

straks i 1946. I løbet af de følgende årtier stiger antallet af resistente arter (figur 2) [11].

Kemikalievirkomheden BASF har planer om at introducere nye kemisk behandlede myggenet (ITN, Insecticide-treated mosquito net, LLIN, Long-lasting insecticidal net). De indeholder chlorfenapyr som aktiv ingrediens til brug indendørs, f.eks. til at sove under. Produkterne afventer i følge producentens hjemmeside test og godkendelse [4].

Når man kender historien om de øvrige insekticider [12] og ser på det, man allerede ved om chlorfenapyr, er der nok ikke grund til optimisme for anvendelsen af dette stof til malariabekæmpelse. Der vil være omkostninger på den ene eller anden måde, og det er tvivlsomt om chlorfenapyr er et godt alternativ til DDT.

En sammenligning af de økologiske og toksikologiske egenskaber (figur 3) viser, at der endnu ikke entydigt er beskrevet et godt middel uden alvorlige sideeffekter på miljø eller mennesker.

Vi vil gerne rette en stor tak til vores vejleder i dette projekt Michael Goodsite for positivt og inspirerende samarbejde og til Marianne Glasius og Henrik Skov for hjælp til denne artikelserie.

E-mail-adresse

Anne-Mette Vire: amvire@gmail.com

Referencer:

1. WHO (2011). World Health Organization. *World malaria report: 2011*.
2. Guessan, R.N. *et al.* (2007). Chlorfenapyr. A pyrrole insecticide for the control of pyrethroid or DDT resistant *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae) mosquitoes. *Acta Tropica* 102 (2007) 69–78.
3. Raghavendra *et al.* (2011). Chlorfenapyr: a new insecticide with novel mode of action can control pyrethroid resistant malaria Vectors. *Malaria Journal*, 10. 16
4. BASF (2012). *Chlorfenapyr. Taking the energy out of insects*. [http://www.agro.basf.com/agr/AP-Internet/en/content/solutions/solution_highlights/chlorfenapyr/index. Tilgængelig 16.02.2012]
5. Treacy, M., *et al.*, 1994. Uncoupling activity and pesticidal properties of pyrroles. *Biochem. Soc. Trans.* 22, 244–247.
6. Read, B. L. & Farlow, R. A. (1998). Chlorfenapyr: a new insecticide for urban pest management. *Proceedings from 1998 National Conference on Urban Entomology*, San Diego CA. p 104
7. Rand, G. M. (2004). Fate and effects of the insecticide-miticide chlorfenapyr in outdoor aquatic microcosms. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 58 (2004) p.50–60
8. EPA (1997). Chlorfenapyr Insecticide-Miticide. Environmental Fate and Ecological Effects Assessments and Characterization for a Section 3 for Use on Cotton. *Ecological Risk Assessment Briefing Packet for Chlorfenapyr*, May 1, 1997; Section 3 EFED Assessment (DP Barcode. 210808)
9. EPA (2000). Office of prevention, pesticides and toxic substances. United States. *Decision Memorandum* Environmental Protection Agency. Washington, D.C.
10. Herron G.A. & Rophail J. (2003). First detection of chlorfenapyr (Secure (R)) resistance in twospotted spider mite (Acari. Tetranychidae) from nectarines in an Australian orchard following a single application of product to nectarines. *Exp. Appl. Acarol.* 31. 131–134.
11. Denholm & Williamson. 2002. Insecticide Resistance on the Move. *Science*. Vol. 297; 2222–2223.
12. Larsen, J. D. *et al.* (2012). Hvis ikke DDT- hvad så? *Dansk Kemi* nr. 5, 38–39.

Strychnin og

Et af de mest kendte giftstoffer er strychnin, der er brugt i mange krimiplots gennem tiden. Men hvad er stoffets historie, og hvor og hvornår lykkedes det at finde frem til dets udfordrende struktur?

