

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)

FOLSÄURE

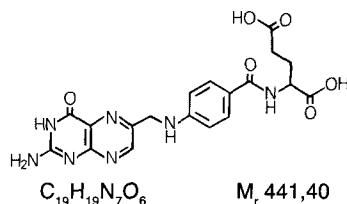
Acidum folicum, *N*-(4-[(2-Amino-1,4-dihydro-4-oxo-6-pteridiny)methyl]amino)benzoyl)-*L*-glutaminsäure, *N*-(*p*-[[[(2-Amino-4-hydroxy-6-pteridiny)methyl]-amino]benzoyl]glutaminsäure, *N*-(*p*-[(2-Amino-4-hydroxypyrimido[4,5-*b*]pyrazin-6-yl)methylamino]-benzoyl)-*L*-glutaminsäure, Folcystein, Folic Acid (E), PGA, Pteroylglutamic Acid (E), Pteroylglutaminsäure, Vitamin B₁₁, Vitamin B₉, Vitamin M.

CAS: 59-30-3

EG: 200-419-0

RECS: LP 5425000

Ph.Eur.: 0067



Gruppe: Pteridin, Glutaminsäure.

Eigenschaften: Gelbliches bis orangefarbenes kristallines Pulver, praktisch unlöslich in Wasser und den meisten org. Lösungsmitteln; löslich in verdünnten Säuren und Alkalihydroxid-Lösungen [80]. Die Substanz ist geruchs- und geschmacklos [138].

Die sehr dünnen, länglichen Plättchen aus heißem Wasser schmelzen nicht; sie verkokeln oberhalb 250°C. Löslichkeit in Wasser 0,0016 mg/ml bei 25°C, ca. 0,01 mg/ml in siedendem Wasser. Wenig löslich in Alkoholen, unlöslich in Aceton, Chloroform, Ether und Benzol; mäßig löslich in Eisessig, Phenol, Pyridin, wässrigen Lösungen von Alkalien, löslich in heißer verd. Salz- und Schwefelsäure. Eine Suspension von 1 g Folsäure in 10 ml Wasser besitzt einen pH von 4,0..4,8; wässrige Lösungen mit Natriumbicarbonat besitzen einen pH von 6,5..6,8 [82].

Vorkommen: Biogen. Tritt in den Zellen von Leber (Hauptspeicherort), Hefe und grünen Blättern auf [5]; des weiteren in Chromosomen und in der Rückenmarksflüssigkeit. Synthese in Bakterienzellen von Vertebraten wie Mensch, Schwein, Ratte, Hund oder Kaninchen; bei Wiederkäuern Synthese im Pansen [54]. Erhöhtes pflanzliches Vorkommen z. B. in Weizenkeimen (520 µg%), Sojamehl (190 µg%), Fenchel (100 µg%) oder weißen Bohnen (130 µg%). Konzentration im menschlichen Serum 2,8..17,0 µg/L. Erhöhte Werte bei schwangeren Frauen oder Kontrazeptivagaben [168]. In den meisten Nahrungsmitteln tritt Folsäure als nicht resorbierbare Folyl-oligoglutamylpeptide auf. Die Freisetzung im Darm erfolgt durch Polyglutamathydrolasen [109].

Durchschnittliche Folsäureaufnahme mit der Nahrung liegt bei 0,26 mg/d. Die menschliche Leber speichert ca. die Hälfte des gesamten (5..10 mg) Körperfolats [174].

Herstellung: Beilstein: 26(4),3944 [47]; J. Am. Chem. Soc.: 69,1476 [29]; des weiteren J. Am. Chem. Soc.: 77,6365(1955), Helv. Chim. Acta: 56,2905(1973) oder Helv. Chim. Acta: 59,242(1976) [82].

Erstisolierung, Strukturbeweis und Erstsynthese durch ANGIER et al. 1946. Kommerzielle Herstellung erfolgt entweder nach Extraktion von Lebergewebe oder Hefe, bzw. durch Synthese

ausgehend von 2,3-Dibrompropanol, 2,4,5-Triamino-6-hydroxypyrimidin und *p*-Aminobenzoylglutaminsäure.

