

**Synthese und Struktur-Wirkungs-Beziehungen
von Boswelliasäuren und deren Derivaten**

Dissertation

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

von

Nicole Kather

Saarbrücken

2007

Tag des Kolloquiums: 30. November 2007
Dekan: Prof. Dr. U. Müller
1. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Jauch
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. A. Speicher

Diese Arbeit entstand in der Zeit von August 2004 bis Oktober 2007 in der Fachrichtung 8.1 Chemie der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Jauch (Organische Chemie).

Ich danke Herrn Prof. Dr. J. 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 Günter

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung der Dissertation	3
Abstract of the dissertation	4
Erläuterungen	5
Abkürzungsverzeichnis	5
Theoretischer Teil	
1. Einleitung und Problemstellung	8
2. Targetfishing	13
2.1 Arachidonsäurekaskade als Target zur Behandlung entzündlicher Krankheiten	13
2.2 Immobilisierung von Boswelliasäuren an EAH Sepharose 4B [®]	14
2.2.1 Synthese der Glutaroylhalbester 14 und 15	16
2.2.2 Kupplung der Glutaroylhalbester 14 und 15 mit EAH Sepharose 4B [®]	16
2.3 Ergebnisse der Targetfishing-Experimente	18
2.3.1 Targets der Arachidonsäurekaskade	18
2.3.2 Sonstige Targets	19
3. Synthese der Derivate	21
3.1 Derivate basierend auf Molecular Modeling	23
3.1.1 Darstellung der Dicarbonsäurehalbester C ₄ bis C ₂	24
3.1.2 Synthese der Ether 26 und 27	26
3.1.3 Synthese von Phosphaten	29
3.2 Weitere Modifikationen im A-Ring	32
3.2.1 Eliminierung der Hydroxylgruppe	32
3.2.2 Folgeprodukte der Eliminierung	34
3.3 Modifikationen im C-Ring	40
3.3.1 Partielle Reduktion der Carbonylgruppe	40
3.3.2 Vollständige Reduktion der Carbonylgruppe	44
3.4 Synthese von Derivaten mit zwei Wirkprinzipien	45
4. Aktivitätsmessungen und Struktur-Wirkungs-Beziehungen	49
4.1 Ergebnisse Cathepsin G	49

4.2	Ergebnisse 5-Lipoxygenase	50
4.3	Ergebnisse der 3-O-Galloylderivate 60 und 61	52
5.	Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick	54
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	54
5.2	Ausblick	60
Experimenteller Teil		
1.	Allgemeines	62
2.	Beschreibung der Versuche	64
Literaturverzeichnis		112
Danksagung		118

Zusammenfassung der Dissertation

Extrakte und Verreibungen des Weihrauchharzes *Olibanum* von *Boswellia serrata* werden wegen ihrer antiinflammatorischen Wirkung seit Jahrtausenden in der indischen Volksmedizin *Ayurveda* eingesetzt. Als wirksame Bestandteile wurden so genannte β -Boswelliasäuren identifiziert, die zur Substanzklasse der pentazyklischen Triterpene gehören und bis dato als spezifische Inhibitoren der 5-Lipoxygenase betrachtet werden. Die Anbindung von β -Boswelliasäuren an EAH Sepharose 4B[®] ermöglichte durch die Identifikation dreier neuer Targets einen Beitrag zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus dieser Substanzen, weshalb β -Boswelliasäuren nicht länger als spezifische Inhibitoren der 5-Lipoxygenase zu betrachten sind. Die Synthese zahlreicher Derivate ermöglichte die Durchführung von Aktivitätsmessungen an neuen und bekannten Targets zur Aufstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Motivation für die Synthesen waren gezielte Molecular Modeling Berechnungen sowie der Wunsch, das hydrophobe Grundgerüst hydrophiler zu machen und bereits bestehende Synthesemethoden zu verbessern. Durch die Umsetzung von β -Boswelliasäuren mit Gallussäure gelang die Darstellung eines potenten 5-Lipoxygenase-Inhibitors, dessen Wirkung auf einer dualen Hemmung des Enzyms beruht. Die Targetfishing-Experimente sowie die Aktivitätsmessungen wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe WERZ (Universität Tübingen) durchgeführt.

Abstract of the dissertation

Extracts and preparations of frankincense from *Boswellia serrata* are used in Indian folk medicine *Ayurveda* due to their anti-inflammatory activity for thousands of years. The so called β -boswellic acids which belong to the class of pentacyclic triterpenes were identified as effective components and are so far regarded as specific inhibitors of 5-lipoxygenase. The immobilization of β -boswellic acids at EAH Sepharose 4B™ enabled the identification of three new targets of these compounds, giving new insights into the mode of action of β -boswellic acids. Therefore they should no longer be regarded as specific inhibitors of 5-lipoxygenase. Motivated by selective molecular modeling calculations as well as the wish to make the hydrophobic basis more hydrophilic and to improve already existing synthetic methods, numerous derivatives of β -boswellic acids were synthesized. Their activities were tested with different targets to establish structure-activity-relationships. The reaction of β -boswellic acids with gallic acid led to a potent 5-lipoxygenase inhibitor which inhibits the enzyme by two different mechanisms. Targetfishing experiments as well as the activity tests were carried out in cooperation with the group of Prof. Dr. WERZ (University Tübingen).

Erläuterungen

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

Hochgestellte Zahlen verweisen auf Literaturzitate im Literaturverzeichnis.

Abkürzungsverzeichnis

ABA	3-O-Acetyl-boswelliasäure
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Ar-C	Aromatisches C (Spektrenzuordnung)
Ar-H	Aromatisches H (Spektrenzuordnung)
AKBA	3-O-Acetyl-11-keto-boswelliasäure
BA	Boswelliasäure
Bn	Benzyl
bs	breites Singulett (Spektrenzuordnung)
CAT-G	Cathepsin G
CI	Chemische Ionisation
COSY	Correlated Spectroscopy
COX	Cyclooxygenase
d	Dublett (Spektrenzuordnung)
δ	chemische Verschiebung (Spektrenzuordnung)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
dd	Dublett von Dubletts (Spektrenzuordnung)
ddd	Dublett von Dubletts von Dubletts (Spektrenzuordnung)
dt	Dublett von Triplets (Spektrenzuordnung)
d. Th.	der Theorie
dq	Dublett von Quartetts (Spektrenzuordnung)
DMAP	4-Dimethylaminopyridin

DMF	Dimethylformamid
EDC	N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid- hydrochlorid
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
eq	Äquivalent
eV	Elektronenvolt
h	Stunden
HETE	Hydroxyeicosatetraensäuren
HPETE	Hydroperoxyeicosatetraensäuren
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäureamid
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution)
Hz	Hertz
IPA	Isopropanol
<i>J</i>	Kopplungskonstante (Spektrenzuordnung)
KBA	11-Keto-boswelliasäure
konz.	konzentriert
LO	Lipoxygenase
m	Multiplett (Spektrenzuordnung)
M	molar, Molarität
Me	Methyl
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis (Massenspektrometrie)
N	normal, Normalität
n.b.	nicht bestimmt
NBS	N-Bromsuccinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
ORTEP	Darstellung von Elektronenverteilungen
PG	Protecting Group

PDB	RCBS Protein Data Bank
ppm	Parts per Million
RP	Reversed Phase (Umkehrphase)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (Spektrenzuordnung)
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett (Spektrenzuordnung)
Tab.	Tabelle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
q	Quartett (Spektrenzuordnung)

1. Einleitung und Problemstellung

Das Harz der Weihrauchbäume (*Olibanum*, *Sallai guggal*) der Gattung *Boswellia* erlangte bereits im Altertum große Bedeutung. Es wurde einerseits für kultische Zwecke, andererseits auch in verschiedenen Zubereitungen für medizinische Zwecke verwendet.¹ Ende des 19. Jahrhunderts wurden erstmals Chemiker auf das Weihrauchharz aufmerksam. Untersuchungen von TSCHIRCH und HALBEY sowie von WINTERSTEIN und STEIN zeigten, dass Extrakte des Weihrauchharzes in saure und neutrale Bestandteile aufgetrennt werden können.^{2,3} WINTERSTEIN und STEIN isolierten 1932 aus der nach HALBEY gewonnenen „Boswellinsäure“ erstmals 3-O-Acetyl- β -boswelliasäure (β -ABA) **1** und β -Boswelliasäure (β -BA) **2**, sowie deren Isomere 3-O-Acetyl- α -boswelliasäure (α -ABA) **3** und α -Boswelliasäure (α -BA) **4**. 1978 wurde die Gruppe der bekannten Boswelliasäuren durch PARDHY und BHATTACHARYYA um Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure (β -AKBA) **5** und 11-Keto- β -boswelliasäure (β -KBA) **6** ergänzt.⁴

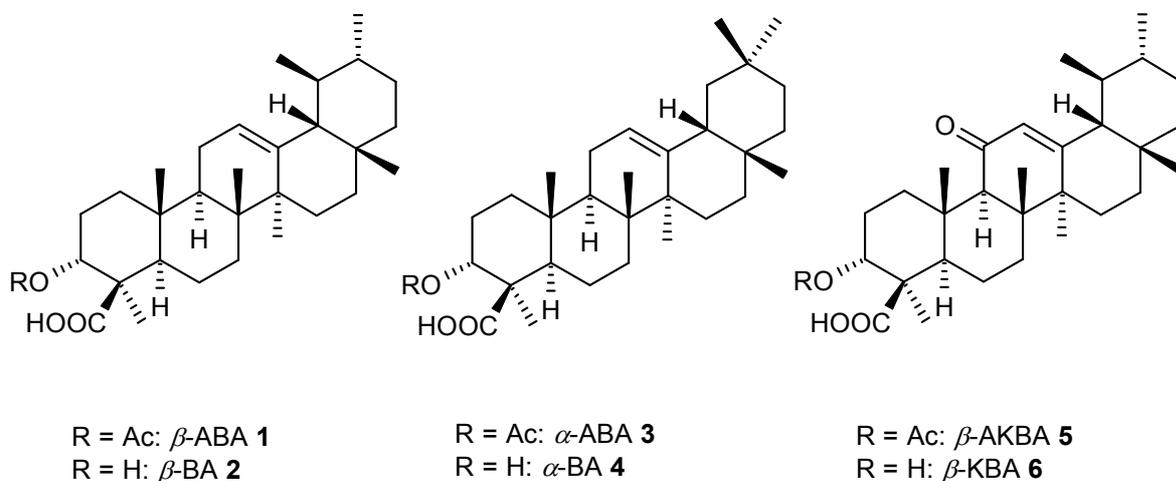


Abb. 1: Struktur der Boswelliasäuren 1-6

Boswelliasäuren wurden bisher ausschließlich aus dem Harz des Weihrauchbaumes (*Boswellia species*) isoliert und sind somit vermutlich gattungsspezifisch. Sie gehören zur Gruppe der pentacyclischen Triterpene und leiten sich formal von einem Oleanan- (α -Reihe) bzw. Ursangerüst (β -Reihe) ab. Quantitative Untersuchungen zeigen, dass die Boswelliasäuren ca. 25-35 Gewichtsprozent der Harzsäuremischung ausmachen und somit zu den Hauptbestandteilen des Weihrauchharzes zu rechnen

1. Einleitung und Problemstellung

sind.^{5,6,7} Die in Tabelle 1 aufgeführten Werte schwanken je nach Qualität des verwendeten Weihrauchharzes, dem Zeitpunkt der Ernte und in Abhängigkeit von der *Boswellia*-Spezies.

	β -ABA 1	β -BA 2	β -AKBA 5	β -KBA 6
ENNET et al. ⁵	-	-	4.2%	3.8%
SHAO et al. ⁶	0.05%	21.1%	0.2%	7.7%
MAJEED et al. ⁷	6.8%	10.1%	3.8%	5.1%

Tab. 1: Prozentuale Anteile von Boswelliasäuren in der Harzsäuremischung

Neben den bereits erwähnten Verbindungen **1** bis **6** liegen noch einige Boswelliasäuren wie 2-Hydroxy- β -boswelliasäure **7**, 3-O-Acetyl-11-hydroxy- β -boswelliasäure **8** und vermutlich 11-Hydroxy- β -boswelliasäure **9** als Minorkomponenten in der Säurefraktion des Weihrauchharzes vor.^{8,9}

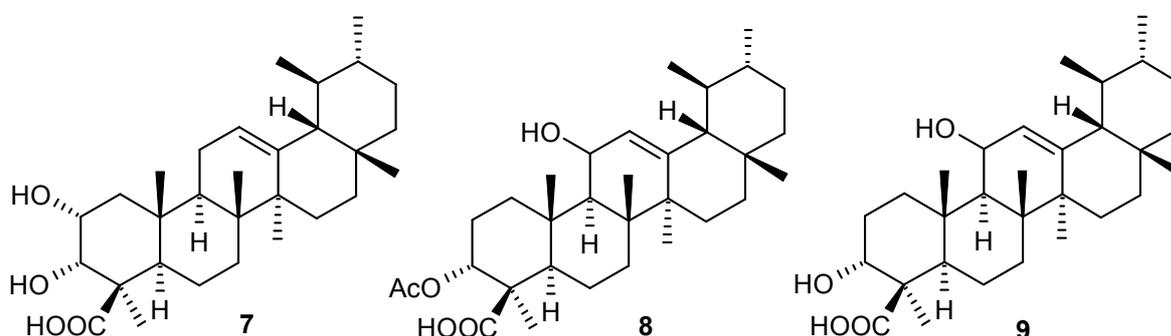


Abb. 2: Minorkomponenten in der Säurefraktion des Weihrauchharzes

Darüber hinaus existieren auch einige Aufarbeitungsartefakte wie 3-O-Acetyl-11-methoxy- β -boswelliasäure **10**, 3-O-Acetyl-9,11-dehydro- β -boswelliasäure **11** und 9,11-Dehydro- β -boswelliasäure **12**.⁹ Auch Derivate von Boswelliasäuren wie die 4,23-Dihydrorobursäure **13** konnten nachgewiesen werden.¹⁰ Weitere Bestandteile der Säurefraktion stellen tetracyclische Triterpencarbonsäuren mit Tirucallen-,¹¹ Dammaran-¹² und Lupangerüst^{13,14} dar.

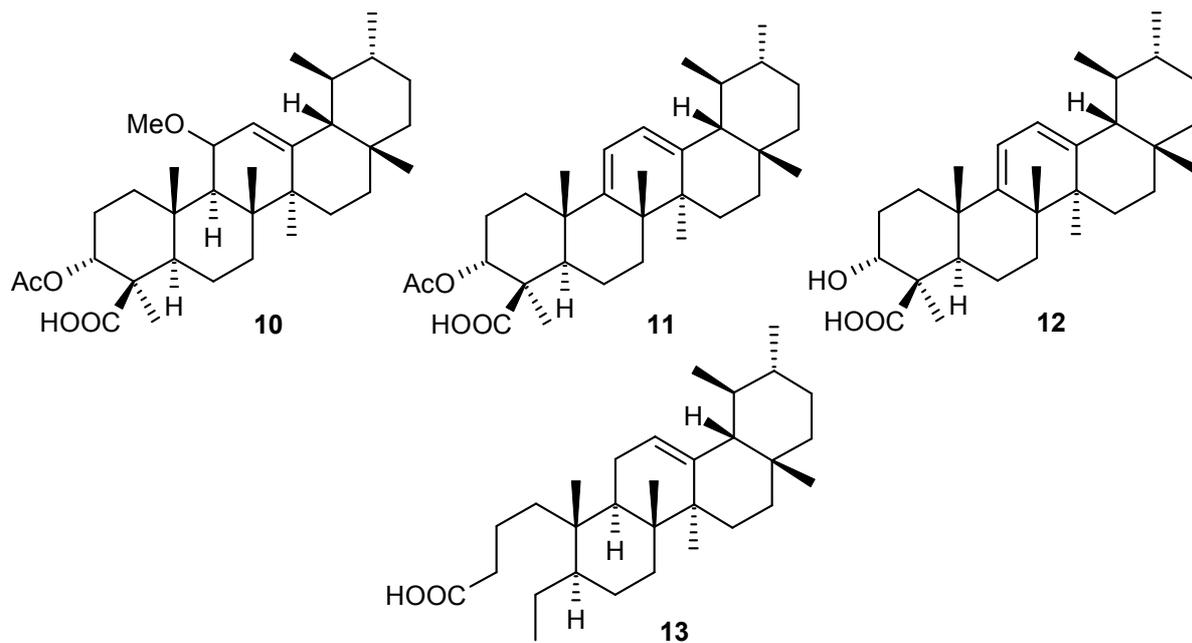


Abb. 3: Aufarbeitungsartefakte und Derivate von Boswelliasäuren in der Säurefraktion des Weihrauchharzes

Extrakte oder Verreibungen des Weihrauchharzes *Olibanum* von *Boswellia serrata* werden seit Jahrtausenden in der indischen Volksmedizin *Ayurveda* insbesondere gegen chronische Arthritis und gegen chronische Bronchitis eingesetzt.¹ Ein entfetteter ethanolischer Extrakt von *Salai guggal* wird unter dem Namen *Sallaki*[®] vertrieben und ist als *H15*[®] in einem Kanton der Schweiz als Medikament gegen chronische Arthritis zugelassen.^{15,16} SINGH et al. berichteten 1986 erstmals von wissenschaftlicher Seite aus über die antiinflammatorische Wirkung von Weihrauchextrakten.¹⁷ Zahlreiche bis heute durchgeführte Untersuchungen am Tier sowie am Menschen bestätigen die Wirksamkeit von Weihrauchextrakten bei der Behandlung von entzündlichen Krankheiten und Gehirntumoren.^{18,19} Die Boswelliasäuren scheinen dabei als Hauptinhaltsstoffe des Weihrauchharzes für die Wirksamkeit dieser Extrakte verantwortlich zu sein. Die ersten pharmakologischen Untersuchungen über die entzündungshemmenden Eigenschaften des Weihrauchharzes stammen von AMMON et al. aus dem Jahre 1991.^{20,21} Sie fanden heraus, dass der ethanolische Extrakt von *Salai guggal* spezifisch die Bildung von Leukotrien B₄ beeinflusst, was auf einer Hemmung der 5-Lipoxygenase beruht. Kurz nach dieser ersten richtungsweisenden Arbeit gelang es, die Substanzen zu isolieren, die für die 5-Lipoxygenase-Hemmung verantwortlich sind.²² Es konnten die bereits erwähnten Boswelliasäuren β -ABA **1**, β -BA **2**,

β -AKBA **5** und β -KBA **6** identifiziert werden. Außerdem konnten AMMON und Mitarbeiter nachweisen, dass es sich bei den Boswelliasäuren um spezifische Nicht-Redox-Inhibitoren der 5-Lipoxygenase handelt, wobei die Boswelliasäuren an eine Regulationsstelle binden, die nicht mit dem aktiven Zentrum der 5-Lipoxygenase identisch ist.^{23,24} AMMON et al. konnten auch zeigen, dass die Säuregruppe der Boswelliasäuren essentiell für deren Wirkung ist.²⁵ Im Laufe der Zeit wurden weitere interessante molekulare Targets der Boswelliasäuren entdeckt, wie die menschliche Leukozyten-Elastase,²⁶ die Topoisomerasen I und II²⁷ sowie die I κ B-Kinasen²⁸ und die MAP-Kinasen²⁹.

Ob und in welchem Ausmaß die bisher gefundenen Targets tatsächlich für die antiinflammatorische Wirkung der Boswelliasäuren *in vivo* verantwortlich sind, steht jedoch immer noch zur Diskussion. AMMON et al. bestimmten β -AKBA **5** als effektivsten 5-Lipoxygenase-Inhibitor mit einem IC₅₀-Wert von 1.5 μ M, gefolgt von β -KBA **6** und β -BA **2** mit einem IC₅₀-Wert von jeweils 4.5 μ M sowie β -ABA **1**, die mit einem IC₅₀-Wert von 7.0 μ M die geringste Hemmwirkung auf die 5-Lipoxygenase hat.²² Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über verschiedene IC₅₀-Werte für β -AKBA **5** zur Hemmung der 5-Lipoxygenase. Darüber hinaus wurden in bestimmten Konzentrationen sogar stimulierende Effekte von β -AKBA **5** und β -KBA **6** auf die 5-Lipoxygenase-Aktivität festgestellt.^{30,31}

	IC ₅₀ β -AKBA 5	Spezies	Zelltyp
AMMON et al. ²²	1.5 μ M	Ratte	ganze Zelle
AMMON et al. ²³	8.0 μ M	Ratte	lösliche Fraktion
AMMON et al. ²³	16 μ M	Mensch	isolierte 5-LO
WERZ et al. ^{32,33}	50 μ M	Mensch	cytosolische Fraktion

Tab. 2: IC₅₀-Werte β -AKBA **5** zur Hemmung der 5-Lipoxygenase

Die Diskrepanz zwischen den einzelnen Werten einerseits sowie die Tatsache, dass sowohl inhibierende als auch stimulierende Effekte beobachtet wurden, scheint mit unterschiedlichen Versuchsbedingungen alleine nicht zu erklären zu sein. Außerdem ist die Konzentration an β -AKBA **5** im Plasma mit 0.10 bis 0.56 μ M viel zu niedrig um einen inhibierenden Effekt auf die 5-Lipoxygenase auszuwirken.^{34,35} All das legt viel

mehr den Verdacht nahe, dass der Wirkmechanismus auf die 5-Lipoxygenase weit-
aus komplexer ist als bisher angenommen¹⁹ oder zusätzlich andere, bislang unent-
deckte Targets eine Rolle für die antiinflammatorische Wirkung der Boswelliasäuren
spielen.

Obwohl inzwischen ein reges Interesse sowohl der Wissenschaft als auch der breiten
Öffentlichkeit an der pharmakologischen Wirkung von Boswelliasäuren bzw. Weih-
rauchextrakten besteht und eine Fülle von Informationen existiert, wurden gezielte
strukturelle Veränderungen der bislang bekannten Boswelliasäuren kaum unter-
sucht.^{36,37,38} Neben der Suche nach neuen Targets und der Aufklärung von Wirkme-
chanismen stellt die Optimierung der Wirksamkeit und Bioverfügbarkeit von Boswel-
liasäuren ausgehend von β -AKBA **5** als Leitstruktur einen wichtigen Schritt auf der
Suche nach wirtschaftlich nutzbaren Wirkstoffen dar. Zielsetzungen dieser Arbeit wa-
ren daher

1. Synthese von Derivaten zur gezielten Suche nach neuen Targets (Targetfis-
hing),
2. Synthese von Derivaten zur Verbesserung der Wirksamkeit und Bioverfügbar-
keit,
3. Testung der hergestellten Derivate auf ihre Wirksamkeit an bekannten und
neuen Targets.

2. Targetfishing

2.1 Arachidonsäurekaskade als Target zur Behandlung entzündlicher Krankheiten

Entzündungen³⁹ sind Reaktionen auf schädigende Einflüsse im Organismus. Auslöser können physikalische, chemische oder biologische Einwirkungen sein. Symptome entzündlicher Erkrankungen sind Rötung und Anschwellen des betroffenen Gewebes bis hin zu geschwürartigen Veränderungen in Verbindung mit Fieber und erhöhter Leukozytenzahl im Blut. Leukozyten, insbesondere T-Lymphozyten, die durch aus dem Entzündungsherd freigesetzte Entzündungsmediatoren angelockt werden, tragen das betroffene Gewebe ab. Zu den wichtigsten Entzündungsmediatoren zählen Prostaglandine und Leukotriene. Diese sind Produkte der in Abbildung 4 gezeigten Arachidonsäurekaskade,^{20,40} welche eine zentrale Rolle bei entzündlichen Erkrankungen spielt. Phospholipide werden mittels Phospholipase A₂ in Arachidonsäure überführt, die durch Cyclooxygenasen in verschiedene Prostaglandine und Thromboxane oder durch Lipoxygenasen über die Zwischenstufe der Hydroperoxyeicosatetraensäuren (HPETE) mit Hilfe weiterer Enzyme in verschiedene Leukotriene umgewandelt wird.

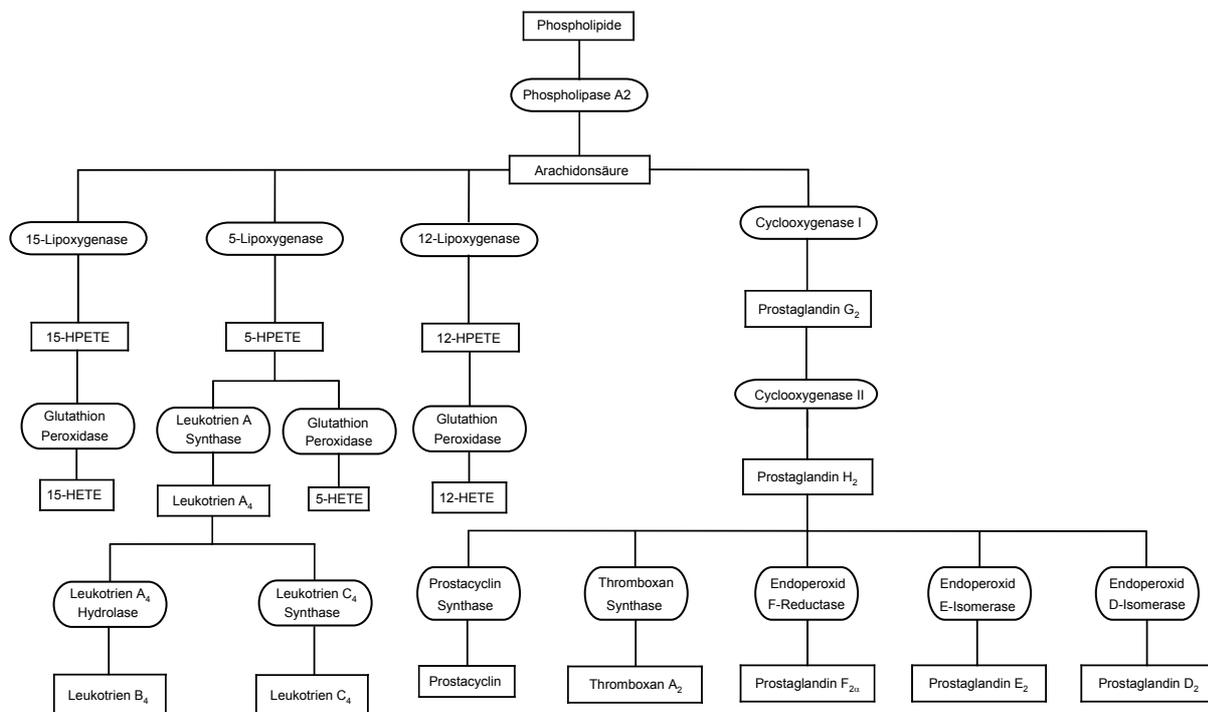


Abb. 4: Arachidonsäurekaskade

Erhöhte Leukotrienwerte, vor allem von Leukotrien B₄, spielen eine zentrale Rolle bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wie z. B. Asthma, Rheuma, chronischer Bronchitis, Neurodermitis, Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa.^{39,40,41,42} Daher wurden in der Vergangenheit zahlreiche Redox- und Nicht-Redox-Lipoxygenaseinhibitoren entwickelt, jedoch nur mit mäßigem Erfolg.^{43,44,45,46,47} Viele davon fielen entweder in den verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung durch starke Nebenwirkungen wie z.B. Methämoglobin-Bildung negativ auf oder erwiesen sich in den klinischen Studien als deutlich weniger wirksam als *in vitro* und wurden deshalb nicht weiterverfolgt. Zileuton ist bisher der einzige Redox-Lipoxygenasehemmer, der zur Behandlung von Asthma zugelassen wurde.⁴⁸

Laut Literatur ist die Hemmung der 5-Lipoxygenase durch Boswelliasäuren (vgl. auch Kapitel 1) spezifisch, andere Lipoxygenasen oder die Cyclooxygenase 1 werden bis zu einer Konzentration von 400 µM nicht beeinflusst.^{22,49} Ob diese Aussage trotz inzwischen teils widersprüchlicher Ergebnisse (vgl. Kapitel 1) noch zu halten ist oder ob auch andere Enzyme der Arachidonsäurekaskade oder evtl. zusätzlich andere Mechanismen für die antiinflammatorische Wirkung der Boswelliasäuren eine Rolle spielen, soll durch gezieltes Targetfishing überprüft werden.

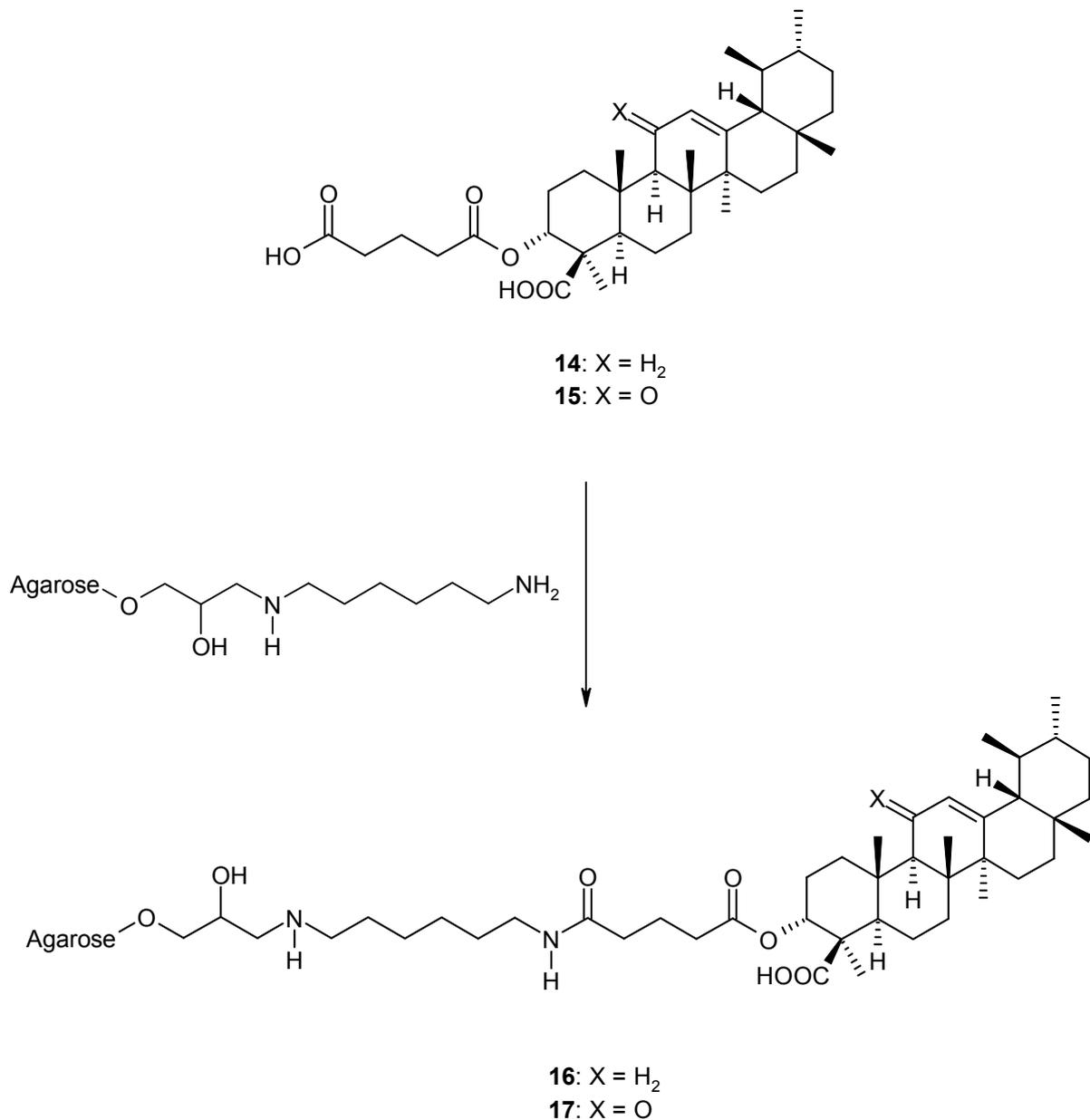
2.2 Immobilisierung von Boswelliasäuren an EAH Sepharose 4B[®]

Eine weitverbreitete Technik zur Bestimmung von Ligand-Protein-Wechselwirkungen ist die Affinitätschromatographie.⁵⁰ Zur Durchführung solcher Experimente ist die Anbindung des Liganden an eine feste Matrix notwendig. Mit dieser stationären Phase werden anschließend Zellysate versetzt, wobei im Idealfall bestimmte Proteine mehr oder weniger stark gebunden werden. Durch anschließendes Waschen werden die nur schwach gebundenen Proteine entfernt, die stark gebundenen werden zur Identifikation gezielt freigesetzt. Bekannte Beispiele für eine erfolgreiche Anwendung dieser Strategie sind die Bestimmung der menschlichen Histon-Deacetylase als Target für Trapoxin⁵¹ und die Bestimmung eines FK506-bindenden Proteins (FKBP) als Target des Immunsupressor Rapamycin (FK506).⁵²

Zur Immobilisierung von β -BA **2** und β -KBA **6** wurde EAH Sepharose 4B[®] als feste Matrix ausgewählt. Dieses auf dem Polysaccharid Agarose basierende biokompatible Gel wird häufig zur Gelfiltration und Affinitätschromatographie eingesetzt und denaturiert bekanntermaßen weder Proteine noch Enzyme.^{53,54} EAH Sepharose 4B[®] verfügt

2. Targetfishing

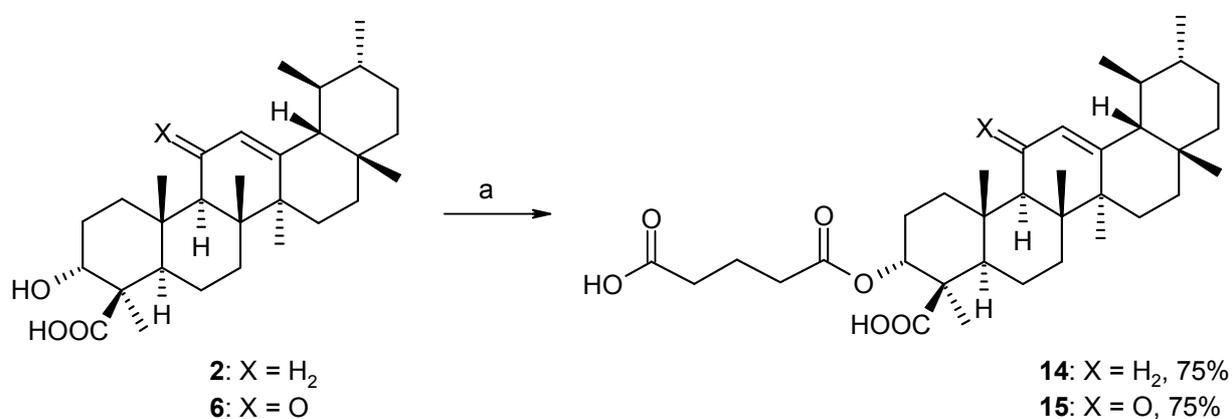
über eine freie Aminogruppe, weshalb die Anbindung der Boswelliasäuren **2** und **6** über die Bildung eines Amids erfolgen sollte. Da die Carboxylgruppen der Boswelliasäuren essentiell für die biologische Wirkung (vgl. Kapitel 1) und somit auch für die Wechselwirkung mit möglichen Targets ist, sollte die Immobilisierung über die Glutarylhalbester **14** und **15** von β -BA **2** und β -KBA **6** durchgeführt werden. Eine Reaktion der Carboxylgruppe am Tripterperengerüst wurde dabei aufgrund der großen sterischen Hinderung und schlechten Zugänglichkeit von Anfang an ausgeschlossen. Schema 1 zeigt die geplante Synthese.



Schema 1: Geplante Immobilisierung von Boswelliasäuren an EAH Sepharose 4B[®]

2.2.1 Synthese der Glutaroylhalbester **14** und **15**

Zunächst erfolgte die Darstellung der beiden Glutaroylhalbester **14** und **15**. Recherchiert man in der Literatur nach einer geeigneten Synthesemethode für die Umsetzung von Boswelliasäuren mit Dicarbonsäuren, so findet man zahlreiche Beispiele für die Darstellung strukturell ähnlicher Ester mit pentacyclischen Triterpenen wie Betulinolinsäure, Oleanolsäure oder Ursolsäure.^{55,56,57,58} Die Reaktionsbedingungen lassen sich mit vergleichbaren Ausbeuten auf β -BA **2** und β -KBA **6** übertragen. Die Darstellung der 3-O-Glutaroylderivate **14** und **15** erfolgte mit Glutarsäureanhydrid und 4-Pyrrolidinopyridin als Katalysator in Pyridin (Schema 2).



a: 10 eq Glutarsäureanhydrid, 1 eq 4-Pyrrolidinopyridin, Pyridin, Rückfluss, 7 h

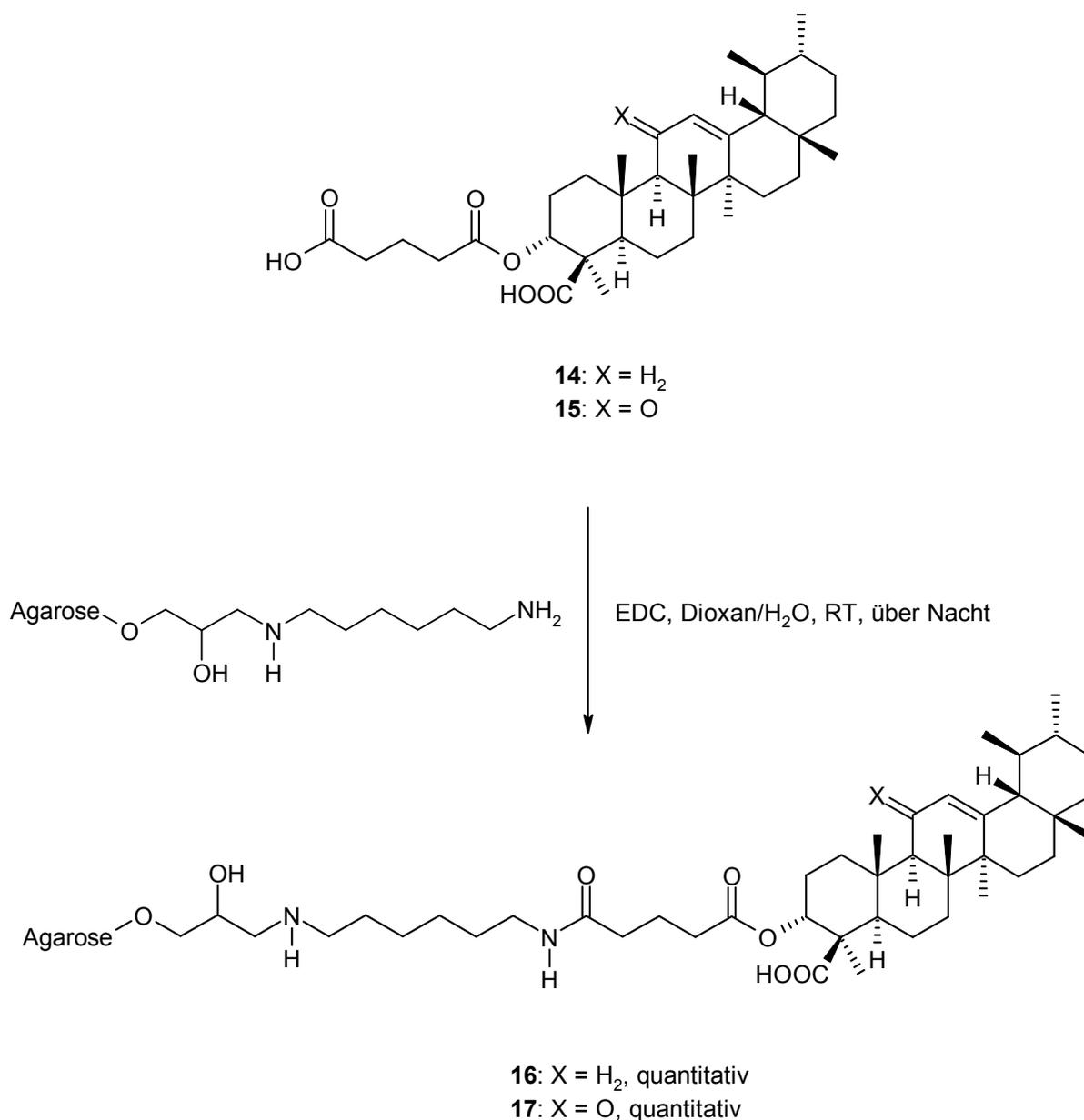
Schema 2: Veresterung mit Glutarsäureanhydrid

2.2.2 Kupplung der Glutaroylhalbester **14** und **15** mit EAH Sepharose 4B[®]

Die beiden Glutaroylhalbester **14** und **15** sollten nun durch Kupplung mit EDC an EAH Sepharose 4B[®] über die Ausbildung einer Amidbindung immobilisiert werden. Vom Hersteller der Sepharose (Amersham Bioscience) wird empfohlen, die Kupplung in wässriger Lösung bei einem pH von 4.5 durchzuführen.^{53,54} Weder 3-O-Glutaroyl- β -BA **14** noch 3-O-Glutaroyl- β -KBA **15** waren unter diesen Bedingungen löslich. Laut Hersteller kann bei Löslichkeitsproblemen Dioxan als Cosolvens bis zu einer Endkonzentration von 50 Vol% eingesetzt werden. Doch auch in einer Dioxan/Wasser 50:50 Mischung waren die beiden Glutaroylhalbester **14** und **15** nicht ausreichend

2. Targetfishing

löslich, weshalb der Anteil an Dioxan weiter erhöht wurde. Durch Einsatz einer Dioxan/Wasser 60:40 Mischung gelang es zwar **14** und **15** vollständig in Lösung zu bringen, allerdings fand unter diesen Bedingungen keine Kupplung statt und die beiden Ester wurden quantitativ zurückgewonnen. Aus diesem Grund wurde die Kupplung trotz der schlechten Löslichkeit von **14** und **15** in einer Dioxan/Wasser 50:50 Mischung durchgeführt, welche die immobilisierten Boswelliasäuren **16** und **17** in quantitativer Ausbeute lieferte. Im Verlauf der Reaktion geht der ungelöste Anteil von **14** und **15** vermutlich sukzessive in Lösung und ermöglicht so die vollständige Umsetzung. Schema 3 zeigt die Darstellung der immobilisierten Boswelliasäuren **16** and **17**.



Schema 3: Synthese der immobilisierten Boswelliasäuren **16** und **17**

Eine Charakterisierung der immobilisierten Boswelliasäuren **16** und **17** durch Festkörper-NMR schlug fehl, da die Konzentration an **14** und **15** gegenüber der Agarosematrix zu gering war, um eindeutige Signale zu liefern. Aus diesem Grund war eine alternative Reaktionskontrolle erforderlich. Da für die Reaktion jeweils zwei Äquivalente Glutaroylhalbestere **14** und **15** zur Umsetzung mit einem Äquivalent EAH Sepharose 4B[®] eingesetzt wurden, wurde der Umsatz der Reaktion über die zurückgewonnene Menge an **14** und **15** bestimmt. Zum qualitativen Nachweis der Reaktion wurde eine Verseifung der immobilisierten Boswelliasäuren **16** und **17** mit KOH in Isopropanol durchgeführt, die als Abbauprodukte β -BA **2** bzw. β -KBA **6** lieferten und somit das Gelingen der Kupplung bestätigten.

2.3 Ergebnisse der Targetfishing-Experimente

Die Targetfishing-Experimente wurden am Pharmazeutischen Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durch Mitarbeiter der Arbeitsgruppe WERZ (Abteilung für Pharmazeutische Analytik) durchgeführt. Bei allen Versuchen wurde eine Negativkontrolle mit EAH Sepharose 4B[®] durchgeführt, um zu sehen ob gebundene Proteine selektiv mit den Boswelliasäuren oder unselektiv mit der festen Matrix wechselwirken. Die entsprechenden Proteine wurden dann ausgewählt und mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie identifiziert.

