

Aconitin

Name: Aconitin

Summenformel: C₃₄H₄₇NO₁₁

IUPAC-Name: 1-ethyldecahydro-6,10,13-trimethoxy-3-(methoxymethyl)-11a-acetate

8-benzoat-2H-12,3,6a-ethanylyliden-7,9-methanonaphth[2,3-b]azocin-4,8,9,11,11a(1H,7H)-pentol

CAS-Name:

(1a,3a,6a,14a,15a,16b)-20-Ethyl-1,6,16-trimethoxy-4-(methoxymethyl)aconitane-3,8,13,14,15-pentol
8-acetate 14-benzoate

Andere Namen: Aconitane, Adynerin, Acetylbenzoylaconin

Dichte: 1.37±0.1 g/cm³

Molares Volumen: 468.2 ± 5.0 cm³/mol

Löslichkeit:

pH=1 1000 g/L

pH=2 839 g/L

pH=3 240 g/L

pH=4 30 g/L

pH=5 3,9 g/L

pH=6 1,2 g/L

pH=7 0,97 g/L

pH=8-10 0,90 g/L

pK_a: 5,88

Molare Masse: 645,74 g/mol

Schmelzpunkt: 200 - 205 °C, exakter auch 204 °C, früher auf 197 - 198 °C bestimmt (Alkaloidgemische)

Siedepunkt: 717.2 ± 60.0 °C

Polarisation: +17,3 ° bis +19 ° (CHCl₃, 20 °C, 589,3 nm), die Salze sind linksdrehend (Hydrobromid hemipentahydrat: -30,8 °, Hydrochlorid hemipentahydrat: -30,9 °, Nitrat: -35 °)

Gefahrenzeichen: T+

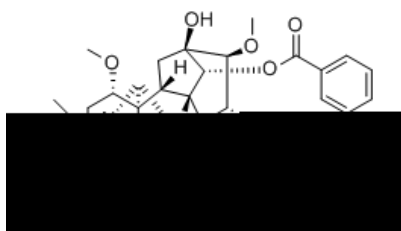


Toxizität: LD₅₀(Maus, ipr) = 0,22 - 2,5 mg/kg KG, LD(Mensch) = 5 mg (rekonstruktiv)

R-Sätze: 26/28-36/37/38

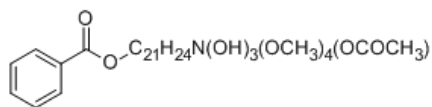
S-Sätze: 24-45-36-26

Beschreibung:



Aconitin ist ein sehr giftiges Diterpenoid-Alkaloid, das in dem 50-150 cm hohem Blauen Eisenhut (*Aconitum napellus*) - der giftigsten Pflanze in unseren Breitengraden - vorkommt. Es stellt den Benzoat- und Acetat-Ester des Alkaloids Aconin dar. Aconin selbst weist nur etwa 1/500 der Toxizität des Aconitins auf. Bei Lagerung der getrockneten Pflanzenteile tritt bei Licht- und Wärmeeinfluss eine teilweise Hydrolyse ein, welche die Wirkung abschwächt. Aconitin bildet weiße (bei nicht hochreinem eher gelbliche), feine und geruchslose, hexagonale Prismen, die in Benzol und Chloroform gut, und Alkohol und Diethylether schwerer und in Wasser kaum löslich sind. Ein Gramm Aconitin löst sich in 2 ml Chloroform, 7 ml Benzol, 28 ml abs.

$_{38}\text{H}_{45}\text{NO}_{12}$ und $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_{11}$ bestimmt, von denen sich letztere durch spätere Analysen bestätigt hat. Über den stufenweisen Abbau durch Kochen mit Wasser, Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure und Basen konnte durch die Analyse der Spaltprodukte das Aconitin genauer analysiert werden. Das durch Dehydratisierung entstandene Produkt wurde Apoaconitin, das durch Abspaltung von Essigsäure entstandene Pikroaconitin und das durch Abspaltung eines Benzylrests entstehende Produkt Aconin genannt. Versuche das Aconin mit Acetylchlorid oder Benzoylchlorid gezielt zum Aconitin zu überführen schlugen aufgrund der vielen vorhandenen Hydroxygruppen fehl. Da zuvor schon bekannt war, dass das Aconitinmolekül vier Methoxy- und drei Hydroxy-Gruppen beinhaltet, konnte folgende Formel entwickelt werden:



Bis heute gibt es noch keine Publikationen zu einer Totalsynthese von Aconitin, wobei das Kohlenstoffgerüst wahrscheinlich das größte Problem darstellt. Die Regioselektivität der Acetylierung und die des Benzoylrestes ließen sich durch strategische Anwenden verschieden leicht abzutrennender Schutzgruppen zwar durchführen, doch ist noch keine Möglichkeit zum Aufbau des Grundgerüsts bekannt, was weitere Überlegungen auch zwecklos macht.

