

**Seminararbeit**

**zur Vorlesung Toxikologie der Naturstoffe**

**SS 1999**

**Cytisin**

**vorgelegt von**

**Thorsten Urhahn**

Abt. Analytische Chemie & Umweltchemie

Tel. 22745 [thorsten.urhahn@chemie.uni-ulm.de](mailto:thorsten.urhahn@chemie.uni-ulm.de)

Ulm, den 9.7.1999

## **Inhalt:**

<b>BEZEICHNUNGEN:</b> .....	<b>3</b>
<b>STRUKTUR:</b> .....	<b>3</b>
<b>KENNUMMERN:</b> .....	<b>3</b>
<b>VORKOMMEN:</b> .....	<b>3</b>
<b>VERWENDUNG:</b> .....	<b>5</b>
<b>EIGENSCHAFTEN:</b> .....	<b>5</b>
<b>ANALYTIK:</b> .....	<b>5</b>
<b>TOXIKOLOGIE:</b> .....	<b>6</b>
<b>THERAPEUTISCHE MAßNAHMEN:</b> .....	<b>7</b>
<b>GESETZLICHE REGELUNGEN:</b> .....	<b>8</b>
<b>KENNZEICHNUNGEN UND KLASSIFIZIERUNGEN:</b> .....	<b>8</b>
<b>LITERATUR:</b> .....	<b>9</b>

## Bezeichnungen:

Cytisin, Gruppe der Alkaloide (Lupin- bzw. Chinolizidin-Alkaloid)

Synonyme: Ulexin, Baptitoxin, Laburnin, Sophorin, Cytiton, Tabex, Tabax

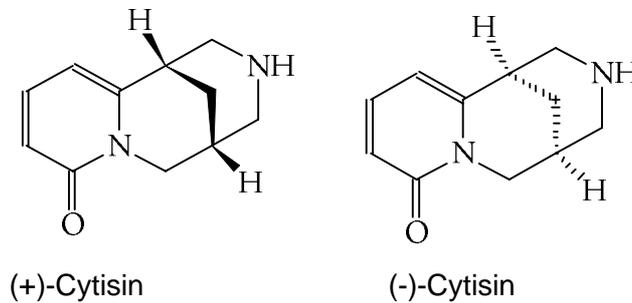
Es existieren zwei Stereoisomere. Bezeichnung nach IUPAC:

(1R)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1r,5c-methano-pyrido<1,2-a><1,5>diazocin-8-on → (-)-Cytisin

(1S)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1r,5c-methano-pyrido<1,2-a><1,5>diazocin-8-on → (+)-Cytisin

## Struktur:

Summenformel:  $C_{11}H_{14}N_2O$



Molekulargewicht: 190,24 g/mol

## Kennnummern:

CAS-Nr. 485-35-8, 15191-27-2, 55821-72-2

Beilstein-Nrn. 83881, 83882, 83883, 156877, 745255, 4905795, 4905796, 4999854, 5739329

RTECS HA4025000

EINECS 207-616-0

## Vorkommen:

In Deutschland findet man Cytisin vor allem in allen Pflanzenteilen von *Laburnum anagyroides* Med. (*Cytisus laburnum* L., Goldregen, Bohnenbaum, E: golden rain, golden chain, F: Aubur, I: Avorniello) aus der Gruppe der *Fabaceae* (Schmetterlingsblütler) [1,2,3]. Goldregen kommt ursprünglich aus Südeuropa, wird aber gerne in Gärten und Anlagen gepflanzt und ist durch Verwilderung inzwischen auch in hiesigen Regionen bis hin nach Südschweden heimisch. Goldregen ist ein bis zu 7 m hohes Strauchgewächs, daß von April bis Juni mit langen, gelben Trauben blüht. Die Zweige sind rutenförmig, glatt und graugrün, die Blätter langstielig, dreizählig und an der Unterseite behaart. Ab Juli reifen Samen in knotigen, bh-

nenähnlichen Hülsen [4,5]. Am stärksten konzentriert ist das Gift in den Blüten, Samen und Wurzeln der Pflanze [1-5].