2.3.1 Targets der Arachidonsäurekaskade

Erstes Ergebnis der durchgeführten Untersuchungen mit immobilisierter β -KBA **17** an Zelllysaten menschlicher Leukozyten war die Identifikation von p12-Lipoxygenase als weiteres Target für die antiinflammatorische Wirkung der Boswelliasäuren.⁵⁹ Dies ist umso interessanter, da eine Wechselwirkung von β -AKBA **5** mit p12-Lipoxygenase bisher ausgeschlossen wurde.²² Eine spezifische Bindung der 5-Lipoxygenase an **17** konnte bei diesen Versuchen nicht festgestellt werden, da die Mengen gebundener 5-Lipoxygenase sowohl an **17** als auch an der Negativkontrolle näherungsweise gleich groß waren.⁵⁹ Neben p12-Lipoxygenase konnten ebenfalls die Cyclooxygenasen 1 und 2 durch spezifische Bindung an **16** und **17** als Angriffspunkt in der Arachidonsäurekaskade identifiziert werden, wobei die Bindung von Cyclooxygenase 1 stärker ist als die Bindung von Cyclooxygenase 2.⁶⁰ Auch hier wurde eine Wechsel-

2. Targetfishing

wirkung mit Boswelliasäuren bisher ausgeschlossen.^{22,49} Tabelle 3 liefert eine Übersicht über die bestimmten IC₅₀-Werte mit β -AKBA **5** als Inhibitor.

	IC ₅₀ β -AKBA 5	Testsystem
p12-LO	15 μ M	zellfreies System
COX-1	6-23 μ M	intakte Zellen
COX-1	28 μ M	isolierte COX-1
COX-2	>100 μ M	isolierte COX-2

Tab. 3: IC₅₀-Werte von p12-Lipoxygenase⁵⁹ und Cyclooxygenasen⁶⁰

Cyclooxygenase 2 scheint durch β -AKBA **5** nur schwach gehemmt zu werden. Vergleicht man jedoch die IC₅₀-Werte von β -AKBA **5** zur Inhibierung der 5-Lipoxygenase, die in zellfreien System zwischen 16 und 50 μ M liegen (vgl. Kapitel 1), mit den bestimmten Werten für p12-Lipoxygenase und Cyclooxygenase 1, so stellt man eine große Ähnlichkeit fest. Vergleichsstudien mit bekannten Cyclooxygenase 1-Inhibitoren wie Ibuprofen und Aspirin[®] haben gezeigt, dass die Wirkung von β -AKBA **5** in zellfreien Systemen vergleichbar mit der von Ibuprofen und sogar besser als die von Aspirin[®] ist.⁶⁰ Wie bei Ibuprofen⁶¹ ist die Hemmung der Cyclooxygenase 1 reversibel und scheint im aktiven Zentrum des Enzyms zu erfolgen. Daher sollte β -AKBA **5** nicht länger als selektiver 5-Lipoxygenasehemmer betrachtet werden, da offensichtlich mehrere Enzyme der Arachidonsäurekaskade durch **5** beeinflusst werden und neben der Hemmung der Leukotrienbiosynthese ganz offensichtlich auch die Biosynthese der Prostaglandine beeinflusst zu werden scheint. Ob und in wie weit diese neuen Erkenntnisse bei der Entzündungshemmung tatsächlich auch *in vivo* eine Rolle spielen ist nach wie vor ungeklärt, da auch bei p12-Lipoxygenase und Cyclooxygenase 1 die IC₅₀-Werte, weit über der Plasmakonzentration (0.10 bis 0.56 μ M) von β -AKBA **5** liegen (vgl. Kapitel 1).

2.3.2 Sonstige Targets

Neben der Hemmung weiterer Enzyme der Arachidonsäurekaskade konnte auch Cathepsin G als bis dato völlig unbekanntes Target für die entzündungshemmende Wirkung von Boswelliasäuren identifiziert werden.⁶² Cathepsin G ist eine neutrophile

2. Targetfishing

Serin-Protease, die in Lysosomen eingeschlossen ist und nach ihrer Freisetzung sowohl zur Phagozytose von Mikroorganismen als auch durch die Aktivierung spezieller Rezeptoren und die Modulierung des Cytokinlevels zur Regulierung entzündlicher Prozesse beiträgt.^{63,64} Mit der menschlichen Leukozyten-Elastase wurde bereits vor Jahren eine andere Serin-Protease als Target für Boswelliasäuren entdeckt.²⁶ Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die ermittelten IC₅₀-Werte mit verschiedenen Boswelliasäuren als Inhibitor.

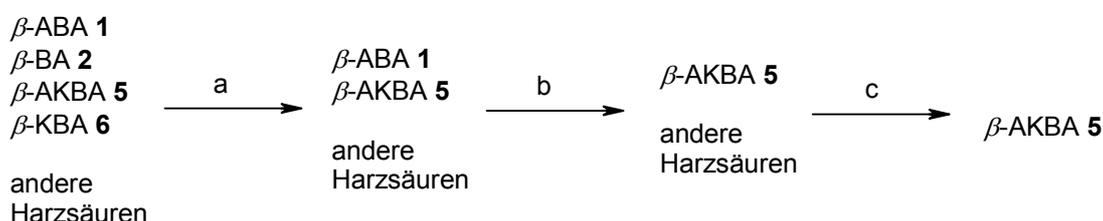
	IC ₅₀ Cat-G	Testsystem
<i>β</i> -AKBA 5	0.6 μM	zellfreies System
<i>β</i> -BA 2	0.8 μM	zellfreies System
<i>β</i> -ABA 1	1.2 μM	zellfreies System
<i>β</i> -KBA 6	3.7 μM	zellfreies System

Tab. 4: Hemmung von Cathepsin G durch Boswelliasäuren⁶²

Die Werte zeigen, dass man sich hier erstmals der Plasmakonzentration (0.10 bis 0.56 μM) von *β*-AKBA **5** nähert (vgl. Kapitel 1) und die Hemmung von Cathepsin G somit tatsächlich eine Rolle für die antiinflammatorischen Wirkung von *β*-AKBA **5** *in vivo* spielen könnte. Verwandte Serin-Proteasen werden in diesem Konzentrationsbereich nur sehr schwach (Leukozyten-Elastase, Chymotrypsin, Proteinase-3) oder gar nicht beeinflusst (Tryptase, Chymase).⁶² Die Hemmung von Cathepsin G durch Boswelliasäuren scheint im aktiven Zentrum des Moleküls kompetitiv und reversibel zu erfolgen.⁶²

3. Synthese der Derivate

Nach dem etablierten Verfahren der „Fokussierenden Synthese“^{65,66} ist β -AKBA **5** einfach in größeren Mengen zugänglich, weshalb alle im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Derivate ausgehend von **5** synthetisiert wurden. Bei der „Fokussierenden Synthese“ wird Weihrauchharz mit Diethylether oder Dichlormethan extrahiert und der Extrakt in Neutral- und Säureteil aufgetrennt. Nachdem der Säureteil acetyliert wurde, wird das Gemisch oxidiert, um alle enthaltenen Boswelliasäuren in β -AKBA **5** umzuwandeln (Schema 4).



a: Ac₂O/Pyridin/DMAP, CH₂Cl₂, Rückfluss, 4 h

b: NBS/CaCO₃/h ν , Dioxan/H₂O, RT, 6 h

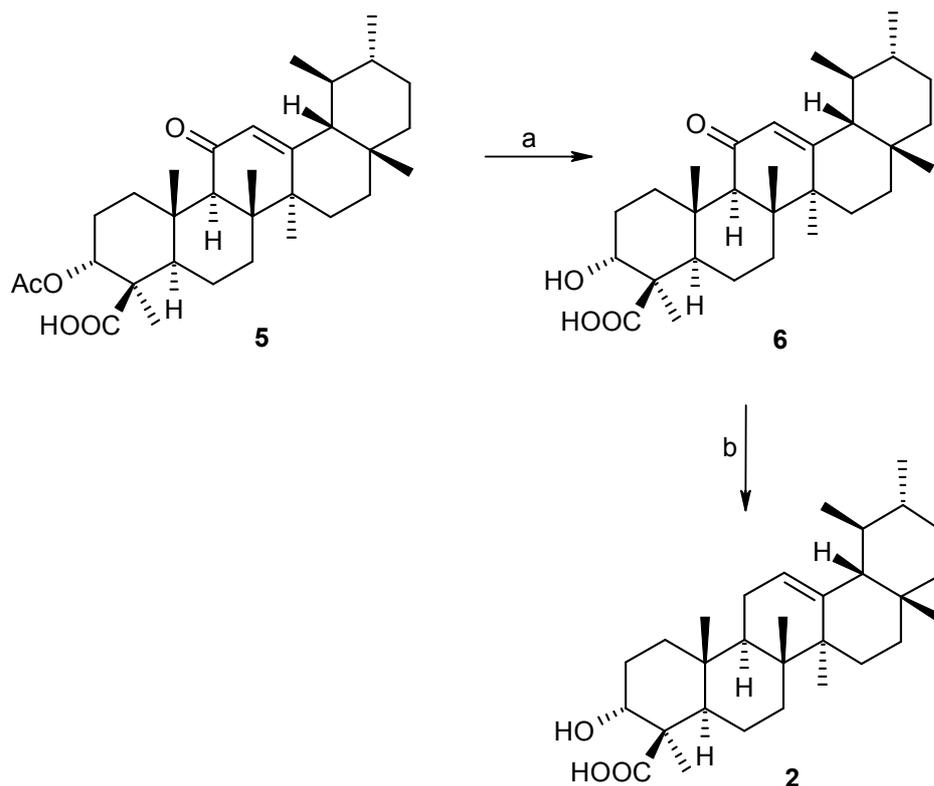
c: 1) Flashchromatographie an Kieselgel, Pentan/Ether (4:1) + 1% HOAc
 2) Flashchromatographie an RP18-Kieselgel, Methanol/Wasser (9:1)
 3) Umkristallisieren aus CH₃OH

Schema 4: „Fokussierende Synthese“ von β -AKBA **5**

Auf diese Weise gelingt es, den Gehalt an β -AKBA **5** in der Harzsäuremischung je nach Qualität des verwendeten Weihrauchharzes, dem Zeitpunkt der Ernte und in Abhängigkeit von der *Boswellia*-Spezies von 0,2-4,2 % auf 25-35 % zu erhöhen. Neben β -AKBA **5** wurden auch β -KBA **6** und β -BA **2** zur Herstellung der Derivate eingesetzt, welche sich aus β -AKBA **5** durch Deacetylierung und anschließende Reduktion in Ausbeuten > 90 % erhalten lassen (Schema 5).^{65,66}

Boswelliasäuren besitzen nur eine begrenzte Anzahl funktioneller Gruppen in ihrem Grundgerüst, die eine Derivatisierung ermöglichen (Abbildung 5):

- Hydroxygruppe im A-Ring
- Carboxylgruppe im A-Ring
- Carbonylgruppe bzw. reaktive Methylengruppe im C-Ring.



a: 1N KOH in IPA, Rückfluß, 2 h

b: Li/*t*-BuOH, HMPA, RT, 3 h

Schema 5: Synthese von β -KBA **6** und β -BA **2**

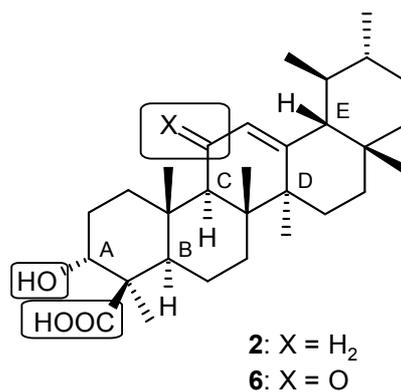


Abb. 5: Funktionelle Gruppen zur Derivatisierung

Während die Carboxylgruppe im A-Ring wegen ihrer Bedeutsamkeit für die biologische Wirkung unverändert bleiben soll (vgl. Kapitel 1), bietet die Hydroxygruppe den Ausgangspunkt für viele interessante Derivate wie Ester, Ether, Olefine und Folge-

produkte. Das Hauptaugenmerk im C-Ring liegt auf den verschiedenen Möglichkeiten zur Reduktion der Carbonylgruppe, da sich die Photooxidation als Methode der Wahl zur Oxidation der reaktiven Methylengruppe bereits fest etabliert hat.^{65,66}

Aufgrund der sterischen Hinderung im pentacyclischen Grundgerüst kann die Derivatisierung von Boswelliasäuren nicht als trivial gelten. Herkömmliche Synthesemethoden versagen oder führen zu unbefriedigenden Ergebnissen. Viele der nachfolgenden Synthesen wurden daher unter wesentlich drastischeren Bedingungen durchgeführt als diese normalerweise üblich sind.

3.1 Derivate basierend auf Molecular Modeling

Aufgrund der viel versprechenden Resultate des Targetfishings wurden mit der bekannten Kristallstruktur von Cathepsin G (PDB) und einer durch Molecular Modeling erhaltenen Struktur von β -AKBA **5** gezielte MM-Untersuchungen durchgeführt. Abbildung 6 zeigt β -AKBA **5** zusammen mit einem bekannten Cathepsin G-Inhibitor (JNJ-10311795; RWJ-355871)⁶⁷ im aktiven Zentrum des Enzyms.

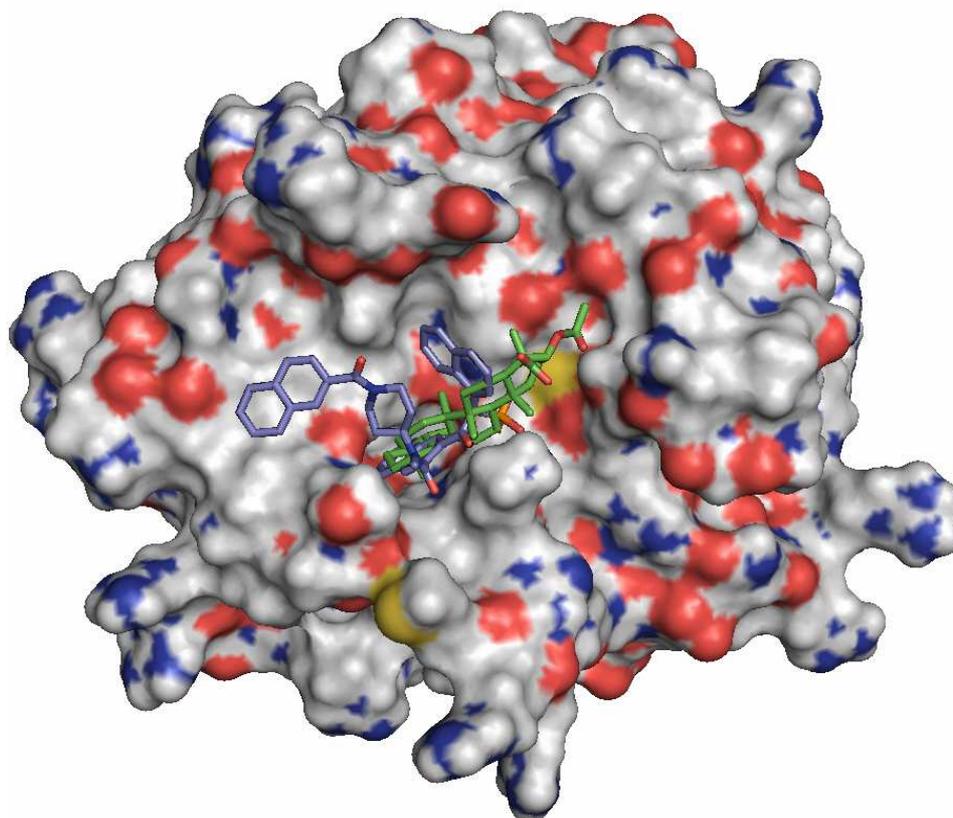


Abb. 6: β -AKBA **5** im aktiven Zentrum von Cathepsin G

3. Synthese der Derivate

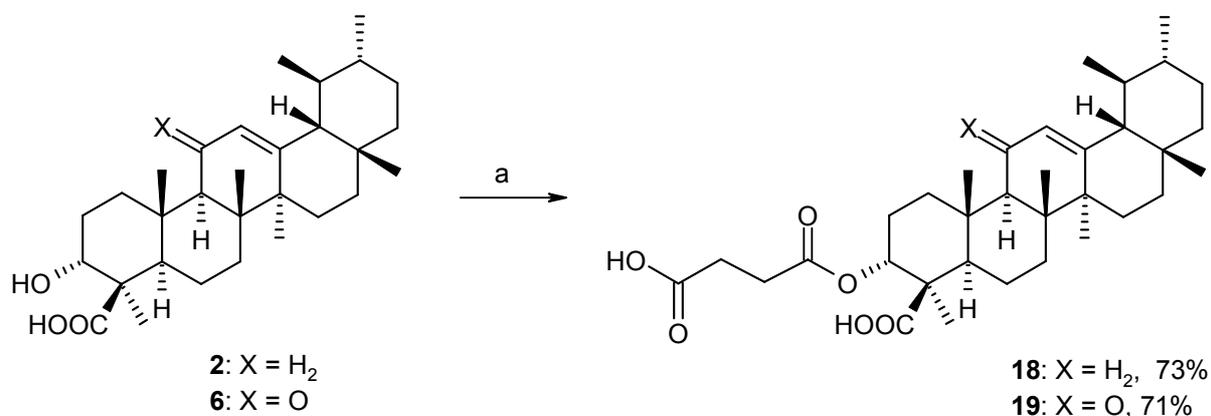
Den Berechnungen zufolge sollte die Umsetzung der Hydroxyfunktion zu folgenden Derivaten durch einen besseren Fit im aktiven Zentrum des Moleküls zu einer Steigerung der Hemmwirkung führen:

- Oxalsäurehalbester
- Carboxymethylether
- Phosphat.⁶⁸

Neben diesen Derivaten sollten zu den bereits vorhandenen Glutarsäurehalbestern **14** und **15** auch noch die entsprechenden Bernsteinsäure- und Malonsäurehalbester synthetisiert werden, um die homologe Reihe der Dicarbonsäurehalbester zu vervollständigen.

3.1.1 Darstellung der Dicarbonsäurehalbester C₄ bis C₂

Die Synthese der 3-O-Succinoylderivate **18** und **19** erfolgte analog der Darstellung der beiden Glutarsäurehalbester **14** und **15** mit Bernsteinsäureanhydrid und 4-Pyrrolidinopyridin als Katalysator in Pyridin (Schema 6).

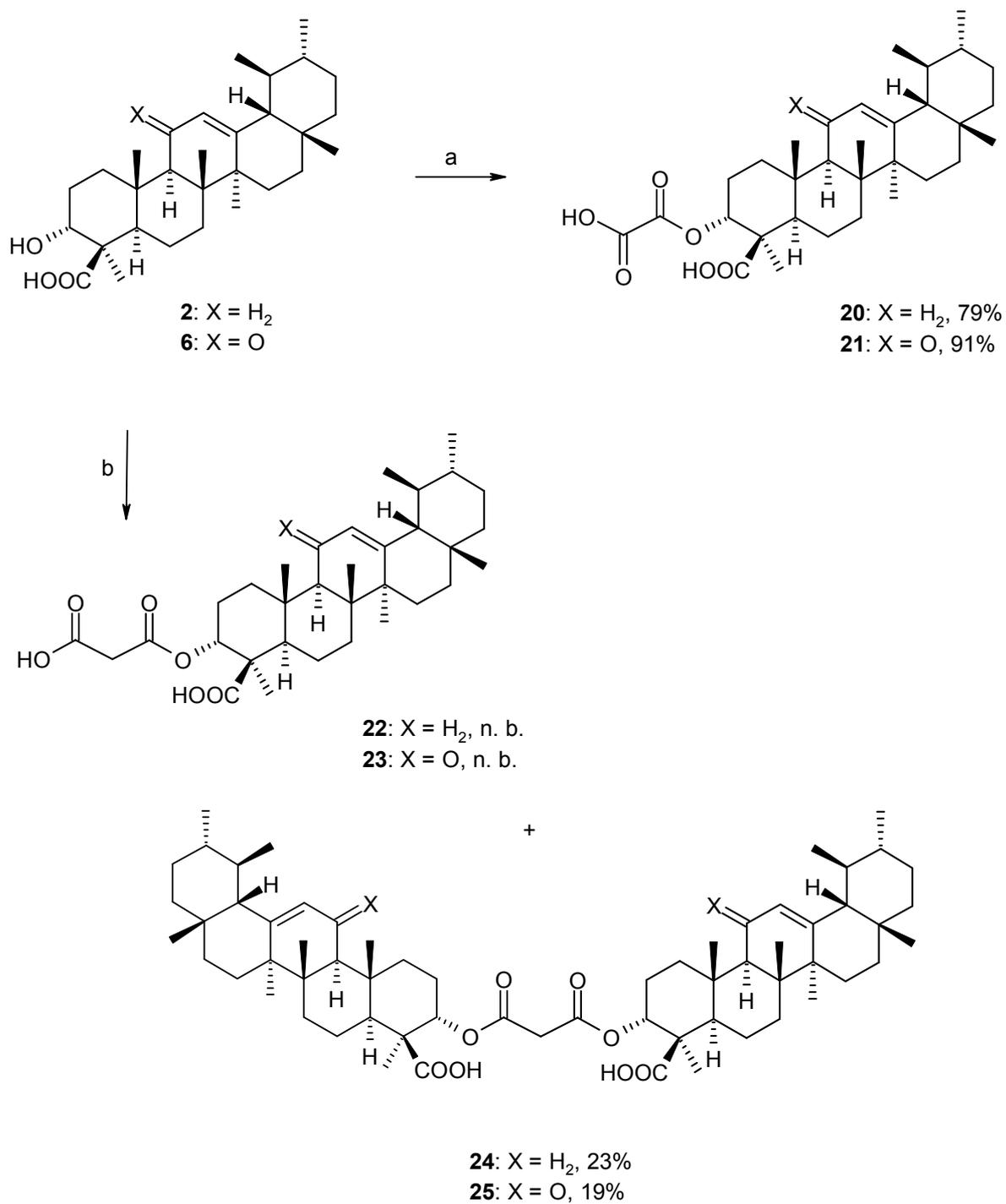


a: 10 eq Bernsteinsäureanhydrid, 1 eq 4-Pyrrolidinopyridin, Pyridin, Rückfluss, 7 h

Schema 6: Veresterung mit Bernsteinsäureanhydrid

Die Umsetzung mit Malonsäure und Oxalsäure erfolgte mit den Säuredichloriden (Schema 7).^{69,70} Während die Darstellung der 3-O-Oxalylderivate **20** und **21** keine Probleme bereitete, wurde bei der Umsetzung mit Malonylchlorid die Bildung von

3. Synthese der Derivate



a: 10 eq Oxalylchlorid, THF, RT, 30 min
b: 10 eq Malonylchlorid, THF, RT, 5 min

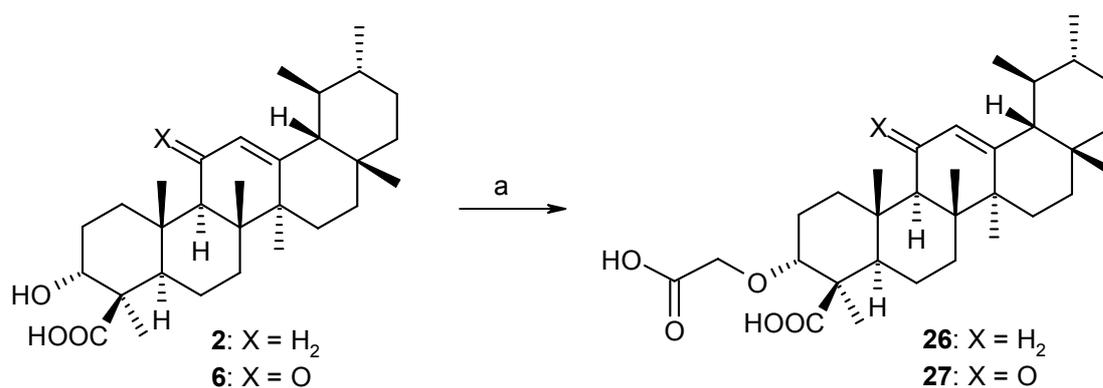
Schema 7: Veresterung mit Oxalylchlorid und Malonylchlorid

3. Synthese der Derivate

zwei Produkten beobachtet. Diese wurden als 3-O-Malonylderivate **22** und **23** und die entsprechenden Diester **24** und **25** identifiziert, wobei es nicht gelang **22** und **23** in reiner Form zu isolieren. SHIMOTOHNO et. al.⁶⁹ berichten ebenfalls über Probleme bei der Umsetzung von verwandten pentacyclischen Triterpenen wie Ursolsäure, Oleanolsäure und Betulinsäure mit Malonylchlorid. Erwähnt wird die Bildung von Nebenprodukten, weshalb die Ausbeuten der entsprechenden Malonylhalbestere mit 14-22% sehr niedrig sind. Über die Art der Nebenprodukte oder die Reinheit der erhaltenen Malonylhalbestere werden keine Angaben gemacht.

3.1.2 Synthese der Ether **26** und **27**

Die Ethersynthese sollte in Anlehnung an Umsetzungen von Steroiden⁷¹ und substituierten Cyclohexanolderivaten^{72,73} mit Chloressigsäure als Alkylierungsmittel und NaH als Base durchgeführt werden (Schema 8).



a: Chloressigsäure/60% NaH, THF

Schema 8: Geplante Ethersynthese

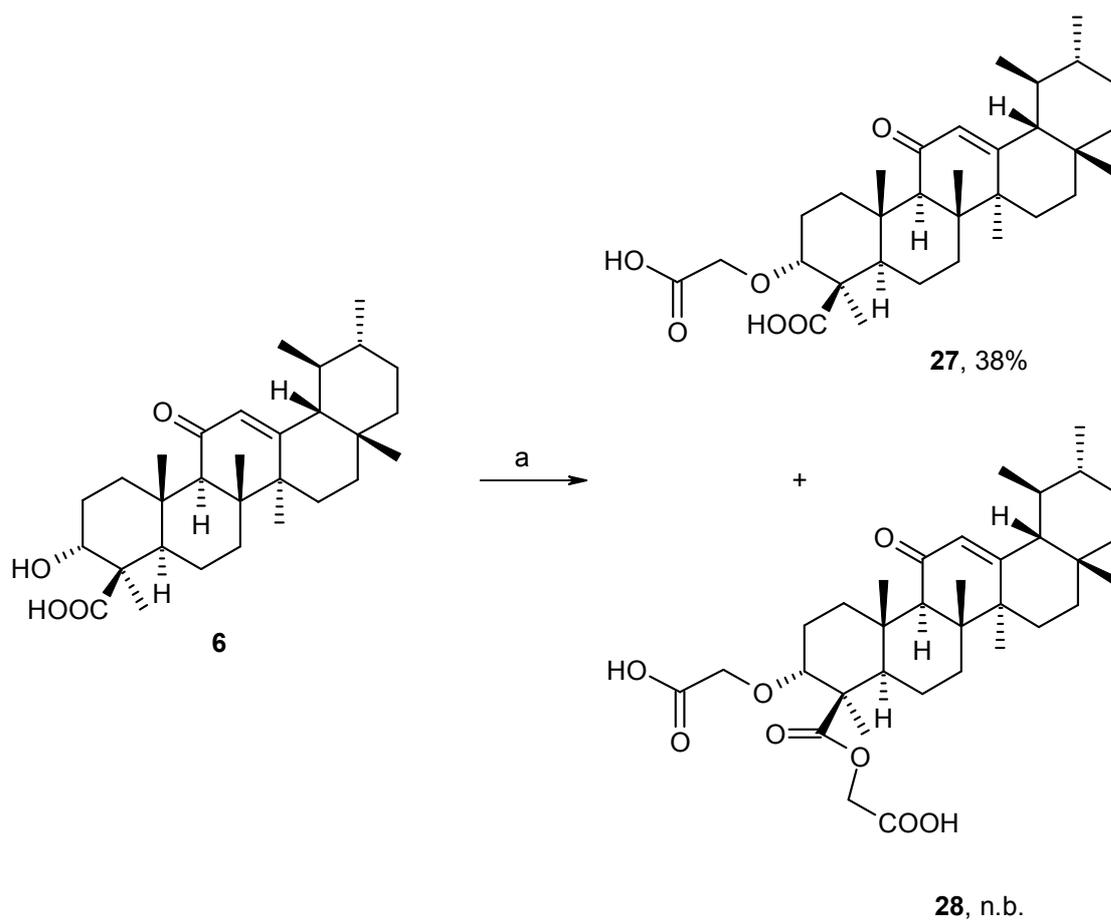
Die Reaktion wurde zunächst mit β -KBA **6** durchgeführt. Nach Variation verschiedener Reaktionsparameter (Tabelle 5) konnte der gewünschte Ether **27** durch den Einsatz von 10 eq NaH und 4 eq Chloressigsäure in THF unter Rückfluss erhalten werden, jedoch nur in einer Ausbeute von 38% (Schema 9). Grund für die niedrige Ausbeute waren zum einen die Bildung eines Nebenproduktes **28**, bei dem neben der Hydroxylgruppe auch die Carboxylgruppe mit Chloressigsäure reagiert hatte, sowie

3. Synthese der Derivate

Schwierigkeiten bei der säulenchromatographischen Aufreinigung, da sich der Ether **27** nur schwer von unumgesetzten Edukt **6** abtrennen ließ.

eq Chloressigsäure	eq NaH	Temperatur	DC-Kontrolle
1	2.2	RT bis Reflux	kein Umsatz
10	2.2	RT bis Reflux	kein Umsatz
1	10	RT	geringer Umsatz
2	10	RT	Umsatz unvollständig
1.1	10	Reflux	geringer Umsatz
2	10	Reflux	Umsatz unvollständig
4	10	Reflux	kaum noch 6 vorhanden

Tab. 5: Optimierung der Synthese von **27**

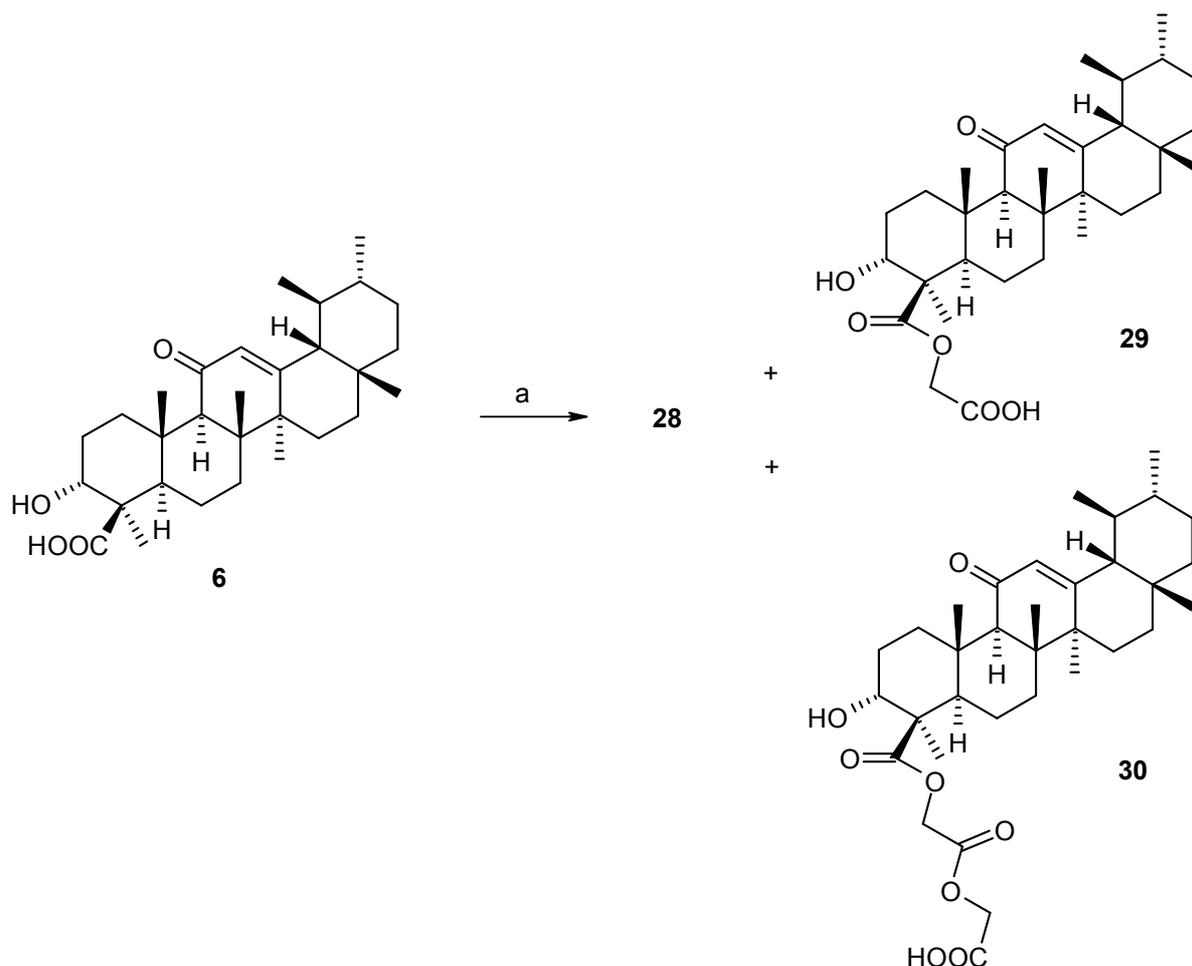


a: 4 eq Chloressigsäure/10 eq 60% NaH, THF, Rückfluss, über Nacht

Schema 9: Synthese von **27**

3. Synthese der Derivate

Um einen höheren Umsatz zu erzielen sowie die Bildung von **28** zu unterbinden wurde die Synthese auch mit Iodessigsäure als Alkylierungsmittel durchgeführt, welche durch die bessere Abgangsgruppe reaktiver als Chloressigsäure sein sollte. Die Reaktion schlug fehl und lieferte statt des Ethers **27**, dessen Bildung nicht beobachtet wurde, neben **28** zwei neue Produkte, welche als Ester **29** sowie Diester **30** identifiziert wurden (Schema 10).



a: 4 eq Iodessigsäure/10 eq 60% NaH, THF, Rückfluss, über Nacht

Schema 10: Ethersynthese mit Iodessigsäure als Alkylierungsmittel

Auch der Einsatz von DMF statt THF als Lösemittel brachte keine Verbesserung der Ergebnisse. Die Umsetzung von β -BA **2** mit 10 eq NaH und 4 eq Chloressigsäure verlief analog der Reaktion mit **6** und lieferte den Ether **26** mit einer Ausbeute von 28%.

3.1.3 Synthese von Phosphaten

Aufgrund der Einfachheit erschien hier zunächst die Umsetzung von β -KBA **6** mit POCl_3 und anschließende Hydrolyse als Methode der Wahl. Tabelle 6 zeigt, dass es trotz Variation der Reaktionsbedingungen nicht gelang, zu einem einheitlichen Reaktionsprodukt zu kommen.

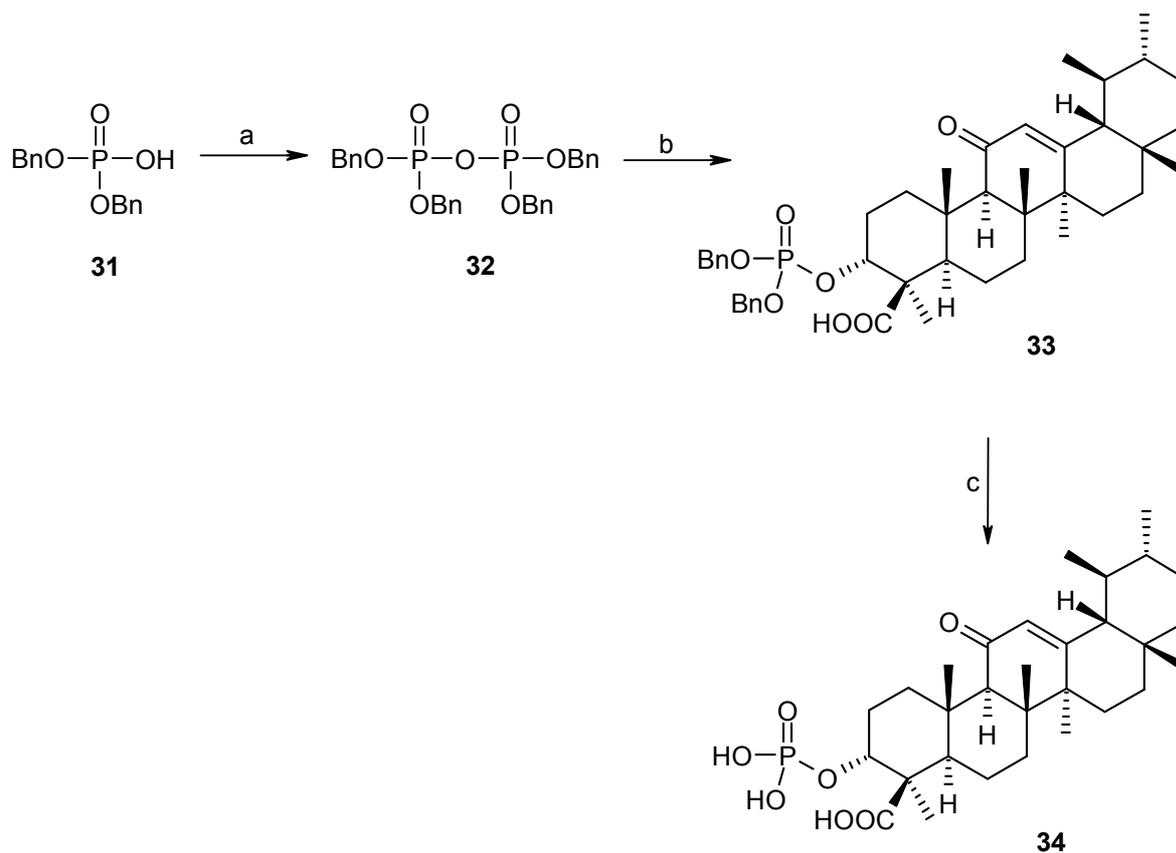
	eq POCl_3	Lösemittel	Bedingungen	DC-Kontrolle
a ⁷⁴	9	Pyridin	60°C	komplexe Mischung
b	9	Pyridin	RT	komplexe Mischung
c ⁷⁵	5	Pyridin/THF	-20°C bis RT	komplexe Mischung
d ⁷⁶	10	-	0°C bis RT	komplexe Mischung
e ⁷⁷	6	HOAc/ CHCl_3	0°C bis RT	β -AKBA 5
f	6	CHCl_3	0°C bis Reflux	komplexe Mischung

Tab. 6: Umsetzung von **6** mit POCl_3

Offensichtlich war POCl_3 zu reaktiv, da es immer wieder zur Bildung komplexer Produktgemische kam, die nicht weiter identifiziert wurden. Aus diesem Grund wurde entschieden, eine weniger reaktive Phosphorverbindung einzusetzen. Die Wahl fiel auf Dibenzylphosphat **31**, welches sich mit DCC leicht in das reaktivere Tetrabenzylpyrophosphat **32** umwandeln lässt.^{78,79} Die Schutzgruppen sollten weitere Nebenreaktionen unterbinden. Nach der erfolgreichen Umsetzung mit β -KBA **6** sollten sich die Benzylschutzgruppen einfach und schonend abspalten lassen. Schema 11 zeigt die geplante Umsetzung.

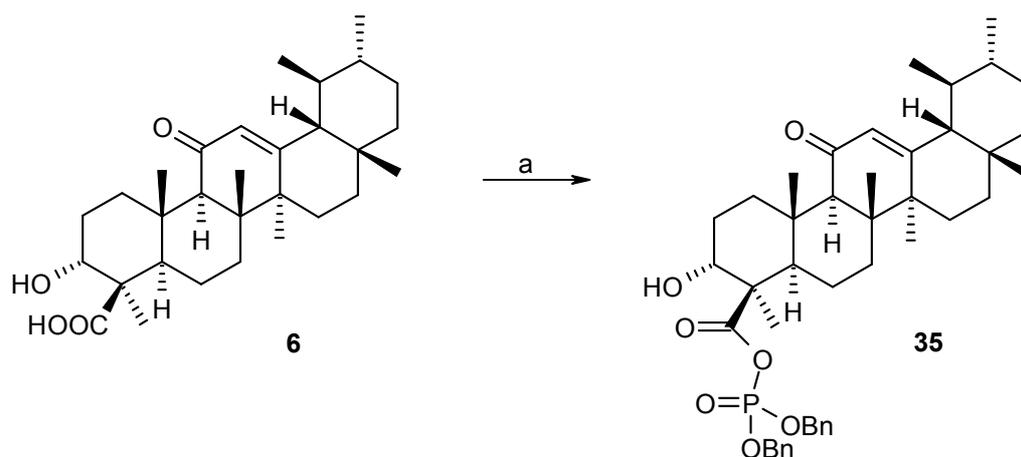
Die Veresterung mit Tetrabenzylpyrophosphat **32** wurde zunächst ohne Isolierung von **32** in Et_2O als Lösemittel durchgeführt. Eine Variation des Gehaltes an DMAP führte scheinbar zu einem deutlichen Umsatz, doch konnte nur wenig Produkt isoliert werden. Da es sich bei der Reaktionsmischung um eine farblose Suspension handelte, lag der Verdacht nahe, dass β -KBA **6** zusammen mit DMAP als Ammoniumsalz ausfiel und somit scheinbar auf der DC verschwand, tatsächlich aber als Feststoff für die Reaktion nicht mehr zur Verfügung stand. Deshalb wurde nach Isolierung von Tetrabenzylpyrophosphat **32** CH_2Cl_2 als Lösemittel eingesetzt, welches die Bildung von festen Ammoniumsalzen mit DMAP verhindern sollte. Die Synthese gelang

3. Synthese der Derivate



- a: 0.6 eq DCC, Et₂O, RT, 30 min
b: Zugabe von **6**
c: katalytische Hydrierung

Schema 11: Geplante Synthese des Phosphates von β -KBA **6**



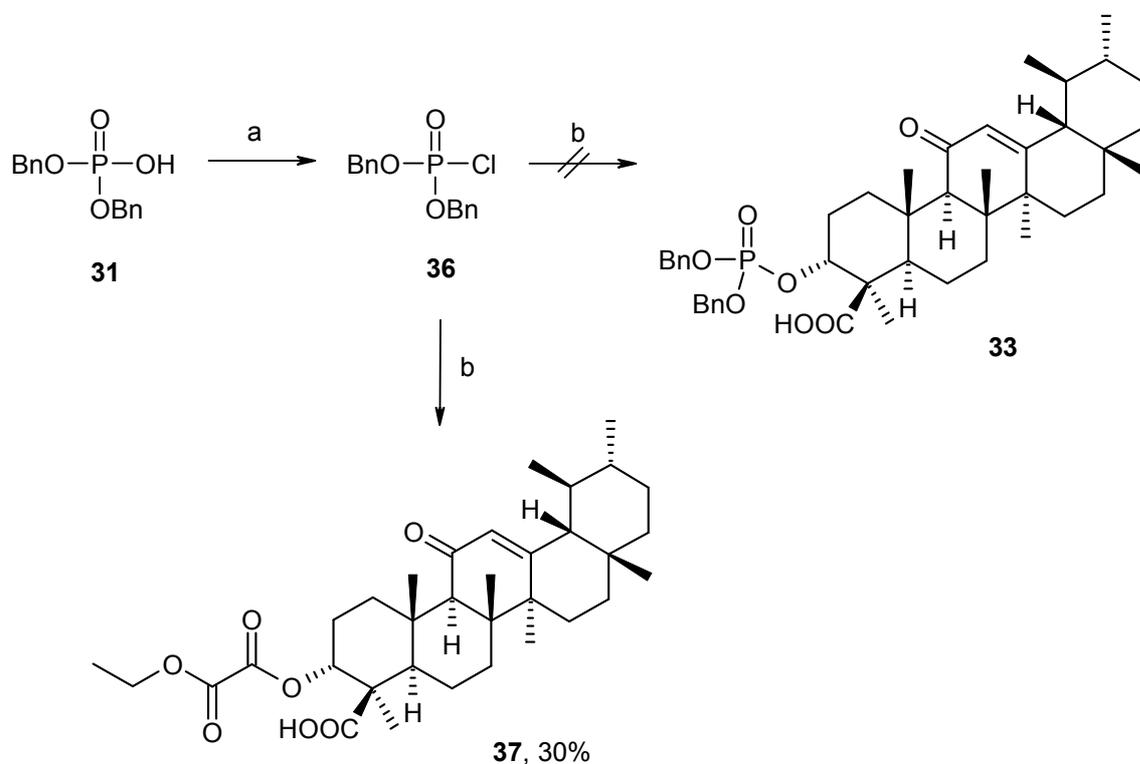
- a: 10 eq **32**, 1 eq DMAP, CH₂Cl₂, Rückfluss, über Nacht

Schema 12: Umsetzung von β -KBA **6** mit Tetrabenzylpyrophosphat **32**

3. Synthese der Derivate

schließlich mit 10 eq Pyrophosphat **32** und 1 eq DMAP in 54% Ausbeute, jedoch wurde statt des gewünschten Phosphorsäureesters **33** ein gemischtes Anhydrid mit der Carboxylfunktion von β -KBA **6** erhalten (Schema 12).

