

Synthese und Strukturaufklärung von pharmakologisch aktiven Derivaten der Boswelliasäure

Dissertation

zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III
Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften
der Universität des Saarlandes

von

Daniel Rawer

Saarbrücken

2011

Tag des Kolloquiums: 27.04.2012

Dekan: Prof. Dr. W. F. Maier

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Jauch
Prof. Dr. A. Speicher

Vorsitz: Prof. Dr. U. Kazmaier

Akad. Mitarbeiter: Dr. J. Zapp

Diese Arbeit entstand in der Zeit von September 2007 bis April 2011 in der Fachrichtung 8.1 Chemie der Universität des Saarlandes unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Johann JAUCH (Institut für organische Chemie II).

Ich danke Herrn Prof. Dr. JAUCH für die Themenstellung, für seine stetige Diskussionsbereitschaft und das mir entgegengebrachte Vertrauen, die Bearbeitung des Themas auch meinen Vorstellungen entsprechend zu verwirklichen.

Meinem Vater

Christoph

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung der Dissertation	4
Abstract of the dissertation	5
Abkürzungen	6
1 Einleitung	9
1.1 Weihrauch	9
1.1.1 Geschichte des Weihrauchs	9
1.1.2 Botanik des Weihrauchs	9
1.1.3 Die chemische Historie des Weihrauchs	11
1.1.4 Chemische Harzbestandteile	14
1.1.5 Pharmakologie des Weihrauchs	15
1.2 Fokussierende Synthese	18
1.3 Glykoside	20
1.3.1 Glykosidische Bindung	20
1.3.2 Glykosylierungen	20
1.3.3 Triterpensaponine	23
1.4 Festphasensynthese	24
1.5 Problemstellung	28
2. Ergebnisse und Diskussion	29
2.1 Synthese von β -KBA (7) als Ausgangsmaterial	29
2.2 Umwandlung von β -KBA (7) in 11-Keto-roburssäure (23)	31
2.2.1 Syntheseplanung der Umwandlung von β -KBA (7) in 11-Keto-roburssäure (23)	31
2.2.2 Synthese der Diketosäure 24	32
2.2.3 Synthese des Diketons 25	34
2.2.4 Synthese eines Lactons im A-Ring 26	35
2.2.5 Spaltung des Lactons 26	37
2.2.6 Oxidation der Verbindung 27	38
2.2.7 Umwandlung der Keto-Funktion von Verbindung 28 in das Olefin 29	38
2.2.8 Ergebnisse der pharmakologischen Tests	41
2.3 Umwandlung von β -KBA (7) in 3-Amino-11-keto- β -boswelliasäure (29)	42
2.3.1 Syntheseplanung der Umwandlung von β -KBA (7) in 3-Amino-KBA (29)	42
2.3.2 Schützung der Carboxyl-Gruppe C-24 durch Veresterung	43
2.3.3 Oxidation des β -KBA-24-benzylesters (30)	45
2.3.4 Umsetzung des Diketoesters 31 zum Oxim 32	46
2.3.5 Reduktion des Oxims 32	48
2.3.6 Debenzylierung der Esterfunktion an C-24	48

2.4	Synthese von Boswelliasäuresaponinen	49
2.4.1	Syntheseplanung der Boswelliasäuresaponine	49
2.4.2	Glykosylierungsmethoden	50
2.4.3	Synthese der Zuckerbausteine	51
2.4.4	Glykosylierungsreaktionen mit β -KBA-ester 30 und 34	54
2.4.5	Nebenreaktion bei der Glykosylierung von β -KBA-benzylester 30	58
2.4.6	Glykosylierung von 3- β -Hydroxy-KBA-benzylester 50	59
2.4.7	Glykosylierung von β -KBA-benzylester 30 nach der Koenigs-Knorr-Methode	62
2.4.8	Katalytische Transferhydrierung der Verbindungen 46 , 47 und 51	63
2.4.9	Entschützung der acetylgeschützten Triterpensaponine 52 , 53 und 54	63
2.4.10	Pharmakologische Tests der Boswelliasäuresaponine	64
2.5	Anbindung von β -KBA (7) an ein Transportpeptid	65
2.5.1	Syntheseplan zur Anbindung von KBA 7 an das Transportpeptid R9-amid (58)	65
2.5.2	Synthese von 3-O-Glutaroyl-KBA (56) und 3-O-Glutaroyl-BA (57)	66
2.5.3	Synthese des Transportpeptids R9 (58) an der Festphase	67
2.5.4	Anbindung von 56 und 57 an R9-Peptid (58) und Abspaltung vom Harz	72
2.6	Veresterungen von β -KBA (7) an Position 3	73
2.6.1	Veresterung von β -KBA (7) mit Phenylisocyanat	73
2.6.2	Synthese von 3-Formyl-KBA (66)	74
3	Zusammenfassung und Ausblick	76
3.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	76
3.2	Ausblick	82
4	Experimenteller Teil	84
4.1	Allgemeines	84
4.2	Beschreibung der Versuche	86
4.2.1	Veresterung von β -KBA (7) mit Methyljodid	86
4.2.2	Veresterung von β -KBA (7) mit Benzylbromid	87
4.2.3	Oxidation von β -KBA (7) mit Dess-Martin-Reagenz	96
4.2.4	Decarboxylierung von 3,11-Diketo- β -boswelliasäure (24) mit Essigsäure	97
4.2.5	Oxidation von 3,11-Diketo-24-decarboxy- β -boswelliasäure (25) mit m-CPBA	98
4.2.6	Oxidation von 3,11-Diketo-24-decarboxy- β -boswelliasäure (25) mit MMPP	99
4.2.7	Verseifung des Lactons 26 mit NaOH/ <i>i</i> -PrOH	100
4.2.8	Oxidation von 4-Hydroxy-11-keto-robursäure (27) mit Dess-Martin-Reagenz	101
4.2.9	Wittig-Reaktion von 28 mit Triphenylmethyphosphoniumbromid	102
4.2.10	Oxidation von β -KBA-24-benzylester (24) mit Dess-Martin-Reagenz	103
4.2.11	Reduktion von Verbindung 31 mit NaBH ₄	104
4.2.12	Synthese des Oxims 32	106
4.2.13	Synthese von 3 β -Amino-11-keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (33)	114
4.2.14	Verseifung von Verbindung 33 mit kat. Transferhydrierung	116
4.2.15	Synthese von Pentaacetylglucose (39)	117
4.2.16	Synthese von Pentaacetylgalactose (40)	118
4.2.17	Synthese von Tetra-O-acetylglucose (41)	118
4.2.18	Synthese von Tetra-O-acetylgalactose (42)	119

4.2.19	Synthese von Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose-trichloracetimidat (43)	119
4.2.20	Synthese von Tetra-O-acetyl-D-galactopyranose-trichloracetimidat (44)	120
4.2.21	Synthese von 1-Bromo-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranose (45)	121
4.2.22	Kupplung von β -KBA-24-benzylester (30) mit Glucoseimidat 43 und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	122
4.2.23	Kupplung von β -KBA-24-benzylester (30) mit Galactoseimidat 44 und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	131
4.2.24	Kupplung von 3β -Hydroxy-KBA-24-benzylester mit Glucoseimidat 43 und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	132
4.2.25	Kupplung von β -KBA-24-benzylester (30) mit Glucoseimidat 43 und TMSOTf	133
4.2.26	Kupplung von β -KBA-24-benzylester (30) mit Acetobromglucose 45	133
4.2.27	Debenzylierung des 3α -(Tetra-O-acetylglucopyranosyl)-KBA-24-benzylesters (46)	134
4.2.28	Debenzylierung des 3α -(Tetra-O-acetylgalactopyranosyl)-KBA-24-benzylesters (47)	135
4.2.29	Deacetylierung von 3α -(Tetra-O-acetylglucopyranosyl)-KBA (52)	136
4.2.30	Deacetylierung von 3α -(Tetra-O-acetylgalactopyranosyl)-KBA (53)	138
4.2.31	Veresterung von β -KBA (7) mit Glutarsäureanhydrid	139
4.2.32	Veresterung von β -BA (1) mit Glutarsäureanhydrid	140
4.2.33	Synthese des R9-Peptid (58) an der festen Phase im Peptidsynthesizer	142
4.2.34	Anbindung von 3-O-Glutaroyl-KBA (56) an das R9-Peptid (58) im Synthesizer	143
4.2.35	Anbindung von 3-O-Glutaroyl-BA (57) an das R9-Peptid (58) im Synthesizer	143
4.2.36	Veresterung von β -KBA (7) mit Phenylisocyanat	143
4.2.37	Veresterung von β -KBA (7) mit Ameisenessigsäureanhydrid	144
5	Literaturverzeichnis	146
6	Danksagung	152

Zusammenfassung der Dissertation

Weihrauchharz wird in Form von Extrakten und Verreibungen schon seit Jahrtausenden in der indischen und arabischen Volksmedizin zur Behandlung von Krankheiten, wie z.B. Rheuma und entzündlichen Magen-Darmerkrankungen eingesetzt. Im letzten Jahrhundert gelang die Isolierung und Strukturaufklärung der vier natürlichen gattungsspezifischen β -Boswelliasäuren BA, ABA, KBA und AKBA aus dem Weihrauchharz, die für die antiinflammatorische Wirkung verantwortlich sind, sowie auch teilweise deren Wirkungsweise im Organismus. Diese β -Boswelliasäuren gehören zur Substanzklasse der pentacyclischen Triterpensäuren. Im Rahmen dieser Arbeit wurden neue Derivate von β -KBA (**7**) synthetisiert. Dabei ist es gelungen, einfache Saponine von β -KBA mit Glucose und Galactose als Kohlenhydratteil zu synthetisieren und deren Struktur durch 1- und 2D NMR-Spektroskopie aufzuklären. Sie besitzen aufgrund ihrer Struktur, im Gegensatz zu β -KBA, hydrophile Eigenschaften. Desweiteren ist es uns gelungen die Hydroxy-Gruppe an Position 3 von β -KBA in eine Amino-Gruppe umzuwandeln. Außerdem konnten wir β -KBA (**7**) in die 11-Keto-roburssäure (**23**) umwandeln, die eine andere Klasse von pentacyclischen Triterpensäuren repräsentiert. Alle in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen, wurden durch die Arbeitsgruppe unseres Kooperationspartners Prof. Dr. WERZ (Universität Jena) auf ihre entzündungshemmende Wirkung untersucht. Dabei wurden einige Substanzen mit potenten Eigenschaften gefunden.

Abstract of the dissertation

Extracts and preparations of frankincense were used since thousand of years in the Indian and Arabic folk medicine for treatment of several diseases, for example rheumatism and gastroenteritis. In the last century the four naturally occurring β -Boswellic acids (BA, ABA, KBA, AKBA) were isolated from frankincense and their structures were elucidated and their mode of action was studied. These compounds were responsible for the anti-inflammatory activity. These Boswellic acids belong to the class of pentacyclic triterpenes. The present work focuses on the synthesis of new derivatives of β -KBA (**7**). Thereby we successfully synthesized simple saponines from KBA with glucose and galactose as carbohydrate moiety and determined their structure with 1D- and 2D NMR-spectroscopy. These derivatives show hydrophilic properties as opposed to KBA. Moreover, we converted the hydroxy function in position 3 of KBA into an amino function. Furthermore, we could convert β -KBA (**7**) into 11-Keto-roburic acid (**23**), which represents another class of pentacyclic triterpenes. All synthesized derivatives of this work were tested for their anti-inflammatory activity in cooperation with Prof. Dr. WERZ (University Jena). In these tests, some of the new synthetic KBA-derivatives showed potent activity.

Abkürzungen und Erläuterungen

Erläuterungen

Die im Text bzw. in den Abbildungen fettgedruckten Zahlen beziehen sich auf die in dieser Arbeit aufgeführten Verbindungen bzw. deren abgebildete Strukturformeln.

Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf zitierte Literaturstellen die im Literaturverzeichnis aufgeführt sind.

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl-Rest
Abb.	Abbildung
β -ABA	3-O-Acetyl- β -Boswelliasäure
AcOH	Essigsäure
β -AKBA	3-O-Acetyl-11-Keto- β -Boswelliasäure
Aq	aquatisiert (wässrig)
β -BA	β -Boswelliasäure
BOC	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
CatG	CatapsinG
COX	Cyclooxygenase
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DIPEA	Di-isopropyl-ethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
d. Th.	der Theorie
δ	Chemische Verschiebung in ppm von NMR-Signalen
eq	Äquivalent
ESI ⁺	positive Ionenspray-Ionisation

ESI ⁻	negative Ionenspray-Ionisation
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
h	Stunde
HATU	2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate Methanaminium
HBTU	O-Benzotriazole-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphate
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt	N-Hydroxybenzotriazole
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hz von NMR-Signalen
β -KBA	11-Keto- β -Boswelliasäure
konz.	konzentriert
5-LOX	5-Lipoxygenase
LC-MS	Kopplung von HPLC und MS
m	Multiplett
M	molar, Molarität
min.	Minute
MHz	Megahertz
μ M	Micromolar
MMPP	Magnesiummonoperoxyphthalat Hexahydrat
MS	Massenspektrometrie
N	normal, Normalität
NBS	N-Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanzspektroskopie)
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
NP	Normal Phase
ORTEP	Darstellung der Elektronenverteilung
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat

PE	Petrolether 40°-60° C
PG	Protecting group
mPGES-1	mikrosomale Prostaglandin E Synthase 1
ppm	parts per million Einheit der Chemische Verschiebung (NMR)
Pyr	Pyridin
RE	Rohextrakt
RS	Rohsäure
R _f	Retentionsfaktor
RP	Reversed Phase
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Smp	Schmelzpunkt
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TCA	Trichloracetimidat
TFA	Trifluoressigsäure
TIS	Triisopropylsilan
TMSOTf	Trimethylsilyl Trifluoromethansulfonat
UV	Ultraviolett
Z	Benzyloxycarbonyl

1 Einleitung

1.1 Weihrauch

1.1.1 Geschichte des Weihrauchs

Die meisten Menschen verbinden mit dem Wort Weihrauch „Kirche“, weil speziell in der katholischen Liturgie Weihrauchharz als Räuchermittel noch heute während des Gottesdiensts eingesetzt wird. In fast allen Religionen des Altertums war der kultische Hintergrund des Räucheropfers die Vorstellung vom „göttlichen Wohlgeruch“. Dabei fühlten sich die Gläubigen mit Gott oder den Göttern über den Duft verbunden. Weihrauch gehört zu den bekanntesten Räucherharzen des Altertums. In der Bibel finden sich mehrere Textstellen, in denen Weihrauch erwähnt wird. Die wohl bekannteste ist die Ankunft der Heiligen Drei Könige, die Weihrauch, neben Gold und Myrrhe, als eine ihrer Gaben zur Geburt Jesu mitbringen. Dadurch wird der materielle Wert von Weihrauch im Altertum gezeigt, weil sein Besitz ein Zeichen von Wohlstand darstellt. Archäologische Funde von Weihrauchharzen in Ägypten, die auf 500 v. Chr. datiert werden, belegen den Einsatz von Weihrauch zu Räucherzwecken und seinen Einsatz zur Behandlung von Krankheiten. Vom Altertum an wird Weihrauch im Orient und auch in Europa als Heilmittel eingesetzt [1].

1.1.2 Botanik des Weihrauchs

Der Weihrauchbaum gehört botanisch zur Familie der Balsambaumgewächse (*Burseraceae*). Diese verdanken ihren Namen den sogenannten „Balsamen“ oder Harzen, die sie liefern. Die Familie der *Burseraceae* gliedert sich in 18 Gattungen und diese wiederum in rund 550 Arten auf. Die botanische Gattung des Weihrauchs umfasst 23 Arten und wird als *Boswellia* Roxburgh bezeichnet. Der Baum ist in den Trockengebieten um das Horn von Afrika (Somalia, Sudan und Äthiopien), in Arabien (Oman und Jemen) und in Indien verbreitet. Durch unterschiedliche Angaben zu Namen und Verbreitung der einzelnen Arten von *Boswellia* Roxburgh ist eine exakte Bezeichnung nicht eindeutig möglich. In Tabelle 1-1 sind einige der wichtigsten (harzliefernden) Vertreter aufgeführt [1]:

Tab. 1-1: *Boswellia*-Arten und Verbreitung.

Artenname und Synonym	Geographische Verbreitung
<i>Boswellia carteri</i> Birdwood <i>Boswellia sacra</i> Flueckiger <i>Boswellia thurifera</i> sensu Carter	Somalia, Nubien, Südarabien
<i>Boswellia frereana</i> Birdwood	Somalia
<i>Boswellia papyrifera</i> Hochstetter	Äthiopien, Sudan und Ostafrika
<i>Boswellia serrata</i> Roxburgh <i>Boswellia serrata</i> Roxburgh ex Colebrooke <i>Boswellia thurifera</i> Colebrooke <i>Boswellia thurifera</i> Roxburgh <i>Boswellia thurifera</i> (Colebrooke) Roxburgh <i>Boswellia thurifera</i> Roxburgh ex Fleming <i>Boswellia glabra</i> Roxburgh <i>Canarium balsamiferum</i> Willdenow	Indien

Eine einheitliche Bezeichnung soll gewährleistet werden, indem man vier Stammpflanzen festlegt. Mit *Boswellia sacra* wird die arabische Stammpflanze bezeichnet. Für die indische hat sich der Name *Boswellia serrata* durchgesetzt. Die beiden somalischen Arten werden als *Boswellia carteri* und *Boswellia frereana* bezeichnet.

Die Harze der Bäume befinden sich in den sogenannten schizogenen Exkretbehältern (Zwischenzellräume) in der sekundären Rinde. Im Frühjahr (März-April) werden die Bäume mit einem speziellen Messer am Stamm angeritzt, um an das Harz zu gelangen. Durch diesen Vorgang werden die Exkretbehälter zerstört, und das Harz tritt als Milchsaft aus den Rissen und erstarrt an der Luft zu sogenannten Harztränen. Diese Harztränen haben eine gummiartige und klebrige Konsistenz, die auf dem großen Anteil an Polysacchariden (25-30%) beruht. Neben den Polysacchariden sind in den Harzen noch flüchtige und nichtflüchtige Terpenoide und phenolische Verbindungen enthalten. Während des ganzen Sommers wird das Weihrauchharz geerntet. Die Qualität des Harzes leitet sich davon ab, aus welchen Harzbestandteilen es sich zusammensetzt, und ist abhängig vom Standort und den dort herrschenden Witterungsverhältnissen. Da die Ernte für den Baum immer eine leichte Verletzung darstellt, gibt man den Bäumen nach drei Ernten in Folge eine mehrjährige Ruhepause. In dieser können sich die Bäume von den Schädigungen wieder erholen, und die Qualität des Harzes nimmt wieder zu [1].

1.1.3 Die chemische Historie des Weihrauchs

Erste Untersuchungen zu den Inhaltsstoffen von Weihrauchharzen gehen auf die Jahre 1892-1899 zurück. In diesen Jahren veröffentlichten TSCHIRCH und HALBEY ihre Schriften zu „Untersuchungen über die Sekrete“ sowie „Die Harze und die Harzbehälter“. Im Jahre 1898 wurde das Weihrauchharz erstmals genauer untersucht. Dabei gelang es ihnen, den alkoholischen Extrakt in neutrale und saure Bestandteile zu teilen. Nach Extraktion der etherischen Lösung mit Natriumcarbonat-Lösung und mehrmaligem Umfällen erhielten sie ein isoliertes Rohprodukt. Nach weiteren Untersuchungen stellten sie fest, dass es sich um eine einbasige Hydroxy-Säure handelte, deren Hydroxy-Gruppe nicht frei vorliegt. Dieses Rohprodukt bezeichneten sie als „Boswellinsäure“ und schlugen die Summenformel $C_{32}H_{52}O_4$ vor [2].

Drei Jahrzehnte später führten WINTERSTEIN und STEIN weitere Untersuchungen mit Weihrauchharzen durch. Sie konnten zeigen, dass es sich bei der von TSCHIRCH und HALBEY isolierten Boswellinsäure um ein Gemisch handelte. Dieses besteht aus β -Boswelliasäure (**1**, β -BA), β -Acetylboswelliasäure (**2**, β -ABA) sowie deren Isomeren α -Formen **3** und **4** (Abb. 1-1).

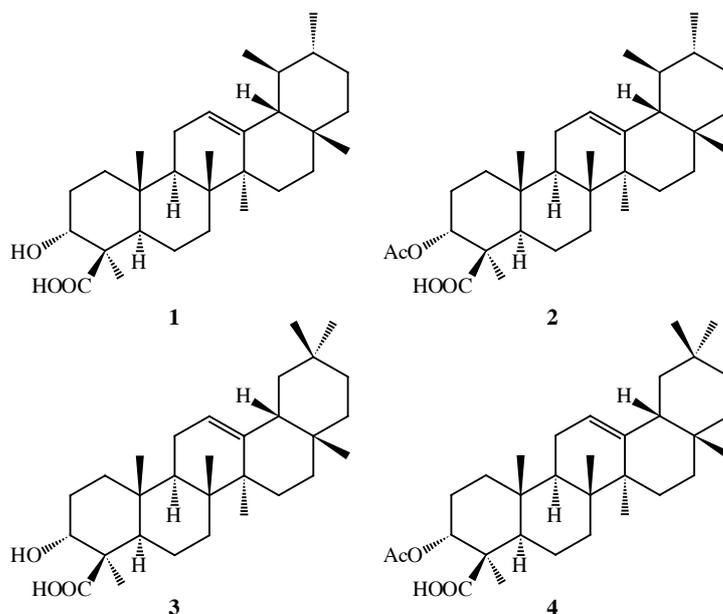


Abb. 1-1: Strukturformel von β -BA (**1**), β -ABA (**2**), α -BA (**3**) und α -ABA (**4**).

Den beiden Autoren gelang es, die Reinsubstanzen zu isolieren. Sie machten jedoch genau wie TSCHIRCH und HALBEY keinen genauen Strukturvorschlag, bestimmten aber mit $C_{32}H_{50}O_4$ die exakte Summenformel und die Schmelzpunkte und Drehwerte der beiden Substanzen [3].

Fünf Jahre darauf experimentierten SIMPSON und Mitarbeiter mit β -BA (**1**). Dabei fanden sie heraus, dass es sich um eine β -Hydroxy-Säure handelte [4].

RUZICKA und WIRZ stellten in den Jahren 1939 und 1940 eine strukturelle Verwandtschaft der Boswelliasäuren mit Amyrinen fest (Abb. 1-2). Es gelang ihnen, α -Boswelliasäure **3** und β -

Boswelliasäure **1** in β -Amyrin (**6**) bzw. α -Amyrin (**5**) zu überführen. Dazu haben sie die Carboxyl-Gruppe der α - bzw. β -Acetylboswelliasäuren erst in deren reaktive Säurechloride umgewandelt. Anschließend wurden diese zu den Aldehyden reduziert und mit Hydroxylamin in die Oxime überführt. Sie wurden durch Umsetzung mit Semicarbazid in die Semicabazone überführt. Die erhaltenen Semicarbazone wurden mit Natriumalkoholat in die 3-Acetyl-Derivate von α - und β -Amyrin umgewandelt [5,6].

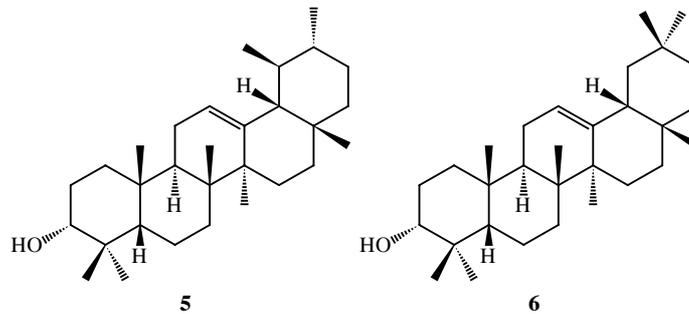


Abb. 1-2: Strukturformel von α -Amyrin (**5**) und β -Amyrin (**6**).

In den 50er Jahren untersuchten BETON *et al.* die Konfiguration der Hydroxy- und Carboxyl-Gruppe von β -BA (**1**) genauer, indem sie die literaturbekannten Drehwerte von strukturverwandten Molekülen mit bekannter Konfiguration mit ihren Messergebnissen verglichen. Durch diese Vergleiche veröffentlichten sie 1956 die genaue Konfiguration (Abb. 1-3) [7].

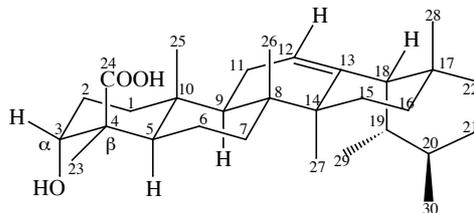


Abb. 1-3: Konfiguration von Hydroxyl- und Carboxylgruppe.

Die Hydroxy-Gruppe steht axial und unterhalb der Ringebene, hat also α -Konfiguration. Die Carboxyl-Gruppe steht ebenfalls axial, jedoch oberhalb der Ebene, was einer β -Konfiguration entspricht.

In den folgenden zwei Jahrzehnten wurden durch Weiterentwicklung der Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie, Messverfahren soweit verbessert, dass diese eine präzisere Aussage über die genaue Struktur der Boswelliasäuren zuließen. Erste massenspektroskopische Untersuchungen über Amyrinderivate wurden 1963 von BUDZIKIEWCZ *et al.* veröffentlicht. Noch heute zieht man die damals erhaltenen Fragmentierungsmuster zur Charakterisierung unbekannter Terpene heran [8].

PARDHY und BHATTACHARYYA haben 1978 zu ersten Mal Boswelliasäuren mittels Massenspektrometrie untersucht. Bei diesen Untersuchungen wurden zwei neue Boswelliasäuren als Reinsubstanzen isoliert und charakterisiert. Es handelt sich dabei um die beiden Boswelliasäuren mit Keto-Funktion in Allyl-Stellung im C-Ring. Man bezeichnet sie als 11-Keto- β -Boswelliasäure (**7**, β -KBA) und 3-Acetyl-11-Keto- β -Boswelliasäure (**8**, β -AKBA) (vgl. Abb. 1-4) [9].

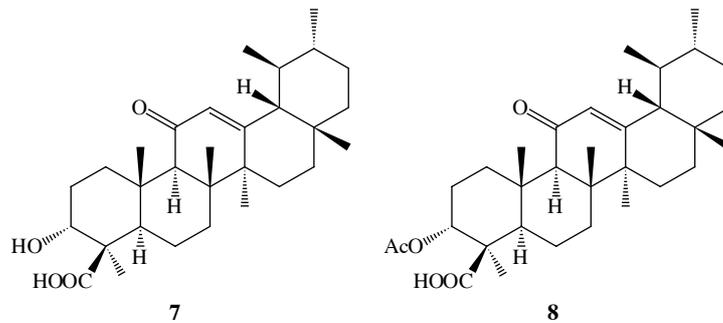


Abb. 1-4: Strukturformel von β -KBA (**7**) und β -AKBA (**8**).

Es wurden auch die charakteristischen ^1H und ^{13}C -Signale zur Strukturaufklärung der beiden Substanzen angegeben, jedoch kein vollständiger Datensatz für alle 30 C-Atome. AMMON *et al.* gelang es im Jahr 2000, die Röntgenstruktur von β -AKBA (**8**) zu bestimmen [10]. Im darauf folgenden Jahr publizierten GUPTA *et al.* die Röntgenstruktur von β -ABA (**2**) [11]. Erst im Jahr 2003 wurden die kompletten 1- und 2 dimensionalen NMR-Verschiebungen für α -BA (**3**) und β -BA (**1**) mit der Angabe für alle 30 Signale von CULIOLI und Mitarbeitern veröffentlicht [12]. Im gleichen Jahr hat die Gruppe um SIMMET die gleichen ausführlichen Daten für β -ABA (**2**) und β -AKBA (**8**) herausgegeben [13]. Bis zum Zeitpunkt dieser beiden Veröffentlichungen waren nur zwei Signale im NMR-Spektrum von Boswelliasäuren eindeutig zugeordnet worden, nämlich die Signale von H-3 und H-12 (vgl. Abb. 1-5).

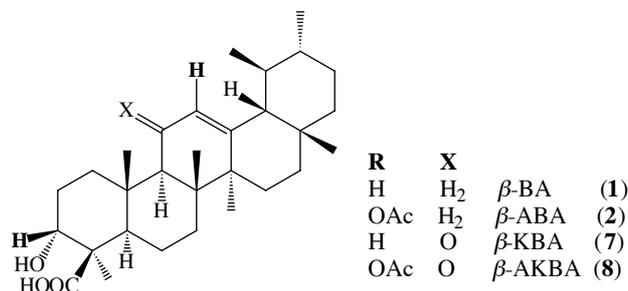


Abb. 1-5: Strukturformeln der vier Boswelliasäuren mit H-3 und H-12 hervorgehoben.

1.1.4 Chemische Harzbestandteile

Boswelliasäuren gehören im chemischen Sinn zur Klasse der pentacyclischen Triterpensäuren. Sie wurden bisher nur im Harz der Gattung *Boswellia* gefunden, deshalb werden sie als gattungsspezifisch bezeichnet. Man kennt eine Vielzahl von pentacyclischen Triterpensäuren, sie unterscheiden sich im Grundgerüst und durch die Anwesenheit unterschiedlicher funktioneller Gruppen. Abbildung 1-6 enthält einige Beispiele.

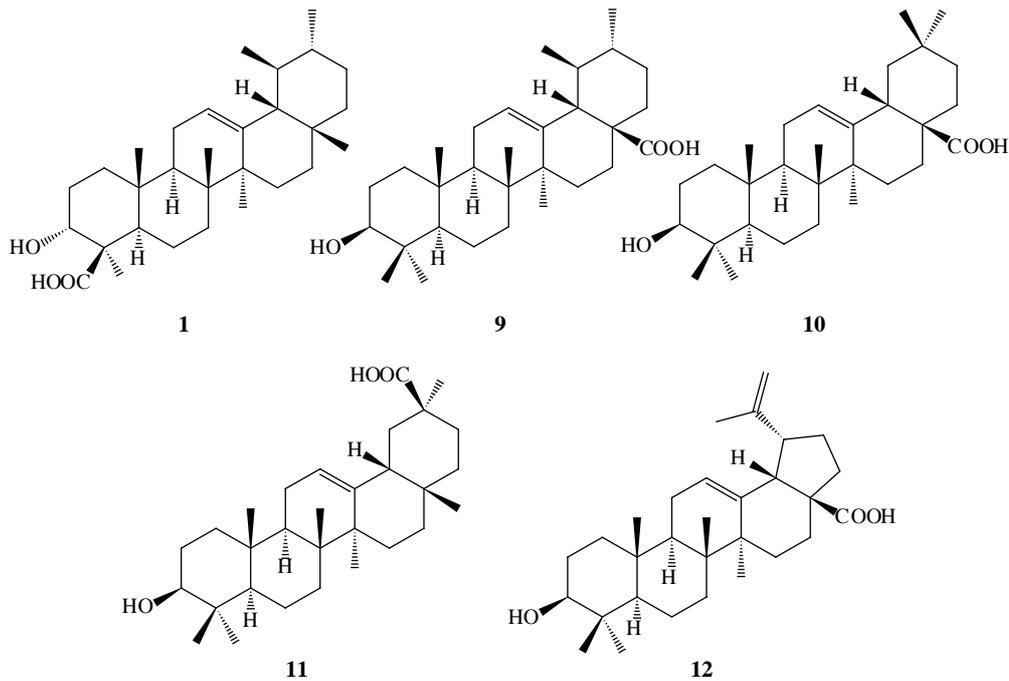


Abb. 1-6: Strukturformeln einiger pentacyclischen Triterpensäuren: β -BA (1), Ursolsäure (9), Oleanolsäure (10), 18 β -Glycyrrhetinsäure (11) und Betulinsäure (12).

Die α -Boswelliasäuren haben ein Oleanan-Gerüst, das sich strukturell von der Oleanolsäure (10) ableitet und im E-Ring zwei geminale Methylgruppen aufweist. Im Gegensatz dazu haben die β -Boswelliasäuren ein Ursan-Gerüst, das strukturverwandt mit der Ursolsäure (9) ist, bei der im E-Ring die zwei Methylgruppen eine vicinale Stellung haben. Neben den gattungsspezifischen Boswelliasäuren sind auch eine Vielzahl anderer Terpensäuren mit anderen Grundgerüsten, wie Tirucallan-, Lupan-, und Dammarangerüst isoliert worden (vgl. Abb. 1-7) [9, 13, 14, 15].

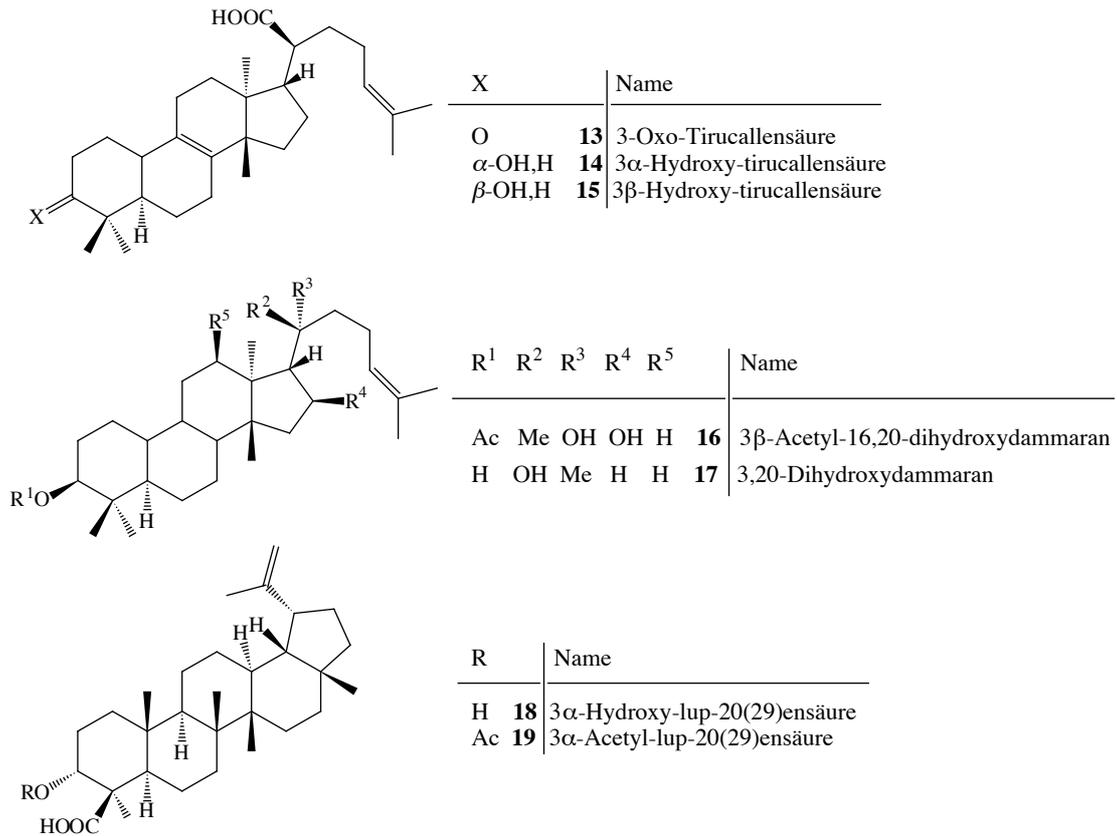


Abb. 1-7: Strukturformel anderer im Weihrauchharz vorkommender Terpensäuren und Triterpene.

1.1.5 Pharmakologie des Weihrauchs

In der indischen und arabischen Volksmedizin wird Weihrauch zur Zubereitung von Heilmitteln eingesetzt. Diese dienen zur Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen, wie z.B. Blutkrankheiten, Magen-Darm-Leiden, Erkrankungen der Atemwege und Entzündungen der Eierstöcke oder Eileiter sowie verschiedener rheumatischer Erkrankungen [1].

Die Galenik von Weihrauchzubereitungen ist genauso vielfältig wie ihre Anwendungen. Es gibt sie in Form von Salben und Pflastern zur äußeren Behandlung rheumatischer Beschwerden, wie z.B. Arthritis. Tabletten aus Rohharz werden z.B. gegen Magen-Darm-Leiden eingesetzt und wirken so direkt im Körper [16].

Die heilende Wirkung von Weihrauch ist auch in Europa seit dem 16. Jahrhundert bekannt. *Boswellia* ist auch im deutschen Pharmakopöe „Hargers Handbuch der pharmazeutischen Praxis“ verzeichnet. In dieser wird die Wirkung dieser Anwendungen genannt, aber darauf hingewiesen, dass sie nicht wissenschaftlich bewiesen sind [16].

Die ersten wissenschaftlichen pharmakologischen Studien von Weihrauchextrakten an Versuchstieren wurden 1986 durch SINGH *et al.* durchgeführt. Dabei wurden erkrankte Mäuse und

Ratten mit alkoholischen Extrakten von Weihrauchharzen behandelt [17]. Seit 1991 beschäftigte sich die Arbeitsgruppe um AMMON mit Studien zur entzündungshemmenden Wirkung von Weihrauchharzen. Sie waren die Ersten, die den gattungsspezifischen Boswelliasäuren eine pharmakologisch bedeutsame Wirkung zuschrieben [18]. Sie fanden heraus, dass die entzündungshemmende Wirkung der Boswelliasäuren darauf beruht, daß die 5-Lipoxygenase (5-LOX) gehemmt wird. In den Jahren von 1992 bis 1996 gelang es AMMON *et al.*, den Wirkmechanismus der 5-LOX-Inhibierung und die strukturellen Voraussetzungen für bessere Effektivität der Inhibierung zu klären [19, 20].

Die 5-LOX stellt beim biochemischen Prozess der Entzündung ein Schlüsselenzym dar. Gewebshormone, die man als Lipid-oder Entzündungsmediatoren bezeichnet, sind für das Auftreten einer Entzündung verantwortlich. Dadurch stellen sie die Abwehrantwort des Körpers auf physikalische oder chemische Schädigungen des Gewebes dar. Die als Phosphorsäureester in der Zellmembran vorliegende Arachidonsäure wird bei einem Entzündungsreiz durch die cytosolische Phospholipase A₂ freigesetzt. Durch die 5-Lipoxygenase wird die freie Arachidonsäure in den Lipid-Mediator Leukotrien B₄ umgewandelt. Alle vier bekannten Boswelliasäuren (β -BA (1), β -ABA (2), β -KBA (7), β -AKBA (8)) zeigten eine hemmende Wirkung auf die 5-Lipoxygenase.

Die folgende Aufzählung enthält die verantwortlichen Strukturelemente für die Hemmung der 5-Lipoxygenase, die 1996 von SAILER *et al.* identifiziert werden konnten [19].

- lipophile Gruppe an C-4
- Carbonylgruppe an C-11 und
- freie Carboxylgruppe an C-4

Sie sind in Abb. 1-8 besonders hervorgehoben. AMMON und Mitarbeiter konnten auch zeigen, dass AKBA (8) die stärkste Hemmung von den vier bekannten Boswelliasäuren zeigt [20].

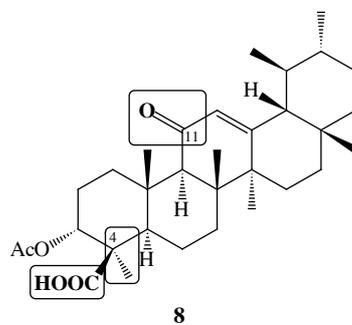


Abb. 1-8: Wichtige Strukturelemente für Entzündungshemmung am Beispiel von AKBA 8.

Die Cyclooxygenasen 1 und 2 gehören ebenso zur Enzymklasse der Oxidoreduktasen wie die 5-Lipoxygenase. Sie haben eine ähnliche Funktion im Prozess der Entzündung wie die 5-LOX, dabei wird die freie Arachidonsäure durch Cyclooxygenase-1 (COX-1) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Prostaglandine umgewandelt. Auch diese Enzyme werden von AKBA (**8**) gehemmt, jedoch scheinen sie dabei keine so große Rolle, wie die 5-LOX, zu spielen [20].

SAFAYHI *et al.* konnten die hemmende Wirkung von AKBA (**8**) auf HLE (human leukocyte elastase) in ihrer Arbeit aus dem Jahr 1997 zeigen. Bei HLE handelt es sich um eine Serinprotease, die von Granulozyten freigesetzt wird. Sie bildet eine Immunantwort, jedoch ist sie dabei so unspezifisch, dass sie auch gesundes Gewebe schädigen kann. Aus diesem Grund wird vermutet, dass sie bei vielen Krankheiten eine Rolle spielt (z.B. chronische Bronchitis, Lungenemphysem oder rheumatische Arthritis) [21].

Im Jahr 1998 konnte die Gruppe um AMMON zeigen, dass AKBA (**8**) in den menschlichen Blutzellkulturen HL-60 und CCRF-CEM Apoptose auslöst. Dabei wird vermutet, dass AKBA (**8**) die Topoisomerase I hemmt [22].

SYROVETS *et al.* untersuchten 2000 die Hemmung der Topoisomerase I und Topoisomerase II α durch verschiedene Triterpene genauer. Bei Topoisomerasen handelt es sich um Enzyme, die die Topologie der DNA kontrollieren und modifizieren. Sie spielen beim Prozess der Transkription und Replikation von DNA eine Rolle und bilden den Angriffspunkt einiger Cytostatika. SYROVETS *et al.* konnten zeigen, dass ABA (**2**) die beiden Topoisomerasen hemmt. Desweiteren fanden sie heraus, dass die Acetyl-Gruppe an C-3 und die freie Carboxylgruppe an C-4 wichtige Struktureinheiten für diese Hemmung darstellen. Die Keto-Funktion an Position C-11 wirkt sich negativ auf die Hemmung der beiden Enzyme aus, daher wirkt AKBA (**8**) schlechter als die Boswelliasäuren ohne Carbonyl-Gruppe [23].

Im Jahr 2006 fanden WERZ *et al.* ein weiteres Enzym, das durch Boswelliasäuren gehemmt wird. Es handelt sich dabei um die 12-Lipoxygenase (p12-LOX) in Thrombozyten [25]. Thrombozyten können keine 5-LOX exprimieren, aber die verwandte p12-LOX. Sie wandelt die freie Arachidonsäure in 12-Hydroperoxy-eicosatetraensäure (12-H(P)ETE) um, einen Metaboliten in der Arachidonsäure-Kaskade in Thrombocyten.

MONA ABDEL-TAWAB *et al.* zeigten 2008, daß die Bioverfügbarkeit der 11-Ketoboswelliasäuren *in vivo* zu gering ist, um eine Hemmung auszulösen [29].

Die Gruppe um Prof. WERZ berichtete 2009 von einem weiteren Enzym, das durch Boswelliasäuren gehemmt wird, dem Cathepsin G (CatG). Dieses gehört zur Enzymklasse der Serinproteasen, wie das bereits zuvor beschriebene HLE. Sie konnten zeigen, dass Boswelliasäuren im aktiven Zentrum von CatG andocken können und es blockieren [30].

1.2 Fokussierende Synthese

Aufgrund der zuvor beschriebenen pharmakologischen Wirkungen erhöht sich die Nachfrage an Boswelliasäuren für die weitere Erforschung der Wirkungen und Wirkmechanismen. Die Totalsynthese von Boswelliasäure ist bis *dato* noch nicht literaturbekannt. Wahrscheinlich wäre sie für die industrielle Produktion ohnehin zu aufwändig. Um an Boswelliasäuren zu gelangen, werden sie aus dem Weihrauchharz extrahiert. Das Harz besteht zu 25-35% aus Triterpensäuren, je nach Gattung und Qualität. Das Gemisch aus Triterpensäuren setzt sich aus den gattungsspezifische Boswelliasäuren (ca.10%) und anderen oben genannten Triterpensäuren (15-25%) zusammen [16]. Die in Abschnitt 1.1.5 beschriebenen pharmakologischen Wirkungen wurden entweder mit diesen Gemischen, oder auch mit den reinen Boswelliasäuren untersucht. Diese können durch aufwändige Reinigungsschritte aus den Gemischen isoliert werden. Die Arbeitsgruppe um JAUCH hat 2003 ein Verfahren (s. Abb. 1-9) entwickelt, um den Gehalt an β -AKBA (**8**) im Gemisch aller sauren Bestandteile deutlich zu steigern [31].

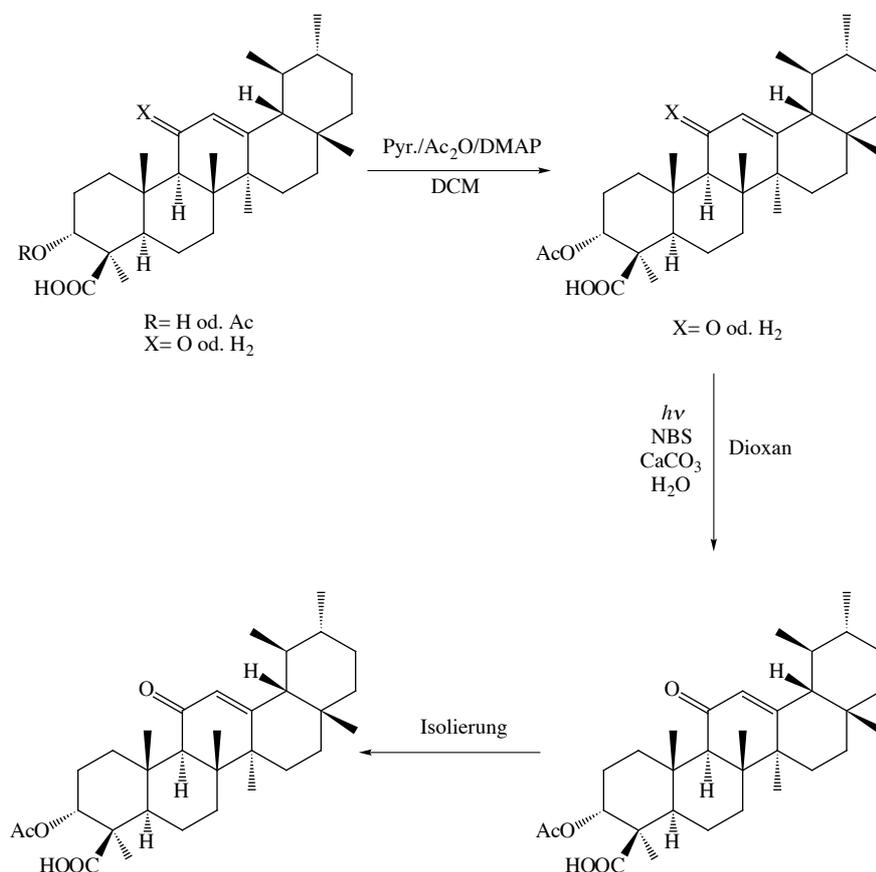


Abb. 1-9: Syntheschema der „Fokussierenden Synthese“.

Dieses Verfahren bekam den Namen „Fokussierende Synthese“, weil dabei alle vorhandenen β -Boswelliasäuren in die β -AKBA (**8**) überführt werden [31]. Die Reinigung der erhaltenen β -AKBA (**8**) erfolgt durch Säulenchromatographie, erst über NP-Kieselgel (PE/ Et_2O 4:1 (v/v) 1%

AcOH) anschließend über RP-Kieselgel (MeOH/H₂O 9:1 (v/v)). Danach ist es möglich, die isolierte β -AKBA (**8**) durch Umkristallisation aus Methanol weiter aufzureinigen [31]. In den neueren pharmakologischen Studien gewinnen auch die anderen Boswelliasäuren und deren Derivate an Bedeutung. Von der reinen β -AKBA (**8**) ausgehend, lassen sich β -BA (**1**), β -ABA (**2**) und β -KBA (**7**) in maximal 2 Syntheseschritten herstellen (vgl. Abb. 1-10).

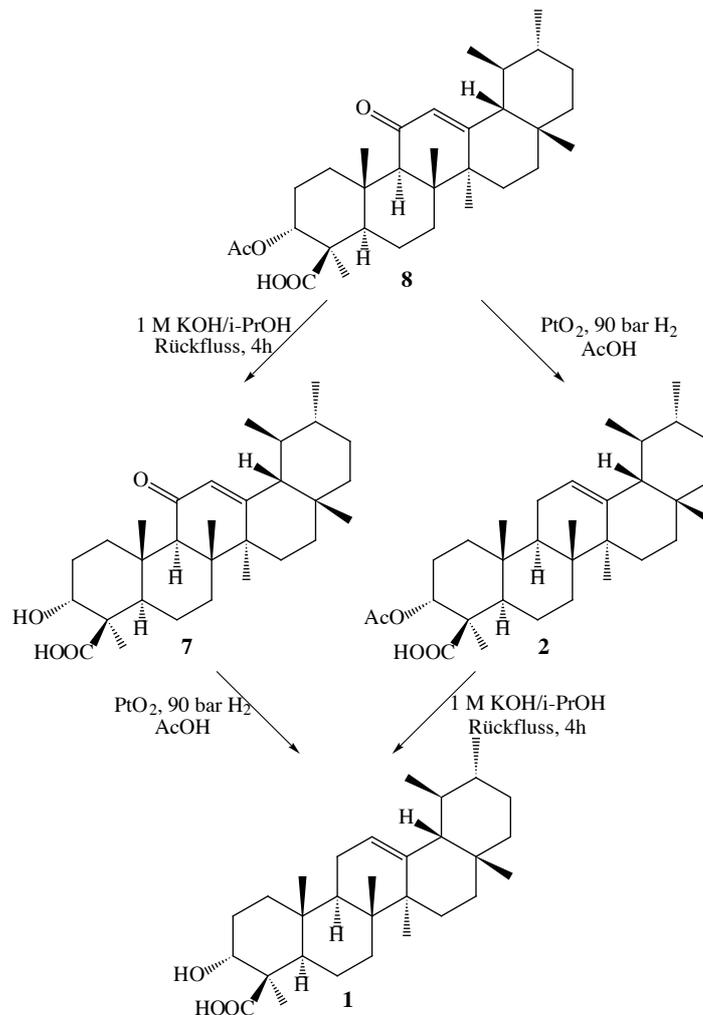


Abb. 1-10: Synthese von β -BA (**1**), β -ABA (**2**) und β -KBA (**7**) ausgehend von β -AKBA (**8**).

1.3 Glykoside

1.3.1 Glykosidische Bindung

Glykoside sind Verbindungen die in der Natur weit verbreitet sind und eine glykosidische Bindung enthalten. Darunter versteht man eine chemische Bindung zwischen dem anomeren Kohlenstoffatom eines Kohlehydrats (Glykon) und dem Heteroatom eines weiteren Zuckermoleküls oder eines Moleküls anderer Stoffklassen (Aglykon) (vgl. Abb. 1-11) [32].

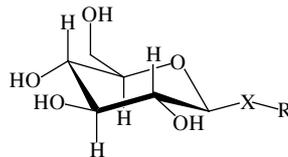


Abb. 1-11: Glykosidische Bindung.

Je nach Art des Heteroatoms X, unterscheidet man Glykoside ($X=O$), Thioglykoside ($X=S$), Selenoglykoside ($X=Se$) oder Glykosylamine ($X=N$). In seltenen Fällen ist X ein Kohlenstoffatom, dann spricht man von Glykosylderivaten (C-Glykoside). Bei dem Rest R kann es sich um ein beliebiges organisches Molekül (z.B. Terpene, Steroide, Peptide, Nucleotide usw.) handeln [33, 34].

Durch die Verknüpfung eines Zuckers über eine glykosidische Bindung mit einem Aglykon erhält man zwei Diastereomere (Anomere). Diese beiden Anomere werden als α - und β -Glykosid bezeichnet, je nach Stellung (axial oder äquatorial) der OR-Gruppe am C-1-Atom des Zuckers (Abb. 1-12).

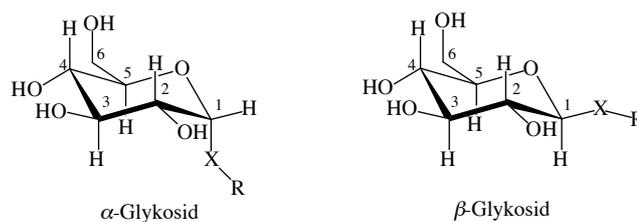


Abb. 1-12: α und β -Glykosid.

1.3.2 Glykosylierungen

In der Natur werden glykosidische Bindungen meist durch enzymatische Reaktionen aufgebaut. Die meisten Glykosylierungen verlaufen über eine nukleophile Substitution am anomeren C-Atom (Abb. 1-13).

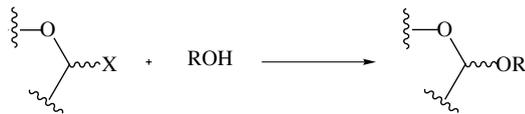


Abb. 1-13: Nukleophile Substitution am anomeren C-Atom.

Da Kohlehydrate mehr als eine Hydroxy-Funktion aufweisen und dadurch bei Glykosylierungen neben dem Problem der Diastereoselektivität das Problem der Regioselektivität auftritt, wird mit unterschiedlichen Schutzgruppen dieses Problem minimiert. Im Jahre 1879 beschrieben MICHAEL *et al.* die ersten synthetischen Glykosylierungen, indem sie Aldehyde mit Phenolen umsetzten [35]. Emil FISCHER leistete Pionierarbeit auf dem Gebiet der Zuckerchemie [36]. In seinen Arbeiten beschrieb er die Umsetzung von Zuckern mit Alkoholen unter sauren Bedingungen. Diese Gleichgewichtsreaktion lässt sich durch Einsatz eines Überschusses an Alkohol auf die Produktseite verschieben (vgl. Abb. 1-14) [37].

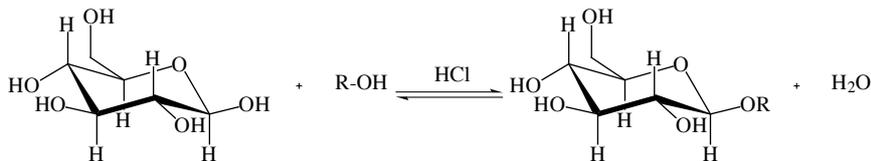


Abb. 1-14: Glykosylierung nach FISCHER.

KOENIGS und KNORR entwickelten 1901 eine weitere Glykosylierungsmethode. Sie synthetisierten einen Zucker, bei dem die Hydroxy-Gruppe an Position 1 durch ein Halogen ersetzt wurde. Dieser Halogenzucker sollte als Glykosyl-Donor agieren, der durch Schwermetallsalze (Silber- oder Quecksilbersalze) zur Knüpfung der glykosidischen Bindung aktiviert wird (vgl. Abb. 1-15) [38, 39].

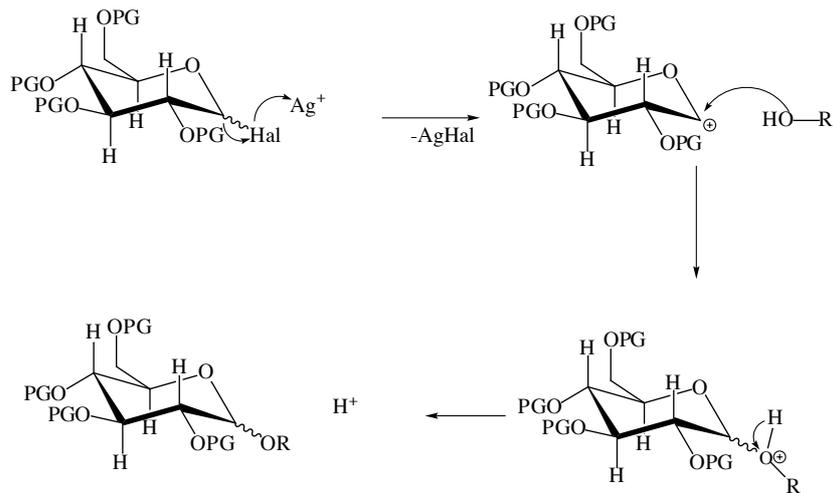


Abb. 1-15: Glykosylierung nach KOENIGS-KNORR.

Dabei entsteht ein mesomeriestabilisiertes Carbeniumion, welches nukleophil vom Glykosyl-Akzeptor angegriffen wird und dabei die glykosidische Bindung ausbildet. Diese Glykosylierung ist zum ersten mal irreversibel, weil das Schwermetallsalz ausfällt und aus dem Gleichgewicht entfernt wird.

Der Gebrauch der teuren und giftigen Schwermetallsalze führte zur Entwicklung einer Vielzahl von neuen Glykosylierungsmethoden zwischen einem Glykosyldonor und einem Glykosylakzeptor. Im Laufe der Jahre wurden viele Übersichtsartikeln verfasst, in denen diese Methoden für die unterschiedlichsten Anwendungen beschrieben werden [40]. Eine Methode, die heute besondere Bedeutung erlangt hat, ist Anfang der 1980er Jahre von R.R. SCHMIDT *et al.* entwickelt worden und wird als Trichloracetimidat-Methode (TCA-Methode) bezeichnet [41, 78]. Dabei wird der Zucker in ein Trichloracetimidat überführt, das als Glykosyl-Donor agiert und mittels Lewis-Säure (z.B. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ oder TMSOTf) aktiviert wird, um die glykosidische Bindung zu knüpfen (vgl. Abb. 1-16) [78].

