

Prof. MacLean met emeritaat

Prof. dr. ir. C. MacLean, die onlangs met emeritaat ging, is één van de nestors van het kernmagnetisch onderzoek in Nederland. Een terugblik op enkele aspecten van ontwikkelingen in de NMR-spectroscopie waaraan hij heeft bijgedragen.

Met ingang van 1 februari van dit jaar is Prof.dr.ir. C. MacLean, hoogleraar fysische chemie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam, met emeritaat gegaan. Professor MacLean is één van de nestors van het kernmagnetische onderzoek in Nederland. Sinds zijn activiteiten in dit gebied een aanvang namen heeft de techniek zich stormachtig ontwikkeld. Het is één van de meest krachtige spectroscopische methoden voor de bestudering van moleculaire structuur en dynamica in oplossing. Zelfs de structuur van niet al te grote eiwitten kan nu met behulp van NMR worden opgelost. In een tijd waarin Nederlandse onderzoekers dankzij inspanningen van SON gebruik kunnen maken van 600 MHz NMR-apparatuur met een resolutie welke met meer dan een orde van grootte is toegenomen sinds MacLean zijn onderzoek startte, is het interessant terug te kijken op enige belangrijke aspecten van de ontwikkelingen in de kernmagnetische-resonantie-spectroscopie, met name die waaraan professor MacLean heeft bijgedragen.

Koninklijke/Shell Laboratorium Amsterdam: kracht NMR gedemonstreerd

Na zijn promotie aan de Technische Hogeschool in Delft op het proefschrift getiteld: 'Nieuwe onderzoekingen over Magnetische Resonantie', startte hij zijn wetenschappelijke carrière bij het Koninklijke/Shell Laboratorium in Amsterdam. Dit gebeurde in een tijd dat men bij de grote chemische industrie van mening was dat men in zijn laboratoria ook een bijdrage aan het fundamentele onderzoek moest leveren. In deze periode (eind vijftiger jaren) was NMR nog geen gemeengoed in 'elk' chemisch laboratorium. Door de ontdekking van de chemical shift werd echter al wel het geweldige belang van de techniek voorzien. De firma Varian startte met het op de markt brengen van 40 MHz apparatuur en hiermee werd het onderzoek bij het Shell Laboratorium begonnen. Maar al spoedig kon worden overgeschakeld op een 60 MHz apparaat: de Varian HR 60. Dit instrument bleef jarenlang de meest geavanceerde NMR-spectrometer.

In samenwerking met collega's (E.L. Mackor en J.W. van der Waals) werd onderzoek gestart naar de structuur en het exchange-gedrag van aromatische carboniumionen, die konden worden gegenereerd in supersterke zuren als HF, BF₃ en HF-SbF₅, en daarmee werd duidelijk de kracht van de NMR-techniek in het chemisch onderzoek gedemonstreerd. De structuur van de carboniumionen kon in detail worden onderzocht: de plaats van protonering en de redistributie van de lading in het ion kon worden afgeleid en het protonerings- en deprotoneringsgedrag worden beschreven. Dergelijke diepgaande studies waren tot voordien niet mogelijk geweest.

Een van de meest tot de verbeelding sprekende voorbeelden is misschien wel het hexamethylbenzenium-ion. Uit de NMR-studies bleek dat het hexamethylbenzeen op de ring geprotonerd wordt. Heel verrassend was het echter te ont-



dekken dat bij lage temperatuur (-110°C) het proton gelokaliseerd is op een bepaald ring-koolstofatoom, maar dat bij hogere temperatuur ($> -55^{\circ}\text{C}$) het proton zich vrijelijk over de ring beweegt (zie Fig. 1). Later werd door anderen ontdekt dat als een additionele methylgroep aan hexamethylbenzeen wordt gehecht (heptamethylbenzenium-ion), deze methylgroep ook over de benzeenring beweegt. In de chemie geldt kennelijk ook het woord van Galilei: *é per sé muove*.

