

**EVALUIERUNG ANTIPLASMODIAL WIRKENDER  
PARTIALSYNTHETISCHER ERGOLINE UND  
*IN-VITRO*-AKTIVITÄTSGELEITETE FRAKTIONIERUNG VON  
TRADITIONELLEN TROPISCHEN HEILPFLANZEN GEGEN MALARIA**

INAUGURAL-DISSERTATION

VORGELEGT AM  
FACHBEREICH BIOLOGIE, CHEMIE, PHARMAZIE  
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VON  
INGA KÖHLER  
AUS  
HALLE / SAALE

BERLIN 2002

Datum der Disputation: 27. 11. 2002

1. Gutachter: Prof. Dr. E. Eich

2. Gutachter: Prof. Dr. M. F. Melzig

Meinem Vater Dr. Manfred Köhler

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin unter Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Eich angefertigt. Ihm danke ich für die wissenschaftliche Betreuung und den Freiraum, den er mir zur Entwicklung eigener Ideen ließ. Seine Diskussionsbereitschaft und das angenehme Arbeitsklima haben wesentlich zur Realisierung des Promotionsvorhabens beigetragen.

- Frau PD Dr. K. Jenett-Siems danke ich für ihre Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit und für die stetige Gesprächsbereitschaft zu fachlichen Diskussionen. Ebenfalls möchte ich mich für die wertvolle Hilfe bei der Interpretation der Spektren sowie für die Wissensvermittlung im Rahmen des von ihr geleiteten "NMR-Seminars" bedanken.
- Herrn Dr. K. Siems, Analyticon Discovery GmbH, Potsdam, danke ich für die Aufnahme der zweidimensionalen NMR-Spektren und für seine hilfreichen Vorschläge zur Strukturaufklärung.
- Für die Erstellung der eindimensionalen NMR-Spektren und der EI-Massenspektren danke ich den Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie der Freien Universität Berlin. Für die Anfertigung der FAB- und HR-Massenspektren gilt mein Dank Frau U. Ostwald am Institut für Chemie der Freien Universität Berlin.
- Bei Herrn Prof. Dr. U. Bienzle möchte ich mich dafür bedanken, dass er die Kultivierung von *Plasmodium falciparum* sowie die Durchführung des antiplasmodialen *in-vitro*-Testsystems am Institut für Tropenmedizin, Medizinische Fakultät Charité, Humboldt Universität zu Berlin, ermöglichte. Desweiteren möchte ich mich für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des Wervertrages mit dem Institut für Tropenmedizin bedanken.
- Herrn PD Dr. B. Kleusener danke ich für seine stetige Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Durchführung der semi-automatischen Zellernte und der Radioaktivitätsmessung der Plasmodienkultur.
- Bei Herrn Prof. Dr. M. F. Melzig und Frau Dr. G. Beyer, Institut für Pharmazie, Humboldt Universität zu Berlin, bedanke ich mich für die Durchführung des *in-vitro*-Zytotoxizitätstests. Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. F. Melzig für sein Interesse an dieser Arbeit und die Erstellung des Gutachtens bedanken.
- Herrn Prof. Dr. W. Berendsohn, Botanischer Garten und Botanisches Museum Berlin-Dahlem, Freie Universität Berlin, danke ich für die fachlichen Gespräche in botanischen Fragen zu den untersuchten Heilpflanzen aus El Salvador.

