

De geschiedenis van de scheikunde in Nederland 3

De ontwikkeling van de chemie
van 1945 tot het begin van de jaren tachtig

Redactie:
Ernst Homburg en Lodewijk Palm

Uitgegeven door Delft University Press in 2004
(Copyright 2004 by Delft University Press)

Met toestemming van IOS Press, Amsterdam
op de KNCV/CHG website geplaatst

Baanbrekende ontwikkelingen

Hoofdstuk 5

Leo de Galan
De instrumentele omwenteling: analytische chemie

(Oorspronkelijke pagina's: 87-103. Noten: 347-349)

5. De instrumentele omwenteling: analytische chemie

Leo de Galan

DE ONTWIKKELING IN GROTE LIJNEN

Nog tot ver in de jaren vijftig vertoonde het analytisch laboratorium grote gelijkenis met datzelfde laboratorium in het begin van de twintigste eeuw. Steunend op de geleidelijk vervolmaakte theorie van de chemische evenwichten was het aantal bepalingen sterk uitgebreid, maar zowel de kwantitatieve als de kwalitatieve analyse bleven voor het overgrote deel gebaseerd op chemische reacties. Met recht kon men spreken van *chemische* analyse, vastgelegd in de leerboeken van I.M. Kolthoff en E.B. Sandell voor de kwantitatieve analyse, en van C.J. van Nieuwenburg en J.W.L. van Ligten voor de kwalitatieve analyse.¹ De buret voor de titrimetrie en de balans voor de gravimetrie waren de belangrijkste instrumenten, incidenteel aangevuld met een polarograaf, een fotometer en een emissiespectrograaf. De analytische chemie had daarmee een hoofdzakelijk anorganisch karakter, en de organisch chemicus moest zich voor zijn structuurbewijzen behelpen met even ingenieuze als omslachtige reactiepatronen.² Hoewel de infraroodspectrometrie, inclusief de karakteristieke groepstrillingen, al geheel in kaart was gebracht, bleef de meting moeizaam en daarmee het gebruik beperkt.

Hoogleraren analytische chemie die vóór 1950 waren benoemd – E. van Dalen (Vrije Universiteit), Van Nieuwenburg en P. Karsten (Delft), J. Smittenberg (Utrecht) en W.B.C. van Tongeren (Amsterdam) – borduurden in hun onderzoek nog helemaal voort op hun klassieke scholing. Hierin kwam pas in de jaren zestig verandering, met de benoeming van een nieuwe generatie hoogleraren die afkomstig was uit de industrie: A.I.M. Keulemans (van Shell naar Eindhoven), G. Dijkstra (van Unilever naar Utrecht), A. Dijkstra (van Staatsmijnen – nu DSM – naar Delft), E.A.M.F. Dahmen (van Shell naar Twente), en later nog E. Barendrecht (van DSM naar de Vrije Universiteit) en G. Kateman (van DSM naar Nijmegen). Zij zouden pas in de jaren zeventig aangevuld of opgevolgd worden door een nieuwe lichter analytici met een grotendeels universitaire carrière: D.A. Doornbos (Groningen), C.L. de Ligny en J.H. van der Maas (Utrecht), L. de Galan (Delft), J.F.K. Huber en N.M.M. Nibbering (Amsterdam), R.W. Frei (van Sandoz naar de Vrije Universiteit), C.A.M.G. Cramers (Eindhoven), W.E. van der Linden (Twente) en H.J. de Jong (Leiden).

Dit laat zich eenvoudig verklaren. De *chemische* analyse werd in hoog tempo overvleugeld door de zoveel krachtiger *instrumentele* analyse, gebaseerd op een heel scala van methoden die vanaf de jaren vijftig hun intrede deden: de gas- en vloeistofchromatografie, de massaspectrometrie, de atomaire absorptiespectrometrie, de elektronspin- en kernmagnetische resonantie.

De ontdekkingen van de fysische verschijnselen, waarop deze analysemethoden zijn gebaseerd, stammen alle van voor 1950 – als laatste de kernmagnetische resonantie door F. Bloch en E.M. Purcell in 1946 (Nobelprijs natuurkunde 1952). Maar de uitvindingen die de stoot gaven tot het praktische gebruik vallen geheel in de nu te behandelen periode. Die uitvinders en in hun gevolg de bloeiende instrumenten-branchen (Perkin-Elmer, Varian, Hewlett-Packard en vele andere) konden profiteren van de geweldige vooruitgang in de elektronica, gekarakteriseerd door eerst de elektronenbuis en later de transistor. De sprongsgewijze, ja waarlijk revolutionaire ontwikkeling van de analytische chemie was zonder deze niet mogelijk geweest. Metingen die daarvoor moeizaam, zo niet onmogelijk waren, kwamen nu door betrouwbare instrumenten binnen ieders bereik. Was het analytische laboratorium in 1950 nog identiek aan dat van 1900, reeds in 1960 was het radicaal veranderd in het beeld dat we nu nog aantreffen (met uitzondering van de computer).³

Dat wil zeggen de industriële laboratoria. Na de oorlog was de industrialisatie in Nederland voortvarend ter hand genomen. De grotere researchlaboratoria onderkenden niet alleen de voordelen van de zoveel krachtiger instrumentele methoden eerder, zij beschikten ook over de middelen om deze aan te schaffen of zo nodig zelf te ontwikkelen. Het Koninklijke/Shell-Laboratorium in Amsterdam (Keulemans, Dahmen) en het Unilever Researchlaboratorium in Vlaardingen (G. Dijkstra) bouwden enthousiast hun eigen gaschromatografen, NMR- en massaspectrometers, al vervingen zij die spoedig door betrouwbaarder commerciële apparatuur. Hoogovens (Van Tongeren) introduceerde een meerkanaals-vonkspectrometer. Staatsmijnen (P.M.E.M. van der Grinten, Kateman) ontwikkelde de theorie en toepassing van de procesanalyse. Geen wonder dat de universiteiten zich tot hen wendden toen zij, in antwoord op toenemende studentenaantallen, besloten de leerstoelen analytische chemie te vermeerderen en te moderniseren.

Doch dat was eerst na 1960 het geval. Daarvóór waren de universiteiten door gebrek aan middelen eenvoudig niet in staat de moderne analytische instrumenten aan te schaffen. Tot zolang hielden de analytische hoogleraren zich bezig met verdere verfijning en vervolmaking van de klassieke chemische analyse, aangevuld met de elektroanalyse. In Delft werkte Van Nieuwenburg verder aan zijn systematische aanpak van de microanalyse gebaseerd op druppelreacties, terwijl H.L. Kies de polarografie van een nieuwe impuls voorzag met de komst van de wisselstroompolarografie en de pulspolarografie.⁴ In Amsterdam wijdden J.B. Schute en G. den Boef zich aan de theorie en toepassing van uiterst nauwkeurige titrimetrie met toepassing van indicatoren, potentiometrie en later fotometrie voor de vaststelling van het eindpunt, terwijl P.W.J.M. Boumans een rigoreuze fysische basis legde onder de emissiespectrografie met de gelijkstroomboog.⁵

Eerder dan de analytici onderkenden de fysisch- en organisch chemici het belang van de moderne instrumentele analyse voor het ophelderen van reactiemechanismen en moleculaire interacties. In Amsterdam deed de eerste gaschromatograaf in 1958 zijn intrede in het laboratorium voor fysische chemie van J.A.A. Ketelaar, dat zich eveneens ontwikkelde tot een internationaal befaamd centrum voor infraroodspectrometrie. In het laboratorium voor organische chemie introduceerde Th.J. de Boer eerst de NMR en later de massaspectrometrie (Nibbering). In Nijmegen werd E. de Boer op grond van zijn ervaring met ESR in de jonge chemische sectie (opgericht in 1962) van de bètafaculteit aangesteld als hoogleraar fysische chemie, later gevolgd door Hilbers voor NMR, terwijl in Delft de NMR en massaspectrometrie bleven voorbehouden aan de organisch chemici.

Maar de analytische leerstoelen volgden spoedig. Toen Keulemans in 1958 aan de pas opgerichte Technische Hogeschool in Eindhoven werd benoemd luidde zijn leeropdracht 'de fysische methoden der analyse'. Kort daarna, in 1962, werd G. Dijkstra in Utrecht aangetrokken om onderwijs te geven in de 'spectrochemische analyse'. Beiden omringden zich met jonge,



Figuur 5.1: G. Dijkstra in 1951 in dienst van Unilever Research waar hij verschillende instrumentele analysemethoden introduceerde: IR waarop hij in 1957 bij Ketelaar promoveerde, GC en NMR waarvoor hij zelf de apparatuur ontwikkelde en MS. Van 1962 tot 1978 was hij gewoon hoogleraar in de spectrochemische analyse in Utrecht in welke functie hij een zeer breed terrein van klassieke en moderne analysemethoden bestreek. De meeste bekendheid kreeg zijn werk aan de massaspectrometrie. Onder zijn leiding kwamen 36 proefschriften tot stand. Verschillende medewerkers en promovendi zijn later hoogleraar geworden. Zijn brede belangstelling voor scheikunde, kunst en geschiedenis kwamen uitstekend tot hun recht als directeur van het Centraal Laboratorium voor Onderzoek van Voorwerpen van Kunst en Wetenschap welke functie hij van 1978 tot 1985 vervulde.

dynamische onderzoekers om het gehele gebied van de moderne instrumentele analyse te bestrijken. G. Dijkstra slaagde daarin het beste en met zijn medewerkers, later collega's, A. Dijkstra, De Ligny, Van der Maas en J.H. Sluyters vormde hij in Utrecht de analytische groep bij uitstek van de jaren zeventig. Speerpunten in Utrecht waren vooral de massaspectrometrie en de infrarood- en Ramanspectrometrie, terwijl de NMR pas met de komst van R. Kaptein (1987) tot bloei kwam. Eindhoven was het Mekka van de gaschromatografie, terwijl Amsterdam zich met de komst van Huber (1965) snel ontwikkelde tot het centrum van de vloeistofchromatografie. Na het vertrek van Boumans naar het Natuurkundig Laboratorium van Philips nam De Galan, in 1972 in Delft benoemd, de fakkel over voor het onderzoek aan de atomaire absorptie- en emissiespectrometrie. De elektroanalyse verging het minder voorspoedig. Dahmen, in 1966 aangesteld aan de Technische Hogeschool Twente, en later Van der Linden deden nog wel een poging met de ionselectieve elektroden, maar rond 1980 moest men constateren dat robuustere methoden, vooral de atomaire absorptiespectroscopie (AAS), de capricieuze elektroanalyse hadden overvleugeld.