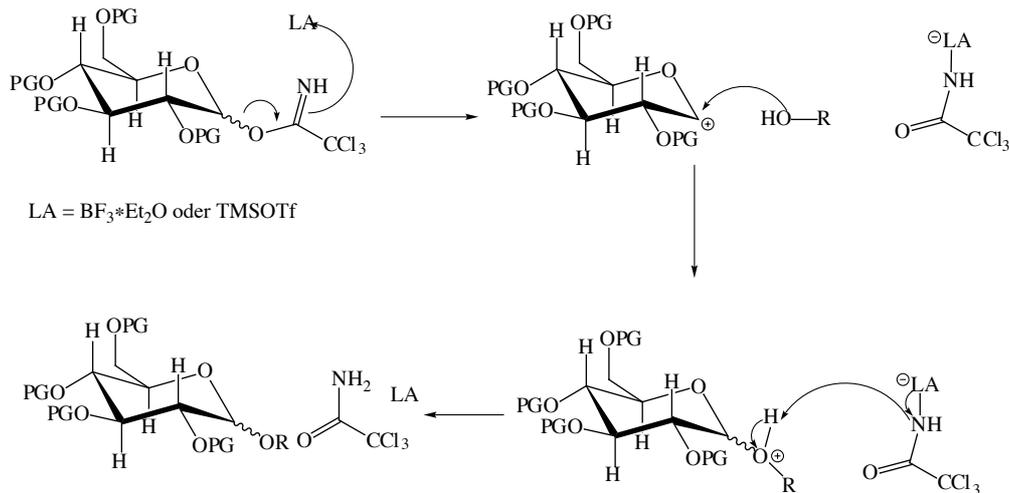


Abb. 1-16: Mechanismus der TCA-Methode.

Durch die Lewis-Säure Aktivierung wird die Abspaltung von Trichloracetamid eingeleitet. Es entsteht wieder ein Carbeniumion, das nukleophil vom Glykosyl-Akzeptor angegriffen wird. Die beiden Methoden sind heute Standard-Methoden bei der Synthese von glykosidischen Verbindungen jeder Art.

1.3.3 Triterpensaponine

Mit dem Begriff „Triterpensaponine“ fasst man Glykoside zusammen, die aus einem Kohlenhydratteil (Glykon) und aus einem Triterpenteil (Aglykon) aufgebaut sind. Die Mono- oder Oligosaccharide des Kohlenhydratteils werden über eine glykosidische Bindung an Triterpene geknüpft. Je nach Grundgerüst und Funktionalisierung unterscheiden sich die Triterpensaponine. Meist erfolgt die Knüpfung über die Hydroxy-Gruppe der Triterpene mit dem Glykon, es sind aber auch Verknüpfungen über die Carboxyl-Gruppe bekannt. Die Kohlenhydratanteil ist hydrophil und der Triterpenteil lipophil. Sie haben damit die gleichen Eigenschaften wie Seifen, die aus polarem Kopf und lipophilem Schwanz bestehen. Historisch leitet sich daher auch ihr Name vom lateinischen Wort „*sapo*“ für Seife ab. Neben den Triterpensaponinen gibt es auch Verbindungen von Steroiden, Steroidalkaloiden oder anderen Terpenen mit Zuckermolekülen [42]. In Abb. 1-17 ist je ein Beispiel für die drei bekannten Saponinklassen dargestellt.

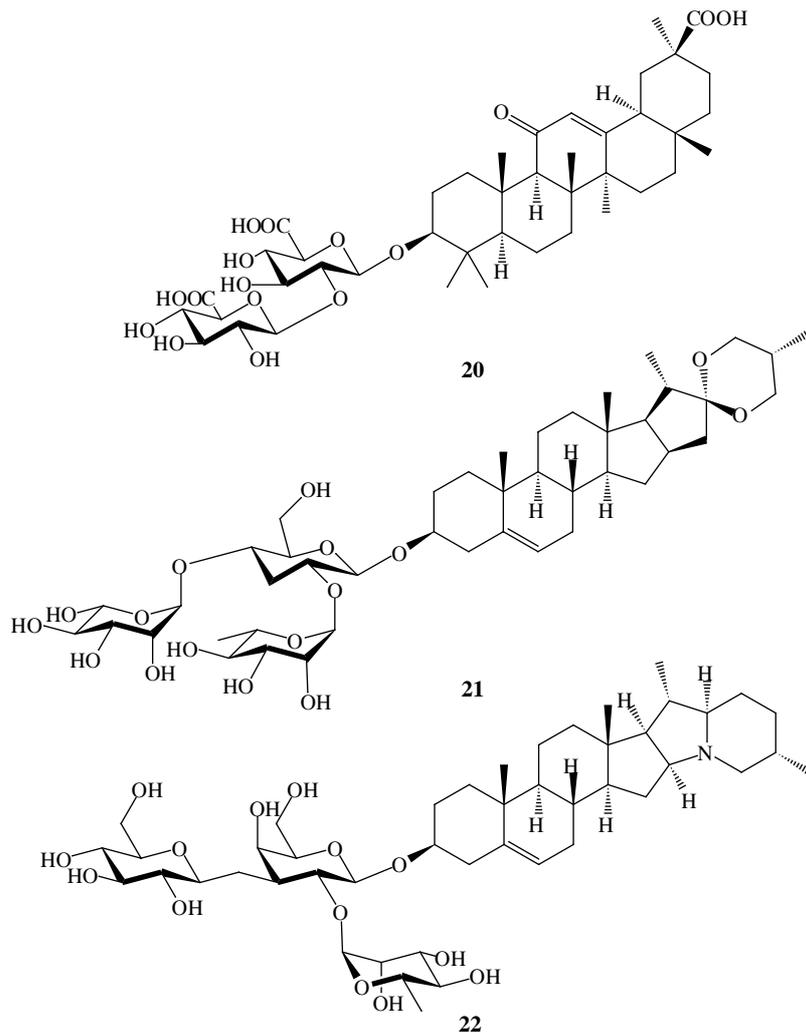


Abb. 1-17: Beispiele für die drei Saponinklassen: Glycyrrhizin (**20**) (Triterpensaponin), Dioscin (**21**) (Steroidsaponin), α -Solanin (**22**) (Steroidalkaloidsaponin) [42].

Saponine haben aufgrund ihrer Struktur spezielle Eigenschaften [42]. Viele dieser Saponine sind pharmakologisch aktiv und wirken z.B. entzündungshemmend, cytotoxisch oder hämolytisch, um nur einige Beispiele zu nennen [43].

1.4 Festphasensynthese

Als Festphasensynthese wird ein chemisches Syntheseverfahren bezeichnet, bei dem Moleküle an einer inerten festen Phase synthetisiert werden. MERRIFIELD *et al.* haben 1963 dieses Verfahren zum ersten Mal zur Synthese von Peptiden beschrieben [44]. Peptide bestehen aus Aminosäuren, die über Peptidbindungen miteinander verknüpft sind. Aminosäuren enthalten mehrere funktionelle Gruppen (Carboxyl-, Amino-Gruppe und teilweise andere Funktionalitäten in der Seitenkette). Damit es nicht zu unerwünschten Nebenreaktionen kommt, werden bei

der Synthese Schutzgruppen eingesetzt. Diese müssen sich in der Art ihrer Abspaltung unterscheiden, damit nicht z.B. beim Freisetzen einer NH_2 -Gruppe auch eine Schutzgruppe in der Seitenkette abgespalten wird. Für die NH_2 -Funktionalität benutzt man Z-, BOC- oder Fmoc als Schutzgruppen (Abb. 1-18) [44].

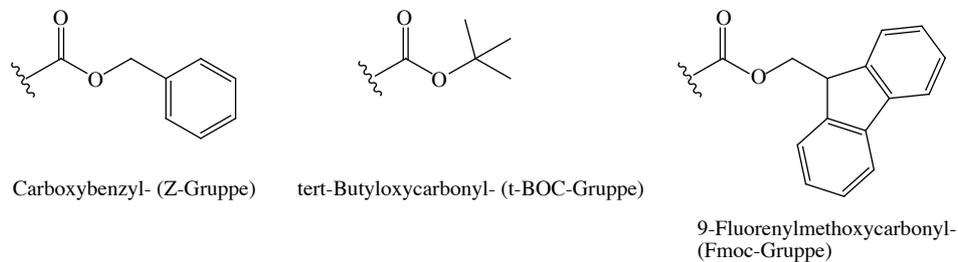


Abb. 1-18: NH_2 -Schutzgruppen für Aminosäuren.

Sie unterscheiden sich in Struktur und Abspaltungsbedingungen. Fmoc wird basisch gespalten, BOC und Z werden sauer entfernt. Viele der natürlich vorkommenden Aminosäuren haben in ihrer Seitenkette weitere funktionelle Gruppen (z.B. OH bei Ser und Tyr, SH bei Cys, COOH bei Asp und Glu und Guanidin bei Arg usw.). Um unerwünschte Nebenreaktionen an diesen Seitenketten zu vermeiden, müssen diese auch durch geeignete Schutzgruppen blockiert werden (Abb. 1-19). Alle Seitenschutzgruppen sind säurelabil und basenstabil.

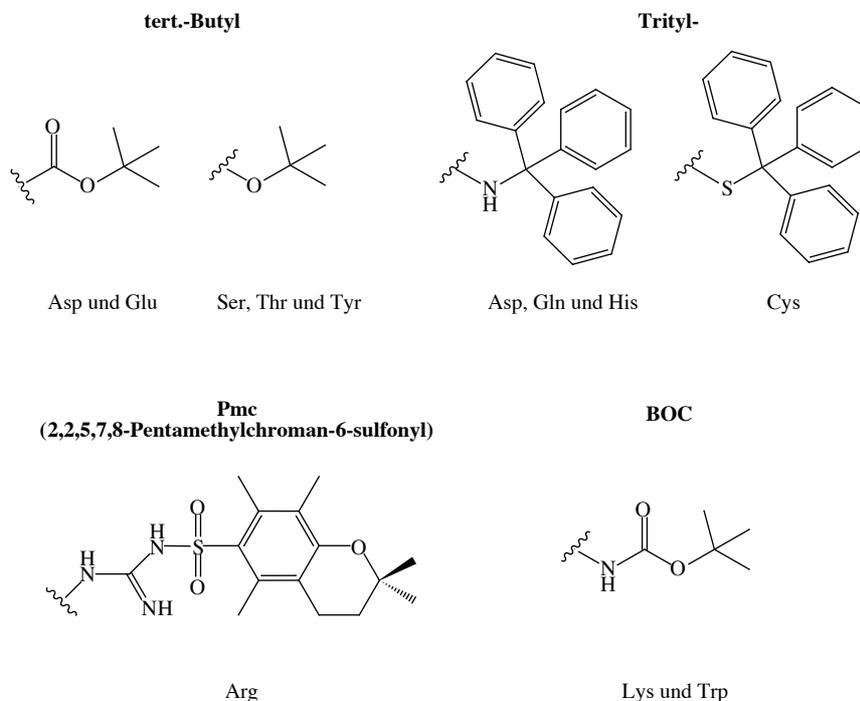


Abb. 1-19: Beispiele für die Seitenschutzgruppe von Aminosäuren bei der Fmoc-Strategie.

Um Peptide zu synthetisieren, wird die erste NH_2 -geschützte Aminosäuren über eine kovalente

Bindung an ein inertes Polystyrolharz gebunden. Im nächsten Schritt wird durch Spülung mit Säure oder Base, je nach Amino-Schutzgruppe, diese entfernt. Anschließend gibt man eine weitere NH_2 -geschützte Aminosäure zu, diese wird mit DCC in den „Aktivester“ überführt und über eine Peptidbindung an die bereits vorhandene Aminosäure am Harz geknüpft. Diese beiden Schritte werden so oft wiederholt bis man das gewünschte Peptid aufgebaut hat. Im letzten Schritt einer Festphasensynthese wird das fertige Peptid von der festen Phase abgespalten (Abb. 1-20).

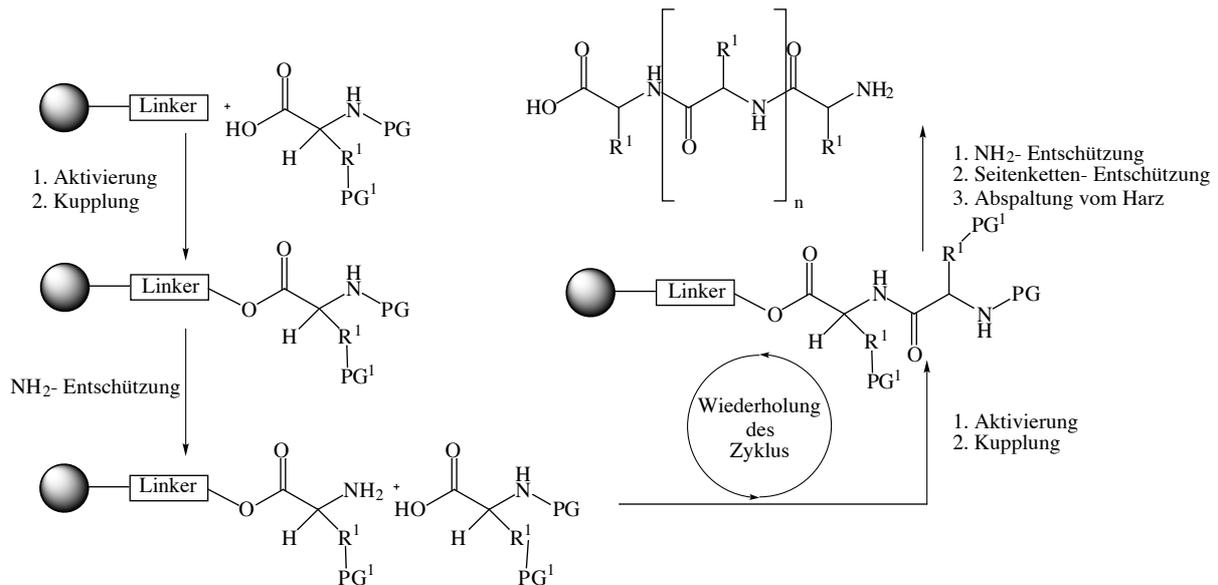


Abb. 1-20: Syntheschema der Festphasensynthese von Peptiden.

Die klassische Festphasensynthese ist in den letzten 50 Jahren immer weiter entwickelt worden. Heutzutage gibt es ein großes Angebot unterschiedlicher fester Phasen, jeweils auf die speziellen Syntheseproblemstellungen zugeschnitten. Diese Harze sind mit sogenannten „Linkern“ versehen, die als Andockfunktionalität am Harz dienen, sich quantitativ abspalten lassen und unter den Reaktionsbedingungen der gesamten Sequenz stabil sind (Abb. 1-21).

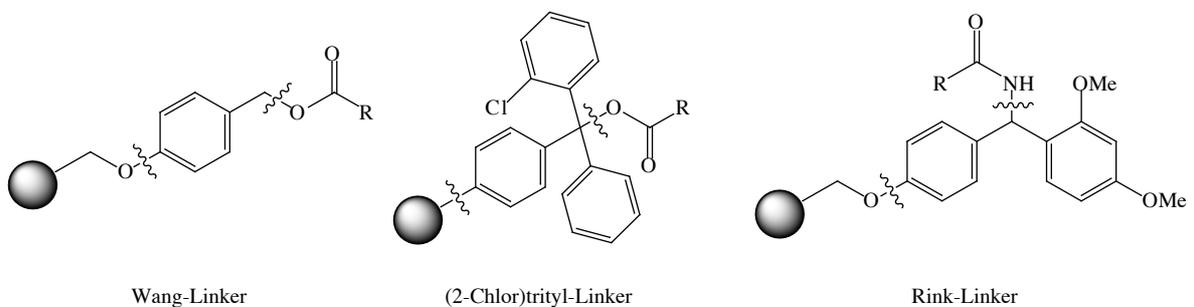


Abb. 1-21: Beispiele für Linker der Fmoc-Strategie.

Die Aktivierung einer Aminosäure vor der Kupplung zum „Aktivester“ wird klassisch mit DCC durchgeführt. Diese Art der Aktivierung ist aber sehr zeitintensiv. Moderne Kupplungsmethoden setzen, außer DCC, auch noch HOBT oder HOAt als Additive zu, um die Aktivierung zu beschleunigen, oder sie benutzen moderne eigenständige Kupplungsreagenzien wie HBTU oder HATU (**61**) (Abb. 1-22) [45, 48].

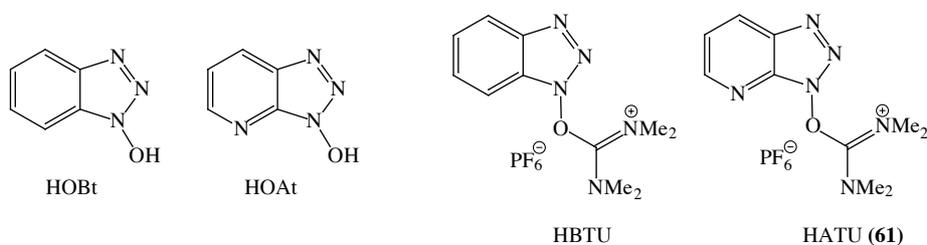


Abb. 1-22: Strukturformeln der Additiven HOBT und HOAt und der modernen Kupplungsreagenzien HBTU und HATU (**61**).

Ursprünglich wurde die Festphasensynthese entwickelt, um Peptide zu synthetisieren. Heute wird sie für eine Vielzahl von Verbindungen verwendet, wie z.B. Polysaccharide [46, 47] oder Polynukleotide [44]. Die Festphasensynthese hat Vor- und Nachteile gegenüber der klassischen homogenen Synthese in Lösung. Sie lässt sich automatisieren, die Aufreinigung ist einfach, ein hoher Reagenzüberschuss ist möglich und die Option der Parallelsynthese ist gegeben. Die Nachteile sind geringe Substanzmengen, teilweise hoher Optimierungsbedarf für neue Synthesen, damit verbunden hohe Kosten für die Entwicklung und die Schwierigkeiten beim Übertragen auf größere Ansätze (Upscaling) [45].

1.5 Problemstellung

Boswelliasäuren zeigen wie in Abschnitt 1.1.5 beschrieben entzündungshemmende Wirkung. Aufgrund ihrer Struktur sind sie hydrophob und deshalb für den menschlichen Stoffwechsel nur schlecht zugänglich. Um diese schlechte Bioverfügbarkeit von Boswelliasäuren zu verbessern, war das Ziel dieser Arbeit, ausgehend von der Leitstruktur β -KBA (**7**), neue Derivate zu synthetisieren. Die Hydroxyl-Gruppe an Position C-3 von β -KBA (**7**), diente als Ausgangspunkt für diese Modifikationen. Durch Glykosylierung der Hydroxyl-Gruppe mit einfachen Monosaccharidbausteinen sollten zum ersten Mal einfache Triterpensaponine von β -KBA (**7**) synthetisiert und deren Struktur anschließend durch 1- und 2-dimensionale NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden. Da Boswelliasäuren im Cytosol wirken (vgl. Abschnitt 1.1.5), sollte durch das Anbinden von 3-O-Glutaroyl- β -KBA (**56**) und 3-O-Glutaroyl- β -BA (**57**) an das zellpenetrierende Peptid R9-amid (**58**), die Bioverfügbarkeit erhöht werden. Die Umwandlung der Hydroxyl-Gruppe an Position C-3 in eine Amino-Gruppe, soll den Zugang zu einer Reihe von neuen entzündungshemmenden Derivaten liefern. Außerdem stellt die 3-Amino- β -KBA (**29**) eine β -Aminosäure dar, die auch aufgrund ihrer Struktur dem Stoffwechsel leichter zugänglich sein sollte. Die Leitstruktur β -KBA (**7**) sollte in die entzündungshemmende und strukturverwandte 11-Keto-robursäure (**23**) überführt werden. Bei dieser Synthese werden alle Zwischenstufen auf eventuell pharmakologische Wirkungen getestet, um neue Strukturen mit interessanten Wirkungen zu finden. Durch die Synthese von 3-O-Formyl-KBA (**66**) soll die homologe Reihe der Esterderivate an Position C-3 aus früheren Arbeiten vervollständigt werden und von der Synthese des Boswelliasäurecarbamats **65** verspricht man sich eine Verbesserung des Kristallisationsverhaltens.

2 Ergebnisse und Diskussion

2.1 Synthese von β -KBA (7) als Ausgangsmaterial

Mit dem im Arbeitskreis JAUCH entwickelten Verfahren der „Fokussierenden Synthese“ lassen sich einzelne Boswelliasäuren in größeren Mengen isolieren (vgl. Abb. 1-9) [31]. In dieser Arbeit dient β -KBA (7) als Ausgangsmaterial für die Synthesen der Derivate. Dazu wurde die literaturbekannte „Fokussierende Synthese“ etwas modifiziert (vgl. Abb. 2-1).

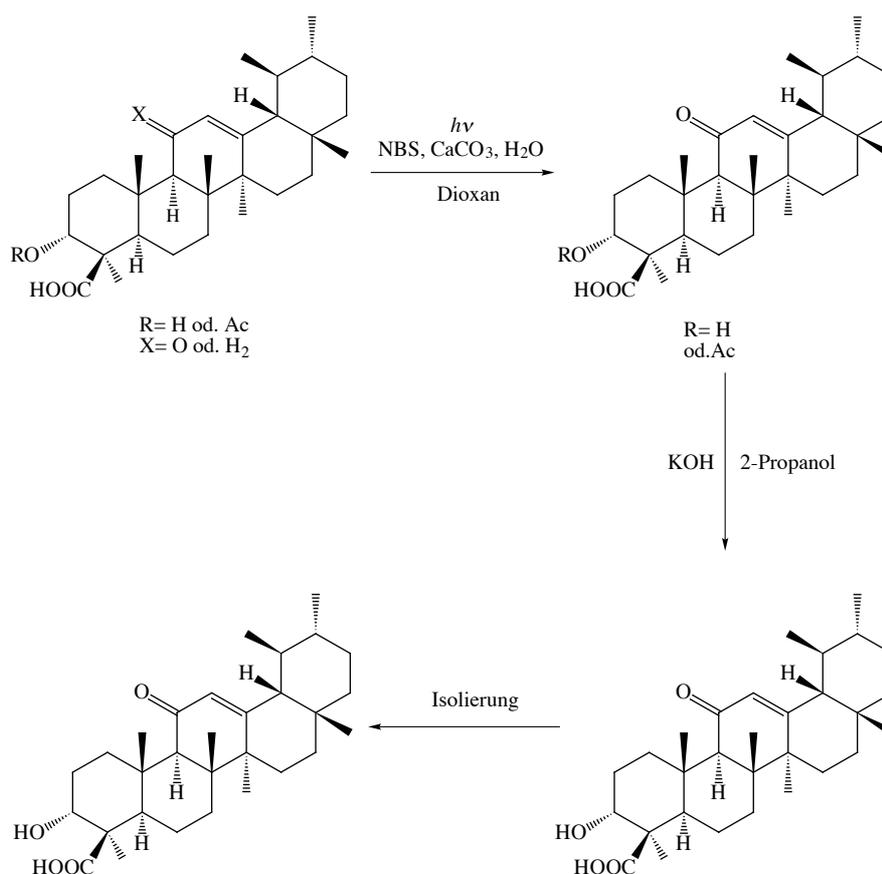


Abb. 2-1: Syntheschema der modifizierten „Fokussierenden Synthese“.

Das zerkleinerte Weihrauchharz wird mit Diethylether extrahiert. Man erhält dadurch alle löslichen Bestandteile des Weihrauchharzes, den sog. „Rohextrakt“. Durch flüssig-flüssig-Extraktion des etherischen Rohextrakts mit wässriger Base werden aus diesem alle neutralen Bestandteile abgetrennt. Die sauren Bestandteile befinden sich in der wässrigen Phase. Durch anschließendes Ansäuern und erneuter Extraktion mit Diethylether erhält man die sauren Bestandteile. Nachdem die gesamten sauren Bestandteile mit NBS, CaCO_3 in Dioxan/ H_2O photooxidiert und anschließend mit KOH in *iso*-PrOH deacetyliert wurden, hat man alle Boswelliasäuren in β -KBA (7) überführt. Durch das Umkristallisieren aus Dichlormethan nach

chromatographischer Aufreinigung mit NP-Kieselgel, kann auf die Reinigung mit RP-Kieselgel verzichtet werden. Dadurch ist es uns gelungen, die Aufreinigung zu vereinfachen und die bis *dato* unbekannte Röntgenstruktur von β -KBA (7) zu bestimmen (vgl. Abb. 2-2).

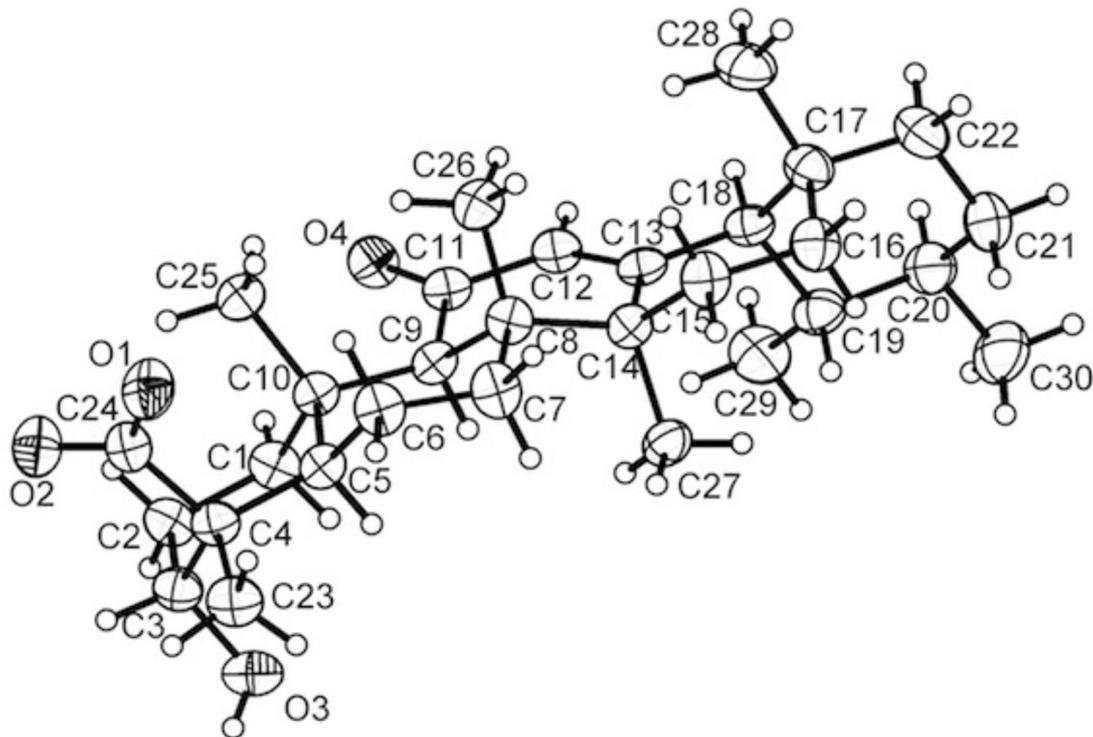


Abb. 2-2: Röntgenstruktur von β -KBA (7).

Aufgrund der Struktur und damit verbundenen pharmakologischen Wirkung gibt es nur wenige funktionelle Gruppen, die man modifizieren kann (vgl. Abschnitt 1.1.5). In Abb. 2-3 sind die wichtigsten funktionellen Gruppen von Boswelliasäuren hervorgehoben:

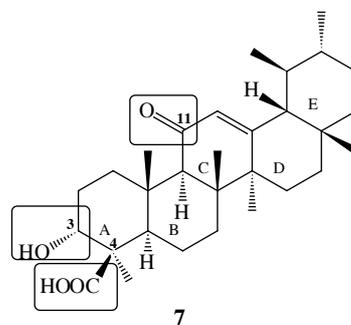


Abb. 2-3: Pharmakologisch relevante funktionelle Gruppen von β -KBA (7).

Die Carboxyl-Gruppe an C-4 ist für die entzündungshemmende Wirkung essentiell und kann daher nicht verändert werden [50]. CSUK *et al.* haben Derivate von β -Boswelliasäuren synthetisiert, bei denen die Carboxyl-Gruppe als Methylester vorliegt. Diese Verbindungen lösen Apoptose in Tumorzellen aus [51]. Frühere Arbeiten unserer Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass Ester und Ether an der Hydroxy-Funktion an Position C-3 von β -KBA (**7**) und β -BA (**1**) gute Ergebnisse bei pharmakologischen Tests lieferten [49]. Die Keto-Funktion an C-11 ist durch ihre Lage im Moleküle extrem unreaktiv. Auf den ersten Blick scheinen die Möglichkeiten zur Modifikation gering und trivial. Jedoch versagen die literaturbekannten Synthesemethoden völlig oder verlaufen nur mit geringen Ausbeuten [49]. Der Grund dafür scheint in der sterischen Hinderung des relativ starren pentacyclischen Ringgerüsts zu liegen.

2.2 Umwandlung von β -KBA (**7**) in 11-Keto-robursäure (**23**)

2.2.1 Syntheseplanung der Umwandlung von β -KBA (**7**) in 11-Keto-robursäure (**23**)

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich auch mit der Isolierung und Strukturaufklärung von anderen Inhaltsstoffen des Weihrauchs neben den Boswelliasäuren und deren synthetischen Modifikationen. Bei diesen Arbeiten ist es gelungen, eine Vielzahl anderer pentacyclischer Triterpensäuren zu finden, die auch pharmakologische Wirkung zeigen [52]. Eine dieser Verbindungen ist die 11-Keto-robursäure (**23**) (vgl. Abb. 2-4).

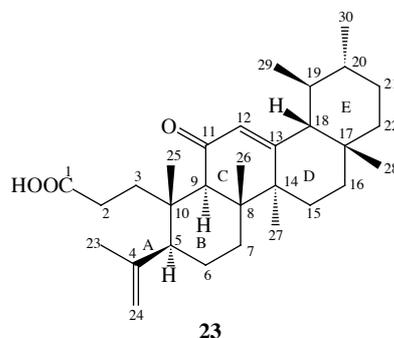


Abb. 2-4: Struktur 11-Keto-robursäure (**23**).

Die 11-Keto-robursäure (**23**) gehört wie die β -KBA (**7**) zur Klasse der pentacyclischen Triterpensäuren. Diese bestehen aus fünf miteinander verknüpften Sechsringen die alphabetisch in A, B, C, D und E-Ring benannt sind. Im Gegensatz zur β -KBA (**7**), die fünf intakte Sechsringe besitzt (vgl. Abb. 2-3), ist bei Verbindung **23** der A-Ring geöffnet (vgl. Abb. 2-4). Neben diesem ist ein weiterer Unterschied die fehlende Hydroxyl-Gruppe im A-Ring. Beide Verbindungen haben eine Carbonyl-Gruppe an Position 11 im C-Ring, sowie eine Doppelbindung in Allyl-Stellung dazu. Die Stellung der vicinalen Methylgruppen im E-Ring ist identisch, dadurch

wird beiden Strukturen ein Ursan-Grundgerüst zugeordnet. Die Doppelbindung im aufgebrochenen A-Ring der 11-Keto-robursäure (**23**) stellt einen weiteren strukturellen Unterschied zu β -KBA (**7**) dar. Verbindung **23** soll nach folgendem Syntheseplan in 6 Stufen aus Verbindung **7** synthetisiert werden (vgl. Abb. 2-5).

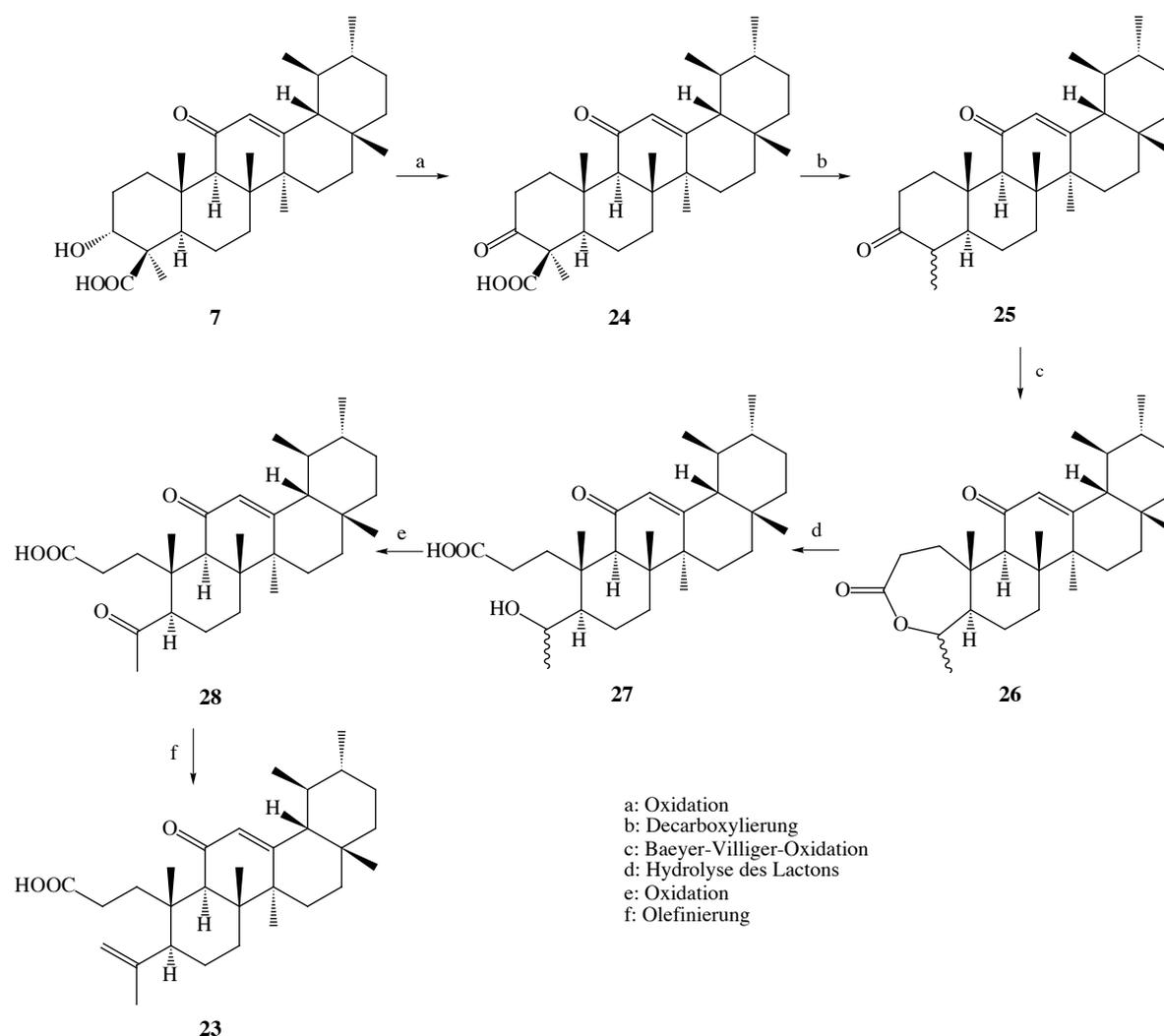


Abb. 2-5: Syntheseplan der Umwandlung von β -KBA (**7**) in 11-Keto-robursäure (**23**).

2.2.2 Synthese der Diketosaure **24**

Ausgehend von β -KBA (**7**) ist die 11-Keto-robursäure (**23**) in 6 Stufen zugänglich. Dazu wird zuerst die Hydroxy-Funktion an C-3 oxidiert. TANEJA *et al.* beschreiben die Oxidation von β -KBA-24-methylester (**35**) mit PCC [53]. Bei der Oxidation von β -KBA (**7**) mit PDC kann kein Produkt isoliert werden, wahrscheinlich bildet sich ein Pyridiniumsalz, das sich der Isolierung widersetzt. Bei der Oxidation mit Jones-Reagenz gelingt die Reaktion mit einer Ausbeute von 70%. Aufgrund der toxischen Eigenschaften von Chromverbindungen verwenden wir hier noch

Dess-Martin-Periodinan (DMP) um diese Oxidation durchzuführen. Mit dieser Methode erhalten wir die 3,11-Diketoboswelliasäure (**24**) in Ausbeuten zwischen 90–95 % (Abb. 2-6) [54].

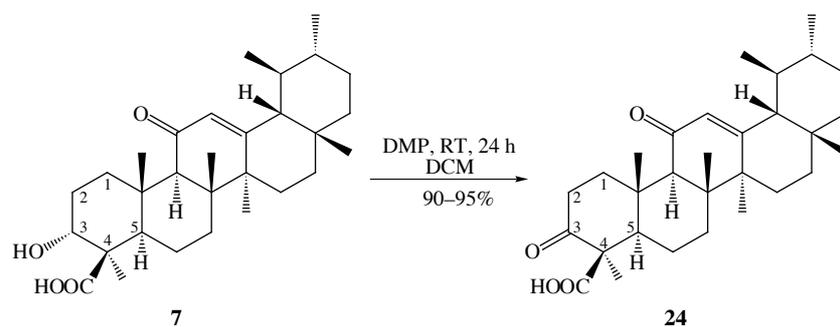


Abb. 2-6: Syntheschema für die Oxidation von β -KBA (**7**).

Die Diketonsäure **24** stellt eine β -Ketosäure im A-Ring dar, diese ist nicht stabil und sollte leicht decarboxylieren. Diese Instabilität stellt ein Problem bei Synthese und Isolierung dar. Bei der Jones-Oxidation wirkt sich das schwefelsaure Reaktionsmedium nachteilig auf die Ausbeute aus, da es schon teilweise bei der Reaktion zur Decarboxylierung kommt. Während der Dess-Martin-Oxidation tritt dieses Problem nicht auf. Jedoch muss man bei der anschließenden chromatographischen Aufreinigung aufgrund der freien Carboxylgruppe an C-4 etwas Essigsäure zum Laufmittel geben, um eine scharfe Trennung zu erhalten. Bei der Einengung des Laufmittels wird die Essigsäure aufkonzentriert und es setzt trotzdem eine Decarboxylierung ein. Durch Zugabe von Toluol, zur azeotropen Entfernung von Essigsäure, lässt sich das Problem weitgehend beheben und man erhält die Diketonsäure **24** in Ausbeuten von 90–95%. Durch NMR-Spektroskopie lässt sich die Umsetzung bestätigen. Im ^{13}C -Spektrum tritt ein zweites Signal im Bereich von Carbonyl-C-Atomen auf bei 211.6 ppm, neben dem literaturbekannten Carbonyl-Signal von C-11 bei 199.40 ppm. Im ^1H -Spektrum verschwindet das Signal von H-3 (4,07 ppm) und die Signale von H-1 (1.32/2.51) und H-2 (1.54/2.30) verschieben sich deutlich ins tiefere Feld mit H-1 (2.34/3.11) und H-2 (1.29/2.98), da durch die C=O-Doppelbindung die Elektrodichte deutlich erniedrigt wird.

2.2.3 Synthese des Diketons **25**

Im nächsten Reaktionsschritt wird die Diketonsäure **24** durch gezielte Decarboxylierung in das Diketon **25** überführt (vgl. Abb. 2-7).

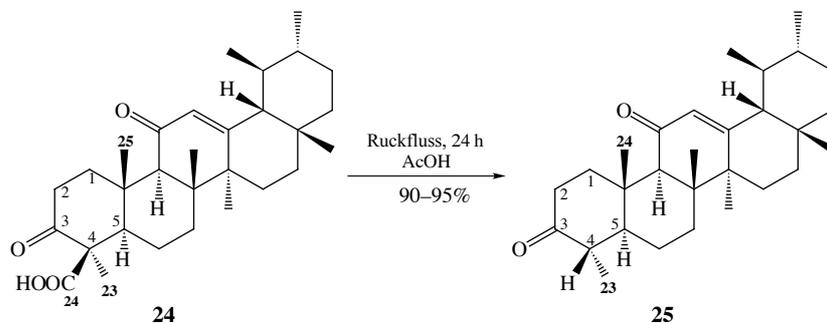


Abb. 2-7: Syntheschema Decarboxylierung der Diketonsäure **24** in Essigsäure.

Die Decarboxylierung ist bei der Oxidation nach JONES eine unerwünschte Nebenreaktion. Bei dem Versuch die Schritte der Oxidation und Decarboxylierung in einem Syntheseschritt durchzuführen, kommt es jedoch nicht zur vollständigen Umsetzung. Außerdem wäre die Isolierung und Charakterisierung der Diketonsäure **24** nicht möglich. Deshalb wird erst mit DMP oxidiert und anschließend erfolgt die Decarboxylierung in Essigsäure unter Rückfluss. Die Reaktion verläuft über einen cyclischen Übergangszustand (Abb. 2-8).

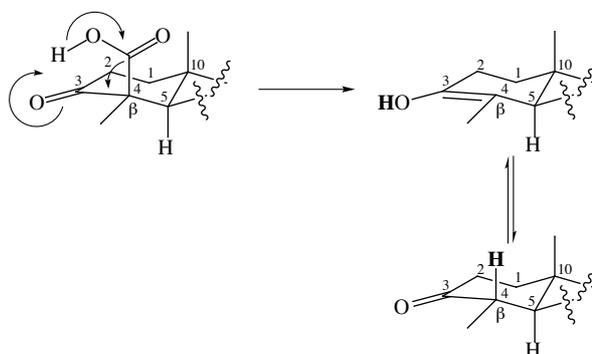


Abb. 2-8: Mechanismus der Decarboxylierung.

Dadurch erhalten wir das Produkt **25** in Ausbeuten von 90–95 %. Im NMR-Spektrum ist das Verschwinden der Carboxylgruppe (C-24) mit 178.9 ppm zu beobachten, was die Decarboxylierung bestätigt. Auch das Signal für das quartäre C-Atome an C-4 (57.4 ppm) der Diketonsäure **24** wird zu einem CH-Signal mit einer Verschiebung von 44.4 ppm und dem dazugehörigen H-4-Signal von 2.35 ppm im Diketon **25**. Im NOESY-Spektrum ist eine Kopplung zwischen diesem H-4 und den Methyl-Protonen an C-24 (nach der Decarboxylierung ändert sich die Nummerierung der C-Atome vgl. Abb. 2-7) zu beobachten, was für eine axiale Stellung von H-4 spricht.

2.2.4 Synthese eines Lactons im A-Ring 26

Das erhaltene Diketon **25** wird durch Baeyer-Villiger-Oxidation mit *m*-CPBA in das 7-gliedrige Lacton **26** überführt (vgl. Abb. 2-9).

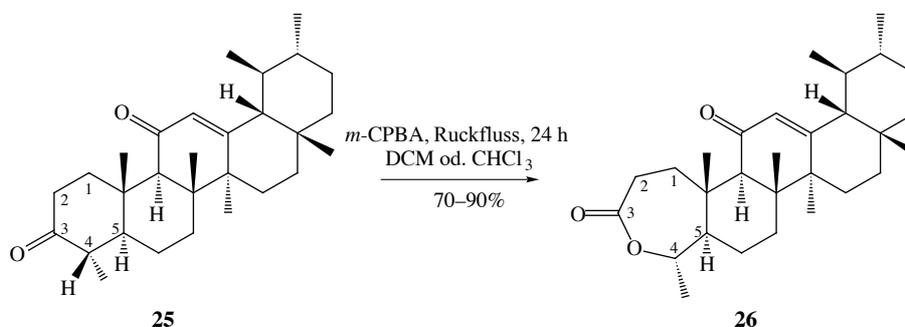


Abb. 2-9: Syntheschema Baeyer-Villiger-Oxidation von Verbindung **25**.

In der Literatur werden Persäuren als Oxidationsmittel bei der Baeyer-Villiger-Oxidation verwendet, z.B. Peressigsäure [56, 57, 58] oder *m*-Chlorperbenzoesäure [55, 56]. Als Alternativen zu diesen Persäuren setzt man MMPP [59, 60, 61] ein. Die Ergebnisse für die Umsetzung von Diketon **25** zum Lacton **26** mit verschiedenen Oxidationsmitteln sind in Tabelle 2-1 zusammengefasst.

Tab. 2-1: Umsetzung des Diketons **25** zum Lacton **26**.

eq. Oxidationsmittel	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
1.5 eq. MMPP	MeCN, 80°C,	75
2.5 eq. <i>m</i> -CPBA	CHCl ₃ , Rückfluss, über Nacht	86
3 eq. <i>m</i> -CPBA	CHCl ₃ , Rückfluss, über Nacht	90
4 eq. <i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂ , Rückfluss, über Nacht	88
5 eq. <i>m</i> -CPBA	CHCl ₃ , Rückfluss, über Nacht	70
18 eq. Peressigsäure	CH ₂ Cl ₂ , 60°C, über Nacht	Keine Reaktion

Wie Tabelle 2-1 zeigt, liefern *m*-CPBA und MMPP gute Ergebnisse, wohingegen die Umsetzung mit Peressigsäure scheitert. Bei der Oxidation mit *m*-CPBA ist bei der DC-Kontrolle immer ein quantitativer Umsatz zu beobachten. Jedoch lässt sich das entstandene Nebenprodukt sehr schwer vom Produkt unterscheiden, da sie ein fast identisches Laufverhalten zeigen. Ob es sich bei diesem Nebenprodukt um ein Isomer handelt, wurde nicht weiter untersucht (vgl. Abb. 2-10).

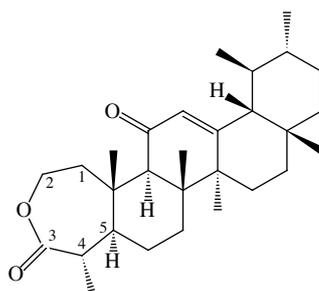


Abb. 2-10: Strukturformel des möglichen Nebenprodukts bei der Baeyer-Villiger-Oxidation von **25**.

Nach der chromatographischen Aufreinigung haben wir Ausbeuten zwischen 70–90% erhalten. Arbeitet man mit dem vermeintlich sauberen Rohprodukt weiter, verläuft der nächste Reaktionsschritt mit schlechten Ausbeuten. Mit MMPP läuft die Reaktion schneller und mit befriedigendem Ergebnis ab. Die Aufreinigung ist leichter, da man das MMPP über ein Celitebett absaugt und das Lösungsmittel bis zur Trockene einengt. Im ^{13}C -Spektrum verschwindet das Signal für die zusätzliche Carbonyl-Gruppe an C-3 (213.1 ppm), dafür taucht ein Signal bei 176.1 ppm auf das einem Carbonsäurederivat an C-3 entspricht, was die Bildung des Lactons bestätigt. Das Signal von C-4 (CH mit 44.4 ppm) wird zu einem CH-Signal das an Sauerstoff gebunden ist und verschiebt sich ins tiefere Feld zu 74.1 ppm. Im ^1H -Spektrum verschiebt sich das Signal von C-4 (CH 2.35 ppm) nach 4.57 ppm (CH-OH). Auch diese Veränderung bestätigt die Lactonbildung. Wie schon in der vorangegangenen Synthesestufe, lässt sich aus dem NOESY-Spektrum eine axiale Anordnung von H-4 erkennen, da man von H-4 eine Kopplung über den Raum zu den Methyl-Protonen an C-24 beobachtet.

2.2.5 Spaltung des Lactons **26**

Das erhaltene Lacton **26** wird nun gespalten und wir erhalten 4-Hydroxy-11-keto-robursäure (**27**) (vgl. Abb. 2-11).

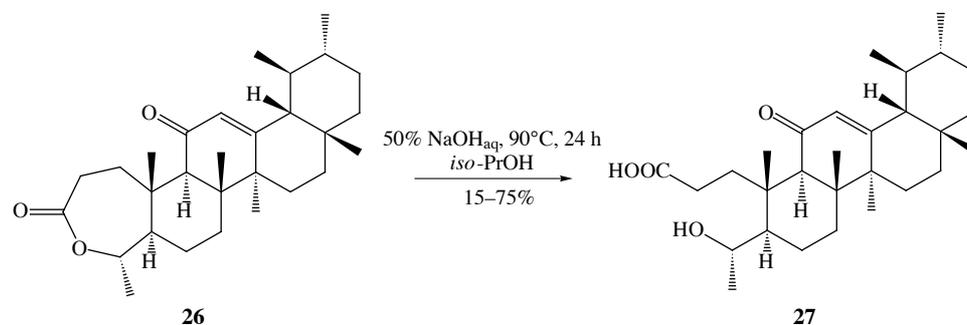


Abb. 2-11: Syntheschema für die Verseifung des Lactons **26**.

Auch diese Synthese zeigt, dass die einfache Verseifung von Lactonen [63] bei den Boswellia-säuren drastische Reaktionsbedingungen erfordert (vgl. Tab. 2-2).

Tab. 2-2: Umsetzung des Lactons **26** zu Verbindung **27**.

Base	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
1 mol l ⁻¹ KOH/ <i>iso</i> -PrOH	RT, 5h	14
1 mol l ⁻¹ KOH/ <i>iso</i> -PrOH	Rückfluss, 6h	35
2 mol l ⁻¹ KOH/ <i>iso</i> -PrOH	Rückfluss, 3h	45
50% NaOH _{aq}	RT, über Nacht	48
50% NaOH _{aq}	90°C, über Nacht	75
50% KOH _{aq}	90°C, über Nacht	75

Die literaturbekannte Verseifung von β -AKBA (**8**) mit KOH/*iso*-PrOH [31] bringt hier nicht den gewünschten Erfolg. Es werden nur Ausbeuten von 14–35% erreicht. Durch eine Erhöhung der Basenkonzentration erreicht man Ausbeuten von 45%, jedoch ist das nicht zufriedenstellend. Erst der Einsatz von noch höheren Konzentrationen an Base (50%-ige wässrige NaOH oder KOH) und Erwärmen auf 90°C über Nacht liefert akzeptable Ausbeuten von 75%. Bei dieser Umsetzung sind die NMR-Spektren von Edukt **26** und Produkt **27** nahezu identisch. Die erwarteten Unterschiede im HMBC und NOESY sind aufgrund der Komplexität der Spektren nicht eindeutig zu erkennen. Nur mittels Massenspektrometrie lässt sich die Öffnung des Lactons nachweisen, da sich die Masse von 440 g/mol (M+H⁺) für das Lacton **26** auf 481 g/mol (M+Na⁺) für die 4-Hydroxy-11-keto-robursäure (**27**) verändert hat.

2.2.6 Oxidation der Verbindung 27

Im vorletzten Schritt wird die 4-Hydroxy-11-keto-robursäure (**27**) zur 4,11-Diketo-robursäure (**28**) oxidiert (vgl. Abb. 2-12).

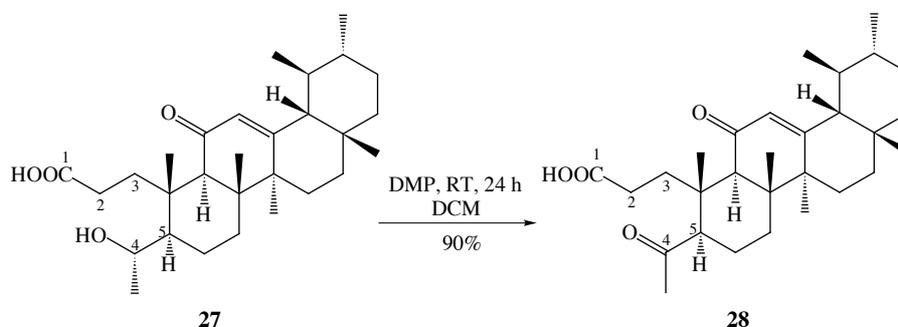


Abb. 2-12: Syntheschema Oxidation von 4-Hydroxy-11-keto-robursäure (**27**).

Diese Reaktion wird aufgrund der guten Ergebnisse aus Abschnitt 2.2.2 mit Dess-Martin-Reagenz durchgeführt. Wir erhalten das gewünschte Produkt mit 90% Ausbeute. Da auch diese Oxidation des sekundären Alkohols zum Keton mit Dess-Martin gut abläuft, scheint diese Art der Oxidation optimal für Boswelliasäuren zu sein. Im NMR-Spektrum ist auch diese Umsetzung gut zu erkennen. Im ^{13}C Spektrum verschiebt sich das Signal von C-4 $\delta(\text{CH-OH}) = 74.1$ ppm nach 211.6 ppm ($>\text{C=O}$). Auch das ^1H Spektrum bestätigt durch das Verschwinden des Signals $\delta(\text{H-4}) = 4.57$ ppm diese Umsetzung.

2.2.7 Umwandlung der Keto-Funktion von Verbindung 28 in das Olefin 29

Im letzten Schritt der Synthese wird die Carbonyl-Gruppe an Position 4 der 4,11-Diketo-robursäure (**28**) mittels Olefinierungsreaktion zur 11-Keto-robursäure (**23**) umgesetzt (vgl. Abb. 2-13).

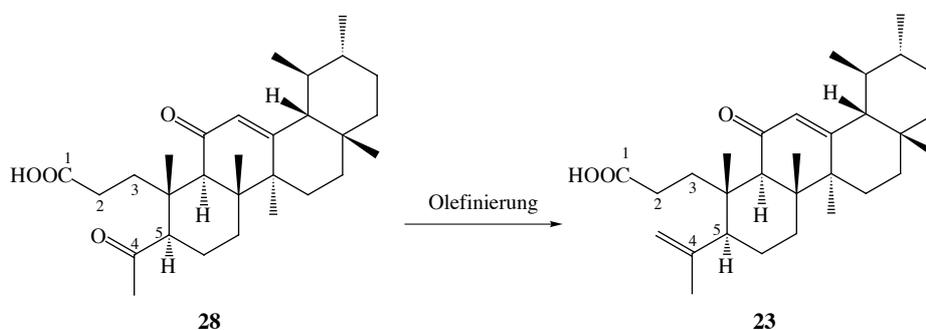


Abb. 2-13: Syntheschema zur Olefinierungsreaktion von Verbindung **28**.

Als Standardreaktion zur Umwandlung von Carbonyl-Gruppen in ein Olefin dient die Wittig-Reaktion. Bei dieser Reaktion setzten WITTIG *et al.* Phosphonium-Salze ein, die sie mit Base deprotonierten und anschließend mit Carbonyl-Verbindungen zu dem gewünschten Olefin umsetzten [64]. Analog dazu haben wir versucht, mit Triphenylmethylphosphoniumbromid und Verbindung **28** eine solche Reaktion durchzuführen (vgl. Abb. 2-14).

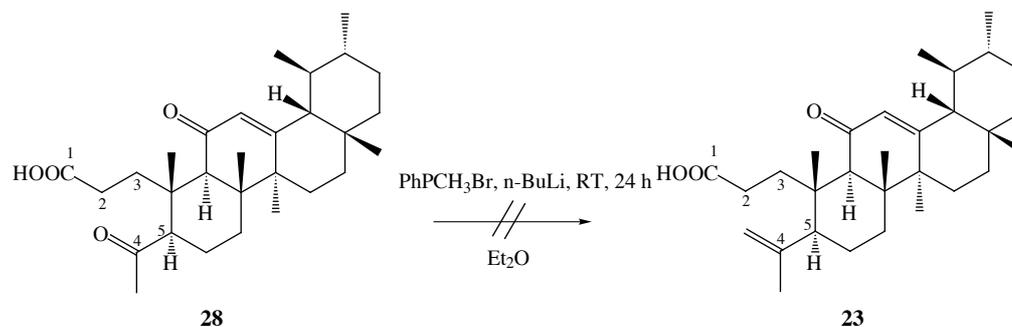


Abb. 2-14: Wittig-Reaktion von **28** mit Triphenylmethylphosphoniumbromid unter Standardbedingungen.

Bei dieser Reaktion ist es zu keiner Umsetzung gekommen. Wir konnten nur das Edukt isolieren. HORNER *et al.* modifizierten die Wittig-Reaktion, indem sie anstelle von Phosphonium-Salzen Phosphonate verwendeten [65, 66]. Mit Dimethoxymethylphosphonat haben wir, versucht Verbindung **28** in das Olefin **23** zu überführen (vgl. Abb. 2-15).

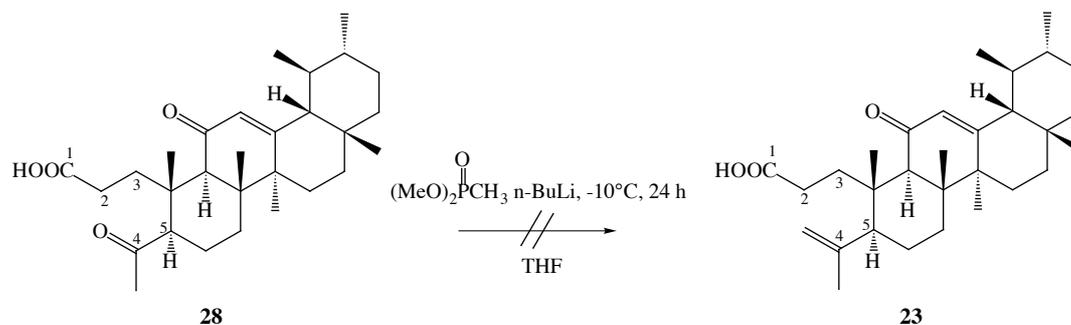


Abb. 2-15: Horner-Reaktion von Verbindung **28** mit Dimethoxymethylphosphonat.

Auch bei dieser Umsetzung ist es uns nicht gelungen, ein Produkt zu isolieren, sondern nur das unverbrauchte Edukt. Modernere Methoden zur Umwandlung von Carbonyl-Gruppen in Olefine basieren auf der Verwendung von Titan-Komplexen, wie z.B. die von TEBBE, PETASIS oder TAKAI entwickelten [67] oder auf der Verwendung von Silyl-Verbindungen die PETERSON *et al.* verwenden [68]. Aus Titanocen haben wir mit Trimethylaluminium-Lösung das Tebbe-Reagenz hergestellt, indem wir beides für zwei Tage bei RT gerührt haben und anschließend das

frisch bereitete „Tebbe-Reagenz“ mit Verbindung **28** in Pyridin umsetzten (vgl. Abb. 2-16).

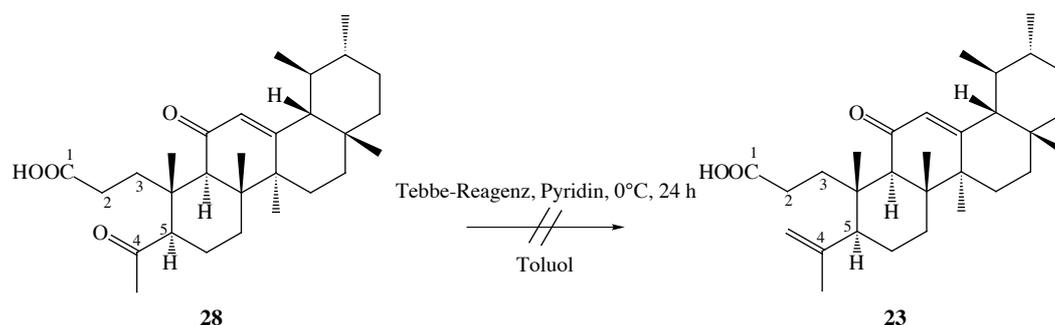


Abb. 2-16: Umsetzung von **28** mit Tebbe-Reagenz.

Diese Umsetzung führt wiederum nicht zu der gewünschten Zielverbindung sondern nur zu einer komplexen Reaktionsmischung. Auch die Reaktion von Verbindung **28** mit der Methode von LOMBARDO/TAKAI mit Zn-Staub und TiCl_4 führt nicht zum Erfolg. PETERSON *et al.* setzten für die Olefinierung Alkylsilane eine, die sie mit BuLi umsetzen. Dabei bildet sich eine Lithiumsilylalkyl- Verbindung, diese wird anschließend mit der Carbonyl-Verbindung umgesetzt, und es bildet sich das gewünschte Olefin. Wenn man, wie in unserem Fall, aus einer Carbonyl-Gruppe eine Methyleneinheit synthetisieren will, können wir nicht einfach Tetramethylsilan mit BuLi umsetzen, sondern wir müssen Chlormethyltrimethylsilan verwenden [69] (vgl. Abb. 2-17).

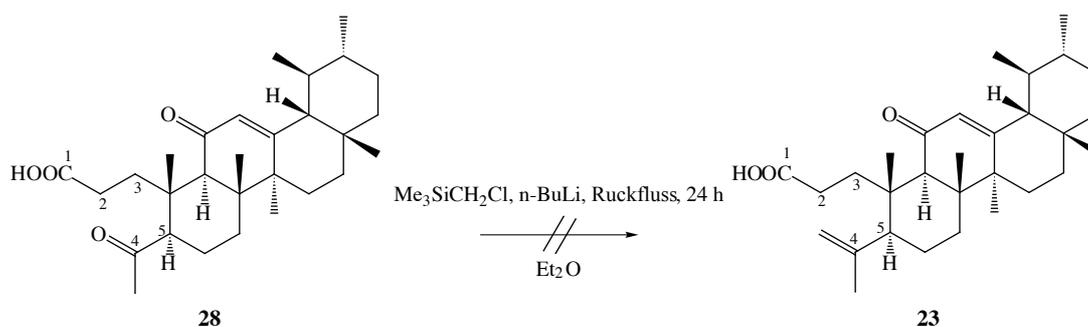


Abb. 2-17: Peterson-Olefinierung von Verbindung **28**.

Auch diese Synthese führt nicht zu der gewünschten Verbindung **23**. Die Carboxyl-Gruppe an Position 1 in Verbindung **28** scheint die Umsetzung zu behindern. ALHAMADSHED *et al.* setzten 2-Keto-Heptansäure in einer modifizierten Wittig-Reaktion zum Olefin an Position 2 um. Sie verwenden dabei nicht Ether als Lösungsmittel, sondern DMSO, und deprotonieren zuerst die Carboxyl-Gruppe und setzten anschließend erst die Carbonyl-Gruppe mit dem frisch bereiteten Wittig-Reagenz um [70]. Bei Verwendung von analogen Bedingungen gelang uns die Umset-

zung von Verbindung **28** zu **23** (vgl. Abb. 2-18).

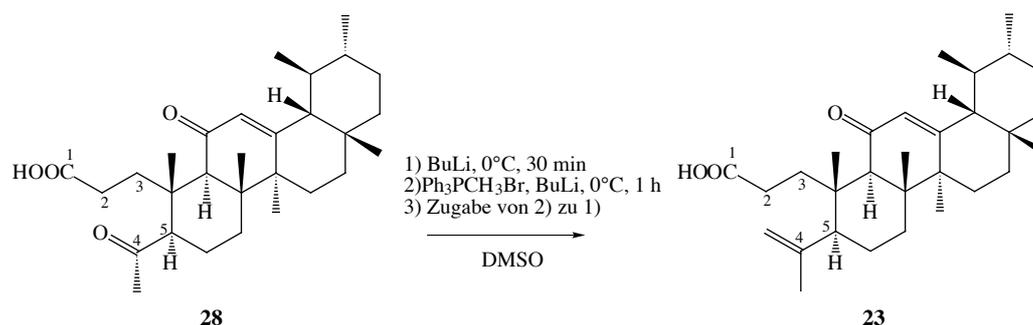


Abb. 2-18: Modifizierte Wittig-Reaktion von Verbindung **28**.

Die Umsetzung ist jedoch unvollständig, und wir erhalten Verbindung **23** mit einer Ausbeute von nur 15%. Die NMR-Daten der von uns synthetisierten Verbindung **23** und dem isolierten Naturstoff stimmen überein.

2.2.8 Ergebnisse der pharmakologischen Tests

Die gesamten in diesem Kapitel synthetisierten Derivate sind von unserem Kooperationspartner, der Arbeitsgruppe WERZ (Universität Jena), auf ihre entzündungshemmende Wirkung untersucht worden. In der nachfolgenden Tabelle 2-3 sind die IC_{50} -Werte der Derivate auf das Enzym mPGES-1 aufgelistet.

Tab. 2-3: Daten der pharmakologischen Tests der Boswelliasäuresaponine im zellfreien System auf mPGES-1.

Derivat	IC_{50} -Wert [μ M]
7	10
24	>10
25	>10
26	>10
27	6.4
28	9.8
23	/

Aus diesen Ergebnissen lässt sich auch wieder bestätigen, dass die Carboxyl-Gruppe an Position 4 essentiell für die entzündungshemmende Wirkung ist, da die Verbindungen **25** und **26** keine Wirkung zeigen. Die Verbindungen **27** und **28**, bei denen der A-Ring geöffnet ist, die aber wieder eine freie Carboxyl-Gruppe besitzen, zeigen bessere Wirkung als die natürliche β -KBA (**7**). Die zusätzliche Keto-Gruppe bei Verbindung **28** scheint die Wirkung etwas zu hemmen. Aus diesem Grund ist wahrscheinlich auch Verbindung **24** nicht aktiv, da auch hier eine Keto-Gruppe anstelle der Hydroxy-Gruppe im geöffneten A-Ring vorliegt. Verbindung **27** mit einer Hy-

droxy-Gruppe besitzt einen besseren IC_{50} -Wert als Verbindung **28** mit der Keto-Gruppe.

2.3 Umwandlung von β -KBA (7) in 3-Amino-11-keto- β -boswelliasäure (29)

2.3.1 Syntheseplanung der Umwandlung von β -KBA (7) in 3-Amino-KBA (29)

Um die Möglichkeiten der Derivatisierung von Boswelliasäuren zu steigern, wird die Hydroxy-Funktion an C-3 in eine Amino-Funktion umgewandelt. Dadurch lassen sich neue Derivate von Boswelliasäuren synthetisieren. Von der Umwandlung der funktionellen Gruppe versprechen wir uns auch eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit, weil das neue Derivat eine β -Aminosäure darstellt. KIM *et al.* und HATTORI *et al.* beschreiben die Umwandlung von 3-Hydroxy-Gruppen in eine Amino-Funktion ausgehend von Betulinsäure (**12**) [71] und ausgehend von Oleanolsäure (**10**) [72]. Analog zu diesen Arbeiten soll die 3-Hydroxy-Funktion von β -KBA (**7**) in 5 Syntheseschritten nach folgendem Plan zur 3-Amino-Funktion umgewandelt werden (vgl. Abb. 2-19).

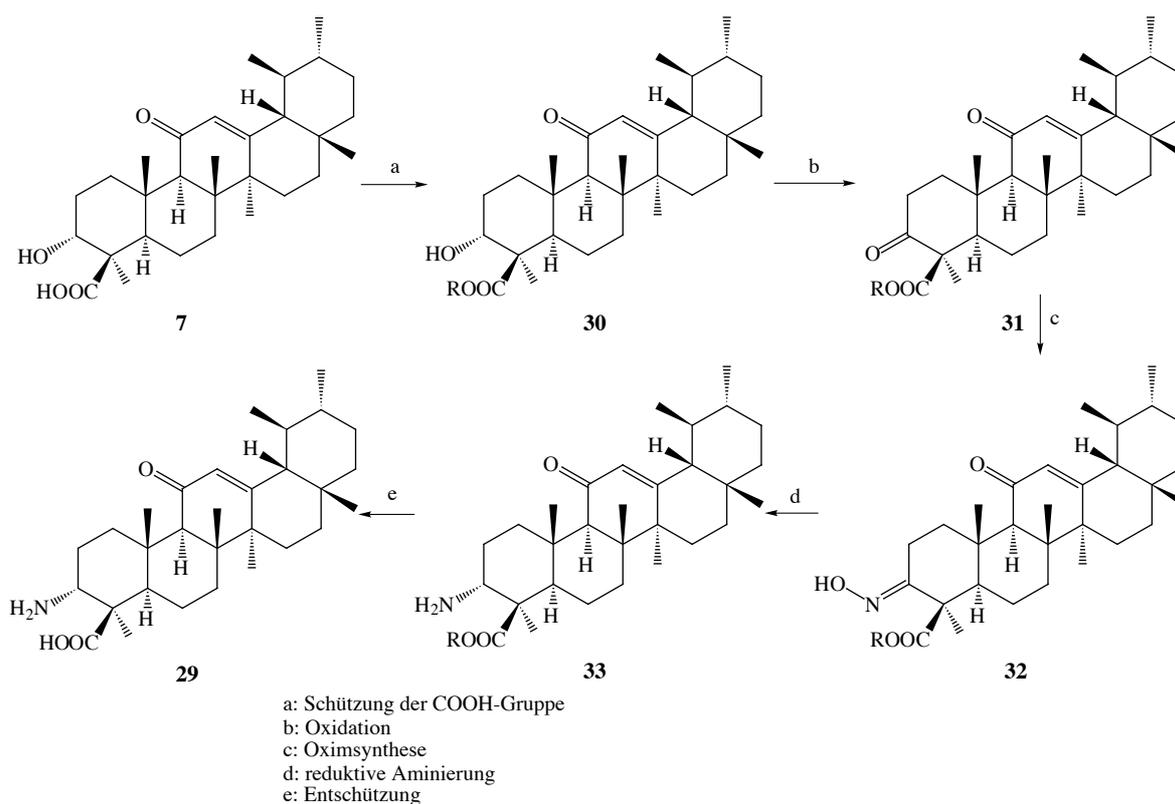


Abb. 2-19: Syntheseplan für die Umwandlung von β -KBA (7) in 3-Amino-KBA (29).

2.3.2 Schützung der Carboxyl-Gruppe C-24 durch Veresterung

Damit es nicht während der Synthese zur ungewünschten Decarboxylierung kommt (vgl. Kapitel 2.2.2), wird die Carboxyl-Gruppe von β -KBA (**7**) (C-24) durch Veresterung geschützt (Abb. 2-20).

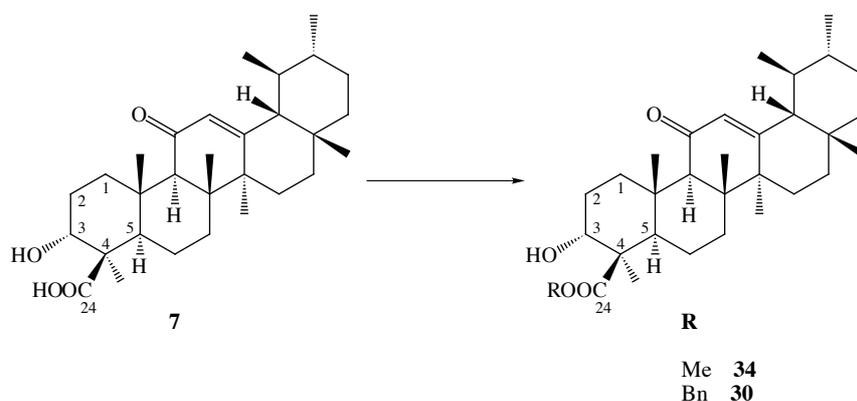


Abb. 2-20: Synthesepfad der Veresterung von β -KBA (**7**).

TANEJA *et al.* beschreiben die Veresterung von β -KBA (**7**) mit Diazomethan [53], GIN *et al.* beschreiben die Veresterung von Quillajasäure mit Methyljodid und CsCO_3 in DMF zu deren Methylestern [77]. Ausgehend von diesen Arbeiten wird auch von β -KBA (**7**) ein Methyl ester **34** synthetisiert. Da Diazomethan aufgrund seiner explosiven Eigenschaften hohe Anforderungen an den Arbeitsschutz stellt, wird auf die weniger aufwändige Methode von Gin *et al.* zurückgegriffen. Dazu wird β -KBA (**7**) mit CsCO_3 in DMF suspendiert. Durch die Zugabe von Methyljodid erhalten wir den gewünschten 11-Keto- β -boswelliasäure-24-methylester (**34**) in einer Ausbeute von 98% (Abb. 2-21).

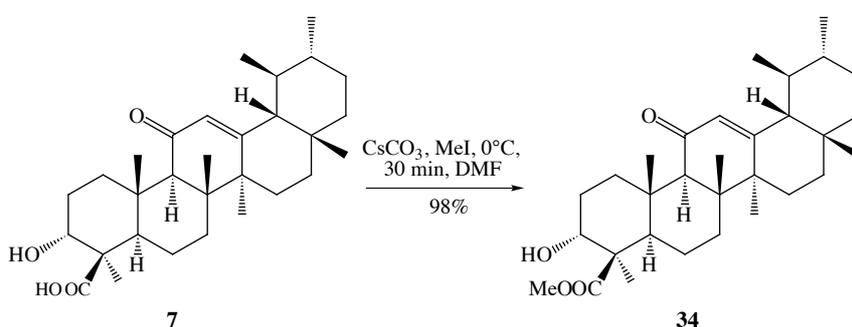


Abb. 2-21: Syntheschema der Veresterung von β -KBA (**7**) mit Methyljodid.

Die Methylgruppe wird als Ester gewählt, weil sie aufgrund ihrer Größe eine geringe sterische Hinderung darstellt und weil der Ester leicht in guter Ausbeute zugänglich ist. Im NMR-Spek-

trum lässt sich das Signal auch einfach zuordnen (3.66 ppm Singulett). Da der Ester als temporäre Schutzgruppe für die Carboxyl-Funktion C-24 dienen soll, muss er sich leicht und quantitativ hydrolysieren lassen. Unsere Versuche zur Hydrolyse von **34** mit KOH oder NaOH, sowohl wässrig als auch in *iso*-PrOH, scheitern. TANEJA *et al.* verwenden KOH im Autoklaven bei 90 bar, um den Methylester **34** zu hydrolysieren, jedoch sind in der Literatur keine detaillierten Angaben zu Durchführung gemacht [53]. Aus diesem Grund konnten wir diese Hydrolysemethode nicht exakt reproduzieren. Um ähnliche Bedingungen zu erhalten, haben wir in der Mikrowelle mit KOH/*iso*-PrOH unter Druck eine Hydrolyse von Verbindung **34** durchgeführt, jedoch ohne Erfolg. GASSMAN *et al.* haben ein Verfahren zur Hydrolyse von Estern beschrieben, bei dem sie aus 1 eq. Wasser und 2 eq. Kalium-*tert.*-butylat ein nicht solvatisiertes „freies“ Hydroxid herstellen, das sich zur Hydrolyse von gehinderten Estern bewährt hat [62]. Auch beim Anwenden dieser Methode auf **34** ist uns die Hydrolyse nicht gelungen. All diese Versuche zur Hydrolyse des Methylesters **34** scheitern. Aufgrund der zuvor beschriebenen Probleme bei der Hydrolyse und der synthetischen Probleme, auf die wir in Abschnitt 2.4.4 näher eingehen, wird der Benzylester **30** verwendet. Dieser lässt sich analog zum Methylester **34** synthetisieren. β -KBA (**7**) wird mit CsCO₃ in DMF suspendiert und mit Benzylbromid umgesetzt (Abb. 2-22).

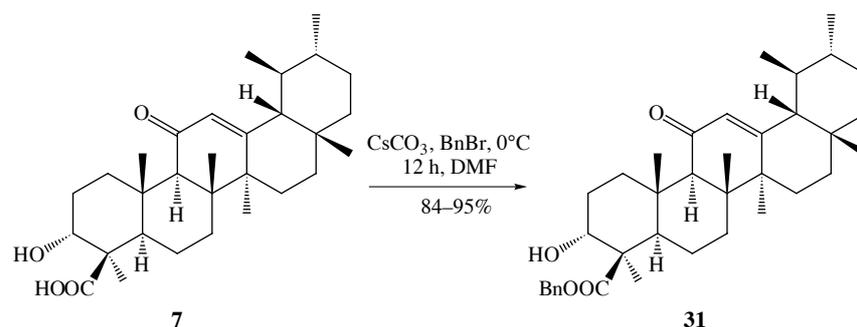


Abb. 2-22: Syntheschema der Veresterung von β -KBA (**7**) mit Benzylbromid.

Wir erhalten den Benzylester **30** in Ausbeuten zwischen 84–95%. Die Aufreinigung erfolgt chromatographisch, das erhaltene Produkt lässt sich aus Petrolether 40–60°C kristallisieren, und wir erhalten geeignete Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse von Verbindung **30** (Abb. 2-23).

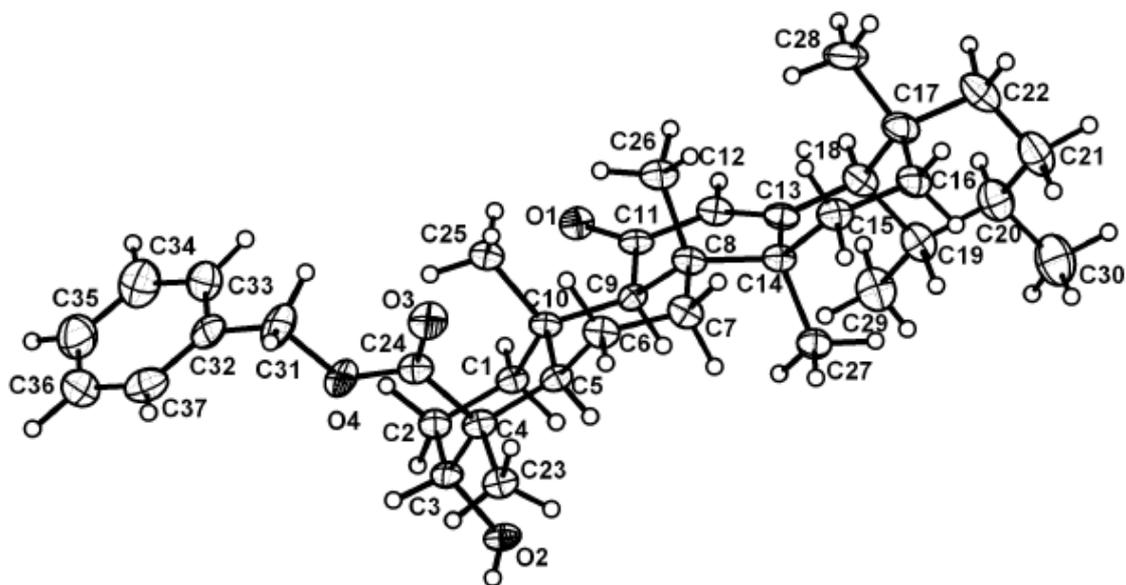


Abb. 2-23: Röntgenstruktur β -KBA-24-benzylester (**30**).

2.3.3 Oxidation des β -KBA-24-benzylesters (**30**)

Wie schon in Abschnitt 2.2.2 und Abschnitt 2.2.6 beschrieben, ist die Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan die Methode der Wahl, um den sekundäre Alkohol an C-3 Position bei Bosweliasäure zum Keton zu oxidieren (Abb. 2-24) [54].

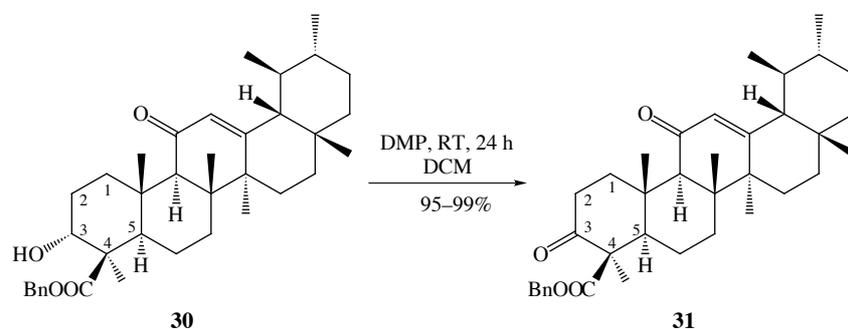


Abb. 2-24: Syntheschema der Oxidation von Verbindung **30** mit DMP.

Das Produkt **31** erhalten wir in 95–99% Ausbeute. Die chromatographische Aufreinigung ge-

staltet sich aufgrund der Veresterung der Carboxyl-Gruppe einfacherer, da keine Essigsäure im Laufmittel benötigt, wird um eine scharfe Trennung zu erhalten. Im $^1\text{H-NMR}$ verschwindet das Signal von H-3 (4.02 ppm, $>\text{CH-OH}$), und im ^{13}C Spektrum verschwindet das Signal für das Strukturelement $>\text{CH-OH}$, und es taucht ein neues Carbonyl-C-Signal bei 208.3 ppm auf, das die Bildung des Ketons an Position C-3 bestätigt.

2.3.4 Umsetzung des Diketoesters **31** zum Oxim **32**

Analog zu den literaturbekannten Synthesen [71, 72], wird der Diketoester **31** mit Hydroxylamin-Hydrochlorid umgesetzt (vgl. Abb. 2-25).

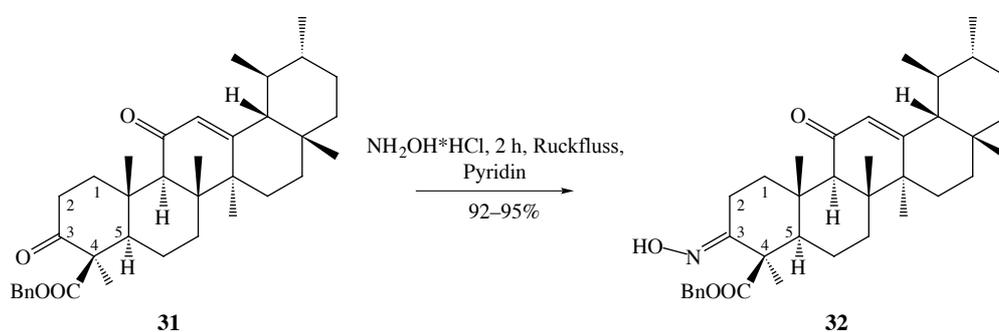


Abb. 2-25: Syntheschema der Umsetzung von **31** mit Hydroxylamin-Hydrochlorid.

Der Diketonester **31** wird in Pyridin gelöst und mit Hydroxylamin-Hydrochlorid umgesetzt. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 2h auf 50°C . Nach dem Aufarbeiten erhalten wir das Produkt **32** in Ausbeuten von 92–95%. Dieses lässt sich aus Aceton kristallisieren, und wir erhalten Kristalle die durch Röntgenstrukturanalyse die Röntgenstruktur der Verbindung **32** liefern (Abb. 2-26).

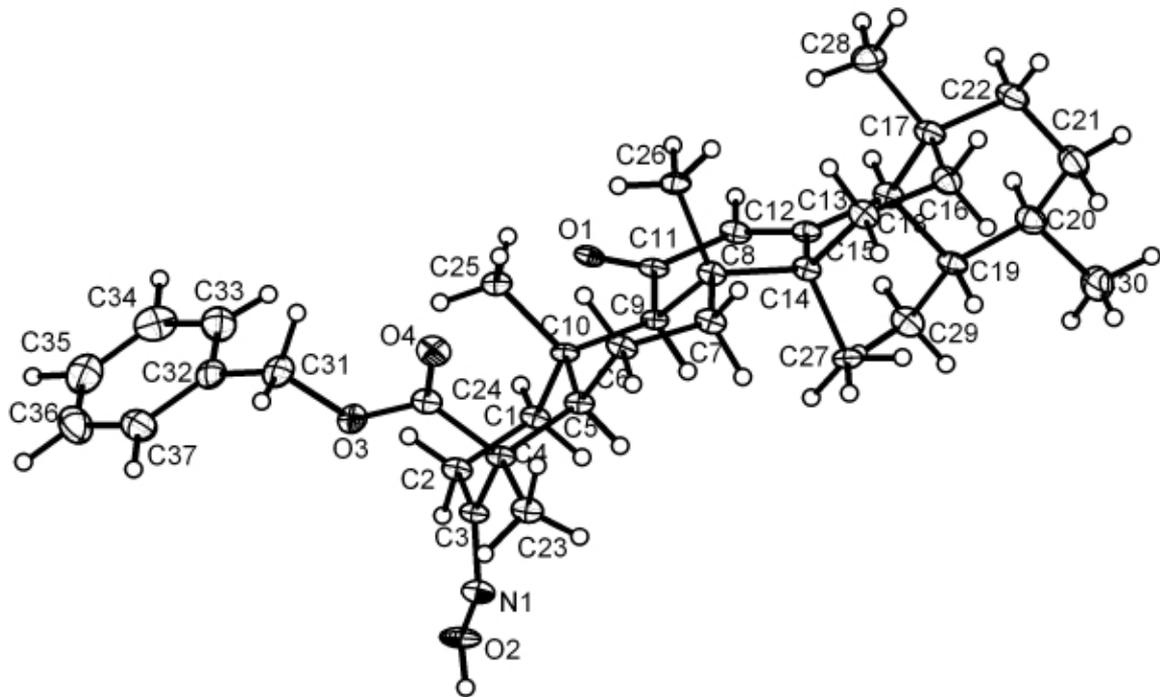


Abb. 2-26: Röntgenstruktur von 3-Hydroxyimino-11-Keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (**32**).

Neben der Röntgenstruktur bestätigt auch das NMR-Spektrum die Bildung des Produkts. Das charakteristische Signal der Carbonyl-Gruppe an C-3 mit 208.3 ppm ist verschwunden. Dafür gibt es ein Signal bei 162.5 ppm, das dem Strukturtyp $-N=C<$ an C-3 zugeordnet werden kann.

2.3.5 Reduktion des Oxims 32

Im nächsten Schritt wird das reaktive Oxim an C-3 durch Reduktion in das freie Amin an C-3 überführt (Abb. 2-27).

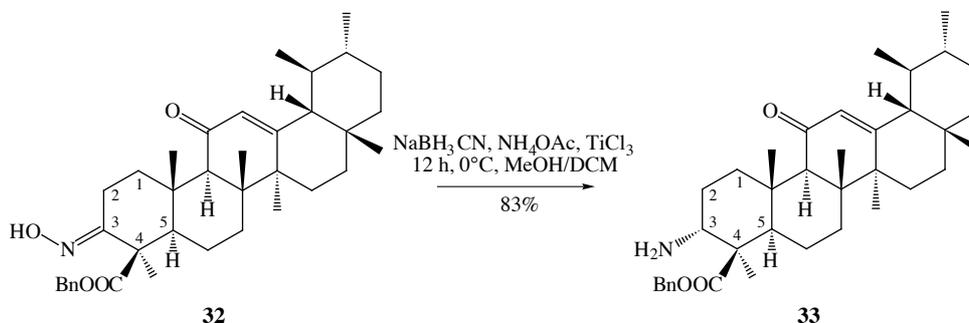


Abb. 2-27: Syntheschema der Reduktion von Verbindung 32.

In diesem Reaktionsschritt wird das reaktive Oxim **32** durch Reduktion zum Aminoester **33** umgesetzt. HATTORI *et al.* beschreiben diese Reduktion mit NaBH_3CN , Ammoniumacetat und einer wässrigen TiCl_3 -Lösung [72]. Das selektive Reduktionsmittel Natriumcyanoborhydrid reicht aus, um das reaktive Oxim **32** zum Aminoester **33** zu reduzieren. Das reaktive Ti(III) dient bei dieser Umsetzung wahrscheinlich als Lewisäure und koordiniert an die Hydroxy-Gruppe des Oxims. Dadurch wird die positive Partialladung an Position 3 erhöht, und der nukleophile Angriff des Hydrid-Ions ist begünstigt. Die Umsetzung erfolgt mit einer Ausbeute von 83%. Auch bei dieser Reduktion erfolgt der Angriff des Hydrid-Ions aus sterischen Gründen, wie in Abschnitt 2.4.6 genauer beschrieben, von unten. Dies führt dazu, dass sich die Amino-Gruppe in äquatorialer Stellung befindet.

2.3.6 Debenzylierung der Esterfunktion an C-24

Wie in Abschnitt 1.1.5 beschrieben, ist die freie Carboxyl-Gruppe essentiell für die entzündungshemmende Wirkung von Boswelliasäuren [19]. Aus diesem Grund muss der Ester hydrolysiert werden. Dazu wird versucht, diesen durch Hydrierung mit H_2 -Überdruck im Autoklaven zu entfernen. Dieses Standardverfahren zur Hydrolyse von Benzylestern schlägt fehl, was wiederum einen Beweis dafür liefert, dass Standardreaktionen bei Boswelliasäuren versagen [73]. Außer durch direkte katalytische Hydrierung zur Spaltung von Benzylestern ist zu diesem Zweck in der Literatur noch die katalytische Transferhydrierung beschrieben. Dabei wird der Benzylester mit *in situ* erzeugtem H_2 aus einem Wasserstoffdonor an einem Katalysator entfernt [74, 75, 76]. Diese Methode wird bei 3-Amino-11-Keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (**33**) angewendet (Abb. 2-28).

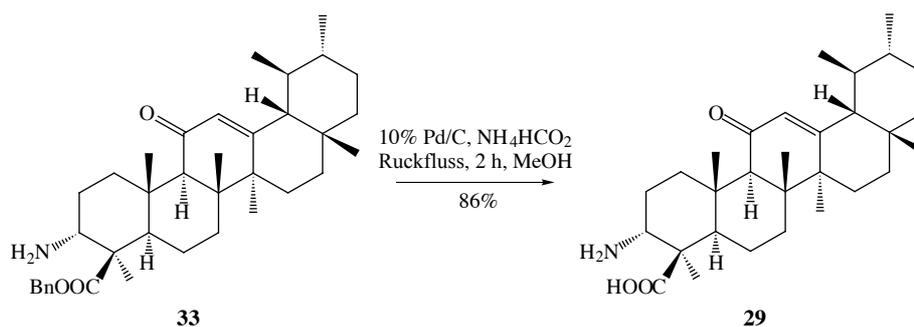


Abb. 2-28: Katalytische Transferhydrierung von Verbindung **33**.

Dazu wird Verbindung **33** in Methanol gelöst, und mit 10 % Pd/C und Ammoniumformiat zum Rückfluss erhitzt. Ammoniumformiat dient bei dieser Methode als H₂-Quelle. Dabei zerfällt es in NH₃ und Ameisensäure, die an der Oberfläche des Katalysators (Pd/C) in CO₂ und Wasserstoff zersetzt werden. Der mit Wasserstoff beladene Katalysator hydriert nun den Benzylester in Toluol und freie 3-Amino-KBA **29**. Wir erhalten sie mit einer Ausbeute von 86%. Die 3-Amino-KBA **29** zeigt im Vergleich zu β -KBA (**7**) mit 0.5 mg/ml eine deutlich bessere Löslichkeit in Wasser, was eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit nach sich ziehen sollte. Jedoch zeigte keine der in diesem Kapitel synthetisierten Substanzen eine Hemmung des Enzyms mP-GES-1 im zellfreien System.

2.4 Synthese von Boswelliasäuresaponinen

2.4.1 Syntheseplanung der Boswelliasäuresaponine

Zusätzlich zu den bisher beschriebenen Derivaten haben wir uns entschlossen, einfache Boswelliasaponine zu synthetisieren. Saponine sind Verbindungen, wie in Abschnitt 1.3.3 beschrieben, aus z.B. einem Triterpen und einem Kohlenhydrat. Da Kohlenhydrate im Stoffwechsel des Menschen eine tragende Rolle spielen, sollte die Kombination von beiden einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit haben. Da es sich um die ersten Boswelliasaponine handelt, werden nur einfache Monosaccharide verwendet. Daher wird die Hydroxy-Funktion an C-3 der β -KBA (**7**) über eine glykosidische Bindung an *D*-Glucose (**37**) und *D*-Galactose (**38**) gebunden (Abb. 2-29).

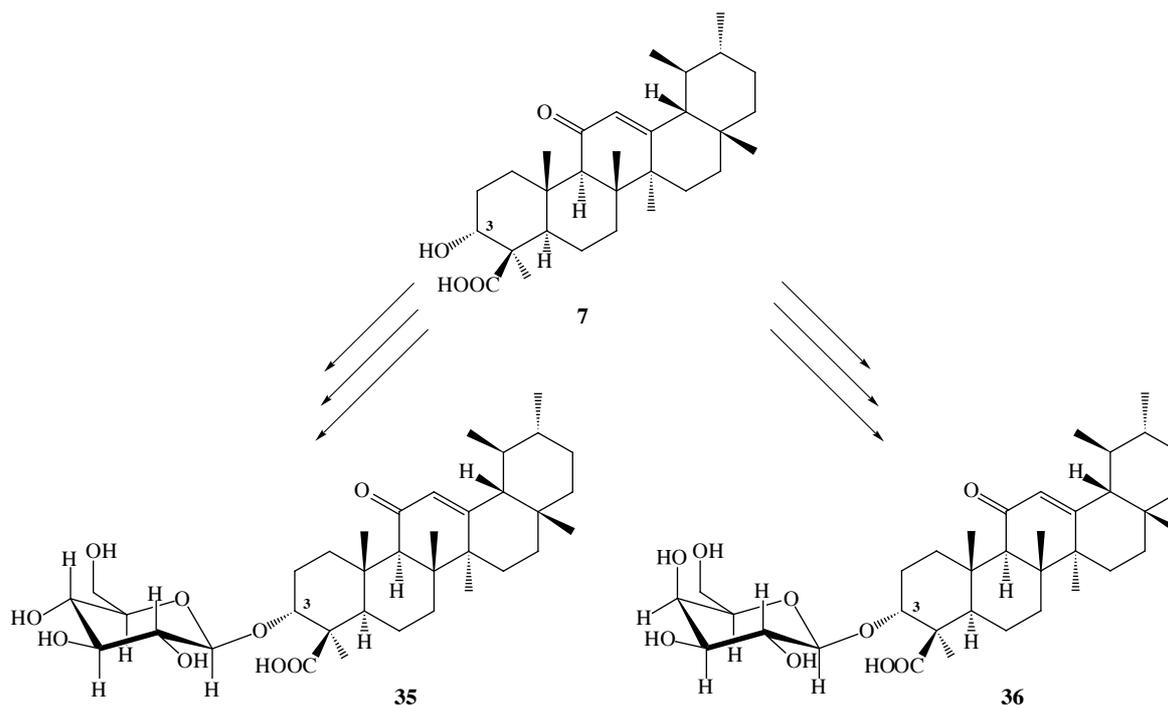


Abb. 2-29: Synthesepfad Boswelliasäuresaponine.

2.4.2 Glykosylierungsmethoden

In der Literatur gibt es mehrere etablierte Verfahren zur Knüpfung glykosidischer Bindungen [40]. Bei der Methode nach KOENIGS-KNORR (1901) wird durch Silberaktivierung das Halogen durch das Silber-Kation aus der Halogenose entfernt, und das gebildete Carbeniumion wird nukleophil von der Hydroxyl-Gruppe des Reaktionspartners angegriffen und knüpft dadurch die glykosidische Bindung (Abb. 2-30) [78].

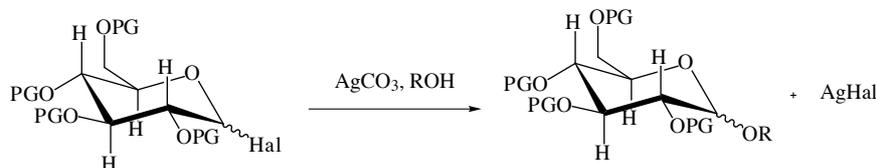


Abb. 2-30: Syntheschema Glykosylierung nach KOENIGS-KNORR.

Diese Methode wird in der Literatur auch zur Synthese von Triterpensaponinen angewendet [79]. Dazu wird zunächst der Zucker in die geschützte Halogenose überführt. Anschließend werden durch Aktivierung der Halogenose mit Silberoxid oder Quecksilbercyanid die entsprechenden Saponine synthetisiert [80, 81]. Die Ausbeute bei dieser Art von Synthese stellt ein Problem dar, da sie oft stark variiert. Auch der Gebrauch der teuren und giftigen Silber- oder

Quecksilbersalze ist ein Nachteil dieser Methode. Eine neuere Methode zur Knüpfung von glykosidischen Bindungen ist die Trichloracetimidat-Methode (TCA) nach R.R. SCHMIDT [78]. Die Kohlenhydrate werden dabei in ein geschütztes Kohlenhydrattrichloracetimidat überführt und mittels Lewisäure (z.B. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TMSOTf) aktiviert und so die Kupplung durchgeführt (vgl. Abb. 2-31).

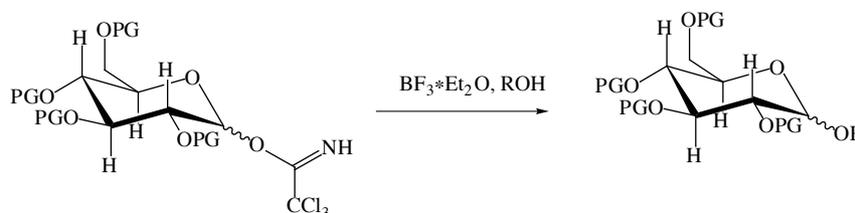


Abb. 2-31: Syntheschema Glykosylierung nach SCHMIDT mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als Lewis-Säure.

In der Literatur finden sich viele Beispiele für die Synthese von Triterpensaponinen nach der TCA-Methode. Als Schutzgruppen der Trichloracetimide verwendet man Acetyl, Benzyl, oder Benzoylschutzgruppen. Um unerwünschte Nebenreaktionen von Carboxylgruppen im Triterpenteil der Saponine zu vermeiden, werden diese meist durch Veresterung geschützt, bevorzugt als Allyl- oder Benzylester [82]. Aufgrund dieser bekannten Methoden, sollen ausgehend von β -KBA (**7**) die einfachen Saponine **35** und **36** hergestellt werden (Abb. 2-29).

2.4.3 Synthese der Zuckerbausteine

Ausgehend von den literaturbekannten Synthesen für Triterpensaponine werden die benötigten Zuckerbausteine hergestellt. Die Hexosen *D*-Glucose (**37**) und *D*-Galactose (**38**) werden dazu erst einmal in die vollgeschützten Penta-O-acetylglucose (**39**) und Penta-O-acetylgalactose (**40**) überführt (Abb. 2-32) [83]. Ohne diesen Schritt käme es bei der Glykosylierung zur Bildung von Regioisomeren, da die freien HO-Gruppen mit dem Glykosylakzeptor konkurrieren würden.

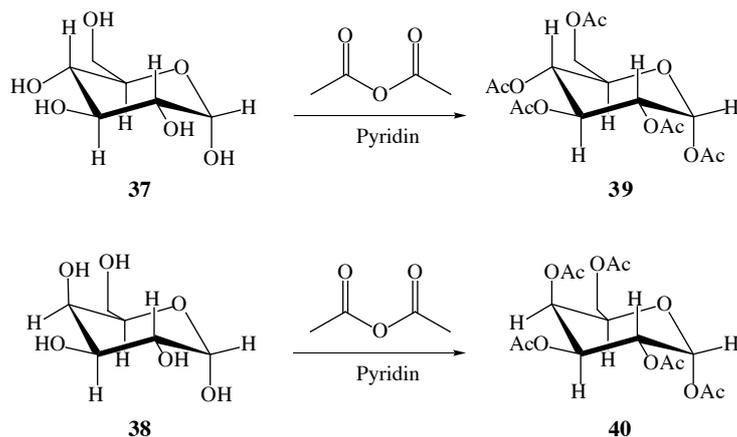


Abb. 2-32: Peracetylierung von Glucose (37) und Galactose (38).

D-Glucose (37) und *D*-Galactose (38) werden in Pyridin gelöst durch Zugabe des reaktiven Essigsäureanhydrids wird die Acetylierung in Gang gesetzt. Wir verwenden Acetyl-Schutzgruppen, weil sie einen geringen sterischen Anspruch haben und in der Zuckerchemie als Standardschutzgruppe verwendet werden. Desweiteren sind sie leicht und schonend zu entfernen und lassen bei der Charakterisierung im NMR-Spektrum eine einfache Zuordnung zu. Im nächsten Schritt werden die vollständig acetylierten Zuckerverbindungen 39 und 40 selektiv am anomeren C-Atom (Position 1) entschützt (Abb. 2-33).

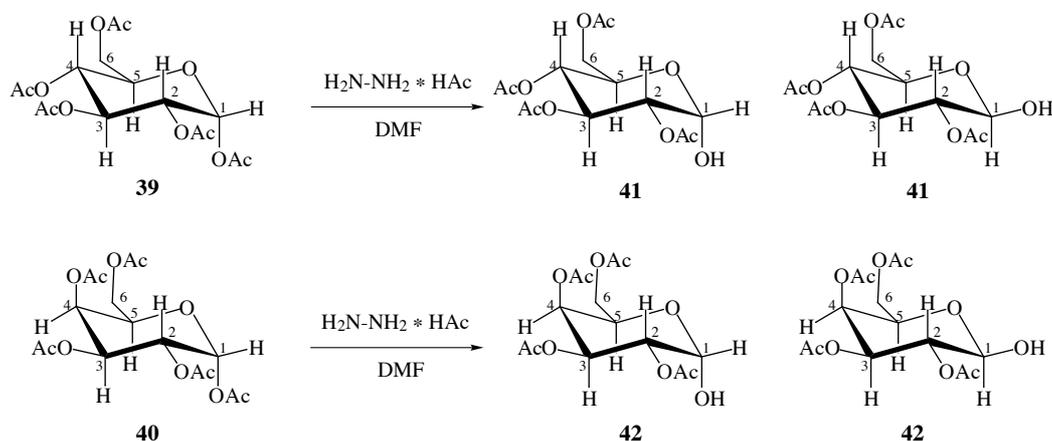


Abb. 2-33: Syntheschema zur selektiven Entschützung von 39 und 40.

Die selektive Entschützung erfolgt mit Hydrazinacetat in Dimethylformamid [84, 85]. Die Position 1 ist aufgrund ihrer Acetalstruktur reaktiver als die anderen. Hydrazinacetat greift nukleophil am Carbonyl-C-Atom der Acetylschutzgruppe in Position 1 an. Nach diesem Reaktionsschritt hat man die Zucker 41 und 42 mit freier Hydroxy-Gruppe an Position 1, im Gemisch von α - und β - Isomer vorliegen. Für die Methode nach R.R. SCHMIDT werden die beiden

Zuckerderivate **41** und **42** in die Trichloracetimide **43** und **44** überführt, um damit später eine Glykosylierung durchzuführen (Abb. 2-34) [86].

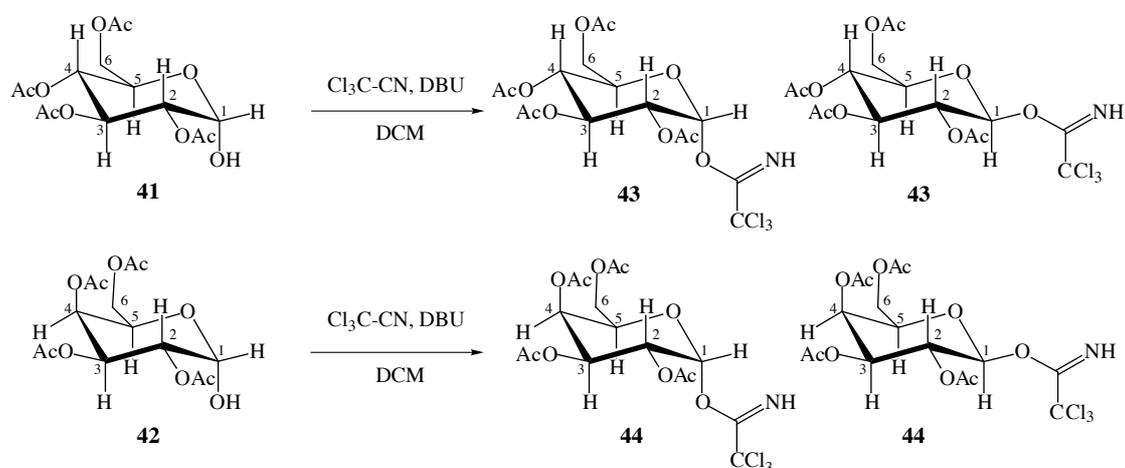


Abb. 2-34: Syntheschema für die Synthese der Trichloracetimide **43** und **44**.

Die selektiv entschützten Zucker **41** und **42** werden in DCM gelöst. Durch Zugabe von Trichloracetronitril und DBU erfolgt die Umsetzung zu den Trichloracetimidaten **43** und **44** [86]. Die nicht nukleophile Base DBU deprotoniert die Hydroxy-Gruppe der Zucker **41** und **42**. Anschließend greift diese dann nukleophil am positivierten C-Atom der Nitrilgruppe im Trichloracetronitril an. Nach dem Aufarbeiten erhalten wir die beiden Trichloracetimide **43** und **44** als Gemisch aus α - und β -Isomer in Ausbeuten von 73–85%.

Um auch Glykosylierungen nach der KOENIGS-KNORR-Methode zu untersuchen, wird aus Penta-O-acetylglucose (**39**) die Tetra-acetyl-Bromglucose (**45**) synthetisiert (Abb. 2-35) [87, 88].

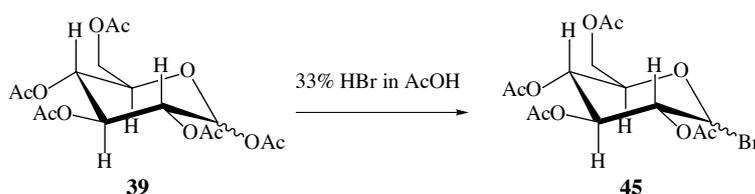


Abb. 2-35: Syntheschema von Acetobromglucose **45**.

Dazu wird die Penta-O-acetylglucose (**39**) in 33% HBr in Essigsäure gelöst. Nach der Aufarbeitung erhalten wir das Produkt **45** in einer Ausbeute von 60%.

2.4.4 Glykosylierungsreaktionen mit β -KBA-Ester **30** und **34**

Die Zuckerbausteine, deren Synthese in Abschnitt 2.4.3 beschrieben ist, werden von uns mit den Estern **30** und **34** durch unterschiedliche Glykosylierungsmethoden zu den Triterpenaponinen **35** und **36** von β -KBA (**7**) umgesetzt (Abb. 2-36).

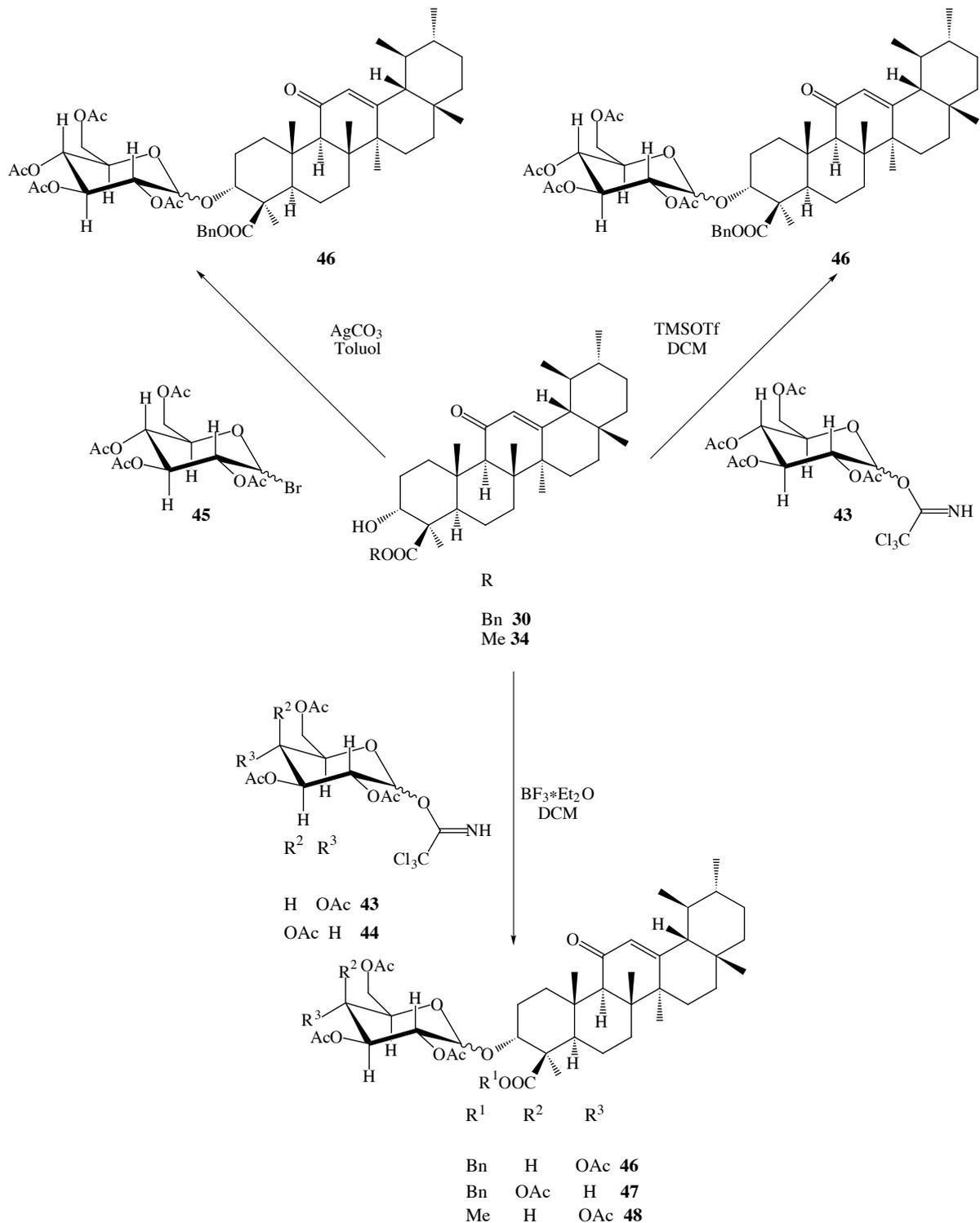


Abb. 2-36: Synthesepan der Glykosylierung von β -KBA-24-Ester **30** und **34**.

Bei der Glykosylierung nach der TCA-Methode konnte beim Einsatz des β -KBA-24-methyl-esters (**34**) und Glucoseimidat (**43**) mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als Katalysator kein Produkt **48** erhalten werden [89]. Nach dem Wechsel der Esterschutzgruppe von Methyl- zu Benzyl- konnte das Produkt **46** in einer Ausbeute von 48%, unter den gleichen Reaktionsbedingungen synthetisiert werden (Abb. 2-37).

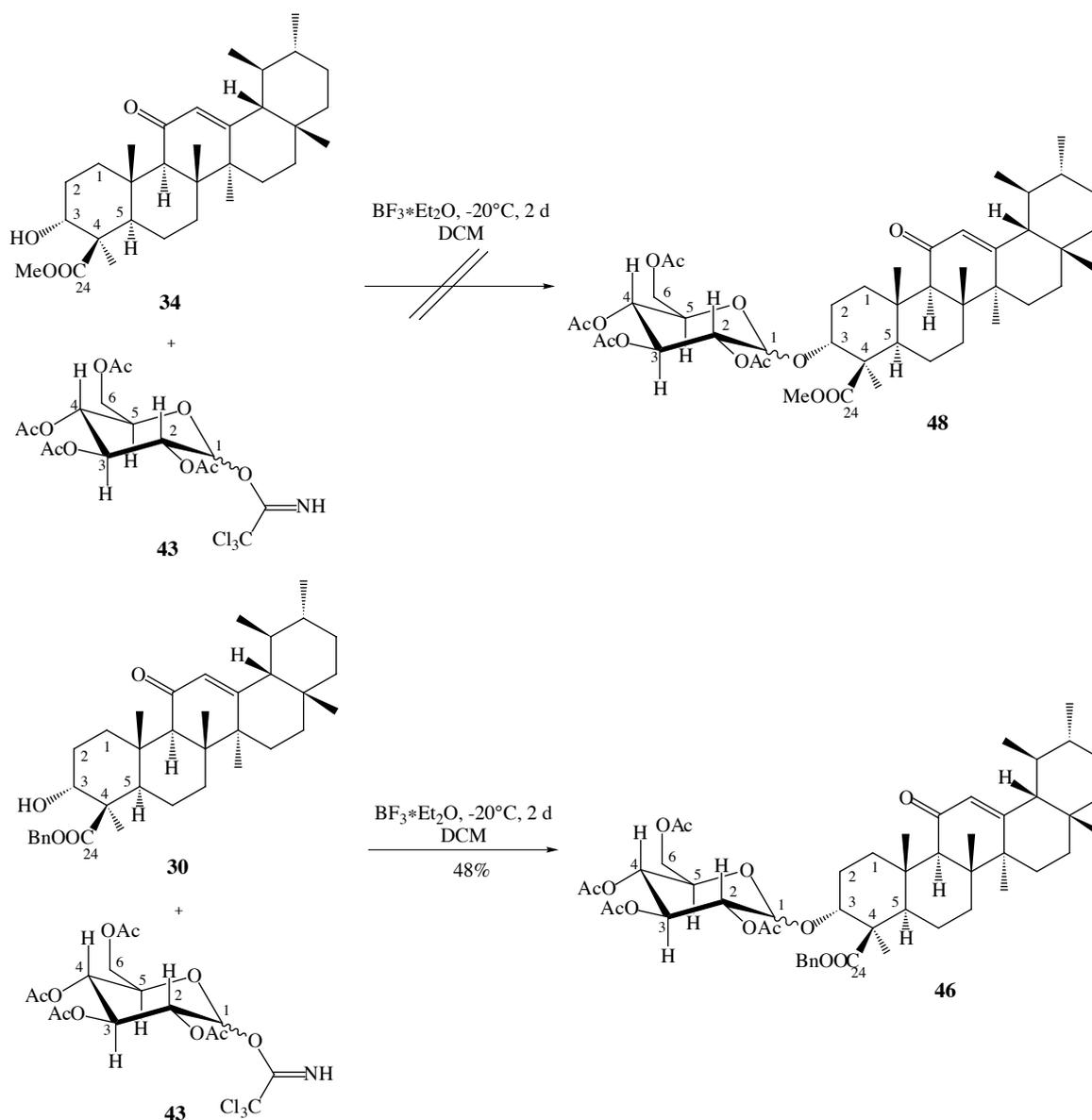


Abb. 2-37: Syntheschema der Glykosylierung von Verbindung **30** und **34**.

Aus diesen Ergebnissen zeigt sich, daß die Schutzgruppe einen Einfluss auf die Glykosylierung hat. Trotz ihres sterisch höheren Anspruchs ist die Benzyl-Schutzgruppe bei unserer Glykosylierung die bessere Schutzgruppe. Dies ist ein weiterer Grund, neben dem in Abschnitt 2.3.2 genannten Hydrolyseproblemen, weshalb wir den Benzylester **30** anstelle des Methyl-esters **34** verwenden.

Die Ausbeute bei unseren Glykosylierungen ist mit maximal 48% nicht zufriedenstellend. In der Literatur werden mit der TCA-Methode Ausbeuten von 80–90% erhalten [82]. Anstelle von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und niedrigen Temperaturen (-10 bis -30°C), wird dort TMSOTf als Lewis-Säure verwendet und die Umsetzung bei RT durchgeführt. Beim Einsatz derselben Reaktionsbedingungen erhalten wir nur eine Ausbeute von 30% (Abb. 2-38).