- Herrn Dr. D. Abbiw, Department of Botany, University Legon–Accra (Ghana) danke ich für die Identifizierung der ghanaischen Heilpflanzen sowie für seine Unterstützung bei der Beschaffung des Pflanzenmaterials.
- Mein besonderer Dank gilt dem Phytotherapeuten Dr. T. B. F. Bruce, Accra–North Kaneshie, Accra (Ghana), für das Vertrauen, welches er mir in mehrjähriger Zusammenarbeit in Bezug auf westafrikanische Heilpflanzen und deren Verwendung in der Phytotherapie Ghanas, entgegenbrachte.
- Frau S. Ott danke ich für den Anbau und die Pflege von *Crotalaria laburnifolia* L. im institutseigenen Gewächshaus
- Bei Herrn Dipl.–Chem. T. Wiglenda, danke ich für die aktive Mitarbeit bei der Durchführung der Synthese des Partialsynthetikums.
- Mein Dank gilt Herrn Dr. M. Kaloga für die Einarbeitung in meine Tätigkeit als Lehrbeauftragte in das phytochemische Praktikum "Pharmazeutische Biologie III".
- Herrn PD Dr. H. H. Pertz danke ich für die fachlichen Gespräche in Bezug auf meine Arbeit  
an monomeren Ergolinderivaten und semisynthetischen *N,N'*-verknüpften Oligomeren.
- Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. F. P. Mockenhaupt, Institut für Tropenmedizin, Medizinische Fakultät Charité, Humboldt Universität zu Berlin, für die zahlreichen wissenschaftlichen Diskussionen bedanken sowie für seine Unterstützung bei der Kultivierung von *P. falciparum*.
- Herrn Dr. P. Lienau, Abteilung Orale Arzneiformen, Schering AG, Berlin, danke ich ebenfalls für die Vielzahl fachlicher Gespräche in Fragen der Pharmakokinetik. Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. U. Ganzer, Abteilung Forschungsphysikochemie, Schering AG, Berlin, für die Durchführung der ACD–Berechnungen bedanken.
- Darüber hinaus gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazie , (Pharmazeutische Biologie), die zu einer angenehmen Arbeitsatmosphäre am Institut beigetragen haben. Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau C. Kraft, die nicht nur durch ihre stete Hilfsbereitschaft, sondern auch durch ihre menschliche Größe überzeugte. Ihre Zuverlässigkeit und Teamfähigkeit trugen sehr stark dazu bei, dass diese Arbeit in diesem Zeitrahmen realisiert werden konnte.
- Ganz besonders möchte ich meiner Mutter Frau Dipl.–Chem. G. Köhler danken. Ohne ihre kontinuierliche finanzielle Unterstützung wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

- Desweiteren wurde das Promotionsvorhaben finanziell unterstützt von der Kommission zur Förderung von Nachwuchswissenschaftlerinnen (KFN) der Freien Universität Berlin, der Hans und Stefan Bernbeck–Stiftung (Frankfurt) und dem Berliner Programm zur Förderung der Chancengleichheit für Frauen in Forschung und Lehre, Humboldt Universität zu Berlin. Diesen Institutionen bin ich zu grossem Dank verpflichtet.

Teile dieser Arbeit wurden bisher wie folgt veröffentlicht:

Originalarbeiten:

Köhler, I., Jenett-Siems, K., Mockenhaupt, F. P., Siems, K., Jakupovic, J., González, J. C., Hernández, M. A., Ibarra, R. A., Berendsohn, W. G., Bienzle, U., Eich, E. (2000).  
*In vitro* antiplasmodial activity of 4-phenylcoumarins from *Exostema mexicanum*.  
*Planta Medica* **66**, 89–91.

Köhler, I., Jenett-Siems, K., Siems, K., Hernández, M. A., Ibarra, R. A., Berendsohn, W. G., Bienzle, U., Eich, E. (2002).  
*In vitro* antiplasmodial investigation of medicinal plants from El Salvador.  
*Zeitschrift für Naturforschung* **57C**, 277–281.

Jenett-Siems, K., Köhler, I., Kraft, C., Beyer, G., Melzig, M. F., Eich, E. (2002).  
Cytotoxic constituents from *Exostema mexicanum* and *Artemisia afra*, two traditionally used plant remedies.  
*Pharmazie* **57**, 351–352.

Köhler, I., Jenett-Siems, K., Kraft, C., Siems, K., Abbiw, D., Bienzle, U., Eich, E.  
Herbal remedies traditionally used against malaria in Ghana: bioassay-guided fractionation of *Microglossa pyrifolia* (Asteraceae).  
*Planta Medica* (eingereicht).

Posterpräsentationen:

Köhler, I., Jenett-Siems, K., Mockenhaupt, F. P., Siems, K., Jakupovic, J., González, J. C., Hernández, M. A., Ibarra, R. A., Berendsohn, W. G., Bienzle, U., Eich, E. (2000).  
Herbal remedies traditionally used against malaria: *in vitro* antiplasmodial activity of 4-phenylcoumarins from *Exostema mexicanum*.  
International Congress and 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the GA and 6<sup>th</sup> International Congress on Ethnopharmacology of the ISE, Zürich.

Köhler, I., Jenett-Siems, K., Bienzle, U., Eich, E. (2000).

*In vitro* antiplasmodial activity of natural and semi-synthetic ergoline derivatives.