Tabel 5.1: *Steeds lager: ontwikkeling van detectiegrenzen in de kwantitatieve analyse.*

<i>jaar</i>	<i>detectiegrens</i>	<i>voorbeeld</i>	<i>ter vergelijking</i>
1960	<i>ppm</i> delen per miljoen $1:10^6$	chloroform in drinkwater	eerste grijze haar
1970	<i>ppb</i> delen per miljard $1:10^9$	elementen in bloed	een speld in een hooiberg
1980	<i>ppt</i> delen per biljoen $1:10^{12}$	dioxines in melkvet	contactlens op het Noordzeestrand

De prestaties van de instrumentele analyse namen zienderogen toe. De detectiegrenzen daalden spectaculair. Na de microgram werd de nanogram en nog later de picogram de maat der dingen. De snelheid nam eveneens toe, waardoor het analytisch laboratorium steeds grotere aantallen analyses kon uitvoeren, tegen het eind van de jaren zeventig ook volautomatisch, daartoe in staat gesteld door krachtige computers. Maar de overgang van de klassieke chemische analyse naar de moderne instrumentele analyse verliep niet zonder slag of stoot. De beschikbaarheid van gebruiksvriendelijke instrumenten stelde iedere chemicus in staat de meest complexe analyses uit te voeren en de vraag rees derhalve wat nog de functie van de analytisch chemicus was, ja zelfs of er nog behoefte bestond aan een zich als zodanig afficherende discipline. In de internationale literatuur woedde een discussie die ook in Nederland werd gevoerd binnen de – overigens omvangrijke en bloeiende – sectie analytische chemie van de KNCV.⁶ Men voerde aan dat natuurkundige ontdekkingen alleen door praktische uitvindingen en zorgvuldige evaluatie omgezet worden in bruikbare analysemethoden. Maar dat plaatste de analytisch chemici in eenzelfde positie als de chemisch technologen en met hen deelden zij een gebrek aan waardering van collega's, verzameld in de Stichting Scheikundig Onderzoek Nederland (SON). Zowel de technologen als de analytici kregen met een eigen werkgemeenschap pas aan het eind van de jaren zeventig schoorvoetend toegang tot SON, die toen al aan betekenis had ingeboet.

De 'identiteitscrisis' van de analytisch chemici had een onvoorzien gevolg. In een poging om een nieuw elan te geven aan hun vakgebied gingen ze zich beraden op de analyse als systeem. De in de chemische technologie populaire 'unit operations' kregen een pendant in de stapsgewijze beschrijving van de kwantitatieve analyse: monsternamen, voorbereiding, meting, uitwerking van de gegevens, rapportage. Voor de beschrijving van het gehele systeem zocht men steun in de statistiek, van oudsher een belangrijk onderdeel van de foutentheorie, en in de nog jonge informatietheorie. Zo werd onder aanvoering van Kateman, A. Dijkstra en B.G.M. Vandeginste een nieuwe weg ingeslagen, die na een eerste conferentie in Amsterdam in 1978 de naam 'chemometrie' kreeg.

Daarmee kwam snel een eind aan de achteraf gezien lichtelijk pathetische discussie. Analytisch chemici herkregen hun zelfrespect en vierden dat feestelijk met het vijftigjarig bestaan van de sectie analytische chemie in 1976 in aanwezigheid van de enige toen nog levende – en actieve! – oprichter, Kolthoff.⁷ De stammenstrijd tussen de chemische analyse en de instrumentele analyse was in het voordeel van de laatste beslecht. Vanaf nu zouden we weer spreken van één alomvattende analytische chemie, zoals in de industrie altijd al gebruikelijk was geweest.

ELEKTROANALYSE

De ontwikkeling van de elektroanalyse voert terug op de ontdekking in 1922 van de polarografie door J. Heyrovský, die daarvoor pas in 1959 de Nobelprijs voor de scheikunde zou ontvangen.⁸ Hoewel de gevoeligheid van de gelijkstroompolarografie voor de bepaling van metaalionen in oplossing voor die tijd ongeëvenaard was (tot 10^{-5} M) bleef de apparatuur gebrekkig, onder andere door de noodzaak van fotografische registratie. De verbeterde elektronica vergemakkelijkte niet alleen de meting, maar gaf ook de stoot tot de duizend keer gevoeliger pulspolarografie (G.C. Barker, 1955), waarbij het stapvormige polarogram wordt gedifferentieerd tot een opeenvolging van pieken. In ons land moet vooral het werk van Kies in Delft worden genoemd, die eerst aan de chronopotentiometrie en later aan zowel de pulspolarografie als de wisselstroompolarografie werkte. Na het verschijnen van de eerste commerciële instrumenten rond 1970, beleefde de methode een kortstondige bloei, mede door het werk van Van der Linden in Amsterdam.

De potentiometrie was vanaf de jaren dertig bekend als indicatiemethode voor de titrimetrie. Later werden daaraan toegevoegd de amperometrie en bi-amperometrie, waarmee weer andere titraties gevolgd konden worden. Een geheel nieuwe impuls kreeg de potentiometrie met de uitvinding van de ionselectieve elektrode door W. Simon, E. Pungor en anderen, waarmee ionconcentraties (of liever activiteiten) in waterige oplossing rechtstreeks gemeten konden worden. Nederlandse bijdragen kwamen van Van Dalen en Barendrecht (Vrije Universiteit), van Smittenberg en B.F.A. Griepink (Utrecht) en van Den Boef en Van der Linden in Amsterdam, het meest in de jaren zeventig.⁹ De toepassing bleef nochtans marginaal. Vanaf de jaren tachtig is het gebruik van de eens zo populaire elektroanalyse allengs teruggelopen ten faveure van gevoeliger en minder storingsgevoelige alternatieven, zoals vooral de atomaire absorptiespectrometrie en in mindere mate de ionenchromatografie. Wel spelen elektrochemische detectoren bij de laatste nog een rol.

ATOOMSPECTROMETRIE

De ontdekking van atoomspectra door R.W. Bunsen en G.R. Kirchhoff rond 1860 gaf niet alleen de aanzet tot de moderne atoomtheorie en uiteindelijk de kwantummechanica, maar legde ook de basis voor de kwantitatieve bepaling van elementen met behulp van vlam-, boog- of vonkontlading in de jaren twintig. Een krachtige impuls ging uit van het Manhattanproject in de Tweede Wereldoorlog omdat voor de ontwikkeling van de atoombom de zuiverheid van uranium bepaald moest kunnen worden. Bij de Hoogovens was na de oorlog een vonkspectrometer geplaatst, waarmee een twintigtal elementen gelijktijdig bepaald kon worden. Van Tongeren nam deze kennis mee toen hij in 1949 in Amsterdam benoemd werd tot hoogleraar in de analytische chemie.¹⁰ Het was echter vooral Boumans, die tot zijn vertrek naar Philips eind jaren zestig de analyse met de gelijkstroomboog van een theoretisch fundament voorzag en in een betrouwbare kwantitatieve bepaling wist om te zetten. Het resultaat van zijn onderzoek, waarop hij in 1961 cum laude

promoveerde, legde hij vast in een omvangrijk boek *Theory of spectrochemical excitation*, dat in 1966 verscheen toen deze analysemethode in feite al op zijn retour was om te worden vervangen door modernere equivalenten.¹¹

Met de vlamfotometer konden rond 1950 alleen natrium en kalium geriefelijk gemeten worden, routinematig toegepast in klinische laboratoria. Het was de Australiër A. Walsh die zich realiseerde dat atomen ook straling kunnen absorberen en in 1955 publiceerde hij zijn eerste artikel over de 'atomaire absorptiespectrometrie', slechts enkele maanden later gevolgd door een verhandeling over hetzelfde onderwerp door C.T.J. Alkemade en J.M.W. Milatz, twee natuurkundigen uit Utrecht.¹² De eer van de uitvinding gaat echter terecht naar Walsh, die een bruikbaar instrument ontwierp en zich de navolgende tien jaar veel moeite getroostte om zijn vinding in de wetenschappelijke en commerciële wereld geaccepteerd te krijgen.¹³ Waren met de vlam-AAS tal van elementen te meten met een voor die tijd opvallende gevoeligheid van mg/l (ppm), nog spectaculairder waren de resultaten van de Russische onderzoeker B.V. L'vov, die in 1959 de vlam verving door een kleine grafietbuis en daarmee de detectiegrenzen verlaagde tot µg/l (ppb).

