

CHEMISCH WEEKBLAD

ORGAAN VAN DE NEDERLANDSE CHEMISCHE VERENIGING

INHOUD

	Blz.		Blz.
Penicilline en Streptomycine	- 53	Verenigingsnieuws	66
Verhandelingen, Overzichten, Verslagen	55	Mededelingen van het Secretariaat. — Examens voor Analyst Secties. — Chemische Kringen.	
Drs. W. Berends, Biochemie der antibiotica.		Mededelingen van verschillende aard	67
Dr. A. J. Ultée, Chemie van streptomycine.		Wij ontvingen.	68
Bibliotheek- en Documentatiewezen	64	Vraag en Aanbod	68
Russische natuurwetenschappelijke en technische literatuur.		Aangeboden betrekkingen	68
Boekbesprekingen	64	Agenda van Vergaderingen	68
Personalia	65		

Penicilline en streptomycine

De Nederlandse Vereniging voor Biochemie (Sectie van de Nederlandse Chemische Vereniging) heeft op 8 Mei 1948 een symposium gehouden over *Antibiotica*, waarop in het bijzonder penicilline en streptomycine van vele zijden werden belicht en o.a. aan de klinische toepassing van beide antibiotica een tweetal voordrachten werd gewijd. In dit nummer van het Chemisch Weekblad wordt een begin gemaakt met de publicatie van de op dit symposium gehouden voordrachten.

Berends vermeldt in het eerste artikel, dat van de *Biochemie der antibiotica*, waaronder dient te worden verstaan, de wijze waarop de antibiotica worden gevormd en hoe hun werking tot stand komt, nog slechts weinig met zekerheid bekend is. Tot dusverre kunnen de antibiotica nog het beste naar hun *chemische* structuur in de volgende vier groepen worden ingedeeld. 1. met chinonachtige structuur; 2. met lactonstructuur; 3. welke duidelijk een biogenese uit aminozuren verraden en 4. welke aan koolhydraten verwant zijn.

De derde groep, waartoe o.a. penicilline en gramicidine behoren, wordt vervolgens uitvoerig besproken. Tot nu toe zijn reeds zes kristallijne penicillines bekend, terwijl er aanwijzingen zijn, dat het totale aantal tenminste twaalf zal bedragen. Uit de resultaten van de tot nu toe verrichte onderzoekingen wordt de conclusie getrokken, dat de werking van penicilline berust op een ingrijpen in het synthetische deel van de celstofwisseling. De dissimilatie wordt daarentegen door penicilline weinig beïnvloed.

Ultée geeft een overzicht van de chemie van streptomycine en van streptomycine B. Nadat Waksman en medewerkers in 1942 de groep van de streptomycines antibiotica hadden ontdekt en in 1944 het streptomycine vonden, bleken deze antibiotica basische stoffen te zijn met een grote stabiliteit, waardoor de zuivering en het chemische onderzoek hierbij veel ge-

makkelijker waren dan bij penicilline. Voor de samenstelling van de streptomycine-base werd gevonden: $C_{21}H_{39}O_{12}N_7$, waarin wat de stikstof betreft twee sterk basische guanidine-resten kunnen worden aangetoond. Bij behandeling met zuur valt streptomycine uiteen in *streptidine* en *streptobiosamine*.

Het *streptidine* kan gemakkelijk worden geïsoleerd; het heeft de samenstelling $C_8H_{18}O_4N_6$, waarin de twee guanidine-groepen in 1,3-structuur nog aanwezig zijn. Stereochemisch is streptidine een mesovorm met „all-trans” configuratie.

Streptobiosamine blijkt de samenstelling $C_{13}H_{23}O_9N$ te hebben. De vaststelling van de structuur, die hierbij vrij veel moeilijkheden opleverde, wordt volledig vermeld en met behulp van de beide componenten de structuurformule van streptomycine afgeleid.

Streptomycine B, een antibioticum, dat als verontreiniging van streptomycine is ontdekt door Fried c.s., heeft een geringere activiteit dan streptomycine. De samenstelling ervan is $C_{27}H_{49}O_{17}N_7$; het bevat dezelfde componenten als streptomycine, daarenboven echter nog een mannose-rest. Ultée komt tot de slotconclusie, dat, ofschoon de chemie van streptomycine zelf nu grotendeels bekend is, er over het chemisme van de streptomycine-werking nog vele vraagpunten overblijven. Op dit moeilijke terrein van de wisselwerking van antibiotica met het leven zijn door de wetenschap nog slechts enkele schreden gezet.

Scheurkogel vermeldt tal van interessante bijzonder over de ontwikkeling van de penicilline-fabricage die in de vele publicaties minder scherp naar voren komen.

Nadat Fleming in 1929, bij het bestuderen van een toevallige schimmel-infectie, de antibiotische eigenschappen van de cultuurvloeistoffen, waarin de door hem geïsoleerde infectie werd geënt, had ontdekt, werd een onderzoek ingesteld naar de toxiciteit. Door een gelukkig toeval koos hij daarvoor als proefdier

het konijn, dat de proef zonder schade doorstond.

Indien hij daarvoor de toch ook vaak gebruikte cavia, waarbij penicilline reacties veroorzaakt, die in vele gevallen letaal verlopen, had gekozen, dan zou daarop de penicilline-therapie wellicht zijn gestrand. Daarna wordt de ontwikkeling van het „deep-culture” procédé beschreven, dat de productie van penicilline op grote schaal mogelijk maakte. Variaties in de samenstelling van het cultuurmedium, waarbij maisweekwater wonderlijk stimulerende eigenschappen vertoonde, vervanging van de penicilline-stam van *Fleming* door andere, en het kweken van kunstmatige mutanten voerden tot hogere opbrengsten, waarbij echter een sterke daling in de therapeutische werkzaamheid van het eindproduct optrad. De hoge opbrengsten waren hoofdzakelijk een gevolg van een hoog gehalte aan *penicilline-K*, dat, hoewel volgens de biologische bepaling zeer actief, therapeutisch niet bruikbaar is.

In een boeiende uiteenzetting beschrijft *Scheurkogel* de ontwikkeling van de penicilline-fabricage in Nederland.

In het begin van de oorlog beschikte men in Nederland slechts over vage gegevens, tot in 1943 een artikel van *Wagner-Jauregg* verschijnt, dat tot gevolg heeft, dat door de N.V. Nederlandsche Gist- en Spiritusfabriek te Delft een researchprogramma wordt opgesteld, dat al spoedig op een brede basis wordt gebracht. Aanvankelijk werd ook begonnen met de „surface culture” waarbij van tijd tot tijd het gehele verzamelfiltraat onwerkzaam was door, zoals later bleek, een infectie (in één of slechts enkele flessen) waardoor *penicillinase* werd gevormd. Door vergelijking met Amerikaanse penicilline, dat in April 1945 uit de „air-droppings” van Ypenburg werd verkregen bleek, dat het Delftse product aan hoge eisen voldeed. Dit werd kort daarna bevestigd door de genezing van een ernstige sepsis-patient bij wien het Nederlandse penicilline voor het eerst werd toegepast. Intussen was men er in geslaagd om de penicilline-bereiding, voorlopig in hulptanks, op de „submerged culture” over te schakelen. Anderhalf jaar later kon Delft aan de inmiddels sterk toegenomen penicilline-behoefte in Nederland geheel voldoen.

Lubsen bespreekt daarna de *grondslagen der klinische toepassing van streptomycine*. Het inzicht daarin is in het laatste jaar aanmerkelijk gewijzigd door de vele waarnemingen, die bij de klinische toepassing zijn verkregen.

Indien zeer grote inocula worden onderzocht blijkt, dat in stammen van Gramnegatieve organismen en *M. tuberculosis*, die tevoren nooit met streptomycine in aanraking kwamen toch varianten voorkomen, die nog groeien in voedingsbodems met 1000 γ streptomycine per cm^3 .

De vroegere mening, gebaseerd op minder uitgebreide onderzoeken, dat streptomycine en enkele γ 's per cm^3 reeds werkzaam was, is dan ook onjuist gebleken.

De snelle afnemering van de gevoeligheid, veroorzaakt door een selectie van ongevoelige varianten en

door een snelle adaptatie, zijn waarschijnlijk de voornaamste oorzaken van het herhaaldelijk mislukken van de behandeling in de kliniek. De toepassing van streptomycine stuit op vrij grote moeilijkheden, omdat het aantal toxische reacties, vooral bij langdurig gebruik, groot is. Waarschijnlijk zal in de toekomst blijken, dat de voornaamste toepassing van het streptomycine bij niet-tuberculeuze infecties zal liggen in de behandeling van voor penicilline ongevoelig geworden microorganismen. Van de tuberculeuze infecties zijn tot nu vooral de meningitis, die vroeger altijd dodelijk verliep, en de miliaire vormen, die een zeer slechte prognose hadden, behandeld. De genezingskans wordt hierbij op ten hoogste 30 % geschat. Van een patiente die 13 maanden na het begin van de behandeling overigens zonder klachten en afwijkingen was, wordt vermeld, dat zich als toxische reactie een volledige doofheid heeft ontwikkeld. *Lubsen* komt tot de conclusie, dat de behandeling met streptomycine gepaard moet gaan met het geregeld bepalen van de gevoeligheid der microorganismen, een eis waaraan op het ogenblik in de meeste Nederlandse klinieken nog niet wordt voldaan.

Goslings behandelt de *Theoretische grondslagen der klinische toepassing van penicilline*, waarbij hetzelfde principe moet worden gevolgd als bij elk ander chemotherapeuticum. Hij legt de principiële gronden, waarop de chemotherapie berust, in een schema vast en neemt alle onderdelen daarvan uitvoerig in beschouwing.

Een belangrijk punt is, dat de werking van penicilline niet wordt beïnvloed door serum, pus, liquor en andere lichaamsvochten, waardoor de werking in vivo in grote trekken te vergelijken is met die in vitro.

Door de hoge doseringen, die tegenwoordig kunnen worden gegeven, vallen enkele bacteriën, welke vroeger ongevoelig werden geacht, thans binnen het therapeutische bereik. De combinatie van chemotherapeutica brengt niet alleen ook relatief weinig gevoelige bacteriën binnen dit bereik, doch belemmert althans in vitro een stijging in resistentie tegen het antibioticum. Na de agressiviteit van penicilline ten opzichte van de bacteriën, worden de mogelijkheden van afweer, waarover de bacteriën beschikken, besproken. Zeer belangrijk is het feit, dat ondanks de miljoenen gevallen waarin reeds injecties met penicilline zijn gegeven, vrijwel geen fatale gevolgen ten laste van de penicillinewerking kunnen worden gebracht, zodat penicilline het minst toxische van alle geneesmiddelen mag worden genoemd. Bij zeer heftige en ernstige ziektebeelden, zoals sepsis, zal bij voorkeur de waterige oplossing worden gebruikt; in vele andere gevallen heeft de „olie en bijenwas” injectie zijn nut bewezen en het lijkt wel zeker dat deze of een andere vertragende injectie voor de huismedicus de gebruikelijke toedieningswijze zal worden. Een invloed van penicilline op het infecterende organisme, waardoor via het menselijke lichaam een verhoging van de natuurlijke of immunologische afweer zou worden verkregen, is tot nu toe niet aangetoond en wordt, zoal aanwezig, zeker niet groot geacht.

Biochemie der Antibiotica *)

door W. Berends

577.17 : 615.779.9

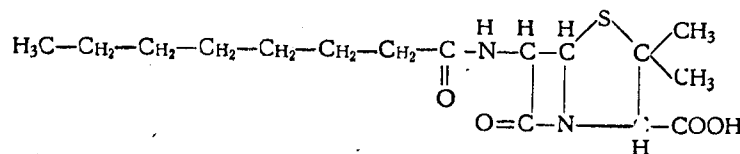
De titel van deze voordracht wekt verwachtingen, welke door de inhoud niet worden gerechtvaardigd, daar er over de biochemie der antibiotica nog maar bedroevend weinig bekend is. Onder biochemie dienen wij hier te verstaan de wijze waarop de antibiotica worden gevormd en hoe hun werking tot stand komt. Onze kennis omtrent beide punten is nog zeer oppervlakkig en uit de weinige feiten kunnen we slechts enkele hypothesen opstellen. De toetsing van deze hypothesen kan ons misschien verdere gegevens verschaffen. Ongetwijfeld zal nadere bestudering van de fijnere werkingsmechanismen van de antibiotica leiden tot verdieping onzer inzichten omtrent fundamentele biochemische processen in de levende cel.

Indeling en structuur der antibiotica.

Hierover valt allereerst op te merken dat de organische chemie de ontdekking der antibiotica met dankbaarheid heeft ontvangen, daar men door de uiterst gevoelige testmethodes vele nieuwe natuurstoffen heeft kunnen isoleren met interessante en opmerkelijke structuren.

Men kan de antibiotica tot dusverre nog het beste indelen naar hun chemische structuur. We onderscheiden dan de volgende groepen:

1. Verbindingen met chinon-achtige structuur, bijvoorbeeld fumigatine, spinulosine, actinomycine, javanicine etc.
2. Verbindingen met een lacton-structuur, bijvoorbeeld patuline, helvolinezuur, etc.



Penicilline K

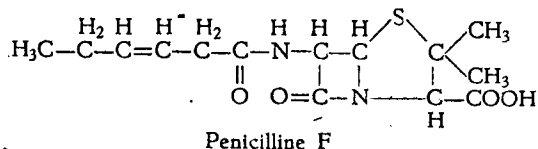
3. Verbindingen, welke duidelijk een biogenese uit aminozuren verraden, bijvoorbeeld penicilline, gramicidine, etc.
4. Verbindingen welke aan koolhydraten verwant zijn; hiertoe behoren de streptomycines.

