

CHEMISCH WEEKBLAD

ORGAAN VAN DE NEDERLANDSCHE CHEMISCHE VEREENIGING EN VAN
DE VEREENIGING VAN DE NEDERLANDSCHE CHEMISCHE INDUSTRIE

Redactie-Commissie: Dr. C. A. Lobry de Bruyn, voorzitter, Dr. T. van der Linden, secretaris, Dr. C. Groeneveld,
Dr. Ir. J. A. M. van Liempt, M. D. Rozenbroek en Prof. Dr. J. P. Wibaut.

Verantwoordelijk Redacteur: Dr. T. VAN DER LINDEN, 's-Gravenhage, tel. 721636.

Redactie-bureau: 's-Gravenhage, Willem Witsenplein 6, telefoon 774520.

N.V. D. B. CENTEN's Uitgevers-Maatschappij, Amsterdam-C., O.Z. Voorburgwal 115, telefoon 48695,
postrekening 39514.

INHOUD: Mededeeling van het Algemeen Bestuur. — Mededeelingen van het Secretariaat. — Van 't Hoff-Fonds. — Secties voor Fysische en Kolloïd-chemie. — Oproep voor klinisch analysetaxamen. — Aangeboden betrekkingen, werk, subsidies, enz. — Gevraagde betrekkingen. — Prof. Dr. Carl Oppenheimer, De eenheidstheorie der biologische oxydatie, I. — drs. A. J. van Duuren, Mengkleur-colorimetrie met dithizon. — Boekaankondigingen. — Chemische Kringen. — Personalia. — Correspondentie enz. — Vraag en Aanbod. — Economische berichten.

MEDEDEELING VAN HET ALGEMEEN BESTUUR.

Eervolle hooge onderscheiding.

Bij zijn aftreden als voorzitter van den Octrooiraad op 30 April j.l. is Mr. drs. J. Alingh Prins, voorzitter van de Nederlandsche Chemische Vereeniging, door Hare Majesteit de Koningin benoemd tot commandeur in de Orde van Oranjenassau.

De leden van het algemeen bestuur bieden hierbij namens de Nederlandsche Chemische Vereeniging den voorzitter hunne oprechte gelukwensen met deze hooge onderscheiding aan.

De Ondervoorzitter, H. J. C. TENDELOO.

De Secretaris, T. VAN DER LINDEN.

MEDEDEELINGEN VAN HET SECRETARIAAT DER NEDERLANDSCHE CHEMISCHE VEREENIGING

(Willem Witsenplein 6, 's-Gravenhage, telefoon 774520,
postrekening 7680).

Nieuwe leden.

89: Nagel (Ir. J. A. R.), den Haag, van Beverningkstraat 142, ass. anal. chemie, T.H. Delft; voorgesteld door Prof. Dr. Ir. C. J. van Nieuwenburg te Delft en Dr. C. A. Lobry de Bruyn te 's-Gravenhage.

Candidaat-leden.

De in het Chemisch Weekblad van 9 Maart 1940 onder 79 en 80 genoemde candidaatleden zijn thans aangenomen als gewone leden.

AANVULLINGEN EN VERBETERINGEN VAN DE LEDENLIJST 1939.

- Blz. 31: Bosch (drs. J. v. d.), Amsterdam-Z., v. Miereveldstr. 13.
„ 34: Bij (drs. J. R. van der), Groningen, Nieuwe Ebbinge-
straat 89a.
„ „: Bijkerk (drs. R.), tijd. adres: Zeist, Kroostweg 126.
„ „: Capel Jr. (Ir. L. W.), Rijswijk (post Delft), Jaagpad 39.
„ 37: Decker (drs. H. C. J. de), Amsterdam-C., Keizers-
gracht 622, scheik. b. d. B.P.M.
„ 40: Dijk (Dr. J. A. van), Veendam, Burgem. Bosscherstraat.
„ 47: Hallie (Dr. G.), Sittard, Engelenkampstraat 18.
„ 53: Huijser (Dr. H. W.), Hilversum, Hazelaarlaan 19.
„ 55: Jong (Ir. N. A. de), Utrecht, Moliërelaan 74.
„ „: Jong (P. de), chem. cand., Veldpost, 3—III—28 R.I.
„ 68: Miranda (J. de), chem. cand., Blaricum, Noolsche-
weg 15.
„ 69: Nanninga (drs. L. B.), Bern (Zwitserland), Freie
Strasse 12, p.a. Kirchner.

Blz. 69: Neuberg (Prof. Dr. C.), Jerusalem, Palestina, c.o. The Hebrew University.

„ 71: Oort Jr. (Ir. W. B.), Amsterdam-Z., v. Tuyll v. Serooskerkenweg 511, tijd. hoofdamt. b. h. Kol. Etablissement.

„ 73: Pfauth (Ir. J. M.), res. 1e lt., Veldpost 3, IIIe Legerkorps, 3—III—13 R.I.

„ 78: Ruyven (Ir. B. H. van), Deventer, Ceintuurbaan 3.

„ 79: Sanders (J. H.), sergt., Veldleger, Veldpost 4, IVe Legerkorps, 2—II—16 R.I.

„ 80: Schippers (Ir. E. H.), Wassenaar, v. Calcarlaan 40.

„ 87: Tjebbes (E. J.), chem. cand., Utrecht, Voorstraat 110bis.

„ 88: Veer (Dr. W. L. C.), Leiden, Rijnsburgerweg 147, res. 2e lt. v. spec. diensten b/d mil. pharm. dienst.

„ 94: Went (Ir. N. B. van), Kijkduin (post Loosduinen), Zandvoortschelaan 18, leeraar scheik. M.O.

* * *

De Secretaris is iederen Maandagmiddag van 1.30 tot 3 uur aan bovenstaand adres te spreken. Het Bureau is in den regel geopend iederen werkdag van 9—12 en van 2 tot 4.30, des Zaterdags van 9—12 uur.

Dr. T. VAN DER LINDEN.

den Haag, telefoon 721636 (na 6 u. n.m.).

Secties voor Fysische- en Kolloïdchemie.

De zomervergadering van de Nederl. Chemische Ver., waarvan het Bestuur der Nederl. Chem. Ver. een ruimeren opzet wenschte te geven dan gewoonlijk (de duur zal daartoe met 1 dag worden verlengd), zal, zooals bekend, ongeveer half Juli in Utrecht worden gehouden.

De besturen van de Secties voor Fysische- en Kolloïd-chemie stellen zich voor in het kader van deze vergadering een bijeenkomst te organiseren. Zij noodigen daartoe sprekers uit, om op deze bijeenkomst een lezing te houden.

Wij plaatsen deze oproep reeds zeer vroeg, opdat voor een ieder nog voldoende tijd overblijft om zich voor deze bijeenkomst, die wij dan ook iets grooter dan gewoonlijk wenschen op te zetten, te prepareren.

Aanmeldingen als spreker op deze bijeenkomst in te zenden bij: Dr. J. C. Derksen, Helmerslaan 83, Eindhoven.

Oproep voor gegadigden naar een toelage uit het „Van 't Hoff-fonds” ter ondersteuning van onderzoekingen op het gebied der zuivere en toegepaste scheikunde.

Volgens de statuten van het „Van 't Hoff-Fonds”, opgericht den 28sten Juni 1913, wordt het volgende ter kennis van belanghebbenden gebracht.

Het doel van dit fonds, dat beheerd wordt door de Kon. Nederlandsche Akademie van Wetenschappen te Amsterdam, is om ieder jaar voor den 1en Maart uit de rente van het kapitaal aan onderzoekers op het gebied der zuivere of toegepaste scheikunde, steun voor wetenschappelijk onderzoek te verleenen. Zij, die voor een toelage in aanmerking willen komen, worden verzocht zich vóór den 1en November van dit jaar te richten tot de Commissie, die met de beoordeeling der ingekomen aanvragen en met de vaststelling der uit te keeren bedragen is belast.

De namen van hen, die een toelage ontvangen, worden bekend gemaakt. Zij zijn geheel vrij in de wijze waarop, of het tijdschrift waarin zij de onderzoekingen willen publiceeren, die met steun van het „Van 't Hoff-Fonds” zijn verricht, indien in deze publicatie slechts melding wordt gemaakt, dat voor het onderhavige onderzoek deze steun is verleend. De Commissie zal er prijs op stellen eenige exemplaren van de betreffende publicatie te mogen ontvangen.

De voor het volgend jaar beschikbare som bedraagt ongeveer f 900.—. Aanvragen behooren per aangeteekend schrijven te worden gericht aan het Bestuur der Kon. Nederlandsche Akademie van Wetenschappen, bestemd voor de Commissie van het „Van 't Hoff-Fonds”, Trippenhuis, Amsterdam. In deze aanvraag moet het doel, waarvoor de toelage moet dienen, worden uiteengezet, alsmede de redenen, waarom steun wordt gevraagd, terwijl uitdrukkelijk moet worden vermeld welk bedrag wordt verlangd. Toelagen voor de salariering van assistenten of voor levensonderhoud kunnen niet worden verleend.

Namens de Commissie voor het „Van 't Hoff-Fonds”,

J. P. WIBAUT, Voorzitter.

P. E. VERKADE, Secretaris.

Amsterdam, Mei 1940.
's-Gravenhage,

Oproep voor het Analyst-examen, Diploma C, te houden in Juni-Juli 1940.

Aanmeldingen voor het aanvullend examen in physiologische chemie, bacteriologie en desinfectieel en voor het tweede gedeelte van het examen van klinisch analyst kunnen tot uiterlijk Zaterdag 18 Mei a.s. geschieden bij den Secretaris der Centrale Commissie voor het Analyst-examen, Willem Witsenplein 6, 's-Gravenhage.

Aangiften voor het aanvullend examen moeten vergezeld gaan van:

1. het getuigschrift analyst-examen, 1e gedeelte voor de diploma's A en B;
2. opgaaf van de personen, die de(n) candidaat voor het examen hebben opgeleid;
3. een verklaring omtrent den duur der practische opleiding, onderteekend door de(n) gene(n), onder wier (wiens) onmiddellijke leiding de candidaat heeft gewerkt;
4. storting van f 10.— op postrekening No. 173900 van de Centrale Commissie voor het Analyst-examen van de Nederl. Chem. Vereeniging te 's-Gravenhage.

Dit examen vindt plaats te Utrecht in het Pharmaceutisch Laboratorium, Catharijnesingel 60.

Aangiften voor het *Klinisch-analyst-examen*, 2e gedeelte, moeten vergezeld gaan van:

1. het getuigschrift analyst-examen, 1e gedeelte voor de diploma's A en B;
2. het getuigschrift van met goed gevolg afgelegd aanvullend examen;
3. een verklaring omtrent den opleidingsduur (tenminste één jaar) en omtrent den aard der verrichte werkzaamheden, onderteekend door de(n) gene(n) onder wier (wiens) onmiddellijke leiding de candidaat heeft gewerkt;
4. storting van f 20.— op bovengenoemde postrekening.

Dit examen vindt plaats te Utrecht en te Leiden.

Betaling van het examengeld anders dan door storting op genoemde postrekening is niet toegestaan.

's-Gravenhage,
W. Witsenplein 6.
Telef. 774520.

Secr. Centr. Comm. v/h
Analyst-examen.

Aangeboden betrekkingen, werk, subsidies, enz. **)

Gevraagd zoo spoedig mogelijk een chemicus (vr. of m.; drs., apoth., scheik. ingenieur). Zie verder de adv. in No. 16.

Researchafdeeling van de Rubberstichting vraagt een scheikundig ingenieur. Zie verder de adv. in No. 16.

**) Men raadplege ook steeds de advertenties.

Aan de Utrechtsche Bijzondere H.B.S. 5-j. c. F. de Munnik, zal voor den cursus 1940/1941 waarschijnlijk de vacature vervuld moeten worden voor scheikunde (waarschijnl. 11 uren). Brieven, geen stukken, vóór 1 Mei a.s. aan den Directeur, Plompetorengracht 9, Utrecht. Bezoeken niet dan na oproeping.

Aan de Gasstichting kan geplaatst worden een jong scheikundig ingenieur. Zie verder de adv. in No. 17.

Aan het Rijkslandbouwproefstation te Maastricht kan geplaatst worden een scheikundige. Zie verder de advertentie in No. 17.

Aan het Rijnlands Lyceum te Wassenaar wordt met ingang van 1 September of eerder gevraagd een leeraar(es) in scheikunde (volledige betrekking). Brieven met uitvoerige inlichtingen aan den rector. Bezoeken niet voor oproeping.

Aan het Gemeente-Gymnasium te Arnhem is met ingang van 1 September 1940 te vervullen de betrekking van leeraar in de natuur- en scheikunde. Aantal lesuren tenminste 20 per week; aan de benoeming kan een voorloopig tijdelijk karakter worden toegekend. Bevoegdheid tevens voor wiskunde kan tot aanbeveling strekken. Sollicitaties, onder opgave van vorigen werkring, uiterlijk 13 Mei a.s. in te zenden aan den rector Dr. C. Albers, G. A. van Nispenstraat 10, Arnhem. Geen bezoek dan na oproeping.

Bij een pharmaceutische fabriek in Noord-Brabant kan voor researchwerk een jong chemicus (organicus) geplaatst worden. Zie verder de advertentie in No. 19.

Chemisch technisch laboratorium zoekt associatie met gediplomeerd scheikundige, academicus of ingenieur. Zie verder de advertentie in No. 19.

Chemische fabriek vraagt zoo spoedig mogelijk een chef voor haar laboratorium. Zie verder de advertentie in No. 19.

Gevraagde betrekkingen 1).

No. 349. Drs. i. d. scheikunde, kristallografisch onderlegd, goed bekend met het uitvoeren van een kristalstructuuronderzoek met Röntgenstralen, met practische ervaring op analytisch gebied (o. m. metaalanalyse en colorimetrie), zoekt betrekking.

No. 470. Scheik. ing., diploma Delft 1927, met laboratorium- en fabriekspraktijk, 4 jaar in de petroleum-industrie, 1½ jaar in het gas- en 1½ jaar in het waterleidingbedrijf, 4 jaar in de olie-, vet- en margarine-industrie, zoekt verandering van betrekking.

No. 522. Scheik. ing., met 10-jarige bedrijfs- en laboratorium-ervaring (anal. chemie, verf en email, insecticiden, emulsies en suspensies) zoekt verbetering van betrekking. Goede talenkennis, bereisd.

No. 546. Dr. in de scheikunde, oud 29 jaar, syntheticus met groote ervaring op gebied van org. analyse, 2 jaar practijk org. synthese, 2 jaar oliën, vetten en vetprod., wenscht van betrekking te veranderen, ook naar buitenland. Is genegen zich financieel te interesseren.

No. 565. Dr. in de scheikunde, binnenkort 35 jaar, org. en phys. chem. geörienteerd (bijvakken: wis- en natuurk.) tevens scheik. ingenieur (diploma Delft, 1938 met lof), 1 jaar practijk in ontwerpen van chemische installaties op petr. gebied, goed docent en scribent, zoekt verandering van positie.

No. 567. Chem. drs., 26 jaar, kolloïd- en physicochemicus, bekend met Röntgenanalyse van kristallen, zoekt betrekking.

1) Plaatsing gratis voor leden.