Uit het onderzoek naar het protoneringsgedrag van de supersterke zuren ontstond belangstelling voor het relaxatiegedrag van de spins in het HF-molecuul, het meest eenvoudig denkbare systeem van twee niet identieke spins. Door het optreden van snelle protonuitwisseling was dit systeem echter ongeschikt voor bedoelde relaxatiestudies, zodat in eerste instantie het HF-systeem in het molecuul CHFCl₂ werd bestudeerd. Dit was een rijke bron van informatie. Het relaxatiegedrag van twee-spinsystemen was al wel eerder bestudeerd, maar door MacLean werd tezamen met E.L. Mackor een nieuw aspect geïntroduceerd, n.l. het gebruik van de z.g. *verschilmagnetisatie* (dit is het verschil in intensiteit tussen een positieve en een geïnverteerde piek van een doublet).

Er was in die tijd geen pulsapparatuur beschikbaar om dergelijke magnetisatietoestanden te prepareren. Inversie van een van de pieken van een doublet kon echter worden bereikt door met hoog r.f.-vermogen een adiabatische passage door die ene genoemde piek te bewerkstelligen en op het juiste moment dit vermogen (met de hand) terug te draaien en de magneetveldveranderingen te stoppen. Ondanks deze primitieve aanpak konden mooie experimenten worden uitgevoerd, die het mogelijk maakten onderscheid te maken tussen intra- en intermoleculaire dipool-dipoolre-

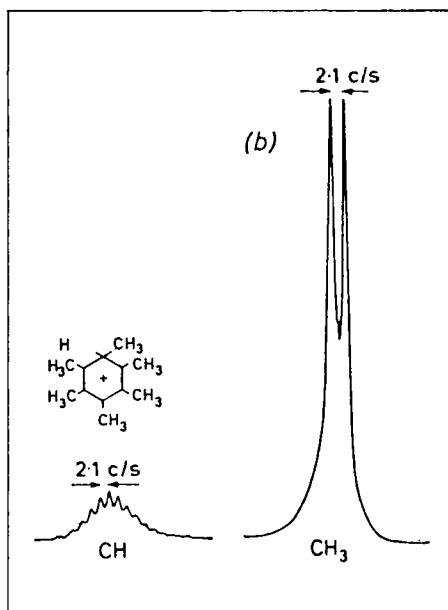
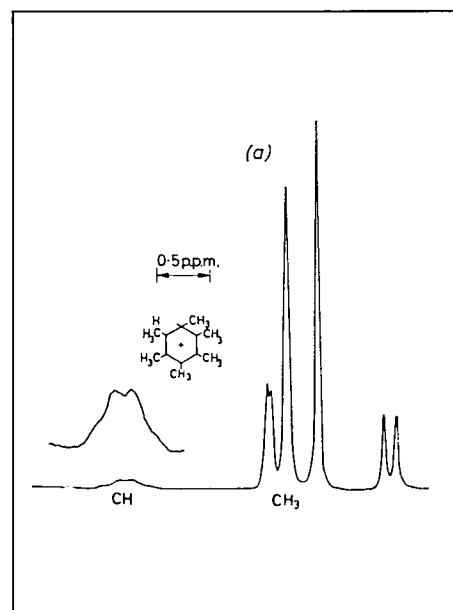
Prof. dr. C.W. Hilbers (KU-Nijmegen) en Dr. J. Bulthuis (Faculteit Scheikunde van de Vrije Universiteit) zijn bij Prof. MacLean gepromoveerd. Mevrouw Prof. dr. N.H. Velthorst was MacLean's eerste medewerker toen deze naar de VU kwam.

laxatie. Tevens konden in combinatie met andere relaxatie-metingen de overgangswaarschijnlijkheden gemeten worden die het relaxatiegedrag bepalen. Deze inzichten maakten het vervolgens mogelijk condities te kiezen waarbij voor de fluorspin een kruisterm, gevormd door het produkt van de dipool-dipoolrelaxatieterm en de relaxatieterm afkomstig van de anisotropie in de chemical shift, gemeten kon worden. Op heel elegante wijze werd uit de gegevens vervolgens het absolute teken van de J_{HF} -koppeling afgeleid. Dit teken was verder alleen te bepalen met behulp van studies aan georiënteerde moleculen (*vide infra*). De genoemde relaxatiestudies kunnen klassiek genoemd worden; in vrijwel elk overzicht van kernspinrelaxatie-onderzoek van enig niveau, wordt er naar verwezen.