*Blüten des Goldregen*



*Samen des Goldregen*

Weiterhin ist Cytisin enthalten im nordamerikanischen *Baptisia tinctoria* (Wilder Indigo) [6], im *Genista germanica* L. (Deutscher Ginster) [7], im *Genista tinctoria* L. (Färber-Ginster) [7], im südostasiatischen *Sophora japonica* L. (Schnurbaum, Japanischer Schnurstrauch, Sauer-schotenbaum) [12], *Sophora secundiflora* (Mescalbohne) [8], in *Spartium junceum* L. (spani-scher Ginster, Binsenginster) [9,10] und im *Ulex europaeus* L. (Stechginster) [11] (alle ebenfalls Schmetterlingsblütler [12]) und anderen.

Die Autoren geben nicht an, ob es sich bei dem gefundenen Cytisin um die (+)-Form, die (-)-Form oder ein racemisches Gemisch handelt, es ist aber anzunehmen, daß nur die (-)-Form in der Natur vorkommt. (-)-Cytisin wurde isoliert aus: *Euchresta japonica* BENTH [13], *Maak-kia tashiroi* [14], *Sophora exigua* [15], *Ormosia emarginata* BENTH, *Ormosia henryi* Prain, *Pericopsis (Afromosia) laxiflora*, *Pericopsis angolensis*, *Pericopsis mooniana* Thw. [alle 16], *Cytisus*-Arten [7], *Echinosophora koreensis* [17] u.a..

Das Vorkommen von Cytisin in Pflanzenteilen – vor allem im Samen – scheint weit verbreitet unter den Arten *Cytisus*, *Sophora*, *Baptisia*, *Genista* und *Ulex* [18].

Da Cytisin-Konzentrationen in jüngerem Gewebe meist höher sind als in älterem, liegt der Schluß nahe, daß das Alkaloid der Abschreckung von Freßfeinden dient [10,19].

## Verwendung:

Drogen aus Goldregen werden in der Homöopathie gegen Seekrankheit, nervöse Schlaflosigkeit und Migräne eingesetzt [12]. Die toxikologische Forschung verwendet radioaktiv markiertes Cytisin zur Erforschung von Zahl und Funktion der Acetylcholinrezeptoren und deren Subtypen [20,21]. Eine Anwendung gegen die Nikotinabhängigkeit [22,23,24] und als Eisenchelator gegen die Parkinsonsche Krankheit werden diskutiert [25]. Ferner gibt es Ansätze, die sich die neurotoxische Wirkung von Cytisin gezielt für die Behandlung der Alzheimer-schen und der Parkinsonschen Krankheit zunutze zu machen wollen [26]. Eine japanische Firma forscht an entzündungshemmenden [27] und antidiabetischen [28] Eigenschaften von Lupinalkaloiden.

Das Rauchen getrockneter Pflanzenteile von *Genista*, *Laburnum*, *Spartium junceum* und anderen Cytisin-haltigen Arten soll sehr entspannende Wirkung haben [29].

Laut einer bulgarischen Arbeitsgruppe hat die Gabe von Cytisin positiven Einfluß auf die Photosynthese und den Wasserhaushalt von Tabakpflanzen [30].

## Eigenschaften:

Der reine Feststoff bildet prismenförmige (aus Methanol) bzw. nadelförmige (aus  $\text{CHCl}_3$ ), farblose Kristalle von bitterem Geschmack [3]. Cytisin ist löslich in Wasser, Aceton, Methanol, Ethanol und Chloroform [3].

Schmelzpunkt: frühe Veröffentlichungen: 152-153°C [1, 2, 3, 11]

(-)-Cytisin: 155°C [13, 14, 15, 31]

Racemat: 146-147°C [32, 33, 34]

optische Drehung: (-)-Cytisin: -116,7° bei 589 nm in Wasser [13]

-118° bei 589 nm in Wasser [31]

-110° bei 589 nm in Ethanol [14]

-112° bei 589 nm in Ethanol [15]

## Analytik:

Aus Pflanzenteilen, Mageninhalt, Blut und Organen kann das wasserlösliche Cytisin über Extraktion mit Wasser, alkalischer  $\text{NH}_3$ -Lösung [35], saurer  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Lösung [3] oder mit Alkohol [3] gewonnen werden. Nach Neutralisation oder Alkalisierung geht Cytisin zusammen mit anderen Alkaloiden in unpolare organische Phasen über und kann durch Eindampfen angereichert werden. Gut funktioniert auch die Anreicherung aus einer sauren wäßrigen Phase über einen Kationenaustauscher in der  $\text{H}^+$ -Form [36].