De eerste commerciële instrumenten verschenen rond 1960 en daarna heeft de AAS de wereld stormenderhand veroverd. Een Nobelprijs was alleszins verdiend geweest, maar Walsh moest met de tweede plaats genoegen nemen. De sleutel tot het succes lag in het gemak en de stabiliteit waarmee elementen gemeten konden worden die voordien alleen uiterst moeizaam naast elkaar te bepalen waren, zoals magnesium, calcium, zink, lood, kwik en arseen. In een tijd waarin de milieuproblematiek nadrukkelijk op de agenda kwam (*Silent Spring* van Rachel Carson, 1962) vormden zware metalen, naast organische chloorverbindingen, het eerste dankbare object van studie.¹⁴ In Nederland werd het onderzoek aan AAS aangevangen door De Galan, die als leerling van Boumans op de boogspectrometrie promoveerde en die tijdens zijn verblijf als post-doc in Amerika met de methode vertrouwd was geraakt. Hij startte een onderzoeksgroep in Delft, die zich vanaf 1967 eerst met AAS en later ook met atomaire emissiespectrometrie bezig hield. Fundamentele studies over de vorm van atomaire spectraallijnen en de oorzaken van niet-lineariteit van ijklijnen vonden hun praktische weerslag in de ontwikkeling van de Zeeman-achtergrondcorrectie (met zijn medewerkster M.T.C. de Loos-Vollebregt), die nu standaard in alle AAS-instrumenten met grafietoven aanwezig is. Zij formuleerden onder andere een verklaring voor de waarneming dat toepassing van deze correctietechniek ijklijnen oplevert die een maximum vertonen!¹⁵

Het leek alsof de AAS een onherstelbare slag had toegebracht aan de aloude atomaire emissiespectroscopie (AES), maar in 1965 publiceerden S. Greenfield (Groot-Brittannië) en V.A. Fassel (Verenigde Staten) hun eerste artikelen over het 'inductief gekoppelde plasma' (ICP), dat na 1970 een geduchte concurrent werd voor de vlam-AAS. Door de hoge temperatuur van de stabiele plasmaontlading, opgewekt in argon met een hoogfrequente elektrische spoel, konden eveneens vele elementen tot onder het ppm-niveau worden gemeten. In Nederland kwamen bijdragen van Boumans bij Philips en van De Galan, die in Delft zijn eigen opstelling bouwde. Dit werk heeft sterk bijgedragen aan de verbreiding van zowel de AAS als de ICP-AES in Nederland. Tot grote praktische resultaten heeft het echter niet geleid. Wel werd een verstuiver geperfectioneerd voor de introductie van geconcentreerde oplossingen in het ICP, maar de ontwikkeling van een watergekoelde plasmabuis waarmee het verbruik (en dus de kosten) van argon met een factor tien werd gereduceerd, heeft geen ingang gevonden.

In zowel de AAS als de ICP-emissiespectrometrie wordt het monster als oplossing aangeboden. Voor de directe analyse van vaste stoffen werd na 1945 door het werk van de Amerikanen W. Parrish, H. Friedman en L.S. Birks de röntgenfluorescentiespectrometrie ontwikkeld. Hoewel de buiging van röntgenstralen aan kristallen al snel na de ontdekking van die stralen in 1895 onderkend werd en de röntgendiffractiespectrometrie al in de jaren dertig werd

toegepast, moest de fluorescentievariant wachten op de ontwikkeling van verbeterde generatoren en detectoren. In Nederland werd de technologie verder uitgewerkt door J.L. de Vries en W.F. Knippenberg op het Philips Natuurkundig Laboratorium, waarna al snel de eerste commerciële instrumenten op de markt kwamen. Evenals de atomaire emissiespectrometer kent de röntgenspectrometer twee varianten. Een enkelkanaalsuitvoering, waarin het diffractiekristal draaibaar is opgesteld en de spectraallijnen van alle elementen na elkaar worden afgetast; en een meerkanaalsuitvoering waarin elk element zijn eigen kristal en detector heeft. Philips richtte zich vooral op de eerste variant. In de jaren zestig verschenen de vacuümspectrometer en de proportioneel detector, waarmee ook de lichte elementen tot koolstof binnen bereik kwamen. Uit die tijd stamt ook de energiedispersieve detector, die zijn voornaamste toepassing vond in de koppeling aan de elektronenmicroscop, eveneens een troef van Philips met grote inbreng van de groep van J.B. le Poole in Delft.¹⁶ Het verband tussen de elementconcentratie en de fluorescentie-intensiteit is in de röntgenfluorescentie verre van eenvoudig, onderworpen als zij is aan de invloed van andere componenten in het monster. Geleidelijk werden algorithmen ontwikkeld die deels theoretisch deels empirisch corrigeren voor deze effecten, waarbij dankbaar gebruik werd gemaakt van de steeds krachtiger computers.

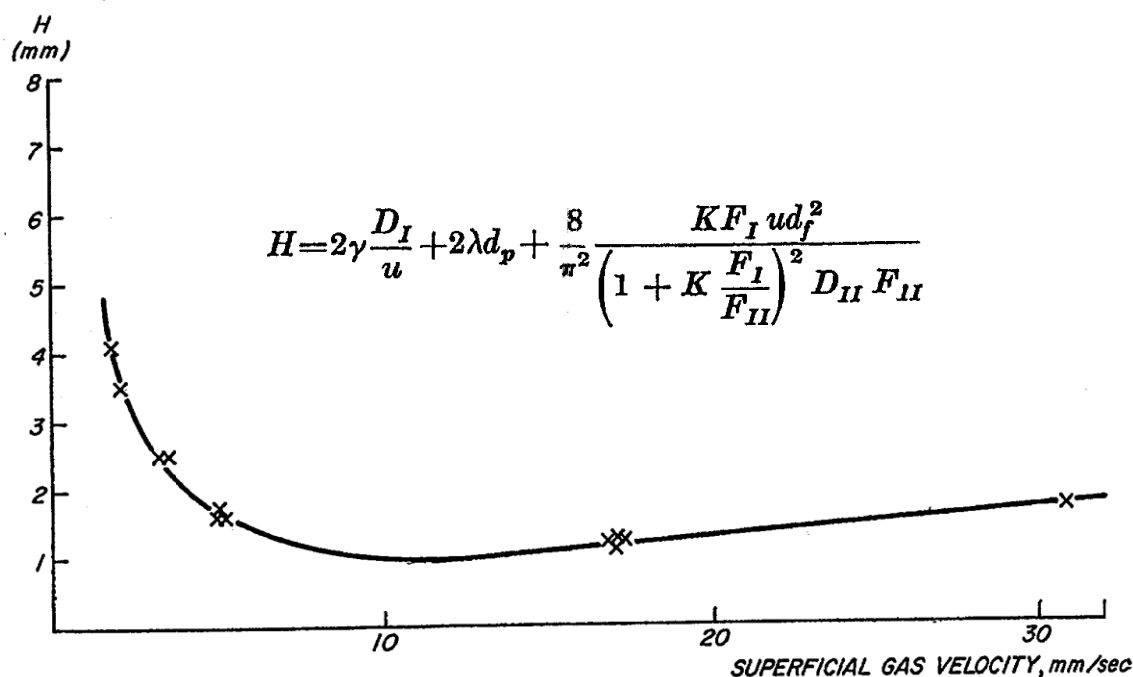
In de jaren vijftig en zestig was de radiochemische analyse uniek in hetzij uiterst nauwkeurige bepalingen via isotopenverdunding, hetzij uiterst gevoelige elementbepalingen via de activeringsanalyse. De wetgeving rond radiochemisch actieve isotopen was toen nog niet zo strikt, al was het wel een probleem dat bestraling van het monster alleen in een kernreactor kon plaats vinden. In Nederland was daarom de activiteit geconcentreerd rond H.A. Das in het Reactor Centrum Nederland (later ECN) in Petten en J.P.W. Houtman en J.J.M. de Goeij aan het Interuniversitair Reactor Instituut in Delft. Hoewel er door beide instituten goed werk is geleverd met name op het gebied van de milieuanalyse, werd de radiochemische analyse na 1970 snel voorbijgestreefd door de atomaire absorptie en door de nauwkeurige massaspectrometrie.

GAS- EN VLOEISTOFCHROMATOGRAPHIE

Veertig jaar na de originele, maar premature publicatie van M.S. Tswett over de scheiding van gekleurde (*chromos*) verbindingen in een kolom gevuld met alumina, vroegen A.J.P. Martin en R.L.M. Synge in 1941 opnieuw aandacht voor de kolom-vloeistofchromatografie. De praktische betekenis was gering, omdat de langdurige scheiding in kolommen werd voorbij gestreefd door de zoveel snellere scheiding op papier en later op platen bedekt met een dunne laag silica (E. Stahl in de jaren zestig). De grote betekenis van de publicatie van Martin en Synge ligt in twee observaties, die de Nobelprijs voor hen beiden in 1952 ten volle rechtvaardigen: zij merkten op dat de grootte van de deeltjes in de kolom van doorslaggevende betekenis is voor de te behalen scheiding en dat in plaats van een vloeistof ook een gas gebruikt zou kunnen worden. Het was uiteindelijk Martin zelf die met A.T. James in 1953 de eerste toepassing van de gaschromatografie zou publiceren. Met revolutionaire gevolgen! Geen analysemethode is zo snel tot ontwikkeling gekomen als de GC en ook is er geen analysemethode waar de Nederlandse bijdragen groter zijn geweest.¹⁷

Dat valt licht te begrijpen. Hier was een analysemethode die binnen de ongelofelijk korte tijd van een uur een volledige scheiding en kwantitatieve bepaling leverde van tientallen sterk op elkaar gelijkende vluchtige organische verbindingen! Geen wonder dat de petrochemici in het KSLA enthousiast waren en onmiddellijk hun eigen gaschromatografen bouwden. Reeds in 1956 publiceerden J.J. van Deemter, F.J. Zuiderweg en A. Klinkenberg van het KSLA een vergelijking voor de schotelhoogte (een maat voor de scheiding), die als 'de Van Deemter-vergelijking' het fundament legde voor alle nadien volgende verbeteringen van zowel de gas- als de

vloeistofchromatografie.¹⁸ Tezelfdertijd bouwde G. Dijkstra in het Unilever Research-Laboratorium (URL – toen nog in Zwijndrecht, vanaf 1955 in Vlaardingen) een gaschromatograaf voor de scheiding van plantaardige vetzuren. Hij onderkende dat de kolom gepakt met 300 µm-deeltjes ook vervangen kon worden door een even nauwe, open glazen buis, maar het was de Amerikaan M.J.E. Golay, die op het tweede congres over gaschromatografie in Amsterdam in 1958 de praktijk en de theorie van de (open) capillaire gaschromatografie demonstreerde. Nu kon bij eenzelfde drukval van 1-2 atmosfeer de lengte van de kolom verlengd worden van 1 tot wel 50 meter met een evenredige toename van het scheidend vermogen en daarmee het aantal van elkaar te (onder)scheiden verbindingen: in plaats van twintig wel honderd! Op datzelfde congres werd ook de vlamionisatiedetector geïntroduceerd, waarmee een gevoelige, universele detector beschikbaar kwam, die tot op de dag van vandaag in elke gaschromatograaf te vinden is.¹⁹



Figuur 5.2: De Van Deemter-vergelijking, hier in zijn originele notatie, relateert de schotelhoogte, H (een inverse-maat voor de scheiding ontleend aan de destillatiekolom) aan de lineaire gassnelheid, u , in een gepakte chromatografische kolom. Kenmerkende grootheden zijn de volumina, F , en de diffusiecoëfficiënten, D , van de mobiele (I) en de stationaire fase (II), de evenwichtscoëfficiënt, K , van de te scheiden component, d_p de deeltjesgrootte van de kolompakking en d_f de dikte van de stationaire fase; γ en λ zijn constanten met een waarde van ca 1. De vergelijking is afgeleid voor de gaschromatografie, maar heeft vooral betekenis gehad voor de vloeistofchromatografie. De H - u curve, door de auteurs opgemeten voor benzeen in een 180 cm lange kolom gepakt met sterchamoldeeltjes van 240 µm, vormde vele jaren een geliefde proef op cursussen en practica in de chromatografie.

In Nederland is het vooral de groep van Keulemans in Eindhoven geweest die actief heeft bijgedragen aan de ontwikkeling van de gaschromatografie. Hij schreef er een boek over, nodigde Golay en Martin uit als gasthoogleraar, en wist de jonge Oostenrijker Huber over te halen om samen met Cramers de praktische toepasbaarheid te vergroten.²⁰ Uit de Eindhovense school zijn belangrijke ontwikkelingen voortgekomen. De daar werkzame onderzoekers behoorden tot de

eersten die eerst de gaschromatograaf en later de vloeistofchromatograaf koppelden aan de massaspectrometer, waarmee de eerste ‘hyphenated techniques’ geboren waren. Zij ontwikkelden vele stationaire fasen en verbreidden in Nederland het door E. Kováts ontworpen systeem voor retentie-indices, dat zij ook op temperatuur-geprogrammeerde-GC wisten toe te passen. De door hen verzorgde vakantiecursussen hebben velen in de methode wegwijs gemaakt. In latere jaren ontwikkelden Cramers en zijn medewerkers de ‘Programmed Temperature Vaporizer’ voor de introductie van grote volumina in de capillaire kolom en werkten gestaag aan extreem nauwe capillaire kolommen die een veel snellere scheiding toelaten (tot binnen een minuut), maar die pas in de jaren negentig hun commerciële toepassing vonden.²¹

Het bereiden van stabiele en reproduceerbare stationaire fasen door bedekking van 200 µm-kleine silicadeeltjes met een dunne laag hoogkokende vloeistof was een kunst op zich, maar nog meer was dat het aanstampen tot een homogene pakking in de 4,5 mm dunne stalen buis. C. Boodt, analist bij Dow Chemicals in Terneuzen, zag er brood in en richtte midden jaren zestig samen met zijn vrouw in Middelburg Chrompack op. Het bedrijf kreeg een grote stimulans toen in het begin van de jaren zeventig het octrooi van Perkin-Elmer op de capillaire kolom afliep en zij de vervaardiging ter hand konden nemen, waarbij ze al snel glas vervingen door het zoveel handelbaarder ‘fused silica’. In 1980 was Chrompack uitgegroeid tot een internationaal bekend producent van capillaire en andere kolommen voor gas- en vloeistofchromatografie. Trots hing ten kantore een chromatogram van vele honderden aromacomponenten van koffie, die binnen drie uur met een Chrompack capillaire kolom gescheiden waren. In 1998 werd het bedrijf overgenomen door Varian.

In 1960 was de rol van de kolom-vloeistofchromatografie teruggedrongen tot de scheiding van aminozuren, hetgeen van betekenis was voor de eiwitchemie. Maar één zo’n scheiding nam wel een volle werkdag in beslag! Martin en Synge hadden er al op gewezen dat verkleining van de deeltjes in de kolom een betere en snellere scheiding toelaat, en de Van Deemter-vergelijking had er de theoretische basis voor gelegd. Maar kleinere deeltjes betekenen ook een hogere druk en dat was met de beschikbare pompen niet eenvoudig. Toch namen L.R. Snyder en J.J. Kirkland in Amerika en Huber in Nederland de handschoen op en zij demonstreerden begin jaren zestig de eerste ‘high-pressure liquid-chromatography’ (HPLC, pas later werd ‘high performance liquid-chromatography’ de geaccepteerde term). De deeltjes waren aanvankelijk 40 µm in doorsnede, bleken weerbarstig om homogeen te pakken, en verloren snel de opgebrachte vloeistoflaag. Voeg daarbij dat de pompen veel drukfluctuaties vertoonden en de detectoren slecht gedimensioneerd waren, dus er viel heel wat te verbeteren. Dat gebeurde in de navolgende tien tot twintig jaar. De deeltjes werden geleidelijk kleiner tot 10 en zelfs 5 µm, terwijl R.E. Majors in de Verenigde Staten er als eerste in slaagde de stationaire fase chemisch te binden aan de vrije silanolgroepen van de silica pakking.²²

In Nederland werd Amsterdam, waar Huber in 1969 inmiddels tot lector was benoemd, het centrum van de vloeistofchromatografie. Samen met zijn latere opvolger H. Poppe en medewerker J.C. Kraak werkte hij gestaag aan de verbetering van alle onderdelen van de vloeistofchromatograaf: pulsvrije pompen, nauwe verbindingstukken, kleine detectorcellen. Maar het was de homogeen vaste pakking van allengs kleinere deeltjes, die de Amsterdammers in staat stelden het ‘wereldrecord aan scheidend vermogen’ steeds scherper bij te stellen.²³ Zij demonstreerden dit met fraaie scheidingen van aminozuren, β-blokkers en polycyclische aromaten. De meeste aandacht ging echter uit naar de verschillende combinaties van stationaire en mobiele fasen, die de vloeistofchromatografie tot zo’n veelomvattende analysemethode maken. ‘Straight-phase’ voor de scheiding van apolaire verbindingen, ‘reversed-phase’ voor meer polaire verbindingen, ‘ion-pair’ en ‘ion-exchange’ voor geladen deeltjes, ‘size exclusion’ voor hoogmoleculaire polymeren in waterige

en in niet-waterige mobiele fasen. Het Amsterdamse werk inspireerde ook anderen: De Galan en R. Tijssen (Delft), Doornbos (Groningen) en natuurlijk ook Cramers (Eindhoven) die op deze gebieden eveneens waardevol onderzoek deden.

Aan de Vrije Universiteit werd na het vertrek van Barendrecht de Zwitser Frei aangesteld op de leerstoel analytische chemie. Frei had naam gemaakt in de dunne-laag chromatografie, maar vestigde in Amsterdam een onderzoeksgroep die zich toelegde op de praktische toepassing van de gaschromatografie, in het bijzonder op de bepaling van organische verontreinigingen van het milieu. Om de extreem lage (sub ppb) concentraties in water en bodem te meten werden ingenieuze verrijkingstechnieken ontwikkeld. Dit onderzoek is later door U.A.Th. Brinkman voortgezet. Frei gaf de groep extra elan door een nauwe samenwerking aan te gaan met het spectroscopisch onderzoek van N.H. Velthorst.

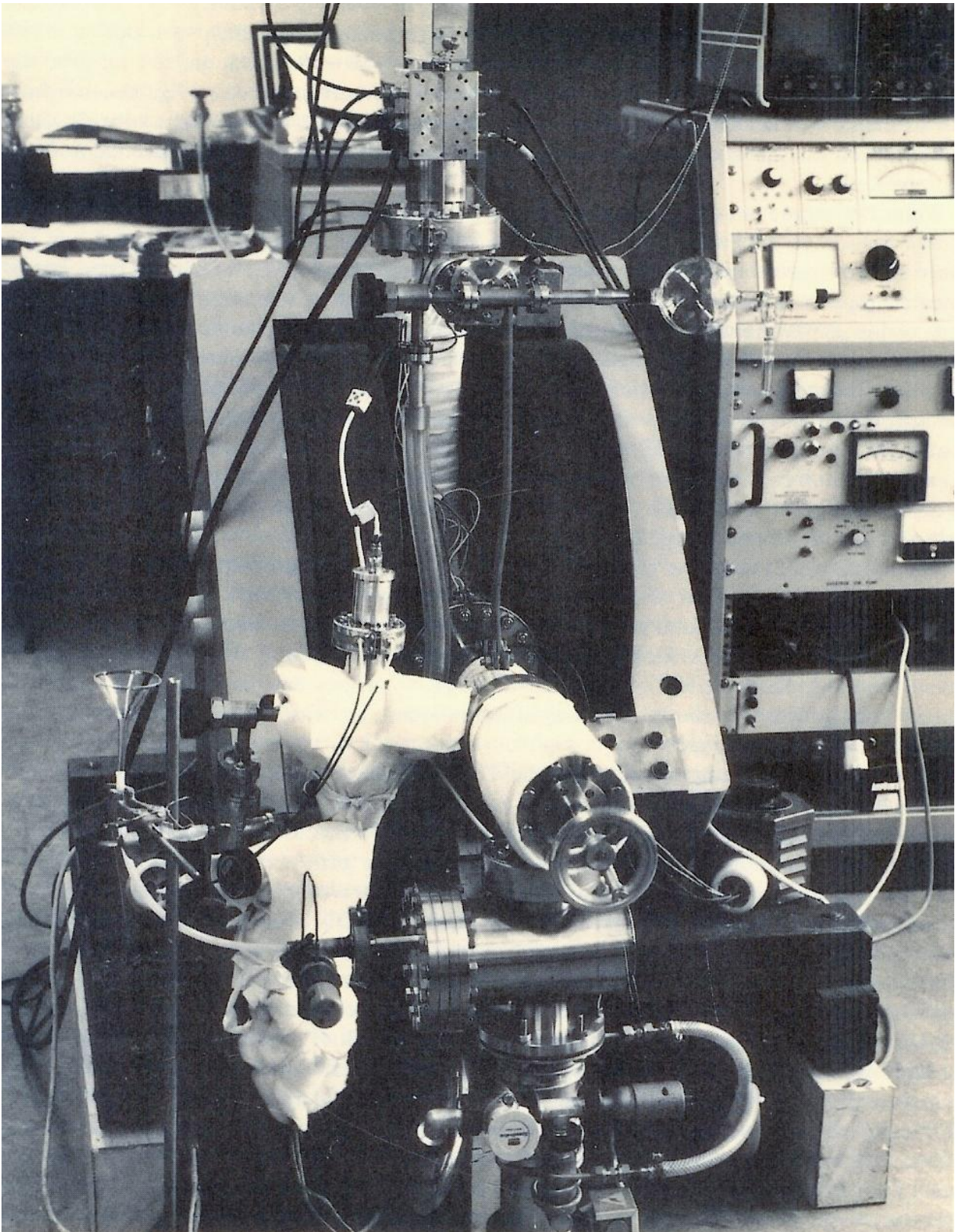
In Eindhoven sloeg F.M. Everaerts in de jaren zeventig een andere weg in. Gestimuleerd door het succes van de capillaire gaschromatografie en geïnspireerd door een gasthoogleraarschap van Martin slaagde hij er in de klassieke gelektroforese van de twee-dimensionale glasplaat over te zetten naar een capillaire kolom. Hij ontwikkelde de theorie en de instrumentatie voor capillaire zone-elektroforese en isotachoforese en demonstreerde dat met fraaie toepassingen in de biochemische en farmaceutische analyse.²⁴ Deze vernieuwing zou pas in de jaren negentig tot commerciële apparatuur leiden.

