

Lakrids

– og det utaknemmelige stof

Lakrids har været kendt i flere tusind år. Men hvad er det, der giver smagen, og hvad indeholder det? De spørgsmål tog det forskellige kemikere mere end 100 år at afdække.

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

Lakrids udvindes af rødderne af en op til 1 m høj buskagtig staude *Glycyrrhiza glabra* (figur 1). γλυκυρριζα betyder sød rod, med en dybtgående pælerod med vandretudgående siderødder (figur 2).

Den gror på sandede arealer i Middelhavslandene langs floder i bl.a. Spanien og Portugal, endvidere i Rusland, Iran og Indien. Siderødderne udkoges med vand, og inddampning af denne ekstrakt giver lakrids som en sort glasagtig glinsende masse. Massen koges efterfølgende med vand, mel, sukker, planteolier og andre smagsstoffer, hvilket giver den bløde lidt gummiagtige substans, vi kender som lakrids (figur 3).

Lakridsens anvendelse

Lakrids omtales allerede 2800 f.Kr. i den kinesiske medicin og senere i den ægyptiske Papyrus Eber. Man har fundet lakrids i Tutankhamons grav i Ægypten ca. 1350 f.Kr.

Lakrids har været flittigt anvendt i folkemedicinen og også som krydderi i bl.a. Kina. De gamle grækere kendte til lakridsens virkning mod hoste og brystsmerter. Theophrastos fra Eresos omtaler den 350 f.Kr. som middel mod hoste i sit værk *De historia plantarum*.

Også i Danmark blev lakrids betragtet som medicin. Det kommer til Danmark i den sidste del af 1800-tallet; mens lakridsrod allerede er dukket op et par hundrede år tidligere. Lakrids blev solgt på apoteket som engelsk lakrids, der er lakrids tilsat gummi arabicum. Det blev solgt i hårde blanke stænger, som apoteket huggede stykker af. Fra slutningen af 1800-tallet importerede man lakridsslik fra England, det var rålakrids tilsat sukker, hvedemel, sirup og evt. ammoniumchlorid "salmiak". Først omkring 1920 begyndte vi at producere lakridsslik i Danmark, og det er i dag den dominerende anvendelse af lakrids. Den tørrede lakridsrod var også tidligere en yndet slik, som børn gik og gumlede på. Hollænderne har med en årlig indtagelse på 2 kg lakrids pr. indbygger verdensrekord i forbruget af lakrids. Dertil har lakrids længe været anvendt i tobaksblandinger og i mørke øltyper (figur 4).

I Finland har man lakridsdrinken Salmiakki Kossu. Denne kulsorte drik indeholder 32% alkohol og smager intensivt af lakrids. I de senere år er man også begyndt at bruge lakrids i det mere avancerede køkken. Noma, der dyrker det nordiske køkken, serverer mælkeis med perlebyg, pocheret æg og lakrids.

Lakridsens smag

Lakridsens smag skyldes bl.a. glycosidet glycyrrhizin (figur 5), der er 30-50 gange sødere end rørsukker. Glycyrrhizins sødhed er forskellig fra sukkers. Sødheden sætter ind med en vis forsinkelse og



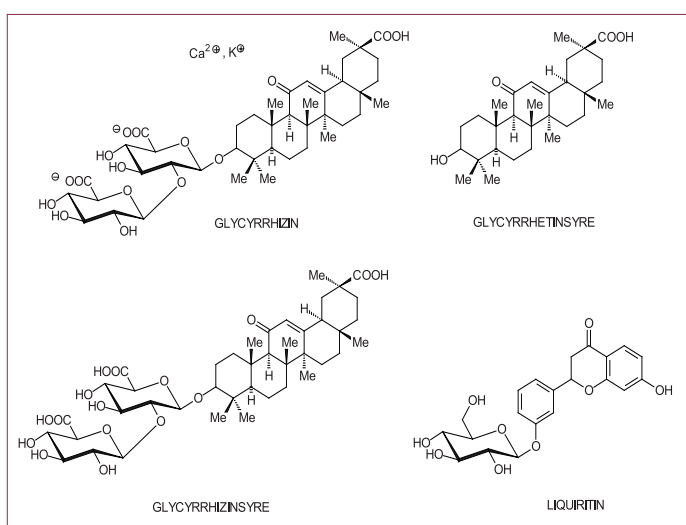
Figur 1. *Glycyrrhiza glabra* (lakrids-
plante), fra Flora
von Deutschland,
Österreich und der
Schweiz, 1885.



Figur 2. Lakridsrod, tørrede.



Figur 3. Lakridsslik.

Figur 4.
Porter med lakrids.