International Congress and 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the GA and 6<sup>th</sup> International Congress on Ethnopharmacology of the ISE, Zürich.

Köhler, I., Jenett-Siems, K., Kraft, C., Siems, K., Abbiw, D., Bienzle, U., Eich, E. (2001).

Herbal remedies traditionally used against malaria in Ghana: bioassay-guided fractionation of *Microglossa pyrifolia* (Asteraceae).

International Symposium of the Phytochemical Society of Europe (PSE), Lausanne.

Köhler, I., Jenett-Siems, K., Siems, K., Hernández, M. A., Ibarra, R. A., Berendsohn, W. G., Bienzle, U., Eich, E. (2001).

*In-vitro*-Untersuchung traditioneller zentralamerikanischer Heilpflanzen mit antiplasmodialer Wirkung.

Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, Landesgruppe Berlin-Brandenburg: Der wissenschaftliche Nachwuchs stellt sich vor, Berlin.

Köhler, I., Jenett-Siems, K., Kraft, C., Siems, K., Abbiw, D., Bienzle, U., Eich, E. (2002).

Herbal remedies traditionally used against malaria: phytochemical investigations of *Microglossa pyrifolia* (Asteraceae).

International Congress of the Society for Medicinal Plant Research, Barcelona.

Köhler, I., Jenett-Siems, K., Kraft, C., Křen, V., Ulrichova, J., Bienzle, U., Eich, E. (2002).

*In vitro* antiplasmodial activities of semisynthetic oligomeric ergolines.

Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG), Berlin.



Beteiligung an Kurzvorträgen:

Kraft, C., Köhler, I., Jenett-Siems, K., Mockenhaupt, F. P., Siems, K., Gupta, M. P., Bienzle, U., Eich, E. (1999).

Traditionell gegen Malaria eingesetzte Arzneipflanzen: *In-vitro*-Untersuchung mittel-amerikanischer Pflanzen gegen *Plasmodium falciparum*.

Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, Landesgruppe Berlin-Brandenburg: Der wissenschaftliche Nachwuchs stellt sich vor, Berlin.

Jenett-Siems, K., Kraft, C., Köhler, I., Bienzle, U., Eich, E. (2001).

*In vitro* Kultur von *Plasmodium falciparum* zur Evaluierung der antiplasmodialen Aktivität pflanzlicher Extrakte und isolierter Reinsubstanzen.

Einsatz tierischer Zellkultursysteme in der Phytopharmaka-Forschung, Workshop, Berlin.

**Inhaltsverzeichnis**

1	Einleitung .....	1
1.1	Malaria.....	1
1.1.1	Parasitologie und Pathologie der Malaria.....	1
1.1.2	Malariatherapie und Chemoprophylaxe .....	5
1.1.3	Malariawirksame Naturstoffe aus Pflanzen.....	12
1.1.4	Malariatherapie in der traditionellen Medizin in Ghana .....	13
1.2	<i>Exostema mexicanum</i> GRAY (Rubiaceae) .....	15
1.2.1	Systematik und geographische Verbreitung.....	15
1.2.2	Anwendung von <i>Exostema mexicanum</i> und verwandten Arten in der traditionellen Medizin.....	16
1.2.3	Bisherige phytochemische und biologisch–pharmakologische Untersuchungen von <i>Exostema mexicanum</i> und verwandten Arten.....	16
1.3	<i>Calea tenuifolia</i> KUNTH (Asteraceae) .....	18
1.3.1	Systematik und geographische Verbreitung.....	18
1.3.2	Anwendung von <i>Calea tenuifolia</i> in der traditionellen Medizin.....	19
1.3.3	Bisherige phytochemische und biologisch–pharmakologische Untersuchungen von <i>Calea tenuifolia</i> .....	20
1.4	<i>Microglossa pyrifolia</i> (LAM.) KUNTZE (Asteraceae).....	20
1.4.1	Systematik und geographische Verbreitung.....	20
1.4.2	Anwendung von <i>Microglossa pyrifolia</i> in der traditionellen Medizin.....	22
1.4.3	Bisherige phytochemische und biologisch–pharmakologische Untersuchungen von <i>Microglossa pyrifolia</i> .....	22
1.5	Natürliche und semisynthetische Ergolinderivate .....	23
1.5.1	Charakterisierung von Ergolinalkaloiden.....	23
1.5.2	Biologisch–pharmakologische Wirkungen von Ergolinderivaten am Beispiel von Festuclavin, Pergolid und Tergurid.....	25
1.5.3	Semisynthetische <i>N,N'</i> -verknüpfte Ergolinoligomere mit Festuclavin, Pergolid und Tergurid als Monomer.....	27
1.6	Zielsetzung .....	28
2	Hauptteil .....	30
2.1	Screening verschiedener Heilpflanzen aus El Salvador .....	30
2.2	Screening verschiedener Heilpflanzen aus Ghana.....	34

