkolenteer, een stof als chinine te bereiden.

Tot deze poging kwam men echter op wel zeer geringe gronden. Men kende de samenstelling van chinine in de vorm van een verhoudingsformule zijner elementen (koolstof, waterstof, zuurstof en stikstof), welke formule was afgeleid uit de resultaten van een kwantitatieve analyse; zo ook de formule van het allylaniline. Uit deze verhoudingsformules meende men tot een overeenkomst in de samenstelling van het chinine en allylanilinemolecuul te kunnen besluiten en tot de mogelijkheid om door oxydatie van het anilinderivaat tot chinine te komen.

Verder behoort deze ontdekking, waaruit de synthetische kleurstofindustrie is voortgekomen, tot de ontdekkingen-bij-toeval, die in deze phase der organische chemie herhaaldelijk voorkwamen. Tot deze categorie van vondsten moet bv. ook de ontdekking van een goede bereidingswijze van de tweede belangrijke synthetische kleurstof, het fuchsine, gerekend worden. Deze stof werd nl. verkregen bij een poging om de bereiding van het mauveïne door oxydatie van aniline te verbeteren, mede dank zij het feit, dat het als uitgangstof gebruikte aniline toluidine als verontreiniging bevatte.

Wanneer wij nu zien, dat hier de organische chemie een weg inslaat, die tot de synthese van honderden en nog eens honderden van stoffen zal leiden, die niet in de levende natuur voorkomen en

dat de organische chemie zich van de levende natuur lijkt af te wenden, dan houde men in het oog, dat dit voorkwam uit het resultaat van een op zichzelf mislukte proef. Bedoeld om tot de bereiding van een natuurstof te komen, was deze proef een opgave, waartegen de koolstofchemie van 1850 nog niet was opgewassen, in de eerste plaats tengevolge van onvoldoende kennis van de bouw der koolstofverbindingen.

Deze kennis kwam in de eerstvolgende jaren:

Door de herontdekking van de Wet van Avogadro kwam een einde aan het naast elkaar bestaan van verschillende atoomgewichtstelsels. En daardoor kwam aan iedere stof één en niet langer meer dan één empirische formule toe.

Daarnaast bracht Kékulé's intuïtie het begrip *structuur* in de chemie. Nauwkeuriger dan door de empirische formule konden nu de koolstofverbindingen beschreven worden door een structuurformule, in eerste instantie een stenogram van hun scheikundige eigenschappen. De juistheid en bruikbaarheid van Kékulé's hypothese kon worden nagegaan door experimenteel te onderzoeken, of inderdaad, zoals de hypothese voorspelde, een bepaalde structuurformule slechts aan één stof toekomt. Men stootte in de eerste tijd slechts op een klein aantal uitzonderingen. De interpretatie daarvan leidde tot de volledige, eveneens intuïtieve grondslag van de organische scheikunde: van 't Hoff's stereochemie. Gedurende meer dan 75 jaar karakteriseert de organische chemie zijn verbindingen nu reeds door van 't Hoff's ruimtelijke structuurformules en deze methode van beschrijving heeft haar nog nooit in de steek gelaten.

Het is een volkomen andere gebeurtenis dan de synthese van het mauveïne, wanneer in 1868, (ruim tien jaar later) Gräbe en Liebermann in het laboratorium van von Bayer er in slagen het alizarine, de rode kleurstof van de meekrap, te synthetiseren. Wij ontmoeten hierin voor het eerst de gang van het onderzoek van een natuurstof, die kenmerkend is voor de klassieke organische chemie: de opeenvolging van analyse, structuurbepaling en synthese. Het onderzoek van Gräbe en Liebermann bestond in een maandenlang systematisch werken; van een toevalsontdekking is geen sprake. Wel kan van een „meevaller” worden gesproken, dat men een natuurlijke kleurstof had getroffen, welke — al bevatte het molecuul niet minder dan 26 atomen — het geheim van zijn bouw door toepassing van von Bayer's zinkstofmethode dadelijk prijs gaf en tot een groep van koolstofverbindingen bleek te behoren, waarvan men reeds een en

ander wist. Reeds in 1869 hadden de synthese-pogingen, die in het laboratorium met de structuurformule als steun werden gedaan, succes. De technische bereiding werd uitgewerkt uitgaande van de steenkolenteer als grondstof en korte tijd later kwam de gesynthetiseerde kleurstof op de markt en verdreef daarvan het natuurproduct.

