

# SAMENWERKING IN DE WETENSCHAP

REDE

UITGESPROKEN IN DE OPENBARE  
VERGADERING VAN DE SENAAT  
DER LANDBOUWHOGESCHOOL TER GELEGENHEID  
VAN DE 49<sup>e</sup> DIES NATALIS  
OP 9 MAART 1967

DOOR

DE SEKRETARIS VAN DE SENAAT  
PROF. DR. H. J. DEN HERTOOG



H. VEENMAN & ZONEN N.V. - WAGENINGEN

## *Dames en Heren,*

We gedenken vandaag de 49ste geboortedag van onze hogeschool. Zoals de rector zojuist heeft gezegd, is het de gewoonte dat de sekretaris van de senaat op de dies natalis een rede houdt over de door hem beoefende wetenschap. Dat is in mijn geval de organische chemie. Toen ik er mij op bezon, wat bij deze gelegenheid te zeggen, kreeg ik een tijdschrift in handen, waarin ik een artikel aantrof van Dr. Clark van Warwick University bij Coventry, getiteld 'Is Organic Chemistry Dead?' Na – volgens de bedoeling van de auteur – even geschrokken te zijn, begon ik te lezen, aannemende, dat de inhoud wel zou neerkomen op: De organische chemie is allerminst dood, maar is zó veranderd, dat men het oude vak nauwelijks herkent. Dit bleek inderdaad het geval te zijn. Dr. Clark gaat echter ver, zoals van een hoogleraar te Coventry, in Engeland een symbool van vernieuwing, verwacht mag worden. Van 'chemie' wil hij helemaal niet meer horen. Hij spreekt over 'Molecular Sciences' en bedoelt daarmee een gebied der natuurwetenschappen omvattende wat U en ik de chemie noemen samen met grensgebieden, ver doordringend in de natuurkunde en in de biologie.

Vanzelfsprekend zijn wij het met Dr. Clark eens dat de chemie in een nieuwe fase is getreden. Wij kunnen de volgende drie perioden onderscheiden. De eerste begint in 1661, het is de chemie van Boyle met de phlogiston-theorie. In 1789 eindigt dit tijdperk, het jaar van de omwenteling in Frankrijk en ook van een revolutie in de scheikunde. Dan begint de chemie van Lavoisier met de hypothetische atoomtheorie van Dalton. Deze loopt door tot de eerste Wereldoorlog. Daarna volgt een overgangstoestand – om een chemische term te gebruiken – waarin de fysica, nadat de atoomtheorie van Bohr en Rutherford die van Dalton had vervangen, de chemie binnendringt. Na de tweede Wereldoorlog bevinden we ons in de derde fase, volgens dr. Clark die van de moleculaire wetenschappen.

'Science always was revolutionary and heterodox, it ceases to be so only when it is asleep' heeft de Amerikaanse filosoof Sarton gezegd. Revolutie in de wetenschap begroeten we dus met vreugde. Toen de Franse revolutie woedde, vond te Parijs een merkwaardige zitting in

het Arsénal plaats, waar Madame Lavoisier als priesteres gekleed de boeken van Becher en Stahl verbrandde om op deze dramatische wijze duidelijk te maken, dat men had afgedaan met de oude inexacte chemie en dat een nieuw vak begon, door haar man gefundeerd op proeven met balans en maatcylinder. De chemie van Lavoisier, die zich daarna ontwikkelde, bestond uit twee delen, de anorganische chemie en de chemie van de stoffen in planten en dieren, de organische chemie.

Sinds 1800 zijn 7 generaties organici aan het werk geweest. In de vorige eeuw waren dat de generaties van Gay Lussac, Liebig, von Kekulé en von Bayer. Na 1900 die van Emil Fischer en dan wordt de organische chemie angelsaksisch: Sir Robert Robinson is na 1925 de leidende figuur. In 1950 begint de tijd van de tegenwoordige generatie. Het is niet mijn bedoeling om het werk van al die generaties op de voet te volgen. Ik wil mij ertoe beperken de situatie van nu met die van kort na 1800 te vergelijken, maar om bijzondere redenen – wij vieren vandaag de verjaardag van onze Wageningse hogeschool – ook de chemie in het jaar 1874 in mijn betoog te betrekken.

1800 – Gay Lussac is aan het werk! De enkeling houdt zich bezig met nagenoeg de gehele natuurwetenschap. Gay Lussac voert de eerste analyses van organische stoffen uit. Snel gaat het nog niet: in een jaar onderzoekt hij vijftien stoffen. Hij ontdekt het chemisme van de alcoholische gisting, waarvoor hij de vergelijking  $C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2CO_2 + 2C_2H_6O$  opstelt. Maar ook werkt hij over het jodium, pas ontdekt, over natrium en kalium, eveneens pas ontdekt. Wij kennen zijn gaswetten; als fysicus was hij bovendien geïnteresseerd in het magnetisme en dat leidde tot beoefening van de ruimtevaart.

Het is nl. bekend, dat Gay Lussac, ervaren in het hanteren van gasen, met een ballon opsteeg met het doel na te gaan of het aardmagnetisme al dan niet aan de aarde gebonden was. Met zijn collega Biot in de mand kwam hij niet hoger dan vierduizend meter. Hij daalde, zette Biot eruit, ging toen alleen omhoog en haalde de zesduizend meter. Maar hij wou hoger om te zien of de magneetnaald er eindelijk eens mee op zou houden naar het Noorden te wijzen. Daartoe zette hij een in de mand aanwezige stoel overboord en bereikte een hoogte van zevenduizend meter – een record. Tijdens zijn ballonvaart was Gay Lussac afgedreven en zo kon het gebeuren, dat boeren, die, vèr van Parijs, op de akker werkten, tot hun ontsteltenis een stoel uit een wolk zagen vallen. Na enig overleg besloot men de stoel, d.w.z. wat er nog van over was, naar de deskundige op het gebied van de zaken des hemels te brengen – naar de pastoor. Deze kon het gevallen voorwerp als een stoel identificeren en ook vaststellen dat deze van Franse herkomst was. En toen zat de dorpspastoor, die in zijn isolement nooit van ballonvaarten gehoord had, met de vraag hoe er in de hemel Franse stoelen konden zijn!

