



Quinin og grevindens bark

Quinin er en af planteverdenens store gaver til menneskeheden som middel mod malaria, der formentlig er den infektionssygdom, der har flest menneskeliv på samvittigheden.

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

Quinin udvindes af kinabark, i hvilken form den oprindeligt blev anvendt som lægemiddel. Kinabark er barken, figur 1, af kinatræet *Cinchona calisaya* eller af andre Cinchonaarter, som har forskelligt indhold af quinin; af disse er *calisaya* den mest quininholdige, de tilhører *Rubiaceae*, krapfamilien. Det er træer, der har hjemme i de tropiske dele af Andesbjergene, figur 2. Navne som kinabark og kinatræ kunne give det indtryk, at træet havde relationer til Kina. Det er imidlertid ikke tilfældet, navnene skyldes formentlig en oversættelsesfejl, som er blevet stående i sproget. De er navngivet af den svenske botaniker Carl von Linné efter grevinden af Chinchoná, gift med vicekon-



Figur 1. Kinabark.

gen af Peru, figur 3. Hun var i 1638 med held blevet behandlet for malaria med barken. Ved en skrivefejl faldt det første h i det botaniske navn ud og er aldrig senere kommet ind.

Historie

Quenchua'erne - et folk, som var hjemmehørende i Peru, Bolivia og Ecuador, brugte kinabark mod rystelser. De blandede knust bark med sukker og vand og lavede på denne måde stamfaderen til *tonic water*. Jesuitterne bragte barken til Europa, og spanierne blev opmærksomme på barkens medicinske virkninger omkring 1570. Europæerne har brugt barken som lægemiddel siden begyndelsen af det 17. århundrede. Den blev første gang brugt i Rom mod malaria i 1631. Rom var på det tidspunkt stærkt plaget af malaria. En af malariaens faser er ledsaget af febrerystelser, og da man kendte quenchuaernes brug af barken mod rystelser, regnede man med, at den også kunne hjælpe mod malariaens rystelser, hvad den også gjorde, men af andre grunde. Den blev kendt under navnet jesuiterbark eller peruvisansk bark som midlet mod malaria.

Da man fik isoleret det aktive stof quinin rent, overtog det rollen fra barken og var det foretrukne middel mod malaria indtil omkring 1940, hvor andre midler som f.eks. chloroquin erstattede det.



Figur 2. Cinchonaplantage.

Kinabark blev Perus vigtigste eksportvare og eksport af frø og stiklinger blev forbudt for at opretholde monopolen. Det lykkedes dog at smugle frø ud, bl.a. til Java. Under 2. Verdenskrig, hvor de allierede blev afskåret fra deres normale leverancer af quinín, lykkedes det amerikanerne at få fat i cinchona - frø fra Filippinerne, som blev sået i Costa Rica. Det var imidlertid for sent, og tusindvis af allierede soldater døde af malaria i Afrika og i Sydøstasien. Paradoksalt nok døde i tusindvis af japanske tropper også af malaria, selv om Japan havde adgang til quinín.

Isolering af rent quinín

Brugen af kinabark i behandlingen af malaria var usikker på grund af et svingende indhold af quinín, der kunne variere fra ingenting til 20% af barkens vægt. Det skyldtes bl.a. iblanding af bark med lavere eller slet intet indhold af quinín. Som den første søgte den portugisiske læge Bernadino Antonio Gomes efter det aktive princip i barken. I 1811 isolerede han et krystallinsk stof, fra en ekstrakt af barken, som han kaldte cinchonin [1]. I 1819 mente den tyske apoteker, kemiker og læge Friedlieb Ferdinand Runge også at have isoleret det aktive stof [2], men begge havde formentlig isoleret et stærkt urent quinín bestående af flere stereoisomerer, se figur 4, side 8. Først for de to franske apotekere Pierre Joseph Pelletier og Joseph Bienaimé Caventou lykkedes det at isolere rent quinín i 1820 [3] ved en forbedring af Gomes' metode. På grund af den store efterspørgsel efter quinín blev den første quinínfabrik på grundlag af ekstraktion af kinabark grundlagt 1823 i Tyskland og blev begyndelsen til den moderne farmaceutiske industri.



Figur 3. Grevinden af Chinchona.

LABVOLUTION

world of labs.
Den nye fagmesse for innovativt laboratorieudstyr og arbejdsgange i laboratorier.