Daar het niet mogelijk is alle groepen te bespreken, moeten we een willekeurige keuze doen. We zullen de groep van de antibiotica, welke een samenhang vertonen met de aminozuren, nader beschouwen. Deze groep is ons inziens de belangrijkste en meest interessante.

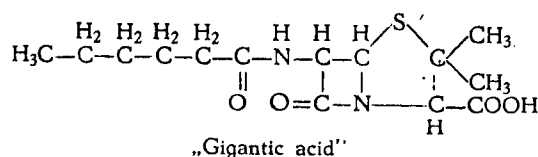
Tot deze groep behoren: penicilline, gramicidine, tyrocidine, aerosporine, subtiline, bacitracine, eumycine, endosubtilysine, purothionine, aspergillinezuur, allicine en een product geïsoleerd uit een fusarium.

Penicilline.

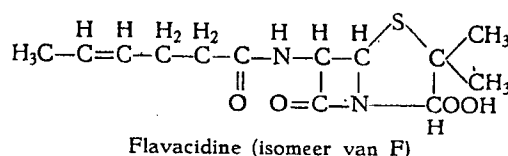
Wij kennen tot dusverre reeds 6 kristallijne penicillines, namelijk F (Fleming), G, X, K, flavacidine (isomeer van F) en gigantinezuur (= dihydro F). Er zijn aanwijzingen, welke zijn verkregen met behulp van de papierchromatographie en „counter-current“-extracties, dat tenminste met 12 verschillende penicillines rekening moet worden gehouden.



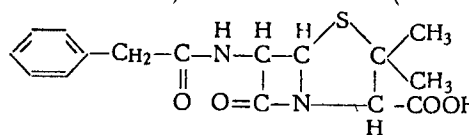
Penicilline F



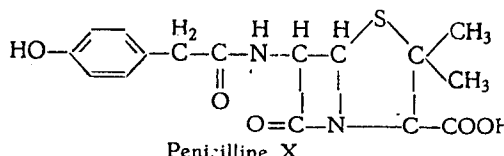
„Gigantic acid“



Flavacidine (isomeer van F)



Penicilline G



Penicilline X

Flavacidine en gigantinezuur zijn verkregen uit respectievelijk *Aspergillus flavus* en *Aspergillus giganteus*. In overeenstemming met de structuur wordt penicilline X aangetast door het enzym tyrosinase uit de aardappel.

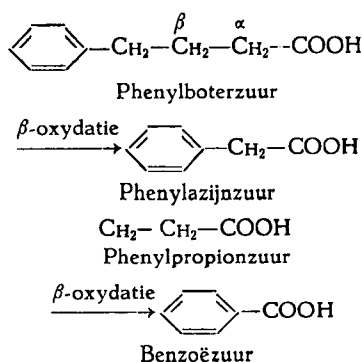
De structuuropheldering was een buitengewoon lastig probleem. In normale tijden zou dit nooit met een dergelijke snelheid zijn opgelost. Alleen Merck werkte reeds met 65 chemici aan dit onderwerp.

Bezien wij de structuurformules nader, dan constateren we in alle penicillines hetzelfde skelet; het onderscheid tussen de verschillende vormen wordt veroorzaakt door de zijketen. Naarmate de zijketen meer

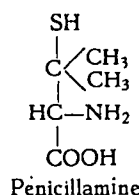
*) Voordracht gehouden voor de Ned. Vereniging voor Biochemie op 8 Mei 1948 te Leiden.

overeenkomen, is de scheiding lastiger. Een benzolring heeft eenzelfde invloed op de oplosbaarheid als een rechte keten met 4 C-atomen, d.w.z. de moeilijkste scheiding is die van F en G. Men heeft vele verschillende precursors toegevoegd aan het cultuurmedium bij de penicilline-bereiding en aldus nieuwe penicillines, welke onderling alleen van elkaar afwijken wat de structuur van de zijketen betreft, verkregen. Men heeft bijvoorbeeld p-fluorphenylazijnzuur toegevoegd en daarna een fluorhoudend penicilline kunnen isoleren.

Brengt men in het cultuurmedium phenylboterzuur, dan verkrijgt men penicilline G. Phenylpropionzuur leidt daarentegen niet tot vermeerdering van de hoeveelheid penicilline G. Hieruit volgt dus dat phenylboterzuur door de schimmel wordt afgebroken tot phenylazijnzuur, doch phenylpropionzuur niet. Wij nemen hier dus op interessante wijze de β -oxydatie van een vetzuur door de schimmel waar.



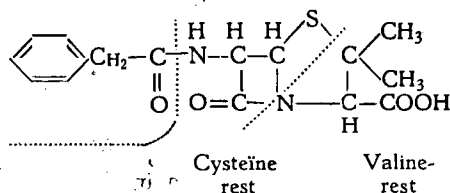
Het karakteristieke van de structuur van de penicillines is de β -lactamring, welke tot dusverre nog niet in de natuur werd aangetroffen. Verder merken we een thiazolidine-ring op en het blijkt dat de bouwsteen penicillamine een aminozuur is met de onnatuurlijke, dus D-configuratie:



De β -lactamring is als 4-ring sterk gespannen en dus energierijk. De penicilline-synthese in de cel zal derhalve ongetwijfeld gekoppeld zijn aan een energieleverend proces. Het is te verwachten dat de synthese plaats vindt via gefosphoryleerde tussenproducten. De laatste tijd worden de aanwijzingen dat peptide-syntheses tot stand komen via gefosphoryleerde verbindingen steeds duidelijker.

Uit de structuurformules van de penicillines blijkt duidelijk de biogenese uit aminozuren.

Bijvoorbeeld penicilline G:



Phenylazijnzuur kan gedacht worden ontstaan te zijn uit het aminozuur phenylalanine.

De eerste vraag die wij ons kunnen stellen is of penicilline biologische zin heeft. Deze vraag is moeilijk te beantwoorden. Er zijn hier twee argumenten tegen, namelijk:

1. Penicilline is een product van een schimmel, en deze micro-organismes groeien in de natuur bij voorkeur in een omgeving met een enigszins lage p_H , dus juist onder omstandigheden die niet optimaal zijn voor bacteriën. In de natuur zullen schimmels zich dus zelden t.o.v. bacteriën behoeven te verdedigen, bovendien is de penicillinevorming bij natuurlijke schimmels uiterst gering, namelijk 1 à 2 O.E. per cm^3 maximaal.
2. *Foster* heeft in een prachtig artikel¹⁾ erop gewezen dat schimmels in de media der laboratoria altijd onder onnatuurlijke omstandigheden leven. Een schimmel is, wat zijn energie-voorziening betreft, een uiterst efficiënt micro-organisme, daar ze zich in de natuur gewoonlijk met zeer weinig moet redden. Men kan bacteriën karakteriseren naar een bepaald stofwisselingsproduct, hetwelk zij vormen onder sterk gevarieerde omstandigheden. Dit nu is bij schimmels niet het geval, en derhalve een der redenen waarom de systematiek van de schimmels is gebaseerd op de morfologie. Het metabolisme van een schimmel is weinig constant, dus sterk afhankelijk van het medium. Onder natuurlijke omstandigheden oxyderen schimmels hun substraat vrijwel geheel tot koolzuur en water, terwijl de rest wordt gebruikt voor de vorming van nieuw celmateriaal.

Produceert een schimmel andere dan de hier genoemde producten, dan kan dit beschouwd worden als een te overvloedig aanbod van substraat. Bij de stofwisseling moeten we er immers aan denken dat het substraat via een reeks enzym-systemen wordt afgebroken. Bij te veel substraat kunnen dus schakels in de enzym-systemen worden overladen.

Indien bijvoorbeeld een bepaald enzym zijn producten sneller loslaat dan het daarop volgende enzym deze kan verwerken is er een ophoping van tussenproducten mogelijk. Dergelijke tussenproducten zijn gewoonlijk weinig stabiel, d.w.z. reactief, en we kunnen ons dus voorstellen dat deze met zichzelf of met andere celbestanddelen reageren.

Er ontstaan dus deraillamentsproducten en als een dergelijke stof kan men penicilline beschouwen.

Penicilline-vorming is dus a.h.w. het gevolg van een te luxueus leven van de schimmel. Deze hypothese heeft zeer veel aantrekkelijks en is in het geheel niet in tegenspraak met het feit dat de penicilline-vorming genetisch wordt geregeld. Voor de genoemde hypothese pleit dat de anti-bacteriële stoffen welke een schimmel vormt in oppervlakte- of dieptecultures sterk kunnen verschillen zowel naar aard als verhouding. Bij raadpleging van de literatuur kan men verscheidene voorbeelden hiervan vinden.

Aspergillus flavus vormt in oppervlaktecultuur aspergillinezuur, in dieptecultuur in hetzelfde medium echter een penicilline.

Asp. parasyticus vormt kojzuur gedurende de eerste 12 dagen, daarna verdwijnt deze stof en er vormt zich ook hier een penicilline-achtige verbinding. Asp. fumigatus vormt na 4 dagen gliotoxine, na 2 à 3 weken helvolinezuur. Penicillium patulum kan patuline of gentisine alcohol vormen, afhankelijk van

de aanwezigheid van geringe hoeveelheden zouten in het medium.

De twee genoemde argumenten pleiten dus tegen het toekennen van een biologische zin aan de penicilline-vorming. Er is echter ook een argument voor de tegengestelde opvatting. Er komt een bij bacteriën tamelijk verspreid enzym voor, dat penicilline volkomen specifiek afbreekt. Dit is het enzym penicillinase. Dit enzym bewerkt inactivering door opening van de β -lactamring (eenzelfde effect bereikt men door inwerking van loog). Het enzym heeft een sterk adaptief karakter, waarvan men gebruik maakt bij de bereiding. Tot dusverre heeft men nog geen ander substraat gevonden voor dit enzym. Het is dus wel zeer specifiek. Hoe is deze specificiteit nu te rijmen met bovenstaande opvatting, nl. dat bacteriën in de natuur zelden in aanraking komen met penicilline? Om uit deze moeilijkheid te komen heeft Chain de zeer interessante veronderstelling gemaakt dat de β -lactamring niet alleen aanwezig is in penicilline, doch eveneens in eiwitten. Onze methodes bij het eiwitonderzoek zijn veel te grof om een dergelijke labiele structuur hierin te kunnen aantonen. De nadere bestudering van dit enzym kan ons misschien nog veel interessants leveren. Men zou zich bijvoorbeeld kunnen indenken dat o.i.v. dit enzym eveneens de sluiting van de β -lactamring kan worden bewerkt, indien men deze reactie koppelt aan een energieleverend systeem. Tot dusverre is een rationele synthese van penicilline op de sluiting van deze ring vastgelopen. Wij zullen de enigszins alchemistische synthese volgens du Vigneaud buiten beschouwing laten.

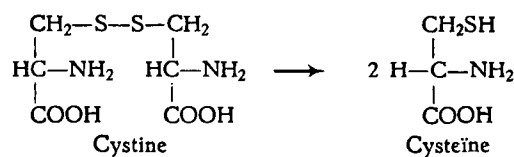
Gramicidine en tyrocidine:

Deze antibiotica zijn min of meer toevallig door Dubos verkregen uit een bacterie, die in de grond voorkomt (*Bacillus brevis*). Bij de isolering vindt men deze antibiotica in een complex, het zogenaamde tyrothricine. In tyrothricine hebben wij een losse binding tussen de beide antibiotica en het is nog niet uitgemaakt of daarnaast nog andere bouwstenen aanwezig zijn. Gramicidine en tyrocidine zijn beide polypeptiden met waarschijnlijk cyclische structuur. Eveneens is opmerkelijk de aanwezigheid van aminozuren met onnatuurlijke configuratie. Gramicidine bevat veel D-leucine en L-valine, terwijl tyrocidine alleen D-phenyl-alanine als onnatuurlijk aminozuur bezit, doch het leucine daarentegen heeft hier geheel de L-configuratie. Door R. L. M. Synge (Biochem. J. 39, 355 (1945)) werd uit gramicidine tevens colamine geïsoleerd. Het colamine bleek peptide-achtig gebonden. Dit is de eerste maal dat colamine in de natuur in peptide-achtige binding is aangetroffen. Men kende het tot dusverre slechts als bouwsteen van de kephalines, waarin het veresterd aan fosforzuur voorkomt. Op dezelfde wijze gebonden als in gramicidine treft men in ergometrine het hogere homoloog van colamine aan, nl. 2-amino-propaanol-1²). Dit is niet het enige punt van overeenkomst tussen de moederkoorn-alkaloiden en de polypeptiden van de *Bacillus*groep.

Het is interessant op te merken dat het tryptophaan uit het gramicidine vrijwel quantitatief werd geïsoleerd na hydrolyse met zuur³), terwijl men tot dusverre steeds had aangenomen dat tryptophaan door

zuur werd vernietigd. Nu is onlangs gebleken dat vernietiging van tryptophaan bij eiwit-hydrolyse slechts optreedt indien tevens serine of cystine aanwezig zijn⁴).

Cystine wordt bij de hydrolyse door het tryptophaan gereduceerd tot cysteïne:



Dit feit verklaart de destructie van tryptophaan, en tevens waarom men na hydrolyse van een eiwit dikwijls veel meer cysteïne vindt dan men uit het aantal vrije SH-groepen in het intacte eiwit zou verwachten. Dit is bijvoorbeeld het geval bij het enzym lysozyme, dat 8 % tryptophaan bevat. Pyrodruivenzuur werkt eveneens destructief onder de omstandigheden van de zuurhydrolyse. Het is een bekend feit, dat serine in peptidebinding bij zuurhydrolyse gedeeltelijk overgaat in pyrodruivenzuur. In gramicidine treffen wij geen serine en cystine aan, zodat ons de stabiliteit van tryptophaan in dit geval thans duidelijk is.

