Planta medica

Journal of
Medicinal

Plant Research

Editor-in-Chief

E. Reinhard, Tübingen
Pharmazeutisches Institut
Auf der Morgenstelle 8
D-7400 Tübingen

Editorial Board

H. P. T. Ammon, Tübingen
W. Barz, Münster
E. Reinhard, Tübingen
O. Sticher, Zürich
H. Wagner, München
M. H. Zenk, München

Hippokrates Verlag
Stuttgart

Vol. 39

August 1980

No. **4**

Review Article

Neue pharmakologisch interessante Naturstoffe

New Pharmacologically Interesting Natural Substances

M. Baumgarth

Pharma-Forschung/Naturstoffe, E. Merck, Darmstadt, Bundesrepublik Deutschland

Herrn Prof. Dr. R. Tschesche zum 75. Geburtstag gewidmet

Key Word Index: Natural Substances; Structure; Pharmacological Activities.

Abstract

Some of the most interesting pharmacologically active natural substances from plants (and some animals) are reviewed. Their structures and/or their activities were published during the years

1973–1979. The substances are discussed according to the main classes of natural compounds in the following order: Alkaloids and other Nitrogen-containing compounds; Terpenoids; Oxygen-Heterocycles; Glycosides; Compounds with other structures.

Einleitung

1973 erschien eine Übersicht unter dem Titel „Neue pharmakologisch interessante Inhaltsstoffe höherer Pflanzen“ [1]. Im Titel des vorliegenden Überblicks, der sich chronologisch daran anschließt, ist der Begriff „Inhaltsstoffe höherer Pflanzen“ durch „Naturstoffe“ ersetzt. Durch die folgenden Definitionen der Titelbegriffe „Neu“, „pharmakologisch interessant“ und „Naturstoffe“ sind gleichzeitig die Auswahlkriterien gegeben:

„Neu“ soll sich sowohl auf die Verbindungen als auch auf die Wirkungen beziehen, d. h., daß bei einem Naturstoff, der schon Jahre, in einigen Fällen Jahrzehnte auch in seiner Struktur bekannt ist, das erstmalige Auffinden einer pharmakologisch interessanten Wirkung, oder umgekehrt, daß erst die neuerdings erfolgte Korrelation eines schon länger bekannten Wirkprinzips mit einer neuen chemischen Struktur die Aufnahme in diese Übersicht rechtfertigen.

Als „pharmakologisch interessant“ werden Verbindungen angesehen, bei denen Wirkung, Wirkungsprofil oder Nebenwirkung besonders auffällig sind oder eine nicht ungewöhnliche Wirkung an einen neuen Strukturtyp geknüpft ist. Die pharmakologische Wirkung sollte irgendwie belegt sein, z. B. durch Angabe der Prüfmodelle und Wirkungsstärke oder wenigstens durch Vergleich mit Standardsubstanzen, toxikologische Angaben etc. Naturstoffe, die in ihrer Struktur und/oder Wirkung bereits bekannten Verbindungen sehr ähnlich sind (z. B. neue Herzglykoside, Flavanoide) werden ebenso wenig erfaßt wie solche, die bisher nur toxikologisches Interesse

beanspruchen. Nicht behandelt werden Antibiotika und Zytostatika; zum einen würde die Zahl ihrer neuen Vertreter den Rahmen dieses Überblicks sprengen, zum anderen existieren genügend neuere Reviews über beide Gebiete (z. B. [2] – [5]).

Unter „Naturstoffen“ sind niedermolekulare, chemisch definierte Verbindungen aus höheren und niederen Pflanzen sowie aus tierischen Organismen zu verstehen. Gemische (Extrakte) müssen wiederum aus Kapazitätsgründen genauso ausgenommen werden wie Verbindungen, deren Strukturen noch unbekannt sind.

In meinem letzten Überblick [1] habe ich 44 Verbindungen vorgestellt, von denen m. W. keine bisher als Wirkstoff eingeführt wurde, und nur ganz wenige bis heute von pharmakologischem oder klinischem Interesse geblieben sind. Das könnte den Eindruck erwecken, als seien Naturstoffe als potentielle pharmazeutische Wirkstoffe bedeutungslos. Dagegen seien einige Zahlen gestellt, die zumindest die bisherige Bedeutung von Naturstoffen als Pharma-Wirkstoffe beleuchten können:

FARNSWORTH hat z. B. für 1973 bei den in den USA über Apotheken und gegen Rezept insgesamt abgegebenen Präparaten den Anteil der Naturstoffe (inkl. Extrakte) enthaltenden Präparate ermittelt: Er betrug insgesamt 41,2 %, davon entfielen auf Naturstoffe aus höheren Pflanzen 25,2 %, aus Mikroorganismen 13,3 % und aus Tieren 2,7 % [6].

In den Jahren 1961–1977 wurden weltweit 1330 Pharma-Wirkstoffe neu eingeführt; die Zahl entstammt Publikationen des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie [7,8]. Ermittelt man da-

von den Anteil der Naturstoffe, wobei partialsynthetische Antibiotika ebenso eingeschlossen sind wie einfache Derivate (Ester, Äther, Salze etc.) sonstiger Naturstoffe, unabhängig davon, ob die Grundmoleküle heute aus der Natur gewonnen oder synthetisch hergestellt werden, so ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle I

	Wirkstoffe insgesamt	Antibiotika	Sonstige Naturstoffe	Naturstoffe insgesamt
1961–73	1065	76 = 7,1 %	55 = 5,2 %	131 = 12,5 %
1974–77	265	21 = 7,9 %	18 = 6,8 %	39 = 14,8 %
1961–77	1330	97 = 7,3 %	73 = 5,5 %	170 = 12,8 %

Bei diesen Relationen ist natürlich nicht berücksichtigt, daß ein großer Teil der Wirkstoffe auf Naturstoff-Vorbilder zurückgeht. Außerdem sagen die Zahlen aus beiden Untersuchungen selbstverständlich nichts über den medizinischen und kommerziellen Wert der Naturstoff-Präparate aus.

Im Überblick von 1973 wurden drei Prinzipien für die Auffindung potentiell in der Natur vorhandener Wirkstoffe herausgestellt:

Untersuchung von in der Volksmedizin verwendeter Pflanzen bzw. deren Extrakten.

Dieses Verfahren betrifft im wesentlichen höhere Pflanzen, ist aber, wie die späteren Beispiele zeigen werden, recht erfolgversprechend. Die Bedeutung dieses Ansatzpunktes wird durch zahlreiche Symposien belegt. 1979 fand z. B. in Rom ein internationales Seminar unter dem Thema „Plants in Traditional Medicine“ statt [9].

Erforschung der Fauna und Flora bestimmter geographischer und ökologischer Bereiche.

Hierfür seien zwei Ansatzpunkte erwähnt:

Das Bundesministerium für Forschung und Technologie fördert seit kurzem im Rahmen des Biotechnologie-Programms

Forschungs- und Entwicklungsarbeiten zum Thema „Pharmakologisch wirksame Substanzen aus tropischen Heilpflanzen“.

Hierzu gehört auch die zunehmend erfolgversprechende sog. Marine Pharmakologie. Das Interesse der Industrie daran hat sich in letzter Zeit z. B. in der Errichtung eines eigenen Instituts für Meerespharmakologie in Sydney durch Hoffmann-La Roche manifestiert.

Breite systematische Untersuchung ganzer Pflanzengattungen oder -familien, meist in einer bestimmten Indikationsrichtung. Hierzu gehört das durch die US-Regierung geförderte Programm zur Auffindung von Zytostatika in der Natur.

Über diese Ansatzpunkte hinaus kommt der *chemischen Abwandlung* wirksamer Naturstoffe allmählich die gleiche Bedeutung zu wie in der synthetisch-pharmazeutischen Chemie schon immer. Erinnert sei an einige erfolgversprechende Beispiele aus neuerer Zeit

[10]: die Cannabinoid-Analoga [11,12], die partialsynthetischen Mutterkornalkaloide [13,14], die Azidomorphine [10]. Da es hierüber mittlerweile z. T. umfangreiche Übersichten gibt [10–14], soll später an einem aktuelleren Beispiel gezeigt werden, wie man durch Veränderungen des natürlichen Grundmoleküls zu stärkeren, selektiveren oder sogar in ganz anderen Richtungen wirkenden Substanzen gelangen kann.

Im Überblick des Autors von 1973 wurden die Verbindungen nach ihren pharmakologischen Hauptwirkungen gegliedert, diesmal werden die Naturstoffe aufgrund ihrer Strukturen innerhalb Naturstoff-Klassen besprochen.

Zwischen der ersten Übersicht des Autors [1] und der vorliegenden, die die Literatur bis Herbst 1979 berücksichtigt, erschienen Zusammenstellungen mit ähnlicher Thematik: eine über die in der Literatur von 1974/75 berichteten biologisch aktiven Substanzen pflanzlichen Ursprungs [15] und der Sammelband mit den Plenarvorträgen vom First International Congress on Medicinal Plant Research (München 1967) [16]; darin die für dieses Thema besonders interessanten Kapitel über Alkaloide [17], Terpenoide [18], Saponine [19] und indische Arzneipflanzen [20]. Überschneidungen mit diesen Arbeiten wurden vermieden. Patente und Kongreß-Abstracts wurden nur zitiert, wenn keine andere äquivalente Literaturstelle vorlag.

Alkaloide und andere N-haltige Verbindungen

Unter den Alkaloiden, die lange Zeit als wichtigste Klasse von Naturstoffen

mit auffallenden physiologischen Wirkungen galten, finden sich nach wie vor die meisten Verbindungen mit überraschenden Strukturen und/oder Wirkungen.

Aminosäuren und Amide

Von den biogenetischen Vorläufern der Alkaloide, den Aminosäuren, haben in letzter Zeit einige neue Vertreter aufgrund ihrer physiologischen Eigenschaften ebenso Beachtung gefunden, wie einige Amide.

Im Jahre 1975 berichteten japanische Autoren über Isolierung [21], Struktur- aufklärung [22] und Synthese [23] einer neuen Aminosäure, *Quisqualinsäure* [1], die einige Jahre zuvor in der Frucht von *Quisqualis indica* (Combretaceae) zusammen mit anderen Aminosäuren gefunden worden war. Eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit dieser heterocyclischen Aminosäure mit Glutaminsäure veranlaßte Pharmakologen bei der japanischen Firma Nippon Kayaku, die Verbindung auf eine mögliche Wirkung am neuromuskulären Knoten des Flußkrebsses sowie an spinalen Neuronen von Frosch und Ratte zu untersuchen, denn L-Glutaminsäure gilt allgemein als wesentlicher Transmitter bei der Erregung an dieser Membran [24]. Applikation von *Quisqualinsäure* bewirkt eine starke Depolarisierung der Muskelfaser, die um 2–3 Größenordnungen stärker als die von Glutaminsäure ist, und induziert eine Desensibilisierung des Rezeptors für L-Glutaminsäure. Einige weitere, der *Quisqualinsäure* strukturell ähnliche natürliche Aminosäuren (wie z. B. Kaininsäure, Domoinsäure) haben neurophysiologisch analoge Eigenschaften [25]. Solche Verbindungen, die spezifische

Antagonisten synaptischer und chemischer Erregungen sind, erlangen zunehmende Bedeutung in der experimentellen Pharmakologie.

I Quisqualinsäure

II Cycloalliin

Seit einiger Zeit ist die fibrinolytische Aktivität der Speisezwiebel (*Allium cepa*, Liliaceae) und ihrer Extrakte bekannt [26]. Sowohl das Wasserdampf-Destillat als auch ein Äther-Extrakt verstärken die Fibrinolyse im Blut ohne Fibrinogen-Depression [27]. Die Analyse der Extrakte führte zu einer Reihe in größerer Konzentration vorhandener S-haltiger Verbindungen mit fibrinolytischen Eigenschaften, wie 3,4-Dimethylthiophen, Propyl-allyl-disulfid, S-Methyl- und S-Propyl-cysteinsulfoxid, deren sehr intensiver und langanhaltender Geruch aber eine klinische Anwendung ausschließt. Dagegen ist die im alkoholischen Extrakt vorkommende S-haltige Aminosäure *Cycloalliin* (II), die schon VIRTANEN 1959 beschrieben hatte, nahezu geruchlos [28]. Die Verbindung besitzt indirekte fibrinolytische Aktivität: In vitro war die

Verbindung unwirksam (keine Erhöhung der Euglobulin-Lysis-Zeit); an Probanden bewirkte eine einmalige orale Gabe von 250 mg signifikante Verstärkung der Fibrinolyse (gemessen an der Euglobulin-Lysis-Zeit), hatte aber keinen Effekt auf die Plättchenaggregation [29]. Eine Erklärungsmöglichkeit ist, daß die Substanz die Blutpfropfen unter Öffnung von S-S-Querverbindungen zwischen Fibrinmolekülen durch eine Disulfid-Austausch-Reaktion schwächt und daher einer natürlichen Fibrinolyse zugänglicher macht.

Seit längerem ist bekannt, daß beim Verzehr des grauen Tintlings, *Coprinus atramentarius* (Basidiomycetae), einem in Nordamerika beheimateten und als eßbar geltenden Pilz; bei gleichzeitigem Alkoholgenuß Disulfiram-ähnliche toxische Manifestationen, wie Übelkeit und Schläfrigkeit, auftreten [30]. Einer schwedischen [31] und einer amerikanischen Arbeitsgruppe [32] gelang unabhängig voneinander die Isolierung des toxischen Prinzips, *Coprin* genannt, und seine Strukturaufklärung als N⁵-(1-Hydroxycyclopropyl)-glutamin (III). Letztere erfolgte u. a. durch Spaltung in Glutaminsäure und 1-Hydroxy-cyclopropylamin (IV), das nur in Form seines Hydrochlorids oder seiner O-Alkylderivate stabil ist. Die schwedische Gruppe beschrieb auch Synthesen von III und IV [33,34]. *Coprin* ist der erste, ein Cyclopropanon-Äquivalent enthaltende Naturstoff und das erste beschriebene N-Acyl-1-aminopropanol. Die Verbindung ist ein starker Acetaldehyd-Dehydrogenase-Inhibitor, jedoch nur in vivo; in vitro ist sie vollkommen wirkungslos. Somit sollte ein Metabolit das wirksame Prinzip sein [35]. In der Tat erwies sich

das 1-Hydroxycyclopropylamin (IV) als der eigentliche Wirkstoff. Tierexperimente zeigten, daß auch andere Hydroxy- und Alkoxy-cyclopropylcarboxamide den gleichen in vivo-Effekt zeigten wie Coprin und sein Hydrolyseprodukt. Coprin und seine Analoga sind von Interesse zur Behandlung des Alkoholismus. Coprin hat gegenüber Disulfiram den Vorteil, daß es die Dopamin- β -hydroxylase nicht hemmt und damit einige Nebenwirkungen dieser Verbindung möglicherweise nicht aufweist.