16. – 18. maj 2017 • Hannover • Tyskland
labvolution.de

Nyt tidspunkt: Maj 2017



sammen med Life Sciences messen
BIOTECHNICA



Deutsche Messe

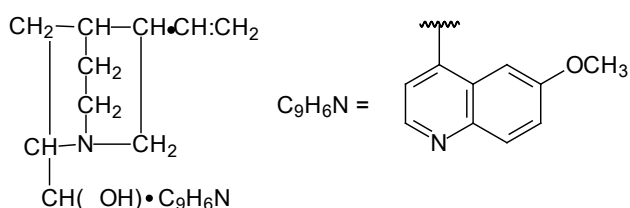
world of labs.



Strauss & Partnere • Tlf. 7020 2181 • mail@strausspartner.com

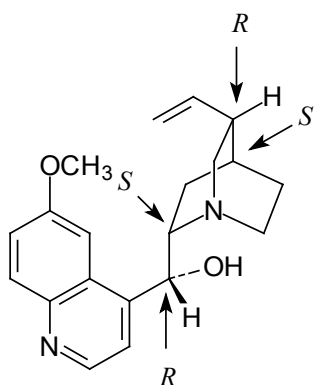
Strukturen af quinin

Grundstofsammensætningen af quinin var blevet bestemt til $C_{20}H_{22}N_2O_2$, se [10]. Det viste sig imidlertid at være forkert og Strecker bestemte i 1854 den korrekte sammensætning til $C_{20}H_{24}N_2O_2$ [4]. Strukturen af quinin beskæftigede nu talrige generationer af kemikere. Det lykkedes ret hurtigt at vise, at quinin bestod af to halvdele, hvoraf den ene var en substitueret oxygenholdig quinolin fastslået af Butlerow og Wischnegradsky [5], denne del blev vist af Skraup at være 6-methoxyquinolin [6]. Den anden del var en ikke-aromatisk del med sammensætningen C_8H_{12} . Poul Rabe lavede i begyndelsen af 19-hundredetallet en række undersøgelser over strukturen, som han publicerede i otte afhandlinger i *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* og *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. I 1908 kunne han samle trådene og give den fuldstændige og korrekte struktur [7]. Hans publicerede struktur ses i figur 4.



Figur 4. Paul Rabes struktur for quinin.

En oversigt over strukturoptklaringen er givet af Turner og Woodward [8]. Da quinin indeholder fire stereocentre, fører det til 16 mulige isomere. En tilordning af disse centre blev først afsluttet af Prelog og Häfliger i 1950 [9], figur 5.



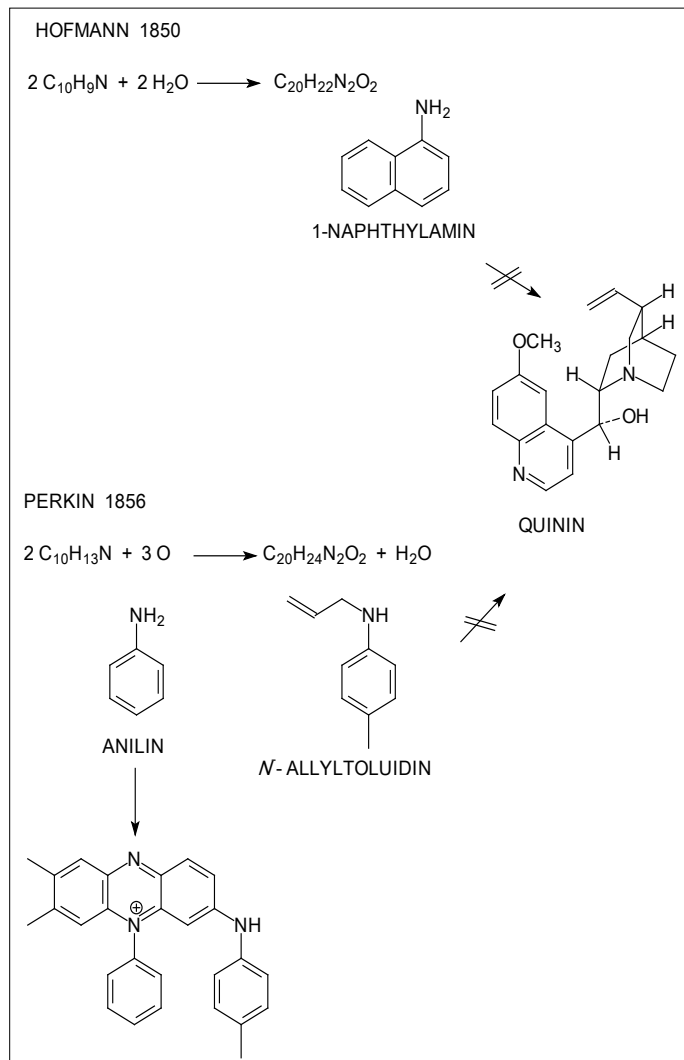
Figur 5. Quinins stereocentre.