Um eine Reaktion mit der Carboxylfunktion zu unterbinden, wurde die gleiche Synthese in Pyridin als Lösemittel durchgeführt, da hier die Bildung von Anhydriden bislang nicht beobachtet wurde (vgl. Kapitel 2.2.1 und 3.1.1). Unter den vorliegenden Bedingungen fand in Pyridin jedoch keine Umsetzung statt, weshalb die Synthese des Phosphorsäureesters **33** nun mit dem reaktiveren Säurechlorid von **31** durchgeführt wurde. Das Dibenzylchlorophosphat **36** wurde durch Umsetzung mit Oxalylchlorid erhalten⁸⁰ und nach Entfernen des Lösemittels direkt mit β -KBA **6** in Pyridin umgesetzt. Statt des Dibenzylphosphates **33** wurde jedoch in einer Ausbeute von 30% lediglich Verbindung **37** erhalten, die vermutlich durch Reaktion mit Verunreinigungen im Oxalylchlorid entstanden ist (Schema 13). Da auch hier nicht das gewünschte Produkt erhalten wurde und die Darstellung von **33** offensichtlich eine gänzlich andere Synthesestrategie erforderte, wurden die Versuche an dieser Stelle abgebrochen. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Reaktionen.



a: 1.1 eq Oxalylchlorid, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$, RT, 2h
b: 0.1 eq **6**, 0.1 eq DMAP, Pyridin, RT, 2 Tage

Schema 13: Umsetzung von β -KBA **6** mit Dibenzylchlorophosphat **36**

3. Synthese der Derivate

eq Pyrophosphat 32	eq DMAP	Lösemittel	Temperatur	DC-Kontrolle
2	-	Et ₂ O	RT	kein Umsatz
2	0.1	Et ₂ O	RT	geringer Umsatz
2	0.5	Et ₂ O	RT	Umsatz unvollständig
2	1	Et ₂ O	RT	Umsatz scheinbar vollständig
2	1	CH ₂ Cl ₂	RT bis Reflux	Umsatz unvollständig
10	1	CH ₂ Cl ₂	Reflux	Bildung von 35
10	1	Pyridin	RT bis Reflux	kein Umsatz
eq Chlorophosphat 36				
10	1	Pyridin	RT bis 45°C	Bildung von 37

Tab. 7: Versuche zur Synthese von **33**

3.2 Weitere Modifikationen im A-Ring

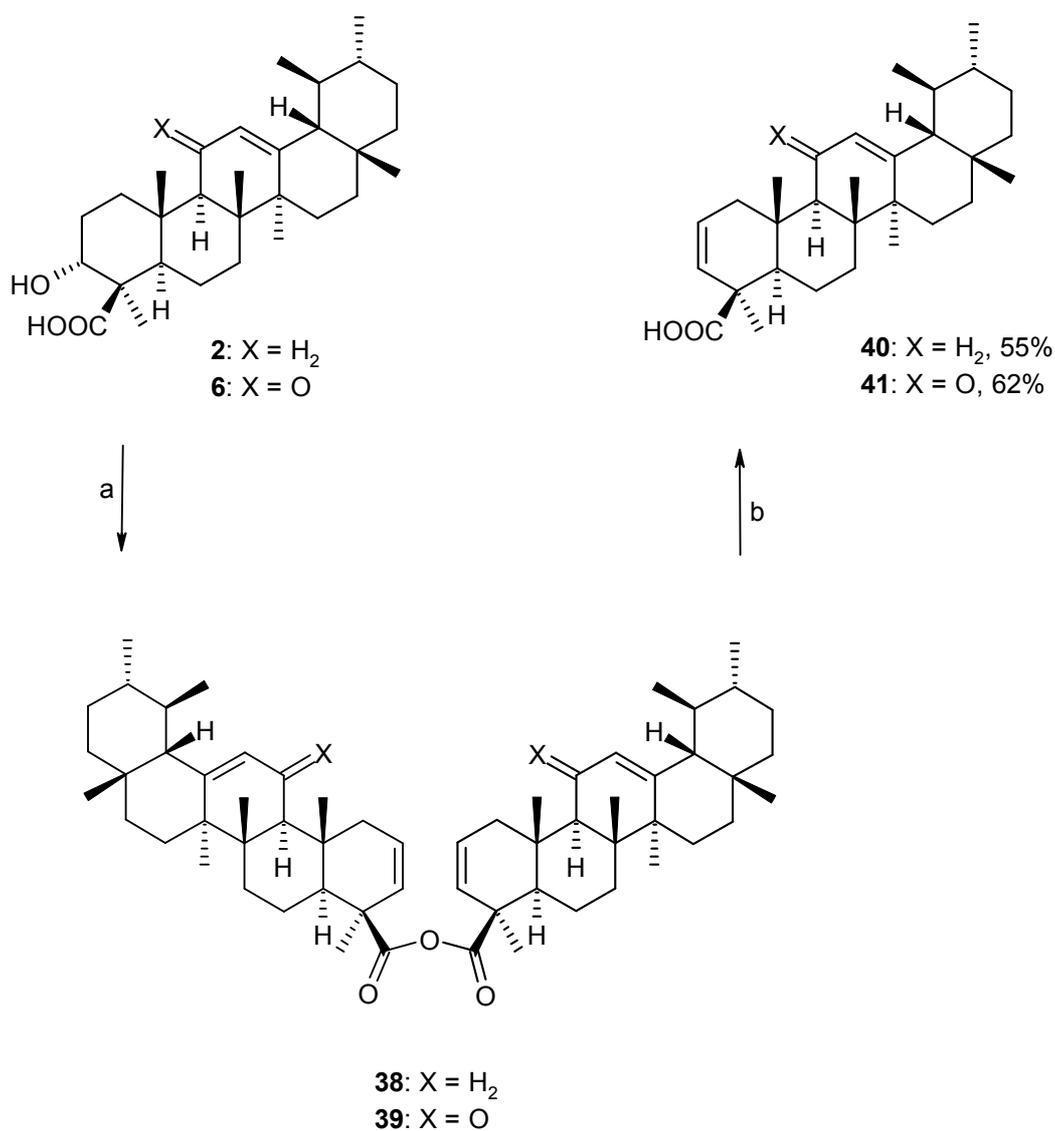
Neben den bisher erwähnten Derivaten war die Einführung mehrerer Hydroxylgruppen in den A-Ring geplant, um das hydrophobe Grundgerüst der Boswelliasäuren hydrophiler zu machen. Sollten sich diese Derivate als gute Inhibitoren erweisen, könnte durch die erhöhte Hydrophilie möglicherweise auch eine bessere Membrangängigkeit und somit eine höhere Plasmakonzentration erzielt werden, was zu einer besseren Bioverfügbarkeit führen würde. Geplant war die Eliminierung der bereits vorhandenen OH-Funktion, um über die Doppelbindung durch allylische Oxidation und Dihydroxylierung mehrere Hydroxylgruppen in das Molekül einzuführen.

3.2.1 Eliminierung der Hydroxylgruppe

Die Darstellung der Olefine von β -BA **2** und β -KBA **6** sollte durch die Umsetzung der Hydroxylgruppe zu einem Triflat mittels Trifluorsulfonsäureanhydrid und anschließende Eliminierung erfolgen. Als Vorlage für diese Reaktion dienten wiederum Beispiele aus der Steroidchemie.^{81,82,83,84} Die Synthese wurde zunächst in CH₂Cl₂ als Lösemittel unter Zusatz von Pyridin durchgeführt, führte allerdings zu keinem Um-

3. Synthese der Derivate

satz, weshalb bei den weiteren Versuchen Pyridin als Lösemittel eingesetzt wurde (Tabelle 8). Bei den isolierten Produkten handelte es sich jedoch weder um Triflate noch um die gewünschten Olefine, sondern um „Olefinanhydride“, welche aus der Kondensation von jeweils zwei Molekülen Olefin über die Carboxylgruppen entstanden waren und mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse eindeutig von den „Monomeren“ unterschieden werden konnten (Abbildung 7, Schema 14). Die entsprechenden Olefine **40** und **41** wurden durch Spaltung der Anhydride mit 5 N NaOH in Dioxan unter Rückfluss in 55 bzw. 62% Ausbeute erhalten.



a: 2x2 eq (CF₃SO₂)₂O, Pyridin, -18°C auf RT, über Nacht
b: 5 eq 5N NaOH, Dioxan, Rückfluss, 90 min

Schema 14: Synthese der Olefine **40** und **41**

3. Synthese der Derivate

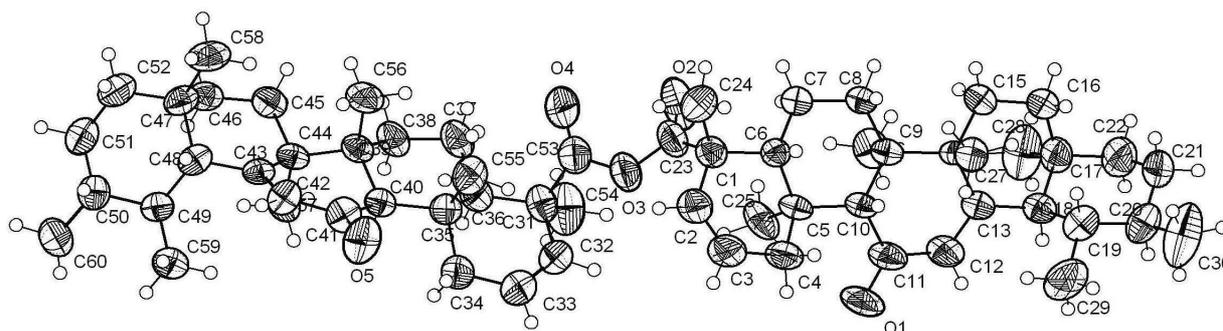


Abb. 7: Röntgenstruktur des „Olefinanhydrid“ **39** (ORTEP)

eq (CF ₃ SO ₂) ₂ O	Lösemittel	Zusatz	Bedingungen	Ausbeute
2	CH ₂ Cl ₂	2.5 eq Pyridin	-78°C bis RT	kein Umsatz
2	Pyridin	-	-18°C bis RT	unvollständiger Umsatz
5	Pyridin	-	-18°C bis RT	35%
2+2	Pyridin	-	-18°C bis RT	62%

Tab. 8: Umsetzung von β -KBA **6** mit (CF₃SO₂)₂O

3.2.2 Folgeprodukte der Eliminierung

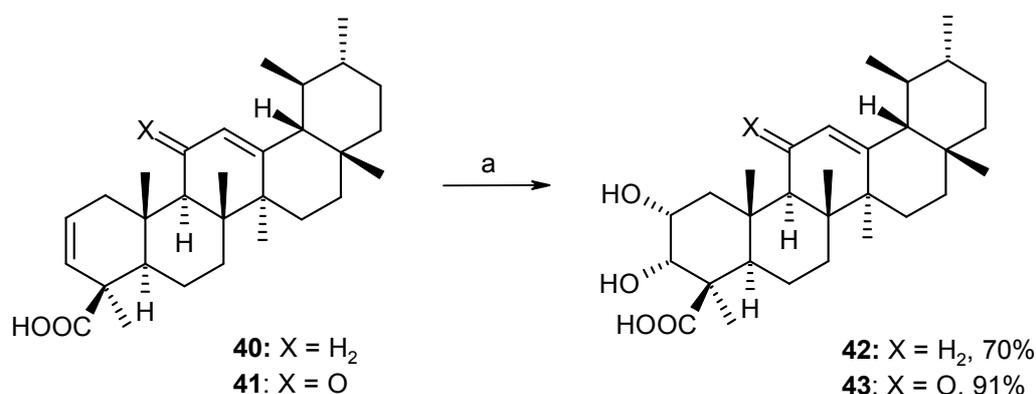
Die Doppelbindung der Olefine **40** und **41** ermöglichte nun eine weitere Funktionalisierung des A-Rings. Zunächst wurde versucht, die Doppelbindung zu dihydroxylisieren, um die entsprechenden *cis*-Diole herzustellen.^{85,86,87} Erste Versuche mit dem UPJOHN-Verfahren führten zu keinem bzw. nur einem geringen Umsatz, was vermutlich darauf zurückzuführen war, dass die Hydrolyse der entstehenden Osmatester gehemmt war und die Reaktion nach 5% Umsatz stehen blieb (Tabelle 9). Ein stöchiometrischer Ansatz nach CRIEGEE lieferte das gewünschte Produkt und somit den Beweis, dass die Synthese prinzipiell durchführbar war, wurde aber aufgrund der hohen Toxizität und des hohen Preises des Osmiumtetroxids nicht weiterverfolgt.

Ein Wechsel des Cooxidans zu K₃[Fe(CN)₆] und des Lösemittels zu einem Gemisch aus *t*-BuOH/H₂O brachte schließlich den gewünschten Erfolg. Vorlage hierzu lieferte die Umsetzung von Cholesterol, dessen katalytische Dihydroxylierung bekanntermaßen aufgrund der Bildung stabiler Osmatester problematisch ist.^{88,89} Schema 15 zeigt die beiden *cis*-Diole **42** und **43**, die in 70 bzw. 91% Ausbeute erhalten wurden.

3. Synthese der Derivate

eq OsO ₄	Cooxidans	Zusatz	Lösemittel	DC-Kontrolle
5 mol%	3 eq NMO	-	THF/H ₂ O (4/1)	geringer Umsatz
5 mol%	3 eq NMO	5 Vol% Pyridin	THF/H ₂ O (4/1)	kein Umsatz
5 mol%	3 eq NMO	5 mol% H ₃ CSO ₂ NH ₂	THF/H ₂ O (4/1)	geringer Umsatz
stöch.	-	-	Pyridin	vollständiger Umsatz
5 mol%	10 eq K ₃ [Fe(CN) ₆]	1 eq DABCO	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (1/1)	vollständiger Umsatz

Tab. 9: Versuche zur Dihydroxylierung der Olefine **40** und **41**



a: 10 eq K₃[Fe(CN)₆], 10 eq K₂CO₃, 1 eq DABCO, 5 mol% OsO₄ in H₂O, *t*-BuOH/H₂O, 40°C, über Nacht

Schema 15 Synthese der *cis*-Diole **42** und **43**

Die beiden Hydroxylgruppen sind α -ständig, entsprechend der 1995 von DHAR et. al. isolierten 2-Hydroxy- β -Boswelliasäure **7**, die als Minorkomponente in der Säurefraktion des Weihrauchharzes enthalten ist (vgl. Kapitel 1).⁸ Bestätigt wurde dies durch die Auswertung von NOESY-Spektren, die wie zu erwarten sowohl Kopplungen zwischen H-2 und H-25 als auch zwischen H-3 und H-23 nachweisen. Abbildung 8 zeigt dies beispielhaft für das *cis*-Diol **43**, gleiches gilt für Verbindung **42**. Wären die Hydroxylgruppen β -ständig, könnte man diese Kopplungen nicht beobachten.

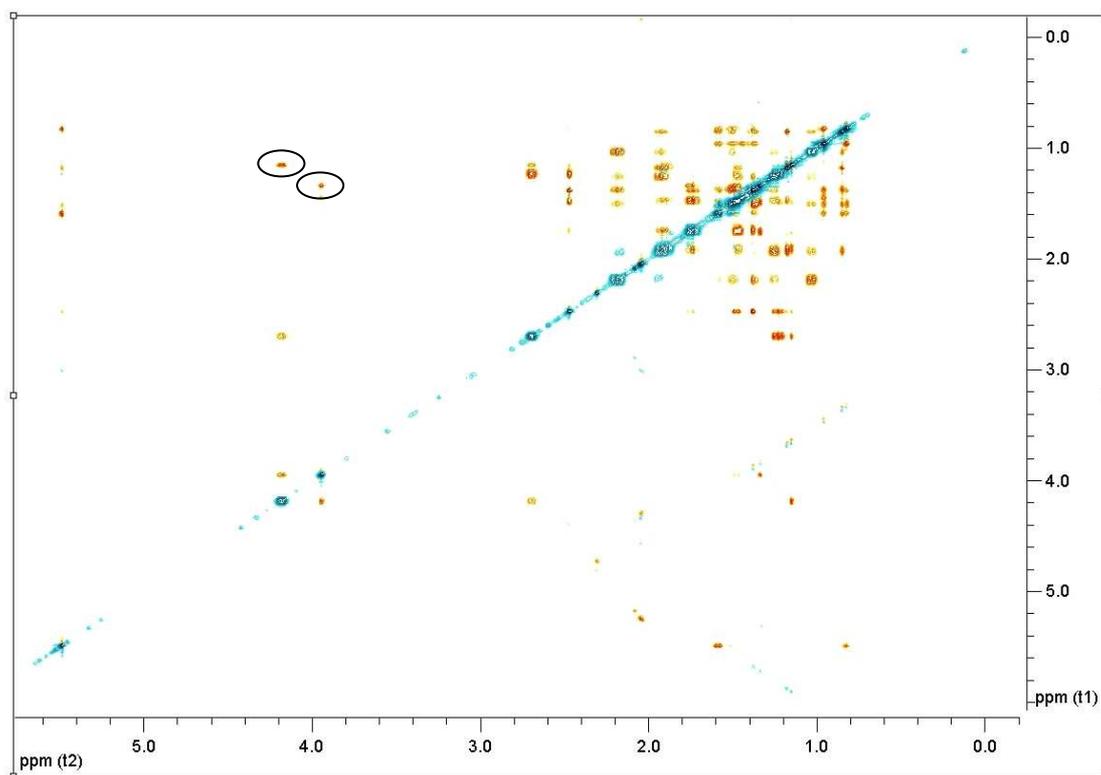
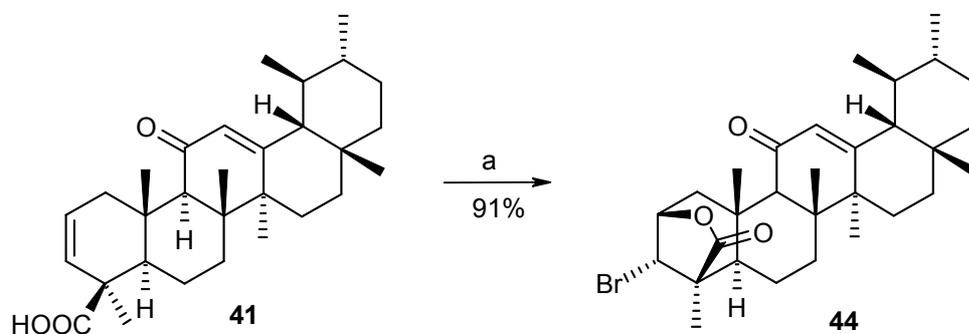


Abb. 8: Ausschnitt NOESY-Spektrum **43**

Als nächste Reaktion sollte nun die allylische Oxidation der Doppelbindung untersucht werden. Methode der Wahl war hier zunächst die Photooxidation mit NBS, welche mit Erfolg zur allylischen Oxidation im C-Ring bei der „Fokussierenden Synthese“ angewendet wird (vgl. auch Einleitung Kapitel 3).^{65,66} Die Umsetzung des Olefins **41** lieferte jedoch nicht wie erwartet das α,β -ungesättigte Keton, sondern das bromierte Lacton **44** (Schema 16).



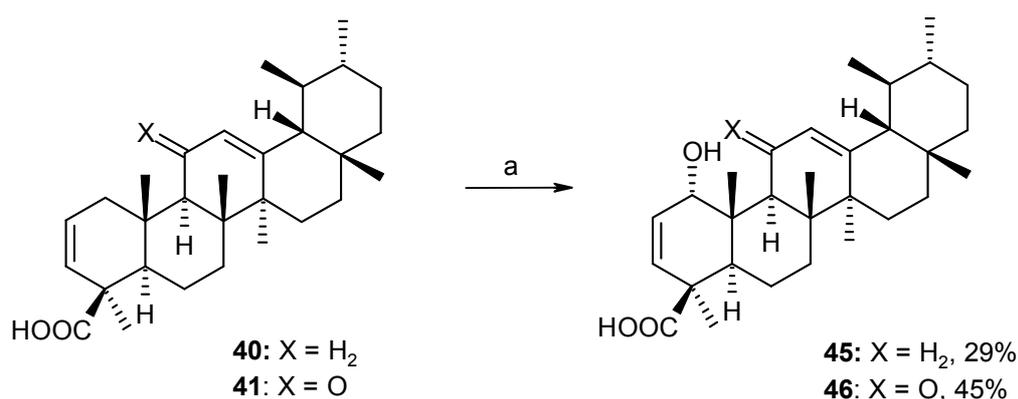
a: 2.8 eq NBS/4 eq CaCO₃/hv, Dioxan/H₂O, RT, 90 min

Schema 16: Photooxidation von **41**

3. Synthese der Derivate

Vermutlich scheint im A-Ring aufgrund der sterisch besseren Zugänglichkeit die Bromierung der Doppelbindung schneller abzulaufen als die Bromierung in Allylstellung. Bildet sich das intermediär auftretende Bromonium-Ion α -ständig aus, was nach der Konfiguration der *cis*-Diolen zu erwarten ist, so kann dieses durch einen intramolekularen Angriff der β -ständigen Carboxylgruppe zum bromierten Lacton **44** geöffnet werden.

Der Versuch das Olefin **41** mit dem System $Mn_3O(OAc)_9/t-BuOOH$, welches bei Steroiden mit Erfolg angewendet wird, zum α,β -ungesättigten Keton zu oxidieren schlug ebenfalls fehl.⁹⁰ Statt eines definierten Produktes wurde lediglich eine komplexe Reaktionsmischung erhalten, die nicht näher untersucht wurde. Diese Erkenntnisse führten zu dem Schluss, dass möglicherweise der radikalische Mechanismus dieser Reaktionen Grund für das Misslingen der Umsetzungen war, weshalb als nächste Methode die allylische Oxidation mit SeO_2 versucht werden sollte, die über einen konzertierten Mechanismus mit cyclischen Zwischenstufen verläuft. Schema 17 zeigt die erfolgreiche Umsetzung, bei der die beiden Allylalkohole **45** und **46** in 29 bzw. 45% Ausbeute erhalten wurden.^{91,92,93} Besondere Beachtung verdient die Umsetzung des Olefins von β -BA **40**, bei dem nur die Bildung des Allylalkohols im A-Ring jedoch keine Oxidation im C-Ring beobachtet wurde, was wiederum die unterschiedliche Reaktivität, wohl bedingt durch die starke sterische Differenzierung zwischen diesen beiden Doppelbindungen, untermauert.



a: 2 eq SeO_2 , Dioxan, 80°C, über Nacht

Schema 17: Synthese der beiden Allylalkohole **45** und **46**

3. Synthese der Derivate

Die Konfiguration der Hydroxylgruppe wird durch das Auswerten von NOESY-Spektren bestätigt. Abbildung 9 zeigt dies beispielhaft für den Allylkohol **46**, gleiches gilt für Verbindung **45**. Man beobachtet Kopplungen zwischen H-1 und H-23 was dafür spricht, dass die Hydroxylgruppe nach unten steht. Wäre sie β -ständig, würde man Kopplungen zwischen H-1 und H-9 sowie vermutlich auch zwischen H-1 und H-5 beobachten, was hier nicht der Fall ist.

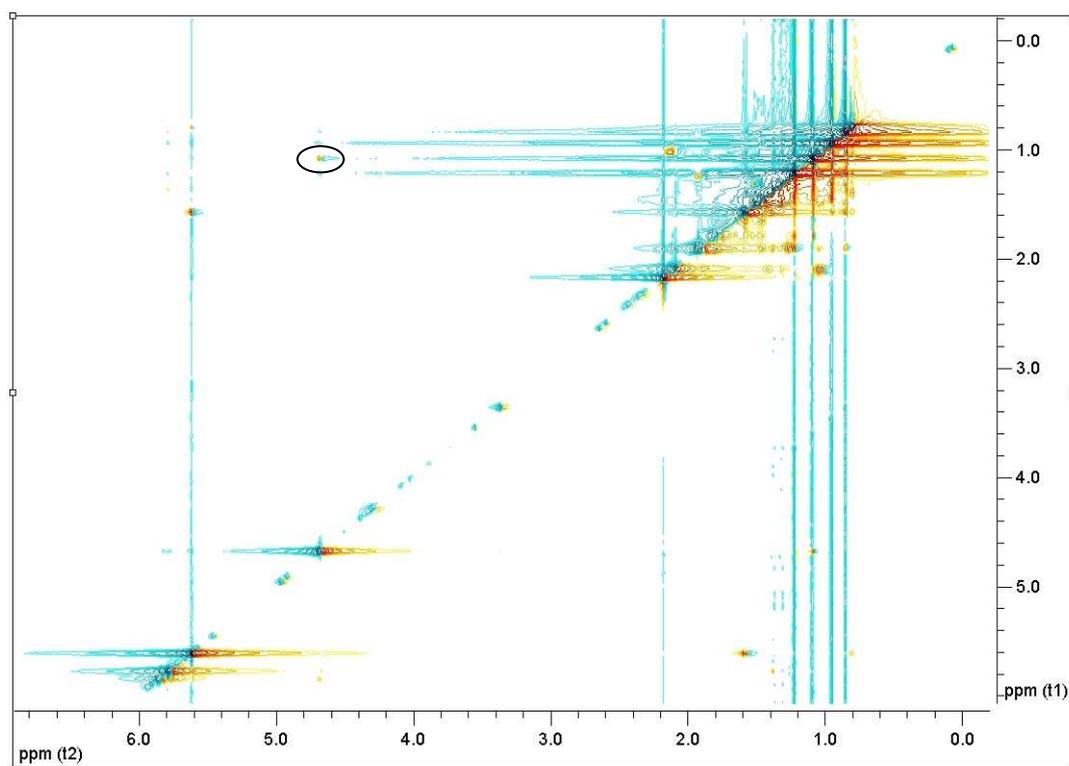
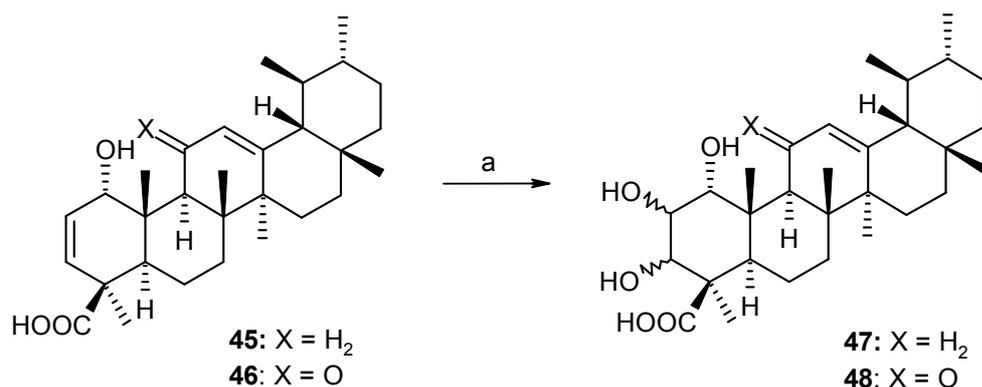


Abb. 9: Ausschnitt NOESY-Spektrum **46**

Nachteil der Oxidation mit SeO_2 war die Aufreinigung der Produkte, da sich die vollständige Abtrennung von elementarem Selen und evtl. entstandener selenorganischer Verbindungen als nicht trivial gestaltete. Aus diesem Grund sollte versucht werden, unter Zusatz von *t*-BuOOH als Cooxidans mit katalytischen Mengen an SeO_2 zu arbeiten.^{94,95} Unter diesen Bedingungen konnte jedoch auch nach mehreren Tagen nur ein geringer Umsatz festgestellt werden, weshalb diese Reaktion nicht weiterverfolgt wurde.

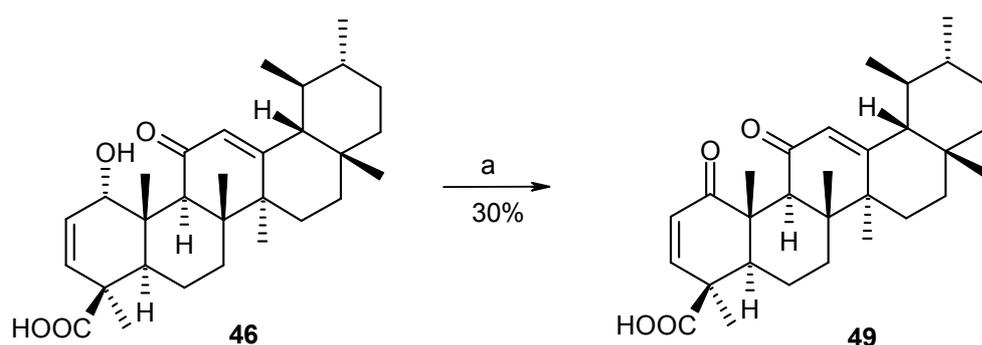
Zum Abschluss sollte nun versucht werden, die beiden Allylkohole **45** und **46** unter den bereits ermittelten Dihydroxylierungsbedingungen in die entsprechenden Triole **47** und **48** umzuwandeln (Schema 18).



a: 10 eq K₃[Fe(CN)₆], 10 eq K₂CO₃, 1 eq DABCO, 5 mol% OsO₄ in H₂O, *t*-BuOH/H₂O, 40°C, über Nacht

Schema 18: Geplante Dihydroxylierung der Allylalkohole **45** und **46**

Die Umsetzung von **46** lieferte jedoch nicht das gewünschte Triol **48**, sondern wurden unter den vorliegenden Bedingungen zum α,β -ungesättigten Keton **49** oxidiert (Schema 19). Ergebnisse von ROMEO et al., die die Oxidation von Hydroxylgruppen mit OsO₄ und verschiedenen Cooxidantien untersuchten,^{96,97} bestätigen dies. Nach DONOHOE et al. sollte die Umsetzung zum Triol unter UPJOHN-Bedingungen möglich sein,⁹⁸ ließ sich aber nach den Ergebnissen der vorausgegangenen Versuchen nicht auf die Allylalkohole **45** und **46** übertragen, weshalb die Synthese an dieser Stelle abgebrochen wurde.



a: 10 eq K₃[Fe(CN)₆], 10 eq K₂CO₃, 1 eq DABCO, 5 mol% OsO₄ in H₂O, *t*-BuOH/H₂O, 40°C, über Nacht

Schema 19: Synthese des α,β -ungesättigten Keton **49**

3.3 Modifikationen im C-Ring

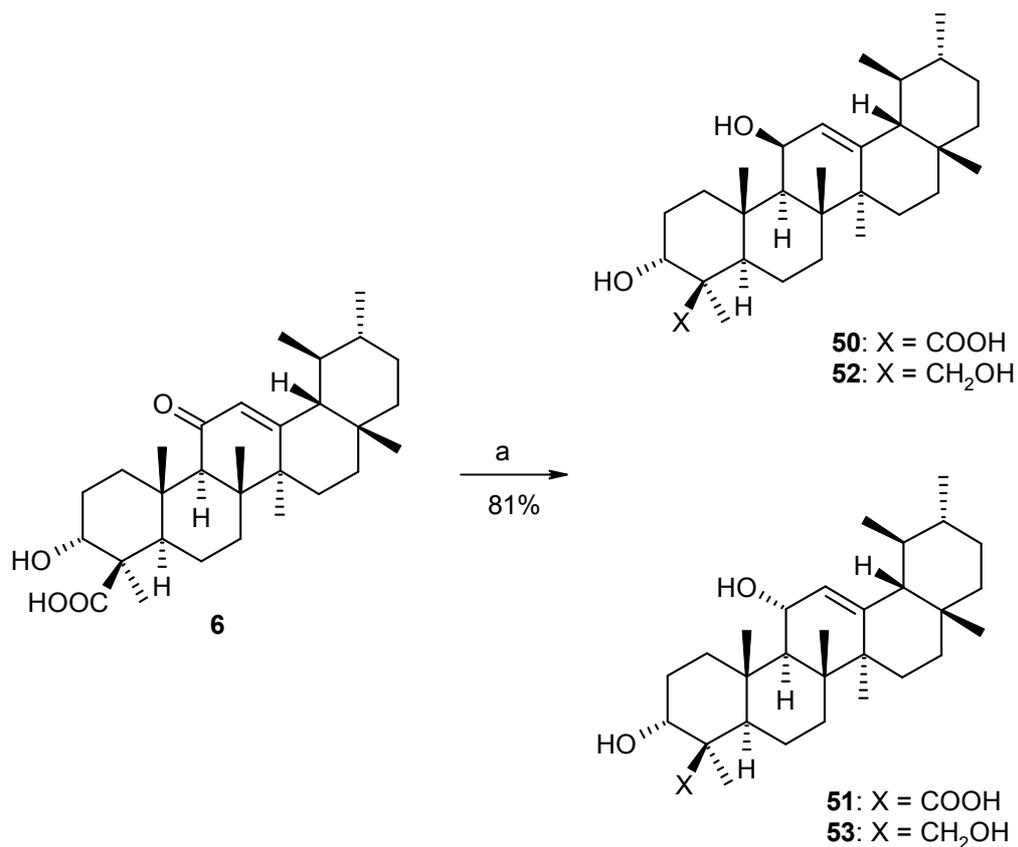
3.3.1 Partielle Reduktion der Carbonylgruppe

Zunächst sollte die Carbonylgruppe von β -KBA **6** durch partielle Reduktion in den entsprechenden Allylalkohol umgewandelt werden. Methode der Wahl war die Reduktion mit dem System $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$ in $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, welche PELLEGATA et al. mit Erfolg bei der Reduktion der strukturell ähnlichen 18β -Glycyrrhetinsäure angewandt haben.⁹⁹ Der Versuch schlug fehl, da es unter den genannten Bedingungen zu keiner Umsetzung kam. Dieser Umstand sowie das Scheitern zahlreicher anderer Versuche (Tabelle 10) zeigen, dass die Reduktion der Carbonylgruppe aufgrund der großen sterischen Hinderung der benachbarten Methylgruppen nicht trivial ist.

	Reduktionsmittel	Zusatz	Lösemittel	Temperatur	DC-Kontrolle
1	NaBH_4	NaOH	$\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$	Reflux	kein Umsatz
2 ¹⁰⁰	NaBH_4	CeCl_3	MeOH	Reflux	kein Umsatz
3 ¹⁰⁰	NaBH_4	CeCl_3	DMF	Reflux	kein Umsatz
4 ¹⁰¹	LiBH_4	-	THF	Reflux	kein Umsatz
5 ¹⁰¹	LiBH_4	MeOH	THF	Reflux	kein Umsatz
6 ¹⁰²	NaBH_4	LiCl	THF/EtOH	Reflux	kein Umsatz
7 ¹⁰³	NaBH_4	-	Diglyme	Reflux	kein Umsatz
8 ¹⁰⁴	NaBH_4	LiBr	Diglyme	Reflux	Allylalkohole

Tab. 10: Versuche zur partiellen Reduktion der Carbonylgruppe

Erst der Einsatz von NaBH_4 und LiBr , welche *in situ* das reaktivere LiBH_4 bilden, in Diglyme als hochsiedendem Lösemittel brachte den gewünschten Erfolg. Neben den beiden Allylalkoholen **50** und **51** wurden auch zu einem geringen Prozentsatz die beiden Triole **52** und **53** erhalten, bei denen die Carboxylgruppe ebenfalls reduziert wurde (Schema 20).



a: 5 eq NaBH₄/5 eq LiBr, Diglyme, Rückfluss, 1h

Schema 20: Synthese der Allylalkohole **50** und **51**

Die Ausbeute des Diastereomerengemisches aus **50** und **51** beträgt 73%, wovon ca. 2/3 auf **50** und 1/3 auf **51** entfallen. Ein Angriff der Carbonylgruppe „von unten“ scheint gegenüber einem Angriff „von oben“ bevorzugt zu sein. Die Konfiguration der beiden Allylalkohole wurde durch das Auswerten von NOESY-Spektren ermittelt. Abbildung 10 zeigt einen Ausschnitt des NOESY-Spektrums von Verbindung **50**. Man beobachtet Kopplungen zwischen H-11 und H-9 sowie zwischen H-11 und H-1 β , was dafür spricht, dass die Hydroxylgruppe nach oben steht. Bei der α -ständigen OH-Funktion in Verbindung **51** werden Kopplungen zwischen H-11 und H-25 sowie zwischen H-11 und H-26 beobachtet (Abbildung 11).

3. Synthese der Derivate

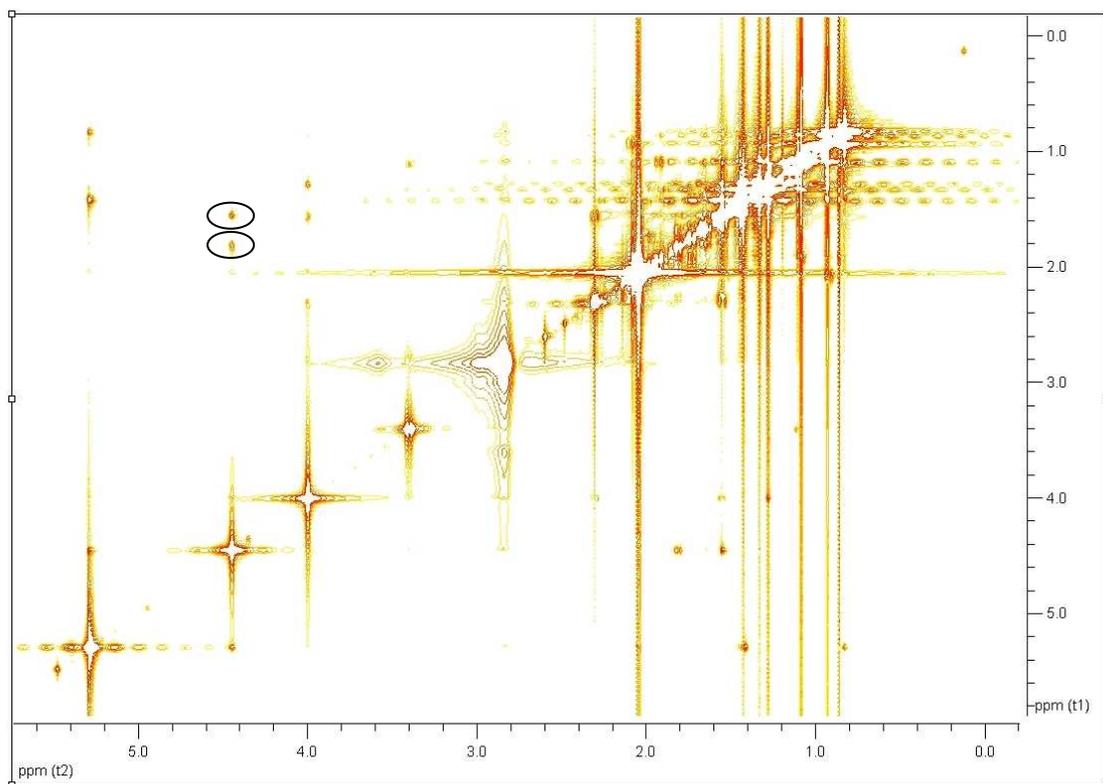


Abb. 10: Ausschnitt NOESY-Spektrum **50**

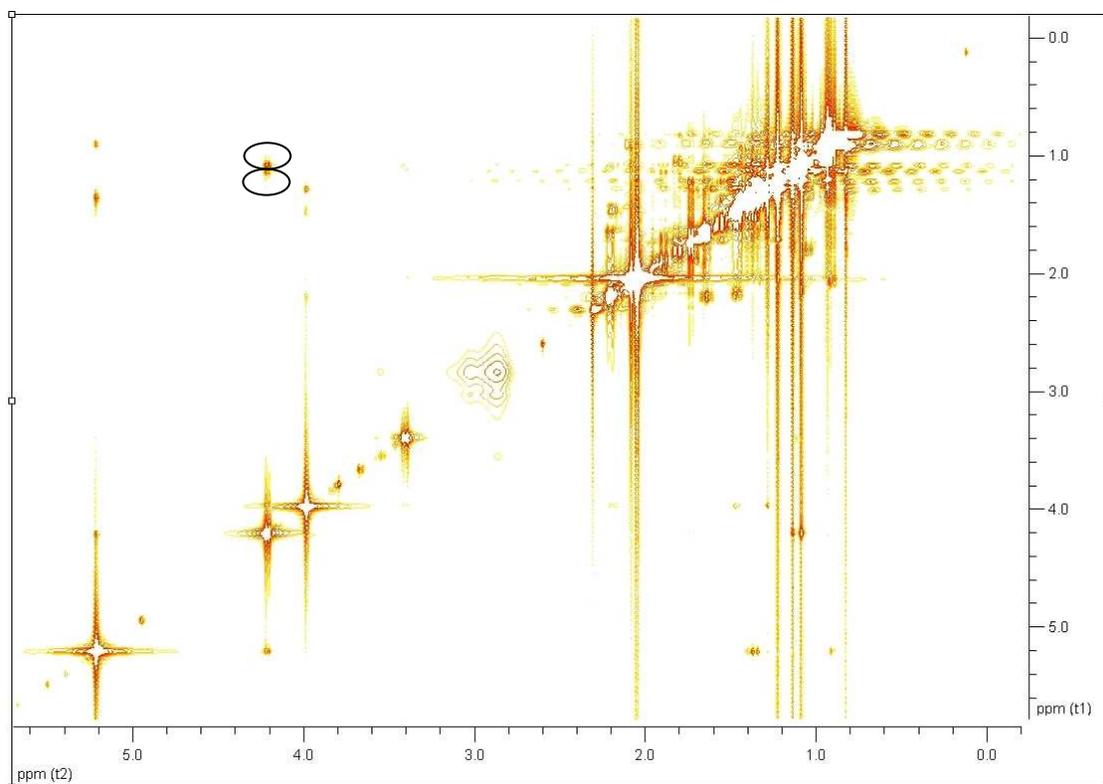
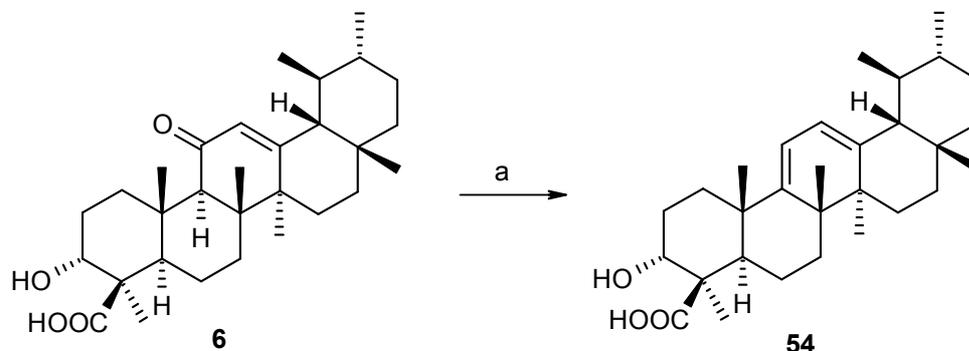


Abb. 11: Ausschnitt NOESY-Spektrum **51**

3. Synthese der Derivate

Ein weiteres Problem stellte die Isolierung der Allylalkohole **50** und **51** dar. Bei den ersten Versuchen konnte statt der gewünschten Allylalkohole nur das entsprechende Dien **54** isoliert werden (Schema 21).