Hoewel door het ontbreken van een stationaire fase niet gesproken kan worden van chromatografie, verdient de door de J. Ruzicka en E.H. Hansen in Denemarken ontwikkelde 'flow injection analysis' hier eveneens genoemd te worden. De door luchtbellens onderbroken vloeistofstroom in een dunne glazen buis dient als drager voor achtereenvolgens geïnjecteerde monsters, waarin de component na een geschikte kleurreactie kwantitatief bepaald worden. In Nederland werkten zowel Poppe in Amsterdam als Van der Linden in Twente aan deze techniek, die ook in combinatie met andere analysemethoden in de jaren tachtig tot grote bloei kwam.

MASSASPECTROMETRIE

Anders dan voor de meeste instrumentele methoden waren de principes van de massaspectrometrie al voor 1940 beschreven en toegepast in vooral anorganische analyse. De doorbraak naar de nu veel belangrijker organische analyse kwam ook hier pas tot stand met de introductie van stabiele instrumenten waarin de tijdrovende fotografische registratie was vervangen door de veel handzamere elektronische detectie. Rond 1960 verschenen eerst enkelfocuserende en daarna dubbelfocuserende massaspectrometers, die met hun hoger oplossend vermogen nauwkeurige massabepalingen toelieten waardoor de moeizame organische elementanalyse tot het verleden behoorde. Nog later verschenen de goedkopere quadropoolanalysers, die de methode letterlijk op elke laboratoriumtafel brachten.²⁵

De wat late komst van de massaspectrometrie verklaart dat industriële researchlaboratoria (Shell, Unilever, Staatsmijnen en andere) weliswaar de eerste waren om de methode in hun arsenaal op te nemen, maar dat de Nederlandse bijdragen aan de ontwikkeling toch vooral afkomstig waren van universitaire onderzoeksgroepen, omdat de industrie vanaf het midden van de jaren zestig steeds minder aan fundamenteel onderzoek ging doen. Drie onderzoeksleders springen er uit: G. Dijkstra in Utrecht, Nibbering in Amsterdam, en J. Kistemaker in het FOM-instituut voor atoom- en molecuulfysica (AMOLF). Hun bijdragen betroffen aanvankelijk vooral de voorkant van het apparaat. Het naar massa sorteren en aansluitend detecteren van de geladen molecuulfragmenten was kinderspel vergeleken met het introduceren en elektrisch opladen van de monsterbestanddelen.



Figuur 5.3: De Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Massspectrometer die N.M.M. Nibbering aan de Universiteit van Amsterdam in 1979/80 ontwikkelde was de eerste in Europa. Geheel onderaan de diffusiepomp, daarboven de kraan die het vacuüm van de FTICR-cel afsluit, die zich bevindt tussen de polen van de elektromagneet. Terzijde een deel van het bedieningspaneel en schuin boven de magneet de glazen bol met lekkraan waarmee een monster kon worden ingebracht. Het zou nog twintig jaar duren voordat FTICR-MS op ruime schaal commercieel verkrijgbaar kwam.

De moleculen moeten in de gasfase worden gebracht, voorzien worden van een elektrische lading en – liefst kwantitatief – getransporteerd naar het hoge vacuüm van de massaspectrometer. In de jaren vijftig behielp men zich met thermisch vervluchtigen en kapotschieten met hoge-energie elektronen. Dat gaf het voordeel dat het fragmentatiepatroon een unieke vingerafdruk levert waaruit met de nodige behendigheid de structuur van het molecuul valt te reconstrueren. Het legde ook de basis voor de latere bibliotheken van massaspectra, waaruit de computer de identiteit van een onbekende stof kan terugvinden.

Maar het vergde wel dat de aangevoerde verbinding zuiver was. Het was daarom een doorbraak toen W.H. McFadden (VS) in 1962 de koppeling van een gaschromatograaf met een massaspectrometer beschreef. In navolgende jaren werd de *interface* tussen de twee instrumenten geperfectioneerd, zodat de drukval naar het vacuüm van de massaspectrometer zonder verlies aan verbinding kon worden overbrugd. De GC-MS combinatie belichaamt de droom van de analytisch chemicus: aan de voorkant wordt het ruwe monster ingebracht en aan het eind krijgen we de identiteit en de kwantitatieve hoeveelheid van alle bestanddelen. Na de introductie van de capillaire GC-kolom, die met zijn lage gasstroom de koppeling vereenvoudigde, veroverde de GC-MS combinatie zich snel een plaats in elk analytisch laboratorium. De door de duizendmaal grotere toestroom van eluens zoveel lastiger koppeling met de vloeistofchromatograaf werd pas in de jaren tachtig met de komst van de thermospray- en elektropray-ionenbronnen bevredigend opgelost.

Inmiddels waren naast de ‘elektron impact’ ook ‘zachtere’ ionisatietechnieken ontwikkeld: de chemische ionisatie door middel van reactie met kleine ionen (CH_5^+) door M.S.B. Munson en F.H. Field (VS) eind jaren zestig, de veldionisatie/velddesorptie vanaf spitse hooggeladen koolstofpunten door H.D. Beckey (Duitsland) medio jaren zeventig, de ‘fast atom bombardment’ door M. Barber (Groot-Brittannië) in 1981, waardoor het mogelijk werd moleculen direct uit de vaste fase om te zetten in molecuulionen, en tenslotte de elektropray die zo geschikt bleek voor eiwitten.

Wat was nu de bijdrage vanuit Nederland? De Utrechtse groep van G. Dijkstra en J.K. Terlouw werkte aanvankelijk vooral aan de massaspectrometrie van peptiden, die tot een lengte van tien aminozuren volledig geïdentificeerd konden worden. Om de massaspectra te interpreteren moest men zich verdiepen in de ionchemie in de gasfase en daarvoor was een door J.H. Beynon (Groot-Brittannië) ontwikkeld instrument met ‘omgekeerde geometrie’ het aangewezen hulpmiddel.²⁶ In 1975 arriveerde met steun van SON zo’n instrument in Utrecht en het heeft in de jaren zeventig zijn diensten bewezen bij het onderzoek van metastabiele ionen. Het was een teleurstelling voor Nibbering dat hij geen toegang kreeg tot dit instrument, omdat hij al eerder met gasfase-ionchemie was begonnen in Amsterdam. Twee andere prestaties vestigden echter zijn internationale reputatie. Na een rondreis door Amerika in 1974, onder andere bij F.W. McLafferty (VS), wist hij samen met J. van der Greef, die later hoogleraar in Leiden zou worden, de grillige veldionisatie/velddesorptiebron te bedwingen. Hij had ook goed geluisterd naar een curieuze voordracht van de Canadees M.B. Comisarow. Wanneer een ion met de juiste snelheid een stabiele cirkelvormige baan beschrijft in een geladen omhulling, dan ontstaat door interactie met de wand een signaal dat de Fourier-getransformeerde is van het klassieke massaspectrum. De Fourier Transform Ion Cyclotron Resonantie was geboren, met de belofte van extreem hoge resolutie in combinatie met een groot massabereik. Terug in Amsterdam ging Nibbering enthousiast aan het werk en hij slaagde er in 1980 als eerste in Europa in een instrument te bouwen waarmee een compleet FTICR-spectrum geregistreerd kon worden. Praktische toepassingen werden spoedig gepubliceerd.²⁷ Tien jaar later verschenen de eerste commerciële instrumenten.

Met het toenemend belang van polymeren en eiwitten steeg de belangstelling voor hoge massa, maar voorlopig moest men zich met eenvoudiger middelen behelpen. Bij AMOLF werkten

medewerkers van Kistemaker aan Curiepunt-pyrolyse-massaspectrometrie, waarmee gehele bacteriën konden worden gekarakteriseerd, en aan laser-desorptie-massaspectrometrie voor de analyse van grote, thermisch labiele verbindingen.²⁸ Hieruit zou later de ‘Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation’ ontstaan, die in combinatie met ‘time-of-flight’ massaspectrometers inderdaad het massabereik tot 100.000 Dalton zou uitbreiden. Aan deze ontwikkeling is echter vanuit Nederland weinig bijgedragen.

