

## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Ringvormige moleculen zijn eindeloos

van Maarseveen, J.

**Publication date**

2016

**Document Version**

Final published version

[Link to publication](#)

**Citation for published version (APA):**

van Maarseveen, J. (2016). *Ringvormige moleculen zijn eindeloos*. (Oratiereeks; No. 558). Universiteit van Amsterdam.

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Ringvormige moleculen zijn eindeloos

# Ringvormige moleculen zijn eindeloos

*Rede*

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar Bio-Inspired Organic Synthesis  
aan de Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica  
van de Universiteit van Amsterdam  
op 29 januari 2016

door

Jan van Maarseveen

Dit is oratie 558, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Opmaak: JAPES, Amsterdam  
Foto auteur: Dirk Gillissen

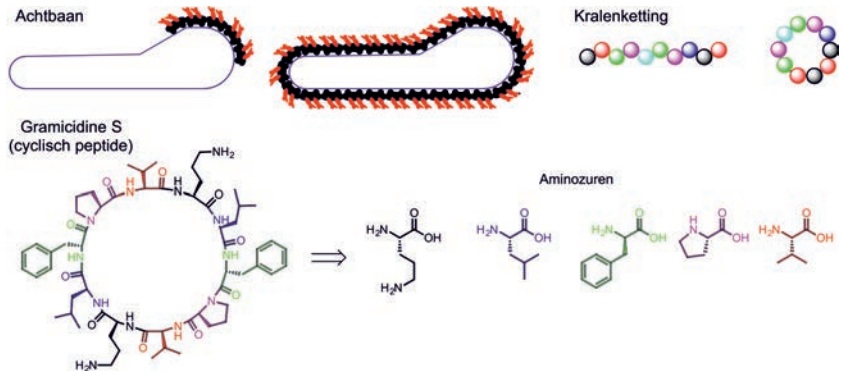
© Universiteit van Amsterdam, 2016

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

*Mevrouw de Rector Magnificus,  
 Mevrouw de decaan,  
 Geachte leden van het Curatorium,  
 Beste collega's en studenten,  
 Lieve vrienden, familie en andere aanwezigen,*

Ringen, cirkels, kringlopen, jaren, seizoenen, dagen, uren, geboren worden, sterven, heel veel zaken om ons heen zijn eindeloos of gaan eindeloos door. Ringen en kringlopen fascineren. Stap je in de achtbaan, dan is er een verschil in beleving of je in het eerste, middelste of achterste karretje plaatsneemt. Echter, in een achtbaan met een gesloten keten van karretjes is elke zitplaats gelijk. In een rechte ketting neemt elke kraal een unieke positie in. Eenmaal geplaatst in een ring is elke plek gelijk. Een ringvormige kralenketting is eindeloos. Veel moleculen in de levende natuur bestaan uit ketens van gelijksoortige bouwstenen zoals de karretjes van de achtbaan of de kralen in een ketting. Suikers, DNA/RNA en eiwitten zijn hiervan de bekendste voorbeelden.



Achtbaan, kralenketting en cyclisch peptide

Van al deze klassen maakt de natuur ook de ringvormige varianten. Zo maken vooral bacteriën kleine ringvormige eiwitten ofwel cyclische peptiden.

Bacteriën maken dergelijke moleculen om zich te verweren tegen andere bacteriën of virussen. En als deze micro-organismen ook voor ons ziekteverwekkers zijn, dan kunnen deze moleculen als antibioticum dienen. Een mooi voorbeeld is het natuurlijke cyclisch peptide gramicidine S, een cyclisch di-meer opgebouwd uit slechts vijf verschillende aminozuren dat al sinds de Tweede Wereldoorlog gebruikt wordt als breedspectrum antibioticum.

De chemische synthese, ofwel bereiding in het laboratorium van vooral kleine cyclische peptiden, is soms verre van eenvoudig. In de ringstructuur zit spanning en hoe krijg je dan de uiteinden bij elkaar bij de kop-staartreactie? Bij zo'n moeilijk proces liggen ongewenste nevenprocessen op de loer; hoe voorkom je die? Recent zijn zelfs cyclische peptiden met een lassostructuur geïsoleerd, die interessante activiteiten vertonen. Hoe leg je een dergelijke moleculaire strop? Dat zijn de vragen die ik wil beantwoorden. Graag neem ik u de komende 45 minuten mee naar het onderzoek van de leerstoel Bio-geïnspireerde Synthetisch Organische Chemie, om samen de weg te bewandelen op zoek naar de antwoorden. Pas als die er zijn, is voor mij de cirkel rond.

## De weg naar synthese en ringsluitingsreacties

Niemand zou in mijn eerste achttien levensjaren hebben voorspeld dat ik ooit op deze kansel zou staan. Tot dan bestonden er voor mij slechts vliegtuigen. In de derde klas van de middelbare school was scheikunde, naast natuurkunde, het eerste vak in mijn schoolleven dat ik leuk vond. Dáár lag mijn toekomst.



Enschede 1977, tuin Bernard Zweersstraat 18

Mede door de uitmuntende docent Jan Scharp werd op de laboratoriumschool organische chemie mijn lievelingsvak. Dat wonderlijke element koolstof leek wel plooibaar als het balsahout waarmee ik modelvliegtuigen maakte. Toen ik me realiseerde dat je, net als met modelvliegtuigen, nieuwe moleculen kon ontwerpen én zelf maken, was ik verkocht. Ontwerp én synthese.

De chemie werd een hobby vanaf 1986 op de Nijmeegse Universiteit als analist op een Stichting Technische Wetenschappen-project (STW) van dr. Harry Ottenheijm en dr. Hans Scheeren, ondersteund door dr. Chris Kruse van Philips Duphar te Weesp. Van analist naar student tot uiteindelijk promovendus. Mijn werk begon op het lab van de nieuwe hoogleraar supramoleculaire chemie, Roeland Nolte. Natuurstofsynthese, vesicles, cavitanden, op practicumzaal 7 werd een breed palet organische chemie bedreven. Er heerste een harmonieuze sfeer tussen de diverse chemici en het was dáár waar ik gevormd ben én een brede interesse in de chemie ontwikkeld heb. Van de labgenoten op practicumzaal 7 zijn er nu vier hoogleraar; dat zegt toch iets over de wetenschappelijke sfeer die er heerste. In deze jaren ontwikkelde zich ook de passie voor ringvormingsreacties. De fascinatie van een lineair molecuul dat zichzelf in de staart bijt.

## Van atomen via koolstof naar ringvormige moleculen

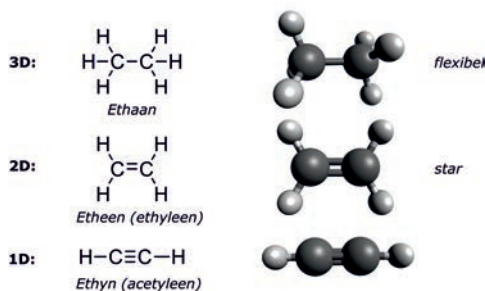
Wat zijn moleculen? Wat zijn atomen ofwel elementen? Wat is koolstof? Atomen kunnen we beschouwen als de legoblokjes van het universum. De verschillende atomen die voorkomen in het universum, zijn staan bij elkaar gerend in het periodiek systeem.

1																	2	
H																	He	
3	4															10		
Li	Be															Ne		
11	12															18		
Na	Ca															Ar		
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	
Ru	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
55	56	57	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn	
87	88	89																
Fr	Ra	Ac																
			58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71		
			Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu		
			90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103		
			Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr		

Koolstof in het periodiek systeem

Koolstof, met het symbool C, staat precies in het midden van de tweede rij. Juist deze middenpositie geeft koolstof haar veelzijdige eigenschappen. Als een kameleon kan het de elektronische gedaante innemen van haar directe linker- of rechterbuuratom. Het verbaast een organisch chemicus dan ook niet dat, ondanks het feit dat koolstof op aarde heel weinig voorkomt (slechts 0,03 procent van de massa), dit het belangrijkste atoom van het leven is. Ons gewicht bestaat voor bijna 19 procent uit koolstof. Atomen zoals koolstof kunnen met elkaar en andere atomen bindingen aangaan waarbij moleculen gevormd worden. Dit komt doordat atomen gebonden in moleculen stabiel zijn dan de losse atomen zelf.