IV 1-Hydroxy-cyclopropylamin ($R = \text{H}$)

V „waxy alkaloid“

Die pharmazeutische Bedeutung des Pfeffers ist gering, obwohl in der volksmedizinischen Literatur verschiedene *Piper*-Arten als Oxytoticum, Abortivum und Emmenagogum erwähnt sind. Neuere Untersuchungen in Indien über die postkoitale Antifertility-Aktivität von Extrakten verschiedener *Piper*-Arten an Ratten zeigten, daß die Aktivität am ausgeprägtesten im Petroläther-Extrakt von *Piper officinarum* und *P. longum* ist (*Piper nigrum*, das zusammen mit *P. al-*

bum den Gewürzpfeffer darstellt, ist wirkungslos). Unter den darin vorkommenden Amiden, wie Piperin, Piplaritin, Filfilin und dem sogenannten „waxy alkaloid“ (V) (= N-Isobutyl-deca-trans-2-trans-4-dienamid) [36], ist das letztere am effektivsten als Implantationshemmer und als frühes Abortivum (46 % Unterdrückung der Implantation und 82 % der Schwangerschaft bei 100 mg/kg an der Ratte) [37]. Semisynthetische Analoga von Piperin und „waxy alkaloid“ zeigten deutlich schwächere Wirkungen.

Die Droge „Mao“ wird aus den oberirdischen Teilen bestimmter *Ephedra*-Arten (*Ephedraceae*) bereitet und in der orientalischen Medizin als schweißtreibendes Mittel sowie bei Husten, Fieber und Entzündungen angewendet. Seit dem Auffinden von (-)-Ephedrin (VI) im Jahre 1887, das später für die sympathomimetischen, vasokonstriktischen und antiallergischen Eigenschaften der Droge verantwortlich gemacht werden konnte, wurden aus *Ephedra*-Blättern sein Nor- und sein Methyl-Analogon, die entsprechenden Analoga in der (+)-Pseudoephedrin-Reihe und andere Alkaloide, wie 3,4-Dimethyl- und 2,3,4-Trimethyl-5-phenyloxazolidin isoliert. Eine japanische Arbeitsgruppe fand kürzlich mit dem Blatt-Extrakt von *Ephedra intermedia* antiinflammatorische Wirkung und isolierte als aktives Prinzip ein neues Alkaloid, das *Ephedroxan* [38]. Es handelt sich um das Oxazolidon VII, wie sich u. a. durch Synthese aus (-)-Ephedrin (VI) ergab. Die Verbindung war bereits 1959 synthetisiert worden; dies ist aber der erste Hinweis auf ihr natürliches Vorkommen. Ephedroxan wurde noch in einigen weiteren, aber nicht in allen Ephedrin-haltigen *Ephedra*-Arten gefun-

den. Da einerseits sein Gehalt darin gering ist (0,0003–0,002 %), andererseits seine antiinflammatorische Aktivität zwar in verschiedenen Modellen nachweisbar aber schwach sein soll (Einzelheiten liegen noch nicht vor), kann die ausgeprägte antiinflammatorische Aktivität der Droge nicht allein diesem Alkaloid zugeschrieben werden.

Dagegen sagt man der Droge „Maōkon“, den unterirdischen Teilen von *Ephedra*-Arten, gegensätzliche Wirkungen nach. Sie wurde in der orientalischen Medizin bei Schweißausbrüchen eingesetzt. Außerdem gab es einen Hinweis aus den zwanziger Jahren auf die hypotensive Wirkung des Wurzel-Extrakts. Dies war für den gleichen Arbeitskreis, der sich auch mit „Maō“ beschäftigte, der Anlaß zur näheren Untersuchung der

Droge [39]. Im vergangenen Jahr isolierte man aus dem Methanol-Extrakt zusätzlich eine basische Substanz, bei der es sich um Tyrosin-betain handelte, wie sich durch Methylierung von L-Tyrosin beweisen ließ. Die Verbindung wurde zum ersten Mal im Pflanzenreich gefunden und *Maokonin* (VIII) genannt. Überraschenderweise zeigte Maokonin an der narkotisierten Ratte eine hypertensive Wirkung. Es wirkt damit ähnlich wie Ephedrin, das Hauptalkaloid der oberirdischen Teile der Pflanze, und entgegengesetzt wie die aus den unterirdischen Teilen gewonnene Rohdroge, die damit neben Maokonin noch ein oder mehrere hypotensive Prinzipien enthalten muß.

Solche wurden im gleichen Arbeitskreis durch weitere Fraktionierung des

Extrakts auch gefunden und *Ephedadrin A* und *B* (IX, X) genannt [40,41]. Chemisch handelt es sich bei diesen Alkaloiden, wie sich durch Aufklärung der Hydrolyseprodukte, Röntgenstrukturanalyse des Ephedadrins A und Vergleich der Spektren beider Verbindungen zeigen ließ, um relativ komplizierte Peptide aus dem Tetramin Spermin und jeweils einer phenolischen Dicarbonsäure, deren Biogenese im Falle des Ephedadrins A aus 2 Molekülen *p*-Cumarsäure, im Falle des Ephedadrins B aus je einem Molekül *p*-Cumarsäure und Ferulasäure angenommen wird. Am gleichen Tiermodell wie Maokonin geprüft, führte die i.v.-Gabe von 1,5–1,8 mg/kg Ephedadrin A bzw. 2,0 mg/kg Ephedadrin B zu einem deutlichen Blutdruckabfall. Das Vorkommen der entgegengesetzt wirkenden Prinzipien Maokonin und Ephedadrin A bzw. B in der gleichen Pflanze zeigt, wie vorsichtig man mit der Korrelation von volksmedizinischen Befunden, Wirkungen von Extrakten und einzelnen Wirkprinzipien sein sollte.

Benzylisochinolin-Alkaloide

Die in diesem Kapitel zusammengefaßten Alkaloide (Proaporphine, ein Aporphin-Folgeprodukt, Bisbenzylisochinoline) sind mit einer Ausnahme schon länger bekannt, aber erst in letzter Zeit pharmakologisch besonders aufgefallen.

Während eines pharmakologischen Screenings brasilianischer Pflanzen fiel die ZNS-Aktivität von Extrakten aus *Ocotea glaziovii* (Lauraceae) auf, die mit der razemischen Form des schon 1964 isolierten Proaporphin-Alkaloids *Glaziovin* (XI) [42] korreliert werden konnte [43,44]. 1975 wurden zwei Totalsynthe-

sen von (+)-Glaziovin publiziert [45,46]. In verschiedenen Tierversuchen erwies sich das Alkaloid in oralen Gaben zwischen 0,1 und 1 mg/kg als relativ untoxischer Tranquillizer (LD₅₀, Maus und Ratte p.o. um 540 mg/kg) [47]. In einer klinischen Doppelblindstudie wirkte es ähnlich anxiolytisch wie Diazepam, bewirkte aber im Gegensatz dazu keine Asthenie oder Schläfrigkeit [48]. Seine besonders starke anxiolytische Aktivität im Gastrointestinal-Trakt veranlaßte die Prüfung auf antiulcerogene Wirkung [49]. Diese war bei verschiedenen experimentell hervorgerufenen Geschwüren an Ratten und Meerschweinchen bei parenteraler Gabe von 5–10 mg/kg stärker als die von Sulpirid mit 10 mg/kg.

XI Glaziovin

XII Kesselringin

Colchicum kesselringii (Liliaceae) enthält wie andere *Colchicum*-Arten Alkaloide mit Tropolon-Ring. Russische Autoren isolierten aber daraus auch ein Nicht-Tropolon-Alkaloid und nannten es *Kesselringin* (XII) [50,51], dessen

Strukturaufklärung mit Festlegung der absoluten Konfiguration 1977 gelang [52,53]. Es handelt sich um einen Vertreter der relativ seltenen Homoproaporphin-Alkaloide, bei dem ein zusätzlicher Ringschluß durch Acetalbildung zwischen dem aromatischen und dem Spiro-Ring erfolgt ist. Kesselringin zeigte in Dosen von 10 – 100 mg/kg an Mäusen und Ratten verschiedene ZNS-Wirkungen, wie Verlängerung der Morphin-Analgesie, Potenzierung der Wirkung von Amytal-Natrium und Chlorpromazin, Inhibierung der Orientierungsreaktion sowie der spontanen motorischen und der corticalen EEG-Aktivität; daneben wurde ein gewisser hypothermer Effekt beobachtet. Die LD₅₀ betrug an der Ratte 380 mg/kg [54].

Bei dem im oberen Amazonas-Tal von Peru wachsenden Baum „Sangre de grado“ handelt es sich um die Euphorbiacee *Croton lechleri*. Durch Anschneiden der Rinde läßt sich ein roter viskoser Saft gewinnen, der bei den peruanischen Indianern gegen verschiedene Krankheiten, einschließlich Rheumatismus, Anwendung findet. Aus diesem Saft wurde kürzlich *Taspin* (XIV) isoliert [55], das schon in den fünfziger Jahren aus *Leontice eversmanii* (Berberidaceae) [56], später auch aus *L. albertii* [57], gewonnen und in seiner Struktur geklärt worden war [58,59]. Es handelt sich um ein Alkaloid ungewöhnlicher Struktur, das offensichtlich in naher biogenetischer Beziehung zu den Aporphinen steht: aus einem solchen, dem weit verbreiteten Magnoflorin (XIII), könnte es durch enzymatischen Hofmann-Abbau, Oxidation der neu entstandenen Doppelbindung und anschließenden Lactonisierung entstehen; diese Reaktionsfolge gelang inzwischen

XIII Magnoflorin

XIV Taspin

auch chemisch [60]. Taspin ist in Form seines Hydrochlorids an der Ratte in verschiedenen Testmodellen antiphlogistisch wirksam [55]: Im Carrageenininduzierten Pfotenödem ist es mit einem oralen ED₅₀-Wert von 58 mg/kg 3 – 4mal aktiver als Phenylbutazon. Im Granulombbeutel-Test inhibiert es mit einer Tagesdosis von 20 mg/kg innerhalb einer Woche die Granulombildung gleich stark wie Indomethacin mit 1 mg/kg. In der gleichen Dosierung reduziert es im Adjuvans-Arthritis-Modell das Pfoten volumen ähnlich wie Indomethacin mit 1 mg/kg. Dabei liegen diese Dosierungen deutlich unter der toxischen (LD₅₀ Ratte, oral 518 mg/kg für die Einzeldosis und 100 mg/kg für 7 Tagesdosen).

Cepharanthin (XV), ein Bisbenzyliso-chinolin-Alkaloid vom Biscoclaurin-

XV Cepharanthin ($R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 + R^4 = CH_2$)

XVI Epistephanin = Aknadin ($R^1 + R^2 = C-N$ -Bindung,
 $R^3 = R^4 = CH_3$)

Typ, findet sich in Wurzeln und Stamm von *Stephania cepharantha* und *S. sasaki* (Menispermaceae) und wurde schon bald nach seiner Strukturaufklärung [61] mit Erfolg bei Alopezie und später in Japan gegen Tuberkulose angewendet. Nach neueren Experimenten in Japan blockiert Cepharanthin die Freisetzung biogener Amine, wie Histamin und Serotonin, aus Ratten-Mastzellen und stimuliert die Antikörper-Produktion [62]. In einer klinischen Studie an 50 Patienten mit Symptomen allergischer Rhinitis (Hydrorrhea, Ptarmus, Obstruktion) wurden 2 – 22 Wochen lang täglich 30 mg des Alkaloids verabreicht; die Effektivität lag bei 68 %.

Stephania bernandifolia ist eine andere Alkaloid-reiche Menispermacee, die in Indien bei Diarrhoe, Dyspepsie und Krankheiten der Harnorgane eingesetzt wird. MOZA und Mitarbeiter isolierten daraus u. a. ein nicht näher charakterisiertes Bisbenzylisoquinolin-Alkaloid, das sie Aknadin nannten [63]. Bei einer neueren Untersuchung [64] erwies sich dieses als identisch mit dem schon 1954 in seiner Struktur geklärten Oxyacanthin-Vertreter *Epistephanin* (XVI) [65],

das bereits früher in *Stephania japonica* gefunden worden war. Gleichzeitig fand man, daß die Gesamtalkaloid-Fraktion aus den oberirdischen Teilen der Pflanze an der sympathischen Nervenendigung wie Guanethidin wirkte. Durch Untersuchungen an verschiedenen isolierten Organen ließ sich diese Wirkung auf das Epistephanin zurückführen. Seine hypotensive Wirkung beträgt allerdings nur etwa 1/10 von der des Guanethidins, setzt später ein und hält kürzer an. Parallele Dosis-Wirkungskurven beider Verbindungen lassen auf den gleichen Wirkungsmechanismus schließen [64].

Indol-Alkaloide

Schon in meiner letzten Übersicht habe ich auf das Mitragynin (XVII) aus *Mitragyna speciosa* (Rubiaceae), ein Indol-Alkaloid vom Corynanthein-Typ, hingewiesen. Es handelt sich um eine analgetisch wirkende Verbindung, die mit keinem der bekannten Analgetika strukturell verwandt ist und einige der unangenehmen Nebenwirkungen der Analgetika vom Morphin-Typ nicht besitzen soll. Aus diesen Gründen hat die Firma Smith, Kline und French an der Chemie und Biologie dieser Substanz weiter gear-

XVII Mitragynin

XVIII

XIX,XX Pseudoindoxyl -
Metaboliten
(R = H oder OH)

beitet und dabei Mitragynin u.a. einer Biotransformation durch einen Helminthosporum-Pilz unterworfen [66]. Die beiden Hauptmetaboliten, deren Mischung gleichartig wie die Ausgangssubstanz aktiv war, wurden abgetrennt: Die aktivere Verbindung war im Tierversuch (D'Amour-Smith-Test) 10fach stärker analgetisch wirksam als Mitragynin, sowohl bei oraler als auch bei i.p.-Gabe. Der zweite Metabolit zeigte in diesem Test nur noch 1/3 der Mitragynin-Aktivität. Spektroskopische Untersuchungen wiesen den aktiveren Metaboliten als *Pseudoindoxyl-Derivat des Mitragynins* (XIX) den weniger aktiven als dessen im Benzolring hydroxyliertes Analogon (XX) aus. Der nicht-hydroxylierte Metabolit ließ sich auch neben anderen Produkten durch Umsetzung von Mitragynin mit Bleitetraacetat und anschließend mit Na-methylat gewinnen. Die mikrobiologische Transformation scheint nach einem Oxidations-Hydroxylierungsmechanismus zu verlaufen. Die Spekulation, daß die Produkte ohne Mitwirkung des Pilzes durch einfache Luftoxidation während der Fermentation entstehen, wird unwahrscheinlich durch das Auftreten des Ring-hydroxylierten Metaboliten, der bei chemischer Oxidation nicht entsteht, wogegen sich das biosynthetisch postulierte Zwischenprodukt (XVIII) nachweisen läßt. Der wirksamere Mitragynin-Metabolit ist ein gutes Beispiel dafür, wie man durch einfache Umwandlung eines Naturstoffs zu einem, in diesem Fall gleichartig aber stärker wirkenden Produkt kommen kann. Für die Änderung der Wirkrichtung durch Abwandlung werden bei den Pyrrolizidin-Alkaloiden noch Beispiele gegeben.

