

HET VERBAND TUSSEN CHEMISCHE BOUW EN PHARMACOLOGISCHE WERKING

De clinische les over bovengenoemd onderwerp 1) heeft uiteraard mijn bijzondere aandacht getrokken. Tot mijn spijt kan ik collega GAARENSTROOM niet volgen in zijn argumentering inzake de bijzondere betekenis van de C-C-N-keten. Naar mijn mening is het een veel te sterke vereenvoudiging van het probleem, wanneer op grond van de uiterst schematische projecties van de ruimtelijke structuur — want iets anders zijn de zogenaamde structuurformules toch niet — conclusies worden getrokken ten aanzien van analogieën in pharmacologische en in laatste instantie dus chemische of fysisch-chemische eigenschappen. Hiervoor is toch nodig de kennis van de werkelijke structuur, de resonantiemogelijkheden, de sterische hindering, de reactiviteit van bepaalde atomen in verband met de elektronenverschuivingen en zo voort, dus alle factoren, die uit een — steeds verwrongen — projectie zelden of nimmer afleesbaar zijn. De waarde van het betoog wordt door de verwaarlozing van deze essentiële factoren mijns inziens sterk aangetast.

Bedenklijker acht ik echter dat de ter demonstratie gepubliceerde formules voor een groot deel onjuist zijn. Als zodanig noem ik de volgende, waarbij ik collega GAARENSTROOM's schrijfwijze volg, die overigens hier en daar wel erg afwijkend is.

GAARENSTROOM's formulering		de werkelijke structuur
$\text{R-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	phenolaether van choline	$\text{R-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3\text{OH}$
$\begin{array}{c} \text{R-O-CH-CH}_2\text{-N-CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_2\text{-C}=\text{C} \end{array}$	ergotamine	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{RO-C-CH-CH}_2\text{-N-CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}=\text{C}-\text{CH} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{R-COO-CH-CH}_2\text{-CH-N-CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH} \quad \text{(CH}_2\text{)}_2 \end{array}$	atropine	$\begin{array}{c} \text{R-COO-CH-CH}_2\text{-CH-N-CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH} \quad \text{(CH}_2\text{)}_2 \end{array}$
$\begin{array}{c} * \text{OOCH} \\ \\ \text{R-CHOH-CH-N-CH}_2 \\ \quad \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH-C}_2\text{H}_4 \end{array}$	cocaine	$\begin{array}{c} * \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{R-CHOH-CH-N-CH}_2 \\ \quad \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH-CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{R-CHOH-CH-N-CH}_2 \\ \quad \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH-C}_2\text{H}_4 \end{array}$	kinine	$\begin{array}{c} \text{R-CHOH-CH-N-CH}_2 \\ \quad \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH-CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{R-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NCH}_3 \\ \quad \\ \text{N-CH} \quad \\ \text{CH}_3 \end{array}$	physostigmine	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{R-C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NCH}_3 \\ \quad \\ \text{N-CH} \quad \\ \text{CH}_3 \end{array}$
(hoe past neostigmine in dit schema?)		
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HO} \quad \text{CHOHCH}_2\text{NH}_2 \end{array}$	nor-adrenaline	$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HO} \quad \text{CHOHCH}_2\text{NH}_2 \end{array}$
$\text{R-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	pyribenzamine	$\text{R-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$

1) N.T.v.G., 95, 673, 1951.

Verder is $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{OH}$ tetramethylammoniumhydroxyde. Op bl. 678 staat, dat de chinonstructuur vertegenwoordigd is in vitamine A, E en dicumarol. Nu zijn chinonen di-oxo-derivaten van onverzadigde cyclische koolwaterstoffen en ik zie geen kans de genoemde stoffen hiertoe te rekenen. De uitspraak, dat in de locale anaesthetica de aminobenzolring tevens aanwezig is, houdt geen rekening met intracaine, stovaine, alypine, cinchocaine (percaine) en zo voort. . .

Leiden, 4 Maart 1951

E. H. VOGELZANG

De clinische les van prof. GAARENSTROOM over dit onderwerp zal door velen met verbazing zijn gelezen, onder meer door de nonchalante wijze, waarop met de chemische formules wordt gemanoeuvreed.

Wanneer men een andere schrijfwijze toepast dan de gebruikelijke, is dit toelaatbaar, indien men rekening houdt met het feit, dat de classieke formules projecties zijn in het platte vlak van de tridimensionaal gerangschikte atomen. Wanneer men atoommodellen maakt of zich deze voorstelt, blijkt het duidelijk, dat men maar niet willekeurig aan de schrijftafel de rangschikking der atomen kan wijzigen. Wanneer de schrijver het voor zijn betoog nodig vindt, in de formules van atropine en cocaine (tropanolderivaten, dat wil zeggen dat zij een gecombineerde pyrrolidine-piperidinekern hebben), de piperidinekern onherkenbaar weg te goochelen, zal hij toch, wanneer hij even verder dolantine noemt als een verbinding, die dezelfde kenmerkende structuur heeft als atropine, deze ring weer moeten terugtoveren (zie formules). De fantasie van histamine als Siamese tweeling van de adrenaline-achtige moleculen, is wel heel moeilijk te volgen!

Wanneer men de brokstukken der formules (bl. 675) — in elk waarvan nog een onnauwkeurigheid of een fout is aan te wijzen — vergelijkt met de volledige formules, op de gebruikelijke wijze geschreven (zie beneden), merkt men, dat de door de schrijver uitgekozen fracties wel heel willekeurig zijn; men zou bij vergelijking van physostigmine en ergotamine bij voorbeeld ook andere stukken uit de formules kunnen lichten, die eveneens overeenkomst tonen. En zou men in het betoog van de schrijver prostigmine trekken, dan zou men juist aan het andere brokstuk (R van bl. 675) grotere waarde willen toekennen (zie formules).

De schrijver gebruikt de term „therapeutisch actieve groep” niet, maar hij werkt er wel mee. Generaliseren is op dit terrein uiterst gevaarlijk en ongeoorloofd. Wat bij voorbeeld te denken van het feit, dat α -cocaine (dat van cocaine alleen verschilt, doordat de gemethyleerde carboxylgroep en de benzoylgroep aan hetzelfde, en niet, zoals bij cocaine, aan twee naast elkaar gelegen C-atomen ligt) geheel onwerkzaam is?

Het is ontegenzeggelijk waar, dat door de kennis van de structuur en door hetgeen bekend is over het verband tussen structuur en werking, voor de synthetische bereiding van geneesmiddelen belangrijke richtlijnen zijn gegeven. Eenvoudig is dit echter niet, anders zouden niet, zoals dikwijls het geval is, honderden praeparaten worden gesynthetiseerd en onderzocht, alvorens men tot een enkel bruikbaar geneesmiddel komt.

Dit vraagstuk is samengesteld uit talloze kleine vraagstukken. In bijkans iedere groep geneesmiddelen heeft men een zekere correlatie ontdekt tussen structuur en werking, maar men moet deze zien als wegwijzer voor korte trajecten. De ervaringen in één groep van geneesmiddelen opgedaan, kunnen en mogen niet zonder meer op een andere groep worden overgebracht.

Formules op de gebruikelijke wijze geschreven, van enkele der op bl. 675 genoemde stoffen, waarin is aangegeven het deel, dat door de schrijver is gebruikt, laat ik hierna volgen: