

MODERN ÈN KLASSIEK

OPENBARE LES

GEHOUDEN BIJ DE AANVAARDING
VAN HET AMBT VAN LECTOR IN DE
ORGANISCHE SCHEIKUNDE AAN DE
LANDBOUWHOGESCHOOL TE WAGENINGEN
OP 24 FEBRUARI 1966

DOOR

DR. H. C. VAN DER PLAS



H. VEENMAN & ZONEN N.V. - WAGENINGEN

*Mijne Heren Leden van het Bestuur der Landbouwhogeschool,
Dames en Heren Hoogleraren, Lectoren, Docenten en
Wetenschappelijke Medewerkers,
Dames en Heren Studenten
en voorts Gij allen, die door Uw aanwezigheid blijk
geeft van Uw belangstelling.*

Zeer geachte toehoorders,

Het was een merkwaardige samenloop van omstandigheden, dat in de jaren 1823-1824 de Duitse chemicus WÖHLER in het laboratorium van Berzelius te Stockholm de chemische samenstelling van het zilverzout van isocyaanzuur, een stabiele verbinding, onderzocht en practisch tegelijkertijd LIEBIG in het laboratorium van GAY LUSSAC te Parijs de samenstelling van het zeer explosieve zilverzout van knalzuur bepaalde. Dit was daarom merkwaardig, omdat uit de resultaten van deze analyses niet alleen bleek, dat deze stoffen uit dezelfde elementen (nl. zilver, koolstof, zuurstof en stikstof) waren opgebouwd, maar bovendien dat deze elementen in precies dezelfde gewichtsverhouding voorkwamen. Deze vondst was belangrijk, daar hiermede het verschijnsel der isomerie was ontdekt. Dat ik deze in alle handboeken der organische chemie vermelde ontdekking memoreer heeft twee verschillende redenen. De eerste betreft een menselijk aspect. Naar de kroniekschrijver ons nl. verhaalt zou GAY LUSSAC, toen hij door LIEBIG op de hoogte werd gesteld van de door hem verkregen resultaten, deze onmiddellijk hebben uitgenodigd met hem een rondedans om zijn laboratorium uit te voeren om daardoor naar buiten te laten blijken welk belangrijk resultaat binnen de muren van hun werkruimten was verkregen. Deze spontane reactie van GAY LUSSAC heeft op mij daarom een bijzondere indruk gemaakt, omdat zij ons duidelijk laat zien welk een vreugde het een onderzoeker schenkt, wanneer zijn onderzoek tot een verrassende onverwachte ontdekking heeft geleid. De tweede reden, waarom ik deze ontdekking memoreer, is om te wijzen op het element dat het toeval hierin gespeeld heeft. Toevallig was het toch zeker, dat tegelijkertijd twee chemici verbindingen analyseerden, waaruit voor het eerst kon worden besloten, dat er verschillende stoffen bestaan, die dezelfde chemische samenstelling hebben.

Uit de geschiedenis der natuurwetenschappen zijn verschillende voorbeelden van ontdekkingen bekend, waarin het toeval een rol heeft gespeeld. Natuurlijk is er een gradatie in wat men een ontdekking bij toeval zou kunnen noemen. Puur toeval is zeker de ont-

dekking van het verschijnsel der radioactiviteit door BECQUEREL als gevolg van het feit, dat hij toevallig in de buurt van een fotografische plaat wat uraniumzout had gelegd. Een ander element van toeval is te vinden in de ontdekking van de eerste synthetische kleurstof, mauveïne, door PERKIN als resultaat van een experiment, dat was bedoeld kinine te synthetiseren uit anilinium sulfaat en kalium chromaat. In de tegenwoordige organische chemie is de kans op dergelijke toevallige ontdekkingen natuurlijk veel kleiner dan 150 jaar geleden. Men drong een toen onbekend gebied binnen, waarin het ontbreken van elk theoretisch inzicht het bereiken van een gesteld doel belemmerde.