Brieven te richten tot de Chem. Arbeidsbeurs, 's-Gravenhage, Willem Witsenplein 6 (met ingesloten porto voor doorzending).

Men wordt verzocht dadelijk bericht te zenden, indien de plaatsing niet meer noodig is.

577.158 DE EENHEIDSTHEORIE DER BIOLOGISCHE OXYDATIE ¹⁾,

door

CARL OPPENHEIMER.

I.

I. Inleiding.

Het probleem van de biologische oxydatie, d.w.z. van de mechanismen, die bij de *verbranding* van voedingsstoffen resp. celstoffen tot water en kooldioxyde een rol spelen, is verreweg het belangrijkste grensgebied tusschen chemie en biologie. Want het probleem, dat, van chemische zijde uit gezien, de oxydatie van de *metaboliëten* ²⁾ is, is van biologisch gezichtspunt uit de *celademhaling*, de oxybiose, het totaal van alle energie leverende reacties in de levende stof onder medewerking van de zuurstof der lucht, dus het belangrijkste en beslissendste proces van het leven.

Wij begaan geen onbedachtzame fout, wanneer wij hier de oxybiose als het totaal van alle energie leverende levensprocessen aanduiden, waarbij wij dus de levensprocessen zonder medewerking van de zuurstof der lucht, de *anoxymbiose*, niet afzonderlijk noemen. Dit is namelijk een opzettelijke en in een kort overzicht geoorloofde vereenvoudiging van den stand van zaken. Het is een van de belangrijkste onzer huidige inzichten, dat wij aan de *anoxymbiose* noch biologisch, noch chemisch een zelfstandige plaats behoeven in te ruimen. De *anoxymbiose* van welken aard ook, hetzij wij haar bij microben als „*gisting*” waarnemen, dan wel bij dierlijke organen als „*glycolyse*”, is niets anders dan een gedeelte van een proces, een *voorbereiding tot de oxybiose*. De *anoxymbiontische* processen bij de suikers verlopen op juist dezelfde wijze, hetzij zij tot de uiteindelijke oxydatie door zuurstof leiden, dan wel dat de *anoxymbiose* in haar typische eindproducten tot staan komt. Dat is slechts een niet essentieele kwestie van *omstandigheden*: de gestabiliseerde *anoxymbiose* treedt dan op, wanneer de zuurstof geen rol kan spelen; en dat is het geval, wanneer zij of niet voorhanden is (gedwongen *anoxymbiose* van dierlijke cellen), of wanneer de aktiveering van de zuurstof achterwege blijft, omdat het ademhalingssysteem afwezig is (anaerobe bacteriën, gekweekte gisten).

De *biologische eenheid* van *anoxymbiose* en oxybiose, het inzicht, dat beide slechts twee fasen van hetzelfde fundamentele proces zijn, dat de oxybiose steeds en regelmatig bij alle levende wezens op een *anoxymbiose* voortbouwt, is door het wetenschappelijk

onderzoek van Meyerhof en Kluver, waarbij Pasteur de voorlooper is, vastgesteld. En nu toont de eenheidstheorie der biologische oxydatie, dat ook de *chemische* reacties dezelfde zijn. Een „oxydatie” verbonden met een corresponderende „reductie”, of liever een dehydroëering-hydroëering, is ook de grondslag van de *anoxymbiontische* processen. Het verschil met de oxybiose is ook hier niet essentieel. Er is toch geen verschil van theoretisch belang, of bijv. pyrodruivenzuur zich ten koste van een andere stof tot melkzuur hydroëert, dus die stof „oxydeert”, dan wel dat in den loop van het gebeuren, door een bijzonder ademhalingssysteem, de moleculaire zuurstof in staat gesteld wordt om te „oxydeeren”, d.w.z. gehydroëerd te worden.

Tot dit punt, n.l. tot het systeem juist zoover voorbereid is, dat het mechanisme van de eindoxydatie door zuurstof nu kan optreden, verlopen alle processen der *anoxymbiose*, evenals die der oxybiose, volgens een zelfde mechanisme, n.l. volgens dat van het transport van waterstof. Dit is, met weinige woorden gezegd, het fundamentele nieuwe inzicht der laatste jaren. Dit maakt het mogelijk, door vereeniging van alle oude theorieën een eenheidstheorie der biologische oxydatie op te stellen, die voor alle essentieële reacties der celstofwisseling opgaat. Daarnaast is er nog een ander mechanisme, n.l. dat van een zuivere oxydatiekatalyse, waarop wij nog nader zullen wijzen; dit speelt biologisch misschien geen enkele, in ieder geval echter slechts een ondergeschikte rol.

Dit geheele, groote en buitengemeen belangrijke gebied der biologische oxydatie of der *celademhaling* heeft, als een geheel afgerond probleem, tot nu toe noch voor de meerderheid der chemici, noch voor de biologen bestaan; het bleef beperkt tot de kringen der specialisten. Nauwelijks één leerboek beschrijft dit complex, noch een chemisch, noch een physiologisch boek. Zijn kern is slechts verbrokkeld en verspreid in verschillende hoofdstukken van zulke boeken te vinden. En daarbij gaat het toch om het belangrijkste verschijnsel der biochemie, en verdient het reeds alleen daarom de levendigste belangstelling der chemici. Deze theorie grijpt echter ook terug naar zuiver chemische problemen van het hoogste belang, n.l. naar het gebied der „*langzame oxydatie*” of der oxydatiekatalyse in het algemeen. Op grond hiervan is het mij een bijzonder genoeg de gelegenheid te hebben gekregen, om de nieuwe opvatting der biologische oxydatie onder een grooten kring van chemici te verbreiden.

Het probleem der biologische oxydatie heeft zich, zooals bijna alle groote problemen, van een algemeen tot een bijzonder probleem ontwikkeld. Oorspronkelijk was het chemisch gebonden aan het geheele oxydatieprobleem, biologisch aan het probleem der totale stofwisseling, n.l. van de verbranding der voedingsstoffen. De eerste synthese van deze beide gedachtengangen heeft Laurent Lavoisier volbracht; deze leer is dus reeds vrijwel 150 jaren oud. Lavoisier kon — met verbazingwekkende nauwkeurigheid — aantonen, dat de voedingsstoffen in het organisme dezelfde eindproducten der verbranding leveren als bij open verbranding, n.l. kooldioxyde en water in dezelfde getallenverhouding en met vrijmaking van dezelfde hoeveelheid warmte. Deze grondslag, die vervolgens door talrijke exacte onder-

¹⁾ In dit korte overzicht zullen wij bijna geheel afzien van afzonderlijke literatuuropgaven. Ook de vermelding van de belangrijkste publicaties zou niet mogelijk zijn; er zijn op dit gebied van 1926 tot 1938 ongeveer 1500 verhandelingen gepubliceerd. De geheele literatuur tot ongeveer het midden van 1938 kan men vinden in mijn werk: „Die Fermente und ihre Wirkungen”, 5. Aufl., Leipzig 1926, en het Supplement, den Haag, 1939; de nieuwere (van 1926 tot begin 1939) ook in C. Oppenheimer and K. G. Stern, Biological Oxidation, den Haag, 1939. Een overzicht van alle met de biologische katalyse samenhangende vragen geeft mijn „Einführung in die allgemeine Biochemie”, Leiden, 1936.

²⁾ Deze door Thunberg ingevoerde benaming dekt de aanduiding der gezamenlijke, in het levende organisme voorkomende materialen: celstoffen en voedingsstoffen.

zoekingen over de gaswisseling en de calorimetrie van de stofwisseling bevestigd werd, was in drie richtingen beperkt.

Ten eerste behandelde hij noodgedwongen slechts het levende wezen als een geheel, de overdracht op enkele organen of zelfs enkele cellen was niet mogelijk; nog lang na Lavoisier was de cel als eenheid niet bekend, en ook daarna heeft het nog 50 jaren geduurd, aler de methodiek het mogelijk maakte, de stofwisseling van levende weefsels of van afzonderlijke cellen nauwkeurig te meten. Men had dus slechts een totale som in handen en kon haar niet rationeel verdeelen. Ten tweede ontbrak begrijpelijkerwijs iedere samenhang met *energetische vragen*, daar immers ook de wet van het behoud der energie niet bekend was. Lavoisier mat dus niet alleen slechts warmte, maar hij dacht ook slechts in warmte-eenheden. En ook deze opvatting heeft nog zeer lang na Mayer en Helmholtz bij de physiologen nagewerkt, die tot voor ongeveer 25 jaren — met als eenige uitzondering Fick, die niet begrepen werd — de „*verbranding*” der metaboliëten woordelijk opvatten, d.w.z. het organisme en zijn deelen, in het bijzonder de spieren, voor een *warmtemachine* hielden. En daarmee kon zich ten derde een gebrek, dat aan de oudere opvatting kleefde, handhaven, n.l. het ontbreken van elke kennis van het innerlijk verloop van deze „*verbranding*”.

Lavoisier en na hem het zeer groote aantal physiologen tot Zuntz, Rubner en Atwater zagen slechts de begin- en eindtoestanden en bekommerden zich niet om de tusschenstadia; want indien werkelijk een „*verbranding*” plaats heeft, d.w.z. een snelle oxydatie met *warmte van hooge temperatuur*, dan zijn de afzonderlijke stadia van geen belang.

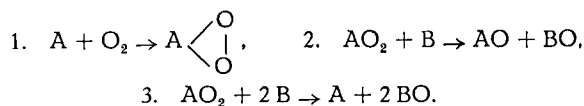
Om zelfs alleen maar het probleem der biologische oxydatie uit de verstrikking in veel algemeeneren vragen naar voren te brengen en daarmee ook aan zijn oplossing te kunnen beginnen, moest er zeer veel gebeuren.

Ten eerste moesten de biochemici aantoonen, dat de „*verbranding*” der metaboliëten geen verbranding is, maar in ieder geval een in vele fasen verlopende reactie van de „*langzame oxydatie*”.

Ten tweede moest, daarop steunend, het denkbeeld baan breken, dat we hier niet met calorische machines te maken hebben, maar met „*chemodynamische*”, zooals ze door den in zijn opvatting alleen staanden Fick 70 jaar geleden genoemd waren, dat hier dus de leerstellingen van de chemische potentiaal, de vrije energie en de evenwichten een rol spelen, dat de warmte van de biologische oxydatie — voor zover ze niet geheel een secundaire wrijvingswarmte is, zooals die in het geheele organisme optreedt³⁾ — slechts uit de *irreversibele gedeelten* van de in trappen plaatsvindende processen afkomstig is. Daardoor was men in staat de afzonderlijke afbraak-trappen aan bepaalde niveau's van vrije energie toe te schrijven en de *reversible evenwichtsreacties* op te sporen, die weer hoogst belangrijk voor de fijnere mechanismen bleken te zijn.

Ten derde moest van de zijde der zuivere en physische chemie op heel andere wijze hulp worden geboden. Aan den eenen kant had men een veel-

zijdige, diepere kennis noodig van de *katalyse* in het algemeen en van de heterogene katalyse in het bijzonder; want bijna alle in trappen verlopende reacties van de biologische afbraak zijn micro-heterogene katalysen op de oppervlakten van de kolloïdale enzymen. Aan den anderen kant kwamen theorieën over de *langzame oxydatie*, heel algemeen bekeken, naar voren. Zij waren van verschillende aard, in bijzonderheden veelal niet standhoudend of niet op biologische problemen toepasselijk. Maar zij brachten drie wezenlijke gezichtspunten naar voren, die heden in de in groote trekken voltooide theorie der biologische oxydatie den toon aangeven: de rol van het *ijzer*, de „*activeering van de zuurstof*” (Engler, Bach) of die van de *waterstof* (Traube). Het ging hier in principe reeds om dezelfde dingen, die later in den historischen strijd tusschen Wieland en Warburg de hoofdrol speelden. Of bijv. (in laatste instantie schematisch) in de knalgasreactie $2\text{H}_2 + \text{O}_2 = 2\text{H}_2\text{O}$, de waterstof het zuurstofmolecuul *hydreert*, dan wel of de zuurstof het actieve deel is en het waterstofmolecuul *oxydeert*. Een deel van deze beschouwingen is nu nog geldig, zoo in het bijzonder de door Bach uitgewerkte voorstellingen van Engler, dat de voorbereiding tot de oxydatie de hechting is van een „*geactiveerd*” zuurstofmolecuul onder vorming van een „*mologyd*”, bijv.:



Als dan de reactie volgens 2) verloopt, hebben wij slechts een geïnduceerde reactie, die meestal spoedig eindigt; een katalyse kan slechts volgens 3) plaats vinden en deze mogelijkheden bleven steeds onduidelijk. Maar doorslaggevend van gewicht is het denkbeeld van de aanhechting van het „*geopende*” O_2 -molecuul, hetwelk ons heden ten dage den weg naar de eindoxydatie wijst, van welken aard deze ook zij.

II. De theorie van de oxydoreductie.

1. Aaneensluiting van de theorieën van Wieland en Warburg.

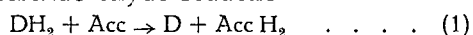
Op deze grondslagen verhieven zich dan kort na 1910 de beide beroemde oxydatietheorieën, die volgens de meening van hun scheppers, H. Wieland en O. Warburg, niet met elkaar vereenigbaar zouden zijn. Ieder van hen maakte voor zich aanspraak op het geheele gebied. Heden weten wij, dat *beide theorieën juist zijn*; hoofdzakelijk de verdieping en verdere ontwikkeling door de beide onderzoekers zelf heeft dit te weeg gebracht. Wat ik in 1926 probeerde te bewijzen, en wat gelijktijdig Hopkins, Rapkine en Wurmser en anderen opmerkten, is de mogelijkheid, beide theorieën te vereenigen tot een eenheidstheorie der biologische oxydatie, tenminste in hoofdtrekken. Het is de theorie van de *katalytische dehydroëering-hydroëering*, met inbegrip van de *hydroëering der moleculaire zuurstof*, dus de eindoxydatie.

De weg naar de overeenstemming was in groote trekken — op bijzonderheden komen wij natuurlijk terug — de volgende: Wieland's theorie was onweerlegbaar geldig voor alle anaerobe reacties, de strijd liep slechts over de eindoxydatie. Hierover wilde

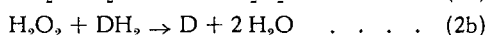
³⁾ Zij ontstaat door remmen van eerst gepresteerden mechanischen arbeid, b.v. wrijving van het bloed langs de wanden der bloedvaten, enz.

W i e l a n d geen bijzonder mechanisme verantwoordelijk stellen, terwijl W a r b u r g zijn theorie alleen op het bijzondere mechanisme van deze oxydatie door zuurstof richtte, omdat anaerobe reacties hem niet interesseerden. W i e l a n d heeft daarna zelf ingezien, dat juist de eindoxydatie een bijzonder mechanisme noodig heeft; en W a r b u r g vond van zijn kant reacties, die met zijn eerste voorstellingen in tegenspraak waren, en juist volgens W i e l a n d verklaard moesten worden; verder heeft hij zijn eigen verklaring van het oxydatieproces als zoodanig geheel veranderd. Zoo zijn nu geen wezenlijke verschillen meer aanwezig en wij hebben de beide theorieën nog slechts als de fundamenten der huidige eenheids-theorie te beschrijven.

