

EEN EEUW ORGANISCH CHEMISCHE SYNTHESE

REDE, UITGESPROKEN OP DEN 10DEN MAART 1924
TER GELEGENHEID VAN DE HERDENKING VAN
DEN ZESDEN VERJAARDAG DER LANDBOUW-
HOOGESCHOOL DOOR DEN RECTOR MAGNIFICUS

DR. S. C. J. OLIVIER

H. VEENMAN & ZONEN - WAGENINGEN - 1924

EEN EEUW ORGANISCH CHEMISCHE SYNTHESE

REDE, UITGESPROKEN OP DEN 10DEN MAART 1924 TER GELEGENHEID
VAN DE HERDENKING VAN DEN ZESDEN VERJAARDAG DER LANDBOUW-
HOOGESCHOOL DOOR DEN RECTOR MAGNIFICUS

DR. S. C. J. OLIVIER.

*Mijne Heeren Curatoren, Professoren, Lectoren,
Dames en Heeren Assistenten en Studenten en ver-
der Gij allen, die hier samengekomen zijt om den
geboortedag der Landbouwhoogeschool te herdenken,
zeer welkome toehoorderessen en toehoorders.*

Op den dag der feestelijke herdenking van de geboorte der Landbouwhoogeschool is het den Rector Magnificus gegeven voor een schare belangstellenden te mogen spreken over een onderwerp, ontleend aan de wetenschap, welke hij beoefent. Mij komt deze gewoonte een gelukkige voor, al ware het slechts wijl zij hem, wien voor een jaar het voorzitterschap van den Senaat is opgedragen, althans voor een oogenblik noodzaakt zich los te maken van de beslommeringen van den dag om terug te keeren tot de wetenschap zijner keuze.

Het zij mij dan vergund Uw aandacht te vragen voor eenige beschouwingen over organisch-chemische synthese en hare beteekenis voor wetenschap en samenleving. Deze synthese, in den meer beperkten zin van kunstmatige bereiding in het laboratorium van door planten of dieren geproduceerde koolstofhoudende stoffen, is nog van betrekkelijk jongen datum. In de eerste decenniën der vorige eeuw toch werd de opvatting algemeen gehuldigd, dat 't het menschelijk vernuft niet gegeven zoude zijn, deze „organische stoffen” uit meer eenvoudige lichamen op te bouwen, wijl zij slechts onder den invloed van een hypothetische, niet scherp gedefinieerde kracht, de levenskracht, in het levend organisme gevormd zouden kunnen worden.

JUSTUS VON LIEBIG karakteriseert dit tijdperk in zijn eigenhandig geschreven biografie ¹⁾ als volgt:

„Es galt beinahe für eine erniedrigende und einem Gebildeten unanständige Gesinnung, zu glauben, dass in dem Leibe eines lebendigen Wesens die rohen und gemeinen unorganischen Kräfte eine Rolle spielten. Man war mit dem Leben und allen seinen Aesserungen und Bedingungen ganz im Reinen; die Naturerscheinungen waren mit sauberen schmucken Kleidern angethan, von geistreichen Männern zugeschnitten und zusammengemacht, und dies nannte man philosophische Forschung.”

In 1824 — wij vieren dus dit jaar het eeuwfeest — kwam de eerste synthese in bovenbedoelden zin tot stand, toen n.l. WÖHLER ²⁾ met cyaangas als uitgangproduct, het in het plantenrijk veelvuldig voorkomend oxaalzuur wist te bereiden. Aangezien cyaanverbindingen reeds door SCHEELE waren verkregen door inwerking van salmiak en koolzure kalk op kool, was daarmede zelfs een synthese met koolstof als uitgangproduct gerealiseerd. Niettemin werd aan deze waarneming van WÖHLER weinig of geen aandacht geschonken, zooals wel blijkt uit de omstandigheid, dat de beroemde Zweedsche natuuronderzoeker BERZELIUS in 1827 nog, ten tijde van de verschijning van zijn bekend leerboek, zich op het standpunt plaatste, dat de kunst de elementen der anorganische natuur niet vermocht te vereenigen naar de wijze der levende natuur. In 1828 volgde de bekende ureum-synthese van WÖHLER, welke veelal nog heden ten dage ten onrechte als de eerste organische synthese wordt aangemerkt, waarschijnlijk doordat WÖHLER hier de kunstmatige bereiding uitdrukkelijk in den titel van zijn verhandeling vermeldde, hetgeen in het eerstgenoemde geval niet was geschied ³⁾.

Ik zoude hier nog de aandacht op het merkwaardige feit willen vestigen, dat WÖHLER bij zijn hierboven bedoeld onderzoek over de inwerking van cyaangas op ammoniak naast oxaalzuur een stof verkreeg, die hij toentertijd niet wist te identificeren, maar welke krachtens zijn beschrijving der eigenschappen ongetwijfeld ureum moet zijn geweest ⁴⁾. Ook in dit verband zou hij dus reeds in het jaar 1824, zonder zulks zelf te vermoeden, een nieuw tijdperk in de geschiedenis der organische scheikunde hebben ingeluid.

Het ware misbruik maken van Uwe welwillende aandacht, zoo ik voortging de syntheses op te sommen, die elkander nu volgden in bonte rij. Slechts zij het mij — ter illustratie van de evolutie der denk-

1) Ber. 23, III 821 (1890), (door G. v. LIEBIG gepubliceerd).

2) Verh. d. Akad. v. Wetensch., Stockholm, 1824, H. 11, p. 271, door Poggendorff's Annalen der Physik 79, 177 (1825).

3) GRAEBE, Ber. 41, 4831 (1908).

