

Kapitel 3

Diskussion

Aus den traditionell gegen Malaria oder Fieber eingesetzten Arzneipflanzen, die in dieser Arbeit vorgestellt wurden, konnten Vertreter diverser Stoffklassen, die teils neue Naturstoffe darstellen, isoliert werden. Einige davon zeigten im *in-vitro*-Test eine moderate bis gute antiplasmodiale Wirkung, so dass anhand dieser Stoffe das Wirkprinzip der jeweiligen Spezies nachgewiesen werden konnte.

Die Untersuchung nicht traditionell genutzter Pflanzenarten, wie *Bonamia spectabilis*, führte zur Isolierung teils hochwirksamer Lignanoide und somit zur Erweiterung des Spektrums an antiplasmodial wirksamen sekundären Pflanzeninhaltsstoffen.

Ebenso gelang der Nachweis, dass wässrige Extrakte aus dem Kraut von *Artemisia annua* eine Aktivität gegen *P. falciparum in vitro* zeigen.

In diesem Kapitel soll zunächst auf die phytochemische Bedeutung der isolierten Naturstoffe eingegangen werden. Tabelle 3.1 gibt hierzu eine Übersicht über die aus den untersuchten Pflanzenarten isolierten Inhaltsstoffe. Die *in-vitro*-Aktivitäten der Extrakte und Reinsubstanzen werden im darauffolgenden Abschnitt diskutiert.

3.1 Phytochemische Untersuchungen

3.1.1 Inhaltsstoffe von *Andira inermis*

Neben den für Fabaceen typischen Inhaltsstoffen wie Isoflavonen und Pterocarpanen konnten aus den Zweigen und Blättern von *A. inermis* vier neue Naturstoffe aus der Gruppe der 2-Arylbenzofurane (Andinermal A-C und Andinermol), zwei Substanzen mit einem neuartigen Pterocarpangrundkörper, dem 6-Hydroxymethylpterocarpen (Andirol A und B), und das Flavanonolrhamnosid 3'-*O*-*trans*-Cinnamoylastilbin isoliert werden.

Die 2-Arylbenzofurane verkörpern eine seltene Naturstoffklasse, die besonders in der Familie der Fabaceen vorkommt. Meist liegen sie gemeinsam mit strukturell verwandten Isoflavonoiden vor und leiten sich biogenetisch durch Verlust eines Kohlenstoffatoms von den Isoflavonoiden bzw. von den Pterocarpanen ab (Ferreira et al., 1975; Harborne, 1994). Aus der Literatur sind neben einfachen Benzofuranen wie 2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-5,6-methylenedioxy-benzofuran aus *Artemisia indica* WILLD., Asteraceae, (Chanphen et al., 1998) oder Ebenfuran I aus *Onobrychis ebenoides* BOISS & SPUNER, Fabaceae, (Halabalaki et al., 2000) eine Reihe substituierter Benzofurane mit unterschiedlichen Oxidationsstufen des Substituenten an C-3 bekannt.

Tabelle 3.1: Isolierte Naturstoffe, eingeteilt nach der Stoffklasse und der phytochemischen Bedeutung für die jeweilige Pflanzenart.

Pflanzenart/Stoffklasse	Isolierte Inhaltsstoffe	
	Neue Naturstoffe	Bekannte Naturstoffe
<i>Andira inermis</i>		
<i>Isoflavone</i>	-	Formononetin (1) Calycosin (2) ^a Genistein (3) Biochanin A (4) Prunetin (5) ^a Pratensein (6) ^a Afrormosin (7) ^a
<i>Flavanonolglykoside</i>	3''- <i>O</i> - <i>trans</i> -Cinnamoyl-astilbin (10)	Dihydrokämpferol-3- <i>O</i> -rhamnosid (8) ^a Taxifolin-3- <i>O</i> -rhamnosid (9) ^a
<i>Flavanone</i>	-	Naringenin (11) ^a Sakuranetin (12) ^a
<i>2-Arylbenzofurane</i>	Andinermal A (13) Andinermal B (14) Andinermal C (15) Andinermol (16)	-
<i>Pterocarpane</i>	Andirol A (18) Andirol B (19)	Medicarpin (17)
<i>weitere Verbindungen</i>	-	Anisaldehyd (20) ^a Loliolid (21)
<i>Artemisia afra</i>		
<i>Sesquiterpenlaktone</i>	-	1 α ,4 α -Dihydroxy-bishopsolicepolid (22) 1 α ,4 α ,8 α -Trihydroxyguaia-2,9,11(13)-trien-12,6 α -olid-8- <i>O</i> -acetat (23) 1-Desoxy-1 α -peroxy-rupicolin A-8- <i>O</i> -acetat (24) 1-Desoxy-1 α -peroxy-rupicolin B-8- <i>O</i> -acetat (25) Rupicolin A-8- <i>O</i> -acetat (26) Rupicolin B-8- <i>O</i> -acetat (27) 11,13-Dehydromatricarin (28) ^b Eudesmaafraglaucolid (29)

^a zum ersten Mal aus *A. inermis* isoliert

^b zum ersten Mal aus *A. afra* isoliert

Tabelle 3.1: (Fortsetzung)

Pflanzenart/Stoffklasse	Isolierte Inhaltsstoffe	
	Neue Naturstoffe	Bekannte Naturstoffe
<i>Artemisia afra</i>		
<i>Flavonoide</i>	-	Apigenin (30) ^a Acacetin (31) ^a Genkwanin (32) 7- <i>O</i> -Methylacacetin (33) Chrysoeriol (34) ^a Diosmetin (35) ^a Tamarixetin (36) ^a
<i>Cumarine</i>	-	Scopoletin (37)
<i>Vernonia colorata</i>		
<i>Sesquiterpenlaktone</i>	-	Vernodalol (38) 11 β ,13-Dihydrovernodalin (39) 11 β ,13-Dihydrovernolid (40) 11 β ,13,17,18-Tetrahydrovernolid (41)
<i>Stereospermum kunthianum</i>		
<i>Naphthochinone</i>	Sterekunthal B (43) Sterekunthal A (44)	Pinnatal (42) ^b
<i>Bonamia spectabilis</i>		
<i>Lignane/Neolignane</i>	-	Virolongin A (45) ^c Epigrandisin (46) ^c <i>rel</i> -(7S,8S,7'R,8'R)-3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxylignan (47)
<i>Sesquiligane</i>	Bonaspectin E (53) Bonaspectin F (54) Bonaspectin G (55) Bonaspectin H (56)	Bonaspectin A (48) Bonaspectin B (49) Bonaspectin C-4''- β -glukosid (50) Bonaspectin D-4''- β -glukosid (52)
<i>Neosesquilignane</i>	- -	Neobonaspectin A (57) ^d Neobonaspectin B (58) ^d