W i e l a n d ging uit van zuivere chemische grondslagen, van de dehydrering en hydrering door anorganische katalysatoren. De activeering van de waterstof stelt hij in het middelpunt van zijn theorie. Door aanvullende krachten van de zijde der oppervlakten van den katalysator wordt de met koolstof in atomaire verbinding staande waterstof „los” gemaakt, „gedislakeerd” in den zin van B ö e s e k e n, zoodat zij nu in staat is, een thermodynamisch verval volgend, onder arbeidsprestatie de eene stof te verlaten en naar een andere over te gaan. Noemt men nu de eerste stof donator (D), de andere acceptor (Acc), dan is de grondreactie van iedere dehydrerende oxydo-reductie:



Het beslissende punt van dezen eersten vorm der theorie was het volgende: is eenmaal de waterstof „geactiveerd”, dan verbindt zij zich met iederen thermodynamisch geoorloofden acceptor. De voorwaarde is dus slechts, dat de katalytisch opgewekte totale reactie (1) arbeid verricht. De geactiveerde waterstof moet zich dus ook met moleculaire zuurstof verbinden; zij moet dit steeds doen, omdat juist O_2 thermodynamisch een bevoorrechte acceptor is. Zoo verloopt volgens W i e l a n d de eind-oxydatie in trappen volgens 2a en 2b:



Terwijl nu, zooals gezegd, W a r b u r g de verklaring van W i e l a n d voor de anaerobe reacties, waarbij dus Acc de een of andere bepaalde chemische stof is, stilzwijgend gelden liet, keerde hij zich op de scherpste wijze tegen deze verklaring van de eindoxydatie door zuurstof. Hij wees de activeering van de waterstof en daarmee de hydrering van het zuurstofmolecuul onder vorming van waterstofperoxyde ronduit van de hand en stelde er een geheel andere theorie voor in de plaats. Haar grondslag is de directe activeering van de zuurstof door ijzer; W a r b u r g ging uit van physiologische studies over de celademhaling en constateerde, dat in de levende cellen het ijzer de fundamentele bemiddelaar is van de eindoxydatie tot water en kooldioxyde. De „geactiveerde” zuurstof grijpt de moleculen van de metaboliëten direct aan, zonder een reciproke activeering van de waterstof; slechts een algemeene „activeering” van het organische molecuul, een los maken van zijn voegen, gaf W a r b u r g toe. Hoe de zuurstof door „ijzer” geactiveerd zou worden, heeft hij nooit duidelijk verklaard, maar men moest wel aan de vorming van peroxyden denken in den zin van

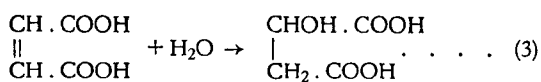
E n g l e r - B a c h - M a n c h o t, waarvan de zuurstof dan niet als O_2 , maar als atomen O overgebracht wordt. Daarom verwierp W a r b u r g dan ook de — in werkelijkheid in ademende cellen nooit aantoonbare — intermediaire vorming van H_2O_2 ; want H_2O_2 ontstaat juist slechts bij de hydrering van het O_2 -molecuul. Toen daarna W a r b u r g in zijn klassieke verhandelingen de natuur van het „ijzer” als oxydatiekatalysator zoodanig verklaarde, dat hier een goed gekarakteriseerd *haemineferment* werkzaam is, toen hij vervolgens ook de verwante haeminen, de cytochromen van K e i l i n, in zijn schema der celademhaling wist onder te brengen, toen stond in ieder geval dit vast: in tegenstelling met W i e l a n d is de eenvoudige hydrering van O_2 als Acc door geactiveerde waterstof niet voldoende; er is inderdaad voor de eindoxydatie een bijzonder mechanisme aanwezig, het „Warburg-Keilin-systeem”, waarin het „ijzer” als bijzondere oxydatiekatalysator werkt.

Maar het was juist de consequentie van deze grootsche ontdekkingen, dat W a r b u r g één van de kernpunten van zijn theorie moest laten vallen, nl. de directe activeering van O_2 , bijv. via een peroxyde. Zooals wij later nauwkeuriger zullen uiteenzetten, kon W a r b u r g waarnemen, dat zijn fermenthaemine steeds in geoxydeerden toestand als Fe(3) aanwezig is en dat de eerste stap tot de eindoxydatie een reductie van dit Fe(3) tot Fe(2) is, waarna zuurstof het Fe(2) weer tot Fe(3) oxydeert. Deze primaire reductie van het Fe(3) kan echter juist slechts door metabolische waterstof geschieden, dus geactiveerde waterstof in den zin van W i e l a n d. Daarmee had W a r b u r g zelf de beslissende zwenking volbracht, en spoedig daarop toonde zijn ontdekking van het door O_2 aantastbare „gele ferment”, dat wij nu flavineferment noemen, dat het ook geheel en al zonder ijzer gaat.

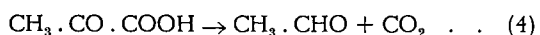
Daarmee had W a r b u r g alle nevenstellingen zelf opgegeven; maar des te onwrikbaarder zijn hoofdstellingen gegrondvest, dat nl. de eindoxydatie niet langs eenvoudigen vloten weg van een hydrering van O_2 door W i e l a n d's actieve H plaats heeft, maar dat er een bijzonder mechanisme aanwezig moet zijn, wil de eindoxydatie optreden. En daarmee kreeg W a r b u r g later ook gelijk met zijn verklaring van de werking der „ijzervergiften”, die ook historisch gezien zijn sterkste argument ten gunste van de oxydeerende werking van ijzerhoudende katalysatoren was geweest. Het was één van de uitgangspunten van W a r b u r g geweest, dat eenige giften, zeer speciaal het *cyaan-ion*, in concentraties van ongeveer 10^{-4} mol., de celademhaling reversibel remmen. En daar hetzelfde bij enkele (niet alle) ijzerkatalyses plaats heeft, trok W a r b u r g hier een parallel: CN' vergiftigt hier evenals daar het ijzer, maakt het ondeugdelijk als katalysator. Deze — door W i e l a n d levendig, maar niet met sterke argumenten, bestreden — werking van het CN' kon dan, na nauwkeuriger herkennen van het „ijzer” als een *phaeohaemine* — een haemine, dat in zijn oxydatietrap en daardoor spectroscopisch tusschen bloedkleurstof en chlorophyll-haeminen in staat — nauwkeurig spectrometrisch aangetoond worden. Evenzoo de werking van *kooloxyde*. Beide giften vormen met het ijzer van het haemine een complexe verbinding, welke de katalytische werking niet bezit; het haemine als katalysator

is dus verlamd. Warburg vond verder, dat de werking van deze beide vergiften verschillend is. CO werkt slechts in op de ferrohaem-trap en verhindert de oxydatie daarvan; CN' werkt slechts op de ferrihaem-trap en verhindert de reductie. Door deze vondsten was dus aan den eenen kant de rol van het fermenthaemine nauwkeurig vastgesteld, maar tegelijkertijd, daar beide vergiften de celademhaling remmen, ook het bestaan van beide valentietrappen en dus de juist genoemde *valentiewisseling* aangetoond. In deze vaststelling van een bijzonder zwaarmetaal-mechanisme voor de oxydatie door zuurstof moest Wieland zich dus schikken; wij zullen dadelijk zien hoe.

Intusschen had Wieland talrijke troeven in andere richtingen in zijn hand. De voorstelling van Warburg, dat slechts een activeering van de zuurstof noodig was — van zijn niet nader gedefinieerde onderstelling, dat ook het molecuul van de metaboliet geactiveerd zou kunnen of moeten zijn, zullen wij hier afzien —, dat dus deze geactiveerde O ergens in het proces zou ingrijpen en een eindoxydatie te weeg zou brengen, kon noch het zuiver chemische proces van de afbraak, noch zijn katalyse verklaren. Chemisch gezien, is in de eerste plaats de geheele *anoxymbiose* (bij de suikers) een zuivere *verschuiving van de waterstof* van een donator naar een acceptor, die dan zelf weer een donator wordt, enz. Op deze manier verplaatst zich de waterstof net zoo lang, totdat zij in een zooveel mogelijk stabiel systeem met de kleinste vrije energie tot rust komt. Deze wandeling van de H wordt slechts onderbroken, wanneer fasen optreden, die niet meer gedehydrateerd kunnen worden; dan treden hulpkatalysen op, en wel vooral twee soorten reacties: hetzij een hydratatie, om weer activeerbare H-atomen te verschaffen, zooals bijv. bij het fumaarzuur (3)



dan wel de decarboxyleeringen, zooals bijv. bij het pyrodruivenzuur (4);



in beide gevallen kan dan de dehydrering voortgaan. En nu bleek, dat chemisch-descriptief ook de oxybiose een vlotte voortzetting van deze *hydrokinese* is. Volkomen dezelfde tusschenreacties treden op. Ook het CO₂ van de oxybiose ontstaat, evenals het CO₂ van de anoxymbiose, *zuiver katalytisch*, hoofdzakelijk uit ketozuren; een directe oxydatie van de koolstof, zooals Warburg's theorie als algemeen mogelijk had doen schijnen, gebeurt nooit. Dan komt daarbij nog als bijzonder belangrijk het reeds gezegde, dat wij heden — vooral door de onderzoekingen van Kluver, — volkomen zeker zijn, dat de oxybiose tenslotte niet een op zich zelf staand proces is. *Ademhaling en gisting* zijn niet twee verschillende reacties, maar deelen van dezelfde grondreacties, chemisch van de hydrokinese. Of de anoxymbiose zich in de „gistingsproducten” stabiliseert, dan wel de hydrokinese verder schrijdt tot de eindoxydatie toe, is slechts afhankelijk van de secundaire vraag, of zuurstof in het proces kan *ingrijpen*; zij kan niet ingrijpen, wanneer zij òf niet aanwezig is, òf wanneer zij, hoewel aanwezig, onwerkzaam is, omdat de beslissende

katalysator, die haar „activeeren” kan, het fermenthaemine van Warburg, ontbreekt. De zuurstof grijpt dus feitelijk niet „ergens” aan, zooals „geactiveerde” O zou moeten doen, maar slechts op één bepaalde plaats. De hydrokinese in de oxybiose verloopt eveneens nog *volkomen anaeroob*: de waterstof wordt van den eenen acc naar den anderen vervoerd, totdat zij via de cytochromen bij het *fermenthaemine als laasten acc* aankomt: slechts op deze plaats wordt zij dan door de O₂ overgenomen. Van al de biologische systemen der celademhaling in haar hoofdtrekken, de eindoxydatie van de met H beladen C-ketens, is alleen de ferro-trap van het fermenthaemine „autoxydabel”; juist dit inzicht maakt het mogelijk, den laasten sluitsteen in de eenheidstheorie aan te brengen.

Even weinig, als voor de descriptief-chemische betrekkingen der trapsgewijze afbraak, is de theorie van Warburg voldoende voor de verschijnselen van de katalyse dezer in trappen verloopende reacties. Een van huis uit aggressieve „actieve” zuurstof is onverenigbaar met de *donator-specificiteit* van de enzymen der trapsgewijze afbraak, van de dehydrasen of, zooals Wieland deze thans noemt, *hydrokinasen*, die juist op streng specifieke manier ieder slechts één stap van de hydrokinese katalyseren. Wanneer in het eene praeparaat zuurstof slechts acetaldehyde, in een ander alleen barnsteenzuur dehydreert, dan kan deze specifieke katalyse slechts aan de waterstof plaats vinden, dus alleen volgens Wieland verklaard worden.

Door al deze argumenten was ontwijfelbaar verklaard, dat de theorie van Wieland volkomen geldig is voor de geheele anoxymbiose en de hoofdzaak van de oxybiose, en dat de theorie van Warburg hier nergens toepassing kon vinden. Er bleef dus slechts het eene, maar beslissende punt over, dat Warburg tegenover Wieland zonder twijfel bewezen heeft, nl. dat de opneming van de zuurstof een bijzonder mechanisme noodig heeft, en wel in de „hoofd-ademhaling” van de cellen het fermenthaemine. Inderdaad heb ik reeds in 1926 erop gewezen, dat zich hier in den oorspronkelijken vorm der theorie van Wieland een leemte voordoet. De onderstelling, dat de hydrokinasen *slechts* donator-specificiteit bezitten, geen acceptor-specificiteit, is niet vol te houden. Geactiveerde waterstof hecht zich *niet zonder meer* aan iederen thermodynamisch geoorloofden acc, dus ook niet zonder meer aan voorhanden O₂. Dit wordt door een eenvoudig feit weerlegd: indien men biergist aan de lucht laat vergisten, dan verbindt zich de geactiveerde waterstof in het geheel niet met O₂, maar met den thermodynamisch veel zwakkeren acc acetaldehyde en hydreert deze tot aethylalcohol. Hetzelfde geldt echter voor bijna alle (misschien alle) dehydrasen van dezen hoofdtrek der ademhaling. Zij geven alle hun H slechts aan chemisch bepaalde acceptoren, *niet* aan O₂ af, en zijn „anoxytroop”. In al deze gevallen is O₂ ook bij aanwezigheid van door dehydrasen geactiveerde waterstof een inert gas. Van de hydrokinasen van deze soort is slechts één oxytroop, juist het *fermenthaemine*.

Wieland heeft, vooral na het werk van zijn leerling Bertho, dit gebrek uit zijn theorie verwijderd. De hydrokinasen hebben gezamenlijk niet slechts een donator-specificiteit, maar ook een

acceptor-specificiteit⁴⁾; zij werken volgens Bertho slechts in „ternaire systemen” donkat-acc. Deze acceptor-specificiteit komt ook te voorschijn bij chemisch verschillende acceptors, ook indien zij thermodynamisch geoorloofd zijn: chinon werkt onder bepaalde omstandigheden geheel anders dan methyleenblauw of pyrodruivenzuur of fumaarzuur als acc⁵⁾.

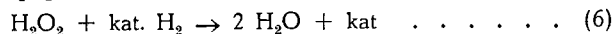
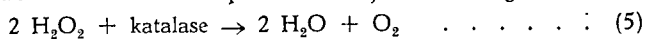
Maar hier gaat het meestal om kwantitatieve verschillen in de bruikbaarheid van bepaalde acceptoren, die des te minder van principiële betekenis zijn, omdat zij gedeeltelijk zeker op structuur-chemische betrekkingen in het ternaire systeem berusten. Van beslissende betekenis is alleen de vraag van de zuurstof als acceptor. Hier treedt een bijna volledige principiële scheiding op, al naarmate de combinatie donator + enzym een bijzondere affiniteit tot moleculaire O₂ heeft of niet. Ontbreekt deze, dan werkt O₂ heelemaal niet, het is een *inert gas*. Is deze affiniteit aanwezig, dan is de combinatie *autoxydabel*; moleculaire zuurstof brengt de *eindoxydatie* te weeg. Wij kunnen ter vereenvoudiging de waarschijnlijk juiste onderstelling maken, dat in hoofdzaak *alle* bij de celademhaling werkzame hydrokinasen *anoxytroop* zijn, en alleen het fermenthaemine affiniteit tot zuurstof heeft; wanneer — zooals bij het flavineferment — proefondervindelijk een affiniteit bestaat, dan is zij klaarblijkelijk te gering om in vivo werkzaam te zijn; flavineferment geeft inderdaad de waterstof niet aan O₂ af, maar aan een cytochroom (Theorell), en op overeenkomstige wijze gedragen zich wel eenige andere dehydrasen. Zoo is Warburg's bewering, dat de „hoofdademhaling” geheel via het haemineferment verloopt, waarschijnlijk juist.