4) Poggendorff's Annalen 79, 178 (1825); zie ook Ber. 15, 3141 (1882).

beelden te dien aanzien — vergund op te merken, dat de beroemde scheikundige GERHARDT, die langer dan menig ander zich voorstander toonde van de levenskracht-theorie in 1853 zijn bekend handboek „*Traité de chimie organique*” aanving met de woorden:

„*La chimie organique s'occupe de l'étude des lois d'après lesquelles se métamorphosent les matières qui constituent les plantes et les animaux; elle a pour but la connaissance des moyens propres à composer les substances organiques en dehors de l'économie vivante.*”

De chemicus zoekt de beteekenis van de organische synthese van zelf sprekend in de eerste plaats bij de chemie zelve. Een geslaagde kunstmatige opbouw toch stelt hem vaak in staat met groote zekerheid een juist beeld zich te vormen van de wijze, waarop de atomen in het molecuul onderling gebonden zijn. En volledige kennis van de „structuur” van het molecuul is wederom noodig, ja onmisbaar, om de omzettingen der verschillende organische verbindingen in elkander te leeren doorgronden. Dit geldt natuurlijk ook voor die onafzienbare reeks van chemische omzettingen in het lichaam van het levend organisme, zij het plant of dier, welke de physiologen stofwisseling noemen en welker opheldering als een der belangrijkste vraagstukken der biochemie is te beschouwen. Organisch-chemische synthese doet dus ook op dezen tak van wetenschap zijn invloed gelden. Het ware uilen naar Athene dragen, wanneer ik hier uitvoerig zou gaan betoogen, dat de landbouwwetenschap voor een niet onbelangrijk deel als toegepaste biochemie is te beschouwen, zoodat ook voor eerstgenoemde wetenschap de beteekenis van de diensten, welke de organische synthese bewezen heeft en nog bewijzen zal, niet licht te overschatten is.

Ik zou dan op de eerste plaats Uw belangstelling willen vragen voor die drie klassen van lichamen, welke — wat de hoeveelheid betreft — het overwegende bestanddeel van alle levende wezens uitmaken, n.l. de vetten, de koolhydraten en eiwitten.

Door de onderzoekingen van den bekenden Zweedschen apotheker en chemicus SCHEELE wist men reeds voor 140 jaren, dat de glycerine een bestanddeel der vetten en plantaardige oliën vormt, terwijl verder de klassieke onderzoekingen van CHEVREUL over het proces der zeepbereiding in het begin der vorige eeuw tot de wetenschap leidden, dat in de vetten de glycerine aan een reeks van zuren, de zoogenaamde hoogere vetzuren als stearine- en oliezuur, gebonden is. Maar alvorens zich een juist denkbeeld te kunnen vormen omtrent het wezen dezer verbindingen, was het noodig dat de organische chemie eerst het begrip homologe reeks schiep, waardoor het verband tusschen bovengenoemde zuren en eenvoudiger verbindingen als azijn-

zuur duidelijk werd. Om de structuur van de glycerine vast te stellen, waren voorts de beroemde onderzoekingen van BERTHELOT en de ontdekking van glycol door WÜRTZ noodig. Eerst door de synthese door BERTHELOT, die van glycerine en vetzuren uitging, werd in 1854 het definitieve bewijs geleverd, dat de vetten neutrale glycerylesters der hoogere vetzuren zijn. De synthese leerde ons verder de mono- en diglyceriden en de gemengde glyceriden kennen, welke later ook in natuurproducten werden aangetroffen.

Was dus sinds lang het vraagstuk der structuur en der synthese van de vetten opgelost, in geen deele kan zulks gezegd worden van de talrijke problemen, die zich ten aanzien van deze stoffen op physiologisch terrein voordoen.

Wel is men het er thans algemeen over eens, dat de plantenvetten uit koolhydraten ontstaan en dat in het dierlijk lichaam koolhydraten in vetten kunnen overgaan en vice versa. Maar wat het zoogenaamde chemische mechanisme van deze omzettingen betreft, stuit men in de literatuur nog geheel op controversen. Zoo is het aantal verschillende hypothesen betreffende het mechanisme der vetvorming in de levende cel zeer groot — ik herinner aan die van FISCHER, van BUCHNER en MEISENHEIMER, RAPER, EULER, IDA SMEDLEY en van HAEHN — maar geen dezer blijkt bij nadere beschouwing afdoende gedocumenteerd. Ook de wijze waarop de vetten in het levend organisme verbrand worden ligt nog grootendeels in het duister, ja zelfs het eenvoudig lijkend vraagstuk omtrent de mogelijkheid van resorptie van onverzeept vet in den darmwand is nog niet definitief opgelost.

In de laatste jaren is door den nood der tijden met name in Duitschland een nieuw probleem naar voren gekomen, n.l. dat der zoogenaamde technische synthese van vetzuren en vetten.

Uitgangspunt bij deze onderzoekingen is een patent van SCHAAL van het jaar 1884, betrekking hebbend op de oxydatie van paraffine tot vetzuren. Reeds in 1868 hadden trouwens BOLLEY en TUCHSCHMID waargenomen, dat paraffine bij een temperatuur van 120° — 150° zuurstof uit de lucht opneemt en dus chemisch niet zoo inert is als gewoonlijk wordt aangenomen.

Tal van onderzoekers hebben in het laatste decennium hunne aandacht aan dit vraagstuk gewijd en het aantal gepatenteerde werkwijzen is dienovereenkomstig dan ook reeds zeer aanzienlijk. Als uitgangproducten worden paraffine, bruinkolenteer, hoogkokende petroleumfracties, ja zelfs hout en turf genoemd. Volgens LÖFFL zoude echter alleen paraffine voor de toekomstige bereiding van vetzuren op groote schaal in aanmerking komen. Men oxydeert met lucht of zuurstof — ozon en stikstofdioxyde zijn ook genoemd maar schijnen minder geschikt — al of niet in tegenwoordigheid van katalysatoren

bij temperaturen, welke bij de verschillende auteurs varieeren, hetzij onder gewonen, hetzij onder verhoogden druk.

De vraag naar de opbrengst aan bruikbare vetzuren is op grond van de spaarzame gegevens hieromtrent slechts onder eenige reserve te beantwoorden; KELBER noemt een rendement van 50 % FRANCK van 80 %, LÖFFL acht in de toekomst een opbrengst van 100 % mogelijk. Indien bevestigd zal worden, dat genoemd procédé onder normale economische omstandigheden levensvatbaarheid zal bezitten, is hier uitzicht op een industrie van groote beteekenis.