De exploratie van het land der organische chemie is als volgt verlopen. Eerst, in de periode van 1800-1860, werden analytische technieken, de gravimetrische verbrandingsanalyses ontwikkeld en daarmee samenstelling en verhoudingsformule van een groot aantal organische verbindingen vastgesteld. Omstreeks 1860 komt hierin verandering door KEKULÉ's structuurtheorie, die op geen andere basis dan de kennis van de kwantitatieve analyse van een bepaalde stof en een aantal van zijn chemische eigenschappen het mogelijk maakt de structuurformule te bepalen en in aansluiting daarop een synthese van deze stof uit te voeren. Belangrijke syntheses, zoals die van het alizarine, het indigo en het nicotine, dateren uit de eerste decennia der organische structuurchemie. Een hoogtepunt in die periode is het eminente onderzoek van E. FISHER over de eigenschappen en syntheses van de suikers, polypeptiden en purines. Rond 1920 begint een derde fase in de ontwikkeling van de organische chemie als gevolg van de verandering in de theorie der atomen. I.p.v. de theorie van DALTON kwam die van RUTHERFORD-BOHR en van een op de inzichten der fysica gebaseerde theorie der chemische binding. Deze theoretische principes hebben een belangrijke impuls gegeven aan het organisch chemisch onderzoek. Waren de organici er aanvankelijk slechts in geïnteresseerd welke producten en welke hoeveelheid van elk, bij bepaalde reacties werden verkregen, in de laatste decennia is er vooral een sterk accent komen te liggen op de vraag naar het verloop van vele reacties en volgens welk mechanisme de vorming der producten kan worden weergegeven.

Voor de bestudering van het mechanisme der reacties staan de huidige organici vele methoden ter beschikking: kinetische metingen, het gebruik van isotopen, moderne werkwijzen voor de analyse van reactiemengsels en voor het isoleren niet alleen van eind- maar ook van tussenproducten, het vastleggen van mogelijke intermediairen door het toevoegen van zeer 'specifieke reagentia', het nagaan van de invloed van specifieke katalysatoren op de snelheid van de reactie en stereochemische studies.

De uitbreiding van de fundamentele kennis heeft het organisch chemisch onderzoek een ander karakter gegeven. Zo is er een veel

betere planning mogelijk van nieuwe syntheses, waardoor ook de bereiding van zeer gecompliceerde moleculen kan worden gerealiseerd. Een voorbeeld daarvan is de synthese van het chlorophyll a door de Nobelprijswinnaar van 1965, WOODWARD, en zijn groep van zeventien medewerkers. Uit dit grote aantal blijkt, dat ondanks alle nu beschikbare uitgebreide kennis van welke reacties mogelijk zijn en hoe zij moeten worden uitgevoerd en WOODWARDS originaliteit in de keuze van de te volgen weg, het doel slechts kon worden bereikt door samenwerking in een team van toegewijde, op elkaar ingespeelde, theoretisch en praktisch zeer bekwame mensen.

De beheersing der synthetische methoden heeft er in belangrijke mate toe bijgedragen onze maatschappij een grondige verandering te doen ondergaan. Realiseert U zich eens hoe vele van onze kledingstukken, huishoudartikelen en bouwmaterialen worden gemaakt uit synthetisch organische producten, dat er synthetisch organische producten zijn voor de bestrijding van insecten en onkruid, voor de controle van de microscopische flora, voor de verbetering van de structuur van de bodem, voor de zuivering van water en last but not least voor de bestrijding van ziekten van mens, dier en plant. Dat dit alles leidde tot een vergroting van het bewoonbaar areaal van onze aarde en vermenigvuldiging van onze wereldvoedselvoorraden, tot een verhoging van het welvaartspeil in talrijke gebieden der aarde, is ons allen wel bekend.

De grote bloei van de organische chemie is echter niet alleen het gevolg geweest van een verdieping van onze kennis van de chemische eigenschappen der koolstofverbindingen, hij is eerst mogelijk geworden door belangrijke technische verbeteringen van de in deze wetenschap reeds lang bekende fysische methoden, maar vooral door het na de Tweede Wereldoorlog beschikbaar komen van geheel nieuwe aan de fysica ontleende inzichten en daarop gebaseerde technieken. De uitspraak 'Jeder Fortschritt der Wissenschaft ist ein Fortschritt der Technik' is op de huidige fase van de organische chemie wel zeer toepasbaar.

Om te trachten U een indruk te geven van de tegenwoordige manier van werken in de organische chemie, vraag ik Uw aandacht voor de aanpak van een organisch chemisch probleem door een onderzoeker, die de methoden van de klassieke organische chemie trouw is gebleven; ik zal hem Dr. VAN GISTEREN noemen. Laten wij hem voor de opgave stellen een bepaald onbekend natuurproduct, dat b.v. tot de alkaloiden, koolhydraten, humuszuren, vitaminen of proteïnen zou kunnen behoren, te isoleren en de structuur van het geïsoleerde product vast te stellen. Vrijwel vanaf het begin wordt Dr. VAN GISTEREN ermee geconfronteerd, dat hij na vaak moeizaam werken slechts een kleine hoeveelheid van een product in handen krijgt, welke hoeveelheid hij bij het voor het verdere onderzoek noodzakelijke zuiveren steeds kleiner ziet worden. Dit verlies aan