Wanneer in de z.g. celvrije enzymproef eenige dehydrasen oxytroop schijnen te zijn, is dit in den regel een gevolg van het feit, dat deze praeparaten nog resten van het werkzame Warburg-Keilin-systeem bevatten. Daarmee zijn vroegere moeilijkheden van de verklaring uit de wereld geholpen. Zoo is bijv. experimenteel bewezen, dat de praeparaten van een „succinoxidase”, die barnsteenzuur aan de lucht tot fumaarzuur dehydreren, uit twee van elkaar te scheiden enzymen bestaan: een dehydrase, succinodhydrase, welke anoxytroop is, en een systeem cytochroom—cytochromoxydase. De dehydrase draagt H alleen over aan het cytochroom, deze aan het cytochromoxydase en eerst deze aan O₂. Of er in de *hoofdademhaling* werkelijk — afgezien van het flavineferment — oxytrope dehydrasen zijn, is te betwijfelen; het gaat nu enkel en alleen nog maar om een enkel enzym, het *Schardinger-enzym*, dat aldehyden en xanthine dehydreert en zonder het Warburg-Keilin-systeem ook oxydeert; maar het is volgens proeven van Reichel niet uitgesloten te achten, dat in zulke praeparaten flavineferment aan-

wezig is en dit de katalysator van de oxydatie door O₂ is.

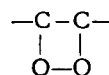
In de „nevenademhaling” en bij extra-cellulaire processen (in plantsappen, enz.) treden echter nog andere enzymatische oxydaties met O₂ op; zoo bijvoorbeeld de oxydatieve desamineering van de aminozuren, de oxydatie van urinezuur, van aminen, adrenaline, polyphenolen, enz. Hier zijn dus eveneens hydrokinasen met affiniteit tot O₂ aan het werk. Ik heb voorgesteld, deze groep van hydrokinasen met den klassieken naam *oxydasen* aan te duiden, terwijl ik voor de andere voorstel den naam *dehydrasen* te behouden. (Zie voor bijzonderheden het hoofdstuk „Enzymen”).

Warburg krijgt dus tenslotte gelijk: de oxydatie door O₂ heeft steeds een bijzonder mechanisme noodig, nl. een *autoxydabele* combinatie donator-enzym, of anders uitgedrukt een ternair systeem donkat-O₂. Maar in de beoordeeling van het mechanisme van deze oxydatie heeft Wieland weer gelijk. Het is geen „oxydatie” door actieve O, bijv. via een peroxyde, maar een *hydreering van het O₂-molecuul* door actieve H. Er ontstaat in ieder geval eerst H₂O₂; en dit gaat pas door een volgende reactie in H₂O over. Daarvoor zijn er twee mechanismen: of het H₂O₂ wordt eenvoudig ontleed door het enzym *katalase* (5) of het wordt nog eens gehydreerd door een ijzerhoudenden katalysator (6), hetzij door het eigen enzym *peroxydase* (bijna alleen in plantencellen) of door een of ander ijzerhoudend systeem, misschien het fermenthaemine zelf of het haemine van de katalase. Daarop komen wij later terug.



In ieder geval vindt in iedere ademende cel de eene of andere katalyse plaats en diensgevolge is H₂O₂ meestal niet aan te toonen, in katalase-houdende cellen nooit. Wel echter kan men H₂O₂ in celvrije media aantoonen, ook bij oxydasen, zooals uricoxydase, aminozuren-oxydase enz. (Keilin). Daarmee is het beeld van de hydrokinase van Wieland ook voor het laatste stadium vastgesteld en, zooals reeds vermeld, is de nieuwe verklaring van het mechanisme door Warburg daarmee zeer wel te vereenigen. De waterstof beweegt zich van het laatste ijzervrije donator-dehydrase-systeem (waarschijnlijk het systeem barnsteenzuur-fumaarzuur-appelzuur (Szent-Györgyi)), naar de 3 cytochromen (b → c → a) en van cytochrom-a naar de „*cytochrom-oxydase*”, het haemineferment. Dit is de laatste acc; hier vandaan komend, verbindt de waterstof zich met O₂.

Daarmee is de eenheidstheorie voltooid; maar zij geldt alleen voor dat deel van de katalytische oxydatie, dat op de *hydrokinase*, de *hydreering-hydreering*, berust. Daarnaast is er nog een andere katalyse, die niet dehydreerend, maar zuiver *oxydatief* is en over peroxyden verloopt. Hier geldt nog de oude theorie Engler-Bach-Manchot. Deze katalyse is proefondervindelijk dikwijls te bewijzen (bijv. de oxydatie van benzaldehyde via benzoperoxyzuur); maar of zij in vivo wel voorkomt, is niet zeker. Misschien komt zij bij de oxydatie der onver-



⁴⁾ Een specifieke acceptoreigenschap heeft Wieland reeds vroeger toegelaten: de *peroxydasen* werken alleen met H₂O₂ (en eenige weinige andere peroxyden) als acc. Over hun betekenis in de biologische oxydatie zie later. Ook heeft Wieland van het begin af op het weigeren van bepaalde acceptors (persulfaten en andere) gewezen.

⁵⁾ Hier moge slechts vluchtig er op gewezen worden, dat dit reageeren in een ternair systeem ook alleen in staat is, het geördineerde verloop van de katalytische reacties in de celademhaling te verklaren. Indien willekeurige acceptors zonder meer zouden kunnen reageeren, zou dit geordende verloop niet mogelijk zijn.

zadigde vetzuren voor, via peroxydevorming aan de dubbele bindingen, op dezelfde wijze als bij de carotenen (W. Franke), misschien ook bij de oxydatie van methylgroepen tot COOH (R. Kuhn). Wij komen op het mechanisme als zoodanig nog terug.

2. Oxydatie als dehydreeing-hydrering: hydrokinese.

Wij hebben de ontwikkeling en de samenstelling der beide fundamentele theorieën vrij uitvoerig geschilderd, niet alleen vanwege haar groote betekenis voor het probleem, maar ook omdat deze uiteenzettingen de mogelijkheid gaven haar a priori aan bepaalde punten vast te leggen. Wij kunnen nu bij de volgende meer systematische behandeling der theorie des te korter zijn, daar wij nu op de strijdvragen niet meer behoeven in te gaan.

De eenheidstheorie bepaalt zich vooreerst tot de oxydo-reduceerende katalyse, d.w.z. juist tot de op dehydreeing-hydrering berustende *hydrokinese*. De meermalen genoemde, biologische ondergeschikte „echte” oxydatie zonder dehydreeing, de z.g. „peroxydekatalyse” schakelen wij hier uit en zullen slechts het aanknooppunt met onze theorie, de voor beide gemeenschappelijke primaire reactie van de zuurstof, vaststellen.

De eenheidstheorie berust op twee pijlers:

1. De veel gebruikte slagwoorden der „activeering”, hetzij van waterstof of van zuurstof, hebben geen programmatische betekenis meer. Men kan evengoed zeggen, dat bij de oxydatie met O_2 beide geactiveerd moeten worden, als dat heelemaal geen werkelijke activeering plaats heeft. Deze onduidelijke begrippen worden door een nauwkeurige beschrijving vervangen; heeft men deze in het oog vallende punten duidelijk begrepen, dan kan men de aanduiding „activeering” als kort slagwoord blijven gebruiken.

2. De belangrijkste theoretische verdieping ligt, in den zin van Michaelis en Haber-Willstätter, daarin, dat de theorie den *katalysator zelf* in de hydrokinese inschakelt. Hij geeft niet alleen den stoot tot den overgang van de H van den don naar den acc, maar hij *neemt zelf de H van een don op en koppelt haar aan een acc*. Iedere oxydatiekatalysator is dus zelf een *reversibel redox-systeem* met gedefinieerde potentiaal. De donator moet daarom bij dezelfde voorwaarden een weinig negatievere, de acc een wat positievere potentiaal hebben. Steeds hebben we te doen met een op elkaar werkend ternair systeem: don-kat-acc, dat volkomen omkeerbaar is. *Iedere dehydreeing is onverbreekbaar gekoppeld aan een hydrering.*

Bij deze systemen don-kat-acc doen zich nu enkele bijzonderheden voor, die tekenend zijn voor de biologische katalyse en rechtstreeks het beeld van de *celademhaling* in haar buitengewone gecompliceerdheid beheerschen. Er bestaan nl. voor de katalyse, dus een zoo goed mogelijk aangepaste *kinetica*, bijzondere afhankelijkheden van de *thermodynamische* verhoudingen, uitgedrukt in de redox-potentiaal. Op zich zelf zou er natuurlijk het grootste thermodynamische verval zijn, de vrije energie op de vlugste manier omgezet worden, wanneer de H van de don zich dadelijk met een veel sterkeren acc, eventueel direct met O_2 , zou verbinden. Dat dit niet gebeurt, dat in de hoofdademhaling alle trappen anaeroob

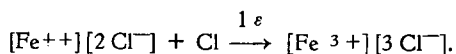
verloopen, en zuurstof slechts bij de allerlaatste trap op het fermenthaemine inwerkt, hebben wij aange-toond. Maar hier overheerscht immers een bijzonder mechanisme, terwijl in de anoxybiose dezelfde mechanismen voorkomen; een thermodynamisch sterkere acc dehydreert den don via een katalysator. En toch vinden wij ook hier, dat de acc *niet te sterk* mag zijn. Ondanks de vrije energie van de reactie is haar snelheid belangrijk verminderd, wanneer het potentiaalverschil tusschen don en acc niet tusschen relatief enge grenzen ligt. En dit is de reden, waarom de hydrokinese zooveel trappen doorloopen moet, voordat de waterstof van de sterk negatieve potentiaal van de eerste suikerafbraakstoffen (ca. —200 mV) tot de sterk positieve potentiaal van de zuurstof verheven kan worden. We hebben hier dus te doen met directe betrekkingen tusschen de thermodynamica en kinetica, waarover nog niet veel bekend is. Michaelis, die dezen stand van zaken bij kleurstoffen heeft onderzocht, betoogt, dat voor een snelle reactie een juiste menging van de ox.- en red.-trap van den kat noodig is, opdat hij even snel hydreren als H afgeven kan, en dit is juist bij al te groote verschillen tusschen don en acc niet het geval; dan komt een der beide reacties in het gedrang, en natuurlijk beslist de langzamere reactie over de geheele reactiesnelheid. Ook de steeds meer naar voren komende theorie van de *kettingreacties* geeft een aanwijzing voor dezen samenhang tusschen thermodynamica en kinetica. In ieder geval verloopt de hydrokinese over talrijke trappen, welke, wat de potentiaal betreft, tamelijk klein zijn. En daar de kat met zijn eigen potentiaal nog tusschen don en acc moet staan, is de drempel hier naar beide kanten toe nog lager. Men moet er wel aan denken, dat voor deze wederzijdsche betrekkingen tusschen don en acc niet alleen de (op gelijke concentratie gereduceerde) *normale potentialen* doorslag gevend zijn, maar ook zeer zeker de *concentraties* zelf. Is de concentratie van de gereduceerde trap groter geworden, dan werkt deze ook op sterker geconcentreerde ox-trappen van een acc van ongeveer gelijke potentiaal in, zoodat al deze reacties naar *evenwichtstoestanden* streven, bij welke de vrije energie een minimum is, en die zoo lang zullen bestaan, totdat een sterkere acc hen weer verstoort. Voor een voorbeeld van zulk een typische evenwichtsreactie zie beneden.

En daar nu alle katalysatoren *reversibele* redox-systemen zijn, komen wij tot de belangrijke gevolgtrekking, dat dezelfde kat ook de *reactie in omgekeerde richting versnellen* kan; dit hangt — behalve juist van de concentraties der betreffende trappen — ook van den algemeenen potentiaaltoestand af: is actieve waterstof aanwezig („*reductietoestand*” bij anoxybiose), dan kan de reactie in de eene richting verlopen, bij „*oxydatietoestand*” (aanwezigheid van sterkere acceptoren) in de andere richting. Zoo kan *dezelfde* kat de reacties aethylalcohol $\rightleftharpoons$ acetalde-

hyde + H_2 en melkzuur $\rightleftharpoons$ pyrodruivenzuur + H_2 , reversibel versnellen, wanneer de katalysator een ideale is. Deze eisch der theorie heeft vooral von Euler experimenteel bevestigd: alcoholdehydrase en acetaldehydhydrese, lacticodehydrase en pyruvohydrese zijn hetzelfde enzym.

Na deze inleidende opmerkingen zullen wij nu het

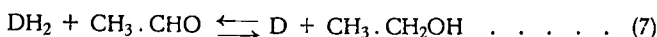
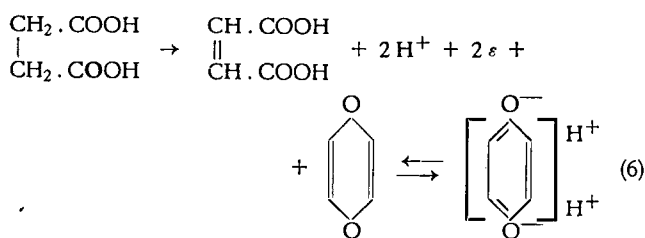
wezen van de katalytische oxydo-reductie nauwkeuriger beschrijven. Hiervoor wenden wij ons het beste tot de electronen-verschuivingen. Een stof wordt *geoxydeerd*, wanneer zij electronen (ϵ) afgeeft; deze vereenigen zich met de andere aan deze reactie deelnemende stof, die juist daardoor „gereduceerd” wordt. In het eenvoudigste geval kan daarmee alles zijn gezegd, zoo bijv. wanneer een (vrij gedacht) chlooratoom een Fe(2)-kern oxydeert:



Bij de ons hier interesserende reacties staat echter deze electronenverandering niet op zich zelf, zij is verbonden met een *dehydroëering*, d.w.z. verschuiving van één of meer H's van een donator naar een acceptor. Daarbij is dus de eerste stap een gelijktijdig losmaken van een ϵ en van een proton H^+ . Deze *losmaking van een proton* is de eenvoudigste beschrijving van een „*activeëring der waterstof*”; en nu dit duidelijk gemaakt is, kan men deze uitdrukking als kort slagwoord handhaven. De activeëring kan spontaan in een homogene reactie optreden, of zij heeft de medewerking noodig van het katalysator-oppervlak; dat is principieel niet van belang. Evenmin is het hier van belang, of van een te dehydroëeren stof één of twee protonen + ϵ weggaan. Het nieuwe relatief stabiele evenwicht wordt bij biologische reacties meestal dan bereikt, wanneer $2\text{H}^+ + 2\epsilon$ uittreden,

zooals bij barnsteenzuur $\rightleftharpoons$ fumaarzuur + H_2 . enz.; alleen dit geval had *Wieland* op het oog. Het blijkt echter bij steeds meer nieuwe gevallen, en het is mis schien een heel algemeen verschijnsel, dat eerst slechts één $\text{H}^+ + \epsilon$ uittreedt en *vrije radicalen* ontstaan. Dit hebben *Haber* en *Willstätter* theoretisch vastgesteld, en *Michaelis* heeft het bij talrijke reacties aangetoond, wanneer de donator een polyphenol (resp. polyamine) is: dan treden goed gekarakteriseerde vrije radicalen met een oscillerend electron, de *semichinonen* op, die in verband met hun structuur bijzonder gemakkelijk geneigd zijn, in de geheel gehydrateerde en de geheel gedehydrateerde trap over te gaan, en derhalve als katalysator bijzonder geschikt zijn. Maar vrije radicalen kunnen ook anders optreden, en dan hebben *kettingreacties* plaats, door welke de ingeleide reactie enorm versneld wordt. Hoe veelvuldig deze verschijnselen zijn, is nog niet te overzien; wij kunnen hierop hier niet nader ingaan.