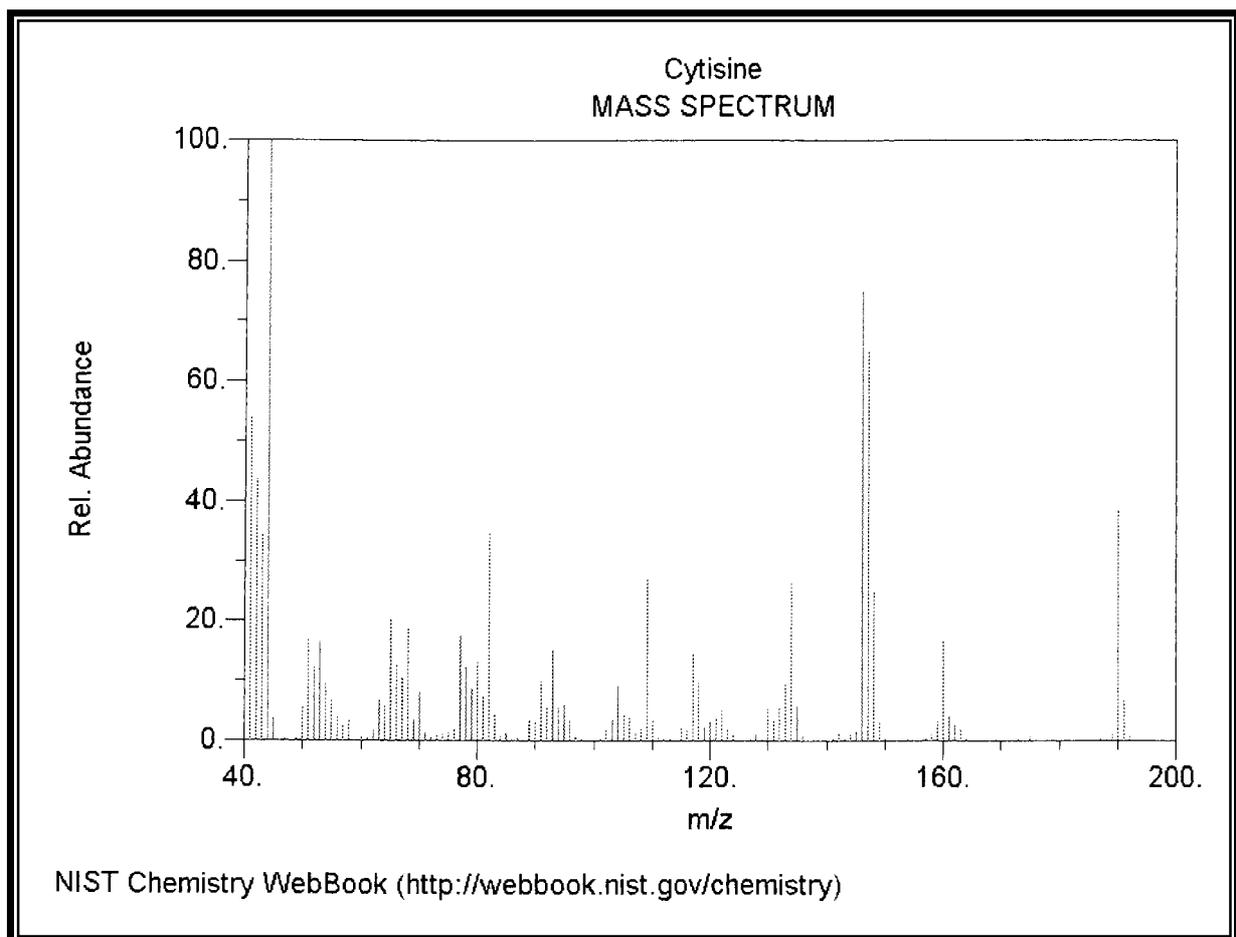
Der Cytisin enthaltende Extrakt muß wegen der großen Zahl weiterer möglicher Inhaltsstoffe chromatographisch aufgearbeitet werden. Gebräuchlich ist die Dünnschichtchromatographie

(DC) mit UV-Nachweis [37] oder Fluoreszenz [38]. Eine Veröffentlichung befaßt sich mit der Optimierung der DC zur Trennung von Chinolizidin-Alkaloiden [39].