In seiner Struktur ähnelt das Aconitin dem Delphinin (2 HO-Gruppen weniger, in 4-Stellung nur eine Methoxy- statt einer Methoxymethyl-Gruppe und nicht N-ethyliert sondern N-methyliert) aus dem Stephanskraut (*Delphinium staphisagria*) und dem Tulpin aus der Garten-Tulpe (*Tulipa gesneriana*) welche ebenfalls toxisch sind (die Toxizität des Tulpins ist weitaus geringer als die der anderen beiden Alkaloide). Unter den in den Pflanzen vorkommenden Diterpen (C_{20})- und Norditerpen (C_{19})-Alkaloiden, sind die mehrfach veresterten Substanzen besonders giftig.

Das Aconitin kommt in allen Pflanzenteilen des Eisenhutes, besonders der Wurzel und den Samen, vor. Versehentliche Intoxikationen sind z.B. auf eine Verwechslung der Wurzel mit Meerrettich oder auch auf übermäßige Anwendung therapeutischer Zubereitungen, zum Beispiel während einer Behandlung mit aconitinhaltigen Salben, zurückzuführen. Der Alkaloidgehalt bewegt sich zwischen 0,5 und 1,5 % und ist in der Knolle nach LIEBENOW während der Blütezeit am geringsten und im Winter am höchsten. Die Wurzelknolle (auch als Sturmhutknolle bezeichnet) ist dunkelgraubraun, meist prall und 4-8 cm lang und bis über 2 cm breit oder gestreckt rübenförmig. Die frische Wurzel schmeckt süßlich, dann kratzend und später scharf. Für einen Erwachsenen wirken 2-15 g (häufig schon 2-4 g) derselben tödlich, was etwa 3-6 mg des reinen Aconitins entspricht. Bei Kindern liegt die letale Dosis weitaus niedriger. Das Aconitin wird über die Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes, aber auch über die intakte Haut rasch resorbiert, weshalb auch schon beim Pflücken des Eisenhutes Hautentzündungen und sogar schwere Vergiftungen hervorgerufen werden können. Mengen von unter 1 mg über die Nasenschleimhaut aufgenommen rufen erst ein Kribbeln und anschließend einem "pelziges" Gefühl hervor, bevor die Nase komplett gefühllos wird. Diese Symptome klingen nach 1,5-2 Stunden wieder ab. Aconitin wirkt zunächst erregend und dann lähmend auf sensible Nervenendungen und die motorischen Endplatten. Im ZNS zeigt sich diese Wirkung insbesondere an den motorischen Zentren in Hirn und Rückenmark und den Atem-, Brech- und Temperaturzentren. Neben der anästhetischen Wirkung treten Symptome wie Kälteempfindlichkeit, Empfindungsschwierigkeiten, Übelkeit, Durchfall und Erregungszustände auf, Herzrhythmusstörungen, Krämpfe, Lähmung der Zunge, der Gesichts- und Extremitätenmuskulatur und zuletzt eine Kreislaflähmung folgen. Der Tod erfolgt durch zentrale Atemlähmung oder, bei weit überletalen Dosen, durch Herzstillstand. Die Vergiftungserscheinungen treten bei Einnahme hoher Dosen bereits nach wenigen Minuten und der Tod nach etwa einer halben Stunde ein.

Die Wirkung beruht auf der Förderung des Natriumeinstroms in die Zellen, wodurch das Membranpotential gestört und an den Nerven- und (Herz-)Muskelzellen die Repolarisation verhindert wird. Da es kein Antidot gibt, muss symptomatisch behandelt werden: Bei Herzrhythmusstörungen zum Beispiel durch Gabe von Propafenon (einem Natriumkanalblocker), da sich Xylocain als unwirksam erwiesen hat, oder von Putrescin. Ansonsten ist nur primäre Gifentfernung möglich: sofortiges Erbrechen, Gabe von Aktivkohle und Natriumsulfat. In der Klinik erfolgt, insofern die Giffaufnahme nicht zu lange zurückliegt, eine Magenspülung (evtl. mit Kaliumpermanganatlösung). Allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen betreffen den Elektrolytausgleich, Gabe von Natriumhydrogencarbonat zum Ausgleich der Azidose, Behandlung von