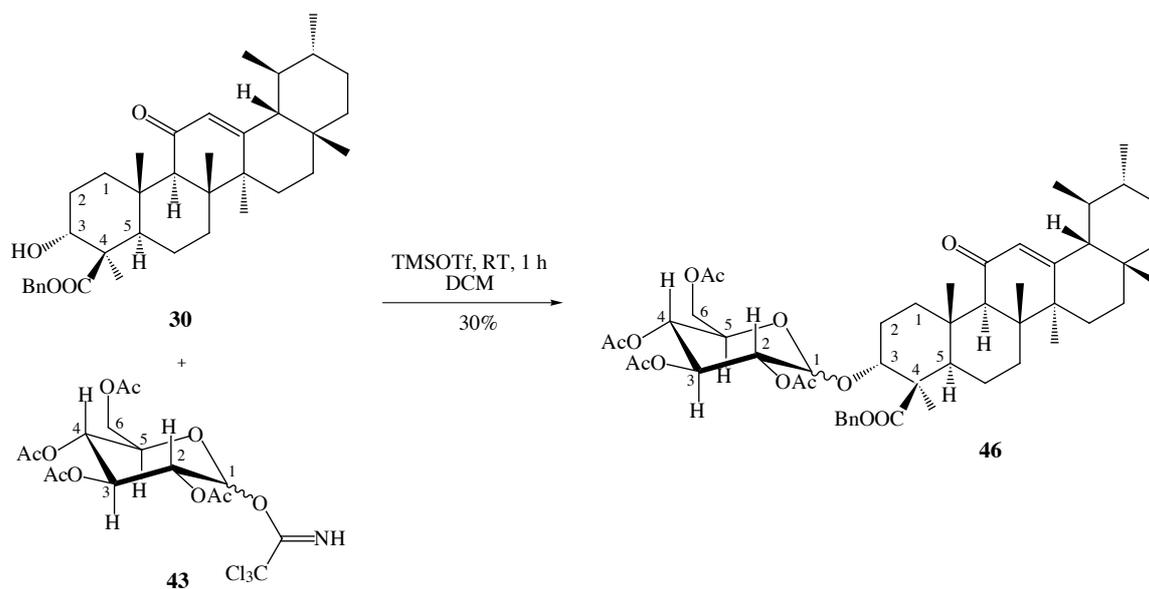


Abb. 2-38: Syntheschema Glykosylierung von **30** nach TCA-Methode mit TMSOTf als Lewis-Säure.

Der Unterschied in den Ausbeuten lässt sich wahrscheinlich durch die Konfiguration der Hydroxy-Gruppe an C-3 erklären. Die in der Literatur beschriebenen Glykosylierungen werden mit Triterpenen durchgeführt bei denen die Hydroxy-Gruppen an C-3 meist in äquatorialer Position stehen [82]. Bei den Boswelliasäuren steht sie jedoch axial. Ein weiterer Unterschied sind die Carboxyl-Gruppe und Methyl-Gruppe in Nachbarschaft zur Hydroxy-Gruppe. Durch den Einfluss von beiden Nachbarn können elektronische sowie sterische Effekte einen negativen Einfluss auf die Ausbeuten der Glykosylierung haben. In Tabelle 2-4 sind nochmal alle durchgeführten Glykosylierungsversuche nach der TCA-Methode zusammengefasst.

Tab. 2-4: Überblick der Glykosylierungsversuche.

Versuch	Reaktionsbedingungen	Ausbeute Produkt	Ausbeute Nebenprodukt
1	1 eq. KBA-Methylester 34 , 2 eq. Imidat 43 , -20°C , DCM, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	keine Reaktion	keine Reaktion
2	1 eq. KBA-Benzylester 30 , 1 eq. Imidat 43 , -10°C , DCM, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	25%	50%, Rest Edukt
3	1 eq. KBA-Benzylester 30 , 1 eq. Imidat 43 , -15°C DCM, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	27%	66%, Rest Edukt

Tab. 2-4: Überblick der Glykosylierungsversuche.

Versuch	Reaktionsbedingungen	Ausbeute Produkt	Ausbeute Nebenprodukt
4	1 eq. KBA-Benzylester 30 , 1 eq. Imidat 43 , -20°C, DCM, BF ₃ *Et ₂ O	48 %	50%, Rest Edukt
5	1 eq. KBA-Benzylester 30 , 1 eq. Imidat 43 , -25°C, DCM, BF ₃ *Et ₂ O	25 %	65%, Rest Edukt
6	1 eq. KBA-Benzylester 30 , 2 eq. Imidat 43 , -15°C, DCM, BF ₃ *Et ₂ O	11 %	44%, Rest Edukt
7	1 eq. KBA-Benzylester 30 , 2 eq. Imidat 44 , -25°C, DCM, BF ₃ *Et ₂ O	35 %	55%, Rest Edukt
8	1 eq. KBA-Benzylester 30 , 1.5 eq. Imidat 43 , RT, DCM, TMSOTf	30 %	36%

Wie man aus Tabelle 2-4 entnehmen kann, haben die Reaktionsbedingungen einen Einfluss auf die Ausbeute. Die Glykosylierungen werden bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt. Dabei zeigt sich, dass eine Temperatur von -20°C die besten Ergebnisse, mit BF₃*Et₂O als Lewis-Säure, liefert. Durch Änderung des stöchiometrischen Verhältnisses von β -KBA-Benzylester (**30**) zu Imidat **43** soll eine Optimierung der Ausbeute erreicht werden. Jedoch zeigt sich, dass ein Verhältnis von 1:1 mit 48 % die beste Ausbeute liefert. Auch ein Wechsel der Lewis-Säure von BF₃*Et₂O zu TMSOTf bringt keine signifikante Verbesserung der Ausbeute.

2.4.5 Nebenreaktion bei der Glykosylierung von β -KBA-Benzylester **30**

Bei der Glykosylierung nach der TCA-Methode tritt eine unerwünschte Nebenreaktion auf. Es kommt zur Acetylierung der Hydroxy-Gruppe an C-3. Dies lässt sich über den Mechanismus der Glykosylierung mit der TCA-Methode erklären (vgl. Abb. 2-39).

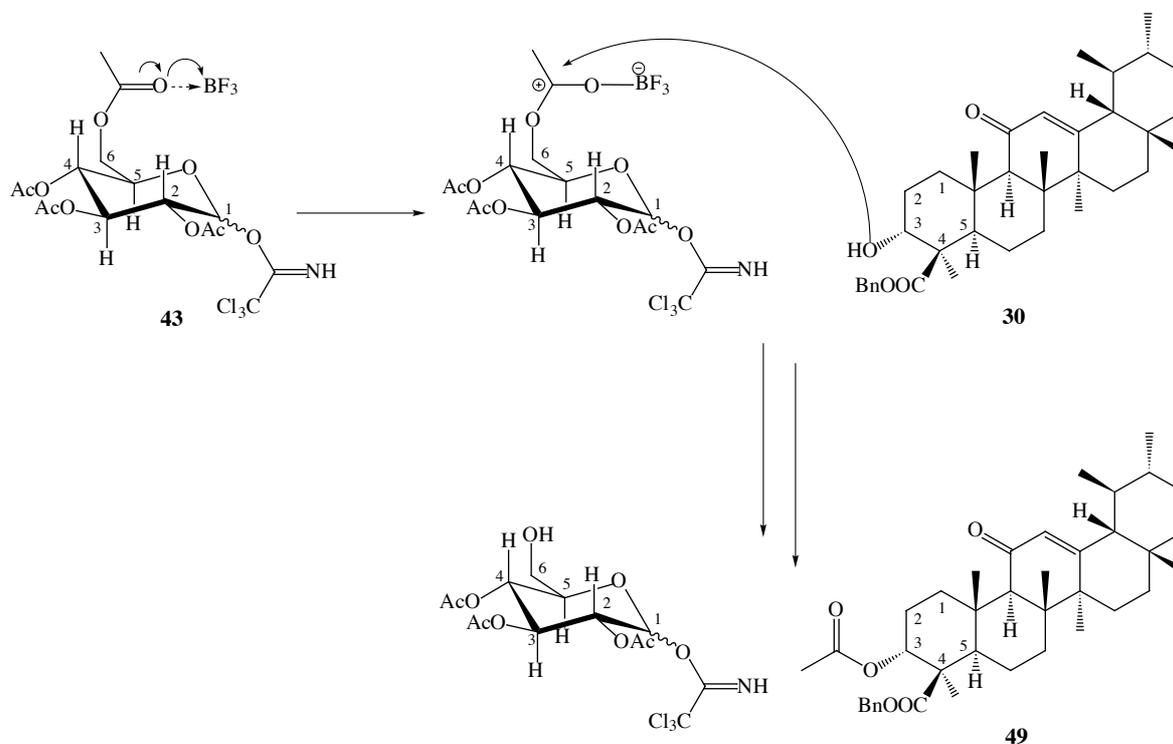


Abb. 2-39: Angenommener Mechanismus für Nebenreaktion bei der Glykosylierung.

Das $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ kann auch die Acetylschutzgruppe aktivieren. Danach greift die Boswelliasäure nukleophil an der Schutzgruppe an, und es kommt zur unerwünschten Acetylierung an Position 3 und nicht zur gewünschten Glykosylierung. Aufgrund der vielen Acetylschutzgruppen läuft diese Reaktion bevorzugt ab. Deshalb erhält man das unerwünschte Nebenprodukt **49** in Ausbeuten von bis zu 66%. Von diesem konnten Kristalle gewonnen werden, mit denen wir die Röntgenstruktur von Verbindung **49** bestimmen konnten und damit die Nebenreaktion beweisen haben (vgl. Abb. 2-40).

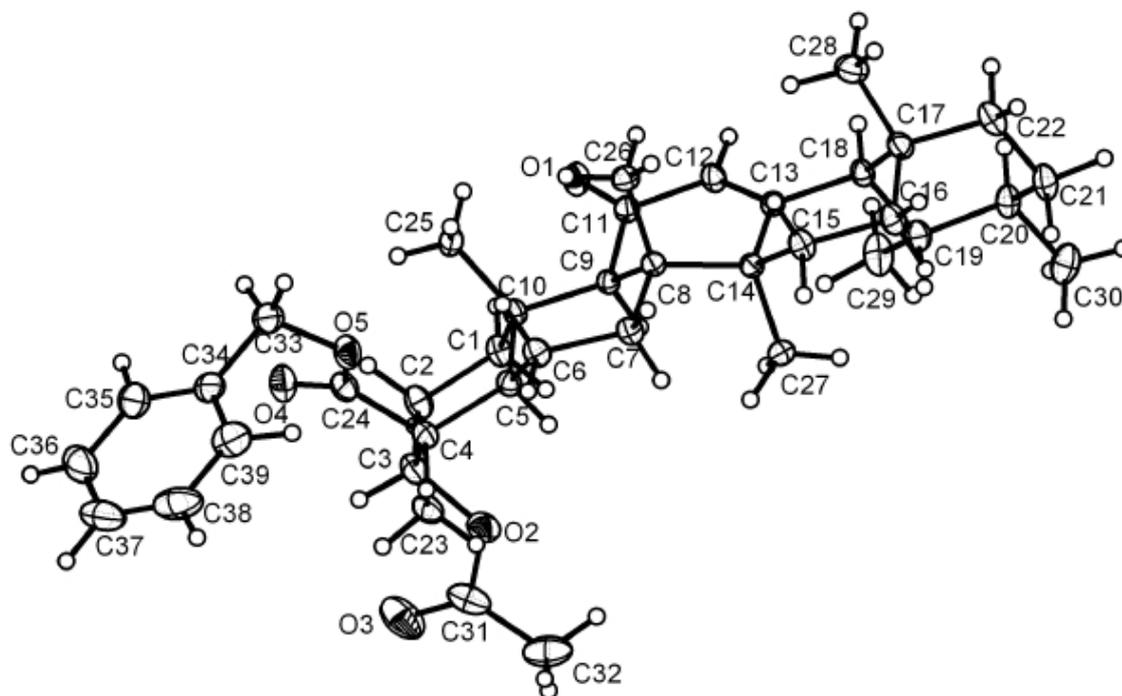


Abb. 2-40: Röntgenstruktur von β -AKBA-24-benzylester (**49**).

2.4.6 Glykosylierung von 3β -Hydroxy-KBA-benzylester **50**

Ob die axiale Stellung verantwortlich für die schlechten Ausbeuten ist, wird dadurch untersucht, dass wir die Konfiguration an C-3 umkehren. TANEJA *et al.* beschreiben die Inversion an C-3 durch Oxidation des KBA-methylesters **34** zum Diketoester und anschließender Reduktion mit NaBH_4 [53]. Analog zu dieser literaturbekannten Synthese wird der β -KBA-24-benzylester (**30**) behandelt (vgl. Abb. 2-41).

sition, sowie die chemischen Verschiebungen von 4.02 ppm nach 3.09 ppm [52]. Mit dem erhaltenen 3 β -Hydroxy-KBA-benzylester **50** wird eine Glykosylierung unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie mit Verbindung **30** durchgeführt (vgl. Abb. 2-43).

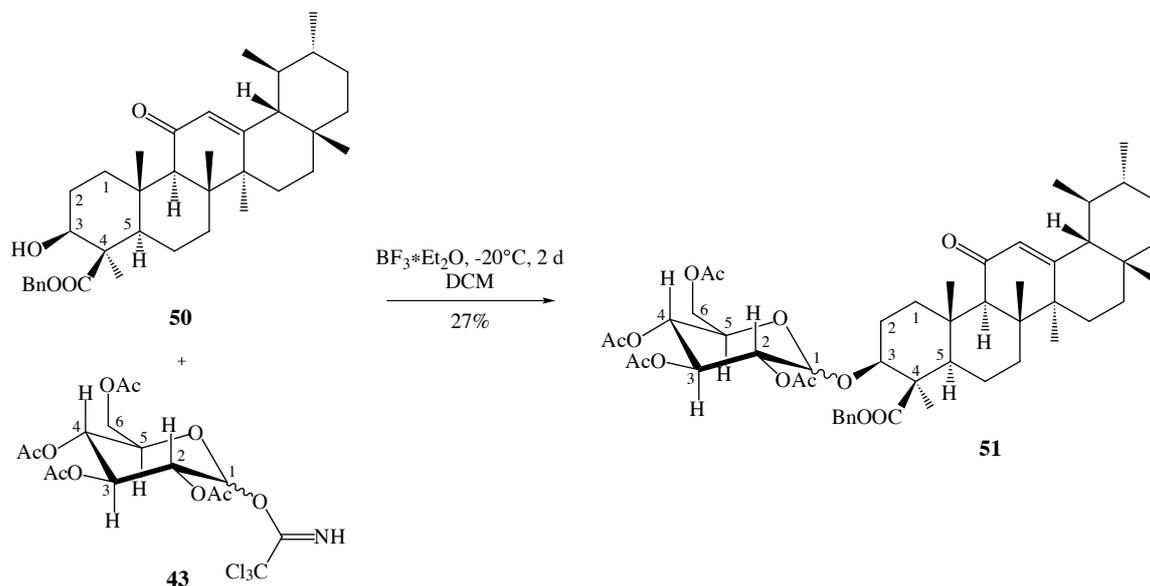


Abb. 2-43: Glykosylierung von 3 β -Hydroxy-KBA-benzylester **50** mit Glucoseimidat **43** und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Auch bei dieser Glykosylierung (-20°C , Verhältnis 1:1, DCM, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) erhalten wir nur 27% Ausbeute. Es scheint, dass die Konfiguration allein kein Grund für die schlechte Ausbeute ist, sondern dass die Substituenten in β -Position wie in Abschnitt 2.4.4 beschrieben, zur Verlangsamung der Glykosylierung beitragen.

2.4.7 Glykosylierung von β -KBA-benzylester **30** nach der KOENIGS-KNORR-Methode

In der Literatur sind Synthesen von Triterpensaponinen nach der KOENIGS-KNORR-Methode bekannt [79]. Analog zu diesen soll Tetra-O-acetyl-bromglucose **45** mit Ag_2CO_3 an Verbindung **30** geknüpft werden (vgl. Abb. 2-44).

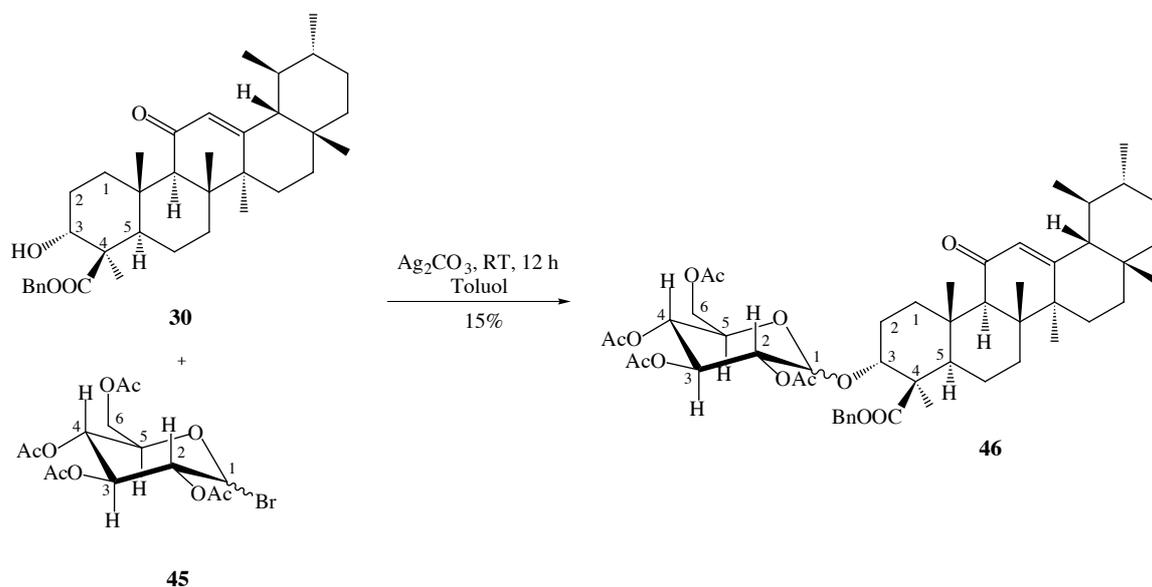


Abb. 2-44: Glykosylierung von Verbindung **30** nach KOENIGS-KNORR.

Bei diesem Versuch der Glykosylierung erhalten wir nur 15% Ausbeute an Produkt **46**. Dieses Ergebnis zeigt, dass die TCA-Methode die effektivere Glykosylierungsmethode bei Triterpensäuren vom Typ Boswelliasäure ist.

2.4.8 Katalytische Transferhydrierung der Verbindungen 46, 47 und 51

Analog zu der in Abschnitt 2.3.6 beschriebenen Methode zur Debenzylierung werden die vollständig geschützten Triterpensaponinester **46**, **47** und **51** behandelt (vgl. Abb. 2-45).

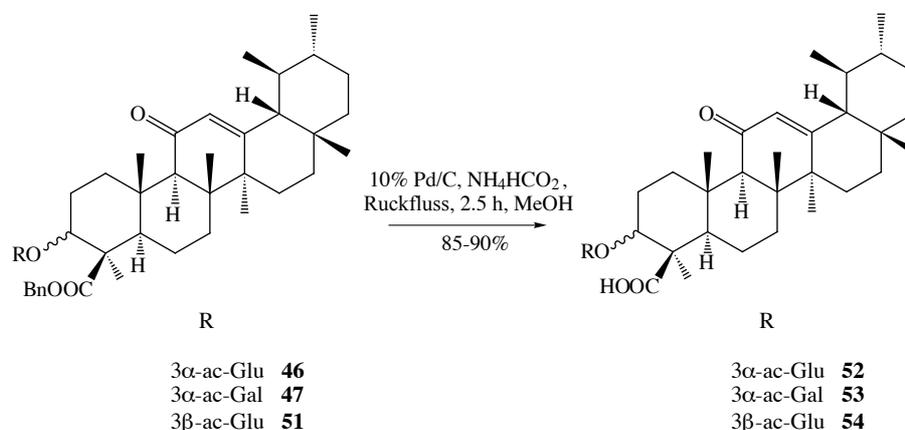


Abb. 2-45: Syntheschema der Debenzylierung bei den acetylgeschützten Triterpensaponinestern **46**, **47**, **51**.

Die Abspaltung der Benzylgruppe verlaufen gut mit dieser Methode und wir erhalten die acetylgeschützten Triterpensaponine **52**, **53** und **54** in Ausbeuten von 85–90%. Im NMR-Spektrum lässt sich die Umsetzung deutlich erkennen, da die Signale im aromatischen Bereich des Spektrums (^1H : 7–8 ppm, ^{13}C : 135–120 ppm) verschwinden.

2.4.9 Entschützung der acetylgeschützten Triterpensaponine 52, 53 und 54

Um die vollständig entschützten Triterpensaponine **35**, **36** und **55** zu erhalten werden, im letzten Schritt die Acetylschutzgruppen an den Hydroxy-Gruppen der Zuckerhälfte entfernt. In der Literatur werden solche Acetylschutzgruppen durch NaOMe-Lösung abgespalten [94, 95]. Die acetylgeschützten Triterpensaponine **52**, **53** und **54** werden analog dazu mit 0.1 M NaOMe-Lösung umgesetzt (vgl. Abb. 2-46).

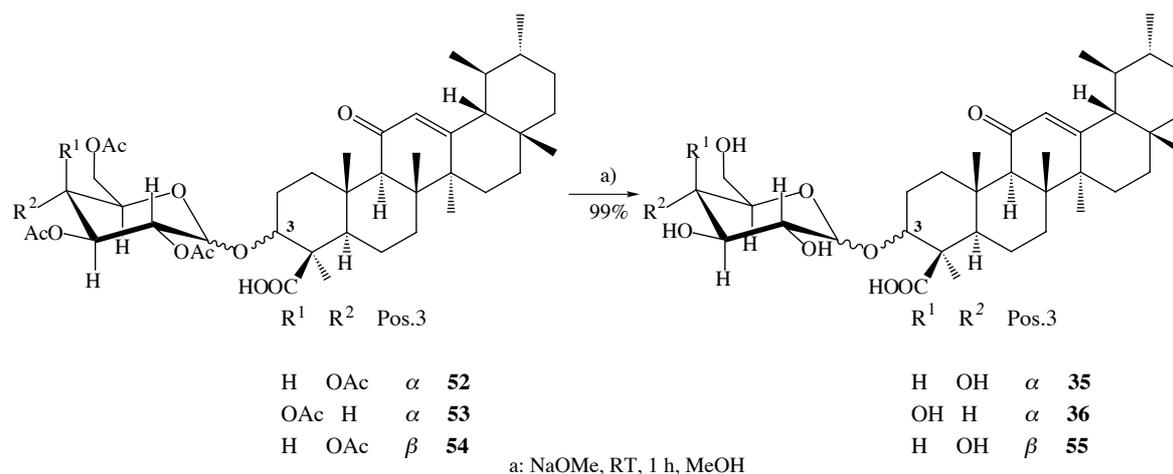


Abb. 2-46: Deacetylierung der Hydroxy-Gruppen von Verbindung **52**, **53** und **54**.

Die Deacetylierung der Kohlenhydrat-Hydroxy-Gruppen verläuft mit einer Ausbeute von 99%. Dies wird auch durch das NMR-Spektrum belegt. Sowohl im ¹H wie auch im ¹³C-Spektrum verschwinden die Signale für die Acetylschutzgruppen.

2.4.10 Pharmakologische Tests der Boswelliasaponine

Bei pharmakologische Tests auf Hemmung der Prostaglandin-E₁-Synthase erhält man folgende Daten, die in der folgenden Tabelle 2-5 zusammengefasst sind.

Tab. 2-5: Daten der pharmakologischen Tests der Boswelliasäuresaponine im zellfreien System auf mPGES-1.

Substanz	IC ₅₀ -Wert [μM]
7	10
35	>10
36	>10
52	9.1
53	6.7

Aus diesen Daten lässt sich ablesen, dass die entzündungshemmende Wirkung der einfachen Triterpensaponine **35** und **36** von Boswelliasäure nicht gegeben ist. Die *in vivo* Tests belegen, dass die Derivat **35** und **36** auch bei hohen Konzentrationen von 10 μM keine Hemmung der Enzymaktivität von mPGES-1 zeigen (Restaktivität 92 bzw. 72%). Die Derivate **52** und **53**, bei denen die Zuckerhälfte noch durch Acetylschutzgruppen geschützt sind, zeigen jedoch Hemmwerte die vergleichbar mit Daten aus früheren Arbeiten für Ester- und Etherderivate an C-3 von β-KBA (**7**) sind. Wahrscheinlich sind die Derivate **35** und **36**, mit den freien Hydroxy-Gruppen der Zuckerhälfte so polar, dass sie an einer anderen Stelle des Enzyms andocken und das aktive Zentrum nicht erreichen. Im Gegensatz dazu scheinen die Derivate **52** und **53** ohne Probleme

das aktive Zentrum zu erreichen und zeigen wie die Ester- und Etherderivate eine gute Hemmung [49]. Die Derivate mit geschützter Carboxy-Gruppe sind nicht getestet worden, weil aus früheren Studien bekannt ist, daß eine freie Carboxyl-Gruppe essentiell für die Hemmung ist [19].

2.5 Anbindung von β -KBA (7) an ein Transportpeptid

2.5.1 Synthesepfad zur Anbindung von KBA 7 an das Transportpeptid R9-amid (58)

Ein limitierender Faktor für den pharmakologischen Einsatz von Boswelliasäuren ist ihre schlechte Bioverfügbarkeit *in vitro* [26, 27, 28, 29]. Da sich die Enzyme, die von Boswelliasäuren gehemmt werden, im Cytosol der Zellen befinden, müssen Boswelliasäuren in die Zelle gelangen um zu wirken. Ihre strukturbedingte hydrophobe Eigenschaft erschwert den Transport durch die Zellmembran in die Zelle. Um Wirkstoffe in die Zelle zu transportieren, werden diese an spezifische Peptide gebunden. Diese Peptide werden allgemein als CPPs bezeichnet, das für cell-penetrating-peptides steht [96, 97, 98, 99]. Durch die Anbindung von Boswelliasäuren an ein solches zellwand-penetrierendes Peptid versprechen wir uns eine verbesserte Bioverfügbarkeit der Boswelliasäuren, sowie eine gesteigerte Wirkung (Abb. 2-47).

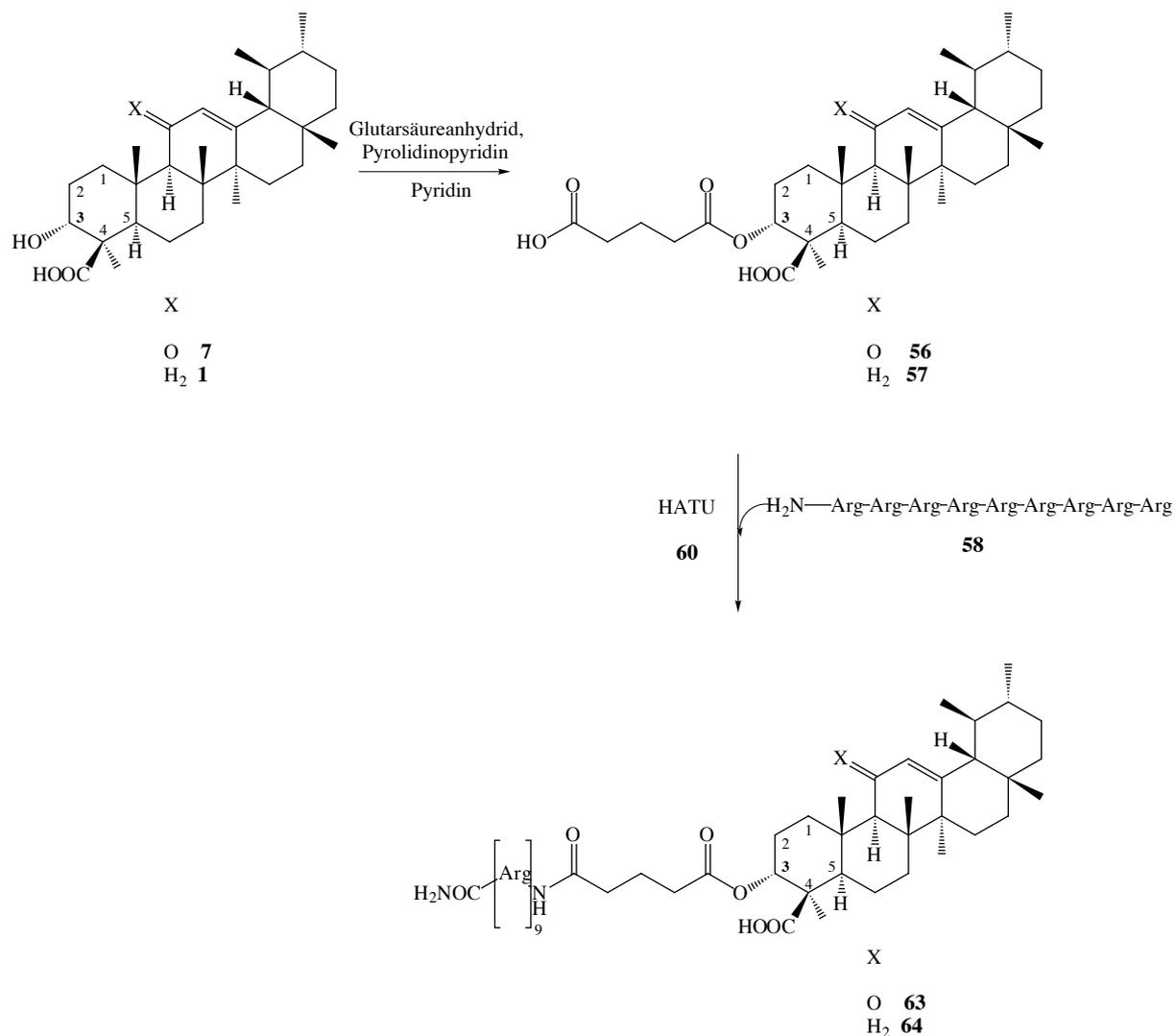


Abb. 2-47: Synthesepfad zur Anbindung von Verbindung 56 und 57 an Peptid 58.

2.5.2 Synthese von 3-O-Glutaroyl-KBA (56) und 3-O-Glutaroyl-BA (57)

Da für die entzündungshemmende Wirkung der Boswelliasäure das Strukturelement COOH am C-Atom in Position 4 essentiell ist, jedoch für die Peptidanbindung eine freie Carboxyl-Gruppe benötigt wird, muss man synthetisch eine weitere Säuregruppe einführen. Durch die bereits literaturbekannte Veresterung von β -KBA (7) und β -BA (1) mit Glutarsäureanhydrid lässt sich leicht eine weitere COOH-Gruppe einführen (vgl. Abb. 2-48) [49].

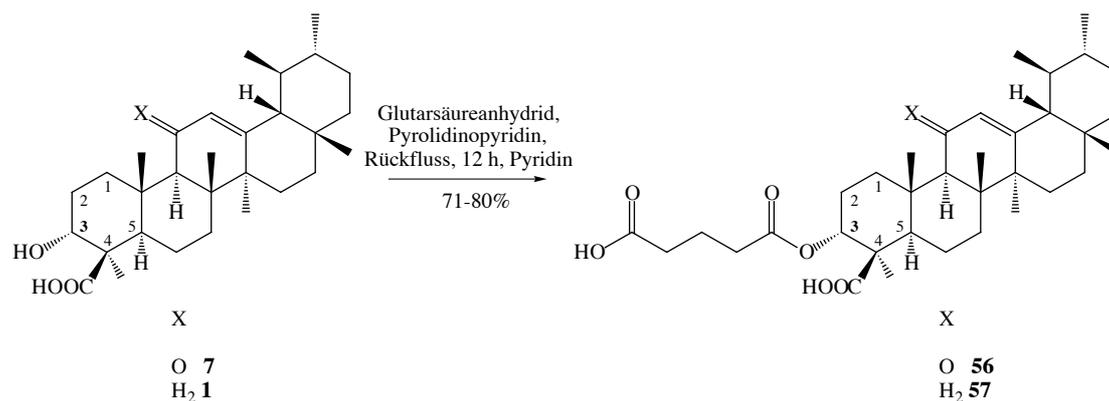


Abb. 2-48: Veresterung von β -KBA (**7**) und β -BA (**1**) mit Glutarsäureanhydrid.

In der Literatur finden sich Beispiele für die Veresterung von strukturell verwandten Triterpensäuren mit Dicarbonsäuren [90, 91, 92, 93]. Analog zu diesen werden β -KBA (**7**) und β -BA (**1**) in Pyridin mit Glutarsäureanhydrid mit Pyrrolidinopyridin als Katalysator umgesetzt [49]. Wir erhalten die 3-O-Glutaroyl-KBA (**56**) in einer Ausbeute von 71 % und 3-O-Glutaroyl-BA (**57**) in 80 % Ausbeute.

2.5.3 Synthese des Transportpeptids R9 (**58**) an der Festphase

WALRANT *et al.* haben gezeigt, daß das R9 -Peptid **58**, das aus neun Monomeren der Aminosäure Arginin (Arg, R) aufgebaut ist, die Zellwand durchdringen kann [100]. Dieses Peptid soll als Transporter für unsere Verbindungen **56** und **57** dienen. Es wird mittels Festphasensynthese im Peptidsynthesizer (bei der Firma LIFE-TECHNOLOGIES in Darmstadt) an einem Polystyrolharz mit Amid-Linker synthetisiert (vgl. Abb. 2-49).

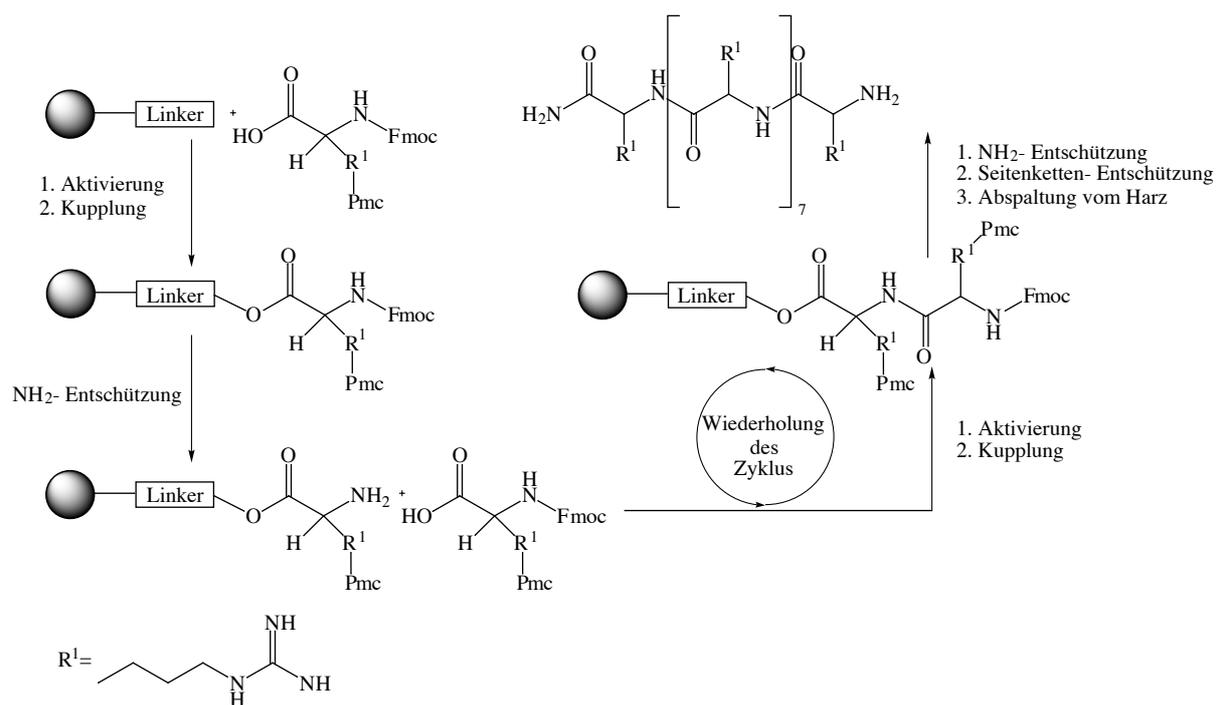


Abb. 2-49: Syntheschema Festphasensynthese des Peptids R9-Amid (58).

Dazu wird der erste, mit Fmoc an NH₂ geschützte Argininbaustein **59**, durch HATU **60** in den Aktivester **61** überführt und anschließend an die freie NH₂-Gruppe des Harzlinkers gekuppelt (vgl. Abb. 2-50).

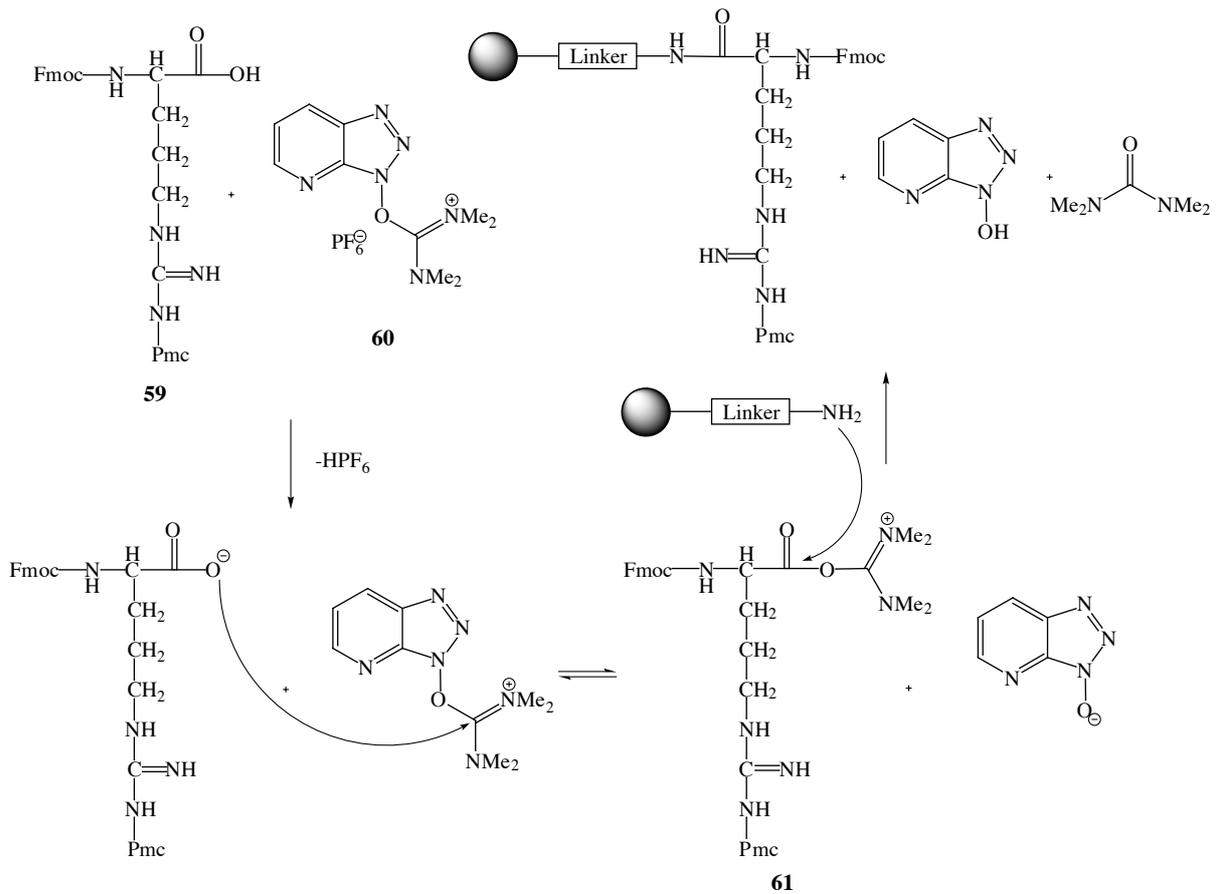


Abb. 2-50: Aktivierung der Aminosäure **59** mit HATU **60**.

Im nächsten Schritt wird die Fmoc-Schutzgruppe mittels 20% Piperidin-Lösung in NMP entfernt, damit eine neue freie NH₂-Gruppe für die nächste Kupplung zur Verfügung steht (vgl. Abb. 2-49). Um Nebenreaktionen in der Seitenkette der Aminosäuren zu vermeiden ist die Guanidin-Gruppe von Arginin mit einer Pmc-Gruppe geschützt. Nach diesem Entschützungs-schritt der NH₂-Gruppe wird ein neues Arginin-Molekül analog zu Abb. 2-50 an die freie NH₂-Gruppe des Peptids, das am Harz gebunden ist, geknüpft. Diese Schritte werden solange wiederholt, bis man neun Arginin Moleküle aneinander gekuppelt hat. Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin lässt sich durch UV-Monitoring verfolgen, da das Dibenzofulven **62** bei 307 nm eine UV Absorption zeigt (vgl. Abb. 2-51).

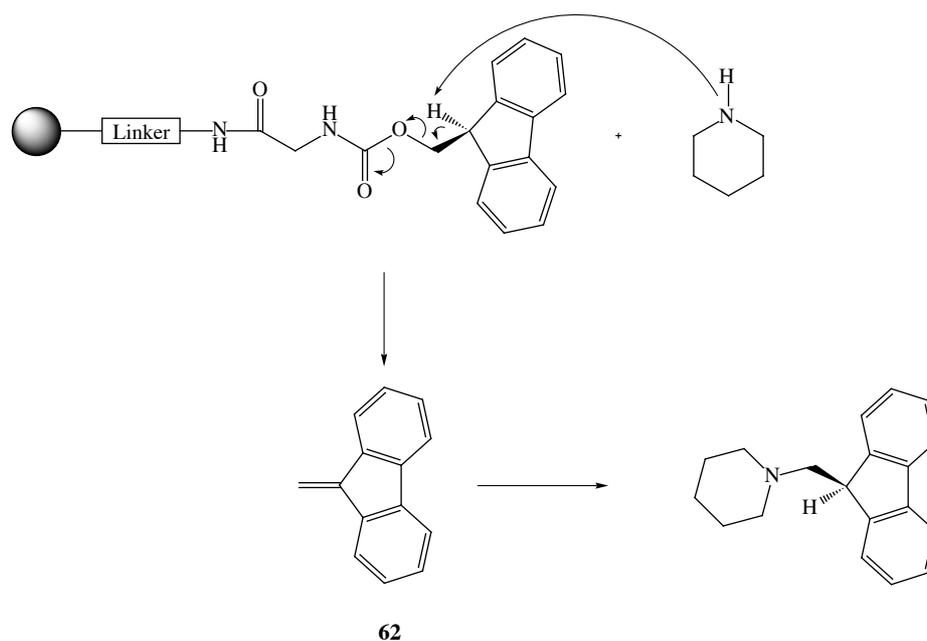


Abb. 2-51: Abspaltung Fmoc-Gruppe und Bildung des Dibenzofulvens **62**.

Diese Verfolgung dient gleichzeitig als Steuerung der vollautomatischen Synthese. Sobald die Abspaltung beginnt, wird etwas Lösung vom Reaktionsgefäß zum UV-Detektor geliefert, der erhaltene Messwert wird im System auf 100% gesetzt. Nach der Abspaltung wird ein zweiter Wert auf die gleiche Weise ermittelt. Ist dieser größer als 3.5% im Bezug auf den ersten Messwert, wird ein weiterer Abspaltungsschritt eingeleitet. Ist der Wert kleiner als 3.5%, wird mit dem nächsten Schritt (Aktivierung und Kupplung) der Festphasensynthese fortgefahren. Die UV-Monitorings der kompletten Synthese des R9-Amid-Peptid-glutaroyl-KBA (**63**) und R9-Amid-Peptid-glutaroyl-BA (**64**) sind in Abb. 2-52 als Histogramme dargestellt. Sie können während der Synthese am Computer verfolgt werden. Kommt es bei einem Schritt zu Schwierigkeiten, so kann dies von außen erkannt werden, und man kann durch Änderung der Syntheseparameter am Synthesizer darauf reagieren.

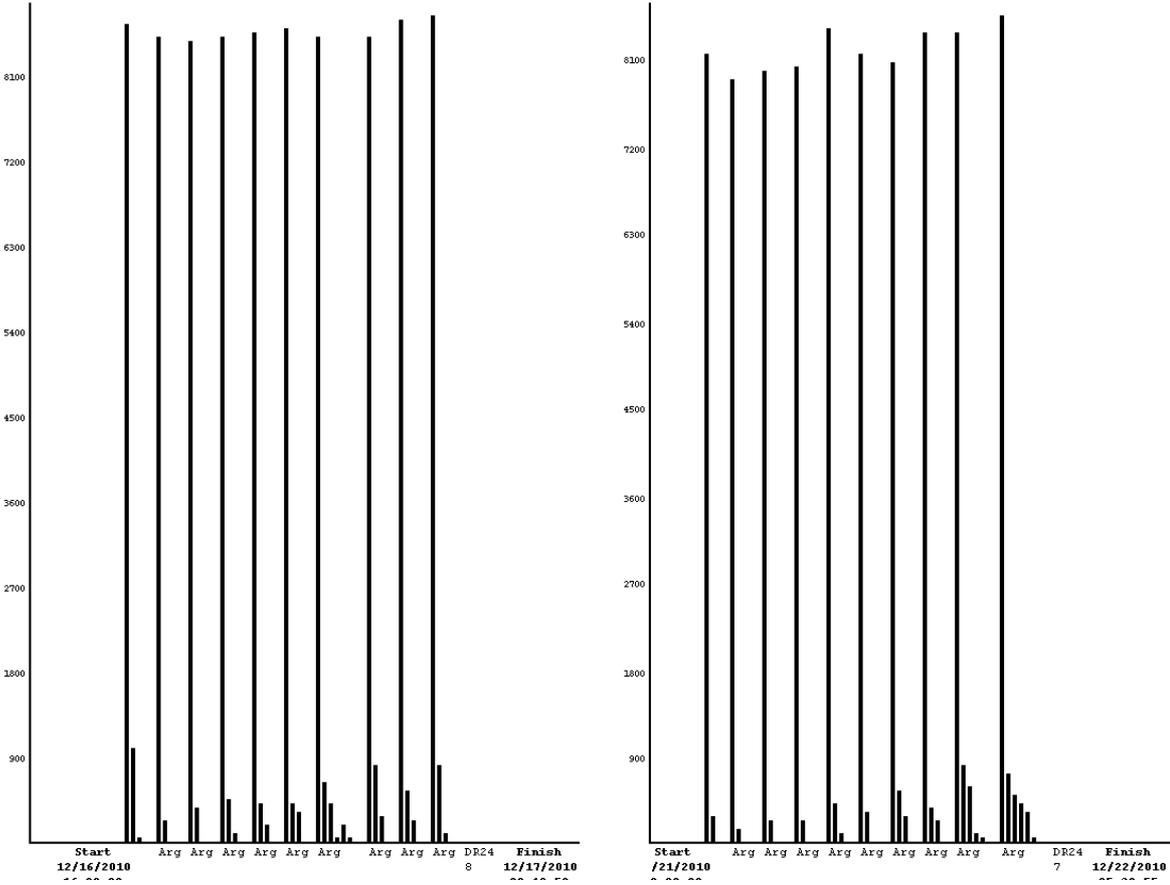


Abb. 2-52: UV-Monitoring der beiden Synthese-Sequenzen.

2.5.4 Anbindung von **56** und **57** an R9-Peptid (**58**) und Abspaltung vom Harz

Analog zu den Aktivierungen wie in Abb. 2-50 gezeigt, werden auch 3-O-Glutaroyl-KBA (**56**) und 3-O-Glutaroyl-BA (**57**) an die freie NH₂-Gruppe der letzten Aminosäure Arginin gekuppelt (vgl. Abb. 2-53).

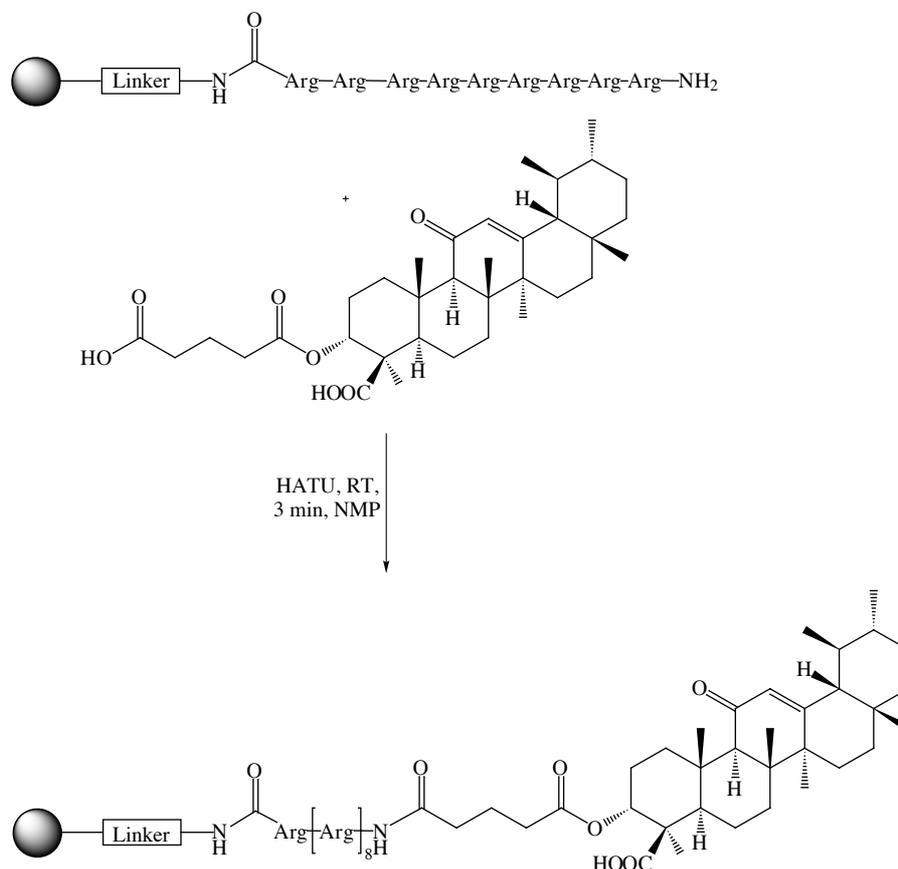


Abb. 2-53: Anbindung an R9-Peptid (**58**) am Beispiel von 3-O-Glutaroyl-KBA (**56**).

Im letzten Schritt wird das R9-Peptid (**58**) mit 3-O-Glutaroyl-KBA (**56**) und 3-O-Glutaroyl-BA (**57**) vom Harz und die Pmc-Seitenschutzgruppen der Arginin-Reste in einem Schritt abgespalten. Dazu wird das Harz mit einer Lösung aus 95% TFA, 2.5% H₂O und 2.5% TIS gewaschen. Das komplette R9-Peptid-Glutaroyl-KBA (**63**) und R9-Peptid-Glytaroyl-BA (**64**) wird aus kaltem MTBE gefällt (vgl. Abb. 2-54).

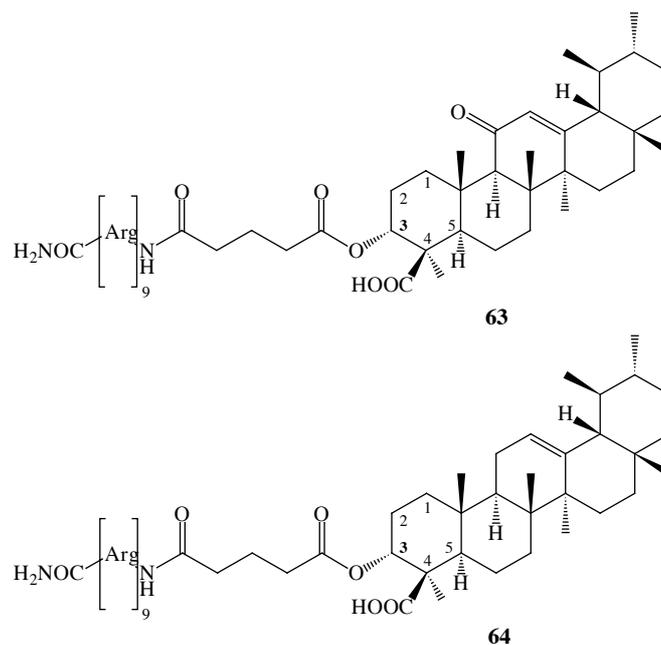


Abb. 2-54: Strukturformeln von Verbindung 63 und 64.

2.6 Veresterungen von β -KBA (7) an Position 3

2.6.1 Veresterung von β -KBA (7) mit Phenylisocyanat

Im letzten Teil dieser Arbeit werden die Synthesen von weiteren Derivaten der β -KBA (7) an der Hydroxy-Funktion beschrieben. Um leicht und kostengünstig an große Mengen von Boswelliasäuren zu gelangen, muss die Aufreinigung der in Kapitel 1.2 beschriebenen „fokussierenden Synthese“ vereinfacht werden. Eine Möglichkeit wäre die Aufreinigung durch Umkristallisation. β -AKBA (8) und β -KBA (7) lassen sich jedoch erst ab einem gewissen Reinheitsgrad umkristallisieren. Aus diesem Grund wird β -KBA (7) an der Hydroxy-Funktion mit Phenylisocyanat verestert, weil die Carbamate gut kristallisieren (vgl. Abb. 2-55) [102].

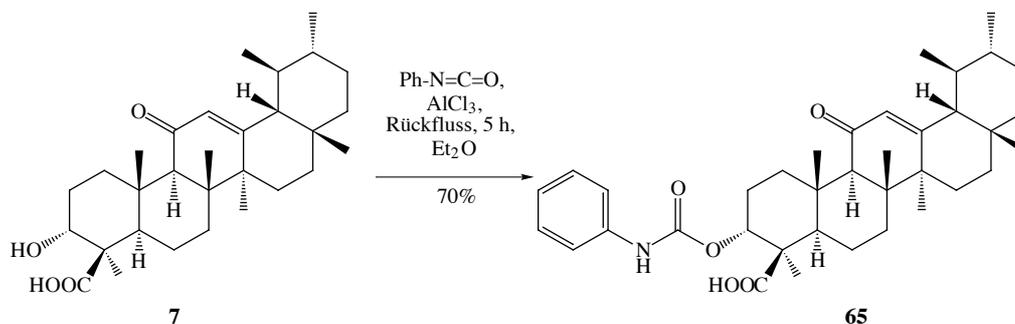


Abb. 2-55: Syntheschema der Veresterung von β -KBA (7) mit Phenylisocyanat.

In der Literatur werden die Carbamate von sekundären Alkoholen durch Umsetzung mit Phenylisocyanat und Lewis-Säure erhalten [101]. Durch Umsetzung von β -KBA (**7**) mit Phenylisocyanat und AlCl_3 erhalten wir analog dazu das Carbamat **65** mit einer Ausbeute von 70%. Eine Verbesserung des Kristallisationsverhaltens ist nicht zu beobachten. Mit den Werten aus Tabelle 2-6 zeigt Verbindung **65** ähnliche entzündungshemmende Wirkung wie die Esterderivate aus früheren Arbeiten [49].

Tab. 2-6: Daten der pharmakologischen Tests von Verbindung **65** im zellfreien System auf mPGES-1.

Substanz	IC ₅₀ -Wert [μM]
7	10
65	5.1

2.6.2 Synthese von 3-Formyl-KBA (**66**)

Die Carbonsäure- und Dicarbonsäureester von β -KBA (**7**) haben gute entzündungshemmende Eigenschaften [49]. Um die homologe Reihe der Carbonsäureester zu vervollständigen, soll β -KBA (**7**) mit Ameisensäure an Position 3 verestert werden. Die Veresterung der Hydroxygruppe von KBA (**7**) wird normalerweise in Pyridin durchgeführt, mit dem Carbonsäureanhydrid und DMAP [31, 49]. Die 3-Formyl-KBA (**66**) wird analog synthetisiert, jedoch verwendet man das gemischte Anhydrid aus Ameisen- und Essigsäure (vgl. Abb. 2-56).

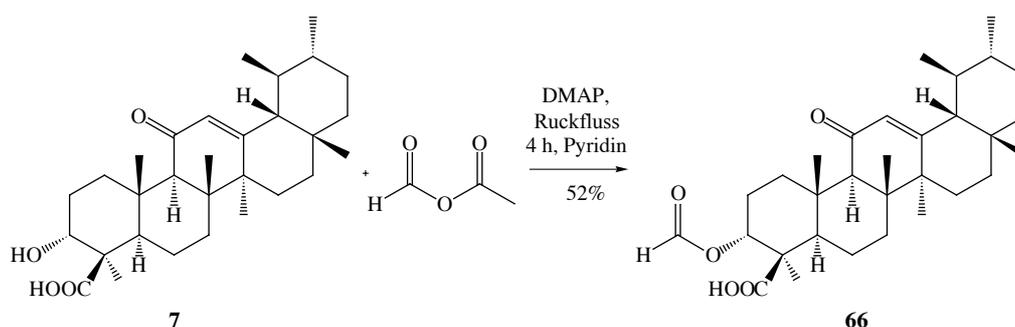


Abb. 2-56: Syntheschema der Veresterung von β -KBA (**7**) mit Ameisensäureanhydrid.

KRIMEN *et al.* beschreiben die Synthese von Ameisensäureanhydrid, durch Umsetzung von Natriumformiat mit Acetylchlorid in Ether [103]. Nach dieser Vorschrift wird Ameisensäureanhydrid hergestellt und nach der destillativen Aufreinigung direkt weiter mit KBA (**7**) umgesetzt. Wir erhalten die 3-Formyl-KBA (**66**) mit einer Ausbeute von 52%. Auch dieses Esterderivat zeigt, wie der Tabelle 2-7 zu entnehmen ist, ähnlich gute entzündungshemmende

Eigenschaften, wie seine Homologen.

.

Tab. 2-7: Daten der pharmakologischen Tests von Verbindung **66** im zellfreien System auf mPGES-1.

Substanz	IC ₅₀ -Wert [μ M]
7	10
66	4.8

3 Zusammenfassung und Ausblick

3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziele dieser Arbeit waren:

- Umwandlung von β -KBA (**7**) in 11-Keto-robursäure (**23**)
- Umwandlung von β -KBA (**7**) in 3-Amino-KBA (**29**)
- Synthese von einfachen Boswelliasäuresaponinen
- Anbindung von 3-O-Glutaroyl-KBA (**56**) und 3-O-Glutaroyl-BA (**57**) an CPPs
- Synthese von Boswelliasäureestern an der Position 3

In dieser Arbeit ist es gelungen die bis *dato* unbekannte Röntgenstruktur von β -KBA (**7**) zu erhalten (vgl. Abb. 3-1). Bei der Herstellung des Ausgangsmaterials für die Derivatisierung (vgl. Kapitel 2.1), ist β -KBA (**7**) aus DCM in farblosen Kristallen ausgefallen.

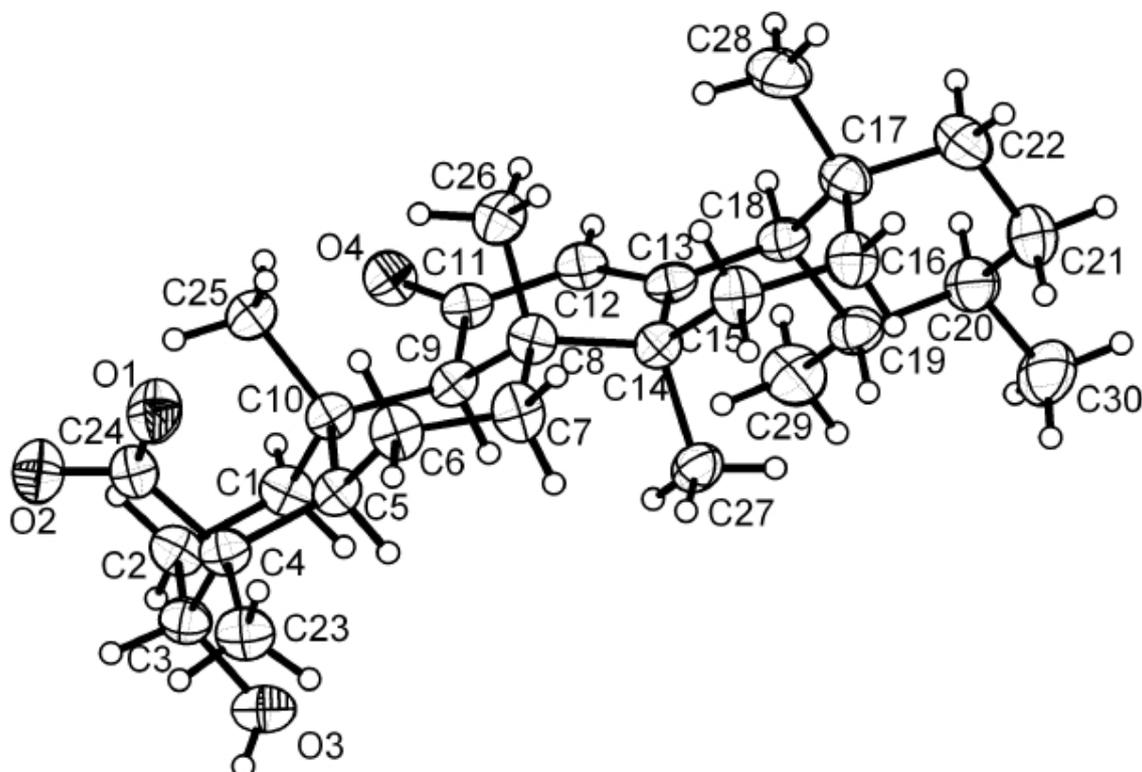


Abb. 3-1: Röntgenstruktur von β -KBA (**7**).

In Kapitel 2.2 ist die Umwandlung von β -KBA (**7**) ausgehend in 6 Syntheseschritten zur 11-Keto-robursäure (**23**) beschrieben. Wir erhielten dabei die 11-Keto-robursäure (**23**) in 8% über alle 6 Reaktionsschritte. Die limitierenden Reaktionsschritte sind dabei die Synthese des Lactons **26**, dessen Öffnung zum offenen A-Ring **27** und die Olefinierung am Schluss zur 11-Keto-robursäure (**23**) (vgl. Abb. 3-2). Da die Zwischenstufen der Synthese neue Derivate darstellen, werden sie auf ihre entzündungshemmende Wirkung, von unserem Cooperationspartner der Arbeitsgruppe WERZ (Universität Jena), getestet.

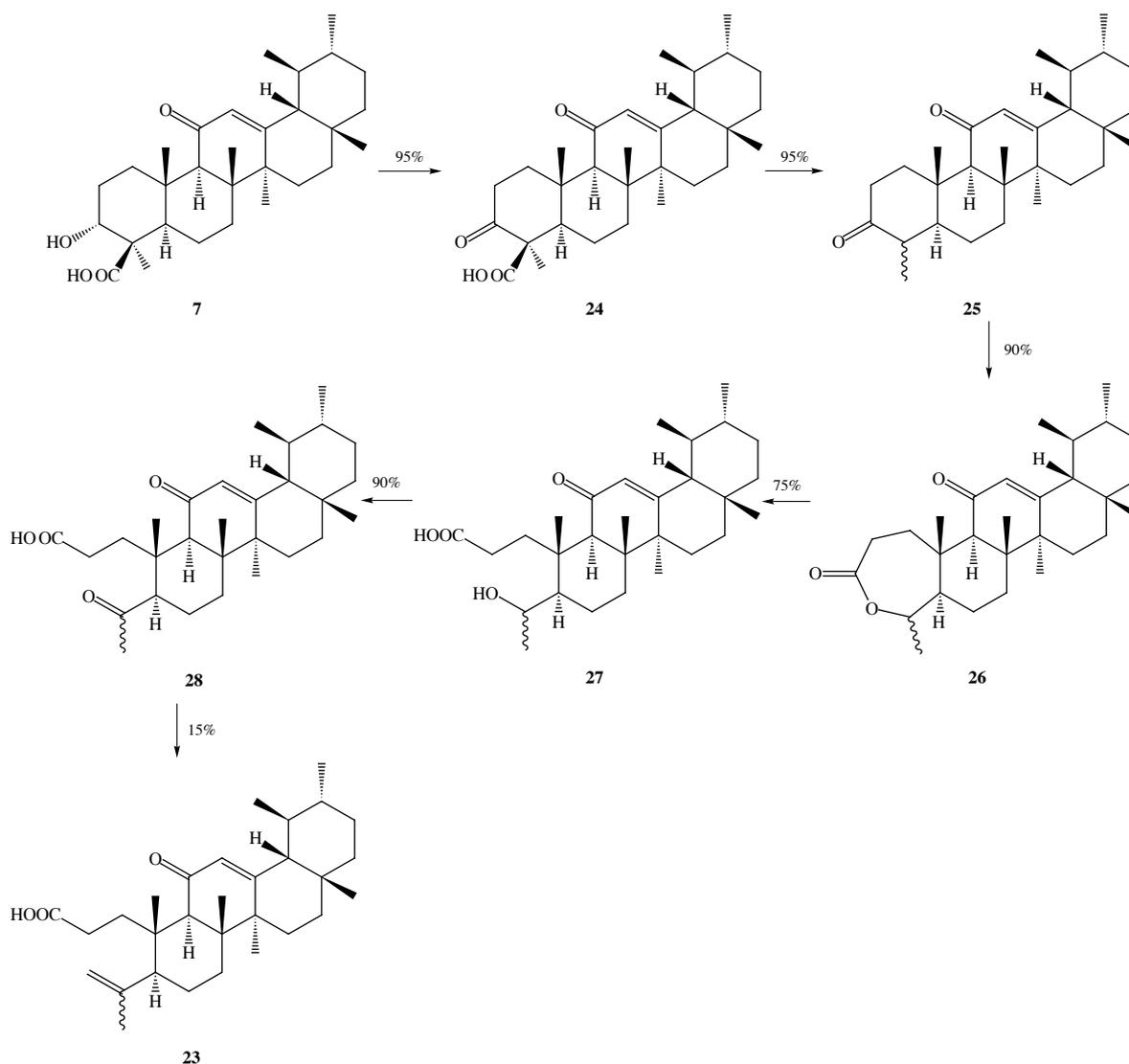


Abb. 3-2: Synthese von 11-Keto-robursäure (**23**).

Dabei hat sich gezeigt, dass nur Verbindung **27** und Verbindung **28** mit einem IC_{50} -Wert von $6.4 \mu M$ und $9.8 \mu M$ eine hemmende Wirkung auf das Enzym mPGES-1 aufweisen. Alle anderen Substanzen zeigen keine signifikante Hemmung des Enzyms, was auf das Fehlen einer freien Carboxylgruppe zurückzuführen ist. Die Tests von Verbindung **23** stehen noch aus.

In Kapitel 2.3 ist die Umwandlung der Hydroxy-Gruppe an Position 3 von β -KBA (**7**) in eine Amino-Gruppe beschrieben (vgl. Abb. 3-3).

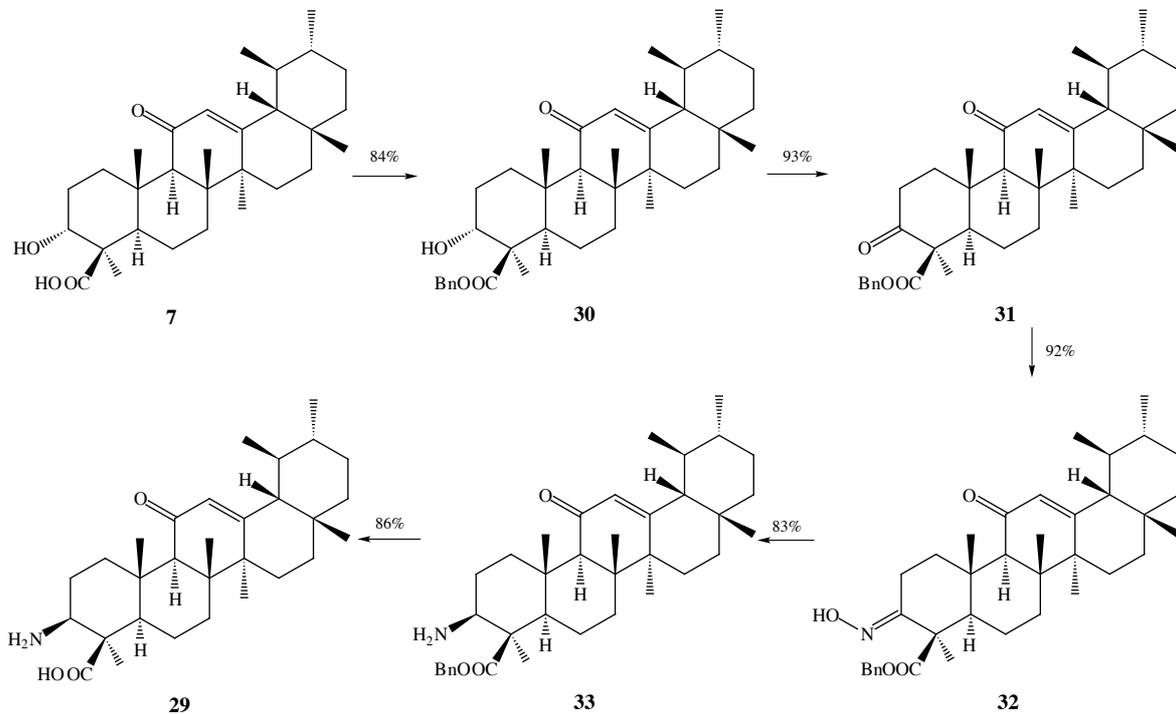


Abb. 3-3: Synthese von 3-Amino-KBA (**29**).

Die 3-Amino-KBA (**29**) erhalten wir mit einer Ausbeute von 52% über 5 Stufen. Die Stellung der Amino-Gruppe ist äquatorial (beta), im Gegensatz zur Hydroxy-Gruppe in β -KBA (**7**) die axial (alpha) steht. Es hat also eine Inversion der Konfiguration, an Position 3, bei der Synthese stattgefunden. Verbindung **29** ist im Gegensatz zu β -KBA (**7**) in Wasser löslich. Diese Eigenschaft ist auf die Struktur zurückzuführen, weil die β -Aminosäure als Betain und dadurch ionisch vorliegt. Durch die Umwandlung der OH- in eine NH₂-Gruppe, ergibt sich auch die Möglichkeit zur Synthese neuer Derivate an Position 3. Keine dieser Verbindungen zeigt eine hemmende Wirkung auf das Enzym mPGES-1.

Auch die Synthese der einfachen Boswelliasäuresaponinen **35** und **36** ist uns gelungen (Abb. 3-4).

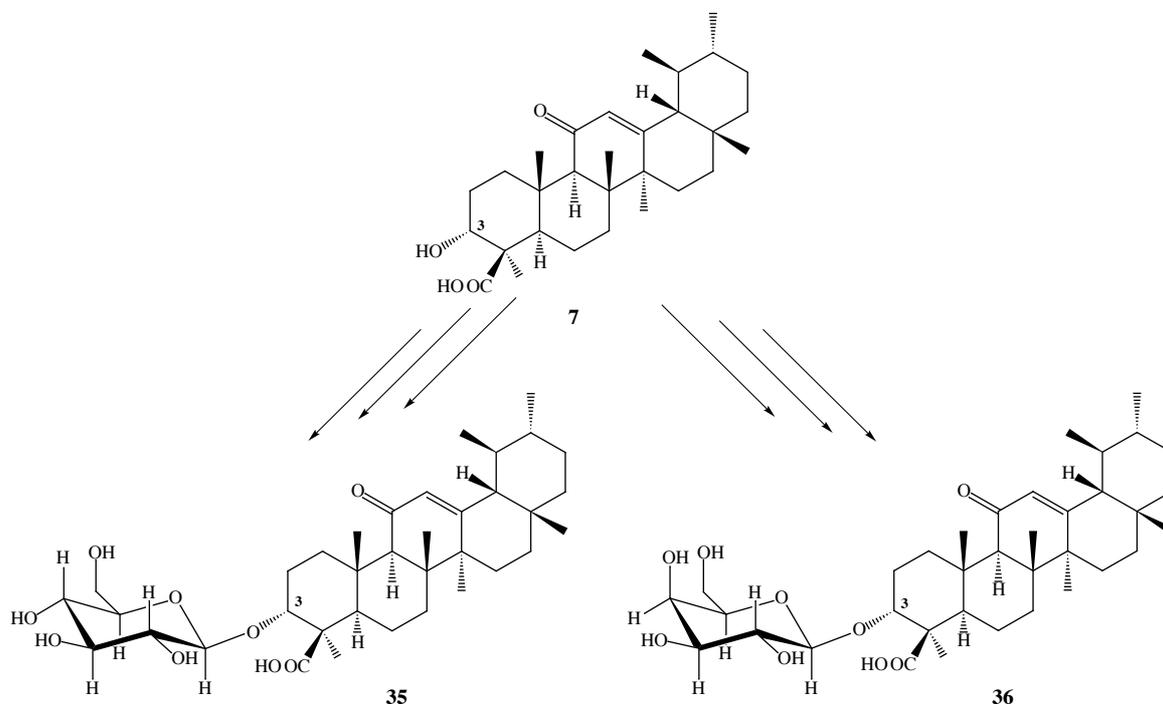


Abb. 3-4: Synthese der Boswelliasäuresaponine **35** und **36**.

Aus den NMR-Untersuchungen zur Strukturaufklärung hat sich gezeigt, dass die Konfiguration der Hydroxy-Gruppe an C-3 eine axiale Stellung hat und mit den jeweiligen β -Glykosiden der beiden Kohlehydraten **37** und **38** verknüpft ist. Aus den pharmakologischen Tests geht hervor, dass die vollständig entschützten Boswelliasäuresaponine **35** und **36** keine hemmende Wirkung *in vivo* auf das Enzym mPGES-1 haben. Die Boswelliasäuresaponine **52** und **53** mit acetylgeschützten Hydroxy-Gruppe im Glykanteil zeigen eine Hemmung des Enzyms mPGES-1 *in vivo* mit IC_{50} -Werten von $6.7 \mu\text{M}$ und $9.1 \mu\text{M}$, und wirken ähnlich gut wie β -Boswelliasäuren ($IC_{50} = 3 \mu\text{M}$ (AKBA), $5 \mu\text{M}$ (BA), $10 \mu\text{M}$ (KBA), und $30 \mu\text{M}$ (ABA)). Diese beiden Boswelliasäuresaponine sind durch den hydrophilen Glykanteil in Wasser löslich, im Gegensatz zu den hydrophoben Boswelliasäuren, die in Wasser unlöslich sind.

Die Anbindung von Boswelliasäuren an ein Transportpeptid ist uns mit 3-O-Glutaroyl-KBA (**56**) und 3-O-Glutaroyl-BA (**57**) gelungen. Diese beiden Verbindungen wurden an das Transportpeptid R9-amid (**58**) geknüpft (vgl. Abb. 3-5), das die Fähigkeit besitzt die Zellwand zu durchdringen.

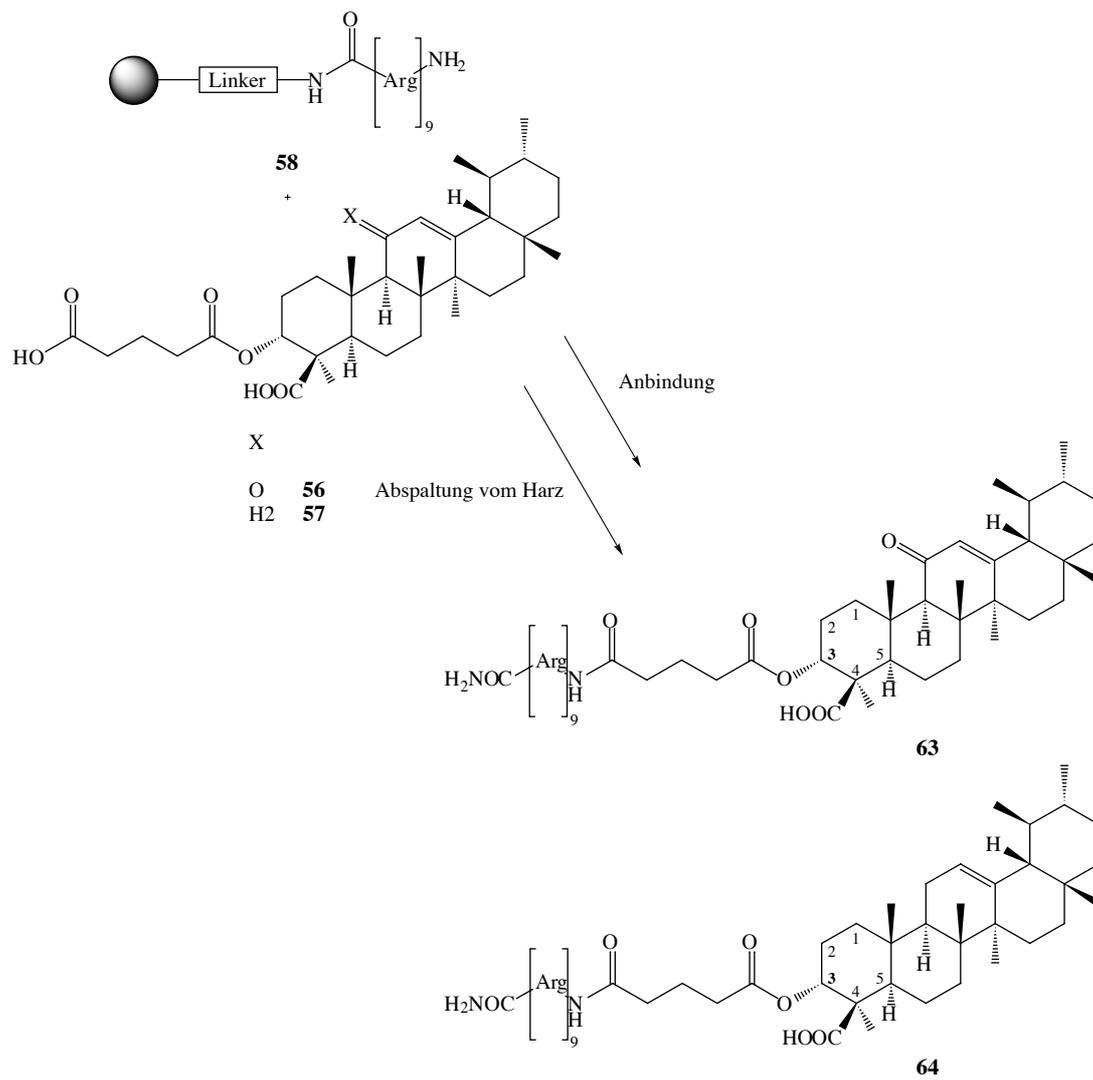


Abb. 3-5: Synthese der Anbindung von **56** und **57** an das Transportpeptid **58**.

Die pharmakologischen Tests dieser Verbindungen auf die Hemmung des Enzyms mPGES-1 sind negativ verlaufen.

Um die homologe Reihe der Carbonsäureester an Position C-3 zu vervollständigen wurde die 3-O-Formyl-KBA (**66**) synthetisiert. Auch diese Verbindung zeigt mit einem IC_{50} -Wert von $4.8 \mu M$ eine ähnlich gute Hemmung des Enzyms m-PGES-1 *in vivo*, wie die Homologe β -AKBA (**8**) ($3 \mu M$). Das synthetisierte Carbamat **65** zeigt zwar keine Verbesserung bei dem Kristallisationsverhalten, jedoch hat es mit einem IC_{50} -Wert von $5.1 \mu M$ eine akzeptable Hemmung auf das Enzym m-PGES-1 *in vivo* (vgl. Abb. 3-6).

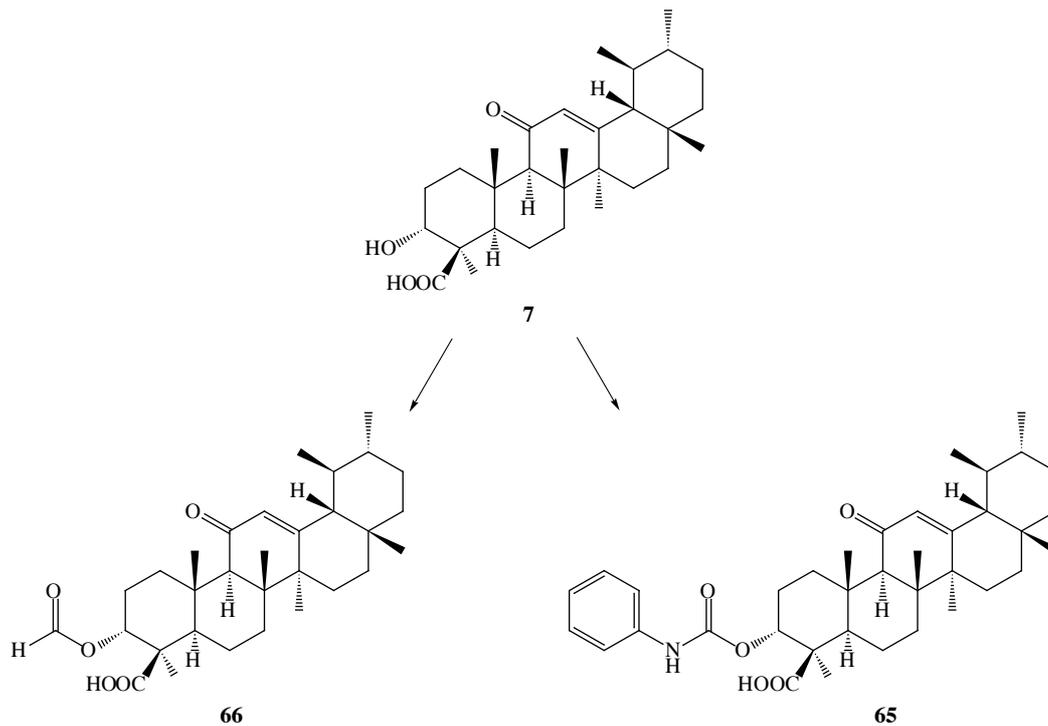


Abb. 3-6: Synthese der Boswelliasäureester an Position C-3.

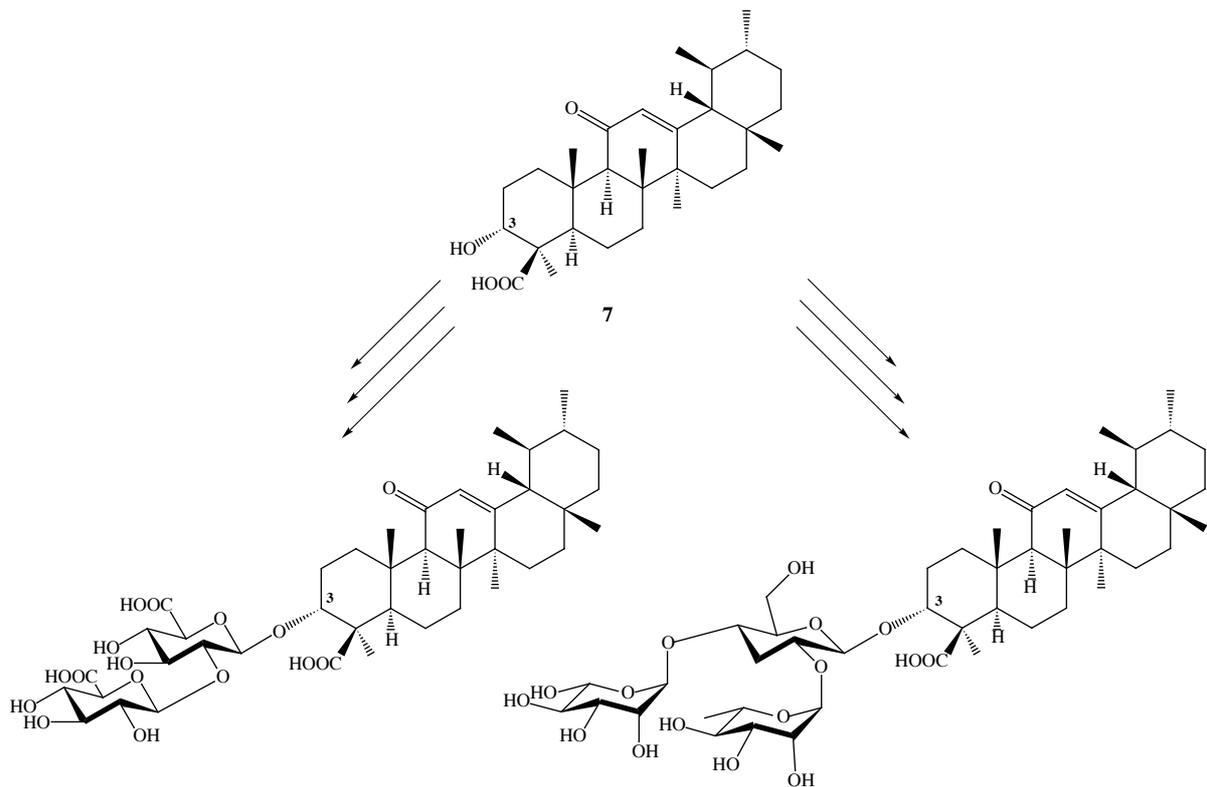


Abb. 3-8: Mögliche Synthese komplexerer Boswelliasäuresaponine.

Des weiteren können die Saponine **35** und **36** auch an anderen Targets getestet werden, um vielleicht neue pharmakologische Eigenschaften zu entdecken.

Mit der 3-Amino-KBA **29**, sind neue Derivate an der NH_2 -Gruppe in Position 3 zugänglich, die vielleicht neue pharmakologische Eigenschaften aufweisen (Abb. 3-9).

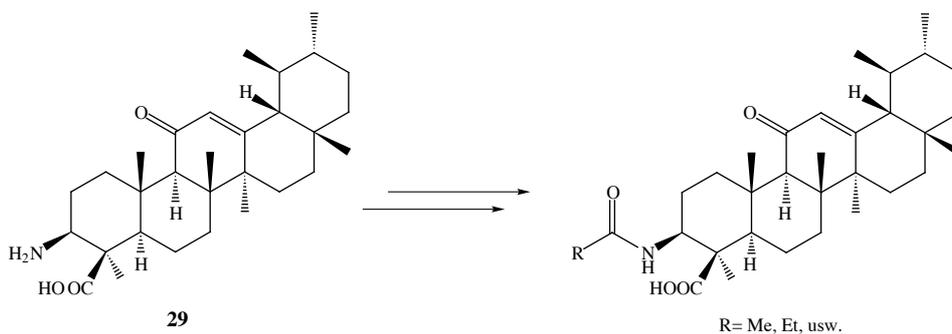


Abb. 3-9: Mögliche Synthese von neuen Derivaten ausgehend von 3-Amino-KBA (**29**).

Auch sollten alle Verbindungen aus Kapitel 2.3 und Kapitel 2.5 auf andere Targets getestet werden, um eventuell neue pharmakologische Eigenschaften zu finden.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeines

Die NMR-Spektren (^1H , ^{13}C , DEPT90, DEPT135, H-H-COSY, HMQC, HSQC, HMBC, HMQC-COSY und NOESY) werden an den Geräten AV II 400 und AV 500 der Firma BRUKER gemessen. Die Auswertung der Spektren erfolgt mit Hilfe der Software MestReC der Firma MESTRELAB RESEARCH S.L.

Die Schmelzpunkte werden mit einem Schmelzpunktmessgerät nach Dr. TOTTOLI der Firma BÜCHI bestimmt und sind unkorrigiert.

Die Massenspektren werden mit den Geräten Voyager DE-Pro Firma APPLIED BIOSYSTEMS und 4800 MALDI TOF/TOF der Firma ABSCIEX (MS-HRMS) und ZQ4000-ESI-Massenspektrometer (Single-quadrupol) der Firma WATERS (ESI) aufgenommen.

Die Bestimmung der Drehwerte erfolgt bei 20°C mit einem Polarimeter 241 MC der Firma PERKIN ELMER.

Die Daten für die Strukturanalyse wurden mit einem CCD-Detektor X8 Apex II der Firma Bruker AXS ermittelt. Die Berechnung der Struktur und ihre Vereinfachung wurden mit einem Rechner der Firma DIGITAL EQUIPMENT CORPORATION, Typ Micro Vax II durchgeführt. Dabei wurden folgende Programme verwendet:

Bestimmung der Raumgruppe: XPREP [104]

Strukturlösung: SHELXS-97 [105]

Strukturvereinfachung: SHELXL-97 [106]

Die graphische Darstellung wurde mit Hilfe der Programme MOLECULAR-Graphics und DIAMOND 2.1c angefertigt [107].

Analytische Dünnschicht-Chromatographie werden auf NP-Kieselgel-Platten Si 60 F245 der Firma MERCK VWR (Art.-Nr. 05620) oder RP₁₈-Kieselgel-Platten F245s der Firma MERCK VWR (Art.-Nr. 1.15685.0001) durchgeführt. Die Visualisierung der Reaktionsprodukte wird durch UV-Licht (254 nm) oder der Färbung mit ECKERT'S Reagens (Anisaldehyd-Schwefelsäure-Essigsäure 1:2:100) und anschließendem Erwärmen mit der Heißluftpistole ermöglicht.

Die Reinigung der Reaktionsprodukte erfolgt durch Flash-Chromatographie mit Kieselgel 60 der Korngröße 40-63 µm der Firma MERCK oder RP-Kieselgel, das in leichter Abwandlung der Vorschrift von KUEHLER und LINSTEN selbst aus dem vorhandenen Kieselgel hergestellt wird

[108].

Umsetzungen in wasserfreien Lösungsmitteln werden standardmäßig unter Stickstoff durchgeführt.

Die verwendeten Lösungsmittel für die Flash-Chromatographie werden vor Verwendung destilliert.

Wasserfreie Lösungsmittel werden nach den gängigen Labormethoden in der Umlaufdestillationsapparatur frisch getrocknet.

4.2 Beschreibung der Versuche

4.2.1 Veresterung von β -KBA (7) mit Methyljodid

473 mg β -KBA (7) (1.01 mmol) und 978 mg Cs_2CO_3 (3.00 mmol) werden in 35 ml abs. DMF suspendiert. Die weiße Suspension wird mittels Eis/Kochsalz-Bad auf 0°C abgekühlt.

Bei dieser Temperatur gibt man langsam 623 μl Methyljodid (9.96 mmol) zu. Nach beendeter Zugabe lässt man für 30 min bei 0°C weiterrühren. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 150 ml Diethylether gegeben. Man wäscht dreimal mit je 100 ml dest. H_2O , um das DMF zu entfernen. Danach wird dreimal mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird noch einmal mit dest. H_2O gewaschen und mit ges. NaCl -Lösung vorgetrocknet. Man trocknet über festem MgSO_4 und erhält nach Einengen des Lösungsmittels im Vakuum das Produkt **34** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 477 mg weißer Feststoff (98% d. Th.)

Smp.: 245–248°C

3 α -Hydroxy-11-keto- β -boswelliasäure-24-methylester (34)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.53 (s, 1H, H-12), 4.10 (t, $J = 4\text{Hz}$, 1H, H-3), 3.66 (s, 3H, H-31 (Methyl-)), 2.51-2.46 (dt, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H, H-1 β), 2.42 (s, 1H, H-9), 2.32-2.22 (m, 1H, H-2 β), 2.12-2.04 (td, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H, H-16 α), 1.91-1.76 (m, 2H, H-15 β , H-6 β), 1.73-1.63 (m, 2H, H-6 α , H-7 α), 1.51 (bs, 2H, H-2 α , H-18), 1.47-1.44 (m, 4H, H-7 β , H-22 α , H-5, H-21 β), 1.42-1.38 (m, 1H, H-19), 1.30 (bs, 5H, H-1 α , H-21 α , H-27), 1.28 (bs, 4H, H-22 β , H-23), 1.21-1.17 (m, 1H, H-15 α), 1.16 (s, 3H, H-26), 1.03-1.00 (m, 1H, H-16 β), 1.02 (s, 3H, H-25), 0.93 (bs, 4H, H-30, H-20), 0.81 (s, 3H, H-28), 0.79 (d, $J = 4\text{Hz}$, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.62 MHz): δ [ppm] = 199.5 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 177.3 (C-24, COOR), 165.0 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 130.5 ($\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 70.7 (C-3, $\text{HO}>\text{CH}$ -), 60.4 (C-9, $>\text{CH}$ -), 59.0 (C-18, $>\text{CH}$ -), 51.3 (C-31, $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 48.7 (C-5, $>\text{CH}$ -), 47.3 (C-4, $>\text{C}<$), 45.1 (C-8, $>\text{C}<$), 43.8 (C-14, $>\text{C}<$), 40.9 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 39.2 (C-19, C-20, $>\text{CH}$ -), 37.3 (C-10, $>\text{C}<$), 33.9 (C-17, $>\text{C}<$), 33.9 (C-1, $-\text{CH}_2$), 32.8 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 30.9 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 28.4 (C-28, $-\text{CH}_3$), 27.5 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 27.1 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 26.2 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 24.2 (C-23, $-\text{CH}_3$), 21.1 (C-30, $-\text{CH}_3$), 20.5 (C-27, $-\text{CH}_3$), 18.9 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 18.3 (C-26, $-\text{CH}_3$), 17.4 (C-29, $-\text{CH}_3$), 13.0 (C-25, $-\text{CH}_3$)

HRMS: berechnet: 485.3618 g/mol für $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_4 + \text{H}^+$; gefunden: 485.4970 g/mol ($\text{M} + \text{H}^+$)

$[\alpha]_D$: +130.1 ($c = 1.02$, CHCl_3)

4.2.2 Veresterung von β -KBA (7) mit Benzylbromid

472 mg β -KBA (7) (1.00 mmol) und 973 mg Cs_2CO_3 (2.99 mmol) werden in 35 ml abs. DMF suspendiert. Die weiße Suspension wird mittels Eis/Kochsalz-Bad auf 0°C abgekühlt.

Bei dieser Temperatur gibt man langsam 1.2 ml Benzylbromid (10.1 mmol) zu. Nach beendeter Zugabe lässt man für 30 min bei 0°C weiterrühren. Anschließend lässt man unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur auftauen. Man gibt die Suspension auf 150 ml Diethylether. Um das DMF zu entfernen, extrahiert man dreimal mit je 100 ml dest. H_2O . Die vereinigten wässrigen Phasen werden noch einmal mit 100 ml Et_2O extrahiert, um verschlepptes Produkt zurückzugewinnen. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen. Anschließend wäscht man zweimal mit dest. H_2O und trocknet mit ges. NaCl -Lösung vor. Man trocknet über MgSO_4 und erhält nach Einengen des Lösungsmittels im Vakuum das Rohprodukt als zähes farbloses Öl. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (Gradient: 300 ml PE/ Et_2O 3:1 (v/v) 100 ml PE/ Et_2O 1:1 (v/v)) gereinigt. Anschließend wird das Laufmittel im Vakuum eingengt und man erhält das Produkt **30** als weißen Feststoff. Produkt aus Petrolether $40\text{-}60^\circ\text{C}$ umkristallisiert.

Ausbeute: 481 mg weißer Feststoff (84% d. Th.)

Smp.: $203\text{-}205^\circ\text{C}$

3 α -Hydroxy-11-keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (30)

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton, 400.13 MHz): δ [ppm] = 7.44-7.31 (m, 5H, H-33, H-33', H-34, H-34', H-35 (Benzyl)), 5.47 (s, 1H, H-12), 5.12 (dd, $J = 12\text{Hz}$, $J = 16\text{Hz}$, 2H, H-31 (Benzyl)), 4.03-4.01 (m, 1H, H-3), 2.46 (s, 1H, H-9), 2.41-2.36 (m, 1H, H-1 β), 2.25-2.14 (m, 2H, H-2 β , H-16 α), 1.94-1.79 (m, 2H, H-15 β , H-6 β), 1.74-1.67 (m, 2H, H-6 α , H-7 α), 1.61-1.56 (m, 2H, H-5, H-18), 1.52-1.49 (m, 2H, H-19, H-22 α), 1.47-1.43 (m, 3H, H-2 α , H-21 β , H-1 α), 1.41-1.38 (m, 1H, H-7b), 1.37 (bs, 4H, H-22 β , H-27), 1.27 (s, 3H, H-23), 1.26-1.22 (m, 1H, H-15 α), 1.12 (bs, 3H, H-26), 1.05-1.00 (m, 1H, H-16 β), 0.98 (bs, 3H, H-25), 0.96 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.85 (s, 3H, H-28), 0.82 (d, $J = 8\text{Hz}$, 3H, H-29)

^{13}C -NMR (d_6 -Aceton, 100.65 MHz): δ [ppm] = 199.9 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 178.3 (C-24, COOR), 165.6 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 138.3 (C-32, $>\text{C}<$ (Benzyl)), 132.2 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}-\text{C}<$), 130.3 (C-33, C-33', C-34, C-34', $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$ (Benzyl)), 129.3 (C-35, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$ (Benzyl)), 71.4 (C-3, $\text{H}_0>\text{CH}-$), 67.4 (C-31, $-\text{CH}_2-$ (Benzyl)), 62.1 (C-9, $-\text{CH}-$), 60.7 (C-18, $>\text{CH}-$), 50.3 (C-5, $>\text{CH}-$), 49.4 (C-4, $>\text{C}<$), 46.7 (C-8, $>\text{C}<$), 45.5 (C-14, $>\text{C}<$), 42.7 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 41.1 (C-20, $>\text{CH}-$), 40.8 (C-19, $>\text{CH}-$), 39.2 (C-10, $>\text{C}<$), 35.7 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 35.6 (C-17, $>\text{C}<$), 34.6 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 32.6 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 30.8 (C-28, $-\text{CH}_3$), 29.2 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 28.7 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 28.1 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 25.7 (C-23, $-\text{CH}_3$), 22.4 (C-30, $-\text{CH}_3$), 21.9 (C-27, $-\text{CH}_3$), 20.9 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 19.7 (C-26, $-\text{CH}_3$), 18.7 (C-29, $-\text{CH}_3$), 14.7 (C-25, $-\text{CH}_3$)

Masse ESI: ESI $^+$: 561.52 (M+H $^+$)

HRMS: berechnet: 561.3930 g/mol für C $_{37}$ H $_{52}$ O $_4$ +H $^+$; gefunden: 561.4557 g/mol (M+H $^+$)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +112.9 ($c = 1.02$, CHCl $_3$)

Röntgenstrukturanalyse von 3 α -Hydroxy-11-keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (30)

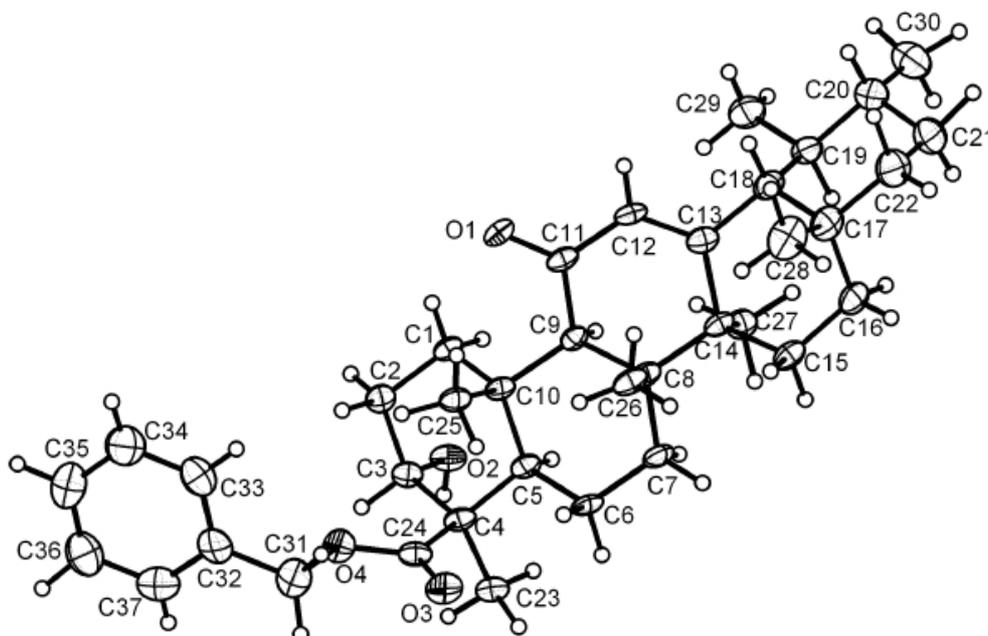


Abb. 4-1: ORTEP-Darstellung der Röntgenstruktur von 11-Keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (30).

Tab. 4-1: Röntgenstrukturdaten von 11-Keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (**30**).

Identification code	sh2932
Empirical formula	C ₃₇ H ₅₂ O ₄
Formula weight	560.79
Temperature	153(2) K
Wavelength	0.71073
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2(1)2(1)2(1)
Unit cell dimensions	a = 8.8055(6) Å a = 90° b = 13.1386(8) Å b = 90° c = 27.4173(17) Å c = 90°
Volume	3172.0(4) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.174 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.074 mm ⁻¹
F(000)	1224
Crystal size	1.03 x 0.39 x 0.17 mm ³
Theta range for data collection	1.49 to 27.16°
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 10, -16 ≤ k ≤ 16, -35 ≤ l ≤ 33
Reflections collected	49449
Independent reflections	7025 [R(int) = 0.1014]
Completeness to theta = 27.16°	99.8%
Absorption correction	Multiscan
Max. and min. transmission	0.9874 and 0.9275
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7025 / 0 / 564
Goodness-of-fit on F ²	1.149
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0612, wR2 = 0.1290
R indices (all data)	R1 = 0.0968, wR2 = 0.1447
Absolute structure parameter	0.7(13)
Largest diff. peak and hole	0.592 and -0.278 e.Å ⁻³

Tab. 4-2: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **30**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	648(2)	1960(1)	7941(1)	26(1)
O(2)	7361(2)	770(1)	8020(1)	26(1)
O(3)	5694(2)	5148(1)	8481(1)	34(1)
O(4)	6158(2)	3918(1)	9019(1)	32(1)
C(1)	4058(3)	1848(2)	8145(1)	20(1)
C(2)	5250(3)	1898(2)	8552(1)	24(1)
C(3)	6701(3)	2408(2)	8383(1)	22(1)
C(4)	6405(3)	3489(2)	8169(1)	22(1)
C(5)	5162(3)	3415(2)	7770(1)	20(1)
C(6)	4862(3)	4403(2)	7486(1)	24(1)
C(7)	4013(3)	4170(2)	7020(1)	25(1)
C(8)	2475(3)	3635(2)	7099(1)	22(1)
C(9)	2682(3)	2723(2)	7461(1)	19(1)
C(10)	3654(3)	2908(2)	7936(1)	19(1)
C(11)	1118(3)	2253(2)	7542(1)	21(1)
C(12)	160(3)	2149(2)	7111(1)	23(1)
C(13)	429(3)	2570(2)	6678(1)	24(1)
C(14)	1854(3)	3231(2)	6592(1)	22(1)
C(15)	1496(3)	4134(2)	6246(1)	28(1)
C(16)	395(3)	3900(2)	5832(1)	29(1)
C(17)	-1089(3)	3423(2)	6009(1)	32(1)
C(18)	-697(3)	2395(2)	6262(1)	29(1)
C(19)	-230(3)	1540(2)	5900(1)	31(1)
C(20)	-1441(4)	1395(3)	5502(1)	39(1)
C(21)	-1718(4)	2414(3)	5241(1)	45(1)
C(22)	-2205(4)	3235(3)	5591(1)	43(1)
C(23)	7902(3)	3876(2)	7946(1)	26(1)
C(24)	6031(3)	4267(2)	8563(1)	25(1)
C(25)	2841(3)	3537(2)	8328(1)	24(1)
C(26)	1371(3)	4422(2)	7326(1)	27(1)
C(27)	3025(3)	2540(2)	6329(1)	27(1)
C(28)	-1898(3)	4127(3)	6376(1)	44(1)
C(29)	101(5)	550(3)	6173(1)	41(1)
C(30)	-997(5)	572(3)	5133(2)	55(1)
C(31)	5805(5)	4635(2)	9408(1)	42(1)
C(32)	5627(3)	4037(2)	9865(1)	32(1)
C(33)	4230(4)	3623(3)	9978(1)	43(1)
C(34)	4018(5)	3077(3)	10404(1)	55(1)
C(35)	5221(5)	2949(3)	10721(1)	52(1)

Tab. 4-2: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **30**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(36)	6617(4)	3342(3)	10612(1)	47(1)
C(37)	6809(4)	3889(3)	10181(1)	41(1)

Tab. 4-3: Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **30** (zum generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieeoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [\AA]	Atome	Bindungswinkel [$^\circ$]
O(1)-C(11)	1.231(3)	C(24)-O(4)-C(31)	116.4(2)
O(2)-C(3)	1.424(3)	C(2)-C(1)-C(10)	112.8(2)
O(3)-C(24)	1.216(3)	C(3)-C(2)-C(1)	111.9(2)
O(4)-C(24)	1.338(3)	O(2)-C(3)-C(2)	107.4(2)
O(4)-C(31)	1.457(3)	O(2)-C(3)-C(4)	110.0(2)
C(1)-C(2)	1.534(4)	C(2)-C(3)-C(4)	112.2(2)
C(1)-C(10)	1.548(3)	C(24)-C(4)-C(23)	104.2(2)
C(2)-C(3)	1.515(4)	C(24)-C(4)-C(5)	112.9(2)
C(3)-C(4)	1.559(4)	C(23)-C(4)-C(5)	110.2(2)
C(4)-C(24)	1.523(4)	C(24)-C(4)-C(3)	112.4(2)
C(4)-C(23)	1.539(4)	C(23)-C(4)-C(3)	107.9(2)
C(4)-C(5)	1.550(4)	C(5)-C(4)-C(3)	109.0(2)
C(5)-C(6)	1.538(4)	C(6)-C(5)-C(4)	115.2(2)
C(5)-C(10)	1.554(3)	C(6)-C(5)-C(10)	111.3(2)
C(6)-C(7)	1.510(4)	C(4)-C(5)-C(10)	115.1(2)
C(7)-C(8)	1.541(3)	C(7)-C(6)-C(5)	110.0(2)
C(8)-C(26)	1.550(4)	C(6)-C(7)-C(8)	114.2(2)
C(8)-C(9)	1.566(3)	C(7)-C(8)-C(26)	107.6(2)
C(8)-C(14)	1.585(4)	C(7)-C(8)-C(9)	109.6(2)
C(9)-C(11)	1.525(3)	C(26)-C(8)-C(9)	109.2(2)
C(9)-C(10)	1.576(3)	C(7)-C(8)-C(14)	109.5(2)
C(10)-C(25)	1.534(4)	C(26)-C(8)-C(14)	111.0(2)
C(11)-C(12)	1.458(4)	C(9)-C(8)-C(14)	109.85(19)
C(12)-C(13)	1.333(4)	C(11)-C(9)-C(8)	107.3(2)
C(13)-C(18)	1.527(4)	C(11)-C(9)-C(10)	115.6(2)
C(13)-C(14)	1.544(4)	C(8)-C(9)-C(10)	117.9(2)
C(14)-C(27)	1.551(4)	C(25)-C(10)-C(1)	109.4(2)
C(14)-C(15)	1.552(4)	C(25)-C(10)-C(5)	111.9(2)
C(15)-C(16)	1.523(4)	C(1)-C(10)-C(5)	107.3(2)
C(16)-C(17)	1.528(4)	C(25)-C(10)-C(9)	114.1(2)
C(17)-C(22)	1.531(4)	C(1)-C(10)-C(9)	106.98(19)
C(17)-C(28)	1.540(4)	C(5)-C(10)-C(9)	106.83(19)

Tab. 4-3: Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] für **30** (zum generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieeoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [Å]	Atome	Bindungswinkel [°]
C(17)-C(18)	1.556(4)	O(1)-C(11)-C(12)	119.7(2)
C(18)-C(19)	1.555(4)	O(1)-C(11)-C(9)	124.0(2)
C(19)-C(29)	1.528(4)	C(12)-C(11)-C(9)	116.3(2)
C(19)-C(20)	1.538(4)	C(13)-C(12)-C(11)	125.5(2)
C(20)-C(30)	1.531(5)	C(12)-C(13)-C(18)	119.2(2)
C(20)-C(21)	1.537(5)	C(12)-C(13)-C(14)	120.9(2)
C(21)-C(22)	1.506(5)	C(18)-C(13)-C(14)	120.0(2)
C(31)-C(32)	1.487(4)	C(13)-C(14)-C(27)	106.4(2)
C(32)-C(37)	1.369(5)	C(13)-C(14)-C(15)	110.9(2)
C(32)-C(33)	1.381(5)	C(27)-C(14)-C(15)	107.4(2)
C(33)-C(34)	1.384(5)	C(13)-C(14)-C(8)	109.7(2)
C(34)-C(35)	1.380(6)	C(27)-C(14)-C(8)	112.0(2)
C(35)-C(36)	1.366(6)	C(15)-C(14)-C(8)	110.5(2)
C(36)-C(37)	1.392(5)	C(16)-C(15)-C(14)	115.5(2)
		C(15)-C(16)-C(17)	113.0(2)
		C(16)-C(17)-C(22)	112.2(2)
		C(16)-C(17)-C(28)	110.9(3)
		C(22)-C(17)-C(28)	106.7(2)
		C(16)-C(17)-C(18)	107.9(2)
		C(22)-C(17)-C(18)	109.7(3)
		C(28)-C(17)-C(18)	109.4(2)
		C(13)-C(18)-C(19)	114.4(2)
		C(13)-C(18)-C(17)	110.2(2)
		C(19)-C(18)-C(17)	113.6(2)
		C(29)-C(19)-C(20)	112.0(3)
		C(29)-C(19)-C(18)	110.6(2)
		C(20)-C(19)-C(18)	111.1(2)
		C(30)-C(20)-C(21)	110.5(3)
		C(30)-C(20)-C(19)	112.3(3)
		C(21)-C(20)-C(19)	109.4(3)
		C(22)-C(21)-C(20)	111.9(3)
		C(21)-C(22)-C(17)	114.1(3)
		O(3)-C(24)-O(4)	121.3(2)
		O(3)-C(24)-C(4)	124.2(2)
		O(4)-C(24)-C(4)	114.5(2)
		O(4)-C(31)-C(32)	107.3(2)
		C(37)-C(32)-C(33)	118.6(3)
		C(37)-C(32)-C(31)	121.9(3)
		C(33)-C(32)-C(31)	119.5(3)
		C(32)-C(33)-C(34)	121.0(3)
		C(35)-C(34)-C(33)	119.4(4)

Tab. 4-3: Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] für **30** (zum generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieeoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [Å]	Atome	Bindungswinkel [°]
		C(36)-C(35)-C(34)	120.4(3)
		C(35)-C(36)-C(37)	119.4(3)
		C(32)-C(37)-C(36)	121.3(3)

Tab. 4-4: Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) für **30**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	28(1)	21(1)	30(1)	8(1)	6(1)	-4(1)
O(2)	26(1)	14(1)	40(1)	-6(1)	3(1)	2(1)
O(4)	52(1)	14(1)	29(1)	-6(1)	4(1)	3(1)
C(1)	24(1)	10(1)	27(1)	3(1)	3(1)	0(1)
C(2)	30(1)	13(1)	28(1)	0(1)	-1(1)	3(1)
C(3)	23(1)	13(1)	29(1)	-3(1)	0(1)	2(1)
C(4)	24(1)	10(1)	31(1)	-2(1)	3(1)	-1(1)
C(5)	24(1)	10(1)	26(1)	-1(1)	4(1)	0(1)
C(6)	25(1)	12(1)	36(2)	4(1)	2(1)	-6(1)
C(7)	26(1)	17(1)	34(2)	8(1)	0(1)	-6(1)
C(8)	23(1)	13(1)	32(1)	5(1)	1(1)	0(1)
C(9)	24(1)	10(1)	23(1)	1(1)	3(1)	1(1)
C(10)	21(1)	8(1)	29(1)	2(1)	1(1)	1(1)
C(11)	21(1)	10(1)	32(1)	4(1)	4(1)	2(1)
C(12)	19(1)	15(1)	36(2)	5(1)	2(1)	-4(1)
C(13)	20(1)	17(1)	34(1)	3(1)	1(1)	2(1)
C(14)	21(1)	15(1)	29(1)	6(1)	3(1)	-1(1)
C(15)	30(2)	18(1)	34(2)	8(1)	5(1)	1(1)
C(16)	31(2)	24(2)	32(2)	10(1)	0(1)	4(1)
C(17)	31(2)	28(2)	38(2)	8(1)	0(1)	7(1)
C(18)	23(1)	32(2)	33(2)	11(1)	0(1)	-3(1)
C(19)	32(2)	28(2)	34(2)	8(1)	-4(1)	-8(1)
C(20)	38(2)	42(2)	37(2)	5(2)	-6(2)	-9(2)
C(21)	39(2)	57(2)	39(2)	10(2)	-12(2)	-7(2)
C(22)	37(2)	45(2)	47(2)	14(2)	-12(2)	3(2)
C(23)	24(1)	20(2)	34(2)	-2(1)	3(1)	-4(1)
C(24)	24(1)	17(1)	34(2)	-4(1)	0(1)	-3(1)
C(25)	24(1)	14(1)	33(2)	1(1)	0(1)	-1(1)
C(26)	29(2)	12(1)	40(2)	6(1)	4(1)	2(1)
C(27)	27(1)	23(2)	32(2)	2(1)	0(1)	1(1)
C(28)	30(2)	50(2)	52(2)	11(2)	8(2)	17(2)
C(29)	53(2)	25(2)	45(2)	5(2)	-6(2)	-7(2)

Tab. 4-4: Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **30**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(30)	62(3)	52(3)	50(2)	-2(2)	-16(2)	-13(2)
C(31)	73(3)	21(2)	31(2)	-11(1)	7(2)	2(2)
C(32)	44(2)	22(2)	32(2)	-14(1)	1(1)	6(1)
C(33)	47(2)	46(2)	36(2)	-9(2)	-4(2)	2(2)
C(34)	57(2)	62(3)	46(2)	-3(2)	4(2)	-11(2)
C(35)	63(2)	53(2)	40(2)	8(2)	4(2)	7(2)
C(36)	46(2)	52(2)	43(2)	-4(2)	-7(2)	13(2)
C(37)	34(2)	36(2)	52(2)	-11(2)	8(2)	0(2)

Tab. 4-5: Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **30**.

Atom	x	y	z	U(eq)
H(2)	8309	1843	8023	40
H(38)	-2108	4784	6220	66
H(37)	-1246	4231	6661	66
H(36)	-2855	3813	6479	66
H(1)	3140(40)	1560(20)	8249(10)	28(8)
H(2)	4510(30)	1450(20)	7860(9)	21(7)
H(3)	4880(30)	2277(18)	8858(8)	6(5)
H(4)	5610(30)	1180(20)	8655(9)	30(7)
H(5)	7440(30)	2470(20)	8665(9)	18(6)
H(6)	5610(30)	3060(20)	7545(9)	11(6)
H(7)	4270(30)	4910(20)	7717(10)	29(8)
H(8)	5790(40)	4750(30)	7394(11)	45(9)
H(9)	4740(40)	3720(30)	6811(11)	44(9)
H(10)	3830(30)	4840(20)	6811(9)	28(7)
H(11)	3260(30)	2270(20)	7249(10)	30(8)
H(12)	-730(30)	1830(20)	7149(9)	20(7)
H(13)	1050(30)	4680(20)	6442(10)	34(8)
H(14)	2530(30)	4320(20)	6123(9)	23(7)
H(15)	840(40)	3440(20)	5559(10)	37(8)
H(16)	140(40)	4470(30)	5660(11)	43(9)
H(17)	-1620(30)	2190(20)	6403(9)	15(6)
H(18)	850(30)	1780(20)	5724(9)	24(7)
H(19)	-2390(30)	1190(20)	5662(9)	25(7)
H(20)	-840(40)	2590(30)	5080(11)	40(9)
H(21)	-2590(40)	2250(30)	4972(12)	47(9)
H(22)	-3380(40)	2990(30)	5731(11)	45(9)
H(23)	-2440(40)	3840(30)	5429(11)	44(9)

Tab. 4-5: Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **30**.