^a zum ersten Mal aus *A. afra* isoliert^b zum ersten Mal aus *S. kunthianum* isoliert^c zum ersten Mal aus *B. spectabilis* isoliert^d nicht im Rahmen dieser Arbeit isoliert (siehe Tofern 1999)

Tabelle 3.1: (Fortsetzung)

Pflanzenart/Stoffklasse	Isolierte Inhaltsstoffe	
	Neue Naturstoffe	Bekannte Naturstoffe
<i>Betula pendula</i>		
Flavonoide	-	Pectolinarigenin (59)
<i>Orthosiphon aristatus</i>		
Flavonoide	-	Eupatorin (60) 3'-Methyleupatorin (61) Sinensetin (62)

Dazu gehören 3-Methyl-benzofurane wie Parvifuran aus *Dalbergia parviflora* PRAIN, Fabaceae, (Muangnoicharoen und Frahm, 1981), Benzofuran-3-carbaldehyde wie Ebenfuran II und III (Halabalaki et al., 2000) und Benzofuran-3-carbonsäuren wie Norwedeliasäure aus *Wedelia calendulacea* (L.) LESS., Asteraceae (Govindachari und Premila, 1985). Während die Andinermale (**13-15**) als funktionelle Gruppe in Position 2 eine Aldehydfunktion aufweisen, besitzt Andinermol (**16**) eine Hydroxymethylgruppe und stellt damit den ersten isolierten Naturstoff aus der Gruppe der 2-Aryl-3-hydroxymethyl-benzofurane dar. Bisher ist in der Literatur diese Grundstruktur nur als semisynthetisches Reduktionsprodukt aus den verwandten Carbaldehyden (Stomberg et al., 1997) oder als synthetischer Ausgangsstoff für chemische Synthesen (Fukui et al., 1969) beschrieben worden.

Die 6-Hydroxymethylpterocarpene Andiol A (**18**) und B (**19**) zeichnen sich durch eine einzigartige heterozyklische Struktur aus. Das Kohlenstoffskelett besitzt anscheinend eine strukturelle Beziehung zu den Rotenoiden. Rotenoide gehören zur Stoffklasse der Isoflavonoide, die durch ein zusätzliches Kohlenstoffatom in einem zusätzlichen heterozyklischen Ring charakterisiert sind. Diese Partialstruktur entsteht durch oxidative Zyklisierung aus einem 2'-Methoxyisoflavonderivat (Harborne, 1988). Im Falle von **18** und **19** scheint die Zyklisierung von der enolischen Hydroxygruppe in Position 12 auszugehen. Bisher wurden keine weiteren Verbindungen dieser Art in der Literatur beschrieben.

Neben 3''-*O*-*trans*-Cinnamoyltilbin **10** konnten zwei weitere Flavanonolrhamnoside (**8,9**) erstmals aus *A. inermis* isoliert werden. Bislang gibt es kaum Arbeiten über das Vorkommen glykosidischer Verbindungen in Pflanzenteilen von *A. inermis*. Da Silva et al. (2000) isolierten aus den Wurzeln das Diglykosid Genistein-7-*O*- β -D-apiofuranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glukopyranosid, sowie das neue Triglykosid Biochanin A-7-*O*- β -D-apiofuranosyl-(1 \rightarrow 5)- β -D-apiofuranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glukopyranosid.

3.1.2 Inhaltsstoffe von *Artemisia afra*

Die aktivitätsgeleitete Fraktionierung des Krautextraktes von *A. afra* führte zur Isolierung diverser Sesquiterpenlaktone, von denen sechs dem Guaianolid- und eines dem Eudesmanolid-Typ angehörten. Mit Ausnahme des 11,13-Dehydromatricarins (**28**), das zum ersten Mal aus dieser Pflanzenart isoliert wurde, waren alle Verbindungen aus einer Arbeit von Jakupovic et al. (1988) über *A. afra* bekannt. Eudesmaafraglaucolid (**29**) und

strukturähnliche Verbindungen sind für die Gattung *Artemisia* eher selten, so dass die erneute Isolierung das Vorkommen dieses Strukturtyps in *A. afra* bestätigt.

Neben den für Asteraceen typischen Sesquiterpenen konnten sieben Flavonderivate (**30-36**), darunter ein Flavonol (**36**) isoliert werden. Diese teils hochoxidierten Flavonoide sind in der großen Gattung *Artemisia* mit ihren ca. 400 Arten weit verbreitet (Liu und Mabry, 1981; Yang et al., 1995). Während Genkwanin (**32**) und 7-*O*-Methylacacetin (**33**) schon aus früheren Arbeiten über *A. afra* bekannt waren (Jakupovic et al., 1988; Wollenweber und Mann, 1989; Nkunya et al., 1992), konnten die anderen fünf Flavonoide erstmals für diese Spezies beschrieben werden.

3.1.3 Inhaltsstoffe von *Vernonia colorata*

Die Untersuchung der aktivsten Fraktion des lipophilen Blattextraktes von *V. colorata* führte zur Isolierung der zwei Elemanolide Vernodalol (**38**) und 11 β ,13-Dihydrovernodalol (**39**) sowie der Germacranolide 11 β ,13-Dihydrovernolol (**40**) und 11 β ,13,17,18-Tetrahydrovernolol (**41**). Diese Verbindungen waren bereits für *V. colorata* beschrieben worden (Toubiana und Gaudemer, 1967; Jakupovic et al., 1987; Rabe et al., 2002). Das phytochemische Spektrum von *V. colorata* ähnelt dem der anderen Vertreter dieser Gattung, wie z. B. *V. amygdalina* oder *V. anthelmintica*, die ebenfalls in der traditionellen Therapie gegen parasitäre Krankheiten eingesetzt werden (Johri und Singh, 1997).

Interessanterweise konnten in den oberirdischen Pflanzenteilen keine für Asteraceen typischen Flavonoide nachgewiesen werden. Daraus kann aber nicht auf das Fehlen von flavonoiden Strukturen in dieser Spezies geschlossen werden, da bei der aktivitätsgeleiteten Fraktionierung die inaktiven Fraktionen unberücksichtigt bleiben. Allerdings finden sich in der Literatur bislang keine Hinweise auf Flavonoide in *V. colorata*.