In deze tijd begint de grote opgang van de wetenschappelijke en industriële organische chemie. Daaraan loopt parallel de carrière van Emil Fischer, de grootste der organici van deze periode, een carrière, die deze periode in zekere zin symboliseert.

In 1869, het jaar van de alizarinesynthese, kiest Emil Fischer zijn beroep. Tot de scheikunde wordt besloten, nadat door zijn vader, koopman en industriël, was vastgesteld: „Der Junge ist zum Kaufmann zu dumm, er soll studieren”. Bij Kékulé begint hij zijn studie, maar bij von Beyer ontvlamt zijn liefde voor de organische chemie. Houdt Fischer zich in zijn eerste werk bezig met het vaststellen van de structuur van de groep synthetische kleurstoffen, waartoe ook het fuchsine behoort, spoedig komt hij tot onderzoekingen naar de structuur van *natuurstoffen* en wel in een logische volgorde, gerangschikt naar opklimmende moeilijkheden, die zij de experimentator bieden: de urinezuurgroep, hydrazinen en indolen, koolhydraten, fermenten, proteïnen en nucleïnezuren, de looistoffen.

In de tijd, dat Emil Fischer's werk zijn hoogtepunt bereikt en de periode van de klassieke organische chemie zijn eindpunt nadert, kies ik de tweede mijlpaal: in het jaar 1907.

Dan verschijnt een verhandeling van Emil Fischer, No. 17 in de reeks over polypeptiden. Daarin beschrijft Fischer, dat hem de synthese gelukt is van een octadekapeptide, een stof met een moleculair gewicht van 1213, daarmede behorend tot de meest ingewikkelde stoffen, die men door synthese had kunnen bereiden zonder het inzicht in de structuur te verliezen. Hij bereikte dit resultaat als climax van een reeks onderzoekingen, begonnen in 1901 (zes jaar te voren), toen hij de eerste proeven deed om aminozuren zuuramideachtig aan elkaar te koppelen tot zg. peptiden. Nadat hij de nodige ervaring had opgedaan bij de bereiding van di- en tripeptiden, begint hij in 1905 het grote experiment. Daar hij er eerder naar streeft een groot aantal aminozuren samen te koppelen dan een stof met een hoog moleculair gewicht te synthetiseren, kiest hij in hoofdzaak het kleine glycinemolecuul als bouwsteen. Daarvan verwerkt hij in zijn structuur 15 moleculen, bovendien nog 3 van het zwaardere leucine. In een 18-tal elkaar opvolgende reacties komt hij

via het di-, het tri-, hexa-, deka- en tetradekapeptide tot het uit 18 aminozuren opgebouwde molecuul.

Hij deelt dan gegevens mede over het octadekapeptide: de vorming van een colloïdale oplossing met water, zijn gedrag t.o.v. zuren en basen, t.o.v. reagentia als phosphorwolfraamzuur en tannine, het verloop van de biureet- en xanthoproteïne-reactie om tenslotte te constateren: „wäre man diesen Polypeptiden zuerst in der Natur begegnet, so würde man wohl kein Bedenken getragen haben, sie als Proteinen an zu sprechen“.

Welk een verschil, deze synthese en die van Perkin 50 jaar te voren! De laatste een toevalsontdekking van een technisch bruikbare kunststof — Fischer's synthese:

de opbouw van een stof, die wel is waar niet in de levende natuur was aangetroffen, maar die in eigenschappen naderde tot de voor het leven meest essentiële natuurstoffen;

een synthese niet met het doel een eiwit-surrogaat te maken, maar met de opzet een bijdrage te leveren tot de verheldering van het inzicht in de structuur der eiwitstoffen;

een synthese, op grond van de structuurtheorie begonnen en in zijn verloop nauwkeurig gecontrôleerd, welke leidde tot een molecuul omtrent de structuur waarvan nauwelijks twijfel kon bestaan;

niet een synthese in de reageerbuis op één middag, maar een langdurig, moeilijk en kostbaar werk van maanden. Hoewel in de regel weinig mededeelzaam op dit punt, verhaalde Fischer meermalen van de ondervonden technische moeilijkheden bij de opeenvolging van 18 reacties: hoe bij de 12e reactie de omzetting van een carboxylgroep in het reeds grote molecuul in een carbonylchloridegroep een zeer bepaald mengsel van phosphorpentachloride en acetylchloride vroeg, hoe het gelukken van de 13e schakel door heftig schuimen van het reactiemengsel telkenmale werd bedreigd en door welke bijzondere kunstgreep na de 15e reactie hij een onuitvoerbaar lijkende zuivering wist te verwezenlijken.

