

## Datenblätter Naturstoffe

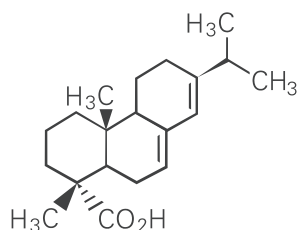
Hans-Georg Zoch 

Korrespondenzadresse: Dr. Hans-Georg Zoch, Verlagsbüro für Informationsmanagement, Eggartenweg 3, D-86934 Reichling  
(hg.zoch@t-online.de; <http://www.vbzoch.de>)

**Vorbemerkung:** "Ein immunologischer Mechanismus für das auf Abietinsäure-haltige Arbeitsstoffe öfter beobachtete Asthma ist nicht gesichert." Mit dieser Einschränkung belegt die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) in ihrer MAK- und BAT-Werte-Liste 2003 [31] den an erster Stelle in dieser Liste eingestufteten Stoff Abietinsäure. Die dort wiedergegebene Einstufung bezieht sich somit ausschließlich auf die wissenschaftlich erwiesene Potenz der Substanz, als Kontaktallergen zu wirken, d.h. die Gefahr einer Sensibilisierung der Haut zu bewirken. Der nämliche Effekt bei inhalativem Kontakt wird derzeit ausgeschlossen. Da Menschen gegenüber diesem Stoff, seinen Derivaten und Reaktionsprodukten in weiten Bereichen exponiert sind (s. Abschnitt 'Verwendung'), soll ein umfangreiches Stoffdossier unter Verwendung aktueller Erkenntnisse nachfolgend wiedergegeben werden. Mein besonderer Dank geht dabei an Frau Dr. Sonja Prinz vom Institut für Pharmakognosie der Universität Wien für die Übermittlung von Forschungsergebnissen.

### Abietinsäure

Abietic acid (E),  
[1R(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ , $\beta$ ,4 $\beta$  $\alpha$ ,10 $\alpha$ )]-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-Decahydro-1,4a-dimethyl-7-(1-methylethyl)-1-phenanthrencarbonsäure, 13-Isopropylpodocarpa-7,13-dien-15-carbonsäure, Sylvic acid (E), Sylvinsäure.



CAS: 514-10-3  
RTECS: TP 8580000  
EG: 208-178-3

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> M<sub>r</sub> 302,46

**Gruppe:** Abietan, Diterpen, Phenanthren; s. a.  
→15-Hydroxyperoxyabietinsäure; →13,14-Epoxyabietinsäure;  
→8,12-Peroxydihydroabietinsäure

**Fp.** 139..175°C (172..175°C [82,138]); **Sdp.** 250°C bei 9 Torr [29]

**Eigenschaften:** Monokline Plättchen aus Ethanol und Wasser. Das kommerzielle Produkt kann glasig oder teilkristallin sein, von gelber Farbe und bis zu 85°C schmelzen.

Unlöslich in Wasser. Löslich in Ethanol, Methanol, Benzol, Chloroform, Ether, Aceton, Schwefelkohlenstoff und verdünnter Natronlauge [29,82].

**Vorkommen:** Biogen. *Abies grandis* Lindl. (Tanne, Küsten-, Kalifornische), *Pinus contorta*, *Pinus nigra* L. (Schwarzkiefer), *Pinus sylvestris* L. (Kiefer).

Tritt im Harz von Pinusarten auf [5]. Abietinsäure ist als Begleitstoff in allen kolophoniumhaltigen (Haftmittel) Produkten enthalten wie Papier, Pappe, Seifen, Kunststoffe, Salicyl- und Warzenpflaster, Kosmetika (Wimperntusche, Rouge, Mascara), Prothesenhaftpulver, Enthaarungscremes sowie in geharztem Wein (Rezina) [59]. Der Abietinanteil in Kolophonium beträgt ca. 30% [20]. Bernstein ist ein Polyester aus langgestreckten, hoch-

polymeren Ketten aus Abietinsäure und Diabietinol (aus Abietinsäure entstandener Alkohol).

**Herstellung:** Biosynthese nach Stammverletzung und Aktivierung von Monoterpen- und Diterpencyclasen sowie Cytochrom-P-450-abhängigen Diterpenhydroxylasen bei *Abies grandis* [186]. Alternative Bildungsmechanismen werden bei anderen Spezies berichtet [181].

Gewinnung von Harz aus Nadelbäumen, vorwiegend Kiefern, und anschließender Wasserdampfdestillation lässt als Rückstand das Kolophonium entstehen. Isomerisierung des Kolophoniums mit Essigsäure oder methanolischer Salzsäure führt zur stabilen Abietinsäure [OS:IV,1(1063)] [90]. Beil:9(2),424 [17].

