

Belladonna, heksekunst og atropin

Alkaloider fra natskyggefamilien har en lang og spændende historie, som rækker lige fra skønhedsmidler til dystre anvendelser blandt middelalderens hekse

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

I Shakespeares ”Romeo og Julie” akt 4, 5. scene kan man læse følgende om Julie:

*Her blood is settled, and her joints are stiff;
Life and these lips have long been separated.
Death lies on her like an untimely frost
Upon the sweetest flower of all the field.*

Beskrivelsen af Julies tilstand, da man finder hende livløs, passer med beskrivelsen af en person, der er blevet forgiftet med galnebær *Atropa belladonna* (figur 1) eller en af dens slægtninge bulmeurt *Hyoscyamus niger*, (figur 2), pigæble *Datura stramonium* (figur 3) eller alrunen *Mandragora officinarum* (figur 4).

Natskyggefamilien

Disse er alle nogle af natskyggefamilien Solanaceae mest giftige medlemmer, som gennem tiderne har været omgærdet af mystik og trolddom, mest alrunen. Alrunen blev tillagt en lang række af undergørende egenskaber, den var derfor en vigtig lægeplante. Man havde i



Figur 2. Bulmeurt *Hyoscyamus niger*.

at alrunen lignende en mand, og derfor var den et kraftfuldt middel til at give manddomskraften tilbage, hvis den havde svigtet (figur 5).



Figur 1. Galnebær *Atropa belladonna*.

middelalderen en forestilling om, at en plante virkede som lægemiddel mod sygdomme i et organ, der lignende plantens blade. Paracelsus der levede 1493-1541, og hvis egentlige navn var Philippus Theophrastus Aureolus Bombastus von Hohenheim, var tilhænger af denne signaturlære, som den kaldtes, han skrev: Ligesom man kender kvinden på formen, kender man lægemidlerne. Denne ide betød, at hvis bladene på en plante f.eks. lignende en lever, ville planten virke mod sygdomme i leveren. Havde den gul mælkesaft, var den god mod gulsot. Man syntes,

Der var imidlertid store problemer med at få fat i alrunen [1], den voksede på galgebakken, hvor man nødig begav sig hen. Når alrunen blev trukket op af jorden, udstødte den et skrækeligt skrig, der fik folk, der hørte det, til at falde døde om. Man måtte derfor træffe særlige forholdsregler, når man skulle have den op af jorden. Man overhældte den først med menstruationsblod eller kvindeurin, så bandt man en sort hund til den, det var meningen, at hunden skulle trække alrunen op. Apotekereren, eller hvem det nu var, der ville have fat i alrunen, stoppede bivoks i ørene for ikke at høre skriget og gemte sig bag en busk og kaldte på hunden. Når den hørte kaldet, trak den alrunen op og faldt død om. Nogle mente, at det også var nødvendigt at spille på trompet, mens man trak den op.

*Then on the still night air;
The bark of a dog is heard.
A shriek! A groan!
A human cry. A trumpet sound.*

The mandrake root lies captive on the ground.

I Romeo og Julie akt 4, 3. scene er der også hentydninger til alrunens skrig:

*Shrieks like mandrakes, torn out of the earth
That living mortals, hearing them, run mad*

Hekse og oraklet i Delphi

Planterne fra natskyggefamilien havde deres storhedstid i middelalderen specielt i forbindelse med hekseprocesserne. I inkquisitionens annaler kan man læse, hvordan heksene beskrev, hvordan de smurte sig i armhuler og skridt med salver lavet på basis af disse planter. Herved kom de i en euforisk tilstand, hvor de forestillede sig, at de blev ført til fester med dans og musik, hvor de mødte unge mænd, som de begærede. Når man ser beskrivelser af disse heksesabbatter og af den måde, heksene opførte sig på, udviste disse alle tegn på en rus forårsaget af solanumalkaloider, der var absorberet gennem den tynde hud i armhuler og skridt. På denne måde fik de hurtigere en høj koncentration i blodet i modsætning til indtagelse gennem munden. Noget man også udnytter i dag, hvor man bl.a. anvender scopolamin mod søsyge. Man administrerer det ved at sætte et plaster med scopolamin på armen.