Met het onderzoek naar aromatische negatieve paramagnetische ionen (tezamen met *E. de Boer*) en het onderzoek aan organometalcomplexen (tezamen met *K. Vrieze*) werd vervolgens een andere weg ingeslagen. Tot dan toe waren paramagnetische aromatische negatieve ionen alleen maar met optische technieken en met behulp van ESR bestudeerd. MacLean en De Boer toonden aan dat met behulp van NMR spindichtheden en het teken van spindichtheden gemeten konden worden. Bovendien kon op basis van de spectrale veranderingen, welke werden waargenomen als functie van de temperatuur, de snelheid van de elektronen overdrachtsreacties bepaald worden. Een mooi voorbeeld van de spindichtheidsverdeling, gemeten in 1-n-propylnaftaleen, wordt gegeven in *Fig. 2*.

Het onderzoek aan organometalverbindingen betrof allylpalladiumverbindingen. Via ligandbindingsexperimenten kon worden aangetoond dat het allylligand over het oppervlak van het metaal kon ronddraaien. Verder kon uit de metingen het 'fluxional' gedrag van het metaalcomplex tot in detail worden afgeleid.

60 MHz ^1H SPECTRUM VAN HET GEPROTONEERDE HEXAMETHYLBENZEEN opgelost in $\text{HF}\cdot\text{BF}_3$. (a) Spectrum bij -110°C ; de signalen van de individuele methylgroepen zijn afzonderlijk waarneembaar. (b) 'Hoge'-temperatuur-spectrum; er is een gemiddeld signaal van de methylgroepen waarneembaar dat is opgesplitst tengevolge van de koppeling met het gecomplexeerde en zich over de ring bewegende proton. Op zijn beurt is het signaal van het gecomplexeerde proton opgesplitst door J-koppeling met de protonen van de zes methylgroepen. (*E.L. Mackor en C. MacLean, Pure and Appl. Chem. 8 (1964) 393*) (figuur 1)