Coronaridin, das in verschiedenen *Ta-bernaemontana*- und *Ervatamia*-Arten (Apocynaceae) vorkommt [67,68], gehört zur Klasse der Ibogain-Alkaloide und erwies sich als Methoxycarbonyl-ibogamin (=Desmethoxy-voacangin) (XXI) [69]. Es besitzt u. a. eine gewisse analgetische Wirkung ohne sonstige zentrale Effekte [68]. In zwei Arbeitskreisen (Fa. Lederle und Central Drug Research Institute Lucknow) wurde es in letzter Zeit von neuem interessant durch Auf-
findung seiner beachtlichen Antifertility-Wirkung [67,70]. Die Verbindung zeigte im Tierversuch schwache östrogene Wirkung, besitzt aber keine sonstigen Hormon-, Antihormon- oder uterotonischen Aktivitäten. Lediglich eine partielle Hemmung der Oxytocin-induzierten Uterus-Reaktion wurde festgestellt. Verabreichte man graviden Ratten zwischen dem 1. und 5. Tag der Tragzeit 30 mg/kg Coronaridin (als Hydrochlorid) täglich per os, so kam es verlässlich zu einem Schwangerschaftsabbruch. Bei Behandlung zwischen dem 6. und 8. Tag war der

Effekt nicht mehr 100 %ig. Die Kontrazeption ist ausschließlich auf die östrogene Wirkung des Alkaloids zurückzuführen. Das mit Coronaridin eng verwandte Voacangin (= Methoxy-coronaridin) war in der gleichen Versuchsanordnung unwirksam.

Echitovenidin (XXII), das Hauptalkaloid in den Früchten von *Alstonia venenata* (Apocynaceae), ist ein Indol-Alkaloid vom Vindolin-Typ, in dem der ganze rechte Teil des Moleküls biogenetisch aus einer Monoterpen Einheit stammt [71]. Psychopharmakologische Studien, die Beobachtungstests an Mäusen und Ratten (i.p.) und Hunden (i.v.), Effekte auf eine Reihe von Pharmaka-induzierten Reaktionen sowie Bestimmung der MAO-Hemmer-Aktivität in vitro (unter Verwendung von mitochondrialen Enzymen aus Ratten-Hirn) umfaßten, wiesen die Verbindung als ein Antidepressivum vom MAO-Hemmer-Typ aus, wobei Wirkungsprofil und -stärke ähnlich der von Nialamid waren [72]. Die Verwendung der Droge in der indischen Volksmedizin bei Geisteskrankheiten wird so leicht verständlich.

Aus Arten der Gattung *Gardneria* (Loganiaceae) wurden bisher etwa 18 Indol-Alkaloide isoliert. Das Hauptalkaloid, Gardneramin (XXIII) findet sich in allen bisher untersuchten Arten, während sein 18-Desmethyl-Analogon XXIV und das sogenannte Alkaloid I (XXV) in *G. multiflora*, Gardnerin (XXVI), Gardnutin (XXVII) und Hydroxygardnutin (XXVIII) in *G. nutans* vorkommen. Chemisch wurden die *Gardneria*-Alkaloide von SAKAI eingehend untersucht [73]. Auffallend an der Struktur des Gardneramins und der an-

XXI Coronaridin

XXII Echitovenidin

XXIII Gardneramin ($R = OCH_3$)XXIV 18-Desmethylgardneramin ($R = H$)

XXV Alkaloid I

XXVI Gardnerin

XXVII Gardnutin ($R = H$)XXVIII Hydroxygardnutin ($R = OH$)

deren beiden genannten Alkaloide vom Oxindol-Typ (XXIV, XXV) ist die unnatürliche Z-Konfiguration der Hydroxyäthyliden-Seitenkette [74], während man bisher bei den natürlich vorkommenden Indol-Alkaloiden E-Konfiguration der ungesättigten Seitenkette annahm, wie sie auch bei den hier angeführten Alkaloiden vom Sarpagin-Typ (XXVI – XXVIII) vorliegt. Da einerseits mit Gardneramin (XXIII) eine ganglienblockierende Wirkung gefunden worden war [75,76], andererseits Ganglienblocker in höheren Dosen Curare-ähnliche Wirkungen zeigen, wurden einige Gardneria-Alkaloide am Nerv-Muskel-Präparat (Rattenbein) untersucht: Dabei zeigte nur Gardneramin einen dem d-Tubocurarin und Hexamethonium ähnlichen Effekt, indem es die indirekt hervorgerufenen Kontraktionen unterdrückte (gleich stark wie Hexamethonium, aber länger

anhaltend), aber praktisch ohne Einfluß auf die direkt hervorgerufenen Kontraktionen war. Gardnerin (XXVI) verstärkte im Gegensatz dazu die indirekt und direkt ausgelösten Kontraktionen, während Gardnutin (XXVII) und Hydroxygardnutin (XXVIII) beide Effekte anhaltend unterdrückten [77]. Vergleichende Untersuchungen der 6 Gardneria-Alkaloide XXIII – XXVIII auf ihre ganglienblockierende Wirkung an Zervikalganglien von Kaninchen und Ratte ergab folgendes: Alle Verbindungen hoben das postganglionäre Aktionspotential vollständig, aber kurzfristig auf; die anschließende Erholung war ebenfalls vollständig. Die Wirkungsstärke nahm in folgender Reihenfolge ab: Gardnerin (XXVI) $\cong$ Gardneramin (XXIII), AI (XXV) > Gardnutin (XXVII) >> Hydroxygardnutin (XXVIII), 18-Desmethylgardneramin (XXIV) und betrug

beim Gardnerin und Gardneramin ca. 25 % (Ratte) bis 50 % (Kaninchen) der von Hexamethonium (bezogen auf einen Hemmeffekt von 60 %) [78].

Pyrrolizidin- und Chinolizidin-Alkaloide

Von den mehr als 100 bekannten Pyrrolizidin-Alkaloiden aus 40 Pflanzengattungen (insbesondere *Senecio* und *Crotalaria*) sind bisher im wesentlichen hepato- und pneumotoxische Eigenschaften bei Mensch und Vieh [79] und carcinogene, sowie von einigen spasmolytische [80], Curare-ähnliche und lokalanästhetische Wirkungen berichtet worden. Eine Ausnahme macht die klinische Anwendung zweier nicht-hepatotoxischer Pyrrolizidin-Alkaloide in der Sowjetunion, nämlich Diplacin und Platyphyllin wegen ihrer Curare- bzw. Atropin-ähnlichen Wirkung. Ein weiterer Vertreter dieser Klasse, der pharmakologisch in letzter Zeit Interesse gefunden hat, ist das *Crotalaburnin* (s. in [15]). Einige der toxischen Alkaloide können in hoher Ausbeute relativ leicht isoliert werden. In einem indischen Forschungsinstitut entschloß man sich daher, solche Vertreter als Ausgangsmaterialien für neue *partialsynthetische Pyrrolizidine* zu verwenden. Ausgewählt wurden das hepatotoxische Monocrotalin (XXX), das in *Crotalaria retusa* zu 8 % vorkommt, und das untöxische, aus *C. anagyroides* stammende 1-Methylenpyrrolizidin (XXXI). Aus letzterem, seinem Hydrierungsprodukt Heliotridan (XXXIV), dem durch Verseifung von Monocrotalin erhältlichen Retronamin (XXXII) sowie dessen Hydrierungsprodukt Platynecin (XXXV) erhielt man durch chemische Modifizierung unter Vermeidung der offenbar für die toxische Wirkung verant-

wortlichen Allyläther-Gruppierung insgesamt 120 Verbindungen innerhalb 5 verschiedener Substanzklassen. In jeder Klasse wurde eine der folgenden Hauptwirkungen gefunden: Lokalanästhetisch, hypotensiv, ganglienblockierend, muskelrelaxierend, spasmolytisch [81]. Ohne auf Chemie und Pharmakologie näher einzugehen, sei der jeweils potenteste Vertreter jeder Gruppe vorgestellt:

- a) Quaternäre 1-Methylenpyrrolizidine, z. B. *N-Isopropyl-1-methylen-pyrrolizidiniumbromid* (XXIX): Ganglienblocker ohne wesentliche Effekte am Herzen (Hund 5 – 10 mg/kg i.v. 50 – 70 % Blutdruckabfall von 40 – 60', ausgeprägter beim hypertonen Tier) [82].
- b) Retronamide, z. B. *N-(p-Hydroxybenzoyl)-retronamin* (XXXIII): hypotensiv (Hund i. v. 0,5 – 5 mg/kg: 37 – 75 % Abfall, 12 – 150' anhaltend) [83].
- c) Platynecin-diester, z. B. *Platynecin-7,9-disenecioat* (XXXVI): lokalanästhetisch (1,3- bzw. 1,2mal Lignocain, topisch bzw. intradermal) [84].
- d) N-Haloalkyl-heliotridaniumsalze, z. B. *N-(2'-Bromäthyl)-heliotridaniumbromid* (XXXVII): muskelrelaxierend (neuromuskuläre Blockade zwar schwächer, therapeutische Breite in Bezug auf Atmung größer als beim D-Tubocurarin) [85].
- e) N-Acyl-heliotridaniumsalze, z. B. *N-(4-Phenylphenacyl)-heliotridaniumbromid* (XXXVIII): spasmolytisch (4 – 5mal Papaverin) [86].

Erstaunlich sind bei diesen Abwandlungen zunächst relativ toxischer und pharmazeutisch wertloser Naturstoffe die Wirkungsdifferenzierung und das weit-

XXX Monocrotalin

XXXII Retronamin (R=OH)

XXXIII N-(p-Hydroxybenzoyl)-retronamin (R=NHC(O)C₆H₄OH)

XXXV Platynecin (R=H)

XXXVI Platynecin-disenecioat (R=C(O)CH=C(CH₃)₂)

XXIX N-Isopropyl-1-methylenpyrrolizidiniumbromid

XXXI 1-Methylenpyrrolizidin

XXXIV Heliotridan

XXXVII N-(2'-Bromäthyl)-heliotridaniumbromid (R=CH₂Br)XXXVIII N-(4-Phenylphenacyl)-heliotridaniumbromid (R=C(O)C₆H₄C₆H₅)

gehende Verschwinden der toxischen Eigenschaften.

Von Chinolizidin-Alkaloiden wie Spartein und 13-Hydroxylupanin sind hypotensive und antiarrhythmische Wirkungen bekannt. Veresterung von 13-Hydroxylupanin mit 2-Pyrrolcarbonsäure verstärkt beide Effekte deutlich. Der Ester, *Calpurnin* (XXXIX) genannt, wurde zusammen mit dem freien Alkohol in einigen Leguminosen (oberirdische Teile von *Calpurnia subdecandra* [87], verschiedene Teile von *Cadia ellisiana* und *purpurea* [88], Samen von *Vir-*

XXXIX Calpurnin

gilia oroboides [89]) gefunden. Die Verbindung wurde kürzlich bei der Firma Hoechst unter der Chiffre HOE 933 pharmakologisch untersucht [90,91]: Die blutdrucksenkende Wirkung erreichte bei Hunden, Affen und Ratten in Barbiturat-Narkose ihr Maximum mit 0,2 mg/kg i.v., war aber bei nichtnarkotisierten Tieren deutlich schwächer. Die enterale Resorption war beim Hund gut: eine intraduodenale Dosis von 0,5 mg/kg erniedrigte bereits den Blutdruck. Außerdem besitzt Calpurnin starke antifibrillatorische (gezeigt mit 0,3 mg/kg i.v. bei unterkühlten Katzen) und antiarrhythmische Eigenschaften (mit 0,5 mg/kg bei Hunden mit k-Strophanthin-Arrhythmie nachweisbar). Am isolierten Meerschweinchen-Herz hemmte eine Dosis von nur 6 µg/Herz das durch Aconitin und Digitoxin hervorgerufene Kammerflimmern. Auch die Toxizität des Digo-

xins wurde durch vorherige i.v.-Gabe von 300 µg/kg Calpurnin vermindert. Allerdings steht die Toxizität (LD₅₀: Maus und Ratte i.v. 3 mg/kg, Maus und Ratte oral 32 bzw. 132 mg/kg, Ratte s. c. 41 mg/kg) einer Verwendung dieses Esters im Wege.

Andere Alkaloide

Die folgenden drei Alkaloide, von denen zwei aus tierischen Organismen stammen, gehören verschiedenen Klassen an, besitzen aber als gemeinsames Strukturmerkmal eine oder mehrere Guanidingruppierungen.

Bei der Suche nach biologisch aktiven Substanzen aus marinen Organismen wurde aus dem methanolischen Gesamtextrakt der in Japan vorkommenden Koralle *Parazoanthus gracilis* und ihrem Wirt *Dentitheca habereri*, der Histamin-ähnlich wirkte, als basische Hauptkomponente auch eine Substanz mit Papaverin-ähnlicher Wirkung isoliert und *Paragracin* (XL) genannt [92]. Die Röntgenstrukturanalyse zeigte, daß die Verbindung das gleiche Grundgerüst besitzt wie die Pseudozoanthoxanthine [93], Pigmente aus dem Zoanthid Epizoanthus arenaceus, nämlich ein 1,3,7,9-Tetrazacyclopent[e]azulen-System, und sich von diesen nur im Methylierungsmuster unterscheidet. Paragracin zeigte an verschiedenen isolierten Organen antagonistische Wirkung bei Bariumchlorid-, Histamin-, Bradykinin- und Acetylcholin-induzierten Spasmen in der Art des Papaverins.

Saxitoxin (XLI) ist ein Neurotoxin und eine der am meisten toxischen niedermolekularen Verbindungen, die wir kennen (LD₅₀Maus 5 – 10 µg/kg). Es wurde aus

XL Paragracin

XLI Saxitoxin-hydrochlorid

XLII Leonurin

Muscheln, und zwar aus den Verdauungsdrüsen von *Mytilus californianus* und aus den Syphons von *Saxidomus giganteus*, sowie aus den marinen Dinoflagellaten *Gonyaulax catanella* und *G. tamarensis* isoliert. Die Strukturaufklärung des hydrierten Pyrrolo-purins erfolgte auf der Basis von Röntgenstrukturanalysen. (Näheres zur Chemie s. in [17]). Saxitoxin blockiert die Nervenleitung in gleicher Weise wie Tetrodotoxin, d. h. durch selektive Blockade des Na-Ionen-Tunnels. Diese Eigenschaft allein würde aber die Verbindung kaum für unser Thema interessant machen. Kürzlich wurde jedoch seine interessante Wirkung im Zusammenhang mit Lokalanästhetika entdeckt: Trotz der geringen Lipidlöslichkeit werden in Gegenwart von Vasokonstriktoren seine lokalanästhetische Wirkung verstärkt und seine systemische Toxizität verringert [94]. Bei gleichzeitiger Gabe von Saxitoxin, eines Vasokonstriktors und eines Lokalanästhetikums bleiben systemische toxische Effekte aus,

und man beobachtet ein rasches Einsetzen der Blockade, wie er für das Lokalanästhetikum charakteristisch ist, gekoppelt mit der langen Wirkungsdauer von Saxitoxin. Außerdem zeigen Lokalanästhetika bei Kombinationen mit kleinsten Mengen Saxitoxin einen Synergismus. Solche Kombinationen könnten nützlich sein, wenn eine lange Wirkungsdauer gewünscht wird [95].

