

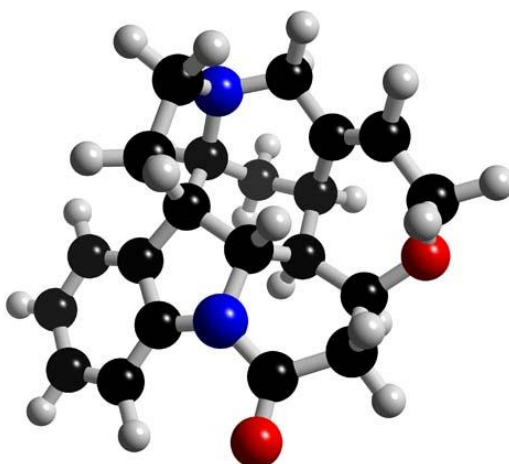


ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Στρυχνίνη



Βιβλιογραφική Εργασία στο πλαίσιο του μαθήματος **Φασματοσκοπία Οργανικών
Ενώσεων και Μοριακή Μοντελοποίηση.**

Υπεύθυνος Καθηγητής: Θωμάς Μαυρομούστακος

Ανδρέοπουλος Επαμεινώνδας (201800004)

Αρμπελιάς Στυλιανός (201800006)

10/4/2021

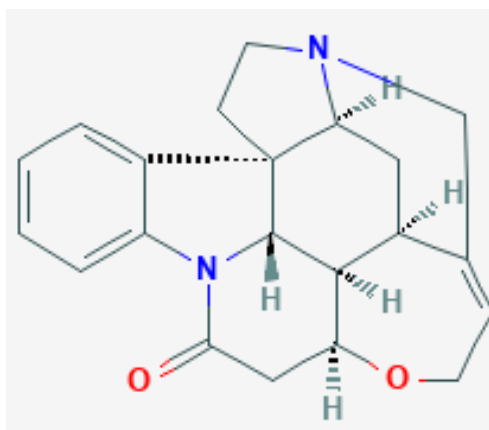
Πίνακας περιεχομένων

| | |
|---|----|
| Εισαγωγή..... | 3 |
| Χημική κατάταξη στρυχνίνης..... | 4 |
| Προέλευση και ιστορικά στοιχεία στρυχνίνης | 5 |
| Μηχανισμός δράσης στρυχνίνης..... | 7 |
| Εκδήλωση τοξικής δράσης στρυχνίνης..... | 8 |
| Απομόνωση και προσδιορισμός δομής στρυχνίνης..... | 10 |
| Συμπεράσματα | 13 |
| Βιβλιογραφία | 14 |

Εισαγωγή

Η στρυχνίνη είναι μια λευκή, άοσμη, πικρή κρυσταλλική σκόνη που μπορεί να ληφθεί εκ του στόματος, να εισπνευστεί ή να αναμιχθεί σε διάλυμα και να χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Είναι ένα γνωστό ισχυρό δηλητήριο, το οποίο ακόμη και σε μικρές συγκεντρώσεις μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπτώσεις στον ανθρώπινο οργανισμό. Η δηλητηρίαση από στρυχνίνη μπορεί να προκαλέσει εξαιρετικά σοβαρά προβλήματα στην υγεία, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Ακόμη, κατά την καύση της οδηγεί στη δημιουργία τοξικών οξειδίων του αζώτου, με παρόμοιες επιπτώσεις στην υγεία με εκείνες του αρχικού μορίου (PubChem.NCBI, 31/3/2021).