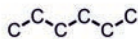
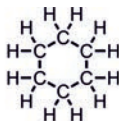
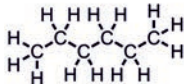
Koolstof vormt stabiele bindingen in alle drie de dimensies: de ideale baksteen dus. De driedimensionale omringing, bovenaan weergegeven op de dia, kent slechts enkelvoudige bindingen die vrij draaibaar zijn. De dubbele binding tussen de koolstofatomen in de tweedimensionale vorm daarentegen, weergegeven in de middelste structuur, is star. Dat geldt ook voor de onderstaande eendimensionale vorm met een drievoudige binding. Enkelvoudige bindingen zijn isolatoren voor de elektrische stroom terwijl dubbele bindingen deze juist geleiden. Bovendien zijn enkelvoudige bindingen transparant, terwijl dubbele bindingen kleur geven.



Koolstof: de ideale baksteen

Zetten we zes koolstofatomen met enkelvoudige bindingen achter elkaar, dan krijg je hexaan. Als het flexibele hexaan zichzelf in de staart bijt, wordt cyclohexaan verkregen, met zes atomen in een ring. Omdat je anders door de bomen het bos niet meer ziet, tekenen chemici niet de waterstofatomen die verbonden zijn aan koolstofatomen. Ook laten we het symbool C weg, zodat van cyclohexaan slechts een regelmatige zeshoek overblijft, met koolstof op de hoekpunten. Moleculen met vijf of zes atomen in een ring zijn gemakkelijk te synthetiseren.





Hexaan

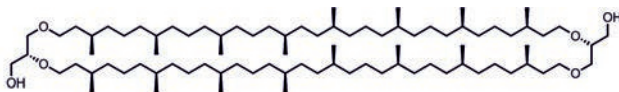
Cyclohexaan

Lineaire en ringvormige moleculen

Andere ringgroottes daarentegen, zijn synthetisch meestal minder goed toegankelijk. Toch produceren vooral bacteriën de meest complexe ringvormige moleculen met ringen van het theoretische minimum van 3 atomen, zoals in chrysanthemzuur, tot maar liefst 72 atomen zoals het Archaea-membraanlipide.<sup>1</sup>



Chrysanthemzuur  
(3 ringatomen)

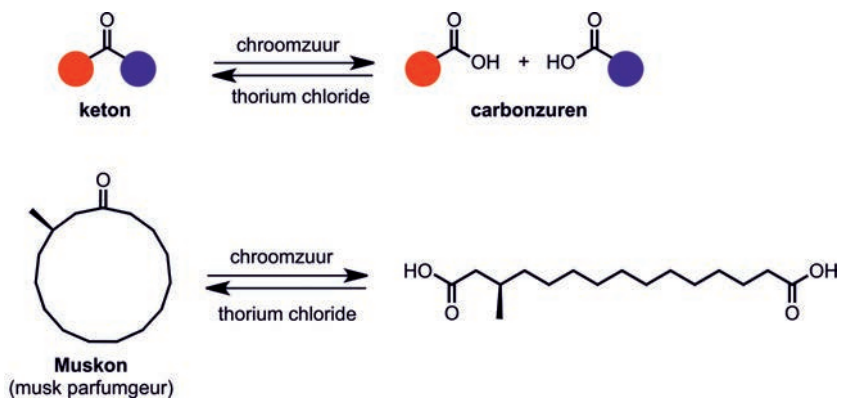


Archaea membraan lipide  
(72 ringatomen)

Ringvormige moleculen in de natuur

Onderzoek aan ringvormige moleculen begon in de jaren twintig van de vorige eeuw. In Hermann Staudingers lab op de ETH te Zürich bestudeerde Leopold Ružička de karakterisering en synthese van natuurlijke cyclische moleculen.

Ružička wilde de moleculaire structuur van muskon, geïsoleerd uit de urine van de muskusos en verantwoordelijk voor de populaire parfumgeur musk, ophelderen. Het was bekend dat oxidatie van een keton met chroomzuur leidt tot splitsing, onder vorming van twee carboxzuren. Ook wist men dat omgekeerd carboxzuren met thoriumchloride reductief gekoppeld kunnen worden tot een keton.



Ružička's structuuropheldering van muskon

Omdat chroomzuuroxidatie van muskon een dizuur gaf, moest dat wel een ringvormige structuur hebben. Destijds werd de moleculaire structuur van een complexe natuurstof opgehelderd door deze stapsgewijs chemisch te fragmenteren en zo terug te redeneren. Met thoriumchloride wist Ružička dit dizuur ook weer om te zetten in muskon.<sup>2</sup> Door middel van afbraak én synthese was de macrocyclische structuur van muskon bewezen. Tot die tijd werden grote moleculaire ringen voor onmogelijk gehouden. Dat moleculen meerdere ruimtelijke vormen aan kunnen nemen, ofwel 'conformaties' in chemisch jargon, was volstrekt onbekend. Eind jaren twintig is Ružička korte tijd hoogleraar te Utrecht geweest, maar het grote geld uit de Zwitserse geurstoffenindustrie lonkte. In 1939 kreeg hij voor de ontdekking en synthese van macrocyclische moleculen de Nobelprijs voor de Scheikunde.

## Mijn onderzoek naar ringvormige moleculen

Na mijn promotie in 1994 te Nijmegen lag er bij Solvay Pharmaceuticals te Weesp de mooie opdracht te onderzoeken of synthese geautomatiseerd kan worden. Farmacologen konden eind jaren tachtig geautomatiseerd vele honderden verbindingen per dag testen op activiteit. De handmatige arbeidsintensieve synthese was de flessenhals van het geneesmiddelenonderzoek geworden, want een syntheticus maakte gemiddeld maar één nieuw te testen molecuul per week. Het grote probleem van synthese is het scheiden van het beoogde product van verbruikte reagentia en bijproducten. Vandaar ook dat

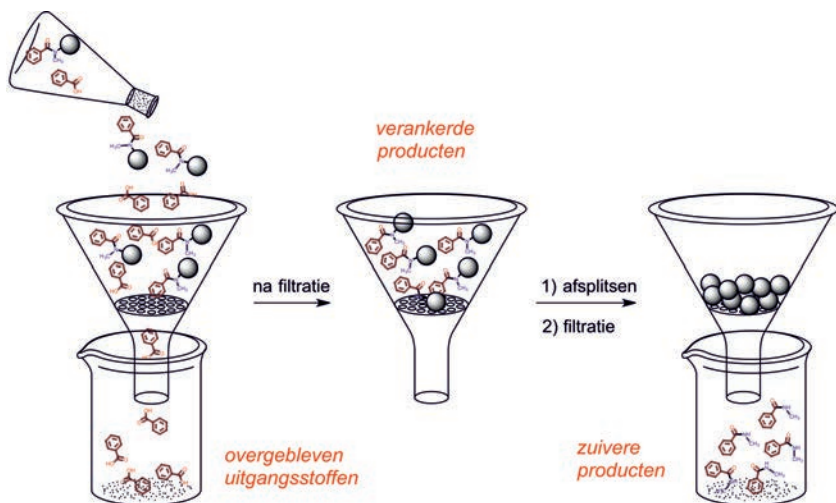
de Nederlandse naam van de chemie, *scheikunde*, vanuit synthetisch oogpunt een zeer juiste is.

Al in 1963 had Bruce Merrifield een elegante oplossing voor het scheidingsprobleem gevonden, waarvoor hij in 1984 de Nobelprijs ontving: voer de synthese niet in oplossing uit, maar veranker de eerste bouwsteen aan een onoplosbaar polymeer.<sup>3</sup>



R. Bruce Merrifield (Nobelprijs 1984)

Dit zijn, zeg maar, plastic bolletjes zo groot als zandkorrels. Tijdens de gehele bouw van de doelmoleculen blijven deze aan het polymeer verankerd. Alle benodigde bouwstenen en reagentia bevinden zich tijdens de synthese in oplossing. Verbruikte reagentia en overgebleven bouwstenen kunnen na de reactie eenvoudig van de op de polymeerkorrels verankerde producten gescheiden worden door filtratie: dit is gemakkelijk te automatiseren. Pas als de synthese gereed is, wordt het product van de polymere drager afgesplitst.