Er was ook een puzzel op het gebied van de chemie, die tengevolge van gebrek aan communicatie niet kon worden opgelost. Bekend waren

de wetten van Lavoisier, Proust en Dalton. Wel had in 1811 Avogadro zijn hypothese uitgesproken, die de 3 genoemde wetten completeerde tot een bruikbare basis voor de chemie met atoomgewichten, molekuulgewichten en valenties. Hij had echter zijn verhandelingen zo weinig helder geredigeerd, dat ze niet werden begrepen. Wanneer Gay Lussac nu maar een gesprek met Avogadro zou hebben gehad, dan was de chemie wellicht de periode van vijftig jaar verwarring bespaard gebleven, die tot 1860 geduurd heeft, toen te Karlsruhe een eerste chemisch congres werd gehouden. Chemici kwamen bijeen uit alle landen van Europa – niet uit Amerika want daar was nog geen chemie in die tijd – voor een eerste algemeen gesprek, waardoor men een natuurwetenschappelijk probleem hoopte op te lossen. Als dikwijls in later tijd ontging nagenoeg elk der aanwezigen de betekenis van de belangrijkste voordracht van het congres, welke door de Italiaan Cannizzaro werd gehouden en waarin de Wet van Avogadro werd uitgelegd. Bij het lezen van een afschrift van zijn rede, die Cannizzaro aan elke deelnemer had uitgereikt, kwam op de terugreis iedereen tot de ontdekking dat het congres een bijzonder groot succes was geweest. De moeilijkheden waren opgelost.

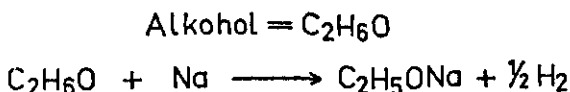
De chemie kon nu verder; de bekende klassieke organische chemie van von Kekulé en von Beyer begon. Deze wetenschap was een Duits vak geworden, nadat Liebig in Giessen het eerste universitaire onderwijs- en onderzoeksinstituut had opgericht. Frankrijk was achtergeraakt, Engeland deed nog weinig mee en in Nederland was nog helemaal geen organische chemie. De eerste Nederlandse hoogleraar in dit vak zou worden benoemd aan de Universiteit van Leiden. Dat gebeurde in het jaar 1874. Zijn naam was Franchimont; hij had gestudeerd bij von Kekulé. Maar voordat Leiden op de gedachte was gekomen om deze eerste *pursang organicus* naar Nederland te halen, had Salverda bereikt, dat Franchimont in 1873 een leraarschap aanvaardde aan zijn school, de 3-jarige HBS met landbouw cursus te Wageningen, gevestigd aan het tegenwoordige Salverdaplein, toen nog Heerenstraat geheten.

Het is mij een genoegen op deze Dinsdag vast te stellen, dat Wageningen de primeur van de Nederlandse organische chemie heeft gehad. Franchimont heeft te Wageningen niet alleen gedoceerd, maar ook nog tijd gevonden om experimenteel onderzoek te doen. Voor zover ik heb kunnen nagaan, is een gedeelte van dit werk gepubliceerd in een verhandeling, getiteld 'Reactie van natriumalkoholaat met fosforpenta-chloride'. De organisch-chemische research te Wageningen begon dus met een onderzoek over de alcohol; tegenwoordig werkt men er over de chemie van pyridine. Gedachtig aan de raad, die ik van een van mijn collega's met betrekking tot mijn rede kreeg: 'Maak het niet te moeilijk!' zou ik mijn betoog aan de twee genoemde eenvoudige stoffen willen ophangen. 'Bien étonnés de se trouver ensemble' denkt U misschien, maar U zult zien: er is meer verband in de organische chemie dan U vermoedt.

Laten wij nu eens aannemen dat Franchimont zijn experimentele werk in Wageningen was begonnen met nog eens zorgvuldig na te gaan of de structuurformule van alcohol wel goed was. Wat zou hij dan hebben moeten doen: een kwantitatieve koolstof-waterstofbepaling, een dampdichtheidsbepaling, verder een chemisch structuurbewijs door natrium op de alcohol te laten inwerken, het reactieproduct te isoleren en ook dat kwantitatief te analyseren. Hij zou in 1874 in de Heerenstraat minstens anderhalve week hard hebben moeten werken om de volgende resultaten te verkrijgen.

Mijnheer de Rector, het wordt nu wel moeilijk mijn betoog voort te zetten zonder de in deze zaal beschikbare 'audiovisuele hulpmiddelen tot kennisoverdracht' te benutten. Enige maanden geleden hebt U op een avond, waarop heel Nederland voor het televisietoestel zat, een senaatsvergadering uitgeschreven. Na afloop van de vergadering hebt U toen echter verklaard er in principe niet tegen te zijn, dat de Senaatsleden van tijd tot tijd eens naar de televisie kijken. Ik meen mij op deze toezegging te kunnen beroepen, wanneer ik – wellicht tegen een traditie in – bij deze Diesrede van de TV-monitors gebruik ga maken.

Franchimont zou zijn resultaten wellicht als volgt hebben samengevat:



In het alcoholmolekuul  $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$  kan één van de waterstofatomen (en niet meer dan één) door natrium worden vervangen. Daardoor is de structuur van de alcohol bepaald. Immers, slechts de twee volgende formules kunnen voor een stof  $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$  worden opgeschreven:



In de linkse formule neemt één waterstofatoom een andere plaats in dan de overige vijf; in de rechtse zijn alle waterstofatomen gelijkwaardig. Aan alcohol moet dus de linkse formule worden toegekend – en met deze formule ging Franchimont verder.

Hoe was de natuurwetenschap in het jaar 1874 ingedeeld? De fysica was scherp gescheiden van de chemie, doordat ze zich slechts met tijdelijke veranderingen van de materie bezighield. De chemie was ver-

deeld in de anorganische chemie, in de koolstofchemie (een betere naam voor de organische chemie van deze periode) en een sluimerende biochemie. De biologie moest van de organische chemie niet veel hebben, daar deze, na het uitbannen van de levenskracht als een voor de synthese van koolstofverbindingen onontbeerlijke factor, meer interesse voor het maken van kleurstoffen en geneesmiddelen uit koolteer toonde dan voor het onderzoek van stoffen die in plant en dier voorkomen. Terecht trokken de organici zich daar niets van aan. Als ze een vergelijking met de muziek hadden willen maken, zouden ze gezegd hebben: We beginnen pas met pianospelen en nu komt de biologie en zet de partij van een concert van Rachmaninoff op onze lessenaar. Daar beginnen wij niet aan, wij zijn niet van plan te gaan knoeien. Eerst kleine, eenvoudige molekulen onderzoeken en dan zullen we later wel verder zien.

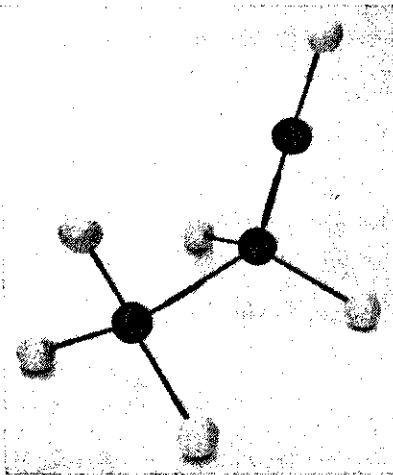
1874 is niet alleen voor de Wageningse organische chemie een belangrijk jaartal. Het is het jaar waarin van 't Hoff voorstelde voor de formulering van koolstofverbindingen voortaan ruimtelijke modellen te gebruiken. Het model van alcohol is op de volgende bladzijde afgebeeld. Het enige kwantitatieve, zij het hypothetische element daarin is de grootte van de hoek tussen de valenties van de koolstofatomen.