Wij hebben reeds opgemerkt dat de karakteristieke eigenschappen van gramicidine en tyrocidine betrekking hebben op cyclische polypeptide-structuur en gehalte aan D-aminozuren. Reeds voor de ontdekking van deze antibiotica had men in de natuur een cyclisch poly-peptide gevonden; Wieland⁵) isoleerde uit de *Amanita phalloides* het vergift phalloidine. Phalloidine is een cyclisch poly-peptide, opgebouwd uit cysteïne, alanine, oxy-tryptophaan en oxy-proline (de configuratie aan het C-atoom van oxy-proline, dat de OH-groep draagt, is onnatuurlijk). Het is van belang het verband te leggen tussen phalloidine en de hier genoemde antibiotica, daar beide sterk giftig zijn.

De aanwezigheid van D-aminozuren in gramicidine en tyrocidine zal ons niet zo bevreemden, wanneer we denken aan de oorsprong. Het zijn immers producten van aerobe sporenvormende bacteriën, en sinds de onderzoeken van Ivanovich c.s.⁶) is bekend dat deze micro-organismen een kapsel bezitten, opgebouwd uit poly-D-glutaminezuur. Dit is bijvoorbeeld bewezen voor *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis* en *Bacillus mesentericus*.

Gramicidine wordt niet aangetast door proteolytische enzymen zoals pepsine, trypsine en erepsine⁷). Dit verwondert ons niet, daar voor het tot stand komen van een enzymreactie een aanleggen van het substraat aan het enzym noodzakelijk zal zijn en hiervoor zullen cyclische structuren en onnatuurlijke aminozuren niet bevorderlijk zijn.

Gramicidine wordt door *Bacillus brevis* reeds zonder dat autolyse van de cellen optreedt aan het medium afgestaan; men zou hieruit een betekenis van deze stoffen voor het micro-organisme kunnen afleiden.

De gramicidine-vorming is niet afhankelijk van een bepaalde aminozuren-samenstelling van het medium. Men verkrijgt hoge rendementen in geaëerde synthetische media, welke asparagine als enige stikstofbron bevatten.

Gramicidine-S (Sovjet gramicidine) is een veel

eenvoudiger poly-peptide met cyclische structuur. Het is evenals phalloïdine erg giftig. *Consdén* c.s.⁸⁾ heeft de volgorde van de aminozuren hier geheel kunnen vaststellen, namelijk: L-valine—L-ornithine,—L-leucine—D-phenylalanine—L-proline.

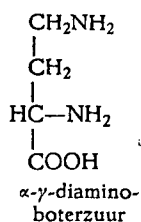
Tyrocidine is sterk basisch en in neutrale oplossing dus als zout aanwezig. Men kan het vergelijken met invertzepen en het komt hiermee bovendien in werking sterk overeen, daar het de celwand aantast⁹⁾.

De meeste en misschien wel alle antibiotica uit de aerobe sporenvormers zijn poly-peptiden. Dit is eveneens bewezen voor subtiline, bacilline, bacitracine en aerosporine. Van deze vier is bacitracine het meest veelbelovend en het is reeds uitvoerig klinisch onderzocht. Bacitracine remt in het algemeen dezelfde bacteriën welke gevoelig zijn voor penicilline, maar heeft het voordeel dat het niet wordt geïnactiveerd door penicillinase, zodat men het bij gemengde infecties misschien de voorkeur moet geven.

Bacitracine is voor ten minste 60 % een peptide. Het bevat daarentegen waarschijnlijk groepen met een thio-ureum structuur, zoals uit het ultraroodspectrum blijkt (113th Meeting Am. Chem. Soc. 1948).

Subtiline treft men aan in de cellen van *Bacillus subtilis*, het komt niet in het medium. Subtiline is gevoelig voor proteolytische enzymen. De subtilinevorming is afhankelijk gebleken van de aanwezigheid van sporen zink in het medium. Dit is de eerste maal dat de betekenis van dit element voor micro-organismen is gevonden¹⁰⁾.

Men heeft eveneens grote verwachtingen van aerosporine. Aerosporine heeft ook een poly-peptide structuur, men heeft uit het hydrolysaat leucine, threonine en een nieuw aminozuur α - γ -diaminoboterzuur geïsoleerd:



Het leucine is aanwezig in D-configuratie. De configuratie van het diaminoboterzuur is nog niet bekend¹¹⁾. Aerosporine is in zoverre uniek onder de antibiotica dat het vrijwel alleen actief is t.o.v. gram-negatieve bacteriën¹²⁾.

Men heeft t.o.v. kinkhoest met aerosporine reeds goede resultaten verkregen.

Aerosporine is resistent t.o.v. proteolytische enzymen¹³⁾. Tot dusverre bevatten de aerosporinepreparaten nog een nephrotische stof. Het nephrotische effect wordt tegengegaan door aminozuren¹⁴⁾.

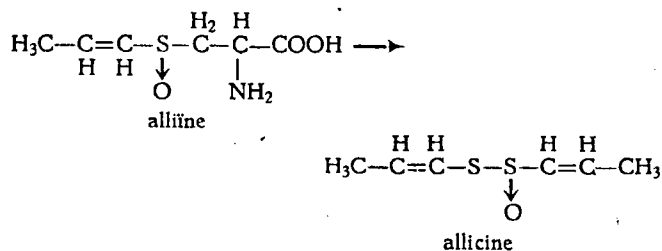
Zeër interessant is de aanwezigheid van een eenvoudig en sterk basisch eiwit met fungicide eigenschappen in tarwemeel¹⁵⁾. Wanneer men tarwemeel extraheert met petroleum-aether en het lipoid-oplosbare complex daarna met zoutzuur behandelt, vervolgens een gefractioneerde alcoholprecipitatie toepast, dan kan men deze stof kristallijn verkrijgen. In het tarwemeel is deze stof dus kennelijk aanwezig in een lipoid-oplosbaar complex met een lecithine-achtige verbinding. In dit complex bevat het eiwit veel vrije

SH-groepen, doch de kristallijne verbinding bevat slechts S—S bindingen. Men heeft voor deze stof de naam purothionine voorgesteld. Merkwaardig is het, dat purothionine gistcellen in zeer lage concentraties reeds doodt. De stof heeft in sommige opzichten een protamine karakter, maar is toch in zoverre afwijkend dat men geen protaminen kent welke zwavel bevatten. In de tarwekorrel heeft deze stof waarschijnlijk betekenis als activator van papaïne. In vivo is deze stof zonder effect, daar er remming door lipoiden plaats vindt.

Aan de andere antibiotica van deze groep kunnen we slechts weinig aandacht besteden, wij zullen slechts nog even datgene vermelden, wat biochemisch gezien interessant is.

Allicine.

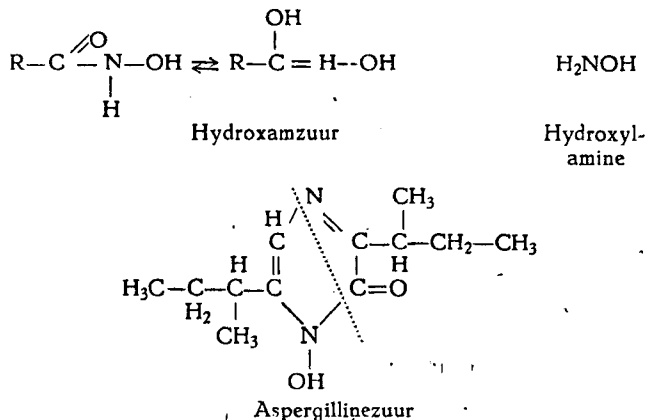
Dit antibiotische principe werd door *Cavallito*¹⁶⁾ uit knoflook geïsoleerd. Allicine blijkt eerst bij beschadiging van de cellen onder invloed van een bepaald enzym te ontstaan. Hierover hebben *Stoll* c.s.¹⁷⁾ een buitengewoon fraai onderzoek verricht. *Stoll* is erin geslaagd het aliïne, dat is de moederstof van het van het allicine, te isoleren. Aliïne bleek een nieuw aminozuur te zijn, en wel een derivaat van cyteïne.



Buitengewoon interessant is hier dat we voor de eerste maal in de natuur in aliïne een verbinding aantreffen met een optisch actief S-atoom. Immers het O-atoom is semipolair aan het S-atoom gebonden. Het vrije elektronenpaar aan het S-atoom fungeert als vierde substituent.

Aspergillinezuur:

Aspergillinezuur is geïsoleerd uit *Aspergillus flavus*. Het is een zeer stabiele, zelfs met stoom, vluchtige stof. De structuur is opgehelderd door *Dutcher*¹⁸⁾. Voor de eerste maal treffen wij hiermee in de natuur een stof aan met een hydroxam-groep, dus een derivaat van hydroxylamine.



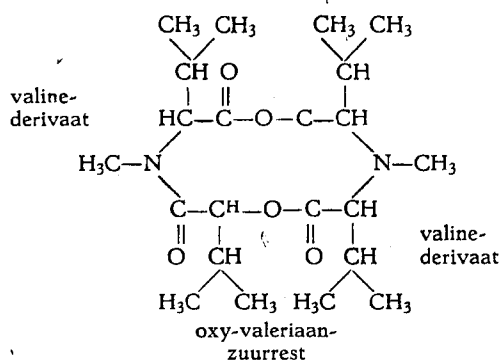
Aspergillinezuur is vrij sterk giftig, hetgeen ons niet verwondert, daar synthetische hydroxamzuren

reeds bekend waren als sterke visvergiften. Hydroxamzuren binden zeer intensief ijzer-ionen, en men neemt aan, dat de antibiotische werking berust op het wegnemen van deze ionen. Uit de structuurformule kunnen wij duidelijk het ontstaan uit iso-leucine zien. De ringvormige verbinding zal gevormd zijn via een di-keto-piperazine, de zijketens treffen we eveneens aan in de natuurlijke auxines.

Toevoeging van aminozuren aan het cultuurmedium geeft geen stimulering van de aspergillinezuurvorming.

Enniatine:

Deze stof wordt hier slechts vermeld als voorbeeld van een antibioticum uit een fusarium, dat een duidelijke samenhang met aminozuren verraadt. De structuur werd gegeven door Plattner¹⁹⁾.



Wij kunnen enniatine ontstaan denken uit 4 moleculen valine.

Lycomarasmine:

Tenslotte willen wij nog wijzen op het lycomarasmine, een product uit fusarium lycopersici. Deze stof heeft een phytopathologische betekenis, daar ze een buitengewoon snel verwelken van de tomatenplant veroorzaakt. De juiste structuur is nog niet bekend, maar wel weet men dat de stof is opgebouwd uit aminozuren²⁰⁾. Wooley²¹⁾ heeft waarschijnlijk gemaakt dat de lycomarasmine-werking berust op een antagonisme met het peptide streptogenine.

Werking van de antibiotica:

Vervolgens moeten wij aandacht besteden aan het betreffende weinige dat bekend is over de werking van de antibiotica. Wij zullen ons in verband met de tijd moeten beperken tot penicilline.

Men is het er nu wel over eens dat penicilline geen invloed heeft op de ademhaling van niet-groeiende cellen, doch wel degelijk op de stofwisseling van delende cellen. Deze opvatting vond een fraaie bevestiging in de waarneming van Chain, dat stoffen welke stimulerend werken op bacteriën-groei het pen-effect tot uiting doen komen, terwijl stoffen, die groei voorkomen, zoals het zuivere bacteriostatische helvolinezuur, beschermend werken tegen de bacteriële eigenschappen van penicilline. Sulfonamiden beschermen niet tegen de werking van penicilline, daar deze nog enige delingen toelaten.

Daar penicilline geen invloed heeft op de ademhaling van volwassen cellen, mag men concluderen dat het de dissimilatie, d.w.z. het energie-leverende deel van de celstofwisseling, onaangetast laat. Uit een

geheel ander, maar zeer interessant, onderzoek is deze opvatting verder waarschijnlijk geworden. Price²²⁾ van het Rockefeller-Institute heeft onlangs waargenomen dat de bacteriophage van Staphylococcus muscae zich kan vermeerderen indien deling en groei van de bacterie-cel geheel wordt verhinderd door penicilline. Zelfs hoge concentratie penicilline hebben geen invloed op de phage-vermeerdering. Het blijkt nu dat alle stoffen, waarvan bekend is dat zij ergens het Embden-Meyerhof-schema van de koolhydraatafbraak onderbreken tevens de bacteriophage-vorming belemmeren²³⁾. Onderzocht werden joodazijnzuur, fluoriden en aziden. Deze stoffen onderbreken het EM-schema op verschillende plaatsen, maar het uiteindelijk resultaat op de phagevorming is identiek. Onderbreking van het genoemde schema zal steeds leiden tot voorkomen van de vorming van energierijke phosphorzuuresters, bijvoorbeeld ATP. De bacteriophage-vorming zal, daar zij grotendeels een eiwitsynthese is, ongetwijfeld een endergonische reactie zijn, waarvoor ATP noodzakelijk is. Penicilline bleek inderdaad geen invloed te hebben op de ATP-vorming. Hieruit volgt dus opnieuw dat penicilline de energie-leverende stofwisseling niet beïnvloedt.

Uit deze proeven bleek tevens een concurrentie tussen bacteriophage en bacterie-cellen om de groeistoffen in het medium.

Indien men een dikke volgroeide cultuur van bacteriën ent met bacteriophage, dan treedt namelijk weinig phage-vorming op, maar deze neemt sterk toe indien men penicilline toevoegt. Eenzelfde stimulerend effect op de phage-vorming bewerkstelt toevoeging van nicotinezuuramide. Wij kunnen hieruit afleiden dat in de dichte cultuur het nicotinezuuramide zo sterk wordt weggenomen uit het medium door de bacteriecel, dat de bacteriophage niet meer aan bod komt. Penicilline verhindert dus kennelijk het inbouwen van nicotinezuuramide door de bacterie-cel²⁴⁾.