De klassieke organische chemie bracht op deze wijze inzicht in de bouw van de belangrijkste stoffen van plant en dier.

De vetten kende men nu als vetzuren esters van glycerol. Terwijl mono- en diglyceriden gesynthetiseerd waren, wachtte de synthese van gemengde triglyceriden nog op het werk van Verkade.

Van de bouw der lagere koolhydraten was het essentiële bekend geworden; de correctie van hun ringstructuur bleef als opgave voor de Engelse scheikundigen bewaard.

Met zijn polypeptidensynthesen meende Fischer ten onrechte, stoffen te hebben verkregen, waarvan de moleculen evenveel aminozuurresten bevatten als de natuurlijke eiwitstoffen; kwalitatief beschouwd was zijn voorstelling van de proteïnestructuur echter juist.

Hoewel dit structuuronderzoek dus nog niet voltooid was, gaf het een solide basis aan de biochemie. De grote opgang van deze wetenschap werd nu, 50 jaar na die van de organische chemie, mogelijk.

In deze fase van de organische chemie, waarin de theorie die achter het experiment stond niet veel meer dan de consequenties van van 't Hoff's tetraëderhypothese omvatte, voelde van 't Hoff zelf zich niet op zijn gemak. Na de uitgave van zijn „Ansichten über die organische Chemie“, waarin hij het gebrek aan kennis van het verband tussen structuur en chemische eigenschappen vaststelde, wendde hij zich naar de fysische chemie. Emil Fischer paste echter wèl in deze fase van de organische chemie; kenmerkend is immers voor hem, dat hij met een minimum aan theorie door juiste toepassing daarvan zijn doel weet te bereiken, verder zijn voorzichtigheid tot het uiterste in het aanvaarden van dit weinige aan theorie — zoals blijkt uit zijn maandenlange pogingen het amino-azijnzuur, dat geen asymmetrisch koolstofatoom bevat, in de optische antipoden te splitsen; zijn grote fantasie tegenover een even grote tegenzin om met speculatieve beschouwingen naar buiten te treden; zijn bezorgdheid voor de fatale gevolgen van het bezit van een vooropgezette mening tijdens het experimenteren, zich uitend in het volgende voorschrift, dat hij met andere raadgevingen gedrukt aan zijn assistenten placht ter hand te stellen:

„Man wird dringend gewarnt, sich bei Beobachtung der Erscheinungen, der Ausführung der Analysen und anderen Bestimmungen durch Theorien oder sonstige vorgefasste Meinungen irgendwie beeinflussen zu lassen.“

Na 1900 volgt de bevestiging en uitbreiding van de grondslagen der organische chemie onder invloed van de ontwikkeling der physica. Het onderzoek der materie met Röntgen- en electronenstralen bewijst niet alleen de juistheid van van 't Hoff's onderstellingen, maar geeft daaraan een quantitative uitbreiding. De afstanden der atoomkernen in het molecuul van een koolstofverbinding laten zich, evenals de hoeken der van elk atoom uitgaande bindingen, nauwkeurig berekenen. De bindingen in onze molecuulmodellen hebben, dank zij de golfmechanica, hun imaginair karakter

verloren. Zij laten zich bepalen naar hun aard en energieinhoud. Inzicht wordt verkregen in het verband tussen structuur en chemische eigenschappen — de theorie, die van 't Hoff gemist heeft, begint zich te ontplooiën.

Het spreekt vanzelf, dat ook de experimentele techniek der organische chemie zich heeft ontwikkeld:

De uitwerking van de microanalyse heeft het mogelijk gemaakt te experimenteren met honderdsten van grammen, waar men het vroeger met grammen deed. Nieuwe of verbeterde methoden zijn beschikbaar om mengsels van koolstofverbindingen in de bestanddelen te scheiden zoals de hoogvacuumdestillatie, de gefractioneerde extractie en de chromatographie, en deze komen niet het minst het werken met macromoleculaire stoffen ten goede. De kennis van de katalyse en de constructie van apparatuur voor reacties bij verhoogde temperatuur en onder druk hebben de schaal van beschikbare reactieomstandigheden sterk uitgebreid.