vaak kostbaar materiaal is het gevolg van het feit, dat hij daarbij de aloude scheidingsmethoden zoals de destillatie, de extractie, de gefractioneerde kristallisatie en sublimatie toepast. Is Dr. VAN GISTEREN er tenslotte in geslaagd een zuivere stof te verkrijgen, dan gaat hij hiervan de structuur bepalen met behulp van de klassieke methode van de chemische afbraak. Deze methode bestaat hierin, dat de stof kwantitatief wordt geanalyseerd, dat daarna het molecuul in kleinere moleculen wordt ontleed, van de 'eenvoudige' brokstukken de structuur wordt bepaald en hieruit die van het oorspronkelijke molecuul weer wordt afgeleid. De kans is echter groot, dat de geïsoleerde stof is verbruikt, alvorens de voor deze structuurbepaling in de regel talrijke noodzakelijke experimenten zijn uitgevoerd, talrijk omdat verschillende van de gekozen afbraakreacties veelal voor verder onderzoek onbruikbare producten opleveren en andere door niet voorziene hergroeperingen der atomen resultaten geven, die conclusies over de oorspronkelijke structuur niet of nauwelijks meer kunnen rechtvaardigen. Dit onderzoek gaat Dr. VAN GISTEREN veel tijd, wellicht jaren kosten en er bestaat zelfs een grote kans, dat hij het onderzoek niet tot een goed einde brengt.

Laten we aannemen, dat Dr. VAN GISTEREN nu niet van gisteren is en zich op de hoogte heeft gesteld van het denken en werken in de moderne organische chemie, met name van de nieuwe fysische methoden, die zijn ontwikkeld voor het isoleren en zuiveren van organische verbindingen en voor de bepaling van de structuur. Verschillende van deze methoden waren in principe reeds voor de Tweede Wereldoorlog bekend. Het is echter vooral aan de naoorlogse ontwikkeling der electronica te danken, dat deze methoden technisch zo konden worden vervolmaakt, dat zij ons als geheel nieuwe methoden voorkomen. Ik heb hier de techniek van het zonsmelten, maar vooral die der chromatografische methoden op het oog, die t.o.v. de klassieke scheidings- en zuiveringsmethoden, ik heb ze zoëven reeds genoemd, de destillatie, de extractie, de gefractioneerde kristallisatie en sublimatie op de voorgrond zijn getreden.

Het is natuurlijk onmogelijk hier op de ontwikkeling en toepassing van al deze nieuwe scheidings- en zuiveringstechnieken in te gaan. Ik wil mij ertoe beperken één chromatografische methode wat uitvoeriger te bespreken en wel de methode der gas-vloeistof chromatografie, omdat deze techniek in het huidige organisch chemisch analytisch onderzoek van wel zeer grote betekenis is.

Het principe van de methode bestaat hierin, dat een door verhoogde temperatuur in dampvorm gebrachte verbinding A met behulp van een gasstroom wordt geleid over een bij hoge temperatuur niet vluchtige vloeistof V, waardoor ten gevolge van attractiekrachten, die door de vloeistof V op de gasvormige stof A worden uitgeoefend, deze zich over de vloeistof en het gas zal verdelen in een voor A karakteristieke concentratieverhouding. Hoe beter A in V

oplost, des te langer zal het duren voordat zij uit de kolom, daarin door het gas voortgestuwd, te voorschijn zal komen. Door gebruik te maken van het feit, dat de componenten A, B, C enz. van een mengsel zich op verschillende wijze zullen verdelen over de gas- en vloeistoffase, kunnen aldus scheidingen worden verkregen. De tijden, waarop de verschillende componenten de kolom verlaten, worden met een recorder geregistreerd en wel zodanig, dat de getekende curve behalve over hun aard ook informatie geeft over hun hoeveelheden.