Om de uit paraffine bereide vetzuren, die overigens in de kaarsen- en zeepfabrieken als grondstof gebruikt kunnen worden, in spijsvetten om te zetten, zou men deze moeten binden aan glycerine, welke stof evenwel slechts op tweeërlei wijzen op groote schaal te bereiden is, n.l. door verzeeping van vetten en voorts door gisting van suiker, een procédé dat gedurende den jongsten grooten oorlog werd uitgewerkt. Waar de eerstgenoemde bereidingswijze hier natuurlijk buiten beschouwing moest blijven en de tweede, welke slechts een opbrengst van ten hoogste 25 % gaf, voornamelijk voor de munitievoorziening der centrale rijken werd gebezigd, heeft men om vrije vetzuren als voedingsmiddel geschikt te maken indertijd in Duitschland als noodmaatregel een anderen weg ingeslagen, n.l. binding der vetzuren aan aethylalcohol of aan glycol.

FRANCK¹⁾, MÜLLER en MURSCHEHAUSER²⁾ en andere onderzoekers toch waren door proeven bij honden en later bij menschen uitgevoerd tot de conclusie gekomen, dat deze aethyl- en glycolesters der hoogere vetzuren geen giftige of schadelijke werking vertoonen, naar den maatstaf der verbrandingswaarde met de natuurlijke vetten isodynamisch zijn en voor ongeveer 75 % en meer geresorbeerd worden. Toen daarna de bruikbaarheid van den aethylester vermengd met ongeveer 80 % margarine bovendien in het groot gebleken was, werd in 1917 in Duitschland de alcohol voor de bereiding van dit vet-surrogaat vrijgegeven.

Het behoeft echter wel geen nader betoog, dat dergelijke producten physiologisch niet gelijkwaardig zijn aan de glycerylestere om verder niet eens te spreken van de algeheele afwezigheid van die belangrijkste voedingsstoffen van onbekende samenstelling, die men A-vitaminen pleegt te noemen.

Wat de koolhydraten betreft, zijn het voornamelijk de meest eenvoudige dezer lichamen, de suikers, welke tot heden uit een synthetisch en structuurchemisch oogpunt met vrucht zijn bestudeerd.

De eerste opbouw van suikers uit eenvoudige lichamen danken

1) Münch. med. Wchschr. 64, 9 (1917).

2) Biochem. Ztschr. 78, 63 (1916).

wij aan BUTLEROW, die door verwarmen van formaldehyde met kalkwater een stroopachtig product verkreeg. Nadat O. LOEW de bereidingswijze verbeterd had, gelukte het den bekenden, der wetenschap te vroeg ontvallen Duitschen scheikundige EMIL FISCHER uit het gecompliceerde mengsel, dat bij bovenbedoelde condensatie ontstaat, een kleine hoeveelheid α -acrose aan te toonen, welke suiker in glucose kan worden omgezet.

Het was de ontdekking van BUTLEROW, welke A. VON BAYER zijn bekende hypothese suggereerde betreffende het optreden van formaldehyde als tusschenproduct bij de koolzuurassimilatie in de groene plantendeelen onder den invloed van het zonlicht, welke zooals bekend tot koolhydraten leidt. In zijn klassieke verhandeling „Ueber die Wasserentziehung und ihre Bedeutung für das Pflanzenleben und die Gärung” schreef hij in 1870 onder meer:

„Wenn nun Sonnenlicht Chlorophyll trifft, welches mit CO_2 'umgeben ist, so scheint die Kohlensäure dieselbe Dissoziation wie in hoher Temperatur zu erleiden, es entweicht Sauerstoff und das Kohlenoxyd bleibt mit dem Chlorophyll verbunden. Die einfachste Reduktion des Kohlenoxyds ist die zum Aldehyd der Ameisensäure, und dieser Aldehyd kann sich unter dem Einflusz des Zellinhaltes ebenso wie durch Alkalien in Zucker verwandeln.”

Het heeft niet aan pogingen ontbroken om ook de eerste phase der reactie, de omzetting van koolzuur in formaldehyde bij gewone temperatuur in vitro te verwezenlijken, waarmee dan de geheele suiker-synthese met koolzuur als uitgangproduct gerealiseerd zoude zijn. Inderdaad is zulks gelukt, in welk verband o.a. de namen FENTON en STOKLASA dienen te worden vermeld.

De geschiedenis van de hypothese van VON BAYER demonstreert ten duidelijkste hoe zeer voorzichtigheid geboden is, wanneer men in het laboratorium waargenomen omzettingen wil benutten als grondslag ter interpretatie van de gecompliceerde processen, welke in het levend organisme onder geheel andere voorwaarden zich afspelen. Zoo zijn de omstandigheid, dat verschillende onderzoekers in groene bladeren kleine hoeveelheden formaldehyde meenden te hebben aangetoond en voorts het feit, dat deze stof bij bestraling de zetmeelvorming in de plant bevordert en vermeerdering van het drooggewicht veroorzaakt, als evenzoo vele aanwijzingen ten gunste van bovengenoemde hypothese aangemerkt. Nu hebben evenwel WILLSTÄTTER en STOLL en ook anderen er op gewezen, dat formaldehyde in de bladeren kan ontstaan door processen, die met de koolzuurassimilatie niets uitstaande hebben, ja genoemde onderzoekers hebben zelfs bewezen, dat deze verbinding door photoöxydatie van naast chlorophyl in de bladeren voorkomende stoffen ontstaan kan. Bovendien hebben zij de aandacht er op gevestigd, dat uitwendig toege-