Ebenfalls gebräuchlich ist die HPLC, die mit Diodenarray-Detektion [40] oder UV-Detektion durchgeführt werden kann [41].

Die Flüchtigkeit von Cytisin erlaubt auch die direkte Gaschromatographie der Extrakte in organischen Lösungsmitteln; die Detektion erfolgt über FID oder MS [42].

Massenspektrum von Cytisin (NIST-Spektrenbibliothek):



## Toxikologie:

Cytisin aus gekauten Pflanzenteilen gehört in Deutschland zu den häufigsten Vergiftungsrursachen bei Kindern im Vorschulalter. Auch indirekt können Menschen exponiert werden, da Ziegen und Rinder Cytisin, auf das Wiederkäuer weit weniger empfindlich reagieren als andere Säuger, unverändert mit der Milch wieder ausscheiden [12].

Symptomatik: die ersten Symptome setzen bereits ¼ bis 1h nach der oralen Aufnahme Cytisin-haltiger Pflanzenteile ein: Brennen im Mund, Speichelfluß, Übelkeit, Erbrechen (blutig und anhaltend), Durst, Schweißausbrüche, Schwindel, Mydriasis. Herzfrequenz und Blut-

druck werden erhöht. Folge höherer Intoxikationen sind zudem tonisch-klonische Krämpfe und Halluzinationen bis hin zum Kollaps. Muskellähmung kann schließlich zum Tod durch Atemlähmung führen. Als tödliche Menge werden für Kinder im Vorschulalter etwa 15-20 Samenkörner bzw. 3-4 Schoten angegeben [4, 5, 12].

Toxikokinetik: eine Studie an Mäusen ergab, dass 2h nach oraler Aufnahme die maximale Konzentration von Cytisin im Blut erreicht wurde; etwa 42% des verabreichten Cytisins wurden vom Körper aufgenommen. Aus dem Konzentrationsverlauf im Blut nach intravenöser Verabreichung wurde eine Halbwertszeit von 200 min errechnet, wobei sich nach 24h 32% des Cytisins im ausgeschiedenen Urin wiederfanden (oral: 18%). Die höchsten Konzentrationen wurden in Leber, Niere und Nebenniere gemessen [43].

Wirkungsweise: Cytisin ist ein Ganglienblocker mit sehr ähnlicher Wirkung wie Nikotin. Angriffspunkt von Cytisin ist der nikotinartige Acetylcholinrezeptor. Im Zentralnervensystem führt dessen Blockade durch Cytisin erst zu Erregung, dann zu Lähmung. Tabakraucher sind gegenüber den Symptomen einer Cytisinvergiftung etwas unempfindlicher wegen einer Toleranzentwicklung gegenüber Nikotin [44]. Zwischen den Wirkungen von Nikotin und Cytisin gibt es subtile Unterschiede, die sich durch die Bevorzugung bestimmter Rezeptorsubtypen erklären lassen [45, 46]. So überwiegt beim Cytisin im Gegensatz zum Nikotin die erregende Wirkung die lähmende [47,48].

Eine charakteristische Wirkung des Cytisins ist die zweifach geförderte Steigerung des Blutdrucks: es erfolgt sowohl ein zentraler Angriff durch eine Erregung am Vasomotorenzentrum, als auch ein peripherer durch Gefäßverengung und Entleerung der Blutspeicher [12].

Im Gehirn greift Cytisin bevorzugt Rückenmark und Medulla Oblangata mit Pons Varolii an [49], was einige der Symptome wie Brechreiz und zentrale Blutdrucksteigerung erklärt.