Der findes beskrivelser af, at heksene smurte deres kosteskaf-



Figur 3. Pigæble *Datura stramonium*.



Figur 4. Alrune *Mandragora officinarum*.

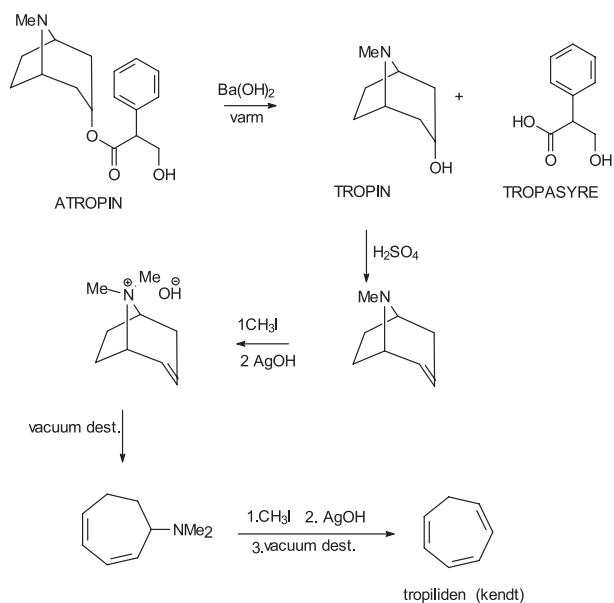
ter ind med disse salver, når de skulle flyve til Bloksbjerg (figur 6), så var de passende opstemte, når de nåede frem.

Man har beretninger om, at oraklet i Delphi indåndede dampe fra bulmeurtfrø, som blev varmet på sten. Oraklet kom så i trance og åbenbarede sine forudsigelser.

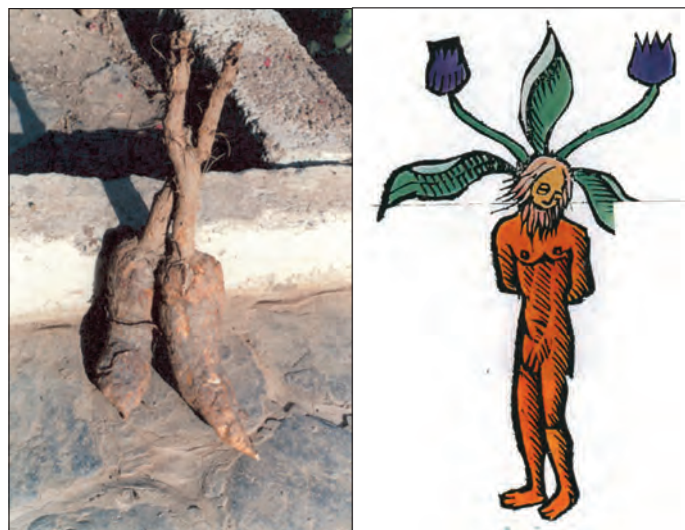
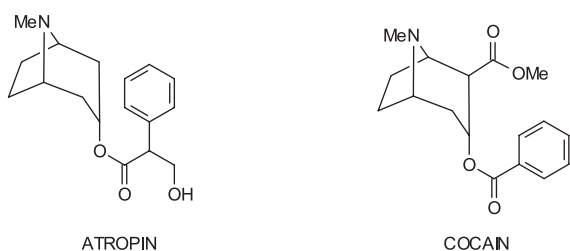
Strukturoplæring af alkaloiderne

Den effekt, der beskrives her, skyldes tropaalkaloiderne atropin [2], hyoscyamin og scopolamin. De tre

tidligere nævnte solanumplanter var nogle af de første, der blev undersøgt for indholdsstoffer i begyndelsen af 1800-tallet. Der hersker nogen usikkerhed om, hvem der isolerede atropin for første gang, ofte anføres Rudolph Brandes med årstallet 1820 [2]. Der findes dog ikke nogen publikation herom fra Brandes hånd før 1832 [3] og 1833 [4]; men det er nok tvivlsomt, om det var atropin, han isolerede og ikke blot et nedbrydningsprodukt. Andre anfører Philipp Lorenz Geiger i 1833 [5], som synes at have været på mere sikker grund. Strukturen blev opklaret i sidste halvdel af 1800-tallet gennem en række reaktioner, der er en smuk demonstration af, hvordan en sådan strukturoplæring foregik før spektroskopis indtog [6].