Af Carl Th. Pedersen, Institut for Fysik, Kemi og Farmaci, Syddansk Universitet, Odense

I middelalderen troede man, at en plante virkede mod sygdomme i et organ, som lignede plantens blade. Det kaldtes signaturlæren. Efterhånden kom signaturlæren i modvind, og man begyndte at tro, at planternes medicinske virkning afhang af de stoffer, de indeholdt. Linné mente derfor, at planter af samme familie måtte have analoge medicinske virkninger.

For at vise dette besluttede Pelletier og Caventou [1] sig i 1818 for at isolere det aktive stof i rævekage *Strychnos nux-vomica* og ignatiusbønner fra *Strychnos ignatia* (se faktaboksen). De isolerede farveløse krystallinske forbindelser fra begge, og de to stoffer viste sig at være identiske. De kaldte først stoffet vauquelin efter en kendt fransk kemiker fra sidste halvdel af 1700-tallet Nicolas Louis Vauquelin, der bl.a. fandt beryllium og chrom. Det franske akademis sekretær fandt imidlertid, at det ikke var passende at opkalde et så giftigt stof efter en berømt kemiker, så navnet blev ændret til strychnin efter strychnosfamilien. Der fandtes også en anden meget bitter og giftig droge Falsk Angustorabark. Pelletier og Caventou regnede med, at den også indeholdt strychnin; men da de forsøgte at isolere det bitre stof, fik de et hvidt, bittert og krystallinsk stof; men det var ikke strychnin. De kaldte det brucin, da de troede, at Falsk Angustorabark var barken af et afrikansk træ *Brucea*. Det viste sig senere, at det er barken af *Strychnos nux-vomica*, som indeholder væsentligt mere brucin end frøene.

Strychnin i kriminallitteraturen

Strychnin optræder naturligt nok ofte i kriminallitteraturen som middel ved giftmord. Et af de klassiske eksempler - godt nok med brucin - skyldes Alexandre Dumas, der i Greven af Monte Christo fra 1844 (figur 4, side 22) lader greven iscenesætte et raffineret giftmord, som imidlertid ikke rammer rigtigt. At mordet ikke rammer den rigtige, bygger på Dumas fejlagtige tro på, at man kunne tilvænne sig strychnin på samme måde som arsenik, så man kunne tåle større og større doser uden at blive forgiftet.

Et senere eksempel fra kriminallitteraturen findes i Agathe Christies første roman fra 1920. *The Mysterious Affair of Styles* (figur 5) på dansk *De låsede døre*. Her introducerer Christie også allerede sin yndlingsdetektiv Hercule Poirot. I sine ro-

Greven af Monte Christo



Figur 1. *Strychnos nux-vomica* med frugter.

■ Fakta om strychnin

Strychnin findes i alle dele af strychnintræet eller bræknødtræet *Strychnos nux-vomica* (figur 1) som er hjemmehørende i Indien og Sydøstasien. Træet får frugter på størrelse med et stort æble med en hård skal, frugten indeholder 4 frø, som er meget hårde med en karakteristisk flad facon (figur 2), som



Figur 2. Bræknødder eller rævekager

kaldes bræknødder eller rævekage. De indeholder ca. 1,5% strychnin. Det ledsages af små mængder af det nærtbeslægtede brucin, der er dimethoxystrychnin, som er mindre giftigt end strychnin.

Strychnin er ekstremt bittert og kan smages i en koncentration på 1 ppm. Dets giftvirkning ($LD_{50} = 1 \text{ mg/kg}$) beror på, at det nedsætter de hæmmende nerveimpulser til rygmarven, så grænsen for stimulering af musklerne formindskes, hvorfor den mindste stimulering af lyd, lys eller berøring udløser kramper. Ansigtsmusklerne trækker sig sammen til et djævelsk grin et "sardonisk smil". Døden indtræder efter 1-20 timer på grund af kramper i åndedrætsmusklerne. Den medicinske brug af strychnin i opkvikkende og appetitgivende tonika fortsatte langt op i 1900 tallet. Det anvendes stadig i homøopatisk medicin bl.a. i fortyndingen D30, som hvis man regner på det indeholder 10^{-7} molekyle strychnin pr. l.

