

Moleculaire Engineering, Synthese en Analyse

Afscheidscollege

David Reinhoudt
Universiteit Twente
13 september 2007

Inleiding

Terugkijken is niet een van mijn favoriete bezigheden. In de wetenschap gaat het om de toekomst en de vooruitgang en niet om het verleden. Alleen bij een afscheidscollege ontkom je er niet aan want na morgen behoort mijn werk als voltijds hoogleraar aan de Universiteit Twente tot het verleden.

Ik zal met plezier nog een aantal AIO's tot hun promotie begeleiden en als voorzitter van het NanoNed bestuur nog een paar jaar bestuurlijk actief blijven, maar ook dat zijn aflopende zaken.

Vooraf terugkijken dus, al was het alleen maar om recht te doen aan iedereen die in de afgelopen 32 jaar heeft gewerkt aan wat nu de vakgroepen SMCT en Molecular Nanofabrication, het MESA⁺ instituut en NanoNed zijn. Daarbij zal ik het hebben over onderzoek omdat ik mij de laatste 8 jaar uitsluitend daarmee heb bezig gehouden. Ik wil het hebben over Organische en Supermoleculaire chemie, Nanotechnologie, MESA⁺, de UT en NanoNed. Om het niet al te saai te maken heb ik een aantal “intermezzo”'s ingelast waarin ik op een aantal zaken wat dieper wil ingaan.

De rode draad van mijn verhaal is “Synthese”.

Synthese van organische moleculen, maar ook van instituten, netwerken en universitaire organisaties.

De titel van dit afscheidscollege is “Moleculaire Engineering, Synthese en Analyse”, want ik wil ook met U nagaan wat het resultaat van de synthese is geweest.

Net als in de chemie is de synthese pas af als het resultaat grondig geanalyseerd is. Vanuit die analyse wil ik dan tenslotte nog een paar conclusies trekken en toch nog even over de dag van vandaag heen kijken.

Intermezzo 1

De Sollicitatie

Dames en Heren, als het aan het toenmalige ministerie van Onderwijs had gelegen had ik hier vandaag niet gestaan. Bij het opruimen van het vakgroep-archief trof ik een brief aan van 8 september 1975, daarin schrijft een ambte-naar, namens de staatssecretaris:

“Ik vraag mij af, mede gezien zijn nog betrekkelijk jeugdige leeftijd, op grond van welke feitelijke gegevens deze afdeling heeft kunnen oordelen, dat Dr.Ir. D.N. Reinhoudt beschikt over de hoge (wetenschappelijke, didactische, organi-satorische e.d.) kwaliteiten die voor een benoeming tot (buitengewoon) hoog-leraar door mij noodzakelijk geacht worden.

De adviezen van de zusterfaculteiten vermogen mijns inziens deze kwaliteiten niet, of althans niet voldoende aan te tonen.”

Tot zover dit citaat, waarbij het advies van de zusterfaculteiten kennelijk zwaar woog.

Het is uitsluitend aan het vertrouwen van de toenmalige decaan, Jan Schuijjer, en de vaste staf van de vakgroep Organische Chemie, Wim Trompenaars, Maarten Vrijland, Hans den Hertog en Piet Benders te danken dat ik U van-daag mag toespreken.

In de tijd dat men op elke beslissing wordt afgerekend kan ik alleen maar hopen dat ik dit vertrouwen niet heb beschaamd.

Volgens van Dale [1] wordt onder synthese verstaan:

- In de scheikunde: opbouw van verbindingen uit hun elementen of uit eenvoudige grondstoffen waarvan de structuur bekend is.
- Verbinden van afzonderlijke, vaak tegengestelde, elementen tot een nieuw geheel.
- Samenvatting (in de zin van onze ideeën).

Geen begrip kan beter omschrijven wat ik vanmiddag met U wil behandelen dan “synthese”, zeker niet als we kijken naar de relatie met analyse.

Bij de voorbereiding van dit afscheidscollege heb ik de tekst van mijn oratie nog eens doorgelezen die als titel had “Chemische technologie: synthese van chemie en technologie”.

Ook toen al stond synthese centraal en dat was logisch omdat in 1975 vooral de organisch chemische synthese mijn vakgebied was. Als ik nu mijn oratie

terug lees is het een wat bangelijk en vanuit de verdediging gemotiveerd, verhaal. In feite was het een poging om het nut van de basisvakken binnen de opleiding chemische technologie te verdedigen.

Ter illustratie een passage die ingaat op de vraag of onderzoek op het gebied van de organische chemie wel thuis hoort op een Technische Hogeschool. [2]

Ik citeer:

“Als men ervan uitgaat dat onderzoek in de basiswetenschappen ook aan de TH noodzakelijk is, dan is de voornaamste vraag, die naar de voorwaarden waaraan dit onderzoek moet voldoen”.

Er volgen dan een 4-tal punten waarbij de belangrijkste is: *“Het zal dienen te appelleren aan de instelling van de chemisch technoloog, die op toepassing van de resultaten van onderzoek is gericht”.*

Het is van belang, om in de komende 40 minuten, die beginsituatie voor ogen te houden, omdat dit het beeld was van de basisvakken in het curriculum van de faculteit CT aan de TH Twente.

De eerste jaren

In de periode 1975-1985 zag de UT er heel anders uit als nu. Bij de opening van het Academisch jaar 1978-1979, mijn eerste jaar als gewoon hoogleraar wordt door de rector melding gemaakt van 11 promoties [3]. Vijf jaar later in 1982 is dat aantal gestegen tot 17 [4]. Geen sprake dus van een “Research University”.

De discussie ging vooral over onderwijs, studentenaantallen en universitair bestuur. Externe middelen voor onderzoek waren er nauwelijks.

Vooraf onder impuls van Harry van de Kroonenberg veranderde in begin jaren 80 het klimaat aan de UT. Er werd niet alleen naar binnen, maar ook naar buiten gekeken.

Het begrip “Ondernemende Universiteit” is onverbrekelijk met de naam van Harry verbonden. In zijn rede bij de opening van het Academisch jaar 1981-1982 [5] sprak hij al over kennistransfer en de beloning van die functie door de overheid. Ondernemen was in zijn optiek, niet wachten op Den Haag, maar zelf iets ondernemen. Het was vooral een bewustwordingsproces en zeker niet alleen kennistransfer en het oprichten van spin-off bedrijven.

Citaat: [6]

“Onder een Ondernemende Universiteit wordt niet verstaan een Universiteit met een ondernemer aan het hoofd, maar een Universiteit waarin op alle niveaus ondernemerschap getoond wordt.”

En

“Er ontstaat zo een “platte” niet bureaucratische organisatie die sterk gericht is op de markt”

Het toenmalige College van Bestuur heeft met output financiering, fondsvorming door vakgroepen en stimulering van 2^e geldstroom inkomsten ook in die geest gehandeld.

Tegelijkertijd was er beweging in de buitenwereld.

De oprichting van de Technologie Stichting STW in 1981 was cruciaal voor op toepassing gericht onderzoek en van groot belang voor de Technische Universiteiten en zeker voor de UT.

Persoonlijk en als vakgroep hebben wij zeer veel te danken aan STW omdat het ons de mogelijkheid gaf onze subkritische omvang te ontgroeien.

Gedurende 25 jaar heeft STW mijn werk altijd zeer genereus gesteund.

De combinatie van wetenschappelijke kwaliteit en toepassing van fundamentele kennis past uitstekend in deze omgeving.

Het Simon Stevin Meesterschap, dat ik in 1998 ontving beschouw ik nog steeds als mijn mooiste wetenschappelijke prijs.

Ons onderzoek werd voornamelijk gefinancierd uit wat nu het “Open Technologie programma” heet en ruimte biedt voor individuele ideeën zonder programmering vooraf. Begrijp me goed, ik ben niet a priori tegen programma financiering, ik kom daar later nog uitvoerig op terug.

Organische Synthese

De synthese van een nieuw molecuul is één van de meest creatieve onderdelen van de wetenschap. Het is een activiteit die overeenkomst vertoont met het componeren van een muziekstuk en het maken van een schilderij. Uit een beperkte set van atomen kan via chemische synthese een oneindige veelheid van nieuwe moleculen worden opgebouwd. De grootste syntheticus en grondlegger van de moderne synthese, Robert B. Woodward, beschreef niet voor niets zijn werk als “The art of Organic Synthesis” [7].

In 1965 gaf hij in zijn Nobel rede een indrukwekkend voorbeeld van creativiteit aan de hand van de totaalsynthese van Cephalosporine C. Ik heb dit werk van zeer nabij gevolgd omdat dit molecuul het onderwerp was van mijn promotieonderzoek in Delft.

In de eerste Twentse jaren waren wij gefocust op de organische, covalente synthese zoals van Mitomycine C, een belangrijk cytostaticum. Vanwege de

complexe structuur en qua mogelijke toepassing in de kankertherapie, een echte uitdaging. Dit onderzoek werd door KWF gesteund. Met Wim Verboom als beginnend post-doc, samen met Bob Pinedo, Wim van Oort en later Nico Speckamp was dit een geweldig project.

Het werken aan biologisch actieve moleculen had één nadeel. De biologische experimenten waren zeer tijdrovend en werden op afstand uitgevoerd.

De terugkoppeling naar het synthetisch onderzoek was als gevolg erg traag. Het onderzoek leverde wel actieve verbindingen op maar de synthesesewegen werden te lang en niet meer geschikt voor een promotieonderzoek. In 1988 zijn we met dit onderzoek gestopt.

Naast dit werk begon ik in Twente met onderzoek dat ik bij Shell in 1972 was begonnen. In mijn oratie in 1979 maakte ik plannen bekend om ons onderzoek met name te richten op macrocyclische verbindingen. Ik omschrijf dat gebied als *“een van de meest veelbelovende gebieden van onderzoek waar de organische chemie een bijdrage kan leveren tot doorbraken op terreinen zoals membraantransport, isotopenscheiding, chirale verbindingen en enzym-type katalyse. Voor de organische synthese betekent dat.....ook de associatieve (lees niet- covalente) binding van groot belang wordt”* [8].

Dit voornemen of, zo U wilt, voorspelling is nog steeds de basis voor ons huidige onderzoek. Vooral nadat in 1987 aan Pedersen, Lehn en Cram de Nobelprijs [9] werd toegekend heeft dit gebied zich zeer snel ontwikkeld tot een geheel eigen vakgebied, de “Supramoleculaire Chemie”. Ik ben er trots op te kunnen zeggen dat Nederland zich in de afgelopen 25 jaar heeft ontwikkeld tot hét toonaangevende land op dit gebied.

Ter illustratie, bij de laatste VNSU beoordeling van oktober 2002 behoorden de supramoleculaire groepen in Nijmegen, Eindhoven, Groningen en Twente tot het selectieve groepje met de maximale score van 4x5.

In de afgelopen 15 jaar heeft de UT aan drie collega's, Jean Marie Lehn, George Whitesides en Sir Fraser Stoddart voor hun werk op dit gebied een eredoctoraat verleend. Dit illustreert het belang van het vakgebied voor de Universiteit Twente.

Supramoleculaire Chemie

Toen aan Jean Marie Lehn in 1991 door de UT een eredoctoraat werd toegekend hield hij een zeer beeldend verhaal over het vakgebied, dat hij omschreef als “Moleculaire Sociologie”. Net als bij mensen kunnen we aan moleculen eigenschappen toekennen. Het ene type klit graag bij elkaar,

het andere is bij voorkeur alleen. Dat “sociale”aspect van de moleculen is pas na 1970 tot ontwikkeling gekomen na drie baanbrekende publicaties over crown ethers in 1967, door Charles Pedersen [10].

De organische synthese hield zich tot dan toe bezig met het primaire proces, de covalente opbouw van moleculen. Hoe die moleculen met elkaar of met andere moleculen communiceren werd niet systematisch bestudeerd.

Natuurlijk was wel bekend dat fysische eigenschappen zoals kookpunt of smeltpunt terug te voeren zijn tot samenhang tussen de moleculen. In de jaren tot 1980 was de supramoleculaire chemie beperkt tot moleculaire herkenning van ionen door macrocyclische polyethers.

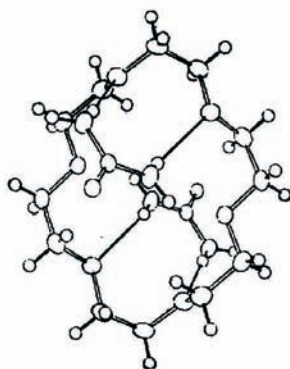
Ook onze groep heeft veel onderzoek op dit gebied gedaan, vooral gericht op membraanscheidingen (met de groep van Kees Smolders en Dick Bargeman) en CHEMFET sensoren. Dit laatste heeft ons jarenlang bezig gehouden.

Samen met de groep van Piet Bergveld hebben we op microchips gebaseerde selectieve metaalsensoren ontwikkeld. Dat heeft uiteindelijk geresulteerd in ons grootste industriële samenwerkingsproject met PRIVA en STW. Het heeft niet tot een groot commercieel succes geleid, maar de combinatie van moleculaire herkenning en vaste stof elektronica is meer dan ooit actueel in de medische diagnostiek [11].

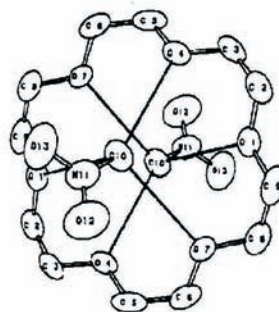
De interactie tussen crown ethers en neutrale moleculen was wel beschreven in een derde publicatie van Pedersen, maar alleen in kwalitatieve termen. Bovendien was de publicatie erg vaag [10c].