Belangrijk was 1874 ook, omdat van 't Hoff toen voor het eerst verband legde tussen molekuulstructuur en een fysische eigenschap, de optische aktiviteit. Deze en enige andere belangrijke vondsten van van 't Hoff gaven zijn leerlingen aanleiding hem een bas-relief aan te bieden waarop achter zijn naam te lezen stond 'Physicam chemiae adjunxit (hij koppelde de natuurkunde aan de chemie)'. Men had echter het Trojaanse paard binnengehaald; de fysici maakten zich reeds op om de chemie in zijn geheel te gaan bezetten. De chemici die te exacte neigingen hadden om zich in de toenmalige chemie behaaglijk te voelen – ik spreek alleen over die tijd – begonnen een tweede revolutie. Zij, die zich fysisch-chemici noemden, kozen de thermodynamica als nieuwe grondslag voor de scheikunde, naar hun mening een steviger fundament dan Dalton's atoomhypothese. Enkelen van hen gingen in hun principes zover dat zij de atoomvoorstelling geheel verwierpen. Zo moet Ostwald, die tot deze extreme groep behoorde, gezegd hebben: 'Du sollst dir gar nichts vorstellen, das ist das oberste Gesetz der Chemie'. 'Een zonderling vak', zeiden de organici van die tijd en werkten met hun molekuulmodellen rustig door.

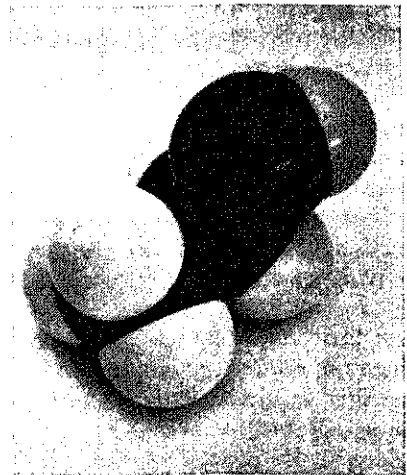
Het verbaast ons dan ook niet dat de grenzen tussen de delen der natuurwetenschap omstreeks 1900 geheel anders lagen dan in 1874. Er liep een scherper grens midden door de chemie dan tussen de chemie en de fysica! Fysisch-chemici en organici hadden weinig contact en dat leidde er toe, dat zij slechts beperkte waardering voor elkaars vak hadden – wat de betrokken hoogleraren tijdens de colleges niet onder stoelen of banken staken. Aan de andere grens van de organische chemie was de toestand verbeterd. Nu de organici de structuren van natuur-

stoffen zoals de koolhydraten hadden kunnen bepalen en polypeptiden konden worden gesynthetiseerd, was er contact met de biochemie, die uit een 50-jarige slaap was ontwaakt.

In het tweede decennium van deze eeuw werd de atoomtheorie van Dalton door die van Bohr en Rutherford verdrongen, de quanten- en golfmechanica deden hun intree. Men beleefde de tijd dat de chemie door de fysica werd bezet en haar autonomie verloor. De fysici kwamen echter heel vriendelijk de grens over. Tegen de organici zeiden zij: 'Met die modellen van jullie, heb je het bij het rechte eind gehad! Wij hebben het eens nagerekend en het komt precies uit. Wij kunnen jullie nu helpen met het meten van de afstanden van de atoomkernen in de molekulen en de hoeken tussen de valenties. Wij kunnen jullie ook een heleboel vertellen van de chemische bindingen, de pennetjes in jullie modellen'. Geleidelijk kwam een gesprek op gang. Samenwerking van fysici en chemici leidde tot de constructie van nieuwe modellen, die de vorm der molekulen kwantitatief juist weergeven; de bindingen tussen de atomen in de molekulen konden nu naar aard en sterkte worden onderscheiden. Als voorbeeld volgt hier het molekuulmodel van alcohol in de stijl van 1930 naast dat van 1874.



Alkoholmolekuulmodel  
1874



Alkoholmolekuulmodel  
1930

Rechts is de 150.000.000 maal vergrote ruimte afgebeeld, die een alcoholmolekuul inneemt; een ruimte waarbinnen zich om de kernen van de koolstof-, waterstof- en zuurstofatomen elektronen bewegen.

In deze periode der chemie heeft mijn voorganger Olivier gewerkt. Als enkeling verrichtte hij in de Heerenstraat belangrijk organisch-chemisch onderzoek met toepassing van resultaten der fysische chemie. Hij behoorde tot de eersten, die in ons land op deze wijze reaktiemechanismen hebben bestudeerd.

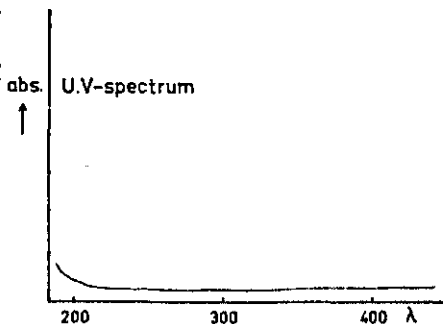
Voor de tweede Wereldoorlog werd in een organisch-chemisch laboratorium nauwelijks een fysisch instrumentarium van betekenis aangetroffen. Een ware zondvloed van nieuwe fysische inzichten, methoden en voor de toepassing daarvan noodzakelijke apparatuur overspoelde na 1950 de natuurwetenschappen. De organische chemie werd steeds meer fysisch, de biochemie meer organisch en de biologie meer biochemisch.

De chemicus Gay Lussac kon zich als enkeling nog met nagenoeg de gehele toenmalige natuurwetenschap bezig houden. De organicus Franchimont deed als specialist onderzoek op een beperkt gebied der chemie. Beoefening van de organische chemie van vandaag, die begint in de fysica en zich tot in de biologie uitstrekt, is niet meer het werk van de enkeling, maar van het team.

Om U daarvan een indruk te geven nodig ik U uit mij in gedachten naar het laboratorium op de Dreijen te volgen voor het bijwonen van enkele demonstraties. Wat zullen wij U het eerst laten zien? Nog eens het strukturbewijs van alcohol of duurt dat te lang? Voor ons niet! Als wij om half vijf, na de receptie, beginnen, zijn wij nog voor half zes klaar.

Hier ziet U een flesje met een vloeistof, waarvan wij niets anders weten dan dat hij bij  $78^{\circ}$  kookt, een s.g. van 0,8 heeft en niet onaangenaam riekt. Wij delen daarvan wat uit aan de microanalyst en 4 specialisten, die de verschillende spectrometers bedienen.

Eerst gaan wij naar de kamer, waar de zelfregistrerende ultraviolet-spectrometer staat.