LD<sub>50</sub>-Daten:

Maus, oral: 101 mg/kg

Katze, oral: 3 mg/kg

Hund, oral: 4 mg/kg

Ziege, oral: 109 mg/kg

Schnecken unempfindlich. [alle aus 12]

Kaninchen, oral: 3 mg/kg [50]

## **Therapeutische Maßnahmen:**

Neben der symptomatischen Behandlung (Kreislaufkontrolle, Sedativa, Spasmolytika, bei Atemlähmung künstliche Beatmung) sollte so rasch wie möglich eine Magenentleerung erfolgen, um die Resorption einer größeren Giftmenge zu vermeiden. Durch den mit der Vergiftung verbundenen Brechreiz findet eine Magenentleerung oft schon auf natürliche Weise

statt - schwere Vergiftungen mit Cytisin sind daher eher selten. Da vom künstlichen Herbeiführen des Erbrechens wegen der Gefahr der Inhalation des Erbrochenen generell abgeraten wird, kann zur Bindung restlichen Giftes im Magen Aktivkohle verabreicht und nach einer Einwirkzeit ein Abführmittel (z.B. Natriumsulfat) gegeben werden. Weitere mögliche Maßnahmen zur Symptombehandlung sind Elektrolytsubstitution, Azidoseherapie (Natriumbikarbonat), Schockprophylaxe (bei Kindern Himbeersaft, warmer Tee).

## **gesetzliche Regelungen:**

Für Cytisin als sehr giftige Substanz gelten die entsprechenden Richtlinien des Chemikaliengesetzes und der Gefahrstoffverordnung. Cytisin ist aufgeführt im europäischen Altstoffregister (EINECS).

Entsorgung: A

Vor der Entsorgung in der Kanalisation müssen Alkaloide mit Königswasser inaktiviert werden. Erst die neutralisierte und verdünnte Lösung kann dann dem Abwasser beigegeben werden.

Gefahrguttransport: 6.1/12 ab

## **Kennzeichnungen und Klassifizierungen:**

Giftklasse: T+ Sehr Giftig

R-Sätze: R28: Sehr giftig beim Verschlucken

S-Sätze: S(1/2): Unter Verschluss und für Kinder unzugänglich aufbewahren

S13: Von Nahrungsmitteln, Getränken und Futtermitteln fernhalten

S45: Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen

## Literatur:

---

- 1 Rauwerda (1900); *Arch. Pharm.*, **238**: 477
- 2 Plugge, Rauwerda (1896); *Arch. Pharm.*, **234**: 693
- 3 Partheil, A. (1891): Ueber das Cytisin; *Chem. Ber.*, **24**: 634-640
- 4 Habermehl, G. (1985): Mitteleuropäische Giftpflanzen und ihre Wirkstoffe, *Springer, Heidelberg*
- 5 Altmann, H. (1980): Giftpflanzen, Gifttiere; *Hans Marseille Verlag, München*
- 6 Marion, L.; Cockburn, W.F. (1948): The Papilionaceous Alkaloids. V. Baptisia minor Lehm.; *J.Am.Chem.Soc.*, **70**: 3472-3480
- 7 White (1946); *New Zealand J. Sci. Technol.*, **27**: 335-474
- 8 Izaddoost, M.; Harris, B.G.; Gracy, R.W. (1976): Structure and toxicity of alkaloids and amino acids of *Sophora secundiflora*. *J. Pharm. Sci.*, **65(3)**: 352-354
- 9 Seoane, Ribas (1951); *An,R.Soc.Esp.Fis.Quim.*, **47**: 625-636
- 10 Barboni, L.; Manzi, A.; Bellomaria, B.; Quinto, A. (1994): Alkaloid content in four *Spartium junceum* populations as a defensive strategy against predators; *Phytochemistry*, **37(4)**: 1197-1200
- 11 Buchka, K.; Magalhaes, A. (1891): Ueber das Cytisin; *Chem.Ber.*, **24**: 674-680
- 12 Roth, L.; Daunderer, M.; Kormann, K. (1987): Giftpflanzen Pflanzengifte; *ecomed, Landsberg*
- 13 Ohmiya, S.; Otomasu, H.; Haginiwa, J.; Murakoshi, I. (1980): The alkaloid constituents of *Euresta japonica* and the stereochemical assignment of two isomeric Sophoridine N-oxides; *Chem. Pharm. Bull.*, **28(2)**: 546-551
- 14 Ohmiya, S.; Kubo, H.; Nakaaze, Y.; Saito, K.; Murakoshi, I.; Otomasu, H. (1991): (-)-Camolusidine N-Oxide: a new alkaloid from *Maackia tashiroi*; *Chem. Pharm. Bull.*, **39(5)**: 1123-1125
- 15 Takamatsu, S.; Saito, K.; Ohmiya, S.; Ruangrunsi, N.; Murakoshi, I. (1991): Lupin alkaloids from *sophora exigua*; *Phytochemistry*, **30(11)**: 3793-3796
- 16 Kinghorn, A.D.; Hussain, R.A.; Robbins, E.F.; Balandrin, M.F.; Stirton, C.H.; Evans, S.V. (1988): Alkaloid distribution in seeds of *ormosia*, *pericopsis* and *haphormosia*; *Phytochemistry*, **27(2)**: 439-444
- 17 Murakoshi, I.; Kidoguchi, E.; Kubota, M.; Haginiwa, J.; Ohmiya, S.; Otomasu, H. (1982): Lupin alkaloids from *Echinosophora Koreensis*; *Phytochemistry*, **21(9)**: 2385-2388
- 18 Rauwerda (1898); *Chem. Zentralbl.*, **69(I)**: 260