voegd formaldehyde na absorptie niet rechtstreeks wordt gecondenseerd, doch waarschijnlijk eerst geoxydeerd, waarna het ontstane koolzuur dan op de gewone wijze wordt omgezet. Beide hierboven genoemde argumenten ten gunste van de hypothese van VON BAYER, zijn dus gebleken niet steekhoudend te zijn. Niettemin zijn WILLSTÄTTER en STOLL bij hunne onderzoekingen betreffende de chemische middelen, waarmede de plant de ontleding van het koolzuur door het zonlicht in de chloroplasten tot stand brengt, toch weer tot een voor de hypothese van VON BAYER gunstige conclusie gekomen. Bij nauwkeurige metingen van den assimilatie-coëfficiënt, d.i. de verhouding van het volume van het verbruikte koolzuur en van de gevormde hoeveelheid zuurstof, onder zoodanige omstandigheden werkend, dat de invloed van de ademhaling uitgeschakeld werd, vonden zij namelijk de constante waarde 1. Hieruit leidden zij terecht af, dat het chlorophyl eerst dan voor de opname en omzetting van een tweede molecuul koolzuur vrijkomt, wanneer het te voren opgenomen kooldioxyde tot den oxydatietrap van formaldehyde gereduceerd geworden is. Waar dit lichaam voorts de eenige verbinding met dezen oxydatie-trap is met slechts één koolstofatoom, zoo is het zeer waarschijnlijk te achten, dat formaldehyde zelf inderdaad gevormd wordt.

Wat de eiwitten aangaat, deze uit een biologisch oogpunt zoo belangwekkende verbindingen, welke men wel de draagsters van het leven heeft genoemd, hebben van zelf sprekend reeds vroegtijdig de aandacht der chemici getrokken. Dat men niettemin eerst in de laatste deceniën dieper in het wezen dezer stoffen is doorgedrongen, vindt wel zijn oorzaak in de omstandigheid, dat zij den onderzoeker buitengemeen groote moeilijkheden van experimenteelen aard bieden. Zeer gevoelig voor verandering der uitwendige omstandigheden d.w.z. gemakkelijk zich ontledend, met de minder aangename eigenschappen van stoffen met zeer groote moleculen, bieden zij weerstand, wanneer de scheikundige, uitgaande van het ingewikkelde mengsel, dat de natuur hem voorlegt, tracht althans een chemisch individu in handen te krijgen, terwijl bovendien de gebruikelijke methoden ter contróle van het zuiveringsproces hem hier veelal in den steek laten.

Een der eersten, die getracht heeft het vraagstuk van de structuur der eiwitachtige lichamen tot oplossing te brengen, was de Utrechtsche hoogleeraar G. J. MULDER, die in het begin der veertiger jaren van de vorige eeuw de zoogenaamde kerntheorie van LAURENT op deze verbindingen toepaste. Verschillende eiwitlichamen met potaschoplossing kokend en vervolgens met azijnzuur neerslaand, verkreeg hij producten, welke volgens zijne analyses steeds van de

zelfde samenstelling zouden zijn en als de gemeenschappelijke kern van al deze verbindingen werden beschouwd. Deze kern, door MULDER proteïne genoemd, zoude dan in het eiwit van eieren aan één atoom phosphor en twee atomen zwavel gebonden zijn, in caseïne aan twee atomen zwavel en zoo meer. Toen echter kort daarop LIEBIG aantoonde, dat MULDER'S „proteïne” geen chemisch individu was en van samenstelling wisselde met de grondstof, waaruit het verkregen werd, was deze theorie natuurlijk van de baan.

Een nieuwe meer geslaagde poging om den bouw van het eiwitmolecuul op te helderen volgde eerst tegen het einde der zeventiger jaren, toen SCHÜTZENBERGER, hoogleraar aan het „collège de France”, door verhitting van eiwit met barytwater onder druk een reactieproduct verkreeg, hetwelk bijna uitsluitend uit kristallijnen stoffen bleek te bestaan en waaruit hij na verwijdering van het barium verscheidene betrekkelijk eenvoudige lichamen wist af te zonderen, waaronder de aminozuren leucine, tyrosine, asparagine- en glutaminezuur. Bovendien toonde hij door analyses en aan de hand van de eigenschappen van het gecompliceerde reactiemengsel ondubbelzinnig aan, dat het in zijn geheel grotendeels uit aminozuren bestond. Waar voorts het gewicht van de bariumvrije reactieproducten grooter bleek dan dat van het oorspronkelijke eiwit, was dus gedurende de splitsing van het eiwitmolecule een stof opgenomen, welke geen andere dan water kon zijn geweest. SCHÜTZENBERGER kwam dan ook tot de conclusie dat deze afbraak een hydrolytisch proces is, waarbij als bouwstenen in hoofdzaak aminozuren voor den dag komen, gevolgtrekking, welke nog heden ten dage onderschreven kan worden.

Na SCHÜTZENBERGER zijn het vooral EMIL FISCHER en zijn leerlingen geweest, die in belangrijke mate er toe hebben bijgedragen, het vraagstuk van den bouw van het eiwitmolecuul nader tot oplossing te brengen.

Eerstens vond FISCHER een methode, waardoor het mogelijk werd het ingewikkelde reactiemengsel — thans zijn een twintigtal aminozuren gevonden — te ontwarren en zelfs de verschillende aminozuren bij benadering quantitatief te bepalen. Zeer onlangs is de wijze van analyseeren van de door hydrolyse verkregen bouwstenen der eiwitstoffen nog weder verbeterd door DAKIN ¹⁾, waardoor het thans mogelijk is b. v. bij caseïne en gelatine meer dan 90 % der bouwstenen te isoleren.

In de tweede plaats trachtte FISCHER de constitutie der eiwitten door synthese te benaderen. Inderdaad slaagde hij er in uit aminozuren gecompliceerde verbindingen op te bouwen, door hem polypeptiden genoemd, welke krachtens de synthese opgevat moeten wor-

1) Biochemical Journ. 12, 290, ibid. 13, 398; Journ. biol. chem. 44, 499.

den als anhydrische complexen, waarin de aminozuren zoo aaneengeregen zijn, dat de stikstof van het eene molecuul telkens gebonden is aan de negatieve groep van het andere. Verscheidene dezer polypeptiden nu vertoonen tal van reacties eigen aan de eiwitachtige stoffen, zooals de zoogenaamde biureetreactie, de reactie van MILLON, de praecipitatie door middel van een geconcentreerde zoutoplossing, die met phosphorwolframzuur en zoo meer. Dat deze overeenkomst in eigenschappen geen toevallige is, maar een gevolg van analoge bouw der moleculen, blijkt wel uit de omstandigheid, dat polypeptiden door proteolytische enzymen kunnen worden afgebroken en dat men uit de producten van de partieele afbraak van eiwitten bepaalde peptiden heeft kunnen isoleeren.