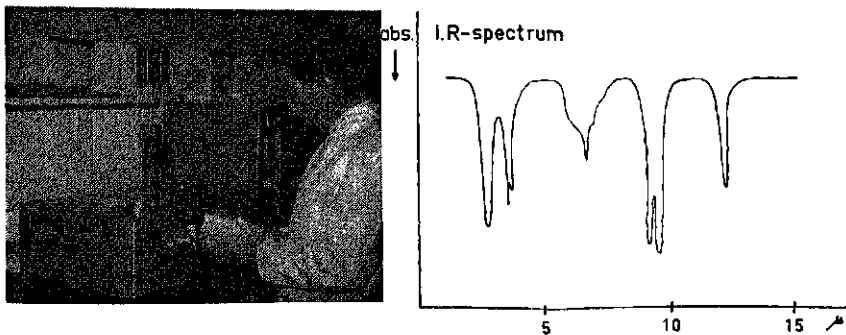


Meting van UV-spectrum van alcohol

Wij zijn nauwelijks binnen of het spectrum wordt ons al overhandigd: De stof absorbeert geen ultraviolet licht! Een negatieve bijdrage tot het strukturbewijs, waaruit geconcludeerd kan worden, dat wij niet met een sterk onverzadigde of een aromatische verbinding te doen hebben, waarin elektronen gemakkelijker in een hogere energietoestand overgaan.



Van de infrarood-absorptie (als gevolg van trillingen van atoomkernen in het molecuul) verwachten we meer. Alle organische verbindingen bezitten nl. een karakteristiek IR-absorptiespectrum, een 'vingerafdruk' van het molecuul.

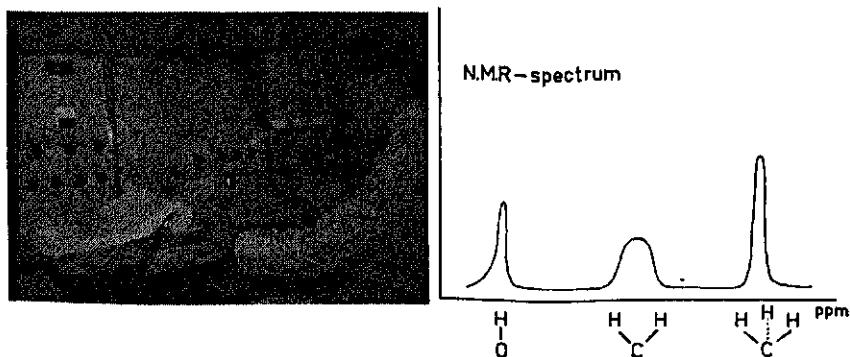


Meting van IR-spectrum van alcohol

't Zal ons niet gelukken alle absorpties van het gecompliceerde spectrum te interpreteren, maar ons vallen pieken bij golflengten van 3 en 9  $\mu$  op. Conclusie: er komt een zuurstof-waterstof (OH)-groep in het molecuul voor.

In een aangrenzend vertrek wordt juist de meting van een kernmagnetisch resonantie (NMR)-spectrum voltooid. Daarin worden signalen vastgelegd van waterstofkernen in molekulen, die aan een magnetisch veld zijn blootgesteld, waarin een radiofrequentie-oscillator werkt. Van de omgeving, waarin de waterstofkernen in het molecuul zijn gebonden, hangt het af, bij welke veldsterkte ze een signaal geven.

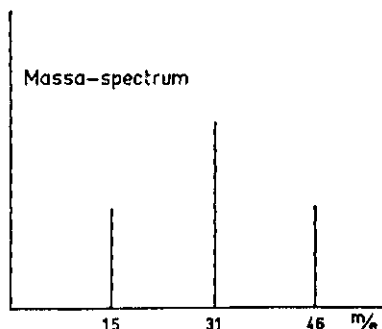
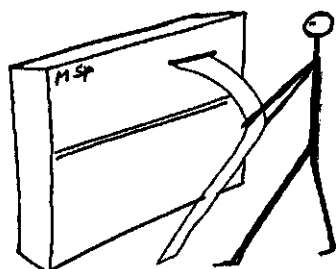
Wij zien pieken bij 3 verschillende veldsterkten, karakteristiek voor waterstof in een OH-, een CH<sub>2</sub>- en een CH<sub>3</sub>-groep. Daar het aantal waterstofatomen evenredig is aan de piekoppervlakken kan geconclu-



Meting van NMR-spectrum van alcohol

deerd worden, dat in het molekuul op één OH-groep, één CH<sub>2</sub>- en één CH<sub>3</sub>-groep voorkomen.

Het volgende spectrum! Wij lopen naar een kamer aan het einde van de gang. Massaspectrometrie staat op de deur, maar als ik die opendoe, ziet U slechts een lege ruimte. Het instrument is er nog niet, maar ik hoop, dat het er bij het 50-jarig feest van onze hogeschool zal staan. De specialist, die het apparaat kan bedienen, hebben wij al, maar hoe hij het massaspectrum meet, kan ik U nog slechts schetsmatig tonen.



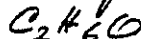
Meting van het massaspectrum van alcohol

In de massaspectrometer worden door de werking van een electrisch en magnetisch veld deeltjes naar hun massa gesorteerd en bovendien worden molekulen in brokstukken uiteen geslagen. Die brokstukken interesseren ons niet, wij kijken alleen, welke massa het zwaarste deeltje heeft. Bij de onderzochte vloeistof is dat 46.

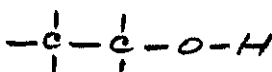
Het is nu tien voor vijf. Om te zien of we met de beschikbare gegevens al iets kunnen beginnen, verzamelen wij ons voor het bord in mijn kamer en noteren het volgende:

Massa v. h. molekuul	46	
" OH (IR, NMR)	17	
" 5 H's (NMR)	29	
" 2 C's (NMR)	24	
	24	
	0	

Conclusie : molekuulformule :



structuur (IR, NMR):



De massa van het gehele molecuul is 46. Volgens de NMR komen er tenminste één OH-groep en 5 H-atomen in voor. Massa van de rest van het molecuul =  $46 - 17 - 5 = 24$ ; dat zou de massa van 2 koolstofatomen (atoomgewicht 12) kunnen zijn. Die zitten er inderdaad in! Immers, uit het NMR-spectrum blijkt ook, dat in het molecuul één  $\text{CH}_2$ -groep en één  $\text{CH}_3$ -groep voorkomen. Nu staat niet alleen de molecuulformule van de onderzochte stof vast, maar ook – op grond van de IR- en NMR-spectra – de structuur.

Binnen een half uur hebben wij met elkaar het probleem opgelost. Hoelang deed Franchimont er ook weer over? Zeker  $1\frac{1}{2}$  week!