Bepalen wij ons dus tot het schema van *Wieland*, dan gaan van het barnsteenzuur 2 katalytisch geactiveerde H-atomen, in den vorm van $2\text{H}^+ + 2\epsilon$, van den don naar den een of anderen acc. De don is dus gedehydrateerd; de acc is „gereduceerd”, zoodra hij beide ϵ 's opgenomen heeft. Wat met de protonen gebeurt, is ons voorloopig onverschillig. Inderdaad zullen wij bij de katalyse door een zwaar metaal zien, dat het H^+ in een anderen vorm gebonden wordt, en juist de acc slechts de ϵ opneemt. Wanneer de acc een organische stof is, dan verbinden zich begrijpelijkerwijs de protonen dadelijk met den acc, die daardoor niet alleen „gereduceerd”, maar juist „gehydreerd” wordt. Deze aanhechting kan door ionen of door atomaire binding plaats hebben, wat weer voor het resultaat principieel niet ter zake doet. In dit geval ontstaan nieuwe evenwichten (6, 7)

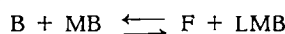


In dit geval gaan $\text{H}^+ + \epsilon$, het geheele waterstofatoom, tezamen naar den acc.

Midden tusschen deze twee gevallen ligt nu de hydroëring van het zuurstofmolecuul tot het, wel is waar niet zuiver volgens ionen, maar toch sterk polair gebonden H_2O_2 . De gevolgde weg is die, dat eerst twee ϵ 's zich aan het „geopende” O_2 -molecuul binden, het tot een zuurstofion $\dots \text{O} = \text{O}^- \dots$ reduceeren, en dan de beide H^+ 's naar de negatieve ladingen gaan, zoodat $\text{H}-\text{O}-\text{O}-\text{H}$ wordt gevormd. Daarmee is ook de hydroëring van de O_2 voltooid; de verdere eindomzetting tot H_2O volgt, zooals reeds gezegd, volgens een bijzonder mechanisme. Wij zien, dat de eerste stap van iedere oxydatie door zuurstof een „openklappen” van het molecuul O_2 tot $\dots \text{O} = \text{O} \dots$ moet zijn, wat de eerste eisch voor het laden en hydroëeren is. Dezen stap beschouwen wij volgens *Engler* als de steeds plaatsvindende *primaire reactie* bij de oxydatie door zuurstof. Dit openen kan spontaan door de aantrekkende krachten van den donator zelf geschieden, dan is deze *autoxydabel*, of het heeft alleen plaats door de hulpkrachten van een katalysator. Het openen berust in ieder geval op zekere aantrekkende krachten, die het O_2 -molecuul *deformeeren* en het een losse verbinding, een *adduct* doen aangaan. En deze nauwkeurig definieerbare stap kan men nu „*activeëring van de zuurstof*” noemen, waarmee ook dit slagwoord zijn programmatische betekenis verliest en als korte aanduiding verder gebruikt kan worden.

Wij hebben dus eerst, zuiver beschouwd en rekening houdend met de thermodynamische verhoudingen, een *volkomen uniform schema* van het reactieverloop verkregen. Aan een donator wordt H geactiveerd, d.w.z. er wordt een proton losgemaakt en gelijktijdig het daarbij behorende ϵ op een acc overgedragen. Van welken aard deze acc is, een afbraaktrap (acetaldehyde, fumaarzuur), een chinon, of moleculaire O_2 , is geheel onverschillig; hij moet alleen voldoen aan drie grondeischen. Hij moet chemisch een structuur hebben, welke H kan opnemen, hij moet een affiniteit tot den donator bezitten, en zijn hydroëring moet meer vrije energie afgeven dan de dehydroëring van den donator eischt, d.w.z. de geheele reactie moet arbeid-verrichtend, dus thermodynamisch mogelijk zijn. Of een acc thermodynamisch mogelijk is, kan men bij gelijkheid der concentraties aan de *redox-potentiaal* beoordeelen, de acc moet een meer positieve potentiaal hebben dan de don. Is het verschil slechts gering, dan treden *evenwichten* op, die afhankelijk zijn van de concentraties. Met andere woorden: de reversibele reactie komt tot stilstand, wanneer bepaalde concentraties bereikt zijn. Zoo begint bijv. de reactie barnsteenzuur (B) + methyleenblauw (MB) eerst in de richting fumaarzuur (F) + leucomethyleenblauw (LMB); bij toe-

nemende concentratie van de laatste begint nu echter F het LMB te dehydroëren, zoodat de reactie tot staan komt, zij kan omkeerbaar worden geschreven:



Buitendien echter hangt de ligging der evenwichten natuurlijk daarvan af, of in het geheele systeem een „reductietoestand” of een „oxydatietoestand” aanwezig is. Is er een sterk oxydeerende acc (Warburg-Keilin-systeem) aanwezig, dan wordt de gehydrateerde acc dadelijk weer gedehydrateerd en het evenwicht verstoord; bij LMB is de aanwezigheid van zuurstof alleen reeds genoeg. Is er echter geactiveerde waterstof in overvloed aanwezig, dan wordt de dehydroëring geremd of omgekeerd. Zodoende kan, zooals reeds gezegd, al naar de ligging van het evenwicht pyrodruivenzuur + $H_2 \rightleftharpoons$ melkzuur geheel naar rechts of geheel naar links verschoven worden.

3. De katalyse.

a. Algemeen.

Wij hebben nu uiteengezet, hoe de dehydroëring-hydroëring verlopen kan. Of zij verloopt, resp. of zij niet zeer langzaam verloopt, is een geheel andere vraag, wat de kinetica, het overwinnen van weerstanden, en de katalyse aangaan. Eenige der ons hier interesseerende reacties verlopen nu zonder katalyse, bijv. de dehydroëring van eenige polyphenolen door O_2 . Deze zijn dus in zuiveren toestand *autoxydabel*. De meeste echter hebben een katalyse nodig, d.w.z. een reactieversnelling door een chemische stof, die aan de eindreactie geen deel neemt. Het kunnen zeer eenvoudige mechanismen zijn; bijv. vele stoffen zijn in zuiveren toestand niet autoxydabel, wel echter hun complexe zware metaalzouten. Dan werkt het metaal als katalysator, omdat het met den gedehydrateerden trap geen complex vormt, dus weer afgesplitst wordt. Hiertoe hooren veel polyphenolen en verder bijv. cysteïne (resp. glutathion). Cysteïne vormt een complex zout met $Fe(2)$; dit is autoxydabel én gaat met O_2 in cysteïne- $Fe(3)$ over. $Fe(3)$ dehydroëert het cysteïne intramoleculair; er ontstaat cysteïne- $Fe(2)$, dat, onbestendig zijnde, uiteen valt. Cysteïne is tot cysteïne gedehydrateerd, de katalysator $Fe(2)$ is weer gevormd. De katalysator $Fe(2)$ werkt op deze manier als overdrager van waterstof aan zuurstof, doordat hij zelf H of tenminste ϵ opneemt (zie beneden). In de biologisch belangrijkste gevallen zijn er specifieke katalysatoren, *enzymen*, aan welker oppervlakte de waterstof los gemaakt wordt, en in het ternaire systeem op den acc overgaat. Wij zagen reeds, dat in de meeste gevallen slechts chemische stoffen, echter niet O_2 , als acc voor deze donator-dehydrase-combinatie dienst kunnen doen; wil men tenslotte een eind-oxydatie hebben, dan moet men deze systemen met een ander *autoxydabel* katalysator-systeem koppelen. Dit kunnen *zware-metalen-systemen* zijn, en in de levende cel is het fermenteethaemine verreweg het belangrijkste van deze autoxydabele ijzersystemen. Men kan echter ook *metaalvrije* katalysatorsystemen combineren, en wel met autoxydabele kleurstoffen. In de levende materie speelt zulk een (zeer beperkte) rol het *flavineferment*; andere kleurstoffen, pyocyanine, hallachroom, naphthochinonen, enz. bij de bacteriën, planten en evertetraten. In een modelproef kan men bijv. methyleenblauw gebruiken. Vormt

men een ternair systeem donator-dehydrase-MB, dan gaat de geactiveerde waterstof aan de chinoide kleurstof zitten en vormt het leukomethyleenblauw. Laat men dan O_2 toetreden, dan dehydroëert dit weer het leukomethyleenblauw, en zoo gaat de H van den donator naar de zuurstof. We hebben hier een ijzervrije „acceptor-ademhaling”. Hierbij fungeert de kleurstof als „carrier”: zij neemt de H op en *transporteert* haar naar O_2 ; zij is een *mesokatalysator*, tusschen de donator-enzym-combinatie en den uiteindelijk acceptor O_2 ingeschakeld. De mesokatalysator neemt dus weer zelf H^+ en ϵ op, wordt zelf gehydrateerd tot dihydro-kleurstof (leukokleurstof), resp. tot *semichinon*, en wordt dan, autoxydabel zijnde, weer door O_2 gedehydrateerd.

De belangrijkste stap tot de *moderne eenheidstheorie* is nu geweest, dat men, voorgegaan door Haber, Willstätter en Michaelis, tot de overtuiging kwam, dat dit directe chemische deelnemen van den katalysator aan het H-transport voor alle oxydatiekatalysatoren, dus ook voor de hydrokinasen geldt. Bij de dehydrasen, welke kleurstoffen als werkgroep bevatten, zooals flavineferment en de *pyridine-fermenten* (cozymasen) van Warburg, is dit direct (spectroscopisch) aangetoond, hetgeen echter wel ook voor alle andere geldt. De actieve waterstof reduceert het enzym tot „desoxy-enzym” en dit wordt door een sterkeren acceptor weer gedehydrateerd. Iedere oxydatiekatalysator is dus zelf een *reversibel redox-systeem* (Michaelis) met bepaalde potentiaal. Dit geldt voor alle; de katalysatoren van de eind-oxydatie onderscheiden zich in niets anders, dan dat zij juist in den red.-toestand *autoxydabel* zijn, d.w.z. door hun affiniteit tot moleculaire O_2 zijn zij tot *hydroëren* van O_2 in staat. Dan zijn zij dus geschikt tot het „activeren van zuurstof”, terwijl het vermogen waterstof te activeren een grondeigenschap van alle oxydatie-katalysatoren is.

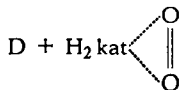
Daarmee is nu eigenlijk alles gezegd, wat in deze aphoristische behandeling betrekking heeft op de eenheidstheorie der katalytische oxydatie zelf. Wat nog gegeven moet worden, zijn eenige details over de uitwerking van deze theorie op de het meest op den voorgrond tredende verschijningsvormen van deze katalyse, over de grenzen der theorie, en over haar toepassing in de beschrijving van de biologische oxydatie zelf.

b. De oxydatie door zuurstof.

Wij hebben reeds in het kort opgemerkt, dat de eerste stap van de oxydatie is een zich vasthechten van het opengeklapte zuurstofmolecuul aan de te oxydeeren stof. Dat is op zich zelf onafhankelijk van de noodzakelijkheid van een katalyse, daar het ook bij een zuiver niet-katalytische autoxydatie geschiedt; maar bij de *biologische* oxydatie gaat het practisch gesproken steeds om een katalyse onder „activering” van de zuurstof; en daarom moeten wij deze reactie nader analyseren. Vervolgens hecht zich dus O_2 aan den katalysator en deze is volgens de algemeene theorie een *reversibel redox-systeem*, bijv. chinon

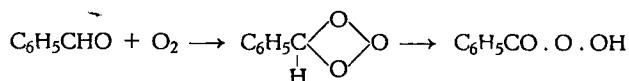
$\rightleftharpoons$ hydrochinon of $Fe(2) \rightleftharpoons Fe(3)$. Het reactiesysteem bestaat in de eerste plaats uit een donator + bijbehorenden katalysator, $DH_2 + kat$. Indien O_2 als acceptor fungeeren moet, dan moet er een affiniteit van deze combinatie tot O_2 bestaan. Deze wordt daar-

door in gang gezet, dat O_2 in het krachtveld van den katalysator treedt; daardoor wordt haar molecuul vervormd, haar activeerings-energie verminderd: het molecuul „klapt open” en verbindt zich met rest-valenties aan de combinatie, speciaal den katalysator, tot een additieproduct (*adduct*). Aan den anderen kant zijn in het verloop van de totale reactie electronen, meestal ook H^+ , naar den katalysator voorgedaan. (Of de katalysator bevindt zich reeds vooraf in een red.-toestand, hetgeen slechts de fasen verschuift; wij komen daarop dadelijk terug). Uit het beginbeeld $DH_2 + kat + O_2$ ontwikkelt zich dus de eerste reactiephase, de dehydrering van den donator, hydreeing van den kat, aanhechting van O_2 :



Deze trap geldt zoowel voor iedere oxydatie als ook voor iedere oxydatiekatalyse: hij is de beslist noodzakelijke *primaire reactie*.

Nu kan echter het adduct op twee wijzen handelen. Ten eerste kan het zijn bindingen steviger maken; het wordt dan tot een echt *peroxyde*. Ook dit kan bij de katalyse-vrije autoxydatie gebeuren, zoo bijv. bij benzaldehyde, waarbij via het moloxyde benzoperzuur ontstaat:



Peroxyden kunnen echter ook bij katalysatoren ontstaan, zoowel bij polyphenolen⁶⁾, als bij zware

metalen, bijv. $Fe \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ O \quad O \\ \diagdown \diagup \end{array}$. En dan kan via deze peroxyden

een niet dehydrerende *zuivere oxydatie-katalyse* volgen, in het bijzonder dan, wanneer heelemaal geen activeerbare waterstof aanwezig is, zooals bijv. bij de dubbele bindingen van vetzuren, of bij gealkyleerde aminozuren. Of en in hoeverre zulke peroxyde-katalysen biologisch voorkomen, is nog voor bestrijding vatbaar. Het waarschijnlijkst is wel een katalyse via caroteenperoxyde (W. Franke). De peroxydevorming kan secundair ook tot een dehydrerende katalyse leiden, wanneer nu bijv. het perzuur met een tweede molecuul aldehyde (als hydraat) reageert en twee moleculen carbonzuur vormt. Het is ook mogelijk, dat uit een peroxyde met water H_2O_2 ontstaat en dat dit nu op zijn beurt oxydeerend werkt. De biologische beteekenis van al zulke grensgevallen is nog nauwelijks bekend; wij zullen op deze nevenvraagstukken niet nader ingaan.