3.1.4 Inhaltsstoffe von *Stereospermum kunthianum*

Während in der mit *S. kunthianum* verwandten Pflanzenart *Kigelia africana* Pinnatal und sein 5-Hydroxyisomer Isopinnatal als Vertreter der Naturstoffklasse der Naphthochinone isoliert wurden (Akunyili und Houghton, 1993), konnte aus den Wurzeln von *S. kunthianum* als Hauptinhaltsstoff nur Pinnatal (**42**) gewonnen werden. Da Isopinnatal, das laut Literaturangaben eine sehr gute antiplasmodiale Wirkung zeigt (Weiss et al., 2000), durch die aktivitätsgeleitete Fraktionierung nicht isoliert werden konnte, weist auf eine höchstens sehr geringe Konzentration dieses Naturstoffes in den Wurzeln von *S. kunthianum* hin. Daneben wurden zwei neue Naphthochinonderivate isoliert und charakterisiert. Es handelt sich um das 4-Desoxyderivat von **42**, Sterekunthal B (**43**), und um Sterekunthal A (**44**), das ebenfalls eine strukturelle Beziehung zu Pinnatal (**42**) aufweist (Abb. 2.29). In weiterführenden Untersuchungen, die nicht Teil dieser Arbeit waren, konnten aus dieser Spezies zwei weitere Naphthochinone und ein strukturell nah verwandtes Anthrachinon isoliert werden. Auch diese drei Verbindungen stellen neue Naturstoffe dar (Onegi et al., 2002).

3.1.5 Inhaltsstoffe von *Bonamia spectabilis*

Aus dem Kraut und den Wurzeln von *B. spectabilis* konnten die hexamethoxylierten Lignane *rel*-(7S,8S,7'R,8'R)-3,3',4,4',5,5'-Hexamethoxylignan (**47**), Epigrandisin (**46**) sowie das Neolignan Virolongin A (**45**) isoliert und charakterisiert werden. **46** und **45** konnten zum ersten Mal im Rahmen dieser Arbeit für diese Spezies beschrieben werden. Aus dem Kraut gelang neben den bekannten und für diese Convolvulaceen-Art typischen Sesquilignanen vom Tetrahydrofuran-Typ (Bonaspectine) die Isolierung von vier weiteren Nebenverbindungen, die ebenfalls zur Bonaspectin-Serie zu zählen sind und entsprechend die Bezeichnung Bonaspectin E-H (**53-56**) erhielten.

Bislang konnten aus keiner anderen Convolvulaceen-Art trimere Phenylpropanderivate isoliert werden.

3.2 Pharmakologische Untersuchungen

3.2.1 *In-vitro*-Aktivität der Extrakte

Bei den im Rahmen des Screeningprogramms getesteten Extrakten fiel auf, dass ausschließlich die lipophilen Extrakte eine antiplasmodiale Aktivität zeigten, während die hydrophilen Extrakte inaktiv waren (IC_{50} -Werte $> 50 \mu\text{g/ml}$). Da die hydrophilen Extrakte aus vorextrahiertem Pflanzenmaterial hergestellt wurden (Kap. 5.3.1) ist zu vermuten, dass ein Großteil der antiplasmodial wirksamen Substanzen schon mit dem lipophilen Lösemittelgemisch abgetrennt wurde. Die Konzentration an aktiven Verbindungen im hydrophilen Extrakt ist damit zu gering, um mit unserer Testmethode detektiert werden zu können. Um dennoch aktive Verbindungen in den hydrophilen Rohextrakten nachzuweisen, sind weitere Fraktionierungsschritte nötig. Dies konnte exemplarisch am Beispiel eines Blattextraktes von *A. inermis* (Kap. 5.5.1.2) gezeigt werden. Für einzelne Fraktionen, z. B. die CHCl_3 -Fraktion konnte nach Anreicherung der aktiven Verbindungen eine *in-vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* beobachtet und anschließend wirksame Verbindungen isoliert werden.

In einzelnen Fällen wurden auch rein wässrige Extrakte, die den traditionellen Zubereitungen am ähnlichsten sind, hergestellt (Kap. 5.3.2), erwiesen sich aber als inaktiv. Einzige Ausnahme waren die Teezubereitungen aus dem Kraut von *Artemisia annua*. Dies zeigt, dass auch stark lipophile Verbindungen, wie das Artemisinin, in wässrigen Extrakten vorliegen. Um allerdings eine *in-vitro*-Aktivität nachweisen zu können, ist offenbar eine hohe Wirksamkeit der Inhaltsstoffe Voraussetzung. Dies war bei den wässrigen Extrakten von *A. inermis*, *A. afra* und *V. colorata* nicht gegeben.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte vornehmlich untersucht werden, ob Pflanzen, die in Endemiegebieten traditionell zur Behandlung der Malaria eingesetzt werden, Substanzen enthalten, die das Wachstum von *P. falciparum in vitro* hemmen, nicht aber die traditionellen Zubereitungen selbst. Für die phytochemische Untersuchung boten sich daher eher lipophile Lösemittel an, die eine bessere Aufarbeitung der Extrakte ermöglichen. So konnten aus den untersuchten Pflanzenarten eine Vielzahl strukturell unterschiedlicher Verbindungen mit antiplasmodialer Aktivität isoliert werden. Im folgenden Abschnitt werden die Aktivitäten dieser Naturstoffe, eingeteilt nach den einzelnen Stoffklassen (Sesquiterpene, Flavonoide, Isoflavonoide, Naphthochinone und Lignanoide), behandelt.

3.2.2 *In-vitro*-Aktivität der Sesquiterpene

Sesquiterpene fanden sich in den beiden Asteraceenarten *A. afra* und *V. colorata*. Die aktivsten Verbindungen aus *A. afra* waren die Guaianolide 1 α ,4 α -Dihydroxybishopsolicepolid (**22**), 1-Desoxy-1 α -peroxy-rupicolin A-8-*O*-acetat (**24**) und Rupicolin A-8-*O*-acetat (**26**). Allen gemein ist eine Exomethylengruppe in Position 10, die möglicherweise für die wenngleich nur moderate Wirkung (IC₅₀-Werte von 26.9 bis 54.6 μ M [Dd2]) verantwortlich ist. Die Δ 9-Epimere **23** und **27** zeigten keine *in-vitro*-Aktivität. Die Betrachtung der zytotoxischen Eigenschaften dieser Verbindungen führte zu ähnlichen Ergebnissen. Die Δ 10-Epimere waren im Vergleich zu den Δ 9-Verbindungen zytotoxischer. Auffällig war allerdings, dass das 1 α ,4 α ,8 α -Trihydroxyguaia-2,9,11(13)-trien-12,6 α -olid-8-*O*-acetat (**23**) selbst in Konzentrationen von 625 μ M keine Zellschädigungen zeigte, während Rupicolin B-8-*O*-acetat (**27**) noch eine Aktivität gegen die ECV-304-Zellen mit einem IC₅₀-Wert von 8.3 μ M aufwies. Beide Moleküle besitzen eine Exomethylengruppe an Position 9 und unterscheiden sich nur in der Lage der Doppelbindung im Cyclopentenring (Δ 2 bzw. Δ 3) und der Hydroxygruppe in Position 4. Bisher ist kein Guaianolid mit sehr guter Aktivität gegenüber dem Malariaerreger in der Literatur bekannt. Auch das von Lang et al. (2002) aus *Eupatorium semialatum* BENTH, Asteraceae, isolierte 3 β -Hydroxy-8 β -[4-hydroxy-5-(5-hydroxytigloyloxy)tigloyloxy]-4 α -methoxy-10(14),11(13)-guaiadien-12,6-olid (Abb. 3.1) zeigte nur eine mit den oben genannten Sesquiterpenlaktone vergleichbare moderate Aktivität (IC₅₀-Wert: 11.4 μ M [K1]). Lediglich das Pseudoguaianolid Parthenin (Kap. 1.2.1.2) zeigte eine leicht erhöhte Aktivität mit einem IC₅₀-Wert von 4.9 μ M (K1) (Hooper et al., 1990).