Praktische Gewinnung aus Tallöl (Sagotan®), einem Abfallprodukt bei der Celluloseherstellung: Aus einer Tallöllösung in Aceton wird am Rückfluss nach Zugabe von Dipentylamin das Ammoniumsalz der Abietinsäure ausgefällt und mehrfach aus Aceton umkristallisiert. In einer etherischen Salzsuspension wird mit Zugabe von 2-N-Schwefelsäure die freie Abietinsäure erhalten und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert [182].

**Verwendung:** Bio-Arbeitsstoff. Vorprodukt für die Herstellung von Naturharzlacken, Firnissen, Laminaten [59,82,90]. Herstellung von Harzseifen aus Abietaten [138]. Als Kolophoniumbestandteil Verwendung für hautreizende Pflaster (klebend) an Tier und Mensch, zum Bestreichen von Transmissionsriemen und Geigenbögen [20]; Kühlschmierstoffkomponente [31]. Ausgangsprodukt für Naturstoffsynthesen [47]. Gezielter Abbau von Abietinsäure führt zu enantiomerenreinen kleineren Naturprodukten.

**Wirkung:** Thermisches Isomerisierungsprodukt aus Laevopimar-, Neoabietin- und Palustrinsäure. Reagiert mit starken Oxidationsmitteln.

Jeweils fünfwöchige Reaktion mit Luft führte bei Raumtemperatur und Lichteinfluss in Ethanol auf Silicagel zu verschiedenen Produktgemischen aus insgesamt 7 Komponenten, deren Quantitäten und Strukturen sich zu jenen aus einer Umsetzung bei 100°C unterschieden. Die Oxidationsreaktionen fanden vorwiegend in 7- und 13-Stellung statt [182].

Der Pilz *Mortierella isabellina* Oudemans mono- und dihydroxyliert Abietinsäure in 2-, 15- und 16-Stellung [185].

Schwaches Kontaktallergen [59]. Unterstützt das Wachstum von Milch- und Buttersäurebakterien [82]. Wirkt als Phytoalexin auf Fichten und Tannen gegen Insekten und Mikroorganismen [138]. Hautsensibilisierend. Es gibt Hinweise, dass für die Hautsensibilisierung Oxidationsprodukte der Abietinsäure verantwortlich sind [59]. Ein immunologischer Mechanismus für das auf Abietinsäure-haltige Arbeitsstoffe öfter beobachtete Asthma ist nicht gesichert [31]. Bei Ratten zerstört der Stoff jedoch dosis- und zeitabhängig die Epithelzellen des Atemtrakts [180]. Abietinsäure reizt die Haut und Schleimhäute von Augen, Mund und Atemtrakt.

Allergische Kreuzreaktion mit Hydroabietinalkohol, Abietinsäuremethylester und Kolophonium. Von einer Gruppe mit Kontaktallergie gegenüber Kolophonium reagiert etwa die Hälfte positiv auf Abietinsäure [184]. Als eigentliche Kontaktallergene werden vor allem einige Oxidationsprodukte der Abietinsäure(derivate) genannt, die gleichermaßen zytotoxisch auf bestimmte Zellen (HeLa-Zellen, ATCC, CCL17) wirken [182].

Ein mittlerer statistischer Grenzwert für die Fischtoxizität bei *Salmo gairdneri* nach 96 Stunden beträgt 0,7 mg/L [9].

Abietinsäure wirkt in bestimmten Makrophagen und Fettzellen auf den PPARgamma (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma), dessen Aktivierung für die antiinflammatorische Wirkung der Substanz verantwortlich gemacht wird. Weiterhin hat diese Gen-Expression Einfluss auf den Stoffwechsel von Fettzellen [179].

In hohen Dosen wurden am Herzmuskel von Makaken und an den Nerven von Hunden reversible Störungen berichtet [142].

**Toxikologie:** LD<sub>50</sub> intravenös Maus: 180 mg/kg [8]; LC<sub>50</sub> juv. *Oncorhynchus kisuth*: 0,41 mg/L (96h) [9].

**Analytik:** Spezifische Drehung:  $[\alpha]_D^{24} = -106^\circ$  (c=1) in abs. Ethanol [82];  $[\alpha]_D^{21} = -115,6^\circ$  in Ethanol [5];

$[\alpha]_D = -65 \pm 10^\circ$  (c=1) in Ethanol [47];  $[\alpha]_D^{15} = -102^\circ$  in Ethanol [138].

UV-Spektrum in Ethanol:  $\lambda_{\max} = 235, 241,5, 250$  nm;  $\log \epsilon = 4,29 - 4,34 - 4,16$  [82];  $\lambda_{\max} = 234, 241$  nm;  $\log \epsilon = 2,50 - 4,37$  [29].

Arbeitsplatzanalytik nach OSHA: Probenahme auf Glasfaserfilter (37 mm); Lösemittel: Methanol (200 L), max. 2 L/min; Probenahmedauer: 1,6 h; Nachweis durch HPLC/UV: Säule: C<sub>18</sub>-Körper; Fließmittel: Acetonitril(60): Wasser(40): Phosphorsäure(0,1); Detektion bei 254 nm.