Om diverse redenen, waren wij rond 1974-1975 bij Shell geïnteresseerd geraakt in complexen van neutrale moleculen en crown ethers. Samen met Feike de Jong hebben we een aantal van dergelijke complexen gemaakt. Dat werk vormde de basis voor onderzoek waarmee we in 1979 in Twente zijn doorgegaan [12].

Het was een mijlpaal toen we met behulp van Röntgenanalyse, een samenwerking met Dick Feil, Sybolt Harkema en Gerrit van Hummel, de eerste harde bewijzen konden leveren dat complexen van crown ethers met neutrale moleculen zoals ureum en nitromethaan een gedefinieerde structuur hadden en dat dergelijke supramoleculaire complexen ook in oplossingen bestaan [13].



18-crown-6.urea (1:2)



18-crown-6.nitromethane (1:2)

Fig. 1. Röntgenstructuren van complexen van 18-crown-6 met neutrale gastmoleculen [13]

In de jaren '80-'90 is dit gebied uitgegroeid tot de supramoleculaire chemie zoals we die nu kennen. Uiteindelijk heeft dit geleid tot ons werk aan grote waterstofbrug- gebonden supramoleculaire structuren, de rosettes en aan de niet-covalente synthese

Intermezzo 2

Frustratie en motivatie

Het hoogtepunt van ons werk aan de covalente synthese van moleculaire receptoren was tegelijkertijd het begin van de niet-covalente synthese. In zijn proefschrift beschrijft Peter Timmerman de synthese van receptoren voor steroiden. De ultieme receptor werd door ons de “Holand” genoemd omdat het molecuul een rigide holte bevat waarin een steroidmolecuul perfect past [14].

Na een werkelijk fenomenale synthese bleek de “Holand” uiteindelijk toch niet de gewenste complexeringseigenschappen te bezitten.

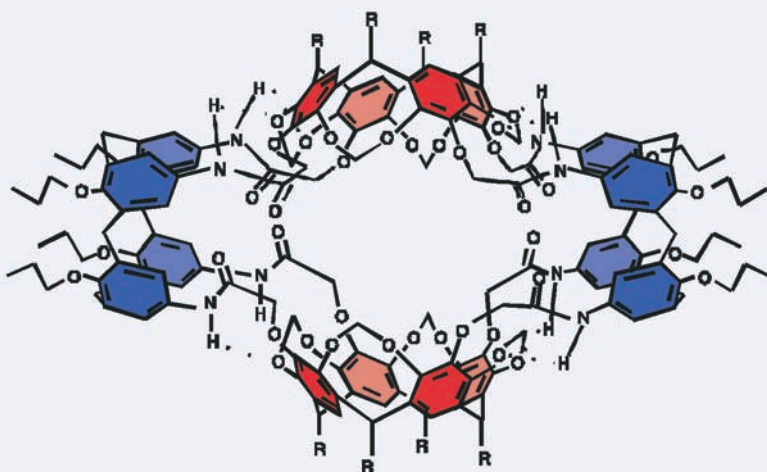


Fig. 2. Structuur van de Holand [14]

De teleurstelling was groot vooral omdat het geen incident was. Zelfs met geavanceerde moleculaire modelleringstechnieken bleek de voorspellende waarde van complexeringseigenschappen ontoereikend, als het ging om grote gastmoleculen.

Dit was niet alleen onze ervaring, vanaf 1995 zie je het werk in de supramoleculaire chemie verschuiven van receptor-ontwerp naar gebieden als rotaxanen, catenanen, grids en supramoleculaire polymere materialen.

Ook in onze groep was het een moment om na te denken en andere wegen te zoeken.

In plaats van de moeizame covalente weg gingen we op zoek naar bouwstenen die in staat waren spontaan te aggregeren tot gedefinieerde supra-moleculen, die op hun beurt moleculen konden herkennen. In 1995 liet Remco Vreekamp zien dat dit een aantrekkelijke strategie was met de eerste Röntgenstructuur van de dubbele rosette [15].

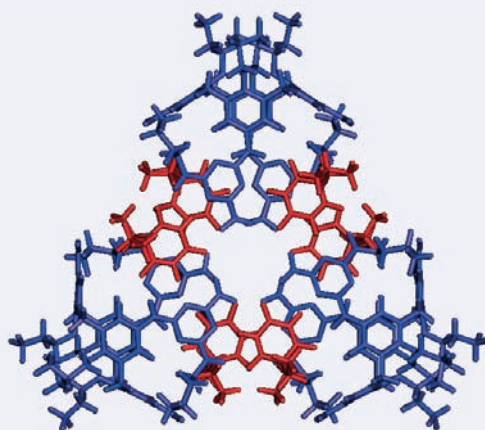


Fig. 3. Röntgenstructuur van de dubbele rosette [15]

De vraag of in de "holte" van dit molecuul een "gast" zou passen heeft ons jaren bezig gehouden en vaak tot verhitte discussies geleid. Het was voor mij persoonlijk één van mijn mooiste wetenschappelijke resultaten toen Jessica Kerkhof, in haar proefschrift in 2003, de Röntgenstructuur van een complex met 3 alizarine moleculen beschreef [16].

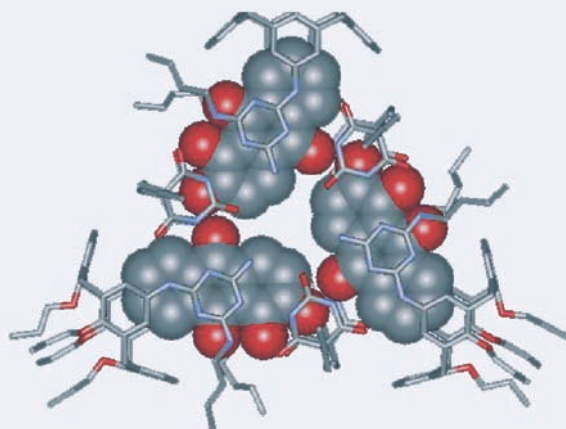


Fig. 4. Röntgenstructuur van het complex van een dubbele rosette met drie alizarine moleculen [16]

Dit werk toont aan dat frustratie soms tot goede dingen kan leiden omdat het roer radicaal moet worden omgegooid.

Via de covalente “klassieke” synthese zijn we toegroeid naar de niet-covalente synthese of het assembleren van functionele supramoleculaire structuren.

Persoonlijk beschouw ik dat werk in de jaren 1994-2004 als het hoogtepunt van ons supramoleculair onderzoek. Peter Timmerman, Mercedes Grego Calama, Post-doc's en AIO's hebben in die periode het onderzoek naar een zeer hoog niveau gebracht. Het eerste voorbeeld van een enantiomeer zuiver supramoleculair complex en optische amplificatie in rosettes uit het werk van Leonard Prins zijn zondermeer hoogtepunten uit ons werk [17].

Wellicht nog belangrijker was dat dit werk aan nanometer grootte supramoleculaire structuren ons als vanzelfsprekend naar de nanotechnologie bracht.

Een andere ontwikkeling die daartoe leidde was begonnen in 1983 met het werk van Albert van de Berg aan de CHEMFET sensoren. Dit bracht ons heel vroeg in contact met chemie aan oppervlakken [18].

In de praktijk van ons laboratorium was dat een revolutie omdat technisch gezien chemie aan oppervlakken totaal anders is als in oplossing. We waren

met groepen zoals die van Jacob Sagiv en Israel Rubenstein van het Weizman Instituut in Israël en Ralf Nuzzo en George Whitesides in de Verenigde Staten één van de eerste organische groepen die deze overgang doormaakten. Het CHEMFET werk evalueerde in de jaren '90 tot chemie van twee nanometer dikke monolagen van moleculaire receptoren [19]. Het werk aan deze "selfassembled monolayers" leidde tot ons huidige onderzoek op het gebied van de nanofabricage en moleculaire printboards.

Nanotechnologie

Onze publicaties over de moleculaire receptoren met een "nanosize cavity" en nanometer dunne monolagen van moleculaire receptoren op goud waren kennelijk ook in de Verenigde Staten opgemerkt. Kort daarna kreeg ik bezoek van Dr. Tollens die vanuit de Verenigde Staten op een missie was gestuurd om te inventariseren wat er in Europa en Japan op het gebied van nanotechnologie gaande was. Via hem raakte ik betrokken als editor van de supramoleculaire sectie, bij het tijdschrift Nanotechnology dat al vanaf 1990 door het Institute of Physics wordt gepubliceerd. Vanaf 1994 heb ik de ontwikkeling van de nanotechnologie heel actief gevolgd en ook ons eigen onderzoek in die richting ontwikkeld. Het was in feite heel logisch, van niet-covalente synthese en monolagen naar bottom-up nanotechnologie en nanofabricage. Formeel is nanotechnologie de wetenschap en technologie van objecten met dimensies tussen 1 en 100 nanometer, nano staat voor dwerg in het Grieks. Wat het zo bijzonder maakt is dat de ondergrens de dimensie is van de moleculaire wereld, van de kleinste bouwstenen van materie. Om U een indruk te geven van deze dimensie een plaatje van drie bolvormige objecten, de aarde, een voetbal en de "bucky ball", het C₆₀ molecuul.



Fig. 5. Drie bolvormige voorwerpen van verschillende dimensies

Het zou te ver voeren om uitvoerig in te gaan op de nanotechnologie. U kunt het zien als de ultieme stap in het proces van steeds verder gaande miniaturisering zoals we dat kennen uit de chiptechnologie. Het interessante van de nanotechnologie is dat het niet gebonden is aan één bepaalde discipline. Het steeds verkleinen van een transistor in de micro-electronica en de assemblage van supramoleculaire structuren brengt ons in dezelfde dimensie.

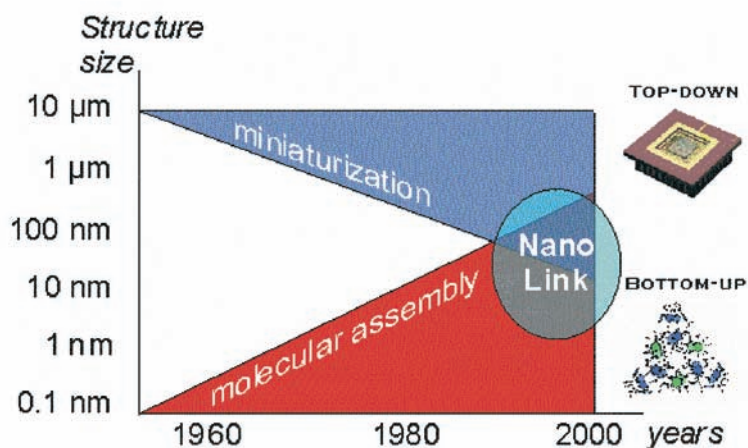


Fig. 6. Top-down ontmoet Bottom-up

Voor mij is nanotechnologie de ultieme productietechnologie met controle over materie op moleculaire schaal. Wetenschappelijk zal het gebieden als elektronica, optica en materiaalkunde net zoveel fundamenteel veranderen als de “molecularisering” dat voor biologie heeft gedaan.

Intermezzo 3

Hoe nieuw is nieuw?

Het mag dan in de wetenschap gaan om vooruitgang, de wetenschappelijke disciplines zijn vaak conservatief en vooral gericht op continuïteit.

Nanotechnologie past niet in één vakje en vaak gaat de discussie over de vraag "Wat is er nieuw aan?". Organische moleculen zijn typisch 1 tot 5 nanometer groot. Is dus alle chemie per definitie nanotechnologie?

Colloïden zijn nanodeeltjes en sinds het werk van Michael Faraday aan goudcolloïden, al meer dan anderhalve eeuw bekend. Er is door sceptici veel energie besteed aan deze discussie en inderdaad is veel in de wetenschap minder nieuw dan het wordt gepresenteerd. Veel wetenschappelijke publicaties staan vol met first, new, unique en novel. We weten nu dat al in de oudheid nanodeeltjes in het dagelijks leven een rol speelden. In een recente publicatie van L'Oreal Recherche [20] wordt beschreven waarom in het oude Egypte haar

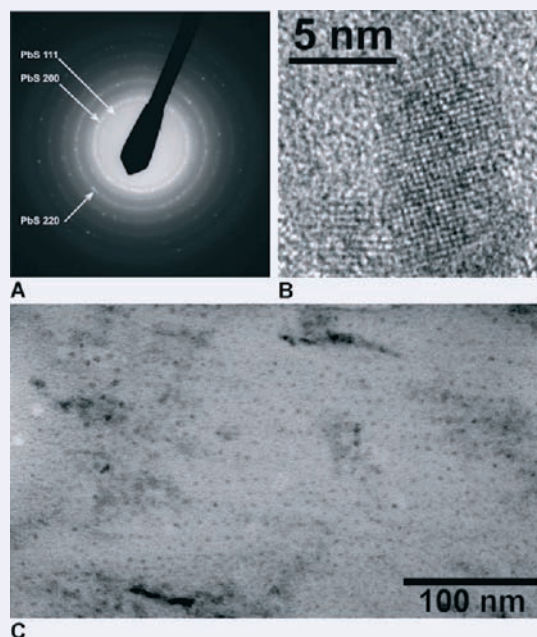


Fig. 7. Structuur van loodsulfide kristallen in haareiwit [20]

werd geveerd met loodzouten. Met elektronen microscopie tonen de onderzoekers aan dat door reactie van loodionen met zwavelhoudende aminozuren van de haareiwitten, loodsulfide nanodeeltjes van 4-5 nanometer worden gevormd. Doordat deze diep zwarte nanokristallen zo klein zijn beschadigen ze de haarstructuur niet en geven ze de diep zwarte haarkleur die in Egypte een schoonheidsideaal was.