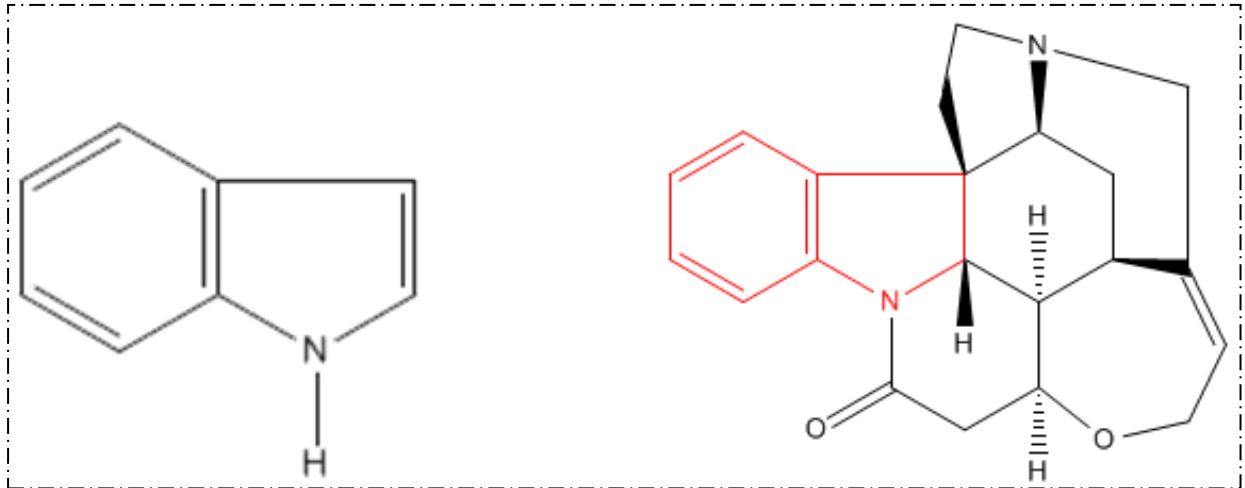
IUPAC NAME → (4*aR*,5*aS*,8*aR*,13*aS*,15*aS*,15*bR*)-4*a*,5,5*a*,7,8,13*a*,15,15*a*,15*b*,16-decahydro-2*H*-4,6-methanoindolo[3,2,1-*ij*]oxepino[2,3,4-*de*]pyrrolo[2,3-*h*]quinolin-14-one



Σχήμα 1. Δομή στρυχνίνης (Wikipedia)

Χημική κατάταξη στρυχνίνης

Η στρυχνίνη είναι ένα αλκαλοειδές. Τα αλκαλοειδή είναι φυσικές ενώσεις που περιέχουν άζωτο και ονομάζονται έτσι λόγω της βασικότητάς τους και της δυνατότητας να διαλύονται και να σχηματίζουν άλατα από οξέα. Υπάρχουν εκατοντάδες γνωστά αλκαλοειδή, με μερικά γνωστά παραδείγματα την ατροπίνη, την επιβατιδίνη, τη μορφίνη, τη νικοτίνη και την κινίνη. Τα αλκαλοειδή ταξινομούνται βάσει της χημικής ουσίας από την οποία προέρχονται, και η στρυχνίνη είναι ένα παράδειγμα αλκαλοειδούς ινδολίου. Οι δομές τόσο του ινδολίου, όσο και της στρυχνίνης παρουσιάζονται παρακάτω.



Σχήμα 2. Αριστερά: Ο δακτύλιος του ινδολίου και Δεξιά: Το μόριο της στρυχνίνης (παράγωγο ινδόλης) (Paul M. Burnham, 2009)

Προέλευση και ιστορικά στοιχεία στρυχνίνης

Στο παρελθόν, η στρυχνίνη ήταν διαθέσιμη σε μορφή δισκίου και χρησιμοποιείτο για τη θεραπεία πολλών ανθρώπινων παθήσεων. Σήμερα, η χρήση της δεν είναι θεραπευτική και περιορίζεται αποκλειστικά στην αντιμετώπιση παρασίτων και αρουραίων.

Η στρυχνίνη ήταν το πρώτο αλκαλοειδές που εντοπίστηκε σε φυτά του γένους *Strychnos*, της οικογένειας *Loganiaceae*. Ο στρύχνος, που ονομάστηκε από τον Carl Linnaeus το 1753, είναι ένα γένος δέντρων και αναρριχώμενων θάμνων της τάξης των *Gentianales*. Το γένος περιέχει διάφορα είδη και εντοπίζεται σε όλες τις θερμές περιοχές της Ασίας, της Αμερικής και της Αφρικής (K.C.Nikolaou, T. Montagnon-Molecules that changed the world, 2008).



Σχήμα 3: Οι καρποί του *Strychnos nux-vomica* (Klaus Roth, 2015)

Οι τοξικές και φαρμακολογικές επιδράσεις του *Strychnos nux-vomica* ήταν γνωστές από την εποχή της αρχαίας Ινδίας, αν και η ίδια η χημική ένωση δεν είχε ταυτοποιηθεί και χαρακτηριστεί μέχρι τον 19ο αιώνα. Οι κάτοικοι των χωρών της Ασίας είχαν ιστορική γνώση του είδους *Strychnos nux-vomica* και του *Strychnos ignatii*. Το *Strychnos nux-vomica* είναι ένα δέντρο που προέρχεται από τη Νότια Ινδία, τη Σρι Λάνκα και την Ινδονησία. Οι σπόροι του φυτού αυτού είναι η κύρια εμπορική πηγή της στρυχνίνης και εισήχθησαν για πρώτη φορά στην Ευρώπη και διατέθηκαν στην αγορά ως δηλητήριο για τη θανάτωση τρωκτικών και μικρών ζώων. Σε ορισμένα φυτά *Strychnos* υπάρχει επίσης ένα 9,10-διμεθοξυ παράγωγο της στρυχνίνης, το αλκαλοειδές βρουκίνη. Η βρουκίνη δεν είναι τόσο δηλητηριώδης όσο η στρυχνίνη. Τα ιστορικά αρχεία δείχνουν ότι παρασκευάσματα που περιέχουν στρυχνίνη (πιθανώς) είχαν χρησιμοποιηθεί για να σκοτώσουν σκύλους, γάτες και πουλιά στην Ευρώπη ήδη από το 1640 (Ramesh C. Gupta, 2009).



