

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!

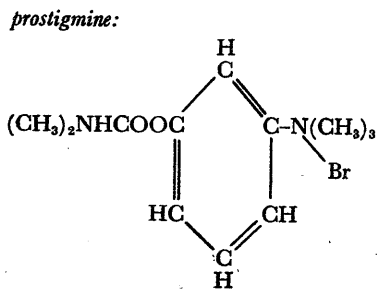
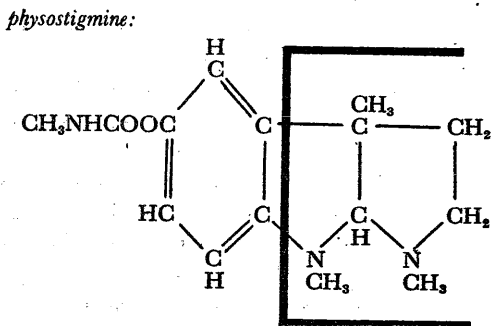
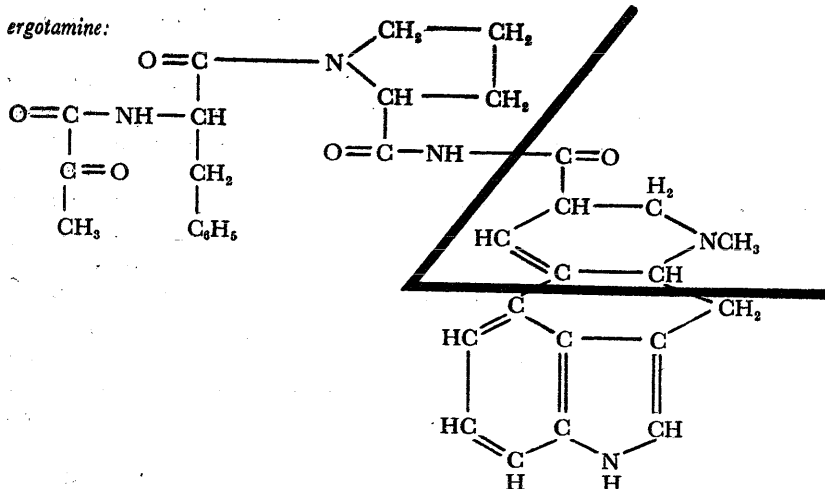
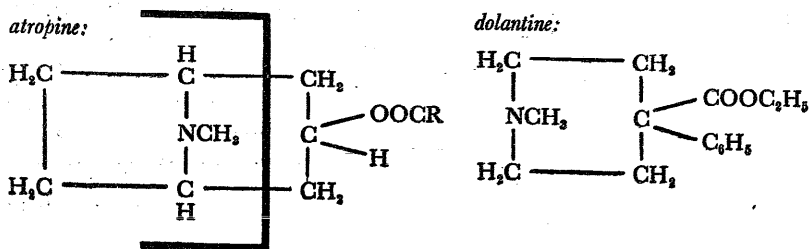
Wanneer men de brokstukken der formules (bl. 675) — in elk waarvan nog een onnauwkeurigheid of een fout is aan te wijzen — vergelijkt met de volledige formules, op de gebruikelijke wijze geschreven (zie beneden), merkt men, dat de door de schrijver uitgekozen fracties wel heel willekeurig zijn; men zou 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  $\alpha$ -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:



Amsterdam, 14 Maart 1951

G. G. VAN ARKEL

Bij het aanschouwen van mijn medisch-chemisch jargon, hebben mijn pharmaceutische collega's koude rillingen gekregen. Onnodig te zeggen, dat de felle critiek van chemisch zo zeer deskundigen hetzelfde proces bij mij heeft opgewekt.

Allereerst dan mijn verontschuldigen voor de vergissingen in de formules. Zij zijn nonchalant, ook al mag misschien het feit, dat het proberen van vele ongewone schrijfwijzen vergissingen in de hand werkt en de zetter nog een handje in de verkeerde richting hielp, als verzachtende omstandigheid gelden. In plaats van „phenolaether van choline” leze men „phenoxy-aethyl-diaethylamine”. De opmerking op bl. 678 over vitamine A, E en dicumarol berust op een misvatting mijnerzijds; in plaats van *de* locale anaesthetica had er beter een *aantal* locale anaesthetica kunnen staan.