KERNMAGNETISCHE RESONANTIE

Het bestaan van elektronenspin en kernspin was in de jaren twintig gepostuleerd om de fijnstructuur en hyperfijnstructuur van atoomspectra te verklaren. De Nederlander C.J. Gorter, die de paramagnetische relaxatie in vaste stoffen bestudeerde, was de eerste die de mogelijkheid van magnetische resonantie voorspelde, maar hij slaagde er niet in dit ook experimenteel te realiseren.²⁹ In 1944 slaagde de Rus E.K. Zavoisky erin de ‘electron paramagnetic (spin) resonance’ (ESR) te meten en in 1946 wisten de Amerikanen Purcell en Bloch onafhankelijk van elkaar het signaal van de ‘nuclear magnetic resonance’ (NMR) te registreren. De Zweedse Academie van Wetenschappen had bepaald een vooruitziende blik toen zij deze laatste prestatie in 1952 met de Nobelprijs voor de natuurkunde honoreerde. Weinig kon zij vermoeden dat de kort voordien ontdekte ‘chemical shift’, als gevolg van betere resolutie, de weg opende voor de chemische toepassingen, die de NMR tot zo’n krachtig hulpmiddel hebben gemaakt in de opheldering van steeds complexere moleculaire structuren.

Voordien was men voor structuuropheldering aangewezen op reactieschema’s en op infraroodspectrometrie. In het KSLA-laboratorium ontwikkelde J. Fahrenfort de ‘Attenuated Total Reflection’-techniek waarmee ook van vaste stoffen IR-spectra konden worden opgenomen. In latere jaren heeft Van der Maas in Utrecht veel bijgedragen aan de verbreiding van IR- en Ramanspectrometrie in Nederland. De zoveel krachtiger mogelijkheden van NMR werden in Nederland echter al vroeg onderkend. Door G. Dijkstra en R. Keuning die bij Unilever zelf een apparaat bouwden, en door E.L. Mackor, C. MacLean en J.H. van der Waals bij Shell. Het KSLA was ook zeer actief in de ESR, aangevangen door Van der Waals, later voortgezet door Mackor en E. de Boer, die met de methode kennis had gemaakt gedurende zijn promotieonderzoek in de Verenigde Staten.³⁰

De grote stoot tot de chemische toepassing van NMR kwam rond 1960 met de komst van de Varian A60, die uitgerust met een elektromagneet van 14.000 gauss en een vast verankerde (‘locked’) frequentie in staat was de protonresonantie bij 60 MHz stabiel te meten met een resolutie van 1 Hz! Dat was nodig, omdat het totale bereik van de chemical shift voor protonen slechts 10 ppm, dus 600 Hz, bedraagt en inmiddels ook de spin-spin koppeling tussen nabijgelegen protonen was ontdekt, die in het NMR-spectrum aanleiding geeft tot multiplet-opsplitsingen van slechts enkele Hz. Later werd de A60 gevolgd door de T60 die met een permanente magneet dezelfde prestaties leverde. Nu kregen de organici een machtig hulpmiddel in handen om de structuur van kleinere moleculen op te helderen en alle universitaire groepen in Nederland grepen die mogelijkheid met beide handen aan.³¹

Aan NMR kleeft echter een intrinsiek bezwaar: slechts één op de miljoen protonen levert een daadwerkelijke bijdrage aan het signaal, zodat de gevoeligheid van NMR te wensen overlaat. Bij andere kernen dan waterstof is dat nog erger, en voor ¹³C komt daar nog bij dat het voor slechts één procent aanwezig is. Het opnemen van een NMR-spectrum was dan ook een tijdrovende bezigheid. De jaren zeventig brachten twee belangrijke verbeteringen. Door gebruik van supergeleidende, met vloeibaar helium gekoelde magneten kon al direct een veldsterkte van 200 MHz worden bereikt, die kon worden opgevoerd tot 500 MHz in 1980 Dit kwam zowel de resolutie als de gevoeligheid ten

goede. En in 1966 publiceerden de Amerikaan W.A. Anderson en de Zwitser R.R. Ernst hun baanbrekende publicatie over Fourier-Transform-NMR. Wanneer het monster binnen de NMR-magneet bestraald wordt met een krachtige RF-puls, dan is het signaal van de ‘free induction decay’ de Fourier-getransformeerde van het klassieke NMR-spectrum. Het daarmee gepaard gaande Fellgett-voordeel verbeterde de signaal/ruis-verhouding voor protonen met een factor tien en voor ^{13}C met een factor honderd!

De wiskundigen J.W. Cooley en J.W. Tukey hadden het jaar daarvoor hun ‘Fast Fourier Transform’-algorithme gepubliceerd, zodat het berekenen van de spectra zelfs met de toenmalige computers binnen redelijke tijd verliep. De introductie van de hoge-resolutie FT-NMR-spectrometer luidde in 1971 niet alleen een omwenteling in voor het gebruik van NMR, maar liet ook voor het eerst de betekenis zien die de computer zou gaan spelen in het chemisch onderzoek in het algemeen, en in de instrumentele analyse in het bijzonder. Vanaf dat moment waren alle instrumenten ‘microcomputer controlled!’³²

Nu bleef er nog één probleemveld over. In vloeistoffen zijn de relaxatietijden van de aangeslagen niveaus lang (circa één seconde) en de voortdurende beweging van de vloeistofmoleculen middelt ruimtelijk anisotrope interacties uit. Als gevolg daarvan vertoont het NMR-spectrum van een vloeistof scherpe lijnen. Maar in een vast poeder is de relaxatie veel sneller (tientallen microseconden) en de anisotropie blijft bewaard. Tot 1970 vertoonden NMR-spectra van vaste stoffen dan ook nagenoeg geen structuur. De puls-techniek bood ook hier uitkomst. Door een geschikte opeenvolging van RF-pulsen werd met de introductie van ‘cross polarization’ door J.S. Waugh (Verenigde Staten) in 1972 al een aanmerkelijke verbetering bereikt, terwijl de toepassing van ‘magic angle spinning’ door R.A. McKay in 1977 de anisotropie uitmiddelde, hetgeen ook voor vaste stoffen resulteerde in spectra met scherpe pieken. Pulstechnieken lagen ook ten grondslag aan 2D-NMR, eveneens door Ernst, in 1976, die voor zijn vele en grote verdiensten voor de NMR in 1991 de Nobelprijs voor de chemie ontving.

De eerste Nederlandse bijdragen aan de ontwikkeling van de NMR kwamen van natuurkundigen. Al direct na de ontdekking onderzocht N. Bloembergen bij Purcell het relaxatiegedrag van kernspins.³³ Aan de ontwikkeling van hoogwaardige NMR-spectrometers is een grote bijdrage geleverd door de groep van J. Smidt die in 1963 van Staatsmijnen overstapte naar de Afdeling Technische Fysica van de TH Delft. Samen met zijn medewerker A.F. Mehlkopf en toen nog student A. Bax bouwde hij een 300 MHz-instrument met voor die tijd opzienbarende software voor het opwekken van de pulssequenties en het verwerken van de spectra. Hetzelfde drietal was ook actief in de 2D-NMR, waarop Bax in 1981 promoveerde.³⁴ Smidt en Mehlkopf zouden later baanbrekend werk verrichten op het terrein van de ‘magnetic resonance imaging’ (MRI) dat in de medische diagnostiek zo’n belangrijke rol zou spelen.

Op meer chemisch terrein moet het werk van Kaptein genoemd worden, die als promovendus een juiste verklaring gaf voor de ‘Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization’, een verschijnsel van anomale, ja negatieve, NMR-signalen.³⁵ Het CIDNP-effect bleek bijzonder vruchtbaar voor de bestudering van vrije radicaalreacties, die in de organische chemie natuurlijk van grote betekenis zijn. Toen Kaptein in 1975 naar Groningen ging kon hij 2D-NMR gebruiken voor de opheldering van eiwitten in oplossing, hetgeen een welkome aanvulling was op het röntgendiffractie-onderzoek van vaak moeizaam gekristalliseerde eiwitten. Later zette hij dit werk voort als hoogleraar in Utrecht (1987). Hilbers deed na zijn benoeming in Nijmegen in 1971 vergelijkbaar werk aan nucleinezuren.³⁶ Dit waren voor die tijd en met de toen beschikbare computers bijzonder grote moleculen. Geleidelijk echter werden de rekenprogramma’s verfijnder, nam de computerkracht toe, werden de NMR-magneten sterker en de onderzoekers ambitieuzer. In 1980 was een grootte van ongeveer 5000 Dalton bereikt. Ook Bax heeft vanuit Amerika een grote bijdrage geleverd aan het NMR-onderzoek van eiwitten. De vaste-stof NMR, met name de toepassing op interessante chemische systemen, die in Nederland werd ontwikkeld door W.S. Veeman in Nijmegen,

nam pas na 1980 een grote vlucht. Veeman, die een van de eersten was die 2D-NMR op vaste stoffen toepaste, werd in 1986 tot hoogleraar in Nijmegen benoemd, maar aanvaardde later een functie in Duitsland.