Een tweede voorbeeld uit de oudheid is de Lycurgus beker die in het British Museum wordt bewaard. Deze glazen beker is groen van kleur maar als de beker van binnenuit met een lampje wordt beschenen verandert de kleur in rood. We weten nu dat nanodeeltjes in het glas een verschillend deel van het optisch spectrum absorberen in reflectie dan wel in transmissie.



Fig. 8. De Lycurgus beker

Deze voorbeelden zouden dus bewijzen dat nanotechnologie niets nieuws is maar dat is de verkeerde conclusie. Nanotechnologie in de huidige betekenis van het woord stelt ons in staat individuele nanostructuren te maken, te analyseren en daarmee grotere structuren op te bouwen. Het cruciale verschil is dus de individuele nanostructuur en niet de willekeurige verzameling.

In 1999 heb ik bij de Dies Natalis van de UT een warm pleidooi voor de nanotechnologie aan de UT gehouden onder de titel “Nanotechnologie: uitdaging en realiteit van de ondergrens”.

Met nadruk op realiteit, want in de periode 1990-1999 hing rond nanotechnologie iets van science fiction, i.p.v. science.

Dat kwam met name door mensen als Eric Drexler [21].

In zijn boek “Engines of creation; the coming area of nanotechnology” schetst hij een wereld van objecten die door mechano-synthese (robotica) wordt opgebouwd. Een tamelijk gekunsteld idee zonder wetenschappelijke basis.

Nanotechnologie werd internationaal op de kaart gezet door Bill Clinton.

In een lezing op Caltech in januari 2000 verklaarde hij nanotechnologie tot dé technologie van de 21ste eeuw en kondigde het “National Nano Initiative” aan met een budget van US\$ 470 M [22]. Met een politieke toespraak stond nanotechnologie op de wereldkaart van de politiek en beleidsmakers.

In ons land was al in 1996, op verzoek van de Stichting Toekomstbeeld der Techniek (STT), een inventarisatie uitgevoerd. Samen met een enthousiaste groep hebben wij de sterktes van Nederland en Vlaanderen geïnventariseerd, met als resultaat een boek “Nanotechnology towards a molecular construction kit” [23].

Hieruit bleek dat Nederland op een breed front de kennis in huis had om een vooraanstaande rol te spelen op dit gebied. Toen ik in 1998 van STW de Simon Stevin prijs ontving en 1 miljoen gulden mocht besteden aan nieuw onderzoek met een utilisatie aspect begon ik met die middelen het programma “Nanolithografie”.

Dit heeft de basis gelegd voor het belangrijkste deel van het onderzoek dat we in de laatste 10 jaar in de vakgroep SMCT hebben gedaan en dat uiteindelijk heeft geleid tot een aparte leerstoel “Moleculaire Nano Fabricage”.

Van het begin af aan was het duidelijk dat nanotechnologie meer was dan supramoleculaire chemie en het leidde als vanzelf sprekend tot samenwerking met fysische en elektrotechnische groepen binnen de UT. De infrastructuur was daarbij cruciaal omdat onze chemie zich steeds meer aan oppervlakken afspeelde in plaats van in oplossing.

De noodzaak voor samenwerking in een hoogwaardige infrastructuur en de (inter)nationale competitie leidde vanzelf tot focus, massa en concentratie.

Binnen de UT wordt dat nu gerealiseerd in het MESA⁺ instituut voor Nanotechnologie, binnen Nederland in NanoNed en binnen Europa in Frontiers.

Deze processen van concentratie, samenwerking en het maken van keuzes gingen niet vanzelf. Het betekende voor mij persoonlijk een belangrijke keuze. Doorgaan in mijn eigen vakgebied of bouwen aan de infrastructuur die nodig was om ons eigen onderzoek op het gebied van de nanotechnologie beter te kunnen doen.

De laatste 10 jaar

Instituutsvorming aan de UT

Het bouwen aan een wetenschappelijk universitair instituut is een proces dat perfect wordt omschreven in de tweede betekenis van “synthese” volgens Van Dale: “Verbinden van afzonderlijke, vaak tegengestelde elementen tot een nieuw geheel”.

Wetenschappers zijn, in het algemeen, zeer gehecht aan onafhankelijkheid en externe erkenning voor het eigen werk. Ik heb daar alle begrip voor! Het opzetten van MESA⁺ was een schoolvoorbeeld van synthese. Cruciaal was om alle betrokkenen ervan te overtuigen dat MESA⁺ een meerwaarde voor de individuele groep zou betekenen, zonder dat de onafhankelijkheid in gevaar zou komen.

Door onze samenwerking met de groep van Piet Bergveld vanaf 1983 op het gebied van CHEMFET sensoren, maakte onze groep deel uit van MESA.

De geschiedenis van dit instituut gaat terug tot 1981-'82 toen de regering besloot tot de vestiging van drie “Centra voor Micro-electronica” bij de 3 TU's. Bij de opening van het Academisch jaar 1981-'82 wordt door Van de Kroonenberg gezegd: “*dat het mogelijk moet zijn om binnen de THT een groot chip- en sensor laboratorium te creëren*” [24].

Met de MESA clean room werd dit ook in beperkte mate gerealiseerd.

De technische infrastructuur stond centraal maar een eigen budget voor onderzoek kwam er niet.

In 1998 deed minister Ritzen een serieuze poging om de financiering van het universitair onderzoek te dynamiseren. Het mechanisme waarvoor gekozen werd was een forse verschuiving van middelen van de universiteiten naar NWO, die daarmee toponderzoek (diepte strategie) en onderzoek in de volle breedte (breedte strategie) zou financieren.

In deze competitie zette de UT in op een voorstel “Nanolink” samen met TUD.

De groep onderzoekers was breed, elektrotechnici, fysici en chemici.

Kwalitatief allemaal top wetenschappers. De VSNU score van deze groepen was 34.5 uit de maximaal haalbare 35 punten!

Desondanks besloot de NWO commissie het voorstel al in de eerste ronde af te wijzen op grond van een procedure waarover een evaluatiecommissie later zou zeggen: “Voor de beoordeling zijn adviezen gevraagd waarbij is opgevallen dat het aantal bruikbare referenten nogal gering was. Ook bleek

de kwaliteit van de referenten rapporten te verschillen" [25].

Nu, bijna 10 jaar later durf ik te stellen dat met deze beslissing de ontwikkeling van de Nanotechnologie in Nederland met 3-5 jaar heeft vertraagd. Het feit dat de vorige minister van OCW eind 2006 besloot de financiering van de zes "top onderzoekscholen" andermaal en wel zonder deugdelijke evaluatie, te continueren. Dit betekent dat de NWO selectiecommissie, in 1997, in een paar vergaderingen voor 1.5 miljard gulden aan 1^e geldstroom heeft uitgegeven.

Er wordt door NWO nogal eens geklaagd over ad hoc beleid in onderzoeksfinanciering zoals bij ICES/KIS of Smart Mix, maar men zou dus de hand ook wel eens in eigen boezem kunnen steken. Voor de UT betekent dit overigens gedurende 15 jaar een structurele reductie van het onderzoeksbudget met 2.5 à 3 M per jaar.

De verslagenheid bij het College van Bestuur was groot, want dat probeerde juist focus en massa van onderzoek op de agenda te krijgen. Eén ding was duidelijk, ad hoc beleid zoals bij de dieptestrategie was niet erg kansrijk. Alleen voorstellen met bewezen focus en massa hadden gescoord.

Daarop besloot het college in 1998 tot een fusie van de MESA en CMO instituten om de gewenste kritische massa te bereiken, en vroeg mij als WD van een gefuseerd instituut MESA⁺, in de woorden van de rector Frans van Vught: "Dit moet je doen!". Het bracht mij in een lastig parket. Ons supra-moleculair onderzoek behoorde tot de internationale top en met de Simon Stevin prijs was het nanotechnologie onderzoek net op gang gekomen.

MESA⁺ is gebaseerd op een aantal uitgangspunten: wetenschappelijke kwaliteit, integratie van disciplines en valorisatie. Voor dit laatste had ik het geluk Kees Eijkel te ontmoeten en samen hebben we MESA⁺ de vorm gegeven die het nu heeft.

We hebben ruim 7 jaar, heel intensief, samen gewerkt en de inbreng van Kees ging veel verder dan alleen valorisatie en spin-off's. Hij was de beste sparring partner die ik mij kon wensen.

Het onderzoeksprogramma kwam er niet zo maar. Het heeft een jaar gekost om, in overleg met alle groepen, een vijftal gebieden te kiezen (Strategische Research Orientaties) waarbij nanotechnologie centraal kwam te staan.

Als er een geheim is voor het succes van MESA⁺, dan is het de functie van SRO Programma Directeur. Een functie die een jonge en onafhankelijke wetenschapper de uitdaging biedt om, samen met 4 of 5 MESA⁺ groepen, een nieuw gebied te ontginnen.

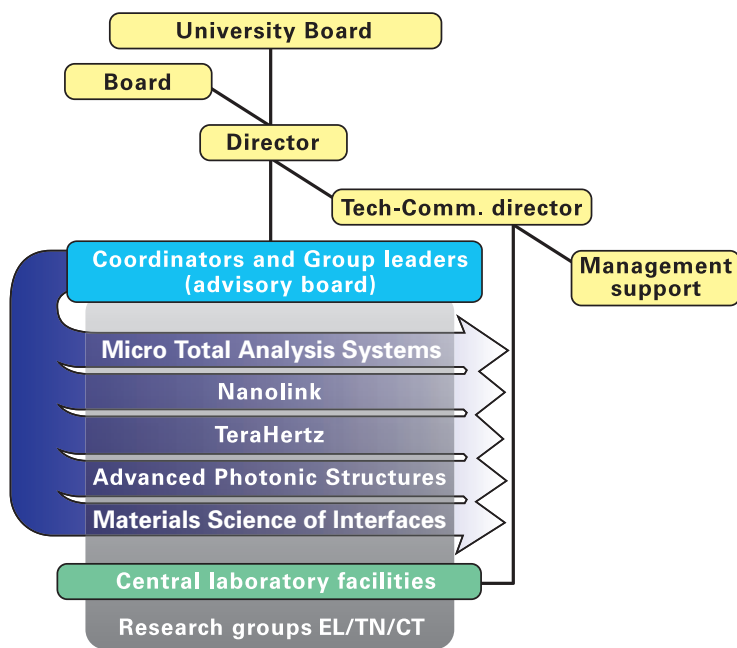


Fig. 9. Het MESA⁺ organisatie schema

De programmadirecteuren van het eerste uur hebben in belangrijke mate bijgedragen aan de onderlinge samenhang, de infrastructuur en het wetenschappelijk niveau dat MESA⁺ nu kenmerkt.

Overigens zijn deze pioniers er niet slecht afgekomen, binnen 5 jaar waren Albert v.d. Berg, Dave Blank, Jürgen Brugger en Kobus Kuipers, hoogleraar, hier of elders. Gerrit Gerritsma heeft helaas het succes niet mogen meemaken. Nog voor de afloop van de eerste MESA⁺ periode overleed hij, voor ons allemaal een groot verlies.

Het ontwikkelingsproces dat MESA⁺ van 1999-2004 heeft doorgemaakt in organisatorisch- en wetenschappelijk opzicht, was ook de basis voor de centrale rol van de UT in “NanoNed”, het nationale programma voor nanotechnologie en in Frontiers, één van de KP6 EU programma's nanotechnologie.

NanoNed

Internationaal was de opkomst van de nanotechnologie aanleiding tot coördinatie en instituutsvorming. In de Verenigde Staten het NNI, in Zwitserland het NCCR en in Canada NINT.

Vanuit de KNAW namen wij, samen met Hans Mooij en George Robillard, in 2001 het initiatief om te komen tot het ICES/KIS-3 voorstel "Nanotechnologie".

Na een door EZ uitgevoerde verkenningronde sloten anderen zich aan bij ons initiatief om te komen tot het NanoNed consortium.

Het was geen eenvoudig proces, maar met de steun van STW kwamen we tot één nationaal voorstel. Het proces kreeg een enorme steun in de rug toen EZ uit de kennisimpuls het NanoImpuls programma toekeende. De meest uitgekristalliseerde onderdelen van het NanoNed programma in wording gingen van start met een subsidie van Mfl. 50 voor investeringen en projecten. Inmiddels kreeg het programma van NanoNed definitieve vorm, Philips trad toe tot het consortium en het ICES/KIS voorstel werd ingediend.

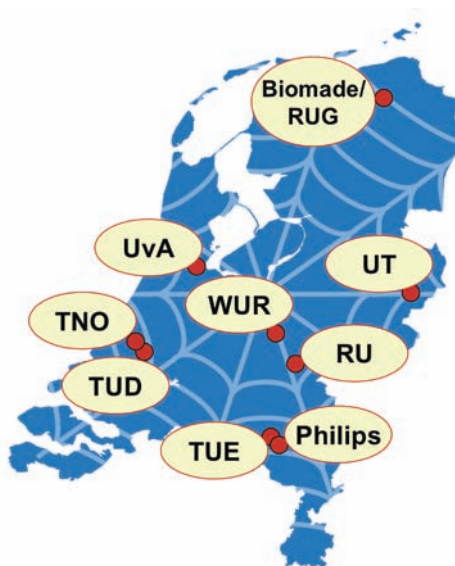


Fig. 10. De NanoNed kaart

Het waren zeer hectische tijden, omdat het programma via een uniek proces van zelfselectie tot stand kwam. Het doel was helder, de beste onderzoekers te financieren om echt Nanotechnologisch onderzoek te doen. Die definitie was niet overal gelijk!