Atom	x	y	z	U(eq)
H(24)	8040(30)	3530(20)	7631(10)	28(8)
H(25)	8740(30)	3766(19)	8191(9)	14(6)
H(26)	7780(30)	4670(30)	7866(10)	37(8)
H(27)	3300(30)	3420(20)	8650(10)	22(7)
H(28)	1780(30)	3405(19)	8343(8)	10(6)
H(29)	3040(40)	4310(30)	8268(12)	56(10)
H(30)	1580(40)	4580(30)	7672(12)	42(9)
H(31)	250(40)	4270(30)	7324(11)	52(10)
H(32)	1330(40)	4960(30)	7125(12)	52(10)
H(33)	4080(40)	2950(30)	6249(12)	63(11)
H(34)	2610(30)	2310(20)	5982(11)	36(8)
H(35)	3290(40)	1950(30)	6545(13)	64(12)
H(39)	-1720(40)	590(30)	4846(13)	58(11)
H(40)	-830(60)	-210(40)	5285(16)	107(17)
H(41)	-90(50)	770(40)	4977(16)	84(15)
H(42)	-910(40)	430(30)	6310(11)	41(9)
H(43)	470(40)	70(30)	5970(13)	52(11)
H(44)	880(40)	630(20)	6436(11)	35(8)
H(45)	6590(50)	5170(40)	9395(14)	81(14)
H(46)	4790(50)	4900(30)	9291(13)	61(12)
H(47)	3330(40)	3760(20)	9772(11)	39(9)
H(48)	3030(50)	2880(30)	10507(13)	61(11)
H(49)	5110(50)	2550(40)	11015(16)	87(14)
H(50)	7570(40)	3300(20)	10850(11)	39(9)
H(51)	7580(40)	4130(20)	10114(10)	25(8)

4.2.3 Oxidation von β -KBA (7) mit Dess-Martin-Reagenz

481 mg β -KBA (7) (1.02 mmol) werden in 30 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst. Man gibt zu der klaren Lösung langsam 7 ml DMP-Lösung (15% in CH_2Cl_2) zu. Nach Zugabe von ca. 2-3 ml setzt Trübung ein. Man lässt nach beendeter Zugabe bei Raumtemperatur 4h weiterrühren, dabei entsteht wieder eine klare Lösung. Die Reaktionsmischung wird auf ca. 100 ml Et_2O gegossen und dreimal mit einer Mischung aus ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und ges. NaHCO_3 -Lösung (1/1,5 (v/v)) gewaschen. Anschließend wird die organische Phase zweimal mit dest. H_2O neutral gewaschen und mit ges. NaCl -Lösung vorgetrocknet. Man trocknet über Na_2SO_4 und erhält nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum das Rohprodukt als weiß-gelblichen Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/ Et_2O 1:1 (v/v) + 1% AcOH) gereinigt. Nach Einengen des Laufmittels im Vakuum und Herausschleppen der Essigsäure durch azeotrope Destillation mit Toluol, erhält man das Produkt **24** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 444 mg weißer Feststoff (93% d. Th.)

Smp.: 115–117°C

3,11-Diketo- β -boswelliasäure (24)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.58 (s, 1H, H-12), 3.13-3.04 (m, 2H, H-2 β , H-1 β), 2.39-2.34 (m, 2H, H-1 α , H-9), 2.13-2.05 (m, 1H, H-15 α), 2.04-2.00 (m, 1H, H-6 β), 1.94-1.86 (m, 1H, H-15 β), 1.82-1.78 (m, 1H, H-6 α), 1.67-1.59 (m, 1H, H-7 β), 1.57-1.46 (m, 4H, H-18, H-7 α , H-21 β , H-22 α), 1.42 (s, 3H, H-23), 1.39 (bs, 4H, H-25, H-19), 1.34-1.29 (m, 3H, H-2 α , H-21 α , H-22 β), 1.27 (s, 3H, H-27), 1.23-1.22 (bs, 4H, H-5, H-26), 1.18 (s, 1H, H-15 α), 1.04-1.00 (m, 1H, H-16 α), 0.94 (bs, 4H, H-19, H-30), 0.83 (s, 3H, H-28), 0.79 (d, $J = 8\text{Hz}$, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100.65 MHz): δ [ppm] = 211.6 (C-3, $>\text{C}=\text{O}$), 198.8 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 178.9 (C-24, COOH), 165.6 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 130.3 (C-12 $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 60.0 (C-9, $>\text{CH}-$), 59.0 (C-18, $>\text{CH}-$), 58.4 (C-5, $>\text{CH}-$), 57.4 (C-4, $>\text{C}<$), 44.8 (C-8, $>\text{C}<$), 43.8 (C-14, $>\text{C}<$), 41.0 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 40.9 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 39.3 (C-19, $>\text{CH}-$), 39.2 (C-20, $>\text{CH}-$), 37.3 (C-10, $>\text{C}<$), 36.5 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 34.0 (C-17, $>\text{C}<$), 32.6 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 30.7 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 28.8 (C-28, $-\text{CH}_3$), 27.4 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 27.3 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 21.1 (C-23, $-\text{CH}_3$), 20.3 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 19.7 (C-27, $-\text{CH}_3$), 18.4 (C-26, $-\text{CH}_3$), 17.4 (C-29, $-\text{CH}_3$), 13.3 (C-25, $-\text{CH}_3$)

HRMS: berechnet: 469.3306 g/mol für $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_4 + \text{H}^+$, 425.4308 g/mol für $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_2 + \text{H}^+$;

gefunden: 469.3483 g/mol ($M+H^+$), 425.4018 g/mol ($M-COOH+H^+$)

$[\alpha]_D$: +106.2 ($c = 2.04$, $CHCl_3$)

4.2.4 Decarboxylierung von 3,11-Diketo- β -boswelliasäure (24) mit Essigsäure

250 mg 3,11-Diketo- β -boswelliasäure (24) (0.53 mmol) werden in 4 ml Essigsäure gelöst. Die gelbe klare Lösung wird für 4h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend lässt man über Nacht bei RT weiterühren. Man gibt die Reaktionsmischung langsam und vorsichtig auf 150 ml ges. $NaHCO_3$ -Lösung. Die schwach saure Lösung (pH-5-6) wird dreimal mit ca. 50 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen, werden mit dest. H_2O neutral gewaschen. Mit ges. $NaCl$ -Lösung wird vorgetrocknet und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt als orange-gelben Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/Et_2O 1:1 (v/v)) gereinigt. Nach Einengen des Laufmittels im Vakuum erhält man das Produkt 25 als weißen Feststoff.

Ausbeute: 200 mg weißer Feststoff (92% d. Th.)

Smp.: 85°C

3,11-Diketo-24-decarboxy- β -boswelliasäure (25)

1H -NMR ($CDCl_3$, 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.59 (s, 1H, H-12), 3.02-2.98 (dd, $J = 4Hz$, $J = 12Hz$, 1H, H-1 β), 2.60-2.53 (td, $J = 4Hz$, $J = 12Hz$, 1H, H-2 β), 2.41 (s, 1H, H-9), 2.38-2.27 (m, 2H, H-2 α , H-4), 2.13-2.06 (td, $J = 4Hz$, $J = 12Hz$, 1H, H-16 α), 1.93-1.87 (td, $J = 4Hz$, $J = 12Hz$, 1H, H-15 β), 1.69-1.60 (m, 2H, H-7 β , H-6 β), 1.57-1.54 (dd, $J = 4Hz$, $J = 12Hz$, 1H, H-18), 1.50-1.40 (m, 3H, H-22 α , H-21 β , H-7 α), 1.36 (bs, 5H, H-6 α , H-19, H-24), 1.34-1.31 (m, 3H, H-1 α , H-21 α , H-22 β), 1.29 (s, 3H, H-26), 1.22-1.19 (m, 4H, H-15 α , H-25), 1.12-1.07 (td, $J = 4Hz$, $J = 12Hz$, 1H, H-5), 1.02-1.00 (d, $J = 8Hz$, 4H, H-16 β , H-23), 0.94 (bs, 4H, H-20, H-29), 0.83 (s, 3H, H-27), 0.80 (d, $J = 8Hz$, 3H, H-28)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ [ppm] = 213.1 (C-3, $>C=O$), 199.2 (C-11, $>C=O$), 165.4 (C-13, $H>C=C<$), 130.3 (C-12, $H>C=C<$), 59.1 (C-9, C-18, $>CH-$), 53.9 (C-5, $>CH-$), 44.8 (C-8, $>C<$), 44.4 (C-4, $>CH-$), 43.8 (C-14, $>C<$), 40.9 (C-22, $-CH_2-$), 40.5 (C-1, $-CH_2-$), 39.3 (C19, C-20, $>CH-$), 37.5 (C-2, $-CH_2-$), 36.1 (C-10, $>C<$), 34.0 (C-17, $>C<$), 31.7 (C-7, $-CH_2-$), 30.7 (C-21, $-CH_2-$), 28.8 (C-27, $-CH_3$), 27.5 (C-16, $-CH_2-$), 27.3 (C-15, $-CH_2-$), 21.1 (C-6, $-CH_2-$), 20.4 (C-26, $-CH_3$), 18.5 (C-25, $-CH_3$), 17.4 (C-28, $-CH_3$), 13.6 (C-24, $-CH_3$), 11.6 (C-23, $-CH_3$)

Masse ESI: ESI⁺: 425.58 g/mol (M+H⁺)

HRMS: berechnet: 425.3408 g/mol für C₂₉H₄₄O₂+H⁺; gefunden: 425.4052 g/mol (M+H⁺)

[α]_D: +150.1 (c = 1.00, CHCl₃)

4.2.5 Oxidation von 3,11-Diketo-24-decarboxy-β-boswelliasäure (25) mit *m*-CPBA

154 mg 3,11-Diketo-24-decarboxy-β-boswelliasäure (**25**) (0.36 mmol) werden in 20 ml CHCl₃ gelöst. Man gibt zu der klaren farblosen Lösung langsam 228 mg *m*-CPBA (1.32 mmol) in 10 ml CHCl₃ gelöst zu. Nach beendeter Zugabe wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die blass gelbe Reaktionsmischung wird auf 50 ml ges. Na₂S₂O₃-Lösung gegossen. Die organische Phase wird zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Anschließend wäscht man sie mit dest. H₂O neutral. Mit ges. NaCl-Lösung wird vorgetrocknet und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als blass gelben Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/Et₂O 1:1 (v/v)) gereinigt. Nach Einengen des Laufmittels im Vakuum erhält man das Produkt **26** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 143 mg weißer Feststoff (90% d. Th.)

Smp.: 226°C

4-Hydroxy-11-keto-robusäurelacton (26)

¹H-NMR (CDCl₃, 500.27 MHz): δ [ppm] = 5.57 (s, 1H, H-12), 4.57 (q, *J* = 5Hz, 1H, H-4), 3.03-2.98 (dd, *J* = 5Hz, *J* = 15Hz, 1H, H-1β), 2.89-2.83 (td, *J* = 5Hz, *J* = 15Hz, 1H, H-2β), 2.47 (s, 1H, H-9), 2.46-2.35 (dd, *J* = 5Hz, *J* = 15Hz, 1H, H-2α), 2.12-2.06 (td, *J* = 5Hz, *J* = 10Hz, 1H, H-16α), 1.90-1.84 (td, *J* = 5Hz, *J* = 10Hz, 1H, H-15β), 1.73-1.67 (td, *J* = 5Hz, *J* = 10Hz, 1H, H-7α), 1.63-1.59 (m, 1H, H-6β), 1.56-1.53 (dd, *J* = 5Hz, *J* = 10Hz, 1H, H-18), 1.47-1.46 (m, 2H, H-22α, H-21β), 1.45-1.43 (m, 1H, H-7β), 1.40-1.36 (m, 2H, H-5α, H-19α), 1.34-1.32 (m, 1H, H-22β), 1.30 (bs, 5H, H-1α, H-21α, H-26), 1.29-1.28 (bs, 7H, H-6α, H-23, H-24), 1.19 (bs, 4H, H-15α, H-25), 1.03-1.00 (m, 1H, H-16β), 0.94 (bs, 4H, H-20β, H-29), 0.81 (s, 3H, H-27), 0.80-0.79 (d, *J* = 5Hz, 3H, H-28)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125.80 MHz): δ [ppm] = 199.1 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 176.1 (C-3, COOR), 165.3 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 130.3 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 74.1 (C-4, $\text{RO}>\text{CH}$ -), 59.1 (C-18, $>\text{CH}$ -), 58.9 (C-9, $>\text{CH}$ -), 52.8 (C-5, $>\text{CH}$ -), 44.8 (C-8, $>\text{C}<$), 43.9 (C-14, $>\text{C}<$), 40.8 (C-22, $-\text{CH}_2$ -), 39.2 (C-19, C-20, $>\text{CH}$ -), 37.7 (C-10, $>\text{C}<$), 37.2 (C-1, $-\text{CH}_2$ -), 34.0 (C-17, $>\text{C}<$), 31.8 (C-21, $-\text{CH}_2$ -), 30.8 (C-7, $-\text{CH}_2$ -), 29.6 (C-2, $-\text{CH}_2$ -), 28.8 (C-27, $-\text{CH}_3$), 27.4 (C-16, $-\text{CH}_2$ -), 27.1 (C-15, $-\text{CH}_2$ -), 21.1 (C-29, $-\text{CH}_3$), 20.2 (C-26, $-\text{CH}_3$), 20.1 (C-6, $-\text{CH}_2$ -), 19.6 (C-23, $-\text{CH}_3$), 18.2 (C-25, $-\text{CH}_3$), 17.4 (C-28, $-\text{CH}_3$), 14.0 (C-24, $-\text{CH}_3$)

Masse ESI: ESI^+ : 440,36 g/mol (M^+)

HRMS: berechnet: 441.3357 g/mol für $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3 + \text{H}^+$; gefunden: 441.4274 g/mol ($\text{M} + \text{H}^+$)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +78,4 ($c = 0.83$, CHCl_3)

4.2.6 Oxidation von 3,11-Diketo-24-decarboxy- β -boswelliasäure (25) mit MMPP

103 mg 3,11-Diketon **25** (0.24 mmol) werden in 5 ml abs. Acetonitril gelöst und auf 80°C erhitzt. Bei dieser Temperatur gibt man 178 mg MMPP (0.36 mmol) in 6 Portionen über die Zeit von 60 min hinzu. Man lässt für 2h bei dieser Temperatur weiterrühren. Die Reaktionsmischung wird über ein Celitebett abfiltriert und mit CHCl_3 wird zweimal nachgespült. Man erhält das Rohprodukt als weißen Feststoff nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/ Et_2O 2:1 (v/v)) gereinigt. Man erhält das Produkt **26** nach Einengen des Laufmittels im Vakuum als weißen Feststoff.

Ausbeute: 66 mg weißer Feststoff (75% d. Th.)

analytische Daten: vgl. Abschnitt 4.2.5

4.2.7 Verseifung des Lactons **26** mit NaOH/*i*-PrOH

150 mg Lacton **26** (0.34 mmol) werden in 7 ml *iso*-PrOH gelöst. Zu der klaren Lösung gibt man 5.5 ml 50%-ige wässrige NaOH und erhitzt die gelbe gelartige Lösung auf 90°C über Nacht. Die warme Reaktionsmischung wird in einem Becherglas mit eiskalter 37% HCl angesäuert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als fleischfarbenen Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/Et₂O 1:4 (v/v) + 1% AcOH) gereinigt. Nach Einengen des Laufmittels im Vakuum erhält man das Produkt **27** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 115 mg weißer Feststoff (75% d. Th.)

Smp.: 109–111°C

4-Hydroxy-11-keto-roburssäure (**27**)

¹H-NMR (CDCl₃, 500.27 MHz): δ [ppm] = 5.57 (s, 1H, H-12), 4.57 (q, *J* = 5Hz, 1H, H-4), 3.03–2.98 (ddd, *J* = 5Hz, *J* = 10Hz, *J* = 15Hz, 1H, H-1β), 2.88–2.83 (ddd, *J* = 5Hz, *J* = 10Hz, *J* = 15Hz, 1H, H-2β), 2.47 (s, 1H, H-9), 2.46–2.42 (ddd, *J* = 5Hz, *J* = 10Hz, *J* = 15Hz, 1H, H-2α), 2.12–2.06 (td, *J* = 5Hz, *J* = 15Hz, 1H, H-16α), 1.90–1.84 (td, *J* = 5Hz, *J* = 15Hz, 1H, H-15β), 1.73–1.67 (td, *J* = 5Hz, *J* = 15Hz, 1H, H-7α), 1.63–1.60 (dd, *J* = 5Hz, *J* = 15Hz, 1H, H-6β), 1.54 (d, *J* = 10Hz, 1H, H-18), 1.50–1.46 (m, 1H, H-22a), 1.44–1.39 (m, 2H, H-21β, H-7β), 1.39–1.36 (m, 3H, H-6α, H-5, H-19), 1.33 (bs, 1H, H-22β), 1.30 (bs, 4H, H-1α, H-26), 1.29–1.25 (bs, 7H, H-21α, H-24, H-23), 1.20 (s, 1H, H-15α), 1.17 (s, 3H, H-25), 1.03–0.99 (m, 1H, H-16b), 0.94 (bs, 4H, H-20, H-29), 0.81 (s, 3H, H-27), 0.80 (d, *J* = 5Hz, 3H, H-28)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.80 MHz): δ [ppm] = 199.1 (C-11, >C=O), 176.2 (C-3, COOH), 165.3 (C-13, _H>C=C<), 130.3 (C-12, _H>C=C<), 74.1 (C-4, _HO>CH-), 59.1 (C-18, >CH-), 58.7 (C-9, >CH-), 52.8 (C-5, >CH-), 44.8 (C-8, >C<), 43.9 (C-14, >C<), 40.8 (C-22, -CH₂-), 39.2 (C-19, C-20, >CH-), 37.8 (C-10, >C<), 37.1 (C-1, -CH₂-), 34.0 (C-17, >C<), 31.8 (C-7, -CH₂-), 30.8 (C-21, -CH₂-), 29.6 (C-2, -CH₂-), 28.8 (C-27, -CH₃), 27.4 (C-16, -CH₂-), 27.1 (C-15, -CH₂-), 21.1 (C-29, -CH₃), 20.2 (C-26, -CH₃), 20.1 (C-6, -CH₂-), 19.6 (C-23, -CH₃), 18.2 (C-25, -CH₃), 17.4 (C-28, -CH₃), 14.0 (C-24, -CH₃)

Masse ESI: ESI⁺: 459 g/mol (M+H⁺), 481 g/mol (M+Na⁺)

HRMS: berechnet: 481.3281 g/mol für $C_{29}H_{46}O_4 + Na^+$; gefunden: 481.3888 g/mol ($M + Na^+$)

$[\alpha]_D$: +72,8 (c = 1.01, $CHCl_3$)

4.2.8 Oxidation von 4-Hydroxy-11-keto-robursäure (27) mit Dess-Martin-Reagenz

280 mg der Verbindung **27** (0.61 mmol) werden in 15 ml DCM gelöst. Zu der farblosen, klaren Lösung gibt man langsam 3.75 ml 15%-tiger DMP in CH_2Cl_2 . Nach der Zugabe von ca. 2 ml wird die Lösung trüb. Man lässt über Nacht bei RT weiterühren. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml Et_2O verdünnt und mit einer Mischung aus ges. $Na_2S_2O_3$ -Lösung und ges. $NaHCO_3$ -Lösung (1:1,5 (v/v)) gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Et_2O extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen dreimal mit dest. H_2O gewaschen. Mit ges. $NaCl$ -Lösung wird die organische Phase vorgetrocknet und danach über festem Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als weiß-gelben Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/ Et_2O 1:1 (v/v) + 1% AcOH) gereinigt. Nach Einengen des Laufmittels im Vakuum erhält man das Produkt **28** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 246 mg weißer Feststoff (90% d. Th.)

Smp.: 194°C

4,11-Diketo-robursäure (28)

1H -NMR ($CDCl_3$, 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.57 (s, 1H, H-12), 2.77-2.69 (m, 1H, H-2 β), 2.60 (s, 1H, H-9 α), 2.53-2.46 (m, 1H, H-3 β), 2.41-2.37 (dd, $J = 4Hz$, $J = 12Hz$, 1H, H-5 α), 2.24-2.16 (m, 4H, H-3 α , H-23), 2.13-2.05 (td, $J = 4Hz$, $J = 12Hz$, 1H, H-16 α), 1.96-1.84 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.69-1.55 (m, 4H, H-7 α , H-21, H-18 β , H-6 α), 1.51-1.34 (m, 4H, H-22 α , H-21 β , H-7 β , H-19 β), 1.32-1.31 (bs, 8H, H-21 α , H-22 β , H-24, H-26), 1.23 (s, 3H, H-25), 1.21 (s, 1H, H-15 α), 1.04-1.00 (m, 1H, H-16 β), 0.95 (s, 4H, H-20 α , H-29), 0.82 (s, 3H, H-27), 0.80 (d, $J = 8Hz$, 3H, H-28)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100.65 MHz): δ [ppm] = 211.6 (C-4, $>\text{C}=\text{O}$), 198.3 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 178.3 (C-1, $-\text{COOH}$), 165.2 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 130.2 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 59.0 (C-18, $>\text{CH}-$), 56.7 (C-5, $>\text{CH}-$), 51.9 (C-9, $>\text{CH}-$), 44.6 (C-8, $>\text{C}<$), 44.1 (C-14, $>\text{C}<$), 40.9 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 39.3 (C-19, $>\text{CH}-$), 39.2 (C-20, $>\text{CH}-$), 38.3 (C-10, $>\text{C}<$), 35.5 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 33.9 (C-17, $>\text{C}<$), 31.9 (C-23, $-\text{CH}_3$), 30.9 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 30.7 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 29.2 (C-3, $-\text{CH}_2-$), 28.8 (C-27, $-\text{CH}_3$), 27.4 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 27.3 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 21.1 (C-6 und C-29, $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$), 20.4 (C-26, $-\text{CH}_3$), 19.1 (C-24, $-\text{CH}_3$), 18.4 (C-25, $-\text{CH}_3$), 17.5 (C-28, $-\text{CH}_3$)

HRMS: berechnet: 479.3125 g/mol für $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_4 + \text{Na}^+$; gefunden: 479.4058 g/mol ($\text{M} + \text{Na}^+$)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +68.0 ($c = 1.03$, CHCl_3)

4.2.9 Wittig-Reaktion von **28** mit Triphenylmethylphosphoniumbromid

595 mg Triphenylmethylphosphoniumbromid (1.6 mmol) werden unter N_2 -Atmosphäre in 4 ml abs. DMSO gelöst. Mittels Eis/Kochsalz-Bad wird die Lösung auf 0°C abgekühlt. Anschließend gibt man bei dieser Temperatur langsam 660 μl 2.5 M n-BuLi-Lösung in Hexan und lässt eine Stunde bei RTiterrühren. Dabei entsteht eine gelbe, trübe Lösung. In einem separaten Kolben wird 1 ml abs. DMSO mit 131 μl 2.5 M n-BuLi-Lösung bei RT deprotoniert und man lässt die orange Lösung für 30 miniterrühren. Zu dieser deprotonierten DMSO-Lösung gibt man langsam 151 mg 4,11-Diketo-robursäure (**28**) (0.33 mmol) in 1 ml DMSO gelöst zu und lässt 10 miniterrühren. Anschließend gibt man die zuvor frisch bereitete Ylid-Lösung langsam zu. Man lässt die Reaktionsmischung für 48 h bei RTiterrühren. Anschließend gibt man die Reaktionsmischung auf 30 ml 1 M HCl und lässt für 30 miniterrühren. Die wässrige Phase wird dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit dest. H_2O gewaschen. Mit ges. NaCl-Lösung wird vorgetrocknet und anschließend über festem Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **23** als farblose Öl.

Ausbeute: 22.5 mg (15% d. Th.)

11-Keto-robursäure (**23**)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.55 (s, 1H, H-12), 4.87 (bs, 1H, H-24), 4.67 (bs, 1H, H-24), 2.58-2.52 (m, 2H, H-1β, H-9), 2.37-2.31 (m, 1H, H-2β), 2.17-2.04 (m, 2H, H-2α, H-16α), 1.92-1.88 (m, 1H, H-5), 1.86-1.75 (m, 4H, H-15β, H-6β, H-7α, H-1α), 1.73 (s, 3H, H-23), 1.72-1.65 (m, 1H, H-7β), 1.53 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-18), 1.48-1.31 (m, H, H-6α, H-19, H-21α, H-21β, H-22α), 1.30 (bs, 3H, H-27), 1.27-1.25 (m, 1H, H-22β), 1.23 (bs, 3H, H-25), 1.21 (bs, 1H, H-15α), 1.18 (bs, 3H, H-26), 1.01-0.97 (m, 1H, H-16β), 0.93 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.80 (s, 3H, H-28), 0.78 (d, *J* = 8 Hz, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.65 MHz): δ [ppm] = 199.3 (C-11, >C=O), 177.4 (C-3, -COOH), 165.2 (C-13, >C=C<_H), 146.6 (C-4, >C=CH₂), 132.4 (C-12, >C=C<_H), 114.2 (C-24, >C=CH₂), 59.0 (C-18, >CH-), 52.7 (C-9, >CH-), 51.4 (C-5, >CH-), 44.9 (C-10, >C<), 44.1 (C-8, >C<), 40.9 (C-22, -CH₂-), 39.3 (C-19 und C-20, >CH-), 38.6 (C-14, >C<), 34.4 (C-1, -CH₂-), 33.9 (C-17, >C<), 31.6 (C-7, -CH₂-), 30.9 (C-21, -CH₂-), 29.7 (C-2, -CH₂-), 28.9 (C-28, -CH₃), 27.5 (C-16, -CH₂-), 27.3 (C-15, -CH₂-), 23.8 (C-6, -CH₂-), 23.7 (C-23, -CH₃), 21.1 (C-30, -CH₃), 20.5 (C-27, -CH₃), 19.3 (C-25, -CH₃), 18.5 (C-26, -CH₃), 17.5 (C-29, -CH₃)

4.2.10 Oxidation von β-KBA-24-benzylester (24) mit Dess-Martin-Reagenz

473 mg β-KBA-24-benzylester (**24**) (0.85 mmol) werden in 20 ml CH₂Cl₂ gelöst. Zu der klaren Lösung gibt man langsam 5.8 ml DMP 15 %-ig in CH₂Cl₂ (ca. 2 mmol) zu. Nach der Zugabe von ca. 2 ml setzt eine Trübung ein. Man lässt die Reaktionsmischung über Nacht bei RT weiterrühren. Die wieder klare Reaktionsmischung wird auf 100 ml Et₂O gegossen. Anschließend wird die organische Phase dreimal mit einer Mischung aus ges. Na₂S₂O₃-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung (1:1.5 (v/v)) extrahiert. Die organische Phase wird noch dreimal mit dest. H₂O gewaschen. Mit ges. NaCl-Lösung wird vorgetrocknet und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als weißen Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/Et₂O 3:1 (v/v)) gereinigt. Nach Einengen des Laufmittels im Vakuum erhält man das Produkt **31** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 441 mg weißer Feststoff (93 % d. Th.)

Smp.: 75–80 °C

3,11-Diketo-β-boswelliasäure-24-benzylester (31)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 7.33 (m, 5H, H-33, H-33', H-34, H-34', H-35), 5.56 (s, 1H, H-12), 5.12 (dd, $J = 12\text{Hz}$, $J = 40\text{Hz}$, 2H, H-31), 3.04-2.94 (m, 2H, H-1β, H-2β), 2.33 (bs, 2H, H-2α, H-9), 2.12-2.02 (td, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H, H-16α), 1.99-1.92 (m, 1H, H-6β), 1.92-1.79 (m, 2H, H-15α, H-6α), 1.64-1.57 (m, 1H, H-7α), 1.54 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H, H-18), 1.51-1.42 (m, 3H, H-7β, H-21β, H-22α), 1.39 (s, 3H, H-23), 1.37-1.36 (m, 1H, H-19), 1.34-1.28 (m, 2H, H-21α, H-22β), 1.26 (bs, 4H, H-1α, H-27), 1.21 (bs, 1H, H-15a), 1.17 (bs, 7H, H-5, H-25, H-26), 1.04-0.99 (m, 1H, H-16b), 0.94 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.82 (s, 3H, H-28), 0.78 (d, $J = 8\text{Hz}$, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.65 MHz): δ [ppm] = 208.3 (C-3, >C=O), 198.7 (C-11, >C=O), 173.1 (C-24, COOR), 165.4 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<$), 134.9 (C-32, >C<, (Benzyl-)), 130.3 (C-12, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<$), 128.6 (C-33 und C33', $\text{H}>\text{C}=\text{C}<$, (Benzyl-)), 128.5 (C-34 und C-34', $\text{H}>\text{C}=\text{C}<$, (Benzyl-)), 128.5 (C-35, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<$, (Benzyl-)), 67.0 (C-31, -CH₂-, (Benzyl-)), 60.0 (C-9, >CH-), 59.0 (C-18, >CH-), 58.5 (C-5, >CH-), 57.7 (C-4, >C<), 44.8 (C-8, >C<), 43.8 (C-14, >C<), 41.0 (C-1, -CH₂-), 40.9 (C-22, -CH₂-), 39.3 (C-19 und C-20, >CH-), 37.1 (C-10, >C<), 36.7 (C-2, -CH₂-), 34.0 (C-17, >C<), 32.7 (C-7, -CH₂-), 30.8 (C-21, >C<), 28.8 (C-28, -CH₃), 27.5 (C-16, -CH₂-), 27.3 (C-15, -CH₂-), 21.1 (C-23 und C-30, -CH₃), 20.4 (C-27, -CH₃), 19.7 (C-6, -CH₂-), 18.3 (C-26, -CH₃), 17.4 (C-29, -CH₃), 13.4 (C-25, -CH₃)

Masse ESI: ESI⁺: 559.53 g/mol (M+H⁺)

HRMS: berechnet: 559.3774 g/mol für C₃₇H₅₀O₄+H⁺; gefunden: 559.4221 g/mol (M+H⁺)

[α]_D: +111.5 (c = 1.09, CHCl₃)

4.2.11 Reduktion von Verbindung 31 mit NaBH₄

325 mg 3,11-Diketo-β-boswelliasäure-24-benzylester (**31**) (0.58 mmol) werden in 10 ml abs. Methanol gelöst. Im N₂-Gegenstrom gibt man 128 mg festes NaBH₄ (3.4 mmol) zu und lässt bei RT weiterühren. Nach beendeter Reaktion, gibt man die Reaktionsmischung auf 50 ml 1M HCl. Man extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Et₂O. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mehrmals mit dest. H₂O gewaschen. Es wird mit ges. NaCl-Lösung vorgetrocknet und über festem MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Produkt **50** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 303 mg (93% d. Th.)

Smp.: 88–92°C

3β-Hydroxy-11-keto-β-boswelliasäure-24-benzylester (50)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 7.37-7.32 (m, 5H, H-33, H-33', H-34, H-34', H-35 (Benzyl-)), 5.53 (s, 1H, H-12), 5.13 (s, 2H, -CH₂- (Benzyl-)), 3.09 (dd, *J* = 4Hz, *J* = 12Hz, 1H, H-3), 2.76 (td, *J* = 4Hz, *J* = 12Hz, 1H, H-1β), 2.29 (s, 1H, H-9), 2.17-2.04 (m, 2H, H-2β, H-16α), 1.90-1.81 (m, 2H, H-15β, H-6α), 1.77-1.66 (m, 2H, H-2α, H-6β), 1.62-1.46 (m, 3H, H-7α, H-18, H-22α), 1.44 (bs, 4H, H-23, H-21β), 1.40-1.30 (m, 3H, H-7β, H-19, H-22β), 1.28 (bs, 4H, H-27, H-21α), 1.18 (dd, *J* = 4Hz, *J* = 12Hz, 1H, H-15α), 1.08 (s, 3H, H-26), 1.06-0.97 (m, 2H, H-1α, H-16β), 0.95-0.94 (bs, 7H, H-25, H-30, H-20), 0.87 (dd, *J* = 4Hz, *J* = 12Hz, 1H, H-5), 0.81 (s, 3H, H-28), 0.78 (d, *J* = 4Hz, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.65 MHz): δ [ppm] = 199.1 (C-11, >C=O), 177.1 (C-24, COOR), 164.8 (C-13, _H>C=C<), 135.3 (C-32, >C< (Benzyl-)), 130.5 (C-12, _H>C=C<), 128.6 (C-33, C-33', C-34 und C-34', >CH- (Benzyl-)), 128.4 (C-35, >CH- (Benzyl-)), 78.2 (C-3, >CH-), 66.3 (C-31, -CH₂- (Benzyl-)), 60.4 (C-9, >CH-), 59.0 (C-18, >CH-), 56.7 (C-5, >CH-), 49.2 (C-4, >C<), 44.8 (C-8, >C<), 43.7 (C-14, >C<), 40.9 (C-22, -CH₂-), 39.8 (C-1, -CH₂-), 39.3 (C-19 und C-20, >CH-), 37.2 (C-10, >C<), 34.0 (C-17, >C<), 33.0 (C-7, -CH₂-), 30.9 (C-21, -CH₂-), 28.8 (C-28, -CH₃), 28.1 (C-2, -CH₂-), 27.5 (C-16, -CH₂-), 27.2 (C-15, -CH₂-), 23.9 (C-23, -CH₃), 21.1 (C-30, -CH₃), 20.4 (C-27, -CH₃), 19.3 (C-6, -CH₂-), 18.1 (C-26, -CH₃), 17.4 (C-29, -CH₃), 13.7 (C-25, -CH₃)

[α]_D: 118.6 (c = 0.21, CHCl₃)

4.2.12 Synthese des Oxims **32**

202 mg 3,11-Diketo- β -boswelliasäure-24-benzylester (**31**) (0.36 mmol) werden in 2 ml Pyridin gelöst. Zu der gelb klaren Lösung gibt man langsam 116 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid (1.6 mmol) gelöst in 2.5 ml Pyr. zu. Die jetzt farblose klare Lösung wird für 2h auf 50°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT gibt man die Reaktionmischung auf 80 ml CH₂Cl₂. Die organische Phase wird dreimal mit 1 M HCl gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden nochmal mit CH₂Cl₂ extrahiert, um verschlepptes Produkt zurückzugewinnen. Anschließend wäscht man die vereinigten organischen Phase zweimal mit dest. H₂O. Mit ges. NaCl-Lösung wird vortrocknet und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt als blass gelben Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/Et₂O 3:1 (v/v)) gereinigt. Nach Entfernen des Laufmittels erhält man das Produkt **32** als weißen Feststoff. Dieser wird aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 191 mg weißer Feststoff (92% d. Th.)

Smp.: 236°C (Zersetzung)

3-Hydroxyimino-11-keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (**32**)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 7.35-7.32 (m, 5H, H-33, H-33', H-34, H-34', H-35), 5.54 (s, 1H, H-12), 5.18-5.05 (dd $J = 12\text{Hz}$, $J = 40\text{Hz}$, 2H, H-31 (Benzyl)), 3.30-3.25 (m, 1H, H-2 β), 2.89-2.83 (m, 1H, H-1 β), 2.31-2.24 (m, 2H, H-9, H-2 α), 2.12-2.04 (td, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H, H-16 α), 1.91-1.81 (m, 3H, H-6 α , H-6 β , H-15 β), 1.58-1.52 (m, 2H, H-7 α , H-18), 1.49-1.43 (m, 6H, H-23, H-22 α , H-21 β , H-7 β), 1.36-1.29 (m, 3H, H-19, H-22 β , H-21 α), 1.25 (s, 3H, H-27), 1.21-1.17 (m, 1H, H-15 α), 1.14 (s, 3H, H-26), 1.06 (s, 3H, H-25), 1.04-1.00 (m, 2H, H-1 α , H-16 β), 0.94 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.81 (s, 3H, H-28), 0.78 (d, $J = 8\text{Hz}$, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.65MHz): δ [ppm] = 198.9 (C-11, >C=O), 174.1 (C-24, COOR), 165.2 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 162.5 (C-3, >C=N-OH), 135.2 (C-32, >C< (Benzyl-)), 130.4 (C-12, $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 128.6 (C-34, C-34', >CH (Benzyl-)), 128.5 (C-35, >CH (Benzyl-)), 128.4 (C-33, >CH (Benzyl-)), 66.9 (C-31, -CH₂- (Benzyl-)), 60.0 (C-9, >CH-), 59.0 (C-18, >CH-), 58.1 (C-5, >CH-), 50.7 (C-4, >C<), 44.9 (C-8, >C<), 43.7 (C-14, >C<), 40.9 (C-22, -CH₂-), 39.6 (C-1, -CH₂-), 39.2 (C-19, C-20, >CH-), 37.3 (C-10, >C<), 33.9 (C-17, >C<), 32.8 (C-7, -CH₂-), 30.9 (C-21, -CH₂-), 28.8 (C-28, -CH₃), 27.5 (C-16, -CH₂-), 27.2 (C-15, -CH₂-), 22.3 (C-23, -CH₃), 21.1 (C-30, -CH₃), 20.3 (C-27, -CH₃), 19.4 (C-6, -CH₂-), 19.1 (C-2, -CH₂-), 18.3 (C-26, -CH₃), 17.4 (C-29, -CH₃), 13.4 (C-25, -CH₃)

Masse ESI: ESI⁺: 574.52 g/mol (M+H⁺)

HRMS: berechnet: 574.3883 g/mol für C₃₇H₅₁NO₄+H⁺; gefunden: 574.3624 g/mol (M+H⁺)

[α]_D: +57.4 (c = 1.08, CHCl₃)

Röntgenstrukturanalyse von 3-Hydroxyimino-11-keto-β-boswelliasäure-24-benzylester (32)

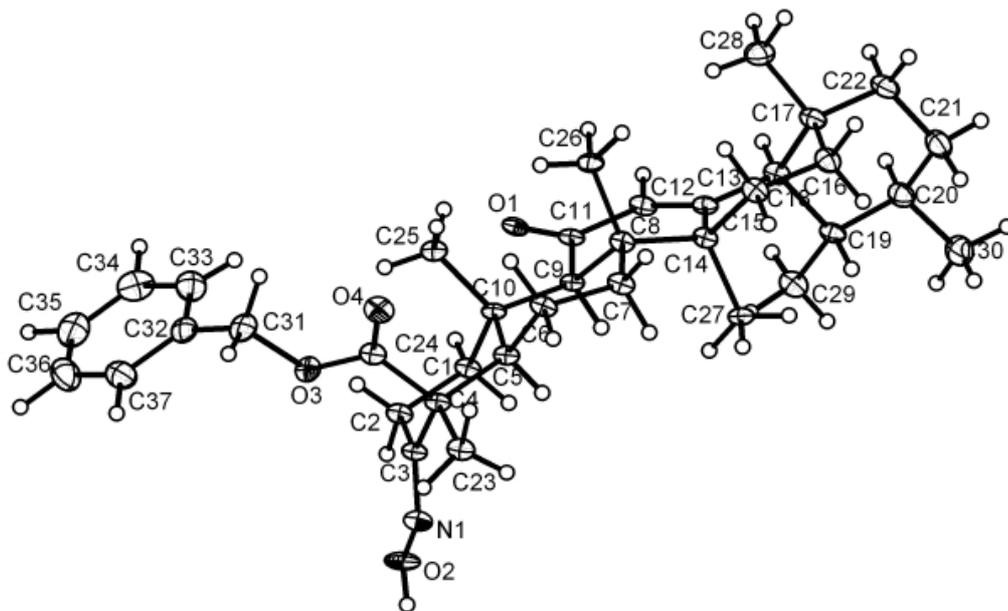


Abb. 4-2: ORTEP-Darstellung der Röntgenstruktur von 3-Hydroxyimino-11-keto-β-boswelliasäure-24-benzylester (32).

Tab. 4-6: Röntgenstrukturdaten von 3-Hydroxyimino-11-keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (**32**).

Identification code	sh2876	
Empirical formula	C37 H51 N O4	
Formula weight	573.79	
Temperature	102(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 9.3292(8) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 13.1714(11) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 25.696(2) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	3157.4(5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.207 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.077 mm ³	
F(000)	1248	
Crystal size	0.77 x 0.59 x 0.27 mm ³	
Theta range for data collection	1.58 to 30.75°	
Index ranges	-13 <=h<=13, -18<=k<=18, -36<=l<=36	
Reflections collected	129286	
Independent reflections	9746 [R(int) = 0.0641]	
Completeness to theta = 30.75°	99.1 %	
Absorption correction	None	
Max. and min. transmission	0.9794 and 0.9435	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	9746 / 0 / 583	
Goodness-of-fit on F ²	1.090	
Final R indices [>2sigma(l)]	R1 = 0.0641, wR2 = 0.1671	
R indices (all data)	R1 =m 0.0688, wR2 = 0.1703	
Absolute structure parameter	-0.3(12)	
Largest diff. peak and hole	0.423 and -0.335 e.Å ⁻³	

Tab. 4-7: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å² $\times 10^3$) für **32**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	6002(2)	6548(1)	7945(1)	15(1)
O(2)	3135(2)	6546(1)	8240(1)	22(1)
O(3)	10801(2)	9119(1)	8916(1)	19(1)

Tab. 4-7: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **32**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(4)	10012(2)	10347(1)	8381(1)	22(1)
N(1)	12782(2)	7552(2)	8086(1)	16(1)
C(1)	9184(2)	6882(2)	8033(1)	14(1)
C(2)	10393(3)	7054(2)	8424(1)	15(1)
C(3)	11483(2)	7769(2)	8191(1)	13(1)
C(4)	10937(3)	8796(2)	7996(1)	13(1)
C(5)	9668(2)	8562(2)	7612(1)	12(1)
C(6)	9036(3)	9485(2)	7330(1)	15(1)
C(7)	8173(3)	9132(2)	6857(1)	15(1)
C(8)	6942(2)	8397(2)	6986(1)	13(1)
C(9)	7487(2)	7552(2)	7363(1)	11(1)
C(10)	8462(2)	7868(2)	7834(1)	12(1)
C(11)	6224(2)	6882(2)	7504(1)	13(1)
C(12)	5243(2)	6616(2)	7078(1)	15(1)
C(13)	5273(2)	7032(2)	6602(1)	14(1)
C(14)	6357(2)	7871(2)	6469(1)	14(1)
C(15)	5661(3)	8687(2)	6107(1)	18(1)
C(16)	4631(3)	8259(2)	5691(1)	19(1)
C(17)	3479(3)	7572(2)	5926(1)	19(1)
C(18)	4228(3)	6655(2)	6191(1)	15(1)
C(19)	4889(3)	5882(2)	5794(1)	16(1)
C(20)	3738(3)	5518(2)	5410(1)	21(1)
C(21)	3054(3)	6420(2)	5132(1)	25(1)
C(22)	2431(3)	7190(2)	5509(1)	23(1)
C(23)	12122(3)	9383(2)	7707(1)	16(1)
C(24)	10496(3)	9503(2)	8446(1)	16(1)
C(25)	7654(3)	8389(2)	8286(1)	15(1)
C(26)	5734(3)	9002(2)	7262(1)	16(1)
C(27)	7605(3)	7365(2)	6156(1)	16(1)
C(28)	2594(3)	8155(2)	6332(1)	28(1)
C(29)	5599(3)	4999(2)	6081(1)	21(1)
C(30)	4330(4)	4779(3)	5000(1)	29(1)
C(31)	10466(3)	9764(2)	9360(1)	22(1)
C(32)	10348(3)	9111(2)	9834(1)	21(1)
C(33)	9138(4)	8523(2)	9910(1)	28(1)
C(34)	8981(4)	7926(2)	10356(1)	32(1)
C(35)	10057(4)	7918(2)	10727(1)	34(1)
C(36)	11278(4)	8499(3)	10656(1)	35(1)
C(37)	11432(3)	9094(2)	10208(1)	28(1)

Tab. 4-8: Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] für **32** (zum generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [Å]	Atome	Bindungswinkel [°]
O(1)-C(11)	1.232(3)	C(24)-O(3)-C(31)	116.1(2)
O(2)-N(1)	1.420(3)	C(3)-N(1)-O(2)	111.8(2)
O(3)-C(24)	1.338(3)	C(2)-C(1)-C(10)	114.36(18)
O(3)-C(31)	1.457(3)	C(3)-C(2)-C(1)	109.25(19)
O(4)-C(24)	1.212(3)	N(1)-C(3)-C(2)	125.8(2)
N(1)-C(3)	1.275(3)	N(1)-C(3)-C(4)	116.5(2)
C(1)-C(2)	1.528(3)	C(2)-C(3)-C(4)	117.22(19)
C(1)-C(10)	1.550(3)	C(3)-C(4)-C(23)	111.29(19)
C(2)-C(3)	1.509(3)	C(3)-C(4)-C(24)	112.2(2)
C(3)-C(4)	1.530(3)	C(23)-C(4)-C(24)	104.53(18)
C(4)-C(23)	1.540(3)	C(3)-C(4)-C(5)	106.42(17)
C(4)-C(24)	1.541(3)	C(23)-C(4)-C(5)	109.64(19)
C(4)-C(5)	1.572(3)	C(24)-C(4)-C(5)	112.87(19)
C(5)-C(6)	1.534(3)	C(6)-C(5)-C(10)	111.11(19)
C(5)-C(10)	1.558(3)	C(6)-C(5)-C(4)	115.50(17)
C(6)-C(7)	1.530(3)	C(10)-C(5)-C(4)	115.39(19)
C(7)-C(8)	1.538(3)	C(7)-C(6)-C(5)	109.67(18)
C(8)-C(26)	1.551(3)	C(6)-C(7)-C(8)	114.4(2)
C(8)-C(9)	1.562(3)	C(7)-C(8)-C(26)	108.51(18)
C(8)-C(14)	1.595(3)	C(7)-C(8)-C(9)	109.83(18)
C(9)-C(11)	1.515(3)	C(26)-C(8)-C(9)	108.63(19)
C(9)-C(10)	1.571(3)	C(7)-C(8)-C(14)	110.47(19)
C(10)-C(25)	1.544(3)	C(26)-C(8)-C(14)	110.78(19)
C(11)-C(12)	1.471(3)	C(9)-C(8)-C(14)	108.60(17)
C(12)-C(13)	1.338(3)	C(11)-C(9)-C(8)	108.08(18)
C(13)-C(18)	1.521(3)	C(11)-C(9)-C(10)	114.85(19)
C(13)-C(14)	1.537(3)	C(8)-C(9)-C(10)	118.53(17)
C(14)-C(15)	1.561(3)	C(25)-C(10)-C(1)	109.70(19)
C(14)-C(27)	1.564(3)	C(25)-C(10)-C(5)	111.59(18)
C(15)-C(16)	1.544(4)	C(1)-C(10)-C(5)	107.38(18)
C(16)-C(17)	1.529(4)	C(25)-C(10)-C(9)	114.44(18)
C(17)-C(22)	1.535(4)	C(1)-C(10)-C(9)	106.43(17)
C(17)-C(28)	1.537(4)	C(5)-C(10)-C(9)	106.93(18)
C(17)-C(18)	1.553(3)	O(1)-C(11)-C(12)	119.7(2)
C(18)-C(19)	1.567(3)	O(1)-C(11)-C(9)	124.0(2)
C(19)-C(29)	1.529(4)	C(12)-C(11)-C(9)	116.3(2)
C(19)-C(20)	1.536(3)	C(13)-C(12)-C(11)	124.8(2)
C(20)-C(21)	1.526(4)	C(12)-C(13)-C(18)	119.2(2)
C(20)-C(30)	1.537(4)	C(12)-C(13)-C(14)	120.8(2)

Tab. 4-8: Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] für **32** (zum generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrioperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [Å]	Atome	Bindungswinkel [°]
C(21)-C(22)	1.519(4)	C(18)-C(13)-C(14)	120.1(2)
C(31)-C(32)	1.496(4)	C(13)-C(14)-C(15)	110.77(19)
C(32)-C(33)	1.383(4)	C(13)-C(14)-C(27)	107.34(18)
C(32)-C(37)	1.395(4)	C(15)-C(14)-C(27)	107.3(2)
C(33)-C(34)	1.398(4)	C(13)-C(14)-C(8)	110.56(19)
C(34)-C(35)	1.383(5)	C(15)-C(14)-C(8)	109.81(18)
C(35)-C(36)	1.384(6)	C(27)-C(14)-C(8)	110.96(19)
C(36)-C(37)	1.401(5)	C(16)-C(15)-C(14)	114.78(19)
		C(17)-C(16)-C(15)	112.4(2)
		C(16)-C(17)-C(22)	111.5(2)
		C(16)-C(17)-C(28)	110.5(2)
		C(22)-C(17)-C(28)	107.2(2)
		C(16)-C(17)-C(18)	108.5(2)
		C(22)-C(17)-C(18)	109.8(2)
		C(28)-C(17)-C(18)	109.4(2)
		C(13)-C(18)-C(17)	109.85(19)
		C(13)-C(18)-C(19)	114.3(2)
		C(17)-C(18)-C(19)	113.3(2)
		C(29)-C(19)-C(20)	112.1(2)
		C(29)-C(19)-C(18)	110.5(2)
		C(20)-C(19)-C(18)	110.3(2)
		C(21)-C(20)-C(19)	110.5(2)
		C(21)-C(20)-C(30)	108.8(2)
		C(19)-C(20)-C(30)	112.8(2)
		C(22)-C(21)-C(20)	112.4(2)
		C(21)-C(22)-C(17)	114.8(2)
		O(4)-C(24)-O(3)	123.5(2)
		O(4)-C(24)-C(4)	123.4(2)
		O(3)-C(24)-C(4)	113.0(2)
		O(3)-C(31)-C(32)	108.6(2)
		C(33)-C(32)-C(37)	119.1(3)
		C(33)-C(32)-C(31)	119.8(3)
		C(37)-C(32)-C(31)	121.1(3)
		C(32)-C(33)-C(34)	121.1(3)
		C(35)-C(34)-C(33)	119.5(3)
		C(34)-C(35)-C(36)	120.2(3)
		C(35)-C(36)-C(37)	120.1(3)
		C(32)-C(37)-C(36)	120.1(3)

Tab. 4-9: Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **32**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2$ $[\frac{1}{2}a^*U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	10(1)	11(1)	24(1)	2(1)	-1(1)	-1(1)
O(2)	14(1)	10(1)	42(1)	6(1)	4(1)	5(1)
O(3)	24(1)	11(1)	22(1)	-3(1)	0(1)	2(1)
O(4)	27(1)	8(1)	32(1)	-3(1)	-4(1)	4(1)
N(1)	14(1)	6(1)	29(1)	0(1)	-1(1)	1(1)
C(1)	12(1)	7(1)	22(1)	1(1)	-1(1)	-1(1)
C(2)	12(1)	9(1)	22(1)	2(1)	0(1)	0(1)
C(3)	9(1)	9(1)	22(1)	-1(1)	-1(1)	0(1)
C(4)	10(1)	6(1)	23(1)	-1(1)	0(1)	0(1)
C(5)	11(1)	5(1)	22(1)	0(1)	0(1)	-2(1)
C(6)	13(1)	7(1)	25(1)	1(1)	-3(1)	-1(1)
C(7)	13(1)	7(1)	24(1)	3(1)	-1(1)	-4(1)
C(8)	13(1)	5(1)	21(1)	1(1)	-1(1)	-2(1)
C(9)	8(1)	4(1)	20(1)	0(1)	0(1)	-2(1)
C(10)	9(1)	6(1)	20(1)	0(1)	1(1)	0(1)
C(11)	8(1)	7(1)	24(1)	-1(1)	0(1)	0(1)
C(12)	9(1)	11(1)	25(1)	0(1)	-1(1)	-4(1)
C(13)	9(1)	10(1)	22(1)	-2(1)	0(1)	-1(1)
C(14)	12(1)	8(1)	20(1)	0(1)	-1(1)	-2(1)
C(15)	20(1)	10(1)	23(1)	2(1)	-2(1)	0(1)
C(16)	22(1)	13(1)	22(1)	2(1)	-4(1)	3(1)
C(17)	13(1)	18(1)	25(1)	-2(1)	-3(1)	1(1)
C(18)	13(1)	10(1)	22(1)	1(1)	-1(1)	-4(1)
C(19)	12(1)	11(1)	24(1)	-1(1)	-3(1)	0(1)
C(20)	17(1)	19(1)	26(1)	-3(1)	-5(1)	-1(1)
C(21)	25(1)	24(1)	26(1)	-4(1)	-9(1)	3(1)
C(22)	18(1)	21(1)	30(1)	-2(1)	-7(1)	4(1)
C(23)	13(1)	11(1)	25(1)	0(1)	0(1)	-4(1)
C(24)	14(1)	10(1)	25(1)	-2(1)	-1(1)	-2(1)
C(25)	14(1)	9(1)	23(1)	-2(1)	1(1)	-1(1)
C(26)	14(1)	10(1)	23(1)	-2(1)	0(1)	3(1)
C(27)	10(1)	15(1)	22(1)	-2(1)	2(1)	2(1)
C(28)	23(1)	29(1)	32(1)	-8(1)	-2(1)	9(1)
C(29)	23(1)	11(1)	28(1)	0(1)	-5(1)	0(1)
C(30)	31(2)	26(1)	29(1)	-9(1)	-7(1)	3(1)
C(31)	31(1)	12(1)	24(1)	-4(1)	2(1)	3(1)
C(32)	26(1)	15(1)	22(1)	-4(1)	1(1)	4(1)
C(33)	34(2)	22(1)	29(1)	2(1)	-2(1)	3(1)
C(34)	34(2)	22(1)	41(2)	7(1)	8(1)	0(1)

Tab. 4-9: Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **32**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(35)	50(2)	22(1)	30(2)	2(1)	3(1)	10(1)
C(36)	41(2)	31(2)	33(2)	-4(1)	-11(1)	11(1)
C(37)	26(1)	23(1)	35(2)	-6(1)	-6(1)	3(1)

Tab. 4-10: Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **32**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	10050(40)	7310(30)	8735(12)	16(8)
H(2)	10930(40)	6420(20)	8516(12)	15(8)
H(3)	9620(30)	6560(20)	7730(11)	9(7)
H(4)	8450(30)	6480(20)	8202(12)	9(7)
H(5)	10150(30)	8180(20)	7346(11)	4(6)
H(6)	8410(30)	9870(20)	7586(11)	9(7)
H(7)	9890(40)	9900(30)	7174(14)	31(10)
H(8)	7840(40)	9690(30)	6668(13)	17(8)
H(9)	8920(50)	8800(30)	6620(15)	34(10)
H(10)	8090(40)	7090(30)	7143(13)	20(8)
H(11)	4410(40)	6210(20)	7162(12)	14(7)
H(12)	5130(40)	9120(30)	6332(13)	22(8)
H(13)	6490(40)	9040(30)	5930(14)	29(10)
H(14)	5200(40)	7920(30)	5421(14)	30(10)
H(15)	4110(50)	8800(30)	5498(16)	47(12)
H(16)	3440(30)	6290(20)	6374(10)	1(6)
H(17)	5750(40)	6220(30)	5575(13)	25(9)
H(18)	2950(40)	5220(20)	5597(12)	14(7)
H(19)	2370(40)	6240(30)	4891(13)	20(8)
H(20)	3870(40)	6750(30)	4895(12)	16(8)
H(21)	2030(40)	7730(30)	5333(12)	15(8)
H(22)	1610(30)	6880(20)	5698(12)	11(7)
H(23)	13990(30)	6520(20)	8147(11)	3(6)
H(24)	12330(30)	9090(20)	7384(11)	6(6)
H(25)	11680(40)	10120(30)	7627(12)	15(8)
H(26)	13030(40)	9400(30)	7908(14)	27(9)
H(27)	7530(50)	9090(30)	8229(15)	39(11)
H(28)	6670(30)	8150(20)	8301(10)	0(6)
H(29)	8070(30)	8270(20)	8614(11)	7(7)
H(30)	4870(40)	8630(30)	7364(14)	27(9)
H(31)	6020(40)	9200(30)	7587(14)	25(9)
H(32)	5310(40)	9530(30)	7032(14)	29(10)

Tab. 4-10: Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **32**.

	x	y	z	U(eq)
H(33)	7350(40)	7170(30)	5844(13)	16(8)
H(34)	8440(40)	7810(30)	6055(15)	33(10)
H(35)	8170(50)	6920(40)	6372(18)	54(14)
H(37)	3170(30)	8340(20)	6609(12)	10(7)
H(38)	2090(50)	8730(30)	6153(17)	45(12)
H(39)	1780(50)	7800(30)	6457(16)	35(11)
H(40)	6420(40)	5240(30)	6311(13)	18(8)
H(41)	4860(40)	4710(30)	6308(14)	31(10)
H(42)	6030(50)	4530(40)	5841(17)	49(13)
H(43)	5060(50)	5090(30)	4820(14)	30(10)
H(44)	4780(60)	4200(40)	5169(19)	58(14)
H(45)	3630(40)	4630(30)	4720(14)	27(10)
H(46)	11250(40)	10190(30)	9378(15)	32(10)
H(47)	9550(40)	10110(30)	9287(14)	25(9)
H(48)	8470(40)	8520(30)	9646(13)	15(8)
H(49)	8030(50)	7630(40)	10416(18)	54(14)
H(50)	10070(40)	7590(30)	11070(14)	28(9)
H(51)	12090(60)	8520(40)	10920(19)	62(15)
H(52)	12400(40)	9450(30)	10145(14)	29(10)

4.2.13 Synthese von **3 β -Amino-11-keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (33)**

201 mg 3-Hydroxyimino-11-keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (**32**) (0.35 mmol) werden in einem Gemisch aus 10 ml MeOH und 8 ml CH_2Cl_2 gelöst. Zu der klaren Lösung gibt man 301 mg Ammoniumacetat (3.9 mmol) gelöst in 10 ml MeOH, danach folgen langsam 251 mg NaBH_3CN (3.9 mmol) gelöst in 10 ml MeOH. Die klare Lösung wird mittels Eis/Kochsalz-Bad auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man langsam 995 μl einer 15%-iger TiCl_3 -Lösung in 2N HCl über eine Zeit von 20 min zu. Die Lösung färbt sich zunächst tief schwarz, bei weiterem Rühren wird sie bläulich bis schließlich grün. Man lässt über Nacht auf RT auftauen, wobei sich die Lösung entfärbt. Zur Reaktionsmischung wird vorsichtig 2N NaOH gegeben, bis pH 10 erreicht ist. Dabei ändert sich die Farbe der Lösung von farblos über blau-grün zu weiß-violett trüb. Die wässrige Phase wird zweimal mit 150 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit dest. H_2O gewaschen. Man trocknet mit ges. NaCl-Lösung vor, anschließend wird über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt als weiß-gelben Feststoff.