CHEMOMETRIE

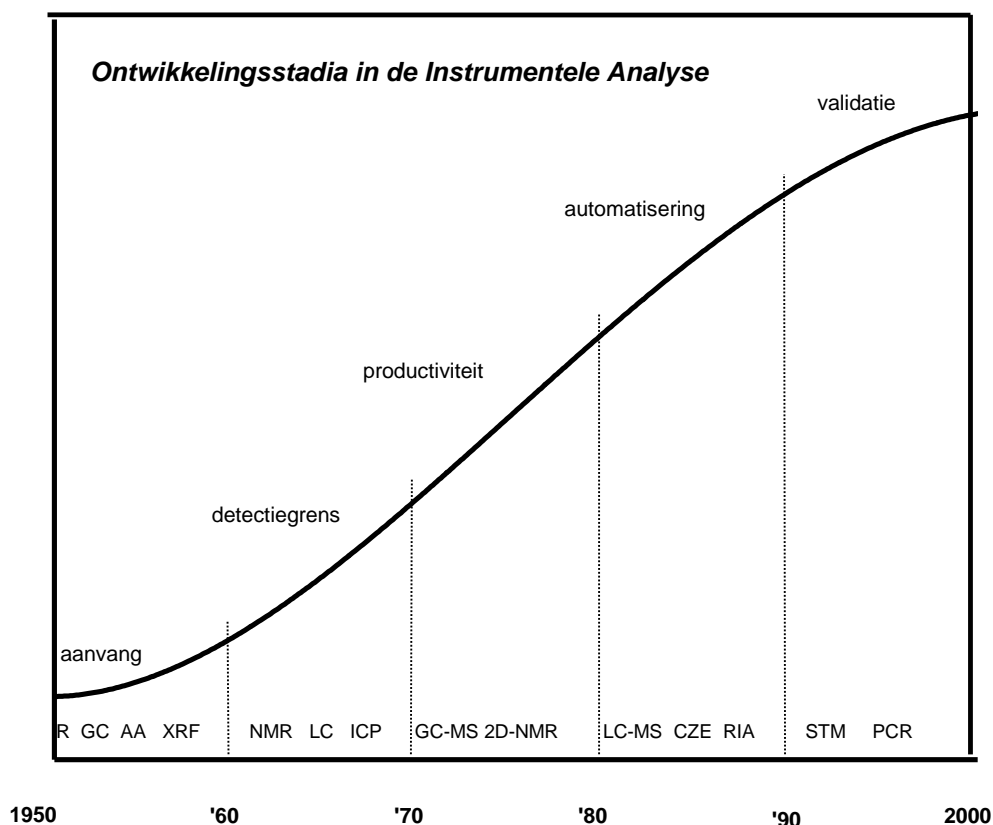
De analytisch chemicus is een pietje precies. Hij getroost zich moeite om een nauwkeurig resultaat te bereiken, in ieder geval om de onzekerheid te kunnen aangeven. In 1950 was de foutenleer een standaardonderdeel van de analytische chemie, compleet met het ijken van de balans en de gewichten, de indicatorfout en druppelfout in de titrimetrie. Met de komst van de op fysische signalen berustende instrumentele analyse werden daar nog andere begrippen aan toegevoegd: lineariteit van de ijklijn, signaal/ruis-verhouding, gevoeligheid en detectiegrens. Het is vooral de Duitser H. Kaiser geweest die deze begrippen in de jaren zestig van een heldere definitie voorzag. Rond diezelfde tijd introduceerde Van der Grinten bij Staatsmijnen de begrippen bemonsteringsfrequentie en analysesnelheid in zijn theorie over de statistische procescontrole. Kateman nam deze ideeën mee toen hij in Nijmegen benoemd werd als hoogleraar in de analytische chemie, waarbij hij naar voren bracht dat zijn onderwijs ook de regeltheorie en de informatietheorie zou gaan omvatten.³⁷

Daarmee gaf de Nijmeegse faculteit vorm aan een systematische aanpak van de analytische chemie die al eerder door A. Dijkstra (eveneens afkomstig van Staatsmijnen) eerst in Delft (1965) en later in Utrecht (1972) was gepropageerd. Kateman en Dijkstra zouden de drijvende krachten worden achter wat 'chemometrie' zou gaan heten: de toepassing van mathematische (vooral statistische) werkwijzen in de analytische chemie.³⁸ Vooreerst in de kwantitatieve analyse, maar later ook in de codering van spectra en zelfs in het beschrijven van gehele analyses en laboratoria. Zij vonden navolging door B.R. Kowalski in de Verenigde Staten en door D.L. Massart in België, met welke laatste zij in 1978 een congres over 'Computers and Optimization in Analytical Chemistry' organiseerden. Ook in Nederland schoten hun opvattingen wortel. H.C. Smit in Amsterdam ontwikkelde de correlatiechromatografie, waarin door een stochastische toevoer van het monster de detectiegrens duizend keer verlaagd kon worden. De Galan in Delft en Doornbos in Groningen ontwierpen computerprogramma's voor de optimalisering van de mobiele fase in de vloeistofchromatografie, hetgeen uiteindelijk ook commercieel beschikbaar kwam.

Van de aanvankelijk hooggespannen verwachtingen van de toepassing van de informatietheorie en van de ontwikkelingen van expertsystemen is misschien niet zoveel uitgekomen, maar het gebruik van allengs verfijndere statistische analyses heeft onmiskenbaar betekenis gekregen in het ontwarren van ogenschijnlijk onontwarbare gegevens. Alleen al het gebruik van Partial Least Squares heeft de ontwikkeling van Near Infrared Spectrometry mogelijk gemaakt. Het stemt tot bevrediging te kunnen vaststellen dat Nederlandse onderzoekers aan de wieg hebben gestaan van deze jongste loot van de analytische chemie.³⁹

NABESCHOUWING

Het is moeilijk de betekenis van de instrumentele omwenteling te overschatten. Samen met de ontdekking van de kwantummechanica, het postulaat van de DNA-structuur en de opkomst van de computertechnologie kan zij worden gerekend tot de belangrijkste natuurwetenschappelijke ontwikkelingen van de twintigste eeuw. Verschillende hoofdstukken in dit boek getuigen van de grote invloed die zij heeft uitgeoefend op alle takken van de scheikunde. Maar zij is ook van doorslaggevende betekenis gebleken voor de voortgang op andere terreinen van wetenschap, van astronomie tot farmacie, van archeologie tot geneeskunde. Ja zelfs maatschappelijke ontwikkelingen



Figuur 5.4: De sprongsgewijze ontwikkeling van de instrumentele analyse in de tweede helft van de twintigste eeuw. De vijf opeenvolgende decaden zijn gekarakteriseerd met een voor die periode kenmerkend trefwoord. De volgende analysemethoden hebben een plaats gekregen op de horizontale tijdas: IR – infraroodspectrometrie, GC – gaschromatografie, AA – atomaire absorptie, XRF – röntgenfluorescentie, NMR – kernmagnetische resonantie, LC – vloeistof-chromatografie, ICP – inductief gekoppeld plasma, MS – massaspectrometrie, CZE – capillaire zone-elektroforese, RIA – radio-immuno-assay, STM – scanning-tunneling-microscopie, PCR – polymerase chain reaction.

zijn schatplichtig aan de steeds verfijnder en gevoeliger analysemethoden. Men denke slechts aan de milieuproblematiek en de medische diagnostiek. Omgekeerd vormde de maatschappelijke vraag ook een stimulans om het arsenaal verder uit te breiden. Er was een perfecte balans tussen *technology push* en *market pull*.

Figuur 5.4 geeft een beeld van de stormachtige ontwikkeling gedurende de gehele tweede helft van de twintigste eeuw. Boven de horizontale tijdas staan de belangrijkste analysemethoden aangegeven, losjes gesitueerd in de tijd. Zij kunnen gemakkelijk worden aangevuld met een dozijn andere, minder vooraanstaande. Van de meeste werden de grondslagen gelegd in de jaren vijftig, maar de doorbraak vond pas plaats na 1960 toen gebruiksvriendelijke instrumenten beschikbaar kwamen, ontwikkeld door instrumentenfirma's zoals Beckman, Varian, Perkin-Elmer, Hewlett-Packard en Bruker, in eendrachtige samenwerking met universitaire onderzoekers, ook Nederlandse. In Nederland was Philips enige tijd actief op een breed terrein (UV, IR, GC, ICP, XRF), maar na 1980 werden geleidelijk alle eerst aangekochte activiteiten weer afgestoten en trok men zich terug op de röntgenspectrometrie en elektronenmicroscopie. Ook deze activiteiten werden kort na 2000 door Philips verkocht.

De twee decennia tussen 1960 en 1980 waren opwindend. Op elk jaarlijks congres werden nieuwe wapenfeiten aangekondigd, geestdriftig ontvangen of kritisch besproken. Allereerst nam de gevoeligheid op bijna elk terrein spectaculair toe. De groei zette zich door in de jaren zeventig toen met de introductie van de microcomputer de snel wassende stroom van gegevens het hoofd geboden kon worden. Commerciële en klinische laboratoria profiteerden er van, maar de werkelijke mechanisering en automatisering trad toch pas op in de jaren tachtig. Tenslotte kwam aan het eind van de twintigste eeuw opnieuw de vraag op hoe betrouwbaar al die gegevens werkelijk zijn.

Inderdaad kan men vanuit allerlei gezichtspunten constateren dat de analytische chemie omstreeks 1980 in rustiger vaarwater belandde. Er zouden nog belangrijke innovaties volgen, waaronder de radio-immuno-assay (R.S. Yalow, A.V. Schally, R. Guillemin, Nobelprijs geneeskunde 1977) de scanning-tunneling-microscopie (H. Rohrer en G.K. Binnig, Nobelprijs natuurkunde 1986), en de 'polymerase chain reaction', maar de ontwikkeling zou niet langer révolutionnaire doch évolutionnaire verlopen. De instrumentele omwenteling was uitgewoed. Net op tijd om de eerste tekenen waar te nemen van de volgende omwenteling die veroorzaakt werd door de exponentieel toenemende kracht van de computer.

Noten

HOOFDSTUK 5: ANALYTISCHE CHEMIE

¹ I.M. Kolthoff en E.B. Sandell, *Textbook of quantitative inorganic analysis* (New York 1936), en volgende edities; C.J. van Nieuwenburg en J.W.L. van Ligten, *Kwalitatieve chemische analyse* (3e druk, Amsterdam 1951, 4e druk 1956).