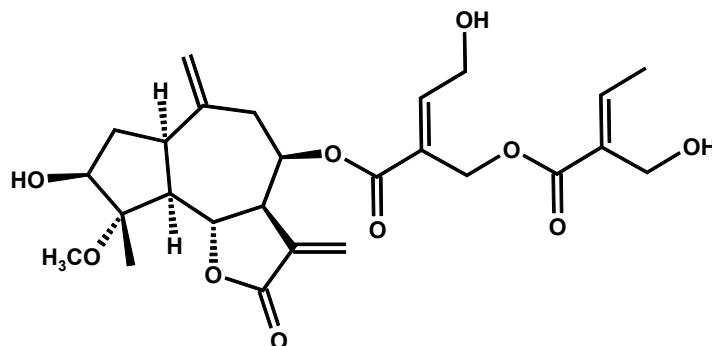


Abbildung 3.1: Struktur von 3 β -Hydroxy-8 β -[4-hydroxy-5-(5-hydroxytigloyloxy)tigloyloxy]-4 α -methoxy-10(14),11(13)-guaiadien-12,6-olid aus *Eupatorium semialatum*.

Von besonderem Interesse war 1-Desoxy-1 α -peroxy-rupicolin A-8-*O*-acetat (**24**), da dieses, wie das hochwirksame Sesquiterpen Artemisinin, eine Peroxid-Partialstruktur aufwies. Es war jedoch keine Wirkungssteigerung, verglichen mit den anderen Sesquiterpenlaktonen, festzustellen. Eine mögliche Erklärung wäre die unzureichende Stabilität des Peroxids im wässrigen Testsystem. Auch Rücker et al. (1991) konnten mit 13 getesteten natürlich vorkommenden Peroxiden keine dem Artemisinin vergleichbare Wirkung erzielen. Neben den Guaianoliden konnte ein Eudesmanolid, Eudesmafraglaucolid (**29**), isoliert werden, dieses war aber inaktiv. Ein Grund dafür ist die Doppelbindung zwischen C-4 und C-15, wie Lang et al. (2002) durch Untersuchung mehrerer Eudesmanolide aus *E. semialatum* nachweisen konnten.

Die aus *V. colorata* isolierten Elemanolide Vernodalol (**38**) und 11 β ,13-Dihydrovernodalol (**39**) waren die aktivsten Verbindungen in der Stoffklasse der Sesquiterpene. Frühere Untersuchungen an *V. amygdalina* (Ohigashi et al., 1994) hatten bereits gezeigt, dass Vernodalol und Vernodalol eine signifikante antiplasmodiale Wirkung besitzen (IC₅₀-Werte: 11.1 und 10.7 μ M [K1]). Vernodalol (**38**) zeigte in unserem Testsystem mit den Literaturdaten vergleichbare Werte (IC₅₀-Werte: 10.2 μ M [PoW] und 12.2 μ M [Dd2]). 11 β ,13-Dihydrovernodalol (**39**) erwies sich sogar als zwei- bis dreimal so aktiv (IC₅₀-Werte: 6.4 μ M [PoW] und 3.0 μ M [Dd2]). Beim Vergleich der beiden Strukturen zeigt sich, dass weder der γ -Laktonring noch die Δ 11-Exomethylengruppe allein für eine antiplasmodiale Aktivität verantwortlich sein können. Allerdings besitzen beide Moleküle einen Laktonring (C-3, C-14) mit einer Exomethylengruppe, eine Partialstruktur, die den beiden inaktiven Germacranolidderivaten 11 β ,13-Dihydrovernolid (**40**) und 11 β ,13,17,18-Tetrahydrovernolid (**41**) fehlt. Ebenso liegen beide Moleküle in Position 11,13 hydriert vor. Vernolid selbst, ebenfalls aus *V. amygdalina* isoliert, besitzt die Doppelbindung zwischen C-11 und C-13 und zeigt gleichwohl antiplasmodiale Eigenschaften (Ohigashi et al., 1994). Die zum Teil hohe Zytotoxizität der Elemanderivate ist seit langem bekannt (Kupchan et al., 1969), so dass die traditionelle Verwendung dieser Pflanze nicht ganz unkritisch zu betrachten ist. Unbekannt ist dieser Umstand offenbar nicht, denn in der Literatur zur Verwendung der Blattdroge von *V. colorata* wird darauf hingewiesen, sie nur in kleinen Dosen anzuwenden (Neuwinger 2000).

Beim Vergleich der aus *A. afra* und *V. colorata* isolierten Sesquiterpene, die eine antiplasmodiale und zugleich zytotoxische Aktivität aufwiesen, fiel als gemeinsames strukturelles Merkmal ein Laktonring mit einer Exomethylengruppe in α -Stellung auf. Dieses Strukturelement wird neben anderen funktionellen Gruppen, wie z. B. Hydroxygruppen oder Epoxiden, in der Literatur für verschiedene biologische Aktivitäten der Sesquiterpenlaktone verantwortlich gemacht (Rodriguez et al., 1976). Neuere Arbeiten von Schmidt und Heilmann (2002) befassen sich mit quantitativen Struktur-Wirkungsbeziehungen alkylierend wirkender Sesquiterpenlaktone basierend auf computergestützten Messmethoden. Auch hier konnte bestätigt werden, dass zytotoxische Aktivitäten diverser Sesquiterpenlaktone unter anderem auf eine α -Methylen- γ -lakton-Struktur zurückzuführen sind. Solche α,β -ungesättigten Partialstrukturen im Molekül ermöglichen Addukte mit biologischen Strukturen via einer Michael-Addition. Offensichtlich ist im Falle der Sesquiterpenlaktone die antiplasmodiale Wirkung mit einer erhöhten Zytotoxizität gekoppelt. Unter welchen strukturellen Umständen Sesquiterpenlaktone eine bessere Selektivität, sei es in ihrem antiinflammatorischen Potential oder in ihrer Hemmung gegen Protozoen, aufweisen können, ist noch nicht abschließend geklärt. Somit scheidet diese Substanzklasse vorerst als mögliche Leitstruktur bei der Suche nach neuen Antimalariamitteln aus.