Mijn ervaring met MESA⁺ was in dit proces uiterst waardevol, alleen was de situatie hier veel complexer met zoveel verschillende disciplines en locaties. Uiteindelijk heeft NanoNed nu een matrixorganisatie waarbij een elftal programmadirecteuren de wetenschappelijke coördinatie in handen heeft. Het verantwoordelijke bestuur en bestuursraad staan op afstand en administratief wordt NanoNed ondersteund door een onafhankelijk NanoNed bureau bij STW. Het totale budget van M 235 stelt ons in staat internationaal goed mee te doen.

Het resultaat is de inspanning ruimschoots waard gebleken en ik zie het nu als een zeer geslaagd experiment.

Het eind vorig jaar gepubliceerde kabinetstandpunt over de rol van Nederland op het gebied van Nanotechnologie zorgt hopelijk voor de nodige continuïteit na 2009.

Intermezzo 4

Kabinetsvisie Nanotechnologieën “van klein naar Groot”

Kort voor de verkiezingen op 22 november 2006 heeft het kabinet Balkenende 3 haar visie op nanotechnologie naar de Tweede Kamer gestuurd. Daarin wordt gesteld dat Nanotechnologieën belangrijk zijn voor Nederland.

Ze dragen bij aan de versterking van onze economische structuur en concurrentie positie en zij bieden mogelijke oplossingen voor problemen op het gebied van bijvoorbeeld het milieu, de volksgezondheid, voeding, duurzame energie en veiligheid. Kort samengevat komt de visie op het volgende neer:

Nanotechnologieën zijn nieuwe technologieën waar wereldwijd al veel onderzoek naar wordt verricht en die steeds meer worden toegepast. Het is belangrijk dat Nederland hieraan meedoet, en daarbij niet alleen probeert bij te blijven maar ook een plaats in de kopgroep houdt. Bovendien moeten we oog houden voor de mogelijke risico's.

Het kabinet heeft om de positie van Nederland te verstevigen een onderzoeksagenda opgesteld met de volgende hoofdlijnen:

- Nanomedicine
- Beyond More (Nano-electronica)
- Functionele nanodeeltjes, oppervlakken met patronen op nanoschaal
- Waterzuivering en energievoorziening
- Voedsel en gezondheid

Het kabinet constateert verder dat Nederland in 2003 de zesde plaats innam qua publieke R&D uitgaven per hoofd van de bevolking en dat veel initiatieven verlopen via NanoNed. De rol van NanoNed wordt in het stuk op verschillende plaatsen genoemd onder meer als grootste Bsik programma.

Voor het opstellen van een nationale onderzoeksagenda noemt het kabinet “het initiatief van FOM, STW en NanoNed om een Nationaal Nano Initiatief te ontwikkelen, interessant”. Het kabinet vraagt de initiatiefnemers om in deze onderzoeksagenda “ook aandacht te besteden aan de voorwaarden die verbonden zijn aan goed en verantwoord nano-onderzoek zoals opleidingen, infrastructuur en risico-onderzoek”.

Als voorzitter van het NanoNed bestuur vind ik dit natuurlijk uiterst positieve geluiden die hoop geven voor de toekomst. Ik ga ervan uit dat NanoNed, in welke vorm dan ook, een rol zal blijven spelen in het onderzoekslandschap in Nederland.

Tot nu toe heb ik onder het thema “synthese” een overzicht gegeven van mijn ervaringen met het bouwen van moleculen, supramoleculaire- en nanostructuren maar ook van organisaties die wetenschap mogelijk maken.

In het tweede, veel kortere deel van mijn verhaal wil ik met U een aantal van de ontwikkelingen in de afgelopen 30 jaar analyseren.

Analyse

Ontwikkelingen in het vakgebied

In 30 jaar heeft ons onderzoek zich ontwikkeld van covalente- naar niet-covalente synthese, van chemie in oplossing naar chemie aan oppervlakken, van structuur naar functie en van monodiscipline tot multidisciplinair onderzoek.

Supramoleculaire chemie heeft er zeker toe bijgedragen dat grenzen binnen de chemie zijn vervaagd en dat het wetenschappelijk probleem weer centraal is komen te staan.

Nanotechnologie is vooral boeiend omdat daarin de grenzen tussen disciplines zijn weggefallen. Op moleculaire schaal verdwijnt het onderscheid in chemie, biologie en fysica en is er alleen het verschil in expertise. Dit is een geweldig spannende ontwikkeling waarbij de wetenschappers elkaars taal moeten leren begrijpen. Maar er is ook een dilemma.

Nanotechnologie vraagt om een brede aanpak, om wetenschappers die dezelfde taal spreken, maar ook om specialisten die hun vak (chemie, fysica), op het hoogste niveau bedrijven.

Hoe dit moet worden opgelost is niet eenvoudig te beantwoorden. Het ligt voor de hand om in de B-fase te kiezen voor een goede disciplinaire basis en in de D-fase en het promotie onderzoek voor een verbreding naar de nanotechnologie.

Organisatie en financiering van Universitair Onderzoek

Wetenschappelijk onderzoek is duur en technisch-wetenschappelijk onderzoek is erg duur. De overheid heeft hierin voorzien door een relatief grote strategische onderzoekscomponent in de financiering van de drie technische universiteiten.

In ons land is er bewust voor gekozen om wetenschappelijk onderzoek in de publieke sector vooral via de universiteiten te financieren. Wij hebben geen Max Planck Instituten, CNRS of CNR, waar financiering los staat van studenten aantallen. We hebben dan ook een relatief kleine tweede geldstroom die alleen in beperkte mate additioneel financiert. De eerste geldstroom is dus het aangewezen middel om te anticiperen op nieuwe ontwikkelingen waarbij universiteiten zelf prioriteiten bepalen. Het probleem is echter dat binnen

de financieel autonome universiteiten een spanningsveld is tussen studenten aantallen en nationale onderzoeksprioriteiten. Het transparante financiële model van de Universiteit Twente laat zien dat er een interne verschuiving plaatsvindt van middelen voor onderzoek naar onderwijs. Op andere universiteiten gebeurt hetzelfde.

Lage studentenaantallen in de technische en β -studierichtingen, in combinatie met hoge kosten voor onderzoek heeft op veel plaatsen geleid tot een grote reductie van staf en infrastructuur.

Het instrument om prioriteiten in onderwijs en onderzoek vast te stellen is mijns inziens heldere scheiding tussen Graduate- en Undergraduate school. Dit heeft niets te maken met het loskoppelen van onderwijs en onderzoek. In de Verenigde Staten geven de beste onderzoekers, Nobelprijs winnaars, eerste jaars college! Bij de presentatie van de NWO strategie 2007-2010 "Wetenschap gewaardeerd!" stelde de vorige minister van OC&W, Maria van der Hoeven, onomwonden vast dat zij meer Nederlandse Nobelprijs winnaars wilde zien en gaf als voorbeeld de Verenigde Staten. Zou de oorzaak misschien te vinden zijn in de verschillende manieren waarop Nederland en de Verenigde Staten hun onderzoek hebben georganiseerd en financieren? Overigens leveren Max Planck instituten wel regelmatig Nobelprijs winnaars. In Twente hebben we, binnen het bestaande financieringssysteem een deeloplossing bedacht waarbij de WD verantwoordelijk is voor de onderzoeksbudgetten. We hebben met dit matrix model uitstekend gefunctioneerd maar soms ook geworsteld met verantwoordelijkheden.

Het staat echter als een paal boven water dat de invoering van deze organisatie de UT veel goeds heeft gebracht. Waar de UT in de dieptestrategie van 1997 nog collectief faalde, was ICES/KIS-3 voor BMTI, CTIT en zeker ook voor MESA⁺ buitengewoon succesvol. De bouw en inrichting van een hoogwaardig Nanolab was zonder instituutsvorming nooit gelukt. In een dergelijke matrix organisatie kunnen faculteiten zich volledig concentreren op hun primaire taak: goed bachelors- en masters onderwijs.

Als er al helderheid komt over de budgetten voor universitair onderzoek ten opzichte van onderwijs zijn er nog verschillende modaliteiten.

Het standpunt van de voorzitter van NWO is helder; verhoging van het tweede geldstroom budget.

In principe ben ik daar altijd een warm voorstander van geweest. Zoals eerder gezegd was het OTP programma van STW voor ons van levensbelang en ook de vrije financiering via CW (voorheen SON) was prima. In beide gevallen was de basis kwaliteit en een deskundig en anoniem referenten systeem.

Het probleem van NWO is, dat het is georganiseerd via de individuele disciplines, met STW als enige uitzondering. Het is dus per definitie een organisatie die gebaseerd is op belangen behartiging. Nieuwe multidisciplinaire gebieden hebben het in een dergelijk systeem moeilijk. NWO zou dit probleem wellicht voor een groot deel kunnen oplossen met de instelling van een bestuursraad waarin wetenschap, industrie en maatschappelijke organisaties vertegenwoordigd zijn. Een dergelijk orgaan staat los van disciplinaire belangen en zou dus keuzes kunnen maken. Als bestuurslid van STW heb ik zeer goede ervaringen opgedaan met een model van dagelijks bestuur en bestuursraad. Naast objectiviteit zorgt een onafhankelijke raad ook voor een maatschappelijk draagvlak dat NWO naar mijn gevoel onvoldoende heeft. De politiek zal voorstellen van een NWO met een dergelijke bestuursstructuur wellicht niet zo gemakkelijk op de lange baan schuiven, zoals in de afgelopen jaren vaak is gebeurd. Zoals de situatie nu is blijf ik van mening dat grote nationale programma's zoals NanoNed nodig zijn en blijven. Snelle wetenschappelijke ontwikkelingen zoals in Genomics, ITC en Nanotechnologie vragen investeringen die de NWO organisatie in de huidige vorm niet alleen kan dragen. Overigens zie ik wel een belangrijke rol voor de NWO gebieden in nationale initiatieven zoals het NNI.

De omgeving

Wetenschappelijk onderzoek is al lang geen solitaire bezigheid meer, het speelt zich af in groepen, instituten en netwerken. Ons werk kon alleen tot ontplooiing komen dank zij die veranderde omgeving. De situatie van onze vakgroepen is in geen enkel opzicht te vergelijken met die van de vakgroep Organische Chemie in de jaren 1975-1980, we waren toen zowel nationaal als internationaal volledig geïsoleerd. Ik herinner mij nog goed hoe ik voor de SON werkgemeenschappen Organische Synthese en Fysisch-Organische Chemie steeds weer opnieuw mijn plannen moest voorleggen zonder overigens subsidie te krijgen. Als nieuwkomer, zeker vanuit de industrie, duurde het jaren om je in te vechten. Maar onder het motto "Luctor et Emergo", vrij vertaald "lukt het vandaag niet dan morgen", hebben we uiteindelijk onze plaats in de chemie, nationaal en internationaal, weten te verwerven.

Nu is dat gelukkig veel anders met NWO programma's als VENI, VIDI, VICI en grote programma subsidies.

De SMCT groep is altijd een hecht geheel geweest, ik heb het voorrecht gehad te mogen werken met een uitstekende technische en wetenschappelijke staf. Onze structuur was misschien wel erg traditioneel omdat ik, denkend aan onze beginsituatie, focus en massa noodzakelijk vond. De wetenschappelijke staf heeft het daar misschien wel eens moeilijk mee gehad, maar het gaf ze wel een “vliegende start”. Met Ernst Sudhölter, Johan Engbersen, Frank van Veggel, Jurriaan Huskens en Bart-Jan Ravoo hebben we bewezen dat ons systeem een goede opstap is naar een hoogleraars positie, ook op jonge leeftijd. Voeg daarbij de leidinggevende posities in de industrie voor Mercedes Crego Calama en Peter Timmerman en ik durf te beweren dat er voor iedereen een persoonlijke ontwikkeling mogelijk was. Overigens is het natuurlijk erg leuk dat Peter sinds kort deeltijd hoogleraar is aan de Universiteit van Amsterdam.

Voor mij was het in elk geval een voorrecht om met hen samen te werken en ik heb veel aan hen te danken. Zonder hun inspanning waren zeker niet 90 promoties tot een goed einde gekomen. Dit laatste was zeker niet het geval geweest zonder Win Verboom, waarmee ik meer dan 25 jaar de verantwoordelijkheid voor de vakgroep in al haar facetten, heb gedeeld. De technische staf Bianca, Tieme, Ben, Richard en hun voorgangers, waren heel belangrijk voor de structuur van de groep en de continuïteit. Ik wil in het bijzonder Richard noemen omdat hij mij in het computer tijdperk altijd heeft bijgestaan en ik hoop dat ik, ook na vandaag, nog een beroep op hem zal kunnen doen.

Veel post doc's, studenten en stagiaires, uit binnen- en buitenland, maakten tijdelijk deel uit van de groep. Met een aantal zijn de contacten er nog steeds, zeker met degenen die in de academische wereld zijn gebleven.