2.3	<i>Exostema mexicanum</i> GRAY .....	39
2.3.1	Phytochemische Untersuchung des lipophilen und des methanolischen Rohextraktes von <i>Exostema mexicanum</i> .....	39
2.3.1.1	Isolierung und Strukturaufklärung von 3',4'-Dihydroxy-5,7-dimethoxy-4-phenylcumarin (1) .....	40
2.3.1.2	Isolierung und Strukturaufklärung von 4'-Hydroxy-5,7-dimethoxy-4-phenylcumarin (2) .....	41
2.3.1.3	Isolierung und Strukturaufklärung von 4',5,7,8-Tetramethoxy-4-phenylcumarin [ <i>O</i> -Methyl-exostemin] (3) .....	42
2.3.1.4	Isolierung und Strukturaufklärung von 4',8-Dihydroxy-5,7-dimethoxy-4-phenylcumarin [Exomexin A] (4) .....	43
2.3.1.5	Isolierung und Strukturaufklärung von 3',4'-Dihydroxy-5,7,8-trimethoxy-4-phenylcumarin [Exomexin B] (5) .....	45
2.3.1.6	Isolierung und Strukturaufklärung von 3',4',8-Trihydroxy-5,7-dimethoxy-4-phenylcumarin (6) .....	47
2.3.1.7	Isolierung und Strukturaufklärung von 3'-Hydroxy-4',5,7-trimethoxy-4-phenylcumarin (7) .....	47
2.3.2	Antiplasmodiale Aktivität der Rohextrakte und der isolierten Verbindungen .....	49
2.3.3	Antiplasmodiale Aktivität von 3',4'-Dihydroxy-5,7-dimethoxy-4-phenylcumarin (1) in Gegenwart von FeCl <sub>3</sub> x 6 H <sub>2</sub> O .....	51
2.3.4	Zytotoxische Wirkung der isolierten Verbindungen .....	53
2.4	<i>Calea tenuifolia</i> KUNTH .....	55
2.4.1	Phytochemische Untersuchung des lipophilen und des methanolischen Rohextraktes sowie eines wässrigen Auszuges von <i>Calea tenuifolia</i> .....	55
2.4.1.1	Isolierung und Strukturaufklärung von 5,7-Dihydroxy-3',4'-dimethoxyflavon [Luteolin-3',4'-dimethylether] (8) .....	56
2.4.1.2	Isolierung und Strukturaufklärung von 4',5,7-Trihydroxyflavon [Apigenin] (9) .....	57
2.4.1.3	Isolierung und Strukturaufklärung von 4',5-Dihydroxy-7-methoxyflavon [Genkwanin] (10) .....	58
2.4.1.4	Isolierung und Strukturaufklärung von 5-Hydroxy-3',4',7-trimethoxyflavon [Luteolin-3',4',7-trimethylether] (11) .....	59