Leonurus artemisia (Lamiaceae) wird in der chinesischen Volksmedizin unter dem Namen „I-mu Ts'ao“ seit Jahrhunderten bei gynäkologischen Erkrankungen und in der Geburtshilfe angewendet. Kritische Durchsicht der Literatur über diese Droge ließ erkennen, daß ihr therapeutischer Wert auf einem uterotonen Prinzip, das in den Blättern der blühenden Pflanze lokalisiert ist, beruht. Aus diesen wurde *Leonurin* isoliert, dessen Struktur mehrmals revidiert und schließlich als Syringinsäure-4-guanidinobutylester (XLII) erkannt wurde [96], wie

auch durch verschiedene Synthesen ausgehend von Syringinsäure sichergestellt werden konnte [97]. Der uterotone Effekt wurde kürzlich mit Hilfe isometrischer Studien von Kontraktionen des Rattenuterus in vitro demonstriert [96]: Bereits ab 0,4 µg/ml erfolgten reguläre Kontraktionen großer Amplitude. Beim nicht kontrahierenden Uterus setzten diese nach einer Latenzzeit von mindestens 30 Minuten ein; der bereits kontrahierende Uterus reagierte mit erhöhter Kontraktionsrate [98].

Terpenoide

Diese Substanzklasse ist dabei, den Alkaloiden als den „klassischen“ Naturstoffen nicht nur durch die Anzahl ihrer neu aufgefundenen Vertreter sondern

auch in pharmakognostischer, struktureller und biologischer Hinsicht etwas den Rang streitig zu machen.

Mono- und Sesquiterpene

1975 erschien eine Arbeit von DEL CASTILLO et al. mit dem Titel „Marihuana, Absinth und das ZNS“, worin auf die auffälligen Ähnlichkeiten zwischen den psychischen Wirkungen des Likörs Absinth und den Erfahrungen von Marihuana Rauchern hingewiesen wurde [99]. Thujon und Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), die man für die aktiven Prinzipien von *Artemisia absinthium* bzw. *Cannabis sativa* hält, sind Terpenoide ähnlichen biogenetischen Ursprungs und besitzen ähnliche molekulare Geometrie, wenn man für Thujon als aktive Form das Enol annimmt (s. Formeln XLIII und XLIV, in denen gemeinsame Bin-

XLIII Thujon-enol

XLIV Δ^9 -THC

XLV (+)-3-Thujon
($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$)

XLVI (-)-3-Isosujon
($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$)

dungen dick ausgezogen sind). Nach eingehenden Betrachtungen über aktive Metaboliten des Δ^9 -THC und des Thujon, stellten die Autoren die Hypothese eines gemeinsamen Rezeptors im ZNS für beide Substanzen auf und schlugen genauere pharmakologische und toxikologische Untersuchungen mit dem noch wenig erforschten Thujon vor. Noch im gleichen Jahr untersuchte eine Gruppe am National Institute of Health (Bethesda, USA) die auf der Suche nach neuen nicht-suchterzeugenden Analgetika die Tetrahydrocannabinole, deren Metaboliten und eine große Zahl synthetischer Analoga eingehend erforscht hatte, (+)-3-Thujon (XLV) und seinen Antipoden, das (-)-3-Isothujon (XLVI), die beide im ätherischen Öl von *Artemisia*-Arten (Compositae) vorkommen [100]. Während Thujon analgetisch unwirksam war, zeigte Isothujon im Heizplatten-Test eine mit Codein vergleichbare Wirkung

(ED₅₀ Maus s.c. 6,5 mg/kg). Die Frage nach einem gemeinsamen Rezeptor von Thujon und THC blieb allerdings bei diesen Studien offen. Ebenso wenig zeigte eine Reihe synthetischer Thujon-Analoga einen Ansatzpunkt für weitere Studien in analgetischer Richtung. Interessant ist aber die relativ starke analgetische Wirkung des kleinen N-freien Moleküls 3-Isothujon auf jeden Fall.

Aus anderen *Artemisia*-Arten (Compositae) wurden zu Beginn der 60er Jahre zwei Sesquiterpenlactone vom Selinan-Typ isoliert: *Vulgarin* aus *Artemisia canariensis* [101] und *Tauremesin* aus *A. taurica* [102]. Im Zuge der Strukturaufklärung erwies sich die Identität beider Verbindungen (XLVII). 1967 wurde über die hypoglykämische Wirkung dieses Terpens berichtet [103]: An Ratten erfolgte mit 0,5–1 mg/Tier p.o. innerhalb 10 Minuten ein Glucose-Abfall von 30 % (das entspricht in etwa der Wir-

XLVII Vulgarin = Tauremesin

XLVIII A

XLIX B

kung von Insulin oder Tolbutamid); zusätzlich wurde bei i.v.-Gabe von 1 mg eine hypolipämische Wirkung beobachtet. Über die Digitalis-ähnlichen und parasympathomimetischen Effekte dieses auch unter dem Namen Judaicin aus *Artemisia judaica* isolierten Terpens wurde bereits früher berichtet (zitiert in [15], S. 430).

Im Rahmen eines Programms zur Isolierung von Sesquiterpenen aus Compositen wurden aus dem in Mexiko beheimateten Strauch *Zexmennia brevifolia* zwei Germacranolide, *Zexbrevin A* und *B* (XLVIII, XLIX), isoliert und strukturell aufgeklärt [104]. Wurden Mäuse vor einer einzelnen Immunisierungsdosis von Schaf-Erythrozyten, Rinderserum – oder Ei-Albumin mit μg -Dosen der Zexbrevine behandelt, so wiesen sie eine höhere Zahl von spezifisch rosettenförmigen Zellen in der Milz wie auch höhere Antikörper-Titer auf als die nur mit Antigenen stimulierten Tiere. 500 μg /Tier war die optimale Dosis für den Anstieg rosettenförmiger Zellen. Die Zexbrevine mußten dazu 48h vor Antigen-Stimulierung verabreicht werden; kein Effekt trat bei Gabe 3–11 Tage vor der oder am gleichen Tag der Antigengabe auf. In Gegenwart der Zexbrevine erfolgte kein Anstieg der Aufnahme radioaktiven Thymidins in einer Kultur von Maus-Milz-Zellen, was einen mitogenen Effekt ausschließt. Die Zexbrevine bewirken also

bei der Maus eine starke Stimulierung der Immun-Antwort [105].

Am Central Drug Research Institute in Lucknow (Indien) wurde während des biologischen Screenings indischer Pflanzen beobachtet, daß ein 50 %iger äthanolischer Extrakt aus dem Holz der Himalaya-Zeder *Cedrus deodara* (Pinaceae) deutliche spasmolytische Aktivität besaß. Als spasmolytische Hauptkomponente konnte das schon seit 1968 bekannte Sesquiterpen *Himachalol* (L) identifiziert werden [106]. Weitere aktive, in geringerer Menge vorkommende Terpene sind *Allohimachalol* (LI) [106] und das erst kürzlich strukturell aufgeklärte *Centdarol* (LII) [107]. Von diesen drei bicyclischen Sesquiterpenen besitzen der ungesättigte Alkohol Himachalol und das Diol Centdarol das gleiche Grundgerüst, Himachalon genannt, während sich Allohimachalol von einem isomeren Kohlenwasserstoff ableitet. Diese Verbindungen sind die ersten bekannten spasmolytisch hochwirksamen Sesquiterpene (s. a. [2], S. 217). Alle drei besitzen in vitro eine unspezifische spasmolytische Aktivität ähnlich der des Papaverins (Modell: isoliertes Meerschweinchen-Ileum, durch verschiedene Agentien induzierte Spasmen), wobei Allohimachalol um den Faktor 2–4 stärker als Himachalol und dieses etwa doppelt so stark wie Papaverin wirkt; Centdarol ist in vitro um den Faktor 3–5 schwächer als Pa-

L Himachalol

LI Allohimachalol

LII Centdarol

paverin, in vivo (Katze, intraduodenal, Carbachol-Spasmen) zeigt Centdarol den ausgeprägtesten Effekt [108,109].

Diterpene

Ebenfalls im Central Drug Research Institute in Lucknow (Indien) wurde 1977 aus den Wurzeln von *Coleus forskohlii* (Labiatae), deren Extrakt als hypotensiv und spasmolytisch wirkend bekannt war, ein Diterpen vom Labdan-Typ isoliert, das *Coleonol* genannt und u. a. durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt wurde [110]. Im gleichen Jahr wurde von Hoechst in Deutschland und Indien aus der gleichen Pflanze ein Diterpen isoliert und *Forskolin* genannt [111]. Hoechst behauptet, die beiden Diterpene seien identisch (LIII) (Röntgenstruktur-

LIII Forskolin = Coleonol

analyse liegt auch von einem Forskolin-Derivat vor), während in der Publikation aus Lucknow die umgekehrte sterische Anordnung der Acetoxygruppe angegeben ist. Hoechst hat eingehend über die Pharmakologie des Forskolins berichtet [112]: Die Substanz übt auf das isolierte Meerschweinchen-Herz sowie auf das Hunde- und Katzen-Herz in situ eine ausgeprägte positiv inotrope Wirkung aus und steigert die Herzfrequenz. Beide Wirkungen werden durch β -Blocker nicht gehemmt. Auch an reserpinisierten Hunden sind die Herz-Wirkungen nachweisbar. Die positiv inotrope Wirkung

unterscheidet sich von der des Theophyllins, der Herzglykoside und des Veratrin. Forskolin senkt außerdem den Blutdruck bei Hunden und Katzen sowie bei spontan und renal hypertonen Ratten (mit 10 mg/kg sogar länger als 24 h). (Eine Blutdrucksenkung von Coleonol an der Katze war bereits früher beobachtet worden, s. [20], S. 218.) Substanzen wie das Forskolin, die positiv inotrop wirken, sich aber in ihrem Wirkungsmechanismus von den bekannten positiv inotropen Substanzen, wie Catecholaminen, Herzglykosiden, Xanthinen oder Cevraturum-Alkaloiden, unterscheiden, sind von großem theoretischen und praktischen Interesse; ebenso ist die blutdrucksenkende Aktivität dieser neuen chemischen Struktur auffallend.

Innerhalb eines Programms zur Erforschung von Pflanzeninhaltsstoffen mit Antiulcus-Wirkung stieß man in der japanischen Firma Sankyo auf „Plau-noi“, eine Droge, die in Thailand volksmedizinisch als Anthelmintikum und Dermatologikum Verwendung findet, und bei der es sich um den Stamm von *Croton sublyratus* (Euphorbiaceae) handelt. Ein Aceton-Extrakt dieser Droge inhibierte Shay-Ulcera bei Ratten und Reserpin-induzierte Ulcerationen bei Mäusen signifikant. Die Auftrennung des Extrakts erfolgte durch Verteilung zwischen n-Hexan und 80 %igem wässrigem Methanol, wonach der Benzol-lösliche Anteil der Methanol-Phase die pharmakologische Aktivität besaß. Nach Entfernung inaktiver saurer Substanzen wurden aus dem Äther-löslichen Teil des Benzol-Rückstands, der Reserpin-Ulcera inhibierte, ein cyclischer Diterpen-Alkohol, aus dem Äther unlöslichen Anteil, der gegen Shay-Ulcera aktiv war, zwei Fura-

LIV 18-Hydroxy-geranylgeraniol

LV

A

LVI

B

Plaunol

no-diterpene isoliert. Das acyclische Diterpen konnte durch Vergleich seiner Spektren mit denen bekannter Diterpene und eine stereospezifische Synthese als 18-Hydroxy-geranylgeraniol (= E,Z,E)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol (LIV) identifiziert werden [113]. Die Verbindung besitzt bemerkenswerte inhibitorische Aktivität bei verschiedenen experimentell erzeugten Ulcerationen (ID_{50} -Werte: Reserpin-Ulcus (Maus i.p.) < 10 mg/kg; Streß-Ulcus (p.o.) Maus 195, Ratte 73 mg/kg; Aspirin-Ulcus (Ratte p.o.) 190 mg/kg; zum Vergleich: Gefarnat in allen Modellen um 300 mg/kg). Die beiden Furano-diterpenlactone wurden Plaunol A und B genannt [114]. Die Struktur des Plaunols A wurde durch Röntgenstrukturanalyse seines p-Brombenzoats als LV, die des strukturell ähnlichen, aber keine Acetal- und Halbacetal-Gruppierung enthaltenden Plaunols B aus den spektralen Daten und der

chemischen Korrelation mit Plaunol A als LVI bestimmt. Plaunol B inhibierte mit i.p.-Gaben von 3 und 10 mg/kg Shay-Ulcerationen an der Ratte zu 55 bzw. 85 %; Plaunol A war in diesem Modell wirkungslos.

Schließlich sei noch ein Diterpen mit Steroid-ähnlicher Struktur vorgestellt: 11-Desacetoxy-wortmannin ist ein neuer Metabolit aus dem Schimmelpilz *Penicillium funiculosum*, der bei der Firma Sandoz isoliert wurde [115]. Seine Struktur (LVII) basiert auf spektralen Daten und der Korrelation mit Wortmannin (LVIII), das schon früher aus *Penicillium wortmanni* isoliert worden war. Es handelt sich um 4-Methylsteroid, in denen der Ring A durch Spaltung und anschließende Lactonisierung modifiziert ist. Beide Verbindungen wirken schwach antimykotisch. 11-Desacetoxywortmannin ist außerdem antiinflammatorisch hoch wirksam, und zwar hat es einen starken Effekt auf akute Ödeme wie auch auf

entzündliche Gewebeproliferationen [116]. Seine Aktivität bei oraler Gabe im Carrageenin-Ödem-Test ist ca. $\frac{1}{4}$ der von Dexamethason, gleich der von Indomethacin und 6mal größer als die von Phenylbutazon. Ähnliche Ergebnisse bei bilateral adrenaletomierten Ratten zeigen, daß für die Wirkung dieser Substanz eine Stimulierung der Nebennieren zumindest von untergeordneter Bedeutung ist. Im Granulombbeutel-Test ist Desacetoxywortmannin weniger aktiv als Dexamethason, aber gleich gut oder besser als die nicht-steroidalen Antiphlogistika. Im Adjuvans-Arthritis-Test hat es keinen Effekt auf die primäre Schwellung, reduziert aber die Symptome einer generalisierten Arthritis dosisabhängig. Diese interessanten Eigenschaften des Desacetoxywortmannins sowie seine Steroid-ähnliche Struktur veranlaßten die Sandoz-Chemiker zur Synthese von Hydrocortison-ähnlichen Derivaten dieser Verbindung sowie des Wortmannins, indem sie in 17-Stellung beider Verbindungen die Corticoid-Seitenkette einführten (LIX, LX) [117] und die Acetoxygruppe des Wortmannins in eine Hydroxy- oder Carbonyl-Funktion umwandelten [118]. Während die antiinflammatorische Wirkung bei Veränderung der 11-Funktion

deutlich abgeschwächt wurde, ging sie bei Einführung der Corticoid-Seitenkette vollständig verloren [116].