Voor ons is alleen belangrijk het tweede geval, dat de additieproduct-vorming, verbonden met de activeering van de H, op de hydreeing van het aangehechte $\dots O = O \dots$ uitloopt, dus de echte *dehydrerings-katalyse*. Dat geschiedt nu zoo, dat het reversibele redoxsysteem (de katalysator) nu zijn electronen aan de aangehechte zuurstof afgeeft, een *zuurstofion* $-O = O^-$ doet ontstaan, en vervolgens de beide H^+ H_2O_2 vormen. Daarmede is de *katalyse*

geëindigd, de donator gedehydreerd, de katalysator weer teruggevormd. De overgang van H_2O_2 tot H_2O is een nieuwe katalyse, hetzij door katalytische of door peroxydatische omzetting (zie beneden).

Deze katalyse door hydreeing van de als „adduct” aangehechte O_2 kan ook door een metaalvrijen katalysator geschieden, zoo bijv. door eenige chinonen („methyleenblauw-ademhaling”), maar de belangrijkste vorm is toch de katalyse door zware metalen.

c. De katalyse door zware metalen.

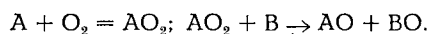
De oxydo-reduceerende katalyse via een zwaar metaal eischt niet alleen om haar overwegend belang, maar ook daarom een aparte bespreking, dat hier enkele haar wezen niet beïnvloedende complicaties optreden. Deze complicaties berusten daarop, dat bij de belangrijkste biologische katalysen een

valentiewisseling optreedt: $Cu(1) \rightleftharpoons Cu(2)$

of $Fe(2) \rightleftharpoons Fe(3)$. Dit inzicht is zeer sterk bestreden geworden; vroeger stonden steeds de *peroxyden*, zoo-

als bijv. $Fe(2) \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ O \quad O \\ \diagdown \diagup \end{array}$ in het middelpunt der belang-

stelling; of nu de katalyse daardoor plaatsvindt, dat de peroxyden hun totale $-O-O-$ in geactiveerden toestand weer afgeven, is heden nog niet opgehelderd. De normale weg via de peroxyden, welke Engler heeft beschreven, leidt echter niet tot een katalyse, maar slechts tot een geïnduceerde reactie:



Is A $Fe(2)$, dan ontstaat dus $Fe(3)$ en dit werkt in ionen-toestand niet verder in, omdat het door geactiveerde H niet gereduceerd wordt; de reactie is geëindigd. *Ferrizouten als zoodanig werken niet katalytisch*.

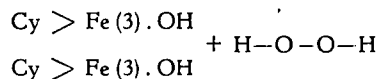
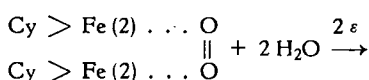
Wel echter kan de $Fe(3)$ -kern gereduceerd worden, d.w.z. een ϵ opnemen, wanneer zij *complex gebonden* is, en op deze reducties van $Fe(3)$ tot $Fe(2)$, dus onder valentie-wisseling, berust de biologische zware-metaal-katalyse; want $Fe(2)$ is in deze complexen juist *autoxydabel*, d.w.z. het gaat weer in $Fe(3)$ over doordat het tegelijkertijd de beide $\epsilon +$ protonen aan de O_2 overgeeft. Daar het hier dus om een kringproces gaat, kan men het evengoed beschrijven door van $Fe(2)$ en zijn oxydatie uit te gaan, als van de reductie van $Fe(3)$.

Maar beide soorten van *beschrijvingen* hebben toch een verschillende beteekenis; het hangt ervan af, in welken vorm de katalysator in hoofdzaak *voorkomt*. Moet bijv. een polyphenol of een thiol geoxvdeerd worden, dan is de katalysator een eenvoudig $Fe(2)$ -zout, met welk het substraat zich complex verbindt, en dan treedt de oxydatie op. In de cel-ademhaling echter is de belangrijkste katalysator, het *ferment-haemine*, steeds als $Fe(3)$ aanwezig, zooals Warburg experimenteel aangetoond heeft: dan onttrekt het eerst electronen en H^+ aan het substraat (het laatste cytochrom), gaat over in $Fe(2)$ en dan treedt hier O_2 toe.

Het loont dus de moeite, beide soorten nauwkeuriger te formuleren. Zoo bijv. vormt cysteine (α -amino- β -thiopropionzuur) een complex zout met $Fe(2)$, dat wij door het symbool $Cy > Fe(2)$ zullen

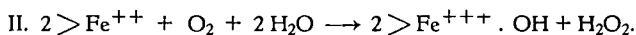
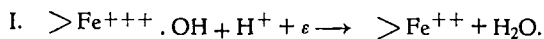
⁶⁾ Wieland wijst er op (Wieland und Franke, Ann. 473, 289 (1929)) dat bij de eerste oxydatietrappen van de polyphenolen voor de chinonvorming niet beslist kan worden, of het hier om een *additieproduct* dan wel om een *peroxyde* gaat.

voorstellen. Hiermee verbindt zich het opengeklapte O_2 -mol.



Ieder cysteine-Fe staat een ε aan $-O-O-$ af en wordt daardoor tot $Fe(3)$ geoxydeerd. Ieder $Fe(3)$ onttrekt aan het water een OH^- , om zijn lading te neutraliseren; de beide protonen van het water gaan naar de O_2^- en vormen H_2O_2 . Er is dus *ferri-cysteïne* aanwezig; dit zet zich (door intramoleculaire dehydrering van SH tot $-S-S-$) om tot *ferro-cystine* $Fe(2)-Cy-Cy-Fe(2)$, en dit is onstabiel en ontleedt tot $Fe(2)$ en cystine: de katalyse is geschied, de katalysator teruggevormd.

Nemen we nu het andere geval: er is aanwezig een combinatie substraat+katalysator in $Fe(3)$ -toestand, bij het fermenthaemine dus een *ferrihaeme*, dat wij met $>Fe^{+++} \cdot OH$ zullen voorstellen. Het geactiveerde substraat levert $H^+ + 2\varepsilon$; ε gaat naar het ferrihaeme, dat daardoor in ferrohaeme $>Fe^{++}$ overgaat. Het anion OH^- wordt daardoor afgesplitst en vormt met het proton H^+ water (resp. wanneer het anion Cl^- was, HCl enz.). Daarmee is het substraat gedehydreerd, de katalysator in reductie-toestand, het H^+ voorbijgaand gebonden (I).



Nu wordt de katalysator in den reductie-toestand juist als boven door O_2 via het „adduct” geoxydeerd (II), de daartoe benodigde protonen haalt het weer uit het water. Daarmee is de katalyse ten einde, O_2 gehydreerd, de katalysator geregenereerd.

Men kan dus ook de zware-metaal-katalyse zonder moeite in de eenheidstheorie van de oxydo-reductie onderbrengen, tenminste voor de hoofdzaak der verschijnselen. Dat misschien ook peroxyden meewerken, hebben wij vermeld; belangrijker is, dat zoowel bij de *katalase* als ook bij de *peroxydase*, welke beide ferrihaemen zijn, de valentiewisseling twijfelachtig is en dat daarom misschien andere mechanismen gezocht moeten worden. Bij het fermenthaemine heeft Warburg de valentiewisseling ontwijfelbaar rechtstreeks aangetoond: Het cyaanion werkt slechts in op het ferri-stadium en verhindert de reductie; CO werkt slechts op het ferro-stadium en verhindert de oxydatie.

Deze theorie heeft zich voor de zware-metaal-katalyse daarom zoo moeilijk baan kunnen breken, omdat zij onvoorwaardelijk de vorming van H_2O_2 eischt, welke een onderdeel van de hypothese van Wieland is; en dit scheen daarom niet te kloppen, omdat in normaal ademende cellen H_2O_2 nooit aantoonbaar is. Dat was één van de hoofdredenen van Warburg, om voor zijn „ijzer”-katalyse de hydreering van de O_2 geheel en al af te wijzen. Ook dit is volledig opgehelderd. Ten eerste gelukt het aantoonen van H_2O_2 ook bij de zware-metaal-katalyse bij celvrije oxydases, zooals bij uricase (Keilin en

Hartree); ten tweede is H_2O_2 daarom meestal niet aantoonbaar, omdat het zeer snel door de aanwezige ijzersystemen verwijderd wordt. Waar *katalase* aanwezig is, welke $2 H_2O_2$ in $2 H_2O + O_2$ ontleedt, verricht deze zeer snelle reactie het voornaamste werk, maar daarnaast kunnen ook in de levende cel *peroxydase-mechanismen* optreden, welke het H_2O_2 door hydreering ten koste van de metabolieten in water omzetten. Daar kan het fermenthaemine zelf voor zorgen, of andere ijzersystemen, hetzij echte peroxydases (alleen bij planten en leukocyten) of eenvoudige haeminen en dergl.⁷⁾ In celvrije enzymproeven kan ook *katalase* als „peroxydase” werken (Keilin en Hartree); het is in het geheel niet zeker, dat zij dit ook niet in de cel doet, dus naar gelang van de omstandigheden het H_2O_2 of door eenvoudige ontleding, of door hydreering verwijderd. In ieder geval verdwijnt het dus.

Daarmee is nu ook de laatste hindernis verdwenen, om op het belangrijkste gedeelte van de biologische oxydatie, de *hydrokinese*, gaande van de eerste metabolieten via talrijke acceptoren (dehydrasen en mesokatalysatoren) tot de cytochromen en via deze tot fermenthaemine en tot moleculaire O_2 de *eenheidstheorie van de oxydo-reduceerende katalyse toe te passen*. Zij overwint den historisch buitengewoon belangrijken strijd tusschen Wieland en Warburg. Zij voert tot den grootsten triomf van deze beide onderzoekers: beiden hebben van het begin af, ieder in zijn gezichtsveld, het juiste gezien; wat hen scheidde was een al te eenzijdige opvatting van de geldigheid van slagwoorden, zooals „activeering”. En het mooiste is, dat het eindresultaat in hoofdzaak toe te schrijven is aan de aanpassingen, welke beiden hun theorieën deelachtig deden worden, ook al waren de pogingen van anderen, bijv. Haber, Willstätter en L. Michaelis, voor het uiteindelijk verklaren van de begrippen van betekenis. Mijzelf mag ik de (in verhouding tot deze grootsche prestaties voorzeker zeer bescheiden) verdienste toekennen, dat ik op de mogelijkheden van een, de beide grondopvattingen omvattende, eenheidstheorie reeds sedert 1926 in mijn fermentwerk in bijzonderheden ben ingegaan; nauwkeuriger in 1933 in het „*Handbuch der Biochemie*”. De vooruitgang van het theoretische en experimentele onderzoek heeft het mogelijk gemaakt, deze *eenheidstheorie geheel en al door te voeren*; er blijft, wat de hoofdpunten betreft, niets over. Dit heb ik na een korte inleiding (1936) in het 17de deel van het „*Supplement zum Fermentwerk*” in 1938 kunnen doen.

Den Haag, December 1939.

⁷⁾ We kunnen er hier slechts op wijzen, dat deze secundaire dehydrering van metabolieten door H_2O_2 met peroxydase-katalysatoren een steeds groeiende biologische rol speelt; zij maakt een nevenademhaling mogelijk langs het fermenthaemine. Volgens Szent-Györgyi is zij bijzonder belangrijk bij phanerogamen in verbinding met chinoide katalysatoren, misschien ook ascorbinezuur; zij schijnt echter ook in de dierlijke cellen voor te komen (oxydatie van vetzuren?).

545.81

MENGKLEUR-COLORIMETRIE MET
DITHIZON

door

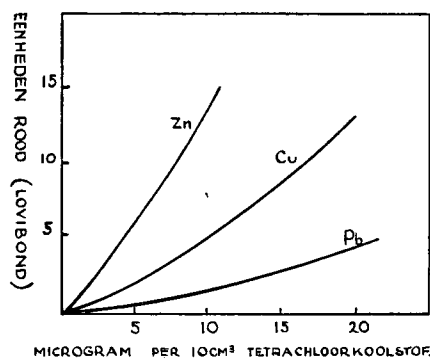
A. J. VAN DUUREN.

Naar aanleiding van de door Reith en van Dijk¹⁾ beschreven methode van mengkleur-colorimetrie met dithizon, leek het ons van belang, ook de methode, die wij gebruikten bij een onderzoek van plantenasch uit Nederlandsch-Indië op verschillende metalen, mede te deelen.

Het ging om de bepaling van de in sporen voorkomende elementen Cu, Zn en Pb. De elementen werden ieder in afzonderlijke porties van de asch-oplossing bepaald. Op de gebruikelijke wijze werd verkregen, dat telkens slechts één van de in sporen voorkomende elementen door de dithizon-oplossing werd geëxtraheerd²⁾. De bepaling verliep nu als volgt. De vloeistof werd geschud met een kleine hoeveelheid dithizon-oplossing (tetrachloor-koolstof als oplosmiddel). Is deze hoeveelheid dithizon geheel omgezet in het metaal-dithizonaat dan wordt opnieuw een kleine hoeveelheid dithizon-oplossing toegevoegd, en geschud. Dit wordt voortgezet, totdat een duidelijke mengkleur ontstaat van het metaal-dithizonaat met het vrije dithizon. De dithizon-laag wordt nu afgelaten en de vloeistof met wat tetra nagespoeld. Hierna wordt de dithizon-oplossing op een bepaald volume gebracht door toevoeging van tetra.

Met de Lovibond-Tintometer werd nu de mengkleur gemeten, uitgedrukt in eenheden rood, geel en blauw³⁾. In een grafiek, die het verband aangeeft tusschen het aantal eenheden rood en de concentratie van het bepaalde element (in de tetra-oplossing), kan men dan het gehalte aflezen.

Deze graphiek (zie fig.) verkrijgt men door van



een standaardoplossing van het bepaalde element opklimmende hoeveelheden op de bovenbeschreven methode te behandelen en het gevonden aantal eenheden rood af te zetten als een functie van de concentratie van het element in de tetra-oplossing. Het gevonden aantal eenheden rood is, binnen zekere grenzen, onafhankelijk van de toegevoegde overmaat dithizon en ook van de concentratie van de gebruikte

dithizon-oplossing, daar de metaaldithizonaten in kwestie een geel-roode kleur hebben, terwijl het vrije dithizon zuiver groen (= geel + blauw) is. Het gevonden aantal eenheden geel kan daarom ook voor deze bepaling niet gebruikt worden.

Uit de graphiek blijkt, dat in tegenstelling met Cu en Zn de bepaling van Pb bij kleine concentraties vrij onnauwkeurig moet zijn.

De voordeelen van deze methode zijn:

- 1°. is eenmaal de graphiek gemaakt, dan is het gebruik van standaardoplossingen verder onnoodig;
- 2°. snelle uitvoering, onafhankelijk van het daglicht, zeer geschikt voor serie-bepalingen.

Wellicht is deze methode ook te gebruiken voor de bepaling van andere in sporen voorkomende elementen.

Amsterdam, Scheikundig Laboratorium Afdeeling Handelsmuseum van het Koloniaal Instituut, April 1940.