2.4.1.5	Isolierung und Strukturaufklärung von 5-Hydroxy-4',7-dimethoxyflavon [7-Methylacacetin] ( <b>12</b> ).....	60
2.4.1.6	Isolierung und Strukturaufklärung von Octadeca-9Z,12Z,15Z-triensäure [ $\alpha$ -Linolensäure] ( <b>13</b> ).....	61
2.4.1.7	Isolierung und Strukturaufklärung von Octadeca-9Z,12Z-diensäure [Linolsäure] ( <b>14</b> ).....	62
2.4.2	Ermittlung der antiplasmodialen Aktivität gegenüber <i>P. falciparum</i> .....	63
2.4.3	Antiplasmodiale Wirkung von Flavon-Fettsäure-Gemischen.....	67
2.4.4	Zytotoxische Wirkung der isolierten Verbindungen.....	69
2.5	<i>Microglossa pyrifolia</i> (LAM.) KUNTZE.....	71
2.5.1	Phytochemische Untersuchungen der antiplasmodial aktiven lipophilen Rohextrakte von <i>Microglossa pyrifolia</i> (Ernte 2000).....	71
2.5.1.1	Isolierung und Strukturaufklärung von 7-Hydroxycumarin [Umbelliferon] ( <b>15</b> ).....	71
2.5.1.2	Isolierung und Strukturaufklärung von Sinapyldiangelat ( <b>16</b> ).....	72
2.5.1.3	Isolierung und Strukturaufklärung von 6E,10E,14E-Geranylgeraniol-19-carbonsäure ( <b>17</b> ).....	73
2.5.1.4	Isolierung und Strukturaufklärung von 2E-Phytol ( <b>18</b> ).....	75
2.5.1.5	Isolierung und Strukturaufklärung von Stigmasterol ( <b>19</b> ).....	76
2.5.2	Phytochemische Untersuchungen der antiplasmodial aktiven lipophilen Rohextrakte von <i>Microglossa pyrifolia</i> (Ernte 2001).....	77
2.5.2.1.	Isolierung und Strukturaufklärung von Benzyl-2,6-dimethoxybenzoat ( <b>20</b> ).....	77
2.5.2.2	Isolierung und Strukturaufklärung von 5,7-Dihydroxy-4'-methoxyflavon [Acacetin] ( <b>21</b> ).....	78
2.5.2.3	Isolierung und Strukturaufklärung von 13-Hydroxy-9Z,15Z,11E-octadecatriensäure ( <b>22</b> ).....	79
2.5.2.4	Isolierung und Strukturaufklärung von 1-Hydroxycalamenen ( <b>23</b> ) und ( <b>24</b> ).....	80
2.5.2.5	Isolierung und Strukturaufklärung von Strictinsäure ( <b>25</b> ).....	82
2.5.2.6	Isolierung und Strukturaufklärung von 10 $\alpha$ -Nidoresedasäure ( <b>26</b> ) und 10 $\beta$ -Nidoresedasäure ( <b>27</b> ).....	83
2.5.2.7	Isolierung und Strukturaufklärung von Hardwickiasäure ( <b>28</b> ).....	85
2.5.2.8	Isolierung und Strukturaufklärung von 1-Acetyl-6E,10E,14E-	

geranylgeraniol–19–carbonsäure (29).....	87
2.5.2.9 Isolierung und Strukturaufklärung von 19–Oxo–6E,10E,14E–geranylgeraniol (30) .....	88
2.5.3 Phytochemische Untersuchungen des wässrigen Auszugs von <i>Microglossa pyrifolia</i> (Ernte 2001) .....	90
2.5.4 Phytochemische Untersuchungen des antiplasmodial aktiven lipophilen Rohextrakts aus den Wurzeln von <i>Microglossa pyrifolia</i> (Ernte 2001) .....	90
2.5.4.1 Isolierung und Strukturaufklärung von 8–Methyl–β–naphthol (31) .....	90
2.5.4.2 Charakterisierung eines Acetylgemisches .....	91
2.5.5 Synthese von 19–Hydroxy–6E,10E,14E–geranylgeraniol (32) .....	92
2.5.6 Ermittlung der antiplasmodialen Aktivität gegenüber <i>P. falciparum</i> .....	93
2.5.7 Weitergehende Untersuchungen mit 6E,10E,14E–Geranylgeraniol–19–carbonsäure (17).....	98
2.5.7.1 72–Stunden–Test .....	98
2.5.7.2 Antiplasmodiale Aktivität in Gegenwart von Chloroquin.....	99
2.5.8 Zytotoxische Wirkung der isolierten Verbindungen .....	101
2.6 Berechnung des log P–Wertes und log D–Wertes.....	103
2.6.1 Der log P–Wert als pharmakodynamisches Merkmal .....	103
2.6.2 Log P– und log D–Wert–Berechnung isolierter Verbindungen aus <i>E. mexicanum</i> , <i>C. tenuifolia</i> und <i>M. pyrifolia</i> .....	104
2.7 Untersuchung weiterer Pflanzenextrakte.....	108
2.7.1 <i>Hymenodictyon floribundum</i> (HOCHST. & STEND.) B. L. ROB. (Rubiaceae) .	108
2.7.2 <i>Iresine calea</i> (IBÁÑEZ) STANDL. (Amaranthaceae) .....	109
2.7.3 <i>Crotalaria laburnifolia</i> L. (Fabaceae).....	109
2.8 Untersuchung von monomeren Ergolinen und ihren semisynthetischen <i>N</i> , <i>N'</i> –verknüpften oligomeren Derivaten.....	110
2.8.1 Antiplasmodiale Aktivität gegenüber <i>P. falciparum</i> .....	114
2.8.2 Zytotoxische Wirkung an Fibroblasten NIH 3T3.....	116
3 Diskussion .....	119
3.1 Untersuchungen von <i>Exostema mexicanum</i> GRAY (Rubiaceae) .....	119
3.2 Untersuchungen von <i>Calea tenuifolia</i> KUNTH (Asteraceae) .....	122
3.3 Untersuchungen von <i>Microglossa pyrifolia</i> (LAM.) KUNTZE (Asteraceae) .....	128
3.4 Bedeutung von Heilpflanzen in der traditionellen Malariatherapie .....	132
3.5 Antiplasmodiale Wirkung von monomeren Ergolinen und ihren	