Deze synthese der polypeptiden wordt terecht als een van de grootste overwinningen der organische chemie beschouwd, al heeft men het gebied der eiwitten in deze nog niet betreden. Dit laatste blijkt, wanneer we bedenken, dat een der meest gecompliceerde peptiden, b. v. dat, hetwelk door ABDERHALDEN en FODOR in 1916 uit negentien moleculen aminozuur werd opgebouwd, een moleculairgewicht van ruim 1300 bezit, terwijl men met zekerheid weet, dat de moleculen der eiwitstoffen nog aanmerkelijk grooter zijn. Of men ooit tot dit gebied zal kunnen doordringen in dezen zin, dat men de synthese van een eiwitstof van volkomen bekende structuur zal weten te realiseeren? Ofschoon het niet wel doenlijk is zich hieromtrent aan voorspellingen te wagen, zoo geloof ik toch te kunnen zeggen, dat de tot dusver opgedane ervaringen op dit gebied geen aanleiding geven om het standpunt, dat chemische synthese zich uitstrekt tot aan de cel — standpunt eens door VAN 'T HOFF als zeventienjarige jonge man tegenover een zijner examinatoren verdedigd¹⁾ — als onhoudbaar te gaan beschouwen.

Op één der vele moeilijkheden, waarmede men overigens te kampen heeft, zou ik hier nog even de aandacht willen vestigen, n.l. op deze, dat bij den opbouw van een eenigszins gecompliceerd polypeptide met een bepaald aantal bepaalde bouwstenen, het aantal mogelijke verbindingen buitengewoon groot wordt. Wanneer men b. v. uitgaat van negentien verschillende aminozuren, deze tot één lange keten aaneenrijgend, wordt het aantal mogelijke rangschikkingen, zooals een eenvoudige berekening leert, door een getal van niet minder dan achttien cijfers weergegeven, zoodat men bij de nog veel meer gecompliceerde eiwitten, wat het aantal isomeren betreft, bij wijze van spreken tegenover de oneindigheid komt te staan.

Synthese van een bepaalde atoomconfiguratie blijft hier niettemin

1) JACOBUS HENRICUS VAN 'T HOFF door ERNST COHEN in „Mannen en vrouwen van betekenis in onze dagen”, Haarlem, TJEENK WILLINK en ZN. 1900.

mogelijk wanneer men ter vaststelling van de structuur maar partieel afbreekt en de dan nog vrij gecompliceerde brokstukken afzonderlijk weet te identificeren. Heeft men dan zoo de onderdeelen en de constitutie van het molecuul leeren kennen, zoo is er de mogelijkheid om de fragmenten op te bouwen en tot de oorspronkelijke stof samen te voegen. Inderdaad heeft een dergelijke wijze van werken in andere gevallen tot het gewenschte resultaat geleid.

Na hetgeen zoo juist omtrent het aantal isomeren werd opgemerkt, behoeft het wel geen verwondering te baren, dat men bij de steeds voortschrijdende verfijning der onderzoekingsmethoden telkens weer tot de conclusie komt, dat eiwitten van verschillende herkomst, eerst identiek gewaand, bij nader onderzoek verschillend blijken te zijn.

In dit verband zij het mij vergund b. v. op het onderzoek van WOODMAN ¹⁾ te wijzen, die onlangs aantoonde, dat serumalbumine en lactalbumine, welke men op grond van de resultaten met de serologische methodes als identiek aanzag, als verschillende eiwitstoffen moeten worden beschouwd. De door hem gebruikte methode komt hierop neer, dat de asymmetrisch gebouwde eiwitmoleculen onder den invloed van natronloog in een mengsel van gelijke hoeveelheden van moleculen veranderen, welke tot elkander zich verhouden als onze rechter hand tot de linker. Deze zoogenaamde racemeering kan polarimetrisch worden gevolgd en blijkt nu voor de genoemde eiwitten met verschillende snelheid te verlopen.

Men meene nu niet, dat op grond van het voorafgaande de eiwitmoleculen eenvoudig als gecompliceerde polypeptiden zijn te beschouwen. In de eerste plaats toch neigt men de laatste jaren, o.a. op grond van onderzoekingen van EDLBACHER, meer tot de voorstelling van een gelaagden bouw van het eiwitmolecuul, waarbij de parallel liggende brokstukken b. v. door aminozuren met meer dan twee hechtingsplaatsen te zamen gehouden worden, voorstelling, welke op zich zelf reeds meerdere waarschijnlijkheid heeft dan die van één zeer lange keten.

Bovendien bevatten vele eiwitstoffen naast aminozuren ook kleine hoeveelheden van andere bouwsteen, terwijl voorts voor eenigen tijd SIEGFRIED en REPPIN ²⁾ en ook TROENSEGAARD ³⁾ naar aanleiding van eenige waarnemingen het vermoeden hebben uitgesproken, dat de proteïnen ringsystemen bevatten.

Verder zij nog opgemerkt, dat zeer onlangs de Russische onderzoekers SSADIKOW en ZELINSKY ⁴⁾ bij de partieele afbraak van ver-

1) Biochemical Journ. 15, 187.

2) Z. f. physiol. Chem. 95, 18.

3) ibid. 112, 86; ibid. 127, 137.