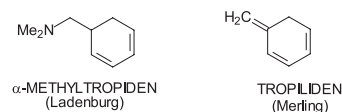


Ved behandling af atropin med saltsyre eller bariumhydroxid konstaterer Lossen [7,8], at atropin giver en base og en syre ved hydrolyse, syren tropasyre var kendt fra andre arbejder på det tidspunkt. Lossen lader sig lede i sin strukturoplæring af tilsvarende arbejder over cocainets struktur, som meget ligner atropin. Cocain var tidligere undersøgt.



Figur 5. Signaturlæren, til venstre alruneroden til højre manddomskraften.

Efter kogning af tropin med syre kunne Ladenburg isolere en forbindelse $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}$, der lugtede som coniin, skarntydens alkaloid [9]. Han kalder den tropidin og fastslår, at det er en tertiær amin. Han laver en Hofmannsk nedbrydning på den via trimethylammoniumsaltet og får en forbindelse, som han kalder α -methyltropiden, som han imidlertid formulerer med en 6-ledet ring [10].



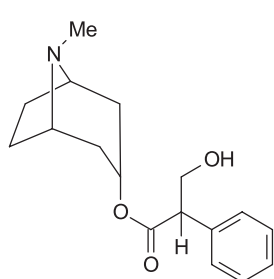
Endelig laver Merling [11] endnu en Hofmannsk nedbrydning og kommer frem til tropiliden, som også fejlagtigt bliver formuleret med en 6-leddet ring.; men bortset fra dette problem med ringstørrelsen er det nu muligt at slutte baglæns og komme til strukturen for atropin. Det endelige bevis for strukturen inkl. syntesen af atropin bliver givet af Richard Willstätter i en imponerende række arbejder beskrevet i *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* fra 1895-98 samt en serie i *Justus Liebigs Annalen der Chemie* fra 1901, hvor disse tropalkaloidarbejder optager siderne 206-374 i bind 317.

De tre alkaloider, der er tale om i denne sammenhæng, er atropin, hyoscyamin og scopolamin. Atropin er racemisk hyoscyamin. I galnebær forekommer *S*-hyoscyamin, der overordentlig let racemiserer, hvorfor det er racematen atropin, man isolerer.

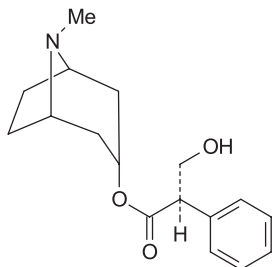


Figur 6. Hekse på vej til Bloksbjerg.

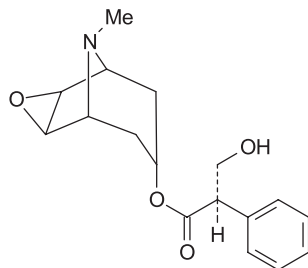
Galnebær blev brugt allerede af dronning Cleopatra som kosmetisk middel og var populær blandt romerrigets damer, da det virker mydriatisk, dvs. udvider pupillen, og det skulle give damerne et mere forførende udseende, når et ekstrakt blev dryppet i øjet. Denne brug blev overtaget af renæssancens damer, heraf navnet belladonna for planten, italiensk "bella donna". Det er dette skønhedsideal, Homer hentyder til i udtrykket "den kvie-øjede Hera." Der er imidlertid ingen beretninger om, at solanumarter er blevet brugt på denne måde kosmetisk i det antikke Grækenland.



ATROPIN = (R,S)-HYOSCYAMIN



HYOSCYAMIN



SCOPOLAMIN

Belladonnadråber og dermed atropin er blevet brugt af øjnlæger til at udvide pupillen ved øjenundersøgelser af det indre øje. Atropin har imidlertid den ulempe, at virkningen kan holde sig i flere dage, derfor anvender man i dag en række syntetiske derivater, der har en korterevarende virkning.