---

semisynthetischen <i>N, N'</i> -verknüpften oligomeren Derivaten .....	134
3.6 Ausblick.....	136
4 Zusammenfassung .....	139
5 Experimenteller Teil.....	143
5.1 Pflanzenmaterial .....	143
5.1.1 Bereitstellung des Pflanzenmaterials aus El Salvador.....	143
5.1.2 Bereitstellung des Pflanzenmaterials aus Ghana.....	144
5.1.3 Anzucht von <i>Crotalaria laburnifolia</i> L. (Fabaceae) .....	145
5.2 <i>In-vitro</i> -Testsystem gegen <i>Plasmodium falciparum</i> .....	145
5.2.1 Modifizierung des Testsystems .....	149
5.2.1.1 72-Stunden-Test .....	149
5.2.1.2 Testung von 3',4'-Dihydroxy-5,7-dimethoxy-4-phenylcumarin ( <b>1</b> ) in Gegenwart von FeCl <sub>3</sub> x 6 H <sub>2</sub> O.....	149
5.2.1.3 Testung von Flavon-Fettsäure-Gemischen.....	150
5.2.1.4 Antiplasmodiale Aktivität von 6 <i>E</i> ,10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> -Geranylgeraniol-19-carbonsäure ( <b>17</b> ) in Gegenwart von Chloroquin .....	150
5.3 Untersuchung zur Zytotoxizität.....	151
5.3.1 <i>In-vitro</i> -Testung der isolierten Naturstoffe gegenüber der Zelllinie ECV 304.....	151
5.3.2 <i>In-vitro</i> -Testung der Ergolinderivate gegenüber der murinen Fibroblastenzelllinie NIH 3T3 .....	153
5.4 Log P- und log D-Wert-Berechnung .....	154
5.5 Phytochemische Methoden.....	154
5.5.1 Chromatographie .....	154
5.5.2 Spektroskopie .....	158
5.5.3 Extraktion und aktivitätsgeleitete Fraktionierung .....	159
5.5.3.1 Herstellung der lipophilen und methanolischen Rohextrakte.....	159
5.5.3.2 Aktivitätsgeleitete Fraktionierung.....	159
5.5.3.3 Herstellung der wässrigen traditionellen Zubereitungen.....	159
5.6 Isolierung der Verbindungen aus aktiven Fraktionen von <i>Exostema mexicanum</i> .....	160
5.7 Eigenschaften der isolierten Verbindungen aus den Zweigen und der Stammrinde von <i>Exostema mexicanum</i> .....	162
5.7.1 3',4'-Dihydroxy-5,7-dimethoxy-4-phenylcumarin ( <b>1</b> ).....	162