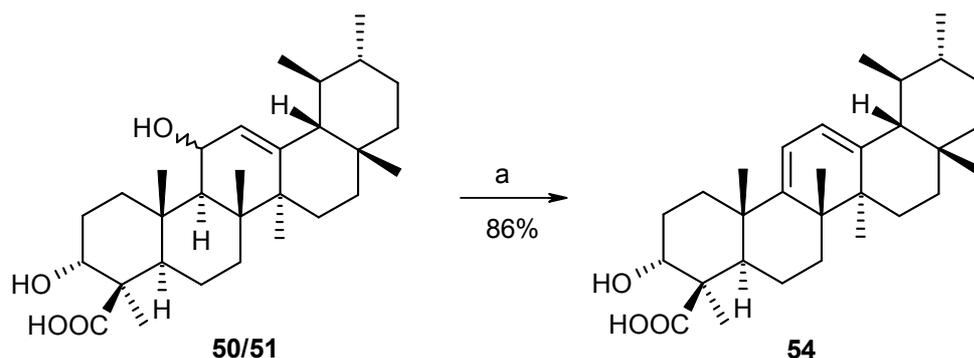


a: 5 eq NaBH₄/5 eq LiBr, Diglyme, Rückfluss, 1h

Schema 21: Dien **54** als Aufarbeitungsartefakt

Reste von Essigsäure nach der säulenchromatographischen Reinigung sowie Spuren von HCl in Deuteriochloroform, welches anfangs zur Aufnahme der NMR-Spektren benutzt wurde, reichten aus um eine spontane Eliminierung auszulösen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von AMMON et al.⁹, die von analogen Aufarbeitungsartefakten berichten, welche vermutlich von Allylalkoholen in der Säurefraktion des Weihrauchharzes stammen, die sich als solche nicht isolieren ließen (vgl. Kapitel 1). Auch ROZEN et al.¹⁰⁵ berichten ebenfalls von der spontanen Eliminierung strukturell ähnlicher Derivate der Glycyrrhetinsäure in Chloroform. Der Einsatz von 0.1% Essigsäure statt des üblichen 1% sowie das azeotrope Entfernen der Essigsäure mit Toluol bei RT im Vakuum und der Einsatz von Aceton-d₆ zur Aufnahme der NMR-Spektren brachten schließlich den gewünschten Erfolg. In Substanz sind die beiden Allylalkohole **50** und **51** stabil und im Gefrierschrank auch über einen längeren Zeitraum lagerfähig.

Das Dien **54** lässt sich synthetisch durch refluxieren der Allylalkohole **50** und/oder **51** mit einigen Tropfen konz. HCl in MeOH erhalten (Schema 22).



a: einige Tropfen HCl konz., MeOH, Rückfluss, 30 min

Schema 22: Synthese des Diens 54

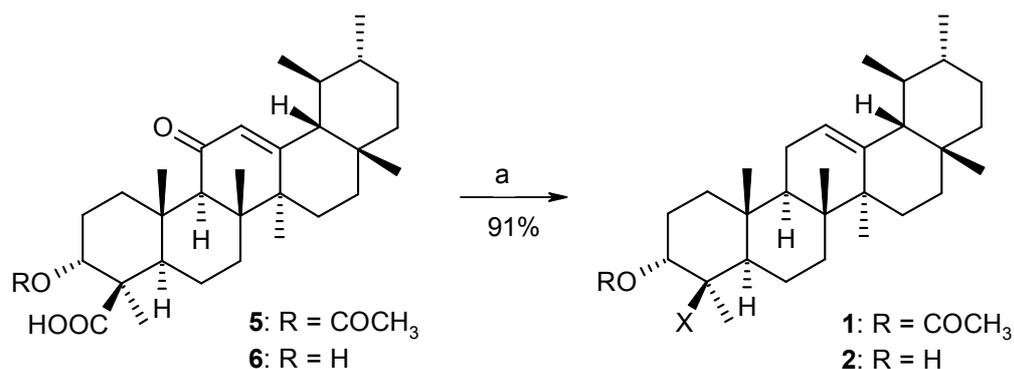
Eine analoge Synthese der Allylalkohole sowie des Diens von β -AKBA **5** ist nicht möglich, da unter den vorliegenden Reduktionsbedingungen der Acetylesther zum entsprechenden Alkohol reduziert wird.

3.3.2 Vollständige Reduktion der Carbonylgruppe

Zur vollständigen Reduktion der Carbonylgruppe existiert bereits ein Verfahren mit Li/*t*-BuOH in HMPA (vgl. Einleitung Kapitel 3). Wegen der hohen Toxizität des HMPA sollte nun versucht werden, dieses Verfahren durch katalytische Hydrierung zu ersetzen. In der Literatur existieren viele Beispiele für die Reduktion der Carbonylgruppe im C-Ring ähnlicher pentacyclischer Triterpene mit unterschiedlichen Katalysatoren. Alle durchgeführten Reaktionen blieben bei der Umsetzung von β -KBA **6** jedoch ohne Erfolg (Tabelle 11). Erst durch den Einsatz eines Autoklaven, mit dem es möglich war, unter sehr großem Überdruck zu arbeiten, gelang die Synthese von β -BA **2** durch katalytische Hydrierung mit einer Ausbeute von 91% (Schema 23). Dies zeigt ein weiteres Mal eindrucksvoll die Hartnäckigkeit der Carbonylgruppe im C-Ring der Boswelliasäuren gegenüber chemischen Reaktionen. Die Synthese von β -ABA **1** durch katalytische Hydrierung von β -AKBA **5** gelang ebenfalls mit einer Ausbeute von 91%.

	eq Katalysator	bar H ₂	Ausbeute
1	Pt	1	kein Umsatz
2 ^{106,107,108}	0.2 PtO ₂	1	kein Umsatz
3	0.2 PtO ₂	3-5	kein Umsatz
4 ¹⁰⁹	Pd/C (10%)	1	kein Umsatz
5	1 PtO ₂ /C	1	kein Umsatz
6	0.5 PtO ₂	90	91% über Nacht
7	1/3 PtO ₂	90	≥ 90% nach 2-3 Tagen

Tab. 11: Versuche zur katalytischen Hydrierung von β -KBA **6** in Essigsäure



a: 90 bar H₂, 0.5 eq PtO₂, AcOH, RT, über Nacht

Schema 23: Synthese von β -ABA **1** und β -BA **2** durch katalytische Hydrierung

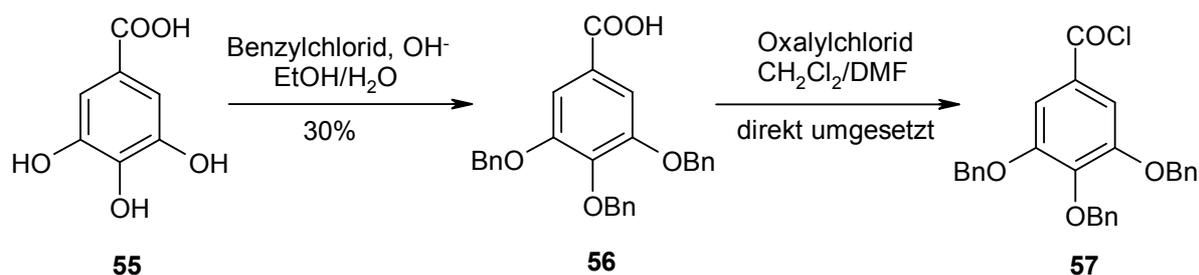
3.4 Synthese von Derivaten mit zwei Wirkprinzipien

Laut AMMON et al. handelt es sich bei den Boswelliasäuren um spezifische Nicht-Redox-Inhibitoren der 5-Lipoxygenase, die an eine Regulationsstelle binden, welche nicht mit dem aktiven Zentrum des Enzyms identisch ist (vgl. auch Kapitel 1).^{23,24} Redox-Inhibitoren haben aufgrund der teils starken Nebenwirkungen bisher kaum Anwendung gefunden (vgl. Kapitel 2.1). Ein interessanter Ansatz schien eine Kombination dieser beiden Wirkprinzipien zu sein, indem man Boswelliasäuren mit einer re-doxaktiven Säure wie Gallussäure verestert um so die Wirksamkeit zu steigern. Sollten sich diese Moleküle als gute Inhibitoren erweisen, könnten bei evtl. folgenden

3. Synthese der Derivate

pharmakologischen Untersuchungen durch die spezifische Bindung der Boswellia-säuren an die 5-Lipoxygenase Nebenwirkungen durch den redoxaktiven Rest minimiert oder sogar ganz eliminiert werden, sofern dieser nicht in die Blutbahn gelangen kann. Eine Veresterung mit Gallussäure erhöht gleichzeitig die Hydrophilie des Moleküls, was, wie bereits in Kapitel 3.2 erwähnt, ebenfalls positive Effekte für die pharmakologische Wirkung mit sich bringen könnte.

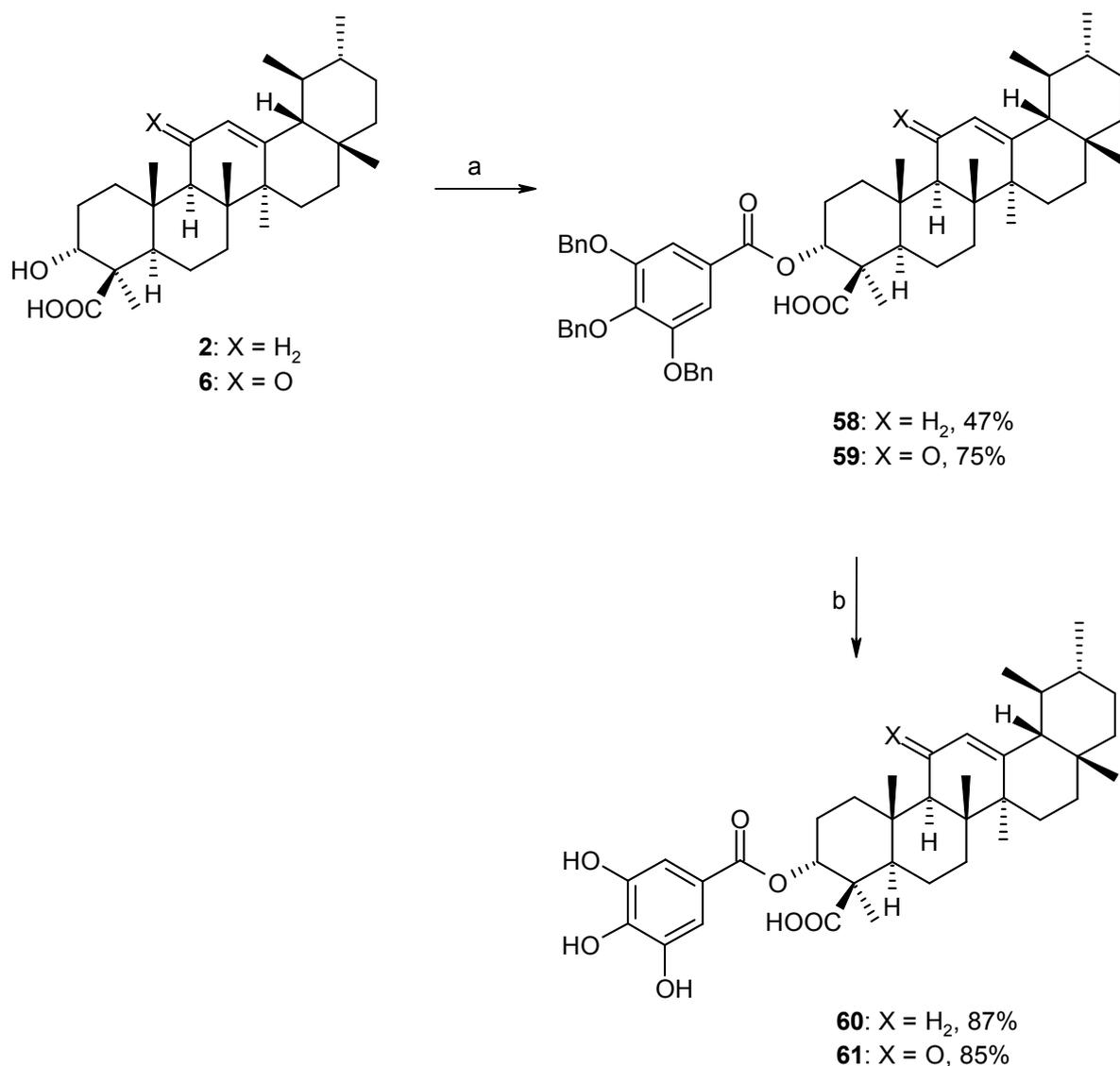
Um β -BA **2** und β -KBA **6** mit Gallussäure **55** verestern zu können, war es zunächst notwendig die phenolischen Hydroxygruppen der Gallussäure zu schützen und die geschützte Gallussäure als Säurechlorid zu aktivieren. Als Schutzgruppe der Wahl erschien die Benzylgruppe, da sie mittels katalytischer Hydrierung wieder einfach und schonend abzuspalten ist. Sowohl die benzylierte Gallussäure **56**¹¹⁰ als auch das entsprechende Säurechlorid **57**¹¹¹ sind literaturbekannt und wurden entsprechend den vorliegenden Vorschriften synthetisiert (Schema 24).



Schema 24: Synthese von **57**

In Anlehnung an die Vorschrift von TÜCKMANTEL et al.¹¹¹ sowie an eigene Vorschriften wie die Umsetzung mit Säureanhydriden (vgl. Kapitel 2.2.1 und 3.1.1) wurde das Säurechlorid **57** ohne weitere Aufarbeitung direkt mit β -BA **2** bzw. β -KBA **6** in Gegenwart von DMAP als Katalysator in Pyridin umgesetzt (Schema 25). Um die Aufarbeitung zu erleichtern, wurde wegen der Schwerlöslichkeit der benzylierten Gallussäure **56** auf einen zu großen Überschuss (5 eq statt der üblichen 10 eq) während der Reaktion verzichtet. Die Reaktion wurde auch mit einem geringen Überschuss an **57** durchgeführt (1.1 eq), allerdings ohne Erfolg. Schema 25 zeigt auch die Abspaltung der Benzylgruppen. Durch Hydrierung bei Atmosphärendruck mit 10% Pd/C als Katalysator in THF wurden die beiden Galloyl ester **60** und **61** erhalten.

3. Synthese der Derivate



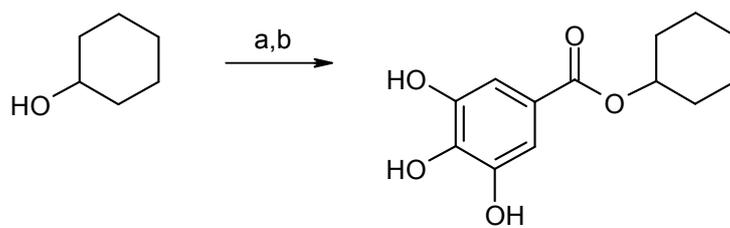
a: 5 eq **57**, 1 eq DMAP, Pyridin, RT, 2 Tage

b: 1 atm H₂, 10% Pd/C, THF, RT, 3 h

Schema 25: Synthese der beiden Galloyl ester **60** und **61**

Neben den beiden Galloylderivaten **60** und **61** wurde nach dem gleichen Prinzip ausgehend von Cyclohexanol der Gallussäurecyclohexylester **62** synthetisiert, um eine Referenzsubstanz für die Aktivitätsmessungen zu besitzen. Durch Vergleich der ermittelten Werte sollte es möglich sein, eine Aussage über den Einfluss des redoxaktiven Restes auf die Wirkung der beiden Galloylderivate **60** und **61** zu treffen. Der Gallussäurecyclohexylester **62** konnte ohne Isolierung der benzylierten Zwischenstufe über zwei Stufen in 60 % Ausbeute erhalten werden (Schema 26).

3. Synthese der Derivate



62: 60%

a: 1.5 eq **57**, 0.1 eq DMAP, Pyridin, RT, über Nacht
b: 1 atm H₂, 10% Pd/C, THF, RT, 3.5 h

Schema 26: Synthese des Gallussäurecyclohexylester **62**

4. Aktivitätsmessungen und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Aktivitätsmessungen an 5-Lipoxygenase und Cathepsin G wurden ebenfalls am Pharmazeutischen Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durch Mitarbeiter der Arbeitsgruppe WERZ (Abteilung für Pharmazeutische Analytik) durchgeführt. Untersuchungen an p12-Lipoxygenase und Cyclooxygenase 1 stehen bis dato noch aus.

4.1 Ergebnisse Cathepsin G

Die Aktivitätsmessungen an Cathepsin G wurden in zellfreien Systemen vorgenommen. Hierfür wurden menschliche Leukozyten zur verstärkten Freisetzung von Cathepsin G stimuliert und die lösliche Fraktion anschließend durch Zentrifugieren von den festen Zellbestandteilen getrennt. Tabelle 12 zeigt eine Übersicht der ermittelten Werte.

Verbindung	Restaktivität 1 μM [%]	Restaktivität 10 μM [%]
3-O-Glutaroyl- β -BA 14	85.7 \pm 11.2	24.5 \pm 1.7
3-O-Glutaroyl- β -KBA 15	78.2 \pm 11.5	49.1 \pm 11.0
3-O-Succinoyl- β -BA 18	77.3 \pm 9.5	52.3 \pm 12.7
3-O-Succinoyl- β -KBA 19	103.7 \pm 4.7	90.2 \pm 9.6
3-O-Oxalyl- β -BA 20	-	-
3-O-Oxalyl- β -KBA 21	-	-
3-O-Carboxymethyl- β -BA 26	80.7 \pm 8.4	28.8 \pm 7.4
3-O-Carboxymethyl- β -KBA 27	101.5 \pm 5.7	97.7 \pm 7.1
2-Hydroxy- β -BA 42	97.3 \pm 2.0	73.5 \pm 14.1
2-Hydroxy- β -KBA 43	-	-
11 β -Hydroxy- β -BA 50	102.3 \pm 3.0	62.9 \pm 6.6
11 α -Hydroxy- β -BA 51	107.2 \pm 2.6	82.7 \pm 9.0

Tab. 12: Aktivitätsmessungen an Cathepsin G (n=3)^{112,113}

Die Restaktivität des Enzyms wurde bei Konzentrationen von 1 μM und 10 μM bezogen auf das jeweilige Derivat bestimmt. Bei einer Restaktivität von 50% ließe sich

aus Konzentrations-Aktivitäts-Diagrammen der entsprechende IC_{50} -Wert ermitteln, worauf aber wegen der teilweise starken Abweichung der Messwerte verzichtet wurde.

Einige der Messwerte stehen bis dato noch aus. Betrachtet man die Tabelle so lassen sich daraus dennoch einige interessante Struktur-Wirkungs-Beziehungen ableiten. Derivate mit einer Methylengruppe in 11-Position scheinen das Enzym besser zu hemmen als Derivate mit Carbonyl- oder Hydroxylgruppe an gleicher Stelle, da die gemessenen Werte durchweg niedriger sind. Ein Ester bzw. Ether in 3-Position scheint wirksamer zu sein als die freie Hydroxylgruppe, da auch hier durchweg eine geringere Aktivität festgestellt wurde als bei dem *cis*-Diol **42** und den Allylalkoholen **50** und **51**. Ein Vergleich der entsprechend dem Molecular Modeling entwickelten Derivate (vgl. Kapitel 3.1) lässt sich an dieser Stelle noch nicht vornehmen, da die Ergebnisse der 3-O-Oxalyl-Derivate **20** und **21** noch ausstehen und die Synthese eines Phosphates bisher nicht gelang. Allerdings konnte mit dem Carboxymethylether **26** bereits eine vergleichsweise gute Hemmwirkung erzielt werden.

4.2 Ergebnisse 5-Lipoxygenase

Die Aktivitätsmessungen an 5-Lipoxygenase wurden an intakten menschlichen Zellen (Leukozyten) und in zellfreien Systemen vorgenommen. Für die Versuche im zellfreien System wurde eine lösliche Fraktion mit rekombinanter menschlicher 5-Lipoxygenase aus Bakterien gewonnen, welche beim Expressieren des Enzyms lysiert und anschließend zentrifugiert wurden. Die Restaktivität des Enzyms wurde wie bei Cathepsin G bei Konzentrationen von 1 μ M und 10 μ M bezogen auf das jeweilige Derivat bestimmt. Auch hier wurde aus bereits genannten Gründen auf eine Ermittlung der IC_{50} -Werte verzichtet. Die Tabellen 13 (intakte Zellen) und 14 (zellfreies System) liefern eine Übersicht über die gemessenen Werte.

Vergleicht man die beiden Tabellen miteinander, so wird auf Anhieb deutlich, dass die Hemmwirkung im zellfreien System durchweg schlechter ist als bei intakten Zellen. Dieses Phänomen ist nicht unbekannt (vgl. auch Kapitel 1) und lässt sich möglicherweise durch die bereits in dieser Arbeit mehrfach diskutierten komplexen Wirkmechanismen erklären. Ein zusätzlicher bzw. anderer Grund hierfür könnte eine Anreicherung der Derivate in den Membranen der Zelle sein, die zu einer höheren Konzentration an Inhibitor in der Zelle und somit zu einer stärkeren Hemmung führen.

4. Aktivitätsmessungen und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Verbindung	Restaktivität 1 μ M [%]	Restaktivität 10 μ M [%]
3-O-Glutaroyl- β -BA 14	118.0 \pm 2.2	68.9 \pm 12.0
3-O-Glutaroyl- β -KBA 15	96.9 \pm 0.7	87.3 \pm 6.9
3-O-Succinoyl- β -BA 18	82.5 \pm 4.8	62.6 \pm 13.0
3-O-Succinoyl- β -KBA 19	104.1 \pm 25.0	81.7 \pm 11
3-O-Oxalyl- β -BA 20	94.1 \pm 4.5	77.3 \pm 9.8
3-O-Oxalyl- β -KBA 21	100.5 \pm 7.0	63.5 \pm 0.9
3-O-Carboxymethyl- β -BA 26	94.8 \pm 9.1	56.7 \pm 9.6
3-O-Carboxymethyl- β -KBA 27	97.7 \pm 2.6	68.2 \pm 3.5
2-Hydroxy- β -BA 42	106.9 \pm 7.5	53.4 \pm 6.0
2-Hydroxy- β -KBA 43	-	-
11 β -Hydroxy- β -BA 50	76.7 \pm 12.0	18.3 \pm 2.7
11 α -Hydroxy- β -BA 51	104.0 \pm 7.9	58.2 \pm 0.9

Tab. 13: Aktivitätsmessungen 5-Lipoxygenase an intakten Zellen (n=2-3)^{114,115}

Verbindung	Restaktivität 1 μ M [%]	Restaktivität 10 μ M [%]
3-O-Glutaroyl- β -BA 14	100.1 (n=1)	93.8 (n=1)
3-O-Glutaroyl- β -KBA 15	105.8 \pm 23.4	89.1 \pm 12.7
3-O-Succinoyl- β -BA 18	88.6 \pm 23.3	88.2 \pm 18.8
3-O-Succinoyl- β -KBA 19	71.8 \pm 15.7	75.0 \pm 4.8
3-O-Oxalyl- β -BA 20	121.8 \pm 10.0	106.8 \pm 11.2
3-O-Oxalyl- β -KBA 21	94.5 \pm 23.3	90.5 \pm 18.8
3-O-Carboxymethyl- β -BA 26	116.2 \pm 24.0	82.1 \pm 10.8
3-O-Carboxymethyl- β -KBA 27	113.3 \pm 13.9	102.2 \pm 28.8
2-Hydroxy- β -BA 42	88.3 (n=1)	74.6 (n=1)
2-Hydroxy- β -KBA 43	-	-
11 β -Hydroxy- β -BA 50	129.4 (n=1)	69.1 (n=1)
11 α -Hydroxy- β -BA 51	117.8 (n=1)	86.0 (n=1)

Tab. 14: Aktivitätsmessungen 5-Lipoxygenase im zellfreien System (n=2-3)^{114,115}

4. Aktivitätsmessungen und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Auch dies wird immer wieder diskutiert um die Wirkung von Boswelliasäuren zu erklären, deren IC_{50} -Werte weit über der bestimmten Plasmakonzentration für β -AKBA **5** liegen (vgl. Kapitel 1 und 2.3). Mit Ausnahme von 11β -Hydroxy- β -BA **50** wurde bei den durchgeführten Untersuchungen keine nennenswerte Hemmung beobachtet.

4.3 Ergebnisse der 3-O-Galloylderivate **60** und **61**

Die Aktivitätsmessungen an Cathepsin G wurden im zellfreien System und bei 5-Lipoxygenase zusätzlich auch an intakten menschlichen Zellen (Leukozyten) vorgenommen. Die Restaktivität des Enzyms wurde bei Cathepsin G bei Konzentrationen von 1 μ M und 10 μ M gemessen. Bei 5-Lipoxygenase wurde aufgrund der guten Hemmung durch **61** bei geringeren Konzentrationen von 0.1 μ M und 3 μ M gearbeitet. Auch hier wurde aus bereits genannten Gründen auf eine Ermittlung der IC_{50} -Werte verzichtet. Tabelle 15 liefert eine Übersicht über die gemessenen Werte. Neben den Werten für **61** wurde an 5-Lipoxygenase auch eine Messung mit **60** und Gallussäurecyclohexylester **62** durchgeführt. Die bestimmten Werte sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Enzym	Restaktivität 1 μ M [%]	Restaktivität 10 μ M [%]
Cat-G ^{112,113}	90.3 \pm 14.0	30.9 \pm 4.1
	Restaktivität 0.1 μ M [%]	Restaktivität 3.0 μ M [%]
5-LO (intakte Zellen) ^{114,115}	89.8 \pm 8.2	28.9 \pm 5.0
5-LO (zellfrei) ^{114,115}	9.1 (n=1)	0 (n=1)

Tab. 15: Aktivitätsmessungen 3-O-Galloyl- β -KBA **61** (n=2-3)

	Restaktivität 0.1 μ M [%]	Restaktivität 3.0 μ M [%]
3-O-Galloyl- β -BA 60	82.5	70.9
Gallussäurecyclohexylester 62	33.6	0

Tab. 16: Aktivitätsmessungen an 5 Lipoxygenase (intakte Zellen) (n=1)^{114,115}

Wie in Kapitel 3.4 vermutet erweist sich 3-O-Galloyl- β -KBA **61** als außergewöhnlich starker Inhibitor der 5-Lipoxygenase sowohl an intakten Zellen als auch im zellfreien System. Im Gegensatz zu den in Kapitel 4.2 bestimmten Werten, wird hier eine bes-

sere Hemmung im zellfreien System festgestellt, vermutlich bedingt durch den abweichenden Wirkmechanismus von **61**. Wie stark der redoxaktive Rest in **61** die Wirksamkeit beeinflusst, wird durch die im Vergleich noch stärkere Hemmung des Gallussäurecyclohexylester **62** deutlich. Die Carbonylgruppe scheint wie bereits schon von AMMON et al.²⁴ postuliert für die Wirkung entscheidend zu sein, da der gemessene Wert für 3-O-Galloyl- β -BA **60** deutlich schlechter ist. Vergleicht man die Ergebnisse für Cathepsin G mit denen der anderen Derivate in Tabelle 12 wird deutlich, dass auch für dieses Enzym eine gute Hemmwirkung erzielt wird. Ob und in wie weit der duale Inhibitor **61** (vgl. Kapitel 3.4) möglicherweise für eine Anwendung *in vivo* in Frage kommt, müssen weitere pharmakologische Untersuchungen zeigen.

5. Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick

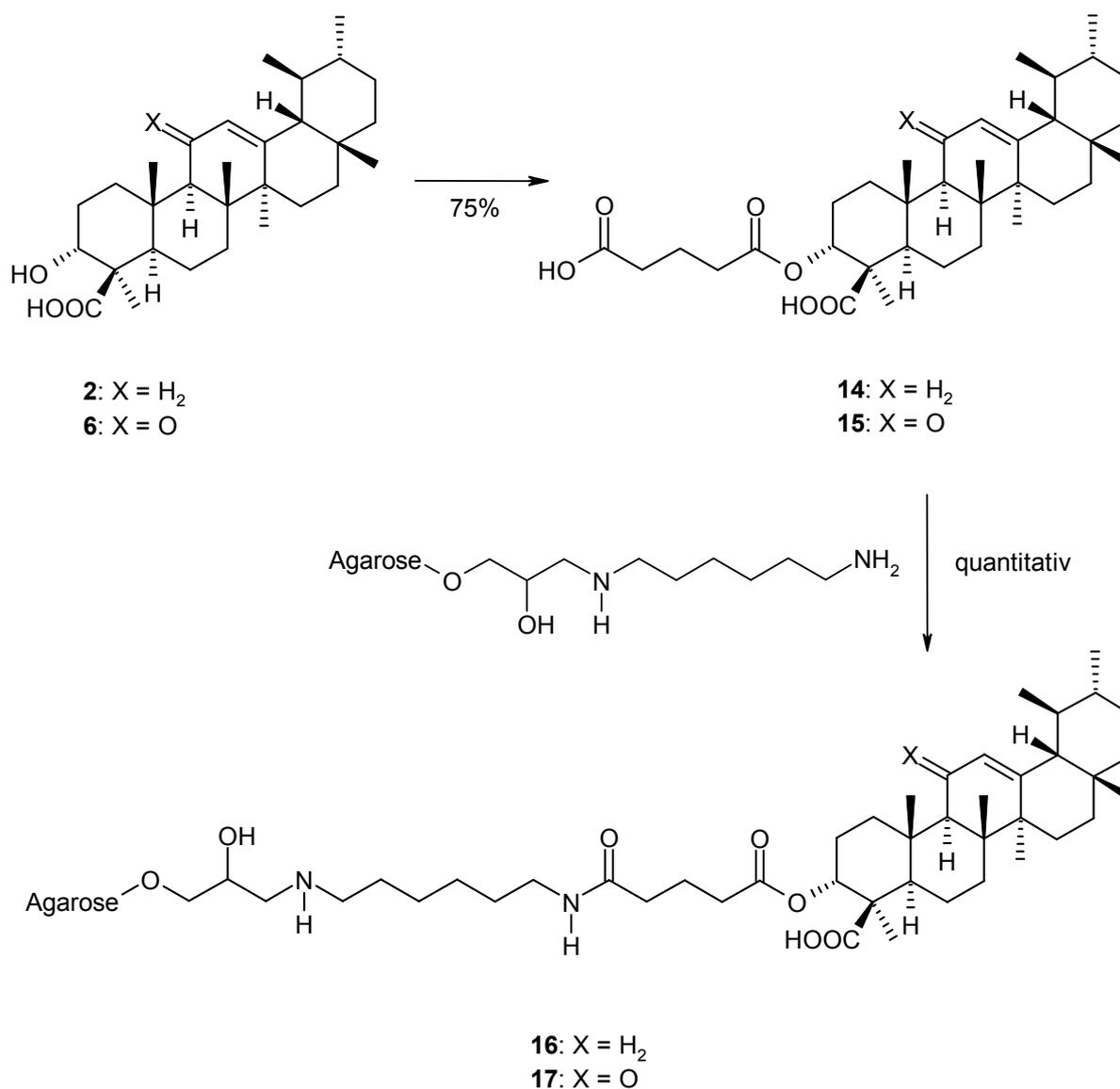
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zielsetzungen dieser Arbeit waren ausgehend von β -BA **2** und β -KBA **6**

1. Synthese von Derivaten zur gezielten Suche nach neuen Targets (Targetfishing),
2. Synthese von Derivaten zur Verbesserung der Wirksamkeit und Bioverfügbarkeit,
3. Testung der hergestellten Derivate auf ihre Wirksamkeit an bekannten und neuen Targets.

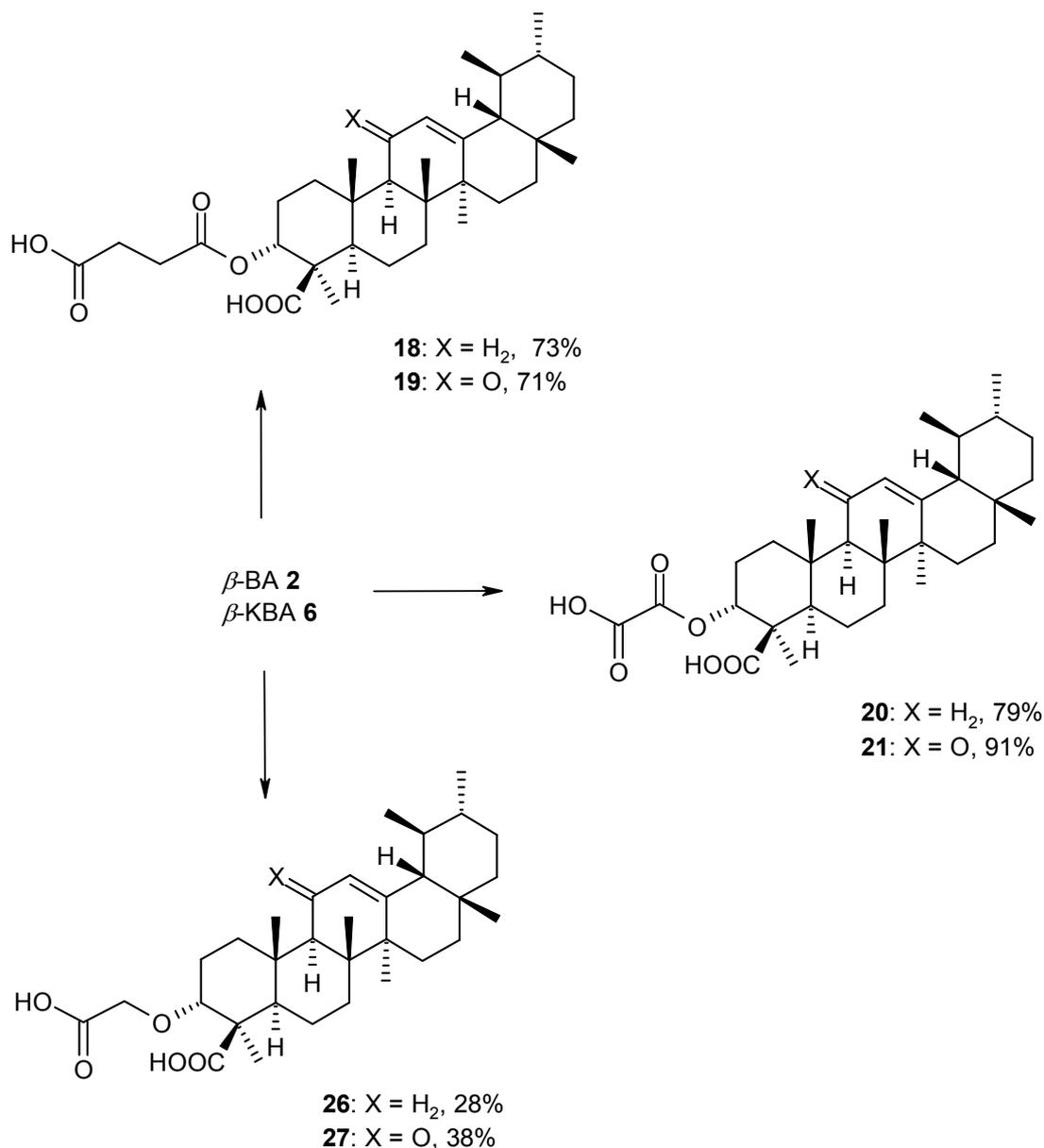
In Kapitel 2 dieser Arbeit konnte durch Anbindung der beiden Glutaroylhalbesten **14** und **15** an EAH Sepharose 4B[®] eine feste Phase zur Durchführung von Targetfishing-Experimenten entwickelt werden. Die Synthese der beiden Glutaroylhalbesten **14** und **15** gelang ausgehend von β -BA **2** und β -KBA **6** in jeweils 75% Ausbeute.

Affinitätschromatographische Untersuchungen mit den immobilisierten Boswelliasäuren **16** und **17** wurden am Pharmazeutischen Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durch Mitarbeiter der Arbeitsgruppe WERZ (Abteilung für Pharmazeutische Analytik) durchgeführt und lieferten p12-Lipoxygenase, Cyclooxygenase 1 und Cathepsin G als neue Targets für die antiinflammatorische Wirkung von Boswelliasäuren. Besondere Beachtung verdient hierbei die neutrophile Serin-Protease Cathepsin G, deren IC₅₀-Wert zur Hemmung durch β -AKBA **5** erstmals annähernd die Plasmakonzentration von **5** erreicht und damit ein so genanntes „high affinity target“ darstellt. Eine Wechselwirkung mit p12-Lipoxygenase und Cyclooxygenase 1 wurde bis dato ausgeschlossen, doch sind nach den vorliegenden Ergebnissen Boswelliasäuren nicht länger als spezifische Inhibitoren der 5-Lipoxygenase zu betrachten.



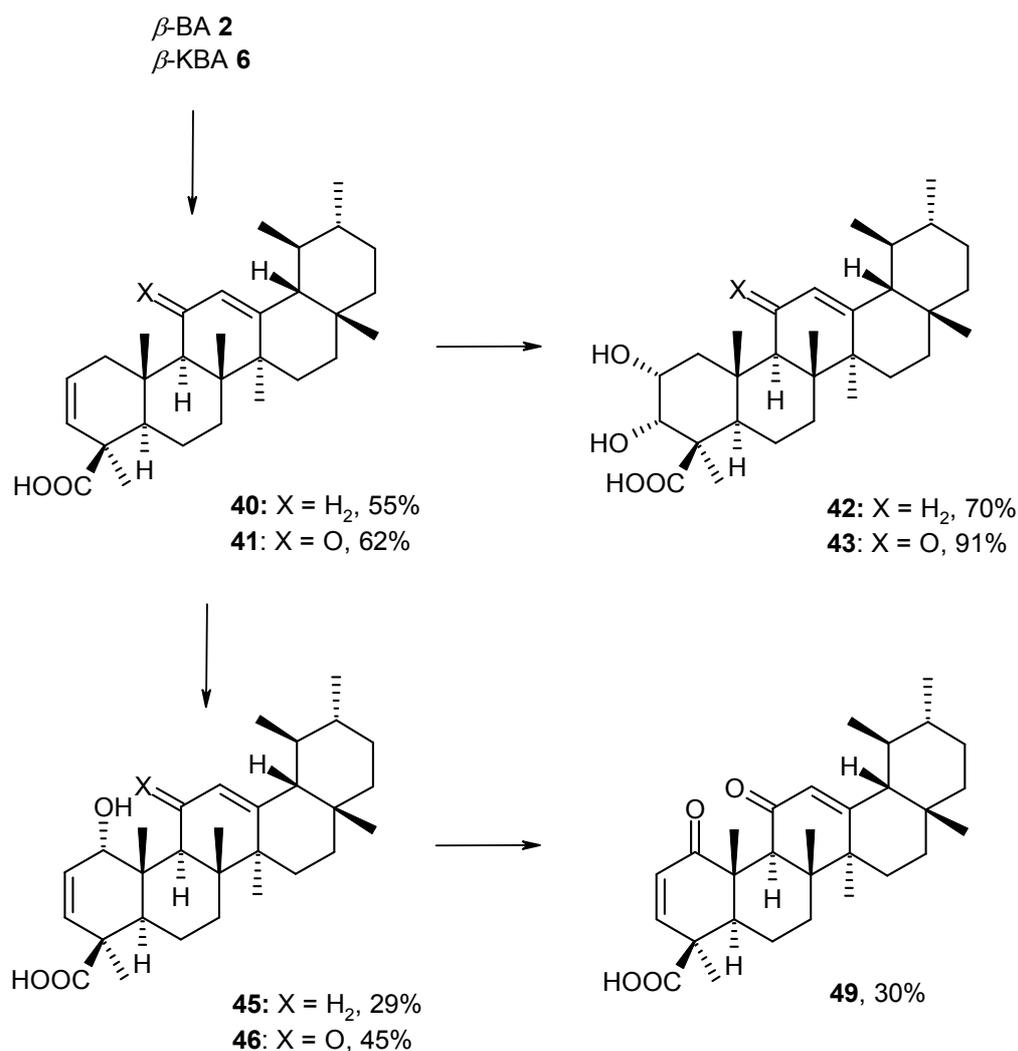
Schema 27: Synthese der immobilisierten Boswelliasäuren **16** und **17**

Kapitel 3 beschreibt die Synthese verschiedener Derivate mit dem Ziel die Wirksamkeit und die Bioverfügbarkeit von Boswelliasäuren zu verbessern. Basierend auf Molecular Modeling Berechnungen mit den Kristallstrukturen von Cathepsin G und β -AKBA **5** wurden die beiden 3-O-Oxalylderivate **20** und **21** sowie die beiden Carboxymethylether **26** und **27** hergestellt. Die Synthese eines Phosphates schlug fehl. Zur Vervollständigung der homologen Reihe mit Dicarbonsäurehalbestern erfolgte die Synthese der beiden 3-O-Succinoylderivate **18** und **19**. Die entsprechenden Malonylmonoester konnten nicht isoliert werden.



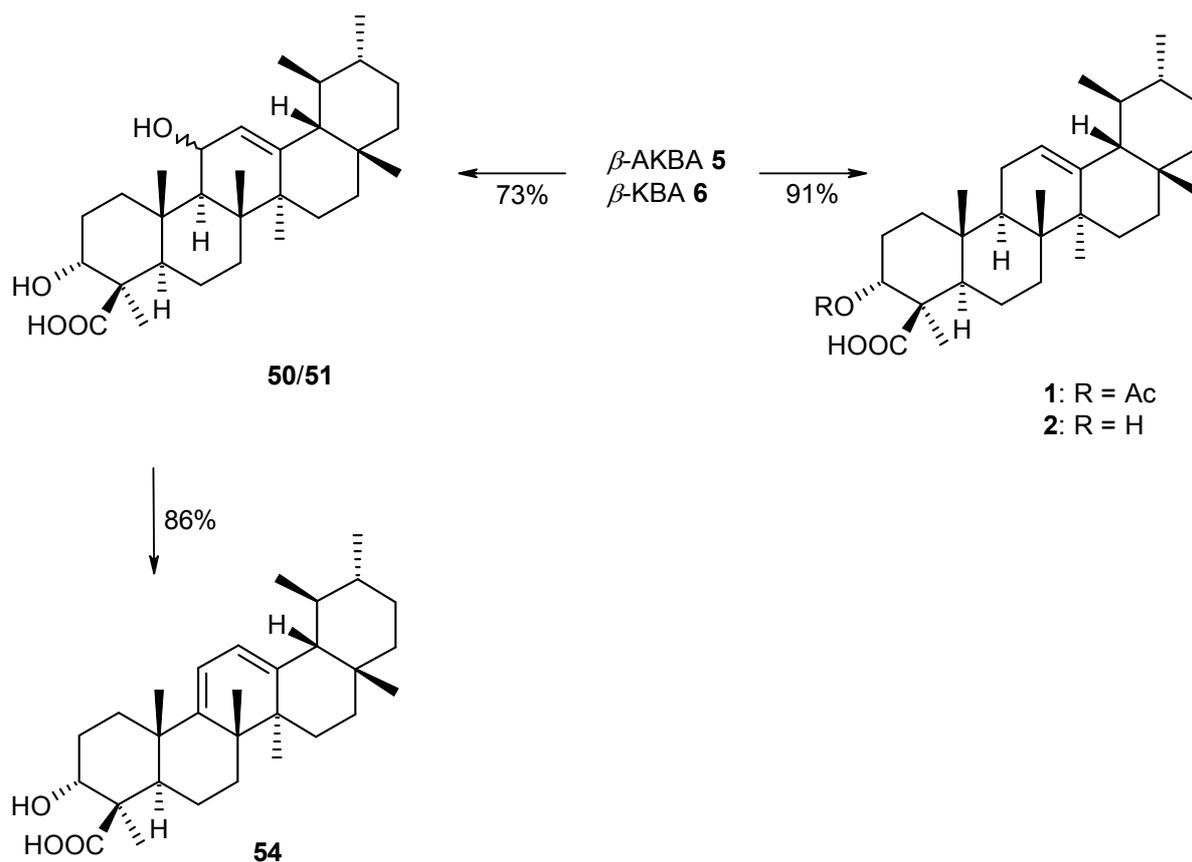
Schema 28: Derivate basierend auf Molecular Modeling und Dicarbonsäurehalbester

Neben den bisher erwähnten Derivaten war ein weiteres Ziel die Einführung mehrerer Hydroxylgruppen in den A-Ring, um das hydrophobe Grundgerüst der Boswellia-säuren hydrophiler zu machen. Die Darstellung der beiden Olefine **40** und **41** ermöglichte die Synthese der beiden *cis*-Diole **42** und **43** sowie der Allylalkohole **45** und **46**. Statt des gewünschten Triols wurde ausgehend von **46** jedoch das entsprechende α,β -ungesättigte Keton **49** erhalten.