maner udnytter Agathe Christie ofte sit store kendskab til en række gifte, som hun havde fået ved som sygeplejerske at have

arbejdet på et hospitalsapotek. Plottet i *De låsede døre* er meget sofistikeret, idet udførelsen af mordet beror på, at strychninium ►

Innovativt laboratorium

DB Lab hjælper virksomheder inden for biotek, kemi, levned- og lægemidler med at komme hurtigere i mål med nye projekter.

- Kemiske og mikrobiologiske GMP-analyser
- ISO 17025 akkrediterede analyser
- Stabilitetsstudier
- Metodeudvikling
- Valideringer



§39



DANAK

www.dblab.dk

DB Lab A/S Tel +45 6593 2920 · dblab@dblab.dk · www.dblab.dk

HISTORISK KEMI

Figur 3.
Glas med
strychnin
fra omkring
1900.



bromid i modsætning til sulfatet er tungtopløseligt i vand [2,3]. Af de mere kuriøse litterære bidrag, hvor strychnin er indblandet, kan nævnes Tom Lehrers sang Poisoning pigeons in the park fra An Evening Wasted with Tom Lehrer 1959, hvor han synger:

*My pulse will be quickenin'
With each drop of strychnin
We feed to a pigeon
It just takes a smidgen
Poison a pigeon in the park*

Opklaring af strukturen

Som det var tilfældet med en lang række af naturstoffer, der blev isoleret i 1800-tallet, foreligger der en række forskellige elementaranalyser af dem. Det gælder også strychnin. Den store forskel mellem Abels bestemmelse og de andre skyldes, at man

på det tidspunkt ikke var enige om, om man skulle sætte C's atomvægt til 6 eller 12.

Liebig:	$C_{30}H_{16}NO_3$ [4]
	$C_{44}H_{23}N_2O_3$ [5]
Regnault:	$C_{43}H_{23}N_2O_4$ [6]
Gerhardt:	$C_{44}H_{24}N_2O_4$ [7]
Abel:	$C_{21}H_{22}N_2O_2$ [8]

Abels bestemmelse, som svarer til den korrekte sammensætning, publiceres i 1849 og er meget velunderbygget. Foruden strychnin analyserer han 20 salte og kompleksforbindelser af strychnin.

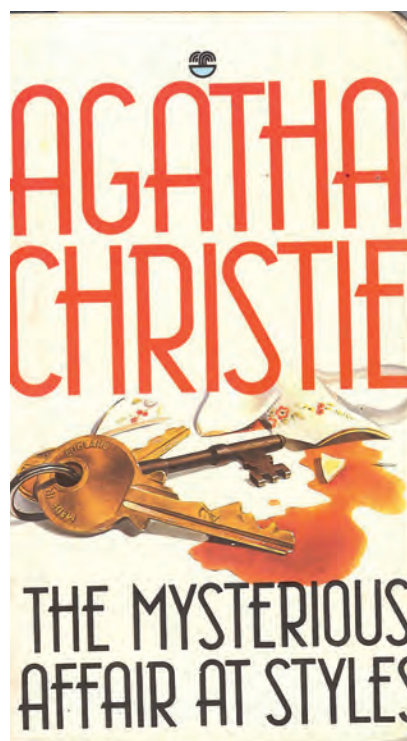
Så selvom den korrekte elementarsammensætning var kendt allerede i 1849, skulle der gå næsten 100 år før en rigtig struktur så dagens lys i 1947. Det skyldtes, at strukturoptagningen på det tidspunkt skulle foregå ved sammenligning af derivater og nedbrydningsprodukters smeltepunkter med kendte stoffers smeltepunkter. Der var ikke nogle spektroskopiske metoder til rådighed. Selvom der blev foretaget utallige nedbrydningsforsøg på strychnin [9], var det meget vanskeligt at slutte noget entydigt ud fra dem. Når man ser på den endelige strukturs mange kondenserede ringe, forstår man godt de vanskeligheder, der har været med at fortolke dannelsen af de forskellige nedbrydningsprodukter.