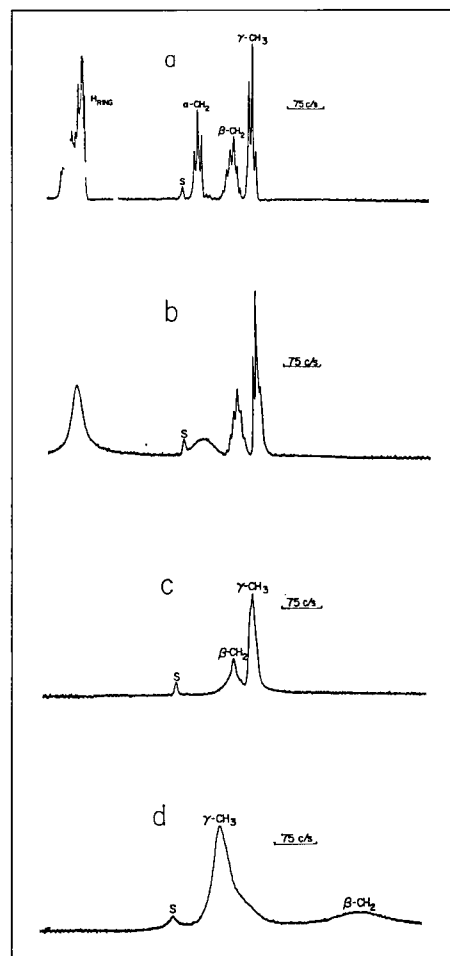
1A



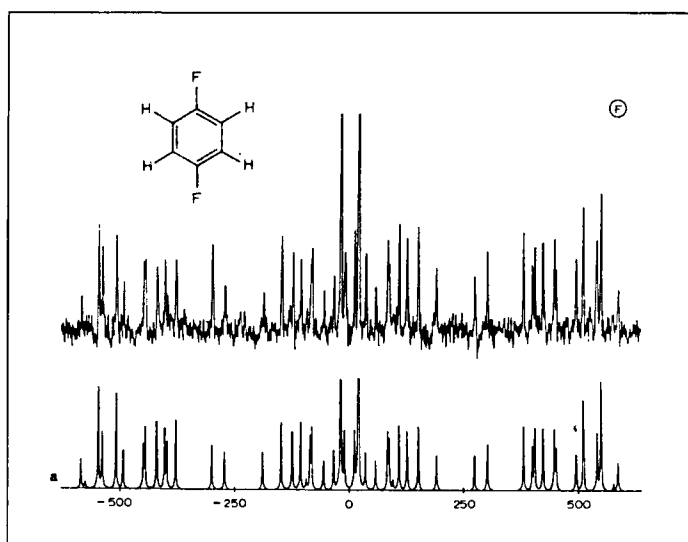
1B



2 ▶



60 MHz ^1H NMR-SPECTRUM VAN 1-n-PROPYLNAFTALEEN, opgelost in tetrahydrofuraan- d_8 , opgenomen bij 20°C . (a) Spectrum van het neutrale molecuul. (b) - (d) Spectra bij toenemende concentraties van negatieve paramagnetische ionen. Merk op dat bij de laagste concentraties negatieve ionen de ringproton- en $\alpha\text{-CH}_2$ -signalen direct verbreden. Bij hogere concentraties zijn de verschuivingen van de individuele resonanties uit de zijketen duidelijk zichtbaar. Uit de richting van de verschuiving kan het teken van de spindichtheid worden afgeleid. (*E. de Boer en C. MacLean, Mol. Phys. 9 (1965) 191*) (figuur 2)



'VLOEIBAAR-KRISTAL-NMR': het ^{19}F -spectrum van p-difluorobenzeen opgelost in een lyotroop vloeibaar kristal, met daaronder het gesimuleerde spectrum. (G.J. den Otter, W. Heijser en C. MacLean, *J. Magn. Res.* 13 (1974) 11) (figuur 3)

poolinteracties tussen kernspins volledig uit te middelen. Met de *intramoleculaire* anisotrope interacties gebeurt dit niet dankzij de aan de moleculen opgelegde voorkeursoriëntatie. Op deze wijze konden spectra bijna met een voor normale vloeistoffen gebruikelijke resolutie worden verkregen als superpositie op een ongestructureerd spectrum van de moleculen van het vloeibare kristal (Fig. 3). MacLean zag onmiddellijk de betekenis van deze aanpak voor de bestudering van anisotrope eigenschappen van moleculen. Vloeibare kristallen bepaalden zo één van de richtingen van het aan de VU op te zetten NMR-onderzoek.

Het aantal onderzoeksgroepen dat gebruik maakte van vloeibaar-kristallijne oplosmiddelen, al spoedig aangeduid met 'vloeibaar kristal- (of Liquid Crystal-) NMR', groeide rond 1970 vrij snel, maar bleef uiteindelijk internationaal van beperkte omvang. De meeste belangstelling bestond voor de mogelijkheid om relatieve geometrieën van moleculen in oplossing te bepalen. MacLean werd meer geboeid door de afwijkingen van de zo bepaalde geometrieën van die welke met andere methoden in de gasfase waren verkregen. De aandacht werd daarom vooral gericht op de bepaling van anisotrope bijdragen tot de J-koppelingstensor (in gewone vloeistoffen wordt alleen het isotrope gedeelte van deze tensor gemeten; voor proton-proton-koppelingen is de anisotropie verwaarloosbaar), met name die tussen fluorspins en tussen fluor- en protonspins. Tevens werd de invloed van vibraties op de met NMR bepaalde geometrieën onderzocht.

Een grote uitdaging vormde het uitrichten van moleculen in polaire vloeistoffen met een zodanig sterk elektrisch veld dat effecten op het NMR-spectrum zichtbaar zouden worden. A.D. Buckingham en K. McLauchlan publiceerden als eersten NMR-spectra die dit effect zouden vertonen, maar hun resultaten waren weinig overtuigend en konden door de groepen van E. Hahn en J. Waugh, die ook op het spoor waren van dit uitrichtingseffect, niet worden gereproduceerd.