Figur 5. Indholdsstoffer i lakrids.

bliver længere i munden med en lidt bitter eftersmag. Det fænomen bemærker Lade allerede i 1846 [2]. I Japan har glycyrrhizin stor udbredelse som kunstigt sødestof. Sundhedsmyndighederne anbefaler dog, at man ikke indtager mere end 200 mg om dagen, hvilket omregnet til lakridsslik er ca. 100 g, idet glycyrrhizin kan forhøje blodtrykket.

Lakridsrod indeholder også et flavanoid-glycosid liquiritin

(figur 5), som er ansvarlig for dens hostestillende virkning. Endelig indeholder lakridsrod små mængder af æterisk olie, som bl.a. består af bicycliske monoterpener som fenchon og thujon samt coumariner.

Glycyrrhizins konstitution

Selvom det er at foregribe begivenhedernes gang, anføres de strukturer vi kender i dag for nogle af indholdsstofferne. Det letter gennemgangen af konstitutionsopklaringen.

Al begyndelse er vanskelig

I rålakrids er der ca. 15% glycyrrhizin, en syre, der findes i lakridsroden som en blanding af calcium- og kaliumsalte. Opklaringen af syrens struktur har holdt kemikere beskæftiget i mere end 100 år. Vogel fremstillede i 1843 [1] blysaltet ved at fælde et vandigt ekstrakt af blandingen af calcium- og kaliumsaltene. Ved behandling af blysaltet med hydrogensulfid fik han den frie syre, som han bestemte elementarsammensætningen af til $\text{C}_{16}\text{H}_{48}\text{O}_6$. I 1846 undersøger Lade [2] et stof, han kalder glycyrrhizin isoleret fra lakridsrod; men ud fra hans beskrivelse må det være glycyrrhetinsyre. Han bestemmer elementarsammensætningen af dette "glycyrrhizin" til $\text{C}_{36}\text{H}_{24}\text{O}_{14}$ og konstaterer, at det er en syre. I 1861 kom et vigtigt gennembrud i strukturbestemmelsen, idet Gorup-Besanez [3] foreslog, at glycyrrhizinsyre var et glucosid. Når han kogte glycyrrhizin med fortyndet syre, blev det spaltet i glycyrrhetinsyre, som han fik som et pulver, han ikke kunne få til at krystallisere, og et kulhydrat. Det aglycon, han på ►

HISTORISK KEMI

denne måde fik, kaldte han glycyrrhetinsyre. Han tilskrev den formel $C_{36}H_{52}O_{18}$. Han var ikke i stand til at isolere kulhydratet, og han antog fejlagtigt, at det måtte være glucose. Det er senere vist, at det er glucuronsyre.

Det lykkedes ham ikke at komme strukturen af glycyrrhetinsyre nærmere, og han opgav projektet med en bemærkning om, at "glycyrrhetinsyre var et utaknemligt stof".

Det utaknemlige stof

I årene 1907, 1908 og 1909 kaster A. Tschirch og medarbejdere sig imidlertid ud i studiet af dette utaknemlige stof. De fastslår, at kulhydratdelen er glucuronsyre og ikke glucose. De finder, at en oxidation af glycyrrhetinsyre giver phthalsyre og en zinkstøvsdestillation giver naphthalen. På baggrund af disse observationer og en sumformel på $C_{44}H_{64}O_{19}$ foreslår de den viste struktur (figur 6) for glycyrrhizinsyren [4,5].

I forbindelse med en række arbejder over glucosider kastede Karrer sig i 1921 også over glycyrrhizinsyrens konstitution [6]. Efter hydrolyse isolerer han glycyrrhetinsyre og bestemmer sammensætningen til $C_{45}H_{72}O_6$. Karrer viser ved titrering og ved methylering med diazomethan, at glycyrrhetinsyre er en monocarboxylsyre.

Ved acetylering kan han isolere en acetylforbindelse, som han ud fra analysen antager er en diacetylforbindelse. Ud fra dette foreslår Karrer en formel for glycyrrhetinsyre (figur 7). Han afviser Tschirschs struktur med en central naphthalenkerne. Men han kan ikke give nogen anden fuldstændig struktur.

Vi skal frem til 1936-37, før der igen sker en udvikling i sagen. Ruzicka og Leuenberger tager i forbindelse med en undersøgelse af polyterpener glycyrrhetinproblematikken op igen. Ruzicka foreslår i et arbejde accepteret af Helvetica Chimica Acta den 2. november 1936 sammensætningen $C_{30}H_{46}O_4$ [7] for glycyrrhetinsyre. Den samme sammensætning var også tidligere foreslået af W. Voss og medarbejdere i et arbejde accepteret af Berichte der Deutschen Chemische Gesellschaft den 15. december 1936 [8], men omtalt tidligere i et foredrag inden Ruzicka indleverede sin afhandling og var kendt af Ruzicka.