Het is hier weer de vraag wat primair is: ophouden van de celvermeerdering door penicilline, zodat de cellen geen behoefte meer hebben aan nicotinezuuramide, of dat de bacteriostatische eigenschappen van penicilline worden veroorzaakt door verhinderend van de nicotinezuuramide-opneming.

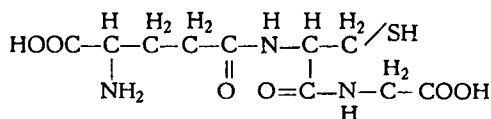
Hoewel hier enigszins buiten het verband vallend, willen wij er toch op wijzen dat laatstgenoemd onderzoek eveneens een steun is voor de opvatting dat de bacteriophage-vorming wel in de bacteriecel plaats vindt, maar niettemin wat zijn bouwstenen betreft daarvan onafhankelijk is. Immers ware dit niet het geval, dan kan men moeilijk begrijpen waarom het door de bacterie-cel opgenomen nicotinezuuramide niet meer beschikbaar is voor de bacteriophage. In voor ons niet toegankelijke literatuur heeft S. Cohen vermeld dat een bacteriophage slechts het phosphorzuur en de stikstofverbindingen uit het medium gebruikt en niet hetgeen in de bacterie-cel beschikbaar is. De bacterie-cel neemt dus de voor de bacteriophage noodzakelijke stoffen uit het medium op, doch voordat de bacterie deze kan inbouwen, legt de bacteriophage hierop reeds beslag. De bacteriophage is dus a.h.w. een energie-parasiet.

Dezelfde vraag over het al of niet primair zijn van de werking van penicilline moeten we ons stellen bij de interpretatie van de resultaten van het onderzoek van Gale²⁵⁾. Volgens Gale nemen slechts Gram-positive bacteriën aminozuren op uit hun medium en

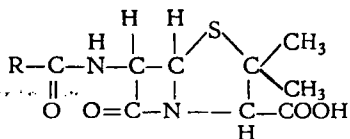
wel zodanig, dat de concentratie in de cel hoger is dan in het medium. De opneming van lysine wordt door penicilline niet beïnvloed; de glutaminezuurassimilatie daarentegen wel. De laatste blijkt te zijn gekoppeld aan een energie-leverend proces. Deze treedt namelijk slechts op indien de cellen tegelijkertijd glucose omzetten. Penicilline belemmert de assimilatie van glutaminezuur, maar niet het metabolisme van dit aminozuur in de cel zelf. D.w.z. in aanwezigheid van penicilline daalt de glutaminezuur-concentratie in de cel. Het is dus hier weer de vraag of de cellen zich niet kunnen vermeerderen door gebrek aan glutaminezuur of dat de assimilatie van dit aminozuur slechts secundair wordt beïnvloed.

Wij zien dus dat glutaminezuuropneming is gekoppeld aan dissimilatie, d.i. energie leverende stofwisseling. Deze laatste wordt niet beïnvloed door penicilline (zie voor). Penicilline heeft dus kennelijk invloed op de koppeling van energie leverende en energie gebruikende systemen.

Wij zouden ons een groeiremming door glutaminezuurgebrek o.a. kunnen voorstellen door het onvermogen van de cel tot glutathionvorming. In dit verband willen wij herinneren aan een suggestie van Fischer²⁶⁾, die heeft gewezen op enige structurele gelijkenis tussen penicilline en glutathion.



Glutathion



Penicilline

Men zou dus aan een verdringen van glutathion van essentiële plaatsen kunnen denken.

Gale heeft zijn onderzoek tot dusverre beperkt tot glutaminezuur en lysine, daar hij bij de micro-bepaling gebruik gemaakt van de zeer specifieke decarboxylasen van deze aminozuren. Men moet dus afwachten

of het waargenomen effect van penicilline zich beperkt tot verhinderend van de assimilatie van glutaminezuur. Wel heeft genoemde onderzoeker reeds een verband gevonden tussen de mate van resistentie t.o.v. penicilline en de glutaminezuur-assimilatie. Naarmate bacterie-cellen een grotere resistentie vertonen zijn ze minder efficiënt in de glutaminezuur-opneming, d.w.z. er is een hogere concentratie in het medium nodig om eenzelfde concentratie in de cel te bereiken dan bij niet resistente cellen.

Het is nu wel duidelijk dat een nog verder opvoeren van de resistentie slechts mogelijk is indien de bacterie-cel in staat is het karakter van zijn stofwisseling grondig te reorganiseren.

Tenslotte dient nog te worden gewezen op een onderzoek van Krampitz en Werkman²⁷⁾, waarbij werd gevonden dat penicilline de aantasting van ribonucleïne-zuren door *Staphylococcus aureus* belemmert. Hierbij dient echter te worden opgemerkt dat de gebruikte penicilline-concentraties wel zeer hoog waren. In overeenstemming met laatstgenoemd onderzoek vond Massart²⁸⁾ een remming van het enzym ribonuclease door penicilline. Ribonuclease is een enzym dat nucleïnezuur van het ribose-type specifiek splitst. Nu wij langzamerhand doordrongen raken van de essentiële betekenis van nucleïne-zuren bij eiwit-syntheses in de cel, hebben wij hier misschien een begrijpelijke verklaring voor de activiteit van penicilline.

Wij kunnen uit de resultaten van de tot dusverre verrichte onderzoeken concluderen, dat de werking van penicilline berust op een ingrijpen in het synthetische deel van de celstofwisseling. De dissimilatie wordt daarentegen door penicilline weinig beïnvloed.

Vrijwel alle antiseptica zijn verbindingen welke juist de dissimilatieve stofwisseling belemmeren. Zij zijn derhalve sterke celgiften, daar de dissimilatieve stofwisseling in de meest uiteenlopende cellen grote overeenkomst vertoont. In overeenstemming met de praktijk zijn antiseptica dan ook te giftig om als chemotherapeutica te dienen. De tot dusverre van betekenis zijnde antibiotica beïnvloeden de dissimilatie juist niet. Gramicidine bewerkt bijvoorbeeld geen remming van de ademhaling, maar wel verhindert het de assimilatie van fosfaat uit het medium.

- 1) Foster, J. W., Bact. Rev. 11, 167 (1947).
- 2) Zie bijv. Guggenheim, M., Die Biogenen Amine 3. Aufl. (1940), 119—158.
- 3) Hotchkiss, R. D., J. Biol. Chem. 141, 171 (1941).
- 4) Olcott, H. S., c.s., J. Biol. Chem. 171, 583 (1941).
- 5) Wieland, H., Ann. 543, 171 (1940).
- 6) Ivanovich, G., c.s., Z. Immunitätsforsch. 90, 304 (1937); 91, 175 (1937). Zie eveneens: Bovarnick, M., J. Biol. Chem. 145, 415 (1942); Fraenkel-Conrat, H., J. Am. Chem. Soc. 67, 950 (1945) en Hanby, W. E., c.s., Biochem. J. 40, 297 (1946).
- 7) Hotchkiss, R. D., J. Biol. Chem. 141, 171 (1941).
- 8) Consden, R., c.s., Biochem. J. 41, 596 (1947).
- 9) Hotchkiss, R. D., Advances in Enzymol. 4, 153 (1944) en Currents in Biochem. Research, pag. 379 (1946).
- 10) Feeney c.s., Arch. Biochem. 15, 13 (1947).
- 11) Jones, T. S. G., Biochem. J. 42, LIX (1948).
- 12) Stansley, P. G., c.s., J. Bact. 54, 549 (1947).
- 13) Stansley, P. G., c.s., Arch. Biochem. 15, 473 (1947).

- 14) Brownslee, G., c.s., Biochem. J. 42, LIII (1948).
- 15) Balls, A. K., Harris, F. H., etc., Cereal Chem. 19, 279, 288, 301, 840 (1942).
- 16) Cavallito, C. J., J. Am. Chem. Soc. 66, 1950, 1952 (1944).
- 17) Stoll, A., c.s., Helv. Chim. Acta 31, 189 (1948).
- 18) Dutcher, J. M., J. Biol. Chem. 171, 321, 341 (1947).
- 19) Plattner, Pl. A., Helv. Chim. Acta 31, 594 (1948).
- 20) Plattner, Pl. A., Helv. Chim. Acta 28, 188 (1948); Experientia 1, 195 (1946).
- 21) Woolley, D. W., J. Biol. Chem. 166, 783 (1946).
- 22) Price, W. H., J. Gen. Phys. 30, 119 (1947).
- 23) Price, W. H., J. Gen. Phys. 30, 127 (1947).
- 24) Price, W. H., J. Gen. Phys. 30, 135 (1947).
- 25) Gale, E. F., Nature 160, 407 (1947); J. Microbiol. 1, 314 (1947).
- 26) Fischer, E., Science 106, 146 (1947).
- 27) Krampitz, L. O. en Werkman, C. H., Arch. Biochem. 12, 57 (1947).
- 28) Massart, L., Experientia 3, 494 (1947).

Chemie van streptomycine *)

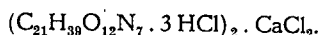
door A. J. Ultée

615.779.931

De groep van de streptomycines antibiotica is ontdekt door S. A. Waksman en zijn medewerkers, die in 1942 het streptothricine vonden en in 1944 het streptomycine. Deze antibiotica zijn basische stoffen met een vrij grote stabiliteit. Streptomycine is bij kamertemperatuur stabiel tussen p_H 3 en 7 en wordt bij 100° en p_H 6 slechts zeer langzaam geïnactiveerd. Zuivering en chemisch onderzoek waren hierdoor veel gemakkelijker dan bij penicilline. Een ander verschilpunt is echter, dat het onderzoek viel in de jaren na de oorlog, zodat de verschillende laboratoria ieder voor zich hebben gewerkt en onafhankelijk tot dezelfde resultaten moesten komen. Streptomycine is van de streptomycines antibiotica het best chemisch onderzocht en dit onderzoek is thans vrijwel voltooid.

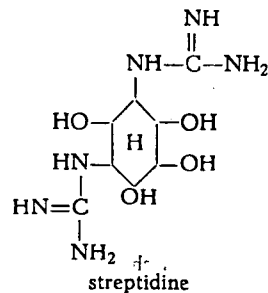
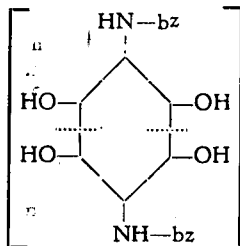
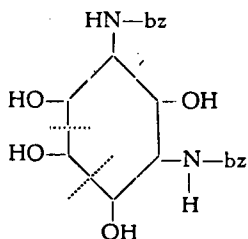
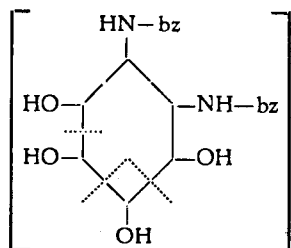
Voor de isolering van streptomycine gaat men als volgt te werk. De cultuurvloeistof wordt aangezuurd, met kool ontleurd en gefiltreerd. Het filtraat wordt geneutraliseerd, het streptomycine geadsorbeerd aan kool en hieruit met aangezuurde alcohol weer gelueerd. Door toevoeging van aether of aceton krijgt men het als zout neergeslagen. Daarna wordt chromatografie aan met zuur gewassen aluminiumoxyde toegepast. Het preparaat is dan voldoende zuiver voor de bereiding van kristallijne derivaten.

Eerst koos men hiervoor het Reineckaat (zuurrest van Reineckaten: $[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{CNS})_4]^-$), maar dit is bij aanwezigheid van sulfaat moeilijk zuiver te krijgen. Beter voldeed het zout met de zuurrest van methyloranje; dit helianthaat laat zich goed omkristalliseren. Een derde derivaat is het dubbelzout van 2 mol van het zoutzure zout met 1 mol calciumchloride, bij toeval ontdekt door de chemici van de firma Merck bij een poging tot chromatografie aan calciumcarbonaat. In deze vorm wordt het streptomycine ook wel in de handel gebracht. De analyse duidde op de samenstelling



Uit de genoemde derivaten kan men de zuivere base streptomycine bereiden, die een werkzaamheid heeft van ± 1000 eenheden per mg. Deze eenheden zijn oorspronkelijk als bacteriologische eenheden ingevoerd door Waksman. Toen bleek dat 1 γ zuivere streptomycinebase een werkzaamheid had van ongeveer één eenheid, heeft men de eenheid hierop betrokken.

Na de bereiding van het zuivere streptomycine kon



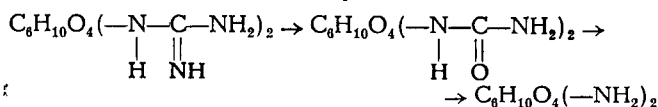
men beginnen met het onderzoek van de chemische structuur. Hierbij heeft het researchteam van de firma Merck onder K. Folkers veelal een voorsprong gehad op de werkers van andere laboratoria. De resultaten van de eerstgenoemden zijn te vinden in vijftien publicaties van eind 1945 tot 1947, in hoofdzaak in het „Journal of the Am. Chemical Society”.

De samenstelling van de streptomycine-base is $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_{12}\text{N}_7$. Wat de stikstof betreft zijn er twee sterk basische guanidineresten, aan te tonen met de kleurreactie volgens Sakaguchi. Er is géén $-\text{NH}_2$ of $-\text{N}-\text{C}-$ aan te tonen.

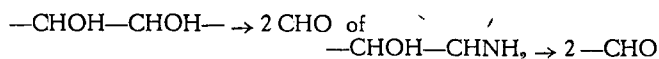


Bij behandeling met zuur wordt streptomycine geïnactiveerd; het valt uiteen in twee brokstukken onder splitsing van een glycosidische binding, waarbij twee basen ontstaan, resp. streptidine en streptobiosamine genaamd.