Sir Robert Robinsons indsats

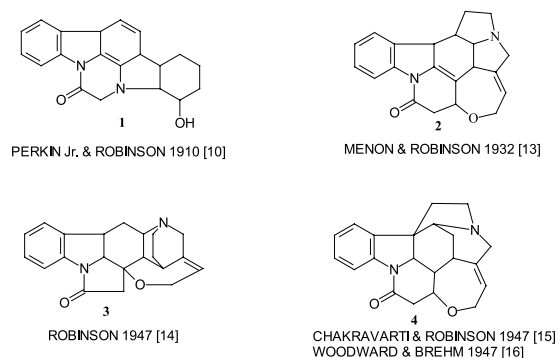
Et navn, der er nært knyttet til opklaringen af strukturen af strychnin er Robert Robinson. Han publicerede sammen med William Henry Perkin jr i 1910, hvad de kaldte en arbejdshypotese for strukturen af strychnin **1** [10] (figur 6), der bl.a. gjorde rede for, hvorfor strychnin, der indeholdt 2 nitrogenatomer, kun dannede monovalente salte. Det skyldes, at det ene nitrogenatom er del af et cyklisk amid. Strukturen er delvist baseret på Perkins tidligere succes med at opklare strukturen af berberin [11,12]. Først i 1932 blev der igen gjort forsøg på at samle alle de strukturelle data, der var opnået gennem tiderne. Da publi-

cerede K.N. Menon og Robert Robinson et fuldstændigt forslag til en struktur **2** [13]. Det var godt klar over, at det ikke var den helt korrekte struktur. Der skete så ikke så meget på strychninfronten i England før efter 2. Verdenskrigs afslut-

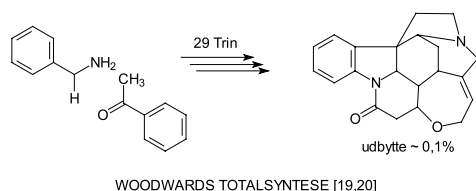
Figur 4.
Dansk
udgave
af Greven
af Monte
Christo.



Figur 5.
Engelsk udgave af
The Mysterious
Affair of Styles.



Figur 6. Forslag til strukturen af strychnin.



Figur 7. Woodward's totalsyntese af strychnin.

ning, idet Robinson var travlt optaget af forskning i penicillinets kemi.

Men i 1947 præsenterer Robinson en ny struktur **3** i en kort "Letter to the Editor" i Nature. Han forklarer ikke, hvor den kommer fra, men beskriver den blot med en bemærkning om, at en fuld beskrivelse af relevante eksperimenter bliver publiceret et andet sted [14]. Det sker dog aldrig.

Strukturen modtages med forundring af strychninforskere verden over. Robert Burns Woodward blev efter et foredrag på Columbia Universitet i 1947 bedt om at kommentere Robinsons nye strukturforslag, og det gjorde Woodward med en bemærkning om "at det var det rene hjernespid". John Buckinham beskriver i sin oversigt "Bitter Nemesis" [17] Robinsons Natureforslag som hans Frankensteinstruktur. Woodward's udtalelse kom Sir Robert Robinson for øre, og man fornærmede ikke uden straf Sir Robert. Da han, efter at have fået Nobelprisen i 1947 for strychnins endelige og korrekte struktur **4**, holder sin Nobelforelæsning i Stockholm, nævner han en række forskere som Vladimir Prelog og Hermann Leuchs, der havde bidraget til opklaringen af strukturen; men Woodward nævnes ikke med et ord [18], selvom Woodward samtidig og uafhængigt publicerede den samme struktur **4** [19].