Andere Terpene

In der Ayurveda-Literatur wird „Guggulu“, das Harz aus *Commiphora mukul* (syn. *Balsamodendron mukul*, Burseraceae), als wirksam bei rheumatoider Arthritis, Fettleibigkeit und verwandten Krankheiten beschrieben. In den vergangenen 15 Jahren wurden in pharmakologischen und klinischen Studien mit dem Harz und einigen seiner Fraktionen antiinflammatorische und hypolipämische Aktivitäten der Droge erkannt [119]. Das Harz enthält Steroide, Diterpene, aliphatische Ester und Kohlenhydrate. Aus der Petroläther-Fraktion wurden u. a. zwei C_{21} -Steroide, *E*- und *Z*-Guggulsteron (LXI, LXII), das cis- und trans-Isomere des 4,17(20)-Pregnadien-3,16-dions, isoliert [120]. Die hypolipämische Aktivität beider Steroide, bestimmt durch in vitro und in vivo Untersuchungen zur Lipolyse und Cholesterinbiosynthese, soll mit der von Clofibrat vergleichbar sein [119,121]. Zusätzlich zeigten *E*- und *Z*-Guggulsteron sowie ihre Mischung in einer Endkonzentration von 10^{-4} molar auf die durch ADP, Adrenalin oder Seroto-

LVII 11-Desacetoxy-
wortmannin (R = H)
LVIII Wortmannin (R = OAc)

LIX R = H
LX R = OAc

nin induzierte Thrombocytenaggregation einen sehr ähnlichen Hemmeffekt wie Clofibrat [122].

LXI E - Guggulsteron ($R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}$)
 LXII Z - Guggulsteron ($R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CH}_3$)

LXIII Gossypol

Das vor allem in Samen, aber auch in Wurzeln und subepidermalen Blattdrüsen von *Gossypium*-Arten (Malvaceae), zu denen auch die Baumwollpflanzen gehören, vorkommende gelbe Pigment *Gossypol* (LXIII) ist lange bekannt und wird u. a. als Antioxidans in der Gummiindustrie verwendet. Trotz seiner für Naturstoffe ungewöhnlichen 2,2'-Binaphthyl-Struktur ist es als dimeres Sesquiterpen (C_{30}) aufzufassen, wie auch biogenetische Studien zeigten. Seine chemischen, stereochemischen (Atropisomerie) und toxikologischen Aspekte sind in Übersichtsartikeln behandelt [123–125]. In den fünfziger Jahren fanden chinesische Forscher, daß die Verwendung von rohem Baumwollsaamenöl (*Oleum Gossypii*) zum Kochen zur Infertilität führen kann. Untersuchungen in den sechziger Jahren zeigten dann, daß der

männliche Organismus bezüglich der antifertilen Effekte empfindlicher reagiert als der weibliche. Schließlich wurde an Tieren demonstriert, daß Gossypol für die antifertile Wirkung des Öls verantwortlich war. Nach 2- bis 4wöchiger oraler Gossypol-Gabe von 15–40 mg/kg/Tag wurden männliche Ratten infertil, wobei der Wirkungseintritt dosisabhängig zu sein schien. Die Wirkung hielt noch 3–5 Wochen nach Absetzen des Gossypols an; danach regenerierte sich die Fertilität allmählich. Ab 1972 wurden in der Volksrepublik China (National Coordinatory Group on Male Antifertility) über 4.000 männliche Versuchspersonen über 6 Monate mit täglich 20 mg Gossypol behandelt. Durch Ejakulat-Untersuchungen ließ sich zeigen, daß die Infertilität gewöhnlich erst nach zwei Monaten vollständig war. Der Erfolg (Nekrospemie oder Spermienzahl unter 4 Millionen/ml) lag bei 99,89 %. Nach Beginn der Sterilität genügte eine Erhaltungsdosis von 150–220 mg/Monat (in mehreren Einzeldosen). An Nebenwirkungen beobachtete man anfängliche, aber vorübergehende Schwäche, ferner Appetit-Veränderungen, epigastrische Störungen sowie einen gewissen Libido-Verlust ohne Beeinträchtigung der Potenz [126]. Zur Zeit laufen in China Versuche mit Gossypol an ca. 10.000 freiwilligen männlichen Versuchspersonen [127].

Sauerstoff-Heterocyclen

In dieser Gruppe, zu der biogenetisch so unterschiedliche Naturstoffe wie einige Phenylpropanabkömmlinge (z. B. Cumarine) und Xanthone genauso gehö-

ren wie viele Polyketide (z. B. Phenylchroman-Derivate vom Typ der Flavane, Iso- und Neoflavane), werden nach wie vor viele neue Vertreter in der Natur gefunden. Allerdings weichen sie in ihren Strukturen und/oder ihren biologischen Eigenschaften meist wenig von bereits länger bekannten Vertretern ab, so daß hier nur vier Substanzen vorgestellt werden sollen, zumal noch einige weitere im nächsten Kapitel, bei den Glykosiden, behandelt werden.

Das Cumarin *Scoparon* (LXIV), der Aesculetin-dimethyläther, ist lange Zeit bekannt und auch synthetisch leicht zugänglich [128]. Es wurde u. a. aus den Blütenköpfen und Samen von *Artemisia scoparia* (Compositae) [129] und aus dem Kernholz von *Fagara macrophylla* (Rutaceae) isoliert [130]. Die ausgeprägte hypotensive Wirkung des Scoparons [131,132] wurde an anästhesierten normotonen Tieren (Katze, Hund, Ratte) und an hypertonen Hunden demonstriert; sie ist dosisabhängig und setzt wenige Sekunden nach Applikation der Substanz (i.v. oder intraduodenal) ein. Mit 10 mg/kg senkt Scoparon beim Hund den Blutdruck stärker (58 %) und für längere Zeit (160') als α -Methyldopa (12 %, 120'). Die LD₅₀-Werte betragen (in mg/kg): Ratte 292 (p.o.) bzw. 190 (i.p.), Maus 280 (p.o.) bzw. 225 (i.p.). Die Wirkung beruht weder auf einem cholinergen Mechanismus noch einer Histaminfreisetzung. Vielmehr erzeugt Scoparon eine periphere Vasodilatation, wirkt spasmolytisch und relaxierend an der glatten Muskulatur und außerdem milde sedierend und antikonvulsiv. In Indien ist Scoparon für klinische Tests freigegeben [133]. Aufgrund der interessanten Wirkung dieser einfachen Verbin-

dung lag natürlich die Testung verschiedener andersartig substituierter Cumarine nahe. Ein entsprechendes Programm an einem indischen Forschungsinstitut zeigte, daß das optimale Substitutionsmuster offenbar durch Scoparon selbst repräsentiert wird. Das unsubstituierte Cumarin zeigt zwar ebenso eine gewisse hypotensive Wirkung wie das 5,7- und das 6,7-Dihydroxy-Cumarin (Aesculetin), aber Methylierung bewirkt beim ersten eine Abschwächung, beim letzteren eine Verstärkung der Wirkung [132].

LXIV Scoparon

LXV, LXVI Clausmarine A und B

Am Central Drug Research Institute in Lucknow fand man in der Rutacee *Clausena pentaphylla* zwei spasmolytisch wirksame isomere Terpen-Cumarine, die man *Clausmarine A* und *B* (LXV, LXVI) nannte [134]. Wie aus spektroskopischen Daten (insbesondere ¹³C-Kernresonanz) und aus biogenetischen Überlegungen abgeleitet wurde, handelt es sich um Cumarine, die in 3-Stellung mit einer Prenyl-Einheit substituiert und in 6,7-Stellung mit einem bicyclischen Monoterpen-Teil kondensiert sind. Die Stereochemie der Ringverknüpfung im Monoterpen-Teil ist bei beiden Clausmarinen offenbar gleich aber unbekannt; sie unterscheiden sich aber in der sterischen

Anordnung der Isopropylgruppe. Über die spasmolytische Wirkung der Clausmarine wird nur gesagt, daß sie in verschiedenen Tiermodellen ausgeprägt ist. Trotz des Fehlens näherer pharmakologischer Einzelheiten sollten die Substanzen aber wegen ihrer neuartigen Struktur vorgestellt werden.

Die Fruchtschalen von *Garcinia mangostana* (Guttiferae) wirken adstringierend und werden in Indien bei Diarrhoe und Dysenterie angewendet. Aus diesem Pflanzenteil war bereits 1855 erstmals das Xanthon *Mangostin* isoliert, aber erst über ein Jahrhundert später endgültig in seiner Struktur (LXVII) aufgeklärt worden [135]. Wie die meisten Xanthone und ihre Glykoside wurde es bisher kaum pharmakologisch untersucht [136] (Ausnahme: Mangiferin, s. [1]). Eine indische Arbeitsgruppe bemühte sich jüngst um das pharmakologische Profil von Mangostin und einigen seiner partialsynthetischen Derivate, u. a. seinem Triacetat (LXVIII) und 1-

LXVII Mangostin (R=H)

LXVIII Mangostin-triacetat (R=Ac)

LXIX 1-Isomangostin

Isomangostin (LXIX) [137]. Alle drei Verbindungen zeigten bei Mäusen und Ratten eine ZNS-Depression, charakterisiert durch Ptosis, Sedierung, verminderte motorische Aktivität, Potenzierung der Pentobarbital-Schlafzeit und der Äther-Narkose, aber keine analgetischen, antipyretischen oder antikonvulsiven Effekte. Außerdem sind die Verbindungen an Ratten bei oraler und intraperitonealer Verabreichung in verschiedenen Modellen (Carrageenin-Ödem, Baumwollkugeln, Granulombeutel) antiinflammatorisch aktiv: in allen Modellen wirken die Xanthone mit 50 mg/kg etwa gleich stark wie 100 mg/kg Phenylbutazon oder 1 mg/kg Dexamethason. Die Wirkung wird sogar an bilateral adrenaletomierten Tieren beobachtet. Im Gegensatz zu den nichtsteroidalen Antiphlogistika besitzt Mangostin (und nur dieses) in der angegebenen Dosierung einen signifikanten Anti-Ulcer-Effekt.

Im Rahmen eines Programms, dessen Ziel die Auffindung spezifischer, durch Mikroorganismen produzierter Inhibitoren der Cholesterol-Biosynthese war, isolierte man in der japanischen Firma Sankyo aus *Penicillium citrinum* drei Metaboliten: *ML-236A*, *ML-236B* und *ML-236C* (LXX-LXXII) [138]. Kurz zuvor war das mit *ML-236B* identische *Compactin* (LXXII) in der englischen Firma Beecham als fungizider Metabolit in Kulturen von *Penicillium brevicompactum* entdeckt worden [139]. Die Strukturaufklärung der Verbindungen erfolgte in beiden Arbeitskreisen unabhängig voneinander durch Kombination spektroskopischer, chemischer und Röntgenstrukturanalytischer Methoden. Der Grundkörper wird wahrscheinlich

durch Polyketid-Cyclisierung gebildet, wobei sowohl die Faltung der Nonaketid-Kette als auch die niedrige Oxidationsstufe für cyclische Polyketide ungewöhnlich sind. An erwachsenen Ratten,

- LXX ML-236 C (R = H)
 LXXI ML-236 A (R = OH)
 LXXII ML-236 B = Compactin
 (R = OC(O)CH(CH₃)CH₂CH₃)

Hennen, Hunden und Affen konnten mit Compactin in oralen Dosen zwischen 10 und 50 mg/kg/Tag signifikante Senkungen des Serumcholesterin-Spiegels demonstriert werden [140]. Die LD₅₀ der Verbindung lag bei der Maus (oral) über 2 g/kg. Die beiden strukturell verwandten Metaboliten ML-236A und ML-236C besaßen deutlich geringere hypocholesterinämische Aktivitäten. Die Cholesterin-Synthese wird durch Compactin in isolierten Lymphocyten und intestinaler Mucosa von gesunden Versuchspersonen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie signifikant gehemmt [141]. In menschlichen Fibroblasten inhibiert die Verbindung die 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reductase kompetitiv [142]. An Ratten-Hepatocyten ließ sich zeigen, daß die Verbindung lediglich den Acetat-Einbau in 3-Hydroxysteroiden, nicht dagegen in andere Lipide hemmt [143].

Glykoside

Bei den für unser Thema relevanten Glykosiden handelt es sich um vier O-Glykoside und zwei Nucleoside.

Im Naturstoff-Institut der Universität Laguna auf Teneriffa wurde 1976 aus *Aeonium lindleyi*, einer auf den kanarischen Inseln verbreiteten Crassulacee, das Glucosid *Lindleyin* isoliert [144]. Es erwies sich als ein phenolisches Gallylglucosid und zwar als 4-(4'-Hydroxyphenyl)-2-butanon-4'-O-β-D-(6''-O-gallyl)-glucopyranosid (LXXIII). Wegen

LXXIII Lindleyin

seiner gewissen biologischen Aktivität im Screening wurde es im gleichen Institut näher untersucht [145]. Im Siegmund- und Randall-Sellito-Test besitzt Lindleyin eine dem Aspirin oder Phenylbutazon vergleichbare analgetische Wirkung, ist aber wirkungslos im Vergleich zu Morphin im Heizplattentest. Es ist antiinflammatorisch etwas aktiver als Aspirin im Carrageenin-Ödem-Test und zwar sowohl bei normalen als auch adrenaletomierten Ratten. Ebenso ist es mit Aspirin in antiarthritischer Hinsicht (bei der durch *Mycobacterium butyricum* induzierten Polyarthritis an der Rattenpfote) vergleichbar, aber weniger antipyretisch wirksam. Ulcerationen traten nicht auf, aber eine Hypotension bei i.v.-Dosen über 25 mg/kg. Die Toxizität der Ver-

LXXIV

LXXV Aloenin

bindung ist gering (LD_{50} Maus i.v. 395, i.p. 1260, oral 2190 mg/kg).