Ακόμη, το 1785, ο Joseph Jacob Plenck, ο εκπρόσωπος της σύγχρονης δερματολογίας, αναφέρθηκε σ'ένα θαυματουργό φάρμακο, εννοώντας τη στρυχνίνη, και απέδωσε σε αυτό ανακουφιστικές ιδιότητες για τον πόνο, τη δυσεντερία, τους κολικούς, την φρενίτιδα και τα δαγκώματα από φίδια. Το 1803, ο Johann Friedrich Gmelin, ιατρός και βοτανολόγος, πρόσθεσε στον κατάλογο των ευεργετικών ιδιοτήτων του φαρμάκου αυτού τη θεραπεία της ελονοσίας (Klaus Roth, 2015).

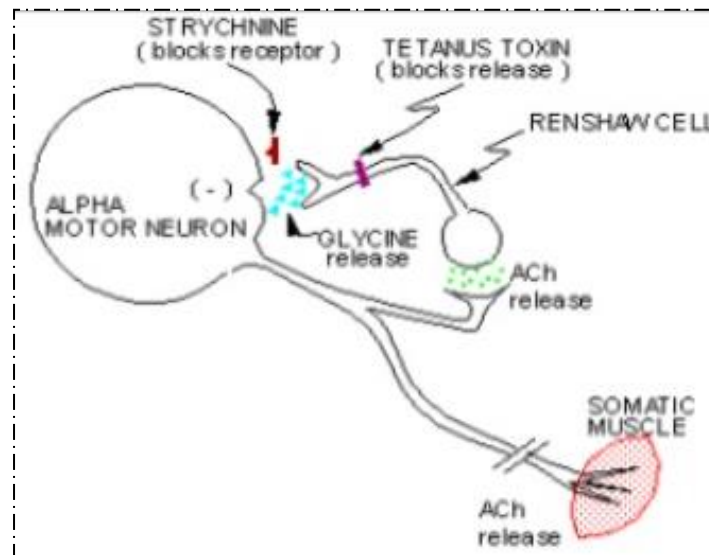
Η στρυχνίνη χρησιμοποιήθηκε ευρέως και ως ενισχυτικό των επιδόσεων αθλητών και διεγερτικό στα τέλη του 19ου και στις αρχές του 20ου αιώνα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ο μαραθωνοδρόμος Thomas Hicks, ο οποίος κατέρρευσε μετά τον τερματισμό του στους Ολυμπιακούς Αγώνες του 1904 λόγω των 2mg που του είχαν δοθεί (Esther Inglis-Arkell, 2013). Την ίδια εποχή προτάθηκε από τον Maximilian Theodor Buch ως θεραπεία του αλκοολισμού, καθώς θεωρήθηκε πως έχει παρόμοιες ιδιότητες με εκείνες του καφέ (K.C.Nikolaou, T. Montagnon-Molecules that changed the world ,2008).

Ακόμη, η στρυχνίνη έχει χρησιμοποιηθεί ως 'φονικό όπλο' τόσο σε γνωστά μυθιστορήματα, όπως εκείνα της συγγραφέα Agatha Christie, όσο και στην πραγματική ζωή, ιδίως κατά τη βικτωριανή περίοδο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η περίπτωση της Ellen Donworth, η οποία το 1891 στο Λονδίνο υπήρξε θύμα δηλητηρίασης από στρυχνίνη. Οι συνθήκες θανάτου της υποδείκνυαν σε δηλητηρίαση από τη γνωστή αυτή ουσία, γεγονός που επιβεβαιώθηκε από τις αρμόδιες αρχές εννέα ημέρες αργότερα. Η Donworth είχε μείνει έγκυος και λόγω της απουσίας συζύγου κατέληξε να βιοπορίζεται εκδιδόμενη. Ο δολοφόνος της, Thomas Neil Cream, ήταν γιατρός και καταδικάστηκε στη συνέχεια σε θάνατο. Ο Cream είχε ως στόχο κυρίως πόρνες και τις προσέγγιζε με πρόφαση πως θα τους παρέχει τις υπηρεσίες του ως γιατρός εάν ήθελαν να κάνουν έκτρωση, ιατρική πράξη που τότε ήταν παράνομη. Ο Cream πραγματοποιούσε τα εγκλήματα του χρησιμοποιώντας χάπια στρυχνίνης, τα οποία προμηθευόταν με ευκολία από φαρμακοποιούς λόγω του επαγγέλματός του. Εκείνη την εποχή η στρυχνίνη χρησιμοποιείτο για τη θεραπεία διαταραχών διάθεσης, για την καταπολέμηση της θλίψης, για τους πονοκεφάλους, αλλά και για έντονο πόνο στην περιοχή της λεκάνης. Τέλος, συχνή ήταν η χρήση της ως φυτοφάρμακο (K.C.Nikolaou, T. Montagnon-Molecules that changed the world ,2008).