Het streptidine is gemakkelijk te isoleren, bijv. met behulp van chromatografische adsorptie. Men heeft een groot aantal kristallijne zouten bereid, welke (na verwijdering van het vaak hardnekkig vastgehouden kristalwater, resp. kristalalcohol) bij analyse zouten blijken te zijn van een base $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_6$. Door oxydatie met permanganaat heeft men per mol streptidine 1.3 mol guanidine geïsoleerd (als picraat). De twee guanidine-groepen zijn in streptidine dus nog aanwezig, waarmee alle stikstof is ondergebracht. De guanidinegroepen kunnen ook stapsgewijze worden afgebroken door koken met bariumhydroxyde; dit levert tenslotte de base streptamine



De vier zuurstofatomen zijn aanwezig als te veresteren hydroxylgroepen. Streptamine bevat twee H-atomen minder dan men voor een aliphatische verbinding zou verwachten. Er is géén dubbele binding aan te tonen, zodat men tot één ring moet concluderen. Men heeft nu verder met vrucht gebruik gemaakt van oxydatieve afbraak met perjodaat, waarbij zoals bekend is glycolen worden afgebroken tot aldehyden:



Streptamine verbruikt 6 mol perjodaat. Hierbij ont-

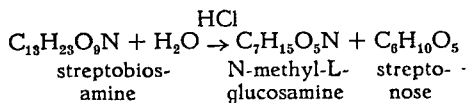
*) Naar een voordracht gehouden voor de Vereniging voor Biochemie op 8 Mei 1948 te Leiden.

staat géén formaldehyde; er was dus géén vrije CH_2OH - of CH_2NH_2 -groep aanwezig. De enige mogelijkheid is nu een cyclohexaanderivaat met $-\text{OH}$ aan vier koolstofatomen en $-\text{NH}_2$ aan de twee overige. Uit $\text{N,N}'$ -dibenzoylstreptamine krijgt men bij de afbraak met perjodaat een dialdehyde, dat door verdere oxydatie als gesubstitueerd glutaarzuur is geïsoleerd.

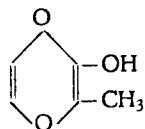
Hiermee is de 1,3-structuur bewezen. Wat de stereochemie betreft is streptidine een mesovorm. Onlangs is het gesynthetiseerd uit D-glucosamine en hierbij is bewezen, dat de configuratie „all-trans” is.

De structuur van het streptobiosamine leverde meer moeilijkheden op. Dit deel bevat de vrije aldehyde-groep, welke in streptomycine op velerlei wijzen is aangetoond (o.a. door de vorming van condensatie-producten met carbonylreagentia).

In methanol gaat bij de zuursplitsing van streptomycine het streptobiosamine over in methylstreptobiosaminide-dimethylacetaal, een methylglycoside, dat een geacetaliseerde carbonylgroep bevat en dat bij acetylering een tetraacetylverbinding geeft (3 acetyl aan zuurstof en 1 N acetyl). Met sterke loog kan men hieruit methylamine vrijmaken. Men heeft dus met een secundair amine te doen. Bij verdere afbraak met zoutzuur, gevolgd door acetylering slaagde men erin, *pentaacetyl-N-methyl-L-glucosamine* te isoleren. Deze onverwachte vondst werd bevestigd door synthese uit L-arabinose (slechts de overeenkomstige D-verbindingen waren bekend). De $-\text{NH}-\text{CH}_3$ groep zit aan het tweede C-atoom, zoals bij de andere natuurlijke glucosamines. Het eerste C-atoom is glycosidisch gebonden aan de nog te bespreken streptonose-rest. De hydrolyse van deze glycosidische binding kan men als volgt formuleren:



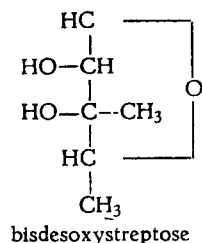
De streptose of beter streptonose genoemde component wordt hierbij echter verregaand afgebroken en is niet te isoleren. Dit gedeelte moet men aansprakelijk stellen voor de zgn. maltolreactie. Reeds vroeg vond men nl. dat streptomycine bij verwarmen met loog *maltol*,



vormt. Later is gebleken dat hierbij diepgrijpende veranderingen in het koolstofskelet optreden, zodat men hieraan weinig houvast heeft voor de structuur van streptonose. Men kwam pas verder door het onderzoek van gereduceerde verbindingen. Streptomycine gaat bij katalytische hydrering onder opneming van 1 mol waterstof over in *dihydrostreptomycine*, waarbij de antibiotische activiteit nauwelijks vermindert. De aldehydegroep wordt hierbij gereduceerd. Een ander reductieproduct verkrijgt men door uit te gaan van *aethylthiostreptobiosaminide-diaethylmercaptaal*, dat men krijgt door de afbraak van streptomycine met aethylmercaptaan + HCl. Het tetraacetylderivaat hiervan bevat volgens het infraroodspectrum nog een onveresterde OH-groep, die als tertiaire hydroxyl in de streptosehelft geplaatst

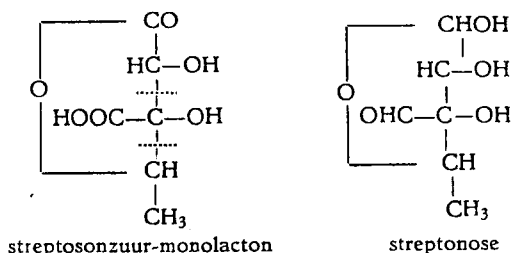
wordt. Reductie met *Raney-nikkel* vermag de $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$ -groepen door waterstof te vervangen. Bij zure hydrolyse geeft dit product naast N-methyl-L-glucosamine *bisdesoxystreptose*, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$.

Deze verbinding verbruikt 1 mol perjodaat en bevat dus twee hydroxylgroepen naast elkaar. Deze oxydatie levert producten die de osazonen van diacetyl kunnen vormen. Op grond hiervan moet de formule zijn:



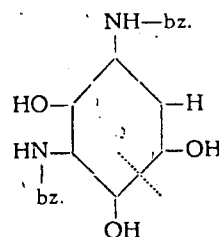
De twee hydroxylgroepen staan cis (boorzuur-complex), aan de secundaire was het N-methyl-L-glucosamine glycosidisch gebonden.

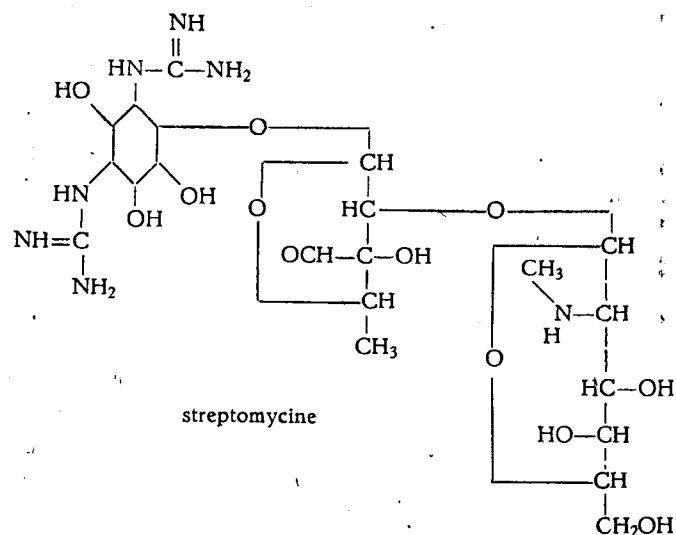
Men heeft voor streptonose nu nog vier mogelijkheden: Het heeft nl. nog een hydroxyl aan één der beide C-atomen naast de ringzuurstof en een aldehydegroep i.p.v. één der twee methylgroepen. Tussen deze mogelijkheden kan men nu beslissen op grond van het onderzoek van een oxydatieproduct van tetraacetylstreptobiosamine. Met Br_2 worden beide aldehydegroepen geoxydeerd en ontstaat een dicarbonzuur, dat met HCl te splitsen is in N-methyl-L-glucosamine en *streptosozuur-monolacton*, $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$. Dit bevat nog de vrije CH_3 -groep, voorts verbruikt het bij oxydatie 2 mol perjodaat, waarbij o.a. acetaldehyde gevormd wordt en géén azijnzuur. Op grond van deze gegevens is enkel de volgende formule mogelijk:



De L-configuratie staat vast op grond van de afbraak tot het phenylosazon van 4-desoxy-L-erythrose (threose).

De plaats, waar streptobiosamine aan streptidine glycosidisch gebonden is, is tenslotte ook door perjodaat-oxydatie bewezen. In het kort komt de gevolgde weg hierop neer, dat men streptomycine eerst gebenzoyleerd heeft en na hydrolyse de vrije OH-groep gereduceerd heeft tot heptabenzoyldesoxystreptidine. Het hieruit verkregen NN'-dibenzoyldesoxy-streptamine verbruikt één mol perjodaat en heeft daarom de formule:





Ik wil nu hieraan nog een korte beschouwing toevoegen over de chemie van *streptomycine B*, een antibioticum dat als verontreiniging van streptomycine is ontdekt door chemici van het *Squibb Institute* (J. Fried c.s.). De scheiding van streptomycine en streptomycine B werd uitgevoerd volgens het principe van de *countercurrent distribution* van Craig in een apparaat dat feitelijk bestaat uit een reeks automatisch bediende scheitrechters. Vervolgens werd gefractioneerde kristallisatie van de Reineckaten toegepast. Streptomycine B heeft een kleinere activiteit dan streptomycine, nl. 240 E/mg. De chemische samenstelling is $C_{27}H_{49}O_{17}N_7$; het bevat dezelfde componenten als streptomycine, zoals streptidine, N-methyl-L-glucosamine en streptonose, daarenboven echter nog een *mannose-rest*, die glycosidisch aan het vierde C-atoom van de N-methyl-L-glucosamine-rest is gebonden.

Over de chemische bepalingmethoden voor streptomycine kan nog het volgende worden opgemerkt. De oudste methode is die, welke berust op de vorming van maltol bij verwarmen met loog. Het maltol wordt bepaald door zijn eigen absorptie te meten of die van een gekleurd complex met $FeCl_3$ of andere phenolreagentia. Streptomycine B en enkele niet-actieve stoffen kunnen echter ook maltol vormen. Er is ook een bepalingmethode die berust op een kleurreactie van het N-methyl-L-glucosamine. Voorts kan men streptomycine polarografisch bepalen. De halfwaarde-

potentiaal ligt bij -1.45 volt (in tetramethylammoniumhydroxyde-oplossing).

Een nieuwe bepalingmethode maakt gebruik van het feit dat streptomycine een sterk basisch aldehyde is. Men bereidt een fluorescerend hydrazon met 9-hydrazinoacridine en meet de fluorescentie na verwijdering van alle niet sterk basische hydrazonen.

Is er nu nog iets te zeggen over het werkbare gedeelte van het streptomycine-molecuul? Ongetwijfeld speelt de vrije aldehyde-groep een rol, want al vroeg ontdekte men dat streptomycine onwerkzaam wordt onder invloed van verschillende carbonylreagentia, die met de vrije aldehydegroep gekoppeld worden. Het is daarom merkwaardig, dat dihydrostreptomycine, dat de vrije aldehyde-groep mist, volledig werkzaam is, waarbij de carbonylreagentia uiteraard geen invloed meer hebben. Men zou kunnen denken dat het dihydrostreptomycine in vivo weer geoxydeerd wordt tot streptomycine, maar dit blijkt althans in het lichaam van de hond niet het geval.

Een tweede merkwaardig punt is de inactivering door cysteïne en enkele andere reducerende stoffen (waarschijnlijk speelt hier ook de aldehydegroep een rol, want de werking van dihydrostreptomycine wordt door cysteïne niet gestoord). Ten dele schijnt deze inactivering veroorzaakt te worden door een daling van de p_H , welke onder anaërobe omstandigheden vaak optreedt, bijv. bij de gisting (melkzuur). Aan de andere kant wordt wel verondersteld, dat streptomycine een blokkering veroorzaakt van een onder aërobe omstandigheden werkzaam redox-enzym-systeem. Daarmee zou ook de relatieve onwerkzaamheid tegen anaërobe bacteriën te verklaren zijn. Het is voorts gebleken dat vooral jonge, sterk groeiende cultures, d.w.z. die een sterke stofwisseling hebben, gevoelig zijn voor streptomycine.

Onlangs is aangetoond dat kleine hoeveelheden lipositol, een o.a. in hersenen en in soja voorkomend liposide, str. onwerkzaam maken. Dit liposide bevat o.a. inositol, hetwelk gelijkenis vertoont met het streptidine-bestanddeel van streptomycine. Streptidine heeft overigens slechts geringe antibiotische werking en streptobiosamine in het geheel niet.

Uit deze enkele opmerkingen blijkt wel dat wij er met het chemisme van de streptomycine-werking nog niet zijn, ofschoon de chemie van streptomycine zelf nu-grotendeels bekend is. Wij komen hier op een veel moeilijker terrein, nl. de wisselwerking van antibiotica met het leven, waarop door de wetenschap nog slechts enkele schreden gezet zijn.

Litteratuur:

Kort overzicht:

Veldstra, H., Chem. Weekblad **43**, 332 (1947).

Isolering van Streptomycine:

Fried, J., c.s. (Squibb Institute), Science **101**, 613 (1946); **104**, 273 (1946).

Folkers, K., c.s. (Merck), Science **102**, 34 (1945); J. Am. Chem. Soc. **67**, 1866 (1945); **68**, 1460 (1946).

Carter, H. E., c.s. (Illinois Univ.), J. Biol. Chem. **160**, 337 (1945); Le Page, G. A., c.s., J. Biol. Chem. **162**, 163 (1946); vander Brook, M. J., c.s., J. Biol. Chem. **165**, 463 (1946).