3.2.3 *In-vitro*-Aktivität der Phenole und Chinone

Flavonoide

Flavonoide konnten in den aktiven Fraktionen von zwei traditionell verwendeten Pflanzenarten, *A. afra* und *A. inermis*, nachgewiesen werden. Während aus dem Kraut von *A. afra* neben dem inaktiven Flavonol Tamarixetin (**36**) ausschließlich Flavonderivate isoliert werden konnten, wurden in den Zweigen und Blättern von *A. inermis* diverse flavonoide Naturstoffe gefunden. Viele dieser letztgenannten Stoffe lassen sich biogenetisch den Isoflavonoiden zuordnen und werden erst im nachfolgenden Abschnitt behandelt.

Zu den klassischen Flavonoiden gehören die aus den Blättern von *A. inermis* isolierten Flavanonolrhamnoside, von denen nur 3'-*O-trans*-Cinnamoylastilbin (**10**) eine bemerkenswerte Aktivität aufwies (IC₅₀-Werte: 15.7 μ M [PoW] und 6.7 μ M [Dd2]). Offensichtlich erhöht der Zimtsäureanteil die Lipophilie des Glykosids und ist somit für die erhöhte antiplasmodiale Aktivität verglichen mit der Muttersubstanz Taxifolin-3-*O*-rhamnosid (**9**) (IC₅₀-Wert > 111 μ M) verantwortlich.

Bei drei der insgesamt sieben isolierten Flavonoiden aus *A. afra* konnte eine *in-vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum*, insbesondere gegen PoW, nachgewiesen werden. Es handelte sich um Acacetin (**31**), Genkwanin (**32**) und 7-*O*-Methylacacetin (**33**, IC₅₀-Werte: 19.4, 19.4 und 14.4 μ M [PoW]). Alle stellen methylierte Derivate des Apigenins (**30**) dar. Ein Zusammenhang zwischen Aktivität und Methoxylierungsgrad dieser Verbindungen war klar erkennbar. So zeigten **31** bis **33** eine bis zu dreimal höhere Aktivität als die unmethylierte Muttersubstanz (**30**, IC₅₀-Wert: 54.1 μ M [PoW]), wobei das zweifach methoxylierte Flavon **33** am stärksten wirksam war. Die IC₅₀-Daten sind vergleichbar mit denen der aus dem Kraut von *Artemisia annua* isolierten hochmethoxylierten Flavone, wie z. B. Artemetin (Abb. 1.13, Kap. 1.2.1.3), deren IC₅₀-Werte zwischen 24.0 und 65.0 μ M lagen (Tan et al., 1998).

Die Tendenz, dass methoxylierte Flavonoide in der Regel eine höhere Aktivität *in vitro* aufweisen als die entsprechenden hydroxylierten Derivate, konnte ebenfalls am Beispiel der aus Orthosiphonblättern isolierten Flavone **60**, **61** und **62** gezeigt werden. Das tetramethoxylierte 3'-Methyleupatorin (**61**) war die aktivste Verbindung mit IC₅₀-Werten von 6.4 μ M (PoW) und 6.1 μ M (Dd2). Interessanterweise bewirkte die Einführung einer fünften Methoxygruppe (Sinensetin **62**) aber einen Wirkungsverlust. Vermutlich ist die freie Hydroxygruppe in Position 5 für die Wechselwirkungen mit parasitären oder anderen biologischen Strukturen wichtig.

Die Untersuchung der Flavonoide auf Zytotoxizität wurde exemplarisch an drei Flavonen (**30**, **32** und **33**) aus *A. afra* durchgeführt. Auch hier stellte sich das zweifach methoxylierte 7-*O*-Methylacacetin (**33**) als aktivste Verbindung heraus. Der Selektivitätsindex bezogen auf Dd2 lag bei etwa 1.

Als Wirkmechanismus für Flavonoide wie Artemetin und seine Derivate wird eine Beeinflussung der Membranaktivität von Zellen, speziell die der Erythrozyten bei Befall mit dem Malariaerreger (Kap. 1.2.1.3) diskutiert (Elford, 1986; Silfen et al., 1988). Ob die antiplasmodiale Wirkung der methoxylierten Flavone aus *A. afra* über einen ähnlichen Mechanismus erklärbar ist, müßten weitergehende Untersuchungen zeigen. Neben dem Einfluß auf die Membranaktivität von Zellen, haben Flavonoide auch antioxidative und enzymhemmende Eigenschaften, mit denen sich viele der bekannten biologischen Aktivitäten dieser Stoffklasse erklären lassen (Harborne und Williams, 2000).

Isoflavonoide

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die antiplasmodiale *in-vitro*-Aktivität einige Isoflavone wie Calycosin (**2**) und Genistein (**3**) gezeigt werden. Beide Stoffe wurde aus den oberirdischen Pflanzenteilen von *A. inermis* isoliert. Die IC₅₀-Werte lagen für **2** bei 14.8 μ M (PoW) und 34.5 μ M (Dd2) und für **3** bei 7.4 μ M (PoW) und 15.2 μ M (Dd2). Anders als bei den Flavonen, ließ sich innerhalb der insgesamt sieben isolierten Isoflavone keine Abhängigkeit der Wirkung vom Substitutionsmuster feststellen.

Eine der gut untersuchten biologischen Aktivitäten von Isoflavonen ist sicherlich die Affinität einiger Derivate, insbesondere von Genistein und Daidzein, zum Estrogenrezeptor und die damit verbundenen agonistischen und antagonistischen Eigenschaften (Harborne

und Williams, 2000). Auch antiparasitäre Wirkungen von Isoflavonen konnten nachgewiesen werden. Beispielsweise wies Calycosin in Aktivitätsstudien gegen *Giardia intestinalis* (syn. *G. lamblia*), eine Protozoenart, die schwere intestinale Erkrankungen hervorrufen kann, einen IC_{50} -Wert von $6.7 \mu\text{M}$ auf (El Sohly et al., 1999). Interessanterweise zeigte sich Formononetin, welches in unserem Testsystem inaktiv war, als hochpotent gegen diesen Parasiten. Der IC_{50} -Wert lag mit $1.0 \mu\text{M}$ sogar dreimal höher als der der Standardsubstanz Metronidazol (El Sohly et al., 1999; Khan et al., 2000). Offensichtlich existieren starke Unterschiede in den Zellstrukturen der beiden Parasiten, z. B. in der Enzymausstattung. Im Falle von Genistein (**3**) gibt es Hinweise auf eine Hemmung der parasiteneigenen Kinasen, was sich z. B. durch eine Verzögerung in der Entwicklung der einzelnen Stadien von *P. falciparum* bemerkbar macht (Dluzewski und Garcia, 1996). Für eine eindeutige Identifizierung der Wirkmechanismen, insbesondere für die beobachtete unterschiedliche Aktivität der Isoflavone gegen verschiedene Parasiten, wären weitergehende Untersuchungen nötig.