### Vastdragersynthese

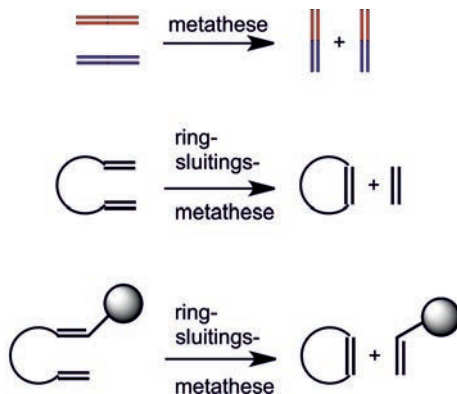
Begin jaren negentig werd door Robert Grubbs één van de meest krachtige ringsluitingsreacties ontwikkeld: metathese. Hij won hiermee in 2005 de Nobelprijs.<sup>4</sup>



Robert H. Grubbs (Nobelprijs 2005)

Bij Solvay combineerde ik ringsluitingsmetathese met vastdragersynthese, wat leidde tot een elegante methode om ringvormige moleculen te bereiden.<sup>5</sup>

Het principe berust op ringvorming door metathese onder gelijktijdige afsplitsing van de vaste drager. Een groot voordeel van deze methode is dat slechts de beoogde ringvormige moleculen afsplitsen; bijproducten zullen verankerd blijven. Een dubbel voordeel van het gebruik van de vaste drager dus. Dit onderzoek werd al snel opgepikt in de academische wereld en luidde mijn terugkeer naar de universiteit in.

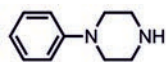


Vastedragersynthese van ringvormige moleculen met metathese

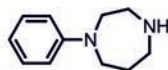
Ik heb het moment nog helder voor de geest toen ik in de bibliotheek van Solvay te Weesp samen met collega Adri van den Hoogenband de literatuur bijhield en in Nature Nicolaou's vastedragertotaalsynthese van epothilonen las.<sup>6</sup> Epothilonen zijn macrocyclische stoffen van bacteriële oorsprong met een sterk cytostatische activiteit. Nicolaou's benadering was gebaseerd op de simultane ringsluitingsmetatheseafplitsingsmethode en wat was ik trots dat naar onze publicatie verwezen werd. Ondertussen was Floris Rutjes in de groep van prof. Henk Hiemstra op de UvA bezig met de ringsluitingsmetathesereactie. Floris was net terug van het Scripps Research Instituut te La Jolla, Californië, waar hij als postdoc deel uitmaakte van het Nicolaou-dreamteam dat de spectaculaire totaalsynthese van brevetoxine-B realiseerde. Het was Hans Schoemaker, buitengewoon hoogleraar aan de UvA en onderzoeker bij DSM, die Floris en mij bij elkaar bracht. In een gezamenlijk STW-project, waarin ook Ton Klunder in Nijmegen participeerde, vertaalde ras-Volendammer Johan Veerman de methatheses van zowel Hans en Floris vanuit alkenylaminozuren, als die van Henk vanuit N-acyliminiumionchemie naar de vaste drager. Toen eind 1999 Floris mijn Nijmeegse promotor Binne Zwanenburg opvolgde, lag de weg naar de UvA open.

## Op zoek naar nieuwe synthesesmethoden voor lineaire en cyclische peptiden

Het huidige onderzoek, met name het vinden van nieuwe methoden voor peptidcyclisaties, vond eveneens zijn oorsprong in Weesp. Bij neurofarmacochemici is de fenylpiperazinestructuur erg populair om verschillende redenen: het heeft een robuuste synthetische toegankelijkheid, het is in staat de bloed-hersenbarrière te passeren, heeft grote metabole stabiliteit en een goede affiniteit met neuroreceptoren. Het leek derhalve interessant ook de homologe zevenringvariant, genoemd 1,4-diazepaan, farmacochemisch te bestuderen.



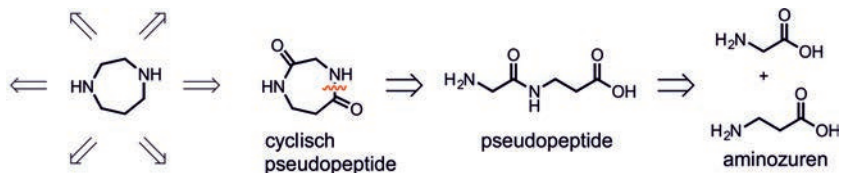
fenyl piperazine



fenyl 1,4-diazepaan

Fenylpiperazine en fenyl-1,4-diazepaan

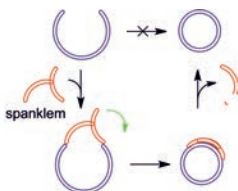
Maar hoe maak je zo'n zevenring? Dat kan op vele manieren. De syntheticus ontwerpt een route door op papier het doelmolecuul in kleinere fragmenten te knippen tot commercieel verkrijgbare brokstukken. Dit proces heet retrosynthese en voor het uitwerken hiervan ontving E.J. Corey, inmiddels bijna negentig jaar en nog zeer actief, in 1990 de Nobelprijs voor de Scheikunde. De beoogde route voerde terug tot twee eenvoudige aminozuren die voor de ringsluiting eerst worden gekoppeld tot een pseudopeptide. De ontworpen syntheseroute voert dus langs een cyclisch pseudopeptide; pseudo vanwege het feit dat een aminozuur met één extra C-atoom is ingebouwd. Tot mijn grote verbazing lukte het sluiten van de zevenring niet. Er werden bijproducten gevormd door reacties tussen de moleculen onderling in plaats van een kop-staartreactie.



Retrosynthese 1,4-diazepaan

Het probleem schuilt in de uiteinden die moeilijk bij elkaar te krijgen zijn.

Waarom dan niet eerst een grotere ring maken en deze vervolgens verkleinen met een spansluiting, zoals bij een springvorm voor het bakken van een taart? Na verwijderen van de spansluiting wordt de gespannen ringverbinding verkregen.

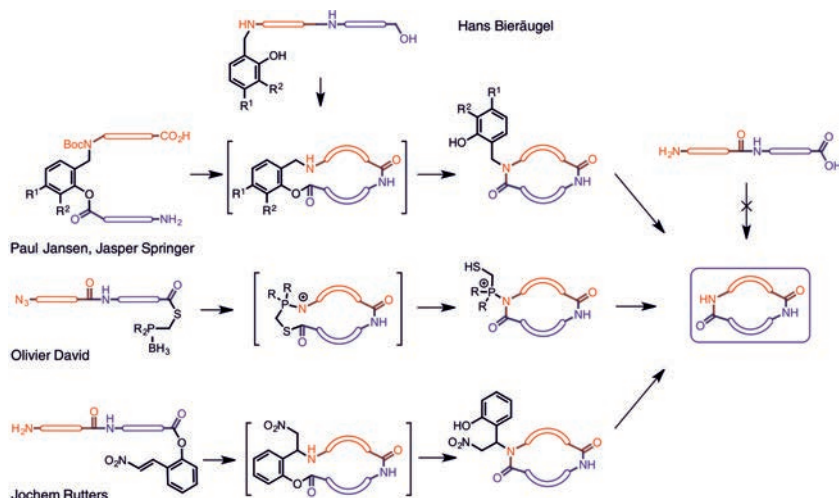


Ringsluiting met het spansluitprincipe

Hans Bieräugel, Paul Jansen en Jasper Springer hebben laten zien dat het plaatsen van een spansluithulpgroep zowel aan de N-terminus van het peptide als in het midden van de ringsluiting mogelijk was.<sup>7</sup> De hulpgroep bewerkstelligde inderdaad de ringverkleiningsreactie en leverde na verwijdering gespannen cyclische peptiden.

Olivier David liet zien dat met de krachtige Staudinger ligatie via hetzelfde spansluitprincipe cyclische peptiden verkregen werden.<sup>8</sup>

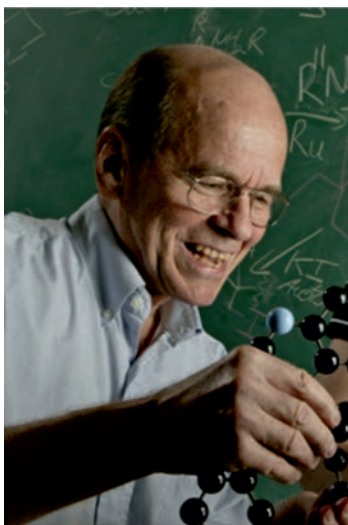
Recent heeft Jochem Rutters een C-terminale hulpgroep ontwikkeld en cyclische peptiden met verschillende ringgroottes gesynthetiseerd.<sup>9</sup>



Spansluitingsstrategieën voor cyclische peptide

Met al dit moois is tot op heden één klasse uiterst interessante cyclische peptiden onbereikbaar gebleven: vier aminozuren in een ring, ofwel cyclische tetrapeptiden. Bacteriën en manteldiertjes gebruiken cyclische tetrapeptiden om zichzelf te verdedigen tegen micro-organismen. Het blijft mijn doel de farmacochemisch interessante cyclische tetrapeptiden synthetisch te ontsluiten.