Ik ben trots op al mijn promovendi en het is een mooie gedachte dat een aantal van hen nu zelf hoogleraar zijn. De Universiteit Twente is voor mij een plaats geweest met voldoende mogelijkheden om mij wetenschappelijk te kunnen ontplooiën. Mijn periode als wetenschappelijk directeur van MESA⁺ heeft veel gevergd maar ook veel voldoening gegeven. Wetenschappelijk had dat zijn prijs, maar ik heb er veel voor terug gekregen. Het heeft mijn wetenschappelijke blik verruimd en mij het gevoel gegeven dat ik voor nanotechnologie iets kon betekenen. Ik wens mijn opvolger, Dave Blank, veel succes, samen met Mirjam, bij de voortzetting van MESA⁺. Ik heb er alle vertrouwen in dat zij er een groot succes van zullen maken.

Over NanoNed heb ik al veel gezegd, ik wil er alleen nog aan toevoegen dat het een continue uitdaging is om waar te maken wat er van ons verwacht wordt.

De grootste verandering in de afgelopen 30 jaar is de internationalisering. Het zou te ver voeren om iedereen te bedanken waarmee we hebben samengewerkt. Ik wil echter graag een uitzondering maken voor ons EU netwerk van het eerste uur. Met de universiteiten van Parma, Rome en Madrid hebben we een zeer hechte band opgebouwd. Daarom wil ik Rocco Ungaro, Luigi Mandolini en Javier De Mendoza bij deze gelegenheid bedanken voor de samenwerking en de persoonlijke vriendschap. Een speciale periode was die van het JST project "Chemotransfiguration", samen met de groep van Seiji Shinkai in Fukuoka. Het was een bijzondere eer om als tot nu toe enige groep uit Nederland 5 jaar te participeren in dit prestigieuze programma. Met de universiteit van Kyushu hebben we nog steeds een speciale band. Al die jaren ben ik verwend geweest met secretaresses die altijd alles konden terug vinden wat ik kwijt was en mijn tijd voortreffelijk konden organiseren. In Izabel, Carla, Marieke en Annerie bedank ik jullie allemaal. Wetenschap, vakgroep, instituut, bestuur, conferenties betekenen ook dat er weinig tijd over blijft voor andere belangrijke zaken. Persoonlijk voel ik mij zeer bevoorrecht, mijn werk was en is mijn hobby. Voor het thuisfront betekende dit aanpassen, accepteren, opvangen en veel alleen zijn. Toen ik nog maar pas in Twente was en op een zondagmiddag aangaf dat ik wel mee wilde gaan wandelen vroeg, mijn toen 6- of 7- jarige dochter "of ik dan niet moest werken". Ik troost mij met de gedachte dat zowel Hank als Nicolette nu tenminste net zo druk bezig zijn met hun werk als ik toen. En natuurlijk was er wel degelijk tijd voor leuke dingen zoals lange kampeer vakanties. Leni heeft mij altijd voor meer dan 100% gesteund en dat was heel behangrijk. Bij geen enkele van de 90 promoties ontbrak zij bij de verdediging en haar rol in de sociale structuur van de vakgroep was en is erg belangrijk.

Meneer de rector, dames en heren, het was mij een genoegen!

Referenties

1. Van Dale, Handwoordenboek van hedendaags Nederlands, P.G.J. van Sterkenburg, Utrecht 1994, p. 985.
2. D.N. Reinhoudt, "Chemische Technologie: Synthese van chemie en technologie". Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar in de Organische Chemie, 25 oktober 1979.
3. A. Hooites Meursing, Opening Academisch Jaar 1978-1979.
4. H.H. van den Kroonenberg, "De verdwijnende universiteit". Rede uitgesproken bij de aanvang van het Academisch Jaar 1982-1983.
5. H.H. van den Kroonenberg, "De nieuwe analfabeten". Rede uitgesproken bij de aanvang van het Academisch Jaar 1981-1982.
6. Ondernemen met Kennis, Twente University Press, p. 23.
7. R.B. Woodward, Angew. Chem. **1966**, 78, 557.
8. Ref.2, p.17.
9. a. C.J. Pedersen, Angew. Chem. Int. Ed. **1988**, 27, 1021.
b. D.J. Cram, Angew. Chem. Int. Ed. **1988**, 27, 1009.
c. J.M. Lehn, Angew. Chem. Int. Ed. **1988**, 27, 89.
10. a. C.J. Pedersen, J.Am.Chem.Soc. **1967**, 89, 2495.
b. C.J. Pedersen, J.Am.Chem.Soc. **1967**, 89, 7071.
c. C.J. Pedersen, J.Org.Chem. **1971**, 36, 1690.
11. F. Patolsky, C.M. Lieber, Materials Today, **2005**, 8, 20.
12. a. A. van Zon, F. de Jong, D.N. Reinhoudt, G.J. Torny, Y.Onwenen, Recl.Trav.Chim. Pays-Bas, 1981, 100, 453.
b. F. de Jong, D.N. Reinhoudt, "Stability and reactivity of crownether complexen", Academic Press **1981**.
13. a. S. Harkema, G.J. van Hummel, K. Daasvaten, D.N. Reinhoudt, J.Chem.Soc. Chem.Comm. **1981**, 368.
b. J.A.A. de Boer, D.N. Reinhoudt, S. Harkema, G.J. van Hummel, F. de Jong, J.Am.Chem.Soc. **1982**, 104, 4073.
14. P. Timmerman, K.G.A. Nierop, E.A. Brinks, W. Verboom, F.C.J.M. van Veggel, D.N. Reinhoudt, Chem.Eur.J. **1995**, 1, 132.
15. a. R.H. Vreekamp, J.P.M. van Duynhoven, M. Hubert, W. Verboom, D.N. Reinhoudt, Angew. Chem. Int. Ed. **1996**, 35, 1215-18.
b. P. Timmerman, R.H. Vreekamp, R. Hulst, W. Verboom, D.N. Reinhoudt, K. Rissanen, K.A. Udachin, J. Ripmeester, Chem.Eur.J. **1997**, 3, 1823.
16. J.M.C.A. Kerckhoffs, F.W.B. van Leeuwen, A.L. Spek, H. Kooijman, Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42, 5717.
17. a. L.J. Prins, J. Huskens, F. de Jong, P. Timmerman, D.N. Reinhoudt, Nature, **1999**, 398, 498.
b. L.J. Prins, F. de Jong, P. Timmerman, D.N. Reinhoudt, Nature, **2000**, 408, 181.
18. A. van den Berg, P. Bergveld, D.N. Reinhoudt, E.J.R. Sudhölter, Sensors and Actuators, **1985**, 8, 129.
19. K.D. Schierbaum, T. Weiss, E.U. Thoden van Velzen, J.F.J. Engbersen, D.N. Reinhoudt, W. Göpel, Science, **1994**, 265, 1413.

20. P. Walter, E. Welcome, P. Hallégot, N-J. Zaluzec, C. Deeb, J. Castaing, P. Veyssière, R. Breniaux, J-L. Leveque, G. Tsoucaris, Nano Lett. **2006**, 6, 2215.
21. E. Drexler, "Engines of creation, the coming area of Nanotechnology", Anchor Books, **1986**.
22. A. Lawler, Science, **2000**, 287, 558.
23. Nanotechnololy, towards a molecular construction kit, STT, **1998**.
24. Ref. 6, p. 21.
25. Evaluatie van de eerste ronde van de diepteststrategie onderzoek-Scholen, Bureau Bartels, Amersfoort, **1999**.

20. P. Walter, E. Welcome, P. Hallégot, N-J. Zaluzec, C. Deeb, J. Castaing, P. Veyssière, R. Breniaux, J-L. Leveque, G. Tsoucaris, Nano Lett. **2006**, 6, 2215.
21. E. Drexler, "Engines of creation, the coming area of Nanotechnology", Anchor Books, **1986**.
22. A. Lawler, Science, **2000**, 287, 558.
23. Nanotechnololy, towards a molecular construction kit, STT, **1998**.
24. Ref. 6, p. 21.
25. Evaluatie van de eerste ronde van de dieptestrategie onderzoek-Scholen, Bureau Bartels, Amersfoort, **1999**.

English version: Mark Gray, English Works

Referenties

1. Van Dale, Handwoordenboek van hedendaags Nederlands, P.G.J. van Sterkenburg, Utrecht 1994, p. 985.
2. D.N. Reinhoudt, "Chemische Technologie: Synthese van chemie en technologie". Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar in de Organische Chemie, 25 oktober 1979.
3. A. Hooites Meursing, Opening Academisch Jaar 1978-1979.
4. H.H. van den Kroonenberg, "De verdwijnende universiteit". Rede uitgesproken bij de aanvang van het Academisch Jaar 1982-1983.
5. H.H. van den Kroonenberg, "De nieuwe analfabeten". Rede uitgesproken bij de aanvang van het Academisch Jaar 1981-1982.
6. Ondernemen met Kennis, Twente University Press, p. 23.
7. R.B. Woodward, Angew. Chem. **1966**, 78, 557.
8. Ref.2, p.17.
9. a. C.J. Pedersen, Angew. Chem. Int. Ed. **1988**, 27, 1021.
b. D.J. Cram, Angew. Chem. Int. Ed. **1988**, 27, 1009.
c. J.M. Lehn, Angew. Chem. Int. Ed. **1988**, 27, 89.
10. a. C.J. Pedersen, J.Am.Chem.Soc. **1967**, 89, 2495.
b. C.J. Pedersen, J.Am.Chem.Soc. **1967**, 89, 7071.
c. C.J. Pedersen, J.Org.Chem. **1971**, 36, 1690.
11. F. Patolsky, C.M. Lieber, Materials Today, **2005**, 8, 20.
12. a. A. van Zon, F. de Jong, D.N. Reinhoudt, G.J. Torny, Y.Onwenen, Recl.Trav.Chim. Pays-Bas, **1981**, 100, 453.
b. F. de Jong, D.N. Reinhoudt, "Stability and reactivity of crownether complexen", Academic Press 1981.
13. a. S. Harkema, G.J. van Hummel, K. Daasvaten, D.N. Reinhoudt, J.Chem.Soc. Chem.Comm. **1981**, 368.
b. J.A.A. de Boer, D.N. Reinhoudt, S. Harkema, G.J. van Hummel, F. de Jong, J.Am.Chem.Soc. **1982**, 104, 4073.
14. P. Timmerman, K.G.A. Nierop, E.A. Brinks, W. Verboom, F.C.J.M. van Veggel, D.N. Reinhoudt, Chem.Eur.J. **1995**, 1, 132.
15. a. R.H. Vreekamp, J.P.M. van Duynhoven, M. Hubert, W. Verboom, D.N. Reinhoudt, Angew. Chem. Int. Ed. **1996**, 35, 1215-18.
b. P. Timmerman, R.H. Vreekamp, R. Hulst, W. Verboom, D.N. Reinhoudt, K. Rissanen, K.A. Udachin, J. Ripmeester, Chem.Eur.J. **1997**, 3, 1823.
16. J.M.C.A. Kerckhoffs, F.W.B. van Leeuwen, A.L. Spek, H. Kooijman, Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42, 5717.
17. a. L.J. Prins, J. Huskens, F. de Jong, P. Timmerman, D.N. Reinhoudt, Nature, **1999**, 398, 498.
b. L.J. Prins, F. de Jong, P. Timmerman, D.N. Reinhoudt, Nature, **2000**, 408, 181.
18. A. van den Berg, P. Bergveld, D.N. Reinhoudt, E.J.R.Sudhölter, Sensors and Actuators, **1985**, 8, 129.
19. K.D. Schierbaum, T. Weiss, E.U. Thoden van Velzen, J.F.J. Engbersen, D.N. Reinhoudt, W. Göpel, Science, **1994**, 265, 1413.

nanotechnology. I wish my successor, Dave Blank, the best of luck in the continuation of MESA⁺ together with Mirjam. I am convinced that they will make it a great success.

I have already said much about NanoNed. I would just like to add that it is an ongoing challenge to live up to the expectations placed upon us.

The greatest change in the last 30 years is the internationalisation. It would take too long to thank everyone with whom I have had the pleasure of working. I would, however, like to make an exception for our original EU network. We have developed an extremely close tie with the universities of Parma, Rome and Madrid. Accordingly, I would like to take this opportunity to thank Rocco Ungaro, Luigi Mandolini and Javier De Mendoza for the cooperation and the personal friendship. A particularly special occasion was that of the JST project “Chemotransfiguration”, together with Seiji Shinkai’s group in Fukuoka. It was a great honour to be the only group in the Netherlands to date able to participate in this prestigious programme for five years. We still enjoy a special relationship with the University of Kyushu.

I have been spoilt throughout the years with secretaries always capable of finding all that I had lost and were capable of perfectly organising my time. Izabel, Carla, Marieke and Annerie, my thanks.

Science, research group, institute, board and conferences take up much time and leave little for other things. I know I was privileged as my work was my hobby. On the home front, this meant adapting, accepting, cushioning and frequently being alone. When I had just arrived in Twente and indicated that I would like to join in on a walk, my daughter, who was six or seven at the time wondered “why I didn’t have to go to work”. I find some solace in the fact that both Hank and Nicolette are just as busy with their work as I was back then. Of course, we did have time for fun things such as our family camping holidays.

Leni has always supported me 100%, which has been crucial over the years. She was present at all 90 PhD ceremonies and her role in the social structure of the research group was and remains extremely important.

Mr. Rector, Ladies and Gentlemen. It has been a pleasure!

again”, we managed eventually to obtain a strong position in chemistry, both at home and abroad. I am glad to say that, with NWO programmes such as VENI, VIDI, VICI and other large programme subsidies, matters have changed.