Chemische structuurophelderting:

Folkers, K., c.s. (Merck), Science **102**, 506 (1945); J. Am. Chem. Soc. **68**, 29, 536, 776, 1390, 2095, 2405, 2557, 2679 (1946); **69**, 1234, 3032 (1947).

Fried, J., c.s. (Squibb Institute), J. Biol. Chem. **162**, 391 (1946);

J. Am. Chem. Soc. **68**, 2746 (1946); **69**, 79, 2742 (1947); **70**, 885 (1948).

Carter, H. E., c.s. (Illinois Univ.), Science **103**, 53, 540 (1946); J. Biol. Chem. **168**, 401 (1947).

Wolfson, M. L., c.s. (Ohio Univ.), J. Am. Chem. Soc. **68**, 2120, 2747 (1946); **69**, 1052 (1947); **70**, 1672 (1948).

Bartz, Q. R., c.s. (Parke, Davis and Co.), J. Am. Chem. Soc. **68**, 2163 (1947).

Streptomycine B:

Fried, J., c.s. (Squibb Institute), J. Biol. Chem. **168**, 391, 393 (1947); J. Am. Chem. Soc. **69**, 1549 (1947).

Bepalingsmethodes en eenheden:

Waksman, S. A., Science **102**, 40 (1945).

Boxer, G. E., c.s. (Merck), Science **104**, 486 (1946); J. Biol. Chem. **169**, 153 (1947); **170**, 491 (1947).

Levy, G. B., c.s. (Schenley, Indiana), J. Am. Chem. Soc. 68, 528 (1946).
 Schenck, J. R. en Spielman, M. A., J. Am. Chem. Soc. 67, 2276 (1945).
 Werklingsmechanisme (beknopt):
 Waksman, S. A., c.s., Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 61, 187 (1946).

Fried, J., c.s. (Squibb Institute), J. Biol. Chem. 164, 173 (1946).
 Denkelwater, R., c.s. (Merck), Science 102, 12 (1945).
 Carter, H. E., c.s., (Illinois Univ.), J. Biol. Chem. 169, 457 (1947).
 Bondi, A., c.s. (Temple Univ. Philadelphia), Science 103, 399 (1946).

Bibliotheek en Documentatiewezen

03/08:5 + 6

Russische natuurwetenschappelijke en technische literatuur

Naar aanleiding van het artikel van Scholten in Chem.

Weekblad 45. 10 (1949) deelt de A.T.A.-T.N.O. ons mede, dat het kaartstelsel van Russische tijdschriften eveneens aanwezig is bij de Bibliotheek van de Algemeen Technische Afdeling T.N.O., Burnierstraat 1, 's-Gravenhage, telef. 182057.

Boekbesprekingen

678.01
 Harry Barron Ph.D. BSc. F.R.I.C. F.I.R.I.,
 Modern Rubber Chemistry, Second
 Edition, Enlarged and completely revised. Hut-
 chinson's Scientific and Technical Publications
 (Londen, New York), 1947, 502 blz., 140 figu-
 ren, 22 x 15 cm, 36 shilling.

De eerste druk van dit boek verscheen in 1937 en was 342 blz. groot. Inderdaad is het boek thans geheel om-
 gewerkt en belangrijk uitgebreid.

Zoals de schrijver in zijn voorrede aangeeft, is dit boek bedoeld als een niet te ingewikkeld studieboek, dat de wetenschappelijke ondergrond van de rubberindustrie behandelt. Het beperkt zich uitsluitend tot plantage-
 rubber, de behandeling van synthetische rubbers zou het beeld hebben gecompliceerd en bovendien de omvang enorm hebben uitgebreid. Dit had in de titel tot uit-
 drukking gebracht moeten worden.

Het boek is verdeeld in vijf delen, in totaal 35 hoofdstukken. Deel I geeft een algemeen overzicht van de betekenis van rubber, de geschiedenis, de herkomst van ruwe rubber en de commerciële vormen van latex en ruwe rubber. Deel II behandelt de wetenschap van ruwe rubber, chemische en fysische eigenschappen, chemische samenstelling en structuur. Deel III bespreekt vervolgens de verwerking van ruwe rubber tot rubber-
 artikel, dus het plasticeren, mengen en de vulcanisatie, waarbij afzonderlijke hoofdstukken zijn gewijd aan versnellers, de veroudering van rubber, het direct gebruik van latex (natte rubberindustrie), regeneraat en eboniet. Deel IV behandelt „Scientific aspects of vulcanised rubber”. Hier vindt de theorie van het vulcanisatie-
 proces een plaats, vervolgens de theorie van versnellers en anti-oxydanten, de versterkende werking van vulstoffen en het fysisch en chemisch onderzoek van ge-
 vulcaniseerde rubber.

Tenslotte volgt in Deel V de technologie van de rubberbewerking, zoals de fabricage van vormartikelen, kalenderen, spuiten, confectie van gerubberde weefsels, de bandenfabricage, rubberslangen, rubberriemen, kabels, het plakken van rubber op metaal en tenslotte rubber-
 soluties en sponsrubber, waarbij talrijke voorbeelden van technische mengsels worden gegeven.

Zonder twijfel voldoet dit boek in een lang gevoelde behoefte — boeken over dit onderwerp zijn schaars — al moet de opmerking mij van het hart, dat de indeling niet in alle opzichten gelukkig is. Het best geslaagd zijn de meer praktische delen, terwijl de wetenschappelijke delen II en IV het minst geslaagd zijn. Hier en daar is de behandeling der theorie bepaald zwak. Zo doet het hoofdstuk over de theorie van het vulcanisatieproces bepaald verouderd aan. De onderzoekingen van Farmer en

medewerkers ontbreken; met geen woord is gewag gemaakt van de moderne radikaaltheorie. Het zij erkend, dat deze theorie sterk „overdone” is en zelfs een soort van mode dreigt te worden, maar zij mocht toch in een werk van dit soort niet ontbreken. En zo is er meer theorie die „rammelt”. Veel meer geslaagd is het laatste deel, waar de schrijver gelegenheid krijgt, de fabricage-
 processen uitvoerig te behandelen.

Niettegenstaande de tekortkomingen kan toch deze tweede druk van Barron worden aanbevolen aan allen, die zich in rubberchemie en -technologie hebben in te werken.

Het boek is aantrekkelijk verfraaid met tal van tekeningen en goede foto's. Achter ieder hoofdstuk vindt men een lijst van de voornaamste literatuur over het onderwerp. Aan het eind vindt men uitvoerige registers van persoonsnamen en onderwerpen. De uitgave van het boek is netjes, de prijs vrij hoog, waaraan wij zullen moeten wennen.

A. van Rossem.

541 (075.8)

Herman T. Briscoe, Professor of Chemistry, Indiana University, College chemistry. Houghton Mifflin Company, Boston enz., 1945, 19 x 25 cm, 586 pp., 267 fig., geb. \$ 4.—.

Dit werk is een herziene uitgave van „Introduction to college chemistry” van dezelfde schrijver. Het bevat 44 hoofdstukken, een appendix (tabellen) en een uitgebreide index (20 blz.). Aan het eind van elk hoofdstuk zijn „review exercises” en „references for further reading” opgenomen. Aan de binnenzijde van de band vindt men een tabel van de atoomgewichten en het periodieke systeem der elementen. Het werk is bedoeld als leerboek voor „the first course of college chemistry”. Behalve aan theoretische beschouwingen, die ook moderne gezichtspunten omvatten, wordt voldoende aandacht aan praktische toepassing besteed. Nieuwe opvattingen over de bouw van atomen en moleculen, de electronentheorie van de valentie, de eigenschappen van oplossingen van electrolyten, zuren en basen enz. zijn in verband met de vroegere inzichten besproken. Hoewel het boek hoofdzakelijk aan algemene, anorganische en fysische chemie is gewijd, zijn er drie hoofdstukken, 33, 34 en 35, waarin organische chemie ter sprake komt (the hydrocarbons, derivatives of the hydrocarbons, carbohydrates and proteins).

Het is een zeer goed werk, waarin heel wat is behandeld; in verband met het doel en de omvang er van zijn echter sommige gedeelten zeer beknopt; men vindt bijv. van verschillende stoffen alleen de naam en toepassing en meestal de formule. Het splijten van de uraniumkern

ontbreekt; het meson wordt niet genoemd; van glucose en fructose vindt men alleen de structuurformules met open keten; enz. De tekst is duidelijk en nauwkeurig geschreven en goed gecorrigeerd (enkele namen zijn niet juist gedrukt: Knipping, Klaproth, Thomson: p. 157, 383 en register; de formule van thyroxine, p. 441, is verwarrend). Ik moge nog enige kleinigheden noemen, die dienen te worden herzien, o.a. p. 264: electrolyse NaCl, hierbij is de verklaring aan het slot niet voldoende; p. 273: uit fluorium en water ontstaat wel O_3 (tot 14 vol. %); p. 402: het aannemen van „kiezelzuren” met bepaalde formules als H_2SiO_3 , H_4SiO_4 enz. mist experimentele grond; p. 435: in boter komt geen butyryne voor (dit is een vloeistof met intensief bittere smaak); p. 501: $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ is in zuivere, droge toestand niet groen, doch lichtblauw; p. 528: de overgangspunten regulair $\rightleftharpoons$ tetragonaal $\rightleftharpoons$ rhombisch tin zijn niet 18° en 161° , doch 13.2° en 202.8° .

Het boek is goed gedrukt (2 kolommen op elke bladzijde) en fraai gebonden; het papier is dun.

D. van der Veen.

667.167[677]

J. E. Ramsbottom, D. Sc., Ph. D., F. R. Ae. S., *The fireproofing of fabrics*. Department of Scientific Research. His Majesty's Stationery Office, London, 1947. VI + 125 pp., 12 fig., 44 tab., 15×24 cm, 2 sh. 6 d. net.

Dit boekje is een uitbreiding van het in 1930 verschenen rapport over het onbrandbaar maken van weefsels. Hieronder te verstaan het behandelen van weefsels zodanig dat een plaatselijk hoge temperatuur van het weefsel niet verder wordt voortgeplant en brandschade wordt beperkt.

De desbetreffende onderzoeken werden uitgevoerd door een 7-tal stafleden van het Chemical Department of the Royal Aircraft Establishment, South Farnborough, hetgeen als een maat voor de uitgebreidheid en intensiteit waarmee deze onderzoeken werden uitgevoerd, kan worden gezien.

Het boekje bevat een overzicht van de ontwikkeling en de laatste resultaten op het gebied van weefselbehandeling met oplosbare en onoplosbare enkelvoudige stoffen en binaire, ternaire en quaternaire mengsels (welke de eigenschappen als sterkte, kleur e.d. van het weefsel niet ongunstig mogen beïnvloeden), waarmee een resistentie

tegen vlamvatten en nagloeien wordt verkregen. In de eerste plaats wordt behandeld het onbrandbaar maken van katoenen en linnen weefsels (p. 5 t/m 68), vervolgens van kapok (p. 68 t/m 74), tenslotte onbrandbare bedekkingen voor vliegtuigen (p. 74 en 75). De verschillende mogelijkheden zijn in een aantal tabellen en grafieken vastgelegd.

Een appendix van 35 pagina's geeft een overzicht van de literatuur op dit gebied (vnl. octrooien). Met een aantal foto's wordt dit overzichtelijke en voor ieder die zich voor dit onderwerp interesseert, belangrijke rapport, hetwelk zeer goedkoop genoemd moet worden, besloten.

B. J. Blomberg.

621.039

F. Dessauer, Hoogleraar in de Natuurkunde aan de Universiteit van Freiburg (Zw.), *L'Énergie Atomique et ses Applications*, Exposé scientifique présenté simplement et Réflexions sur la valeur humaine des nouvelles découvertes; vertaald naar de tweede uitgave van: *Atomenergie und Atombombe*, door B. Susz (Genève), Editions de la Baconnière, Neuchâtel, 1948, 300 pp., 54 illustraties, 14×19 cm, geen prijs.

In eenvoudige woorden wordt vrijwel alles verteld, wat over de ontdekking en toepassing van de atoomenergie is bekend geworden. De eerste 125 pagina's vormen een inleiding, welke nu eenmaal onmisbaar is voor boeken als deze, waarin de laatste vorderingen der natuurkunde voor leken worden uiteengezet; op de inleiding volgen de behandeling van het eigenlijke onderwerp: de atoomsplijting; van de proefbom in de woestijn van Nieuw Mexico, van de explosies, die een einde aan de oorlog maakten, en van de verdere proeven op Bikini.

Een uitvoerige beschrijving van de toepassing van de atoomsplijting voor vredesdoeleinden besluit dit boek, waarvan de schrijver de kunst verstaat, om moeilijke dingen op voor iedereen begrijpelijke wijze duidelijk te maken.

Mathematische beschouwingen zijn achterwege gelaten, zodat dit goed verzorgde boek binnen het geestelijk bereik ligt van ieder, die een middelbare of daarmee gelijkstaande opleiding heeft gehad.

M. C. Lebreton.

Personalia

Het comité voor de Nobelprijzen in Stockholm zal de Nobelprijzen voor scheikunde van 1939 weer toekennen aan de Duitse hoogleraren Richard Kuhn en Adolf Butenandt, wien Hitler verbood deze onderscheidingen in ontvangst te nemen.

(Nieuwe Courant).

Dr. D. G. F. R. Kostermans wiens benoeming tot buitengewoon hoogleraar aan de faculteit der geneeskunde van de Universiteit van Indonesië in Chemisch Weekblad 45, 13 (1949) werd vermeld, werd op 11 Februari 1909 te Semarang geboren. Hij bezocht van 1921—1926 de Gemeente H.B.S. te Maastricht en studeerde daarna aan de R.U. te Utrecht, waar hij in 1931 het doctoraal examen scheikunde aflegde.