4) Biochem. Zeitschr. 136, 241.

schillende eiwitten door verdunde zuren onder druk het optreden van ringvormige anhydriden, zoogenaamde diketopiperazinen, hebben waargenomen, welke zij zich in het eiwitmolecuul gepraeformeed denken, hetgeen dus ook de aanwezigheid van ringvormige complexen in dit molecule zoude beteekenen. Hiertegenover staat de waarneming van BRIGL ¹⁾, dat peptiden onder de omstandigheden, waaronder genoemde onderzoekers werkten, gedeeltelijk in diketopiperazinen worden omgezet, waaruit wordt afgeleid, dat omtrent de aanwezigheid van bedoelde ringen in eiwitstoffen niets bewezen is. Tenslotte hebben echter SSADIKOW en ZELINSKY ²⁾ en ook ABDERHALDEN ³⁾ de vorming, zij het ook in kleine hoeveelheden, van diketopiperazinen ook bij de enzymatische splitsing bewezen, waaruit zij de gevolgtrekking maken, dat meergenoemde ringen wel degelijk in eiwitten voorkomen.

Het spreekt van zelf, dat met de ontwikkeling van de chemie der eiwitstoffen ook op tal van physiologische problemen een gansch ander licht is gevallen. Waar het bestek van deze rede mij niet veroorlooft eenigszins breedvoerig hierop in te gaan, zij het mij slechts vergund een oogenblik Uw aandacht te vragen voor eenige der nieuwere onderzoekingen op dit gebied.

Zooals bekend voorzien de hoogere dieren, die in tegenstelling met de plant eiwitten uit anorganische stikstofverbindingen niet vermogen op te bouwen, in hunne behoefte aan die stoffen ten koste van eiwitstoffen van plant of soortgenoot, welke dan in het darmkanaal geheel of althans grootendeels door proteolytische enzymen tot aminozuren worden afgebroken, om elders tenslotte tot soorteigen eiwit te worden opgebouwd.

In hoeverre nu kunnen de verschillende aminozuren in het dierlijk lichaam in elkander worden omgezet, m.a.w. welke proteïnogene aminozuren zijn als bouwstenen in ons voedsel misbaar, doordat ze uit andere kunnen ontstaan, en welke is voorts de functie dier verschillende bouwstenen? Ziedaar eenige vragen, die voor een wetenschappelijke vaststelling van een rationeele eiwitvoeding van het grootste belang zijn en die dan ook de laatste jaren verscheidene onderzoekers hebben beziggehouden.

Zoo heeft b.v. ABDERHALDEN ⁴⁾ in 1922 de resultaten van een onderzoek bekend gemaakt, waarbij hij in het algemeen tot de zelfde gevolgtrekkingen komt als waartoe o.a. HOPKINS en ook OSBORNE en MENDEL langs eenigszins anderen weg waren gekomen. Eerstge-

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 56. 1887 (1923).

2) Biochem. Zeitschr. 137, 401.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 128, 119.

4) Pflügers Arch. d. Physiol. 195, 199.

noemde onderzoeker maakte gebruik van een mengsel van synthetisch gewonnen aminozuren of van uit eiwit verkregen zorgvuldig gezuiverde bouwstenen als eenige stikstofbron voor zijn proefdieren, waaraan dan met het oog op de nutraminen kleine hoeveelheden gist waren toegevoegd. Hij kwam aldus tot de conclusie, dat glycine ongetwijfeld in het dierlijk lichaam gevormd kan worden, dat glutamine, alanine en oxyglutaminezuur vervangbaar zijn, tryptophaan, cystine en lysine echter onontbeerlijk, dat tyrosine en phenylalanine elkander kunnen vervangen maar niet beide gemist kunnen worden en zoo meer.

HOPKINS, die in een reeks van onderzoekingen de onmisbaarheid van lysine speciaal voor den groei van jonge dieren aantoonde, heeft voor eenigen tijd belangwekkende waarnemingen gedaan met betrekking tot de physiologische beteekenis van den proteïenogenen bouwsteen l-cystine ¹⁾. Hij vond namelijk in gist en later ook in alle onderzochte levende cellen een peptide uit cysteïne en glutaminezuur opgebouwd, het glutathion, hetwelk een gewichtige rol bij de celademhaling schijnt te vervullen.

Sinds de onderzoekingen van WIELAND stelt men zich de oxydatieverschijnselen in de cel wel zoo voor, dat eerst aan de oxydabele stof water geaddeerd en vervolgens het additieproduct gedehydreerd wordt. De waterstof, welke daarbij vrijkomt, gaat op een tusschenstof, een zoogenaamden acceptor over en daarna op de zuurstof, die met het bloed de cel wordt toegevoerd. Volgens HOPKINS is nu het glutathion, waarvan het cysteïnedeel gemakkelijk van den sulphydryl in den disulfide-vorm kan overgaan en vice versa, hier acceptor.

Een vraagstuk, dat voorts in den loop der jaren de aandacht van vele onderzoekers heeft getrokken, is dat van de eiwit-synthese in de plant, welke synthese men zich algemeen hoofdzakelijk in de bladeren denkt tot stand gebracht. De meeste zoo niet alle theoriën hieromtrent zijn echter nog grootdeels speculaties, onvoldoende door het experiment gestaafd. Het wil mij voorkomen, dat zulks ook min of meer geldt voor de onlangs gepubliceerde beschouwingen van E. C. C. BALY ²⁾ en zijn medewerkers, al hebben deze beschouwingen als werkhypothese ongetwijfeld veel aantrekkelijks. Zich baseerend op eigen onderzoekingen en op die van BAUDISCH en anderen, nemen zij aan, dat het door photokatalytische inwerking van chlorophyl op koolzuur gevormde formaldehyde in metastabielen, zeer reactieven vorm uiterst snel reageert met het in de bladeren voorkomende kaliumnitriet onder vorming van formhydroxamzuur, welk zuur dan onmiddellijk met andere moleculen geactiveerd formaldehyde verder zich omzet. Hoofdzakelijk zoude de synthese dan verder twee

1) *Biochemical Journ.* 15, 286; *Journ. Biol. chem.* 54, 527.

2) *Journ. chem. soc. London*, 121, 1078 (1922); *ibid.* 123, 185 (1923).

grootte lijnen volgen, die der vorming van α -aminozuren en die der organische basen, welke basen onder daartoe gunstige omstandigheden met de genoemde zuren tot gesubstitueerde aminozuren als histidine, tryptophaan etc. zich zouden verbinden. De basen condenseren zich dan verder tot alcaloïden, de aminozuren tot proteïnen.