Μηχανισμός δράσης στρυχνίνης

Η έκταση της δηλητηρίασης που προκαλείται από τη στρυχνίνη εξαρτάται από την ποσότητα και την οδό έκθεσης, καθώς επίσης και από την κατάσταση της υγείας του ατόμου κατά τη στιγμή της έκθεσης (Marijke Brams et al., 2011).

Η στρυχνίνη είναι μια νευροτοξίνη που δρα ως ανταγωνιστής των υποδοχέων γλυκίνης και ακετυλοχολίνης, και επηρεάζει κυρίως τα κινητικά νεύρα. Το μόριο αυτό, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, εμποδίζει τη σωστή λειτουργία της χημικής ουσίας που ελέγχει τις νευρικές ώσεις των μυών. Φυσιολογικά, οι νευρικές ώσεις στέλνουν στους μυς ανασταλτικά σήματα, δηλαδή την κατάλληλη πληροφορία που θα οδηγήσει σε χαλάρωση των μυών. Όταν αυτός ο «μηχανισμός αναστολής/χαλάρωσης» δεν λειτουργεί σωστά, ενεργοποιούνται οι κινητικοί νευρώνες με ευκολία, με αποτέλεσμα οι μύες σε όλο το σώμα να παρουσιάζουν σοβαρούς, οδυνηρούς σπασμούς, και, τελικά, το άτομο να οδηγείται σε θάνατο από ασφυξία (Marijke Brams et al., 2011 και Waring RH et al., 2007).



Σχήμα 5: Μηχανισμός δράσης στρυχνίνης (Obydulla Al Mamun, 2015)

Εκδήλωση τοξικής δράσης στρυχνίνης

Η ελάχιστη θανατηφόρα από του στόματος δόση στρυχνίνης σε ενήλικες είναι 30–120 mg, δεδομένο που φανερώνει το μέγεθος της τοξικότητας της ουσίας αυτής. Η δηλητηρίαση μπορεί να προκύψει με εισπνοή, κατάποση, επαφή με τον οφθαλμό, και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η από του στόματος απορρόφηση αποβαίνει θανατηφόρα (Duverneuil C. et al., 2004).

Μετά την κατανάλωση, τα πρώτα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι γενικευμένοι μυϊκοί σπασμοί, και κατά μέσο όρο εμφανίζονται σε περίπου 15-20 λεπτά. Το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την εμφάνιση των συμπτωμάτων δηλητηρίασης, σαφώς εξαρτάται και από την οδό χορήγησης (π.χ. ενδοφλέβια → πιο σύντομο χρονικό διάστημα). Σε περιπτώσεις πολύ υψηλής δόσης, η αναπνευστική ανεπάρκεια και ο εγκεφαλικός θάνατος επέρχονται εντός 15-30 λεπτών (Duverneuil C. et al., 2004). Σε περίπτωση κατανάλωσης χαμηλότερης δόσης, αρχίζουν να αναπτύσσονται άλλα συμπτώματα, όπως επιληπτικές κρίσεις, κράμπες και ακαμψία των άκρων (Duverneuil C. et al., 2004 και Santhosh GJ et al., 2003).

Καθώς εξελίσσεται η δηλητηρίαση από στρυχνίνη εμφανίζεται επίσης ταχυκαρδία, υπέρταση, διέγερση του αναπνευστικού, διάρροια (εφίδρωση), ανισορροπία νερού-ηλεκτρολυτών, λευκοκυττάρωση (υψηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων), σπασμοί των μυών του προσώπου και opisthotonus (σπασμοί κεφαλιού, σπονδυλικής στήλης κλπ.). Σε σπάνιες περιπτώσεις, το προσβεβλημένο άτομο μπορεί να παρουσιάσει ναυτία ή έμετο (Santhosh GJ et al., 2003 και CDC, 2021).



