

Kapitel 4

Zusammenfassung

In einem Screeningprogramm wurden verschiedene Pflanzenextrakte unterschiedlicher Polarität auf ihre *in-vitro*-Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* untersucht. Von insgesamt 18 Pflanzenarten, die traditionell gegen Malaria und Fieber eingesetzt werden, wurden vier Arten, die eine vielversprechende Aktivität aufwiesen, zur weiteren phytochemischen und pharmakologischen Untersuchung ausgewählt. Im Sinne einer aktivitätsgeleiteten Fraktionierung wurden die Zweige und Blätter von *Andira inermis* (W. WRIGHT) H.B.K., Fabaceae (Panama), die oberirdischen Pflanzenteile von *Artemisia afra* JACQ. und die Blätter von *Vernonia colorata* (WILLD.) DRAKE, Asteraceae (Zimbabwe) sowie die Wurzelrinde von *Stereospermum kunthianum* CHAM., Bignoniaceae (Uganda) aufgearbeitet. Für die Messung der antiplasmodialen Aktivität stand ein Radioisotopen-Inkorporationstest mit Tritium-markiertem Hypoxanthin zur Verfügung. Getestet wurde gegen den Chloroquinsensitiven Stamm PoW und den Chloroquin-resistenten Klon Dd2. Die Prüfung auf Zytotoxizität erfolgte an der humanen Zelllinie ECV-304 (Tumorzellen mit endothelialen Eigenschaften); die Auswertung mittels MTT-Test. Im Rahmen der phytochemischen Untersuchungen wurden insgesamt 62 Substanzen isoliert, von denen 13 Verbindungen neue Naturstoffe darstellten.

Aus der Zweigrinde und den Blättern von *Andira inermis* konnten neben den für Fabaceen typischen Isoflavonen drei 2-Arylbenzofuran-3-carbaldehyde, Andinermal A-C, sowie das 2-Aryl-3-hydroxymethylbenzofuran Andinermol isoliert werden. Alle vier Verbindungen konnten erstmals als Naturstoffe beschrieben werden. Ebenfalls gelang die Isolierung von Andiol A und B, zwei Substanzen mit einem 6-Hydroxymethylpterocarpin-Grundkörper, der ein einzigartiges Kohlenstoffskelett darstellt, und einem neuen Flavanonolglykosid, dem 3''-*O*-*trans*-Cinnamoylastilbin. Von den insgesamt 21 isolierten Verbindungen zeigten die 2-Arylbenzofuran-3-carbaldehyde die stärksten *in-vitro*-Aktivitäten (IC₅₀-Wert [Andinermal A]: 6.1 μM [PoW]). Auch Calycosin und Genistein aus der Gruppe der Isoflavone und 3''-*O*-*trans*-Cinnamoylastilbin erwiesen sich als antiplasmodial aktiv (IC₅₀-Werte: 7.4 - 15.7 μM). Zusätzlich wurden sechs synthetisch hergestellte Isoflavonderivate gegen *P. falciparum* getestet, von denen allerdings keines eine Wirkungssteigerung im Vergleich zu den isolierten Isoflavonen zeigte.

Die lipophilen Extrakte der beiden Asteraceen *A. afra* und *V. colorata* erwiesen sich von den neun aus Zimbabwe stammenden Heilpflanzen als am stärksten aktiv gegen den Malariaerreger. Aus den aktiven Fraktionen des Krautextraktes von *A. afra* wurden sieben Flavonoide isoliert, von denen Acacetin, Genkwanin und 7-*O*-Methylacacetin eine *in-vitro*-

Aktivität zeigten; die IC_{50} -Werte lagen zwischen 14.4 und 44.3 μM . Zudem lagen diverse Sesquiterpenlaktone vor, die ebenfalls zur Aktivität des lipophilen Gesamtextrakts beitragen, aber als Einzelverbindungen nur eine moderate Aktivität aufwiesen. Die meisten Sesquiterpene zeigten starke zytotoxische Eigenschaften gegen die Zelllinie ECV-304, so dass von einer fehlenden Selektivität gegenüber dem Parasiten ausgegangen werden muß. Ein ähnliches Ergebnis ergab sich für *V. colorata*, deren Blätter ebenfalls Sesquiterpenlaktone enthielten. Die IC_{50} -Werte gegen *P. falciparum* lagen mit 3.0 bis 12.0 μM in der gleichen Größenordnung wie die Zytotoxizitätswerte.