Syntese af quinin

På grund af den store efterspørgsel forårsaget af den stigende kolonisering i Afrika og Asien var der mangel på quinin. August Wilhelm von Hofmann, som var direktør for The Royal College of Chemistry i London, kastede sig derfor i 1850 ud i en syntese af quinin. Den var imidlertid baseret på den forkerte sammensætning $C_{20}H_{22}N_2O_2$. Hofmann kendte ikke noget til strukturen og forsøgte en syntese, der var valgt ved en simpel optælling af atomer. Som udgangsmateriale valgte han 1-naphthylamin. Dette førte imidlertid ikke til noget [10], figur 6.

Da sammensætningen af quinin var blevet korrigeret af Strecker, forsøgte Hofmanns elev William Perkin sig med syntesen af quinin. På grundlag af den korrigerede formel valgte han som udgangsstof *N*-allyltoluidin, figur 6. Perkins forsøg

førte heller ikke til quinin, men til et ikke krystallinsk rødbrunt bundfald. Ved ekstraktion af bundfaldet med ethanol fik Perkin en dybtviolet opløsning, hvorfra han kunne isolere et violet krystallinsk stof. Hermed havde verdens første syntetiske farvestof set dagens lys [11]. Han patenterede stoffet i 1868 under navnet mauvein, figur 6.

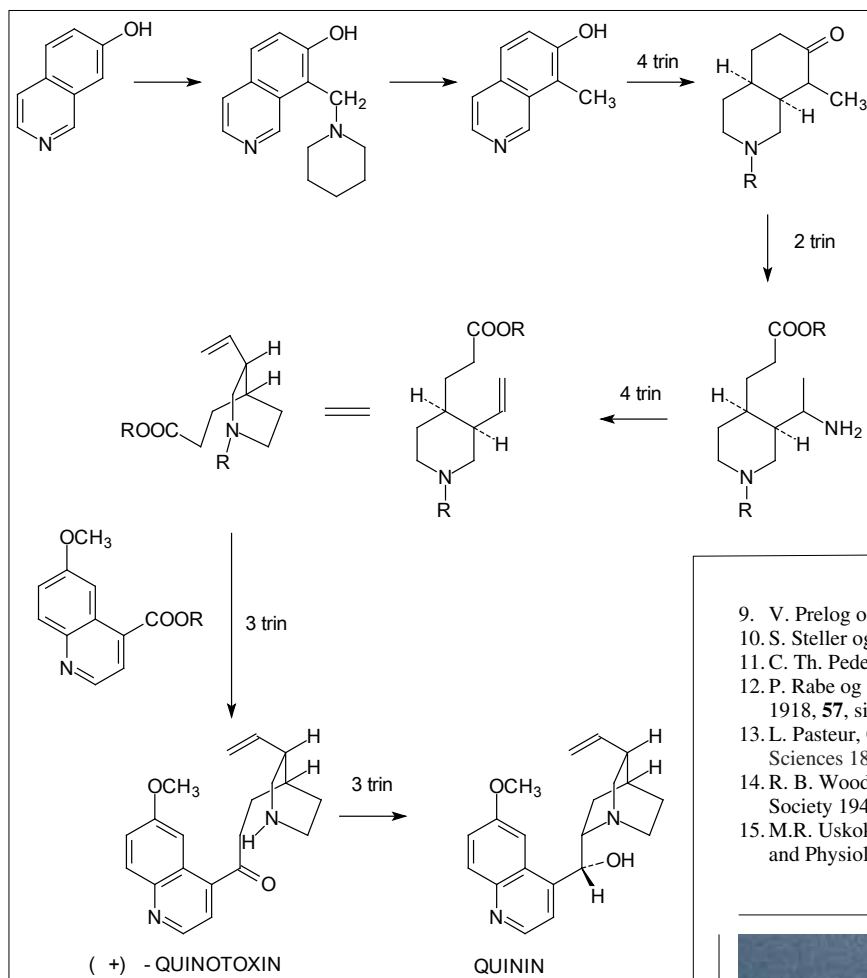


Figur 6. Hofmanns og Perkins forgæves forsøg på syntese af quinin.