Die Biosynthese geht u. a. von *p*-Aminobenzoessäure und Glutaminsäure aus und führt über die Zwischenstufe *p*-Aminobenzoylglutaminsäure. In Pflanzen erfolgt die Synthese in den Blättern, Samen und Früchten. Biosynthese auch in Algen, Pilzen und Bakterien des Intestinaltrakts, auch ausgelöst durch den Psittacose-Virus [54]. In den Pflanzen entsteht Dihydrofolsäure über mehrere Zwischenstufen aus Guanosin-5'-triphosphat und wird durch das Enzym Dihydrofolatreduktase in Tetrahydrofolsäure (physiologisch aktive Form) umgewandelt [138].

Verwendung: Pharmkon (antineoplastische Substanz, Vitamin), Therapeutischer Einsatz, besonders von Folsäureantagonisten, zur Behandlung von Leukämien [6,168]. Einsatz bei Folsäuremangel in Tagesdosen von 1..15 mg (oral), bei Malabsorptionssyndrom bis 100 mg/d oder intramuskulär 1..5 mg, meist als Calciumfolinat. Die Wirkung auf gesunde Zellen ist stärker als auf Tumorzellen, daher keine wesentliche Beeinträchtigung der antineoplastischen Wirkung von Folatantagonisten [109]. Einsatz bei kardiovaskulären Erkrankungen und in der Schwangerschaft zur Vermeidung fetaler Störungen. Begleiter des Antimalariamittels Pyrimethamin zur Inhibierung der Dihydrofolsäurereduktase. In Nahrungsergänzungsmitteln fallen 0,50..0,80 mg/d (Männer/Frauen) an; das geschätzte Maximum liegt bei 0,99..1,29 mg/d. Das Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy (GB) schlägt vor, allgemein Weizenmehl mit Folsäure (0,24 mg/100g) anzureichern. Zusätzliche Folsäuregaben von ca. 0,017 mg/kg KG werden allgemein als unbedenklich angesehen [174]. Therapeutischer Einsatz bei Methanol- oder Ameisensäurevergiftung [102]. Anwendung bei perniziöser Anämie nur zusammen mit Vitamin B₁₂ wegen der Gefahr funikulärer Myelosen [175].

Wirkung: Folsäure bildet stabile Schwermetallkomplexe [5]. Die Verbindung ist empfindlich gegenüber UV-Licht, Sauerstoff und erhöhten Temperaturen [168]. Bei thermischer Zersetzung entstehen u. a. nitrose Gase [91]. Oxidation mit Kaliumpermanganat führt zu Pterin-6-carbonsäure [60].

Wachstumsfaktor für *Lactobacillus casei*, *Streptococcus faecalis* R und andere Mikroorganismen. Die Substanz besitzt antianämische Eigenschaften [5]. Mangel führt zu hyperchromer Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Entzündungen und Ablösung von Schleimhäuten in Mund, Rachen, Hemmung des Knochenwachstums, Osteolysen sowie Depressionen, Neuropathien, in schweren Fällen zu fetalen Missbildungen oder Aborten. Ursachen des Mangels können u. a. sein Fehlernährung, Schwangerschaft, Antiepileptika, Alkoholismus, Darmerkrankungen, Darmoperationen, Lebererkrankungen oder Hämodialyse.

Empfohlene Mindestzufuhr 0,3..1,0 mg/d (0,2 mg/d [138]), bei Mangelzuständen 10..15 mg/d. Bei Tieren wirken Dosen von 25 mg/kg nephro- und neurotoxisch [168]. Parenterale Zufuhr von Dosen über 75 mg/kg KG wirkte bei Nagern nephrotoxisch. Direkte Injektionen hoher Dosen der Substanz in das Gehirn oder ins Rückenmarksgewebe löste bei diesen Tieren Anfälle aus. Bei oraler Gabe wurden im Tierversuch keine mutagenen und

teratogenen Effekte beobachtet. Ein gewisses kanzerogenes Potenzial lässt sich bei Folsäurezufuhr im Tierversuch bestätigen. Einige Tierversuche führten zu der Annahme, dass Eisenmangel eine Abnahme der Folsäurekonzentration bewirkt. Vermehrte Folsäuregabe senkt den Serum-Homocystein-Spiegel und beugt so Herz-Kreislaufkrankungen vor. Beobachtete Nebenwirkungen bei Folsäureeinnahme bei Schwangeren waren u. a. Unfruchtbarkeit, Störungen der Regelblutung, Erbrechen, Erkrankung des oberen Atemtraktes [174]. Selten berichtet wird über allergische Reaktionen und eine Verschlechterung von Epilepsie [175].