We praten nog wat na. Over de revolutionaire veranderingen in de methoden der organische chemie; over de enorme groei van de natuurwetenschap in het algemeen. Is het waar, dat  $\frac{2}{3}$  van al het weten op ons gebied dateert van na de oorlog? En dat 90% van alle mensen, die zich ooit met natuurwetenschappelijk onderzoek hebben bezig gehouden, nu nog in leven zijn? De organische chemie op de Drieyen gaat vlugger dan indertijd in de Heerenstraat. Niet alleen, omdat we nu met een grotere staf werken, maar vooral door de toepassing van fysische methoden, temeer omdat daarbij slechts een minimale hoeveelheid van het te onderzoeken materiaal verloren gaat. Vroeger betekende het isoleren van een verbinding uit een plant in een hoeveelheid van  $\frac{1}{2}$  g het einde van het onderzoek. Een groot deel daarvan werd nl. voor de analyse verbruikt en aan een structuurbewijs kwam men niet eens toe. Nu raakt men in de UV-, IR- en NMR-spectrometers in het geheel geen stof, in de massaspectrometer nauwelijks iets kwijt, terwijl voor de microanalyse per bepaling niet meer dan 3 mg nodig is.

We waren haast vergeten, dat onze microanalyst nog aan het werk is; voor een elementair-analyse heeft hij 50 minuten nodig. Men kan apparaten kopen, waarmee vlugger – en met minder stof – gewerkt kan worden, maar daaraan hebben wij nog geen behoefte – tenminste op het ogenblik nog niet. Tegen half zes wordt ons de uitkomst van de alcoholanalyse aangeboden.



C, H-bepaling

C = 52,3 , H = 11,2

Formule:  $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$

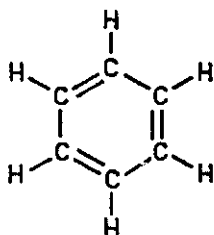
Micro-koolstof-waterstof-bepaling van alcohol

Gevonden is: koolstofgehalte 52,3 %, dat van waterstof 13,2 %. Aangenomen, dat naast koolstof en waterstof slechts zuurstof in het molecuul van de onderzochte stof voorkomt, wijst het resultaat van de analyse op een formule  $C_6H_6O$ . Dat komt overeen met wat we een half uur eerder al wisten. Al te zeer teleurgesteld is de analyst echter niet; bij ingewikkelder problemen is hij meestal de man, die het structuurbewijs met het vaststellen van de molecuulformule inleidt en de interpretatie van meer gecompliceerde spectrometrische gegevens mogelijk maakt.

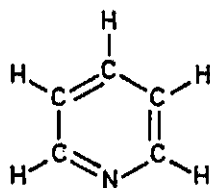
Wij verlaten het laboratorium. Ons oog valt op het bord naast de deur 'Laboratorium voor organische chemie' staat erop te lezen. Klopt dat nog wel met de activiteiten, die U zojuist heeft bijgewoond? Zouden wij niet beter kunnen spreken van een 'Afdeling voor de fysica en chemie van de koolstofverbindingen'? Dat lijkt mij toch wat te nieuwlichterig. Zolang ons onderzoek gericht blijft op de chemische omzettingen van de koolstofverbindingen, zullen we de naam van het laboratorium nog maar niet veranderen.

Hoe heeft deze chemie zich nu ontwikkeld? Mag ik het antwoord op deze vraag toelichten met enige voorbeelden wederom aan het werk op de Dreijen ontleend? Ik heb dan meteen de gelegenheid te reageren op een vraag, die dezer dagen door een collega aan een van mijn medewerkers zou zijn gesteld: 'Wat doen jullie toch met die heterocyclische verbindingen, zijn die belangrijk?' Mijn antwoord luidt: 'Ja!' Immers, het aantal bekende heterocyclische verbindingen is een derde van het totaal der koolstofverbindingen; tot deze groep stoffen behoren talrijke coënzymen, vitaminen, de basen der nucleïne-zuren, fragmenten van molekulen van bladgroen en haemoglobine en vele andere in de levende natuur voorkomende stoffen.

Zoals in de isocyclische chemie het benzeen, neemt het pyridine in de heterocyclische chemie de centrale plaats in. Twee jaar geleden werd herdacht dat honderd jaar tevoren voor benzeen de zesring-structuur door von Kekulé werd gepostuleerd, over twee jaar zal het een eeuw geleden zijn dat door Dewar een analoge structuur voor het pyridine werd voorgesteld.



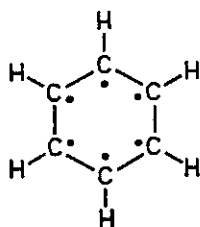
benzeen



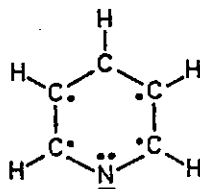
pyridine

Evenals benzeen werd pyridine uit de koolteer gewonnen. Terwijl benzeen in de klassieke organische chemie een hoofdrol vervulde, was pyridine daarin niet meer dan een figurant. Dit kwam niet alleen doordat de teer slechts een kleine hoeveelheid pyridine bevat, maar vooral doordat pyridine ongevoelig is voor de reagentia, waarmee benzeen in grondstoffen voor de bereiding van kleurstoffen en geneesmiddelen kon worden omgezet. Daardoor kon men niet veel met pyridine beginnen. Om zijn giftigheid werd het toegepast voor het denatureren van alcohol! Meer intensieve beoefening van de pyridinechemie begon eerst in de tijd, waarin men meer van reaktiemechanismen wist. In ons land werd de pyridinechemie geïntroduceerd door mijn leermeester Wibaut, die op dit gebied omvangrijk en belangrijk werk deed.

Pyridine in de moderne organische chemie. Een nieuwe structuurformule! Daarin stellen de atoomtekens *atoomrompen* voor (d.w.z. atomen zonder de valentie-elektronen), streepjes tussen 2 rompen *paren bindingselektronen*, streepjes bij 1 atoomromp *eenzame elektronenparen*, punten *elektronen*. Evenals in het benzeenmolekuul is in dat van pyridine een zestal elektronen niet gelokaliseerd, ze kunnen zich vrijer bewegen dan de andere. De elektronendichtheid in de pyridine-ring is echter zoals een fysische meting geleerd heeft, lager dan die in de benzeenring, als gevolg van de aanwezigheid van het elektronenaantrekkende stikstofatoom. Dus:

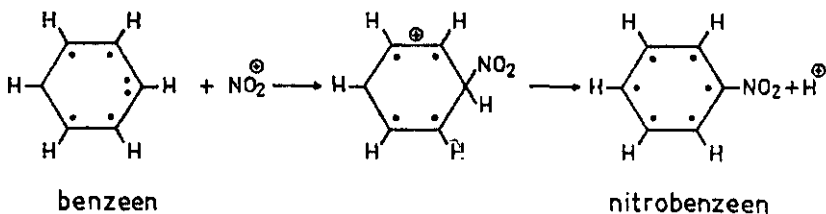


benzeen



pyridine

Een verklaring kan nu gegeven worden van het verschil in reactiviteit van benzeen en pyridine. Gevonden is, dat de zo gemakkelijk verlopende omzettingen van het benzeen worden ingeleid doordat zich een in het reaktiemengsel aanwezig positief ion aan het ringsysteem hecht. Bij de inwerking van een mengsel van salpeterzuur en zwavelzuur (de nitratie) is dat een  $\text{NO}_2^+$ -ion (geen vergissing, een ander deeltje dan het  $\text{NO}_2^-$ -ion in de openbare les van de vorige week!). Dit positieve ion trekt de niet gelokaliseerde elektronen aan, wordt door een paar dezer elektronen aan koolstof gebonden, waarna het gevormde ion zich door afsplitsing van een proton stabiliseert. Een molekuul nitrobenzeen is gevormd.