The SMCT group has always been very close and I have had the pleasure of working with an excellent technical and scientific staff. Our structure may have been very traditional since, looking back at how we started, I found focus and mass to be essential. This traditional setup may have caused difficulties for the scientific staff from time to time. On the other hand, it did give them a “flying start”. Through Ernst Sudhölter, Johan Engbersen, Frank van Veggel, Jurriaan Huskens and Bart-Jan Ravoo, we proved that our system is a good basis for a professorship, even at a young age. Add the leading positions in industry for Mercedes Crego Calama and Peter Timmerman, and I am not afraid to say that there was an opportunity for personal development for everyone. I am delighted that Peter has recently taken on a position as part-time professor at the Amsterdam University.

I certainly feel privileged that I had the opportunity to work with them all, and I have much for which to thank them. Without their efforts, there would certainly not have been 90 successful PhD candidates. The latter, especially, would not have been possible without Wim Verboom, with whom I shared responsibility for the research group in all its facets for over 25 years. The technical staff, including Bianca, Tieme, Ben, Richard and their predecessors were extremely important for the group's structure and for continuity. I would like to mention Richard in particular, as he was always there for me in the computer era. I hope that I will be able to call on him still, even after today.

Over the years, we had many temporary colleagues: post doc's, PhD and master's students and trainees, from the Netherlands and abroad. We are still in touch with a number of them, certainly those who remain in academia. I am proud of all my PhD students and it is a pleasing thought that a number of them are now also professors.

For me, the University of Twente has been a place with ample opportunity for developing scientifically. My time as Scientific Director of MESA⁺ demanded much but also gave much satisfaction in return. From a scientific perspective, it had a price, but I received much in return. It expanded my scientific scope and gave me the feeling that I could mean something to

principle, I have always been a strong proponent of this approach. As mentioned, the OTP programme from STW was of critical importance to us and the free financing by CW (formerly SON) was fine. In both cases, the basis was quality and a professional and anonymous system of reviewers.

Yet NWO's problem is that it is organised via the individual disciplines, with STW being the only exception. It is therefore, by definition, an organisation that is based on protecting interests. In this type of system, new multidisciplinary fields have a tough time. NWO may be able to solve this problem to a large degree by forming a board with representation by science, industry and social organisations. This type of body would be independent of disciplinary interests and would have the freedom to make choices. As STW board member, I have great experience in this type of model for daily management and the board of directors. In addition to objectivity, an independent board also ensures social support that I feel is lacking for NWO. With this type of management, the political powers that be may not as easily place proposals on the backburner, as has frequently been the case to date.

As matters stand, I remain of the opinion that large national programmes such as NanoNed are necessary and remain so. Rapid scientific developments such as those in Genomics, ITC and nanotechnology demand investments that the NWO organisation cannot bear alone in the current setup. I must point out, however, that I see an important role for the NWO areas in national initiatives such as the NNI.

The setting

The days when scientific research was a solitary affair are long gone. Nowadays, it occurs in groups, institutes and networks. Our work was only able to flourish because of the changing surroundings. The contemporary situation of our research groups is in no way comparable to that of the Organic Chemistry research group in 1975-1980 when we were entirely isolated, both nationally and internationally. I remember quite vividly how I had to repeatedly submit my plans for the SON work communities Organic Synthesis and Physical Organic Chemistry – without being awarded a subsidy I might add. As a newcomer, certainly coming from the industry side of things, it took years to fight your way in. Yet under the motto *Luctor et Emergo*, which translates roughly as 'If at first you don't succeed, try and try

is therefore the obvious means of anticipating new developments whereby universities determine the priorities. The problem, however, is that there is a tension within the financially autonomous universities between student numbers and national research priorities. The University of Twente's transparent financial model shows that there is an internal shift from resources for research to education. The same thing is happening at other universities.

Low student numbers in the technical and _ study programmes, combined with high costs for research has, in many places, led to a considerable reduction in staff and infrastructure. In my opinion, the instrument of choice for setting priorities in education and research is to make a clear distinction between graduate and undergraduate schools. This has nothing to do with severing the link between education and research. In the United States, the best researchers - Nobel prize winners - give first-year lectures! At the presentation of the NWO strategy 2007-2010 "Science Appreciated!", the previous Minister of Education, Cultural Affairs and Science, Maria van der Hoeven, clearly stated that she wants to see greater numbers of Dutch Nobel Prize winners, and cited the United States as her example. Could the cause lie in the different ways in which the Netherlands and the US organise and finance their research? It should be noted also that Max Planck institutes regularly produce Nobel Prize winners.

At Twente, within the existing financing system, we have devised a part-solution whereby the Scientific Director is responsible for research budgets. We have functioned extremely well using this matrix model, although we have occasionally had head-to-heads regarding responsibilities. There are no two ways about it: the UT has benefited greatly from the introduction of this organisational structure. Where the UT was still failing collectively as far as the depth strategy of 1997 is concerned, ICES/KIS-3 was extraordinarily successful for BMTI, CTIT and certainly for MESA⁺. The construction and set-up of a high quality Nanolab would never have succeeded without the formation of institutes. In this type of matrix organisation, faculties can concentrate fully on their primary task: quality bachelors and masters education.

Even with clarity regarding budgets for university research with respect to education, there are still various modalities. The position of the NWO Chairman is clear, however: increase the second resource stream budget. In

Analysis

Developments in the profession

Over the last 30 years, our research has moved from covalent into non-covalent synthesis, from chemistry in solution to surface chemistry, from structure to function and from mono-discipline into multidisciplinary research.

Supramolecular chemistry has certainly contributed to disappearing boundaries within chemistry and to the repositioning of scientific questioning as the guiding principle. Nanotechnology is particularly exciting because the boundaries between the disciplines themselves have fallen away. On a molecular scale, there is no longer a difference between chemistry, biology or physics; just a difference in expertise. This is a tremendously exciting phenomenon in which scientists across the whole spectrum are having to learn each others' language.

Yet there is also a dilemma. Nanotechnology demands a broad approach, scientists who speak the same language, but also specialists who exercise their profession (chemistry, physics) at the highest level. There is no easy solution to this issue. It would seem self-evident to choose a good disciplinary basis in the B phase, and to move into nanotechnology in the D phase and one's PhD research.

Organisation and financing university research

Scientific research is expensive and technical-scientific research is very expensive. The government has made provisions for this by including a relatively large strategic research component in the financing of the Netherlands' three technical universities.

In our country, a conscious choice was made to finance the bulk of scientific research in the public sector through universities. We do not have Max Planck Institutes, CNRS or CNR where financing is independent of student numbers. The result is a relatively small second resource stream that only offers additional financing to a limited degree. The primary resource stream

So far, as far as 'synthesis' is concerned, I have discussed my experiences in building molecules, supramolecular structures and nanostructures, as well as organisations that facilitate science.

In the second, far shorter part of my story, I would like to analyse a number of the developments of the last 30 years.

Intermezzo 4

Cabinet Position Nanotechnologies “from small to Great”

Just before the elections on 22 November 2006, the third Balkenende cabinet submitted its vision of nanotechnology to the Second Chamber. It states that nanotechnologies are important to the Netherlands. They contribute to strengthening our economic structure and competitive position and offer possible solutions to issues in, for example, the environment, public health, nutrition, sustainable energy and safety. Summarised, the vision states the following: nanotechnologies are new technologies that are being researched widely around the world and that are being applied increasingly. It is important that the Netherlands participates in these developments and not only tries to keep up but rather aims to maintain a place within the top. We must also pay heed to the possible risks.

In order to strengthen the Netherlands' position, the cabinet has drafted a research agenda along the following main lines:

- Nano-medicine
- Beyond Moore (Nanoelectronics)
- Functional nanoparticles, surfaces with patterns on a nano-scale
- Water purification and energy provision
- Nutrition and health

The cabinet also notes that, in 2003, the Netherlands held position six regarding public R&D expenditure per head of the population and that many initiatives run through NanoNed. NanoNed's role is mentioned in various places, including as a major BSIK programme. Regarding the creation of a national research agenda, the cabinet mentions “the interesting initiative by FOM, STW and NanoNed to develop a National Nano Initiative”. In this research agenda, the cabinet asks the initiators to “also devote attention to the conditions associated with proper and responsible nano research, such as training programmes, infrastructure and risk analysis”.

Of course, as Chairman of the NanoNed board, I consider these developments extremely positive and believe they offer hope for the future. I assume that, in whatever shape or form, NanoNed will continue to play a role in research in the Netherlands.

They were extremely hectic times as the programme was formed through a unique process of self-selection. The objective was clear: to finance the best researchers to perform true nanotechnological research. That definition was not the same everywhere!

My experience at MESA⁺ was extremely valuable in this process. The difference, however, lay in the complexity with so many different disciplines and locations. In the end, we developed and still have a matrix organisation at NanoNed whereby eleven programme directors are charged with scientific coordination. The responsible management and Board of Directors are independent and NanoNed is supported administratively by an independent NanoNed agency at STW. The total budget of EUR235m allows us to compete effectively internationally.

The result of our efforts has proven to be more than worth it and I consider it an extremely successful experiment. The cabinet position published at the end of last year on the role of the Netherlands in nanotechnology will hopefully ensure the necessary continuity after 2009.

NanoNed

Internationally, the rise of nanotechnology was reason to coordinate and create institutions. In the United States, the NNI was formed, alongside the formation of the NCCR in Switzerland and the NINT in Canada. From within the KNAW, together with Hans Mooij en George Robillard, we took the initiative in 2001 to initiate the ICES/KIS-3 proposal “Nanotechnology”. Following an investigatory round by the Ministry of Economic Affairs (EZ), others joined our initiative to set up the NanoNed consortium.

It was not a simple process, yet with the support of STW, we managed to create a single national proposal. The process was boosted tremendously when EZ allocated the NanoImpuls programme from the knowledge impulse. The most developed parts of the developing NanoNed programme got off the ground with a subsidy of NLG50m for investments and projects. In the meantime, the NanoNed programme was taking on definite shape; Philips joined the consortium and the ICES/KIS proposal was submitted.

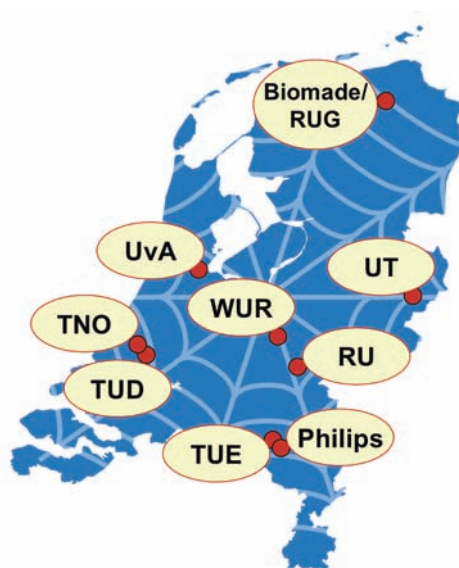


Fig. 10. The NanoNed map

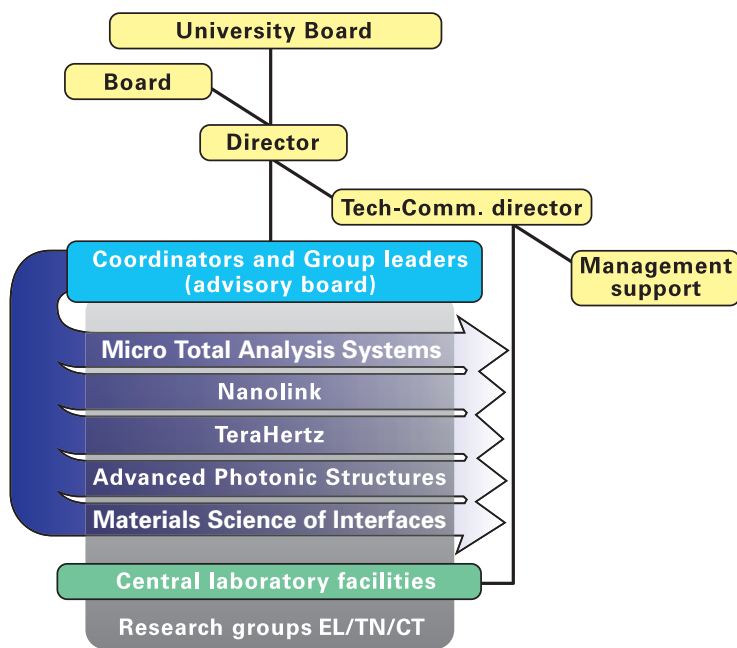


Fig. 9. The organization chart of MESA⁺

The first programme directors contributed considerably to the cohesion, infrastructure and scientific level that characterises MESA⁺ today. It is interesting to note, perhaps, that these scientific pioneers also did rather well individually: within 5 years, Albert v.d. Berg, Dave Blank, Jürgen Brugger and Kobus Kuipers were awarded professorships, here or elsewhere. To our great regret, Gerrit Gerritsma did not benefit from the success as he passed away before the end of the first MESA⁺ period. It was a great loss for all of us.

The process of development that MESA⁺ experienced between 1999-2004 in an organisational and scientific sense was also the basis for the UT's central role in NanoNed, the national programme for nanotechnology, as well as in Frontiers, one of the KP6 EU programmes for nanotechnology.

Now, some ten years later, I am willing to state that this decision put back the development of nanotechnology in the Netherlands by some 3-5 years. The fact that the previous Minister of Education, Cultural Affairs and Science decided again and without proper evaluation to continue the financing of the six “top research schools” means that the NWO selection committee spent roughly NLG1.5b on the first resource stream within a few meetings. The NWO has complained often about ad hoc policy in research financing, such as for ICES/KIS or Smart Mix, but it would not harm them to take a look at themselves. Moreover, over a 15 year period, this represents a structural reduction in research budget for the UT of some EUR2.5m to EUR3m per year.