Ebenfalls aus *A. inermis* konnten 2-Arylbenzofurane gewonnen werden. Auch hier war eine Hemmung des Parasitenwachstums festzustellen. Die höchste Aktivität zeigte der 2-Arylbenzofuran-3-carbaldehyd Andinermal A (**13**) mit IC_{50} -Werten von $6.1 \mu\text{M}$ gegen PoW und $11.3 \mu\text{M}$ gegen Dd2. Während das 4'-Desmethylderivat Andinermal C (**15**) eine geringfügig schlechtere Aktivität aufwies (IC_{50} -Werte etwa $18.0 \mu\text{M}$), zeigte die 3-Hydroxymethylverbindung Andinermol (**16**) eine deutlich schlechtere Aktivität (IC_{50} -Werte: $23.8 \mu\text{M}$ [PoW], $38.1 \mu\text{M}$ [Dd2]). Offensichtlich hängt die Aktivität von dem Vorhandensein der Carbonylgruppe in Position 3 ab. Ein möglicher Wirkmechanismus wären z. B. Kondensationsreaktionen mit Aminogruppen, wie sie in Proteinen vorkommen. Dies könnte zur Hemmung parasiteneigener Enzyme führen. Positiv ist die vergleichsweise geringe Zytotoxizität von Andinermal A (**13**) zu bewerten (IC_{50} -Wert: $52.3 \mu\text{M}$). Für diese Stoffklasse sind bisher wenig Bioaktivitätsstudien bekannt. Halabalaki et al. (2000) testeten 2-Arylbenzofuranderivate auf ihre Bindungsaffinität zum Estrogenrezeptor. Ebenfuran I und II zeigten eine vielversprechende Affinität. Strukturell betrachtet wiesen beide Moleküle eine Hydroxygruppe in Position 4' und Position 4 bzw. 5 auf.

Als dritte strukturell interessante Stoffklasse dieser Pflanzenspezies wurden die Pterocarpanabkömmlinge getestet. Allerdings konnten weder bei dem klassischen Pterocarpan Medicarpin (**17**) noch bei Andiol A (**18**), einem 6-Hydroxymethylpterocarpen, nennenswerte Aktivitäten festgestellt werden.

Die Isoflavonoide sind ein chemotaxonomisches Merkmal in der Ordnung Fabales. Es wird angenommen, dass diese Naturstoffe und ihre Derivate, speziell Benzofurane und Pterocarpane, als Phytoalexine fungieren und somit die Pflanzen vor mikrobiellen Befall schützen. So gibt es immer wieder Studien, in denen die antibakteriellen und antimykotischen Eigenschaften verschiedenster Isoflavonoide getestet wurden. Zum Wirkmechanismus und den strukturellen Voraussetzungen für die Wirkung ist allerdings noch wenig bekannt (Mitscher et al., 1980; Muangnoicharoen und Frahm, 1981; Ingham und Dewick, 1984; Harborne und Williams, 2000).

In einem weiteren Versuch wurden synthetische Isoflavone, die vornehmlich Amino- oder Nitrogruppen als Substituenten aufwiesen, auf ihre antiplasmodiale Aktivität hin untersucht. Es konnte keine Wirkverstärkung verglichen mit den isolierten Naturstoffen festgestellt werden. Trotzdem stellen Vertreter dieser Naturstoffklasse, insbesondere die 2-Arylbenzofurane, interessante Leitstrukturen für weitere Untersuchungen dar, zumal diese Verbindungen als leicht synthetisierbar erscheinen (Nógrádi und Kajtár-Peredy, 1988).

Naphthochinone

Aus dem lipophilen Wurzelrindenextrakt von *S. kunthianum* konnten drei Naphthochinone isoliert werden. Eine gute bis sehr gute Aktivität zeigten Pinnatal (**42**) und Sterekunthal A (**44**) mit IC_{50} -Werten von 1.2 bis 16.6 μ M. Sterekunthal B (**43**) hingegen wies eher eine schwache Wirkung auf, was offensichtlich mit dem Verlust der 4-Hydroxygruppe einhergeht.

Die ermittelten Werte wurden mit publizierten Daten strukturverwandter Naphthochinone aus *Kigelia africana* verglichen (Weiss et al., 2000). Isopinnatal (Abb. 3.2) zeigte in diesen Arbeiten gegen den Chloroquin-resistenten Stamm K1 einen IC_{50} -Wert von 0.8 μ M. Kigelinol (Abb. 3.2), welches wie **42** und **44** eine Hydroxygruppe in Position 4 besitzt, war deutlich schwächer aktiv (IC_{50} -Wert: 16.7 μ M [K1]). Leider lagen für **42**, welches ebenfalls in *K. africana* vorkommt, keine Literaturdaten zum Vergleich vor.

Wie im Kapitel 1.2.1.3 beschrieben, wird als Wirkmechanismus einiger Naphthochinonderivate ein Eingriff in das Elektronentransportsystem des Parasiten diskutiert (Hudson et al., 1985). Auch konnte für die genannten Naphthochinone aus *K. africana* eine anti-trypanosomale Wirkung nachgewiesen werden. Die Werte lagen im selben Bereich (Moideen et al., 1999). In antibakteriellen Testsystemen zeigten sich keine bemerkenswerten Aktivitäten (Binutu et al., 1996).

Ein großer Nachteil der in dieser Arbeit isolierten Substanzen ist sicherlich ihre Toxizität gegenüber ECV-304-Zellen (SI: 0.3 bis 2.25), so dass anhand unserer Testsysteme eher von einer allgemeinen Zytotoxizität ausgegangen werden muß. In den Studien von Weiss et al. (2000) wurde eine 50 %ige Hemmkonzentration von Isopinnatal von 14.8 μ M gegenüber KB-Zellen nachgewiesen. Der Selektivitätsindex betrug in diesem Fall 18.5, so dass bei Isopinnatal auf eine gewisse Selektivität geschlossen werden kann. Ob dieses Ergebnis auf die verwendeten Testsysteme (K1 und KB-Zellen) zurückzuführen ist oder Isopinnatal eine strukturelle Ausnahme darstellt, ist nicht bekannt.

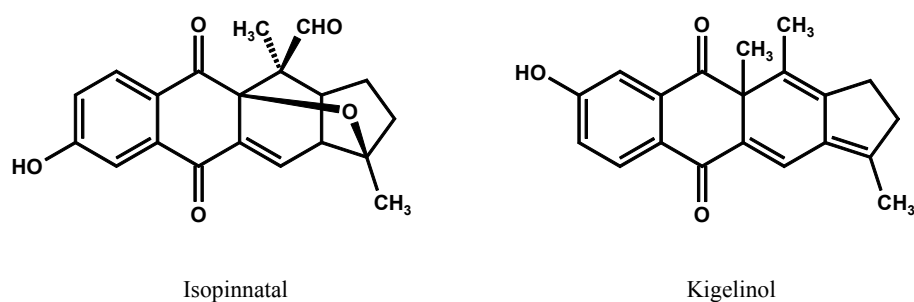


Abbildung 3.2: Strukturen von Isopinnatal und Kigelinol aus *Kigelia africana*.