Het voornaamste bezwaar tegen het werkelijke betoog richt zich tegen het voor mijn doel vervormen van cyclische structuren op een wijze, die sterisch gezien, niet aanvaardbaar is. Men verliest daarbij naar mijn mening uit het oog, dat de ruimtelijke configuratie van de C-C-N groepering in een „rechte” keten

weinig of niet verschilt van die in de min of meer spanningsvrije ringen, die in mijn cyclische voorbeelden voorkomen. Bovendien is het niet uitgesloten, dat in biologische milieu's de ringen zich openen. Hoe weinig het er soms toe doet, of een bepaalde keten vrij is of in één of meer ringen opgenomen, ziet men aan de stoffen met curare-werking. In veel van deze verbindingen komen twee aminogroepen voor, die door een reeks van ongeveer 10 atomen zijn gescheiden. In curare behoren deze atomen voor het grootste deel tot ringen, in decamethoniumjodide is het een keten; flaxédil neemt een tussenpositie in, en zo voort.

Verder had ik, naar de mening der critici, begripen als bij voorbeeld sterische hindering in mijn beschouwing moeten opnemen. Het komt mij voor, dat een oordeel over aard en mate, waarin sterische hindering van belang is, als een pharmacon of de in het lichaam gevormde modificaties ervan zich in een cel hechten, behoudens enkele gevallen, ver boven ons tegenwoordig kunnen ligt. Op grond hiervan te wachten met theoretiseren tot dit wèl kan, zou een uitstel tot de eeuwigheid kunnen betekenen.

Mevrouw VAN ARKEL geeft enkele volledige formules en laat zien hoe willekeurig ik hieruit brokstukken heb gelicht. Het geheel zou er anders uitzien, als ik er honderd stoffen naast schreef, die mijns inziens met evenveel recht er bij behoren en waarin de kenmerkende groep in naar verhouding minder bescheiden mate is vertegenwoordigd. Ervaringen in één groep van geneesmiddelen opgedaan, schrijft zij verder, mogen niet zonder meer op een andere worden overgebracht. Ik zou haar willen vragen, of zij haar groepering van de geneesmiddelen absolute waarde toekent; mijn stelling is, dat de bedoelde stoffen alle tot één groep behoren. Het feit tenslotte, dat talloze kleine modificaties van biologisch actieve stoffen onwerkzaam zijn, is in strijd met *elke* hypothese op het betrokken gebied en kan dus niet als bijzonder argument tegen *mijn* opvatting worden gebruikt.

Tot zover de algemene bezwaren; de voorbeelden te bespreken, die mevrouw VAN ARKEL als tegenargumenten bezigt, zou mij te ver voeren. Ten dele onderschrijf ik haar bezwaren, anderzijds meen ik er ook allerlei tegen in te kunnen brengen. Prostigmine (= neostigmine) is voor mij een kwade stof. Over het algemeen vind ik evenwel niet, dat wanneer er veel positief materiaal beschikbaar is, het veel zegt als in sommige gevallen „het foefje niet opgaat”; men weet immers niet, welke grillen van de natuur de veronderstelde wetmatigheid juist daar verstoren.

Histamine te zien als een Siamese tweeling van adrenalineachtige moleculen, klinkt alleen absurd, wanneer men deze opmerking los maakt van de overige tekst.

Naar mijn gevoel ligt onze controversie dieper. De chemicus kan door de graad van ontwikkeling van zijn vak strenge normen stellen aan nieuw ontworpen theorieën. De bioloog daarentegen is door zijn naar verhouding geringe kennis van de zo ingewikkelde levende natuur, genoodzaakt met grove schema's en gewaagde speculaties te werken; anders komt hij nooit verder. Moet hij — zoals in het onderhavige geval — bij het zoeken naar een chemisch sluitstuk voor door hem geobserveerd pharmacologisch verband, het pad der scheikunde betreden en past hij daarbij dezelfde gebrekkige methodes toe, dan is het begrijpelijk, dat hij a priori op weinig sympathie van zijn chemische collega kan rekenen. Deze is nu eenmaal gewend op ander niveau te denken.

Mijn opvatting is niet bedoeld als een nieuwe wetenschappelijke theorie, maar als een persoonlijke, schetsmatige visie op een onmiskenbaar opdoemende samenhang tussen een groot aantal geneesmiddelen. Als zodanig meen ik haar, ook na alles wat hierboven is gezegd, te kunnen handhaven.

Groningen, 2 April 1951

J. H. GAARENSTROOM