Dat de methode van de gas-vloeistof chromatografie zo algemeen bij de analyse van mengsels van organisch chemische producten wordt toegepast, laat zich begrijpen als we overwegen, dat op het ogenblik een enorm 'assortiment' van vloeistoffen bekend is, welke als vloeistoffasen kunnen worden gebruikt, dat bij deze techniek de mogelijkheid bestaat de temperatuur over een groot traject te variëren, waardoor ook minder vluchtige verbindingen kunnen worden onderzocht en dat detectiemethoden kunnen worden toegepast, die een bijzonder grote gevoeligheid bezitten. Zeer onlangs heeft men reeds detectiemethoden gebruikt, waarmede zelfs hoeveelheden van 10^{-12} g (!) konden worden aangetoond. Dergelijke verfijnde technieken maken, dat de analyse van mengsels, bestaande uit 30 à 40 componenten, geen enkele principiële moeilijkheid meer biedt. Van vroeger practisch niet te analyseren mengsels zoals sigaretterook, mist, vruchtessappen, plantaardige oliën kan tegenwoordig de samenstelling worden bepaald, nauwkeurig en in een korte tijd. Ten opzichte van de andere chromatografische methoden heeft de gaschromatografie het nadeel, dat de te onderzoeken componenten van een mengsel in dampvorm moeten kunnen worden gebracht. Daardoor heeft de methode enkele jaren geleden voor de analyse van mengsels van de zeer belangrijke koolhydraten geen toepassing gevonden. Immers het betreft hier verbindingen, waarin intermoleculaire waterstofbruggen de vluchtigheid zeer sterk verlagen. De behoefte echter ook bij de analyse van mengsels van koolhydraten gas-vloeistof chromatografie in te schakelen stimuleerde na 1960 sterk tot het onderzoek naar *derivaten* van koolhydraten, die wel vluchtig en ook bij hoge temperatuur stabiel zouden zijn. Dit onderzoek heeft snel tot succes geleid. Reeds in 1964 verscheen er in deel 19 van de bekende serie 'Advances in Carbohydrate Chemistry' een overzicht getiteld 'Gas chromatography of Carbohydrates', waarin de grote bruikbaarheid van de methode der gas-vloeistof chromatografie bij het analytisch onderzoek der koolhydraten werd belicht. Uit dit overzicht blijkt, dat vooral een viertal derivaten zijn onderzocht nl. de acetaten, de isopropylideen derivaten, de methyl- en de trimethylsilyl ethers. Vooral de laatstgenoemden zijn door hun grote vluchtigheid voor gas chromatografisch onderzoek bijzonder geschikt. Men is er reeds in geslaagd een tetra-

sacharide nl. het stachyose in de vorm van dit trimethylsilylether-derivaat (molecuul gewicht 16761) gas chromatografisch aan te tonen. Een fraai resultaat. Het is echter noodzakelijk de resultaten uiterst kritisch te bezien. Te weinig is nog onderzocht of de derivaten bij de hoge temperaturen, welke vaak in de gaschromatograaf noodzakelijk zijn ter verhoging van de vluchtigheid, in aanraking met de in de kolom aanwezige stoffen stabiel zijn. Kort geleden is b.v. gevonden dat enige isopropylideen derivaten van het D-mannitol in de gaschromatograaf hergroeperen, reacties, die, wanneer ze niet tijdig worden onderkend, tot foutieve resultaten kunnen leiden.

Ook bij het analyseren van mengsels van α -aminozuren, verbindingen die weinig vluchtig zijn als gevolg van hun bipolair karakter, is het gebruik van gas chromatografie steeds groeiende. Eveneens heeft men van deze verbindingen een aantal bij hoge temperatuur vluchtige en stabiele derivaten gevonden. Als voornaamste derivaten kent men de esters van N-acetyl-, N-trifluoracetyl- en N-trimethylsilyl aminozuren. Vluchtige derivaten van dipeptiden, tripeptiden, ja zelfs tetra- en pentapeptiden zijn ook reeds bereid. Deze resultaten wettigen de conclusie, dat de gas-vloeistof chromatografie ook in het onderzoek der proteïnen een plaats als analysemethode verworven heeft.

De grote mogelijkheden van de gas-vloeistof chromatografie beperken zich niet tot de oplossing van uitsluitend aardse problemen. Ook bovenaardse problemen kunnen ermee worden bestudeerd, nl. de bepaling van de samenstelling van de vluchtige bestanddelen van het maanoppervlak. In deel VI van het Space Programs Summary kan men lezen, dat het in de bedoeling ligt een ruimtelaboratorium op de maan te brengen, dat o.a. zal zijn uitgerust met technische voorzieningen, die het mogelijk maken een monster van het maanoppervlak te schrappen, dit monster ter plaatse te verbranden en de daarbij eventueel vrijkomende gassen door gas chromatografische kolommen te leiden. Met behulp van een ingebouwde detectie kunnen de uit de kolommen tredende gassen worden gesignaleerd, welke signalen naar de aarde overgeseind, ons iets kunnen leren over de aard en hoeveelheid van de gassen, die bij de verbranding van het materiaal van het maanoppervlak zijn ontstaan.

Naast de traditionele taak van de organicus van het isoleren en het zuiveren is de structuurbepaling altijd een integrerend deel van zijn werk geweest en zal dat ook steeds moeten blijven. Immers een gedetailleerd inzicht in het mechanistisch verloop van een reactie kan slechts worden verkregen, indien men beschikt over een nauwkeurige kennis van de structuur van de reactieproducten. Zoals reeds eerder in mijn betoog vermeld, hebben de klassieke methoden van de chemische afbraak vaak het nadeel van enerzijds zeer tijdrovend te zijn, anderzijds van ingewikkelde verbindingen de structuur

niet volledig op te helderen. De toepassing van fysische methoden heeft ook weer vele voordelen, zodat het gebruik hiervan in de organische structuuranalyse dan ook zeer algemeen is.