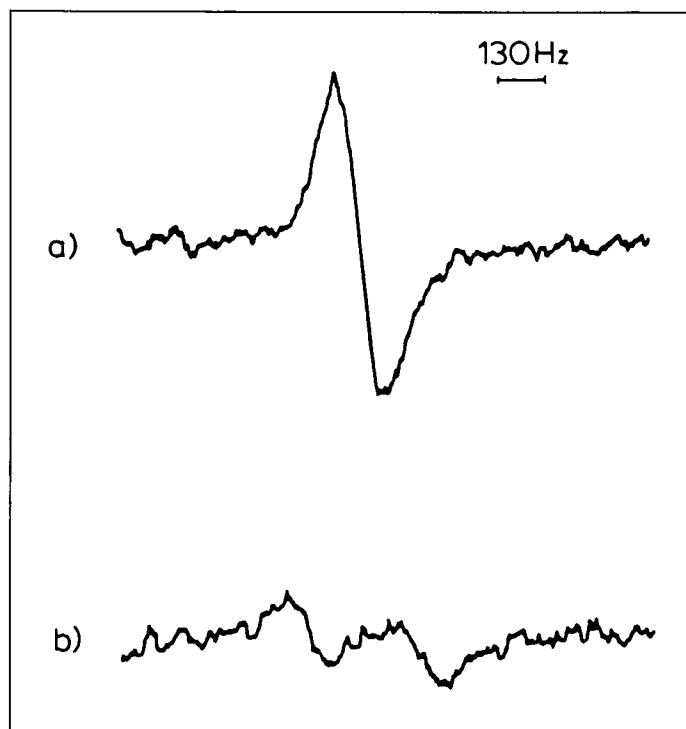
Intussen was het ook duidelijk geworden dat dergelijke elektrisch-veld-experimenten, behalve ten aanzien van bovengenoemde spectrale gegevens, ook inzicht konden verschaffen over het bestaan en de grootte van intermoleculaire angulaire correlaties in polaire vloeistoffen. Het was dus alszins de moeite waard te proberen om via deze wijze mole-

culaire oriëntatie tot stand te brengen. Ook aan de VU slaagden MacLean en Hilbers (die MacLean bij zijn overgang naar de VU was gevolgd als technisch medewerker) er niet in de resultaten van McLouchlin en Buckingham te reproduceren. Uit de experimenten kon echter worden geconcludeerd dat de elektrische geleiding, welke optrad ten gevolge van zeer geringe hoeveelheden verontreinigingen in de bestudeerde vloeistoffen, de oorzaak van de mislukking moest zijn. Door het invoeren van elektrolyse-membranen kon dit euvel verholpen worden en daarmee werd de grondslag gelegd voor een hele reeks van elektrisch-veld-experimenten, welke gedurende volgende jaren konden worden uitgevoerd (figuur 4).

MacLean stelde zich niet tevreden met het herhalen van een geslaagd experiment met een hele reeks van verbindingen: verbreding en verdieping van inzicht stond steeds voorop. Aan de elektrische alignering van moleculen werd een statistisch-mechanische basis gegeven in samenwerking met M. Mandel van de Rijksuniversiteit te Leiden. Uit de elektrisch-veld-experimenten werd veel fysisch waardevolle informatie verkregen, bijv. over intermoleculaire correlaties, de ligging van het dipoolmoment in moleculen, oplosmiddel- en concentratieafhankelijkheid van quadropoolkoppelingsconstanten en de elektrische verzadiging van de moleculaire alignering. De experimentele opstelling werd steeds meer verfijnd om de homogeniteit van het magneetveld van de NMR-spectrometer zo weinig mogelijk te verstoren. Hierdoor werd het mogelijk ook oplossingen van polaire moleculen in een apolair oplosmiddel te bestuderen, en, uiteindelijk, na verschillende vruchteloze pogingen, het uitrichtingseffect ten gevolge van de anisotropie in de elektrische polariseerbaarheid. Deze ontwikkelingen stonden niet los van de voortdurende verbetering van de NMR-apparatuur, waarbij het gebruik van steeds sterkere magneetvelden de impuls gaf tot een geheel nieuwe reeks van experimenten.

Voor het zover was, had MacLean al op grond van bere-

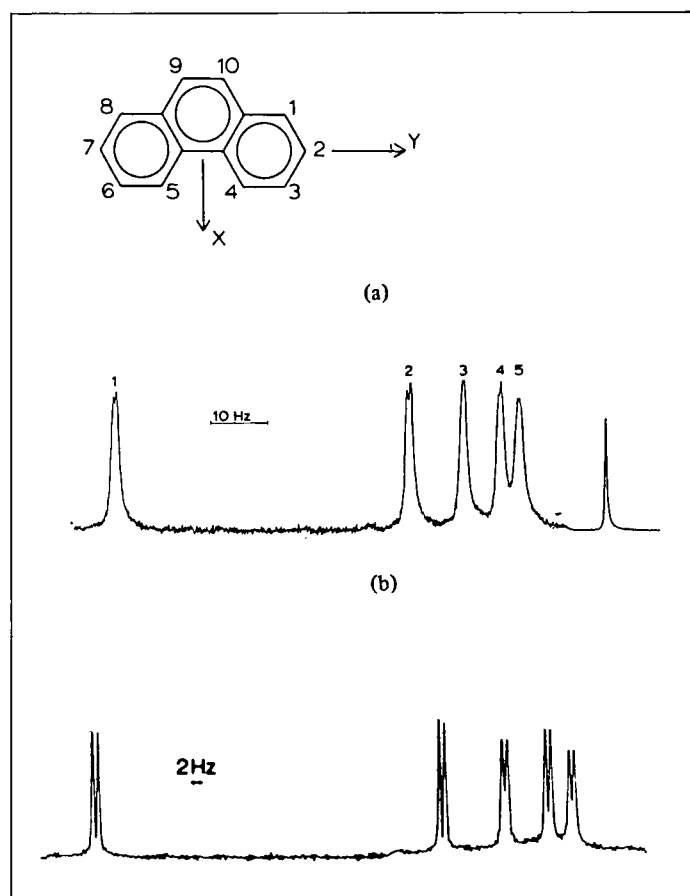
DE EERSTE BONA FIDE METING van het uitrichtende effect van een sterk elektrisch veld op het ^{14}N NMR spectrum van nitrobenzeen: (a) zonder en (b) met een elektrisch veld van 43,4 kV/cm. (C.W. Hilbers en C. MacLean, *Chem. Phys. Lett.* 2 (1968) 445) (figuur 4)



keningen geconcludeerd dat het bij gebruik van een voldoende sterk magnetisch veld mogelijk moest zijn moleculen met een grote anisotropie in de (dia)magnetische susceptibiliteit in een vloeistof zodanig uit te richten dat effecten op het NMR-spectrum zichtbaar zouden worden. Inderdaad slaagde zijn promotiemedewerker *J.A.B. Lohman* er in 1978 voor het eerst in, effecten van magnetisch veld-geïnduceerde alignering zichtbaar te maken op de deuteriumspectra van fenantreen en trifenyleen (Fig. 5). Het benodigde magnetisch veld was op de VU niet aanwezig, maar de experimenten konden gelukkig worden gedaan op de nieuwe 400 MHz apparatuur van de firma Bruker te Zürich. In een later stadium werd ook toegang verkregen op de 600 MHz spectrometer, toen nog de enige met een zo sterk magnetisch veld, die gebouwd was aan de Carnegie-Mellon University te Pittsburgh. Dit gaf aanleiding tot een intensieve samenwerking met de groep van *A.A. Bothner-By*. In het kader van deze samenwerking werden ook dipolaire effecten, welke in het algemeen veel kleiner zijn dan de quadrupolaire effecten die aan deuterium waren gemeten, van sterke magnetische velden gedetecteerd. Zelfs aan moleculen in de gasfase bleken oriëntatie-effecten te kunnen worden gemeten.

De magnetisch veld-geïnduceerde aligneringseffecten vormen het NMR-equivalent van het Cotton-Mouton-effect. Ook uit dit laatste effect kunnen anisotropieën van de magnetische susceptibiliteit worden afgeleid, echter met een belangrijk verschil: het Cotton-Mouton-effect bevat een tempera-

²H SPECTRUM VAN FENANTREEN-d₁₀ in diethylether (a) bij een meetfrequentie van 61.42 MHz (magnetisch veld van 9.3 T). De meest rechtse piek is afkomstig van benzeen-d₆. (*J.A.B. Lohman* en *C. MacLean*; *Chem. Phys.* 35 (1978) 269). (b) Hetzelfde spectrum na toepassing van 'resolution enhancement'. (*P.C.M. van Zijl*, *H.B. Ruessink*, *J. Bultuis* en *C. MacLean*, *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 172) (figuur 5)



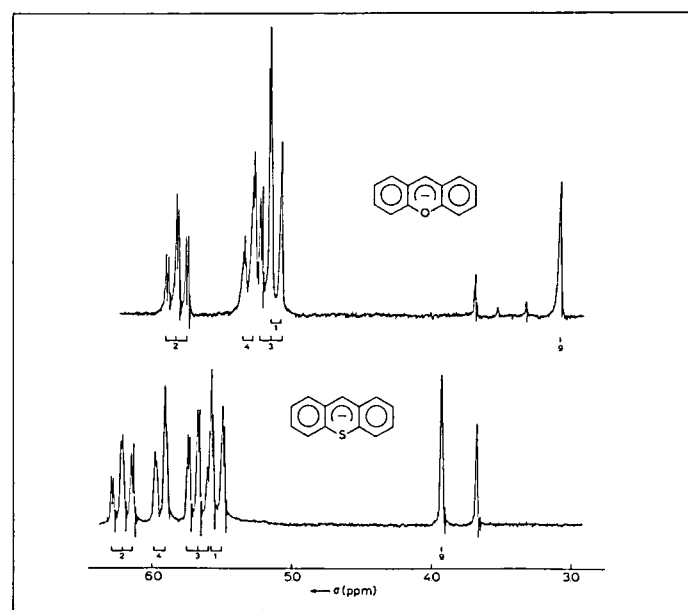
tuur-onafhankelijke term, die niet op directe wijze te verkrijgen is. De NMR-bepaling moet daarom als betrouwbaarder worden aangemerkt.

Magnetisch veld-geïnduceerde effecten hebben tot gevolg dat metingen bij een hogere frequentie, en dus bij een evenredig hoger magnetisch veld, niet altijd tot betere resultaten leiden: lijnen van verbindingen met een grote anisotropie in de magnetische susceptibiliteit zullen onevenredig sterk verbreden door de kwadratische afhankelijkheid van het oriëntatie-effect met het veld. Een fraaie illustratie van het gebruik van magnetisch veld-geïnduceerde oriëntatie vormt de discussie over het al of niet aromatische karakter van de sterk verbogen benzeenring in (5)metacyclofaan. Deze verbinding werd in de groep van *F. Bickelhaupt* aan de VU gesynthetiseerd. Uit de analyse van het NMR-spectrum van de gedeutereerde verbinding, gemeten met een 600 MHz spectrometer, werd de anisotropie in de magnetische susceptibiliteit verkregen. Uit dit kwantitatieve gegeven kon, door vergelijking met andere aromatische verbindingen, ondubbelzinnig de conclusie worden getrokken dat ook in een sterk gebogen benzeenring, in tegenstelling tot de conventionele opvatting, het aromatische karakter behouden blijft.

Onderzoek aan ionen van aromatische koolwaterstoffen

Zoals boven vermeld, verrichtte MacLean tezamen met *E. de Boer* ook onderzoek aan paramagnetische negatieve aromatiënen. Mede gezien de grote ervaring aan de VU met ionen van aromatische koolwaterstoffen (*G.J. Hoijtink*, die tot 1960 de leerstoel Fysische Chemie aan de VU bezette, moet worden beschouwd als één van de pioniers op het gebied van dit type ionen), is het niet verwonderlijk dat MacLean in deze richting het onderzoek wenste voort te zetten. Hierbij stond het ophelderen van de moleculaire structuur van het anion en/of het ionenpaar met het alkalikation centraal. Waar mogelijk werd een combinatie van technieken – ESR, NMR, elektronenabsorptiespectroscopie, en zelfs moleculaire fluorescentiespectroscopie om moleculaire structuren in de aangeslagen toestand te bestuderen – toegepast.

100 MHz ¹H NMR SPECTRA van de carbanionen van xantheen en thioxantheen gemeten in vloeibare ammoniak bij –33 °C. De lijn bij $\sigma = 3,68$ ppm (t.o.v. TMS) is afkomstig van de interne standaard dioxaan. (*H.W. Vos*, *Y.W. Bakker*, *C. MacLean* en *N.H. Velthorst*, *Org. Magn. Res.* 6 (1974) 245) (figuur 6).