Σχήμα 7: Πίνακας "Opisthotonus" από τον Charles Bell (Surgeons' Hall Museum)

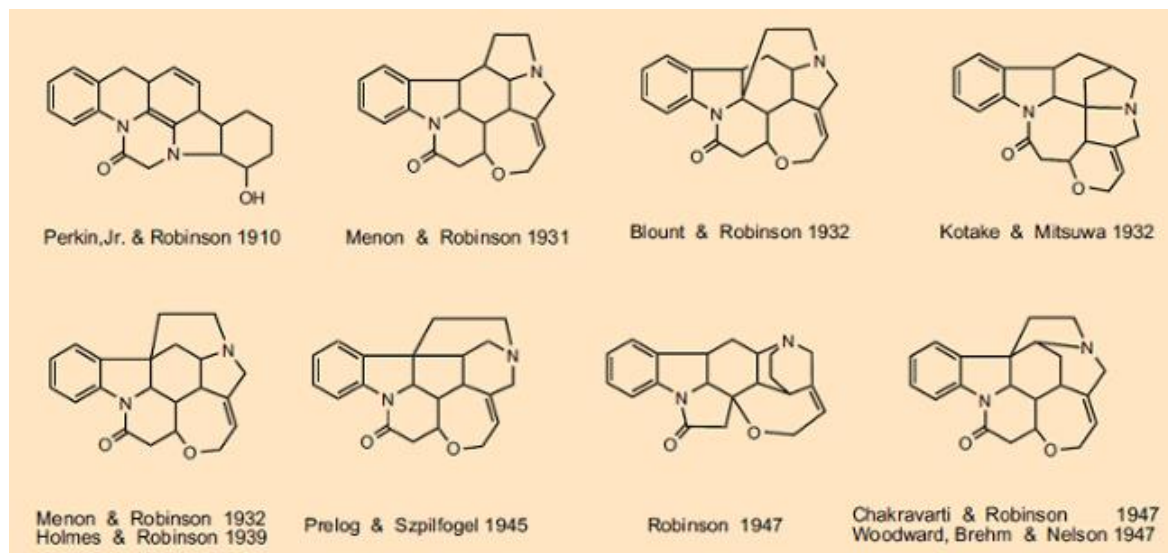
Η εγγύς αιτία θανάτου στη δηλητηρίαση από στρυχνίνη μπορεί να είναι καρδιακή ανακοπή, αναπνευστική ή νεφρική ανεπάρκεια, καθώς επίσης και εγκεφαλική βλάβη (Santhosh GJ et al., 2003 , Duverneuil C. et al., 2004 και CDC, 2021).

Σε περιπτώσεις όπου η έκθεση σε στρυχνίνη είναι απαραίτητη για επαγγελματικούς λόγους (π.χ. ερευνητής, βοτανολόγος), η Occupational Safety and Health Administration και το National Institute for Occupational Safety and Health έχουν θέσει όρια έκθεσης στα 0,15 mg / m³ για μια 8ωρη εργάσιμη ημέρα (CDC, 2021).

Απομόνωση και προσδιορισμός δομής στρυχνίνης

Οι καρποί του *Strychnos Ignatius tree*, καθώς και άλλων φυτών του γένους *Strychnos*, χρησιμοποιούνταν ευρέως και διανεμόνταν σε όλο τον κόσμο. Η διαδεδομένη αυτή χρήση σε συνδυασμό με τα εμφανή αποτελέσματα της κατανάλωσης των καρπών αυτών είχε ως αντίκτυπο πολλοί επιστήμονες να στρέψουν το ενδιαφέρον τους στην μελέτη των ουσιών που περιέχει. Έτσι, το 1818 επιτεύχθηκε η απομόνωση της στρυχνίνης (K.C.Nikolaou, T. Montagnon-Molecules that changed the world,2008). Η επιτυχία αυτή αποδίδεται σε δύο Γάλλους ερευνητές, τον Pierre Joseph Pelletier και τον Joseph Bienaime Caventou, που συνεργαζόμενοι ανακάλυψαν επίσης τα αλκαλοειδή καφεΐνη και κινίνη (K.C. Nikolaou, T.Montagnon-Molecules that changed the world, 2008 και Herbermann Charles, 1913).