De experimenteele grondslag van deze beschouwingen is hoofdzakelijk de waarneming, dat belichting met een kwikzilver-kwarts-lamp van een waterige oplossing van kaliumnitraat, verzadigd met koolzuur, aanleiding geeft tot de vorming van nitriet en formaldehyde en daarna tot het optreden van formhydroxamzuur, terwijl dit zuur met photochemisch geactiveerd formaldehyde onder de zelfde omstandigheden vervolgens een oplossing levert, welke de reacties der aminozuren en van de gesubstitueerde aminozuren vertoont. Tenslotte werden door de belichting nog twee producten verkregen, die met alle gebruikelijke alcaloïde-reagentia positieve reacties gaven. Werd uitgegaan van een waterige oplossing van koolzuur en ammonia, dan konden BALY en zijn medewerkers het optreden van methylamine en pyridine constateeren en bij voortgezette bestraling met licht van korte golflengte verkregen zij een alcaloïde, hetwelk zij als coniïne identificeerden.

De hier voor de hand liggende tegenwerping, dat de plant bij hare synthese stellig geen gebruik maakt van ultraviolette stralen, ondervangt BALY door de aandacht er op te vestigen, dat — naar het onderzoek hem leerde — de kunstmatige opbouw van methylamine en pyridine ook in het daglicht plaats kan hebben, wanneer men het koolzuur bindt in den vorm van een gekleurd cupriammoniumcomplex, zooals de plant het koolzuur aan het chlorophyl bindt.

Het laatste woord is hier echter ongetwijfeld nog niet gesproken, zooals wel blijkt uit de omstandigheid, dat zeer onlangs SNOW en STONE ¹⁾ o. a. de bewijsmiddelen van BALY ten gunste van het optreden van coniïne in zijn reactieproducten als niet afdoende hebben bestempeld.

Heeft dus de organische chemie ongetwijfeld belangrijken invloed geoeffend op de ontwikkeling van aanverwante wetenschappen — zooals naar ik hoop na het voorafgaande ook aan niet-beoefenaars dier wetenschappen in Uw midden duidelijk zal zijn — niet minder waar is het, dat de organisch-chemische synthese een belangrijke factor in ons economisch leven is geworden.

Een treffend voorbeeld hiervan vinden we in de kunstmatige bereiding van de kleurstof der meekrap, de alizarine, door GRAEBE en LIEBERMANN in 1869, welk feit den ondergang van de eertijds ook

1) Journ. chem. soc. London, 123, 1509 (1923).

hier te lande op de Zuid-Hollandsche en Zeeuwsche eilanden bloeiende meekrapcultuur ten gevolge heeft gehad. Wanneer men van landbouwkundige zijde geneigd zoude zijn zulks nu juist niet op de creditzijde van de organische chemie te willen boeken, zoo zij de troost gevende gedachte naar voren gebracht, dat op de velden, waar eens de meekrap stond, thans een belangrijk volksvoedsel wordt geteeld.

Ongeveer een zelfde beeld geeft ons de geschiedenis van de synthetische indigo, die de teelt van indigofera belangrijke afbreuk heeft gedaan.

Men meene nu echter niet, dat deze overwinningen der synthetische chemie zoo maar voetstoots werden verkregen, in geenens deele. Zoo werkte VON BAYER vijftien jaren alvorens hij de constitutie van het naar hedendaagsch standpunt betrekkelijk eenvoudige indigomolecuul kon vaststellen en waren daarna nog omstreeks twintig jaren noodig om het vraagstuk der technisch rendabele gewinning tot oplossing te brengen.

Opvallend is, dat de synthese in het groot, evenals de fabriekmatige bereiding van zoo vele andere organische stoffen, vooral in Duitschland tot ontwikkeling kwam, terwijl in vele gevallen de grondslagen elders waren gelegd. Hoewel hier o.a. economische factoren ongetwijfeld van invloed zijn geweest, moet er toch ook zeer zeker verband worden gezocht tusschen deze ontwikkeling en de verrijzing van tal van goed geoutilleerde wetenschappelijke laboratoria daar te lande, een coïncidentie, die in de jongste tijden trouwens ook in de Vereenigde Staten valt waar te nemen.

In dit verband mag het wel eens gezegd, dat het omgekeerde proces, n.l. sterke besnoeiing van uitgaven voor onderwijs en onderzoek in tijden van malaise wel eens een zuinigheid zoude kunnen blijken te zijn, die de wijsheid bedriegt, vooral voor een land, dat slechts zijn zeer dichte bevolking zal kunnen blijven voeden door een hoog opgevoerde volmaking van de techniek van zijn landbouw en van zijn industrie.

Onder de tallooze organische stoffen, die in den loop der jaren synthetisch werden verkregen — ik herinner hier slechts aan tal van kleurstoffen, reukstoffen en geneesmiddelen, vele zuren als wijnsteen zuur, citroenzuur, salicylzuur, organische basen, verscheidene glycosiden, alcaloïden, looistoffen, kamfer — is er een, waarvoor ik nog een oogenblik Uw aandacht zou willen vragen, n.l. het caoutchouc, welks synthese nog heden ten dage in het middelpunt der belangstelling staat.

Na 1905, in welk jaar de onlangs overleden Deutsche scheikundige CARL HARRIES zijn onderzoekingen betreffende de inwerking van ozon op caoutchouc bekend maakte, was men algemeen van meening, dat het probleem van de constitutie van het caoutchouc-molecuul

definitief opgelost was. Gebruik makend van de ervaring, dat organische verbindingen na behandeling met ozonhoudende zuurstof, gevolgd door verhitting met water, in het algemeen een ontleding ondergaan, waarbij die koolstofatomen, welke in de oorspronkelijke stof door een dubbelen band verbonden waren, tenslotte aan een zuurstofatoom gebonden worden, kwam hij o.a. op grond van het feit, dat op de zoo juist aangeduide wijze caoutchouc slechts laevulinealdehyde levert, tot de conclusie, dat het caoutchouc-molecule uit ringen van acht koolstofatomen bestaat, tot groote complexen geassocieerd. Ongeveer tien jaren later brachten nadere waarnemingen hem evenwel tot de opvatting, dat genoemde koolstofringen aanmerkelijk grooter zouden zijn.