Atropins mydriatiske virkning skyldes, at det blokerer de receptorer, der reagerer over for acetylcholin, og det forhindrer musklerne i at trække sig sammen. Atropin er derfor en effektiv modgift over for forgiftninger med nervegasser af thiophosphoryl-estertypen som tabun, sarin og soman, der blokerer acetylcholinesterasen, som styrer nedbrydningen af acetylcholin og forårsager en opbygning af acetylcholin i musklerne med kramper til følge. Ved at blokere acetylcholinreceptorerne virker atropin modsat.

Historien om atropin og galnebær er typisk for mange af folkemedicinens midler, hvis virkning og anvendelse har været baseret på mystik og overleveringer gennem generationer. De har ved nærmere undersøgelser i moderne tid vist sig at blive grundlaget for effektive midler i vor tids medicin enten som sådanne eller som modificerede syntetiske præparater.

E-mail-adresse

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

*På basis af foredrag holdt ved Kemisk Forenings årsmøde i Odense juni 2008.

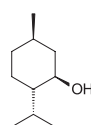
Referencer

1. J. Mann, Education in Chemistry, Januar (2008), 14.
2. R. Giebelmann og E. Logemann, Toxikol Krimtech, **71** (2004), 32.
3. R. Brandes, Annalen der Pharmacie, **1** (1832), 68.
4. R. Brandes, Annalen der Pharmacie, **6** (1833), 38.
5. P.L. Geiger og Hesse, Annalen der Pharmacie, **6** (1833), 43.
6. a) H.L. Holmes i R.H.F. Manske og H.L. Holmes, The Alkaloids, Vol. 1 1950, Academic Press, side 272. b) G. Fodor i S.W. Pelletier, Chemistry of The Alkaloids, Van Nostrand Reinhold Company 1970, side 431.
7. W. Lossen, Justus Liebigs Annalen der Chemie, **131** (1864), 43.
8. W. Lossen, Justus Liebigs Annalen der Chemie, **138** (1866), 230.
9. A. Ladenburg, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, **12** (1879), 944.
10. Ladenburg, Justus Liebigs Annalen der Chemie, **217** (1883), 74.
11. G. Merfling, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, **24** (1891), 3108.

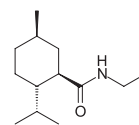
Nyt om...

... Friskt og koldt som pebermynte

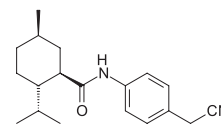
Pebermynte *Mentha piperita* eller dets aromastof menthol har længe været brugt som smagsingrediens i bolsjer, pastiller, tyggegummi, tandpasta og mange andre steder pga. dets friske og kølende smag.



(-)-MENTHOL



WS-3



EVERCOOL 180

Det er (-)-menthol, der har denne effekt. Menthol har imidlertid forskellige mangler, bl.a. varer smagen ikke i ret lang tid, man har derfor længe været på jagt efter substitutter. Forslag til nye forbindelser baseret på menthanskelet er WS-3 og det nyeste Evercool 180, der er lanceret af aroma- og duftfirmaet Givaudan.

Carl Th.

Better than Mint, *Chemical & Engineering News*, 24 september, 2007, side 95.

... En nordlig klimabombe

Nye estimater antager, at de nordlige egne med permafrost gemmer over 1,5 mio. (billioner) tons frosne kulstof-forbindelser. Det er det dobbelte af tidligere antagelser. Det er bekymrende, fordi modeller forudsiger, at nordlige områder vil opleve den største stigning i temperatur af alle områder. Når permafrostområder tør frigives enorme mængder CO₂ og CH₄, der yderligere forstærker den globale opvarmning. ¹⁴C-målinger viser, at hovedparten af den frigivne CO₂ i Alaska stammer fra materiale, der blev nedfrosset for tusinder af år siden.

Carsten Christophersen

Soil organic carbon pools in the northern circumpolar permafrost region. C. Tarnocai; J. G. Canadell, E. A. G. Schuur, P. Kuhry, G. Mazhitova og S. Somov. *Global Biogeochemical Cycles* 2009, Bind 23, doi: 10.1029/2008GB003327.