Aloe ist bekanntlich das aus den abgeschnittenen Blättern ausgeflossene, eingedickte und erstarrte Sekret verschiedener Aloe-Arten (Liliaceae), dessen Hauptbestandteil das Aloin, ein Anthron-C-glucosid, zu den sichersten und stärksten Laxantien zählt. Auch *Aloe arborescens*, das in der japanischen Volksmedizin u. a. bei gastrointestinalen Störungen Verwendung findet, soll Aloe liefern. In Japan wurden aus dem Blatt-Saft dieser Aloe-Art auch ein neues Glucosid, *Aloenin* genannt, und Mg-lactat isoliert [146]. Als Struktur für Aloenin war ursprünglich die eines Chromenol-glucosids (LXXIV) abgeleitet worden [147]. Die gleichen Autoren legten später als revidierte Struktur die eines Hydroxyphe-nyl-2-pyrone-glucosids vor (LXXV), die durch Röntgenstrukturanalyse gesichert ist [148]. Es konnte gezeigt werden, daß die Biosynthese in der Reihenfolge Polyketid-Cyclisierung zum Phenylpyron, O-Methylierung, Glucosidierung abläuft [149]. An der Shay-Ratte reduziert Aloenin in einer oralen Gabe von 100 mg/kg die Magensaftsekretion um 23 %, noch besser – mit 34 % – wirkt das sog. Aloeulcin, das gleichfalls in *Aloe arborescens* vorkommt und sich als Mg-lactat erwies [146, 148].

„Tu-Chung“, botanisch *Eucommia ulmoides* (Eucommiaceae), ist eine der ältesten bekannten Arzneipflanzen, deren medizinischer Wert seit Jahrtausenden in China bekannt ist. Der Extrakt gilt als allgemeines Tonikum. „Tu-Chung“-Rinden-Tee oder -Wein bewirken deutliche Besserung der Symptome bei Hypertonikern. In neuerer Zeit wurde die hypotensive Wirkung der Extrakte in Tierversuchen bestätigt. Sie ist offensichtlich das Ergebnis peripherer Vasodilatation (durch direkte Wirkung auf die vaskuläre glatte Muskulatur). Obwohl einige Untersuchungen über die Inhaltsstoffe der Droge vorlagen, fehlte bisher eine systematische Suche nach dem aktiven Prinzip. Shi und Mitarbeiter berichteten 1976 über die Identifizierung und Synthese von *Pinoresinol-diglucosid* (LXXVI) als

LXXVI Pinoresinol – diglucosid

hypotensivem Prinzip der „Tu-Chung“-Rinde [150]. Hydrolyse mit β -Glucosidase liefert zwei Mol Glucose und racemisches Pinoresinol, ein Zwischenprodukt bei der Biosynthese des Lignins aus Coniferylalkohol. Umgekehrt konnten die Autoren durch Umsetzung von synthetisch durch Dimerisierung von Coniferylalkohol in Gegenwart des Mikroorganismus *Caldariomyces fumago* gut zugänglichem Pinoresinol mit α -Acetobromglucose Pinoresinol-diglucosid gewinnen, das in seinen physikalischen und biologischen Eigenschaften mit dem Naturprodukt identisch war. An spontan hypertensiven Ratten bewirkt die Verbindung durch die Jugularis appliziert einen Abfall des diastolischen Blutdrucks um 25–35 oder 80 oder 105–120 mm Hg bei 30 bzw. 40 bzw. 100 mg/kg.

Der alkoholische Extrakt von *Breynia officinalis*, einer in Taiwan gesammelten Euphorbiacee, zeigte bemerkenswerte hypocholesterinämische Wirkung. Die am Bristol-Banyu Research Institute in Japan erfolgte Fraktionierung und Gewinnung von zwei nahe verwandten aktiven Verbindungen, der *Breynine A* und

B, wurde durch DC, UV-Messung (charakteristisches Maximum bei 258 nm) und hypocholesterinämische Tests an Ratten verfolgt [151]. Weitgehend in seiner Struktur aufgeklärt ist Breynin A, ein saures Glykosid, das sich unter Abspaltung von Glucose und Rhamnose zum Breynogenin (LXXVII) und weiter zum Breynolid (LXXVIII) und p-Hydroxybenzoesäure hydrolysieren läßt. Spektren und chemische Reaktionen ergaben, daß es sich beim Breynolid um ein neuartiges System handelt, nämlich um einen Tetrahydrofuran-Ring, der einerseits spiroartig unter Ausbildung einer Ketalgruppierung mit einem Tetrahydropyran-Ring verknüpft, andererseits mit einem Cyclohexan-Ring kondensiert ist, an den seinerseits ein Tetrahydrothiophen ankondensiert ist. Konstitution und Konformation dieses eigenartigen Systems wurden durch Röntgenstrukturanalyse gesichert. Das Breynolid enthält neben einer Ketogruppe drei sekundäre und eine tertiäre Hydroxylfunktionen. Bei der im Breynogenin mit p-Hydroxybenzoesäure veresterten handelt es sich um die im Tetrahydropyran-Ring; für

die Glykosidbindung konnte die tertiäre ausgeschlossen werden; eine oder beide der verbleibenden OH-Gruppen können glykosidiert sein. Breynin B unterscheidet sich von Breynin A durch den Mehrgehalt eines Sauerstoffs; ob es sich um ein entsprechendes Sulfoxid oder um ein Hydroxy-breynin A handelt, ist noch offen [152]. 5 mcg/kg/Tag Breynin A bzw. 25 mcg Breynin B bewirken an der Ratte (i.p.) einen Serumcholesterin-Abfall von 20 bzw. 32 %. An der Maus beträgt die LD₅₀ 250 bzw. 410 mcg/kg [151].

Das Schicksal der meisten bisher isolierten Antibiotika, nämlich sich als praktisch wertlos zu erweisen, hätte auch das *Bredinin* geteilt, das eine gewisse, sehr enge Anticandida-, Antivirus- und Antitumor-Wirkung besitzt, wenn nicht pharmakologische Studien Hinweise auf seine immunsuppressiven Eigenschaften gegeben hätten [153]. Bredinin wurde bei der japanischen Firma Toyo Tozo aus *Eupenicillium brefeldianum* isoliert (aus diesem Pilz stammt auch das schon länger bekannte Brefeldin) [153]. Chemisch handelt es sich beim Bredinin um einen neuen Vertreter aus der Klasse der Imidazol-Nucleoside, nämlich um 4-Carbamoyl-1-β-D-ribofuranosyl-imidazolium-5-olat (LXXIX), wie Röntgenstrukturanalyse und Synthese bewiesen [155]. Seine immunsuppressiven Eigenschaften wurden zunächst an der Schaf-Erythrozyten-Präparation bei Mäusen beobachtet; Bredinin ist dabei aktiver als Azothioprin, oral wirksam und inhibiert primäre und sekundäre Immunreaktionen [154]. Weil einige Immunsuppressiva beneficial side effects bei rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythromatosus haben, wurde der Effekt von Bredinin auf die durch *Mycobacterium*

butyricum induzierte Polyarthritits an der Rattenpfote untersucht; und zwar wurde das Nucleosid 30 Tage in einer Dosis von 2,5–10 mg/kg i.p. gegeben. Während die primäre Entzündungsphase innerhalb der ersten drei Tage unbeeinflusst blieb, erfolgte Suppression der Sekundärphase zwischen den 20. und 30. Tag und Ausbleiben sekundärer Läsionen um den 40. Tag (ähnliche Wirkung hat 6-Mercaptopurin). Bredinin ist relativ untoxisch (LD₅₀Ratte: i.p. > 5 g/kg, i.v. 1,5 g/kg). Eine Dosis von 0,2 g/kg über 6 Tage i.p. erniedrigt im Gegensatz zum Azothioprin die Leukozytenzahl nur unwesentlich [156]. Bredinin ist ein Beispiel für das Auffinden neuer oder ungewöhnlicher Wirkungen, die sich unter den antibakteriellen Eigenschaften aufgegebener Antibiotika verbergen.

LXXIX Bredinin

LXXX 1-Methyl-iso-guanosin

Ein Patent der Firma Hoffmann-La Roche (Basel) beschreibt ein neues Nucleosid, 1-Methyl-iso-guanosin (= 1-Methyl-9 β D-ribofuranosyl-iso-guanin) (LXXX) aus orangefarbenen Schwämmen der Gattung *Tedania*, die an der australischen Küste gesammelt wurden [157]. Die Isolierung erfolgte durch Extraktion der lyophilisierten Organismen mit polaren Lösungsmitteln und anschließende Kationenaustauscher-Chromatographie. Im gleichen Patent sind auch zwei Synthesen für die Verbindung aufgeführt: aus einem Imidazol-Derivat oder durch Methylierung von Iso-guanosin. Neben verschiedenen pharmakologischen Aktivitäten (ZNS-Beeinflussung, antiinflammatorisch, antiallergisch, hypotensiv) soll 1-Methyl-iso-guanosin vor allem muskelrelaxierende Eigenschaften besitzen: Der ED₅₀-Wert beträgt bei der Maus und intraperitonealer Applikation 3,1 mg/kg und bei oraler 12 mg/kg. Am gleichen Tier ist seine LD₅₀ nach 48 Stunden mit 1 g/kg angegeben.

Verbindungen mit anderen Strukturen

In diesem Kapitel wurden Verbindungen zusammengefaßt, die sich strukturell und biogenetisch nicht in die vorherigen Kapitel einordnen ließen, und zwar einige Acetylenverbindungen und Aromaten.

Die Droge „Toki“, das ist die Wurzel der Umbellifere *Angelica acutiloba*, wird heute in Japan kultiviert, nachdem sie aus der alten chinesischen Medizin als analgetisches, sedatives und antiinflammatorisches Mittel bekannt war. Ein wässriger Extrakt soll im Writhing-Test an der Maus etwa 1,7mal wirksamer sein als

Acetylsalicylsäure, bezogen auf das Trockengewicht der Droge. Die Droge wurde an der Universität Kyoto auf antinozizeptive Bestandteile durch Fraktionierung und Biotests analysiert, wobei 7 Verbindungen erstmals aus „Toki“ isoliert wurden, die sich im pharmakologischen Test (durch Essigsäure induziertes „Writhing“, von Mäusen) als wirksam herausstellten [158]: *Falcarinol* (LXXXI), *Falcarindiol* (LXXXII) [159], *Falcarinolon* (LXXXIII) [160,161], Cholin, Scopoletin, Umbelliferon und Vanilinsäure. Die drei Polyacetylene erwiesen

LXXXI Falcarinol } ($X = H, OH$) { $R = H$)
 LXXXII Falcarindiol } { $R = OH$)
 LXXXIII Falcarinoton ($X = O, R = OH$)

sich als am wirksamsten (ED_{50} per os: 0,3–0,4 mg/kg). Überdies zeigte Falcarindiol die antinozizeptive Aktivität auch bei Injektion von Bradykinin in die Halsschlagader von Ratten (ED_{50} s.c. 22 mg/kg). Bei diesen Verbindungen handelt es sich um verwandte C_{17} -Endiine mit unterschiedlichem Oxidationsgrad, die in den Arbeitskreisen von BOHLMANN und E.R.H. JONES schon in den 60er Jahren aus anderen Umbelliferen isoliert worden waren. Für die große Zahl der natürlich vorkommenden Polyacetylene sind bisher nur antibakterielle oder antifungale Wirkungen beschrieben; insofern ist die gewisse analgetische Aktivität, insbesondere des Falcarindiols, neuartig und bemerkenswert.

Als weitere Acetylenverbindungen seien einige Substanzen mariner Herkunft erwähnt, bei denen es sich um halogenierte cyclische Äther mit terminaler cis- oder trans-En-in-Gruppierung in der Seitenkette handelt. Sie sind offenbar alle gleichen terpenoiden Ursprungs, wobei als Precursor für die in Gegenwart von Halogenen ablaufenden Cyclisierungen Pentadeca - 3,9,12-trien - 1 - in-6,7-diol postuliert wurde [162]. *Dactylyn* (LXXXIV), ein trishalogeniertes Tetrahydropyran-Derivat, wurde aus der Molluske *Aplysia dactylomela*, auch als Seeohre bekannt, isoliert, stammt aber vermutlich aus Algen, die diesen Weichtieren als Nahrung dienen [163]. Die vier anderen, einen 8-Ring-Äther enthaltenden Verbindungen *Laureatin* (LXXXV), *Isolaureatin* (LXXXVI) und *Laurefucin* (LXXXVII) und *Laurencin* (LXXXVIII) kommen in verschiedenen Rotalgen der Gattung *Laurencia* (Rhodomelaceae) vor [164,162,165]. Ihre Strukturaufklärung war verhältnismäßig schwierig und letzten Endes nur mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse möglich [166]. Für *Laurencin* wurde inzwischen auch eine Syn-

these beschrieben [167]. Am Institut für Marine Pharmakologie der Universität von Oklahoma entdeckte man, daß alle diese fünf Substanzen den Pentobarbital-Metabolismus inhibieren und damit die durch dieses Pharmakon induzierte Schlafzeit verlängern [168,169]. *Dactylyn* ist die wirksamste Substanz [170]: Eine i.p.- oder i.v.-Dosis von 25 mg/kg verlängert bei der Maus die Pentobarbital-Schlafzeit um mehr als 10 Stunden. Ein Hinweis auf die Inhibierung des Metabolismus war der Anstieg der Eliminierungs-Halbwertszeit von Pentobarbital in *Dactylyn*-behandelten Mäusen um das Mehrfache gegenüber unbehandelten Tieren. *Dactylyn* ist an der Maus bei i.v.-Gabe bis 200 mg/kg untoxisch. Aus der *Laurencia*-Gruppe ist *Isolaureatin* die aktivste Substanz. Interessant ist, daß keine der Verbindungen in den zur Metabolismus-Inhibierung notwendigen Dosierungen pharmakologische Eigenwirkungen zeigte. Diese Eigenschaft zusammen mit hoher Wirksamkeit bei der Metabolismus-Inhibierung und geringer Toxizität könnten diese Verbindungen klinisch interessant werden lassen.

LXXXIV *Dactylyn* LXXXV *Laureatin* LXXXVI *Isolaureatin* LXXXVII *Laurefucin* LXXXVIII *Laurencin*

Der methanolische Extrakt aus den Samen von *Alpinia galanga* (Zingiberaceae), unter dem Namen „Houdoukou“ eines der Magenmittel in der chinesischen Medizin, zeigte signifikante Wirkung auf Ulcerationen an Shay-Ratten. Die Firma Sankyo berichtete kürzlich über die Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese zweier in diesem Modell wirksamer α -Vinyl-benzylalkohole [171]. Es handelt sich um die offenbar noch nicht beschriebenen Verbindungen 1'-Acetoxychavicol-acetat (LXXXIX) und sein 3-Methoxy-Derivat 1'-Acetoxyeugenol-acetat (XC). An Shay-Ratten zeigten beide Substanzen in Dosen zwi-

LXXXIX 1'-Acetoxychavicol-acetat ($R=H$)XC 1'-Acetoxyeugenol-acetat ($R=OAc$)

schen 2 und 10 mg/kg einen Anti-Ulcer-Effekt, während Acetoxychavicol-acetat mit 2 mg/kg auch signifikant die Magensaftsekretion hemmte. Dabei hatten das S-Konfiguration besitzende natürliche und das racemische synthetische Chavicol-Derivat praktisch den gleichen Effekt auf die Ulcera, während das racemische Eugenol-Derivat nur etwa die halbe Wirkungsstärke des natürlichen mit unbekannter Stereochemie besaß.