5.7.2	4'-Hydroxy-5,7-dimethoxy-4-phenylcumarin ( <b>2</b> ) .....	163
5.7.3	4',5,7,8-Tetramethoxy-4-phenylcumarin [ <i>O</i> -Methyl-exostemin] ( <b>3</b> ).....	164
5.7.4	4',8-Dihydroxy-5,7-dimethoxy-4-phenylcumarin [Exomexin A] ( <b>4</b> ) .....	165
5.7.5	3',4'-Dihydroxy-5,7,8-trimethoxy-4-phenylcumarin [Exomexin B] ( <b>5</b> ) .....	166
5.7.6	3',4',8-Trihydroxy-5,7-dimethoxy-4-phenylcumarin ( <b>6</b> ).....	167
5.7.7	3'-Hydroxy-4',5,7-trimethoxy-4-phenylcumarin ( <b>7</b> ) .....	167
5.8	Isolierung der Verbindungen aus aktiven Fraktionen von <i>Calea tenuifolia</i> .....	168
5.9	Eigenschaften der isolierten Verbindungen aus den Blättern von <i>Calea tenuifolia</i> .....	170
5.9.1	5,7- Dihydroxy-3',4'-dimethoxyflavon [Luteolin-3',4'-dimethylether] ( <b>8</b> ).....	170
5.9.2	4',5,7- Trihydroxyflavon [Apigenin] ( <b>9</b> ).....	171
5.9.3	4',5-Dihydroxy-7-methoxyflavon [Genkwanin] ( <b>10</b> ).....	171
5.9.4	5-Hydroxy-3',4',7-trimethoxyflavon [Luteolin-3',4',7-trimethylether] ( <b>11</b> ).....	172
5.9.5	5-Hydroxy-4',7-dimethoxyflavon [7-Methylacacetin] ( <b>12</b> ).....	172
5.9.6	Octadeca- 9Z,12Z,15Z-triensäure [ <i>α</i> -Linolensäure] ( <b>13</b> ).....	173
5.9.7	Octadeca-9Z,12Z-diensäure [Linolsäure] ( <b>14</b> ) .....	174
5.10	Isolierung der Verbindungen aus aktiven Fraktionen von <i>Microglossa pyrifolia</i> .....	174
5.10.1	Aufarbeitung der oberirdischen Pflanzenteile von <i>Microglossa pyrifolia</i> (Ernte 2000) .....	174
5.10.2	Aufarbeitung der Wurzeln von <i>M. pyrifolia</i> (Ernte 2000).....	175
5.10.3	Aufarbeitung der oberirdischen Pflanzenteile von <i>M. pyrifolia</i> (Ernte 2001) .....	176
5.10.4	Aufarbeitung der Wurzeln von <i>M. pyrifolia</i> (Ernte 2001).....	179
5.11	Eigenschaften der isolierten Verbindungen aus <i>M. pyrifolia</i> .....	180
5.11.1	7-Hydroxycumarin [Umbelliferon] ( <b>15</b> ).....	180
5.11.2	Sinapyldiangelat ( <b>16</b> ).....	181
5.11.3	6 <i>E</i> ,10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> -Geranylgeraniol-19-carbonsäure ( <b>17</b> ).....	181
5.11.4	2 <i>E</i> -Phytol ( <b>18</b> ).....	182
5.11.5	Stigmasterol ( <b>19</b> ) .....	183
5.11.6	Benzyl-2,6-dimethoxybenzoat ( <b>20</b> ).....	184
5.11.7	5,7-Dihydroxy-4'-methoxyflavon [Acacetin] ( <b>21</b> ) .....	185

---

5.11.8	13-Hydroxy-9Z,15Z,11E-octadecatriensäure (22).....	185
5.11.9	1-Hydroxycalamenen (23) und (24) .....	186
5.11.10	Strictinsäure (25).....	187
5.11.11	10 $\alpha$ -Nidoresedasäure (26) und 10 $\beta$ -Nidoresedasäure (27).....	188
5.11.12	Hardwickiasäure (28).....	189
5.11.13	1-Acetyl-6E,10E,14E-geranylgeraniol-19-carbonsäure (29) .....	190
5.11.14	19-Oxo-6E,10E,14E-geranylgeraniol (30).....	191
5.11.15	8-Methyl- $\beta$ -naphthol (31) .....	191
5.12	Synthese von 19-Hydroxy-6E,10E,14E-geranylgeraniol (32) .....	192
5.13	Untersuchung weiterer Pflanzendrogenextrakte.....	193
5.13.1	<i>Hymenodictyon floribundum</i> (HOCHST. & STEND.) B.L. ROB. (Rubiaceae) ..	193
5.13.2	<i>Iresine calea</i> (IBÁÑEZ) STANDL. (Amaranthaceae) .....	194
5.13.3	<i>Crotalaria laburnifolia</i> L. (Fabaceae).....	195
5.14	Synthese der semisynthetischen N,N'-verknüpften Ergolinoligomere.....	196
6	Abkürzungsverzeichnis .....	197
7	Literatur .....	199