- 
- 19 Wink, M. (1984). Chemical defense of lupins. Mollusk-repellent properties of quinolizidine alkaloids; *Z. Naturforsch., C: Biosci.*, **39C(6)**: 553-558
- 20 Rubboli F; Court JA; Sala C; Morris C; Chini B; Perry E; Clementi F. (1994): Distribution of nicotinic receptors in the human hippocampus and thalamus. *Eur. J. Neurosci.*, **6(10)**: 1596-1604
- 21 Perry, D.C.; Davila-Garcia, M.I.; Stockmeier, C.A.; Kellar, K.J. (1999): Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies; *J. Pharm. Exp. Therap.*, **289(3)**: 1545-1552
- 22 Scharfenberg, G.; Benndorf, S.; Kempe, G. (1971): Cytisin (Tabex) als medikamentöse Raucherentwöhnungshilfe.; *D. Gesundheitswesen*, **26(10)**: 463-465
- 23 Seeger, R. (1992): Cytisin als Raucherentwöhnungsmittel?; *Med. Monatsschrift Pharmaz.*, **15(1)**: 20-21
- 24 Crooks, P.A.; Dwoskin, L.P.; Ravard, A. (1997): Nicotinic receptor antagonists in the treatment of neuropharmacological disorders; *U.S. Patent, CODEN: USXXAM US 5691365 A 971125*
- 25 Ferger, B.; Spratt, C.; Teismann, P.; Seitz, G.; Kuschinsky, K. (1998): Effects of cytosine on hydroxyl radicals in vitro and MPTP-induced dopamine depletion in vivo; *Eur. J. Pharmacol.*, **360(2-3)**: 155-163
- 26 Lippiello, P.M.; Caldwell, W.S. (1993): Neurodegenerative diseases treatment with cytosine compounds. *U.S. Patent, CODEN: USXXAM US 5242916 A 930907*
- 27 Murakoshi, I.; Fujii, Y.; Kawamura, H.; Maruyama, H. (1993): Lupine alkaloids as anti-inflammatory agents; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, CODEN: JKXXAF JP 04295479 A2 921020 Heisei*
- 28 Murakoshi, I.; Fujii, Y.; Takeda, S.; Arai, I. (1993): Lupine alkaloids as antidiabetics; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, CODEN: JKXXAF JP 04295480 A2 921020 Heisei*
- 29 Gottlieb, A. (1973): Legal Highs. *20th Century Alchemist; Manhattan Beach, Kalifornien*
- 30 Dekov, I.; Pandev, S.; Doncheva, S. (1997): Effect of Tabex and Lactofol on some indices of the Oriental tobacco water exchange and photosynthesis. *Dokl. Bulg. Akad. Nauk.*, **50(2)**: 83-86