Ebenfalls aus der überlieferten chinesischen Medizin stammt die bei gastrointestinalen Beschwerden und beim Parkinson angewendete Droge „Houpo“, d. i. die Rinde von *Magnolia officinalis* (Magnoliaceae). Ein Extrakt zeigte im Tierversuch zentral depressive Wirkungen und Muskelrelaxation. Eine japanische

Arbeitsgruppe konnte zeigen, daß diese Effekte durch andere Prinzipien als die bisher aus dieser Droge isolierten Alkaloide, wie z. B. Magnocurarin, hervorgerufen werden müssen. Als solche wurden aus der alkalilöslichen Fraktion zwei isomere Dihydroxydiallyldiphenyle, *Magnolol* (XCI) und *Honokiol* (XCII),

XCI *Magnolol* ($R^1=OH, R^2=H$)XCII *Honokiol* ($R^1=H, R^2=OH$)

isoliert [172]. Während *Magnolol* schon recht lange bekannt war, wurde *Honokiol* 1972 erstmals in *Magnolia officinalis* und *M. obovata* gefunden [173]; beide Substanzen wurden unlängst auch in *M. grandiflora* nachgewiesen [174]. Der Index für die muskelrelaxierende Wirkung der beiden Biphenyle wurde durch Hängedauer von Mäusen an einem Netzwerk untersucht und mit Referenz-Substanzen verglichen: Die ED_{50} -Werte (i.p.) betrugen in mg/kg: Chlorpromazin 9, Mephedrin 106, *Magnolol* 131, *Honokiol* 217 und Methocarbamol 236. Mit 75 mg/kg *Magnolol* und 150 mg/kg *Honokiol* konnte der Spannungsreflex beim Küken inhibiert werden; dieser Effekt ließ sich durch Strychnin antagonisieren.

Aristolochia clematitis (Aristolochiaceae) ist eine der ältesten Heilpflanzen der Alten Welt. Die in ihrem Rhizom vorkommende Aristolochiasäure (XCV) hat als Phagocytose-Stimulans Eingang in die Therapie gefunden. Diese Nitrophenanthrencarbonsäure kommt zusam-

men mit ihrem Nitro-freien Analogon, *Aristolinsäure* (XCIII), und deren Methylester (XCIV) in *Aristolochia indica* vor, deren Wurzeln in der Volksmedizin Indiens als Emmenagogum und Abortivum Verwendung finden [175]. Nach-

- XCIII *Aristolinsäure* ($R^1=R^2=H$)
 XCIV *Aristolinsäuremethylester*
 ($R^1=CH_3, R^2=H$)
 XCV *Aristolochiasäure*
 ($R^1=H, R^2=NO_2$)

dem die starke abortive Wirkung verschiedener Extrakte aufgefallen war [176], wurden *Aristolinsäure* und ihr Methylester in dieser Richtung am Indian Institute of Experimental Medicine in Calcutta eingehend untersucht [177]. An Mäusen wirkte der Ester 100 %ig abortiv, wenn er am 6. oder 7. Schwangerschaftstag mit 60 mg/kg oral gegeben wurde, dagegen nur zu 25 bzw. 20 % bei gleicher Dosis am 10. oder 12. Tag [178]. Die freie Säure wurde am Kaninchen untersucht: Orale Gabe von 60 mg/kg am 9. Schwangerschaftstag bewirkte bei 65 %, mit 90 mg/kg bei 80 % der Tiere Verlust der Foeten. Signifikante Veränderungen des Blutbildes oder sonstige toxische Effekte wurden nicht beobachtet [179].

Schizandra chinensis ist eine Magnoliacee, deren Früchte in der chinesischen Medizin unter dem Namen „Wu-wei-zi“

bei Dysenterie und Erkältungen Anwendung finden. Ein alkoholischer Extrakt der Fruchtkerne erniedrigt die Serum-Glutamin-Pyruvat-Transaminase (SGPT) bei Versuchstieren und Patienten mit Hepatitis. Aus diesem Extrakt wurde *Schizandrin B* (XCVI) isoliert, ein neuer Vertreter der Bisbenzocyclooctadiene, einer Untergruppe der Lignane, zu der die Schizandrine, Gomisine, Stegane und

XCVI Schizandrin B

Kadsurine gehören. Chinesische Autoren berichteten über eine Leber-protective Wirkung der Substanz [180]. Durch CCl_4 -Intoxikation erhöhte SGPT-Werte wurden bei Mäusen durch orale Schizandrin-B-Gaben vor oder nach der Intoxikation erniedrigt. Die Substanz bewirkt eine Lebervergrößerung sowohl bei CCl_4 -behandelten Mäusen als auch bei Kontrolltieren. In partiell hepatektomierten Mäusen wird das restliche Lebergewebe nach oraler Schizandrin B-Gabe schneller regeneriert. Der Effekt von Schizandrin B auf die Pentobarbital-Schlafzeit ist biphasisch, je nach Länge des Intervalls zwischen Verabreichung der Droge und Pentobarbital, und wird auf eine Inhibierung oder Induktion mikrosomaler Leber-Enzyme zurückgeführt. Schizandrin B erhöht deutlich die

Resistenz von Mäusen gegen toxische Effekte des Digoxins und Indomethacins. Die Toxizität der Substanz ist gering; Lebervergrößerungen gehen wenige Tage nach Absetzen auf die ursprüngliche Größe zurück. In zwei weiteren chinesischen Arbeiten wird über die Senkung erhöhter SGPT-Werte durch ähnlich strukturierte Schizandrine (Wuweizisu A-C und Wuweizichun A, B aus *Schizandra chinensis* [181], Schisantherine A-D aus *S. sphenanthera* [182]) berichtet.

Rückblick

In diesem Überblick wurden 51 pharmakologisch interessante Naturstoffe bzw. Naturstoffgruppen vorgestellt. Davon stammen 43 aus höheren Pflanzen (Samenpflanzen), 5 aus dem übrigen Pflanzenreich und 3 aus tierischen Organismen. Die chemische Verteilung gibt folgendes Bild: 15 sind Alkaloide und andere N-haltige Verbindungen, 10 Terpene, 4 Sauerstoff-Heterocyclus, 6 Glykoside und 6 besitzen andere Strukturen. Was die Wirkungsrichtung anbelangt, haben 9 Verbindungen eine Herz-Kreislauf-Wirkung, 7 wirken auf das ZNS, 6 sind antiinflammatorisch aktiv, 5 kontrazeptiv oder anderweitig gynäkologisch, je 4 zeigen Spasmolyse, Muskelrelaxation, Antiulcer-Wirkung, antiatherosklerotische Eigenschaften (hypocholesterinämisch, hypolipämisch, fibrinolytisch, Thrombozytenaggregationshemmend) oder haben Einfluß auf den körpereigenen oder Arzneimittel-Stoffwechsel. 20 Verbindungen stammen aus Pflanzen, die volksmedizinische Verwendung fanden.

Literatur

1. Baumgarth, M.: *Chemiker-Ztg.* 97, 217 (1973).
2. Tamm, C.: in [16], 32.
3. Cordell, G. A.: in [16], 54.
4. Cordell, G. A., N. R. Farnsworth: *J. Natur. Prod.* 40, 1 (1977).
5. Wall, M. E., M. C. Wani: *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17, 117 (1977).
6. Farnsworth, N. R., A. S. Bingel: in [16], 1.
7. Reis-Arndt, E.: *Pharmazeut. Industrie* 37, 223 (1975).
8. Reis-Arndt, E.: *Pharma-Dialog* Nr. 57 (1978).
9. *Fitoterapia* 99 (1979).
10. Thies, W. P.: in [16], 266.
11. Pars, H. G., R. K. Razdan, J. F. Howes: in Simmons, A. B. (Ed.), *Advances in Drug Research*, Vol. 11, 97, New York, 1977, Academic Press.
12. Mechoulam, R., E. A. Carlini: *Naturw.* 65, 174 (1978).
13. Bernardi, L.: *Arzneimittel-Forsch.* 29, 1204 (1979).
14. John, S.: *Pharmazie* 34, 279 (1979).
15. Farnsworth, N. R., G. A. Cordell: *Lloydia* 39, 420 (1976).
16. Wagner, H., P. Wolff (Eds.): *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutic Activity*, Berlin, Heidelberg, New York 1977, Springer-Verlag.
17. Achenbach, H.: in [16], 108.
18. Sticher, O.: in [16], 137.
19. Shibata, S.: in [16], 177.
20. Govindachari, T. R.: in [16], 212.
21. Takemoto, T., N. Takagi, T. Nakajima, K. Koike: *Yakugaku Zasshi* 95, 176 (1975) [C.A. 82, 152211 (1975)].
22. Takemoto, T., T. Nakajima, S. Arihara, K. Koike: *Yakugaku Zasshi* 95, 326 (1975) [C.A. 83, 43706 (1975)].
23. Takemoto, T., K. Koike, T. Nakajima, S. Arihara: *Yakugaku Zasshi* 95, 448 (1975) [C.A. 83, 97875 (1975)].
24. Shinozaki, H., I. Shibuya: *J. Neuropharmacology* 13, 665 (1974).
25. Biscoe, T. J., R. H. Evans, P. M. Headley, M. Martin, J. C. Watkins: *Nature* 255, 166 (1975).

26. Menon, I. S.: Brit. Med. J. 1, 845 (1969 u. 2, 421 (1970).
27. Augusti, K. T., M. E. Benaim, H. A. Dewar, R. Virden: Atherosclerosis 21, 409 (1975).
28. Virtanen, A. I., E. J. Matikkala: Acta Chem. Scand. 13, 623 (1959).
29. Agarwal, R. K., H. A. Dewar, D. J. Newell, B. Das: Atherosclerosis 27, 347 (1977).
30. Genest, K., B. B. Coldwell, D. W. Hughes: J. Pharm. Pharmacol. 20, 102 (1968) u. 21, 176 (1969).
31. Lindberg, P., R. Bergman, B. Wickberg: J. Chem. Soc. Perkin I 684 (1977).
32. Hatfield, G. M., J. P. Schaumberg: Lloydia 38, 489 (1975).
33. Carlsson, P. A. E., P. L. Lindberg, B. V. Wickberg (Astra): DOS 2625110 [C.A. 87, 134025 (1977)].
34. Wickberg, B. V.: Acta Pharm. Suecica 14 (Suppl.) 30 (1977).
35. Tottmar, O., P. Lindberg: Acta Pharmacol. Toxicol. 40, 476 (1977) [C.A. 87, 63457 (1977)].
36. Dhar, K. L., C. K. Atal: Indian J. Chem. 5, 588 (1967).
37. Chandhoke, N., S. Gupta, S. Dhar: Indian J. Pharm. Sci. 40, 113 (1978).
38. Konno, C., T. Taguchi, M. Tamata, H. Hikino: Phytochemistry 18, 697 (1979).
39. Tamada, M., K. Endo, H. Hikino: Planta medica 34, 291 (1978).
40. Tamada, M., K. Endo, H. Hikino, C. Kabuto: Tetrahedron Lett. 873 (1979).
41. Tamada, M., K. Endo, H. Hikino: Heterocycles 12, 783 (1979).
42. Gilbert, B. et al.: J. Amer. Chem. Soc. 86, 694 (1964).
43. Ferrari, G., C. Casagrande: Il Farmaco, Ed. Sci. 25, 449 (1970).
44. Casagrande, C.: Abstr. Papers, Amer. Chem. Soc. 167 Meet. MEDI 31 (1974).
45. Casagrande, C., L. Canonica: J. Chem. Soc. Perkin I 1647 u. 1652 (1975).
46. Kametani, T., K. Takahashi, K. Ogasawara, C. van Loc, K. Fukumoto: Coll. Czech. Chem. Commun. 40, 712 (1975).
47. Ferrini, R., G. Miragoli: Boll. Soc. It. Biol. Sper. 50, 1629 u. 1635 (1974).
48. Buffa, B., G. Costa, P. Ghirardi: Curr. Ther. Res. 16, 621 (1974).
49. Chaumontet, M., M. Capt, P. Gold-Aubert: Arzneim.-Forsch. 28 (II), 2119 (1978).
50. Yusupov, M. K., A. S. Sadykov: Uzb. Khim. Zh. 5, 49 (1961) [C.A. 56, 8839 (1962)].
51. Yusupov, M. K., A. S. Sadykov: Zh. Obshch. Khim. 34, 1672 (1964) [C.A. 61, 5962 (1964)].
52. Yusupov, M. K., A. S. Sadykov: Khim. Prir. Soedin 350 (1976) [C.A. 86, 43862 (1977)].
53. Yusupov, M. K. et al.: Coll. Czech. Chem. Commun. 42, 1581 (1977).
54. Emel'yanov, L. S., S. K. Nasirov: Farmakol. Toksikol. (Moskau) 37, 664 (1974) [C.A. 82, 118903 (1975)].
55. Persinos Perdue, G., R. N. Blomster, D. A. Blake, N. R. Farnsworth: J. Pharm. Sci. 68, 124 (1979).
56. Platonova, T. F., A. D. Kuzovkov, P. S. Massagetov: Zhur. Obshchei Khim. 23, 880 (1953) [C.A. 48, 3987 (1954)].
57. Kamalitinov, D., S. Ikandarov, S. Y. Yunusov: Khim. Prir. Soedin 5, 409 (1969) [C.A. 72, 75653 (1970)].
58. Platonova, T. F., A. D. Kuzovkov, N. Sheinker: Zhur. Obshchei Khim. 26, 2651 (1956) [C.A. 51, 5102 (1957)].
59. Sheinker, Y. N.: C.A. 53, 22734 (1959).
60. Shamma, M., J. L. Moniot: Chem. Commun. 1065 (1971).
61. Tomita, M., Y. Sasaki: Chem. Pharm. Bull. 1, 105 (1953); 2, 89 (1954), 3, 178, 250 (1955).
62. Drugs of the Future 4, 481 (1979).
63. Moza, B. K.: Indian J. Chem. 5, 281 (1967).
64. Ray, A. B., S. Chattopadhyay, R. M. Tripathi, S. S. Gambhir, P. K. Das: Planta medica 35, 167 (1979).
65. Tomita, M., E. Fumita: Pharm. Bull. (Japan) 2, 372 (1954) [C.A. 50, 12085 (1956)].
66. Zarembo, J. E., B. Douglas, J. Valenta, J. A. Weisbach: J. Pharm. Sci. 63, 1407 (1974).
67. Meyer, W. E., J. A. Coppola, L. Goldman: J. Pharm. Sci. 62, 1199 (1973).
68. Kupchan, S. M., A. Bright, E. Macko: J. Pharm. Sci. 52, 598 (1963).
69. Gorman, M., N. Neuss, N. J. Cone, J. A. Deyrup: J. Amer. Chem. Soc. 82, 1142 (1960).
70. Mehrotra, P. K., V. P. Kamboj: Planta medica 33, 345 (1978).
71. Das, B., K. Biemann: Tetrahedron Lett. 2483 (1966).