Lignanoide

Weitere phenolische Naturstoffe, die im Rahmen dieser Arbeit auf ihre antiplasmodiale Aktivität hin untersucht werden sollten, waren verschiedene Lignanoide aus der Convolvulaceen-Art *B. spectabilis*. Diese Verbindungen zeichneten sich durch einen hohen Methoxyierungsgrad aus und erschienen daher besonders interessant.

Von den Lignanen, die eine Tetrahydrofuran-Partialstruktur aufweisen, zeigten sich die Sesquilignane Bonaspectin C 4''- β -glukosid (**50**), sein durch Hydrolyse hergestelltes Aglykon (**51**) und Bonaspectin D 4''- β -glukosid (**52**) besonders aktiv gegen *P. falciparum* mit IC_{50} -Werten von 1.3, 2.0 und 6.5 μ M (PoW) bzw. 1.7, 4.6 und 3.7 μ M (Dd2). Besonders

auffällig war die Tatsache, dass die einfachen Hexamethoxylignane (**46** und **47**) praktisch keine Aktivität zeigten. Die dimeren Verbindungen wiesen somit eine deutlich schwächere Aktivität auf als die strukturell verwandten Trimere.

Bei den Neolignanen war dieser Effekt nicht so stark ausgeprägt. Die IC_{50} -Werte von Virolongin A (**45**) und den beiden Sesquieneolignanen **57** und **58** lagen zwischen 5.0 und 14.9 μM .

Bislang gibt es in der Literatur wenig Hinweise auf eine antiplasmodiale Aktivität von Lignanderivaten *in vitro*. Zwar konnten Bastos et al. (1999) für Lignane vom Diarylbutyrolakton-Typ, wie z. B. (-) - Kaerophylin (Abb. 3.3), aus *Zanthoxylum naranjillo* GRISEB., Rutaceae, eine 100 % ige Hemmung gegenüber *Trypanosoma cruzi* bei einer Fixkonzentration von 67.9 μM nachweisen, doch zeigten diese Verbindungen keine antiplasmodiale Aktivität (Bastos et al., 1996). In einer neueren Arbeit von Zhang et al. (2001) wurden verschiedene Lignane und Neolignane aus den oberirdischen Pflanzenteilen von *Rhaphidophora decursiva* SCHOTT, Araceae, isoliert. Besonders aktiv gegen *P. falciparum* (D6) erwies sich das Neolignan Polysyphorin (Abb. 3.3, IC_{50} -Wert: 0.96 μM).

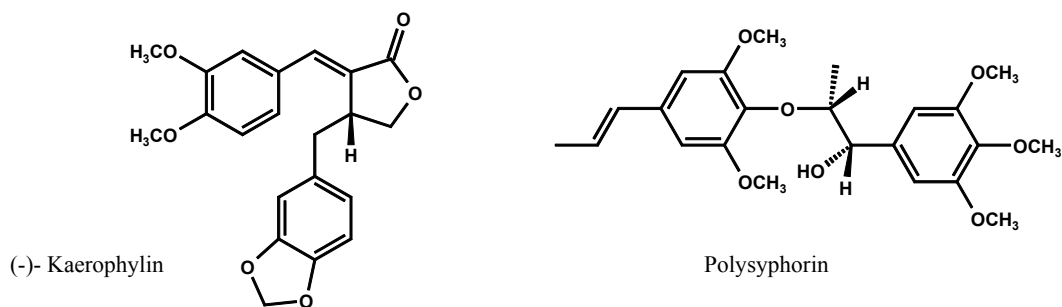


Abbildung 3.3: Strukturen von (-) - Kaerophylin und Polysyphorin.

Als besonders aussichtsreich für weitere Untersuchungen erwies sich das Bonaspectin C 4''- β -glukosid (**50**). So zeigte diese Substanz nur eine schwache Toxizität gegenüber den ECV-304-Zellen (52.8 μM) und wies eine leicht bevorzugte Hemmung gegen Malariaerreger im Trophozitenstadium auf. Eine Abhängigkeit der Empfindlichkeit der Erreger vom jeweiligen Entwicklungsstadium konnten auch Dluzewski und Garcia (1996) beobachten. In ihren Arbeiten wurden verschiedene Kinase-Inhibitoren, wie Staurosporin und Genistein in Konzentrationen von 1 bzw. 200 μM getestet. Auf morphologischer Ebene waren diese in der Lage, die Entwicklung der Parasiten im späten Ring- oder jungen Trophozitenstadium zu hemmen.

Um mehr über den Wirkmechanismus des Glukosids zu erfahren, wurden im Rahmen dieser Arbeit weitere Lignane, insbesondere vom Cyclo lignanolid-Typ getestet und ihre antiplasmodialen und zytotoxischen Eigenschaften mit denen von **50** verglichen (Kap. 2.3.4). In diesem Versuch konnte eine Abhängigkeit der antiplasmodialen Aktivität vom Methoxyierungsgrad sowie der Stereochemie an C-8 und C-8' der getesteten Lignane beobachtet werden. Bemerkenswert war, dass die für den Säuger hochzytotoxischen Lignane, wie z. B. der Mitosehemmstoff Podophyllotoxin, eine vergleichsweise schwache Aktivität gegen den Malariaerreger aufwiesen. Die biologischen Aktivitäten von Bonaspectin C-4''- β -glukosid (**50**) verhielten sich genau entgegengesetzt.

Zusammenfassend ließ sich zeigen, dass die antiplasmodiale Aktivität von Bonaspectin C-4''- β -glukosid (**50**) nicht auf eine allgemeine Zytotoxizität zurückzuführen ist, auch liegt

vermutlich keine Mitosehemmung zugrunde. Ob Bonaspectin C-4''- β -glukosid (**50**) einen ähnlichen Effekt auf die parasiteneigenen Kinasen besitzt wie die oben genannten Proteinkinasehemmer oder in andere Entwicklungsschritte von *P. falciparum* eingreift, müssten weitere Untersuchungen zeigen. Dieser trimere Phenylpropan-Typ (Sesquignane) stellt auf jeden Fall eine interessante antiplasmodiale Leitstruktur dar und würde sich auch für *in-vivo*-Untersuchungen anbieten.