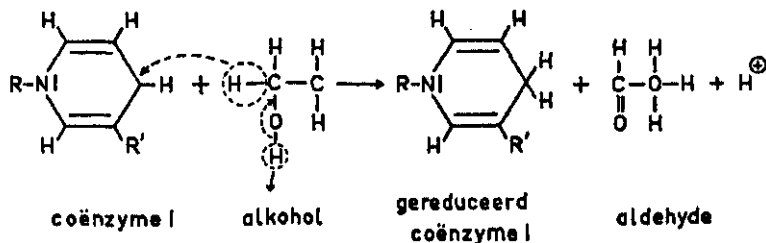
Wat gebeurt nu bij een poging tot nitratie van pyridine? In het reaktiemengsel aanwezige protonen hechten zich aan het eenzame elektronenpaar van het stikstofatoom. Er ontstaat een positief pyridinium ion, waarvan de kern nog elektronenarmer is dan de pyridine-kern. Het  $\text{NO}_2^+$ -ion ziet geen kans zich met het pyridinium-ion te verbinden.

Dat pyridine zich anders gedraagt dan benzeen is dus het gevolg van het feit, dat de elektronendichtheid in de pyridinekern lager is dan in die van benzeen. Daardoor zal pyridine gemakkelijker reageren met negatieve ionen.

Talrijke reacties van dit type zijn bekend geworden:

De pyridinechemie werd in 1912 ontsloten door de ontdekking van de reactie met kaliumamide, waarbij door additie van een negatief amide-ion ( $\text{NH}_2^-$ ) een afsplitsing van een hydride-ion ( $\text{H}^-$ ) 2-aminopyridine ontstaat.

Doordat het in staat is negatieve hydride-ionen te binden, kunnen pyridine en vooral derivaten daarvan, waarin de elektronendichtheid nog meer is verlaagd, als oxidator optreden. De biologie, die tot 1935 pyridinechemie als oninteressante koolteer-scheikunde beschouwde, werd in dat jaar verrast, doordat coënzyme I – welke verbinding de omzetting van alcoholen in carbonylverbindingen mogelijk maakt – een pyridinederivaat bleek te zijn.

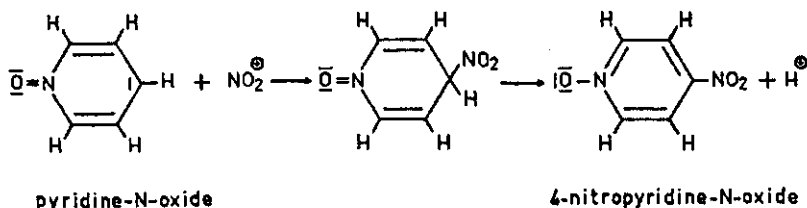


Niet alleen alcohol wordt door coënzyme I geoxideerd, maar ook talrijke in ons lichaam voorkomende verbindingen, die een aan koolstof gebonden hydroxylgroep bevatten. Wanneer dit pyridinederivaat niet in ons lichaam voorkwam, zoudt U zo dadelijk niet de energie kunnen ontwikkelen om op te staan en ter receptie te gaan.

Ook het pyridoxal, dat als coënzyme bij de transaminering fungeert (door welk proces koolhydraat- en eiwitstofwisseling gekoppeld zijn), is een pyridinederivaat, dat tijdens de biochemische reactie met zijn elektronenarme ring elektronen van het substraat aanzuigt.

Als wij nu verder in het oog houden dat nicotinezuuramide en adermine (beide pyridinederivaten) tot de groep der B-vitaminen behoren (ze verschaffen het organisme de heterocyclische fragmenten voor de synthese van bovengenoemde coënzymen), dat sulphapyridine een voortreffelijk antibioticum is en dat het hydrazide van pyridine-4-carbonzuur één van de 3 geneesmiddelen is, waaraan wij te danken hebben, dat Oranje Nassau's Oord niet meer als sanatorium voor tb-patiënten wordt gebruikt, dan zal geen bioloog bezwaar kunnen hebben tegen fundamenteel onderzoek op het gebied van eenvoudige stikstofhoudende ringsystemen. Hij zou zelfs geneigd kunnen zijn met voor hem interessante verrassingen rekening te houden.

Nu eerst een voorbeeld, dat illustreert, hoe een organicus bij het zoeken naar de beste methode voor een synthese, zijn voordeel kan doen met de uitkomst van een onderzoek op het gebied van de moleculaire fysica. Wij hebben zojuist gezien, dat pyridine zich niet laat nitreren, daar de elektronendichtheid van de ring te gering is om de aanhechting van een  $\text{NO}_2^+$ -ion mogelijk te maken. Nu werd bij een onderzoek naar de grootte der dipoolmomenten van pyridine en derivaten van deze stof gevonden, dat de ladingsverdeling in het N-oxide van pyridine veel minder geprononceerd was dan men op analogiegronden zou verwachten. Daaruit kon worden geconcludeerd, dat in pyridine-N-oxide het zuurstofatoom in plaats van het onttrekken van elektronen aan de kern te bevorderen, ze daarin opstuwt, zodat het N-oxide daardoor wel eens met het positieve  $\text{NO}_2^+$ -ion zou kunnen reageren. Deze conclusie inspireerde tot het uitvoeren van een nitratie van pyridine-N-oxide. Met het resultaat dat een volledige omzetting van het N-oxide in 4-nitropyridine-N-oxide werd gerealiseerd!

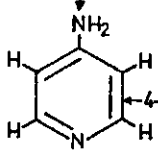
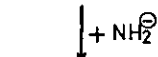
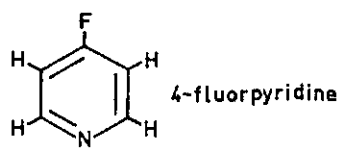


Deze reactie werd in de Heerenstraat uitgewerkt en vervolgens werden uit het nu zo gemakkelijk toegankelijke 4-nitropyridine-N-oxide, door deze stof te laten reageren met negatieve ionen, allerlei andere op de 4-plaats gesubstitueerde verbindingen gemaakt zoals 4-ethoxy-, 4-broom- en 4-chloorpyridine-N-oxide. Wanneer bij een rondleiding door het laboratorium dergelijke preparaten getoond worden, dan

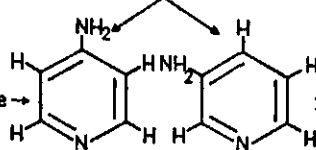
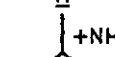
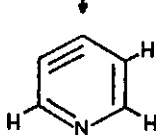
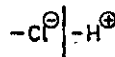
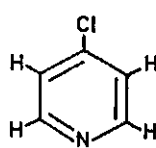
komt steevast – meestal van vrouwelijke zijde – de vraag naar voren: ‘Waarvoor kunnen die verbindingen nu gebruikt worden?’ Dan spiegel ik me wel eens aan Fournau, de bekende Franse farmacoloog, die in een dergelijk geval placht te zeggen: ‘Madame, il faut trouver la maladie.’ Wat de derivaten van pyridine-N-oxide betreft, enige jaren later werden gevonden, dat één daarvan, 4-chloorpyridine-N-oxide, een goed nematicide is!