72. Bhattacharya, S. K., A. B. Ray, S. R. Guha: *Pharmacol. Res. Commun.* 8, 159 (1976).
73. Sakai, S.: *Heterocycles* 4, 131 (1976).
74. Aimi, N., K. Yamaguchi, S. Sakai, J. Haginiwa, A. Kubo: *Chem. Pharm. Bull.* 26, 3444 (1978).
75. Murayama, S., M. Harada, Y. Ozaki, T. Suzuki: *Japan J. Pharmacol. Suppl.* 23, 21 (1973).
76. Harada, M., Y. Ozaki, M. Sato: *Chem. Pharm. Bull.* 22, 1372 (1974).
77. Harada, M., Y. Ozaki: *Chem. Pharm. Bull.* 24, 211 (1976).
78. Harada, M., Y. Ozaki: *Chem. Pharm. Bull.* 26, 48 (1978).
79. Culvenor, C. C. J., J. A. Edgar, M. V. Jago, A. Outteridge, J. E. Peterson, L. W. Smith: *Chem.-Biol. Interactions* 12, 299 (1976).
80. Pomeroy, A. R., C. Raper: *Arch. int. Pharmacodyn.* 199, 5 (1972).
81. Atal, C. K.: *J. Natur. Prod.* 41, 313 (1978).
82. Gupta, O. P., M. M. Ali, B. J. R. Ghatak, C. K. Atal: *Indian J. Exp. Biol.* 15, 220 (1977) [*C. A.* 87, 15875 (1977)].
83. Gupta, O. P., G. B. Singh, B. J. R. Ghatak, C. K. Atal: *Indian J. Exp. Biol.* 14, 282 (1976).
84. Gupta, O. P., M. M. Ali, B. J. R. Ghatak, C. K. Atal: *Indian J. Exp. Biol.* 14, 34 (1976) [*C. A.* 84, 115633 (1976)].
85. Gupta, O. P., M. M. Ali, B. J. R. Ghatak, C. K. Atal: *Indian J. Exp. Biol.* 15, 1001 (1977) [*C. A.* 88, 182785 (1978)].
86. Gupta, O. P., G. B. Singh, C. K. Atal: *Arzneim.-Forsch.* 29, 1715 (1979).
87. Goosen, A.: *J. Chem. Soc.* 3067 (1963).
88. Van Eijk, J. I., M. H. Radema: *Pharm. Weekbl.* 111, 1285 (1976).
89. Gerrans, G. C., J. Harley-Mason: *J. Chem. Soc.* 2202 (1964).
90. Lindner, E., J. Kaiser, U. Schacht: *Arzneim.-Forsch.* 26, 1651 (1976).
91. *Drugs of the Future* 2, 365 (1977).
92. Komoda, Y., S. Kaneko, M. Yamamoto, M. Ishikawa, A. Itai, Y. Iitaka: *Chem. Pharm. Bull.* 23, 2464 (1975).
93. Cariello, L., S. Crescenzi, G. Prota, L. Zanetti: *Tetrahedron* 30, 4191 (1974).
94. Adams, J. H., M. R. B. Blair Jr., B. H. Takan: *Arch. Int. Pharmacodyn.* 224, 275 (1976).
95. *Drugs of the Future* 3, 216 (1978).
96. Yeung, H. W., Y. C. Kong, W. P. Lay, K. F. Cheng: *Planta medica* 31, 51 (1977).
97. Cheng, K. F., C. S. Yip, H. W. Yeung, Y. C. Kong: *Experientia* 35, 571 (1979).
98. *Drugs of the Future* 2, 597 (1977).
99. Del Castillo, J., M. Anderson, G. M. Rubottom: *Nature* 253, 365 (1975).
100. Rice, K. C., R. S. Wilson: *J. Med. Chem.* 19, 1054 (1976).
101. Ellestad, G. A.: *J. Org. Chem.* 27, 1855 (1962).
102. Rybalko, K. S., L. Dolejs: *Coll. Czech. Chem. Commun.* 26, 2909 (1961).
103. Rodriguez de Vera, C., S. Peran Mesa, A. M. De Diego, A. Villar del Fresno: *Boll. Chim. Farm.* 115, 445 (1976).
104. Romo de Vivar, A., C. Guerrero, E. Diaz, A. Ortega: *Tetrahedron* 26, 1657 (1970).
105. Valdés, R., F. Córdoba: *Agents and Actions*, 5, 64 (1975).
106. Bisarya, S. C., S. Dev: *Tetrahedron* 24, 3861 u. 3869 (1968).
107. Kulshreshtha, D. K., R. P. Rastogi: *Phytochem.* 14, 2237 (1975).
108. Kar, K., V. N. Puri, G. K. Patnaik, R. N. Sur, B. N. Dhawan, D. K. Kulshreshtha, R. P. Rastogi: *J. Pharm. Sci.* 64, 258 (1975).
109. Puri, V. N., K. Kar, G. K. Patnaik, B. N. Dhawan, D. K. Kulshreshtha, R. P. Rastogi: *Indian J. Exp. Biol.* 13, 369 (1975).
110. Tandon, J. S., M. M. Dhar, S. Ramakumar, K. Venkatesan: *Indian J. Chem.* 15B, 880 (1977).
111. Bhat, S. V., B. Bajwa, H. Dornauer, N. J. de Souza, H. W. Fehlhaber: *Tetrahedron Lett.* 1969 (1977).
112. Lindner, E., A. N. Dhadwalla, B. K. Bhattacharya: *Arzneim.-Forsch.* 28, 284 (1978).
113. Ogiso, A. et al.: *Chem. Pharm. Bull.* 26, 3117 (1978).
114. Kitazawa, E. et al.: *Tetrahedron Lett.* 1117 (1979).
115. Haefliger, W., D. Hauser: *Helv. Chim. Acta* 56, 2901 (1973).
116. Wiesinger, D., H. U. Gubler, W. Haefliger, D. Hauser: *Experientia* 30, 135 (1974).
117. Haefliger, W., D. Hauser: *Helv. Chim. Acta* 58, 1629 (1975).
118. Haefliger, W., Z. Kis, D. Hauser: *Helv. Chim. Acta* 58, 1620 (1975).

119. Satyavati, G. V., M. K. Raina, M. Sharma, (Eds.): *Medicinal Plants of India*, Vol. I, p. 269, New Delhi 1976, Indian Council of Medical Research.
120. Patil, V. D., U. R. Nayak, S. Dev: *Tetrahedron* 28, 2341 (1972).
121. Kapoor, N. K., S. Nityanand: *Indian J. Biochem. Biophys.* 15, 77 (1978).
122. Mester, L., M. Mester, S. Nityanand: *Planta medica* 37, 367 (1979).
123. Adams, R., T. A. Geissman, J. D. Edwards: *Chem. Rev.* 60, 555 (1960).
124. Berardi, L. C., L. A. Goldblatt: *Toxic Constituents of Plant Foodstuffs*, New York 1969, Academic Press.
125. Datta, S. C., V. V. Murti, T. R. Seshadri: *Current Sci.* 41, 545 (1972).
126. *Drugs of the Future* 4, 338 (1979).
127. *Méd. et Hyg.* 37, 831 (1979) [*Selecta* 2517 (1979)].
128. *Drugs of the Future* 3, 550 (1978).
129. Singh, G., G. V. Nair, K. P. Aggarwal: *Chem. and Ind.* 1294 (1954).
130. King, F. E., J. R. Hously, T. J. King: *J. Chem. Soc.* 1392 (1954).
131. Jamwal, K. S., M. L. Sharma, N. Chandhoke, B. J. R. Ghatak: *Indian J. Med. Res.* 60, 763 (1972) [*C. A.* 77, 160212 (1972)].
132. Thakur, R. S., S. C. Bagadia, M. L. Sharma: *Experientia* 34, 158 (1978).
133. *Chem. Ind.* 29, 555 (1977).
134. Shueb, A., M. D. Manandhar, R. S. Kapil, S. P. Popli: *Chem. Commun.* 281 (1978).
135. Stout, G. H., M. M. Krahn, P. Yates, H. B. Bhat: *Chem. Commun.* 211 (1968).
136. Hostettmann, K., H. Wagner: *Phytochemistry* 16, 821 (1977).
137. Shankaranarayan, D., C. Gopalakrishnan, L. Kameswaran: *Arch. int. Pharmacodyn.* 239, 257 (1979).
138. Endo, A., M. Kuroda, Y. Tsujita: *J. Antibiot. (Tokyo)* 29, 1346 (1976).
139. Brown, A. G., T. C. Smale, T. J. King, R. Hasenkamp, R. H. Thompson: *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1165 (1976).
140. *Drugs of the Future* 3, 662 (1978).
141. Betteridge, D. J., J. P. D. Reckless, W. Krone, D. J. Galton: *Lancet* 1342 (1978, II).
142. Brown, M. S., J. R. Faust, J. L. Goldstein, I. Kaneko, A. Endo: *J. Biol. Chem.* 253, 1121 (1978).
143. Flanders, L. E., P. Palicharla, N. Nicholson: *Fed. Proc.* 33, Abstr. 2803 (1. März 1979).
144. Gonzáles, A. G., C. G. Fráncisco, R. Freire, R. Hernández, J. E. Salazar, E. Suárez: *Phytochem.* 15, 344 (1976).
145. Darias, V., A. G. Gonzáles, J. N. Boada, M. Fera, F. Martorell: *Il Farmaco (Ed. Sci.)* 33, 460 (1978).
146. Hirata, T., T. Suga: *Z. Naturforsch. C* 32, 731 (1977).
147. Suga, T., T. Hirata, M. Odan: *Chem. Lett.* 547 (1972).
148. Hirata, T., T. Suga: *Bull. Chem. Soc. Japan* 51, 842 (1978).
149. Suga, T., T. Hirata: *Bull. Chem. Soc. Japan* 51, 872 (1978).
150. Sih, C. J., P. R. Ravikumar, F.-C. Huang, C. Buckner, H. Whitlock jr.: *J. Am. Chem. Soc.* 98, 5412 (1976).
151. Koshiyama, H., M. Hatori, H. Ohkuma, F. Sakai, H. Imanishi, M. Ohbayashi, H. Kawaguchi: *Chem. Pharm. Bull.* 24, 169 (1976).
152. Sakai, F., H. Ohkuma, H. Koshiyama, T. Naito, H. Kawaguchi: *Chem. Pharm. Bull.* 24, 114 (1976).
153. *Drugs of the Future* 3, 567 (1978).
154. Mizuno, K., M. Tsujino, M. Takada, M. Hayashi, K. Atsumi, K. Asano, T. Matsuda: *J. Antibiotics* 27, 775 (1974).
155. Yoshioka, H., K. Nakatsu, M. Hayashi, K. Mizuno: *Tetrahedron Lett.* 4031 (1975).
156. Iwata, H., H. Iwaki, T. Masukawa, S. Kasamutso, H. Okamoto: *Experientia* 33, 502 (1977).
157. Gregson, R. P., R. J. Quinn, A. F. Cook (Hoffmann-La Roche AG): *DOS* 2 833 887 = *Eur. Pat.* 770 [*C. A.* 91, 39792 (1979)].
158. Tanaka, S., Y. Ikeshiro, M. Tabata, M. Konishima: *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 27 (II), 2039 (1977).
159. Bentley, R. K., D. Bhattacharjee, E. R. H. Jones, V. Thaller: *J. Chem. Soc. (C)* 685 (1969).
160. Bohlmann, F., C. Arndt, H. Bornowski, K.-M. Kleine: *Chem. Ber.* 94, 958 (1961).
161. Bohlmann, F., U. Niedballa, K.-M. Rode: *Chem. Ber.* 99, 3552 (1966).
162. Fukuzawa, A., E. Kurosawa, T. Irie: *Tetrahedron Lett.* 3 (1972).
163. McDonald, F. J., D. C. Campbell, D. J. Vanderah, F. J. Schmitz, D. M. Washecheck, J.

- E. Burks, D. van der Helm: J. Org. Chem. 40, 665 (1975).
164. Irie, T., M. Izawa, E. Kurosawa: Tetrahedron 26, 851 (1970).
165. Irie, T., M. Suzuki, T. Masamune: Tetrahedron 24, 4193 (1968).
166. Cameron, A. F., K. K. Cheung, G. Ferguson, J. M. Robertson: Chem. Commun. 683 (1965).
167. Masamune, T., H. Murare, H. Matsue, A. Murai: Bull. Chem. Soc. Jap. 52, 135 (1979).
168. Kaul, P. N., S. K. Kulkarni, E. Kurosawa: J. Pharm. Pharmacol. 30, 589 (1978).
169. Kaul, P. N., S. K. Kulkarni, L. R. Whitfield: Pharmacologist 20, 267 (1978).
170. Kaul, P. N., S. K. Kulkarni: J. Pharm. Sci. 67, 1293 (1978).
171. Mitsui, S., S. Kobayashi, H. Nagahori, A. Ogiso: Chem. Pharm. Bull. 24, 2377 (1976).
172. Watanabe, K., H. Y. Watanabe, Y. Goto, N. Yamamoto, M. Yoshizaki: Jap. J. Pharmacol. 25, 605 (1975).
173. Fujita, M., H. Itokawa, Y. Sashida: Chem. Pharm. Bull. 20, 212 (1972).
174. El Feraly, F. S., W. S. Li: J. Natur. Prod. 41, 442 (1978).
175. Pakrashi, S. C., P. Gosh-Dastidar, S. Basu, B. Achari: Phytochem. 16, 1103 (1977).
176. Pakrashi, A., B. Chakrabarty, A. Dasgupta: Experientia 32, 394 (1976).
177. Drugs of the Future 4, 475 (1979).
178. Pakrashi, A., C. Shaha: Experientia 34, 1192 (1978).
179. Pakrashi, A., B. Chakrabarty: Experientia 34, 1377 (1978).
180. Drugs of the Future 3, 613 (1978).
181. Chen, Y.-Y., Z.-B. Shu, L.-N. Li: Sci. Sin. 19, 276 (1976) [C. A. 86, 29518 (1977)].
182. Sheng, Wu Hua Hsueh Yu Sheng Wu Wu Li Hsueh Pao 8, 333 (1976) [C. A. 88, 55007 (1978)].

*Anschrift: Dr. M. Baumgarth
Pharma-Forschung: Naturstoffe E. Merck
Postfach 4119
D-6100 Darmstadt*