Ausbeute: 162 mg weiß-gelber Feststoff (83% d. Th.)

Smp.: 79–83°C

3 β -Amino-11-keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (33)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 7.38-7.31 (m, 5H, H-33, H-33', H-34, H-34' H-35 (Benzyl-)), 5.53 (s, 1H, H-12), 5.16-5.07 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 40$ Hz, 2H, H-31 (Benzyl-)), 2.79-2.76 (dd, $J = 4$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-1 β), 2.50-2.47 (m, 1H, H-3), 2.30 (s, 1H, H-9), 2.25-2.17 (td, $J = 4$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-2 β), 2.15-2.01 (td, $J = 4$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-16 α), 1.88-1.82 (m, 2H, H-15 β , H-6 β), 1.73-1.56 (m, 3H, H-2 α , H-6 α , H-7 α), 1.53-1.49 (m, 2H, H-18, H-22 α), 1.46 (s, 3H, H-23), 1.43-1.37 (m, 3H, H-21 β , H-7 β , H-19), 1.33-1.31 (m, 2H, H-21 α , H-22 β), 1.28 (s, 3H, H-27), 1.24-1.17 (m, 1H, H-15 α), 1.07 (s, 3H, H-26), 1.02 (m, 1H, H-1 α), 1.00-0.92 (bs, 9H, H-16 β , H-20, H-25, H-30, H-5), 0.81 (s, 3H, H-28), 0.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.65 MHz): δ [ppm] = 199.2 (C-11, >C=O), 178.8 (C-24, -COOR), 167.1 (C-13, _H>C=C<), 135.5 (C-32 (Benzyl-), >C<), 130.5 (C-12, _H>C=C<), 128.7 (C-33 und C-33' (Benzyl-), >CH-), 128.6 (C-34 und C-34' (Benzyl-), >CH-), 128.4 (C-35 (Benzyl-), >CH-), 66.4 (C-31 (Benzyl-), -CH₂-), 60.6 (C-9, >CH-), 59.6 (C-3, _N>CH-), 59.1 (C-18, >CH-), 57.3 (C-5, >CH-), 48.3 (C-4, >C<), 44.8 (C-8, >C<), 43.7 (C-14, >C<), 41.8 (C-22, -CH₂-), 40.2 (C-1, -CH₂-), 39.3 (C-19 und C-20, >CH-), 37.3 (C-10, >C<), 34.0 (C-17, >C<), 33.0 (C-7, -CH₂-), 30.9 (C-21, -CH₂-), 28.8 (C-28, -CH₃), 27.5 (C-16, -CH₂-), 27.3 (C-15, -CH₂-), 25.2 (C-2, -CH₂-), 24.5 (C-23, -CH₃), 21.1 (C-30, -CH₃), 20.4 (C-27, -CH₃), 19.4 (C-6, -CH₂-), 18.1 (C-26, -CH₃), 17.4 (C-29, -CH₃), 13.8 (C-25, -CH₃)

HRMS: berechnet: 560.4090 g/mol für C₃₇H₅₃NO₃+H⁺; gefunden: 560.2908 g/mol (M+H⁺)

[α]_D: +137.2 (c = 0.051, CHCl₃)

4.2.14 Verseifung von Verbindung 33 mit kat. Transferhydrierung

120 mg 3-Amino-KBA-24-benzylester (**33**) (0.22 mmol) werden mit 121 mg 10% Pd/C in 5 ml MeOH suspendiert. Im N₂-Gegenstrom gibt man 74 mg Ammoniumformiat (1.1 mmol) zu. Die Reaktionsmischung wird für 4h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über ein Celitebett abfiltriert. Man wäscht noch zweimal mit je 40 ml MeOH nach und entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum. So erhält man das Produkt **29** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 93 mg weißer Feststoff (86% d. Th.)

Smp.: >270°C

3β-Amino-11-keto-β-boswelliasäure (**29**)

¹H-NMR (CD₃OD, 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.52 (s, 1H, H-12), 2.85-2.78 (m, 2H, H-1β, H-3α), 2.44 (s, 1H, H-9α), 2.38-2.27 (m, 1H, H-2β), 2.22-2.05 (m, 2H, H-16α, H-6β), 1.99-1.91 (m, 2H, H-6α, H-15β), 1.71-1.59 (m, 3H, H-2α, H-7α, H-18β), 1.54-1.44 (m, 4H, H-22α, H-7β, H-21β, H-19α), 1.43-1.39 (m, 2H, H-22β, H-21α), 1.36 (s, 3H, H-27), 1.30 (s, 3H, H-23), 1.24 (s, 3H, H-25), 1.21 (s, 3H, H-26), 1.18-1.12 (m, 1H, H-1α), 1.10-1.01 (m, 1H, H-16β), 0.97 (s, 4H, H-20β, H-30) 0.93-0.89 (m, 1H, H-5α), 0,86 (s, 3H, H-28), 0,82 (d, J =, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CD₃OD, 125. MHz): δ [ppm] = 201.8 (C-11, >C=O), 181.8 (C-24, -COOH), 165.0 (C-13, _H>C=C<), 131.3 (C-12, _H>C=C<), 61.8 (C-9, >CH-) 60.6 (C-18, >CH-), 60.2 (C-3, >CH-NH₂), 57.5 (C-5, >CH-), 46.9 (C-4, >C<), 46.2 (C-8, >C<), 45.2 (C-14, >C<), 42.1 (C-22, -CH₂-), 40.7 (C-19, >CH-) 40.5 (C-20 und C-1, >CH- und -CH₂-), 38.6 (C-10, >C<), 35.1 (C-17, >C<), 34.2 (C-7, -CH₂-), 32.0 (C-21, -CH₂-), 29.5 (C-28, -CH₃), 28.6 (C-16, -CH₂-), 28.4 (C-15, -CH₂-), 25.6 (C-2, -CH₂-), 25.1 (C-23, -CH₃), 21.5 (C-30, -CH₃), 20.9 (C-27, -CH₃), 20.6 (C-6, -CH₂-), 19.0 (C-26, -CH₃), 17.9 (C-29, -CH₃), 14.9 (C-25, -CH₃)

Masse ESI: 470.39 g/mol (M+H⁺), 511.43 g/mol (M+ACN+H⁺)

HRMS: berechnet: 470.3622 g/mol für C₃₀H₄₇NO₃+H⁺; gefunden: 470.3746 g/mol (M+H⁺)

[α]_D: +8.8 (c = 0.52, CHCl₃)

4.2.15 Synthese von Pentaacetylglucose (39)

6.8 g D-(+)-Glucose (**37**) (38 mmol) werden in 28 ml Pyridin suspendiert. Mittels Eis/Kochsalz-Bad wird auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man langsam 28 ml Essigsäureanhydrid (288 mmol) zu. Man lässt über Nacht unter Rühren auf RT auftauen. Die Reaktionsmischung wird auf 200 ml CHCl₃ gegeben. Die organische Phase wird dreimal mit dest. H₂O gewaschen, um das Pyridin zu entfernen. Anschließend wäscht man zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung. Im Anschluss wird erneut zweimal mit dest. H₂O gewaschen und mit ges. NaCl-Lösung vorgetrocknet. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt als gelblich zähes Öl. Dieses wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/Et₂O 1:1 (v/v)) gereinigt. Nach Einengen des Laufmittels im Vakuum und Trocknung über Nacht an der Ölpumpe erhält man das Produkt **39** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 12.6 g weißer Feststoff (91% d. Th.)

Smp.: 105–109°C (Lit.α-Pentaacetylglucose: 109–113°C)

1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-D-glucofuranose (**39**)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 6.31 (d, *J* = 4Hz, 1H, H-1), 5.47 (t, *J* = 12 Hz, 1H, H-3), 5.15 (t, *J* = 12Hz, 1H, H-4), 5.08-5.05 (dd, *J* = 4Hz, *J* = 12Hz, 1H, H-2), 4.32-4.28 (dd, *J* = 4Hz, *J* = 12Hz, 1H, H-6/7), 4.22-4.18 (m, 1H, H-5), 4.15-4.08 (dd, *J* = 4Hz, *J* = 12Hz, 1H, H-6/7), 2.20 (s, 3H, H-8), 2.07 (s, 3H, H-10), 2.04 (s, 3H, H-9), 2.02 (s, 3H, H-11), 2.01 (s, 3H, H-12)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.65 MHz): δ [ppm] = 170.6 (C-7, RO>C=O), 170.2 (C-11, RO>C=O), 169.2 (C-9, RO>C=O), 169.4 (C-13, RO>C=O), 168.7 (C-15, RO>C=O), 89.1 (C-1, >CH-), 69.8 (C-5, C-3, >CH-), 69.2 (C-2, >CH-), 67.9 (C-4, >CH-), 61.5 (C-6, -CH₂-), 20.8 (C-8, -CH₃), 20.7 (C-10, -CH₃), 20.6 (C-12, -CH₃), 20.5 (C-14, -CH₃), 20.4 (C-16, -CH₃)

4.2.16 Synthese von Pentaacetylgalactose (40)

Analog zu 4.2.15 werden 6.7 g D-(+)-Galactose (**38**) (38 mmol) in 28 ml Pyridin gelöst und mit 28 ml Essigsäureanhydrid (288 mmol) umgesetzt.

Ausbeute: 11.8 g gelber glasartiger Feststoff (80% d. Th.)

1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-D-galactopyranose (40)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 6.37 (s, 1H, H-1), 5.50 (s, 1H, H-2), 5.33 (t, J = 4Hz, 2H, H-3, H-4), 4.37-4.30 (m, 1H, H-5), 4.17-4.03 (m, 2H, H-6/7), 2.16 (s, 3H, H-8), 2.12 (s, 3H, H-12), 2.04 (s, 3H, H-10), 2.02 (s, 3H, H-14), 2.00 (s, 3H, H-16)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.65 MHz): δ [ppm] = 170.3 (C-7, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 170.1 (C-9, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 169.8 (C-11, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 169.3 (C-13, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 168.9 (C-15, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 89.7 (C-1, $>\text{CH}-$), 68.7 (C-5, $>\text{CH}-$), 67.4 (C-3, $>\text{CH}-$), 66.7 (C-2, $>\text{CH}-$), 66.4 (C-4, $>\text{CH}-$), 61.2 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 20.9 (C-8, $-\text{CH}_3$), 20.8 (C-10, $-\text{CH}_3$), 20.6 (C-12, C-14, $-\text{CH}_3$), 20.5 (C-16, $-\text{CH}_3$)

4.2.17 Synthese von Tetra-O-acetylglucose (41)

10 g Pentaacetylglucose (**39**) (26 mmol) werden in 100 ml DMF gelöst. Im N_2 -Gegenstrom gibt man 2.83 g Hydrazinacetat (31 mmol) zu. Die Reaktionsmischung wird für 60 min bei 60°C gerührt. Man gibt 200 ml Ethylacetat zu und lässt auf RT abkühlen. Die organische Phase wird zweimal mit ges. NaCl-Lösung extrahiert. Anschließend wird mehrmals mit dest. H_2O gewaschen, um das DMF zu entfernen. Über festem MgSO_4 wird die organische Phase getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt als zähes farbloses Öl. Dieses wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/EE 1:1 (v/v)) gereinigt. Nach Einengen des Laufmittels im Vakuum und Trocken an der Ölpumpe über Nacht, erhält man das Produkt **41** als gelblich, glasartigen Feststoff.

Ausbeute: 4 g gelblich-glasartiger Feststoff (90% d. Th.)

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose (41)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.48 (t, J = 12Hz, 1H, H-3), 5.32 (d, J = 4Hz, 1H, H-1), 5.01 (t, J = 12Hz, 1H, H-4), 4.84-4.77 (m, 1H, H-2), 4.27-4.21 (m, 2H, H-6/7, H-5), 4.14-4.06 (m, 1H, H-6/7), 2.05 (s, 3H, H-9), 2.03 (s, 3H, H-8), 2.01 (s, 3H, H-10), 1.99 (s, 3H, H-11)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100.65 MHz): δ [ppm] = 172.5 (C-9, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 171.8 (C-7, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 171.8 (C-11, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 171.4 (C-13 $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 91.0 (C-1, $>\text{CH-}$), 72.9 (C-5, $>\text{CH-}$), 71.5 (C-3, $>\text{CH-}$), 70.3 (C-2, $>\text{CH-}$), 68.1 (C-4, $>\text{CH-}$), 63.5 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 20.7 (C-10, $-\text{CH}_3$), 20.6 (C-8, C-12, C-14, $-\text{CH}_3$)

4.2.18 Synthese von Tetra-O-acetylgalactose (42)

Analog zu 4.2.17 werden 11 g Penta-O-acetylgalactose (**40**) (28 mmol) mit 3.1 g Hydrazinacetat (34 mmol) umgesetzt.

Ausbeute: 5.5 g weißer Feststoff (63 % d. Th.)

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-galactopyranose (42)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.52 (t, $J = 4\text{Hz}$, 1H, H-1), 5.47 (dd, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H, H-4), 5.42 (m, 1H, H-3), 5.15 (dd, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H, H-2), 4.47 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H, H-5), 4.11-4.08 (m, 2H, H-6/7, H-6/7), 2.14 (s, 3H, H-9), 2.10 (s, 3H, H-8), 2.05 (s, 3H, H-10), 1.99 (s, 3H, H-11)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.65 MHz): δ [ppm] = 170.5 (C-9, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 170.4 (C-8, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 170.2 (C-10, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 170.1 (C-11 $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 90.7 (C-1, $>\text{CH-}$), 70.3 (C-5, $>\text{CH-}$), 68.2 (C-3, $>\text{CH-}$), 67.2 (C-2, $>\text{CH-}$), 66.3 (C-4, $>\text{CH-}$), 61.8 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 20.8 (C-13, $-\text{CH}_3$), 20.6 (C-14, C-12, C-11, $-\text{CH}_3$)

4.2.19 Synthese von Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose-trichloracetimidat (43)

1.6 g Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose (**41**) (5 mmol) werden in 30 ml DCM gelöst. Mittels Eis/Kochsalz-Bad wird die Lösung auf 0°C gekühlt. Man gibt 9 ml Trichloracetonitril (90 mmol) zu, danach langsam 365 μl DBU (2.5 mmol). Nach beendeter Zugabe lässt man über Nacht weiterrühren und auf RT auftauen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, erhält man das Rohprodukt als braunen Feststoff. Dieses wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/EE 3:1 (v/v)) gereinigt. Nach Einengen des Laufmittels im Vakuum, erhält man das Produkt **43** als gelb-weißen Feststoff.

Ausbeute: 1.92 g gelb-weißer Feststoff (78 % d. Th.)

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose-1-trichloracetimidat (43)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 8.69 (s, 1H, NH), 6.56 (d, *J* = 4Hz, 1H, H-1), 5.56 (t, *J* = 10Hz, 1H, H-3), 5.19 (d, *J* = 8Hz, 1H, H-4), 5.13 (dd, *J* = 4Hz, *J* = 12Hz, 1H, H-2), 4.27 (dd, *J* = 4Hz, *J* = 12Hz, 1H, H-6/7), 4.22 (m, 1H, H-5), 4.12 (dd, *J* = 2Hz, *J* = 12Hz, 1H, H-6/7), 2.07 (s, 3H, H-9), 2.04 (s, 3H, H-8), 2.03 (s, 3H, H-10), 2.01 (s, 3H, H-11)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.65 MHz): δ [ppm] = 170.5 (C-9, _{RO}>C=O), 169.9 (C-7, _{RO}>C=O), 169.8 (C-11, _{RO}>C=O), 169.5 (C-13, _{RO}>C=O), 160.8 (C-16, -CCl₃), 92.9 (C-1, _{RO}>CH-), 70.0 (C-5, >CH-), 69.9 (C-3, >CH-), 69.7 (C-2, >CH-), 67.8 (C-4, >CH-), 61.4 (C-6, -CH₂-), 20.6 (C-10, -CH₃), 20.5 (C-8, -CH₃), 20.4 (C-12, C-14, -CH₃),

4.2.20 Synthese von Tetra-O-acetyl-D-galactopyranose-trichloracetimidat (44)

Analog zu 4.2.19 werden 1.6 g Tetra-O-acetylgalactopyranose (**42**) (5 mmol) mit 9 ml Trichloracetonitril (90 mmol) und 365 µl DBU (2.5 mmol) umgesetzt. Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/EE 3:1 (v/v)). Nach Entfernen des Laufmittels im Vakuum, erhält man das Produkt **44** als weiß-gelben Feststoff.

Ausbeute: 1.9 g weiß-gelber Feststoff (78% d. Th.)

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-galactopyranose-1-trichloracetimidat (44)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 8.67 (s, 1H, NH), 6.61 (d, *J* = 4Hz, 1H, H-1), 5.56 (m, 1H, H-4), 5.43 (m, 1H, H-3), 5.35 (dd, *J* = 4Hz, *J* = 12Hz, 1H, H-2), 4.41 (m, 1H, H-5), 4.13-4.07 (m, 2H, H-6/7), 2.15 (s, 3H, H-9), 2.09 (s, 3H, H-8), 2.05 (s, 3H, H-10), 1.99 (s, 3H, H-11)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.65 MHz): δ [ppm] = 170.5 (C-9, _{RO}>C=O), 170.4 (C-8, _{RO}>C=O), 169.7 (C-10, _{RO}>C=O), 169.4 (C-11, _{RO}>C=O), 160.4 (C-16, -CCl₃), 93.7 (C-1, _{RO}>CH-), 70.4 (C-5, >CH-), 69.8 (C-3, >CH-), 69.7 (C-2, >CH-), 67.8 (C-4, >CH-), 61.3 (C-6, -CH₂-), 20.6 (C-10, -CH₃), 20.5 (C-8, -CH₃), 20.4 (C-12, C-14, -CH₃),

4.2.21 Synthese von 1-Bromo-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranose (45)

5.8 g 1,2,3,4,6-Penta-O-acetylglucopyranose (**39**) (15 mmol) werden bei RT in 20 ml 33%-iger HBr in Essigsäure (15 mmol) gelöst. Man lässt für 4h bei RT weiterrühren. Anschließend wird die orange-rote Lösung mit 400 ml CH₂Cl₂ verdünnt. Die verdünnte Reaktionsmischung wird zweimal mit je 100 ml Eiswasser gewaschen. Die nun farblose organische Phase wird zweimal mit je 100 ml ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Man trocknet mit ges. NaCl-Lösung vor und anschließend über festem Na₂SO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, erhält man das Rohprodukt als schwach gelbes Öl. Im Kühlschrank fällt das Produkt als farblose Nadeln aus Ether aus.

Ausbeute: 6.2 g farblose Nadeln (98% d. Th.)

1-Bromo-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranose (45)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 6.60 (d, *J* = 4 Hz, 1H, H-1), 5.55 (t, *J* = 10 Hz, 1H, H-3), 5.15 (t, *J* = 10 Hz 1H, H-4), 4.83 (dd, *J* = 5 Hz, *J* = 10 Hz, 1H, H-2), 4.31 (m, 2H, H-5, H-6/7), 4.12 (m, 1H, H-6/7), 2.10 (s, 3H, H-), 2.09 (s, 3H, H-), 2.05 (s, 3H, H-), 2.03 (s, 3H, H-)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.65 MHz): δ [ppm] = 170.5 (C-9, RO>C=O), 169.8 (C-7, C-11, RO>C=O), 169.4 (C-13, RO>C=O), 86.5 (C-1, Br>CH-), 72.1 (C-5, >CH-), 70.6 (C-3, >CH-), 70.1 (C-4, >CH-), 67.1 (C-2, >CH-), 60.9 (C-6, >CH-), 20.6 (C-10, C-8, C-12, -CH₃), 20.5 (C-14, -CH₃)

4.2.2 Kupplung von β -KBA-24-benzylester (30) mit Glucoseimidat 43 und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

383 mg β -KBA-24-benzylester (30) (0.68 mmol) und 376 mg 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose-1-trichloracetimidat (43) (0.76 mmol) werden in 2 ml DCM gelöst. Mittels Kryostat wird auf -25°C gekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man mit einer Spritzenpumpe (4ml pro h) 88 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.3 mmol) gelöst in 1 ml DCM zu. Man lässt für 48h bei dieser Temperatur weiterrühren. Anschließend gibt man 250 mg festes NaHCO_3 zu der Reaktionsmischung. Die organische Phase wird dreimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Anschließend trocknet man mit ges. NaCl -Lösung vor und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt als braunen Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/ Et_2O 1:1 (v/v) + 1% AcOH) gereinigt. Nach Entfernen des Laufmittels erhält man das Produkt 46 als weißen Feststoff.

Ausbeute: 326 mg weißer Feststoff (48% d. Th.)

Smp.: 78–84°C

3 α -(Tetra-O-acetylglucopyranosyl)-11-keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (46)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 7.35 (m, 5H, H-33, H-33', H-34, H-34', H-35), 5.51 (s, 1H, H-12), 5.22-5.14 (m, 2H, H-31, H-3_{Zucker}), 5.07-4.98 (m, 3H, H-31, H-4_{Zucker} und H-2_{Zucker}), 4.49 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H, H-1_{Zucker}), 4.25-4.09 (dd, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 2H, H-6/7_{Zucker}), 4.00 (s, 1H, H-3), 3.65-3.61 (m, 1H, H-5_{Zucker}), 2.42 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H, H-1 β), 2.30 (s, 1H, H-9), 2.11-2.05 (m, 2H, H-16 α , H-2 β), 2.03 (s, 3H, H-11_{Zucker-CH3}), 2.02 (s, 3H, H-10_{Zucker-CH3}), 1.98 (s, 3H, H-9_{Zucker-CH3}), 1.93 (s, 3H, H-8_{Zucker-CH3}), 1.89-1.81 (m, 1H, H-15 β), 1.78-1.61 (m, 3H, H-6 β , H-6 α , H-7 α), 1.56-1.50 (m, 2H, H-2 α , H-18), 1.47-1.36 (m, 4H, H-22 α , H-21 β , H-19, H-7 β), 1.32 (bs, 5H, H-5, H-27, H-22 β), 1.27 (bs, 4H, H-23, H-21 α), 1.21-1.16 (m, 1H, H-15 α), 1.09 (s, 3H, H-26), 1.03-0.99 (m, 2H, H-1 α , H-16 β), 0.96 (s, 3H, H-25), 0.93 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.80 (s, 3H, H-28), 0.77 (d, $J = 4\text{Hz}$, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.65 MHz): δ [ppm] = 199.6 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 176.4 (C-24, $-\text{COOBn}$), 170.6 (C-10_{Zucker}, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 170.2 (C-8_{Zucker}, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 169.5 (C-9_{Zucker}, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 169.1 (C-7_{Zucker}, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 165.2 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<$), 136.7 (C-32, $>\text{C}<$), 130.3 (C-12, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<$), 128.5 (C-33 und C-33', $>\text{CH}<$), 128.4 (C-34 und C-34', $>\text{CH}<$), 128.2 (C-35, $>\text{CH}<$), 98.2 (C-1_{Zucker}, $\text{RO}>\text{CH}<$), 77.5 (C-3, $\text{RO}>\text{CH}<$), 72.8 (C-3_{Zucker}, $\text{RO}>\text{CH}<$), 71.5 (C-5_{Zucker}, $>\text{CH}<$), 71.4 (C-2_{Zucker}, $\text{RO}>\text{CH}<$), 68.8 (C-4_{Zucker}, $\text{RO}>\text{CH}<$), 66.3 (C-31, $-\text{CH}_2-$), 62.0 (C-6_{Zucker}, $-\text{CH}_2-\text{OR}$), 60.5 (C-9, $>\text{CH}<$), 59.1 (C-18, $>\text{CH}<$), 49.1 (C-5, $>\text{CH}<$), 47.1 (C-4, $>\text{C}<$), 45.1 (C-8, $>\text{C}<$), 43.8 (C-14, $>\text{C}<$), 40.9 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 39.2 (C-19 und C-20, $>\text{CH}<$), 37.0 (C-10, $>\text{C}<$),

34.0 (C-17, >C<), 33.9 (C-1, -CH₂-), 32.9 (C-7, -CH₂-), 30.9 (C-21, -CH₂-), 28.8 (C-28, -CH₃), 27.5 (C-16, -CH₂-), 27.1 (C-15, -CH₂-), 24.3 (C-23, -CH₃), 22.1 (C-2, -CH₂-), 21.1 (C-30, -CH₃), 20.9 (C-11_{Zucker}, -O-CH₃), 20.7 (C-14_{Zucker}, -O-CH₃), 20.6 (C-13_{Zucker}, -O-CH₃), 20.6 (C-12_{Zucker}, -O-CH₃), 20.3 (C-27, -CH₃), 18.8 (C-6, -CH₂-), 18.2 (C-26, -CH₃), 17.3 (C-29, -CH₃), 13.3 (C-25, -CH₃)

Masse ESI: 891.37 (M+H⁺), 913.44 (M+Na⁺)

HRMS: berechnet: 913.4694 g/mol für C₅₁H₇₀O₁₃+Na⁺; gefunden: 913.2971 g/mol (M+Na⁺)

[α]_D : +40.6 (c = 0.16, CHCl₃)

Nebenprodukt der Kupplung ist 3-O-Acetyl-11-keto-β-boswelliasäure-24-benzylester (**49**). Bei der chromatographischen Aufreinigung erhielt man von dieser Verbindung Kristalle, die zur Röntgenstrukturanalyse verwendet wurden.

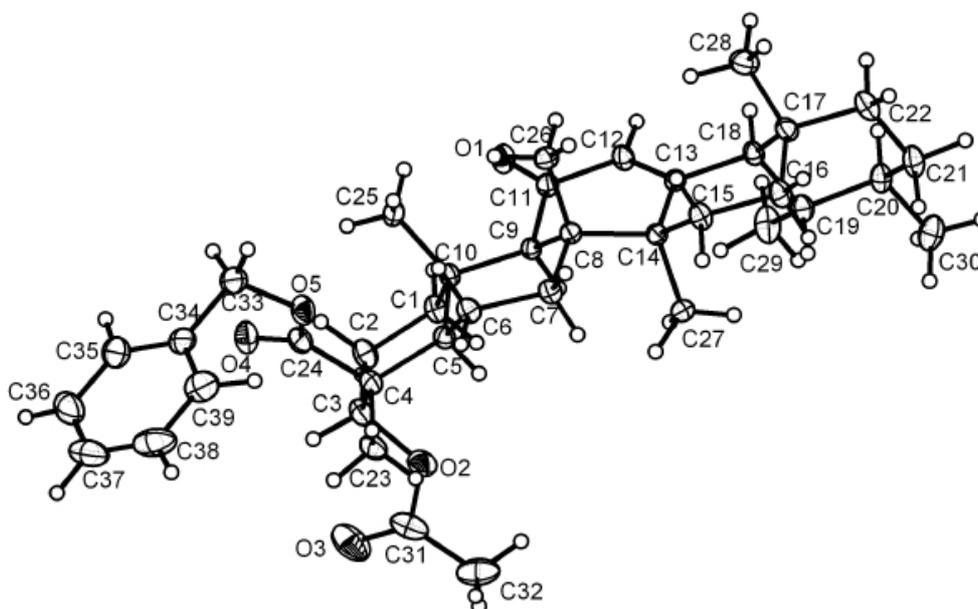


Abb. 4-3: Ortep-Darstellung der Röntgenstrukturanalyse von 3-O-Acetyl-11-keto-β-boswelliasäure-24-benzylester (**49**)

Tab. 4-11: Röntgenstrukturdaten von 3-O-Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (**49**).

Identification code	sh2971	
Empirical formula	C ₃₉ H ₅₄ O ₅	
Formula weight	602.82	
Temperature	132(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)	
Unit cell dimensions	a = 10.6073(5) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 14.8380(7) Å	$\beta = 107.533(3)^\circ$
	c = 11.0917(6) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1664.63(14) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.203 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.077 mm ⁻¹	
F(000)	656	
Crystal size	1.12 x 0.32 x 0.23 mm ³	
Theta range for data collection	1.93 to 32.19°	
Index ranges	-15<=h<=15, -22<=k<=22, -16<=l<=16	
Reflections collected	40873	
Independent reflections	11484 [R(int) = 0.0896]	
Completeness to theta = 32.19°	99.7 %	
Absorption correction	None	
Max. and min. transmission	0.9821 and 0.9180	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	11484 / 1 / 609	
Goodness-of-fit on F ²	1.033	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0499, wR2 = 0.1196	
R indices (all data)	R1 = 0.0619, wR2 = 0.1271	
Absolute structure parameter	-0.4(6)	
Largest diff. peak and hole	0.736 and -0.199 e.Å ⁻³	

Tab. 4-12: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) für **49**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	6975(1)	5217(1)	-1136(1)	24(1)
O(2)	11146(1)	7883(1)	906(1)	28(1)
O(3)	12794(1)	7918(1)	2745(1)	44(1)

Tab. 4-12: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **49**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(4)	8243(1)	8424(1)	2586(1)	28(1)
O(5)	7034(1)	9180(1)	880(1)	25(1)
C(1)	9079(1)	6498(1)	375(1)	19(1)
C(2)	9706(2)	6927(1)	1666(1)	23(1)
C(3)	10136(2)	7888(1)	1552(1)	23(1)
C(4)	9022(1)	8493(1)	738(1)	19(1)
C(5)	8423(1)	8031(1)	-580(1)	16(1)
C(6)	7413(1)	8580(1)	-1587(1)	18(1)
C(7)	7283(1)	8189(1)	-2895(1)	18(1)
C(8)	6865(1)	7187(1)	-3045(1)	14(1)
C(9)	7660(1)	6634(1)	-1857(1)	14(1)
C(10)	7926(1)	7052(1)	-512(1)	16(1)
C(11)	7112(1)	5676(1)	-2007(1)	16(1)
C(12)	6813(1)	5286(1)	-3277(1)	18(1)
C(13)	6873(1)	5745(1)	-4305(1)	14(1)
C(14)	7182(1)	6757(1)	-4236(1)	14(1)
C(15)	6388(1)	7243(1)	-5470(1)	19(1)
C(16)	6300(1)	6707(1)	-6672(1)	20(1)
C(17)	5744(1)	5755(1)	-6653(1)	18(1)
C(18)	6680(1)	5231(1)	-5535(1)	16(1)
C(19)	8015(1)	4933(1)	-5745(1)	19(1)
C(20)	7755(2)	4422(1)	-7004(1)	21(1)
C(21)	6922(2)	4998(1)	-8091(1)	25(1)
C(22)	5608(2)	5258(1)	-7901(1)	24(1)
C(23)	9604(2)	9426(1)	585(2)	25(1)
C(24)	8069(1)	8665(1)	1514(1)	21(1)
C(25)	6713(1)	7027(1)	-16(1)	19(1)
C(26)	5371(1)	7152(1)	-3189(1)	19(1)
C(27)	8670(1)	6843(1)	-4135(1)	21(1)
C(28)	4361(1)	5795(1)	-6477(2)	26(1)
C(29)	8830(2)	4368(1)	-4630(2)	31(1)
C(30)	9054(2)	4162(1)	-7264(2)	31(1)
C(31)	12425(2)	7907(1)	1612(2)	30(1)
C(32)	13295(2)	7935(2)	766(2)	38(1)
C(33)	6210(2)	9499(1)	1634(2)	28(1)
C(34)	6889(1)	10249(1)	2503(2)	25(1)
C(35)	7246(2)	10151(1)	3806(2)	32(1)
C(36)	7852(2)	10862(2)	4589(2)	43(1)
C(37)	8117(2)	11658(2)	4066(2)	47(1)
C(38)	7778(2)	11751(1)	2777(3)	46(1)

Tab. 4-12: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **49**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(39)	7164(2)	11052(1)	1989(2)	34(1)

Tab. 4-13: Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **49** (zum generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieeoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [\AA]	Atome	Bindungswinkel [$^\circ$]
O(1)-C(11)	1.2261(16)	C(31)-O(2)-C(3)	118.38(12)
O(2)-C(31)	1.3473(18)	C(24)-O(5)-C(33)	114.79(12)
O(2)-C(3)	1.4573(18)	C(2)-C(1)-C(10)	114.27(11)
O(4)-C(24)	1.2009(18)	C(3)-C(2)-C(1)	111.79(12)
O(5)-C(24)	1.3484(19)	O(2)-C(3)-C(2)	108.72(12)
O(5)-C(33)	1.4576(17)	O(2)-C(3)-C(4)	105.24(11)
C(1)-C(2)	1.5247(19)	C(2)-C(3)-C(4)	113.61(12)
C(1)-C(10)	1.5539(19)	C(24)-C(4)-C(3)	106.69(11)
C(2)-C(3)	1.515(2)	C(24)-C(4)-C(23)	105.34(11)
C(4)-C(24)	1.5346(19)	C(3)-C(4)-C(23)	108.94(12)
C(4)-C(23)	1.546(2)	C(24)-C(4)-C(5)	116.51(11)
C(4)-C(5)	1.5652(18)	C(3)-C(4)-C(5)	108.44(11)
C(5)-C(6)	1.5290(19)	C(23)-C(4)-C(5)	110.66(11)
C(5)-C(10)	1.5546(18)	C(6)-C(5)-C(10)	111.04(10)
C(6)-C(7)	1.5295(18)	C(6)-C(5)-C(4)	116.57(11)
C(7)-C(8)	1.5453(18)	C(10)-C(5)-C(4)	114.32(10)
C(8)-C(26)	1.5456(17)	C(5)-C(6)-C(7)	109.52(11)
C(8)-C(9)	1.5658(17)	C(6)-C(7)-C(8)	114.06(11)
C(8)-C(14)	1.5919(17)	C(7)-C(8)-C(26)	107.20(11)
C(9)-C(11)	1.5244(18)	C(7)-C(8)-C(9)	110.46(10)
C(9)-C(10)	1.5612(17)	C(26)-C(8)-C(9)	110.13(10)
C(10)-C(25)	1.5449(18)	C(7)-C(8)-C(14)	110.51(9)
C(11)-C(12)	1.4676(17)	C(26)-C(8)-C(14)	111.52(10)
C(12)-C(13)	1.3456(17)	C(9)-C(8)-C(14)	107.06(9)
C(13)-C(18)	1.5226(17)	C(11)-C(9)-C(10)	115.33(10)
C(13)-C(14)	1.5330(18)	C(11)-C(9)-C(8)	107.86(10)
C(14)-C(15)	1.5517(18)	C(10)-C(9)-C(8)	119.49(10)
C(14)-C(27)	1.5545(18)	C(25)-C(10)-C(1)	110.04(10)
C(15)-C(16)	1.5305(19)	C(25)-C(10)-C(5)	111.75(10)
C(16)-C(17)	1.5334(19)	C(1)-C(10)-C(5)	108.13(11)
C(17)-C(22)	1.5360(19)	C(25)-C(10)-C(9)	113.63(10)
C(17)-C(28)	1.538(2)	C(1)-C(10)-C(9)	106.02(10)
C(17)-C(18)	1.5455(19)	C(5)-C(10)-C(9)	106.96(10)
C(18)-C(19)	1.5661(18)	O(1)-C(11)-C(12)	119.60(12)
C(19)-C(29)	1.529(2)	O(1)-C(11)-C(9)	124.36(12)

Tab. 4-13: Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] für **49** (zum generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieeoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [Å]	Atome	Bindungswinkel [°]
C(19)-C(20)	1.5393(19)	C(12)-C(11)-C(9)	115.95(10)
C(20)-C(21)	1.525(2)	C(13)-C(12)-C(11)	124.16(12)
C(20)-C(30)	1.539(2)	C(12)-C(13)-C(18)	118.49(11)
C(21)-C(22)	1.522(2)	C(12)-C(13)-C(14)	121.19(11)
C(31)-C(32)	1.501(3)	C(18)-C(13)-C(14)	120.28(10)
C(33)-C(34)	1.506(2)	C(13)-C(14)-C(15)	111.14(10)
C(34)-C(35)	1.388(2)	C(13)-C(14)-C(27)	106.32(10)
C(34)-C(39)	1.388(2)	C(15)-C(14)-C(27)	107.16(10)
C(35)-C(36)	1.394(3)	C(13)-C(14)-C(8)	109.81(9)
C(36)-C(37)	1.383(4)	C(15)-C(14)-C(8)	110.57(10)
C(37)-C(38)	1.372(4)	C(27)-C(14)-C(8)	111.75(10)
C(38)-C(39)	1.386(3)	C(16)-C(15)-C(14)	113.66(11)
		C(15)-C(16)-C(17)	112.90(11)
		C(16)-C(17)-C(22)	111.22(11)
		C(16)-C(17)-C(28)	110.59(12)
		C(22)-C(17)-C(28)	107.39(11)
		C(16)-C(17)-C(18)	108.54(10)
		C(22)-C(17)-C(18)	110.17(11)
		C(28)-C(17)-C(18)	108.90(11)
		C(13)-C(18)-C(17)	110.34(11)
		C(13)-C(18)-C(19)	113.00(11)
		C(17)-C(18)-C(19)	114.42(10)
		C(29)-C(19)-C(20)	111.49(12)
		C(29)-C(19)-C(18)	110.53(11)
		C(20)-C(19)-C(18)	110.56(11)
		C(21)-C(20)-C(30)	109.27(12)
		C(21)-C(20)-C(19)	110.11(11)
		C(30)-C(20)-C(19)	111.57(13)
		C(22)-C(21)-C(20)	111.65(12)
		C(21)-C(22)-C(17)	113.90(12)
		O(4)-C(24)-O(5)	122.87(13)
		O(4)-C(24)-C(4)	125.09(14)
		O(5)-C(24)-C(4)	111.89(12)
		O(3)-C(31)-O(2)	124.25(16)
		O(3)-C(31)-C(32)	125.97(16)
		O(2)-C(31)-C(32)	109.77(15)
		O(5)-C(33)-C(34)	110.69(12)
		C(35)-C(34)-C(39)	119.49(16)
		C(35)-C(34)-C(33)	121.13(16)
		C(39)-C(34)-C(33)	119.38(15)
		C(34)-C(35)-C(36)	120.0(2)

Tab. 4-13: Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **49** (zum generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieeoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [\AA]	Atome	Bindungswinkel [$^\circ$]
		C(37)-C(36)-C(35)	119.9(2)
		C(38)-C(37)-C(36)	120.09(18)
		C(37)-C(38)-C(39)	120.4(2)
		C(38)-C(39)-C(34)	120.1(2)

Tab. 4-14: Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **49**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	38(1)	18(1)	18(1)	1(1)	12(1)	-5(1)
O(2)	19(1)	34(1)	26(1)	-4(1)	1(1)	0(1)
O(3)	34(1)	47(1)	39(1)	-6(1)	-10(1)	9(1)
O(4)	39(1)	25(1)	22(1)	-3(1)	13(1)	0(1)
O(5)	28(1)	24(1)	24(1)	-6(1)	9(1)	4(1)
C(1)	24(1)	17(1)	15(1)	0(1)	4(1)	3(1)
C(2)	26(1)	23(1)	16(1)	0(1)	1(1)	3(1)
C(3)	23(1)	25(1)	18(1)	-5(1)	3(1)	0(1)
C(4)	22(1)	18(1)	18(1)	-4(1)	6(1)	-2(1)
C(5)	19(1)	14(1)	16(1)	-2(1)	6(1)	0(1)
C(6)	22(1)	12(1)	19(1)	0(1)	5(1)	1(1)
C(7)	22(1)	13(1)	17(1)	1(1)	5(1)	0(1)
C(8)	16(1)	13(1)	14(1)	1(1)	4(1)	0(1)
C(9)	16(1)	12(1)	13(1)	0(1)	5(1)	0(1)
C(10)	19(1)	14(1)	14(1)	-1(1)	5(1)	1(1)
C(11)	21(1)	14(1)	16(1)	0(1)	6(1)	-1(1)
C(12)	27(1)	13(1)	16(1)	-1(1)	8(1)	-3(1)
C(13)	15(1)	14(1)	15(1)	0(1)	5(1)	0(1)
C(14)	16(1)	14(1)	13(1)	1(1)	4(1)	-2(1)
C(15)	26(1)	14(1)	14(1)	2(1)	4(1)	1(1)
C(16)	28(1)	17(1)	14(1)	2(1)	4(1)	0(1)
C(17)	20(1)	19(1)	14(1)	-1(1)	3(1)	-2(1)
C(18)	22(1)	13(1)	14(1)	-1(1)	6(1)	-1(1)
C(19)	24(1)	16(1)	17(1)	-1(1)	6(1)	2(1)
C(20)	30(1)	17(1)	17(1)	-1(1)	10(1)	2(1)
C(21)	36(1)	23(1)	14(1)	-1(1)	8(1)	1(1)
C(22)	30(1)	22(1)	17(1)	-3(1)	2(1)	0(1)
C(23)	28(1)	20(1)	25(1)	-6(1)	7(1)	-7(1)
C(24)	26(1)	16(1)	23(1)	-6(1)	8(1)	-3(1)
C(25)	24(1)	17(1)	18(1)	-1(1)	10(1)	-1(1)

Tab. 4-14: Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **49**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(26)	16(1)	21(1)	21(1)	-1(1)	6(1)	-1(1)
C(27)	19(1)	24(1)	23(1)	-5(1)	10(1)	-5(1)
C(28)	20(1)	30(1)	28(1)	-3(1)	4(1)	-2(1)
C(29)	36(1)	35(1)	21(1)	1(1)	6(1)	15(1)
C(30)	38(1)	30(1)	30(1)	-1(1)	19(1)	8(1)
C(31)	22(1)	17(1)	42(1)	-3(1)	-3(1)	2(1)
C(32)	20(1)	32(1)	59(1)	5(1)	7(1)	1(1)
C(33)	27(1)	26(1)	34(1)	-10(1)	15(1)	-3(1)
C(34)	22(1)	23(1)	33(1)	-8(1)	14(1)	0(1)
C(35)	31(1)	34(1)	35(1)	-9(1)	15(1)	0(1)
C(36)	30(1)	55(1)	44(1)	-24(1)	11(1)	0(1)
C(37)	24(1)	40(1)	78(2)	-34(1)	17(1)	-6(1)
C(38)	26(1)	26(1)	83(2)	-13(1)	26(1)	-7(1)
C(39)	34(1)	24(1)	49(1)	-3(1)	19(1)	0(1)

Tab. 4-15: Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **49**.

	x	y	z	U(eq)
H(12)	6560	4670	-3381	22
H(1)	8778(18)	5881(14)	521(17)	20(4)
H(2)	9782(19)	6461(14)	-39(18)	24(5)
H(3)	10420(20)	6574(15)	2125(19)	30(5)
H(4)	9050(20)	6962(15)	2152(18)	28(5)
H(5)	10492(19)	8169(13)	2408(18)	22(5)
H(6)	9177(16)	7993(13)	-868(15)	13(4)
H(7)	7620(18)	9193(15)	-1593(18)	23(5)
H(8)	6517(19)	8631(14)	-1441(18)	21(4)
H(9)	8277(14)	8277(14)	-3088(17)	23(5)
H(10)	6588(18)	8569(14)	-3557(17)	18(4)
H(11)	8529(17)	6560(12)	-1976(15)	12(4)
H(12)	6831(18)	7813(14)	-5532(16)	19(4)
H(13)	5511(18)	7397(13)	-5453(16)	18(4)
H(14)	7220(20)	6672(14)	-6785(18)	28(5)
H(15)	5743(17)	7010(13)	-7384(17)	17(4)
H(16)	6258(17)	4668(13)	-5434(16)	16(4)
H(17)	8527(19)	5446(14)	-5818(18)	22(4)
H(18)	7230(20)	3872(14)	-6957(18)	22(4)
H(19)	6737(19)	4655(14)	-8924(19)	24(5)
H(20)	7424(17)	5542(13)	-8181(17)	18(4)

Tab. 4-15: Wasserstoffkoordinaten ($x 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **49**.

	x	y	z	U(eq)
H(21)	5080(20)	5643(15)	-8618(19)	29(5)
H(22)	10210(20)	9435(16)	90(20)	35(5)
H(22)	5134(19)	4688(14)	-7865(19)	24(4)
H(23)	10120(20)	9660(16)	1370(20)	35(6)
H(24)	8910(20)	9869(15)	180(20)	33(5)
H(25)	6959(17)	7088(14)	856(17)	18(4)
H(26)	6290(20)	6420(14)	-139(19)	25(5)
H(27)	6100(20)	7475(16)	-411(19)	30(5)
H(28)	5209(17)	7355(13)	-2439(16)	16(4)
H(29)	5063(18)	6566(14)	-3264(17)	19(4)
H(30)	4820(20)	7497(14)	-3909(19)	26(5)
H(31)	9080(30)	7400(20)	-3720(30)	59(8)
H(32)	8803(19)	6746(14)	-4922(19)	26(5)
H(33)	9250(30)	6420(18)	-3540(20)	46(7)
H(34)	4020(19)	5160(15)	-6481(18)	23(5)
H(35)	3740(20)	6158(17)	-7190(20)	44(6)
H(36)	4450(30)	6080(20)	-5630(30)	55(7)
H(37)	8410(30)	3810(19)	-4490(20)	49(7)
H(38)	9100(20)	4731(16)	-3860(20)	36(6)
H(39)	9690(30)	4190(20)	-4760(30)	64(8)
H(40)	9630(20)	4680(17)	-7200(20)	37(6)
H(41)	8960(20)	3902(14)	-8070(20)	29(5)
H(42)	9540(20)	3723(16)	-6690(20)	33(5)
H(43)	14160(40)	7750(30)	1150(30)	93(11)
H(44)	13320(30)	8520(30)	600(30)	77(10)
H(45)	12920(40)	7580(30)	10(40)	100(13)
H(46)	6020(20)	9002(15)	2090(19)	26(5)
H(47)	5390(20)	9710(16)	1000(20)	33(5)
H(48)	7050(30)	9570(20)	4120(20)	51(7)
H(49)	8100(30)	10821(19)	5440(20)	50(7)
H(50)	8540(30)	12180(20)	4580(30)	59(8)
H(51)	7980(30)	12270(20)	2380(30)	69(9)
H(52)	6990(20)	11089(17)	1000(20)	42(6)

4.2.23 Kupplung von β -KBA-24-benzylester (30) mit Galactoseimidat 44 und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Analog zu 4.2.22 werden 404 mg β -KBA-24-benzylester (30) (0.72 mmol) zusammen mit 412 mg Galactoseimidat 44 (0.84 mmol) in DCM umgesetzt.

Ausbeute: 229.4 mg weißer Feststoff (36% d. Th.)

Smp.: 110–115°C

3 α -(Tetra-O-acetylgalactopyranosyl)-11-keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (47)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ [ppm] = 7.38-7.28 (m, 5H, H-33, H-33', H-34, H-34', H-35), 5.52 (s, 1H, H-12), 5.37 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H, H-4_{Zucker}), 5.20-5.14 (m, 2H, H-31, H-2_{Zucker}), 5.06-4.99 (m, 2H, H-31, H-3_{Zucker}), 4.46 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H, H-1_{Zucker}), 4.25-4.09 (dd, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 2H, H-6/7_{Zucker}), 4.00 (s, 1H, H-3), 3.84 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H, H-5_{Zucker}), 2.42 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H, H-1 β), 2.32 (s, 1H, H-9), 2.14 (s, 3H, H-11_{Zucker-CH3}), 2.10-2.03 (m, 2H, H-16 α , H-2 β), 2.00 (s, 3H, H-10_{Zucker-CH3}), 1.96 (s, 3H, H-9_{Zucker-CH3}), 1.94 (s, 3H, H-8_{Zucker-CH3}), 1.86 (dd, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H, H-15 β), 1.84-1.68 (m, 2H, H-6 β , H-6 α), 1.65 (dd, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H, H-7 α), 1.59-1.48 (m, 2H, H-2 α , H-18), 1.48-1.42 (m, 2H, H-22 α , H-21 β), 1.41-1.35 (m, 3H, H-5, H-19, H-7 β), 1.34 (bs, 3H, H-27), 1.29 (bs, 4H, H-23, H-22 β), 1.27-1.16 (m, 2H, H-15 α , H-21 α), 1.09 (s, 3H, H-26), 1.07-0.98 (m, 2H, H-1 α , H-16 β), 0.96 (s, 3H, H-25), 0.94 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.80 (s, 3H, H-28), 0.77 (d, $J = 4\text{Hz}$, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.65 MHz): δ [ppm] = 199.8 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 176.6 (C-24, $-\text{COOBn}$), 170.6 (C-10_{Zucker}, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 170.4 (C-8_{Zucker}, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 170.2 (C-9_{Zucker}, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 169.5 (C-7_{Zucker}, $\text{RO}>\text{C}=\text{O}$), 165.3 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<$), 135.8 (C-32, $>\text{C}<$), 130.3 (C-12, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<$), 128.7 (C-33 und C-33', $>\text{CH}-$), 128.6 (C-34 und C-34', $>\text{CH}-$), 128.4 (C-35, $>\text{CH}-$), 98.9 (C-1_{Zucker}, $\text{RO}>\text{CH}-$), 77.4 (C-3, $\text{RO}>\text{CH}-$), 71.1 (C-3_{Zucker}, $\text{RO}>\text{CH}-$), 70.6 (C-5_{Zucker}, $>\text{CH}-$), 69.3 (C-2_{Zucker}, $\text{RO}>\text{CH}-$), 67.3 (C-4_{Zucker}, $\text{RO}>\text{CH}-$), 66.5 (C-31, $-\text{CH}_2-\text{OR}$), 61.3 (C-6_{Zucker}, $-\text{CH}_2-$), 60.7 (C-9, $>\text{CH}-$), 59.3 (C-18, $>\text{CH}-$), 49.2 (C-5, $>\text{CH}-$), 47.3 (C-4, $>\text{C}<$), 45.2 (C-8, $>\text{C}<$), 44.0 (C-14, $>\text{C}<$), 41.0 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 39.4 (C-19 und C-20, $>\text{CH}-$), 37.2 (C-10, $>\text{C}<$), 34.1 (C-17 und C-1, $>\text{C}<$, $-\text{CH}_2-$), 33.0 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 31.1 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 28.8 (C-28, $-\text{CH}_3$), 27.7 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 27.3 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 24.6 (C-23, $-\text{CH}_3$), 22.2 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 21.3 (C-30, $-\text{CH}_3$), 21.2 (C-11_{Zucker}, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 20.8 (C-14_{Zucker} und C-13_{Zucker}, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 20.7 (C-12_{Zucker}, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 20.5 (C-27, $-\text{CH}_3$), 19.0 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 18.4 (C-26, $-\text{CH}_3$), 17.5 (C-29, $-\text{CH}_3$), 13.5 (C-25, $-\text{CH}_3$)

HRMS: berechnet: 913.4694 g/mol für $C_{51}H_{70}O_{13}+Na^+$; gefunden: 913.2971 g/mol ($M+Na^+$)

$[\alpha]_D$: +40.7 ($c = 1.18, CHCl_3$)

4.2.24 Kupplung von 3 β -Hydroxy-KBA-24-benzylester mit Glucoseimidat **43**, $BF_3 \cdot Et_2O$

Analog zu 4.2.22 werden 251 mg 3 β -Hydroxy-KBA-24-benzylester (**50**) (0.45 mmol) zusammen mit 397 mg Glucoseimidat **43** (0.81 mmol) in DCM umgesetzt.

Ausbeute: 107 mg (27% d. Th.)

Smp.: 85–90°C

3 β -(Tetra-O-acetylglucopyranosyl)-11-keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (**51**)

1H -NMR ($CDCl_3$, 400.13 MHz): δ [ppm] = 7.40-7.29 (m, 5H, H-33, H-34, H-35, H-33', H-34'), 5.52 (s, 1H, H-12), 5.19 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-3_{Zucker}), 5.10 (m, 2H, H-31), 5.07-5.04 (m, 2H, H-2_{Zucker}, H-4_{Zucker}), 4.55 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-1_{Zucker}), 4.22 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 12$ Hz, 1H, H-6/7_{Zucker}), 4.11 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 12$ Hz, 1H, H-6/7_{Zucker}), 3.69-3.65 (m, 1H, H-5_{Zucker}), 3.20 (dd, $J = 4$ Hz, $J = 12$ Hz, 1H, H-3), 2.79 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-1 β), 2.57-2.46 (qd, $J = 4$ Hz, $J = 12$ Hz, 1H, H-2 β), 2.26 (s, 1H, H-9), 2.06 (bs, 4H, H-11_{Zucker-CH₃}, H-16 α), 2.02 (s, 3H, H-10_{Zucker-CH₃}), 1.99 (s, 3H, H-9_{Zucker-CH₃}), 1.92 (s, 3H, H-8_{Zucker-CH₃}), 1.87-1.77 (m, 3H, H-2 α , H-6 β , H-15 β), 1.60-1.40 (m, 6H, H-6 α , H-7 α , H-7 β , H-18, H-21 β , H-22 α), 1.35 (bs, 4H, H-23, H-19), 1.26 (bs, 4H, H-27, H-22 β), 1.17 (dd, $J = 4$ Hz, $J = 16$ Hz, H-15 α), 0.93 (bs, 10H, H-1 α , H-5, H-16 β , H-20, H-25, H-30), 0.80 (s, 3H, H-28), 0.78 (d, $J = 4$ Hz, 3H, H-29)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100.65 MHz): δ [ppm] = 199.1 (C-11, $>C=O$), 173.3 (C-24, COOR), 170.6 (C-10_{Zucker}, $RO>C=O$), 170.4 (C-8_{Zucker}, $RO>C=O$), 169.4 (C-9_{Zucker}, $RO>C=O$), 168.9 (C-7_{Zucker}, $RO>C=O$), 164.9 (C-13, $H>C=C<$), 135.7 (C-32, $>C<$ (Benzyl-)), 130.4 (C-12, $H>C=C<$), 128.5 (C-33 und C-33', $>CH-$ (Benzyl-)), 128.4 (C-34 und C-34', $>CH-$ (Benzyl-)), 128.0 (C-35, $>CH-$ (Benzyl-)), 103.0 (C-1_{Zucker}, $RO>CH-$), 88.9 (C-3, $RO>CH-$), 72.9 (C-3_{Zucker}, $RO>CH-$), 71.8 (C-2_{Zucker}, $RO>CH-$), 71.6 (C-5_{Zucker}, $RO>CH-$), 68.8 (C-4_{Zucker}, $RO>CH-$), 66.3 (C-31, $-CH_2-$ (Benzyl-)), 62.3 (C-6_{Zucker}, $-CH_2-OR$), 60.8 (C-9, $>CH-$), 59.0 (C-18, $>CH-$), 56.7 (C-5, $>CH-$), 49.4 (C-4, $>C<$), 44.9 (C-8, $>C<$), 43.6 (C-14, $>C<$), 40.9 (C-22, $-CH_2-$), 39.3 (C-1, $-CH_2-$), 39.2 (C-19 und C-20, $>CH-$), 36.8 (C-10, $>C<$), 33.9 (C-17, $>C<$), 32.9 (C-7, $-CH_2-$), 30.9 (C-21, $-CH_2-$), 28.8 (C-28, $-CH_3$), 27.5 (C-16, $-CH_2-$), 27.2 (C-15, $-CH_2-$), 26.3 (C-2, $-CH_2-$), 24.4 (C-23, $-CH_3$), 21.1 (C-30, $-CH_3$), 20.8 (C-14_{Zucker}, $-O-$

CH₃), 20.6 (C-12_{Zucker} und C13_{Zucker}, -O-CH₃), 20.5 (C-11_{Zucker}, -O-CH₃), 20.4 (C-11_{Zucker}, -O-CH₃), 18.8 (C-6, -CH₂-), 18.2 (C-26, -CH₃), 17.4 (C-29, -CH₃), 14.2 (C-25, -CH₃)

$[\alpha]_D$: +72.3 (C = 0.22, CHCl₃)

4.2.25 Kupplung von β -KBA-24-benzylester (30) mit Glucoseimidat 43 und TMSOTf

305 mg β -KBA-24-benzylester (30) (0.54 mmol) werden zusammen mit 299 mg 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose-1-trichloracetimidat (43) (0.61 mmol) in 10 ml DCM gelöst. Zu der klaren Lösung gibt man bei RT langsam 600 μ l TMSOTf, dabei färbt sich die Lösung gelb. Die Lösung wird für 2h bei RT weitergerührt. Anschließend gibt man 2 ml Triethylamin zu, gefolgt von dest. H₂O. Die wässrige Phase wird zweimal mit Et₂O extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit dest H₂O gewaschen. Es wird mit ges. NaCl-Lösung vorgetrocknet und über festem MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, erhält man das Rohprodukt als gelben Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/Et₂O 1:1 (v/v)) gereinigt. Nach Entfernen des Laufmittels im Vakuum erhält man das Produkt 46 als weißen Feststoff.