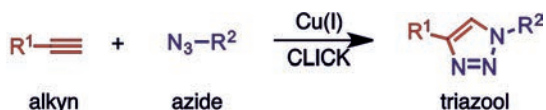
Maar waarom zou je een natuurstof zelf proberen na te maken? Zijn het niet de eigenschappen waarom het gaat? Synthetisch organisch chemicus Barry Sharpless, Nobelprijswinnaar 2001, verafschuwt totaalsynthese van complexe natuurstoffen en vindt dat organisch chemici zich primair moeten focussen op de maatschappelijk nuttige eigenschappen van een molecuul als geneesmiddel, polymeer, organische zonnecel, katalysator, et cetera.<sup>10</sup>



K. Barry Sharpless (Nobelprijs 2001)

Sharpless' doel is het ontwikkelen van robuuste reacties met simpele procedures, zodat ook biologen of natuurkundigen ze kunnen uitvoeren. Synthese zo eenvoudig als bouwen met LEGO: hij noemde dit CLICK-chemie. Na een jaar of zeven vruchteloos onderzoek doen, werd in het Sharpless-lab, een jaar nadat hij de Nobelprijs in ontvangst nam, de eerste CLICK-reactie ontdekt: de kopergekatalyseerde cycloadditie tussen een azide en een alkyn, resulterend in een triazolovijfkring.<sup>11</sup>

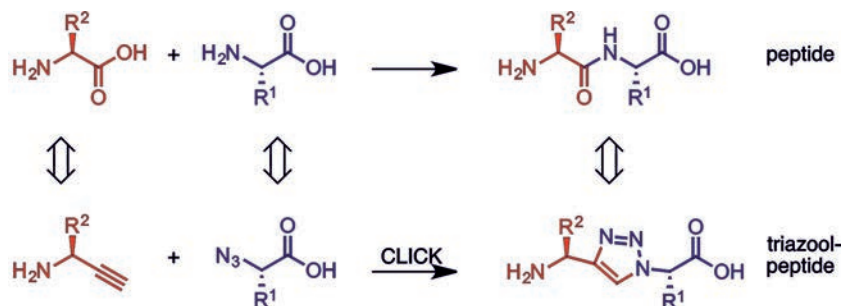




Sharpless' CLICK-reactie

Eigenlijk is deze reactie al decennia oud en ontdekt door Rolf Huisgen in München. Maar de oorspronkelijke reactie is zo langzaam dat speciale condities zoals verhitten of een hoge druk noodzakelijk zijn. Sharpless ontdekte, tegelijkertijd met maar onafhankelijk van Morten Meldal te Kopenhagen, dat het toevoegen van een geringe hoeveelheid koperionen de reactie tien miljoen keer versnelt. En onder welke condities de reactie ook werd uitgevoerd; in organische oplosmiddelen, zeewater, bloed en zelfs Sharpless' eigen urine, het werkte altijd en de eerste CLICK-reactie was geboren.

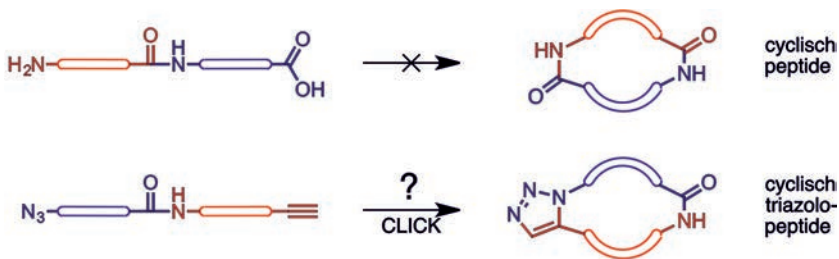
In hetzelfde instituut verving promovendus Seth Horne uit de groep van Reza Ghadiri de amidebinding tussen de aminozuren door een triazool, gemaakt met de CLICK-reactie.<sup>12</sup> Seth maakte ook triazooltype cyclische pseudopeptiden met behoud van de zelfassemblerende eigenschappen tot nano-buizen.



Een triazool als amide surrogaat

Bij mij kwamen toen twee vragen op:

1. Lukt ringsluiting van de synthetische ontoegankelijke cyclische tetrapeptiden met Sharpless' CLICK-reactie?
2. Zo ja, zijn deze cyclische pseudopeptiden nog steeds biologisch actief?



Kun je een peptide sluiten met de CLICK reactie?

Voor het beantwoorden van deze vragen ging ik in het voorjaar van 2004 met een NWO-reisbeurs op zak naar het Scripps Research Institute in Californië. Aan het einde van de eerste week had ik al het eerste CLICK-cyclisch peptide in handen.<sup>13</sup>

Op de eerste vrijdag overhandigde Barry Sharpless mij een koperen bal als symbolisch geschenk voor de eerste succesvolle macrocyclisatie met CLICK-chemie. Drie maanden achtereen lukte elke reactie. Terug in Nederland is het Victoria Bock, Rossana Perciaccante en Paul Jansen gelukt om van een synthetisch ontoegankelijk cyclisch tetrapeptide de triazoolanalogo te maken, en Dave Speijer heeft op het AMC laten zien dat de biologische activiteiten zelfs iets hoger zijn.<sup>14</sup>

Samen met de UvA-biochemici Jaap Willem Back, Luitzen de Jong en Chris de Koster hebben we de CLICK-chemie toegepast in proteomicsonderzoek. Selectief kon Merel Nessen gecrosslinkte eiwitten uit complexe biologische mengsels vissen én karakteriseren.<sup>15</sup>



Cyclische tetrapeptiden ringgesloten met CLICK chemie

Ondertussen had Peter Timmerman bij Pepscaan te Lelystad zijn CLIPS-chemie ontwikkeld waarmee peptiden op uiterst efficiënte wijze gecycliseerd kunnen worden. De tijd was rijp onze krachten te bundelen en middels studentenprojectjes werd begonnen de CLICK- en CLIPS-peptidencyclisatiestrategieën te combineren. De samenwerking met Peter Timmerman nam vaste vormen aan met Peters benoeming in 2007 tot buitengewoon hoogleraar eiwitmimetica en de honorering van een gezamenlijk onderzoeksvorstel.

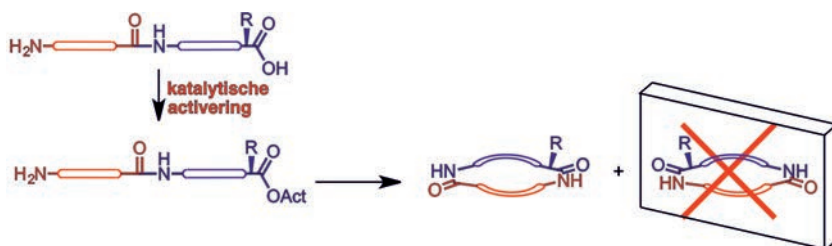
Het is Linde Smeenk gelukt peptiden met sequentiële CLIPS/CLICK-reacties te cycliseren en het oppervlak van het humane placenta-eiwit hCG na te bootsen, wat leidde tot een VIP-artikel en de cover van het tijdschrift Chembiochem.<sup>16</sup> Daarbovenop won Linde met haar werk de HRSMC Dick Stufkens prijs. Door een twee jaar geleden toegewezen STW-subsidie kunnen we dit project nu verder uitwerken tot een methode om bibliotheken met CLIPS/CLICK-multicyclische peptiden te synthetiseren, die aan de wieg zouden kunnen staan van nieuwe medicijnen. De huidige resultaten van Gaston Richelle en Dieuwertje Streefkerk in dit onderzoek zijn veelbelovend.

Zoals eerder genoemd, wil ik de natuurlijke cyclische tetrapeptiden synthetisch ontsluiten. Omdat de ringsluiting zo moeizaam en dus langzaam verloopt, treden ongewenste nevenreacties op zoals verlies van de juiste ruimtelijke vorm. De aminozuurbouwstenen van peptiden zijn asymmetrisch en komen in de natuur in maar één spiegelbeeldvorm voor.