Vooraf de methoden der absorptiespectroscopie hebben een zeer uitgebreide toepassing gevonden. Bij deze methoden maakt men gebruik van de eigenschappen der moleculen electromagnetische energie te kunnen absorberen in veelal karakteristieke hoeveelheden. De oudste en nog steeds de meest toegepaste absorptiespectroscopie is die, waarbij de absorptie van het ultraviolette en zichtbare licht wordt gemeten. Deze absorptie verschaft de organicus belangrijke informaties over de electronenstructuur der moleculen, in het bijzonder die van geconjugeerde systemen zoals de aromaten. Een ontwikkeling, die sinds de vijftiger jaren van grote betekenis is geworden is het gebruik van gepolariseerd licht, zowel rechtlijnig als circulair, waarmede gegevens kunnen worden verkregen over de configuratie en de conformatie van optisch actieve verbindingen.

Naast de ultraviolet-spectroscopie wordt in toenemende mate de infrarood-spectroscopie toegepast. De infrarood-straling, welke energetisch veel zwakker is dan de ultraviolette-straling, is in staat in het molecuul de energie van de vibraties, welke de atomen ten opzichte van elkaar uitvoeren, te vergroten. Daar de atomen in een molecuul verschillende soorten vibraties ten opzichte van elkaar kunnen uitvoeren met verschillende frequenties, ontstaat een groot aantal absorpties van verschillende energie, welke absorpties in een spectrum wederom kunnen worden opgetekend. Het infrarood-spectrum is voor de organicus van zeer grote betekenis in het structuuronderzoek, daar het bijna ideale aanwijzingen geeft welke atomen of welke atoomgroeperingen zich wel of niet in de te onderzoeken stof bevinden. Vooral het combineren van de gegevens, verkregen met ultraviolet- en infrarood-spectroscopie, kan bijzonder effectief zijn en heeft reeds menig organisch chemisch structuurprobleem tot een bevredigende oplossing gebracht.

Een methode, die, naar het zich laat aanzien, de eerder genoemde methoden in belangrijkheid verre gaat overtreffen, is die der kernmagnetische resonantie. Het principe van de methode is, dat bij plaatsing van magnetische kernen (laten wij ons beperken tot die van het waterstofatoom) in een magnetisch veld deze kernen zullen worden gericht, één deel in, een ander deel tegengesteld aan de richting van het magnetisch veld. De hierdoor optredende zeer kleine energiever verschillen kunnen met behulp van moderne electronische hulpmiddelen op uiterst ingenieuze wijze worden gemeten en geregistreerd. Daar deze energiever verschillen echter niet uitsluitend worden bepaald door de magnetische eigenschappen van de kernen, maar ook ervan afhangen aan welke atomen de kernen gebonden zijn en hoe de wijdere entourage van deze atomen eruit ziet, is het duidelijk dat de kernmagnetische resonantie een waarde-

vol hulpmiddel bij het structuuronderzoek is geworden. De resultaten met deze methode behaald in de betrekkelijk korte periode, waarin zij in de organische chemie wordt toegepast, zijn ronduit fantastisch. Vele structuurproblemen, die vroeger of jaren van onderzoek vergden of niet konden worden opgelost, zijn soms in een paar uren, soms in een paar minuten tot een bevredigende oplossing gebracht. De grote mogelijkheden van deze methode heb ik zelf ervaren, toen ik in de jaren 1956-1957 werkte aan de bepaling van de structuur van een interessante verbinding, het 2,6-di-*t*-butylpyridine sulfonzuur, dat door sulfoneren van 2,6-di-*t*-butylpyridine met zwaveltrioxide in vloeibare zwaveldioxide bij -10°C kan worden bereid. Daar apparatuur voor het meten van kernmagnetische resonantie in die jaren nog niet beschikbaar was, kostte het mij verschillende maanden intensief experimenteren alvorens definitief kon worden vastgesteld, dat de sulfonzuurgroep aan het koolstofatoom was gebonden, naast dat waaraan een tertiaire butylgroep was gehecht en niet aan het koolstofatoom tegenover het stikstofatoom in de ring, zoals van Amerikaanse zijde was beweerd. Een paar jaar later werd mijn structuurbepaling bevestigd met behulp van kernmagnetische resonantie. Dit experiment werd in een *dag* uitgevoerd. Dit éne, uit mijn eigen ervaring gekozen voorbeeld, laat ons duidelijk zien tot welk een tijdbesparing het gebruik van kernmagnetische resonantie-spectroscopie kan leiden. Het zou echter onjuist zijn te concluderen, dat het leveren van structuurbewijzen op zuiver chemische gronden van niet veel nut meer zou zijn. Juist door het bestuderen van de chemische bewijsvoering worden vaak nieuwe reacties gevonden en nieuwe eigenschappen ontdekt, worden, kortom, resultaten verkregen, die door toepassing van uitsluitend fysische technieken op geen enkele wijze zouden zijn gerealiseerd. Zo hebben de experimenten, welke nodig waren voor de chemische bepaling van de structuur van het 2,6-di-*t*-butylpyridine sulfonzuur in belangrijke mate bijgedragen tot het verkrijgen van een inzicht in het mechanisme van de sulfonering van pyridine en van pyridinederivaten, waarin het stikstofatoom ruimtelijk is afgeschermd. Behalve voor structuurbepalingen heeft de kernmagnetische resonantie-spectroscopie, en hierin onderscheidt deze zich van de ultraviolet- en infrarood-spectroscopie, ook de mogelijkheid het verloop van reacties te volgen, waarin de magnetische kernen aan een chemische reactie deelnemen tijdens de meting. Zo kan b.v. de snelheid, waarmee protonen in keto-enolsystemen en in ethanolwater mengsels uitwisselen, worden bestudeerd en de snelheid van rotaties in ruimtelijk belemmerde systemen zoals amididen, nitro-aminen, aldoximen en alkylnitrieten worden gemeten.