Ausbeute: 144 mg (30% d. Th.)

analytische Daten: vgl. Abschnitt 4.2.22

4.2.26 Kupplung von β -KBA-24-benzylester (30) mit Acetobromglucose 45

200 mg β -KBA-24-benzylester (30) (0.36 mmol) werden zusammen mit 740 mg 1-Bromo-2,3,4,6-Tetra-O-acetylglucopyranose (45) (1.8 mmol) in 10 ml Toluol gelöst. Zu der gelb-orangen Lösung gibt man im N₂-Gegenstrom 500 mg Ag₂CO₃. Die entstandene gelb-grüne Suspension wird für 12h bei RT weitergerührt. Anschließend wird die Suspension mit 200 ml EE verdünnt. Die Silbersalz-Rückstände werden über ein Celitebett abfiltriert. Man spült noch mit etwas EE nach und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/Et₂O 1:1 (v/v)) gereinigt. Nach Einengen des Laufmittels im Vakuum, erhält man das Produkt 46 als weißen Feststoff.

Ausbeute: 48 mg (15% d. Th.)

analytische Daten: vgl. Abschnitt 4.2.22

4.2.27 Debenzylierung des 3 α -(Tetra-O-acetylglucopyranosyl)-KBA-24-benzylesters (46)

80 mg 3 α -(Tetra-O-acetylglucopyranosyl)-11-keto- β -boswelliasäure-24-benzylester (46) (0.089 mmol) und 80 mg 10% Pd/C werden in 10 ml MeOH suspendiert. Zu dieser Suspension gibt man 28 mg Ammoniumformiat (0.45 mmol) und erhitzt für 3h zum Rückfluss. Anschließend filtriert man die Suspension über ein Celitebett ab und spült noch zweimal mit je 10 ml CHCl₃ nach. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt als weißen Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/Et₂O 1:1 (v/v) + 1% AcOH) gereinigt. Nach Einengen des Laufmittels erhält man das Produkt **52** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 60 mg weißer Feststoff (84% d. Th.)

Smp.: 146-150°C

3 α -(Tetra-O-acetylglucopyranosyl)-11-keto- β -boswelliasäure (52)

¹H-NMR (CDCl₃ 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.53 (s, 1H, H-12), 5.20 (t, J = 8Hz, 1H, H-3_{Zucker}), 5.08-4.99 (m, 2H, H-4_{Zucker} und H-2_{Zucker}), 4.50 (d, J = 8Hz, 1H, H-1_{Zucker}), 4.26-4.11 (dd, J = 4Hz, J = 12Hz, 2H, H-6/7_{Zucker}), 3.97 (s, 1H, H-3), 3.66-3.62 (m, 1H, H-5_{Zucker}), 2.46 (d, J = 12Hz, 1H, H-1 β), 2.31 (s, 1H, H-9), 2.11-2.06 (m, 5H, H-16 α , H-2 β , H-11_{Zucker-CH₃}), 2.02 (s, 3H, H-10_{Zucker-CH₃}), 1.98 (s, 3H, H-9_{Zucker-CH₃}), 1.94 (s, 3H, H-8_{Zucker-CH₃}), 1.91-1.79 (m, 2H, H-15 β , H-6 β), 1.72-1.65 (m, 2H, H-6 α , H-7 α), 1.57-1.49 (m, 2H, H-2 α , H-18), 1.47-1.38 (m, 4H, H-22 α , H-21 β , H-19, H-7 β), 1.34-1.33 (bs, 4H, H-5, H-27), 1.31 (bs, 2H, H-21 α , H-22 β), 1.25-1.19 (m, 4H, H-23, H-15 α), 1.16 (s, 3H, H-26), 1.12 (s, 3H, H-25), 1.03-0.99 (m, 2H, H-1 α , H-16 β), 0.93 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.81 (s, 3H, H-28), 0.77 (d, J = 8Hz, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CDCl₃ 100.65 MHz): δ [ppm] = 199.5 (C-11, >C=O), 182.0 (C-24, -COOH), 170.6 (C-10_{Zucker}, RO>C=O), 170.2 (C-8_{Zucker}, RO>C=O), 169.5 (C-9_{Zucker}, RO>C=O), 169.1 (C-7_{Zucker}, RO>C=O), 165.2 (C-13, H>C=C<), 130.3 (C-12, H>C=C<), 98.2 (C-1_{Zucker}, RO>CH-), 77.1 (C-3, RO>CH-), 72.8 (C-3_{Zucker}, RO>CH-), 71.6 (C-5_{Zucker}, >CH-), 71.4 (C-2_{Zucker}, RO>CH-), 68.8 (C-4_{Zucker}, RO>CH-), 62.0 (C-6_{Zucker}, -CH₂-OR), 60.6 (C-9, >CH-), 59.1 (C-18, >CH-), 49.0 (C-5, >CH-), 46.8 (C-4, >C<), 45.1 (C-8, >C<), 43.8 (C-14, >C<), 40.9 (C-22, -CH₂-), 39.2 (C-19 und C-20, >CH-), 37.1 (C-10, >C<), 34.0 (C-17, >C<), 33.8 (C-1, -CH₂-), 32.9 (C-7, -CH₂-), 30.9 (C-21, -CH₂-), 28.8 (C-28, -CH₃), 27.5 (C-16, -CH₂-), 27.2 (C-15, -CH₂-), 24.5 (C-23, -CH₃), 22.0 (C-2, -CH₂-), 21.1 (C-30, -CH₃), 20.9 (C-11_{Zucker}, -O-CH₃), 20.7 (C-14_{Zucker}, -O-CH₃), 20.6 (C-13_{Zucker}, -O-CH₃), 20.5 (C-12_{Zucker}, -O-CH₃), 20.3 (C-27, -CH₃), 18.7 (C-6, -CH₂-), 18.4 (C-26, -CH₃), 17.3 (C-29, -CH₃), 13.3 (C-25, -CH₃)

Masse ESI: ESI⁺: 801 g/mol (M+H)

HRMS: berechnet: 823.4226 g/mol für C₄₄H₆₄O₁₃+Na⁺; gefunden: 823.1937 g/mol (M+Na⁺)

[α]_D : +50.0 (c = 0.38, CHCl₃)

4.2.28 Debenzylierung des 3α-(Tetra-O-acetylgalactopyranosyl)-KBA-24-benzylester (47)

Analog zu 4.2.27 werden 135 mg 3α-(Tetra-O-acetylgalactopyranosyl)-KBA-24-benzylester (47) (0.15 mmol) mit 136 mg 10% Pd/C und 48 mg Ammoniumformiat (0.77 mmol) umgesetzt.

Ausbeute: 77 mg weißer Feststoff (64% d. Th.)

Smp.: 163–166°C

3α-(Tetra-O-acetylgalactopyranosyl)-11-keto-β-boswelliasäure (53)

¹H-NMR (CDCl₃ 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.54 (s, 1H, H-12), 5.38 (d, *J* = 4 Hz, 1H, H-4_{Zucker}), 5.18 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-2_{Zucker}), 5.02 (dd, *J* = 4 Hz, *J* = 12 Hz, 1H, H-3_{Zucker}), 4.46 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-1_{Zucker}), 4.18-4.07 (m, 2H, H-6/7_{Zucker}), 3.98 (s, 1H, H-3), 3.85 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-5_{Zucker}), 2.47 (d, *J* = 12 Hz, 1H, H-1β), 2.34 (s, 1H, H-9), 2.15 (s, 3H, H-10_{Zucker-CH₃}), 2.10 (bs, 2H, H-16α, H-2β), 2.03 (s, 3H, H-11_{Zucker-CH₃}), 1.96 (s, 3H, H-9_{Zucker-CH₃}), 1.95 (s, 3H, H-8_{Zucker-CH₃}), 1.89-1.80 (m, 2H, H-15β, H-6β), 1.73-1.67 (m, 2H, H-6α, H-7β), 1.58-1.50 (m, 2H, H-1α, H-18), 1.48-1.39 (m, 5H, H-22α, H-21β, H-19, H-7α, H-5), 1.35 (s, 3H, H-27), 1.34 (s, 3H, H-23), 1.31-1.19 (m, 3H, H-22β, H-21α, H-15α), 1.17 (s, 3H, H-26), 1.13 (s, 3H, H-25), 1.08-1.00 (m, 2H, H-1α, H-16β), 0.94 (bs, 4H, H-30, H-20), 0.82 (s, 3H, H-28), 0.78 (d, *J* = 8 Hz, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CDCl₃ 100.65 MHz): δ [ppm] = 199.6 (C-11, >C=O), 181.8 (C-24, -COOH), 170.4 (C-10_{Zucker}, RO>C=O), 170.3 (C-9_{Zucker}, RO>C=O), 170.0 (C-8_{Zucker}, RO>C=O), 169.3 (C-7_{Zucker}, RO>C=O), 165.2 (C-13, H>C=C<), 130.3 (C-12, H>C=C<), 98.7 (C-1_{Zucker}, RO>CH-), 77.0 (C-3, RO>CH-), 70.9 (C-3_{Zucker}, RO>CH-), 70.5 (C-5_{Zucker}, RO>CH-), 69.1 (C-2_{Zucker}, RO>CH-), 67.1 (C-4_{Zucker}, RO>CH-), 61.1 (C-6_{Zucker}, -CH₂-OR), 60.6 (C-9, >CH-), 59.1 (C-18, >CH-), 48.9 (C-5, >CH-), 46.9 (C-4, >C<), 45.1 (C-8, >C<), 43.9 (C-14, >C<), 40.9 (C-22, -CH₂-), 39.2 (C-19 und C-20, >CH-), 37.1 (C-10, >C<), 34.0 (C-17, >C<), 33.8 (C-1, -CH₂-), 32.9 (C-7, -CH₂-), 30.9 (C-21, -CH₂-), 28.9 (C-28, -CH₃), 27.5 (C-16, -CH₂-), 27.2 (C-15, -CH₂-), 24.6 (C-23, -CH₃), 22.0 (C-2, -CH₂-), 21.1 (C-30, -CH₃), 20.7 (C-10_{Zucker} und C-11_{Zucker}, -O-CH₃), 20.5 (C-9_{Zucker} und C-27, -O-CH₃, -CH₃), 20.3 (C-8_{Zucker}, -O-CH₃), 18.7 (C-6, -CH₂-), 18.4 (C-26, -CH₃), 17.3 (C-29, -CH₃), 13.4 (C-25, -CH₃)

Masse ESI⁺: 801 g/mol (M+H)

HRMS: berechnet: 823.4226 für C₄₄H₆₄O₁₃+Na⁺; gefunden: 823.1937 (M+Na⁺)

[α]_D: +45.4 (c = 0.11, CHCl₃)

4.2.29 Deacetylierung von 3-(Tetra-O-acetyl-gluco-pyranosyl)-KBA (52)

10 mg 3α-(Tetra-O-acetylgluco-pyranosyl)-11-keto-β-boswelliasäure (**52**) (0.012 mmol) werden in 1 ml 0.1 molarer NaOMe-Lösung gelöst und für 30 min bei RT gerührt. Zugabe von saurem Ionenaustauscher (Amberlyst IRC-50, 20–50, H⁺), bis die Lösung neutral ist. Anschließend wird über ein Celitebett abfiltriert und zweimal mit MeOH nachgespült. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **35** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 8.1 mg weißer Feststoff (81 % d. Th.)

Smp.:

3α-(Gluco-pyranosyl)-11-Keto-β-boswelliasäure (35)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500.27 MHz): δ [ppm] = 5.50 (s, 1H, H-12), 4.30 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H, H-1_{Zucker}), 4.07 (s, 1H, H-3), 3.84 (dd, $J = 5\text{Hz}$, $J = 15\text{Hz}$, 1H, H-6/7_{Zucker}), 3.66 (dd, $J = 5\text{Hz}$, $J = 15\text{Hz}$, 1H, H-6/7_{Zucker}), 3.36 (t, $J = 10\text{Hz}$, 1H, H-3_{Zucker}), 3.30 (m, 1H, H-4_{Zucker}), 3.23 (m, 1H, H-5_{Zucker}), 3.18 (t, $J = 10\text{Hz}$, 1H, H-2_{Zucker}), 2.60 (s, 1H, H-9), 2.34 (d, $J = 15\text{Hz}$, 1H, H-1 β), 2.17 (td, $J = 5\text{Hz}$, $J = 15\text{Hz}$, 1H, H-16 α), 2.06 (td, $J = 5\text{Hz}$, $J = 15\text{Hz}$, 1H, H-2 β), 1.98-1.87 (m, 2H, H-15 β , H-6 β), 1.76-1.68 (m, 3H, H-6 α , H-7 α , H-2 α), 1.59 (d, $J = 15\text{Hz}$, 1H, H-18), 1.53 (d, $J = 15\text{Hz}$, 1H, H-5), 1.52-1.44 (m, 5H, H-22 α , H-1 α , H-19, H-7 β , H-21 β), 1.39 (s, 3H, H-27), 1.38-1.36 (m, 2H, H-22 β , H-21 α), 1.31 (s, 3H, H-23), 1.28 (m, 1H, H-15 α), 1.19 (s, 3H, H-26), 1.14 (s, 3H, H-25), 1.04 (d, $J = 15\text{Hz}$, 1H, H-16 β), 0.97 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.85 (s, 3H, H-28), 0.82 (d, $J = 5\text{Hz}$, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 125.80 MHz): δ [ppm] = 202.4 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 181.1 (C-24, $-\text{COOH}$), 167.9 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<$), 131.3 (C-12, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<$), 101.6 (C-1_{Zucker}, $\text{RO}>\text{CH}-$), 78.4 (C-3_{Zucker}, $\text{HO}>\text{CH}-$), 77.9 (C-5_{Zucker}, $\text{HO}>\text{CH}-$), 77.6 (C-3, $\text{RO}>\text{CH}-$), 75.2 (C-2_{Zucker}, $\text{HO}>\text{CH}-$), 71.9 (C-4_{Zucker}, $\text{HO}>\text{CH}-$), 62.9 (C-6/7_{Zucker}, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 61.5 (C-9, $>\text{CH}-$), 60.6 (C-18, $>\text{CH}-$), 50.5 (C-5, $>\text{CH}-$), 48.2 (C-4, $>\text{C}<$), 46.5 (C-8, $>\text{C}<$), 45.3 (C-14, $>\text{C}<$), 42.1 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 40.6 (C-19 und C-20, $>\text{CH}-$), 38.7 (C-10, $>\text{C}<$), 35.1 (C-17, $>\text{C}<$), 34.9 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 34.0 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 32.0 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 29.5 (C-28, $-\text{CH}_3$), 28.6 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 28.4 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 25.3 (C-23, $-\text{CH}_3$), 22.7 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 21.5 (C-30, $-\text{CH}_3$), 21.0 (C-27, $-\text{CH}_3$), 20.2 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 19.0 (C-26, $-\text{CH}_3$), 17.8 (C-29, $-\text{CH}_3$), 14.3 (C-25, $-\text{CH}_3$)

HRMS: berechnet: 655.3806 für $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{O}_9 + \text{Na}^+$; gefunden: 655.4434 ($\text{M} + \text{Na}^+$)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +80.0 ($c = 0.07$, MeOH)

4.2.30 Deacetylierung von 3 α -(Tetra-O-acetylgalactopyranosyl)-KBA (53)

Analog zu 4.2.29 werden 46 mg 3 α -(Tetra-O-acetylgalactopyranosyl)-11-keto- β -boswelliasäure (53) (0.06mmol) mit 0.1 M NaOMe-Lösung umgesetzt.

Ausbeute: 36 mg weißer Feststoff (99% d, Th.)

Smp.: 267°C

3 α -(Galactopyranosyl)-11-keto- β -boswelliasäure (36)

¹H-NMR (CD₃OD, 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.48 (s, 1H, H-12), 4.25 (d, J = 4Hz, 1H, H-1_{Zucker}), 4.11 (s, 1H, H-3), 3.84 (d, J = 4Hz, 1H, H-4_{Zucker}), 3.71 (m, 2H, H-6/7_{Zucker}), 3.52-3.44 (m, 3H, H-2_{Zucker}, H-3_{Zucker}, H-5_{Zucker}), 2.58 (s, 1H, H-9), 2.32 (d, J = 8Hz, 1H, H-1 β), 2.20-2.14 (m, 2H, H-2 β , H-16 α), 2.07-1.98 (m, 1H, H-6 β), 1.97-1.90 (m, 1H, H-15 β), 1.78-1.70 (m, 1H, H-6 α), 1.70-1.64 (m, 2H, H-7 α , H-2 α), 1.57 (d, J = 12Hz, 1H, H-18), 1.52-1.41 (m, 6H, H-22 α , H-1 α , H-19, H-21 β , H-7 β , H-5), 1.38 (s, 3H, H-27), 1.37-1.36 (m, 2H, H-21 α , H-22 β), 1.28-1.26 (m, 1H, H-15 α), 1.26 (bs, 3H, H-23), 1.19 (s, 6H, H-25 und H-26), 1.05-1.02 (m, 1H, H-16 β), 0.96 (bs, 4H, H-20 und H-30), 0.85 (s, 3H, H-28), 0.82 (d, J = 8Hz, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CD₃OD, 100.62 MHz): δ [ppm] = 202.9 (C-11, >C=O), 183.3 (C-24, -COOH), 167.8 (C-13, H>C=C<), 131.4 (C-12, H>C=C<), 102.4 (C-1_{Zucker}, RO>CH-), 79.0 (C-3, RO>CH-), 76.6 (C-5_{Zucker}, HO>CH-), 75.4 (C-3_{Zucker}, HO>CH-), 72.7 (C-2_{Zucker}, HO>CH-), 70.5 (C-4_{Zucker}, HO>CH-), 62.4 (C-6/7_{Zucker}, -CH₂-OH), 61.8 (C-9, >CH-), 60.6 (C-18, >CH-), 51.0 (C-5, >CH-), 49.0 (C-4, >C<), 46.6 (C-8, >C<), 45.2 (C-14, >C<), 42.1 (C-22, -CH₂-), 40.7 (C-20, >CH-), 40.6 (C-19, >CH-), 38.9 (C-10, >C<), 35.4 (C-1, -CH₂-), 35.1 (C-17, >C<), 34.3 (C-7, -CH₂-), 32.1 (C-21, -CH₂-), 29.5 (C-28, -CH₃), 28.6 (C-16, -CH₂-), 28.4 (C-15, -CH₂-), 25.9 (C-23, -CH₃), 23.0 (C-2, -CH₂-), 21.5 (C-30, -CH₃), 21.0 (C-27, -CH₃), 20.5 (C-6, -CH₂-), 19.1 (C-26, -CH₃), 17.9 (C-29, -CH₃), 14.6 (C-25, -CH₃)

Masse: ESI⁻ : 631.34 (M-H⁺), ESI⁺ : 655.43 (M+Na⁺)

Masse HRMS: berechnet: 655.3806 für C₃₆H₅₆O₉+Na⁺; gefunden: 655.4434 (M+Na⁺)

[α]_D : +48.0 (c = 0.51, MeOH)

4.2.31 Veresterung von β -KBA (7) mit Glutarsäureanhydrid

471 mg β -KBA (7) (1 mmol) werden zusammen mit 1.14 g Glutarsäureanhydrid (10 mmol) und 151 mg 4-Pyrolidinopyridin (1 mmol) in 10 ml abs. Pyridin gelöst. Die klar gelbe Lösung wird über Nacht am Rückfluss gekocht. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung mit 100 ml Et₂O verdünnt. Die organische Phase wird anschließend dreimal mit ca. 50 ml 1M HCl gewaschen. Danach wird die organische Phase solange mit dest. H₂O gewaschen, bis sie neutral ist. Man trocknet mit ges. NaCl-Lösung vor, gefolgt von Trocknung über festem MgSO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, erhält man das Rohprodukt als orangen Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/Et₂O 1:1 (v/v) + 1% AcOH) gereinigt. Man erhält das reine Produkt **56** als weißen Feststoff nach Einengen des Laufmittels im Vakuum.

Ausbeute: 415 mg weißer Feststoff (71% d. Th.)

Smp.: 140–143°C

3-O-Glutaroyl-11-keto- β -boswelliasäure (56)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.56 (s, 1H, H-12), 5.32 (s, 1H, H-3), 2.58-2.54 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-1 β), 2.47-2.43 (td, $J = 4$ Hz, $J = 8$ Hz, 4H, H-34 und H-32 (Glutaroyl)), 2.41 (s, 1H, H-9), 2.27-2.20 (td, $J = 4$ Hz, $J = 16$ Hz, 1H, H-2 β), 2.14-2.06 (td, $J = 4$ Hz, $J = 16$ Hz, 1H, H-16 α), 2.01-1.85 (m, 4H, H-6 β , H-15 β , H-33 (Glutaroyl)), 1.75-1.58 (m, 3H, H-2 α , H-6 α , H-7 α), 1.56-1.53 (d, $J = 1$ Hz, 1H, H-18), 1.51-1.38 (m, 5H, H-5, H-7 β , H-19, H-21 β , H-22 α), 1.34 (bs, 3H, H-27), 1.39-1.31 (m, 2H, H-21 α , H-22 β), 1.23 (bs, 4H, H-23, H-15 α), 1.19 (bs, 4H, H-26, H-1 α), 1.15 (s, 3H, H-25), 1.03-1.00 (m, 1H, H-16 β), 0.95 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.83 (s, 3H, H-28), 0.80 (d, $J = 4$ Hz, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.65 MHz): δ [ppm] = 199.3 (C-11, >C=O), 181.7 (C-24, COOH), 178.4 (C-35, COOH (Glutaroyl)), 171.8 (C-31, COOH (Glutaroyl)), 165.1 (C-13, _H>C=C<), 130.5 (C-12, _H>C=C<), 73.2 (C-3, _HO>CH-), 60.3 (C-9, >CH-), 59.0 (C-18, >CH-), 50.5 (C-5, >CH-), 46.5 (C-4, >C<), 45.1 (C-8, >C<), 43.8 (C-14, >C<), 40.9 (C-22, -CH₂-), 39.3 (C-19 und C-20, >CH-), 37.4 (C-10, >C<), 34.6 (C-1, -CH₂-), 34.0 (C-17, >C<), 33.5 (C-35, -CH₂- (Glutaroyl)), 33.0 (C-34, -CH₂- (Glutaroyl)), 32.8 (C-7, -CH₂-), 30.9 (C-21, -CH₂-), 28.9 (C-28, -CH₃), 27.5 (C-16, -CH₂-), 27.2 (C-15, -CH₂-), 24.0 (C-23, -CH₃), 23.5 (C-2, -CH₂-), 21.1 (C-30, -CH₃), 20.5 (C-27, -CH₃), 19.9 (C-33, -CH₂- (Glutaroyl)), 18.7 (C-6, -CH₂-), 18.3 (C-26, -CH₃), 17.4 (C-29, -CH₃), 13.3 (C-25, -CH₃)

HRMS: berechnet: 584.3699 g/mol C₃₅H₅₂O₇; gemessen: 584.3784 g/mol

[α]_D: +67.7 (0.3, CHCl₃)

4.2.32 Veresterung von β -BA (1) mit Glutarsäureanhydrid

460 mg β -BA (1) (1 mmol) werden zusammen mit 1.14 g Glutarsäureanhydrid (10 mmol) und 151 mg 4-Pyrolidinopyridin (1 mmol) in 10 ml abs. Pyridin gelöst. Die klar gelbe Lösung wird über Nacht am Rückfluss gekocht. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung mit 100 ml Et₂O verdünnt. Die organische Phase wird anschließend dreimal mit ca. 50 ml 1M HCl gewaschen. Danach wird die organische Phase solange mit dest. H₂O gewaschen, bis sie neutral ist. Man trocknet mit ges. NaCl-Lösung vor, gefolgt von Trocknung über festem MgSO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt als orangen Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (PE/Et₂O 1:1 (v/v) + 1% AcOH) gereinigt. Man erhält das reine Produkt **57** als weißen Feststoff nach Einengen des Laufmittels im Vakuum.

Ausbeute: 457 mg weißer Feststoff (80% d. Th.)

Smp.: 136–138°C (Zersetzung)

3-O-Glutaroyl- β -boswelliasäure (57)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ [ppm] = 5.23 (s, 1H, H-3), 5.15 (t, J = 4Hz, 1H, H-12), 2.46 (td, J = 4Hz, J = 8Hz, 4H, H-32 (Glutaroyl-), H-34 (Glutaroyl-)), 2.17 (td, J = 4Hz, J = 12Hz, 1H, H-2 β), 2.02 (td, J = 4Hz, J = 12Hz, 1H, H-16 α), 1.99 (t, J = 8Hz, 2H, H-33 (Glutaroyl-)), 1.94-1.92 (m, 2H, H-11 α , H-11 β), 1.84 (td, J = 4Hz, J = 12Hz, 2H, H-15 β , H-6 β), 1.78-1.66 (m, 2H, H-6 α , H-2 α), 1.61-1.57 (m, 1H, H-9), 1.55-1.49 (m, 2H, H-7 β , H-1 β), 1.45-1.38 (m, 4H, H-5, H-7 α , H-22 α , H-21 β), 1.33 (bs, 2H, H-18, H-19), 1.30-1.19 (m, 6H, H-22 β , H-21 α , H-23, H-1 α), 1.11 (s, 3H, H-26), 1.05 (bs, 4H, H-25, H-15 α), 0.92 (bs, 7H, H-25, H-30, H-20), 0.87 (m, 1H, H-16 β), 0.81 (bs, 6H, H-28, H-29)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100.65 MHz): δ [ppm] = 182.4 (C-24, -COOH), 178.5 (C-35 (Glutaroyl-), -COOH), 171.9 (C-31 (Glutaroyl-), -COOH), 139.6 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 124.5 (C-12, $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 73.4 (C-3, $\text{RO}>\text{CH}$ -), 59.2 (C-18, $>\text{CH}$ -), 50.7 (C-5, $>\text{CH}$ -), 46.8 (C-9, $>\text{CH}$ -), 46.7 (C-4, $>\text{C}<$), 42.3 (C-8, $>\text{C}<$), 41.5 (C-22, - CH_2 -), 40.0 (C-14, $>\text{C}<$), 39.8 (C-19, $>\text{CH}$ -), 39.6 (C-20, $>\text{CH}$ -), 37.4 (C-10, $>\text{C}<$), 34.6 (C-1, - CH_2 -), 33.8 (C-17, $>\text{C}<$), 33.5 (C-34 (Glutaroyl-), - CH_2 -), 33.1 (C-32 (Glutaroyl-), - CH_2 -), 33.0 (C-7, - CH_2 -), 31.3 (C-21, - CH_2 -), 28.8 (C-28, - CH_3), 28.1 (C-16, - CH_2 -), 26.5 (C-15, - CH_2 -), 23.8 (C-23, - CH_3), 23.6 (C-2, - CH_2 -), 23.4 (C-11, - CH_2 -), 23.2 (C-27, - CH_3), 21.4 (C-30, - CH_3), 19.9 (C-33 (Glutaroyl-), - CH_2 -), 19.6 (C-6, - CH_2 -), 17.5 (C-26, - CH_3), 16.9 (C-29, - CH_3), 13.4 (C-25, - CH_3)

Masse HRMS: berechnet: 571.3984 g/mol $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}_6 + \text{H}^+$; gemessen: 571.4032 (M + H^+)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +43.1 (c = 0.18, CHCl_3)

4.2.33 Synthese des R9-Peptid (**58**) an der festen Phase im Peptidsynthesizer

Das Peptid R9amid (**58**) wurde nach dem Protokoll „UV Fastmoc0.10,S200“-Chemie im Peptidsynthesizer 433A, APPLIED BIOSYSTEMS synthetisiert.

Dazu wurden 147.1 mg „Amide-resin“(Polystyrolharz mit Rink-Anker, 0.1 mmol) in ein 8 ml Reaktionsgefäß des Synthesizers eingewogen. Dieses wird in speziellen Waschschrritten zuerst in Dichlormethan gequollen und anschließend durch Spülen mit dem Syntheselösemittel NMP konditioniert. Die nachfolgende Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe vom Anker mit 20% (v/v) Piperidin in NMP startet den ersten zyklischen Syntheseprozess, der in dem Syntheseautomat durch ein UV-Monitoring detektiert und durch einen Rückkopplungsmechanismus automatisch reguliert wird. Hierfür wird nach einer Reaktionszeit von 2.5 min eine Probe der Abspaltungslösung entnommen und das Fulven-Piperidin-Addukt bei 301 nm im integrierten UV-Detektor vermessen. Dieser erste Wert wird im Programm als 100% gesetzt. Danach erfolgt ein Waschschrtritt, der das Abspaltungslösungsmittel wieder entfernt. Ein erneute Zulieferung von 20%iger Piperidin-Lösung startet eine zweite Abspaltungsperiode von 2.5 min, deren Messwert in Bezug zum ersten Peak 3.5% nicht überschreiten sollte. Ist der Wert höher als 3.5% wird ein erneuter Abspaltungszyklus induziert. Das heißt, die Reaktion wird zeitlich optimiert. Die anzukoppelnde Fmoc-Arg(Pmc)-OH (1mmol) wird in einer Kartusche in NMP mit der Aktivatorlösung 0.45 M HATU/DMF (0.99 mmol) in 6 min gelöst. Nach einem zusätzlichen Waschschrtritt mit NMP wird dem Harz im Reaktionsgefäß diese Aminosäure-Aktivatorlösung zugeführt. Die Zugabe von 2 mmol einer 2M DIPEA Lösung in NMP startet nun die Kupplungsreaktion. Nach einer Kupplungszeit von 8.5 min. wird das Harz wieder mit NMP gewaschen und ein neuer Zyklus beginnt mit der Abspaltung der Fmoc-Gruppe. Dieser Zyklus wurde acht mal wiederholt bis am Träger (Harz) das Nonapeptid (**58**) ausgebildet war. Am Ende der Synthese wird das Harz wiederum mit NMP und Dichlormethan gewaschen und unter dem Abzug getrocknet. Die Abspaltung des Peptides (**58**) vom Harz und die Entfernung der Pmc-Seitenschutzgruppen erfolgte durch eine Mischung aus H₂O : TIS : TFA (2.5:2.5:95 (v/v/v)). Nach 3h wurde das Harz abfiltriert und die Peptid-Lösung in kalten Tert.-Butylmethyl-Ether (MTBE) gegossen, worin das Peptid ausfiel.

Das Präzipitat wurde bei 2000g zentrifugiert und der Überschuss verworfen. Die Verbindung **58** wurde drei weitere Male mit MTBE gewaschen und zentrifugiert. Danach wurde das Peptid unter dem Abzug an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 119 mg (84% d. Th.)

HRMS: berechnet: 1422.7190 g/mol für C₅₄H₁₁₁N₃₇O₉; gefunden: 1422.3044 g/mol

4.2.34 Anbindung von 3-O-Glutaroyl-KBA (56) an das R9-Peptid (58) im Synthesizer

Die Anbindung von **56** an das Peptid **58** erfolgt analog zu dem Versuch, der in 4.2.33 beschrieben ist. Die Ansatzgrösse beträgt 0.02 mmol und der eingesetzte Überschuss bei der Kupplung war 5 eq. bezogen auf die Ansatzmenge.

Ausbeute: 31 mg (80% d. Th.)

HRMS: berechnet: 1988.2973 g/mol $C_{89}H_{161}N_{37}O_{15}$; gefunden: 1988.1517 g/mol

4.2.35 Anbindung von 3-O-Glutaroyl-BA (57) an das R9-Peptid (58) im Synthesizer

Die Anbindung von **57** an das Peptid **58** erfolgt analog zu dem Versuch, der in 4.2.33 beschrieben ist. Die Ansatzgrösse beträgt 0.02 mmol und der eingesetzte Überschuss bei der Kupplung war 5 eq. bezogen auf die Ansatzmenge.

Ausbeute: 33 mg (85% d. Th.)

HRMS: berechnet: 1974.3180 g/mol $C_{89}H_{163}N_{37}O_{14}$; gefunden: 1974.3938 g/mol

4.2.36 Veresterung von β -KBA (7) mit Phenylisocyanat

470 mg β -KBA (**7**) (1.00 mmol) werden in 5 ml abs. Et_2O gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 350 μ l Phenylisocyanat (3.23 mmol). Zu dieser Mischung gibt man langsam 133 mg $AlCl_3$ (1.00 mmol) gelöst in 1 ml abs. Et_2O zu. Die Reaktionsmischung wird für 5 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 20 ml einer 5% $NaHCO_3$ -Lösung gegossen. Man extrahiert dreimal mit ca. 50 ml Et_2O . Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen dreimal mit dest. H_2O gewaschen. Nach Vortrocknen mit ges. $NaCl$ -Lösung wird über festem $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels, erhält man das Rohprodukt als weißen Feststoff. Dieses wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel (DCM/PE 3:1 (v/v) + 1% AcOH) gereinigt. Nach Entfernen des Laufmittels, erhält man das Produkt **65** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 290 mg weißer Feststoff (50% d. Th.)

Smp.: 193-198°C

N-Phenyl-3-O-carbamoyl-11-keto- β -boswelliasäure (65)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 400.10 MHz): δ [ppm] = 7.43 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H, H-33 und H-33'), 7.26 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H, H-34 und H-34'), 7.00 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H, H-35), 5.52 (s, 1H, H-12), 5.24 (s, 1H, H-3), 2.52-2.49 (m, 2H, H-9, H-1 β), 2.34-2.28 (m, 1H, H-2 β), 2.21-2.15 (m, 1H, H-16 α), 1.97-1.92 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.81-1.70 (m, 2H, H-6 α , H-7 α), 1.70-1.61 (m, 2H, H-19, H-2 α), 1.59 (d, $J =$, 1H, H-18), 1.51-1.46 (m, 4H, H-5, H-7 β , H-21 β , H-22 α), 1.39 (bs, 4H, H-22 β , H-27), 1.36-1.32 (m, 2H, H-1 α , H-21 α), 1.27 (bs, 4H, H-15 α , H-23), 1.21 (s, 3H, H-26), 1.18 (s, 3H, H-25), 1.07-1.03 (m, 1H, H-16 β), 0.97 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.85 (s, 3H, H-28), 0.82(d, $J = 4\text{Hz}$, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD 100.65 MHz): δ [ppm] = 202.7 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 181.0 (C-24, COOH), 168.6 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 156.4 (C-31, $\text{RN}-\underline{\text{C}}\text{OOR}$), 134.2 (C-32, $>\text{C}<$), 132.9 (C-33 und C-33', $>\text{CH}-$), 131.8 (C-12, $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 130.3 (C-34, C-34' und C-35, $>\text{CH}-$), 75.6 (C-3, $\text{RO}>\text{CH}-$), 61.8 (C-9, $>\text{CH}-$), 60.6 (C-18, $>\text{CH}-$), 51.4 (C-5, $>\text{CH}-$), 48.1 (C-4, $>\text{C}<$), 45.2 (C-8, $>\text{C}<$), 42.0 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 40.6 (C-19 und C-20, $>\text{CH}-$), 38.7 (C-14, $>\text{C}<$), 35.9 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 35.0 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 33.9 (C-10, $>\text{C}<$), 31.9 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 31.6 (C-17, $>\text{C}<$), 30.1 (C-28, $-\text{CH}_3$), 29.4 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 28.5 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 24.8 (C-23, $-\text{CH}_3$), 24.4 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 21.4 (C-30, $-\text{CH}_3$), 20.9 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 20.0 (C-27, $-\text{CH}_3$), 18.8 (C-26, $-\text{CH}_3$), 17.7 (C-29, $-\text{CH}_3$), 13.8 (C-25, $-\text{CH}_3$)

HRMS: berechnet: 590.3832 für $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{NO}_5 + \text{H}^+$; gefunden: 590.3779($\text{M} + \text{H}^+$)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +41.8 ($c = 1.03$, CHCl_3)

4.2.37 Veresterung von β -KBA (7) mit Ameisensäureanhydrid

10g Natriumformiat (0.15 mol) werden in 40 ml abs. Et_2O gelöst. Unter Eiskühlung gibt man langsam 8.9 ml Acetylchlorid zu. Die Reaktionsmischung wird bei RT für 24h gerührt. Die entstandene tiefblaue Suspension wird schnell abfiltriert und mit Et_2O nachgewaschen. Durch Destillation wird das Produkt aufgereinigt. Man erhält 740 mg farblose Flüssigkeit die ohne weitere Charakterisierung weiterverwendet wird.

325 mg β -KBA (7) (0.69 mmol) werden in 10 ml abs. Pyridin gelöst. Dazu gibt man 510 μl des zuvor synthetisierten Ameisensäureanhydrids (0.69 mmol) zu. Durch die Zugabe von 108 mg DMAP wird die Reaktion gestartet. Die farblose klare Lösung wird für 24h zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion gibt man die Reaktionsmischung auf 100 ml 1M HCl. Danach wird dreimal mit ca. 50 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden bis zur Neutralität mit dest. H_2O gewaschen. Man trocknet mit ges. NaCl-Lösung vor. Nach Trocknung über festem MgSO_4 und Entfernen des Laufmittels im Vakuum, erhält man das Rohprodukt als weißen Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1 (v/v))

+ 1% AcOH) gereinigt. Man erhält das Produkt **66** als weißen Feststoff nach Entfernen des Laufmittels.

Ausbeute: 178 mg weißer Feststoff (52% d. Th.)

Smp.: 272°C (Zersetzung)

3-Formyl-11-keto- β -boswelliasäure (**66**)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 400.13 MHz): δ [ppm] = 8.13 (s, 1H, H-31), 5.56 (s, 1H, H-12), 5.40 (s, 1H, H-3), 2.60-2.56 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H, H-1 β), 2.42 8s, 1H, H-9), 2.29 (t, $J = 16\text{Hz}$, 1H, H-2 β), 2.14-2.06 (m, 1H, H-16 α), 1.94-1.85 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.76-1.63 (m, 3H, H-6 α , H-7 α , H-2 α), 1.55 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H, H-18), 1.48-1.44 (m, 4H, H-22 α , H-7 β , H-21 β , H-5 α), 1.44-1.30 (bs, 5H, H-27, H-19, H-22 α), 1.30-1.23 (bs, 6H, H-23, H-1 α , H-15 α , H-21 α), 1.23-1.17 (bs, 3H, H-26), 1.15 (bs, 3H, H-25), 1.04-1.00 (m, 1H, H-16 β), 0.95 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.83 (s, 3H, H-28), 0.80 (d, $J = 8\text{Hz}$, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 100.62 MHz): δ [ppm] = 199.2 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 181.5 (C-24, $-\text{COOH}$), 165.1 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 160.3 (C-31, $_{\text{H}}>\text{C}=\text{O}$), 130.4 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 73.4 (C-3, $_{\text{RO}}>\text{CH}-$), 60.3 (C-9, $>\text{CH}-$), 59.0 (C-18, $>\text{CH}-$), 50.3 (C-5, $>\text{CH}-$), 46.4 (C-4, $>\text{C}<$), 45.1 (C-8, $>\text{C}<$), 43.8 (C-14, $>\text{C}<$), 40.9 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 39.3 (C-19 und C-20, $>\text{CH}-$), 37.3 (C-10, $>\text{C}<$), 34.5 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 34.0 (C-17, $>\text{C}<$), 32.8 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 30.9 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 28.8 (C-28, $-\text{CH}_3$), 27.5 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 27.2 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 24.0 (C-23, $-\text{CH}_3$), 23.7 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 21.1 (C-30, $-\text{CH}_3$), 20.5 (C-27, $-\text{CH}_3$), 18.7 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 18.4 (C-26, $-\text{CH}_3$), 17.4 (C-29, $-\text{CH}_3$), 13.2 (C-25, $-\text{CH}_3$)

Masse: ESI $^+$: 498.42 g/mol ($\text{M}+\text{H}^+$)

Masse HRMS: berechnet: 499.3411 für $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_5+\text{H}^+$; gefunden: 499.3212 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +85.2 ($c = 1.07$, CHCl_3)

5 Literaturverzeichnis

- [1] D. Martinetz, K. Lohs, J. Janzen, *Weihrauch und Myrrhe: Kulturgeschichte und wirtschaftliche Bedeutung; Botanik, Chemie, Medizin, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1988.*
- [2] A. Tschirch, Halbey, *Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany) 1898*, 236, 487.
- [3] A. Winterstein, G. Stein, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 1932*, 208, 9.
- [4] J. C. E. Simpson, *Nature (London, United Kingdom) 1937*, 140, 467.
- [5] L. Ruzicka, W. Wirz, *Helvetica Chimica Acta 1940*, 23, 132.
- [6] L. Ruzicka, W. Wirz, *Helvetica Chimica Acta 1939*, 22, 948.
- [7] J. L. Beton, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, *Journal of the Chemical Society 1956*, 2904.
- [8] H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, C. Djerassi, *Journal of the American Chemical Society 1963*, 85, 3688.
- [9] M. R. S. Pardhy, S. C. Bhattacharyya, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 1978*, 16B, 176.
- [10] S. Schweizer, A. F. W. Von Brocke, S. E. Boden, E. Bayer, H. P. T. Ammon, H. Safayhi, *Journal of Natural Products 2000*, 63, 1058.
- [11] Rajnikant, V. K. Gupta, V. D. Rangari, S. R. Bapat, R. B. Agarwal, R. Gupta, *Crystal Research and Technology 2001*, 36, 93.
- [12] G. Culioli, C. Mathe, P. Archier, C. Vieillescazes, *Phytochemistry 2003*, 62, 537.
- [13] K. Belsner, B. Buchele, U. Werz, T. Syrovets, T. Simmet, *Magnetic Resonance in Chemistry 2003*, 41, 115.
- [14] E. Fattorusso, C. Santacroce, C.F. Xaasan, *Phytochemistry 1985*, 24, 1035.
- [15] S. E. Boden, S. Schweizer, T. Bertsche, M. Dufer, G. Drews, H. Safayhi, *Molecular Pharmacology 2001*, 60, 267.
- [16] *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Vol. 3, 4 ed.*, Springer Verlag, Berlin, 1972.
- [17] G. B. Singh, C. K. Atal, *Agents Actions 1986*, 18, 407.
- [18] H. P. Ammon, T. Mack, G. B. Singh, H. Safayhi, *Planta medica 1991*, 57, 203.
- [19] E.-R. Sailer, R. F. Hoernlein, H. P. T. Ammon, H. Safayhi, *Phytomedicine 1996*, 3, 73.
- [20] H. P. T. Ammon, *Planta Medica 2006*, 72, 1100.

- [21] H. Safayhi, B. Rall, E.-R. Sailer, H. P. T. Ammon, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1997**, 281, 460.
- [22] R. F. Hoernlein, T. Orlikowsky, C. Zehrer, D. Niethammer, E. R. Sailer, T. Simmet, G. E. Dannecker, H. P. T. Ammon, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1999**, 288, 613.
- [23] T. Syrovets, B. Buchele, E. Gedig, J. R. Slupsky, T. Simmet, *Molecular Pharmacology* **2000**, 58, 71.
- [24] D. Poeckel, L. Tausch, A. Altmann, C. Feisst, U. Klinkhardt, J. Graff, S. Harder, O. Werz, *British Journal of Pharmacology* **2005**, 146, 514.
- [25] D. Poeckel, L. Tausch, N. Kather, J. Jauch, O. Werz, *Molecular Pharmacology* **2006**, 70, 1071.
- [26] A. Kaunzinger, A. Baumeister, K. Cuda, N. Haring, B. Schug, H. H. Blume, K. Raddatz, G. Fischer, M. Schubert-Zsilavec, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2002**, 28, 729.
- [27] V. Sterk, B. Buechele, T. Simmet, *Planta Medica* **2004**, 70, 1155.
- [28] K. Reising, J. Meins, B. Bastian, G. Eckert, W. E. Mueller, M. Schubert-Zsilavec, M. Abdel-Tawab, *Analytical Chemistry* **2005**, 77, 6640.
- [29] P. Krueger, R. Daneshfar, G. P. Eckert, J. Klein, D. A. Volmer, U. Bahr, W. E. Mueller, M. Karas, M. Schubert-Zsilavec, M. Abdel-Tawab, *Drug Metabolism and Disposition* **2008**, 36, 1135.
- [30] L. Tausch, A. Henkel, U. Siemoneit, D. Poeckel, N. Kather, L. Franke, B. Hofmann, G. Schneider, C. Angioni, G. Geisslinger, C. Skarke, W. Holtmeier, T. Beckhaus, M. Karas, J. Jauch, O. Werz, *Journal of Immunology* **2009**, 183, 3433.
- [31] J. Jauch, J. Bergmann, *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 4752.
- [32] T. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 3. Auflage, Wiley VCH, **2007**.
- [33] R. J. Ferrier, R. Blattner, R. H. Furneaux, J. M. Gardiner, P. C. Tyler, R. H. Wightman, N. R. Williams, *Carbohydrate Chemistry* **1996**, 28, 19.
- [34] Anon., *Carbohydrate Chemistry* **2003**, 34, 14.
- [35] A. Michael, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 20, 1572.
- [36] E. Fischer, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1893**, 26, 2412.
- [37] E. Fischer, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1895**, 28, 1145.
- [38] W. Koenigs, E. Knorr, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1901**, 34, 957.

- [39] R. R. Schmidt, *Pure and Applied Chemistry* **1989**, *61*, 1257.
- [40] K. Toshima, K. Tatsuta, *Chemical Reviews* **1993**, *93*, 1503.
- [41] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angewandte Chemie* **1980**, *92*, 763.
- [42] R. Suhr, *Synthese komplexer Steroidsaponin-Mimetika*, Dissertation, Universität Hamburg, Hamburg **2001**.
- [43] C. Gauthier, J. Legault, A. Pichette, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2009**, *6*, 321.
- [44] R. B. Merrifield, *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85*, 2149.
- [45] A. Speicher, *Vorlesungsscript Festphasensynthese*, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2006**.
- [46] H. Lonnberg, *Current Organic Synthesis* **2009**, *6*, 400.
- [47] M. Dhanawat, S. K. Shrivastava, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2009**, *9*, 169.
- [48] S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447.
- [49] N. Kather, *Synthese und Struktur-Wirkbeziehungen von Boswelliasäuren und Derivaten*, Dissertation, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2007**.
- [50] E.-R. Sailer, L. R. Subramanian, B. Rall, R. F. Hoernlein, H. P. T. Ammon, H. Safayhi, *British Journal of Pharmacology* **1996**, *117*, 615.
- [51] R. Csuk, A. Niesen-Barthel, A. Barthel, R. Kluge, D. Strohl, *European journal of medicinal chemistry* **2010**, *45*, 3840.
- [52] S. Seitz, *Isolierung und Strukturaufklärung von entzündungshemmenden Inhaltsstoffen aus Weihrauchharz*, Dissertation, Universität des Saarlandes, Saarbrücken **2008**.
- [53] B. A. Shah, A. Kumar, P. Gupta, M. Sharma, V. K. Sethi, A. K. Saxena, J. Singh, G. N. Qazi, S. C. Taneja, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 6411.
- [54] A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher, *Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* **1996**, *338*, 588.
- [55] S. Hrycko, P. Morand, F. L. Lee, E. J. Gabe, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I: Organic and Bio-Organic Chemistry* **1989**, 1311.
- [56] M. Renz, B. Meunier, *European Journal of Organic Chemistry* **1999**, 737.
- [57] T. Nishihama, T. Takahashi, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1987**, *60*, 2117.
- [58] P. S. Starcher, B. Phillips, *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80*, 4079.
- [59] P. Brougham, M. S. Cooper, D. A. Cummerson, H. Heaney, N. Thompson, *Synthesis* **1987**, 1015.
- [60] M. Hirano, Y. Ueno, T. Morimoto, *Synthetic Communications* **1995**, *25*, 3765.

- [61] T. Mino, S. Masuda, M. Nishio, M. Yamashita, *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 2633.
- [62] P. G. Gassman, W. N. Schenk, *Journal of Organic Chemistry* **1977**, *42*, 918.
- [63] G. Pattenden, S. J. Teague, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5637.
- [64] G. Wittig, U. Schollkopf, *Chemische Berichte* **1954**, *97*, 1318.
- [65] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chemische Berichte* **1958**, *91*, 61.
- [66] L. Horner, H. Hoffman, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chemische Berichte* **1959**, *92*, 2499.
- [67] R. C. Hartley, G. J. McKiernan, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2002**, 2763.
- [68] D. J. Peterson, *Journal of Organic Chemistry* **1968**, *33*, 780.
- [69] D. J. Ager, *Synthesis* **1984**, 384.
- [70] M. M. Alhamadsheh, S. Gupta, R. A. Hudson, L. Perera, L. M. V. Tillekeratne, *Chemistry-A European Journal* **2008**, *14*, 570.
- [71] D. S. H. L. Kim, J. M. Pezzuto, E. Pisha, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1998**, *8*, 1707.
- [72] C.-M. Ma, N. Nakamura, M. Hattori, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2000**, *48*, 1681.
- [73] P. V. Murphy, R. E. Hubbard, D. T. Manallack, R. E. Wills, J. G. Montana, R. J. K. Taylor, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1998**, *6*, 2421.
- [74] M. K. Anwer, A. F. Spatola, *Synthesis* **1980**, 929.
- [75] M. K. Anwer, A. F. Spatola, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 4369.
- [76] M. K. Anwer, A. F. Spatola, C. D. Bossinger, E. Flanigan, R. C. Liu, D. B. Olsen, D. Stevenson, *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 3503.
- [77] Y.-J. Kim, P. Wang, M. Navarro-Villalobos, B. D. Rohde, J. Derryberry, D. Y. Gin, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 11906.
- [78] R.R. Schmidt, *Angewandte Chemie* **1986**, *98*, 213.
- [79] H. Pfander, H. Stoll, *Natural Product Reports* **1991**, *8*, 69.
- [80] L.N. Atopkina, N.F. Samoshina, N.I. Uvarova, *Khimiya Prirodnykh Soedinenii* **1987**, 916.
- [81] L.E. Odinokova, M.V. Denisenko, V.A. Denisenko, N.I. Uvarova, *Khimiya Prirodnykh Soedinenii* **1988**, 212.
- [82] C. Gauthier, J. Legault, A. Pichette, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2009**, *6*, 321.

- [83] T. Rodriuez-Perez, I. Lavandera, S. Fernandez, Y. S. Sanghvi, M. Ferrero, V. Gotor, *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 2769.
- [84] G. Excoiffier, D. Gagnaire, J.P. Utille, *Carbohydrate Research* **1975**, *39*, 368.
- [85] M. Mori, Y. Ito, T. Ogawa, *Carbohydrate Research* **1990**, *195*, 199.
- [86] J. Schimmel, M. I. P. Eleuterio, G. Ritter, R. R. Schmidt, *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, 1701.
- [87] M. A. Maier, C. G. Yannopoulos, N. Mohamed, A. Roland, H. Fritz, V. Mohan, G. Just, M. Manoharan, *Bioconjugate Chemistry* **2003**, *14*, 18.
- [88] A. P. Kozikowski, J. Lee, *Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55*, 863.
- [89] R. R. Schmidt, G. Grundler, *Synthesis* **1981**, 885.
- [90] F. Hashimoto, Y. Kashiwada, L. M. Cosentino, C. H. Chen, P. E. Garrett, K. H. Lee *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1997**, *5*, 2133.
- [91] I. C. Sun, H. K. Wang, Y. Kashiwada, J. K. Shen, L. M. Cosentino, C. H. Chen, L. M. Yang, K. H. Lee *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *41*, 4648.
- [92] H. Assefa, A. Nimrod, I. Walker, R. Sindelar, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, *9*, 1889.
- [93] Y. Kashiwada, T. Nagao, A. Hashimoto, Y. Ikeshiro, H. Okabe, L. M. Cosentino, K. H. Lee, *Journal of Natural Produkts* **2000**, *63*, 1619.
- [94] A. Juodvirsis, A. T. Troshchenko, *Khimiya Prirodnikh Soedinenii* **1966**, *2*, 405.
- [95] M. Ines, E. Passos, M. Ines, J. Schimmel, G. Ritter, C. C. do Maria, R. R. Schmidt, *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, 5293.
- [96] S. Deshayes, M. C. Morris, G. Divita, F. Heitz, *Cellular and molecular life sciences : CMLS* **2005**, *62*, 1839.
- [97] G. Divita, F. Heitz, *Biochimica et Biophysica Acta, Biomembranes* **2006**, 1758, 259.
- [98] S. B. Fonseca, M. P. Pereira, S. O. Kelley, *Advanced Drug Delivery Reviews* **2009**, *61*, 953.
- [99] F. Heitz, M. C. Morris, G. Divita, *British Journal of Pharmacology* **2009**, *157*, 195.
- [100] A. Walrant, I. Correia, C.-Y. Jiao, O. Lequin, E. H. Bent, N. Goasdoue, C. Lacombe, G. Chassaing, S. Sagan, I. D. Alves, *Biochimica et Biophysica Acta, Biomembranes* **2011**, *1808*, 382.
- [101] T. Ibuka, G. N. Chu, T. Aoyagi, K. Kitada, T. Tsukida, F. Yoneda, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1985**, *33*, 451.

- [102] *Organikum*, Aufl. 22, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 555.
- [103] L. I. Krimen, *Organic Syntheses* **1970**, 50, 1.
- [104] Program XPREP in SHELX-TL PLUS, Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc. **1989**.
- [105] G. Sheldrick, *Program for Crystal Structure Solution*, Version SHELXS86, Göttingen **1997**.
- [106] G. Sheldrick, *Program for Crystal Structure Determination*, Version SHELXL93, Göttingen **1997**.
- [107] D. D. Grove, J. R. Corte, R. P. Spencer, M. E. Pauly, N. P. Rath, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 49.
- [108] T. C. Kuehler, G. H. Lindsten, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3589-3591.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Johann JAUCH dafür, dass er mir das Thema dieser Arbeit zur Bearbeitung überlassen hat und mir in zahlreichen Diskussionen wertvolle Hinweise gegeben hat.

Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher danke ich für seine Funktion als wissenschaftlicher Begleiter dieser Arbeit und für die Übernahme des Koreferates.

Weiterhin möchte ich mich auch noch bei anderen Personen bedanken, die diese Arbeit direkt oder indirekt beeinflusst haben.

An erster Stelle gilt mein Dank meinen Kollegen und ehemaligen Kollegen Herrn Dipl.-Chem. Florian BLIEFERT, Frau Dipl.-Chem. Gerit BRÜNING, Herrn Maël CHARPENTIER, Frau Dr. rer. nat. Nicole KOLZ, Herrn Dipl.-Chem. Hans MÜLLER, Herrn Dipl.-Chem. Michael PAUL, Frau Dr. rer. nat. Stefanie SEITZ und Herrn Dipl.-Chem. Joachim WEIHRATHER für das stets angenehme Arbeitsklima, ihre Hilfsbereitschaft und für klärende Gespräche bei Syntheseproblemen.

Herrn David HARTMANN, danke ich für die schöne Zeit als Labornachbar, für die „Nachzucht“ an Synthesestufen und für die vielen praktischen Tipps.

Bei der gesamten Arbeitsgruppe unseres Kooperationspartners Herrn Prof. Dr. Oliver WERZ, bedanke ich mich für die Durchführung der Tests meiner Substanzen auf entzündungshemmende Wirkung sowie das Überlassen der ausgewerteten Daten.

Bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. SPEICHER bedanke ich mich für die gute Nachbarschaft im 4. Stock und die stetige Hilfsbereitschaft, wenn sie von mir gebraucht wurde.

Herrn Joachim KRIESAMER und Herrn Thomas SCHERER danke ich dafür, dass sie mir stets bei handwerklichen und technischen Problemen mit Rat und Tat zur Seite standen und für das wöchentliche Werkstattgrillen.

Herrn Dr. rer. nat. Josef ZAPP danke ich für die Messungen der NMR-Spektren und die Hilfsbereitschaft bei Problemen rund um die NMR-Analytik.

Herrn Dr. rer. nat. Volker HUCH danke ich für die Aufnahme und Auswertung der Röntgenstrukturanalysen.

Meinem Onkel Dipl.-Chem. Stephan RAWER, danke ich für die materielle Unterstützung während meines gesamten Studiums. Desweiteren bedanke ich mich für die Zusammenarbeit bei der Synthese des zellpenetrierenden Peptides, das ich während eines Aufenthalt bei der Firma LIFE TECHNOLOGIES in Darmstadt durchgeführt habe.

Für die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren bedanke ich mich bei der Firma ABSCEX und dem Mitarbeiter Herrn Dr. Mathias GLÜCKMANN und dem Biochemischen Institut der CHARITÉ bei Frau Dr. Petra HENKLEIN.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden, Kommilitonen und besonders bei meiner Frau Sandra RAWER bedanken, die mich während meines ganzen Studiums und während dieser Arbeit stets unterstützt haben.