Moleculaire spiegelbeelden

Tijdens een langzame cyclisatie ontstaat vaak het andere spiegelbeeld als bijproduct, dat meestal geheel andere eigenschappen vertoont. In het geneesmiddelenonderzoek is volledige controle over de ruimtelijke vorm essentieel. De interactie van een geneesmiddelmolecuul met het doeleiwit is vergelijkbaar met een hand die alleen past in de bijbehorende handschoen. In het gunstigste geval is het ongewenste spiegelbeeldmolecuul slechts inactieve ballast, maar het zou ook bijwerkingen kunnen vertonen. Verlies van symmetrie treedt bij moeilijke peptidcyclisaties op tijdens de activeringsreactie die de kop-staartreactie mogelijk maakt. In de natuur verlopen dergelijke reacties met behoud van symmetrie door gebruik van extreem milde activering.

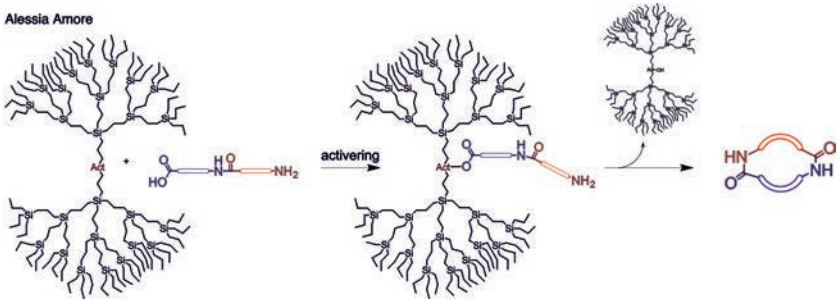


Katalytische peptidcyclisatie met behoud van symmetrie

Een paar jaar geleden is het Stanimir Popovic gelukt om met behulp van koperkatalyse de milde natuurlijke activering na te bootsen.<sup>17</sup> Door een toegekende NWO-subsidie kan Linda Wijsman deze katalytische methode verder optimaliseren en toepassen. Het zou mijn droom zijn als het Linda lukt de weg naar de cyclische tetrapeptiden te openen.

Voor de uitvoering van moeilijke cyclisaties heeft de natuur nog een methode achter de hand: activering in een beperkte ruimte. Enzymen zijn natuurlijke katalysatoren en ware meesters in moeilijke ringsluitingsreacties. Dergelijke reacties in enzymen vinden plaats in een afgeschermd holte. Dit voorkomt ongewenste reacties tussen moleculen onderling. In een project samen met Joost Reek heeft Alessia Amore al in 2003 laten zien dat afscherming van het geactiveerde peptide in een dendrimeer intermoleculaire nevenreacties onderdrukt en de gewenste ringsluitingsreactie bevordert.<sup>18</sup>

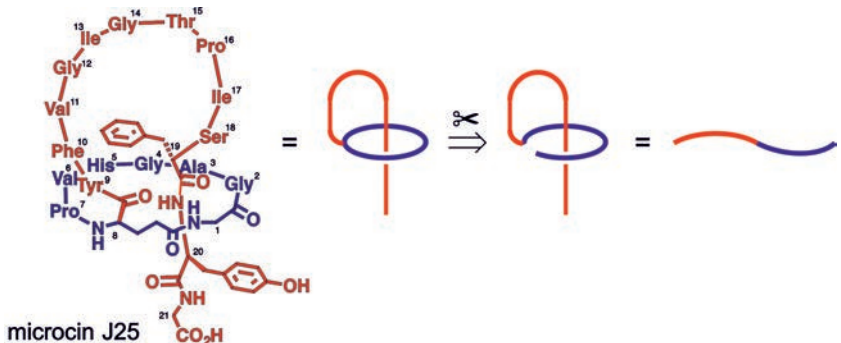
Alessia Amore



Peptiden ringsluiting in dendrimeren

Momenteel zet Arnout Hartendorp dit project voort en gebruikt daarvoor Fujita's kooien. In vergelijking met dendrimeren zijn Fujita-type kooien eenvoudig te bereiden. Dergelijke kooimoleculen worden spontaan gevormd via een zelfassembleringreactie.

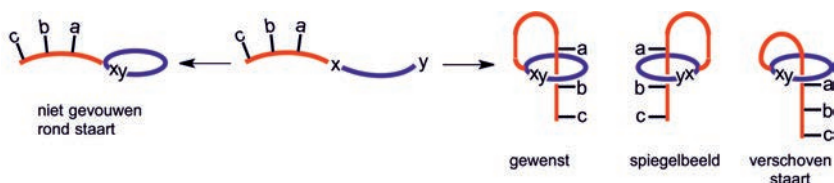
De laatste maar veruit moeilijkste klasse cyclische peptiden die wij willen maken kenmerkt zich door een lasso-type structuur. Deze intrigerende natuurstofklasse is pas in 2003 ontdekt en er zijn inmiddels bijna veertig verschillende lassopeptiden geïsoleerd uit bacteriën en deze vertonen uiteenlopende biologische activiteiten.<sup>19</sup> Door de compactheid van de structuur gedragen lassopeptiden zich als veel kleinere moleculen, wat deze klasse interessant maakt voor het geneesmiddelenonderzoek.



Microcin J25, een voorbeeld van een lassopeptide

De biosynthese is inmiddels opgehelderd en in een enzym wordt het lineaire precursorpeptide zodanig gevouwen dat ringsluiting rond de staart precies tussen twee specifieke aminozuren in plaatsvindt.

‘Gouden handjes’ Luuk Steemers bijt zich al vier jaar vast in dit uitdagende synthetische schaakspel. Hoe wordt ringsluiting rond de staart gedirigeerd? Hoe wordt de ringsluiting in de juiste richting rond de staart gestuurd? Beide richtingen leveren spiegelbeeldmoleculen en slechts één daarvan komt overeen met de natuurstof. Hoe wordt de lus exact tussen twee specifieke aminozuren geïdentificeerd?



Potentiële problemen bij de synthese van lassopeptiden

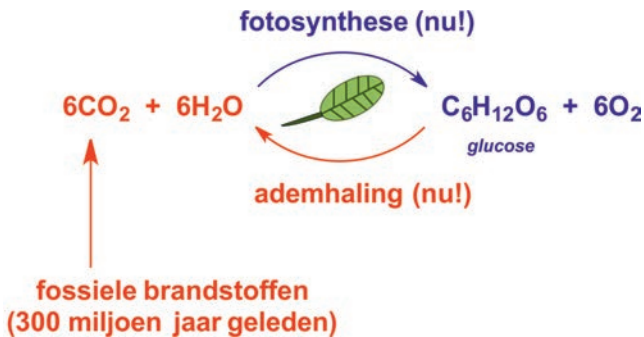
Als antwoord op deze vragen ontwikkelt Luuk een methode waarbij de lassostructuur wordt opgebouwd op een moleculaire steiger die de losse draad- en ringfragmenten exact positioneert. Ik hoop stellig dat Luuk in de komende maanden het principe van zijn strategie kan bewijzen zodat de basis er is voor een belangrijke publicatie en om verdere financiering van het langetermijndoel, totaalsynthese van de natuurlijke lassopeptiden, te realiseren.

## Organische chemie en de toekomst

Een blik in de toekomst hoort bij een oratie. Organische chemie is de scheikunde van de moleculen van de levende natuur. Voor de bouw van deze moleculen is koolstof het belangrijkste atoom. Omgekeerd geldt dus dat de chemie van de levende natuur organische chemie is. In feite doet de levende natuur bijna alles met koolstof. Een voorbeeld is katalyse: de helft van de enzymen doet zijn werk zonder een metaal. Hierop geïnspireerd zijn de afgelopen jaren veel geheel op organische moleculen gebaseerde katalysatoren ontwikkeld, en is een nieuw onderzoeksveld geopend: organokatalyse. Dit is een gebied waarin ook onze groep actief is. In het materialenonderzoek speelt koolstof een grote rol. Zo ontwikkelen fysisch-organisch chemici elektronische materialen op basis van koolstof.