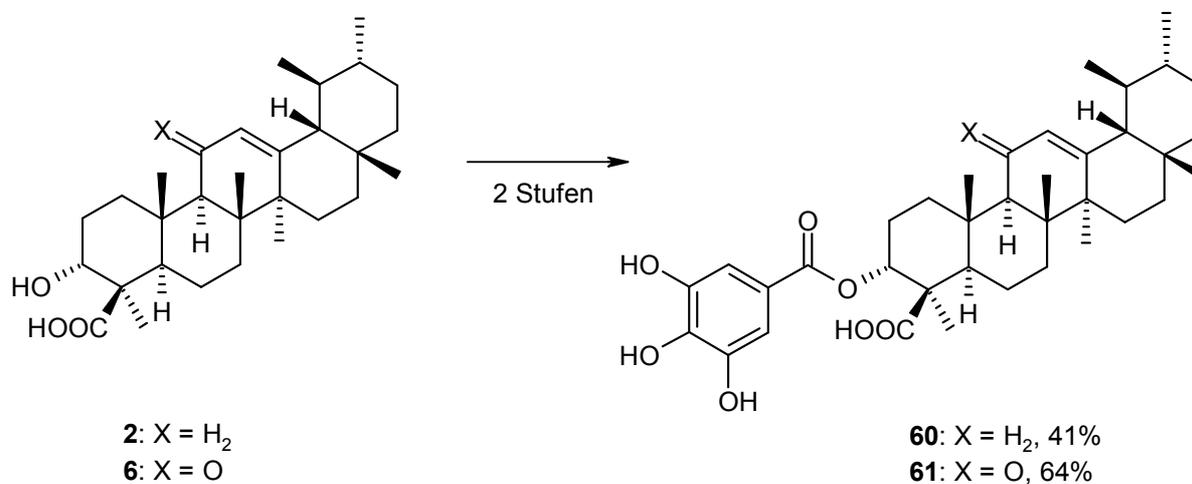
Schema 29: Eliminierung und Folgeprodukte

Im C-Ring gelang erstmals eine partielle Reduktion der Carbonylgruppe zu den entsprechenden Allylalkoholen **50** und **51** in 73% Ausbeute bezogen auf das Diastereomergemisch. Diese lassen sich in 86% Ausbeute zum entsprechenden Dien **54** umsetzen. Die katalytische Entfernung der Carbonylgruppe im Autoklaven ermöglicht gegenüber der bisherigen Synthesestrategie die Darstellung von β -ABA **1** und β -BA **2** in besseren Ausbeuten bei gleichzeitigem Verzicht auf das stark toxische HMPA.



Schema 30: Partielle und vollständige Reduktion im C-Ring

Mit den beiden Galloylestern **60** und **61** gelang über zwei Stufen in 41 bzw. 64% Ausbeute die Synthese zweier Derivate, die aufgrund ihres redoxaktiven Restes in Kombination mit dem pentacyclischen Triterpengerüst als duale Inhibitoren wirken sollten.



Schema 31: Synthese der Galloyl ester **60** und **61**

In Kapitel 4 dieser Arbeit wurden mit den in Kapitel 3 dargestellten Derivaten Aktivitätsmessungen an Cathepsin G und 5-Lipoxygenase durchgeführt. Die Untersuchungen wurden ebenfalls am Pharmazeutischen Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen von Mitarbeitern der Arbeitsgruppe WERZ (Abteilung für Pharmazeutische Analytik) vorgenommen. Derivate mit einer Methylengruppe in 11-Position scheinen Cathepsin G besser zu hemmen als Derivate mit Carbonyl- oder Hydroxylgruppe an gleicher Stelle, da die gemessenen Werte durchweg niedriger sind. Ein Ester bzw. Ether in 3-Position scheint wirksamer zu sein als die freie Hydroxylgruppe, da auch hier durchweg eine geringere Aktivität festgestellt wurde. Ein Vergleich der entsprechend dem Molecular Modeling entwickelten Derivate lässt sich noch nicht vornehmen, da einige Ergebnisse noch ausstehen. Allerdings konnte mit dem Carboxymethylether **26** bereits eine vergleichsweise gute Hemmwirkung erzielt werden. Die Messungen an 5-Lipoxygenase bestätigen die bereits bekannten Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Wie vermutet erweist sich 3-O-Galloyl- β -KBA **61** aufgrund des dualen Wirkprinzips als außergewöhnlich starker Inhibitor der 5-Lipoxygenase. Daneben wurde noch bei 11 β -Hydroxy- β -BA **50** eine gute Hemmwirkung beobachtet.

Auszüge aus Kapitel 2 über die durchgeführten Targetfishing-Experimente wurden bereits in folgenden Zeitschriften veröffentlicht:

D. Poeckel, L. Tausch, N. Kather, J. Jauch, O. Werz: „*Boswellic Acids Stimulate Arachidonic Acid Release and 12-Lipoxygenase Activity in Human Platelets Independent of Ca²⁺ and Differentially Interact with Platelet-Type 12-Lipoxygenase*“, *Molecular Pharmacology* **2006**, 1071-1078

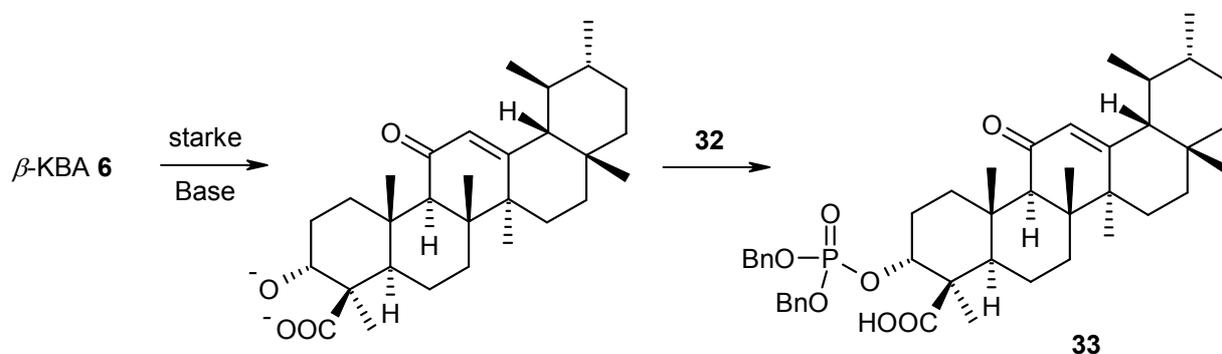
U. Siemoneit, B. Hoffmann, N. Kather, T. Lamkemeyer, J. Madlung, L. Franke, G. Schneider, J. Jauch, D. Poeckel, O. Werz: „*Identification and functional analysis of cyclooxygenase-1 as a molecular target of boswellic acids*“, *Biochemical Pharmacology* **2007**, in press

Weitere Veröffentlichungen über die Ergebnisse des Targetfishings sowie die Synthese der Derivate und die durchgeführten Aktivitätsmessungen sind geplant.

5.2 Ausblick

Die Untersuchungen mit den immobilisierten Boswelliasäuren **16** und **17** dauern noch an und liefern möglicherweise weitere Targets, die für die antiinflammatorische Wirkung von Boswelliasäuren von Bedeutung sind.

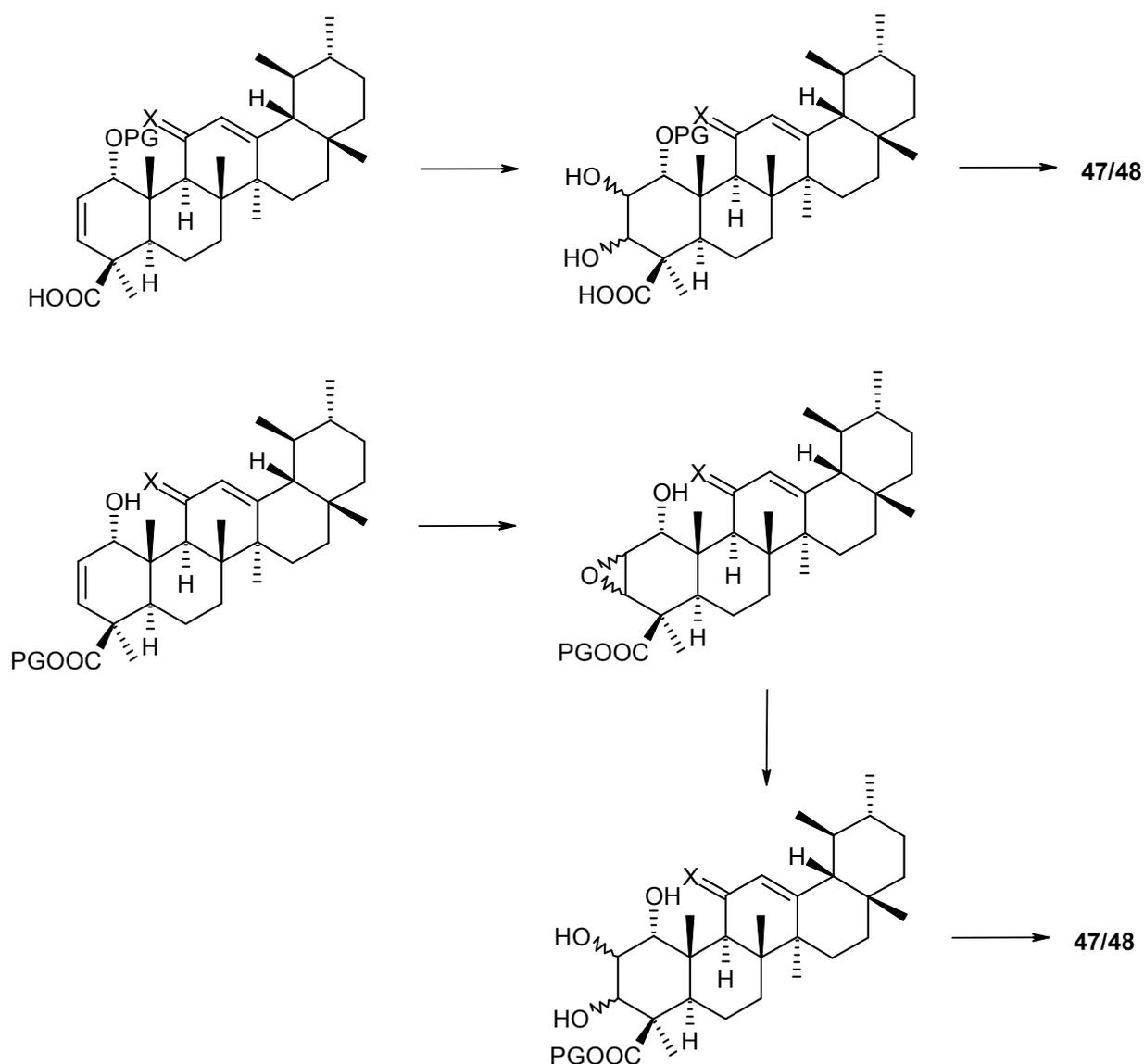
Die Synthese eines Phosphates ist aufgrund der durchgeführten Molecular Modeling Berechnungen und der zu erwartenden guten Bioverfügbarkeit nach wie vor hochinteressant. Denkbar wäre die Darstellung über eine Deprotonierung der Hydroxygruppe und anschließende Umsetzung mit Tetrabenzylpyrophosphat **32** bei tiefen Temperaturen.^{116,117} So gelang RICE et al. die Synthese axialer Phosphate bei Kohlehydraten.



Schema 32: Mögliche Darstellung des Phosphates **33**

Möglicherweise stört auch hier die Carboxylgruppe die Reaktion und muss zuvor ebenfalls mit einer Benzylgruppe geschützt werden, die sich anschließend zusammen mit den Benzylschutzgruppen am Phosphat reaktiv entfernen lässt.

Die Synthese der Triole **47** und **48** sollte durch die Einführung einer geeigneten Schutzgruppe (z. B. TBDMS) in die Alkohole **45** und **46** möglich sein. Schlägt auch dieser Weg fehl, wäre die Darstellung der Triole über eine Epoxidierung der Doppelbindung und anschließende Öffnung des Epoxids **62** denkbar. Jedoch sollte bei diesem Weg die Carboxylgruppe geschützt werden, da bei der Epoxidierung ein Rückseitenangriff wie bei der Bildung des Lactons **44** zu erwarten ist.



Schema 33: Mögliche Synthese der Triole **47** und **48**

Die Testreihen an Cathepsin G und 5-Lipoxygenase sollten durch Messung der noch nicht getesteten Derivate vervollständigt werden. Ebenso sollten Aktivitätsuntersuchungen mit den dargestellten Derivaten an p12-Lipoxygenase und Cyclooxygenase 1 sowie an möglichen zukünftigen Targets stattfinden. Die außergewöhnlich starke Hemmwirkung von Galloyl-KBA **61** muss zunächst *in vitro* und bei entsprechendem Erfolg auch *in vivo* näher untersucht werden, ganz besonders auf mögliche Nebenwirkungen aufgrund des redoxaktiven Restes.

1. Allgemeines

Die NMR-Spektren (^1H , ^{13}C , DEPT90, DEPT135, H,H-COSY, HMQC, HMBC, HMQC-COSY und NOESY) wurden an den Geräten AV II 400 und AV 500 der Firma Bruker gemessen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe der Software MestReC der Firma Mestrelab Research S.L.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Firma Büchi bestimmt und sind unkorrigiert.

Die Massenspektren wurden mit den Geräten MAT 95S der Firma Bruker (MS, HRMS) und ZQ4000-ESI-Massenspektrometer (Single-quadrupol) der Firma Waters (ESI) aufgenommen.

Die Bestimmung der Drehwerte erfolgte 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 BrukerAXS 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: XPREP¹¹⁸
Strukturlösung: SHELXS-97¹¹⁹
Strukturverfeinerung: SHELXL-97¹²⁰

Die graphische Darstellung wurde mit Hilfe der Programme MOLECULAR-Graphics und DIAMOND 2.1 c angefertigt.¹²¹

Der Ablauf der Reaktionen sowie die Reinheit der Produkte wurden mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie auf Kieselgelplatten (Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck) kontrolliert. Die Sichtbarmachung der Substanzen erfolgte durch Bestrahlen mit UV-Licht oder Verwendung von Eckers Tauchreagenz (Anisaldehyd/Schwefelsäure/Eisessig 1:2:100).

1. Allgemeines

Für die Flashchromatographie wurde als stationäre Phase Kieselgel (Korngröße 40-63 μm) der Firma Merck verwendet. RP18-Kieselgel wurde ausgehend von Kieselgel (Korngröße 40-63 μm) der Firma Merck in leichter Abwandlung der Vorschrift von KUEHLER und LINDSTEN selbst hergestellt.^{122,65}

Umsetzungen in wasserfreien Lösemitteln wurden standardgemäß unter Stickstoff ausgeführt.

Die verwendeten Lösemittel wurden nach gängigen Labormethoden gereinigt und getrocknet.

Folgende Edukte/Reagenzien wurden nach literaturschriebenen Vorschriften synthetisiert:

β -BA **2** und β -KBA **6** sowie deren Vorstufe β -AKBA **5**^{65,66}

Gallussäuretribenzylether **56**¹¹⁰

2. Beschreibung der Versuche

Versuch 1: Veresterung von β -BA 2 mit Glutarsäureanhydrid

742 mg (1.60 mmol) β -BA 2 werden in 16 ml absolutem Pyridin gelöst. Nach der Zugabe von 1.83 g (16.0 mmol) Glutarsäureanhydrid und 237 mg (1.60 mmol) 4-Pyrrolidinopyridin wird 7 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die braune Reaktionsmischung mit 150 ml Diethylether verdünnt und dreimal mit je 100 ml 1N HCl gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser sowie gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Solvens am Rotationsverdampfer erhält man einen orangebraunen Feststoff, der mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 2:1 + 1% Essigsäure) gereinigt wird.

Ausbeute: 694 mg (75% d. Th.), farbloser Feststoff

Schmp.: 137-140°C (Zersetzung)

3-O-Glutaroyl- β -boswelliasäure 14

1H -NMR ($(CD_3)_2CO$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.30 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H-3), 5.20 (t, J = 3.4 Hz, 1H, H-12), 2.46 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-34 (Glutaroyl)), 2.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-32 (Glutaroyl)), 2.21-2.14 (m, 1H, H-2 β), 2.11-2.07 (m, 1H, H-16 α), 2.00-1.86 (m, 6H, H-6 β , H-11 α , H-11 β , H-15 β , H-33 (Glutaroyl)), 1.78-1.75 (m, 1H, H-6 α), 1.70-1.67 (m, 1H, H-9), 1.64-1.58 (m, 2H, H-2 α , H-7 α), 1.55-1.49 (m, 2H, H-1 β , H-5), 1.47-1.26 (m, 8H, H-1 α , H-7 β , H-18, H-19, H-21 α , H-21 β , H-22 α , H-22 β), 1.23 (s, 3H, H-23), 1.15 (s, 3H, H-27), 1.09 (s, 3H, H-26), 1.07-1.02 (m, 1H, H-15 α), 0.98 (s, 3H, H-25), 0.94-0.89 (m, 5H, H-16 β , H-20, H-30), 0.84 (s, 3H, H-28), 0.84 (d, J = 5.8 Hz, 3H, H-29)

^{13}C -NMR ($(CD_3)_2CO$, 125.76 MHz): δ [ppm] = 179.0 (C-24, COOH), 175.1 (C-35, COOH (Glutaroyl)), 173.6 (C-31, $>C=O$ (Glutaroyl)), 141.4 (C-13, $H>C=C<$), 126.6 (C-12, $H>C=C<$), 75.0 (C-3, $H_O>CH-$), 61.1 (C-18, $>CH-$), 52.3 (C-5, $>CH-$), 48.7 (C-9, $>CH-$), 48.2 (C-4, $>C<$), 44.0 (C-8, $>C<$), 43.3 (C-22, $-CH_2-$), 41.9 (C-14, $>C<$), 41.5

2. Beschreibung der Versuche

(C-19, >CH-), 41.4 (C-20, >CH-), 39.1 (C-10, >C<), 36.5 (C-1, -CH₂-), 35.5 (C-17, >C<), 35.1 (C-34, -CH₂- (Glutaroyl)), 34.9 (C-7, -CH₂-), 34.3 (C-32, -CH₂- (Glutaroyl)), 32.9 (C-21, -CH₂-), 30.3 (C-28, -CH₃), 29.8 (C-16, -CH₂-), 28.3 (C-15, -CH₂-), 25.2 (C-23, -CH₃), 25.4 (C-2, -CH₂-), 25.1 (C-11, -CH₂-), 24.7 (C-27, -CH₃), 22.7 (C-30, -CH₃), 22.1 (C-33, -CH₂- (Glutaroyl)), 21.6 (C-6, -CH₂-), 18.9 (C-29, -CH₃), 18.4 (C-26, -CH₃), 14.9 (C-25, -CH₃)

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 570 (8) [M]⁺, 471 (8), 454 (12), 438 (28), 423 (19), 394 (25), 379 (15), 218 (100), 203 (33), 189 (22)

HRMS (EI, 70 eV): berechnet: 570,3982 für C₃₅H₅₄O₆; gefunden 570,3951

[α]_D: +56.7° (c = 0.72, Aceton)

Versuch 2: Veresterung von β-KBA 6 mit Glutarsäureanhydrid

Analog Versuch 1 werden 607 mg (1.30 mmol) β-KBA 6 umgesetzt.

Ausbeute: 570 mg (75% d. Th.), leicht gelblicher Feststoff

Schmp.: 139-142°C (Zersetzung)

3-O-Glutaroyl-11-keto-β-boswelliasäure 15

¹H-NMR ((CD₃)₂CO, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.49 (s, 1H, H-12), 5.29 (t, J = 2.6 Hz, 1H, H-3), 2.53-2.48 (m, 2H, H-1β, H-9), 2.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-34 (Glutaroyl)), 2.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-32 (Glutaroyl)), 2.27-2.16 (m, 2H, H-2β, H-16α), 1.97-1.88 (m, 4H, H-6β, H-15β, H-33 (Glutaroyl)), 1.80-1.74 (m, 2H, H-6α, H-7α), 1.61-1.43 (m, 7H, H-2α, H-5, H-7β, H-18, H-19, H-21β, H-22α), 1.39 (s, 3H, H-27), 1.39-1.35 (m, 2H, H-21α, H-22β), 1.33-1.25 (m, 2H, H-1α, H-15α), 1.23 (s, 3H, H-23), 1.21 (s, 3H, H-26), 1.18 (s, 3H, H-25), 1.07-1.02 (m, 1H, H-16β), 0.96 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.86 (s, 3H, H-28), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H-29)

2. Beschreibung der Versuche

¹³C-NMR ((CD₃)₂CO, 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.8 (C-11, >C=O), 178.8 (C-24, COOH), 175.1 (C-35, COOH (Glutaroyl)), 173.7 (C-31, >C=O (Glutaroyl)), 165.8 (C-13, _H>C=C<), 132.2 (C-12, _H>C=C<), 74.9 (C-3, _{HO}>CH-), 62.0 (C-9, >CH-), 60.8 (C-18, >CH-), 52.0 (C-5, >CH-), 48.1 (C-4, >C<), 46.7 (C-8, >C<), 45.5 (C-14, >C<), 42.7 (C-22, -CH₂-), 41.1 (C-19, >CH-), 40.9 (C-20, >CH-), 39.2 (C-10, >C<), 36.4 (C-1, -CH₂-), 35.7 (C-17, >C<), 35.1 (C-34, -CH₂- (Glutaroyl)), 34.5 (C-7, -CH₂-), 34.3 (C-32, -CH₂- (Glutaroyl)), 32.6 (C-21, -CH₂-), 30.2 (C-28, -CH₃), 29.2 (C-16, -CH₂-), 28.9 (C-15, -CH₂-), 25.3 (C-23, -CH₃), 25.2 (C-2, -CH₂-), 22.4 (C-30, -CH₃), 22.1 (C-33, -CH₂- (Glutaroyl)), 21.9 (C-27, -CH₃), 21.9 (C-6, -CH₂-), 19.9 (C-26, -CH₃), 18.7 (C-29, -CH₃), 14.8 (C-25, -CH₃)

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 584 (4) [M]⁺, 452 (15), 408 (18), 273 (19), 232 (39), 228 (60), 182 (100)

HRMS (EI, 70 eV): berechnet: 584,3713 für C₃₅H₅₂O₇; gefunden 584,3713

[α]_D: +67.7° (c = 0.64, Aceton)

Versuch 3: Immobilisierung von 3-O-Glutaroyl-β-boswelliasäure **14** an EAH Sepharose 4B[®]

10 ml EAH Sepharose 4B[®] werden mit 800 ml einer 0.5 M wässrigen NaCl-Lösung über eine Glasfritte gewaschen, vorsichtig trocken gesaugt und in einen Kolben überführt. Reaktionsmedium ist eine Dioxan/Wasser 50:50 Mischung, die mit einigen Tropfen 1N HCl auf einen pH-Wert von 4 gebracht wird. Man löst 103 mg (0.18 mmol) 3-O-Glutaroyl-β-boswelliasäure **14** in 15 ml dieser Dioxan/Wasser Mischung, wobei sich eine trübe Emulsion bildet, und gibt diese unter Schütteln zu der vorbereiteten EAH Sepharose 4B[®]. Anschließend werden 354 mg (1.85 mmol) EDC in 5 ml der Dioxan/Wasser Mischung gelöst und langsam unter Schütteln zur Reaktionsmischung getropft. Man schüttelt über Nacht bei RT. Die so erhaltene Glutaroyl-BA-Sepharose **16** wird über eine Glasfritte von Lösemittel befreit und dreimal mit je 80 ml der angesäuerten Dioxan/Wasser 50:50 Mischung gewaschen. Das Lösemittel und die Waschlösungen werden zur späteren Analyse aufbewahrt. Die Glutaroyl-BA-Sepharose **16** wird nun dreimal mit je 80 ml Wasser und zuletzt dreimal mit je 80 ml

2. Beschreibung der Versuche

einer 1 M wässrigen NaCl-Lösung, die 20 Volumenprozent Ethanol enthält, gewaschen, wobei die Waschlösungen verworfen werden. Das Produkt wird als Suspension in ca. 5-10 ml dieser NaCl-Lösung im Kühlschrank aufbewahrt.

Zur quantitativen Analyse der Reaktion werden die vereinigten Fraktionen aus Lösemittel und Dioxan/Wasser Waschlösungen vereinigt, weitestgehend von Dioxan befreit und mehrmals mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösemittel befreit. Man gewinnt so 49.8 mg (87.0 μmol) 3-O-Glutaroyl- β -boswelliasäure **14** zurück, d. h. ungefähr 53.2 mg (93.0 μmol) **14** wurden an EAH Sepharose 4B[®] angebunden. Da EAH Sepharose 4B[®] laut Hersteller 7-10 μmol freie Aminogruppen pro ml enthält, ist anzunehmen, dass die Anbindung quantitativ verlaufen ist.

Zur qualitativen Analyse der Reaktion wird eine kleine Menge Glutaroyl-BA-Sepharose **16** entsprechend der Vorschrift zur Deacetylierung von Boswelliasäuren verseift.^{65,66} Mittels DC-Kontrolle lässt sich β -BA **2** nachweisen, woraus geschlossen wird, dass die Anbindung erfolgreich war.

Versuch 4: Immobilisierung von 3-O-Gutaroyl-11-keto- β -boswelliasäure **15 an EAH Sepharose 4B[®]**

Analog Versuch 3 werden 105 mg (0.18 mmol) 3-O-Gutaroyl-11-keto- β -boswelliasäure **15** umgesetzt, wovon 52.9 mg (93.0 μmol) zurückgewonnen werden. Die qualitative Analyse der Reaktion zeigt per DC-Kontrolle β -KBA **6** als Verseifungsprodukt.

Versuch 5: Veresterung von β -BA **2 mit Bernsteinsäureanhydrid**

100 mg (0.22 mmol) β -BA **2** werden in 2.2 ml absolutem Pyridin gelöst. Nach der Zugabe von 220 mg (2.20 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 32.6 mg (0.22 mmol) 4-Pyrrolidinopyridin wird 7 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die braune Reaktionsmischung mit 20 ml Diethylether verdünnt und dreimal mit je 10 ml 1N HCl gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser sowie gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfer-

2. Beschreibung der Versuche

nen des Solvens am Rotationsverdampfer erhält man einen orangebraunen Feststoff, der mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 2:1 + 1% Essigsäure) gereinigt wird.

Ausbeute: 87.0 mg (73% d. Th.), leicht gelblicher Feststoff

Schmp.: 176-179°C (Zersetzung)

3-O-Succinoyl- β -boswelliasäure 18

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.36 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H-3), 5.16 (t, J = 3.4 Hz, 1H, H-12), 2.78-2.62 (m, 4H, H-32, H-33 (Succinyl)), 2.17-2.10 (m, 1H, H-2 β), 2.05-1.99 (m, 1H, H-16 α), 1.95-1.90 (m, 2H, H-11 α , H-11 β), 1.88-1.77 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.72-1.67 (m, 1H, H-6 α), 1.64-1.56 (m, 2H, H-2 α , H-9), 1.56-1.47 (m, 2H, H-1 β , H-7 α), 1.47-1.36 (m, 4H, H-5, H-7 β , H-21 β , H-22 α), 1.36-1.30 (m, 2H, H-18, H-19), 1.30-1.22 (m, 2H, H-21 α , H-22 β), 1.22 (bs, 4H, H-1 α , H-23), 1.12 (s, 3H, H-27), 1.05 (s, 3H, H-26), 1.05-0.98 (m, 1H, H-15 α), 0.94-0.86 (m, 8H, H-16 β , H-20, H-25, H-30), 0.81 (s, 3H, H-28), 0.81 (bs, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.76 MHz): δ [ppm] = 182.3 (C-24, COOH), 177.9 (C-34, COOH (Succinyl)), 171.1 (C-31, $>\text{C}=\text{O}$ (Succinyl)), 139.6 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 124.5 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 73.8 (C-3, $_{\text{HO}}>\text{CH}-$), 59.2 (C-18, $>\text{CH}-$), 50.6 (C-5, $>\text{CH}-$), 46.8 (C-9, $>\text{CH}-$), 46.8 (C-4, $>\text{C}<$), 42.3 (C-14, $>\text{C}<$), 41.6 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 40.1 (C-8, $>\text{C}<$), 39.8 (C-19, $>\text{CH}-$), 39.6 (C-20, $>\text{CH}-$), 37.4 (C-10, $>\text{C}<$), 34.6 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 33.8 (C-17, $>\text{C}<$), 33.1 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 31.3 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 29.3 (C-32/C-33, $-\text{CH}_2-$ (Succinyl)), 29.0 (C-32/C-33, $-\text{CH}_2-$ (Succinyl)), 28.8 (C-28, $-\text{CH}_3$), 28.2 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 26.6 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 23.7 (C-23, $-\text{CH}_3$), 23.7 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 23.4 (C-11, $-\text{CH}_2-$), 23.2 (C-27, $-\text{CH}_3$), 21.4 (C-30, $-\text{CH}_3$), 19.6 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 17.5 (C-29, $-\text{CH}_3$), 16.9 (C-26, $-\text{CH}_3$), 13.4 (C-25, $-\text{CH}_3$)

Eine Zuordnung von C-32 und C-33 konnte nicht eindeutig vorgenommen werden.

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 556 (8) $[\text{M}]^+$, 439 (32), 394 (13), 379 (4), 231 (6), 218 (100), 203 (10)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 556,3780 für C₃₄H₅₂O₆; gefunden: 556,3772

[α]_D: +57.0° (c = 2.02, Chloroform)

Versuch 6: Veresterung von β -KBA 6 mit Bernsteinsäureanhydrid

Analog Versuch 5 werden 100 mg (0.21 mmol) β -KBA 6 umgesetzt.

Ausbeute: 88.0 mg (71% d. Th.), farbloser Feststoff

Schmp.: 169-172°C (Zersetzung)

3-O-Succinoyl-11-keto- β -boswelliasäure 19

¹H-NMR (CDCl₃, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.57 (s, 1H, H-12), 5.35 (bs, 1H, H-3), 2.75-2.63 (m, 4H, H-32, H-33 (Succinyl)), 2.57-2.52 (m, 1H, H-1 β), 2.43 (s, 1H, H-9), 2.25-2.05 (m, 2H, H-2 β , H-16 α), 1.95-1.85 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.75-1.65 (m, 2H, H-6 α , H-7 α), 1.61-1.36 (m, 7H, H-2 α , H-5, H-7 β , H-18, H-19, H-21 β , H-22 α), 1.35 (s, 3H, H-27), 1.35-1.30 (m, 2H, H-21 α , H-22 β), 1.22 (bs, 4H, H-15 α , H-23), 1.19 (bs, 4H, H-1 α , H-26), 1.14 (s, 3H, H-25), 1.04-0.98 (m, 1H, H-16 β), 0.95 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.83 (s, 3H, H-28), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.4 (C-11, >C=O), 181.7 (C-24, COOH), 177.8 (C-34, COOH (Succinyl)), 170.8 (C-31, >C=O (Succinyl)), 165.1 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 130.5 (C-12, $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 73.6 (C-3, $\text{H}_\text{O}>\text{CH}-$), 60.3 (C-9, >CH-), 59.1 (C-18, >CH-), 50.4 (C-5, >CH-), 46.6 (C-4, >C<), 45.1 (C-8, >C<), 43.8 (C-14, >C<), 40.9 (C-22, -CH₂-), 39.3 (C-19, >CH-), 39.3 (C-20, >CH-), 37.4 (C-10, >C<), 34.6 (C-1, -CH₂-), 34.0 (C-17, >C<), 32.9 (C-7, -CH₂-), 30.9 (C-21, -CH₂-), 29.4 (C-32/C-33, -CH₂- (Succinyl)), 29.1 (C-32/C-33, -CH₂- (Succinyl)), 28.9 (C-28, -CH₃), 27.6 (C-16, -CH₂-), 27.3 (C-15, -CH₂-), 23.8 (C-23, -CH₃), 23.6 (C-2, -CH₂-), 21.1 (C-30, -CH₃), 20.5 (C-27, -CH₃), 18.7 (C-6, -CH₂-), 18.4 (C-26, -CH₃), 17.4 (C-29, -CH₃), 13.3 (C-25, -CH₃)

Eine Zuordnung von C-32 und C-33 konnte nicht eindeutig vorgenommen werden.

2. Beschreibung der Versuche

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 571 (13) $[M+H]^+$, 471 (4), 453 (17), 409 (100), 408 (38), 393 (7), 379 (15), 273 (36), 232 (19), 218 (10)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 570,3666 für $C_{34}H_{50}O_7$; gefunden: 570,3611

$[\alpha]_D$: +79.7° (c = 1.64, Chloroform)

Versuch 7: Veresterung von β -BA 2 mit Oxalylchlorid

150 mg β -BA 2 (0.33 mmol) werden in 3.3 ml absolutem THF gelöst und langsam zu 288 μ l (3.30 mmol) Oxalylchlorid getropft. Man lässt 30 Minuten bei RT rühren und trägt anschließend die Reaktionsmischung unter Rühren portionsweise in 50 ml Eiswasser ein. Es wird dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen. Man trocknet über $MgSO_4$ und entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer.

Ausbeute: 140 mg (79% d. Th.), farbloser Feststoff

Schmp.: 212-215°C (Zersetzung)

3-O-Oxalyl- β -boswelliasäure 20

1H -NMR ($(CD_3)_2CO$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.40 (t, J = 2.6 Hz, 1H, H-3), 5.20 (t, J = 3.5 Hz, 1H, H-12), 2.31-2.22 (m, 1H, H-2 β), 2.12-2.08 (m, 1H, H-16 α), 2.01-1.85 (m, 4H, H-6 β , H-11 α , H-11 β , H-15 β), 1.82-1.76 (m, 1H, H-6 α), 1.75-1.65 (m, 2H, H-2 α , H-9), 1.65-1.53 (m, 3H, H-1 β , H-5, H-7 α), 1.48-1.28 (m, 7H, H-1 α , H-7 β , H-18, H-19, H-21 β , H-22 α , H-22 β), 1.28 (bs, 4H, H-21 α , H-23), 1.15 (s, 3H, H-27), 1.10 (s, 3H, H-26), 1.08-1.04 (m, 1H, H-15 α), 0.99 (s, 3H, H-25), 0.93 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.83 (s, 3H, H-28), 0.83 (t, J = 6.0 Hz, 3H, H-29)

^{13}C -NMR ($(CD_3)_2CO$, 125.76 MHz): δ [ppm] = 178.5 (C-24, COOH), 160.3 (C-32, COOH (Oxalyl)), 160.0 (C-31, $>C=O$ (Oxalyl)), 141.4 (C-13, $H>C=C<$), 126.5 (C-12, $H>C=C<$), 78.5 (C-3, $H_O>CH-$), 61.0 (C-18, $>CH-$), 52.1 (C-5, $>CH-$), 48.6 (C-9, $>CH-$),

2. Beschreibung der Versuche

48.2 (C-4, >C<), 44.0 (C-8, >C<), 43.2 (C-22, -CH₂-), 41.8 (C-14, >C<), 41.5 (C-19, >CH-), 41.4 (C-20, >CH-), 39.1 (C-10, >C<), 36.2 (C-1, -CH₂-), 35.5 (C-17, >C<), 34.8 (C-7, -CH₂-), 32.9 (C-21, -CH₂-), 30.2 (C-28, -CH₃), 29.8 (C-16, -CH₂-), 28.2 (C-15, -CH₂-), 25.1 (C-2, C-11, -CH₂-), 25.0 (C-23, -CH₃), 24.7 (C-27, -CH₃), 22.6 (C-30, -CH₃), 21.5 (C-6, -CH₂-), 18.9 (C-29, -CH₃), 18.4 (C-26, -CH₃), 14.8 (C-25, -CH₃)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 484 (5) [M-CO₂]⁺, 447 (12), 394 (7), 307 (14), 231 (4), 218 (100), 203 (17)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 484,3495 für C₃₁H₄₈O₄ (C₃₂H₄₈O₆-CO₂); gefunden: 484,3524

[α]_D: +56.5° (c = 0.78, Aceton)

Versuch 8: Veresterung von β -KBA 6 mit Oxalylchlorid

Analog Versuch 7 werden 250 mg (0.53 mmol) β -KBA 6 umgesetzt.

Ausbeute: 263 mg (91% d. Th.), leicht gelblicher Feststoff

Schmp.: 188-191°C (Zersetzung)

3-O-Oxalyl-11-keto- β -boswelliasäure 21

¹H-NMR (CDCl₃, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.57 (s, 1H, H-12), 5.43 (bs, 1H, H-3), 2.61-2.56 (m, 1H, H-1 β), 2.46 (s, 1H, H-9), 2.35-2.25 (m, 1H, H-2 β), 2.15-2.05 (m, 1H, H-16 α), 1.96-1.84 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.80-1.65 (m, 3H, H-2 α , H-6 α , H-7 α), 1.57-1.37 (m, 6H, H-5, H-7 β , H-18, H-19, H-21 β , H-22 α), 1.34 (s, 3H, H-27), 1.30 (s, 3H, H-23), 1.30-1.24 (m, 3H, H-1 α , H-21 α , H-22 β), 1.19 (bs, 4H, H-15 α , H-26), 1.16 (s, 3H, H-25), 1.05-0.98 (m, 1H, H-16 β), 0.94 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.82 (s, 3H, H-28), 0.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-29)

2. Beschreibung der Versuche

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.7 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 180.8 (C-24, COOH), 165.9 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 158.8 (C-32, COOH (Oxalyl)), 157.8 (C-31, $>\text{C}=\text{O}$ (Oxalyl)), 130.2 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 77.3 (C-3, $_{\text{HO}}>\text{CH}-$), 60.1 (C-9, $>\text{CH}-$), 59.1 (C-18, $>\text{CH}-$), 50.1 (C-5, $>\text{CH}-$), 46.6 (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, $>\text{CH}-$), 39.3 (C-20, $>\text{CH}-$), 37.3 (C-10, $>\text{C}<$), 34.2 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 34.0 (C-17, $>\text{C}<$), 32.7 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 30.9 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 28.9 (C-28, $-\text{CH}_3$), 27.5 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 27.2 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 23.9 (C-23, $-\text{CH}_3$), 23.3 (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, $-\text{CH}_3$), 13.3 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 499 (100) $[\text{M}-\text{CO}_2+\text{H}]^+$, 453 (42), 409 (44), 408 (16), 393 (6), 299 (5), 287 (3), 273 (90), 232 (91)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 498,3395 für $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_5$ ($\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_7-\text{CO}_2$); gefunden: 498,3370

$[\alpha]_{\text{D}}$: $+67.0^\circ$ ($c = 0.98$, Aceton)

Versuch 9: Veresterung von β -BA 2 mit Malonylchlorid

300 mg β -BA 2 (0.66 mmol) werden in 6.6 ml absolutem THF gelöst und langsam zu 642 μl (6.60 mmol) Malonylchlorid getropft. Man lässt 5 Minuten bei RT rühren und trägt anschließend die Reaktionsmischung unter Rühren portionsweise in 100 ml Eiswasser ein. Es wird dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser sowie gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Solvens am Rotationsverdampfer erhält man einen gelblichen Feststoff, der mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 1:1 + 1% Essigsäure) gereinigt wird.

Ausbeute: 145 mg (23% d. Th.), farbloser Feststoff

Schmp.: $236-239^\circ\text{C}$ (Zersetzung)

Malonsäure-di-3-O- β -boswelliasäure-ester 24

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.39 (bs, 2H, H-3), 5.14 (bs, 2H, H-12), 3.47 (s, 2H, H-32 (Malonyl)), 2.22-2.12 (m, 2H, H-2 β), 2.06-1.96 (m, 2H, H-16 α), 1.96-1.89 (m, 4H, H-11 α , H-11 β), 1.89-1.75 (m, 4H, H-6 β , H-15 β), 1.75-1.64 (m, 4H, H-2 α , H-6 α), 1.62-1.47 (m, 6H, H-1 β , H-7 α , H-9), 1.47-1.35 (m, 8H, H-5, H-7 β , H-21 β , H-22 α), 1.35-1.31 (m, 4H, H-18, H-19), 1.27 (s, 6H, H-23), 1.27-1.15 (m, 6H, H-1 α , H-21 α , H-22 β), 1.10 (s, 6H, H-27), 1.04 (s, 6H, H-26), 1.04-0.98 (m, 2H, H-15 α), 0.96-0.85 (m, 16H, H-16 β , H-20, H-25, H-30), 0.81 (bs, 12H, H-28, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.76 MHz): δ [ppm] = 181.9 (C-24, COOH), 165.7 (C-31, $>\text{C}=\text{O}$ (Malonyl)), 139.6 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 124.4 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 74.7 (C-3, $_{\text{HO}}>\text{CH}-$), 59.2 (C-18, $>\text{CH}-$), 50.6 (C-5, $>\text{CH}-$), 46.8 (C-9, $>\text{CH}-$), 46.7 (C-4, $>\text{C}<$), 42.3 (C-14, $>\text{C}<$), 42.1 (C-32, $-\text{CH}_2-$ (Malonyl)), 41.5 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 40.0 (C-8, $>\text{C}<$), 39.8 (C-19, $>\text{CH}-$), 39.6 (C-20, $>\text{CH}-$), 37.4 (C-10, $>\text{C}<$), 34.5 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 33.8 (C-17, $>\text{C}<$), 33.1 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 31.3 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 28.8 (C-28, $-\text{CH}_3$), 28.1 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 26.5 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 23.8 (C-23, $-\text{CH}_3$), 23.7 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 23.4 (C-11, $-\text{CH}_2-$), 23.3 (C-27, $-\text{CH}_3$), 21.4 (C-30, $-\text{CH}_3$), 19.6 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 17.5 (C-29, $-\text{CH}_3$), 16.9 (C-26, $-\text{CH}_3$), 13.3 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 981 (5) $[\text{M}]^+$, 522 (6), 496 (18), 439 (70), 394 (66), 313 (6), 299 (10), 231 (19), 220 (30), 219 (100), 218 (97), 203 (26)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 980,7173 für $\text{C}_{63}\text{H}_{96}\text{O}_8$; gefunden: 980,7139

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +63.1° ($c = 0.90$, Chloroform)

Versuch 10: Veresterung von β -KBA 6 mit Malonylchlorid

Analog Versuch 9 werden 250 mg (0.53 mmol) β -KBA 6 umgesetzt. Die Flashchromatographie an Kieselgel erfolgt mit Pentan/Diethylether 1:2 + 1% Essigsäure als Laufmittel.