The Board of Governors was dismayed considerably by the decision, as it was trying purposefully to introduce focus and mass in research on the agenda. One thing was clear: ad hoc policy such as for the depth strategy was not particularly likely to be successful. Only proposals with proven focus and mass had come through. As a result, the governors decided in 1998 to merge the MESA and CMO institutes to create the necessary critical mass and asked me to take on the position of Scientific Director for a merged institute MESA+. Rector Frans van Vught put it as follows: “You have to do this!”. It created a tricky situation for me. Our supramolecular research was at an international top level and, with the Simon Stevin prize, nanotechnology research had just started.

MESA⁺ is based on a number of principles: scientific quality, integration of disciplines and valorisation. As far as the latter is concerned, I was lucky enough to meet Kees Eijkel and together we shaped MESA⁺ to become what it is today. We worked extremely closely for over seven years and Kees’ input extended way beyond just valorisation and spin-offs. He was the best sparring partner I could have wished for.

The research programme did not just appear, of course. In consultation with all the groups, it took us a year to select five areas of focus (Strategic Research Orientations), with nanotechnology playing a central role. If there is a secret to the success of MESA⁺, it is the position of SRO Programme Director, a position that offers a young, independent scientist the opportunity and challenge to explore new territory together with 4 or 5 MESA⁺ groups.

The last ten years

Creating institutes at the UT

Developing a scientific university institute is defined perfectly in a definition of “synthesis” in the Dutch Van Dale dictionary: “‘joining separate, often opposing elements to create a new whole’. Scientists are, in general, extremely attached to their independence and external recognition for their own work. I fully understand their reasoning!

Setting up MESA⁺ was a textbook example of synthesis. Convincing everyone involved that MESA⁺ would offer added value for the individual group without infringing on independence was crucial. Owing to our cooperation with Piet Bergveld’s group on CHEMFET sensors as of 1983, our group was part of MESA. The history of the institute dates back to 1981-’82 when the Dutch government decided to set up three “Centres for Microelectronics” at the three technical universities. At the opening of the academic year 1981-’82, Van de Kroonenberg stated: *“that it should be possible to create a major chip and sensor laboratory within the THT”*. [24] This was achieved to a certain degree through the MESA clean room. The technical infrastructure played a central role but we were not assigned our own budget for research.

In 1998, Minister Ritzen made a serious attempt to make the financing of university research more dynamic. The mechanism chosen was a considerable shift in resources from the universities to NWO, which would use it to finance top research (depth strategy) and research across the board (width strategy). In this competition, the UT was banking on a proposal entitled *Nanolink* together with Delft Technical University. The group of researchers was broad: electrical engineers, physicists and chemists. They were all top quality scientists. The VSNU score for these groups was 34.5 out of a possible 35 points!

Despite these credentials, the NWO commission rejected the proposal in the first round based on a procedure that an evaluation commission would later describe as: “Recommendations were requested for the assessment for which it has been noted that the number of usable reviewers was rather limited. The quality of the reviewers’ reports also varied somewhat”. [25]

It was clear from the start that nanotechnology was more than just supramolecular chemistry and led logically to cooperation with physical and electrical engineering groups with the UT. This infrastructure was crucial as our chemistry related increasingly to surfaces instead of solutions. The necessity of cooperation in a high-level infrastructure as well as the (inter)national competition led automatically to focus, mass and concentration. Within the UT, this is now ongoing within the MESA⁺ Institute for Nanotechnology, within NanoNed for the Netherlands and within Frontiers in Europe.

These processes of concentration, cooperation and making choices were not self-evident, and I had to make an important decision: continue in my own area of expertise or develop the infrastructure needed to enhance the level of our own research in nanotechnology.

At the UT's Dies Natalis in 1999, I held a passionate plea for nanotechnology at the UT entitled *Nanotechnology: challenge and reality of the lower limit*. The emphasis was very much on reality as, in the period between 1990-1999, nanotechnology was shrouded somewhat in an air of science fiction instead of science. This was, in part, due to people like Eric Drexler [21]. In his book *Engines of creation; the coming area of nanotechnology*, he sketched a world of objects created by mechanosynthesis, or robotics. It was a laboured idea without scientific basis.

Nanotechnology was actually put on the world map by Bill Clinton. In a speech at Caltech in January 2000, he declared nanotechnology to be **the** technology of the 21st century and announced the *National Nano Initiative*, with a budget of US\$470m [22]. With a single political speech, nanotechnology had arrived on the agenda of politics and policymakers.

In the Netherlands, an inventory had been commissioned previously by the Stichting Toekomstbeeld der Techniek (STT) (Future Status of Technology Foundation). Together with an enthusiastic group, we drew up an inventory of the Netherlands' and Flanders' strengths, resulting in the book *Nanotechnology: towards a molecular construction kit* [23]. Our investigation and the book showed that the Netherlands had the necessary knowledge on a broad front to play a leading role in the field.

When I was awarded the Simon Stevin prize by STW in 1998, and was given the opportunity to spend 1 million guilders on new research with a utilisation aspect, I used the resources to initiate the "Nanolithography" programme. This programme laid the foundations for the most important part of the research we have performed in the SMTC research group over the last ten years and eventually led to a separate academic chair: *Molecular Nanomanufacturing*.

L'Oreal Recherche [20] describes why, in Egypt, hair was painted with lead salts. Using electron microscopy, the scientists have shown that, in a reaction of lead ions with sulphur-containing amino acids in hair protein, lead sulphide nanoparticles of some four to five nanometres are formed. Since these deep-black nanocrystals are so small, they do not damage the hair structure and give the deep-black hair colour that was a powerful symbol of beauty in Egypt.

A second example from antiquity is the Lycurgus cup that is kept in the British Museum. This glass beaker appears green, but if you shine a light from the inside it turns red. We now know that nanoparticles in the glass absorb a different part of the optical spectrum in reflection and in transmission.



Fig. 8. The Lycurgus cup

These examples are supposed to show that nanotechnology is nothing new. This is an incorrect conclusion, however. In the current sense of the word, nanotechnology allows us to create and analyse individual nanostructures and to subsequently build larger structures. The crucial difference, therefore, is the individual nanostructure and not the random collection.

Intermezzo 3

How new is new?

Now while science may be about progress, scientific disciplines are often conservative and focus mainly on continuity. Nanotechnology cannot be pigeonholed and related discussions are often along the line of "What's new about it?" Organic molecules are typically 1 to 5 nanometres in size. So is not all chemistry nanotechnology by definition? Sceptics have devoted much energy to this discussion and it must be said that, in science, much is less new than is presented as such. Numerous scientific publications contain words such as "first", "new", "unique" and "novel".

In this vein, colloids, for example, are nanoparticles and we have known about them for over 150 years since the work of Michael Faraday. We know also now that nanoparticles played a daily role in antiquity. A recent publication by

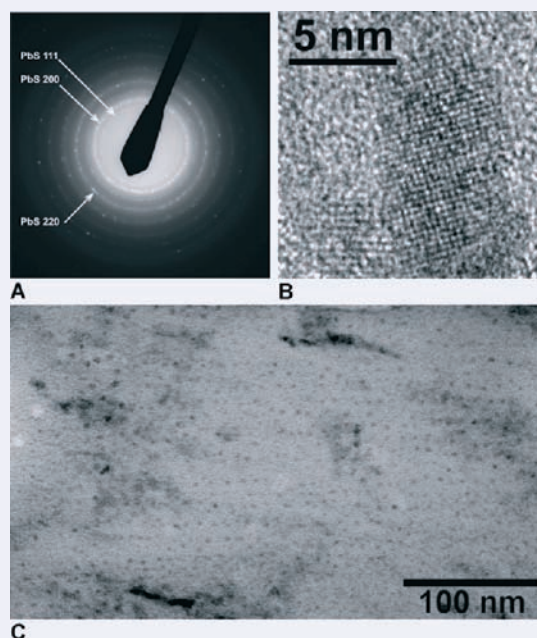


Fig. 7. Structure of lead sulphide crystals in hair protein [20]

This is not the setting to discuss nanotechnology in too much detail. It suffices perhaps to consider it the ultimate step in the ongoing process of miniaturisation as we know it from chip technology. An interesting feature of nanotechnology is that it is not bound to a single discipline. The ongoing miniaturisation of transistors in microelectronics and the assembly of supramolecular structures brings us to the same dimension.

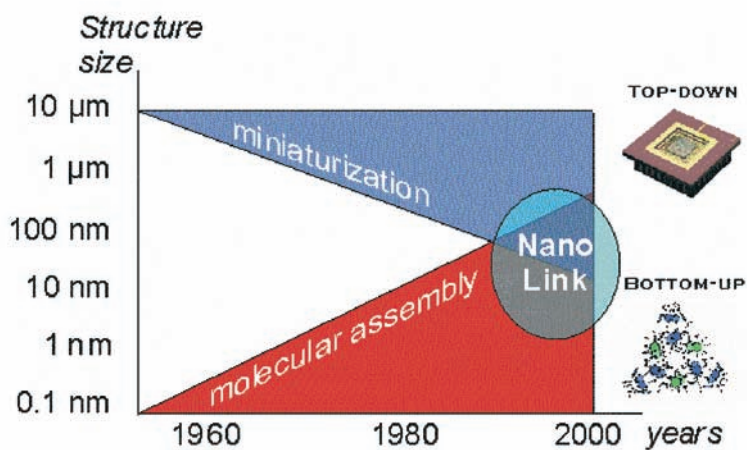


Fig. 6. Top-down meets bottom-up.

For me, nanotechnology is the ultimate production technology in which it is possible to control matter on a molecular scale. Scientifically, it will change fields such as electronics, optics and material science as fundamentally as “molecularisation” changed biology.

Rubenstein of the Weizman Instituut in Israel, and Ralf Nuzzo and George Whitesides in the US, we were one of the first organic groups to make this transition. In the 1990s, the CHEMFET work evolved to take in the chemistry of two nanometre-thick monolayers of molecular receptors [19]. The work on these “self-assembled monolayers” led to our current research in nanomanufacturing and molecular print boards.

Nanotechnology

Our publications on the molecular receptors with a “nanosize cavity” and nanometre-thin monolayers of molecular receptors on gold were also noticed apparently in the United States. Shortly afterwards, I was visited by Dr. Tollens who had been sent on a mission from the US to find out what was going on in Europe and Japan in nanotechnology. Through him, I became involved as editor of the supramolecular section for the Nanotechnology magazine that has been published by the Institute of Physics since 1990. I have followed nanotechnology's development intently since 1994 and shifted our own research in that direction. It was a logical step to move from non-covalent synthesis and monolayers to bottom-up nanotechnology and nanomanufacturing.

Formally speaking, nanotechnology is the science and technology of objects with dimensions between 1 and 100 nanometres. Nano actually means dwarf in Greek. What makes it so special is that this represents the lower limit of the molecular world, matter's smallest building blocks. To give you an impression of the size we are talking about, this following picture shows three spherical objects: the earth, a football and the “bucky ball”, the C₆₀ molecule.



Fig. 5. Three spherical objects of different dimensions

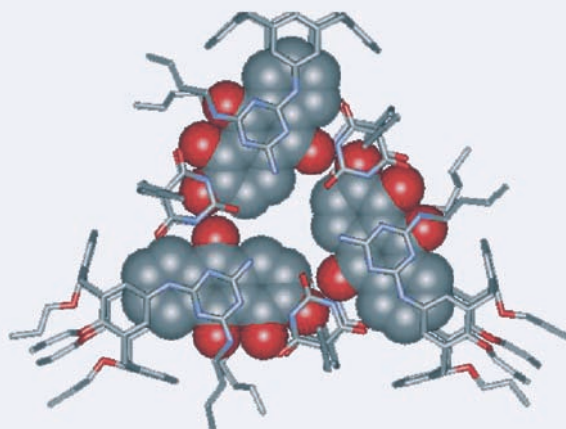


Fig. 4. X-ray structure of the complex of a double rosette with three alizarin molecules [16]

This work shows that, on occasion, frustration can lead to positive developments as it demands a total change in direction.

From “classic” covalent synthesis, we grew towards non-covalent synthesis, or the assembly of functional supramolecular structures. I personally consider the work between 1994-2004 to be the highpoint of our supramolecular research. In that period, Peter Timmerman, Mercedes Crego Calama, post-docs and graduate students elevated our research to an extremely high level. The first example of an enantiomerically-pure supramolecular complex and optical amplification in rosettes in the work by Leonard Prins are certainly highlights of our work. [17]

Perhaps more importantly, it was this work on nanometre-size supramolecular structures that led us naturally to nanotechnology. Another development that contributed to this started in 1983 with the work of Albert van de Berg on the CHEMFET sensors. This led us very early on to surface chemistry. [18] In the practice of our laboratory, this was a revolution as, from a technical perspective, chemistry on surfaces is entirely different to that in solution. With groups such as those of Jacob Sagiv and Israel

such as rotaxanes, catenanes, grids and supramolecular polymer materials. Within our group too, it was a time to think and seek other routes.