Denk hierbij aan organische zonnecellen, organische LED-beeldschermen maar ook onderzoek aan elektronische componenten op basis van koolstof nanobuizen. In auto's en vliegtuigen worden metalen steeds meer door kunststoffen verdreven. De sterkte van koolstofvezels toegepast in composieten is ongekend. Ze worden op grote schaal gebruikt in Formule 1-auto's, maar ook in Boeing's nieuwe Dreamliner, de ultramoderne zweefvliegtuigen waar ik zelf op vlieg of de rotorbladen van windmolens. DSM's Dyneema-vezel is in feite simpel polyethyleen waar ook boterhamzakjes van zijn gemaakt maar dan in kristallijne vorm. Een kabel van Dyneema-vezels is vele keren lichter, slijtvaster én sterker dan staalkabels van gelijke dikte. Zelfs in de conservatieve civiele techniek is het begin er: in het Wilhelminakanaal te Tilburg zijn deze maand sluisdeuren geplaatst, geheel gefabriceerd van koolstofcomposietmaterialen.

Bestaat er slechte koolstof? Jazeker, fossiele brandstoffen produceren CO<sub>2</sub>, met opwarming van de aarde en verzuring van de oceanen tot gevolg. De natuur zet zonne-energie om in chemische bindingen. Dit proces, fotosynthese, is de energiebron van de levende natuur en gebeurt al 3,4 miljard jaar.



CO<sub>2</sub> en het leven: fotosynthese en fossiele brandstoffen

Steenkool en aardolie zijn restanten van bossen en moerassen van zo'n 300 miljoen jaar geleden. Bij de verbranding van fossiele brandstoffen komt in feite de zonne-energie van miljoenen jaren geleden weer vrij. Net als de natuur moeten we onze energiebehoefte dekken met de energie van de zon die nú schijnt. Elektriciteit, opgewekt op vele manieren, gaat hierbij een hoofdrol spelen. Het einde van het grootschalig gebruik van benzine- en dieselmotoren is nabij. Toch hebben processen die met behulp van zonne-energie en chemische of biochemische fotokatalysatoren CO<sub>2</sub> omzetten in grotere organische moleculen, een toekomst. De petrochemie als bron voor grondstoffen zal op-

drogen en het vervoer door de lucht kan niet zonder organische brandstoffen vanwege de grote energie/gewicht-verhouding. Wetenschappers uit verschillende disciplines werken wereldwijd, maar ook op het Science Park vanuit het UvA-onderzoekszwaartepunt Duurzame Chemie, hard aan hernieuwbare moleculaire energiedragers.

Dan specifiek mijn vakgebied: organische synthese. In schril contrast met de enorme hoeveelheid reacties die de synthetisch chemicus tot zijn beschikking heeft, kent de natuur slechts een beperkte set die door enzymen met grote atomaire precisie worden uitgevoerd. Miljoenen jaren evolutie hebben deze reacties geperfectioneerd. Ook in de synthese maken we dankbaar gebruik van enzymen. Maar voor de synthese van niet-natuurlijke moleculen hebben enzymen beperkingen. Asymmetrische enzymatische synthese geeft selectief één spiegelbeeld; wat nu als je de andere wilt? Zo zijn er wel meer nadelen, maar dat geldt net zozeer voor chemische reacties. Aan het ontwikkelen van *de novo* synthetische methoden of optimalisatie van bestaande reacties zal altijd behoefte blijven. Hierbij streeft moderne synthese naar duurzame katalytische omzettingen vanuit hernieuwbare uitgangsstoffen. Zoals gezegd, koolstof is schaars op aarde. Elk koolstofatoom is in de levende natuur de afgelopen 3,6 miljard jaar vele keren hergebruikt. Het principe van atomaire recycling, *cradle to cradle* geheten, zal steeds belangrijker worden in de grondstoffenproductie.

Wat mij verbaast, is dat er in het huidige internettijdperk nog geen intelligente software bestaat voor retrosynthese. Honderdduizenden reacties zijn met de bijbehorende moleculaire structuren gedigitaliseerd en daardoor gemakkelijk te vinden in de wetenschappelijke literatuur. Dit gebeurt met chemische zoekprogramma's zoals SciFinder of Reaccs. Vijfentwintig jaar geleden zat je een dag in de bibliotheek in vele boeken te speuren en nu vind je alle antwoorden in vijf minuten op de bank met een glas wijn. Echter, een retrosyntheseprogramma waarin je de structuur van een doelmolecuul tekent en dat vervolgens de meest efficiënte syntheseroute suggereert staat nog steeds in de kinderschoenen. E.J. Corey is hier al sinds de jaren tachtig mee bezig. Zijn LHASA-project heeft nog steeds niet geleid tot een algemeen bruikbaar programma. Recent is het retrosyntheseprogramma Chematica op de markt verschenen, maar uit het veld komen nog geen enthousiaste verhalen. Een intelligent retrosyntheseprogramma denkt *out-of-the-box* en kan de efficiëntie van synthese sterk verbeteren. Deze software komt er, en over tien tot twintig jaar zal iedere syntheticus die dagelijks gebruiken.



## Onderzoeksfinanciering

De afgelopen twintig jaar is de onderzoeksfinanciering volledig buiten de universiteit komen te liggen.<sup>20</sup> Een zelfstandige loopbaan als wetenschapper volgt tegenwoordig het VENI-VIDI-VICI traject. Dat ik tien jaar geleden buiten de VICI-boot viel was een behoorlijke klap. Ik wist niet beter of het was gedaan met mijn loopbaan. Toch zal mij dit blijven achtervolgen, want vele vervolgsubsidies vereisen ongeschreven dit traject. De druk op mijn jonge collega's is enorm. De slagingskansen zijn beperkt en na een niet toegekende VENI- of VIDI-subsidie is het in de meeste gevallen over en uit. Het maakt dan maar ten dele uit hoe goed je was in onderwijs of als gewaardeerde collega in bredere zin. De toekomst wordt niet door je naaste collega's bepaald, maar door externe referenten. Het systeem leidt ongetwijfeld tot de beste wetenschappers en internationalisering. Momenteel heb ik een bescheiden groep. Twee promovendi op een gezamenlijk STW-project met Peter Timmerman van Pepscan. Daarnaast worden twee promovendi gefinancierd door NWO-ECHO-subsidies, een gezamenlijke promovendus met Joost Reek heeft een NWO-TOPPunt subsidie en er komt een postdoc bij die gefinancierd wordt met een NWO LIFT subsidie, tezamen met Enzyep te Geleen. Maar ik lig wakker als ik nadenk over hoe mijn groep er over vijf jaar uitziet. De euforie van vandaag kan dan vervlogen zijn. De meeste subsidiehonoreringspercentages zijn onder de tien procent gezakt en zijn verworpen tot een loterij. Met welk geld houd ik onze apparatuur op orde? Ook veel collega's maken zich ernstig zorgen. Tijdens zoiets moois als deze oratie wil ik niet als klager overkomen, maar een wat meer evenwichtige verdeling van de onderzoeksgelden is wenselijk. Een verdeling die uitnodigt om ook moeilijke klussen aan te pakken en die enige continuïteit geeft. Met een vaste aanstelling heb je je al behoorlijk bewezen en enige vaste financiering vind ik niet te veel gevraagd in een schatrijk land dat de kenniseconomie hoog in het vaandel heeft staan. Goed onderwijs vereist een fatsoenlijke onderzoeksgroep en de financiering van beide is tegenwoordig geheel ontvlochten. Ik ben blij dat VIDI-laureaat Tati Fernández erbij is gekomen en dat dit jaar Chris Slootweg, tevens VIDI-laureaat, met zijn groep van de Zuidas naar ons laboratorium gaat verhuizen. Met deze kritische massa is de synthese binnen het UvA-onderzoekszwaartepunt duurzame chemie op het Science Park klaar voor de toekomst.

## Onderwijs

Tot zover heb ik gesproken over onderzoek. Onderzoek dat op de universiteit een middel is voor haar taak: onderwijs op het hoogste niveau. Mijn primaire bijdrage aan de maatschappij is het afleveren van goed opgeleide bachelor- of masterstudenten en gepromoveerden. Het verder ontwikkelen van de wetenschap is een bij universitair onderwijs onlosmakelijk verbonden middel. Dát is mede wat het hbo onderscheidt van een universiteit. De koppeling van onderzoek en onderwijs waarborgt dat universitaire docenten de laatste stand van zaken van de kennis binnen hun vakgebied behandelen. In Amsterdam zijn alle ingrediënten aanwezig voor succesvol onderwijs in de moleculaire wetenschappen. Sinds een paar jaar studeer je geen scheikunde meer op de VU of UvA maar in Amsterdam. Met plezier denk ik terug aan de bijeenkomsten van het VU/UvA-docententeam waar ik deel van uitmaakte en die de fusie van de bachelor scheikunde hebben gerealiseerd. We hadden toen al tien jaar een gezamenlijke master; er was vertrouwen. Deze fusie op onderwijsgebied heeft ervoor gezorgd dat scheikunde weer gezonde studentenaantallen heeft en naderen we de honderd eerstejaars. Ter vergelijking, in 2004 hadden we na de kerst minder dan tien eerstejaarsstudenten scheikunde en werd de stekker bijna uit de opleiding getrokken. Maar de studentenaantallen gaan weer omlaag; hoe kan dit tij worden gekeerd? Wat mij betreft wordt de gehele opleiding Engelstalig. Dat zal, zeker hier in Amsterdam, een instroom van buitenlandse studenten opleveren. Een verder voordeel is een optimalere inzet van de niet-Nederlandstalige collega's. Bovendien profiteren alle studenten profiteren hiervan, want binnen de Nederlandse bedrijven rukt het Engels snel op.