Ausbeute: 101 mg (19% d. Th.), farbloser Feststoff

Schmp.: 236-239°C (Zersetzung)

Malonsäure-di-3-O-11-keto- β -boswelliasäure-ester 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.56 (s, 2H, H-12), 5.36 (bs, 2H, H-3), 3.45 (s, 2H, H-32 (Malonyl)), 2.60-2.50 (m, 2H, H-1 β), 2.40 (s, 2H, H-9), 2.32-2.20 (m, 2H, H-2 β), 2.15-2.05 (m, 2H, H-16 α), 1.95-1.80 (m, 4H, H-6 β , H-15 β), 1.78-1.58 (m, 6H, H-2 α , H-6 α , H-7 α), 1.58-1.35 (m, 12H, H-5, H-7 β , H-18, H-19, H-21 β , H-22 α), 1.34 (s, 6H, H-27), 1.33-1.28 (m, 4H, H-21 α , H-22 β), 1.26 (s, 6H, H-23), 1.22-1.19 (m, 4H, H-1 α , H-15 α), 1.19 (s, 6H, H-26), 1.14 (s, 6H, H-25), 1.05-0.98 (m, 2H, H-16 β), 0.95 (bs, 8H, H-20, H-30), 0.83 (s, 6H, H-28), 0.80 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.2 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 181.6 (C-24, COOH), 165.6 (C-31, $>\text{C}=\text{O}$ (Malonyl)), 165.2 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 130.4 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 74.7 (C-3, $_{\text{HO}}>\text{CH}-$), 60.2 (C-9, $>\text{CH}-$), 59.1 (C-18, $>\text{CH}-$), 50.3 (C-5, $>\text{CH}-$), 46.6 (C-4, $>\text{C}<$), 45.0 (C-8, $>\text{C}<$), 43.8 (C-14, $>\text{C}<$), 42.3 (C-32, $-\text{CH}_2-$ (Malonyl)), 40.9 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 39.3 (C-19, 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, $-\text{CH}_2-$), 28.9 (C-28, $-\text{CH}_3$), 27.5 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 27.2 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 24.0 (C-23, $-\text{CH}_3$), 23.5 (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, $-\text{CH}_3$), 17.5 (C-29, $-\text{CH}_3$), 13.2 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 921 (4) $[\text{M}-2\text{CO}_2+\text{H}]^+$, 818 (13), 513 (16), 453 (9), 410 (37), 409 (100), 408 (32), 393 (12), 286 (8), 273 (12), 232 (30)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 921,7029 für $\text{C}_{61}\text{H}_{93}\text{O}_6$ ($\text{C}_{63}\text{H}_{92}\text{O}_{10}-2\text{CO}_2+\text{H}$); gefunden: 921,7001

$[\alpha]_{\text{D}}$: +92.1° ($c = 1.05$, Chloroform)

Versuch 11: Veretherung von β -KBA 6 mit Chloressigsäure

300 mg (0.64 mmol) β -KBA 6 werden in 2 ml absolutem THF gelöst und langsam zu 256 mg (6.40 mmol) 60% NaH in Paraffinöl getropft, welches zuvor in 3 ml absolutem

2. Beschreibung der Versuche

THF suspendiert wird. Man rührt bei RT, wobei sich die Reaktionsmischung nach kurzer Zeit gelb färbt. Nach 30 Minuten wird eine Lösung von 242 mg (2.56 mmol) Chloressigsäure in 1.6 ml absolutem THF zugetropft und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit 1 N HCl bis zu einem pH-Wert von 2-3 angesäuert, wobei die Lösung wieder farblos wird. Man extrahiert dreimal mit Diethylether und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung neutral. Nach Trocknen über $MgSO_4$ wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und man erhält einen farblosen Feststoff, der mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 1:1 + 1% Essigsäure) gereinigt wird. Da das so erhaltene Produkt noch mit β -KBA **6** und Chloressigsäure verunreinigt ist, wird zunächst in Diethylether aufgenommen und nochmals intensiv mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösemittels wird eine zweite säulenchromatographische Reinigung mit Dichlormethan/Methanol 15:1 als Laufmittel vorgenommen.

Ausbeute: 157 mg (38% d. Th.), farbloser Feststoff

Schmp.: 215-217°C (Zersetzung)

Hauptprodukt: 3-O-Carboxymethyl-11-keto- β -boswelliasäure **27**

1H -NMR ($CDCl_3$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.55 (s, 1H, H-12), 4.20 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H-31 (Carboxymethyl)), 4.07 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H-31 (Carboxymethyl)), 3.78 (bs, 1H, H-3), 2.54-2.46 (m, 1H, H-1 β), 2.41 (s, 1H, H-9), 2.12-2.04 (m, 2H, H-2 β , H-16 α), 1.94-1.82 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.77-1.62 (m, 3H, H-2 α , H-6 α , H-7 α), 1.55-1.42 (m, 4H, H-5, H-7 β , H-18, H-22 α), 1.42 (s, 3H, H-23), 1.42-1.32 (m, 2H, H-19, H-21 β), 1.32 (s, 3H, H-27), 1.32-1.18 (m, 4H, H-1 α , H-15 α , H-21 α , H-22 β), 1.18 (s, 3H, H-26), 1.14 (s, 3H, H-25), 1.05-0.98 (m, 1H, H-16 β), 0.94 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.82 (s, 3H, H-28), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-29)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.5 (C-11, $>C=O$), 182.4 (C-24, COOH), 174.2 (C-32, COOH (Carboxymethyl)), 165.3 (C-13, $H>C=C<$), 130.4 (C-12, $H>C=C<$), 79.9 (C-3, $HO>CH-$), 66.1 (C-31, $-CH_2-$ (Carboxymethyl)), 60.3 (C-9, $>CH-$), 59.0 (C-18, $>CH-$), 49.6 (C-5, $>CH-$), 47.7 (C-4, $>C<$), 45.1 (C-8, $>C<$), 43.8 (C-14,

2. Beschreibung der Versuche

>C<), 40.9 (C-22, -CH₂-), 39.3 (C-19, >CH-), 39.3 (C-20, >CH-), 37.4 (C-10, >C<), 34.0 (C-1, -CH₂-), 34.0 (C-17, >C<), 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-), 24.4 (C-23, -CH₃), 21.1 (C-2, -CH₂-), 21.1 (C-30, -CH₃), 20.6 (C-27, -CH₃), 18.8 (C-6, -CH₂-), 18.4 (C-26, -CH₃), 17.4 (C-29, -CH₃), 13.5 (C-25, -CH₃)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 529 (91) [M+H]⁺, 453 (13), 408 (7), 299 (5), 287 (7), 273 (100), 232 (97)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 528,3467 für C₃₂H₄₈O₆; gefunden: 528,3459

[α]_D: +94.4° (c = 0.91, Chloroform)

Nebenprodukt: 3-O-Carboxymethyl-11-keto-β-boswelliasäure-carboxymethyl-ester 28

¹H-NMR (CDCl₃, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.55 (s, 1H, H-12), 4.75 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H-33 (Carboxymethyl)), 4.53 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H-33 (Carboxymethyl)), 4.22 (d, J = 17.6 Hz, 1H, H-31 (Carboxymethyl)), 4.09 (d, J = 17.6 Hz, 1H, H-31 (Carboxymethyl)), 3.84 (bs, 1H, H-3), 2.50-2.41 (m, 1H, H-1β), 2.41 (s, 1H, H-9), 2.13-2.02 (m, 2H, H-2β, H-16α), 1.94-1.83 (m, 2H, H-6β, H-15β), 1.74-1.62 (m, 3H, H-2α, H-6α, H-7α), 1.56-1.51 (m, 1H, H-18), 1.48 (s, 3H, H-23), 1.48-1.40 (m, 4H, H-5, H-7β, H-21β, H-22α), 1.39-1.34 (m, 1H, H-19), 1.32 (s, 3H, H-27), 1.32-1.18 (m, 4H, H-1α, H-15α, H-21α, H-22β), 1.17 (s, 3H, H-26), 1.05 (s, 3H, H-25), 1.03-0.98 (m, 1H, H-16β), 0.94 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.81 (s, 3H, H-28), 0.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.6 (C-11, >C=O), 176.3 (C-32/C-34, COOH (Carboxymethyl)), 173.8 (C-24, >C=O), 165.3 (C-13, _H>C=C<), 130.4 (C-12, _H>C=C<), 78.6 (C-3, _{HO}>CH-), 64.7 (C-31, -CH₂- (Carboxymethyl)), 60.3 (C-9, >CH-), 60.2 (C-33, -CH₂- (Carboxymethyl)), 59.0 (C-18, >CH-), 49.5 (C-5, >CH-), 47.9 (C-4, >C<), 45.1 (C-8, >C<), 43.8 (C-14, >C<), 40.9 (C-22, -CH₂-), 39.3 (C-19, >CH-), 39.3 (C-20, >CH-), 37.4 (C-10, >C<), 34.0 (C-1, -CH₂-), 34.0 (C-17, >C<), 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-),

2. Beschreibung der Versuche

23.9 (C-23, -CH₃), 21.1 (C-30, -CH₃), 20.5 (C-27, -CH₃), 20.3 (C-2, -CH₂-), 18.8 (C-6, -CH₂-), 18.3 (C-26, -CH₃), 17.4 (C-29, -CH₃), 13.3 (C-25, -CH₃)

Versuch 12: Veretherung von β -KBA 6 mit Iodessigsäure

Analog Versuch 11 werden 100 mg (0.21 mmol) β -KBA 6 umgesetzt. Die Flashchromatographie an Kieselgel erfolgt mit Pentan/Diethylether 1:3 + 1% Essigsäure als Laufmittel.

11-keto- β -boswelliasäure-carboxymethylester 29

¹H-NMR (CDCl₃, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.56 (s, 1H, H-12), 4.72 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H-31 (Carboxymethyl)), 4.58 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H-31 (Carboxymethyl)), 4.15 (bs, 1H, H-3), 2.53-2.46 (m, 1H, H-1 β), 2.43 (s, 1H, H-9), 2.31-2.21 (m, 1H, H-2 β), 2.13-2.04 (m, 1H, H-16 α), 1.95-1.82 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.78-1.62 (m, 2H, H-6 α , H-7 α), 1.60-1.52 (m, 2H, H-2 α , H-18), 1.51-1.42 (m, 4H, H-5, H-7 β , H-21 β , H-22 α), 1.41-1.35 (m, 1H, H-19), 1.35 (s, 3H, H-23), 1.35-1.31 (m, 1H, H-1 α), 1.31 (s, 3H, H-27), 1.31-1.24 (m, 2H, H-21 α , H-22 β), 1.24-1.19 (m, 1H, H-15 α), 1.17 (s, 3H, H-26), 1.05 (s, 3H, H-25), 1.03-0.98 (m, 1H, H-16 β), 0.94 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.81 (s, 3H, H-28), 0.79 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.8 (C-11, >C=O), 176.0 (C-32, COOH (Carboxymethyl)), 171.8 (C-24, >C=O), 165.5 (C-13, _H>C=C<), 130.4 (C-12, _H>C=C<), 70.6 (C-3, _{HO}>CH-), 60.4 (C-9, >CH-), 59.9 (C-31, -CH₂- (Carboxymethyl)), 59.0 (C-18, >CH-), 48.8 (C-5, >CH-), 47.6 (C-4, >C<), 45.1 (C-8, >C<), 43.8 (C-14, >C<), 40.9 (C-22, -CH₂-), 39.3 (C-19, >CH-), 39.3 (C-20, >CH-), 37.4 (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-), 26.1 (C-2, -CH₂-), 24.2 (C-23, -CH₃), 21.1 (C-30, -CH₃), 20.5 (C-27, -CH₃), 18.8 (C-6, -CH₂-), 18.3 (C-26, -CH₃), 17.4 (C-29, -CH₃), 13.4 (C-25, -CH₃)

11-Keto- β -boswelliasäure-5'-(4'-oxo-3'-oxa-pentansäure)ester **30**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.56 (s, 1H, H-12), 4.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-31 (5')), 4.72 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, H-33 (2')), 4.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-31 (5')), 4.16 (bs, 1H, H-3), 2.53-2.46 (m, 1H, H-1 β), 2.44 (s, 1H, H-9), 2.31-2.21 (m, 1H, H-2 β), 2.13-2.04 (m, 1H, H-16 α), 1.95-1.82 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.78-1.62 (m, 2H, H-6 α , H-7 α), 1.60-1.52 (m, 2H, H-2 α , H-18), 1.51-1.42 (m, 4H, H-5, H-7 β , H-21 β , H-22 α), 1.41-1.36 (m, 1H, H-19), 1.36 (s, 3H, H-23), 1.35-1.31 (m, 1H, H-1 α), 1.31 (s, 3H, H-27), 1.31-1.24 (m, 2H, H-21 α , H-22 β), 1.24-1.19 (m, 1H, H-15 α), 1.17 (s, 3H, H-26), 1.05 (s, 3H, H-25), 1.03-0.98 (m, 1H, H-16 β), 0.94 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.81 (s, 3H, H-28), 0.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.9 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 176.1 (C-34, COOH (1')), 170.7 (C-24, $>\text{C}=\text{O}$), 167.2 (C-32, $>\text{C}=\text{O}$ (4')), 165.6 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 130.3 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 70.6 (C-3, $_{\text{HO}}>\text{CH}-$), 60.6 (C-33, $-\text{CH}_2-$ (2')), 60.4 (C-9, $>\text{CH}-$), 60.0 (C-31, $-\text{CH}_2-$ (5')), 59.0 (C-18, $>\text{CH}-$), 48.8 (C-5, $>\text{CH}-$), 47.6 (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, $>\text{CH}-$), 39.3 (C-20, $>\text{CH}-$), 37.4 (C-10, $>\text{C}<$), 34.0 (C-17, $>\text{C}<$), 33.8 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 32.9 (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, $-\text{CH}_2-$), 26.1 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 24.2 (C-23, $-\text{CH}_3$), 21.1 (C-30, $-\text{CH}_3$), 20.5 (C-27, $-\text{CH}_3$), 18.8 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 18.3 (C-26, $-\text{CH}_3$), 17.4 (C-29, $-\text{CH}_3$), 13.3 (C-25, $-\text{CH}_3$)

Versuch 13: Veretherung von β -BA **2** mit Chloressigsäure

Analog Versuch 11 werden 300 mg (0.66 mmol) β -BA **2** umgesetzt. Die Flashchromatographie an Kieselgel erfolgt zunächst mit Pentan/Diethylether 2:1 + 1% Essigsäure dann mit Dichlormethan/Methanol 15:1 als Laufmittel.

Ausbeute: 95.3 mg (28% d. Th.), farbloser Feststoff

Schmp.: 265-269°C

3-O-Carboxymethyl- β -boswelliasäure **26**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.14 (t, J = 3.4 Hz, 1H, H-12), 4.21 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H-31 (Carboxymethyl)), 4.08 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H-31 (Carboxymethyl)), 3.78 (bs, 1H, H-3), 2.06-1.96 (m, 2H, H-2 β , 16 α), 1.95-1.88 (m, 2H, H-11 α , H-11 β), 1.88-1.79 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.79-1.67 (m, 2H, H-2 α , H-6 α), 1.62-1.56 (m, 1H, H-9), 1.56-1.45 (m, 3H, H-1 β , H-5, H-7 α), 1.45-1.42 (m, 1H, H-22 α), 1.42 (s, 3H, H-23), 1.42-1.36 (m, 2H, H-7 β , H-21 β), 1.35-1.30 (m, 2H, H-18, H-19), 1.30-1.20 (m, 3H, H-1 α , H-21 α , H-22 β), 1.10 (s, 3H, H-27), 1.04 (s, 3H, H-26), 1.04-0.98 (m, 1H, H-15 α), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-30), 0.91 (s, 3H, H-25), 0.91-0.88 (m, 2H, H-16 β , H-20), 0.80 (s, 3H, H-28), 0.79 (d, J = 5.7 Hz, 3H, H-30)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.76 MHz): δ [ppm] = 183.3 (C-24, COOH), 174.6 (C-32, COOH (Carboxymethyl)), 139.6 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 124.4 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 80.1 (C-3, $_{\text{HO}}>\text{CH}-$), 66.2 (C-31, $-\text{CH}_2-$ (Carboxymethyl)), 59.2 (C-18, $>\text{CH}-$), 49.9 (C-5, $>\text{CH}-$), 47.9 (C-4, $>\text{C}<$), 46.7 (C-9, $>\text{CH}-$), 42.3 (C-14, $>\text{C}<$), 41.5 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 40.0 (C-8, $>\text{C}<$), 39.7 (C-19, $>\text{CH}-$), 39.6 (C-20, $>\text{CH}-$), 37.5 (C-10, $>\text{C}<$), 34.1 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 33.8 (C-17, $>\text{C}<$), 33.0 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 31.3 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 28.8 (C-28, $-\text{CH}_3$), 28.1 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 26.5 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 24.2 (C-23, $-\text{CH}_3$), 23.4 (C-11, $-\text{CH}_2-$), 23.3 (C-27, $-\text{CH}_3$), 21.4 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 21.4 (C-30, $-\text{CH}_3$), 19.6 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 17.5 (C-29, $-\text{CH}_3$), 16.9 (C-26, $-\text{CH}_3$), 13.6 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 514 (76) $[\text{M}]^+$, 499 (12), 470 (29), 439 (100), 393 (38), 379 (8), 218 (8)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 514,3699 für $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_5$; gefunden: 514,3679

$[\alpha]_{\text{D}}$: +61.7° (c = 0.72, Methanol)

Versuch 14: Umsetzung von β -KBA **6** mit Tetrabenzylpyrophosphat **32**

2.95 g (10.6 mmol) Dibenzylphosphat **31** werden in 25 ml absolutem Ether suspendiert. Zu dieser Suspension gibt man eine Lösung von 1.20 g (5.83 mmol) DCC in 5 ml absolutem Ether und rührt 30 Minuten bei RT. Man saugt die farblose Suspension

2. Beschreibung der Versuche

über eine Fritte ab, spült mit Ether nach und entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Das so erhaltene Tetrabenzylpyrophosphat **32** wird ohne weitere Aufarbeitung und Charakterisierung in 5 ml absolutem Dichlormethan aufgenommen, wobei sich eine trübe Lösung bildet. Nach Zugabe von 250 mg (0.53 mmol) β -KBA **6** und 64.8 mg (0.53 mmol) DMAP wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die entstehende gelbe klare Lösung wird von Lösemittel befreit und ohne weitere Aufarbeitung mittels Flashchromatographie an RP18-Kieselgel (Methanol/Wasser 90:10) gereinigt.

Ausbeute: 228 mg (54% d. Th.), farbloser Feststoff

Di-O-benzyl-phosphorsäure-11-keto- β -boswelliasäureanhydrid **35**

$^1\text{H-NMR}$ ((CD_3) $_2\text{CO}$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.48 (s, 1H, H-12), 5.27-5.20 (m, 4H, Benzyl), 3.95 (t, J = 2.6 Hz, 1H, H-3), 2.48 (s, 1H, H-9), 2.44-2.38 (m, 1H, H-1 β), 2.23-2.12 (m, 2H, H-2 β , H-16 α), 1.96-1.86 (m, 1H, H-15 β), 1.84-1.68 (m, 3H, H-6 α , H-6 β , H-7 α), 1.68-1.55 (m, 2H, H-5, H-18), 1.54-1.48 (m, 3H, H-2 α , H-19, H-22 α), 1.47-1.40 (m, 3H, H-1 α , H-7 β , H-21 β), 1.37 (bs, 4H, H-21 α , H-27), 1.37-1.33 (m, 1H, H-22 β), 1.31 (s, 3H, H-23), 1.29-1.21 (m, 1H, H-15 α), 1.25 (s, 3H, H-26), 1.14 (s, 3H, H-25), 1.07-1.00 (m, 1H, H-16 β), 0.96 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.85 (s, 3H, H-28), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ ((CD_3) $_2\text{CO}$, 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.7 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 173.8 (C-24, J = 10.7 Hz, $>\text{C}=\text{O}$ (Anhydrid)), 165.7 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 134.0 (Ar-C, J = 6.9 Hz, $>\text{C}<$), 132.2 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 130.4 (Ar-C, $>\text{CH}<$), 130.3 (Ar-C, $>\text{CH}<$), 130.3 (Ar-C, $>\text{CH}<$), 129.8 (Ar-C, $>\text{CH}<$), 129.7 (Ar-C, $>\text{CH}<$), 71.7 (Benzyl, J = 5.6 Hz, $-\text{CH}_2-$), 71.6 (Benzyl, J = 5.5 Hz, $-\text{CH}_2-$), 71.0 (C-3, $_{\text{HO}}>\text{CH}<$), 62.0 (C-9, $>\text{CH}<$), 60.7 (C-18, $>\text{CH}<$), 50.7 (C-4, J = 5.1 Hz, $>\text{C}<$), 50.3 (C-5, $>\text{CH}<$), 46.7 (C-8, $>\text{C}<$), 45.5 (C-14, $>\text{C}<$), 42.7 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 41.1 (C-20, $>\text{CH}<$), 40.9 (C-19, $>\text{CH}<$), 39.2 (C-10, $>\text{C}<$), 35.6 (C-17, $>\text{C}<$), 35.4 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 34.6 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 32.6 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 30.2 (C-28, $-\text{CH}_3$), 29.2 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 28.9 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 27.7 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 25.2 (C-23, $-\text{CH}_3$), 22.4 (C-30, $-\text{CH}_3$), 21.9 (C-27, $-\text{CH}_3$), 20.7 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 19.8 (C-26, $-\text{CH}_3$), 18.7 (C-29, $-\text{CH}_3$), 15.3 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (ESI $^+$): m/z (%) = 753 (100) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 731 (22) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

Versuch 15: Umsetzung von β -KBA 6 mit Dibenzylchlorophosphat 36

Zu einer Lösung von 1.78 g (6.40 mmol) Dibenzylphosphat **31** in 30 ml absolutem Dichlormethan und 5 μ l absolutem DMF werden unter Eiskühlung 592 μ l (7.00 mmol) Oxalylchlorid getropft. Man lässt 2 h bei RT rühren, entfernt das Solvens am Rotationsverdampfer und trocknet anschließend das erhaltene Dibenzylchlorophosphat **36** 1 h im Vakuum. Nach dem Trocknen versetzt man **36**, welches direkt ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wird, mit 2.5 ml absolutem Pyridin und tropft die Mischung zu einer Lösung von 300 mg (0.64 mmol) β -KBA **6** und 78.2 mg (0.64 mmol) DMAP in 4 ml absolutem Pyridin. Man lässt 2 Tage bei RT rühren und erhitzt anschließend einen weiteren Tag auf 40°C. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit 75 ml Diethylether verdünnt und dreimal mit je 50 ml 1N HCl gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser sowie gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Solvens am Rotationsverdampfer erhält man ein gelbes Öl, das mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 2:1 + 1% Essigsäure) gereinigt wird.

Ausbeute: 138 mg (30% d. Th.), farbloser Feststoff

Schmp.: 113-115°C (Zersetzung)

Oxalsäure-mono-ethyl-mono-11-keto- β -boswelliasäureester 37

¹H-NMR ((CD₃)₂CO, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.50 (s, 1H, H-12), 5.37 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H-3), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-33 (Ethylester)), 2.59-2.51 (m, 1H, H-1 β), 2.50 (s, 1H, H-9), 2.38-2.26 (m, 1H, H-2 β), 2.25-2.15 (m, 1H, H-16 α), 2.00-1.89 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.85-1.71 (m, 2H, H-6 α , H-7 α), 1.70-1.61 (m, 1H, H-2 α), 1.57-1.40 (m, 6H, H-5, H-7 β , H-18, H-19, H-21 β , H-22 α), 1.40 (s, 3H, H-27), 1.40-1.33 (m, 2H, H-21 α , H-22 β), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-34 (Ethylester)), 1.33-1.27 (m, 1H, H-1 α), 1.27 (s, 3H, H-23), 1.21 (bs, 4H, H-15 α , H-26), 1.19 (s, 3H, H-25), 1.09-1.00 (m, 1H, H-16 β), 0.97 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.86 (s, 3H, H-28), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H-29)

¹³C-NMR ((CD₃)₂CO, 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.7 (C-11, >C=O), 178.3 (C-24, COOH), 165.9 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 159.8 (C-32, >C=O (Oxalyl)), 159.1 (C-31, >C=O)

2. Beschreibung der Versuche

(Oxalyl)), 132.2 (C-12, $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 78.5 (C-3, $\text{HO}>\text{CH}-$), 64.3 (C-33, $-\text{CH}_2-\text{O}$ (Ethylester)), 62.0 (C-9, $>\text{CH}-$), 60.8 (C-18, $>\text{CH}-$), 51.8 (C-5, $>\text{CH}-$), 48.1 (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-19, $>\text{CH}-$), 40.9 (C-20, $>\text{CH}-$), 39.1 (C-10, $>\text{C}<$), 36.2 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 35.7 (C-17, $>\text{C}<$), 34.5 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 32.6 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 30.2 (C-28, $-\text{CH}_3$), 29.2 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 28.9 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 25.2 (C-23, $-\text{CH}_3$), 24.9 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 22.4 (C-30, $-\text{CH}_3$), 21.8 (C-27, $-\text{CH}_3$), 20.8 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 19.9 (C-26, $-\text{CH}_3$), 18.7 (C-29, $-\text{CH}_3$), 15.2 (C-34, $-\text{CH}_3$ (Ethylester)), 14.8 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 570 (5) $[\text{M}]^+$, 452 (14), 408 (27), 393 (12), 353 (8), 293 (29), 273 (87), 232 (100), 183 (16)

Versuch 16: Eliminierung Hydroxylgruppe β -BA 2

Man löst 1.01 g (2.22 mmol) β -BA 2 in 14 ml absolutem Pyridin und kühlt auf -18°C . Unter starkem Rühren werden langsam 740 μl (4.44 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft, wobei sich unter Gasentwicklung die Reaktionsmischung zunächst gelb dann orange-rot verfärbt. Man lässt 45 Minuten bei -18°C rühren und tropft nochmals 740 μl (4.44 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu. Man lässt über Nacht auftauen, versetzt die nun braun-rote Reaktionsmischung mit 100 ml Diethylether und säuert mit 1 N HCl bis zu einem pH-Wert von 2-3 an. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase nochmals mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen. Man trocknet über MgSO_4 und entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Das erhaltene Rohprodukt **38** (1.11 mmol bei 100% Umsatz) wird in 23 ml Dioxan aufgenommen und mit 2.26 ml (11.3 mmol) 5 N NaOH 90 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen säuert man mit 1 N HCl bis zu einem pH-Wert von 2-3 an und extrahiert dreimal mit je 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden wie oben beschrieben gewaschen, getrocknet und von Lösemittel befreit. Der so erhaltene braungelbe Feststoff wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 10:1 + 1% Essigsäure) gereinigt.

Ausbeute: 538 mg (55% d. Th.), schwach gelblicher Feststoff

2. Beschreibung der Versuche

Schmp.: 223-225°C (Zersetzung)

2,3-Dehydro- β -boswelliasäure **40**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.70-5.58 (m, 2H, H-2, H-3), 5.17 (dd, $J = 4.1$ Hz, 2.9 Hz, 1H, H-12), 2.12-2.02 (m, 1H, H-1 β), 2.02-1.94 (m, 2H, H-11 β , H-16 α), 1.94-1.89 (m, 1H, H-11 α), 1.89-1.79 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.76-1.62 (m, 2H, H-1 α , H-6 α), 1.62-1.54 (m, 1H, H-9), 1.54-1.47 (m, 1H, H-7 α), 1.46-1.36 (m, 3H, H-7 β , H-21 β , H-22 α), 1.36 (s, 3H, H-23), 1.35-1.22 (m, 5H, H-5, H-18, H-19, H-21 β , H-21 α , H-22 β), 1.07 (s, 3H, H-27), 1.03 (s, 3H, H-26), 1.03-0.99 (m, 1H, H-15 α), 0.95 (s, 3H, H-25), 0.91 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.91-0.85 (m, 1H, H-16 β), 0.81 (s, 3H, H-28), 0.80 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.76 MHz): δ [ppm] = 182.0 (C-24, COOH), 139.5 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 130.5 (C-3, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<\text{H}$), 124.9 (C-2, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<\text{H}$), 124.5 (C-12, $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 59.3 (C-18, $>\text{CH}-$), 53.4 (C-5, $>\text{CH}-$), 46.1 (C-9, $>\text{CH}-$), 44.8 (C-4, $>\text{C}<$), 42.2 (C-14, $>\text{C}<$), 41.7 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 41.5 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 39.9 (C-8, $>\text{C}<$), 39.8 (C-19, $>\text{CH}-$), 39.6 (C-20, $>\text{CH}-$), 36.0 (C-10, $>\text{C}<$), 33.9 (C-17, $>\text{C}<$), 32.6 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 31.3 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 28.8 (C-28, $-\text{CH}_3$), 28.1 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 27.8 (C-23, $-\text{CH}_3$), 26.5 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 23.6 (C-11, $-\text{CH}_2-$), 23.0 (C-27, $-\text{CH}_3$), 21.4 (C-30, $-\text{CH}_3$), 20.4 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 17.4 (C-29, $-\text{CH}_3$), 16.5 (C-26, $-\text{CH}_3$), 14.9 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 439 (45) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 393 (31), 287 (9), 231 (5), 218 (100)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 438.3554 für $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_2$; gefunden: 438,3526

$[\alpha]_{\text{D}}$: +190.7° ($c = 0.99$, Chloroform)

Versuch 17: Eliminierung Hydroxylgruppe β -KBA **6**

Analog Versuch 16 werden 750 mg (1.60 mmol) β -KBA **6** umgesetzt. Die Flashchromatographie an Kieselgel erfolgt mit Pentan/Diethylether 4:1 + 1% Essigsäure als Laufmittel.

2. Beschreibung der Versuche

Ausbeute: 446 mg (62% d. Th.), schwach gelblicher Feststoff

Schmp.: 280-283°C (Zersetzung)

2,3-Dehydro-11-keto- β -boswelliasäure 41

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.68-5.58 (m, 2H, H-2, H-3), 5.58 (bs, 1H, H-12), 3.11 (dd, $J = 18.3$ Hz, 5.1 Hz, 1H, H-1 β), 2.41 (s, 1H, H-9), 2.14-2.04 (m, 1H, H-16 α), 1.95-1.84 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.84-1.60 (m, 3H, H-1 α , H-6 α , H-7 α), 1.58-1.52 (m, 1H, H-18), 1.52-1.38 (m, 4H, H-7 β , H-19, H-21 β , H-22 α), 1.35 (bs, 4H, H-21 α , H-23), 1.34-1.29 (m, 1H, H-22 β), 1.29 (bs, 4H, H-5, H-27), 1.26-1.20 (m, 1H, H-15 α), 1.18 (s, 3H, H-26), 1.16 (s, 3H, H-25), 1.06-0.98 (m, 1H, H-16 β), 0.94 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.82 (s, 3H, H-28), 0.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.1 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 181.5 (C-24, COOH), 165.3 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 130.5 (C-12, $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 129.7 (C-3, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<_{\text{H}}$), 125.4 (C-2, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<_{\text{H}}$), 59.9 (C-9, $>\text{CH}-$), 59.1 (C-18, $>\text{CH}-$), 53.1 (C-5, $>\text{CH}-$), 44.8 (C-8, $>\text{C}<$), 44.3 (C-4, $>\text{C}<$), 43.7 (C-14, $>\text{C}<$), 42.2 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 40.9 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 39.4 (C-19, $>\text{CH}-$), 39.3 (C-20, $>\text{CH}-$), 35.8 (C-10, $>\text{C}<$), 34.0 (C-17, $>\text{C}<$), 32.2 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 30.9 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 28.9 (C-28, $-\text{CH}_3$), 27.9 (C-23, $-\text{CH}_3$), 27.5 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 27.2 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 21.1 (C-30, $-\text{CH}_3$), 20.3 (C-27, $-\text{CH}_3$), 19.5 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 17.8 (C-26, $-\text{CH}_3$), 17.4 (C-29, $-\text{CH}_3$), 15.1 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 453 (72) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 407 (96), 391 (26), 287 (9), 273 (100), 232 (52), 217 (7)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 452,3256 für $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_3$; gefunden: 452,3273

$[\alpha]_{\text{D}}$: +241.2° ($c = 0.65$, Chloroform)

Röntgenstrukturanalyse „Olefinanhydrid“ 39:

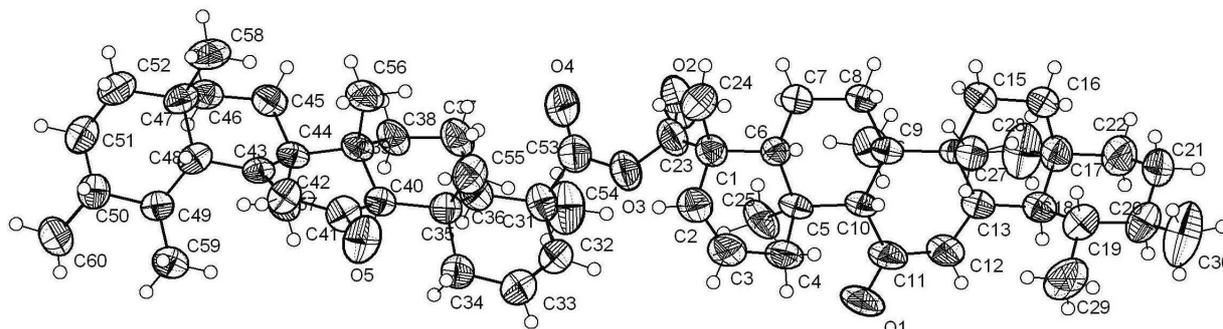


Abb. 7: ORTEP-Darstellung des „Olefinanhydrid“ 39

Die Nummerierung der Atome bezieht sich auf die nachfolgenden Tabellen.

Identification code	sh2499
Empirical formula	C ₆₀ H ₈₆ O ₅
Formula weight	887.29
Temperature	153(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2(1)2(1)2(1)
Unit cell dimensions	a = 7.2927(5) Å, α = 90° b = 25.453(2) Å, β = 90° c = 28.113(2) Å, γ = 90°
Volume	5218.4(7) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.129 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.069 mm ⁻¹
F(000)	1944
Crystal size	0.4 x 0.25 x 0.11 mm ³
Theta range for data collection	1.08 to 27.07°.
Index ranges	-6<=h<=7, -31<=k<=29, -33<=l<=34
Reflections collected	20607
Independent reflections	8357 [R(int) = 0.0424]
Completeness to theta = 27.07°	78.1 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8357 / 0 / 600
Goodness-of-fit on F ²	0.974
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0468, wR2 = 0.0945
R indices (all data)	R1 = 0.1197, wR2 = 0.1182
Absolute structure parameter	-1.4(15)

Tab. 17: Röntgenstrukturdaten des „Olefinanhydrid“ 39

2. Beschreibung der Versuche

Atom	x	y	z	U (eq)
O(1)	12969(3)	3753(1)	5093(1)	102(1)
O(2)	7921(5)	5808(1)	5134(1)	122(1)
O(3)	9308(4)	5933(1)	4444(1)	93(1)
O(4)	7962(5)	6692(1)	4553(1)	127(1)
O(5)	10113(4)	7586(1)	2562(1)	89(1)
C(1)	7702(4)	5122(1)	4537(1)	58(1)
C(2)	8756(5)	5011(2)	4089(1)	68(1)
C(3)	9900(5)	4622(2)	4038(1)	76(1)
C(4)	10394(5)	4236(1)	4422(1)	74(1)
C(5)	9796(4)	4419(1)	4923(1)	51(1)
C(6)	7856(4)	4647(1)	4882(1)	48(1)
C(7)	6958(4)	4727(1)	5368(1)	60(1)
C(8)	6834(4)	4208(1)	5632(1)	58(1)
C(9)	8711(4)	3953(1)	5724(1)	49(1)
C(10)	9761(4)	3917(1)	5246(1)	48(1)
C(11)	11602(4)	3658(1)	5338(1)	68(1)
C(12)	11725(4)	3273(1)	5717(1)	67(1)
C(13)	10328(4)	3122(1)	5994(1)	49(1)
C(14)	8464(4)	3378(1)	5930(1)	44(1)
C(15)	7397(5)	3397(1)	6403(1)	70(1)
C(16)	7651(5)	2926(1)	6726(1)	79(1)
C(17)	9669(5)	2798(1)	6821(1)	67(1)
C(18)	10610(4)	2673(1)	6343(1)	55(1)
C(19)	10067(5)	2131(1)	6130(1)	68(1)
C(20)	10280(5)	1687(1)	6496(1)	74(1)
C(21)	9251(5)	1815(1)	6946(1)	83(1)
C(22)	9879(6)	2332(1)	7160(1)	88(1)
C(23)	8285(5)	5640(1)	4753(1)	75(1)
C(24)	5665(5)	5216(2)	4398(1)	88(1)
C(25)	11176(5)	4843(1)	5086(1)	79(1)
C(26)	9759(5)	4302(1)	6081(1)	73(1)
C(27)	7365(4)	3017(1)	5587(1)	61(1)
C(28)	10643(7)	3267(2)	7051(1)	111(2)
C(29)	11184(7)	2009(2)	5689(1)	114(2)
C(30)	9655(8)	1165(2)	6287(2)	140(2)
C(31)	11152(5)	6681(1)	4285(1)	66(1)
C(32)	12053(5)	6313(1)	3937(2)	77(1)
C(33)	12487(5)	6440(1)	3499(2)	86(1)
C(34)	12050(5)	6954(1)	3273(1)	74(1)
C(35)	10563(4)	7267(1)	3544(1)	56(1)
C(36)	11078(5)	7248(1)	4076(1)	61(1)
C(37)	10007(5)	7640(1)	4375(1)	74(1)
C(38)	10337(5)	8200(1)	4196(1)	67(1)
C(39)	9741(4)	8288(1)	3680(1)	52(1)
C(40)	10674(4)	7851(1)	3372(1)	49(1)
C(41)	10184(4)	7942(1)	2852(1)	61(1)
C(42)	9860(4)	8481(1)	2697(1)	59(1)
C(43)	9956(3)	8908(1)	2974(1)	46(1)

2. Beschreibung der Versuche

C(44)	10380(4)	8846(1)	3503(1)	46(1)
C(45)	9461(5)	9286(1)	3803(1)	63(1)
C(46)	9386(5)	9819(1)	3562(1)	62(1)
C(47)	8503(4)	9804(1)	3070(1)	61(1)
C(48)	9697(4)	9448(1)	2751(1)	53(1)
C(49)	11533(4)	9709(1)	2587(1)	52(1)
C(50)	11198(5)	10251(1)	2369(1)	62(1)
C(51)	10143(5)	10600(1)	2712(1)	74(1)
C(52)	8336(5)	10353(1)	2850(1)	78(1)
C(53)	9307(7)	6467(2)	4441(1)	78(1)
C(54)	12322(6)	6680(2)	4748(1)	107(1)
C(55)	8710(5)	6999(1)	3447(1)	75(1)
C(56)	7631(4)	8236(1)	3644(1)	79(1)
C(57)	12480(4)	8927(1)	3553(1)	57(1)
C(58)	6556(4)	9572(1)	3095(2)	88(1)
C(59)	12576(5)	9354(1)	2250(1)	74(1)
C(60)	12976(5)	10528(1)	2223(1)	87(1)

Tab. 18: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **39**. $U(\text{eq})$ wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} Tensors.

Atome	Bindungslänge [Å]	Atome	Bindungswinkel [°]
O(1)-C(11)	1.236(4)	C(53)-O(3)-C(23)	123.3(3)
O(2)-C(23)	1.183(4)	C(2)-C(1)-C(23)	110.9(3)
O(3)-C(53)	1.359(4)	C(2)-C(1)-C(6)	109.9(3)
O(3)-C(23)	1.366(4)	C(23)-C(1)-C(6)	114.1(2)
O(4)-C(53)	1.179(4)	C(2)-C(1)-C(24)	107.8(3)
O(5)-C(41)	1.221(3)	C(23)-C(1)-C(24)	103.6(3)
C(1)-C(2)	1.503(4)	C(6)-C(1)-C(24)	110.2(2)
C(1)-C(23)	1.513(5)	C(3)C(2)C(1)	124.1(3)
C(1)-C(6)	1.554(4)	C(2)-C(3)-C(4)	124.9(3)
C(1)-C(24)	1.555(5)	C(3)-C(4)-C(5)	113.0(3)
C(2)-C(3)	1.303(4)	C(6)-C(5)-C(25)	111.1(3)
C(3)-C(4)	1.501(4)	C(6)-C(5)-C(4)	107.7(2)
C(4)-C(5)	1.548(4)	C(25)-C(5)-C(4)	107.2(3)
C(5)-C(6)	1.533(4)	C(6)-C(5)-C(10)	109.7(2)
C(5)-C(25)	1.544(4)	C(25)-C(5)-C(10)	114.2(2)
C(5)-C(10)	1.566(4)	C(4)-C(5)-C(10)	106.6(2)
C(6)-C(7)	1.529(4)	C(7)-C(6)-C(5)	112.2(2)
C(7)-C(8)	1.519(4)	C(7)-C(6)-C(1)	114.9(2)
C(8)-C(9)	1.537(4)	C(5)-C(6)-C(1)	114.1(2)
C(9)-C(26)	1.544(4)	C(8)-C(7)-C(6)	110.2(2)
C(9)-C(10)	1.549(3)	C(7)-C(8)-C(9)	113.3(2)
C(9)-C(14)	1.585(4)	C(8)-C(9)-C(26)	107.9(3)
C(10)-C(11)	1.518(4)	C(8)-C(9)-C(10)	108.7(2)

2. Beschreibung der Versuche

C(11)-C(12)	1.449(4)	C(26)C(9)C(10)	110.7(2)
C(12)-C(13)	1.339(4)	C(8)C(9)C(14)	110.5(2)
C(13)-C(14)	1.518(4)	C(26)-C(9)-C(14)	110.5(2)
C(13)-C(18)	1.520(4)	C(10)-C(9)-C(14)	108.7(2)
C(14)-C(15)	1.540(4)	C(11)-C(10)-C(9)	108.3(2)
C(14)-C(27)	1.556(4)	C(11)-C(10)-C(5)	116.1(2)
C(15)-C(16)	1.516(4)	C(9)-C(10)-C(5)	117.5(2)
C(16)-C(17)	1.531(5)	O(1)-C(11)-C(12)	119.4(3)
C(17)-C(22)	1.529(4)	O(1)-C(11)-C(10)	122.2(3)
C(17)-C(28)	1.533(5)	C(12)-C(11)-C(10)	118.3(3)
C(17)-C(18)	1.541(4)	C(13)-C(12)-C(11)	125.0(3)
C(18)-C(19)	1.556(4)	C(12)-C(13)-C(14)	119.3(3)
C(19)-C(29)	1.516(5)	C(12)-C(13)-C(18)	119.2(3)
C(19)-C(20)	1.537(4)	C(14)-C(13)-C(18)	121.3(2)
C(20)-C(21)	1.506(5)	C(13)-C(14)-C(15)	111.4(2)
C(20)-C(30)	1.523(5)	C(13)-C(14)-C(27)	106.3(2)
C(21)-C(22)	1.518(5)	C(15)-C(14)-C(27)	107.1(2)
C(31)-C(32)	1.504(5)	C(13)-C(14)-C(9)	109.8(2)
C(31)-C(53)	1.516(5)	C(15)-C(14)-C(9)	110.1(2)
C(31)-C(54)	1.557(5)	C(27)-C(14)-C(9)	112.1(2)
C(31)-C(36)	1.559(4)	C(16)-C(15)-C(14)	115.5(3)
C(32)-C(33)	1.311(5)	C(15)-C(16)-C(17)	113.0(3)
C(33)-C(34)	1.491(5)	C(22)-C(17)-C(16)	111.7(3)
C(34)-C(35)	1.547(4)	C(22)-C(17)-C(28)	107.1(3)
C(35)-C(55)	1.538(4)	C(16)-C(17)-C(28)	110.7(3)
C(35)-C(36)	1.544(4)	C(22)-C(17)-C(18)	109.9(3)
C(35)-C(40)	1.564(4)	C(16)-C(17)-C(18)	108.7(3)
C(36)-C(37)	1.520(4)	C(28)-C(17)-C(18)	108.8(3)
C(37)-C(38)	1.532(4)	C(13)-C(18)-C(17)	110.4(2)
C(38)-C(39)	1.531(4)	C(13)-C(18)-C(19)	112.5(2)
C(39)-C(56)	1.547(4)	C(17)-C(18)-C(19)	113.9(3)
C(39)-C(40)	1.565(4)	C(29)-C(19)-C(20)	110.0(3)
C(39)-C(44)	1.575(4)	C(29)-C(19)-C(18)	111.2(3)
C(40)-C(41)	1.523(4)	C(20)-C(19)-C(18)	111.6(3)
C(41)-C(42)	1.459(4)	C(21)-C(20)-C(30)	111.3(4)
C(42)-C(43)	1.339(4)	C(21)-C(20)-C(19)	110.7(3)
C(43)-C(48)	1.524(4)	C(30)-C(20)-C(19)	110.7(3)
C(43)-C(44)	1.527(4)	C(20)-C(21)-C(22)	111.7(3)
C(44)-C(57)	1.552(4)	C(21)-C(22)-C(17)	113.3(3)
C(44)-C(45)	1.556(4)	O(2)-C(23)-O(3)	120.0(3)
C(45)-C(46)	1.517(4)	O(2)-C(23)-C(1)	128.0(3)
C(46)-C(47)	1.527(4)	O(3)-C(23)-C(1)	112.0(3)
C(47)-C(52)	1.534(4)	C(32)-C(31)-C(53)	110.7(3)
C(47)-C(58)	1.540(5)	C(32)-C(31)-C(54)	107.7(3)
C(47)-C(48)	1.544(4)	C(53)-C(31)-C(54)	104.1(3)
C(48)-C(49)	1.563(4)	C(32)-C(31)-C(36)	110.2(3)
C(49)-C(59)	1.515(4)	C(53)-C(31)-C(36)	114.2(3)
C(49)-C(50)	1.531(4)	C(54)C(31)C(36)	109.6(3)
C(50)-C(51)	1.520(4)	C(33)-C(32)-C(31)	124.4(3)

2. Beschreibung der Versuche

C(50)-C(60)	1.532(5)	C(32)-C(33)-C(34)	124.4(4)
C(51)-C(52)	1.511(5)	C(33)-C(34)-C(35)	113.1(3)
-	-	C(55)-C(35)-C(36)	111.8(3)
-	-	C(55)-C(35)-C(34)	107.5(2)
-	-	C(36)-C(35)-C(34)	106.9(3)
-	-	C(55)-C(35)-C(40)	114.3(3)
-	-	C(36)-C(35)-C(40)	108.5(2)
-	-	C(34)-C(35)-C(40)	107.5(2)
-	-	C(37)-C(36)-C(35)	112.9(3)
-	-	C(37)-C(36)-C(31)	114.7(3)
-	-	C(35)-C(36)-C(31)	113.8(2)
-	-	C(36)-C(37)-C(38)	110.5(3)
-	-	C(37)-C(38)-C(39)	113.6(3)
-	-	C(38)-C(39)-C(56)	109.4(3)
-	-	C(38)-C(39)-C(40)	107.3(2)
-	-	C(56)-C(39)-C(40)	109.6(2)
-	-	C(38)-C(39)-C(44)	110.3(2)
-	-	C(56)-C(39)-C(44)	110.5(3)
-	-	C(40)-C(39)-C(44)	109.7(2)
-	-	C(41)-C(40)-C(35)	115.4(2)
-	-	C(41)-C(40)-C(39)	108.7(2)
-	-	C(35)-C(40)-C(39)	118.8(2)
-	-	O(5)-C(41)-C(42)	119.5(3)
-	-	O(5)-C(41)-C(40)	122.6(3)
-	-	C(42)-C(41)-C(40)	117.9(3)
-	-	C(43)-C(42)-C(41)	125.5(3)
-	-	C(42)-C(43)-C(48)	119.0(2)
-	-	C(42)-C(43)-C(44)	119.6(3)
-	-	C(48)-C(43)-C(44)	121.4(2)
-	-	C(43)-C(44)-C(57)	105.9(2)
-	-	C(43)-C(44)-C(45)	111.5(2)
-	-	C(57)-C(44)-C(45)	106.3(2)
-	-	C(43)-C(44)-C(39)	110.0(2)
-	-	C(57)-C(44)-C(39)	112.6(2)
-	-	C(45)-C(44)-C(39)	110.5(2)
-	-	C(46)-C(45)-C(44)	114.7(2)
-	-	C(45)-C(46)-C(47)	113.4(3)
-	-	C(46)-C(47)-C(52)	112.0(3)
-	-	C(46)-C(47)-C(58)	110.9(3)
-	-	C(52)-C(47)-C(58)	107.1(3)
-	-	C(46)-C(47)-C(48)	107.7(2)
-	-	C(52)-C(47)-C(48)	110.2(3)
-	-	C(58)-C(47)-C(48)	108.8(3)
-	-	C(43)-C(48)-C(47)	111.0(2)
-	-	C(43)-C(48)-C(49)	113.5(2)
-	-	C(47)-C(48)-C(49)	113.9(2)
-	-	C(59)-C(49)-C(50)	111.5(2)
-	-	C(59)-C(49)-C(48)	111.1(2)
-	-	C(50)-C(49)-C(48)	111.4(2)

2. Beschreibung der Versuche

-	-	C(51)-C(50)-C(60)	109.3(3)
-	-	C(51)-C(50)-C(49)	110.6(2)
-	-	C(60)-C(50)-C(49)	112.8(3)
-	-	C(52)-C(51)-C(50)	111.3(3)
-	-	C(51)-C(52)-C(47)	114.4(3)
-	-	O(4)-C(53)-O(3)	119.1(4)
-	-	O(4)-C(53)-C(31)	129.9(4)
-	-	O(3)-C(53)-C(31)	111.0(4)

Tab. 19: Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] von **39** (es wurden Symmetrioperationen benutzt um equivalente Atome zu generieren).