3.2.4 Beurteilung der traditionellen Heilpflanzen

Mit Hilfe unserer Testmethode ist es gelungen, aus allen vier zur näheren Untersuchung ausgewählten Pflanzenarten, *Andira inermis*, *Artemisia afra*, *Vernonia colorata* und *Stereospermum kunthianum*, diverse antiplasmodial wirksame Naturstoffe zu isolieren und ein mögliches Wirkprinzip aufzuzeigen. Damit konnte die traditionelle Nutzung dieser Spezies in der Malariatherapie untermauert werden.

Es fiel auf, dass die IC₅₀-Werte der isolierten Reinsubstanzen, mit Ausnahme der Verbindungen aus *A. inermis*, meist in der gleichen Größenordnung wie die jeweiligen Rohextrakte lagen. Eine mögliche Erklärung wären synergistische Effekte, wie sie auch für die Flavonoide aus *A. annua* nachgewiesen wurden (Elford et al., 1987). Auch könnten hochpotente Stoffe in so geringer Konzentration in den aktiven Fraktionen vorgelegen haben, dass sie mit den eingesetzten Isolierungsmethoden nicht erfaßt wurden. Um dies abschließend zu klären, wären weitere Untersuchungen mit einer größeren Menge an Pflanzenmaterial notwendig.

Im Falle der aus *A. afra*, *V. colorata* und *S. kunthianum* isolierten Sesquiterpenlaktone und Naphthochinone wurde neben der antiplasmodialen Aktivität auch eine Zytotoxizität beobachtet. Der Einsatz dieser Pflanzen erscheint somit nicht ganz unproblematisch.

Obwohl alle im Screening untersuchten Pflanzenarten laut Literaturangaben gegen Malaria oder Fieber eingesetzt werden, konnte nicht bei allen eine gute *in-vitro*-Aktivität nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Heilpflanzen oft in Kombination zur Behandlung eingesetzt werden, so dass sie nicht unbedingt eine antiparasitäre Wirkung aufweisen müssen. Sie können auch rein antipyretisch oder immunstimulierend wirken und so den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen.

Auch standen nicht in allen Fällen die traditionell genutzten Pflanzenteile zur Verfügung, so dass die Frage nach der *in-vitro*-Aktivität der tatsächlich eingesetzten Droge offen bleibt.

Ein weiterer Aspekt bei der Beurteilung traditioneller Heilpflanzen ist, dass auch moderat wirksame Pflanzenextrakte bei teilimmunen Patienten in Malariagebieten eine Linderung der Symptome hervorrufen können. Um dies zu klären, sind *in-vivo*-Untersuchungen am Menschen notwendig. Solche Studien, die den Einsatz von pflanzlichen Arzneimitteln in Endemiegebieten untersuchen, sind mit erheblichem Kostenaufwand verbunden und daher selten. Auch ethische Gesichtspunkte müssen dabei berücksichtigt werden. Das in Kapitel 2.3.5 vorgestellte Projekt von Müller und Mitarbeitern ist in dieser Hinsicht ein vielversprechender Anfang.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, dass die Anwendung traditioneller Heilpflanzen anhand reiner *in-vitro*-Studien nur bedingt bewertet werden kann. Für eine abschließende Beurteilung sind eingehende *in-vivo*-Untersuchungen unabdingbar.

3.3 Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden traditionell genutzte Pflanz Zubereitungen exemplarisch am Milchextrakt aus den Zweigen von *Andira inermis* untersucht. Zur genaueren Beurteilung der traditionell eingesetzten Pflanzenextrakte bieten sich weiterführende Untersuchungen an. Dazu müssen aber detaillierte Informationen zur Herstellung und Einnahmehäufigkeit dieser Extrakte vorliegen.

Wie bereits in der Diskussion erwähnt, sind in einigen Fällen weitergehende Untersuchungen zum besseren Verständnis der beteiligten Wirkmechanismen nötig, um die Bedeutung der isolierten Naturstoffe für die Malariatherapie abschließend beurteilen zu können. In dieser Hinsicht bieten sich andere Arten von *in-vitro*-Tests an, die im Gegensatz zum Radioisotopen-Inkorporationstest aufgrund ihrer Spezifität nicht unbedingt zum Screenen von Pflanzenextrakten geeignet sind, aber mögliche Hinweise auf Wirkmechanismen geben. So könnten mit einer Methode, die auf der Hemmung der Häm-Polymerisation beruht, beispielsweise Stoffe untersucht werden, die ähnlich wie Chloroquin in die Häm-zoinbildung eingreifen. Dieser Test nutzt die Eigenschaft, dass Hämatin in saurer Lösung zu β -Hämatin polymerisiert. Die Menge an polymerisiertem Hämatin kann anschließend mittels UV-Absorptionsmessung bestimmt werden (Basilico et al., 1998).

Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchen, inwieweit diverse Stoffe in der Lage sind, parasiteneigene Enzyme zu hemmen. Solche Enzyme, die sich in ihrer Struktur und/oder Funktion von denen des Säugers unterscheiden, sind als mögliche Targets von großem Interesse. Dazu gehören zum Beispiel diverse Proteinasen, die an vielen Prozessen im Entwicklungszyklus der Malariaerreger beteiligt sind (Rosenthal, 1998). Vielversprechende Zielstrukturen stellen die Enzyme des Isoprenstoffwechsels dar. Jomaa et al. (1999) konnten im Parasiten neben dem klassischen Weg auch den Methyl-Erythritol-Phosphat-Stoffwechselweg (Ridley, 1999), der dem Säuger fehlt, aufzeigen. Hier bieten sich Tests an, mit denen die Hemmung des Enzyms Desoxy-D-xylulose-5-phosphat [DOXP]-Reduktoisomerase untersucht werden kann (Rücker, 1999).

Von besonderem Interesse zur Durchführung solcher *in-vitro*-Tests sind sicherlich die 2-Arylbenzofuran-3-carbaldehyde aus den Blättern von *A. inermis* sowie das aus dem Kraut von *Bonamia spectabilis* isolierte Bonaspectin C-4''- β -glukosid.

Aufgrund der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse zu den untersuchten Sesquilignanen, ist für Bonaspectin C-4''- β -glukosid eine Hemmung parasiteneigenen Proteinkinasen nicht auszuschließen. Anschließend wären für diese Substanz auch *in-vivo*-Untersuchungen denkbar. Diese werden üblicherweise mit Nagern durchgeführt. Beim Übertragen der Ergebnisse auf den Menschen ist allerdings zu beachten, dass auf andere Plasmodienarten, wie z. B. *Plasmodium berghei*, zurückgegriffen werden muß.

Im Falle der 2-Arylbenzofuran-3-carbaldehyde bietet sich zudem die Herstellung partialsynthetischer Derivate an, um eine eventuelle Erhöhung der antiplasmodialen Aktivität zu bewirken. Da die Verbindungen im Gegensatz zu den aus *B. spectabilis* isolierten Sesquilignanen keine Stereozentren aufweisen, sollte dies gut umsetzbar sein.