Als de verhuizingen van verschillende groepen tussen de VU en de UvA achter de rug zijn is het wenselijk de banden aan te halen met de moleculaire gezondheidswetenschappers in het O<sub>2</sub>-gebouw op de Zuidas. Een geheel of gedeeltelijk gezamenlijk eerste jaar biedt studenten een optimale keuzevrijheid. Noem de studie wat ze is: Molecular Sciences. De gemiddelde middelbare scholier heeft geen idee van de breedte van de chemie. Na een gemeenschappelijk begin kunnen studenten dan gericht kiezen richting de moleculaire kant van gezondheid op de Zuidas of duurzaamheid op het Science Park, of een combinatie daarvan. Amsterdam biedt moleculaire wetenschappen in de volle breedte.<sup>21</sup> Dat een breed eerste jaar voor, ik benadruk, *goede* studenten kan, zonder het niveau al te veel geweld aan te doen, bewijst de succesvolle bachelor Bèta-gamma.

De mogelijke verhuizing van het moleculaire onderwijs binnen de hogeschool InHolland naar nieuwbouw op het Science Park biedt tevens kansen.

Naast het vergroten van de efficiëntie door gemeenschappelijk gebruik van practicumfaciliteiten, zou het voor excellente hbo-studenten mogelijk moeten zijn om alvast op de universiteit bachelorvakken te volgen voor een aansluitende universitaire master. Andersom kunnen studenten voor wie de universiteit net een trede te hoog blijkt, gemakkelijk overstappen naar het hbo in een vertrouwde omgeving.

Dan mijn persoonlijke ervaringen met het onderwijs. Ik geef graag, met veel energie, enthousiasme en soms enige humor onderwijs. College mogen geven aan zo'n intelligente, hardwerkende en ambitieuze groep jonge mensen is een enorm voorrecht. De studenten en onderwijs staan voor mij op de eerste plek. Ik voel me letterlijk hoogleraar. Chaotisch als ik ben lukt het me juist in de collegezaal, vaak met klassiek bord en krijt, gestructureerd te zijn. Het is prachtig in evaluaties hoog te scoren en meerdere malen heb ik onderwijsprijzen mogen ontvangen. Met als hoogtepunt Docent van het Jaar van de UvA in 2012. Dat werd uitgeroepen vanaf deze kansel en zonder dat had ik hier nu niet gestaan. Van onderwijs geven leer je zelf veel, want je moet boven de o zo belangrijke basis staan. En die is ver weg als je net gepromoveerd bent. Van de colleges buiten de gebaande paden heb ik veel nieuwe kennis opgedaan. Door de colleges 'Symmetrie en Patronen in de Natuur' samen met astrofysicus Ralph Wijers en mathematisch fysicus en inmiddels BN'er Robert Dijkgraaf weet ik hoe de elementen in het periodiek systeem ontstaan zijn, hoe immens groot het heelal is en er niets is, zelfs niet de kleinste elementaire deeltjes, waarvan er meer voorkomen dan het getal  $10^{100}$  ofwel googol.

En niet te vergeten alle *outreach* onderwijsactiviteiten met als voorbeelden kinderlezingen in NEMO of de opnamen van de vijf webcolleges voor de Universiteit van Nederland in een uitverkocht Club AIR.

Bijzonder is het derdejaars psychobiologiecollege neurofarmacologie waar ik samen met Chris Kruse de moleculaire kant behandel. Met Chris werk ik al dertig jaar onafgeboken samen en we spreken dezelfde taal, met een Haags óf Twents accent.

Of het geniale eerstejaars Bèta-gamma college 'Van de Oerknal naar het Leven'. Bij dit vak, waarvan theoretisch astrofysicus Jan-Pieter van der Schaar de geestesvader is, verbindt het molecuulbegrip de oerknal en het leven. Het is een prachtige thematische benadering van de natuurkunde, scheikunde en biologie in een enkel vak. Op het Amsterdam University College participeer ik in een soortgelijk college.

Pas sinds een jaar of zes ken ik hierdoor Rubisco, het meest voorkomende eiwit op Aarde en het enzym dat in de fotosynthese CO<sub>2</sub> bindt op weg naar

glucose. Elk koolstofatoom in de levende natuur is door de buik van Rubisco gegaan: alle koolstofatomen in ons lichaam waren per definitie onderdeel van een CO<sub>2</sub>-molecuul. Kortom, alle koolstof in de natuur eindigt én begint met CO<sub>2</sub> in een kringloop die zolang er fotosynthese is door zal blijven gaan. Als synthetisch organisch chemicus is het ook fascinerend om na te denken over hoe ooit, tussen de 3,6 en 4 miljard jaar geleden, uit eenvoudige bouwstenen het leven op aarde ontstaan is. Zonder enige twijfel begon het leven met spontane organische synthese.<sup>22</sup>

## Dankwoord

Dat ik hier sta is aan zeer veel mij dierbare mensen te danken waarvan ik slechts sommigen kan noemen. Allereerst dank ik het College van Bestuur, de Decaan en het bestuur van de faculteit Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica en de benoemingscommissie voor het in mij gestelde vertrouwen als leerstoelhouder Bio-geïnspireerde Synthetisch Organische Chemie.

Naast alle labgenoten noem ik uit de Nijmeegse periode met name mijn copromotor en ware leermeester in de meest brede zin, levenskunstenaar Hans Scheeren, en mede copromotor en professional in alles, Chris Kruse. Ik dank Roeland Nolte en mijn promotor Binne Zwanenburg voor de continue steun en de, dat mooie Duitse woord moet je niet vertalen, *Bildung*.

Bij Solvay ben ik aan het wetenschappelijk front blijven werken. Van de fijne ex-collega's en met name Jack den Hartog en Adri van den Hoogenband heb ik veel geleerd.

Dan Amsterdam. Henk Hiemstra, al zeventien jaar werken we nauw samen en we verschillen behoorlijk. Maar beiden hebben we een groot hart voor onderwijs, de schoonheid van organische synthese en het weer. Aan jouw inzet heb ik mijn benoeming te danken. Jij kunt over anderhalf jaar met een gerust hart met emeritaat.

Onze instituutsdirecteur Joost Reek, ik ken je al als student en halve punker op de Nijmeegse Universiteit. Allang heb je me ingehaald. Hoe je zo'n grote groep, een eigen start-up, het instituut en het NIOK leidt en toch het overzicht houdt, is mij een raadsel.

Ik dank alle genoemde oud-promovendi die de basis hebben gelegd voor mijn onderzoek, de huidige hardwerkende en inspirerende promovendi Luuk, Gaston, Dieuwertje, Linda en Arnout en andere groepsleden. Met name Hans Bieräugel, al zestien jaar steun en toeverlaat, al vijf jaar met pensioen maar meestal nog trouw in het lab werkzaam. Martin Wanner, onze creatieve en productieve organokatalyticus en Roel Klein Nijenhuis die de laatste

hand legt aan Henks levenswerk: de totaalsynthese van solanoeclepine A. Peter Timmerman, wie weet gaat ooit een multicyclisch peptide van ons een klinische fase bereiken? Steen Ingemann en Tati Fernández voor het runnen van de groep en het onderwijs. Ik hoop op nog vele treinreizen met Remko, mijn voormalig promovendus en belangrijk wetenschappelijk sparringpartner. Jan Meine en Ed, zonder jullie staan de NMR- en massaspectrometers stil. Zonder alle ondersteunende collega's van de VU, FNWI, het ESC, IIS, AUC, SILS en HIMS op het chemische, organisatorische en facilitaire vlak ben ik nergens. Met name noem ik Marcel Bartels voor het vele papierwerk en de organisatie rond mijn benoeming. Gerrit-Jan Koomen dank ik voor zijn toga en zet daarmee de bio-organische traditie voort. De vele UvA-, VU-, en AUC-studenten dank ik voor al hun inzet tijdens de colleges en de stages in mijn lab, evenals het weer bloeiende Amsterdamsch Chemisch Dispuut.