BOEKAANKONDIGINGEN.

577.158(021)

Biological Oxidation by Carl Oppenheimer, M. D., Ph. D. and Kurt G. Stern, Ph. D. with the collaboration of W. Roman, Ph. D.; 1939, Dr. W. Junk, Publisher, The Hague, 317 pp., 19 × 26 cm, geb. f 15.—.

Dit boek dankt zijn ontstaan aan het voorstel van den eerstgenoemden schrijver*), om het hoofdstuk over biologische oxydatie, voorkomend in het „Supplement“ (1939) van diens „Die Fermente und ihre Wirkungen“ (5. Aufl., 1926) te bewerken tot een monografie. Prof. Stern**) heeft daartoe talrijke veranderingen en uitbreidingen aangebracht, verscheidene paragrafen toegevoegd en andere opnieuw geschreven. Niettegenstaande de beperking, die de schr. — zooals hij mededeelt — zich heeft opgelegd, is toch een omvangrijk boek ontstaan, dat een helder overzicht geeft van het belangrijke onderwerp.

Voor hen, die er niet mede vertrouwd zijn, moge de verhandeling, die Prof. Oppenheimer voor dit Weekblad heeft geschreven en waarvan het eerste gedeelte in deze aflevering is afgedrukt, een inleiding vormen.

Van groot belang is, dat Stern een uitvoerige bibliografie (omvang 33 blz.) heeft opgenomen, alfabetisch gerangschikt volgens de namen der schrijvers en bijgehouden tot einde 1938.

Zij omvat bijna 1400 publicaties, voor het meerendeel verschenen na 1930. Vetgedrukte cijfers in den tekst verwijzen naar de literatuuropgaven, die niet alleen de bronnen aangeven, maar ook de titels der verhandelingen vermelden.

W. P. Jorissen.

* * *

577.15(05)

Enzymologia, Ed. Carl Oppenheimer, Vol. VII, fasc. 1, 2—4. Dr. W. Junk, Den Haag, 1939; f 15.— per Vol. van 6 afleveringen.

Vanaf vol. VII worden in Enzymologia ook publicaties betreffende grensgebieden der zuivere enzymologie opgenomen, zoodat voortaan alle biokatalysatoren (dus b.v. ook: chlorophyl, vitamines, hormonen, toxinen, virus en genen) binnen het te behandelen terrein vallen. Het tijdschrift wordt daardoor meer nog dan reeds het geval was een onontbeerlijke bron voor de biochemici.

Het gunstig oordeel, vroeger reeds in anderen zin over Enzymologia uitgesproken — men vergelijke daartoe Chem.

*) Vroeger hoogleeraar te Berlijn, thans woonachtig te 's-Gravenhage.

**) Laboratory of physiological chemistry, Yale University School of Medicine, New Haven, Conn.

¹⁾ J. F. Reith en C. P. van Dijk, Chem. Weekblad 37, 186 (1940).

²⁾ Zie o.a. H. Fischer, Z. angew. Chem. 47, 685 (1934) en 50, 919 (1937).

³⁾ Voor bijzonderheden over de Lovibond-Tintometer verg. J. van As, Pharm. Weekblad 74, 695 (1937).

Weekblad 34, 131, 682 (1937); 35, 106, 521 (1938); 36, 89 (1939) — kunnen wij na kennisneming van den inhoud der nieuwste afleveringen volledig handhaven. De recensent wil verder volstaan met het noemen van enkele z.i. belangwekkende en interessante publicaties: H. v. Euler, E. Adler, Zur sterischen Specificität der Glutaminsäuredehydrase (21); A. E. Braunstein, Die enzymatische Uaminierung der Aminosäuren und ihre physiologische Bedeutung (25); een serie onderzoeken van de Bio-physische Research-groep te Utrecht over bio-luminescentie (72, 195), infra-rood absorptie-spectra van chlorophyl (97) en purper-bacteriën (113); C. Neuberger, R. Ziffer, Neues über Abfangung von Acetaldehyd bei der alkoholischen Gärung (225).

H. Veldstra.

574(083)

Tabulae Biologicae. Vol. XVIII (Pars 1, 2 en 3), editores W. Junk, C. Oppenheimer, W. Weiszbach. Uitgeverij Dr. W. Junk, Den Haag, 1939, 18 × 25 cm, 112 en 176 pp., prijs per Vol. f 35.—, bij abonnement f 30.—.

Deze deelen van het kostbare tabellenwerk bevatten de volgende bijdragen: C. E. McClung, Chromosome numbers in animals. K. C. Beeson, The minor elements in agriculture. S. D. Porteus, Racial group differences in mentality. J. H. Northrop, Properties of crystalline enzymes and their precursors. V. J. Koningsberger, M. H. v. Raalte, Anna M. A. van Santen and J. B. Thomas, Phytohormones of the auxinogroup (120 pp.). O. Schubart, Myriapodae II. A. I. Smirnow, Biochemie des Tabaks. Het laatste stuk wordt in het nog te verschijnen Pars 4 voortgezet.

J. Selman.

574(083)

Tabulae Biologicae. Vol. XIX (Pars 1), editores W. Junk, C. Oppenheimer, W. Weiszbach. Uitgeverij Dr. W. Junk, Den Haag, 1939, 18 × 25 cm, 374 pp., f 30.—, geb. f 35.—.

Dit werk is het eerste deel van Vol. XIX der bekende T.B. (de drie overige deelen zijn reeds ter perse), dat onder den titel „Cellula” en onder redactie van H. Handovsky de numerieke gegevens der geheele cytologie verzamelen zal, een geweldige onderneming, waarmede we den energieken uitgever alle succes toewenschen.

We vinden in dit boek de volgende bijdragen: G. Teissier (Parijs), Biométrie de la cellule animale et végétale (64 pp.). E. Mayer (Bayroet), Tissue cell colonies in vitro (211 pp.). J. S. Mitchell (Cambridge), The colloidal properties of the cell (70 pp.). F. Buchthal und G. G. Knappeis (Kopenhagen), Die Doppelbrechung der einzelnen Zelle (29 pp.).

Het geheele werk zal ca. 1600 pp. omvatten en is voor de betreffende laboratoria onontbeerlijk. Bij inschrijving op het geheel wordt een belangrijke reductie op de prijs toegestaan: die is nl. vastgesteld op f 100.—, geb. f 120.—.

J. Selman.

CHEMISCHE KRINGEN.

Haagsche Chemische Kring. Op 16 April j.l. hield Dr. W. J. van Weerden een lezing over „Toepassingen van de kristallografie in de organische scheikunde”.

Spreker ving zijn lezing aan, met er op te wijzen, dat bij het determineren of identificeren van chemische verbindingen, de chemicus veelal aangewezen is op een volledige chemische analyse. Indien slechts kleine hoeveelheden stof ter beschikking zijn, is deze methode dikwijls niet uitvoerbaar, terwijl in andere gevallen de daaraan gepaard gaande opoffering van stof minder gewenscht kan zijn (biochemie, gerechtelijke scheikunde, enz.). In dergelijke gevallen is het determineren van een stof middels zijn fysische constanten de aangewezen weg. Bij de toepassing van deze methode ondervindt men eveneens vaak moeilijkheden en wel door het feit, dat nieuwe chemische verbindingen in de literatuur veelal onvolledig beschreven worden. Van vaste

stoffen vindt men bijv. meestal alleen het smeltpunt vermeld. Spreker betreurt dit ten zeerste, omdat aan de wetenschap vele belangrijke gegevens onthouden worden. Naast het smeltpunt, kunnen immers zonder noemenswaardige tijdopoffering nog het s.g. en de brekingsindex bepaald worden.

Een nauwkeurige bepaling van het smeltpunt kan plaats vinden met behulp van een microscoop in combinatie met het smeltpuntsoventje volgens Koffler.

Daar van vaste stoffen de kristalvorm al bijzonder karakteristiek is, hebben verscheidene onderzoekers nagegaan of het niet mogelijk is de gekristalliseerde verbindingen middels den kristalvorm te determineren. Met den twee-cirkelgoniometer model T en R is het meten ook van zeer kleine kristalletjes gemakkelijk te verrichten.

De toepassing van het determineren naar den kristalvorm, wordt echter verhinderd door de willekeur, die bij het opstellen van kristallen bestaat. Verschillende systemen zijn voorgesteld om een eind te maken aan genoemde willekeur, zoodat dan een determinering mogelijk zou zijn. Het systeem van von Federow werd reeds toegepast op circa 10000 kristalbeschrijvingen. Deze beschrijvingen zijn tabellarisch gerangschikt in een boekwerk: Das Kristalreich. Met behulp van dit werk is het inderdaad mogelijk te determineren, maar de methode blijkt te ingewikkeld te zijn. Een eenvoudiger systeem is uitgewerkt door T. V. Barker. Dit systeem blijkt zeer geschikt te zijn om in het chemisch laboratorium te worden toegepast, vooral nadat nog enkele verbeteringen zijn aangebracht. Door verscheidene onderzoekers worden de reeds gemeten kristallen volgens laatstgenoemd systeem opgesteld. Indien alle chemici het belang van de goniometrische kristalbeschrijving inzien en dit ook geregeld toepassen op de door hen verkregen nieuwe verbindingen, zal na verloop van tijd een gemakkelijke en snelle determineringsmethode voor de organische chemie verkregen worden.

Als bijzonder voordeel van deze methode mag dan genoemd worden, dat geen stof verloren gaat en zeer kleine hoeveelheden voldoende zijn om het gestelde doel te bereiken.

PERSONALIA, ENZ.

Afscheid van Mr. drs. J. Alingh Prins als voorzitter van den Octrooiraad. Op Dinsdag 30 April j.l. heeft in Hotel de Witte Brug te 's-Gravenhage een bijeenkomst plaats gevonden, in welke aan den aftredenden voorzitter van den octrooiraad, zoowel van regeeringswege als van de zijde van den octrooiraad en van verschillende particuliere verenigingen, hulde betuigd is voor het door hem in deze functie verrichte belangrijke werk. De plechtigheid werd bijgewoond door 300 à 400 personen uit allerlei kringen. De rij der sprekers werd geopend door Zijne Excellentie den Minister van Economische Zaken, die aan het einde van zijn rede mededeelde, dat het Hare Majesteit de Koningin behaagd had Mr. Alingh Prins te benoemen tot commandeur in de orde van Oranje-Nassau. Nadat Mr. Alingh Prins zijn dank aan Hare Majesteit, aan de regeering en aan den minister had uitgesproken, hield de voorzitter van het huldigingscomité, Mr. J. W. Dijkmeester, een uitvoerige rede, aan het einde waarvan hij mededeelde, dat een aanzienlijk bedrag in geld was bijeengebracht en ter beschikking van Mr. Alingh Prins werd gesteld ter bevordering van de studie van het recht van den industrielen eigendom. Hierna werd nog het woord gevoerd door vertegenwoordigers van de buitengewone leden van den octrooiraad, de Orde van Octrooigemachtigden, de Nijverheidsorganisatie van het „Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek”, de ambtenaren van den octrooiraad, de Ned. Chem. Vereniging, het Ned. Instituut voor Documentatie en Registratuur, het Ned. Instituut voor Efficiency, de Ned. Natuurkundige Vereniging en de leden van den octrooiraad. Nadat Mr. Alingh Prins in een belangrijke beschouwing het ontstaan en den groei van de octrooiwetgeving en den octrooiraad had behandeld en aan alle sprekers gezamenlijk zijn dank voor de hem gebrachte hulde had uitgesproken, was er voor de aanwezigen gelegenheid persoonlijk van den aftredenden voorzitter afscheid te nemen.

Aan de Universiteit van Amsterdam is bevorderd tot doctor in de w.- en natuurkunde, op proefschrift „Alkaloid and nitrogen metabolism in the germination of *Lupinus luteus*”, de heer J. C. J. Wallebroek, geboren te Breda.

Met ingang van 1 April j.l. is aan Dr. Th. G. E. Hoedt eervol ontslag verleend als directeur van het Proefstation West-Java te Buitenzorg. In zijn plaats is benoemd Dr. Ch. Koster.

Aan de Universiteit van Amsterdam is geslaagd voor het doctoraalexamen wis- en natuurkunde, hoofdvak pharmacie, Mej. H. M. H. van der Vaart; idem voor het candidaalexamen wis- en natuurkunde, letter E, de heer A. P. de Jonge.

* * *

Voor het tijdvak van 1 Maart 1940 tot 1 Maart 1944 is wederom belast met het geven van een cursus in de technologie der rietsuikerbereiding aan de Landbouwhoogeschool te Wageningen, Dr. Ir. A. Schweizer te 's-Gravenhage.

* * *

Prof. Dr. Ir. A. van Rossem, benoemd tot bijzonder hoogleraar bij de afdeling der scheikundige technologie der Technische Hoogeschool te Delft om onderwijs te geven in de rubber-technologie, heeft op Vrijdag 10 Mei j.l. in een openbare Senaatsvergadering zijn ambt aanvaard met het uitspreken van een rede, getiteld: Van empirie tot wetenschap in de rubber-industrie.

* * *

Aan de Universiteit te Groningen is geslaagd voor het doctoraal-examen wis- en natuurkunde, hoofdvak scheikunde, de heer J. R. van der Bij.

* * *

Aan de Technische Hoogeschool te Delft is bevorderd tot doctor in de technische wetenschap op proefschrift „Onderzoekingen over het gistgeslacht *Brettanomyces*” de heer M. T. J. Custers, geboren te Swalmen; idem op proefschrift „Bijdrage tot de kennis van de wolframbronzen” de heer D. van Duyn, geboren te Rotterdam.

* * *

Bij K.B. van 19 April is met ingang van 1 Mei aan Prof. Dr. L. van Itallie op zijn verzoek eervol ontslag verleend als voorzitter van het bestuur van het Rijksinstituut voor pharmacotherapeutisch onderzoek, met dankbetuiging voor de belangrijke diensten, door hem als zoodanig bewezen.

* * *

Bij K.B. van 19 April is met ingang van 1 Mei benoemd tot bacterioloog bij het Rijksinstituut voor de volksgezondheid te Utrecht Dr. R. T. Scholtens, thans tijdelijk als zoodanig werkzaam.

* * *

Lezingen in Teyler's Stichting. De Zaterdagmiddaglezingen met demonstraties in Teyler's Stichting zullen op 18 en 25 Mei en 1 Juni a.s. gegeven worden door Prof. Dr. A. D. Fokker, met het onderwerp: *Fluorescentie*.

Op schriftelijke aanvraag bij den curator van het natuurkundig laboratorium der Stichting te Haarlem worden uitnodigingskaarten verstrekt.

* * *

Comité voor het organiseren van lezingen door Fransche chemici aan de Technische Hoogeschool in samenwerking met Het Technologisch Gezelschap. Op Vrijdag 17 Mei 1940, te 3.30 uur, in zaal 32 van het scheikundig laboratorium, Westvest 9 te Delft, zal Prof. René Dubrisay, Professeur à l'Ecole Polytechnique et au Conservatoire National des Arts et Métiers à Paris, spreken over: „*Les produits mouillants*”.