Tot besluit nog een enkel woord over de massaspectrometrie. Deze techniek is sinds 1911, toen hiermede voor het eerst het bestaan der isotopen definitief bewezen werd, een belangrijk hulpmiddel

voor de chemie geworden. Het gebruik van deze methode echter in de chemische analyse en het organisch chemisch structuuronderzoek is een vooral naoorlogse ontwikkeling. In de massaspectrometer worden zeer kleine hoeveelheden van een organische verbinding of verbindingen met electronen bestookt, waardoor het molecuul in geïoniseerde fragmenten ontleeft, waarna de massa's van deze geladen deeltjes worden bepaald. Hierbij blijkt, dat dit patroon van massa's van de verschillende fragmenten zeer karakteristiek is voor specifieke organische verbindingen. Het verband tussen de structuur van een organische verbinding en dit massaspectrum berust nog voor een groot deel op empirie, hoewel door het grote aantal verbindingen, dat de laatste jaren is onderzocht, het inzicht over de wijze, waarop de verschillende fragmenten kunnen ontstaan, sterk is verdiept.

Het volgende voorbeeld illustreert hoe nu een in de huidige fysische technieken gespecialiseerde organicus, die de werkwijze van de klassieke organische chemie niet vergeten is, de structuur van een onbekende verbinding kan bepalen. Ik heb hier de structuurbevestiging van het zeatine op het oog, een verbinding, die kort geleden geïsoleerd werd uit de pitten van zoete mais en die de belangrijke fysiologische eigenschap bezit de celdeling te bevorderen. Het zeatine werd chromatografisch geïsoleerd en gezuiverd. Slechts door het gebruik van deze methoden was het mogelijk een kleine hoeveelheid van de gezochte verbinding uit het plantaardig materiaal in zuivere toestand af te scheiden: uit ongeveer 3000 kg pitten 40 mg. Uit de uitkomst van een kwantitatieve micro-analyse kan de molecuulformule $C_{10}H_{13}N_5O$ worden berekend. Dit betekent dus, dat wij hier een verbinding hebben bestaande uit tien koolstofatomen, vijf stikstofatomen, een zuurstofatoom en dertien waterstofatomen per molecuul.

Een eerste belangrijke aanwijzing omtrent de structuur van het zeatine werd verkregen door toepassing van een chemische methode. Door oxidatie nl. van het zeatine met salpeterzuur werd een aminoderivaat van purine, het adenine, gevormd, een welbekend basisch bestanddeel van de nucleïnezuren. Zijn moleculen bestaan uit een bicyclisch systeem, een zesring gekoppeld aan een vijfring, waarin een aminogroep aan de zesring gebonden is. In het ringsysteem van purine komen vijf koolstof- en vier stikstofatomen voor, in het adenine een stikstofatoom meer. Door de resultaten van deze chemische proef weten we dus nu al hoe in het zeatinemolecuul alle stikstofatomen en vijf van de tien koolstofatomen geplaatst zijn. De volgende vraag, die nu beantwoord moest worden, is deze: hoe zijn de resterende vijf koolstofatomen aan het adenine gehecht. Zijn ze gebonden aan de koolstofatomen van de purinering of zijn ze gehecht aan het stikstofatoom van de aminogroep? We gaan nu een fysische methode hanteren: de kernmagnetische resonantiespectroscopie. De