Nu zijn echter voor eenige jaren in het organisch chemisch laboratorium alhier onderzoekingen¹⁾ verricht, waaruit de gevolgtrekking moet worden gemaakt, dat trots de uitgebreide onderzoekingen van HARRIES onze kennis van de structuur van het caoutchouc-molecule geen noemenswaardige vorderingen heeft gemaakt. Wel hebben nog andere onderzoekers, ook mede naar aanleiding van de zoo juist bedoelde waarnemingen¹⁾ nieuwe formules gegeven²⁾, maar geen dezer is m. i. voldoende experimenteel gegrondvest.

Dat onder deze omstandigheden de synthese van rubber geen gemakkelijke taak is, behoeft wel geen nader betoog.

In 1860 isoleerde WILLIAMS uit de door verhitting van caoutchouc verkregen caoutchouc-olie een bij gewone temperatuur vloeibare, zeer vluchtige koolwaterstof, van zeer eenvoudige thans volkomen bekende constitutie, het isopreen, terwijl voorts een twintigtal jaren later BOUCHARDAT, die zich onledig hield met de studie van de eigenschappen van deze koolwaterstof, waarnam, dat ze onder den invloed van zoutzuur zich kan condenseeren tot aanmerkelijk grotere moleculen, waarbij dan o. a. een lichaam met caoutchoucachtige eigenschappen ontstaat. Deze laatste waarneming nu is te beschouwen als de grondslag van de rubber-synthese, zoodat het probleem der technische bereiding van synthetischen rubber terug te brengen is tot de bereiding van isopreen op rendabele wijze en de omzetting van deze stof in caoutchouc.

Het spreekt vanzelf, dat in het raam van deze voordracht het niet wel doenlijk is ook maar een globaal overzicht te geven van de talrijke vooral in Duitschland uitgewerkte en in patenten vastgelegde procédés ter bereiding van het synthetische product, hetwelk men

1) Recueil des trav. chim. des Pays-Bas 40, 665 (1921).

2) Zie o.a. KIRCHHOF, Kolloidchem. Beihefte 16, 47; Österr. Chem. Ztg. 25, 143; BOSWELL, India Rubber Journ. 64, 981; Proc. Trans. Roy. Soc. Canada [3] 16, III 27; HARRIES en EVERS, Wissensch. Veröffentl. aus d. Siemens-Konzern 1, 87.

vooral niet verwarre met de uit een chemisch oogpunt met het caoutchouc niets uitstaand hebbende diverse rubbersurrogaten. Slechts moge de aandacht er op gevestigd worden, dat men van zelf sprekend vooral uitgangsp producten heeft gekozen, welke in ruime hoeveelheid en tegen geringe kosten ter beschikking staan, als de vluchtige bestanddeelen der ruwe petroleum, aceton, acetyleen, aethyleen, foezelolie, etc.

Hoewel nu inderdaad belangrijke vorderingen zijn gemaakt en in de jaren 1914—1918 in Duitschland het synthetisch product in niet geringe hoeveelheid voor technische doeleinden, hoofdzakelijk voor zoogenaamde „Hartgummi-“ artikelen, werd gebezigd, zoo valt toch niet te loochenen, dat de hoog gespannen verwachtingen van omstreeks een tiental jaren geleden, toen men de synthetische rubber reeds den weg op waande van alizarine en indigo, niet verwezenlijkt zijn geworden.

Het synthetisch product toch is, wat mechanische eigenschappen en duurzaamheid betreft, nog minderwaardig aan het natuurproduct, zoodat dan ook vele patenten der laatste jaren betrekking hebben op een verhooging der elasticiteit en der duurzaamheid. Bovendien zijn de productiekosten van dien aard, dat in de naaste toekomst concurrentie met het plantageproduct op de wereldmarkt wel buitengesloten is.

HARRIES schreef in 1919 in zijn monographie „Untersuchungen über die natürlichen und künstlichen Kautschukarten“ te dien aanzien: „Bei den zur Zeit sehr billigen Preisen für Natur- und Plantagenkautschuk auf dem Weltmarkt, die bei dem steten Wachsen der Plantagen eher noch herab- als heraufgehen dürften, ist kaum an eine Konkurrenz der künstlichen mit den natürlichen Stoffen zu denken.“

Uit een zuiver wetenschappelijk standpunt is er dan voorts nog de vraag van het al dan niet chemisch identiek zijn van kunst- en natuurproduct, welke vraag wel niet definitief te beantwoorden zal zijn, zoolang bij het colloïdale caoutchouc-molecule de constitutie niet nader is opgehelderd.

Stemmen teleurstellingen, als waarvan de geschiedenis van het constitutie-vraagstuk en van het probleem der synthese van den rubber ongetwijfeld getuigt, niet ontmoedigend en schokken zij niet ons vertrouwen in het kunnen en de toekomst der organische chemie? Mijns inziens geenszins, wanneer slechts in het oog worde gehouden, dat in de chemie als in alle wetenschap, de zoekende mensch nu eens langzamer dan weder sneller voorwaarts schrijdt, afhankelijk van de moeilijkheden, die het terrein door hem betreden hem biedt, zonder echter ooit zijn doel, de waarheid, geheel te kunnen omvatten.

In dit verband mogen dan ten slotte de volgende woorden van den bekenden Franschman CHARLES NORDMANN worden aangehaald: 1)

„Ce qui fait l'adorable et hautaine grandeur de la Science, c'est qu'elle est un perpétuel devenir. Dans la sombre forêt du Mystère, la Science est comme une clairière; l'homme élargit sans cesse le cercle qui la borde; mais en même temps et par cela même, il se trouve en contact sur un plus grand nombre de points à la fois avec les ténèbres de l'Inconnu.”

1) CHARLES NORDMANN, Einstein et l' Univers.