Hoe zich in de organische chemie van nu — wij zijn nu bij mijn derde mijlpaal — een structuurbepaling laat uitvoeren, moge blijken uit een beschrijving van het onderzoek naar de bouw van het penicillinemolecuul.

Dit onderzoek werd in 1941 onder hoge druk tengevolge van de oorlogsomstandigheden begonnen, toen men de opmerkelijke klinische betekenis van penicilline als chemotherapeuticum had ontdekt. Bij de eerste onderzoekers, Abraham en Chain, voegden zich in 1942 Sir Robert Robinson en Dr. Baker, die zich met de studie der afbraakproducten van penicilline bezig hielden; een groep scheikundigen, die synthetisch werk deden; verder medewerkers voor het meten van ultravioletspectra en voor infraroodonderzoek en bovendien nog een groep krystallographen.

Bij deze zg. Oxfordgroep sloten zich leden van de researchstaf van een tiental Engelse overheids- en industriële laboratoria aan. Spoedig begonnen de Amerikanen op grote schaal mee te doen: enige tientallen van de grote universiteits-, overheids- en industriële laboratoria met alle hulpmiddelen, waarover zij beschikten. Een coördinatie van het oorspronkelijk onafhankelijke werk kwam tot stand en de samenwerking duurde voort tot einde 1945.

In deze periode heeft men de structuur van het penicillinemolecuul leren kennen, maar het voornaamste doel, het vinden van een bruikbare synthese werd niet bereikt.

Als ik U nu in herinnering breng, dat het penicillinemolecuul

allerminst tot de macromoleculen moet worden gerekend, — het is uit nauwelijks meer dan 40 atomen opgebouwd, — dan dringt zich allereerst de vraag op: Hoe komt het, dat, ondanks alle vooruitgang van theorie en techniek en een zo grootscheepse organisatie van het onderzoek, deze structuurbepaling zoveel tijd heeft gekost.

Daarop kan geantwoord worden:

dat het uit de cultuur verkregen penicilline niet één stof is, maar dat een aantal penicillinen met overeenkomstige chemische en biologische eigenschappen, maar van verschillende chemische samenstelling naast elkaar voorkomen;

dat men met uiterst onstabiele stoffen te doen heeft;

dat men zeer weinig materiaal — grammen — voor de analytische en afbraakproeven beschikbaar had;

dat het om een natuurstof ging van een bouw, waarvan nog geen analoga bekend waren.

De situatie was dus in alle opzichten tegengesteld aan die bij de structuurbepaling van de kleurstof van de meekrap.

Voor 1900 zou een structuuronderzoek van de penicillinen zeker geen succes hebben gehad. Immers, in Oxford was voor het onderzoek in het begin niet meer dan 2 gram van slechts gedeeltelijk in zuivere vorm verkregen materiaal beschikbaar. Zonder de methoden der microanalyse en microchemie zou men niet eens een begin met het onderzoek hebben kunnen maken. Ook nu nog zou men zeker vastgelopen zijn, wanneer niet kristallografisch onderzoek met behulp van Röntgenstralen het mogelijk had gemaakt, de in minieme hoeveelheden verkregen afbraakproducten te identificeren. Naast de klassieke organisch-chemische werkwijzen maakten ook weer de fysische metingen (met Röntgenstralen en door infraroodonderzoek) het tenslotte mogelijk, het juiste te kiezen uit een viertal in aanmerking komende ringsystemen.

Ik mag tenslotte niet verzwijgen, dat de enige van de talloze synthesepogingen in deze jaren welke een spoor penicilline opleverde, een onjuiste gedachte van de structuur tot grondslag had.

Er zijn nog sprekender voorbeelden van structuurbepalingen en daarop volgende syntheses, waarvan het welslagen lang op zich laat wachten: ik denk o.m. aan de rietsuiker, de meest *algemeen* in de plant voorkomende reeds zeer lang bekende zoete stof, een *bestendige* verbinding, die sedert tientallen jaren in *krystallijne* toestand en in zeer *zuivere* vorm verkregen wordt en wel in een hoeveelheid van miljoenen tonnen per jaar!