**Recht:** Gefahrensymbol  Xi [17,56]

R 36/37/38 Reizt die Augen, die Atmungsorgane und die Haut.  
R 51/53 Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.  
S 26 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren.  
S 36 Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen.

## Literatur

- [5] RAUEN HM (Hrsg.): Biochemisches Taschenbuch; Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 2. Auflage 1964; Library of Congress Catalog Card Number: 64-12601
- [8] LEWIS, RJ SR, TATKEN RL (Eds.): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS); National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Cincinnati, Ohio 45226, 1979 Edition, September 1980; DHHS (NIOSH) Publication No. 80-111
- [9] VERSCHUEREN K: Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals; Van Nostrand Reinhold Co. Ltd., New York, Cincinnati, Toronto, London, Melbourne, 2. Edition 1983; ISBN: 0-442-28802-6
- [17] ALDRICH-CHEMIE: Katalog Handbuch Feinchemikalien; Aldrich-Chemie GmbH & Co. KG, Steinheim, Ausgabe 1985-1986 und Folgeauflagen
- [20] ZEPERNICK L, LANGHAMMER L, LÜDCKE JBP: Lexikon der offiziellen Arzneipflanzen, Walter de Gruyter & Co., Berlin, New York, 1. Auflage 1983; ISBN: 3-11-007633-0
- [29] WEAST RC (Hrsg.): Handbook of Chemistry and Physics; Chemical Rubber Company (CRC) Press, Inc., Cleveland, Ohio, 56. Auflage 1975-1976; ISBN: 0-87819-455-X
- [31] DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (DFG) (Hrsg.): Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe; VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
- [47] FLUKA Chemika-BioChemika 1990/91; Fluka Chemie AG, Buchs (CH) 1990 und Folgeauflagen
- [56] ROTH: Laborchemikalien Hauptkatalog 85; Carl Roth GmbH+Co, Karlsruhe 1985; ISBN: 3-924030-01-4 und Ausgabe September 1997
- [59] HAUSEN BM, BRINKMANN J, DOHN W: Lexikon der Kontaktallergene; ecomed Fachverlag, Landsberg/Lech 1992; ISBN: 3-609-75610-1
- [82] BUDAVARI S (Ed.): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals - 12th Edition; Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey 1996; ISBN: 0-911910-12-3
- [90] WILLMES A: Textbuch Chemische Substanzen - Elemente, Anorganika, Organika, Naturstoffe, Polymere; Verlag Harri Deutsch, Frankfurt/Main, Thun 1991; ISBN: 3-8171-1214-9
- [138] FALBE J, REGITZ M (Hrsg.): Römpf Kompakt - Basislexikon Chemie; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998; ISBN: 3-13-115711-9
- [179] TAKAHASHI N, KAWADA T, GOTO T, KIM CS, TAIMATSU A, EGAWA K, YAMAMOTO T, JISAKA M, NISHIMURA K, YOKOTA K, YU R, FUSHIKI T: FEBS Lett. 2003 Aug. 28; 550(1-3):190-4
- [180] AYARS GH, ALTMAN LC, FRAZIER CE, CHI EY: J. Allergy Clin. Immunol. 1989 Mar; 83(3):610-8
- [181] PRINZ S: Strukturuntersuchung von Diterpensäuren; Dissertation, Universität Graz 2001
- [182] PRINZ S, MÜLLNER U, HEILMANN J, WINKELMANN K, STICHER O, HASLINGER E, HÜFNER A: Oxidation Products of Abietic Acid and Its Methyl Ester; J. Nat. Prod. 2002, 65, 1530-1534
- [184] Homepage von NAGOYA UNIVERSITY MEDICINE SERVER: <<http://homepage2.nifty.com/derma/allergen/abietic.htm>>
- [185] KUTNEY JP, BERSET JD, HEWITT GM, SINGH M: Biotransformation of Dehydroabietic, Abietic and Isopimaric Acids by *Mortierella isabellina* Immobilized in Polyurethane Foam; Appl. Environ. Microbiol., Apr. 1988, Vol. 54, No. 4, p. 1015-1022
- [186] FUNK C, LEWINSOHN E, VOGEL BS, STEELE CL, CROTEAU R: Regulation of Oleoresinosis in Grand Fir (*Abies grandis*) (Coordinate Induction of Monoterpene and Di terpene Cyclases and Two Cytochrome P450-Dependent Diterpenoid Hydroxylases by Stem Wounding); Plant Physiol. 1994 November; 106 (3): 999-1005



**Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. Hans-Georg Zoch:**

- Jahrgang 1951
- Chemiestudium an der LMU München
- Promotion in Organischer Chemie (1982)
- 1982...1997 ecomed-verlagsgesellschaft Landsberg: Entwicklung vom Lektor (PM) zum Verlagsleiter
- 1997/1998 Verlagsleiter bei der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart (WVG)
- seit 1998 eigenes Verlagsbüro