Σε διάστημα άνω των 100 ετών η στρυχνίνη έγινε το κέντρο της επιστημονικής μελέτης πολλών επιστημόνων, μεταξύ αυτών ο Sir Robert Robinson, Hermann Leuchs, Robert B. Woodward και ο Vladimir Prelog. Το 1946 ο Robinson δημοσίευσε την έρευνα του και προσδιόρισε την ακριβή δομή του μορίου της στρυχνίνης, αποσπώντας έτσι το Νόμπελ Χημείας το 1947. Κατά την παραλαβή του βραβείου του ο ίδιος έκανε σαφή αναφορά στον Leuchs, του οποίου η ερευνητική ομάδα ήταν υπεύθυνη για 125 δημοσιεύσεις που αφορούσαν την στρυχνίνη, αλλά και στον Prelog, ο οποίος απέδειξε πως το δεύτερο άτομο αζώτου στο μόριο ήταν μέρος ενός εξαμελούς (όχι πενταμελούς) δακτυλίου (Klaus Roth, 2015 και K.C.Nikolaou, T. Montagnon-Molecules that changed the world 2008). Ο σαφής προσδιορισμός της δομής του μορίου αυτού αποτέλεσε σπουδαίο επιστημονικό εύρημα, καθώς η έρευνα εκείνη την εποχή στηριζόταν σε απλή χημεία για τον προσδιορισμό και όχι σε φασματοσκοπικές μεθόδους, η χρήση των οποίων διευκολύνει τέτοιους προσδιορισμούς στις μέρες μας (K.C.Nikolaou, T. Montagnon-Molecules that changed the world 2008).

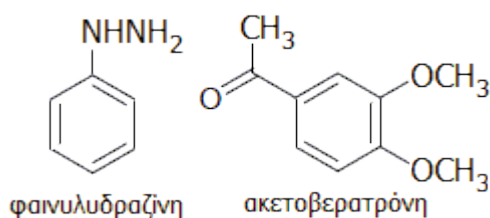


Σχήμα 8: Πιθανές δομές της στρυχνίνης που προτάθηκαν ανά τα χρόνια (Klaus Roth, 2008)

Στη δεκαετία που ακολούθησε την δομική αποσαφήνιση του μορίου της στρυχνίνης, τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα ακτίνων-X όχι μόνο επιβεβαίωσαν και πάλι τη δομή αλλά και προσδιόρισαν επίσης την απόλυτη στερεοχημεία αυτού του περίπλοκου επτά-κυκλικού μορίου (K.C.Nikolaou, T. Montagnon-Molecules that changed the world,2008).

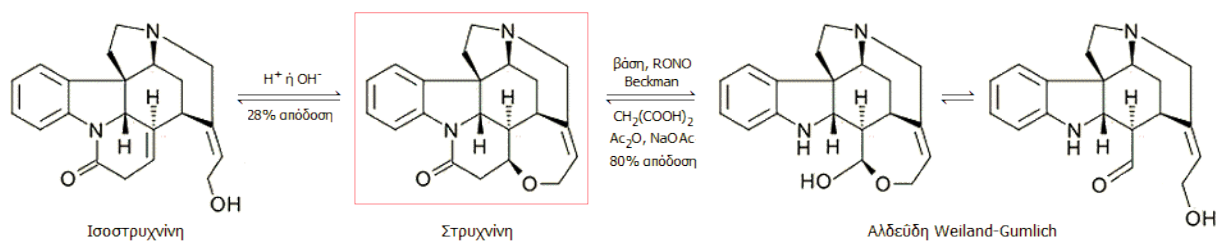
Η σύνθεση της στρυχνίνης προτάθηκε για πρώτη φορά συνολικά από τον RB Woodward, έναν από τους πιο σημαντικούς χημικούς του αιώνα του. Ο Woodward αποτελούσε μύθο στον τομέα της σύνθεσης, και βραβεύτηκε με Νόμπελ Χημείας το 1955, ‘για τα εξαιρετικά επιτεύγματά του στην τέχνη της οργανικής χημείας’ (K.C.Nikolaou, T. Montagnon-Molecules that changed the world,2008).

Η σύνθεση Woodward πραγματοποιήθηκε συνολικά σε 28 στάδια ξεκινώντας με τα απλά μόρια της φαινυλδραζίνης και ακετοβερατρόνης που σε πρώτη φάση σχημάτισαν το ινδολικό τμήμα του μορίου της στρυχνίνης και ακολούθησε τη διαδρομή της ισοστρυχνίνης οδηγώντας σε ρακεμικό μίγμα (\pm στρυχνίνη), αφού δεν υπήρχαν στάδια στερεοεκλεκτικής σύνθεσης. Είναι χαρακτηριστικό το ότι η απόδοση της εξαιρετικά επίπονης σύνθεσης Woodward ήταν μόλις 0,00006%!