In 1856, het jaar van onze eerste mijlpaal, had Dubrunfaut gevonden, dat uit deze suiker naast glucose een tweede monosaccharide ontstond, dat later de naam fructose heeft verkregen.

Omstreeks 1900, de tijd van onze 2e peiling, wordt de structuur beschreven door een bruikbare structuurformule, waarin echter de ringstructuren hypothetisch zijn (één daarvan is daardoor niet in overeenstemming met het tegenwoordige inzicht) en waarin 2 stereochemische vragen nog niet beantwoord zijn.

Wél staat nu sinds enige jaren de structuurformule van de rietsuiker vast, maar men is er nog niet in geslaagd de structuur door een ondubbelzinnige organisch chemische synthese te bevestigen. De enige maal, dat rietsuiker uit glucose en fructose werd opgebouwd, geschiedde dit langs biochemische weg (door Hassid, Doudoroff en Barker).

Ik meen, dat dit wellicht het geschikte ogenblik is om uitingen ter sprake te brengen als men bv. nog in een der eerste afleveringen van een bekend Amerikaans chemisch tijdschrift van dit jaar heeft kunnen aantreffen. Het door mij bedoelde artikel draagt als titel: „Chemocracy, the society of the future”. Onder chemocratie verstaat de schrijver een samenleving, waarin de mens door het werk van chemici en physici onafhankelijk is geworden van de grilligheden der natuur. Het „vrij zijn van de plant” acht hij van evenveel betekenis als de door Roosevelt opgestelde vier grondvrijheden. Volgens zijn mening zal men deze samenleving kunnen bereiken door het werk in het bijzonder van de organische chemie. Door industriële nabootsing van de fotosynthese, door vetsynthese uitgaande van de koolwaterstoffen, en door erwitsynthese door aaneenkoppeling van aminozuren enz. zou men kunnen komen tot de bereiding van volwaardig voedsel en geleidelijk de taak van de landbouw over kunnen nemen, totdat deze zelfs geheel overbodig zal zijn geworden.

Ik neem aan, dat U op grond van Uw critische zin en rekening houdend met wat ik U zo juist uiteenzette over de moeilijkheden, die men reeds bij de synthese van eenvoudige natuurstoffen ontvonden heeft, nog bereid zult blijven de organische chemie als *hulpwetenschap* van de landbouwwetenschap te beschouwen. Ik meen, dat het daartoe niet nodig zal zijn te wijzen op het vele synthetische werk, dat de organische chemie ter bevordering van de groei en ter bescherming van de plant heeft gedaan.

Behalve voor het structuurbewijs in moderne stijl, zoals dat voor het penicilline werd gevoerd, vraag ik tenslotte nog Uw aandacht voor een geheel ander structuurprobleem van deze tijd en wel één, dat naar voren komt, nu men steeds meer zijn belangstelling richt op het *verloop*, het *mechanisme* van de reacties der koolstofverbindingen.

Sinds een tiental jaren heeft men nu de beschikking gekregen over een hulpmiddel, dat in steeds belangrijker mate een steun zal blijken te zijn bij onze pogingen de reactiemechanismen te ontwarren, naast de kinetische analyse en het langs fysieke en chemische weg vaststellen van eventuele tussenproducten: ik bedoel de kunstmatig radioactieve elementen, die men met behulp van het cyclotron kan doen ontstaan.

Ik kies als voorbeeld het radioactieve koolstofisotoop met atoomgewicht 11. Daaronder verstaat men een element, dat (evenals de gewone koolstof met atoomgewicht 12) uit atomen bestaat, welke zijn opgebouwd uit een 6-voudig positief geladen kern en een zestal electronen. In zijn chemisch gedrag, dat nagenoeg uitsluitend afhangt van de grootte van zijn kernlading, verschilt de radioactieve koolstof niet van de normale. Maar wel daardoor, dat zijn kern niet bestendig is: na 20 minuten heeft van de helft der atomen de kern zich gesplitst. Dit gaat gepaard met het uitzenden van straling, die met daartoe geschikte apparatuur kan worden aangetoond.