In 1935 promoveerde hij bij Prof. Dr. F. Kögl op proefschrift „Over heteroauxine” en werd daarna assistent bij zijn promotor. Van 1937 af was hij, behoudens onderbrekingen voor militaire dienst en verblijf in krijgsgevangenkampen, steeds werkzaam aan het Eykman Instituut te Batavia.

Ir. J. de Heer, Ramsay Memorial Fellow voor Nederland (1947—1949), tot nu toe als zodanig werkzaam onder leiding van Prof. M. G. Evans, Dr.Sc., F.R.S. aan het „Department of Physical and Inorganic Chemistry” van de Universiteit van Leeds, zal, in verband met de benoeming van genoemde hoog-

leraar te Manchester, gedurende de laatste zes maanden van zijn Fellowship-periode werkzaam zijn aan de gelijknamige afdeling van de Universiteit aldaar.

Ir. A. Kappelhoff te Dordrecht is benoemd tot scheikundige bij de Standard Vacuum Petroleum Maatschappij te Soengai Gerong, Sumatra.

Mejuffrouw P. J. G. Kramer, apotheker te Amsterdam, is sinds 15 November 1948 werkzaam als scheikundige bij het Research laboratorium van de Unilever te Zwijndrecht.

Dr. Ir. F. Prakke te Eindhoven is sinds 1 December 1948 hoofd van de afdeling Kunststoffen van de A.K.U. te Arnhem.

Dr. P. Schoenmaker te 's-Gravenhage is thans directeur van het Centraal Instituut voor Industrieontwikkeling, aldaar.

Aan de Universiteit van Amsterdam zijn geslaagd voor het doctoralexamen wis- en natuurkunde, hoofdvak pharmacie de dames A. Wuite en P. G. Wuite.

Aan de Universiteit te Groningen zijn bevorderd tot apotheker de heren W. T. Beetstra en R. Hofstra.

Verenigingsnieuws

Mededelingen van het Secretariaat

('s-Gravenhage, Lange Voorhout 5, tel. 110744,
postrekening 7680)

Nieuwe leden:

De in het Chemisch Weekblad van 20 November 1948 onder 43 t/m 61 genoemde candidaat-leden zijn thans aangenomen als gewone of buitengewone leden.

Candidaat-leden.

- 123: Baeyens (Dr. P.), Eindhoven, Musschenbroekstraat 46, scheik. b. N.V. Philips; voorgesteld door Ir. A. Dros en Dr. J. Hockstra, beiden te Eindhoven.
124: Delden (Ir. P. van), IJmuiden-Oost, Zeeweg 274 (geassocieerd lid, lid van het Koninklijk Instituut van Ingenieurs).

Adreswijzigingen, enz.:

- Blz. 41: Coulander (Drs. J.), 's-Gravenhage, Waalsdorperweg 45.
„ 46: Duin (Drs. H. J. van), Dordrecht. St. Jorisweg 25 rood.
„ 66: Kappelhoff (Ir. A.), Soengei Gerong, Palembang, Sumatra, p.a. S.V.P.M.
„ 71: Kramer (Mej. P. J. G.), ap, Dordrecht, Joh. de Wittstraat 39.
„ 78: Maass (Dr. W. B.), Forest Hills, L.I., N.Y., U.S.A., 69—39 Yellowstone Boulevard.
„ 84: Nicolas (Ir. E. A. J. H.), Utrecht, Fred. Hendrikstraat 45.
„ 84: Nieuwenhuis (Drs. W. E.), 's-Gravenhage (Scheveningen), Leuvensestraat 44.
„ 90: Prakke (Dr. Ir. F.), Arnhem, Bakenbergseweg 106.
„ 108: Vermande (Dr. Ir. C.), 's-Gravenhage, Fred. Hendriklaan 88.
„ 111: Vries (G. H. de), Madioen, Java, Kediristraat 7, p.a. sf. „Redjoagoeng”.

Wie kent het adres van:

Dr. Ir. J. J. de Haas, vroeger Boekelo,
Ir. H. C. Jansen, vroeger Batavia en
Ir. J. C. Sander, vroeger Rotterdam?

De aan hun adressen gezonden Chem. Weekbladen komen onbestelbaar terug.

Met mededeling zal men de secretaris zeer verplichten.

Contributie 1949.

De penningmeester doet een beroep op de leden om hun contributie voor het lopende jaar op postrekening 7680 van de Ned. Chem. Vereniging te 's-Gravenhage te doen overschrijven. Zij bedraagt:

- f 20.— voor gewone leden in Nederland en de overzeese gebiedsdelen; Recueil f 10.—.
f 22.— voor gewone leden in het buitenland; Recueil f 10.—.
f 10.— voor buitengewone leden (studenten); Recueil f 6.—.
f 11.— voor gewone leden van de Vlaamse Chemische Vereniging of van de Société Chimique de Belgique.
f 6.— voor studentleden van beide hiervoor genoemde verenigingen.
f 15.— voor leden van het Kon. Instituut van Ingenieurs, wier ingenieurs- of doctoraalexamen na 1 Januari 1939 plaats vond.
f 10.— voor alle andere leden van het Kon. Instituut van Ingenieurs.

De contributie als geassocieerd lid van de Vlaamse Chemische Vereniging of van de Société Chimique de Belgique bedraagt voor onze gewone leden 175 B.Frs (f 10.70) en voor onze buitengewone leden 100 B.Frs (f 6.10).

Gereduceerde contributie

Krachtens besluit van de Algemene Vergadering kan het Algemeen Bestuur de contributie van gewone leden, op hun verzoek, als volgt vaststellen:

a. voor hen, die op 1 Januari ongehuwd zijn:

- bij een totaal-inkomen kleiner dan f 2200.— op f 5.—;
bij een totaal-inkomen van f 2200.— tot beneden f 2700.— op f 10.—.

Onder inkomen wordt hierbij verstaan het zuivere inkomen naar de laatst bekende aanslag in de Rijksinkomsten- of loonbelasting, behoudens sindsdien ingetreden belangrijke wijzigingen.

- b. voor hen, die op 1 Januari gehuwd zijn:
bij een totaal-gezinsinkomen kleiner dan f 2500.— op f 5.—;
bij een totaal-gezinsinkomen van f 2500.— tot beneden f 3750.— op f 10.—.

Onder gezins-inkomen wordt hierbij verstaan het gezamenlijke inkomen van het lid, echtgenote (echtgenoot) en inwonende kinderen, die eigen inkomsten hebben.

De reductie moet vóór 15 Maart van het jaar, waarvoor de contributie verschuldigd is (door hen, die in de loop van het verenigingsjaar als lid toetreden, binnen een maand nadat zij de kennisgeving van hun inschrijving hebben ontvangen), worden aangevraagd (ook door hen, die reeds vroeger reductie hebben genoten). Het Algemeen Bestuur behoudt zich het recht voor reductie te weigeren, indien deze niet op tijd is aangevraagd of indien de aanvrager — na daartoe te zijn uitgenodigd — naar de mening van het Algemeen Bestuur niet voldoende aannemelijk maakt, dat de verstrekte gegevens juist zijn.

Een gereduceerde contributie van f 5.— moet worden voldaan binnen een maand, nadat de reductie is toegestaan, een gereduceerde contributie van f 10.— in ten hoogste 2 gelijke termijnen, waarvan de ene vervalt binnen een maand, nadat de reductie is toegestaan, de andere 3 maanden later.

Indien leden, aan wie reductie op de contributie is toegestaan, in de loop van het verenigingsjaar in omstandigheden komen te verkeren, waarin het betalen der normale contributie voor hen geen bezwaar meer oplevert, verwacht het Algemeen Bestuur, dat zij de betaalde contributie tot het normale bedrag zullen aanvullen.

De abonnementsprijs van het Recueil is voor alle gewone leden gelijk en bedraagt f 10.— per jaar. Dit bedrag moet in zijn geheel, tezamen met de eerste termijn der contributie, worden voldaan.

Examens voor Analyst

Geheimhoudingsbelofte voor medische (klinische) analysten.

Na zich vergewist te hebben van de instemming van de Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst heeft de Nederlandse Chemische Vereniging, daartoe van meer dan een zijde aangezocht, in overleg met en op advies van het Ministerie van Sociale Zaken, afdeling Volksgezondheid, besloten bij het uitreiken van het diploma van medisch (klinisch) analyst(e) een belofte van geheimhouding op te leggen van al hetgeen de gediplomeerde bij het uitoefenen van het beroep van medisch analyst(e) als geheim is toevertrouwd of te zijner (harer) kennis is gekomen.

Eerst na aflegging van deze geheimhoudingsbelofte, luidende als volgt:

„Ik beloof geheim te zullen houden al hetgeen mij bij de uitoefening van het beroep van medisch analyst(e) als geheim is toevertrouwd of te mijner kennis is gekomen.”

en na ondertekening van een op de achterzijde van het diploma gestelde verklaring betreffende deze belofte en de aan schending der belofte verbonden consequenties, zal in den vervolg het diploma van medisch analyst(e) worden uitgereikt.

De op de achterzijde van het diploma gestelde verklaring luidt als volgt:

„Ondergetekende verbindt zich tegenover de Nederlandse Chemische Vereniging, gevestigd te 's-Gravenhage, tot geheimhouding van al hetgeen hem/haar bij de uitoefening van het beroep van medisch analyst(e) als geheim is toevertrouwd of te zijner/harer kennis is gekomen.

Hij/Zij heeft daartoe bij de uitreiking van dit diploma op de volgende belofte afgelegd:

„Ik beloof geheim te zullen houden al hetgeen mij bij de uitoefening van het beroep van medisch analyst(e) als geheim is toevertrouwd of te mijner kennis is gekomen.”

Hij/Zij verbindt zich tegenover de Vereniging, bij schending van de geheimhoudingsplicht binnen veertien dagen, nadat hij/zij door de na te noemen commissie daartoe bij aange tekend schrijven zal zijn uitgenodigd, het uitgereikte diploma aan het secretariaat der Vereniging terug te zenden, en/of een door de commissie opgelegde geldboete tot een bedrag van ten hoogste f 1000.— aan de Vereniging te betalen; voorts verbindt hij/zij zich, bij niet-vrijwillige nakoming van de hierboven omschreven verplichtingen alle kosten, verbonden aan de opvordering, te voldoen.

Schending van de geheimhoudingsplicht wordt vastgesteld en de in het vorige lid bedoelde maatregelen worden opgelegd door een door de Nederlandse Chemische Vereniging daartoe ingestelde commissie, welke, alvorens uitspraak te doen, de belanghebbende zal horen.”

Aangezien de medische analyst(e) zich met deze verklaring uitsluitend tegenover de Nederlandse Chemische Vereniging bindt, verdient het aanbeveling, dat daarnaast steeds de geheimhoudingsplicht in de aanstellingsbrief of in de arbeidsovereenkomst tussen de instelling of de arts, bij wie de analyst(e) in dienst treedt, en de analyst(e) wordt vastgelegd.

Aan hen, die reeds in het bezit zijn van het diploma van medisch analyst(e) (Diploma C), zal gelegenheid worden gegeven alsnog deze belofte van geheimhouding af te leggen en de desbetreffende verklaring te ondertekenen. Een regeling hieromtrent zal t.z.t. nog nader worden bekend gemaakt.

De Centrale Commissie voor het Analystexamen.

's-Gravenhage, Januari 1949.
Langé Voorhout 5.

Secties

Sectie voor Chemische Technologie en Bedrijfschemie.

Ondergetekende, verzoekt de technisch georiënteerde leden van de Nederlandse Chemische Vereniging, die belangstelling voor de Sectie hebben, zich op te geven als lid, voor zover zij dit nog niet deden.

Aan dit lidmaatschap zijn geen extra kosten verbonden. Men heeft het voordeel, dat men alle convocaties, verslagen etc. welke van de Sectie uitgaan, ontvangt.

Het komt het Bestuur van de Sectie gewenst voor, dat ook in de Nederlandse Chemische Vereniging een kern van chemici bijeengebracht wordt, die in het bijzonder belangstelling hebben voor de chemisch-technische problemen.

De Secretaris, Ir. A. W. van Seters.
Stooplaan 36, Dordrecht.

Sectie voor Voedingsleer.

In de tweede helft van Februari zal te Utrecht een vergadering worden gehouden van de Sectie Voedingsleer.

Sprekers zijn: Ir. F. D. Tollenaar, Bederf van eetbare oliën en vetten.

Drs. D. A. A. Mossel, Principiële inzichten in het latente bederf van voedingsmiddelen door micro-organismen.

Dr. C. J. H. van den Broek, Bederf van dierlijke voedingsmiddelen bij lage temperaturen.

Voor de leden bestaat de gelegenheid tot het houden van korte voordrachten (20 min), die verband houden met bovengenoemde onderwerpen. Gaarne zal voor 1 Febr. a.s. hiervan opgave worden ontvangen.

Voorts verzoek ik U de contributie voor het jaar 1948, voor zover nog niet door U voldaan, te storten op girorekening 281625 ten name van de Secretaris-penningmeester van de Sectie. De contributie voor de leden bedraagt f 1.—, voor buitengewone leden f 2.50.

De Secretaris,
Dr. M. van Eekelen.

Chemische Kringen

Amsterdamse Chemische Kring. Op Vrijdag 4 Februari 1949 te 8 uur zal een vergadering worden gehouden in het gebouw van de Amsterdamse Keuringsdienst van Waren, Keizersgracht 732-734. Tijdens deze vergadering zullen spreken: Prof. Dr. J. A. A. Ketelaar over „Moderne insecticiden”, en Ir. R. N. M. A. Malotaux, over „Gevaarlijke scheepsladingen”.

Na de lezing heeft de jaarvergadering plaats.