Brødrene Ernst og Felix Bergmann tager nu til genmæle i et arbejde indleveret til Helvetica Chimica Acta 27. december 1936. Her hævder de, at formel er $C_{23}H_{36}O_3$ [9], og at Ruzicka har overset, at Felix Bergmann allerede i 1933 har publiceret denne sammensætning i Biochemische Zeitschrift [10]. Det bringer Ruzicka på banen igen i et arbejde indleveret til Helvetica Chimica Acta den 15. februar 1937 [11]. Han fastholder sin formel og tilbageviser brødrene Bergmanns sumformel.

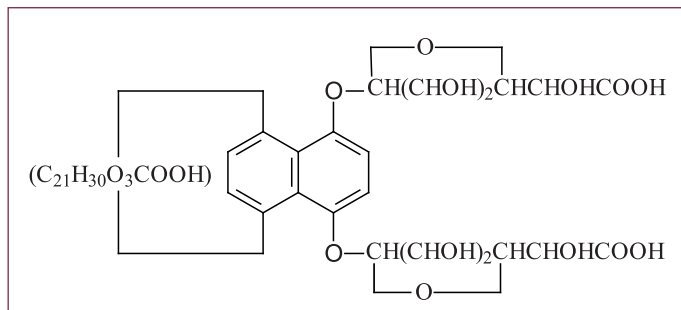
Lad os prøve at rede trådene ud i denne spegede affære.

Glycyrrhetinsyres bruttoformel

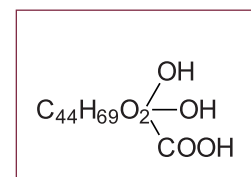
Ruzicka og Leuenbergers strukturopløsning er beskrevet i detaljer i Leuenbergers thesis "Zur Kenntniss der Glycyrrhetinsäure" fra 1938 [12] indleveret ved ETH i Zürich. Ruzicka og Leuenberger laver elementaranalyse på såvel glycyrrhetinsyren selv som dens metylester.

Begge svarer til en sammensætning på $C_{30}H_{46}O_4$ for glycyrrhetinsyren, som også fundet af Voss [8] altså i modstrid med Bergmanns $C_{23}H_{36}O_3$. Bergmannbrødrene har fået lavet en røntgenundersøgelse på glycyrrhetinsyren, der tillader at bestemme enhedscellen [9]. Det giver dem mulighed for at beregne en molekylvægt på 425 ± 24 , $C_{23}H_{36}O_3$ giver en molekylvægt på 360. Ruzicka lader en anden røntgenkristallograf kontrollere Bergmanns beregninger. Han finder en banal regnefejl. Molekylvægten giver 468 ± 24 , hvilket passer pænt med $C_{30}H_{46}O_4$, der giver 470. Det understøtter, at Ruzicka har ret, og Bergmannbrødrene kaster håndklædet i ringen.

Når man ser på elementaranalyserne af $C_{30}H_{46}O_4$ og



Figur 6. Tschirschs glycyrrhizinsyre.



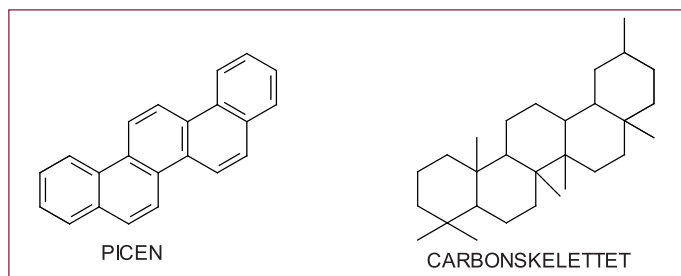
Figur 7. Karrers glycyrrhetinsyre

$C_{23}H_{36}O_3$ nedenfor, forstår man godt denne forvirring omkring sammensætningen.

	% C bereg.	% H bereg.	% C fund.	% H fund.
Leuenberger og Ruzicka				
$C_{30}H_{46}O_4$	76.00	9.79	76.60	9.64
Bergmann og Bergmann				
$C_{23}H_{36}O_3$	75.82	9.89	76.47	9.86

Glycyrrhetinsyrens carbonskelet

I Ruzickas arbejdskreds er der stor erfaring med konstitutionsopklaring af alicykliske naturstoffer. Vha. dehydrogenering med selen [13] dannes der aromatiske forbindelser, der kan identificeres. Behandling af glycyrrhetinsyre med selen giver 1,2,7-trimethylnaphthalen, 2,7-dimethylnaphthalen og 1,8-dimethylpicen (figur 8). Ud fra kendskabet til den sædvanlige placering af methylgrupperne i triterpener og resultatet fra Se-dehydrogeneringen foreslår Ruzicka nedenstående carbonskelet for glycyrrhetinsyre [11] (figur 8).