Der lipophile Extrakt von *S. kunthianum* zeigte eine gute Aktivität mit IC_{50} -Werten von 7.0 (PoW) und 16.8 $\mu\text{g/ml}$ (Dd2). Die phytochemische Aufarbeitung lieferte drei Naphthochinone. Während Pinnatal einen bekannten Naturstoff darstellte, konnten die Strukturen von Sterekunthal A und B erstmals beschrieben werden. Sterekunthal A zeigte eine sehr gute *in-vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* (IC_{50} -Wert: 1.2 μM [Dd2]), wies aber gleichzeitig die höchste Zytotoxizität auf (IC_{50} -Wert: 2.7 μM [ECV-304]).

Unabhängig von der traditionellen Nutzung sollten im Rahmen dieser Arbeit weitere Pflanzenarten bzw. Reinsubstanzen auf ihre antiplasmodiale Aktivität hin getestet werden. So wurden die in den oberirdischen Pflanzenteilen von *Bonamia spectabilis* (CHOISY) HALL., Convolvulaceae, vorkommenden Sesquilignane (Bonaspectine) und Neosesquilignane (Neobonaspectine) untersucht. Zudem konnten vier neue Nebenverbindungen vom Typ der Bonaspectine isoliert werden. Bonaspectin C-4''- β -glukosid erwies sich als aktivste Verbindung mit IC_{50} -Werten von 1.3 μM (PoW) bzw. 1.7 μM (Dd2) und zeigte gleichzeitig eine geringe Zytotoxizität (IC_{50} -Wert: 52.8 μM). Im Vergleich dazu besaßen zwölf weitere Lignane, insbesondere vom Podophyllotoxin abgeleitete Derivate, trotz ihrer hohen Zytotoxizität, keine ausgeprägte antiplasmodiale Aktivität (IC_{50} -Werte: 5.0 bis $> 125 \mu\text{M}$).

Da es kaum Literaturangaben über die *in-vitro*-Aktivität wässriger Extrakte aus dem Kraut von *Artemisia annua* L., Asteraceae, gibt, wurden verschieden hergestellte Teezubereitungen gegen *P. falciparum* getestet. Die Extrakte zeigten eine sehr gute Aktivität (IC_{50} -Werte: 0.04 bis 0.4 $\mu\text{g/ml}$), was auf den im Wasser gelösten Anteil an Artemisinin zurückzuführen war. Die traditionelle Nutzung der Droge gegen *P. falciparum* als Teeaufguß konnte somit bestätigt werden.

Zum Abschluß wurden in Mitteleuropa genutzte Drogen untersucht, die aufgrund ihres hohen Flavonoidgehaltes verwendet werden. Dabei erwiesen sich die Extrakte aus Birkenblättern und Orthosiphonblättern im Screening als am aktivsten. So wurden vier polymethoxylierte Flavonderivate isoliert, von denen 3'-Methyleupatorin die aktivste Verbindung darstellte.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, dass aus jeder der untersuchten Pflanzenarten Substanzen isoliert werden konnten, die im *in-vitro*-Test eine gute bis moderate antiplasmodiale Wirkung aufwiesen. Im Falle der gegen Malaria eingesetzten Heilpflanzen konnte somit die traditionelle Nutzung dieser Pflanzen untermauert werden.

Die isolierten Substanzen gehörten einer Vielzahl unterschiedlicher Naturstoffklassen an, von denen sich besonders zwei, die 2-Arylbenzofuran-3-carbaldehyde (Andinermale) aus *A. inermis* und die Sesquilignane (Bonaspectine) aus *B. spectabilis*, aufgrund ihrer guten antiplasmodialen Eigenschaften, die mit einer schwachen Zytotoxizität einhergehen, für weiterführende Untersuchungen eignen.