* * *

Bij besluit van 20 April 1940 is het Instituut tot bevordering van de wetenschappelijke en praktische ontwikkeling en toepassing van de verwarmings- en ventilatietechniek (de Warmtestichting), gevestigd te Utrecht, aangewezen als bevoegd om bij de faculteit der wis- en natuurkunde aan de Rijksuniversiteit te Utrecht een bijzonderen leerstoel te vestigen in de technische warmteleer.

* * *

Op 17 Februari is op 88-jarigen leeftijd overleden de bekende Noorsche mineraloog en geoloog W. C. Brøgger, emeritus hoogleraar aan de Universiteit te Oslo.

* * *

In het Laboratorium voor Technische Hygiëne der Technische Hoogeschool te Bandoeng werd op 12 en 13 April j.l. een luchtconditioneringscongres gehouden, waarop over de volgende onderwerpen werd gesproken.

Dipl. Ing. B. de Vistarini, Richtlijnen voor het ontwerpen van gebouwen met luchtconditionering in Ned.-Indië. Ir. T. Kouwenaar, De betekenis van de luchtconditionering in de Vereenigde Staten en de ervaringen met de ruim 500 in Ned.-Indië toegepaste luchtconditionerings-installaties met electrisch

aangedreven compressoren. Ir. P. J. Fritzlin, Bedrijfservaringen met een ijsgekoelde bioscoop in Ned.-Indië. Ir. J. G. Bueters, Electrostatistische luchtreiniging. Ir. J. J. Wildschut, Mededeeling over de gekoelde rijtuigen van de S.S. Ir. J. A. Wiesebron, Vergelijkende onderzoekingen over het behaaglijkeheidsgebied. Dr. E. Janssen, Enkele medische waarnemingen in geconditioneerde lucht. Ir. R. J. H. Pot, Luchtconditionering bij de Artillerieinrichtingen.

TER BESPREKING ONTVANGEN BOEKEN:

(aanvragen te richten tot de redactie).

Aanvulling op Mededeling No. 17 van de Commissie voor het onderzoek van gewapend metselwerk. Centraal Instituut voor Materiaalonderzoek, 's-Gravenhage, 1940, 15 × 21 cm, 7 pp., gratis.

H. Cornelius, Kupfer im technischen Eisen. Reine und angewandte Metallkunde, Bd. 4. J. Springer, Berlin, 1940, 16 × 24 cm, 225 pp., 165 Abb., RM. 27.—, geb. RM. 28.50.

H. Fricke, Weltäther-Forschung. Ein Aufbauprogramm nach dem Umsturz in der Physik. Verlag R. Borkmann K.-G., Weimar, 1939, 16 × 23 cm, 141 pp., RM 4.50.

J. W. Gonggrijp, De betekenis van de exploitatie van rozenhoutolie, afkomstig van *Aniba rosaeodora* Ducke, en De betekenis van de productie en van het verbruik van dennenhars en terpentijn in Nederlandsch-Indië. Berichten van de Afdeling Handelsmuseum van de Kon. Ver. Koloniaal Instituut, No. 138 en 140. De Bussy, Amsterdam, 1939, 14 × 21 cm, 12 en 19 pp., f 0.40 en f 0.40.

G. Jander und H. Spandau, Kurzes Lehrbuch der anorganischen Chemie. J. Springer, Berlin, 1940, 17 × 25 cm, 436 pp., 106 Abb., RM. 6.60, geb. RM. 7.50.

C. W. Kosten, Rubber as anti-vibration material. Mededeelingen van de Rubber-Stichting, No. 16, Rubber-Stichting, Amsterdam, 1940, 16 × 24 cm, 16 pp.

F. Kurris, Schriftelijke opgaven van het analyst-examen der Nederlandsche Chemische Vereeniging. 1ste gedeelte, diploma's A en B, 2de druk. D. B. Centen's Uitgevers-Mij., Amsterdam, 1940, 15 × 23 cm, 51 pp., f 1.25.

C. Matschoss, Technik Geschichte. Beiträge zur Geschichte der Technik und Industrie, Band 28. VDI-Verlag, G.m.b.H., Berlin NW7, 1939, 22 × 30 cm, 188 pp., 78 Abb., 20 Tafeln, RM. 12.— (VDI-Mitgl. RM. 10.80).

C. Meijer, Proeven en waarnemingen over aardappelschurft. Voor het departement van Economische Zaken, Directie van den Landbouw, Algemeene Landsdrukkerij, 's-Gravenhage 1940, 17 × 24 cm, 80 pp.

L. Moholy, A hundred years of photography, 1839—1939. Penguin Books Ltd., England, 1939, 11 × 18 cm, 182 pp., 35 photographs, 6 d.

E. G. Mulder, Over de betekenis van koper voor de groei van planten en micro-organismen in het bijzonder een onderzoek naar de oorzaak der ontginningsziekte. H. Veenman & Zonen, Wageningen, 1938, 16 × 25 cm 133 pp., f 3.50.

Mr. C. Rothe, Industrieën in Ned.-Indië. IV. Leder- en lederwaren, papier- en houtbewerkingsindustrie. V. Zeep-, verf- en inkt-, rubberwaren-, verbandstoffen-industrie. Berichten van de Afd. Handelsmuseum van de Kon. Ver. Koloniaal Instituut, No. 129 en 141. De Bussy, Amsterdam, 1938 en 1939, 14 × 21 cm, 32 en 36 pp., f 0.60 en f 0.60.

The problem of accidents from falls of ground. Part I: Introduction. What every mining man should know. No. 6. For the Safety in Mines Research Board by H.M. Stationery Office, London, 1939, 18 × 24 cm, 29 pp., 25 illustr., 3 d. net.

H. A. Sirks, Over de bepaling van het ijzergehalte van water voor het zuivelbedrijf. Verslagen van landbouwkundige onderzoekingen No. 45 (19) C. Voor het Departement van Economische Zaken, Directie van den Landbouw, Algemeene Landsdrukkerij, 's-Gravenhage, 1939, 17 × 24 cm, 14 pp.

CORRESPONDENTIE ENZ.

Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas. De Februari-aflevering bevat de volgende verhandelings (pp. 97—172):

J. Böeseken et J. M. Furnée, L'action des pentols (pentanepentols) sur la conductibilité électrique de l'acide borique. C. J. van Hulszen and D. R. Koolhaas, The essential oils from *Litsea cubeba* Pers.

H. C. S. Snelthage, On the influence of the solvent and the temperature on the speed of oxidation of some organic substances by chromic acid. II.

A. J. Zuithoff, The exact measurement of the specific heats of solid substances at high temperatures. XII. The specific heats

of iron-nickel-alloys of various compositions between 100° en 1400° C.

J. H. de Boer and J. D. Fast, Electrolysis of solid solutions of oxygen in metallic zirconium.

Alph. Steger and J. van Loon, Das fette Öl der Samen von Canarium commune L.

De Maart-afllevering 1940 bevat de volgende verhandelingen (pp. 173—248):

I. Lifschitz und J. G. Bos, Über Darstellung und Spaltung des razemischen 1,2-Diphenyl-1,2-Diaminoethans (Stilbendiamin).

H. de Vries Robles, The effect of cyclisation on the electric moment of organic molecules.

Th. M. Meijer, The essential oil of Massoi Bark.

J. P. Wibaut, P. W. Haayman and J. van Dijk, On the reactivity of bromine atoms in brominated pyridines. The formation of 2-hydroxy-6-bromo-pyridine by the acid hydrolysis of 2,6-dibromopyridine.

W. Reinders and Miss C. H. de Minjer, Vapour-liquid equilibria in ternary systems. I. The course of the distillation lines.

Peter P. T. Sah, *p*-Nitrobenzazide and *p*-nitrophenyl isocyanate as reagents for the identification of amines.

Peter P. T. Sah and Wen-Hou Yin, *o*-Nitrobenzazide as a reagent for the identification of phenols.

A. Emmerie, Colorimetric determination of tocopherol (Vitamin E). IV. The quantitative determination of tocopherol in oils after saponification.

De April-afllevering bevat de volgende verhandelingen (pp. 249—304):

F. Kögl und E. Havinga, Präparative Studien mit monomolekularen Filmen. I. Apparatur zur kontinuierlichen Darstellung monomolekularer Schichten.

A. Slooff, La détermination du chlore, du brome et de l'iode dans les composés organiques par hydrogénation.

L. Brüll, J. Errera et H. Sack, L'association de l'alcool étudiée par l'effet Raman.

J. van Alphen, On Indigo. V. A benzimidazole-derivative, isomeric with indigo.

J. P. Wibaut, J. Overhoff and K. Gratama, Octadecachloro-*quaterphenyl* (Perchloro-*quaterphenyl*) and a facile method for the preparation of decachlorobiphenyl (perchlorobiphenyl).

Leden der Nederlandsche Chemische Vereeniging betalen f 6.— (buitengewone leden f 4.—) voor een geheel jaargang van het *Recueil*. (De gewone abonnementsprijs is voor Nederland f 15.—, voor het buitenland f 16.50).

* * *

Men vraagt, waar acidum selenosum techn. (98/99 % water-vrij) te verkrijgen is en of er een vervangmiddel van deze stof, te gebruiken bij het etsen van metalen, bestaat.

VRAAG EN AANBOD.

Plaatsing geschiedt alleen voor leden der Nederl. Chem. Vereeniging.

Correspondentie wordt over deze rubriek niet gevoerd: de Redactie zendt alleen brieven door, waarvoor men porto insluit.

Ter overneming gevraagd:

R. L. Lederer, Kolloidchem. d. Seifen.

H. Freundlich, Kapillarchemie.

Debije, Polare Molekelen.

Fuchs & Wolf, Dielektr. Polarisation.

Findlay, Phase rule and its application.

Hinshelwood, Kinetics of chem. change in gaseous systems.

Moelwyn-Hughes, Kinetics of reactions in solution.

Kossel, Kinetics of homog. gasreaction.

v. Arkel & de Boer, La valence et l'électrostatique.

Hjelt, Geschichte d. org. Chem.

Oppenheimer, Einf. in d. allg. Biochemie.

v. Oss, Leerb. d. warenkennis en technol.

Kopp, Gesch. d. Chemie.

Lorentz-Joos-Kaluza, Höhere Mathem. für d. Praktiker.

Hume-Rothery, Struct. of metals and alloys.

Ter overneming aangeboden:

Winkler—Brunch, Lehrb. d. techn. Gasanal. 4e dr., 1919.

Bausor, Senior practical chem., 1919.

Ostwald, Die Welt d. vernachlässigten Dimensionen, 2e dr., 1916.

Ostwald u. Wolski, Kleines Praktikum d. Kolloidchem. 3e dr., 1922.

Economische Berichten.

Nadere inlichtingen verstrekt het Bureau der Vereeniging van de Nederlandsche Chemische Industrie, Laan Copes van Catten-burch 16, Den Haag ¹⁾.

Nederland.*

Adresseering aan de A.N.I.C. Met ingang van 1 Mei 1940 kunnen door de A.N.I.C. geen vergunningen voor invoer en/of opslag in entrepôt worden afgegeven voor goederen, welke vallen onder de Invoernoodwet 1939 en overzee worden aangevoerd, indien hiervoor niet eerst een verzoek om toestemming tot adresseering is ingediend en hierop de vereischte toestemming is verkregen.

Dit geldt ook voor zendingen, afkomstig of verzonden uit Groot-Brittannië. Voorzover het betreft goederen uit Nederlandsch-Indië, is thans bepaald, dat de toestemming tot adresseering een geldigheidsduur heeft van 4 maanden (zoals bekend is deze termijn voor andere landen gesteld op 3 maanden).

Importeurs worden er in dit verband op gewezen, dat het voor hen van belang is, een verzoek om toestemming tot adresseering in te dienen voor de totaal geschatte hoeveelheden, welke zij in die periode denken noodig te hebben. Volledigheidshalve wordt er hierbij op gewezen, dat voor elk artikel afzonderlijk, een dergelijk verzoek moet worden ingediend.

*Verbandmiddelen.** De Directeur van het Rijksbureau voor Genees- en Verbandmiddelen heeft, gebruik makend van de bevoegdheid, hem gegeven bij het 5e lid van artikel 6 der Verbandmiddelenbeschikking 1939, no. 1, de dispensatie van het verbod tot verkoopen en afleveren, verleend aan ondernemingen in den zin van deze Beschikking tot en met 30 April 1940, verlengd van 1 Mei 1940 tot en met 31 Mei 1940 met dien verstande, dat in dit tijdvak van elk der in artikel 1 bedoelde soorten verbandmiddelen geen grotere hoeveelheid mag worden verkocht of afgeleverd dan overeenkomt met 1/6 gedeelte van de in het eerste halfjaar van 1939 verkochte of afgeleverde hoeveelheid van die soort verbandmiddelen.

Britsch-Indië.*

Zoutaccijns. Met ingang van 1 April 1940 is de accijns op in Britsch-Indië geproduceerd zout verlaagd van Rs. 1.9- op Rs. 1.4- per maand (82½/ lbs.). Daar het invoerrecht gelijk is aan den accijns, is dit overeenkomstig verlaagd.

Egypte.*

Accijnsverhooging smeeroliën. Bij decreet van 16 April 1940 is de accijns op smeeroliën verhoogd van 500 mills op £ E. 1,— per 100 kg. De verhooging is terstond in werking getreden.

Griekenland.*

Tin. Bij beslissing van den minister van Nationale Economie is de invoer van tin (tariefposten 107a—108) uit alle landen over het tweede halfjaar '40 en tot door de vorige invoerreglementeering vastgestelde contingenten, nl. 100.000 kg, toegestaan.

Invoercontingenten voor waterverven. De Minister van Economische Zaken heeft het invoercontingent voor waterverven (St. Post 171 B2) uit alle landen tot op een ½ van de gemiddelde waarde van 1939 teruggebracht.

Italië.

Invoervergunningen. Nadat in het laatste kwartaal 1939 de geldigheidsduur van invoervergunningen tengevolge van den internationalen toestand om de 3 maanden verlengd moest worden, is thans ook de geldigheidsduur van de op 31 Maart 1940 vervallen invoervergunningen voor den invoer uit clearinglanden met 1 kwartaal, dus tot 30 Juni 1940, verlengd, ongeacht of de vergunningen oorspronkelijk 5 Maart zouden afloopen of de vergunningen verlengd waren. De verlenging geldt ook voor de tusschen April en Juni afloopende vergunningen, alsmede voor de invoervergunningen voor het bewerkingsverkeer.

Zweden.*

Minerale oliën en lijnolie. Bij Koninklijke verordening van 13 April j.l. is bepaald, dat van 16 April j.l. af beslag gelegd wordt op de hoeveelheden minerale oliën, t.w.: ongeraffineerde stookolie, voor motoren en oliestookinrichtingen, petroleum en geraffineerde stookoliën, andere dan petroleum, die ingaande 16 April zich in Zweden bevonden of welke na dien datum in Zweden ingevoerd worden.

Bij Koninklijk besluit van 19 April j.l. is een dergelijke maatregel uitgevaardigd, ingaande 22 April j.l. ten aanzien van lijnolie (ruw, gebleekt, gekookt of geoxydeerd).

¹⁾ De met * gemerkte berichten zijn ontleend aan gegevens, verstrekt door den Economischen Voorlichtingsdienst van het Departement van Economische Zaken.