Gooise Chemische Kring. Bijeenkomst op Vrijdag 4 Febr. 1949, des avonds om 8 uur in het R.K. Lyceum, Emmastraat 56, Hilversum.

Drs. H. van Genderen zal spreken over „De biologische waardebeoordeling als analytisch hulpmiddel”.

Aan de bijeenkomst zal een huishoudelijke vergadering verbonden worden, waarvan de agenda per convocatie zal worden medegedeeld.

Groningse Chemische Kring. Vergadering op Maandag 31 Januari 1949 te 20 uur in het Chemisch Laboratorium, Bloemsingel 10. Voor de Kring zal dan spreken Ir. J. R. H. van Nouhuys, directeur van het Vezelinstituut T.N.O. te Delft, met als onderwerp: „Eigenschappen van vezels en we beïnvloeding daarvan door kunststoffen”. Met demonstraties.

Haagse Chemische Kring. Vergadering op Zaterdag 12 Februari 1949, 's middags 3 uur in de grote zaal van Diligentia (Lange Voorhout 5).

Voordracht van Dr. Ir. A. M. de Wild over „De natuurwetenschappelijke bewijsvoering in het van Meegeren-proces”.

* * *

Twentse Chemische Kring. Lezing op 28 Januari 's avonds om 8 uur in Hotel Deters, Beursstraat, Hengelo (O) door Dr. J. N. Elgersma ('s-Gravenhage) over „Verdient het aanbeveling in het bijzonder op chemisch gebied te octrooieren? Heeft de Benelux-doorvoering invloed op deze overwegingen?”

Introducées zijn welkom.

* * *

Zwolse Chemische Kring. Op de vergadering van 12 November 1948 sprak de aftredende secretaris Dr. H. J. van Opstall over „Kleurenfotografie”. Deze met een groot aantal plaatjes geïllustreerde voordracht gaf een prachtig beeld van de resultaten welke op dit gebied tegenwoordig bereikbaar zijn. De voorzitter, dankte na afloop Dr. van Opstall voor alles wat hij sedert de oprichting voor de Zwolse Chemische Kring gedaan heeft.

De eerstvolgende vergadering, tevens jaarvergadering, wordt gehouden op Dinsdag 25 Januari a.s., 's avonds om 8 uur in de Grote Sociëteit, Koestraat 8 te Zwolle. Lezing door Dr. A. P. Knoppers te Amsterdam over „Algemene aspecten van het probleem der resistentie tegen chemotherapeutica”.

Voor de verdere agendapunten en nadere bijzonderheden zie men de rondgezonden convocatie.

Het bestuur bestaat thans uit: Dr. J. A. Klaassen, voorzitter; Dr. A. Broek, penningmeester; Dr. N. H. Haack (Stationsweg 28, Meppel), secretaris.

Mededelingen van verschillende aard

Alumni-dagen ter gelegenheid van de 374e Dies natalis der Leidse Universiteit.

In het kader van de „Alumni-dagen 1949” zullen op Zaterdag 5 Februari a.s. de navolgende voordrachten voor oud-studenten in de scheikunde aan de Leidse Academie worden gehouden:

11.00: Dr. W. B. van Horssen (Octrooiraad, 's-Gravenhage): „Een werkkring in het octrooiwezen”.

14.00: Dr. M. C. Lebrecht (Talens en Zn. N.V. Apeldoorn): „Grepren uit de chemie van pigmenten en kleurstoffen”.

15.00: Drs. R. J. F. Nivard (Hoofddass. Org. Chem. Lab. Leiden): „Plantengroeistoffen”.

16.00: Dr. J. G. van Ginkel (Rijkszuivelstation Leiden): „Problemen van zuivelanalyse”.

De bijeenkomsten hebben plaats in het Organisch Chemisch Laboratorium, Hugo de Grootstr. 25, terwijl een gemeenschappelijke lunch wordt gehouden in het daarnaast gelegen Anorganisch Chemisch Laboratorium.

Opgave tot bijwoning van voordrachten en maaltijd gelieve men te richten tot het Secretariaat van de Voorbereidingscommissie der Alumni-dagen 1949, p.a. Prytaneum, Rapenburg 34, Leiden, alwaar ook nadere inlichtingen omtrent het verdere programma zijn te verkrijgen.

T.N.O. Laboratorium Poortlandlaan

Technologisch Laboratorium der Rijksverdedigingsorganisatie T.N.O.

Na de liquidatie van het Staatsbedrijf der Artillerie-Inrichtingen werd het met dit bedrijf verbonden en onder directie van Ir. A. J. der Weduwen staande Scheikundig Laboratorium, dat kort voor de oorlog naar Delft was overgebracht, door de Centrale Organisatie T.N.O. overgenomen.

Optredend onder de naam „T.N.O.-Laboratorium Poortlandlaan” stelde het laboratorium zich beschikbaar voor opdrachten op verschillende gebieden van het chemische onderzoek en verwierf het zich ook in deze nieuwe vorm een bestaansmogelijkheid.

Zo kon met behoud van de oude directie en personeelskern de bezettingstijd worden overbrugd.

Ook de oorspronkelijke apparatuur en het archief bleven ongeschonden bewaard.

Als vanzelf wendde dan ook na de bevrijding zij, die voorlichting zochten op de gebieden, die voor 1940 het speciale werkterrein van het laboratorium vormden, zich tot het laboratorium Poortlandlaan en werden de oude contacten met Landmacht, Marine en K.N.I.L. weer hersteld.

Het laboratorium was dan ook spoedig weer volop betrokken in het natuurwetenschappelijke onderzoek ten behoeve der Rijksverdediging.

Toen in Juli 1947 de Rijksverdedigingsorganisatie T.N.O. in werking trad, werd de Directeur uitgenodigd voor deze nieuwe organisatie tijdelijk het secretariaat waar te nemen. In de opzet der werkzaamheden dezer organisatie verkreeg op deze wijze het laboratorium een zeer werkzaam aandeel.

Gezien deze stand van zaken was het besluit van het bestuur der Centrale Organisatie T.N.O. het laboratorium over te dragen aan de Rijksverdedigingsorganisatie T.N.O. dan ook slechts een erkenning de jure van een de facto reeds verkregen positie.

Hoewel deze overdracht, die per 1 Januari 1949 is geschied, noch ten aanzien van directie en personeel, noch ten aanzien van werkzaamheden en werkwijze enige directe verandering tengevolge heeft, bood zij toch een geschikte gelegenheid de, aan de bezettingstijd herinnerende, doch veilig nietszeggende naam „T.N.O. Laboratorium Poortlandlaan” te vervangen door een naam, die het karakter meer tot uitdrukking brengt.

Als zodanig werd gekozen „Technologisch Laboratorium der Rijksverdedigingsorganisatie T.N.O.”

Evenals voor de oorlog zal onderzoek en keuring van springstoffen, buskruit en munitie en de daarmee verbonden research tot speciale taak van dit laboratorium worden gerekend. Voorts zal het ten behoeve van de Rijksverdediging al die werkzaamheden blijven of gaan verrichten, die in het woord „technologisch” zijn opgesloten.

In deze term ligt tevens de afbakening van het terrein van dit nieuwe laboratorium der Rijksverdedigingsorganisatie T.N.O. tegenover het reeds eerder door het Ministerie van Oorlog aan deze Organisatie overgedragen „Centraal Laboratorium van het Algemeen Hoofdkwartier der R.V.O.-T.N.O.” verkreeg.

Terwijl dit laatste het fundamentele chemische spuurwerk zal behartigen, zal het meer direct op de praktijk georiënteerde technologisch laboratorium daarop in vele gevallen een aanvulling kunnen en moeten zijn.

Ook in dit opzicht zal dan een voor-oorlogse verhouding zijn hersteld.

Voorlopig zullen ook de niet-militaire opdrachtgevers, die in de achterliggende jaren het laboratorium Poortlandlaan van werk voorzagen, en met wie op zo bijzonder prettige wijze werd samengewerkt, op dezelfde voet worden geholpen.

Wij ontvangen:

Mededelingen van het Nederlandsch-Indisch Instituut voor Rubberonderzoek, Buitenzorg, Java.

No.: 48 I-48 II, G. J. van der Bie, Centrifuging of latex.

No.: 55, R. F. A. Altman, Natural vulcanization accelerators in Hevea latex.

No.: 65, G. J. van der Bie, Etudes effectuées sur le caoutchouc provenant de diverses espèces d'Hevea.

Vraag en Aanbod

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

Correspondentie wordt over deze rubriek niet gevoerd: de Redactie, Lange Voorhout 5, 's-Gravenhage, zendt alleen brieven door, waarvoor men porto insluite.

Ter overneming gevraagd:

Een rembalans.

MacInnes, Principles of Electrochemistry.

Richtl. f. Einkauf u. Prüfung v. Schmiermitteln. Verlag Stahl-
leisen, Dusseldorf.

Ingermann, Microscopie voor handelswaren.

Holde, Untersuch Fette.

Fischer, Das Wasser.

Voorschriften R.L.P. zaadcontr. voederstoffen.

Verein der Grosskesselbesitzer, Richtl. f. Wasseraufbereitungs-
anlagen, Beuth Vertrieb G.m.b.H., Berlin.

Eignung v. Speisewasser-Aufbereitungs-Anlagen i.d. Dampf-
kesselbetrieb. V.D.I.-Verlag, Berlin.

Untersuch. d. Wassers an Ort u. Stelle, Springer.

Juckenschack, Handb. d. Lebensmittelchemie.

Horst-Bruchner, Untersuchungsverfahren für feste Brennstoffen.

Mellan, Organic reagents Blakestone Cy, Philadelphia.

Th. Weevers, Alkaloiden en glucosiden der planten 1943.

W. K. H. Karsten, Plantaardige kleurstoffen.

Ter overneming aangeboden:

Recueil trav. chim. 1942 t/m 1947, geb.

Analytische balans, geheel gereviseerd.

Uitgebreide collectie chemisch glaswerk.
Porseleinen en kwarts-kroezen.
Thermometers en Anschütz thermometers.
Klemmen en branders.

Aangeboden betrekkingen

Zie de advertenties in no. 3.

De Nederlandse Chemische Vereniging zoekt een adjunct-secretaris.

Groot concern op het gebied van levensmiddelen vraagt voor haar zich uitbreidend laboratorium een scheikundig ingenieur of doctor in de chemie.

Het Lederinstituut T.N.O. te Waalwijk vraagt een chemicus met Universitaire- of Hogeschoolopleiding.

De „Stichting voor Katholiek Nijverheidsonderwijs voor Jongens” te Geleen vraagt voor directeur van de in oprichting zijnde Nijverheidsschool voor de Chemische Industrie een chemisch technicus (Ir. of M.T.S.).

Octrooibureau Vriesendrop & Gaade, 's-Gravenhage, vraagt een scheikundig ingenieur, Dr. of Drs. in de chemie.

Het Centraal Instituut voor Industrieontwikkeling (CIVI) te 's-Gravenhage vraagt voor technische en economische studies, twee medewerkers, academisch gevormd.

Gevraagd voor onmiddellijke indiensttreding een chemicus voor de leiding van de cosmetische afdeling N.V. Industr. Onderneming W. H. Braskamp, Voorburg.

N.V. Organon zoekt een chemicus (Organicus).

Agenda van vergaderingen

22 Januari: Nederl. Natuurk. Vereniging (Amsterdam): Wetenschappelijke vergadering. Ziet het programma in Chem. Weekblad, pg. 15.

22 Januari: Verbond van Wetenschappelijke Onderzoekers (Utrecht): De onderzoeker in de maatschappij. Men zie het programma in het Chem. Weekblad pg. 48.

24—27 Jan.: Journées internationales des Plastiques (Paris). Zie het programma in Chem. Weekblad pg. 51.

25 Januari: Chemische Kring Eindhoven, den Bosch e.o. (Eindhoven): Dr. O. A. Guinau, Het lithographische gedrag van metalen. Zie Chem. Weekblad, pg. 15.

25 Januari: Zwolse Chemische Kring (Zwolle): Dr. A. P. Knoppers, Algemene aspecten van het probleem der resistentie tegen chemotherapeutica. Zie Chem. Weekblad pg. 67.

26 Januari: Vereniging voor Statistiek (Rotterdam): Statistische dag 1949. Zie het programma in Chem. Weekblad pg. 49.

28 Januari: Twentse Chemische Kring (Hengelo-O): Dr. J. N. Elgesma, Verdient het aanbeveling in het bijzonder op chemisch gebied te octrooieren? Heeft de Benelux-doorvoering invloed op deze overwegingen? Zie Chem. Weekblad pg. 67.

31 Januari: Groningse Chemische Kring (Groningen): Ir. J. R. H. van Nouhuys, Eigenschappen van vezels en de beïnvloeding daarvan door kunststoffen (Met demonstraties). Zie Chem. Weekblad pg. 67.

2—3 Febr.: Bond van Materialenkennis (Kring vezels en cel-
lulose) ('s-Gravenhage): Statistische dagen voor de textielindustrie. Zie het volledige programma in Chem. Weekblad pg. 48.

4 Februari: Gooise Chemische Kring (Hilversum): Drs. H. van Genderen, De biologische waardebepaling als analytische hulpmiddel. Zie Chem. Weekblad pg. 67.

4 Februari: Amsterdamse Chemische Kring (Amsterdam): Prof. Dr. J. A. A. Ketelaar, Moderne insecticiden Ir. R. N. M. A. Malotau, Gevaarlijke scheepsladingen. Zie Chem. Weekblad pg. 67.

5 Februari: Dies natalis der Leidse Universiteit. Alumni-
dagen. Zie het programma in Chem. Weekblad pg. 67.

12 Februari: Haagse Chemische Kring ('s-Gravenhage): Dr. Ir. A. M. de Wild, De natuurwetenschappelijke bewijsvoering in het van Meegeren-proces. Zie Chemisch Weekblad pg. 67.