Σχήμα 9: Τα αρχικά αντιδραστήρια της σύνθεσης στρυχνίνης κατά Woodward (Θανάσης Βαλαβανίδης et al., 2012)

Η σύνθεση Woodward παρέμεινε η μοναδική στη χημική βιβλιογραφία για σχεδόν 40 χρόνια. Κατά τη δεκαετία του '90 τα βλέμματα της επιστημονικής κοινότητας στράφηκαν και πάλι στη στρυχνίνη και πολλές δημοσιεύσεις πρότειναν εναλλακτικές συνθετικές πορείες. Συγκεκριμένα, η έρευνα του εργαστηρίου Larry E. Overman ήταν εντυπωσιακή, καθώς πρότεινε την σύνθεση της (-)-strychnine, η οποία ξεκινούσε από την αλδεύδη Wieland-Gumlich και μέσω είκοσι τεσσάρων βημάτων έδινε το μόριο της στρυχνίνης με συνολική απόδοση 3%. Δηλαδή, περίπου 100.000 φορές μεγαλύτερη απόδοση από τη σύνθεση που είχε προτείνει ο Woodward (K.C.Nikolaou, T. Montagnon-Molecules that changed the world,2008 και Θανάσης Βαλαβανίδης et al., 2012).



Σχήμα 10: Η υδρόλυση της στρυχνίνης δίνει ανάλογα με τις συνθήκες, **ισοστρυχνίνη** ή την αλδεύδη Wieland-Gumlich. Τα προϊόντα αυτά είχαν ιδιαίτερη σημασία για τη ρετροσύνθεση της στρυχνίνης εφόσον αυτά ορίζουν δύο διαφορετικές συνθετικές οδούς για την ολική σύνθεση του αλκαλοειδούς (Θανάσης Βαλαβανίδης et al., 2012).

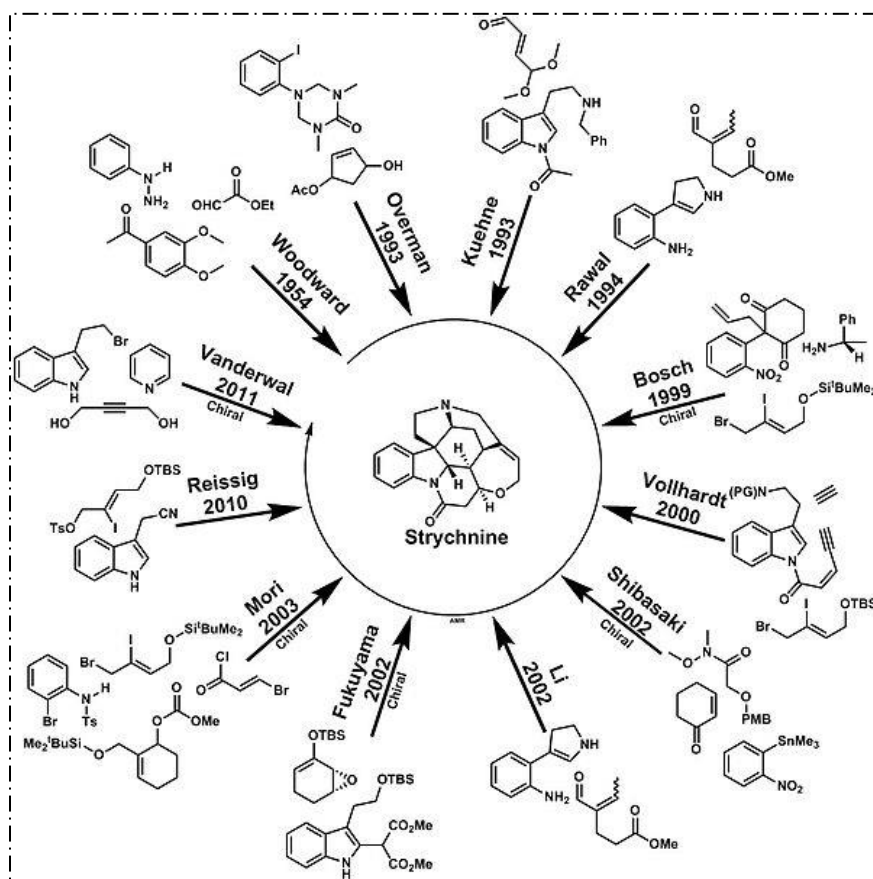
Ενδεικτικά αναφέρονται παρακάτω διάφορες άλλες προτεινόμενες συνθετικές πορείες (Θανάσης Βαλαβανίδης et al., 2012) :