Het volgende voorbeeld moge illustreren, hoe men van de radioactieve kool gebruik kan maken bij het bestuderen van een reactie:

Men synthetiseert een vertakte koolwaterstof met bv. 4 koolstofatomen en bouwt daarbij in de moleculen 3 normale en 1 radioactief atoom in. Nu doet men deze stof, bv. door verhitting met aluminiumchloride als katalysator, een omzetting ondergaan. De daarna verkregen stoffen scheidt men, onderzoekt ze afzonderlijk of ze radioactief zijn of niet en zo ja, waar het radioactieve koolstofatoom is terechtgekomen. Men kan nu het spel der atomen beter volgen, doordat in het molecuul één der atomen door zijn radioactieve eigenschappen gemerkt is, juist zoals in een voetbalwedstrijd de rol, die de „midvoor” op het veld speelt, beter is te volgen, wanneer een duidelijke letter M op zijn shirt is geverfd. Verscheidene experimenten van deze aard zijn gedaan met — in het algemeen gesproken — als resultaat, dat het verloop der reacties nog aanmerkelijk ingewikkelder is dan men zich had voorgesteld.

Het gedrag der atomen in de moleculen van de juist genoemde

koolwaterstof, behorend tot een groep verbindingen, die men vroeger om hun geringe reactieneiging paraffinen noemde, blijkt nu bij de beschreven proef zo grillig te zijn, dat er geen regelmaat in te herkennen is. Het aluminiumchloride schijnt een algehele chaos te ontketenen.

Het werken met deze radioactieve stoffen stelt de experimentele organische chemie voor geheel nieuwe problemen.

Stel, men wil — zoals dat met Allen en Ruben in 1942 het geval was — een onderzoek gaan doen met fumaarzuur, waarin het tweede van de 4 radioactieve koolstofatomen een atoom met atoomgewicht 11 is. Hoewel men het gewone fumaarzuur in de prijs-courant van elke chemicaliëngroothandel aantreft, kan men *dit* speciale fumaarzuur daar niet krijgen, gezien de onbestendigheid van deze stof. Gewend, vele van zijn grondstoffen niet meer zelf te hoeven maken (waartoe men in de vorige eeuw wél gedwongen was), zal de organicus dit fumaarzuur moeten gaan synthetiseren, uitgaande van het materiaal, dat hem door de radiophysicus wordt verstrekt. Daar deze het radioactieve element slechts gebonden in eenvoudige moleculen zoals bariumcarbonaat aflevert, komt de scheikundige voor de uitvoeringen van syntheses te staan van een soort, die hem meer bekend zijn als „papierchemie” bij de eindexamens onzer Hogere Burgerscholen dan om hun preparatieve mérites.

Daar komt bij, dat dit moeizame werk, met het oog op de onbestendigheid van het radioactieve materiaal moet worden uitgevoerd in een tempo, waaraan men in de organische chemie met zijn trage reacties niet gewend is. Evenals ook een goed pianist zich eerst in de uitvoering van de presto-delen van een muziekstuk moet oefenen, voordat hij het stuk in zijn geheel ten beste kan geven, dient de scheikundige zijn synthese in het gewenste tempo met niet-radioactief materiaal te kunnen uitvoeren alvorens het definitieve experiment te beginnen.

Wanneer men met zulke moleculen, die gemerkte atomen bevatten, een reactie gedaan heeft, dan komt men bij het bepalen van de plaats van de radioactieve atomen in de moleculen van het reactieproduct voor een nieuw soort structuurbepalingen te staan, die ook weer tot onverwachte complicaties schijnen te leiden.

Men kan nu menen: de organische chemie heeft door deze nieuwe fysische methode een belangrijke uitbreiding gekregen, dan wel met het reglement van het ganzebord zeggen: de organicus moet weer bij 1 beginnen: zonder twijfel moet hij zich in deze nieuwe

techniek gaan oefenen, wanneer hij zijn belangstelling naar de biochemische kant van de organische chemie richt.

Immers, het gebruik der isotopen bij het onderzoek naar het chemisme in plant en dier heeft reeds tot zeer belangrijke resultaten geleid. Laat ik volstaan, met ter staving hiervan de aanhef aan te halen van het hoofdstuk over biochemie, opgenomen in de Annual Reports over 1948 van de Chemical Society:

„Advances in technique have frequently served as a powerful weapon and incentive, but seldom, if ever, has the adoption of a method of experimentation proved so revealing or so altered the established ways of thought in a science as has the use of isotopes in biochemistry.”