meting leerde ons, dat op twee van de drie plaatsen, waar aan de koolstofatomen van de purinering een zijketen kan worden gehecht, zich een waterstofatoom bevond en dus geen zijketen kon zijn gebonden. Aangezien volgens de afbraak tot adenine op het derde aanhechtingspunt zich een stikstofatoom bevindt, mogen we concluderen dat de resterende vijf koolstofatomen aan dit stikstofatoom gebonden zullen zijn. Door toepassing van een tweede fysische methode nl. de ultraviolet-spectrofotometrie kon worden vastgesteld, dat deze vijf koolstofatomen in één keten en niet over twee ketens verdeeld, aan deze aminogroep gebonden zijn.

Wat is de structuur van deze keten? We maken nu een aftrek-som: $C_{10}H_{13}N_5O$ — de in het adenine fragment voorkomende atomen ($C_5H_4N_5$) = C_5H_9O . Dit zijn dus de atomen, die in de aan de stikstof gehechte keten voorkomen. Aanwijzingen voor de structuur van deze keten werden allereerst verkregen door toepassing van een derde fysische methode: de massaspectrometrie. Op grond van de massa's der brokstukken werd vastgesteld, dat het zuurstofatoom zich in een aan het einde van de keten gebonden hydroxylgroep bevond en dat de CH_2OH -groep gebonden moest zijn aan een onverzadigd koolstofatoom. Ook de meting van het kernmagnetische resonantiespectrum gaf ons nog belangrijke inlichtingen omtrent de structuur van de zijketen. Uit al deze gegevens bleek, dat nog slechts twee groeperingen voor de koolstof- en waterstofatomen en het zuurstofatoom van de zijketen konden worden opgesteld.

Welke van de twee structuren is nu de juiste voor het zeatine? Het antwoord hierop werd gegeven door tenslotte nog eens een chemische methode toe te passen: de synthese. Een van de twee mogelijke isomeren werd gesynthetiseerd zodanig dat de structuur van het aldus bereide product geheel vaststond. Dit preparaat was volkomen identiek in al zijn eigenschappen, zowel chemische al fysische, met de uit de maispitten geïsoleerde verbinding, waarmee de bouw van het zeatinemolecuul dus geheel was opgehelderd!

Dames en Heren,

In deze openbare les heb ik U laten zien, dat de grote bloei van de organische chemie voor een deel te danken is aan belangrijke technische verbeteringen in reeds bekende fysische methoden, maar vooral aan het na de Tweede Wereldoorlog beschikbaar komen van geheel nieuwe technieken. Enige toepassingen op het gebied van de kwalitatieve en kwantitatieve analyse van suikers, aminozuren en peptiden als ook op dat van het structuuronderzoek heb ik hedenmiddag met U besproken. Over het gebruik van fysische methoden als hulpmiddel bij de bestudering van het mechanisme van de organisch chemische reactie ben ik echter niet ingegaan, daar mij hier-

voor de tijd ontbreekt. Ik moet volstaan met te zeggen, dat ook bij problemen van mechanistische aard fysische methoden veelvuldig worden toegepast. De inzichten, die wij op het ogenblik over het mechanisme van chemische reacties hebben, zijn voornamelijk door een vernuftig gebruik hiervan verkregen.

Een belangrijk deel van het toekomstig organisch chemisch onderzoek zal erop gericht moeten zijn onze kennis in het mechanisme van de chemische reacties te verdiepen, een antwoord te vinden op de fundamentele vragen betreffende reactie-intermediären en de overgangstoestanden der moleculaire complexen, problemen, die ook voor de ontwikkeling van de biochemie van grote betekenis zijn.

De periode van de klassieke organische chemie ligt nu achter ons. Van een periode, welke zich kenmerkte door de structuurbevestiging d.m.v. uitsluitend chemische methoden en daarop aansluitend de synthese, zijn we gekomen in de periode van de moderne organische chemie, waarin problemen betreffende het mechanisme van reacties en de structuurbevestigingen met behulp van fysische methoden centraal is komen te staan. In de moderne organische chemie is voor een kans op een ontdekking-bij-puur-toeval nauwelijks plaats. Echter bij een gerichte systematische benadering van de problemen zal gelukkig de mogelijkheid van de verrassende vondst steeds blijven bestaan.

Aan het einde van deze rede gekomen betuig ik mijn eerbiedige dank aan Hare Majesteit de Koningin voor mijn benoeming tot lector aan de Landbouwhogeschool.

Mijne Heren Leden van het bestuur,

Voor het vertrouwen, dat U in mij hebt gesteld door mij voor te dragen tot dit ambt, ben ik U zeer erkentelijk. Ik verzeker U, dat ik mijn beste krachten zal geven in dienst van deze hogeschool.