Ik dank alle vrienden en met name mijn hardloopteam van atletiekvereniging Altis voor de eindeloze rondjes op de atletiekbaan én rond Amersfoort, evenals de hechte eetclub die uit Altis ontstaan is. Dan dat mooie wat er toch nog in mijn leven is gekomen, mijn droom van kinds af aan, zelf zweefvliegen. Ik noem mijn vliegkameraden van de Amsterdamsche Club voor Zweefvliegen. Samen met jullie, cirkelend in de thermiek vanaf Soesterberg, ben ik in het paradijs.

Veel dank gaat uit naar mijn ouders die me in het Twentse Enschede een topjeugd hebben bezorgd, vrijgelaten, maar bijgestuurd als dat nodig was. Ma, van jou mocht ik de modelvliegtuigen aan de keukentafel bouwen. Dat we dan met een bord op schoot in de woonkamer aten was geen probleem. Pa, jij hield me op het bètapad, wat wás je trots geweest als je hier aanwezig zou zijn. Ik draag deze oratie dan ook op aan jou. Mijn zussen Nicky en Wilma, Floris, schoonouders, zwagers en verdere familieleden, altijd tonen jullie interesse in de voor jullie met mysteries omgeven moleculaire wereld.

Lennart, inmiddels zweefvlieger en student Aviation Studies aan de HvA. Mogelijk word jij de derde generatie Van Maarseveens met het hoofd in de wolken. Evelien, beగాafd violiste in verschillende orkesten en zowel student Nederlandse taal en communicatie als Future Planet Studies in het warme nest van het Instituut voor Interdisciplinaire Studies waar de wetenschap je inmiddels gegrepen heeft. Ik ben zó benieuwd wat jij over 10 jaar doet. Ik ben trots op jullie beiden. Als laatste dank ik mijn lieve Ine. Bij jou kan ik mijzelf zijn. Jij zorgt voor de rust, reinheid en regelmaat en trapt op de rem als het moet, en dat al 35 jaar lang.

Ik heb gezegd.

## Referenties

1. Wessjohann, L.A.; Ruijter, E.; Garcia-Rivera, D.; Brandt, W. 'What can a chemist learn from nature's macrocycles? – A brief, conceptual view.' In: *Molecular Diversity*, 9, p. 171-186. 2005
2. Ruzicka, L.; Stoll, M.; Schinz, H. 'Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes II. Synthese der carbocyclischen Ketone vom Zehner- bis zum Achtzehnerring.' In: *Helvetica Chimica Acta*, 9, p.249-264. 1926
3. Merrifield, R.B. 'Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide.' In: *Journal of the American Chemical Society*, 85, p. 2149-2154. 1963
4. Schwab, P.; France, M.B.; Ziller, J.W.; Grubbs, R.H. 'A series of well-defined metathesis catalysts – synthesis of [RuCl<sub>2</sub>(=CHR)(PR<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] and its reactions.' In: *Angewandte Chemie International Edition English*, 34, p. 2039-2041. 1995
5. Van Maarseveen, J.H.; Den Hartog, J.A.J.; Engelen, V.; Finner, E.; Visser, G.M.; Kruse, C.G., 'Solid Phase Ring-Closing Metathesis: Cyclisation/Cleavage Approach towards a seven membered Cycloolefin.' In: *Tetrahedron Letters*, 37, p. 8249-8252. 1996
6. Nicolaou, K.C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; He, Y.; Vourloumis, D.; Yang, Z.; Li, T.; Giannakakou, P.; Hamel, E. 'Synthesis of epothilones A and B in solid and solution phase.' In: *Nature*, 387, p. 268-272, 1997
7. a) Bieräugel, H.; Schoemaker, H.E.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J.H. 'A pincer auxiliary to force difficult lactamisations.' In: *Organic and Biomolecular Chemistry*, 1, p. 1830-1832, 2003. b) Springer, J.; Jansen, T.P.; Ingemann, S.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J.H. 'Improved auxiliary for the synthesis of medium-sized bis(lactams).' In: *European Journal of Organic Chemistry*, p. 361-367. 2008
8. David, O.; Meester, W.J.N.; Bieräugel, H.; Schoemaker, H.E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J.H. 'Intramolecular Staudinger ligation: A powerful ring-closure method to form medium-sized lactams.' In: *Angewandte Chemie International Edition English*, 42, p. 4373-4375. 2003
9. Rutters, J.P.A.; Verdonk, Y.; de Vries, R.; Ingemann, S.; Hiemstra, H.; Levacher, V.; van Maarseveen, J.H. 'Synthesis of strained cyclic peptides via an aza-Michael-acyl-transfer reaction cascade.' In: *Chemical Communications*, 48, p. 8084-8086. 2012
10. Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. 'A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes' In: *Angewandte Chemie International Edition English*, 41, p. 2596-2599. 2002
11. Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B. 'Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions.' In: *Angewandte Chemie International Edition English*, 40, p. 2004-2021. 2001
12. Horne, W.S.; Stout, C.D.; Ghadiri, M.R. 'A heterocyclic peptide nanotube' In: *Journal of the American Chemical Society*, 126, p. 9372-9376. 2003
13. Van Maarseveen, J.H.; Horne, W.S.; Ghadiri, M.R. 'Efficient route to C<sub>2</sub> symmetric heterocyclic backbone modified cyclic peptides.' In: *Organic Letters*, 7, p. 4503-4506. 2005

14. a) Bock, V.D.; Perciaccante, R.; Jansen, T.P.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J.H. 'Click chemistry as a route to cyclic tetrapeptide analogues: Synthesis of cyclo-[pro-val- (triazole)-pro-tyr].' In: *Organic Letters*, 8, p. 919-922. 2006. b) Bock, V.D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J.H. '1,2,3-Triazoles as peptide bond isosteres: synthesis and biological evaluation of cyclotetrapeptide mimics.' In: *Organic and Biomolecular Chemistry*, 5, p. 971-975. 2007
15. Nessen, M.A.; Kramer, G.; Back, J.W.; Baskin, J.M.; Smeenk, L.E.J.; De Koning, L.J.; Van Maarseveen, J.H.; De Jong, L.; Bertozzi, C.R.; Hiemstra, Henk; De Koster, C.G. 'Selective Enrichment of Azide-Containing Peptides from Complex Mixtures.' In: *Journal of Proteome Research*, 8, p. 3702-3711, 8, 3702-3711
16. Smeenk, L.E.J.; Timmers-Parohi, D.; Benschop, J.J.; Puijk, W.C.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J.H.; Timmerman, P. 'Reconstructing the Discontinuous and Conformational  $\beta_1/\beta_3$ -Loop Binding Site on hFSH/hCG by Using Highly Constrained Multicyclic Peptides.' In: *Chembiochem*, 16, p. 91-99, 2015
17. Popovic, S.; Bieräugel, H.; Detz, R.J.; Kluwer, A.M.; Koole, J.A.A.; Streefkerk, D.E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J.H. 'Epimerization-Free C-Terminal Peptide Activation.' In: *Chemistry, European Journal*, 19, p. 16934-16937, 2013
18. Amore, A.; Van Heerbeek, R.; Zweep, N.; Van Esch, J.; Reek, J.N.H.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J.H. 'Carbosilane dendrimeric carbodiimides: site-isolation as a lactamisation tool.' In: *Journal of Organic Chemistry*, 72, p. 1851-1860, 2006
19. Hegemann, J.D.; Zimmermann, M.; Xie, X.; Marahiel, M.A. 'Lasso Peptides: An Intriguing Class of Bacterial Natural Products.' In: *Accounts of Chemical Research*, 48, p. 1909-1919, 2015
20. <http://www.trouw.nl/tr/nl/5009/Archief/archief/article/detail/4207878/2015/12/15/Laat-onderzoekers-zelf-geld-verdelen.dhtml>
21. <https://www.rathenau.nl/nl/publicatie/voor-iedereen-een-universiteit>
22. <http://cen.acs.org/articles/85/i13/Revolutions-Chemistry.html>