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	38(2)	162(3)	106(2)	50(2)	23(1)	17(2)
O(2)	223(4)	68(2)	74(2)	-6(2)	46(2)	-37(2)
O(3)	126(2)	56(2)	98(2)	6(1)	42(2)	-12(2)
O(4)	105(3)	75(2)	200(4)	42(2)	47(2)	-2(2)
O(5)	143(2)	59(2)	65(1)	-25(1)	-20(2)	-1(2)
C(1)	60(2)	54(2)	59(2)	-3(2)	6(2)	-6(2)
C(2)	75(3)	80(3)	49(2)	3(2)	1(2)	4(2)
C(3)	87(3)	98(3)	45(2)	2(2)	14(2)	19(2)
C(4)	65(2)	97(3)	60(2)	10(2)	20(2)	17(2)
C(5)	36(2)	68(2)	50(2)	-3(2)	9(1)	-4(2)
C(6)	44(2)	47(2)	54(2)	-2(2)	3(1)	-3(2)
C(7)	56(2)	58(2)	66(2)	4(2)	13(2)	4(2)
C(8)	56(2)	55(2)	63(2)	2(2)	20(2)	2(2)
C(9)	39(2)	58(2)	49(2)	-7(2)	4(1)	-3(2)
C(10)	32(2)	67(2)	46(2)	-1(1)	3(1)	-2(2)
C(11)	37(2)	98(3)	68(2)	5(2)	6(2)	1(2)
C(12)	32(2)	100(3)	70(2)	16(2)	-8(2)	2(2)
C(13)	37(2)	63(2)	46(2)	-5(1)	-6(1)	-5(2)
C(14)	37(2)	47(2)	47(2)	-2(1)	8(1)	3(2)
C(15)	71(2)	72(2)	65(2)	13(2)	23(2)	7(2)
C(16)	87(3)	73(3)	77(2)	19(2)	35(2)	19(2)
C(17)	89(3)	63(2)	48(2)	2(2)	4(2)	5(2)
C(18)	43(2)	72(2)	51(2)	3(2)	-5(1)	-1(2)
C(19)	73(3)	66(2)	64(2)	-7(2)	-11(2)	9(2)
C(20)	77(2)	63(2)	82(2)	1(2)	-26(2)	11(2)
C(21)	79(3)	73(3)	98(3)	29(2)	6(2)	9(2)
C(22)	123(3)	83(3)	59(2)	12(2)	8(2)	20(3)
C(23)	97(3)	67(3)	61(2)	12(2)	22(2)	-8(2)
C(24)	73(3)	90(3)	100(3)	22(2)	-4(2)	21(2)
C(25)	54(2)	97(3)	85(2)	24(2)	0(2)	-30(2)
C(26)	91(3)	72(2)	57(2)	-10(2)	-6(2)	-17(2)
C(27)	46(2)	62(2)	76(2)	4(2)	-14(2)	-7(2)
C(28)	187(5)	87(3)	60(2)	-8(2)	-39(3)	-5(3)
C(29)	164(4)	94(3)	82(3)	-20(2)	19(3)	45(3)

2. Beschreibung der Versuche

C(30)	206(6)	72(3)	141(4)	6(3)	-78(4)	-6(3)
C(31)	68(2)	63(2)	68(2)	8(2)	-4(2)	-15(2)
C(32)	69(3)	64(3)	97(3)	9(2)	9(2)	9(2)
C(33)	95(3)	71(3)	93(3)	3(2)	20(2)	15(2)
C(34)	90(3)	62(3)	70(2)	2(2)	21(2)	5(2)
C(35)	54(2)	50(2)	63(2)	-8(2)	3(2)	-6(2)
C(36)	60(2)	62(2)	62(2)	-3(2)	0(2)	-11(2)
C(37)	100(3)	66(2)	55(2)	-3(2)	17(2)	-15(2)
C(38)	95(3)	58(2)	50(2)	-9(2)	21(2)	-16(2)
C(39)	49(2)	53(2)	54(2)	-10(2)	9(2)	-12(2)
C(40)	46(2)	50(2)	50(2)	-8(1)	3(1)	-7(1)
C(41)	68(2)	61(2)	54(2)	-15(2)	-10(2)	-10(2)
C(42)	69(2)	57(2)	52(2)	-9(2)	-14(2)	4(2)
C(43)	30(2)	51(2)	55(2)	-9(2)	-2(1)	-4(2)
C(44)	39(2)	53(2)	46(2)	-12(1)	5(1)	-8(2)
C(45)	68(2)	56(2)	64(2)	-18(2)	15(2)	-13(2)
C(46)	59(2)	55(2)	71(2)	-19(2)	14(2)	-5(2)
C(47)	45(2)	52(2)	86(2)	-11(2)	-2(2)	2(2)
C(48)	45(2)	53(2)	59(2)	-12(2)	-14(2)	3(2)
C(49)	50(2)	62(2)	45(2)	-3(2)	-3(1)	7(2)
C(50)	65(2)	64(2)	58(2)	6(2)	-9(2)	2(2)
C(51)	77(3)	56(2)	88(2)	2(2)	-7(2)	6(2)
C(52)	68(3)	66(3)	99(3)	-9(2)	3(2)	15(2)
C(53)	94(3)	63(3)	77(2)	6(2)	13(2)	0(3)
C(54)	122(4)	105(3)	95(3)	19(3)	-43(3)	-18(3)
C(55)	78(3)	53(2)	94(3)	-10(2)	-11(2)	-13(2)
C(56)	56(2)	69(2)	112(3)	-9(2)	26(2)	-15(2)
C(57)	49(2)	69(2)	52(2)	4(2)	-10(2)	-15(2)
C(58)	39(2)	87(3)	136(3)	-15(2)	8(2)	4(2)
C(59)	77(2)	81(3)	64(2)	3(2)	19(2)	10(2)
C(60)	80(3)	88(3)	93(3)	25(2)	10(2)	-7(2)

Tab. 20: Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von **39**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2p^2 [h^2 a^*2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

Atom	x	y	z	U (eq)
H(2)	8577	5239	3825	82
H(3)	10463	4578	3736	92
H(4A)	11738	4182	4420	89
H(4B)	9806	3895	4351	89
H(6)	7121	4362	4727	58
H(7A)	7689	4980	5556	72
H(7B)	5713	4875	5325	72
H(8A)	6068	3962	5445	70
H(8B)	6214	4267	5941	70
H(10)	9062	3652	5056	58
H(12)	12887	3115	5772	81

2. Beschreibung der Versuche

H(15A)	7776	3716	6578	83
H(15B)	6075	3433	6329	83
H(16A)	7054	2617	6579	95
H(16B)	7031	2996	7033	95
H(18)	11956	2657	6409	66
H(19)	8747	2149	6035	82
H(20)	11611	1656	6577	89
H(21A)	9441	1529	7180	100
H(21B)	7923	1835	6875	100
H(22A)	11183	2300	7253	106
H(22B)	9158	2401	7451	106
H(24A)	4973	5328	4679	131
H(24B)	5140	4889	4273	131
H(24C)	5598	5489	4153	131
H(25A)	11448	5079	4819	118
H(25B)	12310	4674	5193	118
H(25C)	10647	5046	5348	118
H(26A)	9146	4290	6391	110
H(26B)	9776	4665	5965	110
H(26C)	11019	4174	6113	110
H(27A)	8155	2911	5321	92
H(27B)	6303	3209	5463	92
H(27C)	6946	2705	5758	92
H(28A)	10602	3568	6835	167
H(28B)	11924	3174	7116	167
H(28C)	10028	3357	7350	167
H(29A)	10956	2278	5446	171
H(29B)	10827	1664	5564	171
H(29C)	12491	2005	5770	171
H(30A)	9557	903	6542	210
H(30B)	10548	1045	6050	210
H(30C)	8456	1210	6135	210
H(32)	12325	5967	4041	92
H(33)	13122	6186	3313	103
H(34A)	11626	6892	2943	89
H(34B)	13182	7168	3256	89
H(36)	12374	7375	4089	73
H(37A)	10395	7612	4711	88
H(37B)	8683	7557	4357	88
H(38A)	11660	8282	4225	81
H(38B)	9660	8448	4403	81
H(40)	12011	7936	3390	58
H(42)	9555	8534	2372	71
H(45A)	8194	9176	3882	75
H(45B)	10140	9323	4106	75
H(46A)	10648	9958	3532	74
H(46B)	8685	10064	3766	74
H(48)	8969	9389	2454	63
H(49)	12311	9759	2877	63

2. Beschreibung der Versuche

H(50)	10432	10204	2077	75
H(51A)	10890	10658	3001	88
H(51B)	9915	10945	2562	88
H(52A)	7551	10330	2564	93
H(52B)	7712	10586	3081	93
H(54A)	12373	6323	4878	161
H(54B)	11763	6916	4983	161
H(54C)	13567	6801	4676	161
H(55A)	8311	7080	3122	112
H(55B)	7795	7129	3673	112
H(55C)	8843	6618	3482	112
H(56A)	7255	7888	3759	119
H(56B)	7251	8278	3312	119
H(56C)	7050	8508	3840	119
H(57A)	13123	8685	3338	85
H(57B)	12851	8857	3881	85
H(57C)	12793	9289	3469	85
H(58A)	6620	9208	3207	131
H(58B)	5996	9581	2778	131
H(58C)	5812	9780	3317	131
H(59A)	12856	9021	2410	111
H(59B)	13721	9525	2154	111
H(59C)	11826	9285	1967	111
H(60A)	12692	10881	2104	131
H(60B)	13586	10325	1972	131
H(60C)	13789	10556	2499	131

Tab. 21: Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **39**.

Versuch 18: Dihydroxylierung von 2,3-Dehydro- β -boswelliasäure **40**

100 mg (0.23 mmol) 2,3-Dehydro- β -boswelliasäure **40** werden zusammen mit 318 mg (2.30 mmol) K_2CO_3 in 7 ml Wasser/*t*-BuOH 50:50 gelöst. Man gibt 25.8 mg (0.23 mmol) DABCO und 757 mg (2.30 mmol) $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ zu. Die so erhaltene gelb-orange Lösung wird mit 72.0 μl (12.0 μmol) einer 4% OsO_4 -Lösung in Wasser versetzt und über Nacht auf 40°C erwärmt, wobei sich die Reaktionsmischung braun färbt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 697 mg (5.75 mmol) festem Na_2SO_3 und rührt 90 Minuten bei RT, wobei sich die Suspension blaugrau färbt. Man versetzt mit 1N HCl bis ein pH von 5 erreicht ist und schüttelt die nun grüne Lösung dreimal mit je 20 ml Diethylether aus. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösemittel befreit. Die so erhaltene farblose

2. Beschreibung der Versuche

se Flüssigkeit wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 1:2 + 1% Essigsäure) gereinigt.

Ausbeute: 77.5 mg (70% d. Th.), farbloser Feststoff

Schmp.: 265-267°C

2-Hydroxy- β -Boswelliasäure 42

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.21 (t, J = 3.6 Hz, 1H, H-12), 4.14 (ddd, J = 12.0 Hz, 4.8 Hz, 2.9 Hz, 1H, H-2), 3.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-3), 2.12-2.03 (m, 1H, H-16 α), 2.02-1.94 (m, 2H, H-11 α , H-11 β), 1.94-1.81 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.77-1.71 (m, 1H, 6 α), 1.71-1.63 (m, 2H, H-1 β , H-9), 1.58 (dt, J = 13.1 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-7 α), 1.51 (dd J = 12.3 Hz, 2.0 Hz, 1H, H-5), 1.47-1.35 (m, 5H, H-7 β , H-18, H-19, H-21 β , H-22 α), 1.35 (s, 3H, H-23), 1.35-1.29 (m, 2H, H-21 α , H-22 β), 1.28-1.21 (m, 1H, H-1 α), 1.14 (s, 3H, H-27), 1.07 (s, 3H, H-26), 1.07-1.01 (m, 1H, H-15 α), 0.95 (s, 3H, H-30), 0.93 (s, 3H, H-25), 0.93-0.87 (m, 2H, H-16 β , H-20), 0.84 (d, J = 5.9 Hz, 3H, H-29), 0.83 (s, 3H, H-28)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 179.9 (C-24, COOH), 141.5 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 126.6 (C-12, $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 75.6 (C-3, $\text{HO}>\text{CH}-$), 67.1 (C-2, $\text{HO}>\text{CH}-$), 61.1 (C-18, $>\text{CH}-$), 49.9 (C-4, $>\text{C}<$), 49.7 (C-5, $>\text{CH}-$), 48.7 (C-9, $>\text{CH}-$), 44.8 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 44.1 (C-14, $>\text{C}<$), 43.7 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 42.0 (C-8, $>\text{C}<$), 41.5 (C-19, $>\text{CH}-$), 41.4 (C-20, $>\text{CH}-$), 40.1 (C-10, $>\text{C}<$), 35.5 (C-17, $>\text{C}<$), 34.9 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 32.9 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 30.3 (C-28, $-\text{CH}_3$), 29.8 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 28.2 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 25.8 (C-23, $-\text{CH}_3$), 25.3 (C-11, $-\text{CH}_2-$), 24.7 (C-27, $-\text{CH}_3$), 22.7 (C-30, $-\text{CH}_3$), 21.5 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 18.9 (C-29, $-\text{CH}_3$), 18.4 (C-26, $-\text{CH}_3$), 16.3 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 472 (100) $[\text{M}]^+$, 409 (58), 392 (90), 325 (20), 273 (8), 253 (13), 218 (34), 203 (43)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 472,3552 für $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$; gefunden: 472,3539

$[\alpha]_{\text{D}}$: +93.2° (c = 1.84, Aceton)

Versuch 19: Dihydroxylierung von 2,3-Dehydro-11-keto- β -boswelliasäure 41

Analog Versuch 18 werden 150 mg (0.33 mmol) 2,3-Dehydro-11-keto- β -boswelliasäure **41** umgesetzt. Die Flashchromatographie an Kieselgel erfolgt mit Pentan/Diethylether 1:5 + 1% Essigsäure als Laufmittel.

Ausbeute: 151 mg (91% d. Th.), farbloser Feststoff

Schmp.: 223-225°C (Zersetzung)

2-Hydroxy-11-keto- β -boswelliasäure 43

$^1\text{H-NMR}$ ((CD_3) $_2\text{CO}$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.49 (s, 1H, H-12), 4.19 (ddd, J = 12.0 Hz, 4.8 Hz, 2.9 Hz, 1H, H-2), 3.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-3), 2.70 (dd, J = 12.4 Hz, 4.5 Hz, 1H, H-1 β), 2.48 (s, 1H, H-9), 2.19 (dt, J = 13.6 Hz, 5.0 Hz, 1H, H-16 α), 1.97-1.85 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.80-1.70 (m, 2H, H-6 α , H-7 α), 1.59 (dd, J = 11.2 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-18), 1.55-1.43 (m, 5H, H-5, H-7 β , H-19, H-21 β , H-22 α), 1.39 (s, 3H, H-27), 1.39-1.35 (m, 2H, H-21 α , H-22 β), 1.35 (s, 3H, H-23), 1.29-1.20 (m, 2H, H-1 α , H-15 α), 1.18 (s, 3H, H-26), 1.16 (s, 3H, H-25), 1.07-1.02 (m, 1H, H-16 β), 0.97 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.86 (s, 3H, H-28), 0.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ ((CD_3) $_2\text{CO}$, 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.8 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 179.6 (C-24, COOH), 165.8 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 132.2 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 75.3 (C-3, $_{\text{HO}}>\text{CH}-$), 66.7 (C-2, $_{\text{HO}}>\text{CH}-$), 62.1 (C-9, $>\text{CH}-$), 60.8 (C-18, $>\text{CH}-$), 49.5 (C-4, $>\text{C}<$), 49.4 (C-5, $>\text{CH}-$), 46.8 (C-8, $>\text{C}<$), 45.6 (C-14, $>\text{C}<$), 44.3 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 42.7 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 41.1 (C-19, $>\text{CH}-$), 40.9 (C-20, $>\text{CH}-$), 39.9 (C-10, $>\text{C}<$), 35.6 (C-17, $>\text{C}<$), 34.6 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 32.6 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 30.2 (C-28, $-\text{CH}_3$), 29.2 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 28.9 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 25.7 (C-23, $-\text{CH}_3$), 22.4 (C-30, $-\text{CH}_3$), 21.9 (C-27, $-\text{CH}_3$), 20.7 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 19.9 (C-26, $-\text{CH}_3$), 18.7 (C-29, $-\text{CH}_3$), 16.2 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 487 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 423 (3), 273 (29), 232 (16)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 486,3127 für $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_5$; gefunden: 486,3236

$[\alpha]_D^{20}$: +111.8° (c = 0.72, Aceton)

Versuch 20: Photooxidation von 2,3-Dehydro-11-keto- β -boswelliasäure 41

100 mg (0.22 mmol) 2,3-Dehydro-11-keto- β -boswelliasäure **41** werden in 9.6 ml Dioxan gelöst. Nacheinander gibt man 2.4 ml Wasser, 88.1 mg (0.88 mmol) CaCO₃ und 110 mg (0.62 mmol) NBS zu und rührt die schwach gelbe Suspension 90 Minuten bei RT unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht (Energiesparlampe, 11 W). Anschließend wird filtriert und mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung versetzt, wobei die gelbliche Färbung verschwindet. Nach Entfernen des Dioxan am Rotationsverdampfer wird die verbleibende wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösemittel befreit. Der so erhaltene farblose Feststoff wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 5:1 + 1% Essigsäure) gereinigt.

Ausbeute: 108 mg (91% d. Th.), farbloser Feststoff

Schmp.: 221-223°C

3-Brom-2-hydroxy-11-keto- β -boswelliasäurelacton 44

¹H-NMR (CDCl₃, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.61 (bs, 1H, H-12), 4.78-4.64 (m, 2H, H-2, H-3), 3.49 (bs, 1H, H-1 β), 2.46 (s, 1H, H-9), 2.10 (dt, J = 13.6 Hz, 4.7 Hz, 1H, H-16 α), 1.90 (dt, J = 13.5 Hz, 4.8 Hz, H-15 β), 1.78-1.63 (m, 3H, H-6 α , H-6 β , H-7 α), 1.62-1.57 (m, 2H, H-1 α , H-18), 1.57 (s, 3H, H-23), 1.54-1.42 (m, 3H, H-7 β , H-21 β , H-22 α), 1.41-1.32 (m, 3H, H-19, H-21 α , H-22 β), 1.31 (s, 3H, H-27), 1.30 (s, 3H, H-25), 1.21 (bs, 5H, H-5, H-15 α , H-26), 1.07-1.00 (m, 1H, H-16 β), 0.95 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.82 (s, 3H, H-28), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-29)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.76 MHz): δ [ppm] = 198.2 (C-11, >C=O), 173.4 (C-24, >C=O), 166.0 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 130.2 (C-12, $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 83.7 (C-2, $\text{o}>\text{CH}-$), 59.0 (C-18, >CH-), 58.1 (C-9, >CH-), 57.6 (C-4, >C<), 51.9 (C-5, >CH-), 48.2 (C-1, -CH₂), 45.6 (C-8, >C<), 45.6 (C-14, >C<), 45.1 (C-3, $\text{Br}>\text{CH}$), 40.8 (C-22, -CH₂-), 39.3 (C-19, >CH-), 39.2 (C-20, >CH-), 38.3 (C-10, >C<), 33.9 (C-17, >C<), 32.1 (C-7, -CH₂-), 30.8 (C-21,

2. Beschreibung der Versuche

-CH₂-), 28.8 (C-28, -CH₃), 27.4 (C-16, -CH₂-), 27.2 (C-15, -CH₂-), 23.1 (C-23, -CH₃), 21.1 (C-30, -CH₃), 20.6 (C-27, -CH₃), 18.9 (C-26, -CH₃), 18.0 (C-6, -CH₂-), 17.5 (C-29, -CH₃), 13.5 (C-25, -CH₃)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 533-531 (27-26) [M+H]⁺, 451 (59), 407 (100), 391 (10), 287 (3), 273 (42), 232 (53)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet (mit Br = 78,91835): 530,2440 für C₃₀H₄₃O₃Br; gefunden: 530,2418

[α]_D: +123.5° (c = 1.00, Chloroform)

Versuch 21: Oxidation von 2,3-Dehydro- β -boswelliasäure 40 mit SeO₂

200 mg (0.46 mmol) 2,3-Dehydro- β -boswelliasäure **40** werden in 9.2 ml Dioxan gelöst. Nach Zugabe von 102 mg (0.92 mmol) SeO₂ wird über Nacht auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in 30 ml Diethylether aufgenommen, wobei ein roter Niederschlag zurückbleibt, der abfiltriert wird. Man extrahiert zweimal mit 15 ml 1 N NaOH (starke Emulsionsbildung), verwirft die organische Phase und säuert anschließend die wässrige Phase mit 1 N HCl bis zu einem pH-Wert von 2-3 an. Man extrahiert dreimal mit 30 ml Diethylether, vereinigt die organischen Phasen und trocknet über MgSO₄. Nach Entfernen des Solvens am Rotationsverdampfer erhält man einen gelbliche Feststoff, der mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 2:1 + 1% Essigsäure) gereinigt wird.

Ausbeute: 60.6 mg (29% d. Th.), gelber Feststoff

1-Hydroxy-2,3-dehydro- β -boswelliasäure 45

¹H-NMR (CDCl₃, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.91 (dd, J = 10.0 Hz, 5.5 Hz, 1H, H-2), 5.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H-3), 5.17 (dd, J = 4.0 Hz, 3.0 Hz, 1H, H-12), 3.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H-1), 2.47 (dd, J = 11.6 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-9), 2.06-1.95 (m, 2H, H-11 α , H-16 α), 1.95-1.80 (m, 3H, H-6 β , H-11 β , H-15 β), 1.68 (dq, J = 13.3 Hz, 3.2 Hz, 1H,

2. Beschreibung der Versuche

H-6 α), 1.57-1.48 (m, 2H, H-5, H-7 α), 1.46-1.37 (m, 3H, H-7 β , H-21 β , H-22 α), 1.37 (s, 3H, H-23), 1.37-1.31 (m, 2H, H-18, H-19), 1.31-1.22 (m, 2H, H-21 α , H-22 β), 1.12 (s, 3H, H-27), 1.06 (s, 3H, H-26), 1.06-1.01 (m, 1H, H-15 α), 0.92 (s, 3H, H-25), 0.91 (s, 3H, H-30), 0.91-0.85 (m, 2H, H-16 β , H-20), 0.81 (s, 3H, H-28), 0.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.76 MHz): δ [ppm] = 180.8 (C-24, COOH), 139.6 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 134.1 (C-3, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<_{\text{H}}$), 126.6 (C-2, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<_{\text{H}}$), 124.4 (C-12, $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 69.0 (C-1, $\text{HO}>\text{CH}-$), 59.3 (C-18, $>\text{CH}-$), 46.7 (C-5, $>\text{CH}-$), 45.3 (C-4, $>\text{C}<$), 42.6 (C-14, $>\text{C}<$), 41.5 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 40.2 (C-8, $>\text{C}<$), 39.8 (C-19, $>\text{CH}-$), 39.6 (C-20, $>\text{CH}-$), 39.4 (C-10, $>\text{C}<$), 35.7 (C-9, $>\text{CH}-$), 33.8 (C-17, $>\text{C}<$), 32.1 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 31.3 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 28.8 (C-28, $-\text{CH}_3$), 28.1 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 27.5 (C-23, $-\text{CH}_3$), 26.5 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 23.6 (C-11, $-\text{CH}_2-$), 23.2 (C-27, $-\text{CH}_3$), 21.4 (C-30, $-\text{CH}_3$), 20.3 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 17.6 (C-29, $-\text{CH}_3$), 16.8 (C-26, $-\text{CH}_3$), 14.7 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 454 (7) $[\text{M}]^+$, 436 (100), 392 (17), 377 (4), 310 (14), 231 (9), 218 (62), 203 (18), 189 (12)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 454,3407 für $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_3$; gefunden: 454,3427

Versuch 22: Oxidation von 2,3-Dehydro-11-keto- β -boswelliasäure 41 mit SeO_2

Analog Versuch 21 werden 300 mg (0.66 mmol) 2,3-Dehydro-11-keto- β -boswelliasäure 41 umgesetzt. Die Flashchromatographie an Kieselgel erfolgt mit Pentan/Diethylether 2:1 + 1% Essigsäure als Laufmittel.

Ausbeute: 140 mg (41% d. Th.), gelber Feststoff

Schmp.: 285-288°C (Zersetzung)

1-Hydroxy-2,3-dehydro-11-keto- β -boswelliasäure **46**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.85 (dd, $J = 10.1$ Hz, 5.2 Hz, 1H, H-2), 5.77 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-3), 5.61 (s, 1H, H-12), 4.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-1), 3.36 (s, 1H, H-9), 2.10 (dt, $J = 13.5$ Hz, 4.6 Hz, 1H, H-16 α), 1.97-1.85 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.85-1.72 (m, 1H, H-6 α), 1.70-1.50 (m, 4H, H-5, H-7 α , H-18, H-22 α), 1.50-1.37 (m, 3H, H-7 β , H-19, H-21 β), 1.37 (s, 3H, H-23), 1.37-1.33 (m, 1H, H-21 α), 1.31 (bs, 4H, H-22 β , H-27), 1.28-1.24 (m, 1H, H-15 α), 1.22 (s, 3H, H-26), 1.08 (s, 3H, H-25), 1.06-0.99 (m, 1H, H-16 β), 0.94 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.84 (s, 3H, H-28), 0.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.76 MHz): δ [ppm] = 200.9 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 180.6 (C-24, COOH), 166.5 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 133.1 (C-3, $_{\text{H}}>\text{C}=\text{C}<_{\text{H}}$), 130.5 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 126.5 (C-2, $_{\text{H}}>\text{C}=\text{C}<_{\text{H}}$), 69.7 (C-1, $_{\text{HO}}>\text{CH}-$), 59.1 (C-18, $>\text{CH}-$), 51.5 (C-9, $>\text{CH}-$), 46.5 (C-5, $>\text{CH}-$), 44.6 (C-8, $>\text{C}<$), 44.2 (C-4, $>\text{C}<$), 44.0 (C-14, $>\text{C}<$), 40.9 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 40.5 (C-10, $>\text{C}<$), 39.4 (C-19, $>\text{CH}-$), 39.3 (C-20, $>\text{CH}-$), 34.0 (C-17, $>\text{C}<$), 31.5 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 30.9 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 28.9 (C-28, $-\text{CH}_3$), 27.6 (C-23, $-\text{CH}_3$), 27.5 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 27.3 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 21.1 (C-30, $-\text{CH}_3$), 20.5 (C-27, $-\text{CH}_3$), 19.4 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 18.2 (C-26, $-\text{CH}_3$), 17.5 (C-29, $-\text{CH}_3$), 15.6 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 468 (23) $[\text{M}]^+$, 451 (93), 425 (40), 407 (100), 391 (16), 287 (6), 273 (97), 232 (9), 217 (3)

HRMS (CI, 150eV): berechnet: 468,3295 für $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_4$; gefunden: 468,3267

$[\alpha]_{\text{D}}$: +281.8° ($c = 0.85$, Chloroform)

Versuch 23: Dihydroxylierung von 1-Hydroxy-2,3-dehydro-11-keto- β -boswelliasäure **46**

Analog Versuch 18 werden 92.0 mg (0.20 mmol) 1-Hydroxy-2,3-dehydro-11-keto- β -boswelliasäure **46** umgesetzt. Die Flashchromatographie an Kieselgel erfolgt mit Pentan/Diethylether 1:1 + 1% Essigsäure als Laufmittel.

2. Beschreibung der Versuche

Ausbeute: 28.3 mg (30% d. Th.), farbloser Feststoff

1-Keto-2,3-dehydro-11-keto- β -boswelliasäure 49

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500.13 MHz): δ [ppm] = 6.54 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-3), 5.93 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-2), 5.66 (s, 1H, H-12), 3.07 (s, 1H, H-9), 2.15-2.05 (m, 1H, H-16 α), 1.98-1.85 (m, 3H, H-6 α , H-6 β , H-15 β), 1.71-1.64 (m, 1H, H-5), 1.64-1.59 (m, 1H, H-7 α), 1.59-1.57 (m, 1H, 19), 1.57 (s, 3H, H-25), 1.57-1.54 (m, 1H, H-18), 1.53-1.44 (m, 3H, H-7 β , H-21 β , H-22 α), 1.44 (s, 3H, H-23), 1.35-1.32 (m, 1H, H-22 β), 1.32 (s, 3H, H-27), 1.32-1.27 (m, 1H, H-21 α), 1.27-1.20 (m, 1H, H-15 α), 1.18 (s, 3H, H-26), 1.05-0.98 (m, 1H, H-16 β), 0.95 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29), 0.81 (s, 3H, H-28)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.76 MHz): δ [ppm] = 203.4 (C-1, $>\text{C}=\text{O}$), 197.3 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 178.8 (C-24, COOH), 164.2 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 146.3 (C-2, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<\text{H}$), 130.2 (C-12, $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 125.5 (C-2, $\text{H}>\text{C}=\text{C}<\text{H}$), 59.3 (C-18, $>\text{CH}-$), 53.8 (C-5, $>\text{CH}-$), 50.8 (C-9, $>\text{CH}-$), 46.9 (C-10, $>\text{C}<$), 45.6 (C-4, $>\text{C}<$), 44.5 (C-8, $>\text{C}<$), 44.0 (C-14, $>\text{C}<$), 40.9 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 39.5 (C-19, $>\text{CH}-$), 39.3 (C-20, $>\text{CH}-$), 34.1 (C-17, $>\text{C}<$), 32.0 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 30.9 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 28.8 (C-28, $-\text{CH}_3$), 27.5 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 27.1 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 27.1 (C-23, $-\text{CH}_3$), 21.1 (C-30, $-\text{CH}_3$), 20.3 (C-27, $-\text{CH}_3$), 19.4 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 18.3 (C-26, $-\text{CH}_3$), 17.5 (C-29, $-\text{CH}_3$), 14.2 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (CI, 150 eV): m/z (%) = 423 (100) $[\text{M}-\text{CO}_2+\text{H}]^+$, 407 (34), 394 (10), 327 (2), 300 (4), 217 (2)

HRMS (CI, 150 eV): berechnet: 422,3266 für $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_2$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_4-\text{CO}_2$); gefunden: 422,3242

Versuch 24: Reduktion von β -KBA 6 zu den Allylkohlen 50 und 51

Man löst 121 mg (3.20 mmol) NaBH_4 in 3.5 ml absolutem Diglyme, gibt 278 mg (3.20 mmol) LiBr zu und rührt bei RT, wobei sich eine weiße Suspension bildet. Nach 30 Minuten gibt man 300 mg (0.64 mmol) β -KBA 6 zu (Gasentwicklung) und erhitzt 1h zum Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird mit einigen ml eiskaltem Wasser verdünnt,

2. Beschreibung der Versuche

wobei bereits eine teilweise Hydrolyse der Reaktionsmischung stattfindet. Man gibt einige ml Diethylether zu und säuert mit 1N HCl vorsichtig an bis die Reaktionsmischung schwach sauer und die Hydrolyse abgeschlossen ist. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen. Man trocknet über $MgSO_4$ und entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer (Wasserbad auf $25^\circ C$), wobei nicht ganz bis zur Trockene eingeeengt wird, um eine Umwandlung zum Dien durch aufkonzentrierte Säure oder Hitze zu vermeiden. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 1:1 + 0.1% Essigsäure) gereinigt.

Ausbeute: 141 mg **50** und 83.1 mg **51** (73% d. Th.), farblose Feststoffe

11 β -Hydroxy- β -boswelliasäure 50

Schmp.: $125-128^\circ C$ (Zersetzung)

1H -NMR ($(CD_3)_2CO$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.30 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, H-12), 4.45 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-11), 4.00 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-3), 2.33-2.25 (m, 1H, H-2 β), 2.12-2.05 (m, 1H, H-16 α), 2.00-1.88 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.84-1.78 (m, 1H, H-1 β), 1.76-1.70 (m, 1H, H-6 α), 1.70-1.60 (m, 2H, H-1 α , H-7 α), 1.58-1.50 (m, 3H, H-2 α , H-5, H-9), 1.47-1.43 (m, 1H, H-22 α), 1.43 (s, 3H, H-25), 1.43-1.36 (m, 3H, H-18, H-19, H-21 β), 1.36-1.33 (m, 3H, H-7 β , H-21 α , H-22 β), 1.33 (s, 3H, H-26), 1.28 (s, 3H, H-23), 1.15-1.10 (m, 1H, H-15 α), 1.09 (s, 3H, H-27), 1.09-1.06 (m, 1H, H-16 β), 0.93 (s, 3H, H-30), 0.93-0.87 (m, 1H, H-20), 0.87 (s, 3H, H-28), 0.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, H-29)

^{13}C -NMR ($(CD_3)_2CO$, 125.76 MHz): δ [ppm] = 180.2 (C-24, COOH), 142.1 (C-13, $H>C=C<$), 131.7 (C-12, $H>C=C<$), 71.8 (C-3, $HO>CH-$), 66.8 (C-11, $HO>CH-$), 60.8 (C-18, $>CH-$), 53.9 (C-9, $>CH-$), 51.7 (C-5, $>CH-$), 48.7 (C-4, $>C<$), 44.4 (C-14, $>C<$), 43.3 (C-22, $-CH_2-$), 41.6 (C-8, $>C<$), 41.4 (C-19, $>CH-$), 41.4 (C-20, $>CH-$), 40.6 (C-10, $>C<$), 35.6 (C-1, $-CH_2-$), 35.4 (C-17, $>C<$), 35.4 (C-7, $-CH_2-$), 32.9 (C-21, $-CH_2-$), 30.4 (C-28, $-CH_3$), 29.8 (C-16, $-CH_2-$), 29.0 (C-15, $-CH_2-$), 28.1 (C-2, $-CH_2-$), 25.8 (C-23, $-CH_3$), 23.9 (C-27, $-CH_3$), 22.3 (C-30, $-CH_3$), 22.1 (C-6, $-CH_2-$), 20.7 (C-26, $-CH_3$), 18.7 (C-29, $-CH_3$), 17.7 (C-25, $-CH_3$)

2. Beschreibung der Versuche

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 472 (4) $[M]^+$, 454 (100), 421 (8), 273 (2), 255 (6), 234 (3), 203 (3)

HRMS (EI, 70 eV): berechnet: 472,3552 für $C_{30}H_{48}O_4$; gefunden: 472,3552

$[\alpha]_D$: +117.5° (c = 0.63, Aceton)

11 α -Hydroxy- β -boswelliasäure 51

Schmp.: 166-169°C (Zersetzung)

1H -NMR ($(CD_3)_2CO$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-12), 4.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H-11), 3.98 (bs, 1H, H-3), 2.22-2.06 (m, 3H, H-1 β , H-2 β , H-16 α), 1.94-1.86 (m, 1H, H-6 β), 1.84-1.75 (m, 1H, H-15 β), 1.75-1.68 (m, 2H, H-6 α , H-9), 1.68-1.60 (m, 2H, H-1 α , H-5), 1.60-1.50 (m, 1H, H-7 α), 1.50-1.30 (m, 8H, H-2 α , H-7 β , H-18, H-19, H-21 α , H-21 β , H-22 α , H-22 β), 1.29 (s, 3H, H-23), 1.22 (bs, 4H, H-15 α , H-27), 1.14 (s, 3H, H-26), 1.09 (s, 3H, H-25), 0.93 (bs, 5H, H-16 β , H-20, H-30), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H-29), 0.83 (s, 3H, H-28)

^{13}C -NMR ($(CD_3)_2CO$, 125.76 MHz): δ [ppm] = 180.3 (C-24, COOH), 142.2 (C-13, $H>C=C<$), 132.8 (C-12, $H>C=C<$), 71.7 (C-3, $HO>CH-$), 69.6 (C-11, $HO>CH-$), 60.3 (C-18, $>CH-$), 55.4 (C-9, $>CH-$), 50.7 (C-5, $>CH-$), 49.3 (C-4, $>C<$), 45.0 (C-8, $>C<$), 44.1 (C-14, $>C<$), 43.2 (C-22, $-CH_2-$), 41.4 (C-19, $>CH-$), 41.4 (C-20, $>CH-$), 40.5 (C-10, $>C<$), 37.8 (C-1, $-CH_2-$), 36.1 (C-7, $-CH_2-$), 35.5 (C-17, $>C<$), 32.9 (C-21, $-CH_2-$), 30.2 (C-28, $-CH_3$), 29.8 (C-16, $-CH_2-$), 28.4 (C-15, $-CH_2-$), 28.3 (C-2, $-CH_2-$), 26.2 (C-23, $-CH_3$), 24.3 (C-27, $-CH_3$), 22.6 (C-30, $-CH_3$), 21.6 (C-6, $-CH_2-$), 19.7 (C-26, $-CH_3$), 18.9 (C-29, $-CH_3$), 15.8 (C-25, $-CH_3$)

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 454 (100) $[M-H_2O]^+$, 439 (8), 421 (12), 325 (4), 301 (12), 269 (8), 255 (45), 253 (6), 237 (4), 215 (5)

HRMS (EI, 70 eV): berechnet: 472,3587 für $C_{30}H_{48}O_4$; gefunden: 472,3570

$[\alpha]_D$: +51.7° (c = 1.61, Aceton)

Nebenprodukt 1: 11 β , 24-Dihydroxy- β -boswelliatriol 52

$^1\text{H-NMR}$ ((CD_3) $_2\text{CO}$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.28 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-12), 4.47 (m, 1H, H-11), 3.82 (bs, 1H, H-3), 3.72 (d, J = 10.8, 1H, H-24" β "), 3.45 (d, J = 10.8, 1H, H-24" α "), 2.09-2.02 (m, 1H, H-16 α), 2.02-1.96 (m, 1H, H-2 β), 1.95-1.86 (m, 1H, H-15 β), 1.82-1.76 (m, 1H, H-1 β), 1.74-1.61 (m, 2H, H-1 α , H-7 α), 1.59-1.50 (m, 3H, H-2 α , H-6 β , H-9), 1.46 (s, 3H, H-25), 1.44-1.38 (m, 5H, H-5, H-18, H-19, H-21 β , 22 α), 1.35-1.29 (m, 4H, H-6 α , H-7 β , H-21 α , H-22 β), 1.29 (s, 3H, H-26), 1.08 (s, 3H, H-27), 1.06 (s, 3H, H-23), 1.06-1.03 (m, 2H, H-15 α , H-16 β), 0.93 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.86 (s, 3H, H-28), 0.84 (d, J = 5.9 Hz, 3H, H-29)

Zur räumlichen Ausrichtung von H-24 vgl. Dissertation J. H. Bergmann.⁶⁵

$^{13}\text{C-NMR}$ ((CD_3) $_2\text{CO}$, 125.76 MHz): δ [ppm] = 142.0 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 131.7 (C-12, $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 71.3 (C-3, $\text{HO}>\text{CH}-$), 67.0 (C-11, $\text{HO}>\text{CH}-$), 67.0 (C-24, $\text{HO}>\text{CH}_2$), 60.7 (C-18, $>\text{CH}-$), 54.3 (C-9, $>\text{CH}-$), 52.0 (C-5, $>\text{CH}-$), 44.8 (C-4, $>\text{C}<$), 44.3 (C-14, $>\text{C}<$), 43.3 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 41.8 (C-8, $>\text{C}<$), 41.4 (C-19, $>\text{CH}-$), 41.4 (C-20, $>\text{CH}-$), 39.9 (C-10, $>\text{C}<$), 35.4 (C-17, $>\text{C}<$), 35.4 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 34.8 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 32.9 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 30.3 (C-28, $-\text{CH}_3$), 29.8 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 28.9 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 27.2 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 24.1 (C-27, $-\text{CH}_3$), 23.9 (C-23, $-\text{CH}_3$), 22.7 (C-30, $-\text{CH}_3$), 20.7 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 20.4 (C-26, $-\text{CH}_3$), 20.0 (C-25, $-\text{CH}_3$), 18.8 (C-29, $-\text{CH}_3$)

Nebenprodukt 2: 11 α , 24-Dihydroxy- β -boswelliatriol 53

$^1\text{H-NMR}$ ((CD_3) $_2\text{CO}$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-12), 4.20 (m, 1H, H-11), 3.78 (bs, 1H, H-3), 3.70 (d, J = 10.8, 1H, H-24" β "), 3.47 (d, J = 10.8, 1H, H-24" α "), 2.13-2.03 (m, 1H, H-16 α), 2.02-1.94 (m, 1H, H-1 β), 1.94-1.85 (m, 1H, H-2 β), 1.82-1.69 (m, 3H, H-1 α , H-9, H-15 β), 1.59-1.51 (m, 2H, H-6 β , H-7 α), 1.50-1.35 (m, 7H, H-2 α , H-5, H-6 α , H-18, H-19, H-21 β , H-22 α), 1.35-1.25 (m, 3H, H-7 β , H-21 α , H-22 β), 1.22 (s, 3H, H-27), 1.10 (s, 3H, H-25), 1.07 (s, 6H, H-23, H-26), 1.04-0.98 (m, 1H, H-15 α), 0.93 (bs, 5H, H-16 β , H-20, H-30), 0.92 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H-29), 0.82 (s, 3H, H-28)

Zur räumlichen Ausrichtung von H-24 vgl. Dissertation J. H. Bergmann.⁶⁵

¹³C-NMR ((CD₃)₂CO, 125.76 MHz): δ [ppm] = 142.3 (C-13, _H>C=C<), 132.3 (C-12, _H>C=C<), 71.3 (C-3, _{HO}>CH-), 69.3 (C-11, _{HO}>CH-), 67.3 (C-24, _{HO}>CH₂), 60.1 (C-18, >CH-), 56.7 (C-9, >CH-), 51.2 (C-5, >CH-), 45.1 (C-8, >C<), 44.9 (C-4, >C<), 43.8 (C-14, >C<), 43.2 (C-22, -CH₂-), 41.4 (C-20, >CH-), 41.3 (C-19, >CH-), 39.9 (C-10, >C<), 37.2 (C-1, -CH₂-), 36.0 (C-7, -CH₂-), 35.5 (C-17, >C<), 32.8 (C-21, -CH₂-), 30.2 (C-28, -CH₃), 29.8 (C-16, -CH₂-), 28.4 (C-15, -CH₂-), 27.5 (C-2, -CH₂-), 24.5 (C-27, -CH₃), 24.1 (C-23, -CH₃), 22.6 (C-30, -CH₃), 20.3 (C-6, -CH₂-), 19.5 (C-26, -CH₃), 18.9 (C-29, -CH₃), 18.5 (C-25, -CH₃)

Versuch 25: Synthese von 9,11-Dehydro- β -boswelliasäure 54

65.0 mg (0.14 mmol) 11 β -Hydroxy- β -boswelliasäure **50** und/oder 11 α -Hydroxy- β -boswelliasäure **51** werden in 1.4 ml destilliertem Methanol gelöst und nach Zugabe von 3 Tropfen HCl konz. 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man die Reaktionsmischung mit 10 ml Diethylether und wäscht mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung neutral. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Solvens am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Feststoff am Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 56.3 mg (86% d.Th.), farbloser Feststoff

Schmp.: 233-235°C

9,11-Dehydro- β -boswelliasäure 54

¹H-NMR (CDCl₃, 500.13 MHz): δ [ppm] = 5.66 (d, J = 5.8 Hz, 1H, H-11), 5.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H-12), 4.09 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H-3), 2.30-2.20 (m, 1H, H-2 β), 2.06-1.97 (m, 1H, H-16 α), 1.97-1.86 (m, 2H, H-6 β , H-15 β), 1.84-1.75 (m, 2H, H-1 β , H-6 α), 1.75-1.63 (m, 3H, H-1 α , H-2 α , H-7 α), 1.59 (dd, J = 12.0 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-9), 1.52-1.45 (m, 2H, H-18, H-22 α), 1.43-1.38 (m, 2H, H-7 β , H-21 β), 1.38 (s, 3H, H-23), 1.35-1.22 (m, 3H, H-19, H-21 α , H-22 β), 1.19 (s, 3H, H-26), 1.12 (s, 3H, H-25), 1.09-1.03 (m, 1H, H-15 α), 0.93 (bs, 8H, H-16 β , H-20, H-27, H-30), 0.86 (s, 3H, H-28), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-29)

2. Beschreibung der Versuche

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.76 MHz): δ [ppm] = 182.8 (C-24, COOH), 152.7 (C-9, >C<), 141.6 (C-13, _H>C=C<), 123.0 (C-12, _H>C=C<), 116.5 (C-11, _H>C=C<), 70.3 (C-3, _HO>CH-), 57.4 (C-18, >CH-), 47.1 (C-4, >C<), 46.0 (C-5, >CH-), 43.4 (C-8, >C<), 41.4 (C-22, -CH₂-), 40.7 (C-14, >C<), 39.5 (C-20, >CH-), 39.2 (C-10, >C<), 39.0 (C-19, >CH-), 33.7 (C-17, >C<), 32.6 (C-1, -CH₂-), 31.9 (C-7, -CH₂-), 31.2 (C-21, -CH₂-), 28.7 (C-28, -CH₃), 28.3 (C-16, -CH₂-), 26.2 (C-15, -CH₂-), 27.0 (C-2, -CH₂-), 24.1 (C-23, -CH₃), 23.3 (C-25, -CH₃), 21.7 (C-26, -CH₃), 21.5 (C-30, -CH₃), 19.4 (C-6, -CH₂-), 17.5 (C-27, -CH₃), 17.3 (C-29, -CH₃)

MS (EI, 70 eV): m/z = 454 (8) [M]⁺, 439 (29)

HRMS (EI, 70 eV): berechnet: 454,3463 für C₃₀H₄₆O₃; gefunden: 454,3455

[α]_D: +344.8° (c = 0.77, Chloroform)

Versuch 26: Reduktion von β-KBA 6 zu β-BA 2

999 mg (2.13 mmol) β-KBA **6** werden in 50 ml Essigsäure gelöst. Nach Zugabe von 243 mg (1.07 mmol) PtO₂ wird über Nacht bei einem Wasserstoffüberdruck von ca. 90 bar hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysator wird die Essigsäure azeotrop mit Toluol entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (Pentan/Diethylether 2:1 +1% Essigsäure) gereinigt.