➤ Μέσω της διαδρομής που οδηγεί στην **ισοστρυχνίνη**:

- 1) 1954: Woodward (\pm , βήματα: 28 βήματα, απόδοση: 0,00006%)
- 2) 1993: Kuehne (\pm , βήματα: 20 βήματα, απόδοση 0,6%)
- 3) 1994: Rawal (\pm , βήματα: 14, απόδοση: 3%)
- 4) 2000: Volhardt (\pm , βήματα: 15, 0,3%)
- 5) 2002: Mori (-, βήματα: 23, απόδοση: 0,1%)
- 6) 2002: Bodwell (\pm , βήματα 12, απόδοση: 3%)

➤ Μέσω της διαδρομής που οδηγεί στην **αλδεΰδη Wieland-Gumlich**:

- 1) 1992: Magnus (\pm , βήματα: 26, απόδοση: 0,03%)
- 2) 1993: Overman (-, βήματα: 24, απόδοση: 3%)
- 3) 1993: Stork (\pm , βήματα: 14, απόδοση: ;)
- 4) 1993: Shibasaki (-, βήματα: 31, απόδοση: 2%)
- 5) 1998: Kuehne (-, βήματα: 19, απόδοση: 3%)
- 6) 2000: Bonjooch/Bosch (-, βήματα: 16, απόδοση: 0,2%)
- 7) 2001: Martin (\pm , βήματα: 16, απόδοση: 0,2%)
- 8) 2004: Fukuyama (-, βήματα: 25, απόδοση: 2%)
- 9) 2007: Padwa (\pm , βήματα: 16, απόδοση: 2%)



Σχήμα 11: Προτεινόμενες συνθετικές πορείες στρυχνίνης (Wikipedia, 2021)

Συμπεράσματα

Αναμφίβολα η στρυχνίνη είναι ένα μόριο που έχει προβληματίσει ανά τα χρόνια τόσο την κοινωνία όσο και την επιστημονική κοινότητα. Η τοξική της δράση καθώς επίσης και η πολυπλοκότητα που παρουσιάζει το μόριό της είναι χαρακτηριστικά που την καθιστούν ξεχωριστή και συνάμα διεγείρουν το ενδιαφέρον. Όλα τα παραπάνω σε συνδυασμό με την επιμονή και την καλή γνώση χημείας των επιστημόνων οδήγησε μέσω ενός αρκετά δύσβατου δρόμου στον σαφή προσδιορισμό όλων των χαρακτηριστικών της στρυχνίνης αλλά και στη σύνθεση αυτής.

Βιβλιογραφία

"CDC - The Emergency Response Safety and Health Database: Biotxin: STRYCHNINE - NIOSH". www.cdc.gov.

Duverneuil C, de la Grandmaison GL, de Mazancourt P, Alvarez JC (2004). "Liquid chromatography/photodiode array detection for determination of strychnine in blood: a fatal case report". Forensic Science International.

Gupta RC, Patocka J (2009). Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. London: Academic Press.

Herbermann Charles, (1913). Catholic Encyclopedia. wiki.com

Inglis-Arkell E (2013). "Rat poison strychnine was an early performance-enhancing drug". Gawker Media.

Jere Iongman, (2007). The Deafening Roar of the Shrug, The New York Times.

K. C. Nicolaou, Tamsyn Montagnon (2008, Wiley-VCH)- Molecules That Changed the World

Klaus Roth, (2015). Strychnine: From Isolation to Total Synthesis. Chemistry Views.

Marijke Brams, Anshul Pandya, Dmitry Kuzmin, René van Elk, Liz Krijnen, Jerrel L. Yakel, Victor Tsetlin, August B. Smit, and Chris Ulens (2011). A Structural and Mutagenic Blueprint for Molecular Recognition of Strychnine and *d*-Tubocurarine by Different Cys-Loop Receptors. NCBI

Obydulla Al Mamum (2015). Strychnine. Health & Medicine.

Paul M. Burnham (2009). Strychnine, The Performance Enhancing Deadly Poison. Chime Enhanced.

Santhosh GJ, Joseph W, Thomas M (2003). "Strychnine poisoning". The Journal of the Association of Physicians of India.

Strychnos nux-vomica L. (1890). Köhler's Medicinal Plants

Waring RH, Steventon GB, Mitchell SC (2007). Molecules of death. Imperial College Press.

Θανάσης Βαλαβανίδης, Κωνσταντίνος Ευσταθίου, (Σεπτέμβριος 2012) Η χημική ένωση του μήνα. http://195.134.76.37/chemicals/chem_strychnine.htm

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Strychnine>