

Seminar zum OCF-Praktikum, WS 2004/05

Chemie von Terpenlactonen aus Ginkgo-biloba

Trieu Vinh

Übersicht

1. Einführung: Besonderheiten der Ginkgobäume
2. Medizinische Verwendung
3. Inhaltsstoffe
 1. Flavonoide
 2. Terpenlactone
 1. Ginkgolide
 2. Bilobalid
4. Synthesemöglichkeiten
5. Quellen

1. Einführung: Besonderheiten der Ginkgobäume

- älteste lebende Baumspezies der Welt
- einzige überlebende Art, einer Baumfamilie, die in der Jurazeit vor 170 Mio Jahren auftauchte (Ginkgo-aceae)
- sehr hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber widrigen Umweltbedingungen, Insekten- und Pilzbefall
- erreicht ein Alter von über 1000 Jahren
- kann bis zu 35m Höhe mit einem Umfang von 10m anwachsen
- wird einer eigenen Pflanzengattung zugeordnet: Ginkgophyta
- Ursprung in China und Korea, vor 800 Jahren in Japan eingeführt, 1730 in Europa und 1784 in Nordamerika

2. Medizinische Verwendung

- Postulierte Wirkungen sind Verbesserung der Gedächtnisleistung, Steigerung der Blutzirkulation und Verzögerung der Alzheimer-Demenz
- medizinische Anwendung erstmals in China vor 500 Jahren zur Behandlung von Senilität
- im Vertrieb: Blattextrakt **EGB 761** (Handelsnamen u.a. *Tanakan*, *Rökan*, *Tebonin*, Einführung in den 60er Jahren)
- standardisiert auf 6% **Terpentrilactone** (3,1% **Ginkgolide** und 2,9% **Bilobalid**) und 24% **Flavonoide**

2. Medizinische Verwendung

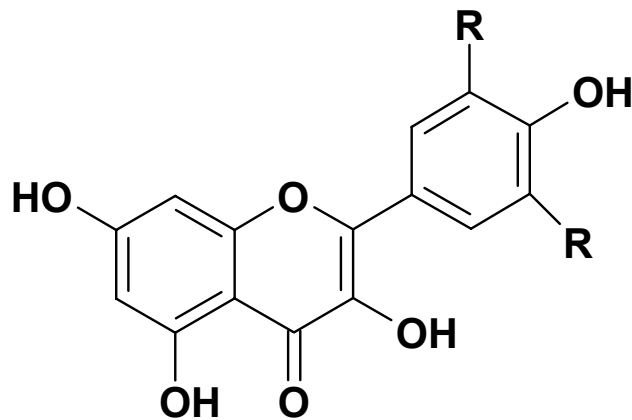
- Hauptinteresse: neuroregulatorische Wirkung
- in Deutschland Einsatz zur Behandlung von organischen Psychosyndromen (*organic brain syndrome*: Gedächtnisschwäche, Konzentrationsstörungen, Depressionen, Tinnitus, Schwindel, Kopfschmerzen)
- in Deutschland und Frankreich häufigstes Medikament zur Behandlung von Demenz-Symptomen
- mögliche Anwendung: Behandlung der Alzheimer-Krankheit: verlangsamt den Krankheitsverlauf, allerdings nur geringfügige Wirkung
- genaue Wirkung von EGb 761 auf das ZNS noch ungeklärt, da kaum bekannt ist, welche Komponenten überhaupt wirksam sind

3. Inhaltsstoffe

- Hauptkomponenten sind Flavonoide und Terpenlactone (TTL)
- wahrscheinlich TTL für die Wirkung auf das ZNS verantwortlich
 - Flavonoide passieren vermutlich nicht die Blut-Hirn-Schranke.
 - TTL sind lipophil und haben eine größere Chance, die Schranke zu überwinden.
- TTL ausschließlich im Ginkgobaum vorkommende Naturstoffe:
 - Ginkgolide
 - Bilobalid

3.1 Struktur der Flavonoide

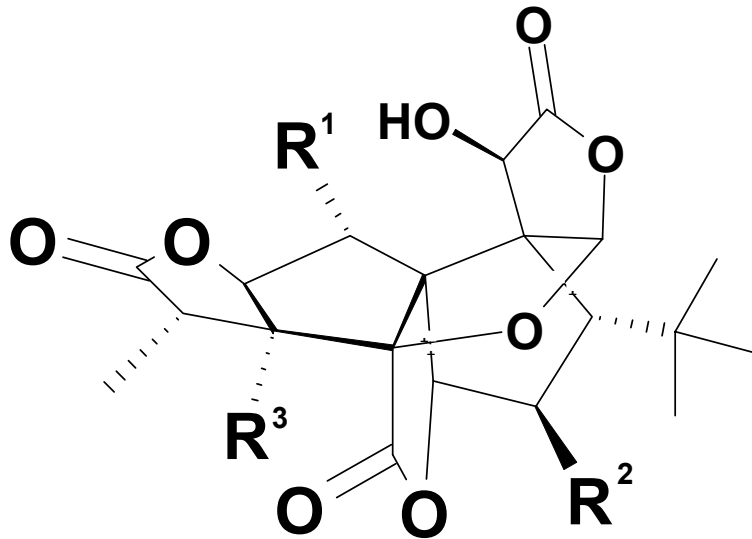
- überwiegend Flavonole enthalten



Flavonoide allgemein aus 3 Zyklen aufgebaut:

- 2 aromatische Ringe
- 1 O-Heterozyklus

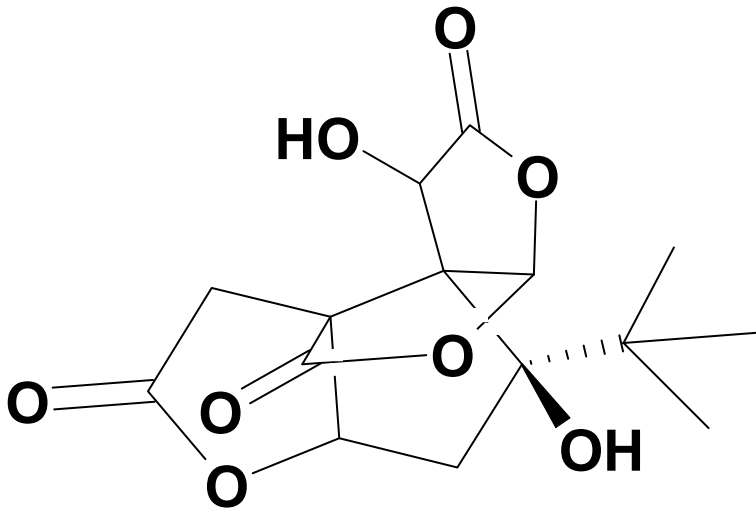
3.2 Struktur der Ginkolide



	R1	R2	R3
Ginkolid A	H	H	OH
Ginkolid B	OH	H	OH
Ginkolid C	OH	OH	OH
Ginkolid J	H	OH	OH
Ginkolid M	OH	OH	H

- Diterpene mit einem Käfiggerüst aus 6 5-Ringen:
 - einem carbobicyclischen Spiro[4,4]-nonanringsystem
 - 3 Lactonringe
 - 1 THF-Ring
- ungewöhnliche tert-Butylgruppe
- hohe Stabilität

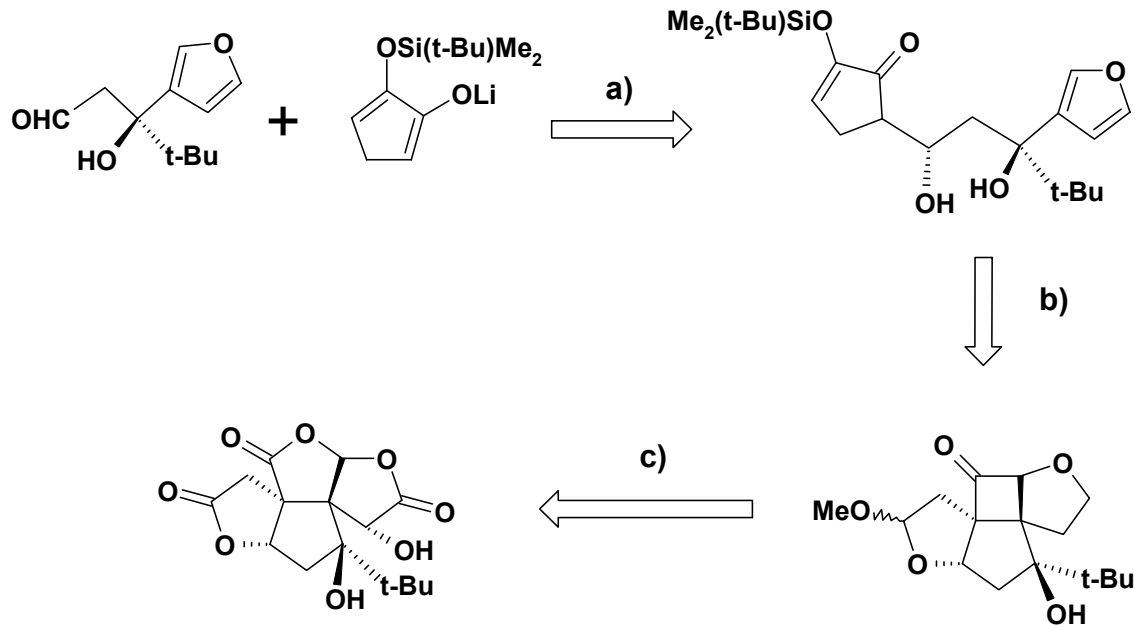
3.3 Struktur des Bilobalids



- ebenso wie Ginkgolide 3 Lactonringe und 1 tert-Butylgruppe
- jedoch nur 1 Carbocyclus

4. Synthese

Bilobalid-Vollsynthese nach Crimmins, Jung, Gray (1992)



a) Aldolkondensation

b) [2+2]Photocycloaddition

c) Baeyer-Villiger-Oxidation