Instead of the tough covalent route, we went looking for building blocks capable of aggregating spontaneously into defined supramolecules that in turn were capable of recognising molecules. In 1995, with his first Röntgen structure of the double rosette, Remco Vreekamp showed that this was an attractive strategy. [15]

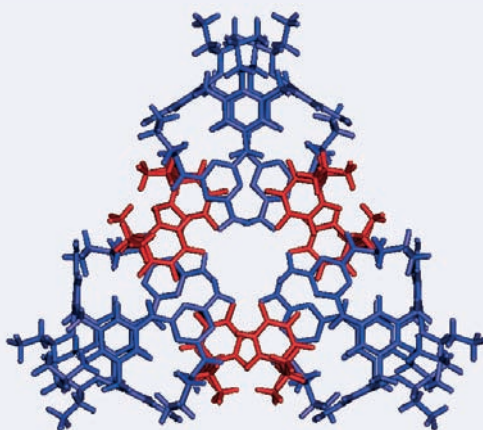


Fig. 3. X-ray structure of the double rosette [15]

The question as to whether a “guest” would fit within the “space” in this molecule kept us occupied for years and led frequently to heated discussions. For me personally, it was one of my best scientific results when, in her thesis in 2003, Jessica Kerkhof described the Röntgen structure of a complex with three alizarin molecules. [16]

Intermezzo 2

Frustration and motivation

The highlight of our work on covalent synthesis of molecular receptors was also the start of non-covalent synthesis.

In his thesis, Peter Timmerman describes the synthesis of receptors for steroids. We named the ultimate receptor the “Holand”, as the molecule contained a rigid cavity in which a steroid molecule fits perfectly. [14] After a truly phenomenal synthesis, it turned out that the “Holand” did not possess the necessary complexation properties.

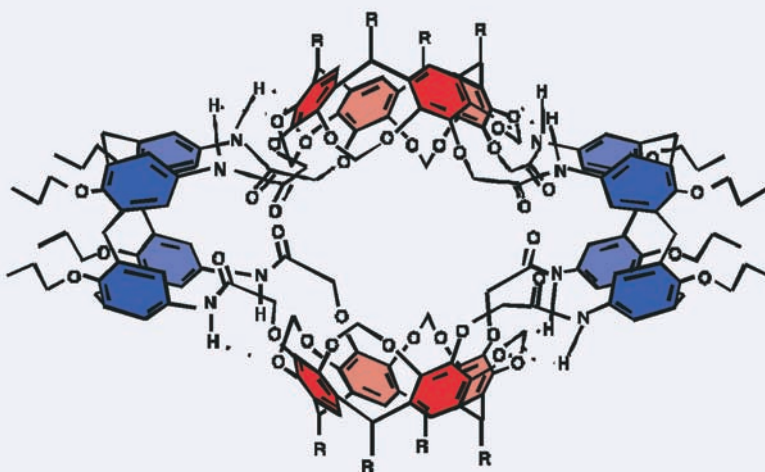
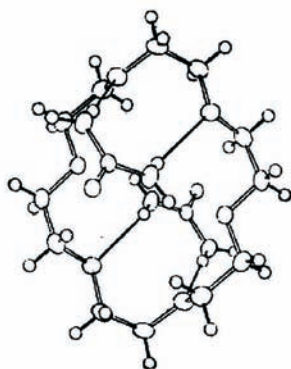


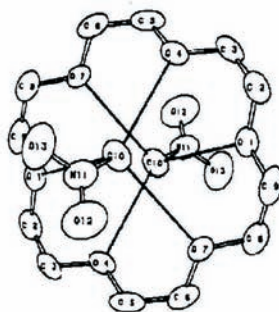
Fig. 2. Structure of the Holand [14]

It was a great disappointment, certainly since it was not an isolated incident. Even with advanced molecular modelling techniques, the predictive value of complexation properties turned out to be inadequate where it concerned large guest molecules.

We were, however, not the only ones to experience the problem – as of 1995, the work in supramolecular chemistry shifts from receptor-design to areas



18-crown-6.urea (1:2)



18-crown-6.nitromethane (1:2)

Fig. 1. X-ray structures of complexes of 18-crown-6 with neutral guest molecules [13]

In the 1980s and 1990s, this field grew to become the supramolecular chemistry as we know it today. In the end, this led to our work on large hydrogen-bonded supramolecular structures, the rosettes and on non-covalent synthesis.

Until then, organic synthesis had focused on the primary process, the covalent synthesis of molecules. How these molecules communicate with one another or other molecules was not studied systematically. Of course, it was known that matters such as the boiling point or melting point were related to the cohesion between the molecules. In the years up until 1980, supramolecular chemistry was limited to the molecular recognition of ions by macrocyclic polyethers.

Our group also investigated this field in detail, focusing mainly on membrane separations (with the group of Kees Smolders and Dick Bargeman) and CHEMFET sensors. The latter kept us occupied for years. Together with Piet Bergveld's group, we developed metal sensors based on microchips. This led eventually to our largest industrial joint project with PRIVA and STW. While it was not a huge commercial success, the combination of molecular recognition and solid-state electronics is as relevant as ever in medical diagnostics. [11]

The interaction between crown ethers and neutral molecules was described in the third publication by Pedersen, but only in qualitative terms. Moreover, the publication was very vague. [10]

Around 1974-1975, we had become interested at Shell in complexes of neutral molecules and crown ethers for various reasons. And, together with Feike de Jong, we synthesised a number of such complexes [12]. This work was the basis for research we continued in 1979 in Twente.

It was a milestone when, together with Dick Feil, Sybolt Harkema and Gerrit van Hummel, we proved using Röntgen analysis that complexes of crown ethers with neutral molecules such as urea and nitromethane had a defined structure and that such supramolecular complexes also existed in solution. [13]

Working on biologically-active molecules had one disadvantage. The biological experiments were extremely time-consuming and were performed remote. As a result, feedback for our synthetic research was very slow. The research did generate active compounds, but the synthesis processes were too long and no longer suitable for doctoral research. We terminated the experiments in 1988.

In addition to this work, I started research in Twente that I had begun at Shell in 1972. In my inaugural lecture in 1979, I announced plans to focus our research on macrocyclic compounds. I describe the field as: *“one of the most promising fields of research in which organic chemistry could contribute to breakthroughs in areas such as membrane transport, isotope separation, chiral compounds and enzyme-like catalysis. As far as organic synthesis is concerned, this means that..... the associative (read non-covalent) bond will become extremely important”* [8].

This intention, or prediction if you will, is still the basis of our current research. Due in part to the fact that Pedersen, Lehn and Cram were awarded the Nobel Prize in 1987 [9], the area developed fast into a field of its own, known as “Supramolecular Chemistry”. I am proud to say that the Netherlands has developed over the last 25 years into the leading nation in this field. To illustrate, at the last VNSU assessment in October 2002, the supramolecular groups in Nijmegen, Eindhoven, Groningen and Twente were in the select group with a maximum score of 4x5.

In the last 15 years, the UT has awarded three colleagues, Jean Marie Lehn, George Whitesides and Sir Fraser Stoddart an honorary degree for their work in this field. This illustrates the importance of this field of expertise for the University of Twente.

Supramolecular Chemistry

When the UT awarded Jean Marie Lehn an honorary doctorate in 1991, he gave a highly expressive talk about the discipline, which he described as “Molecular Sociology”. As with people, we can ascribe characteristics to molecules. While one likes to attach itself to another, others like to go it alone. This “social” aspect of molecules was not developed until 1970 after three groundbreaking publications on crown ethers by Charles Pedersen in 1967. [10]

second-stream income, the Board of Governors at the time made a point of acting accordingly.

At the same time, there was much going on in the outside world. The foundation in 1981 of the Technologie Stichting STW (Technology Foundation STW) was crucial for application-oriented research and of great importance for technical universities, certainly the UT. Both personally and as a research group, we owe the STW much as it allowed us to outgrow our sub-critical size. For the last 25 years, the STW has supported my work extremely generously. Combining scientific quality and applying fundamental knowledge fits perfectly within this environment. The Simon Stevin Mastership, which I was awarded in 1998, is still my most treasured scientific prize.

Our research was financed primarily by what is now known as the “Open Technology programme”, which offers scope for individual ideas without prior programming. Please do not misunderstand me here, however, I am not against programme financing a priori – but I will return to this point later in detail.

Organic synthesis

Synthesising a new molecule is one of the most creative activities in science. It is similar to composing a piece of music or a creating a painting. From a limited set of atoms, chemical synthesis allows the formation of an infinite number of new molecules. Robert B. Woodward, the world’s greatest synthetic chemist and founder of modern synthesis had good reason to describe his work as *The art of Organic Synthesis*. [7] In 1965, in his Nobel Prize acceptance speech, he provided an impressive example of creativity using the total synthesis of Cephalosporin C as an example. I followed this work very closely as it was the subject of my PhD research in Delft.

During the first years in Twente, we were focused on organic, covalent synthesis, such as that of Mitomycin C, an important cytostatic agent. Owing to its complex structure and possible application in cancer therapy, it provided a great challenge. The research was supported by KWF and was a great project, in cooperation with Wim Verboom as starting post-doc, Bob Pinedo, Wim van Oort and later Nico Speckamp.

defend the importance of the basic subjects within the chemical technology study programme.

To illustrate, I quote a passage that addresses the question of whether research into organic chemistry belongs at a Technical University. [2]

I quote: *"If one assumes that research into the base sciences is necessary at the TH, then the foremost question addresses those conditions that this research must meet".*

I followed up with four main points, the most important of which is: *"It must appeal to the attitude of the chemical engineer, who focuses on the application of research results".*

In the coming forty minutes, I ask you to keep this starting point in the back of your mind, as this was the opinion of the basic subjects in the curriculum of the Chemical Technology faculty at the TH Twente.

The early years

From 1975-1985, the UT differed considerably from the university we find here today. At the opening of the Academic Year 1978-1979, my first year as full-time professor, the rector announced 11 PhD degrees [3]. Five years later, in 1982, the number had risen to 17 [3] [4]. It was clearly not a "research university".

At the time, discussions focused mainly on education, student numbers and university administration. There were almost no external resources for research. In the early 1980s, thanks mainly to Harry van de Kroonenberg, the climate at the UT changed. The focus shifted from purely internal to include the outside world. The concept "Entrepreneurial University" is inseparably linked to Harry's name. In his speech at the opening of the Academic Year in 1981-1982 [5], he was already talking about knowledge transfer and the reward for that function by the government. Entrepreneurship, in his vision, was not about waiting for The Hague to do something; it was about doing something yourself. The issue lay more in awareness than in solely knowledge transfer and setting up spin-off companies. Quote: [6] *"An Entrepreneurial University is not one led by an entrepreneur: it is a university in which entrepreneurship is evident on all levels."* And *"This creates a 'flat', non-bureaucratic organisation with a strong market focus."*

Through output financing, fund creation by research groups and stimulating

Intermezzo 1

The job application

Ladies and gentlemen, if it had been up to the Ministry of Education of the time, I would not be here with you today. While clearing up the research group archives, I found a letter dated 8 September 1975, in which a civil servant writes the following on behalf of the Minister of Education at the time: "I wonder, in part owing to his relatively young age and on what we have before us whether Dr. D.N. Reinhoudt has sufficient (scientific, didactic, organisational, etc.) qualities I consider necessary for appointing an (extraordinary) professor. In my opinion, the recommendations by the sister faculties do not show these skills, or at least, show them insufficiently."

I end the quote here, whereby the recommendations by the sister faculties were clearly of importance. It is solely thanks to the trust of the Dean at the time, Jan Schuijjer, and the permanent staff of the Organic Chemistry group, Wim Trompenaars, Maarten Vrijland, Hans den Hertog and Piet Benders that I am speaking to you here today. In a time in which one is judged for every decision, I hope I have not betrayed this trust.

Webster's New world dictionary of the American Language [1] defines synthesis as follows:

- The putting together of parts or elements so as to form a whole "opposed to analysis".
- The formation of a complex chemical compound by the combining of two simpler compounds, elements, or radicals.
- In philosophy, deductive reasoning from simple elements.

No concept better describes that which I want to discuss with you today. As I was preparing this lecture, I reread the text of my inaugural lecture, which was entitled *Chemical technology: synthesis of chemistry and technology*. Even then, synthesis held centre stage. This is perhaps not so surprising if you know that, back in 1975, organic chemical synthesis was my area of expertise. If I was I to read my inaugural lecture to you today, you might notice that it is somewhat timid and defensive. In fact, it was an attempt to

Introduction

As a scientist, reflection is not one of my favourite pastimes. Science is about the future and progress, and not about the past. Yet, at a valedictory lecture such as this, looking back is unavoidable as my work as full-time professor at the University of Twente ends tomorrow. While I will still be assisting a number of graduate students with their PhDs, and will remain Chairman of the NanoNed board for a few more years, these activities too will soon be a thing of the past.

So, with some reluctance, I will reflect on what has been, if only to do justice to all those who worked so hard over the last 32 years to create what are now the SMCT and Molecular Nanofabrication research groups, the MESA⁺ Institute, and NanoNed.

In my talk here today, I will be discussing research, as this is what I have focused all my energy and time on over the past eight years. I will talk about organic and supramolecular chemistry, nanotechnology, MESA⁺, the University of Twente and NanoNed.

And, in an effort to make it somewhat interesting to those who are not fully-versed with my research, I have included a number of intermezzos during which I look at a number of other matters in more detail.

The thread throughout my story is 'synthesis'. The synthesis of organic molecules, of course, but also the synthesis of institutes, networks and university organisations. For this reason, I have entitled this valedictory lecture *Molecular Engineering, Synthesis and Analysis*, for I would like also to reflect with you on the results of the various syntheses in which I have been involved.

As in chemistry, no synthesis is complete until the results have been analysed thoroughly. Based on this analysis, I will close my talk with you today with a number of conclusions and look beyond the here and now.

To start, however, I would like to talk about how it all began: my job application

Molecular Engineering, Synthesis and Analysis

Valedictory lecture

David Reinhoudt
University of Twente
September 13 2007