De samenwerking van de klassieke organische chemie met de biologie heeft tot het inzicht in de bouw der natuurstoffen geleid.

Het komt mij voor, dat de moderne organische chemie door structuurbepaling en synthetisch werk een belangrijke taak heeft bij het onderzoek naar het chemisme der levensprocessen in samenwerking met biochemie en biologie.

Ik moge H. M. de Koningin, die mij tot hoogleraar aan de Landbouwhogeschool heeft willen benoemen, daarvoor eerbiedig dank zeggen.

Mijne Heren Curatoren,

Ik ben U zeer dankbaar, dat Gij mij voor benoeming tot dit ambt hebt willen voordragen. Ik verzeker U, dat ik mijn beste krachten in dienst van deze hogeschool zal stellen.

Mijne Heren Hoogleraren,

Ik beschouw het als een voorrecht in Uw kring te worden opgenomen. Verscheidenen Uwer, bij wie ik, in mijn eerste maanden te Wageningen, om raad heb aangeklopt, zijn mij zo vriendelijk tegemoet getreden, dat ik mij in dit milieu reeds volkomen thuis gevoel. Gaarne zal ik met U samenwerken in het belang van onderzoek en onderwijs.

Hooggeachte Olivier,

Ik ken de plaats, die gij als docent, wetenschappelijk onderzoeker en als collega aan deze Hogeschool hebt ingenomen en ik besef ten volle, wat het inhoudt als Uw opvolger te zijn aangewezen. Gij kunt ervan overtuigd zijn, dat ik mij geheel zal geven aan de

taak, die Gij zo juist hebt neergelegd en zal trachten in stand te houden, wat Gij hebt opgebouwd.

Gij zult het mij wel niet euvel duiden, wanneer ik bij deze gelegenheid mijn vreugde er over uitspreek, dat uit ons zakelijk contact in korte tijd een vriendschap is gegroeid. Ik hoop, dat ik deze nog vele jaren zal mogen genieten.

Hooggeachte Wibaut,

Het verheugt mij, U, mijn leermeester, hier aanwezig te zien. U en ik kennen elkaar reeds dertig jaar: van de tijd, dat ik mijn eerste colleges in de organische chemie bij U volgde, totdat ik voor kort Uw laboratorium verliet na daar jaren lang Uw naaste medewerker te zijn geweest. Verscheidene malen is er voor mij aanleiding geweest U toe te spreken. Ik moge ditmaal volstaan met U, als Uw leerling, van deze plaats van harte dank te zeggen voor het vele, dat Gij mij in lange jaren hebt gegeven.

Gaarne verklaar ik U, als vertegenwoordiger van de Faculteit der Wis- en Natuurkunde van de Gemeentelijke Universiteit van Amsterdam, dat ik de welwillende houding ten mijnen opzichte van de leden dezer Faculteit zeker niet zal vergeten.

Dames en Heren Studenten,

Wanneer ik er op wijs, dat de door U beoefende wetenschap, de landbouwkunde, in de biochemie één harer belangrijkste steunpunten heeft, dan spreek ik geen stelling uit, die het mij moeite zal kosten te verdedigen. Door wat ik U in dit uur mocht uiteenzetten, over de verhouding van de organische chemie tot de biochemie, hoop ik U, voor zover nodig, overtuigd te hebben, dat het U eigen maken van de grondslagen van mijn vak voor U meer kan betekenen dan het overwinnen van één der 13 hindernissen der propaedeuse, die U hebt te „nemen”, eer U het begeerde diploma wordt ter hand gesteld.

Dengenen, die ik bij hun ingenieursstudie in mijn laboratorium terug zal zien, hoop ik gelegenheid te geven tot eigen werk. Hoe beperkt de omvang van een dergelijk onderzoek ook zij, het zal ertoe bijdragen bij U het ware begrip voor wetenschappelijk werk op te wekken. Wanneer bij het worstelen met experimentele moeilijkheden Uw geduld op een zware proef wordt gesteld en gij slechts langzaam meent te vorderen, laat U dan de spreuk van onze Hogeschool tot steun zijn:

Tandem fit surculus arbor!