Folsäuremangel ruft in Viehbestand megaloblastische Anämie, Änderungen im Knochenmark und Vergrößerung sowie Bildungsstörungen von Erythrozyten, Verminderung der Leukozytenzahl hervor. Des Weiteren wurden Glossitis, Diarrhoe, gastrointestinale Störungen und Sprue beobachtet.

Folsäureantagonisten besitzen antineoplastische Eigenschaften, Folsäure tritt im Mitoseschritt 'Metaphase → Anaphase' auf und ist für die Differenzierung von embryonalem Nervengewebe verantwortlich.

Folsäure-Defizit führt zu einer Abnahme der Antikörperbildung; Steigerung der Schmerzschwelle beim Menschen. Ursachen für Folsäuredefizit können sein Polyurie, Schädigung der Darmbakterien, Vitamin-C-induzierte Urinausscheidung, Sulfonamide (blockieren bakterielle Folsäuresynthese) und Störung der Aufnahmemechanismen [54].

Es existieren Hinweise auf vermehrte Mehrlingsgeburten bei Folsäuregaben in der frühen Schwangerschaft. Dosen über 5 mg/d vermögen (50%) einen Vitamin-B₁₂-Mangel zu überdecken [174].

Folsäure zeigt u. a. Cholin-ähnliche Wirkungen und ist in die Nucleinsäuresynthese involviert, des Weiteren Auftreten als Coenzym im Purin-Pyrimidin-Metabolismus, im Tyrosin- bzw. Histidin-Metabolismus, bei der Serin-Glycin-Umwandlung, bei der Bildung von aktiviertem Formiat und von Methionin. C-Baustein-Überträger als Formyl, Hydroxymethyl oder Methyl. Folsäure-Coenzyme leiten sich von der Di- oder Tetrahydrofolsäure ab, welche das zu übertragende C-Fragment entweder in N-5- oder N-10-Position trägt. Ein Folsäure-Coenzym z. B. (Methyltetrahydrofolat) überträgt seine Methylgruppe auf Homocystein, um unter Hilfe eines B₁₂-Coenzym in Methionin über zu gehen. Folsäureantagonisten können sein Aminopterin, Methotrexat, Pyrimethamin und 4-Aminopteroylasparaginsäure sowie Trimethoprim; Synergisten sind u. a. Biotin, Panthotensäure, Niacin, Somatotropin, Testosteron sowie die Vitamine B₁, B₂, B₆, B₁₂, C und E [54,60]. Mit der Nahrung zugeführte Folsäure (Konjugate) wird vorwiegend im Dünndarm nach Einwirkung von Dekonjugase durch aktiven Transport resorbiert [77].

Resorption von Folsäureglutamaten erfolgt aktiv oder passiv aus der Nahrung. Zink wirkt dabei hemmend [168]. Folsäuremangel verursacht einen Rückgang der De-novo-DNS-Biosynthese und damit eine Beeinträchtigung der Zellteilung, insbesondere bei sich schnell teilenden Zellen wie Erythrocyten und anderen Zellen aus dem Knochenmark sowie bei Enterocyten und Hautzellen. Die Folge ist eine megaloblastische und makrocytische Anämie.

Das aufgenommene Folat gelangt über das Pfortaderblut in die Leber, wo ca. 0,1 g/d an die Gallenflüssigkeit abgegeben werden und es im enterohepatischen Kreislauf einer Reabsorption unterliegt. Die Ausscheidung erfolgt renal (unverändert oder metabolisiert) oder über die Faeces [174].

Sulfonamide als Antimetabolite von 4-Aminobenzoesäure hemmen die Folsäurebiosynthese in Bakterien und wirken daher bakterizid [138].

Toxikologie: LD₅₀ intraperitoneal Maus: 100 mg/kg; LD₅₀ intravenös Maus: 239 mg/kg [8]; LD₅₀ intravenös Ratte: 500 mg/kg; LD₅₀ intraperitoneal Maus: 85 mg/kg; TDL₀ parenteral Ratte: 150 mg/kg (10 d Schwangerschaft) [91].