- 
- 31 Fraser, A.M.; Robins, D.J.; Sheldrake, G.N. (1988): Incorporation of [1,2-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>] Cadaverine and the enantiomeric [1-<sup>2</sup>H] Cadaverines into the quinolizidine alkaloides in *Baptisia australis*; *J.Chem.Soc.Perkin Trans.*, **1**: 3275-3280
- 32 van Tamelen, E.E.; Baran, J.S. (1958): Total synthesis of Oxygenated lupin alkaloids; *J. Am. Chem. Soc.*, **80**: 4659-4668
- 33 Govindachari, T.R.; Rajadura, S.; Subramanian, M.; Thyagarajan, B.S. (1957): Synthesis of (+)- Cytisine; *J. Chem. Soc.*, 3839-3843
- 34 Bohlmann, F.; Englisch, A.; Ottawa, N.; Sander, H.; Weise, W. (1956): Zur Synthese des Cytisins III: Mitt.: Totalsynthese des Cytisins; *Chem. Ber.*, **89**: 792-797
- 35 Danil'chuk, D. N.; Yankovskii, B. A. (1984): Isolation of cytisine from plant raw material by liquid ammonia. *Uzb. Khim. Zh.*, **2**: 29-31.
- 36 Shakirov, T. T.; Sabirov, K. A. (1970): Adsorption of cytisine on cation-exchangers. *Khim.-Farm. Zh.*, **4(2)**: 30-33
- 37 Tschirch, C.; Kraus, L. (1992): Quantitative in situ determination of the goldenrod alkaloid cytisine following TLC separation; *D. Apoth. Z.*, **132(47)**: 2560-2561
- 38 Stahl, E.; Glatz, A. (1982). Ever increasing poisoning from laburnum. *D. Apoth. Z.*, **122(28)**: 1475-1476
- 39 Dore, J. C.; Pothier, J.; Galand, N.; Viel, C. (1995): Optimization of experimental conditions of planar chromatography with multivariate analysis. II. Optimization of separation of quinolizidinic alkaloids. *Analisis*, **23(7)**: 342-351
- 40 Woldemariam, T.Z.; Betz, J.M.; Houghton, P.J. (1997): Analysis of aporphine and quinolizidine alkaloids from *Caulophyllum thalictroides* by densitometry and HPLC; *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **15(6)**: 839-843
- 41 Saito, K.; Kobayashi, K.; Ohmiya, S.; Otomasu, H.; Murakoshi, I. (1989): Analysis of lupine alkaloids in plants by high-performance liquid chromatography. *J. Chrom.*, **462**: 333-340
- 42 Priddis, C.R. (1983): Capillary Gas Chromatography Of Lupin Alkaloids; *J. Chrom.*, **261(1)**: 95-101
- 43 Kloecking, H.P.; Richter, M.; Damm, G. (1980): Pharmacokinetic studies with <sup>3</sup>H-cytisine; *Arch. Toxicol. Suppl.*, **4**: 312-314

- 
- 44 Perry, D.C.; Davila-Garcia, M.I.; Stockmeier, C.A.; Keller, K.J. (1999): Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies; *J. Pharm. Exp. Therap.*, **289(3)**: 1545-1552
- 45 Chandler, C.J.; Stolerman, I.P. (1997): Discriminative stimulus properties of the nicotinic agonist cytisine. *Psychopharm.*, **129(3)**: 257-264
- 46 Zoli, M.; Lena, C.; Picciotto, M.R.; Changeux, J.P. (1998): Identification of four classes of brain nicotinic receptors using beta2 mutant mice; *J. Neurosci.*, **18(12)**: 4461-4472
- 47 Barlow, R.B.; McLeod, L.J. (1969): Some studies on cytisine and its methylated metabolites; *Br. J. Pharmacol.*, **35**: 161-174
- 48 Sloan, M.J.; Martin, W.R.; Bostwick, M.; Hook, R.; Wala, E. (1988): The comparative binding characteristics of nicotinic ligands and their pharmacology; *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **30**: 255-267
- 49 Hellstrom-Lindahl, E.; Gorbounova, O.; Seiger, A.; Mousavi, M.; Nordberg, A. (1998): Regional distribution of nicotinic receptors during prenatal development of human brain and spinal cord; *Dev. Brain. Res.*, **108(1-2)**: 147-160
- 50 Marquardt, H.; Schäfer, S.G. (1997): Lehrbuch der Toxikologie; *Spektrum akademischer Verlag, Heidelberg*