Dit was een interessante verrassing voor de bioloog. Vele verrassingen voor de onderzoekers in ons laboratorium biedt het ongewone gedrag, dat derivaten van pyridine en andere stikstofhoudende aromaten bij behandeling met een extreem sterke base, dus met negatieve ionen, vertoonden. Op het onderzoek van deze reacties wil ik, ter afsluiting van mijn organisch-chemisch betoog wat uitvoeriger ingaan, niet zozeer om de resultaten dan wel om te laten zien hoe ze – wederom door werk in teamverband – verkregen zijn.

De base is kaliumamide ( $K^+NH_2^-$ ). Het onderzoek werd begonnen door het amide in vloeibare ammoniak te laten inwerken op halogeopyridinen. Enkele halogeopyridinen, zoals het 4-fluorpyridine bleken te reageren volgens een mechanisme (I) dat U nu wel bekend zal zijn. Het negatieve  $NH_2^-$  hecht zich aan het meest positieve koolstofatoom, waarna een ander negatief deeltje ( $F^-$ ) wordt afgesplitst. De meeste halogeopyridinen gedragen zich echter anders. Aan het 4-chloorpyridine, waarin het 4-C-atoom minder positief is addeert het amide-ion zich in eerste instantie niet; het geeft er de voorkeur aan een proton aan het naastgelegen koolstofatoom te onttrekken. Vervolgens



Mechanisme I

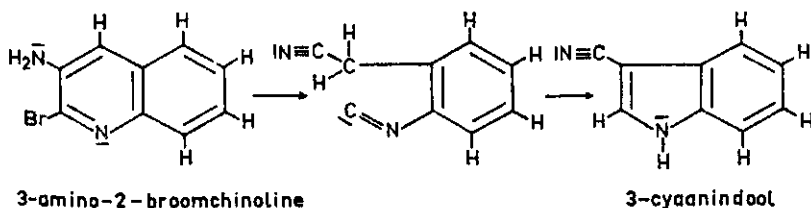


Mechanisme II

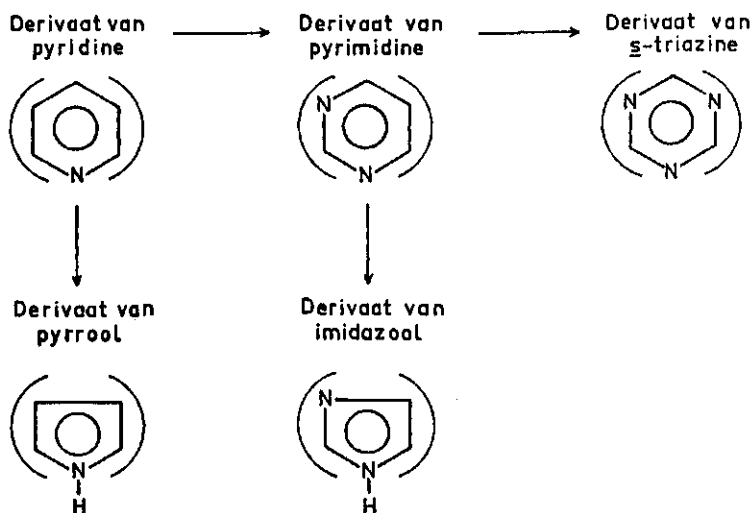


splijst zich een chloorion af en er ontstaat een sterk onverzadigd intermediair, dat zich snel met ammoniak verbindt. Maar daarbij wordt, naast 4-aminopyridine, het isomeer gevormd, waarin de aminogroep aan het koolstofatoom is gehecht naast dat waaraan in de uitgangsstof het chlooratoom was gebonden (een zg. tele-substitutie. Zie mechanisme II).

Dit waren experimenten van meer dan vijf jaar geleden. Ik sla de vele proeven tussen toen en nu over. De vorige week liet één mijner medewerkers kaliumamide inwerken op 3-amino-2-broomchinoline ( $C_9H_7BrN_2$ ). Het reaktiemengsel werd gaschromatografisch gescheiden, waarna van het hoofdproduct de structuur werd bepaald. Ditmaal was de uitkomst van de microanalyse ( $C_9H_8N_2$ ) het uitgangspunt voor het fysisch structuurbewijs. Vergelijking van de samenstelling van begin- en eindproduct leerde: geen vervanging van Br door  $NH_2$ , maar afsplitsing van HBr. Een geheel andere reactie was dus verlopen dan bij de eerste experimenten. Combinatie van de spectrometrische gegevens wees erop, dat in het reactieproduct het ringsysteem van de uitgangsstof niet meer voorkwam. De chinoline-ring (voorkomend in kinine) was overgegaan in de indoolring (voorkomend in de groeistof  $\beta$ -indolylazijnzuur). Nadat de plaats van een in de nieuwe stof aanwezige CN-groep was vastgesteld, kon de conclusie worden getrokken, dat bij de overgang van de éne ring in de andere de binding tussen de koolstofatomen, waaraan in de uitgangsstof respectievelijk het broomatoom en de aminogroep zijn gebonden, moet zijn verbroken, waarna door reactie van het gevormde tussenproduct het indoolderivaat (= 3-cyaa-indool) zou ontstaan. In overleg met de chromatografiespecialist werd besloten de scheiding van het reaktiemengsel door kolomchromatografie in plaats van door gaschromatografie uit te voeren om de in het mengsel voorkomende stoffen niet aan verhoogde temperatuur bloot te stellen. Daarbij gelukte het – wederom door samenwerking van verschillende onderzoekers – een tussenproduct te identificeren. Voor de hand lag te onderstellen, dat dit tussenproduct, wanneer het in de kolom van de gaschromatograaf zou worden gebracht in 3-cyaa-indool zou overgaan en deze onderstelling werd door het experiment bevestigd.