Figur 8. Glycyrrhetinsyres carbonskelet.

Placering af de funktionelle grupper

De tidligere undersøgelser viste, at glycyrrhetinsyre måtte indeholde en OH, en COOH, en carbonylgruppe samt en dobbeltbinding, disse skulle nu placeres. Dette blev gjort af Ruzicka i en række arbejder, bl.a. ved sammenligning med placeringen af de funktionelle grupper i β -amyrin og abeitinsyre, som Ruzicka tidligere havde undersøgt [14]. Den fuldstændige struktur som vist i figur 5 forelå først i 1943 [15], 100 år efter at Voss begyndte sine undersøgelser.

Der manglede dog stadig at bestemme konfigurationen ved de 9 chirale centre, glycyrrhetinsyre indeholder. Dette arbejde var tilendebragt i 1955 gennem en lang række af nedbrydnings-eksperimenter [16].

I dag var man selvfølgelig langt nemmere, hurtigere og sik-



Moderne lakridsslik.

rere nået frem til dette resultat ved anvendelse af NMR- og MS-spektrometri; men man må tage hatten af for fordums kemikere, der ikke havde andet at støtte sig til end deres kemiske intuition og smeltepunkter af nedbrydningsprodukter og sammenligning af disse med kendte stoffer. Der er ingen tvivl om, at de gamle kemikere var langt bedre håndværkere end nutidens kemikere.

E-mail-adresse

Carl Th. Pedersen: cthp@ifk.sdu.dk

Referencer

1. A. Vogel jun., Journal der praktische Chemie 28 (1843) 1.
2. T. Lade, Annalen der Chemie und Pharmacie, 59 (1846) 224.
3. E. v. Gorup-Besanez og T. Klincksieck, Annalen der Chemie und Pharmacie 118, (1861) 236.
4. H. Tschirch og A. Cederberg, Archiv der Pharmazie, 245 (1907) 97.
5. H. Tschirch og Gauchmann, Archiv der Pharmazie, 246 (1908) 545.
6. P. Karrer, W. Karrer og J.C. Chao, Helvetica Chimica Acta, 4 (1921) 100.
7. L. Ruzicka og H. Leuenberger, Helvetica Chimica Acta, 19 (1936) 1402.
8. W. Voss, P. Klein, og H. Sauer, Berichte der Deutschen Chemische Gesellschaft, 70 (1937) 122.
9. E. Bergmann og F. Bergmann, Helvetica Chimica Acta, 20 (1937) 207.
10. F. Bergmann, Biochemische Zeitschrift, 267 (1933) 296.
11. L. Ruzicka, M. Furter og H. Leuenberger, Helvetica Chimica Acta, 20 (1937) 312.
12. H. Leuenberger thesis, Zur Kenntnis der Glycyrrhetinsäure, Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich 1938. (<http://e-collection.ethbib.ethz.ch/ecol-pool/diss/fulltext/eth1023.pdf>)
13. L. Ruzicka, K. Hofmann og J. Frei, Helvetica Chimica Acta, 19 (1936) 386.
14. L. Ruzicka og A. Marxer, Helvetica Chimica Acta, 22 (1939) 195.
15. L. Ruzicka, O. Jeger og M. Winter, Helvetica Chimica Acta, 26 (1943) 265.
16. K. Roth, Chemie in Unsere Zeit, 38, (2004) 276.



UNDRER DU DIG?

HVORFOR mange farmaceutiske virksomheder allerede har implementeret TruScan?

HVORDAN du kan reducere de mange årlige omkostninger ved brug af TruScan til check af jeres råvarer?

HVORDAN du hurtigt, nemt og sikkert kan få fuld udbytte af TruScan i din virksomhed?

VIL DU VIDE MERE?

Kontakt Mette Janniche på mette@ilsdk.dk eller telefon 2752 5967

TruScan: Robust håndholdt Raman instrument til direkte (gennem emballager) verifikation af råvarer. Dokumenteret (21CFRpart11) analyseresultat, "PASS/FAIL" indenfor få sekunder.

ILS Laboratories Scandinavia ApS · Gydevang 22 A
DK-3450 Allerød · Tlf: +45 4814 1850 · www.ilsdk.dk

Thermo
SCIENTIFIC



LABORATORIES
SCANDINAVIA