Dames en Heren Hoogleraren, Lectoren en Docenten,

Bij de vervulling van mijn nieuwe taak hoop ik te mogen rekenen op de steun van U allen. De bereidheid daartoe heb ik reeds van verschillende Uwer mogen ondervinden. Van mijn kant ben ik gaarne bereid, waar mogelijk, tot een goede samenwerking te komen en daarmee bij te dragen tot de ontwikkeling van onderwijs en onderzoek aan onze hogeschool.

Hooggeachte den Hertog,

Het is vandaag precies tien jaar geleden dat ik, als student in de chemie, onder Uw leiding, mijn eerste experimenten in het oude

Laboratorium, gevestigd in de Herenstraat, begon. Sedert die tijd is er veel veranderd. Van een oud gebouw zijn wij verhuisd naar een nieuw goed geoutilleerd laboratorium op de Dreijen, eenvoudige proefopstellingen met rondbodems en roerder zijn vervangen door meer verfijnde apparatuur, behalve volgens de methoden der klassieke organische chemie wordt in het huidige laboratorium met moderne fysische apparatuur gewerkt. Deze metamorfose heeft zich natuurlijk niet van zelf voltrokken; zij is voor een goed deel het gevolg van Uw nooit aflatend streven het onderwijs en onderzoek in de organische chemie te Wageningen op een zo hoog mogelijk peil te brengen. Als leermeester hebt U mij gewezen hoe men de wegen van het wetenschappelijk onderzoek bewandelt, als docent hoe men verworven kennis op anderen overdraagt. Hiervoor ben ik U zeer dankbaar en het verheugt mij samen met U de verantwoordelijkheid te mogen dragen als docent en onderzoeker op het gebied van de wetenschap, die ons beiden dierbaar is.

Beste Vader en Moeder,

Het stemt mij tot grote dankbaarheid, dat U beiden hier aanwezig kunt zijn. De moeite en opofferingen, welke U zich heeft getroost om mij een universitaire studie mogelijk te maken, zullen door mij nimmer worden vergeten.

Dames en Heren medewerkers van het Laboratorium voor Organische Scheikunde,

Reeds tien jaar heb ik met verscheidene van U mogen samenwerken, naar mijn gevoel in een goede sfeer en prettige verstandhouding. Ik verheug mij erover, dat ook in de tegenwoordige meer uitgebreide gemeenschap het vriendschappelijk contact en de bereidheid elkaar te helpen in en buiten het laboratorium is blijven bestaan, zodat wij als een hecht team onze in omvang toenemende taak zullen kunnen blijven vervullen.

Dames en Heren Studenten,

De zeer snelle ontwikkeling in vrijwel alle takken der chemie maakt, dat de levensduur van de aan Universiteit of Hogeschool verworven kennis snel afneemt. Het is daarom van veel belang, dat het onderwijs het front van de wetenschap zo dicht mogelijk volgt en dat vooral aandacht wordt geschonken aan wat in de nieuwe veroveringen van fundamentele betekenis is. Ik acht het een voorrecht U te mogen helpen met het uitzoeken van de wetenschappelijke organisch chemische bagage, waarmede gij uitgerust, de hogeschool te zijner tijd zult gaan verlaten.

Voor de meesten van U zal de beoefening van de organische chemie geen doel doch slechts middel zijn; zij zal als hulpwetenschap moeten fungeren bij de behandeling van de speciale vraagstukken, die zich in de landbouw voordoen. Het uitsluitend kennis nemen van de resultaten van een wetenschap is hiervoor echter niet voldoende, ook van de grondslagen, waarop deze wetenschap berust, zal men zich rekenschap dienen te geven.

Mochten er sommigen onder U zijn, die zich wat verder willen verdiepen in de organische chemie, U weet het, U bent op het laboratorium op de Driijen van harte welkom. De beoefening van de organische chemie leent zich zeer goed om de methode van het onderzoek te leren kennen. Ieder, die met oorspronkelijk onderzoek begint, zal echter bemerken, dat de weg naar een nieuwe vondst zich niet gemakkelijk laat banen. Ellis heeft eens gezegd 'The Promised Land always lies on the other side of a wilderness'. Ik meen, dat het met deze wildernis, wat de organische chemie betreft, nog wel mee valt. Immers een grote schat van geordende kennis is beschikbaar, die vele jonge wetenschappen nog missen. Er zijn dus in de wildernis reeds wegen gebaad, zodat oefeningen met het kapes in de richting van het Beloofde Land beperkt zijn. U echter ook hierbij te helpen zal een voor mij dankbare taak zijn.

Ik dank U voor Uw aandacht.