Tussen de resultaten van 1961 en de vondst van de vorige week liggen de uitkomsten betreffende de reactiviteit van talloze heterocyclische verbindingen t.o.v. sterke basen. Ook verbindingen met meer dan één stikstofatoom in het ringsysteem werden in het onderzoek betrokken. De reacties van laatstgenoemde stoffen, met name van derivaten van het pyrimidine, worden door Van der Plas en zijn medewerkers bestudeerd. Eenvoudige substituties, tele-substituties, vorming van meerkernige verbindingen door ringkoppeling, openingen van zesringen tot ketens gevolgd door sluitingen tot andere 6-ringen of tot 5-ringen volgens het onderstaande schema, schijnbaar eenvoudige substituties, die bij nader onderzoek het gevolg van ringopening en daarop volgende sluiting van de gevormde keten tot de oorspronkelijke ring bleken te zijn – dit gecompliceerde geheel van reacties, die dikwijls tot onbekende verbindingen van onverwachte structuur leidden volgens telkens weer andere mechanismen, vraagt voor zijn exploratie om gespecialiseerde kennis en techniek op een uitgebreid gebied. Kennis en techniek, waarmee de enkeling wanneer hij deze mocht bezitten, zich niet handhaaft in het moordend tempo van de wereldcompetitie.



Het onderzoek in de tijd van Franchimont verhoudt zich tot dat van nu als het maken van een wandeling naar de Wageningse berg tot het bestijgen van de Mount Everest. De Wageningse berg laat zich in elk jaargetijde zonder gids beklimmen, maar het bestijgen van de Mount Everest is een onderneming, die slechts door de samenwerking van een met de beste hulpmiddelen uitgeruste en goed getrainde groep specialisten volgens een zorgvuldig uitgewerkt plan kon worden uitgevoerd.

De bestijging van de berg en de training van de klimmers, onderzoek

en onderwijs! Zoals onderzoek niet dan door een team kan worden uitgevoerd, zo is ook de training van de toekomstige wetenschappelijke werkers de taak van een groep docenten, bereid volgens een in goede samenwerking ontworpen efficiënt plan te werken. In theorie zijn wij het daarover allemaal wel eens. Maar wat is gerealiseerd?

Laten wij eens, om na te gaan of bij de verbetering van het onderwijs vorderingen worden gemaakt, buiten Wageningen gaan kijken. Hoe studeerde men vóór de oorlog aan een Universiteit chemie en nu?

Een collega, die de filosofie der exacte wetenschappen heeft doceerd, vertelde mij eens, dat hij begonnen was scheikunde te studeren maar daarmee aan het einde van het eerste jaar opgehouden was. Volgens zijn wellicht wat gekleurd verhaal was hij met Pasen minder ver met zijn analytisch practicum dan bij het begin van zijn studie, daar men een mislukte analyse niet alleen moest overdoen, maar bovendien nog één extra moest uitvoeren – opdat men het vak beter zou leren! In zijn geval – en niet alleen in het zijne – werd dit doel echter niet bereikt. Wat op de colleges geboden werd, compenseerde naar zijn smaak in onvoldoende mate deze Sisyphus-arbeid en aan het einde van het eerste jaar overschreed hij de grens tussen fysica en chemie. Ik neem aan, dat er nog wel iets af te reageren viel en in dat licht heb ik het schrijven van een artikel gezien, dat hij enige tijd later publiceerde onder de titel 'Klassieke en Moderne Scheikunde. Van autonome wetenschap tot onderdeel der Natuurkunde.'

Gaat men nu, bv. in Utrecht, chemie studeren, dan wordt men anders opgevangen. De eerstejaars-student krijgt een resumé van alle chemische colleges voor en na het kandidaatsexamen, bij het doorlezen waarvan men onder de indruk komt van een streven naar samenwerken van de docenten, resulterend in een efficiënt studieprogramma. Een overdreven omvangrijk analytisch practicum is er niet meer. Interessant is een geïntegreerd practicum, waarmee met een groep studenten een proef wordt genomen, waar de student van het begin af er in geoefend wordt bij een onderzoek niet plotseling halt te maken, wanneer hij in een ander gebied van de natuurwetenschap zou belanden. Men synthetiseert bv. een sulfonamide – organische chemie – onderzoekt daarvan de biochemische eigenschappen, onderzoekt de verdeling van de stof in een systeem van 2 vloeistoffen – fysische chemie – en voert, waar nodig, analytische bepalingen uit. Ook van elders zijn mij overeenkomstige reële onderwijsvernieuwingen bekend, als gevolg van de bereidheid tot samenwerking van de leden der wetenschappelijke staf.

Het is verheugend, dat aldus de samenwerking tussen de verschillende afdelingen van een instelling voor hoger onderwijs op gang komt. Men ontmoet elkaar, men werkt aan de gemeenschappelijke taak, men voert gesprekken, leert elkaar kennen, leert elkaar waarderen. Daaruit kan samenwerking op het gebied van het onderzoek voortkomen: binnen afdelingen noodzakelijk en mogelijk, tussen wie tot verschillende afdelingen behoren, zich dikwijls minder snel verwerkelijkend, daar een

duidelijk positief contact of beter: vriendschap, de onmisbare basis is.

Toen de Amerikaan Watson gelegenheid kreeg voor een stage naar Europa te gaan en naar Denemarken was gereisd, vond hij de hoogleraar, bij wie hij zou werken, vertrokken. Daar nu hij eenmaal in Europa was, reisde hij verder en kwam in Cambridge terecht. Volle laboratoria! Maar in de kleine kamer, waar Crick werkte, kreeg hij onderdak. Watson en Crick waren dus wel op elkaar aangewezen. Men vertelt dat ze zes weken met elkaar praatten en toen samen aan het werk gingen met als resultaat: samen de Nobelprijs voor de dubbelspiraal van het deoxyribonucleïnezuur!

Laat ons Bestuur hieruit niet besluiten, dat de bloei van onze Hogeschool door het bouwen van laboratoria met vele kamers wordt geremd. Productieve samenwerking is ook in ruime laboratoria mogelijk, als men elkaar maar weet te vinden, in het besef, dat het gesprek een essentieel bestanddeel van de methode der wetenschap is.

We weten allemaal wel ongeveer wat de wetenschappelijke methode inhoudt: inductie, deductie, verbeeldingskracht en intuïtie spelen een rol; eerlijkheid en onbevooroordeeldheid; bereidheid zich voor gedachten van anderen open te stellen en dus ook bereidheid tot gedachtenwisseling, tot het gesprek. Het gesprek met de mensen uit het eigen laboratorium, uit het eigen vak, maar ook het gesprek met mensen, die op een ander gebied werken, het gesprek met mensen, die een andere taal spreken. Als men de moed heeft ze te benaderen, zullen ze ongetwijfeld antwoorden. Geschoold zijn in de toepassing van deze methode van wetenschap is echter niet alleen van waarde bij de beoefening van het eigen vak. Mijn rede eindigend, sluit ik mij met overtuiging aan bij wat Linus Pauling, één van de meest universele mensen van deze tijd, in een van zijn leerboeken schrijft: 'As more and more people gain a sound understanding of the nature of this scientific method and learn to apply it in the solution of the problems of everyday life, we may hope for an improvement in the social, political and international affairs of the world'.