Bij het onderzoek met ESR lag de nadruk op het bestuderen van het dynamische gedrag van het ongepaarde electron en het dynamische gedrag van het tegenion.

Het dynamische gedrag van alkaliionen werd bestudeerd in ionenparen met het pyrazineanion. Bij natrium- en lithiumpyrazine werden anomale relaxatie-effecten gevonden, die toegeschreven konden worden aan de gelijktijdige modulatie van de stikstof- en de protonkoppelingsconstanten door het tussen de stikstofatomen heen en weer springende natrium-, resp. lithiumion. In het ESR-spectrum van KPy bleek geen alternerende lijnbreedte op te treden. Dit kan betekenen dat de intramoleculaire beweging te snel plaatsvindt om lijnverbreding te veroorzaken of dat het kation in een symmetrische positie is gelokaliseerd t.o.v. de protonen en stikstofatomen. Uit tweede-orde-effecten op de lijnposities kon worden geconcludeerd dat de laatste verklaring de juiste is. NMR werd toegepast voor de bestudering van de structuur van ionenparen van carbanionen en nitrationen, maar ook voor het vaststellen van het paratrope karakter van verbindingen. Dit laatste werd duidelijk geïllustreerd door de proton-NMR-spectra van de carbanionen van 9,10-dihydroanthraceen (AH^-), xantheen (XH^-) en thioxantheen (TxH^-) gemeten aan oplossingen in vloeibare ammoniak. De resonanties van de overeenkomstige protonen zijn naar hoog veld verschoven in de volgorde AH^- , XH^- en TxH^- (zie Fig. 6). Uit deze verschuiving blijkt de aanwezigheid van een toenemende paramagnetische ringcurrent in de centrale ring.

Bijzondere plaats

In het voorgaande hebben wij getracht om aan de hand van een aantal voorbeelden een indruk te geven van de onderzoeksactiviteiten van MacLean. De selectie uit de 155 publikaties waarvan hij auteur of co-auteur was, is weliswaar subjectief, maar geeft naar onze mening wel een duidelijk beeld van zijn veelzijdige interesse. Binnen de Magnetische Resonantie heeft hij in de afgelopen jaren een heel bijzondere plaats ingenomen. Misschien anders dan zijn innemende persoonlijkheid zou doen vermoeden, ging hij steeds zijn eigen onafhankelijke weg. Daaraan ontleende hij terecht, nationaal en internationaal, een groot gezag. In feite strekt zijn interesse zich veel verder uit dan het gebied van de Magnetische Resonantie. De organisatie van het wetenschappelijk onderzoek maakte het helaas onmogelijk vele van zijn ideeën, die soms in het geheel niet met magnetische-resonantieverschijnselen te maken hadden, een experimentele uitwerking te geven. In elk geval hadden ook die ideeën een stimulerende invloed op zijn omgeving.

Hoewel MacLean als fysicus was opgeleid, sloot zijn gedachtenwereld heel goed aan bij die van veel chemici, niet alleen wat betreft zijn belangstelling voor (fysisch-)chemische probleemstellingen, maar ook ten aanzien van de manier waarop hij zich een voorstelling van de fysische werkelijkheid probeerde te maken.

MacLean heeft de wereld van de hoge elektrische en magnetische velden, van de anisotrope gedragingen, van de spinfysica en van het doceren van spectroscopie, verlaten. Hij was een gedreven onderzoeker met een geheel eigen stijl en, niet te vergeten, charme. Hiermee heeft hij een stempel gedrukt op zijn studenten en leerlingen. Het voornemen van de Faculteit Scheikunde van de VU om met het spectroscopie-onderzoek binnen de vakgroep Fysische en Theoretische Chemie een andere (hoofd)richting in te slaan, mag zeker niet beschouwd worden als een gebrek aan erkenning van MacLean; eerder is het tegendeel waar: iemand als MacLean is niet te vervangen! Voor de Faculteit Scheikunde valt dan ook te hopen dat hij nog geregeld van zijn aanwezigheid en betrokkenheid blijk zal geven. □