Robinson publicerede 250 arbejder over strychnin. Mindre kendt er Hermann Leuchs' også betydelige indsats. Han publicerede 130 arbejder over strychnins struktur. Leuchs, der

virkede ved Humboldt Universitetet i Berlin, fik aldrig gjort sin indsats færdig, han havde psykiske problemer, og ødelæggelsen af Berlin gjorde så stærkt et indtryk på ham, at han begik selvmord i maj 1945.

Totalsyntese af strychnin

Woodward kastede sig også over totalsyntesen af strychnin med ordene "If we can't make it, we will take it". Det lykkedes med en klassisk Fischer-indolsyntese som starten ud fra de to simple forbindelser som vist i figur 7 gennem 29 trin med et totaludbytte på 0,1% [19,20].

Woodward fik Nobelprisen i 1965 for sin indsats for totalsyntesen af en række komplekse forbindelser, bl.a. strychnin. Senere er der publiceret en lang række andre syntese af strychnin med færre trin [3,21].

E-mail-adresse

Carl Th. Pedersen: cthp@sdu.dk

Referencer

1. P.-J. Pelletier og J. B. Caventou, *Annales de Chimie et de Physique* 10, (1819), 142.
2. R. E. Southward, W. G. Hollis, Jr. og D. W. Thompson, *Journal of Chemical Education* 69, (1992), 736.
3. K. Roth, *Chemie in unsere Zeit*, 45, (2011) 218.
4. J.v. Liebig, *Annalen der Chemie und Pharmacie* 26, (1838), 17.
5. J.v. Liebig, *Annalen der Chemie und Pharmacie* 26, (1838), 58.
6. H.V. Regnault og J.v. Liebig, *Annalen der Chemie und Pharmacie* 26, (1838), 18.
7. C.F. Gerhardt, *Traité de chimie organique* 1853-56, Vol. 2, 49.
8. E.C. Nicholson og J.A. Abel, *Annalen der Chemie und Pharmacie* 71, (1849), 79.
9. H.L. Holmes i R.H.F. Manske og H.L. Holmes, *The Alkaloids*, Academic Press 1950, side 375.
10. W.H. Perkin Jr. og R. Robinson, *Journal of the Chemical Society Transactions* (1910), 305.
11. W.H. Perkin Jr., *Journal of the Chemical Society Transactions* 55 (1889) 63.
12. W.H. Perkin Jr. *Journal of the Chemical Society Transactions* 57 (1890) 992.
13. K.N. Menon og R. Robinson, *Journal of the Chemical Society* (1932), 780.
14. R. Robinson, *Nature* 263, (1947), 263.
15. R.N. Chakravati og R. Robinson, *Journal of the Chemical Society* (1947), 78.
16. R.B. Woodward og W.J. Brehm, *Journal of the American Chemical Society* 70 (1948), 2107.
17. J. Buckingham, *Bitter Nemesis, The Intimate History of Strychnine*, CRC Press, 2008.
18. R. Robinson, *Some polycyclic natural products*, Nobel Lecture, December 12, 1947.
19. R. B. Woodward, M.P. Cava, W.D. Ollis, A. Hunger, H.U. Daeniker og K. Schenker, *Journal of the American Chemical Society* 76 (1959), 4749.
20. R.B. Woodward, M.P. Cava, W.D. Ollis, A.K. Hunge, H.U. Daeniker og K. Schenker, *Tetrahedron* 17 (1963), 247.
21. K.C. Nicolaou og E.J. Soerensen, *Classics in total synthesis*, VCH, Weinheim 1995, 21.

www.retsch.dk
birte@skanlab.com

Pipettecenteret

Kalibrering og service af alle fabrikater pipetter.

Vi kalibrerer både ved indsendelse eller på kundens adresse.

Salg af pipetter og laboratorie varer.



Pipettecenteret
Skovkanten 41 · 4700 Næstved
Tlf. 55 73 62 05 · Mobil 30 33 32 49
Email: nielslindgaard@stofanet.dk
www.pipettecenteret.dk