Ausbeute: 885 mg (91% d.Th.), farbloser Feststoff

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur vorliegenden.^{65,66}

Versuch 27: Reduktion von β-AKBA 5 zu β-ABA 1

Analog Versuch 26 werden 258 mg (0.47 mmol) β-AKBA **5** umgesetzt. Die Flashchromatographie an Kieselgel erfolgt mit Pentan/Diethylether 5:1 + 1% Essigsäure als Laufmittel.

Ausbeute: 214 mg (91% d.Th.), farbloser Feststoff

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur vorliegenden.^{65,66}

Versuch 28: Veresterung von β -BA 2 mit benzylierter Gallussäure 56

Zu einer Suspension von 980 mg (2.22 mmol) benzylierter Gallussäure **56** in 15 ml absolutem Dichlormethan und 15 μ l absolutem DMF werden 212 μ l (2.50 mmol) Oxalylchlorid getropft. Nach kurzer Zeit erhält man eine klare gelbliche Lösung, die 2 h bei RT gerührt wird. Das Solvens wird am Rotationsverdampfer entfernt, anschließend wird das erhaltene Säurechlorid **57** 1 h im Vakuum getrocknet. Nach dem Trocknen versetzt man **57**, welches direkt ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wird, mit 55.0 mg (0.45 mmol) DMAP, tropft eine Lösung von 205 mg (0.45 mmol) β -BA **2** in 9 ml absolutem Pyridin zu und lässt 2 Tage bei RT rühren, wobei sich ein feiner weißer Niederschlag abscheidet. Nach Zugabe von 300 μ l Wasser wird weitere 2 h bei RT gerührt, wobei sich der Niederschlag auflöst. Man versetzt die Reaktionsmischung mit 150 ml 1N HCl und extrahiert dreimal mit je 70 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser sowie gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Solvens am Rotationsverdampfer erhält man einen gelblichen Feststoff, der mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 4:1 + 1% Essigsäure) gereinigt wird.

Ausbeute: 184 mg (47% d. Th.), farbloser Feststoff

Schmp.: 139-142°C (Zersetzung)

Benzylierte 3-O-Galloyl- β -boswelliasäure 58

¹H-NMR (CDCl₃, 500.13 MHz): δ [ppm] = 7.45-7.30 (m, 15H, Ar-H), 7.30-7.22 (m, 2H, Ar-H), 5.54 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H-3), 5.18-5.12 (m, 1H, H-12), 5.13 (s, 4H, Benzyl), 5.11 (s, 2H, Benzyl), 2.33-2.23 (m, 1H, H-2 β), 2.06-1.84 (m, 5H, H-6 β , H-11 α , H-11 β , H-15 β , H-16 α), 1.84-1.72 (m, 2H, H-2 α , H-6 α), 1.72-1.66 (m, 1H, H-9), 1.66-1.54 (m, 3H, H-1 β , H-5, H-7 α), 1.52-1.46 (m, 1H, H-7 β), 1.46-1.35 (m, 3H, H-1 α , H-21 β , H-22 α), 1.35-1.29 (m, 2H, H-18, H-19), 1.27 (bs, 4H, H-22 β , H-23), 1.24-1.15 (m, 1H, H-21 α), 1.09 (s, 3H, H-26), 1.08 (s, 3H, H-27), 1.03-0.99 (m, 1H, H-15 α), 0.99 (s,

2. Beschreibung der Versuche

3H, H-25), 0.92 (s, 3H, H-30), 0.92-0.83 (m, 2H, H-16 β , H-20), 0.81 (s, 3H, H-28), 0.72 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.76 MHz): δ [ppm] = 181.7 (C-24, COOH), 164.9 (C-31, $>\text{C}=\text{O}$ (Galloyl)), 152.5 (Ar-C, $>\text{C}<$), 142.5 (Ar-C, $>\text{C}<$), 139.6 (C-13, $\text{H}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 137.4 (Ar-C, $>\text{C}<$), 136.4 (Ar-C, $>\text{C}<$), 128.5 (Ar-C, $>\text{CH}<$), 128.2 (Ar-C, $>\text{CH}<$), 128.1 (Ar-C, $>\text{CH}<$), 127.9 (Ar-C, $>\text{CH}<$), 127.7 (Ar-C, $>\text{CH}<$), 125.5 (Ar-C, $>\text{C}<$), 124.5 (C-12, $\text{H}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 108.7 (Ar-C, $>\text{CH}<$), 75.2 (Benzyl, $-\text{CH}_2-$), 73.8 (C-3, $\text{HO}>\text{CH}<$), 71.1 (Benzyl, $-\text{CH}_2-$), 59.1 (C-18, $>\text{CH}<$), 51.4 (C-5, $>\text{CH}<$), 47.4 (C-9, $>\text{CH}<$), 47.0 (C-4, $>\text{C}<$), 42.2 (C-14, $>\text{C}<$), 41.5 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 40.1 (C-8, $>\text{C}<$), 39.6 (C-19, $>\text{CH}<$), 39.6 (C-20, $>\text{CH}<$), 37.5 (C-10, $>\text{C}<$), 35.1 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 33.8 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 33.4 (C-17, $>\text{C}<$), 31.3 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 28.7 (C-28, $-\text{CH}_3$), 28.0 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 26.4 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 24.0 (C-23, $-\text{CH}_3$), 23.8 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 23.5 (C-11, $-\text{CH}_2-$), 23.4 (C-27, $-\text{CH}_3$), 21.4 (C-30, $-\text{CH}_3$), 19.7 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 17.4 (C-29, $-\text{CH}_3$), 16.9 (C-26, $-\text{CH}_3$), 13.5 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (ESI^-): m/z (%) = 878.9 (21) $[\text{M}-\text{H}]^-$, 555.7 (20), 441.6 (11), 440.6 (33), 439.6 (100)

$[\alpha]_D$: $+17.0^\circ$ ($c = 0.87$, Chloroform)

Versuch 29: Veresterung von β -KBA 6 mit benzylierter Gallussäure 56

Analog Versuch 28 werden 300 mg (0.64 mmol) β -KBA 6 umgesetzt. Die Flashchromatographie an Kieselgel erfolgt mit einem Gradient von Pentan/Dichlormethan 1:1 + 1% Essigsäure \rightarrow Pentan/Dichlormethan 1:2 + 1% Essigsäure als Laufmittel.

Ausbeute: 426 mg (75% d. Th.), leicht gelblicher Feststoff

Schmp.: 118-120°C (Zersetzung)

Benzylierte 3-O-Galloyl-11-keto- β -boswelliasäure 59

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 7.56-7.52 (m, 4H, Ar-H), 7.51 (s, 2H, Ar-H), 7.45-7.33 (m, 8H, Ar-H), 7.29-7.21 (m, 3H, Ar-H), 5.54 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-3),

2. Beschreibung der Versuche

5.48 (s, 1H, H-12), 5.26 (s, 2H, Benzyl), 5.25 (s, 2H, Benzyl), 5.11 (s, 2H, Benzyl), 2.68 (s, 1H, H-9), 2.61-2.55 (m, 1H, H-1 β), 2.40-2.30 (m, 1H, H-2 β), 2.05-1.98 (m, 2, H-6 β , H-16 α), 1.98-1.89 (m, 2H, H-7 α , H-15 β), 1.89-1.81 (m, 1H, H-6 α), 1.75-1.68 (m, 1H, H-5), 1.66-1.58 (m, 1H, H-2 α), 1.58-1.48 (m, 4H, H-1 α , H-7 β , H-18, H-22 α), 1.48-1.40 (m, 1H, H-21 β), 1.38 (s, 3H, H-27), 1.36-1.27 (m, 3H, H-19, H-21 α , H-22 β), 1.25 (s, 3H, H-23), 1.24 (s, 3H, H-25), 1.22 (bs, 4H, H-15 α , H-26), 1.03-0.95 (m, 1H, H-16 β), 0.95 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.84 (s, 3H, H-28), 0.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ ((CD_3) $_2\text{CO}$, 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.9 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 178.8 (C-24, COOH), 166.3 (C-31, $>\text{C}=\text{O}$ (Galloyl)), 165.7 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 154.6 (Ar-C, $>\text{C}<$), 144.0 (Ar-C, $>\text{C}<$), 139.8 (Ar-C, $>\text{C}<$), 138.9 (Ar-C, $>\text{C}<$), 132.1 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 130.3 (Ar-C, $>\text{CH}-$), 130.2 (Ar-C, $>\text{CH}-$), 129.9 (Ar-C, $>\text{CH}-$), 129.6 (Ar-C, $>\text{CH}-$), 127.6 (Ar-C, $>\text{C}<$), 110.2 (Ar-C, $>\text{CH}-$), 76.5 (Benzyl, $-\text{CH}_2-$), 75.7 (C-3, $_{\text{HO}}>\text{CH}-$), 72.6 (Benzyl, $-\text{CH}_2-$), 62.2 (C-9, $>\text{CH}-$), 60.7 (C-18, $>\text{CH}-$), 52.5 (C-5, $>\text{CH}-$), 48.4 (C-4, $>\text{C}<$), 46.7 (C-8, $>\text{C}<$), 45.5 (C-14, $>\text{C}<$), 42.6 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 41.1 (C-19, $>\text{CH}-$), 40.9 (C-20, $>\text{CH}-$), 39.3 (C-10, $>\text{C}<$), 36.6 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 35.6 (C-17, $>\text{C}<$), 34.7 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 32.6 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 30.2 (C-28, $-\text{CH}_3$), 29.1 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 28.8 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 25.5 (C-23, $-\text{CH}_3$), 25.5 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 22.5 (C-30, $-\text{CH}_3$), 22.1 (C-27, $-\text{CH}_3$), 20.9 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 19.9 (C-26, $-\text{CH}_3$), 18.7 (C-29, $-\text{CH}_3$), 14.9 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (ESI $^+$): m/z (%) = 893.9 (18) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 699.9 (11), 659.8 (12), 609.8 (10), 571.9 (13), 509.8 (27), 508.8 (78), 506.6 (23), 467.7 (32), 468.7 (100)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +24.1 $^\circ$ ($c = 0.90$, Aceton)

Versuch 30: Hydrierung von benzylierter 3-O-Galloyl- β -boswelliasäure **58**

128 mg (0.15 mmol) benzylierte 3-O-Galloyl- β -boswelliasäure **58** werden in 6 ml THF gelöst. Nach Zugabe von 30 mg 10% Pd/C wird 3 h bei Atmosphärendruck hydriert. Man filtriert über Celite und erhält nach Entfernen des Solvens am Rotationsverdampfer eine leicht gelbliche Flüssigkeit, die mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 1:1 + 1% Essigsäure) gereinigt wird.

Ausbeute: 81.1 mg (87% d. Th.), leicht gelblicher Feststoff

Schmp.: 199-202°C (Zersetzung)

3-O-Galloyl- β -boswelliasäure **60**

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 7.18 (s, 2H, Ar-H), 5.44 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-3), 5.20 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-12), 2.30-2.20 (m, 1H, H-2 β), 2.14-2.03 (m, 1H, H-16 α), 2.03-1.88 (m, 4H, H-6 β , H-11 α , H-11 β , H-15 β), 1.86-1.79 (m, 1H, H-6 α), 1.79-1.64 (m, 4H, H-2 α , H-5, H-7 α , H-9), 1.61-1.54 (m, 1H, H-1 β), 1.51-1.43 (m, 2H, H-7 β , H-22 α), 1.43-1.35 (m, 4H, H-1 α , H-18, H-19, H-21 β), 1.35-1.29 (m, 2H, H-21 α , H-22 β), 1.28 (s, 3H, H-23), 1.21 (s, 3H, H-27), 1.12 (s, 3H, H-26), 1.10-1.04 (m, 1H, H-15 α), 1.02 (s, 3H, H-25), 0.93 (s, 3H, H-30), 0.93-0.86 (m, 2H, H-16 β , H-20), 0.84 (s, 3H, H-28), 0.83 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 125.76 MHz): δ [ppm] = 179.1 (C-24, COOH), 166.9 (C-31, $>\text{C}=\text{O}$ (Galloyl)), 147.2 (Ar-C, $>\text{C}<$), 141.5 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 139.8 (Ar-C, $>\text{C}<$), 126.6 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 123.4 (Ar-C, $>\text{C}<$), 110.9 (Ar-C, $>\text{CH}<$), 75.4 (C-3, $_{\text{HO}}>\text{CH}<$), 61.1 (C-18, $>\text{CH}<$), 52.7 (C-5, $>\text{CH}<$), 48.9 (C-9, $>\text{CH}<$), 48.6 (C-4, $>\text{C}<$), 44.0 (C-8, $>\text{C}<$), 43.3 (C-22, $-\text{CH}_2-$), 41.9 (C-14, $>\text{C}<$), 41.5 (C-19, $>\text{CH}<$), 41.5 (C-20, $>\text{CH}<$), 39.2 (C-10, $>\text{C}<$), 36.8 (C-1, $-\text{CH}_2-$), 35.5 (C-17, $>\text{C}<$), 35.1 (C-7, $-\text{CH}_2-$), 32.9 (C-21, $-\text{CH}_2-$), 30.3 (C-28, $-\text{CH}_3$), 29.8 (C-16, $-\text{CH}_2-$), 28.3 (C-15, $-\text{CH}_2-$), 25.4 (C-23, $-\text{CH}_3$), 25.4 (C-2, $-\text{CH}_2-$), 25.1 (C-11, $-\text{CH}_2-$), 24.7 (C-27, $-\text{CH}_3$), 22.7 (C-30, $-\text{CH}_3$), 21.7 (C-6, $-\text{CH}_2-$), 19.0 (C-29, $-\text{CH}_3$), 18.5 (C-26, $-\text{CH}_3$), 15.0 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (ESI $^-$): m/z (%) = 607.7 (100) $[\text{M-H}]^-$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +45.8° ($c = 0.71$, Aceton)

Versuch 31: Hydrierung von benzylierter 3-O-Galloyl-11-keto- β -boswelliasäure **59**

Analog Versuch 30 werden 120 mg (0.13 mmol) 3-O-Galloyl-11-keto- β -boswelliasäure **59** umgesetzt. Die Flashchromatographie an Kieselgel erfolgt mit Pentan/Diethylether 1:1 + 1% Essigsäure als Laufmittel.

2. Beschreibung der Versuche

Ausbeute: 66.2 mg (85% d. Th.), leicht gelblicher Feststoff

Schmp.: 226-229°C (Zersetzung)

3-O-Galloyl-11-keto- β -boswelliasäure **61**

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500.13 MHz): δ [ppm] = 7.17 (s, 2H, Ar-H), 5.50 (s, 1H, H-12), 5.43 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-3), 2.59 (s, 1H, H-9), 2.59-2.53 (m, 1H, H-1 β), 2.37-2.27 (m, 1H, H-2 β), 2.21 (dt, $J = 13.7$ Hz, 4.8 Hz, H-16 α), 2.02-1.90 (m, 2, H-6 β , H-15 β), 1.88-1.80 (m, 2H, H-6 α , H-7 α), 1.71-1.63 (m, 2H, H-5, H-2 α), 1.63-1.57 (m, 1H, H-18), 1.56-1.48 (m, 3H, H-7 β , H-19, H-22 α), 1.45 (bs, 4H, H-21 β , H-27), 1.43-1.36 (m, 3H, H-1 α , H-21 α , H-22 β), 1.32-1.28 (m, 1H, H-15 α), 1.28 (s, 3H, H-23), 1.23 (s, 3H, H-26), 1.22 (s, 3H, H-25), 1.08-1.01 (m, 1H, H-16 β), 0.97 (bs, 4H, H-20, H-30), 0.87 (s, 3H, H-28), 0.83 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-29)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 125.76 MHz): δ [ppm] = 199.8 (C-11, $>\text{C}=\text{O}$), 178.9 (C-24, COOH), 166.9 (C-31, $>\text{C}=\text{O}$ (Galloyl)), 165.9 (C-13, $_{\text{H}}>\text{C}=\underline{\text{C}}<$), 147.1 (Ar-C, $>\text{C}<$), 139.8 (Ar-C, $>\text{C}<$), 132.2 (C-12, $_{\text{H}}>\underline{\text{C}}=\text{C}<$), 123.4 (Ar-C, $>\text{C}<$), 110.9 (Ar-C, $>\text{CH}<$), 75.2 (C-3, $_{\text{HO}}>\text{CH}<$), 62.2 (C-9, $>\text{CH}<$), 60.8 (C-18, $>\text{CH}<$), 52.4 (C-5, $>\text{CH}<$), 48.5 (C-4, $>\text{C}<$), 46.8 (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, $>\text{CH}<$), 39.3 (C-10, $>\text{C}<$), 36.7 (C-1, $-\text{CH}_2-<$), 35.6 (C-17, $>\text{C}<$), 34.7 (C-7, $-\text{CH}_2-<$), 32.6 (C-21, $-\text{CH}_2-<$), 30.2 (C-28, $-\text{CH}_3$), 29.2 (C-16, $-\text{CH}_2-<$), 28.9 (C-15, $-\text{CH}_2-<$), 25.5 (C-23, $-\text{CH}_3$), 25.3 (C-2, $-\text{CH}_2-<$), 22.4 (C-30, $-\text{CH}_3$), 21.9 (C-27, $-\text{CH}_3$), 20.9 (C-6, $-\text{CH}_2-<$), 19.9 (C-26, $-\text{CH}_3$), 18.8 (C-29, $-\text{CH}_3$), 14.9 (C-25, $-\text{CH}_3$)

MS (ESI $^+$): m/z (%) = 623.7 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 317.5 (13)

$[\alpha]_{\text{D}}$: +39.9° ($c = 1.10$, Aceton)

Versuch 32: Synthese von Gallussäurecyclohexylester **62**

Zu einer Suspension von 1.37 g (3.10 mmol) benzylierter Gallussäure **56** in 21 ml absolutem Dichlormethan und 21 μl absolutem DMF werden 296 μl (3.50 mmol) Oxalylchlorid getropft. Nach kurzer Zeit erhält man eine klare gelbliche Lösung, die 2 h

2. Beschreibung der Versuche

bei RT gerührt wird. Das Solvens wird am Rotationsverdampfer entfernt, anschließend wird das erhaltene Säurechlorid **57** 1 h im Vakuum getrocknet. Nach dem Trocknen löst man **57**, welches direkt ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wird, zusammen mit 25.7 mg (0.21 mmol) DMAP in 20 ml absolutem Pyridin, tropft 216 μ l (2.07 mmol) Cyclohexanol zu und lässt über Nacht bei RT rühren. Nach Zugabe von 420 μ l Wasser wird weitere 2 h bei RT gerührt. Man versetzt die Reaktionsmischung mit 150 ml 1N HCl und extrahiert dreimal mit je 70 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser sowie gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Solvens am Rotationsverdampfer erhält man einen gelblichen Feststoff, der in 100 ml THF gelöst wird. Nach Zugabe von 100 mg 10% Pd/C wird 3.5 h bei Atmosphärendruck hydriert. Man filtriert über Celite und erhält nach Entfernen des Solvens am Rotationsverdampfer eine grünbraune Flüssigkeit, die mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 1:1 + 1% Essigsäure) gereinigt wird.

Ausbeute: 315 mg (60% d. Th.), farbloser Feststoff

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur vorliegenden.¹²³

Literaturverzeichnis

- 1 D. Martinez, K. Lohs, J. Janzen, *Weihrauch und Myrrhe*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart **1989**
- 2 A. Tschirch, O. Halbey, *Arch. Pharm.* **1898**, 236, 478-485
- 3 A. Winterstein, G. Stein, *Z. Physiol. Chem.* **1932**, 208, 9-25
- 4 R. S. Pardhy, S. C. Bhattacharyya, *Indian J. Chem.* **1978**, 16B, 176-178
- 5 D. Ennet, F. Poetsch, D. Schopka, *Deutsche Apotheker Zeitung* **2000**, 140, 1-9
- 6 Y. Shao, C. To, C. Chin, V. Badmaev, W. Ma, M. Huang, *Planta Med.* **1998**, 64, 328-331
- 7 M. Majeed, L. Prakash, V. Badmaev, Y. Nujoma, S. Natarajan, T. Norton, M. Sysler, S. Gopinathan, K. Alagesan (Sabinsa Corporation), *Boswellin*[®], <http://www.boswellin.com/page3.htm>, **2001** (Zugriff am 11.10.2007)
- 8 B. Mahajan, S. C. Taneja, V. K. Sethi, K.L. Dhar, *Phytochem.* **1995**, 39, 453-455
- 9 S. Schweizer, A. F. W. von Brocke, S. E. Boden, E. Bayer, H. P. T. Ammon, H. Safayhi, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1058-1061
- 10 E. Fattorusso, C. Santacroce, C. F. Xaasan, *Phytochem.* **1983**, 22, 2868-2869
- 11 R. S. Pardhy, S. C. Bhattacharyya, *Indian J. Chem.* **1978**, 16B, 174-175
- 12 E. Fattorusso, C. Santacroce, C. F. Xaasan, *Phytochem.* **1985**, 24, 1035-1036
- 13 G. Culioli, C. Mathe, P. Archier, C. Vieillescazes, *Phytochem.* **2003**, 62, 537-541
- 14 K. Belsner, B. Büchele, U. Werz, T. Syrovets, T. Simmet, *Magnetic Resonance in Chemistry* **2003**, 41, 115-122
- 15 V. N. Gupta, C. K. Atal, P. D'Souza, B. G. Nagavi, *Indian Drugs* **1985**, 22, 222-224
- 16 C. Kreck, R. Saller, *Int. Praxis* **1998**, 4, 857-873
- 17 G. B. Singh, C. K. Atal, *Agents Actions* **1986**, 18, 407-412
- 18 H. P. T. Ammon, *Planta Med.* **2006**, 72, 1100-1116
- 19 D. Poeckel, O. Werz, *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 3359-3369
- 20 H. P. T. Ammon, T. Mack, G. B. Singh, H. Safayhi, *Planta Med.* **1991**, 57, 203-207
- 21 H. Safayhi, H. P. T. Ammon, *Biochem. Pharmacol.* **1991**, 41, 1536-1537

- 22 H. Safayhi, T. Mack, J. Sabieraj, M. I. Anazodo, L. R. Subramanian, H. P. T. Ammon, *J. Pharm. Exp. Ther.* **1992**, *261*, 1143-1146
- 23 H. Safayhi, E.-R. Sailer, H. P. T. Ammon, *Mol. Pharmacol.* **1995**, *47*, 1212-1216
- 24 E.-R. Sailer, L. R. Subramanian, B. Rall, R. F. Hörnlein, H. P. T. Ammon, H. Safayhi, *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *117*, 615-618
- 25 E.-R. Sailer, S. Schweizer, S. E. Boden, H. P. T. Ammon, H. Safayhi, *Eur. J. Biochem.* **1998**, *256*, 364-368
- 26 H. Safayhi, B. Rall, E.-R. Sailer, H. P. T. Ammon, *J. Pharm. Exp. Ther.* **1997**, *281*, 460-463
- 27 T. Syrovets, B. Büchele, E. Gedig, J. R. Slupsky, T. Simmet, *Mol. Pharmacol.* **2000**, *58*, 71-81
- 28 T. Syrovets, J. E. Gschwend, B. Büchele, Y. Laumonier, W. Zugmaier, F. Genze, T. Simmet, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 6170-6180
- 29 A. Altmann, L. Fischer, M. Schubert-Zsilavecz, D. Steinhilber, O. Werz, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, *290*, 185-190
- 30 A. Altmann, D. Poeckel, L. Fischer, M. Schubert-Zsilavecz, D. Steinhilber, O. Werz, *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *141*, 223-232
- 31 H. Safayhi, S. E. Boden, S. Schweizer, H. P. T. Ammon, *Planta Med.* **2000**, *66*, 110-113
- 32 O. Werz, D. Szellas, M. Henseler, D. Steinhilber, *Mol. Pharmacol.* **1998**, *54*, 445-451
- 33 O. Werz, N. Schneider, M. Brungs, E.-R. Sailer, H. Safayhi, H. P. T. Ammon, D. Steinhilber, *Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol.* **1997**, *356*, 441-445
- 34 B. Büchele, T. Simmet, *J. Chromatogr. B* **2003**, *795*, 355-362
- 35 V. Sterk, B. Büchele, T. Simmet, *Planta Med.* **2004**, *70*, 1155-1160
- 36 Y. Q. Meng, L. X. Zhao, Z. Wang, D. Liu, Y. K. Jing, *Chinese Chem. Lett.* **2005**, *16*, 867-870
- 37 Schutzrecht WO 0208592 (2002-10-31), J. Jauch, Pr.: US 20010272035P (2001-03-01)
- 38 Schutzrecht EP 1765761 (2007-03-28), G. R. Gokaraju, R. R. Gokaraju, V. S. Gottumukkal, T. Golakoti, Pr.: WO 2004IN00176 (2004-06-18)
- 39 J. I. Gallin, I. M. Goldstein, R. Snyderman (Eds.), *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, Raven Press, New York **1999** (3. Auflage)

- 40 F. Marks, G. Fürstenberger, *Prostaglandines, Leukotrienes and Other Eicosanoides*, Wiley-VCH, Weinheim **1999**
- 41 B. Samuelsson, *Science* **1983**, 220, 568-575
- 42 S. T. Crooke, A. Wang, *Lipoxygenases and their Products*, Academic Press, London **1991**
- 43 D. G. Batt, *Progr. Med. Chem.* **1992**, 29, 1-63
- 44 A. W. Ford-Hutchinson, M. Gresser, R. N. Young, *Annu. Rev. Biochem.* **1994**, 63, 383-417
- 45 M. J. Müller, *Pharmazie in unserer Zeit* **1995**, 24, 264-272
- 46 D. Steinhilber, *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 71-85
- 47 C. Charlier, C. Michaux, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 645-659
- 48 O. Werz, *Med. Chem. Reviews – Online* **2004**, 1, 201-223
- 49 H. P. T. Ammon, H. Safayhi, T. Mack, J. Sabieraj, *J. Ethnopharmacol.* **1993**, 38, 113-119
- 50 L. Burdine, T. Kodadek, *Chemistry & Biology* **2004**, 11, 593-597
- 51 J. Taunton, J. L. Collins, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10412-10422
- 52 M. W. Harding, A. Galat, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, *Nature* **1989**, 341, 758-760
- 53 Gel Filtration, Broschüre von Amersham Bioscience, erhältlich von Amersham Bioscience, Freiburg
- 54 Affinity Chromatography, Broschüre von Amersham Bioscience, erhältlich von Amersham Bioscience, Freiburg
- 55 F. Hashimoto, Y. Kashiwada, L. M. Cosentino, C.-H. Chen, P. E. Garrett, K.-H. Lee, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 2133-2143
- 56 I-C. Sun, H.-K. Wang, Y. Kashiwada, J.-K. Shen, L. M. Cosentino, C.-H. Chen, L.-M. Yang, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4648-4657
- 57 H. Assefa, A. Nimrod, I. Walker, R. Sindelar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1889-1894
- 58 Y. Kashiwada, T. Nagao, A. Hashimoto, Y. Ikeshiro, H. Okabe, L. M. Cosentino, K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1619-1622
- 59 D. Poeckel, L. Tausch, N. Kather, J. Jauch, O. Werz, *Mol. Pharmacol.* **2006**, 70, 1071-1078

- 60 U. Siemoneit, B. Hofmann, N. Kather, T. Lamkemeyer, J. Madlung, L. Franke,
G. Schneider, J. Jauch, D. Poeckel, O. Werz, *Biochem. Pharmacol.* **2007**, in
press
- 61 A. S. Kalgutkar, B. C. Crews, L. J. Marnett, *Biochemistry* **1996**, *35*, 9076-9082
- 62 L. Tausch, D. Poeckel, N. Kather, L. Franke, G. Schneider, T. Beckhaus, M.
Karas, J. Chen, J. Jauch, O. Werz, bisher unveröffentlichte Ergebnisse
- 63 C. T. N. Pham, *Nature Reviews Immunology* **2006**, *6*, 541-550
- 64 O. Wiedow, U. Meyer-Hoffert, *J. Int. Med.* **2005**, *257*, 319-328
- 65 J. H. Bergmann, *Untersuchungen zum Harz des Weihrauchbaumes (Boswellia
spp.) unter besonderer Berücksichtigung der Säurefraktion (Dissertation)*, Ver-
lag Dr. Hut, München **2004**
- 66 J. Jauch, J. Bergmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4752-4756
- 67 L. de Garavilla, M. N. Greco, N. Sukumar, Z.-W. Chen, A. O. Pineda, F. S.
Mathews, E. Di Cera, E. C. Giardino, G. I. Wells, B. J. Haertlein, J. A. Kauff-
man, T. W. Corcoran, C. K. Derian, A. E. Eckardt, B. P. Damiano, P. Andrade-
Gordon, B. E. Maryanoff, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 18001-18007
- 68 L. Franke, bisher unveröffentlichte Ergebnisse
- 69 C. Ma, N. Nakamura, H. Miyashiro, M. Hattori, K. Shimotohno, *Chem. Pharm.
Bull.* **1999**, *47*, 141-145
- 70 C. Ma, N. Nakamura, H. Miyashiro, M. Hattori, K. Shimotohno, *Phytotherapy
Research* **1998**, *12*, 138-142
- 71 H. Peng, W. Xie, D. M. Otterness, J. P. Cogswell, R. T. McConnell, H. L.
Carter, G. Powis, R. T. Abraham, L. H. Zalkow, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 834-
848
- 72 S. Raucher, L. M. Gustavson, R. E. Stenkamp, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2760-
2762
- 73 M. Gruevski, J. Kidrič, D. Kikelj, A. Krbavčič, S. Pečar, U. Urleb, *Synth. Comm.*
1989, *19*, 2665-2675
- 74 A. Muhammad, R. M. Carlson, P. Krasutsky, M. R.-U. Karim, *J. Microbiol. Bio-
technol.* **2004**, *14*, 1086-1088
- 75 T. Toyoshima, M. Fujihara, S. Tamagaki, *J. Oleo Sci.* **2002**, *51*, 313-321
- 76 M. Sprecher, R. Breslow, R. Philosof-Oppenheimer, E. Chavet, *Tetrahedron*
1999, *55*, 5465-5482
- 77 T. Konishi, M. Takahashi, S. Ohta, *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, *20*, 370-375

- 78 H. G. Khorana, A. R. Todd, *J. Chem. Soc., Abstracts* **1953**, 2257-2260
- 79 J. Elhalabi, K. G. Rice, *Carbohydrat Research* **2002**, 337, 1935-1940
- 80 S. P. Vincent, L. N. Gastinel, *Carbohydrat Research* **2002**, 337, 1039-1042
- 81 T. Shimizu, T. Ohezki, K. Hiramoto, N. Hori, T. Nakata, *Synthesis* **1999**, 8, 1373-1385
- 82 T. Shimizu, S. Hiranuma, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6145-6148
- 83 Y. S. Choe, J. A. Katzenellenbogen, *Steroids* **1995**, 60, 414-422
- 84 P. A. Zoretic, Y. Zhang, H. Fang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1162-1167
- 85 M. Schröder, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 187-213
- 86 M. A. I. Arteaga, R. P. Gil, V. L. Lara, F. C. Manchado, C. S. P. Martínez, *Synth. Comm.* **1998**, 28, 75-81
- 87 L. Kohout, V. Černý, M. Strnad, *Colletion Czechoslovak Chem. Comm.* **1987**, 52, 1026-1042
- 88 K. Akashi, R. E. Palermo, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2063-2066
- 89 M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 766-768
- 90 T. K. M. Shing, Y.-Y. Yeung, P. L. Su, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3149-3151
- 91 N. Rabjohn, *Organic Reactions* **1976**, 24, 261-415
- 92 A. Mauvais, C. Hetru, J. P. Roussel, B. Luu, *Tetrahedron* **1993**, 49, 8597-8604
- 93 T. Kametani, M. Tsubuki, K. Higurashi, T. Honda, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2932-2939
- 94 S. Poigny, S. Nouri, A. Chiaroni, M. Guyot, M. Samadi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7263-7269
- 95 M. A. Umbreit, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5526-5528
- 96 A. M. Maione, A. Romeo, *Synthesis* **1984**, 955-957
- 97 H. S. Singh, S. P. Singh, S. M. Singh, R. K. Singh, A. K. Sisodia, *J. Phys. Chem.* **1975**, 79, 1920-1924
- 98 T. J. Donohoe, K. Blades, P. R. Moore, M. J. Waring, J. J. G. Winter, M. Helliwell, N. J. Newcombe, G. Stemp, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7946-7956
- 99 R. Pellegata, M. Pinza, G. Pifferi, C. Farina, *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, 31, 181-187
- 100 F. J. Moreno-Dorado, F. M. Guerra, F. J. Aladro, J. M. Bustamante, Z. D. Jorge, G. M. Massanet, *Tetrahedron* **1999**, 55, 6997-7010
- 101 K. Soai, A. Ookawa, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4000-4005

- 102 Y. Hamada, M. Shibata, T. Sugiura, S. Kato, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* **1987**,
52, 1252-1255
- 103 C. Yang, C. U. Pittmann Jr., *Synth. Comm.* **1998**, 28, 2027-2041
- 104 H. C. Brown, E. J. Mead, B.C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6209-
6213
- 105 S. Rozen, I. Shahak, E. D. Bergmann, *Israel J. Chem.* **1975**, 13, 234-246
- 106 X. Su, H. Lawrence, D. Ganeshapillai, A. Cruttenden, A. Purohit, M. J. Reed,
N. Vicker, B. V. L. Potter, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4439-4457
- 107 S. Shibata, K. Takahashi, S. Yano, M. Harada, H. Saito, Y. Tamura, A. Kuma-
gai, K. Hirabayashi, M. Yamamoto, N. Nagata, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35,
1910-1918
- 108 L. Ruzicka, H. Leuenberger, H. Schellenberg, *Helv. Chim. Acta* **1937**, 20,
1271-1279
- 109 S.-J. Um, M.-S. Park, S.-H. Park, H.-S. Han, Y.-J. Kwon, H.-S. Sin, *Bioorg.*
Med. Chem. **2003**, 11, 5345-5352
- 110 C. J. Cavallito, J. S. Buck, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2140-2142
- 111 A. P. Kozikowski, W. Tückmantel, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1287-1296
- 112 A. Henkel, O. Werz, bisher unveröffentlichte Ergebnisse
- 113 N. Kather, A. Henkel, O. Werz, J. Jauch, *J. Med. Chem.*, in Vorbereitung
- 114 B. Jazzar, O. Werz, bisher unveröffentlichte Ergebnisse
- 115 N. Kather, B. Jazzar, O. Werz, J. Jauch, *J. Med. Chem.*, in Vorbereitung
- 116 J. Elhalabi, K. G. Rice, *Carbohydrate Research* **2001**, 335, 159-165
- 117 J. Elhalabi, K. G. Rice, *Carbohydrate Research* **2002**, 337, 1935-1940
- 118 Program XPREP in SHELX-TL PLUS, Siemens Analytical X-Ray Instruments
Inc. **1989**
- 119 G. Sheldrick, *Program for Crystal Structure Solution*, Version SHELXS86, Göt-
tingen **1997**
- 120 G. Sheldrick, *Program for Crystal Structure Determination*, Version
SHELXL93, Göttingen **1997**
- 121 D. D. Grove, J. R. Corte, R. P. Spencer, M. E. Pauly, N. P. Rath, *J. Chem.*
Soc. Chem. Commun. **1994**, 49
- 122 T. C. Kuehler, G. R. Lindsten, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3589-3591
- 123 H. S. Yun-Choi, M. H. Kim, K. H. Jung, *Arch. Pharm. Res.* **1996**, 19, 66-70

Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Speicher danke ich für die Übernahme des Koreferates und seine Funktion als wissenschaftlicher Begleiter dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. J. Jauch danke ich für seine Unterstützung und praktischen Ratschläge sowie für seine ständige Diskussionsbereitschaft während dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dipl.-Biol. A. Henkel, Frau B. Jazzar, Herrn Dipl.-Biochem. D. Pöckel, Herrn Apotheker U. Siemoneit, Herrn Apotheker L. Tausch und Herrn Prof. Dr. O. Werz (Universität Tübingen) für die Durchführung der Targetfishing-Experimente sowie der Aktivitätsmessungen und ihre stetige Bereitschaft meine zahlreichen Fragen zu beantworten.

Für die Molecular Modeling Berechnungen möchte ich mich bei Lutz Franke (Universität Frankfurt) bedanken.

Den Herren R. Heisel, T. Scherer und Dr. J. Zapp danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Für die Aufnahme der Massenspektren möchte ich mich bei Herrn Dr. M. Großer und Herrn R. Thomes bedanken.

Herrn Dr. V. Huch danke ich für die Aufnahme und Auswertung der Röntgenstrukturanalyse.

Für die angenehme und schöne Zeit im Labor möchte ich mich bei Herrn Dr. J. Bergmann, Herrn Dipl.-Chem. F. Bliefert, Frau S. Caspar-Klär, Herrn D. Hartmann, Frau I. Hoffmann, Herr H. Müller, Herrn Dipl.-Chem. D. Rawer und Frau Dipl.-Chem. S. Seitz bedanken.

Bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Speicher bedanke ich mich für die gute Nachbarschaft und die stetige Hilfsbereitschaft wenn Not am Mann war.

Danksagung

Mein Dank gilt auch den Mitgliedern der Arbeitsgruppen Kazmaier und Wenz für die gute Atmosphäre im Haus und die stetige Hilfsbereitschaft bei kleineren und größeren Problemen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Lebensgefährten Dr. J. Kolz für seinen Beistand in guten und in schlechten Zeiten und die gewissenhafte Durchsicht des Manuskripts.

Zuletzt möchte ich meiner gesamten Familie, vor allem meiner Mutter I. Kather und meiner Großmutter J. Becker, für die finanzielle sowie moralische Unterstützung und den Glauben an mich während meines gesamten Studiums danken.