Rabe og Kindler syntetiserede i 1918 quinin ud fra chinotoxin i en trettrinssyntese [12], men chinotoxinet havde de syntetiseret ud fra quinin ved opvarmning af quinin med fortyndet syre efter en metode beskrevet af Pasteur [13]. Der manglede altså stadig en totalsyntese. Den blev leveret af Woodward og Doering i 1944, og gik ud fra 7-hydroxy isoquinolin [14], figur 7.

Stillehavskrigen var på det tidspunkt på sit højeste og amerikanske soldater kæmpede i Sydøstasiens malariabefængte områder, hvor tusindvis af amerikanske soldater døde af malaria på grund af mangel på quinin. Java havde tidligere været storleverandøren af quinabark; men denne kilde var nu blokeret af japanerne. Da den amerikanske presse fik nys om Woodward og Doerings syntese af quinin, blev det slået stort op, og de blev udnævnt til krigens helte. Selv om de forsøgte at forklare, at nok havde de syntetiseret quinon, men deres syntese var ikke anvendelig til en industriel produktion af quinon, var det umuligt at bremse pressens begejstring [10].

Senere er flere totalsynteser af quinon og andre cinchonaalkaloider publiceret [15].



Figur 7. Woodward og von Doerings totalsyntese af quinin.

Tonic Water

I dag bruges der store mængder quinin til fremstilling af tonic water, en bittersmagende læskedrik. I de malariaplagede britiske kolonier brugte man vand tilsat quinin som et profylaktisk middel mod malaria. Da quinin smager meget bittert, begyndte man at tilsætte sukker og carbondioxid for at bedre på smagen og hermed fødtes nutidens tonic water. I dag er quininmængden



Figur 8. Tonic waters fluorescens i UV-lys.

stærkt reduceret. I USA må der maksimalt være 83 mg quinin/L. Quininindholdet afslører sig ved en kraftig blågrøn fluorescens i UV-lys, figur 8.

Referencer

1. B.A. Gomes, O Investigador Portuguez em Inglaterra 1811, **2**(5), side 36.
2. J. Pierre, Revue d'histoire de la pharmacie 1971, **59**(208), side 342.
3. P. J. Pelletier og J. B. Caventou, Annales de chimie et physique 1820, **15**, side 289.
4. A. Strecker, Annalen der Chemie und Pharmacie 1854, **91**, side 155.
5. A. Butlerow og A. Wischnegradsky, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1879, **12**, side 2093.
6. Zd. H. Skraup, Monatshefte für Chemie 1883, **4**, side 699 og 1885, **6**, side 762.
7. P. Rabe, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1908, **41**, side 62.
8. R. B. Turner og R. B. Woodward, i R.H.F. Manske og H. L. Holmes, The Alkaloids Chemistry and Physiology, Vol III, Academic Press 1953 side 1.
9. V. Prelog og O. Häfliger, Helvetica Chimica Acta 1950, **33**, side 2021.
10. S. Steller og K. Roth, Chemie in Unserer Zeit 2012, **46**, side 228.
11. C. Th. Pedersen, Dansk Kemi 2006, **87** (12), side 35.
12. P. Rabe og K. Kindler, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1918, **57**, side 466.
13. L. Pasteur, Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences 1853, **37**, side 110.
14. R. B. Woodward og W von E. Doering, Journal of the American Chemical Society 1944, **66**, side 849 og 1945, **67**, side 860.
15. M.R. Uskokovic og G. Grethe i R.H.F. Manske, The Alkaloids, Chemistry and Physiology, Vol XIV, Academic Press 1973, side 181.



Forebyg inden fuglene kommer hjem fra vinterferie!

Fugle ødelægger dit flade tag og udgør en hygiejnerisiko for dine produkter og medarbejdere. Det er nu du skal forebygge og få lagt en strategi for fuglesikringen på din virksomhed. Når først fuglene er tilbage, er slaget allerede halvt tabt.

Kontakt Mortalin og få lavet en handlingsplan, der beskytter din virksomhed mod måger, duer og svaler i foråret.



MORTALIN
- der er viden til forskel

88 42 00 00 | mortalin.dk