² Voor de geschiedenis van de klassieke analyse, zie: H.A.M. Snelders, *De geschiedenis van de scheikunde in Nederland 2: De ontwikkeling van chemie en chemische technologie, 1900-1950* (Delft 1997), 157-166; C.M. Beck II, 'Classical analysis: A look at the past, present and future', *Analytical Chemistry* 66 (1994), 224A-239A; F. Szabadváry, *Geschichte der analytischen Chemie* (Brunswijk 1966).

³ Zie ook: P.J.T. Morris (red.), *From classical to modern chemistry: The instrumental revolution* (Cambridge 2002).

⁴ Over Delft, zie: H.L. Kies, *Analytische chemie in Delft, in het bijzonder na 1930* (Delft ca. 1978).

⁵ Over Amsterdam (UvA), zie: W. van Tongeren, 'Analytische chemie,' in: *Werken aan scheikunde. 24 memoires van hen die de Nederlandse chemie deze eeuw groot hebben gemaakt* (Delft 1993), 139-171.

⁶ A.F. Findeis, M.K. Wilson en W.W. Meinke, 'Analytical chemistry – a fading discipline?,' *Analytical Chemistry* 42 (1970), 26A-38A.

⁷ De betekenis van Kolthoff voor de analytische chemie is in deel 2 van *De geschiedenis van de scheikunde in Nederland* wellicht wat onderbelicht gebleven. Vooral in Amerika wordt hij door velen gezien als 'the godfather of analytical chemistry'.

⁸ F. Calascibetta, 'Chemistry in Czechoslovakia between 1919 and 1939: J. Heyrovský and the Prague polarographic school', *Centaurus* 39 (1997), 368-381.

⁹ E. Barendrecht, 'Wat blijft verandert', in: *Werken aan scheikunde*, 423-442.

¹⁰ Van Tongeren, 'Analytische chemie.'

¹¹ P.W.J.M. Boumans, *Theory of spectrochemical excitation* (Londen 1966).

¹² C.T.J. Alkemade en J.M.W. Milatz, *Applied Science Research* 4B (1955), 288-299.

¹³ A. Walsh, 'Atomic absorption spectroscopy – Stagnant of pregnant?,' *Analytical Chemistry* 46 (1974), 698A-708A.

¹⁴ W. Slavin, 'Atomic absorption spectroscopy: why has it become successful?,' *Analytical Chemistry* 63 (1991), 1033A-1038A; L. de Galan, 'Alan Walsh and the instrumental revolution', *Spectrochimica Acta Part B* 54 (1999), 2073-2080.

¹⁵ M.T.C. de Loos-Vollebregt en L. de Galan, 'The shape of analytical curves in Zeeman atomic absorption spectroscopy', *Applied Spectroscopy* 33 (1979), 616-626 en 34 (1980), 464-472.

¹⁶ I.J. Blanken, *Een industriële wereldfederatie* (Zaltbommel 2002), 149-153; P. Kruit en D.J.J. Kool-Tijssen, 'Jan Bart le Poole: van meter naar micron', in: K.F. Wakker e.a. (red.), *Delfts goud: leven en werken van achttien markante hoogleraren* (Delft 2002), 250-263; C. le Pair en J. Volger (red.), *Physics in the Netherlands: A selection of Dutch contributions to physics in the first 30 years after the second world war* (Utrecht 1982), deel 2, 591-603.

- ¹⁷ L.S. Ettre, '1991: A year of anniversaries in chromatography – Part 2: GLCP and HPLC', *American Laboratory* 24 (1992), 15-23; L.S. Ettre, *Milestones in the evolution of chromatography* (Franklin, TN 2002).
- ¹⁸ J.J. van Deemter, F.J. Zuiderweg en A. Klinkenberg, 'Longitudinal diffusion and resistance to mass transfer as causes of nonideality in chromatography', *Chemical Engineering Science* 5 (1956), 271.
- ¹⁹ G. Dijkstra, 'Spectrum', in: *Werken aan scheikunde*, 377-396, mn. 382-385.
- ²⁰ A.I.M. Keulemans, *Gas chromatography* (New York 1957).
- ²¹ C.P.M. Schutjes, E.A. Vermeer, J.A. Rijks en C.A.M.G. Cramers, 'High speed profiling of complex mixtures by means of gas chromatography in narrow bore capillary columns', in: R.E. Kaiser en W. Bertsch (red.), *Capillary chromatography: 4th international symposium, Hindelang, Allgäu, May 1981* (Heidelberg 1981), 687-702.
- ²² L.R. Snyder, 'Modern practice of liquid chromatography: Before and after 1971', *Journal of Chemical Education* 74 (1997), 37-ff.
- ²³ J.C. Kraak, H. Poppe en F. Smedes, 'Construction of columns for liquid chromatography with very large plate numbers', *Journal of Chromatography* 122 (1976), 147-158. Zie ook: Robert Tijssen, 'Chromatography in the Netherlands (University of Amsterdam)', in: Charles W. Gehrke, Robert L. Wixom en Ernst Bayer (red.), *Chromatography, a century of discovery 1900-2000: The brigade to the sciences/technology* (Amsterdam 2001), 670-885.
- ²⁴ F.M. Everaerts en Th.P.E.M. Verheggen, 'Isotachopheresis in capillary tubes', *Science Tools* 17 (1970), 17-20.
- ²⁵ H.J. Svec, 'Mass spectrometry – ways and means. A historical prospectus', *International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes* 66 (1985), 3-29; C. Reinhardt, 'The chemistry of an instrument: Mass spectrometry and structural organic chemistry', in: Morris (red.), *From classical to modern chemistry*, 229-247; M.A. Grayson (red.), *Measuring mass: From positive rays to proteins* (Philadelphia 2002).
- ²⁶ Dijkstra, 'Spectrum', 387-388, 391-392.
- ²⁷ J.C. Kleingeld en N.M.M. Nibbering, 'A Fourier transform ion cyclotron resonance study of the mechanism of formation of protonated dimethyl ether from methanol by use of naturally occurring ¹⁸O', *Organic Mass Spectrometry* 17 (1982), 136-139; M.B. Comisarow en N.M.M. Nibbering (red.), *Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectroscopy* (Amsterdam 1986).
- ²⁸ H.L.C. Meuzelaar, M.A. Posthumus, P.G. Kistemaker en J. Kistemaker, 'Curie point pyrolysis in direct combination with low voltage electron impact ionization mass spectrometry; new method for the analysis of nonvolatile organic materials', *Analytical Chemistry* 45 (1973), 1546-1549. Zie voorts: Le Pair en Volger (red.), *Physics in the Netherlands*, deel 1, 34-37, 51-56.
- ²⁹ Voor een overzicht van het vroege Nederlandse onderzoek op het gebied van de magnetische relaxatie en -resonantie, waaraan onder meer de namen van R. Kronig, H.B.G. Casimir, F.K. du Pré, C.J. Gorter en N. Bloembergen verbonden zijn, zie: K.H. Chang, *Evaluation and survey of a subfield of physics: Magnetic resonance an relaxantion studies in the Netherlands* (Utrecht 1975); Le Pair en Volger (red.), *Physics in the Netherlands*, deel 1, 30-32, 269-283; en J.H. van der Waals, 'Gorter's footprints on the trail that let to magnetic resonance', in: D.M. Grant en R.K. Harris (red.), *Encyclopedia of nuclear magnetic resonance*, volume 1, *Historical perspectives* (Chichester 1996).
- ³⁰ E. de Boer, 'Ionen van aromaten', in: *Werken aan scheikunde*, 495-520. Voor een uitvoeriger behandeling zie hoofdstuk 6: Joan van der Waals en Kees Hilbers, 'Moleculen doorgrond: kwantumchemie en spectroscopie'.
- ³¹ E.D. Becker, 'A brief history of nuclear magnetic resonance', *Analytical Chemistry* 65 (1993), 295A-302A.
- ³² R. Freeman, 'The Fourier transform revolution in NMR spectroscopy', *Analytical Chemistry* 65 (1993), 743A-753A; Sean F. Johnston, 'In search of space: Fourier spectroscopy, 1950-1970', in: Bernward Joerges and Terry Shinn, *Instrumentation between science, state and industry* (Dordrecht 2001), 121-141.
- ³³ N. Bloembergen, E.M. Purcell en R.V. Pound, 'Relaxation effects in nuclear magnetic absorption', *Physical Reviews* 73 (1948), 679. Na zijn promotie in Leiden (1948) keerde Bloembergen terug naar de Verenigde Staten waar hij in 1981 de Nobelprijs voor natuurkunde ontving voor zijn werk aan lasers (samen met A.L. Schawlow en K.M.B. Siegbahn).

- ³⁴ A. Bax, A.F. Mehlkopf en J. Smidt, 'Homonuclear broadband-decoupled absorption spectra with linewidths which are independent of the transverse relaxation rate', *Journal of Magnetic Resonance* 35 (1979), 167-169; zie verder hoofdstuk 6: Van der Waals en Hilbers, 'Moleculen doorgrond'.
- ³⁵ R. Kaptein en L.J. Oosterhoff, 'CIDNP II. Relation with anomalous ESR spectra', *Chemical Physics Letters* 4 (1969), 195-197 en 'CIDNP III. Anomalous multiplets of radical coupling and disproportionation products' *ibid.* 4 (1969), 214-216; Thymen Jan de Boer, 'Groningen – Amsterdam via Londen: reisimpressies', in: *Werken aan scheikunde*, 397-422, aldaar 407-408.
- ³⁶ Zie hoofdstuk 6: Van der Waals en Hilbers, 'Moleculen doorgrond', en hoofdstuk 13: Wiendelt Drenth en Jan W. Verhoeven, 'Grote bloei na een aarzelend begin: fysisch-organische chemie'.
- ³⁷ G. Kateman, *Analytische ervaring* (inaugurele oratie, KU Nijmegen 5 april 1973), aldaar 14-25.
- ³⁸ B.G.M. Vandeginste, 'Chemometrics in the Benelux', *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 25 (1994), 147-155.
- ³⁹ D.L. Massart, A. Dijkstra en L. Kaufman, *Evaluation and optimization of laboratory methods and analytical procedures* (Amsterdam 1978).