Analytik: Spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{25} = +23^\circ$ (c=0,5) in 0,1-N-Natronlauge [82]; $[\alpha]_D^{27} = +19,9 \pm 0,35^\circ$ in Wasser [5].

UV-Spektrum bei pH 13: $\lambda_{\max} = 256, 283, 368$ nm; log $\epsilon = 4,43 - 4,40 - 3,96$ [82]; in Wasser (pH 13): $\lambda_{\max} = 259, 368$ nm; log $\epsilon = 4,51 - 3,87$ [29].

Dünnschichtchromatografie auf Kieselgel G: Fließmittel: conc. Ammoniaklösung(20) : 1-Propanol(20) : 96-proz. Ethanol(60); Laufstrecke: 15 cm; Detektion im UV bei 365 nm [80].

Recht:

S22 Staub nicht einatmen.

S24/25 Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden.

WGK 1 [47], Lfd. Nr. 1504 [27]. Spezielle altersabhängige Dosen beachten! [91,168].

Literatur

[5,8,27,29,40,47,54,60,77,80,82,91,109,138,168,174,175].

- [0005] RAUEN, H. M. (Hrsg.), Biochemisches Taschenbuch; Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 2. Auflage 1964; Library of Congress Catalog Card Number: 64-12601
- [0008] LEWIS, R. J. SR., TATKEN, R. L. (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
- [0027] SORBE, G.; Sicherheitstechnische Kenndaten, Gefahrenindex Chemischer Stoffe; ecomed verlagsgesellschaft mbh, Landsberg · München · Zürich, 1. Auflage 1983, Loseblattwerk mit Fortsetzungen; ISBN: 3-609-73061-4
- [0029] WEAST, R. C. (Hrsg.); Handbook of Chemistry and Physics; Chemical Rubber Company (CRC) Press, Inc., Cleveland, Ohio, 56. Auflage 1975-1976; ISBN: 0-87819-455-X
- [0040] IPPEN, H.; Index Pharmacorum, Synonyma, Struktur und Wirkung der organisch-chemischen Arzneistoffe; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968
- [0047] FLUKA Chemika-BioChemika 1990/91; Fluka Chemie AG, Buchs (CH) 1990 und Folgeauflagen
- [0054] CONSIDINE, D. M., CONSIDINE, P. E. G. D., (Eds.); Encyclopedia of Chemistry; Van Nostrand Reinhold Company Inc., New York, Cincinnati, Toronto, London, Melbourne; 4th Edition 1984; ISBN: 0-442-22572-5
- [0060] NUHN, P.; Naturstoffchemie - Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe; S. Hirzel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2. Auflage 1990; ISBN: 3-7776-0473-9
- [0077] MUTSCHLER, E.; Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 7. Auflage 1996; ISBN: 3-88763-035-1
- [0080] Europäisches Arzneibuch, 3. Ausgabe 1997, Amtliche deutsche Ausgabe; Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi-Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn; ISBN: 3-7692-2186-9
- [0082] 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
- [0091] LEWIS, R. J. Sr.; Food Additives Handbook, Van Nostrand Reinhold, New York 1989; ISBN: 0-442-20508-2
- [0109] TEUSCHER, E.; Biogene Arzneimittel; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 5. Auflage 1997; ISBN: 3-8047-1482-X
- [0138] FALBE, J., REGITZ, M. (Hrsg.); Römpf Kompakt - Basislexikon Chemie; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998; ISBN: 3-13-115711-9
- [0168] HOLTMEIER, H. J.; Ernährung und Diät - Biochemie - Physiologie-Pathophysiologie - Ernährungstherapie in Klinik und Praxis; ecomed verlagsgesellschaft AG & Co. KG, Landsberg, 2002; ISBN 3-609-71840-4
- [0174] EXPERT GROUP ON VITAMINS AND MINERALS (EVM); Homepage der Food Standards Agency: <http://www.foodstandards.gov.uk/science/ouradvisors/vitandmin/>
- [0175] DUKES, M. N. G., KIMBEL, K. H.; Arzneirisiken in der Praxis; Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1985; ISBN 3-541-11111-9